

HESTER E. VISAGIE

ELEKTROFIELE ADDISIEREAKSIES IN DIE SINTESE VAN

HORMONE EN FEROMONE.

1 - 4

**ELEKTROFIELE ADDISIEREAKSIES IN DIE SINTESE
VAN
HORMONE EN FEROMONE**

DEUR

HESTER E. VISAGIE

Skripsie ingelewer vir die graad Doktor in die
Wysbegeerte (Chemie) aan die Universiteit van
Stellenbosch

PROMOTOR:

Professor C.F. Garbers

MEDE-PROMOTOR:

Professor B.V. Burger

STELLENBOSCH

Maart 1977

BEDANKINGS

Hiermee wens ek my opregte dank en waardering uit te spreek teenoor:

- Prof. C.F. Garbers vir sy bekwame leiding en volgehoue belangstelling gedurende hierdie ondersoek.
- Prof. B.V. Burger vir waardevolle wenke i.v.m. gaschromatografie.
- Prof. D.E.A. Rivett van Rhodes Universiteit wat as eksterne eksaminator opgetree het.
- Mnr. H.S.C. Spies vir die opneem van protonmagnetiese resonansiespektra en wenke i.v.m. ^{13}C -kernmagnetiese resonansiespektra.
- Mej. V. Truter vir die opneem van massaspektra.
- Dr. A.A. Chalmers, Nasionale Chemiese Navorsingslaboratorium, W.N.N.R., vir werk op ^{13}C -kernmagnetiese resonansiespektroskopie.
- Dr. J.C.A. Boeyens, Nasionale Chemiese Navorsingslaboratorium, W.N.N.R., vir X-straaldiffraksie-werk.
- Mac Kaltwasser vir die bekwame wyse waarop sy die tik- en tekenwerk behartig het, asook die aangename gees waarin dit afgehandel is.
- Die W.N.N.R. vir finansiële ondersteuning.
- Die tegniese personeel van die Departemente Chemie en Fisika, Universiteit Stellenbosch.

INHOUDSOPGAWE

HOOFSTUK I	INLEIDING EN DOELSTELLING	1
	DIE INSEKJEUGHORMONE EN DIE PLANTPLARINGS- FEROMOON, SIRENIEN	1
	DOELSTELLING	23
	1. Juvabioon en Verwante Verbindings	23
	2. Die Plantparingsferomoon, Sireniën	26
HOOFSTUK II	SINTESE VAN ar-JUVABIOON EN (-)-JUVABIOON	29
HOOFSTUK III	SINTESE VAN 'N JEUGHORMOONANALOG	42
HOOFSTUK IV	SINTESE VAN SIRENIEN'	50
HOOFSTUK V	SINTESE VAN MAKROSIKLIËSE VERBINDINGS	84
HOOFSTUK VI	EKSPERIMENTEEL	155
	SINTESE VAN ar-JUVABIOON	156
	SINTESE VAN (-)-JUVABIOON	157
	SINTESE VAN 'N JEUGHORMOONANALOG	161
	SINTESE VAN SIRENIEN	163
	A. GEPOOGDE SINTESE DEUR AANWENDING VAN DIE WITTIG-REAKSIE	163
	B. SINTESE DEUR ALKILERING MET DI-ISOBUTE- NIELKOPERLITIUM	169
	C. GEPOOGDE SINTESE DEUR INTRAMOLEKULÊRE MICHAEL-ADDISIE	172
	D. GEPOOGDE SINTESE DEUR BESTRALING	172
	KONDENSASIE VAN OLEFIENE MET DICHLOROMETIEL- METIELETER	172
	A. KONDENSASIE MET MONO-ENE	172
	B. KONDENSASIE MET α,ω -DIËNE	174
	C. KONDENSASIE MET SIKLO-OKTA-1,5-DIËNE	181
OPSOMMING		184
VERWYSINGS		187

HOOFSTUK I

INLEIDING EN DOELSTELLING

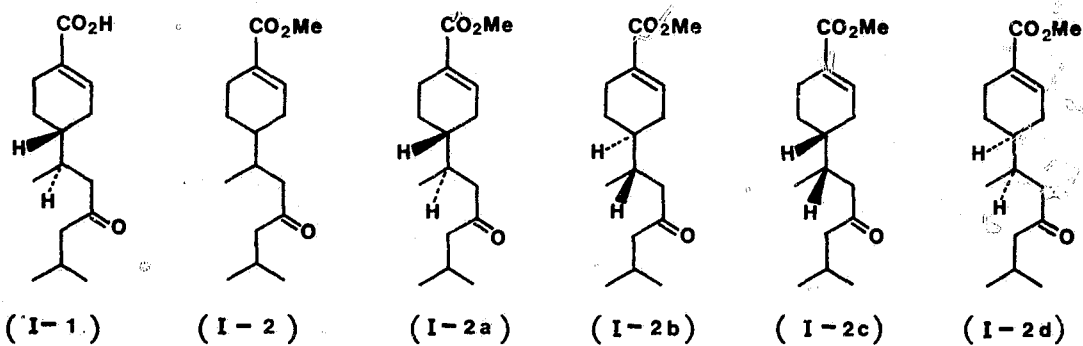
Die navorsingsresultate wat in hierdie proefskrif beskryf word, is verkry deur sintese-eksperimente wat in die Eenheid van Polieenchemie deurgevoer is. In hoofsaak is gebruik gemaak van elektrofiele addisiereaksies aan olefiene om bekende fisiologies-aktiewe verbindings te sintetiseer. Die aard van die verbindings is uiteenlopend, maar die wyse waarop die sinteses deurgevoer is, toon groot ooreenkomste. Vanweë die uiteenlopende aard van die verbindings, t.w. insekjeughormone, plantparingsferomone en soogdierferomone, word die teoretiese en eksperimentele besonderhede apart bespreek. So word in Hoofstuk I bekende gegewens oor die insekjeughormone en oor die plantparingsferomoon, sirenien, bespreek, terwyl Hoofstukke II, III en IV gewy word aan 'n bespreking van die resultate wat in die huidige ondersoek oor juvabioon en verwante verbindings, oor *Cecropia*-jeughormoonanaloeë en oor die sintese van sirenien verkry is. In Hoofstuk V word die pogings om 'n formileringsreaksie met dichlorometielmetieleter te bewerkstellig, bespreek. Dié pogings het gefaail, maar in die proses word 'n nuwe annuleringsreaksie ontwikkel en die moontlike gebruik van die reaksie in die sintese van makrosikliese verbindings, bv. muskoon, ondersoek. Ook in hierdie geval word die relevante literatuur kortliks saamgevat.

DIE INSEKJEUGHORMONE EN DIE PLANTPARINGSFEROMON, SIRENIEN

Die bevinding dat insekte besig is om 'n weerstand op te bou teen konvensionele insektedoders, wat in sommige gevalle skadelik vir die hoër vorms van lewe is, het navorsing oor die moontlikheid om insekhormoon- en insekferomoonpreparate vir plaagbestryding aan te wend, gestimuleer. Volgens Karlson¹ sou 'n insekjeughormoon of verbindings

met jeughormoonwerking, die mees geskikte preparate vir hierdie doel wees.

Juvabioon is 'n voorbeeld van so 'n jeughormoon, wat spesiespesifiek is, en slegs jeughormoonwerking toon op die kewer, *Pyrrhocoris apterus* (L.)². Alhoewel intensiewe navorsing op juvabioon sedert die ontdekking daarvan onderneem is, het die belangstelling sedertdien verflou, aangesien hierdie jeughormoon nie aktiwiteit oor 'n wye spektrum van insekte toon nie. Die verbinding is deur Bowers *et al.*³ uit die olie van die Amerikaanse balsemden, *Abies balsamea* (L.) Miller, geïsoleer, nadat Slama en Williams⁴ die waarneming gemaak het dat sekere Amerikaanse papierprodukte, wat van die hout van hierdie den vervaardig is, jeughormoonaktiwiteit vir *Pyrrhocoris apterus* besit het.



Die aktiewe komponent is geïdentifiseer³ as die metielester van die reeds bekende (+)-todomatuesuur (I-1),⁵ en die triviale naam juvabioon[†] is aan die verbinding (I-2a), wat dan ook die R-konfigurasië by beide asimmetriese koolstofatome besit het, toegeken.

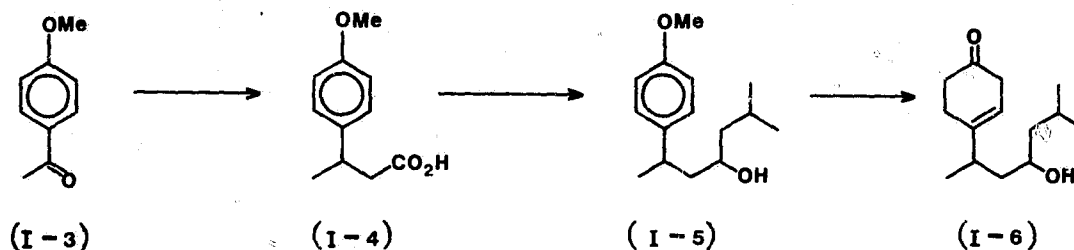
Groot verwarring het oor die stereochemie van die verbinding ontstaan. Pawson en medewerkers⁶ het opties-aktiewe juvabioon van die Tseggo-Slowaakse den, *Abies balsamea*, verkry en het na X-straal-analises die (4R, 8S)-konfigurasië daaraan toegeken. Nadat Rogers en Manville⁷ egter (+)-(4R, 8R)-todomatuesuur van *Pseudotsuga menziesii* geïsoleer het, het hulle voorgestel dat daar minstens twee aktiewe epimere van juvabioon

[†] Eenvoudigheidshalwe word in die proefskrif na hierdie stereo-isomeer as (+)-juvabioon, en na 'n rasemiese mengsel van die isomere (I-2a), (I-2b), (I-2c) en (I-2d) as juvabioon (I-2) verwys. Netso moet deurgaans aangeneem word dat in gevalle waar geen stereochemie by 'n asimmetriese koolstofatoom aangedui word nie, beide enantiomere, en i.g.v. meer sodanige koolstofatome, ook die betrokke diastereomere teenwoordig is.

in die natuur voorkom, en dat die een wat deur Pawson *et al.* as (+)-juvabioon aangegee is, in werklikheid (+)-epijuvabioon (I-2c) is, aangesien (+)-juvabioon volgens definisie³ die aktiewe komponent van *Abies balsamea* (L.) van Noord-Amerika was. Die (+)-juvabioon (I-2a) is vervolgens weer deur Manville⁸ uit *Abies balsamea* (L.) van Noord-Amerika geïsoleer, en die (4R, 8R)-konfigurasie wat Bowers *et al.*³ daaraan toegeken het, is inderdaad bevestig.

Die moontlikheid om jeughormone en derivate daarvan as sg. "derde generasie" insektedoders te gebruik het o.a. onderseke na metodes om juvabioon en verwante verbindings te sintetiseer vir biologiese evaluering en moontlike industriële aanwending, gestimuleer. Die basiese beginsels wat in elk van hierdie sinteses aangewend is, kan soos volg opgesom word:

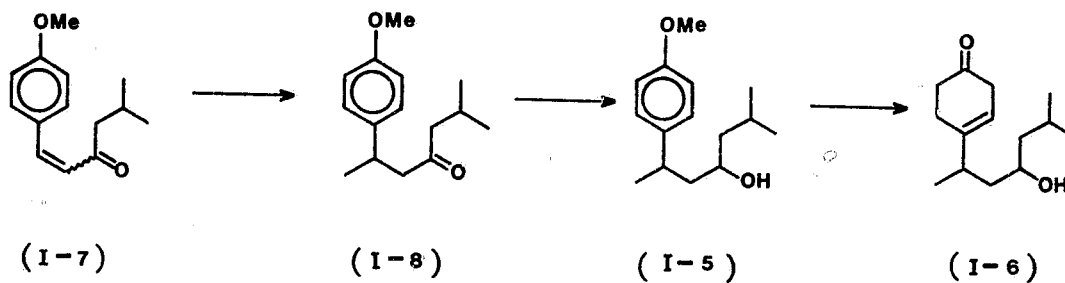
Die eerste volledige sintese vir juvabioon is deur Mori *et al.*⁹ ontwikkel. *p*-Metoksi-asetofenoon (I-3) is deur bekende metodes (Reformatsky, Raney-Nikkel-reduksie, ens.) omgesit na die suur (I-4), wat *via* die ooreenstemmende aldehyd m.b.v. die Grignard-reaksie na die alkohol (I-5)



omgesit is. Birch-reduksie van lg. het die keto-alkohol (I-6) gegee, wat eventueel in 'n 15-stap-sintese juvabioon (I-2) in 'n lae totale opbrengs gelewer het. Die sintese is uitgebrei na 'n stereoselektiewe sintese deurdat die semikarbasone van (+)-todomatuesuur en (+)-epitodomatuesuur geskei kan word.

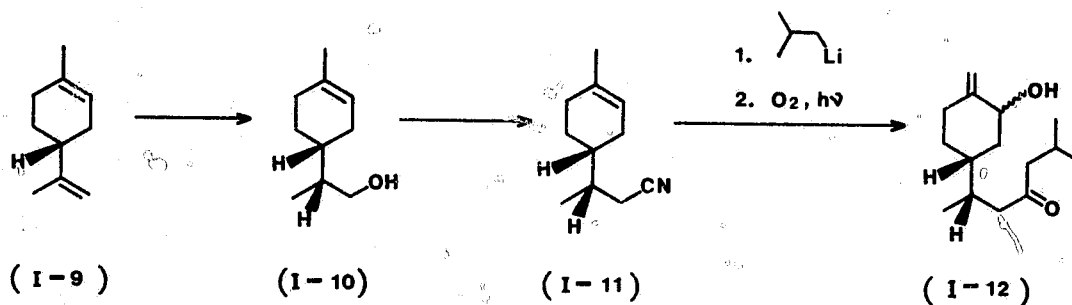
Die tweede sintese is deur Ayyar en Rao¹⁰ daargestel, deur uit te gaan van *p*-metoksistirielisobutielketoon (I-7),[†] wat deur gekonjugeerde addisie

[†] In gevalle waar geen geometrie by 'n dubbelbinding aangedui word nie, moet aangeneem word dat beide geometriese isomere teenwoordig is.



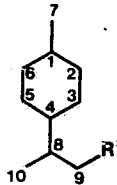
van 'n Grignard-reagens gemetleer is om die ketoon (I-8) te lewer. Die res van hierdie 10-stap-sintese is prakties dieselfde as Mori *et al.* se benadering, maar die twee rasemate is nie geskei nie.

Pawson en medewerkers¹¹ het (+)-limoneen (I-9) gekies as uitgangsmateriaal wat deur hidroborering twee diastereomeriese alkohole gelewer het. Die alkohol (I-10) is uit hierdie mengsel geïsoleer, wat na tosilering en

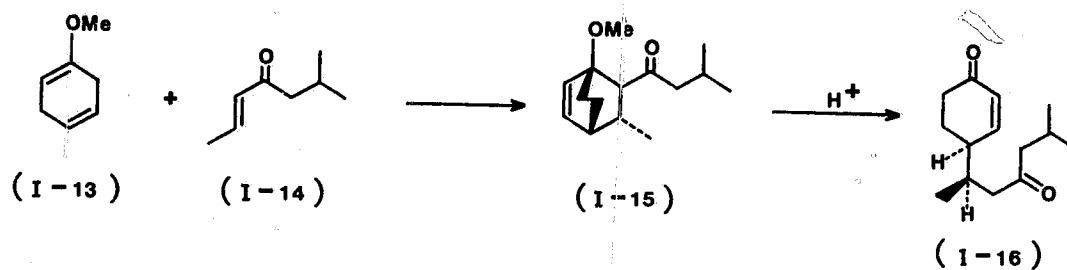


behandeling met kaliumsianied die nitriël (I-11) gegee het. Na reaksie met isobutiellitium is die resulterende ketoon onderwerp aan fotogesensitiseerde oksidasie om o.a. die alliliese alkohol (I-12) te gee, waaruit (+)-(4R, 8S)-epijuvaaloon (I-12c)[†] verkry kon word. Soos reeds hierbo gemeld is, was Pawson en sy medewerkers⁶ onder die indruk dat die (R,S)-konfigurasie aan (+)-juvaaloon behoort het.

[†] Vir die seskwiterpene wat die p-mentaanskelet bevat, is die konvensionele numereringsstelsel vir p-mentaen gebruik:

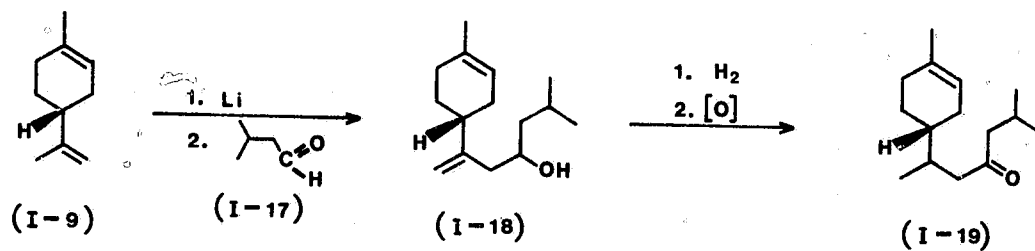


Birch *et al.*¹² het na die "korrigering" van die konfigurasie van (+)-juvabioon 'n baie elegante sintese vir (+)-epijuvabioon ontwikkel. Die



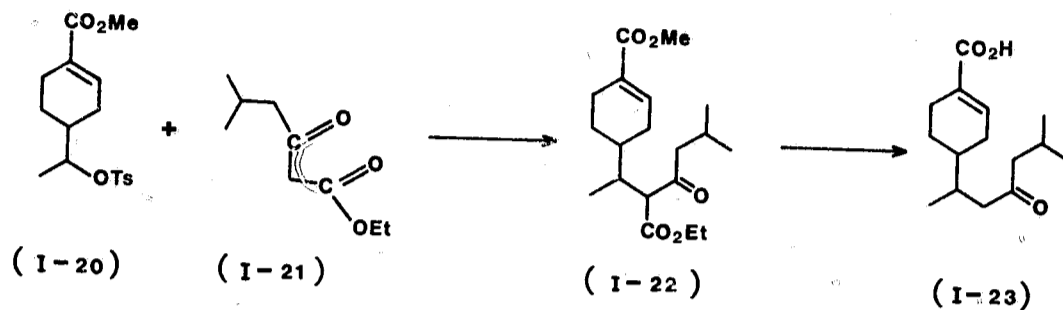
stereoselektiwiteit van die sintese berus daarop dat die Diels-Alder-adduk uit 1-metoksisikloheksa-1,4-dieen (I-13) en *trans*-6-metielhept-2-en-4-oon (I-14) nl. die bisikliese verbinding (I-15) en sy enansiomeer van hul diastereomere geskei kon word deur distillasie. 'n α,β -Fragmentasie van die verbinding (I-15) en sy enansiomeer het 'n mengsel van die dioon (I-16) en sy enansiomeer gelewer, wat eventueel na 'n mengsel van (+)-epijuvabioon (I-2c) en (-)-epijuvabioon (I-2d) omgesit kon word.

Crawford¹³ het ook (+)-limoneen (I-9) as uitgangsmateriaal gebruik. Dié terpeen is omgesit na die seskwiterpeenalkohol (I-18) deur eerstens



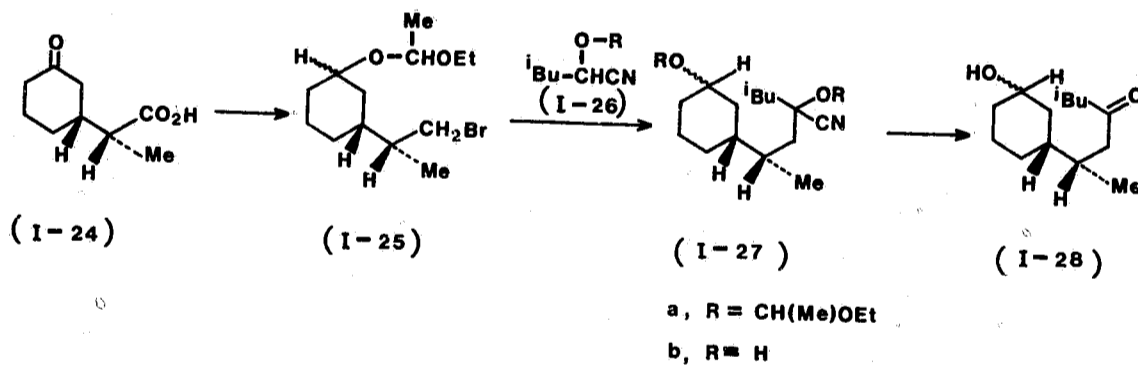
metallering met litium, gevolg deur behandeling met isovaleraldehyd (I-17). Die alkohol is vervolgens parsieel gehidrogeneer en aansluitend geoksideer om die ketoon (I-19) te lewer, wat op reeds bekende wyse¹¹ na (+)-juvabioon (I-2a) en (+)-epijuvabioon (I-2c) omgesit is.

'n Verdere sintese vir juvabioon is deur Drabkina en Tsizin¹⁴ ontwikkel, met die alkilering van etielisovaleroïelasetaat (I-21) deur metiel-4-(1-tosieloksiëtiel)-sikloheks-1-een-1-karboksilaat (I-20) as die in-



leidende stap, om die diëster (I-22) in 26% opbrengs te lewer. Hierdie ester het, na hidrolise en dekarboksilasie, gevolg deur verestering met diasmetaan, juvabioon (I-2) gelewer.

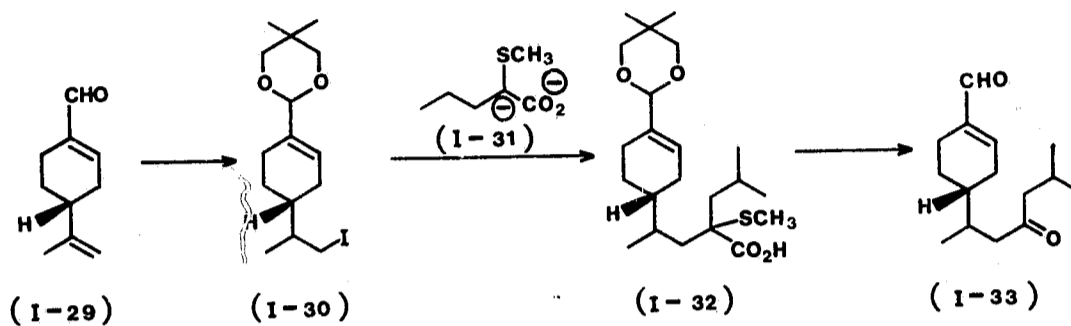
Ficini *et al.*¹⁵ het na aanleiding van die artikel deur Pawson en medewerkers⁶ die eerste stereospesifieke sintese vir (+)-epijuvabioon daargestel. Hulle het in 'n vorige studie¹⁶ daarin geslaag om die keto-suur (I-24) en sy enansiomeer vry van diastereomere te berei. Die ketoniese syketting is daargestel m.b.v. die Stork-Maldonado-ketoonsintese¹⁷



via die broomverbinding (I-25). Lg. lewer na behandeling met die anioon van die beskermde sianhidrien van isovaleraldehyd (I-26) via die verbindings (I-27a) en (I-27b) die hidrosiketoon (I-28). Deur beskerming van die ketogroep m.b.v. ketaalvorming kon (+)-epijuvabioon eventueel berei word.

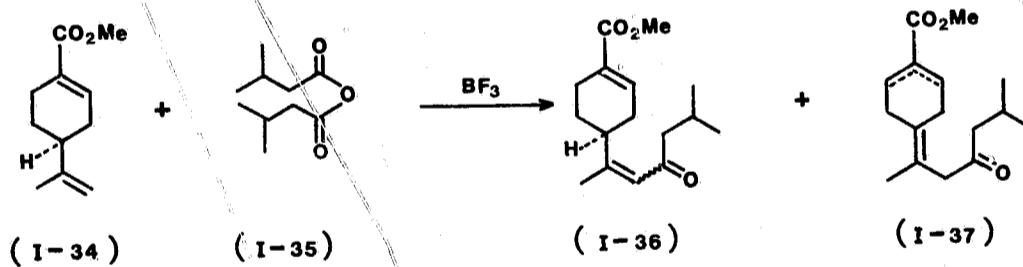
Na ondersoek waaruit geblyk het dat 2-metieltio-asynsuur 'n goeie asileringsreagens-analoog is, het Trost en Tamaru¹⁸ 'n kort sintese vir

juvabioon ontwikkel. Die jodied (I-30) kon deur standaardmetodes vanaf (+)-perilla-aldehyd berei word. Alkilering van die dianioon (I-31)



met die jodied (I-30) het die verlangde suur (I-32) gelewer, wat deur oksidatiewe dekarboksilasie gevolg deur suurhidrolise prakties kwantitatief in die keto-aldehyd (I-33) omskep kan word. Die aldehyd kon direk volgens die metode van Corey *et al.*¹⁹ na die ooreenstemmende metielester omgesit word, om 'n mengsel van (+)-juvabioon (I-2a) en (+)-epijuvabioon (I-2c) te lewer.

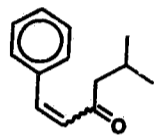
In 'n verdere sintese²⁰ wat later in detail in hierdie proefskrif bespreek word, is van die Kondakov-reaksie²¹ gebruik gemaak om (-)-juvabioon (I-2b) te berei. (-)-Metielperillaat (I-34) is met isovaleriaansuuranhidried (I-35) geasileer in teenwoordigheid van BF_3 -eteraat om 'n mengsel van



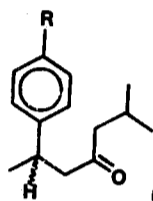
dehidrojuvabione (I-36; *cis*- en *trans*-isomere) en (I-37) te lewer. Die verbindings(I-36) kan deur partiële hidrogenering na 'n mengsel van (-)-juvabioon (I-2b) en (-)-epijuvabioon (I-2) omgesit word, wat *via* hul semikarbasone geskei kon word.^{10b} Uit (+)-metielperillaat sou op soortgelyke wyse (+)-juvabioon en (+)-epijuvabioon toeganklik kon wees.

Aangesien perhidroterpene en die ooreenstemmende aromatische verbindings dikwels saam of in verskillend bronne in die natuur voorkom,²² het Ayyar en Rao¹⁰ (+)-ar-juvabioon (I-39e) en ook (+)-ar-juvabioon (I-42) berei. Toetse het getoon dat lg. wel jeughormoonaktiwiteit op *Pyrrhocoris apterus* besit het.

Gekonjugeerde addisie van metielmagnesiumjodied aan stirielisobutielketoon (I-38) het 2-feniel-6-metielheptan-4-oon (I-39a) daargestel. Chlorometilering



(I-38)

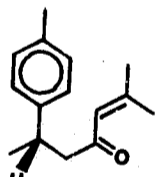


(I-39)

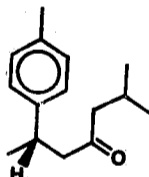
a, R=H; b, R=CH₂Cl; c, R=CHO; d, R=CO₂H;
e, R=CO₂Me; f, R=COCH₂Cl; g, R=COCH₂-C₆H₅

van lg. verbinding het die chlorometielketoon (I-39b) gegee wat *via* die aldehyd (I-39c) deur standaardprosedures na die keto-suur (I-39d) en (+)-ar-juvabioon (I-39e) omgesit is.

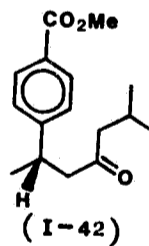
Alternatiewelik is ook (+)-ar-turmeroon (I-40) met bekende absolute konfigurasie by C-8 na (+)-ar-juvabioon (I-42) omskep *via* die (+)-ar-dihidroturmeroon (I-41). Interessantheidshalwe kan daarop gewys word



(I-40)



(I-41)



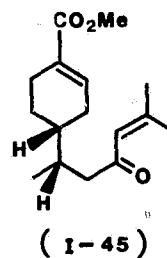
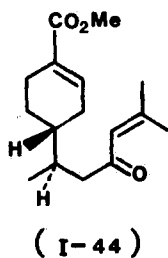
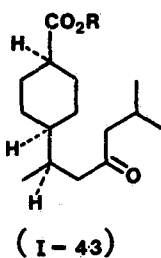
(I-42)

dat (+)-ar-juvabioon (I-42) (S)-chiraliteit en (+)-juvabioon (I-2a) (R)-chiraliteit by C-8 besit. Hiervan kan afgelei word dat aromatisering van natuurlike (+)-juvabioon (I-2a) die (-)-ar-juvabioon sal lewer.^{10b,23}

Die sintese van (+)-ar-juvabioon (I-39e) deur verestering van (+)-ar-todomatuesuur (I-39d) is ook deur Efimova *et al.*²⁴ gerapporteer, en 'n verbeterde sintese vir (+)-ar-juvabioon, waar ook van 'n asileringsreaksie

gebruik gemaak is, is deur Blanch en Camps²⁵ ontwikkel. ar-Todomatuesuur (I-39d) is berei deur as inleidende stap die asilering van die aromatiese verbinding (I-39a) met α -chloorasetieichloried in CS₂ as oplosmiddel in die teenwoordigheid van AlCl₃ as Lewis-suur, te bewerkstellig. Die gevormde chloorverbinding (I-39f) is met piridien behandel om die piridiniumsout (I-39g) te lewer, wat deur behandeling met waterige bytsoda en aansluitend aansuring na (+)-ar-todomatuesuur (I-39d) omgesit is.

'n Ander analoog van juvabioon nl. *cis*-4-[1'-(R)-5'-dimetiel-3'-oksoheksiel]sikloheksaan-1-karboksielsuur (I-43a) is deur Rogers en Manville^{7,26} uit *Pseudotsuga menziesii* var. *glauca* (Beissn.) geïsoleer. Biologiese

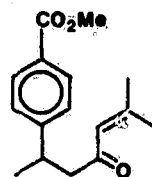


a, R=H; b, R=Me

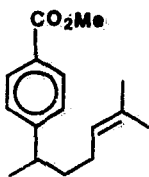
toetse met die metielester (I-43b) op *Pyrrhocoris apterus* het positiewe resultate gelever, maar daar word verwag dat die suur, wat in die natuur voorkom, meer aktief sal wees.

Manville⁸ het ook (+)-(4R, 8R)-dehidrojuvabioon (I-44) met hoë jeughormoonaktiwiteit op *Pyrrhocoris apterus* uit *Abies balsamea* (L.) van Noord-Amerika geïsoleer, en het voorgestel dat dit in werklikheid (+)-(4R, 8S)-epidehidrojuvabioon (I-45) was wat voorheen deur Sorm en medewerkers²⁷ uit die Tseggo-Slowaakse balsemden, *Abies balsamea* (L.), geïsoleer is. 'n Vorige sintese vir juvabioon is deur Mori en Matsui²⁸ uitgebrei om dehidrojuvabioon te lewer.

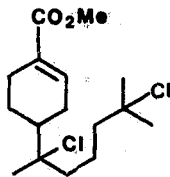
Die aromatiese analoog van dehidrojuvabioon nl. ar-dehidrojuvabioon (I-46), is deur Mane en Rao²⁹ gesintetiseer, waarna vasgestel is dat dit hoë jeughormoonaktiwiteit op *D. koenigii*, *P. apterus* en *P. cingulatus* besit het.



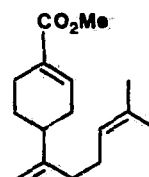
(I-46)



(I-47)



(I-48)

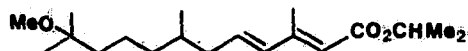


(I-49)

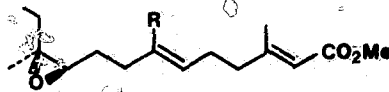
Slama *et al.*³⁰ het gevind dat verbinding (I-47) ook jeughormoonaktiwiteit toon, en dat derivate daarvan, veral dié met substituenten aan die dubbelbinding, tot 100 keer meer aktief as natuurlike juvabioon is. 'n Ander derivaat van juvabioon, die dichloorverbinding (I-48), wat deur Matsui en Mori³¹ berei is deur trieen (I-49) met soutsuurgas te behandel, het ook jeughormoonaktiwiteit getoon. 'n Verdere aantal juvabioonanaloeë met jeughormoonaktiwiteit op die *Pyrrhocoridae*-familie, word deur Slama³² in 'n oorsigartikel oor insekjeughormoonanaloeë bespreek.

Aangesien 'n groot aantal juvabioonanaloeë dus wel aktief is, sal sintesemetodes waarvolgens verskeie derivate deur klein wysigings op eenvoudige wyse berei kan word, van groot waarde wees. Dit moet ook in gedagte gehou word dat hoewel juvabioon en sekere derivate daarvan in hul jeughormoonwerking baie spesiesesifiek is, 'n ander verbinding met jeughormoonwerking, genoem jeughormoon, in 'n verskeidenheid van insekte waargeneem is.

'n Jeughormoonpreparaat is inderdaad al met sukses teen die muskiet *Aedes nigromaculis*, wat bestand is teen konvensionele insektedoders, aangewend. Hierdie preparaat is deur die Zoëcon-korporasie in Palo Alto, Kalifornië, ontwikkel, en word bemark as Altosid SR-10. Die aktiewe komponent is *dl*-isopropiel-11-metoksi-3,7,11-trimetiel-(2E, 4E)-dodekadiënoaat (I-50)³³ wat meer as 1300 keer meer aktief as die natuurlike jeughormoon (I-51a) is.



(I-50)

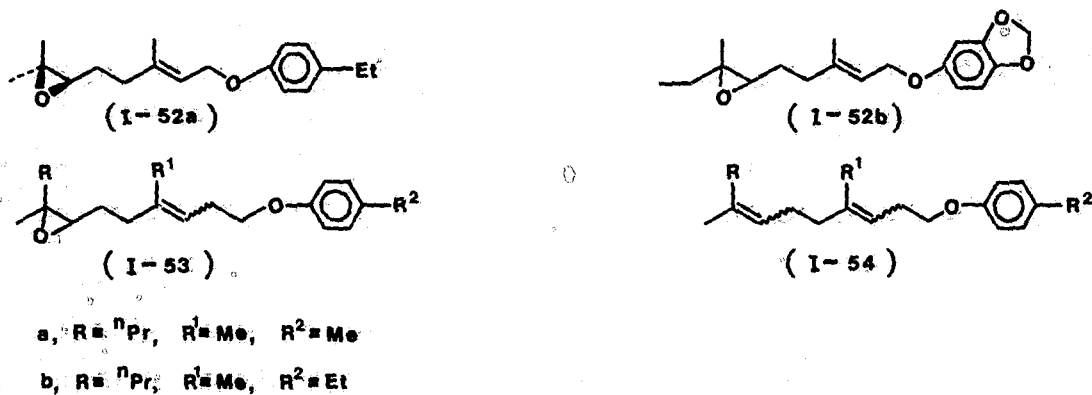


(I-51)

a, R=Et; b, R=Me

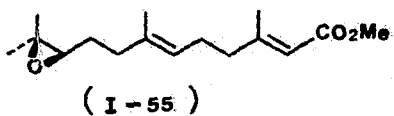
Navorsing op ekstrakte van *Cecropia* en ander *Lepidoptera* het getoon dat agterlywe van volwasse manlike *Cecropia* die rykste bron van 'n jeughormoon is.³⁴ Die aktiewe komponent is deur Roller *et al.*³⁵ geïdentifiseer as verbinding (I-51a), en daar bestaan reeds verskeie sinteses vir hierdie verbinding, waarvan die stereospesifieke en stereoselektiewe sinteses³⁶ die interessantste is. 'n Tweede hormoon (I-51b), wat slegs van die eerste een verskil in die opsig dat dit 'n metielgroep i.p.v. 'n etielgroep by C-7 bevat, is ook uit die *Cecropia*-ekstrakte geïsoleer.³⁷ Hierdie verbinding was minder aktief as die jeughormoon (I-51a).

Biologiese toetse wat met die aromatiese jeughormoonanaloeë (I-52a)³⁸ en (I-52b)³⁹ gedoen is, het ook positiewe resultate gelewer. In aansluiting



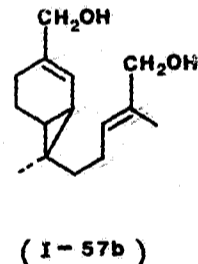
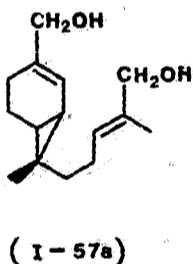
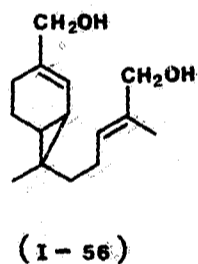
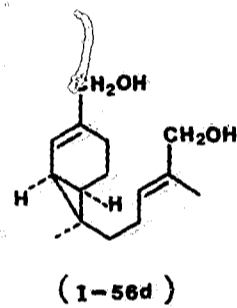
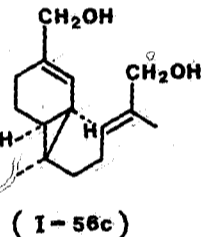
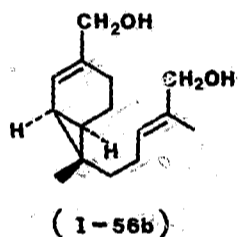
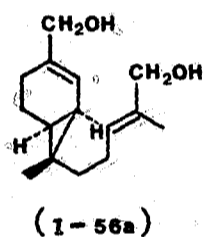
by hierdie bevinding kan daarop gewys word dat van die 38 terpenoïedfeniel-eters van tipe (I-53) en (I-54) (R = ⁿPr, ⁿBu of ⁿamiel; R¹ = Me, Et of ⁿPr; R² = H, Me of Et), waarvan die jeughormoonwerking op *Bombyx mori* deur Ozawa *et al.*⁴⁰ ondersoek is, die derivate (I-53a) en (I-53b), wat as 'n mengsel getoets is, die aktiefste was [> 2000 keer meer aktief as die C₁₈-*Cecropia*-jeughormoon (I-51a)].

Dié jeughormone is egter nie slegs by motte aangetref nie. 'n Navorsings-span van Zoëcon⁴¹ het die eerste natuurl jeughormoon van 'n insek anders as 'n mot geïsoleer van die sprinkaan *Schistocerca vaga*. Lg. jeughormoon, metiel-(2E, 6E)-(10R)-10,11-epoksi-3,7,11-trimietiel-2,6-dodekadiënoaat (I-55), was identies aan die jeughormoon wat die vorige jaar⁴² tesame met



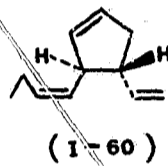
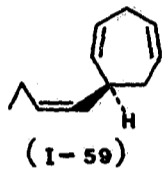
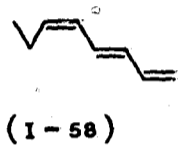
die natuurlike C_{17} -*Cecropia*-jeughormoon (I-51b) van die "tobacco hornworm moth" *Manduca sexta*, geïsoleer is. Hierdie bevinding deur Zoëconnavorsers dui daarop dat die moontlikheid om ook sprinkaanplae m.b.v. *Cecropia*-jeughormoonanaloe te bestry, nie uitgesluit is nie.

In die lig van die sukses wat behaal is met die selektiewe asilering van metielperillaat met isovaleriaansuuranhidried,²⁰ was dit voor die hand liggend dat soortgelyke metodes ook aanwending sou kon vind in die omsetting van metielperillaat na verbindings waaruit sirenien (I-56)[†] berei sou kon word. Sirenien, 'n seskwikareen-derivaat, is 'n produk van die waterswam *Allomyces* wat deur Machlis *et al.*⁴³ geïsoleer is, terwyl die struktuur daarvan deur Rapoport en sy medewerkers⁴⁴ geïdentifiseer is as isomeer (I-56a).

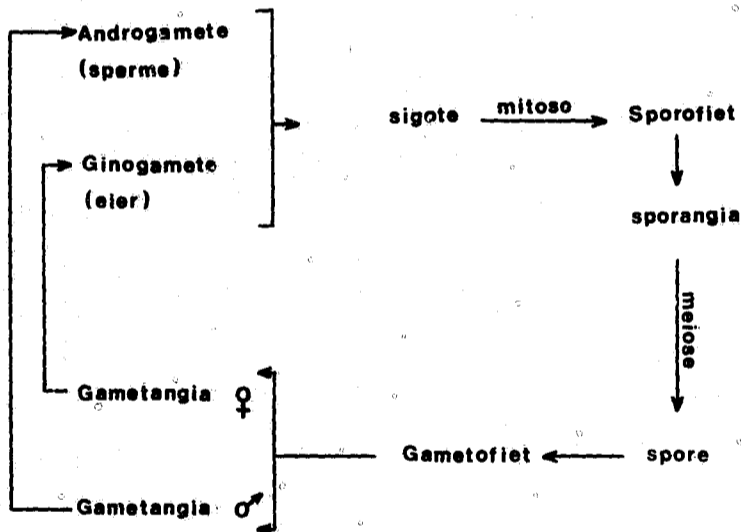


† Eenvoudigheidshalwe sal in hierdie proefskrif na 'n mengsel van die isomere (I-56a), (I-56b), (I-56c) en (I-56d) as sirenien (I-56), na 'n mengsel van die endo-metielisomere (I-56a) en (I-56b) as (+)-sirenien (I-57a) en na 'n mengsel van die eksometielisomere (I-56c) en (I-56d) as (+)-isosirenien (I-57b) verwys word. Soortgelyke nomenklatuur sal vir ander stereo-isomeriese karene gevolg word.

Hierdie produk was die eerste en vir 'n paar jaar die enigste chemies geïdentifiseerde verbinding uit 'n laer plant met lokstofeienskappe vir die gamete, vandaar die hedendaagse groepnaam, sireniene, vir hierdie tipe lokstowwe. Ander voorbeelde van plantparingsferomone (sireniene) is die C₈-koolwaterstof (I-58)⁴⁵ (vir *Fucus serratus*) en die C₁₁-koolwaterstof (I-59)⁴⁶ en (I-60)⁴⁷ (vir *Ectocarpus siliculosus* en *Cutleria multifida* onderskeidelik).



Die voortplantingsiklus van so 'n laer plant met onafhanklike haploïede, gametofitiese en diploïede, sporofitiese generasies word skematies in

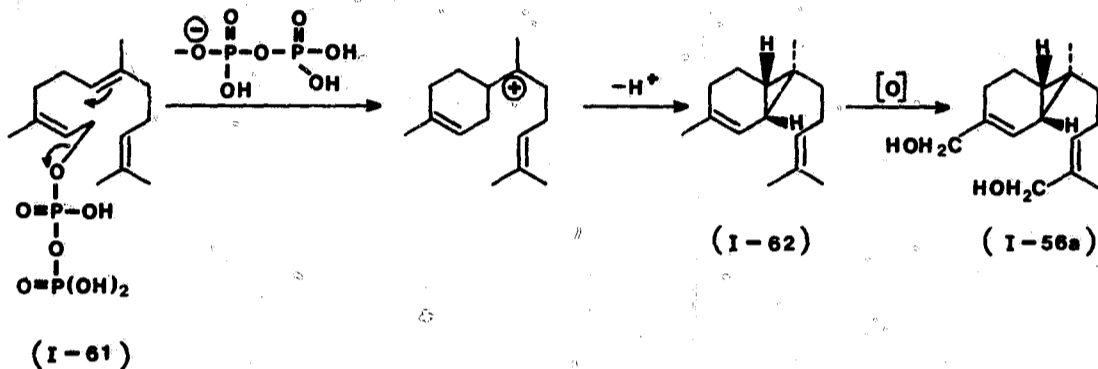


FIGUUR I-1

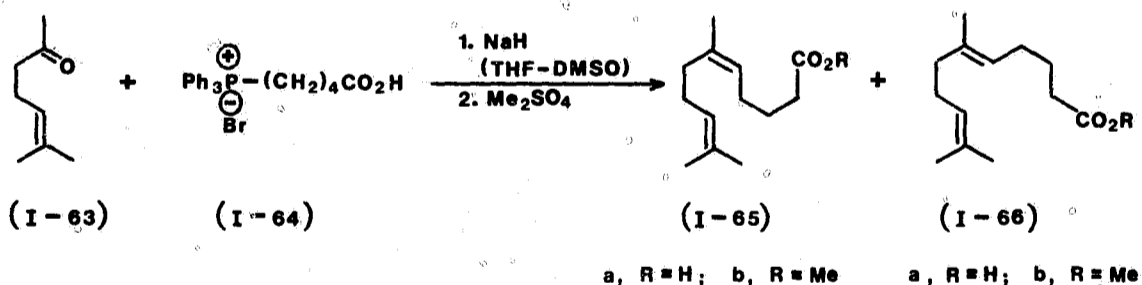
Figuur I-1 uiteengesit. Op die gametofiete ontwikkel manlike en vroulike gametangia wat onderskeidelik manlike en vroulike gamete vrylaat. Na samesmelting van 'n manlike en 'n vroulike gameet word 'n sigoot verkry, wat in die nie-seksuele sporofitiese generasie ontwikkel. Die sporofiet, wat deur mitose van die sigoot ontstaan, dra sporangia wat meiose ondergaan om spore te vorm wat weer in gametofiete ontwikkel. Die sireniene word deur die vroulike geslagselle (ginogamete) afgeskei om die manlike

geslagselle (androgamete) aan te lok. Die sireniene word meer volledig deur Jaenicke⁴⁸ in 'n oorsigartikel bespreek.

In die organisme ontstaan (-)-sireniene (I-56a) waarskynlik uit *cis*-farnesielpirofosfaat (I-61), wat na verlies van die pirofosfaat-anioon en 'n proton na (-)-seskwikareen (I-62) oorgaan.⁴⁸ Lg. kan dan deur oksidasie van twee metielgroepe na (-)-sireniene (I-56a) omgesit word.

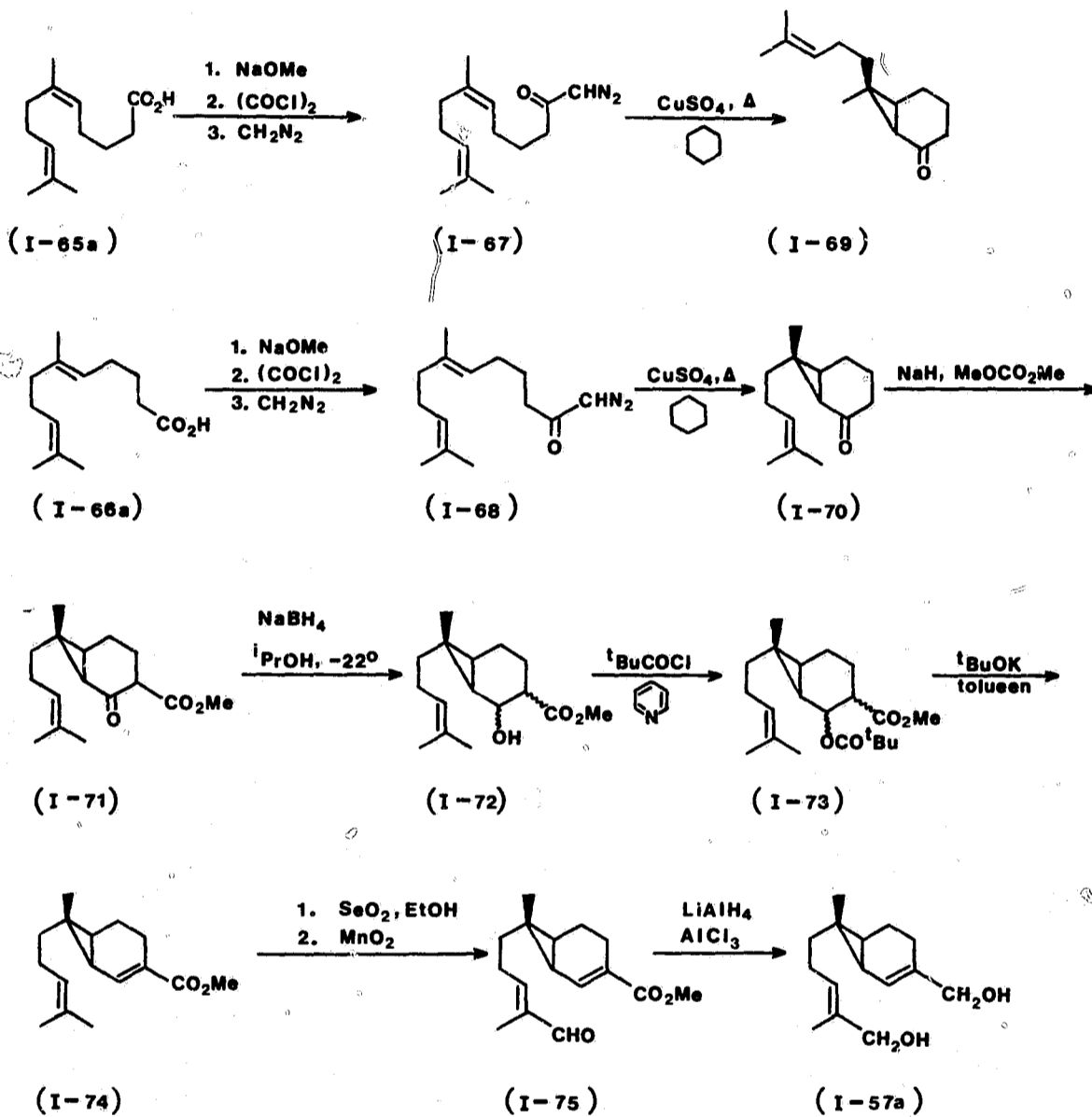


Na die vasstelling van die struktuur is verskeie sinteses vir sireniene oor 'n betreklike kort tydperk ontwikkel. Rapoport en sy medewerkers⁴⁹ se sintese oor 12 stappe, was daarop gemik om beide (+)-sireniene (I-57a) en (+)-isosireniene (I-57b) vir biologiese toetsing te berei. Hierdie metode is later uitgebrei^{49c} om suiwer (-)-sireniene (I-56a) en sy enantiomeer te lewer. In hierdie sintese is metielheptenoon (I-63) gekondenseer met die ylied uit die fosfoniumsout (I-64) om 'n mengsel van sure



(I-65a) en (I-66a) in 'n verhouding van 3:2 te lewer. Behandeling van die isomeriese mengsel van sure met dimetielsulfaat in teenwoordigheid van tris(2-hidroksipropiel)-amien, het die ooreenstemmende metielesters (I-65b) en (I-66b) gelewer, wat m.b.v. preparatiewe gaschromatografie

geskei kon word. Die suiwer esters is weer gehidroliseer, waarna die onderskeie sure deur standaardprosesse na die diasoketone (I-67) en (I-68) *via* die ooreenstemmende natriumsoute en suurchloriede omskep is. Die

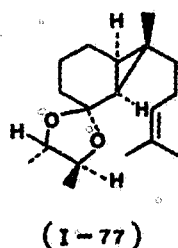
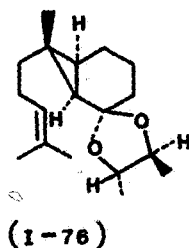


bisikliese ketone (I-69) en (I-70) is verkry deur die onderskeie diasoketone met CuSO₄ te behandel. Ten einde (+)-sirenien (I-57a) te sintetiseer is die bisikliese ketoon (I-70) vervolgens met dimetielkarbonaat in teenwoordigheid van natriumhidried behandel om die β-ketoëster (I-71) te lewer, wat met natriumborohidried gereduseer is na die β-hidroksiëster (I-72). Omsetting van lg. ester na die ooreenstemmende pivaloïelder-

vaat (I-73), gevolg deur behandeling met ^tBuOK, het die onversadigde ester (I-74) gelewer. Na oksidasie met agtereenvolgens SeO₂ en MnO₂ is die *trans*-aldehyd (I-75) verkry, wat deur reduksie met LiAlH₄ na (+)-sirenien (I-57a) omgesit is. (+)-Isosirenien (I-57b) kan op soortgelyke wyse vanaf die bisikliese ketoon (I-69) berei word.

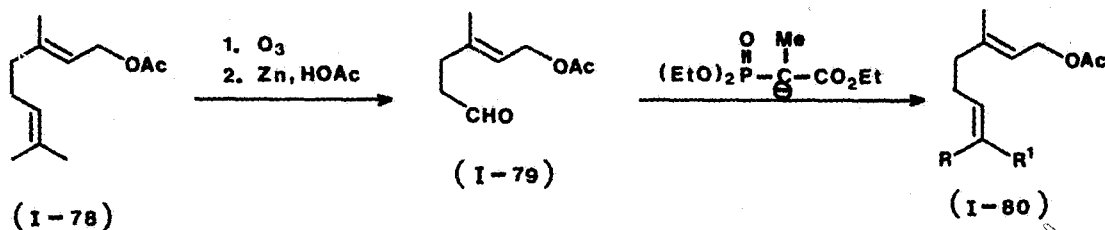
Biologiese toetse het getoon dat (+)-sirenien dieselfde aktiwiteit as die natuurlike (-)-sirenien (I-56a) besit het, maar dat (+)-isosirenien baie minder (8%) aktief is.

Rapoport en medewerkers^{49c} het suiwer (-)-sirenien berei deur die twee enansiomere van die bisikliese ketoon (I-70) *via* die twee diastereomeriese ketale (I-76) en (I-77) te skei. Dié ketale, wat m.b.v. preparatiewe g.c.



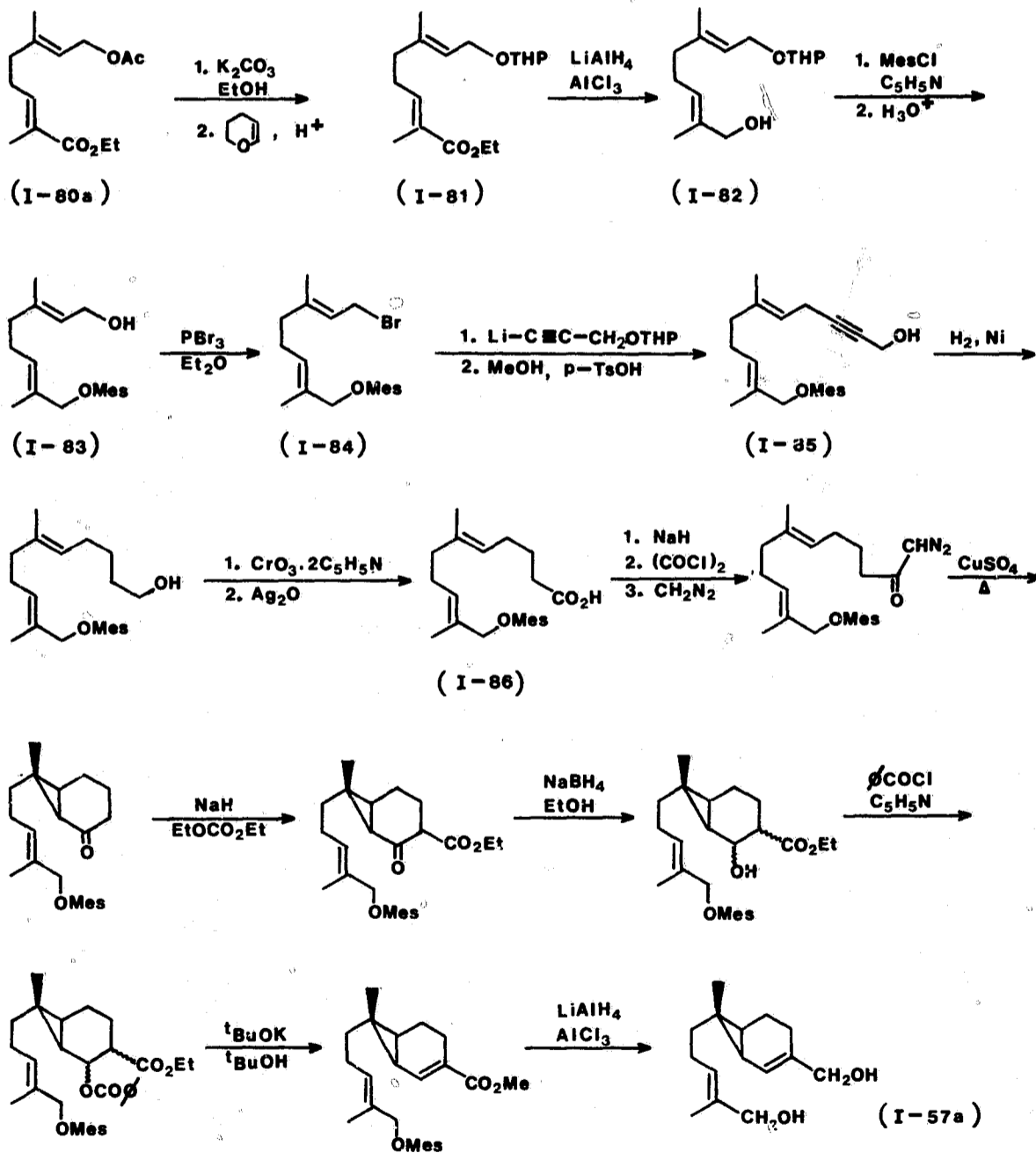
geskei kan word, is berei deur die ketoon (I-70) met (2S,3S)-butaandiol in teenwoordigheid van p-TsOH te behandel. Na afsonderlike hidrolise van die onderskeie ketale na die ooreenstemmende ketone met fosforsuur in etanol, kon (-)-sirenien (I-56a) vanaf ketaal (I-76) verkry word.

Corey *et al.*⁵⁰ se eerste sintese van (+)-sirenien (I-57a) verskil van Rapoport se metode in dié sin dat die funksionele groep van die syketting voor siklisering ingevoer is. Hierdie stereoselektiewe sintese is in 23 stappe voltooi, en deur die aantal stappe na 25 uit te brei, kon (+)-sirenien stereospesifiek gesintetiseer word.



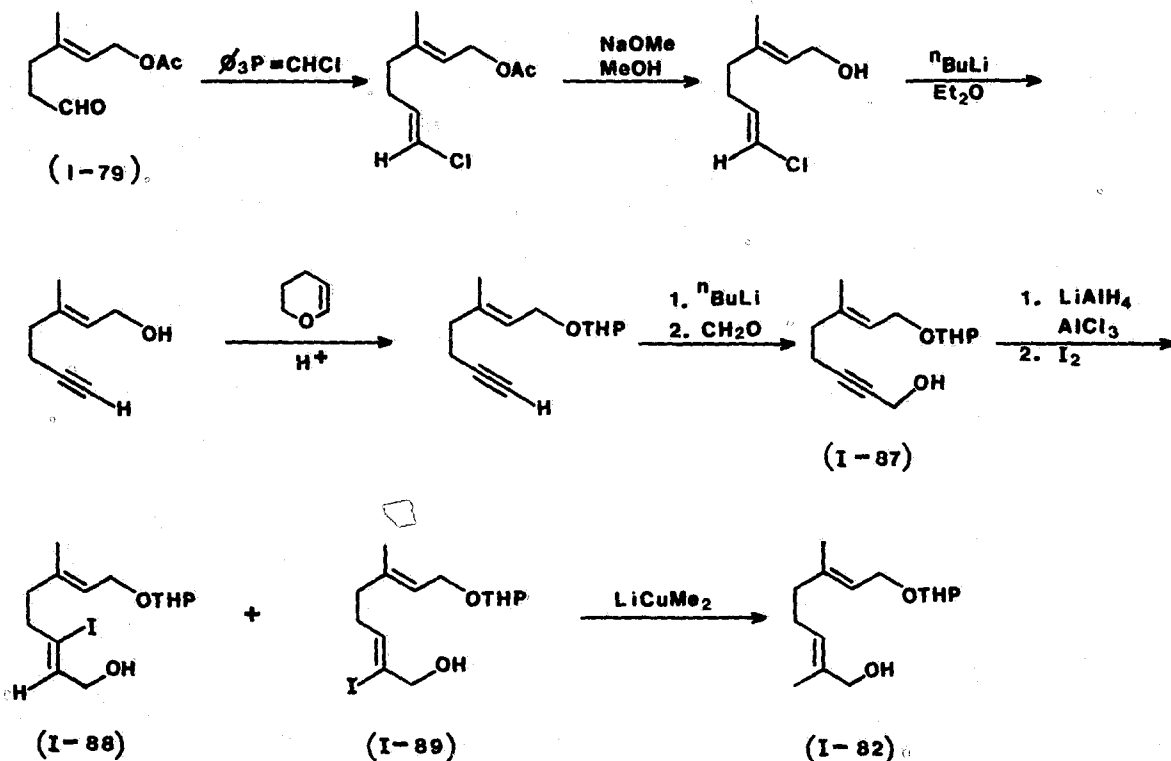
- a, R = Me; R' = CO₂Et
- b, R = CO₂Et; R' = Me

Ten einde die vereiste *trans, trans*-geometrie vir die suur (I-86) te verkry, het Corey twee reaksieroetes ondersoek. Vir die meer doeltreffende metode, hoewel nie stereospesifiek nie, is uitgegaan van geranielasetaat (I-78), wat na parsieële osonolise die aldehied (I-79) gelewer het. Die aldehied is met die anioon van triëtielfosfopropionaat gekondenseer om die diësters (I-80a) en (I-80b) in 'n verhouding van 88:12 te lewer. Na preparatiewe skeiding op silikajel (dunlaag) is die hoofisomeer (I-80a) na die tetrahidropiranieleter (I-81)



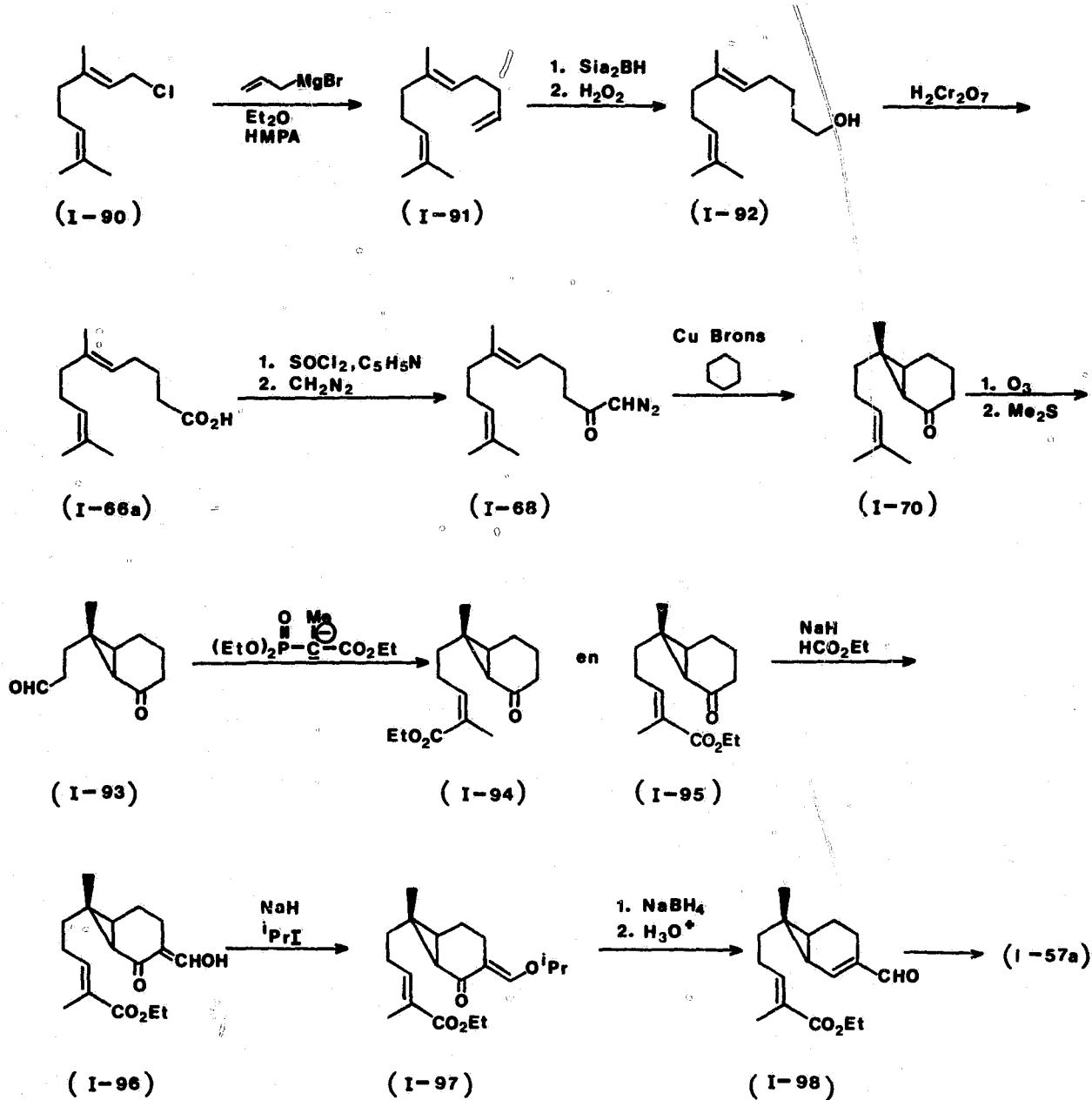
omgesit, wat met $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ na die alkohol (I-82) gereduseer is. Aangesien die "verkeerde" hidroksielgroep in hierdie verbinding beskerm word, is die vry alkoholgroep met mesitoïelchloried verester, en die tetrahidropiranielgroep in suurmedium verwyder om die hidroksiëster (I-83) te lewer. Hierdie ester is vervolgens m.b.v. PBr_3 na die alliliese bromied (I-84) omgesit, waarna opeenvolgende alkilering met die litiumsout van propargieltetrahidropiranielester en hidrolise die propargielalkohol (I-85) gelewer het. Hidrogenering van die asetileenbinding gevolg deur 'n 2-stap-oksidasie het die suur (I-86) gelewer. Die res van hierdie sintese, wat oorspronklik deur Corey beplan is vir die sintese van seskwikareen,⁵¹ is prakties dieselfde as die sintesemethode van Rapoport en medewerkers⁴⁹.

'n Alternatiewe sintese vir hidroksi-eter (I-82), is ook voorgestel, maar hoewel stereospesifiek, was dit in die praktyk minder doeltreffend. Die aldehid (I-79), wat deur osonolise van geranielasetaat (I-78) verkry is, is deur standaardprosedures na die propargielalkohol (I-87) omgesit. Reduktiewe jodering van hierdie alkohol het 'n 1:2 mengsel van posisionele



isomere (I-88) en (I-89) gelewer. Lg. jodied is met dimetielkoperlitium na die alkohol (I-82) gemetileer, wat soos reeds uiteengesit is, na (+)-sirenien omgesit kan word.

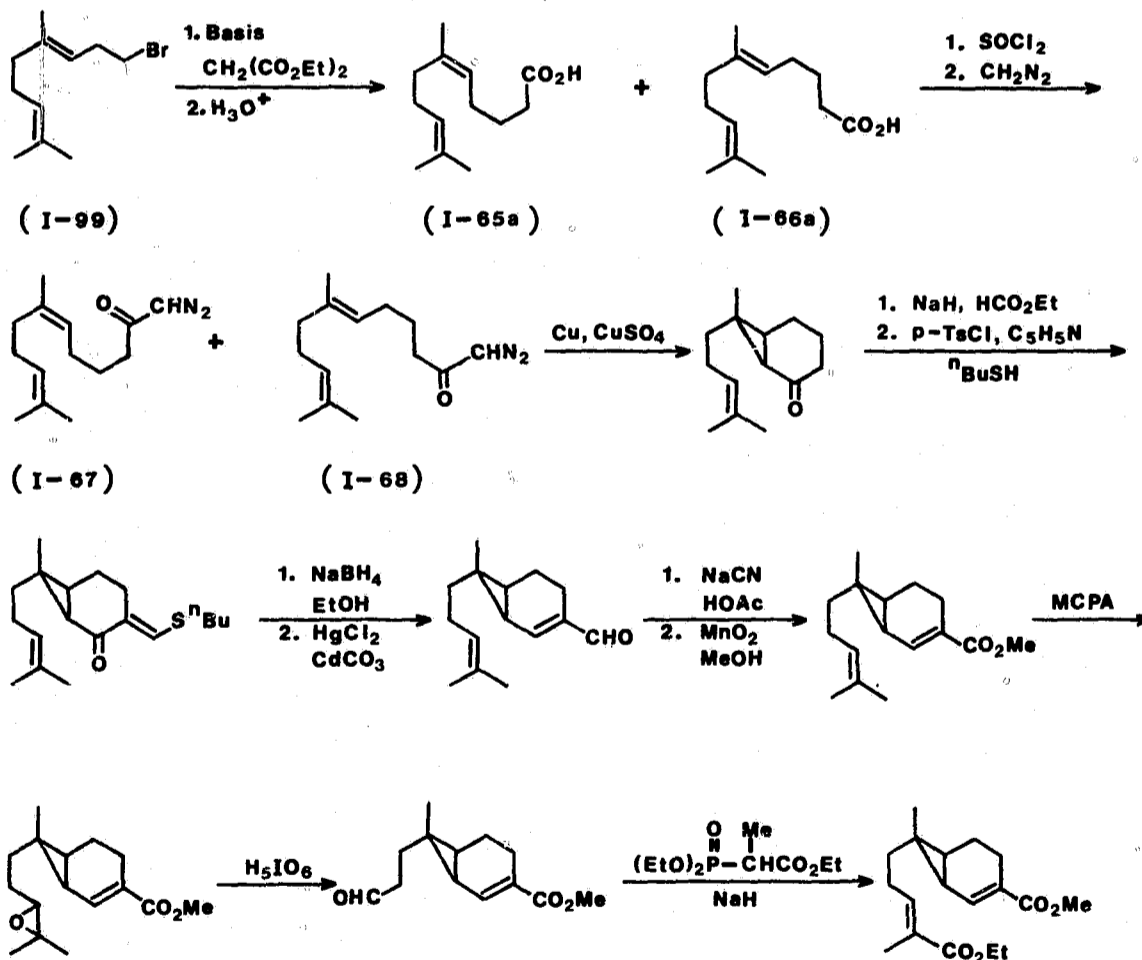
Grieco⁵² het ook soos Rapoport en medewerkers⁴⁹ die funksionele groep van die syketting eers na siklisering ingevoer. Die korrekte stereochemie van die trigesubstitueerde dubbelbinding is verseker deur van geranielchloried (I-90) uit te gaan. Behandeling van geranielchloried met oormaat allielmagnesiumbromied het die trieen (I-91) gelewer. Na hidroboring met disiamielboraan en aansluitende oksidasie met waterstofperoksied,



is die primêre alkohol (I-92) verkry. Jones-oksidasie van lg. alkohol het die suur (I-66a) gelewer, wat *via* diasoketoon (I-68) in die bisikliese enoon (I-70) omskep is.

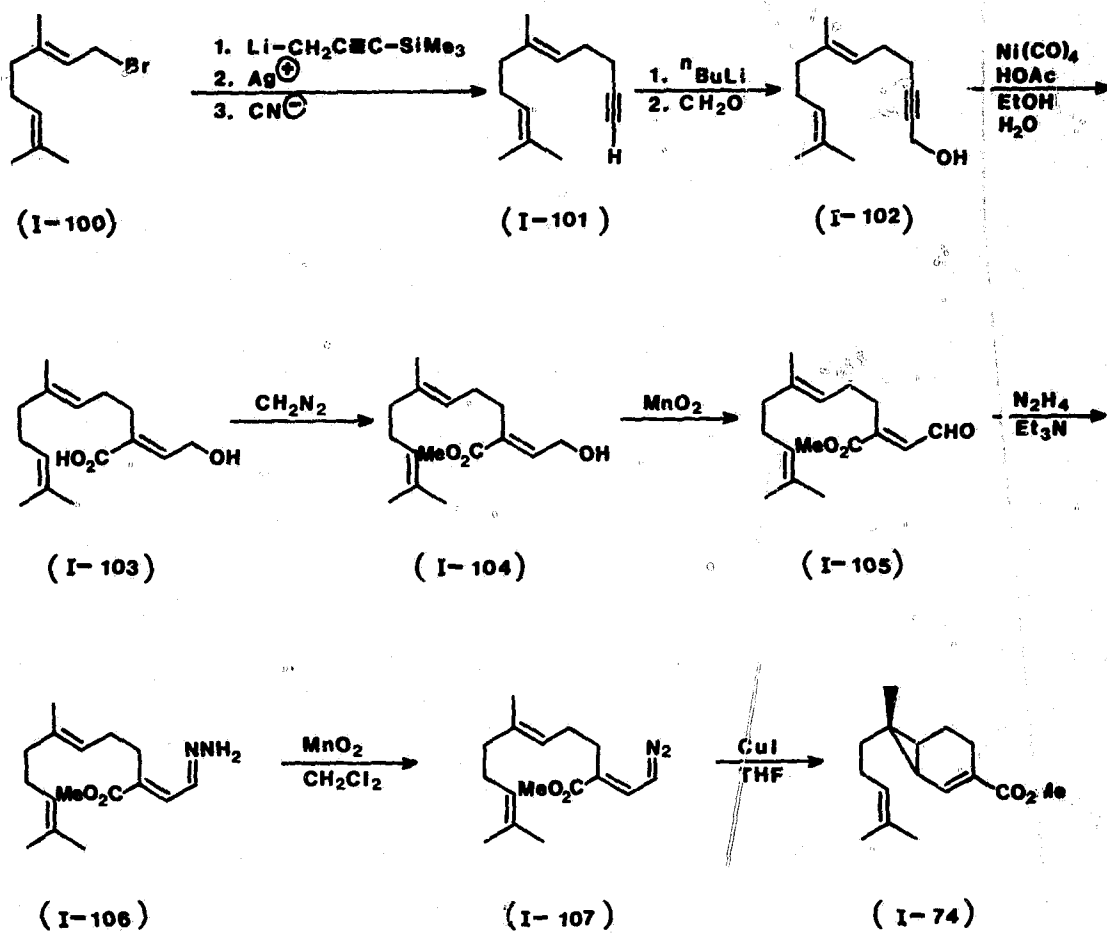
Die funksionele groep van die syketting is ingebring deur die aldehid (I-93), wat deur osonolise van enoon (I-70) verkry is, met die natriumsout van etiel-2-diëtielfosfonopropionaat te kondenseer. Die isomere (I-94) en (I-95) is in 'n verhouding van 8:92 verkry. Na formulering van die hoofisomeer (I-95) is die aldehid (I-98) deur borohidried-reduksie van die enoleter (I-97), wat vanaf enol (I-96) verkry is, berei. Die aldehid-ester (I-98) kon vervolgens met LiAlH_4 na (+)-sirenien gereduseer word.

Daarbenewens het Mori en medewerkers⁵³ (+)-sirenien en (+)-isosirenien in 'n nie-stereoselektiewe sintese gesintetiseer deur uit te gaan van 'n *cis, trans*-mengsel van homo-geraniëlbromied (I-99). Die bromied is met



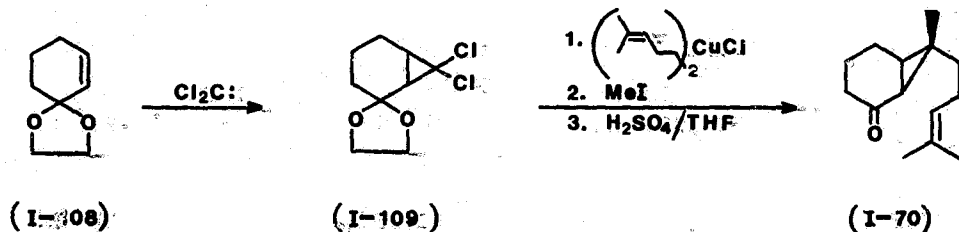
natriumdiëtielmalonaat gekondenseer, en het na hidrolise en dekarboksilasie die mengsel van sure (I-65a) en (I-66a) gelewer. Vanaf hierdie sure is sirenien (I-56) op 'n baie soortgelyke wyse as deur Grieco⁵² berei, behalwe dat die volgorde van die omsettings gewysig is, soos in die bostaande skema uiteengesit word.

Na die vorige sintese^{50,51} wat verskeie stappe vereis het, het Corey en Achiwa⁵⁴ 'n baie korter stereospesifieke sintese vir (+)-sirenien ontwikkel. Geraniëlbromied (I-100) is met 3-litium-1-trimetiëlsiliëelprop-1-yn gekondenseer om na behandeling met silwernitrat en natriumsianied die diëny (I-101) te lewer. Deur die litiumsout van lg. diëny met



paraformaldehyd te behandel is die propargielalkohol (I-102) verkry, wat deur 'n baie interessante reaksie met Nikkelkarboniel in HOAc-EtOH-H₂O na die hidroksisuur (I-103) omgesit is. Die metielester (I-104) van hierdie suur is m.b.v. MnO₂ na die aldehid (I-105) geoksideer, wat na die hidrasoon (I-106) omgesit kon word. Verdere oksidasie met MnO₂ het die diasoëster (I-107) gelewer, wat deur koperjodied-gekataliseerde siklisering na die bisikliese ester (I-74) omgesit kon word. Die metode soos ontwikkel deur Rapoport en medewerkers⁴⁹ kon gebruik word om (+)-sirenien oor twee stappe vanaf lg. ester te berei.

In al die bostaande sinteses vir sirenien, waaroor reeds verskeie oorsig-artikels^{48,55,56} verskyn het, is die bisikloheptaanskelet deur intramolekulêre siklo-addisie uit 'n onversadigde diasoketoon opgebou. 'n Alternatiewe benadering is deur Kitatani *et al.*⁵⁷ ontwikkel, wat berus op dubbelalkilierungsreaksies van geskikte *gem*-dihaliede met dialkielkupraat:



Sikloheksenoonetileenketaal (I-108) is deur reaksie met dichlorokarbeen na die *gem*-dihalied (I-109) omgesit. Deur lg. halied agtereenvolgens met di-(4-metiel-3-penten-1-iel)koperlitium, metieljodied en swawelsuur te behandel, is slegs die *endo*-metielbisikliese ketoon (I-70) verkry, wat volgens die sintese-metode van Rapoport en medewerkers⁴⁹ oor ses stappe na (+)-sirenien omgesit kan word.

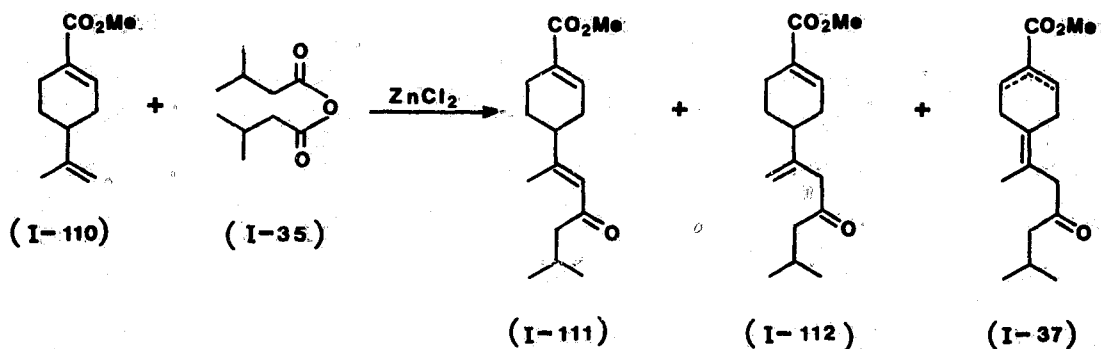
Al die sinteses vir sirenien, wat hierbo bespreek is, vereis verskeie stappe, en hoewel die opbrengste gewoonlik relatief goed was, behoort 'n korter sintese-metode nogtans van waarde te wees.

DOELSTELLING

Die resultate wat in hierdie proefskrif beskryf word, is gebaseer op vroeëre bevindings in die Navorsingseenheid vir Polieenchemie en is in hoofsaak gemik op aanwending van elektrofiele addisiereaksies van alkielhaliede, α -halo-eters en suuranhidriede aan geskikte olefiene in die sintese van fisiologies-aktiewe verbindings.

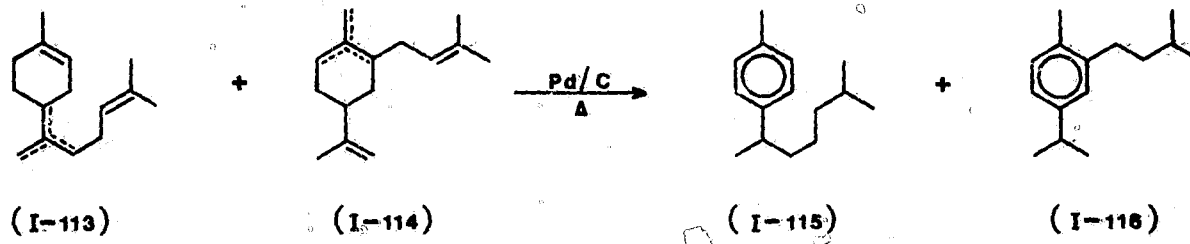
1. Juvabioon en verwante verbindings

In 'n vorige studie^{58,59} is reeds daarin geslaag om die mengsel van dehidrojuvabione (I-111), (I-112) en (I-37) deur kondensasie van metielperillaat (I-110) en isovaleriaansuuranhidried in *ca.* 60% opbrengs te berei. Die dehidrojuvabione (I-111) en (I-112) kon in teenwoordigheid

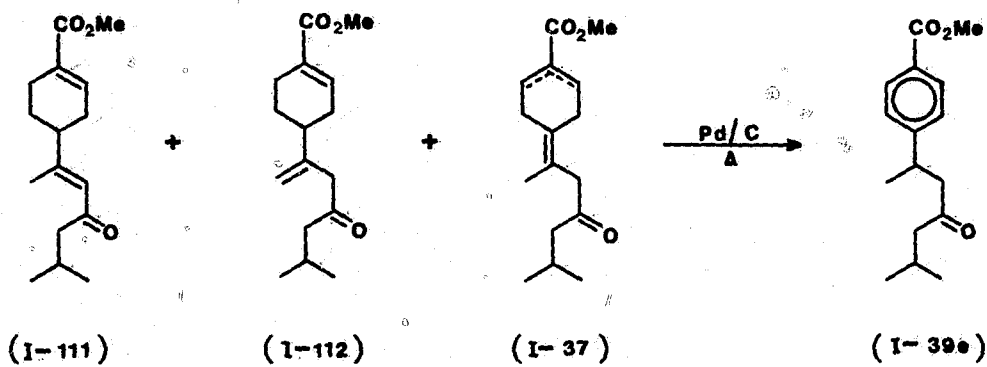


van Pt/C parsieel na juvabioon (I-2) gehidrogeneer word. Die gemak waarmee bg. reaksies deurgevoer kon word, het ondersoek na verdere moontlike toepassings van die reaksieprodukte gestimuleer:

(i) In die lig van die gemak waarmee 'n mengsel van isomeriese bisabolene (I-113) en hidro-aromatiese koolwaterstowwe (I-114) na die ooreenstemmende aromatiese derivate (I-115) en (I-116) deur verhitting met 'n dehidrogeneringskatalisator geïsomereer kon word,⁶⁰ kom die moontlikheid na vore dat die dehidrojuvabione (I-111), (I-112) en (I-37) eweneens deur behandeling met dehidrogeneringskatalisatore na ar-juvabioon gearomatiseer sou kon word. Indien deurvoerbaar, sou dit beteken dat die twee-stap-sintese

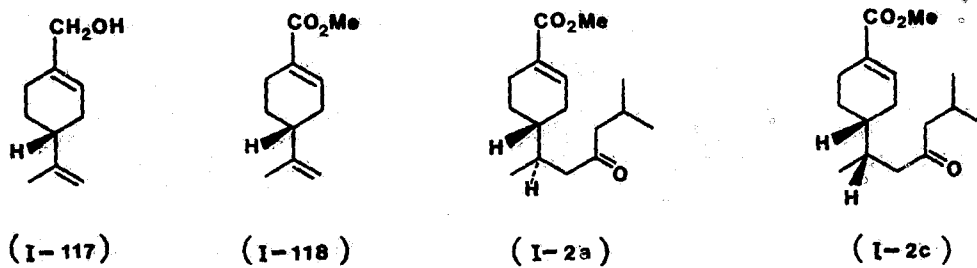


vir juvabioon,⁵⁸ ook vir die daarstelling van ar-juvabioon (I-39e) en analoë daarvan aanwending sou kon vind.

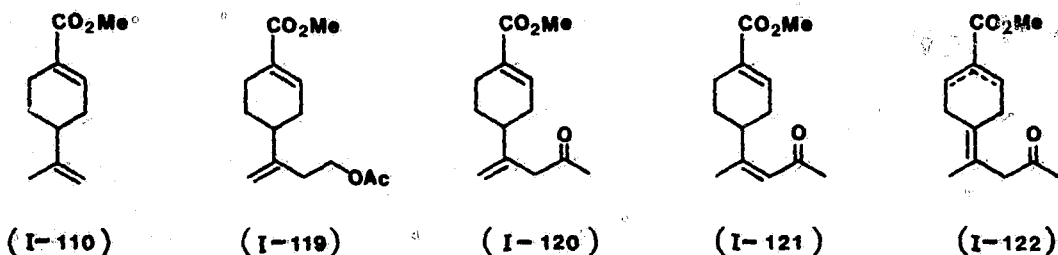


(ii) Die waarneming wat in 'n vorige ondersoek⁵⁸ gemaak is, nl. dat die isomere (I-111) en (I-112) met gemak parsieel na juvabioon gehidrogeneer kan word, het twee verdere vrae na vore gebring:

(a) Kan bv. (+)-metielperillaat, (I-118) wat met gemak van (+)-perillaalkohol (I-117) berei kan word, met suuranhidriede gekondenseer word met behoud van konfigurasie by C-4, sodat die metode sou kon dien vir die daarstelling van (4R, 8R)-juvabioon (I-2a) en die (4R, 8S)-epijuvabioon (I-2c) wat *via* hul semikarbasone geskei kan word?

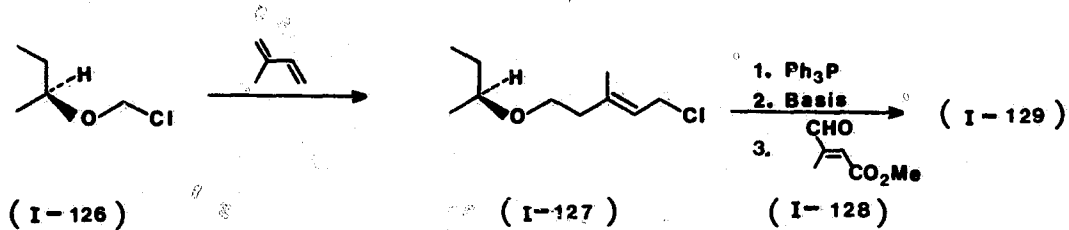
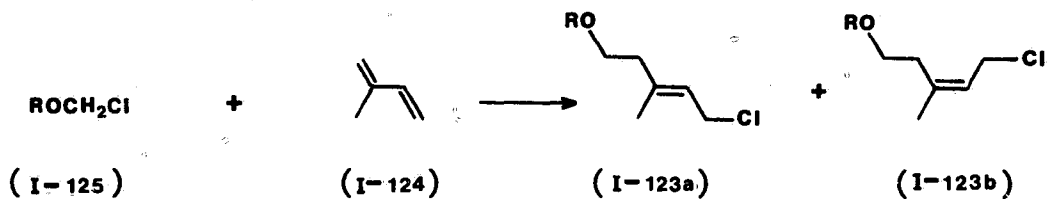
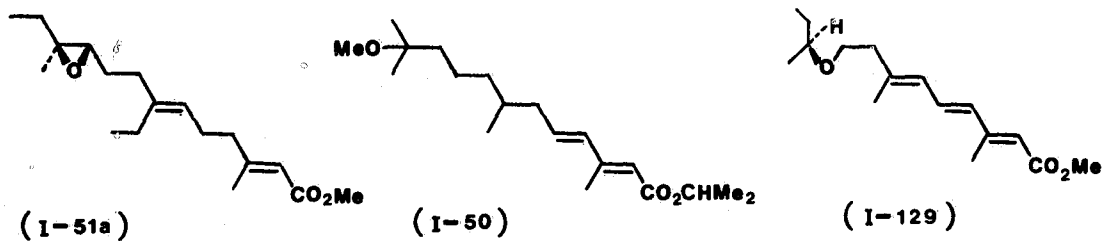


(b) Bestaan die moontlikheid dat die vorming van bv. isomere (I-111) en (I-112) uit metielperillaat bo die van isomere (I-37) bevoordeel kan word in die kondensasie van metielperillaat met isovaleriaansuuranhidried, daar isomere (I-111) en (I-112) parsieel na juvabioon gereduseer kan word, terwyl die parsieële reduksie by isomeer (I-37) nie suksesvol deurgevoer kon word nie. 'n Waarneming wat op die moontlikheid dui is deur Steenkamp⁶¹ gemaak. In sy pogings tot hidroksimetilering van metielperillaat (I-110) is o.a. 'n gemodifiseerde Prins-reaksie⁶² uitgetoets, waarin o.a. van paraformaldehyd, asynsuuranhidried en 'n Lewis-suur, BF_3 , gebruik gemaak is. Die hoofprodukte van die kondensasie was die diënone (I-120) en (I-121) en nie die verwagte asetaat (I-119) nie. Daarby was



dit interessant dat die isomeer (I-122) nie in die kondensasiemengsel opgemerk is nie. Indien dié waarneming op die kondensasie van metielperillaat met isovaleriaansuuranhidried van toepassing sou wees, sou dit die opbrengs in die omsetting van metielperillaat na juvabioon aansienlik kon verhoog.

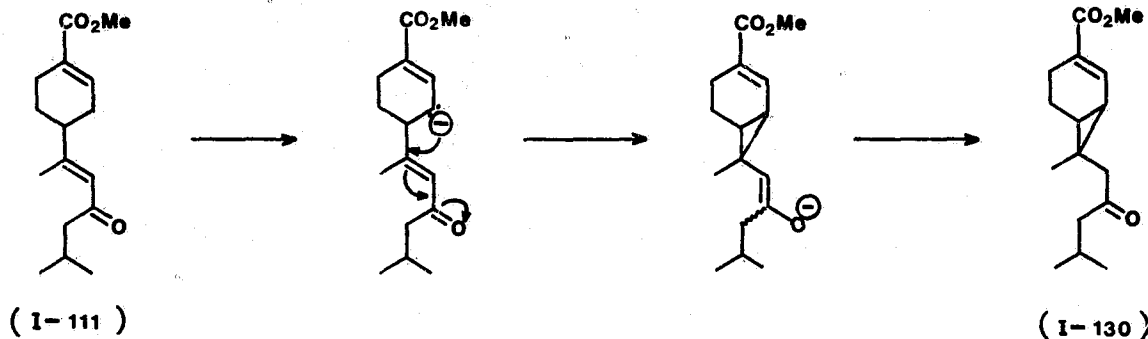
In aansluiting by dié navorsing oor die insekjeughormoon, juvabioon, en die bevinding dat analoë van jeughormoon (I-51a), bv. ester (I-50), fisiologiese effekte veel groter as die natuurlike produk toon, is allielhaliede van tipe (I-123a) en (I-123b), wat maklik uit isopreen (I-124) en α -chloro-eters (I-125) gesintetiseer kon word,⁶³ aangewend vir die ontwikkeling van 'n sintese vir sulke analoë. In die reaksie is beplan om die sekondêre butielchlorometieleter (I-126) na o.a. die allielhalied (I-127) te kondenseer, wat in 'n Wittig-kondensasie met metiel-trans- β -formielkrotonaat (I-128) die analoog (I-129) sou lewer vir biologiese evaluering.



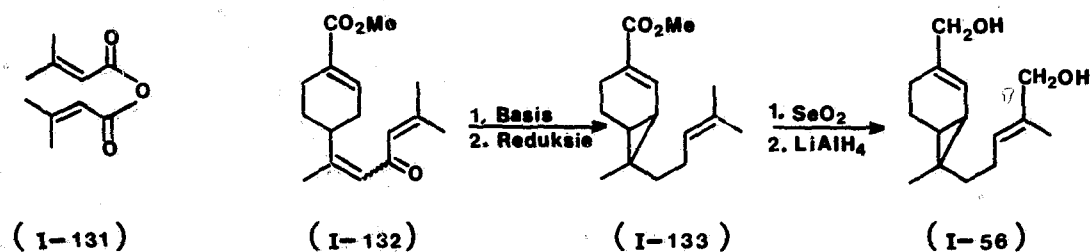
2. Die plantparingsferomoon, sirenien

Na aanleiding van die gemak waarmee seskwiterpene bv. juvabioon gesintetiseer kon word deur elektrofiele addisiereaksies aan metielperillaat, en die strukturele ooreenkomste wat tussen bv. juvabioon en sirenien bestaan, handel 'n groot gedeelte van die resultate wat in hierdie proefskrif beskryf word, oor die sintese van lg. plantparingsferomoon. Vanweë die beskikbaarheid van ketoon (I-111) is as inleidende studie twee moontlikhede oorweeg:

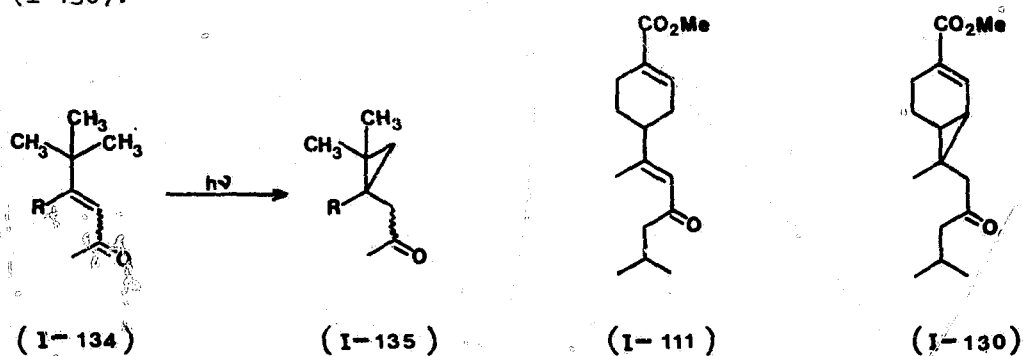
(i) die vorming van die bisikliese derivaat (I-130) deur intramolekulêre Michael-addisie:



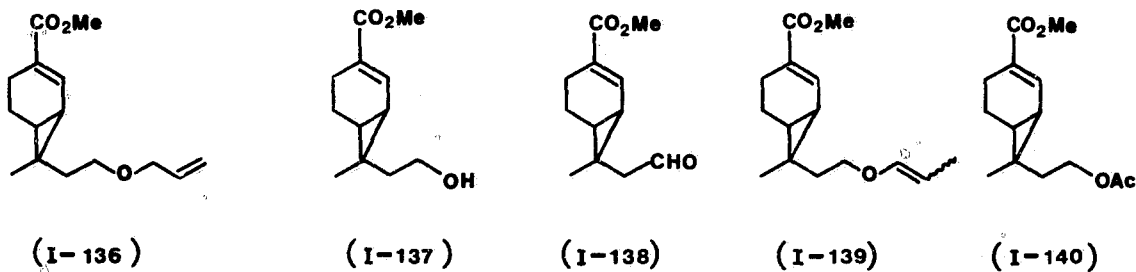
Die dehidro-verbinding (I-132) sou ewe gerieflik m.b.v. senesioësuur-anhidried (I-131) uit metielperillaat daargestel kon word. Intramolekulêre Michael-addisie en opeenvolgende selektiewe reduksie van die karbonielgroep, SeO_2 -oksidasie en LiAlH_4 -reduksie sou moontlik tot sirenien (I-56) kon lei.



(ii) Die waarneming van Jorgenson en Yang⁶⁴ dat bestraling van ketoon (I-134) die siklopropaanderivaat (I-135) lewer, skep die moontlikheid vir die isomerisering van ketoon (I-111) na die bisikliese verbinding (I-130):

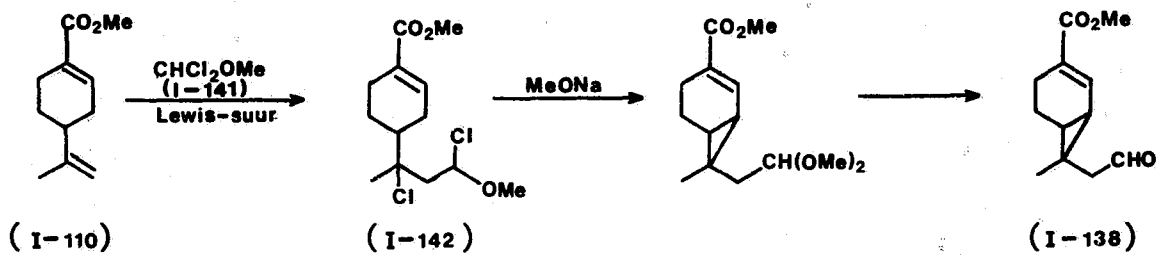


Hierdie pogings het egter misluk en verdere pogings tot die sintese van sirenien is vervolgens toegespits op die voortsetting van die resultate van Steenkamp,⁶¹ wat daarin geslaag het om allielbromometieleter aan metielperillaat te addeer en die intermediêre eter na die bisiklo-verbinding (I-136) te sikliseer. Lg. eter sou as handige voorstof kon dien vir die sintese van alkohol (I-137) en aldehied (I-138), wat op hul beurt weer as uitgangstowwe vir die sirenien-sintese aanwending sou kon vind. Vir die splitsing van die eterbinding in allieleter (I-136) is



oorweging geskenk aan die isomerisering van lg. allieleter na die viniel-eter (I-139) of die Lewis-suur-gekataliseerde splitsing in asynsuuranhi-dried⁶⁵ om asetaat (I-140) te gee. Hidrolise van viniel-eter (I-139) of ester (I-140) sou die gevraagde alkohol (I-137) lewer, wat deur Collins-oksidasie⁶⁶ in aldehyd (I-138) omskep sou kon word. Verskeie moontlikhede vir die sintese van sirenien uit alkohol (I-137) en aldehyd (I-138) sou in oorweging geneem kon word.

Ten slotte moet melding gemaak word van die moontlikheid om olefiene m.b.v. dichlorometielmetieleter (I-141) na β -chloro-aldehyd-derivate, bv. ver-binding (I-142) te omskep. Indien die reaksie suksesvol op metiel-perillaat (I-110) deurgevoer sou kon word, sou dit tot 'n besonder elegante sintese vir sirenien *via* aldehyd (I-138) kon lei, bv.:

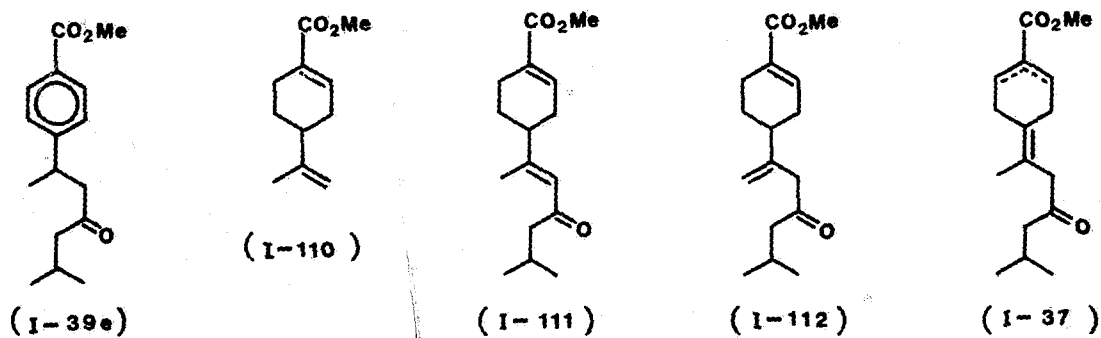


Die gebruik van dichlorometielmetieleter vir formileringsreaksies het egter ander produkte gelewer en word volledig in Hoofstuk V bespreek.

HOOFSTUK II

SINTESE VAN ar-JUVABIOON EN (-)-JUVABIOON

Soos in Hoofstuk I gemeld is, toon ar-juvabioon (I-39e) ook jeughormoonwerking op *Pyrrhocoris apterus* (L.). Die mengsel van dehidrojuvabione (I-111), (I-112) en (I-37) is reeds in 'n vorige studie^{58,59} deur kondensasie van metielperillaat (I-110) en isovaleriaansuuranhidried in teenwoordigheid van $ZnCl_2$ as Lewis-suur, gesintetiseer. Hierdie mengsel van dehidrojuvabione is vervolgens in teenwoordigheid van 10% Pd/C gearomatiseer om ar-juvabioon (I-39e) te lewer.

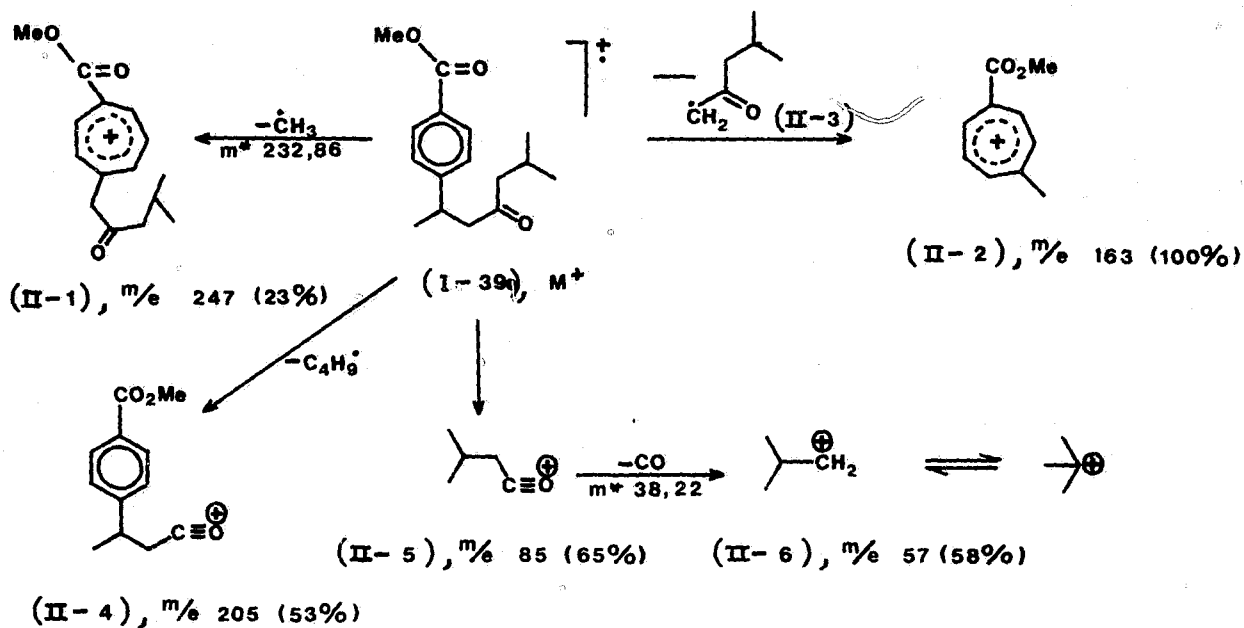


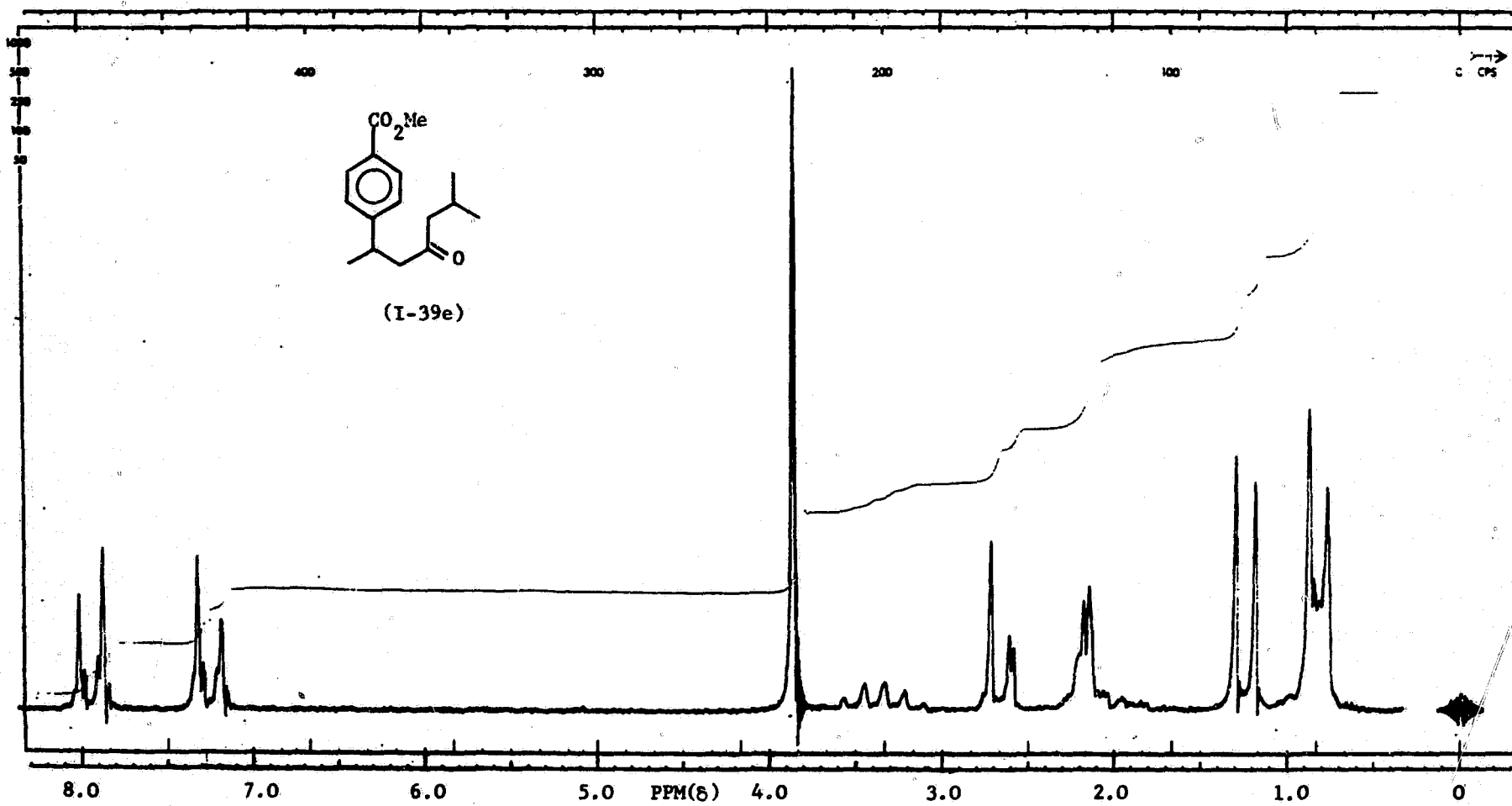
Die mengsel van dehidrojuvabione is onder verskillende kondisies met 10% Pd/C behandel⁶⁰ ten einde die opbrengs aan ar-juvabioon te optimiseer. 'n Poging is aangewend om die vordering van die dehidrogenering te volg deur die volume waterstof wat tydens dehidrogenering afgegee is, te meet. Die dehidrogenering is gevolglik in 'n stadige stroom koolsuurgas deurgevoer en die gas wat ontwikkel het, is oor 'n versadigde NaOH-oplossing opgevang. Dit is gevind dat 'n baie hoë temperatuur (ca. 300°) gebruik moes word voordat die waterstofgas teen 'n noemenswaardige spoed ontwikkel het, met die gevolg dat verskeie vlugtige neweprodukte (volgens gaschromatografiese analise) weens ontbinding ontstaan het. Die poging om die volume van die gevormde waterstofgas te meet is gevolglik laat

vaar, en 'n vinnige stroom stikstof is vervolgens gebruik om die waterstof wat tydens die dehidrogenering gevorm word, weg te voer. Die hoogste opbrengs aan ar-juvabioon (88%) is verkry deur gelyke massas van die dehidrojuvabione en katalisator (10% Pd/C) te gebruik by 'n temperatuur tussen 175 en 185°. Die dehidrogenering was na 2½ uur voltooi.

Reaksiemengsels van verskillende eksperimente is gekombineer en suiwer ar-juvabioon is geïsoleer deur omgekeerde-fase verdelingschromatografie,⁶⁷ gevolg deur chromatografie op silikajel. Die suiwer ar-juvabioon is geïdentifiseer m.b.v. sy pmr-spektrum (kyk Figuur II-1 en Tabel II-1), wat seine by δ 0,82 (doeblet; $-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$, 6H), δ 1,25 (doeblet; $\text{>CH}-\text{CH}_3$, 3H), δ 3,34 (multiplet; $\text{>CH}-\text{Me}$, 1H), δ 3,86 (singulet; $-\text{O}-\text{CH}_3$, 3H) en 'n duidelike $A_2'B_2'$ -spinsisteem, gesentreer by δ 7,61, toon.

Die massaspektrum wat in ooreenstemming met die voorgestelde struktuur is, toon die molekulêre ioon by m/e 262,1546 (bereken vir $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$: 262,1569 en fragmentione by m/e 247 (23%), 231 (13), 205 (53), 178 (15), 177 (13), 164 (16), 163 (100), 131 (18), 91 (15), 85 (65), 59 (16), 57 (58) en 41 (23). Die meer intense pieke ontstaan, soos verwag word, weens die teenwoordigheid van die aromatiese ring en die karbonielfunksie, en kan volgens onderstaande fragmentasieskema verklaar word.

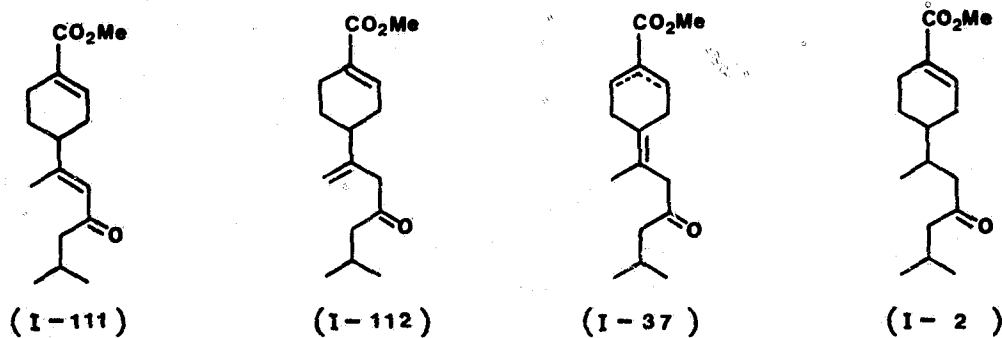




Figuur II-1: Protonmagnetische resonansiespektrum van ar-juvabion (I-39e) (by 60 MHz; Si(CH₃)₄ met δ 0 as interne standaard; CCl₃ as oplosmiddel)

Die tropiliumione (II-1) en (II-2) (basispiek) ontstaan waarskynlik onderskeidelik uit die molekulêre radikaalioon na verlies van 'n metielradikaal en die radikaalspesie (II-3).⁶⁸ Die verlies van die metielradikaal word deur die aanwesigheid van 'n metastabiele ioon ($m^{\#}$ 232,86) ondersteun. Die asiliumione (II-4) en (II-5) ontstaan deur α -splittings weens die karbonielfunksie, en hul relatiewe intensiteite is in ooreenstemming met die normale patroon, nl. dat in 'n 70 eV spektrum hoofsaaklik verlies van die groter alkielradikaal verkry word. Die asiliumioon (II-5) fragmenteer verder, deur verlies van koolstofmonoksied ($m^{\#}$ 38,22), na die karbokatioon (II-6), wat na die tersiêre butielkatioon kan isomereer.

Aromatisering van 'n mengsel van die dehidrojuvabione (I-111), (I-112) en (I-37) bied dus 'n baie doeltreffende twee-stap-sintese vir (+)-ar-juvabioon vanaf metielperillaat.



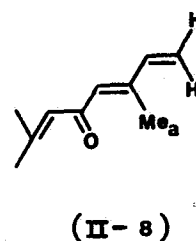
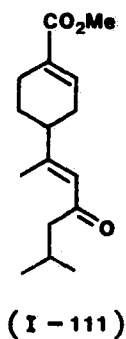
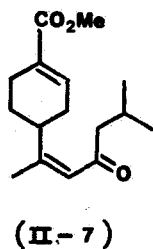
In Hoofstuk I is ook reeds daarvan melding gemaak dat die dehidrojuvabione (I-111) en (I-112) maklik parsieel na juvabioon (I-2) gehidrogeneer kan word, maar dat alle pogings om die isomeer (I-37) parsieel te hidrogeneer misluk het. Die moontlikheid om die vorming van hierdie isomeer te onderdruk deur van BF_3 -eteraat as katalisator in die kondensasie van metielperillaat en isovaleriaansuuranhidried gebruik te maak, is vervolgens ondersoek.

Verskeie eksperimente is onder verskillende reaksiekondisies uitgevoer ten einde die hoogste opbrengs aan kondensasieproduk te verkry. Indien die uitgangstowwe, metielperillaat en isovaleriaansuuranhidried in verhouding 1:1 gebruik is, is die opbrengs aan kondensasieproduk verlaag deur gedeeltelike isomerisasie van die metielperillaat. Hierdie iso-

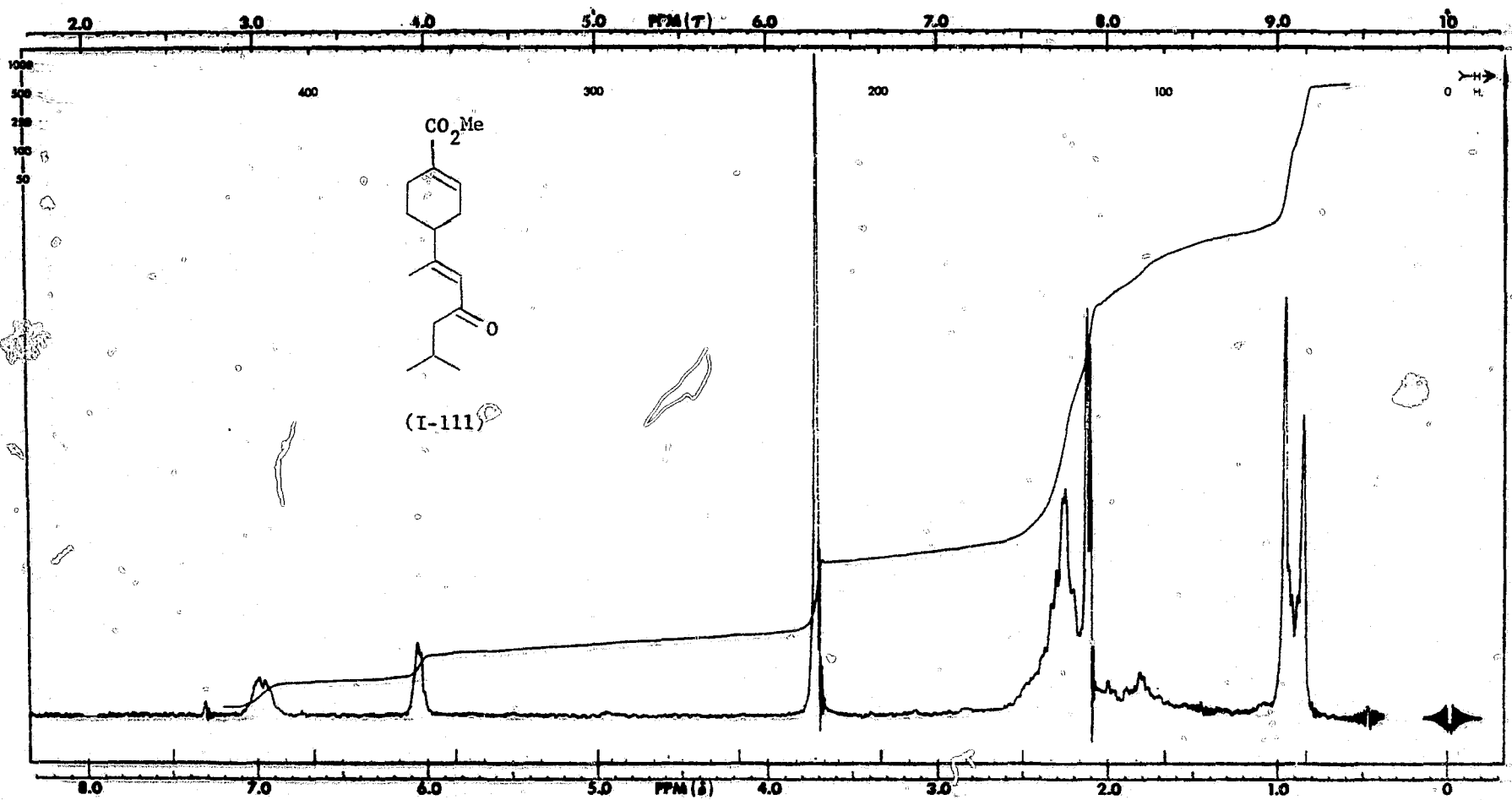
merisasie is verminder deur gebruik van oormaat isovaleriaansuuranhidried, en 'n opbrengs van 63% (gaschromatografiese analise) aan seskwiterpene is verkry indien die uitgangstowwe in verhouding 1:2,6 gebruik is.

Die reaksieprodukte is m.b.v. omgekeerde-fase verdelingschromatografie geskei, waardeur vasgestel is dat die seskwiterpeenfraksie hoofsaaklik die *trans*-isomeer (I-111) (ca. 60%), wat maklik parsieel na juvabioon gehidrogeneer kan word, bevat het. Die res van die seskwiterpeenfraksie het hoofsaaklik uit isomere (I-37) en in 'n mindere mate uit die *cis*-isomeer (II-7) bestaan, maar die isomeer (I-112) is nie weer geïsoleer soos in die geval waar $ZnCl_2$ as Lewis-suur in die Friedel-Crafts-reaksie tussen metielperillaat en isovaleriaansuuranhidried gebruik is nie. In lg. geval is die isomere (I-37) en (I-112) in 'n verhouding van 3:2 verkry, met minder as 3% van die *trans*-isomeer (I-111) terwyl die *cis*-isomeer (II-7) nie opgemerk is nie.

Die isomere (I-111) en (II-7) is geïdentifiseer op grond van hul pmr-spektra. Nadat die isomeer (I-111) uit die kondensasiemengsel, waar $ZnCl_2$ as katalisator gebruik is, geïsoleer is,^{58,59} is die *trans*-geometrie by die eksosikliese dubbelbinding toegeken op grond van die pmr-spektrum van hierdie verbinding, wat met die spektrum van (E)-dehidrotagetoon (II-8)⁶⁹



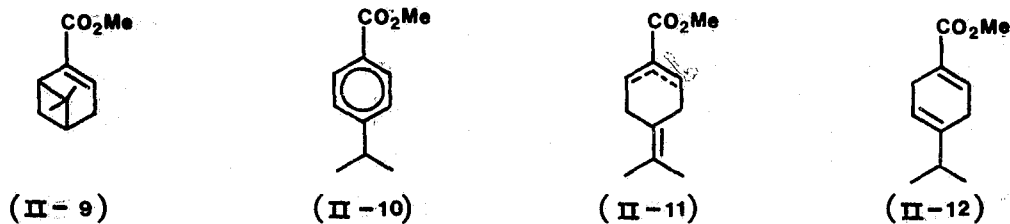
vergeelyk is. Die pmr-spektrum van lg. verbinding het die resonansiesein van Me_a by δ 2,24 vir die *trans*-isomeer, en by δ 1,97 vir die *cis*-isomeer, getoon. In die spektrum van isomeer (I-111) (Figuur II-2, Tabel II-1) word 'n sein by δ 2,12 ($\begin{matrix} \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$) wat volgens kwantitatiewe analise deur drie protone veroorsaak word, verkry. Na aanleiding van bg. voorbeeld word in geval van 'n *cis*-isomeer die sein by 'n hoër veld verwag. Hierdie afleiding is inderdaad as korrek bewys na isolasie van die *cis*-isomeer (II-7) uit die kondensasiemengsel van metielperillaat en iso-



Figuur II-2: Protonmagnetiese resonansiespektrum van trans-8(9)-dehydrojuvabion (I-111) (by 60 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met 8.0 as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)

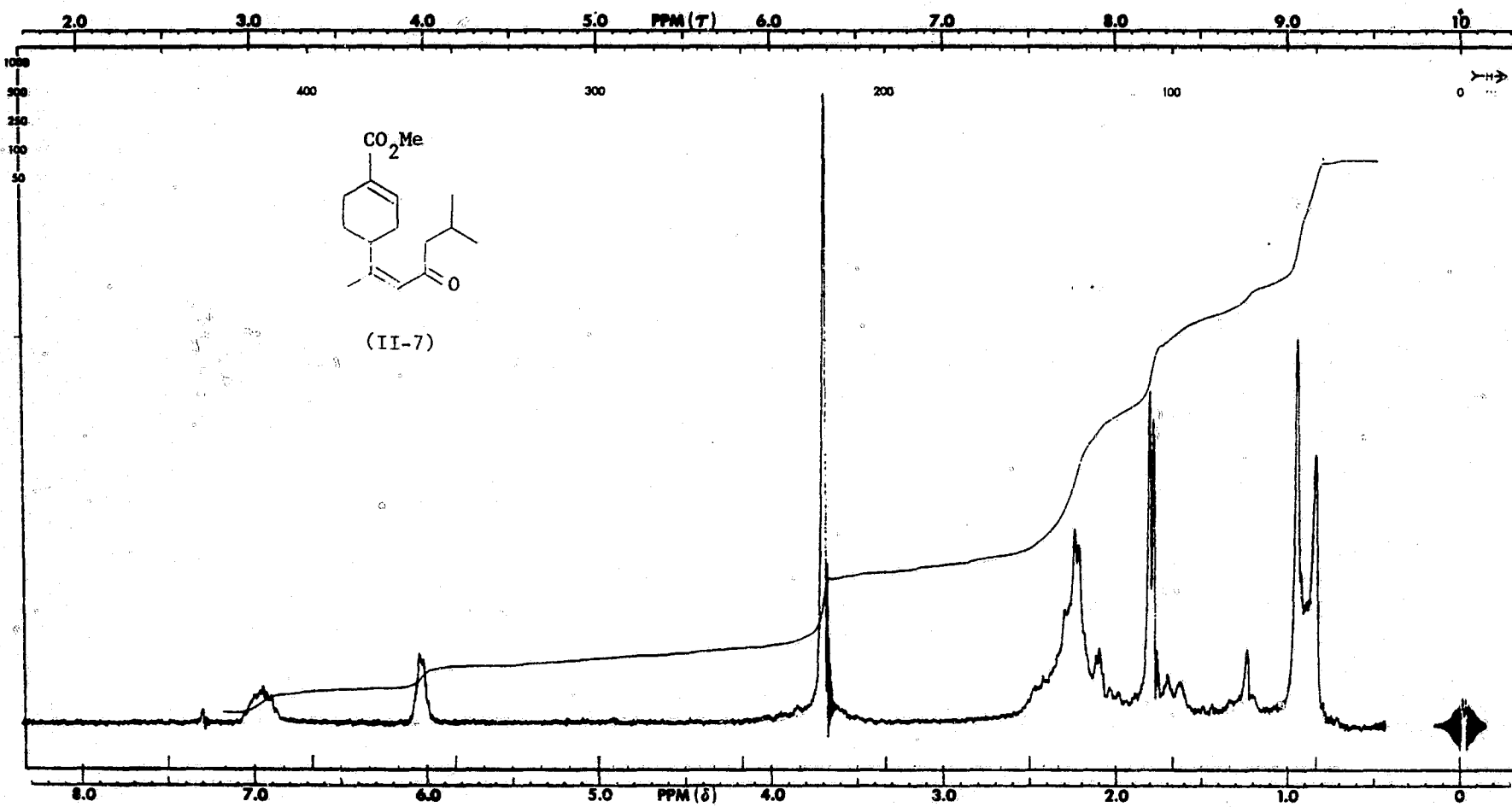
valeriaansuuranhidried waar BF_3 -eteraat as katalisator gebruik is. Die pmr-spektrum van die *cis*-isomeer (Figuur II-3, Tabel II-1) verskil slegs noemenswaardig van die spektrum van die *trans*-isomeer in die opsig dat 'n drie-protonsein by 'n hoër veld (δ 1,82, =CH_3) verkry word.

Verskeie monoterpene, nl. die verbindings (II-9), (II-10), (II-11) en (II-12) is ook weer soos tevore⁵⁸ uit die kondensasiemengsel geïsoleer. In die vorige ondersoek is gespekuleer oor die teenwoordigheid van metielmirtenoaat (II-9), wat tesame met die isomere van metielperillaat uit die kondensasiemengsel van metielperillaat en isovaleriaansuuranhidried (ZnCl_2) geïsoleer is. Die moontlikheid is genoem dat metielmirtenoaat nie tydens die reaksie ontstaan het nie, maar dat dit in lae konsentrasie in die uitgangstof (metielperillaat) teenwoordig was. Hierdie veronderstelling is inderdaad as korrek bewys nadat metielmirtenoaat (1,4%) deur



preparatiewe gaschromatografie uit die metielperillaat wat vir die kondensasie gebruik is, geïsoleer en m.b.v. kmr-spektroskopie geïdentifiseer is. Dit is bekend dat perilla-aldehyd (wat na oksidasie⁷⁰ en verestering met diasometaan metielperillaat lewer) verkry word deur oksidasie van perilla-alkohol,⁷¹ wat weer op sy beurt gesintetiseer word deur suurgekataliseerde ringopening van β -pineenoksied (II-13). Alternatiewelik word in suurmedium ook herrangskikking van die epoksied na mirtenol (II-14)



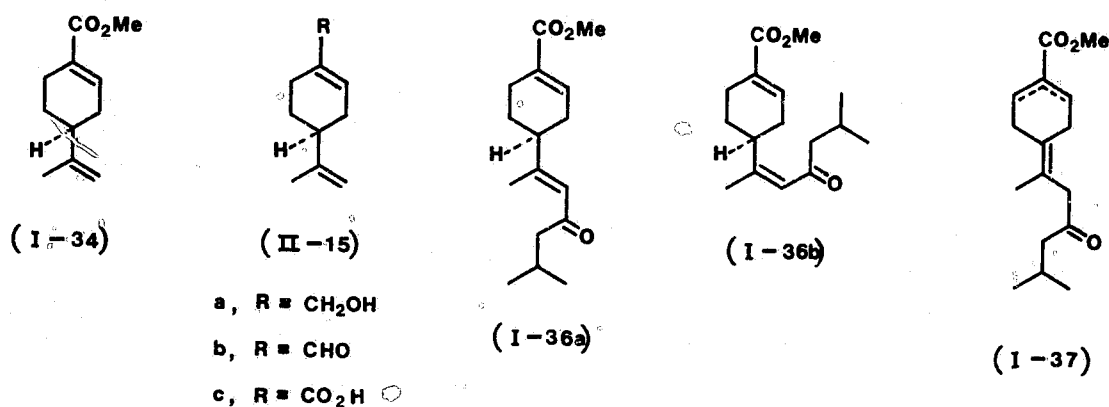


Figuur II-3: Protonmagnetische resonansiespektrum van cis-8(9)-dehydrojuvablon (II-7) (by 60 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met 5.0 as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)

verwag. Oksidasie en verestering van lg. alkohol sal metielmirtenoaat (II-9) lewer.

Die probleem ten opsigte van 'n stereo-spesifieke sintese van (+)-juvabioon berus daarop dat die C₄-asimetriese sentrum aan twee baie soortgelyke substituentte gebind is, terwyl die C₈-asimetriese sentrum in 'n vry-roterende syketting voorkom. Die bevinding dat metielperillaat (I-110) in die aanwesigheid van BF₃-eteraat as katalisator na o.a. die dehidrojuvabione (I-111) en (II-7) gekondenseer kan word, bied die moontlikheid vir 'n eenvoudige sintese van opties-aktiewe juvabioon, mits die kondensasie met behoud van konfigurasie by C-4 verloop.

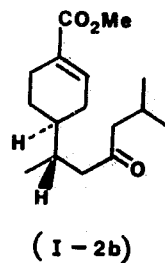
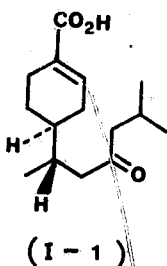
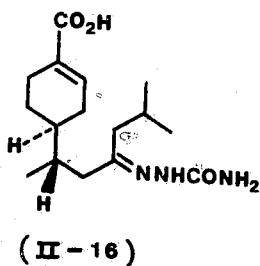
In hierdie ondersoek is gebruik gemaak van (-)-metielperillaat (I-34), $[M]_D^{23} -170^\circ$ (c 14,2; MeOH), wat verkry is deur oksidasie^{70,72} van (-)-perilla-alkohol (II-15a), $[\alpha]_D^{20} -89,4^\circ$ (vloeistof) na perillasuur (II-15c) *via* die ooreenstemmende aldehyd (II-15b), $[\alpha]_D^{23} -118^\circ$ (c 21,1; MeOH), en verestering met diasometaan. Aangesien die hoogste $[\alpha]_D$ -waarde vir (-)-perilla-aldehyd in die literatuur⁷³ as -146° aangegee word, kan die optiese suiwerheid van die uitgangstof op ongeveer 74% gestel word (bereken volgens aldehyd).



Kondensasie van (-)-metielperillaat (I-34) met isovaleriaansuuranhidried in die aanwesigheid van BF₃-eteraat het die verwagte mengsel van dehidrojuvabione (I-36a), (I-36b) en (I-37) gelewer, waaruit die hoofproduk nl. (-)-dehidrojuvabioon (I-36a) $[M]_D^{24} -171^\circ$ (c 25,8; MeOH) m.b.v. vloeistof-chromatografie suiwer verkry is. Dit wil dus voorkom asof kondensasie

met behoud van konfigurasie by C-4 verloop. Die dehidrojuvabioon (I-36a) is vervolgens m.b.v. 'n 5% Pt/C-katalisator⁵⁸ parsieel na 'n mengsel van (-)-juvabioon (I-2b) en (-)-epijuvabioon (I-2d) gehidrogeneer.

Skeiding van die diastereomere is bewerkstellig deur omsetting daarvan na 'n mengsel van die semikarbasone van die ooreenstemmende sure,^{9b} waaruit die kristallyne semikarbasoon (II-16), smp. 185-188° (MeOH) [Lit.,^{9b} smp. 186-188° (EtOH)] van (-)-todomatuesuur (I-1a), geïsoleer is. Suurhidrolise het die kristallyne (-)-todomatuesuur (I-1a), wat deur verestering met diasometaan na (-)-juvabioon (I-2b), $[\alpha]_D^{24} -58,5^\circ$ (c 18,8; MeOH) omgesit kon word, gelewer.



Die hoogste waarde vir die optiese draaiing van (+)-juvabioon is deur Manville⁸ aangegee as $[\alpha]_D^{25} +82,6^\circ$ (c 1,1; CDCl₃) of $+77,9^\circ$ (c 1,2; MeOH), wat heelwat hoër is as die waardes wat voorheen deur Rogers en Manville⁷ $\{[\alpha]_D^{23} +65,9^\circ$ (CHCl₃) $\}$, Sakai en Hirose²³ $\{[\alpha]_D^{24} +67,5^\circ$ (CHCl₃) en $[\alpha]_D +61,5^\circ$ (EtOH) $\}$ en Pawson *et al.*^{11b} $\{[\alpha]_D^{25} +65,09$ (benseen) $\}$ aangegee is. Die $[\alpha]_D$ -waarde van die versepte produk, (+)-todomatuesuur, was ook baie naby die waarde van die natuurlike suur $\{[\alpha]_D^{25} +85,6^\circ$ (EtOH), lit.³ $+87^\circ\}$, wat daarop dui dat die (+)-juvabioon baie suiwer geïsoleer is.

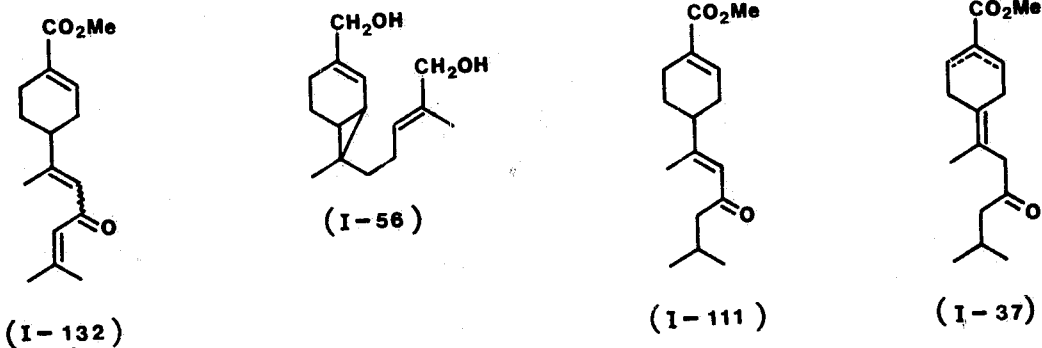
Die $[\alpha]_D^{25}$ -waarde van (-)-juvabioon sal dus $-77,9^\circ$ (MeOH) wees, waarvolgens die optiese suiwerheid van die (-)-juvabioon (I-2b), $[\alpha]_D^{24} -58,5^\circ$ (MeOH) soos hierbo berei, op ongeveer 75% gestel kan word, wat baie goed korreleer met die waarde van 74% wat vir die uitgangstof bereken is.

Daar beide (+) en (-)-perilla-aldehyd, met $[\alpha]_D$ -waardes van $+146^\circ$ en -146° , en wat waarskynlik opties suiwer is, deur sintese⁷⁴ of uit essensiële

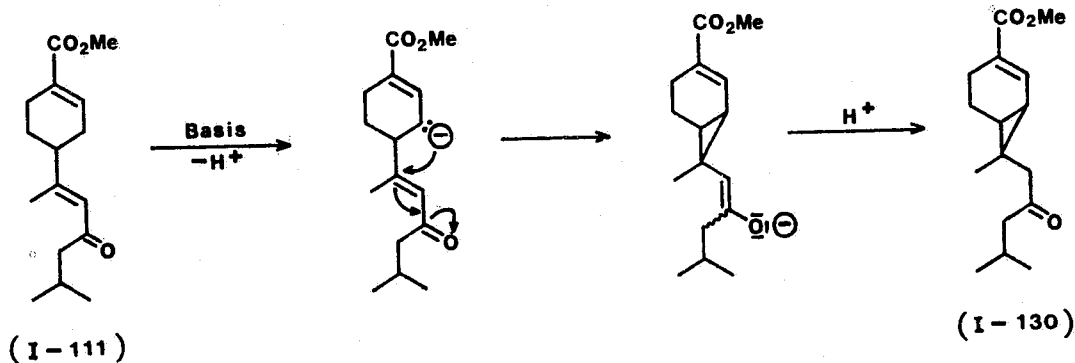
olies^{73,75} verkry kan word, is ook opties suiwer (+)- en (-)-perilla-
 suur toeganklik, sodat daaruit dus die ooreenstemmende juvabione berei
 kan word. Dit moet egter beklemtoon word dat hierdie spesifieke
 draaiings die hoogste waardes is wat vir perilla-aldehyd in die litera-
 tuur aangegee word, indien dit by 20° gemeet word, maar geen melding word
 van enige oplosmiddel gemaak nie.

Hierdie sintese-metode, waar gebruik gemaak is van die Kondakov-reaksie
 tussen metielperillaat en isovaleriaansuuranhidried, bied ook die moont-
 likheid om verskeie analoë van dehidrojuvabione en juvabioon te sinteti-
 seer bloot deur keuse van die suuranhidried.

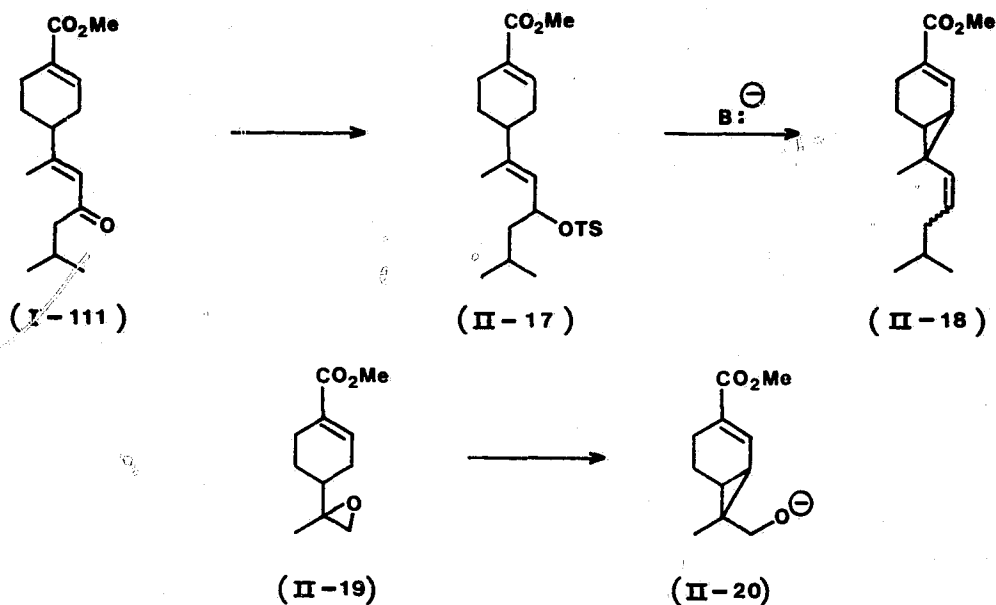
In Hoofstuk I is ook reeds daarvan melding gemaak dat die seskwiterpeen
 (I-132) moontlik gebruik kan word om sirenien (I-56), die paringsferomoon



van die waterswam *Allomyces*, te sintetiseer. Die 8(9)-dehidrojuvabioon
 (I-111) is 'n modelverbinding wat gebruik kan word om hierdie moontlikheid
 te ondersoek. Die eerste stap sou die instelling van 'n siklopropanring
 wees, ten einde die kareensoortige skelet te verkry deur 'n intramolekulêre
 Michael-addisie te probeer bewerkstellig soos in die onderstaande skema
 uiteengesit word.



Ten einde die waarde van die voorgestelde reaksie te verhoog, is 'n poging eerstens aangewend om die 4(8)-dehidrojuvabioon (I-37) na 8(9)-dehidrojuvabioon te isomeriseer, maar behandeling met beide kaliummetoksied en litiumdiisopropielamied het slegs tot ontbinding gelei. Die 8(9)-dehidrojuvabioon (I-111) wat na kondensasie van metielperillaat en isovaleriaansuuranhidried geïsoleer is, is vervolgens met 'n katalitiese hoeveelheid, en later met 'n ekwimolekulêre hoeveelheid, kaliummetoksied behandel, maar geen siklisering het plaasgevind nie. Die rede hiervoor is waarskynlik dat die reaksie-ewig ten gunste van die monosikliese derivaat is. Indien 'n beter verlatende groep ingevoer kan word, bv. deur reduksie van die karbonielgroep in ketoon (I-111) en tosilering van die resulterende alkohol na ester (II-17), sou die kans op sukses aansienlik verbeter en sou die omsetting van tosilaat na die bisiklo-derivaat (II-18) met basis tot 'n sekere mate analoog wees aan die metode van Hortmann en Ong⁷⁶ in die daarstelling van die bisiklohepteenderivaat (II-20) uit epoksied (II-19) deur behandeling met basis.

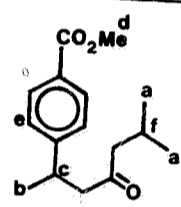
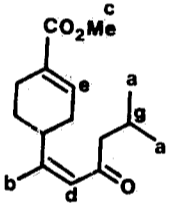
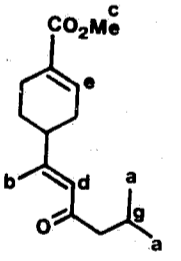


Na aanleiding van die artikel deur Jorgenson en Yang,⁶⁴ waarvan reeds in Hoofstuk I melding gemaak is, is die *trans*-8(9)-dehidrojuvabioon (I-111) (in eter) met 'n 500 W kwarts-jodiumlamp bestraal in 'n poging om die kareenskelet te verkry. Na ses uur is volgens 'n kmr-analise (deur vergelyking van die drie-protonseine by δ 2,12 en δ 1,82) sowat 75%

omskakeling na die *cis*-isomeer verkry, maar geen siklisering is bewerkstellig nie. Bestraling vir langer as tien uur het tot polimerisasie gelei, en pogings om die juvabioon-sintese aan te pas ten einde sirenien te sintetiseer is gevolglik laat vaar. Dit is interessant dat distillasie van die ketoonmengsel bevattende 75% aan *cis*-ketoon (II-7) tot termiese isomerisering na die *trans*-verbinding (I-111) gelei het.

TABEL II-1

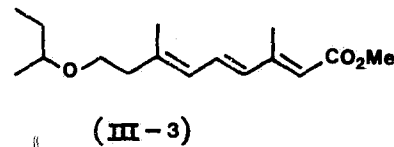
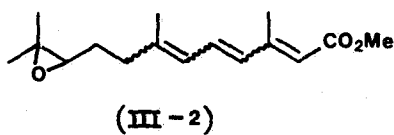
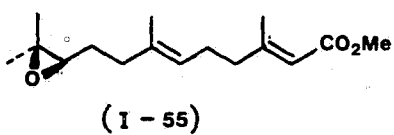
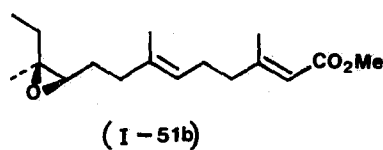
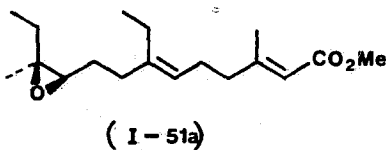
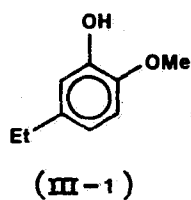
Data uit die protonmagnetiese resonansiespektra (by 60 MHz, tetrametiel-silaan met δ 0,0 as interne standaard en CDCl_3 as oplosmiddel).

Struktuur	δ -waardes en koppelingskonstantes
 <p>(I-39a)</p>	0,82 (doeplet; J_{af} 6,5 Hz, $6H_a$) 1,25 (doeplet; J_{bc} 7 Hz, $3H_b$) 3,34 (multiplet; $1H_c$) 3,86 (singulet; $3H_d$) 7,61 (A_2', B_2' -spinsisteem; $4H_e$)
 <p>(II-7)</p>	0,91 (doeplet; J_{ag} 6,5 Hz, $6H_a$) 1,82 (doeplet; J_{bd} 1,5 Hz, $3H_b$) 3,71 (singulet; $3H_c$) 6,05 (multiplet; $1H_d$) 6,88 - 7,10 (multiplet; $1H_e$)
 <p>(I-111)</p>	0,91 (doeplet; J_{ag} 6,5 Hz, $6H_a$) 2,12 (doeplet; J_{bd} 1 Hz, $3H_b$) 3,72 (singulet; $3H_c$) 6,05 (multiplet; $1H_d$) 6,88 - 7,10 (multiplet; $1H_e$)

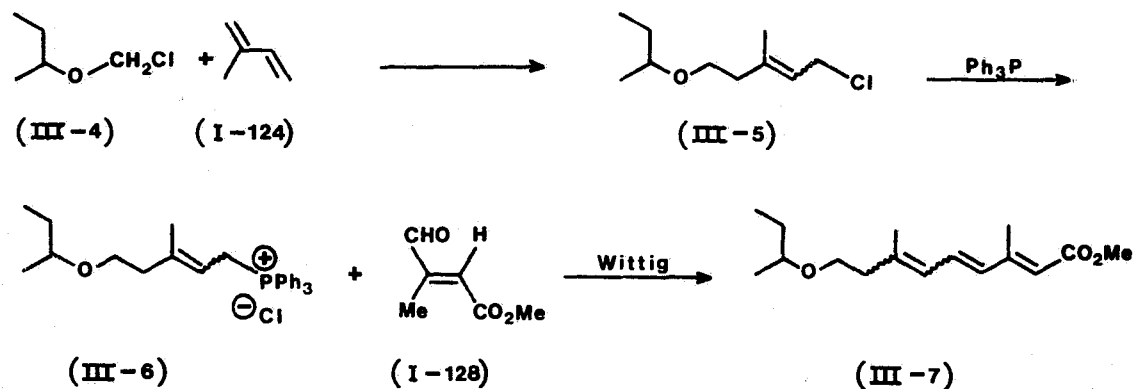
HOOFSTUK III

SINTESE VAN 'N JEUGHORMOONANALOOG

Treksprinkane bly steeds 'n insekplaag wat in baie dele van die wêreld groot skade aan oeste en weiding veroorsaak. Onlangs is in Suid-Afrika deur Nolte, Eggers en May daarin geslaag om die gregarisasieferomoon van 'n treksprinkaan te identifiseer as 2-metoksi-5-etielfenol (III-1).⁷⁷ 'n Verdere verbinding waarvan reeds in Hoofstuk I melding gemaak is, nl. die jeughormoon (I-55), wat groot strukturele ooreenkomste met die *Cecropia*-jeughormone (I-51a) en (I-51b) toon, is uit die sprinkaan *Schistocerca vaga* geïsoleer. Daar hoogs-aktiewe analoë van die jeughormone (I-51a) en (I-51b) bekend is, en aangesien die epoksied (III-2) eweneens jeughormoonaktiwiteit teenoor *Pyrrhocoris apterus*, *Dysdercus intermedius* en *Graphosoma italicum* toon,⁷⁸ bestaan die moontlikheid dat sulke verbindings ook vir die beheer van sprinkane aanwending mag vind. Toetsfasiliteite vir die evaluering van die jeughormoonwerking van jeughormoonanalooë is deur die groep navorsers van die Soölogie departement van die Universiteit van die Witwatersrand, onder leiding van prof. D.J. Nolte, tot die beskikking van die Navorsingseenheid vir Polieenchemie gestel. Gevolglik is as inleidende eksperiment 'n jeughormoonanalooë, die verbinding (III-3), vir evaluering gesintetiseer.

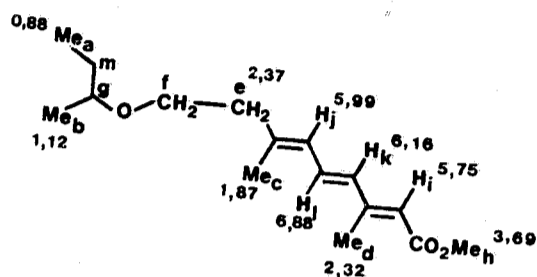


In die inleidende eksperiment is sek-butilchlorometieleter (III-4) in 66% opbrengs aan isopreen (I-124) geadder⁶³ in die aanwesigheid van TiCl_4 om die (E)- en (Z)-allielhalied (III-5) te lewer. In hierdie eksperiment is (+)-sek-butilalkohol vir die bereiding van chloro-eter (III-4) aangewend. Dit is dus voor die hand liggend dat (S)-sek-butilalkohol aangewend sou kon word om die (S)-eter, met benaderd dieselfde ruimtelike verwantskappe as in jeughormone (I-51a) en (I-51b), te sintetiseer soos in Hoofstuk I aangedui is.



Probleme is aanvanklik ondervind met die sintese van die (E,Z)-fosfoniumsout (III-6). 'n Poging om die kwaternisering in benseen te bewerkstellig, het na 60 uur slegs 12% opbrengs aan fosfoniumsout gelewer, en met eter as oplosmiddel is na 60 uur nog geen opbrengs verkry nie. Die chloro-eter (III-5) en trifenielfosfien is vervolgens in 'n 1:1 verhouding gemeng, en na 3 uur by 90° is die gevormde kristalle uit metileenchloried/eter omgekristalliseer om die suiwer fosfoniumsout in 79% opbrengs te lewer.

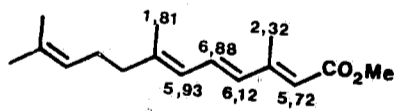
Die ylied van die fosfoniumsout is deur behandeling met butiellitium berei, waarna die Wittig-reaksie *in situ* met *trans*-metiel- β -formielkrotonaat (I-128)⁶⁷ deurgevoer is. Volgens 'n gaschromatografiese analise was die reaksie na een uur reeds voltooi, en slegs drie produkte in 'n verhouding van 15:8:2, waarskynlik *cis*- en *trans*-isomere (III-7), is verkry. Die hoofisomeer (60%) is d.m.v. chromatografie op silikajel, gevolg deur 'n preparatiewe gaschromatografiese skeiding, geïsoleer, en m.b.v. sy pmr- en massaspektrum as die (2E, 4E, 6E)-trien (III-3) geïdentifiseer.



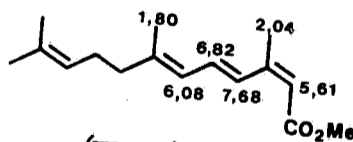
(III-3)

Die pmr-spektrum van ester (III-3) (Figuur III-1) toon seine by δ 0,88 (multiplet; $3H_a$, J_{am} 7 Hz), δ 1,12 (doeblet; $3H_b$, J_{bg} 6 Hz), δ 1,87 (verbrede singulet; $3H_c$), δ 2,32 (doeblet; $3H_d$, J_{di} 1 Hz), δ 2,37 (triplet; $2H_e$, J_{ef} 7 Hz), δ 3,05 - 3,85 (multiplet; $2H_f$ en H_g), δ 3,69 (singulet; $3H_h$), δ 5,75 (verbrede singulet; H_i), δ 5,99 (verbrede doeblet; H_j , J_{jl} 11 Hz), δ 6,16 (verbrede doeblet; H_k , J_{kl} 15 Hz) en δ 6,88 (doeblet van 'n doeblet; H_l , J_{jl} 11 Hz en J_{kl} 15 Hz).

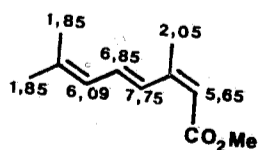
Die chemiese verskuiwings en koppelingskonstantes van protone H_j en H_i is m.b.v. spinontkoppelingseksperimente, waar onderskeidelik $3H_c$ en $3H_d$ ont-koppel is, vasgestel. Die toekenning van die stereochemie aan die jeug-hormoonanaloo (III-3) volg ook uit die vergelyking van die chemiese ver-skuiwings van die subsituente met dié van soortgelyke verbindings, nl. die esters (III-8),⁷⁹ (III-9)⁷⁹ en (III-10)⁸⁰ en die dieen (III-11).⁸¹



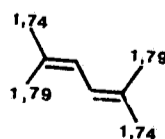
(III-8)



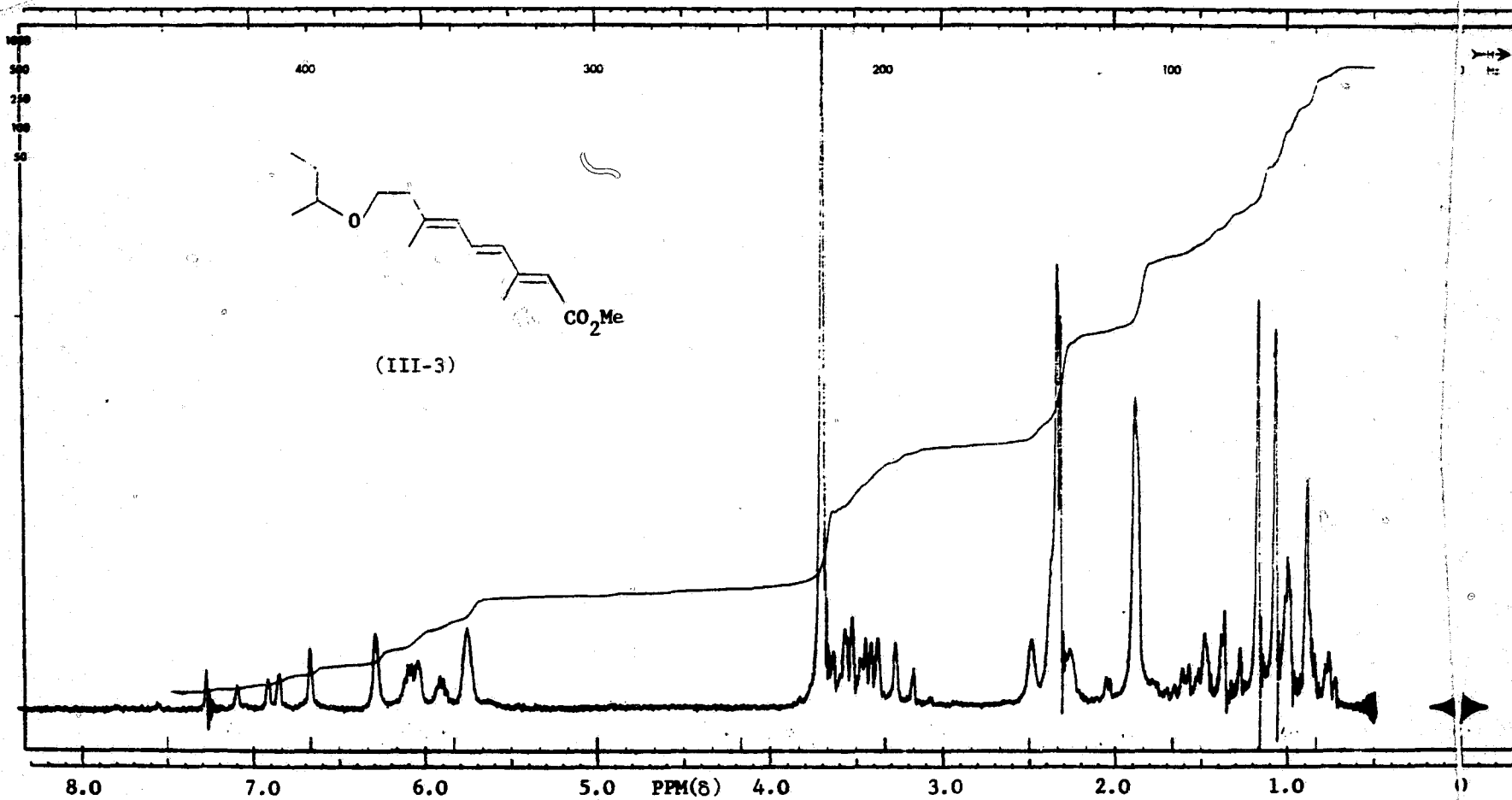
(III-9)



(III-10)



(III-11)



Figuur III-1: Protonmagnetische resonansiespektrum van metiel-9-sek-butoksi-3,7-dimetielnona(2E, 4E, 6E)triënoaat (III-3) (by 60 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met 8 O as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)

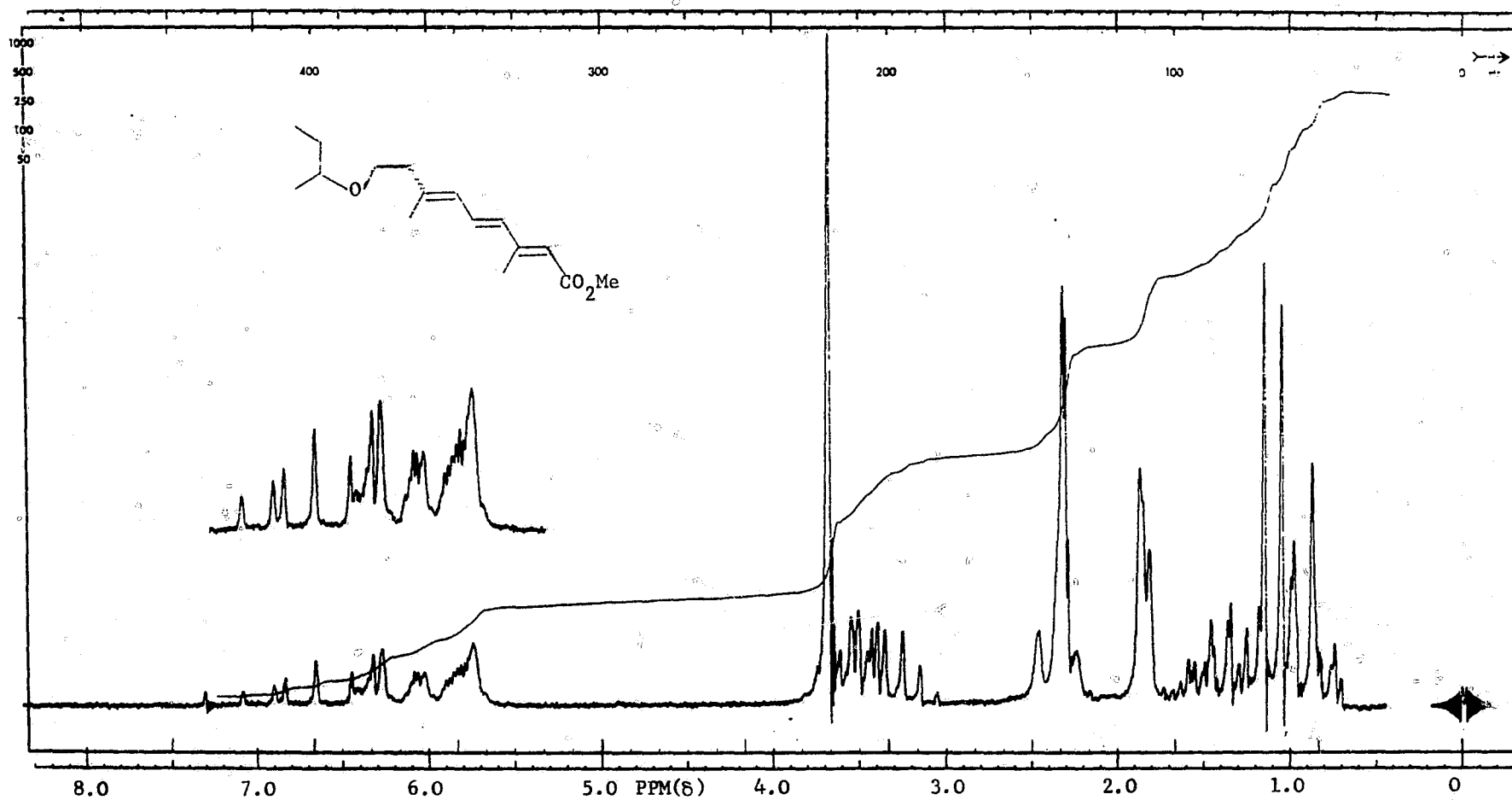
HESTER E. VISAGIE

2-4

Die stereochemie by die $\Delta^{2,3}$ -dubbelbinding volg uit die gebruik van die *trans*- β -formielkrotonaat in die kondensasiereaksie, sowel as uit die chemiese verskuiwing van die $3H_d$, wat vir die analoo (III-3) by δ 2,32 verskyn, wat in uitstekende ooreenstemming met die δ -waarde (δ 2,32) vir die *trans*-ester (III-8) is, maar afwyk van die δ -waardes vir die *cis*-esters (III-9) en (III-10) (δ 2,04 en 2,05 onderskeidelik). Hierdie ooreenkoms in chemiese verskuiwings en koppelingskonstantes in die pmr-spektra van verbindings (III-3) en (III-8) t.o.v. ander protone van die gekonjugeerde sisteem, ondersteun die stereochemie van verbinding (III-3).

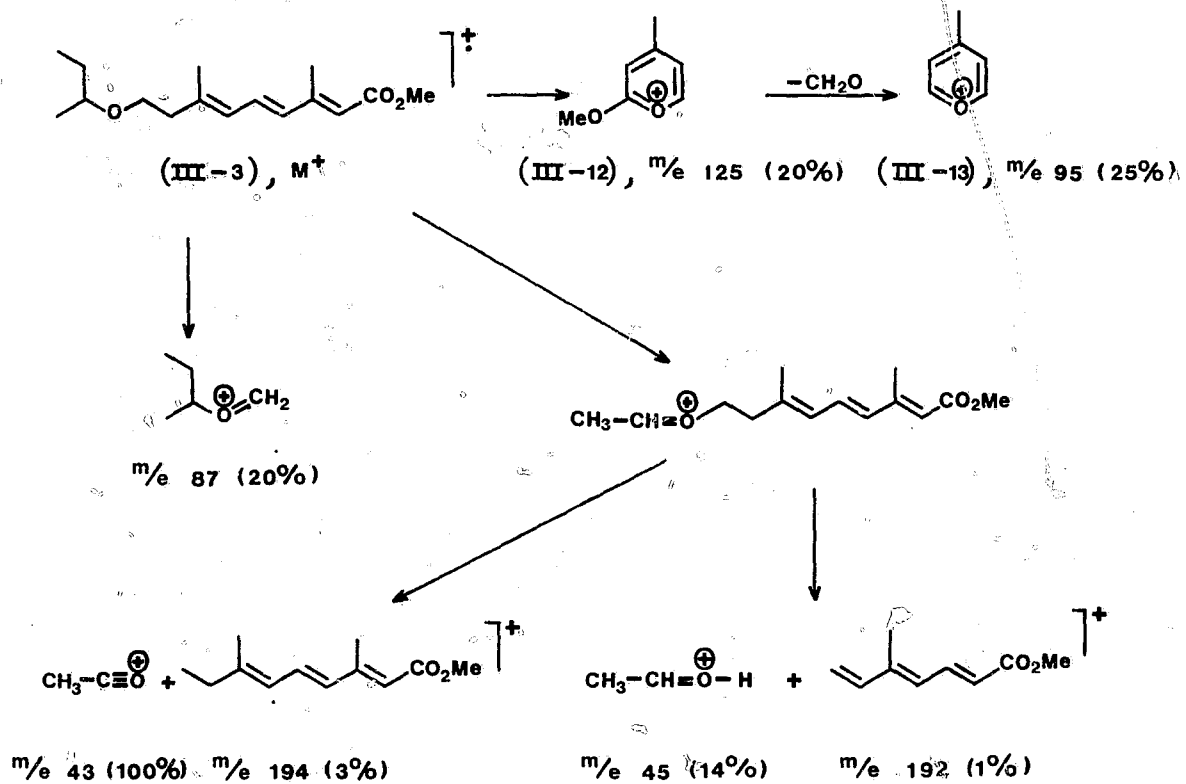
Trans-konfigurasië van die $\Delta^{4,5}$ -dubbelbinding kan toegeken word op grond van die groot visinale koppelingskonstante (J_{kl} 15 Hz).

Sover dit die stereochemie van die $\Delta^{6,7}$ -dubbelbinding aanbetref, moet daarop gewys word dat die addisie van chlorometieteters aan isopreen lei tot die ontstaan van hoofsaaklik die *trans*-isomeer.⁶³ Deur middel van die chromatografie op silikajel is 'n fraksie verkry wat volgens kmr-, verbrandings- en gaschromatografiese analyses slegs twee isomere van die triene (III-7) bevat het. Die pmr-spektrum van hierdie mengsel (Figuur III-2) het resonansieseine vir Me_c by δ 1,87 (vir hoofisomeer) en δ 1,83 getoon. Hierdie verskil in chemiese verskuiwing kan slegs weens *cis*, *trans*-isomerie by die $\Delta^{6,7}$ - of by die $\Delta^{4,5}$ -dubbelbinding verkry word. Indien die verskil egter weens *cis*, *trans*-isomerie by die $\Delta^{4,5}$ -dubbelbinding verkry word, sou verwag word dat die doeblet van 'n doeblet wat in geval van 'n *cis*-isomeer vir H_l verkry word, ongeveer dieselfde chemiese verskuiwing maar 'n ander splitsingspatroon as in geval van die *trans*-isomeer (III-3) sou hê, aangesien in so 'n geval 'n kleiner koppeling tussen H_l en H_k verkry sou word. Daar is egter geen aanduiding van so 'n *cis*-proton nie, en die teenwoordigheid van twee resonansieseine by δ 1,87 en 1,83 in die pmr-spektrum van die mengsel moet dus toegeskryf word aan *cis*, *trans*-isomerie by die $\Delta^{6,7}$ -dubbelbinding, en aangesien die suiwer isomeer die resonansiesein by δ 1,87 (laer veld) toon, wat in goeie ooreenstemming is met die waardes in modelverbinding (III-11), is die *trans*-konfigurasië aan hierdie dubbelbinding van triene (III-3) toegeken. Hierdie konfigurasië kon egter verwag word, aangesien na hidrolise van die chloro-eter (III-5) wat in die kondensasië gebruik is, vasgestel is dat dit hoofsaaklik uit die *trans*-isomeer bestaan het.



Figuur III-2: Protonmagnetiese resonansiespektrum van 'n mengsel van metiel-9-sek-butoksi-3,7-dimetiëlnona(2E, 4E, 6E)-triënoaat (III-3) en die (2, E, 4E, 6Z)isomeer (by 60 MHz; Si(CH₃)₄ met δ 0 as interne standaard; CDCl₃ as oplosmiddel)

Die massaspektrum van die verbinding toon die molekulêre ion by m/e 266,1861 (bereken vir $C_{16}H_{26}O_3$: 266,1882) en die vorming van fragmente wat met die triëenestergroepering of met die eterfunksie in verband gebring kan word. So kan die prominente ione by m/e 125 (20%) en m/e 95 (25%) aan opheffing van die 5,6-binding met die vorming van die pirilliumioon (III-12), wat deur verlies van formaldehid die pirilliumioon (III-13) vorm, toegeskryf word.



Ook die ione by m/e 87 (20%) en m/e 45 (14%) kan aan α -splitsing en verdere fragmentering toegeskryf word. Die basispiek verskyn by m/e 43, wat waarskynlik aan die asetiliumioon toegeskryf kan word. Verdere prominente ione verskyn by m/e 154 (10%), 123 (16), 115 (19), 71 (68), en 57 (21; $C_4H_9^+$). Toesegging van strukture aan hierdie verskillende ione sou egter bloot spekulatief wees.

Die resultate van voorlopige biologiese toetse wat deur mnr. May (Univ. Witwatersrand) met die suiwer isomeer (III-3) op sprinkane uitgevoer is,

was negatief. Geen voorsorg is egter deur die bioloë getref vir die beskerming van die verbinding teen outoksidasie en polimerisasie nie, en gevolglik het die verbinding ontbind. Volgens eksperimente wat in die laboratorium deurgevoer is, is die verbinding baie onstabiel, want hoewel die suiwer verbinding onmiddellik na isolasie onder vakuum verseël is, was daar na 'n paar dae 'n vlugtige komponent (g.c.-analise), wat nie geïdentifiseer is nie, aanwesig. Mnr. May het voorstelle gedoen oor die oplossing van die jeughormoonanaloo in 'n harde vet, wat beskerming daaraan sou verleen en ook die analoo beskikbaar sou maak in 'n vorm wat geskik is vir biologiese toetsing. Die beskerming van jeughormoonanalooë tydens veldtoetse moet as 'n groot probleem in die aanwending van jeughormoonanalooë beskou word.[†]

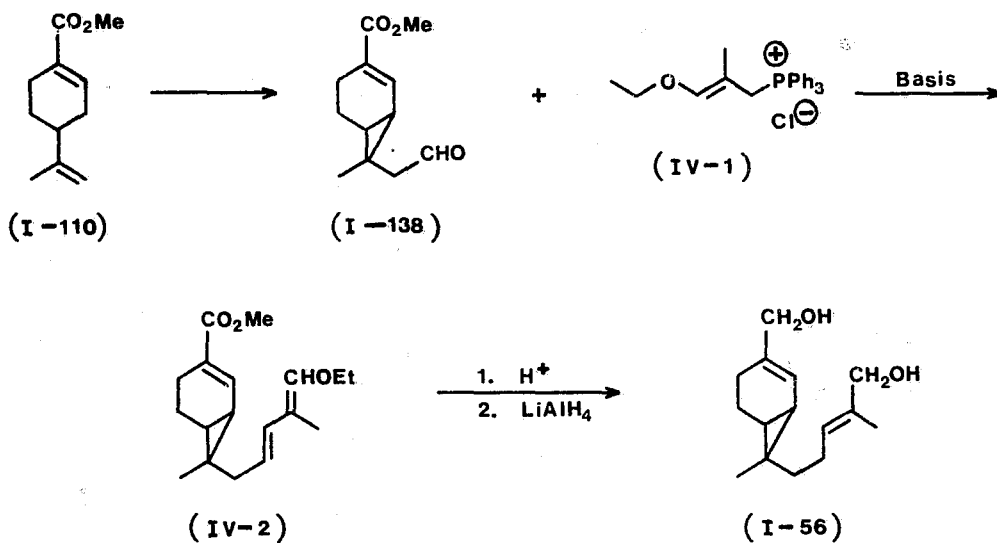
Die suksesvolle sintese van die jeughormoonanaloo (III-3) het egter getoon dat die tipe verbindings met gemak op hierdie wyse gesintetiseer kan word. Soortgelyke metodes kan ook aangewend word vir die sintese van Altosid self uit aardoliekrakingsprodukte. Die voortsetting van die projek in die toekoms word beplan.

[†] *Privaatinligting, dr. J.B. Siddal.*

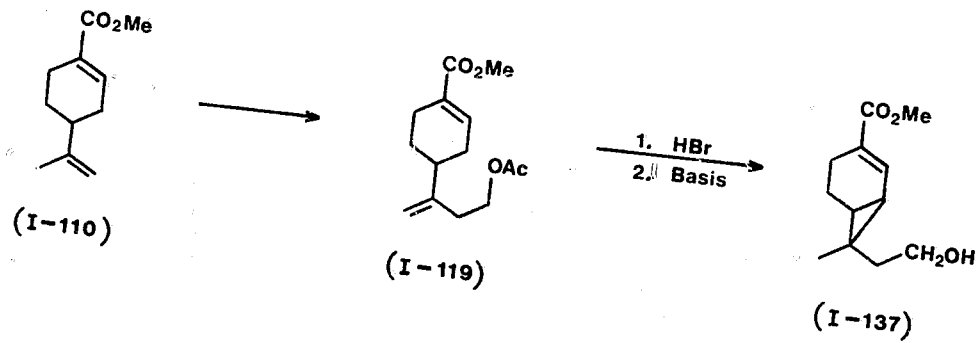
H O O F S T U K IV

SINTESE VAN SIRENIEN

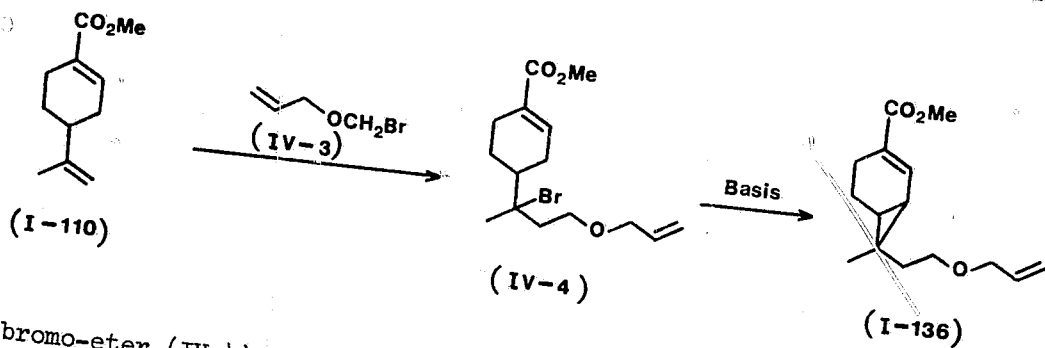
Die hoofdoel van hierdie ondersoek was om 'n kort sintese-metode vir sirenien (I-56), die seksferomoon van die waterswam *Allomyces*, vanaf metielperillaat (I-110) te vind. Die eerste poging was daarop gemik om die aldehyd (I-138) as karbonielfunksie te gebruik in 'n Wittig-kondensasie met die ylied van die fosfoniumsout (IV-1). Die kondensasieprodukt (IV-2) sou dan na behandeling met suur⁸² en reduksie met LiAlH_4 sirenien (I-56) kon lewer.



Die eerste stap sou dus wees om 'n geskikte formileringsreaksie vir olefiene te vind ten einde die aldehyd (I-138) vanaf metielperillaat (I-110) te berei. In Hoofstuk I is ook reeds daarvan melding gemaak dat Steenkamp⁶¹ 'n poging aangewend het om d.m.v. die Prins-reaksie die asetaat (I-119) uit metielperillaat te berei, wat dan weer volgens die metode van Büchi *et al.*⁸³ na die [4.1.0]bisiklohepteenderivaat (I-137) omgesit sou kon word. Lg. alkohol sou dan moontlik deur behandeling met Collins-reagens⁶⁶

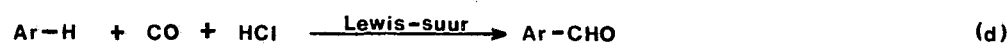
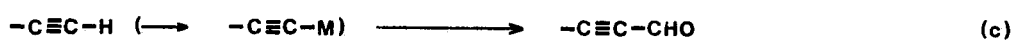
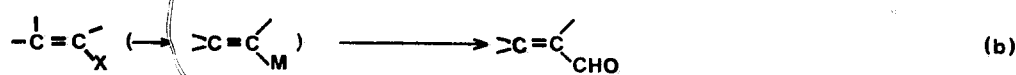
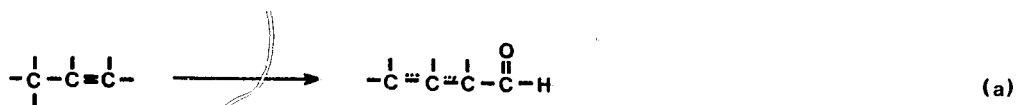


die verlangde aldehied lewer, wat dan aan 'n Wittig-reaksie onderwerp sou kon word. Steenkamp kon egter nie daarin slaag om die asetaat (I-119) in hoër as 5% opbrengs m.b.v. die Prins-reaksie te berei nie en het vervolgens 'n alternatiewe hidroksimetileringsreaksie ondersoek. Die metiel-perillaat is nl. met allielbromometieleter (IV-3) gekondenseer om die

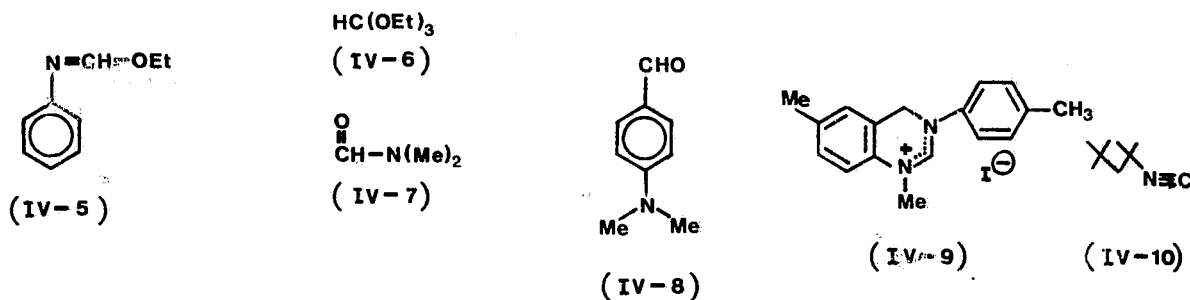


bromo-eter (IV-4) te lewer, wat na behandeling met basis volgens die metode van Büchi *et al.*⁸³ die allieleter (I-136) gelewer het. Pogings om die allieleter (I-136) na 'n vinieler te isomeriseer, wat na verwagting met gemak na die hidroksimetileringsproduk (I-137) gehidroliseer sou kon word, was eweneens onsuksesvol.

'n Alternatiewe formileringsreaksie waarvolgens die olefiën omgesit kan word na 'n aldehied (reaksie a) is dus gesoek. Sulke reaksies is redelik maklik met bv. metielformiaat deurvoerbaar, indien 'n geskikte anioon geskep kan word. In die geval van olefiene en asetilene is suksesvolle reaksies gekoppel aan die gebruik van die nodige organometalderivate soos geformuleer in reaksies (b) en (c).



Die omsettings van Grignard- of organolitiu-verbindings na die betrokke onversadigde aldehyde kan met 'n verskeidenheid van reagense bewerkstellig word, soos bv. N-(etoksietileen)anilien (IV-5),⁸⁴ etielortoformaat (IV-6),⁸⁴ dimetielformamied (IV-7),⁸⁵ p-dimetielaminobensaldehyd (IV-8),⁸⁶ 'n dihidrokinasoliniumjodied (IV-9)⁸⁷ en, meer onlangs, 1,1,3,3-tetrametielbutielisosiandied (IV-10).⁸⁸

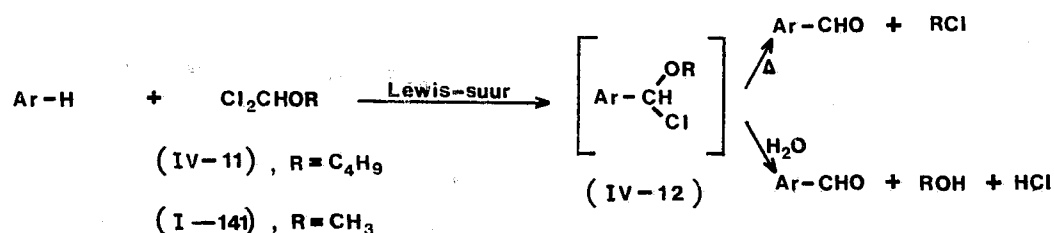


Bg. aldehydsintese kan egter nie aangewend word om die benodigde aldehyd (I-138) vanaf metielperillaat te berei nie.

Hierbenewens kan aromatiese verbindings met sukses volgens die sg. Gatterman-Koch-reaksie⁸⁹ en variante daarvan geformuleer word (reaksie d). Die reaksie faal egter in die geval van alifatiese verbindings. Soortgelyk is die Vilsmeier-Haack-reaksie⁹⁰ met sukses in die aromatiese reeks en

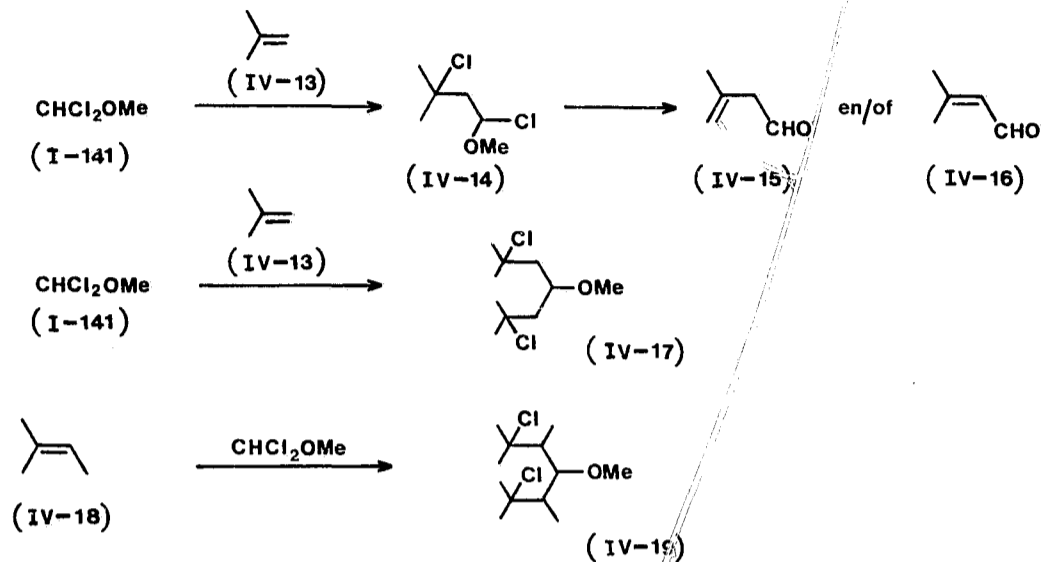
met beperkte sukses in die alifatiese reeks in formileringsreaksies aangewend (reaksie e).

Aromatiese aldehyede is ook reeds berei deur van dichlorometieleter^{91,92} gebruik te maak, soos in die onderstaande reaksieskema uiteengesit word. Die kondensasie word in teenwoordigheid van Friedel-Crafts-katalisatore (TiCl_4 , SnCl_4 , AlCl_3) in metileenchloried of nitrobenseen as oplosmiddels, uitgevoer. Dichlorometielmetieleter (I-141) het 'n effens hoër opbrengs aan aldehyd as dichlorometielbutieleter (IV-11) gelewer. Die alkoksibensielchloried (IV-12), wat volgens Straus en Weber⁹³ baie onstabiel is,



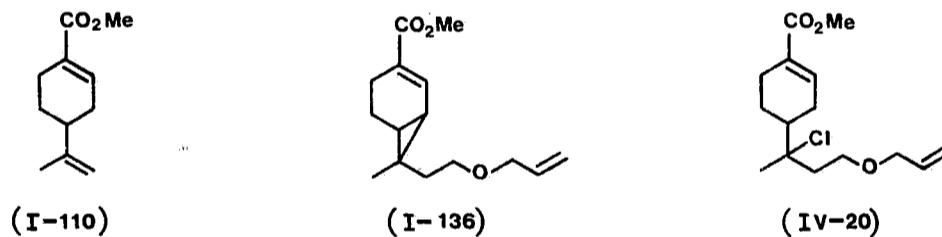
tree waarskynlik as tussenproduk op. Hierdie chloro-eter (IV-12) kan, afhange van die aard van die aromatiesse funksie, deur verhitting opbreek om die ooreenstemmende aldehyd en alkielhalied te lewer, of kan deur hidrolise die aldehyd en alkohol gee.

Na aanleiding van die sukses wat met kondensasies van α -chloro-eters in elektrofiele addisiereaksies^{61,63} behaal is, is besluit om die waarde van dichlorometielmetieleter as formileringsreagens vir olefiene te ondersoek, en in 'n inleidende eksperiment is isobutileen (IV-13) met dichlorometielmetieleter (I-141) gekondenseer. Die gedagte was om die dichloro-eter in 'n verhouding 1:1 met isobutileen (IV-13) te kondenseer na chloro-eter (IV-14), wat na dehidrochlorering en hidrolise die onversadigde aldehyede (IV-15) en (IV-16) sou gee. Die pogings het egter anders verloop en slegs die dichloroverbinding (IV-17) as die enigste kondensasieproduk gelewer. Selfs indien dichlorometielmetieleter in 100% oormaat aangewend word, is die dichloroverbinding (IV-17) steeds die enigste kondensasieproduk, wat dui op die groter reaktiwiteit van chloro-eter (IV-14) bo die van verbinding (I-141). 'n Soortgelyke resultaat is behaal met die penteen (IV-18)



om verbinding (IV-19) te gee. As formileringsreaksie het die kondensasie met dichlorometielmetieleter (I-141) dus geen waarde gehad nie, maar die aanwending daarvan vir die sintese van makrosikliese verbindings het na 'n besliste moontlikheid gelyk. Die resultate van 'n ondersoek in dié verband word in Hoofstuk V bespreek.

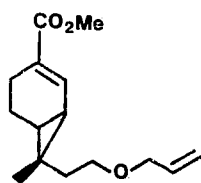
Die poging om metielperillaat (I-110) direk na 'n aldehid te formileer is gevolglik laat vaar, en 'n alternatiewe benadering vir die splitsing van



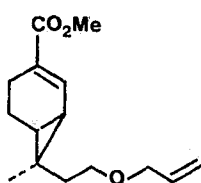
die allieleter (I-136), d.w.s. sonder die aanvanklike isomerisering na 'n vinieler, is ondersoek.

Die sintese-metode wat Steenkamp⁶¹ vir die bereiding van allieleter (I-136) gebruik het, is herhaal met die wysiging dat allielchlorometieleter i.p.v. allielbromometieleter vir die kondensasie met metielperillaat gebruik is, waardeur die chloro-eter (IV-20) verkry is. Lg. eter is nie geïsoleer nie, maar die ru reaksiemengsel is met ^tBuOK behandel volgens die metode van Büchi *et al.*⁸³, waarna die kondensasieprodukte m.b.v. chromatografie op silikajel van die isomere van metielperillaat, wat deur gedeeltelike isomerisering van metielperillaat tydens die kondensasiereaksie ontstaan

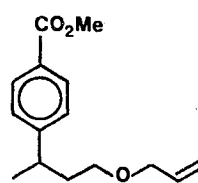
(vgl. Hoofstuk II), geskei is. Die pmr-spektrum van 'n fraksie met benaderd dieselfde gaschromatografiese retensietyd as die eters (IV-21) en (IV-22), wat deur Steenkamp geïsoleer is, het, afgesien van die verlangde



(IV-21)



(IV-22)

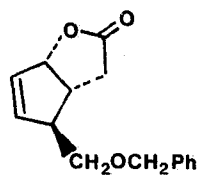


(IV-23)

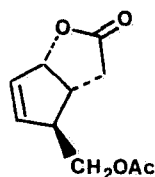
seine, ook 'n A_2B_2 spinsisteam by δ 7,62 (1,4-gesubstitueerde aromatiesse sisteem), sowel as 'n singulet by δ 3,91 ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$; vgl. pmr-spektrum van ar-juvabioon) getoon, wat waarskynlik aan die aanwesigheid van eter (IV-23) toegeskryf kan word.

Steenkamp⁶¹ het daarin geslaag om die *endo*-metielisomeer (IV-21), wat moontlik na etersplitsing vir die sintese van (+)-sirenien aangewend sou kon word, m.b.v. omgekeerde-fase verdelingschromatografie suiwer te isoleer. Die pmr-spektrum van lg. verbinding het die resonansiesein van die tersiêre metielgroep by δ 0,89 getoon, op grond waarvan die konfigurasie by C-8 toegeken is, na aanleiding van die pmr-spektra van (+)-sirenien en sy diastereo-isomeer, (+)-isosirenien. Lg. verbindings toon onderskeidelik die resonansiesein van die tersiêre metielgroep by δ 0,88 en δ 1,03. Die pmr-spektrum van die *ekso*-metielisomeer (IV-22), wat nog van die *endo*-metiel isomeer (ca. 18%) bevat het, het die betrokke resonansiesein by δ 1,14 getoon. Pogings om die isomere (IV-21) en (IV-22) m.b.v. preparatiewe gaschromatografie te skei het tot ontbinding van die produkte gelei.

Corey *et al.*⁶⁵ het daarin geslaag om die onversadigde laktoon (IV-24) in een stap en in 'n opbrengs van 96% na die asetaat (IV-25) om te sit deur gebruik van oormaat asynsuuranhidried en boortrifluoried-eteraat [0,1 ml/g van (IV-24)] by 0° vir 20 minute. In 'n inleidende eksperiment

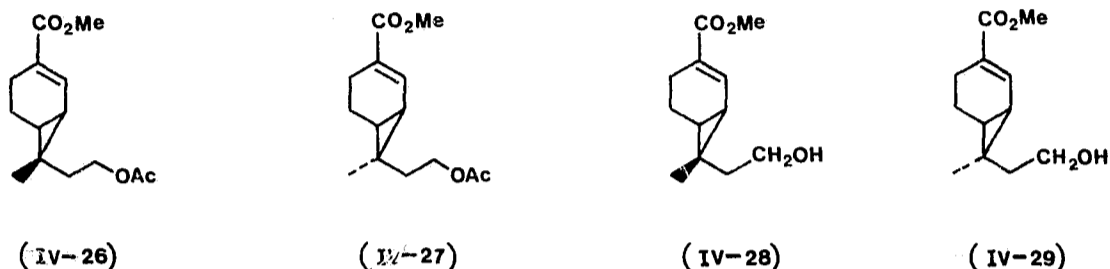


(IV-24)



(IV-25)

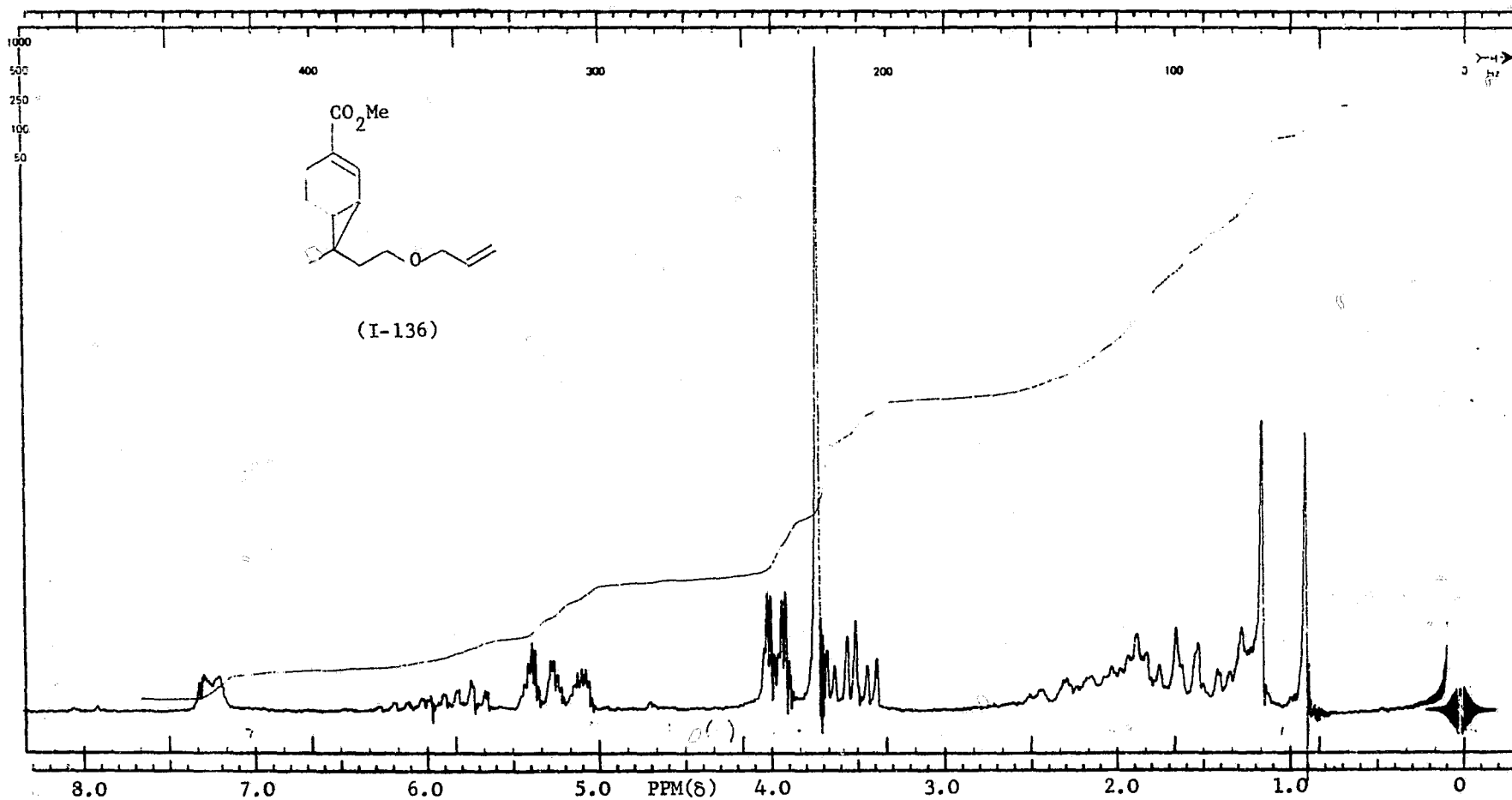
is daarin geslaag om 'n mengsel van die allieleters (IV-21) en (IV-22) (kyk Tabel IV-1 en Figuur IV-1 vir pmr-spektrum) kwantitatief op bg. wyse na 'n mengsel van die asetate (IV-26) en (IV-27) om te sit. Die



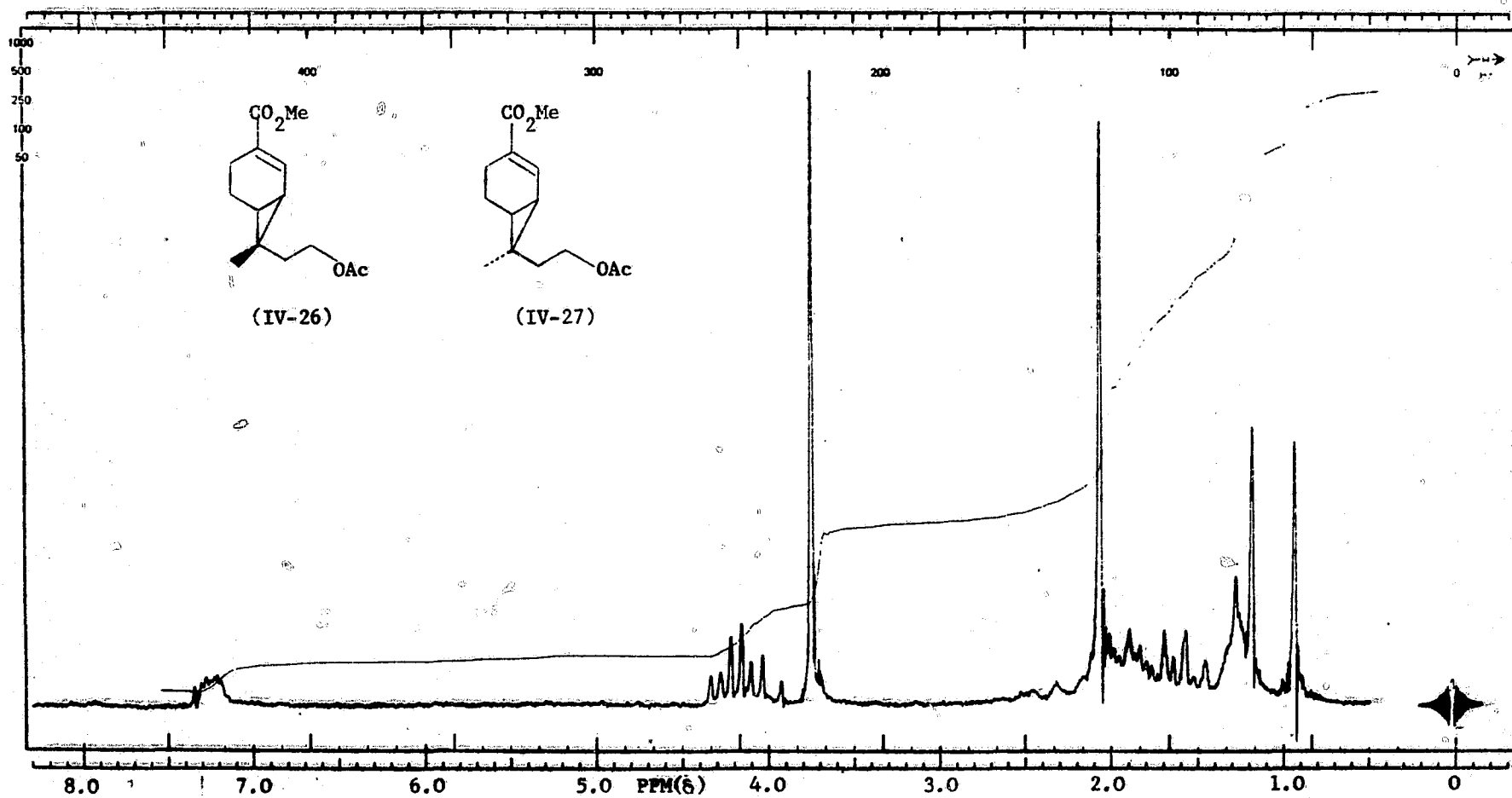
asetate is nie apart geïsoleer nie en is m.b.v. 'n verbrandingsanalise en die pmr-spektrum van die mengsel as die *endo*- en *ekso*-metielisomere (kyk Tabel IV-1 en Figuur IV-2), geïdentifiseer. Lg. spektrum het die resonansiesein van die tersiêre metielgroep by δ 0,92 vir isomeer (IV-26) en by δ 1,17 i.g.v. isomeer (IV-27) getoon. Die metielprotone van die asetielgroep verskyn in beide gevalle as 'n singulet by δ 2,05.

Die mengsel van asetate kon kwantitatief na die mengsel van alkohole (IV-28) en (IV-29) omgesit word volgens 'n metode wat Elliot *et al.*⁹⁴ aangewend het in 'n sintese van krisantemate. Die mengsel van asetate is nl. vir 'n tydperk van 2 uur met 'n katalitiese hoeveelheid NaOMe in metanol by 70° verhit, terwyl die gevormde metielasetaat afgedistilleer is. Die mengsel van alkohole is m.b.v. verbrandingsanalise en 'n pmr-spektrum (kyk Tabel IV-1 en Figuur IV-3) geïdentifiseer. Lg. spektrum het die resonansiesein van die tersiêre metielgroep by δ 0,90 vir die *endo*-metielisomeer (IV-28) en by δ ca. 1,16 vir die *ekso*-metielisomeer (IV-29) getoon. Die teenwoordigheid van 'n hidroksielgroep is deur deuteriumuitruiling bevestig, soos blyk uit Figuur IV-3.

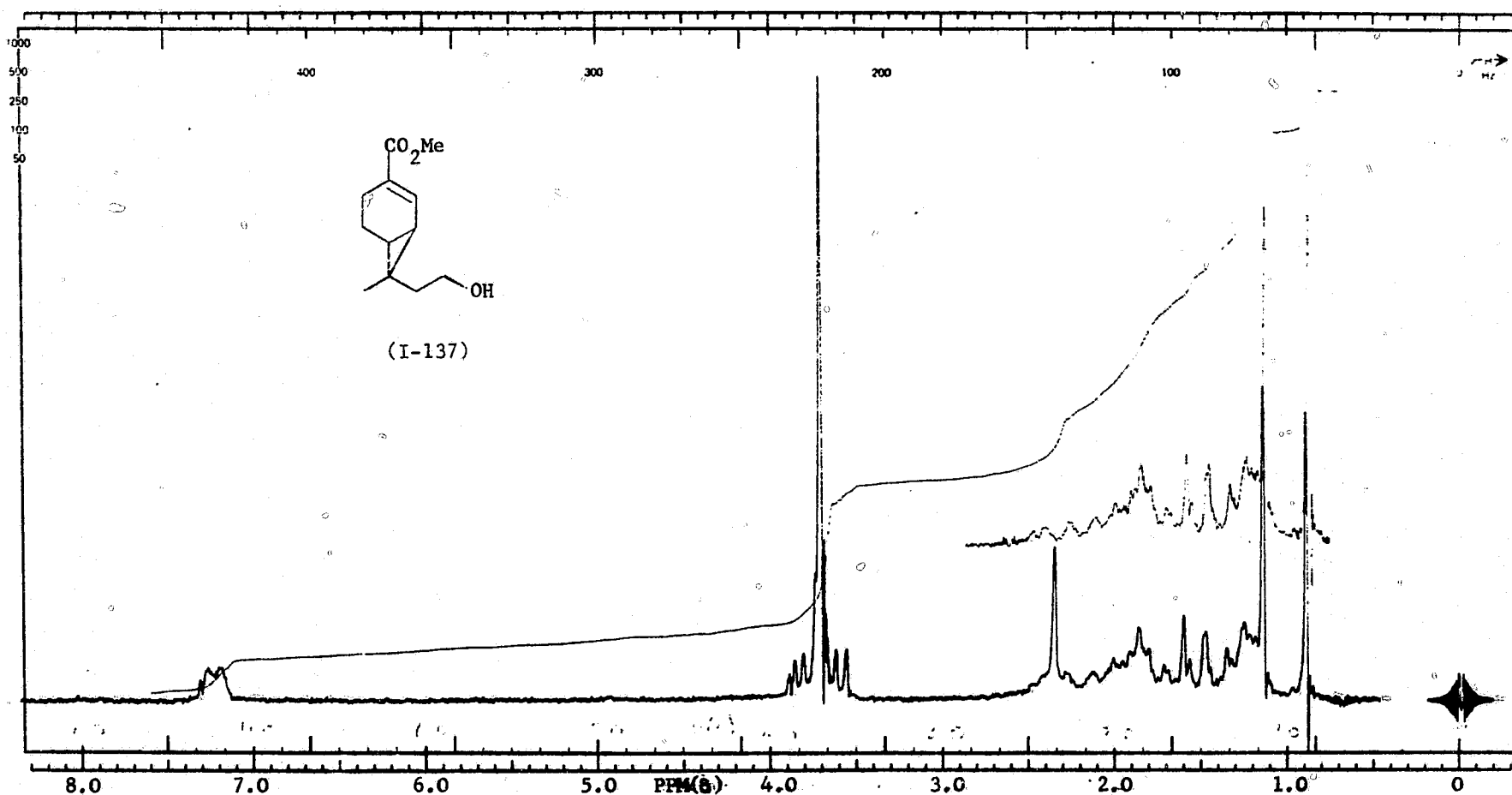
Na die sukses wat met die inleidende eksperimente behaal is, is die etersplitting op 'n groter skaal met 'n mengsel van die allieleters (IV-21), (IV-22) en (IV-23) herhaal.



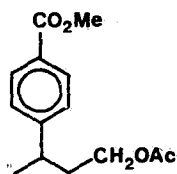
Figuur IV-1: Protonmagnetische resonansiespektrum van 7-(2-allyloxyethyl)-3-karbomethoxy-7-methylbicyclo [4.1.0]hept-2-
 een (I-136) (by 60 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met δ 0 as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)



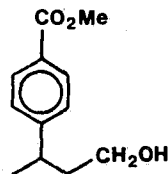
Figuur IV-2: Protonmagnetische resonansiespektrum van 'n mengsel van 7-endo-metiel- en 7-ekso-metiel-7-(2-asetoksiëtiel)-3-karbometoksisibiklo[4.1.0]hept-2-een (IV-26) en (IV-27) (by 60 MHz; Si(CH₃)₄ met δ 0 as interne standaard; CDCl₃ as oplosmiddel)



Figuur IV-3: Protonmagnetische resonansiespektrum van 7-(2-hidroxiëtiel)-3-karbometoksibisiklo-7-metielbisiklo[4.1.0]hept-2-een (I-137) (by 60 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met δ 0 as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)



(IV-30)



(IV-31)

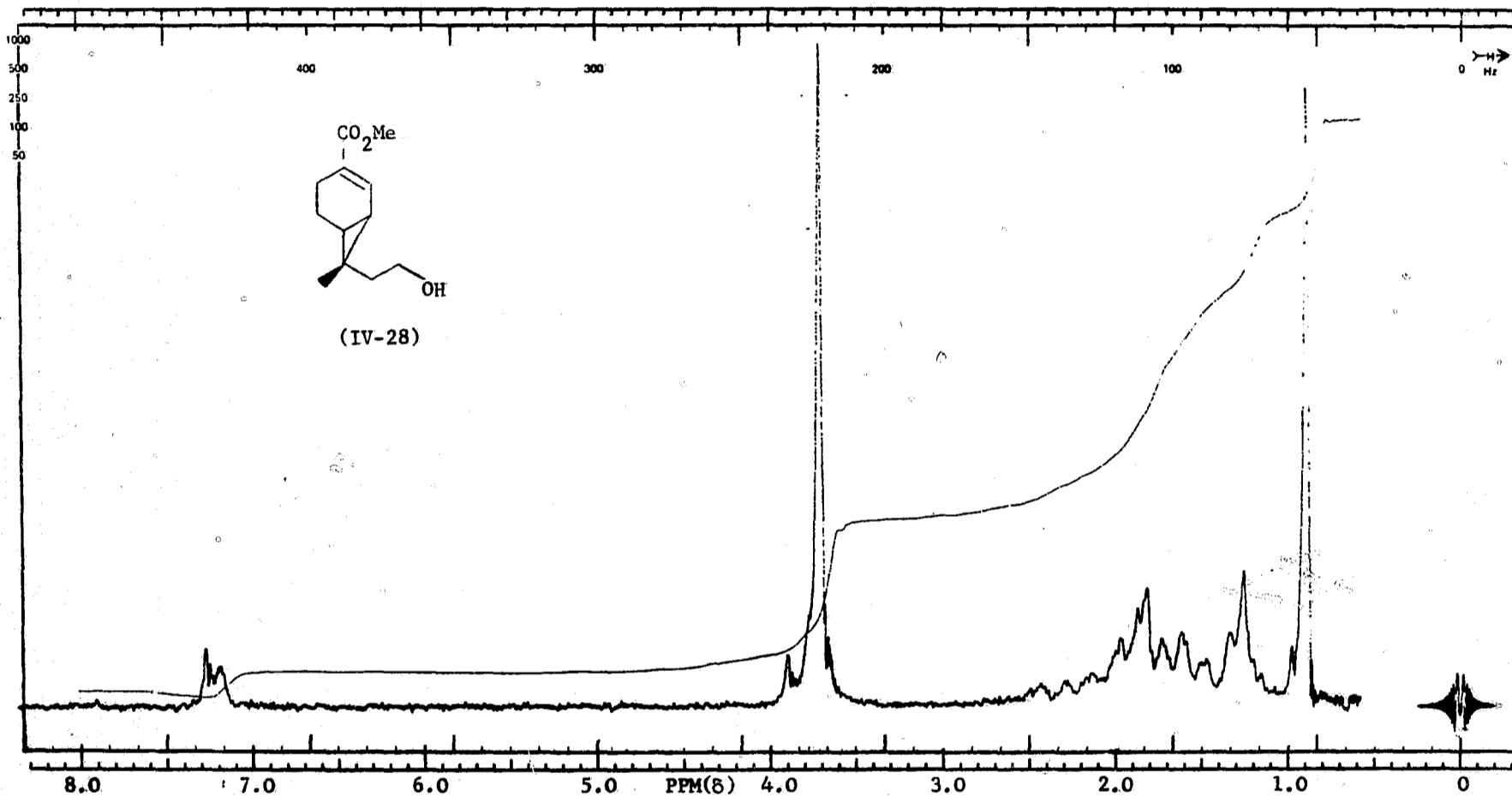
In hierdie geval is die aromtiese alkohol (IV-31) ook *via* die asetaat (IV-30) verkry. Die drie alkohole (IV-28), (IV-29) en (IV-31) kon d.m.v. chromatografie op silikajel apart geïsoleer word, en is m.b.v. hul pmr-spektra geïdentifiseer.

Die pmr-spektrum van die *endo*-metielisomeer (IV-28) (kyk Tabel IV-1 en Figuur IV-4) toon resonansieseine by δ 0,90 (singulet; >CH_3 , 3H), δ ca. 1,61 (triplet; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, 2H), δ 3,77 (triplet; $-\text{CH}_2-\text{OH}$, 2H), δ 3,71 (singulet; $-\text{O}-\text{CH}_3$, 3H) en δ 7,12 - 7,30 (multiplet; =C-H , 1H).

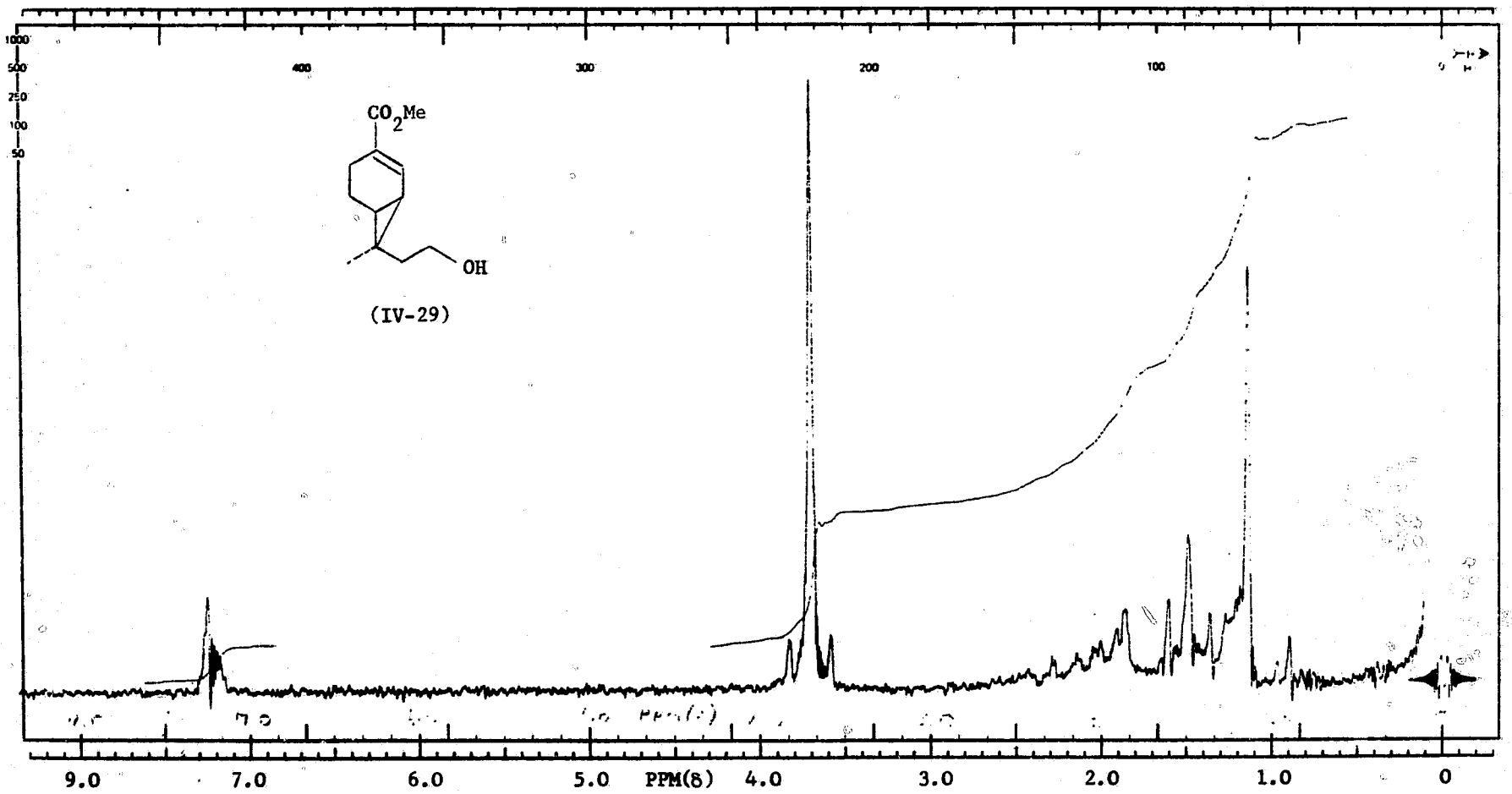
Soos verwag toon die pmr-spektrum van die *ekso*-metielisomeer (IV-29) afwykings in die chemiese verskuiwing van die tersiêre metielgroep en die aangrensende metileengroep indien vergelyk met die spektrum van die *endo*-isomeer (IV-28). Die *ekso*-metiel verskyn by δ 1,16 (singulet) en die aangrensende metileengroep by δ 1,50 (triplet) (kyk Tabel IV-1 en Figuur IV-5).

Die aromtiese isomeer (IV-31) kon nie suiwer geïsoleer word nie. Die sein by δ 3,66 in die pmr-spektrum (Figuur IV-6) daarvan kon nie in terme van bg. struktuur verklaar word nie, maar word waarskynlik deur die teenwoordigheid van 'n ander isomeriese alkohol veroorsaak. Die pmr-spektrum (kyk Tabel IV-1 en Figuur IV-6) toon verder seine by δ 1,28 (doeblet; $\text{>CH}-\text{CH}_3$, 3H), δ ca. 2,92 (multiplet; $\text{>CH}-\text{CH}_3$, 1H), δ 3,54 (triplet; $-\text{CH}_2-\text{OH}$, 2H), δ 3,90 (singulet; $-\text{OCH}_3$, 3H) en 'n duidelike $A_2 B_2$ -spinsisteem by δ 7,62, wat op die teenwoordigheid van 'n 1,4-gesubstitueerde aromtiese sisteem dui.

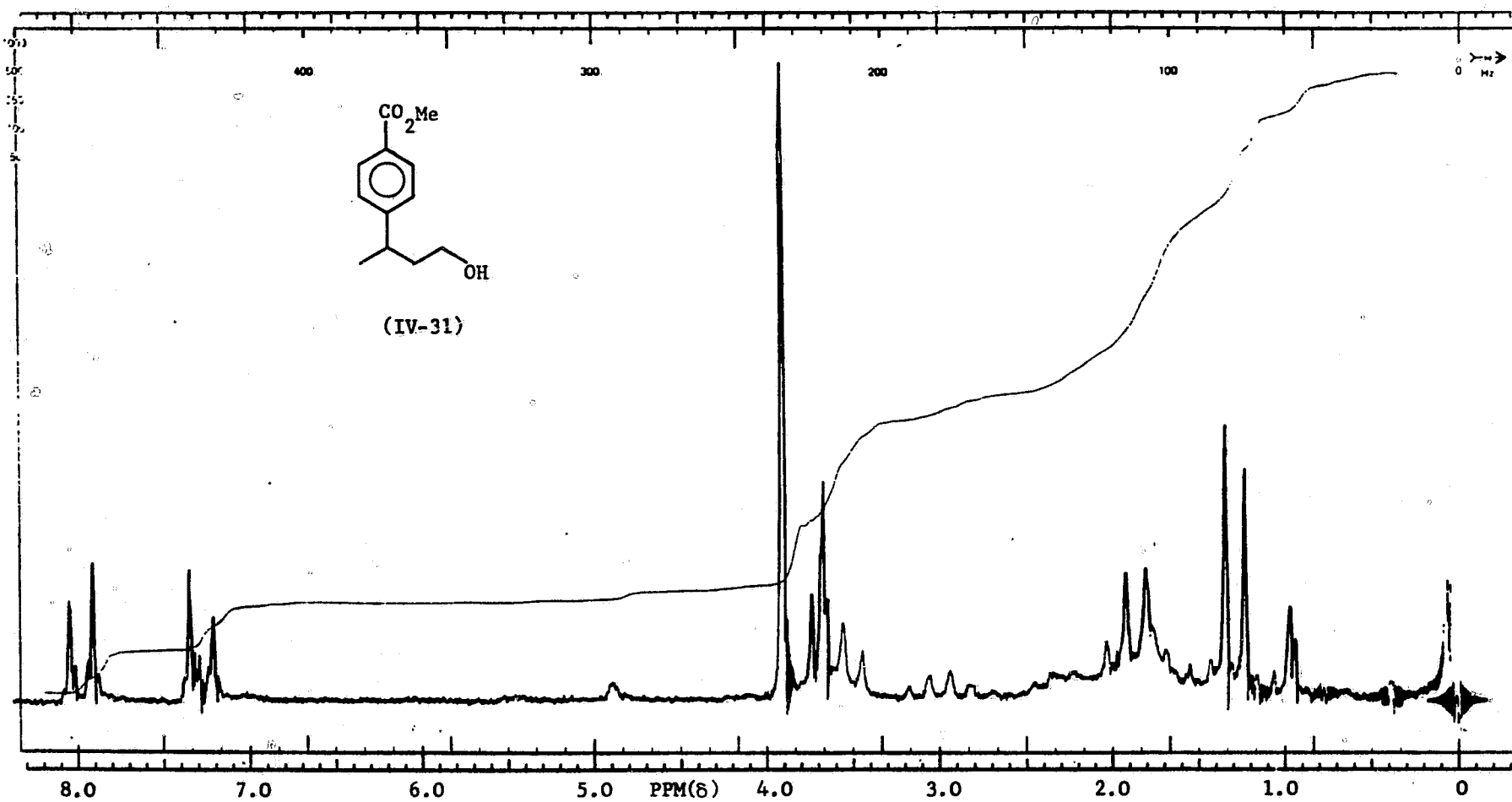
In sy ondersoek na die bruikbaarheid van bensielchlorometieleter (IV-32) as 'n potensiële C_1 -bousteen, waar die ander reagens 'n olefien is, het



Figuur IV-4: Protonmagnetische resonansiespektrum van 7-endo-metiel-7-(2-hidroxiëtiel)-3-karbometoksibisiklo[4.1.0]hept-2-een (by 60 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met δ 0 as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)

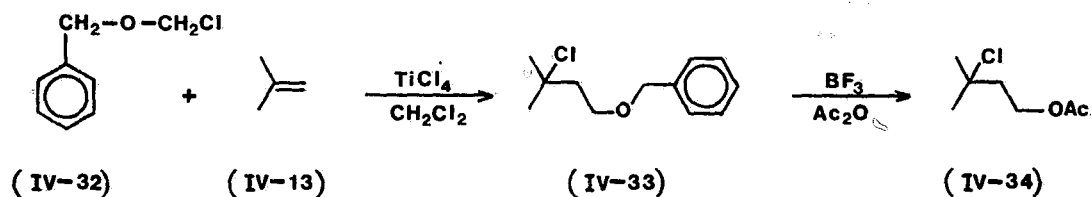


Figuur IV-5: Protonmagnetiese resonansiespektrum van 7-ekso-metiel-7-(2-hidroksiëtiel)-3-karbometoksibisiklo[4.1.0]hept-2-een (by 60 MHz; Si(CH₃)₄ met δ 0 as interne standaard; CDCl₃ as oplosmiddel)



Figuur IV-6: Protonmagnetische resonansiespektrum van 4-(3-hidroksi-1-metielpropiel)-1-karbometoksibenseen (IV-31) (by 60 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met δ 0 as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)

Steenkamp⁶¹ die kondensasieproduk van isobutileen (IV-13) en bensielchlorometieleter (IV-32), nl. die eter (IV-33), as modelverbinding gebruik, maar sy pogings tot splitsing van lg. eter het probleme opgelewer. Die



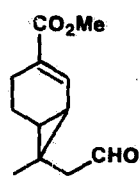
beste resultaat (40% splitsing) is verkry deur 'n oplossing van die eter in asynsuuranhidried met 'n soutsuur/asynsuuroplossing in 'n verseëlde glasbuis by 110° te verhit. Redelike drastiese reaksiekondisies moes dus gebruik word.

Die metode wat deur Corey *et al.*⁶⁵ vir die splitsing van bensieleter ontwikkel is en, soos hierbo beskryf, ook met sukses t.o.v. die splitsing van allieleter aangewend kan word, kon eweneens met sukses in die splitsing van eter (IV-33) in hierdie ondersoek gebruik word. Die reaksie, wat onder matige kondisies (0°) deurgevoer is, was volgens 'n gaschromatografiese analise na 1 uur voltooi. Die verlangde asetaat (IV-34) en bensielasetaat, wat as neweproduk ontstaan, is geskei deur distillasie oor 'n draaibandkolom (50 cm), daar onvoldoende fraksionering oor 'n Vigreux-kolom (20 cm) verkry is. Na distillasie (kp. 80°/10 mm Hg) is die chloro-asetaat (IV-34), in 77% opbrengs verkry. Dieselfde verbinding is m.b.v. preparatiewe gaschromatografie vroeër deur Steenkamp⁶¹ geïsoleer. Die verbinding is m.b.v. 'n verbrandingsanalise en sy pmr-spektrum geïdentifiseer. Lg. spektrum (kyk Tabel IV-1) toon seine by δ 1,60 (singulet; $\text{-ClC}(\text{CH}_3)_2$, 6H), δ 2,02 (singulet; -O-C(=O)-CH_3 , 3H), δ 2,09 (triplet; $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, 2H) en δ 4,29 (triplet; $\text{-O-CH}_2\text{-}$, 2H).

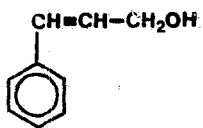
Na die suksesvolle splitsing van die allieleter, sou die volgende stap in die beplande sintese van sirenien, soos reeds uiteengesit is, wees om die alkohol na die ooreenstemmende aldehyd te oksideer. Ratcliffe en Rodehorst⁶⁶ het na verskeie eksperimente die gevolgtrekking gemaak, dat die chromtrioksiedpiridien-kompleks die mees geskikte reagens vir die oksidasie van alkohole na aldehyde en ketone is. In 1948 het

Sisler *et al.*⁹⁵ die isolasie van 'n baksteenrooi kompleks met empiriese formule $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, wat berei is deur die reaksie van chrometrioksied met piridien, gerapporteer. Poos *et al.*⁹⁶ het gevind dat die kompleks, in piridienoplossing, 'n effektiewe reagens vir die oksidasie van primêre en sekondêre alkohole na aldehyede en ketone is. Die reagens het wye aanwending gevind as 'n metode om sulke oksidasies onder aprotiese kondisies deur te voer. Holum⁹⁷ het 'n reeks oksidasies met $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ in piridien of aseton gerapporteer. 'n Groot nadeel van hierdie reagens is dat dit uiters higroskopies is. Deur hidratering word die dipiridiniumdichromaat $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cr}_2\text{N}_2\text{O}_7$ verkry, wat oneffektief as oksideermiddel is, en voorsorg moet dus getref word om die blootstelling van die kompleks aan vog tot 'n minimum te beperk. In 1968 het Collins *et al.*⁹⁸, vandaar die benaming Collins-reagens vir hierdie kompleks, gevind dat die watervrye kompleks in 'n mate oplosbaar is in polêre chloorbevattende oplosmiddels soos metileenchloried, *cis*-1,2-dichloro-etileen, trichlormetaan, 1,2-dichloro-etaan, ens. Die mees geskikte oplosmiddel was metileenchloried (12,5 g kompleks / 100 ml), en deur die kompleks in oplossing te gebruik is primêre en sekondêre alkohole na aldehyede en ketone geoksideer in opbrengste van 87 - 98%. Verder het Dauben *et al.*⁹⁹ ook aangetoon dat metileenchloriedoplossings van die kompleks ook gebruik kan word vir alliliese oksidasies.

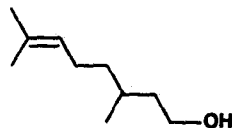
Die metode wat Ratcliffe *et al.*⁶⁶ gebruik het om die Collins-oksidasie deur te voer, d.w.s. waar die kompleks direk in metileenchloried berei word, is vervolgens oorweeg vir die sintese van aldehyd (I-138).



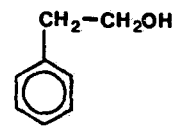
(I-138)



(IV-35)



(IV-36)

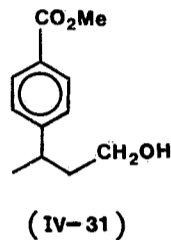
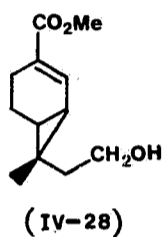


(IV-37)

In inleidende eksperimente is sinnamielalkohol (IV-35), citronellool (IV-36) en fenielelanol (IV-37) onderskeidelik met 60%, 79% en 60% opbrengs na die ooreenstemmende aldehyede geoksideer. Die chrometrioksiedpiridien-kompleks kon slegs berei word nadat 'n klein hoeveelheid fosforpentoksied

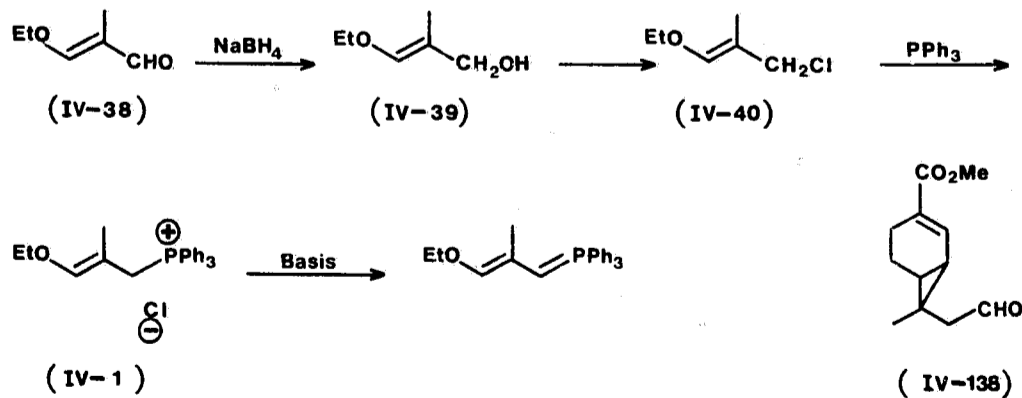
by die mengsel van chroomtrioksied en piridien in metileenchloried gevoeg is, hoewel die verpoeierde CrO_3 vooraf oor fosforpentoksied onder vakuum gedroog is.

'n Mengsel van die alkohole (IV-28) en (IV-31), in verhouding 11:4, is volgens aan die chroomtrioksiedpiridien-oksidasie onderwerp, waardeur



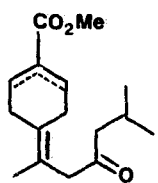
volgens 'n kmr-analise ongeveer 57% omsetting na die ooreenstemmende aldehiede verkry is. Die aldehiede is nie suiwer geïsoleer nie, maar die aanwezigheid van die resonansiesein by δ 9,80 (multiplet) in die pmr-spektrum van die geoksideerde mengsel is aanvaar as bewys dat die aldehied wel gesintetiseer kan word. Voordat verder aandag gegee kon word aan die sintese van die suiwer aldehied op 'n groter skaal, moes eers vasgestel word of die C_4 -eenheid wat na Wittig-kondensasie met die C_{11} -aldehied (I-138) eventueel sirenien sou lewer, wel gesintetiseer kon word.

Die gedagte was om 3-etoksi-2-metielakroleïen (IV-38), wat kommersieel beskikbaar is, na die chloried (IV-40) om te sit *via* die alkohol (IV-39). Na kwaternisering sou die gevormde fosfoniumsout (IV-1) moontlik na die ooreenstemmende ylied omgesit kon word, wat dan in 'n Wittig-kondensasie

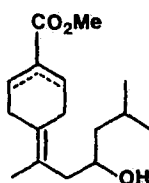


as C_4 -bousteen aangewend sou word in 'n poging om uit aldehyd (I-138) sirenien te sintetiseer.

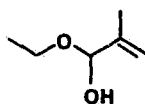
Die metode wat voorheen^{58,100} gebruik is vir die reduksie van dehidrojuvabioon (I-37) na die alkohole (IV-41) is aangewend vir die sintese van alkohol (IV-39). Die aldehyd (IV-38) is nl. met $NaBH_4$ in absolute alkohol



(I-37)



(IV-41)



(IV-42)

behandel, waardeur kwantitatiewe reduksie volgens dunlaaganalise (silikajel) na 5 uur verkry is. 'n Poging om die ru reaksiemengsel by atmosferiese druk te distilleer het tot isomerisasie van die alkohol gelei, en die hemiasetaal (IV-42), kp. $70-72^{\circ}$, is as die enigste produk geïsoleer. Die verbinding is m.b.v. sy pmr-spektrum (kyk Tabel IV-1) geïdentifiseer nadat deur deuteriumuitruiling vasgestel is dat die resonansiesein by δ 2,64 (singulet; 1H) weens die aanwesigheid van 'n hidroksielgroep verkry word, en verder word die voorgestelde struktuur ondersteun deur die aanwesigheid van 'n eenprotonsein by 'n baie lae veld (δ 9,53; singulet; $-O-\overset{\cdot}{C}H-OH$, 1H). In die pmr-spektrum van die uitgangsaldehyd (IV-38) (kyk Tabel IV-1) word die resonansiesein van die aldehydproton by δ 9,22 (singulet) aangetref. Die pmr-spektrum van die hemiasetaal toon ook seine by δ 1,21 (triplet; CH_3-CH_2-O- , 3H), δ 1,84 (smal multiplet, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$, 3H), δ 3,69 (kwartet; CH_3-CH_2-O- , 2H), δ 5,99 (multiplet; $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{H} \end{array} \text{CH}_3$, 1H) en δ 6,30 (multiplet; $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{H} \end{array} \text{CH}_3$, 1H).

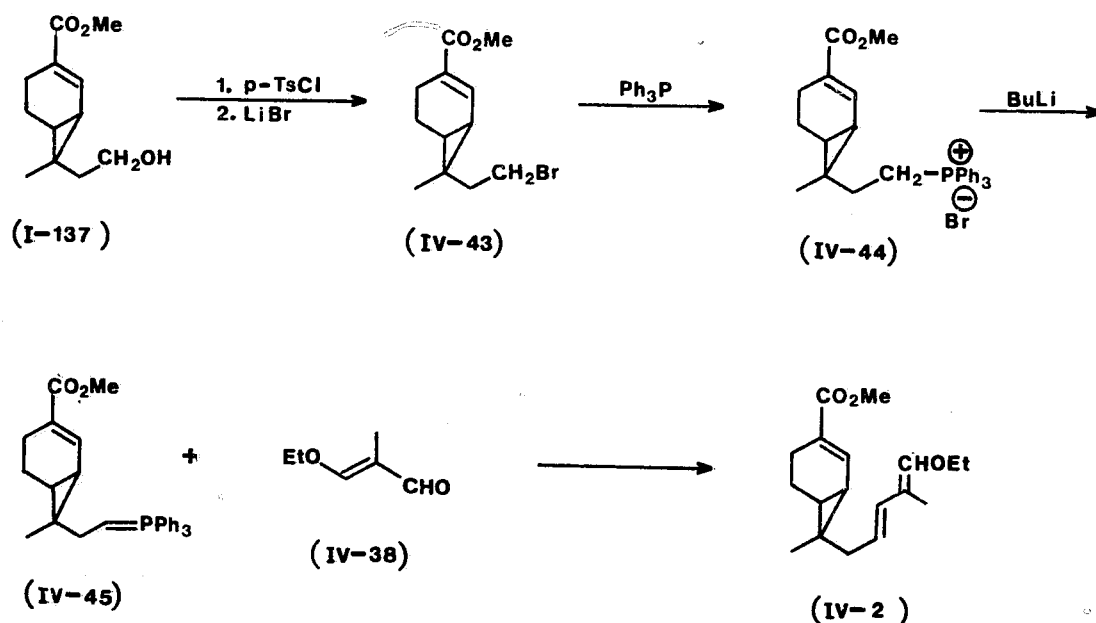
Die isomerisering na die asetaal tydens distillasie is tot 'n groot mate uitgeskakel deur die ru reaksiemengsel onder verminderde druk te distilleer en 84% opbrengs aan alkohol (IV-39) is na distillasie verkry. 'n Suiwer fraksie van die alkohol is verkry d.m.v. 'n kortpad verdampingsdistillasie [kp. (lugbad) $50^{\circ}/1,5$ mm Hg], en is m.b.v. 'n verbrandingsanalise en kmr-spektroskopie geïdentifiseer. Die teenwoordigheid van 'n hidroksielgroep is deur deuteriumuitruiling bevestig. Die pmr-spektrum van die suiwer

verbinding (kyk Tabel IV-1) toon seine by δ 1,22 (triplet; $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-}$, 3H), δ 1,63 (doeblet; CH_3 , 3H), δ ca. 3,45 (verbrede singulet, -OH , 1H), δ 3,77 (kwartet; $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-}$, 2H), δ 3,89 (verbrede singulet; $\text{-CH}_2\text{-OH}$, 2H) en δ ca. 6,06 (multiplet; =CH-O- , 1H).

Na die suksesvolle reduksie van die aldehied met natriumborohidried is eerstens 'n poging aangewend om die gevormde alkohol na die chloro-eter (IV-40) om te sit volgens die metode wat deur Stork *et al.*¹⁰¹ ondersoek en verder deur Corey *et al.*¹⁰² ontwikkel is vir die sintese van allielhaliede vanaf allielalkohole. Die alkohol (in eter) is nl. met butiellitium en metaansulfonielchloried in teenwoordigheid van LiBr behandel. Volgens 'n dunlaagchromatografiese analise (silikajel) was na 6 uur geen alkohol meer teenwoordig nie. Die ru reaksieproduk, wat verkry is nadat die reaksiemengsel met water gewas, gedroog en ingedamp is, is direk met trifenielfosfien behandel in 'n poging om die fosfoniumsout (IV-1) (Br^- i.p.v. Cl^-) te berei. 'n Kristallyne produk het wel gevorm, maar slegs trifenielfosfienoksied is geïsoleer. Die reaksie is herhaal met feniellitium as basis, maar met dieselfde teleurstellende resultaat.

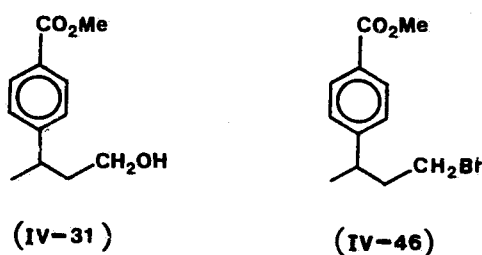
'n Poging is vervolgens aangewend om 'n fosfoniumsout te berei deur reaksie van die alkohol (IV-39) met trifenielfosfoniumbromied.¹⁰³ Die alkohol (IV-39) is by 'n suspensie van trifenielfosfoniumbromied in metanol gevoeg, en na 2 uur was dit volgens 'n dunlaagchromatografiese analise (silikajel) nie meer in die reaksiemengsel teenwoordig nie. Die kristallyne materiaal wat geïsoleer is, is nie geïdentifiseer nie, maar pogings is direk aangewend om dit in 'n Wittig-kondensasie met bensaldehied te kondenseer. Ook in hierdie geval is slegs trifenielfosfienoksied en geen kondensasieprodukte geïsoleer nie.

'n Ander benadering vir die sintese van die seskwiterpeen (IV-2) sou wees om die aldehied (IV-38) as karbonielreagens aan te wend in die Wittig-kondensasie met die ylied (IV-45) van die fosfoniumsout (IV-44), wat moontlik *via* die bromied (IV-43) vanaf alkohol (I-137) berei kan word. Hoewel hierdie sintese-metode minder stappe vereis as die metode wat hierbo ondersoek is, is dit aanvanklik nie oorweeg nie, aangesien in ag geneem moes word dat die C_4 -alkohol (IV-39) makliker toeganklik is as die C_{11} -derivaat (I-137) en dat die sintese van sirenien vanaf metielperillaat en aldehied (IV-38), wat kommersieel beskikbaar is, moontlik in sy geheel



meer waarde sal hê indien die ylied van die C_4 -fosfoniumsout in die Wittig-kondensasie aangewend word. Aangesien lg. fosfoniumsout egter nie gesintetiseer kon word nie, is die moontlikheid om sirenien *via* die bromied (IV-43) te sintetiseer, ondersoek.

In 'n inleidende eksperiment is die aromatiëse alkohol (IV-31) na die bromied (IV-46) omgesit volgens die metode van Van der Gen en medewerkers.¹⁰⁴ Die alkohol is nl. eerstens getosileer deur behandeling met

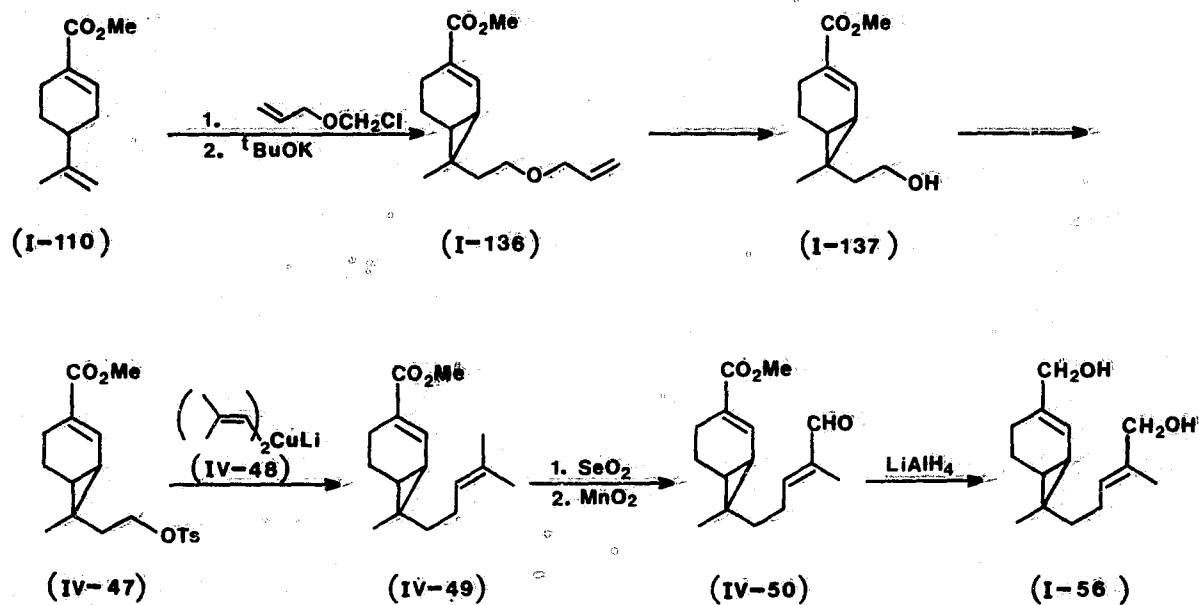


p-tolueensulfonielchloried in piridien by 0° vir 5 uur. Die gevormde tosilaat is nie gesuiwer nie, maar is direk met litiumbromied in 1,2-dimetoksi-etaan behandel onder terugvloei vir 30 minute, waarna die reaksie volgens 'n dunlaagchromatografiese analise (silikajel) reeds voltooi was. Die bromied (IV-46), wat in 83% opbrengs vanaf alkohol (IV-31) verkry is, is m.b.v. sy pmr-spektrum (kyk Tabel IV-1) geïdentifiseer. Lg. spektrum

toon seine by δ 1,29 (doeplet; $-\overset{1}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$, 3 H), δ 3,90 (singulet; $-\text{O}-\text{CH}_3$, 3H) en 'n duidelike A_2B_2 -spinsisteem met sentrum by δ 7,62 (vier aromatiese protone). Die verbinding is nie gesuiwer nie, en is direk vir die sintese van 'n fosfoniumsout aangewend.

Na aanleiding van Van der Gen *et al.*¹⁰⁴ se metode vir die bereiding van 'n fosfoniumsout is die bromied (IV-46), trifenielfosfien en benseen vir drie dae in 'n verseelde glasbuis by 100° verhit, waarna 'n viskose olie, wat onoplosbaar in benseen was, verkry is. Lg. olie is nie geïdentifiseer nie, maar is direk in 'n Wittig-reaksie met aldehyd (IV-38) gebruik. Ook in hierdie geval is volgens gaschromatografiese en kmr-spektroskopiese analises geen kondensasieprodukte verkry nie. Alle pogings om sirenien d.m.v. die Wittig-reaksie te sintetiseer is gevolglik laat vaar.

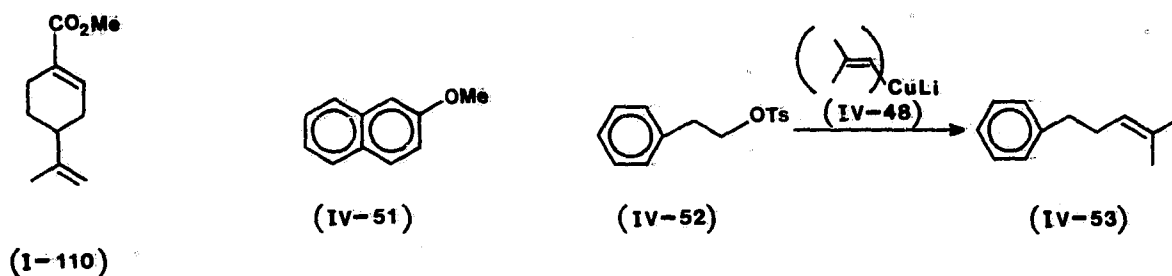
Die ander benadering sou wees om die alkohol (I-137) te tosileer, waarna behandeling van die tosilaat (IV-47) met di-isobuteniellitiumkupraat (IV-48) die seskwiterpeen (IV-49) sou kon lewer. Sirenien sal dan volgens die metode van Rapoport^{49b} deur reduksie van aldehyd (IV-50), wat deur SeO_2 - MnO_2 -oksidasie van verbinding (IV-49) berei word, gesintetiseer kan word.



Hoewel die opbrengs van hierdie oksidasie-reaksie ter verkryging van die funksionele groep in die syketting redelik bevredigend is (63%), sou die gepoogde sintese-metode wat hierbo bespreek is, nl. waar van 3-etoksi-2-metielakroleïen uitgegaan word, die voordeel gehad het dat die benodigde funksionele groep aan die syketting voor kondensasie met die C_{11} -eenheid ingevoer word, sodat die oksidasie-reaksie dus uitgeskakel word, en 'n groter totale opbrengs aan sirenien verwag kan word. Aangesien alle pogings om die C_4 -aldehyd as bousteen te gebruik egter misluk het, is aandag gegee aan die sintese van seskwiterpeen (IV-49), soos hierbo in die reaksieskema uiteengesit is.

Volgens Whitesides *et al.*¹⁰⁵ reageer dialkiellitiumkupraat (bv. R_2CuLi) met verskeie derivate van $n-C_5H_{11}X$ ($X = Cl, Br, I$ en OTs) en hoë opbrengste aan kondensasieprodukte (bv. $n-C_5H_{11}R$) word meestal verkry. Na aanleiding hiervan is besluit om die tosilaat (IV-47), wat maklik vanaf alkohol (I-137) berei kan word, as C_{11} -bousteen te gebruik in 'n kondensasie-reaksie met di-isobuteniellitiumkupraat (IV-48), waardeur die verlangde C_{15} -sirenienskelet verkry sou word. Lg. reagens is reeds aangewend in 'n ondersoek na die invloed van alkeniellitiumkupraat op jodo-arene,¹⁰⁶ en tot 65% opbrengs aan kondensasieprodukt is verkry. Die kupraat is verder baie min reaktief t.o.v. karbonielfunksies,¹⁰⁷ maar die moontlikheid dat die α, β -dubbelbinding van ester (IV-47) aangeval kan word is egter nie heeltemal uitgesluit nie, daar dit bekend is dat α, β -onversadigde ketone maklik 1,4-addisie-reaksies¹⁰⁸ met alkiellitiumkupraat ondergaan. Die geskikte kondisies vir die alkilering van tosilaat (IV-47) sonder gelyktydige aanval op die dubbelbinding moes dus eers gevind word.

Ter besparing van alkohol (I-137) is in 'n inleidende eksperiment van 'n gaschromatografiese analise-metode gebruik gemaak, ten einde vas te stel of die verlangde alkilering met verplasing van die tosilaat-ioon by voorkeur bo aanval op die dubbelbinding sal plaasvind. Die tosilaat (IV-52) is nl. met di-isobuteniellitiumkupraat (IV-48) (molverhouding 1:5) in teenwoordigheid van ekwimolekulêre hoeveelhede metielperillaat (I-110) en β -metoksinaftaleen (IV-51), wat onreaktief is teenoor die kupraat (IV-48), in eter (argon-atmosfeer) behandel. Die gaschromatografiese retensietye (10% E 301) van metielperillaat en β -metoksinaftaleen (IV-51) was vergelykbaar, en die vorms van die onderskeie pieke was nagenoeg identies, sodat verandering in hul relatiewe verhoudings maklik waargeneem kon word.



Volgens die gaschromatografiese analise is slegs een kondensasieproduk verkry, en na twee uur by -5° was daar geen verdere verandering in die relatiewe verhoudings van kondensasieproduk (IV-53) en metoksinaftaleen (IV-51) nie (waarvan afgelei is dat die alkileringsreaksie voltooi is). In hierdie stadium was daar nog geen sigbare verskil in die verhouding van metielperillaat en β -metoksinaftaleen nie. 'n Sodanige verskil kon eers na $9\frac{1}{2}$ uur by -5° waargeneem word, waarvan afgelei is dat alkilering met verplasing van die tosilaatgroep by voorkeur en veel vinniger plaasvind as aanval op die α,β -dubbelbinding.

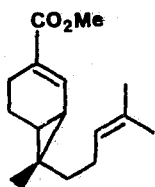
Die kondensasieproduk (IV-53) is m.b.v. preparatiewe gaschromatografie (10% E 301) geïsoleer, en is m.b.v. sy pmr-spektrum (Tabel IV-1) geïdentifiseer. Lg. spektrum het seine by δ 1,54 en 1,67 (twee verbrede singulette; *cis* en *trans*, $=(\text{CH}_2)_2$, 6H), δ 2,0 - 2,85 (multiplet; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$, 4H), δ ca. 5,15 (multiplet van triplet; $-\text{CH}=\text{}$, 1H) en δ 7,17 (vyf aromatiese protone).

Die kristallyne tosilaat (IV-52) is soos tevore volgens die metode van Van der Gen *et al.*¹⁰⁴ berei. Die di-isobuteniellitiumkupraat is *in situ* volgens die metode van Nilsson en Wahren¹⁰⁶ vanaf isobuteniellitium en kuprojodied in eter daargestel, met die wysiging dat piridien nie addisioneel bygevoeg is nie. Die benodigde isobuteniellitium is berei deur die reaksie van litium, wat 2% natrium bevat het, met isobutenielbromied. Aanvanklike pogings om die metallering met litiummetaal wat onderskeidelik 0,5 en 1% natrium bevat het, deur te voer, het misluk. Hierdie resultaat is in ooreenstemming met die bevinding van West en Glaze¹⁰⁹ dat viniellitium slegs vanaf vinielchloried verkry kon word, indien die litium ongeveer 2% natrium bevat het. Ten einde litiummetaal, wat die verlangde

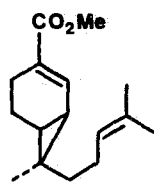
2% natrium bevat, te verkry, is die kommersiële litium (1% natrium) in teenwoordigheid van die nodige hoeveelheid natrium gesmelt, waarna die twee metale goed gemeng is. Isobutenielbromied is volgens die metode van Braude en Evans¹¹⁰ berei deur basisgekataliseerde (kaliumhidroksied) dehidrobromering van 1,2-dibromo-2-metielpropaan, wat weer uit t-butanol en broom toeganklik is.

Aangesien dit dus wil voorkom asof die alkilering van tosilaat (IV-47) sonder aanval op die dubbelbinding deurgevoer sou kon word, is voortgegaan om die tosilaat soos voorheen te berei volgens die metode van Van der Gen *et al.*¹⁰⁴ In hierdie geval is die ru-tosilaat op aluminium-oksied (aktiwiteit II)¹¹¹ geadsorbeer en met eter/petroleumeter, waarvan die inhoud van eersgenoemde van 12% tot 35% verhoog is, geëlueer. Die tosilaat wat so in 95% opbrengs vanaf alkohol (I-137) verkry is, is m.b.v. sy pmr- en massaspektra (M^+ 364) geïdentifiseer. Die pmr-spektrum (kyk Tabel IV-1) toon seine by δ 0,78 en 1,06 (twee singulette; onderskeidelik *endo* en *ekso* \rightarrow CH₃, 3H), δ 2,43 (singulet; $\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---CH}_3$, 3H), δ 3,68 (singulet; ---O---CH_3 , 3H), δ 4,06 en 4,13 (twee triplete; onderskeidelik *endo* en *ekso* $\text{---CH}_2\text{---O---}$, 2H), δ 7,03 - 7,23 (multiplet; =C---H , 1H) en 'n duidelike A₂'B₂'-spinsistiem by δ 7,67 vir die vier aromatiese protone.

Die tosilaat (IV-47) is vervolgens soortgelyk as tosilaat (IV-52) met oormaat di-isobuteniellitiumkupraat (IV-48) behandel (5 mol/mol; eter; 2 uur; -5°) om die verlangde seskwiterpeen (IV-49) in 'n geïsoleerde opbrengs van 87% te gee. Die mengsel van *endo*- en *ekso*-



(I-74)



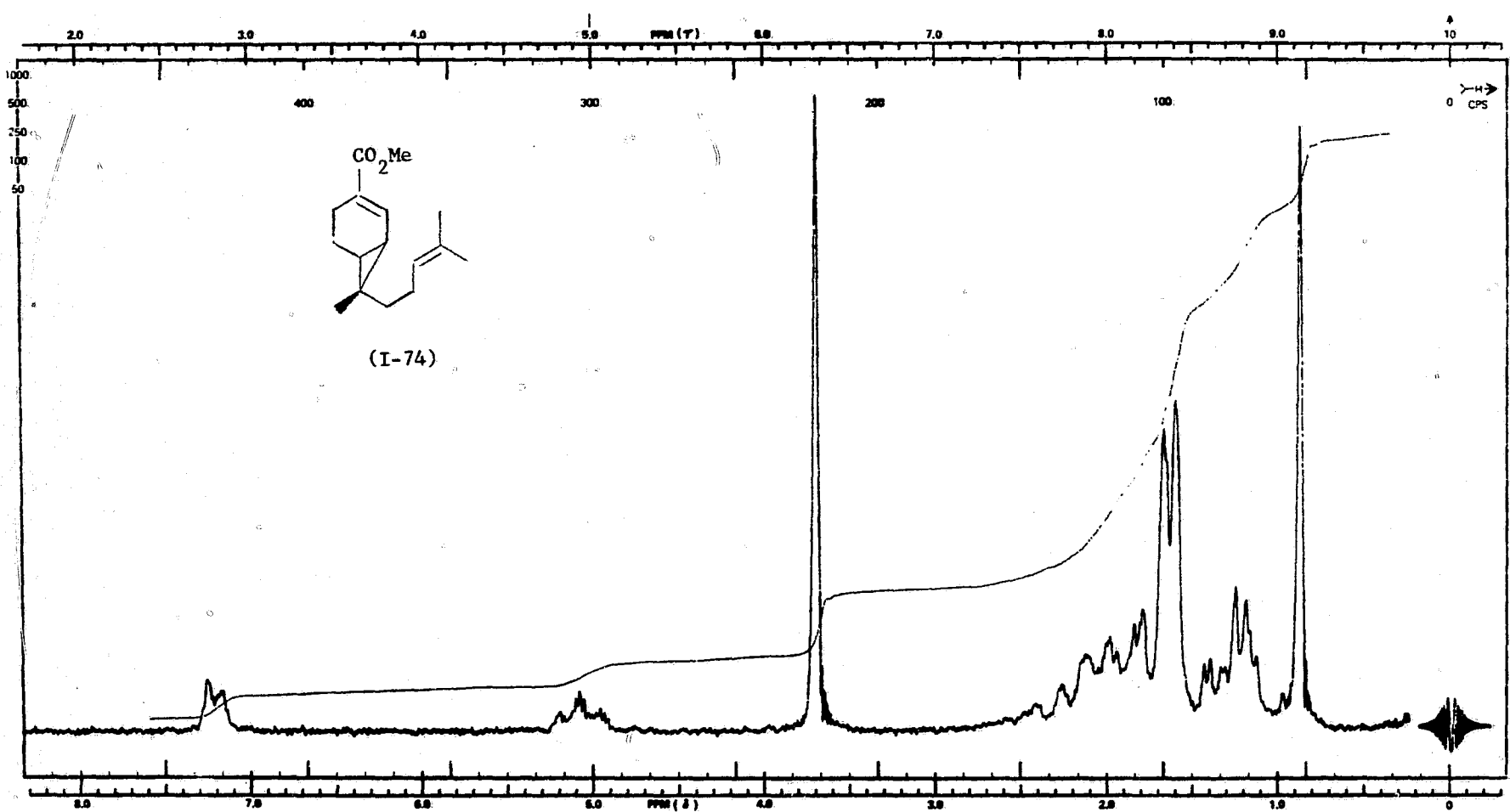
(IV-54)

metielisomere (I-74) en (IV-54) kon d.m.v. chromatografie op aluminium-oksied geskei word, en is m.b.v. hul onderskeie pmr- en massaspektra geïdentifiseer.

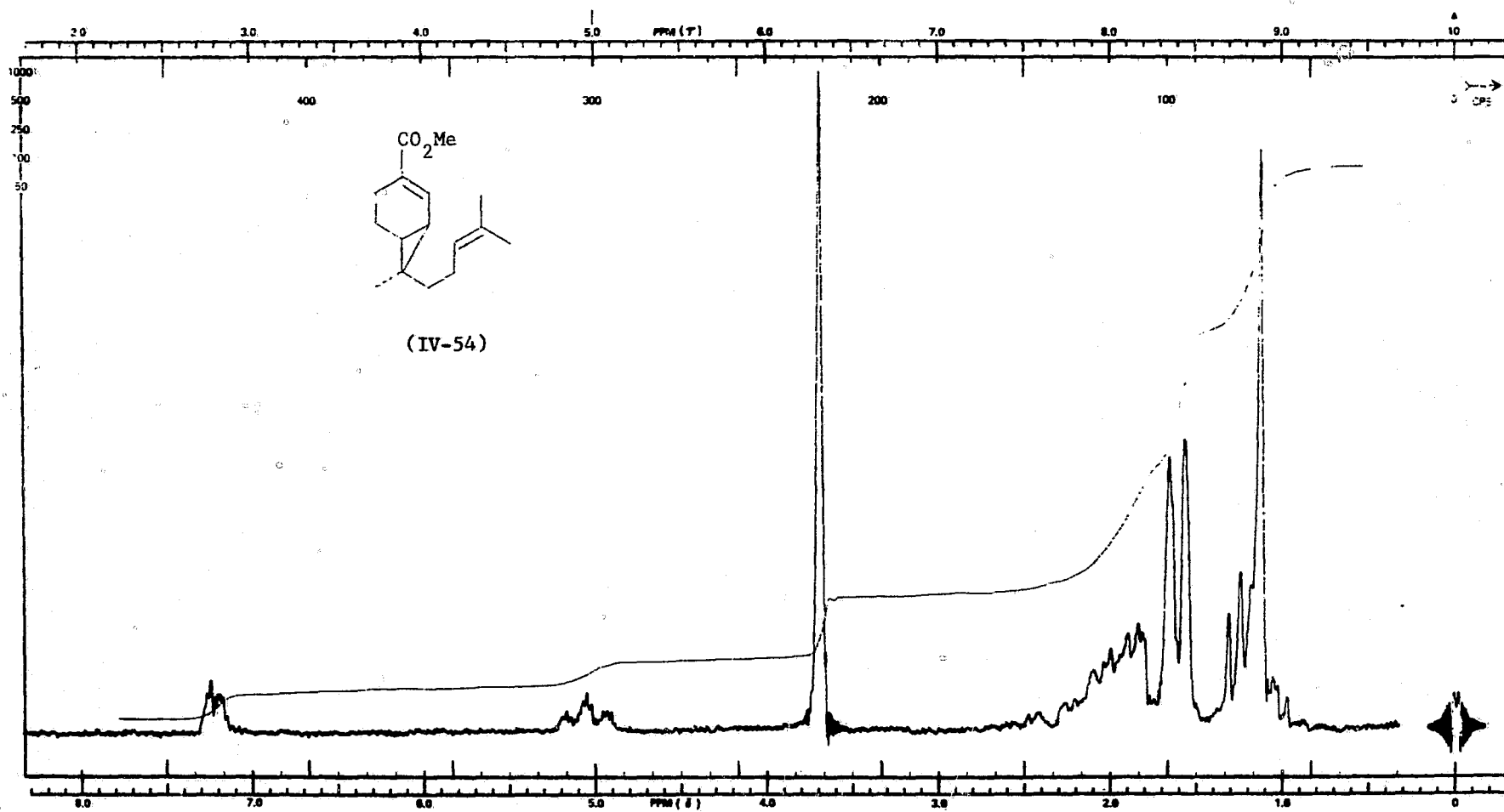
Die pmr-spektrum (kyk Tabel IV-1 en Figuur IV-7) van die *endo*-metielisomeer (I-74), wat verder vir die sintese van (+)-sirenien aangewend kon word, toon seine by δ 0,85 (singulet; $\rightarrow\text{CH}_3$, 3H), δ 1,60 en 1,68 (twee singulette; *cis* en *trans* $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, 6H), δ 3,70 (singulet; $-\text{OCH}_3$, 3H), δ 5,08 (triplet met fynsplitsing, $\text{Me}_2\text{C}=\text{CH}-$, 1H) en δ ca. 7,22 (multiplet; $\text{MeOOC}-\text{C}=\text{CH}-$, 1H). In geval van die *ekso*-metielisomeer (IV-54) word die seine by δ 1,13 (singulet; $\rightarrow\text{CH}_3$, 3H), δ 1,57 en 1,66 (twee singulette; *cis* en *trans* $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, 6H), δ 3,69 (singulet; $-\text{OCH}_3$, 3H), δ 5,06 (triplet met fynsplitsing; $\text{Me}_2\text{C}=\text{CH}-$, 1H) en δ ca. 7,22 (multiplet; $\text{MeOOC}-\text{C}=\text{CH}-$, 1H) verkry (kyk Tabel IV-1 en Figuur IV-8).

Hoewel die relatiewe piekintensiteite verskillend is, toon die onderskeie massaspektra van die *endo*- en *ekso*-metielisomere (I-74) en (IV-54) basies dieselfde splitsingspatroon. Die meer prominente ione in die spektra van die twee verbindings met die relatiewe piekintensiteite in hakies, is by m/e 248 (17%; 35%), 178(10; 20), 164(12; 26), 163(53; 94), 137(22; 38), 133(11; 18), 119(36; 42), 109(15; 27), 107(12; 17), 105(69; 78), 91(46; 44), 82(33; 52), 79(27; 30), 77(36; 31), 69(75; 100), 59(19; 22), 55(36; 42), 53(19; 17), 43(10; 13) en 41(100; 90) verkry (die tweede syfer tussen hakies het betrekking op die *ekso*-metielisomeer). In beide gevalle word die molekulêre samestelling deur akkurate massabepalings ondersteun. Die berekende waarde vir $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2$ is 248,17762 en waardes van 248,17579 en 248,17822 is onderskeidelik vir die *endo*- en *ekso*-metielisomere (I-74) en (IV-54) verkry. Die meer prominente fragmentione se ontstaan sou volgens onderstaande fragmentasieskema 'n verklaring kon vind (kyk p. 77).

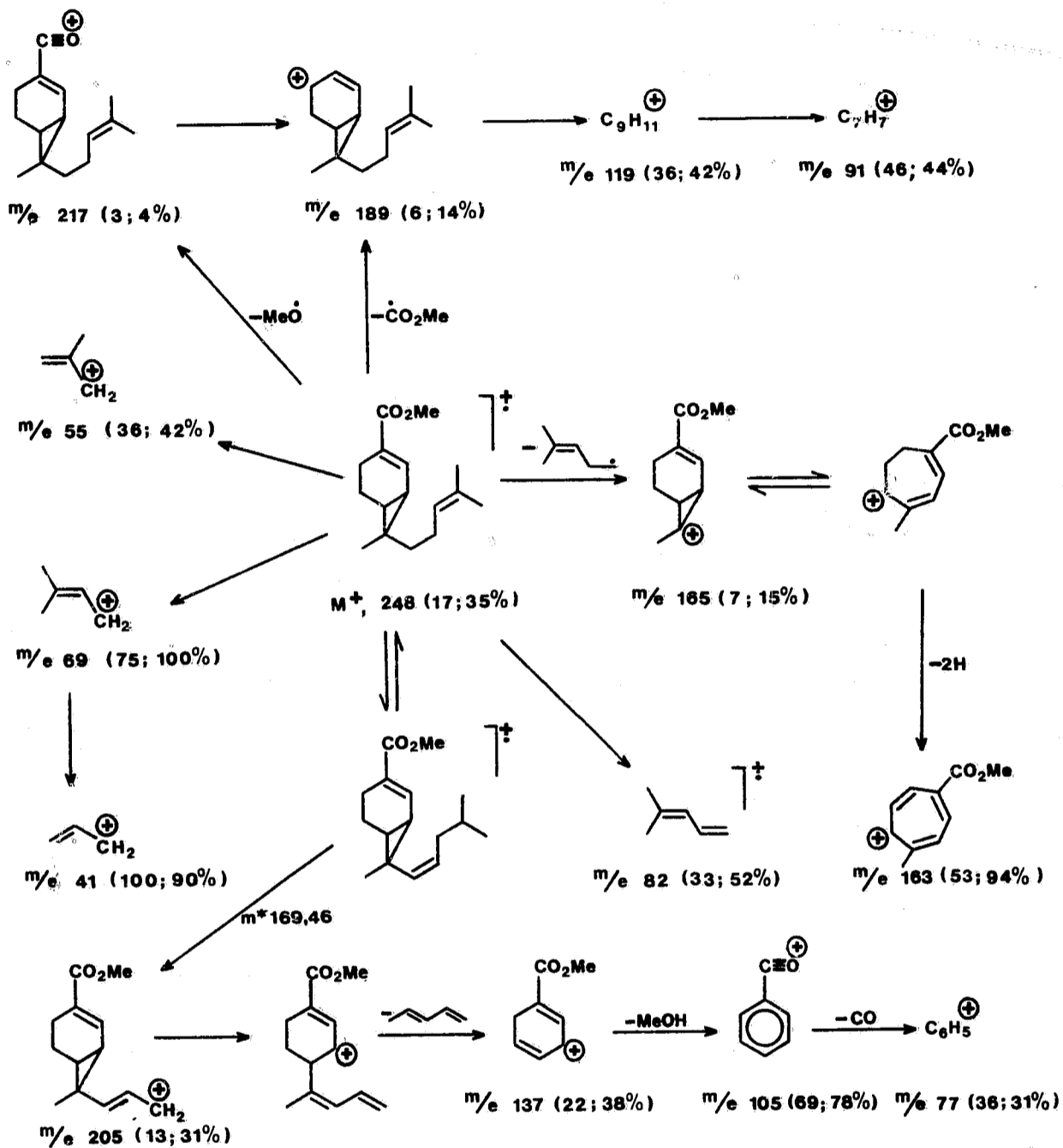
Die onderskeie basispieke, by m/e 41 en m/e 69, word waarskynlik verkry deur α -splittings, weens die eksosikliese dubbelbinding. Verder kan isomerisasie van die molekulêre ioon en aansluitend α -splitsing die ontstaan van die ioon by m/e 205 tot gevolg hê. Na isomerisasie van lg. ioon, word die ione by m/e 137, m/e 105 en m/e 77 waarskynlik deur opeenvolgende α -splitsing, verlies van metanol, en verlies van koolstof-monoksied, onderskeidelik verkry. Die ione by m/e 82 en m/e 165 ontstaan waarskynlik ook deur α -splitsing. Lg. ioon kan isomeriseer om na verlies van waterstof die ioon by m/e 163 te lewer. Die molekulêre ioon fragmenteer ook om, na verlies van onderskeidelik 'n metoksi- en 'n



Figuur IV-7: Protonmagnetische resonansiespektrum van 7-endo-metiel-7-(4-metielpent-3-eniel)-3-karbometoksibisiklo [4.1.0]-hept-2-een (by 60 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met δ 0 as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)



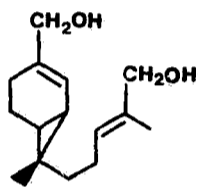
Figuur IV-8: Protonmagnetische resonansiespektrum van 7-ekso-metiel-7-(4-metielpent-3-eniel)-3-karbometoksibisiklo [4.1.0]-hept-2-een (IV-54) (by 60 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met δ 0 as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)



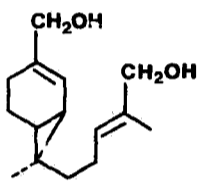
karbometoksiradikaal, die ione by m/e 217 en m/e 189 te gee, wat waarskynlik verder fragmenteer na die ione by m/e 119 en m/e 91. Toesegging van strukture aan lg. twee ione sou egter bloot spekulatief wees.

Slegs die inleidende stap van die beplande ses-stapsintese vir sirenien kon dus nie in hoë opbrengs (27%) deurgevoer word nie. Beide uitgangstowwe metielperillaat en allielchlorometieleter is egter baie maklik

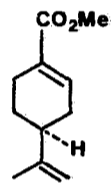
toeganklik, sodat die swak opbrengs nie afbreuk doen aan die bruikbaarheid van die sintese nie. Die oksidasie van seskwiterpeen (IV-49) na aldehyd (IV-50) is nie bewerkstellig nie, maar sodanige reaksie kan volgens Rapoport *et al.*,⁴⁹ soos reeds gemeld is, in 63% opbrengs deurgevoer word. Aangesien die *endo*- en *ekso*-metielisomere (I-74) en (IV-54) geskei kan word, is ook (+)-sirenien (I-57a) en (+)-isosirenien (I-57b) toeganklik, en indien van (-)-metielperillaat (I-34) (vgl. sintese van (-)-juvabioon in Hoofstuk II) uitgegaan word, kan die natuurlike (-)-sirenien (I-56a) ook op bg. wyse gesintetiseer word, daar elektrofiele addisiereaksies aan metielperillaat met behoud van konfigurasie by C₄ verloop.



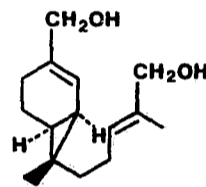
(I-57a)



(I-57b)

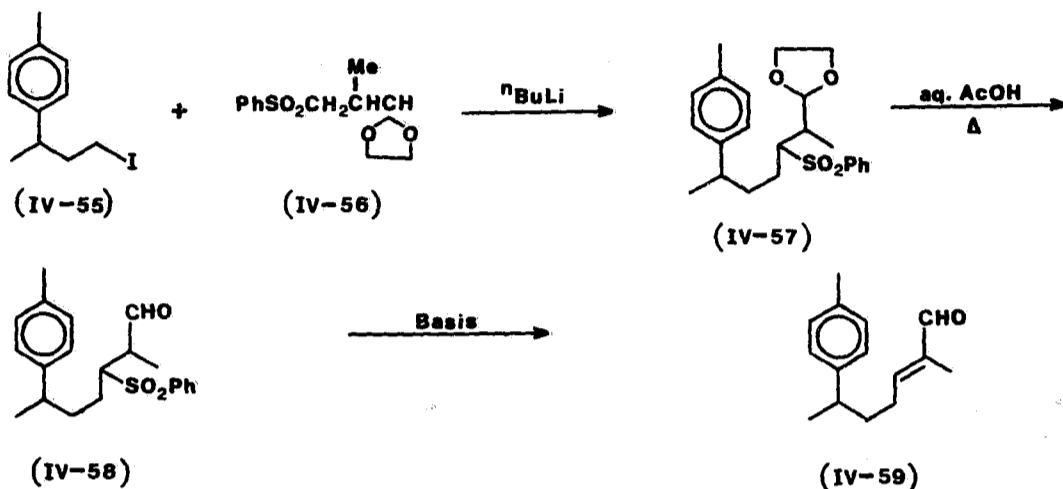


(I-34)

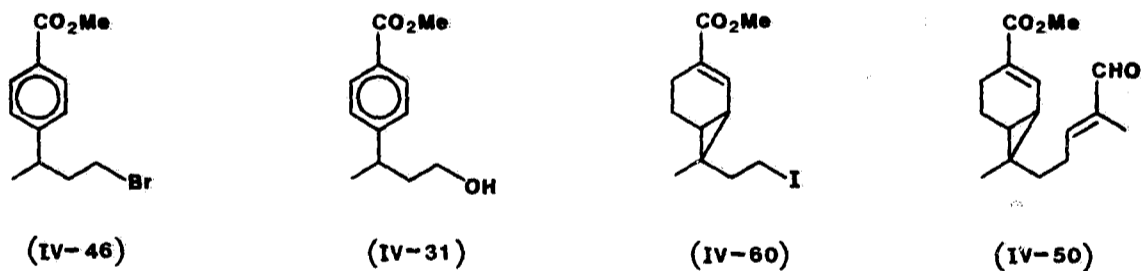


(I-56a)

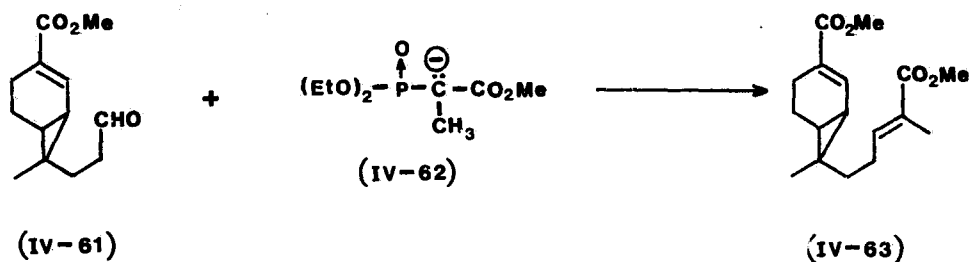
Die sintese-metode vir sirenien wat hierbo beskryf is, bied dus die moontlikheid om sirenien op 'n baie eenvoudiger wyse te sintetiseer as enige van die reeds bekende metodes wat in Hoofstuk I bespreek is. 'n Benadering waar die funksionele groep van die syketting voor kondensasie met die C₁₁-eenheid ingevoer word, behoort egter nog beter resultate te lewer. Vir sodanige sintese lyk die aanwending van die metode wat Kondo en Tunemoto¹¹² vir die sintese van α,β -onversadigde karbonielverbindings m.b.v. sulfoniel karbanione ontwikkel het, na 'n baie aantreklike moontlikheid. Hulle het o.a. die jodied (IV-55) met die sulfoonasetaal (IV-56) in teenwoordigheid van butiellitium behandel om die gealkileerde produk (IV-57) te verkry. Lg. asetaal is na die ooreenstemmende aldehyd (IV-58) gehidroliseer deur dit vir 1 uur met asynsuur en water (1:1) te verhit, waarna behandeling met basis die *trans*-aldehyd (IV-59) gelewer het. Al die omsettings is in hoë opbrengs deurgevoer.



Dit is reeds vasgestel dat die bromied (IV-46) vanaf alkohol (IV-31) berei kan word, waarvan met 'n groot mate van sekerheid afgelei kan word dat die jodied (IV-60) op soortgelyke wyse vanaf die ooreenstemmende alkohol toeganklik is. Behandeling van lg. jodied met die sulfoonasetaal (IV-56) volgens die metode van Kondo en Tunemoto soos hierbo uiteengesit, behoort dan die aldehyd (IV-50), wat deur LiAlH_4 -reduksie na sirenien omgesit kan word, te lewer. Hierdie eenvoudige sintesemetode vir sirenien is egter nog nie ondersoek nie.



Ten slotte kan genoem word dat die selektiewe osonolise van ester (IV-49), na aldehyd (IV-61), gevolg deur Wadsworth-Emmons-reaksie¹¹³ met die fosfonaatkarbanioon (IV-62) en aansluitend reduksie van die verlangde diëster (IV-63), eweneens 'n moontlikheid vir die sintese van sirenien bied.



Die sintese-metode van sirenien, waar van di-isobutenielkoperlitium as C_4 -alkileringsreagens gebruik gemaak word, wat in hierdie hoofstuk bespreek is, bied ook besondere geleentheid vir die sintese van gemerkte sirenien vir biologiese studies, daar die laaste vier koolstofatome op 'n laat stadium in die molekule ingebou word.

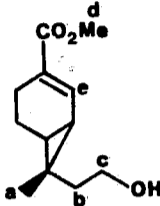
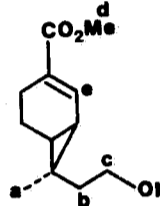
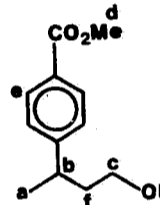
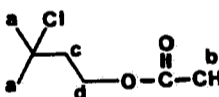
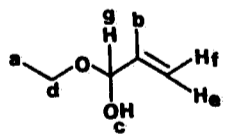
TABEL IV-1

Data uit die protonmagnetiese resonansiespektra (by 60 MHz, tetrametiel-silaan met δ 0 as interne standaard en CDCl_3 as oplosmiddel).

Struktuur	δ -waardes en koppelingskonstantes
<p>(IV-21) + (IV-22)</p>	0,89 en 1,14 (twee singulette, 3H_a) 3,48 en 3,53 (twee triplete; J_{be} ca. 7.5 Hz, 2H_b) 3,95 (doeblet gesplits; J_{cf} 5,2 Hz, 2H_c) 3,72 (singulet, 3H_d) ca. 7,22 (multiplet, H_g)
<p>(IV-26) + (IV-27)</p>	0,92 en 1,17 (twee singulette, 3H_a) 2,05 (singulet, 3H_b) 3,75 (singulet, 3H_c) 4,13 en 4,19 (twee triplete; J_{df} ca. 7 Hz, 2H_d) ca. 7,12 - 7,32 (multiplet, H_e)

(vervolg)/.....

Tabel IV-1(vervolg)

Struktuur	δ -waardes en koppelingskonstantes
 <p>(IV-28)</p>	0,90 (singulet, $3H_a$) <i>ca.</i> 1,61 (verbrede triplet; J_{bc} 7,2 Hz, $3H_b$) 3,77 (triplet; J_{bc} 7,2 Hz, $2H_c$) 3,71 (singulet, $3H_d$) 7,12 - 7,30 (multiplet, H_e)
 <p>(IV-29)</p>	1,16 (singulet, $3H_a$) 1,50 (verbrede triplet; J_{bc} 7,5 Hz, $2H_b$) 3,72 (triplet; J_{bc} 7,5 Hz, $2H_c$) 3,71 (singulet, $3H_d$) 7,12 - 7,30 (multiplet, $1H_e$)
 <p>(IV-31)</p>	1,28 (doeplet; J_{ab} 7 Hz, $3H_a$) <i>ca.</i> 2,92 (multiplet, H_b) 3,54 (triplet; J_{cf} 6,5 Hz, $2H_c$) 3,90 (singulet, $3H_d$) 7,62 (A_2B_2 -spinsysteem, $4H_e$)
 <p>(IV-34)</p>	1,60 (singulet, $6H_a$) 2,02 (singulet, $3H_b$) 2,09 (triplet; J_{dc} 7 Hz, $2H_c$) 4,29 (triplet; J_{dc} 7 Hz, $2H_d$)
 <p>(IV-42)</p>	1,21 (triplet; J_{ac} 7 Hz, $3H_a$) 1,84 (multiplet; $3H_b$) 2,64 (singulet; H_c) 3,69 (kwartet; J_{ac} 7 Hz, $2H_d$) 5,99 (multiplet; J_{eb} <i>ca.</i> 1 Hz, $1H_e$) 6,30 (multiplet; J_{bf} <i>ca.</i> 1,5 Hz, H_f) 9,53 (singulet, H_g)

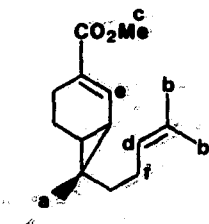
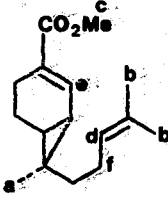
(vervolg)/.....

Tabel IV-1(vervolg)

Struktuur	δ -waardes en koppelingskonstantes
 (IV-38)	1,37 (triplet; J_{ac} 7 Hz, $3H_a$) 1,65 (doeplet; J_{bd} ca. 1,2 Hz, $3H_b$) 4,18 (kwartet; J_{ac} 7 Hz, $2H_c$) 7,01 (kwartet; J_{bd} ca. 1,2 Hz, H_d) 9,22 (singulet; H_e)
 (IV-39)	1,22 (triplet; J_{ad} 7 Hz, $3H_a$) 1,63 (doeplet; J_{bf} ca. 1,5 Hz, $3H_b$) ca. 3,45 (breë singulet; H_c) 3,77 (kwartet; J_{ad} 7 Hz, $2H_d$) 3,89 (breë singulet; $2H_e$) ca. 6,06 (multiplet; H_f)
 (IV-46)	1,29 (doeplet; J_{ab} 7 Hz, $3H_a$) 3,90 (singulet; $3H_b$) 7,62 ($A_2'B_2'$ -spinsysteem, $4H_c$)
 (IV-53)	1,54 en 1,67 (twee verbrede singulette; $6H_a$) ca. 2,0 - 2,85 (multiplet; $4H_b$) ca. 5,15 (multiplet van triplet; J_{cb} 7 Hz, H_c) 7,17 (verbrede singulet; $5H_d$)
 (IV-47)	0,78 en 1,06 (twee singulette, $3H_a$) 2,43 (singulet, $3H_b$) 3,68 (singulet, $3H_c$) 4,06 en 4,13 (twee triplete; J_{dg} ca. 7 Hz, $2H_d$) ca. 7,03 - 7,23 (multiplet, H_e) 7,67 ($A_2'B_2'$ -spinsysteem, $4H_f$)

(vervolg)/.....

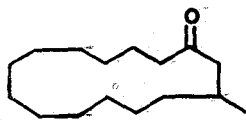
Tabel IV-1(vervolg)

Struktuur	δ -waardes en koppelingskonstantes
 <p>(I-74)</p>	0,85 (singulet, $3H_a$) 1,60 en 1,68 (twee verbrede singulette, $6H_b$) 3,70 (singulet, $3H_c$) 5,08 (triplet met fynsplitsing; J_{df} 7 Hz, H_d) <i>ca.</i> 7,22 (multiplet, H_e)
 <p>(IV-54)</p>	1,13 (singulet, $3H_a$) 1,57 en 1,66 (twee verbrede singulette, $6H_b$) 3,69 (singulet, $3H_c$) 5,06 (triplet met fynsplitsing; J_{df} 7 Hz, H_d) <i>ca.</i> 7,22 (multiplet, H_e)

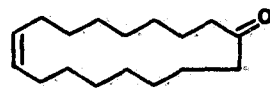
HOOFSTUK V

SINTESE VAN MAKROSIKLIESE VERBINDINGS

Die chemie van makrosikliese verbindings dateer vanaf 1926 toe Ruzicka¹¹⁴ die strukture van muskoon (V-1) en sivetoon (V-2), twee soogdierferomone wat as parfuumkomponente gebruik word, vasgestel het.



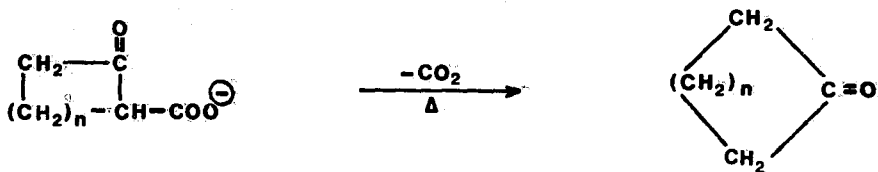
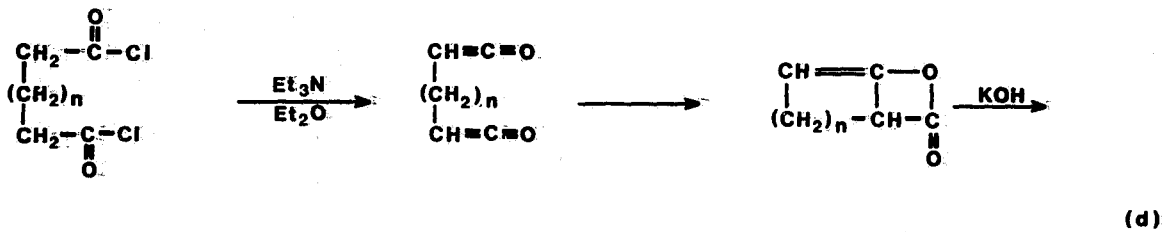
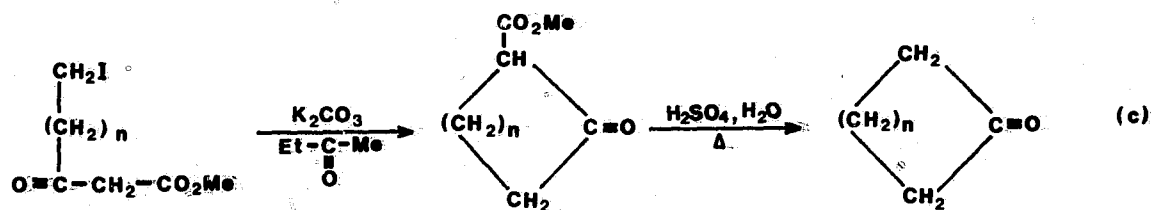
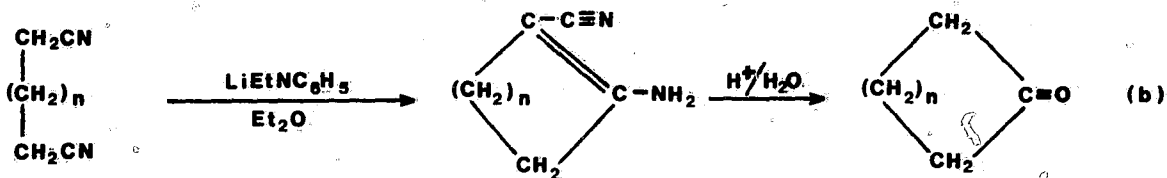
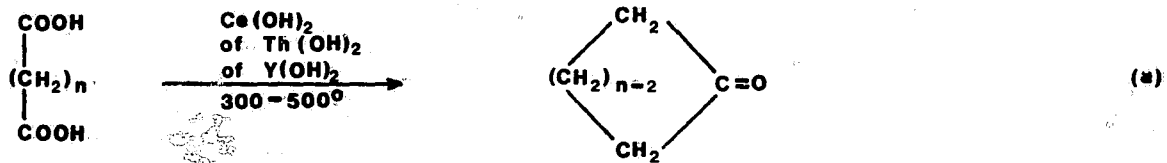
(V-1)



(V-2)

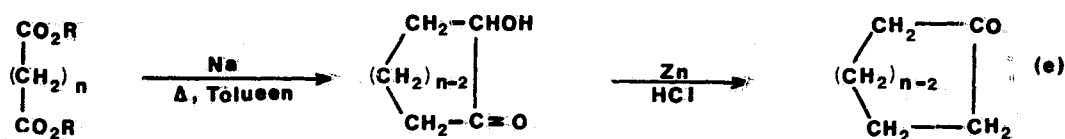
Ruzicka *et al.*¹¹⁵ het ook die eerste sintese vir makrosikliese verbindings (lae opbrengs) ontwikkel deur pirolise van swaarmetaalsoute van langketting dikarboksielsure (reaksie a). Vervolgens het Ziegler *et al.*¹¹⁶ met inagneming van Ruggli¹¹⁷ se bevinding, dat intramolekulêre ringsluiting bevoordeel word indien die reaksie in hoë verdunning deurgevoer word, ook muskoon en ander makrosikliese ketone berei vanaf die ooreenstemmende dinitriële (reaksie b). Hoë opbrengste is veral verkry wanneer n 'n ewe-getal is. Die hoë-verdunningstegniek is deur Hunsdiecker¹¹⁸ uitgebrei in die sintese van beide muskoon (V-1) en sivetoon (V-2) deur gebruik van ω -halo- β -ketoësters in 'n verdere karbanioniese sikliseringsreaksie (reaksie c). Verder het Blomquist *et al.*¹¹⁹ 'n sintese van makrosikliese ketone deur siklisering, in hoë verdunning, van diketene wat uit die ooreenstemmende suurchloriede verkry is, ontwikkel (reaksie d).

Al vier die sinteses vir makrosikliese verbindings, wat tot dusver genoem is, moes in hoë verdunnings deurgevoer word. Hierdie probleem is in 1947 deur Prelog *et al.*¹²⁰ en Stoll *et al.*¹²¹ oorkom deur gebruik van die asiloïenkondensasie (reaksie e), aangesien die aanvanklike siklisering van die diëster op die oppervlak van fyngesnipperde natrium plaasvind en



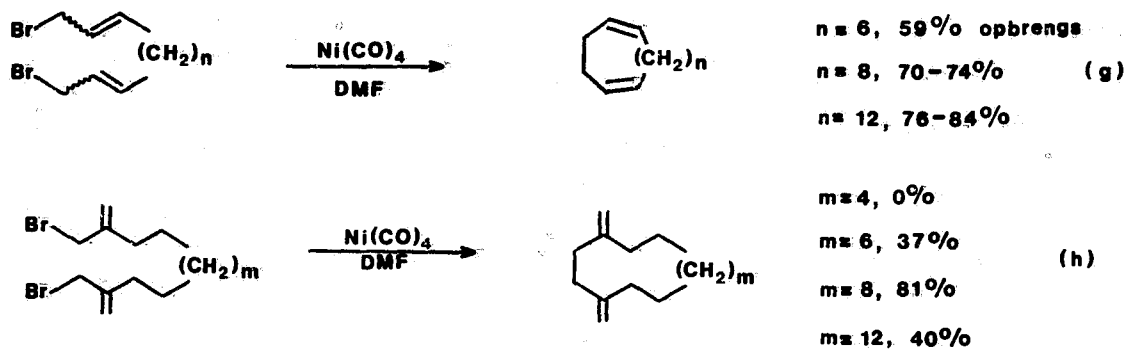
hoë verdunning dus nie 'n vereiste is nie. Die tussenproduk, 'n asilofen word maklik deur Zn-HCl-reduksie na 'n makrosikliese ketoon omgesit, en besonder hoë opbrengste aan sikliese verbindings is verkry. Die volgende noemenswaardige sintese vir grootringverbindings is eers nege jaar na die asilofenkondensasie ontwikkel. Sondheimer *et al.*¹²² het nl. die beginsel van oksidatiewe koppeling van terminale asetilene aangewend vir die sintese van makrosikliese koolwaterstowwe (reaksie f). Die Sondheimer-

sintese was, hoewel lae opbrengste verkry is, die eerste sintese vir makrosikliese verbindings wat nóg 'n hoë verdunning, nóg duur en moeilik toeganklike bifunksionele uitgangstowwe vereis het.



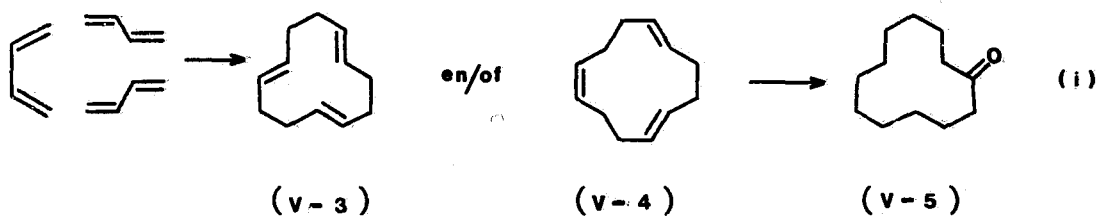
'n Verdere aantal sintese-metodes vir makrosikliese verbindings (Wittig-reaksie, ringvergroting, ringverkleining, fotochemiese splitsing van bisikliese ketone, ketoanperoksiedfragmentasie, sikliese olefienmeta-tesis, ens.) wat egter nog nie algemeen aangewend is nie, word in 'n oorsigartikel deur Story *et al.*¹²³ bespreek.

In 'n verdere sintese by hoë verdunning vir makrosikliese verbindings, het Corey *et al.*^{124,125} die siklisering van alliliese dibromiede bewerkstellig met nikkelpentakarbonyl in dimetielformamied (reaksies g en h). In gevalle waar $n = 2$ of 4 het seslidringe by voorkeur gevorm deur 1,6- of 3,8-koppeling. Die geometrie van die uitgangsdibromied het skynbaar



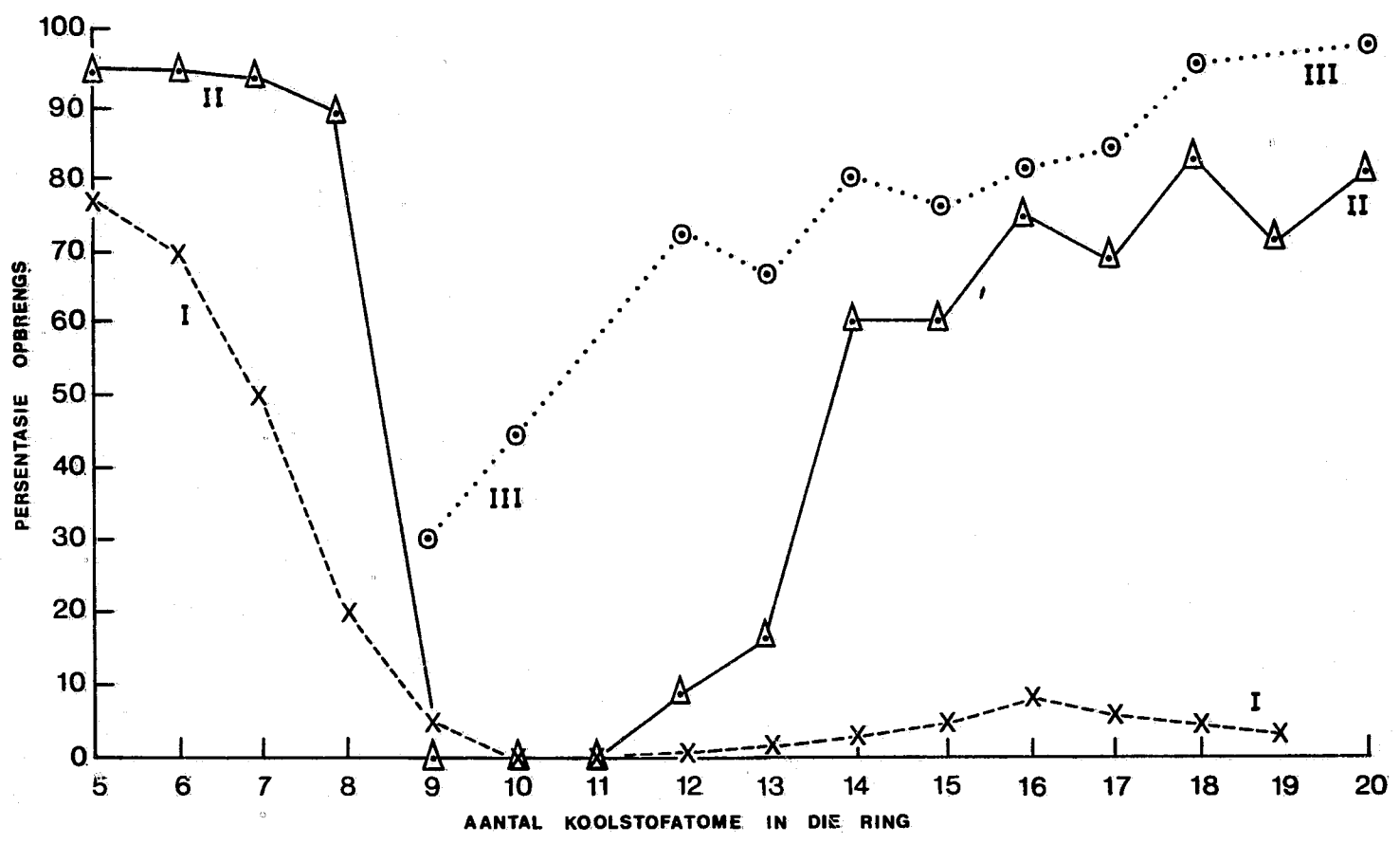
geen invloed op die samestelling van die produk gehad nie. Dit is interessant om daarop te let dat i.g.v. reaksie g die laagste opbrengs aan sikliese verbinding verkry is met $n = 6$ (12-lidring), en dat geen twaalflidringverbinding ($m = 4$) i.g.v. reaksie h geïsoleer is nie. Hierdie resultaat is in ooreenstemming met vorige bevindings^{115,116,120,121} dat nege- tot twaalflidringe besonder moeilik toeganklik is (vgl. Figuur V-1).¹²⁶

Makrosikliese olefiene kan ook gesintetiseer word deur die siklo-oligomerisering van terminale diëne en oorgangsmetaal- π -komplekse. Wilke¹²⁷ het bv. butadien na siklododeka-(1E, 5E, 9E)-triene (V-3) en die (1E, 5E, 9Z)-isomeer (V-4) getrimeriseer m.b.v. soute van nikkel, chroom, titaan, ens. (reaksie i).



Hierdie metode is verder uitgebrei om ook makrosikliese ketone te lewer. Die sikliese triëne (V-3) en (V-4) kon nl. maklik met perasynsuur (80 tot 95% opbrengs) na 'n onversadigde mono-epoksied omgesit word, waarna sowel die versadigde (verkry na hidrogenering) as die onversadigde epoksiede kwantitatief onder matige reaksiekondisies met spore magnesiumjodied na die ooreenstemmende ketone omgesit kon word, sodat siklododekanon (V-5) dus in hoë opbrengs vanaf die sikliese triëne (V-3) en (V-4) toeganklik is. Die beskikbaarheid van lg. sikliese ketoon, wat reeds m.b.v. die asiloïenkondensasie deur Preloget *al.*¹²⁰ en Stoll *et al.*^{121a,b} in hoë opbrengs gesintetiseer is, het daartoe aanleiding gegee dat verskeie doeltreffende sinteses vir muskoon (V-1) uit hierdie uitgangstof ontwikkel is.

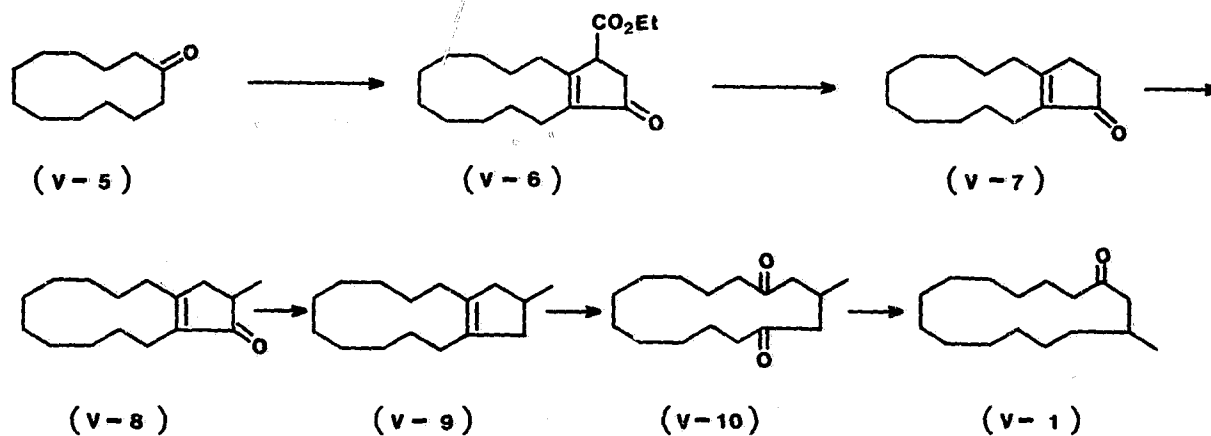
Bieman *et al.*¹²⁸ het die bisiklo- β -ketoëster (V-6) berei deur aanvanklike Stobbe-kondensasie¹²⁹ van siklododekanon en diëtielsuksinaat, gevolg deur siklisering van die gevormde karboksielsuurester. Suurhidrolise van die ketoëster (V-6) het bisiklo[10.3.0]- $\Delta^{1(2)}$ -pentadeken-13-on (V-7)



I = DIKARBOKSIELSUUR-METODE (RUZICKA); II = DINITRIEL-METODE (ZIEGLER); III = ASILOÏEN-METODE (PRELOG-STOLL)

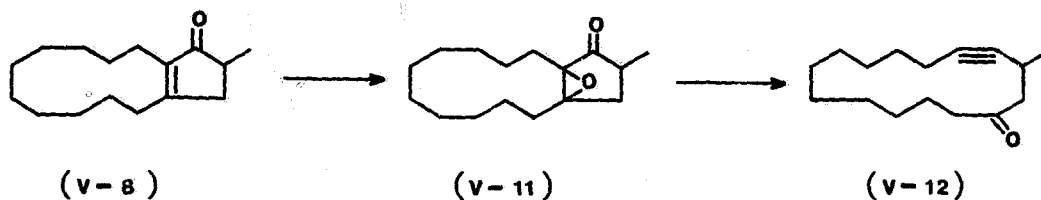
FIGUUR V-1

gelewer, wat verder deur Ohloff *et al.*¹³⁰ vir die sintese van muskoon aangewend is. Behandeling van die 14-karbetoksiderivaat van ketoon (V-7) met metieljodied en NaH en aansluitende suurhidrolise het



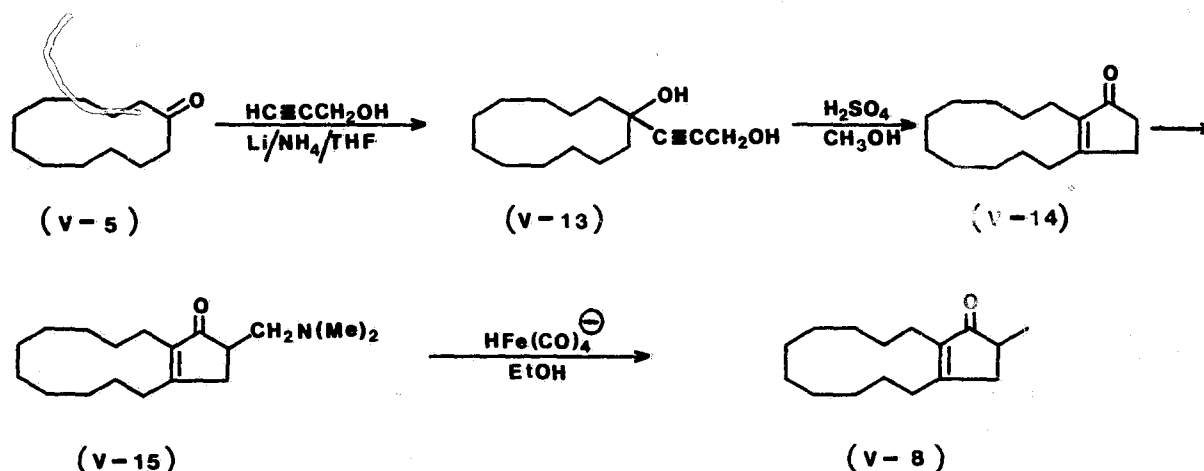
die ketoon (V-8) in 90% opbrengs gelewer. Raney-Nikkel-reduksie van lg. gevolg deur behandeling met benseensulfoonsuur in kokende toluen het die vlugtige 14-metielbisiklo[10.3.0]- $\Delta^{1(12)}$ -pentadekeen (V-9) in ca. 90% opbrengs gelewer, waarna muskoon (V-1) deur opeenvolgende osonolise [via diketoon (V-10)] en partiële hidrogenering in hoë opbrengs gesintetiseer is.

Muskoon is ook langs 'n ander weg vanaf ketoon (V-8) deur Eschenmoser *et al.*¹³¹ berei. Epoksidasie van lg. ketoon met waterstofperoksied, het nl. die keto-epoksied (V-11) gelewer, wat deur behandeling met *p*-tolueensulfonielhidrasien onder matige reaksiekondisies in hoë opbrengs



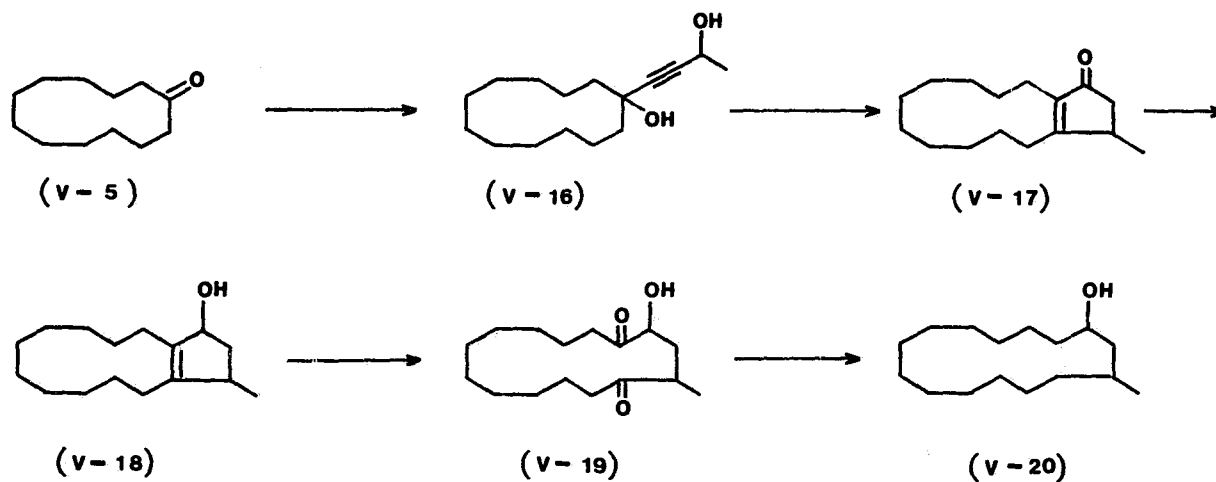
na 3-metielsiklopentadek-4-yn-1-oon (V-12) omgesit kon word. Katalitiese hidrogenering van lg. verbinding het muskoon (V-1) gelewer.

'n Verdere sintese van ketoon (V-8), wat soos hierbo vir die sintese van muskoon aangewend kan word, is deur Karpf en Dreiding¹³² ontwikkel. Hulle het siklododekanon (V-5) in 97% opbrengs met die dilithiumsout van propargielalkohol in tetrahydrofuraan omgesit na die diol (V-13), wat met metanol / gek. H_2SO_4 (1:1) gesikliseer is om die bisikliese ketoon (V-14) te lewer (76% opbrengs). Lg. ketoon is d.m.v. die Mannich-reaksie (94% opbrengs), gevolg deur N-metilering (75% opbrengs) omgesit na die dimetielaminoderivaat (V-15), wat na behandeling met 'n oplossing van

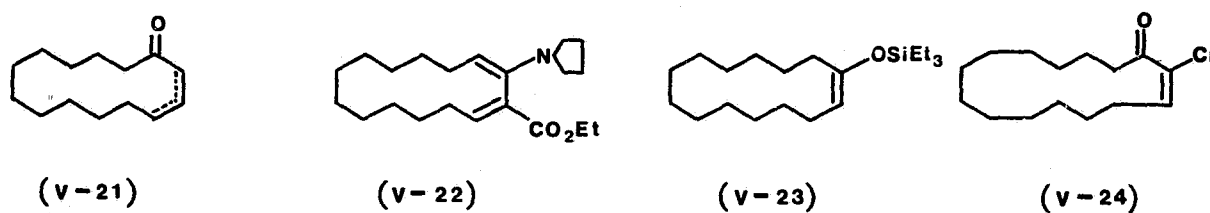


ferripentakarboniel en kaliumhidroksied in etanol die verlangde bisikliese ketoon (V-8) in 74% opbrengs gelewer het.

Bauman *et al.*¹³³ het ook muskoon na kondensasie van siklododekanon (V-5) met 'n propargielalkohol berei, maar het die verdere sintese daarvan effens vereenvoudig. Kondensasie van siklododekanon met but-1-yn-3-ol ter verkryging van diol (V-16) en aansluitend siklisering met asynsuur / H_2SO_4 het die bisikliese ketoon (V-17), wat maklik deur $NaBH_4$ - of $LiAlH_4$ -reduksie na alkohol (V-18) omgesit kan word, gelewer. Osonolise van lg. alkohol in metanol by -10° en aansluitend reduksie het die monosikliese diketoon (V-19), gelewer, waarna Wolff-Kishner-reduksie van lg. ketoon met hidrasienhidraat/KOH die monosikliese alkohol (V-20), wat deur chroom-suuroksidasie na muskoon omgesit is, gegee het.

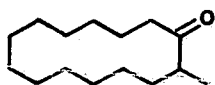


In 'n verdere sintese van muskoon vanaf die maklik toeganklike siklo-dodekanon het Stork en Macdonald¹³⁴ van twee ringvergrotingstegnieke gebruik gemaak. Die siklotetradekenon (V-21) kon in 70% opbrengs uit die C_{12} -ketoon, *via* die kondensasieprodukt van 1-pirrolidinosiklo-dekeen^{135,136} en etielpropiolaat, nl. die verbinding (V-22), berei word. Lg. enoormengsel (V-21) is met triëtielsilaan na 1-triëtielsiloksisiklo-tetradekenon (V-23) omgesit, waarna addisie van dichlorokarbeen gevolg deur hidrolise met 1M HCl/THF 2-chloor-2-siklopentadekenon (V-24) in 66% opbrengs vanaf (V-23) gelewer het. Gekonjugeerde addisie van

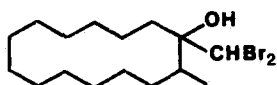


dimetielkoperlitium, gevolg deur opwerking met versadigde NH_4Cl en aansluitend chroom(II)-perchloraat-reduksie van die gevormde α -chloorketoon in DMF het *dl*-muskoon (V-1) in 89% opbrengs gelewer.

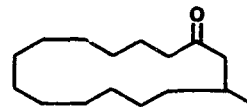
Taguchi *et al.*¹³⁷ het ook van 'n karbosikliese ringvergrotingstegniek gebruik gemaak om muskoon (V-1) te sintetiseer.¹³⁸ Behandeling van 2-metielsiklotetradekenon (V-25) met litium-2,2,6,6-tetrametielpiperidied in eter, wat metileendibromied bevat het, het die hidroksidibromied (V-26) in 78% opbrengs gelewer. Lg. alkohol kon in 79% opbrengs deur reaksie



(V-25)



(V-26)



(V-1)

met n-butiellitium in droë THF na *dl*-muskoon (V-1) omgesit word.

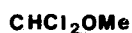
Soos reeds in Hoofstuk IV gemeld is, is na inleidende pogings om onderskeidelik isobutileen (IV-13) en die isopenteen (IV-18) in verhouding 1:1 met dichlorometielmetieleter (I-141) te kondenseer ten einde 'n formileringsreaksie te bewerkstellig, slegs die addisieprodukte (IV-17) en (IV-19) geïsoleer. Lg. verbindings is vervolgens op 'n groter skaal gesintetiseer ten einde die waarde van die reaksie te bepaal. Basisgekataliseerde (^tBuOK) dehidrohalogenering van verbinding (IV-19) het die dieen (V-27) gelewer.



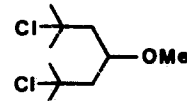
(IV-13)



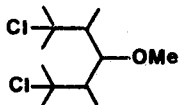
(IV-18)



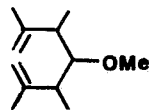
(I-141)



(IV-17)



(IV-19)



(V-27)

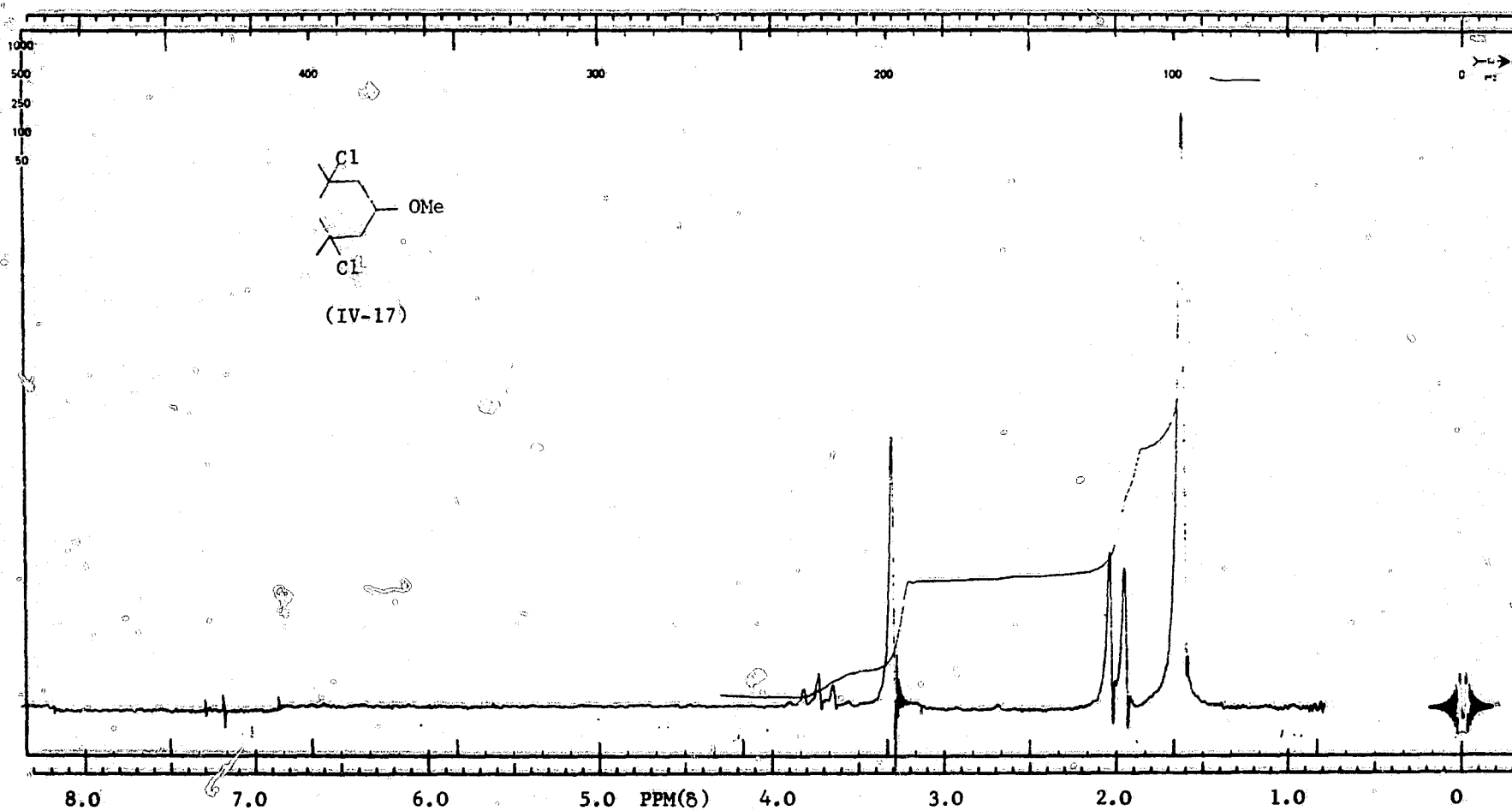
Die sintese van 2,6-dichloro-2,6-dimiel-4-metoksiheptaan (IV-17) is herhaal met isobutileen en dichlorometielmetieleter in 'n verhouding van 2:1 in metielasetaat as oplosmiddel, en in teenwoordigheid van $\text{SnCl}_4/\text{MeNO}_2$ as katalisator, waardeur 92% opbrengs aan kondensasieproduk (IV-17) verkry is. Geen pogings om die maksimum opbrengs te bepaal is aangewend nie. Na distillasie (kp. $55^\circ/0,25$ mm Hg) is die verbinding m.b.v. 'n verbrandingsanalise en kmr-spektroskopie geïdentifiseer. Die pmr-spektrum van

verbinding (IV-17) (kyk Tabel V-1 en Figuur V-2) toon seine by δ 1,63 [singulet; 2 x -C(Cl)(CH₃)₂, 12H], δ 2,0 (doeblet; 2 x -CH₂-CHOMe, 4H), δ 3,31 (singulet; -OCH₃, 3H) en δ 3,73 (triplet van 'n triplet; -CH-OMe, 1H).

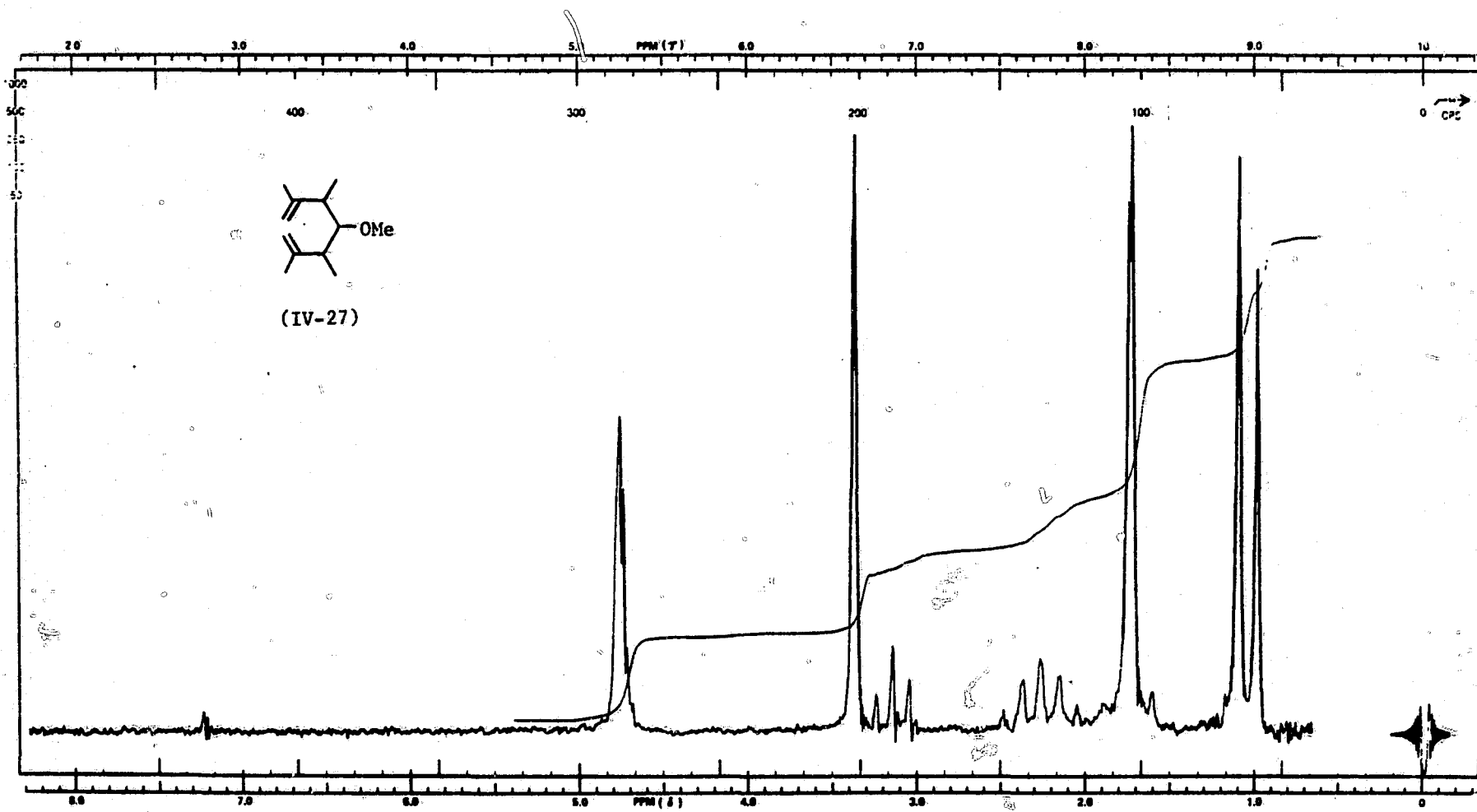
Die kondensasie van die penteen (IV-18) en dichlorometielmetieleter (I-141), in verhouding 2,2:1, is ook eerstens in metielasetaat en in teenwoordigheid van SnCl₄/MeNO₂, deurgevoer. Tydens distillasie (kp. 73-78°/0,2 mm Hg) van die kondensasiemengsel het vermoedelik 'n mate van ontbinding plaasgevind, en die 2,6-dichloro-2,3,5,6-tetrametiel-4-metoksiheptaan (IV-19), wat nie suiwer geïsoleer kon word nie, is in ongeveer 32% opbrengs verkry. Die reaksie is weereens met olefien en dichloro-eter in verhouding 2:1 herhaal, maar in hierdie geval is metileenchloried as oplosmiddel gebruik. Die katalisator (SnCl₄) is ook in metileenchloried opgelos, en nie, soos voorheen, in nitrometaan nie. Hoewel die ru reaksiemengsel in hierdie geval by 'n laer druk gedistilleer is (kp. 64-78°/1 x 10⁻⁶ mm Hg) kon die 2,6-dichloro-2,3,5,6-tetrametiel-4-metoksiheptaan (IV-19), wat in hierdie geval in ca. 34% opbrengs verkry is en m.b.v. kmr-spektroskopie geïdentifiseer is, nogeens nie suiwer geïsoleer word nie. Die pmr-spektrum van verbinding (IV-19) (kyk Tabel V-1) toon seine by δ 1,03 (doeblet; 2 x >CH-CH₃, 6H), δ 1,60 [singulet; 2 x -C(Cl)(CH₃)₂, 12H], δ 3,35 (singulet; -OCH₃, 3H) en δ 3,91 (verbrede doeblet van 'n doeblet; =CH-OMe).

Aangesien geen korrekte verbrandingsanalise vir die dichloroverbinding (V-19) verkry kon word nie, is dit met ^tBuOK in DMSO behandel, waardeur die dieen (V-27) in 66% opbrengs verkry is. Na 'n kortpad verdampingsdistillasie en verdere suiwering d.m.v. preparatiewe gaschromatografie is die dieen (V-27) m.b.v. 'n verbrandingsanalise en massa- en kmr-spektroskopie geïdentifiseer. Die pmr-spektrum van die verbinding (kyk Tabel V-1 en Figuur V-3) toon seine by δ 1,04 (doeblet; 2 x =CH-CH₃, 6H), δ 1,73 (kwartet; 2 x CH₂=C(CH₃)₂, 6H), δ 2,27 (doeblet van 'n kwartet; 2 x >CH-CH₃, 2H), δ 3,15 (doeblet van 'n doeblet; =CH-OMe, 1H), δ ca. 4,76 (multiplet; 2 x CH₂=C<, 4H) en δ 3,37 (singulet; -OCH₃, 3H).

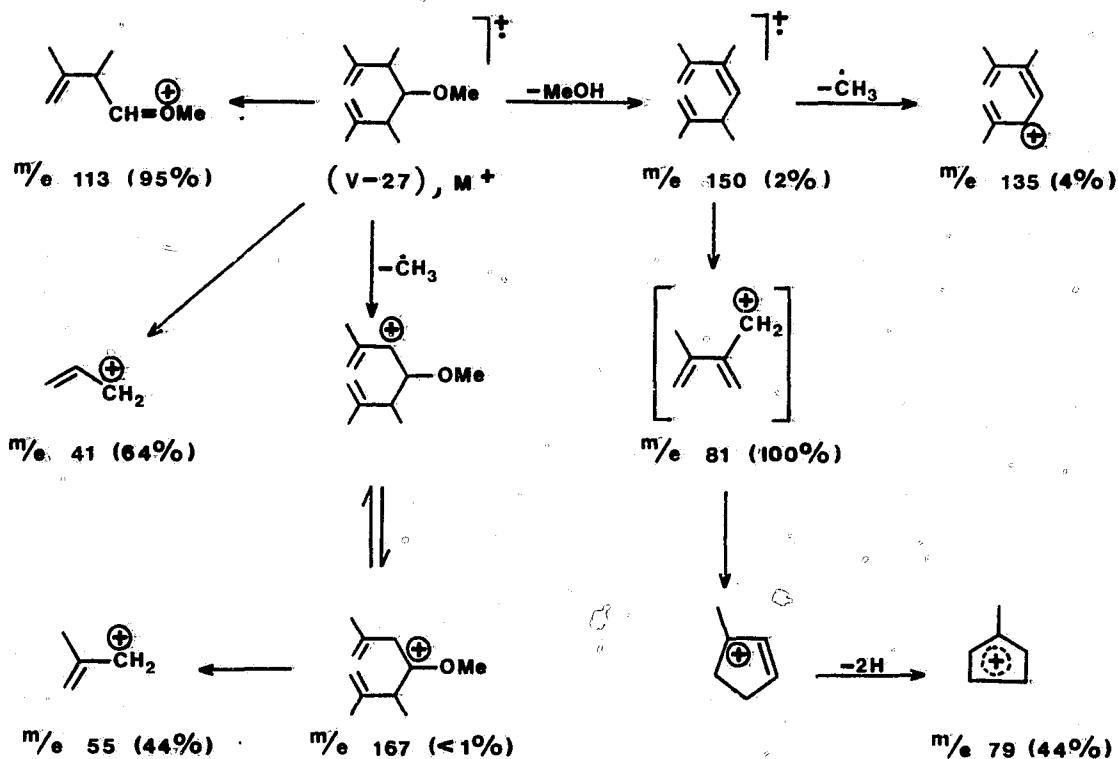
Die massaspektrum van die dieen (V-25) toon geen molekulêre ioon nie, maar die meer prominente fragmentione by ^m/e 81 (100%), ^m/e 113 (95%), ^m/e 41 (64%) en ^m/e 55 (45%), wat volgens onderstaande fragmentasieskema verklaar kan word, ondersteun die voorgestelde struktuur.



Figuur V-2: Protonmagnetische resonansiespektrum van 2,6-dichloro-2,6-dimethyl-4-metoksiheptaan (IV-17) (by 60 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met $\delta 0$ as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)



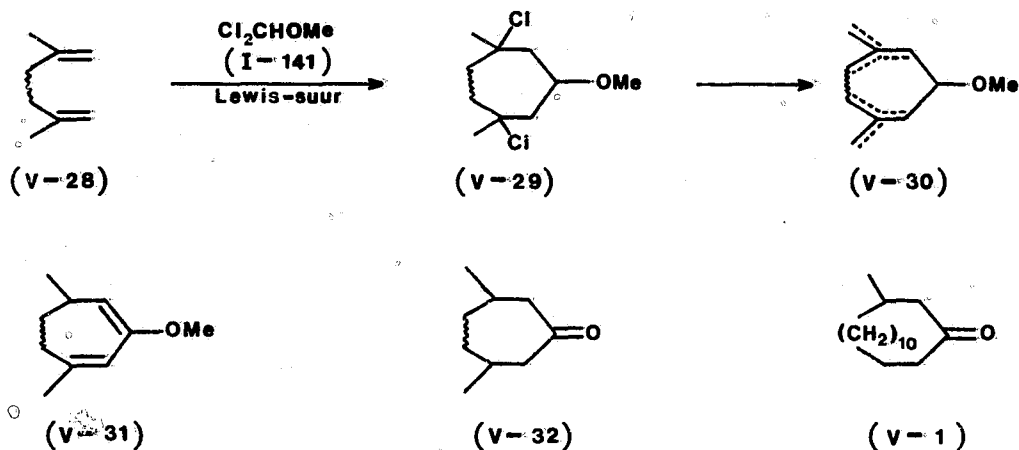
Figuur V-3: Protonmagnetische resonansiespektrum van 2,3,5,6-tetrametiel-4-metoksisiklohepta-1,6-dieen (V-27) (by 60 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met 80 as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)



Die ioon by m/e 81 (100%) wat kan sikliseer om na verlies van waterstof die ioon by m/e 79 (44%) te gee, ontstaan waarskynlik na verlies van metanol vanaf die molekulêre ioon en α -splitsing van die resulterende ioon by m/e 150 (2%). Lg. ioon kan ook 'n metielradikaal verloor om die ioon by m/e 135 (4%) te lewer. Die fragmentioon by m/e 113 (95%), wat a.g.v. α -splitsing weens die eterfunksie verkry word, bied egter die beste ondersteuning vir die voorgestelde struktuur. Verder kan die ioon by m/e 41 (64%) ook deur α -splitsing, weens die dubbelbinding, vanaf die molekulêre ioon verkry word, en na verlies van 'n metielradikaal word die ioon by m/e 167 (<1%) verkry, wat waarskynlik isomeriseer en verder fragmenteer na die ioon by m/e 55 (45%). Die massaspektrum van dieen (V-27) toon verder ook fragmentione by m/e 121 (4%), 86(27), 84(44) en 83(16), maar toesegging van strukture aan hierdie ione sou egter bloot spekulatief wees.

Na die sukses wat met bg. twee kondensasies van 'n olefien en dichloro-metielmetieleter behaal is, is die moontlikheid om die chloro-eter aan

te wend vir die sintese van makrosikliese verbindings, in besonder muskoon, onderspek. Die gedagte was nl. om die dichloro-eter met 'n bifunksionele olefiene, bv. verbinding (V-28) in teenwoordigheid van 'n Lewis-suur te kondenseer, waarna dehidrochlorering van die kondensasieproduk (V-29) die onversadigde eters (V-30) sou lewer, waaruit die vinieler (V-31) na isomerisering toeganklik sal wees. Lg. vinieler sal dan moontlik deur suurhidrolise^{82b} en aansluitend hidrogenering na die versadigde ketoon (V-32) omgesit kan word. Indien van 'n geskikte dieen uitgegaan word,

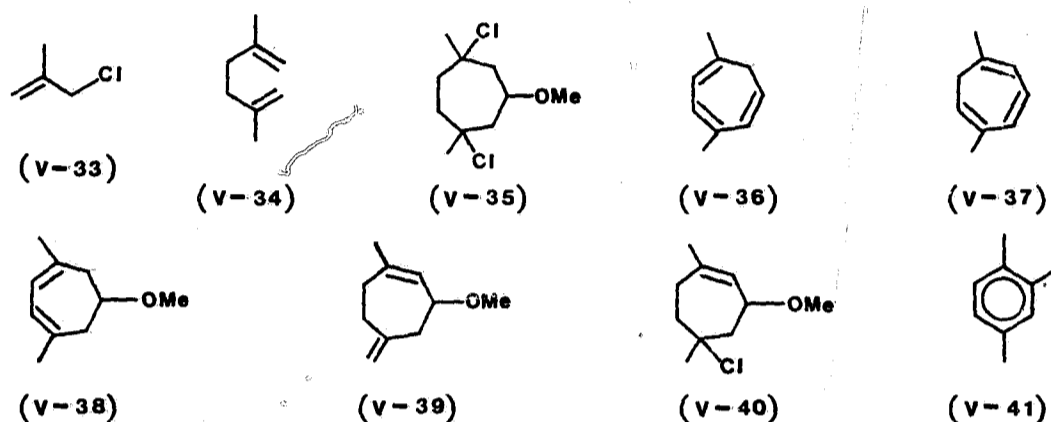


sal muskoon (V-1) op soortgelyke wyse gesintetiseer kan word.

Alhoewel, soos in die inleidende literatuuroorsig tot hierdie ondersoek daarop gewys is, dat die meer onlangse neiging dui op ringvergrotingsreaksies vir die sintese van makrosikliese ketone, het hierdie resultate op 'n moontlike nuwe benadering tot die sintese van sulke sisteme gedui. Die kondensasie van dichloro-eter (I-141) met bifunksionele olefiene is gevolglik ondersoek.

In die inleidende ondersoek is 2,5-dimietielheksa-1,5-dieen (V-34), wat uit metallielchloried (V-33) in teenwoordigheid van ysterpoeier berei kan word,¹³⁹ vir kondensasie met dichlorometielmetieleter gebruik. Hierdie dieen kon inderdaad in teenwoordigheid van SnCl₄/MeNO₂ met die dichloro-eter gekondenseer word om die sikloheptaanderivaat (V-35) te lewer. Lg. verbinding is nie geïsoleer nie, maar is direk met ^tBuOK behandel, waardeur

die sikloheptatrieenderivate (V-36) en (V-37), die metieleters (V-38) en (V-39), asook die monochloorderivaat (V-40) verkry is. In sommige gevalle is die aromtiese verbinding (V-41) ook geïsoleer.

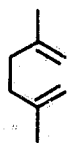


Kondensasies van dieen (V-34) met dichlorometielmetieleter is in verskillende oplosmiddels nl. metielasetaat, pentaan, en dichlormetaan uitgevoer, waardeur lg. as die mees geskikte oplosmiddel bevind is, en $\text{SnCl}_4/\text{MeNO}_2$ is deurgaans as katalisator gebruik. In 'n inleidende eksperiment is die dehidrochlorering van verbinding (V-35) met $^t\text{BuOK}$ in THF bewerkstellig, maar volgens 'n gaschromatografiese analise was die reaksie eers na agt uur voltooi. Na 'n kortpad verdampingsdistillasie en verdere suiwing m.b.v. preparatiewe gaschromatografie, is vasgestel dat die monochloorverbinding (V-40) nog in 'n groot mate teenwoordig was, d.w.s. kwantitatiewe dehidrohalogenering is nie verkry nie. Die uitsplitsingsreaksie is vervolgens met $^t\text{BuOK}$ in DMSO deurgevoer, waardeur volledige dehidrochlorering na 3 uur verkry is.

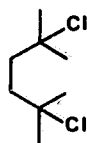
Die kondensasie van dieen (V-34) en dichlorometielmetieleter is vervolgens op 'n groter skaal herhaal in metileenchloried as oplosmiddel. Na opwerking van die reaksiemengsel, is die oplosmiddel by atmosferiese druk afgedamp, aangesien die vlugtige sikloheptatriëne volgens 'n gaschromatografiese analise reeds tot 'n mate in die ru reaksiemengsel teenwoordig was. Die ingedampde kondensasiemengsel is vervolgens met $^t\text{BuOK}$ in DMSO behandel, waardeur 19% opbrengs aan 'n mengsel van die sikloheptatrieenderivate (V-36) (hoofisomeer) en (V-37), 22% opbrengs aan 'n nagenoeg 1:1 mengsel van metieleters (V-38) en (V-39), sowel as 9%

opbrengs aan monochloormetoksiverbindings [hoofsaaklik verbinding (V-40)], verkry is. Oormaat t BuOK moes egter gebruik word ten einde die dehidrochlorering te bewerkstellig, wat die vermoede laat ontstaan het dat die metileenchloried nie kwantitatief verwyder is voordat die kondensasiemengsel met basis behandel is nie. Aangesien die aanwesigheid van metileenchloried in teenwoordigheid van basis tot karbeenvorming en gevolglik newereaksies, kan lei, is die kondensasiereaksie herhaal. Die metileenchloried, wat as oplosmiddel gebruik is, is weer by atmosferiese druk afgedamp, maar in hierdie geval is 'n klein hoeveelheid ters-butielalkohol vooraf bygevoeg, en vlugtige komponente is afgedistilleer totdat die alkohol suiwer gedistilleer het, waarna aangeneem is dat die metileenchloried kwantitatief verwyder is. Na behandeling met t BuOK is in hierdie geval 30% opbrengs aan 'n mengsel van die sikloheptatrieenderivate (V-36) en (V-37) en 16% opbrengs aan 'n metieleter-fraksie verkry. Volgens gaschromatografiese en kmr-spektroskopiese analises het lg. fraksie hoofsaaklik (ca. 80%) uit die eter (V-39) bestaan, en was die isomeer (V-38), wat in die vorige geval geïsoleer is, nie teenwoordig nie.

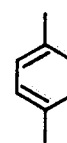
In 'n inleidende eksperiment is die kristallyne dichloorverbinding (V-42), na distillasie van die reaksiemengsel, m.b.v. preparatiewe gaschromatografie geïsoleer. Lg. verbinding is in 'n meerdere of mindere mate, afhangende van die oplosmiddel, deurgaans as die hoofproduk verkry, en die relatiewe verhouding van hierdie verbinding tot ander kondensasiëprodukte kon in die gaschromatografiese analises as maatstaf van die sukses van die onderskeie inleidende eksperimente gebruik word. Na behandeling met basis is die gekonjugeerde dieen (V-43) as hoofproduk geïsoleer. Al



(V-34)



(V-42)



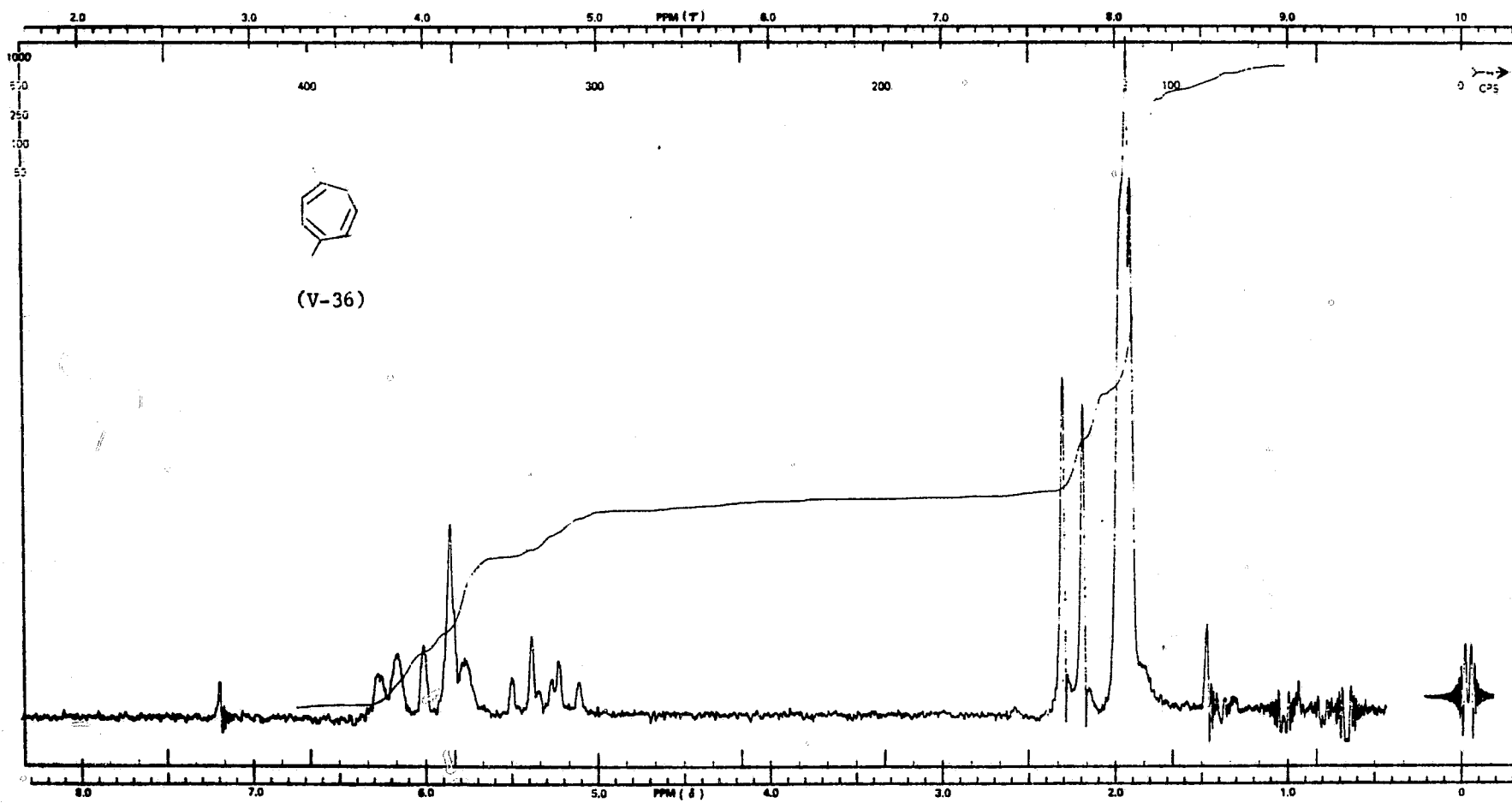
(V-43)

die reaksieprodukte wat na kondensasie van dieen (V-34) met dichlorometielmetieleter verkry is, is na'n voorlopige distillasie van die reaksiemengsel, d.m.v. preparatiewe gaschromatografie geïsoleer. Die verbinding is m.b.v. kmr-spektroskopie en, met uitsondering van die twee chloorbevattende verbindinge (V-40) en (V-42), ook m.b.v. massaspektroskopie geïdentifiseer.

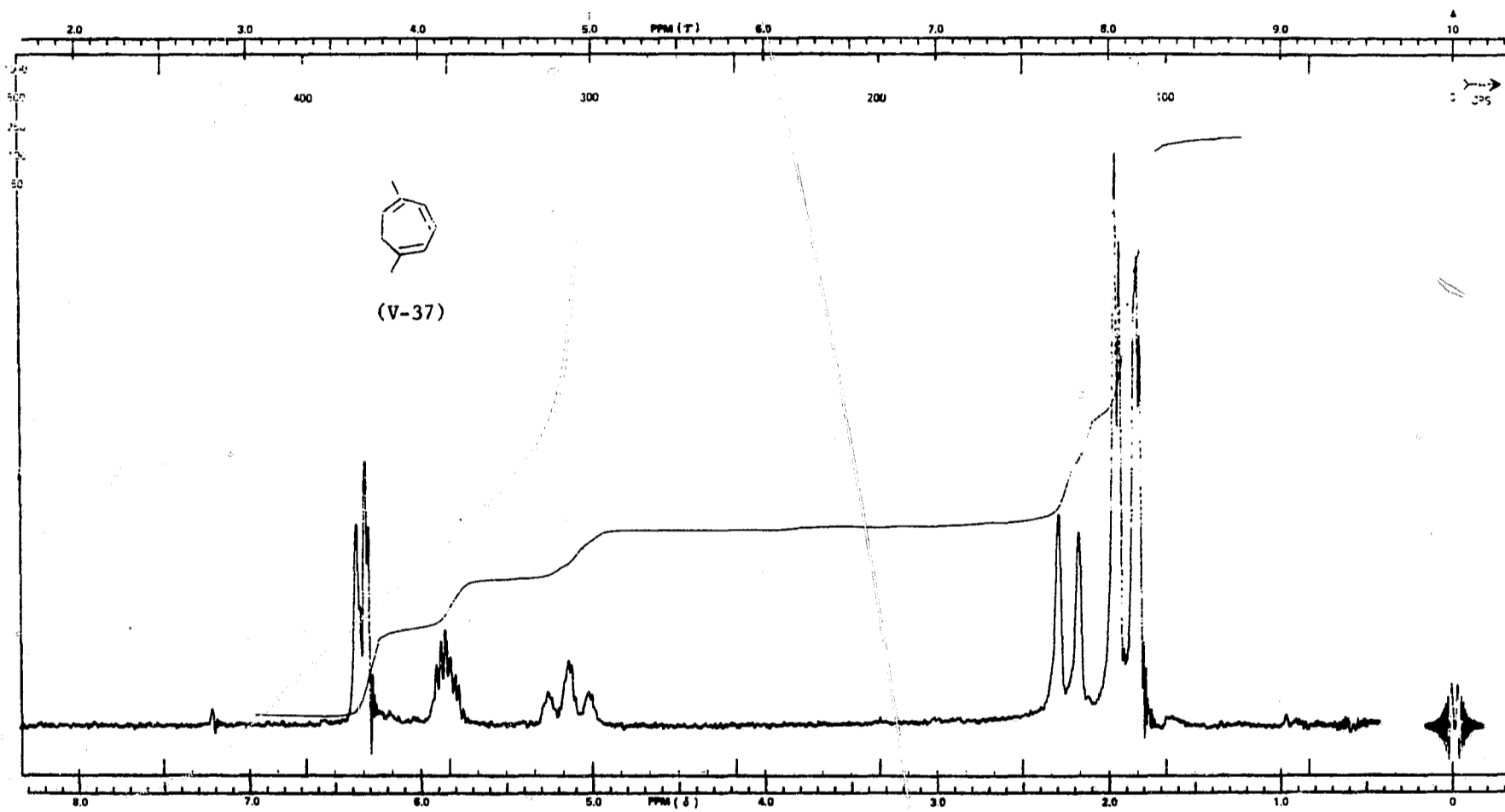
Die pmr-spektrum (kyk Tabel V-1) van die uitgangsdieen (V-34) toon seine by δ 1,73 (multiplet; 2 x $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH}_3 \\ \diagdown \end{array}$, 6H), δ 2,14 (singulet; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 4H) en δ ca. 4,7 (multiplet; $=\text{CH}_2$, 2H). Die massaspektrum van hierdie verbinding, het netsoos vir die dieen (V-43), die verwagte molekulêre ioon (M^+ 110) getoon. Die pmr-spektrum van lg. gekonjugeerde dieen (kyk Tabel V-1) toon seine by δ 1,72 en 1,77 [twee singulette; 2 x *cis*- en *trans* $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, 12H] en δ 5,93 (verbrede singulet; 2 x $\text{>C}=\text{CH}-$, 2H). In geval van die dichloorverbinding (V-42) word in die pmr-spektrum (kyk Tabel V-1) slegs twee seine, nl. by δ 1,58 [singulet; 2 x $-\text{CCl}(\text{CH}_3)_2$, 12H] en δ 1,94 (singulet; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 4H), verkry.

Die pmr-spektrum van 1,4-dimetielsiklohepta-1,3,5-trieen (V-36) (kyk Tabel V-1 en Figuur V-4) toon 'n sesprotonsein by δ ca. 1,98 wat aan twee metielgroepe in effens verskillende omgewing toegeskryf kan word en verdere seine by δ 2,30 (doeblet; >CH_2 , 2H), δ 5,34 (multiplet; $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, 1H), δ ca. 5,87 [verbrede doeblet; $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}-$, 1H], δ 5,97 (doeblet effens verbreed; $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, 1H) en δ 6,25 [verbrede doeblet; $-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$, 1H] en vir 1,5-dimetielsiklohepta-1,3,5-trieen (V-37) word resonansieseine by δ 1,84 [multiplet; $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, 3H], δ 1,97 [doeblet; $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$, 3H], δ 2,24 (doeblet effens verbreed; $-\text{CH}_2-$, 2H), δ 5,14 (verbrede triplet; $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$, 1H), δ ca. 5,87 [multiplet; $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}-$, 1H] en δ ca. 6,36 (multiplet; $-\text{CH}=\text{CH}-$, 2H) verkry (kyk Tabel V-1 en Figuur V-5 vir die pmr-spektrum van lg. verbinding).

Vir beide koolwaterstowwe (V-36) en (V-37) is die voorgestelde molekulêre samestelling deur akkurate massabepalings bevestig. Die berekende waarde vir C_9H_{12} is 120,0939 en waardes van 120,0939 en 120,0915 is onderskeidelik vir die isomere (V-36) en (V-37) verkry. Soos verwag kan word, is die massaspektra van die onderskeie isomere feitlik identies, met klein verskille in die relatiewe piekintensiteite. Die meer prominente ione word by m/e 120 (55%; 46%), 119(16;12), 105(100;100), 91(14;11), 79(9;13) en

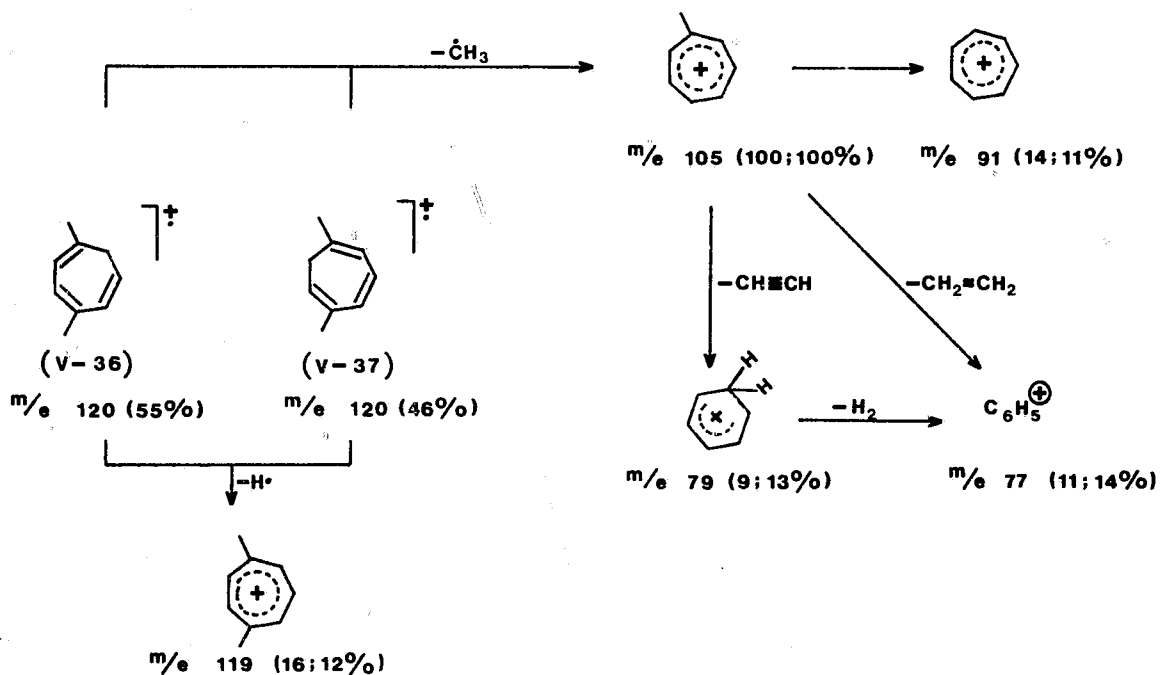


Figuur V-4: Protonmagnetische resonansiespektrum van 1,4-dimetielsiklohepta-1,3,5-trieen (V-36) (by 60 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met $\delta 0$ as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)



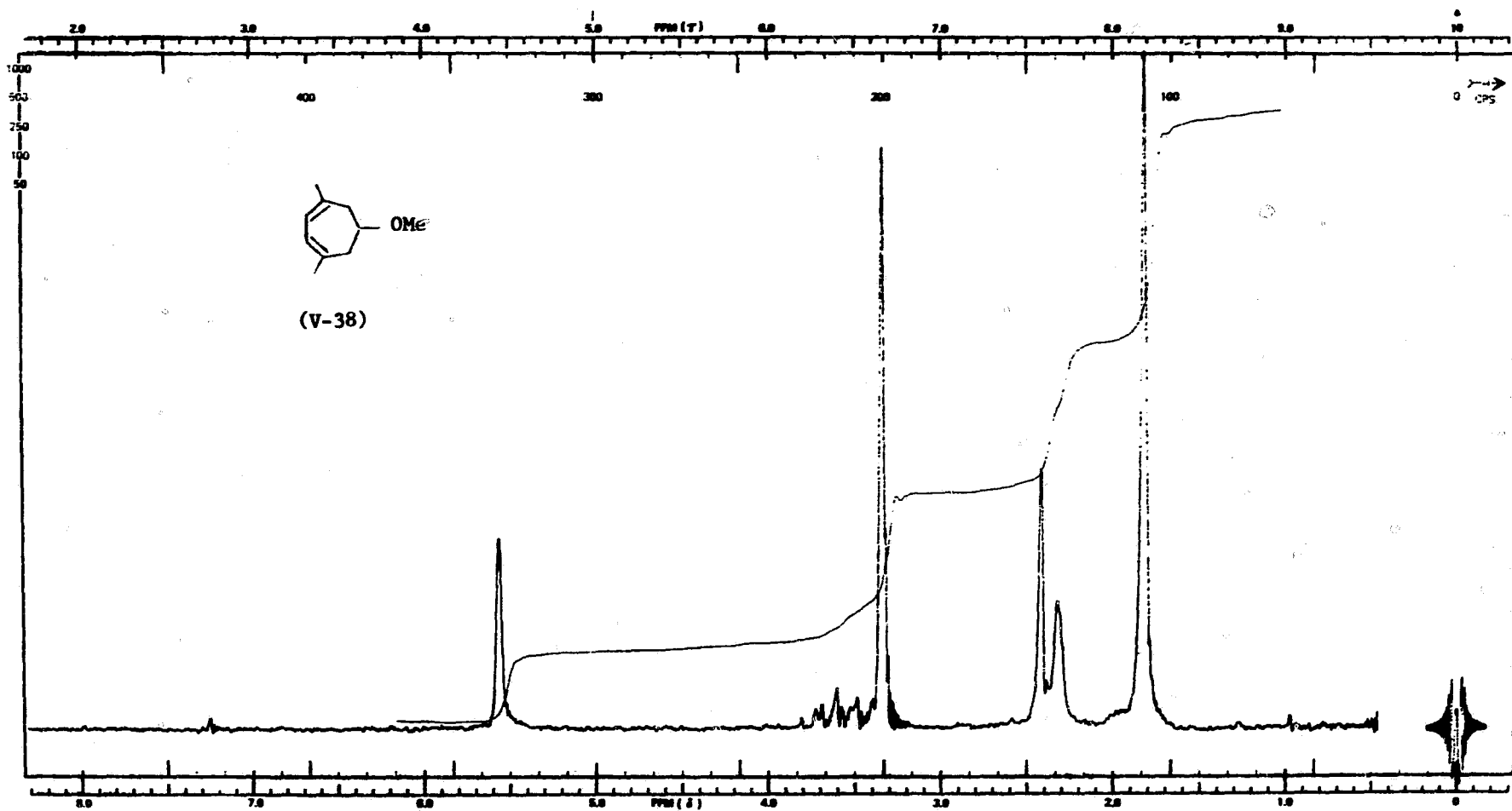
Figuur V-5: Protonmagnetische resonansiespektrum van 1,5-dimetiëlsiklohepta-1,3,5-trieën (V-37) (by 60 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met δ 0 as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)

77(11;14) verkry. (Die syfers tussen hakies dui die relatiewe piek-intensiteite wat in die onderskeie massaspektra verkry is, aan). Die fragmentione kan volgens onderstaande fragmentasieskema verklaar word:



Deur verlies van onderskeidelik 'n waterstofatoom en 'n metielradikaal vanaf die molekulêre ione, word die tropyliumione by m/e 119 en m/e 105 (basispiek) verkry, waarna lg. ioon verder fragmenteer om die tropylium-ioon by m/e 91 te gee. Die benseniumion by m/e 79 en die fragmentioon by m/e 77 ontstaan waarskynlik onderskeidelik deur verlies van asetileen en etileen vanaf die tropyliumioon by m/e 105. Die fragmentioon by m/e 77 kan ook deur verlies van waterstof vanaf die benseniumion verkry word.

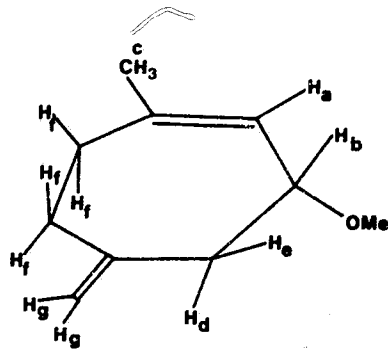
1,4-Dimetiel-6-metoksisiklohepta-1,3-dieen (V-38) en 1-metiel-5-metileen-3-metoksisiklohept-1-een (V-39) is ook hoofsaaklik m.b.v. kmr-spektroskopie geïdentifiseer. Die pmr-spektrum van isomeer (V-38) (kyk Tabel V-1 en Figuur V-6) toon seine by δ 1,82 [singulet; 2 x $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, 6H], δ ca. 2,37 (multiplet; 2 x $-\text{CH}_2-$, 4H), δ 3,33 (singulet; $-\text{OCH}_3$, 3H), δ ca. 3,60 (multiplet; $>\text{CH}-\text{OMe}$, 1H) en δ 5,56 [verbrede singulet; 2 x $-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}-$, 2H], en die pmr-spektrum van verbinding (V-39) toon (kyk Tabel V-1 en Figuur V-6) resonansieseine by δ 1,76 [doeblet van 'n doeblet; $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$, 3H], δ 2,27 en 2,61 [twee doeblette van doeblette; $-\text{CH}(\text{OMe})-\text{CH}_2-$,



Figuur V-6: Protonmagnetische resonansiespektrum van 1,4-dimethyl-6-metoksisiklohepta-1,3-dieen (V-38) (by 60 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met $\delta 0$ as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)

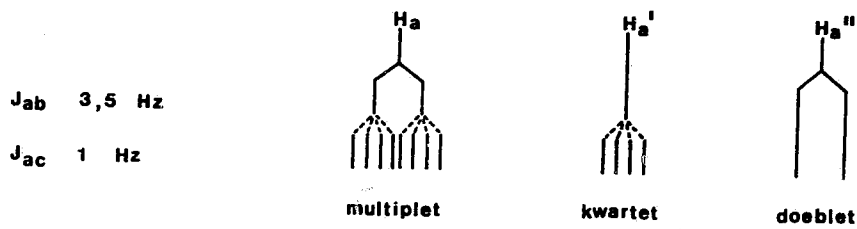
2H], δ 3,33 (singulet; $-\text{OCH}_3$, 3H), δ 3,76 (multiplet; $=\text{CH}-\text{OMe}$, 1H)
 δ 4,76 (smal multiplet; $\text{CH}_2=\text{C}=\text{}$, 2H) en δ 5,56 [multiplet; $-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}-$, 1H].

In die geval van verbinding (V-39) is die posisie van die *endo*-sikliese



(V-39)

dubbelbinding deur spinontkoppelingseksperimente vasgestel, waardeur die koppelingskonstantes J_{ab} (3,5 Hz) en J_{ac} (1Hz) ook bepaal is. In die pmr-spektrum van verbinding (V-39) (kyk Figuur V-7), verskyn die resonansiesein van H_a (δ 5,56) as 'n multiplet (vgl. Figuur V-8, H_a). Na



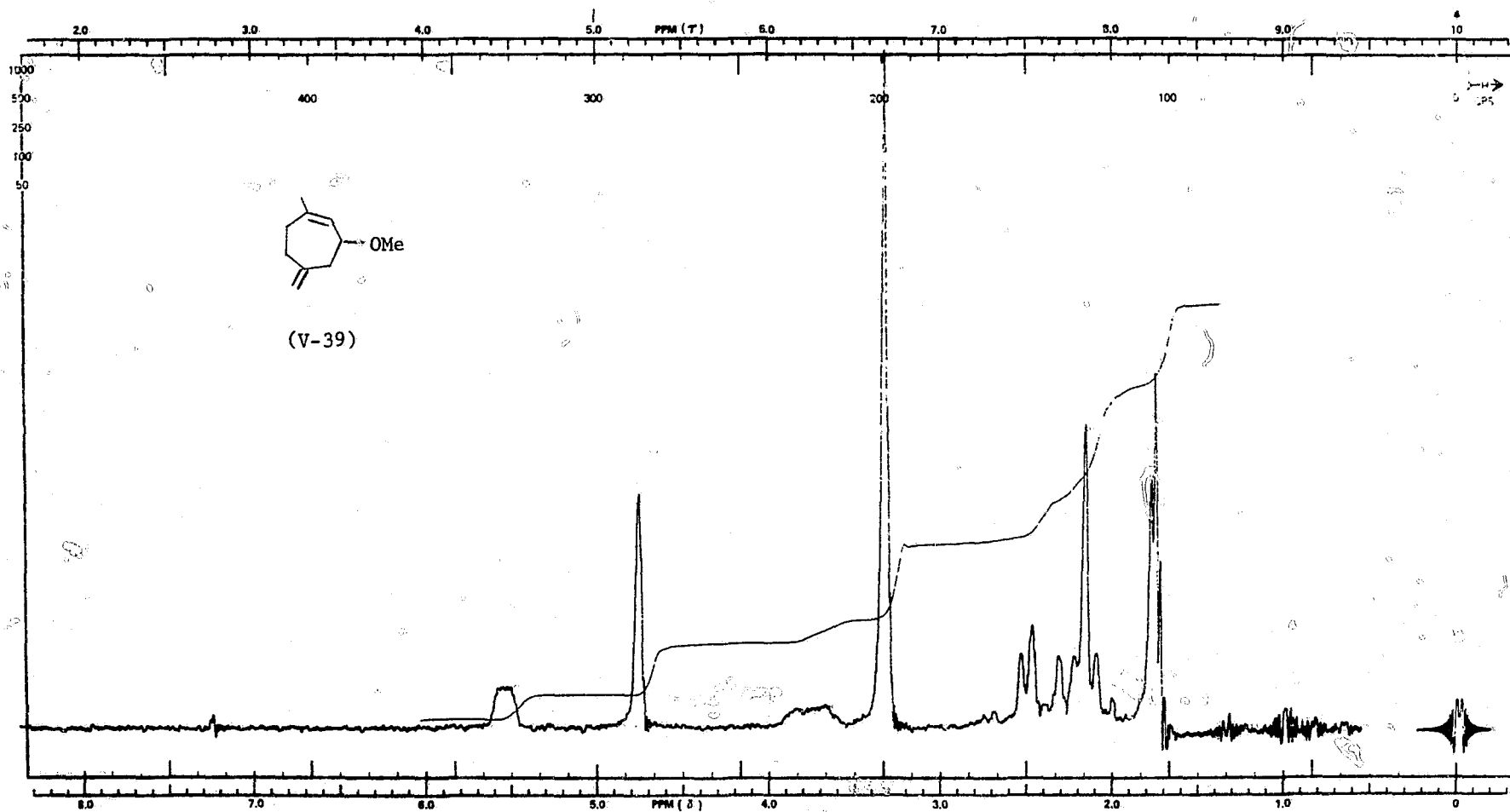
FIGUUR V-8

ontkoppeling van H_b (225,9 Hz vanaf TMS) verskyn die betrokke sein as 'n smal kwartet (vgl. Figuur V-8, H_a'), wat daarop dui dat die olefiniese proton, H_a , en die metoksigroep aan aangrensende koolstofatome gebind is. Hierbenewens verskyn die resonansiesein van H_a as 'n doeblet (vgl. Figuur V-8, H_a'') na ontkoppeling van $3H_c$ (106,2 Hz vanaf TMS).

'n Verdere aanduiding dat H_b in die alliele posisie is, is die bevinding dat daar 'n relatief groot langafstandkoppeling (J_{bc} 1Hz) van H_b met $3H_c$

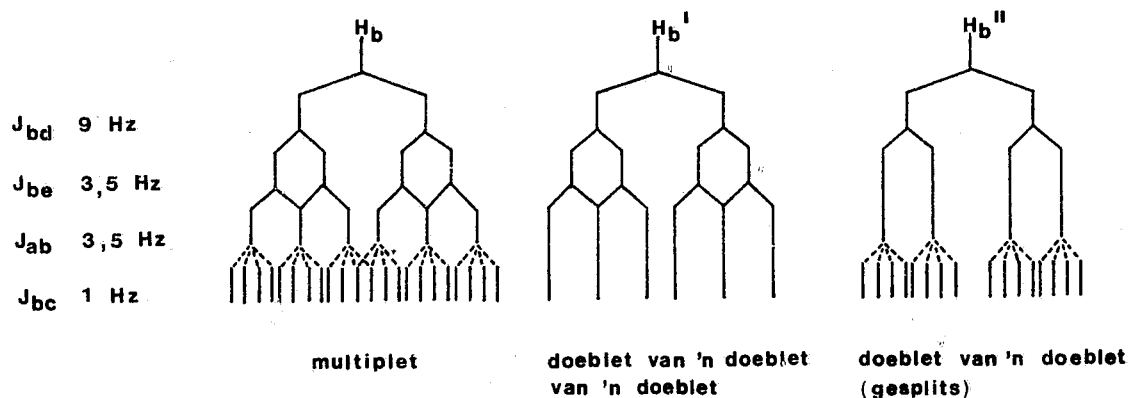
HESTER E. VISAGIE

3 - 4



Figuur V-7: Protonmagnetische resonansiespektrum van 1-metiel-5-metileen-3-metoksihept-1-een (V-39) (by 60 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met δ 0 as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)

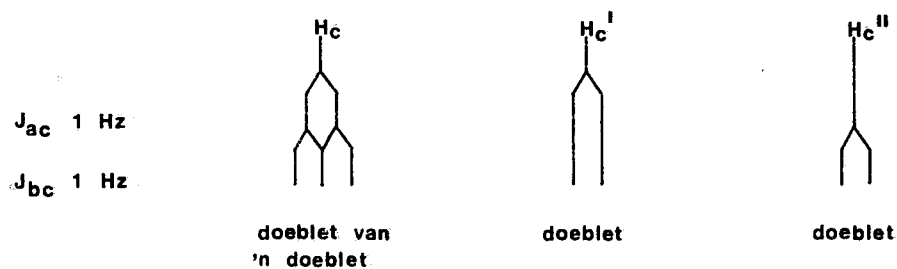
verkry word. Lg. interessante verskynsel is tydens die spinontkoppelings-eksperimente opgemerk. Die sein vir H_b (δ 3,76), wat as 'n multiplet in die pmr-spektrum van verbinding (V-39) (vgl. Figuur V-7 en Figuur V-9. H_b) verkry word, verval nl. na 'n doeblet van 'n doeblet van 'n doeblet (vgl. Figuur V-9, H_b') deur ont koppeling van $3H_c$ (106,2 Hz vanaf TMS). Verder word die betrokke sein na ont koppeling van H_a (333,2 Hz vanaf TMS) as 'n



FIGUUR V-9

doeblet van 'n doeblet met fynsplitsing, verkry (kyk Figuur V-9, H_b''), wat ook die voorgestelde struktuur ondersteun.

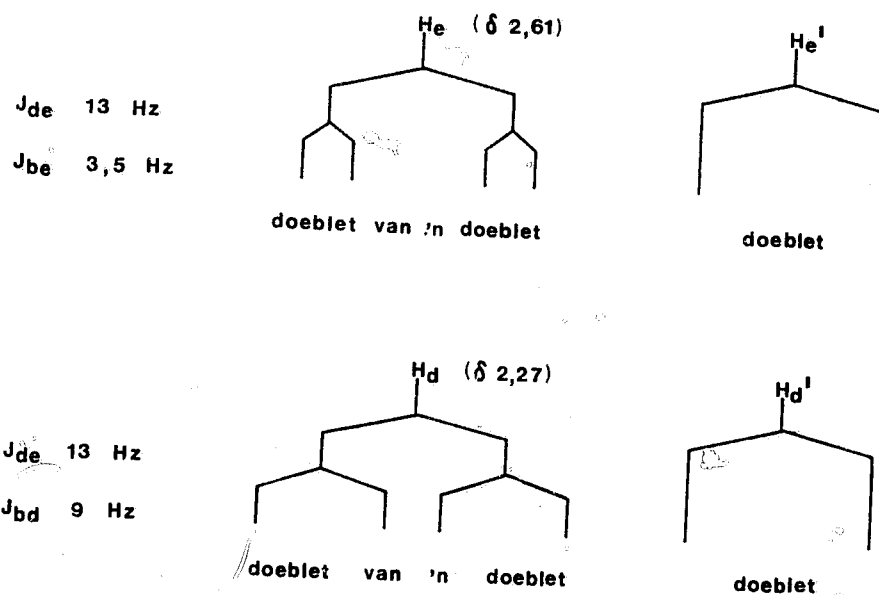
Die verskynsel waarvan hierbo melding gemaak is, nl. dat 'n meetbare J_{bc} -waarde (1 Hz) verkry word, is ook tydens die ont koppeling van H_b waargeneem. Soos reeds aangedui is, verskyn die resonansiesein van $3H_c$ as 'n doeblet van doeblette by δ 1,76 in die pmr-spektrum van verbinding (V-39) (vgl. Figuur V-7 en Figuur V-10; H_c). Deur ont koppeling van H_b (225,9 Hz vanaf TMS) verval lg. sein na 'n doeblet ($J_{ac} = 1 \text{ Hz}$), en 'n soortgelyke



FIGUUR V-10

patroon word deur ont koppeling van H_a (333,2 Hz vanaf TMS) verkry (vgl. onderskeidelik Figuur V-10, H_c' en Figuur V-10, H_c'').

Die waardes wat hierbo vir J_{bd} (9 Hz) en J_{be} (3,5 Hz) voorgestel is, word ondersteun deur die splitsingspatrone wat na ont koppeling van H_b (225,9 Hz vanaf TMS), vir H_d (δ 2,27) en H_e (δ 2,61) verkry word (vgl. Figuur V-7 en Figuur V-11, H_d' en H_e').

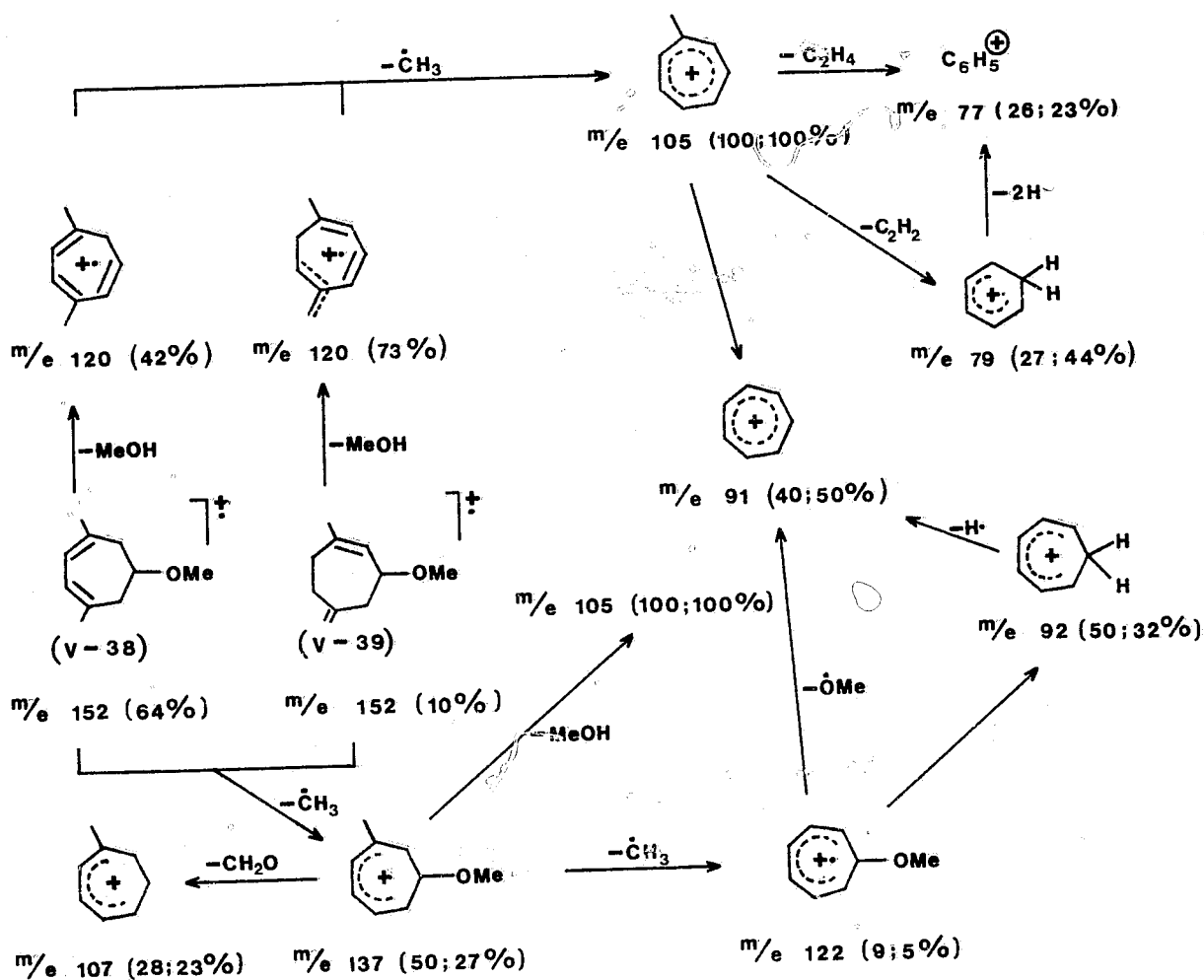


FIGUUR V-11

Die massaspektra van die twee isomeriese metieleters (V-38) en (V-39) toon dieselfde fragmentione, egter met 'n verskil in die relatiewe intensiteite, en in beide gevalle word die voorgestelde molekulêre samestelling deur 'n akkurate massabepaling ondersteun. Die berekende akkurate massa vir $C_{10}H_{16}O$ is 152,1201 en 'n waarde van 152,1203 is vir beide isomere verkry. Die meer prominente ione word verkry by m/e 152 (64%; 10%), 137(50; 27), 123(18; 18), 121(17; 14), 120(42; 73), 119(11; 9), 107(28; 23), 105(100; 100), 93(22; 19), 92(50; 32), 91(40; 50), 79(27; 44) en 77(26; 23) (Die syfers tussen hakies dui die relatiewe intensiteite van ooreenstemmende fragmentione in die onderskeie spektra aan).

Soos in die onderstaande fragmentasieskema aangedui word, verloor beide molekulêre ione metanol om die ione by m/e 120 te gee. Lg. ione gee aanleiding

tot soortgelyke fragmentione as die molekulêre ione van die sikloheptatrienderivate (V-36) en (V-37), wat reeds beskryf is. Die relatief intense piek by m/e 92, wat na verlies van 'n waterstofatoom die tropiliumioon (m/e 91) gee, ontstaan waarskynlik deur verlies van formaldehid vanaf die ioon by m/e 122, wat op sy beurt deur verlies van twee metielradikale vanaf die molekulêre ioon verkry kan word. Die tropiliumioon (m/e 91) kan ook deur verlies van 'n metoksiradikaal uit die ioon by m/e 122 ontstaan. Verder kan die ioon by m/e 105 ook deur verlies

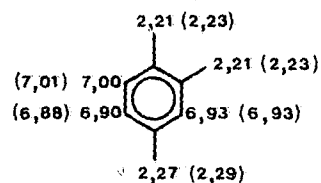


van metanol uit die ioon by m/e 137 verkry word. Lg. ioon verloor waarskynlik ook formaldehid om die ioon by m/e 107 te gee.

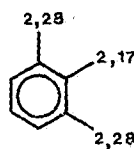
Die pmr-spektrum van die monochloorderivaat, 5-chloro-1,5-dimetil-3-

metoksisiklohept-1-een (V-40), (kyk Tabel V-1 en Figuur V-12), toon seine by δ 1,71, wat aan die twee metielgroepe toegeskryf word, en by δ 3,31 (singulet; $-\text{OCH}_3$, 3H), δ ca. 3,67 (multiplet; $=\text{CH-OMe}$, 1H) en δ ca. 5,47 (smal multiplet; $=\text{C=CH-}$, 1H). Die posisie van die dubbelbinding is toegeken op grond van die feit dat die olefiniese proton sowel as die proton in die alliele posisie ($=\text{CH-OMe}$) in die pmr-spektrum van hierdie verbinding baie soortgelyke splittingspatrone as die ooreenstemmende protone van die dieen (V-39) toon (vgl. Figuur V-7 en Figuur V-12).

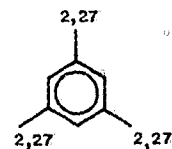
Die aromatiese koolwaterstof, 1,2,4-trimetiëlbenseen (V-41), is ook uit een van die kondensasiemengsels (4% opbrengs; metielasetaat as oplosmiddel) d.m.v. preparatiewe gaschromatografie geïsoleer. Die pmr-spektrum van lg. verbinding (kyk Tabel V-1 en Figuur V-13) toon seine by δ 2,23 [singulet; CH_3 (C-1) en CH_3 (C-2), 6H], δ 2,29 [singulet; CH_3 (C-4), 3H], δ 6,88 [doeplet met fynsplitsing; H(C-5)], δ 6,93 [verbrede singulet; H(C-3)] en δ 7,01 [doeplet; H(C-6)]. Hierdie verbinding is geïdentifiseer deur die chemiese verskuiwings van die metielprotone te vergelyk met die betrokke data wat in die literatuur¹⁴⁰ vir 1,2,4-trimetiëlbenseen (V-41) (δ 2,21; 6H en δ 2,27; 3H), 1,2,3-trimetiëlbenseen (V-44) (δ 2,28; 6H en δ 2,17; 3H) en 1,3,5-trimetiëlbenseen (V-45) (δ 2,27; 9H) aangegee word. Hierbenewens is die chemiese verskuiwings van die ring-



(V-41)



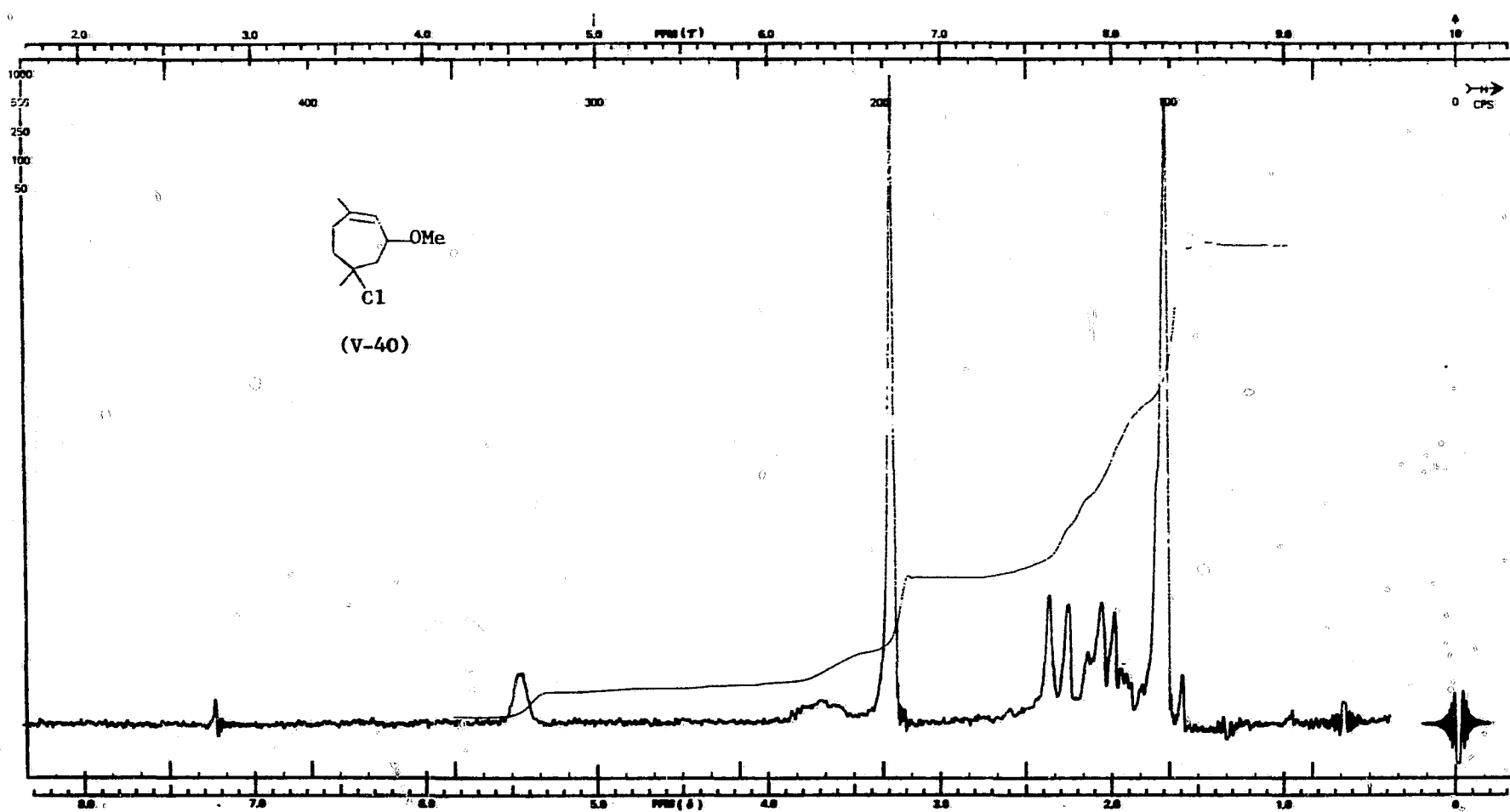
(V-44)



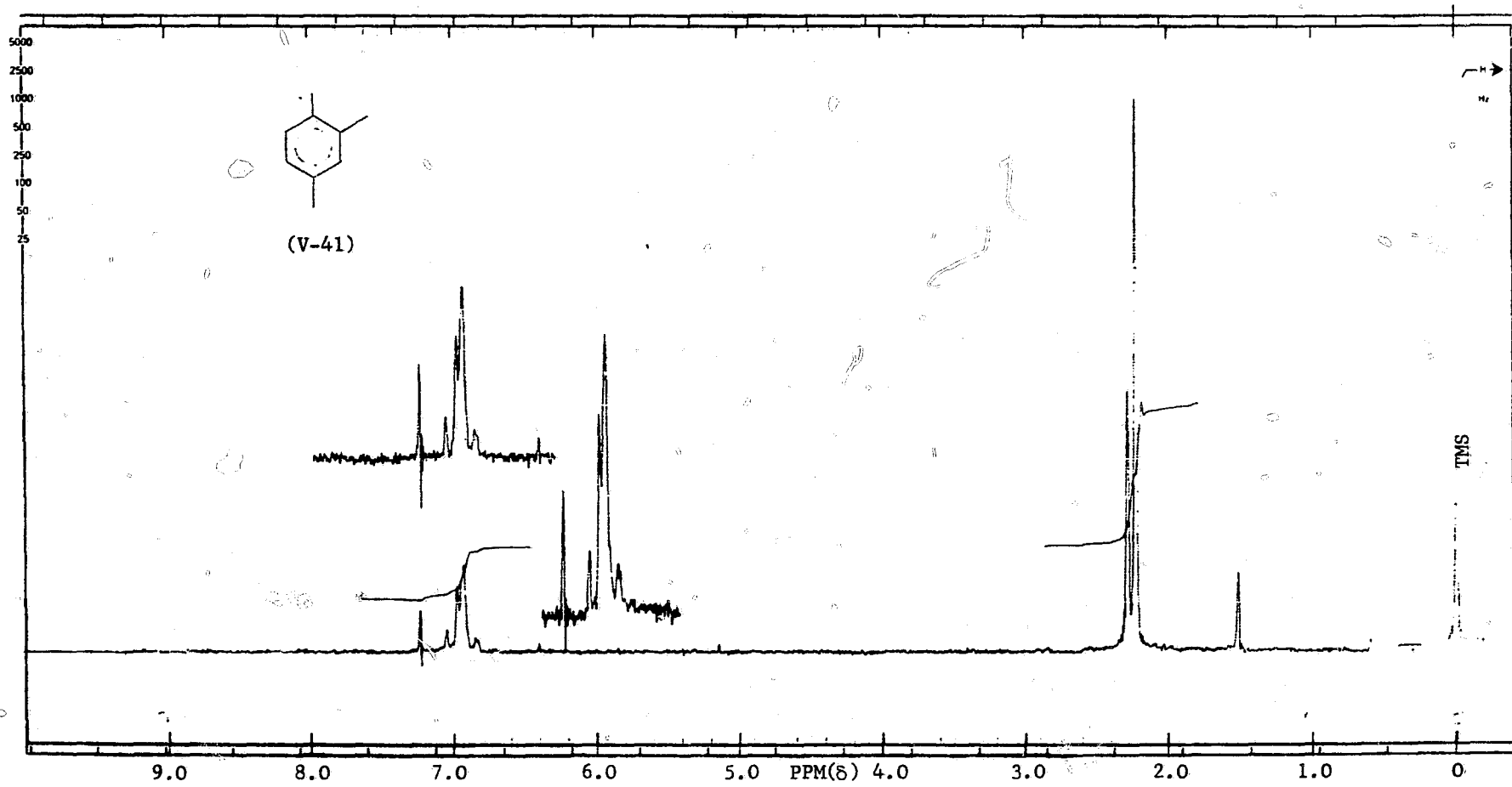
(V-45)

protone ook in ooreenstemming met waardes wat in die literatuur vir verbinding (V-41) aangegee word. Verder word vir beide aromatiese verbindings (V-44) en (V-45) die ringprotone as singulette verkry, onderskeidelik by δ 6,99 en δ 6,80.

Die massaspektrum van 1,2,4-trimetiëlbenseen (V-41) toon die molekulêre ioon by m/e 120,0927 (79%; bereken vir C_9H_{12} : 120,0939) en toon groot ooreenkoms met die spektra van die sikloheptatrieenderivate (V-36) en (V-37), wat reeds bespreek is. Die meer prominente fragmentione word by



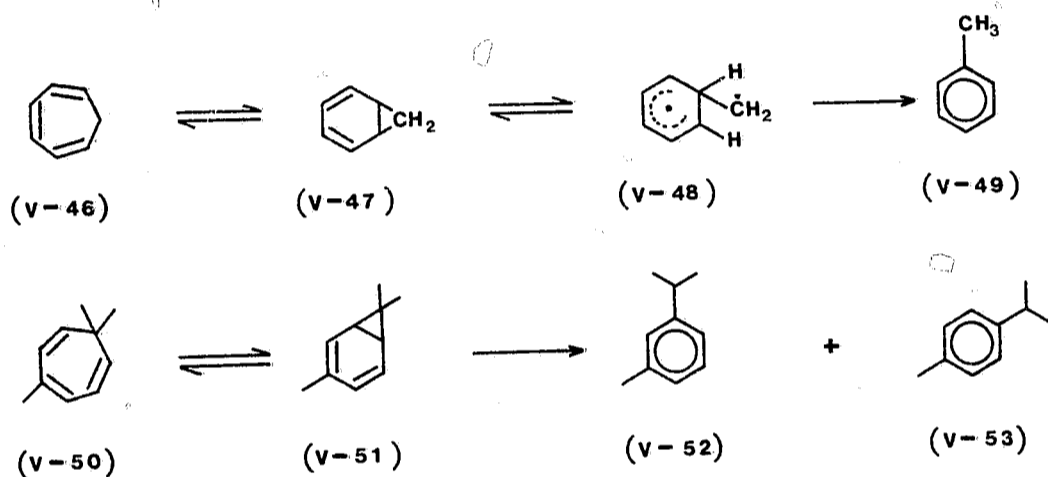
Figuur V-12: Protonmagnetische resonansiespektrum van 5-chloro-1,5-dimethyl-3-metoksisiklohept-1-een (V-40) (by 60 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met $\delta 0$ as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)



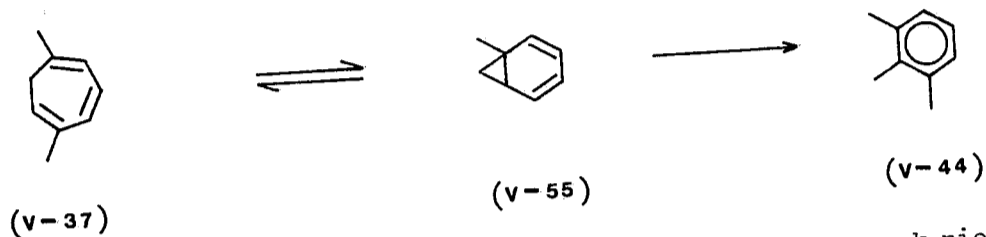
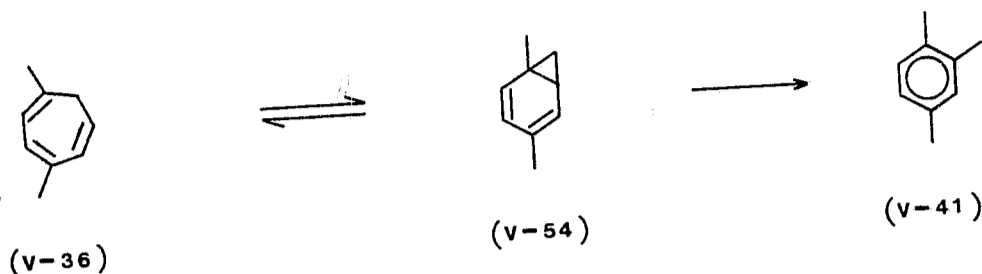
Figuur V-13: Protonmagnetische resonansiespektrum van 1,2,4-trimethylbensen (V-41) (by 100 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met δ 0 as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)

m/e 119(17%), 105(100), 91(7), 79(4) en 77(8) verkry, en kan op soortgelyke wyse as die betrokke fragmentione van die sikloheptatrieenderivate (V-36) en (V-37) verklaar word.

Dit is bekend dat tropilideen (V-46) deur verhitting (478°)¹⁴¹ na toluen (V-49) omgeskakel kan word. Die voorgestelde meganisme^{142a} behels tautomerie na norkaradieen (V-47), opheffing van een van die siklopropanbindings, en waterstofatoomverskuiwing in die resulterende biradikaal (V-48). Verder word *m*-simeen (V-52) en *p*-simeen (V-53) op soortgelyke wyse *via* die norkaradieen (V-51) deur pirolise (*ca.* 300°) van 3,7,7-trimetieltropilideen (V-50) verkry.¹⁴²

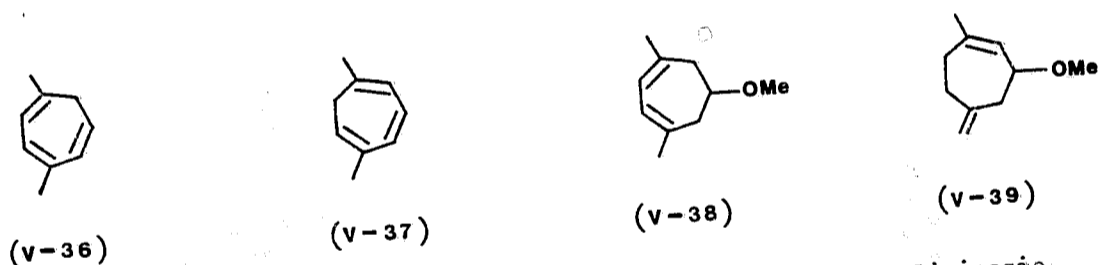


Al die inleidende kondensasiereaksies van dieen (V-34) en dichlorometielmetieleter (I-141) is by 0° uitgevoer, by kamertemperatuur opgewerk en die reaksieprodukte nie hoër as 80° gedistilleer nie, wat die isolasie van 1,2,4-trimetielsen (V-41) in die geval waar metielasetaat as oplosmiddel gebruik is, baie interessant maak. Hoewel die verbinding m.b.v. preparatiewe gaschromatografie geïsoleer is, is dit onwaarskynlik dat dit tydens gaschromatografie ontstaan het, aangesien identiese kondisies in al die analyses gebruik is, en die verbinding slegs in die een inleidende eksperiment opgemerk is. Die 1,2,4-trimetielsen (V-41) het waarskynlik, na aanleiding van bg. voorbeeld, *via* die norkaradieen (V-54) vanaf die hoofisomeer (V-36) ontstaan. Die verbinding (V-37) sou deur soortgelyke isomerisering, *via* die norkaradieen (V-55), 1,2,3-trimetielsen (V-44) kon gee, maar lg. aromtiese verbinding is egter nie in die reaksiemengsel opgemerk nie. Die moontlikheid om die sikloheptatrieenderivate (V-36)



en (V-37) deur pirolise te aromatiseer is egter nie ondersoek nie.

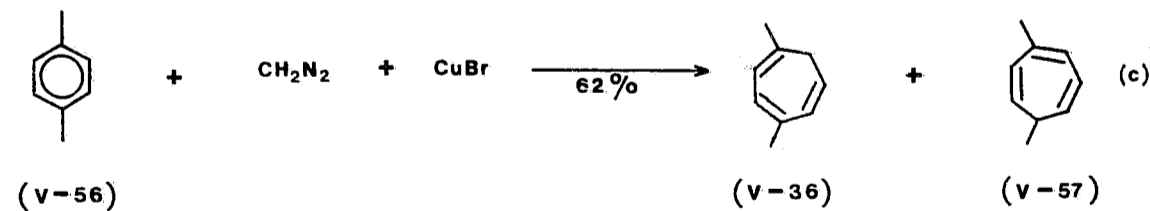
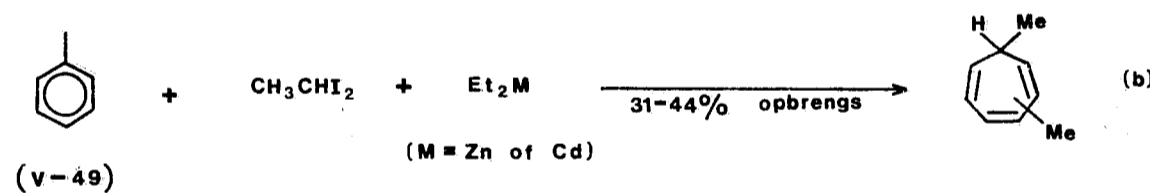
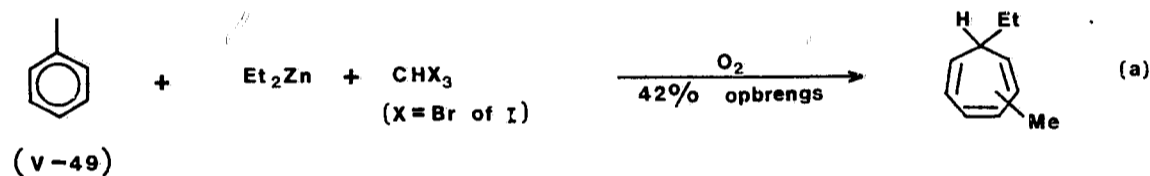
Pirolise by 450° van die eters (V-38) en (V-39) het volgens 'n gaschromatografiese analise 'n groot verskeidenheid van produkte, wat nie geïdentifiseer is nie, gelewer. Die metieleters kon egter deur suurgekataliseerde (*p*-TsOH) metanoleliminasie na die dimetielsikloheptatriëne (V-36) en (V-37) omgesit word. 'n Mengsel van metieleters (V-38) en (V-39) (1:1) is nl. eerstens met *p*-TsOH in CHCl₃ onder terugvloei



behandel. Volgens 'n gaschromatografiese analise was die eliminasiereaksie na dertien uur voltooi, en deur kwantitatiewe preparatiewe gaschromatografie is vasgestel dat 57% opbrengs aan 'n 1:1 mengsel van die sikloheptatrieenderivate (V-36) en (V-37) verkry is. Die reaksie is herhaal met 'n fraksie waarin eter (V-38) nie teenwoordig was nie, maar wat hoofsaaklik (80%) uit eter (V-39) bestaan het. In hierdie geval was die metanoleliminasie na 1,5 uur voltooi, en 56% opbrengs aan 'n 1:8 mengsel van sikloheptatrieenderivate (V-36) en (V-37) is verkry. Dit wil dus voorkom asof die metieleter (V-39) makliker suurgekataliseerde metanoleliminasie ondergaan as die metieleter (V-38), hoewel die verbinding

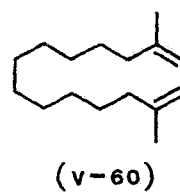
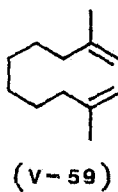
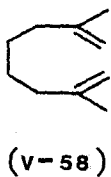
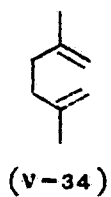
(V-36), wat deurgaans as hoofisomeer in die kondensasiereaksie van dieen (V-34) en dichlorometielmetieleter (I-141) na soutsuureliminasie ($t\text{BuOK}$) geïsoleer is, vanaf lg. eter verkry word. Hiervan moet afgelei word dat die hoofisomeer (V-36) in die kondensasiereaksie verkry word vanaf ander isomeriese metieleters wat spontaan metanoleliminasie ondergaan, en dus nie geïsoleer is nie.

Deur kondensasie van die C_6 -dieen (V-34) en dichlorometielmetieleter (I-141) is 'n nuwe metode vir die sintese van alkielgesubstitueerde sikloheptatriëne ontwikkel. Die mees algemene wyse waarop hierdie verbindings gesintetiseer word, is deur ringvergroting van aromtiese verbindings, met karbeen of karbenoïedreagense. Die sintese van di-alkielgesubstitueerde sikloheptatriëne op hierdie wyse word kortliks in onderstaande reaksieskema aangedui:

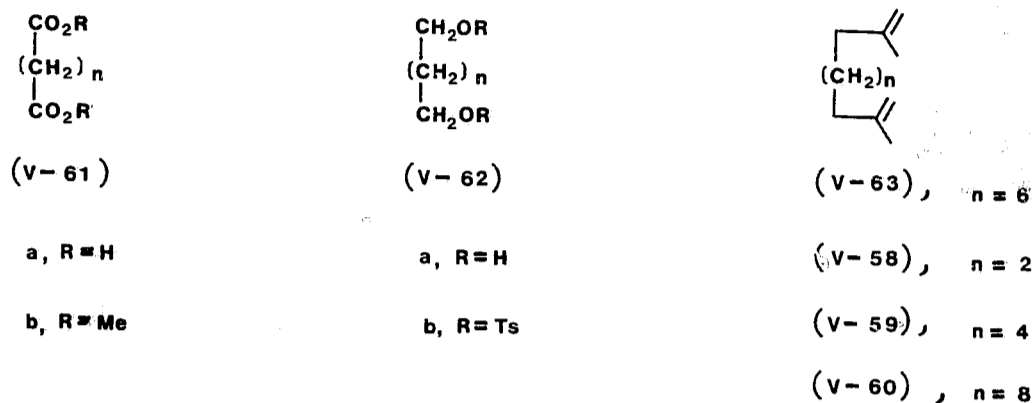


Miyano en medewerkers¹⁴³ het alkielgesubstitueerde 7-etielsiklohepta-1,3,5-triëne gesintetiseer deur ringvergrotting van alkielbensene, bv. toluen (V-49), met jodo- of bromokarbenoïedreagense, wat verkry word vanaf diëtielsink en jodoform (reaksie a). Hierbenewens het Nishimura *et al.*¹⁴⁴ verskeie 7-metielsiklohepta-1,3,5-trieenderivate in 11-44% opbrengs gesintetiseer deur die reaksie van 'n alkielbenseen met metielkarbenoïed, wat berei is deur behandeling van etileenjodied met diëtiel-sink of diëtielkadmium (reaksie b). Muller *et al.*¹⁴⁵ het die dimetiel-sikloheptatriëne (V-36) en (V-57) gesintetiseer deur die reaksie van karbeen, wat deur katalitiese ontbinding van diasmetaan met kuprobromied verkry is, met *p*-xileen (V-56) (vgl reaksie c). Deur van onderskeidelik *m*-xileen en *o*-xileen uit te gaan, is ook ander isomere van die dimetiel-sikloheptatriëne op hierdie wyse berei.

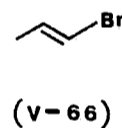
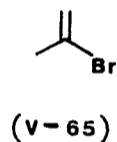
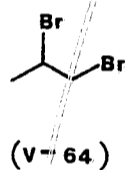
Na die geslaagde sintese van sewelidringverbindings deur kondensasie van dieen (V-34) en dichlorometielmetieleter, is die diëne (V-58), (V-59) en (V-60) berei, ten einde die moontlike sintese van nege-, elf- en vyftienlidringverbindings op soortgelyke wyse, te ondersoek. Lg. olefiene



kon vanaf geskikte kommersieel-beskikbare dikarboksielsure gesintetiseer word. Die sure (V-61a) is nl. eerstens verester, met metanol in teenwoordigheid van H_2SO_4 en benseen, waarna die gevormde esters (V-61b) deur $LiAlH_4$ -reduksie na die ooreenstemmende alkohole (V-62a) omgesit is. Lg. alkohole is op soortgelyke wyse getosileer as wat voorheen vir die sintese van sirenien (vgl. Hoofstuk IV) aangewend is, waarna die alkilering van die tosilate (V-62b) met di-isopropenielkoperlitium die verlangde olefiene (V-58), (V-59) en (V-60) in onderskeidelik 37%, 49% en 32% opbrengs (uit die ooreenstemmende tosilate) gelewer het. Die dieen (V-63), wat moontlik tot die sintese van 'n siklo-tridekaanderivaat kon lei, sou op soortgelyke wyse vanaf die ooreenstemmende suur berei kon word.

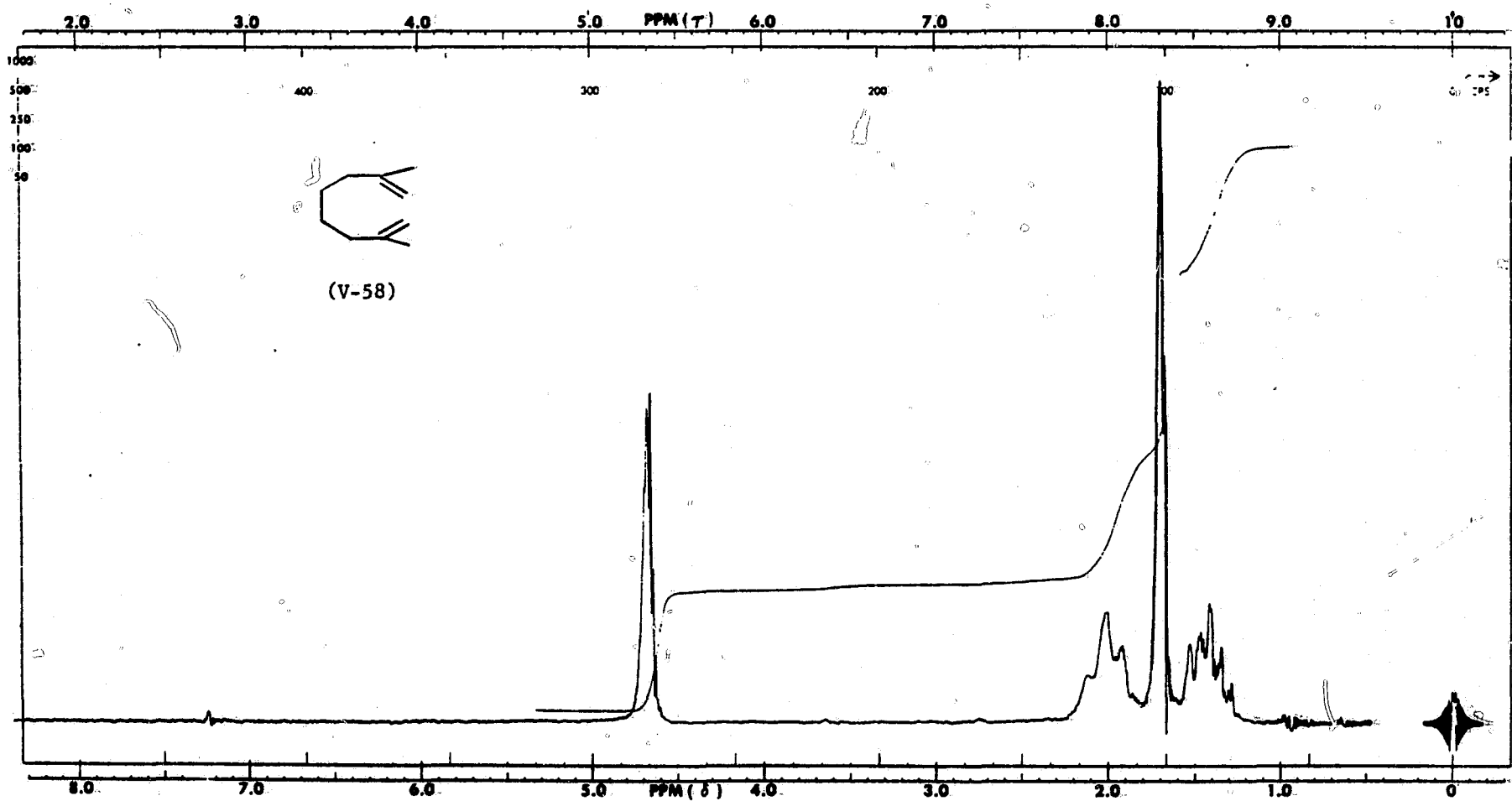


Die di-isopropenielkoperlitium wat in bg. sintese van die olefiene aangewend is, is op soortgelyke wyse as di-isobutenielkoperlitium, wat vir die sintese van sirenien (vgl. Hoofstuk IV) aangewend is, berei. Die isopropenielbromied, wat in hierdie geval gebruik is, is gesintetiseer deur 1,2-dibromopropaan (V-64) met ^tBuOK (1:1) in toluen te behandel, waardeur iso-propenielbromied (V-65) en propenielbromied (V-66) in 'n 4:3 verhouding verkry is. Die twee isomere kon deur distillasie oor 'n

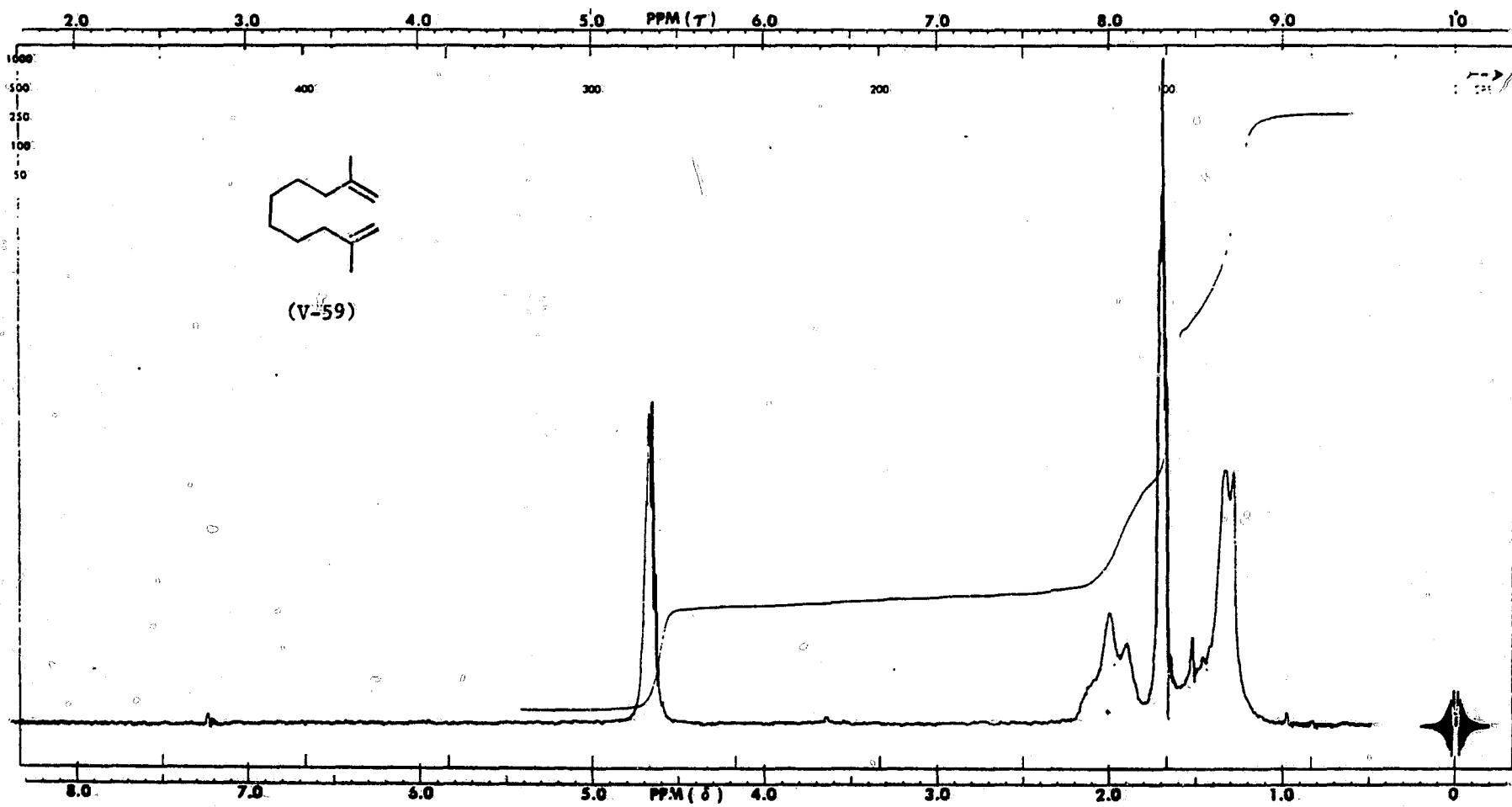


draaibandkolom geskei word, waardeur die verlangde isopropenielbromied in 22% opbrengs vanaf die dibromied (V-64) verkry is. Lg. verbinding is berei deur die addisie van broom aan propileen, wat op sy beurt vanaf isopropielalkohol, deur suurgekataliseerde (H_2SO_4) wateruitsplitsing, verkry is.

Die diëne (V-58), (V-59) en (V-60) is m.b.v. kmr- en massaspektroskopie geïdentifiseer. Die pmr-spektrum van verbinding (V-58) (kyk Tabel V-1 en Figuur V-14) toon seine by δ ca. 1,42 [multiplet; $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-$, 4H], δ 1,70 [multiplet; $2 \times \text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-$, 6H], δ 2,02 [verbrede triplet; $2 \times \text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})-\text{CH}_2-$, 4H] en δ 4,67 (smal multiplet; $2 \times \text{CH}_2=\text{C}=\text{C}$, 4H). In die geval van dieen (V-59) toon die pmr-spektrum (kyk Tabel V-1 en Figuur V-15) seine by δ ca. 1,32 [multiplet; $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_2-$, 8H], δ 1,70 [multiplet; $2 \times \text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-$, 6H], δ 2,0 [verbrede triplet; $2 \times$



Figuur V-14: Protonmagnetische resonansiespektrum van 2,7-dimethielokta-1,7-dieen (V-58) (by 60 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met δ 0 as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)

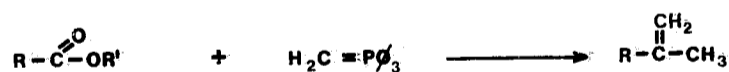


Figuur V-15: Protonmagnetische resonansiespektrum van 2,9-dimethyldeka-1,9-dieen (V-59) (by 60 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met δ 0 as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)

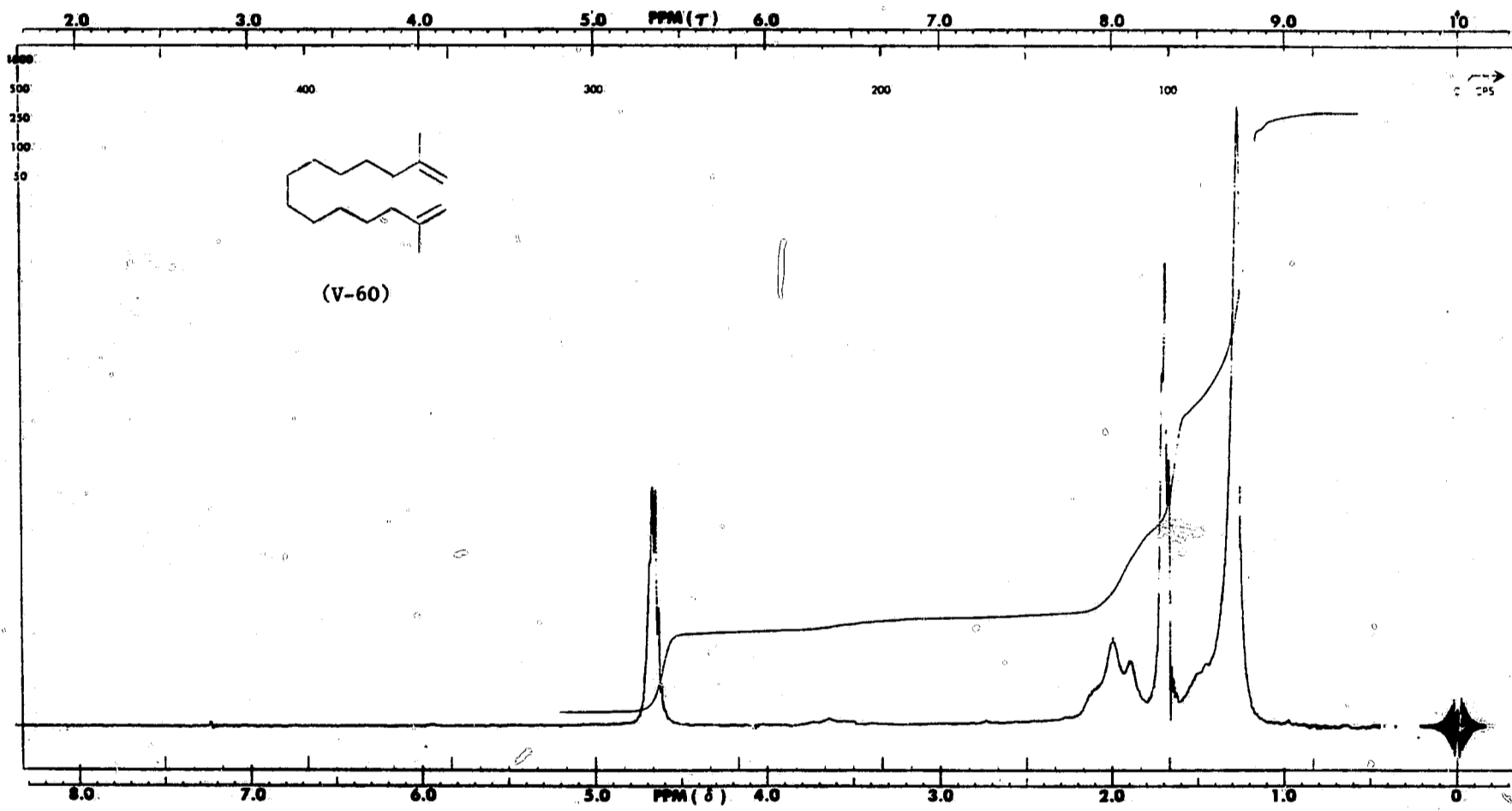
$\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})-\text{CH}_2-$, 4H] en δ 4,67 [smal multiplet; 2 x $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})-$, 4H] en vir dieen (V-60) word die betrokke seine by δ 1,27 [multiplet; $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_2-$, 16H], δ 1,70 [multiplet; 2 x $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-$, 6H], δ 2,0 [verbrede triplet; 2 x $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})-\text{CH}_2-$, 4H] en δ 4,66 [multiplet; 2 x $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})-$, 4H] verkry (kyk Tabel V-1 en Figuur V-16).

Die massaspektrum van dieen (V-58) toon die molekulêre ioon by m/e 138,1403 (bereken vir $\text{C}_{10}\text{H}_{18}$: 138,1408) en fragmentione by m/e 123 (4%), 110(7), 95(27), 84(13), 82(71), 81(20), 79(10), 69(40), 68(29), 67(100), 56(11), 55(40), 53(15), 41(77), 40(20) en 39(32). Die massaspektra van diene (V-59) en (V-60) toon groot ooreenkoms met bg. spektrum in die gebied $m/e \leq 123$. In die geval van dieen (V-59) word die molekulêre ioon by m/e 166,1722 (bereken vir $\text{C}_{12}\text{H}_{22}$: 166,1722) en fragmentione by m/e 123(16%), 110(36), 109(10), 96(14), 95(96), 82(75), 81(50), 69(75), 68(38), 67(65), 56(38), 55(67), 54(28) en 41(100) verkry, terwyl die massaspektrum van dieen (V-60) die molekulêre ioon by m/e 222,2354 (bereken vir $\text{C}_{16}\text{H}_{30}$: 222,2347) en fragmentione by m/e 166 (7%), 124(5), 123(9), 110(14), 109(16), 96(23), 95(38), 83(18), 82(62), 81(38), 69(100), 68(25), 67(46), 57(20), 56(43), 55(57), 54(14), 53(10), 43(16) en 41(90) toon. In al drie gevalle kan die fragmentione in terme van α -splittings en McLafferty-omskakelings, weens die teenwoordigheid van die dubbelbindings, verklaar word.

Die metode wat deur Uijtewaal *et al.*¹⁴⁶ ontwikkel is vir die verandering van alkoksikarbonielgroepe na isopropenielgroepe, sou ook aangewend kon word vir die sintese van diene (V-58), (V-59) en (V-60). Esters reageer nl. met oormaat metileentriphenielfosforaan in dimetielsulfoksied om, na hidrolise, die ooreenstemmende isopropenielverbindings te gee:

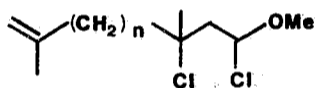


Deur aanwending van hierdie metode sou die dieen (V-63, $n = 6$), wat moontlik tot die sintese van 'n siklotridekaanderivaat kon lei, ook uit die diëster (V-61b, $n = 8$) berei kon word, terwyl die diëster (V-61b, $n = 4$) ook vir die sintese van dieen (V-58) aangewend sou kon word. Lg. sintese-metode is egter nie ondersoek nie.

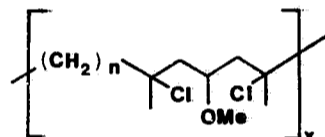


Figuur V-16: Protonmagnetische resonansiespektrum van 2,13-dimethyltetradeka-1,13-dieen (V-60) (by 60 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met δ^0 as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)

Die onderskeie diëne (V-58), (V-59) en (V-60) is vervolgens met dichlorometielmetieleter, in metileenchloried as oplosmiddel (hoë verdunning) en $\text{SnCl}_4/\text{MeNO}_2$ as katalisator, gekondenseer. Hoewel die uitgangsdieëne in al drie reaksies, volgens gaschromatografiese analises, na een uur nie meer teenwoordig was nie, is na behandeling van die onderskeie kondensasiemengsels met $^t\text{BuOK}$ slegs polimeriese materiaal en die uitgangsdieëne tesame met isomere daarvan, geïsoleer. Lg. olefiene, wat in die onderskeie reaksies in 19%, 18% en 34% opbrengs respektiewelik verkry is, het waarskynlik ontstaan deur addisie van soutsuur, wat weer deur die behandeling met basis ge-elimineer is, analoog aan die bevinding in die geval van die kondensasie met dieen (V-34). Die polimeriese materiaal word waarskynlik verkry deurdat die intermediêre dichloro-eters (V-67, $n = 4,6$ of 10) nie intramolekulêr reageer (sikliseer) nie, maar wel intermolekulêr, ten spyte van die feit dat die reaksies in hoë verdunning (1 g dieen/ 75 ml metileenchloried) deurgevoer is. Deur hierdie addisie van die gevormde dichloro-eters (V-67) aan die onderskeie uitgangsdieëne, word die vorming van polimere van tipe (V-68, $n = 4,6$ of 10) in die hand gewerk.



(V-67)

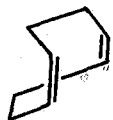


(V-68)

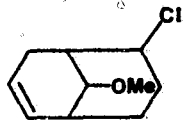
Pogings om makrosikliese verbindings deur kondensasie van 'n langketting α,ω -dieen en dichlorometielmetieleter daar te stel, is gevolglik laat vaar, maar aangesien dit bekend is dat *cis*-siklo-okta-1,5-dieen (V-69) gereedelik met oorgangsmetale gekomplekseer kan word, is die moontlikheid om bisikloverbindinge deur kondensasie van lg. dieen met die dichloro-eter te berei, vervolgens ondersoek. Die *cis*-siklo-okta-1,5-dieen (V-69) is met dichlorometielmetieleter (I-141) in metileenchloried in teenwoordigheid van $\text{SnCl}_4/\text{MeNO}_2$ as katalisator, gekondenseer. Die kondensasiëprodukte is nie geïsoleer nie, maar is direk met $^t\text{BuOK}$ in DMSO by kamertemp. behandel, soos in die geval van kondensasies met dieen (V-34), waarna die monochloorderivaat (V-70) (75%) tesame met isomere daarvan (25%), wat nie geïdentifiseer is nie, in 12% opbrengs na distillasie (kp. $58^\circ/0,15$ mm Hg) geïsoleer is. Ook in hierdie geval is

'n isomeer van die uitgangsdieen, nl. siklo-okta-1,3-dieen (V-71), as hoofproduk geïsoleer. Hierdie verbinding word waarskynlik verkry deurdat soutsuur aan die uitgangstof addeer, soos in al die vorige kondensasies met dichlorometielmetieleter, en dan weer tydens die behandeling met t BuOK ge-elimineer word. Die dieen (V-71) is geïdentifiseer deur die pmr-spektrum daarvan met die betrokke spektrum van *cis*-siklo-okta-1,5-dieen (V-69) te vergelyk. Lg. spektrum toon seine by δ 2,35 (smal multiplet; 4 x CH_2 -, 8H) en δ 5,57 (smal multiplet; 2 x $-\text{CH}=\text{CH}-$, 4H), terwyl die pmr-spektrum van siklo-okta-1,3-dieen seine by δ ca. 1,4 - 1,8 (multiplet; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 4H), δ ca. 2,0 - 2,4 (multiplet; $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, 4H) en δ ca. 5,3 - 6,0 (multiplet; 2 x $-\text{CH}=\text{CH}-$, 4H).

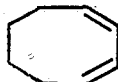
Die monochloorverbinding (V-70) kon m.b.v. preparatiewe gaschromatografie suiwer verkry word, en is met behulp van kmr- (^1H sowel as ^{13}C) en massaspektroskopie geïdentifiseer. Deur spinontkoppelingseksperimente is vasgestel dat die verbinding die bisiklo[3.3.1]noneen (V-70)[†] is, en nie die bisiklo[4.2.1]noneen (V-72) nie. Die moontlikheid dat lg. verbinding in 'n alternatiewe kondensasie-metode van *cis*-siklo-okta-1,5-dieen en dichlorometielmetieleter, kon ontstaan is oorweeg.



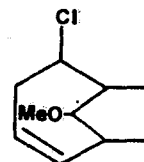
(V-69)



(V-70)



(V-71)

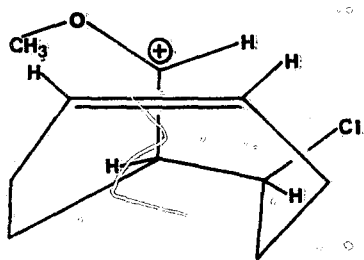


(V-72)

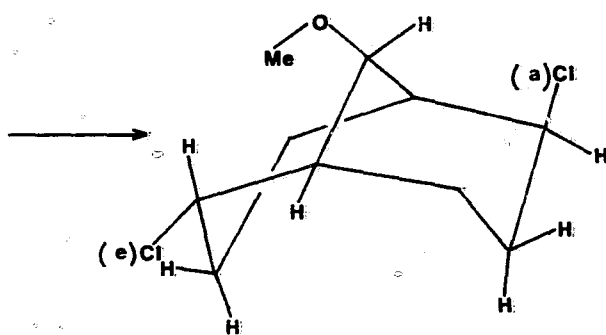
[†] Hoewel vermoedelik slegs een konformasie-isomeer geïsoleer is, word eenvoudigheidshalwe na hierdie isomeer as verbinding (V-70) verwys, aangesien die korrekte konformasie nie bo alle twyfel vasgestel is nie. Dieselfde benadering sal vir soortgelyke siklononene gevolg word.

Die pmr-spektrum van verbinding (V-70) (kyk Tabel V-1 en Figuur V-17) toon seine by δ ca. 1,60 - 1,95 (multiplette; $-\text{CHCl}-\text{CH}_2-$, 2H), δ 2,24 en 2,68 (twee multiplette; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, 2H), δ 3,33 (singulet; $-\text{O}-\text{CH}_3$, 3H), δ 3,61 (verbrede kwartet; $-\text{CH}-\text{OMe}$, 1H), δ 4,48 (multiplet; >CHCl , 1H), δ 5,56 (verbrede doeblet van 'n doeblet; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, 1H) en δ 5,83 (verbrede doeblet van 'n doeblet van 'n doeblet; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, 1H).

Daar die meganisme van die addisie van chloro-eters aan olefiene nie bekend is nie, kon geen uitsluitel gegee word of die addisie *cis*- en/of *trans*- plaasvind na gelang van reaksiekondisies, die aard van die olefiene en die aard van die halo-orgaaniese verbinding nie. Die moontlikheid bestaan selfs dat die eerste addisie 'n *cis*-addisie kan wees terwyl die tweede, weens die intramolekulêre aard daarvan alleen 'n *trans*-addisie kan wees, wat sal lei tot 'n adduk waarin die een chlooratoom aksiaal en die tweede ekwatoriaal sou wees (kyk Figure V-18a en V-18b). In

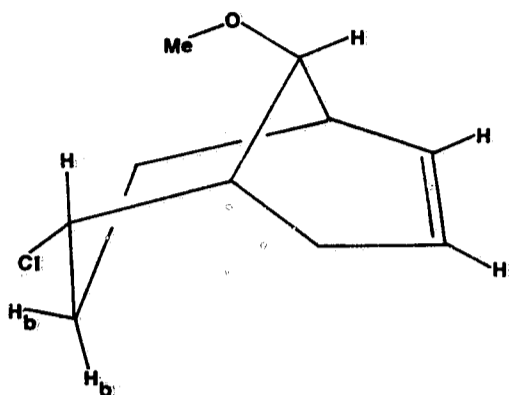


FIGUUR V-18a

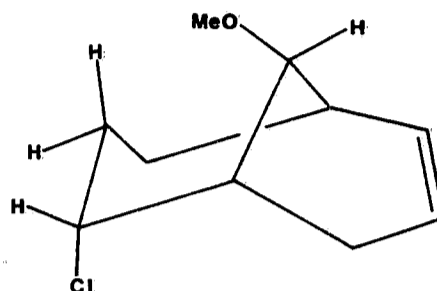


FIGUUR V-18b

so 'n geval sou behandeling met basis lei tot eliminasië van die aksiale chlooratoom as soutsuur; 'n reaksie wat na verwagting met redelike gemak sal verloop om verbinding (V-70) te gee. Eliminasië van 'n tweede mol soutsuur sal na verwagting baie moeilik verloop, daar die koplanaarver-eiste vir eliminasië alleen bereik kan word deur die verandering van die stoelkonformasie na die bootkonformasie van die sikloheksaanring, wat uit 'n energie-oogpunt ongunstig is weens die interaksie (kyk Figure V-18c en d) met die metoksigroep. 'n Studie van die pmr-spektrum van verbinding (V-70) gee nie uitsluitel oor die aksiale of ekwatoriale aard van die chlooratoom nie (kyk Tabel V-1 en Figuur V-17), daar die koppelingskonstante met die CHCl proton nl. 4, 8 en 8 Hz nie 'n eenduidige uitspraak in dié



FIGUUR V-18c

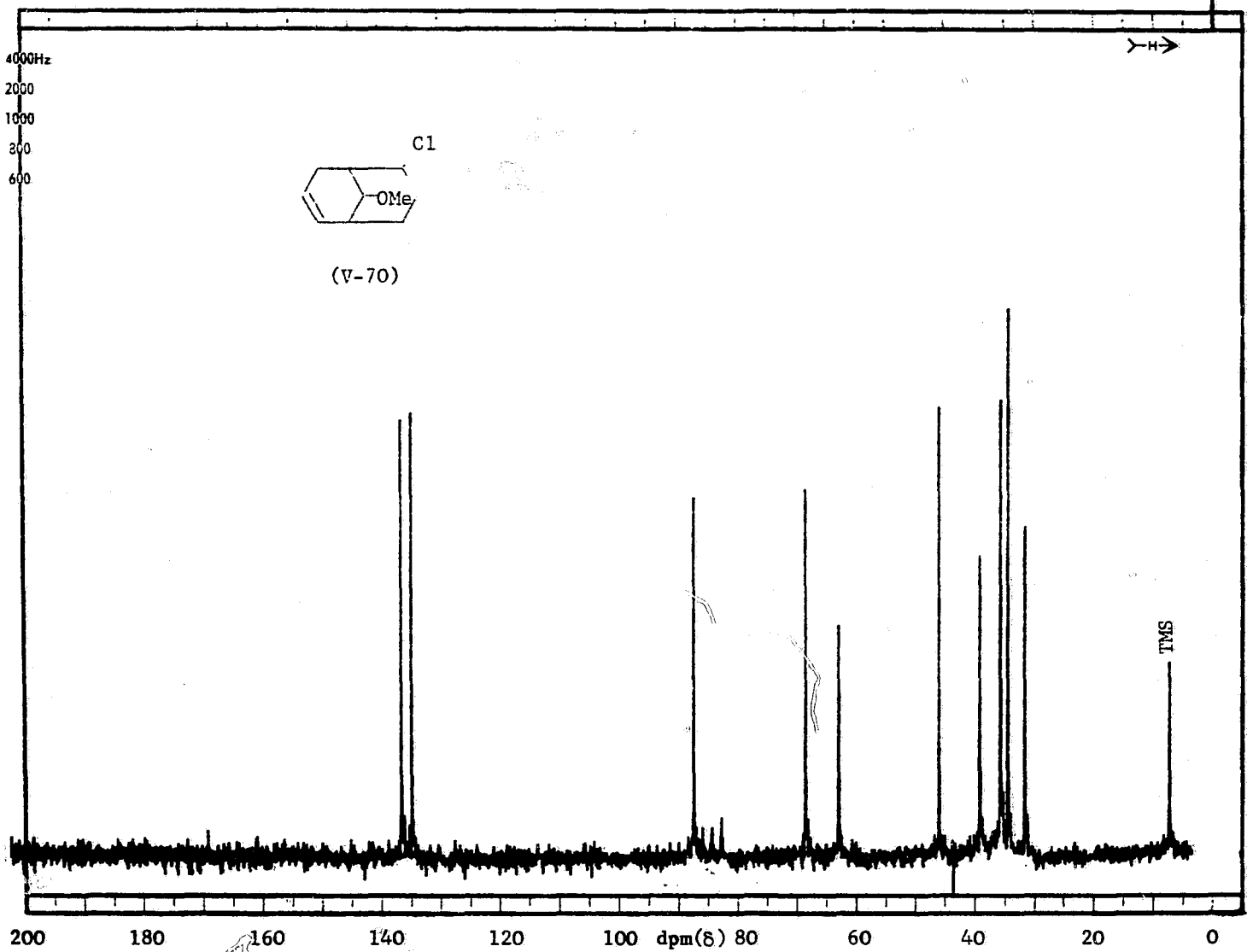


FIGUUR V-18d

verband gee nie. Uit die koppeling van die waterstofatoom aan C-9 met die waterstofatome aan C-1 en C-5 kan egter niks uit die relatiewe konfigurasie by C-9 afgelei word nie. Deur die spinontkoppelingseksperimente word die struktuur van die "sikloheksenring" eenduidig bevestig (kyk Tabel V-1 en Figuur V-17). Die alternatiewe struktuur (V-72) kan ge-elimineer word op grond van die feit dat bestraling by 448 Hz vanaf TMS (δ ca. 4,48, >CHCl) nie enige verandering in die seine by δ 2,24 (H_b'') en δ 2,68 (H_b') bewerkstellig, maar wel tot groot veranderinge by δ ca. 1,60 - 1,95 lei. Deur spinontkoppelingseksperimente kan verder bewys word, dat die waterstofatome H_b' en H_b'' aan die metileen groep α tot C-3 geleë is.

Die ^{13}C -kmr-spektrum van verbinding (V-70) (kyk Tabel V-2 en Figuur V-19) ondersteun die voorgestelde struktuur in die opsig dat die verlangde aantal seine (met verwagte multiplisiteit) verkry word, maar die finale toesegging van seine aan "identies"-gesubstitueerde koolstofatome sou egter bloot spekulatief wees. Seine word by δ 129,1 en 127,3 (twee doeblette; $=\text{CH}-$), δ 80,3 (doeblet; >CHO), δ 61,3 (doeblet >CHCl), δ 55,7 (kwartet; $-\text{OCH}_3$), δ 38,6 (doeblet; >CH), δ 31,7 (doeblet; >CH), δ 28,3 (triplet; >CH_2), δ 27,1 (triplet; >CH_2) en δ 24,2 (triplet; >CH_2) verkry.

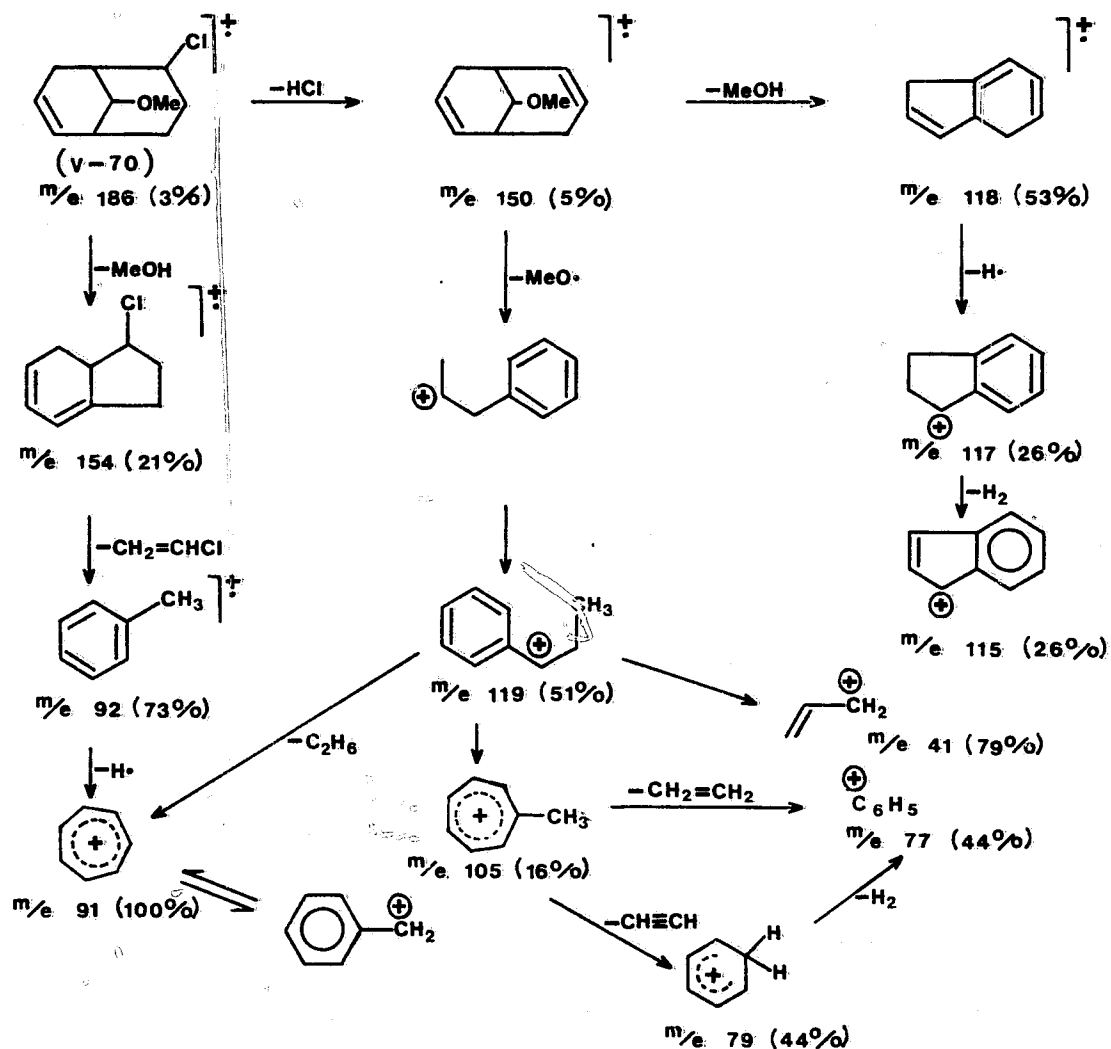
Wat die massaspektrum van verbinding (V-70) aanbetref, word die molekulêre



Figuur V-19: Proton-ontkoppelde ^{13}C -kernmagnetische resonansiespektrum van 6-chloro-9-metoksibicyclo-[3.3.1]non-2-een (V-70) (by 20 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met δ 0 as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)

ioon by m/e 186,0835 (bereken vir $C_{10}H_{15}O^{35}Cl$: 186,0837) en fragmentione[†] by m/e 156 (8% ; $C_9H_{11}^{37}Cl$), 154(21% ; $C_9H_{11}^{35}Cl$), 151(6% ; $C_{10}H_{15}O$), 150(5% ; $C_{10}H_{14}O$), 119(51% ; C_9H_{11}), 118(53% ; C_9H_{10}), 117(66% ; C_9H_9), 115(26% ; C_9H_7), 109(11% ; C_7H_9O), 105(16% ; C_8H_9), 103(10% ; C_8H_7), 94(6% ; C_6H_6O), 93(14% ; C_7H_9), 92(73% ; C_7H_8), 91(100% ; C_7H_7), 89(11% ; C_7H_5), 84(37% ; C_5H_8O), 79(44% ; C_6H_7), 78(25% ; C_6H_6), 77(44% ; C_6H_5), 72(11% ; C_4H_8O), 71(30% ; C_4H_7O), 67(33%), 66(13), 65(46), 63(22), 62(10), 53(21), 52(12), 51(36), 50(23), 45(35), 44(15), 43(19), 41(79%) en 39(92%) verkry.

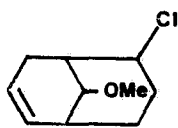
Die meer prominente fragmentione kan volgens onderstaande fragmentasieskema verklaar word:



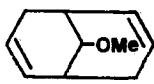
[†] Die samestelling en relatiewe intensiteit van die fragmentione is m.b.v. die massaspektrometer-rekenaarkoppeling bepaal.

Na verlies van soutsuur en die metoksiradikaal word die fragmentioon by m/e 119 (51%) verkry, wat verder kan fragmenteer om onderskeidelik die ione by m/e 41 (79%), m/e 91 (100%) en m/e 105 (16%) te gee. Lg. ioon fragmenteer verder (soos reeds vir die sikloheptatrieenderivate aangedui is) om die tropiliumioon by m/e 91 (100%), die ioon by m/e 77 (44%), asook die benseniumioon by m/e 79 (44%), te gee. Die relatief intense ioon by m/e 92 (73%), wat deur verlies van 'n proton ook die tropiliumioon by m/e 91 (100%) lewer, word waarskynlik verkry deur verlies van metanol en etileenchloried vanaf die molekulêre ioon. Lg. ioon verloor ook metanol en soutsuur om die ioon by m/e 118 (53%) te lewer, wat verder fragmenteer om die ione by m/e 117 (66%) en m/e 115 (26%) te gee.

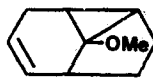
Soos reeds gemeld is komponent (V-70) nie die enigste kondensasieproduk wat in die reaksie tussen die dieen (V-69) in die dichlorometieleter (I-141) ontstaan nie. Afsien van die hoofproduk is die ander komponente nie geïdentifiseer nie. In 'n verdere studie is die kondensasieproduk direk met oormaat t BuOK (1:10) in DMSO by 110° verhit vir 57 uur, waarna *ca.* 45% omsetting na 'n mengsel van verbindings (V-73) en (V-74), in 'n verhouding van 10:1 verkry is. Hierbenewens het behandeling van die suiwer monochloorderivaat (V-70) met t BuOK in DMSO, by 110° vir 65 uur, slegs die dieen (V-73) (50% omsetting) gelewer. Hierdie bevinding dat dieen (V-73), en nie die simmetriese dieen (V-75) nie, verkry word, ondersteun verder die voorgestelde bisiklo[3.3.1]no-neenskelet van verbinding (V-70). Die eters (V-73) en (V-74) kon



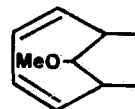
(V-70)



(V-73)



(V-74)



(V-75)

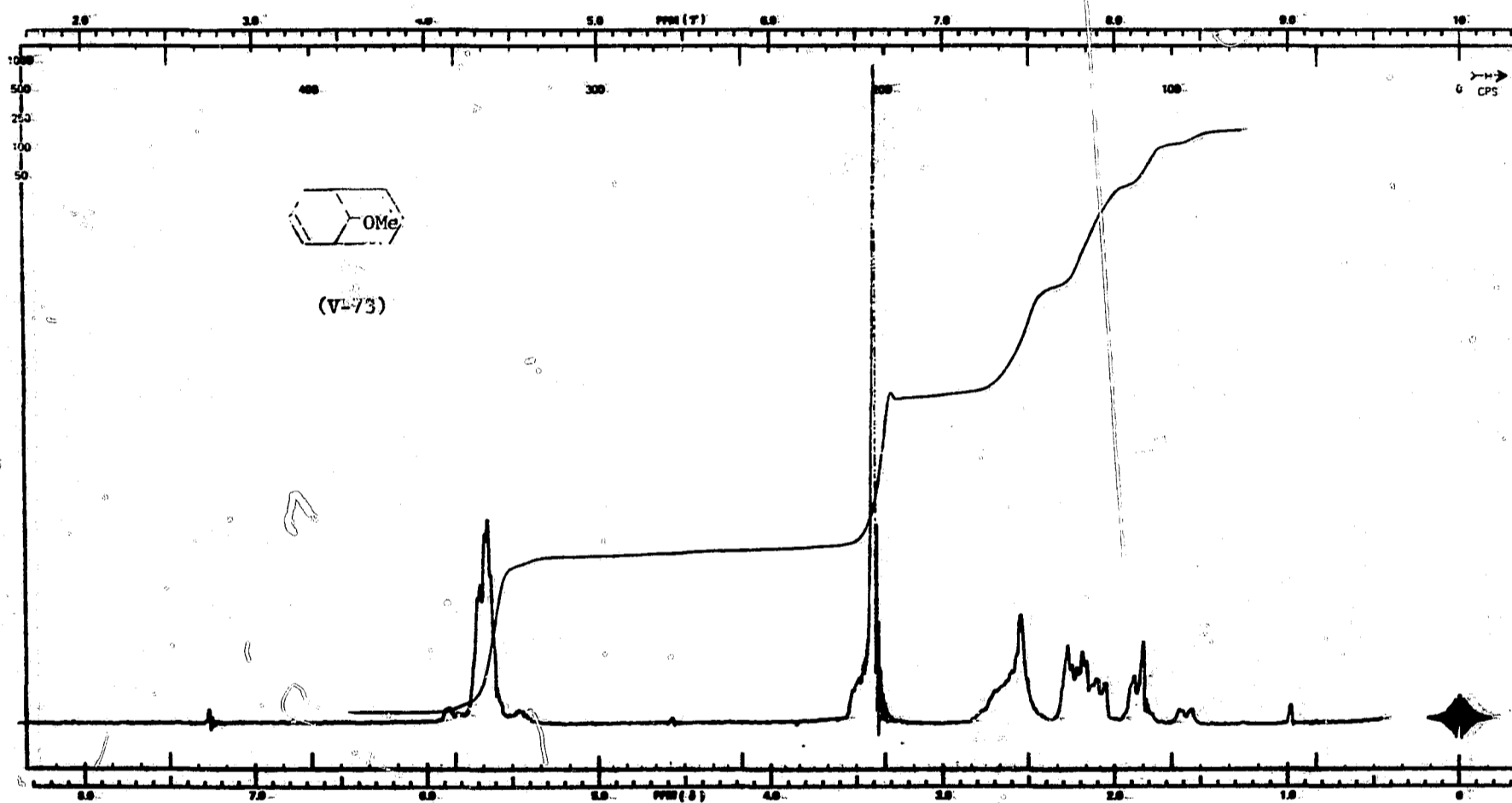
d.m.v. preparatiewe gaschromatografie geskei word, en is m.b.v. kmr- en massaspektroskopie geïdentifiseer.

Die pmr-spektrum van dieen (V-73) (kyk Tabel V-1 en Figuur V-20) toon seine by δ 3,42 (singulet; $-\text{OCH}_3$, 3H), δ ca. 3,48 (multiplet; $>\text{CH}-\text{OMe}$, 1H) en δ ca. 5,35 - 5,95 (smal multiplet; $2 \times -\text{CH}=\text{CH}-$, 4H). Ten spyte van spinontkoppelingseksperimente kon nie van lg. spektrum met sekerheid afgelei word of die dieen (V-73) of die simmetriese dieen (V-75) geïsoleer is nie. Met behulp van die ^{13}C -kmr-spektrum van die verbinding (kyk Tabel V-2 en Figuur V-21) kon vasgestel word dat die betrokke dieen nie simmetries is nie, en seine verskyn by δ 130,3, δ 127,7, δ 125,5 en δ 125,1 (vier doeblatte; $4 \times =\text{CH}-$), δ 77,6 (doeplet; $>\text{CH}-\text{OMe}$), δ 55,9 (kwartet; $-\text{OCH}_3$), δ 32,9 (doeplet; >CH), δ 32,1 (triplet; $>\text{CH}_2$), δ 31,8 (doeplet; >CH) en δ 26,0 (triplet; $>\text{CH}_2$). Ook in hierdie geval is geen toekennings t.o.v. "identities"-gesubsitueerde koolstofatome gemaak nie.

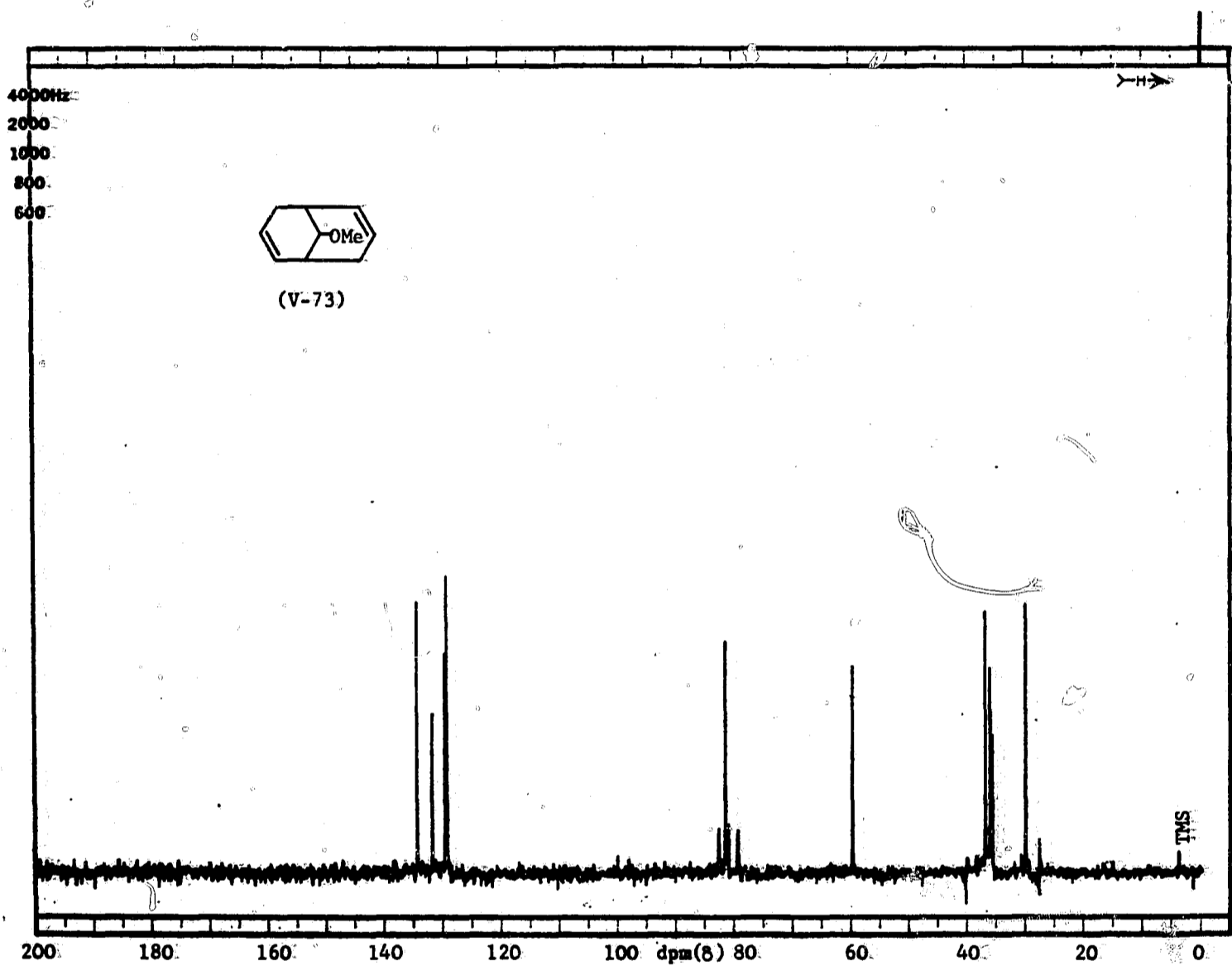
Die massaspektrum van dieen (V-73) toon die molekulêre ioon by m/e 150,1047 (bereken vir $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$: 150,1047) en fragmentione by m/e 119 (9%), 118(73), 117(100), 115(20), 105(10), 92(5), 91(29), 79(18), 77(18), 66(33), 41(24) en 31(16%). Dit is interessant om daarop te let dat die relatiewe intensiteite van die ione by m/e 119 en m/e 92 baie laer is as wat i.g.v. die monochloorderivaat (V-70) verkry is. Die ander fragmentione kan op soortgelyke wyse verklaar word as die ooreenstemmende fragmentione wat, na verlies van soutsuur, in geval van die chloorverbinding (V-70) verkry is.

In geval van die trisiklo[4.3.0.0^{5,7}]noneen (V-74) toon die pmr-spektrum (kyk Tabel V-1 en Figuur V-22) seine by δ 1,07 (verbrede doeplet van 'n doeplet; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}-\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}-$, 1H), δ 2,86 (multiplet; $>\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, 1H), δ ca. 3,15 (multiplet; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}-$, 2H), δ 3,28 (singulet; $-\text{OCH}_3$), δ 5,96 (verbrede doeplet van 'n doeplet; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, 2H) en δ 6,45 (multiplet; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, 1H). Die chemiese verskuiwings wat hierbo aangegee is, is op grond van spinontkoppelingseksperimente toegeken. Die toesegging van seine aan H_b en 2H_c is gedoen na ontkoppeling van die

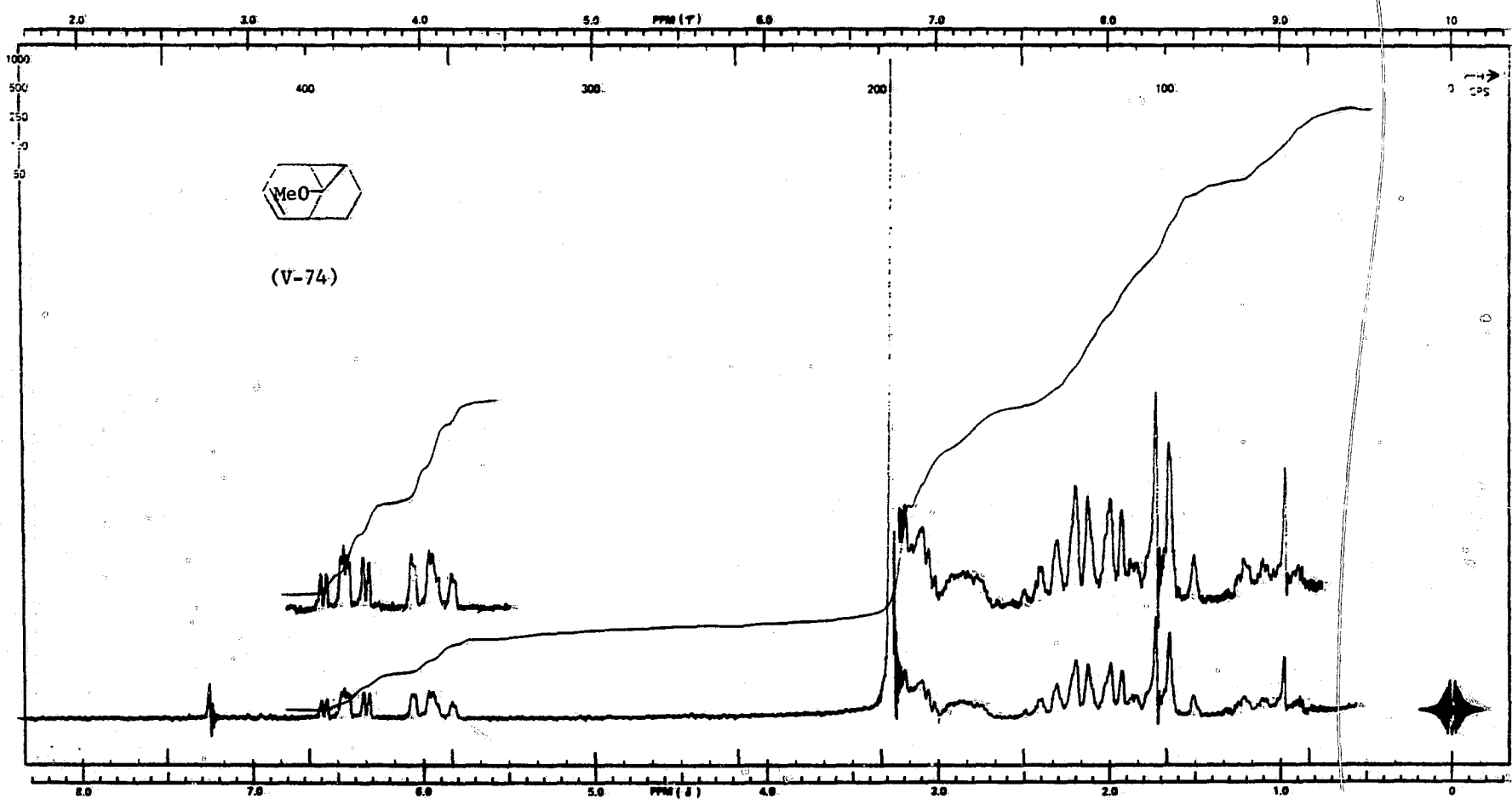
† Ten spyte van verskeie spinontkoppelingseksperimente kan die chemiese verskuiwings van dié twee protone nie apart bepaal word nie. Interpretasie word verder bemoeilik deur verskeie langafstandkoppelings.



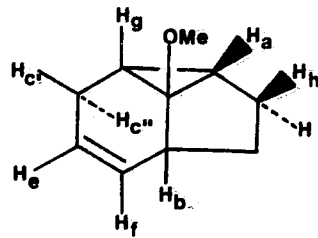
Figuur V-20: Protonmagnetische resonansiespektrum van 9-metoksibisiklo [3.3.1]nona-2,6-dieen (V-73) (by 60 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met δ 0 as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)



Figuur V-21: Proton-ontkoppelde ^{13}C -kernmagnetische resonansiespectrum van 9-metoksibicyclo[3.3.1]nona-2,6-dien (V-73) (by 20 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met 6 O as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)



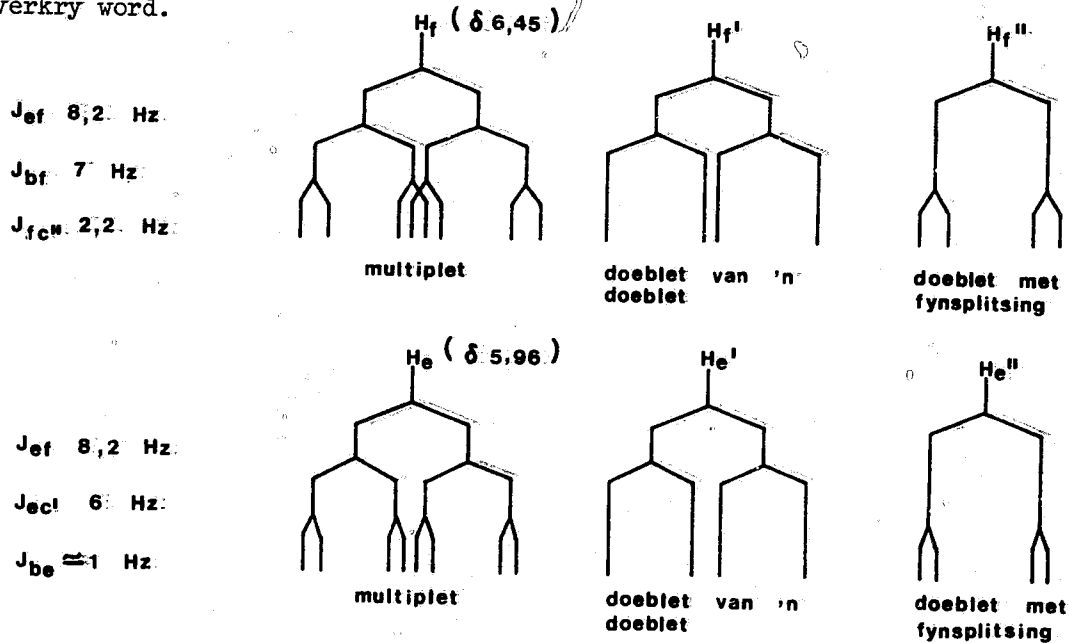
Figuur V-22: Protonmagnetische resonansiespectrum van 6-metoksitrisiklo[4.3.0.0^{5,7}]non-2-een (V-74) (by 60. MHz; Si(CH₃)₄ met δ 0 as interne standaard; CDCl₃ as oplosmiddel)



(V-74)

olefiniese protone H_e (δ 5,96) en H_f (δ 6,45) (onderskeidelik 596 Hz en 645 Hz vanaf TMS), waarna die koppelingskonstantes van die olefiniese protone deur ont koppeling van H_b en $2H_c$ vasgestel kon word.

In die pmr-spektrum van verbinding (V-74) (kyk Figuur V-22) verskyn die resonansiesein van H_f (δ 6,45) as 'n multiplet (vgl. Figuur V-23, H_f). Na ont koppeling van $2H_c$ (316 Hz vanaf TMS) verskyn die betrokke sein as 'n doeblat van 'n doeblat (kyk Figuur V-23, H_f'), terwyl dit na ont koppeling van H_b (284 Hz vanaf TMS) as 'n doeblat met fynsplitsing verkry word (vgl. Figuur V-23, H_f''). Die resonansiesein van H_e verskyn ook as 'n multiplet in die pmr-spektrum van verbinding (V-74) (vgl. Figuur V-22 en Figuur V-23, H_e). In hierdie geval verval die sein deur ont koppeling van H_b na 'n doeblat van 'n doeblat (vgl. Figuur V-23, H_e'), terwyl dit na ont koppeling van $2H_c$ as 'n doeblat met fynsplitsing (vgl. Figuur V-23, H_e''), verkry word.

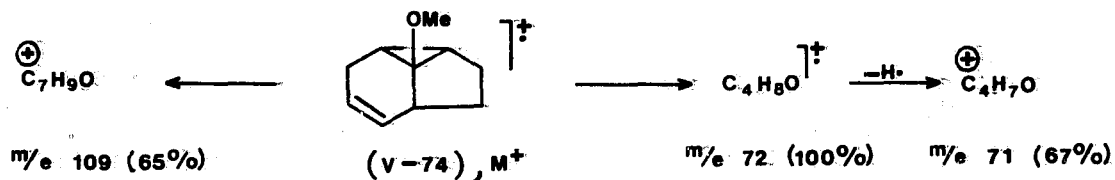


FIGUUR V-23

Verder dui die eenprotonsein by δ 1,07 op die aanwesigheid van 'n siklopropanring. Aangesien die onderhawige proton nie met $2H_c$ gekoppel is nie (bestraal onderskeidelik 107 Hz en 316 Hz vanaf TMS) is die betrokke sein aan H_a toegesê.

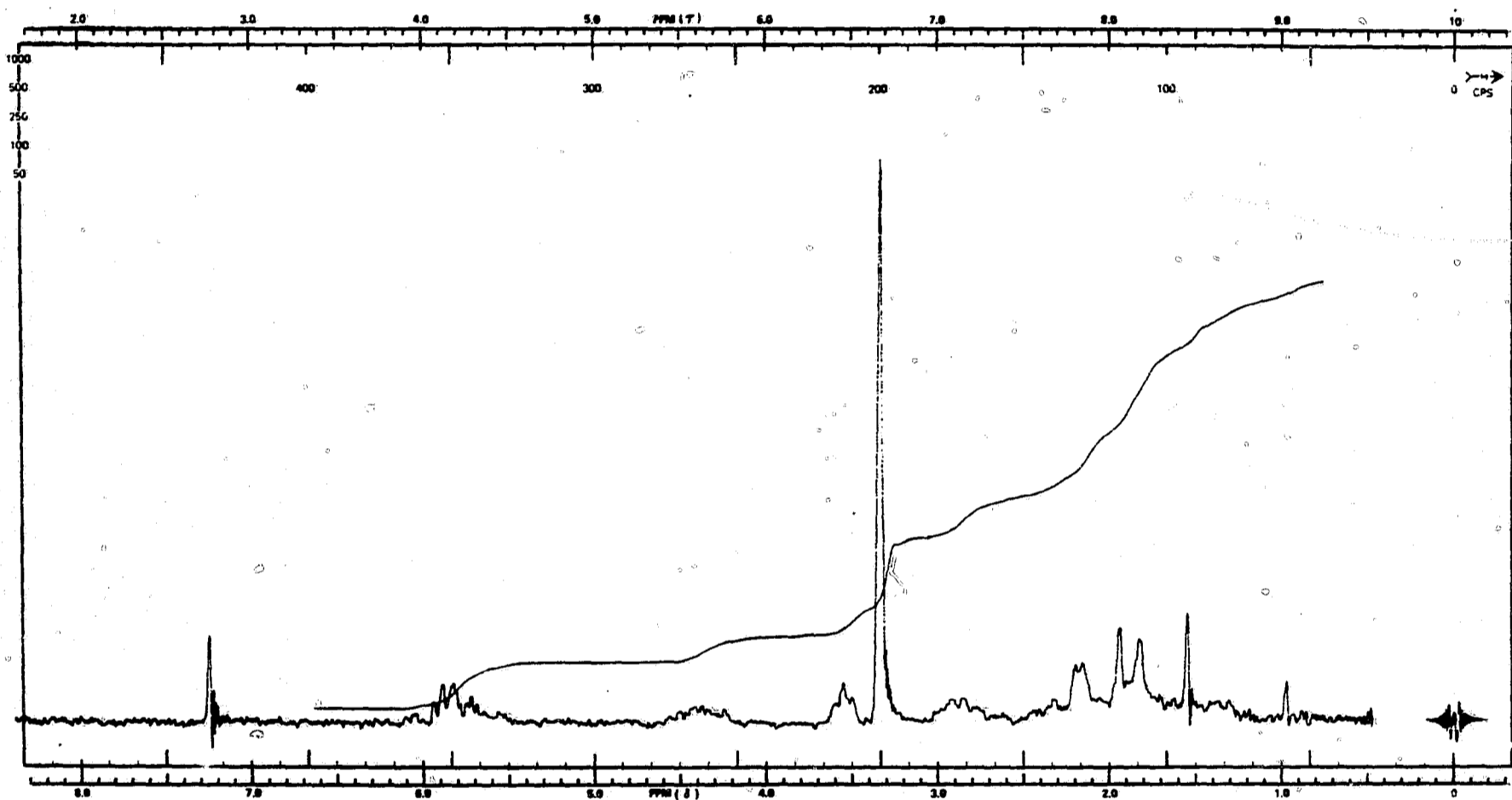
Die massaspektrum van verbinding (V-74) toon 'n relatief intense piek by $M^+ - 1$ (m/e 149; 11%), terwyl die intensiteit van die molekulêre ioon (m/e 150; 1,7%) laag is, sodat die molekulêre samestelling ($C_{10}H_{14}O$) daarvan nie d.m.v. 'n akkurate massabepaling vasgestel kon word nie.

'n Verbrandingsanalise het egter die voorgestelde molekulêre samestelling ondersteun. Ander fragmentione word by m/e 119 (5%), 118(22), 117(35), 109(65), 94(28), 92(14), 79(64), 78(26), 77(48), 72(100), 71(67), 65(17), 55(12), 43(15), 41(70), 40(34) en 39(34%) verkry. Die fragmentione by m/e 119 (5%), m/e 118 (22%) en m/e 117 (35%) kan op soortgelyke wyse as die ooreenstemmende ione van dieen (V-73) verklaar word, terwyl die ione by m/e 109 (65%), m/e 72 (100%) en m/e 71 (67%) waarskynlik dieselfde molekulêre samestelling as die ooreenstemmende ione van die monochloor-derivaat (V-70) het, soos in die onderstaande fragmentasieskema aangedui word:



Die enigste newe-produk wat tydens die eliminasiereaksie verkry is, en wat deur preparatiewe gaschromatografie van die uitgangschloried (V-70) geskei kon word, was volgens 'n kmr-analise, 'n isomeer van die uitgangstof. Die pmr-spektrum van hierdie verbinding (kyk Figuur V-24), verskil grootliks van die spektrum van die chloorverbinding (V-70) (vgl. Figuur V-17) in die gebied δ 2,0 tot δ 3,0, terwyl daar ook 'n klein verskil in die splitsingspatrone van die onderskeie seine by δ ca. 4,48 ($>CHCl$) waargeneem kan word.

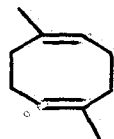
Volgens 'n gaschromatografiese analise van die gedistilleerde kondensasielprodukte van *cis*-siklo-okta-1,5-dieen en dichlorometielmetieleter, wat na



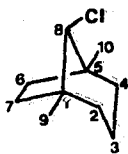
Figuur V-24: Protonmagnetische resonansiespektrum van 'n konformasie-isomeer van 6-chloro-9-metoksibisiklo 3.3.1 non-2-
 een (V-70) (by 60 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met 50 as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)

behandeling met t BuOK verkry is, is behalwe die hoofisomeer (V-70) (75%) minstens ses isomere daarvan, verkry. Die trisikloderivaat (V-74) is deur basisgekataliseerde (t BuOK) soutsuureliminasie vanaf een of meer van hierdie isomere verkry, maar pogings om die betrokke isomere te identifiseer, was nie suksesvol nie.

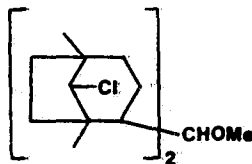
Deur kondensasie van *cis*-siklo-okta-1,5-dieen en dichlorometielmetieleter is 'n nuwe metode vir die sintese van bisiklo[3.3.1]nonene daargestel. Die reaksie van 1,5-dimetielsiklo-okta-1,5-dieen (V-76) en dichlorometielmetieleter is vervolgens ook ondersoek. Hierdie reaksie het egter heel anders verloop, en slegs 8-chloro-1,5-dimetielsiklo[3.2.1]oktaan (V-77) en die bis-(bisiklo-oktiel)metoksimetaan (V-78)[†] is geïsoleer.



(V-76)



(V-77)

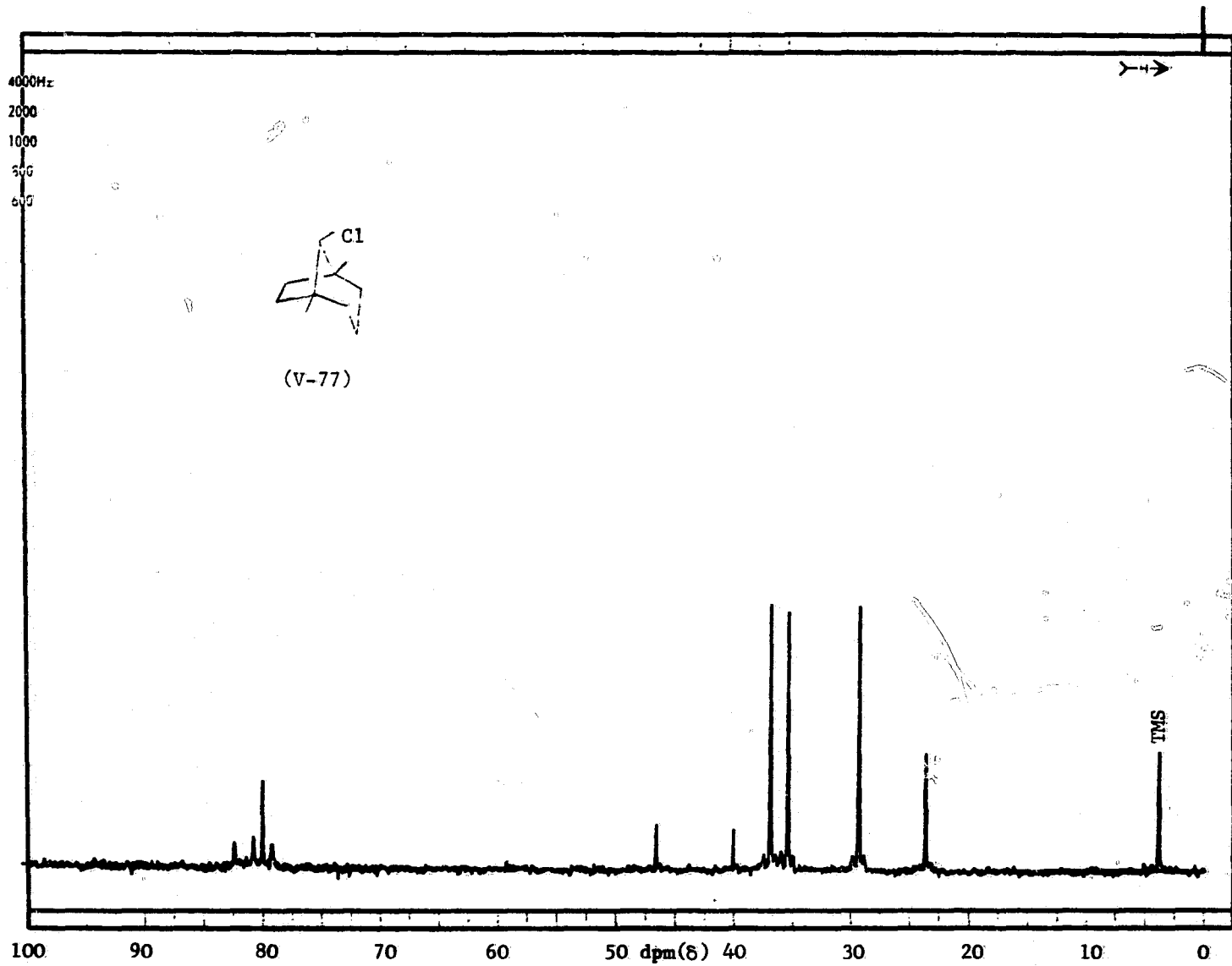


(V-78)

Die kondensasie van dieen (V-76) en dichlorometielmetieleter is eerstens, soos in die geval van die kondensasie met *cis*-siklo-okta-1,5-dieen, in teenwoordigheid van $\text{SnCl}_4/\text{MeNO}_2$ as katalisator en in metileenchloried as oplosmiddel (0°) deurgevoer, waarna slegs die chloorverbinding (V-77) (20% opbrengs) geïsoleer is.

Die 8-chloro-1,5-dimetielsiklo[3.2.1]oktaan (V-77) is geïdentifiseer deur die ^{13}C -kmr-spektrum daarvan (kyk Tabel V-2 en Figuur V-25) met die betrokke spektrum van 8-hidroksi-1,5-dimetielsiklo[3.2.1]oktaan¹⁴⁷ te vergelyk, waaruit geblyk het dat die alkohol en die chloried identiese konformasies besit het. Hierdie spektra toon onderskeidelik die seine

[†] Hoewel slegs een konformasie-isomeer geïsoleer is (vgl. Figuur V-30) sal eenvoudigheidshalwe na hierdie isomeer as verbinding (V-78) verwys word.

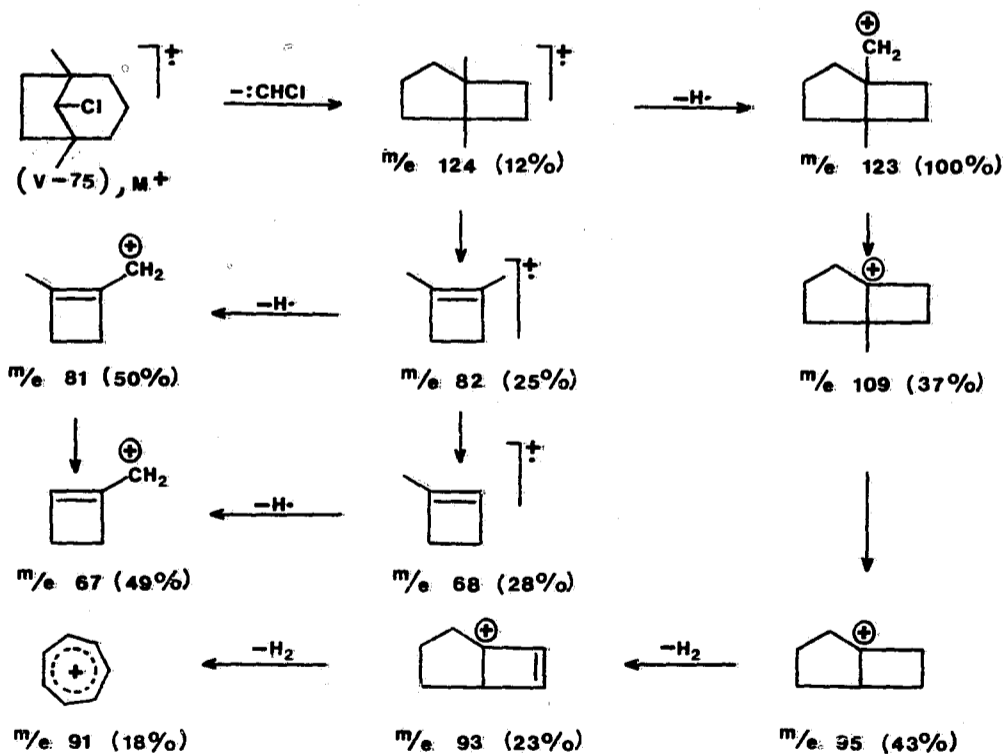


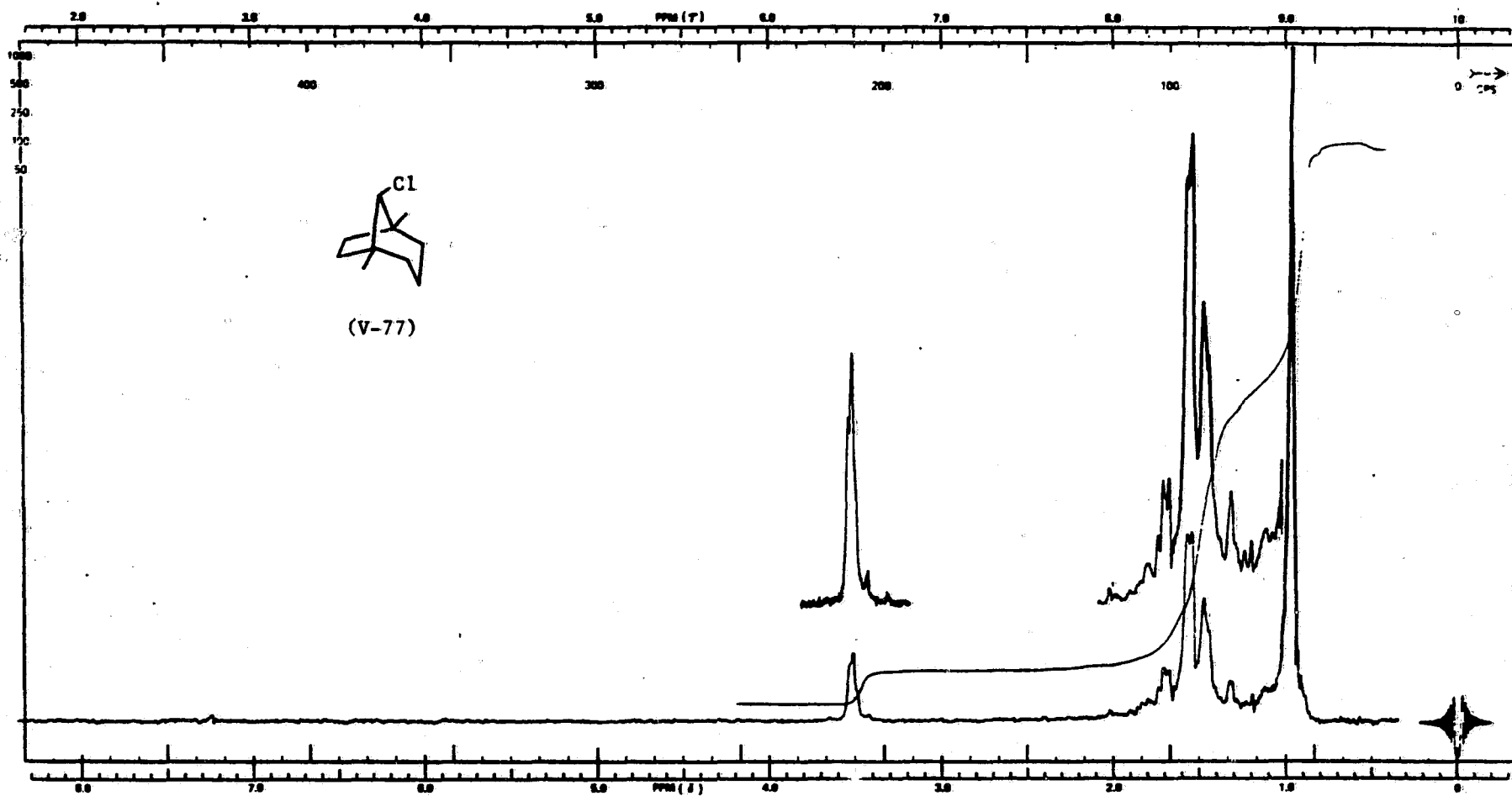
Figuur V-25: Proton-ontkoppelde ¹³C-kernmagnetische resonansiespektrum van 8-chloro-1,5-dimethyl-
 bisiklo 3.2.1|oktaan (V-77) (by 20 MHz; Si(CH₃)₄ met δ 0 as interne standaard; CDCl₃
 as oplosmiddel)

van ooreenstemmende koolstofatome by δ 76,2 en 83,1 (doeblet; C-8), δ 42,8 en 41,4 (singulet; C-1 en C-5), δ 33,1 en 32,4 (triplet; C-6 en C-7), δ 31,5 en 31,0 (triplet; C-2 en C-4), δ 25,5 en 25,5 (kwartet; C-9 en C-10) en δ 19,7 en 19,9 (triplet; C-3).

Die pmr-spektrum van verbinding (V-77) (kyk Tabel V-1 en Figuur V-26) toon slegs 'n singulet by δ 0,97 (2 x $-\text{CH}_3$; 6H), 'n verbrede singulet by δ 3,52 (>CHCl ; 1H) en 'n multiplet in die gebied δ 1,0 tot 2,0 (5 x $-\text{CH}_2-$, 10H), terwyl die massaspektrum die molekulêre ioon by m/e 172 (20%) en fragmentione by m/e 124 (12%), 123(100), 109(37), 102(15), 95(43), 93(23), 91(18), 82(25), 81(50), 79(23), 77(16), 68(28), 67(49), 55(29), 44(22) en 43(12%) toon. Die meer prominente fragmentione kan soos volg verklaar word:

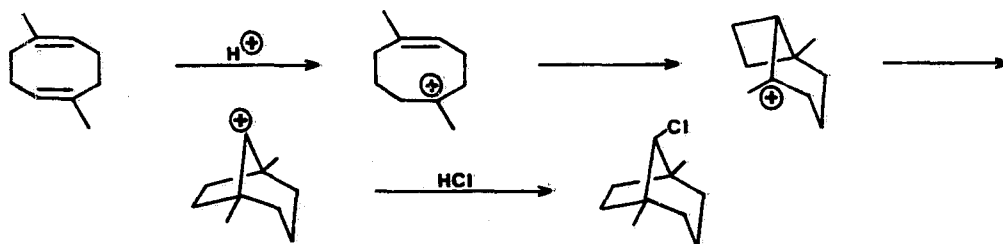
Na verlies van chlorokarbeen vanaf die molekulêre ioon, word die fragmentieon by m/e 124 (12%) verkry, wat verder kan fragmenteer om eventueel die tropiliumioon by m/e 91 te lewer. Die ioon by m/e 124 fragmenteer waarskynlik ook om die ioon by m/e 82 (25%) te gee, wat verder kan fragmenteer na die ione by m/e 68 (28%) en m/e 81 (50%). Die ioon by m/e 67 (49%) kan dan deur fragmentasie van lg. ione verkry word, soos in die onderstaande fragmentasieskema aangedui word.





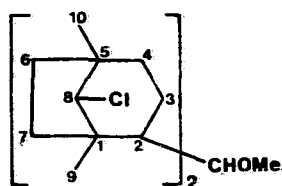
Figuur V-26: Protonmagnetische resonansiespektrum van 8-chloro-1,5-dimethylbicyclo[3.2.1]oktaan (V-77) (by 60 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met $\delta 0$ as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)

Soos reeds vermeld is, was daar in al die kondensasiereaksies met dichlorometielmetieleter aanduidings dat addisie van soutsuur aan die uitgangsolefien plaasgevind het. In geval van hierdie kondensasie met 1,5-dimetielsiklo-okta-1,5-dieen het die soutsuuraddisie egter met isomerisering gepaard gegaan, waarvoor die volgende meganisme deur Whitesell *et al.*¹⁴⁷ voorgestel is:

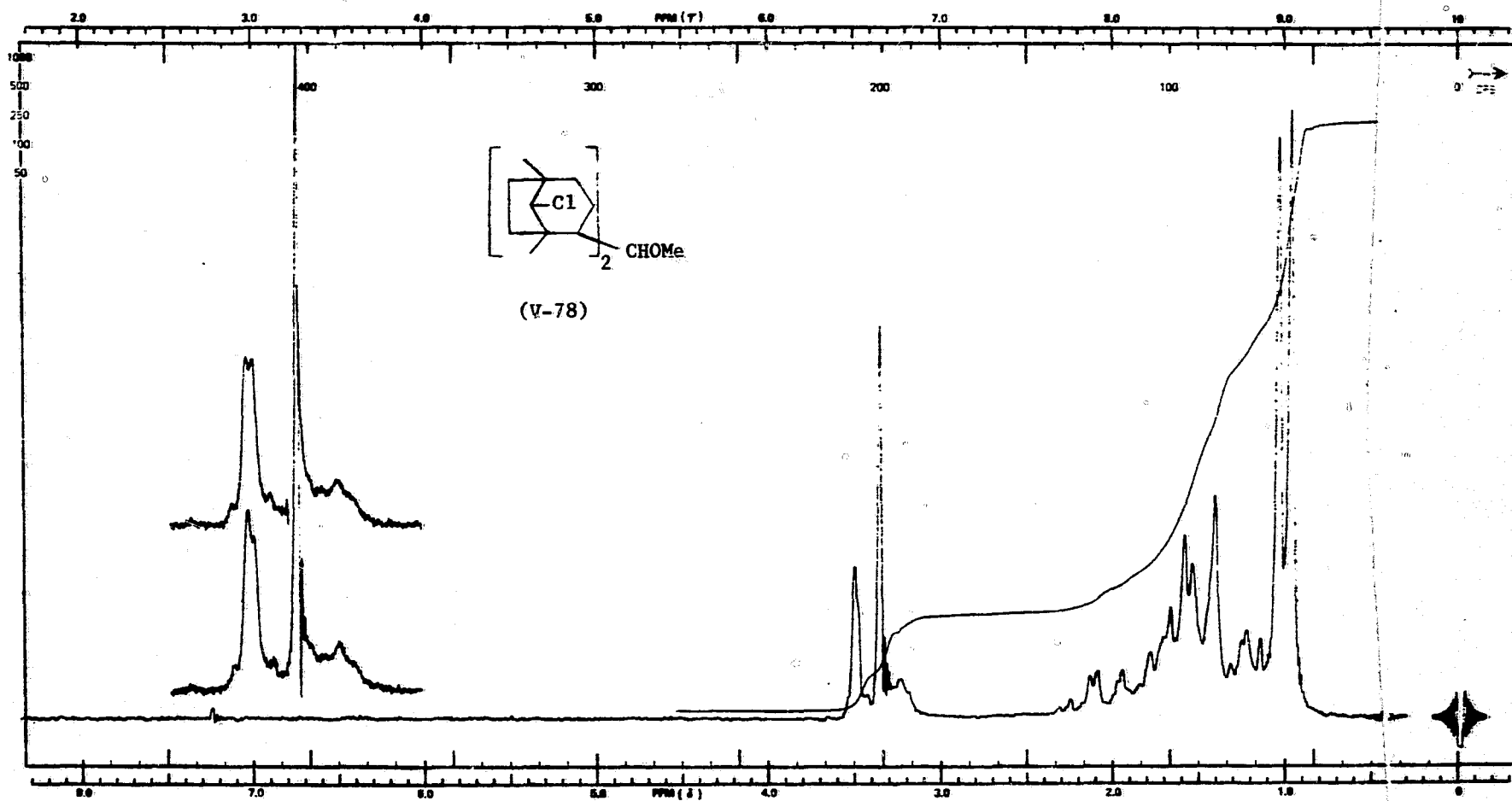


Die kondensasie van 1,5-dimetielsiklo-okta-1,5-dieen (V-76) en dichlorometielmetieleter is gevolglik herhaal in afwesigheid van nitrometaan ('n bron van protone) met SnCl_4 as katalisator en metileenchloried as oplosmiddel, by -80° , waarna die kristallyne verbinding (V-78) (smp. $136,5^\circ$; 30% opbrengs) tesame met die chloried (V-77) (9% opbrengs) geïsoleer is. Dit is onseker of die kristallyne dimeer in eg. reaksiemengsel ($\text{SnCl}_4/\text{MeNO}_2$) teenwoordig was, aangesien in daardie geval geen pogings aangewend is om die nie-distilleerbare produkte te kristalliseer nie. I.g.v. die reaksie wat in afwesigheid van nitrometaan deurgevoer is, het kristallasie spontaan tydens afdamping van die oplosmiddel plaasgevind.

Die bis-(bisiklo-oktiel)metoksimetaan (V-78) kon deur herkristallasie uit eter/petroleumeter suiwer verkry word, en is m.b.v. 'n verbrandingsanalise (chlorbepaling), ^1H sowel as ^{13}C kmr-spektroskopie, massaspektrometrie, sowel as X-straaldiffraksie-analise geïdentifiseer. Die pmr-spektrum van die verbinding (kyk Tabel V-1 en Figuur V-27) toon seine by δ 0,97 [singulet; $2 \times \text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}(\text{OMe})$, 6H], δ 1,03 [singulet; $>\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OMe})$, 6H], δ 3,25 (multiplet; $>\text{CH}-\text{OMe}$, 1H) δ 3,36 (singulet; $-\text{OCH}_3$, 3H) en δ 3,51 (verbrede singulet; $>\text{CHCl}$, 1H). Verder



(V-78)

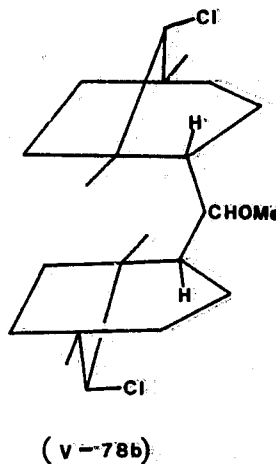
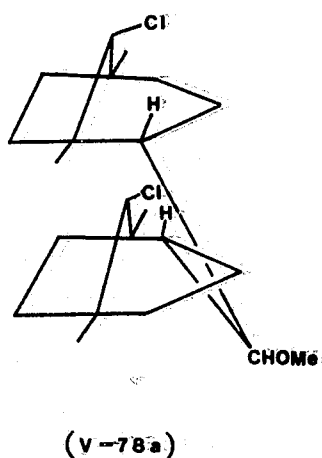


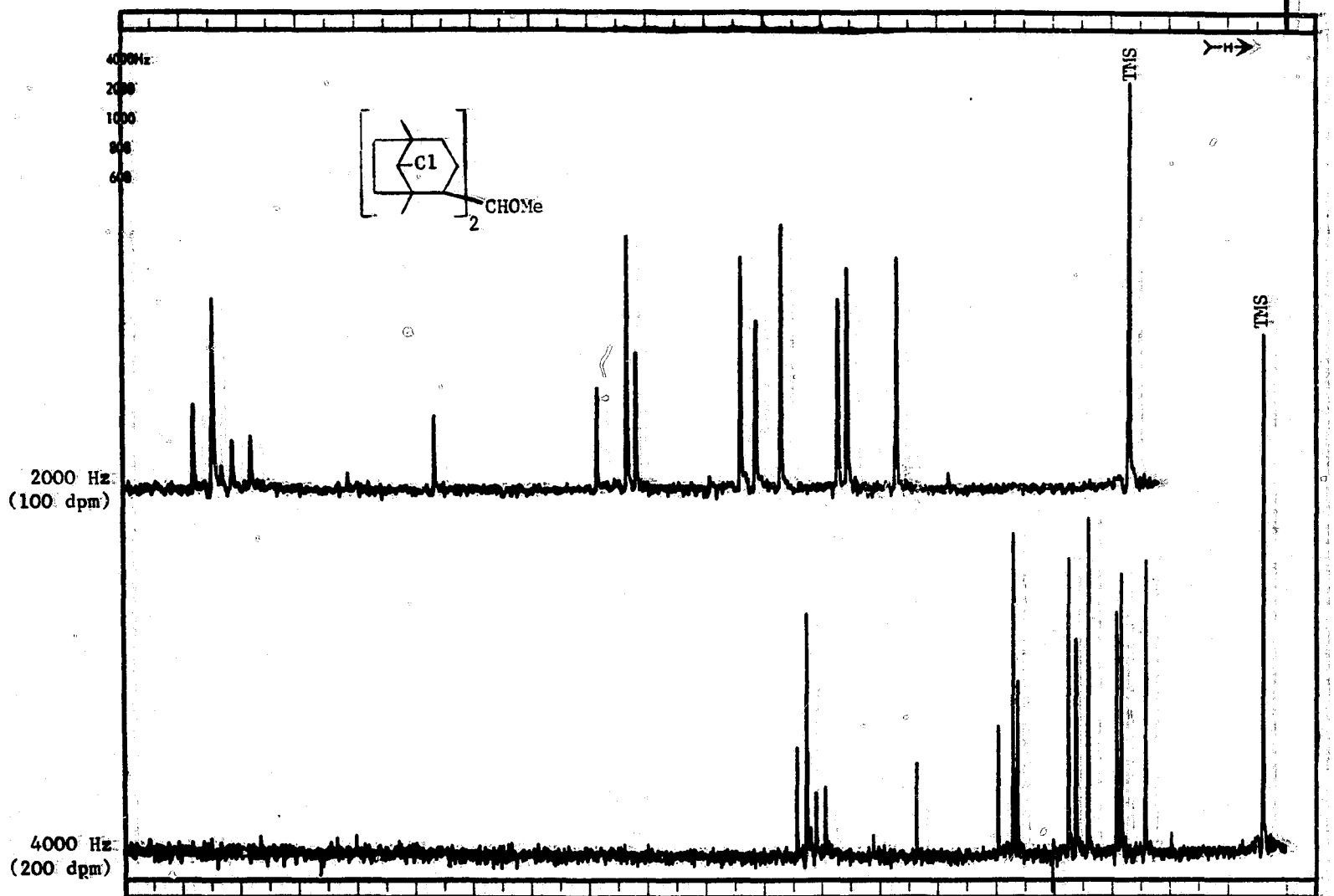
Figuur V-27: Protonmagnetische resonansiespektrum van di-(8-chloro-1,5-dimethylbicyclo[3.2.1]okt-2-iel)metoximetiaan (V-78) (by 60 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met 80 as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)

kan van die ^{13}C -kmr-spektrum (kyk Tabel V-2 en Figuur V-28) afgelei word dat beide bisiklo-oktielgroepe van verbinding (V-78) dieselfde stereochemie as die chloorverbinding (V-77) besit. Eg. spektrum toon seine by δ 80,4 (doeplet; >CHOMe), δ 78,7 (doeplet; C-8), δ 59,7 (kwartet; $-\text{OCH}_3$), δ 45,7 (singulet; C-1), δ 43,1 (doeplet; C-2), δ 42,4 (singulet; C-5), δ 33,4 (triplet; C-6), δ 32,2 (triplet; C-7), δ 30,0 (triplet; C-4), δ 25,1 (kwartet; C-10), δ 24,3 (kwartet; C-9) en δ 20,1 (triplet; C-3).

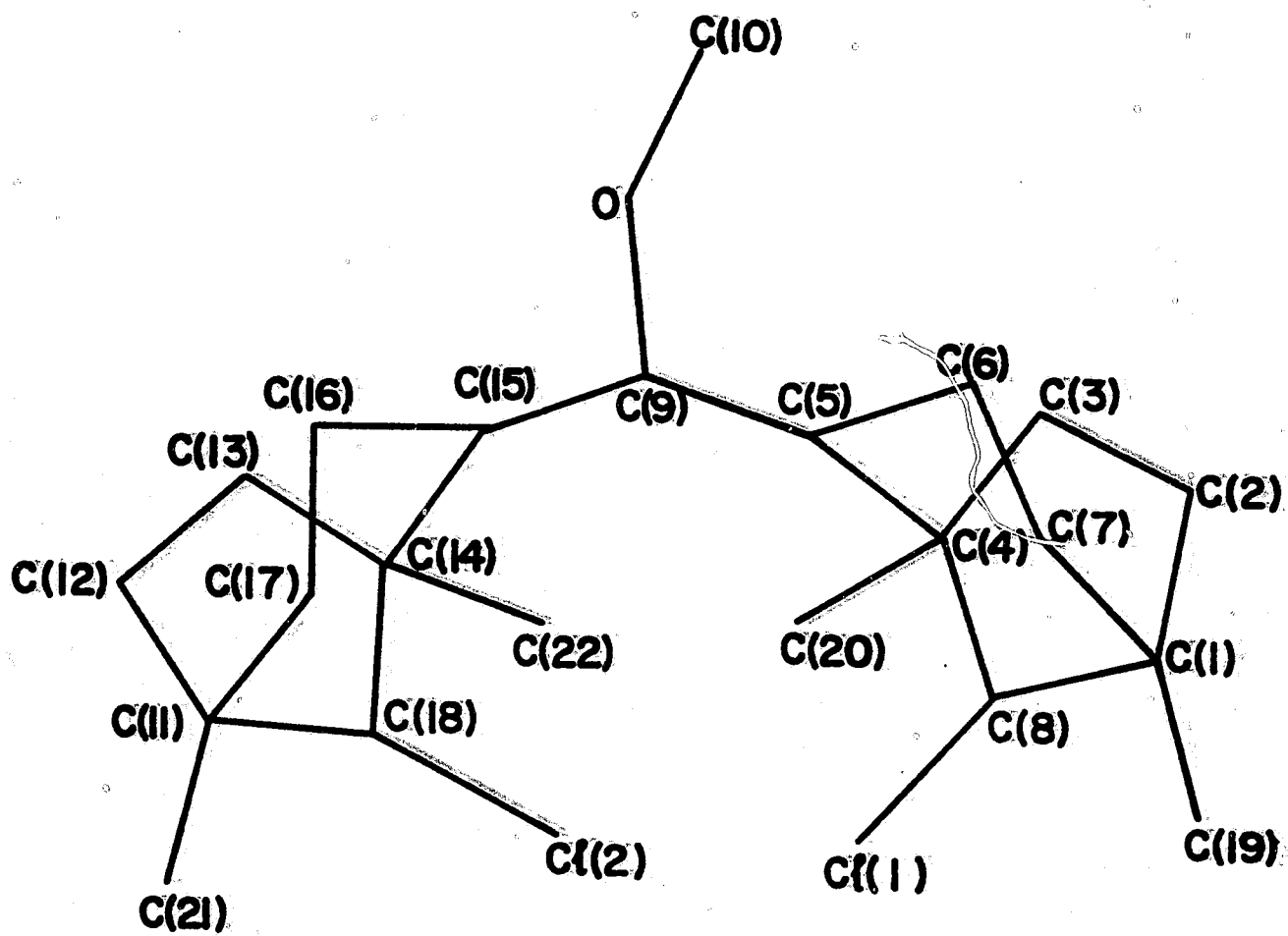
Die massaspektrum van verbinding (V-78) het nie 'n duidelike molekulêre ioonpiek getoon nie, maar die basispiek by m/e 215 ondersteun die voorgestelde struktuur. Die betrokke fragmentieon ontstaan a.g.v. die eterfunksie, deur α -splitsing. Verder is die molekulêre samestelling van die kristallyne verbinding deur 'n verbrandingsanalise (chloorbepaling) bevestig, en die relatiewe posisies van die onderskeie siklo-oktielgroepe in die kristal is deur X-straal-kristallografie (kyk Figuur V-29 en Tabel V-3) vasgestel.

Die stereo-isomerie van verbinding (V-78) kan nie deur pmr- of ^{13}C -kmr-studies vasgestel word nie daar bv. nietussen stereo-isomere (V-78a) en (V-78b) (alleen een enansiomeer getoon), onderskei sal kan word nie. Soos blyk uit Figuur (V-30) besit die verbinding die ruimtelike bou soos aangetoon in figuur (V-78a).

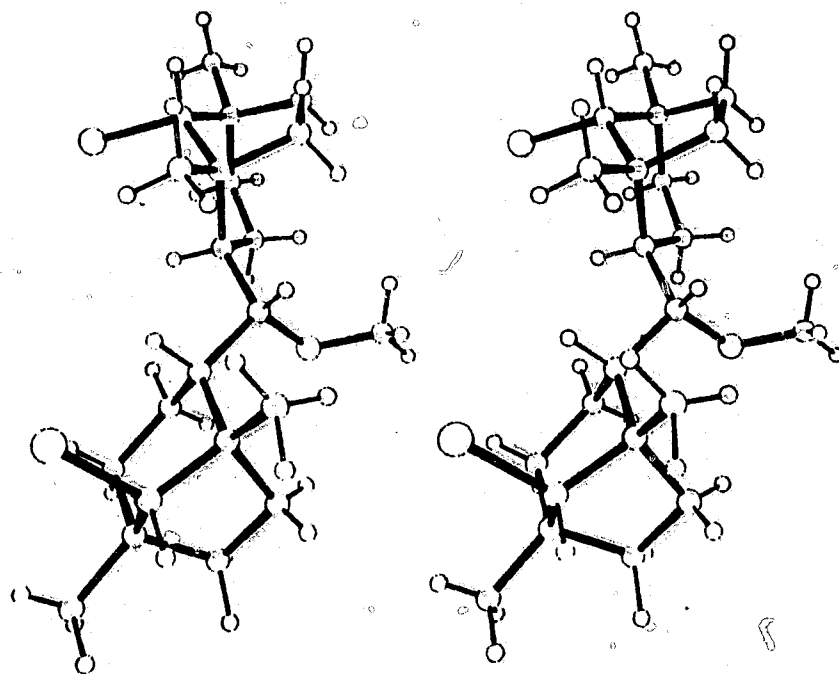




Figuur V-28: Proton-ontkoppelde ^{13}C -kernmagnetische resonansiespektrum van di-(8-chloro-1,5-dimethylbicyclo[3.2.1]okt-2-iel)metoximetaan (by 20 MHz; $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ met $\delta 0$ as interne standaard; CDCl_3 as oplosmiddel)



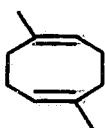
Figuur V-29: Verwysingstruktuur van di-(8-chloro-1,5-dimethylbicyclo[3.2.1]okt-2-iel)-metoksimetaan (V-78) ten einde bindingslengtes en bindingshoeke te vergelyk.



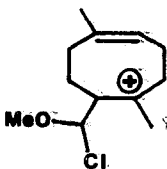
Figuur V-30: Stereobeeld van di-(8-chloro-1,5-dimethyl-
bisiklo 3.2.1 okt-2-iel)metoximetaan
(V-78)

Die bis-(bisiklo-oktiel)metoksimetaan (V-78) ontstaan waarskynlik deur-
dat die karbokatioon (V-79), wat na aanval deur die chlorometoksikarbo-
katioon verkry word, op soortgelyke wyse isomereer as wat tydens addisie
van soutsuur aan 1,5-dimetielsiklo-okta-1,5-dieen (V-76) waargeneem is,
waarna addering van die chloorioon die intermediêre verbinding (V-80)
lewer. Lg. verbinding kan dan in die teenwoordigheid van die Lewis-
suur weer opnuut met dieen (V-76) reageer om eventueel die kristallyne
verbinding (V-78) te gee.

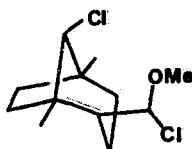
Die isolasie van die bis-(bisiklo-oktiel)metoksimetaan beteken dat die
spoed van isomerisering van karbokatioon (V-79) hoër is as die snelheid
van opname van 'n chloriedioon, waardeur die verlangde intermediêre
verbinding (V-81) verkry sou word. Die bifunksionele olefien reageer
dus effektief soos 'n mono-olefien. Die verdere addisie van verbinding



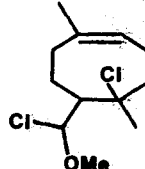
(V-76)



(V-79)



(V-80)

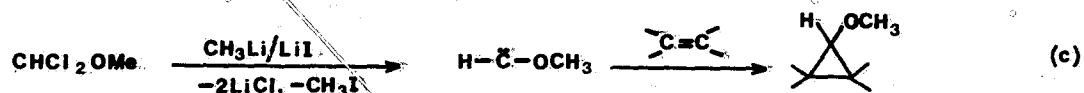
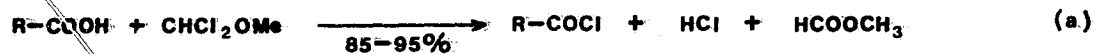


(V-81)

(V-80) aan die olefien (V-76) is in ooreenstemming met vorige resultate
wat verkry is in pogings om dichlorometielmetieleter as 'n formilerings-
reagens van olefiene te gebruik.

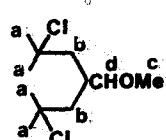
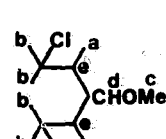
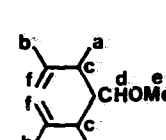
Deur die suksesvolle addisiereaksies met dichlorometielmetieleter wat in
dié Hoofstuk bespreek is (sintese van sewelidringverbindings en bisiklo-
nonane) is 'n verdere aanwending vir hierdie hoogs-aktiewe veelsydige
verbinding ontwikkel. Behalwe as formileringsreagens van aromatiese
verbindings, waarvan reeds in Hoofstuk IV melding gemaak is, is die ver-
binding ook o.a. vir die sintese van suurchloriede¹⁴⁸ (reaksie a) en
die daarstelling van ortomieresuurderivate¹⁴⁹ (reaksie b) aangewend.
Verder kan dichlorometielmetieleter met $\text{CH}_3\text{Li}/\text{LiI}$ na metoksikarbeen om-

gesit word, wat met 'n olefien kan reageer om siklopropielmetieleters (79% opbrengs) te lewer (reaksie c).¹⁵⁰

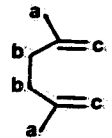
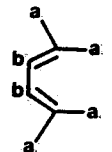
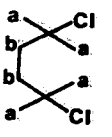
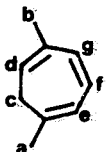
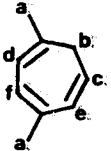
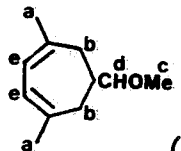


TABEL V-1

Data uit die protonmagnetiese resonansiespektra (by 60 MHz[†], tetrametiel-silaan met δ 0 as interne standaard, en CDCl_3 as oplosmiddel).

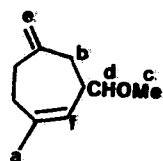
Struktuur	δ -waardes en koppelingskonstantes
 (IV-17)	1,63 (singulet; 12H _a) 2,0 (doeblet; J _{bd} 5,1 Hz, H _b) 3,31 (singulet; 3H _c) 3,73 (triplet van 'n triplet; J _{bd} 5,1 Hz, H _d)
 (IV-19)	1,03 (doeblet; J _{ae} 7 Hz, 6H _a) 1,60 (singulet; 12 H _b) 3,35 (singulet; 3 H _c) 3,91 (verbrede doeblet van 'n doeblet; J _{de} 3H ₃ , H _d)
 (V-27)	1,04 (doeblet; J _{ac} 6,4 Hz, 6H _a) 1,73 (kwartet; J _{bf} ca. 1 Hz, 6H _b) 2,27 (doeblet van 'n kwartet; J _{cd} 6 Hz; J _{ac} 6,4 Hz, 2H _c) 3,15 (doeblet van 'n doeblet; J _{cd} 6 Hz, H _d) 3,37 (singulet; 3H _e) ca. 4,76 (smal multiplet; 4H _f)

Tabel V-1 (vervolg)

Struktuur	δ -waardes en koppelingskonstantes
 (v-34)	1,73 (multiplet; J_{ac} ca. 1 Hz, $6H_a$) 2,14 (singulet; $4H_b$) ca. 4,70 (smal multiplet; $4H_c$)
 (v-43)	1,72 en 1,77 (twee singulette effens verbreed; $12H_a$) 5,93 (verbrede singulet; $2H_b$)
 (v-42)	1,58 (singulet; $12H_a$) 1,94 (singulet; $4H_b$)
 (v-37)	1,84 (multiplet; $3H_a$) 1,97 (doeblet; J_{bd} ca. 1,5 Hz, $3H_b$) 2,24 (doeblet effens verbreed; J_{cd} 7 Hz, H_c) 5,14 (verbrede triplet; J_{cd} 7 Hz, H_d) ca. 5,87 (multiplet; H_e) ca. 6,36 (multiplet; H_f en H_g)
 (v-36)	ca. 1,98 (twee metielgroepe in effens verskillende omgewing, $6H_a$) 2,30 (doeblet; J_{bc} 7 Hz, $2H_b$) 5,34 (multiplet; J_{ce} 9 Hz; J_{bc} 7 Hz, H_c) ca. 5,87 (verbrede doeblet; J_{df} ca. 6,5 Hz, H_d) 5,97 (doeblet effens verbreed; J_{ce} 9 Hz, H_e) 6,25 (verbrede doeblet; J_{df} ca. 6,5 Hz, H_f)
 (v-38)	1,82 (singulet; $6H_a$) ca. 2,37 (multiplet; $4H_b$) 3,33 (singulet; $3H_c$) ca. 3,60 (multiplet; H_d) 5,56 (singulet verbreed; $2H_e$)

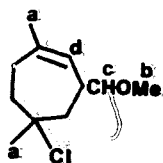
Tabel V-1 (vervolg)

Struktuur

 δ -waardes en koppelingskonstantes

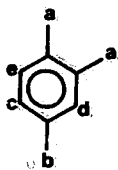
(v-39)

1,76 (doeplet van 'n doeplet; $J_{af} = J_{ad} = 1 \text{ Hz}$, $3H_a$)
 2,27 & 2,61 (twee doelette van doelette, $2H_b$)
 3,33 (singulet; $3H_c$)
 3,76 (multiplet; H_d)
 4,76 (smal multiplet; $2H_e$)
 5,56 (multiplet; H_f)



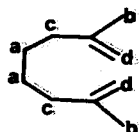
(v-40)

ca. 1,71 ($6H_a$)
 3,31 (singulet; $3H_b$)
 ca. 3,67 (multiplet; H_c)
 ca. 5,47 (smal multiplet; H_d)



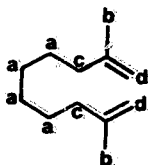
(v-41)†

2,23 (singulet; $6H_a$)
 2,29 (singulet; $3H_b$)
 6,88 (doeplet met fynsplitsing; $J_{ce} 7 \text{ Hz}$; $J_{cd} 2 \text{ Hz}$, H_c)
 6,93 (verbrede singulet; $J_{cd} 2 \text{ Hz}$, H_d)
 7,01 (doeplet; $J_{ec} 7 \text{ Hz}$, H_e)



(v-58)

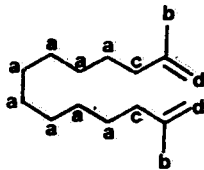
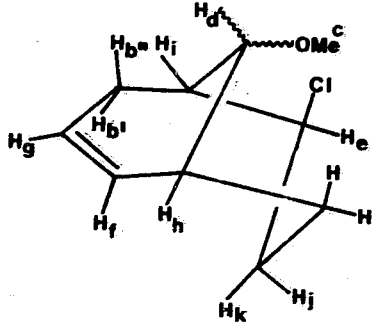
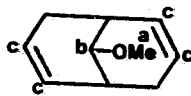
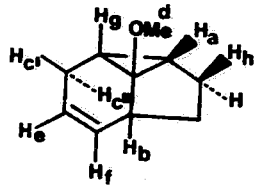
ca. 1,42 (multiplet; $4H_a$)
 1,70 (multiplet; $6H_b$)
 2,02 (verbrede triplet; $J_{ac} 6 \text{ Hz}$, $4H_c$)
 4,67 (smal multiplet; $4H_d$)



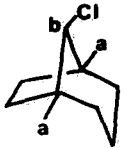
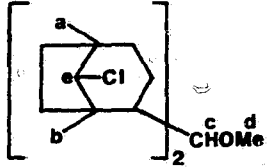
(v-59)

ca. 1,32 (multiplet; $8H_a$)
 1,70 (multiplet; $6H_b$)
 2,0 (verbrede triplet; $J_{ac} 6 \text{ Hz}$, $4H_c$)
 4,67 (smal multiplet; $4H_d$)

Tabel V-1 (vervolg)

Structuur	δ -waarden en koppelingskonstantes
 <p data-bbox="759 779 864 817">(v-60)</p>	<p data-bbox="950 661 1341 707">ca. 1,27 (multiplet; 16H_a)</p> <p data-bbox="950 707 1262 754">1,70 (multiplet; 6H_b)</p> <p data-bbox="950 754 1510 801">2,0 (verbrede triplet; J_{ac} 6 Hz, 4H_c)</p> <p data-bbox="950 801 1262 845">4,66 (multiplet; 4H_d)</p>
 <p data-bbox="596 1399 715 1440">(v-70)[†]</p>	<p data-bbox="950 900 1510 946">ca. 1,60 - 1,95 (multiplette; H_k & H_j)</p> <p data-bbox="950 946 1510 993">2,24 (multiplet verbreed; J_{b'b''} 18 Hz;</p> <p data-bbox="984 993 1510 1083">J_{b''i} 7,2 Hz; J_{b''g} 3 Hz; J_{b''f} ca. 1-2 Hz, H_{b''})</p> <p data-bbox="950 1083 1322 1130">ca. 2,38 - 2,45 (H_i en H_h)</p> <p data-bbox="950 1130 1510 1221">2,68 (multiplet; J_{b'g} 3 Hz; J_{b'i} 1 Hz, J_{b'f} ca. 1-2 Hz; H_{b'})</p> <p data-bbox="950 1221 1232 1267">3,33 (singulet; 3H_c)</p> <p data-bbox="950 1267 1570 1358">3,61 (kwartet verbreed, J_{di} ≈ J_{dh} ≈ 3 Hz, H_d)</p> <p data-bbox="950 1358 1510 1448">4,48 (multiplet koppelingskonstantes met aangrenzende protonen 4, 8 en 8 Hz; H_e)</p> <p data-bbox="950 1448 1510 1539">5,56 (doeplet van doeplet, verbreed, J_{fg} 9,8 Hz, J_{fh} 6,8 Hz, H_f)</p> <p data-bbox="950 1539 1570 1632">5,83 (doeplet van 'n doeplet van 'n doeplet verbreed; J_{fg} 9,8 Hz, J_{gb'} 3 Hz, J_{gb''} 3 Hz, H_g)</p>
 <p data-bbox="725 1783 844 1824">(v-73)[†]</p>	<p data-bbox="924 1687 1222 1734">3,42 (singulet; 3H_a)</p> <p data-bbox="924 1734 1282 1780">ca. 3,48 (multiplet; H_b)</p> <p data-bbox="924 1780 1471 1824">ca. 5,35 - 5,95 (smal multiplet; 4H_c)</p>
 <p data-bbox="715 2099 844 2140">(v-74)[†]</p>	<p data-bbox="914 1879 1481 1970">1,07 (verbrede doeplet van 'n doeplet; J_{ag} 12 Hz; J_{ah} 6,5 Hz, H_a)</p> <p data-bbox="914 1970 1212 2016">2,86 (multiplet; H_b)</p> <p data-bbox="914 2016 1381 2063">ca. 3,15 (multiplet; H_{c'} + H_{c''})</p> <p data-bbox="914 2063 1212 2110">3,28 (singulet; 3H_d)</p> <p data-bbox="914 2110 1481 2184">5,96 (verbrede doeplet van 'n doeplet; J_{ef} 8,2 Hz; J_{ec'} 6 Hz, H_e)</p> <p data-bbox="914 2184 1580 2252">6,45 (multiplet; J_{bf} 7,0 Hz; J_{fc''} 2,2 Hz, H_f)</p>

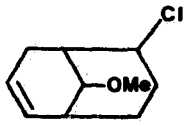
Tabel V-1 (vervolg)

Struktuur	δ -waardes en koppelingskonstantes
 (v-77)	0,97 (singulet; $6H_a$) 3,52 (verbrede singulet; H_b)
 (v-78)	0,97 (singulet; $6H_a$) 1,03 (singulet; $6H_b$) 3,25 (multiplet; H_c) 3,36 (singulet; $3H_d$) 3,51 (verbrede singulet; $2H_e$)

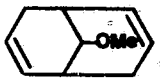
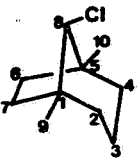
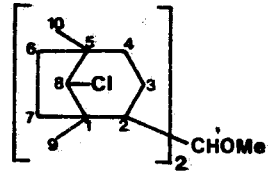
† Die spektra van verbindings (V-41), (V-70), (V-73) en (V-74) is by 100 MHz opgeneem.

TABEL V-2

Data uit die ^{13}C -kernmagnetiese resonansiespektra (by 20 MHz, tetrametielsilaan met δ 0 as interne standaard, en $CDCl_3$ as oplosmiddel)

Struktuur	δ - en 1J -waardes
 (v-70)	129,1 (doeplet; $=CH-$, 1J 157 Hz)
	127,3 (doeplet; $=CH-$, 1J 160 Hz)
	80,3 (doeplet; $>CHO-$, 1J 145 Hz)
	61,3 (doeplet; $>CHCl$, 1J 152 Hz)
	55,7 (kwartet; $-OCH_3$, 1J 141 Hz)
	38,6 (doeplet; $\geq CH$, 1J 136 Hz)
	31,7 (doeplet; $\geq CH$, 1J 135 Hz)
	28,3 (triplet; $>CH_2$, 1J 132 Hz)
	27,1 (triplet; $>CH_2$, 1J 128 Hz)
24,2 (triplet; $>CH_2$, 1J 132 Hz)	

Tabel V-2 (vervolg)

Struktuur	δ - en 1J -waardes
 (v-73)	130,3 (doeplet; =CH-, 1J 157 Hz) 127,7 (doeplet; =CH-, 1J 157 Hz) 125,5 (doeplet; =CH-, 1J 158 Hz) 125,1 (doeplet; =CH-, 1J 158 Hz) 77,6 (doeplet; >CHO-, 1J 143 Hz) 55,9 (kwartet; -OCH ₃ -, 1J 143 Hz) 32,9 (doeplet; >CH-, 1J 132 Hz) 32,1 (triplet; >CH ₂ -, 1J 125 Hz) 31,8 (doeplet; >CH-, 1J 130 Hz) 26,0 (triplet; >CH ₂ -, 1J 124 Hz)
 (v-77)	76,2 (doeplet; C-8) 42,8 (singulet; C-1 en C-5) 33,1 (triplet; C-6 en C-7) 31,5 (triplet; C-2 en C-4) 25,5 (kwartet; C-9 en C-10) 19,7 (triplet; C-3)
 (v-78)	80,4 (doeplet; >CHO-, 1J ca. 140 Hz) 78,7 (doeplet; C-8, 1J ca. 140 Hz) 59,7 (kwartet; -OCH ₃ -, 1J 140 Hz) 45,7 (singulet; C-1) 43,1 (doeplet; C-2, 1J 120 Hz) 42,4 (singulet; C-5) 33,4 (triplet; C-6, 1J 135 Hz) 32,2 (triplet; C-7, 1J 125 Hz) 30,0 (triplet; C-4, 1J 130 Hz) 25,1 (kwartet; C-10, 1J 125 Hz) 24,3 (kwartet; C-9, 1J 125 Hz) 20,1 (triplet; C-3, 1J 130 Hz)

TABEL V-3

Data uit die X-straaldiffraksie-analise van di-(8-chloro-1,5-dimetiel-bisiklo[3.2.1]okt-2-iel)metoksimetaan (V-78).

(a) Bindingslengtes (\AA) ten einde die chemies-ekwivalente dele van die struktuur te vergelyk. Verskille word aangegee as $\Delta/2\sigma$

				$\Delta/2\sigma$
C1(1) - C(8)	1,812(6)	C1(2) - C(18)	1,803(6)	0,8
C(1) - C(2)	1,567(8)	C(11) - C(12)	1,527(8)	2,5
C(2) - C(3)	1,542(7)	C(12) - C(13)	1,544(9)	0,1
C(3) - C(4)	1,556(7)	C(13) - C(14)	1,550(8)	0,4
C(4) - C(5)	1,549(7)	C(14) - C(15)	1,561(7)	0,9
C(5) - C(6)	1,524(7)	C(15) - C(16)	1,524(7)	0,0
C(6) - C(7)	1,512(8)	C(16) - C(17)	1,523(8)	0,7
C(1) - C(7)	1,505(7)	C(11) - C(17)	1,524(8)	1,2
C(1) - C(8)	1,511(7)	C(11) - C(18)	1,524(7)	1,0
C(4) - C(8)	1,525(7)	C(14) - C(18)	1,536(7)	0,8
C(1) - C(19)	1,518(8)	C(11) - C(21)	1,525(8)	0,5
C(4) - C(20)	1,519(8)	C(14) - C(22)	1,526(9)	0,4
C(5) - C(9)	1,556(7)	C(15) - C(9)	1,533(7)	2,2
C(9) - O	1,444(6)			
O - C(10)	1,412(9)			

(b) Bindingshoeke ($^{\circ}$) ten einde die chemies-ekwivalente dele van die struktuur te vergelyk. Verskille word aangegee as $\Delta/2\sigma$

				$\Delta/2\sigma$
C1(1) - C(8) - C(1)	114,1(4)	C1(2) - C(18) - C(11)	114,4(4)	0,4
C1(1) - C(8) - C(4)	114,2(4)	C1(2) - C(18) - C(14)	114,8(4)	0,8
e(8) - C(1) - C(2)	98,4(4)	C(18) - C(11) - C(12)	98,8(4)	0,5
C(8) - C(1) - C(7)	109,2(4)	C(18) - C(11) - C(17)	109,8(5)	0,6
C(8) - C(1) - C(19)	114,0(5)	C(18) - C(11) - C(21)	113,3(5)	0,7
C(7) - C(1) - C(19)	112,0(5)	C(17) - C(11) - C(21)	111,2(5)	0,8
C(2) - C(1) - C(7)	110,5(5)	C(12) - C(11) - C(17)	110,6(5)	0,1
C(2) - C(1) - C(19)	111,9(5)	C(12) - C(11) - C(21)	112,6(5)	0,7
C(1) - C(2) - C(3)	105,8(4)	C(11) - C(12) - C(13)	106,6(5)	0,8
C(2) - C(3) - C(4)	106,9(4)	C(12) - C(13) - C(14)	106,4(5)	0,5
C(3) - C(4) - C(5)	110,8(4)	C(13) - C(14) - C(15)	112,7(5)	1,9
C(3) - C(4) - C(8)	97,5(4)	C(13) - C(14) - C(18)	97,7(4)	0,3
C(3) - C(4) - C(20)	112,5(4)	C(13) - C(14) - C(22)	112,3(5)	0,2
C(5) - C(4) - C(8)	110,7(4)	C(15) - C(14) - C(18)	109,2(4)	1,9
C(5) - C(4) - C(20)	112,5(4)	C(15) - C(14) - C(22)	112,2(5)	0,3
C(8) - C(4) - C(20)	112,0(5)	C(18) - C(14) - C(22)	111,9(5)	0,1
C(4) - C(5) - C(6)	110,6(4)	C(14) - C(15) - C(16)	109,7(4)	1,2
C(4) - C(5) - C(9)	112,9(4)	C(14) - C(15) - C(9)	116,1(4)	4,0
C(6) - C(5) - C(9)	113,4(4)	C(16) - C(15) - C(9)	111,7(4)	2,7
C(5) - C(6) - C(7)	114,0(5)	C(15) - C(16) - C(17)	113,6(5)	0,9
C(6) - C(7) - C(1)	113,2(5)	C(16) - C(17) - C(11)	112,8(5)	0,4
C(1) - C(8) - C(4)	105,7(4)	C(11) - C(18) - C(14)	104,4(4)	1,7
C(5) - C(9) - O	111,3(4)	C(15) - C(9) - O	106,9(4)	5,5
C(5) - C(9) - C(15)	112,1(4)			
C(9) - O - C(10)	118,0(6)			

H O O F S T U K VI

EKSPERIMENTEEL

Alle eksperimente, tensy anders vermeld, is in 'n stikstofatmosfeer uitgevoer. Die eter (diëtieleter), wat as oplosmiddel in die opwerk van sekere reaksies gebruik is, is oor natrium gedroog, gedistilleer en oor natrium tot voor gebruik bewaar.

Analitiese gaschromatografie is gedoen met 'n PYE 105, Model 15 outomatiese preparatiewe gaschromatograaf of 'n PYE 104 gaschromatograaf en die volgende glaskolomme is gebruik:- kolom A: 2 m x 2,1 mm; 5% QF-1 op 60-80 maas Chromosorb W-AW-DMCS; kolom B: 1,6 m x 4 mm; 10% E301 op 60-80 maas Chromosorb W-AW-DMCS. Preparatiewe gaschromatografiese skeidings is gedoen met 'n Varian, Model 712, outomatiese preparatiewe gaschromatograaf, waarvoor die volgende kolomme gebruik is:- Kolom C: 5,5 m x 9,5 mm vlekvrystaalkolom; 5% QF-1 op 40-60 maas Chromosorb W-AW-DMCS; kolom D: 7,6 m x 6 mm glaskolom; 10% E301 op 60-80 maas Chromosorb W-AW-DMCS; kolom E: 7,6 m x 6 mm glaskolom; 20% SP 1000 op 60-80 maas Chromosorb W-AW-DMCS, asook met die PYE 105, Model 15, outomatiese preparatiewe gaschromatograaf waarvoor die volgende glaskolom gebruik is:- kolom F: 4,8 m x 6 mm; 10% E301 op 60-80 maas Chromosorb W-AW-DMCS. Stikstof is deurgaans as draergas gebruik.

Protonmagnetiese resonansiespektra is met 'n Varian HA 60 IL, 'n Perkin Elmer Model R-24A of 'n Varian XL 100[†] spektrometer opgeneem, terwyl ¹³C-kernmagnetiese resonansiespektra m.b.v. 'n Varian CFT 20^{††} spektrometer verkry is.

[†] Departement Chemie, Universiteit van Kaapstad, Kaapstad.

^{††} Nasionale Chemiese Navorsingslaboratorium, Pretoria.

Die massaspektra is met 'n GEC-AEI MS-902 of 'n Varian MAT 311A massaspektrometer opgeneem.

Alle verbrandingsanalises is in die Mikroanalytisches Laboratorium, Bonn (dr. F Pascher) uitgevoer, en in sommige gevalle is fraksionele distillasies m.b.v. draaiband-distillasie-apparate A (Perkin-Elmer NPT-51, 0,5 meter) of B (Ernst-Haage DBP, 1,0 meter) gedoen.

Die spektroskopiese data is saamgevat in tabelle II-1, IV-1, V-1 en V-2 en is bespreek in Hoofstukke II tot V

SINTESE VAN ar-JUVABIOON

Die ar-juvabioon (I-39e) is gesintetiseer deur dehidrogenering van 'n mengsel van 4(8)-dehidrojuvabioon (I-37), *trans*-8(9)-dehidrojuvabioon (I-111) en 8(10)-dehidrojuvabioon (I-112), wat in 'n vorige ondersoek⁵⁸ berei is deur kondensasie van metielperillaat (I-110) en isovaleriaansuur-anhidried (I-35) in teenwoordigheid van $ZnCl_2$ as katalisator. Die dehidrogenering is bewerkstellig op soortgelyke wyse as wat Laurie⁶⁰ vir die aromatisering van isomeriese bisabolene (I-113) en hidro-aromatiese koolwaterstowwe (I-114) aangewend het. Verskillende eksperimente is uitgevoer waarin die temperatuur van die reaksiemengsel sowel as die massaverhouding van dehidrojuvabioon en katalisator (10% Pd/C) onderling gevarieer is, ten einde die hoogste opbrengs aan ar-juvabioon (I-39e) te verkry. Die resultate van hierdie eksperimente is in Tabel VI-1 opgesom.

'n Poging is aangewend om die vordering van die dehidrogenering te volg. Die reaksie is nl. in 'n stadige stroom koolsuurgas deurgevoer en die gas wat ontwikkel het, is oor 'n versadigde NaOH-oplossing opgevang. Die hoë temperatuur wat gebruik moes word voordat waterstof teen 'n noemenswaardige spoed afgegee is, het volgens 'n gaschromatografiese analise (kolom A: geprogrammeer 100 - 200° teen 3°/min; N_2 50 ml/min), tot die ontstaan van vlugtige neweprodukte gelei. 'n Vinnige stroom stikstof is gevolglik gebruik om die gevormde waterstof weg te voer. Die hoogste opbrengs aan ar-juvabioon (88%) is verkry deur gelyke massas van die dehidrojuvabioon en katalisator te gebruik, soos in Tabel VI - 1 aangedui word.

TABEL VI-1

Resultate van dehidrogenering van dehidrojuvabione

Massa-verhouding (dieen: 10% Pd/C)	Temp (°C)	Tydsduur (uur)	Benaderde opbrengs ^{††} (%)
2 : 1	170	3	20
2 : 1 [†]	300 - 310	5	ca.65
1 : 1 [†]	290 - 300	2 $\frac{1}{4}$	ca.65
1 : 1	175 - 185	2 $\frac{3}{4}$	88
1 : 1	170	4	82

[†] Gevormde waterstof met CO₂ verwyder.

^{††} Volgens gaschromatografiese analise van geweegde, geïsoleerde ruprook.

Reaksiemengsels van verskillende eksperimente is gekombineer en ar-juvabioon is geïsoleer deur omgekeerde-fase verdelingschromatografie^{58,67} [2 m x 2 cm glaskolom. 260 g Chromosorb A-DMCS, 40 - 60 maas, benat met 260 ml iso-oktaan; geëluëer met 60% metanol/water (v/v) versadig met iso-oktaan], gevolg deur chromatografie op silikajel waarvoor eter/petroleum-eter as elueermiddel gebruik is. Na distillasie is die ar-juvabioon suiwer verkry, kp. (lugbad) 100°/10⁻⁵ mm Hg (Gevind: C 73,12 ; H 8,44. Bereken vir C₁₆H₂₂O₃ : C 73,25 ; H 8,45%).

SINTESE VAN (-)-JUVABIOON

(+)- Juvabioon (I-2) is reeds in 'n vorige ondersoek⁵⁸ deur hidrogenering van *trans*-8(9)-dehidrojuvabioon (I-111) en 8(10)-dehidrojuvabioon (I-112) gesintetiseer. In hierdie geval is die dehidrojuvabione berei deur kondensasie van metielperillaat (I-110) en iso-valeriaansuuranhidried (I-35) in teenwoordigheid van ZnCl₂ as katalisator, waardeur ca. 60% opbrengs aan kondensasieprodukte, 'n mengsel van 4(8)-dehidrojuvabioon (I-37) en 8(10)-dehidrojuvabioon (I-112) in 'n verhouding 3 : 2, met minder as 3% van die *trans*-3(9)-dehidrojuvabioon (I-111), verkry is. Deur aanwending van BF₃-eteraat as katalisator, onder soortgelyke reaksiekondisies, is ca. 63% opbrengs

aan 'n seskwiterpeenfraksie verkry. Lg. fraksie het in hierdie geval uit ca. 60% van die *trans*-isomeer (I-111) bestaan, wat reeds voorheen vir die sintese van (+)-juvabioon aangewend is, (-)-Juvabioon is vervolgens deur kondensasie van (-)-metielperillaat met isovaleriaansuuranhidried in teenwoordigheid van BF_3 -eteraat as katalisator, en aansluitende hidrogenering van die gevormde (-)-*trans*-8(9)-dehidrojuvabioon (I-36a), gesintetiseer.

Sintese van uitgangstowwe.

(-)-Perilla-aldehyd (II-15b): Hierdie aldehyd is deur die oksidasie⁷² van (-)-perillielalkohol (II-15a), $[\alpha]_D^{20} - 89,4^\circ$ (vloeistof), berei. 'n Oplossing van CrO_3 (12g) in 75% asynsuur (25 ml) is by $0-5^\circ$ drupsgewys gevoeg by 'n geroerde oplossing van (-)-perillielalkohol (15 g) in asynsuur (30 ml). Nadat die reaksiemengsel oornag by kamertemperatuur geroer is, is dit met eter geëkstraheer, waarna die eterekstrak met 'n Na_2CO_3 -oplossing gewas en oor watervrye MgSO_4 gedroog is. Distillasie van die residu na afdamping van die oplosmiddel het (-)-perilla-aldehyd {5,97 g; 40% opbrengs; $[\alpha]_D^{23} - 118^\circ$ (c 21,1; MeOH)} gelewer.

(-)-Perilla-suur (II-15c): Hierdie verbinding is deur oksidasie⁷⁰ van (-)-perilla-aldehyd met alkaliese silwernitrat berei, op soortgelyke wyse as wat voorheen⁵⁸ vir die bereiding van (+)-perilla-suur aangewend is.

(-)-Metiesperillaat (I-34): Hierdie verbinding is deur verestering van (-)-perilla-suur met diasmetaan⁶¹ berei, waarna die ester, $[\text{M}]_D^{23} - 170^\circ$ (c 14,2; MeOH) deur distillasie, kp. $53^\circ/0,1$ mm Hg, geïsoleer is.

Isovaleriaansuuranhidried (I-35): Hierdie anhidried is berei deur isovaleriaansuur (60 g) in teenwoordigheid van asynsuuranhidried (73 g) by 150° te verhit,¹⁵¹ terwyl geroer is. Nadat distillasie van asynsuur (kp. 118°), wat gedurende die reaksie vorm, voltooi is, is die residu onder verminderde druk gedistilleer om die suiwer anhidried (I-35) (30 g; 57% opbrengs), kp. $110^\circ/20$ mm Hg, te lewer.

Kondensasie van (-)-metielperillaat (I-34) met isovaleriaansuuranhidried (I-35). Isolasië van 4(8)-dehidrojuvabione (I-37), (-)-trans-8(9)-dehidrojuvabioon (I-36a) en (-)-cis-8(9)-dehidrojuvabioon (I-36b).

Die Kondakov-reaksie²¹ is met BF_3 -eteraat as katalisator, op soortgelyke wyse deurgevoer as wat voorheen⁵⁸ vir die kondensasie van (+)-metielperillaat en isovaleriaansuuranhidried in die aanwesigheid van ZnCl_2 aangewend is. 'n Mengsel van (-)-metielperillaat (9,4 g) en isovaleriaansuuranhidried (25 g) is afgekoel (ys) en geroer terwyl BF_3 -eteraat (3,8 ml) in isovaleriaansuuranhidried (7 ml) in porsies oor 'n tydperk van 19 uur bygevoeg is, voordat die reaksie volgens 'n kmr-spektroskopiese analise voltooi was. [Die verdwyning van die olefiniese metileenprotonsein van metielperillaat (δ 4,7) in die pmr-spektrum van die reaksiemengsel is as aanduiding van die verloop van die reaksie gebruik]. Die reaksiemengsel is met eter verdun en nadat die eteroplossing met water en 'n versadigde NaHCO_3 -oplossing gewas is, is dit vir 48 uur met 'n Na_2CO_3 -oplossing (12 g Na_2CO_3 in 200 ml water) geroer ten einde oormaat isovaleriaansuuranhidried te verwyder. Die waterlaag is met eter geëkstraheer, waarna die gekombineerde eterekstrakte met water gewas en oor MgSO_4 gedroog is. Volgens 'n gaschromatografiese analise (kolom A: geprogrammeer 100-200° teen 3°/min; N_2 50 ml/min) van die ru reaksiemengsel (15,5 g), na filtrering en indamping, is ca. 60% opbrengs aan seskwiterpene verkry, terwyl die res van die reaksiemengsel uit isomere van metielperillaat bestaan het.

Die mengsel van seskwiterpene (7,5 g; 55% opbrengs vanaf (-)-metielperillaat) is soos voorheen⁵⁸ van die ander produkte geskei m.b.v. omgekeerde-fase verdelingschromatografie (1 m x 2 cm kolom). Na verdere suiwering van die kondensasieprodukte m.b.v. omgekeerde-fase verdelingschromatografie (2 m x 2 cm kolom; vgl. isolasie van ar-juvabioon) en distillasie is (-)-trans-8(9)-dehidrojuvabioon (I-36a) (2,4 g) kp. (lugbad) $100^\circ/10^{-5}$ mm Hg, $[\text{M}]_D^{24} - 171^\circ$ (c 25,8; MeOH)[†], (-)-cis-8(9)-dehidrojuvabioon (I-36b) (0,11 g) kp. (lugbad) $100^\circ/10^{-5}$ mm Hg (Gevind: C 72,54; H 9,23. Bereken vir $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$: C 72,69; H 9,15%) en 4(8)-dehidrojuvabione (I-37) (1,2 g), kp. (lugbad) $100^\circ/10^{-5}$ mm Hg (Gevind: C 72,92; H 9,32. Bereken vir $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$: C 72,69; H 9,15%), geïsoleer.

[†] Die verbinding is reeds tevore^{58,59} suiwer geïsoleer. Geen verbrandingsanalise weer deurgevoer nie.

Parsiële hidrogenering van (-)-trans-8(9)-dehidrojuvabioon (I-36b):

Die (-)-trans-8(9)-dehidrojuvabioon (I-36a) (1,04 g) is opgelos in metanol (20 ml) en soos voorheen⁵⁸ gehidrogeneer in teenwoordigheid van 5% Pt/C as katalisator. 'n Kurwe van die volume waterstof wat opgeneem word, teen die tydsduur van die reaksie, het geen noemenswaardige afwyking in helling getoon nie (blykbaar a.g.v. 'n lekkasie in die apparaat), en die reaksie is gestop nadat 120 ml waterstof opgeneem is (teoreties 92 ml). Na filtrering en afdamping van die oplosmiddel is die residu (1 g) gaschromatografies geanaliseer (kolom A : geprogrammeer 100 - 200° teen 3°/min), waarvolgens geblyk het dat minstens drie reaksieprodukte gevorm het. Lg. verbindings is m.b.v. omgekeerde-fase verdelingschromatografie (2 m x 2 cm glaskolom) geskei, waarna vasgestel is dat die pmr-spektrum van die hoofkomponent (70%) identies is aan die spektrum van die (+)-juvabioon wat voorheen⁵⁸ geïsoleer is. Hierdie komponent is waarskynlik 'n mengsel van (-)-juvabioon (I-2b) en (-)-epijuvabioon (I-2d), terwyl die ander twee verbindings (15% elk) geïdentifiseer is as *cis*- en *trans*-dihidrojuvabione, wat ook tydens die vorige ondersoek geïsoleer is. Verdere hidrogenering van die juvabione het die *cis*- en *trans*-dihidrojuvabione in 'n 1:1 mengsel gegee.

Verseping van juvabione:^{12b}

Die mengsel van (-)-juvabioon en (-)-epijuvabioon (0,48 g) in metanol (10 ml) is by 'n oplossing van KOH (2,7 g) in metanol (50 ml) gevoeg terwyl geroer is. Die reaksiemengsel is onder terugvloei gekook vir 70 minute, waarna (na afkoeling en indamping) 50 ml 1M NaHCO₃-oplossing bygevoeg, die waterlaag met eter geëkstraheer en daarna met soutsuur aangesuur is. Die aangesuurde waterlaag is vervolgens met metileenchloried geëkstraheer, en die ekstrak is oor MgSO₄ gedroog. Na filtrasie en indamping is die kristallyne todomatuesure (0,46 g) verkry.

Sintese van die semikarbasoon van todomatuesuur:^{9b}

Die mengsel van todomatuesure (0,46 g) is opgelos in metanol (1,5 ml), waarna die semikarbasied (1,6 ml van 'n oplossing van 2,1 g semikarbasied-hidrochloried en 2 g KOAc in 7 ml water) bygevoeg is. Nadat vir 70 minute

onder terugvloei gekook is, is die reaksiemengsel afgekoel en met eter verdun. Die kristallyne semikarbasoon van (-)-todomatuesuur is afgefiltreer, met eter en met water gewas en gedroog (MgSO_4). Die smp. van die ru semikarbasoon was $176-182^\circ$. Na rekristallisering uit metanol was die smp. $185-188^\circ$ [lit. ^{9b} smp. $186-188^\circ$ (EtOH)].

(-)-Todomatuesuur uit die semikarbasoon (II-16): ^{9b}

Die semikarbasoon (0,25 g) is opgelos in metanol (1,7 ml) en verdunde swawelsuur (2,5 ml ; 20% v/v) bygevoeg, waarna die mengsel vir 1 uur onder terugvloei gekook is. Na afkoeling is die metanol onder verminderde druk verwyder en na verdere verdunning van die residu, is die (-)-todomatuesuur met eter geëkstraheer. Die gekombineerde eter-ekstrakte is gewas (water) en gedroog (MgSO_4), waarna die kristallyne (-)-todomatuesuur (0,2 g) na filtrasie en afdamping van die oplosmiddel verkry is.

Verestering van (-)-todomatuesuur na (-)-juvabioon (I-2b):

Die (-)-todomatuesuur (0,2 g) is met diasmetaan verester volgens die metode wat deur Vogel¹⁵² beskryf word. Die (-)-juvabioon (I-2b) is na distillasie geïsoleer, kp. (lugbad) $80^\circ/10^{-5}$ mm Hg, $[\alpha]_D^{24} -58,5^\circ$ (c 18,8 ; MeOH) {lit. ⁸, vir (+)-juvabioon $[\alpha]_D^{25} + 77,9^\circ$ (c 1,2 ; MeOH)}
(Gevind: C 72,54 ; H 9,32. Bereken vir $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3$: C 72,14 ; H 9,84%)

SINTESE VAN 'N JEUGHORMOONANALOG

Hierdie jeughormoonanaloo, metiel-9-sek-butoksi-3,7-dimietielnona-(2E, 4E, 6E)-triënoaat (III-3), is gesintetiseer deur van kondensasies met chloro-eters en 'n Wittig-reaksie gebruik te maak.

Sintese van uitgangstowwe:

sek-Butielchlorometieleter (III-4): ⁶¹ Hierdie chloro-eter is uit sek-butielalkohol berei. 'n Stadige stroom soutsurgas is deur 'n afgekoelde (ys/sout) mengsel van paraformaldehyd (80 g) en sek-butiel-

alkohol (250 ml) gestuur, terwyl geroer is, totdat 'n helder oplossing verkry is (27 uur). Die reaksiemengsel is vervolgens met yswater gewas en oor CaCl_2 gedroog, waarna die chloro-eter (192 g) deur distillasie (kp. $53^\circ/54$ mm Hg) geïsoleer is.

sek-Butiel-(5-chloro-3-metielpent-3-en-1-iel)eter:

Hierdie chloro-eter is gesintetiseer deur kondensasie van isopreen (I-124) met sek-butielchlorometieleter (III-4). 'n Mengsel van sek-butielchlorometieleter (192 g), TiCl_4 (0,5 ml) en metileenchloried (300 ml) is afgekoel (ys/sout) en geroer terwyl isopreen (107 g) oor 'n tydperk van $2\frac{1}{2}$ uur bygedrup is. Die reaksie is m.b.v. kmr-analises (vgl. pmr-spektrum van isopreen) gevolg en 'n verdere 2,5 ml TiCl_4 is oor 'n tydperk van $17\frac{1}{2}$ uur bygevoeg voordat die reaksie voltooi was. Die reaksiemengsel is vervolgens in eter opgelos en met water gewas, waarna die eterekstrak oor MgSO_4 gedroog is. Na filtrasie en afdamping van die oplosmiddels onder verminderde druk, is die (E,Z)-eter (III-5) (173 g ; 58% opbrengs) deur distillasie (kp. $53 - 54^\circ/0,25$ mm Hg) geïsoleer, wat vir die sintese van fosfoniumsout (III-6) aangewend is.

Sintese van fosfoniumsout (III-6):

(a) Met benseen as oplosmiddel: 'n Oplossing van die chloro-eter (III-5) (10 g) in benseen (40 ml) is oor 'n tydperk van 15 minute by 'n oplossing van trifenielfosfien (13,8 g) in benseen (110 ml) gevoeg terwyl geroer is. Na 2 uur by kamertemperatuur en 8 uur by 80° is nog geen kristalle van die fosfoniumsout verkry nie, hoewel na 60 uur (by kamertemperatuur) ongeveer 3 g kristalle (12% opbrengs) geïsoleer is.

(b) Met eter as oplosmiddel: In hierdie geval is na 60 uur by kamertemperatuur nog geen kristalle geïsoleer nie, hoewel die chloro-eter en trifenielfosfien in dieselfde verhouding as in (a) gemeng is.

(c) Sonder oplosmiddel: 'n Mengsel van die chloro-eter (10 g) en trifenielfosfien (13,8 g) is vir 3 uur by 90° verhit, waarna die gevormde kristalle uit metileenchloried/eter omgekristalliseer is. Na filtrering is die verlangde fosfoniumsout (III-6) (18,8 g ; 79% opbrengs ; smp. 166°) geïsoleer. Die ingewikkelde pmr-spektrum van dié verbinding het op die teenwoordigheid van 'n aromatiese sisteem gedui (sein by δ ca. 7,73), maar geen poging tot verdere suiwing en finale identifikasie van die fosfoniumsout is aangewend nie.

Kondensasie van fosfoniumsout (III-6) met metiel-trans- β -formielkrotonaat (I-128). Isolasië van metiel-9-sek-butoksi-3,7-dimietielnona-(2E, 4E, 6E)-triënoaat (III-3).

Hierdie Wittig-kondensasie is *in situ* deurgevoer. 'n Suspensie van die fosfoniumsout (10,6 g) in eter (50 ml) is goed geroer (0°) terwyl butiel-litium (10,9 ml ; 2,15 M) oor 'n tydperk van 15 minute bygevoeg is. Die reaksiemengsel (rooi kleur) is hierna vir 'n verdere 20 minute by kamertemperatuur geroer, waarna beskikbare⁶⁷ *trans*-metiel- β -formielkrotonaat (I-128) (3 g) in eter (10 ml) stadig bygevoeg is. Die rooi kleur (van die fosforaan) het onmiddellik verdwyn, en volgens 'n gaschromatografiese analise (kolom B: geprogrammeer 80 - 200° teen $3^\circ/\text{min}$; N_2 50 ml/min) was die reaksie reeds na een uur voltooi. Die gevormde neerslag is afgefiltreer, waarna die eteroplossing met water gewas en oor $MgSO_4$ gedroog is. Na filtrering is eter onder verminderde druk verwyder en is *ca.* 5 ml petroleumeter by die reaksiemengsel gevoeg. Hierdie oplossing is vervolgens met trifenielfosfienoksiedkristalle geënt en oornag in die yskas gelaat, waarna meer kristalle van trifenielfosfienoksied uitgesak het, wat afgefiltreer is. Na indamping van die filtraat is die ru reaksiemengsel (6,3 g) op silikajel (300 g) gechromatografeer (geëlueer met 5-10% eter/petroleumeter) waardeur fraksies (totaal 3,1 g) wat, volgens 'n gaschromatografiese analise (kolom B: geprogrammeer 80 - 200° teen $3^\circ/\text{min}$; N_2 50 ml/min), die triëen (III-3) en isomere daarvan in verskillende verhoudings bevat het, verkry is. Een van hierdie fraksies [0,94 g; kp. (lugbad) $80^\circ/10^{-5}$ mm Hg (Gevind: C 71,83; H 9,69. Bereken vir $C_{16}H_{26}O_3$: C 72,14; H 9,84%)], wat slegs twee isomere bevat het (vgl. Figuur III-2) is verder m.b.v. preparatiewe gaschromatografie (kolom C: geprogrammeer 90- 200° teen $2^\circ/\text{min}$; N_2 100 ml/min) gesuiwer, waardeur die triëen (III-3) (vgl. Figuur III-1) geïsoleer is, λ_{maks} 212 nm (ϵ 25 230).

SINTESE VAN SIRENIEN

Vir die sintese van hierdie plantparingsferomoon is vier reaksieroetes ondersoek.

A. GEPOOGDE SINTESE DEUR AANWENDING VAN DIE WITTIG-REAKSIE

A.1. Sintese van 7-(2-allieloksiëtiel)-3-karbometoksi-7-metielbisiklo-[4.1.0]hept-2-ëen

Hierdie mengsel van allieleters, 7-*endo*-metiel en 7-*ekso*-metiel, is volgens die metode van Steenkamp⁶¹ uit metielperillaat en allielchloro-

metieleter berei. Metielperillaat (20 g), allielchlorometieleter (8,5 g) en metileenchloried (90 ml) is met 'n TiCl_4 -oplossing (1 ml TiCl_4 in 2 ml CH_2Cl_2) gemeng terwyl in ys afgekoel is. Daarna is die reaksiemengsel toegelaat om kamertemperatuur aan te neem en is in die loop van drie dae verdere hoeveelhede TiCl_4 (15 ml TiCl_4 in 30 ml CH_2Cl_2) bygevoeg, voordat die reaksie volgens 'n kmr-spektroskopiese analise (vgl. sein by δ 4,7 in pmr-spektrum van metielperillaat) voltooi was. Die reaksiemengsel is vervolgens met eter verdun, waarna die eteroplossing met water gewas en oor MgSO_4 gedroog is. Na filtrering en afdamping van die oplosmiddels is die ru reaksiemengsel (27 g) in tetrahydrofuraan opgelos, die oplossing is afgekoel (ys) en geroer terwyl $t\text{BuOK}$ (12,5 g) opgelos in THF (150 ml) stadig bygevoeg is. Volgens 'n kmr-spektroskopiese analise was die reaksie na $2\frac{1}{2}$ uur voltooi (die pmr-spektrum wat na 5 uur opgeneem is, was identies aan die spektrum wat na $2\frac{1}{2}$ uur verkry is). Na byvoeging van eter is die reaksiemengsel met water gewas en oor MgSO_4 gedroog. Die mengsel van allieleters (7,4 g ; 27%) is vervolgens van die ander produkte geskei m.b.v. chromatografie op silikajel (geëlueer met 10-20% eter/petroleumeter) en het volgens 'n kmr-spektroskopiese analise uit 'n mengsel van die 7-endo-metiel- (IV-21) en 7-ekso-metiel-isomeer (IV-22), asook die aromatiese allieleter (IV-23), bestaan.

A.2. Sintese van 7-(2-asetoksiëtiel)-3-karbometoksi-7-metielbisiklo-
[4.1.0]hept-2-een.

In 'n inleidende eksperiment is 'n mengsel van 7-endo-metiel- en 7-ekso-metiel-asetate uit die beskikbare⁶¹ allieleters (IV-21) en (IV-22) berei volgens die metode, wat Corey *et al.*⁶⁵ vir die splitsing van bensieleters gebruik het. Die allieleters (0,15 g) is opgelos in asynsuuranhidried (4 ml), geroer en afgekoel (yswater) terwyl 'n oplossing van BF_3 -eteraat (0,06 ml) in Ac_2O (3 ml) bygevoeg is. Die reaksie was volgens 'n gaschromatografiese analise (kolom A: geprogrammeer $100-200^\circ$ teen $3^\circ/\text{min}$; N_2 50 ml/min) na twee uur voltooi en is opgewerk deur eter by te voeg, met NaHCO_3 -opl te was en die eterekstrakte oor MgSO_4 te droog. Die reaksie is herhaal met 0,70 g van die allieleters, en was in hierdie geval reeds na $1\frac{1}{2}$ uur voltooi. Na opwerking is die twee reaksiemengsels gekombineer, waardeur 0,87 g ru reaksiemengsel verkry is. Die feit dat na 'n kortpad verdampingsdistillasie, kp. (lugbad) $100^\circ/10^{-5}$ mm Hg, slegs die mengsel van asetate (Gevind: C 66,50; H 8,11. Bereken vir $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$: C 66,64 ; H 7,99%) geïsoleer is,

dui daarop dat die reaksie prakties kwantitatief verloop het.

Die reaksie is vervolgens op 'n groter skaal herhaal met die mengsel van allieleters (7,4 g), wat ook die aromatiese isomeer bevat het (kyk A.1). Nadat die eters met BF_3 -eteraat (0,7 ml in 10 ml Ac_2O) behandel is, is die verlangde mengsel van asetate (IV-26), (IV-27) en (IV-30) (7,5 g ; 100% opbrengs) verkry.

A.3. Sintese van 7-(2-hidroksiëtiel)-3-karbometoksi-7-metielbisiklo-
[4.1.0]hept-2-een.

In 'n inleidende eksperiment is die mengsel van 7-*endo*-metiel-en 7-*ekso*-metiel-alkohole deur *trans*-verestering van die asetate, wat in voorlopige eksperimente t.o.v. etersplitsing (vgl. A.2) verkry is, berei:⁹⁴ By 'n oplossing van die mengsel van asetate (IV-26) en (IV-27) (0,42 g) is 'n NaOMe-oplossing (4 ml van 'n oplossing van 61 mg natrium in 20 ml metanol), gevoeg. Die reaksiemengsel is by 70° verhit en geroer terwyl die gevormde metielasetaat afgedistilleer is. Na een uur is geen verdere distillasie van metielasetaat verkry nie, en was die reaksie volgens 'n gaschromatografiese analise (kolom A: geprogrammeer 100-200°/3° min ; N_2 50 ml/min) reeds voltooi. Die reaksiemengsel is vervolgens met water verdun, waarna met eter geëkstraheer is. Na droging (MgSO_4), filtrering en afdamping van die oplosmiddel is die ru reaksiemengsel m.b.v. 'n kortpad verdampingsdistillasie gedistilleer, kp. (lugbad) 110°/10⁻⁵ mm Hg (Gevind: C 68,86; H 8,64. Bereken vir $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C 68,69 ; H 8,64%). Ook in hierdie geval het die reaksie dus prakties kwantitatief verloop.

Die reaksie is vervolgens op 'n groter skaal herhaal met die mengsel van asetate, wat ook die aromatiese isomeer bevat het (kyk A.2). Nadat die mengsel van asetate (IV-26), (IV-27) en (IV-29) (7,5 g in 70 ml metanol) met natriummetoksied (van 0,15 g Na in 15 ml MeOH) behandel is, is die verlangde mengsel van alkohole (6,1 g ; 98% opbrengs) verkry, waaruit die 7-*endo*-metielisomeer (IV-28), die 7-*ekso*-metielisomeer (IV-29) en 4-(3-hidroksi-1-metielpropiel)-1-karbometoksibenseen (IV-31) geïsoleer is. Lg. drie alkohole is d.m.v. chromatografie op silikajel [geëlueer met 10-50% eter/petroleumeter (v/v)] apart geïsoleer.

A.4 Collins-oksidasie van alkohole.

Hierdie oksidasie is deurgevoer volgens die metode van Ratcliffe en Rodehorst.⁶⁶ In inleidende eksperimente is kaneelalkohol (IV-35) (1 g), sitronellool (IV-36) (1,2 g) en fenieletanol (IV-37) (1 g) onderskeidelik in 60%, 79% en 60% opbrengs na die ooreenstemmende aldehiede geoksideer. Die volgende algemene prosedure is gevolg:

Chroomtrioksied (6 mol) is gevoeg by 'n magneties-geroerde oplossing van piridien (12 mol) in metileenchloried (15 ml/1 mmol alkohol). Na byvoeging van 'n klein porsie fosforpentoksied is die oplossing vir 15 min by kamertemperatuur geroer, waarna 'n oplossing van die alkohol (1 mol) in 'n klein hoeveelheid metileenchloried in een porsie bygevoeg is. Nadat vir 'n verdere 15 min geroer is, is die oplossing gedekanteer en die residu met eter gewas. Die gekombineerde organiese oplossings is agtereenvolgens met 'n 5% NaOH-opl, 5% soutsuur, 'n 5% NaHCO₃-oplossing en 'n versadigde NaCl-oplossing gewas, voordat dit oor watervrye MgSO₄ gedroog is. Na filtrering en afdamping van die oplosmiddel is die ru aldehiede verkry.

'n 11 : 4 Mengsel van die alkohole (IV-28) en (IV-31) (vgl. A.3), wat d.m.v. chromatografie op silikajel geïsoleer is, is vervolgens, in 57% opbrengs, na 'n mengsel van die ooreenstemmende aldehiede geoksideer.

A.5 Sintese van 3-etoksi-2-metielprop-2-en-1-ol (IV-39).

Hierdie alkohol is deur NaBH₄-reduksie¹⁰⁰ uit 3-etoksi-2-metielakroleïen (IV-38) berei. Natriumborohidried (8 g) is oor 'n tydperk van 6 uur by 'n oplossing van die aldehied (25 g) in 'n mengsel van absolute alkohol (60 ml) en eter (40 ml) gevoeg, terwyl afgekoel (ys) en geroer is. Volgens 'n dunlaaganalise (silikajel) het die reaksie volledig verloop. Die reaksiemengsel is vervolgens met water verdun en die reaksieprodukte met eter geëkstraheer, waarna die gekombineerde eterekstrakte met 5% soutsuur gewas en oor MgSO₄ gedroog is. Na filtrering en afdamping van die oplosmiddel is die alkohol (IV-39) (21,5 g ; 84%) onder verminderde druk gedistilleer, Kp. 50°/1,5 mm Hg (Gevind: C 61,53 ; H 10,40. Bereken vir C₆H₁₂O₂: C 62,04 ; H 10,41%). Pogings is vervolgens aangewend om 'n fosfoniumsout uit hierdie alkohol te berei.

HESLER E. VISAGIE

4-4

A.6 Gepoogde sintese van 3-etoksi-2-metielprop-2-en-1-iel-trifeniel-fosfoniumbromied.

(a) *via* 1-etoksi-3-bromo-2-metielprop-1-een:¹⁰² Die alkohol (IV-39) (5 g) in droë eter (60 ml) is agtereenvolgens met n-butiellitium (21,07 ml van 'n 2,3 M oplossing in pentaan) en metaansulfonielchloried (5,5 g) in eter (4 ml) behandel, terwyl afgekoel (-80°) en geroer is. Die temperatuur is vervolgens toegelaat om te styg tot -10° , oor 'n tydperk van 30 minute. Nadat vir 'n verdere 30 minute by -10° geroer is, is die reaksiemengsel by 'n koue NaHCO_3 -oplossing gevoeg, en is die produk met eter geëkstraheer en gedroog (MgSO_4). Die mesitilaat is nie geïsoleer nie, en is direk as eter-oplossing met litiumbromied (6 g) by kamertemperatuur behandel vir 6 uur, waarna die reaksieproduk met koue water gewas en met eter geëkstraheer is. Na droging en filtrasie is die ru produk met Ph_3P (12,6 g) behandel. Na afdamping van die oplosmiddel is volgens die pmr-spektrum van die ru kristalle (vgl. sein by δ ca. 7,75) slegs trifenielfosfenoksied geïsoleer. Die reaksie is herhaal met feniellitium as basis, maar 'n soortgelyke resultaat is behaal.

(b) deur behandeling met trifenielfosfoniumbromied:¹⁰³

Die alkohol (IV-39) (2 g) is oor 'n tydperk van 15 minute by 'n suspensie van trifenielfosfoniumbromied (4,2 g) (uit trifenielfosfen en HBr) in metanol (15 ml) gevoeg, terwyl afgekoel (ys) en geroer is. Volgens 'n dunlaaganalise (silikajel) was die reaksie na 2 uur voltooi. Die gevormde kristalle (4 g) is nie geïdentifiseer nie, en is direk met bensaldehyd (1,3 g) in teenwoordigheid van n-butiellitium (4 ml van 'n 2,3 M oplossing in pentaan) behandel. Hoewel kristalle van trifenielfosfen gevorm het, is volgens 'n gaschromatografiese analise (kolom B: geprogrammeer $90-200^{\circ}$ teen $3^{\circ}/\text{min}$; N_2 60 ml/min) geen kondensasieprodukte verkry nie.

A.7 Sintese van 4-(3-bromo-1-metielpropiel)-1-karbometoksibenseen (IV-46).¹⁰⁴

'n Oplossing van p-tolueensulfonielchloried (0,35 g) en die aromatiese alkohol (IV-31) (0,24 g) (kyk A.3) in piridien (3 ml) is vir 5 uur by 0° geroer, waarna die reaksie volgens 'n dunlaaganalise (silikajel) voltooi was. Die reaksiemengsel is vervolgens met benseen (3 ml) verdun, en afgekoel (ys) terwyl verdunde soutsuur (3 ml; 1 : 1 gekonsentreerde HCl/water) bygevoeg is. Die reaksiemengsel is tydens die byvoeging van die

soutsuur geroer en die temperatuur is nie toegelaat om hoër as 10° te styg nie. Die water-fase is vervolgens met eter geëkstraheer, en die gekombineerde organiese lae agtereenvolgens met water, 'n versadigde natriumbikarbonaatoplossing en 'n versadigde natriumchloriedoplossing gewas, voordat dit oor watervrye natriumsulfaat gedroog is.

'n Mengsel van die ru *p*-tolueensulfonaat, wat na filtrering en afdamping van die oplosmiddel verkry is, watervrye litiumbromied (0,2 g) en 1,2-dimetoksi-etaan is onder terugvloei gekook vir 30 min, waarna die reaksie volgens 'n gaschromatografiese analise (kolom A : geprogrammeer $100-200^{\circ}$ teen $3^{\circ}/\text{min}$; N_2 50 ml/min) reeds voltooi was. Na afkoeling is die reaksiemengsel by 'n versadigde NaHCO_3 -oplossing gevoeg en met eter geëkstraheer. Die gekombineerde organiese lae is agtereenvolgens met 'n versadigde NaHCO_3 -oplossing en 'n versadigde NaCl -oplossing gewas en gedroog (Na_2SO_4). Na filtrering en afdamping van die oplosmiddel is die bromied (IV-46) (0,26 g ; 83% opbrengs) as die enigste produk geïsoleer.

A.8 Sintese van 3-(4-karbometoksifeniel)butieltrifenielfosfoniumbromied.¹⁰⁴

'n Oplossing van bg. bromied (0,26 g) (vgl. A. 7) en trifenielfosfen (0,25 g) in 3 ml benseen is onder stikstof in 'n glasbuis verseël en vir 3 dae by 100° verhit. Die olierige materiaal wat uitgesak het (onoplosbaar in benseen) is nie geïdentifiseer nie, maar is na afdamping van die oplosmiddel direk vir verdere sintese aangewend.

A.9 Wittig-kondensasie met 3-etoksi-2-metielakroleïen.¹⁰⁴

Natriumhidried (0,5 g) en dimetielsulfoksied (3 ml) is vir 10 minute by 50° en daarna vir 40 minute by 78° geroer. Die bg. olierige residu (vgl. A.8), opgelos in DMSO (2 ml) is by hierdie oplossing van dimetielsulfinielkarbanioon gevoeg, waarna die reaksiemengsel vir 15 minute by kamertemperatuur geroer is. Na byvoeging van 3-etoksi-2-metielakroleïen (0,11 g) is die reaksiemengsel oornag by kamertemperatuur geroer. Hoewel geen kristallyne materiaal uitgesak het nie, is die reaksiemengsel opgewerk, deur agtereenvolgens met water en 'n versadigde natriumchloriedoplossing te was, nadat eter bygevoeg is. Volgens 'n gaschromatografiese analise (kolom A : geprogrammeer $130-200^{\circ}$ teen $3^{\circ}/\text{min}$; N_2 50 ml/min) van die reaksiemengsel het verskeie reaksieprodukte gevorm, maar volgens die

pmr-spektrum daarvan het geeneen van die produkte die karbometoksigroep bevat nie.

B SINTESE DEUR ALKILERING MET DI-ISOBUTENIELKOPERLITIUM

B.1 Bereiding van isobutenielbromied.

Hierdie bromied is uit ters-butanol berei volgens die metode van Braude en Evans.¹¹⁰ Broom (537 g) is drupsgewyse by die alkohol (250 g) gevoeg, wat onder terugvloei gekook is. Na 'n induksie-periode van 'n paar minute het die kleur van die broom vinnig verdwyn, waarna broom teen 'n geskikte spoed bygedrup is om die eksotermiese reaksie in bedwang te hou. Na afkoeling is die onderste laag met water gewas, gedroog (CaCl_2) en gedistilleer oor 'n Vigreux-kolom, waardeur 1,2-dibromo-2-metielpropan (483 g) geïsoleer is.

Die dibromied (483 g) is drupsgewyse gevoeg by 'n geroerde mengsel van kaliumhidroksied (161 g) in etileenglikol (420 ml), wat by 130° verhit is. Isobutenielbromied (205 g ; 43% opbrengs vanaf ters-butielalkohol) is oorgedistilleer, agtereenvolgens met 'n 5% KOH-oplossing en water gewas, gedroog (CaCl_2) en die geïsoleerde ruproduk oor 'n Vigreux-kolom gefraksioneer om 2-metielprop-1-en-1-ielbromied, kp. $87-92^\circ$, te gee.

B.2 Sintese van 2-feniel-1-tosieloksiëtaan (IV-52).¹⁰⁴

Hierdie tosilaat is uit fenietanol (10 g) en p-toluëensulfonielchloried (28 g) in piridien (33,4 ml) gesintetiseer op soortgelyke wyse as die tosilaat, wat as tussenprodukt in die sintese van 4-(3-bromo-1-metielpropiel)-1-karbometoksibenseen (IV-46) (vgl. A. 7) berei is. In hierdie geval is die reaksiemengsel vir 9 uur by 0° geroer voordat benseen (60 ml) en 1 : 1 gekonsentreerde soutsuur/water mengsel (190 ml) bygevoeg is. Na opwerking is die kristallyne tosilaat (11 g ; 51% opbrengs) deur herkristallisering uit metileenchloried/eter geïsoleer.

B.3 Alkilering van 2-feniel-1-tosieloksiëtaan (IV-52) met di-isobutenielkoperlitium (IV-43)¹⁰⁶

Hierdie omsetting is in teenwoordigheid van metielperillaat en β -metoksinaftaleen (1 mol elk/mol tosilaat) in 'n argonatmosfeer deurgevoer. Litium (0,39 g), wat 2% natrium bevat het, is in klein stukkie gesny en by 'n oplossing van 'n paar druppels isobutenielbromied in eter (80 ml) gevoeg terwyl geroer is. Na 'n kort induksieperiode het die eter begin kook en is die reaksiemengsel afgekoel (ys) terwyl die orige isobutenielbromied (totaal 3,75 g) oor 'n tydperk van 30 minute bygevoeg is, waarna die reaksiemengsel vir 2 $\frac{1}{2}$ uur by kamertemperatuur geroer is.

Dié reaksiemengsel is vervolgens afgekoel (-60°) en geroer terwyl kuprodied (2,64 g) bygevoeg is. Nadat vir 'n verdere 10 minute by -60° geroer is, is die temperatuur toegelaat om oor 'n tydperk van 30 minute tot 0° te styg, waarna vir 'n verdere 10 minute (by 0°) geroer is. Die reaksiemengsel het in hierdie stadium 'n donkergroen kleur gehad. By hierdie di-isobutenielkoperlitium-oplossing (afgekoel tot -5°) is 'n oplossing van metielperillaat (0,5 g), β -metoksinaftaleen (0,44 g) en die tosilaat (IV-52) (0,77 g) in eter (2 ml) gevoeg, waarna die alkileringsreaksie gaschromatografies (kolom B : geprogrammeer $100-200^{\circ}$ teen $3^{\circ}/\text{min}$; N_2 60 ml/min) gevolg is. Die monsters wat gaschromatografies geanaliseer is, is vooraf met 'n versadigde NH_4Cl -oplossing gewas. Volgens die gaschromatografiese analise was die verlangde kondensasiereaksie na 2 uur voltooi. In hierdie stadium was daar nog geen sigbare verskil in die verhouding van metielperillaat en β -metoksinaftaleen nie. 'n Sodanige verskil is eers na 9 $\frac{1}{2}$ uur waargeneem, waarna die reaksiemengsel opgewerk is deur met 'n versadigde NH_4Cl -oplossing te was en die eter-oplossing oor $MgSO_4$ te droog. Na filtrering en afdamping van die oplosmiddel is 5-feniel-2-metielpent-2-een (IV-53), wat as die enigste produk verkry is, m.b.v. preparatiewe gaschromatografie (kolom D : geprogrammeer $90-150^{\circ}$ teen $2^{\circ}/\text{min}$; N_2 100 ml/min) geïsoleer.

B.4 Sintese van 7-metiel-7-(2-tosieloksiëtiel)-3-karbometoksibisiklo[4.1.0]hept-2-een (IV-47).

Hierdie tosilaat is soos voorheen (vgl. A.7 en B.2) uit 7-(2-hidroksiëtiel)-3-karbometoksi-7-metielbisiklo[4.1.0]hept-2-een (vgl. A.3) (1,1 g) en

p-tolueensulfonielchloried (1,6 g) in piridien (2,8 ml) berei. In hierdie geval is die reaksiemengsel vir 6 uur by 0° geroer voordat benseen (5 ml) en 'n 1 : 1 gekonsentreerde soutsuur/water mengsel (20 ml) bygevoeg is. Die ru tosilaat is vervolgens op aluminiumoksied (aktiwiteit II) geadsorbeer en met eter/petroleumeter, waarvan die inhoud van eersgenoemde van 12% tot 35% verhoog is, geëlueer. Die verlangde tosilate (IV-47) (2 g ; 95% opbrengs) is so verkry.

B.5 Alkileringsreaksie van tosilate (IV-47) met di-isobutenielkoperlitium (IV-48). Isolering van 7-endo-metiel-en 7-ekso-metiel-7-(4-metielpent-3-eniel)-3-karbometoksibisiklo[4.1.0]hept-2-ene.

Hierdie alkileringsreaksie is soos tevore (vgl. B.3) met isobutenielbromied (7,46 g), litium (0,77 g), kuprojodied (5,25 g) en die tosilate (IV-47) (2 g) in eter deurgevoer. Die reaksiemengsel is na 2 uur opgewerk, waarna die geïsoleerde ruproduk op 25 g Al₂O₃ (aktiwiteit II) geadsorbeer en met eter/petroleumeter (bevattende 10% tot 50% eter) geëlueer is. Die mengsel van 7-endo-metiel-en 7-ekso-metielisomere (1,19 g ; 87% opbrengs) kon deur chromatografie op aluminiumoksied (aktiwiteit II ; geëlueer met 10-50% eter/petroleumeter) geskei word. Distillasie van die fraksies wat verkry is, het die suiwer 7-endo-metielisomeer (I-74), kp. (lugbad) 80°/10⁻⁵ mm Hg (Gevind: C 77,01 ; H 9,81. Bereken vir C₁₆H₂₄O₂: C 77,37 ; H 9,74%), en 7-ekso-metielisomeer (IV-54), kp. (lugbad) 80°/10⁻⁵ mm Hg (Gevind: C 77,12 ; H 9,80) gelewer.

Splitting van bensiel-(3-chloro-3-metielbutiel)eter (IV-33):

Hierdie bensieleter, berei volgens die metode wat deur Steenkamp⁶¹ ontwikkel is, is gesplits op 'n soortgelyke wyse as wat voorheen (vgl. A.2) vir die splitting van 'n allieleter aangewend is. Volgens 'n gaschromatografiese analise (kolom B: geprogrammeer 80-200° teen 3°/min ; N₂ 50 ml/min) was die reaksie na een uur voltooi, waarna suiwer 3-chloro-3-metielbutielasetaat (78% opbrengs) na distillasie van die reaksiemengsel m.b.v. draaiband-distillasieapparaat A (terugvloei-verhouding 1 : 16) geïsoleer is, kp. 80°/10 mm Hg (Gevind: C 50,98 ; H 8,05. Bereken vir C₇H₁₃O₂Cl : C 51,08 ; H 7,96%).

C. GEPOOGDE SINTESE DEUR INTRAMOLEKULERE MICHAEL-ADDISIE

Die moontlike daarstelling van die kareenskelet van sirenien deur 'n intramolekulêre Michael-addisie is ook ondersoek. Vir hierdie doel is *trans*-8(9)-dehidrojuvabioon (I-111) as modelverbinding gebruik. Die verbinding is eerstens met 'n katalitiese hoeveelheid en daarna met 'n ekwimolekulêre hoeveelheid KOMe behandel.

Die dehidrojuvabioon (50 mg) is vir 2 dae met 'n KOMe-oplossing (0,5 ml van 'n oplossing van 40 mg kalium in 20 ml metanol) geroer, waarna ysasyn (0,04 ml) bygevoeg en vir 'n verdere 30 minute geroer is. Die reaksiemengsel is met eter verdun en die eteroplossing agtereenvolgens met water, 'n versadigde NaHCO_3 -oplossing en weer met water gewas voordat dit oor MgSO_4 gedroog is. Volgens kmr- en gaschromatografiese analises (kolom A: geprogrammeer 100-200° teen 3°/min; N_2 50 ml/min) van die residu na afdamping van die oplosmiddel, het geen reaksie plaasgevind nie.

Die dehidrojuvabioon (50 mg) is vervolgens vir 'n tydperk van 28 uur met 0,5 ml van 'n oplossing wat 0,3 g kalium in 20 ml metanol bevat het, geroer, maar ook in hierdie geval het geen reaksie plaasgevind nie.

D. GEPOOGDE SINTESE DEUR BESTRALING

Vir die ondersoek van hierdie reaksieroete is *trans*-8(9)-dehidrojuvabioon (I-111) ook as modelverbinding gebruik.

'n Oplossing van die dehidrojuvabioon (50 mg) in eter (180 ml) is vir ses uur in 'n koaksiale reaktor (Pyrex), waarvan die binnewand met yswater afgekoel is, d.m.v. 'n 500 W kwarts-jodiumlamp bestraal, waarna die oplosmiddel onder verminderde druk verwyder is. Volgens 'n kmr-spektroskopiese analise van die ru reaksiemengsel is sowat 75% omsetting na die *cis*-isomeer (II-7) verkry.

KONDENSASIE VAN OLEFIENE MET DICHLOROMETIELMETIELETER

Die reaksie van dichlorometielmetieleter met drie verskillende olefientipes is ondersoek:

A. KONDENSASIE MET MONO-ENE

A.1 Bereiding van dichlorometielmetieleter¹⁵³

Metielformiaat (141 g) is oor 'n tydperk van 15 minute by fosforpentachloried

(500 g) gevoeg terwyl die reaksiemengsel afgekoel (ys/sout) en geroer is. Nadat die reaksiemengsel vir 9 uur by kamertemperatuur en 5 uur by 100° geroer is, is 'n fraksie met kookpunt $87-97^{\circ}$ oorgedistilleer. Herdistillasie van hierdie fraksie het die suiwer dichlorometielmetieleter (I-141) (134 g; 50% opbrengs), kp. 86° , gelewer.

A.2 Kondensasie van isobutileen met dichlorometielmetieleter. Isolasie van 2,6-dichloro-2,6-dimetiel-4-metoksiheptaan (IV-17)

'n Oplossing van isobutileen (1,78 g; 32 mmol) en dichlorometielmetieleter (3,6 g; 32 mmol) in metielformiaat (3 ml) is afgekoel (-20°) en geroer terwyl $\text{SnCl}_4/\text{MeNO}_2$ (0,1 ml van 'n oplossing van 4,6 ml SnCl_4 in 10 ml MeNO_2) bygevoeg is. Die verloop van die reaksie is m.b.v. gaschromatografie (2,4 m x 4 mm glaskolom; 10% FFAP op 60-80 maas Chromosorb W-AW-DMCS; geprogrammeer $70-150^{\circ}$ teen $4^{\circ}/\text{min}$; N_2 45 ml/min) gevolg, waarvolgens die reaksie na $5\frac{1}{4}$ uur voltooi was, en slegs een kondensasieprodukt verkry is. Die produk is m.b.v. preparatiewe gaschromatografie (2 m x 0,95 cm glaskolom; 10% FFAP op 60-80 maas Chromosorb W-AW-DMCS) geïsoleer en is m.b.v. kmr-spektroskopie as die dichloorverbinding (IV-17) geïdentifiseer.

Die dichloorverbinding (IV-17) is gesintetiseer deur isobutileen en dichlorometielmetieleter in verhouding 1:2 te gebruik. 'n Oplossing van isobutileen (3,6 g; 64 mmol) en dichlorometielmetieleter (3,6 g; 32 mmol) in metielasetaat (3 ml) is afgekoel (-20°) en geroer terwyl $\text{SnCl}_4/\text{MeNO}_2$ (0,2 ml van 'n oplossing van 4,6 ml SnCl_4 in 10 ml MeNO_2) bygevoeg is. Die reaksiemengsel is na 4 uur opgewerk deur met water te was en met eter te ekstraheer, waarna die eterekstrakte oor MgSO_4 gedroog is. Na filtrering en afdamping van die oplosmiddel is die dichloorverbinding (IV-17) (5,19 g; 92%) deur distillasie, kp. $55^{\circ}/0,25$ mm Hg, verkry. Die suiwer verbinding is na 'n kortpad verdampingsdistillasie geïsoleer (Gevind: C 53,10; H 9,03. Bereken vir $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{OCl}_2$: C 52,87; H 8,87%).

A.3 Kondensasie van 2-metielbut-2-een (IV-18) met dichlorometielmetieleter
Hierdie kondensasiereaksie is in verskillende oplosmiddels uitgevoer.

(a) metielasetaat: Die kondensasie van die olefien (IV-18) (5,36 g; 77 mmol) met die dichloro-eter (4 g; 35 mmol) in metielasetaat is deurgevoer soos hierbo (vgl. A.2) beskryf is. In hierdie geval is $\text{SnCl}_4/\text{MeNO}_2$ (0,7 ml van 'n oplossing van 4,6 ml SnCl_4 in 10 ml MeNO_2) bygevoeg voordat die reaksiemengsel na 6 uur opgewerk is. Die grootste gedeelte van die 2,6-dichloro-2,3,5,6-tetrametiel-4-metoksiheptaan (IV-19) (2,89 g; 32% opbrengs) het skynbaar tydens distillasie, kp. $73-78^{\circ}/0,2$ mm Hg, ontbind.

(b) metileenchloried: Die isopenteen (15 g; 214 mmol) en dichlorometielmetieleter (12,3 g; 106 mmol) is opgelos in metileenchloried (125 ml), afgekoel (yswater) en geroer, terwyl 5,75 ml van 'n oplossing van SnCl_4 in CH_2Cl_2 (1,5 ml SnCl_4 in 10 ml CH_2Cl_2) oor 'n tydperk van 14 uur bygevoeg is, voordat die reaksie volgens 'n gaschromatografiese analise (kolom B: geprogrammeer 50-200° teen 5°/min; N_2 50 ml/min) voltooi was. Na 'n voorlopige distillasie van die reaksiemengsel, waardeur 14,5 g distillaat, kp. 40-80°/10⁻⁵ mm Hg, en 2,6 g residu verkry is, is die distillaat oor 'n Vigreux-kolom herdistilleer. Die 2,6-dichloro-2,3,5,6-tetrametiel-4-metoksiheptaan (IV-19) (9,24 g; 34%), kp. 64-78°/10⁻⁶ mm Hg, kon egter weereens nie suiwer geïsoleer word nie (Gevind: C 57,69; H 9,71. Bereken vir $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{OCl}_2$: C 56,47; H 9,48%).

A.4 Basisgekataliseerde dehidrochlorering van 2,6-dichloro-2,3,5,6-tetrametiel-4-metoksiheptaan (IV-19). Isolاسie van 2,3,5,6-tetrametiel-4-metoksihepta-1,6-dieen (V-27).

Die dichloorverbinding (IV-19) (0,84 g; 3,3 mmol) is opgelos in DMSO (20 ml) en ^tBuOK (0,75 g; 6,7 mmol) is by hierdie oplossing gevoeg terwyl geroer is. Die reaksiemengsel is na 3 uur opgewerk deur met water te was en met eter te ekstraheer. Na droging (MgSO_4) is die oplosmiddel onder verminderde druk verwyder, en die residu gedistilleer (kortpad verdampingsdistillasie). Die distillaat (0,50 g) het hoofsaaklik uit die dieen (V-27) (ca. 85%) bestaan, wat verder m.b.v. preparatiewe gaschromatografie (kolom D: geprogrammeer 90-140° teen 2°/min; N_2 100 ml/min) gesuiwer is, kp. (lugbad) 80°/10 mm Hg (Gevind: C 78,87; H 12,21. Bereken vir $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}$: C 79,06; H 12,16%).

B. KONDENSASIE MET α,ω -DIENE

B.1 Bereiding van 2,5-dimetielheksa-1,5-dieen (V-34)¹³⁹

Metallielchloried (181 g; 1,81 mol), ysterpoeier (55,8 g; 1 mol) en litiumjodied (4,5 g; 0,03 mol) in dimetielformamied (500 ml) is oornag by 80° geroer, waarna vlugtige komponente afgedistilleer is totdat die DMF suiwer gedistilleer het. Die distillaat is weereens oor 'n Vigreux-kolom gedistilleer, waardeur die dieen (V-34) (65 g; 29% opbrengs) geïsoleer

is, kp. 111-113°.

B.2 Sintese van langketting α,ω -diëne.

Die diëne 2,7-dimetiëloкта-1,7-dieen(V-58), 2,9-dimetiëdeka-1,9-dieen (V-59) en 2,13-dimetiëtetradeka-1,13-dieen(V-60) is deur alkilering van geskikte α,ω -tosilate met di-isopropeniëlkoperlitium gesintetiseer. Lg. kompleks is op soortgelyke wyse as die di-isobuteniëlkoperlitium(IV-48) (vgl. sintese van sirenien, B.3 en B.5) berei.

(a) sintese van 2-bromopropaan(V-65):

Propileengas, wat gegenerer is deur 'n geroerde mengsel van isopropiëlkool, gekonsentreerde swawelsuur en $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ in verhouding 20 : 15 : 2 (v/v/m), by 100-140° te verhit, is deur gekonsentreerde H_2SO_4 en 'n NaOH-oplossing gestuur¹⁵⁴ voordat dit deur broom (90 ml) geborrel is, totdat die kleur van die broom verdwyn het. Die 1,2-dibromopropaan (305,8 g) wat op hierdie wyse verkry is, is oor CaCl_2 gedroog, waarna dit, in twee afsonderlike fraksies, met ^tBuOK behandel is.

Die dibroomverbinding (153 g; 0,75 mol) is opgelos in toluëen (600 ml), afgekoel (yswater) en geroer terwyl ^tBuOK (85 g; 0,75 mol) oor 'n tydperk van 15 minute bygevoeg is. Die reaksiemengsel is hierna vir 2 uur by 0° en 3 uur by kamertemperatuur geroer, voordat die neerslag afgefiltreer is. 'n Fraksie met kp. 60-100° is deur 'n voorlopige distillasie van hierdie filtraat verkry. Die toluëen is ook oorgedistilleer en is as oplosmiddel in die debromering van die orige 1,2-dibromopropaanfraksie(152,8 g) gebruik. Die gekombineerde distillate (kp. 60-100°), wat uit ^tBuOH, toluëen, isopropeniëlbromied(V-65) en n-propeniëlbromied(V-66) bestaan het, is weer m.b.v. draaiband-distillasie-apparaat B gedistilleer, waardeur suiwer isopropeniëlbromied(37 g ; 22% opbrengs), kp. 48°, geïsoleer is.

(b) sintese van langketting α,ω -tosilate:

Die benodigde tosilate is soos tevore (vgl. sintese van sirenien, B.2 en B.4) uit die ooreenstemmende alkohole gesintetiseer. Die alkohole is berei deur LiAlH_4 -reduksie van die ooreenstemmende metiëlestere, wat op

hul beurt deur verestering van geskikte kommersieel beskikbare dikarboksielsure verkry is. Lg. twee bereidings is deurgevoer volgens die metode wat deur Vogel¹⁵² vir die sintese van heksametileenglikol uit adipiensuur, beskryf word. Op hierdie wyse is 1,4-ditosieloksibutaan, 1,6-ditosieloksiheksaan en 1,10-ditosieloksidekaan berei.

(c) sintese van 2,7-dimetielokta-1,7-dieen (V-58):

Hierdie dieen is berei deur alkileringsreaksie van 1,4-ditosieloksibutaan met diisopropenielkoperlitium, op soortgelyke wyse as wat voorheen (vgl. sintese van sirenien, B.3 en B.5) vir die alkileringsreaksie van tosilate gebruik is. Die reaksie is in hierdie geval met isopropenielbromied (37 g; 305 mmol in 50 ml eter), litium (4,28 g; 611 mmol), kuprojodied (29,12 g; 153 mmol) en 1,4-ditosieloksibutaan (10 g; 25 mmol) in 600 ml eter deurgevoer. Na afdamping van die oplosmiddel is die dieen (V-58) (1,83 g; 37% opbrengs) deur distillasie geïsoleer, kp. 62°/20 mm Hg. Die dieen kon verder m.b.v. preparatiewe gaschromatografie (kolom D: isotermies 100°; N₂ 100 ml/min) gesuiwer word. (Gevind: C 86,39; H 13,20. Bereken vir C₁₀H₁₈: C 86,88; H 13,37).

(d) sintese van 2,9-dimetieldeka-1,9-dieen (V-59):

Die alkileringsreaksie is in hierdie geval met isopropenielbromied (45,45 g; 376 mmol in 50 ml eter), litium (5,26 g; 751 mmol), kuprojodied (35,68 g; 187 mmol) en 1,6-ditosieloksiheksaan (20 g; 47 mmol) in 500 ml eter deurgevoer. Die dieen (V-59) (5,24 g; 49% opbrengs) is deur distillasie, kp. 74°/2 mm Hg, van die residu, na afdamping van die oplosmiddel, geïsoleer. 'n Fraksie is verder m.b.v. preparatiewe gaschromatografie (kolom D: isotermies 100°; N₂ 100 ml/min) gesuiwer (Gevind: C 86,46; H 13,52. Bereken vir C₁₂H₂₂: C 86,66; H 13,34%).

(e) sintese van 2,13-dimetieltetradeka-1,13-dieen (V-60):

Die volgende reagentie is vir hierdie alkileringsreaksie gebruik: isopropenielbromied (32,5 g; 269 mmol in 40 ml eter), litium (3,75 g; 536 mmol), kuprojodied (25,58 g; 135 mmol) en 1,10-ditosieloksidekaan (16,18 g; 34 mmol), met eter (600 ml) as oplosmiddel. Die dieen (V-60) (3,20 g; 32% opbrengs) is deur distillasie, kp. 83°/0,25 mm Hg, geïsoleer. Hierdie dieen kon egter nie deur preparatiewe gaschromatografie (kolom D: isotermies

150°; N₂ 100 ml/min) gesuiwer word nie (Gevind: C 85,46; H 13,76.
Bereken vir C₁₆H₃₀ : C 86,40; H 13,60%).

B.3 Kondensasie van 2,5-dimietielheksa-1,5-dieen(V-34) met dichlorometielmetieleter.

Verskillende eksperimente is uitgevoer ten einde 'n geskikte oplosmiddel vir die kondensasie te vind.

(i) metielasetaat as oplosmiddel:

'n Oplossing van die dieen (V-34) (5,74 g; 52 mmol) en dichlorometielmetieleter (5 g; 43 mmol) in metielasetaat (30 ml) is afgekoel (yswater) en geroer terwyl 0,25 ml SnCl₄/MeNO₂ (van 'n opl. van 4,6 ml SnCl₄ in 10 ml MeNO₂) stadig bygevoeg is. Die verloop van die reaksie is gevolg met behulp van gaschromatografie (kolom B: geprogrammeer 70-200° teen 3°/min; N₂ 60 ml/min), waarvolgens die dieen na 9 uur volledig omgesit was. Die reaksiemengsel is vervolgens met eter verdun, waarna die eteroplossing met water gewas en oor MgSO₄ gedroog is. Nadat in 'n inleidende eksperiment m.b.v. 'n gaschromatografiese analise (kolom B: geprogrammeer 70-200° teen 3°/min; N₂ 60 ml/min) vasgestel is dat die reaksieprodukte wel gedehydrochloreer kan word, is die res van die kondensasiemengsel (7,5 g) met ^tBuOK (8 g; 71 mmol) in THF (50 ml) behandel. Die verloop van die reaksie is ook m.b.v. gaschromatografie (kolom B) gevolg, waarvolgens na 8 uur geen verdere reaksie plaasgevind het nie. Na byvoeging van eter en water is die reaksieprodukte met eter geëkstraheer en die gekombineerde eterekstrakte oor MgSO₄ gedroog. Na filtrering en afdamping van die oplosmiddel is die residu in vier fraksies gedistilleer, onderskeidelik met kp. <66°/8 mm Hg (0,52 g), kp. 66-80°/8 mm Hg - 56°/0,5 mm Hg (0,5 g), kp. 56-60°/0,5 mm Hg (1,32 g) en kp. 60-70°/0,5 mm Hg (0,3 g).

Deur 'n preparatiewe gaschromatografiese skeiding (kolom F: isotermies 70°; N₂ 80 ml/min) van die komponente van die tweede fraksie (kp. 66-80°/8 mm Hg-56°/0,5 mm Hg) kon 1,4-dimetielsiklohepta-1,3,5-trieen(V-36), kp. (lugbad) 70°/35 mm Hg (Gevind: C 89,36; H 9,87. Bereken vir C₉H₁₂ : C 89,94; H 10,06%), 1,5-dimetielsiklohepta-1,3,5-trieen(V-37), kp. (lugbad) 70°/35 mm Hg (Gevind : C 90,31; H 10,17%) en 1,2,4-trimietielbenseen(V-41), kp. (lugbad) 70°/35 mm Hg (Gevind: C 88,61; H 10,14%) geïsoleer word,

terwyl 1-metiel-5-metileen-3-metoksisiklohept-1-een(V-39), kp. (lugbad) $70^{\circ}/10$ mmHg (Gevind : C 78,91 ; H 10,65. Bereken vir $C_{10}H_{16}O$: C 78,89 ; H 10,59%) en 5-chloro-1,5-dimetiel-3-metoksisiklohept-1-een(V-40), kp. $100^{\circ}/10$ mm Hg (Gevind : C 64,81 ; H 8,96. Bereken vir $C_{10}H_{17}OCl$: C 63,65 ; H 9,08%) deur 'n preparatiewe gaschromatografiese skeiding (kolom F ; geprogrammeer $90-180^{\circ}$ teen $3^{\circ}/\text{min}$; N_2 80 ml/min) van die komponente van die derde fraksie (kp. $56-60^{\circ}/0,5$ mm Hg) verkry kon word.

Lg. fraksie (1 g) is vervolgens met $t\text{BuOK}$ (1 g) in DMSO (20 ml) behandel. Die verloop van die reaksie is weer m.b.v. gaschromatografie (kolom B: geprogrammeer $70-200^{\circ}$ teen $3^{\circ}/\text{min}$; N_2 60 ml/min) gevolg, en is na drie uur soos voorheen opgewerk. Na afdamping van die oplosmiddel is slegs 1-metiel-5-metileen-3-metoksisiklohept-1-een(V-39) geïsoleer.

Die kondensasie van dieen (V-34) (12 g; 109 mmol) en dichlorometielmetieleter (8,9 g; 77 mmol) in metielasetaat (80 ml) en $\text{SnCl}_4/\text{MeNO}_2$ (0,25 ml van 'n oplossing van 4,6 ml SnCl_4 in 10 ml MeNO_2) is herhaal en is in hierdie geval na $29\frac{1}{2}$ uur opgewerk. Nadat die oplosmiddels by atmosferiese druk afgedistilleer is, is die ingedampde reaksiemengsel oor 'n tydperk van 30 minute by 'n oplossing van $t\text{BuOK}$ (19 g; 170 mmol) in DMSO (130 ml) gevoeg terwyl geroer is. Die verloop van die reaksie is m.b.v. gaschromatografie (kolom B: geprogrammeer $70-200^{\circ}$ teen $3^{\circ}/\text{min}$; N_2 60 ml/min) en is na 15 uur opgewerk. Die oplosmiddels is by atmosferiese druk afgedistilleer en die residu in drie fraksies gedistilleer, onderskeidelik met kp. $42-82^{\circ}/47$ mm Hg (4,50 g), kp. $42-70^{\circ}/7$ mm / $42^{\circ}/0,7$ mm Hg (1,25 g) en $42-92^{\circ}/0,7$ mm Hg (0,55 g). Volgens 'n gaschromatografiese analise (kolom D: geprogrammeer $80-150^{\circ}$ teen $2^{\circ}/\text{min}$; N_2 100 ml/min) van eersgenoemde twee fraksies is 23% opbrengs aan 'n mengsel van die sikloheptatrieenderivate(V-36) en (V-37) verkry.

(ii) metileenchloried as oplosmiddel:

Die dieen (V-34) (15 g; 136 mmol) en dichlorometielmetieleter (12,2 g; 106 mmol) in metileenchloried (120 ml) is afgekoel (yswater) en geroer terwyl $\text{SnCl}_4/\text{MeNO}_2$ (1 ml van 'n oplossing van 4,6 ml SnCl_4 in 10 ml MeNO_2) stadig bygevoeg is. Die verloop van die reaksie is weer m.b.v. gaschromatografie gevolg, en 'n verdere 3 ml katalisator is bygevoeg voordat die reaksie na 9 uur opgewerk is. Na verwydering van die oplosmiddel by atmosferiese druk,

is die residu oor 'n tydperk van 25 minute by 'n oplossing van t BuOK (27,1 g; 242 mmol) in DMSO (120 ml) gevoeg. Verdere t BuOK (15 g) moes bygevoeg word voordat die reaksie volgens 'n gaschromatografiese analise (kolom B: geprogrammeer 70-200° teen 3°/min; N₂ 60 ml/min) voltooi was. Die reaksiemengsel is soos voorheen opgewerk en in vier fraksies gedistilleer, onderskeidelik met kp. 56-80°/40 mm Hg (5,84 g), kp. 80°/40 mm Hg - 94°/30 mm Hg (1,76 g), kp. 80-84°/9 mm Hg (3,81 g) en 44°/0,5 mm Hg (2,32 g). Volgens 'n gaschromatografiese analise van die fraksies is 19% opbrengs aan 'n mengsel van 1,4-dimetielsiklohepta-1,3,5-trieen(V-36) en 1,5-dimetielsiklohepta-1,3,5-trieen(V-37), 22% opbrengs aan 'n nagenoeg 1 : 1 mengsel van 1,4-dimetiel-6-metoksisiklohepta-1,3-dieen(V-38) en 1-metiel-5-metileen-3-metoksisiklohept-1-eeen(V-39) en 9% opbrengs aan 'n mengsel met hoofproduk 5-chloro-1,5-dimetiel-3-metoksisiklohept-1-eeen(V-40) verkry. 1,4-Dimetiel-6-metoksisiklohepta-1,3-dieen (V-38) kon d.m.v. preparatiewe gaschromatografie (kolom D: geprogrammeer 100-150° teen 2°/min; N₂ 100 ml/min) suiwer geïsoleer word, kp. (lugbad) 70°/10 mm Hg (Gevind: C 79,15 ; H 10,66. Bereken vir C₁₀H₁₆O : C 78,87 ; H 10,59%)

Aangesien die metileenchloried vermoedelik nie kwantitatief verwyder was voordat die kondensasiemengsel met t BuOK behandel is nie, is die kondensasie van dieen (V-34) (14 g; 127 mmol) met dichlorometielmetieleter (11,4 g; 99 mmol) in metileenchloried (120 ml) herhaal. In hierdie geval is 2 ml SnCl₄/MeNO₂ (van 'n oplossing van 4,6 ml SnCl₄ in 10 ml MeNO₂) bygevoeg en is die reaksie na 8 uur opgewerk.

Nadat die oplosmiddels gedeeltelik by atmosferiese druk afgedistilleer is, is 10 ml t BuOH by die reaksiemengsel gevoeg, en is vlugtige komponente afgedistilleer totdat ters-butielalkohol suiwer oorgedistilleer het. t BuOK (28,5 g; 254 mmol) is vervolgens oor 'n tydperk van 10 minute by 'n oplossing van die reaksiemengsel in DMSO (150 ml) gevoeg, terwyl geroer is. Volgens 'n gaschromatografiese analise (kolom B: geprogrammeer 70-200° teen 3°/min; N₂ 60 ml/min) was die reaksie in hierdie geval na 3 uur voltooi. Na distillasie is 30% opbrengs aan 'n mengsel van die sikloheptatriëne (V-36) en (V-37) en 16% opbrengs aan 'n metieleterfraksie wat hoofsaaklik (ca. 80%) uit 1-metiel-5-metileen-3-metoksisiklohept-1-eeen (V-39) bestaan het. Die isomeer (V-38), 1,4-dimetiel-6-metoksisiklohepta-1,3-dieen, was nie in hierdie reaksiemengsel teenwoordig nie, en in hierdie geval is 8,83 g distilleerbare kondensasieprodukte verkry, kp. 50°/30 mm Hg - 68°/4 mm Hg.

(iii) pentaan as oplosmiddel:

'n Oplossing van die dieen (V-34) (15 g; 136 mmol) en dichlorometielmetiel-eter (12,2 g; 106 mmol) in pentaan (120 ml) is geroer en afgekoel (yswater) terwyl 1 ml $\text{SnCl}_4/\text{MeNO}_2$ (mengsel van 4,6 ml SnCl_4 in 10 ml MeNO_2) stadig bygevoeg is. 'n Verdere 3 ml katalisator moes bygevoeg word voordat die reaksie volgens 'n gaschromatografiese analise (kolom B: geprogrammeer 70-200° teen 3°/min; N_2 60 ml/min) na 40 uur voltooi was.

Na behandeling van hierdie kondensasiemengsel met $t\text{BuOK}$ (31 g; 277 mmol) in DMSO (150 ml) is slegs 5,71 g distilleerbare materiaal verkry, kp. 50°/30 mm Hg - 42°/0,8 mm Hg. Die opbrengs aan kondensasieprodukte was dus in hierdie geval laer as in die gevalle waar metielasetaat en metileenchloried, respektiewelik as oplosmiddels gebruik is.

B.4 Suurgekataliseerde metanoleliminasie van 1,4-dimietiel-6-metoksisiklohepta-1,3-dieen(V-38) en 1-mietiel-5-metileen-3-metoksisiklohept-1-eeen(V-39).

'n Nagenoeg 1 : 1 mengsel van die eters (V-38) en (V-39) (0,2 g) en *p*-tolueensulfoonsuur (50 mg) is opgelos in chloroform (20 ml), wat vooraf deur Al_2O_3 gefiltreer is, waarna die reaksiemengsel onder terugvloei gekook is. Die verloop van die reaksie is m.b.v. gaschromatografie (kolom B: geprogrammeer 70-200° teen 3°/min; N_2 70 ml/min) gevolg, waarvolgens die reaksie na 13 uur voltooi was. Na afkoeling is eter bygevoeg en die eteroplossing agtereenvolgens met 'n NaHCO_3 -oplossing en water gewas voordat dit oor MgSO_4 gedroog en die ruproduk op die gewone wyse geïsoleer is. Na 'n voorlopige distillasie (0,5 mm Hg) is 'n 1 : 1 mengsel van 1,4-dimetielsiklohepta-1,3,5-trieen(V-36) en 1,5-dimetielsiklohepta-1,3,5-trieen(V-37) (0,91 g; 57% opbrengs) m.b.v. preparatiewe gaschromatografie (kolom D: isotermies 90°; N_2 100 ml/min) geïsoleer, kp. (lugbad) 70°/35 mm Hg (Gevind: C 89,35; H 9,79. Bereken vir C_9H_{12} : C 89,94; H 10,06%)

Die reaksie is herhaal met 'n eterfraksie waarin eter (V-38) nie teenwoordig was nie, maar wat hoofsaaklik (80%) uit eter (V-39) bestaan het. Dié eterfraksie (2,04 g) en *p*-tolueensulfoonsuur (50 mg) is opgelos in chloroform (25 ml), waarna die reaksiemengsel onder terugvloei gekook is.

Volgens 'n gaschromatografiese analise (kolom B: geprogrammeer 70-200° teen 3°/min; N₂ 70 ml/min) was die reaksie na 1½ uur voltooi. Die mengsel van sikloheptatriëne (V-36) en (V-37) (verhouding 1:8 ; 0,90 g ; 56% opbrengs) is weer m.b.v. preparatiewe gaschromatografie (kolom D: isotermies 90°; N₂ 100 ml/min) geïsoleer, kp. (lugbad) 70°/35 mm Hg (Gevind: C 90,16; H 10,17. Bereken vir C₉H₁₂ : C 89,94; H 10,06%).

B.5 Gepoogde kondensasie van langketting α,ω-diëne met dichlorometielmetieleter.

'n Poging is aangewend om onderskeidelik 2,7-dimetielokta-1,7-dieen (V-58) (1,77 g; 12,8 mmol), 2,9-dimetieldeka-1,9-dieen (V-59) (5,0 g; 30,1 mmol) en 2,13-dimetieltetradeka-1,13-dieen (V-60) (3,0 g; 13,5 mmol) met dichlorometielmetieleter (1,3 g; 11,3 mmol, 2,98 g; 25,9 mmol, 1,55 g; 13,5 mmol respektiewelik) in metileenchloried (75 ml CH₂Cl₂/1 g dieen) in die teenwoordigheid van SnCl₄/MeNO₂ (0,5 ml van 'n oplossing van 4,6 ml SnCl₄ in 10 ml MeNO₂ is in al drie gevalle gebruik) as katalisator. Volgens gaschromatografiese analises (kolom B: onderskeidelik geprogrammeer 80-200° teen 3°/min, 90-200° teen 3°/min en 140-200° teen 3°/min; N₂ 60 ml/min) was die reaksie na een uur voltooi. Na behandeling met basis (3 g ; 3 g ; 2,47 g ^tBuOK respektiewelik) is egter slegs die betrokke diëne en isomere daarvan (0,34 g, 0,88 g en 1,02 g respektiewelik) deur kortpad verdampingsdistillasie geïsoleer.

C. KONDENSASIE MET SIKLO-OKTA-1,5-DIËNE

C.1 Kondensasie van cis-siklo-okta-1,5-dieen (V-69) met dichlorometielmetieleter. Isolasië van 6-chloro-9-metoksibisiklo[3.3.1]non-2-een (V-70)

'n Oplossing van die dieen (V-69) (15 g; 139 mmol) en dichlorometielmetieleter (16,2 g; 140 mmol) in metileenchloried (300 ml) is afgekoel (yswater) en geroer terwyl SnCl₄/MeNO₂ (1 ml van 'n oplossing van 4,6 ml SnCl₄ in 10 ml MeNO₂) stadig bygevoeg is. Die verloop van die reaksie is m.b.v. gaschromatografie gevolg, en 'n verdere 6,5 ml katalisator-oplossing is bygevoeg voordat die reaksie na 8 uur voltooi was. Eter is vervolgens by die reaksiemengsel gevoeg, waarna die eteroplossing met water gewas en oor MgSO₄ gedroog is.

Na verwydering van bg. oplosmiddels is ^tBuOK (37,4 g; 333 mmol) stadig by 'n

oplossing van die residu in DMSO (300 ml) gevoeg terwyl geroer is. Na 5 uur het volgens 'n gaschromatografiese analise (kolom B: geprogrammeer 90-200° teen 3°/min; N₂ 70 ml/min) geen verdere reaksie plaasgevind nie, en is die reaksiemengsel met eter verdun, waarna die eteroplossing met water gewas en oor MgSO₄ gedroog is. Na 'n voorlopige distillasie onder verminderde druk (0,1 mm Hg, oliebad 80-110°) is die distillaat oor 'n Vigreux-kolom herdistilleer, waardeur 6-chloro-9-metoksibisiklo[3.3.1]non-2-een (V-70) (75%) tesame met isomere daarvan (3,33 g; 13% opbrengs), kp. 43°-46°, geïsoleer is.

Die kondensasie van *cis*-siklo-okta-1,5-dieen (20,58 g; 191 mmol) met dichlorometielmetieleter (22,23 g; 193 mmol) in metileenchloried (300 ml) is herhaal. In hierdie geval is 9,5 ml SnCl₄/MeNO₂ (van 'n oplossing van 4,6 ml SnCl₄ in 10 ml MeNO₂) bygevoeg voordat die reaksie na 8 uur voltooi was. Na behandeling met ^tBuOK (46,8 g; 418 mmol) is die reaksiemengsel voorlopig gedistilleer (by 10⁻⁶ mm Hg, oliebad 60-110°), voordat dit oor 'n Vigreux-kolom gefraksioneer is. In hierdie geval is 4,07 g (12% opbrengs) aan 'n mengsel van die mono-chloorverbindings verkry.

Die distillate van die twee reaksiemengsels (kp. 43-46°/0,1 mm Hg) is vervolgens gekombineer, waarna 6-chloro-9-metoksibisiklo[3.3.1]non-2-een (V-70) gedeeltelik m.b.v. draaiband-distillasie-apparaat A en verder m.b.v. preparatiewe gaschromatografie (kolom E; geprogrammeer 100-140° teen 2°/min; N₂ 100 ml/min) gesuiwer is, kp. (lugbad) 50°/0,15 mm Hg (Gevind: C 64,23, H 8,27. Bereken vir C₁₀H₁₅OCl: C 64,34, H 8,10%).

C.2 Dehidrochlorering van chlorometoksibisiklo[3.3.1]nonene. Isolاسie van 9-metoksibisiklo[3.3.1]nona-2,6-dieen(V-73) en 6-metoksitrisiklo[4.3.0.0^{5,7}]non-2-een(V-74).

'n Oplossing van die chlorometoksibisiklo[3.3.1]nonene (75% 6-chloro-9-metoksibisiklo[3.3.1]non-2-een; 2 g; 10,7 mmol) in DMSO (50 ml) is geroer terwyl ^tBuOK (6,02 g; 53 mmol) bygevoeg is. Die reaksiemengsel is vervolgens by 110° geroer, en die verloop van die reaksie is m.b.v. gaschromatografie (kolom B: geprogrammeer 90-200° teen 3°/min; N₂ 70 ml/min) gevolg. Na 29 uur is 'n verdere 6 g ^tBuOK bygevoeg en die reaksiemengsel is na 57 uur (vanaf begin) opgewerk. In hierdie stadium is ca. 45% omsetting na 'n mengsel van die isomeriese eters (V-73) en (V-74) (10:1) verkry.

9-Metoksibisiklo[3.3.1]nona-2,6-dieen (V-73), kp. (lugbad) $80^{\circ}/10$ mm Hg (Gevind: C 79,21 ; H 9,36%. Bereken vir $C_{10}H_{14}O$: C 79,95 ; H 9,39%) en 6-metoksitrisiklo[4.3.0.0^{5,7}]non-2-een (V-74), kp. (lugbad) $60^{\circ}/10$ mm Hg (Gevind: C 79,30 ; H 9,25%) kon m.b.v. preparatiewe gaschromatografie (kolom D: geprogrammeer $90-130^{\circ}$ teen $2^{\circ}/\text{min}$; N_2 100 ml/min) geskei word.

C.3 Kondensasie van 1,5-dimetielsiklo-okta-1,5-dieen (V-76) met dichlorometielmetieleter.

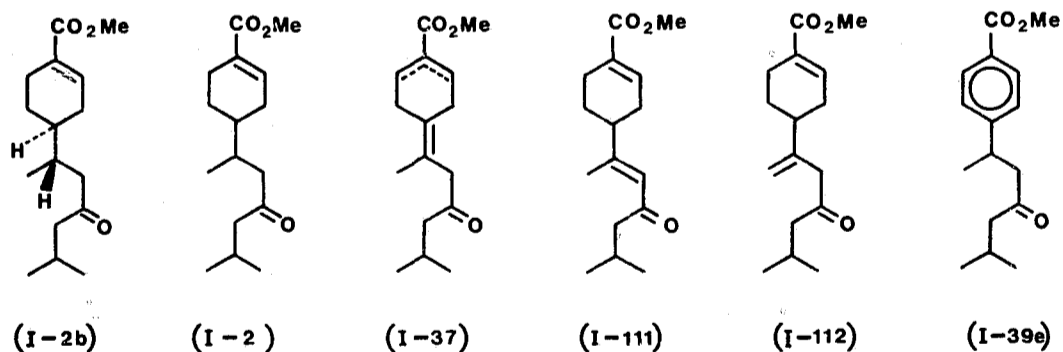
In 'n inleidende eksperiment is 'n poging aangewend om die kondensasie in teenwoordigheid van $SnCl_4/MeNO_2$ as katalisator te bewerkstellig. 'n Oplossing van die dieen (V-76) (5 g; 37 mmol) en dichlorometielmetieleter (4,42 g; 38 mmol) in metileenchloried (100 ml) is afgekoel (yswater) en geroer terwyl 2 ml $SnCl_4/MeNO_2$ (van 'n oplossing van 4,6 ml $SnCl_4$ in 10 ml $MeNO_2$) stadig bygevoeg is. Volgens 'n gaschromatografiese analise (kolom B: geprogrammeer $110 - 200^{\circ}$ teen $3^{\circ}/\text{min}$; N_2 60 ml/min) van die reaksiemengsel was die dieen reeds na een uur volledig omgesit, waarna eter bygevoeg en die eteroplossing met water gewas en (or $MgSO_4$ gedroog is. Na filtrering en verwydering van die oplosmiddels onder verminderde druk, is die residu met $tBuOK$ behandel, soos vir 'n vorige eksperiment (vgl. C. 1) beskryf is. In hierdie geval is egter geen reaksie verkry nie, en die kondensasiemengsel (5,63 g) is vervolgens m.b.v. 'n kortpad verdampingsdistillasie gedistilleer, waardeur 1,45 g vlugtige materiaal geïsoleer is, wat hoofsaaklik (85%) uit 8-chloro-1,5-dimetielsiklo[3.2.1]oktaan (V-77) bestaan het. Lg. verbinding kon verder m.b.v. preparatiewe gaschromatografie (kolom E: geprogrammeer $90 - 130^{\circ}$ teen $2^{\circ}/\text{min}$; N_2 100 ml/min) gesuiwer word, kp. (lugbad) $70^{\circ}/7$ mm Hg (Gevind: C 69,17 ; H 9,96. Bereken vir $C_{10}H_{17}Cl$: C 69,55 ; H 9,92%).

Kondensasie van dieen (V-76) (3,27 g; 24 mmol) met dichlorometielmetieleter (2,77 g; 24 mmol) in metileenchloried (120 ml) is vervolgens by -80° bewerkstellig. In hierdie geval is $SnCl_4/CH_2Cl_2$ (1 ml van 'n oplossing van 4,6 ml $SnCl_4$ in 10 ml metileenchloried) as katalisator aangewend, en is (V-78) (1,37 g ; 30% opbrengs) tesame met 8-chloro-1,5-dimetielsiklo[3.2.1]oktaan (V-77) (0,37 g ; 9% opbrengs) geïsoleer. Die kristallyne verbinding (V-78) kon deur herkristallasie uit eter/petroleumeter suiwer verkry word, smp. $136,5^{\circ}$ (Gevind: C 68,29 ; H 9,43 ; Cl 18,40. Bereken vir $C_{22}H_{36}O Cl_2$: C 68,20 ; H 9,37 ; Cl 18,30%).

OPSOMMING

In hierdie proefskrif word die resultate van 'n ondersoek bespreek, wat gemik was op die ontwikkeling van sinteses uit eenvoudige en maklik-bekombare uitgangstowwe van drie tipes fisiologies-aktiewe stowwe nl. vir opties-aktiewe juvabioon, vir 'n *Cecropia*-jeughormoonanalooë en vir die plantparingsferomoon, sirenien. As tussenstap in die sintese van lg. feromoon is o.a. die moontlikheid om dichlorometielmetieleter as formileringsreagens vir olefiene te gebruik, oorweeg. Alhoewel hierdie pogings tot formilering van olefiene onsuksesvol was, is gevind dat die dichlorometielmetieleter as 'n effektiewe dubbele alkileringsreagens teenoor olefiene in elektrofiele addisiereaksies optree, sodat ook die moontlikheid vir die aanwending daarvan in die sintese van makrosikliese verbindings, soos bv. die soogdierferomoon muskoon, uit geskikte bifunksionele olefiene ondersoek is.

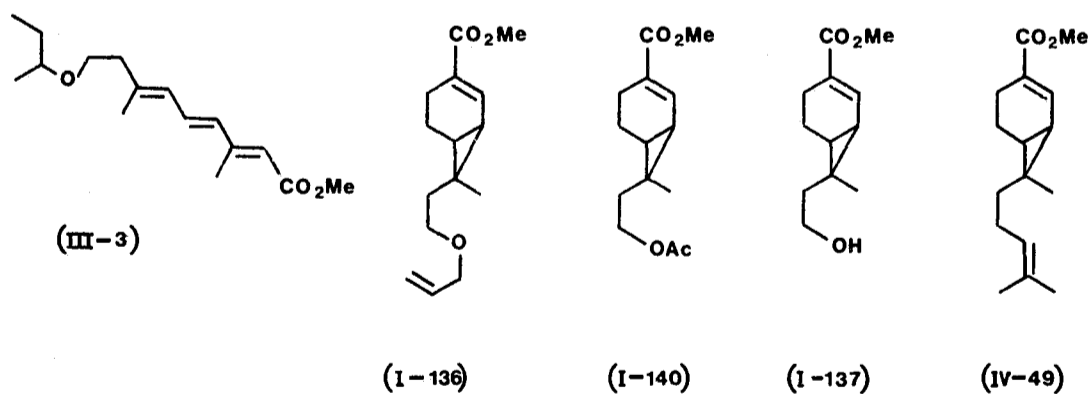
(-)-Juvabioon (I-2b) is uit (-)-metielperillaat (I-34) berei deur kondensasie met isovaleriaansuuranhidried, in teenwoordigheid van BF_3 -eteraat as katalisator, en aansluitend partiële hidrogenering van die intermediêre dehidrojuvabioon (I-111). Die mengsel van dehidrojuvabione (I-37), (I-111) en (I-112), wat in die kondensasie van metielperillaat met isovaleriaansuuranhidried in teenwoordigheid van 'n Lewis-suur ontstaan, is ook deur dehidrogenering met 10% Pd/C na (+)-ar-juvabioon (I-39e) omgesit.



Die *Cecropia*-jeughormoonanaloo (III-3) is gesintetiseer deur Wittig kondensasie tussen die ylied uit (5-sek -butoksi-3-metielpent-2-en-1-iel)trifenielfosfoniumchloried en *trans*-metiel- β -formielkrotonaat (I-128). Die benodigde fosfoniumsout is verkry deur elektrofiele addisie van sek -butielchlorometieleter aan isopreen en kwaternisering van die gevormde allielchloried met trifenielfosfien.

Allielchlorometieleter is as hidroksimetileringsreagens vir olefiene ingevoer. Elektrofiele addisie van die reagens aan geskikte olefiene lewer die ooreenstemmende alliel- γ -chloroalkieleter, wat deur opeenvolgende behandeling met Lewis-suur in asynsuuranhidried en verseping die gehidroksimetileerde olefiene lewer.

Deur metielperillaat as uitgangsolefien te gebruik is deur aanwending van die reaksie 'n eenvoudige sintese vir sirenien ontwikkel. Die allieleter (I-136), wat deur kondensasie van metielperillaat met allielchlorometieleter en aansluitend soutsuur-eliminatie gesintetiseer is, is onder matige reaksiekondisies in teenwoordigheid van BF_3 -eteraat en asynsuuranhidried na die asetaat (I-140) omgesit. Lg. asetaat is na die alkohol (I-137) deur metanolise omskep, wat *via* die ooreenstemmende tosilaat met di-isobutenielkoperlitium na die bisikliese verbinding (IV-49) gealkileer is. Met uitsondering van die inleidende kondensasie is al die omsettings in hoë opbrengs deurgevoer. Verbinding (IV-49) kan deur SeO_2 - MnO_2 -oksidatie en aansluitend LiAlH_4 -reduksie na sirenien omgesit word.



Die kondensasie van isobutileen (IV-13) met dichlorometielmetieleter het 2,6-dichloro-2,6-dimetiel-4-metoksiheptaan (IV-17) as die enigste produk gelewer. Selfs indien oormaat dichloro-eter gebruik is, is slegs die verbinding (IV-17) geïsoleer. Deur kondensasie van 2-metielbut-2-een (IV-18) met dichlorometielmetieleter is soortgelyk 2,6-dichloro-2,3,5,6-tetrametiel-4-metoksiheptaan (IV-19) gesintetiseer. Dehidrochlorering van lg. verbinding het hoofsaaklik 2,3,5,6-tetrametiel-4-metoksihepta-1,6-dieen (V-27) gelewer.

Die moontlikheid om sikliese verbindings te sintetiseer deur kondensasie van α,ω -diëne met dichlorometielmetieleter is vervolgens ondersoek. Deur kondensasie van 2,5-dimetielheksa-1,5-dieen (V-34) met dichlorometielmetieleter en aansluitende dehidrochlorering (t BuOK) kon 1,4-dimetielsiklohepta-1,3,5-trieen (V-36), 1,5-dimetielsiklohepta-1,3,5-trieen (V-37), 1,4-dimetiel-6-metoksisiklohepta-1,3-dieen (V-38), 1-metiel-5-metileen-3-metoksisiklohept-1-een (V-39) en 5-chloro-1,5-dimetiel-3-metoksisiklohept-1-een (V-40) gesintetiseer word. Die metiel-eters (V-38) en (V-39) is deur suurgekataliseerde (*p*-TsOH) metanol-eliminasië na 'n mengsel van die sikloheptatrieenderivate (V-36) en (V-37) omgesit. Pogings om onderskeidelik 2,7-dimetielokta-1,7-dieen (V-58), 2,9-dimetieldeka-1,9-dieen (V-59) en 2,13-dimetieltetradeka-1,13-dieen (V-60) met dichlorometielmetieleter te kondenseer ten einde sikliese verbindings te sintetiseer, was egter nie suksesvol nie.

Na kondensasie van *cis*-siklo-okta-1,5-dieen (V-69) met dichlorometielmetieleter en aansluitend dehidrohalogenering (t BuOK by kamertemperatuur) is 6-chloro-9-metoksibisiklo[3.3.1]non-2-een (V-70) as die hoofproduk geïsoleer. Behandeling van 'n mengsel van die kondensasieprodukte, wat hoofsaaklik (75%) uit verbinding (V-70) bestaan het, met t BuOK by 110° het die isomere 6-metoksitrisiklo[4.3.0.0^{5,7}]non-2-een (V-74) en 9-metoksibisiklo[3.3.1]nona-2,6-dieen (V-73) in 'n verhouding van 1:10 gelewer, terwyl die suiwer monochloorverbinding (V-70) slegs die dieen (V-73) gelewer het. Kondensasie van 1,5-dimetielsiklo-okta-1,5-dieen (V-76) met dichlorometielmetieleter op soortgelyke wyse, het 8-chloro-1,5-dimetielbisiklo[3.2.1]oktaan (V-77) en di-(8-chloro-1,5-dimetielbisiklo[3.2.1]okt-2-iel)metoksimetaan (V-78) gegee.

VERWYSINGS

1. P. Karlson, *J.S. Afr. Chem. Inst.* 22, 541 (1969).
2. (a) K. Slama en C.M. Williams, *Biol. Bull.* 130, 235 (1966);
(b) *ibid.* 130, 247 (1966).
3. W.S. Bowers, H.M. Fales, M.J. Thompson en E.C. Uebel, *Science* 154, 1020 (1966).
4. K. Slama en C.M. Williams, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 54, 411 (1965).
5. (a) T. Momose, *J. Pharmacol. Soc. (Japan)* 61, 288 (1941);
(b) M. Nakazaki en S. Isoe, *Bull. Chem. Soc. (Japan)* 36, 1198 (1963).
6. J.F. Blount, B.A. Pawson en G. Saucy, *Chem. Commun.*, 715 (1969).
7. I.H. Rogers en J.F. Manville, *Can. J. Chem.* 52, 1192 (1974).
8. J.F. Manville, *Can. J. Chem.* 53, 1579 (1975).
9. K. Mori en M. Matsui, (a) *Tetrahedron Lett.*, 2515 (1967); (b) *Tetrahedron*, 24, 3127 (1968).
10. K.S. Ayyar en G.S.K. Rao, (a) *Tetrahedron Lett.*, 4677 (1967); (b) *Can. J. Chem.* 46, 1467 (1968).
11. B.A. Pawson, H.C. Cheung, S. Gurbaxani en G. Saucy, (a) *Chem. Commun.*, 1057 (1968); (b) *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 336 (1970).
12. A.J. Birch, P.L. Macdonald en V.H. Powell, (a) *Tetrahedron Lett.*, 351 (1969); (b) *J. Chem. Soc. (C)*, 1469 (1970).
13. R.J. Crawford, U.S. Patent 3 676 506; *Chem. Abstr.* 77, 113889e (1972).
14. A.A. Drabkina en Y.S. Tsizin, *J. Gen. Chem. USSR (Eng. Transl.)* 43, 422, 691 (1973); *Chem. Abstr.* 79, 32139z (1973).

15. J. Ficini, J. d'Angelo en J. Noire, *J. Amer. Chem. Soc.* 96, 1213 (1974).
16. J. Ficini en A.M. Touzin, *Tetrahedron Lett.*, 2097 (1972).
17. G. Stork en L. Maldonado, *J. Amer. Chem. Soc.* 93, 5286 (1971).
18. B.M. Trost en Y. Tamaru, *Tetrahedron Lett.*, 3797 (1975).
19. E.J. Corey, N.W. Gilman en B.E. Ganem, *J. Amer. Chem. Soc.* 90, 5616 (1968).
20. B.V. Burger, C.F. Garbers en H.E. Visagie, *J.S. Afr. Chem. Inst.* 28, 337 (1975).
21. J.K. Groves en N. Jones, *J. Chem. Soc. (C)*, 608 (1969).
22. (a) W. Sanderman in "Comparative Biochemistry", Red. M. Florkin en H.S. Mason, Vol. III, Hoofstukke 10 en 11, Academic Press, New York (1962);
(b) H. Erdtman en T. Norin in "The Chemistry of Organic Natural Products", Red. L. Zechmeister, Vol. 24, Springer-Verlag, Wien (1966):
(c) Sukh Dev, *J. Sci. Industr. Res. India* 25, 494 (1966).
23. (a) T. Sakai en Y. Hirose, *Chemistry Lett.*, 825 (1973).
(b) idem, *ibid.*, 491 (1973).
24. O.V. Efimova, A.A. Drabkina en Yu. S. Tsizin, *Zhur. Obschei Khim.* 40, 2511 (1970); *Chem. Abstr.* 75, 5426b (1971).
25. C. Blanch, F. Camps en J. Coll. *An. Quim.* 71, 466 (1975); *Chem. Abstr.* 83, 114662 m (1975).
26. I.H. Rogers en J.F. Manville, *Can. J. Chem.* 50, 2380 (1972).
27. V. Cerny, L. Dolejs, L. Labler, F. Sorm en K. Slama, (a) *Tetrahedron Lett.*, 1053 (1967); (b) *Coll. Czech. Chem. Commun.* 32, 3926 (1967).
28. K. Mori en M. Matsui, *Agr. Biol. Chem.* 34, 1204 (1970).

29. R.B. Mane, G.S.K. Rao, *Indian J. Chem.* 12, 936 (1974); *Chem. Abstr.* 82, 171215 w (1975).
30. K. Slama, M. Suchy en F. Sorm, *Biol. Bull.* 134, 154 (1968); *Chem Abstr.* 68, 76097 m (1968).
31. M. Matsui en K. Mori, *Japan* 72 27 508; *Chem. Abstr.* 78, 16335j (1973).
32. K. Slama, *Annu. Rev. Biochem.* 40, 1079 (1971).
33. C.A. Henrick, G.B. Staal en J.B. Siddal, *J. Agr. Food Chem.* 21, 354 (1973); *Chem. Abstr.* 79, 61834c (1973).
34. L.I. Gilbert en H.A. Schneiderman, *Gen. Comp. Endocrinol.* 1, 453 (1961).
35. H. Röller, K.H. Dahm, C.C. Sweeley en B.M. Trost, *Angew. Chem.* 79, 190 (1967).
36. (a) C.A. Henrick, F. Schaub en J.B. Siddal, *J. Amer. Chem. Soc.* 94, 5374 (1972);
(b) E.J. Corey en H. Yamamoto, *ibid.* 92, 6637 (1970);
(c) W.S. Johnson, T.J. Brocksom, P. Loew, D.H. Dich, L. Wertheman, R.A. Arnold, T. Li en J. Faulkner, *ibid.* 92, 4463 (1970);
(d) R. Zurflüh, E.N. Wall, J.B. Siddal en J. Edwards, *ibid.* 90, 6224 (1968);
(e) W.S. Johnson, T. Li, D.J. Faulkner en S.F. Campbell, *ibid.* 90, 6225 (1968);
(f) E.J. Corey, J.A. Katzenellenbogen, N.W. Gilman, S.A. Roman en B.W. Erickson, *ibid.* 90, 5618 (1968);
(g) Vir verwysings na ander sinteses kyk E.E. van Tamelen en J.P. McCormick, *ibid.* 92, 737 (1970). Vir algemene oorsigartikels kyk (i) C.E. Berkoff, *Quart. Rev. Chem. Soc.* 23, 372 (1969); (ii) B.M. Trost, *Accounts Chem. Res.* 3, 120 (1970).
37. (a) A.S. Meyer, H.A. Schneiderman, E. Hanzman en J.H. Ko, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 60, 853 (1968);
(b) A.S. Meyer, E. Hanzman, H.A. Schneiderman, L.I. Gilbert en M. Boyette, *Arch. Biochem. Biophys.* 137, 190 (1970).

38. G.P. Nilles, J.M. Zabik, R.V. Connin en R.D. Schuetz, *J. Agr. Food Chem.* 21, 342 (1973).
39. R.L. Harris, E.D. Frazer en R.L. Younger, *J. Econ. Entomol.* 66, 1099 (1973).
40. Y. Ozawa, K. Mori en M. Matsui, *Agr. Biol. Chem.* 38, 1383 (1974).
41. K.J. Judy, D.A. Schooley, M.S. Hall, B.J. Bergot en J.B. Siddal, *Life Sci.* 13, 1511 (1973).
42. K.J. Judy, D.A. Schooley, L.L. Dunham, M.S. Hall, B.J. Bergot en J.B. Siddal, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 70, 1509 (1973).
43. L. Machlis, W.H. Nutting, M.W. Williams en H. Rapoport, *Biochemistry* 5, 2147 (1966).
44. L. Machlis, W.H. Nutting en H. Rapoport, *J. Amer. Chem. Soc.* 90, 1674 (1968).
45. (a) D.G. Müller en L. Jaenicke, *F.E.B.S. Letters* 30, 137 (1973);
(b) L. Jaenicke en K. Seferiadis, *Ber.* 108, 225 (1975).
46. G. Müller, L. Jaenicke, M. Donike en T. Akintobi, *Science* 171, 815 (1971).
47. L. Jaenicke, D.G. Müller en R.E. Moore, *J. Amer. Chem. Soc.* 96, 3324 (1974).
48. L. Jaenicke, *Chem. in Unserer Zeit* 9, 50 (1975).
49. (a) J.J. Plattner, U.T. Bhalerao en H. Rapoport, *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 4933 (1969);
(b) U.T. Bhalerao, J.J. Plattner en H. Rapoport, *ibid.* 92, 3429 (1970);
(c) J.J. Plattner en H. Rapoport, *ibid.* 93, 1758 (1971).
50. E.J. Corey, K. Achiwa en J.A. Katzenellenbogen, *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 4318 (1969).

51. E.J. Corey en K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.*, 1837 (1969).
52. P.A. Grieco, *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 5660 (1969).
53. K. Mori en M. Matsui, (a) *Tetrahedron Lett.*, 4435 (1969); (b) *Tetrahedron* 26, 2801 (1970).
54. E.J. Corey en K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.*, 2245 (1970).
55. L. Jaenicke en D.G. Mueller, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 30, 61 (1973).
56. (a) S. Iwasaki en S. Nozoe in "Natural Products Chemistry", Vol. I, p. 139 - 142, red. K. Nakanishi et al., Academic Press Inc., New York (1974);
(b) C.H. Heathcock in "The Total Synthesis of Natural Products", Vol. 2, p. 428 - 446, Red. J. ApSimon, John Wiley & Sons, New York (1973).
57. K. Kitatani, T. Hiyama en H. Nozaki, *J. Amer. Chem. Soc.* 98, 2362 (1976).
58. H.E. Visagie, M.Sc.-proefskrif, Universiteit van Stellenbosch (1972).
59. B.V. Burger, C.F. Garbers, H.S.C. Spies en (Mej.) H.E. Visagie, *J.S. Afr. Chem. Inst.* 28, 328 (1975).
60. R.N. Laurie, M.Sc.-proefskrif, Universiteit van Stellenbosch (1972).
61. J.A. Steenkamp, M.Sc.-proefskrif, Universiteit van Stellenbosch (1973).
62. A.T. Blomquist en R.J. Himics, *J. Org. Chem.* 33, 1156 (1968).
63. F. Scott, M.Sc.-proefskrif, Universiteit van Stellenbosch (1973).
64. M.J. Jorgenson en N.C. Yang, *J. Amer. Chem. Soc.* 85, 1698 (1963).
65. E.J. Corey en P.A. Grieco, *Tetrahedron Lett.*, 107 (1972).
66. R. Ratcliffe en R. Rodehorst, *J. Org. Chem.* 35, 4000 (1970).

67. B.V. Burger en C.F. Garbers, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 590 (1973).
68. H. Budzikiewicz, C. Djerassi en D.H. Williams, *Mass Spectrometry of Organic Compounds*, Holden-Day, Inc., San Francisco (1967), p. 78.
69. D.J.J. de Villiers, C.F. Garbers en R.N. Laurie, *Phytochemistry* 10, 1359 (1971).
70. K.J. Clark, G.I. Fray, R.H. Jaeger en Sir Robert Robinson, *Tetrahedron* 6, 222 (1959).
71. T.R. Keenan, B.S. -proefskrif, Massachusetts Institute of Technology (1966).
72. J.J. Ritter en D. Ginsburg, *J. Amer. Chem. Soc.* 73, 2381 (1950).
73. F.W. Semmler en B. Zaar, *Ber.* 44, 52 (1911).
74. H. Strichler en G. Ohloff, *Swiss* 485 629 (1970).
75. (a) M.A. Iskenderov, *Zhur Obchei Khim.* 7, 1429 (1937);
(b) S. Furukawa en Z. Tomizawa, *J. Soc. Chem. Ind. Japan* 23, 342 (1920).
76. A.G. Hortmann en A.Q. Ong, *J. Org. Chem.* 35, 4290 (1970).
77. D.J. Nolte, S.H. Eggers en I.R. May, *J. Insect Physiol.* 19, 1547 (1973).
78. V. Jarolim, K. Hejno, K. Slama en F. Sorm, U.S. 3 637 674 (1972);
Chem. Abstr. 76, 140481b (1972).
79. G. Pattenden en B.C.L. Weedon, *J. Chem. Soc. (C)*, 1984 (1968).
80. G. Cardillo, M. Orena en S. Sandri, *Tetrahedron* 32, 107 (1976).
81. G. Pattenden en B.C.L. Weedon, *J. Chem. Soc. (C)*, 1997 (1968).
82. (a) D.M. Jones en N.F. Wood, *J. Chem. Soc.*, 5400 (1964).
(b) T.H. Fife, *J. Amer. Chem. Soc.* 87, 1084 (1965).
(c) A. Ledwith en H.J. Woods, *J. Chem. Soc. (B)*, 753 (1966).

83. G. Büchi, W. Hofheinz en J.V. Paukstelis, *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 6473 (1969).
84. L.I. Smith en J. Nichols, *J. Org. Chem.* 6, 489 (1941).
85. B.A. Barnes en W.M. Bush, *J. Amer. Chem. Soc.* 81, 4705 (1959).
86. A.J. Sisti, *Org. Syntheses* 44, 4 (1964).
87. H.M. Fales, *J. Amer. Chem. Soc.* 77, 5118 (1955).
88. H.M. Walborsky, W.M. Morrison, III, en G.E. Niznik, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 6675 (1970).
89. N.N. Crouse, *Org. Reactions V*, 290 (1949).
90. A. Vilsmeier en A. Haack, *Ber.* 60, 119 (1927).
91. A. Rieche, H. Gross en E. Höft, *Org. Syntheses* 47, 1 (1967).
92. (a) A. Rieche, H. Gross en E. Höft, *Ber.* 93, 88 (1960).
(b) H. Gross, A. Rieche en G. Mathey, *Ber.* 96, 308 (1963).
93. F. Straus en H.J. Weber, *Liebigs Ann. Chem.* 498, 101 (1932).
94. M. Elliot, N.F. Jones en B.C. Pearson, *Pestic Sci.* 2, 243 (1971).
95. H.H. Sisler, J.D. Bush en O.E. Accountius, *J. Amer. Chem. Soc.* 70, 3827 (1948).
96. G.I. Poos, G.E. Arth, R.E. Beyler en L.H. Sarett, *J. Amer. Chem. Soc.* 75, 422 (1953).
97. J.R. Holum, *J. Org. Chem.* 26, 4814 (1961).
98. J.C. Collins, W.W. Hess en F.J. Frank, *Tetrahedron Lett.*, 3363 (1968).
99. W.G. Dauben, M. Lorber en D.S. Fullerton, *J. Org. Chem.* 34, 3587 (1969).

100. L.J. Reed en Ching-I Niu, *J. Amer. Chem. Soc.* 77, 416 (1955).
101. G. Stork, P.A. Grieco en M. Gregson, *Tetrahedron Lett.*, 1393 (1969).
102. E.J. Corey, H.A. Kirst en J.A. Katzenellenbogen, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 6314 (1970).
103. U. Schwieter, C. v. Planta, R. Rüegg en O. Isler, *Helv. Chim. Acta* 45, 541 (1962).
104. A. van der Gen, K. Wiedhaup, J.J. Swoboda, H.C. Dunathan en W.S. Johnson, *J. Amer. Chem. Soc.* 95, 2656 (1973).
105. G.M. Whitesides, W.F. Fischer, J. San Filippo, R.W. Bashe en H.O. House, *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 4871 (1969).
106. M. Nilsson en R. Wahren, *J. Organomet. Chem.* 16, 515 (1969).
107. J.F. Normant, *Synthesis*, 63 (1972).
108. (a) J. Hooz en R.B. Layton, *Can. J. Chem.* 48, 1626 (1970);
(b) H.O. House en W.F. Fischer, *J. Org. Chem.* 34, 3615 (1969);
(c) E. Piers en J.K. Keziere, *Can. J. Chem.* 47, 137 (1969).
109. R. West en W.H. Glaze, *J. Org. Chem.* 26, 2096 (1961).
110. E.A. Braude en E.A. Evans, *J. Chem. Soc.*, 3324 (1955).
111. K.E. Harding, E.J. Leopold, A.M. Hudlik en W.S. Johnson, *J. Amer. Chem. Soc.* 96, 2540 (1974).
112. K. Kondo en D. Tunemoto, *Tetrahedron Lett.*, 1007 (1975).
113. W.S. Wadsworth en W.D. Emmons, *J. Amer. Chem. Soc.* 83, 1733 (1961).
114. L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta*, 9, 715, 1008 (1926).

115. (a) L. Ruzicka, M. Stoll en H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* 9, 249 (1926);
(b) idem, *ibid.* 11, 496, 670 (1928);
(c) L. Ruzicka en W. Brugger, *ibid.* 9, 339, 389 (1926).
116. (a) K. Ziegler, H. Eberle en H. Ohlinger, *Ann.* 504, 94 (1933);
(b) K. Ziegler en R. Aurnhammer, *ibid.* 513, 43 (1934).
117. P. Ruggli, *Ann.* 392, 92 (1912).
118. H. Hunsdiecker, *Ber.* 75B, 1190, 1197 (1942).
119. (a) A.T. Blomquist en R.D. Spencer, *J. Amer. Chem. Soc.* 69, 472 (1947);
(b) A.T. Blomquist, R.W. Holley en R.D. Spencer, *ibid.* 70, 30 (1948);
(c) A.T. Blomquist, *ibid.* 70, 34 (1948).
120. V. Prelog, L. Frenkiel, M. Kobelt en P. Barman, *Helv. Chim. Acta* 30, 1741 (1947).
121. (a) M. Stoll en J. Hulstkamp, *Helv. Chim. Acta* 30, 1815 (1947);
(b) M. Stoll en A. Rouvé, *ibid.* 30, 1822, 1837 (1947);
(c) M. Stoll en M. Commarmond, *ibid.* 31, 1077 (1948).
122. (a) F. Sondheimer en Y. Amiel, *J. Amer. Chem. Soc.* 78, 4178 (1956);
(b) Y. Amiel, F. Sondheimer en R. Wolovsky, *Proc. Chem. Soc.*, 22 (1957);
(c) F. Sondheimer en Y. Amiel, *J. Amer. Chem. Soc.* 79, 5817 (1957);
(d) F. Sondheimer, Y. Amiel en R. Wolovsky, *ibid.* 79, 4247 (1957);
(e) idem, *ibid.* 81, 4600 (1959).
123. P.R. Story en P. Busch, *Adv. in Org. Chem. Methods and Results*, 8, 67 (1972).
124. (a) E.J. Corey en E.K.W. Wat, *J. Amer. Chem. Soc.* 89, 2757 (1967);
(b) E.J. Corey en E. Hamanaka, *ibid.* 89, 2758 (1967).
125. E.J. Corey en P. Helquist, *Tetrahedron Lett.*, 4091 (1975).
126. P.C. Coleman, M.Sc.-proefskrif, Universiteit van Natal, Pietermaritzburg (1972).

127. (a) G. Wilke, *Angew. Chem.* 69, 397 (1957);
(b) idem, *ibid.* 75, 10 (1963).
128. K. Bieman, G. Büchi en B.H. Walker, *J. Amer. Chem. Soc.* 79, 5558 (1957).
129. W.S. Johnson en G.D. Daub, *Org. Reactions* 6, 1 (1951).
130. G. Ohloff, J. Becker en K.H. Schulte-Elte, *Helv. Chim. Acta* 50, 705 (1967).
131. E. Eschenmoser, D. Felix en G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* 50, 708 (1967).
132. M. Karpf en A.S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* 59, 1226 (1976).
133. M. Baumann, W. Hoffmann en N. Müller, *Tetrahedron Lett.*, 3585 (1976).
134. G. Stork en T.L. Macdonald, *J. Amer. Chem. Soc.* 97, 1264 (1975).
135. M.E. Kuehne, *J. Amer. Chem. Soc.* 81, 5400 (1959).
136. K.C. Brannock, R.D. Burpitt, V.W. Goodlett en J.G. Twiatt, *J. Org. Chem.* 29, 818 (1964).
137. H. Taguchi, H. Yamamoto en H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, 2617 (1976).
138. Vir verdere onlangse dl-muskoonsinteses, kyk (a) T. Mishima, K. Kitatani en H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, 3297 (1974); (b) H. Nozaki, H. Yamamoto en T. Mori, *Can. J. Chem.* 47, 1107 (1969); (c) R. Baker, R.C. Cookson en J.R. Vinson, *Chem. Comm.*, 515 (1974); (d) R. Baker, B.N. Blackett en R.C. Cookson, *ibid.*, 805 (1972); (e) B.C. Mookherjee, R.R. Petel en W.O. Ledig, *J. Org. Chem.* 36, 4142 (1971); (f) R.D. Mookherjee, R.W. Trenkle en R.R. Petel, *ibid.*, 36, 3266 (1971); (g) D. Felix, J. Shrieber, G. Ohloff en A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta*, 54, 2896 (1971); (h) E. Yoshi en K. Kimoto, *Chem. Pharm. Bull* 17, 629 (1969).
139. D.W. Hall en E. Hurley, *Can. J. Chem.* 47, 1238 (1969).
140. R.V. Emanuel en E.W. Randall, *J. Chem. Soc. (A)*, 3002 (1969).

141. (a) W.G. Woods, *J. Org. Chem.* 23, 110 (1958);
(b) W.M. Halper, G. Gaertner, E.W. Swift en G.E. Pollard, *Ind. Eng. Chem.* 50, 1131 (1958);
(c) J.H. Birely en J.P. Chesich, *J. Phys. Chem.* 66, 568 (1962);
(d) K.N. Klump en J.P. Chesich, *J. Amer. Chem. Soc.* 85, 130 (1963);
(e) W.C. Hendon en L.L. Lowry, *ibid.* 86, 1922 (1964).
142. (a) J.A. Bernson en M.R. Wilcott, *J. Amer. Chem. Soc.* 88, 2494 (1966);
(b) *idem*, *ibid.* 87, 2751 (1965);
(c) *idem*, *ibid.* 87, 2752 (1965).
143. (a) S. Miyano, Y. Matsumoto en H. Hasimoto, *Chem. Comm.*, 364 (1975);
(b) S. Miyano en H. Hashimoto, *Chem. Comm.*, 216 (1973);
(c) S. Miyano en H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jap.* 46, 892 (1973).
144. J. Nishimura, J. Furukawa, N. Kawabata en T. Fiyita, *Tetrahedron* 26, 2229 (1970).
145. E. Müller, H. Kessler, H. Fricke en W. Kiedaisch, *Ann.* 675, 63 (1964).
146. A.P. Uijtewaal, F.L. Jonkers en A. van der Gen, *Tetrahedron Lett.*, 1439 (1975).
147. J.K. Whitesell, R.S. Mathews en P.A. Solomon, *Tetrahedron Lett.*, 1549 (1976).
148. A. Rieche en H. Gross, *Ber.* 92, 83 (1959).
149. H. Gross en A. Rieche, *Ber.* 94, 538 (1961).
150. U. Schöllkopf en J. Paust, *Ber.* 98, 2221 (1965).
151. J.M. Wallace en J.E. Copenhaver, *J. Amer. Chem. Soc.* 63, 699 (1941).
152. A.I. Vogel, *Practical Organic Chemistry (Derde uitgawe)*, Longmans, Green & Co. Ltd., London (1961).
153. J. Hine, R.J. Rosscup en D.C. Duffey, *J. Amer. Chem. Soc.* 82, 6120 (1960).
154. L. Gattermann, *Laboratory Methods of Organic Chemistry (24ste uitgawe)*, MacMillan & Co. Ltd., London (1948).