NN 8201 701 C

# PODOLACTONEN

## EEN SYNTHETISCHE STUDIE

CENTRALE LANDBOUWCATALOGUS
0000 0086 7834

BIBLIOTHEEK
DER
LANDBOUWHOGESCHOOL
WAGENINGEN

Promotor: dr. Ae. de Groot, lector in de organische scheikunde

NN08201, 781

**A.J.G.M. Peterse**

# PODOLACTONEN.
# EEN SYNTHETISCHE STUDIE.

Proefschrift
ter verkrijging van de graad van
doctor in de landbouwwetenschappen,
op gezag van de rector magnificus,
dr. H.C. van der Plas,
hoogleraar in de organische scheikunde,
in het openbaar te verdedigen
op vrijdag 9 november 1979
des namiddags te vier uur in de aula
van de Landbouwhogeschool te Wageningen.

BIBLIOTHEEK
DER
LANDBOUWHOGESCHOOL
WAGENINGEN
ISN 107078-03

BIBLIOTHEEK L.H.
2 9 OKT. 1979
ONTV. TIJDSCHR. ADM

NN 8201 781

# STELLINGEN

1. De door Sum en Weiler gemaakte opmerkingen over de stereospecifieke vorming van 6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octaanesters zijn weinig zinvol, daar er geen mechanisme wordt voorgesteld.

   P.E.Sum en L.Weiler, Can.J.Chem. 57, 1475 (1979).

2. Bij de synthese van Aphidicoline is de stereochemie bij reductie van 4,10-dimethyl-9,9-ethyleendioxy-4-hydroxymethyl-trans-decal-3-on door McMurry en medewerkers onvoldoende bewezen.

   J.E.McMurry, A.Andrus, G.M.Ksander, J.H.Musser en M.A.Johnson, J.Amer.Chem. Soc. 101, 1330 (1979).

3. De door Montgomery en Fitzgibbon voorgestelde synthese van diethoxymethylacetaat is gebaseerd op achterhaalde gegevens.

   J.A.Montgomery en W.E.Fitzgibbon in L.B.Townsend en R.S.Tipson "Nucleic Acid Chemistry", Wiley & Sons Inc., New York 1978, p.995.

4. Het gedurende meer dan tien jaren onopgemerkt blijven van de onjuiste toekenning van de (6aS,11aS)-configuratie aan (+)-pisatine getuigt van een weinig kritische benadering van de litteratuur en heeft gezorgd voor onnodige verwarring bij de benoeming van natuurlijke Pterocarpanen.

   S.Itô, J.Fujise en A.Mori, J.Chem.Soc.Chem.Commun. 1965, 595.
   E.Wong, Fortschr.Chem.Org.Naturst.28, 1 (1970).
   R.L.Lyne, L.J.Mulheirn en B.P.Leworthy, J.Chem.Soc.Chem.Commun.1976, 497.
   H.Grisebach en J.Ebel, Angew.Chem.Int.Ed.Engl.17, 635 (1978).

5. Voor de vorming van de produkten, die Brown vindt bij reactie van alkenylsulfiden met kalium-3-aminopropylamide resp. kalium-t-butoxide, is een plausibele verklaring te geven.

   C.A.Brown, J.Org.Chem.43, 3083 (1978).

6. Het mechanisme dat Pavlova en medewerkers voorstellen ter verklaring van de waargenomen veranderingen in het UV-spectrum bij reactie van natriumdithioniet met 1-benzyl-3-carbamoylpyridiniumchloride is zeer onwaarschijnlijk.

   E.K.Pavlova, A.B.Uzienko en A.A.Yasnikov, Ukr.Khim.Zh.41, 393 (1975).

7. Götz en Schleiffer trekken uit hun metingen ten onrechte de conclusie dat bacterieel L-lactaat dehydrogenase door fructose-1,6-difosfaat fysiologisch gereguleerd wordt.

   F.Götz en K.H.Schleiffer, Eur.J.Biochem. 90, 555 (1978).

8. Bij de elektro-depositie van metalen kan de afwezigheid van een intermediair in de oplossing niet worden gesimuleerd door de diffusiecoëfficiënt nul te stellen.

   J.A.Harrison, D.R.Sandbach en P.J.Stronach, Electrochim.Acta 24, 179 (1979).

9. Bij een toenemend gebruik van kernenergie dient men de uitdrukking "stralend weer" met de nodige argwaan te beschouwen.

10. Door het renoveren van slaapkamers te subsidiëren bevordert de overheid het slapend rijk worden.

A.J.G.M.Peterse 9 november 1979

Podolactonen

Een synthetische studie

Aan mijn ouders
Ineke
Anne-Louise en Frank

BIBLIOTHEEK
LANDBOUWHOGESCHOOL
WAGENINGEN

# VOORWOORD

Op deze plaats wil ik graag iedereen die op enigerlei wijze betrokken is geweest bij de voltooiing van dit proefschrift van harte bedanken.
Bijzonder veel dank ben ik verschuldigd aan mijn promotor Dr. Aede de Groot voor de mogelijkheid die hij mij heeft geboden dit onderzoek onder zijn leiding uit te voeren. Zijn voortdurende belangstelling en enthousiasme hebben zeer veel bijgedragen tot de resultaten van dit onderzoek.
Verder dank ik Cees Landheer, Willem Combé en Maarten Posthumus voor de massaspectrometrische gegevens, Beb van Veldhuizen voor de opname en interpretatie van vele NMR-spectra, Pim Melger en Gerrit Lelyveld voor chromatografische adviezen en Hugo Jongejan voor de microanalyses.
In het bijzonder dank ik Ben Jansen en Mary Vollering voor de plezierige samenwerking bij de uitvoering van enkele experimenten.
Bart van Oort, tijdens zijn HBO-stage, en Pim van Leeuwen, Erik Koning, Jan-Hendrik Roskam en Loes Terwel in het kader van hun ingenieursstudie, hebben een belangrijke bijdrage geleverd aan het in hoofdstuk V beschreven onderzoek.
Sander Schuchhard ben ik bijzonder veel dank verschuldigd voor de vervaardiging van de vele tekeningen en Mies Snell voor de typografische zorg, die zij aan het proefschrift besteed heeft.

## INHOUD


INLEIDING 11

HOOFDSTUK I. DE STRUCTUUR, BIOSYNTHESE EN BIOLOGISCHE ACTIVITEIT VAN PODOLACTONEN

I.1 De structuur van Podolactonen 13

I.2 De biosynthese van Podolactonen 18

I.3 Biologische activiteit en structuurwerkings relaties 22

I.3.1 Podolactonen als plantengroeiregulator 22

I.3.2 Podolactonen en insecten 25

I.3.3 Overige activiteiten 27

HOOFDSTUK II. PODOLACTONEN EN SYNTHESE

II.1 De chemische reactiviteit van Podolactonen 28

II.2 De synthese van Podolacton LL-Z 1271α volgens Adinolfi 30

II.3 De synthese van Podolacton LL-Z 1271α volgens Welch 32

II.4 Het globale syntheseplan voor het in dit proefschrift beschreven onderzoek 34

HOOFDSTUK III. DE SYNTHESE VAN HET AB-RINGSYSTEEM VAN PODOLACTONEN

III.1 Inleiding 37

III.2 De synthese van diester 81 via een primaire functionalisering van C(3) 37

III.2.1 De synthese via enolethers 37

III.2.2 De synthese via β-chloorenonen 39

III.3 De synthese van diester 81 via een primaire functionalisering van C(2) 43

III.3.1 Inleiding 43

III.3.2 De additie van lithiumethylacetaat 44

III.3.3 De additie van lithiumtrimethylsilylethylacetaat 46

III.3.4 De additie van lithiumethoxyethyn 47

III.3.5 De Wittig-reactie met carboethoxymethyleendiethylfosfiet 49

III.4 De vorming van bicyclische systemen via de Dieckmann-reactie 49

III.5 Experimenteel gedeelte 52

HOOFDSTUK IV. DE SYNTHESE VAN TRICYCLISCHE γ-LACTONEN ALS INTERMEDIAIREN IN DE SYNTHESE VAN PODOLACTONEN

IV.1 Inleiding 59
IV.2 De functionalisering van C(6) in het AB-systeem 60
IV.3 De synthese van α,β-onverzadigde γ-lactonen uit C(6)-gefunctionaliseerde bicyclische systemen 63
IV.4 De alkylering van C(6)-gefunctionaliseerde bicyclische systemen 65
IV.5 De reductie van onverzadigde AB-systemen 66
IV.5.1 De katalytische reductie 66
IV.5.2 De metaal-ammonia reductie 70
IV.5.3 De hydride-reductie 74
IV.6 Experimenteel gedeelte 76

HOOFDSTUK V. MODELONDERZOEK VOOR DE CONSTRUCTIE VAN RING C IN PODOLACTONEN

V.1 Inleiding 85
V.2 De reactiviteit van modelverbindingen met een verzadigde zesring 86
V.2.1 De synthese van de modelverbindingen 86
V.2.2 De synthese van γ-formylesters 87
V.2.3 De synthese van δ-gesubstitueerde δ-lactonen 91
V.2.4 De synthese van dieen-lactonen 93
V.3 De reactiviteit van modelverbindingen met een onverzadigde zesring 95
V.3.1.1 De synthese van modelverbindingen door substitutiereacties in α-butylthiomethyleenketonen 95
V.3.1.2 Enkele additie-reacties aan zwavelhoudende cyclohexanonderivaten 97
V.3.2.1 De synthese van modelverbindingen door oxidatie van α-formylketonen 98
V.3.2.2 Addities aan 2(dimethoxymethyl)-6,6-dimethylcyclohex-2-enon 99
V.3.2.2.1 De additie van lithiumalkylacetaat 99
V.3.2.2.2 De additie van lithiumtrimethylsilylethylacetaat 101
V.3.2.2.3 De additie van lithiumethoxyethyn 101

V.3.2.2.4 De additie van lithiumdithiaan: een modelsynthese van ring B van Warburganal en Muzigadial
V.4 De alkylering van α-pyronen
V.5 Experimenteel gedeelte

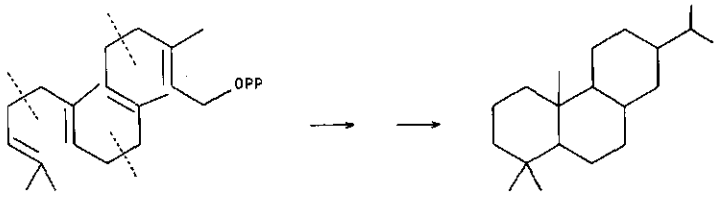
HOOFDSTUK VI. NABESCHOUWING

SUMMARY

LITTERATUUR

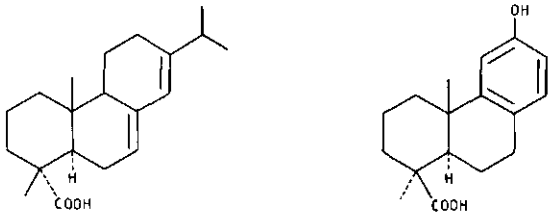
## INLEIDING

In de grote groep der natuurprodukten nemen de voornamelijk uit planten en schimmels geisoleerde diterpenen een belangrijke plaats in.
Het diterpeen-skelet is opgebouwd uit vier isopreen-eenheden die gekoppeld zijn tot geranyl-geraniolpyrofosfaat. Cyclisatie van dit pyrofosfaat geeft polycyclische verbindingen, die door verandering van de oxidatiestaat en door omleggingen een groot aantal structurele variaties kunnen vertonen.




*geranyl-geraniolpyrofosfaat* *diterpeen*

Al sinds eeuwen weet men verschillende diterpenen te isoleren en voor diverse doeleinden te gebruiken. Een voorbeeld is het uit dennehars of dennespaanders te verkrijgen abiëtaanzuur, dat uitgebreid toepassing vindt in verf en vernis. Het natriumzout wordt gebruikt in zeep.




*abiëtaanzuur* *podocarpaanzuur*

De exacte structuur van verschillende geisoleerde diterpenen bleef echter lang onzeker. Zo isoleerde Oudemans[1] al in 1873 het Podocarpaanzuur uit Podocarpus Cupressium, terwijl de structuur en de stereochemie van deze verbinding pas in

1940 door Campbell en Todd[2] werden opgehelderd.
Vooral de ontwikkeling van nieuwe spectroscopische technieken als Röntgendiffractie, $^{1}H$- en $^{13}C$-NMR in de laatste decennia maakten de structuuropheldering van geisoleerde verbindingen aanmerkelijk eenvoudiger. Diverse nieuwe groepen van verbindingen werden dan ook in deze periode ontdekt.
Een van deze groepen wordt gevormd door de Podolactonen, waarop het in dit proefschrift beschreven onderzoek zich heeft gericht. Podolactonen zijn nor- en bisnor-diterpenen die geisoleerd zijn uit planten van de familie der Podocarpaceae. Sinds de eerste vertegenwoordigers van deze groep in 1968 door Itô[3] en Hayashi[4] beschreven werden, is het aantal geisoleerde Podolactonen gestadig toegenomen. Momenteel (najaar 1979) bestaat de groep uit zesendertig verbindingen, waarvan de meesten interessante biologische eigenschappen vertonen.
Een overzicht van de tot nu toe bekende Podolactonen wordt in hoofdstuk I gegeven. Ook wordt hierin het biosynthetisch en structuurwerkingsonderzoek, dat aan deze verbindingen verricht is, beschreven.
Hoofdstuk II geeft een samenvatting van het synthetisch werk aan Podolactonen zoals dat door andere researchgroepen in de litteratuur beschreven is. Tevens wordt de synthese-route uiteengezet, waarlangs het in de volgende hoofdstukken behandelde onderzoek zich heeft bewogen.
Hoofdstuk III beschrijft de synthese van een aantal verschillend gefunctionaliseerde AB-ringsystemen.
De synthese van tricyclische $\gamma$-lactonen uitgaande van het AB-ringsysteem is het onderwerp van hoofdstuk IV.
Een aantal modelstudies gericht op de synthese van gefunctionaliseerde BC-ringsystemen wordt behandeld in hoofdstuk V.
Een evaluatie van de resultaten in het kader van de totaalsynthese van Podolactonen is te vinden in hoofdstuk VI.
Verschillende onderdelen van het in dit proefschrift beschreven onderzoek zijn reeds in de litteratuur gepubliceerd en wel in de volgende artikelen:

- " The Synthesis of functionalised Decalins".
  A.J.G.M.Peterse and Ae. de Groot, Rec.Trav.Chim.(Pays-Bas), 96, 219 (1977).
- " The Synthesis of $\delta$-substituted $\delta$-lactones".
  A.J.G.M.Peterse, Ae.de Groot, P.M.van Leeuwen, N.H.G.Penners and B.H.Koning, Rec.Trav.Chim.(Pays-Bas), 97, 124 (1978).
- " A Model synthesis of Ring B of Warburganal and Muzigadial".
  A.J.G.M.Peterse, J.H.Roskam and Ae.de Groot, Rec.Trav.Chim.(Pays-Bas), 97, 277 (1978).

# I. DE STRUCTUUR, BIOSYNTHESE EN BIOLOGISCHE ACTIVITEIT VAN PODOLACTONEN

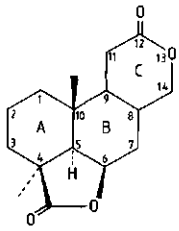
## I.1 DE STRUCTUUR VAN PODOLACTONEN

Planten van de familie der Podocarpaceae komen over het gehele zuidelijk halfrond voor.
In tegenstelling tot wat bij vele andere plantenfamilies geconstateerd kan worden, blijken de Podocarpaceae ondanks het zeer verspreide voorkomen onderling slechts zeer geringe verschillen te vertonen.
De Podocarpus Sellowii is een van de weinige Podocarpaceae die in de loop van haar ontwikkeling wel aanzienlijk veranderd is en tegenwoordig in een duidelijk atypische omgeving als het lagere Amazone Bekken gevonden kan worden[5].
De geringe evolutionaire veranderingen bij de meeste Podocarpaceae zijn opmerkelijk wanneer men bedenkt dat op basis van geologische argumenten verschillende leden al ongeveer 50 miljoen jaren van elkaar gescheiden moeten zijn.
Door het uiteenvallen van Gondwanaland gedurende het Krijt (ongeveer 100 miljoen jaren geleden) werd Zuid-Amerika namelijk losgemaakt van Afrika. Contact tussen Zuid-Amerika en Australië was evenwel over land nog mogelijk via Antarctica, maar toen Australië zich in het Eoceen (ongeveer 50 miljoen jaren geleden) naar het noorden ging bewegen werd ook deze verbinding verbroken[6].
Ondanks deze afzonderlijke ontwikkelingskansen binnen de familie der Podocarpaceae in de laatste 50 miljoen jaren blijken niet alleen de planten zelf maar ook de uit diverse delen te isoleren Podolactonen een opvallende monotonie te vertonen. Volgens Brown en Sanchez[7] zijn de geringe structurele verschillen een gevolg van de voor de Podocarpaceae belangrijke functies van de Podolactonen.
De Podolactonen vergroten de "overlevingskansen" van de Podocarpaceae en hierdoor kon de biosynthese van deze verbindingen zich gedurende miljoenen jaren in de plant handhaven.
De tot nu toe bekende Podolactonen zijn afkomstig uit 11 verschillende Podocarpaceae (tabel I). Een zeer verwante verbinding LL-Z1271α is geïsoleerd uit de fermentatie-produkten van een Acrostalagmus schimmel[8].

Tabel I. Bronnen van de Podolactonen

| Type | | Vindplaats |
|---|---|---|
| Podocarpus sellowii | Klotzsch | Brazilië |
| Podocarpus hallii | Kirk | Nieuw-Zeeland |
| Podocarpus nivalis | Hook | Nieuw-Zeeland |
| Podocarpus nagi | Zoll. et Moritzi | Japan |
| Podocarpus macrophyllus | D.Don | Japan |
| Podocarpus nerii folius | D.Don | Australië |
| Podocarpus nubigena | Lindley | Chili |
| Podocarpus nakaii | Hay | Japan |
| Podocarpus lambertii | Klotzsch | Brazilië |
| Podocarpus salignus | D.Don | Chili |
| Podocarpus gracilior | Pilg. | Ethiopië |

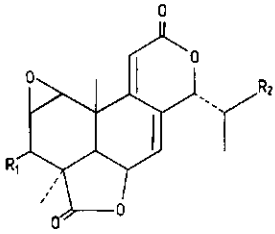
Als basisskelet hebben alle Podolactonen een ABC-ringsysteem, waarin het AB-systeem transverknoopt is, ring C een δ-lacton is, C(4) een equatoriale en C(10) een axiale methylgroep bezit en C(4), C(5) en C(6) deel uitmaken van een axiaal op het AB-systeem geplaatste γ-lactonring.




De structurele verschillen worden bij de Podolactonen enerzijds bepaald door de aard van de zijketen aan C(14), die in vele gevallen als isopropylgroep of oxidatief daarvan afgeleide groep aanwezig is en anderzijds door de oxidatiestaat van het ABC-ringsysteem. De oxidatiestaat van ring A varieert van volledige verzadiging tot een 1,2,3-trihydroxy-structuur. In het BC-ringsysteem kan men drie typen onderscheiden, te weten: I) een δ-lacton in conjugatie met een heteroannulair dieen, II) een δ-lacton in conjugatie met een homoannulair dieen (α-pyron-structuur), waarbij C(7) al dan niet een β-hydroxygroep bezit en

III) een α,β-onverzadigd δ-lacton met 7α,8α-epoxide. Inumakilacton C met hydroxygroepen op C(7) en C(11) en een dubbele binding tussen C(8) en C(9) en dihydrodesoxy-nubilacton A, waarin C(9) - C(10) onverzadigd en C(7) - C(8) verzadigd is, zijn de enige Podolactonen, die niet in deze drie categorieën in te delen zijn.

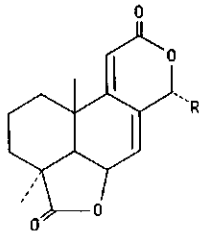
Tabel II. Geïsoleerde diterpeendilactonen met Podolacton-structuur*



(1) Ponalacton A[9] $R_1$=OH, $R_2$=$CH_3$

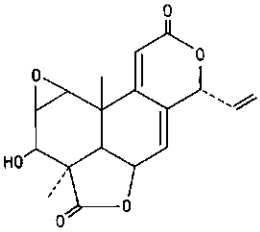
(2) Ponalacton A glucoside[9] $R_1$=O-β-D-glucosyl, $R_2$=$CH_3$

(3) Nubilacton A[10] $R_1$=OH, $R_2$=COOMe

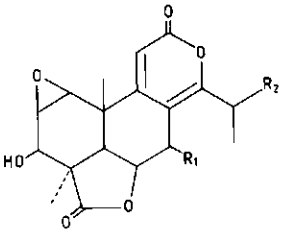


(4) Nagilacton F[11] R=i-$C_3H_7$

(5) LL-Z 1271α[8] R=$OCH_3$



(6) Podolacton E[12]



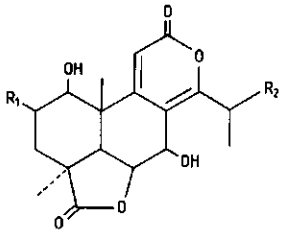
(7) Hallacton A[13] $R_1$=H, $R_2$=$CH_3$

(8) Nagilacton C[4] $R_1$=OH, $R_2$=$CH_3$

(9) Nagilacton D[4] $R_1$=$R_2$=H

(10) 15-hydroxy-nagilacton D[14] $R_1$=H, $R_2$=OH

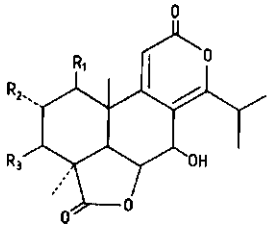
(11) 15-methoxycarbonyl-nagilacton D[15] $R_1$=H, $R_2$=COOMe



(12) Nagilacton A[4] $R_1$=H, $R_2$=$CH_3$

(13) Nagilacton B[4] $R_1$=OH, $R_2$=$CH_3$

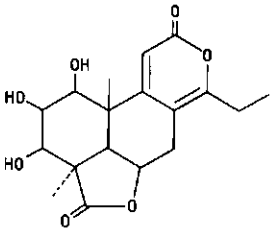
(14) Inumakilacton E[16] $R_1$=H, $R_2$=$CH_2OH$



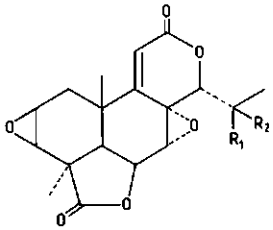
(15) 3β-hydroxy-nagilacton A[14] $R_1$=$R_3$=OH, $R_2$=H

(16) 1-desoxy-2α-hydroxy-nagilacton A[15] $R_1$=$R_3$=H, $R_2$=OH

(17) Sellowin C[17] $R_1$=$R_2$=H, $R_3$=OH



(18) 1β,2β-dihydroxy-nagilacton D[14]



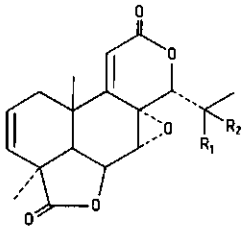
(19) 2β,3β-epoxy-podolide[29] $R_1$=H, $R_2$=$CH_3$

(20) Sellowin A[17] $R_1$=H, $R_2$=$CH_2OH$

(21) Podolacton A[18] $R_1$=OH, $R_2$=$CH_2OH$

(22) Podolacton C[19] $R_1$=OH, $R_2$=$CH_2SOCH_3$

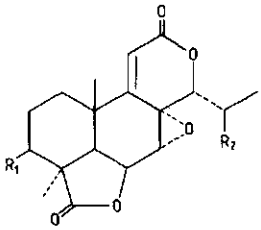
(23) Hallacton B[13] $R_1$=OH, $R_2$=$CH_2SO_2CH_3$



(24) Podolacton D[19] $R_1$=OH, $R_2$=$CH_2SOCH_3$

(25) Podolide[20] $R_1$=H, $R_2$=$CH_3$

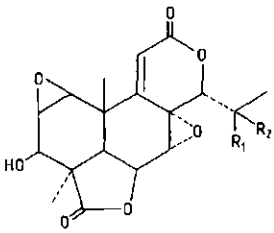
(26) 16-hydroxy-podolide[19] $R_1$=H, $R_2$=$CH_2OH$



(27) Nagilacton E[11] $R_1$=OH,$R_2$=$CH_3$

(28) Epoxy-nagilacton F[17] $R_1$=H,$R_2$=$CH_3$

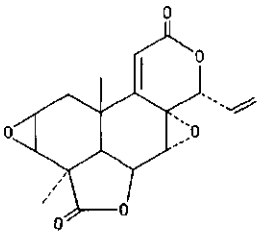
(29) 2,3-dihydro-16-hydroxy-podolide[29] $R_1$=H,$R_2$=$CH_2OH$



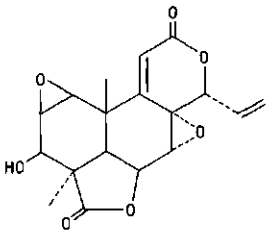
(30) Podolacton B[18] $R_1$=OH,$R_2$=$CH_2OH$

(31) Inumakilacton A[3] $R_1$=OH,$R_2$=H

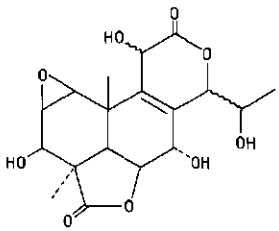
(32) Inumakilacton A glucoside[16] $R_1$=O-β-D-glucosyl, $R_2$=H



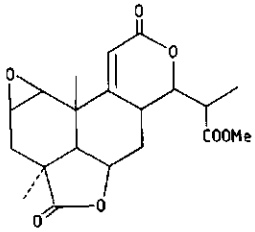
(33) Sellowin B[17]



(34) Inumakilacton B[21]



(35) Inumakilacton C[21]

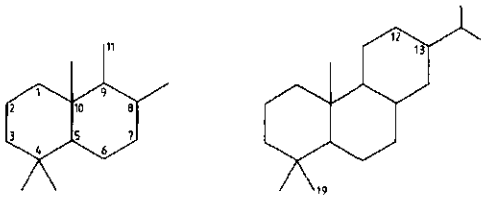



(36) Dihydrodesoxy-nubilacton A[22]

* De door recent Röntgen-spectroscopisch onderzoek[23,24,25] aangebrachte structuur-correcties zijn in deze tabel verwerkt

## I.2 DE BIOSYNTHESE VAN PODOLACTONEN

Voor de biosynthese van nor- en bisnor-diterpeen-dilactonen komen in principe twee routes in aanmerking. Bij de eerste route wordt het Podolacton-skelet gevormd door $C_1$-eenheden te koppelen aan sesquiterpenen ($C_{15}$) van het drimaan-type.

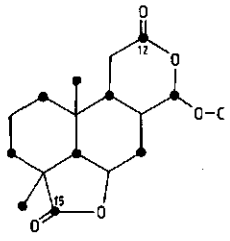



*drimaan* *abietaan*

Abietaanditerpenen ($C_{20}$) vormen een tweede groep van mogelijke precursors. Deze verbindingen kunnen door een oxidatieve splitsing van de binding tussen C(12) en C(13), oxidatie van C(19) en cyclisatie het basisskelet van Podolactonen opleveren.

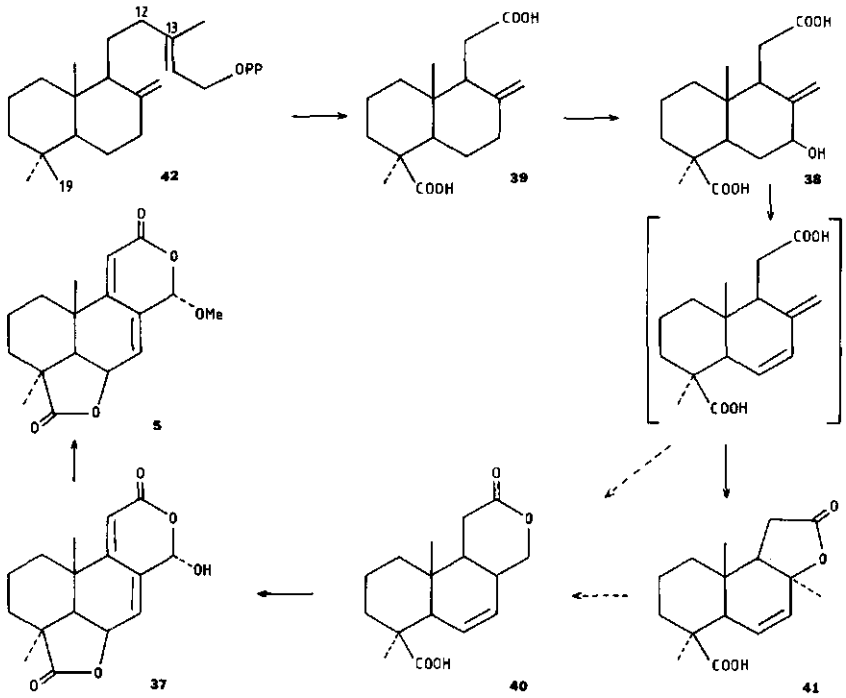
Biosynthetische studies van Kakisawa[35] en Sato[36] maken deze tweede route waarschijnlijk.

Kakisawa voegde $[2\text{-}^{13}C]$-azijnzuur resp. $[2\text{-}^{14}C,\ 5\text{-}^{3}H_2]$-mevaloonzuur toe aan voedingsbodems met de Acrostalagmus schimmel. Na fermentatie werd het gelabelde Podolacton LL-Z 1271α (5) geïsoleerd. Door de intensiteiten van de $^{13}C$-NMR signalen van de $^{13}C$-gelabelde verbinding te vergelijken met de natuurlijke, niet-gelabelde verbinding werd er bij 10 C-atomen een isotoop-verrijking vastgesteld.

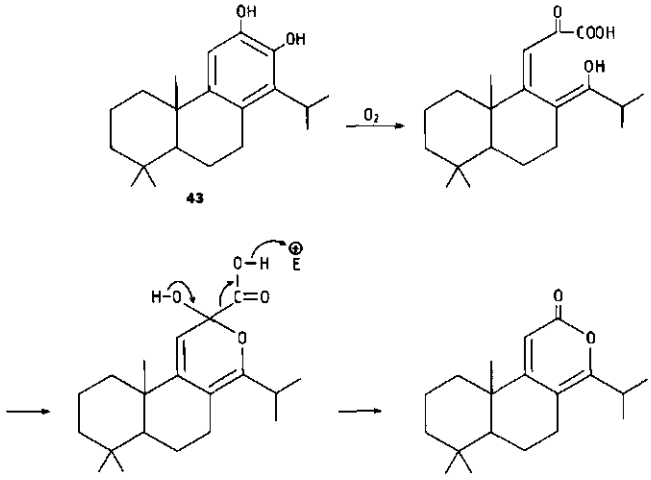



● $^{13}C$-verrijkt C-atoom

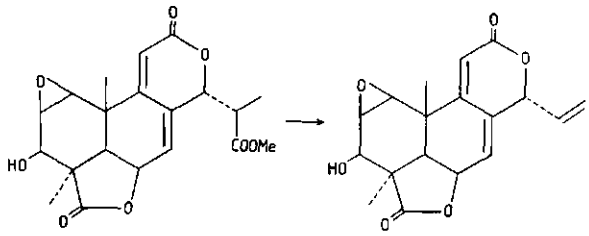
Deze 10 C-atomen moeten dus afkomstig zijn van het isotoop-verrijkte azijnzuur. Bovendien toonde de ongeveer gelijke verrijking van C(12) en C(15) aan dat het LL-Z 1271α afkomstig is van een diterpeen dat *via* mevaloonzuur uit azijnzuur gevormd moet worden. De experimenten met [2-$^{14}$C,5-$^{3}H_2$]-mevaloonzuur leverden een tweede bewijs voor een diterpeen-precursor op. Wanneer het nu dubbel gelabelde dilacton namelijk opgebouwd wordt uit 4 moleculen mevaloonzuur dan kan men voor de $^{3}H/^{14}C$-verhouding in het dilacton een waarde van 2,7 berekenen. Als het dilacton opgebouwd wordt uit 3 moleculen mevaloonzuur ( dus een $C_{15}$-precursor heeft) zal de $^{3}H/^{14}C$-verhouding 3,6 moeten zijn. De gevonden waarde van 2,5 wijst duidelijk op 4 moleculen mevaloonzuur en dus op een diterpeen-precursor.
Sato isoleerde uit de fermentatieprodukten van de Acrostalagmus schimmel naast het bekende lacton LL-Z1271α (5) , het lactol LL-Z1271γ (37) en het dicarbonzuur LL-Z1271β (38) drie nieuwe metabolieten, te weten acrostalinezuur (39), acrostalidinezuur (40) en isoacrostalidinezuur (41). Met deze verbindingen reconstrueerde Sato de biosynthese van het dilacton uitgaande van het diterpeen labdadienol. Acrostalinezuur (39) kan gevormd worden uit het labdadienol pyrofosfaat (42) *via* een oxidatieve splitsing van de binding tussen C(12) en C(13) en een oxidatie van C(19).
Oxidatie van het acrostalinezuur levert het LL-Z1271β (38), dat door dehydratatie en cyclisatie omgezet kan worden in het acrostalidinezuur (40) en het isoacrostalidinezuur (41). Oxidatie, dehydratatie en isomerisatie van het acrostalidinezuur resulteert in het lactol (37), dat met methionine omgezet kan worden in het Podolacton LL-Z1271α (5).



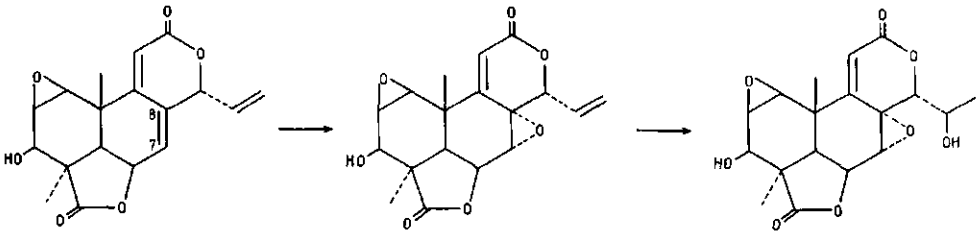

Voor de biosynthese van de isopropyl-gesubstitueerde α-pyronring, die in verschillende Podolactonen voorkomt, stelde Hayashi[4] 12-hydroxy-totarol (43) als precursor voor. Deze verbinding, een catechol, is evenals verschillende Podolactonen geïsoleerd uit bladeren en zaden van de Podocarpus Nagi Zoll. et Moritzi. Van catecholen is bekend dat zij *in vivo* omgezet kunnen worden in α-pyronen *via* een oxidatieve splitsing van het meta-pyrocatechase type[26,27,28].



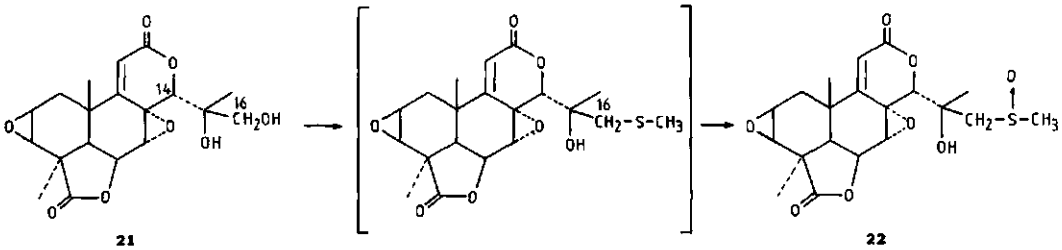
De ontdekking van een estergroep op C(15) in Nubilacton A (3) inspireerde Silva[10] tot de veronderstelling dat dit lacton een precursor is van Podolacton E (6), dat *via* een decarboxylatieve eliminatie uit 3 te verkrijgen is.




Podolacton E zelf werd door Galbraith[12] aangewezen als precursor van Inumakilacton B (34) dat gevormd kan worden door epoxidatie van de dubbele binding tussen C(7) en C(8) in 6. Hydratatie van de zijketen van dit Inumakilacton kan vervolgens leiden tot Inumakilacton A (31).




De overige in de litteratuur vermelde biogenese-schema's beperken zich tot speculaties over modificaties van de C(14)-zijketens. Als voorbeeld hiervan kunnen de 16-thiolen genoemd worden die als intermediair bij de vorming van de sulfoxide en sulfongroepen bevattende Podolactonen gepostuleerd zijn[19].



## I.3 BIOLOGISCHE ACTIVITEIT EN STRUCTUURWERKINGS RELATIES

### *I.3.1 Podolactonen als plantengroeiregulator*

In 1968 publiceerde Adamson[30] een methode om op een snelle en reproduceerbare wijz de groeiregulerende activiteit van auxinen en gibberellinen te testen. Door gebruik te maken van stengelsegmenten van de erwten-plant "Greenfeast" waren de benodigde hoeveelheden plantenhormoon te reduceren tot minder dan $10^{-4}$ gram. Dit testsysteem werd door Sasse[31] ontwikkeld tot een universele screeningsmethode voor nieuwe plantengroeiregulatoren. Een van de door Sasse geteste verbindingen, Nagilacton C, bleek een buitengewoon krachtige groeiremmer. Bovendien bleek dit Podolacton de knopvorming en de groening onder invloed van licht te verhinderen. De ontdekking van deze activiteiten bij Nagilacton C vormde de aanleiding voor een uitgebreide screening van diterpeen-dilactonen uit Podocarpus-extracten, waarbij bleek dat het merendeel van de geteste verbindingen een significante groeiremmende activiteit vertoonde.

De grootste activiteit werd gevonden bij Podolacton DHR21A, dat later als Podolacton E geïdentificeerd zou worden. Bij een concentratie van $10^{-5}$Molair vertraagt dit Podolacton de groei met meer dan 90%, terwijl een bekende groeiremmer als Abscisinezuur bij deze concentratie slechts een vertraging van 26% geeft.

De groeiremmende activiteit van Podolactonen was ook het onderwerp van een studie die Galbraith[32] in 1972 publiceerde. Naast het testen van twaalf tot dan toe geïsoleerde Podolactonen werden er ook een aantal structurele modificaties in de Podolactonen aangebracht om te kunnen achterhalen welke structuurelementen voor de activiteit verantwoordelijk waren.

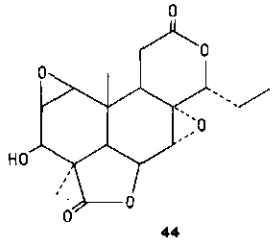
De onderzochte Podolactonen bleken een breed spectrum aan activiteit te vertonen variërend van het volledig ontbreken van activiteit in het geval van Inumakilacton C tot een aanzienlijke activiteit zelfs bij een concentratie van $10^{-7}$ Molair in het geval van Podolacton E (tabel III).

Uit het totaal ontbreken van activiteit bij Inumakilacton C en het gehydrogeneerde Inumakilacton B (44) concludeerde Galbraith dat de aanwezigheid van een $\alpha,\beta$-onverzadigde $\delta$-lactongroep in ring C een essentiële voorwaarde voor activiteit was. Daarnaast bleek het belangrijk te zijn dat C(8) deel uitmaakt van een elektronenrijke groep. In alle actieve verbindingen is er namelijk een dubbele binding tussen C(7) en C(8) of tussen C(8) en C(14) aanwezig of C(8) maakt deel uit van een epoxidering. Wanneer C(8) verzadigd is zoals in 45 dan is de verbinding inactief. Uitbreiding van de lactonring-conjugatie naar de zijketen zoals in 46 resulteert ook in een volledig verdwijnen van de activiteit.

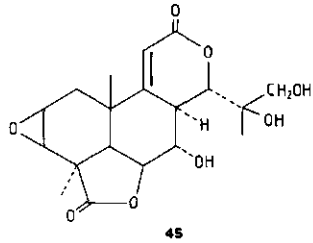
Tabel III. De groeiremmende activiteit van enkele Podolactonen

| Verbinding | % groei t.o.v. controle-plant bij | | |
|---|---|---|---|
| | $10^{-7}$M | $10^{-6}$M | $10^{-5}$M |
| Inumakilacton C | | | |
| Nagilacton B | | | 81 |
| Nagilacton A | | | 79 |
| Podolacton C | | | 70 |
| Podolacton D | | 98 | 60 |
| Podolacton B | | 82 | 60 |
| Nagilacton C | | 89 | 53 |
| Podolacton A | | 88 | 37 |
| Inumakilacton A | | 66 | 34 |
| Nagilacton D | | 72 | 15 |
| Inumakilacton B | | 47 | 10 |
| Podolacton E | 82 | 38 | 0 |

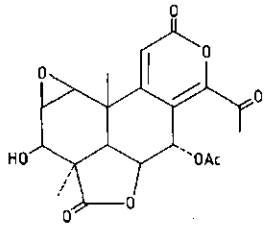
De meest actieve verbindingen blijken een betrekkelijk kleine apolaire zijketen op C(14) te bezitten en wel een vinylgroep in het geval van Inumakilacton B en Podolacton E en een ethylgroep in het geval van Nagilacton D.
Hydrogenering van de vinylgroep blijkt geen effect op de activiteit te hebben.



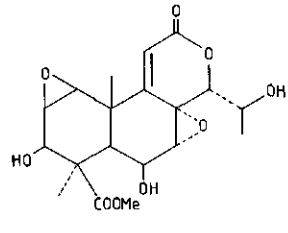
44



45

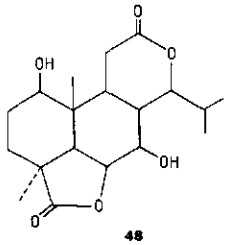


46



47

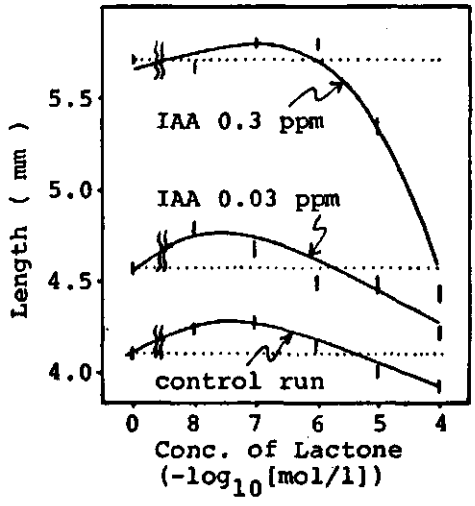
De vorm van ring A blijkt de activiteit ook sterk te beïnvloeden. De meer actieve Podolactonen hebben allen een epoxide of een dubbele binding in ring A, terwijl een γ-lacton C(4) met C(6) verbindt. Deze groepen dwingen ring A in een iets verwrongen bootvorm. Iedere structuurwijziging, die deze conformatie van ring A beïnvloedt, heeft een verlaging van de activiteit tot gevolg. Opening van de γ-lactonring zoals in 47 levert een volledig inactieve verbinding op. Het ontbreken van een epoxide of een dubbele binding in ring A zoals in Nagilacton A en B resulteert in weinig actieve verbindingen.
Het al dan niet aanwezig zijn van een hydroxylgroep op C(3) schijnt weinig effect op de activiteit te hebben. Ook het acetyleren van de hydroxylgroepen op C(3) en C(15) heeft geen effect, hetgeen echter volgens Galbraith een gevolg kan zijn van de aanwezigheid van esterases in de plant. De groeiregulerende werking van een aantal Podolactonen werd in 1972 ook door Hayashi[4] onderzocht. Als activiteitscriteria koos Hayashi de lengtegroei van Avena coleoptile segmenten en de gewichts toename van Artisjokknollen. Alle door Hayashi onderzochte Nagilactonen, behalve het tetrahydronagilacton A (48) vertoonden een remming van 50% bij concentraties van $10^{-4}$ tot $10^{-6}$M.



48

Inumakilacton A en B en Ponalacton A vertoonden een activiteit die vergelijkbaar was met die van Nagilacton E en F, terwijl ook in dit testsysteem Inumakilacton C volledig inactief was. Samen met het ontbreken van activiteit in tetrahydronagilacton A vormt dit een extra bewijs voor het reeds door Galbraith gesignaleerde belang van de α,β -onverzadigde δ-lactongroep.
Naast deze al langer bekende groeiremmende activiteit ontdekte Hayashi dat de Nagilactonen A, B, C en D bij lagere concentraties ($10^{-7}$- $10^{-8}$ Molair) een duidelijk groeistimulerend effect hadden (fig.8).

*Fig. 8.*
De lengtegroei van Avena coleoptile segmenten bij verschillende Nagilacton B concentraties.
(pH 5.5, 26°C, 20 uur, 2% sucrose)




In het Artisjok-testsysteem was er bovendien bij concentraties van $10^{-5}$- $10^{-6}$M sprake van een duidelijk synergetisch effect van het lacton met de groeistimulator 2,4-dichloorfenoxyazijnzuur.
In latere publikaties werden Hallacton A[33] en Inumakilacton E[33] genoemd als groeistimulerende Podolactonen, terwijl een groeiremmend effect gevonden werd bij Sellowin A[34] en bij LL-Z1271α[35].

### *I.3.2 Podolactonen en insekten*

De groei en ontwikkeling van insekten is sterk afhankelijk van het precies op tijd vrijkomen van vervellings- en juvenielhormonen[37]. Verschillende planten bevatten niet alleen aanzienlijke hoeveelheden van de vervellings-hormonen α- en β-ecdyson maar ook van analoga met zelfs grotere activiteit. Wordt een zekere kritieke dosis van deze phytoecdysonen overschreden dan vindt in het algemeen een drastische verandering van de metamorfose van het insekt plaats. Zo zijn de larven van de nachtvlinder Cecropia ten dode opgeschreven wanneer zij voedsel tot zich nemen dat slechts 1 ppb Ponasteron A bevat.
Juveniel-hormoon activiteit is ook in verschillende planten aanwezig. De "paperfactor" Juvabion, die waarschijnlijk ook in het papier van dit proefschrift te vinden is, werd geïsoleerd uit het hout van de spar Abies balsamea. Wanneer deze stof wordt toegediend aan torren van de familie der Pyrrhocoridae dan stopt de metamorfose en wordt de vorming van het volwassen insekt volledig verhinderd.

Deze in planten voorkomende insektenhormonen en hun analoga vormen een subtiel verdedigingsmechanisme van de plant tegen hem bedreigende insekten.
De afwezigheid van insekten op de Braziliaanse Podocarpaceae[7] en de waarneming van Dugdale, dat slechts één insektensoort zijn voedsel op de Podocarpus Nivalis vond, vormde voor Russell[38] de aanleiding voor een onderzoek naar het voorkomen van insektenhormonen in Podocarpaceae.
Russell extraheerde bladeren van de Podocarpus Nivalis en vermengde de verschillende extracten met het voedingsmedium van larven van de huisvlieg, Musca domestica. Het effect van de Podocarpus extracten werd afgelezen uit het aantal poppen dat na 10 dagen gevormd was en uit de gewichten van deze poppen (tabel IV).

Tabel IV. Het effect van de P.-nivalis op de verpopping van de huisvlieg

| | test | | controle | |
|---|---|---|---|---|
| | % verpopping | gem.gew.v.d.pop (mg) | % verpopping | gem.gew.v.d.pop (mg) |
| gedroogd blad | 0 | - | 64,7 | 20,2 |
| ruw extract (methanol) | 0,2 | 7,6 | 60,7 | 13,3 |
| petroleum fractie | 42,3 | 9,3 | 60,7 | 13,3 |
| methanol-water fractie | 0,2 | 9,5 | 60,7 | 13,3 |
| ether fractie | 71,2 | 18,7 | 65,9 | 19,5 |
| water fractie | 0 | - | 65,9 | 19,5 |
| butanol fractie | 0,7 | 6,8 | 74,8 | 18,0 |

Uit de actieve fracties isoleerde Russell Nagilacton C en hij toonde aan dat deze verbinding voor de activiteit verantwoordelijk was. Bij een concentratie van 50 ppm bleek Nagilacton C de larven volledig te doden, terwijl bij 25 ppm de groei en ontwikkeling tot staan werden gebracht.
Geinspireerd door de resultaten van Russell onderzocht Singh[39] vervolgens de effecten van Hallacton A, Sellowin A en Podolacton A, C en E op de ontwikkeling van de huisvlieg. Hallacton A en Podolacton C en E bleken een grotere activiteit dan Nagilacton C te hebben. Podolacton E was het meest actief. Een bijna volledige onderdrukking van de larve-ontwikkeling werd al bereikt bij een concentratie van 5 ppm. Dezelfde activiteit had Hallacton A bij 20 ppm en Podolacton C bij 25 ppm. Podolacton A en Sellowin A bleken bij 50 resp. 25 ppm slechts geringe effecten te geven.

Naast deze activiteit in de ontwikkeling van de huisvlieg bleek uit een onderzoek van Saeki[40] dat het Inumakilacton A een buitengewoon krachtig termiticide is. De aanwezigheid van dit Podolacton geeft het hout van de Podocarpus Macrophyllus een zeer grote weerstand tegen termieten.

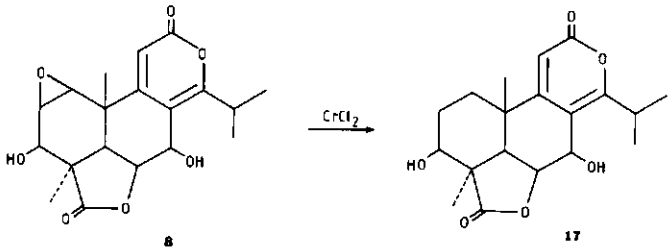
### *I.3.3 Overige activiteiten*

Het door Kupchan uit Podocarpus Gracilior geïsoleerde Podolide is het eerste Podolacton dat tumor-remmende activiteit en cytotoxiciteit vertoont[20]. Het Podolide vertoont *in vivo* een significante activiteit tegen leukemie in muizen. De cytotoxiciteit werd *in vitro* gemeten bij cellen afkomstig van menselijke kankergezwellen uit de neus- en keelholte.
Volgens Kupchan[41] hangt de tumor-remmende werking van het Podolide nauw samen met de aanwezigheid van een α,β -onverzadigd δ-lacton en een epoxide in het molecuul.
De uit een Acrostalagmus schimmel geisoleerde metaboliet LL-Z1271α blijkt *in vitro* een significante fungicide activiteit tegen diverse fungi te vertonen, terwijl *in vivo* bij een ringworminfectie in Guinese biggen activiteit gesignaleerd is[42].

# II. PODOLACTONEN EN SYNTHESE

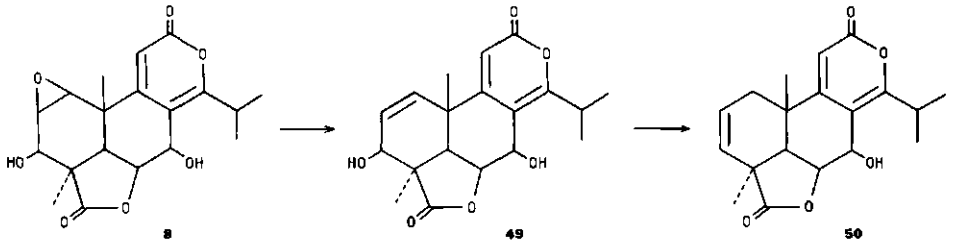
## II.1 DE CHEMISCHE REACTIVITEIT VAN PODOLACTONEN

Het grote aantal publikaties handelend over structuuropheldering en biologische activiteit van Podolactonen staat in scherp contrast met de zeer beperkte rapportage over hun chemische reactiviteit. De grote stabiliteit van deze polyfunctionele verbindingen zal hieraan niet vreemd zijn. De lacton- en epoxidegroepen zijn bestand tegen zuren en basen, hydroxylgroepen zijn vaak ruimtelijk afgeschermd en de in verschillende Podolactonen aanwezige vinylgroep weerstaat reagentia als diboraan en kwik(II)-acetaat, die normaliter goed met dubbele bindingen reageren. Naast de grote stabiliteit zal ook de geringe oplosbaarheid in de meeste oplosmiddelen een belemmerende factor zijn in het onderzoek naar hun chemische reactiviteit.
Het merendeel van de synthetische studies beperkt zich tot het derivatiseren van functionele groepen en tot oxidatie- en reductiereacties.
Een aantal interessante reacties van Podolactonen uit de Podocarpus Sellowii werd in 1974 door Brown[43] gepubliceerd. De epoxide- en hydroxylgroepen van Sellowin A (20) en B (33) en Nagilacton C (8) stonden in zijn onderzoek centraal. Bij Sellowin A en B bleken omzettingen van het ring A-epoxide met HBr in een broomhydrine en met trifluorazijnzuur in een diol zeer traag verlopende, stereo-specifieke reacties te zijn. Het 7α, 8α -epoxide bleek volledig inreactief. Nagilacton C, dat een hydroxylgroep op C(3) heeft, gaf geen epoxide-opening, maar slechts vorming van het 7-O-monotrifluoro-acetaat.
Volledige reductie van het epoxide in Nagilacton C (8) en dus de vorming van

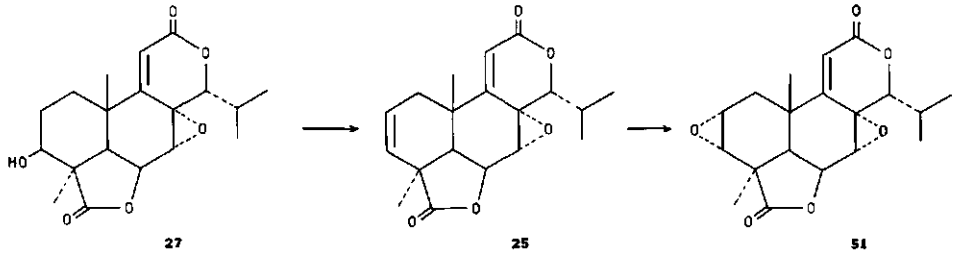


Sellowin C (17) wist Brown met $CrCl_2$ te realiseren. Daar deze reductie bij het Nagilacton C-diacetaat niet werd waargenomen is het waarschijnlijk dat complexering met de vrije hydroxylgroep op C(3) een belangrijke voorwaarde voor reductie is.

Dezelfde reactie werd door Hayashi[44] bestudeerd, die ontdekte dat gebruik van $Cr(ClO_4)_2$-ethyleendiamine een $\Delta^1$-onverzadigde verbinding (49) opleverde. Deze onverzadigde alcohol onderging bij behandeling met 5% Pd/C hydrogenolyse op C(3), gevolgd door een migratie van de dubbele binding naar C(2) - C(3). Selectieve reductie van de dubbele binding in zowel de 1,2- als de 2,3-positie kon niet gerealiseerd worden, omdat de verzadiging van ring C een sneller proces bleek.



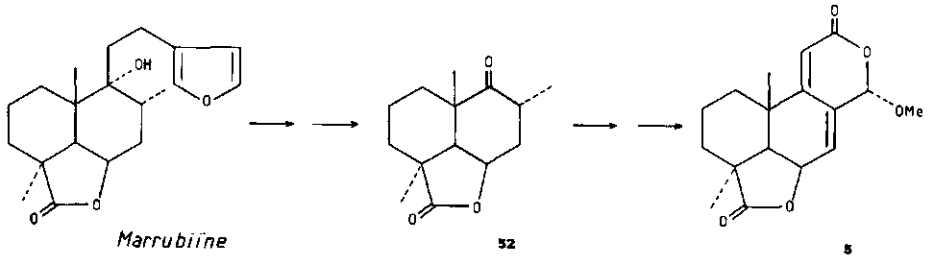

Eliminatie van een molecuul water uit Nagilacton E (27) door behandeling met $POCl_3$ en pyridine leverde eveneens een $\Delta^2$-onverzadigde verbinding op, die identiek bleek met het natuurlijk voorkomende Podolide (25). Oxidatie met m-CPBA



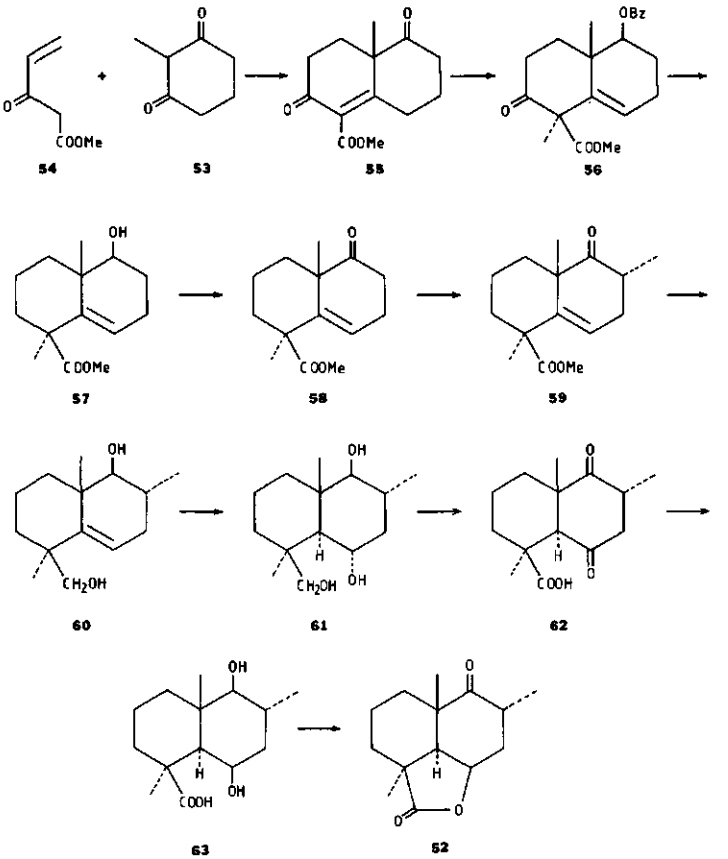

gaf als enige produkt het 2α,3α-epoxide (51), het epimeer van het natuurlijk voorkomende 2β,3β-epoxy-Podolide (19). Ook bij 16-hydroxy-Podolide (26) bleek oxidatie uitsluitend aan de minst gehinderde α-zijde van het molecuul plaats te vinden.

## II.2 DE SYNTHESE VAN PODOLACTON LL-Z1271α VOLGENS ADINOLFI

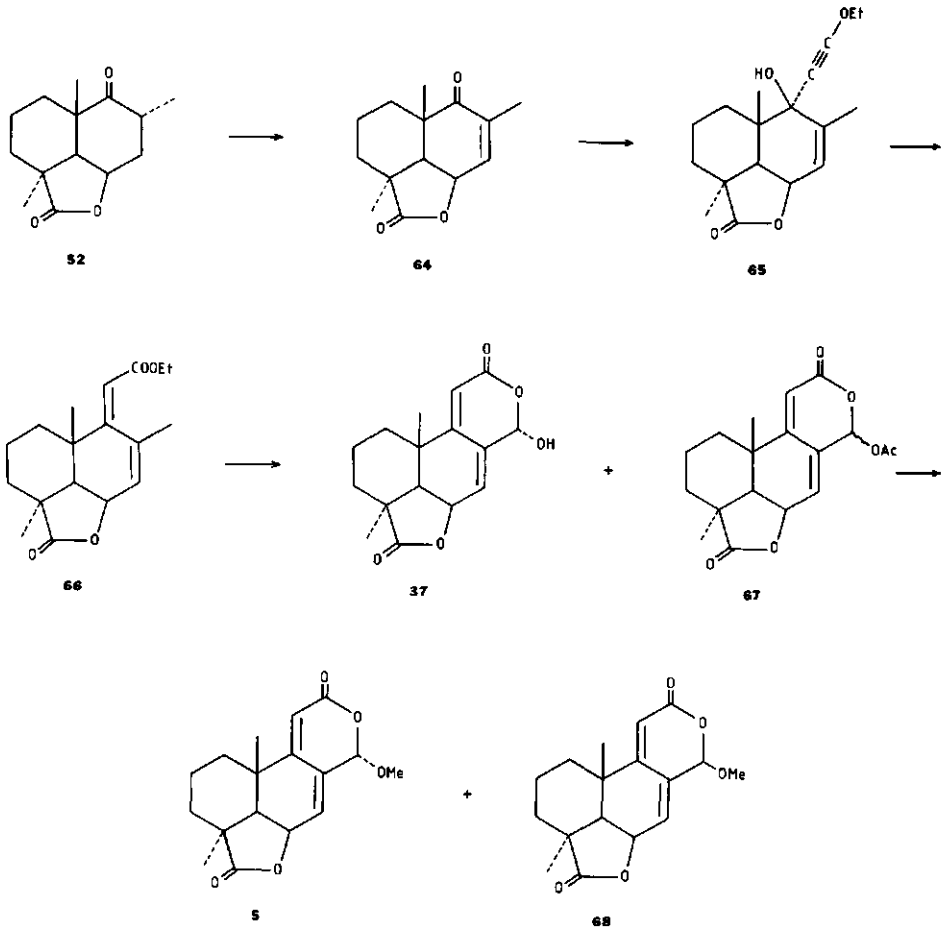
Op het moment dat het in dit proefschrift beschreven onderzoek gestart werd, was er slechts van één Podolacton een totaalsynthese bekend. Adinolfi[45] publiceerde in 1972 een synthese van het antibioticum LL-Z1271α (5), waarbij hij als uitgangsstof ketolacton 52, een afbraakprodukt van Marrubiine, gebruikte.




Voor dit ketolacton (52) was er door Mangoni[46] een synthese gepubliceerd, waarbij uitgegaan werd van 2-methylcyclohexaandion-1,3 (53) en methylacrylylacetaat (54). In het condensatieprodukt (55) werd de carbonylgroep op C(9) gereduceerd en als benzoaat beschermd, waarna op C(4) een equatoriale methylgroep ingevoerd kon worden. De carbonylgroep op C(3) werd vervolgens *via* thioketalisatie en ontzwaveling verwijderd. Na hydrolyse van de benzoaatgroep werd de resulterende hydroxyester (57) met $CrO_3$ geoxideerd. Om de voor Marrubiine noodzakelijke α-methylgroep op C(8) in te voeren werd in ketoester 58 een op C(8) aangebrachte butylthiomethyleengroep met Raney nikkel gereduceerd.
Voor de constructie van een trans-verknoopt ringsysteem en een axiaal daarop geplaatste γ-lactonring werd na reductie van ketoester 59 met $LiAlH_4$ een α-hydroxylgroep op C(6) geintroduceerd *via* een hydroborering-oxidatie van de dubbele binding, waarbij tegelijkertijd een trans-ringverknoping ontstond. De op C(6) gewenste β-hydroxylgroep kon verkregen worden door triol 61 met $CrO_3$ te oxideren en vervolgens met $NaBH_4$ te reduceren. Het zo verkregen dihydroxycarbonzuur 63 leverde na lactonisering en oxidatie ketolacton 52.
Dit ketolacton werd nu door Adinolfi op C(8) gebromeerd, waarna met 1,5-diazabicyclo-[4,3,0]-5-noneen HBr geëlimineerd werd. Uit het zo verkregen $\Delta^7$-onverzadigde ketolacton (64) werd nu door introductie van een zijketen op C(9) en functionalisering van de allylische methylgroep op C(8) een δ-lactol gesynthetiseerd. De zijketen op C(9) werd ingevoerd met lithiumethoxyethyn, waarna *via* een Meyer-Schuster omlegging de onverzadigde ester 66 verkregen werd.



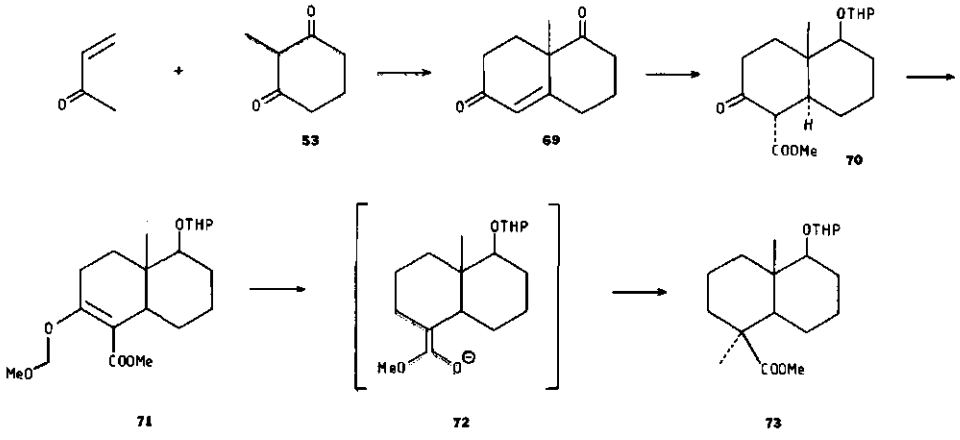

Oxidatie van deze ester met $SeO_2$ in azijnzuur leverde een mengsel van het lactol LL-Z1271γ (37) en het 14-α- en 14-β-acetyllactol (67). Reactie van dit mengsel met MeOH/HCl gaf het LL-Z1271α (5) en het epimere methyllactol 68 in een verhouding van 1 : 2,5.
Uitgaande van het 2-methylcyclohexaandion-1,3 synthetiseerde Adinolfi *via* deze route in tweeëntwintig stappen het LL-Z1271α in een totaalopbrengst van $\pm$ 0,01%.
Voor de constructie van andere Podolactonen biedt deze synthese echter geen direct perspectief. Enerzijds zal de functionalisering van het B/C ringsysteem en het invoeren van de verschillende zijketens op C(14) niet op eenvoudige wijze te realiseren zijn, terwijl anderzijds ring A alleen te functionaliseren is, wanneer de carbonylgroep op C(3) in 56 op een of andere wijze behouden blijft.
In de verdere synthese kan dit echter op de regio-selectiviteit van invloed zijn.




## II.3 DE SYNTHESE VAN PODOLACTON LL-Z1271α VOLGENS WELCH

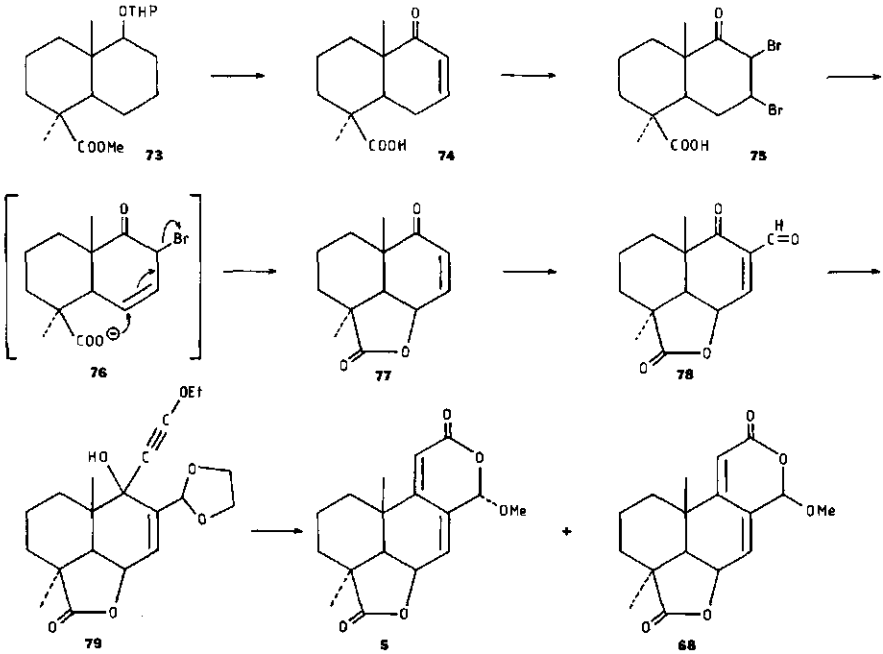
Een tweede totaalsynthese van het Podolacton LL-Z1271α verscheen in 1977 van de hand van Welch[47]. Vooral het invoeren van de equatoriale methylgroep op C(4) en de constructie van de γ-lactonring werden door hem volgens een geheel nieuw concept gerealiseerd. Ook nu werd gestart met het 2-methylcyclohexaandion-1,3, dat met methylvinylketon werd omgezet in het Wieland-Mischer keton (69). Na reductie van de niet-geconjugeerde carbonylgroep met $NaBH_4$ en bescherming van de gevormde hydroxylgroep als tetrahydropyranylether werd een estergroep op C(4) ingevoerd *via* een door Spencer[48] ontwikkelde reductieve carboxylering met lithium in vloeibare $NH_3$, gevolgd door behandeling met resp. $CO_2$ en diazomethaan. Hierbij ontston

selectief een trans-ringverknoping.
Nadat de carbonylgroep op C(3) in een methoxymethylenolether was omgezet, vormde Welch met lithium in vloeibare $NH_3$ *via* een reductieve eliminatie een exocyclisch enolaat-anion (72), waaruit door afvangen met methyljodide selectief de equatoriaal gemethyleerde ester 73 ontstond.



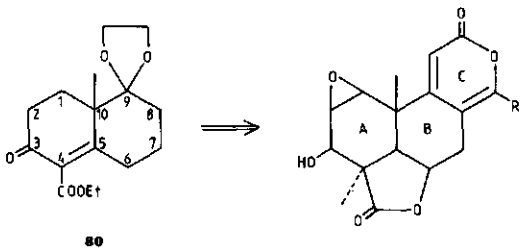

Na verzeping van de estergroep en verwijdering van de tetrahydropyranylgroep werd vervolgens de hydroxylgroep op C(9) geoxideerd, waarna de voor de constructie van de γ-lactonring benodigde dubbele binding tussen C(7) en C(8) *via* een bromering en een dehydrobromering werd aangebracht. Ketocarbonzuur 74 werd nu omgezet in de 7,8-dibroomverbinding waaruit na eliminatie van HBr het gewenste γ-lacton 77 *via* een $S_N2'$-substitutie verkregen werd. Dit lacton werd nu *via* een katalytische reductie, een formylering, een selenylering en een oxidatieve eliminatie omgezet in het onverzadigde formyllacton 78.
Na bescherming van de formylgroep als ethyleenketaal werd met lithiumethoxyethyn een additie op de carbonylgroep van C(9) uitgevoerd. Het instabiele ethynylcarbinol 79 werd met MeOH/HCl rechtstreeks omgezet in een mengsel van het LL-Z1271α en het epimere methyllactol 68.
Met deze synthese kan het LL-Z1271α vanuit 2-methylcyclohexaandion-1,3 verkregen worden in een totaalopbrengst van ± 1,5%. Evenals de totaalsynthese van Adinolfi biedt ook deze route echter weinig mogelijkheden voor de vorming van andere Podolactonen. Ook nu zal het invoeren van zijketens op C(14) geen eenvoudige opgave zijn.
De carbonylgroep op C(3) speelt in de synthese van Welch een essentiële rol bij het invoeren van de equatoriale methylgroep op C(4), waardoor deze groep alleen

nog in een zeer vroeg stadium gebruikt kan worden om in ring A een functionaliteit (in aanleg) aan te brengen. Het aantal mogelijkheden is echter door de vele latere synthesestappen zeer beperkt.

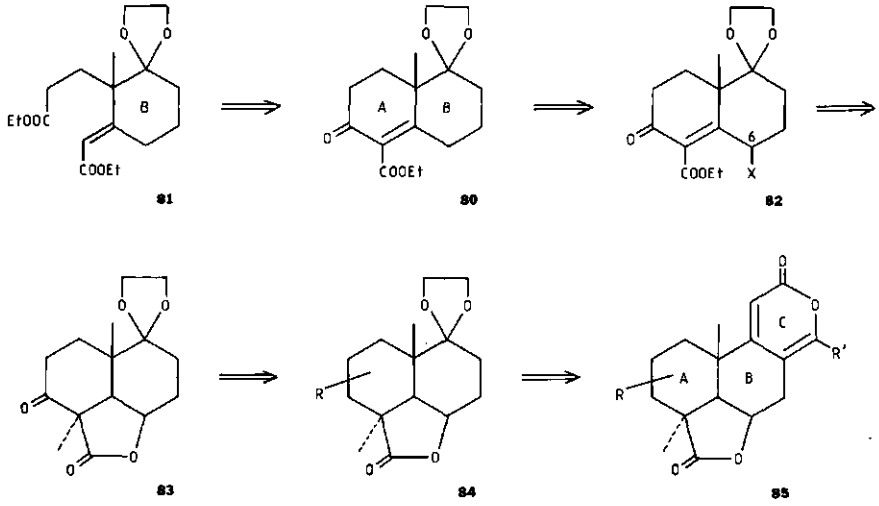



## II.4 HET GLOBALE SYNTHESEPLAN VOOR HET IN DIT PROEFSCHRIFT BESCHREVEN ONDERZOEK

De synthese van polyfunctionele verbindingen als Podolactonen vereist al in een vroeg stadium intermediairen, waarin de verschillende functionele groepen in aanleg aanwezig zijn. De bicyclische ketoester 80 beantwoordt aan verschillende eisen die aan een Podolacton-intermediair gesteld kunnen worden.



De carbonylgroep op C(3) is immers een goed uitgangspunt voor zowel een $\Delta^1$- als een $\Delta^2$-dubbele binding, waaruit de in diverse Podolactonen aanwezige epoxiden te verkrijgen zijn. Reductie van de carbonylgroep levert de veelvuldig aanwezige 3-hydroxylgroep.
Vanuit de als ketaal beschermde carbonylgroep op C(9) kan ring C, de $\delta$-lactonring, gesynthetiseerd worden.
De estergroep op C(4) kan gebruikt worden voor het aanbrengen van de $\gamma$-lactonring tussen C(4) en C(6).
Op het moment dat het in dit proefschrift beschreven onderzoek aangevangen werd, was er slechts een methode om deze bicyclische ketoester te synthetiseren en wel *via* een door Nazarov[49] ontwikkelde condensatie van methylacrylylacetaat 54 met 2-methylcyclohexaandion-1,3 (53), gevolgd door ketalisering van de carbonylgroep op C(9)[51].
Het slechts in lage opbrengst *via* een zesstaps synthese te verkrijgen methylacrylylacetaat, de slecht reproduceerbare condensatie van deze instabiele verbinding met 2-methylcyclohexaandion-1,3 en de noodzakelijke selectieve ketalisering van ketoester 55 maakten de Nazarov-synthese echter weinig aantrekkelijk. Alhoewel deze methode door recente onderzoekingen[50,72] wel verbeterd werd, bleek een alternatieve synthese van ketoester 80, gebaseerd op een Dieckmann-cyclisatie van ketaaldiester 81, meer perspectief te bieden (Hoofdstuk III),
Na introductie van de C(4)-methylgroep in ketoester 80 kan de $\gamma$-lactonring nu verkregen worden volgens de methode van Adinolfi[45]. Ook kan de $\gamma$-lactonring gevormd worden uit de op C(6) -gefunctionaliseerde ketoester 82. De activering

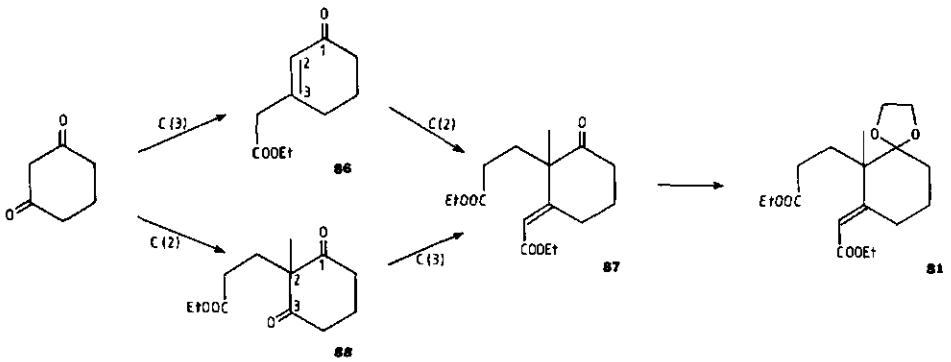


van C(6) in ketoester 80 door zowel de carbonylgroep op C(3) als de estergroep op C(4) zal een functionalisering van C(6) vergemakkelijken (Hoofdstuk IV). Afhankelijk van de in te voeren substituenten kan ring A nu vanuit de carbonylgroep op C(3) verder worden uitgewerkt. Ook is het mogelijk deze carbonylgroep eerst te beschermen om deze in een later stadium voor de functionalisering van ring A te benutten.
Na deketalisering kan ring C nu aan het tricyclisch γ-lacton 84 gekoppeld worden, waarbij verschillende annelleringsmethoden in eerste instantie op modelverbindingen kunnen worden uitgetest (Hoofdstuk V).

# III. DE SYNTHESE VAN HET AB-RINGSYSTEEM VAN PODOLACTONEN

## III.1 INLEIDING

Voor de synthese van bicyclische systemen met functionele groepen die een verdere uitwerking tot Podolactonen mogelijk maakten, was het noodzakelijk een efficiënte synthese van ketaaldiester 81 te realiseren (§ II.4). Hiertoe werden twee synthese-routes onderzocht.
In een eerste aanzet werd cyclohexaandion-1,3 omgezet in ketoester 86, waarna getracht werd op C(2) een methylgroep en een esterzijketen in te voeren (§ III.2). Bij de tweede benadering werden eerst de methylgroep en de esterzijketen op C(2) aangebracht, waarna in diketoester 88 op C(3) een onverzadigde esterzijketen werd ingevoerd. Een ketalisering van de carbonylgroep in 87 levert vervolgens ketaaldiester 81 (§ III.3).



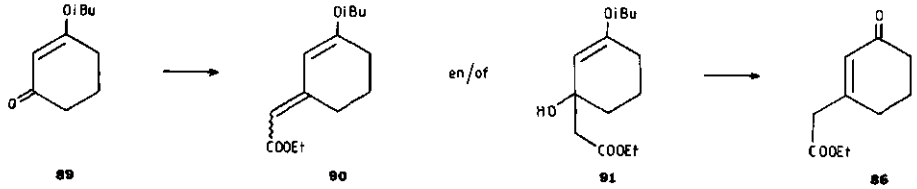

*Via* een Dieckmann-cyclisatie kunnen bovenstaande diesters in principe in bicyclische systemen worden omgezet (§ III.4).

## III.2 DE SYNTHESE VAN DIESTER 81 *VIA* EEN PRIMAIRE FUNCTIONALISERING VAN C(3)

### *III.2.1 De synthese via enolethers*

De eerste pogingen tot de synthese van ketaaldiester 81 werden ondernomen vanuit

β-ketoenolether 89, die in hoge opbrengst uit cyclohexaandion-1,3 te bereiden is[52]. Voor de omzetting van een carbonylgroep in een carboethoxymethyleengroep kon gedacht worden aan Wittig[53]- en Reformatsky-reacties[54], terwijl ook de additie van het enolaat-anion van ethylacetaat[55] en van het ethoxyacetylide[56] perspectief bood. De produkten van elk van deze reacties leverden in principe na hydrolyse van de enolether een onverzadigde ketoester op, waarbij het aannemelijk was dat de dubbele binding in de ring terecht zou komen.



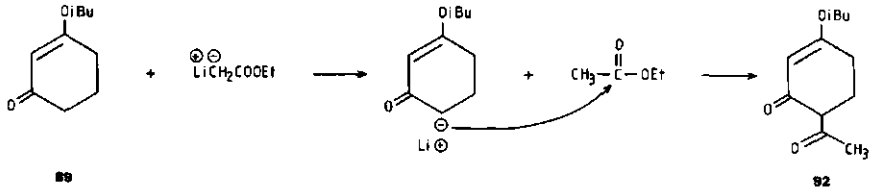

Allereerst werden de mogelijkheden van de Reformatsky-reactie voor de synthese van ketoester 86 onderzocht. In een weinig reproduceerbare reactie werd hiermee uit enolether 89 een mengsel van de β-hydroxyester 91 en de α,β-onverzadigde ester 90 gevormd. Hydrolyse van dit mengsel gaf na destillatie een 40%-opbrengst aan ketoester 86.

De Wittig-reactie bleek zowel met carboethoxymethyleentrifenylfosforaan als met carboethoxymethyleendiethylfosfiet nauwelijks te verlopen. Na drie dagen refluxen bij 140°C was na hydrolyse slechts een kleine hoeveelheid ketoester 86 aan te tonen.

Ook een *in situ* uit diethylchlooracetaal gegenereerd ethoxyacetylide bleek niet te reageren met de enolether.

Als laatste reagens voor het introduceren van een esterzijketen in enolethers werd het enolaat-anion van ethylacetaat onderzocht. Wanneer de reactie bij -78°C werd uitgevoerd, werd er alleen uitgangsstof gevonden. Opwarmen van het reactiemengsel tot kamertemperatuur bleek de naast de carbonylfunctie geacyleerde enolether 92 op te leveren. Blijkbaar addeert het enolaat-anion niet aan de carbonylfunctie maar abstraheert het een α-proton, waarna het enolether-anion vervolgens condenseert met ethylacetaat[57].

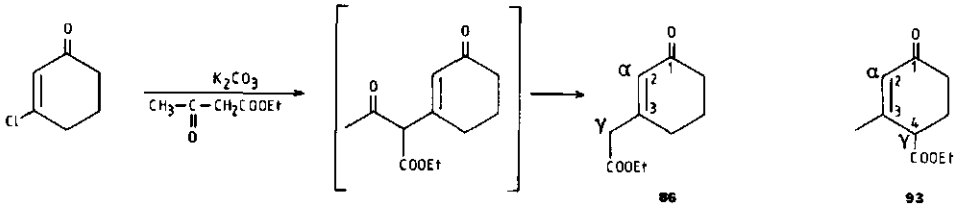
De geringe reactiviteit van de carbonylfunctie in de onderzochte reacties is waarschijnlijk een gevolg van het ontbreken van een echt keton-karakter. De conjugatie met de alkoxygroep reduceert het dipoolmoment van de carbonylgroep door het mesomeer effect van deze alkoxygroep. De carbonylgroep in enolethers




zal daarom meer lijken op die in esters, waarmee de gebruikte reagentia in het algemeen ook niet reageren.

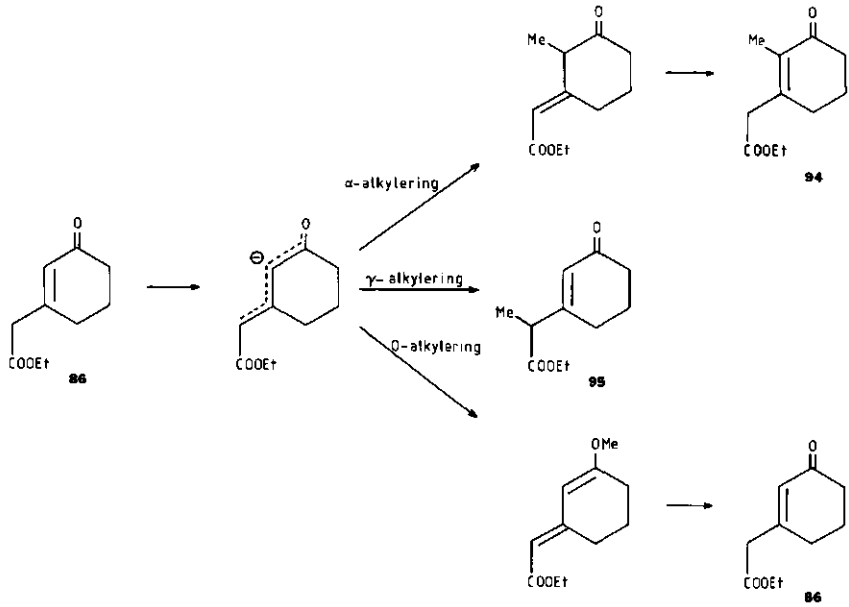
*III.2.2 De synthese via β-chloorenonen*

De synthese van ketoester 86 kan behalve *via* enolethers ook middels de met oxalylchloride uit β-diketonen te verkrijgen β-chloorenonen[58] gerealiseerd worden. In tegenstelling tot de bij enolethers benodigde 1,2-additie op de carbonylgroep vindt er bij β-chloorenonen een substitutie op het β-koolstofatoom plaats als netto-resultaat van een additie-eliminatiereactie. Als nucleofiel kan voor de synthese van ketoester 86 zowel het esterenolaat-anion van ethylacetaat als dat van ethylacetoacetaat gebruikt worden. De beste resultaten werden met dit laatste nucleofiel verkregen. Wanneer het anion met $K_2CO_3$ in tolueen gegenereerd wordt, vindt na substitutie tevens een deacylering[59] plaats, waarna ketoester 86 na destillatie in een opbrengst van 75% verkregen wordt.

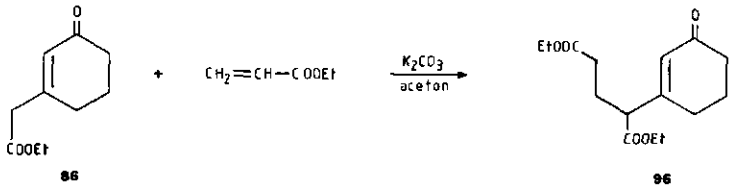



Uit diverse studies o.a. met de nauw verwante Hagemann's ester (93)[60] mocht afgeleid worden dat alkylering van ketoester 86 hoofdzakelijk het C(2)-gealkyleerde produkt zou opleveren. In anionen afkomstig van α,β -onverzadigde ketonen bevindt de grootste ladingsdichtheid zich namelijk op het α-C-atoom en bijgevolg resulteert de kinetisch gecontroleerde alkylering in een α-gealkyleerd produkt, ook al is dit produkt het minder stabiele niet-geconjugeerde keton.

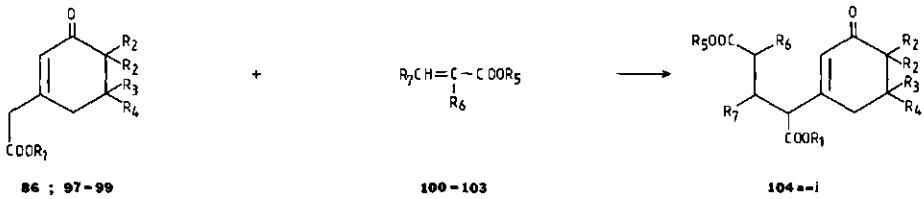
De verwachte selectiviteit werd echter bij alkyleringsexperimenten met ketoester 86 niet gevonden. Verschillende combinaties van base en oplosmiddel werden onderzocht maar steeds werden mengsels van het α- en γ-gealkyleerd produkt (94 resp. 95) geïsoleerd. De verhouding α:γ varieerde van 3:1 wanneer $NaNH_2$ in vloeibare $NH_3$ gebruikt werd tot 2:5 bij gebruik van TlOEt in ethanol. Ook werd in enkele experimenten een spoor van een digealkyleerd produkt aangetoond, terwijl in alle reactiemengsels niet-omgezette uitgangsstof aanwezig was. De hoeveelheid teruggewonnen uitgangsstof, die naar alle waarschijnlijkheid afkomstig is van gehydrolyseerd O-gealkyleerd produkt, bleek sterk afhankelijk van het gebruikte oplosmiddel. Bij alkyleringen in ethanol of vloeibare $NH_3$ werden geringe percentages uitgangsstof gevonden. Het gebruik van aceton leverde echter 13% en van tolueen zelfs 22% uitgangsstof op. De sterke solvatatie van een negatief geladen zuurstofatoom door protische oplosmiddelen als EtOH en $NH_3$ zal de kans op O-alkylering in deze oplosmiddelen gering maken.




Naast de alkylering werd ook het gedrag van ketoester 86 in de Michaël-reactie met ethylacrylaat onderzocht. Hier bleek bij gebruik van $K_2CO_3$ in aceton uitsluitend het γ-gekoppelde produkt 96 te ontstaan.




Uit de resultaten van zowel de alkylering als de Michaël-reactie blijkt dat ketoester 86 noch met een α,β-onverzadigd keton noch met de verwante Hagemann's ester vergeleken kan worden. De vergelijking met een α,β-onverzadigd keton gaat waarschijnlijk mank door de aanwezigheid van de estergroep, die in het anion van ketoester 86 een lading op de γ-positie meer zal delokaliseren. Hoewel eenzelfde ladingsverdeling in Hagemann's ester verwacht kan worden zullen hier sterische effecten een vergelijking met ketoester 86 bemoeilijken. In Hagemann's ester zal een inkomende substituent op C(4) meer hinder van omringende groepen ondervinden dan op C(2) en als gevolg zal reactie op de α-positie het overwegende proces zijn. In ketoester 86 zal een sterisch effect vooral op C(2) merkbaar zijn, daar er op deze positie een duidelijke interactie met de zijketen op C(3) kan optreden. Een reactie op het γ-C-atoom zal hierdoor relatief gunstiger worden. Ook het feit dat er bij reactie op C(2) in de overgangstoestand een exocyclische dubbele binding aanwezig is, zal een reactie op de γ-positie waarschijnlijk maken. De exclusieve γ-koppeling in de thermodynamisch gecontroleerde Michaël-reactie is met bovenstaande argumenten verklaarbaar omdat γ-koppeling het thermodynamisch meest stabiele produkt oplevert, terwijl de sterische interacties hier ook sterker zijn dan bij de kinetisch gecontroleerde alkylering[71].




86: $R_1$=Et ; $R_2$=$R_3$=$R_4$=H

97: $R_1$=Me ; $R_2$=$R_3$=H ; $R_4$=Me

98: $R_1$=Me ; $R_2$=H ; $R_3$=$R_4$=Me

99: $R_1$=Me ; $R_2$=Me ; $R_3$=$R_4$=H

100: $R_5$=Me ; $R_6$=$R_7$=H

101: $R_5$=Me ; $R_6$=Me ; $R_7$=H

102: $R_5$=Et ; $R_6$=H ; $R_7$=Me

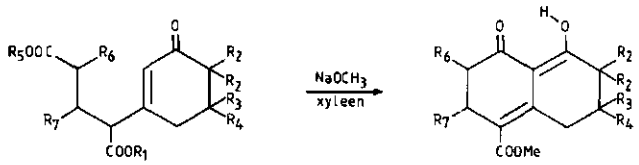
103: $R_5$=Et ; $R_7$=H ; $R_6$=$CH_2CH_2COOEt$[61]

In de Michaël-reactie werd zowel met andere ketoesters (97-99) als met andere Michaël-acceptoren (100-103) eenzelfde reactieverloop gevonden. In het kader van een derdejaars-practicum kon een tiental ketodiesters (104a-j) op deze wijze in redelijke opbrengsten geïsoleerd worden (Tabel V).

Tabel V

| 104 | $R_1$ | $R_2$ | $R_3$ | $R_4$ | $R_5$ | $R_6$ | $R_7$ | % opbrengst |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| a | Et | H | H | H | Me | H | H | 63 |
| b | Et | H | H | H | Et | H | Me | 62 |
| c | Me | H | Me | H | Et | H | Me | 34 |
| d | Me | H | Me | Me | Et | H | H | 79 |
| e | Me | H | Me | Me | Et | H | Me | 38 |
| f | Me | Me | H | H | Me | H | H | 76 |
| g | Et | H | H | H | Me | Me | H | 84 |
| h | Et | H | H | H | Et | $CH_2CH_2COOEt$ | H | 66 |
| i | Et | H | Me | H | Me | H | H | 70 |
| j | Et | H | Me | Me | Me | Me | H | 60 |

Cyclisatie van deze ketodiesters is te realiseren door met overmaat NaOMe in xyleen te refluxen. Op deze wijze is het mogelijk bicyclische systemen (105) te synthetiseren, waarbij de substituenten in ring A bepaald worden door de gebruikte acrylester (100-103), terwijl de keuze van de ketoester (86; 97-99) de substituenten in ring B vastlegt (Tabel VI).




104 105a-e

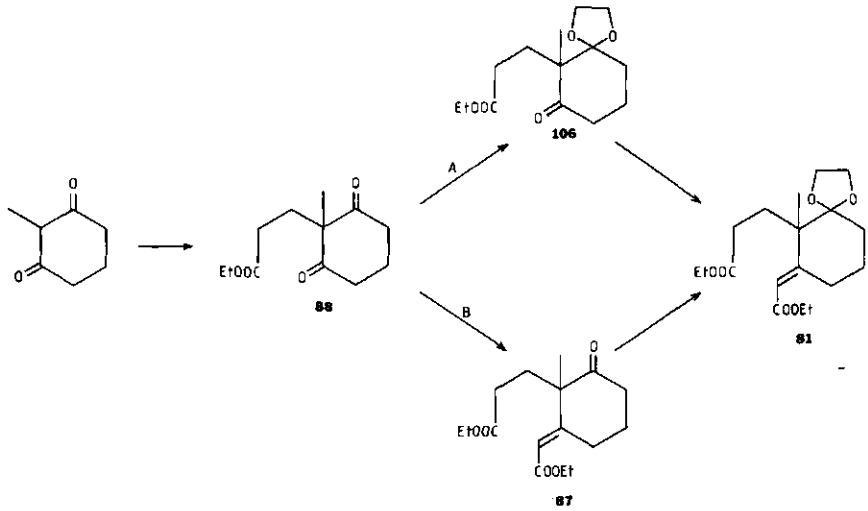
Tabel VI

| 105 | $R_2$ | $R_3$ | $R_4$ | $R_6$ | $R_7$ | % opbrengst |
|---|---|---|---|---|---|---|
| a | H | H | H | H | H | 40 |
| b | H | H | H | H | Me | 33 |
| c | H | Me | H | H | Me | 66 |
| d | H | Me | Me | H | Me | 14 |
| e | Me | H | H | H | H | 23 |

## III.3 DE SYNTHESE VAN DIESTER 81 *VIA* EEN PRIMAIRE FUNCTIONALISERING VAN C(2)

### *III.3.1 Inleiding*

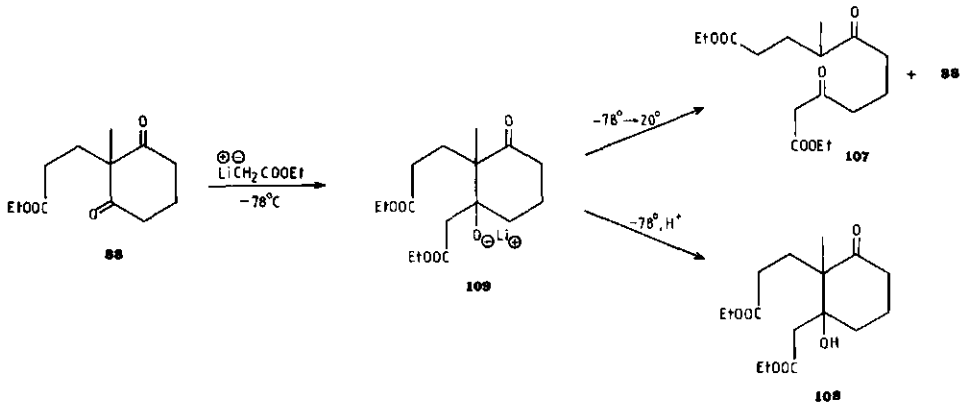
De reactiviteit van ketoester 86 in de alkylering en Michaël-reactie maakte een fundamenteel andere benadering voor de synthese van diester 81 noodzakelijk. Deze bestond hierin dat nu eerst de methylgroep en de esterzijketen op C(2) ingevoerd werden om vervolgens een onverzadigde esterzijketen op C(3) te introduceren.
De uit 2-methylcyclohexaandion-1,3 en ethylacrylaat te verkrijgen diketoester 88 werd als uitgangspunt gekozen[62]. Bescherming van een van de twee equivalente carbonylgroepen in 88 geeft ketaal 106, waarin de resterende carbonylgroep in een carboethoxymethyleengroep omgezet moet worden om diester 81 te verkrijgen (Route A). Eenzelfde resultaat is mogelijk als eerst een van de carbonylgroepen in diketoester 88 in een carboethoxymethyleengroep omgezet wordt en daarna de resterende carbonylgroep als ketaal beschermd wordt (Route B).



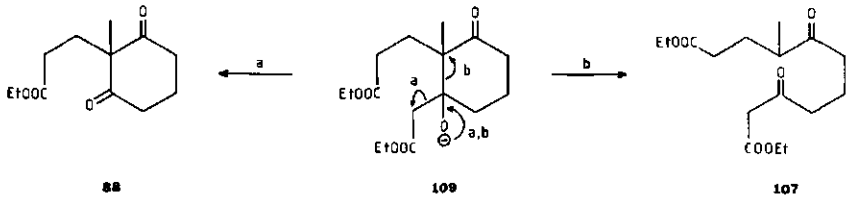
Voor de introductie van de carboethoxymethyleengroep werden lithiumethylacetaat (§ III.3.2), lithiumtrimethylsilylethylacetaat (§ III.3.3), lithiumethoxyacetylid (§ III.3.4) en carboethoxymethyleendiethylfosfiet (§ III.3.5) onderzocht.

*III.3.2 De additie van lithiumethylacetaat*

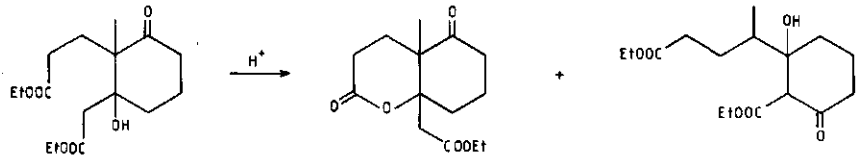
Het reactieverloop bij de additie van lithiumethylacetaat aan diketoester 88 is sterk afhankelijk van de manier waarop de reactie uitgevoerd wordt. Als na het toevoegen van de diketoester aan een oplossing van lithiumethylacetaat in THF bij -78°C het reactiemengsel langzaam opgewarmd wordt tot kamertemperatuur, wordt er een mengsel van het ring-openingsprodukt 107 en de uitgangsstof 88 geïsoleerd. Wordt echter bij -78°C een protondonor toegevoegd dan is adduct 108 in een kwantitatieve opbrengst te isoleren.




Dit laatste impliceert dat bij -78°C diketoester 88 volledig in het lithiumalkoxide 109 wordt omgezet. De produkten die na opwarmen van het reactiemengsel gevonden worden, moeten hierdoor ook uit 109 gevormd zijn en wel *via* een retro-aldol-reactie, waarbij 88 door afsplitsing van het ethylacetaat-anion en 107 door verbreking van de C(2) - C(3) -binding gevormd wordt[63,64].

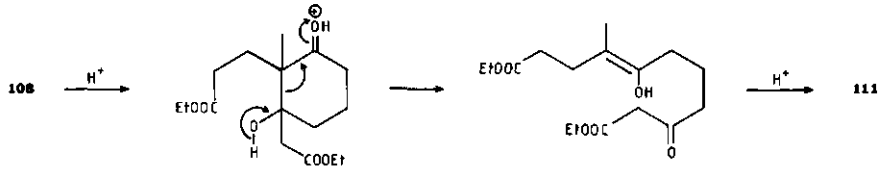


Een zuur-gekatalyseerde dehydratatie van adduct 108 bleek niet mogelijk, omdat onder deze omstandigheden hoofdzakelijk lacton 110 gevormd werd. Ook werd een kleine hoeveelheid van het omleggingsprodukt 111 geïsoleerd.



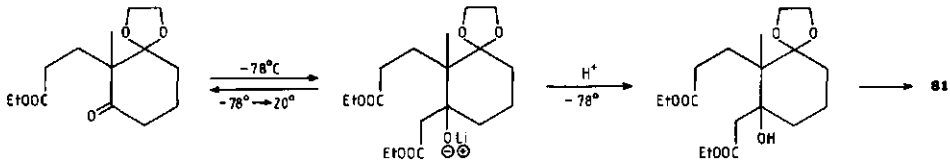

108 110 111

Voor de vorming van deze verbinding uit 108 moet een zuur-gekatalyseerde ring-opening *via* intermediair 112 aangenomen worden, waarna door cyclisatie verbinding 111 kan ontstaan.




112

Een base-gekatalyseerde dehydratatie van 108 werd niet uitgevoerd vanwege de te verwachten retro-aldolreacties *via* intermediair 109.
Ook bij de additie van lithiumethylacetaat aan ketaal 106 wordt een duidelijk temperatuureffect waargenomen. Quenchen van het reactiemengsel bij -78°C geeft een nagenoeg kwantitatieve omzetting in adduct 113 te zien. Opwarmen van het reactiemengsel en quenchen bij kamertemperatuur levert nu echter uitsluitend uitgangsstof. Ringopening treedt nu blijkbaar niet op vanwege het ontbreken van een activerende en anion-stabiliserende carbonylgroep op de β-positie.

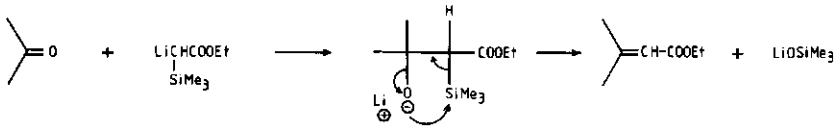



106 113

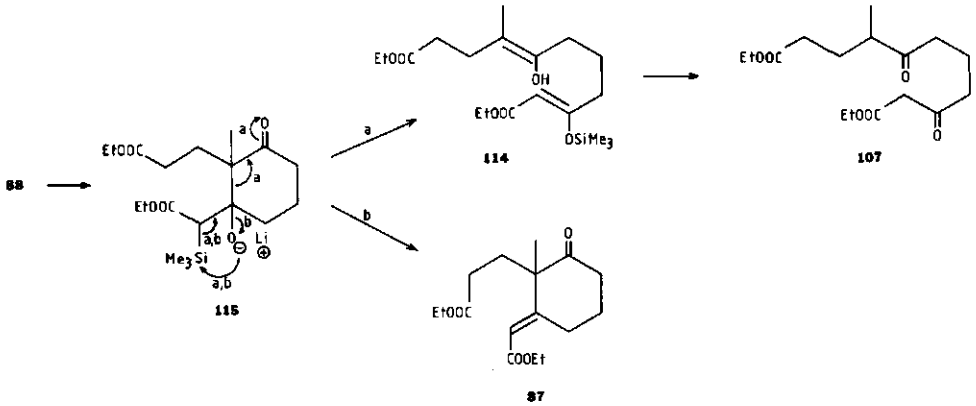
Dehydratatie van adduct 113 met thionylchloride/pyridine geeft ketaaldiester 81 in een opbrengst van 55%, waarbij de E- en Z-isomeren in ongeveer gelijke hoeveelheden gevormd worden.

### *III.3.3 De additie van lithiumtrimethylsilylethylacetaat*

De additie van lithiumtrimethylsilylethylacetaat aan ketonen biedt de mogelijkheid deze rechtstreeks om te zetten in α,β -onverzadigde esters. De reactie die tijdens het opwarmen van het reactiemengsel optreedt, berust volgens Hartzell[65] op een intramoleculaire nucleofiele aanval van het intermediaire alkoxide-anion op de silylgroep, waarna eliminatie van lithiumtrimethylsilyloxide de dubbele binding oplevert. Reactie van diketoester 88 met lithiumtrimethylsilylethylacetaat leverde echter naast de verwachte diester 87 en uitgangsstof vooral het



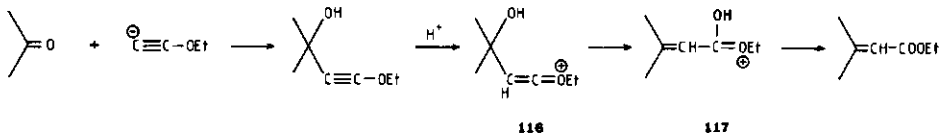

ringopeningsprodukt 107 op. De activerende en anion-stabiliserende werking van de carbonylgroep op C(1) zal ook nu de oorzaak zijn van het verbreken van de C(2)-C( binding. De hierbij gevormde instabiele silylenolether 114 zal onder opwerkomstan digheden volledig hydrolyseren tot het geisoleerde ringopeningsprodukt 107. De uitgangsstof zal *via* een retro-aldolreactie uit 115 teruggevormd worden.



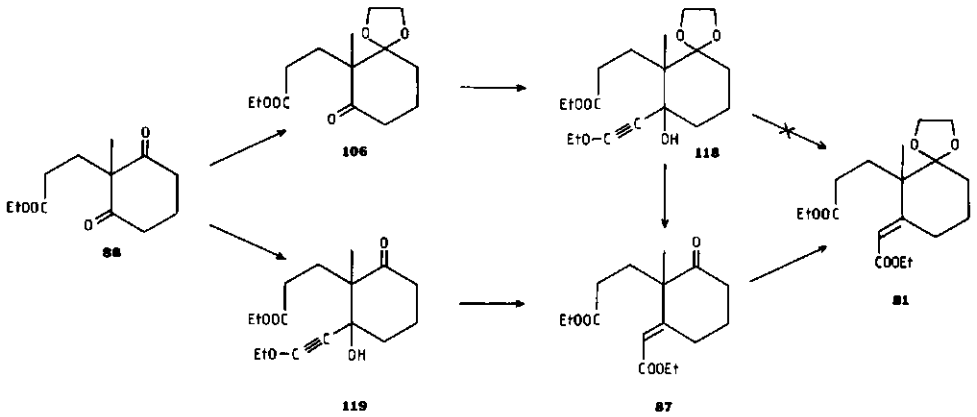
Om de kans op ringopening te verkleinen werd vervolgens met lithiumtrimethylsilylethylacetaat een additie op ketaal 106 uitgevoerd. Na reactie was er echter alleen uitgangsstof te isoleren. Daar quenchen van het reactiemengsel bij -78°C echter aantoonde dat de uitgangsstof volledig was omgezet, moet aangenomen worden dat er bij opwarmen van het zwaargesubstitueerde intermediaire additieprodukt terugvorming van de uitgangsstof *via* een retro-additie plaatsvindt.

### *III.3.4 De additie van lithiumethoxyethyn*

De vorming van een α,β-onverzadigde ester uit een keton is ook mogelijk door additie van een ethoxyacetylide, gevolgd door een Meyer-Schusteromlegging in het gevormde ethynylcarbinol[66]. Voor deze zuur-gekatalyseerde omlegging stelde Sarett[67] als eerste stap een protonering van de acetyleenbinding voor. Een 1,3-shift van de hydroxylgroep in 116 levert vervolgens intermediair 117 op, waarna door deprotonering de α,β-onverzadigde ester ontstaat.

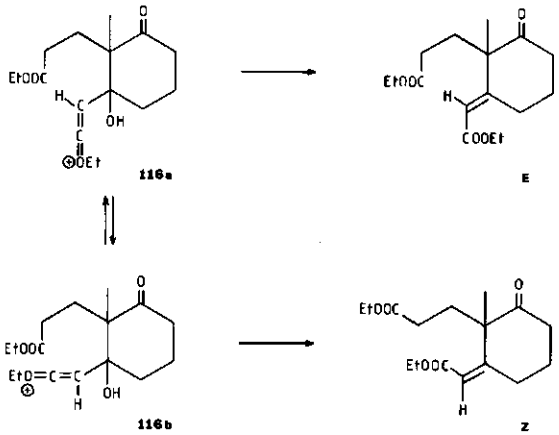



Om de kans op ringopening bij de additie te verkleinen werd in eerste instantie getracht in ketaal 106 een onverzadigde esterzijketen in te voeren. Reactie met lithiumethoxyethyn bij -78°C resulteerde in een kwantitatieve omzetting in adduct 118. De omlegging van dit adduct naar ketaaldiester 81 bleek echter niet mogelijk,



daar onder de voor de Meyer-Schusterreactie vereiste omstandigheden ook hydrolyse van de ketaalfunctie optrad. Een extra ketaliseringsstap kon echter voorkomen worden door lithiumethoxyethyn aan diketoester 88 te adderen, waarbij ringopening volledig onderdrukt kon worden door quenchen bij -78°C. Omlegging van ethynylcarbinol 119 en ketalisering geeft ketaaldiester 81 in een totaalopbrengst van 80%.

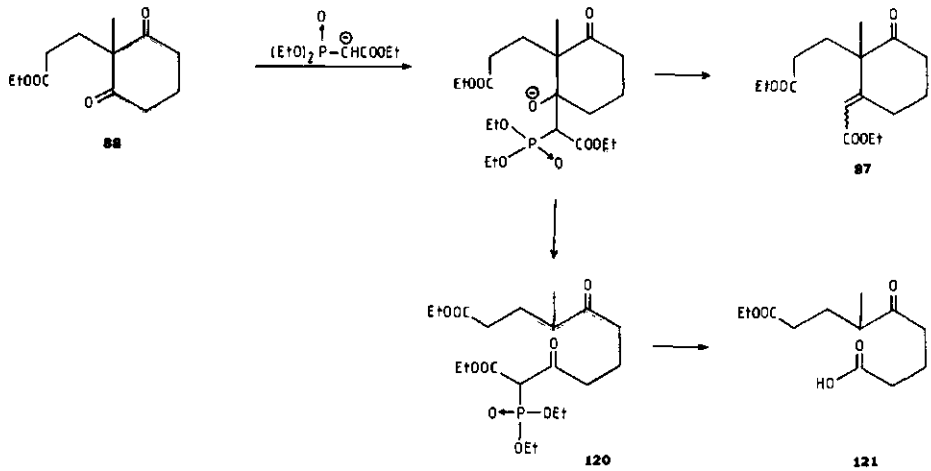
De E/Z-verhouding in diester 81 blijkt afhankelijk te zijn van de temperatuur, waarbij de Meyer-Schusteromlegging plaatsvindt. Bij kamertemperatuur wordt meer dan 95% van de E-isomeer gevormd, terwijl dit percentage terugloopt tot 75% bij een temperatuur van 50°C. Het verschil in sterische hinder tussen de zijketens op C(2) en C(3) in de intermediairen 116a en 116b kan de preferente vorming van de E-isomeer verklaren. Door de geringe sterische interactie in 116a zal dit intermediair energetisch het gunstigst zijn. Een 1,3-OH-shift in dit intermediair gevolgd door een deprotonering geeft de E-isomeer. Bij hogere temperaturen zal het energetisch minder gunstige intermediair 116b waarschijnlijker worden, waardoor er een hoger percentage van de Z-isomeer gevormd wordt.




Om de bewerkelijke synthese van ethoxyethyn te omzeilen werd getracht het in vloeibare $NH_3$ uit diethylchlooracetaal te vormen natriumethoxyethyn aan diketoester 88 te adderen. Na een Meyer-Schusteromlegging kon diester 87 slechts in een opbrengst van 23% geïsoleerd worden. Naast uitgangsstof 88 werden ook polymere produkten gevonden. Een verandering van het reactiemilieu door toevoeging van ether als cosolvent bleek geen effect te hebben.

*III.3.5 De Wittig-reactie met carboethoxymethyleendiethylfosfiet*

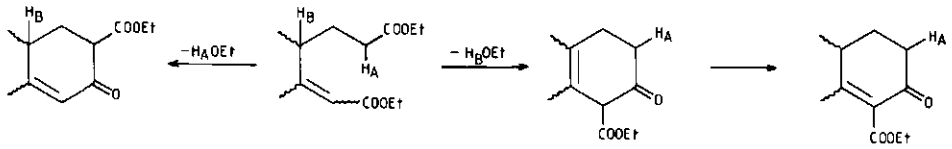
Een rechtstreekse synthese van ketaaldiester 81 uit ketaal 106 kan in principe gerealiseerd worden door een Wittig-reactie met carboethoxymethyleendiethylfosfiet. De reactiviteit van ketaal 106 bleek echter minimaal in deze reactie, daar na twintig uur refluxen in DME naast uitgangsstof slechts een spoor van diester 81 aangetoond kon worden. Aangezien Wittig-reacties in het algemeen gevoelig zijn voor sterische hinder, zal met name de aanwezigheid van een ketaalfunctie in 106 een ongunstige invloed op de reactiviteit hebben.
In diketoester 88 zullen de sterische interacties aanzienlijk kleiner zijn en bovendien zal de carbonylfunctie door de aanwezigheid van een activerende β-carbonylfunctie reactiever zijn. Dit vermoeden werd bevestigd door de volledige omzetting van diketoester 88 na twee uur roeren bij kamertemperatuur. Naast 20% van de




verwachte diester 87 werd echter in 60% opbrengst ringopeningsprodukt 121 geïsoleerd, dat waarschijnlijk tijdens het opwerken door afsplitsing van carboethoxymethyleendiethylfosfiet uit het primair gevormde ringopeningsprodukt 120 ontstaan is.

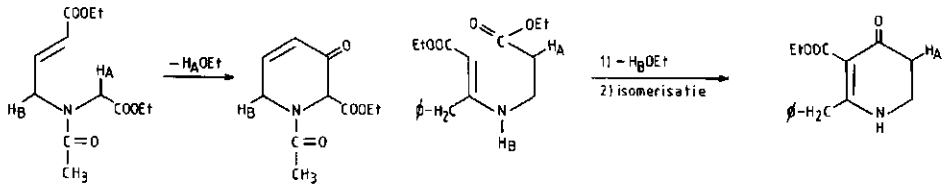
## III.4 DE VORMING VAN BICYCLISCHE SYSTEMEN *VIA* DE DIECKMANN-REACTIE

De cyclisatie van verzadigde-onverzadigde diesters *via* de Dieckmann-reactie kan in principe op twee manieren verlopen. Abstractie van $H_A$ in 122 leidt tot β-ketoester 123, terwijl abstractie van $H_B$ als cyclisatieprodukt β-ketoester 124 oplevert.




123 122 124 125

De litteratuur is echter over het verloop van de cyclisatie weinig eenduidig. Zo geeft diester 126 met KOtBu in benzeen uitsluitend β-ketoester 127[68], terwijl diester 128 met $NaOCH_3$ in MeOH alleen β-ketoester 129 oplevert[69].

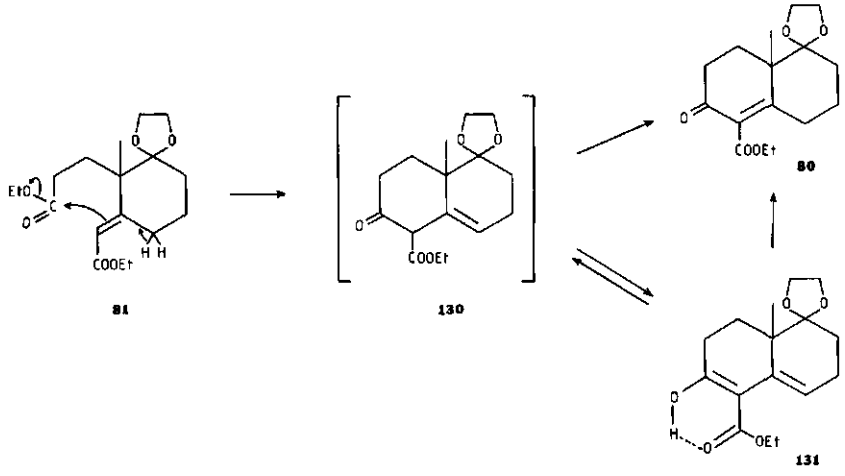



126 127 128 129

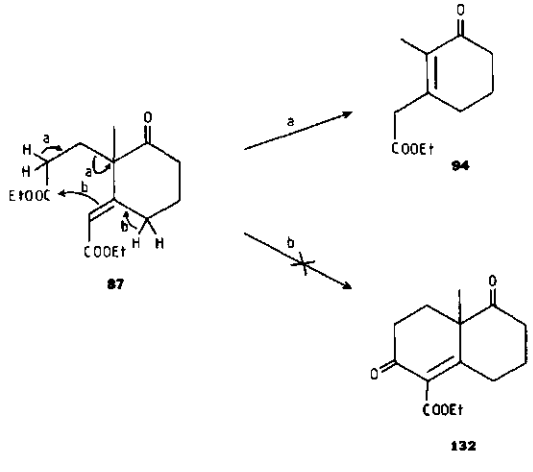
In een recent onderzoek naar de synthese van een berbaanskelet toonde Szabo[70] echter een duidelijke afhankelijkheid van de E/Z-isomerie van de uitgangsstof aan. De E-isomeer van 122 cycliseerde uitsluitend tot β-ketoester 125, terwijl de Z-isomeer alleen β-ketoester 123 gaf. De vorming van een meer gedelokaliseerd anion door abstractie van $H_B$ is voor de cyclisatie blijkbaar van ondergeschikt belang.

Uit de geisoleerde produkten bij de Dieckmann-cyclisatie van de E-isomeer van ketaaldiester 81 valt af te leiden dat hier alleen abstractie van het allylisch proton plaatsvindt. Behandeling van diester 81 met NaOEt in refluxende benzeen in aanwezigheid van een kleine hoeveelheid ethanol leidt namelijk uitsluitend tot β-ketoester 80. De isomere β-ketoester 130, die bij cyclisatie primair gevormd wordt, is niet in het reactiemengsel aantoonbaar. De tautomere enolester 131 wordt echter het enige reaktieprodukt wanneer KOtBu als base gebruikt wordt en er gedurende korte tijd in ethanol-vrije benzeen gerefluxt wordt.

Bij kamertemperatuur gaat enolester 131 langzaam over in β-ketoester 80, terwijl dit proces door een katalytische hoeveelheid zuur duidelijk versneld wordt. Ook op silicagel isomeriseert enolester 131 kwantitatief naar β-ketoester 80. Preparatief geniet de vorming van 80 *via* deze isomerisatie van enolester 131 op silicagel de voorkeur boven de directe vorming uit diester 81 met NaOEt in aanwezigheid van ethanol.




Ook diester 87 kan in principe met een Dieckmann-reactie in een bicyclisch produkt omgezet worden. Reactie met KOtBu in benzeen levert echter niet β-ketoester 132 maar ketoester 94. Een retro-Michaëlreactie na een kinetisch gecontroleerde protonabstractie in de zijketen is nu blijkbaar het favoriete proces, omdat hierdoor een uitgebreid gedelokaliseerd anion kan ontstaan. Door de aanwezigheid van de ketaalfunctie in diester 81 is de vorming van een dergelijk gestabiliseerd anion hier niet mogelijk, waardoor een retro-Michaëlreactie niet optreedt.



## III.5 EXPERIMENTEEL GEDEELTE

### *III.5.1 Algemeen*

$^1$H-NMR spectra werden opgenomen met een Jeol-JNM C-60 of een Perkin Elmer R24-B spectrometer. Tenzij anders aangegeven werd $CDCl_3$ als oplosmiddel en TMS als interne standaard ($\delta$=0) gebruikt.
Infrarood spectra werden opgenomen met een Perkin Elmer 237 spectrometer, terwijl voor de massametingen gebruik gemaakt werd van een AEI-MS 902 spectrometer. GC-MS-onderzoek werd verricht op een VG Micromass 7070 F gaschromatograaf-massaspectrometer.
Bij de reacties werden in het algemeen droge, gedestilleerde oplosmiddelen gebruikt. Ether, benzeen, tolueen en xyleen werden op natrium gedroogd, tetrahydrofuran werd vanaf natriumhydride en dimethoxyethaan vanaf calciumhydride gedestilleerd. Voor het drogen van andere oplosmiddelen werd in vele gevallen gebruik gemaakt van geactiveerde molsieves.

### *III.5.2 De synthese van de 3-oxo-1-cyclohexeenacetaten 86, 97, 98 en 99*

Een mengsel van 0,4 mol chloorenon[58], 1,2 mol acetoacetaat en 0,6 mol $K_2CO_3$ in 500 ml tolueen werd onder roeren gedurende 8 uur gerefluxt. Na afkoelen werd het reactiemengsel gefiltreerd, waarna het filtraat in verdund zuur uitgegoten werd en met ether geëxtraheerd. Het extract werd gedroogd met $MgSO_4$ en na indampen werd de resterende bruine olie gedestilleerd.
86 (75%) : Kpt. 124-126°C/1,1 mm; m/e = 182; NMR : 1,29 (t), 3,22 (s), 4,16 (q), 5,90 (s); IR : 1730, 1660.
97 (90%) : Kpt. 147-150°C/13 mm; NMR : 1,15 (d), 3,44 (s),3,70 (s), 6,14 (s).
98 (17%) : Kpt. 151-155°C/12 mm; NMR : 1,05 (s), 2,21 (s), 3.19 (s), 3,65 (s), 5,85 (s).
99 (30%) : Kpt. 144-148°C/11mm; NMR : 1,08 (s), 1,82 (t), 2,41 (t), 3,21 (s), 3,67 (s), 5,77 (s).

### *III.5.3 De alkylering van ethyl-3-oxo-1-cyclohexeenacetaat 86*

Een mengsel van 1,8 g (10 mmol) 86, 1,4 g (10 mmol) methyliodide en 12-15 mmol base in 30-35 ml oplosmiddel werd onder $N_2$ geroerd. Het reactiemengsel werd vervolgens in ijswater uitgegoten en na aanzuren geëxtraheerd met ether. Na drogen met $MgSO_4$ en indampen werd een bruine olie verkregen. Met behulp van preparatieve dunnelaagchromatografie werden naast de uitgangsstof 86 het $\alpha$-gemethyleerde

produkt 94 en het γ-gemethyleerde produkt 95 geisoleerd. Met behulp van GLC (OV 17, T = 180°C) werd de samenstelling van het ruwe extract bepaald (Tabel VII).

94 : m/e = 196; NMR : 1,27 (t), 1,79 (s), 3,27 (s), 4.16 (q); IR : 1740, 1675, 1610.

95 : m/e = 196; NMR : 1,28 (t), 1,36 (d), 3.29 (q), 4.16 (q), 5.93 (s); IR : 1730, 1660, 1620.

*Tabel VII*

| base | oplosmiddel | reactietemperatuur (°C) | reactietijd (u) | %86 | %94 | %95 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $NaNH_2$ | $NH_3$ | -33 | 1 | 1 | 72 | 23 |
| NaOEt | ethanol | 78 | 5 | 2 | 51 | 46 |
| NaH | tolueen | 110 | 24 | 22 | 48 | 17 |
| $K_2CO_3$ | aceton | 56 | 24 | 13 | 37 | 48 |
| TlOEt | ethanol | 30 | 4 | 2 | 28 | 67 |

*III.5.4 De Michaël-reactie van de 3-oxo-1-cyclohexeenacetaten 86, 97, 98 en 99*

Een mengsel van 20 mmol 86, 97, 98 of 99, 20 mmol α,β-onverzadigde ester (100-103) en 30 mmol $K_2CO_3$ in 20 ml aceton werd onder roeren gedurende 72 uur gerefluxt. Na afkoelen werd het reactiemengsel uitgegoten in verdund zuur en geëxtraheerd met ether. De verzamelde extracten werden gewassen met bicarbonaatoplossing en pekel. Na drogen met $MgSO_4$ en indampen, werd een gele olie verkregen, die met kolomchromatografie gezuiverd werd.

104a (63%) : m/e = 268; NMR : 1,28 (t), 3,38 (t), 3,71 (s), 4,18 (q), 5,95 (s); IR : 1740, 1735, 1669.

104b (62%) : m/e = 296; NMR : 1,01 (t), 1,29 (t), 1,34 (d), 3,10 (d), 4,16 (q), 4,20 (q), 6,05 (s); IR : 1740, 1725, 1665.

104c (34%) : NMR : 1,08 (dd), 1,22 (t), 3,10 (d), 3,68 (s), 4,11 (q), 5,98 (s); IR : 1735, 1720, 1660, 1620.

104d (79%) : NMR : 1,05 (s), 1,28 (t), 3,22 (t), 3,70 (s), 4,12 (q), 5,94 (s).

104e (38%) : NMR : 1,05 (s), 1,10 (d), 1,26 (t), 3,14 (d), 3,66 (s), 4.10 (q), 5,97 (s).

104f (76%) : NMR : 1,10 (s), 1,80 (t), 3,21 (t), 3,66 (s), 3,69 (s), 5,82 (s).
104g (84%) : m/e = 282; NMR : 1,21 (t), 1,16 (d), 3,22 (t), 3,69 (s), 4,16 (q), 5,93 (s); IR : 1735, 1725, 1665.
104h (66%) : m/e = 354; NMR : 1,25 (t), 3,24 (t), 3,72 (s), 3,73 (s), 4,22 (q), 5,95 (s); IR : 1742, 1738, 1670.
104i (70%) : NMR : 1,10 (d), 1,28 (t), 3,30 (t), 3,70 (s), 4,16 (q), 5,92 (s).
104k (60%) : NMR : 1,05 (s), 1,09 (d), 1,26 (t), 3,18 (t), 3,66 (s), 4,14 (q), 5,90 (s); IR : 1730, 1725, 1660, 1625.

### *III.5.5 4-Carbomethoxy-9-hydroxy-1-keto-$\Delta^4$, $\Delta^9$-decaline (105)*

Aan een suspensie van 10 mmol NaOMe in 40 ml xyleen werd 3 mmol 104 in 5 ml xyleen toegevoegd. Het reactiemengsel werd onder roeren gedurende 1 uur gerefluxt. Na afkoelen werd verdund zuur toegevoegd, waarna extractie met ether plaatsvond. De verzamelde extracten werden vervolgens gewassen met water, gedroogd met $MgSO_4$ en ingedampt. Het bruine residu werd met kolomchromatografie gezuiverd.
105a (40%) violette kristallen, smpt. 58-59°C; m/e = 222; NMR : 3,80 (s), 15,01 (s)= IR : 1725, 1695, 1610.
105b (33%) : NMR : 1,10 (d), 3,74 (s), 15,30 (s).
105c (66%) : NMR : 1,01 (d), 1,07 (d), 3,72 (s), 16,20 (s); IR : 1725, 1692, 1600
105d (14%) : NMR : 1,08 (d), 1,21 (s), 3,71 (s), 16,15 (s); IR : 1730, 1695, 1610
105e (23%) : NMR : 1,20 (s), 3,69 (s), 16,71 (s); IR : 1725, 1698, 1600.

### *III.5.6 De additie van $LiCH_2COOEt$ aan ethyl 2,6-diketo-1-methylcyclohexaanpropionaat (88)*

#### *III.5.6.1 Reactietemperatuur : -78°C → 20°C*

Aan een oplossing van 20 mmol BuLi in 13,5 ml hexaan werd onder $N_2$ bij -78°C achtereenvolgens 2,3 g diisopropylamine in 50 ml THF, 1,8 g ethylacetaat in 50 ml THF en 4,52 g (20 mmol) 88 in 50 ml THF toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 2 uur bij -78°C geroerd, waarna langzaam tot kamertemperatuur werd opgewarmd. Het reactiemengsel werd vervolgens aangezuurd en geëxtraheerd met ether. De verzamelde extracten werden met water gewassen en gedroogd met $MgSO_4$. Indampen leverde 4,10 g gele olie, waaruit met kolomchromatografie naast 0,8 g uitgangsstof 88, 2,3 g (45%) 107 werd verkregen.
107 : m/e = 314; NMR : 1,11 (d), 1,28 (t), 1,32 (t), 3,49 (s), 4,15 (q), 4,23 (q) IR : 1740-1720.

*III.5.6.2 Reactietemperatuur: -78°C*

Aan een oplossing van 7 mmol BuLi in 5 ml hexaan werd onder $N_2$ bij -78°C achtereenvolgens 0,74 g diisopropylamine in 20 ml THF, 0,79 g ethylacetaat in 20 ml THF en 0,95 g (4,2 mmol) 88 in 20 ml THF toegevoegd. Na 2 minuten roeren bij -78°C werd 3 ml ethanol van -78°C toegevoegd, waarna het reactiemengsel in verdund zuur werd uitgegoten. Extractie met ether, drogen met $MgSO_4$ en indampen leverde 1,3 g (98%) 108 als een kleurloze olie.
108 : m/e = 314; NMR : 1,06 (s), 1,14(t), 1,18 (t), 4,07 (q), 4,18 (q); IR : 3480, 1735, 1720.

*III.5.7 De reactie van ethyl 2-carboethoxymethyl-2-hydroxy-1-methyl-6-oxocyclohexaanpropionaat (108) met zuur*

Een oplossing van 0,75 g 108 in 100 ml benzeen werd gedurende 30 minuten in aanwezigheid van een katalytische hoeveelheid p-tolueensulfonzuur gerefluxt. Na afkoelen werd het reactiemengsel gewassen met bicarbonaat-oplossing en pekel, gedroogd met $MgSO_4$ en ingedampt. Uit de resulterende lichtgele olie werd met kolomchromatografie 0,3 g (47%) 110 en 0,06 g (8%) 111 verkregen.
110 : m/e = 268; NMR : 1,22 (s), 1,26 (t), 2,70 (ABq), 4,13 (q); IR : 1740.
111 : m/e = 314; NMR : 1,06 (d), 1,24 (t), 1,27 (t), 3,38 (s), 4.08 (q), 4,15 (q); IR : 3480, 1740, 1720.

*III.5.8 De additie van $LiCH_2COOEt$ aan ethyl 2,2-ethyleendioxy-6-keto-1-methylcyclohexaanpropionaat (106)*

De reactie werd uitgevoerd als beschreven voor diester 108 (III.5.6.2). Voor toevoegen van de ethanol werd nu echter 3 uur bij -78°C geroerd. Opbrengst: 1,46 g (97%) 113.
113: m/e = 358; NMR : 1,00 (ds), 1,23 (t), 1,28 (t), 3,92 (s), 4.07 (q), 3,24 (dq).

*III.5.9 Ethyl 2,2-ethyleendioxy-6-carboethoxymethyleen-1-methylcyclohexaanpropionaat (81) uit 113*

Aan een oplossing van 1,1 g 113 in 25 ml pyridine werd bij 0°C 6 ml $SOCl_2$ toegevoegd. Na 2 uur roeren werd 60 ml ether toegevoegd en werd het reactiemengsel uitgegoten in een bicarbonaat-oplossing. Na extractie met ether werden de verzamelde extracten gewassen met 0,1 N HCl-oplossing en pekel. Drogen met $MgSO_4$ en indampen leverde 1,0 g rode olie. Met kolomchromatografie werd hieruit

0.57 g (55%) 81 als E/Z-mengsel verkregen.
81 : m/e = 340; NMR = E: 1,06 (s), 1,25 (t), 1,28 (t), 3,95 (s), 4,08 (q), 4,12 (q), 5,63 (s); Z: 1,15 (s), 1,23 (t), 1,28 (t), 3,93 (s), 4,10 (q), 4,15 (q), 5,73 (s).

*III.5.10 De additie van $LiCH(SiMe_3)COOEt$ aan ethyl 2,6-diketo-1-methylcyclohexaanpropionaat (88)*

Aan een oplossing van 14 mmol BuLi in 10 ml hexaan werd onder $N_2$ bij -78°C achtereenvolgens 1,44 g diisopropylamine in 50 ml THF, 2,24 g ethyltrimethylsilylacetaat[134] in 15 ml THF en 1,58 g (7 mmol) 88 in 15 ml THF toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 3 uur bij -78°C geroerd, waarna langzaam tot 0° opgewarmd werd. Vervolgens werd het reactiemengsel uitgegoten in verdund zuur, geëxtraheerd met ether, gedroogd met $MgSO_4$ en ingedampt. Er werd 1,7 g licht-gele olie verkregen, die volgens GLC (OV17, 250°C) 60% 107, 24% 87 en 14% uitgangsstof 88 bevatte.

*III.5.11 Ethyl 2-ethoxyethynyl-2-hydroxy-1-methyl-6-oxocyclohexaanpropionaat (119)*

Aan een oplossing van 84 mmol BuLi in 60 ml hexaan en 180 ml ether werd onder $N_2$ bij -78°C 6,75 g (96 mmol) ethoxyethyn in 140 ml ether toegevoegd. Aan de witte suspensie van lithiumethoxyethyn werd vervolgens onder roeren langzaam 15 g (66 mmol) 88 toegevoegd. Na 2 uur roeren bij -78°C werd het reactiemengsel onder krachtig roeren uitgegoten in een verzadigde $NH_4Cl$-oplossing van 0°C. Extraheren met ether, drogen met $Na_2SO_4$ en indampen leverde 19 g (97%) 119 als een kleurloze olie.
119 : NMR : 1,26 (s), 1,28 (t), 1,38 (t), 4,10 (q), 4,13 (q); IR : 3620, 3450, 2265, 1730, 1705.

*III.5.12 Ethyl 2-carboethoxymethyleen-1-methyl-6-oxocyclohexaanpropionaat (87)*

Aan een oplossing van 6 ml gec. $H_2SO_4$ in 500 ml abs.ethanol werd bij 5°C 33 g (0,11 mol) 119 in 100 ml abs.ethanol toegevoegd. Een enigszins exotherme reactie kon worden waargenomen. Na 18 uur bij kamertemperatuur werd 24 g natriumbicarbonaat in 100 ml water toegevoegd, waarna de ethanol afgedampt werd. Extractie met ether, drogen met $MgSO_4$ en indampen leverde 30 g (91%) 87 als een kleurloze olie.
87 : m/e = 296; NMR : 1,26 (t), 1,28 (s), 1,32 (t), 4,15 (q), 4,21 (q), 5,84 (s); IR : 1729, 1721, 1712;Elem.Anal.: berekend voor $C_{16}H_{24}O_5$ : C 64,84, H 8,16; gevonden C 64,58, H, 8,41.

*III.5.13 Ethyl-2,2-ethyleendioxy-6-carboethoxymethyleen-1-methyl-cyclohexaanpropionaat (81) uit 87*

Een mengsel van 12,7 g (43 mmol) 87, 5 ml ethyleenglycol en 1,0 g p-tolueensulfonzuur in 300 ml benzeen werd gedurende 6 uur in een soxhlett-apparaat over geactiveerde molsieves (4Å) gerefluxt. Na afkoelen werd het mengsel gewassen met een verzadigde bicarbonaat-oplossing en pekel, gedroogd met $MgSO_4$ en ingedampt. Na bolbuisdestillatie (Kpt. 150°/0,3 mm) werd 13,7 g (93,5%) 81 als een kleurloze olie geisoleerd.
81 : m/e = 340; NMR : 1,06 (s), 1,25 (t), 1,28 (t), 3,95 (s), 4,08 (q), 4,12 (q), 5,63 (s); IR : 1725, 1710, 1640; Elem.Anal.: berekend voor $C_{18}H_{28}O_6$ : C 63,51, H 8,29; gevonden C 63,24, H 8,09.

*III.5.14 De reactie van ethyl 2,6-diketo-1-methylcyclohexaanpropionaat (88) met carboethoxy-methyleendiethylfosfiet*

Aan een suspensie van 0,5 g NaH (50% in minerale olie ) in 30 ml DME werd 2,24 g (10 mmol) carboethoxymethyleendiethylfosfiet[135] in 5 ml DME toegevoegd. Na 45 minuten roeren was de oplossing helder en trad er geen gasontwikkeling meer op. Vervolgens werd 2,26 g (10 mmol) 88 in 10 ml DME toegevoegd. Na 2 uur roeren bij kamertemperatuur werd het reactiemengsel uitgegoten in water en werd met ether geëxtraheerd. Na drogen van het extract met $MgSO_4$ en indampen werd 1,2 g gele olie verkregen, waaruit met kolomchromatografie 0,7 g (20%) 87 geisoleerd werd. Aanzuren van de waterlaag leverde na extractie met ether, drogen van het extract met $MgSO_4$ en indampen 1,45 g (60%) 121.
121 : NMR : 1,16 (d), 1,25 (t), 4,15 (q), 8,30 (br.s); IR : 3450-2800, 1725-1700.

*III.5.15 4-Carboethoxy-9,9-ethyleendioxy-3-hydroxy-10-methyl-$\Delta^3,\Delta^5$-decaline (131)*

Aan een suspensie van 0,41 g (3,6 mmol) KOtBu in 40 ml benzeen werd onder $N_2$ 0,51 g (1,5 mmol) 81 in 10 ml benzeen toegevoegd. Het mengsel werd onder roeren gedurende 2 uur gerefluxt. Na afkoelen werd met een koude verdunde HCl-oplossing en met koude pekel gewassen. Na drogen met $MgSO_4$ en indampen werd 0,4 g (91%) 131 als een kleurloze olie geisoleerd.
131 : m/e = 294; NMR : 1,18 (s), 1,33 (t), 4,00 (s), 4,29 (dq, gehinderde rotatie), 6,17 (t), 13,23 (s).

*III.5.16 4-Carboethoxy-9,9-ethyleendioxy-3-keto-10-methyl-$\Delta^4$-decaline (80)*

De cyclisatie werd uitgevoerd als beschreven voor enol ester 131 (III.5.15). Het ruwe reactiemengsel opgelost in $\pm$ 10 ml benzeen werd vervolgens op een $SiO_2$-kolom (20 g) gebracht. Na 18 uur bij kamertemperatuur werd de kolom met ether-petroleumether (2:1) geëlueerd, waarna door indampen van het eluaat 0,37 g (92,5%) ketoester 80 als een kleurloze olie geisoleerd werd.
80 : m/e = 294; NMR : 1,32 (t), 1,42 (s), 4,01 (s), 4,28 (q); IR : 1732, 1672, 1620; Elem.Anal.: berekend voor $C_{16}H_{22}O_5$ : C 65,29, H 7,53; gevonden : C 65,18, H 7,56.

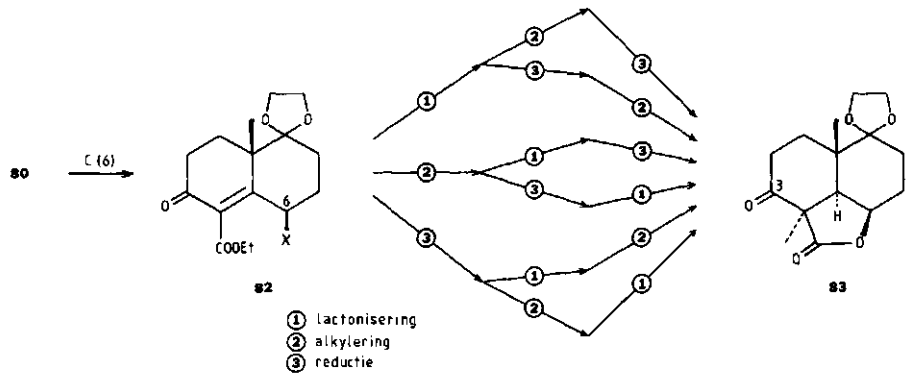
*III.5.17 De retro-Michaël-reactie van ethyl 2-carboethoxymethyleen-1-methyl-6-oxocyclohexaanpropionaat (87)*

Aan een suspensie van 0,45 g (4 mmol) KOtBu in 50 ml benzeen werd onder $N_2$ 0,5 g (1,7 mmol) 87 in 5 ml benzeen toegevoegd. Nadat het reactiemengsel onder roeren gedurende 3 uur gerefluxt was, werd het uitgegoten in water en met ether geextraheerd. Na drogen met $MgSO_4$ en indampen werd 0,25 g (74%) 94 geisoleerd (zie III.5.3).

# IV. DE SYNTHESE VAN TRICYCLISCHE γ-LACTONEN ALS INTERMEDIAIREN IN DE SYNTHESE VAN PODOLACTONEN

## IV.1 INLEIDING

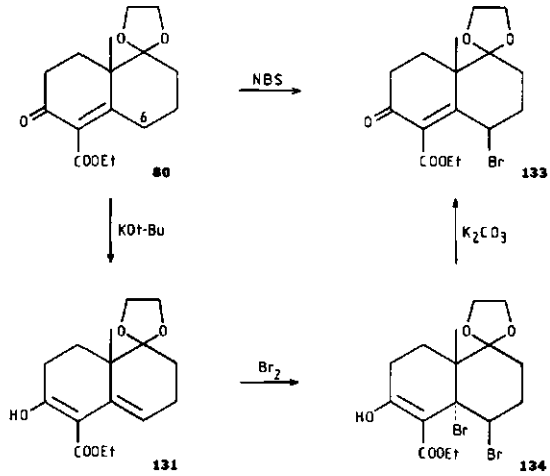
De vorming van het tricyclisch γ-lacton 83 uit ketoester 80 vereist een β-hydroxylering op C(6), een reductie tot een trans-verknoopt AB-systeem, de introductie van een α-methylgroep op C(4) en cyclisatie tot een γ-lacton (§ II.4). De in § II.2 beschreven methode van Adinolfi biedt de mogelijkheid om na introductie van een C(4)-methylgroep *via* een vijftal oxidatie- en reductiestappen een γ-hydroxycarbonzuur te verkrijgen, waaruit het gewenste γ-lacton te synthetiseren is.
Een alternatieve synthese van lacton 83 is in principe mogelijk *via* een primaire functionalisering van C(6), gevolgd door een lactonisering, een alkylering en een reductie.



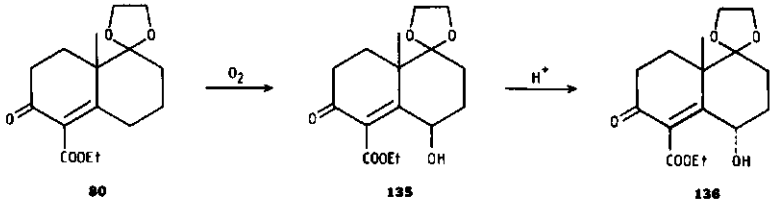

Omdat de voor de functionalisering van ring A benodigde carbonylgroep op C(3) bij de eerste methode voor complicaties zou kunnen zorgen en omdat de tweede methode in principe een kortere synthese betekende, werd voor deze laatste route gekozen. Na de synthese van verschillende op C(6) gefunctionaliseerde ketoesters (§ IV.2) werd achtereenvolgens de lactonisering (§ IV.3), de alkylering (§ IV.4) en de reductie (§ IV.5) van gefunctionaliseerde AB-systemen onderzocht.

## IV.2 DE FUNCTIONALISERING VAN C(6) IN HET AB-SYSTEEM

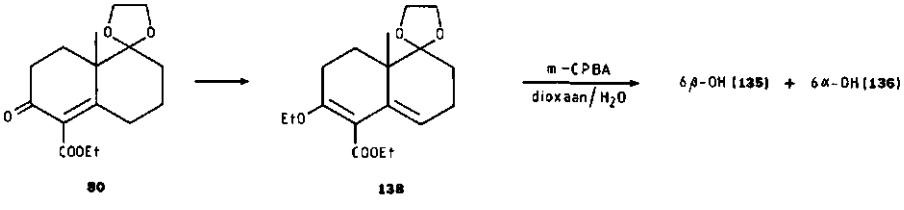
De carbonylgroep op C(3) en de estergroep op C(4) activeren de allylische 6-positie in de cross-geconjugeerde ketoester 80 in hoge mate. Abstractie van een proton of een H-radicaal op C(6) leidt tot een door uitgebreide resonantie gestabiliseerd dienolaat-anion resp. dienoxy-radicaal.
De introductie van functionele groepen op deze 6-positie is dan ook op verschillende manieren te realiseren.
Reactie van ketoester 80 met N-broomsuccinimide in tetra resulteerde in een 84% opbrengst aan de 6β-Br-verbinding 133[101]. Hetzelfde produkt kon ook verkregen worden door broom te adderen aan enolester 131 en vervolgens met $K_2CO_3$ in DMF een molecuul HBr uit dibromide 134 te elimineren.



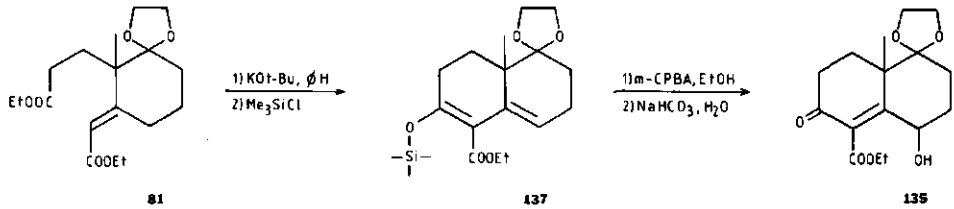

Het reactieve karakter van de allylische 6-positie werd ook aangetoond door de introductie van een 6β-OH-groep *via* een ook bij vergelijkbare systemen waargenomen auto-oxidatie[102-104]. Ketoester 80 bleek aan de lucht na drie weken volledig omgezet in de kristallijne 6β-hydroxyester 135. Onder invloed van zuur epimeriseerde deze verbinding langzaam naar de thermodynamisch meer stabiele 6α-hydroxyester 136[105]. De axiale positie van de 6-OH-groep in ketoester 135 werd bevestigd door een door pyridine geinduceerde downfield-shift van 0,2 ppm van de angulaire methylgroep. Een dergelijk deshielding effect treedt volgens Demarco[112] alleen op bij angulaire methylgroepen die een 1,3-diaxiale interactie met een hydroxylgroep vertonen.



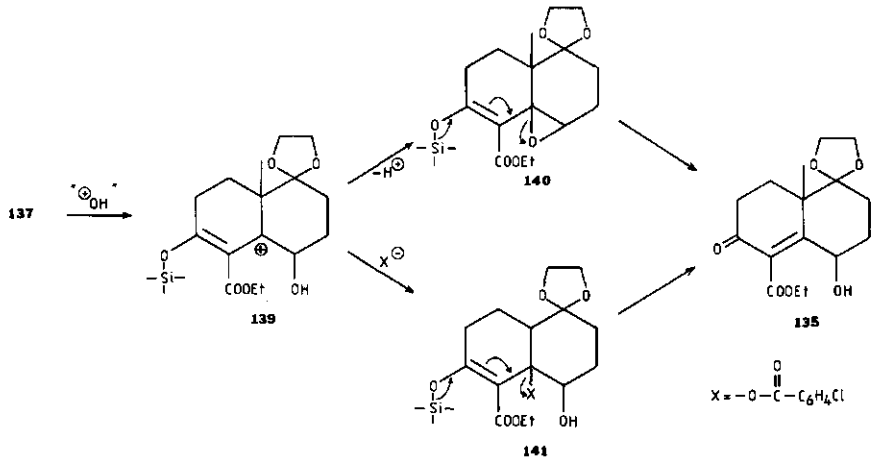

Zoals door de vele waargenomen auto-oxidaties van dienolethers[106] verwacht mocht worden, kon ook de hiermee vergelijkbare enolester 131 met lucht in hydroxyester 135 worden omgezet. Preparatief bleek de auto-oxidatie echter door de matige reproduceerbaarheid weinig perspectief te bieden. De aanwezigheid van $Cu^{II}$-zouten[107] en radicaal-initiatoren bij de auto-oxidatie leidde in het algemeen tot uitgebreide polymerisatie. Ook bestraling van het reactiemengsel tijdens de oxidatie sorteerde weinig effect. Een allyl-oxidatie kan in principe ook met $SeO_2$ in azijnzuur uitgevoerd worden. Nadat ketoester 80 echter met dit reagens gedurende een nacht in refluxende azijnzuur behandeld was, kon er naast polymeer slechts uitgangsstof geisoleerd worden. Daar de oxidatie van steroidale dienolethers met perzuren in waterige oplosmiddelen volgens Kirk[114] tot hoge opbrengsten (> 90%) aan de 6β-OH-verbindingen leidde, werden vervolgens de mogelijkheden voor een perzuur-oxidatie van de overeenkomstige bicyclische dienolethers onderzocht. Silyldienolether 137 kon verkregen worden door het bij de Dieckmann-cyclisatie van diester 81 gevormde dienolaat-anion met trimethylsilylchloride af te vangen. Behandeling van deze verbinding met gebufferd m-chloorperbenzoëzuur in ethanol-water leverde echter alleen het hydrolyse-produkt, ketoester 80, op. Om een meer stabiele dienolether te verkrijgen werd ketoester 80 vervolgens met triethylorthoformiaat omgezet in ethyldienolether 138[109]. In dioxaan-water vond een oxidatie met m-chloorperbenzoëzuur nu wel plaats. De selectiviteit liet echter te wensen over, aangezien de 6β- en de 6α-hydroxyester in ongeveer gelijke hoeveelheden gevormd werden.



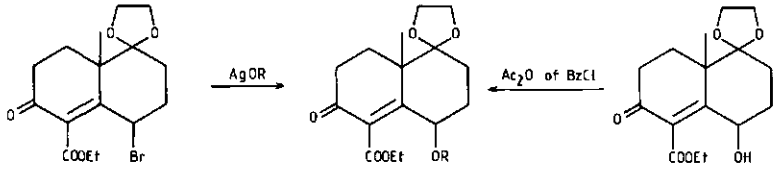
Daar vermoed werd dat de 6α-hydroxyester in het waterig milieu door epimerisatie uit de 6β-hydroxyester gevormd was, werd de oxidatie van de eenvoudig te verkrijgen silyldienolether 137 vervolgens in watervrije ethanol uitgevoerd. Na hydrolyse werd nu uitsluitend de 6β-hydroxyester 135 geisoleerd. In een één-potssynthese kon deze hydroxyester nu uit diester 81 in 50-75% opbrengst verkregen worden.




De selectieve vorming van de β-hydroxyester is een gevolg van een preferente axiale aanval van het elektrofiel "$\overset{\oplus}{O}H$", waardoor er in de overgangstoestand een maximale orbitaloverlap optreedt[115]. Dit stereo-elektronisch effect weegt ruimschoots op tegen de sterische hinder die een axiaal inkomende substituent van de axiale C(10)-methylgroep ondervindt[110].
Voor de vorming van de α-hydroxyester 136 zou in de overgangstoestand een pseudo-axiale binding van het elektrofiel aangenomen moeten worden. Daar de voor een dergelijke pseudo-axiale binding vereiste verwrongen boot-conformatie van ring B een energetisch ongunstige toestand is, zal er hoofdzakelijk 6β-hydroxylering *via* een stoel-conformatie van ring B plaatsvinden[111].



Het bij de elektrofiele additie ontstane carbonium-ion 139 kan op twee manieren verder reageren. Door afsplitsing van een proton kan het 5β,6β-epoxide 140 gevormd worden, dat bij de hydrolyse door een ringopening in de 6β-hydroxyester 135 kan worden omgezet. Ook kan het carbonium-ion afgevangen worden door het m-chloorbenzoaat-anion, waarna bij hydrolyse *via* een eliminatie van deze benzoaat-groep uit adduct 141 de 6β-hydroxyester verkregen kan worden[108].
Naast de 6Br- en de 6-OH-ketoester werden ook de 6-OAc- en de 6-OBz-verbindingen gesynthetiseerd. De 6-OAc-ketoester 142 kon verkregen worden uit de 6-Br-ketoester 133 door reactie met AgOAc[113] en uit de 6-hydroxyester 135 door reactie met azijnzuuranhydride in pyridine. Op analoge wijze werd de 6-OBz-ketoester 143 uit de 6-Br-ketoester 133 bereid door gebruik te maken van AgOBz[113] en uit de 6-hydroxyester 135 door reactie met benzoylchloride in pyridine. De syntheses uit de

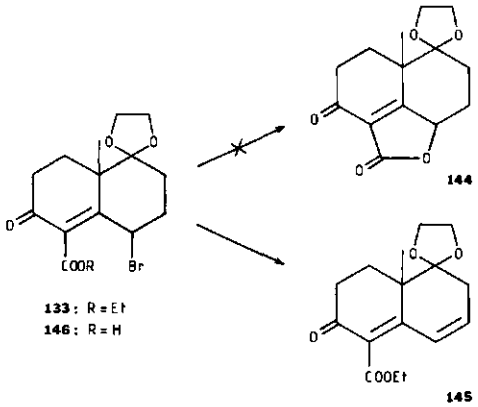



133 142 : R = Ac 143 : R = Bz 135

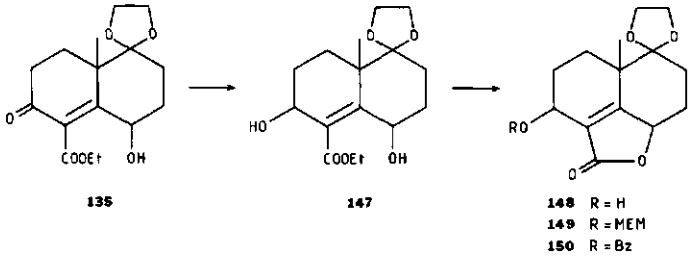
hydroxyester 135 bleken het beste resultaat te geven.

## IV.3 DE SYNTHESE VAN α,β-ONVERZADIGDE γ-LACTONEN UIT C(6)-GEFUNCTIONALISEERDE BICYCLISCHE SYSTEMEN

Verzadigde bicyclische esters met een broom-atoom op een γ-positie kunnen met basen als collidine[116] en 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]-octaan (Dabco)[117] of met LiCl[118] in DMF rechtstreeks in de overeenkomstige γ-lactonen worden omgezet. Pogingen om op analoge wijze de onverzadigde broomester 133 in het onverzadigde γ-lacton 144 om te zetten resulteerden onveranderlijk in de vorming van het eliminatieprodukt, dienonester 145.
Ook lactonisering *via* broomcarbonzuur 146 bleek niet mogelijk, aangezien bij verzeping van de broomester met KOH eveneens de dienonester 145 ontstond.
De vorming van lacton 144 was ook niet *via* hydroxyester 135 te realiseren. Terwijl er bij gebruik van base uitgebreide polymerisatie optrad, resulteerde zure katalyse vooral in dehydratering en decarboxylering.



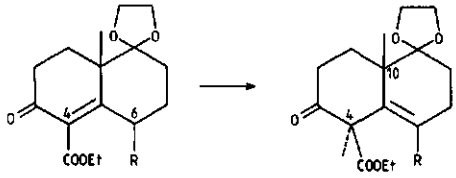

Naast de grote ringspanning in het te vormen lacton zal de waargenomen reactiviteit van broomester 133 en hydroxyester 135 ook een gevolg zijn van het feit dat de estergroep cross-geconjugeerd is met een α,β-onverzadigd keton. Bij vergelijkbare steroiden bleek de resonantie in dit cross-geconjugeerde systeem een nucleofiele aanval op de ester-carbonylgroep te verhinderen, terwijl onder invloed van zuur gemakkelijk decarboxylering optrad[119].
Om deze cross-conjugatie op te heffen en bovendien ring A iets flexibeler te maken werd hydroxyester 135 met $NaBH_4$ in ethanol omgezet in de 3β,6β-dihydroxyester 147[120]. Nu C(3) niet meer $sp^2$-gehybridiseerd was, bleek een cyclisatie tot het α,β-onverzadigde γ-lacton wel mogelijk. Door dihydroxyester 147 gedurende 30 minuten met een katalytische hoeveelheid p-tolueensulfonzuur in benzeen te refluxen




kon het 3-hydroxylacton 148 in goede opbrengst verkregen worden. Met diisopropylethylamine en β-methoxyethoxymethylchloride (MEMCl)[121] kon hydroxylacton 148 in het 3-MEMO-lacton 149 worden omgezet, terwijl met benzoylchloride en pyridine het 3-benzoyllacton 150 verkregen werd.

## IV.4 DE ALKYLERING VAN C(6)-GEFUNCTIONALISEERDE BICYCLISCHE SYSTEMEN

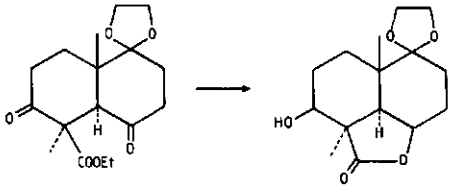
De introductie van een C(4)-methylgroep in ketoester 80 is volgens Wenkert[122] en Pelletier[51] zowel een regio- als een stereoselectief proces. Om een maximale orbital-overlap te realiseren zal een inkomende methylgroep het anion van ketoester 80 axiaal naderen. *Via* een overgangstoestand met ring A in een boot-conformatie ontstaat nu een gemethyleerd produkt, waarin de methylgroepen op C(4) en C(10) in een trans-positie ten opzichte van elkaar staan. Niet alleen ketoester 80 maar ook enolester 131 leverde met KOtBu en methyliodide uitsluitend de op C(4) α-gemethyleerde ketoester 151.




**80**: R = H
**135**: R = OH

**151**: R = H
**152**: R = OH

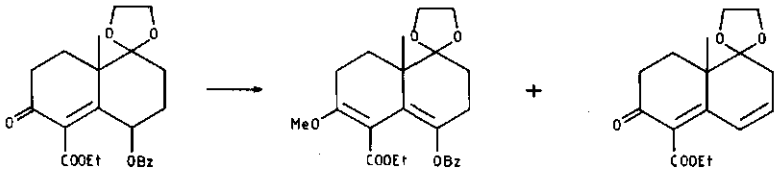
Op analoge wijze zou hydroxyester 135 omgezet kunnen worden in de gemethyleerde enolester 152. Tautomerisatie naar de trans-verknoopte 3,6-diketoester 153, reductie van de carbonylgroepen op C(3) en C(6) en cyclisatie zou vervolgens het 3-hydroxylacton 154 opleveren.




**153** **154**

Een directe methylering van hydroxyester 135 bleek echter niet mogelijk, aangezien waarschijnlijk door abstractie van het hydroxylproton polymerisatie-reacties overheersten. Bescherming van de hydroxylgroep met een acetyl- of benzoylgroep zou een dergelijke protonabstractie kunnen verhinderen.
Waarschijnlijk als gevolg van een concurrerende protonabstractie in de acetylgroep werd bij methylering van de 6-OAc-verbinding 142 slechts een complex reactiemengsel verkregen. De methylering van de 6-OBz-verbinding 143 verliep daar-

entegen aanmerkelijk selectiever. Naast een kleine hoeveelheid van het eliminatieprodukt 145 werd nu echter vooral de O-gemethyleerde benzoylester 155 geisoleerd. De introductie van een methylgroep op C(4) wordt in de 6-OBz-verbinding

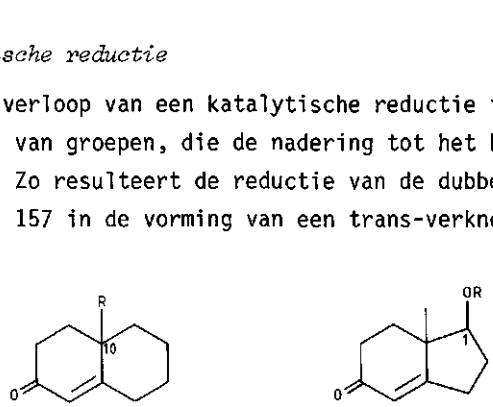



143 blijkbaar verhinderd door intensieve sterische interacties tussen ring A en de benzoylgroep op C(6).

## IV.5 DE REDUCTIE VAN ONVERZADIGDE AB-SYSTEMEN

### *IV.5.1 De katalytische reductie*

Het stereochemisch verloop van een katalytische reductie is sterk afhankelijk van de aanwezigheid van groepen, die de nadering tot het katalysator-oppervlak kunnen beinvloeden. Zo resulteert de reductie van de dubbele binding in 10-carboethoxy-decalon 157 in de vorming van een trans-verknoopt ringsysteem, terwij

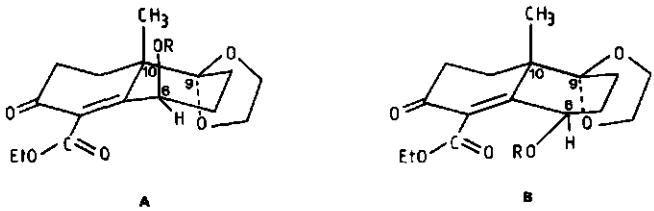



**157** : R = COOEt
**158** : R = $CH_3$

**159** : R = H
**160** : R = t-Bu

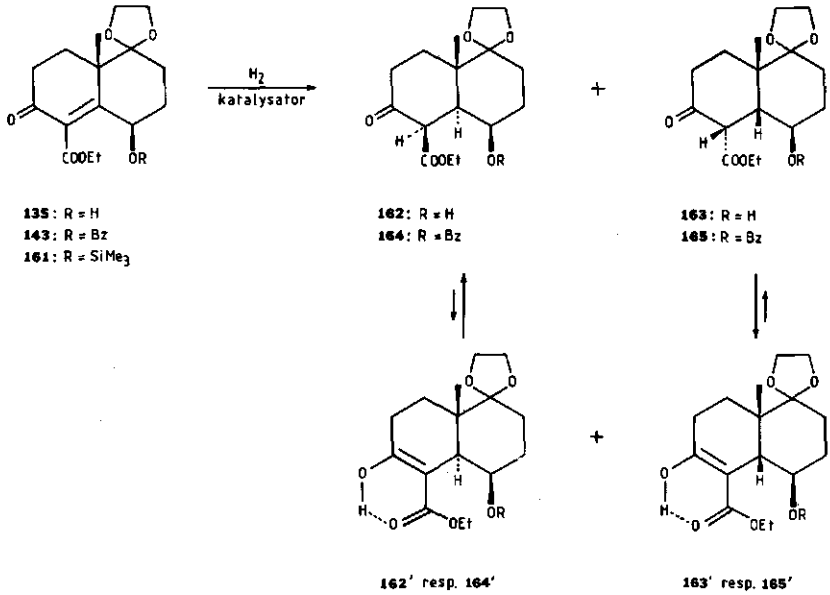
reductie van 10-methyl-decalon 158 uitsluitend een cis-verknoping geeft[123]. Evenzo ontstaat bij reductie van 1-hydroxy-hydrindaan 159 alleen een cis-verknoopt produkt, terwijl bij 1-t-butoxy-hydrindaan 160 ook een aanzienlijke hoeveelheid trans-verknoopt produkt gevormd wordt[124].
In hydroxyester 135 zullen de axiale methylgroep op C(10) en de axiale hydroxylgroep op C(6) een trans-reductie induceren. De hydroxylgroep bevindt zich alleen in een axiale positie als ring B een stoel-conformatie (135a) heeft. De 1,3-diaxiale interactie tussen de methyl- en hydroxylgroep zal echter een destabiliserend effect op deze stoel-conformatie hebben en de boot-conformatie (135b)

waarschijnlijker maken. Een mogelijke H-brug tussen de hydroxylgroep op C(6) en de estergroep op C(4) zal de boot-conformatie nog extra stabiliseren. Wanneer ring B zich in deze boot-conformatie bevindt, wordt een voorspelling van het stereochemisch gedrag bij reductie moeilijker. Alleen de methylgroep op C(10) zal een trans-reductie stimuleren, terwijl de ketaalgroep op C(9) juist het tegenovergestelde zal bewerkstelligen.




**135**: R = H
**143**: R = Bz
**161**: R = $SiMe_3$

Wanneer de hydroxylgroep op C(6) door een trimethylsilyl- of benzoylgroep vervangen wordt, zal de boot-conformatie zowel door het ontbreken van H-bruggen als door sterische interacties met de estergroep op C(4) gedestabiliseerd worden. Omdat deze groepen echter ook een 1,3-diaxiale interactie met de methylgroep op C(10) zullen vertonen, zal bij de 6-OBz-ester 143 en de 6-$OsiMe_3$-ester 161 de werkelijke conformatie van ring B tussen de stoel- (A) en de boot-conformatie (B) inliggen. Als netto-resultaat kan bij deze verbindingen derhalve een betere afscherming van de bovenkant van het molecuul verwacht worden, waardoor er hogere percentages trans-gereduceerd produkt gevormd zullen worden dan bij de overeenkomstige 6-hydroxyester.
Reductie van hydroxyester 135 met Pd/C als katalysator resulteerde in een mengsel van 43% trans- en 57% cis-gereduceerde hydroxyester (162 resp. 163). Naast deze keto-vorm kwam met name bij de cis-verbinding[133] ook de tautomere enolvorm voor (162' en 163').
$Pd/BaSO_4$ en $Pd/CaCO_3$ bleken aanzienlijk minder effectieve katalysatoren, die bovendien niet tot wezenlijk andere cis/trans-verhoudingen aanleiding gaven. Omzetting van hydroxyester 135 in de trimethylsilylester 161 leidde bij reductie met Pd/C in ethanol na hydrolyse tot gelijke hoeveelheden van de trans- en cis-verknoopte bicyclische verbindingen 162 en 163.



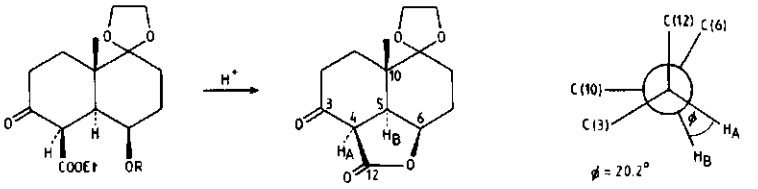

Reductie van de 6-OBz-ester 143 gaf onder dezelfde omstandigheden 65% trans- en 35% cis-verknoopt produkt.
Omdat van een t-butyldimethylsilylgroep nog sterkere sterische effecten bij de reductie en daardoor hogere percentages transgereduceerd produkt verwacht konden worden, werd getracht deze groep aan ketoester 135 te koppelen.

*Tabel VIII Katalytische reductie van 6-gefunctionaliseerde ketoesters*

| uitgangsstof | C(6)-substituent | produkt % trans | % cis |
|---|---|---|---|
| 135 | - OH | 43 | 57 |
| 161 | $-OSiMe_3$ | 50 | 50 |
| 143 | $-O-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-C_6H_5$ | 65 | 35 |

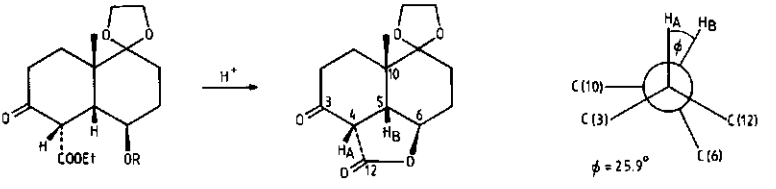
Waarschijnlijk als gevolg van het volumineuze karakter van deze silylgroep trad een reactie tussen de C(6)-hydroxylgroep en het t-butyldimethylsilylchloride in aanwezigheid van imidazool[125] echter niet op.

De gereduceerde ketoesters 162 en 163 konden met p-tolueensulfonzuur in benzeen omgezet worden in de overeenkomstige γ-lactonen 166 en 167.




**162**: R = H
**164**: R = Bz

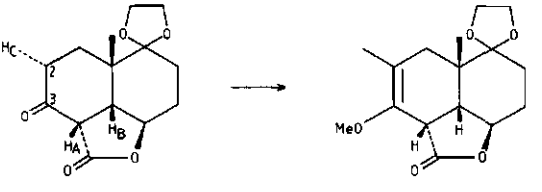
**166**




**163**: R = H
**165**: R = Bz

**167**

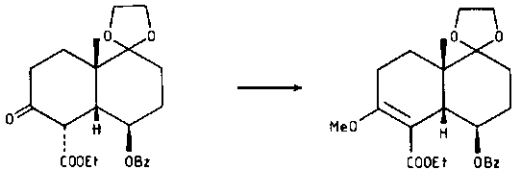
Uit de vicinale koppelingsconstanten $J_{AB}$ kan met behulp van de Karplusvergelijking[126] bij het trans-verknoopte lacton 166 voor hoek Ø een waarde van 20.2° berekend worden, terwijl deze bij het cis-verknoopte lacton 167 25.9° is. Inspectie van modellen leert dat deze waarden bereikt worden, wanneer ring A een iets verdraaide boot- en ring B een iets verdraaide stoel-conformatie heeft. Alkylering van het cis-verknoopte lacton 167 met NaH en methyliodide in DME leidde hoofdzakelijk tot de vorming van het digemethyleerde lacton 168.




**167** **168**

Proton $H_C$ wordt in 167 waarschijnlijk sneller geabstraheerd dan proton $H_A$, dat een 1,3-diaxiale interactie met de angulaire methylgroep heeft. Methylering op C(2) gevolgd door een O-methylering op C(3) resulteert in lacton 168.
Het trans-verknoopte lacton 166 leverde bij alkylering een met kolomchromatografie niet te scheiden mengsel van gemethyleerde produkten. Ook de gereduceerde

6-OBz-esters 164 en 165 werden met NaH en methyliodide in DME gemethyleerd. De cis-verknoopte ester 165 werd voornamelijk in het O-gemethyleerde product 169 omgezet. Bij de trans-verknoopte ester 164 ontstond ook nu een mengsel, dat niet op eenvoudige wijze te scheiden was.

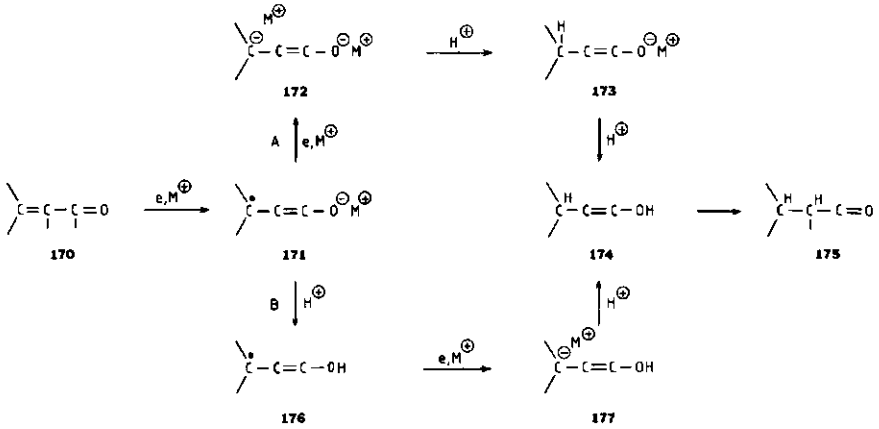



165 169

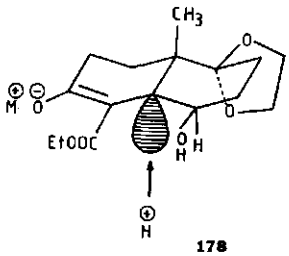
Naast de α,β-onverzadigde esters werd ook de reactiviteit van 3β-MEMO-lacton 149 in de katalytische reductie onderzocht.
De 3β-MEMO- en de 10β-methylgroep zouden namelijk voor een effectieve afscherming van de bovenkant van het molecuul kunnen zorgen, waardoor er hoofdzakelijk trans-reductie zou plaatsvinden.
Met de sterisch gehinderde Wilkinson-katalysator $(Ø_3P)_3Rh^{I}Cl$ en met $Pd/CaCO_3$ werd geen reductie van lacton 149 waargenomen. Met Pd/C als katalysator trad wel reductie op. Het cis- en trans-verknoopte lacton werden echter in ongeveer gelijke hoeveelheden gevormd.
Bij een stoel-conformatie van ring A zal de 3β-MEMO-groep zich in een stabiele equatoriale positie bevinden, waardoor deze groep de dubbele binding niet zal afschermen. De axiale 10β-methylgroep en de ketaalgroep op C(9) zullen de stereoselectiviteit van de reductie tegengesteld beinvloeden, waardoor de gelijke hoeveelheden cis- en trans-gereduceerd produkt verklaard kunnen worden.

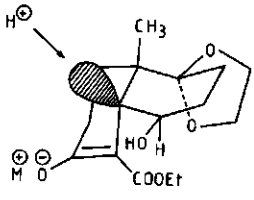
### *IV.5.2 De metaal-ammonia reductie*

De reductie van bicyclische enonen met metalen in vloeibare ammoniak leidt in het algemeen tot trans-verknoopte bicyclische systemen, wanneer het β-C-atoom van het enon zich op een bruggehoofd-positie bevindt[129]. Op basis van de op dit moment beschikbare onderzoeksgegevens zijn er tenminste twee verschillende reductie-mechanismen mogelijk[127]. Volgens het eerste mechanisme (A) wordt het α,β-onverzadigde keton 170 door opname van twee elektronen omgezet in dianion 172, dat door een β-protonering in enolaat-anion 173 overgaat. Protonering van dit enolaat-anion levert vervolgens enol 174, dat uiteindelijk naar het gereduceerde keton 175 kan tautomeriseren.

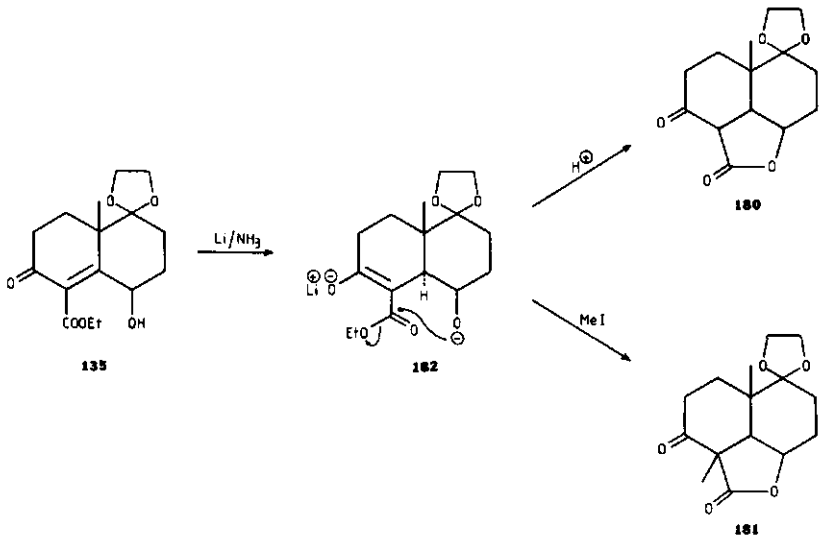



Dit mechanisme zal vooral belangrijk zijn bij verbindingen met groepen die een negatieve lading in dianion 172 goed kunnen delokaliseren. Bij het tweede mechanisme (B) wordt radicaal-anion 171 geprotoneerd tot hydroxyallyl-radicaal 176. Deze stap wordt gevolgd door een overdracht van een tweede elektron, waarna het gevormde hydroxyallyl-anion 177 door protonering overgaat in enol 174, dat door tautomerisatie in keton 175 kan worden omgezet.
Dit reductie-produkt is bij polycyclische verbindingen niet altijd het thermodynamisch meest stabiele produkt. Volgens Stork wordt namelijk vooral dat produkt gevormd, waarin het β-proton axiaal staat ten opzichte van de keton-ring[128]. In dit geval kan een zich ontwikkelende β-C-H-binding namelijk een uitgebreide orbitaal-overlap met het enolaat-π-systeem hebben, waardoor de overgangstoestand gestabiliseerd zal worden.



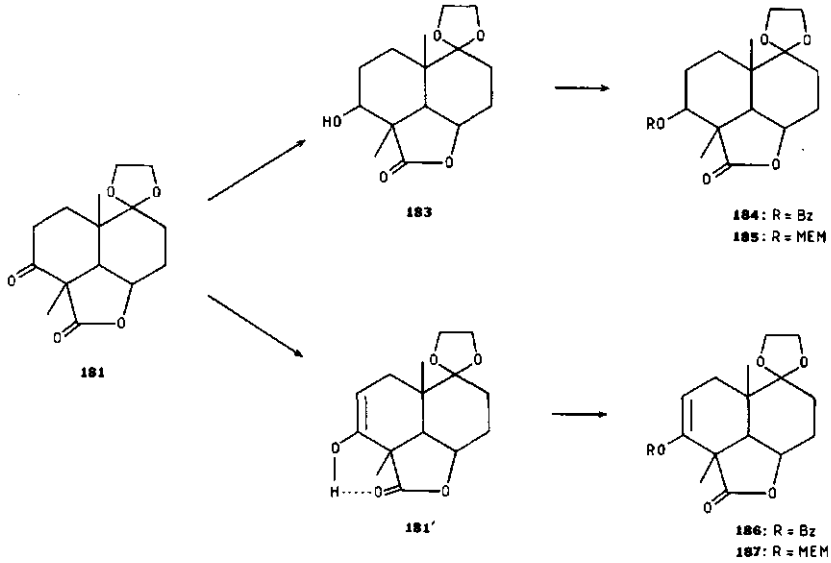
Uit Dreiding-modellen van ketoester 135 kan afgeleid worden dat deze overlap bij de vorming van de trans-verknoopte verbinding (178) groter is dan bij de cis-verknoopte verbinding (179), waardoor een preferente vorming van het trans-verknoopte produkt verwacht kan worden.
Reactie van ketoester 135 met Li in vloeibare ammoniak bij -33°C bleek niet alleen een gereduceerd maar tevens een gelactoniseerd produkt (180) op te leveren. Wanneer in plaats van een protondonor na de reductie methyliodide werd toegevoegd, kon bovendien het op C(4) gemethyleerde lacton 181 geisoleerd worden. De vorming van het lacton zal een gevolg zijn van een intermoleculaire proton-overdracht van de C(6)-hydroxylgroep naar het $sp^3$-gehybridiseerde C(5)-carbanion of naar een amide-ion, wanneer het C(5)-carbanion door ammoniak is geprotoneerd.
Aanval van het resulterende C(6)-alkoxide op de estergroep in dianion 182 leidt tot de vorming van het enolaat-anion van het γ-lacton. Protonering van dit enolaat-anion geeft lacton 180, terwijl methylering lacton 181 oplevert.




Hoewel er onder deze omstandigheden trans-reductie optrad, vonden er ook neven-reacties plaats. Naast de vorming van ketoester 80 door afsplitsing van de 6-OH-groep trad er vooral over-reductie op. Met name de carbonylgroep op C(3) werd gemakkelijk gereduceerd.
Om deze neven-reacties te onderdrukken werd de reductie van ketoester 135 vervolgens bij -80°C uitgevoerd. Om de aanwezigheid van een overmaat lithium te verhinderen werd de lithium-ammonia oplossing bovendien langzaam aan het substraat

toegevoegd. Dit kon gerealiseerd worden door de lithium-ammonia oplossing met vloeibare stikstof af te koelen tot -120°C, waarbij de ammonia vast werd. Na toevoegen van de hydroxyester in THF werd het reactiemengsel voorzichtig opgewarmd, waardoor de vaste ammonia langzaam in oplossing ging. Op deze wijze werd de lithium-ammonia oplossing langzaam toegevoegd aan het substraat en vond de reductie bij ± -80°C plaats. Na opwerken werd nu een keto-enol mengsel van de cis-verknoopte hydroxyester 163 geisoleerd. Een preferente intramoleculaire protonering van het 5β-carbanion door het C(6)-hydroxylproton bij deze lage temperatuur zou de selectieve cis-reductie kunnen verklaren[130].
Als deze intramoleculaire protonering een rol speelt, zou na bescherming van de C(6)-hydroxylgroep een kleiner percentage cis-gereduceerd produkt gevonden moeten worden. Reductie van de 6-OBz-ester 143 met lithium in vloeibare ammoniak bij -80°C levert inderdaad uitsluitend de trans-gereduceerde verbinding. Alhoewel de stereochemie van de reductie bij de 6-OBz-ester ook door sterische effecten beinvloed kan worden, wordt een intramoleculaire protonering van hydroxyester 135 bij lage temperatuur door bovenstaande resultaten aannemelijk gemaakt.
Een cyclisatie tot een γ-lacton treedt bij het cis-gereduceerde produkt blijkbaar niet op. Enerzijds zal de lagere temperatuur bij reductie hierbij een rol kunnen spelen, terwijl anderzijds de slechte bereikbaarheid van de estergroep in de cis-gereduceerde verbinding hiervoor verantwoordelijk kan zijn.
Omdat lacton 181 met name onder invloed van silicagel gemakkelijk ontleedde, werden enkele reductieve alkyleringen uitgevoerd met 3,6-dihydroxyester 147, 3-MEMO-lacton 149 en 3-benzoyllacton 150. Aangezien de voor de ontleding waarschijnlijk verantwoordelijke C(3)-carbonylgroep in deze verbindingen niet meer aanwezig is, werd aangenomen dat nu meer stabiele reductie-produkten verkregen zouden worden.
Behandeling van de 3,6-dihydroxyester 147 met lithium in vloeibare ammoniak leidde echter op uitgebreide schaal tot over-reductie.
Bij 3-MEMO-lacton 149 en 3-benzoyllacton 150 bleek er naast reductie vooral eliminatie van de 3-OR-groep op te treden, waardoor een latere functionalisering van ring A onmogelijk gemaakt werd.
Een verbetering van de stabiliteit van lacton 181 zou ook gerealiseerd kunnen worden door alvorens tot zuivering over te gaan de C(3)-carbonylgroep met $NaBH_4$ te reduceren en met BzCl of MEMCl te beschermen. Na annellering van ring C zou deze bescherming op C(3) verwijderd kunnen worden, waarna ring A vanuit de C(3)-hydroxylgroep verder gefunctionaliseerd kan worden.
Na reductie van lacton 181 met $NaBH_4$ en behandeling met BzCl en MEMCl werden

echter niet de lactonen 184 en 185 geisoleerd maar de $\Delta^2$-onverzadigde lactonen 186 en 187.

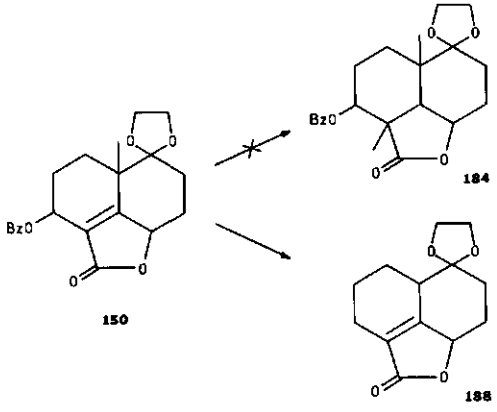



Deze stabiele kristallijne verbindingen kunnen evenals de lactonen 184 en 185 voor de verdere uitwerking tot Podolactonen gebruikt worden.
In lacton 181 wordt de reductie van de C(3)-carbonylgroep met $NaBH_4$ waarschijnlijk verhinderd door intramoleculaire H-brugvorming met de lacton-carbonylgroep. Ook bij enoliseerbare β-ketoesters is dit gedrag waargenomen[131].

*IV.5.3 De hydride-reductie*

Reductieve alkyleringen van α,β-onverzadigde esters zijn in de litteratuur betrekkelijk zeldzaam. In 1975 publiceerde Ganem[132] echter een methode waarbij K-selectride (K-trisec-butylborohydride) als reducerend agens toegepast werd. Met dit reagens konden verschillende α, β-onverzadigde esters bij lage temperatuur gereduceerd worden, waarna de gevormde ester-enolaat-anionen met methyliodide in de overeenkomstige α-gemethyleerde esters omgezet konden worden. Op analoge wijze zou een directe vorming van lacton 184 uit het onverzadigde 3-benzoyllacton 150 mogelijk zijn. Door het volumineuze karakter van het hydridereagens zou bovendien een aanval aan de minst gehinderde kant van het molecuul verwacht mogen worden, waardoor selectief een trans-verknoopt AB-systeem gevormd wordt. Bij lage temperatuur bleek het K-selectride echter niet te reageren met 3-benzoyllacton 150. Wanneer het reactiemengsel langzaam opgewarmd werd,

kon er bij $0^{o}C$ wel een reactie waargenomen worden. Na toevoegen van methyliodide werd echter niet het gemethyleerde lacton 184 maar lacton 188 geisoleerd. Dit lacton kan enerzijds gevormd zijn door een directe reductieve afsplitsing




van de benzoylgroep en anderzijds door reductie van de dubbele binding gevolgd door een eliminatie van de benzoylgroep en een isomerisatie van de daarbij gevormde dubbele binding.

## IV.6 EXPERIMENTEEL GEDEELTE

### *IV.6.1 6-Broom-4-carboethoxy-9,9-ethyleendioxy-3-keto-10-methyl-$\Delta^4$-decaline (133)*

Een mengsel van 80 mg (0,27 mmol) 80 en 53 mg (0,29 mmol) N-broom-succinimide in 50 ml tetra werd gedurende 4 uur gerefluxt. Na afkoelen tot 0°C werd net reactiemengsel gefiltreerd. Het filtraat werd vervolgens ingedampt, waarna uit het residu met kolomchromatografie 85 mg (84%) 133 geisoleerd werd.
133 : m/e = 374/372; NMR : 1,38 (t), 1,78 (s), 4,00 (s), 4,35 (dq,gehinderde rotatie), 5,04 (m); IR : 1736, 1668, 1615.

### *IV.6.2 4-Carboethoxy-3-ethoxy-9,9-ethyleendioxy-10-methyl-$\Delta^3,\Delta^5$-decaline (138)*

Een mengsel van 0,5 g (1,7 mmol) 80, 5 ml triethylorthoformiaat, 0,2 ml $H_2SO_4$ en 0,2 ml ethanol in 5 ml dioxaan werd gedurende 30 minuten bij 0°C geroerd. Aan de rood-bruine oplossing werd vervolgens 60 ml ether toegevoegd, waarna met bicarbonaat-oplossing en pekel gewassen werd. Drogen met $MgSO_4$ en indampen leverde 0,5 g (91%) 138 als een kleurloze olie.
138 : m/e = 322; NMR : 1,16 (s), 1,19(t), 1,27 (t), 3,80 (q), 3,92 (s), 4,19 (q), 5,15 (t).

### *IV.6.3 4-Carboethoxy-9,9-ethyleendioxy-6β-hydroxy-3-keto-10-methyl-$\Delta^4$-decaline (135).*

Aan een suspensie van 0,8 g (7 mmol) KOtBu in 60 ml benzeen werd onder $N_2$ 1,0 g (2,94 mmol) 81 in 10 ml benzeen toegevoegd. Het mengsel werd onder roeren gedurende 90 minuten gerefluxt. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd 1,1 g (10 mmol) trimethylsilylchloride toegevoegd. Na 15 minuten roeren werd het reactiemengsel drooggedampt en werd 20 ml ethanol (superdry) toegevoegd. Deze oplossing werd vervolgens in een keer toegevoegd aan een oplossing van 1,0 g (5,8 mmol) m-CPBA in 40 ml ethanol (superdry). Het reactiemengsel werd gedurende 2 uur bij kamertemperatuur geroerd, waarna een oplossing van 1,0 g Na-thiosulfaat en 0,75 g Na-bicarbonaat in 15 ml water werd toegevoegd. Na 20 minuten roeren werd de ethanol afgedampt, waarna met chloroform geëxtraheerd werd. Drogen met $MgSO_4$ en indampen leverde 0.66 g (73,5%) 135 als een lichtgele olie. Na zuivering met kolomchromatografie werd 0,5 g (55%) 135 als een kleurloze olie geisoleerd. Bij afkoelen ontstond hieruit een witte vaste stof (smpt.

89,5-90,0°C).
135 : m/e = 310; NMR : 1,32 (t), 1,56 (s), 3,97 (s), 4,28 (q), 4,35 (m); IR : 3580, 1730, 1678.

*IV.6.4 4-Carboethoxy-9,9-ethyleendioxy-6α-hydroxy-3-keto-10-methyl-$\Delta^4$-decaline (136)*

Door een oplossing van 200 mg (0,65 mmol) 135 in 10 ml ethanol werd gedurende 5 minuten droog HCl-gas geleid. Na 4 dagen bij kamertemperatuur werd 100 ml ether toegevoegd, waarna met bicarbonaat-oplossing en pekel gewassen werd. Drogen met $MgSO_4$ en indampen leverde 120 mg (60%) 136 als een witte vaste stof (smpt. 120-123°C).
136 : m/e = 310; NMR : 1,30 (t), 1,51 (s), 3,98 (s), 4,26 (q), 4,65 (t); IR : 3550, 1728, 1680.

*IV.6.5 6β-Acetoxy-4-carboethoxy-9,9-ethyleendioxy-3-keto-10-methyl-$\Delta^4$-decaline (142)*

Aan een oplossing van 110 mg (0,35 mmol) 135 in 3,5 ml pyridine werd bij 0°C 3,5 ml azijnzuuranhydride toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 4 uur bij kamertemperatuur en gedurende 30 minuten bij 60°C geroerd. Vervolgens werd 50 ml ether toegevoegd, waarna met verdunde HCl-oplossing en met bicarbonaat-oplossing gewassen werd. Drogen met $MgSO_4$ en indampen leverde 120 mg geelbruine olie, waaruit met kolomchromatografie 68 mg (55%) 142 als een kleurloze olie geisoleerd werd.
142 : m/e = 352; NMR : 1,29 (t), 1,53 (s), 2,08 (s), 3,98 (s), 4,27 (q), 5,65 (m).

*IV.6.6 6β-Benzoyloxy-4-carboethoxy-9,9-ethyleendioxy-3-keto-10-methyl-$\Delta^4$-decaline (143)*

Aan een oplossing van 0,75 g (2,4 mmol) 135 in 9 ml pyridine werd bij 0°C 3 ml benzoylchloride toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 2 uur bij 0°C geroerd, waarna de temperatuur gedurende 18 uur op 5°C gehouden werd. Vervolgens werd het reactiemengsel uitgegoten in verdund zuur en geëxtraheerd met ether. Het etherextract werd gewassen met bicarbonaat-oplossing en pekel, gedroogd met $MgSO_4$ en ingedampt. Kolomchromatografie leverde 0,67 g (67%) 143 als witte naaldvormige kristallen (smpt. 167,5-168,5°C).
143 : m/e = 414; NMR : 1,20 (t), 1,69 (s), 3,99 (s), 4,24 (q), 5,88 (m), 7,20-8,10 (m); IR : 1735, 1725, 1680; Elem.Anal.: berekend voor $C_{23}H_{26}O_7$ :

C 66,65, H 6,32; gevonden : C 66,60, H 6,49.

*IV.6.7 Poging tot de vorming van 6,6-ethyleendioxy-4,5,7,8,8aα-pentahydro-5aβ-methyl-2H-naphto-[1,8-b,c]-furan-2,3-dion (144) uit 133*

Een oplossing van 180 mg (0,48 mmol) 133 in 3,5 ml collidine werd gedurende 2 uur gerefluxt. Na afkoelen werd 50 ml ether toegevoegd, waarna met verdund zuur en pekel gewassen werd. Drogen met $MgSO_4$ en indampen leverde een bruine olie, waaruit met kolomchromatografie naast 8% uitgangsstof 38 mg (29%) 145 geisoleerd werd. Lacton 144 kon niet worden aangetoond.
145 : m/e = 292; NMR : 1,34 (t), 1,37 (s), 2,05 (d), 4,01 (m), 4,31 (q), 6,29 (m) IR : 1725, 1664, 1625,

*IV.6.8 4-Carboethoxy-3,6-dihydroxy-9,9-ethyleendioxy-10-methyl-$\Delta^4$-decaline (147)*

Aan een oplossing van 2,5 g (8,1 mmol) 135 in 60 ml ethanol werd 1 g (26 mmol) $NaBH_4$ toegevoegd. Na 1 uur roeren bij 15°C werd het reactiemengsel uitgegoten in ijswater, waarna met 10%-HCl-oplossing aangezuurd werd. Na afdampen van de ethanol werd de waterlaag verzadigd met zout en werd met methyleenchloride geëxtraheerd. Wassen met pekel, drogen met $MgSO_4$ en indampen leverde 2,3 g (91%) 147 als een witte vaste stof (smpt. 160-161°C).
147 : m/e = 312; NMR : 1,30 (t), 1,48 (s), 3,91 (s), 4,22 (q), 4,30 (m); IR : 3620, 3500, 1735.

*IV.6.9 6,6-Ethyleendioxy-3-hydroxy-3,4,5,7,8,8aα-hexahydro-5aβ-methyl-2H-naphto-[1,8-b,c]-furan-2-on (148)*

Een oplossing van 1,45 g (4,65 mmol) 147 in 60 ml benzeen werd in aanwezigheid van een katalytische hoeveelheid p-tolueensulfonzuur gedurende 2 uur gerefluxt. Na afkoelen werd het reactiemengsel gewassen met bicarbonaat-oplossing en pekel, gedroogd met $MgSO_4$ en ingedampt. Opbrengst : 680 mg (55%)148 als een lichtgele olie.
148 : m/e = 266 ; NMR : 1,37 (s), 3,25 (m), 3,88 (s), 4,00-5,20 (m); IR : 3600, 3490, 1755, 1700.

*IV.6.10 6,6-Ethyleendioxy-3,4,5,7,8,8aα-hexahydro-3-β-methoxyethoxy-methoxy-5aβ-methyl-2H-naphto-[1,8-b,c]-furan-2-on (149)*

Een mengsel van 0,9 g (3,4 mmol) 148, 1,0 g diisopropylethylamine en 0,95 g methoxyethoxymethylchloride in 10 ml $CH_2Cl_2$ werd gedurende 24 uur bij kamertemperatuur geroerd. Aan het reactiemengsel werd vervolgens 50 ml $CH_2Cl_2$ toegevoegd, waarna met verdunde HCl-oplossing en pekel gewassen werd. Drogen met $MgSO_4$ en indampen leverde 1,0 g geelbruine olie, waaruit met kolomchromatografie 0,5 g (43%) 149 geisoleerd werd.
149 : m/e = 354; NMR : 1,38 (s), 3,37 (s), 3,65 (m), 3,92 (s), 4,80 (m), 4,93 (ABq); IR : 1760, 1600.

*IV.6.11 3-Benzoyloxy-6,6-ethyleendioxy,3,4,5,7,8,8aα-hexahydro-5aβ-methyl-2H-naphto-[1,8-b,c]-furan-2-on (150)*

Aan een oplossing van 1,3 g (4,9 mmol) 148 in 12 ml pyridine werd bij 0°C 4 ml benzoylchloride toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 2 uur bij 0°C geroerd, waarna de temperatuur gedurende 18 uur op 5°C gehouden werd. Vervolgens werd het reactiemengsel uitgegoten in verdund zuur en geëxtraheerd met ether. Het etherextract werd gewassen met bicarbonaat-oplossing en pekel, gedroogd met $MgSO_4$ en ingedampt. Met kolomchromatografie werd 0,6 g (33%) 150 als een witte vaste stof (smpt. 123-128°C) geisoleerd.
150 : m/e = 370; NMR : 1,46 (s), 3,95 (s), 5,10 (m), 5,87 (m), 7,40 (m), 8,00 (m); IR : 1765, 1720, 1600.

*IV.6.12 Ethyl 4-carboethoxy-4,10-dimethyl-9,9-ethyleendioxy-3-keto-$\Delta^5$-decaline (151)*

Aan een oplossing van 200 mg (0,68 mmol) 131 in een mengsel van 20 ml benzeen en 20 ml t-BuOH werd onder $N_2$ 100 mg (0,9 mmol) KOtBu en 7 ml methyliodide toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 22 uur gerefluxt. Na afkoelen werd gewassen met water, gedroogd met $MgSO_4$ en ingedampt. Met kolomchromatografie werd vervolgens 155 mg (73%) 151 verkregen.
151 : m/e = 308; NMR : 1,26 (t), 1,30 (s), 1,51 (s), 4,02 (s), 4,23 (q), 5,62 (t); IR : 1730, 1710.

*IV.6.13 De methylering van 6β-benzoyloxy-4-carboethoxy-9,9-ethyleendioxy-3-keto-10-methyl-$\Delta^4$-decaline (143)*

De reactie werd uitgevoerd als beschreven in IV.6.12. Geisoleerd werd de instabiele enolether 155. Met massaspectrometrie werd naast de gehydrolyseerde enolether een kleine hoeveelheid eliminatieprodukt 145 aangetoond (Zie IV.6.7).
155 : NMR : 1,18 (t), 1,26 (s), 3,88 (s), 3,97 (s), 4,24 (q), 7,40 (m), 8,00 (m).

*IV.6.14 4-Carboethoxy-9,9-ethyleendioxy-3-keto-10-methyl-6-trimethylsilyloxy-$\Delta^4$-decaline (161)*

Aan een mengsel van 0,62 g (2 mmol) 135 en 10 ml triëthylamine in 20 ml chloroform werd onder $N_2$ bij 0°C 5 ml trimethylsilylchloride toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 3 uur bij 0°C geroerd, waarna de temperatuur gedurende 18 uur op 5°C gehouden werd. Onder verminderde druk werd het reactiemengsel vervolgens bij 20°C drooggedampt, waarna de geel-witte vaste stof direct voor de reducties gebruikt werd.

*IV.6.15 De katalytische reductie van de op C(6) gefunctionaliseerde ketoesters 135, 143 en 161*

Een mengsel van 2 mmol ester en 1,0 g 10% Pd/C in 50 ml ethanol werd gedurende 2-4 uur bij 3 atm. $H_2$ in een Parr-apparaat geschud. Bij de esters 135 en 143 werd na affiltreren van de katalysator de ethanol afgedampt, waarbij een lichtgele olie overbleef. Bij ester 161 werd na affiltreren van de katalysator 1 ml verdund zoutzuur toegevoegd. Na 5 minuten roeren werd bicarbonaat-oplossing toegevoegd en werd de ethanol afgedampt. Extractie met ether, drogen met $MgSO_4$ en indampen leverde een lichtgele olie op. Met NMR werd de samenstelling van de ruwe reactiemengsels bepaald, waarna de produkten met kolomchromatografie geisoleerd werden.
162 : m/e = 312; NMR : 1,28 (t), 1,31 (s), 3,39 (d), 3,95 (s), 4,23 (q); IR : 1733, 1710.
163': m/e = 312; NMR : 0,90 (s), 1,29 (t), 3,95 (s), 4,21 (q), 12,35 (s).
164 : m/e = 416; NMR : 1,15 (t), 1,57 (s), 2,71 (dd), 3,57 (d), 3,96 (s), 4,13 (q), 5,14 (br.s), 7,30-7,55 (m), 7,85-8,05 (m); IR : 1740, 1720, 1710; Elem.Anal.: berekend voor $C_{23}H_{28}O_7$: C 66,33, H 6,78; gevonden C 66,18, H 6,62; smpt. 144,5 - 147,0°C.
165': NMR : 0,95 (s), 1,27 (t), 2,99 (d), 3,97 (s), 4,14 (q), 4,90 (m), 7,30-7,50 (m), 7,80-8,10 (m), 12,35 (s).

*IV.6.16 6,6-Ethyleendioxy-2aα,4,5,7,8,8aα,8bα-heptahydro-5aβ-methyl-2H-naphto-[1,8-b,c]-furan-2,3-dion (166)*

Een oplossing van 40 mg (0,13 mmol) 162 in 20 ml benzeen werd in aanwezigheid van een katalytische hoeveelheid p-tolueensulfonzuur gedurende 3 uur gerefluxt. Na afkoelen werd het reactiemengsel gewassen met bicarbonaat-oplossing en pekel en gedroogd met $MgSO_4$. Indampen leverde 30 mg (88%) 166 als een kleurloze olie.
166 : m/e = 266; NMR : 1,46 (s), 3,51 (d), 4,00 (s), 4,29 (m); IR : 1788, 1710.

*IV.6.17 6,6-Ethyleendioxy-2aβ,4,5,7,8,8aα,8bβ,-heptahydro-5aβ-methyl-2H-naphto-[1,8-b,c]-furan-2,3-dion (167)*

De cyclisatie werd uitgevoerd als beschreven in IV.6.16. Opbrengst : 97%.
167 : m/e = 266; NMR : 1,19 (s), 3,34 (d), 3,91 (s), 4,20 (m); IR : 1780, 1714.

*IV.6.18 4,5aβ-Dimethyl-6,6-ethyleendioxy-2aβ,5,7,8,8aα,8bβ,-hexahydro-3-methoxy-2H-naphto-[1,8-b,c]-furan-2,3-dion (168)*

Aan een oplossing van 100 mg (0,38 mmol) 167 in 40 ml DME, die 0,15 ml t-butanol bevatte, werd onder $N_2$ 30 mg (0,62 mmol) NaH (50% in minerale olie) toegevoegd. Na 20 minuten roeren bij kamertemperatuur werd 7 ml methyliodide toegevoegd, waarna gedurende 3 uur gerefluxt werd. Vervolgens werd 15 ml water toegevoegd en werd DME afgedampt. Extractie met ether, drogen met $MgSO_4$ en indampen leverde 110 mg gele olie, waaruit met kolomchromatografie naast 60 mg van een isomerenmengsel (m/e = 280) en 40 mg (36%) 168 als een witte kristallijne stof geisoleerd werd (smpt. 129-131°C).
168 : m/e = 294; NMR : 1,00 (s), 1,47 (s), 3,51 (s), 3,71 (d), 3,96 (s), 4,60 (m); IR : 1775, 1655.

*IV.6.19 6-Benzoyloxy-4-carboethoxy-9,9-ethyleendioxy-3-methoxy-10-methyl-$\Delta^3$-cis-decaline (169)*

De alkylering van ester 165 werd uitgevoerd als beschreven in IV.6.18.
169 (52%) : NMR : 1,01 (t), 1,08 (s), 3,04 (d), 3,58 (s), 3,96 (s), 3,98 (q), 5,94 (dt), 7,30-7,55 (m), 7,83-8,05 (m).

*IV.6.20 6,6-Ethyleendioxy-2aβ,4,5,7,8,8aα,8bα-heptahydro-5aβ-methyl-2H-naphto-[1,8-b,c]-furan-2,3-dion (180)*

Een oplossing van 320 mg (1,03 mmol) 135 in 24 ml THF, die 0,3 ml t-butanol bevatte, werd bij -33°C in 2 minuten aan een oplossing van 34 mg (4,8 mmol) lithium in 80 ml vloeibare $NH_3$ toegevoegd. Na 2 minuten roeren werd vast $NH_4Cl$ toegevoegd, waarna de ammoniak afgedampt werd. Vervolgens werd 50 ml water toegevoegd en werd met ether geëxtraheerd. Drogen met $MgSO_4$ en indampen gaf 230 mg lichtgele olie, waaruit met kolomchromatografie 160 mg (58%) 180 als een witte vaste stof (smpt. 143-148°C) verkregen werd.
180 : m/e = 266; NMR : 1,37 (s), 3,94 (s), 4,32 (d), 4,90 (m); IR : 1760, 1710.

*IV.6.21 2a,5aβ-Dimethyl-6,6-ethyleendioxy-4,5,7,8,8aα,8bα-hexahydro-2H-naphto-[1,8-b,c]-furan-2,3-dion (181)*

Aan een oplossing van 34 mg (4,8 mmol) lithium in 80 ml vloeibare $NH_3$ werd bij -33°C een oplossing van 340 mg (1,1 mmol) 135 in 25 ml THF in 2 minuten toegevoegd. Na 2 minuten roeren werd 3 ml methyliodide in één keer toegevoegd. Na 15 minuten werd vervolgens vast $NH_4Cl$ toegevoegd en werd de ammoniak afgedampt. Het reactiemengsel werd na toevoegen van 50 ml water geëxtraheerd met chloroform, waarna het extract met $MgSO_4$ gedroogd werd. Indampen leverde 360 mg gele olie, waaruit met kolomchromatografie 150 mg (49%) 181 verkregen werd.
181 : m/e = 280; NMR : 1,35 (s), 1,37 (s), 3,95 (s), 3,32 (br.s); IR : 1760, 1715

*IV.6.22 4-Carboethoxy-3,6-dihydroxy-9,9-ethyleendioxy-10-methyl-$\Delta^3$-cis-decaline (163')*

Een oplossing van 17,5 mg (2,4 mmol) lithium in 70 ml vloeibare $NH_3$ werd met vloeibare stikstof afgekoeld tot T<-100°C. Nadat de blauwe oplossing vastgeworden was, werd een oplossing van 300 mg (0,97 mmol) 135 in 25 ml THF langzaam toegevoegd. Vervolgens werd de vloeibare stikstof vervangen door $CO_2$/aceton, waardoor de lithium-ammoniak langzaam in oplossing ging. De homogene oplossing werd nog 10 minuten bij -78°C geroerd, waarna vast $NH_4Cl$ werd toegevoegd en de ammoniak werd afgedampt. Het reactiemengsel werd na toevoegen van 50 ml water geëxtraheerd met chloroform, waarna het extract met $MgSO_4$ gedroogd werd. Indampen gaf een lichtgele olie, die uit een mengsel van ketoester 163 en enolester 163' bestond. Met kolomchromatografie werd alleen enolester 163' (zie IV.6.15) in 55% opbrengst geisoleerd.

*IV.6.23 3-Benzoyloxy-2a,5aβ-dimethyl-6,6-ethyleendioxy-5,7,8,8aα,8bα-pentahydro-2H-naphto-[1,8-b,c]-furan-2-on (186)*

Aan een oplossing van 460 mg (1,48 mmol) 135 in een mengsel van 120 ml vloeibare $NH_3$ en 50 ml THF werd bij -33°C 40 mg (5,7 mmol) lithium in kleine stukjes toegevoegd. Na 2 minuten roeren werd 30 ml THF en 5 ml methyliodide aan de blauwe oplossing toegevoegd. Na 30 minuten roeren bij -33°C werd vast $NH_4Cl$ toegevoegd, waarna de ammoniak afgedampt werd. Vervolgens werd na toevoegen van 50 ml water geëxtraheerd met chloroform en werd het extract gedroogd met $MgSO_4$. Indampen gaf 400 mg van een lichtgele semi-kristallijne stof, die vervolgens werd opgelost in 30 ml ethanol. Na toevoegen van 200 mg (5,3 mmol) $NaBH_4$ werd gedurende 3 uur bij 10°C geroerd, waarna het reactiemengsel uitgegoten werd in ijswater en aangezuurd werd met 10%-HCl-oplossing. Na afdampen van de ethanol werd de waterlaag verzadigd met zout en werd met chloroform geëxtraheerd. Wassen met pekel, drogen met $MgSO_4$ en indampen leverde een witte semi-kristallijne stof, die vervolgens bij 0°C werd opgelost in 4,5 ml pyridine. Na toevoegen van 1,5 ml benzoylchloride werd gedurende 30 minuten bij 0°C geroerd, waarna de temperatuur gedurende 18 uur op 5°C gehouden werd. Het reactiemengsel werd vervolgens uitgegoten in verdund zuur en geëxtraheerd met chloroform. Het extract werd gewassen met bicarbonaat-oplossing en pekel en gedroogd met $MgSO_4$. Indampen leverde een witte vaste stof, waaruit met kolomchromatografie gevolgd door preparatieve dunnelaag-chromatografie 55 mg (10%) 186 als een witte kristallijne verbinding (smpt. 153-158°C) geisoleerd werd.

186 : m/e = 384; NMR : 1,44 (s), 1,65 (s), 3,98 (s), 4,57 (m), 5,76 (t), 7,30-7,55 (m), 7,85-8,05 (m); IR : 1760, 1710, 1610.

*IV.6.24 2a,5aβ-Dimethyl-6,6-ethyleendioxy-3-β-methoxyethoxymethoxy-5,7,8,8aα,8bα-pentahydro-2H-naphto-[1,8-b,c]-furan-2-on (187)*

De synthese van 187 werd uitgevoerd als beschreven voor 186 (IV.6.23). Na behandeling met $NaBH_4$ werd het residu nu echter opgelost in methyleenchloride, waarna 0,25 g diisopropylethylamine en 0,24 g β-methoxyethoxymethylchloride werden toegevoegd. Na 18 uur roeren bij kamertemperatuur werd opgewerkt als beschreven in IV.6.23.

Met kolom- en preparatieve dunnelaag-chromatografie werd 36 mg (7%) 187 als een witte vaste stof geisoleerd. Daarnaast werd 48 mg semi-kristallijn materiaal verkregen, dat naast 187 ook een isomere verbinding bevatte.

187 : m/e = 368; NMR : 1,09 (s), 1,32 (s), 3,36 (s), 3,60 (m), 3,93 (s), 4,76 (m),

5,55 (t); IR : 1755, 1629.

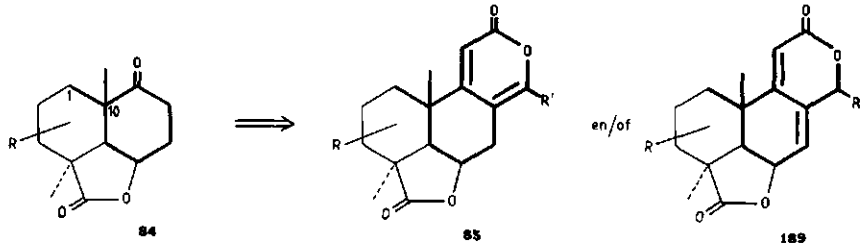
*IV.6.25 6,6-Ethyleendioxy-3,4,5,7,8,8aα-hexahydro-5aβ-methyl-2H-naphto-[1,8-b,c]-furan-2-on (188)*

Aan een oplossing van 210 mg (0,57 mmol) 150 in 10 ml THF werd bij -78°C onder $N_2$ met een injectiespuit 1,15 ml 0,5 M K-Selectride-oplossing toegevoegd. Na 1 uur roeren bij -78°C werd langzaam opgewarmd tot kamertemperatuur. De oplossing kreeg hierbij een felgele kleur. Vervolgens werd 1 ml methyliodide toegevoegd en werd nog 1 uur bij kamertemperatuur geroerd. Na toevoegen van 1,3 ml 10% NaH-oplossing en 1 ml 30% $H_2O_2$ -oplossing werd 45 minuten geroerd. Vervolgens werd 2 ml $Na_2S_2O_3$-oplossing en na 5 minuten 15 ml water toegevoegd. Extractie met chloroform, drogen met $MgSO_4$ en indampen leverde een gele olie, waaruit met kolomchromatografie 90 mg (63%) 188 als een kleurloze olie verkregen werd. Na aanzuren van de waterlaag werd hieruit 50 mg benzoëzuur geïsoleerd.
188 : m/e = 250; NMR : 1,29 (s), 3,91 (s), 4,70 (m); IR : 1750, 1600.

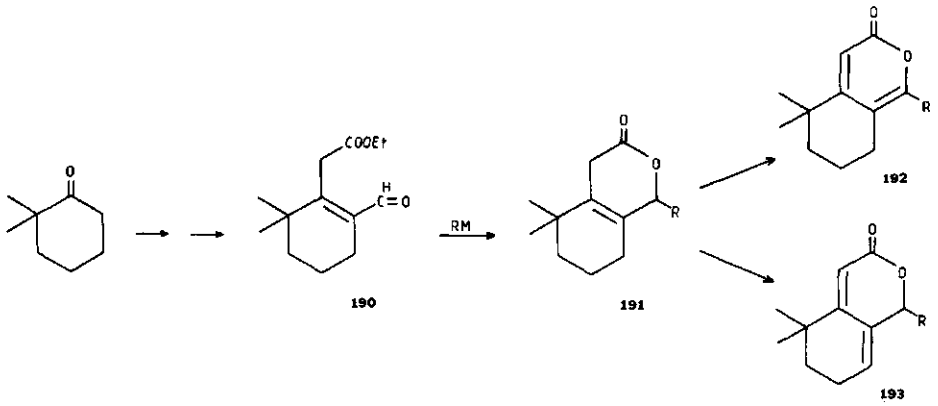
# V. MODELONDERZOEK VOOR DE CONSTRUCTIE VAN RING C IN PODOLACTONEN

## V.1 INLEIDING

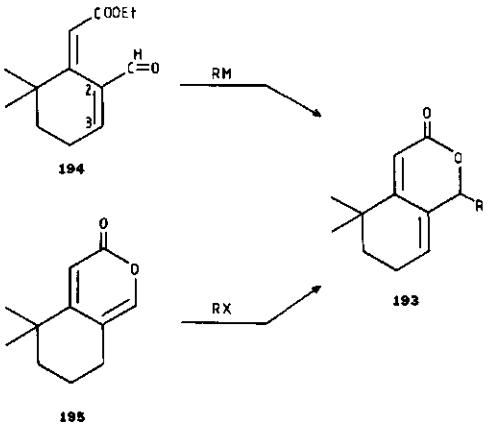
In de laatste fase van de geplande synthese van het Podolactonskelet moet aan tricyclisch γ-lacton 84 een δ-gefunctionaliseerd δ-lacton gekoppeld worden. Aangezien in Podolactonen de δ-substituent in ring C een van de meest uitgesproken variabelen is, moet in de synthese van de δ-lactonring een variatie van de substituenten op deze δ-positie gemakkelijk uitvoerbaar zijn. Daarnaast moet de mogelijkheid voor het introduceren van zowel een homo- als een heteroannulaire dieen-structuur in het δ-lacton aanwezig zijn.




Als model voor de lacton-annellering aan tricyclisch γ-lacton 84 werd 2,2-dimethylcyclohexanon gekozen. De twee α-methylgroepen in deze verbinding kunnen vergeleken worden met de angulaire methylgroep en de C(1)-C(10)-binding in lacton 84.



De synthese van δ-lactonen werd vanuit deze modelverbinding op verschillende manieren onderzocht. In eerste instantie werd een methode ontwikkeld, waarbij δ-lactonen verkregen werden door formylester 190 met organometaalverbindingen te cycliseren. Uit de in deze lactonen aanwezige dubbele binding kon zowel een homo- als een heteroannulair dieen verkregen worden (§ V.2).
Om tot een selectieve synthese van δ-lactonen met een heteroannulaire dieenstructuur te komen, werd enerzijds de cyclisatie van formylesters met een dubbele binding tussen C(2) en C(3) (§ V.3) en anderzijds de alkylering van α-pyronen onderzocht (§ V.4).

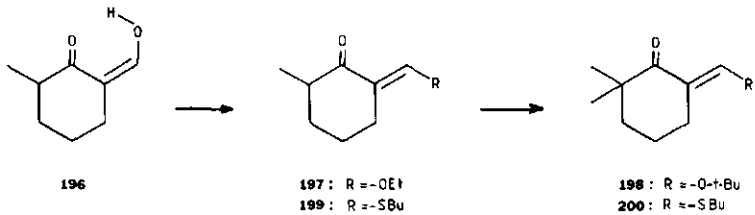



## V.2 DE REACTIVITEIT VAN MODELVERBINDINGEN MET EEN VERZADIGDE ZESRING

### *V.2.1 De synthese van de modelverbindingen*

De voor het modelonderzoek gekozen uitgangsstof 2,2-dimethylcyclohexanon is een relatief moeilijk toegankelijke verbinding. Een directe alkylering van 2-methylcyclohexanon[73] leidt namelijk vooral tot 2,6-dimethylcyclohexanon, terwijl ook 0-, tri- en tetragemethyleerde cyclohexanonen gevormd worden. Het percentage 2,2-dimethylcyclohexanon kan weliswaar vergroot worden door gebruik te maken van Lienolaten[74] en door triethanolamineboraat[75] toe te voegen, maar tot een preparatief bruikbare synthese leidt dit niet.

Een selectieve introductie van een methylgroep op C(2) kan bewerkstelligd worden door eerst de 6-positie te blokkeren door 2-methylcyclohexanon te condenseren met benzaldehyde[76]. Voor het afsplitsen van de fenylmethyleengroep na de alkylering zijn echter vier stappen noodzakelijk, waardoor ook deze methode minder aantrekkelijk wordt.
Een blokkering van de 6-positie is ook te realiseren door condensatie met ethylformiaat. Het hierbij gevormde α-hydroxymethyleencyclohexanon kan direct *via* een dianion[77] op C(2) gemethyleerd worden of eerst omgezet worden in een enol-[78] of thioenolether[79]. Een thioenolether kan vervolgens *via* een reductieve alkylering[80] rechtstreeks in het 2,2-dimethylcyclohexanon worden omgezet, terwijl een alkylering met KOtBu/$CH_3I$ de selectief op C(2) gemethyleerde enol- of thioenolether oplevert. Voor deze laatste mogelijkheid werd uiteindelijk in het modelonderzoek gekozen, omdat een beschermde formylgroep enerzijds na de alkylering selectieve reacties op de C(1)-carbonylgroep mogelijk maakt en anderzijds na hydrolyse de voor de vorming van δ-lactonen benodigde formylgroep oplevert.
Uit het α-hydroxymethyleencyclohexanon 196 werd in eerste instantie ethylenolether 197 gesynthetiseerd. Deze instabiele enolether werd zonder tussentijdse zuivering gemethyleerd, waarbij het gebruik van KOtBu in t-BuOH leidde tot de vorming van dimethyl-t-butylenolether 198. De geringe stabiliteit van enolether 197 en de ma-

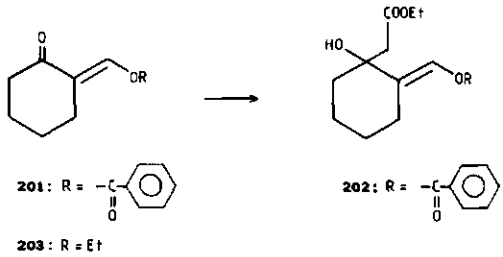



tige opbrengst aan enolether 198 (30%) maakten een andere formylbescherming noodzakelijk. De introductie van een butylthiogroep loste beide gesignaleerde problemen op. De thioenolethers 199 en 200 bleken zeer stabiele verbindingen, die bovendien in hoge opbrengsten (80-90%) te synthetiseren waren.

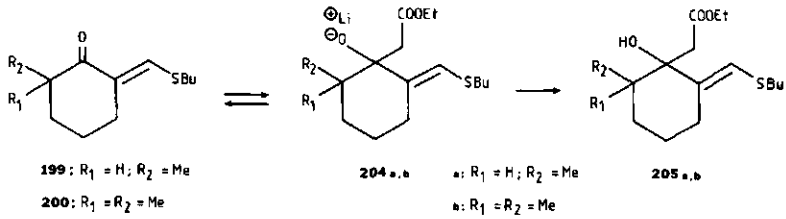
### *V.2.2 De synthese van γ-formylesters*

Voor de introductie van een esterzijketen in butylthiomethyleencyclohexanon 200 komen in principe verschillende in hoofdstuk III genoemde methoden in aanmerking. Een Wittig-reactie werd niet overwogen vanwege de te verwachten sterische hinder van de twee α-methylgroepen[81]. Een Reformatsky-reactie met benzoylenolether 201

resulteerde in een matige opbrengst aan adduct 202[100]. Additie van lithiumethoxyethyn aan α, β-onverzadigde ketonen leidt vaak tot instabiele adducten[82]. De uitgebreide polymeervorming bij additie van lithiumethoxyethyn aan ethylenolether 203 zou een bevestiging van het instabiele karakter van deze intermediairen kunnen zijn.

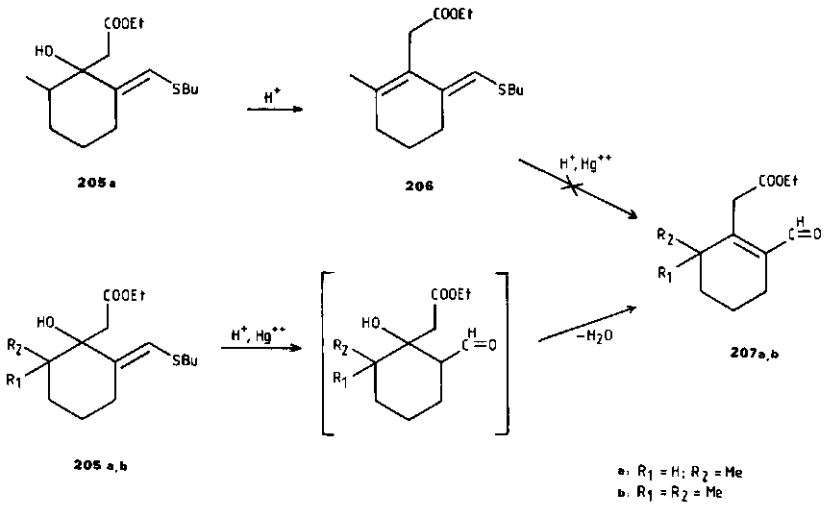



Om deze redenen werd de aandacht vooral gericht op de additie van lithiumethylacetaat. Met het oog op mogelijke sterische effecten werd naast dimethylketon 200 ook monomethylketon 199 onderzocht. Reactie van dit monomethylketon met lithiumethylacetaat in THF bij -78°C resulteerde na protonering van het intermediaire lithiumalkoxide met verdund zuur in een nagenoeg kwantitatieve vorming van adduct 205a. Bij eenzelfde reactie met het dimethylketon 200 werden aanvankelijk naast adduct 205b aanzienlijke hoeveelheden uitgangsstof gevonden. Variatie van concentratie en reactietijd had geen duidelijk effect op het reactieverloop. Wanneer het reactiemengsel tot kamertemperatuur werd opgewarmd alvorens protondonor toe te voegen werd er uitsluitend uitgangsstof gevonden. Omdat de temperatuur bij protoneren blijkbaar een belangrijke rol speelde, werd om een protonering bij lage temperatuur te bewerkstelligen ethanol van -78°C aan het reactiemengsel toegevoegd. Nu bleek keton 200 kwantitatief in adduct 205b te zijn omgezet. Blijkbaar



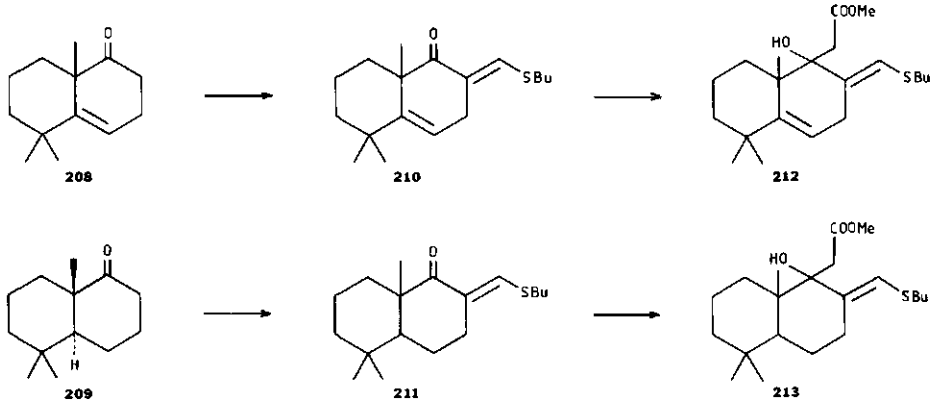

vindt bij uitgieten in verdund zuur een retro-additie als gevolg van de temperatuursverhoging sneller plaats dan een protonering.

Wanneer intermediair 204b bij lage temperatuur geprotoneerd wordt, is deze retro-additie bij opwarmen niet meer mogelijk en wordt adduct 205b geisoleerd.
Ook bij de zuur-gekatalyseerde dehydratering werden er duidelijke verschillen tussen de mono- en dimethylverbinding waargenomen. Wanneer alcohol 205a in aanwezigheid van een katalytische hoeveelheid p-tolueensulfonzuur gedurende 1 uur in benzeen gerefluxt werd, kon dieen 206 in 90% opbrengst geisoleerd worden. Alcohol 205b daarentegen reageerde onder dezelfde omstandigheden in het geheel niet. Na afsplitsing van de butylthiogroep uit 205b onder invloed van $Hg(CN)_2$ en zuur trad een dehydratering spontaan op, waarbij formylester 207b in 80% opbrengst gevormd werd. Op analoge wijze werd uit alcohol 205a formylester 207a in 88% opbrengst verkregen. Uit de grote stabiliteit van dieen 206 onder hydrolyse-omstandigheden

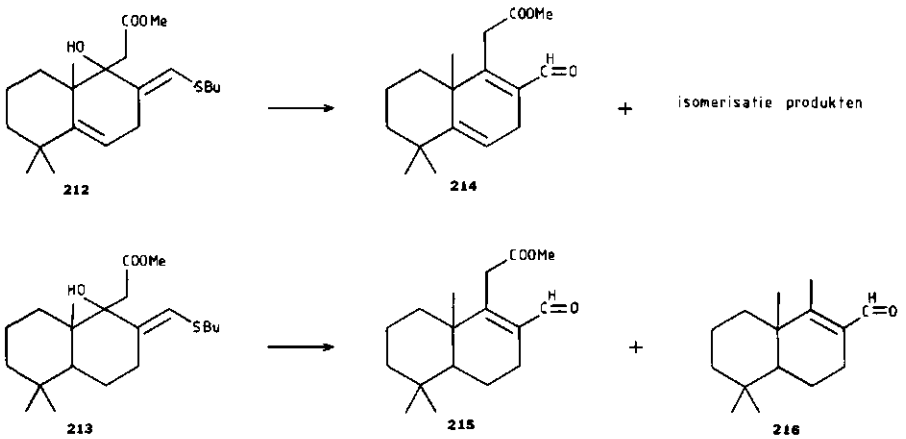



kan worden afgeleid dat ook bij de vorming van formylester 207a de afsplitsing van de butylthiogroep voor de dehydratering plaatsvindt.
De waargenomen verschillen in reactiviteit tussen de mono- en de dimethylverbinding wierpen de vraag op, of 2,2-dimethylcyclohexanon wel een goed model voor het tricyclisch γ-lacton was. Aangezien de additie van lithiumethylacetaat bij de dimethylverbinding al aanmerkelijk moeilijker verliep dan bij de monomethylverbinding, zouden sterische effecten in het grotere ringsysteem van het tricyclisch γ-lacton een additie nog ernstiger kunnen belemmeren. Om de situatie in dit lacton beter te benaderen werden daarom enkele experimenten met de bicyclische ketonen 208[83] en 209[84] uitgevoerd. Door een formylering en een bescherming met butaanthiol werden deze ketonen omgezet in de beschermde formylketonen 210 en 211, die

met lithiummethylacetaat na quenchen bij -78°C nagenoeg kwantitatief de adducten 212 en 213 opleverden.

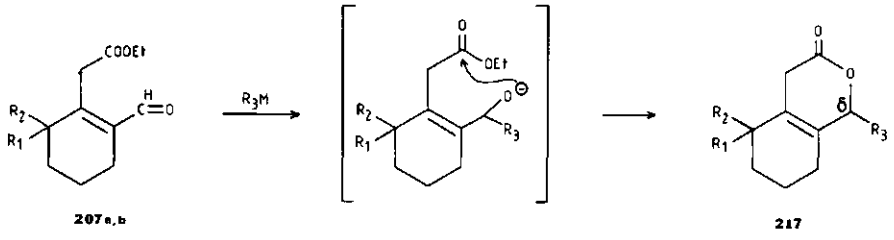



Hoewel de additie bij deze bicyclische ketonen vergelijkbaar is met die bij het dimethylcyclohexanon, vertoonde de hydrolyse van de butylthiogroep een afwijkend gedrag. Bij de $Hg^{++}$-gekatalyseerde hydrolyse van alcohol 212 ontstond een complex reactiemengsel, waarin naast formylester 214 ook produkten werden gevonden, die mogelijk door isomerisatie van de dubbele binding tussen C(5) en C(6) gevormd zijn[85]. Een langzame hydrolyse van alcohol 213 leidde behalve tot formylester 215 ook tot de vorming van formylverbinding 216, die door decarboxylering uit formylester 215 ontstaan kan zijn. Het gebruik van andere metaalzouten ($Cu^{++}$, $Cd^{++}$) zou bij deze hydrolyse tot een eenduidiger reactieverloop kunnen leiden[85]. Er zijn echter geen experimenten uitgevoerd, die dit vermoeden kunnen bevestigen.

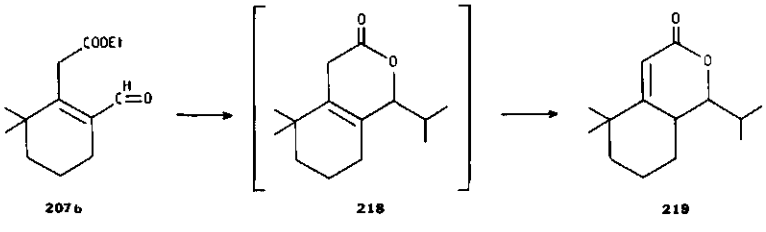


*V.2.3 De synthese van δ-gesubstitueerde δ-lactonen*

De additie van een organometaalverbinding aan de ketofunctie van een γ- of δ-ketoester resulteert door de aanval van het intermediaire alcoholaat op de estergroep in een directe synthese van γ- of δ-lactonen[86,87]. Wanneer deze reactie op γ-formylester 207 wordt uitgevoerd wordt een δ-lacton verkregen, waarin de substituent op de δ-positie alleen door de keuze van de organometaalverbinding bepaald wordt. Aangezien deze δ-substituent in Podolactonen een van de meest uitgesproken variabelen is, biedt deze methode de mogelijkheid verschillende Podolactonen vanuit eenzelfde intermediair te synthetiseren.

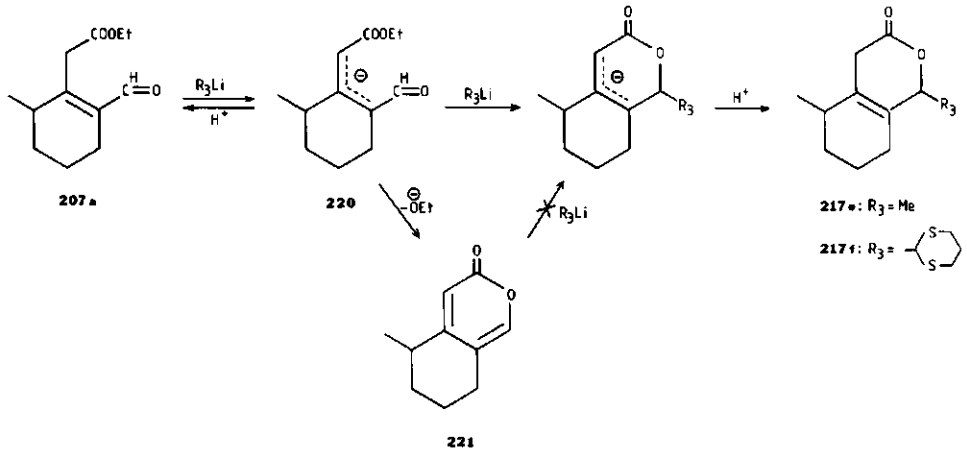



In eerste instantie werden enige Grignard-reacties met isopropylmagnesiumbromide uitgevoerd. Bij -78°C bleek formylester 207b slechts in zeer beperkte mate te reageren. Bij verhoging van de reactietemperatuur nam de reactiviteit van het Grignard-reagens weliswaar toe, maar de selectiviteit liet duidelijk te wensen over. Naast een aanzienlijke hoeveelheid polymeer werden vier reactieprodukten geisoleerd. Het instabiele karakter van deze produkten maakte een chromatografische scheiding zeer moeilijk. Alleen lacton 219 kon uiteindelijk in 13% opbrengst geisoleerd worden.




Dit lacton kan zowel tijdens de reactie door de overmaat Grignard-reagens als tijdens de zuivering onder invloed van $SiO_2$ door isomerisatie van lacton 218 gevormd zijn. Ook kan een isomerisatie van de uitgangsstof voor de lactonisering

niet worden uitgesloten. Organolithiumverbindingen vertonen met name bij lage temperaturen een grotere selectiviteit dan Grignard-reagentia. Bovendien is het aantal nevenreacties bij additie aan carbonylgroepen in het algemeen kleiner bij de meer covalent gebonden organolithiumverbindingen[88]. Ook bij de vorming van δ-lactonen uit de formylesters 207a en 207b bleken organolithiumverbindingen aanmerkelijk effectiever dan het Grignard-reagens. Formylester 207a was met 2 equivalenten methyllithium bij -78°C volledig in lacton 217e om te zetten. Wanneer daarentegen 1 equivalent methyllithium gebruikt werd kon er hoofdzakelijk uitgangsstof geisoleerd worden. De kleursverandering, die na toevoegen van 1 equivalent waargenomen werd, zou kunnen wijzen op de vorming van anion 220, dat door abstractie van een proton in de zijketen kan ontstaan. Protoneren van dit anion geeft de uitgangsstof terug, terwijl door een aanval van een tweede equivalent methyllithium op dit anion lacton 217e gevormd kan worden. Bij de additie van lithiumdithiaan aan formylester 207a werd naast lacton 217f en uitgangsstof ook pyron 221 in 10% opbrengst geisoleerd. Dit pyron kan door afsplitsing van een ethoxide-anion uit anion 220 ontstaan.



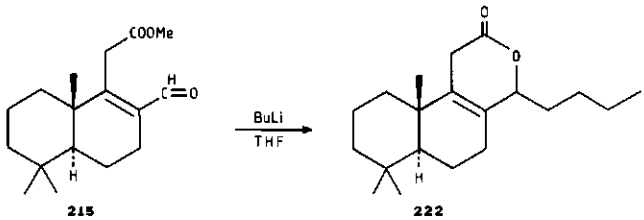

De vorming van lacton 217 zou in principe ook *via* dit α-pyron kunnen verlopen. De tweede equivalent organolithiumverbinding zou dan een 1,6-additie op dit geconjugeerde dieen-lacton moeten uitvoeren. Aangezien α-pyron 221 met lithiumdithiaan bij -78°C in het geheel niet bleek te reageren, kon deze mogelijkheid voor de vorming van lacton 217 echter uitgesloten worden.
In tegenstelling tot de resultaten bij formylester 207a was bij formylester 207b 1.1 equivalent organolithiumverbinding voldoende om bij -78°C een volledige om-

zetting in lacton 217 te bewerkstelligen.

*Tabel IX Gesynthetiseerde δ-gesubstitueerde δ-lactonen*

| 217 | $R_1$ | $R_2$ | $R_3$ | % opbrengst |
|---|---|---|---|---|
| a | Me | Me | Me | 75 |
| b | Me | Me | n-Bu | 80 |
| c | Me | Me | Ø | 95 |
| d | Me | Me | | 58 |
| e | Me | H | Me | 69 |
| f | Me | H | | 33 |

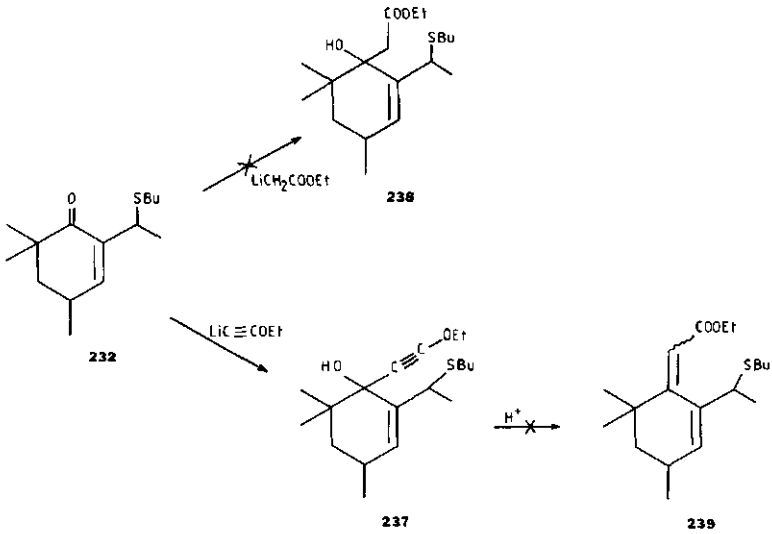
Blijkbaar verloopt een protonabstractie nu door een effectieve afscherming door de twee methylgroepen op C(6) aanmerkelijk trager en vindt preferent een additie op de formylgroep plaats, waarna door cyclisatie lacton 217 gevormd wordt.
Ook bij de bicyclische formylester 215 vindt met 1.1 equivalent organolithiumver-




binding een volledige omzetting in het δ-lacton plaats. Na reactie met BuLi in THF kon lacton 222 in 95% opbrengst geisoleerd worden.

*V 2.4 De synthese van dieen-lactonen*

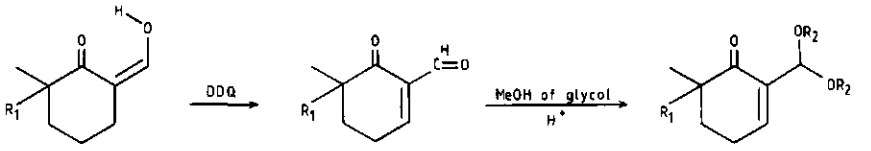
In nagenoeg alle Podolactonen is de carbonylgroep van de δ-lactonring geconjugeerd met een homo- of heteroannulair dieen of met een structuur, die door oxidatie daaruit afgeleid kan worden. In lacton 217 kan een dieen-structuur geïntroduceerd worden door broom te adderen aan de dubbele binding en uit het




*V.3.2.1 De synthese van modelverbindingen door oxidatie van α-formylketonen*

Het reactieverloop bij de thioalkylering van α-butylthiomethyleencyclohexanon 200 (§ V.3.1.1) maakte een fundamenteel andere synthese van beschermde α-formylcyclohexenonen noodzakelijk. Bij steroidale systemen was aangetoond dat enoliseerbare α-formylketonen met geactiveerde benzoquinonen te dehydrogeneren waren tot de overeenkomstige cross-geconjugeerde α,β-onverzadigde ketonen[91]. Enkele orienterende experimenten met α-hydroxymethyleencyclohexanon toonden echter aan dat gebruik van chlooranil (2,3,5,6-tetrachloorbenzoquinon) en DDQ (2,3-dichloor-5,6-dicyaanbenzoquinon) tot uitgebreide polymerisatie aanleiding gaf.

In een onderzoek naar de synthese van onverzadigde α-formyldecalonen toonde Greame[92] aan dat de oxidatie met DDQ aanmerkelijk selectiever verliep in dioxaan, waaraan een katalytische hoeveelheid azijnzuur was toegevoegd. Door 2-hydroxymethyleen-6-methylcyclohexanon 196 in dit milieu met 1 equivalent DDQ te behandelen kon het overeenkomstige cyclohexenon 240 in 70% opbrengst geisoleerd worden. Om 2-hydroxymethyleen-6,6-dimethylcyclohexanon 241 volledig in het cyclohexenon 242 om te zetten moest met 1,4 equivalent DDQ gedurende 1 uur gereageerd worden. Een grotere overmaat DDQ of een langere reactietijd leidde tot over-oxidatie, terwijl de uitgangsstof bij een kleinere overmaat of een kortere reactietijd slechts gedeeltelijk werd omgezet.




**196**: $R_1$ = H
**241**: $R_1$ = Me

**240**: $R_1$ = H
**242**: $R_1$ = Me

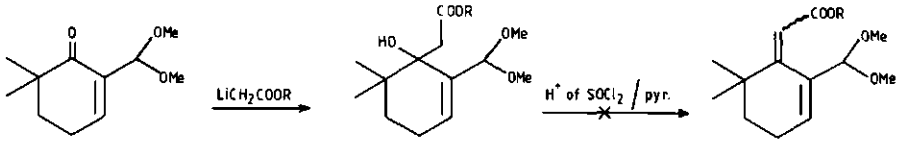
**243**: $R_1$ = Me ; $R_2$ = $-CH_2-$
**244**: $R_1$ = $R_2$ = Me

De formylcyclohexenonen 240 en 242 bleken slechts matig stabiel. De oorzaak zal gezocht moeten worden in de grote gevoeligheid voor een nucleofiele aanval op de geactiveerde dubbele binding, waardoor een door resonantie gestabiliseerd enolaat-anion ontstaat. Door de formylgroep als acetaal te beschermen kon de stabiliteit echter aanzienlijk verbeterd worden. Formylcyclohexenon 242 leverde met glycol in THF in aanwezigheid van watervrij $CaSO_4$ en een katalytische hoeveelheid $H_2SO_4$ bij 5°C een 37% opbrengst aan ethyleenacetaal 243, terwijl met MeOH dimethylacetaal 244 in 83% opbrengst verkregen werd.

*V.3.2.2 Addities aan 2-(dimethoxymethyl)-6,6-dimethylcyclohex-2-enon*

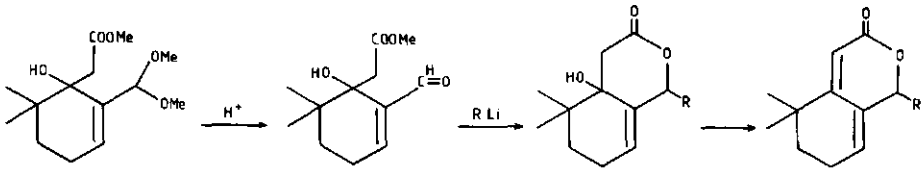
*V.3.2.2.1 De additie van lithiumalkylacetaat*

De synthese van dieen-lacton 193 uit dimethylacetaal 244 vereist de introductie van een esterzijketen op de C(1)-carbonylgroep. Analoog aan de synthese van δ-lacton 217 (§ V.2.2 en § V.2.3) werd hiervoor in eerste instantie lithiumethylacetaat gebruikt. Reactie van dit reagens in THF bij -78°C resulteerde na quenchen in een nagenoeg kwantitatieve omzetting in adduct 245a. Na zuivering met kolomchromatografie werd deze hydroxyester in 50% opbrengst geisoleerd. Evenals bij de additie van lithiumethylacetaat aan keton 200 (§ V.2.2) bleek het quenchen bij lage temperatuur essentieel.Wanneer het reactiemengsel rechtstreeks uitgegoten werd in verdund zuur, werd alleen uitgangsstof geisoleerd. Waarschijnlijk is ook hier het intermediaire Li-alkoxide thermisch instabiel. Additie van lithiummethylacetaat resulteerde in een 45% opbrengst aan hydroxyester 245b.
Pogingen om de hydroxyesters 245a en 245b om te zetten in de onverzadigde esters 246a en 246b mislukten, omdat er bij een zuur-gekatalyseerde dehydratering uitsluitend polymerisatie optrad, terwijl het complexe karakter van het reactiemengsel na behandeling met $SOCl_2$ in pyridine een scheiding onmogelijk maakte.



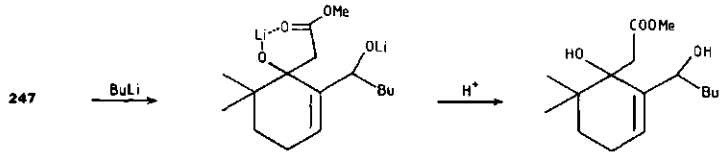

244 245a: R = Et 245b: R = Me 246a: R = Et 246b: R = Me

Omdat dehydratering in dit stadium niet tot bruikbare resultaten leidde, werd hydroxyester 245b omgezet in formylhydroxyester 247. Na een cyclisatie van deze verbinding tot hydroxy-lacton 248 zou een dehydratering het gewenste lacton 193 kunnen opleveren.




245b 247 248 193

Een zuur-gekatalyseerde hydrolyse van hydroxyester 245b resulteerde in een 50% opbrengst aan formylhydroxyester 247. Bij reactie van deze verbinding met 1 equivalent BuLi werd alleen uitgangsstof geisoleerd. Aangezien het hydroxylproton waarschijnlijk 1 equivalent BuLi consumeert, werd vervolgens een reactie met 2 equivalenten uitgevoerd. Nu bleek de uitgangsstof omgezet in een produkt waarin weliswaar geen formylfunctie meer aanwezig was, maar dat de estergroep nog wel bevatte. Mogelijkerwijs verhindert een interactie tussen het primair



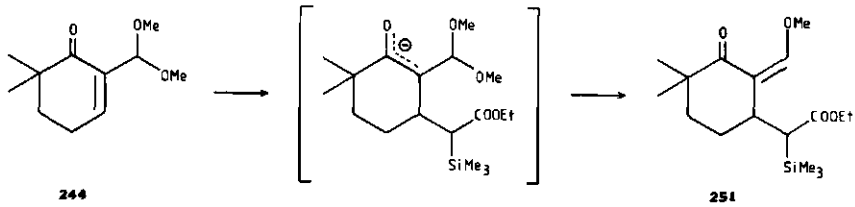

249 250

gevormde Li-alkoxide en de estergroep in adduct 249 een cyclisatie tot δ-lacton 193 (R=Bu). Een structuurbewijs voor dihydroxyester 250 kon echter niet geleverd

worden, aangezien het reactieprodukt bij kolomchromatografie geheel ontleedde.

*V.3.2.2.2 De additie van lithiumtrimethylsilylethylacetaat*

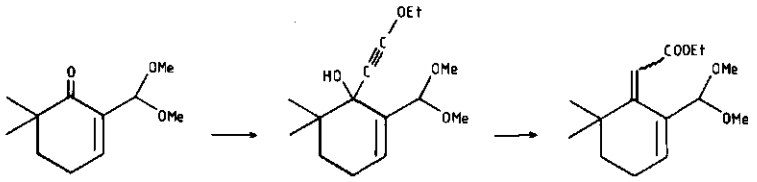
De in § V.3.2.2.1 beschreven dehydrateringsproblemen kunnen in principe omzeild worden door gebruik te maken van reagentia die rechtstreeks een onverzadigde esterzijketen introduceren. Voorbeelden hiervan zijn het Wittig-reagens carboethoxymethyleendiethylfosfiet (§ III.2.1) en het lithiumtrimethylsilylethylacetaat (§ III.3.3). De grote gevoeligheid van Wittig reagentia voor sterische hinder maakte een reactie met dimethylacetaal 244 niet erg waarschijnlijk, zoals door een oriënterend experiment in refluxende xyleen werd bevestigd. Lithiumtrimethylsilylethylacetaat daarentegen reageerde wel met dimethylacetaal 244. Het bleek echter dat niet de verwachte ester 246a maar silylester 251 gevormd was. Deze verbinding is het resultaat van een 1,4-additie gevolgd door een eliminatie van een methoxygroep. Zowel door de sterke afscherming van de



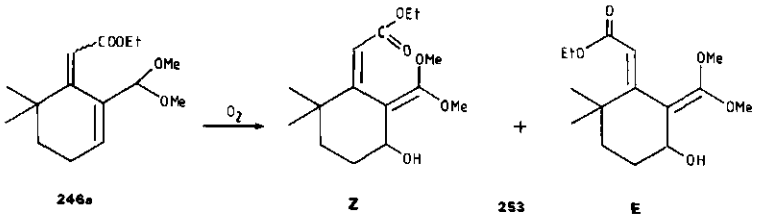

carbonylgroep in acetaal 244 alsook door het volumineuze karakter van het nucleofiel zal een aanval op de minder gehinderde, geactiveerde dubbele binding bevorderd worden[93].

*V.3.2.2.3 De additie van lithiumethoxyethyn*

Behalve door de in de voorafgaande paragrafen beschreven methoden kan de onverzadigde ester 246a ook verkregen worden door additie van lithiumethoxyethyn aan acetaal 244, gevolgd door een Meyer-Schuster omlegging van het gevormde ethynylcarbinol.
Reactie van acetaal 244 met lithiumethoxyethyn in THF bij -78°C resulteerde in een 60% opbrengst aan ethynylcarbinol 252.
Behandeling van dit adduct met ethanol, waaraan een katalytische hoeveelheid $H_2SO_4$ was toegevoegd, leverde na 5 minuten bij 0°C een mengsel van drie produkten. Uit het NMR-spectrum bleek dat in dit mengsel naast de verwachte ester 246a ook produkten met een formylgroep aanwezig waren. Blijkbaar is er tijdens de




Meyer-Schuster omlegging gedeeltelijk ook een hydrolyse van de acetaalfunctie opgetreden. Pogingen om dit mengsel met kolomchromatografie te scheiden mislukten. De formylverbindingen bleken geheel te ontleden, terwijl de onverzadigde ester 246a omgezet werd in een produkt met molecuulgewicht 284. Met infraroodspectroscopie kon naast een geconjugeerde estergroep en een dieen duidelijk een hydroxylfunctie waargenomen worden. In het NMR-spectrum werden naast een ethylestergroep en twee geminale methylgroepen twee vinylsinguletten in een verhouding van 1:2 gesignaleerd. Daarnaast waren twee methoxygroepen aanwezig, waarvan de ene een singulet in het spectrum vertoonde, terwijl de andere twee singuletten te zien gaf. De intensiteiten van deze twee singuletten verhielden zich evenals de vinylsinguletten als 1:2. Bovenstaande spectroscopische gegevens zouden kunnen wijzen op een E/Z-mengsel van hydroxyester 253, dat door auto-oxidatie van ester 246a ontstaan kan zijn.

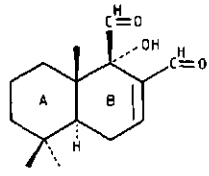



Alhoewel in de litteratuur voorbeelden van auto-oxidaties van geactiveerde systemen onder invloed van silicagel[94] bekend zijn, is een dergelijke reactie in een direct vergelijkbare verbinding niet eerder waargenomen.

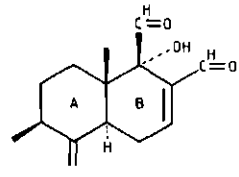
*V.3.2.2.4 De additie van lithiumdithiaan: een modelsynthese van ring B van Warburganal en Muzigadial*

De aanwezigheid van een beschermde α-formylgroep in een op de α'-positie geblokkeerd cyclohexenon maakt acetaal 244 een geschikt model voor de synthese van ring B van Warburganal (254) en Muzigadial (255). Deze sesquiterpenoiden

uit de drimaan-klasse zijn recent geisoleerd uit de Warburgia Ugandensis[95] en de Canella Winterana[96-98] en zijn tot nu toe de sterkste antifeedants voor de insecten Spodoptera Littoralis en S.Exempta. Een antifeedant is een verbinding die de voedselopname afhankelijk van de specifieke activiteit tijdelijk of permanent afremt. Daarnaast blijken Warburganal en Muzigadial ook een fungicide- en een plantengroei-regulerende activiteit te vertonen[97].

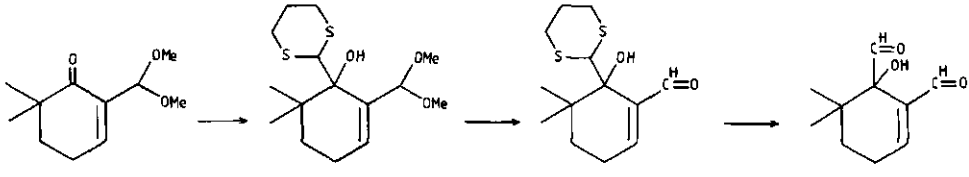



254




255

Een volledig gefunctionaliseerde ring B van Warburganal en Muzigadial kan uit acetaal 244 gesynthetiseerd worden door een gemaskeerde formylgroep aan de carbonylfunctie te adderen en vervolgens de beschermende groepen door hydrolyse te verwijderen. Een selectieve 1,2-additie van een gemaskeerde formylgroep kan gerealiseerd worden door reactie van lithiumdithiaan in THF bij -78°C[99]. Onder deze omstandigheden werd acetaal 244 nagenoeg kwantitatief in adduct 256 omgezet. Na zuivering met behulp van kolomchromatografie werd naast adduct 256 ook 12% van de partieel gehydrolyseerde verbinding 257 geisoleerd. Dit aldehyde ontstond ook bij behandeling van adduct 256 met $Hg^{++}$ in zuur milieu.



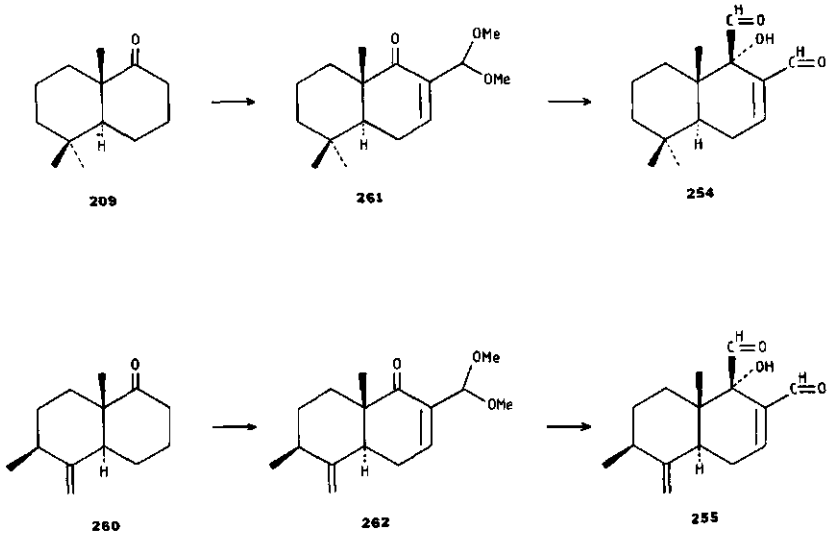

244 256 257 258

Een hydrolyse van de dithiaan-groep trad onder deze omstandigheden niet op. Wanneer bij deze hydrolyse echter gebruik gemaakt werd van $Cd^{++}$-ionen werd zowel dimethylacetaal 256 als aldehyde 257 volledig in het dialdehyde 258 omgezet. Een vergelijking van de spectroscopische gegevens toont een duidelijke overeenkomst tussen ring B van Warburganal en dialdehyde 258 (tabel X).

*Tabel X Spectroscopische gegevens van Warburganal en dialdehyde 258*

| | Warburganal | | dialdehyde 258 |
|---|---|---|---|
| IR ($CHCl_3$) $\nu$ ($cm^{-1}$) | 3460 | OH | 3450 |
| | 1722 | $C^{H}$=O | 1725 |
| | 1687 | $C^{H}$=O | 1690 |
| | 1650 | C=C | 1645 |
| NMR ($CDCl_3$) $\delta$ (ppm) | 9.41 (s) | C<u>H</u>=O | 9.30 (s) |
| | 9.72 (br.s) | C<u>H</u>=O | 9.65 (s) |
| | 7.21 (dd) | C=C<u>H</u> | 7.10 (t) |
| | 4.04 (br.s) | O<u>H</u> | 4.40 (br.s) |

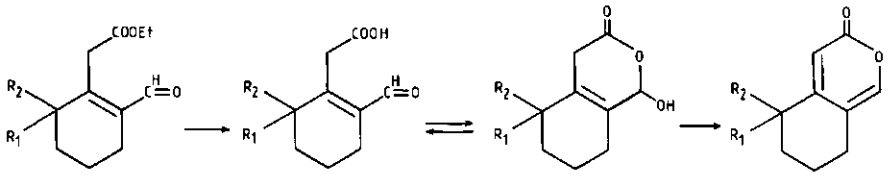
Dezelfde serie reacties toegepast op de bicyclische ketonen 209[84] en 260 vormt in principe een totaalsynthese van Warburganal en Muzigadial. De stereoselectiviteit van de dithiaan-additie aan de acetalen 261 en 262 is hierbij een onzekere



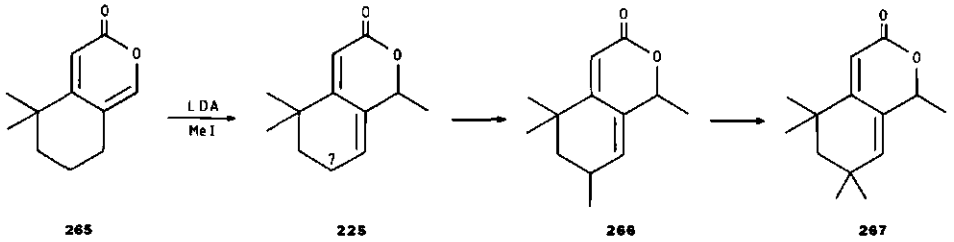

factor die met behulp van de gebruikte modelverbinding niet kan worden onderzocht.

## V.4 DE ALKYLERING VAN α-PYRONEN

Bij de in § V.2.3 beschreven δ-lactonvorming met lithiumdithiaan werd α-pyron 221 als bijprodukt in 10% opbrengst geisoleerd. Door formylester 207a resp. 207b echter met KOH in EtOH/$H_2O$ te verzepen en vervolgens het verkregen mengsel van carbonzuur 263 en lactol 264 met p-tolueensulfonzuur in benzeen te refluxen kon α-pyron 221 in 76% en α-pyron 265 in 84% opbrengst geisoleerd worden.




Pogingen om α-pyron 265 door alkylering met MeI om te zetten in het heteroannulaire dieenlacton 225 bleken niet tot het gewenste resultaat te leiden, aangezien er naast uitgangsstof steeds een complex mengsel van gemethyleerde produkten ontstond, waarin lacton 267 het hoofdprodukt was. De activering van C(7) door het




dienon-systeem in lacton 225 zal de introductie van methylgroepen op C(7) vergemakkelijken.

## V.5 EXPERIMENTEEL GEDEELTE

### *V.5.1 Ethyl 2-n-butylthiomethyleen-1-hydroxy-6-methylcyclohexaanacetaat (205a)*

Aan een oplossing van 35 mmol BuLi in 25 ml hexaan werd onder $N_2$ bij -78°C achtereenvolgens 4,0 g (39,6 mmol) diisopropylamine in 125 ml THF, 3,5 g (39,7 mmol) ethylacetaat in 25 ml THF en 4,65 g (22 mmol) 199[79] in 25 ml THF toegevoegd. Na 15 minuten roeren bij -78°C werd het reactiemengsel uitgegoten in verdund zuur en met ether geëxtraheerd. Het extract werd gewassen met pekel, gedroogd met $MgSO_4$ en ingedampt. Opbrengst: 6,5 g (98,5%) 205a als een kleurloze olie.

205a : m/e = 300; NMR : 0,99 (d), 1,26 (t), 4,15 (q), 6,01 (s); IR : 3500, 1703, 1620.

### *V.5.2 Ethyl 2-n-butylthiomethyleen-1-hydroxy-6,6-dimethylcyclohexaanacetaat (205b), 9-carbomethoxymethyl-8-n-butylthiomethyleen-9-hydroxy-4,4,10-trimethyl-$\Delta^5$-decaline (212) en 9-carbomethoxymethyl-8-n-butylthiomethyleen-9-hydroxy-4,4,10-trimethyldecaline (213)*

De reactie werd uitgevoerd als beschreven voor 205a (V.5.1). Voor het uitgieten in verdund zuur werd nu echter eerst 5 ml ethanol van -78°C aan het reactiemengsel toegevoegd.

205b (98%) : m/e = 314; NMR : 0,93 (s), 1,22 (t), 4,15 (q), 5,90 (s); IR : 3490, 1705, 1640.

212 (93%) : m/e = 366; NMR : 1,03 (s), 1,10 (s), 3,58 (s), 5,43 (t), 5,92 (s).

213 (95%) : m/e = 368; NMR : 0,87 (s), 0,91 (s), 2,77 (ABq), 3,58 (s), 5,85 (s).

### *V.5.3 Ethyl 2-n-butylthiomethyleen-6-methylcyclohex-6-eenacetaat (206)*

Een mengsel van 1,0 g (3,3 mmol) 205a en 100 mg p-tolueensulfonzuur in 50 ml benzeen werd gedurende 1 uur gerefluxt. Na afkoelen werd het reactiemengsel gewassen met bicarbonaat-oplossing en pekel, gedroogd met $MgSO_4$ en ingedampt. Met kolomchromatografie werd 0,85 g (90%) 206 als een kleurloze olie geisoleerd.

206 : m/e = 282; NMR : 1,20 (t), 1,77 (s), 3,23 (s), 4,05 (q), 5,82 (s); IR : 1741, 1610.

*V.5.4 Ethyl 2-formyl-6-methylcyclohex-1-eenacetaat (207a) en ethyl 2-formyl-6,6-dimethylcyclohex-1-eenacetaat (207b)*

Aan een oplossing van 9,0 g (35 mmol) $Hg(CN)_2$ in 40 ml 3N HCl-oplossing werd 21 mmol 205a resp. 205b in 40 ml ethanol toegevoegd. De witte suspensie werd gedurende 30 minuten geroerd. Het reactiemengsel werd vervolgens gefiltreerd, het neerslag werd gewassen met 100 ml ether en het filtraat werd gewassen met pekel. Na drogen met $MgSO_4$ en indampen werd een licht-gele olie verkregen die met kolomchromatografie gezuiverd werd.
207a (88%) : m/e = 210; NMR : 1,15 (d), 1,28 (t), 3,60 (s), 4,17 (q), 10,13 (s); IR : 1738, 1679, 1636; Elem.Anal. (semicarbazon smpt. 127,0 - 127,5°C): berekend voor $C_{13}H_{21}N_3O_3$: C 58,41, H 7,92; gevonden : C 58,49, H 8,21.
207b (80%) : m/e = 224; NMR : 1,10 (s), 1,24 (t), 3,55 (s), 4,13 (q), 10,01 (s); IR : 1720, 1678, 1619; Elem.Anal. (semicarbazon smpt. 161,0 - 162,0°C) : berekend voor $C_{14}H_{23}N_3O_3$ : C 59,76, H 8,24; gevonden : C 59,51, H 8,34.

*V.5.5 9-Carbomethoxymethyl-8-formyl-4,4,10-trimethyl-$\Delta^8$-decaline (215) en 8-formyl-4,4,9,10-tetramethyl-$\Delta^8$-decaline (216)*

Aan een oplossing van 1,2 g (4,4 mmol) $HgCl_2$ in 10 ml 3N HCl-oplossing werd 0,4 g (1,08 mmol) 213 in 20 ml acetonitril toegevoegd, waarna bij 40°C gedurende 3 dagen werd geroerd. Het reactiemengsel werd vervolgens uitgegoten in water en geëxtraheerd met ether. Het extract werd gedroogd met $MgSO_4$ en ingedampt. Met kolomchromatografie werd 70 mg (26%) 215 als een kleurloze olie en 130 mg (55%) 216 als witte naaldvormige kristallen (smpt. 68,0 - 70,5°C) verkregen.
215 : m/e = 278; NMR : 0,81 (s), 0,86 (s), 0,97 (s), 3,49 (ABq), 3,60 (s), 9,81 (s); IR : 1735, 1665, 1620.
216 : m/e = 220; NMR : 0,88 (s), 0,91 (s), 1,08 (s), 2,07 (s), 10,05 (s); IR : 1660, 1620.

*V.5.6 5,5-Dimethyl-1-isopropyl-1,6,7,8,9-pentahydro-3H-2-benzopyran-3-on (219)*

Aan een oplossing van 0,5 g (2,1 mmol) 207b in 15 ml THF werd onder $N_2$ met een injectiespuit 2,5 mmol isopropylmagnesiumbromide in 5 ml THF toegevoegd. Na 1 uur roeren bij kamertemperatuur werd het reactiemengsel uitgegoten in verdund zuur en geëxtraheerd met ether. Na drogen met $MgSO_4$ en indampen werd uit de resterende olie met preparatieve dunnelaag-chromatografie 60 mg (13%) 219

geisoleerd.
219 : m/e = 222; NMR : 1,00 (d), 1,09 (s), 5,05 (dd), 5,61 (s); IR : 1700, 1630.

*V.5.7 1,5,5-Trimethyl-1,4,6,7,8-pentahydro-3H-2-benzopyran-3-on (217a), 1-n-butyl-5,5-dimethyl-1,4,6,7,8-pentahydro-3H-2-benzopyran-3-on (217b), 5,5-dimethyl-1-phenyl-1,4,6,7,8-pentahydro-3H-2-benzopyran-3-on (217c) en 4-n-butyl-7,7,10a-trimethyl-1,4,5,6,6a,8,9,10-octahydro-2H-naphto-[2,1-c]-pyran-2-on (222)*

Aan een oplossing van 5 mmol 207b resp. 215 in 50 ml THF werd onder $N_2$ bij -78°C 5,5 mmol organolithiumverbinding toegevoegd. Na 15-45 minuten roeren bij -78°C werd het reactiemengsel in water uitgegoten. Met een 1% HCl-oplossing werd de waterlaag geneutraliseerd, waarna extractie met ether plaatsvond. Na wassen met pekel, drogen met $MgSO_4$ en indampen werd het ruwe produkt met kolomchromatografie gezuiverd.
217a (75%) : m/e = 194; NMR : 1,00 (s), 1,41 (d), 3,01 (br.s), 4,70 (m); IR : 1720.
217b (80%) : m/e = 236; NMR : 1,00 (s), 2,99 (br.s), 4,62 (m); IR : 1720; Elem. Anal. : berekend voor $C_{15}H_{24}O_2$ : C 76,22, H 10,24; gevonden C 76,00, H 10,37.
217c (95%): m/e = 256; NMR : 1,10 (s), 3,09 (br.s), 5,59 (br.s), 7,30 (s); IR : 1720 (bij langdurig contact met $SiO_2$ treedt ontleding op).
222 (95%) : m/e = 304; NMR : 0,87 (s), 0,93 (s), 1,02 (s), 3,00 (br.s), 4,69 (br.s); IR : 1721.

*V.5.8 5,5-Dimethyl-1-(1',3'-dithian-2'-yl)-1,4,6,7,8-pentahydro-3H-2-benzopyran-3-on (217d)*

Aan een oplossing van 4,2 mmol BuLi in 10 ml THF werd onder $N_2$ bij -78°C achtereenvolgens 0,45 g diisopropylamine in 10 ml THF, 0,55 g dithiaan in 10 ml THF en 0,37 g (1,65 mmol) 207b in 10 ml THF toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 1 uur bij -78°C geroerd. De gele oplossing werd vervolgens in water uitgegoten, waarna met 0,1 N HCl-oplossing geneutraliseerd werd. Extractie met ether, drogen met $MgSO_4$ en indampen leverde een lichtgele olie, waaruit met kolomchromatografie 0,29 g (58%) 217d verkregen werd.
217d : m/e = 298; NMR : 1,05 (s), 3,09 (br.s), 4,25 (d), 4,94 (br.s); IR : 1735.

*V.5.9 1,5-Dimethyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-3H-2-benzopyran-3-on (217e)*

Aan een oplossing van 360 mg (1,70 mmol) 207a in 50 ml THF werd onder $N_2$ bij -78°C 3,47 mmol MeLi in 2,5 ml ether toegevoegd. Na 20 minuten roeren bij -78°C werd het gele reactiemengsel uitgegoten in water, zorgvuldig geneutraliseerd met een 1% HCl-oplossing en geëxtraheerd met ether. Drogen met $MgSO_4$ en indampen leverde 210 mg (69%) 217e als een kleurloze olie. Voor spectroscopisch onderzoek werd een snelle zuivering met een kleine $SiO_2$-kolom uitgevoerd. Bij langdurig contact met $SiO_2$ trad isomerisatie en ontleding op.
217e : m/e = 180; NMR : 1,01 (d), 1,41 (d), 2,96 (br.s), 4,80 (m); IR : 1723.

*V.5.10 1,5-Dimethyl-1-(1',3'-dithian-2'-yl)-1,4,5,6,7,8-hexahydro-3H-2-benzopyran-3-on (217f)*

Aan een oplossing van 17,9 mmol BuLi in 25 ml THF werd onder $N_2$ bij -78°C achtereenvolgens 1,9 g diisopropylamine in 25 ml THF, 2,3 g dithiaan in 25 ml THF en 1,56 g (7,5 mmol) 207a in 25 ml THF toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 2 uur bij -78°C geroerd, waarna werd opgewerkt als beschreven voor 217d (V.5.8). Kolomchromatografie leverde naast lacton 217f (33%) en uitgangsstof (30%) ook pyron 221 (10%) (zie V.5.29).
217f : m/e = 284; NMR : 1,04 (d), 4,26 (d), 4,94 (br.s); IR : 1732.

*V.5.11 1,5,5-Trimethyl-9-broom-1,6,7,8-tetrahydro-3H-2-benzopyran-3-on (224)*

Aan een oplossing van 0,38 g (1,96 mmol) 217a in 25 ml chloroform werd langzaam 5 mmol broom in 16,5 ml chloroform toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 3 uur gerefluxt. Na afkoelen werd 25 ml 5% $Na_2SO_3$-oplossing toegevoegd. Extractie met chloroform, drogen met $MgSO_4$ en indampen leverde een bruine olie, waaruit met kolomchromatografie 192 mg (36%) 224 verkregen werd.
224 : m/e = 192 (M-81); NMR : 1,19 (s), 1,53 (d), 3,93 (q), 5,99 (s); IR : 1710, 1620.

*V.5.12 2-Methylthiomethyl-3-methylthio-6,6-dimethylcyclohex-2-enon (228) en 2-methylthiomethyleen-6,6-dimethylcyclohex-2-enon (229)*

Aan een oplossing van 3,1 mmol BuLi in 10 ml THF werd onder $N_2$ bij -78°C achtereenvolgens 0,32 g diisopropylamine in 10 ml THF en 0,68 g (3 mmol) 200 in 10 ml THF toegevoegd. Na 1 uur roeren werd 2,82 g (22 mmol) dimethyldisulfide in 10 ml

THF toegevoegd. Na 2 uur roeren bij -78°C werd het reactiemengsel langzaam opgewarmd tot kamertemperatuur. Na toevoegen van 30 ml water werd geëxtraheerd met ether, gedroogd met $MgSO_4$ en ingedampt. Met kolomchromatografie werd 0,33 g (47%) 228 en 0,11 g (20%) 229 geisoleerd.
228 : m/e = 230; NMR : 1,11 (s), 2,30 (s), 2,35 (s), 2,85 (m); IR : 1685.
229 : m/e = 184; NMR : 1,11 (s), 2,43 (s), 7,40 (t); IR : 1690.

*V.5.13 2-(1'-Butylthio-1'-methylthiomethyleen)-6,6-dimethylcyclohexanon (231)*

Aan een oplossing van 6,0 mmol BuLi in 10 ml THF werd onder $N_2$ bij -78°C achtereenvolgens 0,6 g diisopropylamine in 10 ml THF en 0,68 g (3 mmol) 200 in 10 ml THF toegevoegd. Na 1 uur roeren werd 2,5 g (30 mmol) methylsulfenylchloride in 10 ml THF toegevoegd. Na 1 uur bij -78°C werd het reactiemengsel uitgegoten in water en geëxtraheerd met ether. Na drogen met $MgSO_4$ en indampen werd met kolomchromatografie naast 15% uitgangsstof 0,21 g (26%) 231 als E/Z-mengsel[136] geisoleerd. 231: m/e = 272; NMR: 1,11 (s,6H), 2,30 (s,1.5H), 2,35 (s,1.5H); IR:1690.

*V.5.14 2-(1'-n-Butylthioethyl)-4,6,6-trimethylcyclohex-2-enon (232)*

De alkylering van keton 200 met methyliodide werd uitgevoerd als beschreven voor de reactie met dimethyldisulfide (V.5.12).
232 (49%) : m/e = 254; NMR : 1,08 (s,6H), 1,20 (d,6H), 4,95 (d,1H); IR : 1680.

*V.5.15 2-(1'-Butylthio-1'-methylthiomethyleen)-1-carboethoxymethyl-1-hydroxy-6,6-dimethylcyclohexaan (235)*

Aan een oplossing van 1,9 mmol BuLi in 10 ml THF werd onder $N_2$ bij -78°C achtereenvolgens 0,22 g diisopropylamine in 5 ml THF, 0,2 g ethylacetaat in 5 ml THF en 0,31 g (1,2 mmol) 231 in 5 ml THF toegevoegd. Na 2 uur roeren bij -78°C werd gequencht met 2 ml 2N zoutzuur, waarna het reactiemengsel in water werd uitgegoten. Extractie met ether, drogen met $MgSO_4$ en indampen leverde 0,33 g lichtgele olie, waaruit met kolomchromatografie 0,23 g (57%) 235 als E/Z-mengsel verkregen werd.
235 : m/e = 360; NMR : 0,95 (s,3H), 1,00 (s,3H), 1,24 (t,3H), 2,26 (s,1.5H), 2,31 (s,1.5H), 2,82 (ABq,2H), 4,06 (q,2H), 6,30 (s,0.5H), 6,36 (s,0.5H); IR : 3450, 1710.

*V.5.16 2-(1'-n-Butylthioethyl)-1-ethoxyethynyl-1-hydroxy-4,6,6-trimethylcyclohex-2-een (237)*

Aan een oplossing van 0,4 g (5,7 mmol) ethoxyethyn in 10 ml THF werd onder $N_2$ bij -78°C achtereenvolgens 5 mmol BuLi in 6 ml hexaan en 0,51 g (2 mmol) 232 in 5 ml THF toegevoegd. Het reactiemengsel werd langzaam opgewarmd tot 5°C, waarna 25 ml $NH_4Cl$-oplossing toegevoegd werd. Extractie met ether, drogen met $MgSO_4$ en indampen leverde 0,41 g (60%) 237 als een kleurloze olie.
237 : NMR : 0,95 (s), 1,18 (t), 1,35 (d), 1,40 (d), 4,12 (q), 5,25 (d); IR : 3470, 2270.

*V.5.17 Poging tot een Meyer-Schusteromlegging van 237*

Aan een oplossing van 1,0 ml $H_2SO_4$ in 100 ml abs.ethanol werd 0,4 g 237 in 5 ml abs. ethanol toegevoegd. Na 18 uur bij kamertemperatuur werd met bicarbonaat-oplossing geneutraliseerd. Na afdampen van de ethanol werd geëxtraheerd met ether. Drogen met $MgSO_4$ en indampen leverde een lichtgele olie op, waaruit met kolomchromatografie een niet nader geidentificeerd produkt geisoleerd werd. Opbrengst: 16%.
M/e = 342; NMR : 1,11 (d), 1,25 (t), 1,33 (d), 3,45 (s), 4,14 (q), 4,95 (s), 12,40 (s); IR : 1700.

*V.5.18 2-Hydroxymethyleen-6-methylcyclohexanon (240) en 2-hydroxymethyleen-6,6-dimethylcyclohexanon (242)*

Een oplossing van 5,2 g (22 mmol) resp. 7,3 g (32 mmol) DDQ in 75 ml dioxaan, die 1 ml azijnzuur bevatte, werd in 15 minuten onder roeren toegevoegd aan een oplossing van 22 mmol 196 resp. 241. Na 10 minuten resp. 1 uur roeren bij kamertemperatuur werd het reactiemengsel gefiltreerd en uitgegoten in 400 ml chloroform. Vervolgens werd 5x gewassen met 10% bicarbonaat-oplossing en 2x met water. Na drogen met $MgSO_4$ en indampen werd een kleurloze olie verkregen.
240 (70%): NMR : 1,21 (d), 7,69 (t), 10,01 (s); IR : 1700, 1683, 1620.
242 (63%): NMR : 1,13 (s), 1,89 (t), 2,63 (dt), 7,63 (t), 9,98 (s); IR : 1705, 1680, 1620.

*V.5.19 2-(1',1'-Ethyleendioxymethyl)-6,6-dimethylcyclohex-2-enon (243)*

Een mengsel van 0,5 g (3,3 mmol) 242, 0,20 g (3,3 mmol) glycol, 0,5 g watervrij $CaSO_4$ en 2 druppels gec.$H_2SO_4$ in 10 ml THF werd gedurende 18 uur op 5°C gehouden. Het reactiemengsel werd vervolgens uitgegoten in 50 ml verzadigde bicarbonaat-oplossing en geëxtraheerd met ether. Drogen met $MgSO_4$ en indampen leverde 0,55 g lichtgele olie, waaruit met kolomchromatografie 0.24 g (37%) 243 verkregen werd.
243 : m/e = 196; NMR : 1,10 (s), 1,82 (t), 2,43 (dt), 3,92 (s), 5,54 (s), 7,03 (t); IR : 1678.

*V.5.20 2-(1',1'-Dimethoxymethyl)-6,6-dimethylcyclohex-2-enon (244)*

De reactie werd uitgevoerd als beschreven voor 243 (V.5.19). In plaats van glycol/THF werd nu echter methanol gebruikt (100 ml per gram 242).
244 ( 83%) : m/e = 198; NMR : 1,09 (s), 1,81 (t), 2,45 (dt), 3,28 (s), 5,10 (s), 6,99 (t); IR : 1679.

*V.5.21 1-Carboethoxymethyl- resp. 1-carbomethoxymethyl-2-(1',1'-dimethoxymethyl)-1-hydroxy-6,6-dimethylcyclohex-2-een (245a resp. 245b)*

Aan een oplossing van 7.2 mmol BuLi in 10 ml THF werd onder $N_2$ bij -78°C achtereenvolgens 0,83 g diisopropylamine in 20 ml THF, 7,4 mmol ethyl- resp. methylacetaat in 20 ml THF en 0,89 g (4,5 mmol) 244 in 10 ml THF toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 18 uur bij -78°C geroerd, waarna 5 ml methanol van -78°C toegevoegd werd. Vervolgens werd het reactiemengsel uitgegoten in een koude 0,1 N HCl-oplossing en geëxtraheerd met ether. Drogen met $MgSO_4$ en indampen leverde 1,23 g 245a resp. 1,09 g 245b. Na zuivering met kolomchromatografie werden kleurloze olies verkregen.
245a (50%) : NMR : 0,95 (s), 1,26 (t), 2,66 (s), 3,28 (s), 4,13 (q), 4,67 (s), 4,95 (s), 5,96 (t); IR : 3480, 1725, 1635.
245b (45%) : m/e = 254 (M-18); NMR : 0,92 (s), 2,63 (s), 3,26 (s), 3,62 (s), 4,49 (s), 4,87 (s), 5,90 (t); IR : 3490, 1720, 1630.

*V.5.22 1-Carbomethoxymethyl-2-formyl-1-hydroxy-6,6-dimethyl-cyclohex-2-een (247)*

Een mengsel van 200 mg 245b, 0,2 ml 12N zoutzuur, 20 ml methanol en 20 ml water werd gedurende 1 uur bij 0°C geroerd. Na verzadiging met zout werd met ether geëxtraheerd. Het extract werd vervolgens gewassen met pekel en gedroogd met $MgSO_4$. Indampen leverde 80 mg (50%) 247 als een kleurloze olie.
247 : NMR : 1,00 (d), 2,62 (ABq), 3,55 (s), 4,72 (br.s), 6,71 (t), 9,25 (s); IR : 3500, 1730, 1680, 1640.

*V.5.23 3-(1'-Carboethoxy-1'-trimethylsilylmethyl)-2-methoxymethyleen-6,6-dimethylcyclohexanon (251)*

Aan een oplossing van 7,35 mmol BuLi in 10 ml THF werd onder $N_2$ bij -78°C achtereenvolgens 0,83 g diisopropylamine in 10 ml THF, 1,18 g (7,4 mmol) trimethylsilylethylacetaat in 10 ml THF en 0,73 g (3,7 mmol) 244 in 10 ml THF toegevoegd. Na 90 minuten bij -78°C werd gequencht met 5 ml methanol van -78°C, waarna het reactiemengsel werd uitgegoten in water. Na extractie met ether, drogen met $MgSO_4$ en indampen werd 1,1 g gele olie verkregen, waaruit met kolomchromatografie naast 500 mg uitgangsstof 244 200 mg (17%) 251 verkregen werd.
251 : m/e = 326; NMR : 0,12 (s), 1,14 (d), 1,24 (t), 2,44 (d), 3,79 (s), 4,06 (q), 6,69 (s); IR : 1705, 1670, 1600.

*V.5.24 1-Ethoxyethynyl-1-hydroxy-2-(1',1'-dimethoxymethyl)-6,6-dimethyl-cyclohex-2-een (252)*

Aan een oplossing van 4,9 mmol BuLi in 10 ml THF werd onder $N_2$ bij -78°C achtereenvolgens 0,45 g (6,4 mmol) ethoxyethyn in 10 ml THF en 0,33 g (1,7 mmol) 244 in 20 ml THF toegevoegd. Na 90 minuten roeren bij -78°C werd het reactiemengsel uitgegoten in water en geëxtraheerd met ether. Drogen met $MgSO_4$ en indampen leverde 270 mg (60%) 252 als een kleurloze olie.
252 : NMR : 1,10 (s), 1,39 (t), 3,30 (s), 4,11 (q), 5,19 (s), 5,92 (t); IR : 3480, 2270.

*V.5.25 Poging tot Meyer-Schusteromlegging van 252*

Een mengsel van 260 mg 252, 0,4 ml gec.$H_2SO_4$ en 25 ml ethanol werd gedurende 5 minuten bij 0°C geroerd. Aan het reactiemengsel werd vervolgens 100 ml ether

toegevoegd, waarna met een bicarbonaat-oplossing en pekel gewassen werd. Het extract werd gedroogd met $MgSO_4$ en ingedampt. Met kolomchromatografie werd 130 mg (47%) kleurloze olie verkregen. De spectroscopische gegevens kunnen met structuur 253 overeenstemmen.
M/e = 284; NMR : 1,11 (s,6H), 1,18 (t,3H), 3,33 (s,2H), 3,47 (s,1H), 3,82 (s,3H), 4,12 (q,2H), 7,00 (s, 0.7H), 7,21 (s,0.3H); IR : 3640, 3480, 1695, 1610.

*V.5.26 2-(1',1'-Dimethoxymethyl)-1-(1",3"-dithian-2"-yl)-1-hydroxy-6,6-dimethylcyclohex-2-een (256).*

Aan een oplossing van 6,5 mmol BuLi in 10 ml THF werd onder $N_2$ bij -78°C achtereenvolgens 0,75 g diisopropylamine in 25 ml THF, 0,8 g dithiaan in 35 ml THF en 0,8 g (4,04 mmol) 244 in 20 ml THF toegevoegd. Na 2 uur roeren bij -78°C werd 5 ml methanol van -78°C toegevoegd, waarna het reactiemengsel in water werd uitgegoten. Extractie met ether, drogen met $MgSO_4$ en indampen leverde 1,49 g lichtgele olie, waaruit met kolomchromatografie 0,2 g (16%) 256 en 0,13 g (12%) 257 (zie V.5.27) verkregen werd.
256 : m/e = 286 (M-32); NMR : 1,01 (d), 3,46 (d), 4,30 (s), 4,63 (s), 5,31 (s), 6,11 (t).

*V.5.27 1-(1',3'-Dithian-2'-yl)-2-formyl-1-hydroxy-6,6-dimethylcyclohex-2-een (257)*

Aan een oplossing van 0,5 g (1,6 mmol) 256 in 20 ml methanol werd onder roeren een oplossing van 0,63 g (2,5 mmol) $Hg(CN)_2$ in 30 ml 3N HCl-oplossing toegevoegd. Na 45 minuten roeren werd het reactiemengsel met zout verzadigd en geëxtraheerd met ether. De verzamelde etherlagen werden vervolgens 4x met pekel gewassen en gedroogd met $MgSO_4$. Indampen leverde 0,31 g (70%) 257.
257 : m/e = 272; NMR : 1,07 (d), 4,58 (s), 5,09 (s), 6,83 (t), 9,39 (s).

*V.5.28 1,2-Diformyl-1-hydroxy-6,6-dimethylcyclohex-2-een (258)*

Een mengsel van 2 g $CdCl_2$, 3 g $HgCl_2$, 3 ml 3N HCl-oplossing en 0,4 g (1,26 mmol) 256 in 55 ml acetonitril werd gedurende 18 uur bij 55°C geroerd. Na afkoelen werd het reactiemengsel gefiltreerd en het residu nagespoeld met ether. Het filtraat werd vervolgens verzadigd met zout, waarna extractie met ether volgde. Het extract werd 4x met pekel gewassen en gedroogd met $MgSO_4$. Indampen leverde 0,2 g (88%) ruw 258. Met kolomchromatografie werd hieruit 0,05 g (22%) 258 verkregen.

258 : m/e = 182; NMR : 0.99 (d), 4,40 (br.s), 7,10 (t), 9,30 (s), 9,65 (s); IR : 3450, 1725, 1690, 1645.

*V.5.29 5-Methyl-5,6,7,8-tetrahydro-3H-2-benzopyran-3-on (221) en 5,5-dimethyl-6,7,8-trihydro-3H-2-benzopyran-3-on (265)*

Aan een oplossing van 6,7 mmol 207a resp. 207b in 75 ml ethanol werd onder roeren 3,0 g KOH in 75 ml water toegevoegd. Na 18 uur bij kamertemperatuur werd het reactiemengsel aangezuurd en geëxtraheerd met ether. Na drogen met $MgSO_4$ en indampen werd het residu opgelost in 100 ml benzeen, waaraan 100 mg p-tolueensulfonzuur was toegevoegd. Na 5 uur refluxen werd het reactiemengsel gewassen met bicarbonaat-oplossing en pekel. Drogen met $MgSO_4$ en indampen leverde een gele olie, waaruit met kolomchromatografie 0,83 g (76%) 221 resp. 1,0 g (84%) 265 verkregen werd.

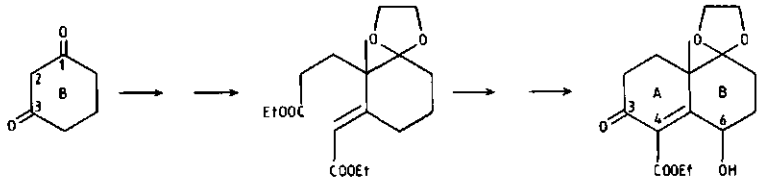
221 : m/e = 164; NMR : 1,25 (d), 6,17 (s), 7,22 (s); IR : 1710, 1624.

265 : m/e = 178; NMR : 1,24 (s), 6,24 (s), 7,20 (s); IR : 1708, 1620.

# VI. NABESCHOUWING

Het in de voorafgaande hoofdstukken beschreven onderzoek heeft een duidelijke richting aangegeven, waarlangs de totaalsynthese van Podolactonen zich kan bewegen.
In deze synthese kunnen ketaaldiester 81, hydroxyester 135 en γ-lacton 186 als sleutelverbindingen worden aangemerkt.
Aanvankelijk werden pogingen ondernomen om ketaaldiester 81 uit cyclohexaandion-1,3 te synthetiseren door na invoering van een onverzadigde esterzijketen op C(3) een methylgroep en een verzadigde esterzijketen op C(2) te introduceren, waarna de carbonylgroep op C(1) als ketaal beschermd zou kunnen worden.
Een selectieve functionalisering van C(2) bleek in deze benadering echter problematisch. Met name bij de introductie van een verzadigde esterzijketen vond uitsluitend een koppeling aan de esterzijketen op C(3) plaats (§ III.2.2). Hoewel deze koppelingsprodukten door cyclisatie in verschillende gesubstitueerde decalinesystemen (105a-e) waren om te zetten, leidde deze methode niet tot een bruikbare synthese van Podolacton-intermediairen. Een primaire functionalisering van C(2) bleek de sleutel tot de synthese van ketaaldiester 81. De introductie van een onverzadigde esterzijketen op C(3) *via* een additie van lithiumethoxyethyn en een Meyer-Schusteromlegging resulteerde nu in een 86% opbrengst aan ketodiester 87. Door de additie van het ethoxyacetylide bij lage temperatuur uit te voeren en het intermediaire alkoxide bij lage temperatuur te protoneren was het mogelijk di-additie en ringopening geheel te onderdrukken. Ook de Meyer-Schusteromlegging kon door regeling van de reactietemperatuur zodanig gestuurd worden dat uitsluitend de gewenste E-isomeer verkregen werd. Ketalisering van ketodiester 87 resulteerde vervolgens in een 93% opbrengst aan ketaaldiester 81 (§ III.3.4).
Een Dieckmann-cyclisatie van deze ketaaldiester leidde afhankelijk van de gevolgde procedure tot de bicyclische ketoester 80 of enolester 131 (§ III.4). Door deze methode kon de moeizame Nazarov-condensatie geheel vermeden worden. Voor de constructie van het gewenste γ-lacton moest nu in het verkregen AB-

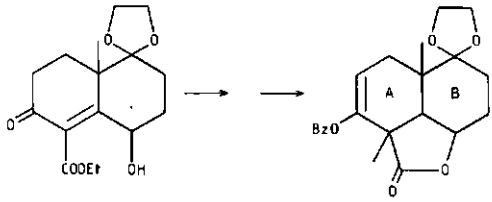
ringsysteem een functionele groep op C(6) geintroduceerd worden. Aanvankelijk werd in ketoester 80 op de 6-positie een broomatoom aangebracht, maar door de gemakkelijke eliminatie van HBr uit deze verbinding bood dit geen perspectief voor de lactonsynthese (§ IV.3).
De introductie van een hydroxylgroep vormde een tweede mogelijkheid voor de functionalisering van C(6). Zowel door oxidatie van ketoester 80 met zuurstof als door oxidatie van de silylether van enolester 131 met m-chloorperbenzoëzuur kon de 6β-hydroxyester 135 verkregen worden. De laatste methode leidde uitgaande van ketaaldiester 81 *via* een éénpotssynthese tot een 55% opbrengst aan de hydroxyester (§ IV.2).



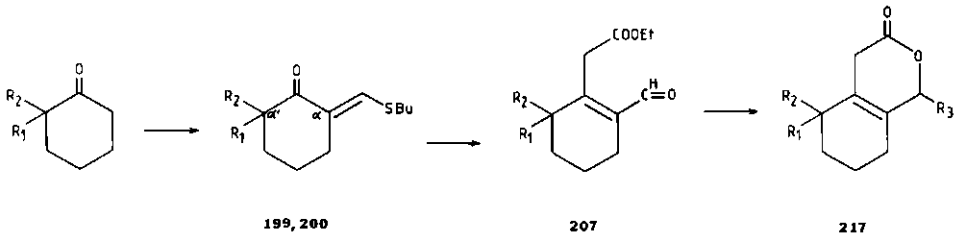

81 135

Vanuit deze 6β-hydroxyester zou nu een als Podolacton-intermediair geschikt tricyclisch γ-lacton gesynthetiseerd kunnen worden door een lactonisering, een methylering op C(4) en een reductie van de dubbele binding. Na bescherming van de carbonylgroep op C(3) en verwijdering van de ketaalgroep op C(9) zou vervolgens de constructie van ring C ter hand genomen kunnen worden.
Een directe lactonisering van de 6β-hydroxyester bleek door de grote ringspanning in het te vormen produkt niet te realiseren (§ IV.3), terwijl methylering van de hydroxyester of daarvan afgeleide verbindingen door preferente O-alkylering of ontledingsreacties niet haalbaar bleek (§ IV.4). Om deze redenen werd de reductie van onverzadigde esters en lactonen uitgebreid onderzocht. De katalytische reductie leidde hierbij tot mengsels van de cis- en transverknoopte AB-ringsystemen. Bij de reductie van esters bleek de substituent op C(6) een duidelijk effect op de cis/trans-verhouding te hebben. Een selectieve methylering op C(4) bleek echter zowel bij de gereduceerde esters als bij de hieruit gevormde γ-lactonen moeilijk te realiseren (§ IV.5.1).
Reductie van de 6β-hydroxyester met lithium in vloeibare ammoniak bij -78°C resulteerde in een selectieve vorming van de cis-verknoopte ester. Werd deze reductie echter bij -33°C uitgevoerd dan vond niet alleen trans-reductie plaats, maar ook een cyclisatie tot het gewenste lacton. Door methyliodide toe te voegen

aan het intermediaire anion was het bovendien mogelijk een op C(4) gemethyleerd lacton te verkrijgen. Bescherming van de carbonylgroep op C(3) resulteerde uiteindelijk in de vorming van γ-lacton 186 of het analoge 3-MEMO-lacton 187 (§ IV.5.2).
De totaalopbrengst aan γ-lacton 186 was uitgaande van 2-methylcyclohexaandion-1,3 4,4%, hetgeen over twaalf synthesestappen een gemiddelde opbrengst van 77% betekent.

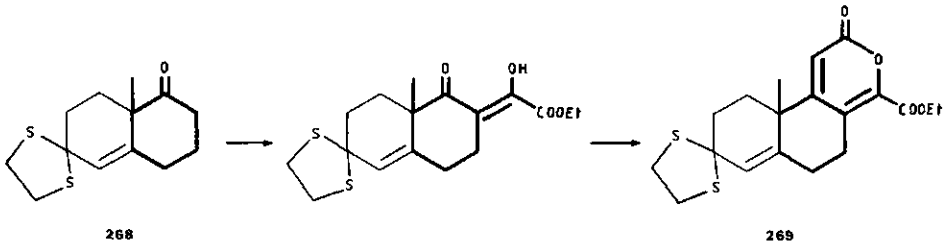



De annellering van een δ-lactonring aan ring B is uitgebreid aan modelsystemen onderzocht. Door cyclohexanonen om te zetten in de overeenkomstige α-butylthiomethyleencyclohexanonen was het mogelijk *via* een additie van lithiumethylacetaat en een $Hg^{++}$-gekatalyseerde hydrolyse γ-formylesters te synthetiseren, waaruit door reactie met organolithiumreagentia in goede opbrengsten δ-gesubstitueerde δ-lactonen te verkrijgen waren (§ V.2).
Aangezien bij de α-butylthiomethyleencyclohexanonen de substituenten op de α'-positie een duidelijke invloed op de reactiviteit hadden, werden ook bicyclische

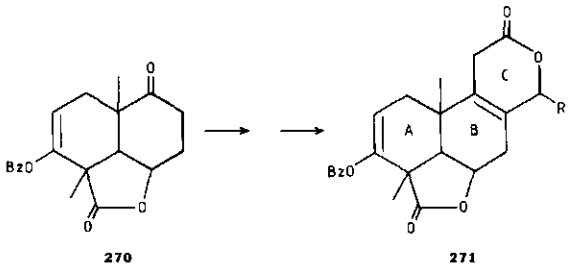



modelsystemen onderzocht. Op deze verbindingen bleek de ontwikkelde annellerings-methode eveneens toepasbaar (§ V.2.2 en § V.2.3).
Ook met α,β-onverzadigde cyclohexanonen werden modelreacties uitgevoerd. De additie van lithiumdithiaan aan de onverzadigde modelverbinding 244 leidde hierbij tot de synthese van de volledig gefunctionaliseerde ring B van de antifeedants Warburganal en Muzigadial (§ V.3.2.2.4).

In aansluiting op dit modelonderzoek werd in de laatste fase van het promotie-onderzoek een methode ontwikkeld om δ-carboethoxypyronen aan cyclische ketonen te koppelen. Via condensatie van het cyclische keton met diethyloxalaat, additie van een esterenolaat-anion en cyclisatie bleek het mogelijk naast 2-methylcyclohexanon ook decalon 268 in het overeenkomstige δ-carboethoxypyron 269 om te zetten.




Door de vele mogelijkheden voor de introductie van functionele groepen vanuit de carboethoxygroep of vanuit de hieruit af te leiden zuurchloriden[137] kan deze methode een waardevolle bijdrage leveren aan de synthese van gefunctionaliseerde Podolactonen.
Door de resultaten van het modelsynthetisch onderzoek toe te passen op lacton 270, dat door deketalisering uit lacton 186 te verkrijgen is, wordt een totaalsynthese van het Podolactonskelet een feit. Vanuit het tetracyclisch dilacton 271 kan het




merendeel van de in tabel II vermelde Podolactonen in principe gesynthetiseerd worden.
Realisering van deze laatste synthesestappen was echter door de kleine schaal waarop lacton 186 gesynthetiseerd is niet mogelijk zonder de voorafgaande synthesen op aanmerkelijk grotere schaal te herhalen.
Resumerend kan gesteld worden dat het beschreven onderzoek naast verschillende ook op andere terreinen toepasbare synthetische methoden diverse bouwstenen voor Podolactonen heeft opgeleverd.

## SUMMARY

This thesis describes an investigation on the total synthesis of physiologically active nor-diterpene dilactones, called Podolactones.
In Chapter I a survey is given of the known Podolactones with the emphasis on their structure, biogenesis and biological activities.
Chapter II deals with the chemical reactivity of the isolated Podolactones and with the two reported total syntheses of the Podolactone LL-Z 1271 α. Also a strategy for the synthetic investigation described in this thesis is outlined.
The construction of functionalized decalines, which can be further elaborated into Podolactones, is the subject of Chapter III.
The synthesis of these bicyclic compounds is based on a Dieckmann cyclisation of a saturated-unsaturated diester, which is obtained from a 2,2-disubstituted cyclohexanedione-1,3 by addition of lithiumethoxyethyne and a subsequent Meyer-Schuster rearrangement of the formed ethynylcarbinol. Careful control of the reaction conditions results in a stereoselective, high-yield formation of the necessary intermediates.
Several approaches to tricyclic γ-lactones from bicyclic precursors are discussed in Chapter IV.
Lactonisation of the 6-bromo-, 6-hydroxy- and 3,6-dihydroxyesters is investigated The alkylation and reduction of the 6-hydroxyester and derivatives revealed interesting substituent effects. In the reduction of the 6-hydroxyester with lithium in liquid ammonia a strong temperature dependence was observed as well. Reduction at -78°C yields selectively an ester with a cis ringjunction, while at -33°C not only a trans ringjunction is established, but also a γ-lactone is formed. Moreover addition of methyliodide to the intermediate anion results in the formation of a C(4)-methylated γ-lactone. The residual carbonyl group at C(3) is protected as a benzoyl- or β-methoxyethoxymethyl-enolether.
A model study for the construction of the BC-ring system of Podolactones can be found in Chapter V.
After conversion of cyclohexanones into the corresponding α-butylthiomethylene cyclohexanones, addition of lithiumethylacetate and a $Hg^{++}$-assisted hydrolysis results in γ-formylesters, which can be transformed into δ-substituted δ-lactones by reaction with organolithium reagents.

This annellation method is applied to both mono- and bicyclic model compounds. The investigations on model compounds also resulted in the synthesis of the fully functionalized ring B of the potent antifeedants Warburganal and Muzigadial.

Finally in Chapter VI an evaluation of the results in relation to the total synthesis of Podolactones is given.

## LITTERATUUR


1) A.C.Oudemans, Ber. 6, 1122 (1873).
2) W.P.Campbell and D.Todd, J.Amer.Chem.Soc., 62, 1287 (1940).
3) S.Itô, M.Kodama, M.Sunagawa, T.Takahashi, H.Imamura en O.Honda, Tetr.Lett., 1968, 2065.
4) Y.Hayashi, S.Takahashi, H.Ona en T.Sakan, Tetr.Lett., 1968, 2071.
5) A.P.Duarte, Arq.Jardim Botanico (Rio de Janeiro), 19, 199 (1973); Brasil Florestal 13, 53 (1973).
6) P.H.Raven en D.I.Axelrod, Science, 176, 1379
7) K.S.Brown en W.E.Sanchez, Biochem.System.Ecol., 2, 11 (1974).
8) G.A.Ellestad, R.H.Evans, M.P.Kunstmann, J.E.Lancaster en G.O.Morton, J.Amer.Chem.Soc., 92, 5483 (1970).
9) S.Itô, M.Kodama, M.Sunagawa, M.Koreede en K.Nakanishi, Chem.Commun., 1971, 855.
10) M.Silva, M.Bittner en P.G.Sammer, Phytochemistry, 12, 883 (1973).
11) Y.Hayashi, J.Yokoi, Y.Watanabe, T.Sakan, Y.Masuda en R.Yamamoto, Chem.Lett., 1972, 759.
12) M.N.Galbraith, D.H.S.Horn en J.M.Sasse, Experientia, 28, 253 (1972).
13) G.B.Russell, P.G.Fenemore en P.Singh, Chem.Commun., 1973, 166.
14) Y.Hayashi, Y.Yuki, T.Matsumoto en T.Sakan, Tetr.Lett., 1977, 2953.
15) Y.Hayashi, Y.Yuki, T.Matsumoto en T.Sakan, Tetr.Lett., 1977, 3637.
16) Y.Hayashi, H.Kakisawa, S.Itô, Y.P.Chen en H.Y.Hsu, Tetr.Lett., 1972, 3385.
17) W.E.Sanchez, K.S.Brown, T.Nishida, C.J.Durham en A.M.Duffield, Anais.Acad. Bras.Cienc., 42, 77 (1971).
18) M.N.Galbraith, D.H.S.Horn, J.M.Sasse en D.Adamson, Chem.Commun., 1970, 170.
19) M.N.Galbraith, D.H.S.Horn en J.M.Sasse, Chem.Commun., 1971, 1362.
20) S.M.Kupchan, R.L.Baxter, M.F.Ziegler, P.M.Smith en R.F.Bryan, Experientia, 31, 137 (1975).
21) S.Itô, M.Sunagawa, M.Kodama, H.Honma en T.Takahashi, Chem.Commun., 1971, 91.
22) M.Silva, M.Hoeneisen en P.G.Sammes, Phytochemistry, 11, 433 (1972).
23) J.E.Godfrey en J.M.Waters, Austr.J.Chem., 28, 745 (1975).
24) B.J.Poppleton, Cryst.Struct.Commun., 4, 101 (1975).

25) S.K.Arora, R.B.Bates, P.C.C.Chou, W.E.Sanchez, K.S.Brown en M.N.Galbraith, J.Org.Chem., 41, 2458 (1976).
26) O.Hayaishi,Proceedings of the Plenary Sessions, Sixth International Congress of Biochemistry, p. 31, New York (1964).
27) S.Senoh en T.Sakan, Biological and Chemical Aspects of Oxygenases, ed. by K.Bloch and O.Hayaishi, p.93, Maruzen Comp. (1966).
28) S.Senoh, S.Imamoto, Y.Maeno, T.Tokuyama, T.Sakan, A.Komamine en S.Hattori, Tetr.Lett., 1964, 3437.
29) Y.Hayashi, T.Matsumoto en Y.Yaki, Tetr.Lett., 1977, 4215.
30) D.Adamson, V.H.K.Low en H.Adamson in Biochemistry and Physiology of Plant Growth Substances. Ed. F.Wightman and G.Setterfield, Ottawa (1968), 505.
31) J.M.Sasse, M.N.Galbraith, D.H.S.Horn en D.Adamson in Plant Growth Substances, Ed. D.J.Carr., Berlin (1970), 299.
32) M.N.Galbraith, D.H.S.Horn, S.Itô, M.Kodama en J.M.Sasse, Agr.Biol.Chem., 36, 2393 (1972).
33) Y.Hayashi en T.Sakan in Proc. 8th Intern.Conf.Plant Growth Substances, Tokyo (1973).
34) R.C.Cambie en G.B.Russell, Phytochemistry, 12, 2057 (1973).
35) H.Kakisawa, M.Sato, T.Ruo en T.Hayashi, J.C.S.Chem.Commun., 1973, 802.
36) M.Sato en H.Kakisawa, J.Chem.Soc. Perkin I, 1976, 2407.
37) R.H.Whittaker en P.P.Feeny, Science, 171, 757 (1971) en referenties daarin.
38) G.B.Russell, P.G.Fenemore en P.Singh, Austr.J.Biol.Sci., 25, 1025 (1972).
39) P.Singh, P.G.Fenemore en G.B.Russell, Austr.J.Biol.Sci., 26, 911 (1973).
40) I.Saeki, M.Sumimoto en T.Kondo, Holzforschung, 24, 83 (1970).
41) S.M.Kupchan en R.M.Schubert, Science, 185, 791 (1974).
42) G.A.Ellestad, R.H.Evans en M.P.Kunstmann, J.Amer.Chem.Soc., 91, 2134 (1969).
43) K.S.Brown en W.E.Sanchez, Tetr.Lett., 1974, 675.
44) Y.Hayashi, T.Matsumoto, T.Hyono en T.Sakan, Chem.Lett., 1977, 1461.
45) M.Adinolfi, L.Mangoni, G.Barone en G.Laonigro, Tetr.Lett., 1972, 695.
46) L.Mangoni, M.Adinolfi, G.Laonigro en R.Caputo, Tetrahedron, 28, 611 (1972).
47) S.C.Welch, C.P.Hagan, D.H.White, W.P.Fleming en J.W.Trotter, J.Amer.Chem. Soc., 99, 549 (1977).
48) T.A.Spencer, T.D.Weaver, R.M.Villarica, R.J.Friary, J.Poster en M.A.Schwartz, J.Org.Chem., 33, 712 (1968).
49) I.N.Nazarov en S.I.Zavyalov, Zh.Obschch.Khim., 23, 1703 (1953).
50) J.E.Ellis, J.S.Dutcher en C.H.Heathcock, Synth.Comm. 4, 71 (1974)

51) J.E.Ellis, J.S.Dutcher en C.H.Heathcock, Synth.Comm., 4, 71 (1974).
52) S.W.Pelletier, R.C.Chappell en S.Prabhakar, J.Amer.Chem.Soc., 90, 2889 (1968
53) W.S.Wadsworth en W.D.Emmous, J.Amer.Chem.Soc., 83, 1733 (1961).
54) B.R.Davis, S.R.Gupta en T.G.Halsall, J.Chem.Soc., 1961, 4211.
55) M.W.Rathke, J.Amer.Chem.Soc., 92, 3222 (1970).
56) M.Tankard and J.Whitehurst, J.Chem.Soc.Perkin I, 1973, 615.
57) Ae.de Groot en B.J.M.Jansen, Rec.Trav.Chim.(Pays-Bas), 95, 81 (1976).
58) R.D.Clark, C.H.Heathcock, Synthesis, 1974, 47.
59) Y.Tamura, Y.Yoshimoto, M.Suzuki en M.Terashima, Chem.And Ind., 1970, 1410.
60) J.D.White and W.L.Sung, J.Org.Chem., 39, 2323 (1974).
61) T.Kato en M.Noda, Chem.Pharm.Bull., 22, 2947 (1974).
62) R.Bucount, Y.Pietrasanta, B.Pucci, J.C.Rousselon en M.Vignau, Tetrahedron 31, 3041 (1975).
63) H.Stetter en E.Siehnhold, Chem.Ber., 88, 271 (1955).
64) J.R.Mahajan, Synthesis, 1976, 110.
65) S.L.Hartzell, D.F.Sullivan en M.W.Rathke, Tetr.Lett., 1974, 1403.
66) J.F.Arens in R.A.Raphaël, E.C.Taylor en H.Wijnberg, Adv.Org.Chem., 2, 117-212 (1960).
67) G.E.Arth, G.I.Poos, R.M.Lukes, F.M.Robinson, W.F.Johns, M.Feurer en L.H.Sarett, J.Amer.Chem.Soc., 76, 1715 (1954).
68) H.Plieninger en S.Leonhauser, Chem.Ber., 92, 1579 (1959).
69) H.G.O.Becker, J.Prakt.Chem., 12, 294 (1961).
70) L.Szabó, I.Tóth, K.Honty, L.Töke, J.Tamás en C.Szántay, Chem.Ber., 109, 1724 (1976).
71) D.Nasipuri, K.Mitra en S.Venkataraman, J.Chem.Soc.Perkin I, 1972, 1836.
72) P.E.Sum en L.Weiler, J.C.S.Chem.Commun., 1977, 91.
73) H.O.House en V.Kramar, J.Org.Chem., 28, 3362 (1963).
74) G.Stork, P.Rosen, N.Goldman, R.V.Coombs en J.Tsuji, J.Amer.Chem.Soc., 87, 275 (1965).
75) M.W.Rathke en A.Lindert, Synth.Comm., 8, 9 (1978).
76) W.S.Johnson, D.S.Allen, R.R.Hindersinn, G.H.Sausen en R.Pappo, J.Amer.Chem. Soc., 84, 2181 (1962).
77) S.Boatman, T.M.Harris en C.R.Hauser, J.Amer.Chem.Soc., 87, 82 (1965).
78) W.S.Johnson en H.Pasvic, J.Amer.Chem.Soc., 69, 1361 (1947).
79) R.E.Ireland en J.A.Marshall, J.Org.Chem., 27, 1615 (1962).
80) R.M.Coates en R.L.Sowerby, J.Amer.Chem.Soc., 93, 1027 (1971).
81) A.Maercker, Organic Reactions, Vol.14, Wiley & Sons, New York, 1965, p.270.

82) S.C.Welch, C.P.Hagan, D.H.White, W.P.Fleming en J.W.Trotter, J.Amer.Chem.Soc., 99, 549 (1977).
83) J.S.Butcher, J.G.Macmillan en C.H.Heathcock, J.Org.Chem., 41, 2663 (1976).
84) S.C.Welch en A.S.C.Prakasa Rao, J.Org.Chem., 43, 1957 (1978).
85) B.T.Gröbel en D.Seebach, Synthesis, 1977, 357.
86) A.Colantoni, G.di Maio, E.Vecchi, E.Zeuli en C.Quagliata, Tetrahedron 34, 357 (1978).
87) A.Milliet en F.Khuong-Huu, Bull.Soc.Chim.Fr., 1975, 2267.
88) J.D.Roberts en M.C.Caserio, Modern Organic Chemistry, W.A.Benjamin Inc., New York 1965, p.270.
89) R.J.Chorvath en R.Pappo, J.Org.Chem., 41, 2864 (1976).
90) J.P.Marino en W.B.Mesbergen, J.Amer.Chem.Soc., 96, 4050 (1974).
91) J.Edwards, M.C.Calzada, L.C.Ibanez, M.E.Cabezas Rivera, R.Urquiza, L.Cardona, J.C.Orr en A.Bowers, J.Org.Chem., 29, 3481 (1964).
92) G.Gream, M.H.Laffer en A.K.Serelis, Austr.J.Chem., 31, 803 (1978).
93) A.G.Schulz en Y.K.Lee, J.Org.Chem., 41, 4044 (1976).
94) T.C.McMorris, R.Seshadri en T.Arunachalam, J.Org.Chem., 39, 669 (1974).
95) I.Kubo, Y.W.Lee, M.Pettei, F.Pilkiewicz en K.Nakaniski, J.Chem.Soc. Chem.Comm., 1976, 1013.
96) F.S.El-Feraly, A.T.Macphail en K.D.Onau, J.Chem.Soc.Chem.Comm., 1978, 75.
97) I.Kubo, I.Miura, M.Pettei, Y.W.Lee, F.Pilkiewicz en K.Nakanishi, Tetr.Lett., 1977, 4553.
98) K.Nakanishi en I.Kubo, Isr.J.Chem., 16, 28 (1977).
99) P.Ostrowski en V.V.Kane, Tetr.Lett., 1977, 3549.
100) P.A.Plattner, P.Treatwell en C.Scholz, Helv.Chim.Acta, 28, 771 (1945).
101) H.J.Ringold, E.Batres, A.Bowers, J.Edwards en J.Zderic, J.Amer.Chem.Soc., 81, 3485 (1959).
102) T.C.McMorris, R.Seshadri en T.Arunachalam, J.Org.Chem., 39, 669 (1974).
103) R.V.Venkateswaran en P.Goswani, Tetr.Lett., 1977, 1943.
104) A.Ardon-Jiminez en T.G.Hasall, J.Chem.Soc.Perkin I, 1978, 1461.
105) J.Romo, G.Rosenkranz, C.Djerassi en F.Sondheimer, J.Org.Chem., 19, 1509 (1954).
106) A.Ercoli, Bull.Soc.Chim.Fr., 1965, 3099 en daarin vermelde referenties.
107) R.L.Augustine, Oxidation, M.Dekker Inc., New York, 1969, p.90.
108) D.N.Kirk en J.M.Wiles, J.Chem.Soc.Chem.Comm., 1970, 518.
109) J.P.Dusza, J.P.Joseph en S.Bernstein, J.Org.Chem., 28, 92 (1963).
110) L.H.Knox, E.Velarde, S.Berger, D.Cuadrillo, P.W.Landis en A.D.Cross, J.Amer.Chem.Soc., 85, 1851 (1963).

111) H.L.Holland en B.J.Auret, Can.J.Chem., 53, 2041 (1975).
112) P.V.Demarco, E.Farkas, D.Doddrell, B.L.Mylari en E.Wenkert, J.Amer.Chem. Soc., 90, 5480 (1968).
113) N.J.Finch en E.Schlittner, Tetrahedron 24, 5421 (1968).
114) D.N.Kirk en J.M.Wiles, J.Chem.Soc.Chem.Comm., 1970, 1015.
115) E.J.Corey en R.A.Sheen, J.Amer.Chem.Soc., 78, 6269 (1956).
116) E.Wenkert, P.Beak, R.W.J.Carney, J.W.Chamberlin, D.B.R.Johnston, C.D.Roth en A.Tahara, Can.J.Chem., 41, 1924 (1963).
117) E.J.Parrish, N.V.Mody, P.A.Hedin en D.H.Miles, J.Org.Chem., 39, 1592 (1974)
118) Y.Takemoto, K.Mori en M.Matsui, Agr.Biol.Chem., 40, 251 (1976).
119) R.D.H.Heard, G.A.Balla, J.R.Jamieson en P.Ziegler, Can.J.Chem., 36, 1260 (1958).
120) C.L.Graham en F.J.McQuillin, J.Chem.Soc., 1963, 4634.
121) E.J.Corey, J.L.Gras en P.Ulrich, Tetr.Lett., 1976, 809.
122) E.Wenkert, A.Alfonso, J.B.Son-Bredenberg, C.Kanetu en A.Tahara, J.Amer.Chem.Soc., 86, 2038 (1964).
123) R.L.Augustine, Catalytic Hydrogenation, M.Dekker Inc., New York 1965, p.61.
124) Z.G.Hajos en D.R.Parrish, J.Org.Chem., 38, 3239 (1973).
125) E.J.Corey en A.Venkateswarlu, J.Amer.Chem.Soc., 94, 6190 (1972).
126) D.H.Williams en I.Fleming, Spectroscopische Methoden in der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971, p.107.
127) D.Caine, Organic Reactions, Wiley & Sons Inc., New York 1976, Vol.23, p.85.
128) G.Stork en S.D.Darling, J.Amer.Chem.Soc., 86, 1761 (1964).
129) D.Caine, Organic Reactions, Wiley & Sons Inc, New York 1976, Vol.23, p.8.
130) L.H.Knox, E.Blossy, H.Carpio, L.Cervantes, P.Crabbé, E.Velarde en J.A.Edwards, J.Org.Chem., 30, 2198 (1965).
131) F.M.Dean, T.Francis en K.Manunapichu, J.Chem.Soc., 1958, 4551.
132) B.Ganem en J.M.Fortunato, J.Org.Chem., 40, 2846 (1975).
133) E.Wenkert en B.G.Jackson, J.Amer.Chem.Soc., 81, 5601 (1959).
134) R.J.Fessenden en J.S.Fessenden, J.Org.Chem., 32, 3535 (1967).
135) W.S.Wadworth en W.D.Emmous, J.Amer.Chem.Soc., 83, 1733 (1961).
136) G.Brisset, L.Morin, D.Paquer en P.Rioult, Rec.Trav.Chim.(Pays-Bas), 96, 161 (1977).
137) R.H.Wiley en A.J.Hart, J.Amer.Chem.Soc., 76, 1942 (1954).

## CURRICULUM VITAE

Na het behalen van het diploma gymnasium β aan het St-Willibrordus-college te Zeist in 1968, begon ik in september van dat jaar met de scheikunde-studie aan de Rijksuniversiteit te Utrecht.
In juni 1971 werd het kandidaatsexamen (S1) afgelegd, het doctoraalexamen met als hoofdvak organische chemie (Prof.Dr.J.F.Arens en Dr.L.Brandsma) en als bijvak organische geochemie (Prof.Dr.R.D.Schuiling) volgde in mei 1974.
Sinds juni 1974 ben ik als wetenschappelijk medewerker verbonden aan het Laboratorium voor Organische Chemie van de Landbouwhogeschool te Wageningen, alwaar onder leiding van Dr.Ae. de Groot het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd verricht. Daarnaast besteedde ik een deel van mijn tijd aan het begeleiden van studenten in diverse studiefasen.