DIE SINTESE VAN GESELEKTEERDE C_{11}-TETRASIKLIESE AMINOSUURDERIVATE

Johannes Hendrik Lodewikus Jordaan
B.Sc., Hons. B.Sc., M.Sc.



Proefskrif voorgelê vir die graad
PHILOSOPHIAE DOCTOR
in
CHEMIE
aan die Potchefstroomse Universiteit
vir Christelike Hoër Onderwys

Promotor: Dr. A.M. Viljoen
Medepromotor: Prof. F.J.C. Martins

Potchefstroom
2005

Potchefstroomse Universiteit
vir Christelike Hoër Onderwys

Inhoudsopgawe

1. Inleiding en probleemstelling 1

2. Die sintese en derivatisering van tetrasiklo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undek-2-een-6-oon 11

2.1 Sintese van tetrasiklo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undek-2-een-6-oon 11

2.2 Sintese van derivate van tetrasiklo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undek-2-een-6-oon 17

2.2.1 Algemene benadering 17

2.2.2 Bromering deur addisiereaksies 20

2.2.3 Hidroksilering van tetrasiklo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undek-2-een-6-oon **(28)** 33

2.2.3.1 Sintese van *cis*-diole 33

2.2.3.2 Sintese van *trans*-diole 45

2.2.4 Sintese van 6-amino-2,3-dihidroksitetrasiklo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]-undekaan-6-karboksielsuur 56

3. Transannulare reaksies 63

3.1 Inleiding 63

3.2 Transannulare reaksies van die hidantoïen **29** 69

3.3 Derivatisering van hidroksielgroepbevattende hidantoïene 102

4. Peptiedsintese 120

4.1 Inleiding 120

4.2 Amiengroep beskerming 126

4.3 Peptiedsintese 134

5. Eksperimenteel 143

5.1 Sintese van pentasiklo[5.4.0.$0^{2,6}$.$0^{3,10}$.$0^{5,9}$]undekaan-8,11-dioon **(17)** **143**

5.2 Sintese van die mono-etileenasetaal **18** vanaf pentasiklo[5.4.0.$0^{2,6}$.$0^{3,10}$.$0^{5,9}$]undekaan-8,11-dioon **(17)** **144**

5.3 Sintese van die hidroksi-asetaal **45** vanaf die mono-etileenasetaal **18** **144**

5.4 Sintese van 11-broom-pentasiklo[5.4.0.$0^{2,6}$.$0^{3,10}$.$0^{5,9}$]undekaan-8-oon **(20)** **145**

5.5 Sintese van tetrasiklo[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]undek-2-een-6-oon **(28)** **145**

5.6 Sintese van 2,3-dibroom-tetrasiklo[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]undekaan-6-oon **(56)** **145**

5.7 Sintese van die hidantoïen **29** van tetrasiklo[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]-undek-2-een-6-oon **(28)** **146**

5.8 Sintese van 2-broom-hidantoïen **59** vanuit die hidantoïen **29** **147**

5.9 Sintese van 3-broom-tetrasiklo[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]undekaan-6-oon **(60)** **147**

5.10 Sintese van tetrasiklo[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]undekaan-3,6-dioon **(62)** ... **148**

5.11 Sintese van die hemi-asetaal **63** **148**

5.12 Sintese van 3-broom-tetrasiklo[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]undek-6-oon **(60)** vanuit die hemi-asetaal **63** **148**

5.13 Sintese van 3-broomhidantoïen **73** vanuit die hidantoïen **29** **149**

5.14 Sintese van *cis*-2,3-dihidroksi-tetrasiklo[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]-undekaan-6-oon **(83)** ($KMnO_4$/ters-Butanol/NaOH metode) **149**

5.15 Sintese van *cis*-2,3-dihidroksi-tetrasiklo[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]-undekaan-6-oon **(83)** (OsO_4/Piridien metode) **150**

5.16 Sintese van die sikliese-asetaal **84** van *cis*-2,3-dihidroksi-tetrasiklo[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]undekaan-6-oon **(83)** **150**

5.17 Sintese van die *cis*-2,3-dihidroksihidantoïen **85** van die hidantoïen **29** **151**

5.18 Gepoogde sintese van die hidantoïen van *cis*-2,3-dihidroksi-tetrasiklo[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]undekaan-6-oon **(83)** **151**

5.19 Gepoogde sintese van die hidantoïen van die sikliese asetaal **84** **151**

5.20 Sintese van die hidroksiformaatester **87** van hidantoïen **29** **152**

5.21 Sintese van *trans*-diol **88** van die hidroksi-formaatester **87** **152**

5.22 Gepoogde sintese van die *trans*-diol **89** van tetrasiklo[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]undek-2-een-6-oon **(28)** **152**

5.23 Sintese van 2-*endo*-hidroksi-aminosuur **91** **153**

5.24 Sintese van 2-*endo*-hidroksi-aminosuur **91** vanaf die hidroksiformaatester **87** **153**

5.25 Gepoogde sintese van *cis*-6-amino-2,3-dihidroksi-tetrasiklo[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]undekaan-6-karboksielsuur **(86)** **153**

5.26 Sintese van die (-)-enantiomeer van 11-hidroksi-pentasiklo[5.4.0.0^{2,6}.$0^{3,10}$.$0^{5,9}$]undekaan-8-oon **(-)-48** **154**

5.27 Sintese van die (-)-enantiomeer van 11-broom-pentasiklo-[5.4.0.0^{2,6}.$0^{3,10}$.$0^{5,9}$]undekaan-8-oon **(-)-49** **154**

5.28 Sintese van die (-)-enantiomeer van tetrasiklo[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]-undek-2-een-6-oon **(-)-33** **154**

5.29 Sintese van die (+)-enantiomeer van die hidantoïen **(+)-34** vanuit tetrasiklo[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]undek-2-een-6-oon **(-)-33** **155**

5.30 Sintese van die (+)-enantiomeer van die cis-2,3-dihidroksi-hidantoïen **(+)-93** vanuit die hidantoïen **(+)-34** **155**

5.31 Sintese van die (+)-enantiomeer van die hidroksiformaatester **(+)-95** van die hidantoïen **(+)-34** **156**

5.32 Sintese van die (+)-enantiomeer van 2-*endo*-hidroksi-aminosuur **(+)-97** vanuit die hidroksiformaatester **(+)-95** **156**

5.33 Sintese van *endo*-tetrasiklo[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]undek-2-een-6-ol **136** **156**

5.34 Sintese van 2-broom-tetrasiklo[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]undekaan-eter **146** **157**

5.35 Sintese van kaliumsout **149** vanuit hidantoïen **29** **157**

5.36 Sintese van propargielhidantoïen **150** vanuit **149** **158**

5.37 Sintese van asetielhidantoïen **151** vanuit hidantoïen **29** **158**

5.37.1 Metode 1 ..... **158**

5.37.2 Metode 2 ..... **159**

5.38 Sintese van die bensoïelderivaat **152** van hidantoïen **29** **159**

5.39 Sintese van die broomderivaat **159** van die asetielhidantoïen **151** **159**

5.40 Sintese van die asetielderivaat **163** van die monobroom-hidantoïen **73** **160**

5.41 Asetilering van die hidroksiderivaat **87** **160**

5.41.1 Metode1 ..... **160**

5.41.2 Metode 2 ..... **161**

5.42 Hidrolise van **165** met 6M soutsuur. **161**

5.43 Gepoogde sintese van die chloorderivaat **167** met tionielchloried **161**

5.43.1 Metode 1 ..... **161**

5.43.2 Metode 2 ..... **161**

5.43.3 Metode 3 ..... **162**

5.44 Hidrolise van **87** en **88** met 32% soutsuur **162**

5.44.1 Hidrolise van **87** **162**

5.44.2 Hidrolise van **88** **163**

5.45 Sintese van *endo*-6-amino-2-hidroksitetrasiklo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]-undekaan-6-karboksielsuur **(91)** vanuit **165** en **166** **163**

5.45.1 Hidrolise van **165** met bariumhidroksied **163**

5.45.2 Hidrolise van **166** met bariumhidroksied **163**

5.46 Hidrolise van die hidantoïen **29** met bariumhidroksied **163**

5.47 Sintese van die etielesterderivaat **183** van **27** **164**

5.48 Beskerming van die amiengroep van aminosuur **27** met 9-fluorenielmetielchloroformaat **(192, FMOC)** **164**

5.49 Beskerming van die amiengroep van aminosuur **27** met 9-fluorenielmetielchloroformaat **(192, FMOC)** **165**

5.50 Beskerming van die amiengroep van glisien **(176)** met bensielchloroformaat **(187)** **165**

5.51 Gepoogde sintese van die dipeptied **38** met disikloheksielkarbodiïmied **(182)** **166**

5.52 Gepoogde sintese van die dipeptied **207** met disikloheksielkarbodiïmied **(182)** **166**

5.53 Sintese van die dimeerderivaat **219** vanuit die aminosuur **27** **167**

5.54 Sintese van die anhidriedderivaat **220** van **204** **167**

5.55 Gepoogde sintese van die dipeptied **38** vanuit die aminosuur **27** **167**

5.56 Beskerming van die amiengroep van glisien **(176)** met 9-fluorenielmetielchloroformaat **(192, FMOC)** **168**

5.57 Sintese van die chloorsuurderivaat **224** van **223** **168**

5.58 Sintese van die dipeptied **225** van die aminosuur **27** **169**

5.58.1 Metode 1 ..... **169**

5.58.2 Metode 2 ..... **169**

5.59 Sintese van die (+)-enantiomeer **35** van 6-amino-tetrasiklo-[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]undek-2-een-6-karboksielsuur **27** **170**

5.60 Sintese van die (+)-enantiomeer **226** van die dipeptied **225** vanuit 6-amino-tetrasiklo[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]undek-2-een-6-karboksielsuur **(+)-35** **170**

6. Spektra **171**

6.1 Infrarooispektra **171**

6.2 Massaspektra **189**

6.3 Kernmagnetieseresonansspektra **209**

7. Opsomming **332**

8. Synopsis **340**

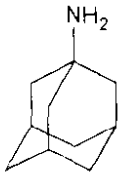
9. Bibliografie **348**

10. Bedankings **359**

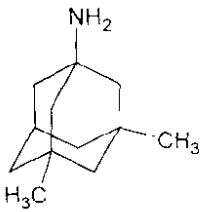
Hoofstuk 1

INLEIDING EN PROBLEEMSTELLING

Sintese van polisikliese verbindings het verskeie navorsers se aandag die laaste paar dekades geniet.[1-3] Dit is ook bekend dat derivate van polisikliese verbindings in die farmaseutiese bedryf aangewend word. So byvoorbeeld is dit aangetoon dat die amienderivaat van adamantaan, amantadien **(1)**, antivirale aktiwiteite vertoon[4] wat ook groot potensiaal toon vir die behandeling van Parkinson se siekte.[5] In teenstelling met **1** is die metielderivaat van **1**, memantien **(2)** grootliks as 'n anti-spastiese middel bestudeer.[6]



1



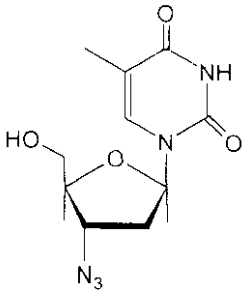
2

Die bekendstelling van **1** het 'n groot hoeveelheid navorsing op die sintese van polisikliese verbindings geïnisieer.[1-3] Die sintese van ander biologies aktiewe verbindings met polisikliese hokstrukture het egter tot 'n groot mate agterweë gebly.

Die koolwaterstof-gedeeltes van medisinale middels promoveer die transport daarvan deur selmembrane en verhoog die affiniteit vir lipofiele gebiede in reseptormolekule.[7] Die inkorporasie van adamantaan en koolwaterstofhok-verbindings in geneesmiddels hou die voordeel in dat metaboliese degradasie vertraag word weens die stabiliteit en steriese invloed van ruimte-insluitende koolwaterstofhokskelette. Dit hou ook die voordeel in dat die aktiwiteitsleeftyd van die geneesmiddel verleng word en die frekwensie van

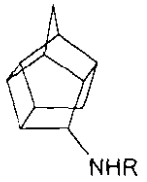
toediening van die geneesmiddel sal verminder. Navorsers kon aantoon dat die effektiwiteit sowel as die reseptorspesifisiteit van die anaboliese werking[8], anti-bakteriese-[9] en analgestiese aktiwiteit[10] verhoog word.

In vivo studies het getoon dat die konsentrasie van die VIGS-middel AZT (asidotimidien **3**), na verestering met 1-adamantaan-karboksielsuur sewe tot agtien keer hoër in die brein was as wat dit met die nie-adamantaan bevattende derivaat **(3)** bewerkstellig kon word.[11] Bevindings het getoon dat polêre medisinale verbindings met moeite of glad nie die bloed-breinskans kan oorsteek nie, weens die gebrekkige oplosbaarheid in die lipoproteïene in die breinkapillêre.[12] Koppeling met 'n kompakte nie-polêre koolwaterstof-skelet verhoog die lipofiele karakter van **3** en vandaar die verhoogde effektiwiteit.

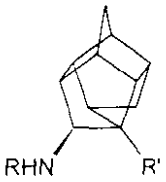


3

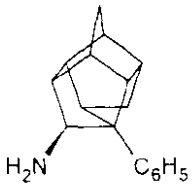
Belowende resultate is ook verkry met ander hokverbindings wat aktiewe groepe bevat. Verbindings **4** en **5** vertoon belowende biologiese aktiwiteit as 'n potensiële antivirale en anti-Parkinson reagens.[13,14] Met amantadien **(1)** as standaardverwysing is verbindings **6** en **7** vir hul *in vivo* en *in vitro* aktiwiteite geëvalueer.[13] Beide toon belowende aktiwiteit vir Herpes simpleks tipe II en Influensa A_2/Taiwan virusse.[15] Verbindings **8** en **9** beskik ook oor antivirale eienskappe.[16,17]



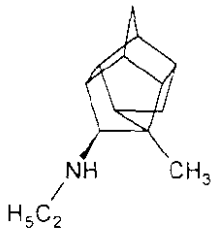
4



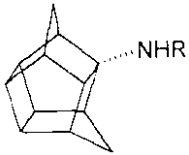
5



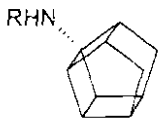
6



7

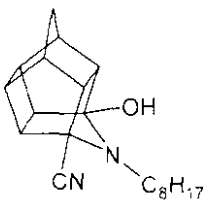


8

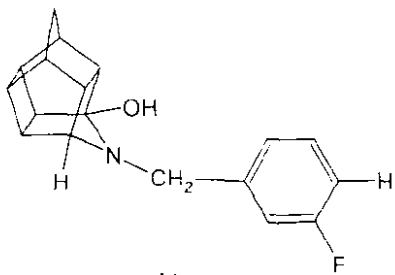


9

Die besondere steriese verspreiding van funksionele groepe in koolwaterstofhokverbindings beïnvloed farmakologiese aktiwiteit en vereis verdere ondersoek. So byvoorbeeld, is die kalsium en σ_2-reseptor antagonistiese aktiwiteit van **10** en **11** die resultaat van 'n gunstige konformasieverwantskap tussen die stikstof en die suurstof funksionaliteite en grootte van die hidrofobiese koolwaterstofketting wat deur die star koolwaterstofskelet in 'n vaste oriëntasie gehou word.[18,19]



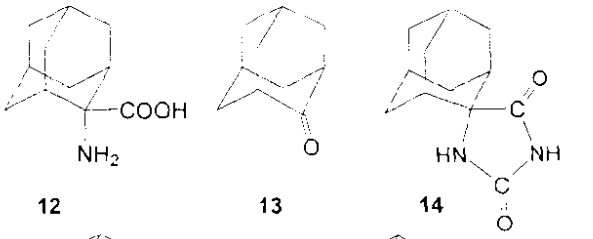
10



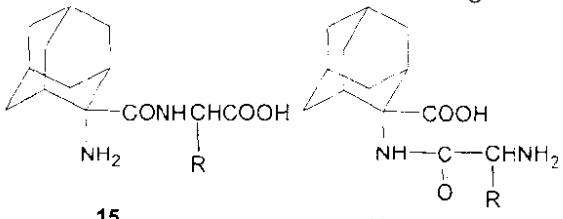
11

Aminosure is belangrike boustene vir die sintese van 'n verskeidenheid biologies belangrike verbindings en farmaseutiese middels. Dit blyk egter dat daar slegs enkele aminosure met hokagtige koolstofskelette bekend is[20-23]. Die sintese van peptiede met star koolwaterstofskelette het egter agterweë gebly. Voorts sou dit 'n navorsingsveld wees wat baie aandag behoort te geniet.

Die sintese van 2-aminoadamantaan-2-karboksielsuur (adamantanien, **12**) was alleenlik moontlik deur die omskakeling van 2-adamantaanketoon (**13**) na die ooreenstemmende hidantoïen **14** volgens die Bucherer-Lieb-metode.[21] Verhoogde temperatuur en druk moes egter gebruik word vir die omskakeling van **14** na die ooreenstemmende aminosuur **12**. Die feit dat **12** hoogs onoplosbaar by 'n pH van 7 is, het egter verdere biologiese en farmakologiese studies nadelig beïnvloed.[21] In 'n poging om die biobeskikbaarheid by 'n pH van 7 te verhoog is die onderskeie dipeptiede **15** en **16** van **12** gesintetiseer.[22] *In vivo*[22] studies het belowende resultate gelewer vir die absorpsie van die onderskeie aminosure.



12 **13** **14**

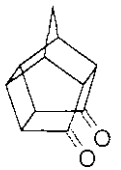


15
R=H, *i*-Bu, $CH_2C_6H_5$

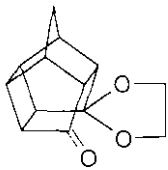
16
R=H, *i*-Bu

Pogings om die dioon **17** en die onderskeie monoketoderivate **18**, **19** en **20** met Strecker-reagense na α-aminosure of aminosuurderivate om te skakel het misluk.[24] Die rede daarvoor blyk die steriese hindernis en naburigheid van ander funksionele groepe te wees aangesien dit 'n belangrike rol in die sintese van polisikliese aminosure speel.[20,23,25]

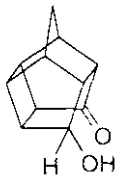
Dit is ook aangetoon[20,23,25] dat die konvensionele Strecker-reaksies van polisikliese hokverbindings nie die verwagte aminonitrielderivate as voorgangers tot die aminosure tot gevolg het nie.



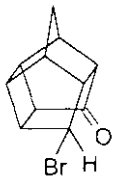
17



18

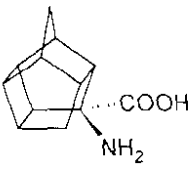


19

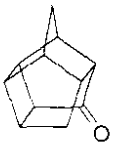


20

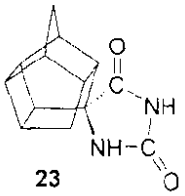
Derivatisering van monoketoverbindings na hidantoïenderivate gevolg deur hidrolise blyk die aangewese sinteseroete na aminosure te wees. Só, byvoorbeeld is die aminosure **21**[20], **24**[25] en **27**[23] respektiewelik op hoogs suksesvolle wyse vanaf die monoketone **22**, **25** en **28** via die ooreenstemmende hidantoïene **23**, **26** en **29** gesintetiseer



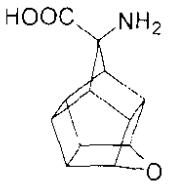
21



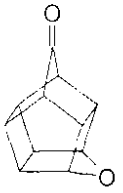
22



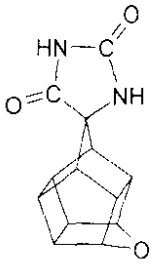
23



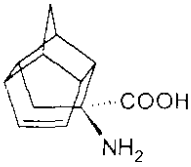
24



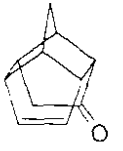
25



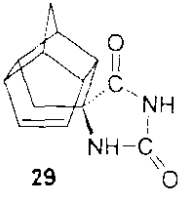
26



27

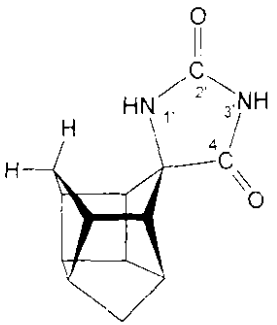


28

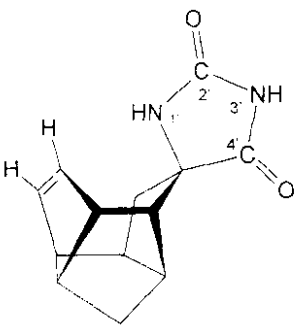


29

'n Besonderse selektiwiteit in die vorming van die hidantoïene **23**, **26** en **29** is waargeneem.[20,23,25] In die geval van **23** en **29** neem die 4'-karbonielkoolstofatoom 'n ekwatoriale oriëntasie in ten opsigte van die seslidring wat in 'n gedwonge bootkonformasie is, en is die selektiwiteit aan steriese invloede toegeskryf.[20,23,24] In die geval van **26** is die 4'-karbonielkoolstofatoom gerig na die teenoorgestelde vlak van die eterbrug en is die selektiwiteit toegeskryf aan waarskynlike elektroniese invloede in die oorgangstoestand van die reaksie.[25]

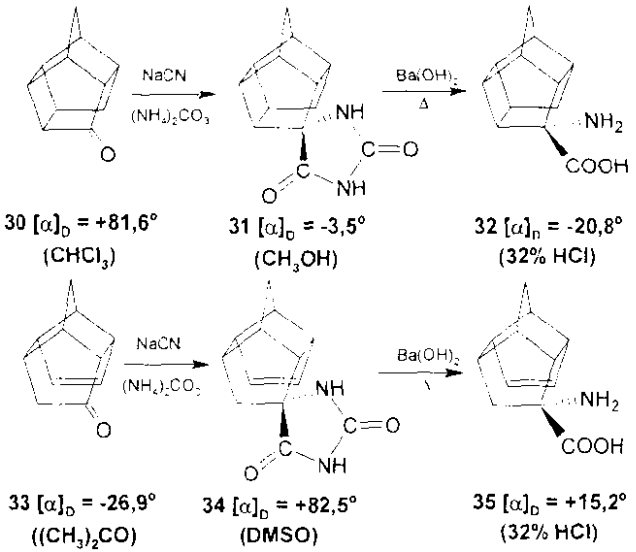


23



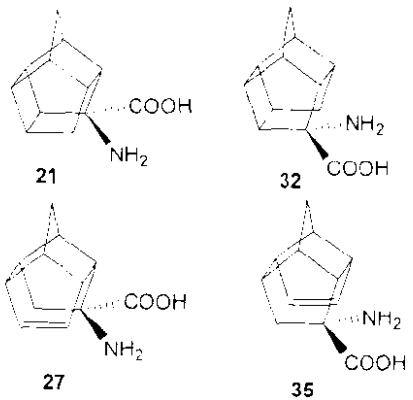
29

Bogenoemde merkwaardige selektiwiteit in die vorming van polisikliese hidantoïenderivate is dan ook benut in die eerste enantioselektiewe sinteses van aminosure met koolstofhokstrukture.[20,23,24] Enantioselektiewe sinteses van die ketone **22** en **28** kan uitgevoer word deur van ensieme gebruik te maak om die suiwer opties aktiewe vorme van die ketone **(+)-30** ($[\alpha]_D$ = +81,6°)[26] en **(+)-33** ($[\alpha]_D$ = -26,9°) te sintetiseer.[23] Die bestaan van die opties suiwer ketone **(+)-30** en **(+)-33** maak die sintese van die enantioselektiewe aminosure **(-)-32** en **(+)-35** moontlik soos uiteengesit in **Skema 1**.[20,23]

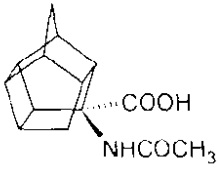


Skema 1

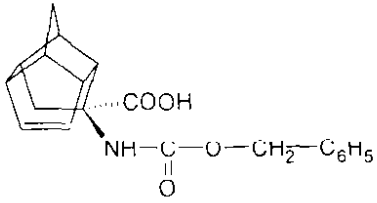
Soos in die geval van adamantanien **(12)** vertoon die aminosure **21**, **27**, **32** en **35** hidrofobiese karakters. Die aminosure **21** en **27** (en by implikasie **32** en **35**) bied by uitstek die geleentheid om as substrate vir verdere derivatisering te dien om die oplosbaarheid van die aminosure in water te verhoog.



Verbindings wat polisikliese hokskelette bevat is potensiële voorgangers vir die sintese van peptiede. Derivatisering van die amien- en die karboksielsuurgroep van die aminosure **21** en **27** (en by implikasie **32** en **35**) behoort dit moontlik te wees om die hidrofobiese en hidrofiliese karakter van die spesifieke aminosure te verhoog of te verlaag. So byvoorbeeld, behoort die lipofilisiteit van die aminosure **32** en **35** verhoog / verlaag te word deur peptiedkoppeling met 'n meer / minder lipofiele aminosuur. Aminosure **21** en **32** is egter beperk tot derivatisering van die amien- en karboksielsuurgroepe. Die aminosure **27** en **35** bied by uitstek die geleentheid vir die sintese van die ooreenstemmende hidroksielderivate. Dit is aangetoon[20,23] dat die karboksielsuurgroep van aminosure **21** en **27** min of geen chemiese reaktiwiteit vertoon nie. Die amiengroep het wel chemiese reaktiwiteit getoon deur asetilering van **21** en die beskerming van **27** met bensielchloroformaat om derivate **36** en **37** onderskeidelik te lewer.[20,23,24]

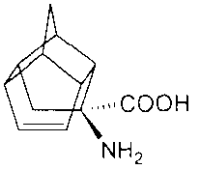


36

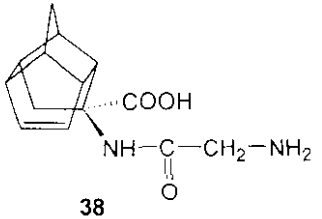


37

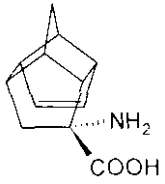
Voorts is besluit om 'n ondersoek te onderneem waarin gepoog sal word om die peptiedderivaat **38** (en by implikasie **39**) van **27** (en by implikasie **35**) te sintetiseer met glisien (Gly).



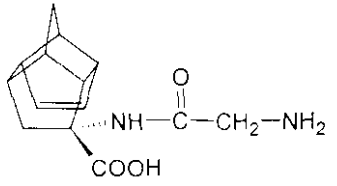
27



38



35



39

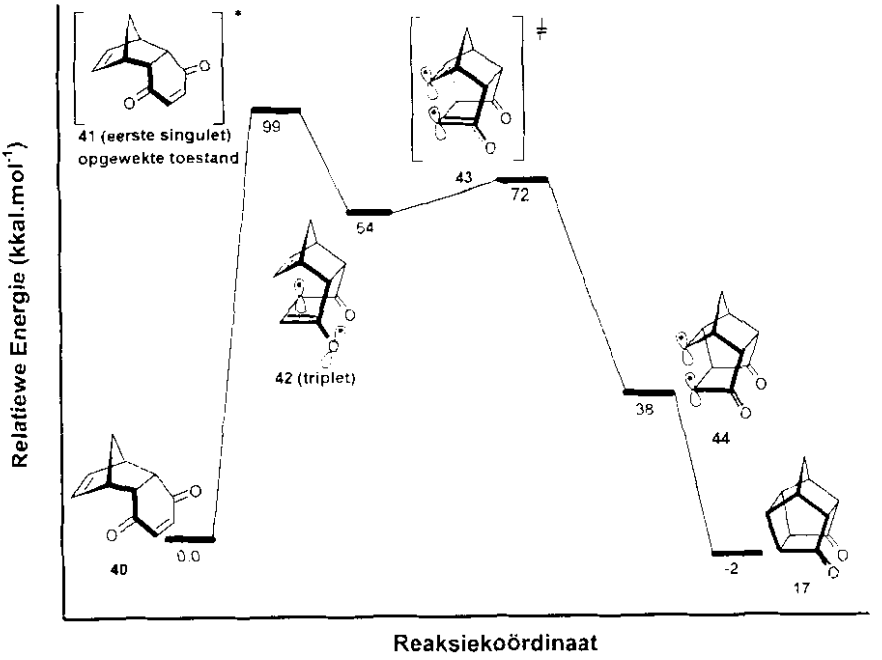
Hoofstuk 2

DIE SINTESE EN DERIVATISERING VAN TETRASIKLO[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]UNDEK-2-EEN-6-OON

2.1 Sintese van tetrasiklo[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]undek-2-een-6-oon

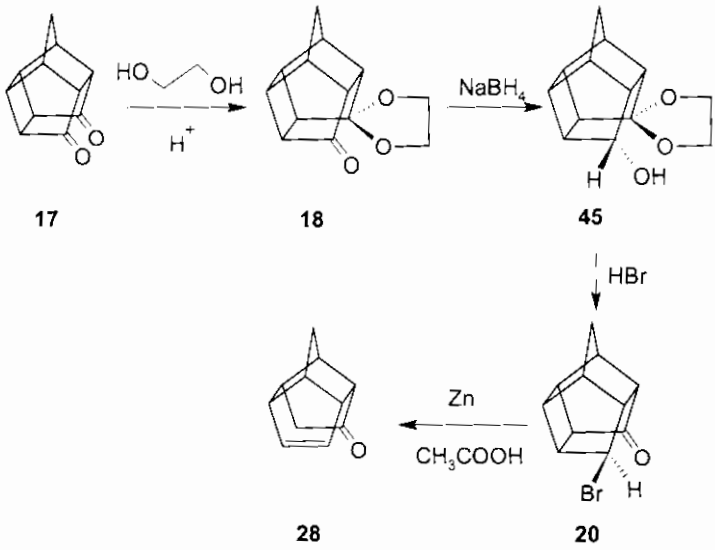
Dit is bekend dat die Diels-Alderaddukte van sikliese diëne en 1,4-kinone wat oor 'n endo-konformasie beskik, volgens Cookson[27-29] 'n intramolekulêre fotochemiese [2π + 2π]-sikloaddisiereaksie kan ondergaan waardeur verbindinge met voëlhokstrukture kan ontstaan.

Dit is egter deur *ab initio* berekeninge aangetoon[30] dat die fotochemiese sikliseringsreaksie van **40** na **17** deur diradikale triplet intermediêre **42**, **43** en **44** sal plaasvind eerder as deur die intramolekulêre fotochemiese [2π + 2π]-sikloaddisiereaksie **(Figuur 1)**. Só, byvoorbeeld lewer die ultravioletbestraling van die siklopentadieen-p-bensokinoon-adduk **40** in oplossing, sowel as in kristallyne toestand, die dioon **17**[27-29] as produk. Laasgenoemde is by uitstek 'n modelsubstraat vir die sintese van 'n verskeidenheid monoketoderivate.



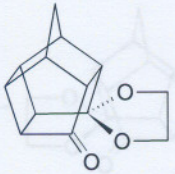
Figuur 1 Berekende (ROHF/6-31+G) energieprofiel van die fotosikliseringsreaksie van 40 na 17.

Die sintese van enoon **28** kan bewerkstellig word vanuit die dioon **17** deur van 'n beproefde sinteseroete gebruik te maak.[23,24,31] Die reaksie van die dioon **17** met etileenglikol onder suurkondisies lewer slegs die monoasetaal **18** as enigste produk.[23,24,31] Die selektiwiteit ten opsigte van die karbonielgroepe is toe te skryf aan steriese faktore. Die eienskap is deurslaggewend vir die sintese van die enoon **28** vanaf die dioon **17**. Die sinteseroete word in **Skema 2** uiteengesit.[23,24,31]

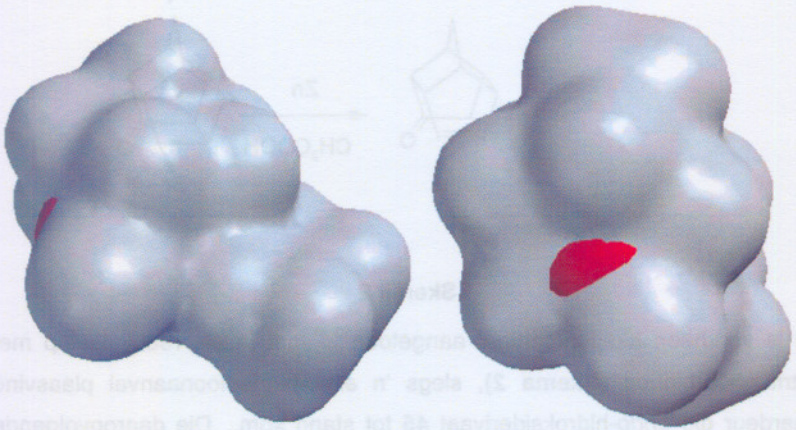


Skema 2

Dit is voorheen eksperimenteel aangetoon[23,31] dat in die reduksiestap met natriumboorhidried **(Skema 2)**, slegs 'n *ekso*-hidriedioonaanval plaasvind waardeur die *endo*-hidroksiderivaat **45** tot stand kom. Die daaropvolgende nukleofiele substutisiereaksie vind die aanval op die karbonielkoolstofatoom weereens vanaf die *ekso*-vlak plaas sodat struktuur **20** met sekerheid aan die produk toegeken kan word.[23,24] Behandeling van **20** met sink en asynsuur lei tot die vorming van die enoon **28** in hoë opbrengs.[23,24,31] In 'n poging om 'n model daar te stel vir verdere gebruik is die monoasetaal **18** met semi-empiriese berekeninge, Austin-model 1 (AM1), ondersoek.[32] Die oormekaar plasing van die berekende elektrondigthedsisovalensoppervlak (grys) en die **LUMO**-orbitaal (rooi) impliseer die vorming van die *endo*-hidroksiderivaat **45 (Figuur 2)**. Soos waargeneem kan word is die enigste posisie vir nukleofiele aanval vanaf die *ekso* kant. Dit is voor die handliggend dat 'n rasemiese mengsel van die twee moontlike stereoïsomere van **28** ontstaan.



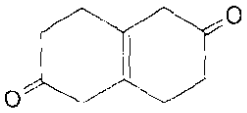
18



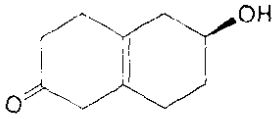
Figuur 2

'n Enantioselektiewe sintese van enoon **28** kan uitgevoer word deur van ensieme gebruik te maak.[23] Die veelsydigheid van ensieme as chirale katalisatore word vandag algemeen erken en vind toenemend byval in organiese sintese.[33-36] Perdelewer alkohol dehidrogenase (HLADH) is 'n ensiem wat veral geskik is vir die reduksie van sikliese ketone. Die vermoë van HLADH om enantioselektiewe transformasies van selfs hoogs simmetriese verbindings te kataliseer word duidelik geïllustreer deur die omskakeling van die *trans*-dekaliendioonderivaat **46** na die hidroksiketoon **47**.[37] Slegs een van die twee karbonielgroepe word regio- en stereospesifiek

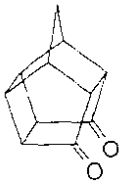
na 'n hidroksielgroep omgeskakel om 'n enantiomeriese suiwer hidroksiketoon **47** te lewer.



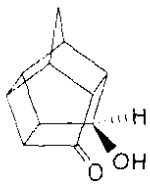
46



47

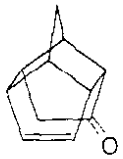


17



48 $[\alpha]_D$ = -12,4° ($CHCl_3$)

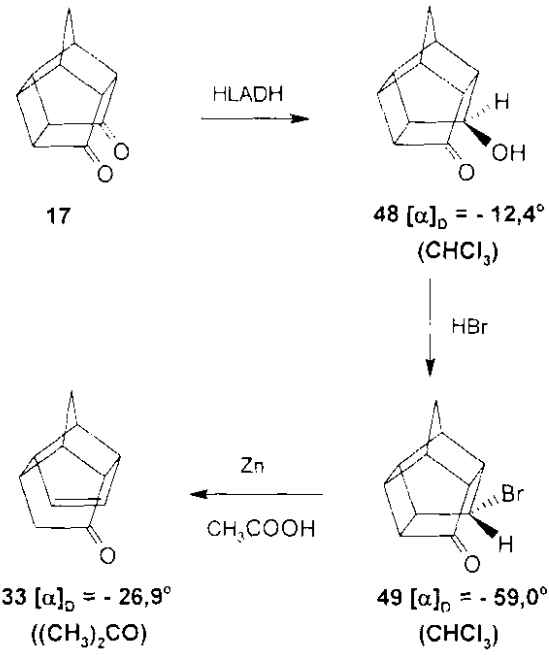
Die selektiewe omskakeling van die meso-dioon **17** na een van die vier moontlike monohidroksi-stereoïsomere **(48)** met HLADH behandeling bied 'n unieke geleentheid om 'n opties suiwer enantiomeer van die enoon **28** te bekom.



28

Dit is aangetoon[23] dat die behandeling van **48** ($[\alpha]_D$ = -12,4°) met waterstofbromiedsuur 'n opties aktiewe bromied **(49**, $[\alpha]_D$ = -59,0°**)** lewer **(Skema 3)**. Aangesien die aanval van die nukleofiel (bromiedioon) slegs

vanaf die *ekso*-vlak van die koolstofatoom wat die substitusie ondergaan kan plaasvind, vind geen rasemisasie plaas nie. Behandeling van **49** met sink en asynsuur lewer die verlangde opties suiwer enantiomeer **33** ($[\alpha]_D$ = -26,9°)[23] **(Skema 3)**.



17

48 $[\alpha]_D$ = - 12,4° ($CHCl_3$)

33 $[\alpha]_D$ = - 26,9° ($(CH_3)_2CO$)

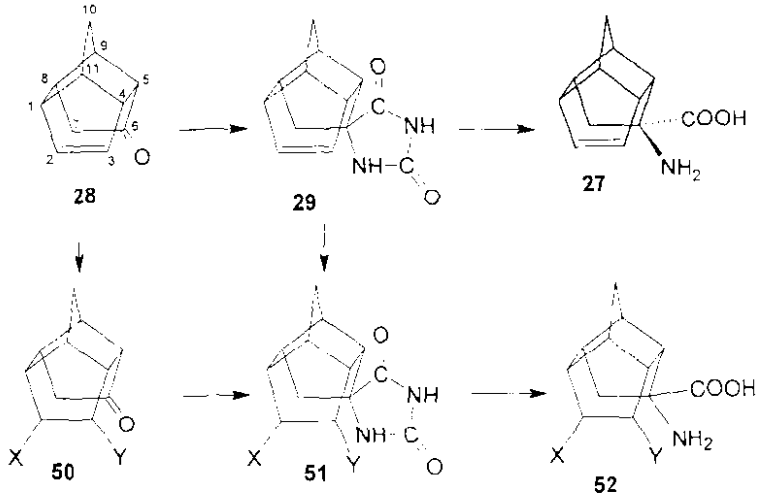
49 $[\alpha]_D$ = - 59,0° ($CHCl_3$)

Skema 3

2.2 Sintese van derivate van tetrasiklo[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]undek-2-een-6-oon

2.2.1 Algemene benadering

Soos reeds vermeld (**Hoofstuk 1**) is in hierdie ondersoek gepoog om derivate van die onversadigde aminosuur **27** te sintetiseer. Hiervoor kan twee benaderingswyses gevolg word. Enersyds kan die onversadigde binding in die enoon **28** eers gefunksionaliseer word waarna die karboniel na 'n aminosuur omgeskakel word, of andersyds kan gepoog word om die onversadigde binding van die aminosuur **27** aan geselekteerde addisiereaksies te onderwerp (**Skema 4**).

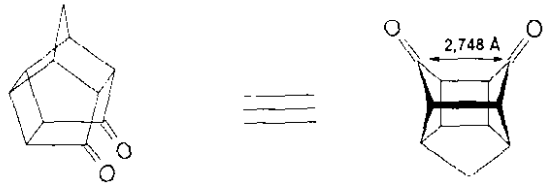


Skema 4

Sukses in beide benaderingsroetes sal grootliks bepaal word deur die transannulare interatomiese afstand tussen die twee sp^2-koolstofatome C-3 en C-6 in **28** asook die afstand tussen die sp^3-koolstofatoom C-6 en die sp^2-koolstofatoom C-3 in **29**. Molekulêre kragveldberekeninge wat met

behulp van Hyperchem Pro se MM+ program[38] uitgevoer is, toon dat die minimum energietoestande van **28** en **29** inderdaad verskillende transannulare koolstof-koolstof afstande tussen C-3 en C-6 vertoon. Hiervolgens behoort die afstand tussen C-3 en C-6 in die enoon **28** 2,793Å te wees, terwyl dit bereken word vir 2,910Å in die geval van die hidantoïen **29**. Ten einde hierdie afleidings te verifieer is soortgelyke berekeninge vir **28** en **29** op 'n Spartan Pro-program[32] (MMFF94 kragveld) uitgevoer. Weereens is 'n kleiner afstand tussen die koolstofatome C-3 en C-6 in die geval van **28** (2,663Å) verkry terwyl genoemde koolstofatome verder van mekaar geleë is in die geval van **29** (3 012Å).

Die ordegrootte van die afstand tussen bogenoemde koolstofatome in **28** en **29** maak interaksies in 'n mindere of meerdere mate tussen die betrokke atome moontlik. Soortgelyke transannulare afstande is in die geval van die dione **17** en **53** voorheen waargeneem.[39] Molekulêre kragveldberekeninge wat met behulp van Allinger se MMI-program uitgevoer is,[40-42] toon 'n kleiner interkarboniel-koolstofafstand in die geval van **53** (2,691Å) vergeleke met **17** waar 'n interkarboniel-koolstofafstand van 2,748Å verkry is.

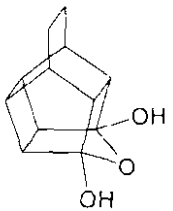


17

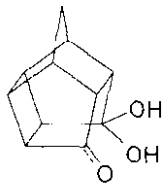


53

Die afhanklikheid word gereflekteer in die chemiese reaksies wat byvoorbeeld **17** en **53** ondergaan. In die algemeen wil dit voorkom asof **17** chemies soos 'n tipiese γ-diketoon optree, dit *wil* sê, geen noemenswaardige interkarbonieleffekte vertoon nie. Hierteenoor is gevind dat die homoloë diketoon **53** 'n sterker interkarbonieleffek vertoon sodat kenmerkende transannulare reaksies plaasvind. Bogenoemde verskil in die reaksiewyses van **17** en **53** word byvoorbeeld gedemonstreer deur die verskillende reaksiewyses met water.[43] In die geval van **53** met 'n kleiner karbonielafstand ontstaan die transannulare hidraat **54**, terwyl **17** slegs die normale hidraat **55** tot gevolg het.



54



55

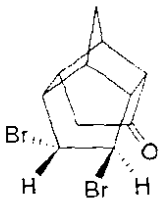
Uit die aard van die saak sou nie slegs die interatomiese afstand tussen die C-3 en C-6 koolstofatome van **28** en **29** reaksiewyses bepaal nie, maar die ruimtelike oriëntasie van die p-orbitale van die sp^2-koolstofatome van genoemde verbindings sal 'n beduidende rol speel.

2.2.2 Bromering deur addisiereaksies

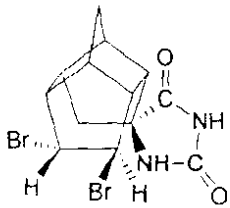
In die lig van die voorafgaande is besluit om die reaktiwiteit van die onversadigde binding in die enoon **28** te toets by wyse van addisiereaksies met broom asook met waterstofbromiedsuur.

Voorts is 'n chloroformoplossing van **28** met broom behandel. 'n Kleurlose kristallyne produk **(56)** is verkry waarvan die elektronimpak geïnduseerde massaspektrum (EI) 'n tipiese isotooppatroon van 'n dibromied by m/z 317, m/z 319 en m/z 321 as die molekulêre ioon vertoon. Die molekulêre ioon fragmenteer in die massaspektrometer deur verlies van 'n molekuul koolstofmonoksied. Die ^{13}C-KMR-spektrum van **56** toon geen seine van die olefiniese koolstofresonanse (δ_C 137,41 en δ_C 136,57 vir **28**) nie, wat daarop dui dat die volledige addisie aan die onversadigde binding plaasgevind het. Benewens die karbonielkoolstofsein wat by δ_C 210,52 voorkom en twee metileenkoolstofseine by δ_C 39,96 en δ_C 44,17 vertoon die ^{13}C-KMR-spektrum ook agt metienkoolstofresonanse.

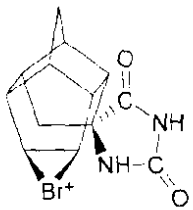
Soortgelyke reaktiwiteit ten opsigte van die addisie van broom aan die onversadigde binding is ook in die geval van die hidantoïen **29** waargeneem. Die massaspektrum (EI) van die produk **(57)** toon nie die verwagte molekulêre ioon nie, maar ondergaan maklik die verlies van 'n broomradikaal om 'n fragmentioon te vorm wat duidelik nog 'n broomatoom bevat (isotoopseine by m/z 308 (100%) en m/z 310 (98%)). Bevestiging vir die korrektheid van die toegekende struktuur van **57** is verkry uit die ^{13}C-KMR-spektrum wat geen seine in die onversadigde koolstofgebied bevat nie. Twee karbonielkoolstofseine by δ_C 174,96 en δ_C 155,38 dui op die twee karbonielgroepe van die hidantoïenring. Voorts vertoon die ^{13}C-KMR-spektrum ook twee metileenkoolstofseine by δ_C 35,72 en δ_C 37,55 asook 'n kwaternêre koolstofresonans by δ_C 76,39 (C-atoom van hidantoïenring) en agt metienkoolstof-resonansseine.



56

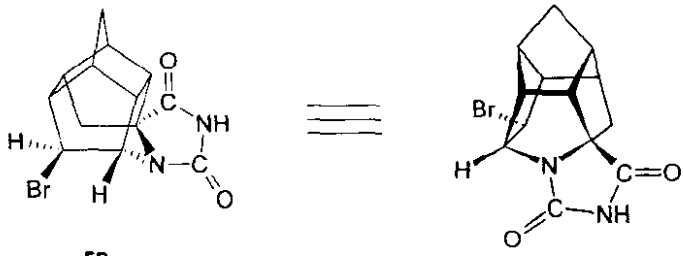


57



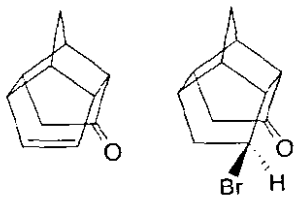
58

Bloot uit steriese oorwegings kan aanvaar word dat die intermediêre bromoniumioon **(58)** vanaf die *ekso*-vlak van die onversadigde binding gevorm sal word. Nukleofiele aanval behoort vanaf die steries minder gehinderde posisie plaas te vind sodat verwag word dat die *trans* dibroomderivate **56** en **57** uit hierdie addisiereaksie ontstaan. Geen pogings is egter aangewend om die stereochemie van die broomsubstituente te bevestig nie. Met nadere ondersoek van die ^{1}H-KMR spektrum van die addisieproduk van **29** met broom het dit duidelik geword dat daar slegs een van die hidantoïenstikstofprotone waargeneem kon word. Semi-empiriese berekeninge het aangetoon dat die *endo*-stikstofatoom van die hidantoïenring as 'n tipiese nukleofiel optree deur van sy ongepaarde elektronpaar gebruik te maak om 'n ringsluitingsreaksie te ondergaan om die produk **59** te vorm, wat in **Hoofstuk 3** meer breedvoerig bespreek sal word. Bevestiging vir die korrektheid van die toegekende struktuur van **59** is verkry uit die ^{13}C-KMR-spektrum wat geen seine in die onversadigde koolstofgebied bevat nie.



59

Behandeling van die enoon **28** met 48% waterstofbromiedsuur by 80°C lewer 'n produk **(60)** waarvan die EI-massaspektrum 'n molekulêre ioon van 'n tipiese monobromied vertoon (M^+, m/z 240 (100%) en M^++2, m/z 242 (98%)). Die infrarooispektrum (KBr-skyf) toon 'n sterk karbonielgroep strekvibrasieabsorpsie by 1745 cm^{-1}. Bevestiging van die korrektheid van die toegekende struktuur van **60** is verkry uit 'n ^{1}H- en ^{13}C-KMR ondersoek.



28 **60**

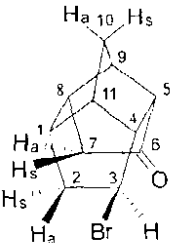
Ten einde 'n verwysingsraamwerk vir verdere kernmagnetiese resonansondersoeke op ander derivate van **28** daar te stel, is besluit om 'n volledige toekenning van al die resonansseine in die ^{1}H- en ^{13}C-KMR-spektra van **60** aan spesifieke kerne te maak. Die volledige toekenning word in **Tabel 1** saamgevat.

Die ^{1}H-KMR-spektra van verbindings soos **60** is moeilik om te interpreteer, selfs as van 500 MHz-opnames gebruik gemaak word. Addisioneel tot

geminale en visinale proton-protonkoppelings kom ook langafstand-interaksies (oor meer as drie bindings) voor wat aanleiding gee tot breë ongeskeide resonansseine. Die problematiek rondom die toekenning van die resonansseine van hierdie tipe verbindings is deur verskeie outeurs aangetoon.[1,44-46] Volledige korrelasie tussen struktuur en spektra is in sommige gevalle so moeilik om aan te toon dat dit nodig blyk te wees om van enkelkristal X-straalkristallografiese tegnieke gebruik te maak om sinvolle struktuurafleidings te maak.[1,44-46]

Die 300 MHz ^{1}H-KMR-spektrum ($CDCl_3$) van **60** vertoon drie spinsisteme wat in die hoëveld gebied voorkom en wat met drie verskillende metileengroepe geassosieer word. 'n AX-spinsisteem word by δ_H 1,786 en δ_H 1,731 as twee doeblette gereg'streer waarvan die koppelingskonstante 10,85 Hz is. Dit is voorheen waargeneem[47-49] dat die geminale koppelingskonstantes van die brughoof metileenprotone van pentasiklo-undekaanderivate en verwante verbindings in die orde van 10 Hz is. Op grond hiervan is die doeblette wat by δ_H 1,786 en δ_H 1,731 voorkom ($J_{a,s}$ = 10,85 Hz) aan die metileenprotone van C-10 toegeken. Die koppelingskonstante van die C-10 brugmetileenprotone van die enoon **28** is 10,89 Hz[23] met H_a-10 (δ_H 1,731) wat by 'n hoër veld as H_s-10 (δ_H 1,786) resoneer.[47-49] Die toekenning van die verskillende resonansseine in die ^{1}H- en ^{13}C-KMR-spektra van **60** aan spesifieke kerne word in **Tabel 1** saamgevat. Die toekennings is vanaf heterokern ^{13}C-^{1}H-korrelasie (HETCOR) en proton-proton chemiese verskuiwings korrelasie (COSY) 2D-eksperimente afgelei. Die multiplet wat by δ_H 4,371 voorkom toon kruiskorrelasiepieke tussen die resonansseine wat by δ_H 2,393 (integreer vir een proton) en δ_H 2,338 (metileengroep) voorkom. Op grond van bogenoemde en die tipiese lae veld chemiese verskuiwing van 'n geminale haliedproton is die resonans by δ_H 4,371 aan H-3 toegeken. Hieruit volg dat die resonans by δ_H 2,338 aan die metileenprotone (H_a en H_s)

van C-2 toegeken word en die resonansseine by δ_H 2,393 aan H-4. Die metileengroep protonresonansseine wat by δ_H 2,078 geregistreer word kan met vertroue aan die protone (H_a en H_s) van C-7 toegeken word. Laasgenoemde toon 'n eerste orde kruiskorrelasiepiek in 'n COSY-eksperiment slegs met die protonresonans by δ_H 2,516 (H-8). Die toekenning van die res van die resonansseine aan spesifieke kerne is vanaf die toegekende seine uit 'n COSY-eksperiment verkry. Die toekenning van die ^{13}C-resonansseine aan spesifieke kerne is vanaf die toegekende seine in die ^1H-KMR-spektrum met behulp van 'n HETCOR-eksperiment afgelei en word in **Tabel 1** saamgevat.



60

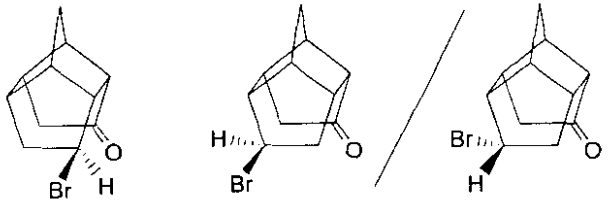
Tabel 1: ^{1}H- en ^{13}C-KMR-data[a] van 60

Koolstof / Waterstof	δ_H[b] (dpm)	J (Hz)	δ_C[b] (dpm)
1	2,621 *m*		47,19 D
2 a s	2,338 m		41,28 T
3	4,371 m		52,03 D
4	2,393 m		55,00 D
5	2,537 m		46,28 D
6	–		220,92 S
7 a s	2,078 m		39,75 T
8	2,516 m		40,16 D
9	2,596 m		54,09 D
10 a	1,731 d	10 85 (a,s)	32,39 T
s	1,786 d	10 85 (a,s)	
11	2,988 *m*		47,35 D

[a] ^{1}H-spektrum: 300 MHz. ^{13}C-spektrum: 75 MHz

[b] Oplosmiddel $CDCl_3$. Hoofletters verwys na splitsingspatrone wat ontstaan vanaf direk gebonde protone en kleinletters na koppelings oor meer as een binding. S = singulet, D/d = doeblet, T = triplet en m = multiplet. C-H-koppelings is met 'n DEPT-eksperiment bepaal.

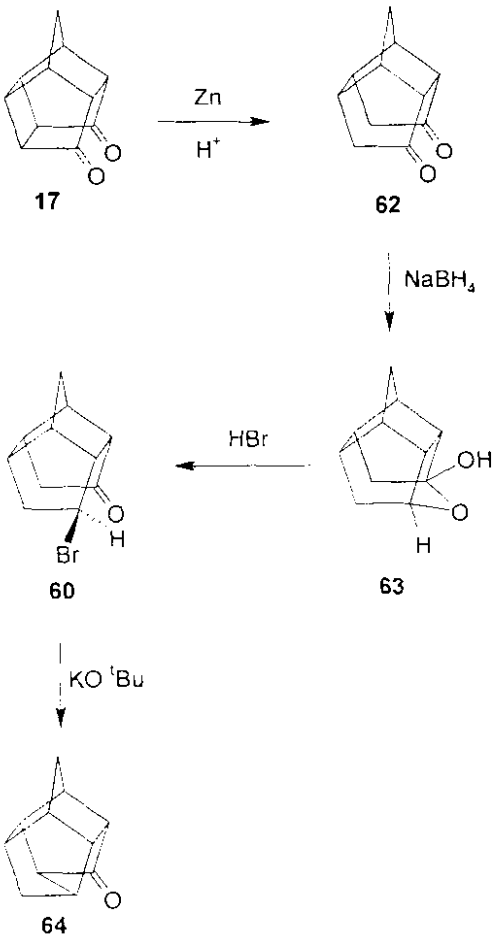
Addisie van waterstofbromiedsuur aan die enoon **28** behoort 'n beduidende hoeveelheid van die ketobromied **61** te vorm. Die hoofproduk van hierdie reaksie is egter **60** terwyl slegs 12% van **61** as byproduk gevorm word.



60 **61**

Die struktuur van die hoofproduk **60** is slegs afgelei uit 2D-KMR-eksperimente. Ten einde eenduidige bewys vir die korrektheid van die toegekende struktuur van **60** te verkry, is 'n outentieke monster van **60** vanaf die dioon **17** gesintetiseer soos wat in **Skema 5** uiteengesit word.[50]

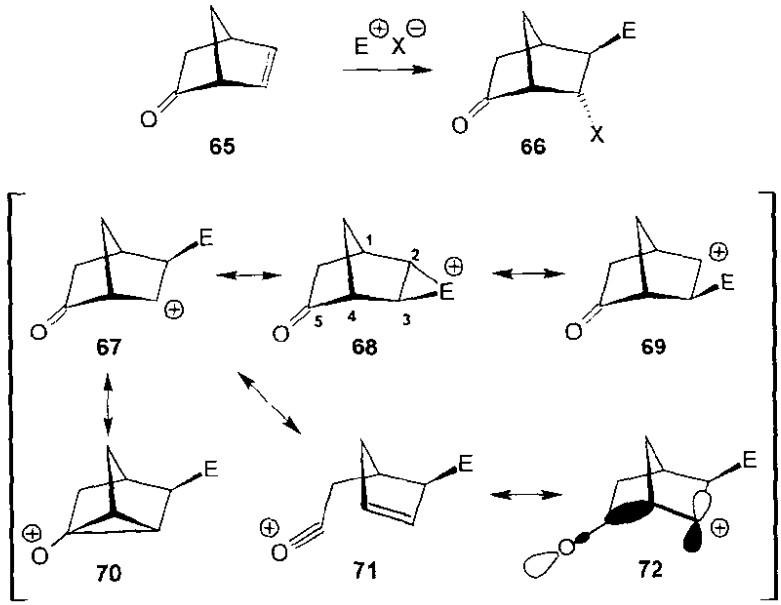
Behandeling van die dioon **17** met sink en asynsuur gee aanleiding tot reduktiewe siklobutaanringsplyting waardeur die dioon **62** tot stand kom.[51,52] Natriumboorhidriedreduksie van laasgenoemde lewer die hemi-asetaal **63** in hoë opbrengs.[50] Die omsetting van **63** na die verlangde ketobromied **60** met waterstofbromiedsuur kan slegs 'n *ekso*-bromied tot gevolg hê. Eenduidige bevestiging hiervan is verkry deur die omskakeling van **60** na die ketoon **64** in sterk basiese medium.[50]



Skema 5

Die broomketoon wat vanaf die dioon **17** volgens **Skema 5** berei is, is volkome identies aan die broomketoon **60** wat vanaf die enoon **28** deur addisie van waterstofbromiedsuur verkry is.

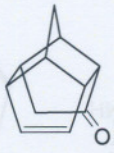
'n Soortgelyke selektiwiteit is verkry tydens die addisie van verskeie elektrofiele verbindings (EX) aan die ketoon **65**.[53,54] Molekulêre kragveldberekeninge[53,54] het aangetoon dat die nukleofiel (X^-) aanval eerder op die C-3-koolstofatoom van die intermediêre katioon **68** sal plaasvind **(Skema 6)**.



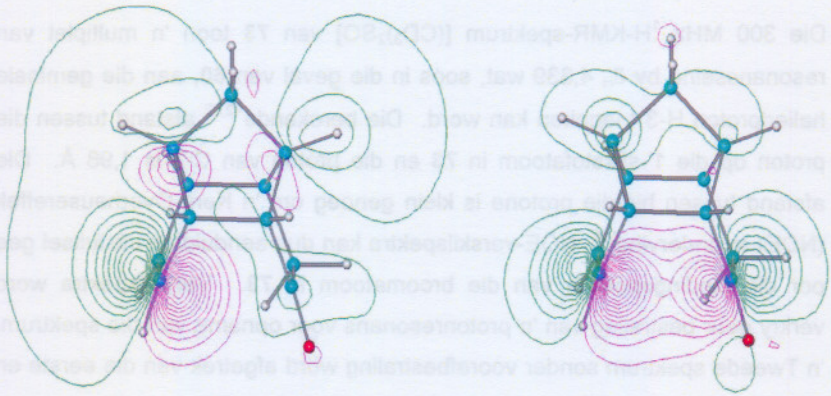
Skema 6

Die karbonielgroep stabiliseer die gevormde katioon **67** weens sy polariseerbaarheid, deur hiperkonjugasie en HOMO-orbitaal deelname. Hiervolgens oorheers die elektrondoneringsinteraksies die destabiliseringseffek van die karbonielgroep.

Molekuulmodelleringsberekeninge wat met behulp van 'n Hyperchem Pro program[38] (semi empiries AM1) bereken is, toon inderdaad 'n transannulare interaksie tussen die **LUMO**-orbitale van die C-3 en C-6 sp^2-koolstofatome van **28 (Figuur 3)**.



28

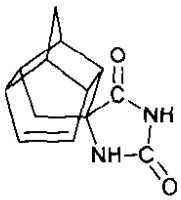


HOMO **LUMO**

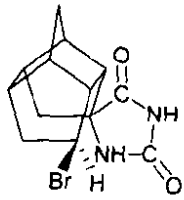
Figuur 3 Grensorbitaal voorstellings van **28**

Ten einde vas te stel of die skynbare selektiwiteit in die addisiereaksies aan die onversadigde binding in die enoon **28** slegs deur die elektrononttrekkende karbonielgroep geïnduseer word, is besluit om die addisie van waterstofbromiedsuur aan die hidantoïen **29** te ondersoek.

Behandeling van **29** met waterstofbromiedsuur by 80°C vir 'n tydperk van 3 uur lewer 'n produk **(73)** waarvan die massaspektrum (EI, M^+ 310 + 312) en die infrarooispektrum in ooreenstemming met die toegekende struktuur van **73** is.



29

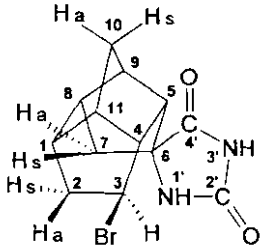


73

Die 300 MHz ^{1}H-KMR-spektrum [$(CD_3)_2SO$] van **73** toon 'n multiplet van resonansseine by δ_H 4,339 wat, soos in die geval van **60**, aan die geminale haliedproton H-3 toegeken kan word. Die berekende[42,55] afstand tussen die proton op die 1'-stikstofatoom in **73** en die proton van C-3 is 1,98 Å. Die afstand tussen hierdie protone is klein genoeg om 'n Kern-Overhausereffek (NOE) te ondervind.[56] NOE-verskilspektra kan dus eenduidige uitsluitsel gee oor die bindingsposisie van die broomatoom in **73**. Verskilspektra word verkry deur bestraling van 'n protonresonans voor opname van die spektrum. 'n Tweede spektrum sonder voorafbestraling word afgetrek van die eerste en die proses word herhaal tot die swak verskilpieke duidelik waarneembaar is. Bestraling van die H-3 protonsein (δ_H 4,339, bestralingstyd 1,5 sekondes) toon 'n NOE-effek met die resonans van die 1'-stikstofproton (δ_H 8,2) wat op die ruimtelike nabyheid van hierdie protone dui. Verdere bevestiging van die korrektheid van die toegekende struktuur is verkry uit 'n ^{1}H- en ^{13}C-KMR-ondersoek. Toekenning van resonansseine aan spesifieke kerne is met behulp van COSY- en HETCOR-eksperimente gemaak en 'n opsomming van die toekennings word in **Tabel 2** saamgevat.

Die 75 MHz ^{13}C-KMR-spektrum van die hidantoïenderivaat **73** vertoon twee karbonielkoolstofseine karakteristiek van 'n karbonielgroep gekoppel aan 'n NH-groep by δ_C 175,68 en 'n karbonielgroep wat aan twee NH-groepe gebind is by δ_C 156,03. Drie metileenkoolstofseine word by δ_C 36,11, δ_C 36,33, δ_C 37,84 geregistreer. 'n Kwaternêre koolstofsein kom by δ_C 76,72 voor terwyl sewe metienkoolstofseine waargeneem kan word.

Die 300 MHz ^{1}H-KMR-spektrum van **73** vertoon breë resonansseine van twee deuteriumuitruilbare protone by δ_H 8,2 en δ_H 10,6. Die resonanssein by δ_H 8,2 kan aan die 1'-stikstofproton toegeken word, terwyl die sein wat by δ_H 10,6 geregistreer word met die 3'-stikstofproton geassosieer word. Laasgenoemde word na 'n laer veld verskuif as gevolg van die twee aangrensende karbonielgroepe. Die protonresonansseine wat by δ_H 4,339 (integreer vir een proton) geregistreer word, kan met vertroue aan die proton H-3 toegeken word. 'n COSY-eksperiment toon kruiskorrelasiepieke tussen laasgenoemde seine en die resonansseine by δ_H 2,840 (H-4) en die resonansseine van die metileenprotone (H-2) wat by δ_H 1,897 geregistreer word. Kruiskorrelasiepieke word ook waargeneem tussen die resonansseine van H-4 en die resonans wat by δ_H 2,213 geregistreer word (H-11). Laasgenoemde toon koppeling met die metileenprotone van H-10 wat as doeblette by δ_H 1,599 ($J_{a,s}$ = 11,6 Hz) en δ_H 1,784 ($J_{a,s}$ = 11,6 Hz) waargeneem word. Die toekenning van die res van die resonansseine aan die spesifieke kerne is vanaf die toegekende seine met behulp van 'n COSY-eksperiment afgelei. Die toekenning van die ^{13}C-KMR-resonansseine aan die spesifieke kerne is vanaf die toegekende seine in die ^{1}H-KMR-spektrum met behulp van 'n HETCOR-eksperiment afgelei en word in **Tabel 2** saamgevat.



73

Tabel 2: ^{1}H- en ^{13}C-KMR-data[a] van 73

Koolstof /Waterstof	δ_H[b] (dpm)	J (Hz)	δ_C[b] (dpm)
1	2,213 m[c]		48,13 D[e]
2	1,897 m		36,33 T
3	4,339 m		58,13 D
4	2,840 m		55,99 D
5	2,647 m		56,78 D
6	–		76,72 S
7 a	1,910 m		37,84 T
s	2,068 dd	13,4(a,s); 4,41	
8	2,277 m[d]		47,72 D[f]
9	2,277 m[d]		42,96 D[f]
10 a	1,599 d	11,6 (a,s)	36,11 T
s	1,784 d	11,6 (a,s)	
11	2,213 m[c]		42,15 D[e]
1' (NH)	8,2 (br)		–
3' (NH)	10,6 (br)		–
2' (CO)	–		156,03 S
4' (CO)	–		175,68 S

[a] ^{1}H-spektrum: 300 MHz, ^{13}C-spektrum: 75 MHz

[b] Oplosmiddel $(CD_3)_2SO$. Hoofletters verwys na splitsingspatrone wat ontstaan vanaf direk gebonde protone en kleinletters na koppelings oor meer as een binding. S = singulet, D/d = doeblet, T = tripiet en m = multiplet. C-H-koppelings is met 'n DEPT-eksperiment bepaal.

[c] Protonresonansseine van H-1 en H-11 oorvleuel.

[d] Protonresonansseine van H-8 en H-9 oorvleuel.

[e] Waardes van C-1 en C-11 kan moontlik omgeruil word.

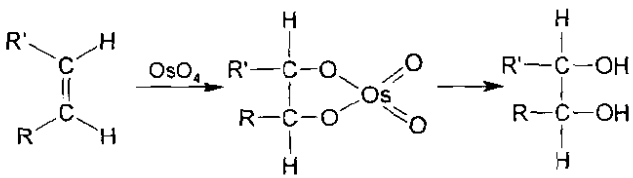
[f] Waardes van C-8 en C-9 kan moontlik omgeruil word.

2.2.3 Hidroksilering van tetrasiklo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undek-2-een-6-oon (28).

2.2.3.1 Sintese van *cis*-diole

Verskeie reagense is in staat om twee hidroksielgroepe aan 'n onversadigde binding te koppel.[57,58] Die mees algemene hiervan is alkaliese kaliumpermanganaat en osmiumtetroksied wat beide deur *syn*-addisie vanaf die steries minder gehinderde vlak aan 'n onversadigde binding koppel om eventueel *cis*-diole te vorm.[59,60]

Osmiumtetroksied addeer relatief stadig aan 'n onversadigde binding maar bykans kwantitatief. Die sikliese ester **75** wat hierdeur as intermediêr ontstaan (**Skema 7**) kan geïsoleer word maar ontbind gewoonlik in oplossing in die teenwoordigheid van natriumsulfiet in etanol of ander reagense. Die reaksie word deur basisse gekataliseer deur koördinering van laasgenoemde met die ester **75**. Die nadele van hierdie metode om *cis*-diole vanaf olefiene te sintetiseer is hoofsaaklik dat osmiumtetroksied 'n besonder duur reagens is en hoogs toksiese eienskappe besit. Die gevolg hiervan is dat dit hoofsaaklik vir kleinskaal bereidings gebruik word. Dieselfde resultaat (*syn*-addisie) kan egter ook op 'n ekonomiese skaal verkry word deur gebruik te maak van waterstofperoksied wat katalitiese hoeveelhede osmiumtetroksied bevat.[61,62]



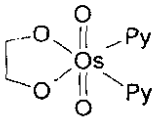
74 **75** **76**

Skema 7

t-Butielhidro-peroksied in alkaliese oplossing,[63] N-metielmorfolien-N-oksied[64] of natriumperjodaat[65] kan as alternatiewe vir waterstofperoksied in hierdie metode aangewend word. 'n Nadeel van bogenoemde metode is dat ooroksidasie kan plaasvind wat tot die vorming van byprodukte kan lei.

Criegee en medewerkers[66] kon inderdaad die intermediêre ester **75** isoleer en daardeur die reaksieverloop, soos in **Skema 7** uiteengesit word, bevestig. Voorts is aangetoon dat osmiumtetroksied as 'n effektiewe *cis*-hidroksileringsreagens aangewend kan word, in die afwesigheid van sekondêre oksideermiddels.[67] Stoïgiometriese hoeveelhede osmiumtetroksied moet in hierdie geval gebruik word, waardeur die intermediêre sikliese ester **75** gevorm word. Laasgenoemde word dan reduktief gehidroliseer om onoplosbare osmiumsoute te lewer of geoksideer om osmiumtetroksied te regenereer. In beide gevalle word 'n *cis*-diol selektief in hoë opbrengs verkry.

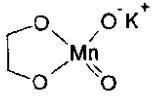
Byvoeging van piridien tot hidroksileringsreaksies van alkene wat met stoïgiometriese hoeveelhede osmiumtetroksied uitgevoer word, verhoog die tempo waarmee die intermediêre kompleks gevorm word.[66] In hierdie geval is voorgestel dat die kompleks struktuur **77** aanneem.[67-76] Reduktiewe ringsplyting van **77** met natriumbisulfiet, alkaliese mannitol, waterstofsulfied of litiumaluminiumhidried lewer die verlangde *cis*-diole in hoë opbrengs.[66,77]



77 (Py = piridien)

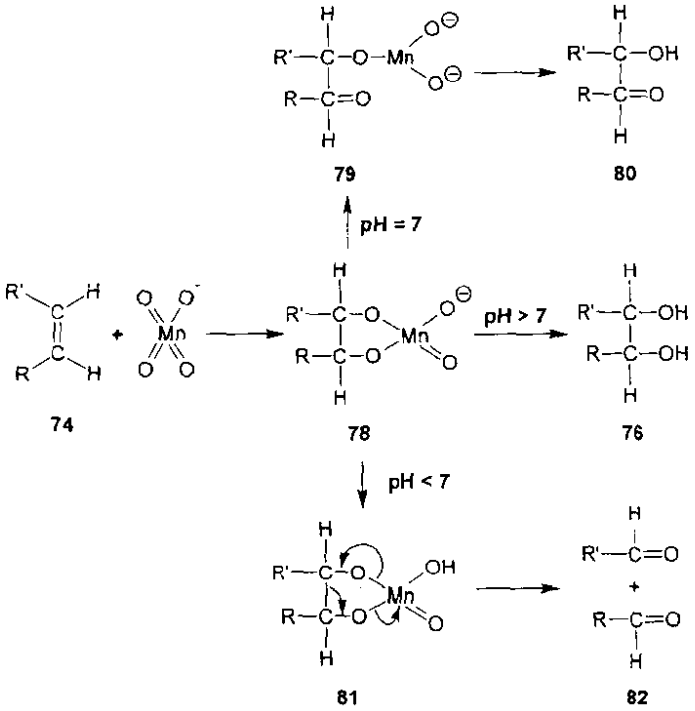
Die hidroksilering van olefiene met kaliumpermanganaat is lank reeds bekend as 'n bruikbare metode vir die bereiding van *cis*-diole. Wagner[78] en Boeseken[79] kon aantoon dat 'n soortgelyke sikliese kompleks **(78)** as in die geval van osmiumtetroksied verantwoordelik is vir die selektiewe vorming van

cis-diole indien olefiene met alkaliese kaliumpermanganaat behandel word **(Skema 8)**.



78

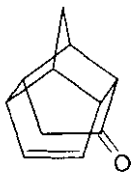
Ontbinding van die intermediêr **78** is pH afhanklik. In alkaliese medium en lae konsentrasies permanganaatioon word uitsluitlik *cis*-diole gevorm. Onder neutrale kondisies is die produk wat vorm 'n α-hidroksiketoon[80] **(80, Skema 8)** terwyl in suurmedium die permanganaatioon as 'n sterk oksideermiddel optree om oksidasieprodukte **(82)** te lewer, soos in **Skema 8**[80] toegelig word.



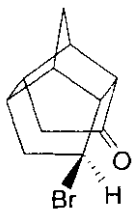
74 **78** **79** **80** **81** **82**

Skema 8

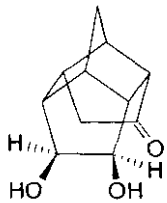
Voorts is die enoon **28** met 'n mengsel van kaliumpermanganaat en verdunde natriumhidroksied in *ters*-butanol by 0°C behandel. Na 'n kontinue ekstraksie met diëtieleter is 'n kleurlose produk **(83)** in 45% opbrengs verkry. Die infrarooispektrum (KBr-skyf) van hierdie produk vertoon die verwagte strek absorpsiebande by 1735 cm^{-1} en 3450 cm^{-1} wat onderskeidelik met die karboniel- en hidroksielgroepe geassosieer word. Die massaspektrum (EI) toon 'n molekulêre ioon by m/z 194 wat in ooreenstemming is met 'n molekulêre formule van $C_{11}H_{14}O_3$. Die molekulêre ioon fragmenteer deur die verlies van 'n molekule water om 'n fragmentioon by m/z 176 te registreer. Hierdie fragmenteringspatroon is tipies van 1,2-diole.



28



60

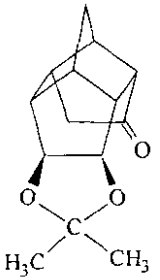


83

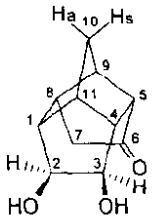
Die 300 MHz ^{1}H-KMR-spektrum van **83** vertoon twee doeblette (J = 5,1 Hz en J = 4,6 Hz) van twee deuteriumuitruilbare protone by δ_H 4,734 en δ_H 4,533 wat met die twee hidroksielgroepprotone van **83** geassosieer word. Die twee triplette (J = 5,1 Hz en J= 4,7 Hz) wat by δ_H 3,900 en δ_H 3,670 geregistreer word kan met vertroue aan die twee visinale protone van die twee hidroksielgroep-gekoppelde koolstofatome (C-2 en C-3) toegeken word. Die metileenprotone van C-10 word as 'n dubbeldoeblet by δ_H 1,621 en δ_H 1,548 ($J_{a,s}$ = 11,0 Hz) geregistreer en is in ooreenstemming met die brug metileenprotone van die broomketoon **60** ($J_{a,s}$ = 10,89 Hz). 'n COSY-eksperiment toon 'n verband tussen die resonans van H-10 en die resonansseine by δ_H 2,700 en δ_H 2,520 (H-9 en H-11). Die resonans van die metileenprotone by δ_H 2,143 (H-7) toon 'n kruiskorrelasiepiek met die seine

by δ_H 2,199 sodat laasgenoemde aan H-8 toegeken kan word. Op sy beurt vertoon die resonans van H-8 'n verband met die seine by δ_H 2,039 en δ_H 2,700 waarmee H-1 en H-9 met H-8 geassosieer word. Die toekenning van die res van die protonseine volg vanaf die reeds toegekende seine. Die toekenning van die resonansseine in die ^{13}C-KMR-spektrum van **83** is afgelei uit 'n HETCOR-eksperiment deur korrelasie met die reeds toegekende ^{1}H-seine. Die volledige toekenning van die ^{1}H- en ^{13}C-KMR-data word in **Tabel 3** en **Tabel 4** saamgevat.

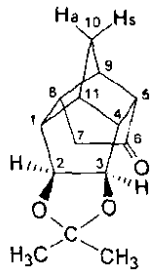
Soos verwag word lewer die *cis*-diol **83** 'n sikliese asetaal **(84)** indien dit met asetoon in suurmedium behandel word. Die vinnige atoombombardering (VAB) massaspektrum van **84** vertoon die verwagte $M^+ + 1$ piek by m/z 235 en is in ooreenstemming met 'n molekulêre formule van $C_{14}H_{18}O_3$. Die infrarooispektrum vertoon geen hidroksielgroep-strekvibrasieabsorpsies in die OH-strekvibrasiegebied nie. Voorts is die ^{1}H-KMR-data **(Tabel 3)** en ^{13}C-KMR-data **(Tabel 4)** ook in ooreenstemming met die voorgestelde struktuur van **84**. Toekenning van resonansseine aan spesifieke kerne is op 'n analoë wyse as in die geval van **83** gemaak.



84



83



84

Tabel 3: ^{1}H-KMR-data[a] van 83 en 84

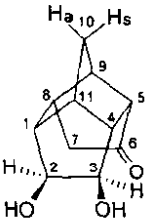
Waterstof	83[b]		84[b]	
	δ_H[c] (dpm)	J (Hz)	δ_H[c] (dpm)	J (Hz)
1	2,039 m		2,138 m	
2	3,900 t	4,7	4,475 d	5,2
3	3,670 t	5,1	4,375 d	5,2
4	2,316 m		2,586 *m*	
5	2,409 m		2,390 m[d]	
6	–		–	
7	2,143 m		2,243 m	
8	2,199 m		2,385 m[d]	
9	2,700 m		2,850 m	
10 a	1,548 d	11,0 (a,s)	1,664 d	11,1 (a,s)
s	1,621 d	11,0 (a,s)	1,729 *d*	11,1 (a,s)
11	2,520 m		2,615 m	
2 (OH)	4,734 d	5,1	–	
3 (OH)	4,533 *d*	4,6	–	
CH_3	–		1,208 s 1,388 s	
$C(CH_3)_2$	–		–	

[a] ^{1}H-spektrum: 300 MHz

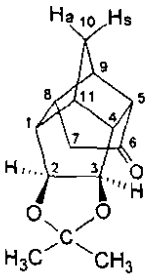
[b] Oplosmiddel $CDCl_3$. C-H-koppelings is met 'n DEPT-eksperiment bepaal.

[c] Kleinletters verwys na koppelings *oor meer* as een binding. s = singulet, d = doeblet, *t* = triplet en m = *multiplet*.

[d] Protonresonansseine van H-5 en H-8 kan oorvleuel.



83



84

Tabel 4: ^{13}C-KMR-data[a] van 83 en 84

Koolstof	83[b]	84[b]
	δ_C[c] (dpm)	δ_C[c] (dpm)
1	49,73 D	46,69 D
2	72,26 D	82,86 D
3	72,41 D	82,36 D
4	54,41 D	52,07 D[d]
5	37,61 D	37,88 D
6	220,48 S	220,66 S
7	39,89 T	40,31 T
8	54,64 D	54,03 D[d]
9	44,41 D	45,35 D
10 a s	32,42 T	32,39 T
11	49,73 D	48,41 D
2 (OH)	–	–
3 (OH)	–	–
CH_3	–	23,59 Q 25,91 Q
$C(CH_3)_2$	–	110,09 S

[a] ^{13}C-spektrum: 75 MHz

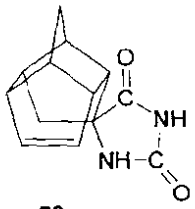
[b] Oplosmiddel $CDCl_3$. C-H-koppelings is met 'n DEPT-eksperiment bepaal.

[c] Hoofletters verwys na splitsingspatrone wat ontstaan vanaf direk gebonde protone. S = singulet, D = doeblet, T = triplet, Q = kwartet.

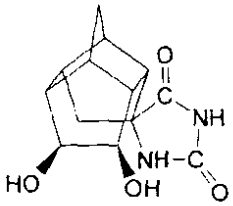
[d] Waardes van C-4 en C-8 kan omgeruil word.

Ten einde die opbrengs van die diol **83** te verhoog is die reaksie van die enoon **28** met osmiumtetroksied ondersoek. Behandeling van **28** met osmiumtetroksied in piridien en ontbinding van die kompleks **(77)** met natriumbisulfiet lewer die verwagte *cis*-diol **(83)** in 75% opbrengs.

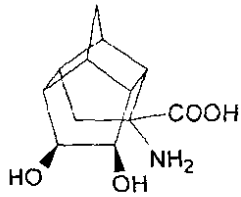
Uit die voorafgaande is dit dus duidelik dat die osmiumtetroksied 'n veel beter reagens is om aan te wend vir die sintese van polisikliese diole soos **83**. Ten einde hierdie metode verder te evalueer is besluit om die onversadigde hidantoïenderivaat **29** aan hidroksilering met osmiumtetroksied te onderwerp. Die verwagte hidantoïen **(85)** wat *cis*-georiënteerde hidroksigroepe bevat sou 'n belangrike voorloper in die sintese van die dihidroksi-aminosuur **86** wees.



29



85

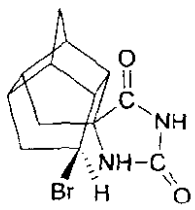


86

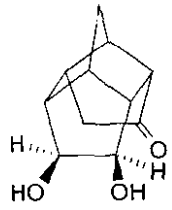
Behandeling van **29** met osmiumtetroksied in piridien lewer inderdaad 'n produk in 96% opbrengs waarvan die infrarooispektrum (KBr-skyf) sterk hidroksiliese OH-strekvibrasies by 3380 cm^{-1} asook tipiese[23] NH-strekvibrasies van die hidantoïenring by 3020 cm^{-1} en 3240 cm^{-1} vertoon. Geen molekulêre ioon kon egter uit die massaspektrometriese ondersoeke verkry word nie. Ten einde die struktuur van **85** te bevestig is 'n uitgebreide ^{1}H- en ^{13}C-KMR-ondersoek uitgevoer.

Die 75 MHz ^{13}C-KMR-spektrum van die hidantoïenderivaat **85** vertoon twee karbonielkoolstofseine karakteristiek van 'n karbonielgroep gekoppel aan 'n NH-groep by δ_C 181,01 en 'n karbonielgroep wat aan twee NH-groepe gebind is by δ_C 157,78. 'n Kwaternêre koolstofsein kom by δ_C 70,09 voor. Twee metileenkoolstofseine word by δ_C 30,19 en δ_C 35,33 geregistreer. Die twee metienkoolstofseine wat by δ_C 71,46 en δ_C 71,06 waargeneem word kan met twee verskillende hidroksielgroep-bevattende koolstofatome geassosieer word. Benewens bogenoemde vertoon die ^{13}C-KMR-spektrum ook nog ses metienkoolstofseine.

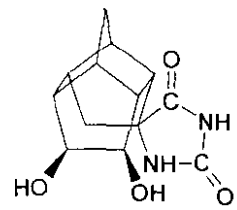
Die 300 MHz ^{1}H-KMR-spektrum van **85** vertoon resonansseine van twee deuteriumuitruilbare protone by δ_H 10,566 en δ_H 7,703. Die skerp sein by δ_H 7,703 kan aan die 1'-stikstofproton toegeken word, terwyl die breë sein wat by δ_H 10,566 geregistreer word, met die 3'-stikstofproton geassosieer word omdat dit na laer veld verskuif as gevolg van die twee aangrensende karbonielgroepe. Voorts kom nog twee deuteriumuitruilbare protonseine by δ_H 4,545 en δ_H 4,475 as doeblette voor en kan met die twee hidroksielgroep-protone van **85** geassosieer word. Soos in die geval van die dihidroksiderivaat **83** word die twee protone van C-2 en C-3 as triplette geregistreer.



73



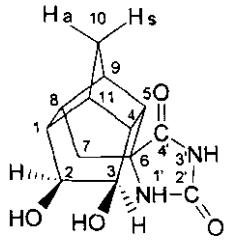
83



85

Die berekende afstand[42,55] tussen die proton op die 1'-stikstofatoom in **85** en die proton van C-3 is 1,95 Å (vergelyk met 1,98 Å vir **73**). Die afstand tussen hierdie protone is klein genoeg om 'n Kern-Overhausereffek (NOE) te vertoon.[56] Bestraling van die 1'-stikstofatoom se protonsein (δ_H 7,703) toon 'n sterk NOE-effek met die triplet by δ_H 4,367 wat op die ruimtelike nabyheid van hierdie protone dui. Die triplet by δ_H 4,367 kan dus met vertroue aan die proton van C-3 toegeken word.

Die metileenprotone van C-10 word volgens verwagting as 'n dubbeldoeblet om δ_H 1,334 en δ_H 1,374 ($J_{a,s}$ = 11,0 Hz) geregistreer. 'n COSY-eksperiment toon kruiskorrelasiepieke tussen die protonresonanse van H-11 en die seine by δ_H 2,960 en δ_H 2,612 (H-11 en H-9). Die metileenprotone van C-7 word as twee doeblette by δ_H 2,095 (J = 8,3 Hz) en δ_H 1,727 (J = 13,8 Hz) geregistreer. 'n Kruiskorrelasiepiek tussen laasgenoemde en die seine by δ_H 1,895 in 'n COSY-eksperiment ken H-8 aan die seine by δ_H 1,895 toe. Toekenning van die res van die protonresonansseine volg uit 'n COSY-eksperiment. Die toekenning van die ^{13}C-seine aan spesifieke kerne volg uit 'n HETCOR-eksperiment en is afgelei vanaf die reeds toegekende ^{1}H-KMR-spektrum. Die volledige toekenning word in **Tabel 5** saamgevat.



85

Tabel 5: ^{1}H- en ^{13}C-KMR-data[a] van 85

Koolstof / Waterstof	δ_H[b] (dpm)	J (Hz)	δ_C[b] (dpm)
1	1,990 m[c]		52,24 D[d]
2	4,094 t	3,2	71,46 D
3	4,367 t	3,2	71,06 D
4	1,990 m[c]		51,28 D[d]
5	2,110 m		40,06 D
6	–		70,09 S
7	2,095 dd 1,727	8,3; 13,8	35,33 T
8	1,895 m		50,77 D
9	2,612 m		43,78 D
10 a s	1,334 d 1,374 d	11,0 (a,s) 11,0 (a,s)	30,19 T
11	2,960 m		47,03 D
2 (OH)	4,475 d	4,0	–
3 (OH)	4,545 d	4,0	–
1' (NH)	7,703		–
3' (NH)	10,566		–
2' (CO)	–		157,78 S
4' (CO)	–		181,01 S

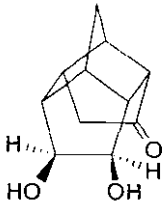
[a] ^{1}H-spektrum: 300 MHz, ^{13}C-spektrum: 75 MHz

[b] Oplosmiddel $(CD_3)_2SO$. Hoofletters verwys na splitsingspatrone wat ontstaan vanaf direk gebonde protone en kleinletters na koppelings oor meer as een binding. S = singulet, D/d = doeblet, T = triplet en m = multiplet. C-H-koppelings is met 'n DEPT-eksperiment bepaal.

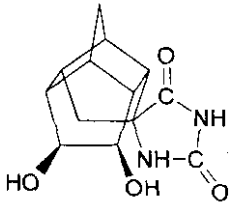
[c] Protonresonansseine van H-1 en H-4 oorvleuel.

[d] Waardes van C-1 en C-4 kan omgeruil word.

Verskeie pogings om die *cis*-dihidroksiketoon **83** na die hidantoïenderivaat **85** te om te skakel, het misluk. Hierdie weerstand teen hidantoïenringvorming kan waarskynlik aan steriese effekte in die oorgangstoestand van die reaksie toegeskryf word indien **83** met natriumsianied, ammoniumchloried, ammoniak en 'n oormaat ammoniumkarbonaat behandel word.



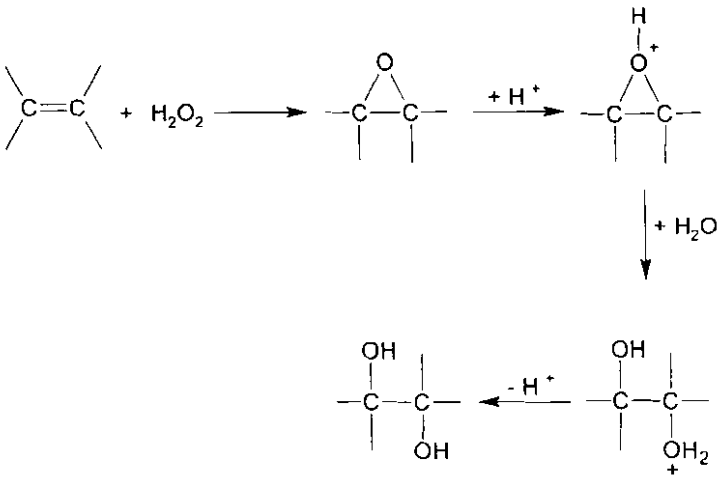
83



85

2.2.3.2 Sintese van *trans*-diole

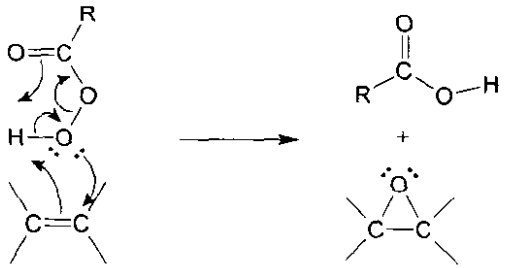
Trans-hidroksilering van onversadigde verbindings kan deur behandeling met waterstofperoksied en mieresuur bewerkstellig word. In hierdie reaksie vind epoksidasie eers plaas gevolg deur 'n S_N2-reaksie wat by implikasie die vorming van 'n *trans*-diol tot gevolg het **(Skema 9)**.



Skema 9

Olefiene kan met verskeie persure na epoksiede omgeskakel word. m-Chloorperbensoësuur word byvoorbeeld vry algemeen in 'n verskeidenheid van reaksies gebruik.[81,82] Alkiel-, ariel-, hidroksiel- en estergroepe kan in die substraat teenwoordig wees sonder om deur die reagens beïnvloed te word. Elektronskenkende groepe aan die onversadigde binding versnel die reaksie. 'n Besondere vinnige reaksie is byvoorbeeld vir tetra-alkielgesubstitueerde olefiene waargeneem.[81,82] Ander persure soos perasynsuur, perbensoësuur, trifluoorperasynsuur en 3,5-dinitroperoksibensoësuur, waarvan laasgenoemde twee besonder reaktief is, kan ook gebruik word.[83,84]

'n Eenstapmeganisme vir hierdie tipe reaksies is deur Bartlett[85] voorgestel en word in **Skema 10** uiteengesit.



Skema 10

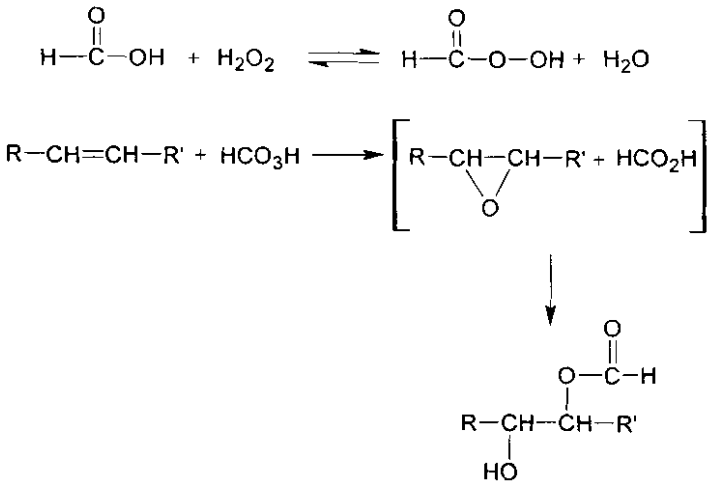
Die volgende argumente[86] ondersteun hierdie postulaat:

1. Dit is 'n tweede orde reaksie. Indien ionisasie die snelheidsbepalende stap sou wees, sou dit eerste orde in persuur wees.
2. Die reaksie vind in nie-polêre oplosmiddels plaas waar die vorming van ione onderdruk word.
3. Dit is aangetoon[87] dat die oorgangstoestand geen karbokatioonkarakter vertoon nie.
4. Die addisie verloop stereospesifiek, met ander woorde, 'n *trans*-olefien lewer 'n *trans*-epoksied en 'n *cis*-olefien lewer 'n *cis*-epoksied.

Die reaksie van waterstofperoksied met die laer lede van die homoloëreeks vetsure om persure te vorm is omkeerbaar. In die teenwoordigheid van onversadigde bindings kan die reaksie dus volledig verloop aangesien die reaksie tussen persure en olefiene gewoonlik vinnig verloop. Die meeste alifatiese sure vorm egter die ooreenstemmende persure relatief stadig onder matige temperature (<40°C) tensy van katalitiese prosesse gebruik gemaak word.[88] So byvoorbeeld, vereis die hidroksilering van oleïensuur 'n groot oormaat waterstofperoksied in asynsuur en 'n reaksietyd van ongeveer 'n week lank. Gedurende hierdie lang reaksieverloop vind ontbinding van

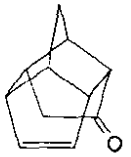
waterstofperoksied plaas met gepaardgaande verlies aan aktiewe suurstof. Verhoogde temperatuur verhoog die tempo van ontbinding.[88] In teenstelling met bogenoemde reageer metanoësuur egter vinnig met waterstofperoksied om die ooreenstemmende persuur te vorm. Die reaksie van oleïensuur met waterstofperoksied en metanoësuur verloop volledig in slegs twee uur.[88] As gevolg van die kort reaksietyd en die lae temperatuur (<40°C) waarby die reaksie uitgevoer word, gaan min van die aktiewe suurstof verlore en word die waterstofperoksied bykans stoigiometries verbruik.

In teenstelling met die epoksidasiereaksies wat met perbensoësuur en perasynsuur uitgevoer is waar epoksiderivate die hoofprodukte is, lewer die reaksie van olefiene met waterstofperoksied en metanoësuur slegs 'n hidroksiformaatderivaat as enigste produk. Geen epoksiderivaat kon uit die reaksiemengsels geïsoleer word nie,[88] waarskynlik as gevolg van die pH van die reaksiemedium. Die volgende reaksieverloop **(Skema 11)** is gepostuleer:[88]

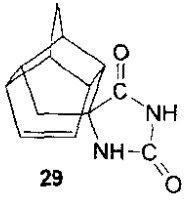


Skema 11

Alkaliese hidrolise van die gevormde hidroksiformaatderivaat lewer die ooreenstemmende *trans*-diole in kwantitatiewe opbrengs.[88] Voorts is besluit om die onversadigde hidantoïenderivaat **29** en die enoon **28** aan behandeling met waterstofperoksied en metanoësuur te onderwerp ten einde te poog om die ooreenstemmende *trans*-diole hierdeur te bekom.

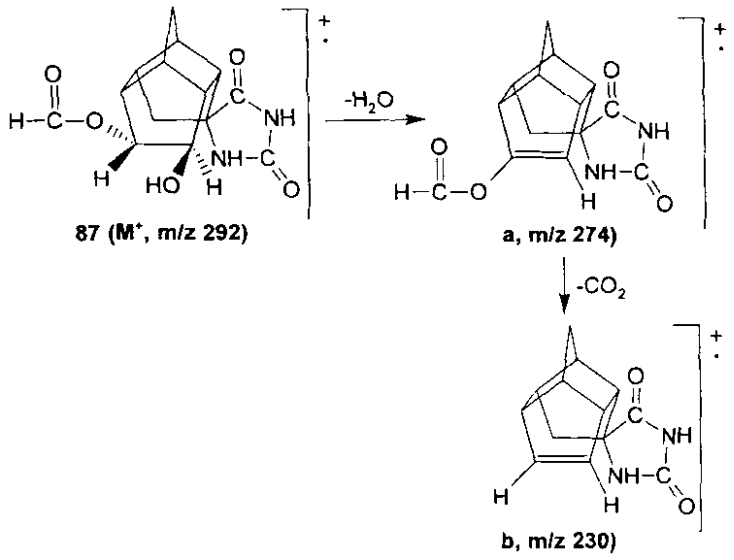


28



29

Behandeling van die onversadigde hidantoïenderivaat **29** met waterstofperoksied en metanoësuur lewer 'n produk **(87)**, in 95% opbrengs, waarvan die massaspektrum (EI) nie die verwagte molekulêre ioon by m/z 292 vertoon nie. 'n Swak piek by m/z 274 en 'n fragmentioonpiek by m/z 230 is egter struktuurondersteunend en verteenwoordig agtereenvolgende verlies van water en koolsuurgas uit die moederioon **(Skema 12)**.



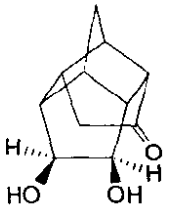
Skema 12

Die infrarooispektrum (KBr-skyf) van **87** vertoon die verwagte drie C=O-strekvibrasie absorpsies van drie verskillende karbonielgroepe by 1703 cm^{-1}, 1716 cm^{-1} en 1775 cm^{-1}. 'n Absorpsie by 2870 cm^{-1} kan moontlik op die C–H-strekvibrasie van die waterstofatoom wat aan die karbonielgroep gekoppel is dui. Bevestiging vir die teenwoordigheid van die estergroep in **87** is gevind uit die HETCOR KMR-spektrum wat duidelik toon dat een van die drie karbonielgroepkoolstofseine (δ_C 161,21) inderdaad protondraend is. Die karbonielgroep koolstofseine wat by δ_C 175,12 en δ_C 155,94 geregistreer word, kan respektiewelik met die 4'- en 2'-koolstofatome van die hidantoïenring geassosieer word (vergelyk met δ_C 181,01 en δ_C 157,78 van **85**. Benewens bogenoemde toon die ^{13}C-KMR-spektrum ook seine van twee metileengroepe, 'n kwaternêre koolstofatoom, twee koolstofatome wat aan sterk elektronegatiewe atome (suurstofatome) gekoppel is en ses metienkoolstofatome.

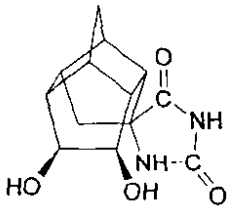
Die 300 MHz ^{1}H-KMR-spektrum [$(CD_3)_2SO$] van **87** toon 'n deuteriumuitruilbare resonans by δ_H 10,763 wat op grond van die ^{1}H-KMR-gegewens van **85 (Tabel 5)** aan die 3'-stikstofproton toegeskryf kan word. Geen sein kan vir die 1'-stikstofproton waargeneem word nie waarskynlik as gevolg van 'n te hoë uitruilingstempo. Die hidroksielgroepproton word by δ_H 5,725 geregistreer. Bevestiging vir die teenwoordigheid van 'n formielgroep word gelewer deur die protonresonans wat by δ_H 8,188 vertoon word. 'n HETCOR-eksperiment toon 'n kruiskorrelasiepiek tussen hierdie resonans en die karbonielkoolstofresonans wat by δ_C 161,21 voorkom.

Die metileenprotone van C-10 word as doeblette by δ_H 1,702 en δ_H 1,820 ($J_{a,s}$ = 10,7 Hz) geregistreer. 'n COSY-eksperiment toon 'n verband tussen hierdie protone en die resonanseine by δ_H 2,325 en δ_H 2,575 (H-9 en H-11). Die metileenprotone van C-7 word as 'n doeblet by δ_H 1,916 ($J_{a,s}$ = 13,8 Hz) en 'n doeblet van doeblette by δ_H 2.132 (J = 4,8 Hz) vertoon. 'n COSY-eksperiment toon kruiskorrelasiepieke tussen laasgenoemde en die resonans by δ_H 2,418 (H-8). Die resonans van H-8 toon 'n verband met die resonansseine by δ_H 2,325 (H-9) en die seine by δ_H 2,267 (H-1).

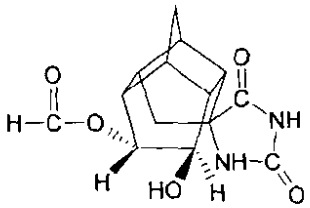
Die koppelingskonstante vir visinale *cis*-protone in siklopentaanringe is ongeveer 8 Hz terwyl visinale *trans*-protone swak koppeling toon, as gevolg van dihedrale hoeke van 0° en 90° respektiewelik.[89] H-3 toon dus geen koppeling met H-2 en H-4 nie en word as 'n singulet by δ_H 4,979 geregistreer. H-2 toon slegs koppeling met H-1 (*cis* en 0° dihedrale hoek) en word as 'n doeblet by δ_H 4,239 (J = 5,8 Hz) geregistreer. In die geval van die *cis*-diole **83** en **85** word die resonanse van H-2 en H-3 as triplette waargeneem. Bogenoemde waarnemings verskaf eenduidige bevestiging vir die toegekende stereochemie van die ooreenstemmende *cis*-diole **83** en **85** en die *trans*-hidroksi-ester **87**. Die volledige toekenning word in **Tabel 6** saamgevat.



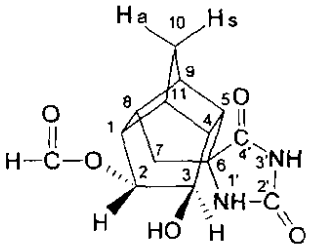
83



85



87



87

Tabel 6: ^{1}H- en ^{13}C-KMR-data[a] van 87

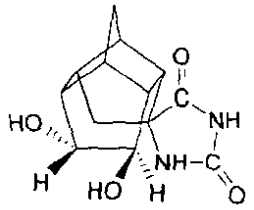
Koolstof / Waterstof	δ_H[b] (dpm)	J (Hz)	δ_C[b] (dpm)
1	2,267 m		47,07 D
2	4,239 d	5,8	63,83 D
3	4,979 s		81,80 D
4	2,980 m		55,02 D
5	2,747 m		56,59 D
6	–		76,59 S
7 a	1,916 d	13,8 (a,b)	37,60 T
b	2,132 dd	13,8; 4,8	
8	2,418 m		41,79 D
9	2,325 m		47,91 D
10 a	1,702 d	10,7 (a,s)	36,21 T
s	1,820 d	10,7 (a,s)	
11	2,575 m		45,97 D
OH	5,725		–
OCO-H	8,188		161,21 D
1' (NH)	–[c]		–
3' (NH)	10,763		–
2' (CO)	–		155,94 S
4' (CO)	–		175,12 S

[a] ^{1}H-spektrum: 300 MHz, ^{13}C-spektrum: 75 MHz

[b] Oplosmiddel $(CD_3)_2SO$. Hoofletters verwys na splitsingspatrone wat ontstaan vanaf direk gebonde protone en kleinletters na koppelings oor meer as een binding. S = singulet, D/d = doeblet, T = triplet en m = multiplet.

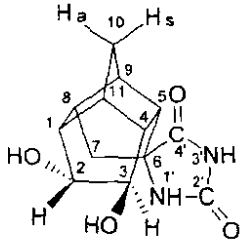
[c] Resonans kon nie waargeneem word nie as gevolg van vinnige uitruiling.

Voorts is die formaatester **87** met *natrium*hidroksied gehidroliseer waardeur die *trans*-diol **88** as enigste produk in 85% opbrengs gevorm word.



88

Die massaspektrum van **88** toon 'n molekulêre ioon by m/z 264. Die infrarooispektrum, ^{1}H- en ^{13}C-KMR-spektra is in ooreenstemming met die toegekende struktuur. Die ^{1}H-KMR-spektrum van **88** vertoon weereens 'n singulet by δ_H 3,911 vir H-3 en 'n doeblet by δ_H 4,041 (J = 5,7 Hz) vir H-2 wat die *trans*-oriëntasie van die hidroksielgroepe bevestig. Die toekenning van resonansseine aan spesifieke kerne van **88** is aan die hand van die toekenning vir **87** gemaak en is gerugsteun deur COSY- en HETCOR-eksperimente. Die volledige toekenning word in **Tabel 7** saamgevat.



88

Tabel 7: ^{1}H- en ^{13}C-KMR-data[a] van 88

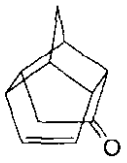
Koolstof / Waterstof	δ_H[b] *(dpm)*	*J (Hz)*	δ_C[b] *(dpm)*
1	2,074 m		49,55 D
2	4,041 d	5,7	66,06 D
3	3,911 s		79,22 D
4	2,861 m		55,01 D
5	2,646 m		56,50 D
6	–		76,54 S
7 a	1,821 d	13,5 (a,b)	37,54 T
b	2,031 m		
8	2,276 m		41,57 D
9	2,266 m		48,14 D
10 a	1,644 d	10,5 (a,s)	36,07 T
s	1,752 d	10,5 (a,s)	
11	2,631 m		45,79 D
2 (OH)	4,978		–
3 (OH)	5,955		–
1' (NH)	–[c]		–
3' (NH)	10,627		–
2' (CO)	–		156,09 S
4' (CO)	–		175,54 S

[a] ^{1}H-spektrum: 300 MHz, ^{13}C-spektrum: 75 MHz

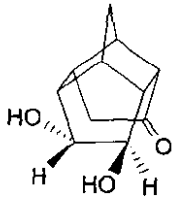
[b] Oplosmiddel $(CD_3)_2SO$. Hoofletters verwys na splitsingspatrone wat ontstaan vanaf direk gebonde protone en kleinletters na koppelings oor meer as een binding. S/s = singulet, D/d = doeblet, T = triplet en m = multiplet. C-H-koppelings is met 'n DEPT-eksperiment bepaal.

[c] Resonans word nie waargeneem nie as gevolg van vinnige uitruiling.

Behandeling van die enoon **28** met waterstofperoksied en metanoësuur lewer 'n mengsel van produkte. Dit is bekend dat sikliese ketone in die teenwoordigheid van persure oksidasie kan ondergaan.[90-94] Dit is dus duidelik dat die enoon **28** nie 'n geskikte substraat vir die sintese van die *trans*-diol **89** met reagense soos waterstofperoksied en metanoësuur, waar permetanoësuur *in situ* ontstaan, is nie.



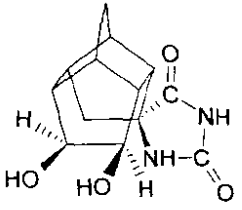
28



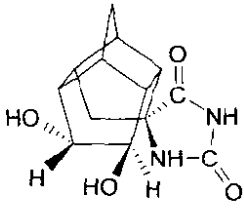
89

2.2.4 Sintese van 6-amino-2,3-dihidroksitetrasiklo[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]-undekaan-6-karboksielsuur

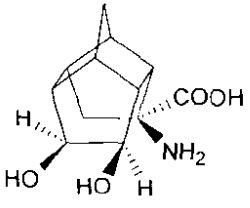
Die suksesvolle sintese van beide die *cis*- en *trans*-isomere **85** en **88** (**§2.2.3** en **§2.2.4**) van die dihidroksihidantoïenderivaat skep 'n unieke geleentheid vir die sintese van die isomere van die dihidroksi-aminosure **86** en **90**.



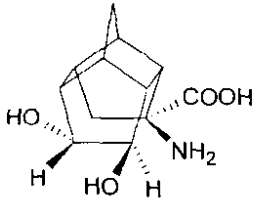
85



88

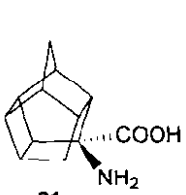


86

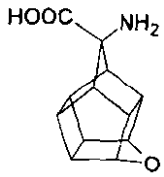


90

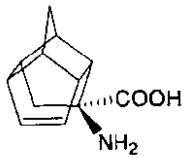
Dit is bekend dat die hidrolise van hidantoïene aminosure lewer. Die aminosure **21**[20] en **24**[25] is byvoorbeeld berei deur die ooreenstemmende hidantoïene **23** en **26** onder terugvloeitoestande in 'n bariumhidroksied-oplossing te verhit. Hierdie reaksiekondisies blyk egter onvoldoende vir die hidantoïenderivaat **29** te wees en kon volledige omskakeling na die aminosuur **27** slegs onder verhoogde druk en temperatuur bewerkstellig word.[23]



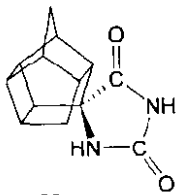
21



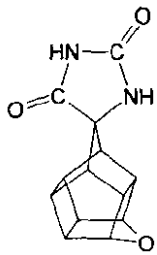
24



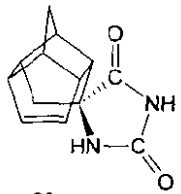
27



23

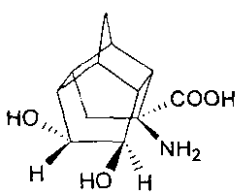


26

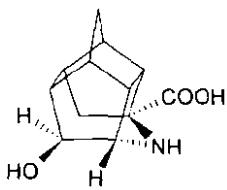


29

Hidrolise van **88** met bariumhidroksied in 'n outoklaaf by 180°C en 'n druk van 200kPa vir 30 minute lewer die verwagte aminosuur in hoë opbrengs. Die hidrolise produk lewer egter nie die verwagte aminosuur **90** nie maar wel **91**. Dit blyk dus dat **88** 'n basis gekataliseerde *transannulare* ringsluiting ondergaan om **91** te vorm.



90

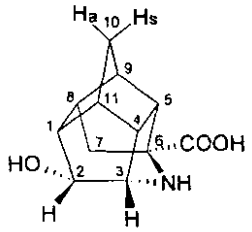


91

Konvensionele ionisasietegnieke in 'n massaspektrometer het gewoonlik molekulêre ontbinding tot gevolg sodat molekulêre ione selde waargeneem word. Vinnige atoombombardering (VAB) kan egter effektief vir die karakterisering van ongederivatiseerde aminosure aangewend word.[95] Die dipolêre karakter van die aminosure word onderdruk deur 'n vooraf-ionisasie

in 'n gliserolmatriks te bewerkstellig. Bombardering met versnelde neutrale xenonatome, in byvoorbeeld 'n matriks wat natriumhidroksied bevat en skandering vir negatiewe ione lewer sterk $[M-H]^-$ molekulêre ione.[95] Indien die aminosuur in 'n matriks (gliserol) wat 'n sterk anorganiese suur (soutsuur) bevat met versnelde xenonatome gebombardeer word en die positiewe ioonspektra geregistreer word, word sterk $[M+H]^+$-molekulêre ione waargeneem.[95] VAB-massaspektrometriese analise van **91** lewer volgens bostaande 'n molekulêre ioon ($[M-H]^-$) by m/z 220 in 'n natriumhidroksied-gliserolmatriks en 'n molekulêre ioon ($[M+H]^+$) by m/z 222 in 'n soutsuur-gliserolmatriks. Dit kan dus aanvaar word dat **91** 'n molekulêre massa van 221 het. 'n EI-massaspektrum van **91** vertoon 'n stabiele moederioon by m/z 221.

In teenstelling met die aminosure **21**, **29** en **27** is die aminosuur **91** goed oplosbaar in metanol, etanol en water. 'n ^{1}H- en ^{13}C-KMR-ondersoek wat in D_2O uitgevoer is, ondersteun die toegekende struktuur van die aminosuur **91**. Uiteraard word die deuteriumuitruilbare protone nie geregistreer nie. Die ^{1}H- en ^{13}C-KMR-data van **91** word in **Tabel 8** saamgevat. Toekennings van resonansseine aan spesifieke kerne is gemaak uit 'n vergelykende studie van die spektra **88** en **91**.



91

Tabel 8: ^{1}H- en ^{13}C-KMR-data[a] van 91

Koolstof / Waterstof	δ_H[b] (dpm)	J (Hz)	δ_C[b] (dpm)
1	2,164 m		48,88 D
2	3,692 d	6,6	67,65 D
3	4,205 s		76,38 D
4	2,860 m		51,11 D
5	2,640[c] m		57,08 D
6	–		77,39 S
7 a	1,899 d	13,8 (a,b)	37,28 T
b	2,182 m		
8	2,320[d]		41,57 D
9	2,320[d]		48,33 D
10 a	1,681 d	11,2 (a,s)	36,13 T
s	1,747 d	11,2 (a,s)	
11	2,640[c] m		45,66 D
NH	8,459 s		–
OH	–[e]		–
COOH	–[e]		176,15 S

[a] ^{1}H-spektrum: 300 MHz, ^{13}C-spektrum: 75 MHz

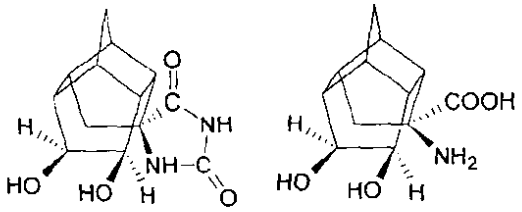
[b] Oplosmiddel D_2O. Hoofletters verwys na splitsingspatrone wat ontstaan vanaf direk gebonde protone en kleinletters na koppelings oor meer as een binding. S/s = singulet, D/d = doeblet, T = triplet en m = multiplet. C-H-koppelings is met 'n DEPT-eksperiment bepaal.

[c] Protonresonansseine van H-5 en H-11 oorvleuel.

[d] Protonresonansseine van H-8 en H-9 oorvleuel.

[e] Protone is D_2O uitruilbaar.

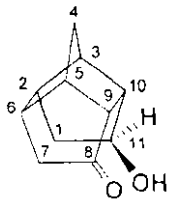
Die hidrolise van **85** onder die bogenoemde toestande vind moeilik plaas en die aminosuur **86** kon nie in bevrediggende hoeveelhede verkry word nie.



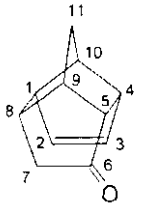
85 **86**

Die gebruik van aminosure in biologiese sisteme wat inherent chiraal is, noodsaak strategieë om opties aktiewe aminosure enantioselektief te sintetiseer. Die besondere oplosbaarheidseienskappe van die dihidroksi-aminosuur **91** sou van hierdie verbinding 'n besondere substraat maak vir die sintese van sekere teikenpeptiedsisteme. In die lig van bostaande sou dit dus belangrik wees dat van die stereoïsomere enantioselektief gesintetiseer kan word.

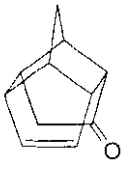
Die enoon **28** is 'n rasemiese mengsel van die enantiomere vorme **33** en **92**. Die stereoïsomeer **33** ($[\alpha]_D$ = -26,9°) is voorheen[23] suksesvol vanaf die meso-dioon **17** gesintetiseer deur van perdelewer alkohol dehidrogenase (HLADH) as ensiem gebruik te maak om die hidroksiketoon **48** ($[\alpha]_D$ = -12,4°)[26] te lewer. Laasgenoemde is na die enoon **33** omgeskakel deur agtereenvolgende behandeling met waterstofbromiedsuur en 'n mengsel van sink en asynsuur soos in **Skema 3** (**§2.2.1**) uiteengesit word. Voorheen is die 1R, 2R, 3R, 5S, 6S, 7S, 9R, 10S, 11R konfigurasie aan die opties aktiewe keto-alkohol **48** toegeken.[26] Op grond hiervan en die reaksieverloop soos in **Skema 3** uiteengesit kan 'n 1R, 4R, 5R, 8S, 9S, 11R konfigurasie aan **33** toegeken word.



48 $[\alpha]_D$ = -12,4°
($CHCl_3$)

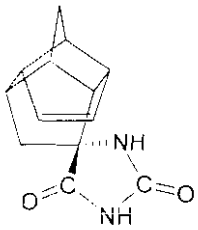


33 $[\alpha]_D$ = -26,9°
($(CH_3)_2CO$)

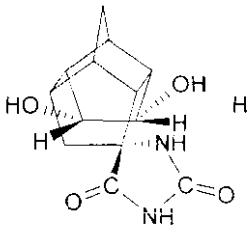


92

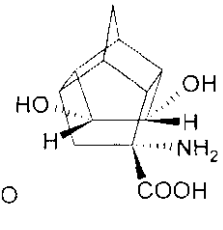
Behandeling van die enoon **33** met natriumsianied en ammoniumkarbonaat lewer 'n opties aktiewe hidantoïen **34** ($[\alpha]_D$ = +82,5°) wat by behandeling met osmiumtetroksied die ooreenstemmende *cis*-diol **93** ($[\alpha]_D$ = +24,1°) lewer. Soos reeds vermeld (**§2.2.4**) kon die hidrolise van **93**, om die karboksiliese *cis*-dihidroksiaminosuur **94** te vorm, nie suksesvol uitgevoer word nie.



34 $[\alpha]_D$ = +82,5°
(DMSO)

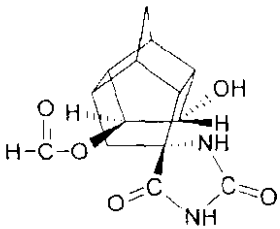


93 $[\alpha]_D$ = +24,1°
(DMSO)

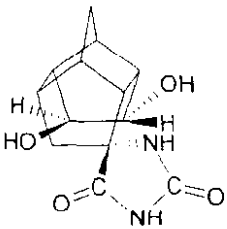


94

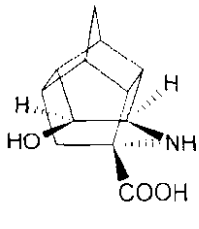
Die isomere *trans*-diol **96** is verkry deur die opties aktiewe hidantoïen **34** met waterstofperoksied en metanoësuur te behandel, gevolg deur hidrolise met natriumhidroksied van die gevormde hidroksiformaatderivaat **95** ($[\alpha]_D$ = +64,2°). Hidrolise van **95** met bariumhidroksied lewer die dihidroksi-aminosuur **97** ($[\alpha]_D$ = +11,9°).



95 $[\alpha]_D$ = +64,2°
(CH_2Cl_2)

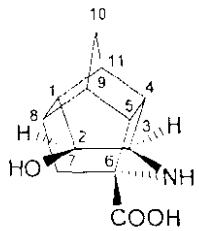


96



97 $[\alpha]_D$ = +11,9°
(H_2O)

Veel beter opbrengs van die aminosuur **97** is verkry deur die hidroksiformaatderivaat **95** nie met natriumhidroksied na **96** te hidroliseer *nie*, maar deur direkte hidrolise van **95** na die aminosuur **97** *met* bariumhidroksied by verhoogde druk en temperatuur. Op grond van die absolute konfigurasie van die *encon* **33** kan 'n 1S, 2S, 3S, 4S, 5R, 6R, 8S, 9S, 11R konfigurasie dus aan die 2-*endo*-hidroksiaminosuur **97** toegeken word. Die toekenning verwys na die skeletnommers soos dit in die onderstaande struktuur aangedui word.



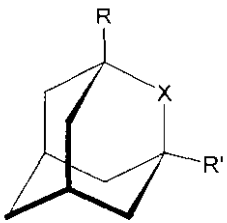
(+)-97

Hoofstuk 3

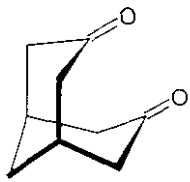
TRANSANNULARE REAKSIES

3.1 Inleiding

Transannulare sikliseringsreaksies is een van die unieke roetes vir die sintese van polisiklieseverbindings met koolwaterstofhokskelette. So byvoorbeeld, is die 1-gesubstitueerde 2-heteroadamantaan derivate **98** vanuit die ooreenstemmende dioon **99** gesintetiseer.[96 97]



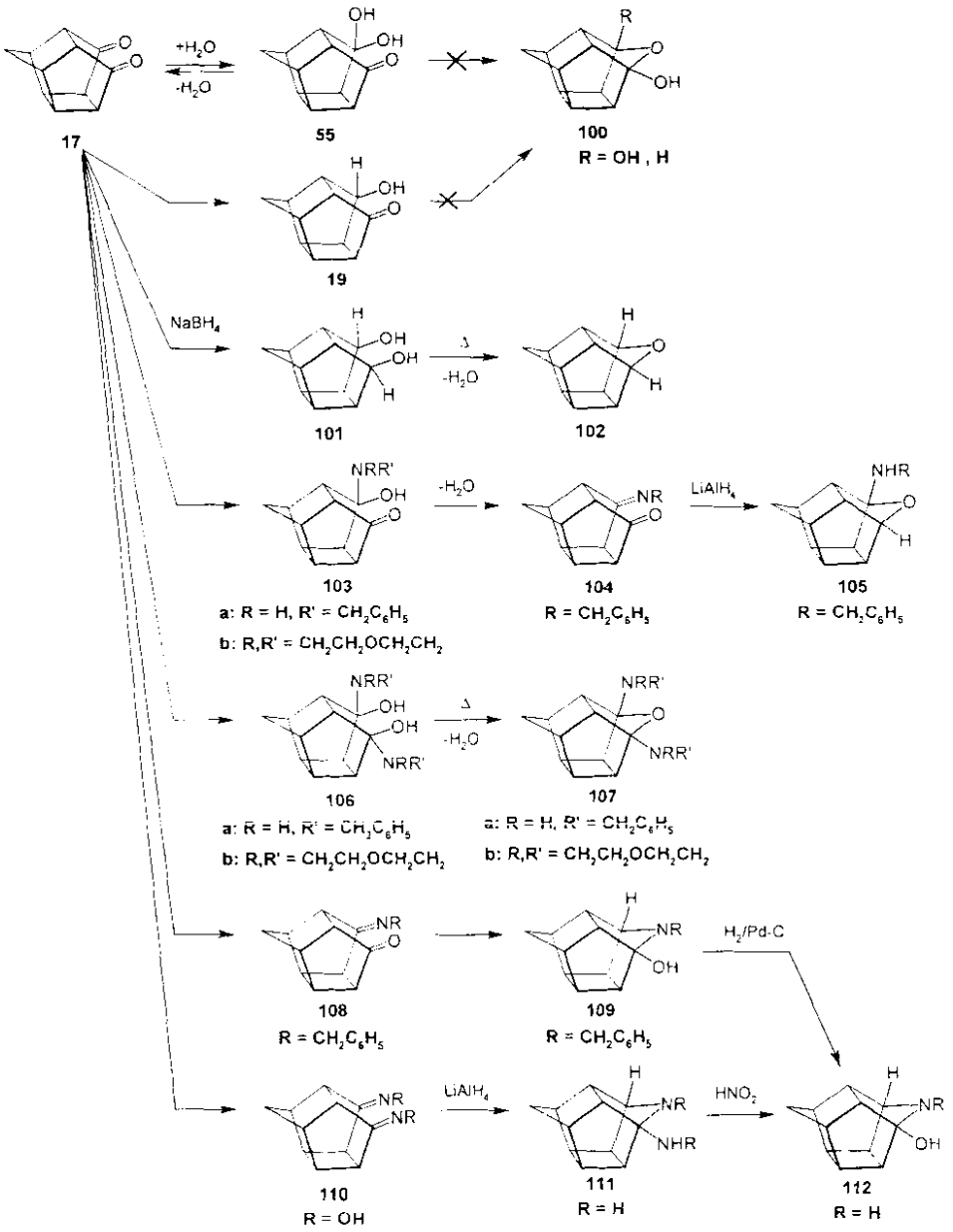
98



99

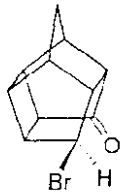
a: R = NH_2, X = O, R' = OH
b: R = H, X = NH, R' = OH
c: R = H, X = NH, R' = NH_2
d: R = NH_2, X = O, R' = H
e: R = OH, X = O, R' = H

Dit is aangetoon[98-100] dat onder gekontroleerde reaksiekondisies transannulare sikliseringsreaksies geredelik plaasvind en tot unieke verbindings aanleiding gee, soos uiteengesit in **Skema 13**. Transannulare afstande tussen die deelnemende groepe speel 'n belangrike rol in transannulare sikliseringsreaksies. So byvoorbeeld lewer die reaksie van water met die dioon **17** nie die okso-derivaat **100** nie, maar wel die hidroksielderivaat **55**.[39 43 98]

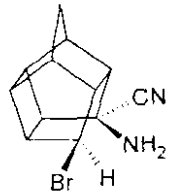

+H2O
-H2O
17
55
100
R = OH , H
19
NaBH4
101
Δ
-H2O
102
NRR'
-H2O
NR
LiAlH4
NHR
103
a: R = H, R' = CH2C6H5
b: R,R' = CH2CH2OCH2CH2
104
R = CH2C6H5
105
R = CH2C6H5
106
a: R = H, R' = CH2C6H5
b: R,R' = CH2CH2OCH2CH2
107
a: R = H, R' = CH2C6H5
b: R,R' = CH2CH2OCH2CH2
108
R = CH2C6H5
109
R = CH2C6H5
H2/Pd-C
110
R = OH
LiAlH4
111
R = H
HNO2
112
R = H

Skema 13

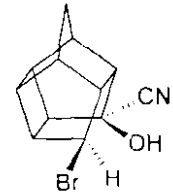
Transannulare reaksies is nie net beperk tot die dioonderivate nie. Behandeling van die broomketoon **20** met 'n mengsel van ammoniumchloried, natriumsianied en ammoniumhidroksied het nie die vorming van die verwagte aminonitriel **113** of die sianohidrien **114** tot gevolg nie, maar wel die sianoeter **115**.[48,49] Dit wil voorkom asof die broomatoom in **20** as 'n tipiese verlatende groep optree wat die dryfveer vir transannulare reaksies is.



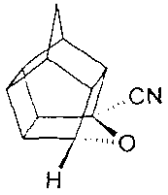
20



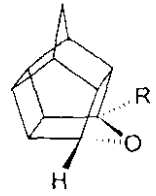
113



114

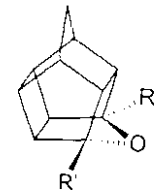


115



116

R = H, CH_3, CH_2CH_3



102

a: R = H, R' = CH_3,

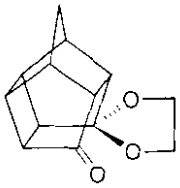
b: R = H, R' = CH_2CH_3

c: R = R' = H

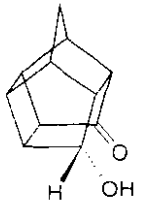
Behandeling van **20** met 'n nukleofiel, soos byvoorbeeld, 'n organomagnesium-, organonatriumsout[101-103] of litiumaluminiumhidried[104] lewer die ooreenstemmende okso-verbindings **102** en **116** onderskeidelik.

Dit is voorheen aangetoon[20,31,98] dat behandeling van die monoasetaal **18** met natriumboorhidried en 'n verdunde soutsuuroplossing die ooreenstemmende hidroksiketoon **19** as produk lewer en nie die hemi-asetaal **117** nie. In

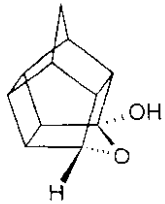
teenstelling met bogenoemde is gevind dat tydens die reaksie van die monoasetaal **118** met natriumboorhidried en 'n verdunde soutsuuroplossing die hemi-asetaal **119** as produk lewer.[105]



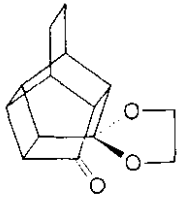
18



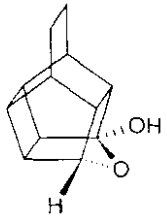
19



117

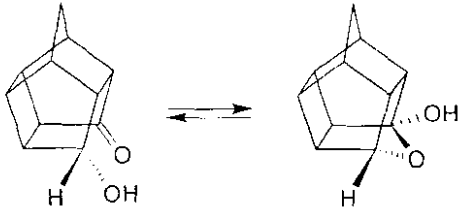


118



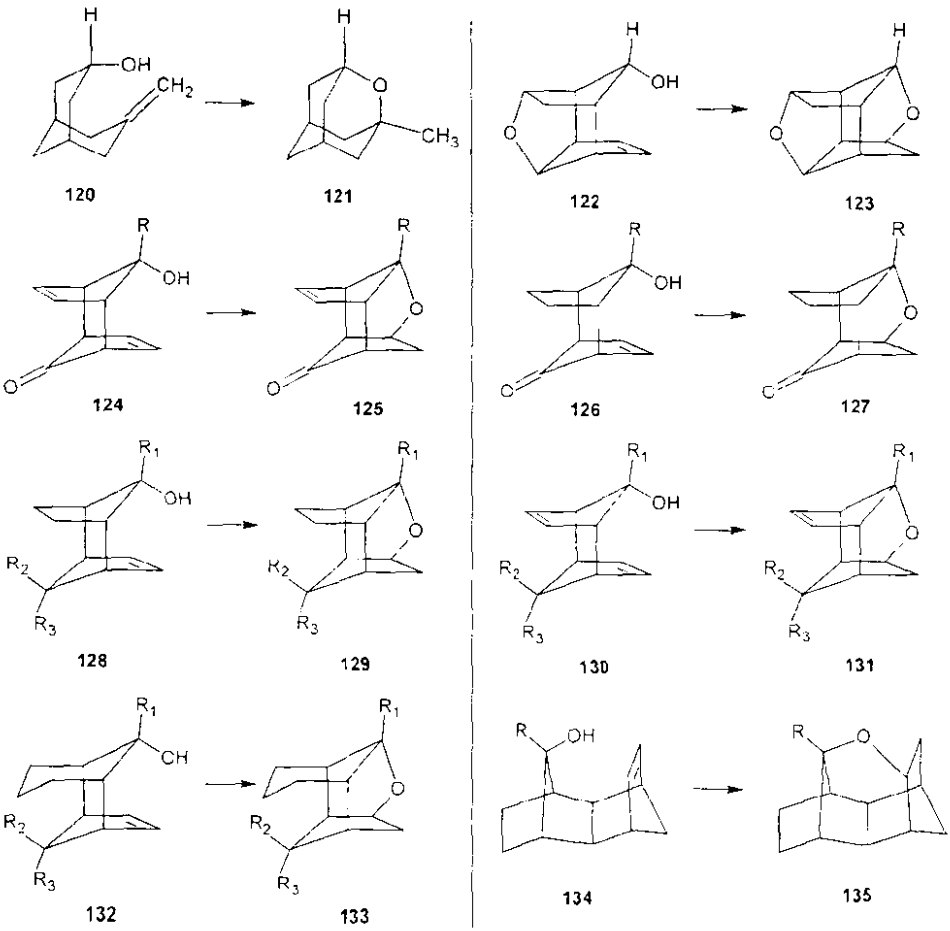
119

Die vorming van die hemi-asetaal **(119)** dui op die deurslaggewende rol wat die transannulare afstande speel. In 'n uitsonderlike geval is waargeneem[106], tydens 'n KMR opname in chloroform, dat die hidroksiketoon **19** in ewewig met die hemi-asetaal **117** bestaan, wat toon dat oplosmiddeleffekte 'n belangrike bydraende faktor in transannulare reaksies is.



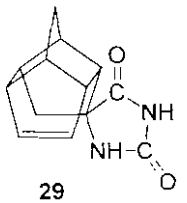
19 **117**

Dit is ook aangetoon[107-117] dat intramolekulêre nukleofiele addisie van hidroksielgroepe aan 'n nie-geaktiveerde olefiniese funksionele groep van gespanne polisikliese sisteme ringsluiting ondergaan om die ooreenstemmende eters te lewer **(Skema 14)**.



Skema 14

'n Voorbeeld van 'n basis-gekataliseerde nukleofiele addisie van alkohole aan 'n dubbelbinding is deur Grob en Katayama[107] gerapporteer. Behandeling van **120** met natriumetoksied in etanol het die oksoadamantaan **121** in 50% opbrengs gelewer **(Skema 14)**. Voorts het verskeie navorsers aangetoon[107-117] dat *endo*-polisikliese alkohole oor die algemeen ringsluitingsreaksies onder basiese kondisies ondergaan om die ooreenstemmende eters te lewer. In al die gevalle is daar intramolekulêre interaksies tussen die hidroksiel- en olefiniese groepe waargeneem.[109-111] Uit bostaande is dit duidelik dat die reaksiewyses van die hidantoïen **29 (§ 2.2.1)** nie net deur die transannulare interatomiese afstande bepaal word nie, maar die oriëntasie van die p-orbitale van die dubbelbinding en die reaksiekondisies waaronder die reaksie uitgevoer word behoort ook 'n deurslaggewende rol te speel.

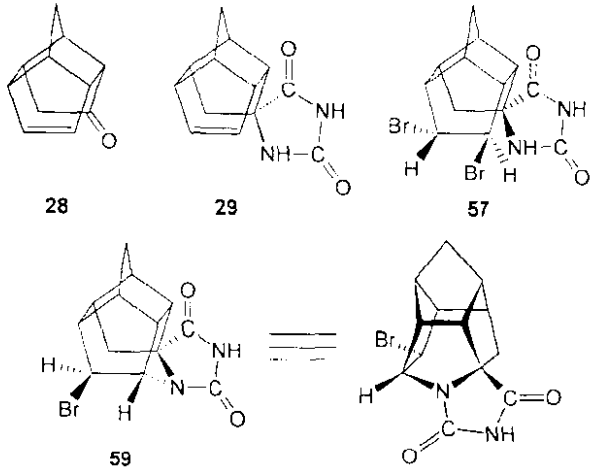


29

3.2 Transannulare reaksies van die hidantoïen 29

Soos reeds vermeld in **§ 2.2.1** behoort die oriëntasie van die p-orbitale van die sp^2-koolstofatome van die enoon **28** en die hidantoïen **29** 'n deurslaggewende rol te speel in die reaksies wat **28** en **29** sal kan ondergaan. Om die kompleksiteit van die transannulare reaksies te verstaan is daar uit die voorafgaande 'n duidelike verband tussen die interatomiese afstande en die tipe funksionele groepe aangetoon.

Behandeling van die onversadigde binding van die hidantoïen **29** met broom het nie die verwagte produk **57** gelewer nie **(§ 2.2.2)**. Inteendeel vertoon die EI-massaspektrum van die produk **(59)** nie die verwagte molekulêre ioon van die addisieproduk van broom nie. Slegs die isotooppiek vir 'n verbinding met een broomatoom (isotoopseine by m/z 308 (100%) en m/z 310 (98%)) word geregistreer. Die ^{13}C-KMR-spektra vertoon twee karbonielkoolstofseine by δ_C 174,96 en δ_C 155,38 wat op die twee karbonielgroepe van die hidantoïenring dui. Voorts word ook twee metileenkoolstofseine by δ_C 35,72 en δ_C 37,55 geregistreer asook 'n kwaternêre koolstofresonans by δ_C 76,39 (C-atoom van hidantoïenring) en agt metienkoolstofresonansseine.

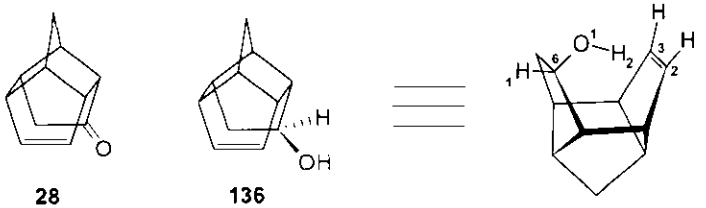


By nadere ondersoek van die ^{1}H-KMR spektrum van die addisieproduk van **29** met broom is dit duidelik dat slegs een van die hidantoïenstikstofprotone geregistreer word. Bevestiging vir die korrektheid van die toegekende struktuur van **59** is verkry uit die ^{13}C-KMR-spektrum wat geen seine in die onversadigde koolstofgebied bevat nie.

In 'n poging om beter insig in die reaksiemeganisme van bogenoemde reaksie te verkry, is daar besluit om van molekuulmodelleringsberekeninge gebruik te maak om die interatomiese verwantskappe van **29** te ondersoek. 'n Hartree-Fock-model met 'n gesplete valensie basisstel (3-21G$^{(*)}$) om hoofsaaklik die energieë, bindingslengtes en grensorbitale (**LUMO** en **HOMO**) te ondersoek, kan gebruik word. Om die geldigheid van so 'n model te bevestig is daar besluit om 'n verwysingsraamwerk saam te stel.

Verskeie publikasies bespreek verskillende kragvelde vir die berekening van bindingslengtes, -hoeke en ook die energieë van gespanne koolwaterstof hokverbindings wat kan dien as vertrekpunt vir die daarstel van 'n werkbare model.[39,98,99,101,118-120] Om die geldigheid van bogenoemde model verder te versterk is 'n sisteem sodanig gekies wat so na as moontlik aan die reaksiekondisies sal wees as wat gebruik sal word in die derivatisering van die hidantoïen **29**.

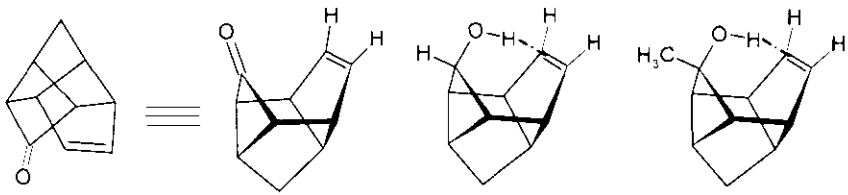
Vervolgens is daar besluit om die enol **136** as modelsubstraat te gebruik. Die enol **136** is voorheen deur Eaton[31], deur die reduksie van die enoon **28** met litiumaluminiumhidried, gesintetiseer. Weens die reaktiwiteit van litiumaluminiumhidried met water is besluit om van natriumboorhidried in etanol gebruik te maak om die enoon **28** na die ooreenstemmende enol **136** te reduseer. Die EI-massaspektrum van **136** vertoon 'n moederioonpiek by m/z 162, terwyl die infrarooispektrum geen karbonielabsorpsiebande in die karbonielgebied vertoon nie. Die struktuur van **136** is met sekerheid toegeken deur vergelyking van ^{1}H- en ^{13}C-KMR-data wat identies aan die van die literatuur was.[31]



28 **136**

Ganter *et al.*[109-117] het aangetoon dat onder basiese kondisies nukleofiele ringsluitingsreaksies van nie-geaktiveerde olefiniese verbindings sal plaasvind om die ooreenstemmende eters te lewer, soos uiteengesit in **Skema 14**. Die enol **136** moet self instaat wees om die tipe ringsluitingsreaksies te kan ondergaan.

Visser *et al.*[120,121] het die intramolekulêre OH-π-afstande in gespanne polisikliese strukture vir die enole **138** en **139**, wat deur reduksie met litiumaluminiumhidried en 'n metileringsreaksie met metiellitium van die ooreenstemmende enoon **137** onderskeidelik gesintetiseer kan word, waargeneem met 'n hidroksiel-olefienbindingsafstande van 2,18 en 2,46 Å respektiewelik.



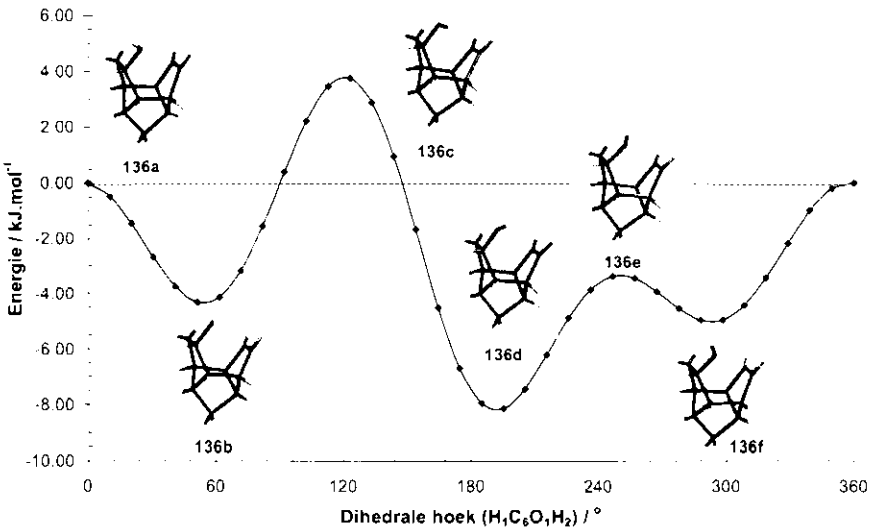
137 **138** **139**

In 'n poging om vas te stel of die enol **136** ook die hidroksielkoppeling met die onversadigde binding toon, is 'n ondersoek met behulp van die Spartan Pro program[32] uitgevoer. Berekening van die energieë van **136** deur rotasie van die dihedrale hoek H_1-C_6-O_1-H_2 deur 360° is dit moontlik om 'n energieprofiel saam te stel wat die globale minimum (die laagste energie) van die enol **(136)**

behoort te vertoon. *Ab initio* berekeninge met behulp van die Hartree-Fock-model en 3-21G(*) basisstel is uitgevoer **(Figuur 4)**, met die dihedrale hoeke en energieë van die minima en maksima relatief tot **136a** word in **Tabel 9** saamgevat. Die molekuul met die laagste energie **(136d)** toon 'n duidelike intramolekulêre hidroksielprotoninteraksie met die onversadigde binding met 'n afstand 2.261 Å. Die berekende afstand van die hidroksielproton (H-2) van **136d** en die sp^2-koolstofatome C_2 en C_3 is 2.306 en 2.873 Å onderskeidelik.

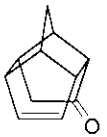
Tabel 9

	Dihedrale hoek / °	Δ Energie / kJ.mol^{-1}
136a	0,0	0,000
136b	51,4	- 4,310
136c	123,4	3,730
136d	195,4	- 8,140
136e	246,8	- 3,370
136f	288,0	- 4,940

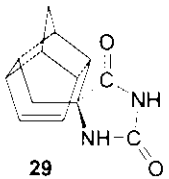


Figuur 4 Energieprofiel van enol **136** (HF/3-21G(*))

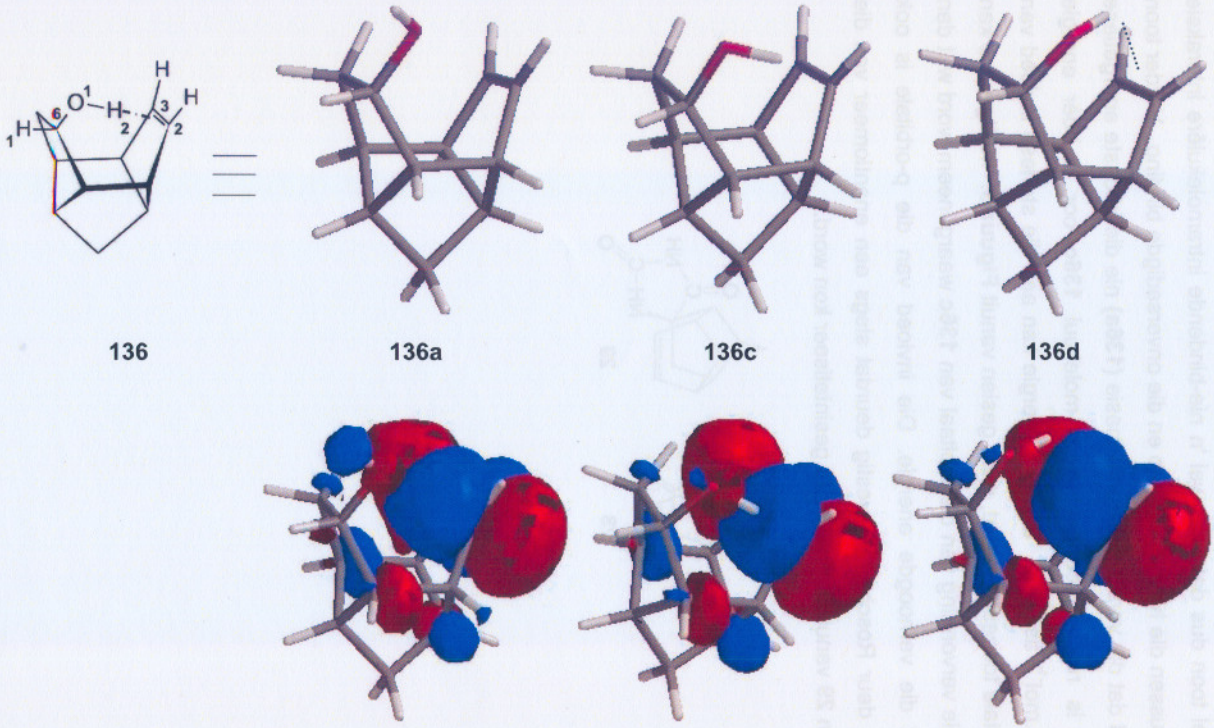
Die model toon dus dat daar wel 'n nie-bindende intramolekulêre interaksie bestaan tussen die hidroksielgroep en die onversadigde binding. Verder toon die model dat die versteekte konformasie **(136a)** nie die hoogste energetiese molekuul is nie. Inteendeel besit molekuul **136c** oor 'n hoër energie (3,370 $kJ.mol^{-1}$) as **136a**. Die hoë energie kan aan die steriese invloed van die p-orbitale toegeskryf word, soos gesien vanuit **Figuur 5**. In **Figuur 5** kan duidelik die vervorming van die orbitaal van **136c** waargeneem word wat dan bydra tot die verhoogde energie. Die invloed van die p-orbitale is ook voorheen deur Roscher[23] bevestig deurdat slegs een enantiomeer van die hidantoïen **29** vanuit die enoon **28** gesintetiseer kon word.



28

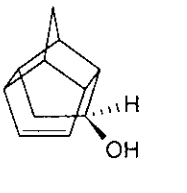


29

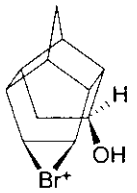


Figuur 5 **LUMO**-grensorbitale

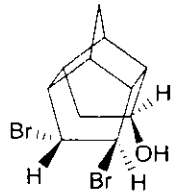
Geen uitspraak kan egter oor elektrofiele addisiereaksies, soos in die geval van die hidantoïen **(29)** met broom gemaak word nie. Om die model verder uit te brei is daar besluit om die elektrofiele addisie van broom aan die onversadigde binding van **136** met semi-empiriese en *ab initio* berekeninge te ondersoek. Dit is wel bekend dat die addisie van broom aan 'n onversadigde verbinding deur 'n bromoniumioon intermediêr gaan om 'n *trans*-dibromied produk te lewer.[122] Bloot uit steriese oorwegings kan dit aanvaar word dat die intermediêre bromoniumione **(140** en **58)** van die *ekso*-vlak van die onversadigde binding gevorm sal word. Nukleofiele aanval behoort vanaf die steries minder gehinderde posisie plaas te vind sodat die *trans*-dibroomderivate **141** en **57** uit die addisiereaksie verwag sal word.



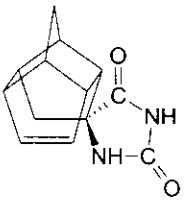
136



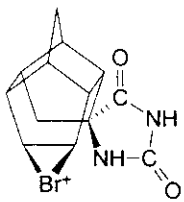
140



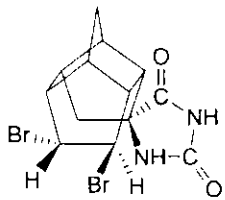
141



29



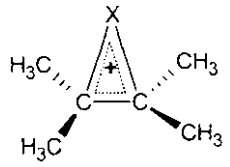
58



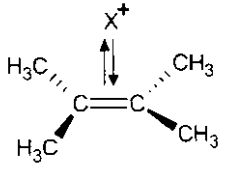
57

In die meeste gevalle lewer die reaksie 'n stereospesifieke visinale dihalied deur *trans*-addisie. Die waarneming het Roberts en Kimball[123] daartoe gelei om 'n postulaat van 'n drielidring daar te stel. Dewar[124,125] daarteenoor het die intermediêr as 'n π-kompleks **(142)** beskryf waar die π-orbitaal van die olefien 'n geïnduseerde binding vorm deur interaksie met die leë valensorbitaal van die onderskeie halogeen (X = Cl, Br, I) **(143)**. Een van die

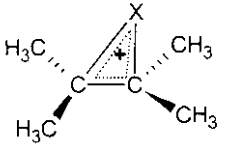
eienskappe van hierdie hipotese was die moontlikheid van 'n terugdonering van elektrone vanaf die halogeen (X = Cl, Br, I) **(143)** na die olefien deur die ongepaarde p of d elektrone.



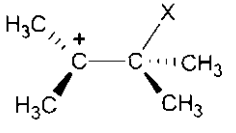
142



143



144

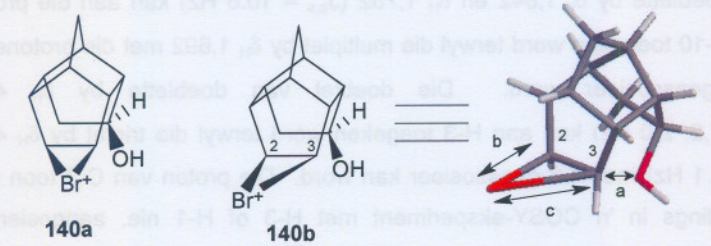


145

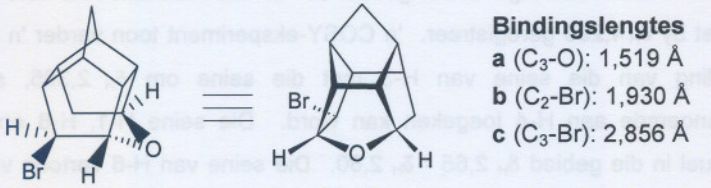
Uitgebreide Hückel en CNDO\2 berekeninge het getoon[122] dat die addisie van broom aan onversadigde verbindings, eerder 'n simmetriese bromoniumioon intermediêr **142** sal wees inplaas van die intermediêre **143**, **144** of **145**. Die gevormde karbokatioon sal alleenlik verwag kan word indien dit gestabiliseer word deur naburige funksionele groepe wat direk gebind is aan die positief gelaaide koolstofatoom. Geen uitspraak[123] is egter oor die stabiliseringseffek van transannuiare funksionele groepe op die stabiliteit van die gevormde bromoniumioon gelewer nie.

AM1 semi empiriese- en HF/3-21G(*) *ab initio* berekeninge van **140** toon die hidroksielgroepinteraksie met die transannulare bromoniumioon intermediêr **140b**. Die gevormde bromoniumioon is nie simmetries versprei oor die sp^2-*koolstofatome* C_2 *en* C_3 *nie. Die ongepaarde elektronpaar van die* suurstofatoom stabiliseer die karbokatioon op die koolstofatoom C_3 met 'n gevolglike C_3-O afstand van 1,519 Å. Die elektroniese interaksie veroorsaak

die verlenging van die C_3-Br (2,856 Å) en die verkorting van die C_2-Br (1,930 Å) bindings van die bromoniumioon. Die verswakking van die C_3-Br binding dui op 'n transannulare sikliseringsreaksie om die gesikliseerde monobromied **146** te lewer.



140a **140b**



146

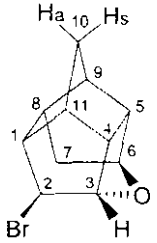
Bindingslengtes
a (C_3-O): 1,519 Å
b (C_2-Br): 1,930 Å
c (C_3-Br): 2,856 Å

Die geldigheid van die model is eksperimenteel bevestig deur die addisiereaksie van broom aan die enol **136** uit te voer. Behandeling van die enol **136** met broom in dichloormetaan lewer 'n produk **146** wat deur chromatografie met benseen as elueermiddel en silikagel F_{60} as stasionêre fase gesuiwer is om 'n ligte bruin olie te lewer. Die elektronimpak massaspektrum (EI) toon die kenmerkende isotooppatroon van 'n monobromied by m/z 240 en m/z 242. Die molekulêre ioon fragmenteer deur die verlies van 'n broomradikaal om 'n fragmentioon by m/z 161 te lewer. Vir bevestiging van die struktuur is daar besluit om 'n volledige toekenning van al die resonansseine te maak. Die volledige toekenning word in **Tabel 10** saamgevat en is verkry uit 2D-COSY- en HETCOR-eksperimente.

Die 300 MHz ^{1}H-KMR-spektrum [$(CD_3)_2SO$] van **146** toon seine wat met nege protone aan metienkoolstofatome en twee metileengroepe geassosieer kan word. Hierdie waarneming word gerugsteun deur die ^{13}C-KMR-spektrum wat seine van nege metienkoolstofatome en twee metileenkoolstofatome vertoon.

Die doeblette by δ_H 1,842 en δ_H 1,752 (J_{as} = 10.6 Hz) kan aan die protone van C-10 toegeken word terwyl die multiplet by δ_H 1,692 met die protone van C-7 geassosieer word. Die doeblet van doeblette by δ_H 4,647 (J = 7,2; 2,0 Hz) kan aan H-3 toegeken word terwyl die triplet by δ_H 4,405 (J = 5.1 Hz) met H-6 geassosieer kan word. Die proton van C-2 toon geen koppelings in 'n COSY-eksperiment met H-3 of H-1 nie, aangesien die dihedrale hoek in beide gevalle ongeveer 90^D is. Die resonans H-2 word as 'n singulet by δ_H 4,295 geregistreer. 'n COSY-eksperiment toon verder 'n sterk koppeling van die seine van H-3 met die seine om δ_H 2,395, sodat laasgenoemde aan H-4 toegeken kan word. Die seine H-1, H-8 en H-9 oorvleuel in die gebied δ_H 2,65 - δ_H 2,80. Die seine van H-6 vertoon voorts ook interaksie met die seine by δ_H 2,65 – 2,80 (H-9) en die resonansseine om δ_H 2,165 sodat laasgenoemde met H-5 geassosieer kan word. Soos verwag kan word vertoon die seine van H-10 prominente interaksies met die seine tussen δ_H 2,65 – 2,80 (H-9) en die seine om δ_H 2,270. Laasgenoemde seine word met H-11 geassosieer.

Die toekenning van die ^{13}C-KMR resonansseine aan die spesifieke kerne is vanaf die toegekende seine in die ^{1}H-KMR-spektrum met behulp van 'n HETCOR-eksperiment afgelei en word in **Tabel 10** saamgevat.



146

Tabel 10: ^{1}H- en ^{13}C-KMR-data[a] van 146

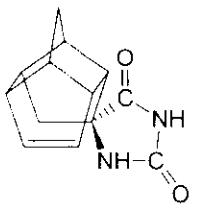
Koolstof / Waterstof	δ_H[b] (dpm)	J (Hz)	δ_C[b] (dpm)
1	2,65 – 2,80[c]		53,82 D
2	4,295		60,57 D
3	4,647 dd	7,2; 2,0	90,17 D
4	2,395		50,82 D
5	2,165		41,66 D
6	4,405 t	5,1	82,66 D
7 a, b	1,692 m		37,99 T
8	2,65 – 2,80[c]		52,83 D
9	2,65 – 2,80[c]		46,49 D
10 a	1,842 d	10,6 (a,s)	37,16 T
s	1,752 d	10,6 (a,s)	
11	2,270		48,26 D

[a] ^{1}H-spektrum: 300 MHz, ^{13}C-spektrum: 75 MHz

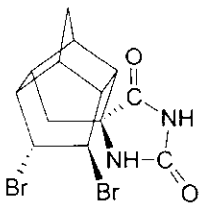
[b] Oplosmiddel CD_3SO. Hoofletters verwys na splitsingspatrone wat ontstaan vanaf direk gebonde protone en kleinletters na koppelings oor meer as een binding. S/s = singulet, D/d = doeblet, T = triplet en m = multiplet. C-H-koppelings is met 'n DEPT-eksperiment bepaal.

[c] Protonresonansseine van H-1, H-8 en H-9 oorvleuel.

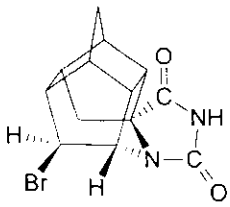
Dit is duidelik dat naburige funksionele groepe, soos hidroksielgroepe, chemiese reaksies met die onversadigde binding kan beïnvloed, soos byvoorbeeld die elektrofiele addisie van broom. Addisie van broom aan die onversadigde binding van **29** lewer soos reeds vermeld in **Hoofstuk 2** nie die verwagte *trans*-dibroomderivaat **57** nie, maar wel die gesikliseerde monobromied **59**.



29



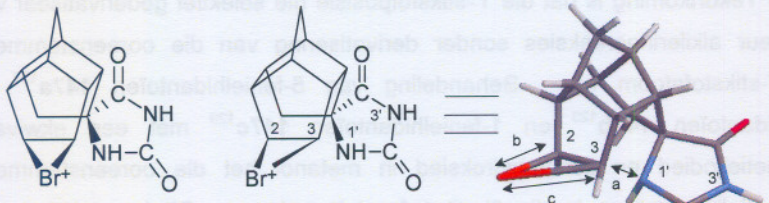
57



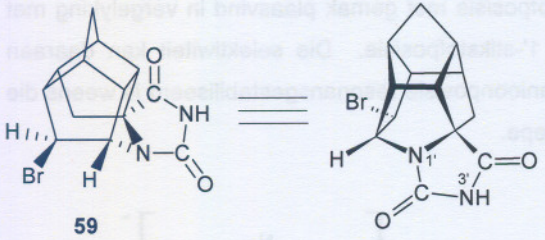
59

Tydens addisie van broom aan die hidantoïen **29** moet die naburige stikstofatoom van die hidantoïenring waarskynlik sy vry elektronpaar gebruik om die karbokatioon van die gevormde bromoniumioon te stabiliseer. Die sikliseringsreaksie tree dan kompeterend op met die nukleofiele addisie van die bromiedanioon. Om die verband tussen voorgenoemde selektiwiteit te ondersoek is van semi empiriese- sowel as *ab initio* berekeninge gebruik gemaak.

Soos in die geval van **136** is die gevormde bromoniumioon nie simmetries versprei oor die sp^2-koolstofatome C_2 en C_3 nie. Die ongepaarde elektronpaar van die 1'-stikstofatoom van **58**, stabiliseer die karbokatioon op die koolstofatoom C_3 met 'n gevolglike kort C_3-N_1-afstand van 1,505 Å. Die elektroniese interaksie veroorsaak die verlenging van die C_3-Br (2,875 Å) en die verkorting van die C_2-Br (1,929 Å) bindings van die bromoniumioon. Die verswakking van die C_3-Br binding dui op 'n transannulare sikliseringsreaksie om die gesikliseerde monobromied **59** te lewer.



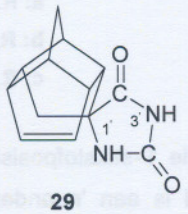
58a **58b**



59

Bindingslengtes
a (C_3-$N_{1'}$): 1,505 Å
b (C_2-Br): 1,929 Å
c (C_3-Br): 2,875 Å

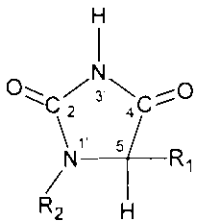
Uit die voorafgaande blyk dit dat die 1'-stikstofatoom van die hidantoïen **29** chemies aktief is. Voorts is besluit om die reaktiwiteit van die stikstofprotone van die hidantoïen **29** te ondersoek.



29

Voorheen[126] is stikstofgesubstitueerde hidantoïene gesintetiseer vanaf verbindings wat alreeds oor geskikte substituente aan die stikstofatome beskik. Dit is moontlik om die 1'- en 3'-stikstofatome van die hidantoïen **(147)** te derivatiseer.

'n Tekortkoming is dat die 1'-stikstofposisie nie selektief gederivatiseer word deur alkileringsreaksies sonder derivatisering van die ooreenstemmende 3'-stikstofatoom nie. Behandeling van 5-fenielhidantoïen **147a**[127], die hidantoïen **147b**[128] en 1-fenielhidantoïen **147c**[129] met een ekwivalent metieljodied en kaliumhidroksied in metanol het die ooreenstemmende metielhidantoïene in die 3'-stikstofposisie gelewer. Dit is gevind dat die alkielering van die 3'-stikstofposisie met gemak plaasvind in vergelyking met die derivatisering van die 1'-stikstofposisie. Die selektiwiteit kan daaraan toegeskryf word dat die 3'-anioonposisie resonansgestabiliseerd is weens die twee naburige karbonielgroepe.

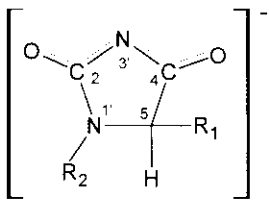


147

a: $R_1 = C_6H_5$, $R_2 = H$

b: $R_1 = R_2 = H$

c: $R_1 = H$, $R_2 = C_6H_5$



148

a: $R_1 = C_6H_5$, $R_2 = H$

b: $R_1 = R_2 = H$

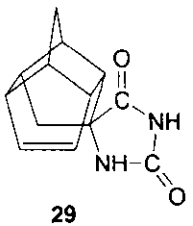
c: $R_1 = H$, $R_2 = C_6H_5$

Voorts is die aktivering van die 1'-stikstofposisie alleenlik moontlik wanneer die 5-koolstofatoom gekoppel is aan 'n ander atoom deur middel van 'n onversadigde binding, sodat 'n alkielgroep in die 1'-stikstofposisie geïnkorporeer kan word.[130]

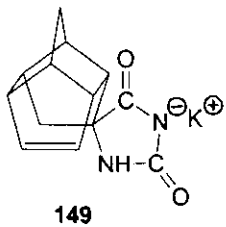
Dit is gevind[126] dat behandeling van hidantoïene met reagense soos asynsuuranhidried, natriumhipochloried of salpetersuur substitusie meer geredelik in die 1'-stikstofposisie sal plaasvind gevolg deur die vorming van die 1,3-digesubstitueerde hidantoïen. Asetielderivate van hidantoïene is

voorheen gesintetiseer deur behandeling met asynsuuranhidried om die 1,3-digesubstitueerde asetielderivaat te lewer.[128,129,131] Dit is egter gevind dat hierdie asetielderivaat geredelik hidroliseer om 'n 1'-asetielhidantoïenderivaat te lewer.

Uit voorafgaande is dit duidelik dat die 3'-stikstofproton van die hidantoïen **29** meer reaktief behoort te wees as die 1'-stikstofproton as gevolg van resonansstabilisasie tydens reaksies van die twee naburige karbonielgroepe. Dit is ook vanselfsprekend dat die reaktiwiteit van die 1'-stikstofproton ook beïnvloed sal word deur die steriese hindernis van die p-orbitale van die onversadigde binding van **29**. Om die suurkarakter van die 1'-stikstofproton en 3'-stikstofproton van **29** te ondersoek is daar besluit om **29** met kaliumhidroksied te behandel. Indamping van die waterlaag op 'n stoombad lewer 'n produk **(149)** waarvan die massaspektrum (VAB) 'n molekulêre ioon by m/z 269 (M^+ + H) vertoon soos verwag kan word. Die infrarooispektrum vertoon slegs een NH-strekvibrasie absorpsie (3347 cm^{-1}) vergeleke met die twee prominente NH-strekvibrasiebande van **29**.

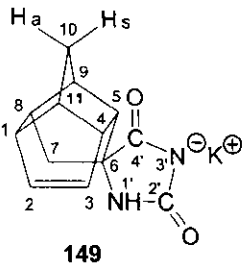


29

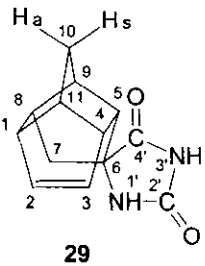


149

Die 300 MHz KMR-spektrum van **149** (D_2O) vertoon 'n soortgelyke spektrum van spinsisteme as die van **29**.[23] Die struktuur van **149** is vanuit 'n vergelykende KMR-studie met dié van **29**[23] afgelei. Die KMR gegewens van **149** word in **Tabel 11** saamgevat.



149



29

Tabel 11: ^{1}H- en ^{13}C-KMR-data[a] van 149 en 29

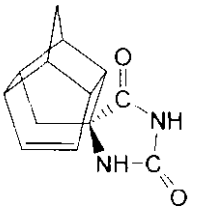
Koolstof / Waterstof	149		29		149	29
	δ_H[b] (dpm)	J (Hz)	δ_H[b] (dpm)	J (Hz)	δ_c[b] (dpm)	δ_c[b] (dpm)
1	2,410		2,469[c]		47,36 D	46,87 D[c]
2	5,925		5,978		127,45 D	138,80 D
3	6,345		6,447		140,69 D	140,28 D
4	2,330		2,439[c]		47,06 D	46,85 D[c]
5	1,995		2,051		55,11 D	55,02 D
6	–		–		71,10 S	70,71 S
7 a	1,435 d	12,8	1,656 d	13,0	39,50 T	39,72 T
b	1,810 dt	3,0	2.102 dt	3,2		
8	2,035		2,142		41,94 D	41,85 D
9	3,136		3,040		51,30 D	51,24 D
10	1,410		1,476		31,60 T	31,34 T
11	2,731		2,797		58,90 D	58,75 D
1' NH	–[b]		7,125		–	–
3' N^-K^+ (H)	–		10,5 (br)		–	–
2' CO	–		–		174,02 S	156,92 S
4' CO	–		–		184,55 S	180,73 S

[a] ^{1}H-spektrum: 300 MHz, ^{13}C-spektrum: 75 MHz

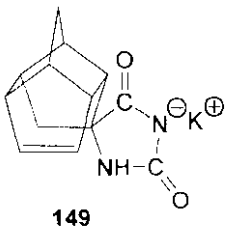
[b] Oplosmiddel **149** (D_2O), **29** ($[CD_3]_2SO$). Hoofletters verwys na splitsingspatrone wat ontstaan vanaf direk gebonde protone en kleinletters na koppelings oor meer as een binding. S/s = singulet, D/d = doeblet, T = triplet en m = multiplet. C-H-koppelings is met 'n DEPT-eksperiment bepaal.

[c] Waardes val feitlik saam en kan omgeruil word.

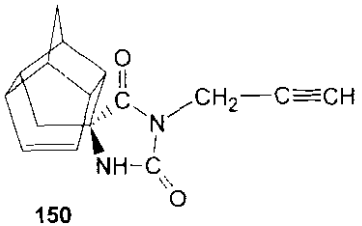
Die bestaan van die kaliumsout van hidantoïen **29** bevestig die reaktiwiteit en by implikasie die hoër suurkarakter van die 3'-stikstofproton. Verdere karakterisering is gedoen deur **149** met propargielbromied in tolueen te refluks om die alkynderivaat **150** as 'n kristallyne produk te lewer.



29



149



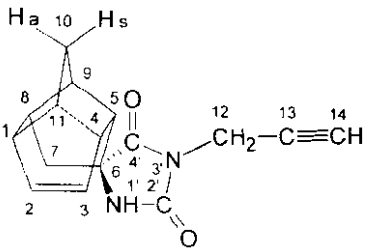
150

Die EI-massaspektrum van **150** vertoon 'n moederioon m/z 268. Soos verwag kan word vertoon die infrarooispektrum (KBr-skyf) 'n swak C≡C-strekvibrasie-absorpsie by 2240 cm^{-1}.

Die 300 MHz ^{1}H-KMR-spektrum van **150** integreer vir sestien protonseine. Die NH-proton van die hidantoïenring word by δ_H 7,613 geregistreer terwyl H-2 en H-3 respektiewelik by δ_H 6,016 en δ_H 6,485 resoneer. Die asetileenproton (H-14) word as 'n triplet (J = 2,5 Hz) by δ_H 3,140 geregistreer as gevolg van koppeling met die metileenprotone H-12. Laasgenoemde word as 'n doeblet (J = 2,5 Hz) by δ_H 4,101 waargeneem. Die metileenprotone van C-10 word by δ_H 1,513 geregistreer. Laasgenoemde toon kruiskorrelasiepieke in 'n COSY-eksperiment met die resonansseine by δ_H 3,092 en δ_H 2,834 (H-9 en H-11 respektiewelik). Die metileenprotone van C-7 word as 'n doeblet by δ_H 1,706 (J= 13,3 Hz) en doeblet van triplette by δ_H 2,084 (J = 3,2 Hz) geregistreer. 'n COSY-eksperiment toon interaksie tussen die doeblet van H-7a by δ_H 1,706 en die seine om δ_H 2,172. Laasgenoemde kan met H-8 geassosieer word. Toekenning van die res van

die resonansseine aan spesifieke kerne volg uit 'n COSY-eksperiment en word in **Tabel 12** saamgevat.

Die toekenning van ^{13}C-resonansseine aan die spesifieke kerne volg uit 'n HETCOR-eksperiment en is vanaf die reeds toegekende ^{1}H-spektrum afgelei. Die toekenning word ook in **Tabel 12** saamgevat.



150

Tabel 12: ^{1}H- en ^{13}C-KMR-data[a] van 150

Koolstof / Waterstof	δ_H[b] (dpm)	J (Hz)	δ_C[b] (dpm)
1	2,501[d]		46,79 D[e]
2	6,016		138,72 D
3	6,485		139,99 D
4	2,501[d]		46,74 D[e]
5	2,172[c]		54,91 D
6	–		69,01 S
7a	1,706 d	13,2	39,07 T
b	2,084 dt	3,2	
8	2,172[c]		41,83 D
9	3,092		51,24 D
10	1,513		31,26 T
11	2,834		58,66 D
12	4,101	2,5	27,00 T
13	–		78,25 S
14	3,140 t	2,5	73,38 D
1' NH	7,613		–
2' CO	–		154,94 S
4' CO	–		177,59 S

[a] ^{1}H-spektrum: 300 MHz, ^{13}C-spektrum: 75 MHz

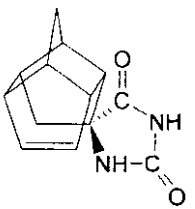
[b] Oplosmiddel CD_3SO. Hoofletters verwys na splitsingspatrone wat ontstaan vanaf direk gebonde protone en kleinletters na koppelings oor meer as een binding S/s = singulet, D/d = doeblet, T = triplet en m = multiplet. C-H-koppelings is met 'n DEPT-eksperiment bepaal.

[c] Protonresonansseine van H-5 en H-8 oorvleuel.

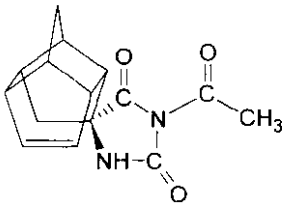
[d] Protonresonansseine van H-1 en H-4 oorvleuel.

[e] Waardes kan omgeruil wees.

Voorts is besluit om die reaktiwiteite van die waterstofatome aan die 3'- en 1'-stikstofatome van **29** deur middel van asetileringsreaksies te ondersoek. Hidantoïen **29** is met asynsuuranhidried en natriumasetaat vir drie ure gerefluks. Die geasetileerde derivaat **151** is verkry. Geen asetilering vind op die 1'-stikstofatoom plaas nie. Die infrarooispektrum (IR) vertoon drie karbonielabsorpsiebande in die karbonielgroepgebied by 1708, 1758 en 1804 cm^{-1} Verder vertoon die IR-spektrum slegs een NH-strekvibrasie-absorpsie by 3333 cm^{-1}. Die massaspektrum (EI) vertoon 'n molekulêre ioon by m/z 272. Verder vertoon die massaspektrum 'n karakteristieke keteenverlies om 'n fragmentioon by m/z 230 te lewer.



29



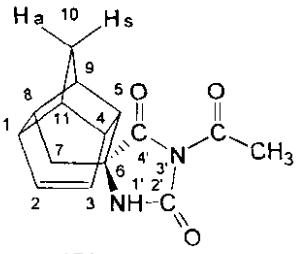
151

Verdere bevestiging van die teenwoordigheid van 'n asetielgroep is verkry vanuit ^{1}H- en ^{13}C-KMR-spektra wat duidelik die teenwoordigheid van 'n metielgroep by δ_H 2,420 en δ_C 25,96 vertoon. Die 75 MHz ^{13}C-KMR-spektrum vertoon drie karbonielkoolstofseine van drie karbonielgroepe by δ_C 176,63, δ_C 152,66 en δ_C 168,64. Twee olefiniese koolstofseine word by δ_C 138,97 en δ_C 140,22 geregistreer. Voorts kom twee metileenkoolstofseine ook by δ_C 31,23 en δ_C 39,52 voor. 'n Kwaternêre koolstofsein kom by δ_C 68,98 voor terwyl ses metienkoolstofseine waargeneem kan word. Die volledige ^{13}C-KMR-gegewens word in **Tabel 13** saamgevat.

Die 300 MHz ^{1}H-KMR-spektrum van die asetielderivaat **151** vertoon 'n resonanssein van 'n uitruilbare proton by δ_H 7,830 en word toegeken aan die 1'-stikstofproton. Die twee protone op die onversadigde koolstofatome C-2

en C-3 word by δ_H 6,014 en δ_H 6,297 as multiplette geregistreer as gevolg van koppelings wat tussen H-2 en H-3 en die metienprotone H-1, H-4 en H-11 waargeneem word. Die berekende afstand[42,55] tussen die proton op die 1'-stikstofatoom in **151** en die proton van C-3 is 2,21 Å (vergelyk met 2,10 Å vir **29**). Die afstand tussen hierdie protone is klein genoeg om 'n Kern-Overhausereffek (NOE) te vertoon.[56] Bestraling van die 1'-stikstofatoom se protonsein (δ_H 7,830) toon 'n sterk NOE-effek met die proton van C-3 by δ_H 6,497 wat op die ruimtelike nabyheid van hierdie protone dui. Die multiplet by δ_H 6,497 kan dus met vertroue aan die proton van C-3 toegeken word. Die metileenprotone van C-10 word by δ_H 1,511 waargeneem. In 'n COSY-eksperiment toon laasgenoemde sterk interaksie met die seine om δ_H 2,980 (H-9) en δ_H 2,778 (H-11). Die metileenprotone van C-7 word as 'n doeblet by δ_H 1,701 (J = 14,3 Hz) en 'n multiplet om δ_H 2,204 geregistreer. H-5 en H-8 se resonansseine oorvleuel en word om δ_H 2,218 geregistreer terwyl die resonansseine van H-1 en H-4 as 'n multiplet van seine om δ_H 2,498 waargeneem word.

Toekenning van ^{13}C-KMR-resonansseine aan spesifieke kerne is vanuit die toegekende ^{1}H-KMR-spektrum met behulp van 'n HETCOR-eksperiment afgelei en word in **Tabel 13** weergegee.



151

Tabel 13: ^{1}H- en ^{13}C-KMR-data[a] van 151

Koolstof / Waterstof	δ_H[b] (dpm)	J (Hz)	δ_C[b] (dpm)
1	2,498[d]		46,75 D[e]
2	6,023		138,97 D
3	6,497		144,22 D
4	2,498[d]		46,75 D[e]
5	2,218[c]		55,38 D
6	–		68,98 S
7a b	1,701 d 2,204 m	14,3	39,52 T
8	2,215[c]		41,76 D
9	2,980		51,16 D
10	1,511		31,23 T
11	2,778		58,75 D
$-CH_3$	2,420		25,96 Q
$-CO-CH_3$	–		168,64 S
1' NH	7,830		–
2' CO	–		152,66 S
4' CO	–		176,63 S

[a] ^{1}H-spektrum: 300 MHz, ^{13}C-spektrum: 75 MHz

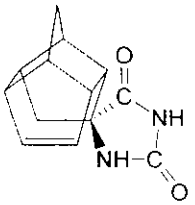
[b] Oplosmiddel CD_3SO. Hoofletters verwys na splitsings-patrone wat ontstaan vanaf direk gebonde protone en kleinletters na koppelings oor meer as een binding. S/s = singulet, D/d = doeblet, T = triplet en m = multiplet. C-H-koppelings is met 'n DEPT-eksperiment bepaal.

[c] Protonresonansseine van H-5 en H-8 oorvleuel.

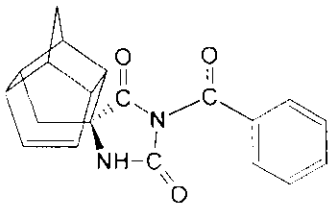
[d] Protonresonansseine van H-1 en H-4 oorvleuel.

[e] Waardes kan omgeruil wees.

Die gemak van vorming van die asetielderivaat **151** dui op die besonderse reaktiwiteit van die 3'-stikstofproton. Die invloed van die p-orbitale van die twee sp^2-gehibridiseerde koolstofatome, C-2 en C-3, word ook weerspieël deur die lae reaktiwiteit van die 1'-stikstofwaterstofatoom. Om verdere lig op die reaktiwiteit van die 3'-stikstofproton te werp is 'n reaksie met bensoïelchloried uitgevoer. Dit is voorheen aangetoon dat die behandeling van 1-feniel-5-metiel-hidantoïen met chloorasynsuur in 'n alkaliese oplossing die ooreenstemmende asynsuurderivaat in die 3'-posisie lewer.[132] Behandeling van **29** met bensoïelchloried het die ooreenstemmende bensoïelderivaat **152** in 'n lae opbrengs gelewer.



29



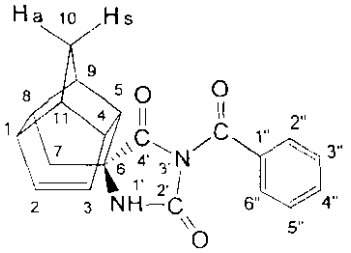
152

Soos in die geval van **151** vertoon die IR-spektrum van **152** drie karbonielgroep-absorpsies by 1805, 1739 en 1693 cm^{-1}. Verder vertoon die IR-spektrum die C=C strekvibrasies van 'n aromatiese ring by 1598 cm^{-1} en slegs een absorpsieband van 'n NH-strekvibrasie by 3365 cm^{-1}. Die massaspektrum (EI) vertoon 'n molekulêre ioon by m/z 334. Bevestiging van die teenwoordigheid van die bensoïelgroep is verkry vanuit ^1H- en ^{13}C-KMR-spektra wat duidelik die teenwoordigheid van die onversadigde protonseine van 'n fenielring by δ_H 7,862, δ_H 7,563, δ_H 7,217 en aromatiese koolstofresonansseine by δ_C 130,17, δ_C 128,94, δ_C 134,72 en δ_C 132,28 vertoon.

Die 75 MHz ^{13}C-KMR-spektrum vertoon drie karbonielkoolstofseine by δ_C 152,79, δ_C 177,05 en δ_C 167,15. Twee olefiniese koolstofseine word by

δ_C 139,07 en δ_C 140,21 geregistreer. Voorts kom ook twee metileen-koolstofseine by δ_C 31,24 en δ_C 39,53 voor. 'n Kwaternêre koolstofsein kom by δ_C 70,36 voor terwyl ses metienkoolstofseine waargeneem kan word. Die volledige ^{13}C-KMR-gegewens word in **Tabel 14** saamgevat.

Die 300 MHz ^{1}H-KMR-spektrum van die bensoïelderivaat **152** vertoon 'n resonanssein van 'n uitruilbare proton by δ_H 8,016 en word met die 1'-stikstofproton geassosieer. Die twee protone op die onversadigde koolstofatome C-2 en C-3 word by δ_H 6,056 en δ_H 6,541 as multiplette geregistreer as gevolg van koppelings wat tussen H-2 en H-3 en die metienprotone H-1, H-4 en H-11 waargeneem word. Die res van die protonspektrum van **152** toon ook groot ooreenkoms in spinpatroon aan die van **151**. Die toekenning van resonansseine aan spesifieke kerne is op soortgelyke wyse as die in die geval van **151** gemaak en word in **Tabel 14** weergegee. Die toekenning van ^{13}C-resonansseine is soos vir **151** vanaf 'n HETCOR-eksperiment afgelei en word ook in **Tabel 14** verskaf.



152

Tabel 14: ^{1}H- en ^{13}C-KMR-data[a] van 152

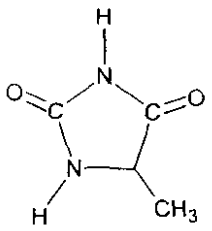
Koolstof / Waterstof	δ_H[b] (dpm)	J (Hz)	δ_C[b] (dpm)
1	2,548		46,84 D[c]
2	6,056		139,07 D
3	6,541		140,21 D
4	2,507		46,80 D[c]
5	2,369		55,45 D
6	–		70,36 S
7a	1,813 d	14,0	39,53 T
b	2,294		
8	2,240		41,95 D
9	3,039		51,24 D
10	1,530		31,24 T
11	2,870		58,71 D
1' NH	8,016		–
2' CO	–		152,79 S
4' CO	–		177,05 S
-CO-C_6H_5	–		167,15 S
C_6H_5 1'	–		132,28 S
C_6H_5 2' en 6'	7,862 d	7,2	130,17 D
C_6H_5 3' en 5'	7,563 t	7,9	128,94 D
C_6H_5 4'	7,217 t	7,5	134,72 D

[a] ^{1}H-spektrum 300 MHz, ^{13}C-spektrum: 75 MHz

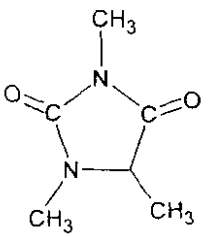
[b] Oplosmiddel CD_3SO. Hoofletters verwys na splitsingspatrone wat ontstaan vanaf direk gebonde protone en kleinletters na koppelings oor meer as een binding. S/s = singulet, D/d = doeblet, T = triplet en m = multiplet. C-H-koppelings is met 'n DEPT-eksperiment bepaal.

[c] Waardes kan omgeruil wees.

Uit die voorafgaande is dit duidelik dat die reaktiwiteit van die waterstofatoom op die 1'-stikstofatoom deur die nabygeleë sp^2-gehibridiseerde koolstofatoom (C-3) *onderdruk word. In die afwesigheid van sodanige invloede vind reaksie* op die 1'-stikstofatoom tog plaas soos voorheen aangetoon[133] deur die omskakeling van die hidantoïen **153** na die gemetileerde derivaat **154**.

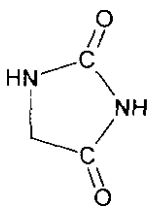


153

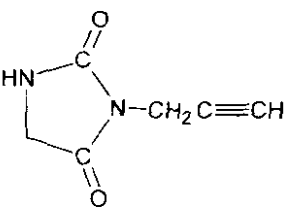


154

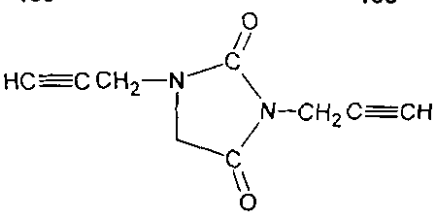
Die relatiewe reaktiwiteite van die 1'- en 3'-stikstofprotone word goed geïllustreer deur die omskakeling van die hidantoïen **155** na **156** (57%) en die derivaat **157** (16%)[134].



155

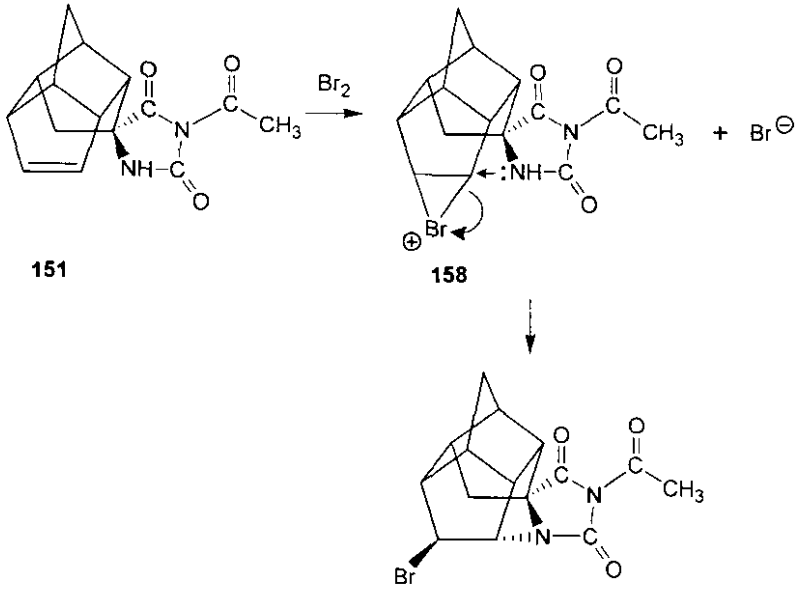


156



157

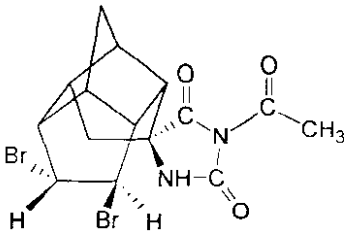
By implikasie beteken dit dat die 3'-stikstofproton reaktief genoeg moet wees om 'n asetileringsreaksie te kan ondergaan. Voorts is besluit om die moontlike reaktiwiteit van die 1'-stikstofatoom te ondersoek in 'n situasie waarin die volle invloed van die sp^2-hibridisasie-toestand van C-3 gemanipuleer kan word. 'n Bromineringsstudie op die hidantoïenderivaat **151** waardeur 'n bromoniumioon as intermediêr oor die onversadigde binding gevorm behoort te word, kan moontlik lig op die reaktiwiteit van die 1'-stikstofatoom werp. Behandeling van **151** behoort die intermediêr **158** tot gevolg te hê **(Skema 15)**. 'n Transannulare nukleofiele aanval van die elektronpaar op die 1'-stikstofatoom op C-3 van **158,** met gepaardgaande protonverlies, behoort tot die vorming van die broomderivaat **159** te lei.



151 **158** **159**

Skema 15

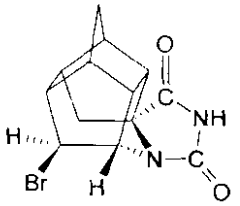
Behandeling van **151** met broom lewer inderdaad die monobroomderivaat **159** as die enigste produk. Geen dibroomverbinding **160** kon uit die reaksiemengsel geïsoleer word nie.



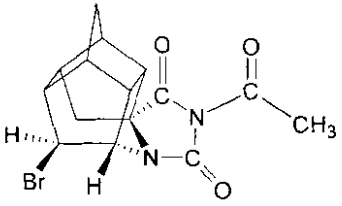
160

Die infrarooispektrum (KBr-skyf) van **159** toon die verwagte drie karbonielgroepstrekvibrasies by 1800, 1759 en 1707 cm^{-1}. Die massaspektrum vertoon die verwagte seine van 'n monobroomderivaat by m/z 350 (M^+) en 352 ($M^+ + 2$) (isotoopverhouding 100% : 98%).

Chemiese bewys vir die korrektheid van die struktuur van **159** is gevind uit die asetilering van die hidantoïenderivaat **59** wat die monobroomderivaat **159** in kwantitatiewe opbrengs lewer.



59

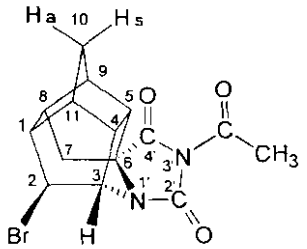


159

Bevestiging vir die struktuur van **159** is verkry uit 'n uitgebreide ^1H- en ^{13}C-KMR-ondersoek. Die ^1H- en ^{13}C-KMR gegewens word in **Tabel 15** weergegee.

Die 300 MHz ^{1}H-KMR-spektrum van **159** vertoon resonansseine van 'n metielgroep by δ_H 2,413. Die metileenprotone van C-10 word as 'n dubbel doeblet by δ_H 1,720 (J = 10,25 Hz) en δ_H 1,870 (J = 10,25 Hz) geregistreer. Die metileenprotone van C-7 word as 'n doeblet by δ_H 2,023 (J = 14,3 Hz) en 'n doeblet van doeblette by δ_H 2,140 (J = 14,8; J = 4,8 Hz) waargeneem. Die proton gekoppel aan C-2 word as 'n singulet by δ_H 4,484 geregistreer aangesien die visinale *trans*-koppeling met H-3 ongeveer 0 Hz is en die dihedrale hoek met H-1 ongeveer 90^0 is. H-3 word as 'n doeblet by δ_H 4,628 (J = 5,8 Hz) geregistreer as gevolg van visinale *cis*-koppeling H-4. Die toekenning van die res van die protonseine aan die spesifieke kerne is met behulp van 'n COSY-eksperiment gemaak en word in **Tabel 15** aangedui.

Die 75 MHz ^{13}C-KMR-spektrum toon drie karbonielgroepkoolstofseine by δ_C 150,70, δ_C 168,22 en δ_C 171,55. 'n Kwaternêre koolstofsein word by δ_C 74,41 geregistreer. Twee metileengroepkoolstofatome word by δ_C 35,70 en δ_C 38,88 geregistreer terwyl 'n metielgroepkoolstofsein by δ_C 25,68 waargeneem word. Voorts word ook agt metienkoolstofseine waargeneem. Die toekenning van ^{13}C-resonansseine aan spesifieke kerne is met behulp van 'n HETCOR-eksperiment vanaf die toegekende ^{1}H-KMR-spektrum afgelei en word in **Tabel 15** aangedui.



159

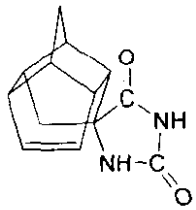
Tabel 15: ^{1}H- en ^{13}C-KMR-data[a] van 159

Koolstof / Waterstof	δ_H[b] (dpm)	J (Hz)	δ_C[b] (dpm)
1	2,942		57,05 D
2	4,484		57,77 D
3	4,628 d	5,8	67,53 D
4	2,559		52,16 D
5	3,011		54,37 D
6	–		74,41 S
7 a	2,023	14,3	38,88 T
b	2,140	14,8; 4,8	
8	2,510		48,31 D
9	2,848		46,70 D
10 a	1,870 d	10,25	35,70 T
s	1,720 d	10,25	
11	2,446		43,86 D
$-CH_3$	2,413 s		25,68 Q
$-CO-CH_3$	–		168,22 S
2' CO	–		150,70 S
4' CO	–		171,55 S

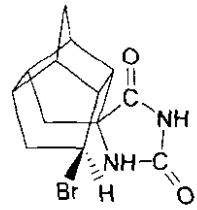
[a] ^{1}H-spektrum: 300 MHz, ^{13}C-spektrum: 75 MHz

[b] Oplosmiddel $(CD_3)_2SO$. Hoofletters verwys na splitsingspatrone wat ontstaan vanaf direk gebonde protone en kleinletters na koppelings oor meer as een binding. S/s = singulet, D/d = doeblet, T = triplet, Q = kwartet en m = multiplet. C-H koppelings is met 'n DEPT-eksperiment bepaal.

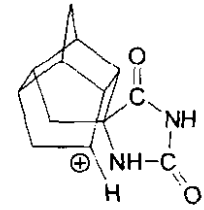
Dit is voorheen aangetoon **(Hoofstuk 2, § 2.2.2)** dat die addisie van HBr aan die onversadigde binding van **29** die monobroomderivaat **73** lewer. In hierdie geval word die aanvanklike protonering van die dubbelbinding gevolg deur 'n broomioonaanval op die karbokatioon **161**.



29

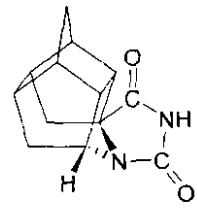


73



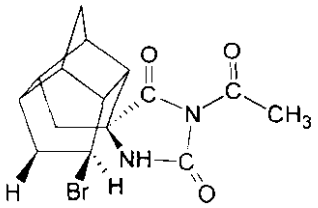
161

Dit is voor die hand liggend dat die broomanioon as 'n sterker nukleofiel tydens die addisie van HBr as die nabygeleë NH-groep optree. Gevolglik word 'n transannulare siklisieringsreaksie onderdruk sodat **162** nie as produk kan ontstaan nie.



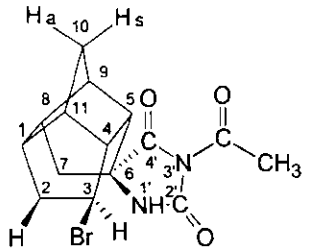
162

Ten einde die moontlikheid van siklisering te ondersoek is **73** in asynsuuranhidried gerefluks. Slegs die geasetileerde monobroomderivaat **163** kon uit die reaksiemengsel herwin word. Dit is dus duidelik dat aan besonderse elektroniese en steriese voorwaardes vir siklisering voldoen moet word.



163

Toekennings van resonansseine aan spesifieke kerne is op 'n soortgelyke wyse as in die voorafgaande bespreking gemaak en word volledigheidshalwe in **Tabel 16** verskaf. Die infrarooispektrum (KBr-skyf) vertoon die verwagte drie karbonielgroep strekvibrasies by 1800, 1759 en 1707 cm^{-1}. 'n NH-strekvibrasie kom by 3248 cm^{-1} voor. Die EI-massaspektrum (M^+, m/z 352, 354) is ook struktuurbevestigend.



163

Tabel 16: ^{1}H- en ^{13}C-KMR-data[a] van 163

Koolstof / Waterstof	δ_H[b] (dpm)	J (Hz)	δ_C[b] (dpm)
1	1,770		43,47 D
2	2,058 m		43,54 T
3	4,650		65,74 D
4	2,327		48,29 D[d]
5	2,237		45,88 D
6	–		67,63 S
7 a	1,916 d	14,4	36,77 T
b	2,368 m		
8	3,002[c]		48,89 D[d]
9	3,002[c]		55,37 D
10 a	1,547 d	10,5	30,02 T
b	2,077 d	10,5	
11	2,615		49,96 D
$-CH_3$	2,438		26,03 Q
$-CO-CH_3$	–		168,44 S
1' NH	8,886		–
2' CO	–		152,87 S
4' CO	–		176,07 S

[a] ^{1}H-spektrum: 300 MHz, ^{13}C-spektrum: 75 MHz

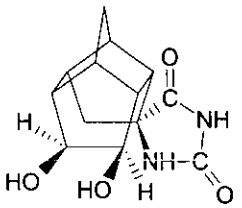
[b] Oplosmiddel CD_3SO. Hoofletters verwys na splitsingspatrone wat ontstaan vanaf direk gebonde protone en kleinletters na koppelings oor meer as een binding. S/s = singulet, D/d = doeblet, T = triplet, Q = kwartet en m = multiplet. C-H-koppelings is met 'n DEPT-eksperiment bepaal.

[c] Protonresonansseine van H-8 en H-9 oorvleuel.

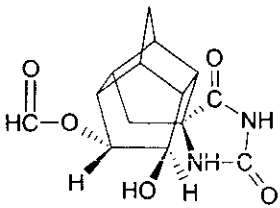
[d] Protonresonansseine van H-4 en H-8 oorvleuel.

3.3 Derivatisering van hidroksielgroepbevattende hidantoïene

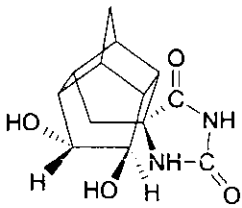
Afhangend van die sinteseroete wat gevolg word gedurende 'n peptiedsintese kan die chemiese reaktiwiteit van hidroksielgroepe 'n groot invloed op die sintese uitoefen. In 'n geval waar van tionielchloried as aktivering van die karboksielsuurgroep gebruik gemaak word, bestaan daar 'n baie goeie kans dat hidroksielgroepe teenwoordig na die ooreenstemmende halogeenderivate omgeskakel kan word. Om newereaksies te vermy is dit nodig om die verskillende funksionele groepe met 'n geskikte beskermingsgroep te beskerm. Soos in die geval van amien- en hidroksielgroepe is die algemeenste metode om dit te asetileer met behulp van asynsuuranhidried. Hidroksielgroepe kan ook as esters beskerm word. Dit is ook gevind[135] dat die behandeling van hidroksielgroepe met bensielbromied die ooreenstemmende bensieleters lewer.



85

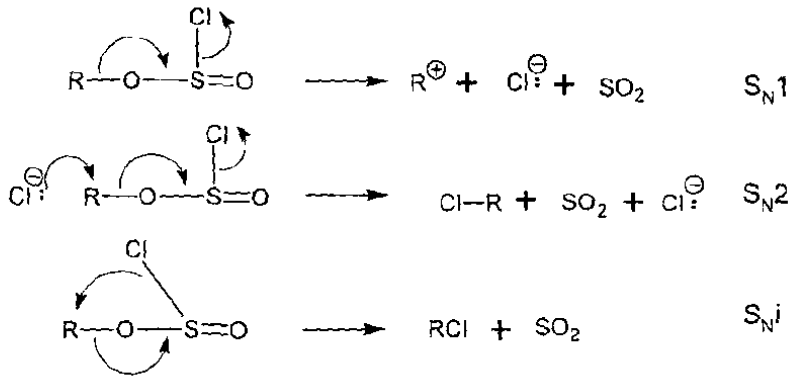


87



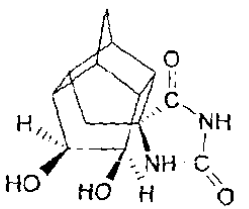
88

Dit is nie bekend of die hidroksielgroepe van die hidroksielderivate **85, 87** en **88** onder geselekteerde reaksiekondisies met tionielchloried sal reageer nie. Dit is algemeen bekend dat die reaksie van tionielchloried met alkohole die ooreenstemmende chloriedderivate lewer deur een van drie meganismes, S_N1, S_N2 of S_Ni **(Skema 16)**.[136] Dit is algemeen bekend dat die substitusie met die behoud van konfigurasie plaasvind.

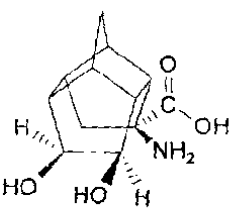


Skema 16

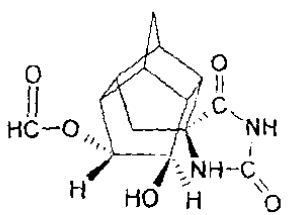
Omdat die aminosuur **(86)** van die dihidroksielderivaat **85** nie in sinvolle hoeveelhede geïsoleer kon word nie (**§ 2.2.4**), sal daar slegs aandag aan die reaksies van tionielchloried en asynsuuranhidried met die hidroksielderivate **87** en **88** geskenk word.



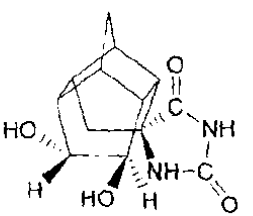
85



86

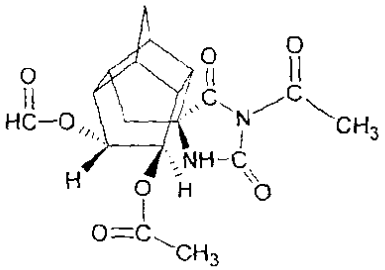


87

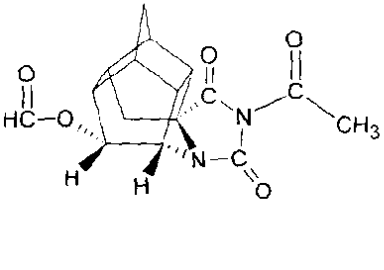


88

Die hidroksielderivaat **87** is vir drie ure met asynsuuranhidried gerefluks. Die asetileringsreaksie het nie die verwagte asetielderivaat **164** gelewer nie. Die infrarooispektrum van die gevormde verbinding vertoon nie die verwagte vyf karbonielabsopsiebande nie. Vier karbonielabsorpsiebande by 1793, 1758, 1718 en 1701 cm^{-1} is waargeneem met geen sigbare OH- of NH-strekvibrasies nie, wat 'n vermoede laat ontstaan dat 'n transannulare sikisering plaasvind om **165** te vorm.

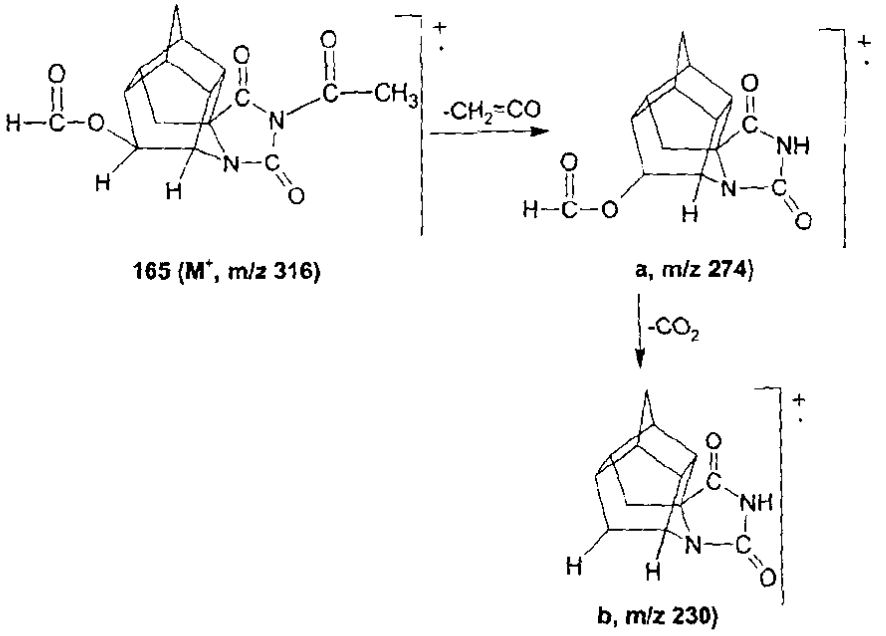


164



165

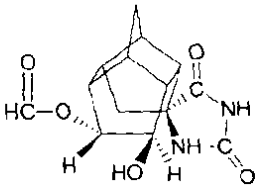
Die massaspektra vertoon 'n molekulêre ioon by m/z 316 (EI) en m/z 317 (VAB, M + H). Die agtereenvolgende verlies van 'n keteengroep (m/z 274) en koolsuurgas (m/z 230) uit die moederioon is struktuurondersteunend vir die voorgestelde struktuur van **165 (Skema 17)**.



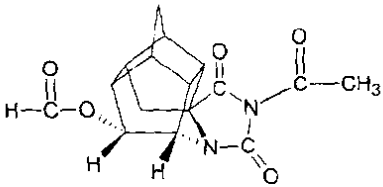
165 (M^+, m/z 316) **a, m/z 274)** **b, m/z 230)**

Skema 17

Bevestiging vir die teenwoordigheid van die estergroep in **165** is verkry uit die HETCOR-KMR-spektrum wat duidelik toon dat een van die vier karbonielgroepkoolstofseine (δ_C 161,18) inderdaad protondraend is. Die karbonielgroep koolstofseine wat by δ_C 171,64 en δ_C 151,21 geregistreer word, kan respektiewelik met die 4'- en 2'-koolstofatome van die hidantoïenring geassosieer word, vergelyk met δ_C 181,01 en δ_C 157,78 **(§ 2.2.3.2, Tabel 6)**, van **87**.



87



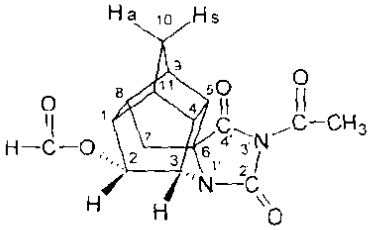
165

'n Vierde karbonielgroepkoolstofsein word by δ_C 168,26 waargeneem en kan geassosieer word met die asetielgroep. Benewens bogenoemde toon die ^{13}C-KMR-spektrum ook seine van twee metileengroepe, 'n kwaternêre koolstofatoom, twee koolstofatome wat aan sterk elektronegatiewe atome (suurstof- en stikstofatoom) gekoppel is, 'n metielgroep en sewe metienkoolstofatome.

Die 300 MHz ^{1}H-KMR-spektrum [$(CD_3)_2SO$] van **165** vertoon geen deuteriumuitruilbare resonansseine vir die 1'- en 3'-stikstofprotone nie. Geen hidroksielgroepproton word waargeneem nie. Bevestiging vir die teenwoordigheid van 'n formielgroep word gelewer deur die resonanssein wat by δ_H 8,207 vertoon word. 'n HETCOR-eksperiment toon 'n kruiskorrelasiepiek tussen hierdie resonans en die karbonielkoolstofresonans wat by δ_C 161,18 voorkom.

Die metileenprotone van C-10 word as doeblette by δ_H 1,735 en δ_H 1,836 ($J_{a,s}$ = 10,78 Hz) geregistreer. 'n COSY-eksperiment toon 'n verband tussen hierdie protone en die resonansseine by δ_H 2,369 en δ_H 2,608 (H-9 en H-11). Die metileenprotone van C-7 word as 'n doeblet by δ_H 2,046 ($J_{a,s}$ = 13,8 Hz) en 'n doeblet van doeblette by δ_H 2,158 (J = 4,5 Hz) vertoon. 'n COSY-eksperiment toon kruiskorrelasiepieke tussen laasgenoemde en die resonans by δ_H 2,490 (H-8). Die resonans van H-8 toon 'n verband met die resonansseine by δ_H 2,369 (H-9) en die seine by δ_H 2,434 (H-1).

H-3 toon dus geen koppeling met H-2 en H-4 nie en word by δ_H 5,007 geregistreer. H-2 toon koppelings met H-1 en H-3 en word as 'n doeblet by δ_H 4,351 (J = 4,36 Hz) geregistreer. Die volledige toekenning word in **Tabel 17** saamgevat.



165

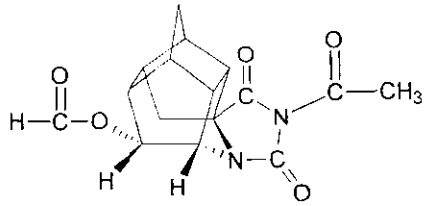
Tabel 17: ^{1}H- en ^{13}C-KMR-data[a] van 165

Koolstof / Waterstof	δ_H[b] (dpm)	J (Hz)	δ_C[b] (dpm)
1	2,434		47,82 D
2	4,351 d	4,36	64,03 D
3	5,006		81,29 D
4	2,969		54,45 D
5	2,898		57,01 D
6	–		74,61 S
7 a	2,046 d	13,84	38,89 T
b	2,158 dd	13,84; 4,5	
8	2,490		46,90 D
9	2,369		41,65 D
10 a	1,735 d	10,78	36,18 T
s	1,836 d	10,82	
11	2,608		45,83 D
1' (NH)	–		–
2' (CO)	–		151,21 S
3' (NH)	–		–
4' (CO)	–		171,63 S
HC=O	8,207		161,18 S
CH_3C=O	–		168,26 S
CH_3	2,414		25,66 Q

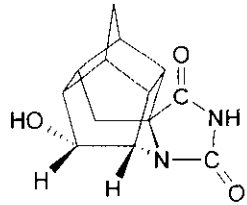
[a] ^{1}H-spektrum: 300 MHz, ^{13}C-spektrum: 75 MHz

[b] Oplosmiddel CD_3SO. Hoofletters verwys na spitsingspatrone wat ontstaan vanaf direk gebonde protone en kleinletters na koppelings oor meer as een binding. S/s = singulet, D/d = doeblet, T = triplet, Q = kwartet en m = multiplet. C-H-koppelings is met 'n DEPT-eksperiment bepaal.

Bevestiging van die struktuur van **165** is chemies verkry deur behandeling met 'n 6M soutsuuroplossing. Die *endo*-hidroksielderivaat **166** is as enigste produk in 85% opbrengs verkry.

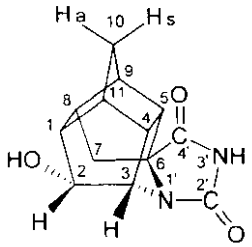


165



166

Die EI-massaspektrum van **166** toon 'n moederioonpiek by m/z 246 wat ondersteun word deur 'n $M^+ + H$ piek by m/z 247 as 'n VAB analise uitgevoer word. Die infrarooispektrum, ^1H- en ^{13}C-KMR-spektra is in ooreenstemming met die toegekende struktuur. Die ^1H-KMR-spektrum van **166** vertoon 'n doeblet by δ_H 4,027 (J = 1,51 Hz) vir H-3 en 'n doeblet by δ_H 3,912 (J = 2,95 Hz) vir H-2 wat die *trans*-orientasie van die hidroksielgroep bevestig. Die toekenning van resonanseine aan spesifieke kerne van **166** is aan die hand van die toekenning vir **165** gemaak en word deur COSY- en HETCOR-eksperimente gerugsteun. Die volledige toekenning word in **Tabel 18** saamgevat.



166

Tabel 18: ^{1}H- en ^{13}C-KMR-data[a] van 166

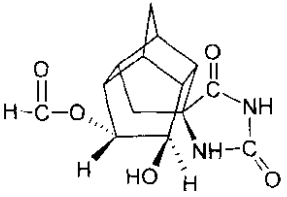
Koolstof / Waterstof	δ_H[b] (dpm)	J (Hz)	δ_C[b] (dpm)
1	2,069		49,54 D
2	3,912 d	2,95	79,15 D
3	4,027 d	1,51	66,01 D
4	2,868		54,99 D
5	2,318		41,57 D
6	–		76,48 S
7 a	1,821 d	13,46	37,55 D
b	2,046 d	13,46; 4,32	
8	2,663		56,47 D
9	2,272		48,13 D
10 a	1,643 d	10,64	36,08 D
s	1,753 d	10,60	
11	2,643		45,78 D
2 (OH)	4,976 d[c]	3,32	–
3' (NH)	10,618[c]		–
2' (CO)	–		155,89 S
4' (CO)	–		175,30 S

[a] ^{1}H-spektrum: 300 MHz, ^{13}C-spektrum: 75 MHz

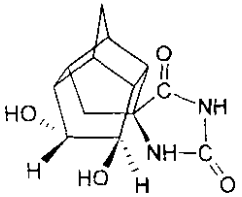
[b] Oplosmiddel CD_3SO. Hoofletters verwys na splitsingspatrone wat ontstaan vanaf direk gebonde protone en kleinletters na koppelings oor meer as een binding. S/s = singulet, D/d = doeblet, T = triplet en m = multiplet. C-H-koppelings is met 'n DEPT-eksperiment bepaal.

[c] D_2O uitruilbaar.

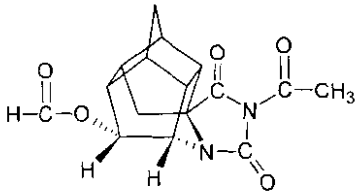
Die reaksie van die formaatester **87** met tionielchloried in dioksaan lewer nie die verwagte chloorderivaat **167** nie. ^{13}C-KMR toon dat die formaatester **87** 'n watermolekuul verloor om 'n 1:1 mengsel van die hidroksielderivaat **166** en die ongereageerde formaatesterderivaat **87** te lewer.



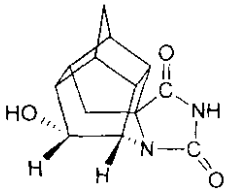
87



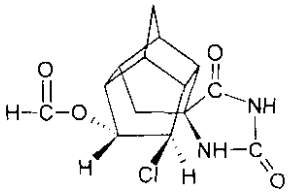
88



165



166



167

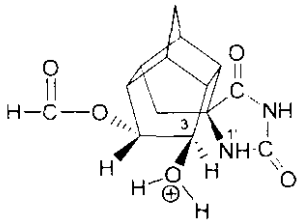
Behandeling van die **87** met slegs tionielchloried lewer die hidroksielderivaat **166** as enigste produk. Die massaspektrum vertoon 'n molekulêre ioon by m/z 246 wat in ooreenstemming is met die hidroliseprodukt **166** van die asetielderivaat **165**. Verder vertoon die ^{13}C-KMR-spektrum slegs twee karbonielgroepseine by δ_C 175,30 en δ_C 155,89. Die res van die resonansseine stem ooreen met die van **166**.

In 'n poging om die selektiwiteit van die reaksie van **87** met tionielchloried te verklaar is besluit om **87** en **88** met gekonsentreerde soutsuur te behandel. Die hidroliseprodukte wat verkry is vertoon die karakteristieke moederioonpiek by m/z 246 (EI) en m/z 247 (VAB, M + H).

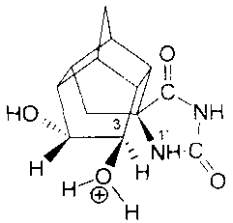
Die ^{1}H- en ^{13}C-KMR-spektra is identies aan die produk van **166** vanuit die reaksie van die asetielderivaat **165** met tionielchloried.

Uit die voorafgaande is dit duidelik dat die reaksie met tionielchloried eerder as 'n hidrolisereaksie plaasvind weens soutsuur wat as onsuiwerheid teenwoordig is.

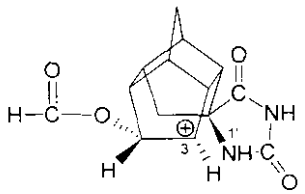
Om uitspraak te verkry of die reaksie volgens 'n S_N1-, S_N2- of 'n S_Ni-meganisme plaasvind, is daar besluit om dit met molekuulmodellering te ondersoek. Daar is besluit om die intermediêre **168**, **169**, **170** en **171** aan *ab initio* (HF/3-21G$^{(*)}$) berekeninge te onderwerp. Uit die geometrie geoptimiseerde modelle word dit duidelik dat die intermediêre **170** en **171** nie die verwagte sp^2-gehibridiseerde intermediêre tot gevolg het nie, maar die daaropvolgende sp^3-gehibridiseerde intermediêre **173** en **175**. Die intermediêre **168** en **169** daarteenoor gaan nie deur die sp^2-gehibridiseerde intermediêre nie, maar bly in die sp^3-konformasie na geometrieoptimalisering.



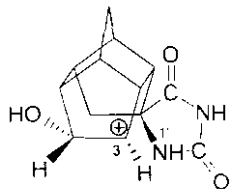
168



169

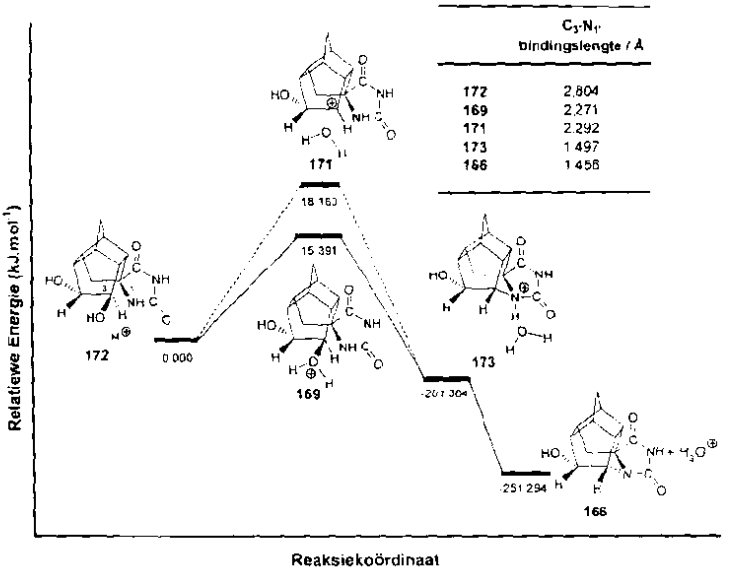


170

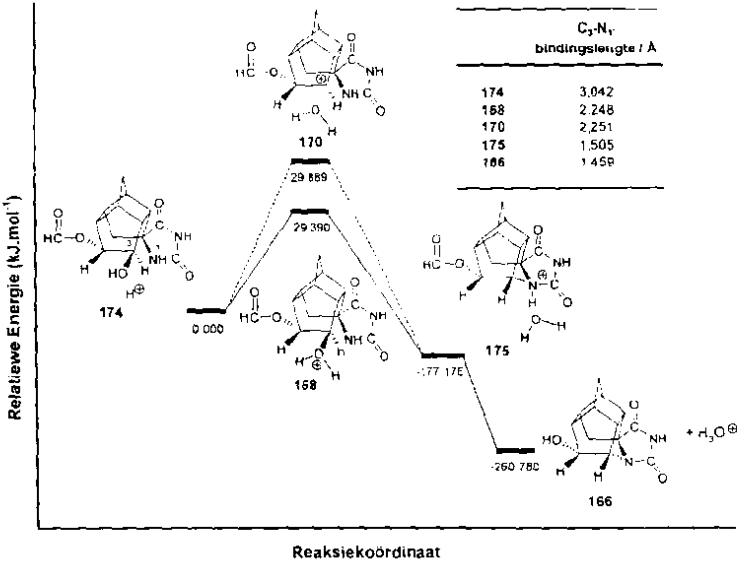


171

Om die verskynsel te verklaar is 'n energiediagram van die energie teenoor die C_3-N_1 bindingslengte verkry met *ab initio* berekeninge waaruit die energieë van die onderskeie sp^2-gehibridiseerde intermediêre met mekaar vergelyk is. Die onderskeie energieë en bindingslengtes is saamgevat in **Figure 6** en **7**.

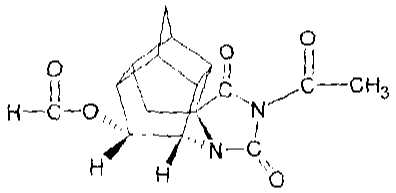


Figuur 6 **Berekende (HF/3-21G$^{(*)}$) energieprofiel van die hidroliseringsreaksie 172 na 166.**

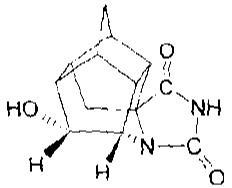


Figuur 7 **Berekende (HF/3-21G$^{(*)}$) energieprofiel van die hidroliseringsreaksie 174 na 166.**

Die energieverskil tussen die intermediêre **168, 170** en **169, 171** is onderskeidelik 0,500 en 2,770 kJ.mol^{-1}. Dit is voor die handliggend dat polêre protiese oplosmiddels die karbokatioon sal stabiliseer en die energie van die meegaande oorgangstoestande **170** en **171** te verlaag. Die energieverskil is egter te klein om uitspraak te lewer of die reaksie volgens 'n S_N1- of S_N2-meganisme sal plaasvind. Vir 'n S_N2-meganisme om plaas te vind moet 'n nukleofiel vanaf die *endo*-kant aanval wat weens steriese invloede van die hidantoïenring (1'-NH groep) nie sal plaasvind nie. Die vry elektronpaar van die 1'-stikstofatoom tree op as die nukleofiel om sodoende ringsluiting te inisieer om die gesikliseerde hidantoïenderivate **165** en **166** te lewer.



165



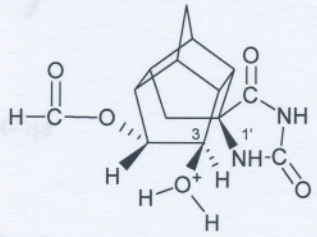
166

Verdere inligting rakende vir die S_Ni-meganisme sou verkry kan word deur die oorvleueling die grensorbitale (**HOMO** en **LUMO**) te beskou. Volgens Fleming[137] is daar drie kragte wat 'n invloed sal hê op molekule / atome wat met mekaar bots, naamlik:

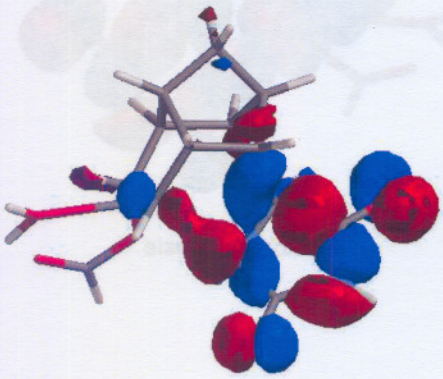
1. Die gevulde orbitale van die een stoot die gevulde orbitale van die ander af.
2. Enige positiewe lading van die molekule sal die ander molekule se negatiewe lading aantrek en omgekeerd die positiewe lading afstoot.
3. Die gevulde orbitale (**HOMO**) het 'n interaksie met die ongevulde orbitale (**LUMO**) van die tweede molekuul, om sodanige aantrekking tussen die twee molekule te veroorsaak.

Volgens die lineêre kombinasie van atoomorbitale sal 'n maksimale oorvleueling plaasvind indien die oorvleueling lineêr is. Uit die modellering vertoon die grensorbitale (**HOMO** en **LUMO**) van die intermediêre **168** en **169** 'n lineêre orbitaaloorvleueling om C_3-$N_{1'}$-bindingslengtes van 2,248 Å en 2,271 Å soos in **Figure 8** en **9** geïllustreer word. Die grensorbitale **(HOMO** en **LUMO)** van **168a, 168b**, **169a** en **169b** word beide op dieselfde molekuul aangetoon soos gesien in **Figure 8** en **9**. Dit lewer 'n eenduidige bewys dat die reaksie eerder volgens 'n S_Ni-meganisme sal plaasvind.

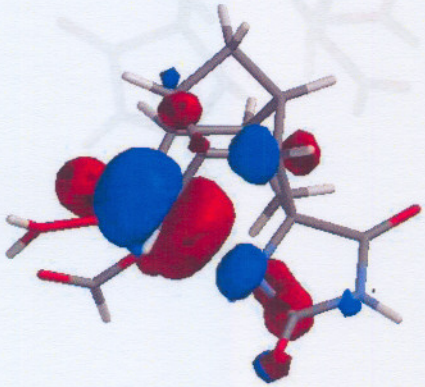
Figuur 8 Grensorbitale van 168



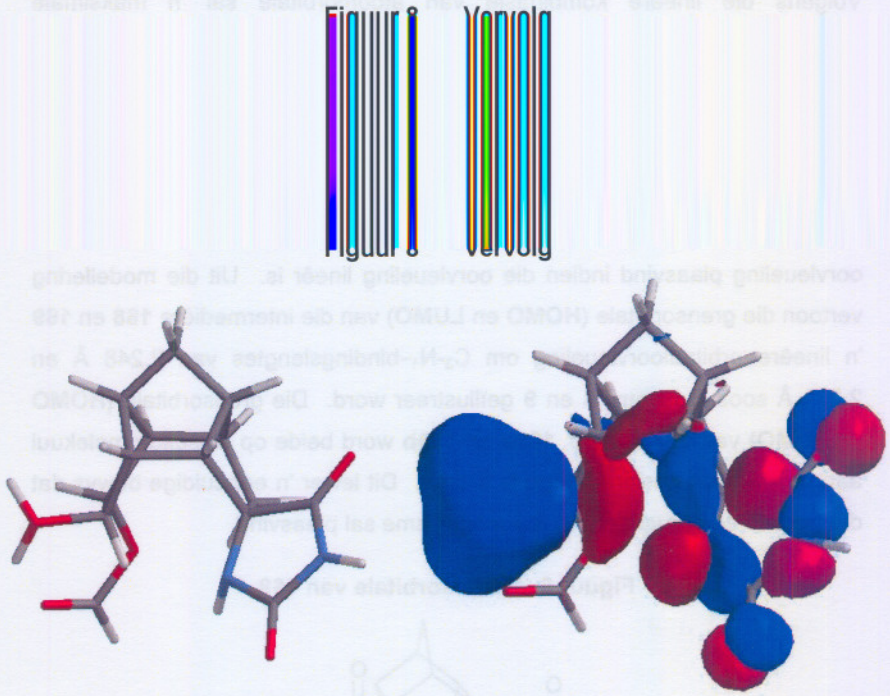
168



HOMO (168b)

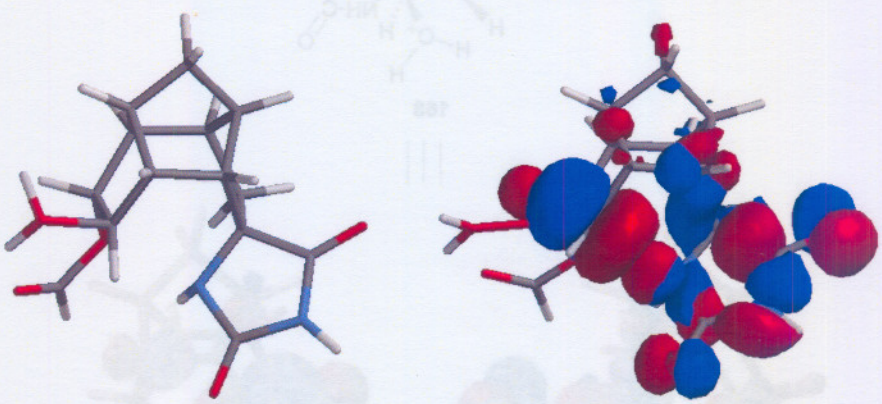


LUMO (168b)



168a

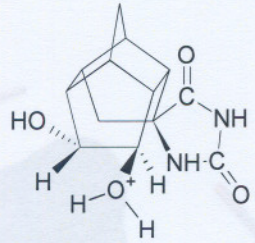
sp^3-konformasie



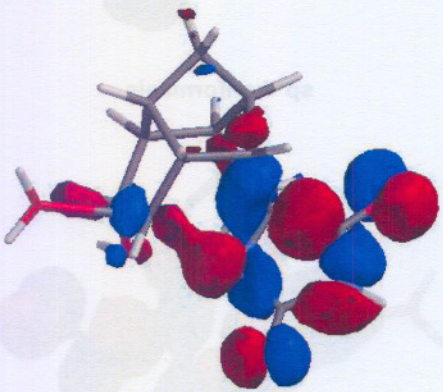
168b

sp^2-konforamasie

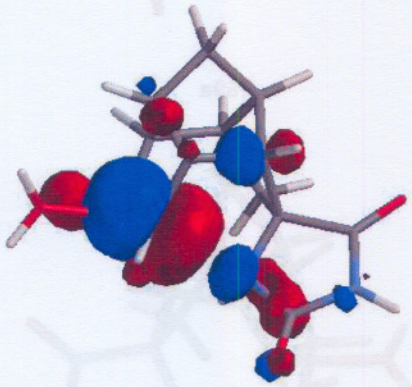
Figuur 9 Grensorbitale van 169



169

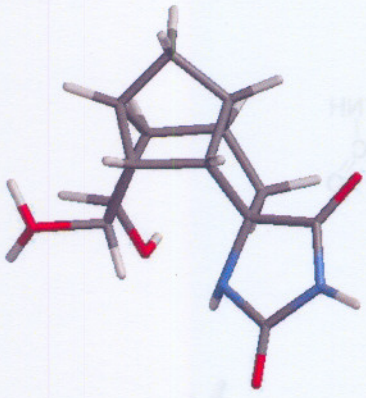


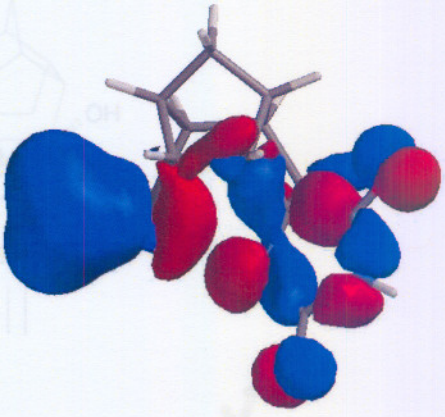
HOMO (169b)



LUMO (169b)

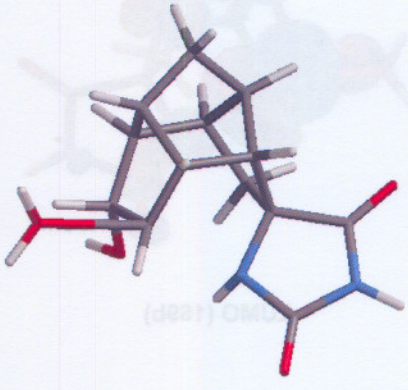
Figuur 9 Vervolg

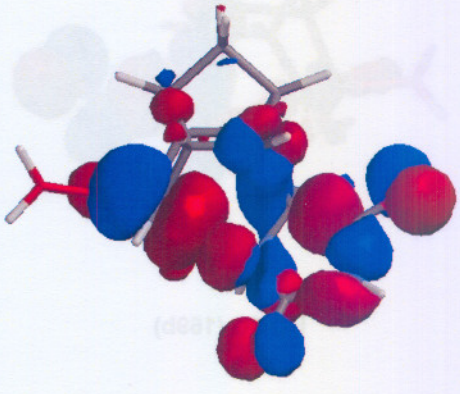




169a

sp^3-konformasie

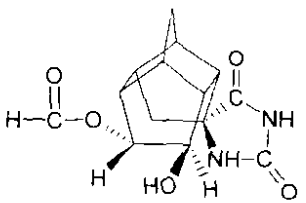




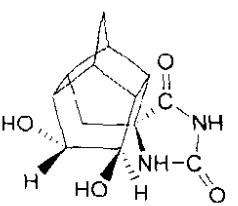
169b

sp^2-konforamasie

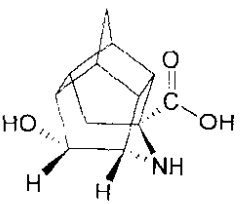
Verbindings **165** en **166** bied dan by uitstek die geleentheid vir die sintese van die aminosuurderivaat **91**. Dit is reeds aangetoon dat die reaksie van hidantoïene met bariumhidroksied onder hoë druk (200 kPa) en temperatuur (180 °C) die ooreenstemmende aminosure as produkte lewer.[20,23,25] Voorts is beide hidantoïenderivate **165** en **166** met bariumhidroksied behandel om die ooreenstemmende aminosuur **91** as die enigste produk te lewer. Die IR-, KMR- en MS-spektra is identies aan die hidrolise produk **91** van **87** en **88** met bariumhidroksied **(Hoofstuk 2, § 2.2.4)**.



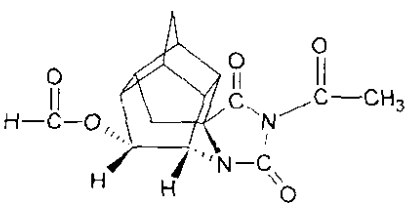
87



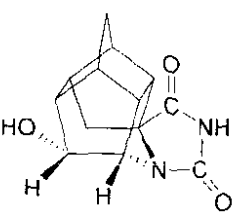
88



91



165



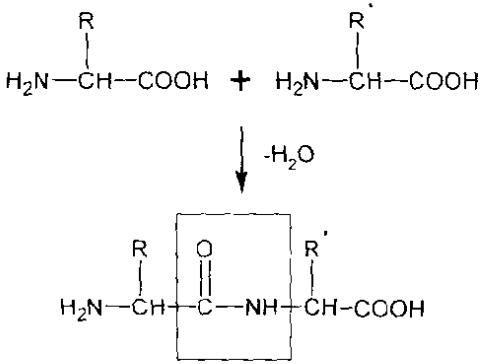
166

Hoofstuk 4

PEPTIEDSINTESE

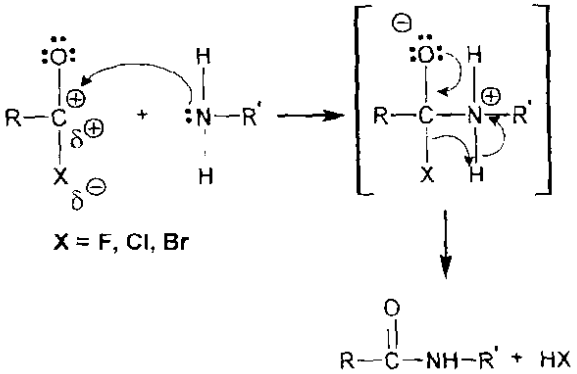
4.1 Inleiding

Peptiedsintese is die kondensasiereaksie van 'n karboksielsuurgroep van een aminosuur en die amiengroep van 'n tweede aminosuur met mekaar om die ooreenstemmende peptied te lewer **(Skema 18)**.



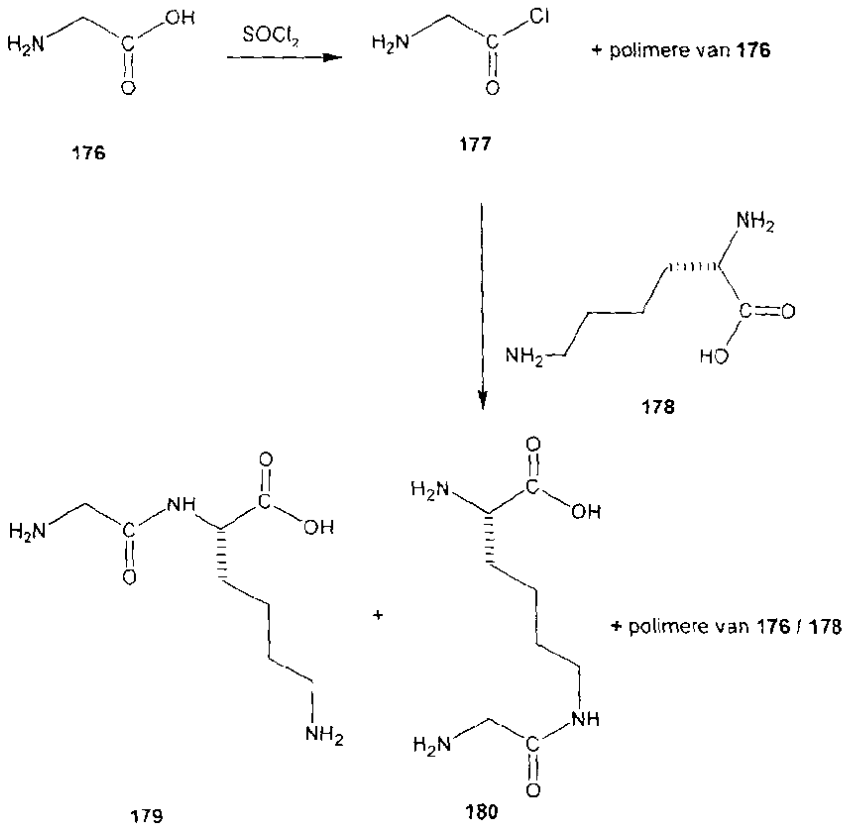
Skema 18

Aminosure ondergaan nie vanself kondensasiereaksies om die ooreenstemmende amiedderivaat te lewer nie. Vir aminosure om 'n kondensasiereaksie te ondergaan moet die karboksielsuurgroep geaktiveer word deur derivatisering met 'n elektronegatiewe substituent. Die karbonielkoolstofatoom is gepolariseerd. Invoeging van 'n meer elektronegatiewe substituent verhoog die positiewe lading op die karbonielkoolstofatoom. Die verhoogde lading bevoordeel die addisie van die amiengroep deur sy vryelektronpaar **(Skema 19)**.



Skema 19

Gedurende die aktiveringsproses bestaan die moontlikheid vir vorming van ongewensde newereaksies[138] wat die finale produk mag beïnvloed. So byvoorbeeld, sal die geaktiveerde aminosuur nie net met 'n funksionele amiengroep van 'n tweede aminosuur reageer nie, maar ook met die aminosuur se eie amiengroep. Die gevolg is 'n ongekontroleerde polikondensasiereaksie. As voorbeeld kan die peptiedreaksie van glisien (Gly) **(176)** met lisien (Lys) **(178)** gebruik word **(Skema 20)**.[139]



Skema 20

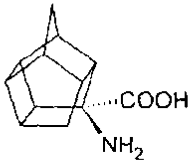
α-Aminosure kom algemeen as 'n zwitterioon voor. Om newereaksies te voorkom moet die nukleofiliese reaktiwiteit van die α-aminosuur onderdruk word deur van 'n geskikte beskermingsgroep gebruik te maak. Dit is vanselfsprekend dat beide die amien- en die karboksielsuurgroep selektief beskerm moet word vir peptiedsinteses. Die beskermingsgroep behoort ook die oplosbaarheid van die aminosuur in organiese oplosmiddels te verhoog. Beskermingsgroepe moet dus aan sekere vereistes voldoen voordat petiedsintese onderneem kan word.

'n Beskermingsgroep moet [136-142]

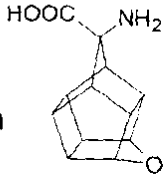
1. onder matige kondisies aan die amien of karboksielsuur gekoppel kan word sonder om neweprodukte te lewer.
2. nie onder die peptiedkoppelingskondisies ontskerming ondergaan nie.
3. nie met die geaktiveerde karbonielgroep reageer om neweprodukte te vorm nie.
4. onder matige reaksiekondisies verwyder kan word sonder om die gevormde amiedbinding ook te hidroliseer.

Dit is egter nie altyd moontlik om 'n ideale beskermingsgroep te kry wat aan al die bogenoemde vereistes voldoen nie. Dit is dan nodig om 'n middeweg te vind waar die beste sintesemetode gevind kan word. So, is dit moontlik om van geselekteerde verbindings gebruik te maak om sowel die amien- as die karboksielsuurgroep te beskerm.

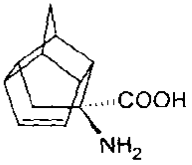
Die aminosure **21**, **24**, **27** en **91** is potensiële modelsubstrate vir die derivatisering na peptiedderivate. Die amiengroep sal vanselfsprekend beskerm moet word voor die karboksielsuurgroep na 'n aktiewe spesie omgeskakel kan word.



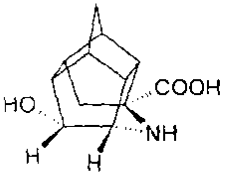
21



24



27

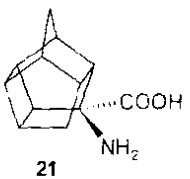


91

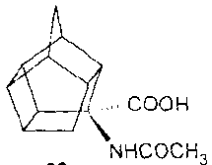
Soos reeds vermeld in **Hoofstuk 1**, toon die karboksielsuurgroepe van die aminosure **21** en **27** geen of min chemiese reaktiwiteit.[20,23] 'n Tweede faktor wat die beskerming en asook die aktivering van aminosure **24** en **91** sal

beïnvloed is die funksionele groepe, eterbrug van **24** en hidroksielgroepe van **91**. In die geval van die aminosuur **91** sal die hidroksielgroepe eers beskerm moet word.

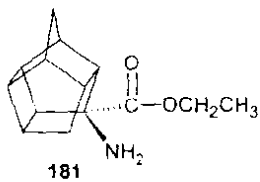
Pogings[20] om **21** na die ooreenstemmende etielester **181** met etanol en waterstofchloriedgas om te skakel het slegs die hidrochloriedsout van **21** tot gevolg gehad. Verestering[20] van **36** met etielbromied en natriumwaterstofkarbonaat in dimetielformamied of met N,N-disikloheksielkarbodiïmied **(182, DCC)**, etanol en 4-pirrolidienpiridien in dichloormetaan na **181** om te skakel het die aminosuur **21** en die uitgangstof **36** respektiewelik tot gevolg gehad.



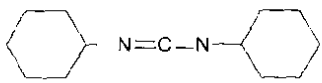
21



36

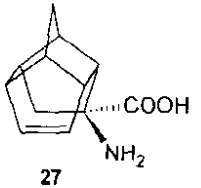


181

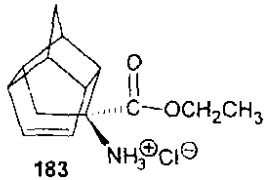


182

Die karboksielsuurgroep van **27** is redelik onaktief soos gesien kan word uit die behandeling van **27** met waterstofchloriedgas en etanol om die etielesterderivaat **(183)** in lae opbrengs (5%) te lewer. Die VAB-massaspektrum van **183** vertoon 'n moederioonpiek by m/z 234 ($M^+ + H$). Die EI- en VAB-massaspektrum van die hidrochloriedsout van **27** wat uitgepresipiteer het vertoon 'n moederioonpiek by m/z 205 ($M^+ - HCl$) en m/z 206 ($M^+ + H$) wat in ooreenstemming is met die uitgangstof **27**. Geen seine is soos verwag by 'n m/z 233 vir die etielesterderivaat **183** waargeneem nie. Omdat die aminosuurderivaat **183** nie in sinvolle hoeveelhede geïsoleer kon word nie is daar geen KMR-studie uitgevoer nie.

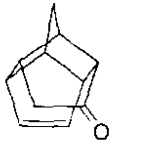


27

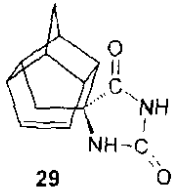


183

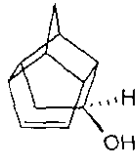
In **Hoofstuk 3 (§ 3.3)**, *is dit aangetoon dat die hidroksielgroepe van die* hidantoïenderivate **87** en **88** chemies reaktief is. Dit is ook aangetoon in **Hoofstuk 2 (§ 2.1) en Hoofstuk 3 (§ 3.3)** dat die p-orbitale van die onversadigde binding van **28**, **29**, en **136** inderdaad 'n steriese invloed uitoefen op die reaksies wat die verbindings kan ondergaan. Dit is wel gevind[23,24] dat die p-orbitale van die onversadigde binding geen uitwerking tydens die derivatisering van **27** na die bensieloksiderivaat **37** gehad het nie. Voorts sal daar slegs aandag aan die derivatisering van die amiengroep van aminosuur **27** gegee word.



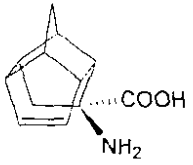
28



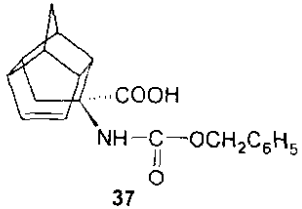
29



136



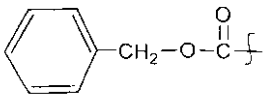
27



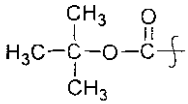
37

4.2 Amiengroep beskerming

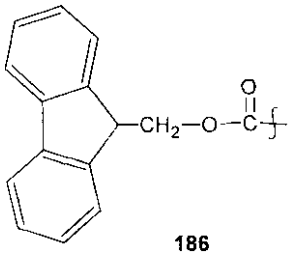
Verskeie beskermingsgroepe bestaan wat die beskerming van die amiengroep van aminosure[138-142] sal kan bewerkstellig. Die mees algemene beskermingsgroepe wat gebruik word is die alkoksikarbonielverbindings naamlik, bensieloksikarboniel- **(Z) 184**, *t*-butoksikarboniel- **(*t*-BOC) 185** en 9-fluoronielmetoksikarboniel **(FMOC) 186**. In al drie gevalle kom 'n verskeidenheid newereaksies wel voor, maar in 'n mindere mate as met ander beskermingsgroepe.



184

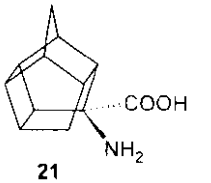


185

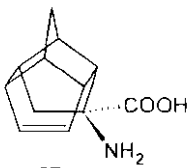


186

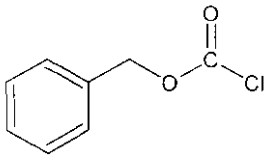
Dit is aangetoon[20,23,24] dat behandeling van aminosure **21** en **27** met asynsuuranhidried en bensielchloroformaat **(Z-Cl, 187)** die ooreenstemmende asetiel- **(36)** en bensieloksiderivaat **(37)** vorm.



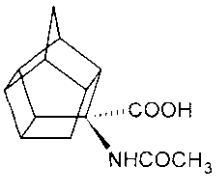
21



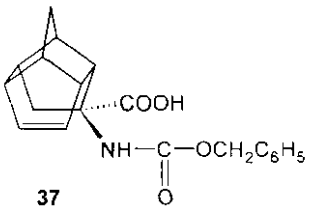
27



187

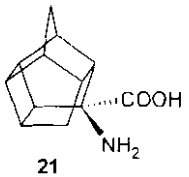


36

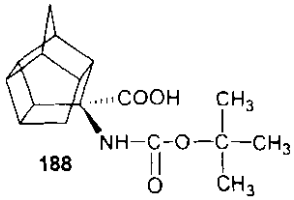


37

Alle pogings[20] om **21** na die ooreenstemmende *ters*-butoksielderivaat **188** om te skakel het egter misluk.

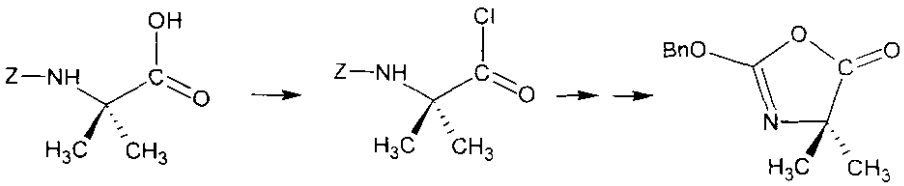


21



188

Die reaktiwiteit van die amiengroep van aminosuur **27** is aangetoon deur die reaksie met bensielchloroformaat **(187)** om die karbobensoksiderivaat **37** te vorm.[23,24] Die gebruik van die bensieloksikarbonielgroep **(184)** as beskermingsgroep vir steries gehinderde aminosure en vir die sintese van peptiede, het gelei tot die vorming van oksasoloon verbindings.[143,144] Leplawy[145] se pogings om **Z**-α-amino-isobottersuur **(Z-Aib, 189)** na die ooreenstemmende chloorsuur **(190)** om te skakel het slegs die oksasoloon **191** tot gevolg gehad **(Skema 21)**. Die soort sikliseringsreaksies word grootliks gefasiliteer deur die teenwoordigheid van twee metielsubstituente as gevolg van 'n *gem*-dimetieleffek.[146] Dit word dus duidelik dat die bensieloksikarbonielgroep **184** newereaksies tot gevolg kan hê.



189 **190** **191**

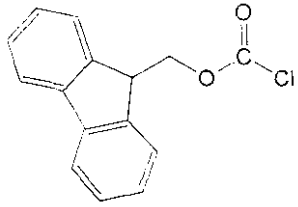
Skema 21

Die newereaksies kan tot 'n mate beperk word deur gebruik te maak van 'n 9-fluoronielmetoksikarbonielgroep **(FMOC) 186** vir die beskerming van

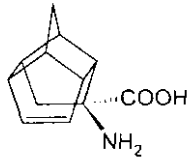
aminosure. Volgens Carpino[147] is die voordele vir die gebruik van **FMOC (186)** as beskermingsgroep die volgende:

1. uitstekende suurstabiliteit
2. vinnige nie-hidrolitiese ontskerming deur eenvoudige amiene
3. verenigbaarheid met *ters*-butiel en bensielgebaseerde sisteme
4. direkte isolering van die beskermde amien in sy vrye basis vorm
5. om ontskerming met UV of fluoressensie tegnieke te kan monitor
6. manipulasie van die eienskappe van die byprodukaddukte van sikliese sekondêre aminosure.

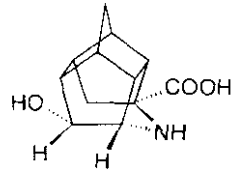
Voorts is dit besluit om die aminosure **27** en **91** met 9-fluorenielmetiel-chloroformaat **(192)**, 10% natriumbikarbonaat in dioksaan by 0°C te behandel om die ooreenstemmende **FMOC**-derivate **193** en **194** te probeer sintetiseer.



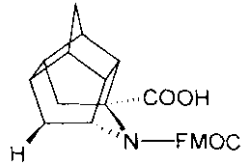
192



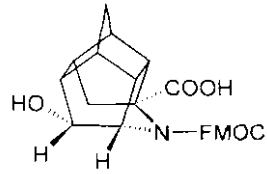
27



91

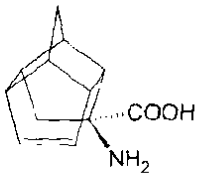


193

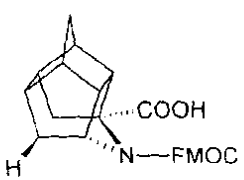


194

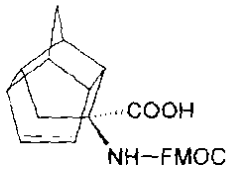
Die reaksie van **27** met **192** het nie, soos verwag, die **FMOC**-derivaat **195** gelewer nie, maar ondergaan tydens die neutralisasie van die reaksiemengsel met soutsuur (pH=2) 'n ringsluitingsreaksie om die **FMOC**-derivaat **193** te lewer.



27

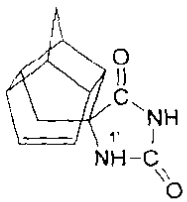


193

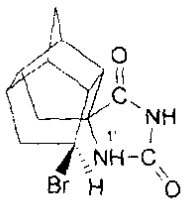


195

In **Hoofstuk 2, § 2.2.2** is dit getoon dat behandeling van die hidantoïen **29** met waterstofbromiedsuur die monobromiedderivaat **73** as enigste produk verkry word. Die rede vir die reaksie is toegeskryf daaraan dat die broomanioon 'n sterker nukleofiel as die 1'-stikstofatoom is. In die reaksie van **27** met **192** wil die voorkom asof die **FMOC**-groep die nukleofilisiteit van die stikstofatoom verhoog sodat 'n sikliseringsreaksie eerder sal plaasvind.



29



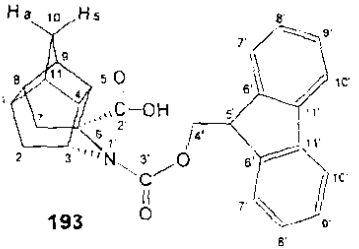
73

Die IR-spektrum (KBr-skyf) van **193** vertoon 'n breë karbonielband by 1704 cm^{-1} en die karakteristieke breë band van 'n karboksielsuur in die gebied tussen 2700 en 3550 cm^{-1}. Die VAB-massaspektrum vertoon 'n moederioonpiek by m/z 428 ($M^+ + H$). Die ^1H- en ^{13}C-KMR resonansseine is met behulp van HETCOR- en COSY-eksperimente toegeken en is

ondersteunend van die toegekende struktuur van die aminosuurderivaat **193**. Die ^{1}H- en ^{13}C-KMR data word in **Tabel 19** saamgevat.

Die 75 MHz ^{13}C-KMR-spektrum vertoon twee karbonielresonansseine by δ_C 172,78 en δ_C 153,49 en kan geassosieer word met die karboksielsuur- en die amiedgroep respektiewelik. Benewens bogenoemde toon die ^{13}C-KMR-spektrum ook seine van vier metileengroepe by δ_C 35,08, 37,25, 37,50 en 67,09 van C-10, C-7, C-2 en C-4'. Vyf kwaternêre koolstofatome en agt metienkoolstofatome word ook waargeneem. Geen alkeenseine kon in die alkeengebied van die ^{13}C-KMR-spektrum waargeneem word nie, wat bevestig dat ringsluiting plaasgevind het.

Die 300 MHz ^{1}H-KMR-spektrum [$(CD_3)_2SO$] van **193** vertoon ook geen protonresonansseine in die alkeengebied nie. Geen NH-seine kan waargeneem word nie. Die protonresonansseine van H-1, H-4, H-9 en H-11 oorvleuel by δ_H 2,144-2,212. 'n Breë sein by δ_H 12,021 is bevestigend vir die hidroksielproton van die karboksielsuurgroep.



193

Tabel 19: ^{1}H- en ^{13}C-KMR-data[a] van 193

Koolstof / Waterstof	δ_H[b] (dpm)	J (Hz)	δ_C[b] (dpm)
1	2,144-2,212[c]		46,66 D[d]
2	2,398		37,50 T
3	4,078 t		61,81 D
4	2,144-2,212[c]		47,84 D[d]
5	2,370		50,84 D
6	–		73,76 S
7 a	1,062 d	6,97	37,34 T
b	1,393 d	5,97	
8	2,493		59,08 D
9	2,144-2,212[c]		41,79 D[e]
10 a	1,501 d	10,44	34,98 T
s	1,647 d		
11	2,144-2,212[c]		41,38 D[e]
N-C=O	–		153,41 S
COOH	12,021 s		172,57 S
4'	4,480		65,81 T
5'	4,231		46,82 D
6'	–		143,68 S
7'	7,650 t		124,83 D
8'	7,426 m		127,52 D
9'	7,365 m		127,03 D
10'	7,856 d		119,97 D
11'	–		140,83 D

[a] ^{1}H-spektrum: 300 MHz, ^{13}C-spektrum: 75 MHz.

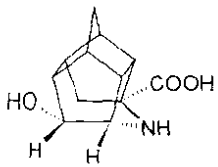
[b] Oplosmiddel CD_3SO. Hoofletters verwys na splitsingspatrone wat ontstaan vanaf direk gebonde protone en kleinletters na koppelings oor meer as een binding. S/s = singulet, D/d = doeblet, T = triplet, Q = kwartet en m = multiplet. C-H-koppelings is met 'n DEPT-eksperiment bepaal.

[c] Protonresonansseine van H-1, H-4, H-9 en H-11 oorvleuel.

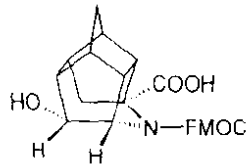
[d] C-1 en C-4 ^{13}C-KMR seine mag omgeruil wees.

[e] C-9 en C-11 ^{13}C-KMR seine mag omgeruil wees.

Behandeling van **91** met 9-fluorenielmetielchloroformaat **(192)** en 10% natriumbikarbonaat in dioksaan by 0°C lewer die verwagte **FMOC**-derivaat **194** in hoë opbrengs (70%).



91

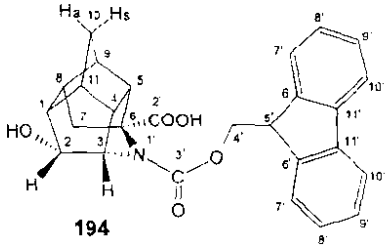


194

Die IR-spektrum (KBr-skyf) van **194** vertoon twee karbonielbande by 1735 en 1682 cm^{-1} en die karakteristieke breë band van 'n karboksielsuur in die gebied tussen 2700 en 3550 cm^{-1}. Geen NH-absorpsiebande kan waargeneem word nie. Die VAB-massaspektrum vertoon 'n moederioonpiek by m/z 444 (M^+ + H) wat bevestigend is vir die toegekende struktuur. Die ^{1}H- en ^{13}C-KMR resonansseine is met behulp van HETCOR- en COSY-eksperimente toegeken en is ondersteunend vir die toegekende struktuur van die aminosuurderivaat **194**. Die ^{1}H- en ^{13}C-KMR data word in **Tabel 20** saamgevat en toekennings is op soortgelyke wyse as in die gevalle van **91** en **193** gedoen.

Die 75 MHz ^{13}C-KMR-spektrum vertoon twee karbonielresonansseine by δ_C 172,57 en δ_C 153,41 en kan geassosieer word met die karboksielsuur- en die amiedgroep respektiewelik. Benewens bogenoemde toon die ^{13}C-KMR-spektrum ook seine van drie metileengroepe by δ_C 35,08, 37,25 en 67,09 van C-10, C-7 en C-4'. Vyf kwaternêre koolstofatome en nege metienkoolstofatome word ook waargeneem.

Die protonresonansseine van die 300 MHz ^{1}H-KMR-spektrum [$(CD_3)_2SO$] van **194** by δ_H 4,265-4,131 van H-3, H-4', H-5', δ_H 2,710 van H-5 en H-8 en δ_H 2,236 van H-9 en H-11 oorvleuel. 'n Breë sein by δ_H 12,141 is bevestigend van die hidroksielproton van die karboksielsuurgroep. Geen NH-seine kan waargeneem word nie.



194

Tabel 20: ^{1}H- en ^{13}C-KMR-data[a] van 194

Koolstof / Waterstof	δ_H[b] (dpm)	J (Hz)	δ_C[b] (dpm)
1	2,077		49,20 D
2	3,789		79,84 D
3	4,265-4,131[c]		69,81 D
4	2,816		50,31 D
5	2,710[d]		45,59 D
6	–		73,72 S
7	2,555		37,25 T
8	2,710[d]		58,88 D
9	2,236[e]		40,90 D
10 a	1,635 d	10,44	35,08 T
s	1,696 d	10,72	
11	2,236[e]		47,22 D
N-C=O	–		153,49 S
OH			–
COOH	12,141 s		172,78 S
4'	4,265-4,131[c]		67,09 T
5'	4,265-4,131[c]		64,63 D
6'	–		143,78 S
7'	7,739 m		125,47 D
8'	7,414 t		127,66 D
9'	7,324 t		127,11 D
10'	7,877 d		120,04 D
11'	–		140,61 S

[a] ^{1}H-spektrum: 300 MHz, ^{13}C-spektrum: 75 MHz

[b] Oplosmiddel CD_3SO. Hoofletters verwys na splitsingspatrone wat ontstaan vanaf direk gebonde protone en kleinletters na koppelings oor meer as een binding. S/s = singulet, D/d = doeblet, T = triplet, Q = kwartet en m = multiplet. C-H-koppelings is met 'n DEPT-eksperiment bepaal.

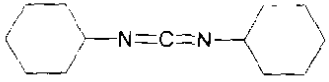
[c] Protonresonansseine van H-3, H-4', H-5' oorvleuel.

[d] Protonresonansseine van H-5 en H-8 oorvleuel.

[e] Protonresonansseine van H-9 en H-11 oorvleuel.

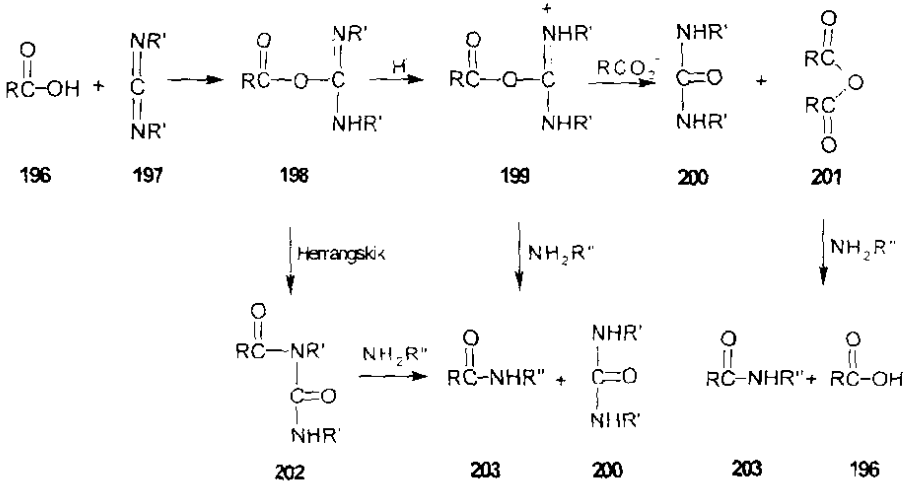
4.3 Peptiedsintese

Verskeie reagense[142,148] bestaan vir die koppeling van twee aminosure aan mekaar om die ooreenstemmende peptied in oplossing te lewer inteenstelling met soliede fase tegnieke. 'n Moontlike peptiedkoppelingsreagens is die karbodiïmiedverbinding, N,N-disikloheksielkarbodiïmied **(182)**.[149]



182

Khorana[150] het die verloop van die koppelingsreaksies om peptiede met N,N-karbodiïmiedderivate **197** te vorm, voorgestel (**Skema 22**).

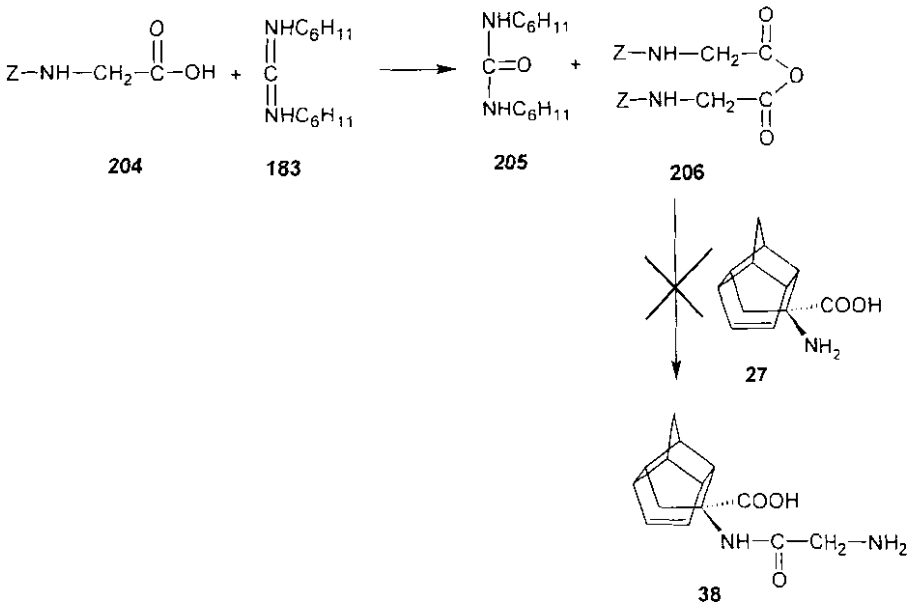


196 **197** **198** **199** **200** **201** **202** **203** **200** **203** **196**

Skema 22

Voorts het Khorana[150] mengsels van glisienetielester en verskeie N-asetielaminosure **(196)** met N,N-disikloheksielkarbodiïmied **(182)** met chloroform, dioksaan, eter en tetrahidrofuraan as oplosmiddel behandel. Die onoplosbare ureaderivaat **(200)** is verwyder en van die produkte geskei.

Voorts is **204** met **182** in dioksaan behandel om die anhidried **211** te vorm wat met die aminosuur **27** behoort te reageer om die peptied **38** as produk te lewer. Die verwagte dipeptied **38** het egter nie gevorm nie **(Skema 23)**.

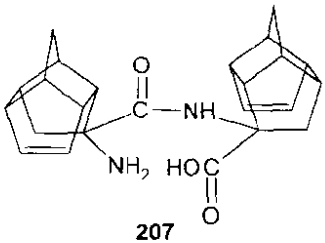


204 183 205 206 27 38

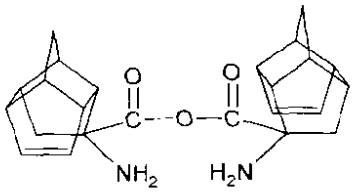
Skema 23

Uit voorafgaande behoort dit moontlik te wees om die aminosuur **27** met **182** te behandel in waterige dioksaan en 'n 10% natriumkarbonaat oplossing om die ooreenstemmende dipeptied **207** en / of anhidried **208** te vorm. Geen presipitaat vorming van **205**, na 24 uur, het plaasgevind soos in die geval van die reaksie van **204** met **182** nie. Die gebrek aan die vorming van die disiklo-urea **(205)** is 'n aanduiding dat geen reaksie plaasgevind het nie.

Die reaksiemengsel is na 24 uur met asynsuur behandel om **205** as presipitaat te lewer. Na 'n pH aanpassing na sewe kon slegs die uitgangstof **(27)** geïsoleer word.

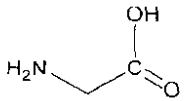


207

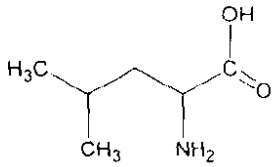


208

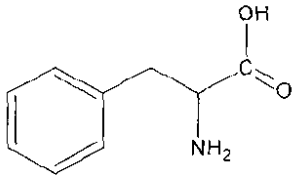
Nagasawa[22] het aangetoon dat adamantanien **12** na die ooreenstemmende dipeptiede adamantanielglisien **(214)**, adamantaniel L-leusien **(215)** en adamantaniel-L-fenielalanien **(213)** omgeskakel deur behandeling van **12** met trifluoorasynsuuranhidried of fosgeen en glisien (Gly) **176**, L-leusien (L-Leu) **(209)** en L-fenielalanien (L-Phe) **(210)** **(Skema 24)**.



176

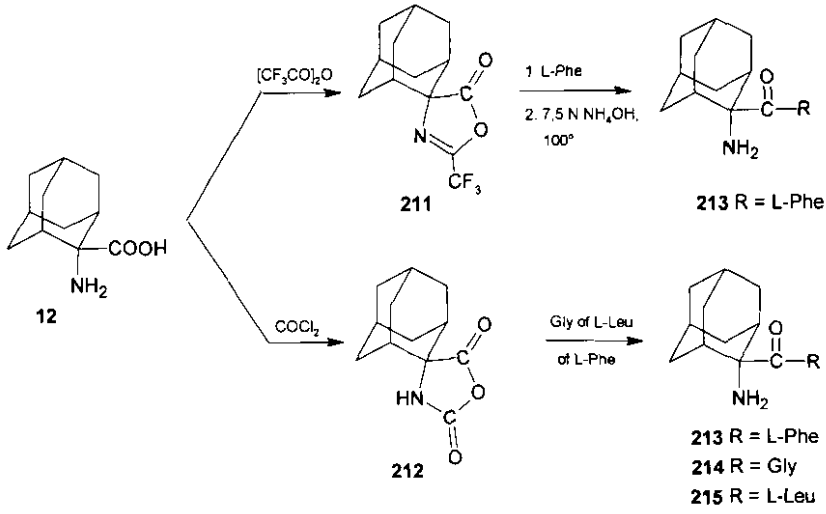


209



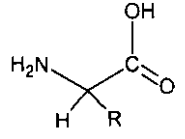
210

Die vorming van die trifluoormetiel-oksasoloonderivaat **211** en die N-karboksianhidried **212** lewer die ideale substrate vir die sintese van dipeptiede met vry aminosure. Die oksasoloon molekuul **(211)** is reeds N-beskermd en die karbonielgroep geaktiveerd. 'n Tekortkoming van die reaksieroete is dat die dipeptied vanuit **211** ontskerm moet word. In teenstelling is die anhidried molekuul **(212)** ook N-beskermd, maar geen ontskerming is nodig nie.

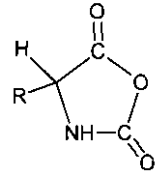


Skema 24

Dit is voorheen aangetoon[151] dat die N-karboksi-α-aminosuuranhidried **217** gemaklik vanaf derivate van die α-aminosuur **216** gesintetiseer kan word. Dit is aangetoon[152-155] dat **217** direk vanaf **216** gesintetiseer kan word deur gebruik te maak van fosgeen. Deur behandeling van **217** met water[156,157] of amiene[158] is die water- of amiengeïnduseerde polimerisasie van **216** bewerkstellig.



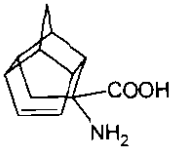
216
R = H, CH_3, $CH_2C_6H_5$



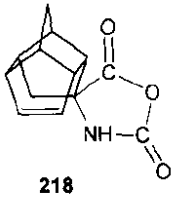
217
R = H, CH_3, $CH_2C_6H_5$

Voorts is daar besluit om die anhidried **218** van die aminosuur **27** te probeer sintetiseer deur van fosgeen gebruik te maak.[22] 'n Reaksiemengsel van **27**, fosgeen (20% in tolueen) in dioksaan en tetrahidrofuraan is vir 3 uur

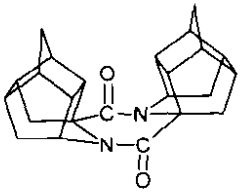
gerefluks. Die EI- en VAB-massaspektra vertoon nie die verwagte moederioonpiek by m/z 231 en m/z 232 ($M^+ + H$) nie, maar wel by m/z 374 en 375 ($M^+ + H$). Dit wil dus voorkom of die aminosuur **27** gedimeriseer het om die dimeer **219** te vorm en nie die anhidried **218** nie.



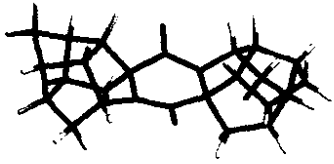
27



218



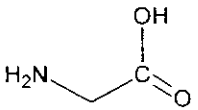
219



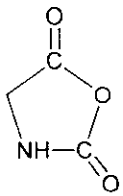
Gedurende die reaksie van 'n amiengroep met fosgeen word soutsuur as byproduk gevorm. Uit **§ 4.2** het die invloed van soutsuur op die reaksiewyse van alkene met amiengroepe duidelik geword. Die gevormde soutsuur tree as 'n katalisator op wat transannulare ringsluitingsreaksies inisieer.

Die IR-spektrum (KBr-skyf) van **219** vertoon geen NH-strekvibrasie-absorpsiebande in die amiengroep gebied nie. Bevestiging vir die korrektheid van die toegekende struktuur van **219** is verkry uit die ^{13}C-KMR-spektrum wat geen seine in die onversadigde koolstofgebied bevat nie. Die ^{13}C-KMR-spektrum vertoon elf resonansseine. 'n Karbonielkoolstofsein by δ_C 172,17 dui op karbonielgroep van die hidantoïenring. Voorts vertoon die ^{13}C-KMR-spektrum ook drie metileenkoolstofseine by δ_C 32,28, δ_C 36,33 en δ_C 37,95 asook 'n kwaternêre koolstofresonans by δ_C 74,78 (C-atoom van hidantoïenring) en sewe metienkoolstof-resonansseine. Die ^{13}C-KMR-spektrum van **219** dui op die simmetrie waaroor die molekule beskik.

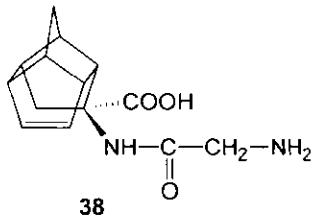
In 'n verdere poging om die peptied van die aminosuur **27** te sintetiseer is die anhidried **220** van **176** gesintetiseer[151]. Die IR- en MS-spektra is identies aan die literatuur.[151,155,159] Behandeling van **27** met **220** in asetonitriel en natriumhidroksied lewer nie die verwagte dipeptied **38** nie. Die VAB-massaspektrum vertoon die moederioonpiek van **27** by m/z 206 (M^+ + H). Die IR-spektrum (KBr-skyf) van die geïsoleerde material is identies aan die spektrum van die uitgangstof **27**.



176

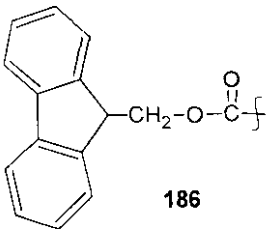


220

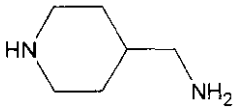


38

Die suurchloriedderivate van beskermde aminosure is te reaktief en vir die rede word suurchloriedderivate nie algemeen in peptiedsintesereaksies gebruik nie. Na die ontwikkeling wat Carpino[147,160,161] gemaak het met die sintese van 9-fluorenielmetoksikarbonielgroep **(186)** as beskermingsgroep is daar weer aandag aan suurhaliedderivate vir peptiedsinteses gegee.[162-166] Die beskermingsgroep **(186)** is suurlabiel en kan onder matige kondisies weer ontskerm word. So byvoorbeeld, kan die **FMOC**-beskermingsgroep **(186)** gemaklik met 4-(aminometiel)-piperidien (4-AMP)[167] **(221)** of tris(2-aminoetiel)amien (TAEA)[168] **(222)** ontskerm word.



186

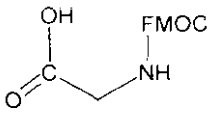


221

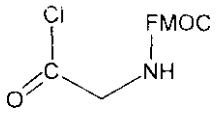
$NH_2CH_2CH_2N(CH_2CH_2NH_2)_2$

222

Voorts is daar besluit om **FMOC**-glisien **(223)** met tionielchloried volgens die metode van Carpino[160] te behandel om die ooreenstemmende suurchloriedderivaat **224** as produk te vorm. Die IR-spektrum (KBr-skyf) vertoon 'n karbonielgroepband by 1816 cm^{-1} wat karakteristiek is van suurhaliede.[89] Verder vertoon die IR-spektrum 'n NH-absorpsie by 3321 cm^{-1} en 'n karbonielgroepband by 1703 cm^{-1} van die **FMOC**-groep. Die VAB-massaspektrum vertoon 'n moederioonpiek by m/z 316 (M^+ + H). Die IR- en MS-spektra is in ooreenstemming met die literatuur[160].



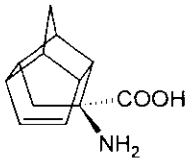
223



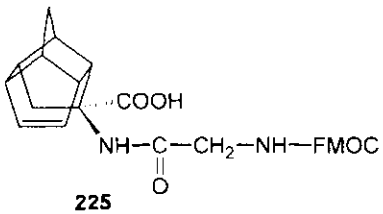
224

Gevolglik is 'n reaksiemengsel van aminosuur **27**, triëtielamien in dichloormetaan met **224** behandel. Na 24 uur is die pH aangepas tot 7 met 'n verdunde soutsuuroplossing waarna die dipeptied **225** uitgepresipiteer het. As bevestiging van die struktuur van die dipeptied **225** is die aminosuur **27** in 10% natriumkarbonaat oplossing en dichloormetaan met **224** behandel. Die VAB-massaspektra van beide reaksies vertoon 'n moederioonpiek by 'n m/z 485 (M^+ + H) wat ondersteunend is vir die toegekende struktuur van **225**. Die

IR-spektrum (KBr-skyf) vertoon twee karbonielgroepbande by 1716 en 1644 cm^{-1} en die karakteristieke breë absorpsieband van 'n karboksielsuurgroep in die gebied tussen 2700 en 3550 cm^{-1}. Die dipeptied **225** is te swak oplosbaar in konvensionele KMR-oplosmiddels om 'n KMR-studie te kon uitvoer.

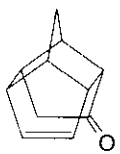


27

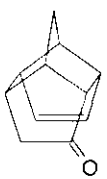


225

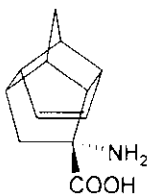
Die gebruik van aminosure in biologiese sisteme wat inherent chiraal is, noodsaak strategieë om opties aktiewe aminosure enantioselektief te sintetiseer. In **Hoofstuk 2**, **§ 2.1** is die stereoïsomeer **33** ($[\alpha]_D$ = -26,9°, in $(CH_3)_2CO$) van die enoon **28** vanaf die meso-dioon **17** gesintetiseer deur van perdelewer alkohol dehidrogenase (HLADH) as ensiem gebruik te maak. Die enantiomeer **35** ($[\alpha]_D$ = +15,2°, in HCl)[23] van die rasemiese aminosuur **27**, soos in **Skema 1 (Hoofstuk 1)**, is vanuit die enoon **33** ($[\alpha]_D$ = -26,9°, in $(CH_3)_2CO$) gesintetiseer. Behandeling van **35** met **224** lewer die enantioselektiewe dipeptied **226**. Soos in die geval van die rasemiese dipeptied **225** is die opties aktiewe enantiomeer **226** swak oplosbaar.



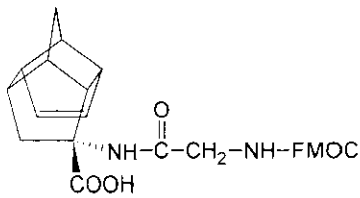
28



33 $[\alpha]_D$ = -26,9°
($(CH_3)_2CO$)

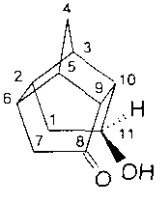


(+)-35 $[\alpha]_D$ = +15,2°
(32 %HCl)

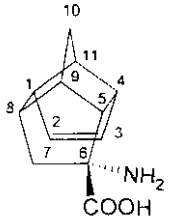


225

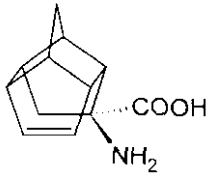
Voorheen is die 1R, 2R, 3R, 5S, 6S, 7S, 9R, 10S, 11R konfigurasie aan die opties aktiewe keto-alkohol **48** toegeken.[26] Op grond hiervan en die reaksieverloop soos in **Skema 3 (Hoofstuk 2, § 2.2.4)** uiteengesit is kan 'n 1R, 4R, 5R, 8S, 9S, 11R konfigurasie aan **33** toegeken word.



48 $[\alpha]_D$ = -12,4°
($CHCl_3$)

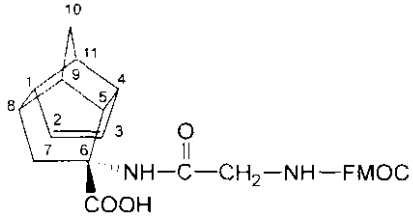


(+)-35 $[\alpha]_D$ = +15,2°
(32% HCl)



27

Op grond van die absolute konfigurasie van die aminosuur **(+)-35**[23] behoort die konfigurasie van **(+)-226** as volg te wees: 1R, 4R, 5R, 6R, 8S, 9S, 11R. Die toekenning verwys na die skeletnommers soos dit in die onderstaande struktuur aangedui word.



(+)-226

Hoofstuk 5

EKSPERIMENTEEL

Eksperimentele data is met behulp van die volgende instrumente verkry.

Infrarooispektra: Nicolet Magna-IR 550 Series II spektrofotometer. (Pil: Kaliumbromied)

Massaspektra:

VAB-spektra: VG Analytical 7070-E massaspektrometer. Die matriks is in alle gevalle Nitrobensielalkohol (NBA) tensy anders vermeld.

EI-spektra: Micromass Autospec TOF massaspektrometer

KMR-spektra: Varian Gemini-300 KMR-spektrometer.

Ongekorrigeerde smeltpunte: Büchi B-540 smeltpuntapparaat (<400°C)

5.1 Sintese van pentasiklo[5.4.0.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}]undekaan-8,11-dioon (17)

Ekwimolêre hoeveelhede p-bensokinoon (50.0g) en vars gedistilleerde siklopentadiëen (30.4g) is in metanol opgelos en in die donker geroer vir 12 uur. Verwydering van die oplosmiddel onder verminderde druk en rekristallisasie vanuit petroleumeter (60-80°C) lewer die adduk **40** as liggeel kristalle (smeltpunt 76°C)

Die adduk **40** (50g) is opgelos in asetoon (1600cm^3), 3-4g per 100cm^3 asetoon. is in 'n verseëlde buis vir 3 uur in 'n waterbad met 'n mediumdruk-ultravioletlamp bestraal. Verwydering van die oplosmiddel onder verminderde druk lewer die dioon **17** (45g , smeltpunt: 245°C) Soxhlet ekstraksie met

n-heksaan as ekstraheermiddel lewer die suiwer dioon **17** as kleurlose kristalle.

IR-, KMR- en **MS-spektra** was identies aan die spektra van 'n outentieke monster.[20,23]

5.2 Sintese van die mono-etileenasetaal 18 vanaf pentasiklo-[5.4.0.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}]undekaan-8,11-dioon (17)

Dioon **17** (120g), etaandiol (42,84g), p-tolueensulfoonsuur (1,560g) en benseen (960cm^3) is vir 5 uur gerefluks (Dean-Starkapparaat) terwyl dit geroer is. Na afkoeling is die reaksiemengsel in 'n 10% natriumkarbonaat-oplossing (960cm^3) uitgegooi. Ekstraksie met dichloormetaan lewer die monoasetaal **18** (149,2g, smeltpunt: 73,5^{0}C). Rekristallisasie vanuit n-heksaan lewer 'n suiwer produk.

IR-, KMR- en **MS-spektra** was identies aan die spektra van 'n outentieke monster.[20,23]

5.3 Sintese van die hidroksi-asetaal 45 vanaf die mono-etileenasetaal 18

Mono-etileenasetaal **18** (140g) is in warm absolute etanol (1590cm^3) opgelos waarna die oplossing in 'n ysbad afgekoel is. 'n Vars bereide koue oplossing van natriumboorhidried (48,36g) in water (108cm^3) is oor 'n tydperk van 6 minute bygedrup onderwyl die oplossing geroer is. Die reaksiemengsel is vir 'n verdere 2 uur in die ysbad geroer waarna dit verwyder is en vir 'n verdere 2 uur by kamertemperatuur geroer is. Die reaksiemengsel is in die ysbad teruggeplaas en 'n 10% soutsuuroplossing (63,6cm^3) is drupsgewys bygevoeg. Ekstraksie met dichloormetaan lewer die onsuiwer hidroksi-asetaal **45** (141g). Vakuumdistillasie by 180^{0}C by 'n druk van 10,25 mmHg lewer 'n suiwer monster. Geen verdere suiwering is gedoen vir die reaksie in **5.4** nie.

IR-, KMR- en **MS-spektra** was identies aan die spektra van 'n outentieke monster.[20,23]

5.4 Sintese van 11-broom-pentasiklo[5.4.0.$0^{2,6}$.$0^{3,10}$.$0^{5,9}$]undekaan-8-oon (20)

Die hidroksi-asetaal **45** (141g) is in 48% waterstofbromiedsuur (705cm^3) vir 3 uur by 80°C geroer. Die warm oplossing is in yswater uitgegooi en die presipitaat afgefiltreer. Die presipitaat is in asetoon opgelos en met geaktiveerde koolstof behandel. Die geaktiveerde koolstof is afgefiltreer en die warm oplossing in yswater uitgegooi en die suiwer broomketoon **20** (149,2g, smeltpunt: 84,5°C) afgefiltreer.

IR-, **KMR-** en **MS-spektra** was identies aan die spektra van 'n outentieke monster.[20,23]

5.5 Sintese van tetrasiklo[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]undek-2-een-6-oon (28)

Broomketoon **20** (51,1g), ysasynsuur (60,1cm^3) en sinkpoeier (81,2g) is gerefluks vir 8 uur terwyl magneties geroer is. Na afkoeling is die reaksiemengsel gefiltreer en die residu met diëtieleter gewas. Die gekombineerde filtraat is onder verminderde druk gekonsentreer. Die asynsuur is met 'n versadigde natriumwaterstofkarbonaat-oplossing geneutraliseer. Die enoon **28** (32,2g, smeltpunt: 192°C) is uit die reaksiemengsel met behulp van 'n kontinue ekstraksie met diëtieleter as elueermiddel geëkstraheer. Rekristallisasie vanuit n-heksaan lewer die suiwer produk.

IR-, **KMR-** en **MS-spektra** was identies aan die spektra van 'n outentieke monster.[23]

5.6 Sintese van 2,3-dibroom-tetrasiklo[6.3.0.0^{4,11}.$0^{5,9}$]undekaan-6-oon (56)

Die enoon **28** (0,5g) is in chloroform (20cm^3) opgelos. Broom (0,2cm^3) is by kamertemperatuur oor 'n tydperk van 25 minute by die reaksiemengsel gevoeg totdat geen ontkleuring van broom meer waargeneem kon word nie. Die reaksiemengsel is vir 'n verdere 2 uur geroer. Verwydering van die

oplosmiddel onder verminderde druk lewer die onsuiwer dibroomketoon **56** (0,916g) as 'n donker bruin olie. 'n Suiwer monster is verkry deur kolomchromatografie (silikagel F_{60}) met petroleumeter (60-80°C) en etielasetaat (1:1) as elueermiddel.

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 2961, 2879, 1746, 1461, 1313, 1158, 690 cm^{-1}

^{1}H-KMR data: CH en CH_2: δ 1,750, δ 1,820, δ 2,000 - 1,970m, δ 2,980 - 2,700m, δ 3,300 – 3,050m, δ 3,390

^{13}C-KMR data: CH: δ 46,51, δ 46,69, δ 48,90, δ 49,04, δ 56,33, δ 57,52, δ 59,24, δ 60,67. **CH_2:** δ 39,96, δ 44,17. **C=O:** δ 210,52

MS-spektrum: (EI): M^+ m/z 317, M^+ + 2 m/z 319, M^+ + 4 m/z 321

5.7 Sintese van die hidantoïen 29 van tetrasiklo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undek-2-een-6-oon (28)

Enoon **28** (8g), natriumsianied (4g), ammoniumchloried (4g), ammoniumkarbonaat (16g), 25% ammoniak (80cm^3), etanol (40cm^3) en 'n magnetiese roerstafie is in 'n buis verseël. Die buis is in 'n waterbad geplaas by 60°C en die inhoud vir 12 uur geroer. Die inhoud van die buis is in 800cm^3 water uitgegooi en gekook tot geen ammoniakreuk waarneembaar was nie. Die hidantoïen **29** (11,4g, smeltpunt 243°C) kristalliseer uit die warm oplossing en is afgefiltreer.

IR-, KMR- en **MS-spektra** was identies aan die spektra van 'n outentieke monster.[23]

5.8 Sintese van 2-broom-hidantoïen 59 vanuit die hidantoïen 29

Die hidantoïen **29** (0,230g) is in ysasynsuur (10cm^3) opgelos. Broom (0,1cm^3) is by kamertemperatuur bygevoeg totdat geen ontkleuring van broom meer waargeneem kon word nie. Die reaksiemengsel is vir 'n verdere 2 uur geroer. Verwydering van die oplosmiddel onder verminderde druk lewer die suiwer monobroomhidantoïen **59** (0,322g, smeltpunt: 266°C) as kleurlose kristalle.

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 3140, 3039, 2982, 2962, 2777, 1744, 1716, 1414, 1390, 1300, 1122, 758, 547 cm^{-1}

^{1}H-KMR data: CH_2: δ 1,790d, 1,870d (10,73 Hz), δ 1,950d (13,83 Hz), δ 2,051dd (4,02 Hz, 4,29 Hz). **CH:** δ 2,380m, δ 2,500m δ 2,740m, δ 2,810m, δ 3,010m, δ 4,450s, δ4,520d. **NH:** δ 10,785

^{13}C-KMR data: C: δ 76,39. **CH:** δ 46,51, δ 43,93, δ 46,85, δ 48,36, δ 52,25, δ 54,89, δ 56,54, δ 58,52, δ 60,67. **CH_2:** δ 35,72, δ 37,55. **C=O:** δ 155,38, δ 174,96.

MS-spektrum: (EI): M^+ m/z 308, M^+ + 2 m/z 310

5.9 Sintese van 3-broom-tetrasiklo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undekaan-6-oon (60)

Enoon **28** (0,5g) in 48% waterstofbromiedsuur (20cm^3) is vir 3 uur by 80°C geroer. Die reaksiemengsel is met water geblus. Ekstraksie met dichloormetaan lewer die onsuiwer broomketoon **60** (0,514g) as 'n olie. 'n Suiwer produk is deur kolomchromatografie (silikagel F_{60}) met 'n petroleumeter (60-80°C) en etielasetaatmengsel (1:3) as elueermiddel verkry.

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks}, 2953, 2871, 1745, 1454, 1408, 1290, 1162 cm^{-1}

KMR-data: Tabel 1

MS-spektrum: M^+ m/z 240, M^+ + 2 m/z 242

5.10 Sintese van tetrasiklo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undekaan-3,6-dioon (62)

'n Oplossing van die dioon **17** (2g) in ysasynsuur (100cm^3) is met geaktiveerde sink (5g) vir 5 uur by kamertemperatuur geroer. Die reaksiemengsel is gefiltreer en die residu met dichloormetaan gewas. Die oormaat asynsuur is onder verminderde druk afgedistilleer. Die res van die asynsuur is met 'n versadigde natriumwaterstofkarbonaat-oplossing geneutraliseer. Ekstraksie met dichloormetaan lewer die verlangde diketoon **62**. Rekristallisasie uit etanol lewer die dioon **62** (1,4g, smeltpunt: 253°C) as kleurlose kristalle.

IR-, **KMR-** en **MS-spektra** was identies aan die spektra van 'n outentieke monster.[50]

5.11 Sintese van die hemi-asetaal 63

'n Oplossing van die dioon **62** (2g) in absolute etanol (25cm^3) is in 'n ysbad afgekoel. 'n Vars bereide koue oplossing van natriumboorhidried (0,430g) in water (10cm^3) is oor 'n tydperk van 6 minute bygedrup onderwyl die oplossing geroer is. Die reaksiemengsel is vir 'n verdere 2 uur in die ysbad geroer waarna dit verwyder is en vir 'n verdere 2 uur by kamertemperatuur geroer is. Die reaksiemengsel is in die ysbad teruggeplaas en 10% soutsuuroplossing (10cm^3) is drupsgewys bygevoeg. Ekstraksie met dichloormetaan lewer die onsuiwer hemi-asetaal **63** (1,517g, smeltpunt: 222°C). Rekristallisasie vanuit petroleumeter (60-80°) lewer 'n suiwer monster.

IR-, **KMR-** en **MS-spektra** was identies aan die spektra van 'n outentieke monster.[50]

5.12 Sintese van 3-broom-tetrasiklo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undekaan-6-oon (60) vanuit die hemi-asetaal 63

'n Oplossing van die hemi-asetaal **63** (1g) in ysasynsuur (20cm^3) is met 48% waterstofbromiedsuur (15cm^3) in 'n geseëlde buis by 100°C vir 8 uur geroer. Die reaksie is met koue water geblus. Ekstraksie met dichloormetaan lewer

die onsuiwer produk. Suiwering deur kolomchromatografie (silikagel F_{60}) met petroleumeter (60-80°) en etielasetaat (1:3) as elueermiddel, lewer die broomketoon **60** (0,809g, smeltpunt: 63°C).

IR-, **KMR-** en **MS-spektra** was identies aan die spektra van 'n outentieke monster.[50]

5.13 Sintese van 3-broomhidantoïen 73 vanuit die hidantoïen 29

Die hidantoïen **29** (0,230g) en 48% waterstofbromiedsuur (50cm^3) is vir 3 uur by 80°C geroer. Die reaksie is met water geblus en met dichloormetaan geëkstraheer. Verwydering van die oplosmiddel onder verminderde druk lewer die broomhidantoïen **73** (0,180g, smeltpunt: 189,2°C). Rekristallisasie vanuit etanol lewer die suiwer produk as kleurlose kristalle.

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 3162, 3041, 2948, 2778, 1772, 1410, 1305, 1118, 759, 672, 487 cm^{-1}

KMR-data: Tabel 2

MS-spektrum: (EI): M$^+$: m/z 310, M$^+$ + 2: m/z 312

5.14 Sintese van *cis*-2,3-dihidroksi-tetrasiklo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undekaan-6-oon (83) ($KMnO_4$/ters-Butanol/NaOH metode)

Kaliumpermanganaat (0,494g), natriumhidroksied (0,156g) in water (25cm^3) afgekoel na 0°C, is by 'n goed geroerde koue mengsel (0°C) van enoon **28** (0,500g), ters-butanol (32cm^3), water (6cm^3) en ys (15,6g) gevoeg. Die reaksiemengsel is vir 1 uur by 0°C geroer. Die gevormde mangaandioksied is afgefiltreer. Die *cis*-diol **83** (0,230g) is met behulp van kontinue ekstraksie met dietieleter as elueermiddel na 2 dae as 'n kleurlose olie verkry

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 3450, 2956, 2871, 1735, 1410, 1288, 1155, 1057, 1008, 953 cm^{-1}

KMR-data: ^{1}H-Tabel 3, ^{13}C-Tabel 4

MS-spektrum: (EI): M$^+$ m/z 194

5.15 Sintese van *cis*-2,3-dihidroksi-tetrasiklo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undekaan-6-oon (83) (OsO_4/Piridien metode)

Osmiumtetroksied (1g) in piridien (5cm^3) is by 'n goed geroerde reaksiemengsel van die enoon **28** (0,630g) in piridien (10cm^3) gevoeg. 'n Donker oranje-bruin oplossing word verkry. Die reaksiemengsel is vir 1 uur by kamertemperatuur geroer. Natriumbisulfiet (1,8g) opgelos in water (30cm^3) en piridien (20cm^3) is by die reaksiemengsel gevoeg om die gevormde osmiumkompleks te ontbind. Die reaksiemengsel is vir 'n verdere 30 minute geroer. Die reaksiemengsel is met dichloormetaan geëkstraheer en die gekombineerde ekstrakte met anhidriese magnesiumsulfaat gedroog. Verwydering van die oplosmiddel onder verminderde druk lewer die suiwer *cis*-diol **83** (0,573g) as 'n kleurlose olie.

IR-, KMR-, MS-spektra was identies aan die spektra van **83** in **5.14**.

5.16 Sintese van die sikliese-asetaal 84 van *cis*-2,3-dihidroksi-tetrasiklo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undekaan-6-oon (83)

Diol **83** (0,180g) en p-tolueensulfoonsuur (0,030g) in asetoon (10cm^3) is by kamertemperatuur vir 3 uur geroer. Die reaksiemengsel is met 'n koue 10% natriumkarbonaat-oplossing (8cm^3) behandel. Ekstraksie met dichloormetaan lewer die sikliese-asetaal **84** (0,207g, smeltpunt: 125°C) as kleurlose kristalle.

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 2980, 2949, 2873, 1736, 1454, 1380, 1205, 1044, 892 cm^{-1}

KMR-data: ^{1}H-Tabel 3, ^{13}C-Tabel 4

MS-spektrum: (VAB: M + H): M$^+$ m/z 235

5.17 Sintese van die *cis*-2,3-dihidroksihidantoïen 85 van die hidantoïen 29

Oksidasie van die hidantoïen **29** (0,182g) volgens die metode soos in eksperiment **5.15** beskryf, het die suiwer dihidroksihidantoïen **85** (0,202g, smeltpunt: 310°C) as kleurlose kristalle opgelewer.

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 3379, 3227, 2954, 2910, 1761, 1730, 1409, 1285, 1055, 747 cm^{-1}

KMR-data: Tabel 5

MS-spektrum: (EI): M^+ m/z 264

5.18 Gepoogde sintese van die hidantoïen van *cis*-2,3-dihidroksi-tetrasiklo[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]undekaan-6-oon (83)

Diol **83** (0,5g), natriumsianied (0,25g), ammoniumchloried (0,25g), ammoniumkarbonaat (1g), 25% ammoniak (5cm^3), etanol (5cm^3) en 'n magnetiese stafie is in 'n buis verseël. Die buis is in 'n waterbad geplaas by 60°C en die inhoud vir 24 uur geroer. Die inhoud van die buis is in 100cm^3 water uitgegooi en gekook tot geen ammoniakreuk waarneembaar was nie. Ekstraksie met dichloormetaan het slegs die uitgangstof gelewer.

IR-, **KMR**- en **MS-spektra** was identies aan die spektra van die uitgangstof.

5.19 Gepoogde sintese van die hidantoïen van die sikliese asetaal 84

Sikliese-asetaal **84** (0,142g), etanol (5cm^3), 25% ammoniak (10cm^3), natriumsianied (0,35g), ammoniumchloried (0,35g) en ammoniumkarbonaat (0,7g) en 'n magnetiese stafie is in 'n buis verseël. Die buis is in 'n waterbad geplaas by 60°C en die inhoud vir 24 uur geroer. Die inhoud van die buis is in 100cm^3 water uitgegooi en gekook tot geen ammoniakreuk waarneembaar was nie. Ekstraksie met dichloormetaan het slegs die uitgangstof gelewer.

IR-, **KMR-** en **MS-spektra** was identies aan die spektra van die uitgangstof

5.20 Sintese van die hidroksiformaatester 87 vanaf die hidantoïen 29

30% Waterstofperoksied (1,4cm^3) is by 'n oplossing van die hidantoïen **29** (0,230g) in 98% metanoësuur (10cm^3) by kamertemperatuur bygevoeg. Die reaksiemengsel is by 40°C vir 4 uur verhit. Die ongereageerde permetanoësuur is met koue water (50cm^3) ontbind. Ekstraksie met dichloormetaan en droging met anhidriese natriumsulfaat lewer die suiwer hidroksiformaatester **87** (0,247g, smeltpunt: 238,8°C).

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 3197, 3063, 2965, 2945, 2870, 1775, 1716, 1393, 1172, 1703, 751 cm^{-1}

KMR-data: Tabel 6

MS-spektrum: (EI): M^+ - H_2O m/z 274

5.21 Sintese van *trans*-diol 88 vanaf die hidroksi-formaatester 87

Die hidroksiformaatester **87** (0,293g), natriumhidroksied (20cm^3, 2M) en etanol (20cm^3) is vir 2 uur gerefluks. Na afkoeling is die reaksiemengsel geneutraliseer met soutsuur (20cm^3, 2M). Ekstraksie met dichloormetaan lewer die dihidroksihidantoïen **88** (0,118g, smeltpunt: 236°C).

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 3366, 3180, 3069, 2965, 1764, 1732, 1410, 1054, 754 cm^{-1}

KMR-data: Tabel 7

MS-spektrum: (EI): M^+ m/z 264

5.22 Gepoogde sintese van die *trans*-diol 89 van tetrasiklo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undek-2-een-6-oon (28)

Enoon **28** (0,5g), 98% metanoësuur (10cm^3) en 30% waterstofperoksied (1,4cm^3) is by kamertemperatuur bymekaar gevoeg. Die reaksiemengsel is op 'n waterbad by 40°C vir 4 uur verhit. Die reaksie is met 50cm^3 koue water geblus. Ekstraksie met diëtieleter lewer 'n mengsel van produkte (0,494g) as 'n olie. 'n Poging is aangewend om 'n suiwer monster te verkry deur die

aanwending van kolomchromatografie op silikagel F_{60} met petroleumeter (60-80°C) en etielasetaat (1:1) as elueermiddel, sonder sukses.

5.23 Sintese van 2-*endo*-hidroksi-aminosuur 91

Die *trans*-diol **88** (0,143g) is by 'n helder waterige bariumhidroksied-oplossing ($15cm^3$) gevoeg. Die reaksiemengsel is teen ± 180°C in 'n oop $100cm^3$ beker in 'n outoklaaf onder druk (200 kPa) vir 30 minute verhit. Na afkoeling is die inhoud van die beker in 'n oormaat water (~$80cm^3$) uitgegooi. 'n Oormaat ammoniumkarbonaat is bygevoeg en die gepresipiteerde bariumkarbonaat afgefiltreer. Indamping van die oplosmiddel tot 'n klein volume lewer die aminosuur **91** (0,122g, smeltpunt: >400) as kristalle.

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 3302, 2967, 1631, 1598, 1400, 1039 cm^{-1}

KMR-data: Tabel 8

MS-spektrum: (EI): M^+ m/z 221. (VAB): $M^+ + H$ m/z 222

5.24 Sintese van 2-*endo*-hidroksi-aminosuur 91 vanaf die hidroksiformaatester 87

Hidrolise van die hidroksiformaatester **87** (0,807g) met 'n helder waterige bariumhidroksied-oplossing ($30cm^3$), volgens die metode in eksperiment **5.23**, het die ooreenstemmende aminosuur **91** (0,595g, smeltpunt: >400°C) opgelewer.

IR- en **KMR-spektra** was identies aan die spektra van **91** in metode **5.23**.

5.25 Gepoogde sintese van *cis*-6-amino-2,3-dihidroksi-tetrasiklo-[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]undekaan-6-karboksielsuur (86)

Hidrolise van die dihidroksihidantoïen **85** (0,396g) met helder waterige bariumhidroksied-oplossing ($20cm^3$), volgens die metode in eksperiment **5.23**, het 'n mengsel van die dihidroksihidantoïen **85** en die aminosuur **86** (0,595g) opgelewer. Die aminosuur **86** kon nie sinvolle hoeveelhede geïsoleer word nie.

5.26 Sintese van die (-)-enantiomeer van 11-hidroksi-pentasiklo-[5.4.0.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}]undekaan-8-oon (-)-48

Die dioon **17** (15g), β-nikotienamied-adenien dinukleotied (NADH, 1g), perdelewer alkohol dehidrogenase (HLADH, 5cm^3) en etanol is in Sörensen fosfaatbuffer (1000cm^3), pH = 7, opgelos. Die oplossing is teen 37°C geroer vir 5 dae. Die produk **(-)-48** (9,46g, smeltpunt: 230°C, $[\alpha]_D$ = -12,4° in chloroform) is verkry deur ekstraksie van die oplossing met dichloormetaan. Die ensiem is weer aangewend vir die reduksie van die dioon **17** nadat die gevormde asetaldehied deur presipitasie met 2,4-dinitrofenielhidrasien verwyder is.

IR-, KMR- en **MS-spektra** was identies aan die spektra van 'n outentieke monster.[20,23]

5.27 Sintese van die (-)-enantiomeer van 11-broom-pentasiklo-[5.4.0.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}]undekaan-8-oon (-)-49

Hidroksiketoon **(-)-48** (10g) in 48% waterstofbromiedsuur (80cm^3) is vir 3 uur by 80°C geroer. Die warm oplossing is in yswater uitgegooi en die presipitaat afgefiltreer. Die presipitaat is in asetoon opgelos en met geaktiveerde koolstof behandel. Die geaktiveerde koolstof is afgefiltreer en warm oplossing is in yswater uitgegooi en die suiwer broomketoon **(-)-49** (9,3g, smeltpunt: 84,5°C, $[\alpha]_D$ = -59,0° in chloroform) afgefiltreer.

IR-, KMR- en **MS**-spektra was identies aan die spektra van 'n outentieke monster.[23]

5.28 Sintese van die (-)-enantiomeer van tetrasiklo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]-undek-2-een-6-oon (-)-33

Broomketoon **(-)-49** (1,7g), ysasynsuur (20cm^3) en sinkpoeier (2.7g) is vir 8 uur gerefluks terwyl magneties geroer is. Na afkoeling is die reaksiemengsel gefiltreer en die residu met diëtieleter gewas. Die gekombineerde filtraat is

onder verminderde druk gekonsentreer. Die asynsuur is met 'n versadigde natriumkarbonaat-oplossing geneutraliseer. Die enoon **(-)-33** (0,844g, smeltpunt: 192°C, $[\alpha]_D$ = -26,9° in asetoon) is uit die reaksiemengsel met behulp van 'n kontinue ekstraksie met dietieleter as elueermiddel geëkstraheer. Rekristallisasie vanuit n-heksaan lewer die suiwer produk.

IR-, KMR- en **MS**-spektra was identies aan die spektra van 'n outentieke monster.[23]

5.29 Sintese van die (+)-enantiomeer van die hidantoïen (+)-34 vanuit tetrasiklo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undek-2-een-6-oon (-)-33

Enoon **(-)-33** (1g), natriumsianied (0,500g), ammoniumchloried (0,500g), ammoniumkarbonaat (2g), 25% ammoniak (10cm^3), etanol (5cm^3) en 'n magnetiese roerstafie is in 'n buis verseël. Die buis is in 'n waterbad geplaas by 60°C en die inhoud vir 12 uur geroer. Die inhoud van die buis is in 800cm^3 water uitgegooi en gekook tot geen ammoniakreuk waarneembaar was nie. Die hidantoïen **(+)-34** (1,060g, smeltpunt 243°C, $[\alpha]_D$ = +82,5° in dimetielsulfoksied) kristalliseer uit die warm oplossing en is afgefiltreer.

IR-, KMR- en **MS**-spektra was identies aan die spektra van 'n outentieke monster.[23]

5.30 Sintese van die (+)-enantiomeer van die cis-2,3-dihidroksi-hidantoïen (+)-93 vanuit die hidantoïen (+)-34

Die hidantoïen **(+)-34** (0,480g) is in piridien (10cm^3) opgelos. Osmiumtetroksied (1g) is in piridien (5cm^3) opgelos en by die reaksiemengsel gevoeg terwyl heftig geroer word. Die reaksiemengsel vir 1 uur by kamertemperatuur geroer. 'n Oplossing van natriumbisulfiet (1,8g), water (30cm^3) en piridien (20cm^3) is bygevoeg. Die reaksiemengsel is vir 'n verdere 30 minute geroer. Die reaksiemengsel is met dichloormetaan geëkstraheer en die ekstrak met anhidriese natriumsulfaat gedroog. Verwydering van die oplosmiddel onder verminderde druk lewer die suiwer dihidroksihidantoïen

(+)-93 (0,496g, smeltpunt: 310°C, $[\alpha]_D$ = +24,1° in dimetielsulfoksied) as kleurlose kristalle.

IR-, KMR- en **MS-spektra** van **(+)-93** was identies aan die spektra van die rasemiese mengsel.

5.31 Sintese van die (+)-enantiomeer van die hidroksiformaatester (+)-95 vanuit die hidantoïen (+)-34

30% Waterstofperoksied (1,4cm^3) is by 'n oplossing van die hidantoïen **(+)-34** (0,420g) in 98% metanoësuur (10cm^3) by kamertemperatuur bygevoeg. Die reaksiemengsel is by 40°C vir 4 uur verhit. Die ongereageerde permetanoësuur is met koue water (50cm^3) ontbind. Ekstraksie met dichloormetaan en droging met anhidriese natriumsulfaat lewer die suiwer hidroksiformaatester **(+)-95** (0,514g, $[\alpha]_D$ = +64,2° in dichloormetaan, smeltpunt: 238,8°C).

IR-, KMR- en **MS-spektra** van **(+)-95** was identies aan die spektra van die rasemiese mengsel.

5.32 Sintese van die (+)-enantiomeer van 2-*endo*-hidroksi-aminosuur (+)-97 vanuit die hidroksiformaatester (+)-95

Hidrolise van die hidoksiformaatester **(+)-95** (0,544g) met helder waterige bariumhidroksied-oplossing (30cm^3), volgens die metode in eksperiment **5.23,** het die ooreenstemmende aminosuur **(+)-97** (0,401g, $[\alpha]_D$ = +11,9° in water , smeltpunt: >400°C) opgelewer.

IR-, KMR- en **MS-spektra** van **(+)-97** was identies aan die spektra van die rasemiese mengsel.

5.33 Sintese van *endo*-tetrasiklo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undek-2-een-6-ol 136

'n Oplossing van die enoon **28** (1,600g) in absolute etanol (20cm^3) is in 'n ysbad afgekoel. 'n Vars bereide koue oplossing van natriumboorhidried (0,760g) in water (10cm^3) is oor 'n tydperk van 6 minute bygedrup onderwyl

die oplossing geroer is. Die reaksiemengsel is vir 'n verdere 2 uur in die ysbad geroer waarna dit verwyder is en vir 'n verdere 6 uur by kamertemperatuur geroer is. Die reaksiemengsel is in die ysbad teruggeplaas en 10% soutsuuroplossing ($20cm^3$) is drupsgewys bygevoeg. Ekstraksie met dichloormetaan lewer die onsuiwer hidroksielalkeenderivaat **136** (1,371g, smeltpunt: 216°C) Rekristallisasie vanuit pentaan lewer 'n suiwer monster.

IR-, KMR- en **MS-spektra** was identies aan die spektra van 'n outentieke monster.[31]

5.34 Sintese van 2-broom-tetrasiklo[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]undekaaneter 146

Die enol **136** (1,620g) is in chloroform ($20cm^3$) opgelos. Broom ($0,6cm^3$) is by kamertemperatuur oor 'n tydperk van 25 minute by die reaksiemengsel gevoeg totdat geen ontkleuring van broom meer waargeneem kon word nie. Die reaksiemengsel is vir 'n verdere 2 uur geroer. Verwydering van die oplosmiddel onder verminderde druk lewer die onsuiwer monobroometer **146** as 'n bruin olie. 'n Suiwer monster (1,437g) is verkry deur kolomchromatografie op silikagel F_{60} met benseen as elueermiddel.

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 2956, 2867, 1446, 1314, 1083, 1060, 1049, 986, 838, 761, 692, 652 cm^{-1}

KMR-data: Tabel 10

MS-spektrum: (EI): M^- m/z 240, M^+ + 2 m/z 242

5.35 Sintese van kaliumsout 149 vanuit hidantoïen 29

Hidantoïen **29** (2g) is met 'n kaliumhidroksiedoplossing (0,489g in water $10cm^3$) vir 10 minute geroer. Die reaksiemengsel is op 'n stoombad ingedamp om die kaliumsout **149** (1,903g, smeltpunt: >400°C) as produk te lewer.

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 3347, 3054, 2936, 2860, 2168, 1672, 1620, 1567, 1305, 1291 cm^{-1}

KMR-data: Tabel 11

MS-spektrum: (VAB): $M^+ + H$ m/z 269

5.36 Sintese van propargielhidantoïen 150 vanuit 149

Die kaliumsout **149** (1g), propargielbromied (0,830g), tolueen ($20cm^3$) en dimetielformamied ($30cm^3$) is vir 4 uur onder 'n stikstof atmosfeer gerefluks. Na die verlangde reaksieperiode is die oormaat oplosmiddel onder vakuum afgedistilleer om die onsuiwer produk **150** te lewer. Rekristallisasie vanuit etanol lewer die suiwer produk **150** (0,507g, smeltpunt: 158 °C) as ligbruin kristalle.

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 3290, 2995, 2959, 2926, 2864, 2240, 1764, 1705, 1442, 1346, 1145, 655, 632 cm^{-1}

KMR-data: Tabel 12

MS-spektrum: (EI): M^+ m/z 268

5.37 Sintese van asetielhidantoïen 151 vanuit hidantoïen 29

5.37.1 Metode 1

Hidantoïen **29** (0,230g), asynsuuranhidried ($10cm^3$) en natriumasetaat (0,050g) is vir 3 uur gerefluks. Die reaksiemengsel is stadig met water ($100cm^3$) ontbind. Die suiwer asetielderivaat **151** (0,241g, smeltpunt: 170 °C) presipiteer uit en word afgefiltreer.

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 3333, 2959, 2864, 1804, 1758, 1708, 1354, 1278, 1228, 1210 cm^{-1}

KMR-data: Tabel 13

MS-spektrum: (EI): M^+ m/z 272

5.37.2 Metode 2

Hidantoïen **29** (1g) en asynsuuranhidried (20cm^3) is vir 3 uur gerefluks. Die reaksiemengsel is stadig met water (200cm^3) ontbind. Die suiwer asetielderivaat **151** (1,163g, smeltpunt: 170 °C) presipiteer uit en word afgefiltreer.

IR-, KMR- en **MS-spektra** was identies aan die spektra van **151**.

5.38 Sintese van die bensoïelderivaat 152 vanaf die hidantoïen 29

'n Mengsel van triëtielamien (0,122g), bensoïelchloried (0,210g) in tetrahidrofuraan (5cm^3) is by 'n oplossing van hidantoïen **29** (0,230g) in tetrahidrofuraan (10cm^3) gevoeg en vir 24 uur gerefluks terwyl dit geroer is. Na 24 uur is 'n verdere 0,122g triëtielamien en 0,210g bensoïelchloried in 5cm^3 tetrahidrofuraan bygevoeg. Die reaksie is vir 'n verdere 18 uur gerefluks. Die gevormde presipitaat is afgefiltreer en die oplosmiddel onder verminderde druk verwyder om die bensoïelderivaat **152** te lewer. Kolomskeiding op silkagel F_{60} met 'n 2:1:1 mengsel van etielasetaat, petroleum eter (60-80°C) en dichloormetaan as elueermiddel lewer die suiwer bensoïelderivaat **152** (0,038g, smeltpunt: 212,2°C).

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 3365, 3058, 2940, 2860, 1805, 1739, 1693, 1376, 1312, 1284, 1259, 821, 796, 740, 696, 636 cm^{-1}

KMR-data: Tabel 14

MS-spektrum: (EI): M^+ m/z 334

5.39 Sintese van die broomderivaat 159 van die asetielhidantoïen 151

Die asetielhidantoïen **151** (0,272g) is in 10cm^3 dichloormetaan opgelos. 'n Broom (0,1cm^3) oplossing in koolstoftetrachloried (5cm^3) is drupsgewys bygevoeg totdat die reaksiemengsel nie meer ontkleur nie. Die reaksiemengsel is vir 'n verdere 2 uur geroer. Verwydering van die

oplosmiddel onder verminderde druk lewer die broomderivaat **159** (0,280g, smeltpunt: 266°C) as 'n kleurlose kristal.

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 2978, 1800, 1759, 1707, 1361, 1319, 1301, 1277, 1233, 1213, 1182, 1118, 759, 647, 557 cm^{-1}

KMR-data: Tabel 15

MS-spektrum: (EI): M^+ m/z 350 (100%), $M^+ + 2$ m/z 352 (98%)

5.40 Sintese van die asetielderivaat 163 van die monobroom-hidantoïen 73

Die monobroomhidantoïen **73** (0,308g) is vir 8 uur in asynsuuranhidried ($10cm^3$) gerefluks. Die reaksiemengsel is stadig met water ($100cm^3$) ontbind. Die gevormde presipitaat is afgefiltreer om die asetielderivaat **163** (0,296g, smeltpunt: 155 °C) as enigste produk te lewer.

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 3248, 2936, 2860, 1800, 1759, 1707, 1363, 1256, 1222, 594 cm^{-1}

KMR-data: Tabel 16

MS-spektrum: (EI): M^+ m/z 352 (100%), $M^+ + 2$ m/z 354 (98%)

5.41 Asetilering van die hidroksiderivaat 87

5.41.1 Metode1

'n Mengsel van die hidroksielderivaat **87** (0,292g), asynsuuranhidried ($10cm^3$) en natriumasetaat (0,050g) is vir 1 uur gerefluks. Die reaksiemengsel is stadig met water ($50cm^3$) ontbind. Filtrasie van die gevormde presipitaat lewer die asetielderivaat **165** (0,160g, smeltpunt: 188°C).

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 2974, 2873, 1793, 1758, 1718, 1701, 1365, 1321,1297, 1286, 1238, 1182, 758, 602, 560 cm^{-1}

KMR-data: Tabel 17

MS-spektrum: (EI): M^+ m/z 316, (VAB): $M^+ + H$ m/z 317

5.41.2 Metode 2

'n Mengsel van die hidroksielderivaat **87** (0,292g) en asynsuuranhidried ($10cm^3$) is vir 1 uur gerefluks. Die reaksiemengsel is stadig met water ($100cm^3$) ontbind. Filtrasie van die presipitaat lewer die asetielderivaat **165** (0,193g, smeltpunt: 188 °C).

IR-, KMR- en **MS-spektra** was identies aan die spektra van **165**

5.42 Hidrolise van 165 met 6M soutsuur

Die asetielderivaat **165** (0,200g) is 12 uur in 'n 6M soutsuur oplossing ($20cm^3$) geroer. Die reaksiemengsel is met dihloormetaan geëkstraheer. Die dichloormetaan laag is met water gewas en gedroog met anhidriese natriumsulfaat. Indamping van die dichloormetaan lewer die hidroksielderivaat **166** (0,172g, smeltpunt: 250°C) as die enigste produk.

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 3400, 3173, 3066, 2953, 2868, 2754, 1765, 1731, 1406, 1121, 1053, 755 cm^{-1}

KMR-data: Tabel 18

MS-spektrum: (EI): M^+ m/z 246, (VAB): $M^+ + H$ m/z 247

5.43 Gepoogde sintese van die chloorderivaat 167 met tionielchloried

5.43.1 Metode 1

Tionielchloried (0,236g) is by 'n oplossing van die formielester **87** (0,292g) in dioksaan ($20cm^3$) gevoeg. Die reaksiemengsel is vir 3 uur gerefluks. Na afkoeling is die oplosmiddel en tionielchloried onder verminderde druk verwyder om 'n 1:1 mengsel van **87** en **166** (0,175g) te lewer.

5.43.2 Metode 2

Tionielchloried (0,236g) is by 'n oplossing van die formielester **87** (0,292g) in tetrahidrofuraan ($20cm^3$) en piridien (0,079g) gevoeg. Die reaksiemengsel is vir 1 uur by 60°C geroer. Die reaksiemengsel is stadig met water ontbind. Ekstraksie met dichloormetaan lewer die uitgangstof **87** (0,24g).

5.43.3 Metode 3

'n Oplossing van die formielester **87** (0,292g) in tionielchloried ($20cm^3$) is vir 12 uur by kamertemperatuur geroer. Die oormaat tionielchloried is onder verminderde druk afgedistilleer om die hidroksielderivaat **166** (0,25g, smeltpunt: 250°C) te lewer.

IR-, **KMR-** en **MS-spektra** was identies aan die spektra van **166**.

5.44 Hidrolise van 87 en 88 met 32% soutsuur

5.44.1 Hidrolise van 87

Die formielester **87** (0,292g) is vir 12 uur in 'n 32% soutsuuroplossing ($10cm^3$) geroer. Die reaksiemengsel is met dichloormetaan geëkstraheer. Die dichloormetaan laag is met twee $20cm^3$ porsies water gewas en gedroog met anhidriese natriumsulfaat. Verwydering van die dichloormetaan onder verminderde druk lewer die hidroksielderivaat **166** (0,171g, smeltpunt: 250°C) as die enigste produk.

IR-, **KMR-** en **MS-spektra** was identies aan die spektra van **166**.

5.44.2 Hidrolise van 88

Die *trans*-dihidroksiderivaat **88** (0,264g) is vir 2 uur in 'n 32% soutsuur-oplossing ($10cm^3$) geroer. Die reaksiemengsel is met dichloormetaan geëkstraheer. Die dichloormetaan laag is met twee porsies water ($20cm^3$) gewas en gedroog met anhidriese natriumsulfaat. Verwydering van die dichloormetaan onder verminderde druk lewer die hidroksielderivaat **166** (0,106g, smeltpunt: 217,8°C) as die enigste produk.

IR-, **KMR-** en **MS**-spektra was identies aan die spektra van **166**.

5.45 Sintese van *endo*-6-amino-2-hidroksitetrasiklo[6.3.0.$0^{4,11}$.$0^{5,9}$]-undekaan-6-karboksielsuur (91) vanuit 165 en 166

5.45.1 Hidrolise van 165 met bariumhidroksied

Die hidroksielformaatderivaat **165** (0,292g) is by 'n helder waterige bariumhidroksied-oplossing (15cm^3) gevoeg. Die reaksiemengsel is by ± 180°C in 'n oop 100cm^3 beker in 'n outoklaaf onder druk (200 kPa) vir 30 minute verhit. Na afkoeling is die inhoud van die beker in 'n oormaat water (~80cm^3) uitgegooi. 'n Oormaat ammoniumkarbonaat is bygevoeg en die gepresipiteerde bariumkarbonaat afgefiltreer. Die helder oplossing is tot 'n klein volume ingedamp. Die aminosuur **91** (0,208g, smeltpunt: >400°C) het uit die watermengsel gekristalliseer en is afgefiltreer.

IR-, KMR- en **MS**-spektra was identies aan die spektra van **91**.

5.45.2 Hidrolise van 166 met bariumhidroksied

Die hidroksielderivaat **166** (0,246g) is by 'n helder waterige bariumhidroksied-oplossing (15cm^3) gevoeg. Die reaksiemengsel is teen ± 180°C in 'n oop 100cm^3 beker in 'n outoklaaf onder druk (200 kPa) vir 30 minute verhit. Na afkoeling is die inhoud van die beker in 'n oormaat water (~80cm^3) uitgegooi. 'n Oormaat ammoniumkarbonaat is bygevoeg en die gepresipiteerde bariumkarbonaat afgefiltreer. Die helder oplossing is tot 'n klein volume ingedamp. Die aminosuur **91** (0,217g, smeltpunt: >400°C) het uit die watermengsel gekristalliseer en is afgefiltreer.

IR-, KMR- en **MS**-spektra was identies aan die spektra van **91**.

5.46 Hidrolise van die hidantoïen 29 met bariumhidroksied

Hidantoïen **29** (10g) is by 'n helder waterige bariumhidroksied-oplossing (300cm^3) gevoeg. Die reaksiemengsel is teen ± 180°C in 'n oop beker in 'n outoklaaf onder druk (200 kPa) vir 30 minute verhit. Na afkoeling is die inhoud van die beker in 'n oormaat water (500cm^3) uitgegooi. 'n Oormaat

ammoniumkarbonaat is bygevoeg en die gepresipiteerde bariumkarbonaat afgefiltreer. Die wateroplossing is met soutsuur (4M) tot 'n pH=7 geneutraliseer. Die helder oplossing is tot 'n klein volume ingedamp. Die aminosuur **27** (7,5g, smeltpunt: 325°C) het uit die watermengsel gekristalliseer en is afgefiltreer.

IR-, **KMR-** en **MS**-spektra was identies aan die spektra van 'n outentieke monster.[23,24]

5.47 Sintese van die etielesterderivaat 183 van 27[142]

'n Mengsel van **27** (0,205g) in absolute etanol (40cm^3) is versadig met droë soutsuurgas by kamertemperatuur. Die reaksie is 3 uur by kamertemperatuur in 'n geslote fles geroer. Die gevormde hidrochloriedsout van **27** is afgefiltreer en die etanol afgedamp om 'n mengsel van die etielesterderivaat **183** en die hidrochloriedsout van **27** (0,011g) te lewer.

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 3438, 2963, 1735, 1567, 1379, 1317, 1158, 1161, 1126, 1068, 700 cm^{-1}

MS-spektrum: (VAB): $M^+ + H$ m/z 234

5.48 Beskerming van die amiengroep van aminosuur 27 met 9-fluorenielmetielchloroformaat (192, FMOC)

'n Oplossing van **192** (0,301g) in dioksaan (10cm^3) is drupsgewys by 'n vooraf afgekoelde oplossing van die aminosuur **27** (0,205g) in 10% natriumkarbonaat (20cm^3) en dioksaan (10cm^3) gevoeg. Die reaksiemengsel is vir 4 uur by 0°C geroer, waarna dit vir 12 uur by kamertemperatuur geroer is. Die reaksiemengsel is in water (50cm^3) uitgegooi. Die reaksiemengsel is met diëtieleter (2 x 50 cm^3) geëkstraheer om die ongereageerde **192** te verwyder. Die waterlaag is tot by 'n pH van 2 aangesuur. Die waterlaag is met etielasetaat (3 x 50 cm^3) geëkstraheer om die **FMOC**-derivaat **193** as 'n wit poeier (0,380g, smeltpunt: 167 °C) te lewer. Rekristallisasie vanuit etanol lewer 'n suiwer produk.

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 3435, 2945, 1704, 1450, 1403, 1353, 1321, 1091, 759, 741 cm^{-1}

KMR-data: Tabel 20

MS-spektrum: (VAB): $M^+ + H$ m/z 428

5.49 Beskerming van die amiengroep van aminosuur 91 met 9-fluorenielmetielchloroformaat (192, FMOC)

'n Oplossing van **192** (0,301g) in dioksaan (10cm^3) is drupsgewys by 'n vooraf afgekoelde oplossing van die aminosuur **91** (0,239g) in 10% natriumkarbonaat (20cm^3) en dioksaan (10cm^3) gevoeg. Die reaksiemengsel is vir 4 uur by 0°C geroer, waarna dit vir 12 uur by kamertemperatuur geroer is. Die reaksiemengsel is in water (50cm^3) uitgegooi. Die reaksiemengsel is met diëtieleter (2 x 50 cm^3) geëkstraheer om die ongereageerde **192** te verwyder. Die waterlaag is tot by 'n pH van 2 aangesuur. Die waterlaag is etielasetaat (3 x 50 cm^3) geëkstraheer om die **FMOC**-derivaat **194** as 'n wit poeier (0,311g, smeltpunt: 245°C) te lewer.

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 3370, 2954, 1735, 1682, 1452, 1417, 1345, 1315, 1258, 1213, 1134, 1061, 991, 758, 740 cm^{-1}

KMR-data: Tabel 21

MS-spektrum: (VAB): $M^+ + H$ m/z 444

5.50 Beskerming van die amiengroep van glisien (176) met bensielchloroformaat (187)

Bensielchloroformaat **(187)** (18,7g) en natriumhidroksied (30cm^3, 4M) is gelyktydig oor 15 min by 'n ysverkoelde oplossing van glisien **(176)** (7,5g) in natriumhidroksied (25cm^3, 4M) gevoeg. Die reaksiemengsel is vir 2 uur by 0°C geroer. Die reaksiemengsel is met twee porsies (20cm^3) diëtieleter geëkstraheer om die ongereageerde bensielchloroformaat te verwyder. Die waterlaag is met 'n 6M soutsuur (20cm^3) oplossing aangesuur. Die gevormde presipitaat is afgefiltreer en met water (2 x 20cm^3 porsies) gewas. **Z**-glisien

204 is lug gedroog. Rekristallisasie vanuit chloroform lewer die suiwer produk (20,1g, Smeltpunt: 120°C).

IR-, KMR- en **MS-spektra** was identies aan die spektra van 'n outentieke monster.[142]

5.51 Gepoogde sintese van die dipeptied 38 met disikloheksielkarbodiïmied (182)

'n Oplossing van die karbobensoksiderivaat **204** (0,209g) in dioksaan ($20cm^3$) is met **182** (0,247g) in dioksaan ($10cm^3$) behandel. Na 5 min het 'n wit presipitaat van disiklo-urea **(205)** uitgesak. Die aminosuur **27** (0,205g) opgelos in 'n 10% natriumkarbonaat oplossing ($10cm^3$) is by die reaksiemengsel gevoeg. Die reaksiemengsel is vir 24 uur geroer. Die reaksiemengsel is met asynsuur ($2cm^3$) behandel om die ongereageerde **182** om te skakel na **205**. Die disiklo-urea **(205)** is afgefiltreer en die reaksiemengsel met dichloormetaan geëkstraheer om ongereageerde **204** te verwyder. Die waterlaag is tot by 'n pH van 7 met 'n soutsuuroplossing (4M) aangesuur. Die gevormde presipitaat is afgefiltreer om slegs die uitgangstof **27** (0,183g) te lewer.

IR-en **MS**-spektra was identies aan die spektra van die uitgangstof **27**.

5.52 Gepoogde sintese van die dipeptied 207 met disikloheksielkarbodiïmied (182)

'n Oplossing van die aminosuur **27** (0,205g) in dioksaan ($20cm^3$) en 10% natriumkarbonaat oplossing ($10cm^3$) is met **182** (0,247g) in dioksaan ($10cm^3$) vir 24 uur geroer. Die reaksiemengsel is met asynsuur ($2cm^3$) behandel om die ongereageerde **182** om te skakel na **205**. Die gevormde disiklo-urea **(205)** is afgefiltreer. Die reaksiemengsel is tot by 'n pH van 7 met 'n soutsuuroplossing (4M) aangesuur. Die gevormde presipitaat is afgefiltreer om slegs die uitgangstof **27** (0,195g) te lewer.

IR- en **MS**-spektra was identies aan die spektra van die uitgangstof **27**.

5.53 Sintese van die dimeerderivaat 219 vanuit die aminosuur 27

By 'n oplossing van die aminosuur **27** (2g) in dioksaan ($60cm^3$) en tetrahidrofuraan ($20cm^3$) is fosgeen (3g, 20% in tolueen) onder stikstof by die reaksiemengsel gevoeg. Die reaksiemengsel is vir 3 uur in 'n goed geventileerde trekkas onder stikstof gerefluks. Na die verlangde reaksietyd is stikstof vir 2 uur deur die reaksiemengsel geborrel. Verwydering van die oplosmiddel onder verminderde druk lewer die dimeerderivaat **219.** Rekristallisasie vanuit tetrahidrofuraan en *n*-heksaan (1:1) lewer die suiwer produk **219** (1,55g, smeltpunt: 303°C).

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 2961, 1847, 1778, 1731, 1650, 1261, 1094, 1023, 800 cm^{-1}

^{13}C-KMR data: C: δ 74,78. **CH:** δ 41,60, δ 41,66, δ 42,22, δ 47,73, δ 48,39, δ 52,41, δ 57,36, δ 61,03. **CH_2:** δ 32,28, δ 336,33, δ 37,95. **C=O:** δ 172,17.

MS-spektrum: (EI): M^+ m/z 374, (VAB): $M^+ + H$ m/z 375

5.54 Sintese van die anhidriedderivaat 220 van 204

'n Oplossing van die karbobensoksiderivaat **204** (2g), asynsuuranhidried ($2cm^3$) en tionielchloried ($1cm^3$) is vir 10 minute gerefluks. Die reaksiemengsel is afgekoel en met petroleum eter (60-80°, $10cm^3$) gepresipiteer. Die gevormde presipitaat is afgefiltreer. Die anhidried **220** (0,426g, smeltpunt: 84°C) is in 'n vakuumdesikkator gedroog.

IR-, **KMR**- en **MS**-spektra was identies aan die spektra van die literatuur.[155]

5.55 Gepoogde sintese van die dipeptied 38 vanuit die aminosuur 27

'n Oplossing van die aminosuur **27** (0,205g) en natriumkarbonaat (0,106g) in 'n 0,2M natriumhidroksiedoplossing ($10cm^3$) was in 'n ys-soutbad na 0°C afgekoel. 'n Oplossing van die anhidried **229** (0,101g) in asetonitriel ($10cm^3$) is by bogenoemde reaksiemengsel gevoeg en vir 5 uur geroer. Die waterlaag

is tot 'n pH van 7 met soutsuur (4M) aangesuur. Die waterlaag is op 'n stoombad gekonsentreer waarna die aminosuur **27** (0,180g) uitgekristalliseer het.

IR- en **MS**-spektra was identies aan die spektra van die uitgangstof **27**.

5.56 Beskerming van die amiengroep van glisien (176) met 9-fluorenielmetielchloroformaat (192, FMOC)

'n Oplossing van **192** (3,92g) opgelos in dioksaan (10cm^3) is drupsgewys by 'n oplossing van glisien (1,14g) in 10% natriumkarbonaat (40cm^3) en dioksaan (10cm^3) gevoeg. Die reaksiemengsel is vir 2 uur by kamertemperatuur geroer. Die reaksiemengsel is in water (400cm^3) uitgegooi. Die reaksiemengsel is met dietieleter (2 x 50cm^3) geëkstraheer om die ongereageerde **192** te verwyder. Die waterlaag is tot by 'n pH van 2 aangesuur. Die waterlaag is met etielasetaat (3 x 50cm^3) geëkstraheer om die **FMOC**-derivaat **223** (4,06g, smeltpunt: 175°C) as 'n wit poeier te lewer.

IR-, KMR- en **MS-spektra** was identies aan die spektra van 'n outentieke monster.[161]

5.57 Sintese van die chloorsuurderivaat 224 van 223

Tionielchloried (4cm^3) is by 'n oplossing van die **FMOC**-derivaat **223** (2g) in dichloormetaan (8cm$^{3)}$ en tetrahidrofuraan (2cm^3) vir 30 min onder stikstof gerefluks. Verwydering van die oplosmiddel onder verminderde druk lewer die onsuiwer chloorsuurderivaat **224**. Die chloorsuurderivaat **224** is in dichloormetaan (5cm^3) opgelos. Behandeling van die dichloormetaan oplossing met n-heksaan lewer die suiwer chloorsuurderivaat **224** as 'n liggeel poeier (1,904g, smeltpunt: 109 °C).

IR- en **MS-spektra** was identies aan die spektra van 'n outentieke monster.[161]

5.58 Sintese van die dipeptied 225 van die aminosuur 27

5.58.1 Metode 1

'n Oplossing van die chloorsuurderivaat **224** (0,378g) in dichloormetaan ($10cm^3$) is onder stikstof by 'n suspensie van die aminosuur **27** (0,205g) in dichloormetaan ($10cm^3$) en triëtielamien ($2cm^3$) gevoeg. Die reaksiemengsel is vir 12 uur by kamertemperatuur geroer. Verwydering van die oplosmiddel onder verminderde druk lewer die onsuiwer peptied **224**. Die peptied is in water ($10cm^3$) opgelos en tot by 'n pH van 7 met 'n 4M soutsuuroplossing aangepas. Die suiwer dipeptied **225** presipiteer uit die wateroplossing. Filtrasie van die wateroplossing lewer die peptied **225** (0,431g, smeltpunt: 200°C).

IR-spektrum: (KBr) νmaks 3434, 2954, 2870, 1716, 1644, 1450, 1394, 735 cm^{-1}

MS-spektrum: (VAB): $M^+ + H$ m/z 485

5.58.2 Metode 2

'n Oplossing van die chloorsuurderivaat **224** (0,378g) in dichloormetaan ($10cm^3$) is by 'n oplossing van die aminosuur **27** (0,205g) in 'n 10% natriumkarbonaatoplossing ($20cm^3$) gevoeg. Die reaksiemengsel is vir 3 ure by kamertemperatuur geroer. Die suspensie is met dichloormetaan ($10cm^3$) geëkstraheer om die ongereageerde **224** te verwyder. Die waterlaag is met 'n 4M soutsuur oplossing tot pH van 7 geneutraliseer. Die suiwer peptied **225** presipiteer uit die wateroplossing. Filtrasie van die wateroplossing lewer die peptied **225** (0,402g, smeltpunt: 200°C).

IR- en MS-spektra was identies aan die spektra van **225**.

5.59 Sintese van die (+)-enantiomeer 35 van 6-amino-tetrasiklo-[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undek-2-een-6-karboksielsuur 27

Hidantoïen **(+)-34** (2g) is by 'n helder waterige bariumhidroksied-oplossing (120cm^3) gevoeg. Die reaksiemengsel is by ± 180°C in 'n oop beker in 'n outoklaaf onder druk (200 kPa) vir 30 minute verhit. Na afkoeling is die inhoud van die beker in 'n oormaat water (500cm^3) uitgegooi. 'n Oormaat ammoniumkarbonaat is bygevoeg en die gepresipiteerde bariumkarbonaat afgefiltreer. Die wateroplossing is met 'n 4M soutsuuroplossing tot 'n pH van 7 geneutraliseer. Die helder oplossing is tot 'n klein volume ingedamp. Die aminosuur **(+)-35** (1,328g, smeltpunt: 325°C, $[\alpha]_D$ = +15,2° in 32% HCl) het uit die watermengsel gekristalliseer en is afgefiltreer.

IR-, **MS**-spektra was identies aan die spektra van 'n outentieke monster.[23,24]

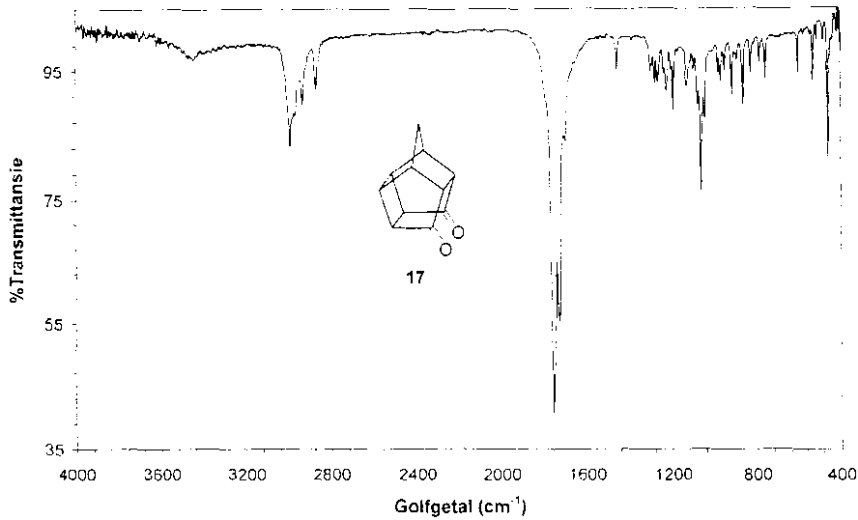
5.60 Sintese van die (+)-enantiomeer 226 van die dipeptied 225 vanuit 6-amino-tetrasiklo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undek-2-een-6-karboksielsuur (+)-35

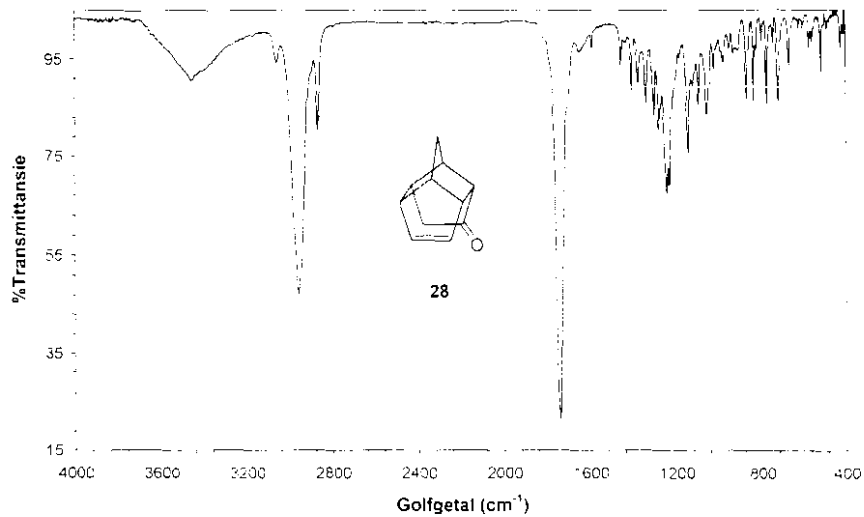
Die reaksie van die chloorsuurderivaat **224** met die aminosuur **(+)-35** volgens die metode in eksperiment **5.62.1**, het die ooreenstemmende enantioselektiewe peptied **(+)-226** (0,405g, smeltpunt: 200°C) gelewer.

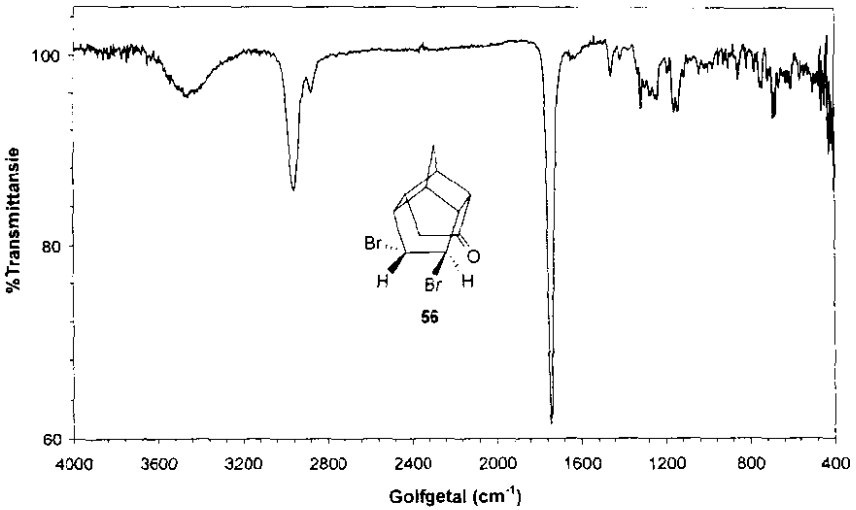
IR- en **MS**-spektra van **(+)-226** was identies aan die spektra van die rasemiese mengsel.

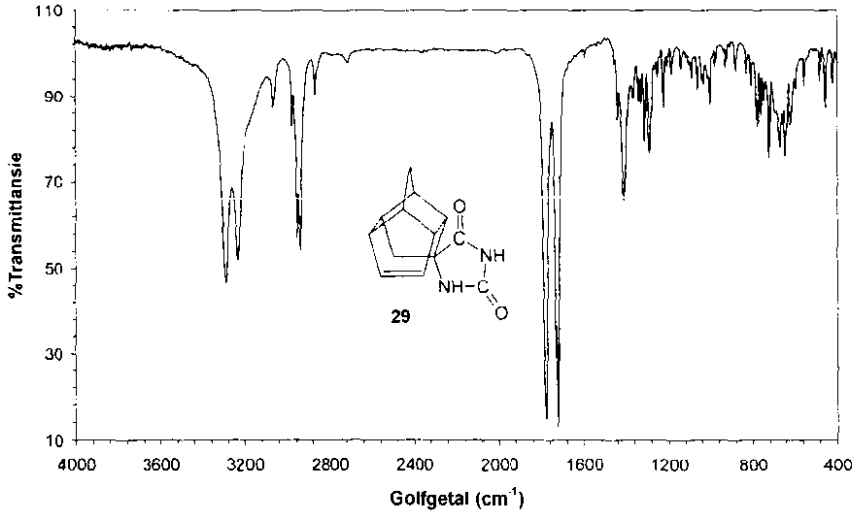
Hoofstuk 6

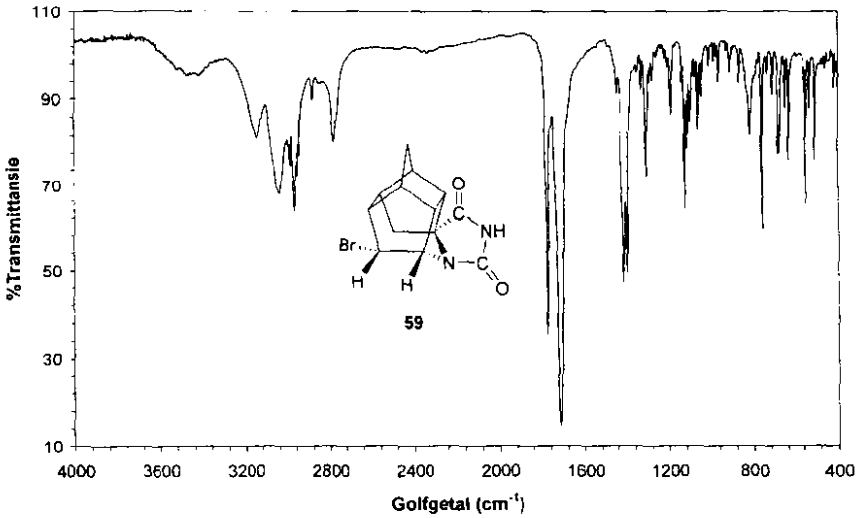
6.1 INFRAROOISPEKTRA



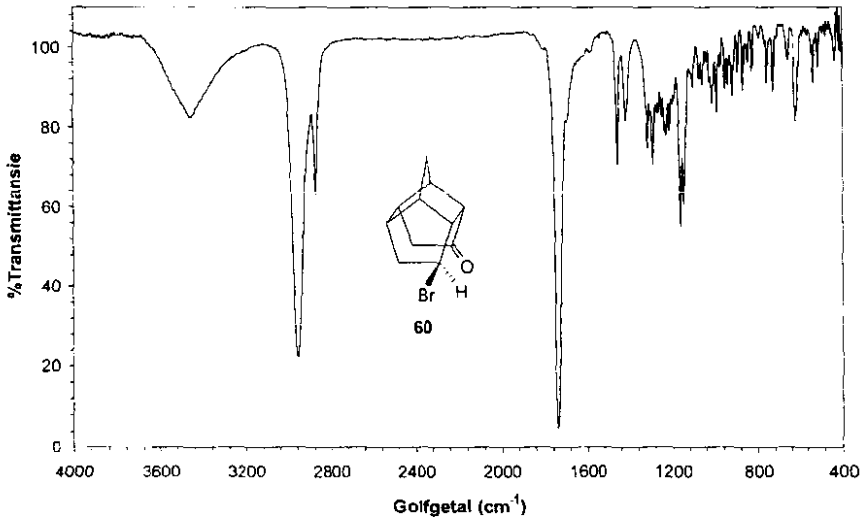



100
80
60
%Transmittansie
Br
H
Br
H
O
56
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)

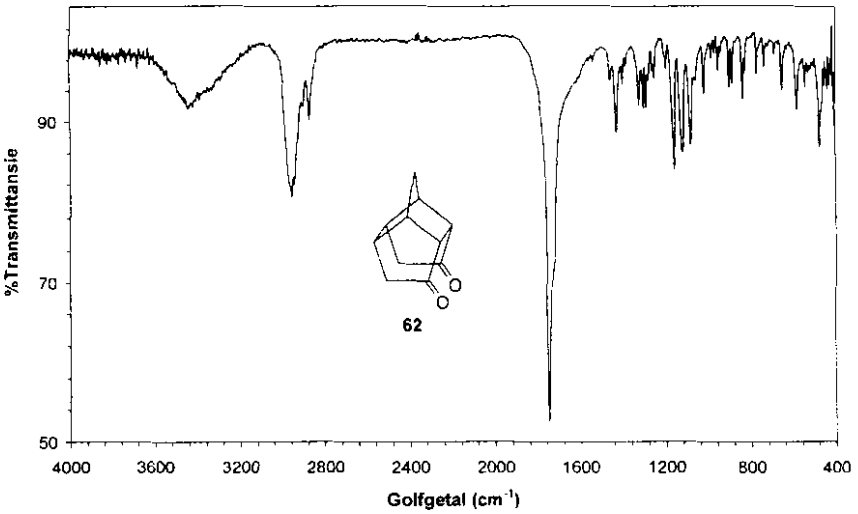

110
90
70
50
30
10
%Transmittansie
O
C
NH
NH
C
O
29
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)

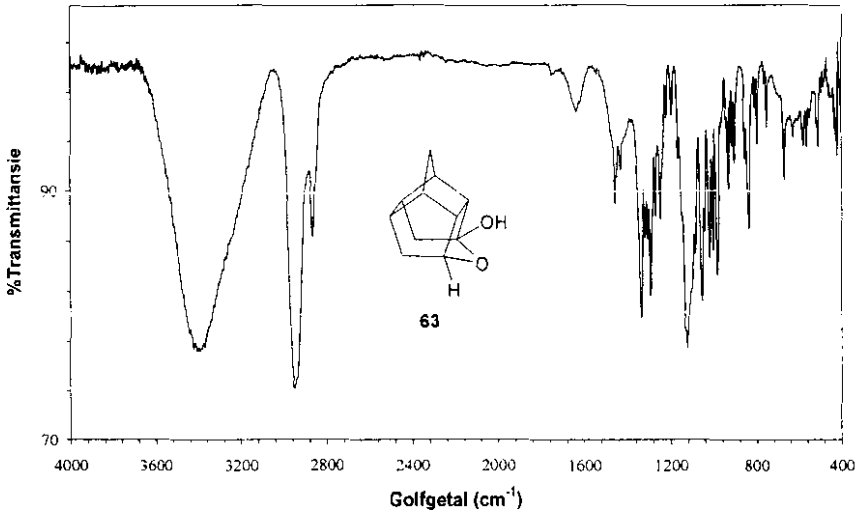

%Transmittansie
110
90
70
50
30
10
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
O
C
NH
Br
N
C
O
H
H

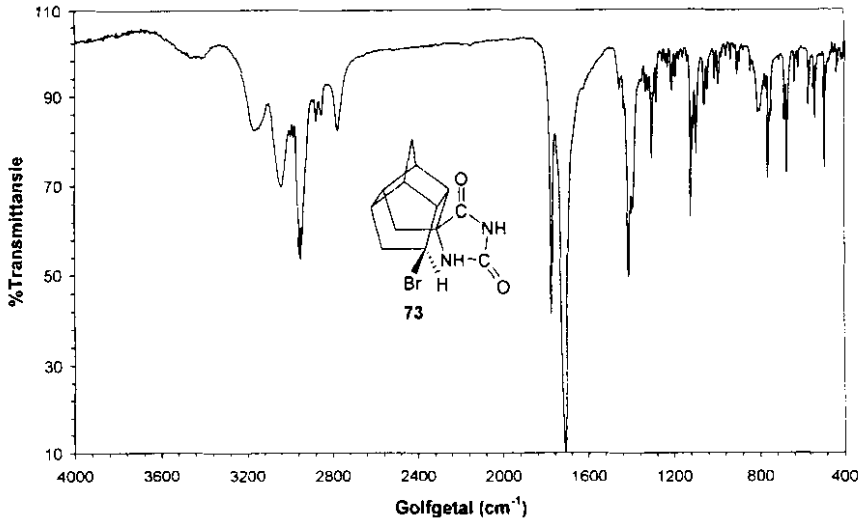
59

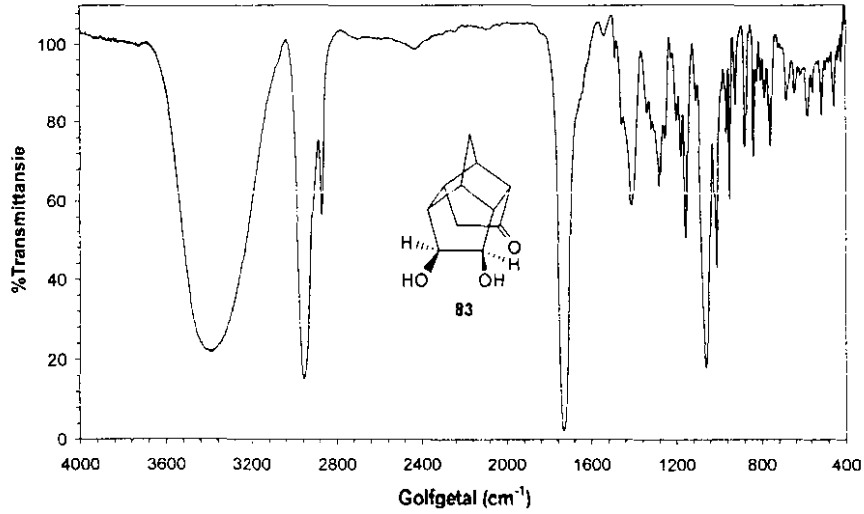

%Transmittansie
100
80
60
40
20
0
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
O
Br
H

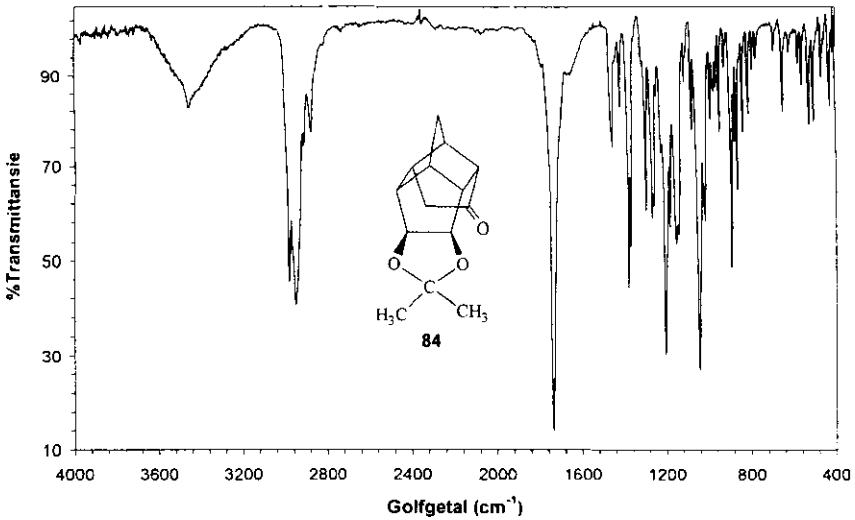
60


%Transmittansie
90
70
50
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
O
O
62

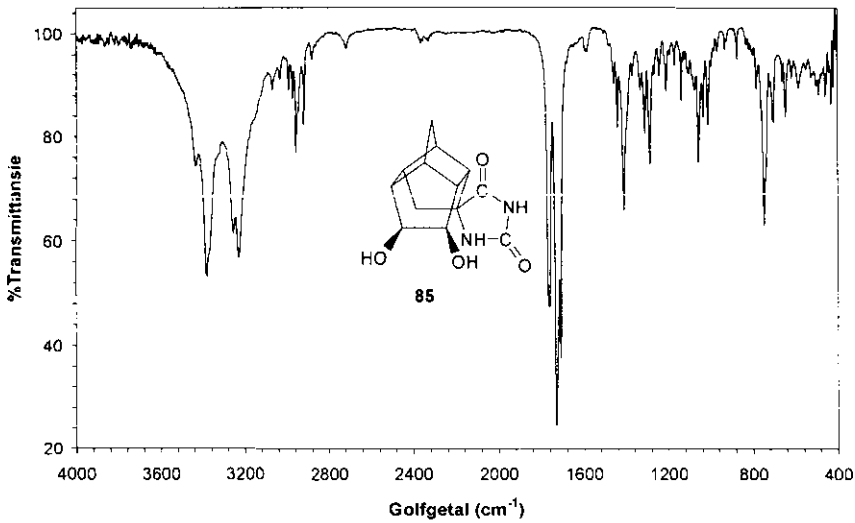

%Transmittansie
90
70
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
OH
O
H
63


%Transmittansie
110
90
70
50
30
10
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
O
C
NH
NH
C
O
Br
H
73

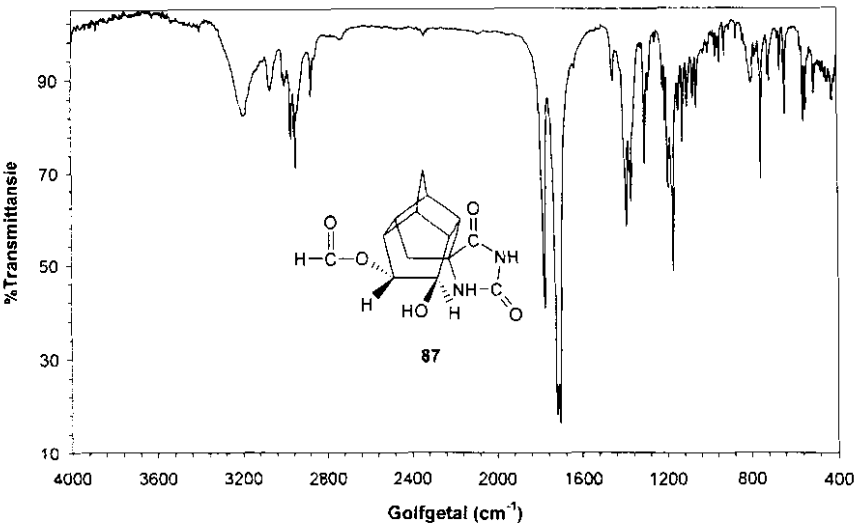

%Transmittansie
100
80
60
40
20
0
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
H
O
H
HO
OH
83


%Transmittansie
90
70
50
30
10
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
O
O
O
C
H3C
CH3

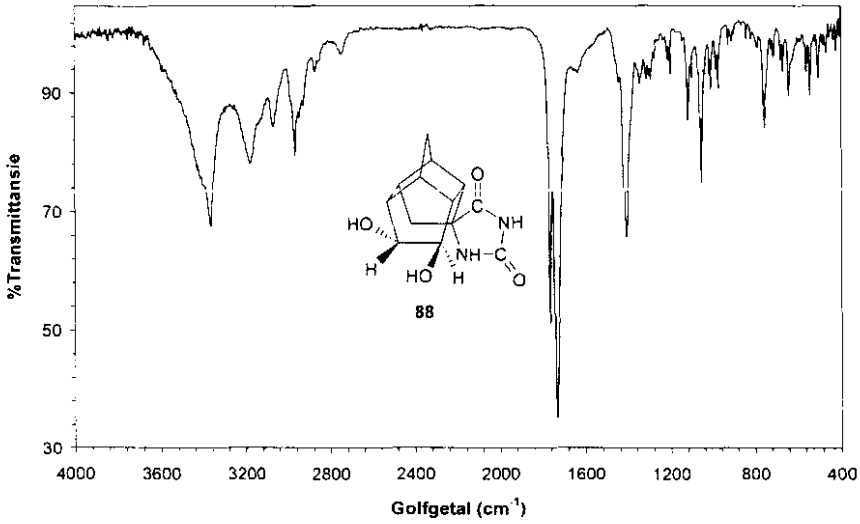
84


%Transmittansie
100
80
60
40
20
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
O
C
NH
NH
C
O
HO
OH

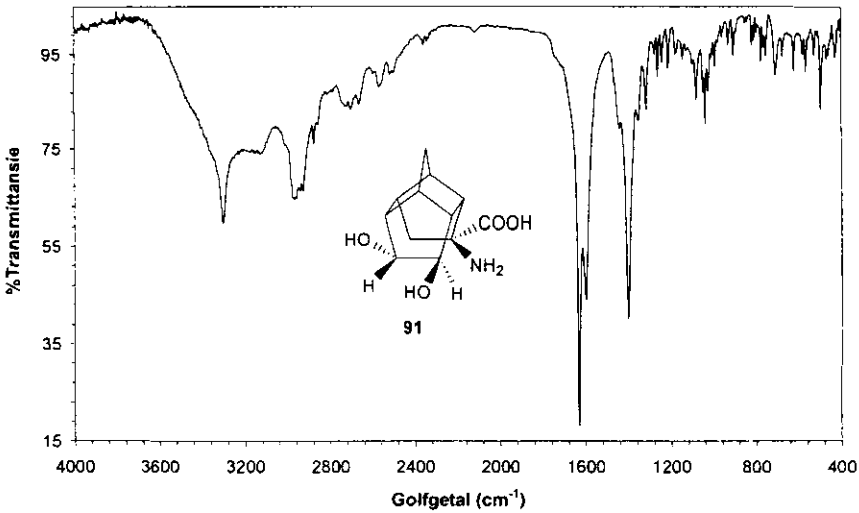
85

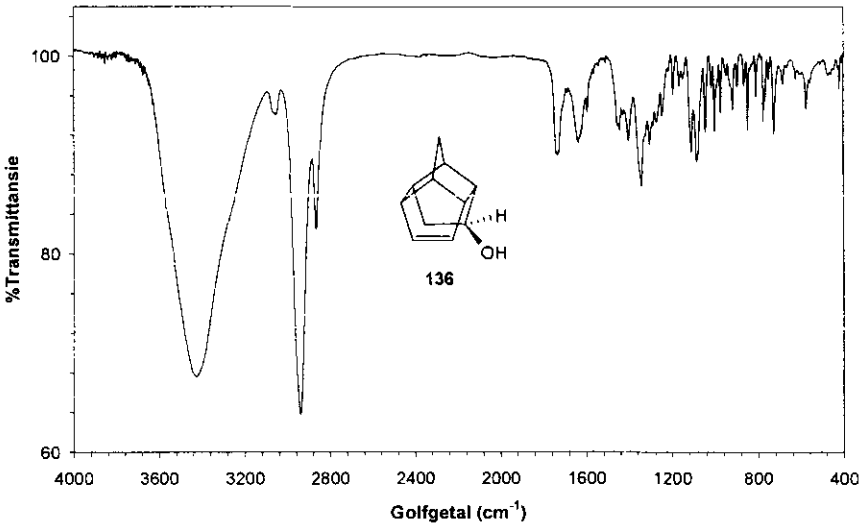

%Transmittansie
90
70
50
30
10
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
O
H—C—O
O
C
NH
NH—C
O
H
HO
H

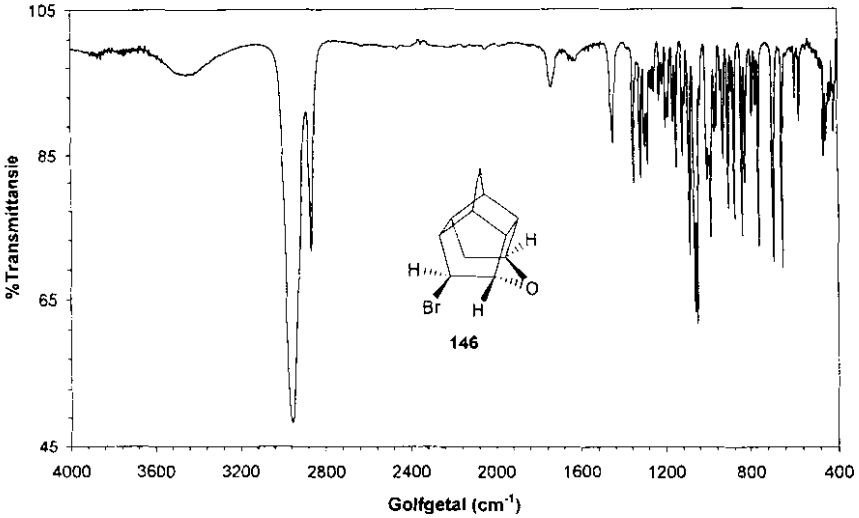
87


%Transmittansie
90
70
50
30
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
HO
O
C
NH
NH—C
O
H
HO
H

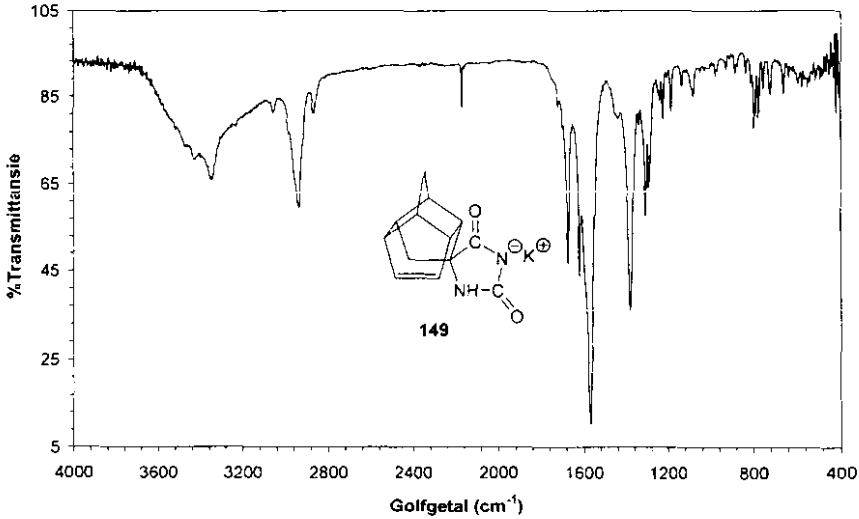
88


%Transmittansie
95
75
55
35
15
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
HO
COOH
NH2
H
HO
H
91

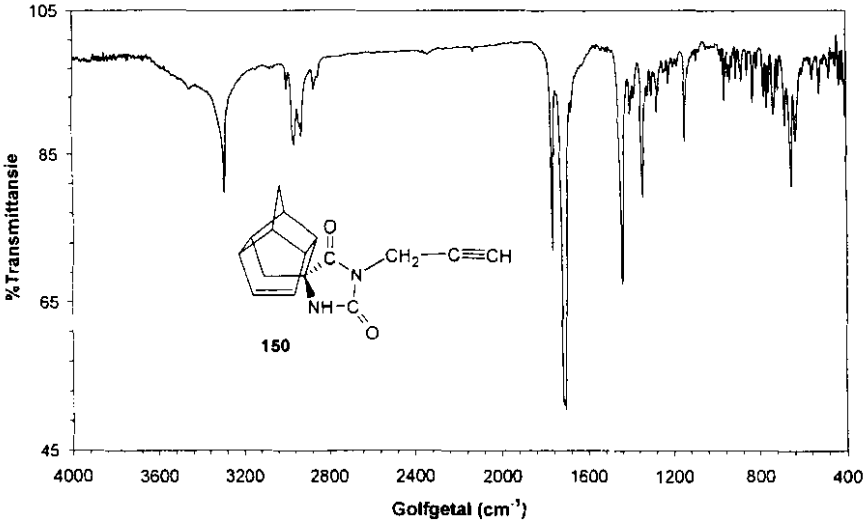

%Transmittansie
100
80
60
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
H
OH
136


105
85
65
45
%Transmittansie
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
H
H
Br
H
O

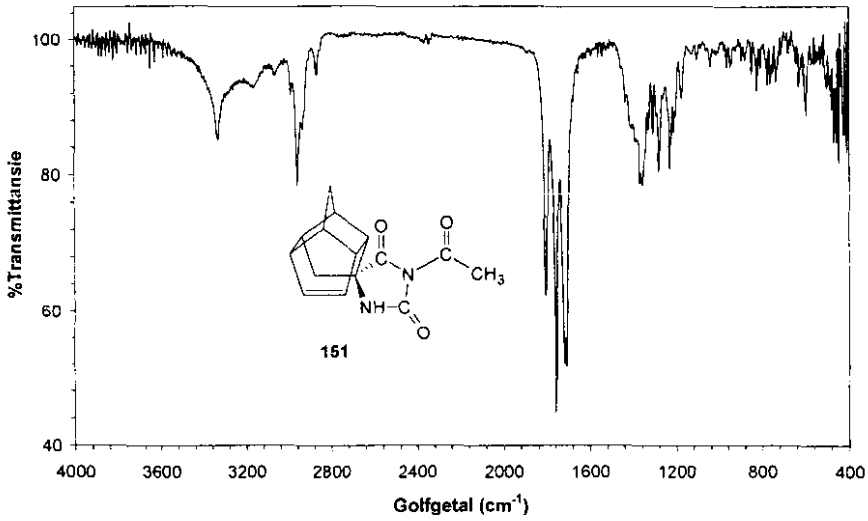
146


105
85
65
45
25
5
%Transmittansie
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
O
C
N
K
NH
C
O

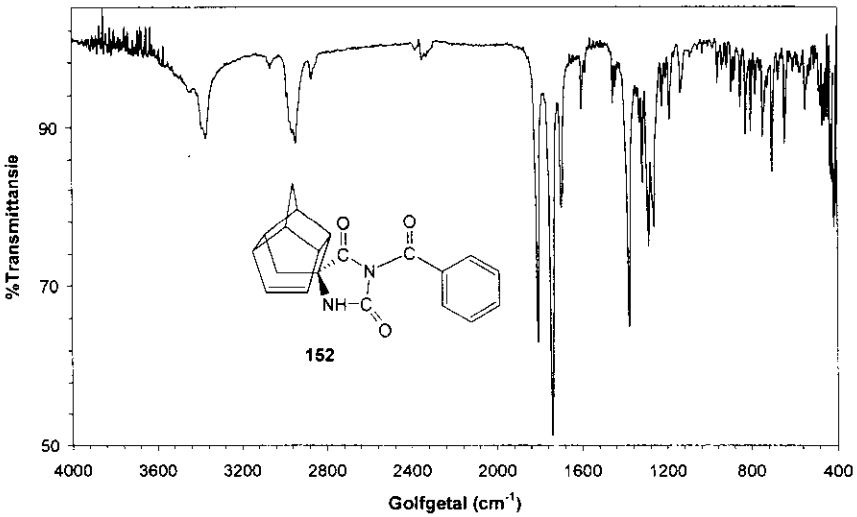
149

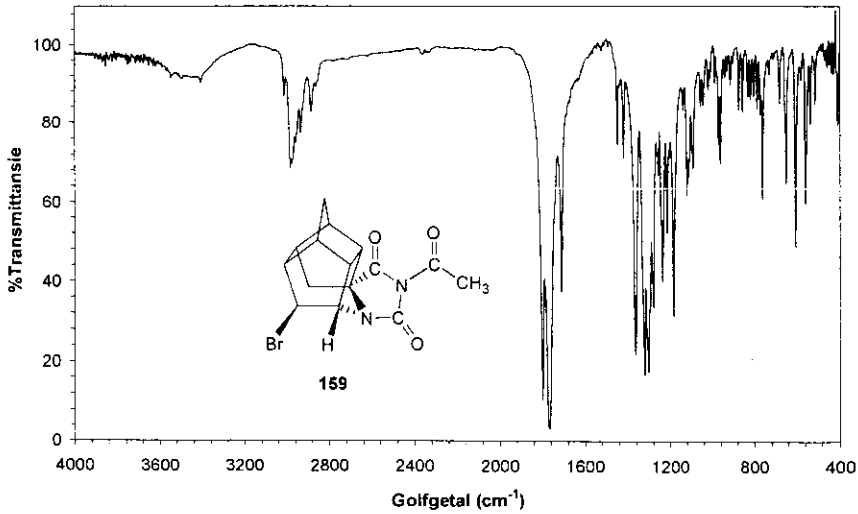

105
85
65
45
%Transmittansie
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
O
C
N
CH2—C≡CH
NH—C
O

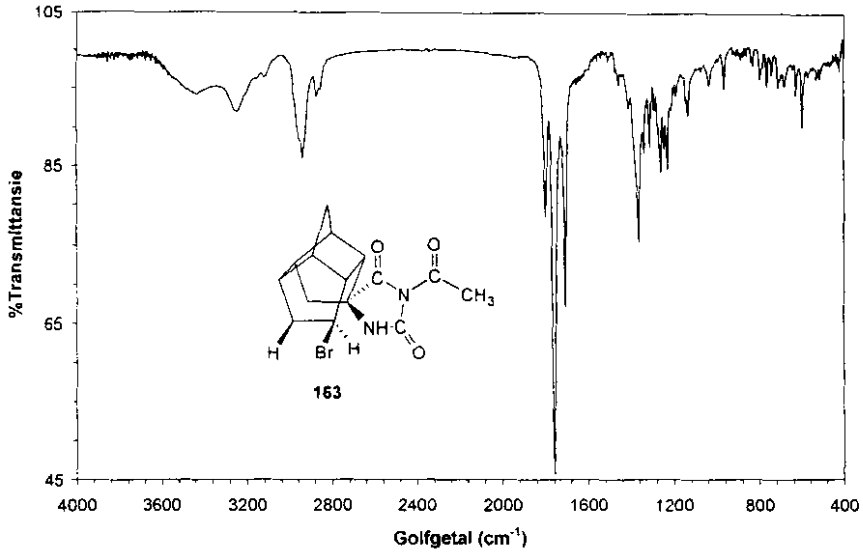
150


100
80
60
40
%Transmittansie
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
O
C
N
CH3
NH—C
O

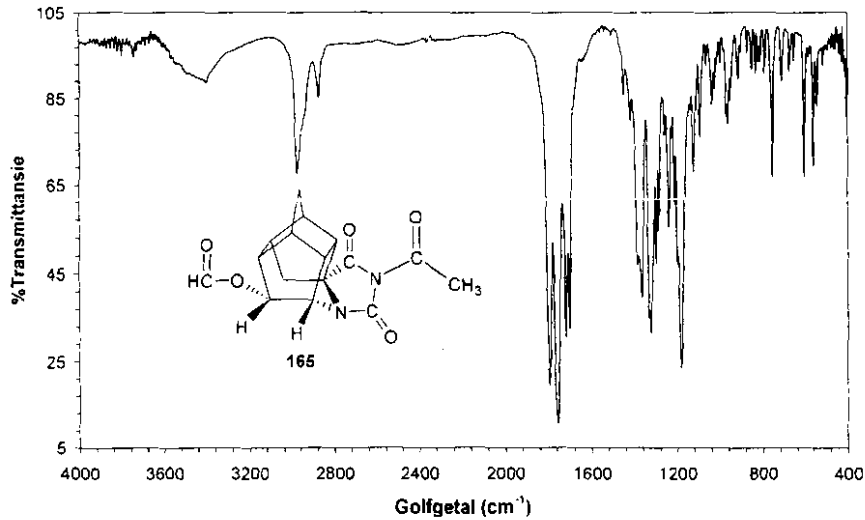
151


%Transmittansie
90
70
50
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
O
C
N
C
O
NH
C
O
152

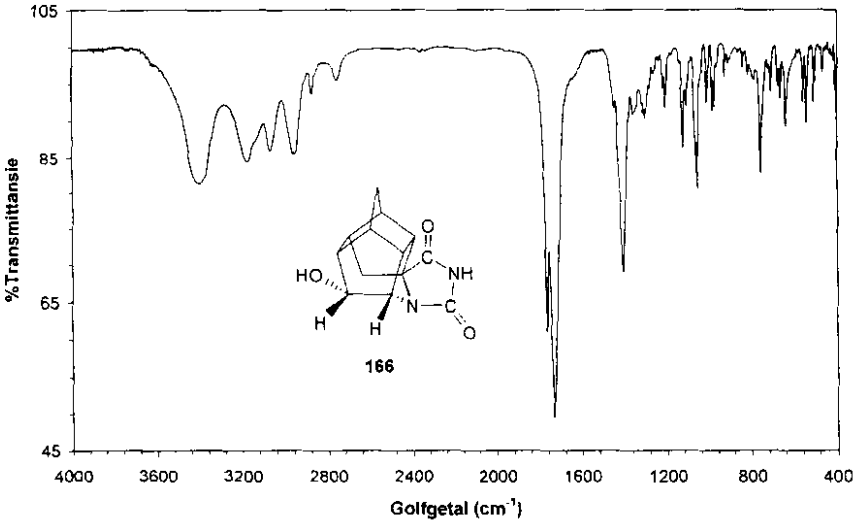

%Transmittansie
100
80
60
40
20
0
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
O
C
N
C
O
CH3
N
C
O
Br
H
159


105
85
65
45
%Transmittansie
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
O
O
C
N
C
CH3
NH
C
O
H
Br
H

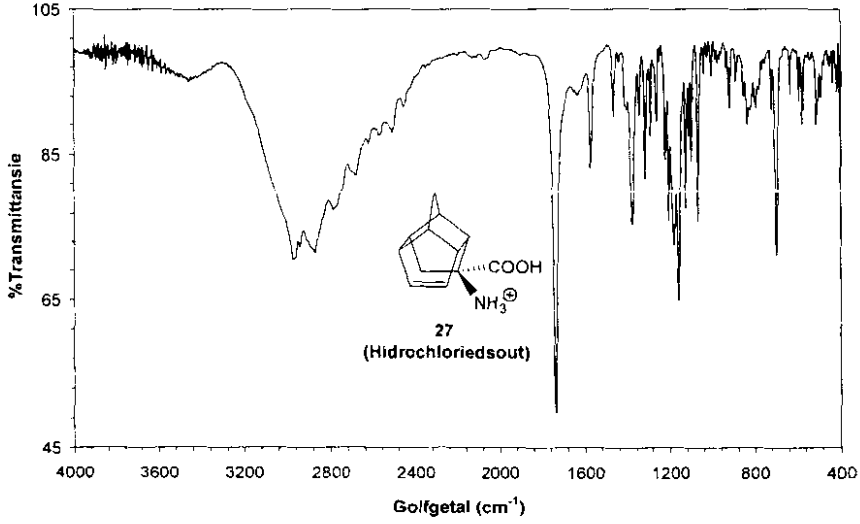
163


105
85
65
45
25
5
%Transmittansie
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
O
HC
O
O
C
N
C
CH3
N
C
O
H
H

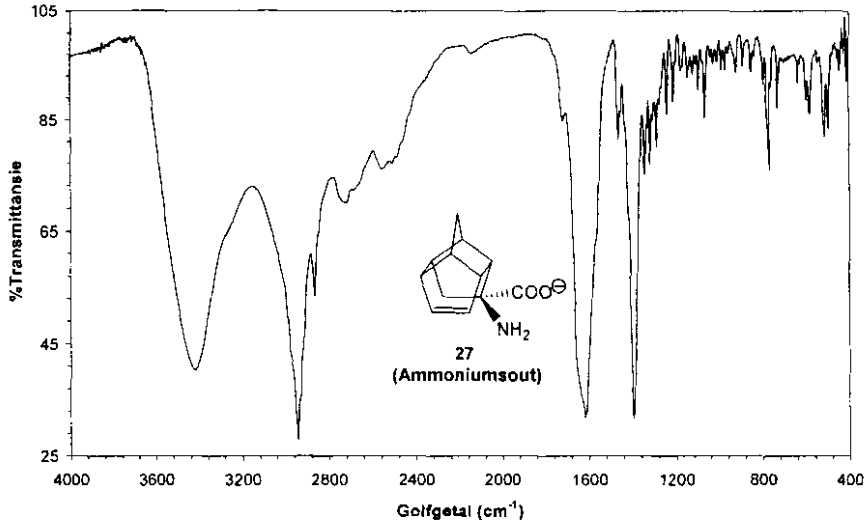
165

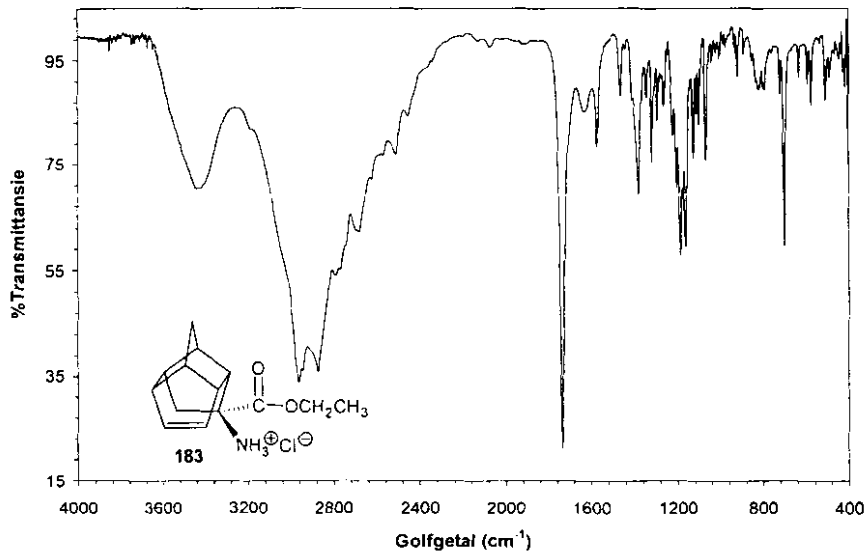


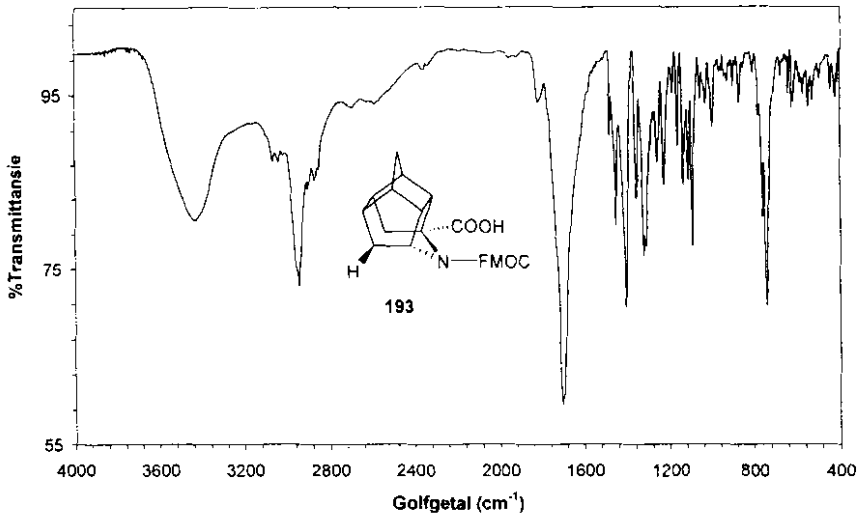
166



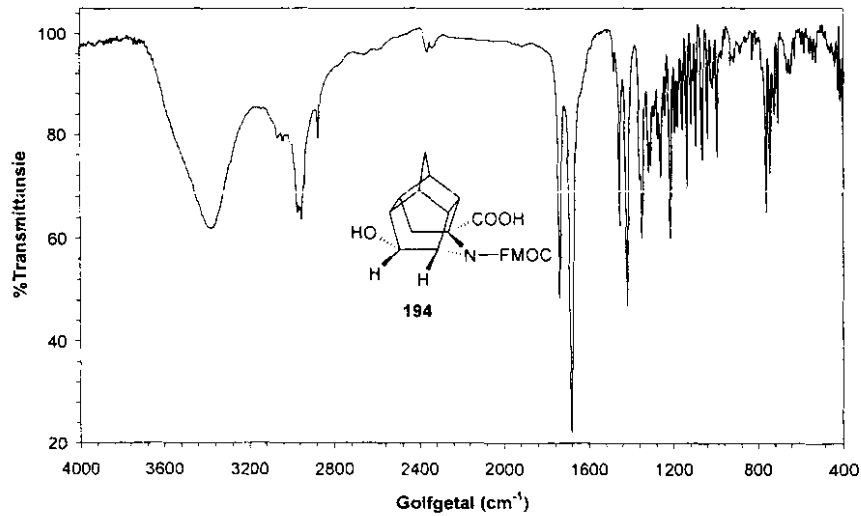
27
(Hidrochloriedsout)


105
85
65
45
25
%Transmittansie
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
COO⊖
NH2
27
(Ammoniumsout)

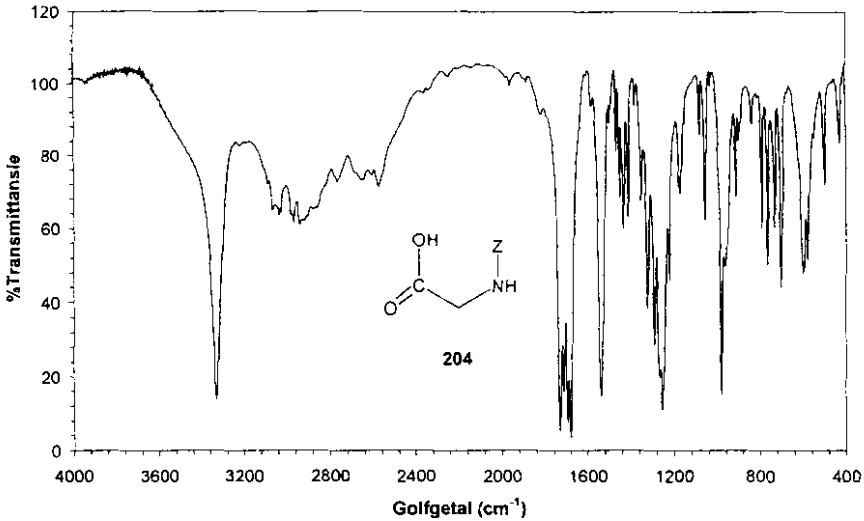

95
75
55
35
15
%Transmittansie
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
O
C—OCH2CH3
NH3⊕Cl⊖
183

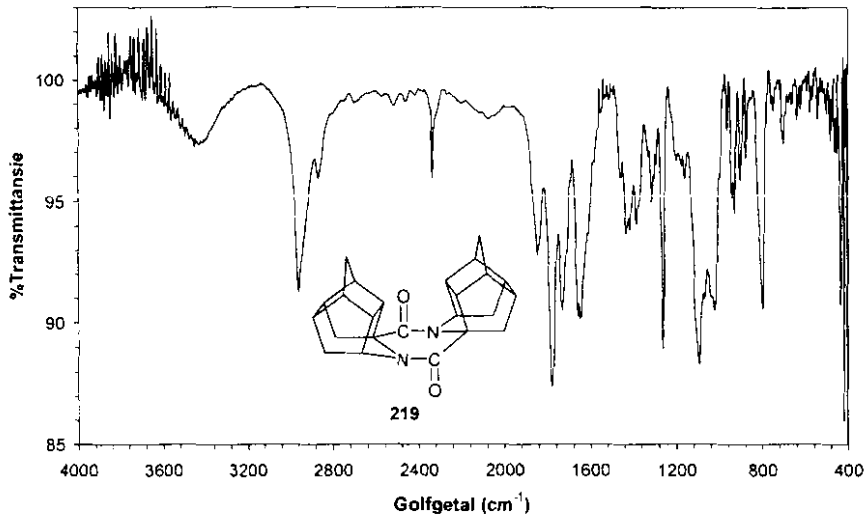

%Transmittansie
95
75
55
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
COOH
N—FMOC
H

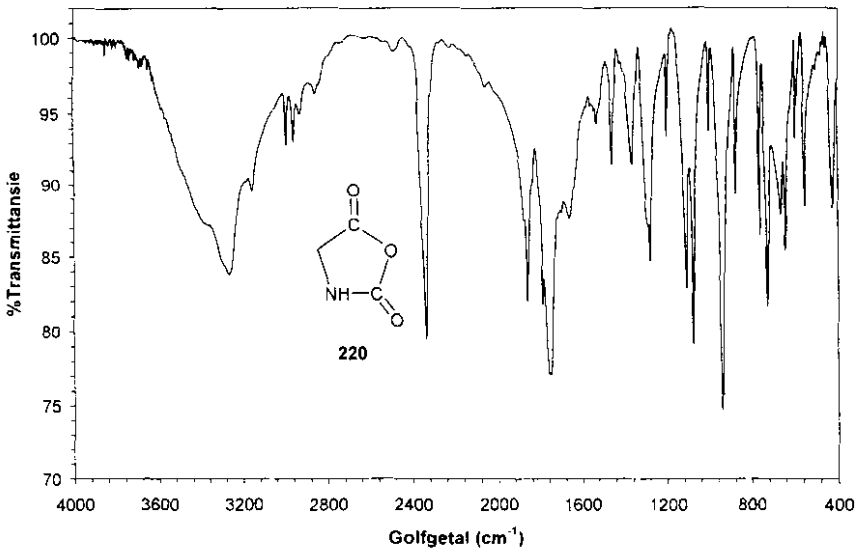
193

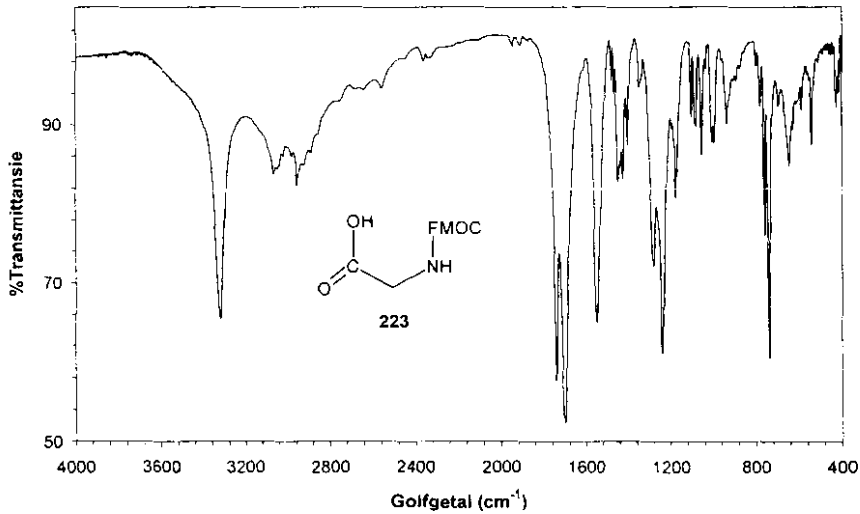

%Transmittansie
100
80
60
40
20
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
HO
COOH
N—FMOC
H
H

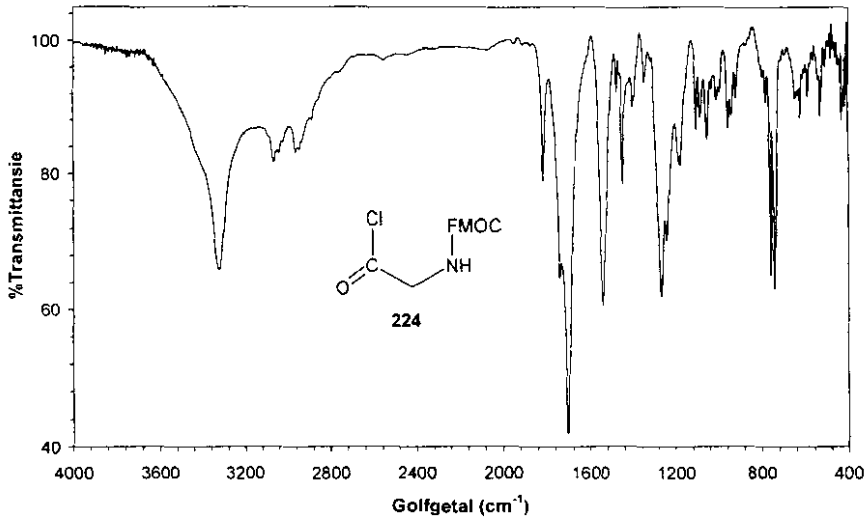
194


%Transmittansie
120
100
80
60
40
20
0
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
OH
Z
C
O
NH
204

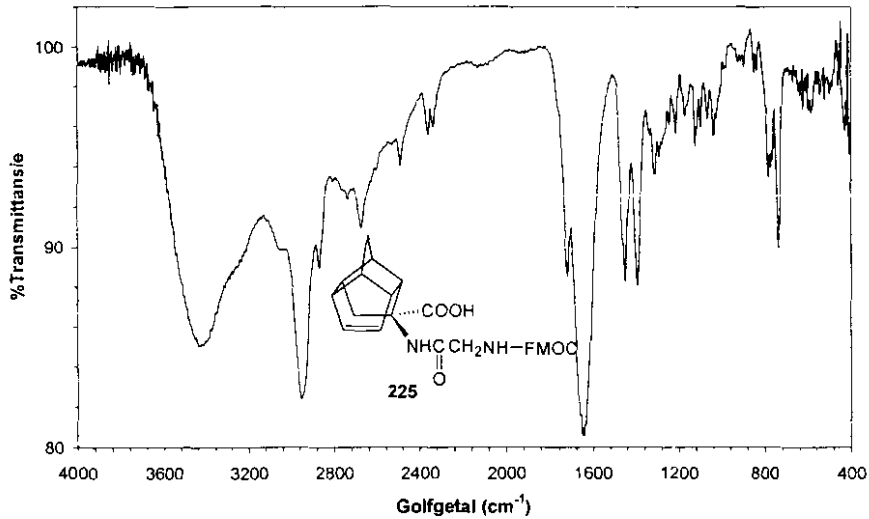

%Transmittansie
100
95
90
85
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
O
C
N
N
C
O
219


%Transmittansie
100
95
90
85
80
75
70
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
O
C
O
NH
C
O
220


%Transmittansie
90
70
50
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
OH
FMOC
NH
O
C
223

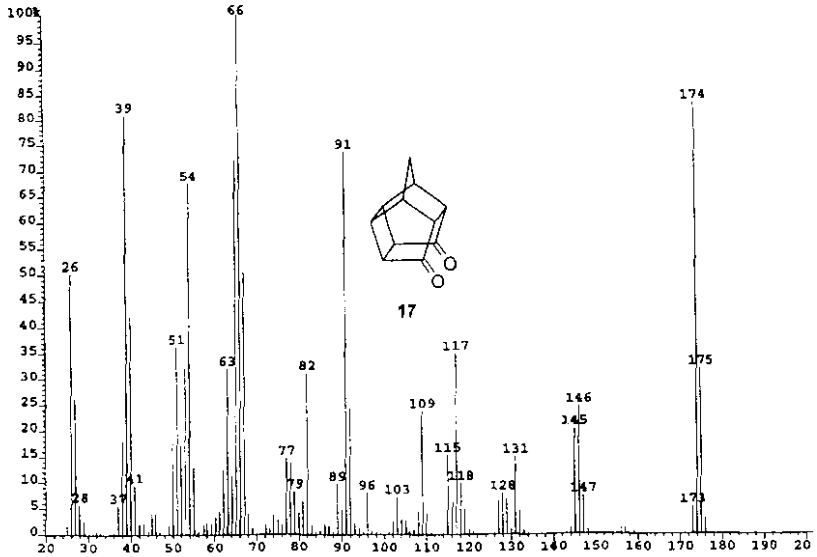

100
80
60
40
%Transmittansie
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
Cl
FMOC
C
O
NH

224

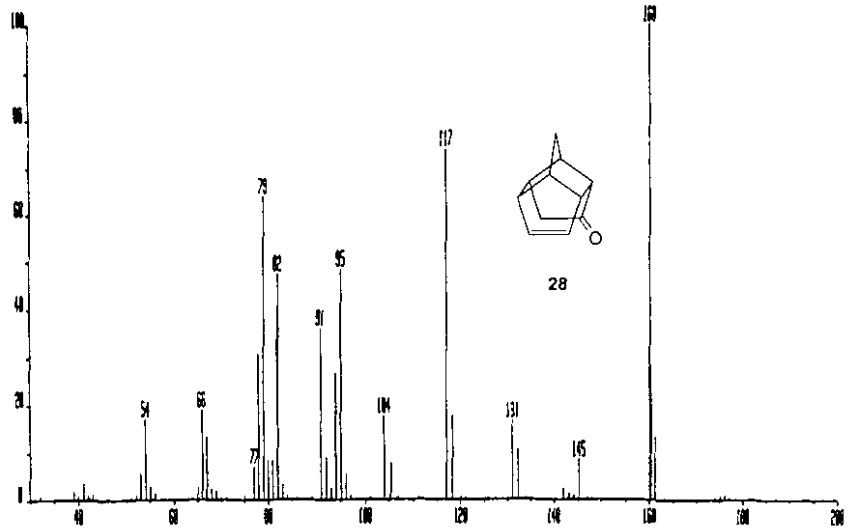

100
90
80
%Transmittansie
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
Golfgetal (cm-1)
COOH
NHC CH2NH—FMOC
O

225

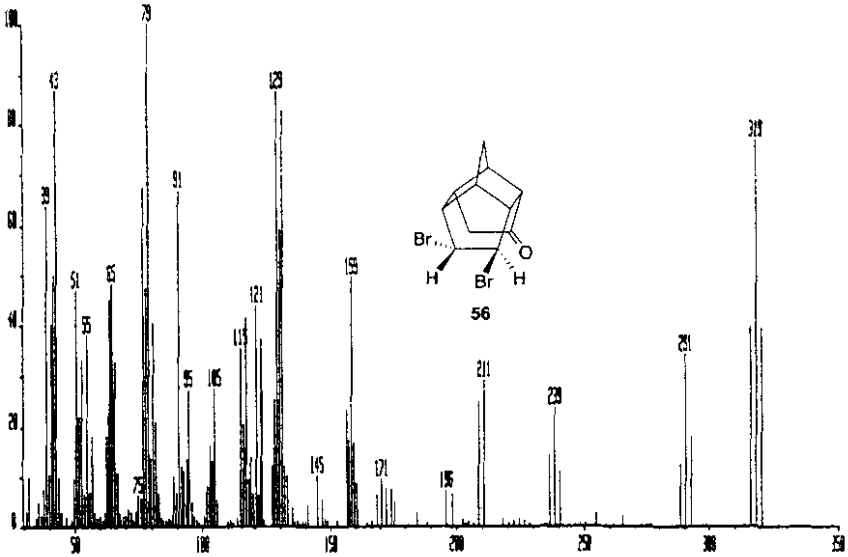
6.2 Massaspektra



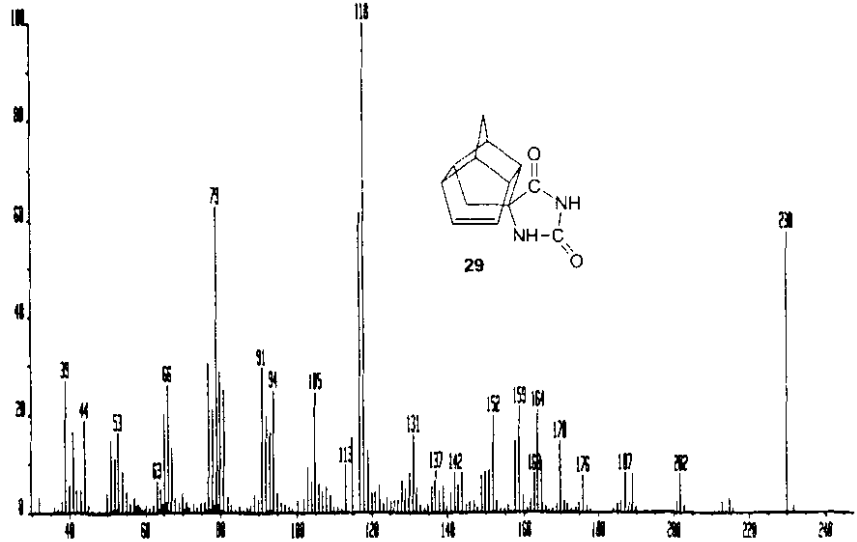
EI-spektrum van 17: M^+ = m/z 174



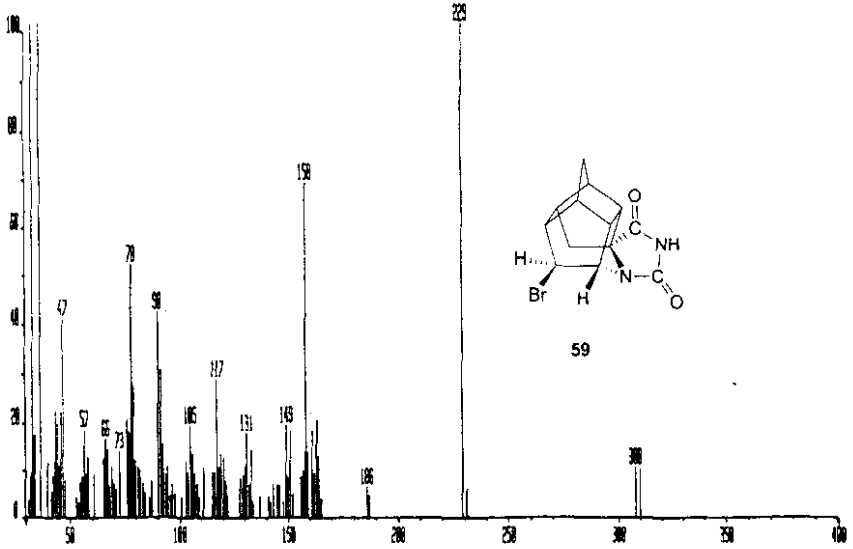
EI-spektrum van 28: M^+ = m/z 160



EI-spektrum van 56: M^+ = m/z 317, M^+ + 2 = m/z 319, M^+ + 4 = m/z 321

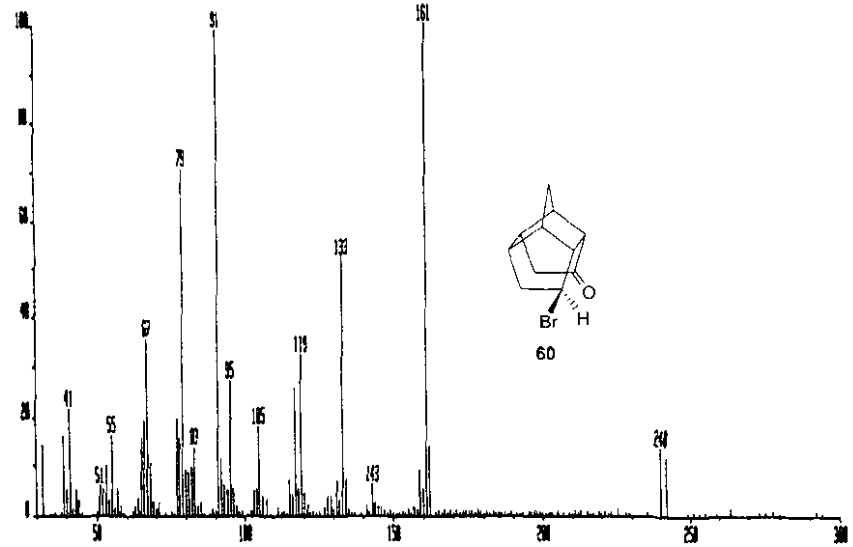


EI-spektrum van 29: M^+ = m/z 230



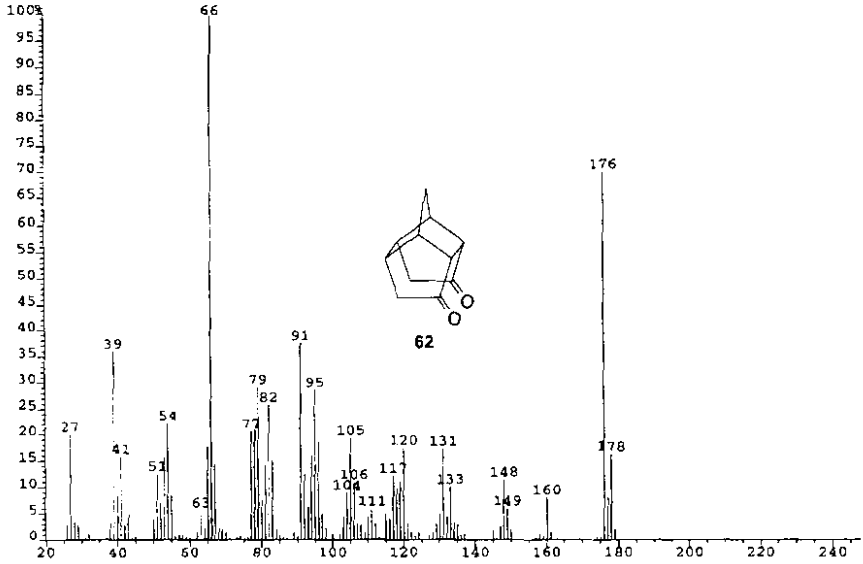
59

EI-spektrum van 59: M^+ = m/z 308, $M^+ + 2$ = m/z 310

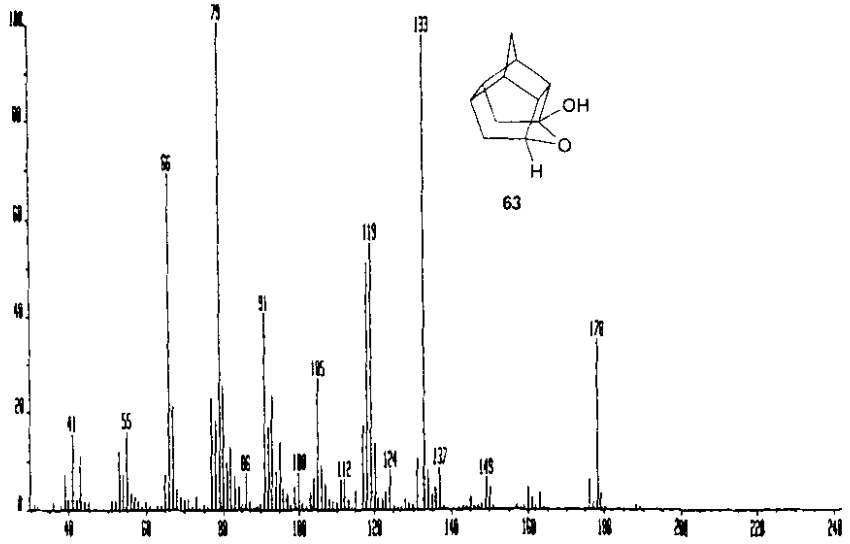


60

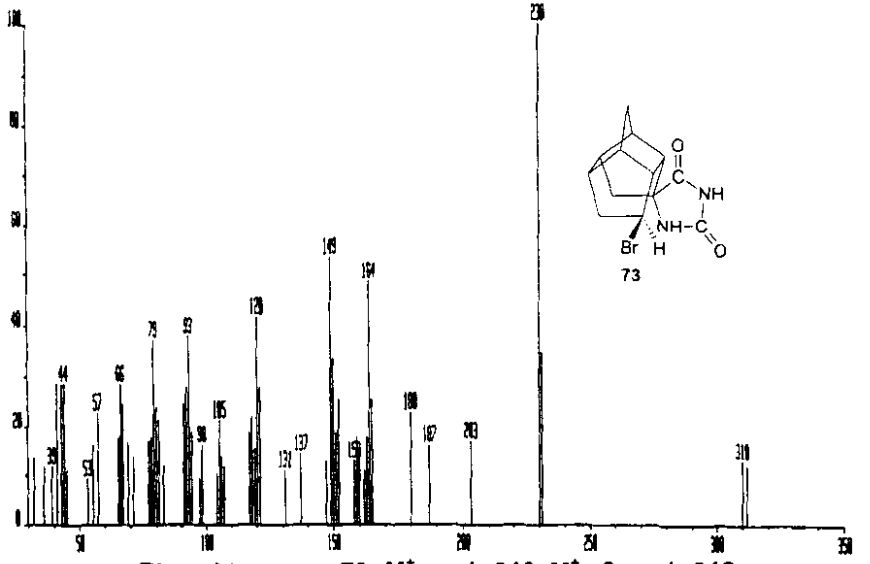
EI-spektrum van 60: M^+ = m/z 240, $M^+ + 2$ = m/z 242



EI-spektrum van 62: M^+ = m/z 176

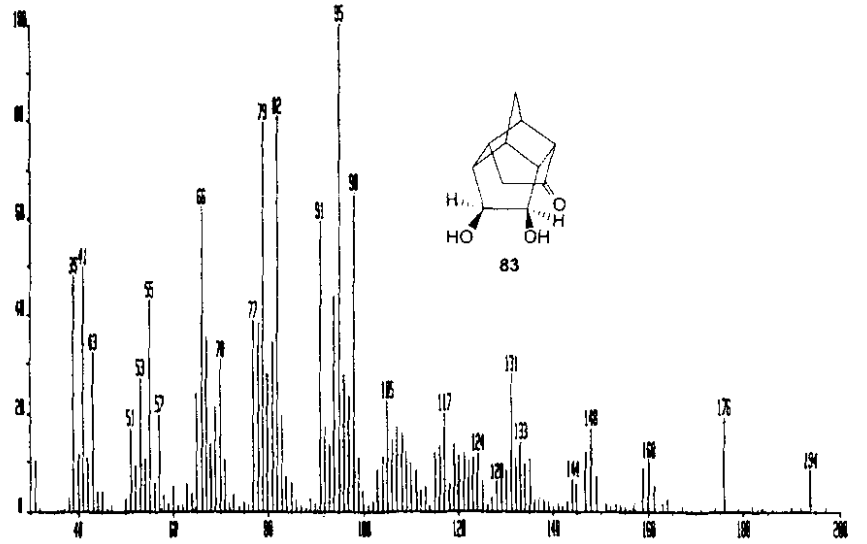


EI-spektrum van 63: M^+ = m/z 178



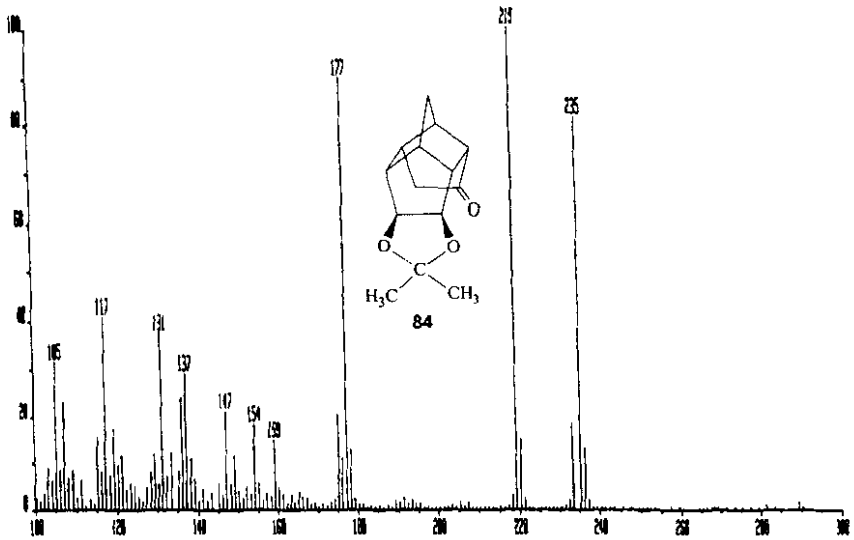
73

EI-spektrum van 73: M^+ = m/z 310, M^++ 2 = m/z 312

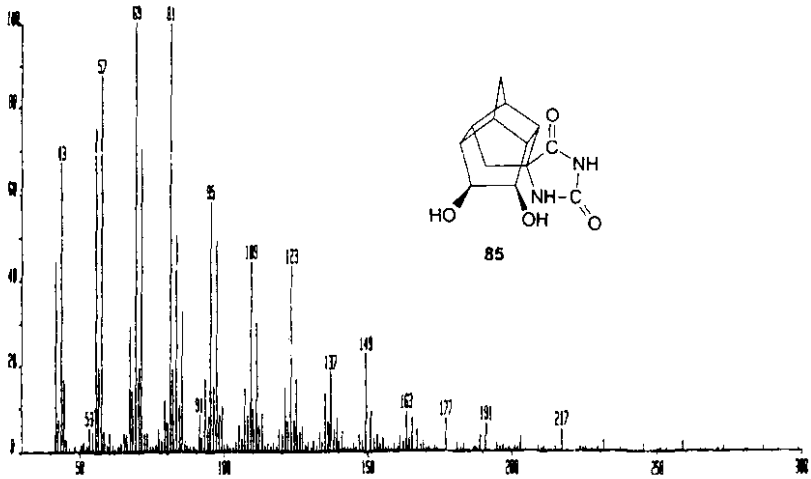


83

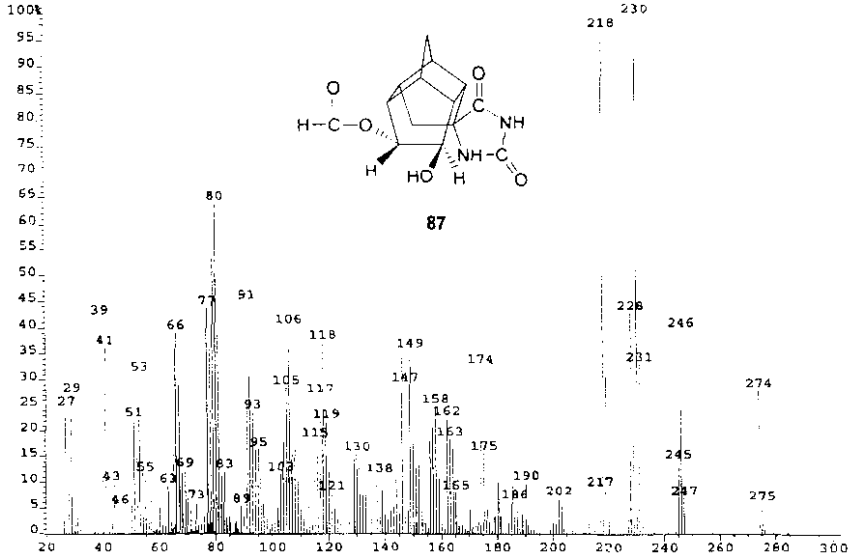
EI-spektrum van 83: M^+ = m/z 194



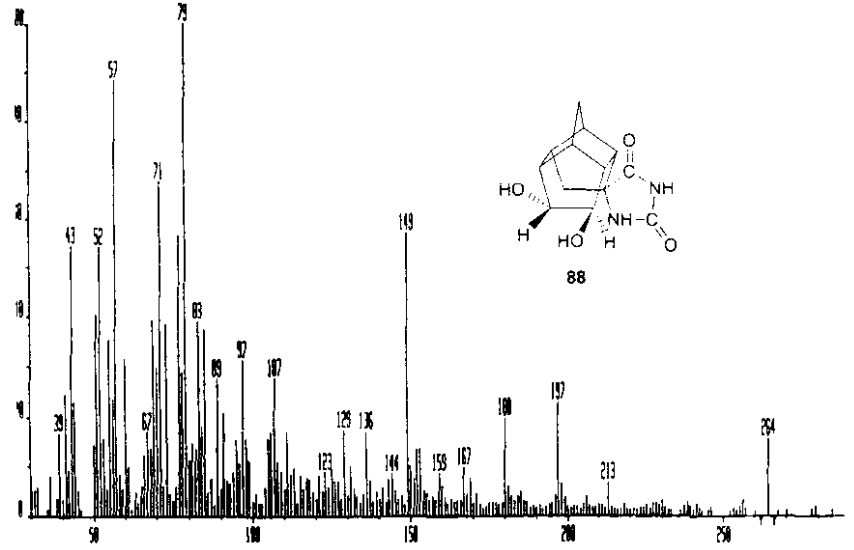
VAB-spektrum van 84: $M^+ + H$= m/z 235



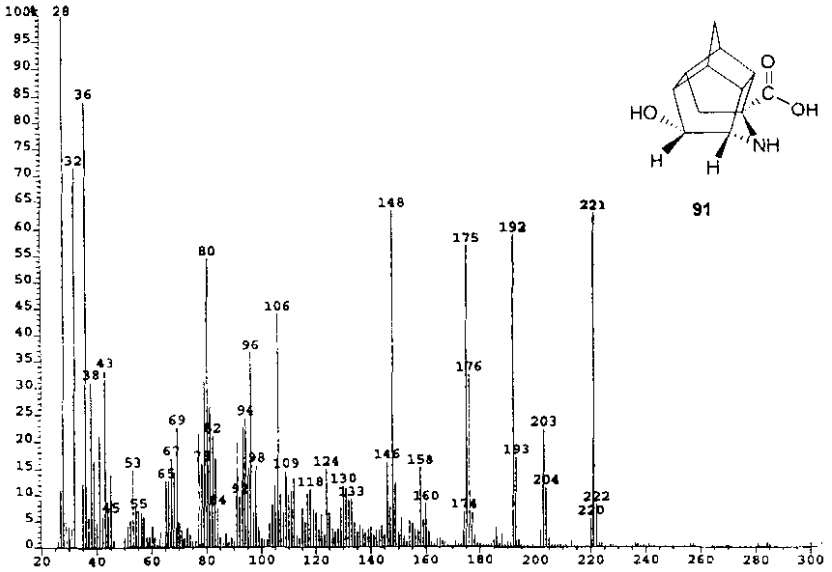
VAB-spektrum van 85: M^+ = m/z 264



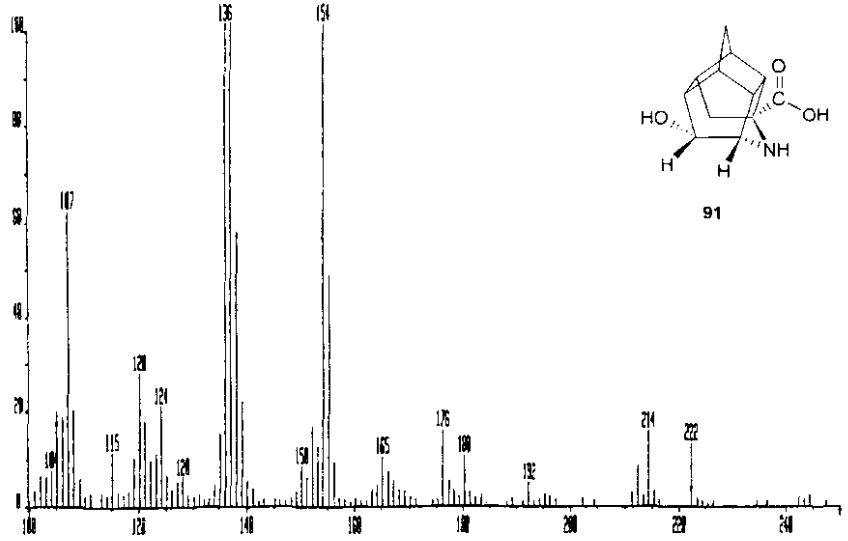
EI-spektrum van 87: $M^+ - H_2O$ = m/z 274



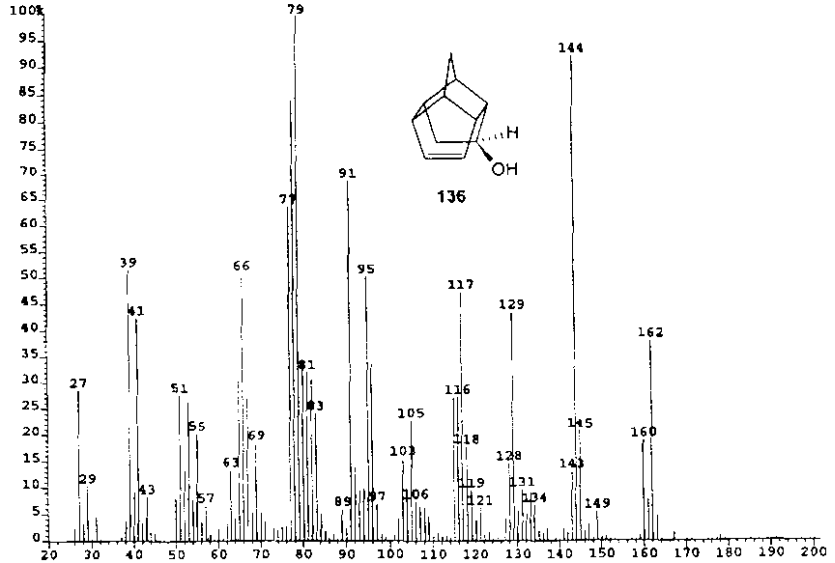
EI-spektrum van 88: M^+ = m/z 264



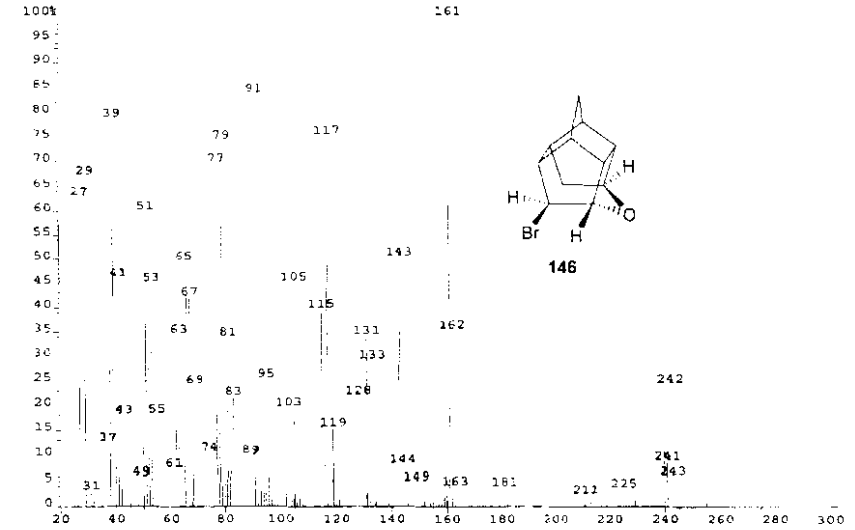
EI-spektrum van 91: M+ = m/z 221



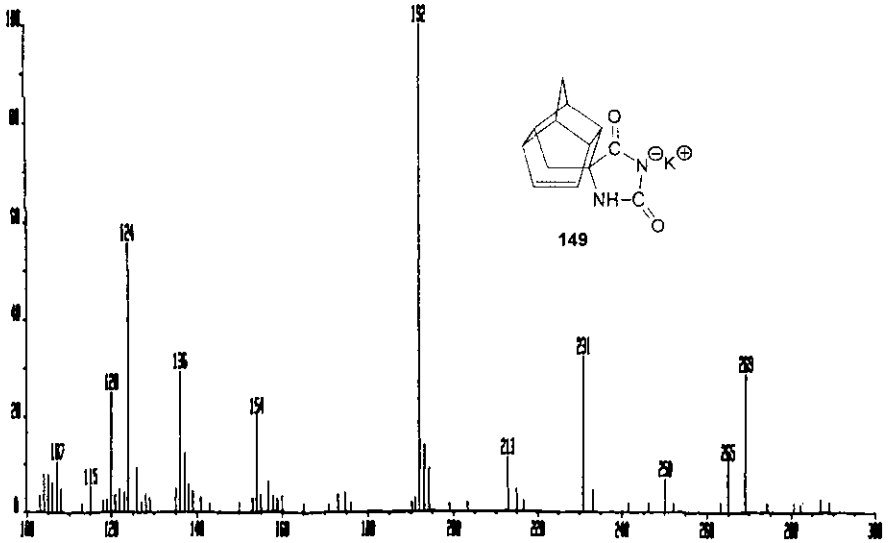
VAB-spektrum van 91: M+ + H = m/z 222



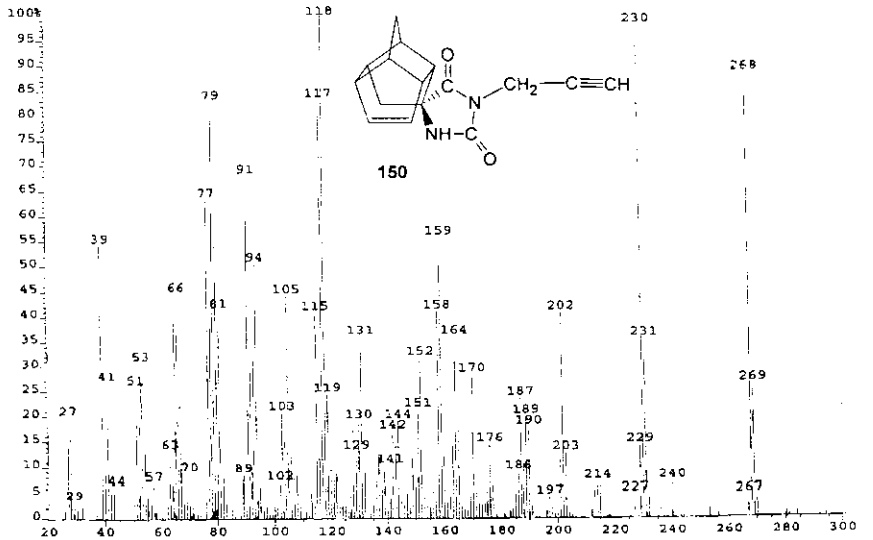
EI-spektrum van 136: M^+ = m/z 162



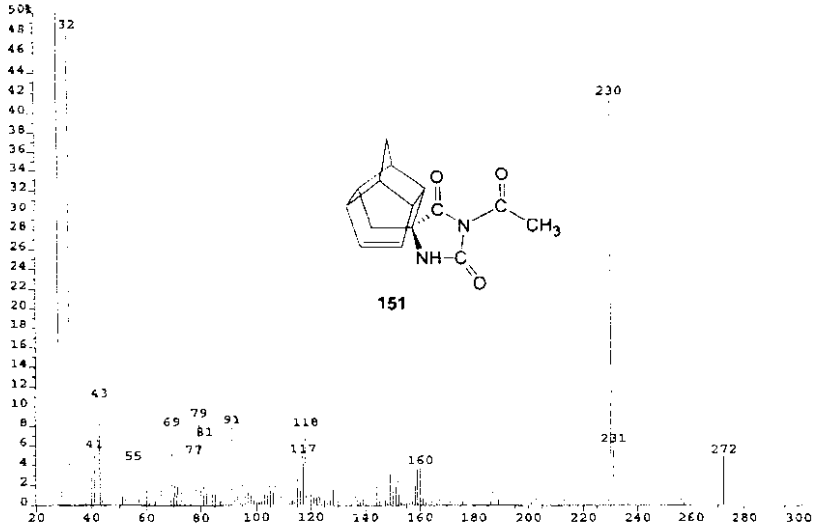
EI-spektrum van 146: M^+ = m/z 240, $M^+ + 2$ = m/z 242



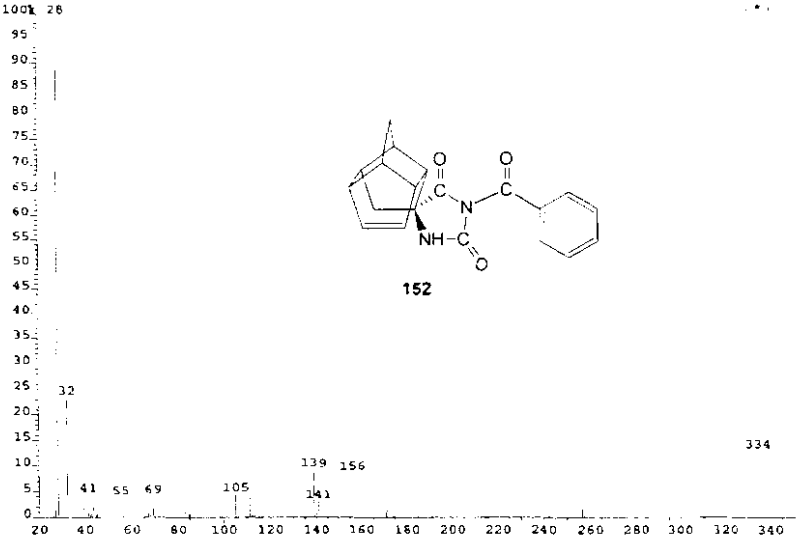
VAB-spektrum van 149: $M^+ + H$ = m/z 269



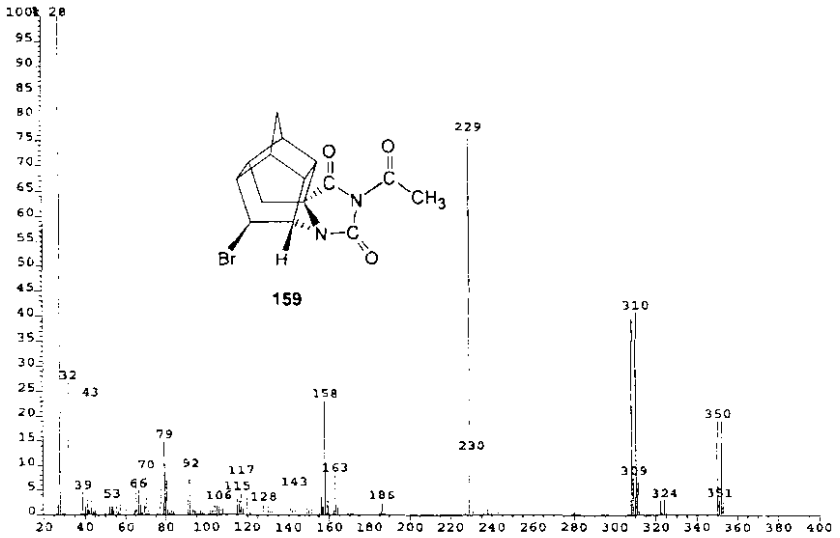
EI-spektrum van 150: M^+ = m/z 268



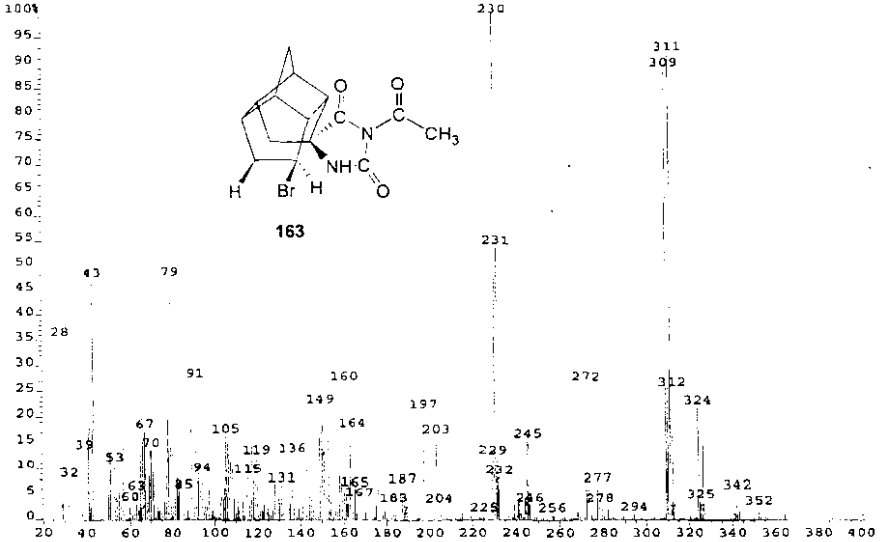
EI-spektrum van 151: M^+ = m/z 272



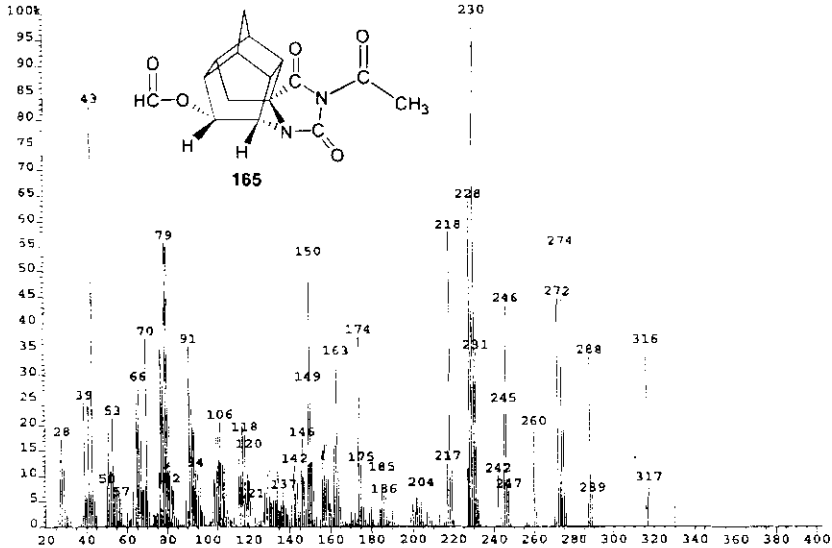
EI-spektrum van 152: M^+ = m/z 334



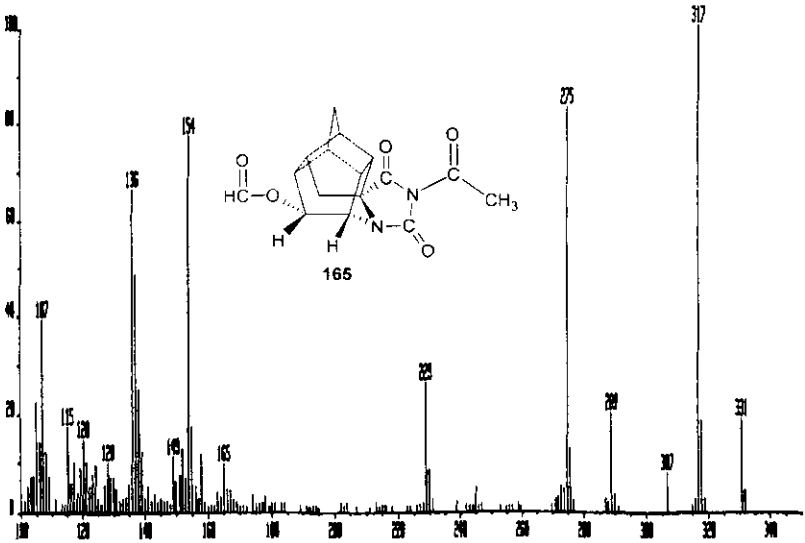
EI-spektrum van : M^+ = m/z 250, $M^+ + 2$ = 252



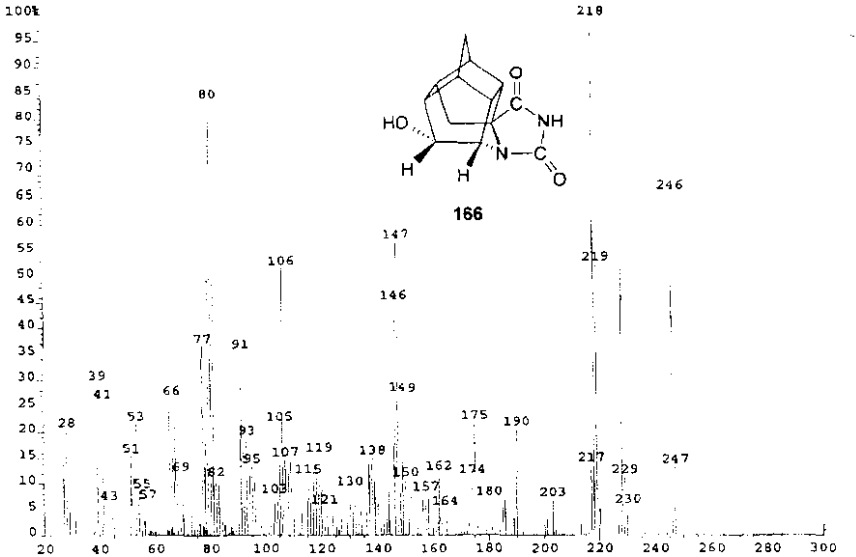
EI-spektrum van 163: M^+ = m/z 352, $M^+ + 2$ = m/z 354



EI-spektrum van 165: M^+ = m/z 316

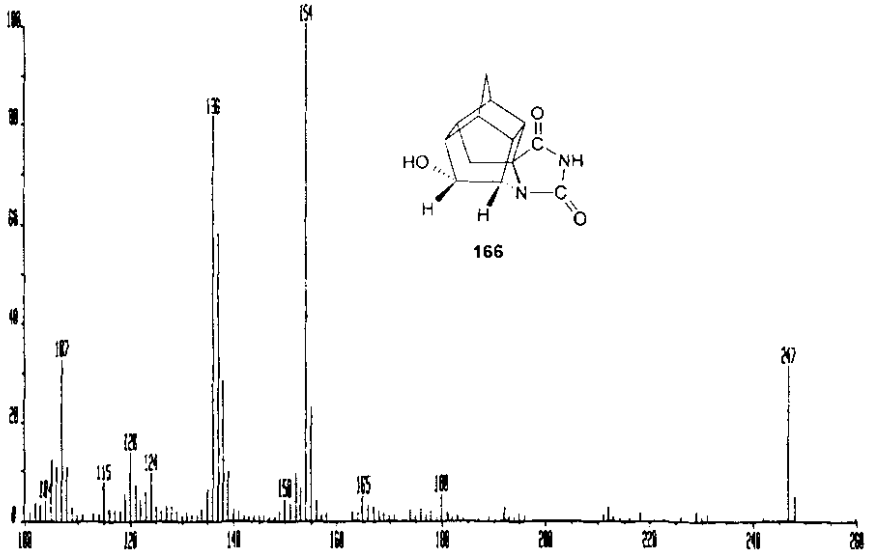


VAB-spektrum van 165: $M^+ + H$ = m/z 317



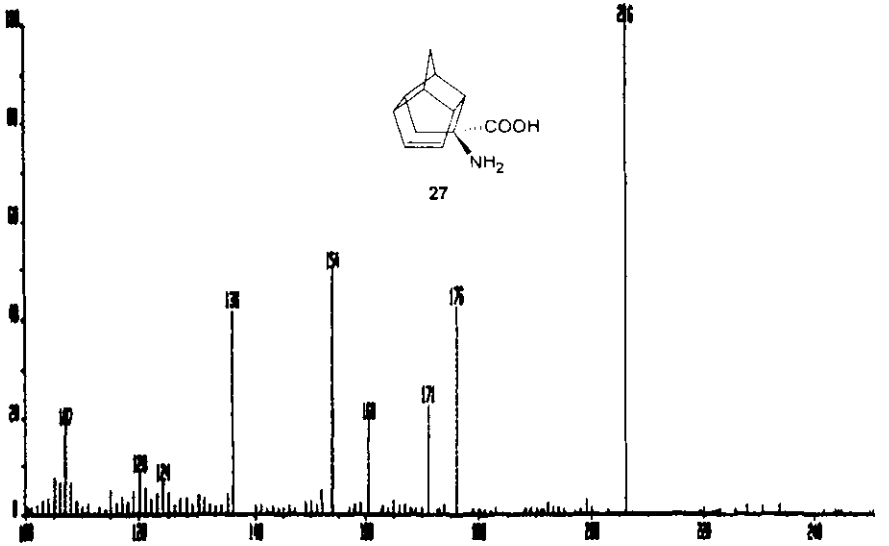
166

EI-spektrum van 166: M^+ = m/z 246

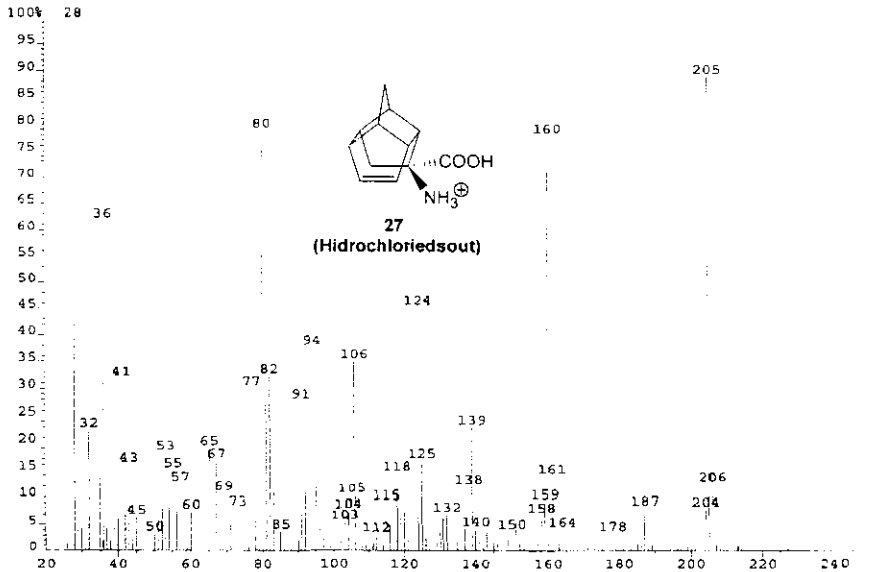


166

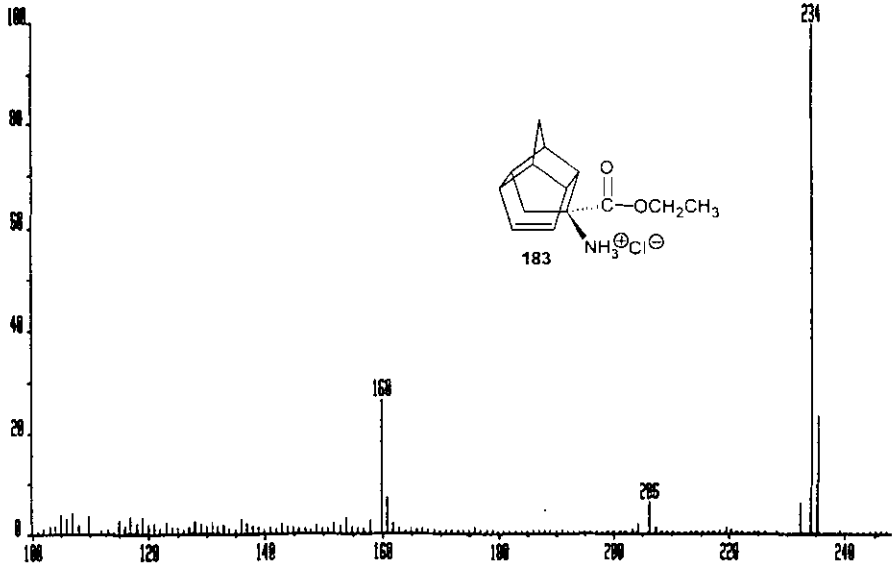
VAB-spektrum van 166: $M^+ + H$ = m/z 247



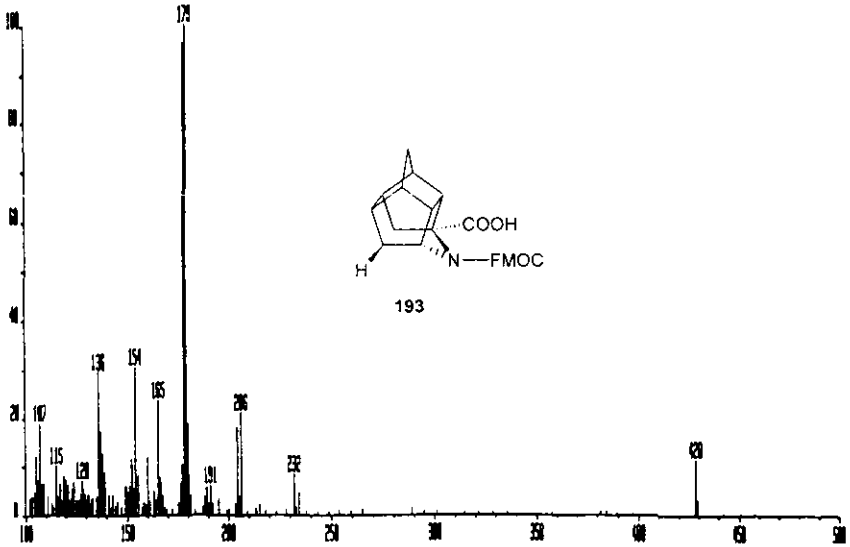
VAB-spektrum van 27: $M^+ + H$ = m/z 206



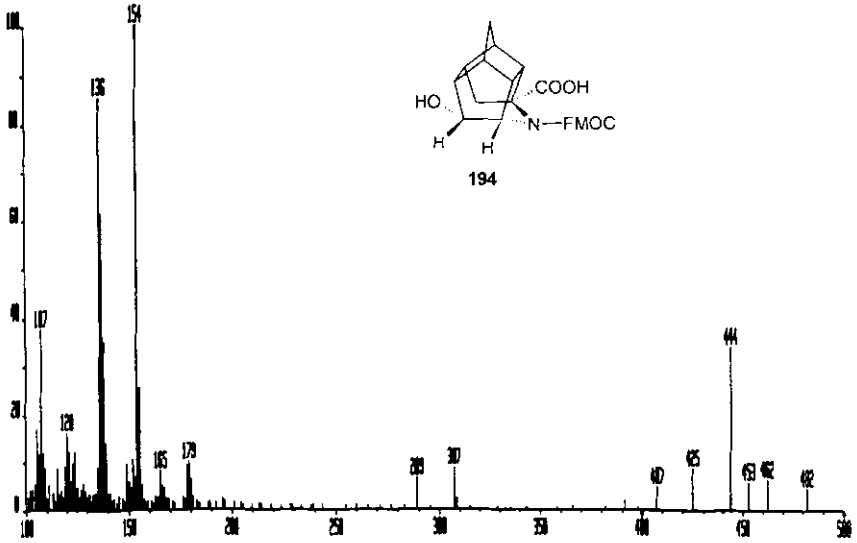
EI-spektrum van 27: M^+ - HCl = m/z 205



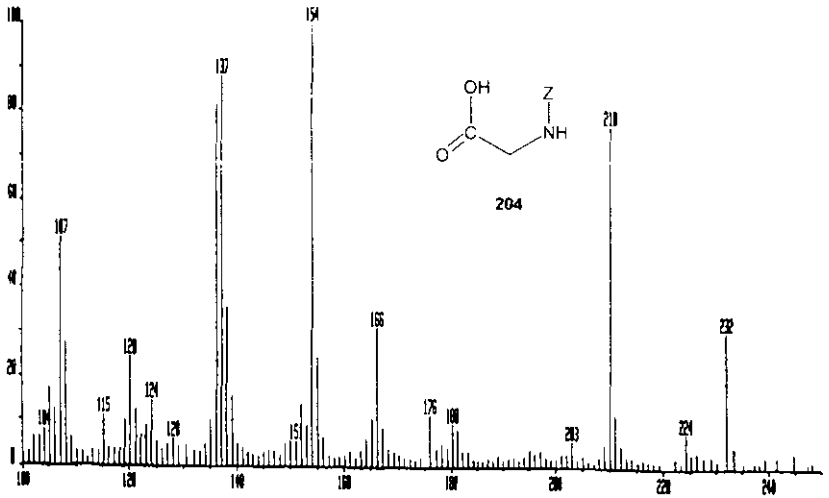
EI-spektrum van 183: $M^+ + H$ = m/z 234



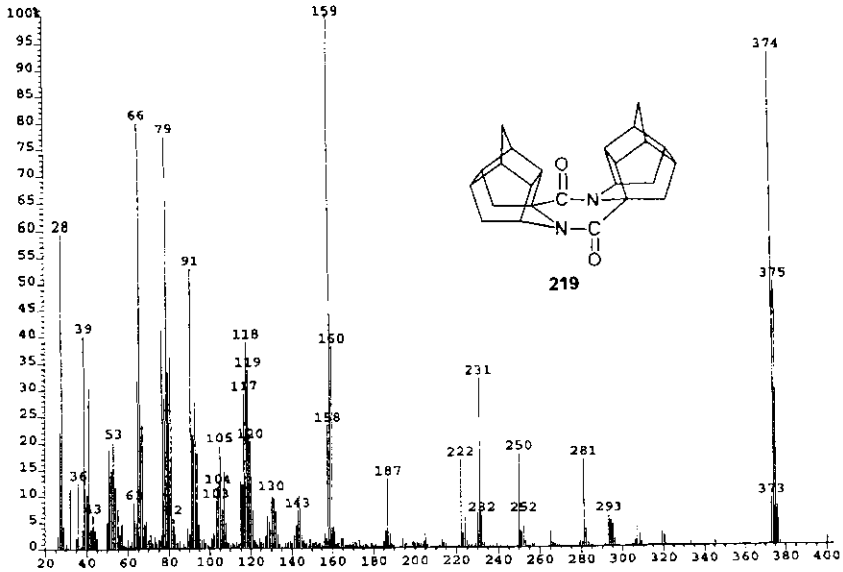
VAB-spektrum van 193: $M^+ + H$ = m/z 428



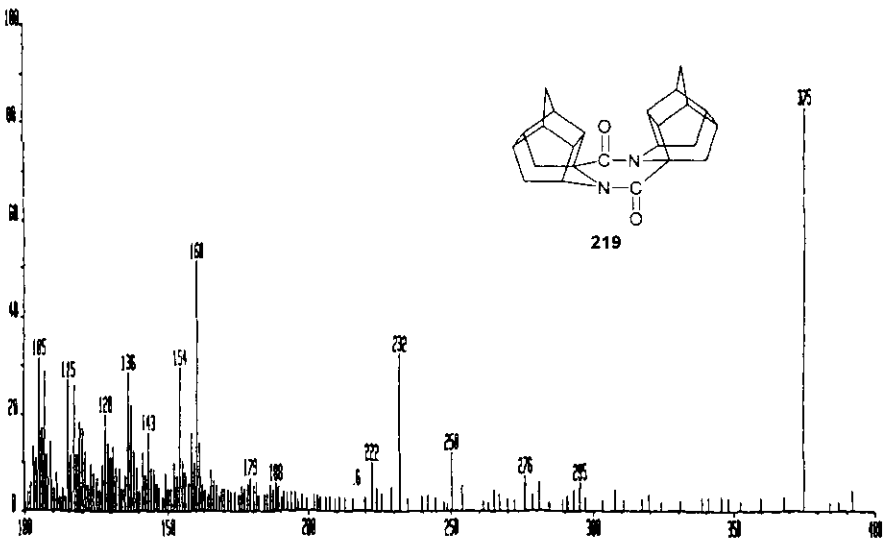
VAB-spektrum van 194: $M^+ + H$ = m/z 444



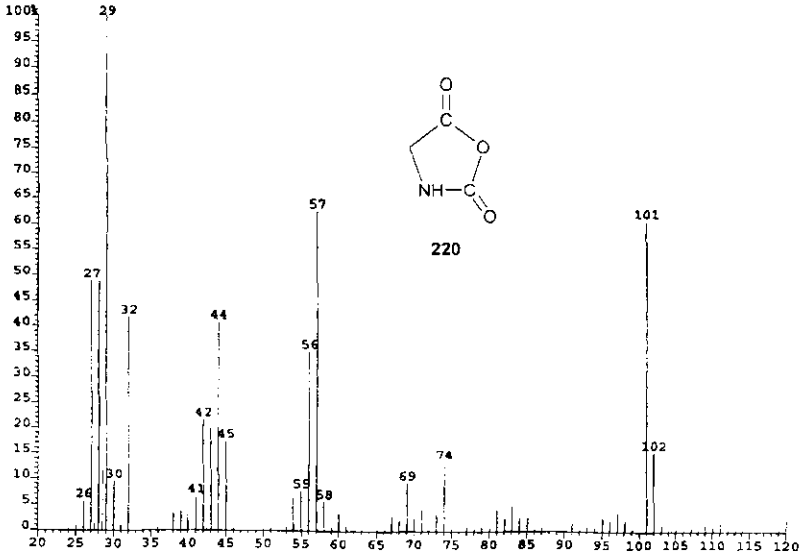
VAB-spektrum van 204: $M^+ + H$ = m/z 210



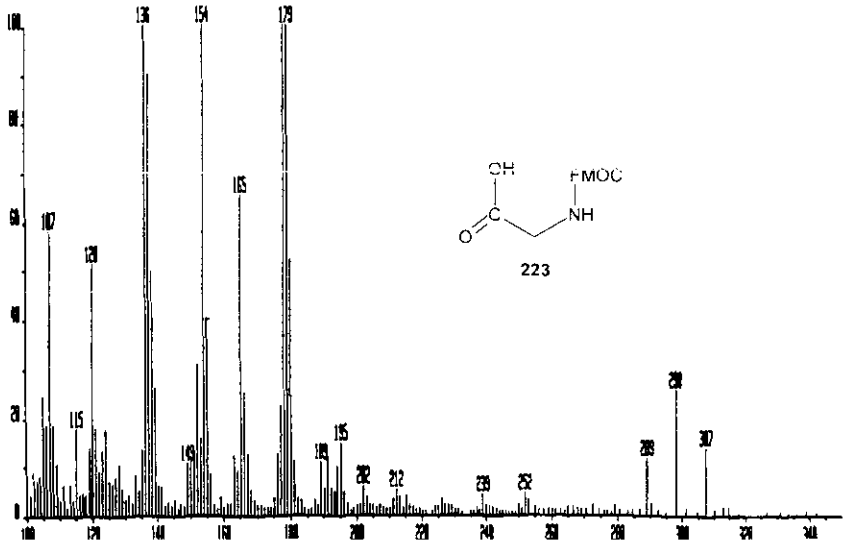
EI-spektrum van 219: M^+ = m/z 374



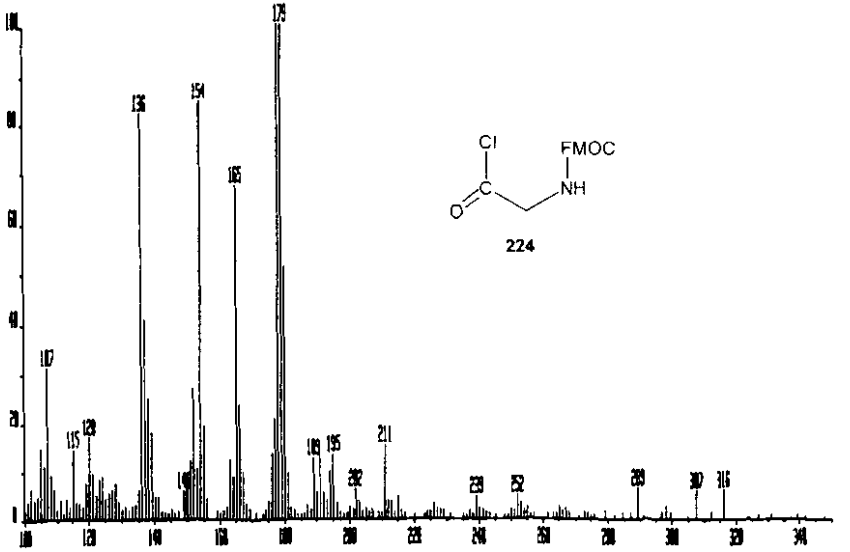
VAB-spektrum van 219: $M^+ + H$ = m/z 375



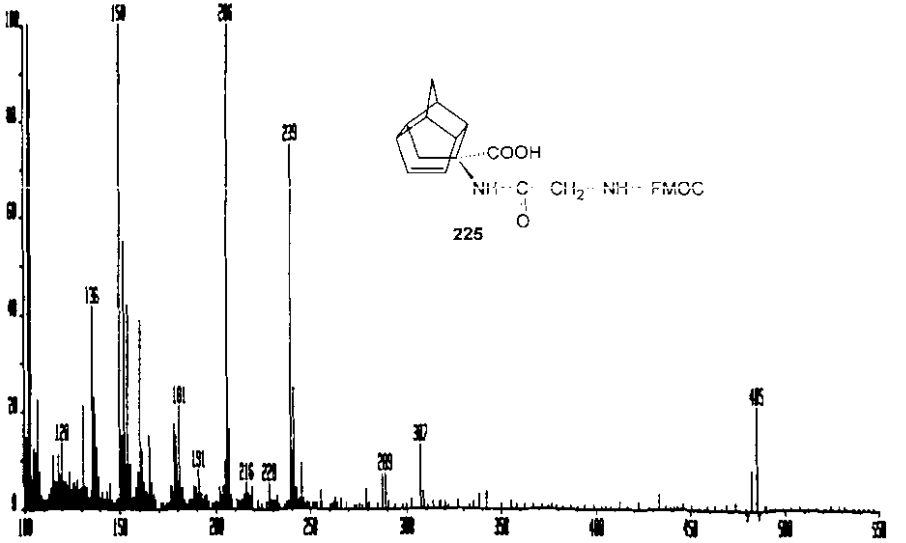
EI-spektrum van 220: M^+ = m/z 101



VAB-spektrum van 223: $M^+ + H$ = m/z 298

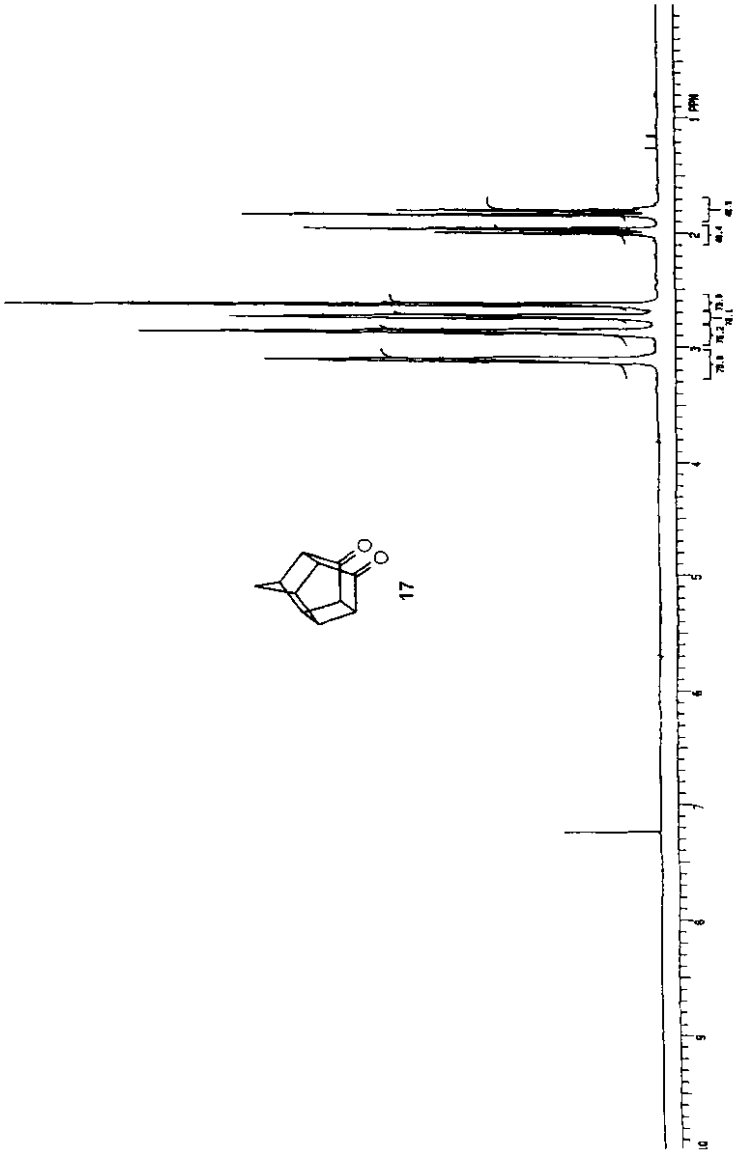


VAB-spektrum van 224: $M^+ + H$ = m/z 316



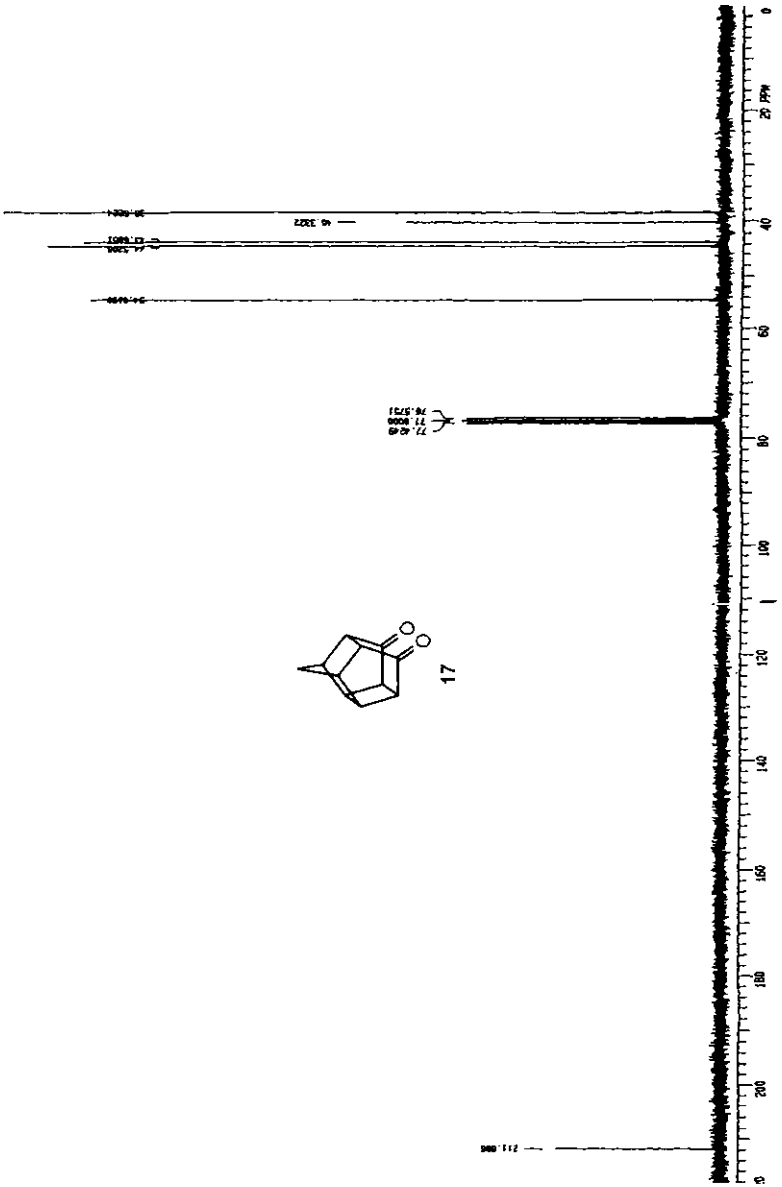
VAB-spektrum van 225: $M^+ + H$ = m/z 485

6.3 KMR-spektra



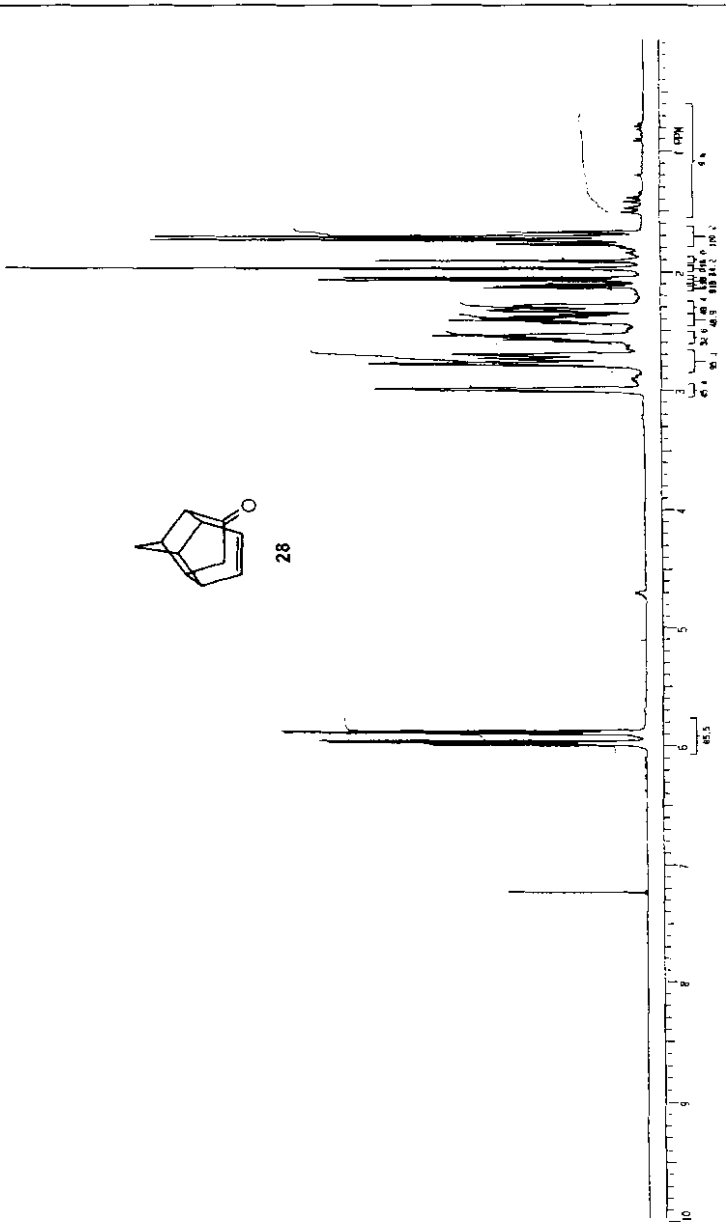
17

^{1}H-KMR ($CDCl_3$) 300 MHz



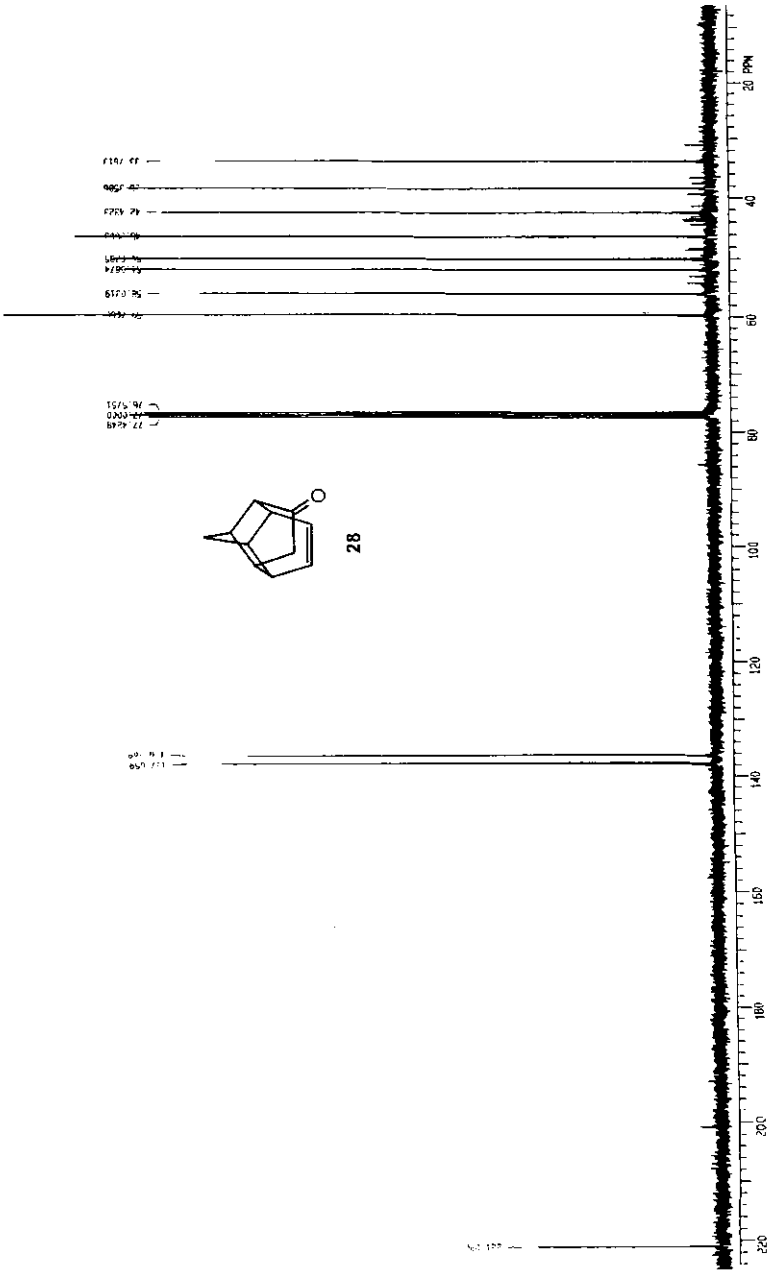
17

^{13}C-KMR ($CDCl_3$) 75 MHz



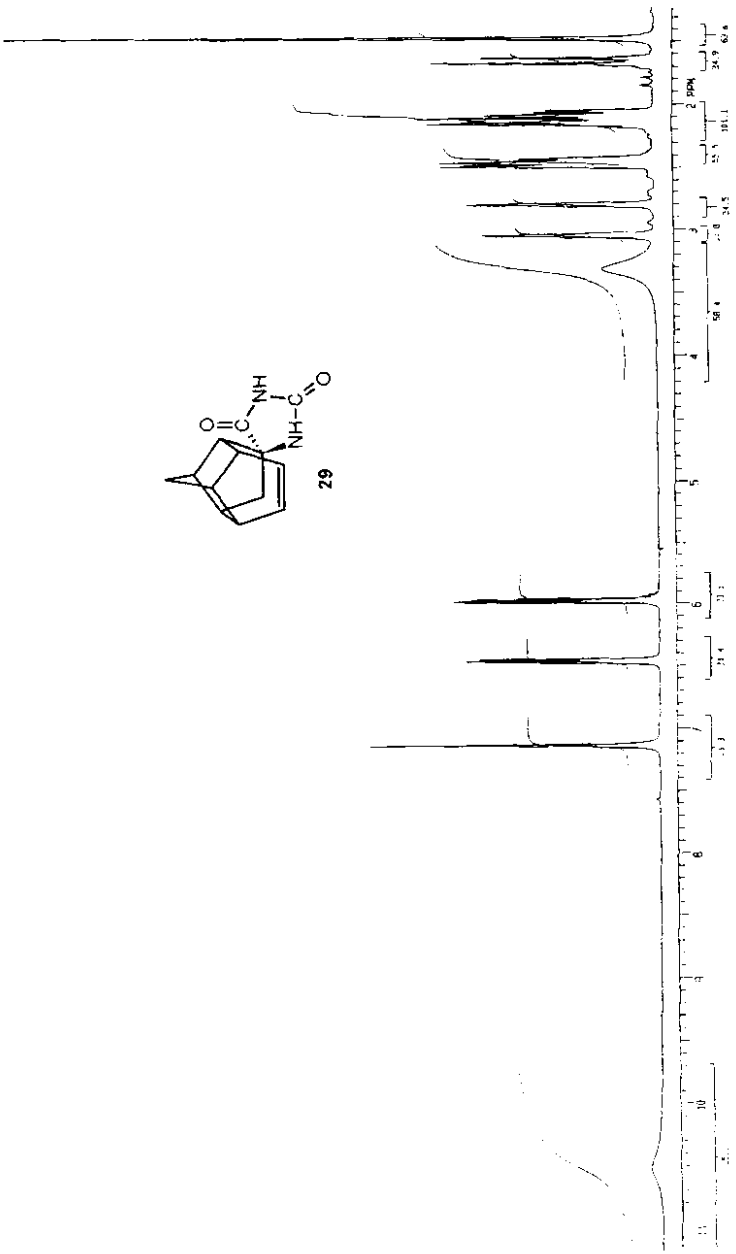
28

^{1}H-KMR ($CDCl_3$) 300 MHz

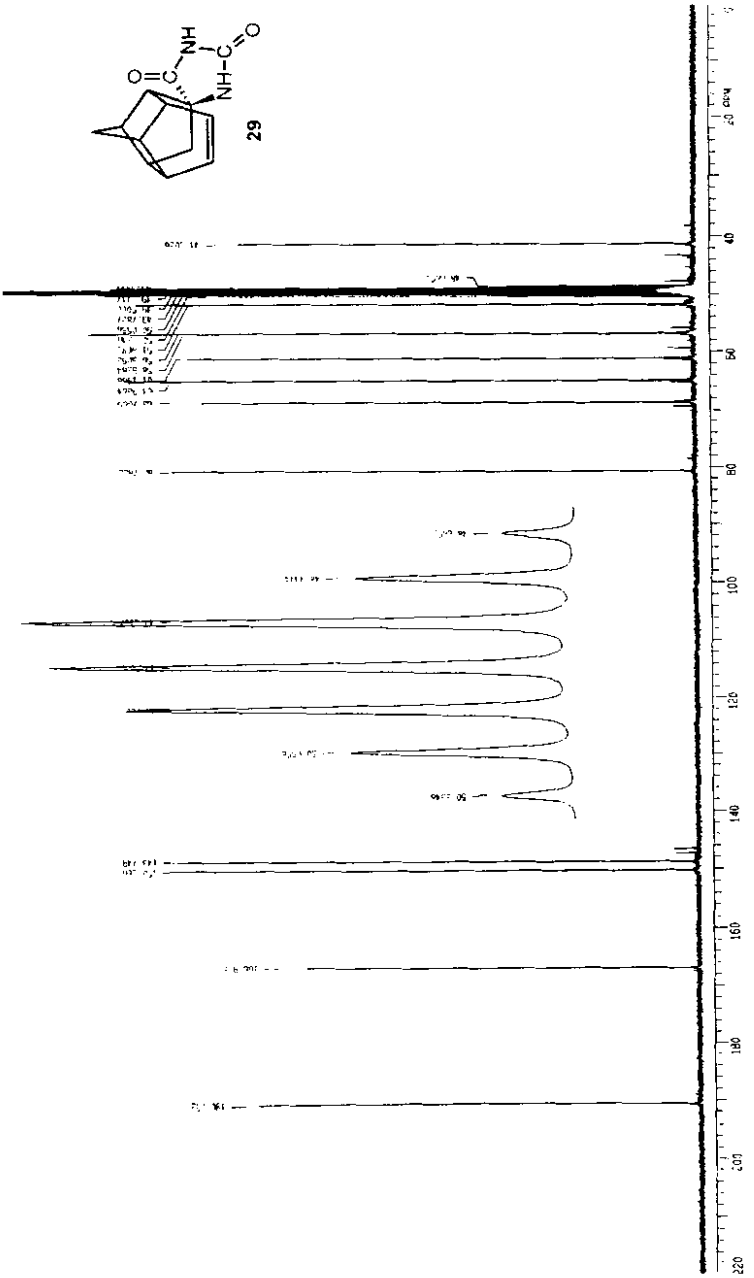


28

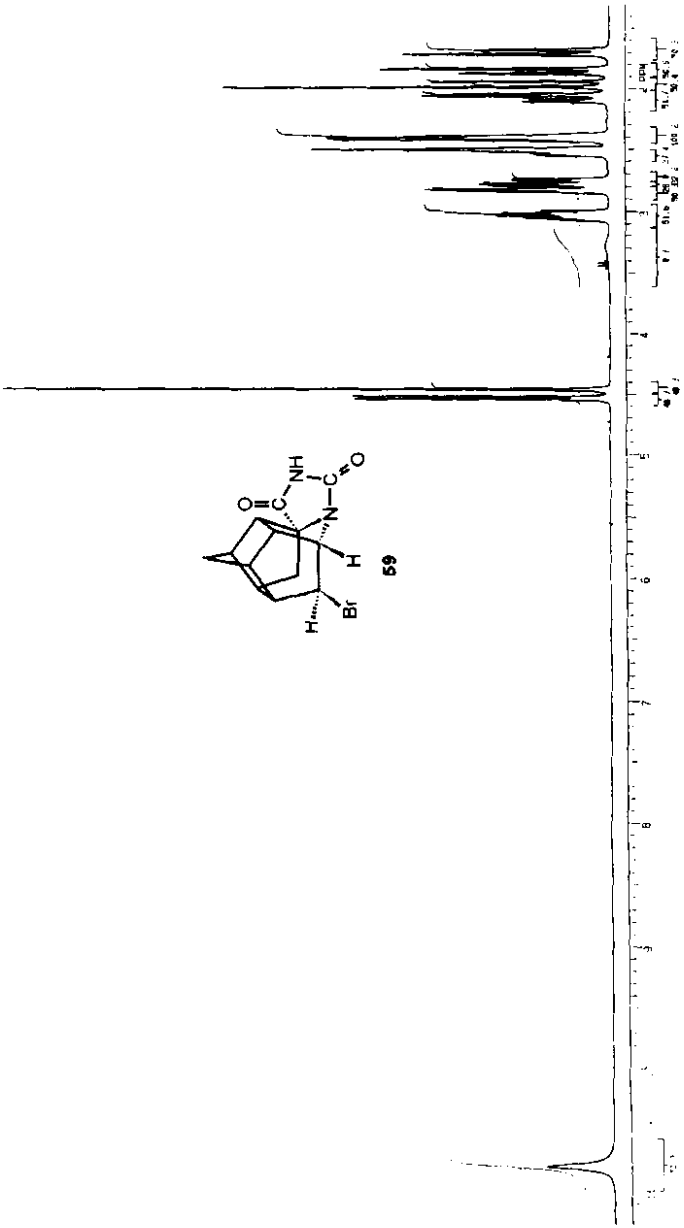
^{13}C-KMR ($CDCl_3$) 75 MHz



^{1}H-KMR [$(CD_3)_2SO$] 300 MHz

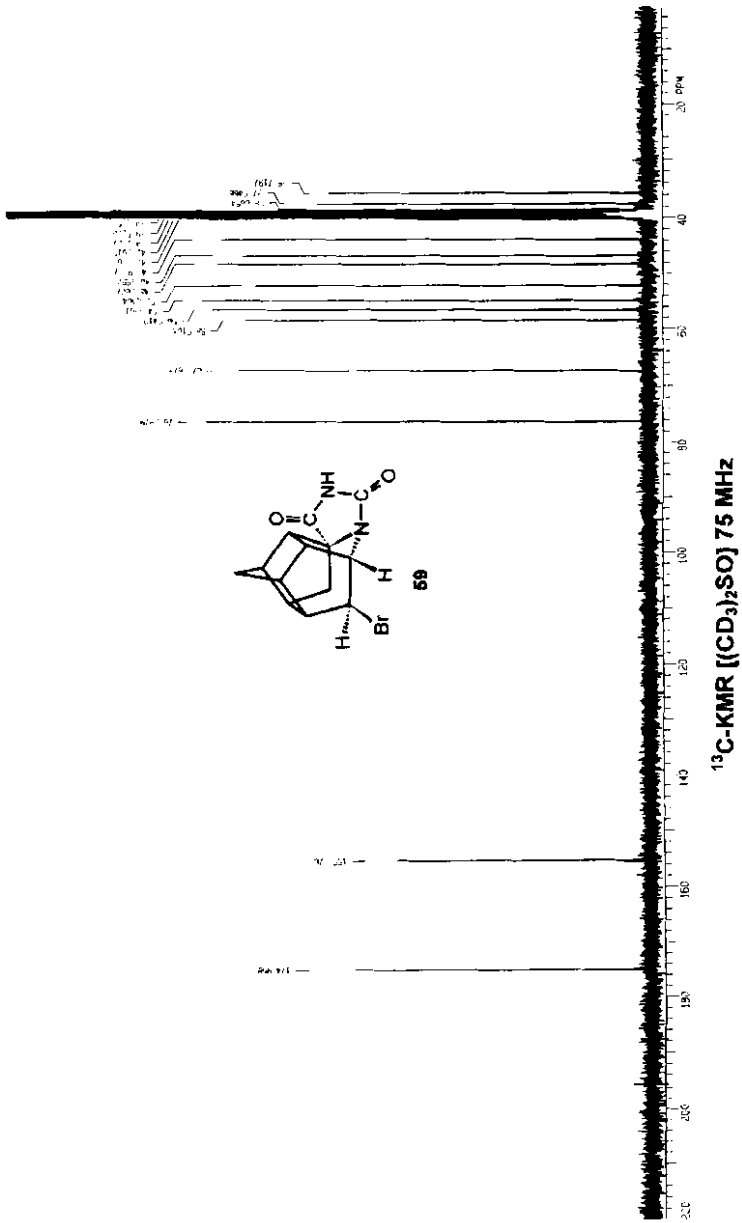


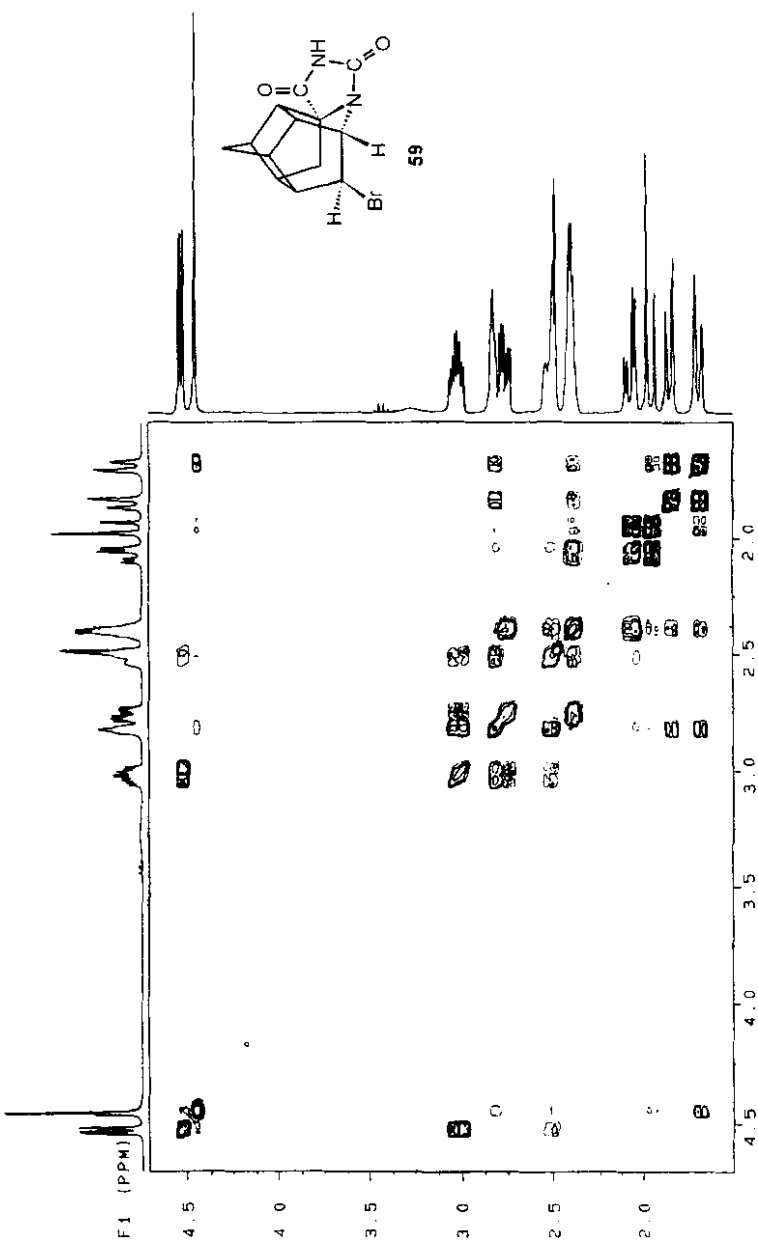
^{13}C-KMR [(CD$_3$)$_2$SO] 75 MHz



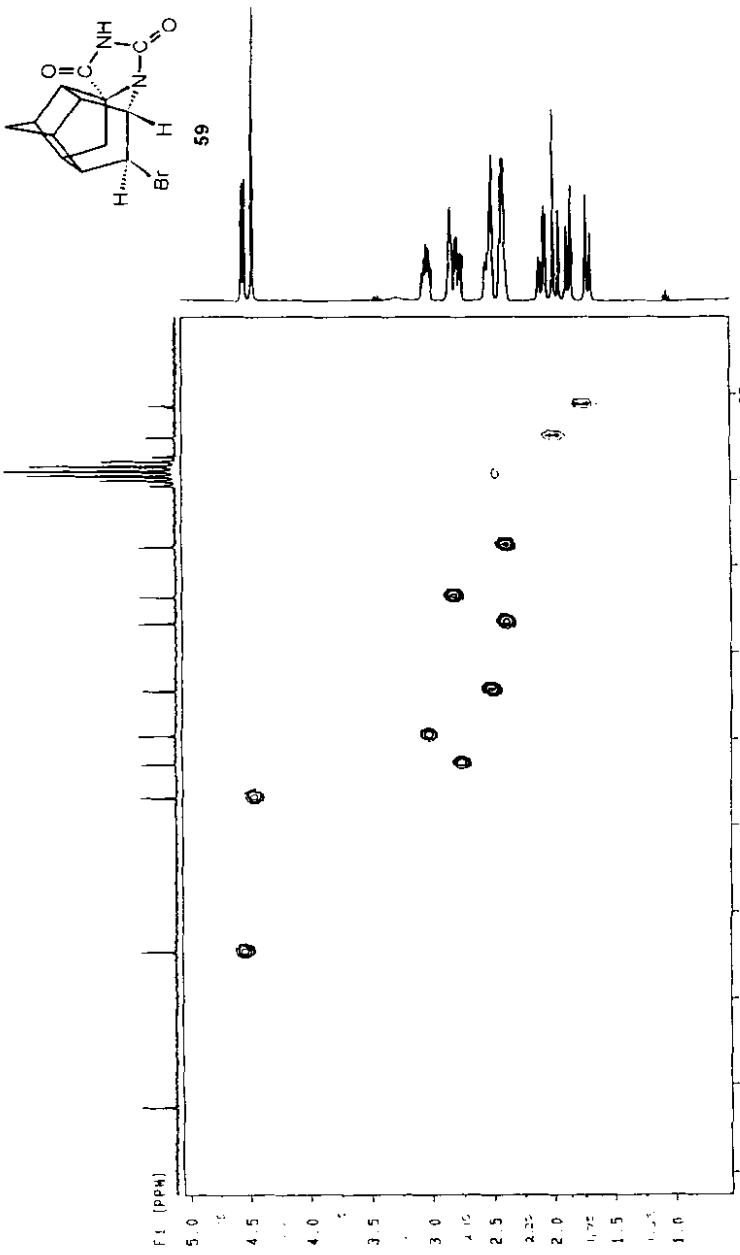
59

^{1}H-KMR [$(CD_3)_2SO$] 300 MHz


^{13}C-KMR [(CD$_3$)$_2$SO] 75 MHz
59



COSY [$(CD_3)_2SO$]

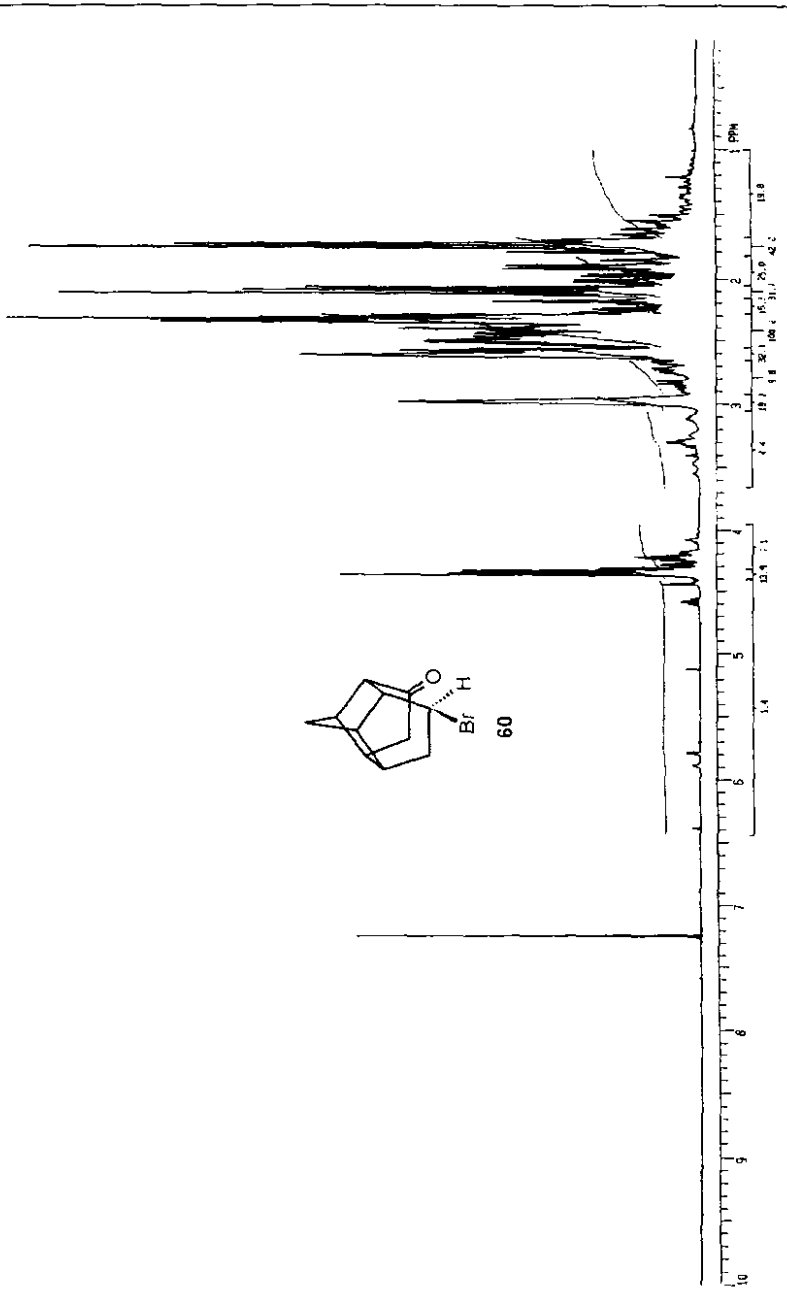


HETCOR [$(CD_3)_2SO$]

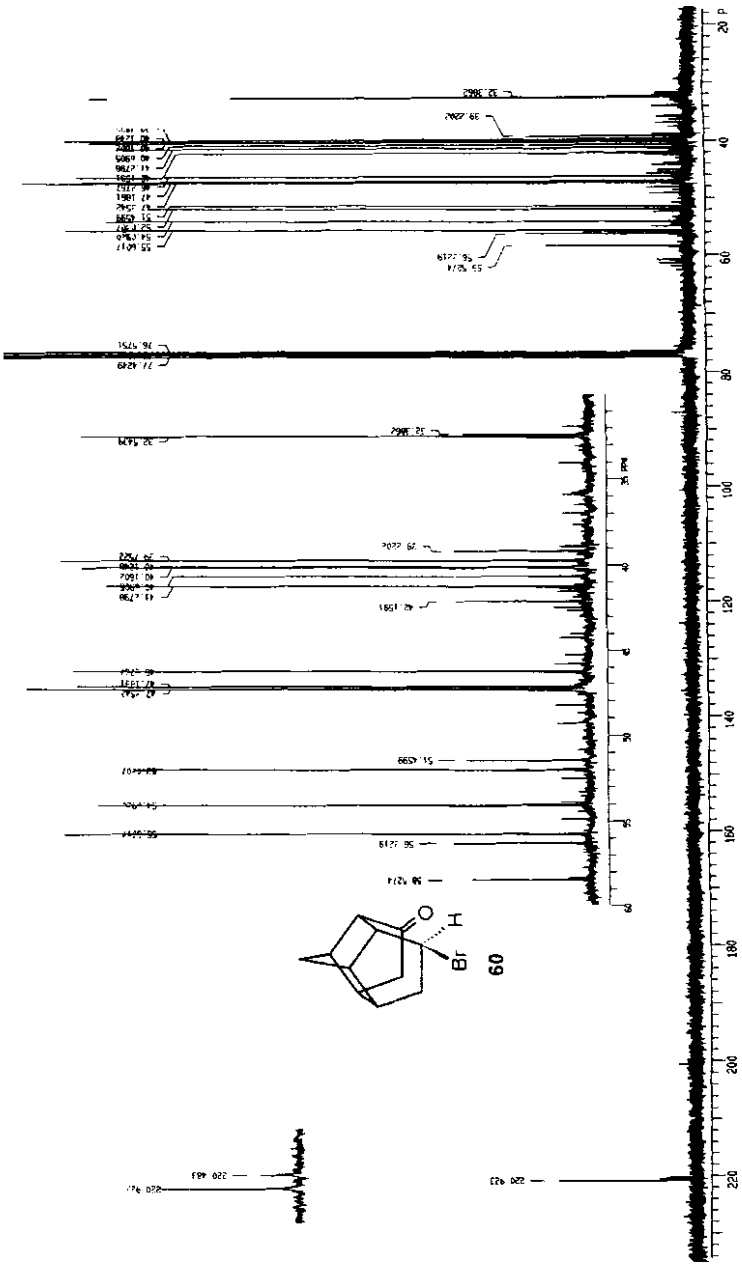


59

DEPT [$(CD_3)_2SO$]

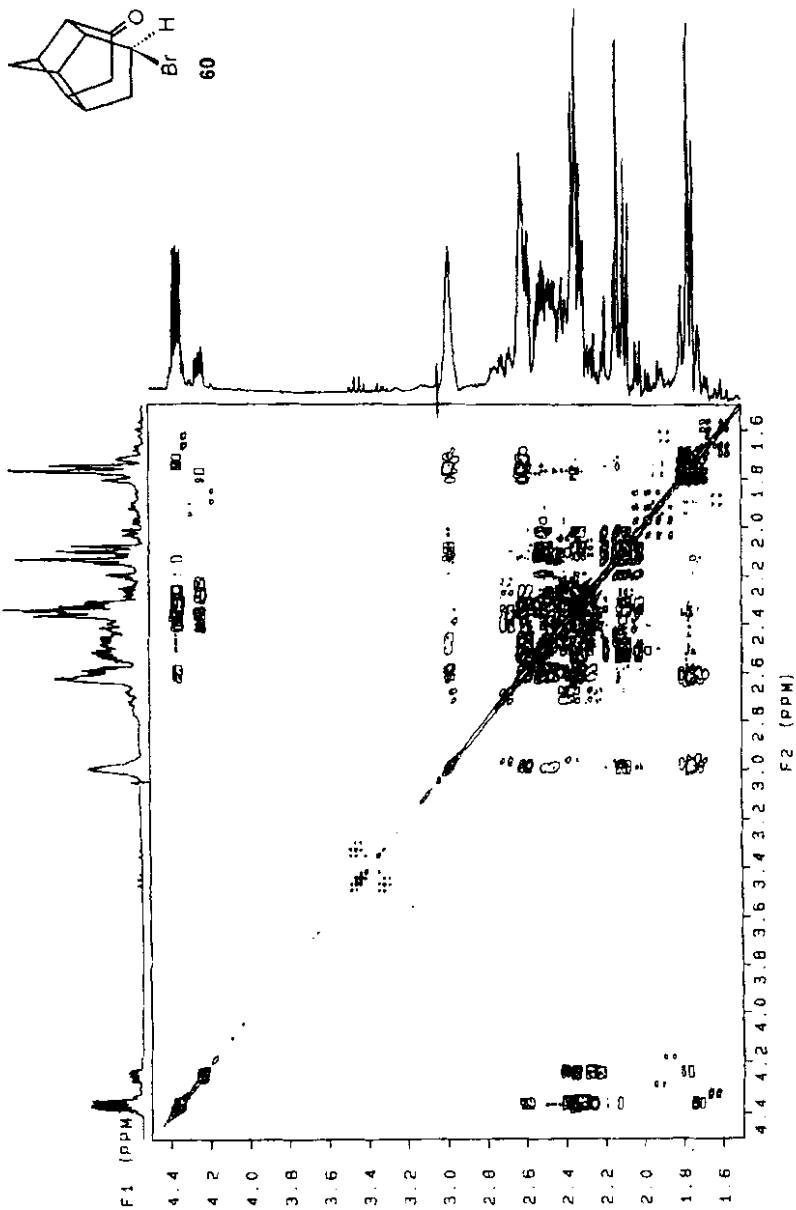


^{1}H-KMR [$CDCl_3$] 300 MHz

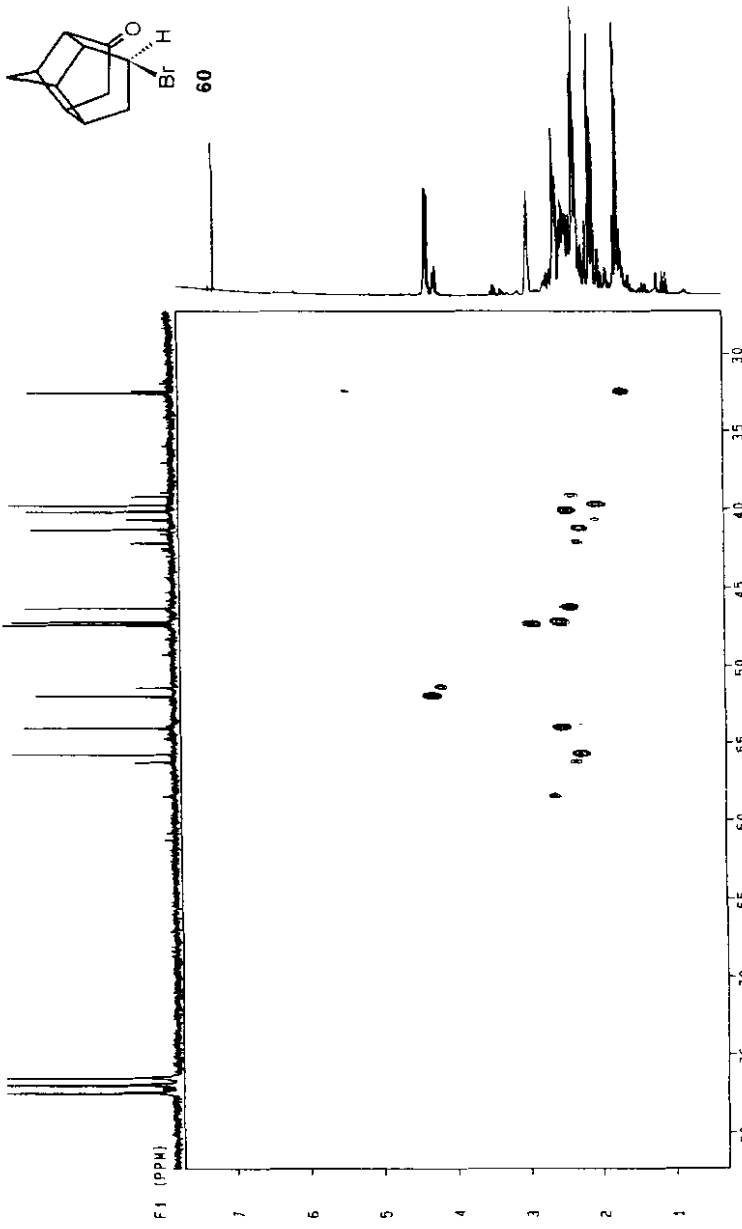


60

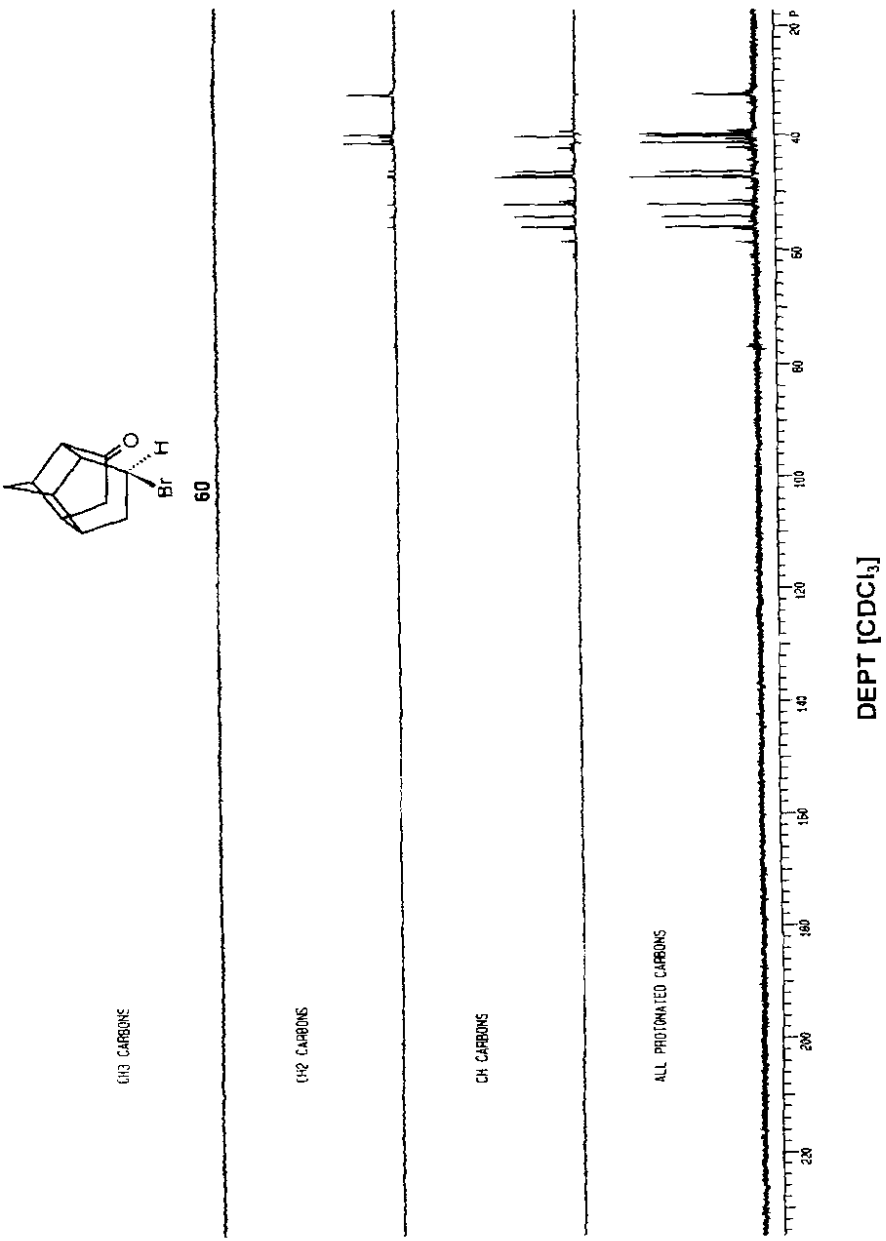
^{13}C-KMR [$CDCl_3$] 75 MHz



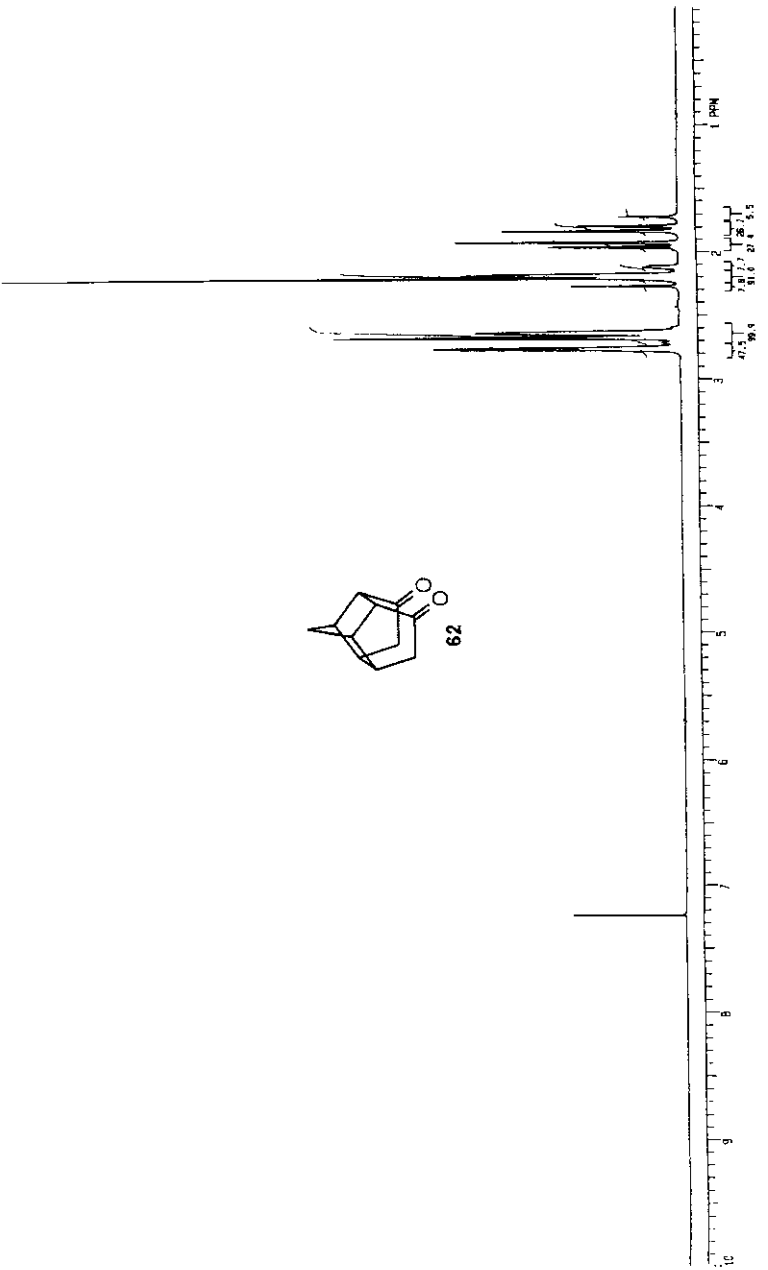
COSY [$CDCl_3$]



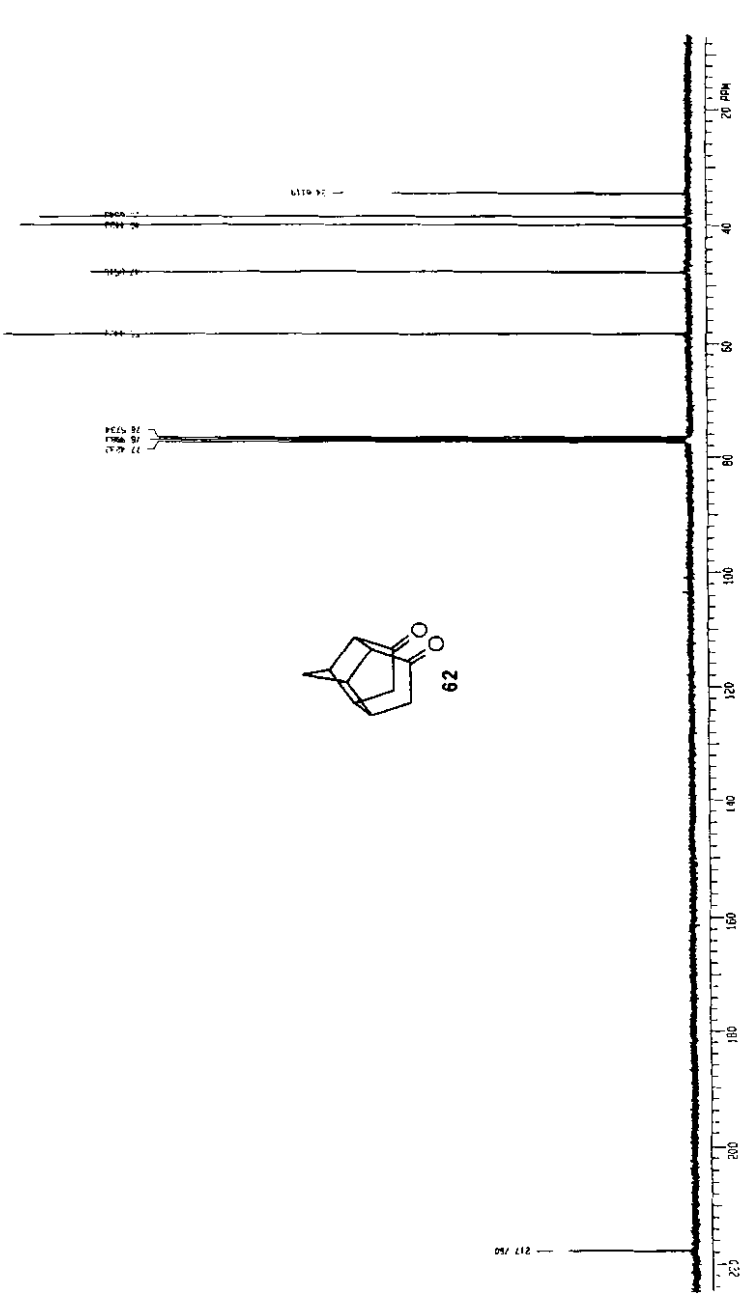
HETCOR [$CDCl_3$]


O
H
Br
60
CH3 CARBONS
CH2 CARBONS
CH CARBONS
ALL PROTONATED CARBONS
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20 P

DEPT [$CDCl_3$]

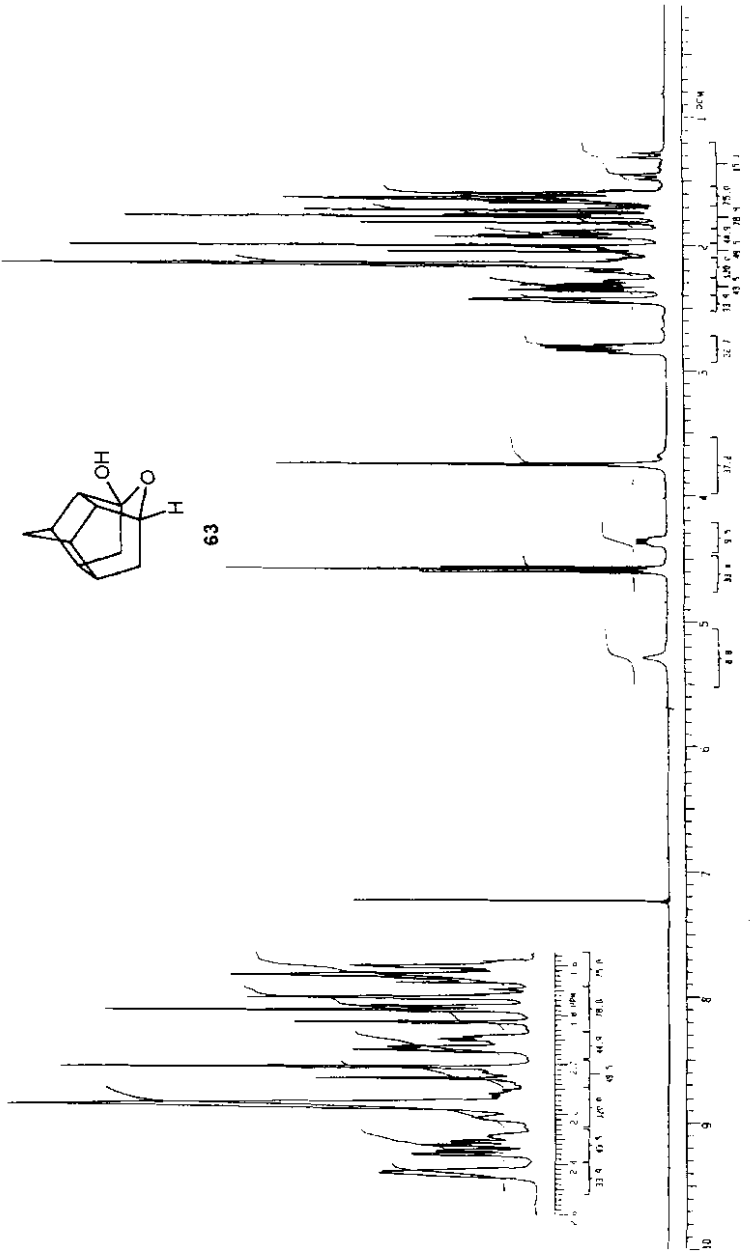


^{1}H-KMR [$CDCl_3$] 300 MHz

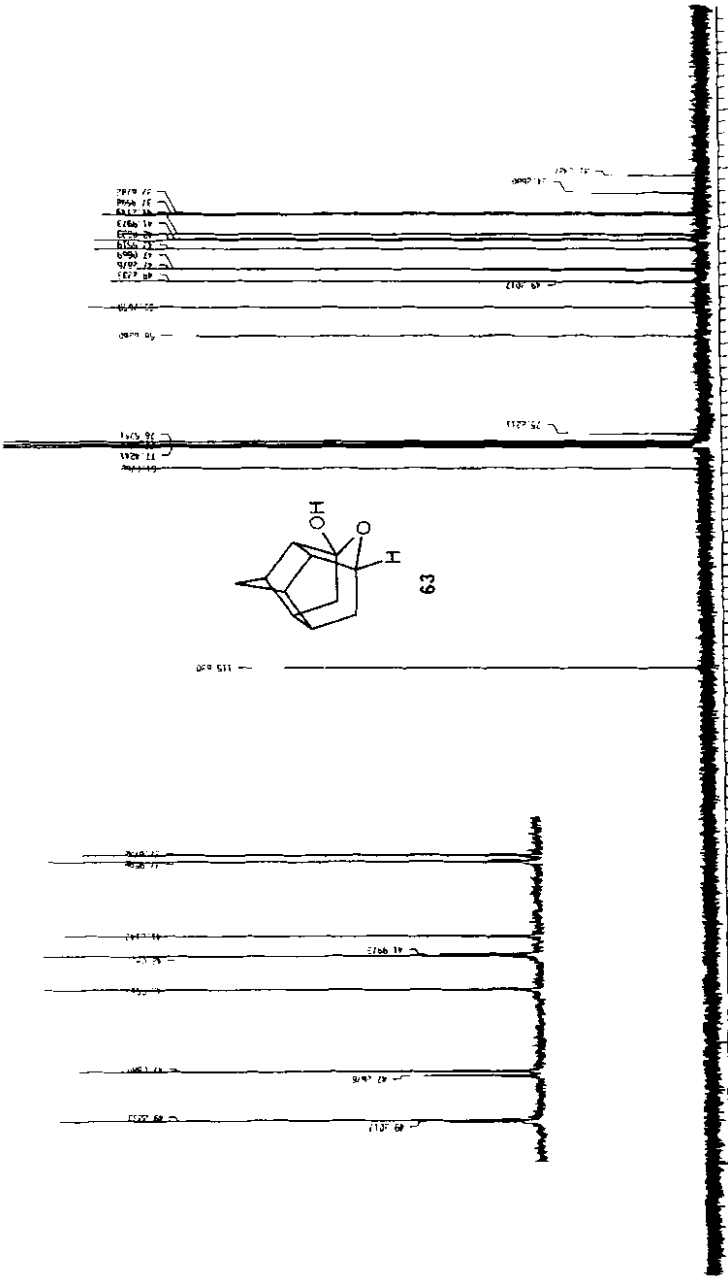


62

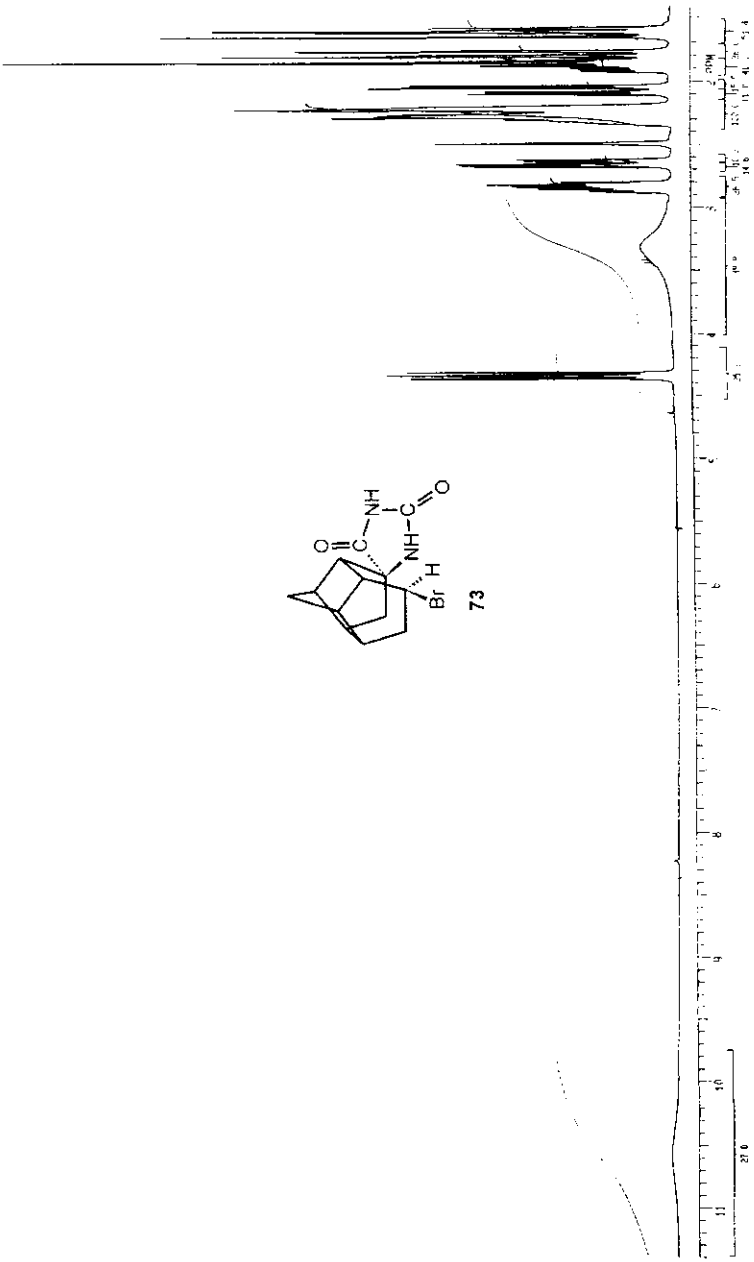
^{13}C-KMR [$CDCl_3$] 75 MHz



^{1}H-KMR [$CDCl_3$] 300 MHz

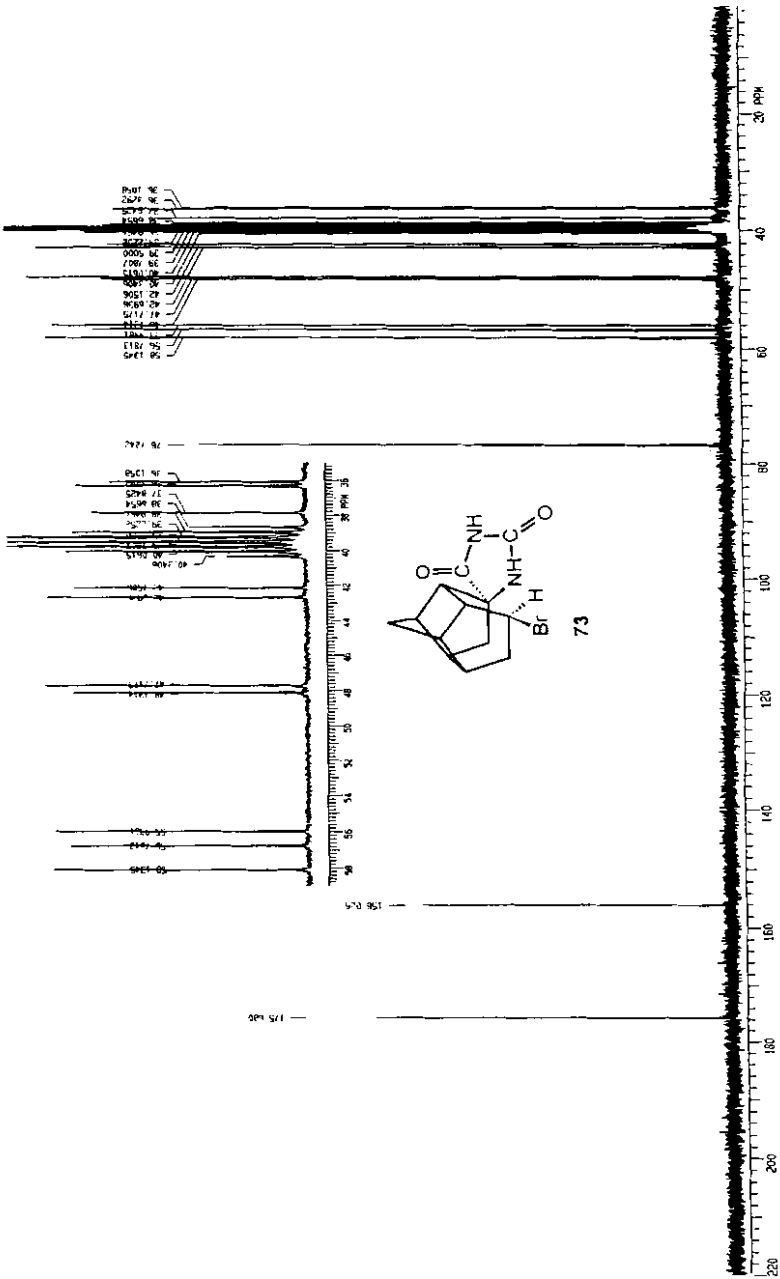


^{13}C-KMR [$CDCl_3$] 75 MHz

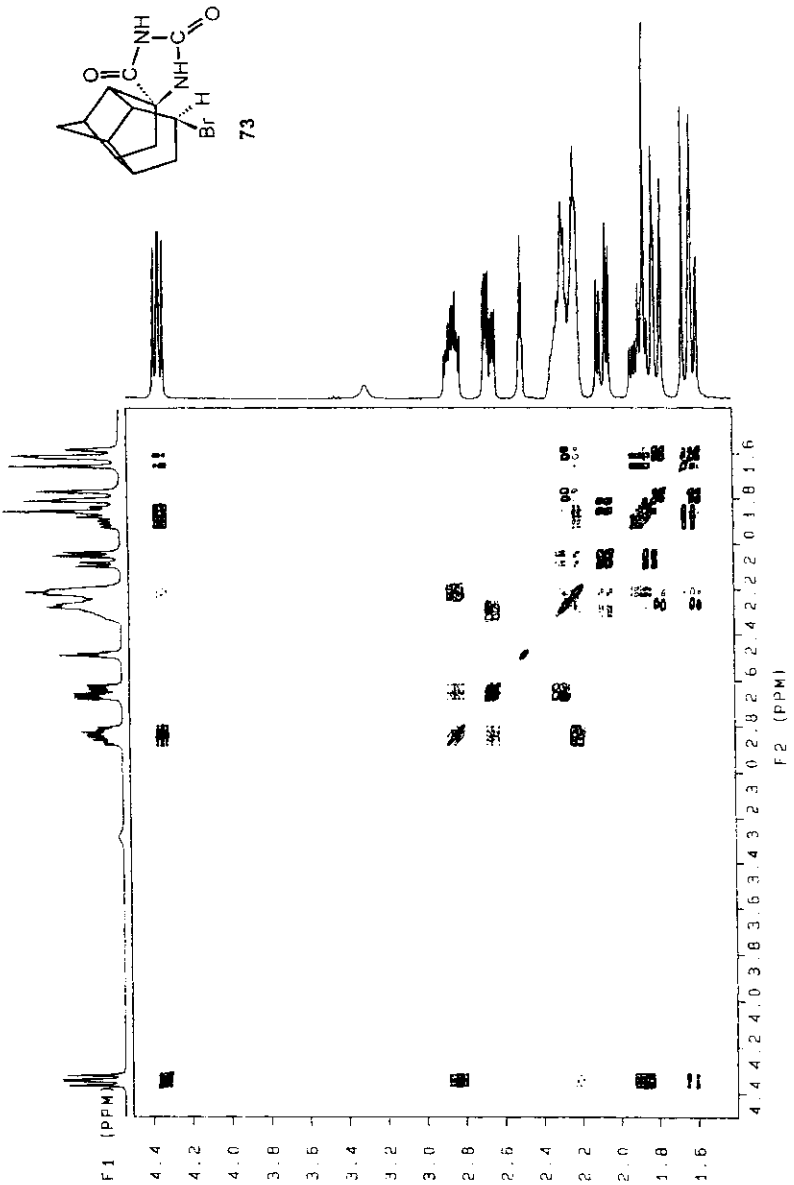


73

^{1}H-KMR [$(CD_3)_2SO$] 300 MHz

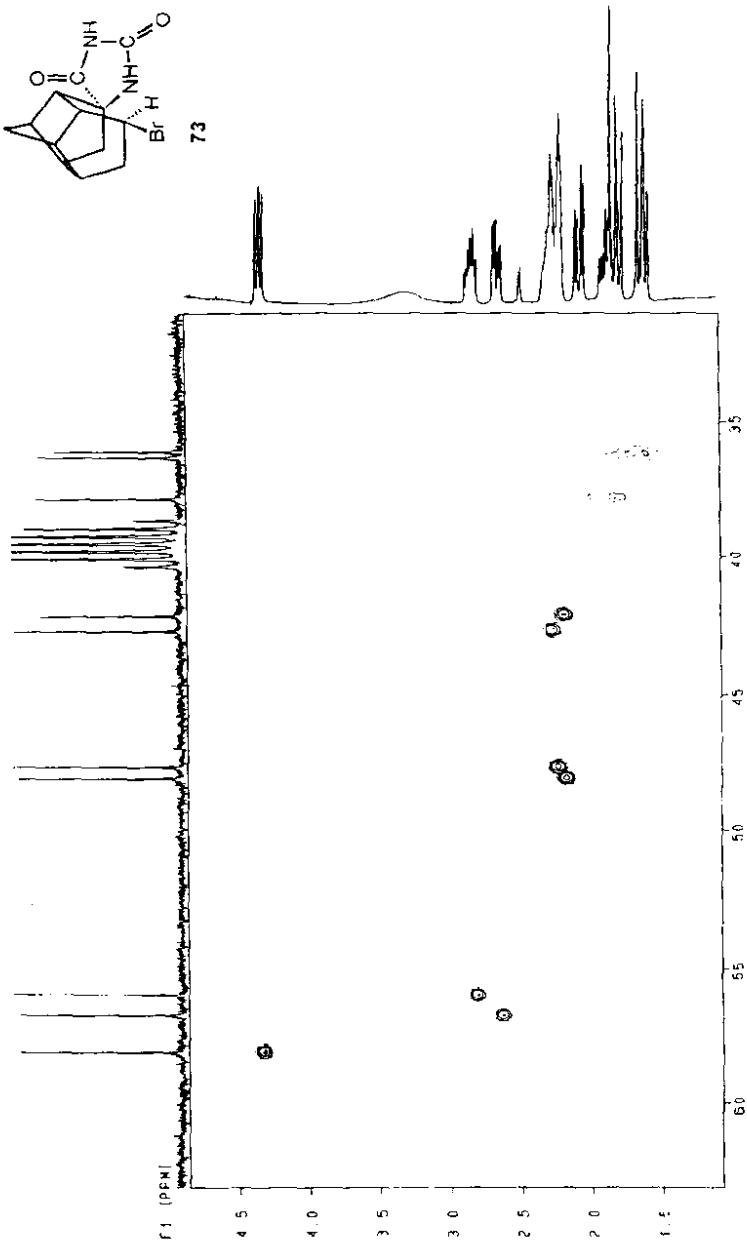


^{13}C-KMR [$(CD_3)_2SO$] 75 MHz

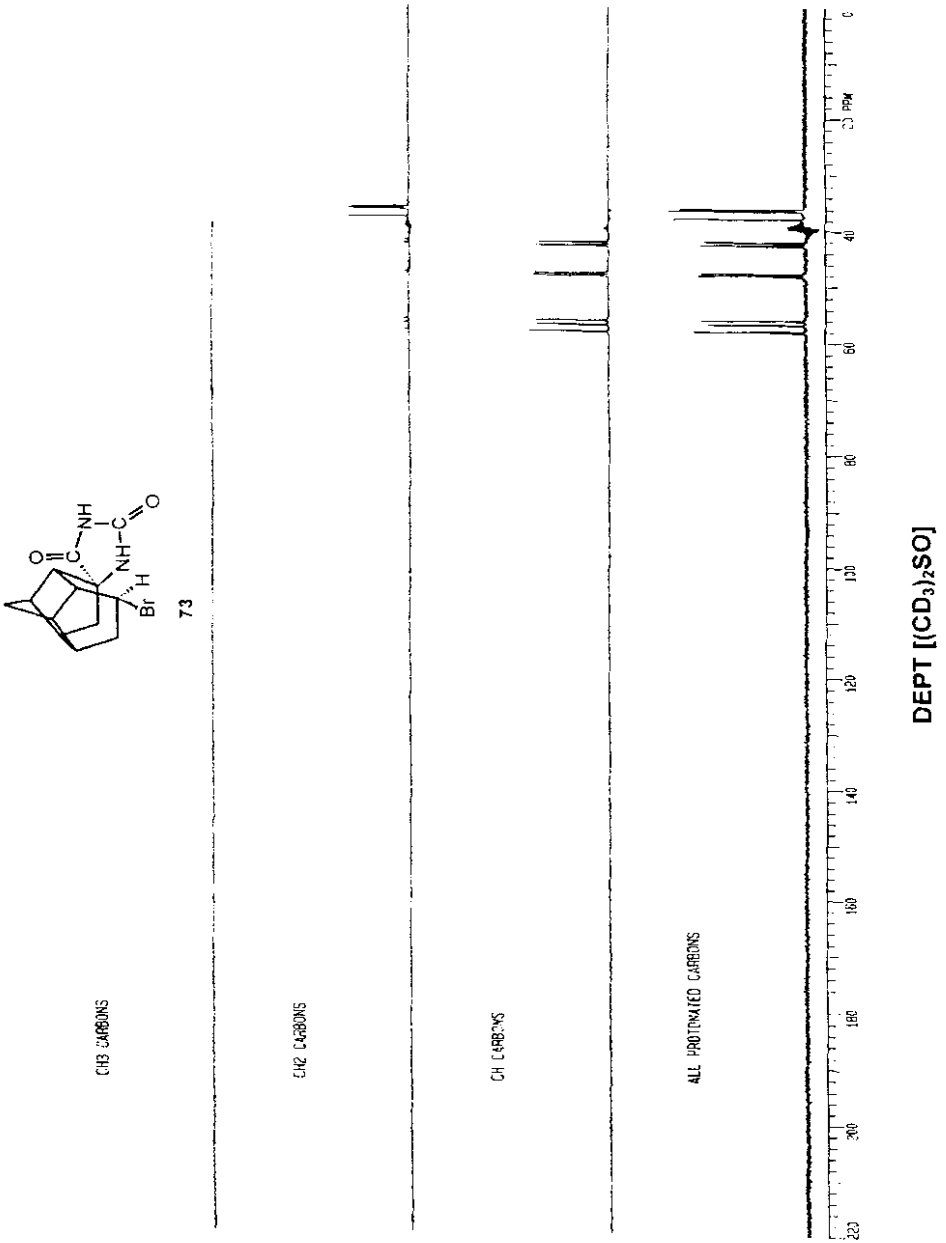


73

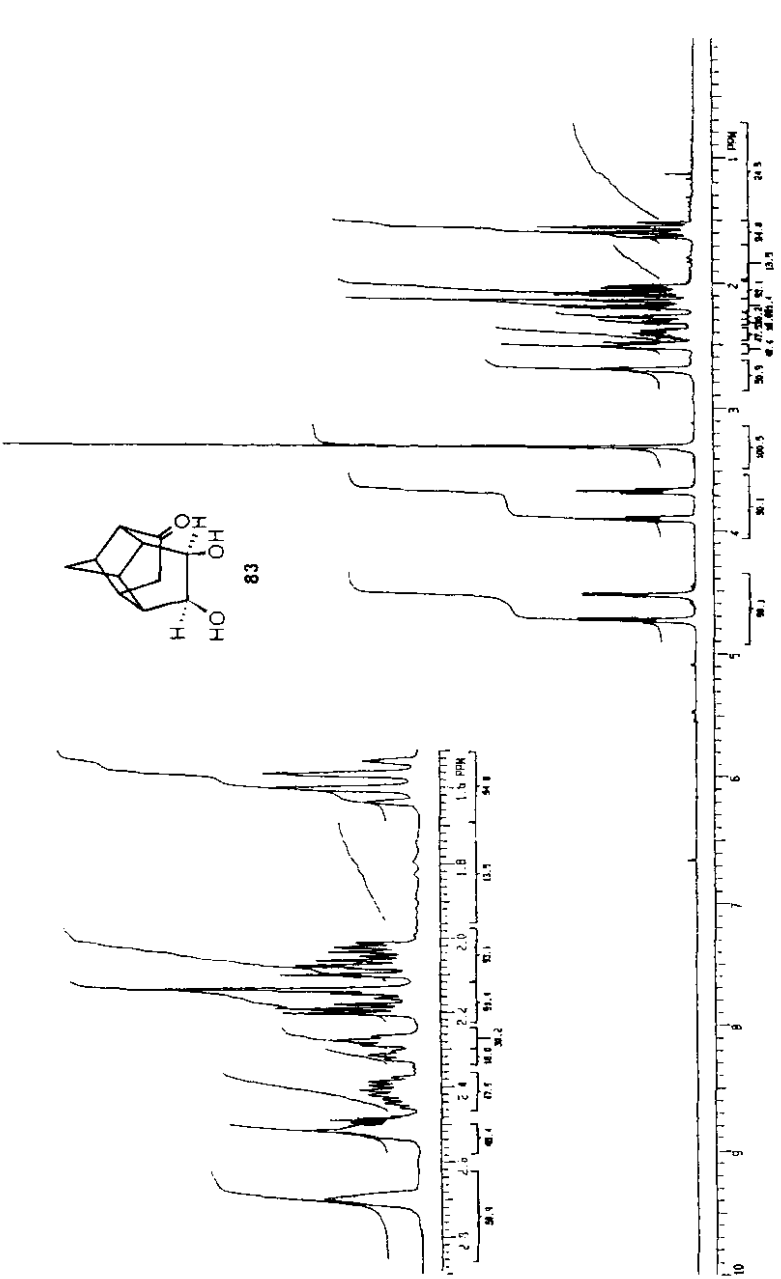
COSY [$(CD_3)_2SO$]



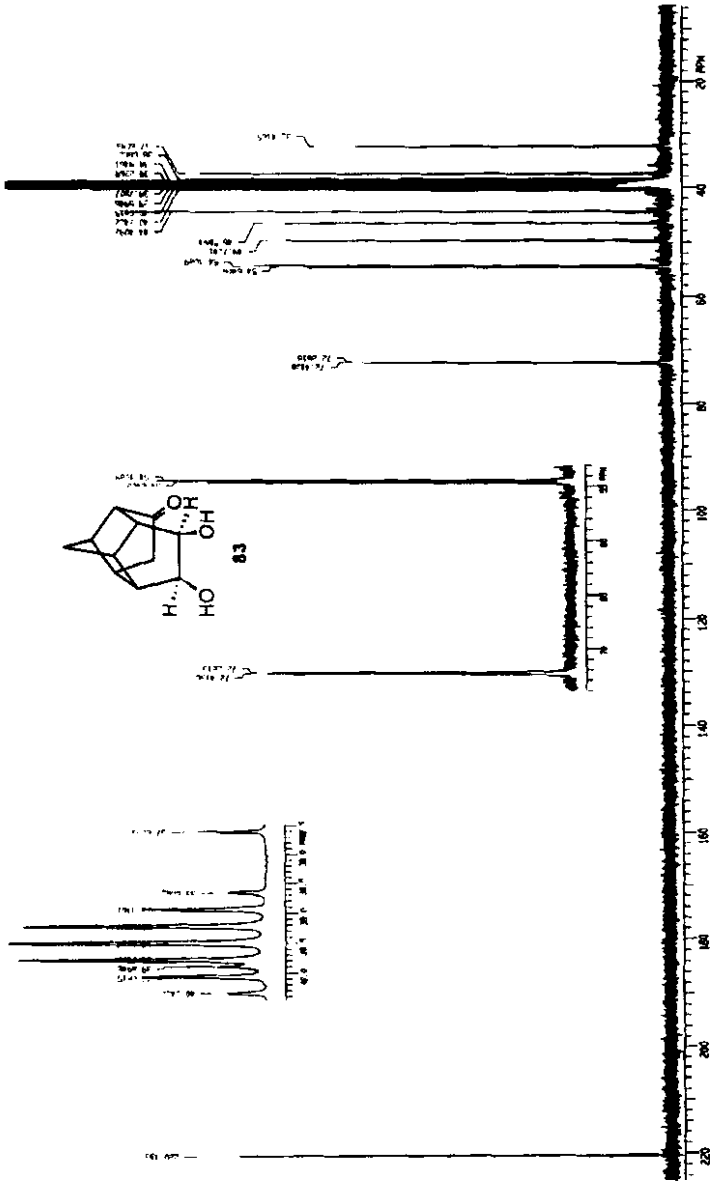
HETCOR [$(CD_3)_2SO$]


CH3 CARBONS
CH2 CARBONS
CH CARBONS
ALL PROTONATED CARBONS
PPM
0
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
O
NH
C
NH
C
O
Br
H
73

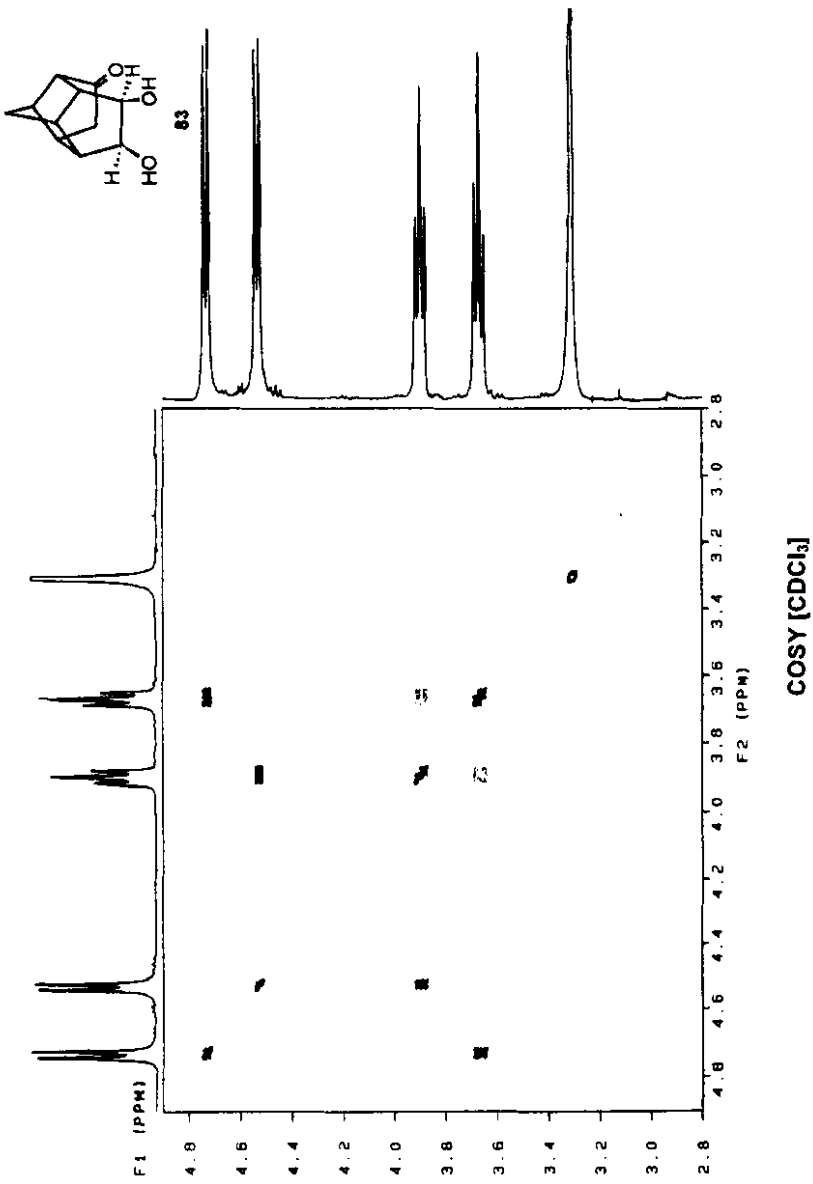
DEPT [$(CD_3)_2SO$]



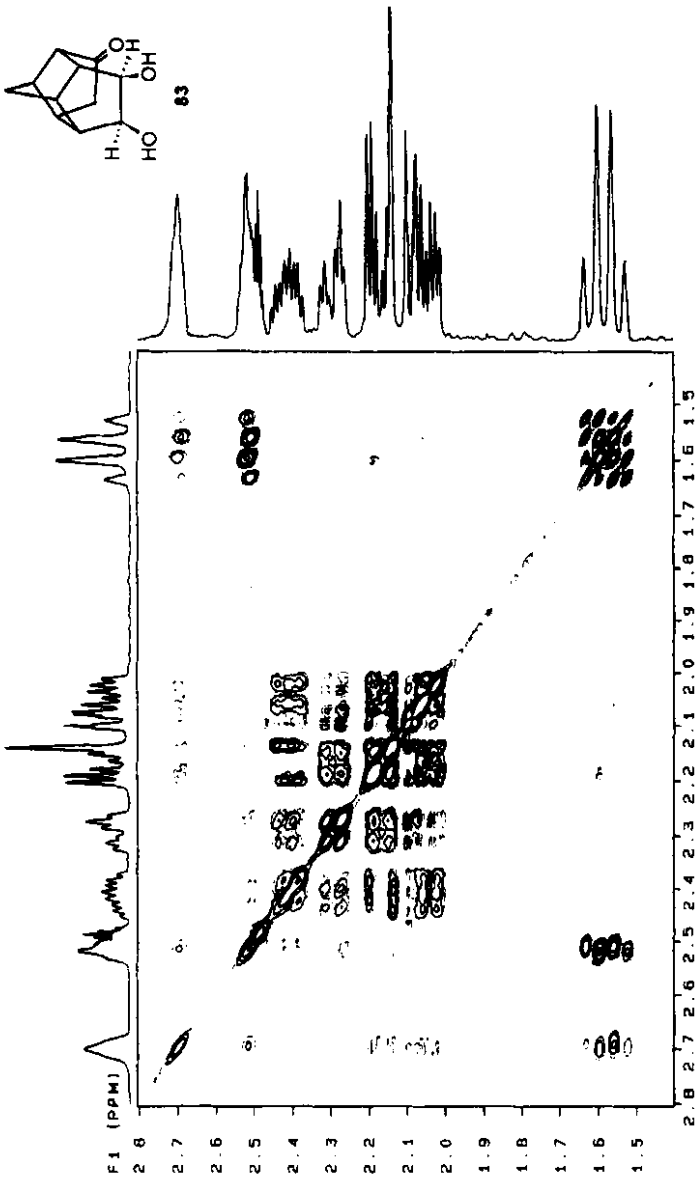
^{1}H-KMR [$CDCl_3$] 300 MHz



^{13}C-KMR [$CDCl_3$] 75 MHz

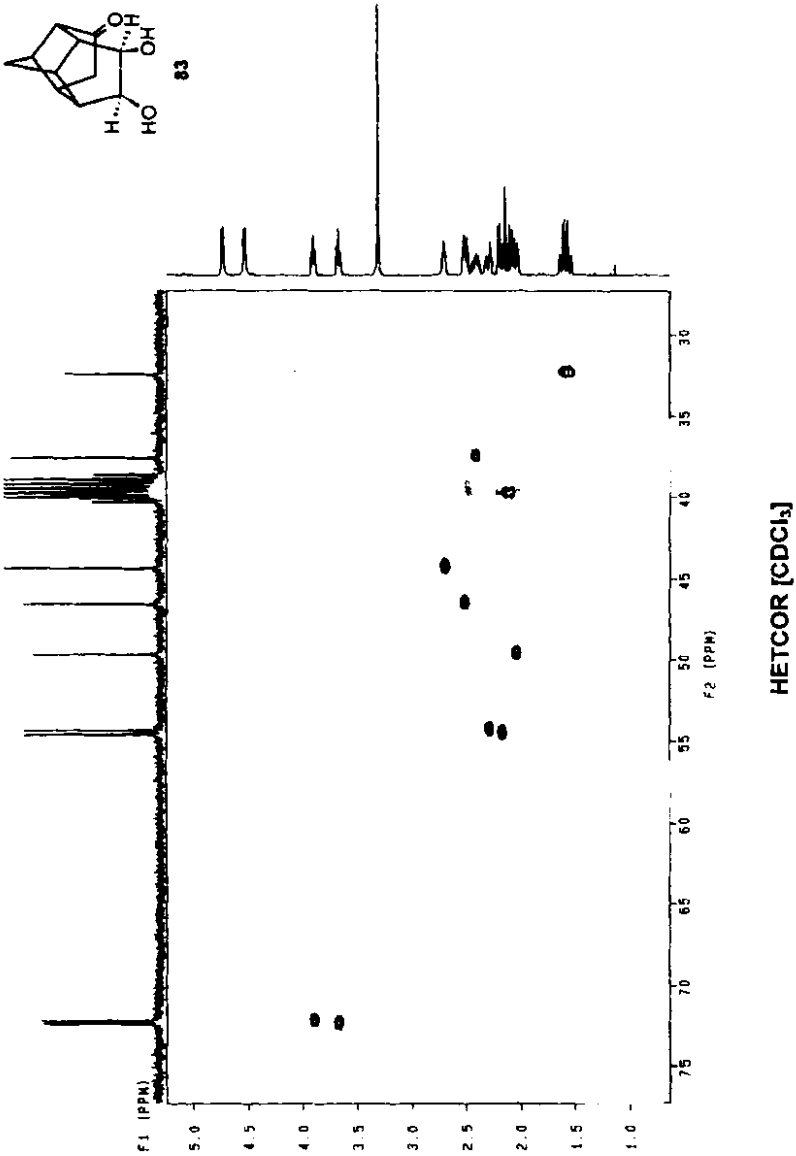


COSY [$CDCl_3$]

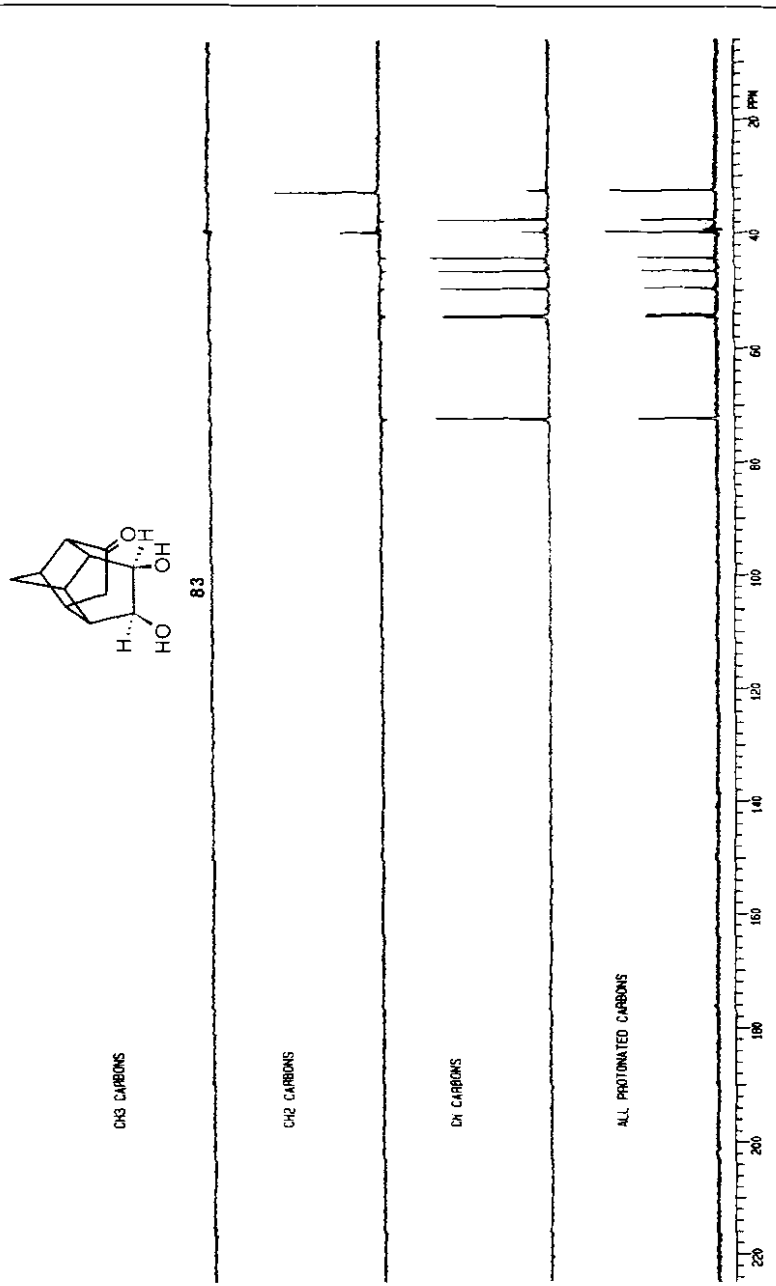


COSY [$CDCl_3$]

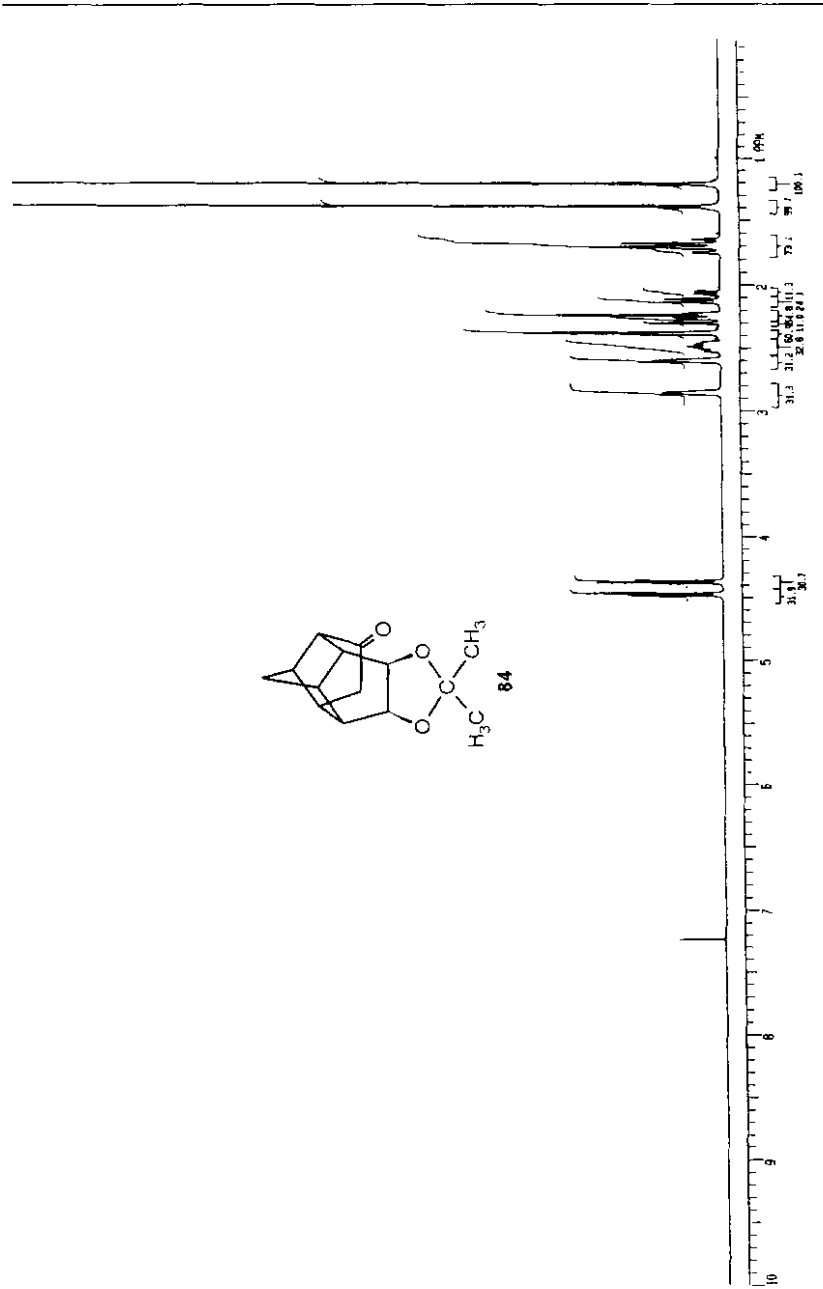
83



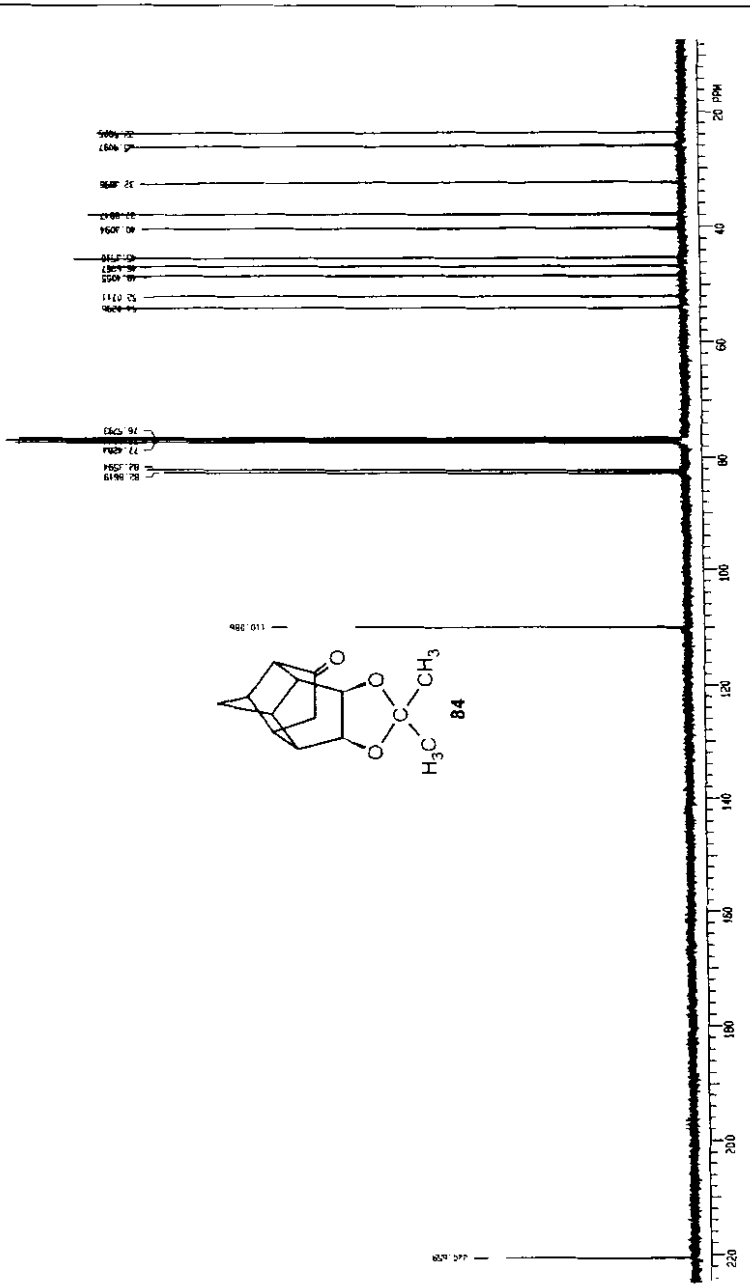
HETCOR [$CDCl_3$]


CH3 CARBONS
CH2 CARBONS
CH CARBONS
ALL PROTONATED CARBONS
83
PPM
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
OH
OH
HO
H

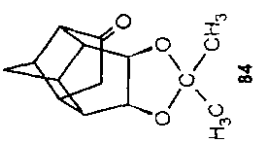
DEPT [$CDCl_3$]



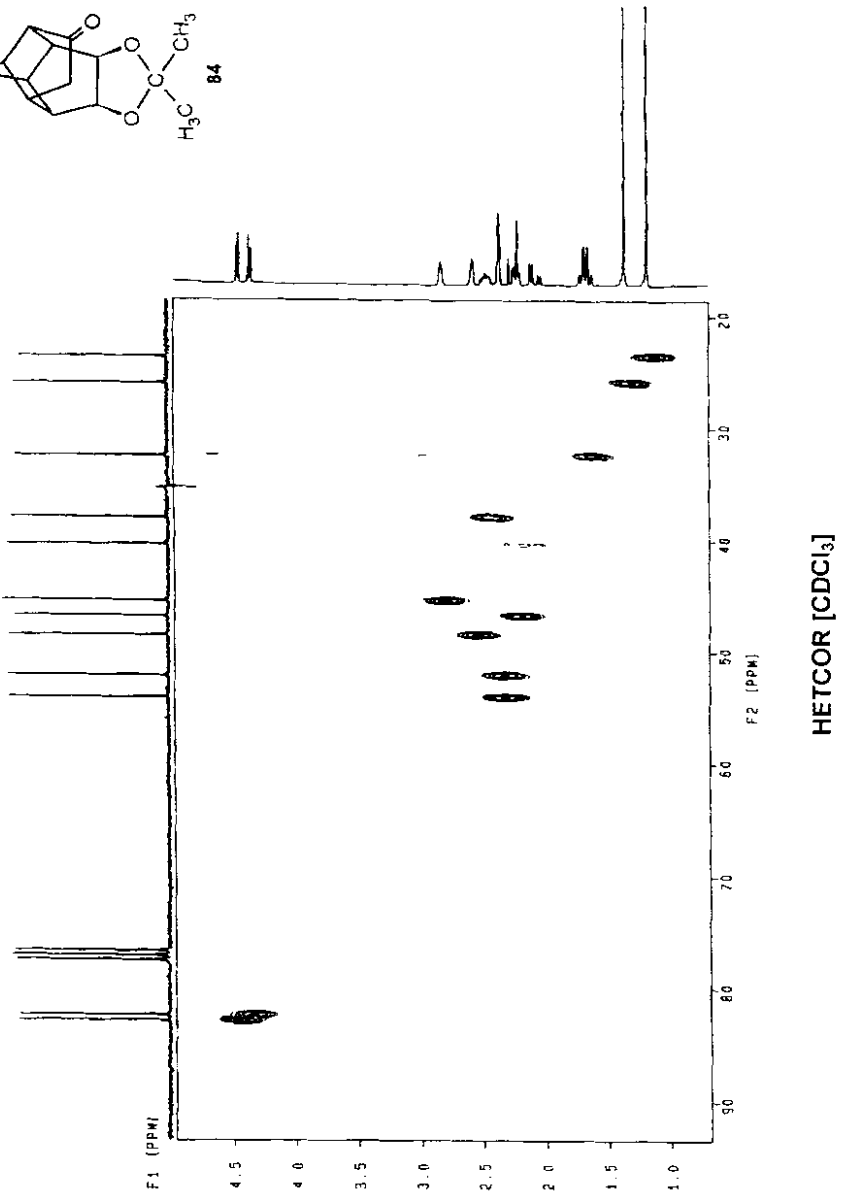
^{1}H-KMR [$CDCl_3$] 300 MHz



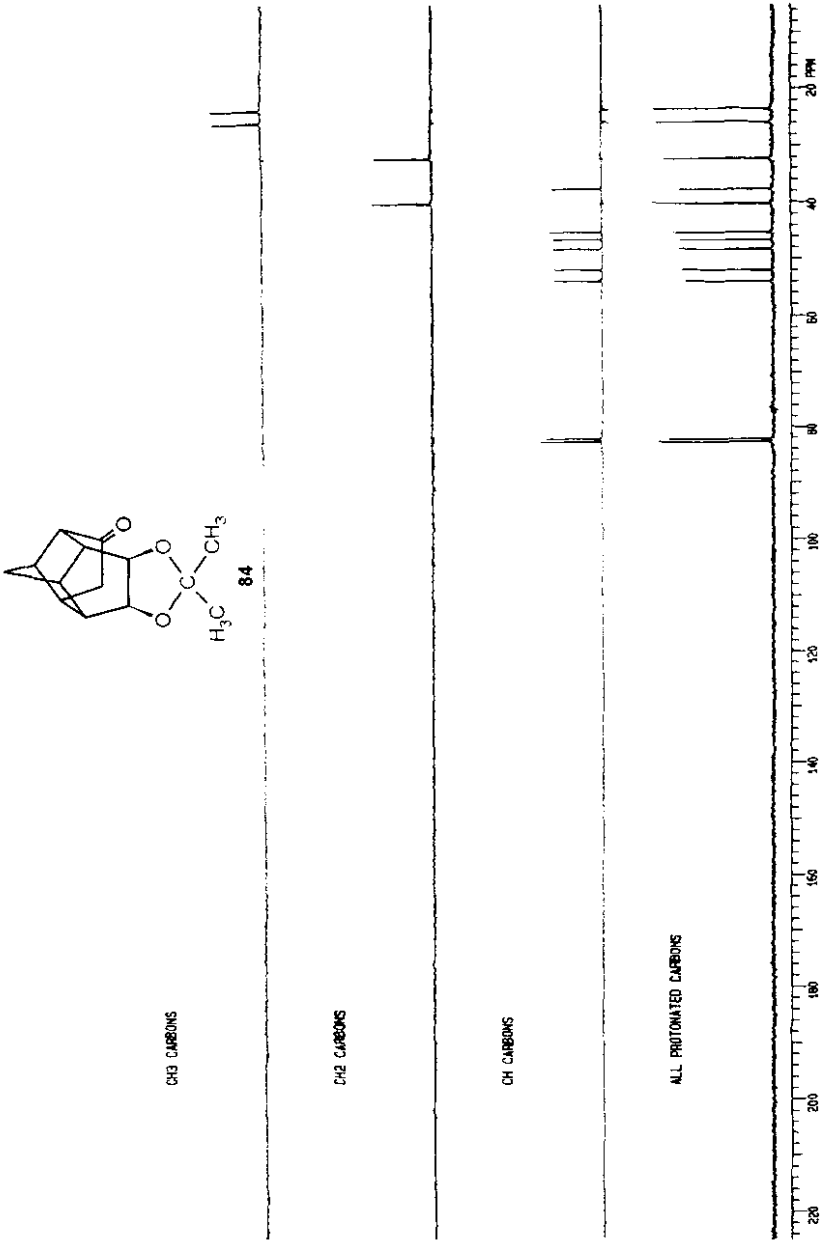
^{13}C-KMR [$CDCl_3$] 75 MHz



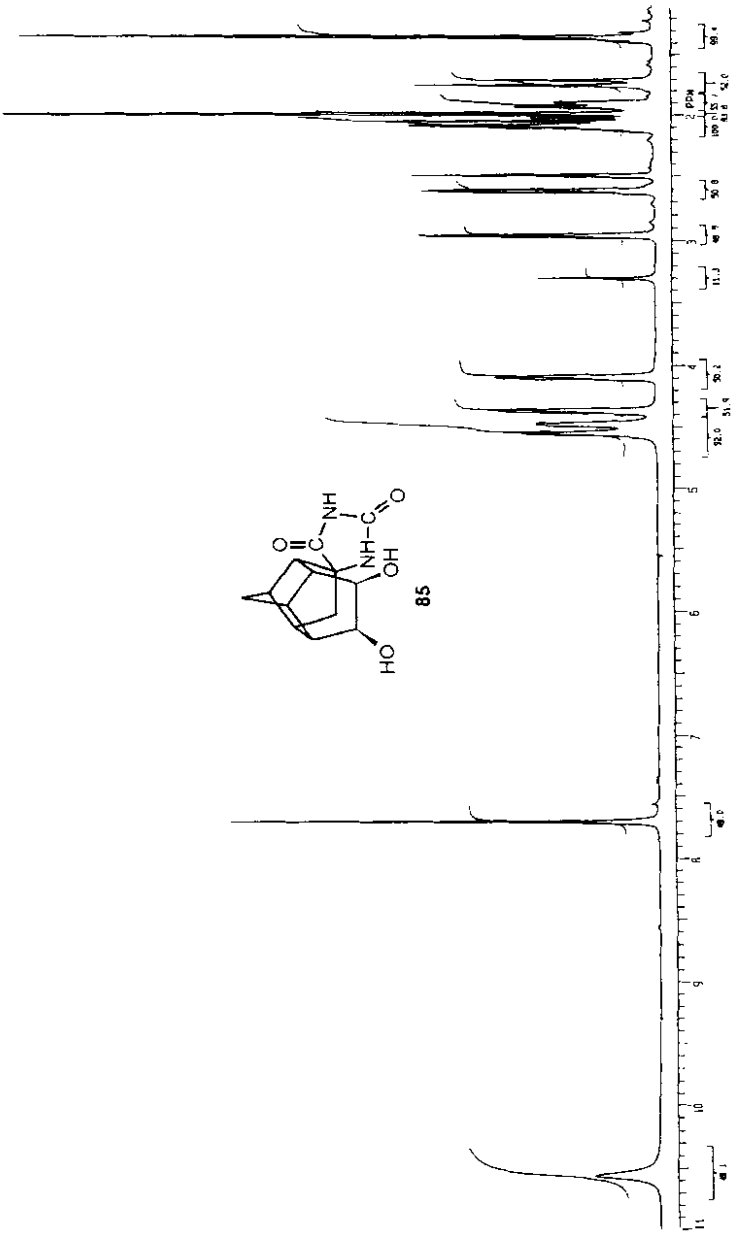
84



HETCOR [$CDCl_3$]

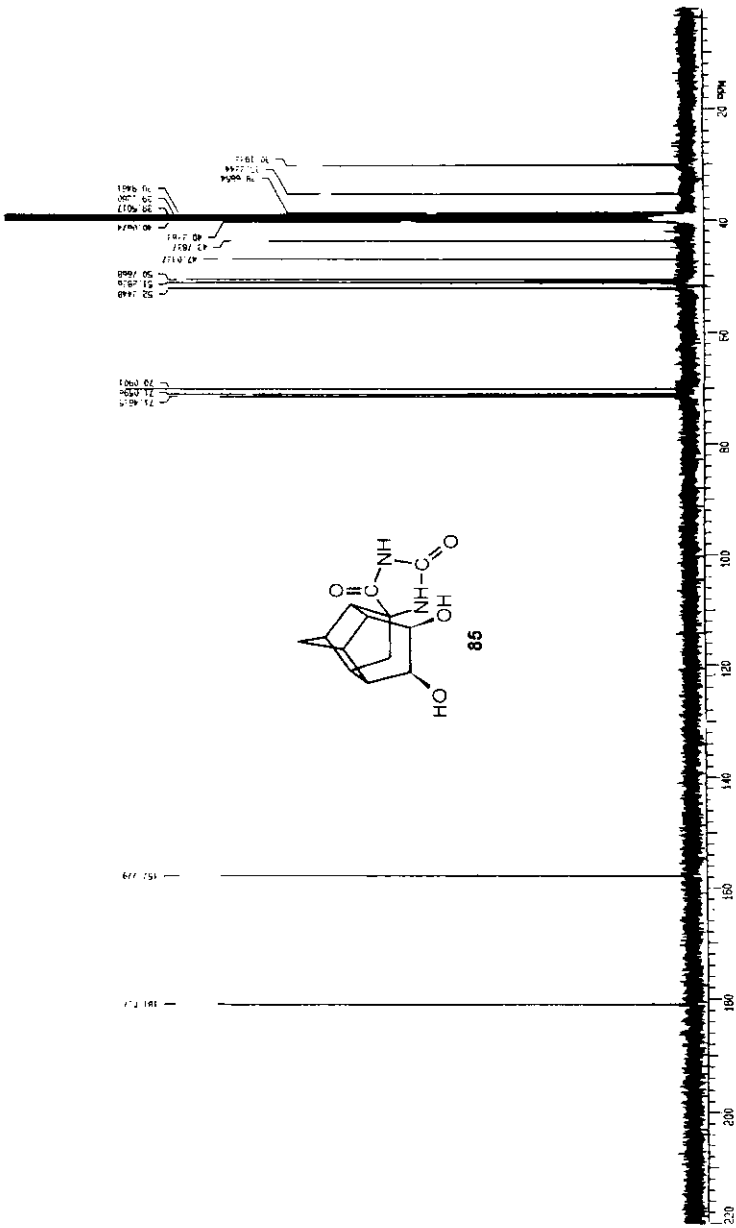

CH3 CARBONS
CH2 CARBONS
CH CARBONS
ALL PROTONATED CARBONS
20 PPM
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
O
O
O
C
CH3
H3C
84

DEPT [$CDCl_3$]

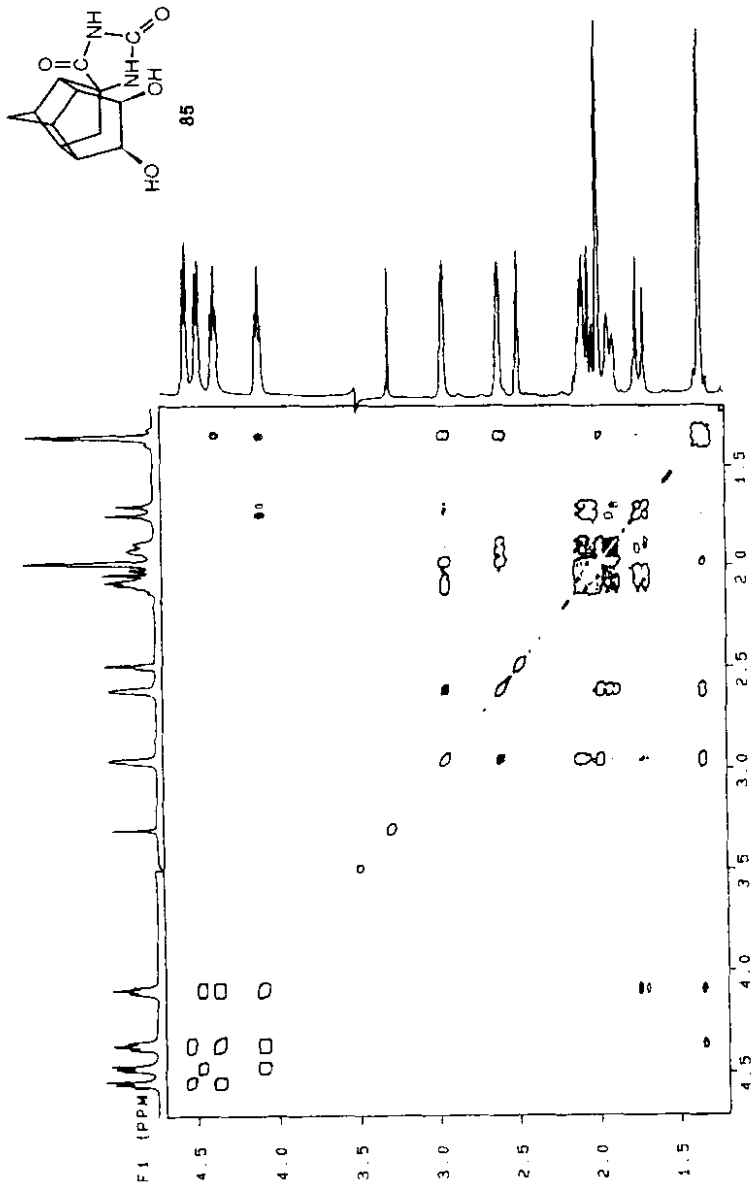


85

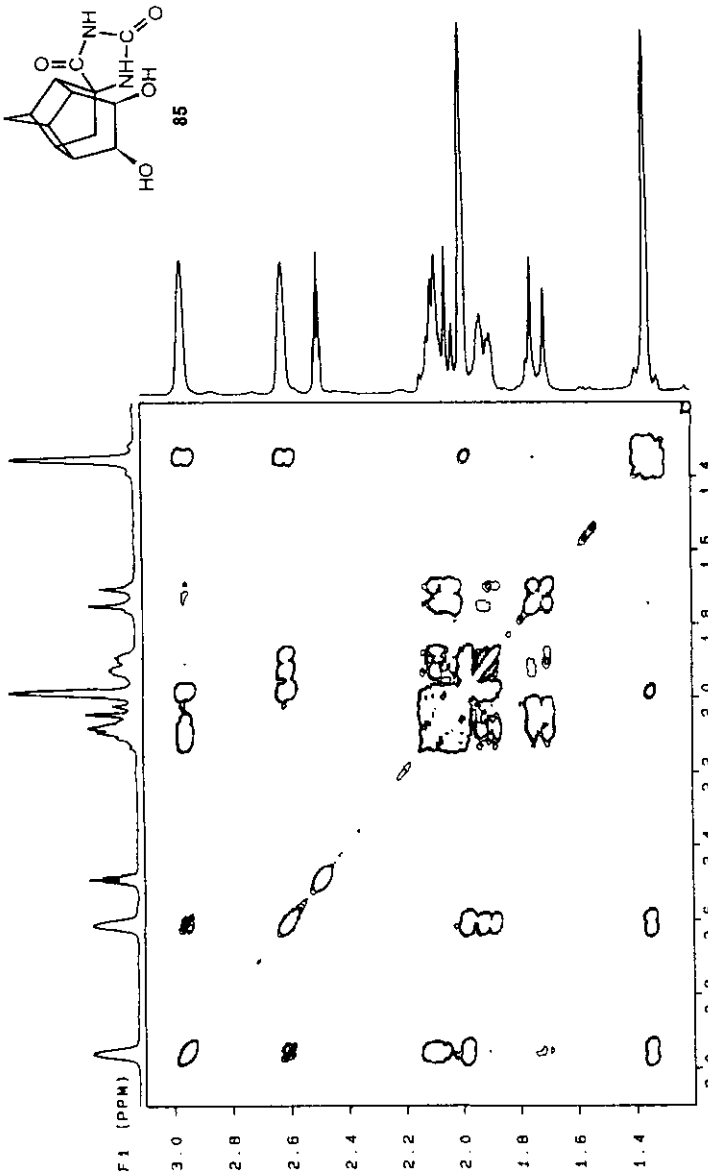
^{1}H-KMR [$(CD_3)_2SO$] 300 MHz



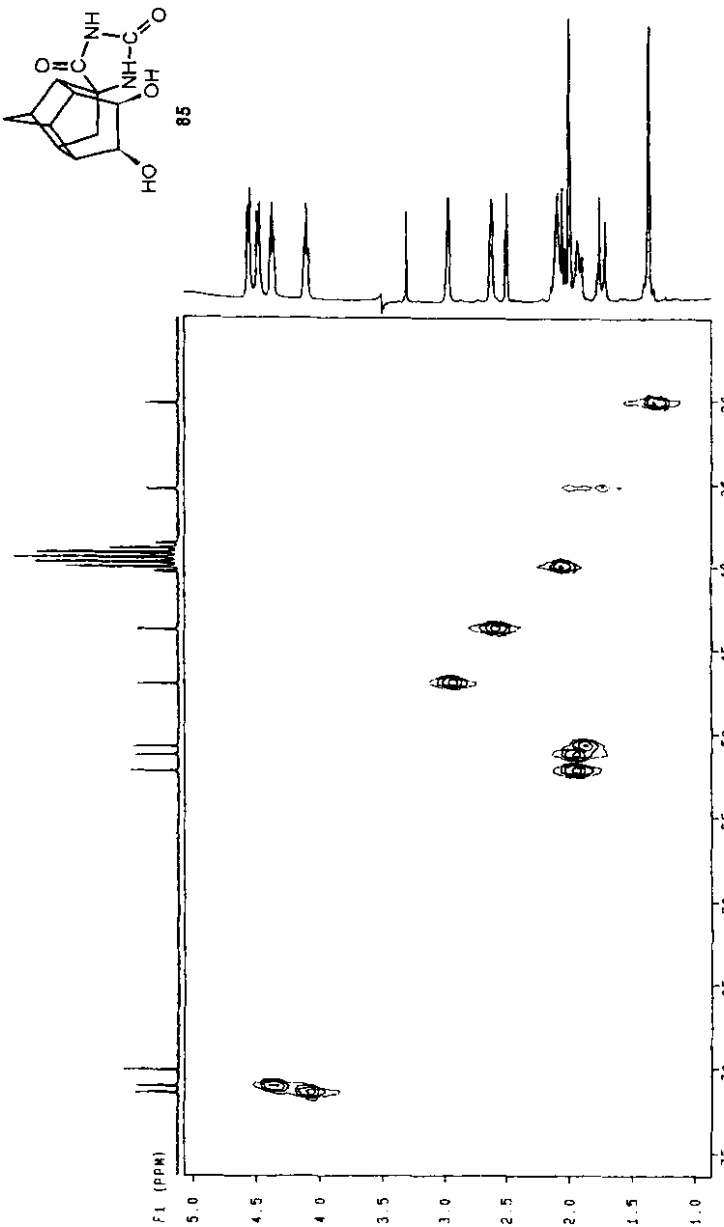
^{13}C-KMR [$(CD_3)_2SO$] 75 MHz



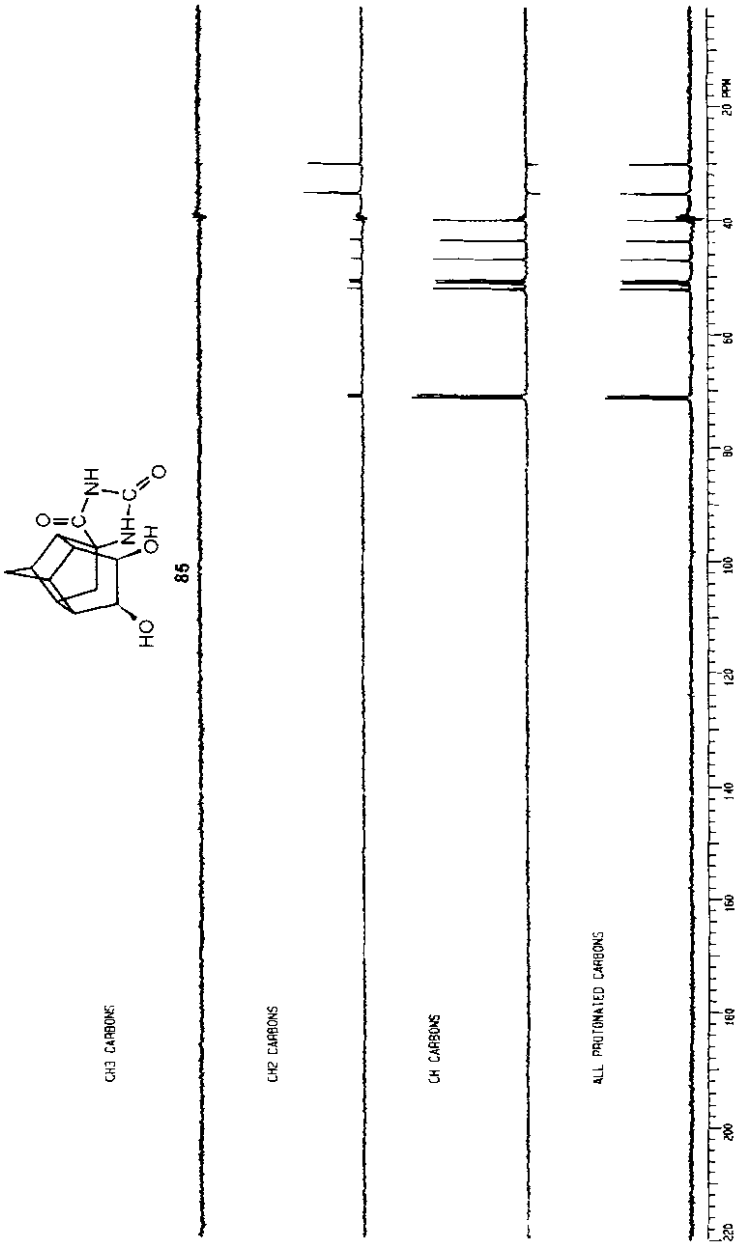
COSY [$(CD_3)_2SO$]



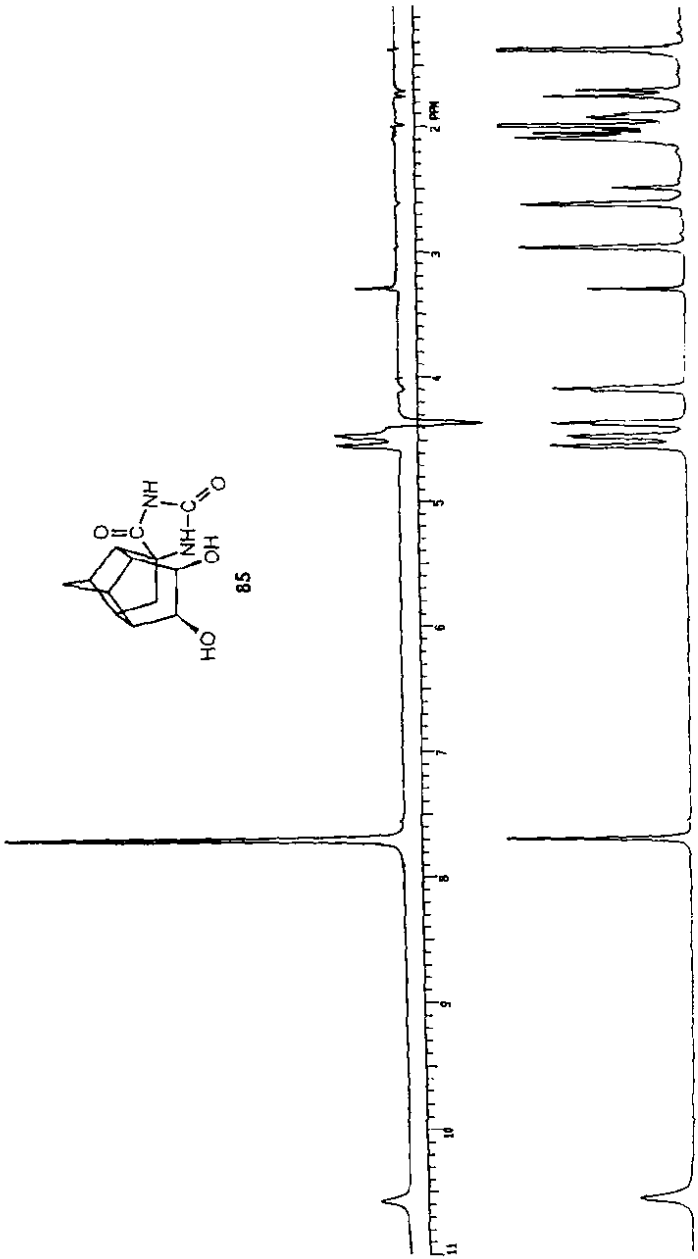
COSY [$(CD_3)_2SO$]



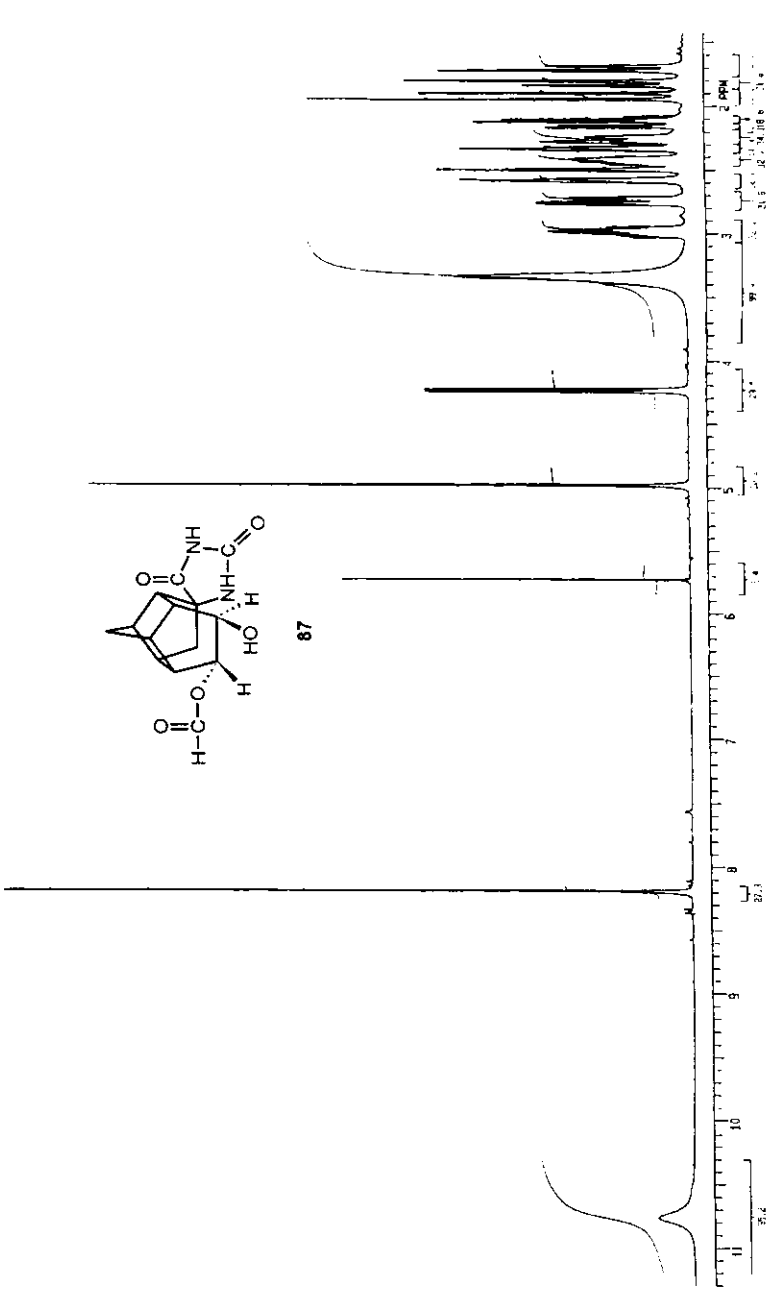
HETCOR [$(CD_3)_2SO$]


85
CH3 CARBONS
CH2 CARBONS
CH CARBONS
ALL PROTONATED CARBONS
20 PPM
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220

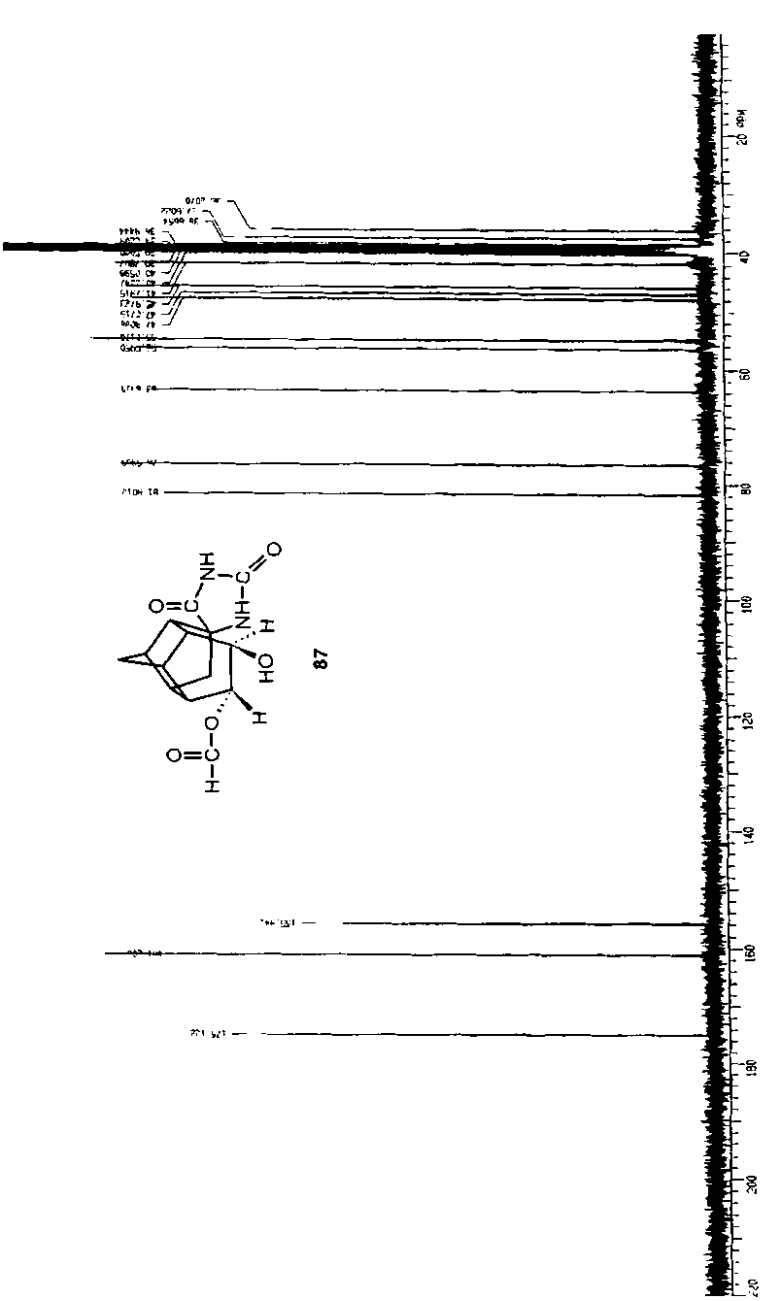
DEPT [$(CD_3)_2SO$]



NOE [$(CD_3)_2SO$]

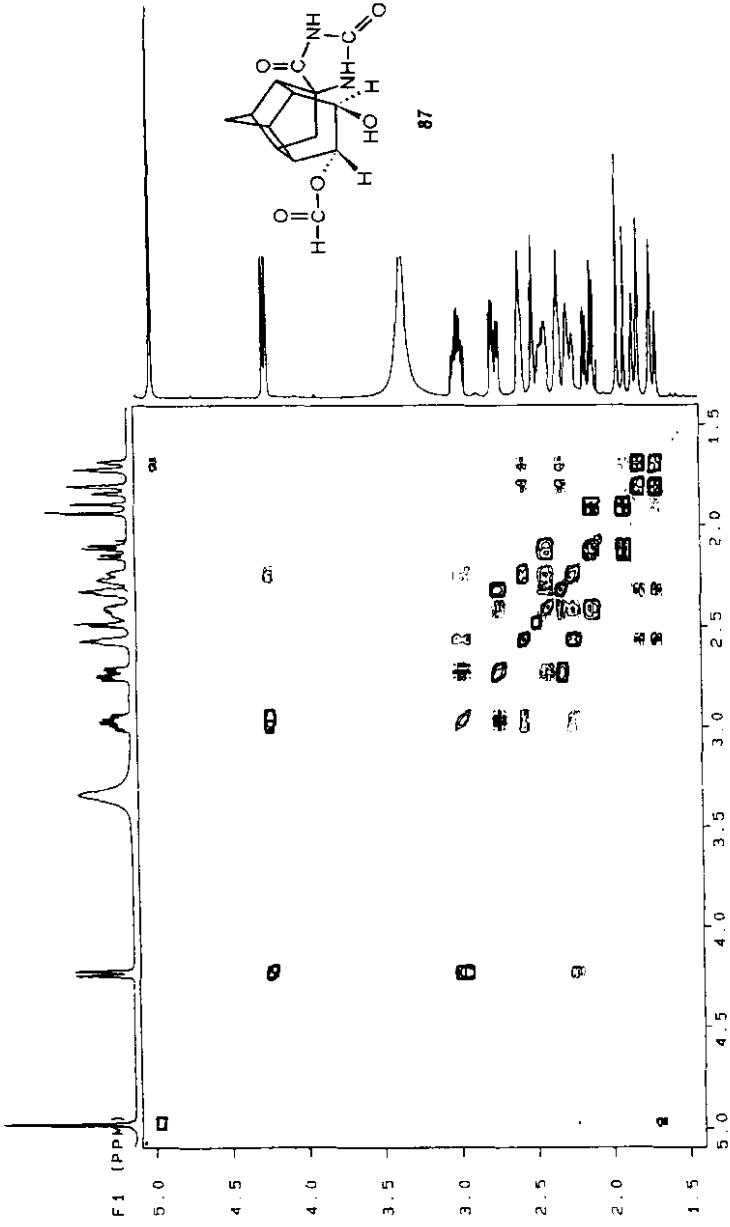


^{1}H-KMR [$(CD_3)_2SO$] 300 MHz

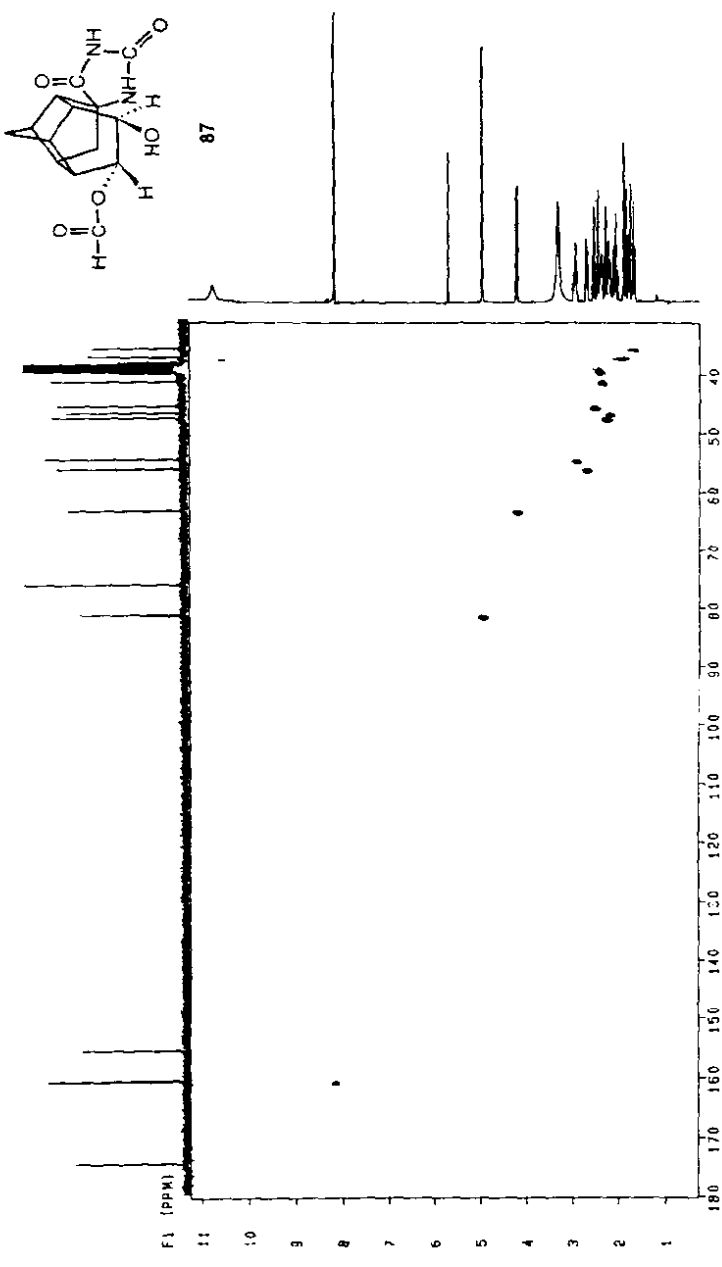


87

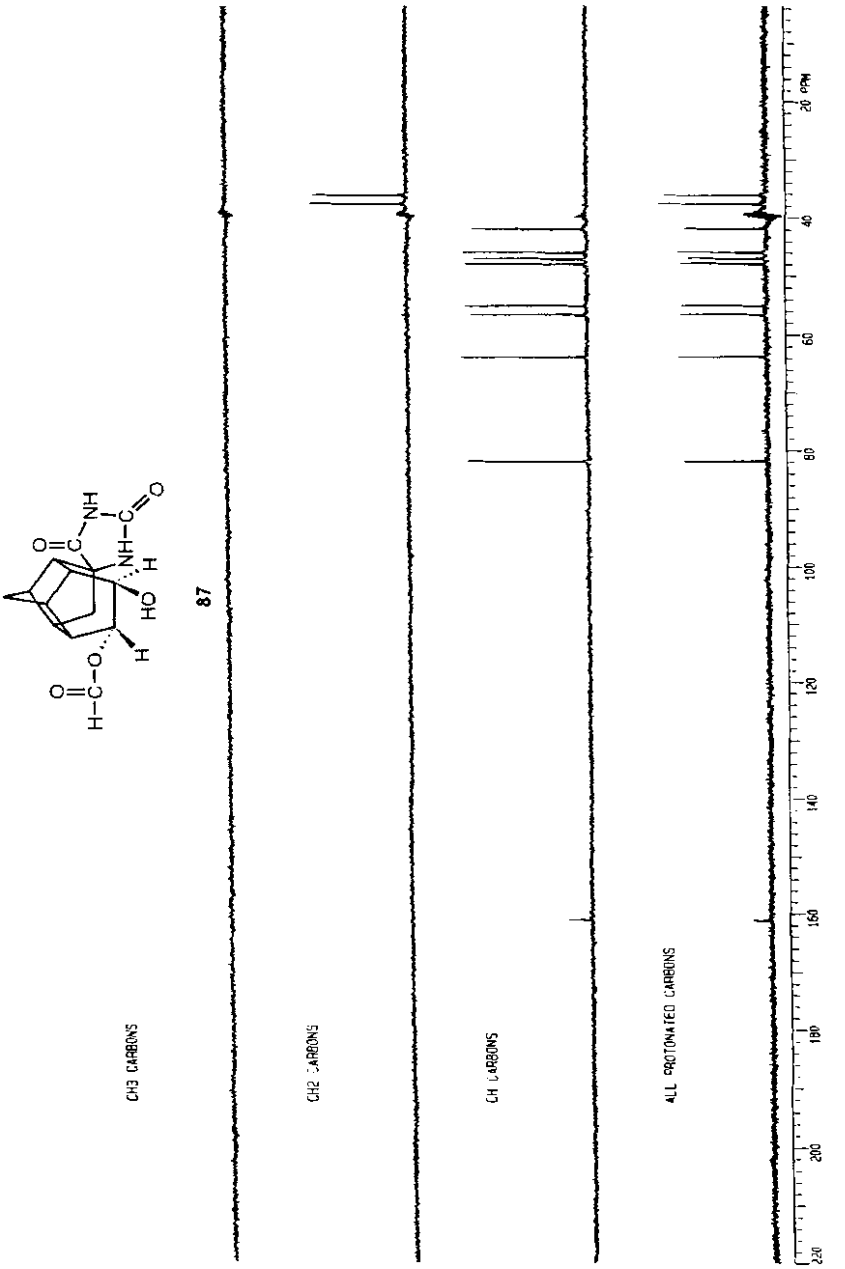
^{13}C-KMR [$(CD_3)_2SO$] 75 MHz



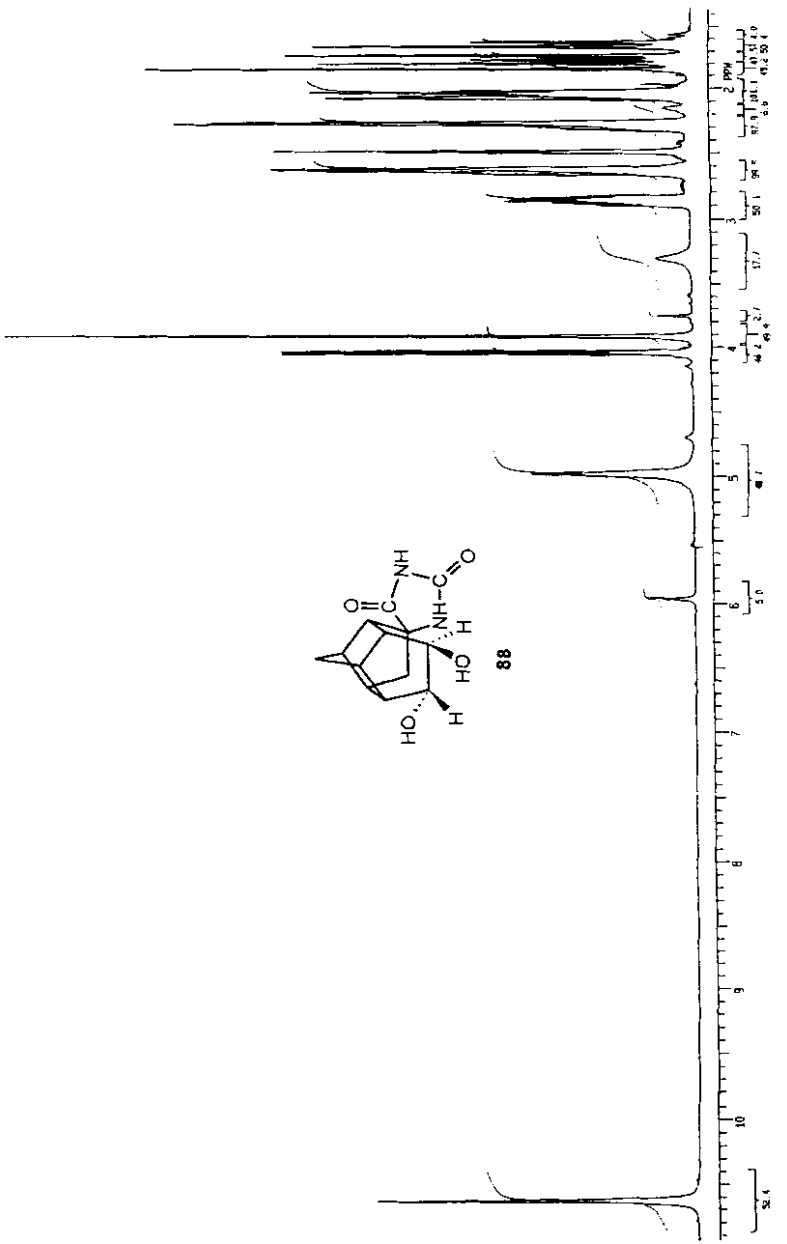
COSY [$(CD_3)_2SO$]



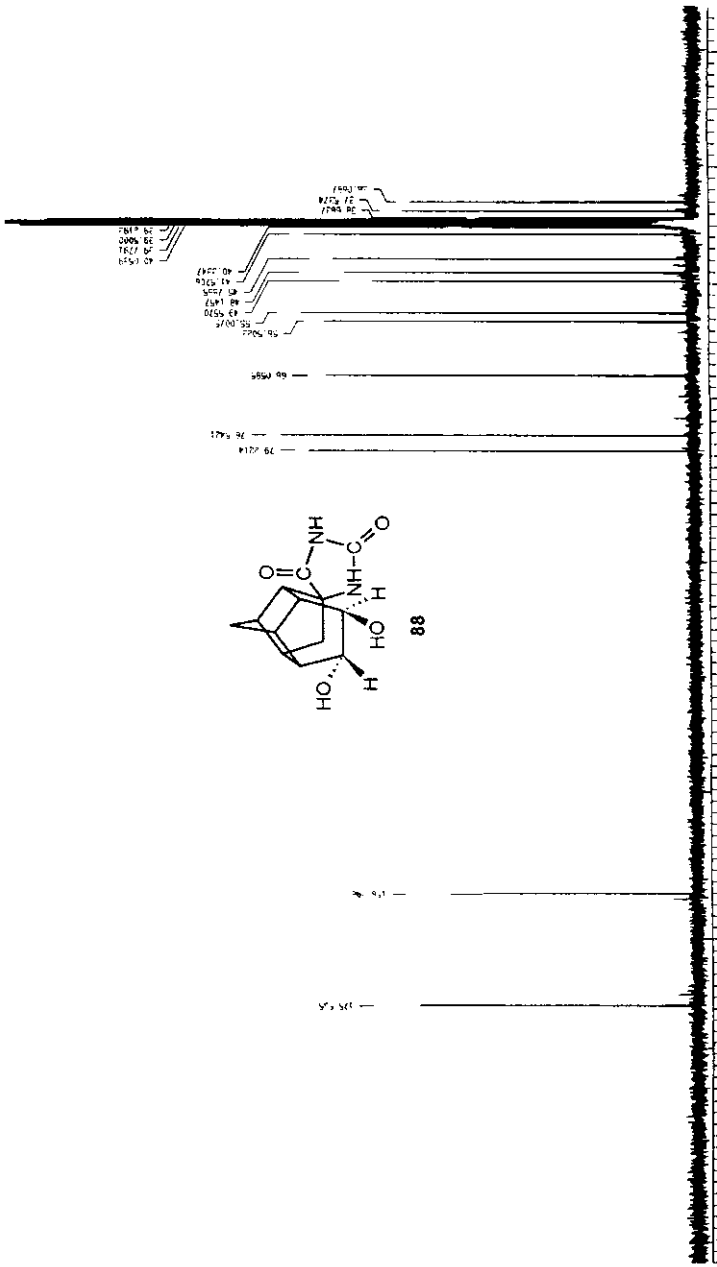
HETCOR [$(CD_3)_2SO$]

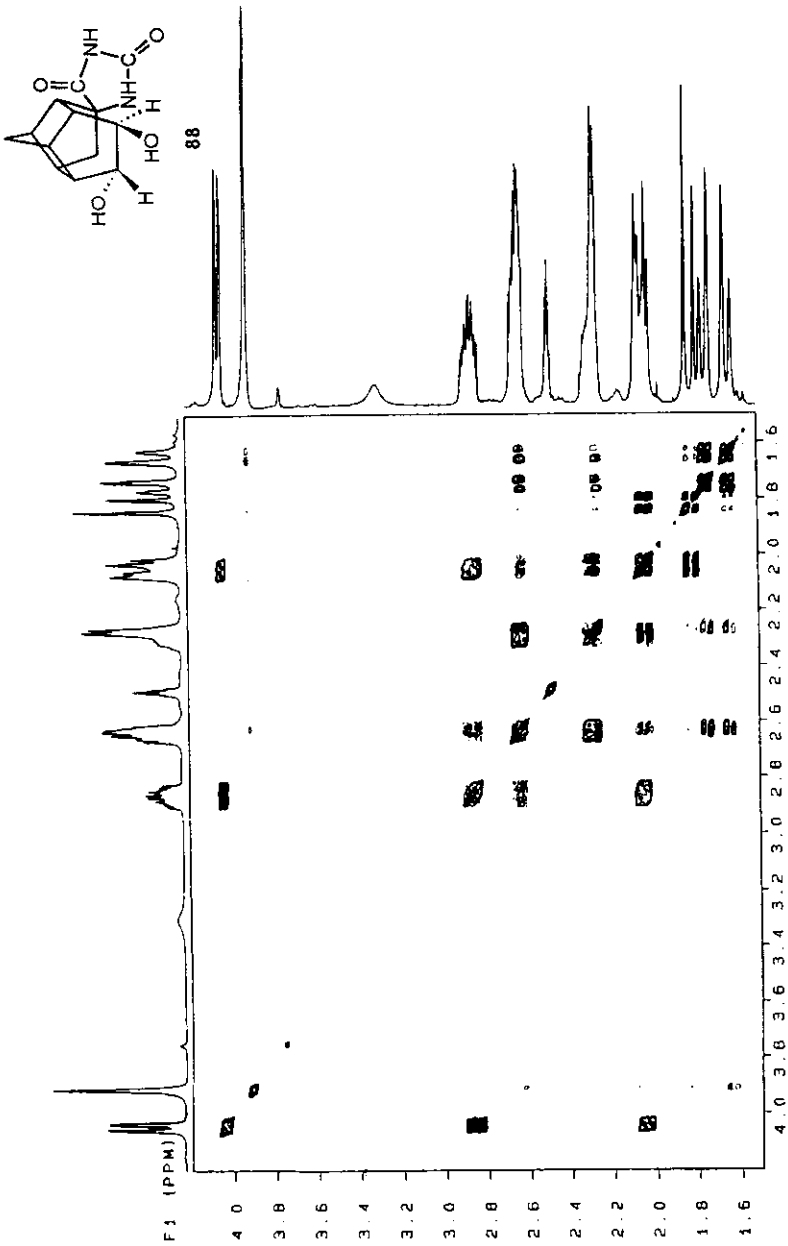

87
CH3 CARBONS
CH2 CARBONS
CH CARBONS
ALL PROTONATED CARBONS
PPM
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220

DEPT [$(CD_3)_2SO$]

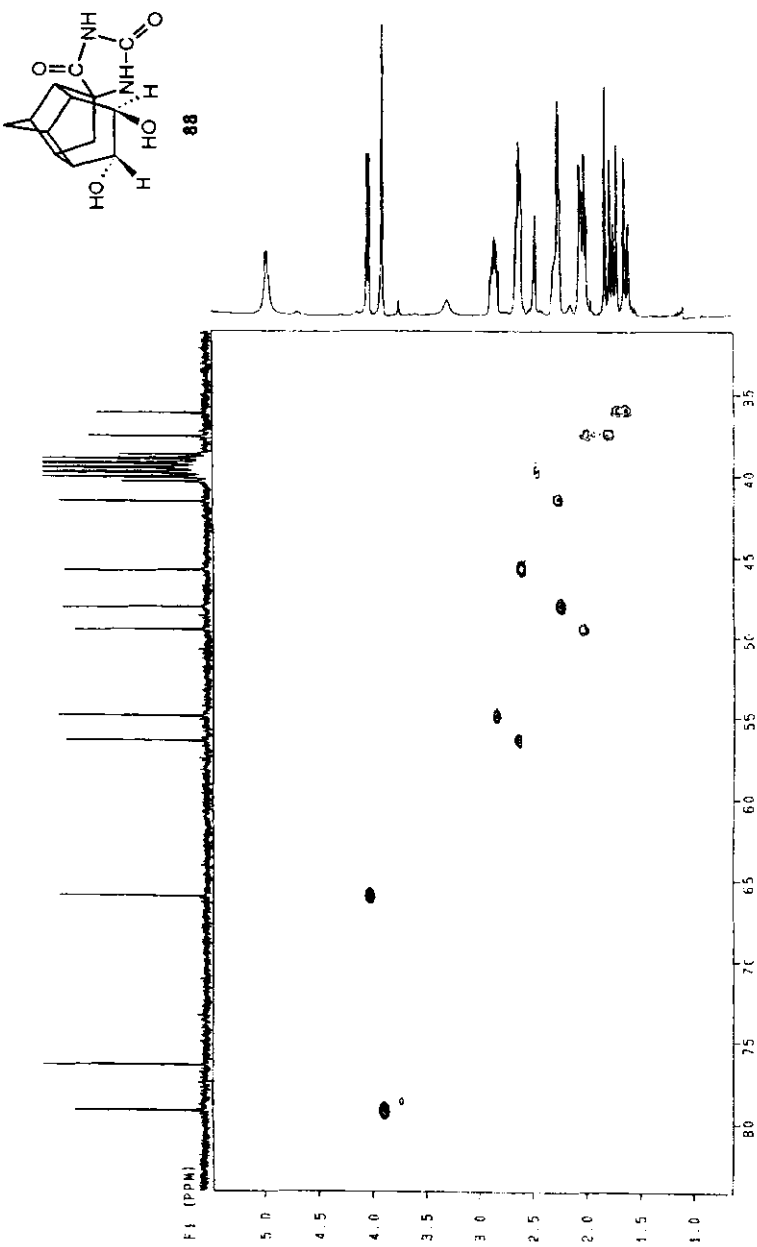


^{1}H-KMR [$(CD_3)_2SO$] 300 MHz

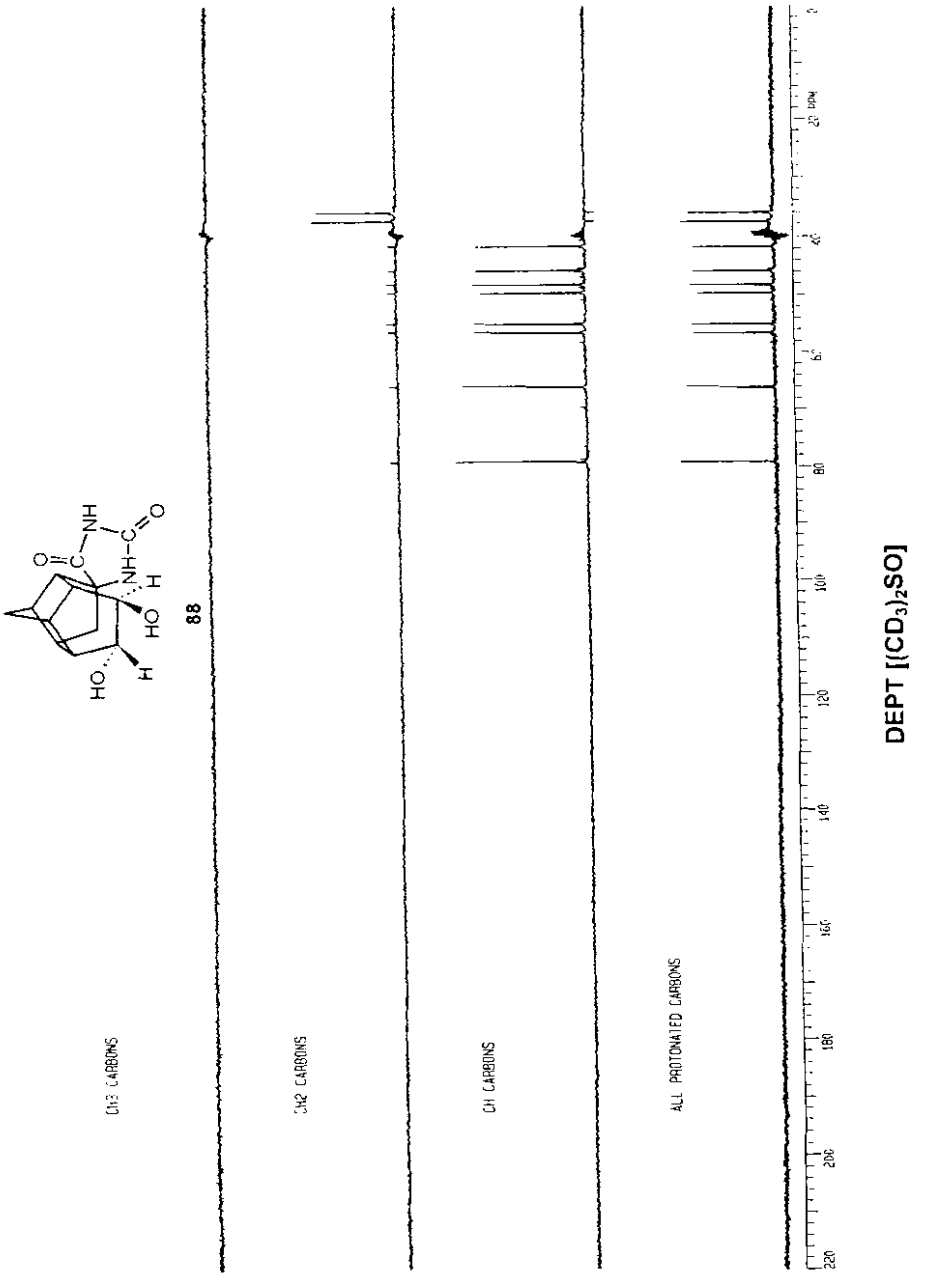

88
^{13}C-KMR [(CD$_3$)$_2$SO] 75 MHz

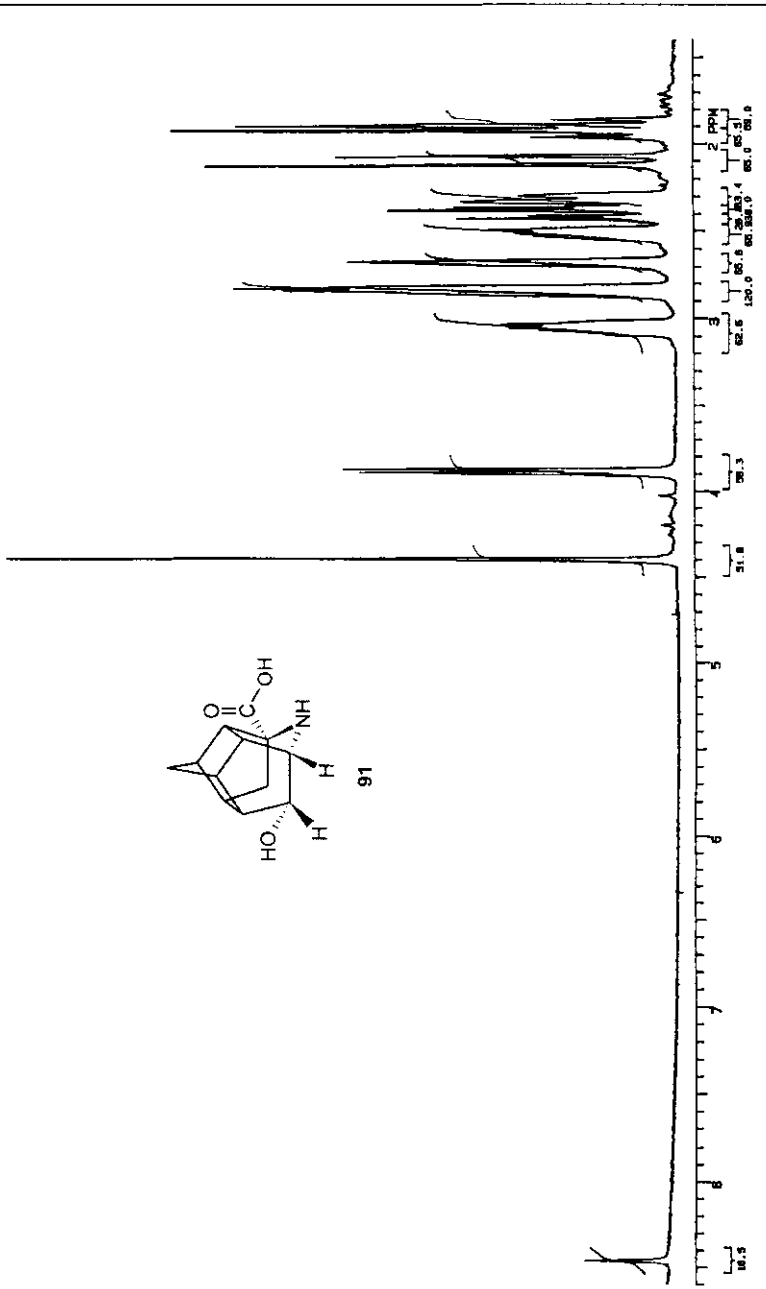


COSY [$(CD_3)_2SO$]

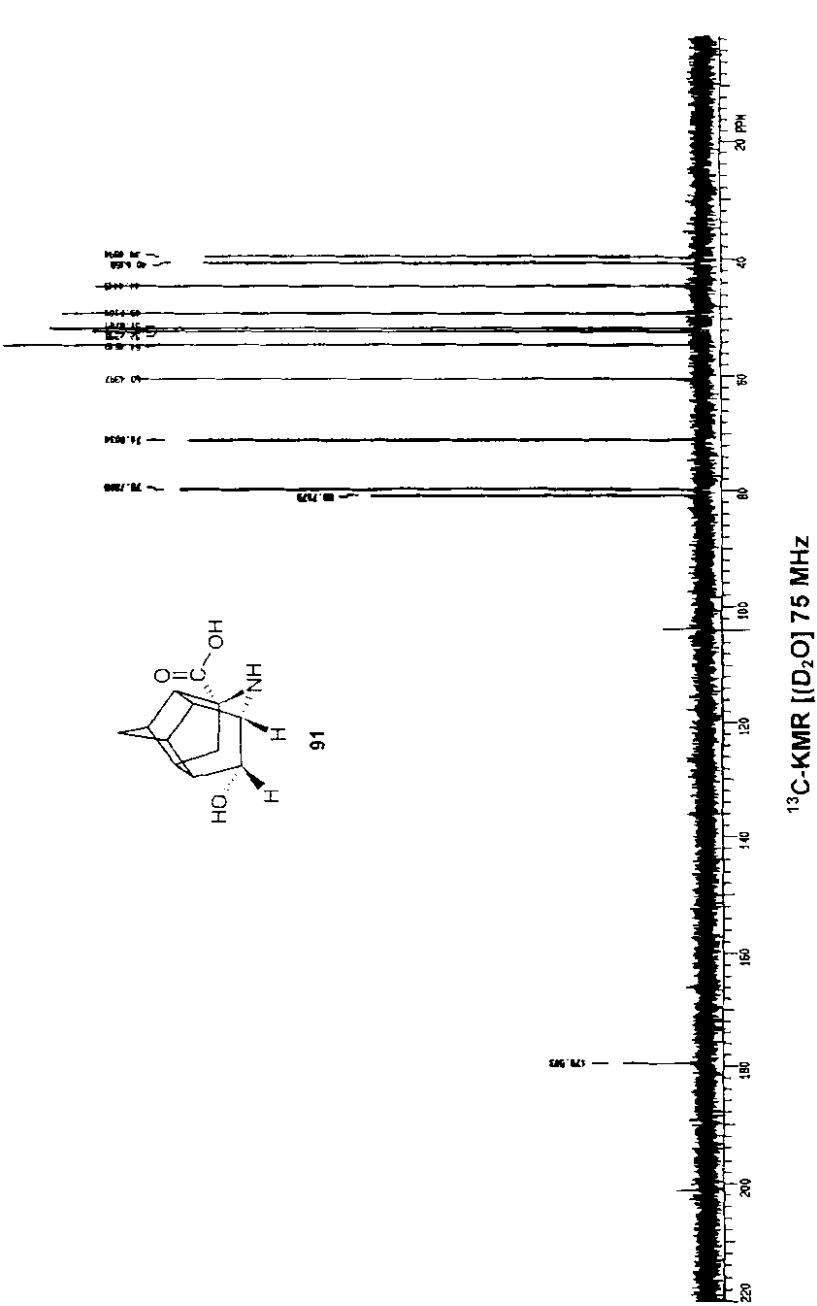


HETCOR [$(CD_3)_2SO$]

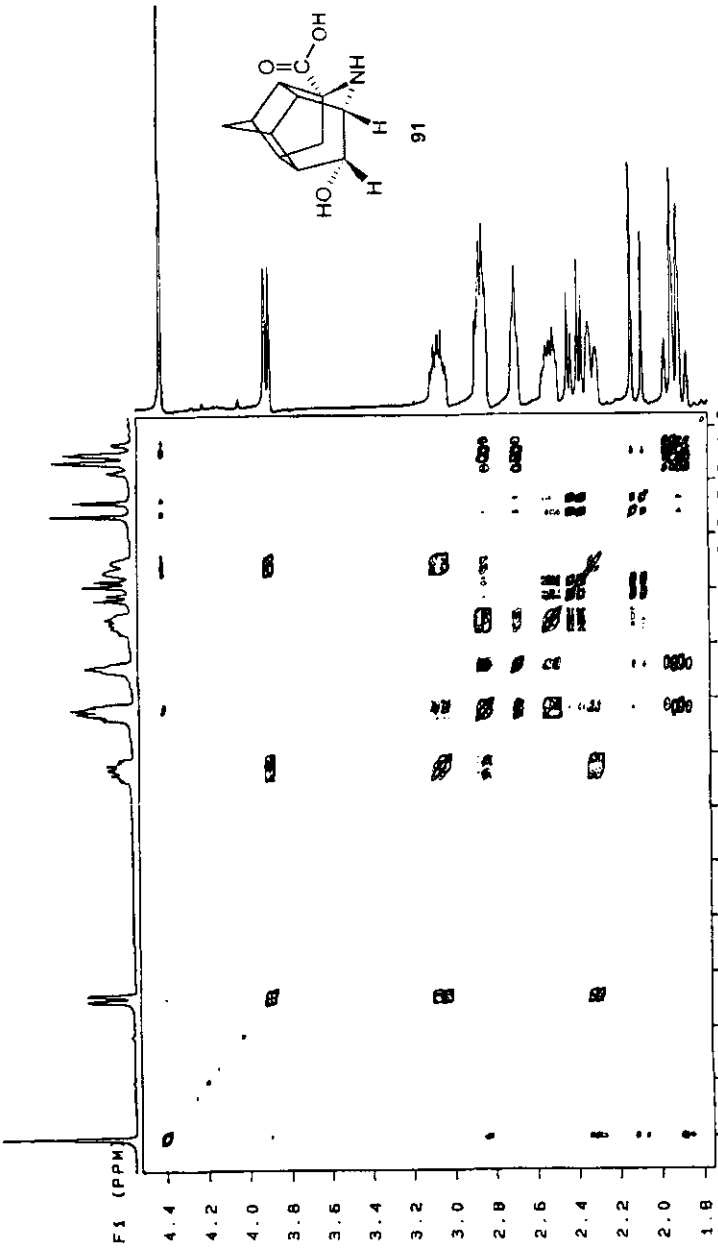

88
CH3 CARBONS
CH2 CARBONS
CH CARBONS
ALL PROTONATED CARBONS
DEPT [(CD3)2SO]



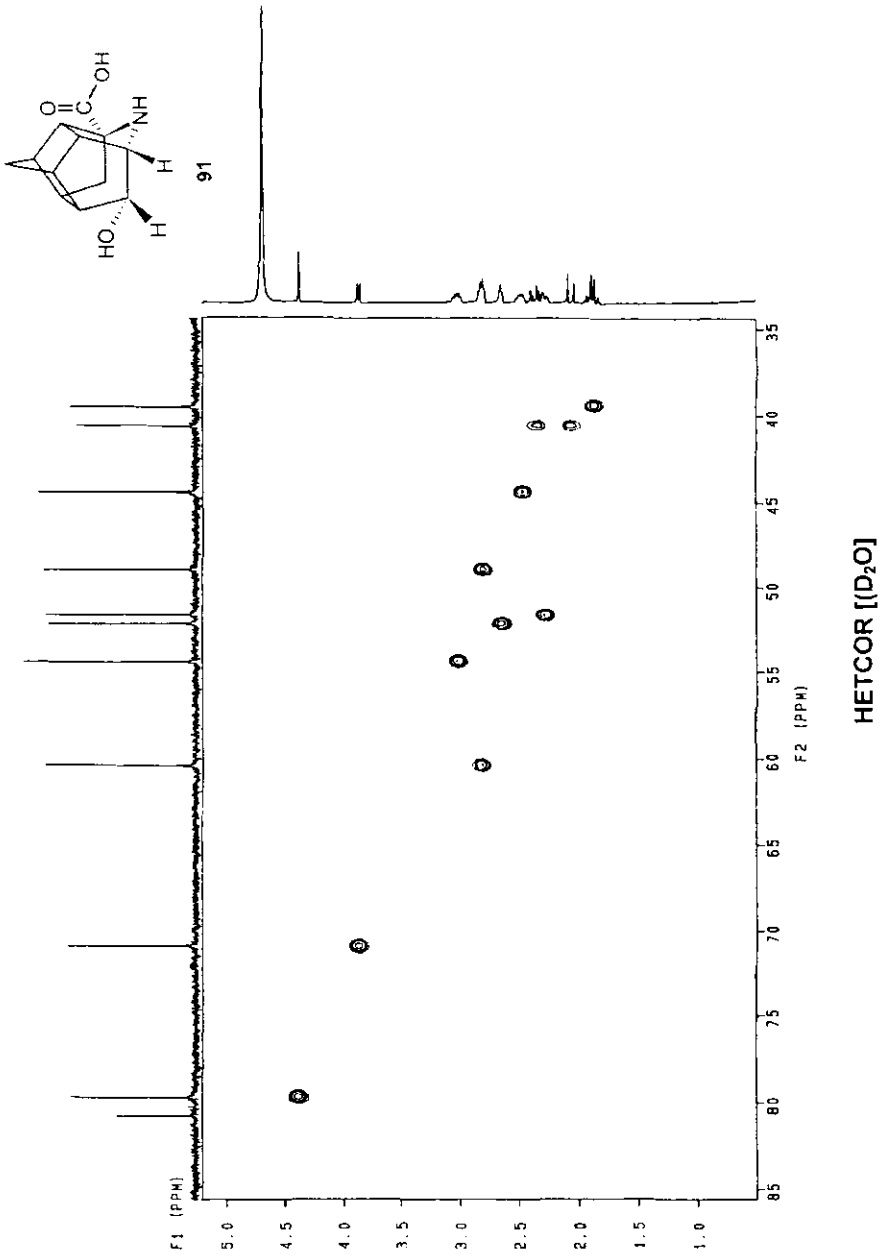
^{1}H-KMR [(D_2O] 300 MHz



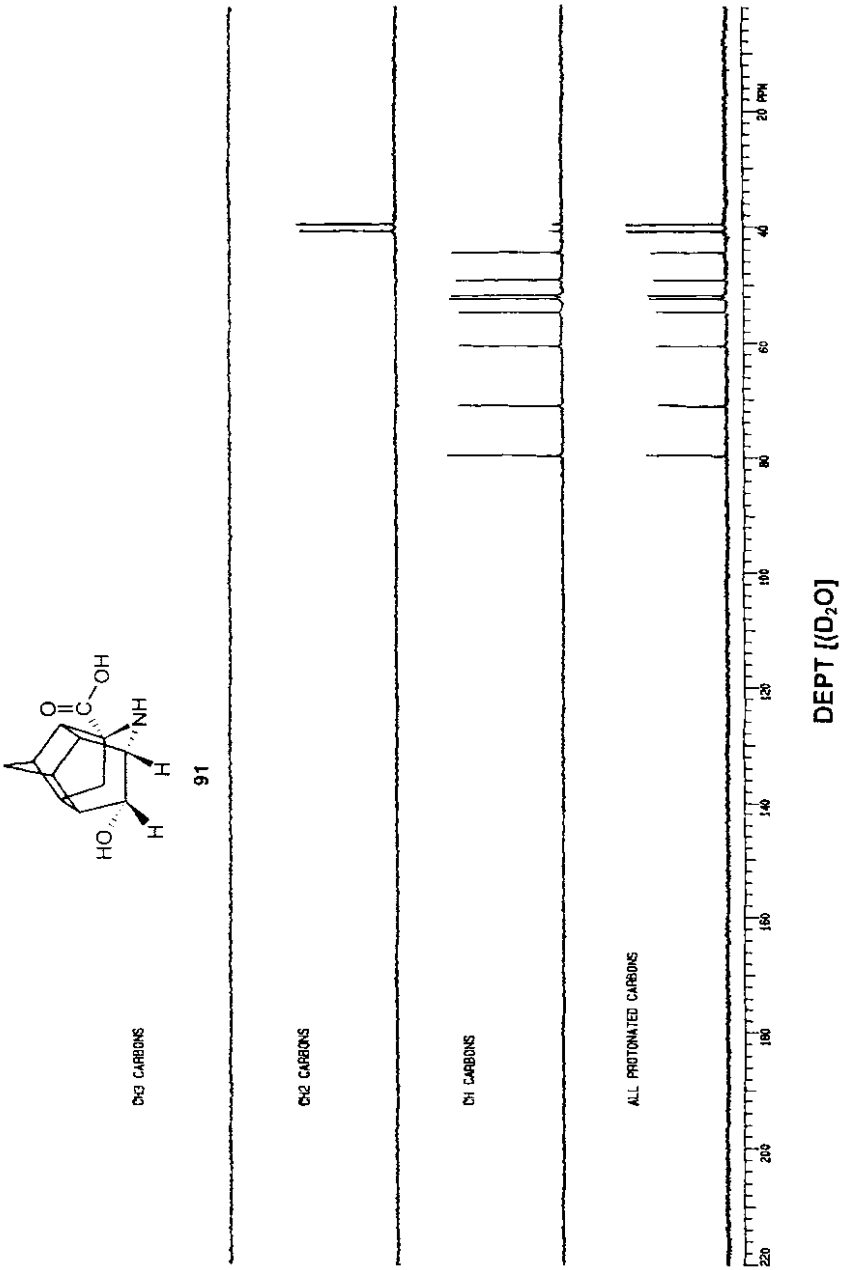
^{13}C-KMR [(D_2O] 75 MHz

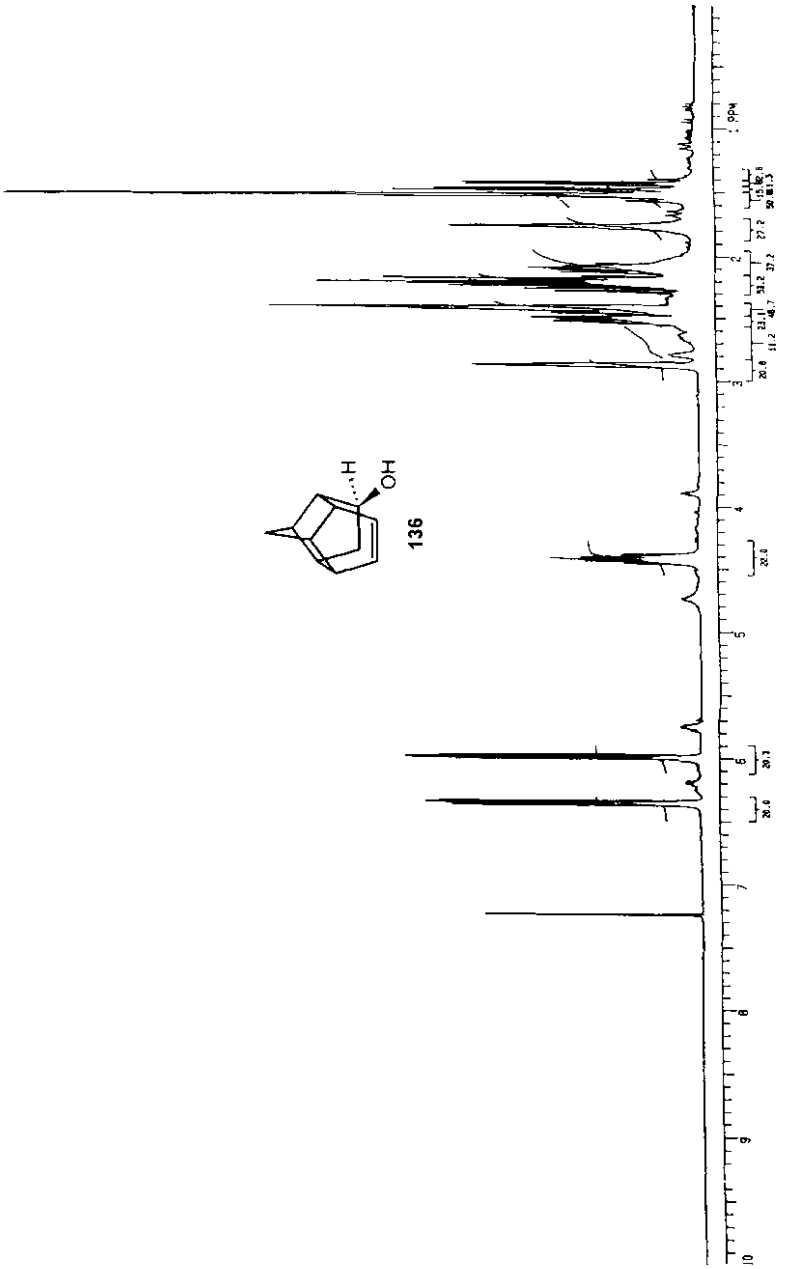


COSY [(D_2O]


O
C
OH
NH
H
HO
H
91
F1 (PPM)
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
F2 (PPM)
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85

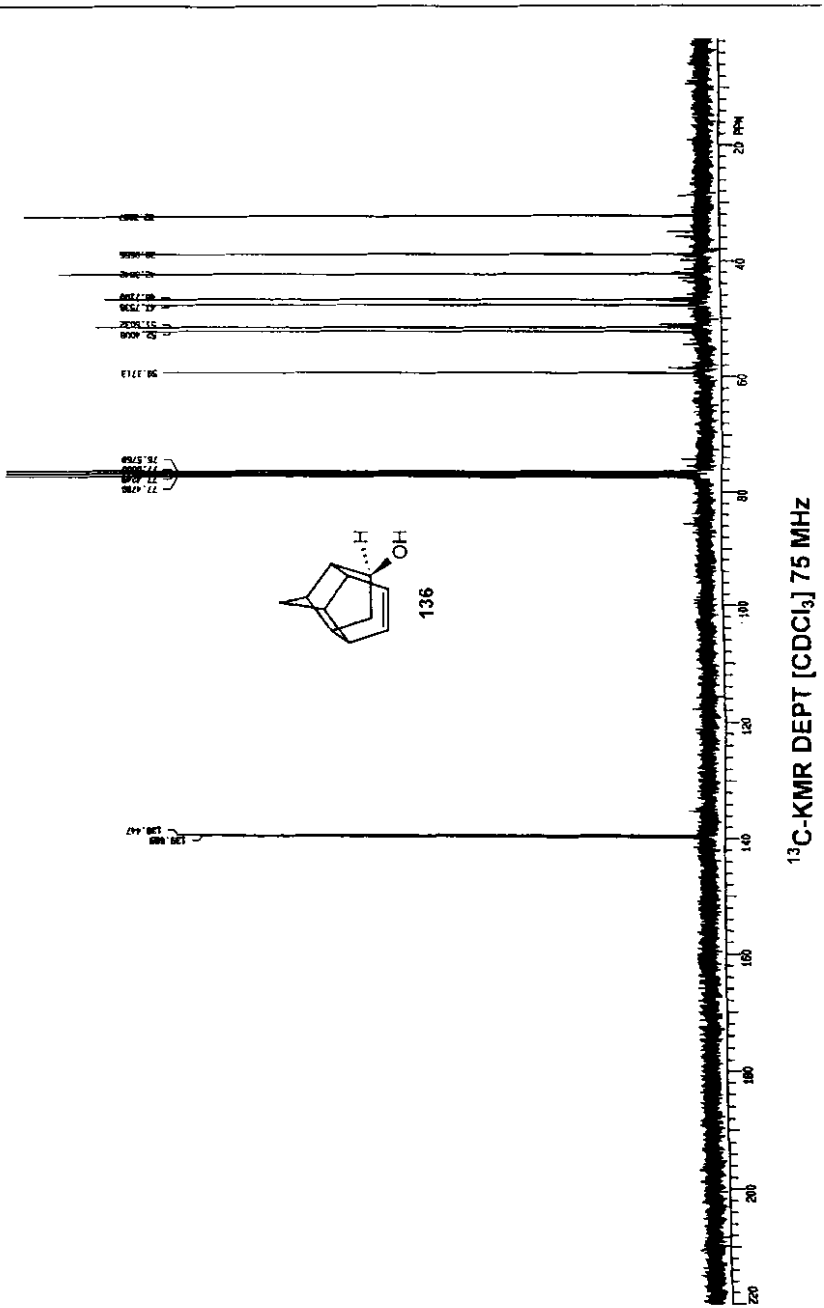
HETCOR [(D_2O]


CH3 CARBONS
CH2 CARBONS
CH CARBONS
ALL PROTONATED CARBONS
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20 PPM
HO
O
C
OH
NH
H
H
91
DEPT [(D2O]

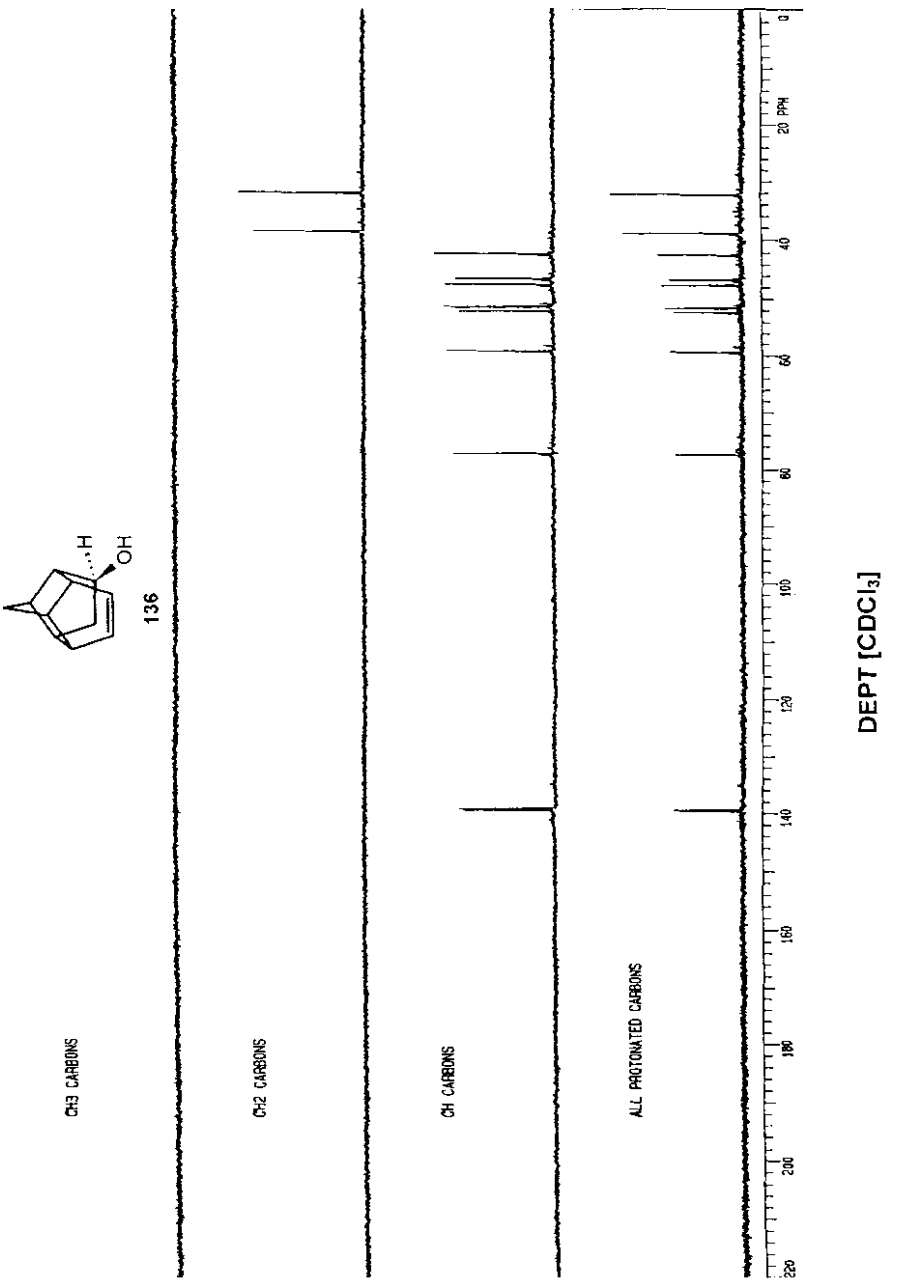


136

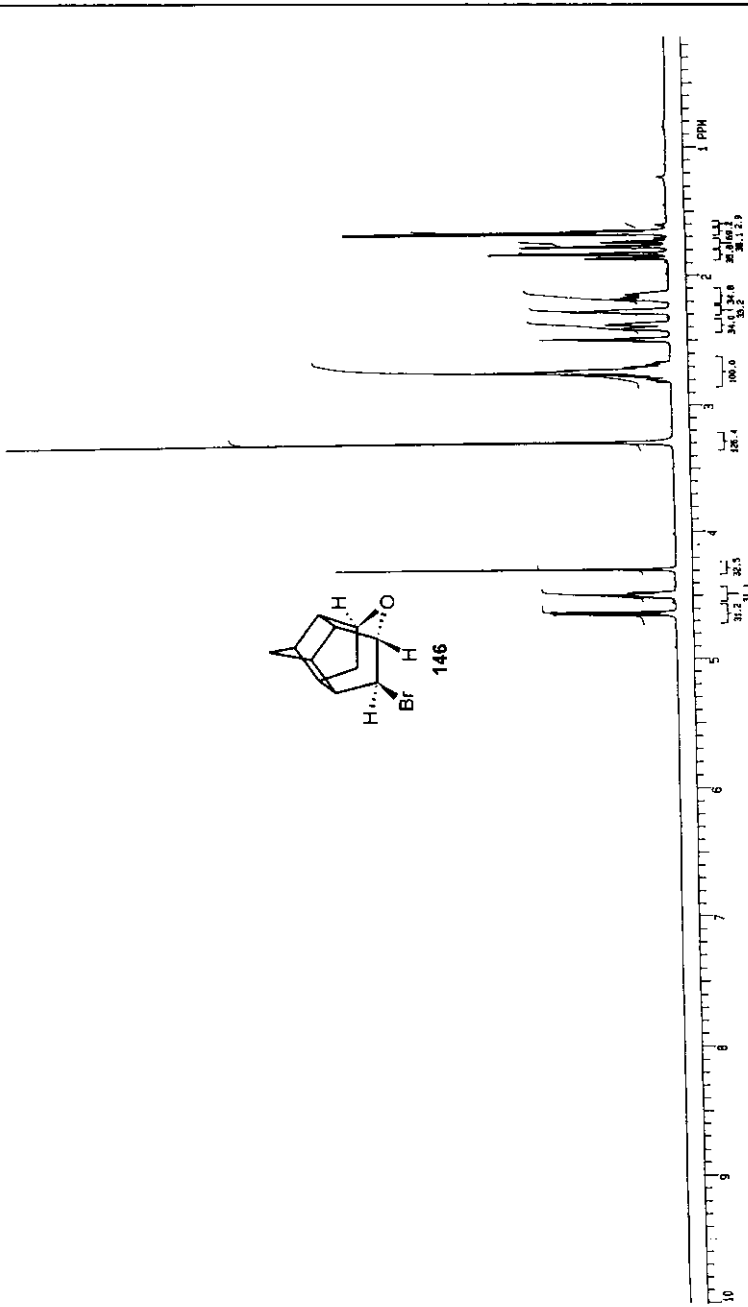
^{1}H-KMR DEPT [$CDCl_3$] 300 MHz



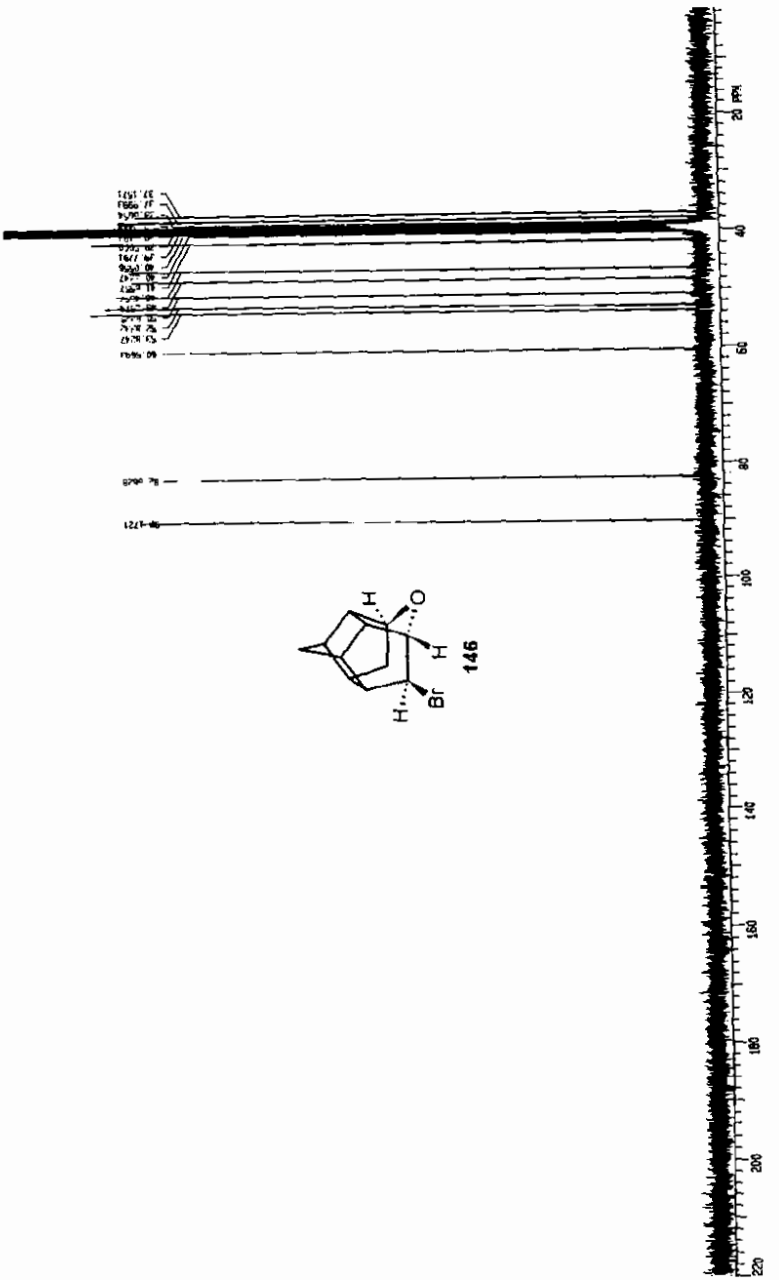
^{13}C-KMR DEPT [$CDCl_3$] 75 MHz


OH
H
136
CH3 CARBONS
CH2 CARBONS
CH CARBONS
ALL PROTONATED CARBONS
0
20 PPM
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220

DEPT [$CDCl_3$]

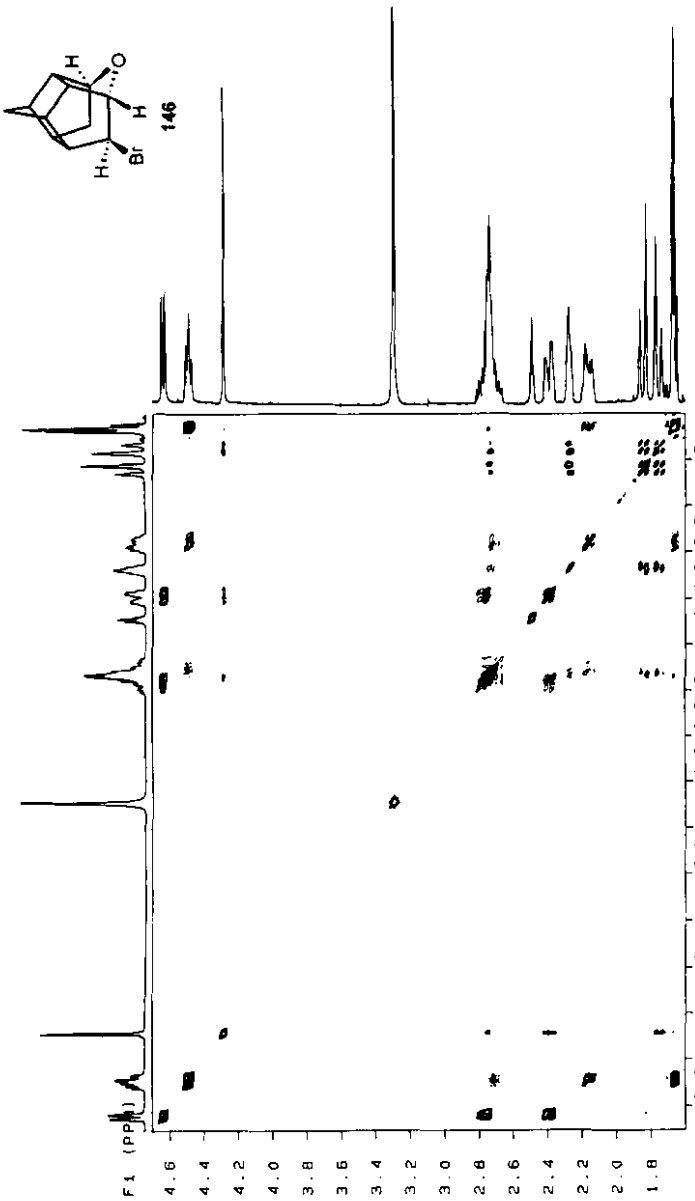


^{1}H-KMR [$(CD_3)_2SO$] 300 MHz

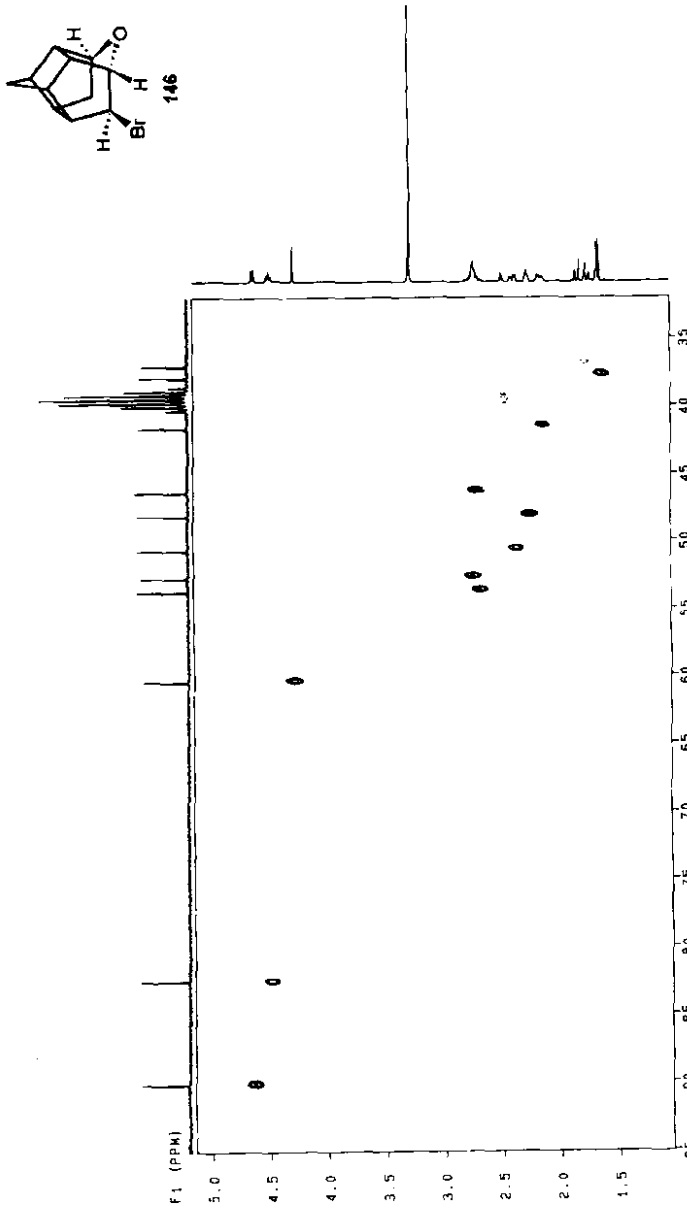


146

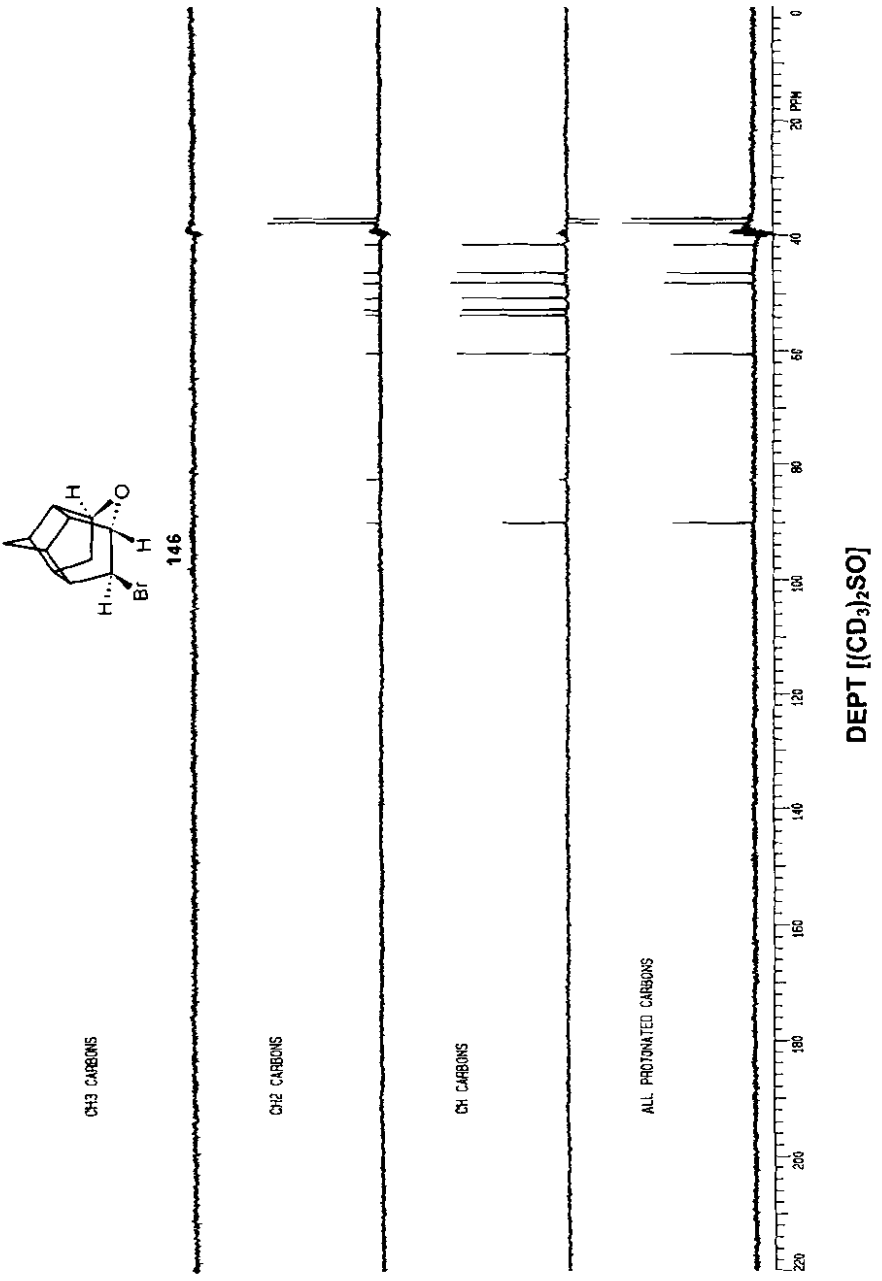
^{13}C-KMR [$(CD_3)_2SO$] 75 MHz



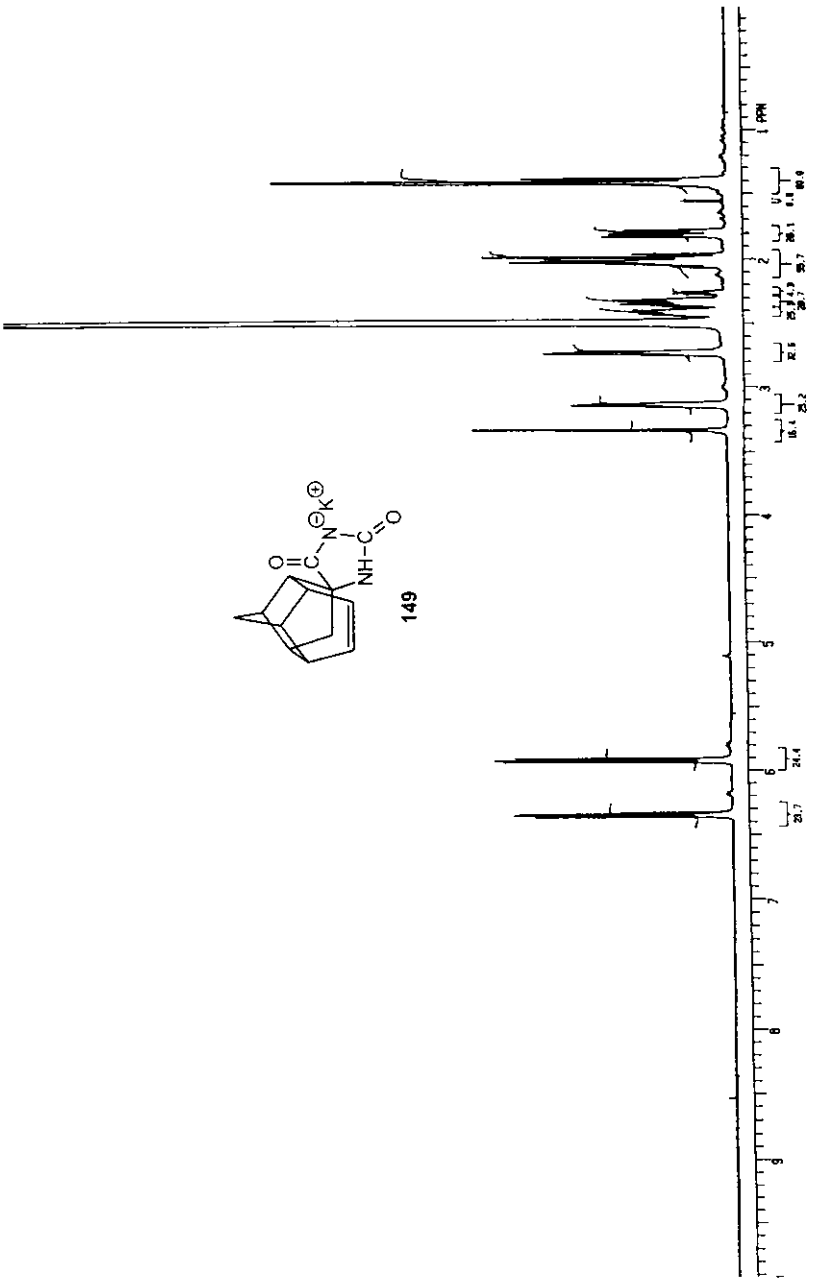
COSY [$(CD_3)_2SO$]



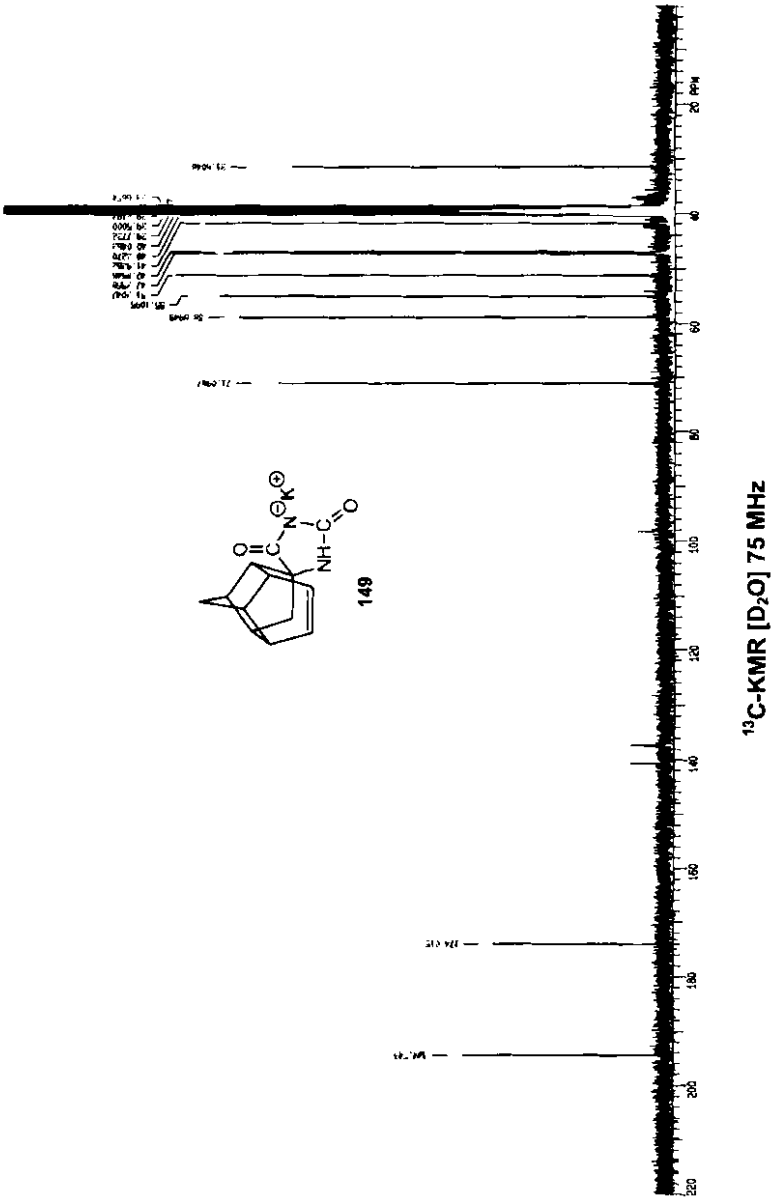
HETCOR [$(CD_3)_2SO$]

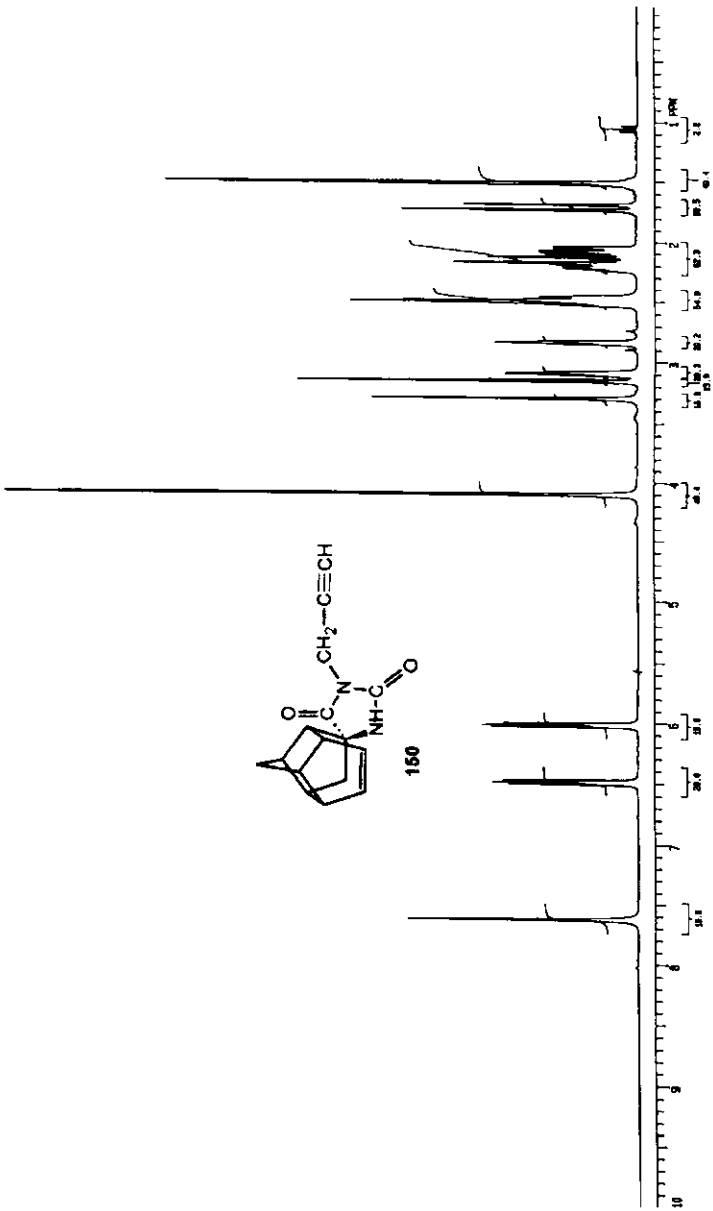

146
CH3 CARBONS
CH2 CARBONS
CH CARBONS
ALL PROTONATED CARBONS
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20 PPM
0

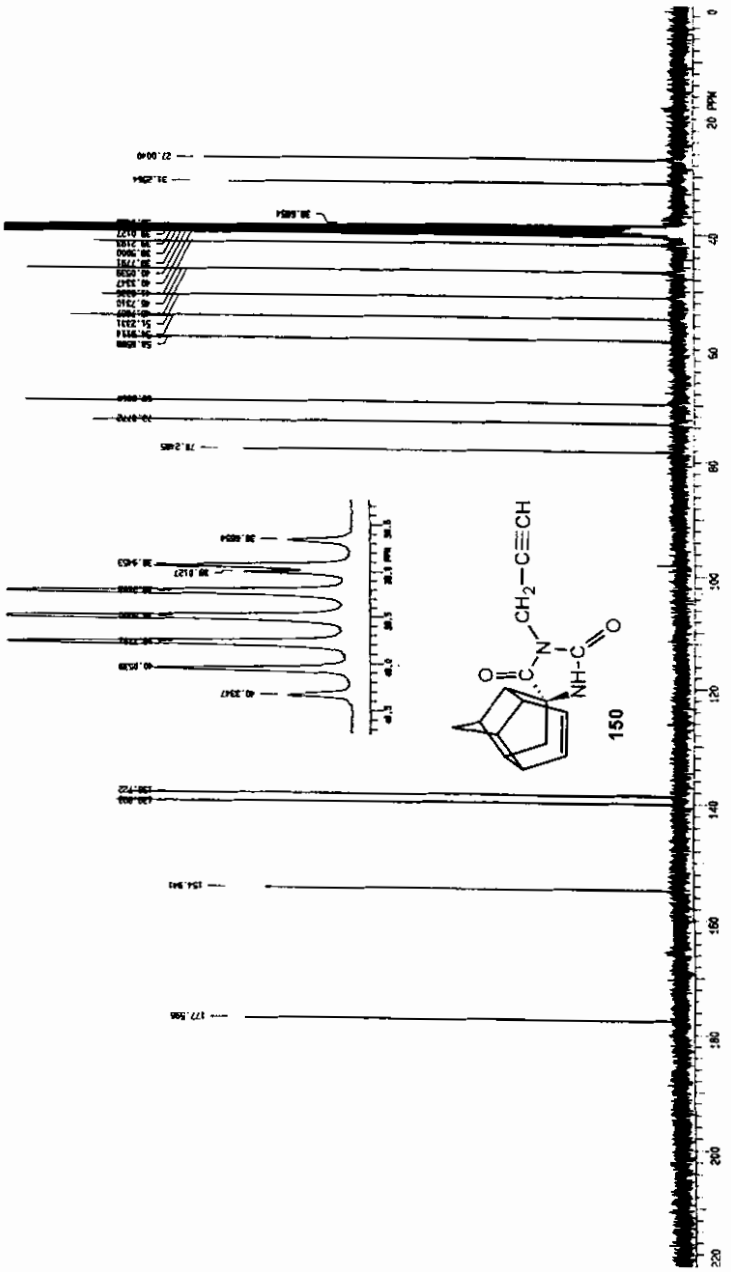
DEPT [$(CD_3)_2SO$]



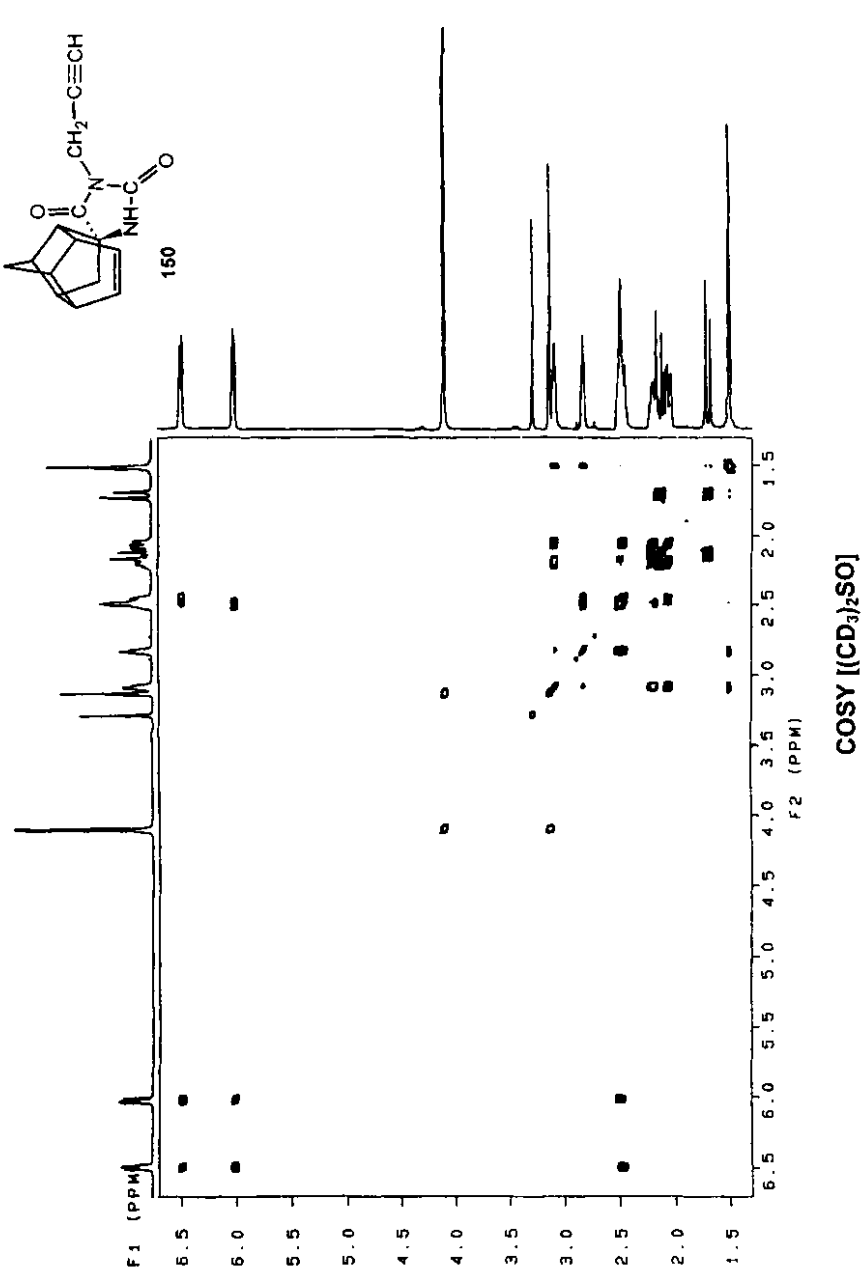
^{1}H-KMR [D_2O] 300 MHz


149
^{13}C-KMR [D$_2$O] 75 MHz

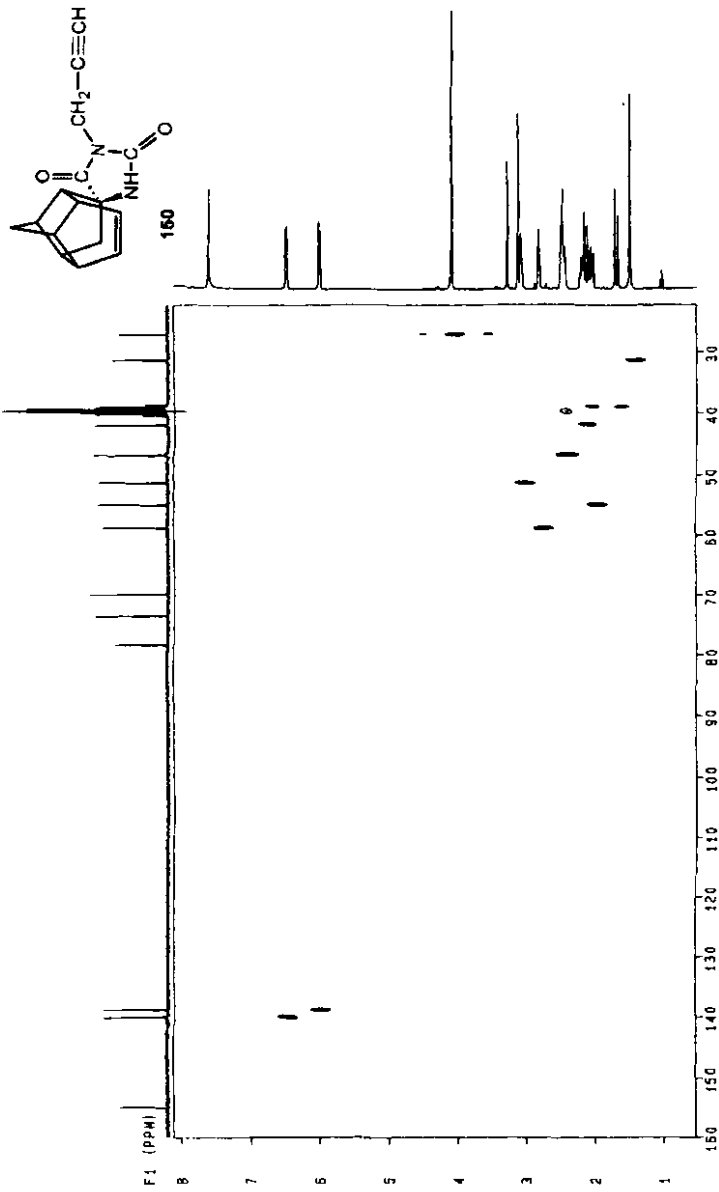

150
^{1}H-KMR [(CD$_3$)$_2$SO] 300 MHz



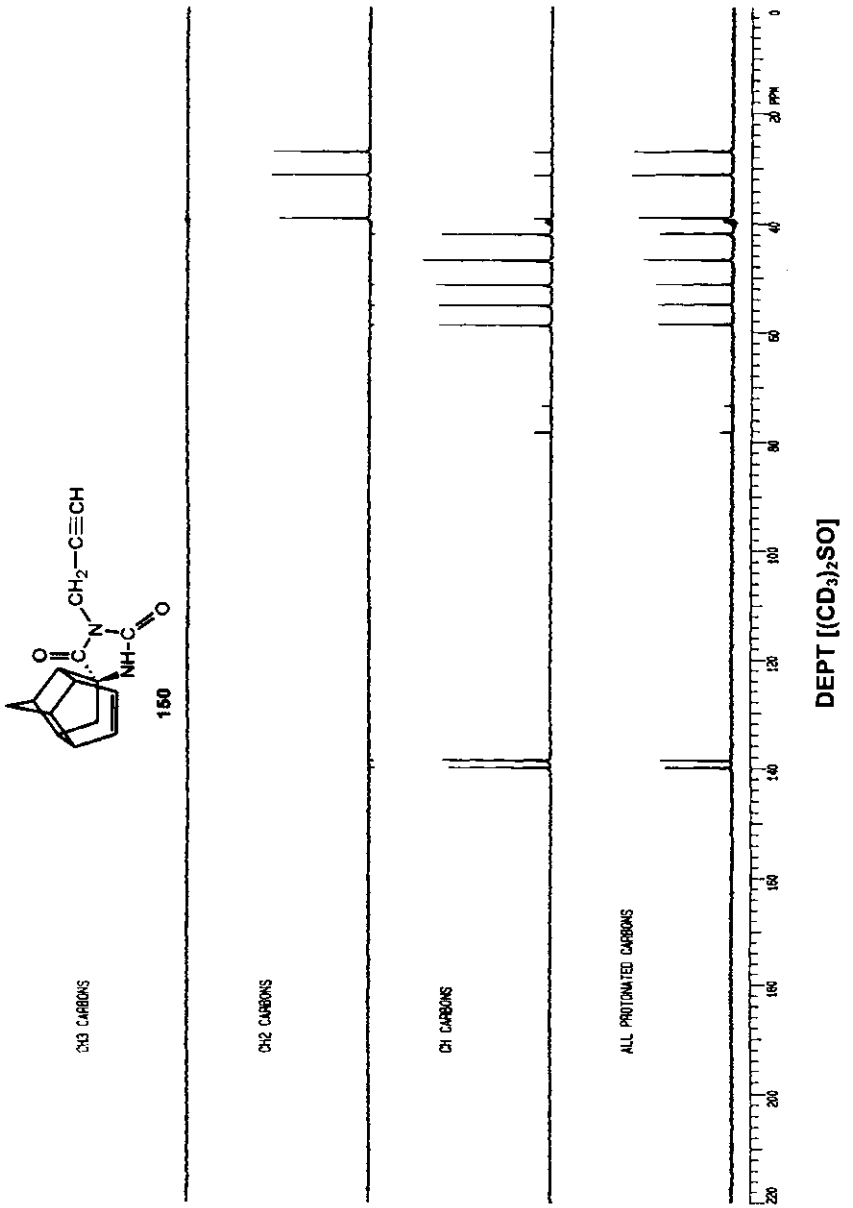
^{13}C-KMR [$(CD_3)_2SO$] 75 MHz

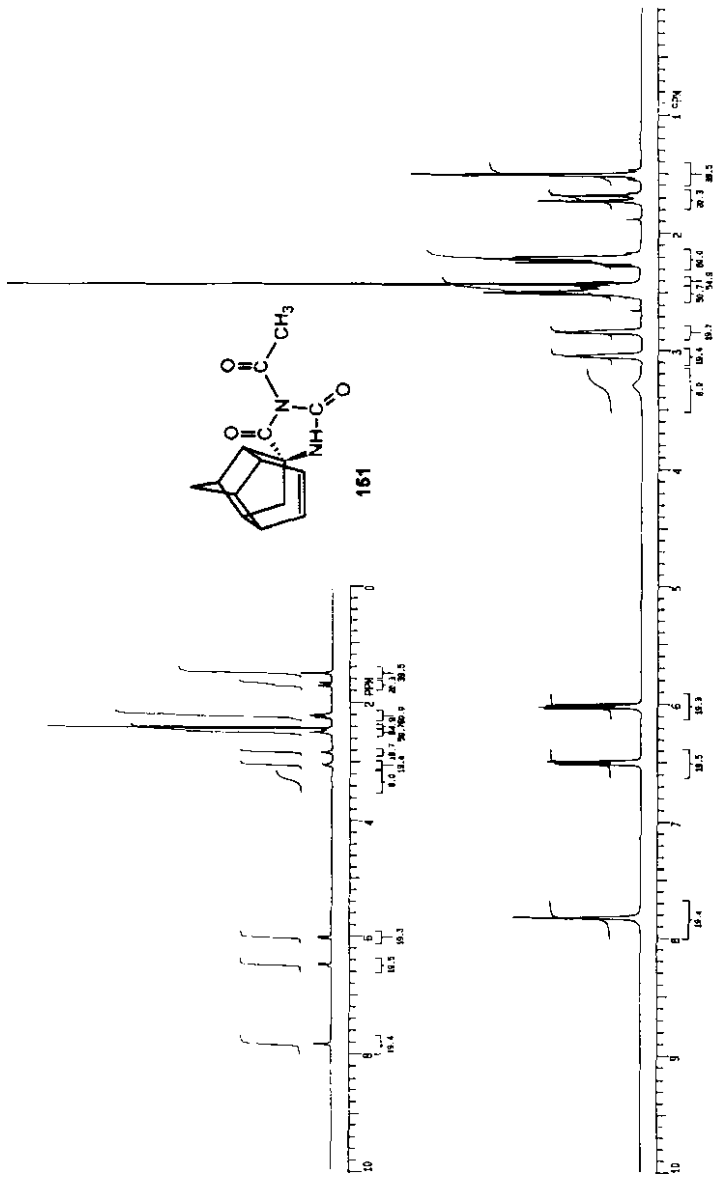


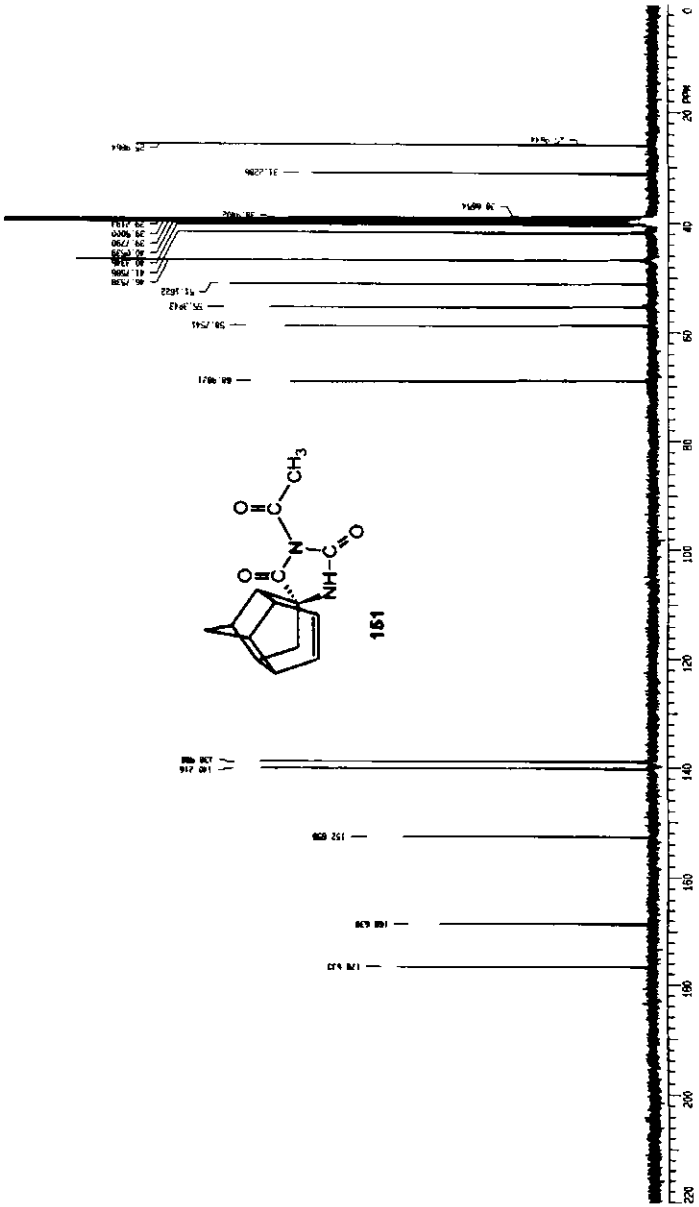
COSY [$(CD_3)_2SO$]

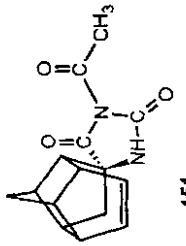


HETCOR [$(CD_3)_2SO$]

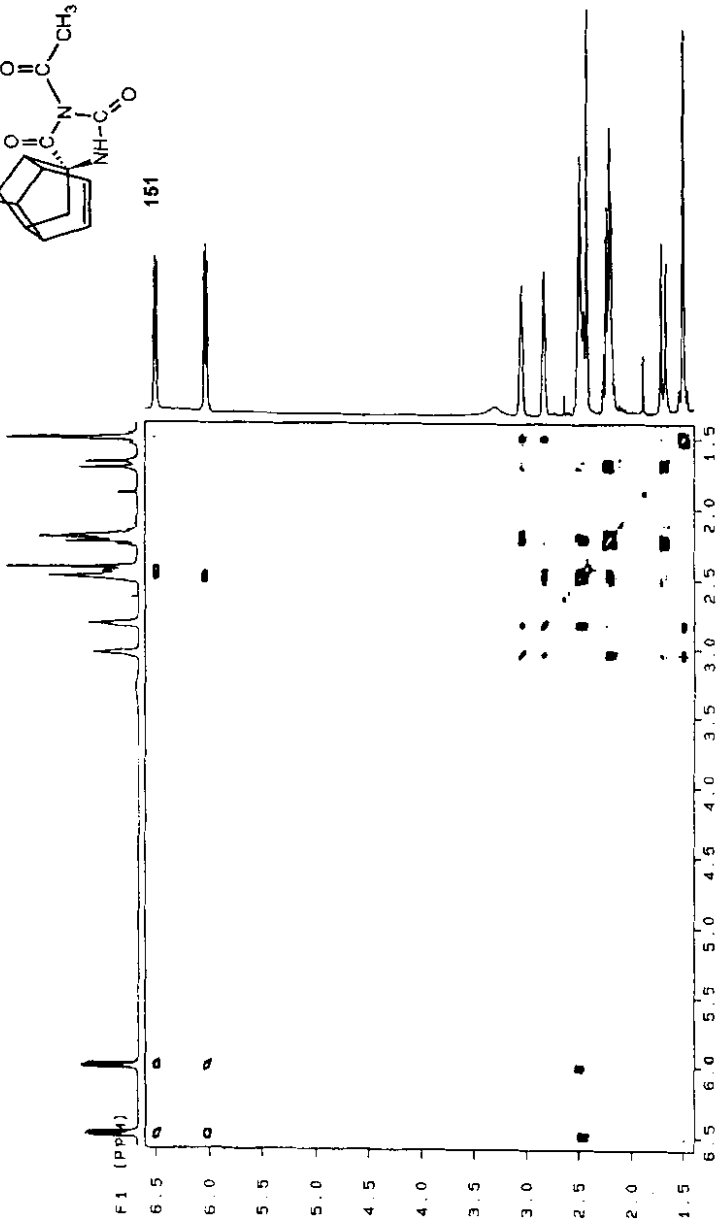

CH3 CARBONS
CH2 CARBONS
CH CARBONS
ALL PROTONATED CARBONS
150
PPM
DEPT [(CD3)2SO]


161
^{1}H-KMR [(CD$_3$)$_2$SO] 300 MHz

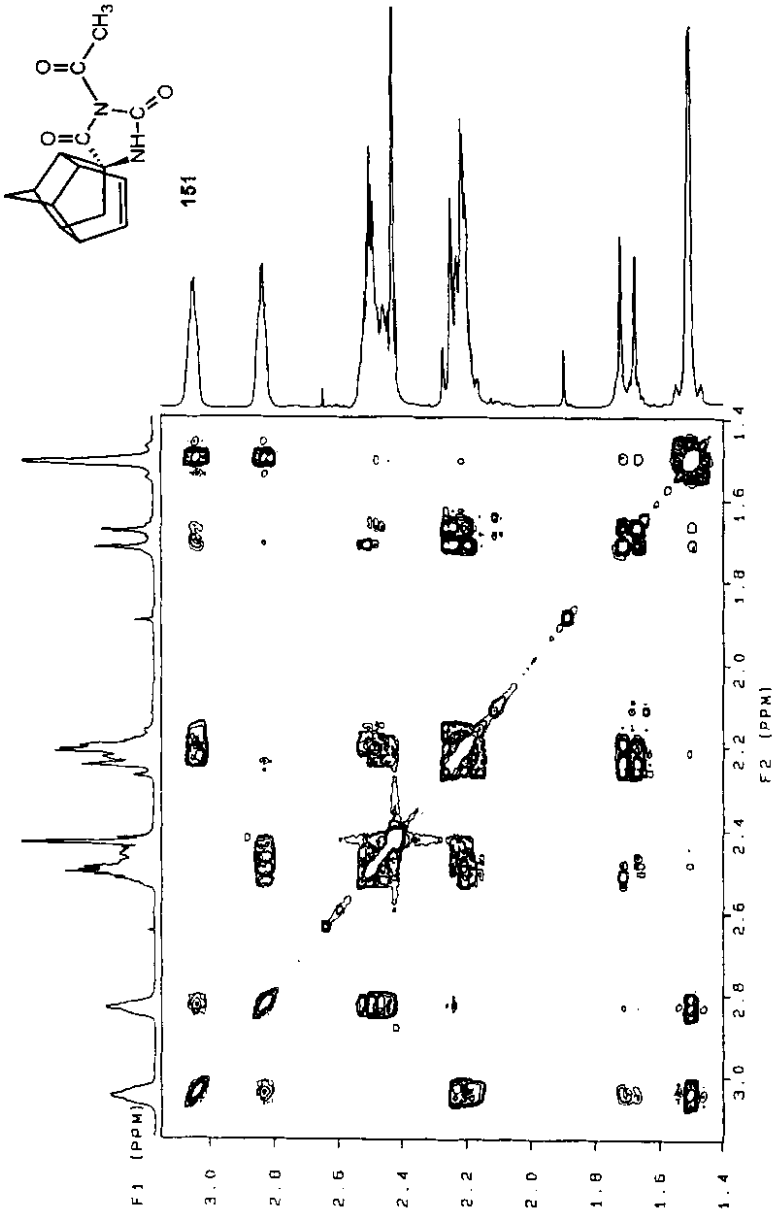

151
^{13}C-KMR [(CD$_3$)$_2$SO] 75 MHz



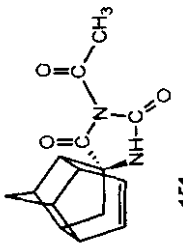
151



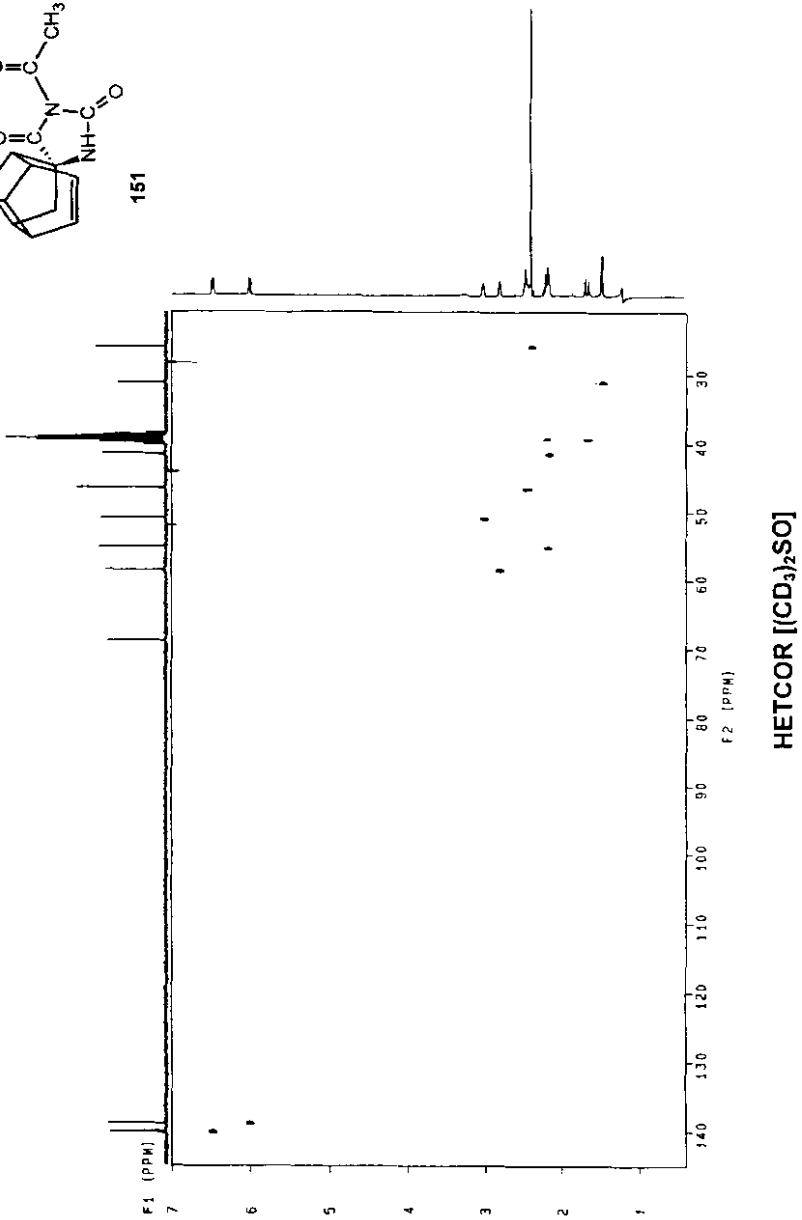
COSY [$(CD_3)_2SO$]



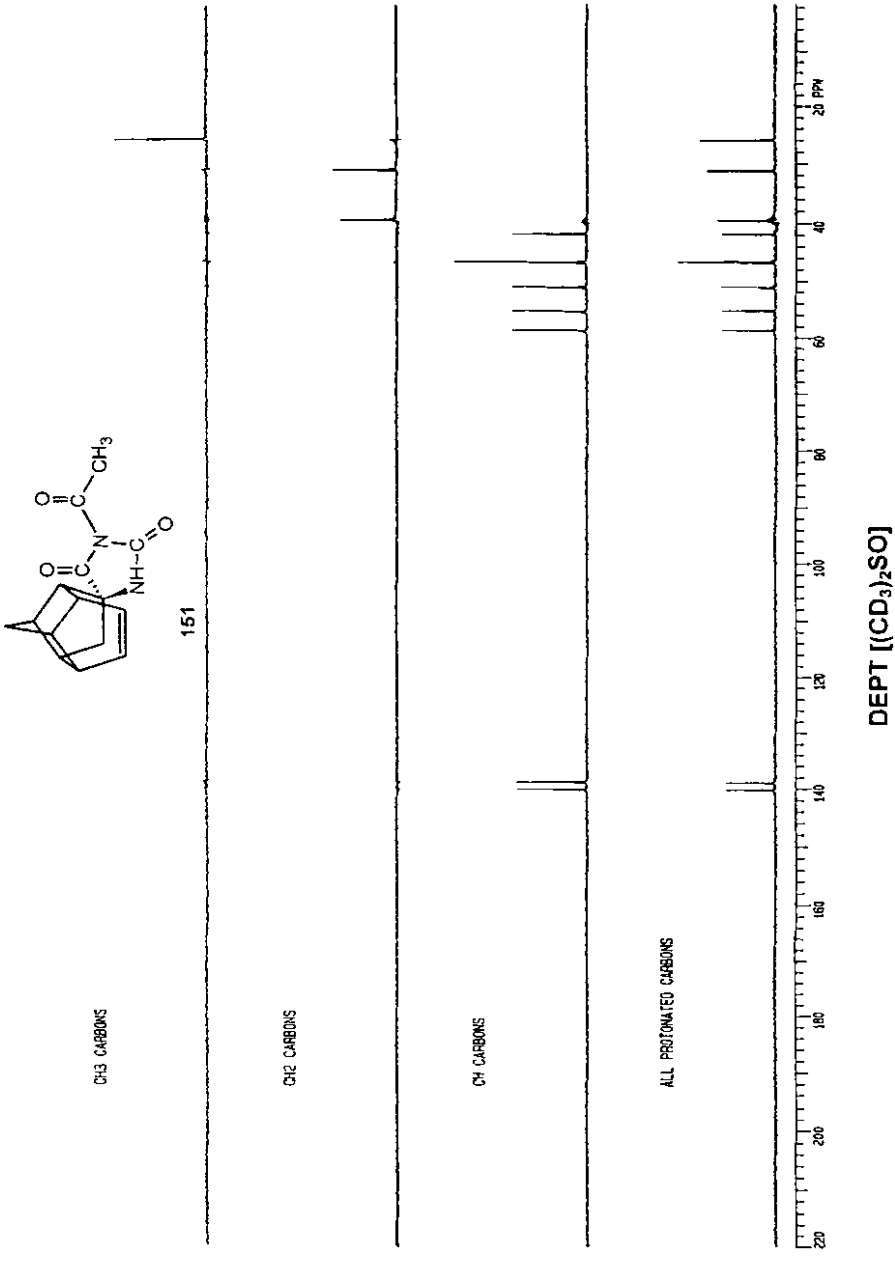
COSY [$(CD_3)_2SO$]

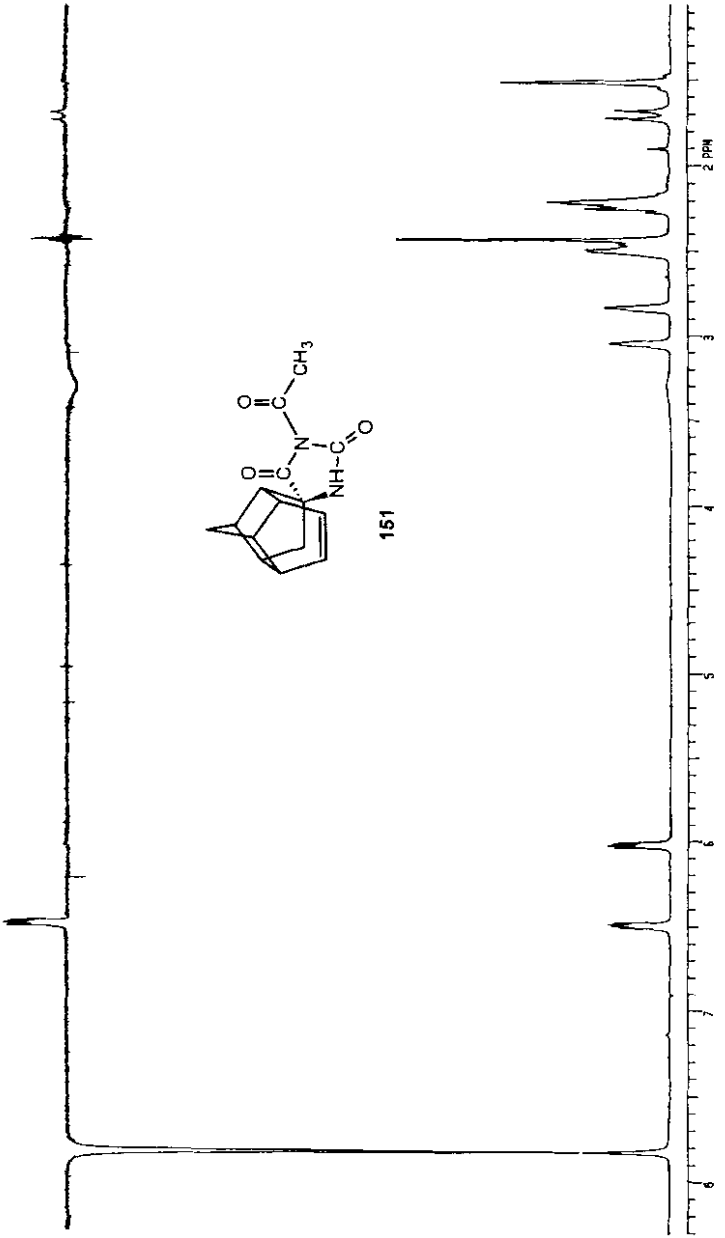


151

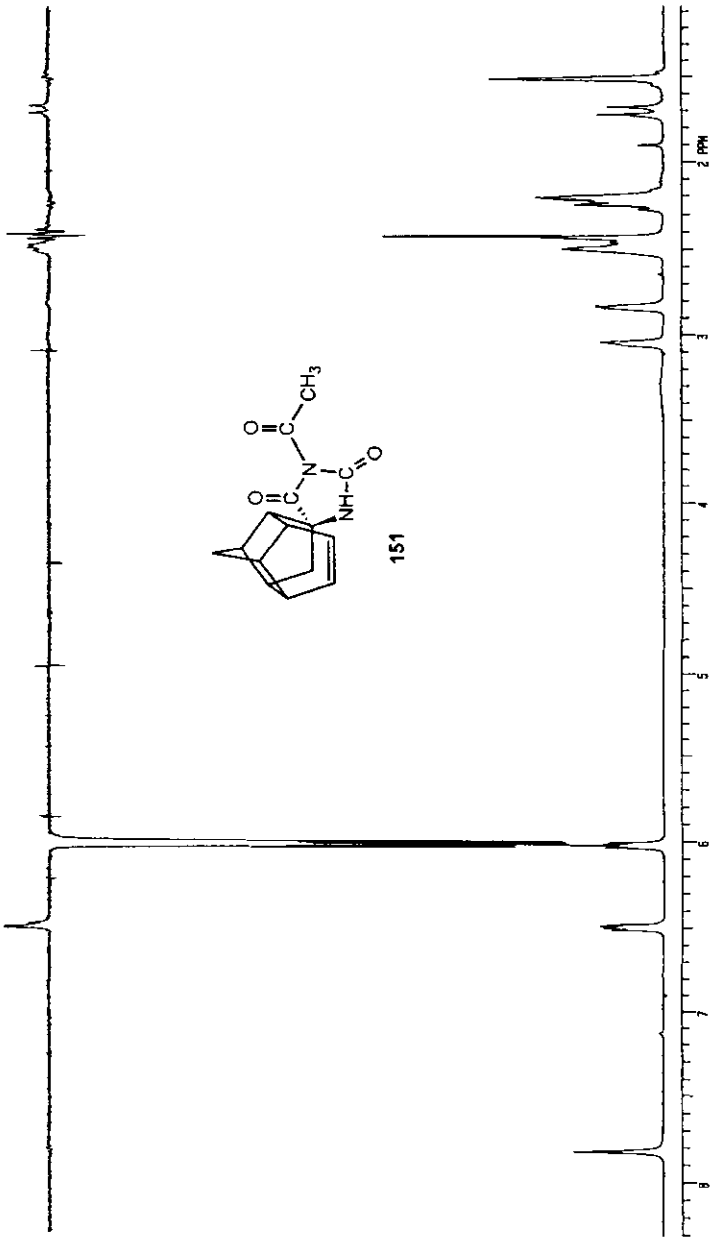


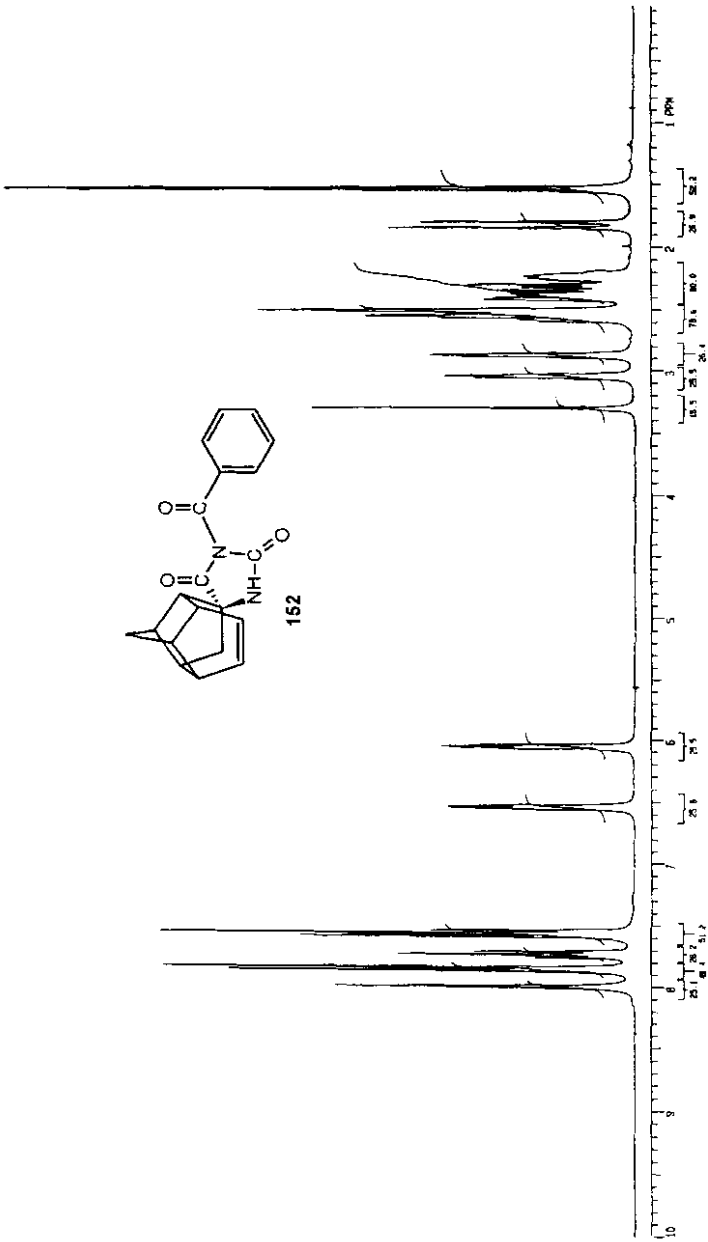
HETCOR [$(CD_3)_2SO$]

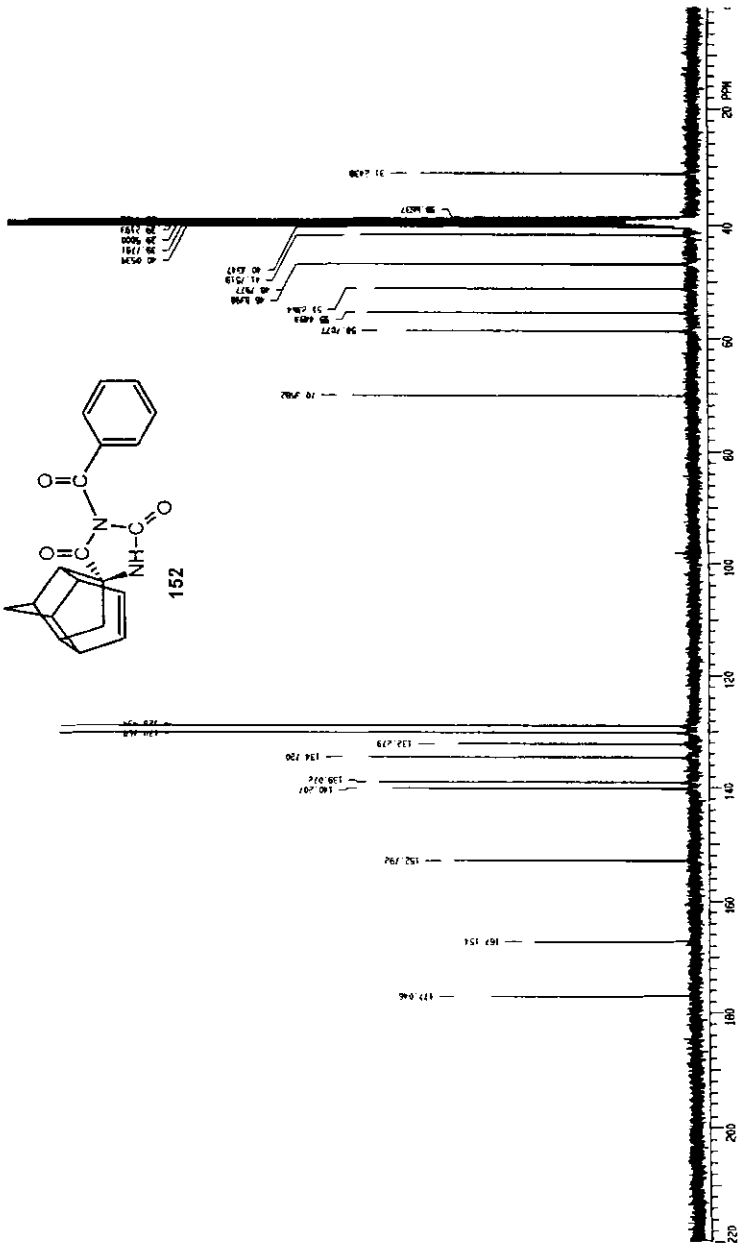

CH3 CARBONS
CH2 CARBONS
CH CARBONS
ALL PROTONATED CARBONS
151
20 PPM
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
DEPT [(CD3)2SO]

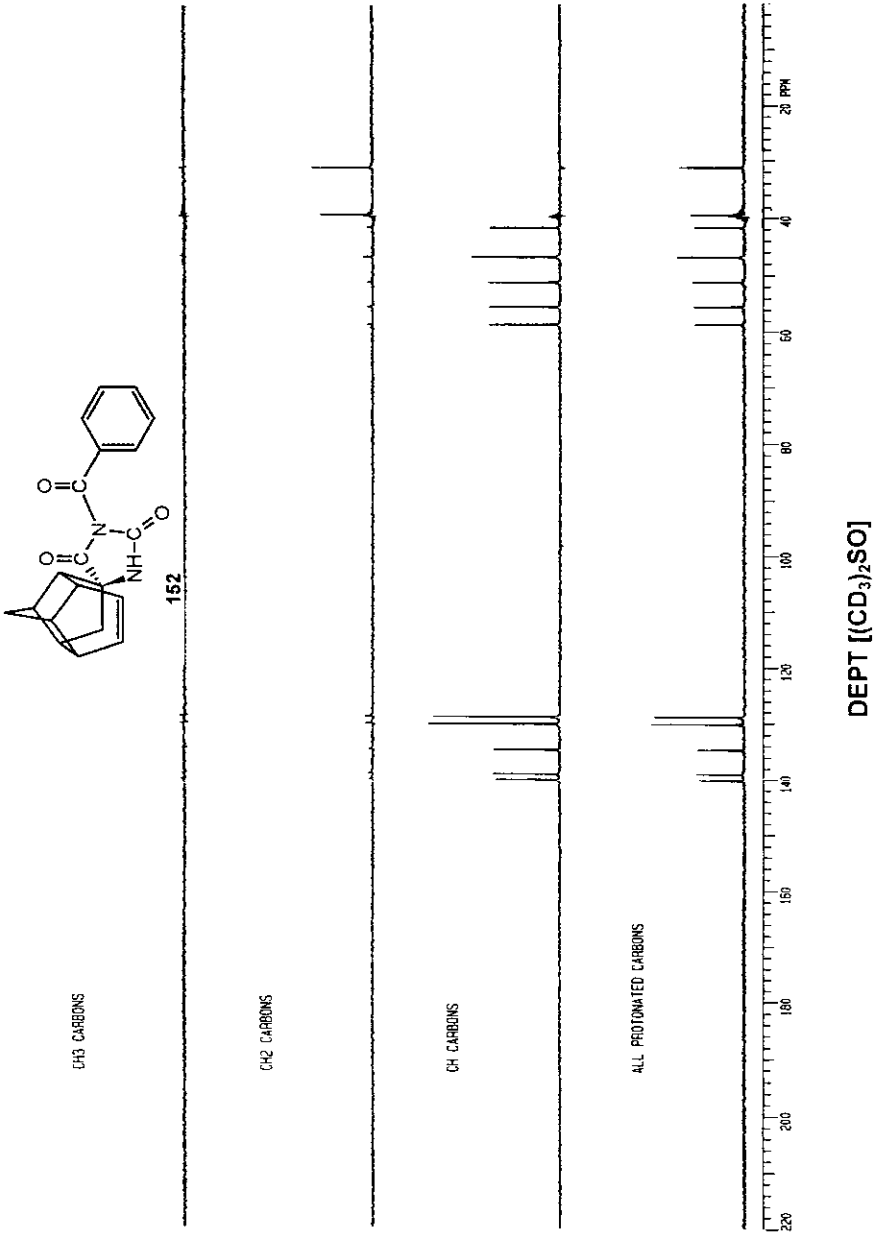


NOE NH bestraal [$(CD_3)_2SO$]

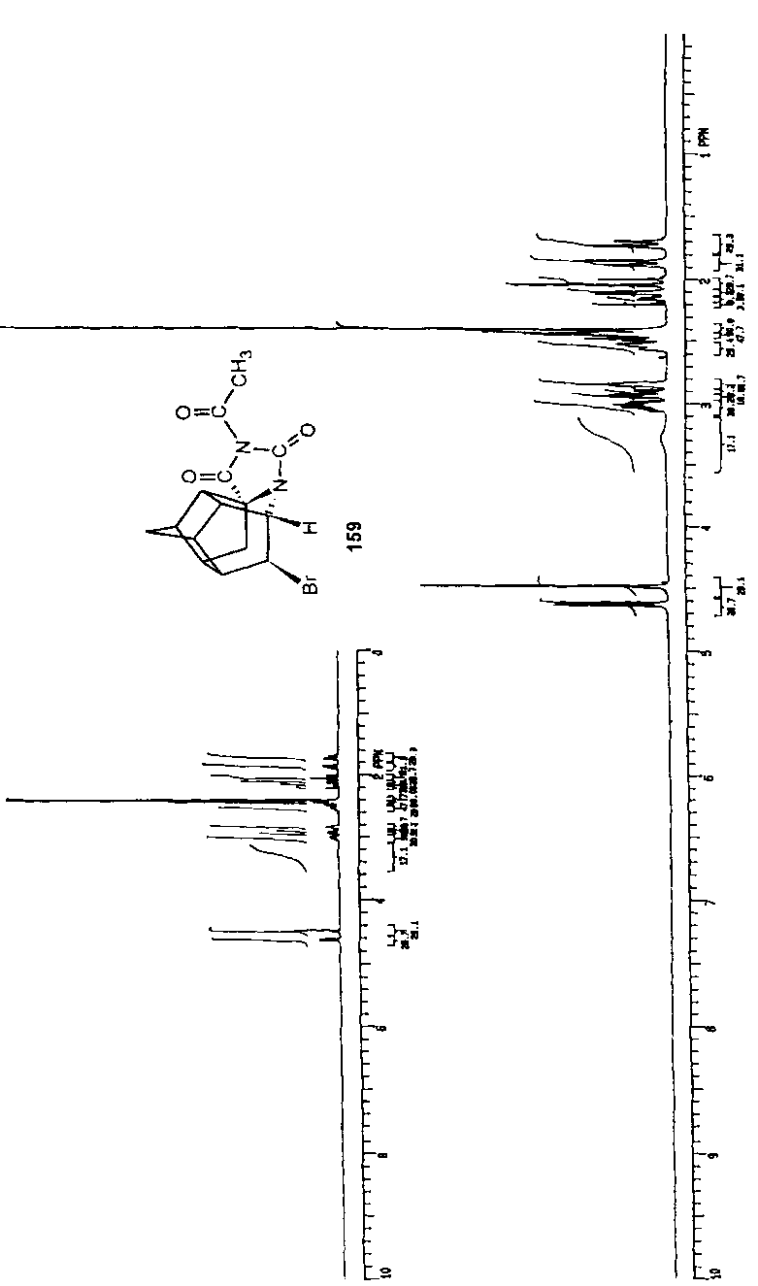

151
NOE CH bestraal [(CD3)2SO]

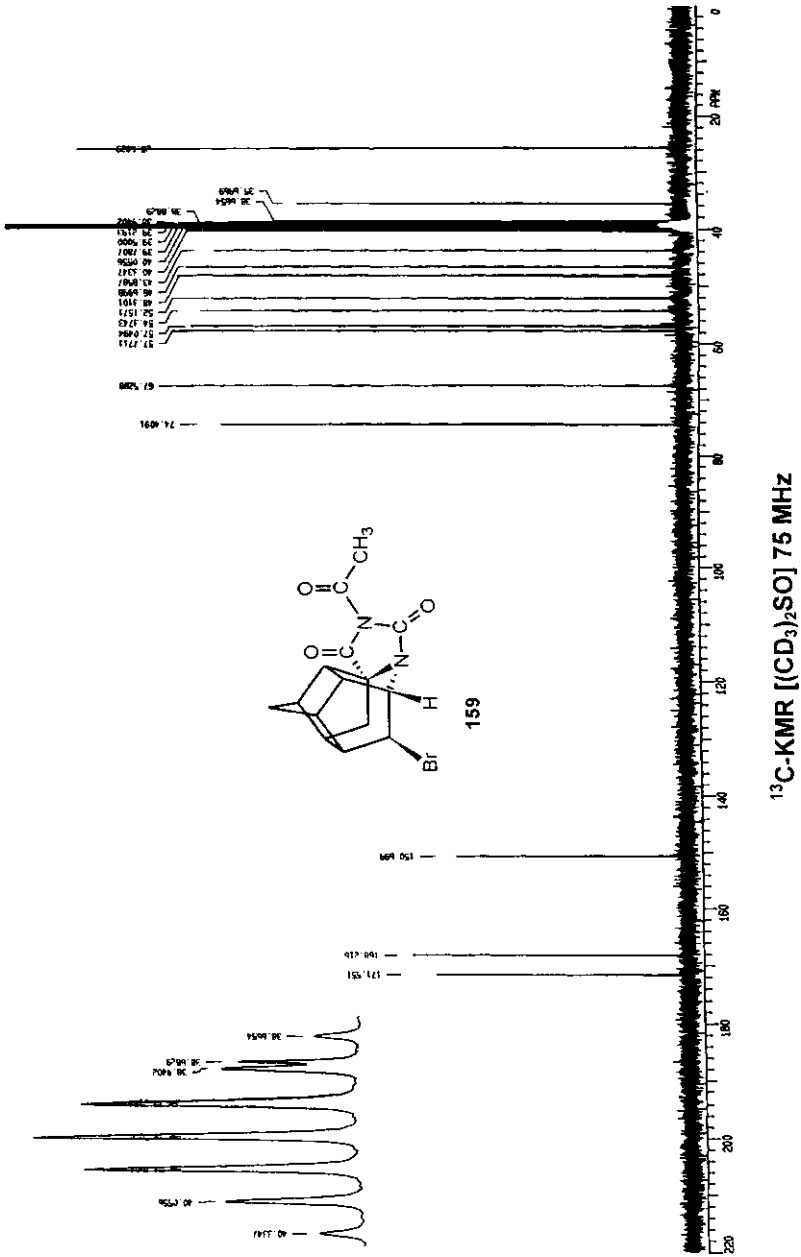

152
^{1}H-KMR [(CD$_3$)$_2$SO] 300 MHz

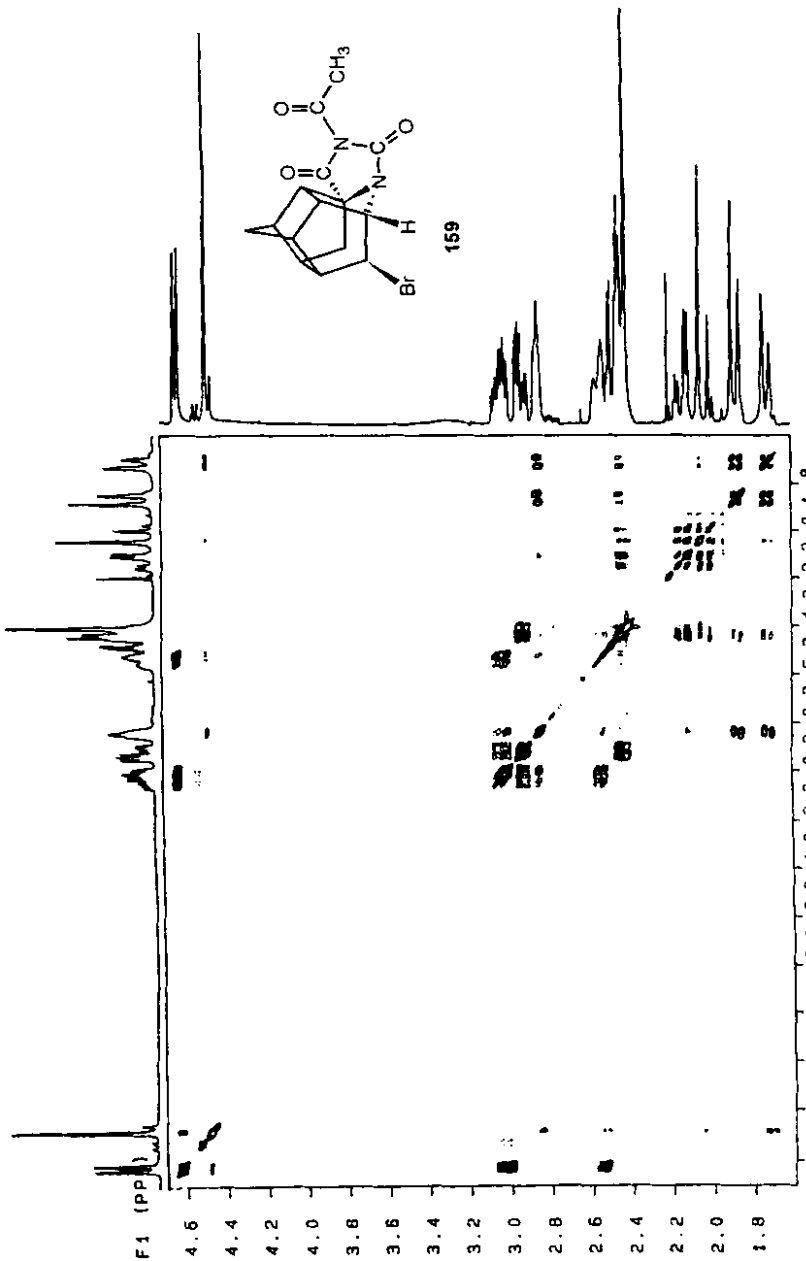

152
^{13}C-KMR [(CD$_3$)$_2$SO] 75 MHz


CH3 CARBONS
CH2 CARBONS
CH CARBONS
ALL PROTONATED CARBONS
152
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20 PPM
O
C
N
NH
O

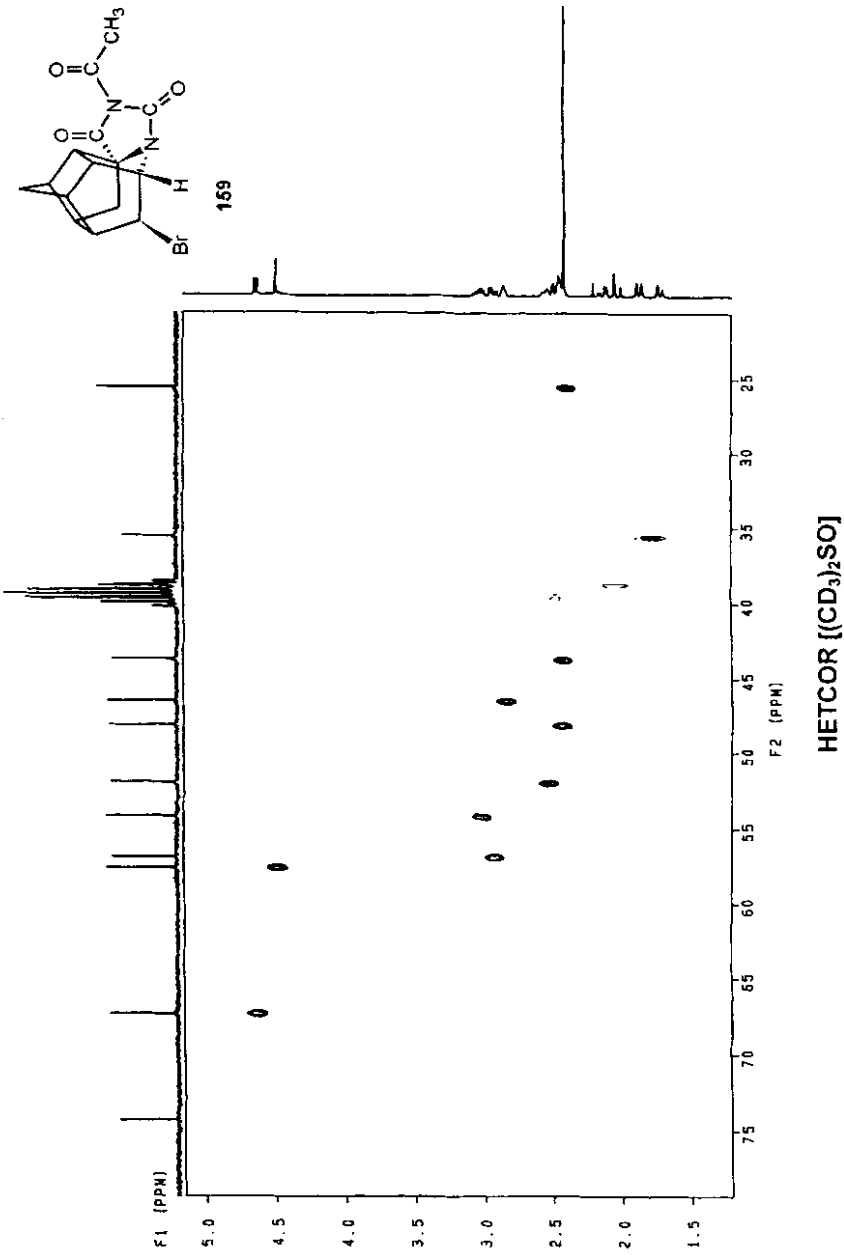
DEPT [$(CD_3)_2SO$]


159
Br
H
^{1}H-KMR [(CD$_3$)$_2$SO] 300 MHz

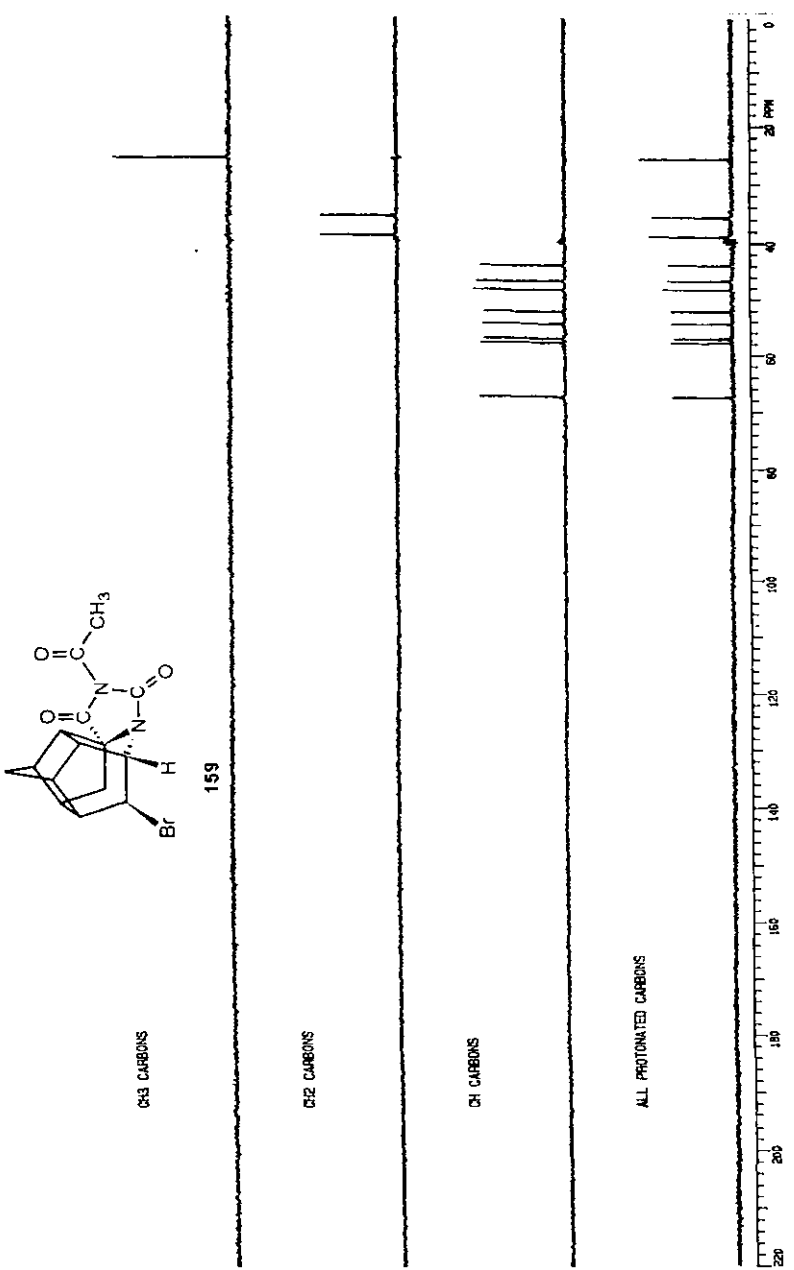

159
^{13}C-KMR [$(CD_3)_2SO$] 75 MHz

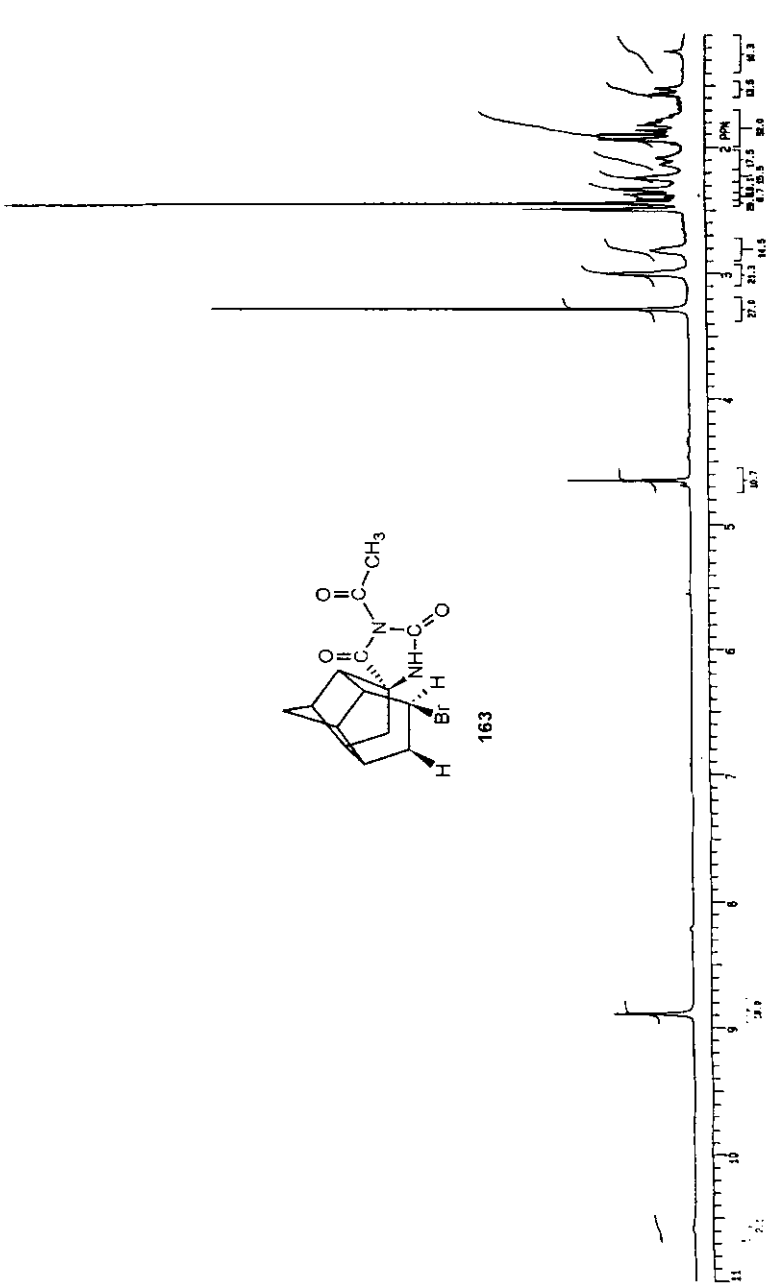


COSY [$(CD_3)_2SO$]



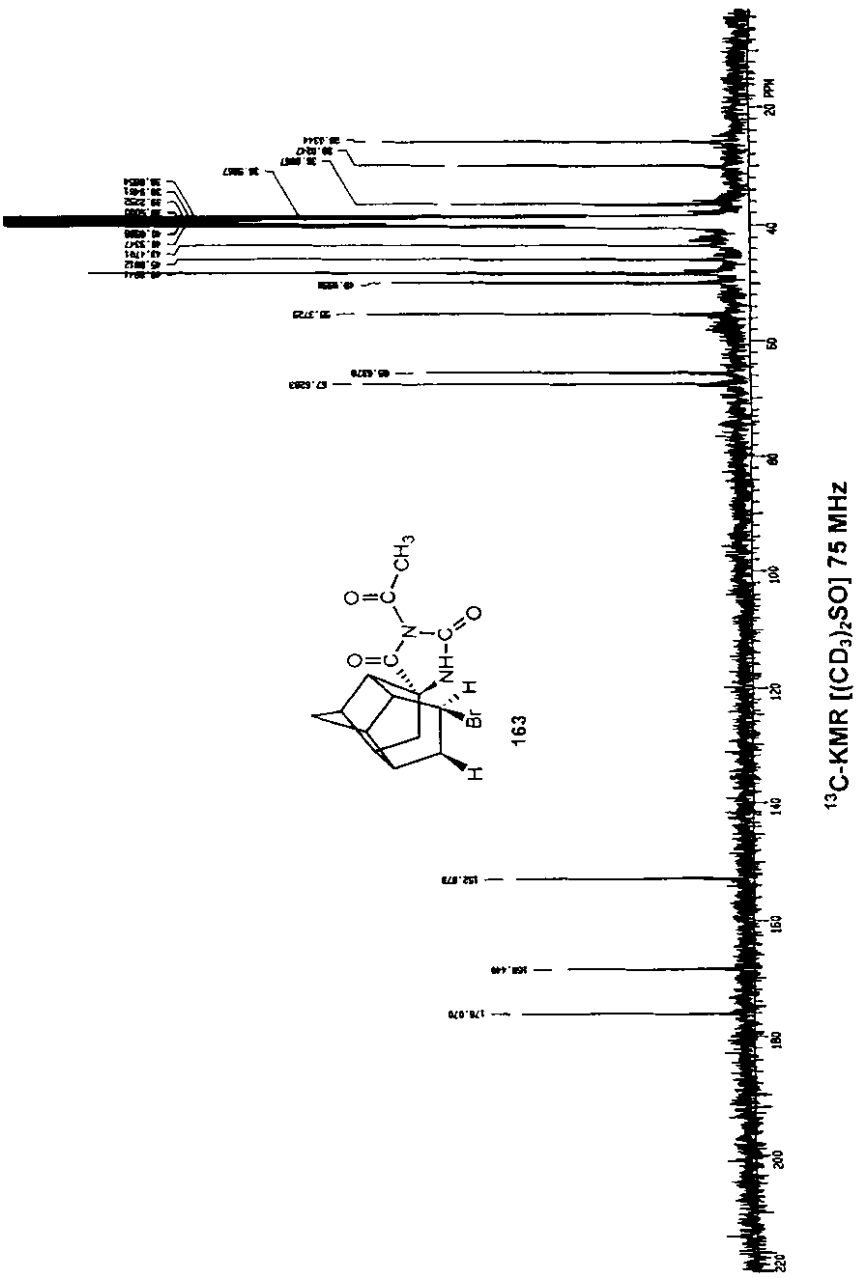
HETCOR [$(CD_3)_2SO$]

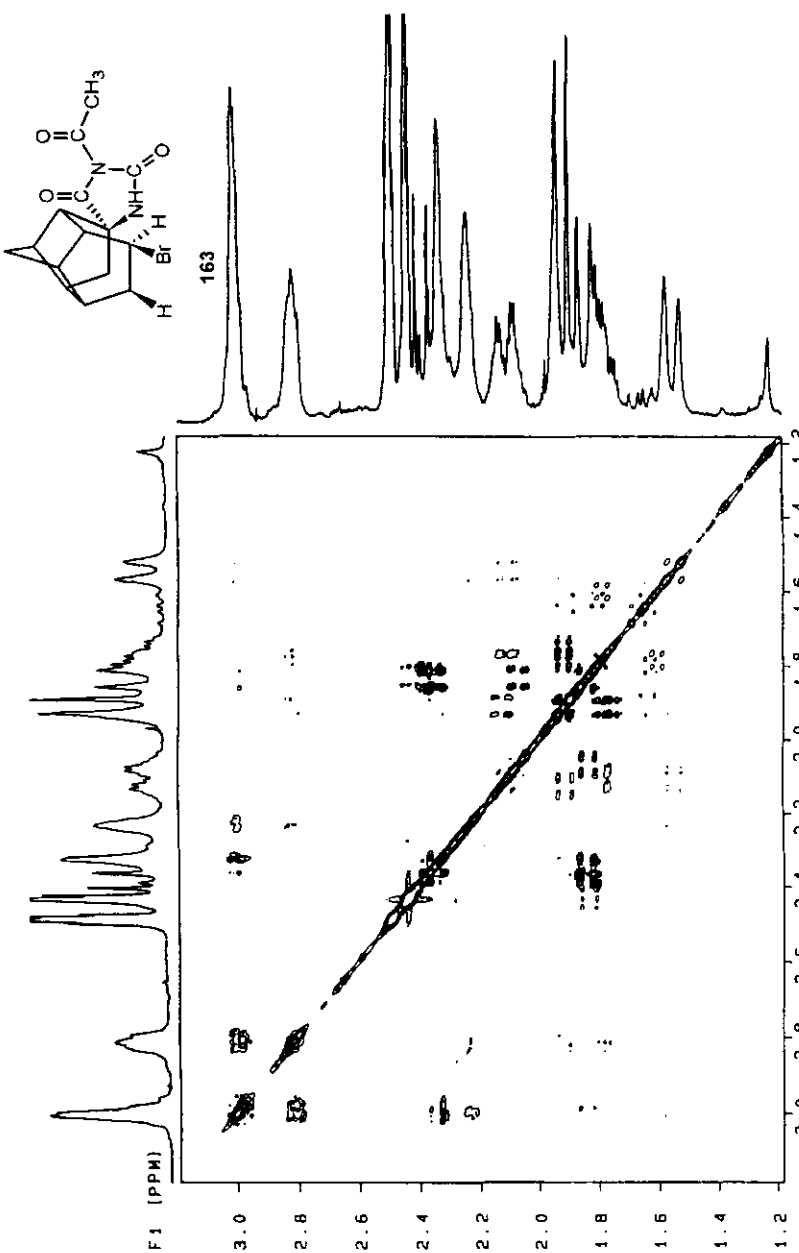

CH3 CARBONS
CH2 CARBONS
CH CARBONS
ALL PROTONATED CARBONS
159
PPM
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
DEPT [(CD3)2SO]



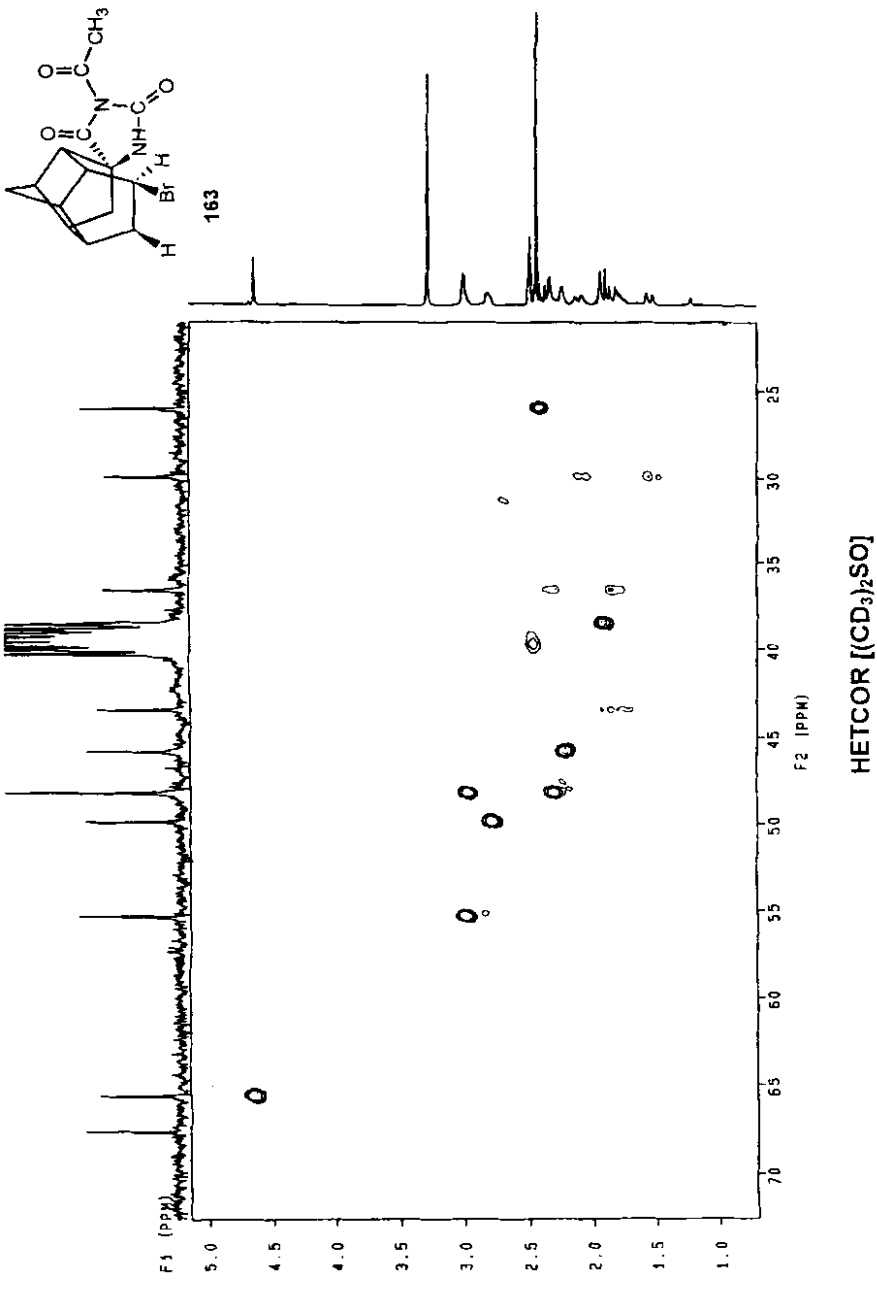
163

^{1}H-KMR [$(CD_3)_2SO$] 300 MHz

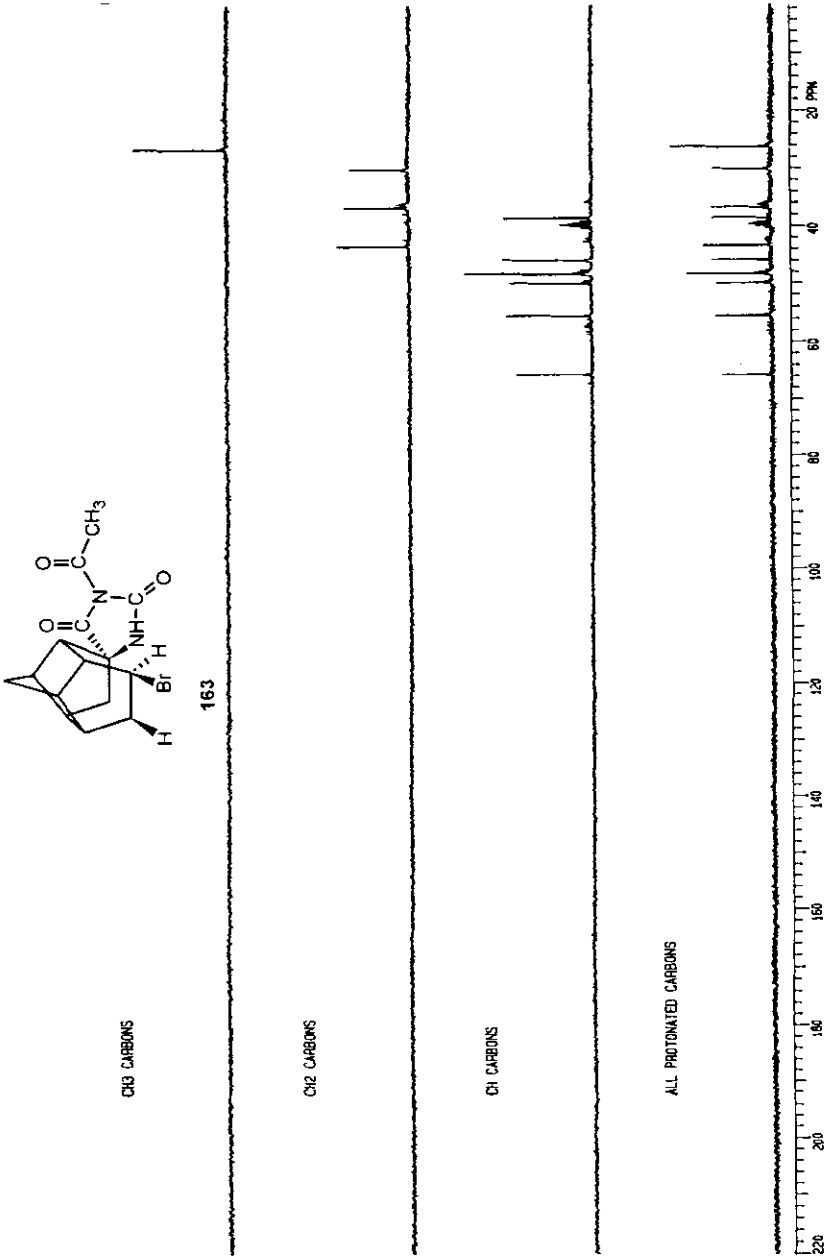

163
^{13}C-KMR [$(CD_3)_2SO$] 75 MHz



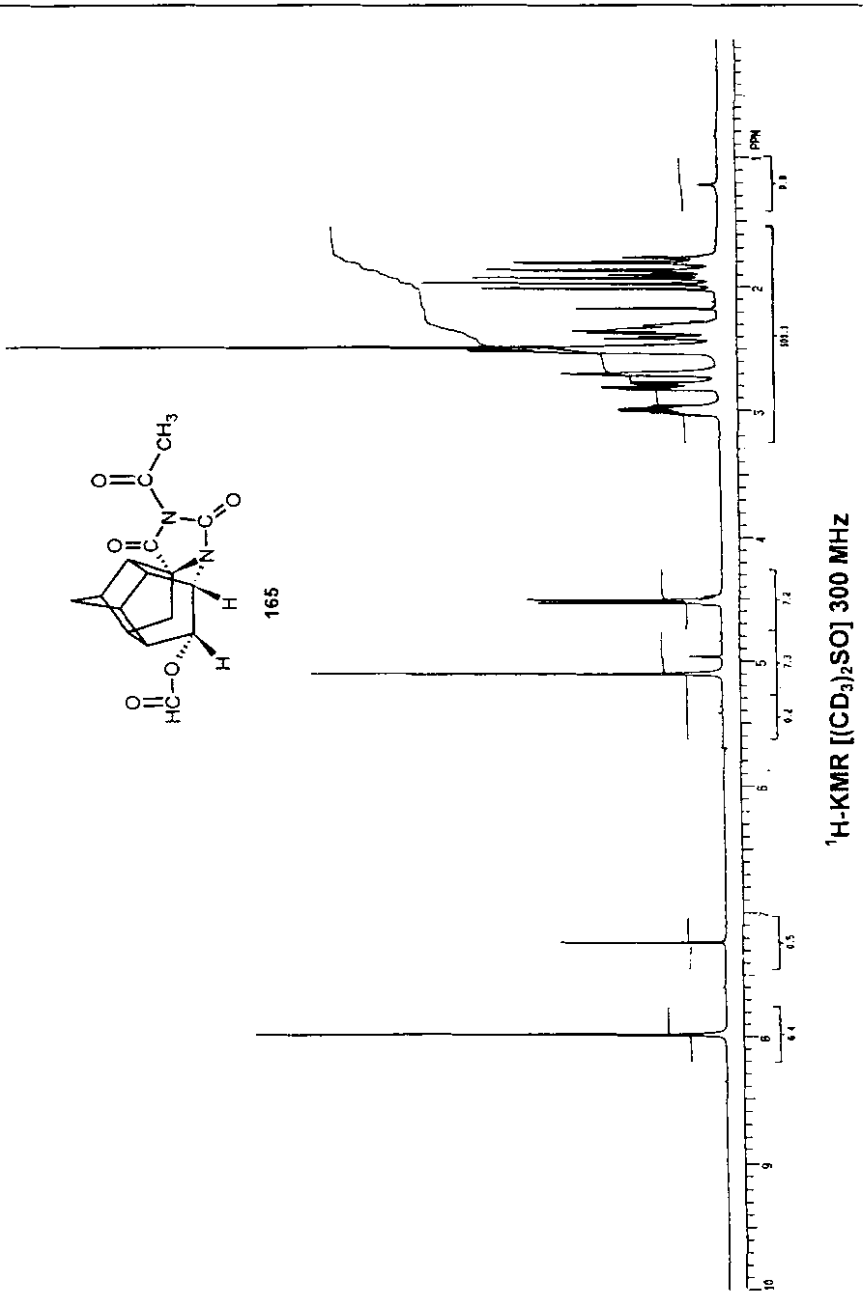
COSY [$(CD_3)_2SO$]



HETCOR [$(CD_3)_2SO$]

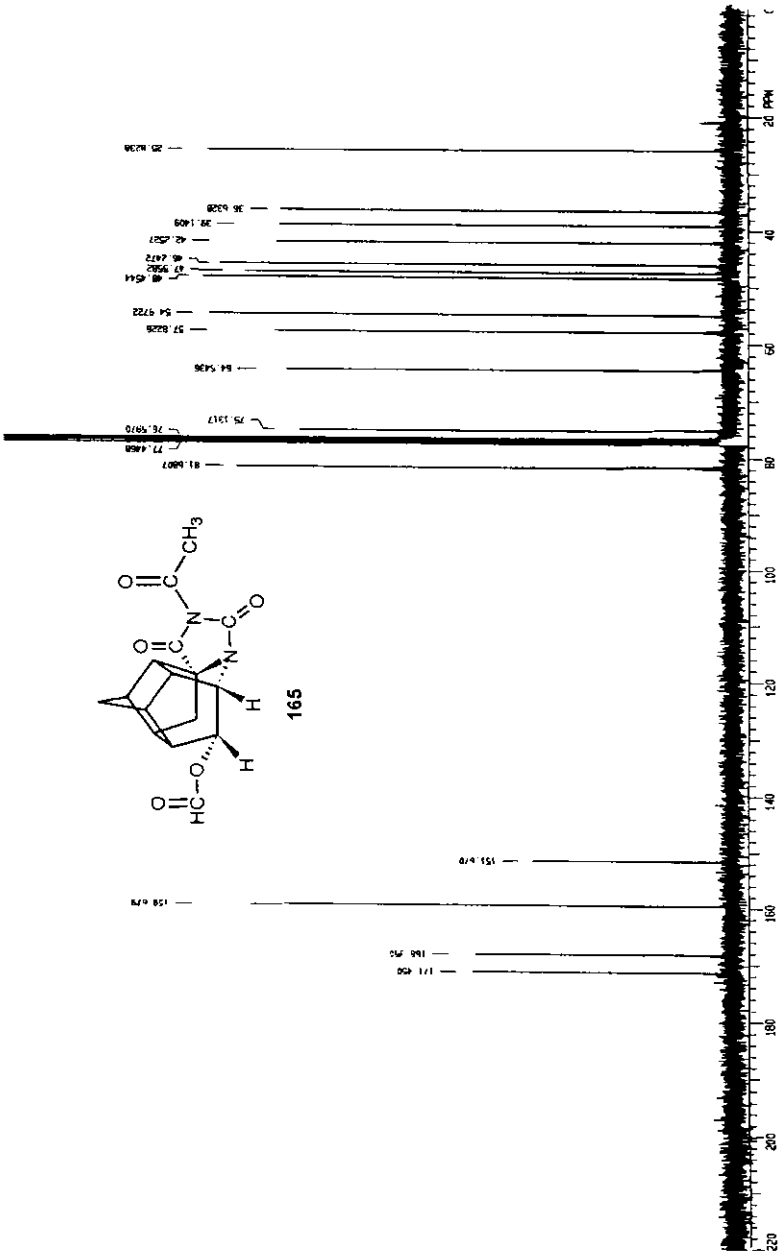

CH3 CARBONS
CH2 CARBONS
CH CARBONS
ALL PROTONATED CARBONS
163
PPM

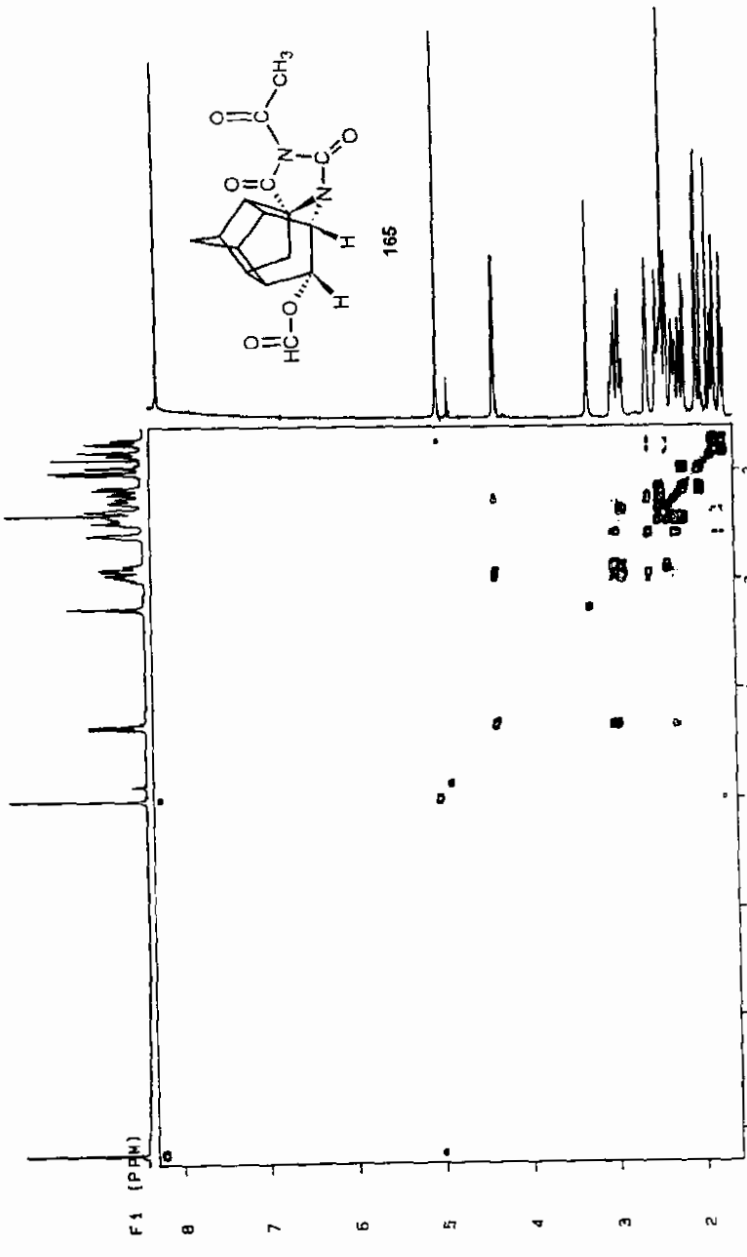
DEPT [$(CD_3)_2SO$]



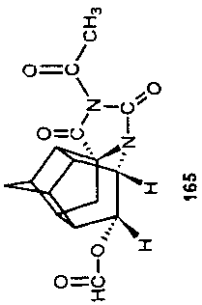
165

^{1}H-KMR [$(CD_3)_2SO$] 300 MHz

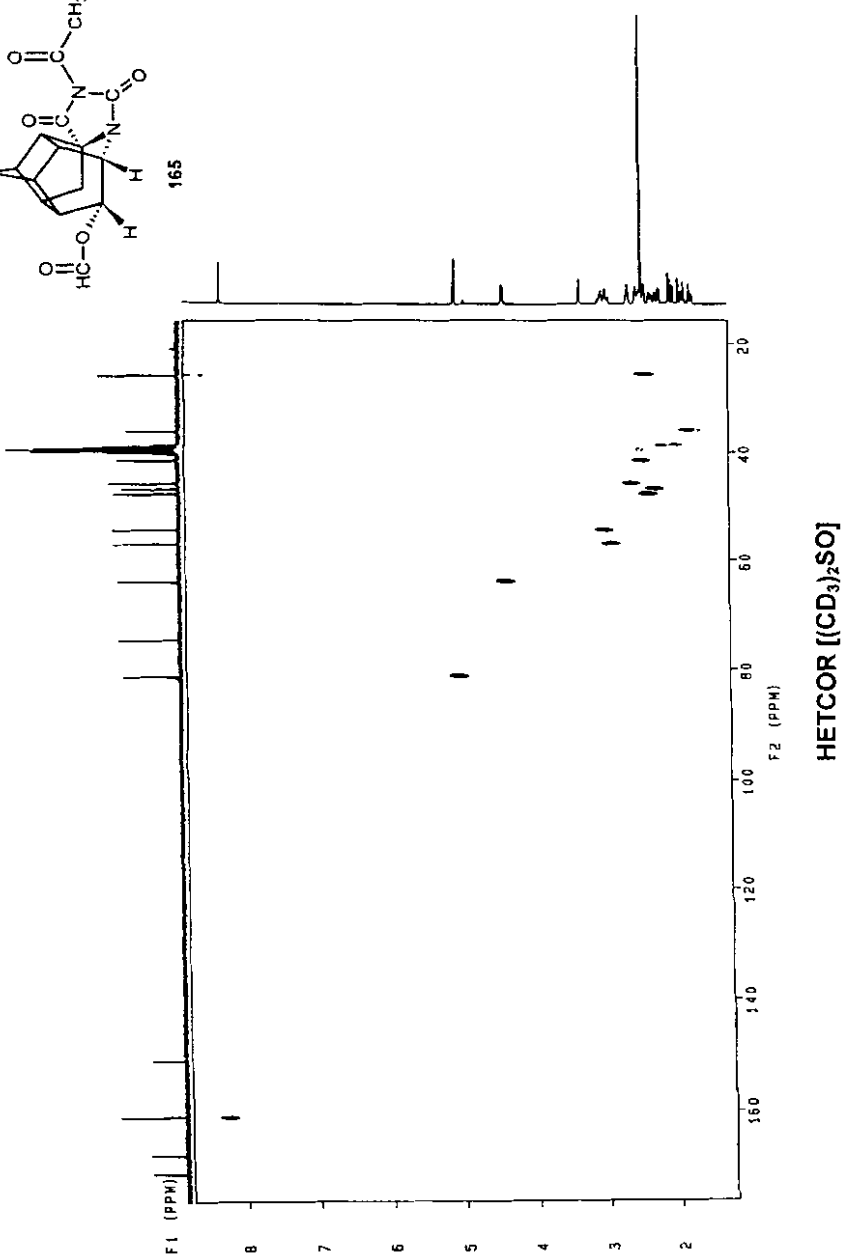

165
^{13}C-KMR [(CD$_3$)$_2$SO] 75 MHz



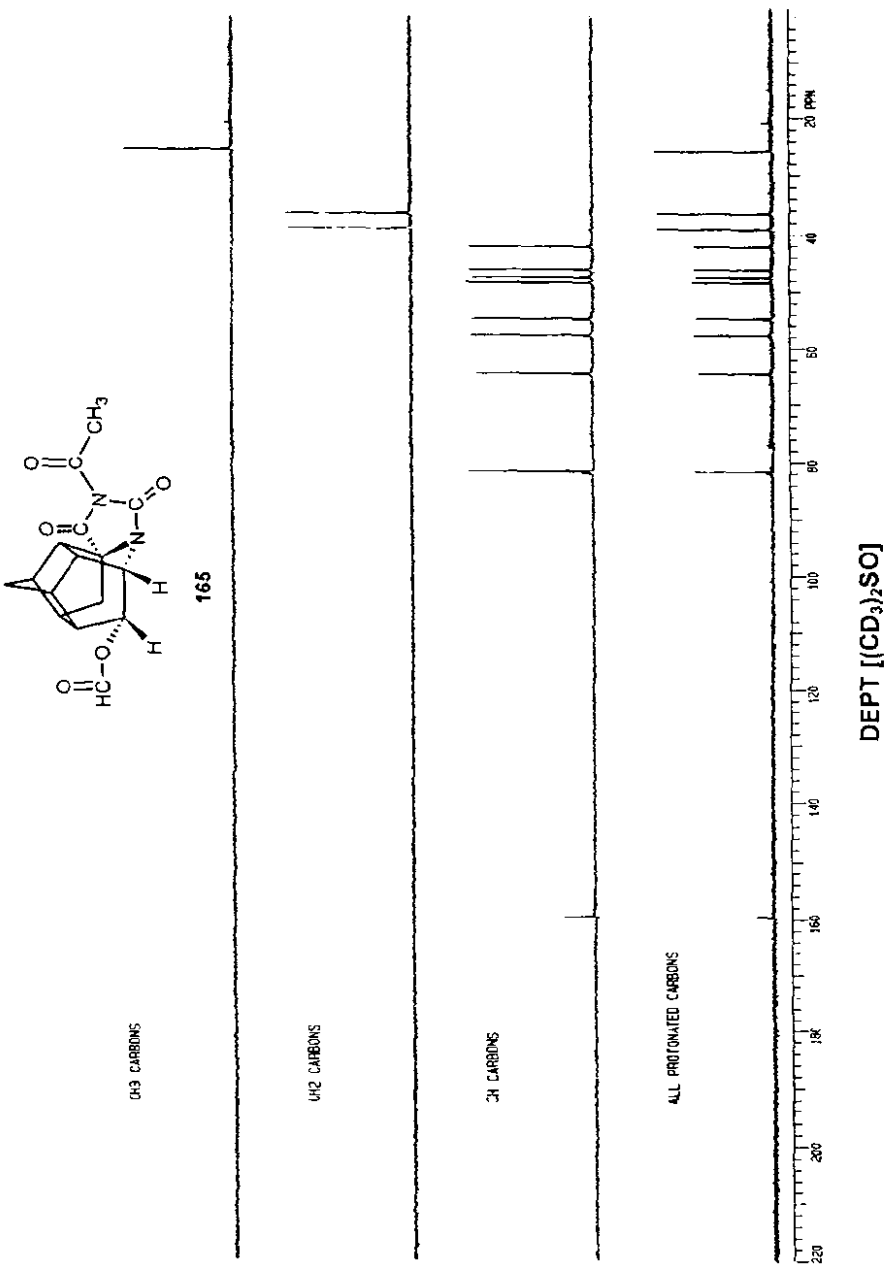
COSY [$(CD_3)_2SO$]

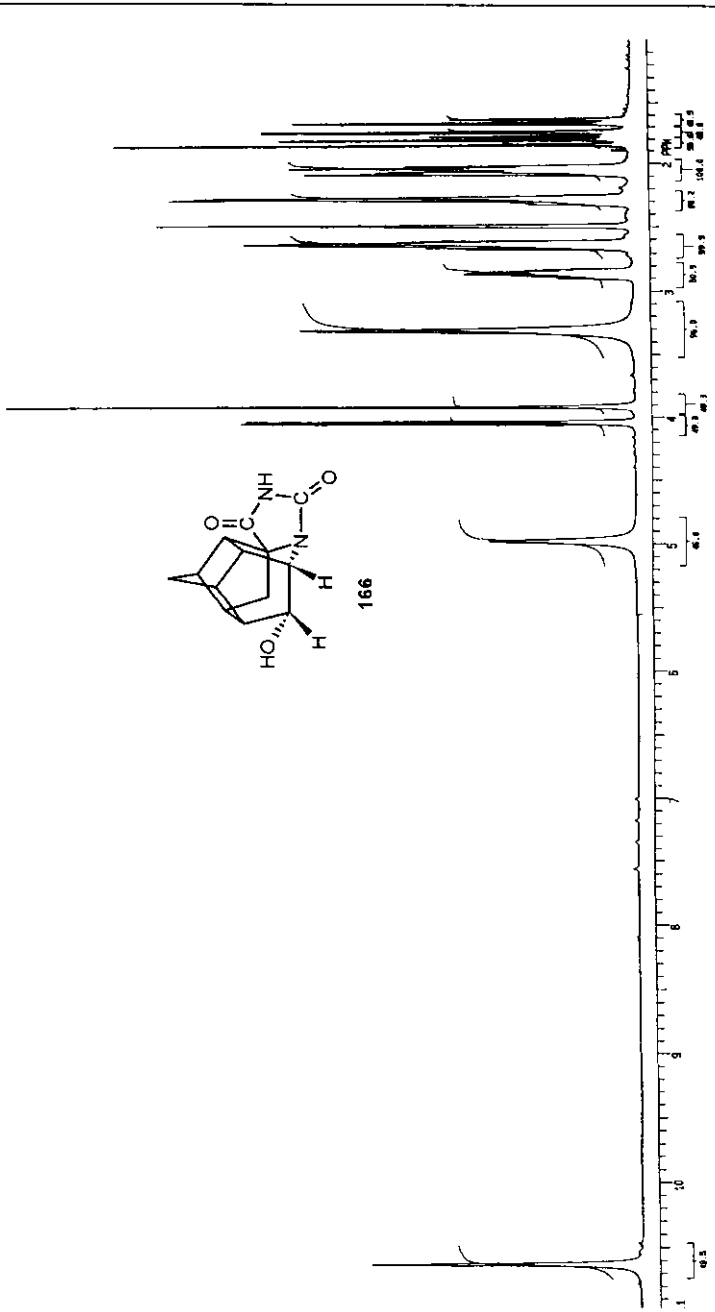


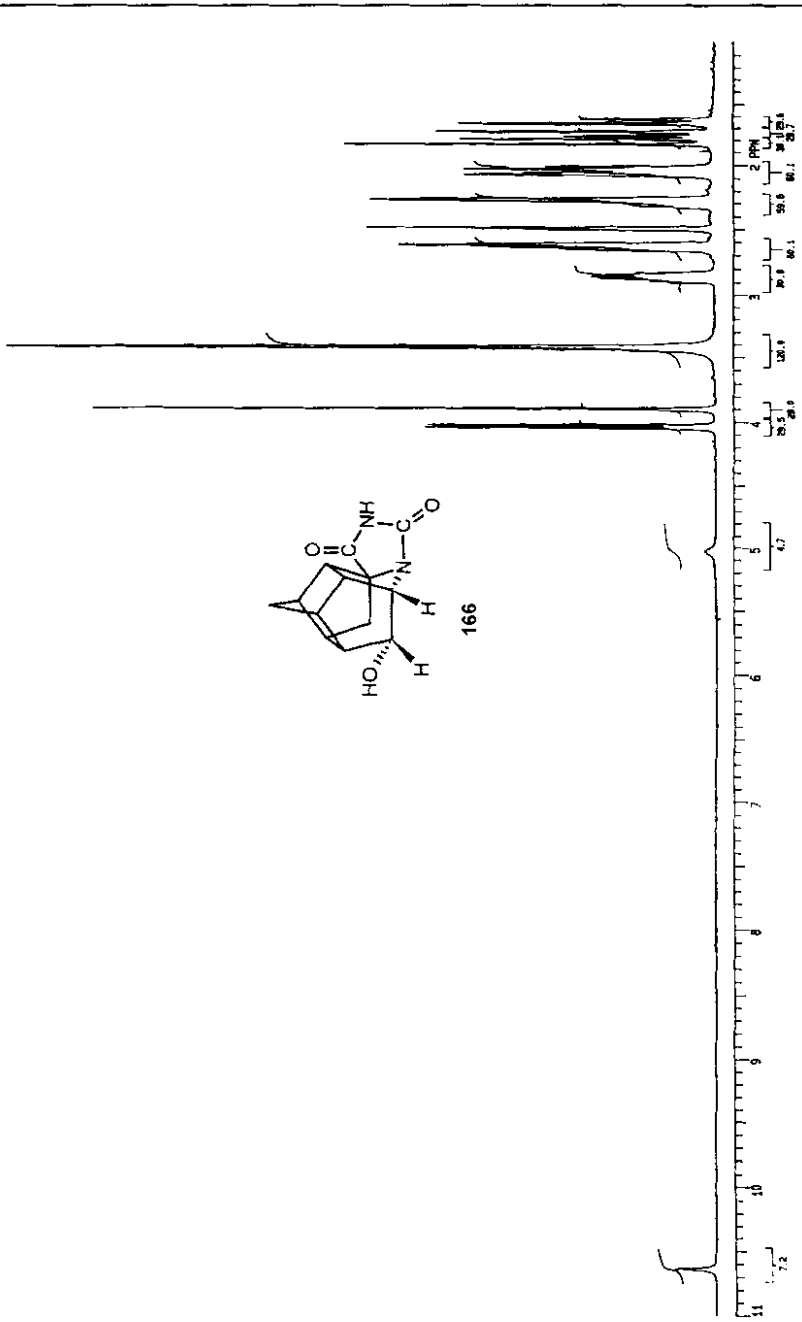
165



HETCOR [$(CD_3)_2SO$]

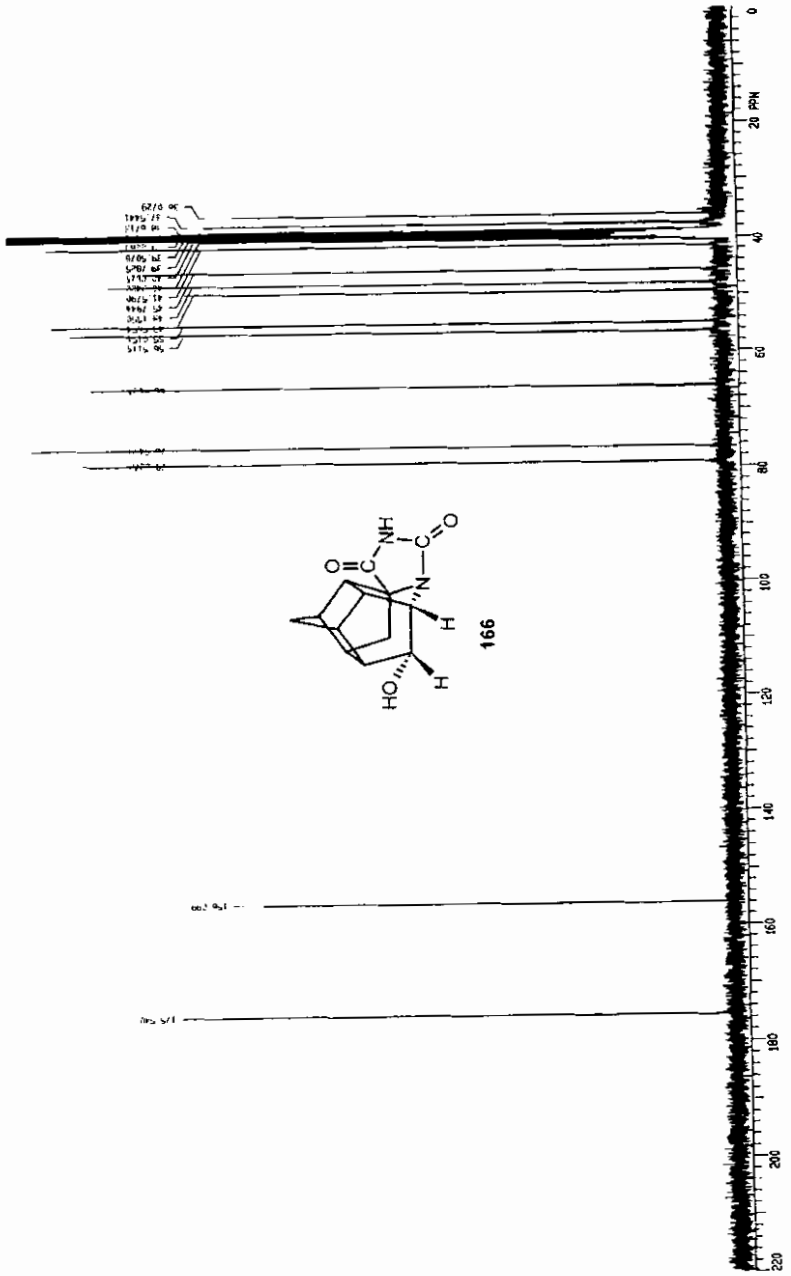

165
CH3 CARBONS
CH2 CARBONS
CH CARBONS
ALL PROTONATED CARBONS
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20 PPM
DEPT [(CD3)2SO]

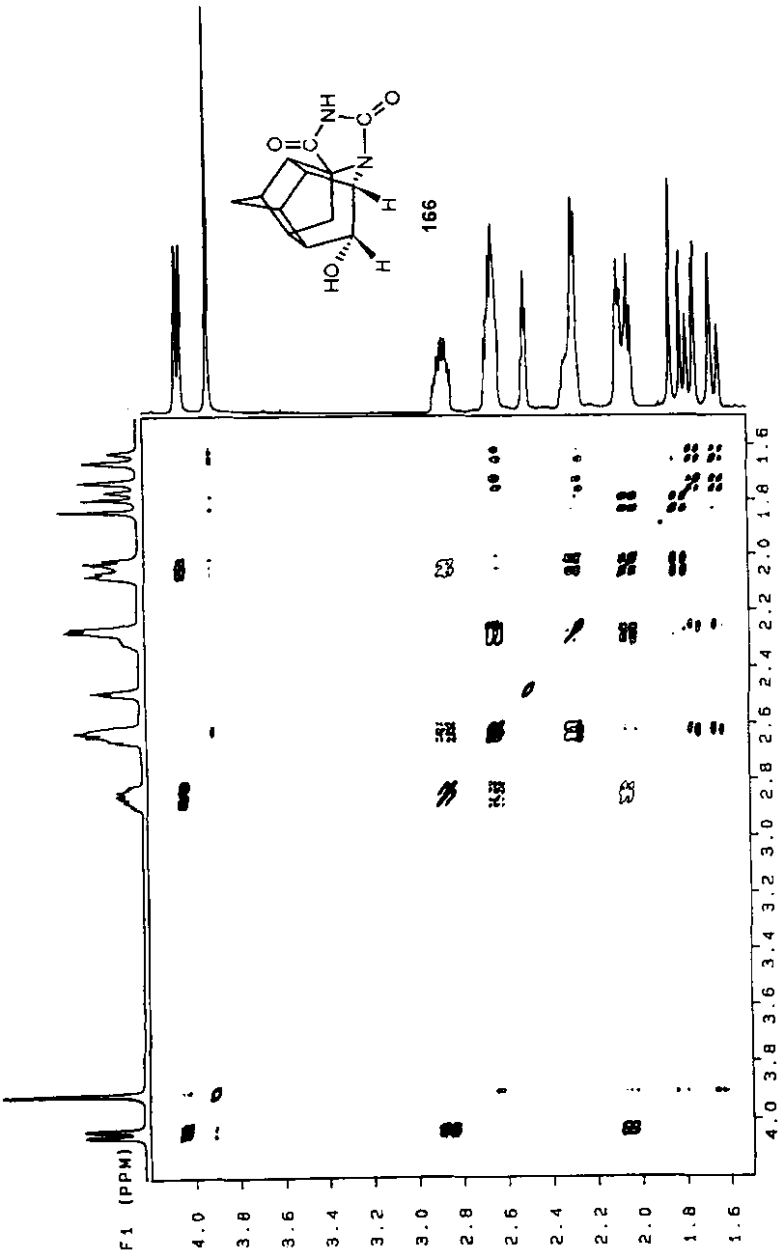

166
^{1}H-KMR [$(CD_3)_2SO$] 300 MHz



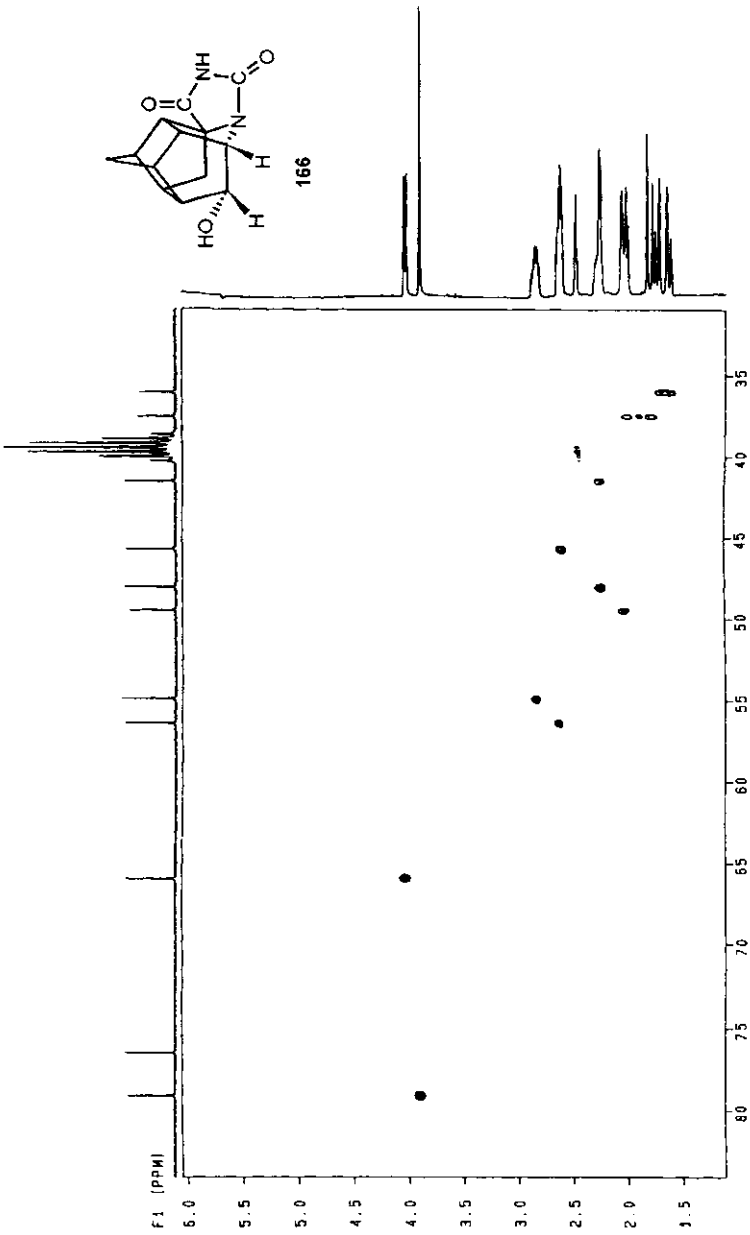
166

^{1}H-KMR [$(CD_3)_2SO$] met D_2O 300 MHz

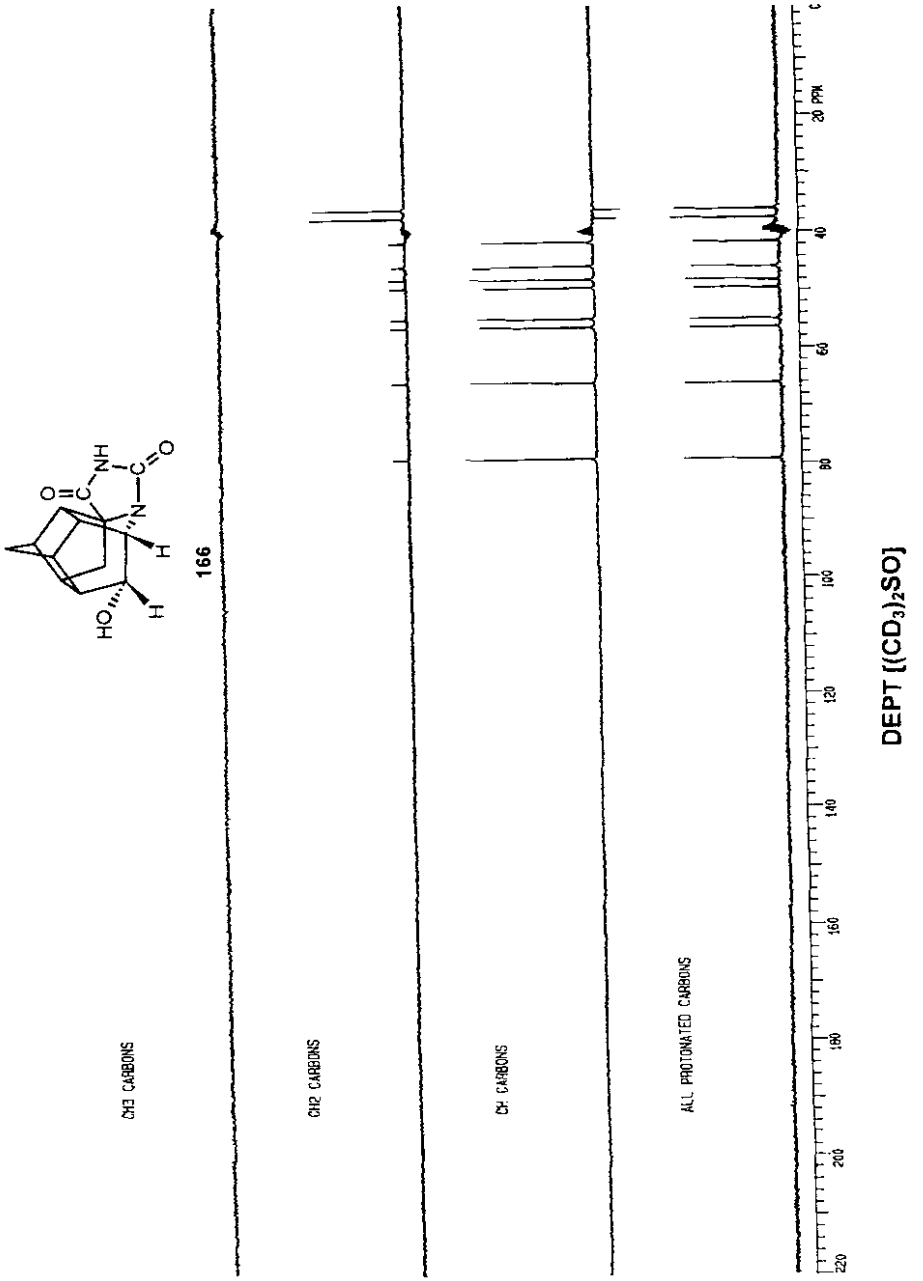

166
^{13}C-KMR [(CD$_3$)$_2$SO] 75 MHz

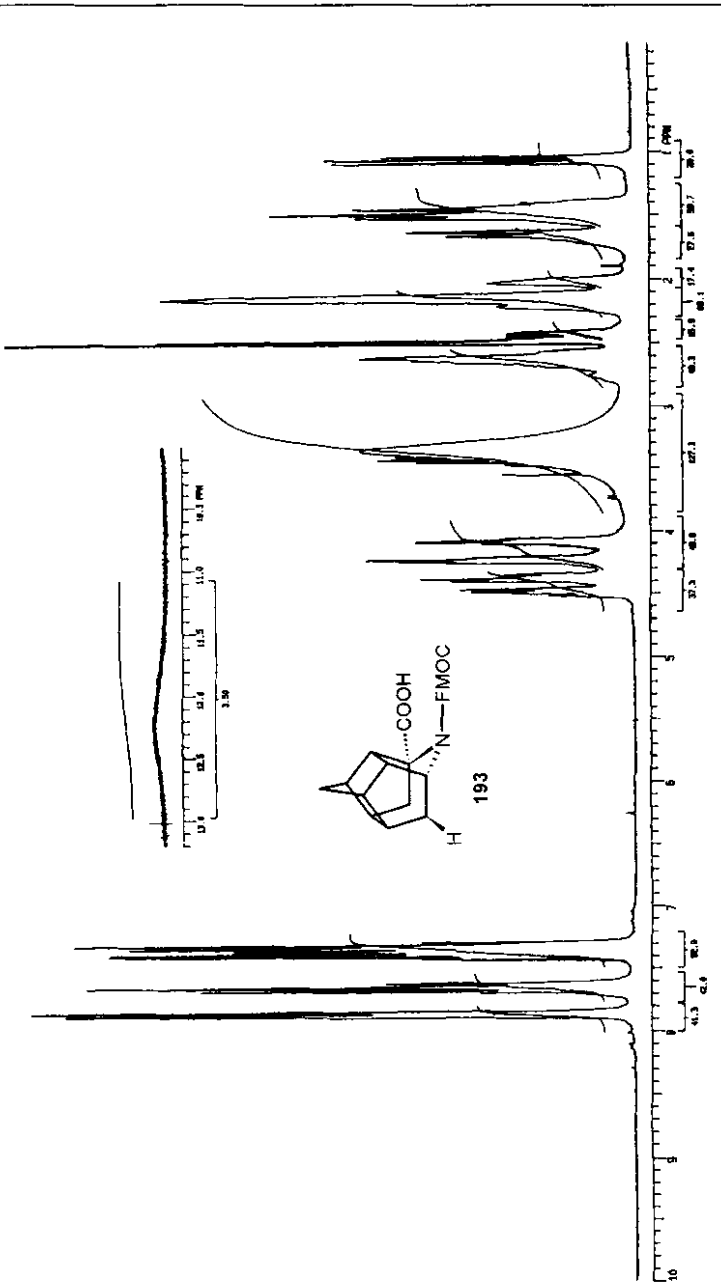


COSY [$(CD_3)_2SO$]

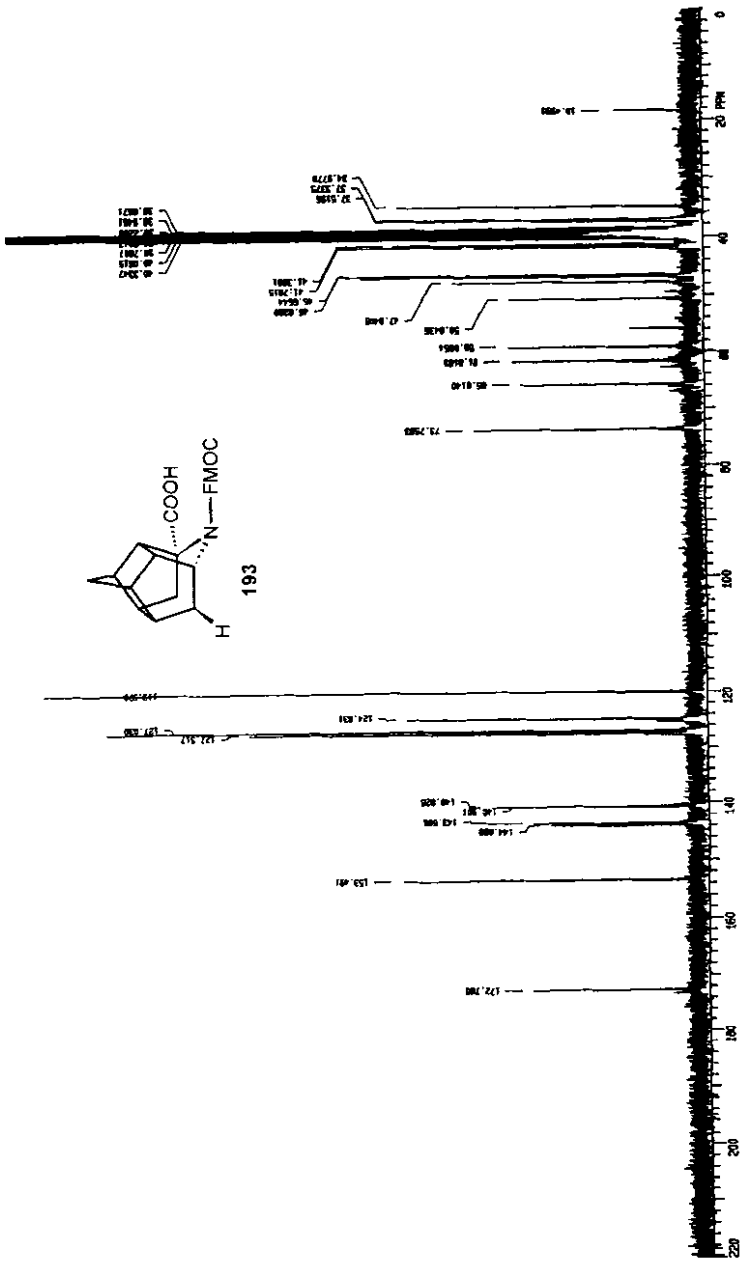


HETCOR [$(CD_3)_2SO$]

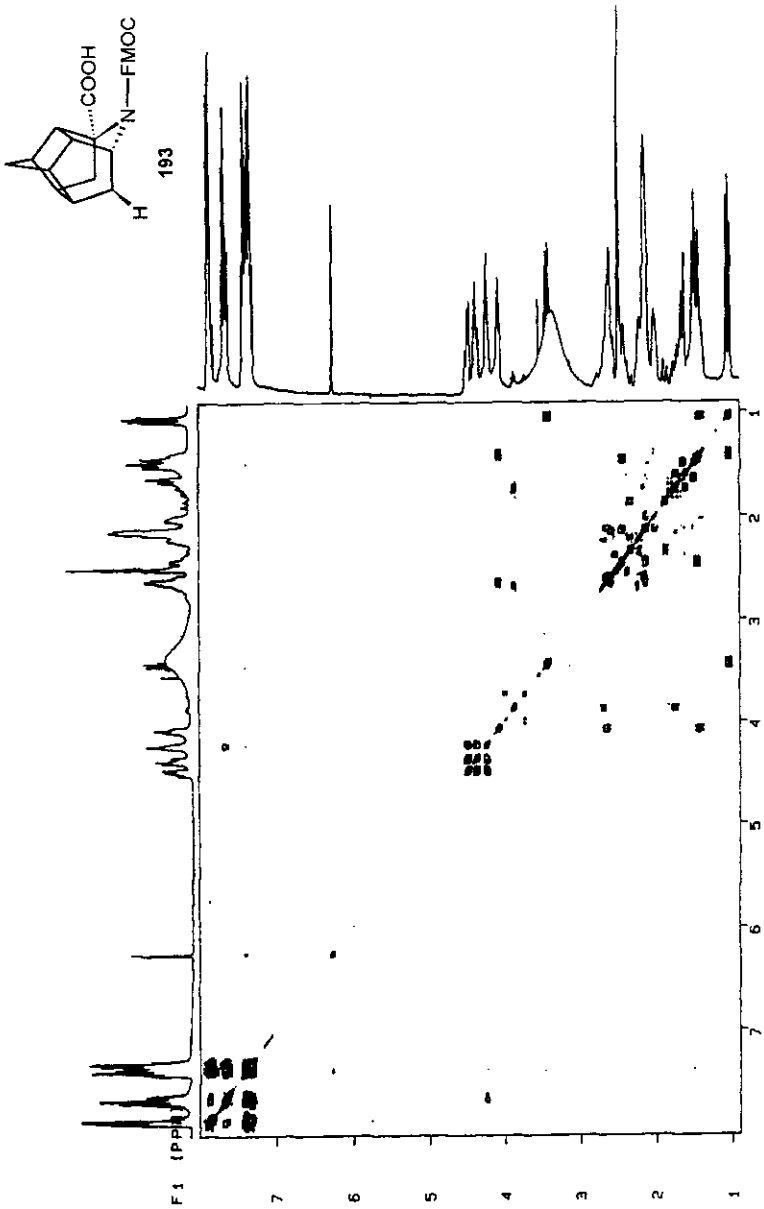

CH3 CARBONS
CH2 CARBONS
CH CARBONS
ALL PROTONATED CARBONS
166
0
20 PPM
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
DEPT [(CD3)2SO]



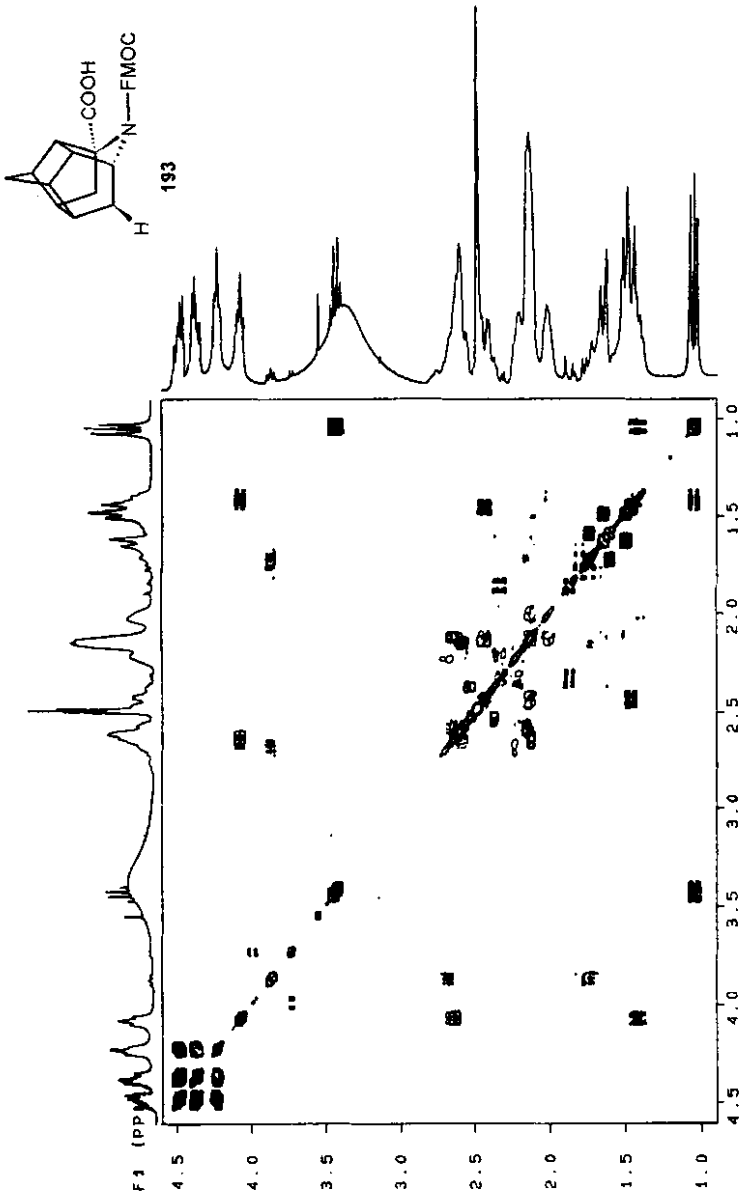
^{1}H-KMR [$(CD_3)_2SO$] 300 MHz



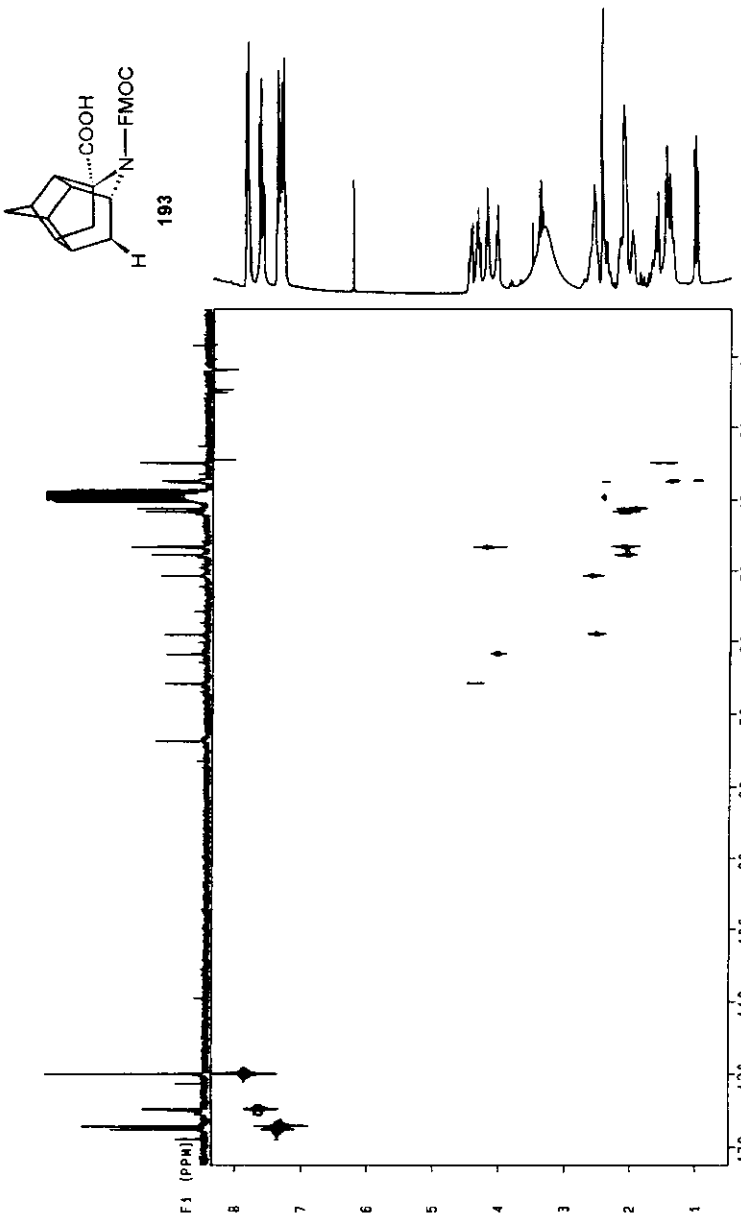
^{13}C-KMR [$(CD_3)_2SO$] 75 MHz



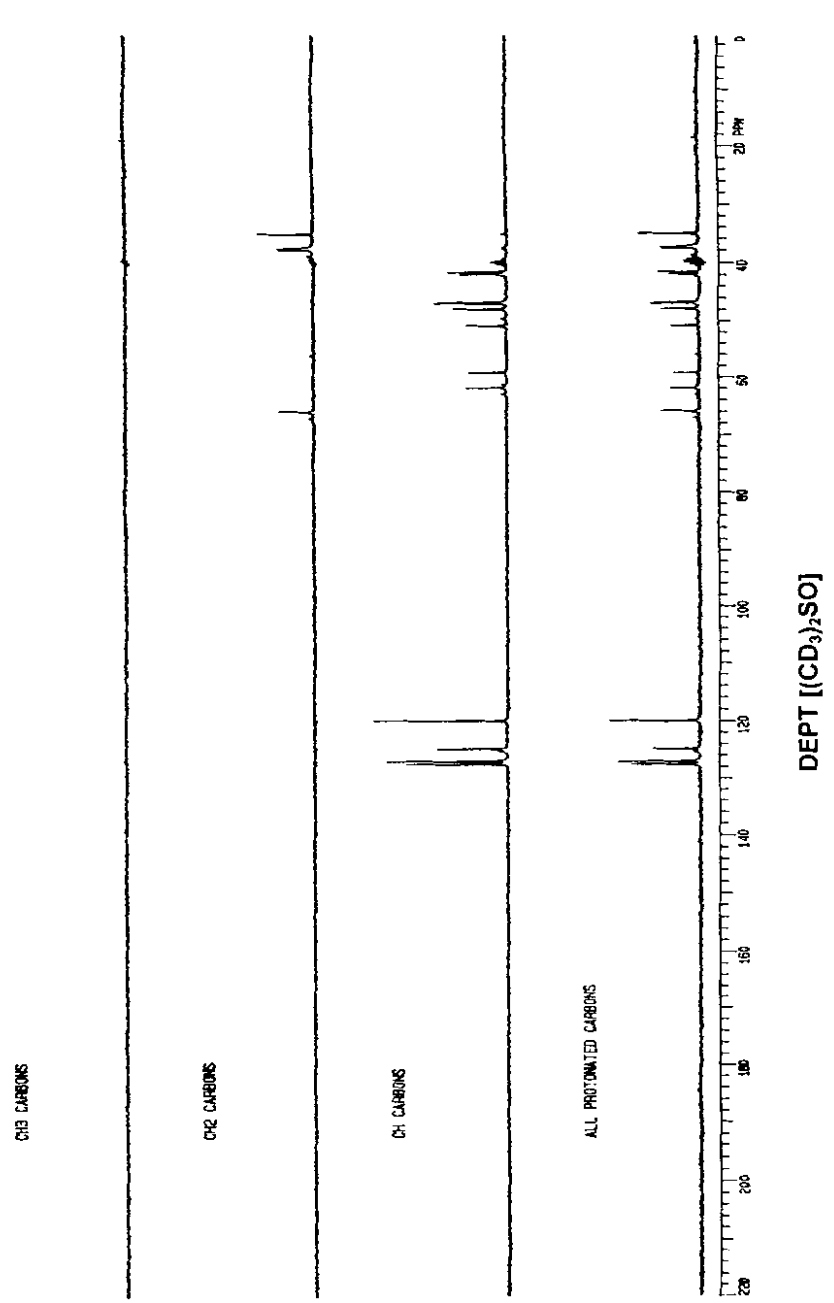
COSY [$(CD_3)_2SO$]



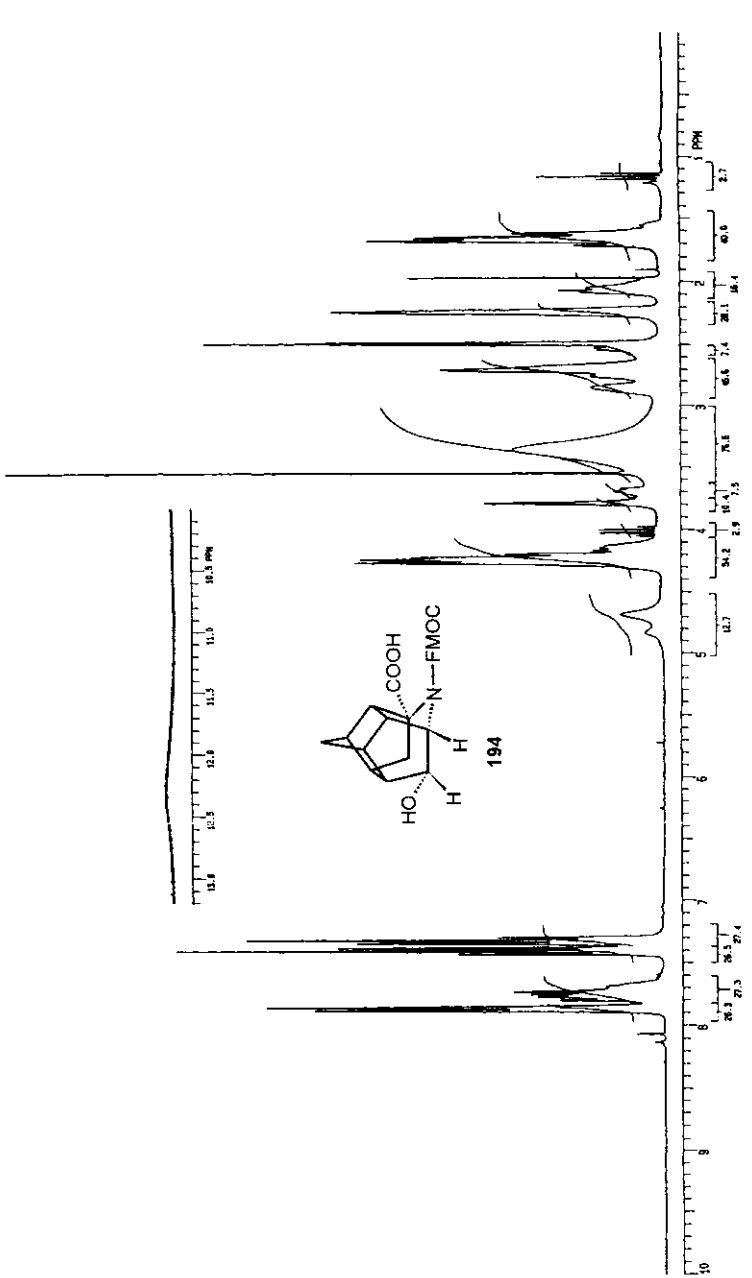
COSY [$(CD_3)_2SO$]



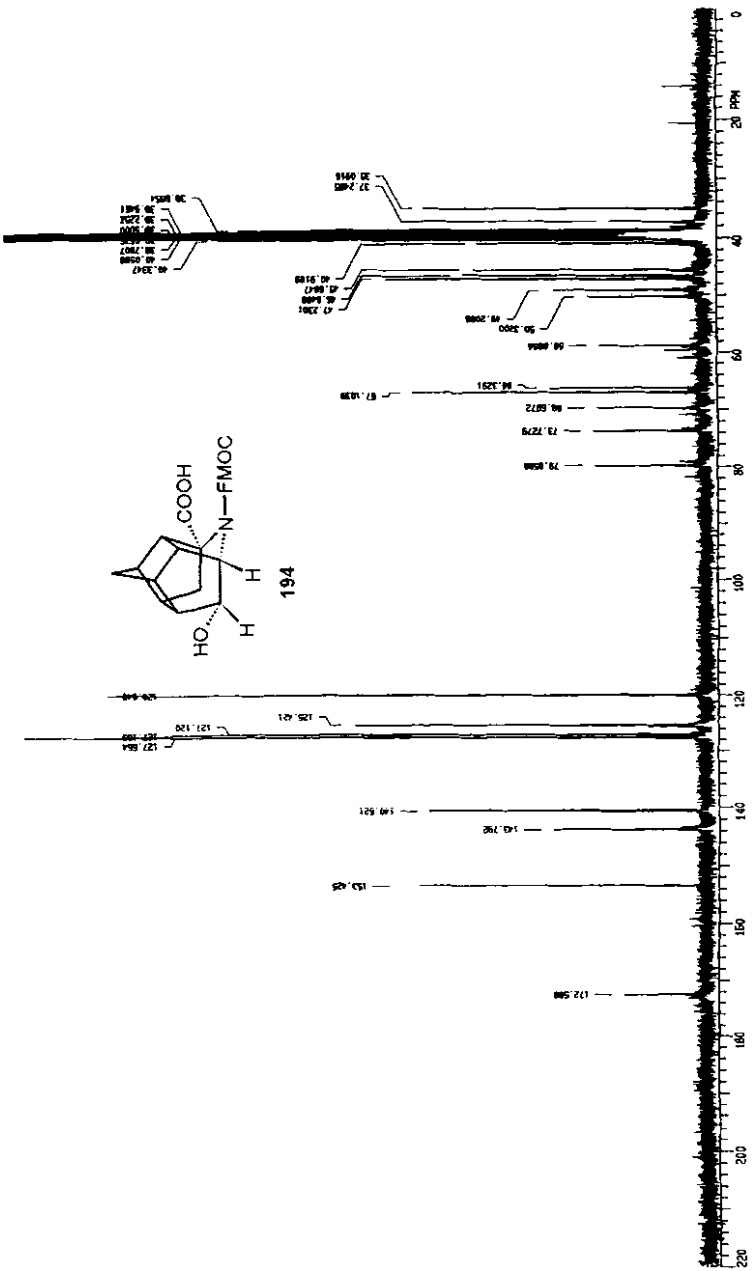
HETCOR [$(CD_3)_2SO$]


CH3 CARBONS
CH2 CARBONS
CH CARBONS
ALL PROTONATED CARBONS
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
PPM

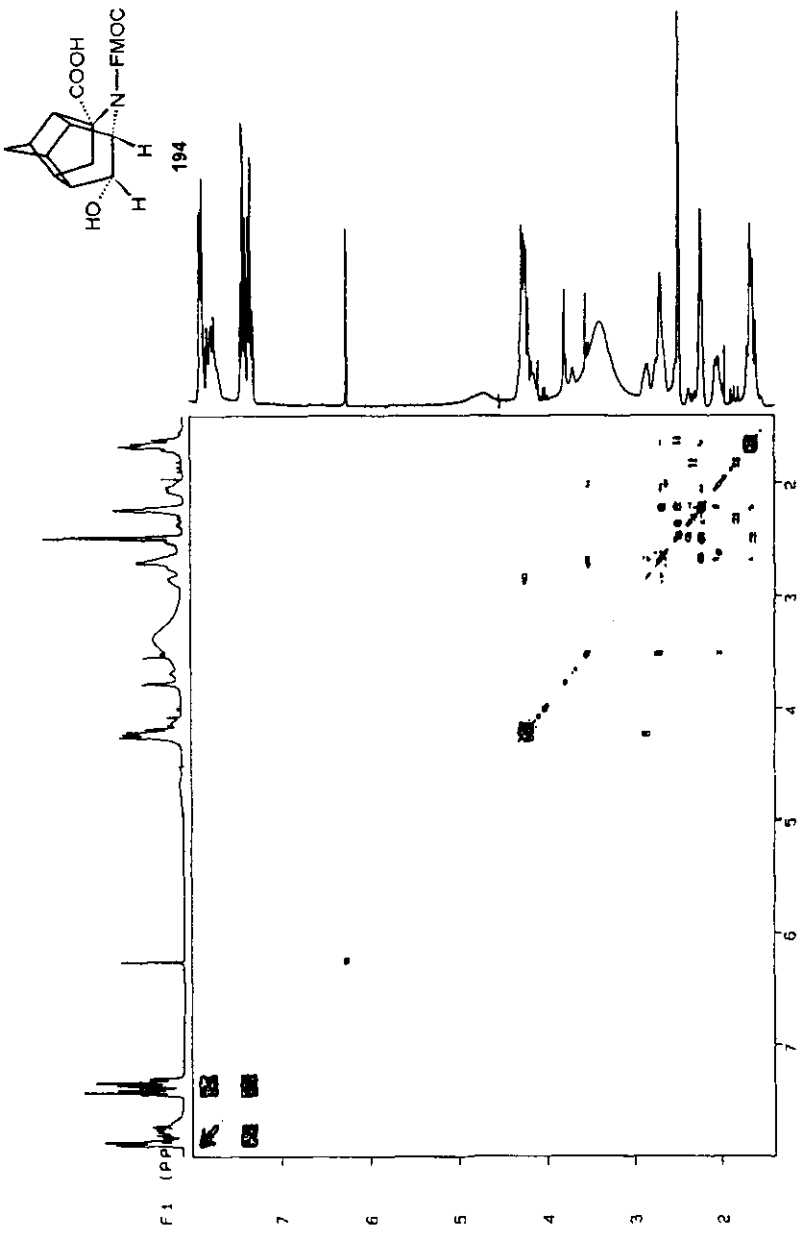
DEPT [$(CD_3)_2SO$]



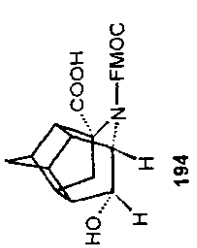
^{1}H-KMR [$(CD_3)_2SO$] 300 MHz



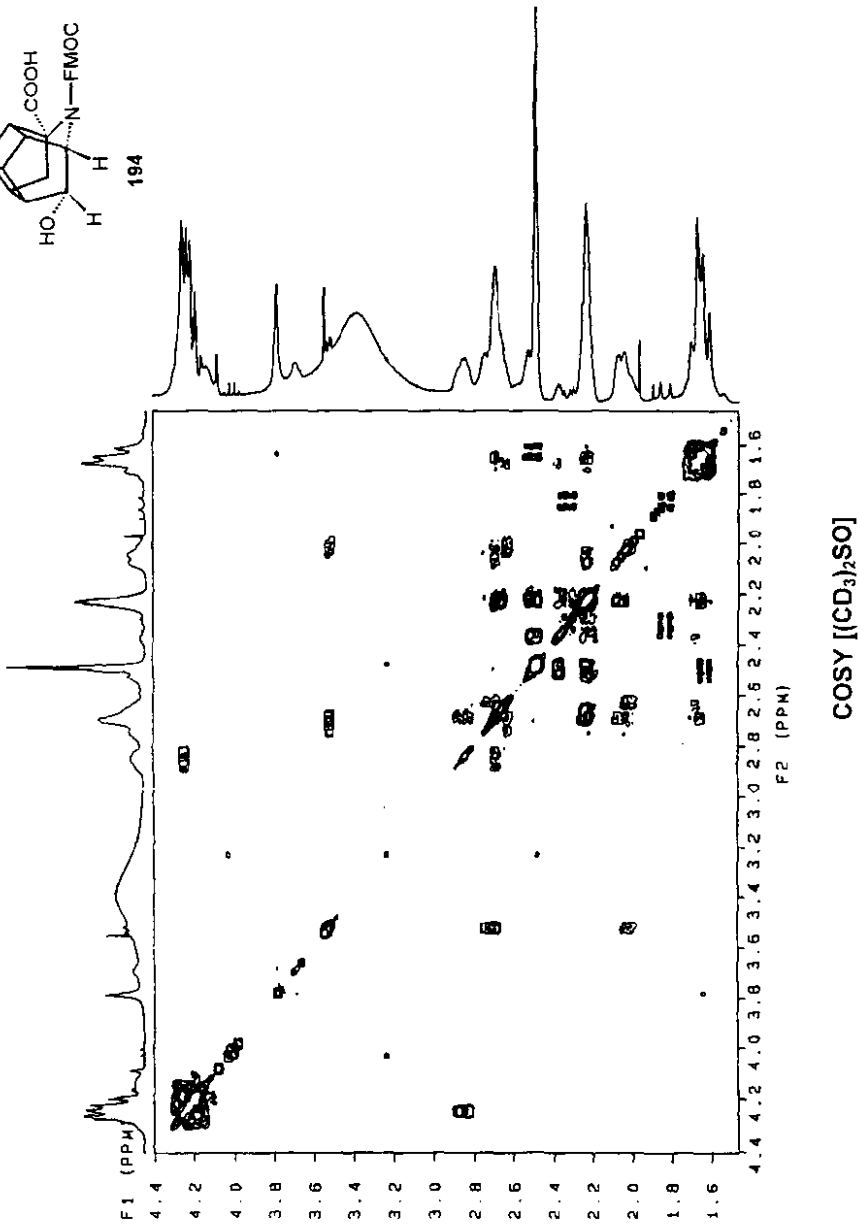
^{13}C-KMR [$(CD_3)_2SO$] 75 MHz



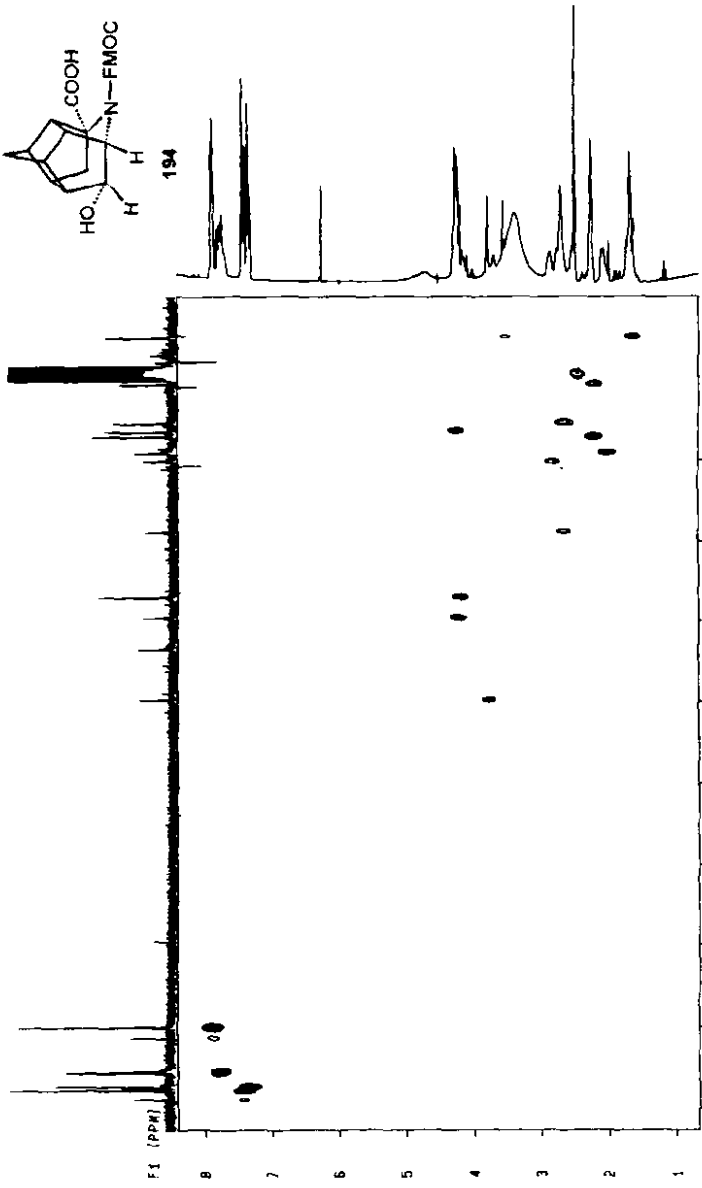
COSY [$(CD_3)_2SO$]



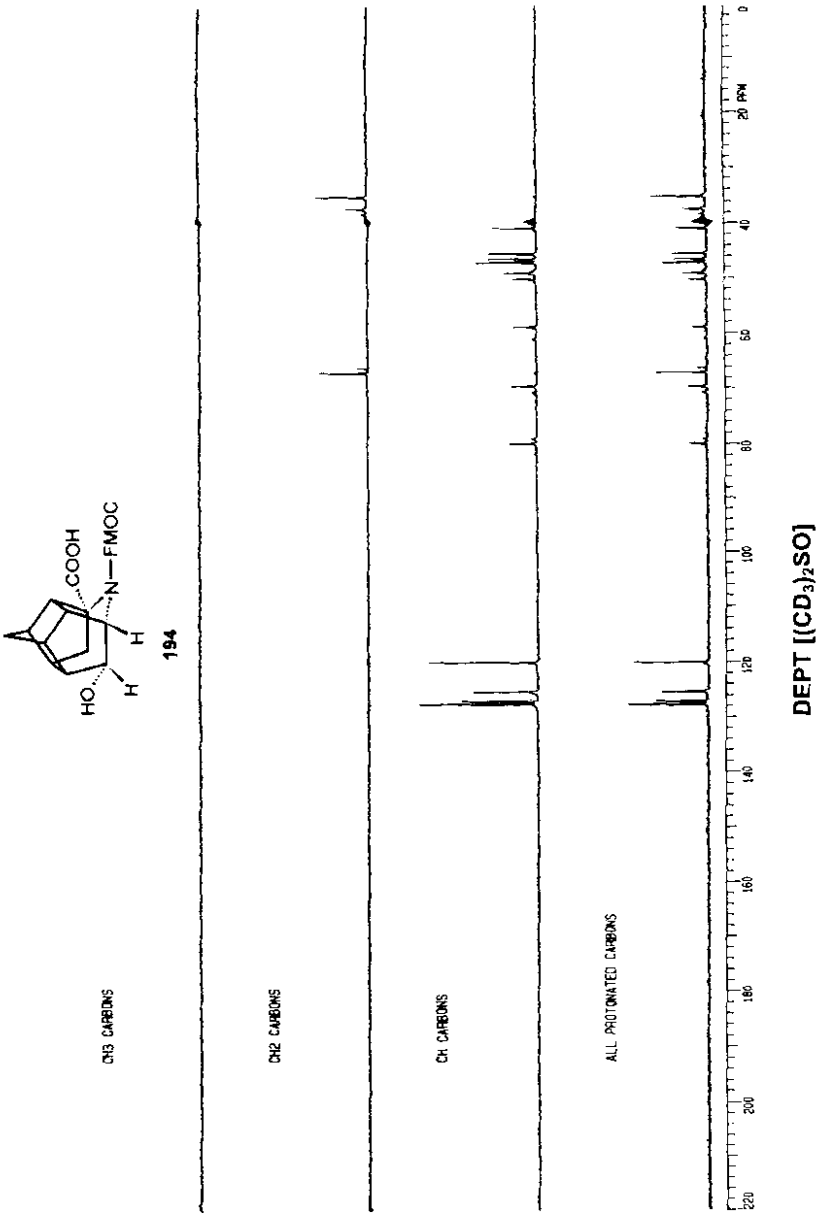
194



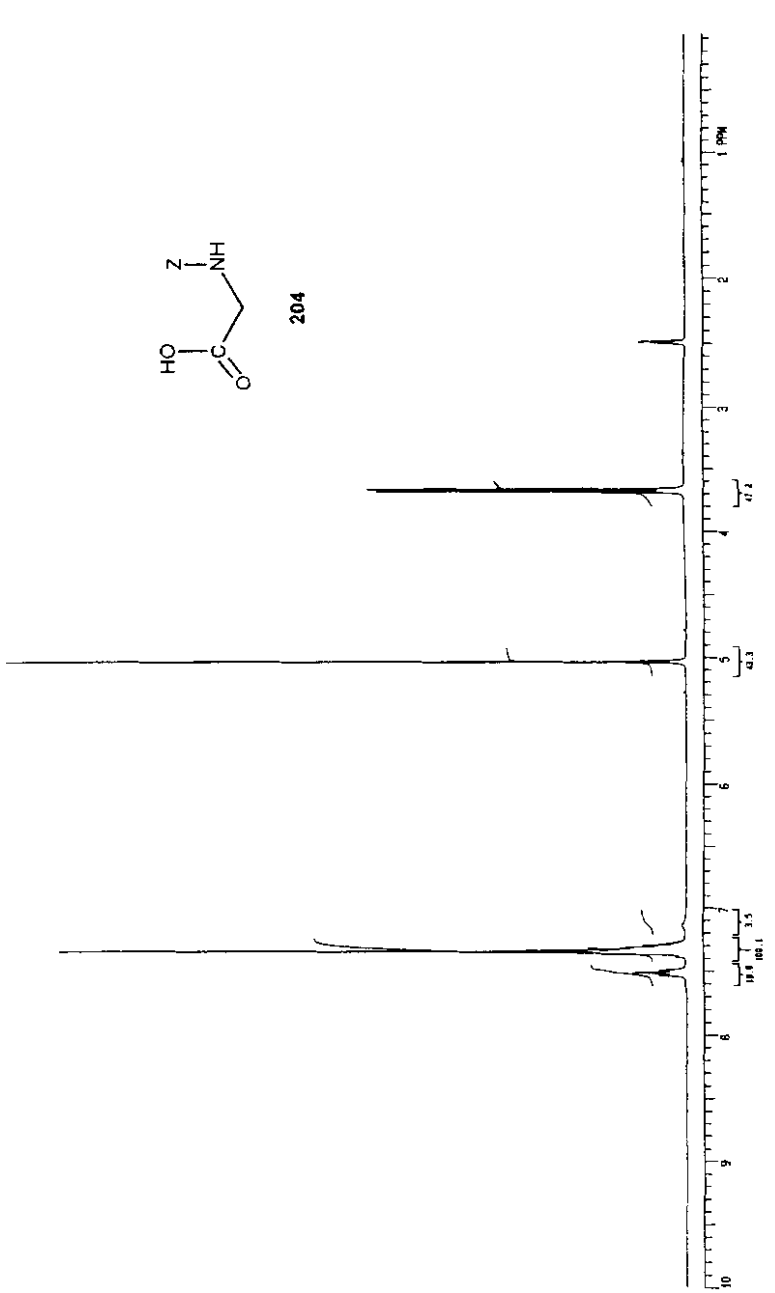
COSY [$(CD_3)_2SO$]



HETCOR [$(CD_3)_2SO$]

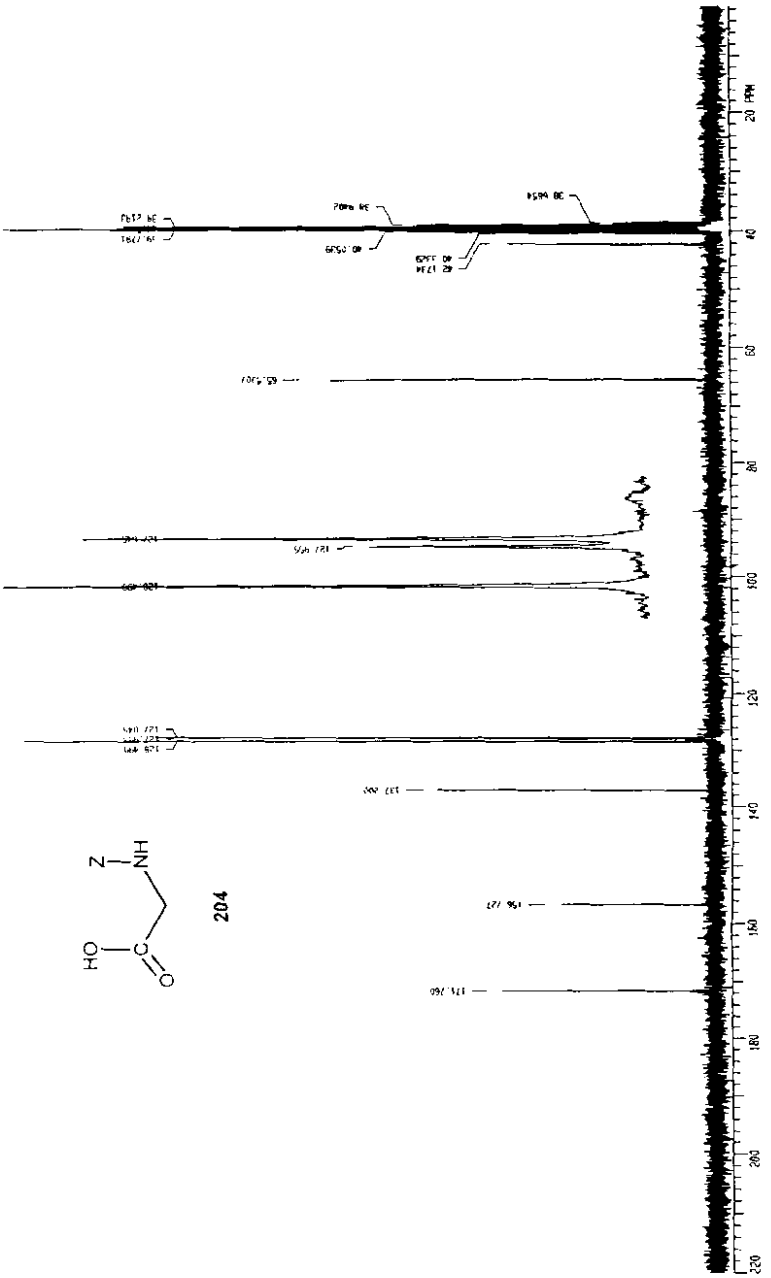

COOH
N—FMOC
H
HO
H
194
CH3 CARBONS
CH2 CARBONS
CH CARBONS
ALL PROTONATED CARBONS
220
200
180
160
140
120
100
80
60
50
40
20 PPM
0

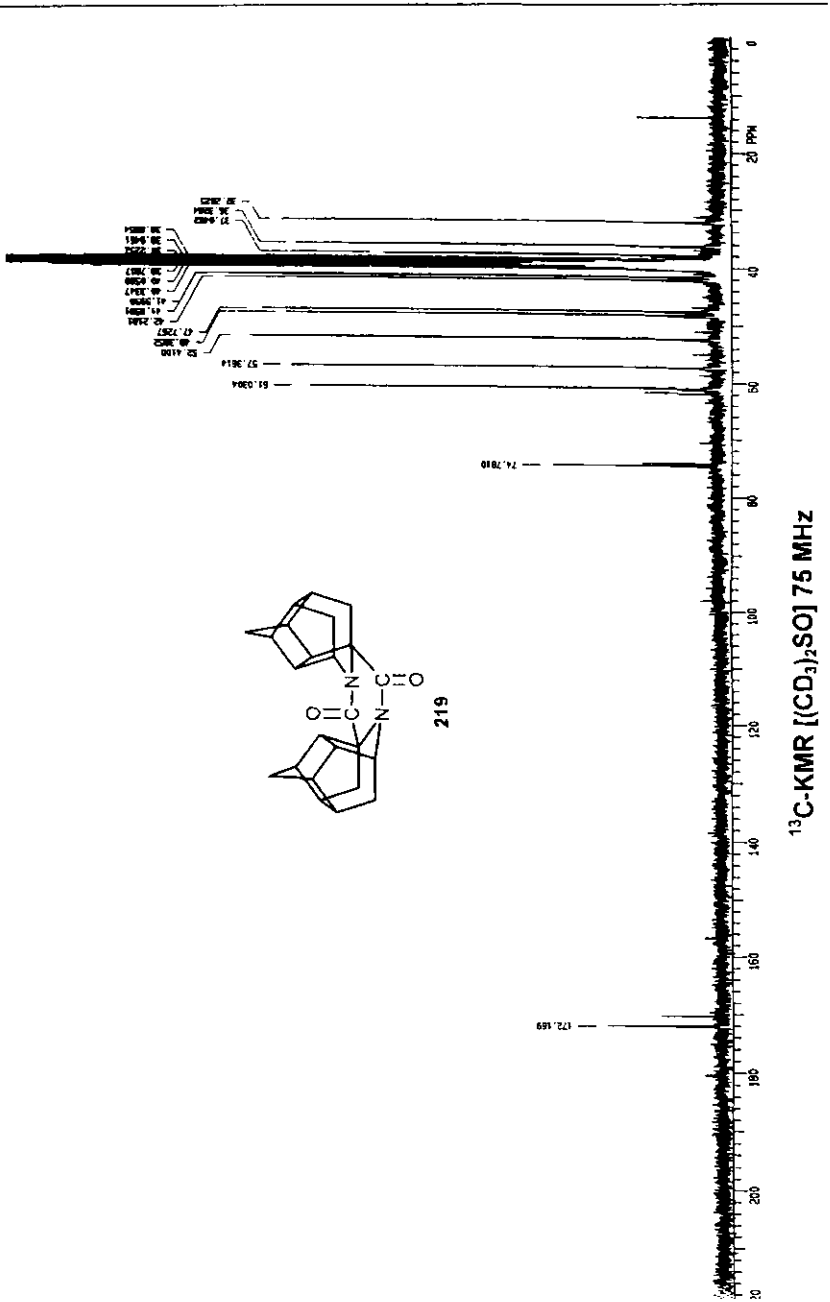
DEPT [$(CD_3)_2SO$]

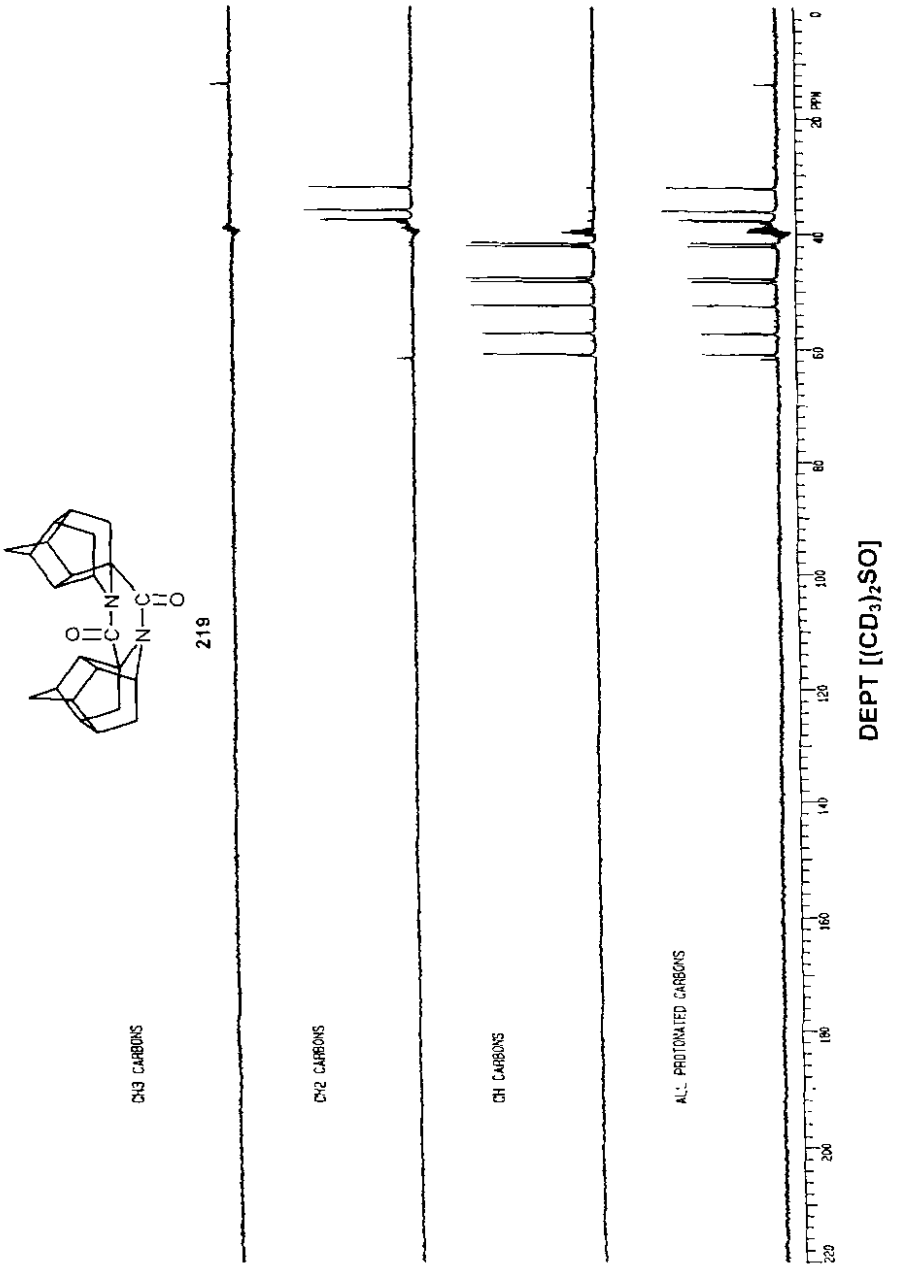


204

^{1}H-KMR [$(CD_3)_2SO$] 300 MHz

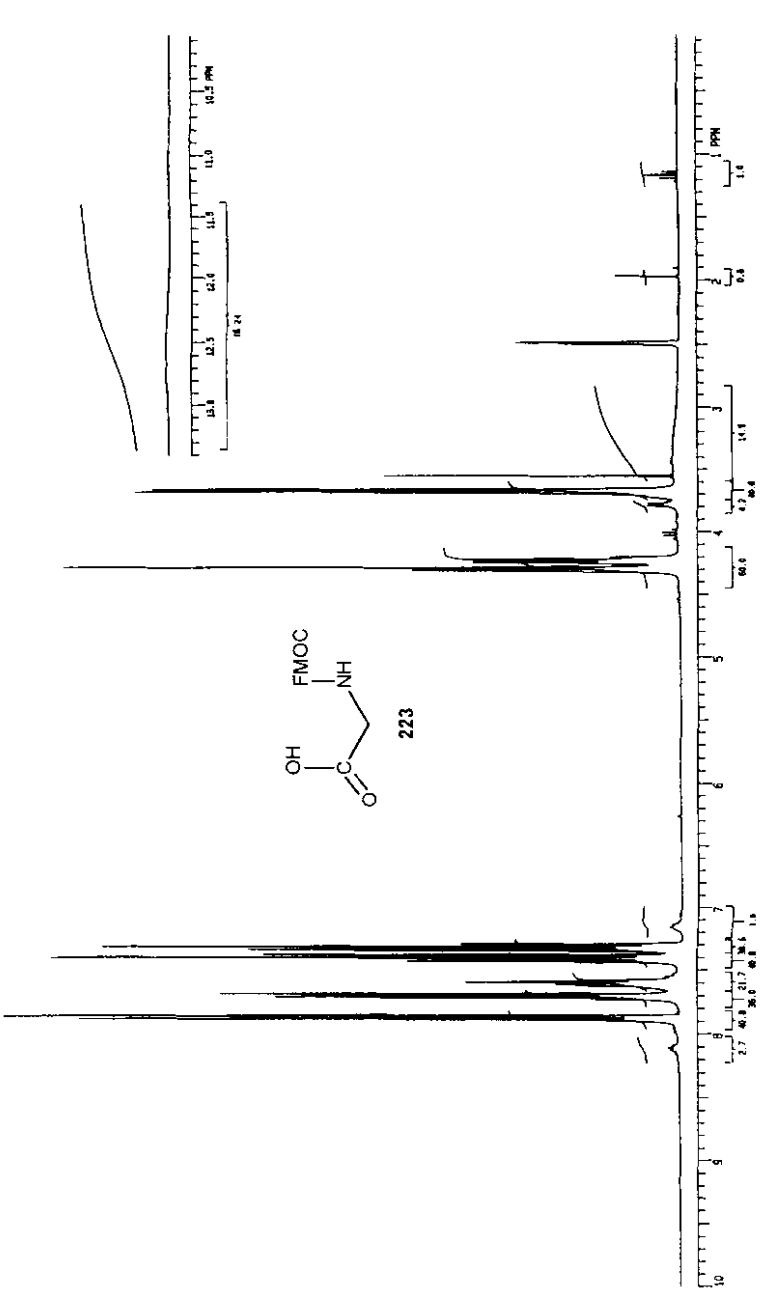

204
^{13}C-KMR [(CD$_3$)$_2$SO] 75 MHz


219
^{13}C-KMR [/(CD$_3$)$_2$SO] 75 MHz

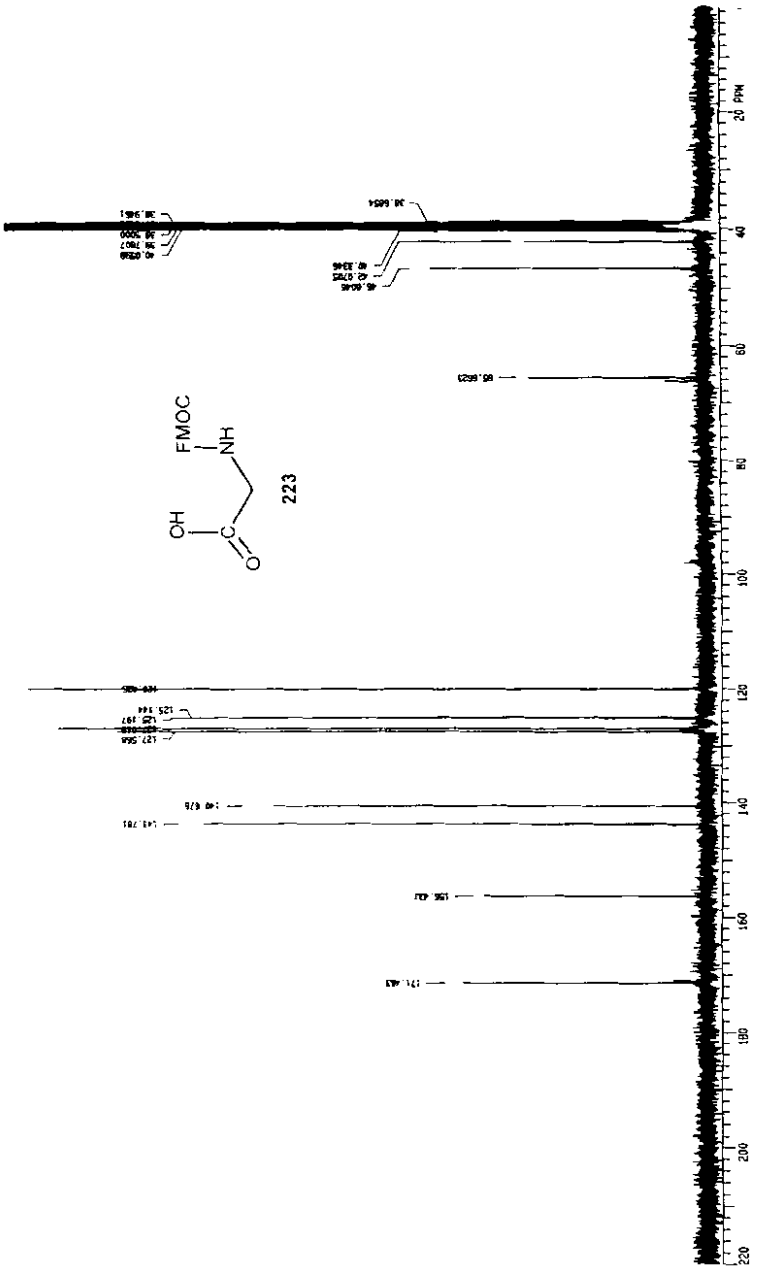


219

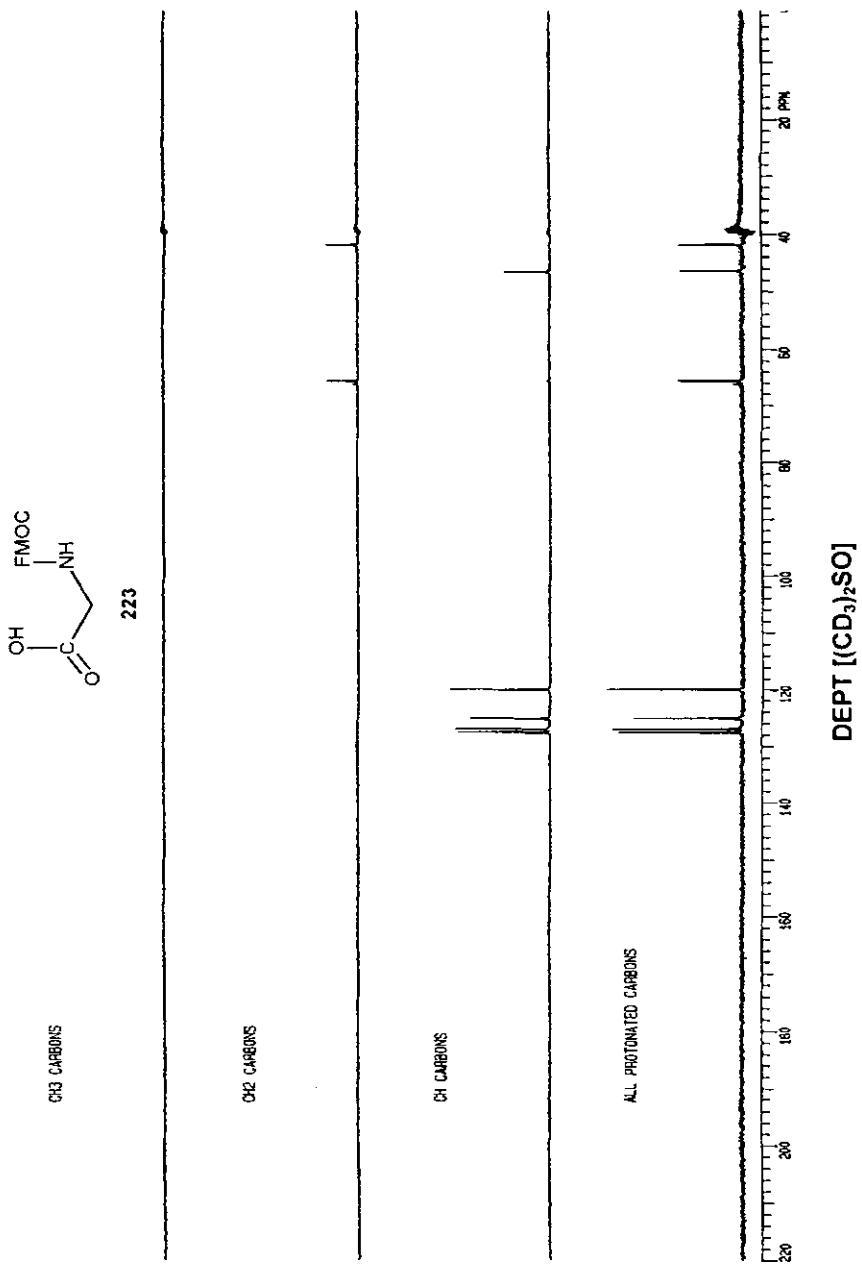
DEPT [$(CD_3)_2SO$]



^{1}H-KMR [$(CD_3)_2SO$] 300 MHz



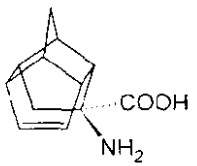
^{13}C-KMR [$(CD_3)_2SO$] 75 MHz


FMOC
NH
OH
C
O
223
CH3 CARBONS
CH2 CARBONS
CH CARBONS
ALL PROTONATED CARBONS
20 PPM
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
DEPT [(CD3)2SO]

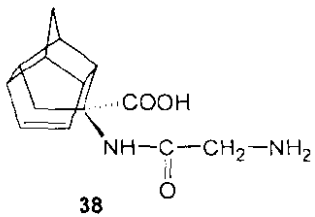
Hoofstuk 7

Opsomming

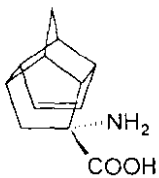
- Die gebruike en navorsing van polisikliese koolwaterstofhokverbindings wat biologiese en farmakologiese aktiwiteite vertoon het toenemend toegeneem. Uit die studie is die groot invloed van transannulare reaksies tydens derivatisering van polisikliese koolwaterstofhokverbindings aangetoon. 'n Verdere bydrae tot die kennis is ook gemaak op die sintese van biologies aktiewe verbindings deur die sintese van die eerste opties aktiewe polisikliese koolwaterstofpeptied. Die peptied is egter swak oplosbaar wat 'n uitdaging vir toekomstige studies sal wees.
- Die derivatisering van die aminosure **27** en **35** na die ooreenstemmende dipeptiede **38** en **39** is ondersoek.



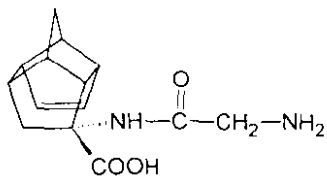
27



38

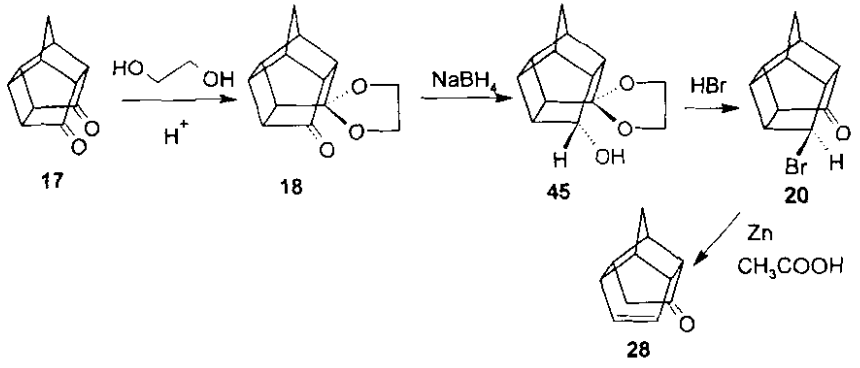


35



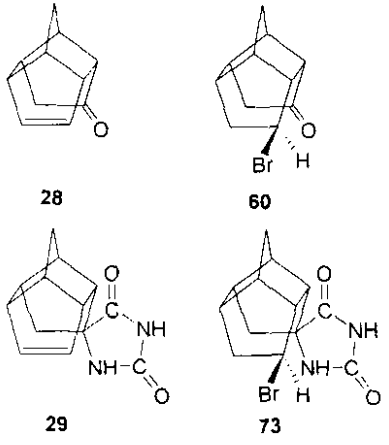
39

- Die enoon **28** is as modelsubstraat deur 'n multistapsintese vanaf die diketoon **17 (Skema 2)** gesintetiseer.

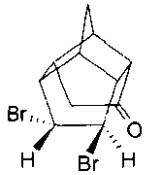


Skema 2

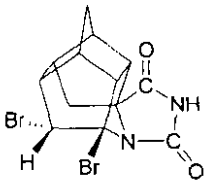
- Behandeling van die enoon **28** en die hidantoïen **29** met waterstofbromiedsuur lewer die bromiedderivate **60** en **73**.



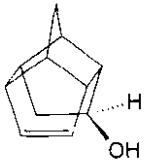
- Behandeling van die enoon **28**, hidantoïen **29** en die enol **136** met broom lewer die bromiedderivate **56**, **59** en **146**. Molekulêre berekeninge ondersteun die transannulare reaksie van die addisie van broom aan **29** en **136**.



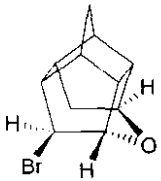
56



59

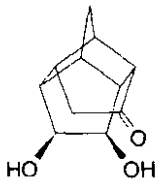


136

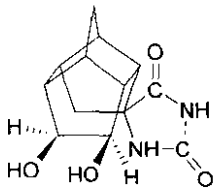


146

- Behandeling van die enoon **28** en die hidantoïen **29** met alkaliese kaliumpermanganaat of osmiumtetroksied lewer die *cis*-diole **83** en **85**.

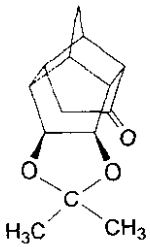


83



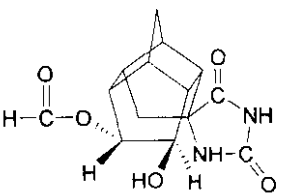
85

- Behandeling van **83** met asetoon en p-tolueensulfoonsuur lewer sikliese asetaal **84**.

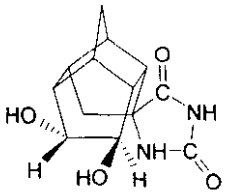


84

- Behandeling van die hidantoïen **29** met waterstofperoksied en mieresuur lewer nie die verwagte epoksied nie, maar wel die hidroksiformaatester **87** as gevolg van die lae pH van die oplossing. Alkaliese hidrolise van **87** met natriumhidroksied het die *trans*-diol **88** tot gevolg.

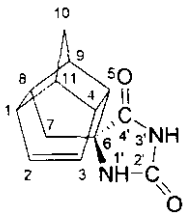


87

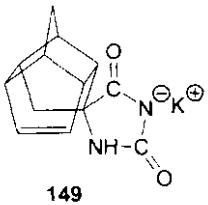


88

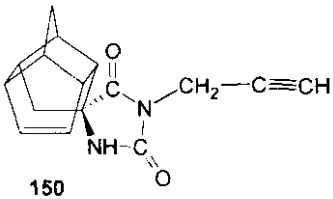
- Die reaktiwiteit van die 3'-stikstofproton van **29** is ondersoek deur behandeling van **29** met kaliumhidroksied, propargielbromied, bensoïelchloried en asynsuuranhidried om die ooreenstemmende hidantoïenderivate **149**, **150**, **151** en **152** te lewer.



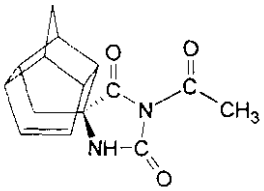
29



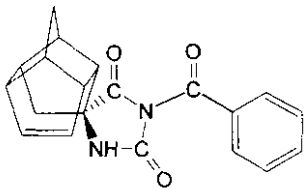
149



150

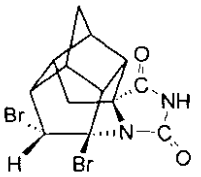


151

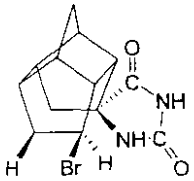


152

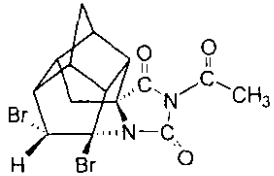
- Behandeling van die bromiedderivate **59** en **73** met asynsuuranhidried lewer die ooreenstemmende asetielderivate **159** en **163**.



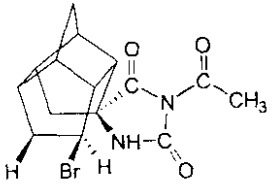
59



73

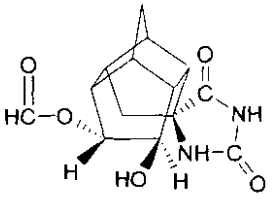


159

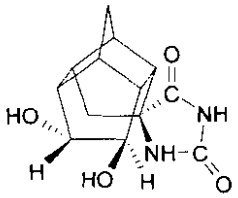


163

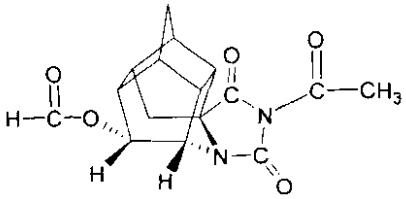
- Behandeling van **87** en **88** met asynsuuranhidried, tionielchloried of 'n 32% soutsuuroplossing lewer die ooreenstemmende derivate **165** en **166**.



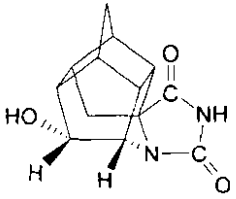
87



88



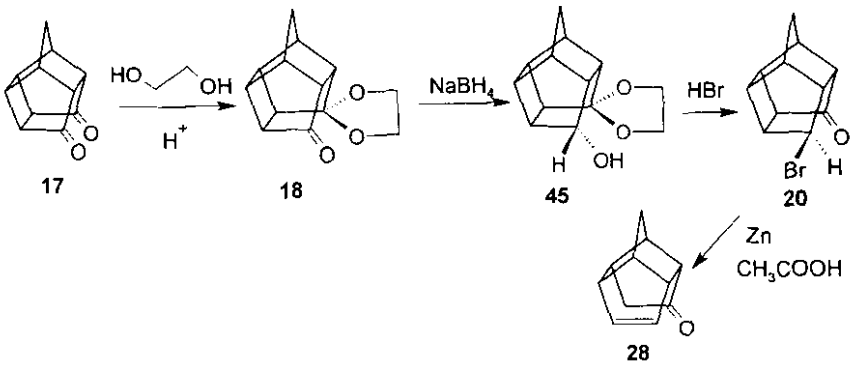
165



166

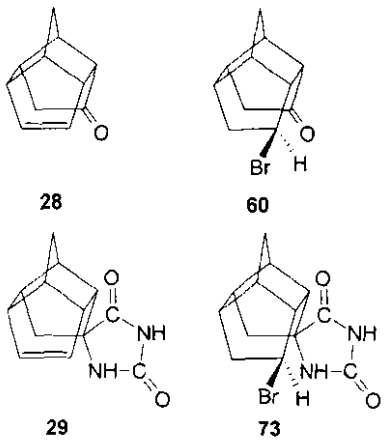
- Hidrolise van **87**, **88**, **165** en **166** met bariumhidroksied onder verhoogde druk (200kPa) en temperatuur (180^{0}C) lewer die aminosuur **91**. Die

•• The enone **28** is a model substrate that was synthesized through a multi-step synthesis from the diketone **17 (Scheme 2)**.

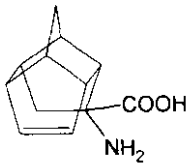


Scheme 2

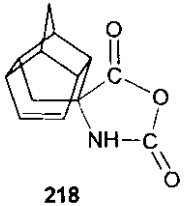
•• Treatment of the enone **28** and the hydantoin **29** with hydrobromic acid produced the bromide derivatives **60** and **73**.



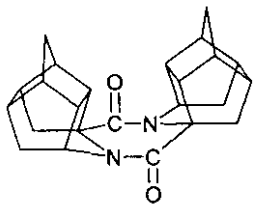
• Treatment of the enone **28** , hydantoin **29** and the enol **136** with bromide produces the bromide derivatives **56**, **59** and **146**. Molecular calculations support the transannular reaction of the addition of bromide to **29** and **136**.



27

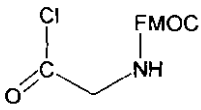


218

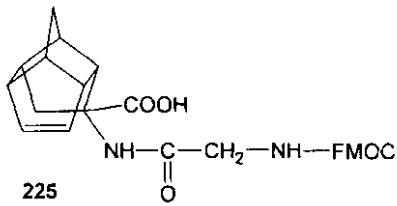


219

- Behandeling van **27** met die chloorsuurderivaat **224** in dichloormetaan lewer die ooreenstemmende dipeptied **225**.



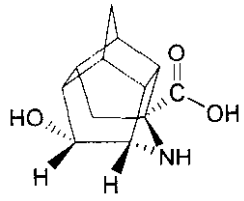
224



225

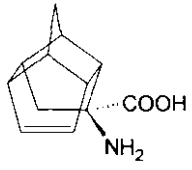
- Stereoselektiewe sintese van die enoon **(-)-33** is bewerkstellig deur 'n ensiemreaksie vanaf die rasemiese diketoon **17**. Deur die enoon **(-)-33** as uitgangstof te gebruik, is die hidantoïen **(+)-34** en die ooreenstemmende opties aktiewe *cis*-diol **(+)-93** en hidroksiformaatester **(+)-95** gesintetiseer. Deur hidrolise van **(+)-34** en **(+)-95** met bariumhidroksied onder hoë druk en temperatuur is die ooreenstemmende aminosure **(+)-35** en **(+)-97** respektiewelik gesintetiseer, waarvan die absolute konfigurasie van die aminosuur **(+)-97** afgelei is.

verhoogde oplosbaarheid van die aminosuur **91** in water, metanol en etanol het 'n KMR-studie in gedeutereerde water moontlik gemaak.

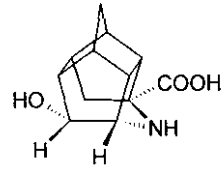


91

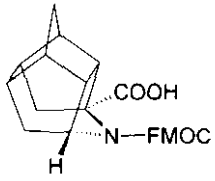
- Behandeling van die aminoure **27** en **91** met 9-fluoreniel-metielchloroformaat **(192, FMOC-Cl)** lewer die **FMOC**-derivate **193** en **194**. Dit is gevind dat by 'n pH van 2 die ringsluitingsreaksie van **27** plaasvind om eerder **193** te vorm as **195**.



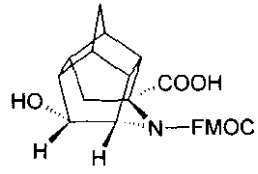
27



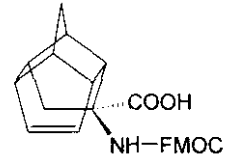
91



193



194



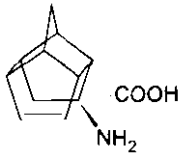
195

- Behandeling van **27** met fosgeen lewer nie die anhidriedderivaat **218** nie, maar wel die dimeerderivaat **219**.

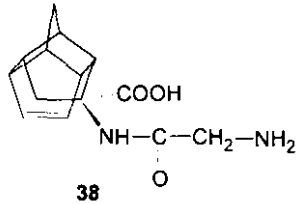
Hoofstuk 8

Synopsis

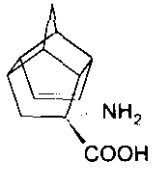
- The uses and research of polycyclic carbon cage compounds which exhibit biological and pharmacological activity have been increasing. From the study the large influence of transannular reactions during derivatization of polycyclic hydrocarbon cage compounds were shown. A further contribution to the knowledge on the synthesis of biological active compounds was made through the synthesis of the first optical active polycyclic hydrocarbon peptide. The peptide however is poorly soluble which will be a challenge for future studies.
- The derivatization of the amino acids **27** and **35** to the corresponding dipeptides **38** and **35** were investigated.



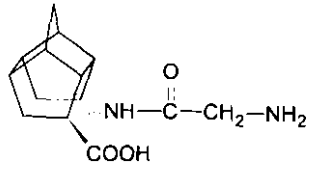
27



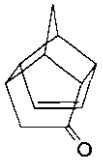
38



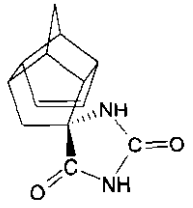
35



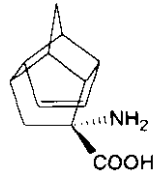
39



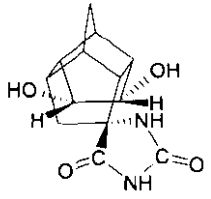
(-)-33



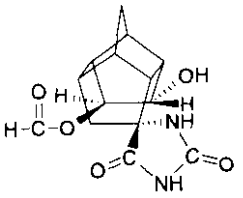
(+)-34



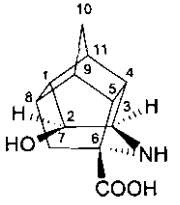
(+)-35



(+)-93

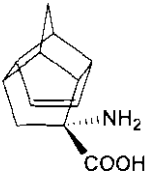


(+)-95

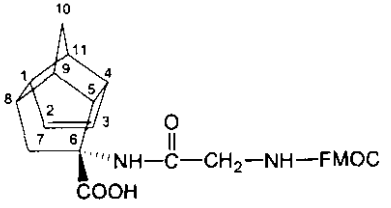


(+)-97

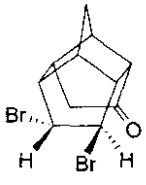
- Behandeling van **(+)-35** met die chloorsuurderivaat **224** in dichloormetaan lewer die optiese aktiewe dipetied **(+)-226** waarvan die absolute konfigurasie van die dipeptied **(+)-226** afgelei is.



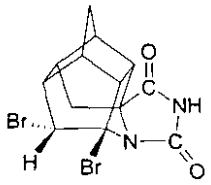
(+)-35



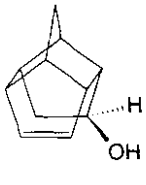
(+)-226



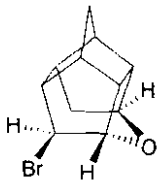
56



59

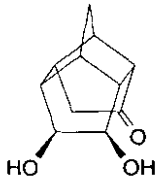


136

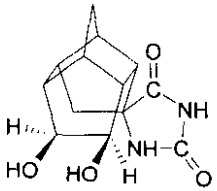


146

- Treatment of the enone **28** and the hydantoin **29** with alkaline potassium permanganate or osmium tetroxide produces the *syn*-diols **83** and **85**.

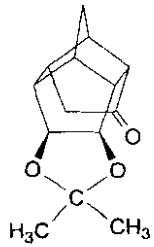


83



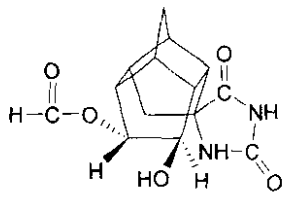
85

- Treatment of **83** with acetone and p-toluenesulphonic acid produced the cyclic acetal **84**.

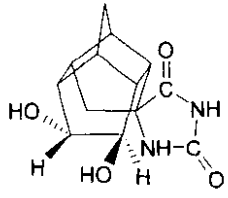


84

- Treatment of the hydantoin **29** with hydrogen peroxide and formic acid did not produce the expected epoxide, but the hydroxy formate ester **87** due the to low pH of the reaction solution. The hydroxy formate ester **87** was hydrolyzed with sodium hydroxide to produce the *trans*-diol **88**.

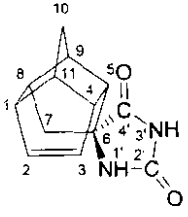


87

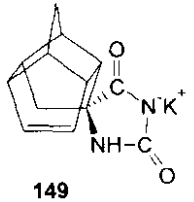


88

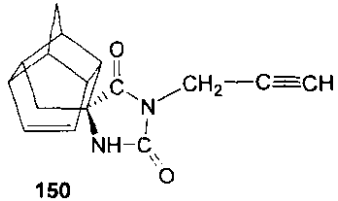
- The reactivity of the 3'-nitrogen proton of **29** was investigated through the treatment of **29** with potassium hydroxide, propargyl bromide, bensoyl chloride and acetic acid anhydride to produce the corresponding hydantoin derivatives **149**, **150**, **151** and **152**.



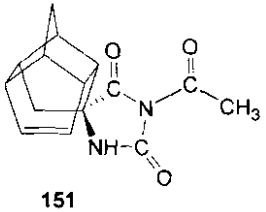
29



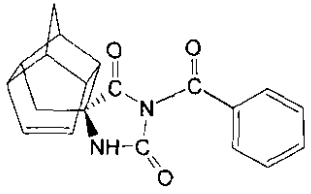
149



150

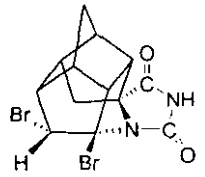


151

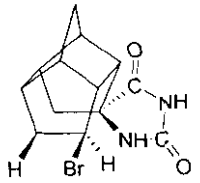


152

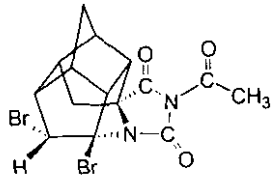
- Treatment the bromide derivatives **59** and **73** with acetic acid anhydride produced the corresponding acetyl derivatives **159** and **163**.



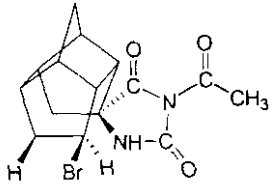
59



73

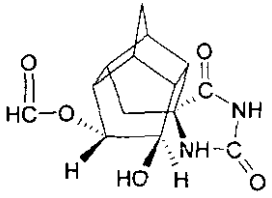


159

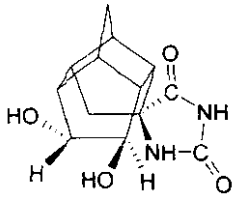


163

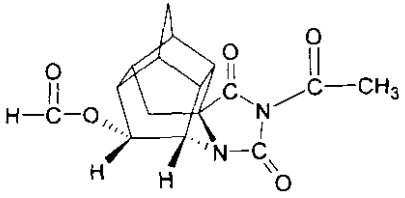
- Treatment of **87** and **88** with acetic acid, thionyl chloride or a 32% hydrochloric acid solution produced the corresponding derivatives **165** and **166**.



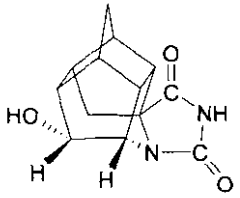
87



88

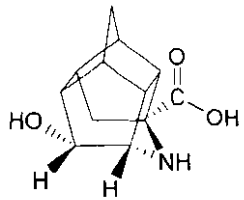


165



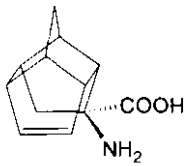
166

- Hydrolysis of **87**, **88**, **165** and **166** with barium hydroxide at a pressure of 200kPa and a temperature of 180^{0}C produced the amino acid **91**. The increased solubility of **91** in water, methanol and ethanol made a NMR-study in deuterated water possible.

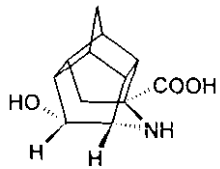


91

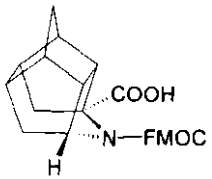
- Treatment of the amino acids **27** and **91** with 9-fluorenylmethyl chloroformate **(192, FMOC-Cl)** produced the **FMOC**-derivatives **193** and **194**. It was found that at a pH of 2 a ring closing reaction of **27** takes place to produce **193** rather than **195**.



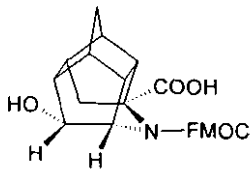
27



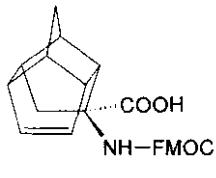
91



193

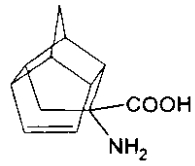


194

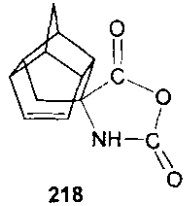


195

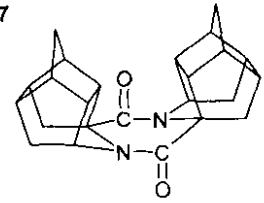
- Treatment of **27** with phosgene did not produce the anhydride derivative **218**, but the dimer derivative **219**.



27

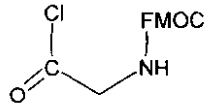


218

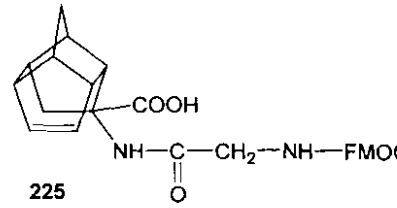


219

- Treatment of **27** with the chloride acid derivative **224** in dichloromethane produced the corresponding dipeptide **225**.

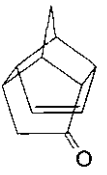


224

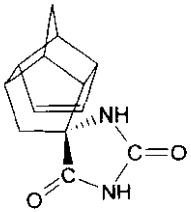


225

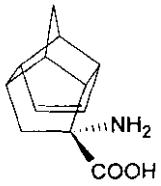
- Stereoselective synthesis of the enone **(-)-33** from the diketone **17** was achieved via an enzymatic reaction. Using the enone **(-)-33** as substrate the hydantoin **(+)-34** and the corresponding optically active *syn*-diol **(+)-93** and hydroxy formate ester **(+)-95** was synthesized. Hydrolises of **(+)-34** and **(+)-95** with barium hydroxide under high pressure and temperature the corresponding amino acids **(+)-35** and **(+)-97** was synthesized, from which the absolute configuration of the amino acid **(+)-97** was determined.



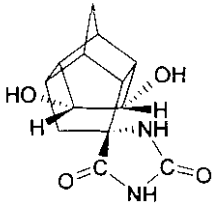
(-)-33



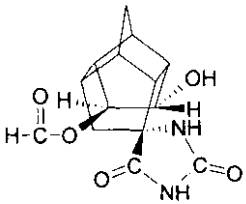
(+)-34



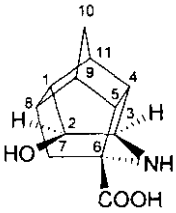
(+)-35



(+)-93

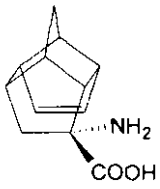


(+)-95

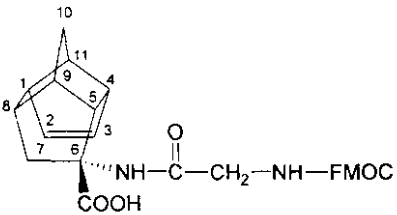


(+)-97

- Treatment of **(+)-35** with the chloride acid derivative **224** in dichloromethane produced the optically active amino acid **(+)-226**, from which the absolute configuration of the dipeptide **(+)-226** was determined.



(+)-35



(+)-226

Hoofstuk 9

Bibliografie

1. A.P. Marchand, *Chem. Rev.*, 1989, **89**, 1011.
2. G.W. Griffin en A.P. Marchand, *Chem. Rev.*, 1989, **89**, 997.
3. A.P. Marchand, in "*Advances in Theoretically Interesting Molecules*", R.P. Thummel, ed., J.A.I. Press, Greenwhich CT, 1989, **Vol. 1**, 357.
4. W.L. Davis, R.R. Grunert, R.F. Haff, J.W. Wood en E.C. Hoffmann, *Science*, 1964, 862.
5. R.S. Schwab, A.C. England, D.C. Poskanzer en R.R. Young, *J. Amer. Med. Assoc.*, 1969, **208**, 1168.
6. J.F. Butzler, D.E. Silver en A.L. Sahs, *Neurology*, 1975, **25**, 603.
7. J.L. Neumeyer, in "*Principles of Medicinal Chemistry*", 4th ed., W.O. Foye, ed., Lea en Febiger, London, 1989, 223.
8. K. Gerson, R.J. Kraay en R.T. Rapala, *J. Med. Chem.*, 1965, **8**, 580.
9. K. Gerson en D. Kou, *J. Med. Chem.*, 1976, **10**, 189.
10. A.N. Voldeng, C.A. Bradley, R.D. Kee, E.L. Knight en F.L. Melder, *J. Pharm. Sci.*, 1968, **57**, 1053.
11. N. Tsuzuki, T. Hama, M. Kawada, A. Hasui, R. Konisi, S. Shiwa, Y. Ochi, S. Futaki en K. Kitagawa, *J. Pharm. Sci.*, 1994, **83**, 481.
12. W.O. Foye, T.L. Lemke en D.A. Williams, in "*Principles of Medicinal Chemistry*", 4th ed., Williams en Wilkins, Baltimore, 1989, 1995.
13. D.W. Oliver, T.G. Dekker, F.O. Snycker en T.G. Fourie, *J. Med Chem.*, 1991, **34**, 851.
14. D.W. Oliver, T.G. Dekker en P.L. Wessels, *Eur. J. Med. Chem.*, 1991, **26**, 375.

15. D.W. Oliver, T.G. Dekker en F.O. Snyckers, *Drug Res.*, 1991, **41**, 549.

16. Y. Inamoto, K. Aiyami, N. Tasaishi en Y.J. Fujikura, *J. Med. Chem.*, 1967, **19**, 536.

17. Y. Inamoto, K. Aiyami, T. Kadono, H. Makayama, A. Takatsuki en G. Tumura, *J. Med. Chem.*, 1977, **20**, 1371.

18. J.C.A. Boeyens, L.M. Cook, G.N. Nelson en T.G. Fourie, *S. Afr. Tydskr. Chem.*, 1994, **47**, 72.

19. X. Liu, S. Nuwayhid, M.J. Christie, M. Kassiou en L.L. Werling, *Eur. J. Pharm.*, 2001, **422**, 39.

20. H.G. Kruger, 1996, *Synthesis of pentacyclo-undecane amino acid derivates.*, Potchefstroom: PU vir CHO. (Proefskrif-Ph.D.).

21. H.T. Nagasawa, J.A. Elberling en F.N. Shirota, *J. Med. Chem.*, 1973, **16**, 823.

22. H.T. Nagasawa, J.A. Elberling en F.N. Shirota, *J. Med. Chem.*, 1975, **18**, 826.

23. J. Roshcer, 1998, *Die Sintese en Chemie van Tetrasiklo[6.3.0.04,11.05,9]undek-2-een-6-oon.*, Potchefstroom: PU vir CHO. (Verhandeling-MSc.).

24. F.J.C. Martins, A.M. Viljoen, H.G. Kruger, L.Fourie, J. Roscher, A.J. Joubert en P.L. Wessels, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 1601.

25. C.E. Read, 1996, *Die Sintese en Chemie van pentasiklo-[5.4.1.02,6.03,10.05,9.08,11]dodekaan-4-oon.*, Potchefstroom:PU vir CHO. (Verhandeling-MSc.).

26. K. Neamura, T. Fujii en H. Chikamatsu, *Chem. Lett.*, 1986, 923.

27. R.C. Cookson, E. Crundwell en R.R. Hill, *J. Hudec, J. Chem. Soc.*, 1964, 3062.

28. R.C. Cookson, E. Crundwell en J. Hudec, *J. Chem. Ind. (London)*, 1958, 1003.

29. R.C. Cookson, R.R. Hill en J. Hudec, *J. Chem. Soc.*, 1964, 3043.

30. A.P. Marchand, T.D. Power en H.G. Kruger, *C. C. A.*, 2001, **74**, 265.

31. P.E. Eaton, L. Cassar, R.A. Hudson en D.R. Hwang, *J.Org.Chem.*, 1976, **41**, 1445.

32. PC Spartan Pro, Molecular Modeling, Wavefunction Inc, 1999.

33. J.B. Jones, *Tetrahedron*, 1986, **42**, 3351.

34. J. Halas, 1982, *Biocatalysis in Organic Synthesis*, Amsterdam, Elsevier.

35. K. Faber, 1995, *Biotransformations in Organic Chemistry*, 2nd ed., Berlyn, Springer-Verslag.

36. C. Wong en G.M. Whiteside, 1994, Enzymes in "*Synthetic Organic Chemistry.*", Oxford:Pergamon.

37. D.R. Dodds en J.B. Jones, *J. Chem. Soc. Commun.*, 1982, 1080.

38. Hyperchem Pro.V5.1, Molecular Modeling System, Hypercube Inc., 1998.

39. J.C. Barborak, D. Khoury, W.F. Maier, P.V.R. Schleyer, E.C. Smith en C. Wyrich, *J.Org.Chem.*, 1979, **44**, 4761.

40. D.W. Wertz en N.L. Allinger, *Tetrahedron*, 1974, **30**, 1579.

41. J.T. Spragne en N.L. Allinger, *Tetrahedron*, 1976, **31**, 21.

42. N.L. Allinger, *Adv. Phys. Org. Chem.*, 1976, **13**, 1-80.

43. F.J.C. Martins, A.M. Viljoen, M. Coetzee, L. Fourie en P.L. Wessels, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 9215.

44. G.A. Craze en I. Watt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1981, 2175.

45. D.H. Cadd, W.J. Feast, A.M. Kenwright en J.M. Say, *Magn. Reson. Chem.*, 1993, **31**, 801.

46. F.J.C. Martins, G.H. Coetzee, L. Fourie, H.J. Venter, A.M. Viljoen en P.L. Wessels, *Magn. Reson. Chem.*, 1993, **31**, 578.

47. F.J.C. Martins, A.M. Viljoen, H.G. Kruger en J.A. Joubert, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 10783.

48. F.J.C. Martins, A.M. Viljoen, H.G. Kruger en P.L. Wessels, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 6527.

49. F.J.C. Martins, A.M. Viljoen, H.G. Kruger en J.A. Joubert, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 9573.

50. P.E. Eaton, R.A. Hudson en C. Giordano, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1974, 978.

51. E. Wenkert en J.E. Yoder, *J. Org. Chem.*, 1970, **35**, 2986.

52. J. Dekker, F.J.C. Martins en J.A. Kruger, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 2489.

53. P. Carrupt en P. Vogel, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 2879.

54. K.A. Black en P. Vogel, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 5341.

55. ALCHEM II, Molecular Modeling Software, Tripos Associates Inc., St. Louis, Missouri, 1991.

56. J.H. Noggle en R.E. Shirmer, 1971, *The Nuclear Overhauser effect.*, New York: Academic Press.

57. R.A. Sheldon en J.K. Kochi, *Metal-Catalysed Oxidations of Organic Compounds*, Academic Press, New York, 1981, 162-171, 294-296.

58. F.D. Gunstone, *Adv. Org. Chem.*, 1960, **1**, 103-147.

59. J.K. Cha, W.J. Christ en Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 3943.

60. G. Stork en M. Kahn, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 3951.

61. N.A. Milas, S. Sussman en H.S. Mason, *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, **61**, 1844.

62. N.A. Milas, J.H. Trepagnier, J.T. Nolan en M.I. Iliopulos, *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, **81**.

63. K. Akashi, R.E. Palermo en K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 2063.

64. V. van Rheenen, R.C. Kelly en D.Y. Cha, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 1973.

65. M. Schröder, *Chem. Rev.*, 1980, **80**, 187.

66. R. Criegee, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1936, **522**, 75.

67. R. Criegee, B. Marchand en H. Wannowius, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1936, **522**, 99.

68. R.L. Clark en E.J. Behrman, *Inorg. Chem.*, 1975, **14**, 1425.

69. R.J. Collin, J. Jones en W.P. Griffith, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1974, 1094.

70. W.P. Griffith en Rosetti, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1972, 1449.

71. J.A. Ragazzo en E.J. Behrman, *Bioinorg. Chem.*, 1976, **5**, 343.

72. F.B. Daniel en E.J. Behrman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 7352.

73. L.R. Subbaraman, J. Subbaraman en E.J. Behrman, *Inorg. Chem.*, 1972, **11**, 2621.

74. L.R. Subbaraman, J. Subbaraman en E.J. Behrman, *Bioinorg. Chem.*, 1971, **1**, 35.

75. C.H. Chang, M. Beer en L.G. Marzilli, *Biochemistry*, 1977, **16**, 33.

76. J.J. Rosa en P.B. Sigler, *Biochemistry*, 1974, **13**, 5102.

77. J.S. Baran, *J. Org. Chem.*, 1960, **25**, 257.

78. G. Wagner, *J. Russ. Phys. Chem.*, 1985, **27**, 219.

79. J. Boeseken, *Rec. Trav. Chim.*, 1922, **41**, 199.

80. K.B. Wiberg en K.A. Sabgebrath, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 2822.

81. B. Plesnicar, in "*Oxidations in Organic Chemistry*", W.S. Trahanovsky, Academic Press, New York, 1978, **Vol. 5C**, 211-252.

82. D. Swern, *Organic Peroxides*, Intersience, New York, 1971, **Vol. 2**, 355-533.

83. W.D. Emmons en A.S. Pagano, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 89.

84. W.H. Rastetter, T.J. Richard en M.D. Lewis, *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 3163.

85. P.D. Bartlett, *Rec. Chem. Prog.*, 1957, **18**, 111.

86. Y. Ogata en I. Tabushi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, **83**, 3440.

87. H. Schneider, N. Becker en K. Philippi, *Chem. Ber.*, 1981, **114**, 1562.

88. D. Swern, G.N. Billen, T.N. Findley en J.T. Scanlan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1945, **67**, 1786.

89. R.M. Sliverstein, G.C. Bassler en T.C. Morril, 1981, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, New York, John Wiley and Sons.

90. A. Bayer en V. Villiger, *Ber.*, 1900, **33**, 858.

91. V. Burckhardt en T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta.*, 1942, **25**, 821.

92. L.H. Sarett, *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 2899.

93. A. von Wacek en A. von Bezard, *Ber.*, 1941, **74B**, 845.

94. V. Burckhardt en T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta.*, 1942, **25**, 1434.

95. L. Fourie, F.J.C. Martins, A.M. Viljoen en H.G. Kruger, *Amino Acids*, 1993, **5**, 137.

96. A.R. Gagneux en R. Meier, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 1365.

97. H. Stetter, P. Tacke en J. Gärter, *Chem. Ber.*, 1964, **97**, 3480.

98. T. Sasaki, S. Eguchi, T. Kiriyama en O. Hiroaki, *Tetrahedron*, 1974, **30**, 2707.

99. A.P. Marchand, B.E. Arney, Jr., P.R. Dave en N. Satyanarayana, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 2644.

100. P. Singh, *J. Org. Chem.*, 1979, **44**, 843.

101. A.M. Aleksandrov, R.P. Kashyap, T.J. Pehk, A.E. Petrenko en W.H. Watson, *J. Org. Chem.*, 1992, **58**, 1831.

102. R.R. Sauers, A. Scimone en H. Shams, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 6084.

103. T.G. Dekker, D.W. Oliver en A. Venter, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **21**, 3101.

104. J. Dekker, J.J. Dekker, L. Fourie en G.L. Wenteler, *J. S. Afr. Chem. Inst.*, 1975, **28**, 321.

105. T.G. Dekker en D.W. Oliver, *S. Afr. Tydskr. Chem.*, 1979, **32**, 45.

106. C.J. van der Schyf, W. Liebenberg, R. Bornman en T.G. Dekker, *S. Afr. Tydskr. Chem.*, 1989, **42**, 46.

107. C.A. Grob en H. Katayama, *Helv. Chim. Acta.*, 1977, **60**, 1890.

108. Y. Senda, J. Ishiyama en S. Imaizumi, *J. Chem. Soc. Perkin II*, 1981, 90.

109. W. Ammann en C. Ganter, *Helv. Chim. Acta.*, 1977, **60**, 1924.

110. R.A. Pfund en C. Ganter, *Helv. Chim. Acta.*, 1979, **62**, 228.

111. W. Ammann, F.J. Jäggi en C. Ganter, *Helv. Chim. Acta.*, 1980, **63**, 2019.

112. W.B. Schweizer, J.D. Dunitz, R.A. Pfund, G.M.R. Tombo en C. Ganter, *Helv. Chim. Acta.*, 1981, **64**, 2738.

113. R.A. Pfund, W.B. Schweizer en C. Ganter, *Helv. Chim. Acta.*, 1980, **63**, 674.

114. G.M.R. Tombo, H.J. Ammann, K. Müller en C. Ganter, *Helv. Chim. Acta.*, 1983, **66**, 50.

115. G.M.R. Tombo, R.A. Pfund en C. Ganter, *Helv. Chim. Acta.*, 1981, **64**, 813.

116. G.M.R. Tombo en C. Ganter, *Helv. Chim. Acta.*, 1982, **65**, 2326.

117. G.M.R. Tombo, S. Chakrabarti en C. Ganter, *Helv. Chim. Acta.*, 1983, **66**, 914.

118. E.M. Engler, J.D. Andose en P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 8005.

119. G.J. Kent, S.A. Godleski, E. Osawa en P. von R. Schleyer, *J.Org.Chem.*, 1977, **42**, 3852.

120. T. Visser, J.H. van der Maas, H.E.L. Depre, R.C.W. Zwanenburg, A.J.H. Klunder en B. Zwanenburg, *Tetrahedron*, 1988, **44**, 1413.

121. T. Visser en J.H. van der Maas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1988, 1649.

122. R. Bach en H.F. Henneike, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 5589.

123. I. Roberts en G.E. Kimball, *J. Am. Chem. Soc.*, 1937, **59**, 947.

124. M.J.S. Dewar en R.C. Fahey, *Angew. Chem.*, 1964, **3**, 245.

125. M.J.S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1951, **18**, 71.

126. E. Ware, *Chem. Revs.*, 1950, **46**, 403.

127. A. Pinner, *Ber.*, 1888, **21**, 2320.

128. C. Harries en M. Weis, *Ann.*, 1903, **327**, 355.

129. G. Frerichs en G. Breustedt, *J. Prakt. Chem.*, 1902, **66**, 231.

130. T.B. Johnson en B.H. Nicolet, *J. Amer. Chem.*, 1912, **47**, 459.

131. Chemische Fabrik von Heyden A.-G.: German patent 360,688 (June 10, 1922); *Chem. Abstracts*, **29**, 1924, 1105.

132. G. Frerichs en M. Hollmann, *Arch. Pharm.*, 1905, **243**, 684.

133. E.S. Olson, J.W. Diehl en D.J. Miller, *Anal. Chem.*, 1983, **55**, 1111.

134. B.M. Nilsson, M. Vargas en U. Hacksell, *J. Med. Chem.*, 1992, **35**, 3270.

135. T.W. Greene en P.G.M. Wuts, 1999, *Protective groups in organic synthesis*, 3rd ed., New York, Wiley.

136. J.S. Pizey, 1974, *Synthetic Reagents,* ***Vol. 1***, New York, Willey & Sons Ltd.

137. I. Fleming, 1990, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, London, Wiley & Sons, Ltd.

138. M. Bodanszky en J. Martinez, *Synthesis*, 1981, 333.

139. P.D. Bailey, 1992, *An introduction to peptide chemistry*, New York, John Wiley and Sons, Inc.

140. J. Jones, 1997, *Amino acids and peptide chemistry*, New York, Oxford University Press.

141. E. Schröder en K. Lübke, 1965, *Methods pf peptide synthesis*, New York, Academic Press.

142. J.P. Greenstein en M. Winitz, 1961, *Chemistry of the amino acids*, New York, John Wiley and Sons, Inc., **Vol. 2**.

143. N.L. Benoiton, *Biopolymers*, 1996, **40**, 245.

144. L.A. Carpino, H.G. Chao, M. Beyermann en M. Bienrt, *J.Org.Chem.*, 1991, **56**, 2635.

145. M.T. Leplawy, D.S. Jones, G.W. Kenner en R.C. Sheppard, *Acc. Chem. Res.*, 1996, **29**, 268.

146. P.G. Sammes en D.J. Weller, *Synthesis*, 1995, 1205.

147. L.A. Carpino, *Acc. Chem. Res.*, 1987, **20**, 401.

148. Y.S. Klausner en M. Bodansky, *Synthesis*, 1972, 453.

149. J.C. Sheenan en G.P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 1067.

150. H.G. Khorana, *Chem. & Ind.*, 1957, 1087.

151. H. Leuches, *Ber.*, 1906, **39**, 857.

152. A.L. Levy, *Nature*, 1950, **165**, 152.

153. A.C. Farthing en R.J.W. Reynolds, *Nature*, 1950, **165**, 647.

154. A.C. Farthing, *J. Chem. Soc.*, 1950, 3213.

155. D.W. Coleman, *J. Chem. Soc.*, 1951, 2294.

156. T. Curtius en W. Sieber, *Ber.*, 1922, **55**, 1543.

157. T. Curtius en W. Sieber, *Ber.*, 1921, **54**, 1430.

158. F. Wessely en F. Sigmund, *z. physiol. Chem.*, 1926, **157**, 102.

159. R.R. Becker en M.A. Stahmann, *J. Biol. Chem.*, 1953, **204**, 737.

160. L.A. Carpino, B.J. Cohen, J. K.E. Stephens, D. Sadat-Aalae en D.C. Langridge, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 3734.

161. L.A. Carpino en G.Y. Han, *J. Org. Chem.*, 1972, **37**, 3404.

162. L.A. Carpino, M. Beyermann, H. Wenshuh en M. Bienert, *Acc. Chem. Res.*, 1996, **29**, 268.

163. L.A. Carpino, D. Ionescu, A. El-Faham, P. Henklein, H. Wenschuh, M. Bienert en M. Beyermann, *Tetrahedron Letters*, 1998, **39**(3-4), 241-244.

164. L.A. Carpino, D. Sadat-Aalae, H.G. Chao en R.H. DeSelms, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 9650.

165. L.A. Carpino, M. Bienert en M. Beyermann, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 721.

166. L.A. Carpino, S. Ghassemi, D. Ionescu, M. Ismail, D. Sadat-Aalae, G.A. Truran, E.M.E. Mansour, G.A. Siwruk, J.S. Eynon en B. Morgan, *Organic Process Research & Development*, 2003, **7**, 28.

167. M. Beyermann, M. Bienert, H. Niedrich en L.A. Carpino, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 721.

168. L.A. Carpino, D. Sadat-Aalae en M. Beyermann, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 1673.

Hoofstuk 10

Bedankings

Hiermee wil ek graag die volgende persone bedank:

Prof. Frans Martins en Dr. Attie Viljoen vir hulle geduld, vir raad wat altyd baie handig te pas gekom het en die ondersteuning vir die duur van die projek.

My ouers Jorrie en Mara vir hulle ondersteuning en bystand.

My vrou Rita vir haar kontinue ondersteuning en geduld met die deurlees van my proefskrif.

Dr. Louis Fourie en André Joubert vir hulle geduld en uitstekende spektra wat hulle vir my voorsien het.

Die *"National Research Foundation"* (NRF) vir die geldelike bystand.

Die dosente, nagraadse studente en vriende Marina van Wyk , Colin Read, Justus Roscher, Prof. Manie Vosloo, Dr. Corrie du Toit, Cornie van Sittert, Prof. Faan Nel en die vele ander vir hulle belangstelling en deurgaanse ondersteuning en aanmoediging.

Aan Prof Dolf Bruinsma (Sentrum vir Skeidings Tegnologie) en Prof Kobus Pienaar (Skool vir Chemie en Biochemie) vir die vertroue wat hulle in my gestel het.