

SINTESE EN MODELLERING VAN ALISIKLIESE DENDRIMERE

ANINA ELIZABETH BOSHOF
B.Sc., B.Sc. Hons (PU for CHE)



Verhandeling voorgelê vir gedeeltelike nakoming
van die vereistes vir die graad

Magister Scientiae

in

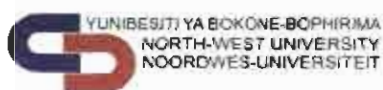
Chemie

aan die

Noordwes-Universiteit

Studieleier : Dr. AM Viljoen
Medestudieleier : Prof. HCM Vosloo

Potchefstroomkampus
Julie 2005



INHOUDSOPGAWE

HOOFSTUK 1	1
Inleiding en Probleemstelling	1
1.1 Inleiding	1
1.2 Geskiedenis	3
1.3 Fokusverskuiwing	3
1.4 'n Tweede toepassingsveld	3
1.5 Toepassing van dendritiese katalise in die nuutste ontwikkelings	4
1.6 Beperkings van dendritiese katalisatore	5
1.7 Doel van studie	7
1.8 Bibliografie	8
HOOFSTUK 2	10
Inleiding tot dendrimere	10
2.1 Agtergrond	10
2.2 Geskiedenis	11
2.3 Sintetiese strategieë	13
2.4 Dendritiese struktuur	16
2.5 Toepassings	18
2.5.1 Dendrimere in katalise	19
2.6 Karakterisering	21
2.7 Bibliografie	22
HOOFSTUK 3	27
Sintese van alisikliese bensiliese poli-eterdendrimere	27
3.1 Sintese van die eerste generasie poli-eterdendron	27
3.2 Alisikliese verbindings as dendrimeerkerne	33
3.2.1 Sintese van alisikliese verbindings	33
3.2.1.1 Sintese van ekso-ekso-pentasiiklo[5.4.0.0 ^{2,6} .0 ^{3,10} .0 ^{5,9}]-undekaan-8,11-diol	34
3.2.1.2 Sintese van tetraasiiklo-undekaantriol	38
3.2.1.3 Sintese van pentasiiklo[6.2.2.0 ^{2,7} .0 ^{4,10} .0 ^{5,9}]-dodekaan-3,6-diol	41
3.2.2 Koppelingsreaksies tussen die alisikliese kerne en die broomdendrons	43

3.2.2.1 Koppeling tussen 8 en 16	43
3.2.2.2 Koppeling tussen 8 en 23	45
3.2.2.3 Koppeling tussen 8 en 28	46
3.3 Alisikliese verbindings op die dendrimeerperiferie	51
3.3.1 Sintese van 'n geskikte alisikliese struktuur	51
3.3.1.1 Sintese van 1-fenielpentasiiklo-undekaandioon 35	51
3.3.1.2 Sintese van endo-endo-tetrasiklo-undekaandiol 38 en bensieleter- tetrasiklo-undekanol 39	53
3.3.1.3 Gepoogde bensielbrominerings van 39	57
3.3.2 Inkorporering van alisikliese struktuur op die periferie van 'n dendrimeer	58
3.4 Bibliografie	63
HOOFSTUK 4	65
Molekuulmodellering van alisikliese dendrimere	65
4.1 Agtergrond	65
4.1.1 AM1 (Austin Model 1)	68
4.1.2 PM3 (Parameteriseringsmetode 3)	68
4.2 Semi-empiriese PM3-berekeninge	69
4.2.1 Alisikliese karakter in die kern van 'n dendrimeer	70
4.2.1.1 Vergelyking tussen substitusie op 10 en 23	71
4.2.1.2 Substitusie van 16 met broomendron 8	86
4.2.1.3 Substitusie van 28 met broomendron 8	89
4.2.1.4 Vergelyking tussen substitusie op 23, 16 en 28 met 8	91
4.2.2 Alisikliese karakter op die periferie van 'n dendrimeer	93
4.3 Bibliografie	96
HOOFSTUK 5	97
Samevatting en Gevolgtrekkings	97
HOOFSTUK 6	99
Eksperimenteel	99
6.1 Karakteriseringsmetodes	99
IR-spektra	99
MS-spektra	99

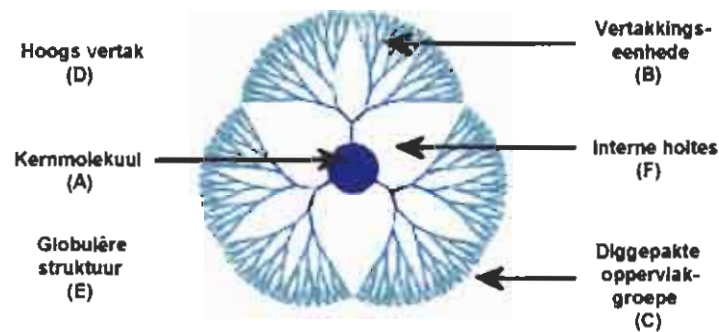
KMR-spektra	99
GC-MS	99
6.2 Eksperimenteel	100
6.2.1 Sintese van die eerste generasie hidroksiendron 7 en broomendron 8 ¹	100
6.2.2 Sintese van pentasiklo[5.4.0.0 ^{2,6} .0 ^{3,10} .0 ^{5,9}]undekaan-8,11-dioon 4 ²	101
6.2.3 Sintese van ekso-ekso-pentasiliklo[5.4.0.0 ^{2,6} .0 ^{3,10} .0 ^{5,9}] undekaan - 8,11-diol-16 ³	101
6.2.4 Sintese van mono-etileenasetaal 18 vanaf 4 ⁴	103
6.2.5 Sintese van die hidroksi-asetaal 19 vanaf mono-asetaal 18 ⁴	103
6.2.6 Sintese van broomketoon 20 vanaf hidroksi-asetaal 19 ⁴	104
6.2.7 Sintese van enoon 21 vanaf broomketoon 20 ⁴	104
6.2.8 Sintese van cis-diol 22 vanaf enoon 21 ⁵	105
6.2.9 Reduksie van 22 na cis-2,3,6-tetrasiliklo[6.3.0.0 ^{4,11} .0 ^{5,9}]-undek-triol 23	106
6.2.10 Sintese van pentasiklo[6.2.2.0 ^{2,7} .0 ^{4,10} .0 ^{5,9}]dodekaan-3,6-dioon 26 ⁶	107
6.2.11 Clemmensen-reduksie van 26 om 27 en 28 te lewer ⁶	107
6.2.12 Koppelingsreaksie tussen ekso-ekso-diol 16 en die eerste generasie broomendron 8	108
6.2.13 Koppelingsreaksie tussen 23 en die eerste generasie broomendron 8	109
6.2.14 Koppelingsreaksie tussen 28 en die eerste generasie broomendron 8	110
6.2.15 Sintese van 1-fenielpentasiliklo[5.4.0.0 ^{2,6} .0 ^{3,10} .0 ^{5,9}]undekaan-8,11-dioon 35 ⁹	111
6.2.16 Bensiliese brominering van 35 en 33 ¹⁰	111
6.2.17 Reduksie van dioon 4 om endo-endo-diol 38 te lewer ⁵	112
6.2.18 Koppelingsreaksie tussen 38 en bensielbromied 5	113
6.2.19 Bensiliese brominering van 39	114
6.2.20 Reaksie tussen endo-endo-diol 38 en α,α -dibromo-p-xileen 41	114
6.3 Bibliografie	116
ADDENDUM	117
Spektra	117
OPSOMMING	166
SUMMARY	173

Hoofstuk 1

Inleiding en Probleemstelling

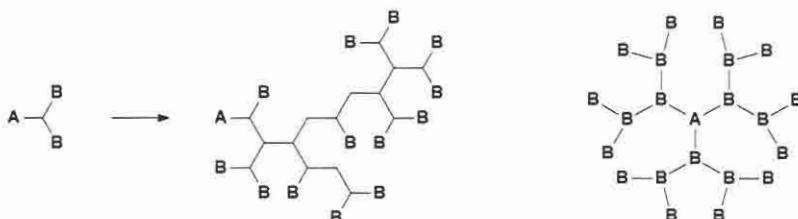
1.1 Inleiding

Belangstelling in 'n baie unieke klas van molekules, naamlik dendrimere, het oor die afgelope paar dekades merkbaar toegeneem. Sedert die negentiger jare het die rapportering van nuwe tipes dendrimere letterlik ontplof.¹ Jaarliks word nuwe interessante en waardevolle dendrimere gesintetiseer wat tot 'n wye verskeidenheid dendrimeerraamwerke met baie goed gedefinieerde nanoskopiese dimensies aanleiding gee. Hierdie verskeidenheid in raamwerke kan op verskillende maniere verkry word; deur verskillende tipes molekules as kerne te gebruik (A, Figuur 1.1), deur verskillende tipes molekules as boustene vir die opeenvolgende lae te gebruik (B), of deur die oppervlak van die dendrimeer met verskillende funksionaliteite te reageer (C). Hierdie variasie gee aanleiding tot spesifieke driedimensionele eienskappe (D, E en F) en dus 'n wye verskeidenheid toepassingsmoontlikhede.²



Figuur 1.1: Die struktuur van 'n dendrimeer

Dendrimere is aan polimere verwant in die sin dat dit ook deur een of twee verskillende monomeereenhede opgebou word. Die verskil is egter dat die monomeereenhede in dendrimere in konsentriese lae rondom 'n kern gebou word, in plaas daarvan dat al die monomeereenhede in een lang ketting aan mekaar geheg word.³



Figuur 1.2: Skematiese voorstelling van 'n hipervertakte polimeer (links) en 'n dendrimeer (regs)

Die klas hipervertakte polimere toon 'n nog nader verwantskap aan dendrimere (Figuur 1.2). Die verskil is egter dat hipervertakte polimere in 'n eenstapsintese gesintetiseer word, die sogenaamde eenpotsintese, terwyl dendrimere 'n baie meer beheersde, stapsgewyse, 'laag-vir-laag' sintese behels. Hierdie lae staan dan as generasies bekend. Die wyse waarop dendrimere gesintetiseer word, verleen dus 'n baie unieke eienskap aan dié klas van molekules naamlik dat dendrimere oor 'n baie kleiner massaverspreiding beskik, of anders gestel, oor 'n baie groter massa-per-volume verhouding beskik as wat by polimere en dus ook by hipervertakte polimere die geval is.³

Alhoewel dendrimere eers in die afgelope dekades sy eerste groen lote uitgesteek het, het dit reeds stewig wortel geskiet in 'n groot verskeidenheid toepassingsvelde. In die veld van materiaalalkunde dien dendrimere as boustene vir sekere materiale soortgelyk aan polimere, in die wêreld van farmakologie tree dendrimere as geneesmiddeldraers op en selfs as biomimetiese katalisatore. Een van die mees belowende velde tot dusver egter is katalitiese chemie, waar dendrimere as draers van chemiese katalisatore optree.^{1,3}

1.2 Geskiedenis

Die eerste rapportering van 'n dendrimeer is deur Vögtle en medewerkers⁴ in 1978 gedoen. Na die aanvanklike ontdekking, was die fokus grootliks gerig op die uitdaging om hoë generasie dendrimere suksesvol te sintetiseer. Die sintese van hoë generasie dendrimere gaan egter gepaard met baie probleme. Vinnig was dit baie duidelik dat tensy daar nie 'n baie aanloklike toepassing vir so tipe hoë molekulêre gewig molekule is nie, die sintese hiervan tydensgewys en veral as gevolg van suiweringsprobleme, nie die moeite werd is nie.^{5,6}

Statisties gesien, is die sintese van hoë generasie dendrimere ook nie baie suksesvol nie. Tydens die sintese van elke nuwe generasie, neem die aantal reaksies wat moet plaasvind, eksponensieel toe. Dit is dus logies dat die selektiwiteit vir elke nuwe reeks reaksies drasties afneem vanweë toenemende steriese hindernis rondom die reaktiewe reaksiepunte. Vir 'n gemiddelde selektiwiteit van 99,5% per reaksie, sal die sintese van 'n vyfde generasie poli-(propileenimien)dendrimeer (PAMAM-dendrimeer) net tot 'n 29% defekvrye produk lei. Suiwering na elke sintesestap is feitlik onmoontlik en dus kan hierdie statistiese defekte nie regtig vermy word nie.³

1.3 Fokusverskuiwing

Sedertdien het die fokus in dendrimeerchemie dus verskuif – vanaf suiwer sintese na hoofsaaklik toepassing.³ Een van die eerste moontlike toepassingsvelde wat groot opgewondenheid veroorsaak het, was biologiese van aard. Vanweë die feit dat dendrimere makromolekules is en veral by hoër generasies 'n globulêre karakter aanneem, is die ooreenkoms met die globulêre struktuur en driedimensionele karakter van proteïene vroeg reeds raakgesien. Idees oor die moontlikhede wat dendrimere kan inhou sou hulle as biologiese nabootsers kon optree, het vinnig posgevat. Daarop het die sintese van aminosuur- en peptiedgebaseerde dendrimere onafwendbaar gevolg.⁷⁻¹⁰

1.4 'n Tweede toepassingsveld

Waar dendrimere tot dusver die mees opspraakwekkende toepassing gevind het, is in katalitiese chemie. Vanweë die uiteenlopende eienskappe waarvoor dendrimere beskik, kan die eienskappe en veral voordele van homogene en heterogene katalisatore in een sisteem gekombineer word.¹¹⁻¹³

Homogene katalisatore hou meer voordele in ten opsigte van aktiwiteit (minder katalisator word benodig) asook selektiwiteit (minder byprodukte word gevorm) in vergelyking met heterogene katalisatore. Verdere voordele van homogene katalisatore is goeie karakterisering van die aktiewe katalisator asook die struktuur van die aktiewe spesie, terwyl die meganisme van katalise noukeurig bekend is.

Ondanks die genoemde voordele, word heterogene katalisatore egter hoofsaaklik in die nywerheid gebruik. 'n Baie belangrike rede hiervoor is die gemak waarmee die katalisator vanuit die reaksiemengsel verwyder kan word, wat heelwat moeiliker by homogene katalisatore is. Die gemak van skeiding of herwinning van die katalisator uit die reaksiemengsel is van kritiese belang wanneer dit kom by die finansiële aspekte van industriële katalise.¹⁴⁻¹⁸

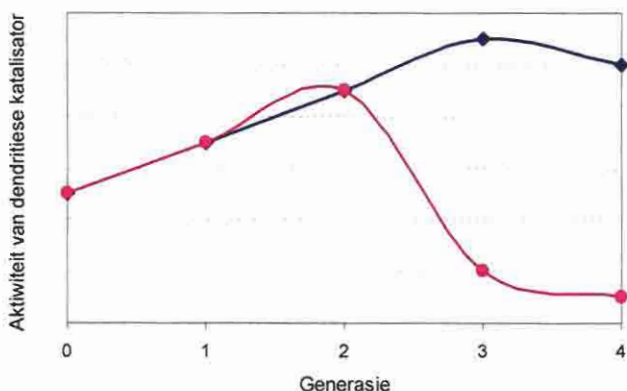
1.5 Toepassing van dendritiese katalise in die nuutste ontwikkelings

Nuwe ontwikkelings op die gebied van membraanskeiding het dit moontlik gemaak dat 'n homogene katalisator met behulp van 'n nanofiltrasiemembraan uit 'n reaksiemengsel verwyder kan word. 'n Vereiste is egter dat, en dit is nie altyd die geval nie, die homogene katalisator groot genoeg moet wees om nie deur die porieë van die membraan te beweeg nie. Vanweë hul fisiese grootte, kan hierdie probleem oorkom word deur dendrimere as ligande vir katalisatore te gebruik.¹⁴⁻¹⁸ Dendrimere het egter 'n relatief platvlakkige en beweeglike skelet wat dubbeld kan vou indien die dendriemeer nie groot genoeg is nie en sal dus deur die nanofiltrasiemembraan kan beweeg.

Dendrimere wat in katalitiese sisteme gebruik word, is egter tot die laer generasies beperk. Wanneer 'n katalitiese sentrum in die kern van 'n dendriemeer geïnkorporeer word en die dendriemeergenerasie is te hoog, neig die dendrons (dendriemeerarms) om terug te vou en steriese hindernis rondom die kern (aktiewe sentrum) te verhoog, wat dan die aktiwiteit van die katalisator drasties verlaag.¹⁹⁻²²

Om dus die goue middeweg te vind, sal beteken dat slegs lae generasie dendrimere as ligande kan optree vir katalisatore wat in die kern van die dendriemeer geleë is en wat dus nie 'n negatiewe steriese effek ten opsigte van die katalitiese sentrum sal hê nie.²³ Terselfertyd moet dit oor 'n sterk genoeg driedimensionele karakter beskik om nie deur 'n nanofiltrasiemembraan te beweeg nie.^{24,25}

Die effek van die generasie op die aktiwiteit van 'n dendritiese katalisator, met die aktiewe sentrum in die kern geleë, is reeds ondersoek. 'n Duidelike afname in aktiwiteit is aangetoon wanneer 'n derde generasie dendrimeer as katalitiese ligand optree; in teenstelling met 'n tweede generasie wat verhoogde aktiwiteit toon teenoor eerste generasie en monofunksionele katalisatore (Figuur 1.3).^{23,26}



Figuur 1.3: Verband tussen katalitiese aktiwiteit en die generasie van 'n dendrimeer

◆ Katalitiese sentrum op periferie ● Katalitiese sentrum in kern

Wanneer die oppervlak of periferie van die dendrimeer egter met katalitiese sentrums gefunksionaliseer word, is daar bewys dat katalitiese aktiwiteit juis toeneem vanaf 'n tweede na 'n derde generasie dendritiese katalisator, vanweë die hoë gelokaliseerde konsentrasie van die katalisator.²⁷ Daarna verlaag katalitiese aktiwiteit ook as gevolg van die steriese hindernis veroorsaak deur die opeenhoping van katalitiese sentrums, soos gesien kan word vanaf die vierde generasie (Figuur 1.3).²⁸

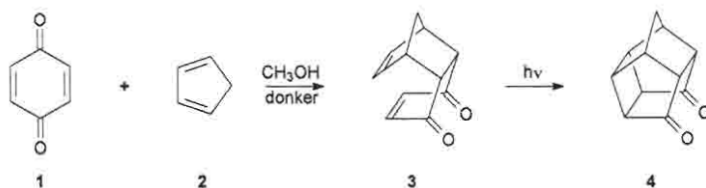
1.6 Beperkings van dendritiese katalisatore

Dit is dus duidelik dat dendrimere wat by katalise betrokke is, beperk is tot laer generasies. Soos reeds genoem, is dit vanweë die geweldige kostes verbonde aan gekataliseerde prosesse, belangrik om die katalisator so goed as moontlik uit die proses te herwin, om die proses koste-effektief te maak.

Membraanfiltrasie, wat een van die eenvoudiger skeidingstegnieke is, is nie altyd suksesvol nie omdat laer generasie dendrimere neig om op hulleself terug te vou en dan ook deur die membraan te beweeg.^{24,25} Hoewel lae generasie dendrimere dus makromolekules is, is hulle intrinsieke driedimensionele eienskappe nie sterk genoeg om in 'n suiwer vorm in katalitiese chemie gebruik te word en terselfertyd die bogenoemde probleem vry te spring nie.

Alisikliese koolwaterstowwe is 'n klas driedimensionele molekules met baie star en rigiede karakter. Hierdie tipe strukture beskik oor ongewone bindingshoeke en -lengtes wat afwyk van die konvensionele koolstof sp^3 -hibridisasiehoeke en -lengtes. Die koolwaterstofgedeeltes van hierdie molekules is baie stabiel en kan slegs onder uiterste reaksiekondisies gemodifiseer word. Die star en rigiede karakter blyk duidelik uit die verhoogde verbrandingsentalpie asook die hoë vormingsentalpie vergeleke met soortgelyke meer alifatiese sisteme.²⁹

As modelsubstraat word pentasiklo[5.4.0.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}]-undekaan-8,11-dioon beskou. Hierdie verbinding word gemaklik vanaf siklopentadiëen **2** en *p*-bensokinoon **1** gesintetiseer (Skema 1.1). Die Diels-Alderadduk **3** wat uit die reaksie verkry word, ondergaan fotosiklisering tydens bestraling met ultravioletlig om dioon **4** met die bespreekte eienskappe te vorm.²⁹⁻³¹



Skema 1.1: Sintese van pentasiklo[5.4.0.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}]-undekaan-8,11-dioon **4**

Verder is daar twee funksionele groepe in hierdie verbinding teenwoordig, naamlik die karbonielgroepe, wat redelik reaktief is en met 'n verskeidenheid reagentse kan reageer om verdere funksionele groepe en dus unieke eienskappe tot die struktuur toe te voeg.^{32,33}

1.7 Doel van studie

'n Kombinasie tussen die eienskappe van dendrimere en strukture met rigiede en driedimensionele karakter, soos die pasbespreekte verbindings, kan dalk 'n moontlike oplossing bied vir die probleme wat tans in dendritiese katalise ondervind word.

In hierdie studie is daar dus ondersoek ingestel na geskikte, starre, driedimensionele alisikliese verbindings (soos derivate van verbinding 4), wat as boustone vir dendrimere, in die kern of periferie, kan dien. Hierdie kombinasie behoort die intrinsieke driedimensionele karakter en ruimtelike struktuur van die totale struktuur te verhoog. Verder is alisikliese verbindings baie stabiel en sal dus verdere stabiliteit aan 'n katalisator kan verleen.^{8,9} Die verhoogde driedimensionaliteit behoort lae generasie dendrimere dus meer lewensvatbaar te maak vir gebruik in chemiese katalise.

Die volgende vier doelwitte word dus gestel om die studie suksesvol uit te voer en sodoende die doel van die studie te bereik:

1. 'n Paar alisikliese strukture wat oor die vermoë behoort te beskik om aan geskikte dendrimeersubstituente (dendrons) te kan koppel, word dus geïdentifiseer en gesintetiseer.
2. Die betrokke eerste generasie dendrons van die geïdentifiseerde, geskikte dendrimeer word gesintetiseer.
3. Koppelingsreaksies tussen die alisikliese strukture en die dendrons word gepoog om te sien of die koppeling van twee uiteenlopende entiteite moontlik is.
4. Molekuulmodellering met die modelleringspakket Accelrys MS Modeling werp verdere lig op die driedimensionele oriëntasie van die resulterende alisikliese dendrimere en bied moontlike verklarings vir eksperimentele suksesse of mislukkings.

1.8 Bibliografie

1. Astruc, D.; Chardac, F.; *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 2991
2. Bosman, A.W.; Janssen, H.M.; Meijer, E.W.; *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 1665
3. Newkome, G.R.; He, E.; Moorefield, C.N.; *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 1689
4. Buhleier, E.; Wehner, W.; Vögtle, F.; *Synthesis*, **1978**, 155
5. Newkome, G.R.; Weis, C.D.; Moorefield, C.N.; Weis, I.; *Macromolecules*, **1997**, *30*, 2300
6. Hummelen, J.C.; van Dongen, J.L.J.; Meijer, E.W.; *Chem. Eur. J.*, **1997**, *3*, 1489
7. Mong, T.K.-K.; Niu, A.; Chow, H.-F.; Wu, C.; Li, L.; Chen, R.; *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 686
8. Chow, H.-F.; Mong, T.K.-K.; Chan, Y.-H.; Cheng, C.H.K.; *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 3815
9. Tam, J.P.; *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **1988**, *85*, 5409
10. Posnett, D.N.; McGrath, H.; Tam, J.P.; *J. Biol. Chem.*, **1998**, 263, 1719
11. Cornils, B.; Herrmann, W.A.; *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*; Wiley-VCH: Weinheim, **1996**
12. Tomalia, D.A.; Kaplan, D.A.; Kruper, W.J.; Cheng, R.C.; Tomlinson, I.A.; Fazio, M.J.; Hedstrand, D.M.; Wilson, L.R.; Jung, C.W.; Edwards, D.S.; *U.S. Patent* 5338532, **1994**
13. van Heerbeek, R.; Kamer, P.C.J.; van Leeuwen, P.W.N.M.; Reek, J.N.H.; *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3717
14. Reek, J.N.H.; de Groot, D.; Oosterom, G.E.; Kamer, P.C.J.; van Leeuwen, P.W.N.M.; *Rev. Mol. Biotechnol.*, **2002**, *90*, 159
15. Brunner, H.; *J. Organomet. Chem.*, **1995**, *500*, 39
16. Dasgupta, M.; Peori, M.B.; Kakkkar, A.K.; *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, 233-234, 223
17. van Koten, G.; Jastrzebski, J.T.B.H.; *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1999**, *146*, 317
18. de Vos, D.E.; van Kelecom, I.F.J.; A., J.P.; *Chiral catalyst immobilization and recycling*; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**

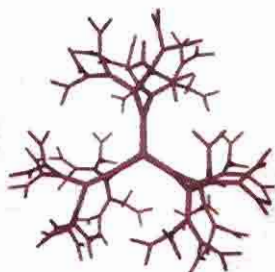
19. de Gennes, P.G.; Hervet, H.; *J. Phys. Lett.*, **1983**, *44*, L351
20. Lescanec, R.L.; Muthukumar, M.; *Macromolecules*, **1990**, *23*, 2280
21. Mourey, T.H.; Turner, S.R.; Rubinstein, M.; Fréchet, J.M.J.; Hawker, C.J.; Wooley, K.L.; *Macromolecules*, **1992**, *25*, 2401
22. Mansfield, M.L.; Klushin, L.I.; *Macromolecules*, **1993**, *26*, 4262
23. Oosterom, G.E.; van Haaren, R.J.; Reek, J.N.H.; Kamer, P.C.J.; van Leeuwen, P.W.N.M.; *Chem. Commun.*, **1999**, 1119
24. Hovestad, N.J.; Eggeling, E.B.; Heidbüchel, H.J.; Jastrzebski, J.T.B.H.; Kragl, U.; Keim, W.; Vogt, D.; van Koten, G.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, 1655
25. Eggeling, E.B.; Hovestad, N.J.; Jastrzebski, J.T.B.H.; Vogt, D.; van Koten, G.; *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 8857
26. Mak, C.C.; Chow, H.-F.; *Macromolecules*, **1997**, 1228
27. Lee, J.-J.; Ford, W.T.; Moore, J.A.; Li, Y.; *Macromolecules*, **1994**, *27*, 4632
28. Kleij, A.W.; Gebbink, J.M.K.; van der Nieuwenhuijzen, P.A.J.; Kooijman, H.; Lutz, M.; Spek, A.L.; van Koten, G.; *Organometallics*, **2001**, *20*, 634
29. Cookson, R.C.; Crundwell, E.; Hill, R.R.; Hudec, J.; *J. Chem. Soc.*, **1964**, 3062
30. Cookson, R.C.; Crundwell, E.; Hudec, J.; *Chem. Ind. (London)*, **1958**, 1003
31. Cookson, R.C.; Hill, R.R.; Hudec, J.; *J. Chem. Soc.*, **1964**, 3043
32. Marchand, A.P.; Allen, R.W.; *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1596
33. Marchand, A.P.; *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1011

Hoofstuk 2

Inleiding tot dendrimere

2.1 Agtergrond

Die term 'dendriemere' is van die Griekse woord 'dendro', wat boomagtig beteken, afgelei. Dit is ook die sinoniem vir die Latynse term 'arbor' vir boom, waarvan 'arborol' afgelei is (Figuur 2.1). In die verlede is daar na arborole asook 'kaskademolekules' verwys. Kaskades impliseer die opeenvolgende lae of generasies in die dendriemere.¹



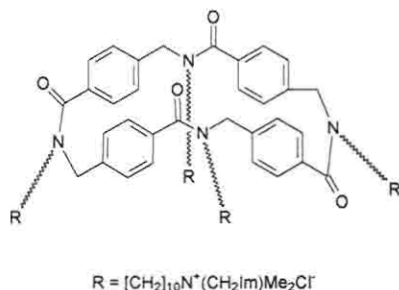
Figuur 2.1: Ooreenkoms tussen 'n boom en 'n voorstelling van 'n dendriemere

Ideaal gesproke is dendrimere perfekte, monodisperse makromolekules met 'n reëlmatige, hoogsvetakte driedimensionele struktuur.¹ Soos reeds genoem, is die strukturele diversiteit van molekules wat as monomeereenhede gebruik word, indrukwekkend. Dit wissel van suiwer koolwaterstowwe, tot peptiede, tot gekoördineerde verbindings.²

Uit dié verskeidenheid van boustene vloei 'n diverse groep dendrimere met 'n verskeidenheid toepassings in verskillende velde. Onder hierdie toepassings val dendrimere wat as sintetiese modelle vir biologiese katalisatore gebruik word, ekso- en endoreseptore, unimolekulêre miselle, biosensors, boustene vir die vervaardiging van nuwe materiale, molekulêre draers vir chemiese katalisatore asook potensiële draers vir die aflewering van geneesmiddels en immunogene.³⁻⁵

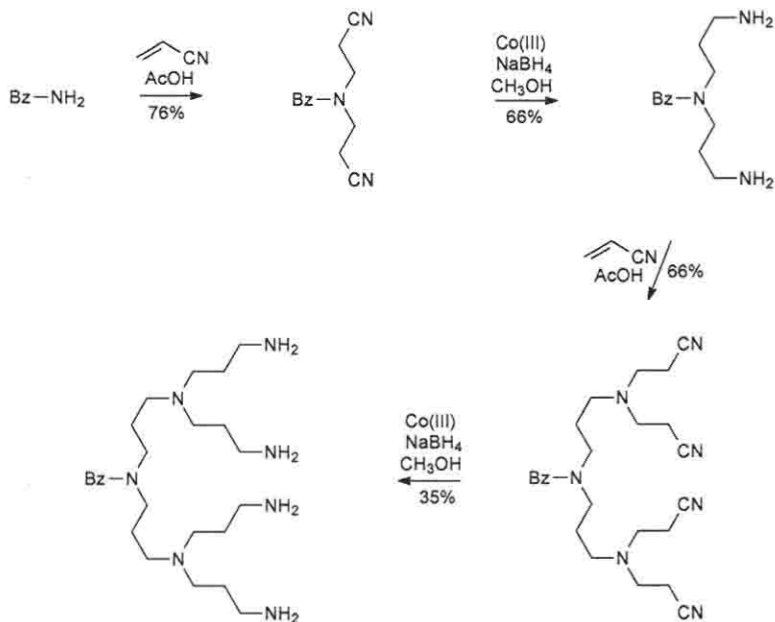
2.2 Geskiedenis

Teen die einde van die sewentiger jare, het die belangstelling en soeke na groter ligande wat selektief is vir spesifieke substrate, drasties toegeneem en die navorsing dus baie in die rigting van gas-gasheerinteraksies⁶⁻⁸ en supramolekulêre chemie⁹⁻¹² gedwing. 'Tentakel'-¹³ of 'seekatmolekules',^{14,15} waarvan lang stringe molekules soos arms vanaf 'n sentrale punt (hetsy 'n enkele molekule of makrosiklus) na buite reik, is gesintetiseer. Sommige van die seekat asaparasiklofane kon as selektiewe katalisatore ten opsigte van die vorm van die substraat optree ten spyte daarvan dat die strukture hoogs beweeglik is.¹⁵ Die ensiemmodel (Figuur 2.2) kon die hidrolise van *p*-nitrofenielesters kataliseer waarin selektiwiteit ten opsigte van die alkielkettinglengte in die asielfunksionaliteit duidelik was.



Figuur 2.2: Voorbeeld van 'n vierarm seekatverbinding wat in substraatselektiewe katalise gebruik word

Na hierdie vroeë deurbraak is die eerste dendrimeertipe verbinding in 1978 deur Vögtle en medewerkers¹⁶ gesintetiseer. 'n Kaskadesintese waarin akrilonitriël deur 'n herhalende, uitputtende Michael-tipe addisie aan 'n amien geheg word, is voorgestel. Dit word deur die reduksie van die nitrilgroepe na primêre amiene opgevolg, sodat die reaksie, teoreties, *ad infinitum* herhaal kan word om hoogsvertakte makromolekulêre ligande te lewer (Figuur 2.3). Aanvanklik is baie tegniese probleme tydens die reduksiestap ondervind, maar hierdie probleme is later oorkom.¹⁷⁻¹⁹ Hierdie poli-(propileen-imien)dendrime word vandag op kommersiële skaal gesintetiseer.²⁰



Figuur 2.3: Sintese van poli-(propileenimien)dendrimeer

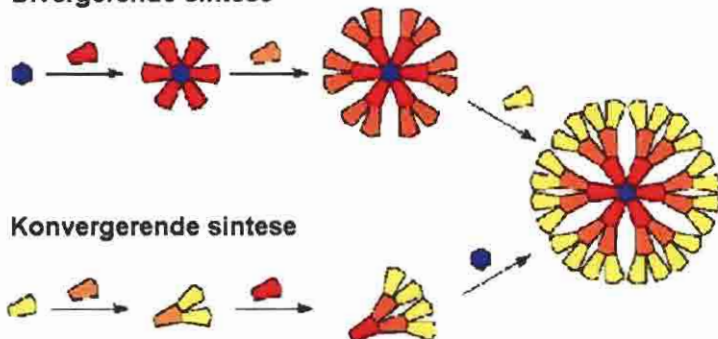
Verskeie navorsers het die weg gebaan wat die divergerende sintese van dendrimere betref. Hieronder was Vögtle en medewerkers,¹⁶ Wörner en Mülhaupt,¹⁸ Meijer en de Brabander-van den Berg,¹⁹ Denkewalter *et al.*,²¹ Tomalia²² en Newkome *et al.*²³ Verdere deurbrake in sintesewyses is in 1990 deur Hawker en Fréchet²⁴ gerapporteer toe die konvergerende sintese bekend gestel is.

2.3 Sintetiese strategieë

Twee strategieë bestaan vir die sintese van dendrimere. Beide hierdie strategieë behels opeenvolgende, komplementêre afskermende- en ontskermende sintesestappe.⁵

Tydens die divergerende sintese, word die dendriemere vanaf die kern gebou. Tydens die eerste sintesestap word n aantal reaktiewe groepe ($n = 2$ of 3), wat elk weer oor twee of drie onaktiewe reaksiepunte beskik, aan die kern geheg. Die onaktiewe reaksiepunte op die periferie (oppervlak) word dan geaktiveer om met 'n nuwe laag monomeereenhede te reageer. Tydens elke sintesestap word 'n nuwe laag reaktiewe groepe met onaktiewe reaksiepunte aangeheg. Elke laag staan as 'n generasie bekend. Die molekule divergeer dus vanaf die kern (Figuur 2.4).

Divergerende sintese



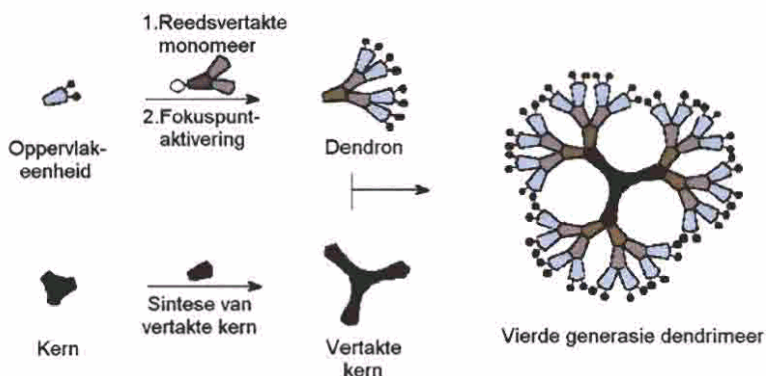
Figuur 2.4: Figuurlike voorstelling vir die bereiding van dendrimere

Tydens die tweede strategie, naamlik die konvergerende sintese, word die dendriemere vanaf die periferie na die kern gebou. Die uitgangstof is dus die molekules wat hulself (by die voltooide dendriemere) op die periferie van die dendriemere sal bevind. Op hierdie wyse word die dendriemere gesintetiseer deur telkens twee (of soms drie) van die groeiende dendritiese wigte (dendrons) deur 'n volgende reaktiewe molekule vas te vang. Uiteindelik word die dendritiese wigte gesamentlik deur 'n enkele sentrale molekule vasgevang, wat dan as kern dien.^{1,2,5}

Oor die algemeen is dendrimere wat op 'n konvergerende wyse gesintetiseer word, meer homogeen as dendrimere wat op 'n divergerende wyse gesintetiseer word.^{1,2} Dit is die gevolg van 'n tweevoudige of drievoudige vermindering in die aantal reaksies wat met elke sintesestap gepaard gaan, terwyl die aantal reaksies in 'n divergerende sintese eksponensieel toeneem tydens elke stap. Die gevolg is dat met die divergerende sintese, die oppervlak van die molekule steries so verhoë raak dat reaksies onvolledig plaasvind en die selektiwiteit by elke toenemende generasie afneem. Sodoende akkumuleer die aantal defektiewe setels met elke generasie wat toegevoeg word. Suiwering van die defektiewe dendriemere van die defektiewe produkte raak feitlik onmoontlik, veral by die hoër generasies.^{1,2}

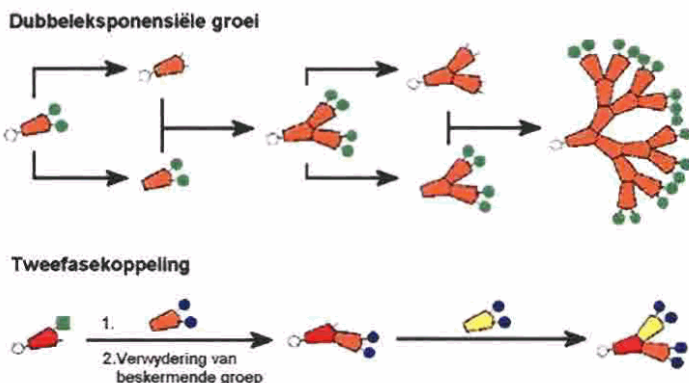
Omdat die aantal setels waar reaksies plaasvind tydens 'n konvergerende sintese met elke nuwe generasie drasties verminder, word slegs 'n klein persentasie defektiewe produkte gevorm. Elke nuwe generasie dendrons kan dus makliker van die defektiewe dendrons gesuiwer word, sodat die suiwerheid en homogeniteit van die uiteindelijke produk baie hoër is.¹

'n Kombinasie tussen die twee tegnieke is ook al gebruik om sekere dendritiese strukture te berei. Omdat die dendrons wat tydens die konvergerende sintese gevorm word, by die hoër generasies toegang tot die kern (fokuspunt) steries verhoë, kan dit probleme skep by die finale stap waartydens die wigte aan 'n sentrale kern gekoppel word. In hierdie gevalle word 'n kern met dendriete deur die divergerende metode gesintetiseer sodat die kern meer toeganklik vir die dendrons tydens die koppelingsreaksie kan wees (Figuur 2.5).⁵



Figuur 2.5: Voorstelling van 'n kombinasie tussen die divergerende en die konvergerende sintese

Behalwe vir die bogenoemde en meer algemene sintesewêë, is verskeie ander sintetiese strategieë al gerapporteer in 'n poging om op die tekortkominge van die konvensionele sintesewêë te verbeter.⁵ Hieronder val die gebruik van tweefasekoppeling, dubbel-eksponensiële groei (Figuur 2.6),²⁵ ortogonale koppeling en meervoudige addisie eenpotsintese.²⁶ Hierdie metodes het egter elk weer hul eie tekortkominge.



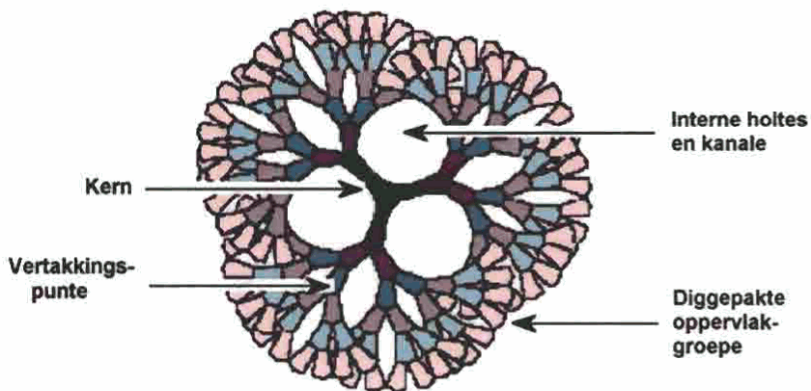
Figuur 2.6: Voorstelling van dubbeleksponensiële groei en tweefasekoppeling

2.4 Dendritiese struktuur

Soos reeds deur herhaaldelike pogings van sintese en suiwering bewys, is daar 'n beperking op die aantal generasies wat defekvry gesintetiseer kan word.²⁷ As daar in ag geneem word dat die aantal vertakkingspunte op die oppervlak van die dendrimeer eksponensieel toeneem as 'n funksie van die generasie, terwyl die oppervlak van die dendrimeer slegs met die vierkant van die generasie en die volume met die derdemag van die generasie toeneem, is dit duidelik dat sintese 'n punt sal bereik waarna die dendrimeer nie meer kan groei nie as gevolg van 'n tekort aan ruimte. Soos wat verder van die kern wegbeweeg word, neem die digtheid van die dendrimeer dus vinnig toe; hierdie toename in digtheid het 'n drastiese effek op die struktuur van die dendrimeer.

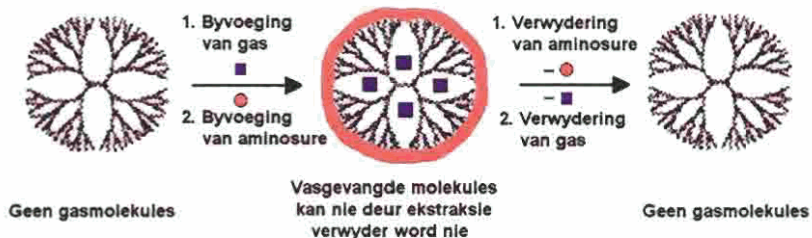
By hoër generasies neem die dendrimeer 'n globulêre konformasie aan.^{23,28,29} Vertakkingspunte kan in sommige gevalle na die binnekant van die dendrimeer terugvou en kan dus naby die kern, verspreid deur die struktuur, of op die oppervlak voorkom. Hierdie verspreiding word deur die dendrimeersamestelling asook die oplosmiddel bepaal.^{27,30-32}

Molekuulmodellering het getoon dat wanneer die vertakkingspunte hoofsaaklik op die periferie voorkom, die binnekant van die dendrimeer gedefinieerde ruimtes en kanale bevat.^{32,33} Dit is hierdie eienskap van dendrimere wat tydens gas-gasheerinteraksies benut word waar die gasmolekules binne-in hierdie gedefinieerde ruimtes vasgevang word.^{34,35}



Figuur 2.7: Dendriemeerstruktuur

Een van die eerste roetes wat sedert die fokusverskuiwing vanaf suiwer sintese na oorwegend toepassing ondersoek is, was die funksionalisering van reeds bestaande dendrimere. Amper een van die beste voorbeelde van postsintese-modifisering, is die 'dendritiese boks' wat deur Meijer en de Brabander-van den Berg¹⁹ ontwikkel is. Die terminale amiene van 'n poli-(propileenimien)dendriemeer is met groot, steriese aminosure gefunksionaliseer om sodoende 'n omhulsel rondom die dendriemeer te vorm. Die dendriemeer was in staat om gasmolekules van spesifieke groottes in die binneste ruimtes vas te vang en dan later weer vry te stel wanneer die omhulsel verwyder word.



Figuur 2.8: Die dendritiese boks deur Meijer¹⁹

Daar bestaan groot selektiwiteit ten opsigte van die tipes molekules wat as gaste in die binneste ruimtes van 'n dendrimeer gehuisves kan word, asook die gemak waarmee die gasmolekules weer vrygelaat kan word. Hierdie eienskappe hang af van die aard van die gasmolekules, die chemiese samestelling van die binneruimte van die dendrimeer asook die dendrimeerperiferie en die grootte van die holtes waaroor die dendrimeer beskik. Die tipe interaksie tydens enkapsulering speel ook 'n rol – hierdie interaksie kan wissel van kovalente binding tot elektrostatiese interaksie, kompleksering, steriese behoud, asook verskeie swakke interaksies soos Van der Waals-binding en waterstofbinding.³⁶

Funksionalisering van dendrimere na sintese kan egter lomp wees. Meer akkurate beheer oor die struktuur en dus die funksionaliteit van die dendrimeer, kan verkry word as die dendrimeer van die staanspoor af beplan word – met ander woorde die tipe kern, spesifieke molekules wat as monomeereenhede gebruik gaan word en ook oppervlak-funksionaliteite. Al hierdie verskillende faktore kan dan meer spesifiek op die einddoel gerig wees.

2.5 Toepassings

Wanneer daar na die toepassingsmoontlikhede van dendrimere gekyk word, loop daar een goue draad deur die oorgrote meerderheid toepassings, naamlik die feit dat dendrimere as gashere of draers vir reeds gesintetiseerde verbindinge of bestaande molekules kan optree.

Sommige van die areas waar dendrimere reeds as draers opgetree het, is as oplosmiddels vir sekere molekules (miselkarakter),³⁶⁻³⁸ draers vir katalisatore en farmakologiese middels, asook vertragende vrystellingsmiddels vir parfume, onkruidodors en farmakologiese middels.³⁹

Omdat die motivering vir hierdie studie gespruit het uit die toekoms van katalitiese chemie, sal daar verder hoofsaaklik op hierdie toepassing gefokus word.

2.5.1 Dendrimere in katalise

Die idee dat dendrimere in katalise gebruik kan word, het vroeg reeds ontstaan en het dus 'n redelike lang geskiedenis.⁶⁻⁸ Ten spyte van die belowende eienskappe naamlik gas-gasheerinteraksies, die molekulêre grootte van dendrimere en die ontwikkeling wat reeds in die veld gedoen is, is daar steeds 'n hele paar probleme wat uit die weg geruim moet word voordat dendrimere in industriële prosesse gebruik sal kan word.

Navorsing in die rigting is egter vinnig besig om te eskaleer. Wanneer faktore in ag geneem word soos die vermoë van dendrimere om as gashere op te tree,⁴⁰⁻⁴⁵ hulle biologiese aktiwiteit³⁷ en ook katalitiese aktiwiteit wat reeds bewys is by vertakte verbindings,⁴⁶ lyk dendritiese katalisatore tog na 'n haalbare einddoel.

Vanweë hul aard en besondere eienskappe, bied dendrimere die unieke geleentheid om die voordele van homogene en heterogene katalise te kombineer. Dendrimere kan 'n homogene katalitiese sisteem bied en terselfertyd met gemak uit die reaksiemengsel verwyder word vanweë hul fisiese grootte.

Die meerderheid navorsing met betrekking tot dendrimere wat betrokke is in katalise, is dus tot dusver in homogene katalise gedoen.⁴⁶ Die volgende reaksies is al deur dendritiese katalisatore gekataliseer met resultate wat wissel van baie positief tot minder positief (nie noodwendig in volgorde):

- Kharasch-addisie van CCl_4 aan metakrilaat deur Ni^{2+} ⁴⁷
- CO/alkeenpolimerisasie deur Pd^{2+} ³⁶
- Pd^{2+} -gekataliseerde alliliese alkilering⁴⁸
- Hidrogenering van olefiene⁴⁹
- Rh-gekataliseerde hidroformilering^{50,51}
- Heck-reaksie (Pd^{2+})⁵¹
- Elektronoordrag kettingkatalise⁵²
- Diels-Alder-reaksies gekataliseer deur Cu^{2+} ⁵³⁻⁵⁵
- Knoevenagel- en Aldol-kondensasies en Michael-addisie⁵⁶
- Alkeenmetatase gekataliseer deur Ru^{2+} -komplekse⁵⁷

Die eerste rapportering van heterogene dendritiese katalise is eers in 2000 gemaak en wel op die Fischer-Tropsch-reaksie waarin onoplosbare dendritiese Lewis-sure in Mukayama- en Friedel-Crafts-reaksies gebruik is.⁵⁸

Verdere afdelings in katalise waar dendrimere reeds gebruik is, is:

- Asimetriesse katalise deur chirale metallodendrimere⁵⁹⁻⁶²
- Oksidasiereaksies⁶³⁻⁶⁵
- Partikeldendrimere samestellings⁶⁶
- Redokskatalise⁶⁷
- Dendritiese katalisatore op ondersteuningsmateriale (Heck-reaksie,⁶⁸ hidroformilering,⁶⁹ en epoksidasie van sikloheksen⁷⁰)
- Miel- en fase-oordragkatalise⁷¹
- Dendritiese organiese katalisatore⁷²
- Ensiemimieke⁷³
- Membraanreaktors^{74,75}
- Katalise in dendritiese polimerisasie⁷⁶

'n Algemene afleiding wat uit gerapporteerde katalitiese dendrimersisteme gemaak kan word, is dat aktiwiteit in meeste gevalle deur 'n dendritiese sisteem bevorder word, of as dit nie die geval is nie, ten minste met die monometaalkatalisator vergelyk. Daar word in sommige gevalle 'n versterkingseffek gesien met 'n toename vanaf die eerste na die tweede generasie, maar daarna neem die aktiwiteit of geleidelik of baie drasties af. Die tipe effek hang baie sterk af van die tipe dendrimere, die ruimtelike struktuur, die tipe katalisator en die tipe interaksie waarop die kombinasie van die twee entiteite gebaseer is.

Nie net word 'n invloed op die aktiwiteit van die katalisator waargeneem nie, maar in gevalle was daar 'n baie duidelike positiewe dendritiese effek in terme van selektiwiteit.⁷⁷

Verdere positiewe resultate wat verkry is, is dat katalisatorstabiliteit verhoog kan word wanneer dit in die kern van die dendrimere ingesluit word.⁷⁸

Die stelling is reeds bo twyfel bewys – een van die mees belowende voordele wat dendritiese katalisatore inhou, is die kombinerings van die voordele van homogene en heterogene katalitiese sisteme. 'n Ideale dendritiese katalisator moet 'n oplosbare, multifunksionele makromolekule wees wat oor 'n konformasie beskik waarin al die aktiewe setels in die dendrimeer vervat, maklik toeganklik is vir die migrerende reaktante in die reaksie-medium. Daarby is dendritiese katalisatore maklik uit die reaksie-medium herwinbaar vanweë hul molekulêre grootte.⁷⁹

2.6 Karakterisering

Kernmagnetiese resonans-spektroskopie (KMR) en massaspektrometrie (MS) was tot dusver van onskatbare waarde in die opklaring van dendritiese strukture. Die ¹H- en ¹³C-KMR-spektra kan verbasend eenvoudig wees wanneer die dendrimeer uit dieselfde, reëlmatig herhalende monomeereenhede bestaan. Baie inligting kan uit hierdie spektra verkry word, veral oor defekte en onsuiverhede binne die dendrimeerstruktuur.

Sagte ionisasietegnieke soos matriksgesteunde laserdesorpsie-ionisasie vlugtydmassa-spektrometrie (MALDI-TOF, Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation-Time of Flight)^{14,80} en elektrospoei (ES)¹⁵ wat die afgelope dekades ontwikkel is, het ook geweldig bygedra tot die gemak waarmee dendrimere en ander hoë molekulêre massa molekuulstrukture opgeklaar kan word.

Verder speel elektronmikroskopie 'n groot rol in die waarneming van dendrimere¹⁶ en hul aggregate.^{23,28,81-83} Gelpermeasie chromatografie (GPC) word vir die berekening van die wentelradius, hidrodinamiese radii¹⁷⁻¹⁹ en polidispersiteit gebruik.

Kapillêre elektroforese is deur Brothers *et al.*⁸⁴ gebruik vir die karakterisering van poli-(amido-amien)dendrimere (PAMAM-dendrimere).

2.7 Bibliografie

1. Bosman, A.W.; Janssen, H.M.; Meijer, E.W.; *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 1665
2. Zeng, F.; Zimmerman, S.C.; *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 1681
3. Beezer, A.E.; King, A.S.H.; Martin, I.K.; *Tetrahedron*, **2003**, 59, 3873
4. Maes, W.; Amabilino, D.B.; Dehaen, W.; *Tetrahedron*, **2003**, 59, 3937
5. Newkome, G.R.; He, E.; Moorefield, C.N.; *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 1689
6. Cram, D.J.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 1009
7. Cram, D.J.; Cram, J.M.; *Science*, **1974**, 183, 803
8. Pedersen, C.J.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 1021
9. Lehn, J.-M.; *Acc. Chem. Res.*, **1978**, 11, 49
10. Lehn, J.-M.; *Pure Appl. Chem.*, **1978**, 50, 871
11. Lehn, J.-M.; *Science*, **1985**, 227, 849
12. Lehn, J.-M.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 89
13. Suckling, C.J.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 661
14. Hyatt, J.A.; *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 1808
15. Murakami, Y.; Nakano, A.; Akiyoshi, K.; Fukuya, K.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1981**, 2800
16. Buhleier, E.; Wehner, W.; Vögtle, F.; *Synthesis*, **1978**, 155
17. Moors, R.; Vögtle, F.; *Chem. Ber.*, **1993**, 126,
18. Wörner, C.; Mülhaupt, R.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 1306
19. de Brabander-van den Berg, E.M.M.; Meijer, E.W.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 1308
20. O'Sullivan, D.A.; *Chem. Eng. News*, **1993**, 20
21. Denkwalter, R.G.; Kolc, J.F.; Lukasavage, W.J.; *U.S. Patent* 4410688, **1983**
22. Tomalia, D.A.; *Aldrichimica Acta*, **1993**, 26, 91
23. Newkome, G.R.; Yao, Z.; Baker, G.R.; Gupta, V.K.; *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2004
24. Hawker, C.J.; Fréchet, J.M.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 7638

25. Kawaguchi, T.; Walker, K.L.; Wilkins, C.L.; Moore, J.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2159
26. Maraval, V.; Pyzowski, J.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P.; *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 2043
27. de Gennes, P.G.; Hervet, H.; *J. Phys. Lett.*, **1983**, *44*, L351
28. Newkome, G.R.; Yao, Z.; Baker, G.R.; Gupta, V.K.; Russo, P.S.; Saunders, M.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 849
29. Naylor, A.M.; Goddard III, W.A.; Kiefer, G.E.; Tomalia, D.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 2339
30. Lescanec, R.L.; Muthukumar, M.; *Macromolecules*, **1990**, *23*, 2280
31. Mourey, T.H.; Turner, S.R.; Rubinstein, M.; Fréchet, J.M.J.; Hawker, C.J.; Wooley, K.L.; *Macromolecules*, **1992**, *25*, 2401
32. Mansfield, M.L.; Klushin, L.I.; *Macromolecules*, **1993**, *26*, 4262
33. Murat, M.; Grest, G.S.; *Macromolecules*, **1996**, *29*, 1278
34. Steel, C.; Vögtle, F.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1992**, *31*,
35. Maciejewski, M.; *J. Macromol. Sci., Chem.*, **1982**, *A17*, 689
36. Kleij, R.A.; van Leeuwen, P.W.N.M.; van der Made, A.W.; *Chem. Abstr.*, **1992**, *116*, 129870
37. Hawker, C.J.; Wooley, K.L.; Fréchet, J.M.J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 1287
38. Schenning, A.P.H.J.; Peeters, E.; Meijer, E.W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4489
39. Tomalia, D.A.; Kaplan, D.A.; Kruper, W.J.; Cheng, R.C.; Tomlinson, I.A.; Fazio, M.J.; Hedstrand, D.M.; Wilson, L.R.; Jung, C.W.; Edwards, D.S.; *U.S. Patent* 5338532, **1994**
40. Nagasaki, T.; Ukon, M.; Arimori, S.; Shinkai, S.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 608
41. Nagasaki, T.; Kimura, O.; Ukon, M.; Arimori, S.; Hamachi, I.; Shinkai, S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 75

42. Jansen, J.F.G.A.; Janssen, R.A.J.; de Brabander-van den Berg, E.M.M.; Meijer, E.W.; *Science*, **1994**, 266, 1226
43. Jansen, J.F.G.A.; Janssen, R.A.J.; de Brabander-van den Berg, E.M.M.; Meijer, E.W.; *Adv. Mater.*, **1995**, 7, 561
44. Jansen, J.F.G.A.; Meijer, E.W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 4417
45. Jiang, D.-L.; Aido, T.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 1523
46. Astruc, D.; Chardac, F.; *Chem. Rev.*, **2001**, 101, 2991
47. van Koten, G.; Jastrzebski, J.T.B.H.; *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1999**, 146, 317
48. Oosterom, G.E.; van Haaren, R.J.; Reek, J.N.H.; Kamer, P.C.J.; van Leeuwen, P.W.N.M.; *Chem. Commun.*, **1999**, 1119
49. Mizugaki, T.; Ooe, M.; Ebitani, K.; Kaneda, K.; *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1999**, 145, 329
50. de Groot, D.; Emmerink, P.G.; Coucke, C.; Reek, J.N.H.; Kamer, P.C.J.; van Leeuwen, P.W.N.M.; *Inorg. Chem. Commun.*, **2000**, 3, 711
51. Reetz, M.T.; Lohmer, G.; R., S.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 1526
52. Alonso, E.; Astruc, D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 3222
53. Chow, H.-F.; Mong, T.K.-K.; Wan, C.-W.; Wang, Z.-Y.; *In Advances in Dendritic Macromolecules*; G. R. Newkome, JAI Greenwich, CT, **1999**
54. Chow, H.-F.; Mak, C.C.; *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 5116
55. Mak, C.C.; Chow, H.-F.; *Macromolecules*, **1997**, 1228
56. Maraval, V.; Laurent, R.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P.; *Organometallics*, **2000**, 19, 4025
57. Garber, S.B.; Kingsbury, J.S.; Gray, B.L.; Hoveyda, A.H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 8168
58. Reetz, M.T.; Giebel, D.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2000**, 39, 2498
59. Brunner, H.; *J. Organomet. Chem.*, **1995**, 500, 39
60. Brunner, H.; Altmann, S.; *Chem. Ber.*, **1994**, 127, 2285
61. Brunner, H.; Fürst, J.; Ziegler, J.; *J. Organomet. Chem.*, **1993**, 454, 87

62. Djojo, F.; Ravanelli, E.; Vostrowsky, O.; Hirsch, A.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 1051
63. Meunier, B.; *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 1411
64. Meunier, B.; *Biomimetic Oxidations Catalyzed by Transition Metal Complexes*; Imperial College Press: London, **2000**
65. Francavilla, C.; Drake, M.D.; Bright, F.V.; Detty, M.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 57
66. Zhao, M.; Crooks, R.M.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1999**, 38, 364
67. Crooks, R.M.; Zhao, M.; Tokuhisa, H.; *Proc. Electrochem. Soc.*, **1999**, 98, 194
68. Alper, H.; Arya, P.; Bourque, C.S.; Jefferson, G.R.; Manzer, L.E.; *Can. J. Chem.*, **2000**, 78, 920
69. Bourque, C.S.; Maltais, F.; Xiao, W.J.; Tardif, O.; Alper, H.; Manzer, L.E.; Arya, P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 121, 3035
70. Kriesel, J.W.; Tilley, T.D.; *Chem. Mater.*, **2000**, 12, 1171
71. Kenaway, E.-R.; *Pure Appl. Chem.*, **1998**, 35, 657
72. Lee, J.-J.; Ford, W.T.; Moore, J.A.; Li, Y.; *Macromolecules*, **1994**, 27, 4632
73. Habicher, T.; Diederich, F.; Gramlich, V.; *Helv. Chim. Acta*, **1999**, 82, 1066
74. Sirkar, K.K.; Shanbhag, P.V.; Kovvali, A.S.; *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1999**, 38, 3715
75. Brinkmann, N.; Giebel, D.; Lohmer, G.; Reetz, M.T.; Kragl, U.; *J. Catal.*, **1999**, 183, 163
76. Radke, W.; Litvinenko, G.; Müller, A.H.E.; *Macromolecules*, **1998**, 31, 329
77. Ropartz, L.; Morris, R.E.; Foster, D.F.; Cole-Hamilton, D.J.; *Chem. Commun.*, **2001**, 361
78. van Heerbeek, R.; Kamer, P.C.J.; van Leeuwen, P.W.N.M.; Reek, J.N.H.; *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3717
79. Hearshaw, M.A.; Moss, J.R.; *Chem. Commun.*, **1998**, 1
80. Vögtle, F.; Weber, E.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1974**, 13, 814
81. Newkome, G.R.; Baker, G.R.; Saunders, M.J.; Russo, P.S.; Gupta, V.K.; Yao, Z.; Miller, J.E.; Bouillion, K.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 752

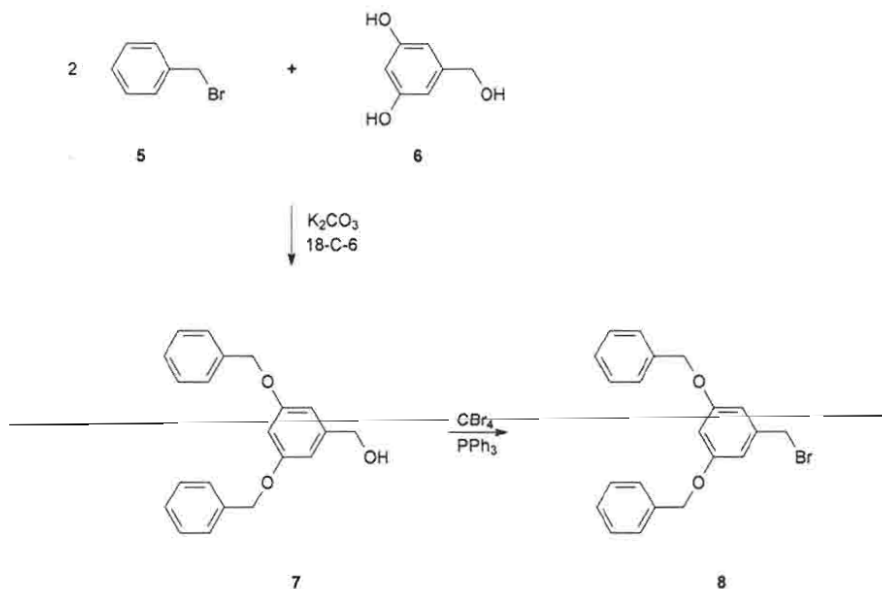
82. van Hest, J.C.M.; Elissen-Román, C.; Baars, M.W.P.L.; Delnoye, D.A.P.; van Genderen, M.H.P.; Meijer, E.W.; *Proc. Am. Chem. Soc. Div. Polym. Mater.*, **1995**, *73*, 281
83. van Hest, J.C.M.; Baars, M.W.P.L.; Delnoye, D.A.P.; van Genderen, M.H.P.; Meijer, E.W.; *Science*, **1995**, *268*, 1592
84. Brothers, H.M.I.; Piehler, L.T.; Tomalia, D.A.; *J. Chromatogr. A.*, **1998**, *814*, 233

Hoofstuk 3

Sintese van alisikliese bensiliese poli-eterdendrimere

3.1 Sintese van die eerste generasie poli-eterdendron 8

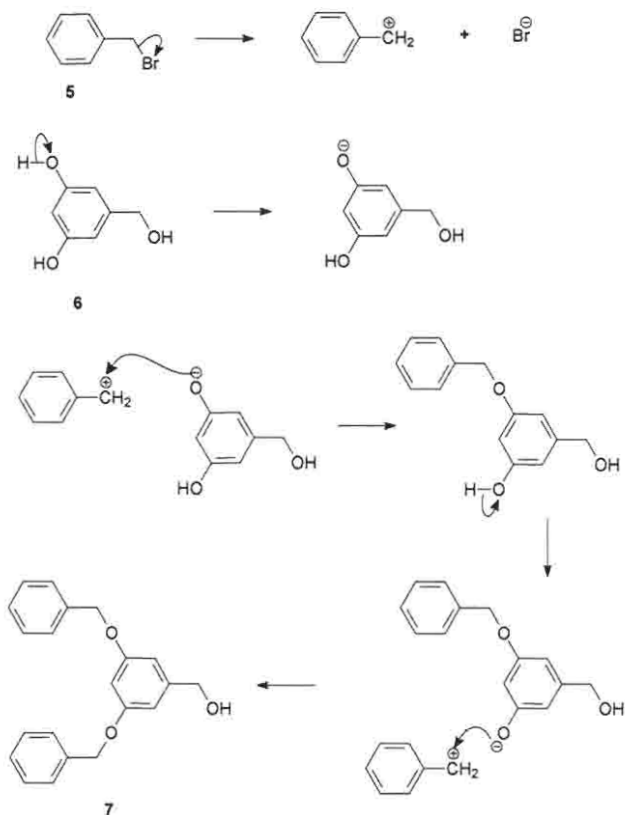
Eerstens moes 'n geskikte dendrimeer gekies word waarvan die dendrons oor die regte eienskappe beskik om aan 'n alisikliese struktuur te kan koppel. Vanweë die matige reaksiekondisies, goeie opbrengs en die gemak van suiwing is die bensiliese poli-eterdendrimeer van Hawker en Fréchet¹ wat in 1990 gerapporteer is, gekies. Hierdie dendrimeer word op die konvergerende wyse gesintetiseer. In Skema 3.1 word die reaksieskema vir die sintese van die eerste generasie broomdendron 8 uiteengesit.



Skema 3.1: Sintese van bensiliese poli-eterdendron 8

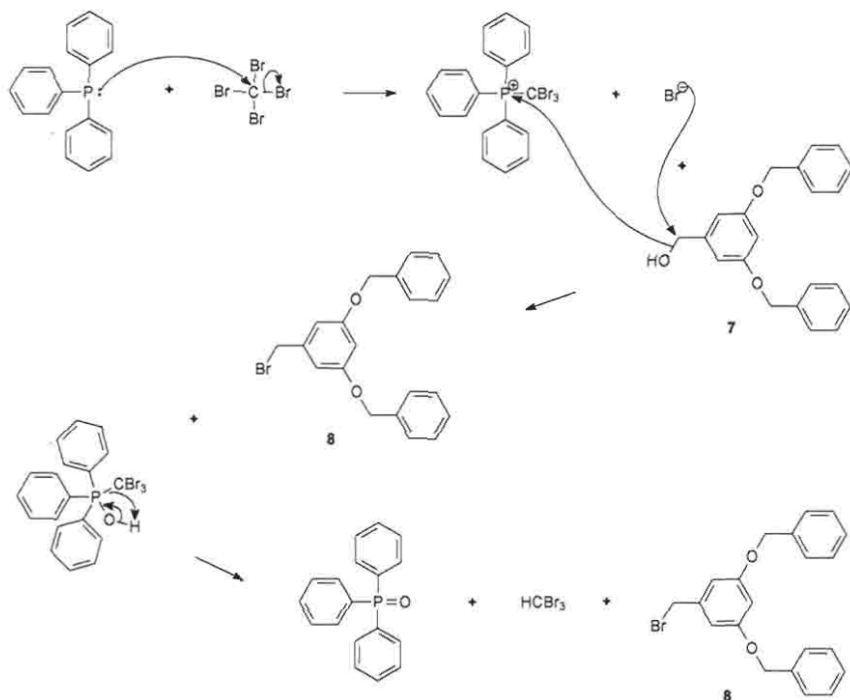
Die verlangde generasie kan verkry word deur bogenoemde sintesestappe te herhaal deur telkens die vorige generasie bensiliese broomdendron te reageer met 3,5-dihidroksibensielalkohol (6) in 'n 2:1 verhouding. Sodoende word die dendron gesintetiseer tot by die verlangde generasie.

'n Voorgestelde meganisme vir die vorming van 8 sien soos volg daaruit:²



Skema 3.2

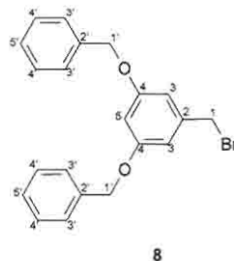
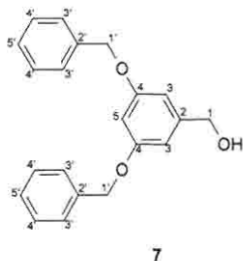
Daarna word die hidroksielgroep op **7** met 'n broomatoom verplaas deur **7** met koolstoftetrabromied en trifenielfosfien te behandel. Die substitusie en gelyktydige oksidasie van trifenielfosfien kan moontlik soos volg geskied:



Skema 3.3

Die aromatiese karakter van **7** en **8** word duidelik op die infrarooispektra (KBr-skywe, **Figure A.1** en **A.2**, **Addendum**) waargeneem. Substitusie van die hidroksielgroep met 'n broomatoom kan gesien word in die verdwyning van die hidroksielpiek by 3380 cm^{-1} en die verskyning van die broompiek by 680 cm^{-1} . Verder word 'n sterk $\text{CH}_2\text{-Br}$ wiewgvibrasie by 1170 cm^{-1} waargeneem. Die onderskeie molekulêre massas van **7** en **8** met die karakteristieke isotoopvoorkoms vir **8** is met elektronimpak-massaspektrometrie (**Figure A.11** en **A.12**) bevestig. ^1H - en ^{13}C -KMR-data (**Figure A.20** tot **A.23**) stem met die literatuur¹ ooreen en word in **Tabel 3.1** weergegee.

Tabel 3.1: ^1H - en ^{13}C -KMR-data^a van 7^b en 8^c



<i>Koolstof / Waterstof</i>	δ_{H} (dpm) 7	δ_{H} (dpm) 8	δ_{C} (dpm) 7	δ_{C} (dpm) 8
1	4.598 s	4.577 s	65.16 D	34.24 D
2	-	-	143.44	139.94
3	6.639 d	6.739 d	105.75 D	108.27 D
4	-	-	160.12	159.42
5	6.539 t	6.618 t	101.32 D	101.73 D
1'	5.027 s	5.064 s	70.04 D	69.33 D
2'	-	-	136.83	136.75
3' ^d	7.382 m	7.374 m	128.52 D	128.32 D
4' ^d	7.382 m	7.374 m	127.44 D	127.77 D
5' ^d	7.382 m	7.374 m	127.92 D	127.64 D
OH	3.672	-		

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

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

^c Oplosmiddel $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$

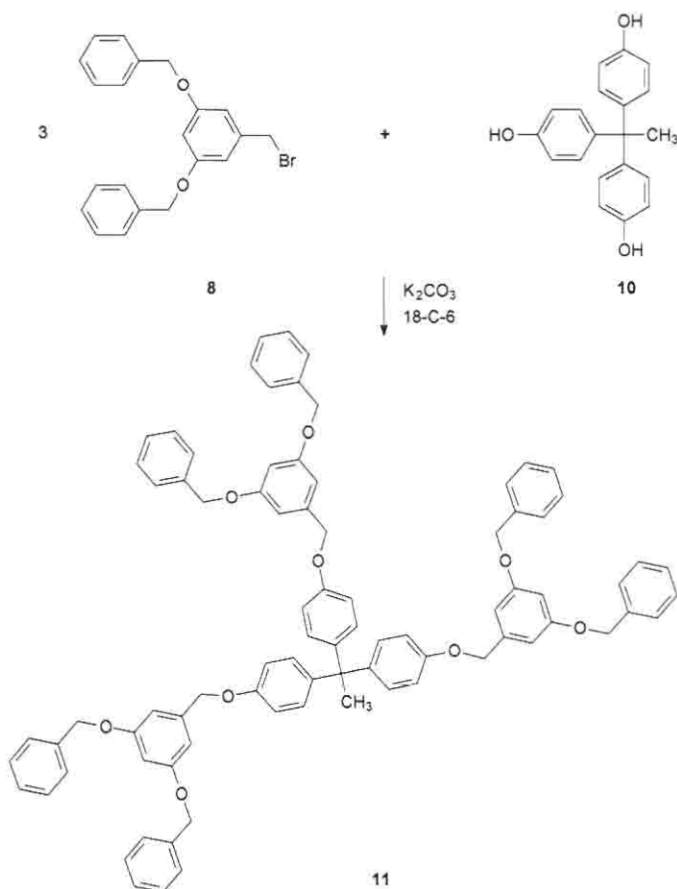
^d Protonresonanse vir C-3', C-4' en C-5' oorvleuel.

Uit die ^{13}C -DEPT-spektrum word vir beide **7** en **8** twee CH_2 -seine waargeneem. C-1' is vir beide strukture identies terwyl die effek van die verplasing van die hidroksielgroep met broom op C-1 duidelik in die veld-op verskuiwing van die δ_{C} -waarde vanaf δ 65.16 na δ 34.24 gesien kan word. Ook kan 'n langafstandseffek op die aromatiesse C-2 met 'n effense veld-op verskuiwing vanaf δ 143.44 na δ 139.94 gesien word. Nog 'n belangrike aanduiding van die verplasing van die hidroksielgroep, is die verdwyning van die breë sein van die uitruilbare proton van die hidroksielgroep by δ 3.672.

Kwaternêre koolstofseine is by δ 160.12, δ 143.44 en δ 136.83 vir **7** waargeneem en vir dieselfde koolstowwe by δ 159.42, δ 139.94 en δ 136.75 vir **8** waargeneem. C-2, C-4 en C-2' verteenwoordig almal kwaternêre koolstowwe waarvan C-4 die verste veld-af lê vanweë die direkte koppeling met 'n suurstofatoom.

Vyf aromatiesse CH-seine wat ooreenstem met C-3, C-5, C-3', C-4' en C-5' word waargeneem. C-3', C-4' en C-5' registreer ongeveer waar normale benseen-koolstofseine voorkom, dus rondom 128.5 dpm. Daarenteen het C-3 en C-5 se seine heelwat veld-op geskuif vanweë die verskillende substituentte op die ring. C-3 en C-5 registreer by δ 105.75 en δ 101.32 vir **7** onderskeidelik en by δ 108.27 en δ 101.73 vir **8** onderskeidelik.

Wanneer die verlangde generasie dendron dus deur die konvergerende metode gesintetiseer is, word die dendrons aan 'n geskikte kern gekoppel, in die geval van Hawker en Fréchet,¹ tris-hidroksifenieletaan **10**. Die reaksiekondisies is dieselfde as vir die sintese van die hidroksieldendron **7**. Die koppeling van eerste generasie broom-dendrons aan die kern om **11** te vorm, word in **Skema 3.4** uiteengesit.



Skema 3.4: Koppeling van 8 (broomdendron) aan 10 (kern)

Die eerste benadering wat gevolg is, was dus om 'n meer star, driedimensionele entiteit as tris-hidroksifenieletaan **10** as kern te inkorporeer. Om dieselfde reaksie te gebruik, moet die alisikliese struktuur dus oor geskikte hidroksielgroepe beskik wat reaktief sal wees teenoor die bensiliese broom op die dendron. Vir 'n tweede benadering moes 'n alisikliese struktuur op die periferie van 'n dendriemeer geïnkorporeer word, terwyl daar steeds van 'n platvlakkige (aromatiese) kern gebruik gemaak word.

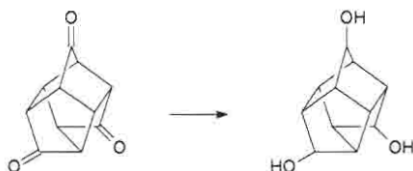
3.2 Alisikliese verbindings as dendrimeerkerne

3.2.1 Sintese van alisikliese verbindings

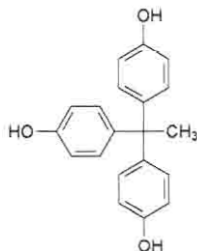
Vir die nukleofiliese substitusiereaksie in **Skema 3.4** om plaas te vind, is 'n hidroksielgroep en 'n bensiliese broomatoom nodig. Vir dieselfde reaksie om dus tussen die alisikliese kern en die broomdendron plaas te vind, moet die alisikliese struktuur oor 'n reaktiewe hidroksielgroep beskik.

Tris-hidroksifenieleetaan **10** beskik oor 'n aromatiese karakter en het dus swak suureienskappe. Alisikliese strukture beskik egter slegs oor versadigde koolwaterstofkarakter en sal dus nie dieselfde suureienskappe vertoon wanneer dit hidroksielgroepe bevat nie. Die ideale alisikliese struktuur moet dus oor aromatiese entiteite met hidroksielgroepe beskik om die afgee van 'n proton te vergemaklik. 'n Struktuur met al bogenoemde eienskappe sal egter noodgedwonge verskeie sintesestappe behels wat problematies kan wees en dus is daar besluit om slegs by die alifatiese karakter van bekende alisikliese strukture te bly.

Wat verspreiding van funksionele groepe betref, sal 'n alisikliese molekule met 'n simmetriese verspreiding van die funksionele groepe, soos byvoorbeeld pentasiklo-[5.4.0.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}]-undekaan-4,7,11-trioon **12**, of algemeen bekend as *D*₃-trishomokubaantrioon, ideaal wees vir gebruik as kernmolekuul van 'n alisikliese dendrimeer as die drie ketogroepe gereduseer kan word om drie hidroksielgroepe te lewer. So tipe struktuur sal die minimum steriese hindernis tussen die dendritiese substituentte verseker.



12

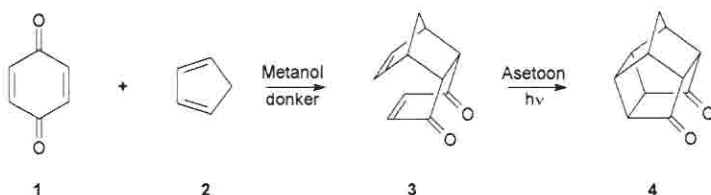


10

Die sintese van **12** is egter kompleks en vereis verskeie sintesestappe.³ Daar is dus besluit om in hierdie studie die reeds bekende pentasiklo[5.4.0.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}]-undeka-8,11-dioon **4** as modelsubstraat te gebruik.

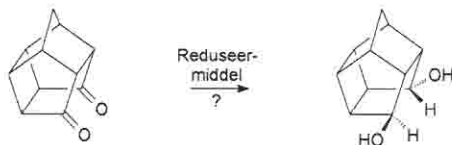
3.2.1.1 Sintese van ekso-ekso-pentasiiklo[5.4.0.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}]-undeka-8,11-diol **16**

Dioon **4** kan gemaklik deur 'n Diels-Alder-reaksie tussen *p*-bensokinoon **1** en siklopentadiëen **2** berei word. Die sintese van **4** verloop soos volg:⁴⁻⁶

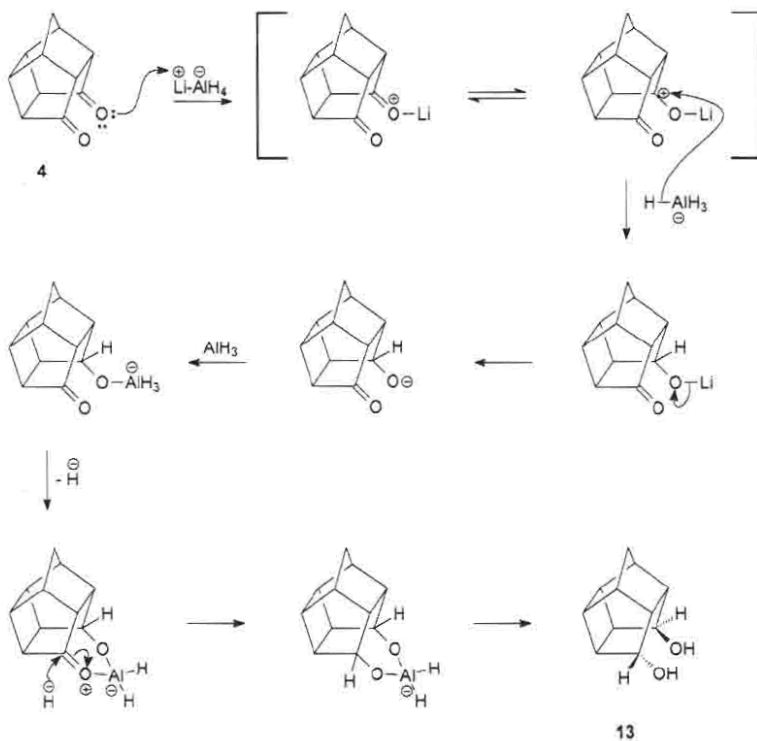


Skema 3.5:Sintese van die pentasiiklo[5.4.0.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}]-undeka-8,11-dioon, **4**

Die ketoonposisies is relatief reaktief en kan maklik gemodifiseer word. Die ideaal sou wees om die twee ketogroepe te reduseer, maar sodanig dat beide hidroksielgroepe op die *ekso*-posisies voorkom en dus weg van mekaar gerig is om steriese hindernis tot die minimum te beperk.

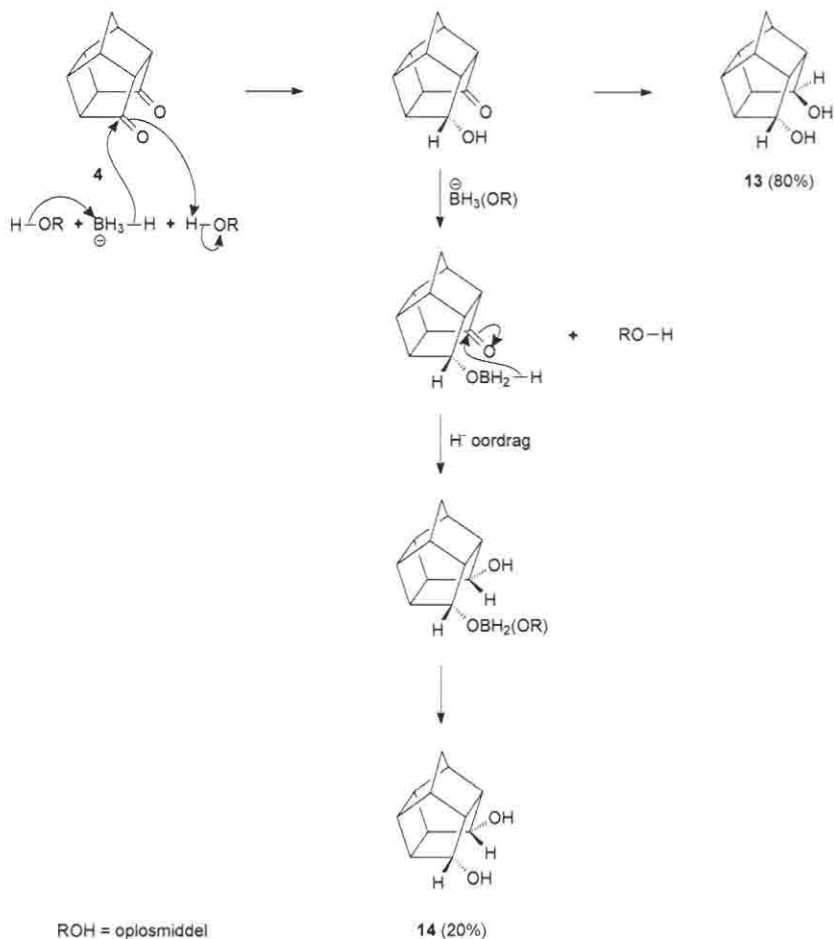


'n Reduksie van die dioon **4** met litiumaluminiumhidried lewer egter die uitsluitlike *endo-endo*-diolproduk **13**.^{5,7} Dit vind plaas weens die feit dat die reduksie deur 'n sikliese oorgangstoestand verloop. Die hidrieddioon kan as gevolg van die sikliese oorgangstoestand slegs vanaf die *ekso*-kant aanval en gee dus aanleiding tot die *endo-endo*-diolproduk (**Skema 3.6**).⁸



Skema 3.6: Litiumaluminiumhidriedreduksie van **4**

Hierteenoor verloop 'n natriumboorhidriedreduksie volgens Wigfield⁹ nie deur 'n sikliese meganisme nie. Dit is as gevolg van die korter B-O-binding (teenoor die Al-O-binding in LiAlH_4) wat 'n nadelige invloed op die stabiliteit van die sikliese oorgangstoestand het. 'n Mengsel van produkte word in 'n 4:1-verhouding gevorm, naamlik die *endo-endo*-produk **13** (80%) en die *ekso-endo*-produk **14** (20%). Produk **13** (Skema 3.7) stem volkome ooreen met die litiumaluminiumhidriedreduksieproduk **13** (Skema 3.6).

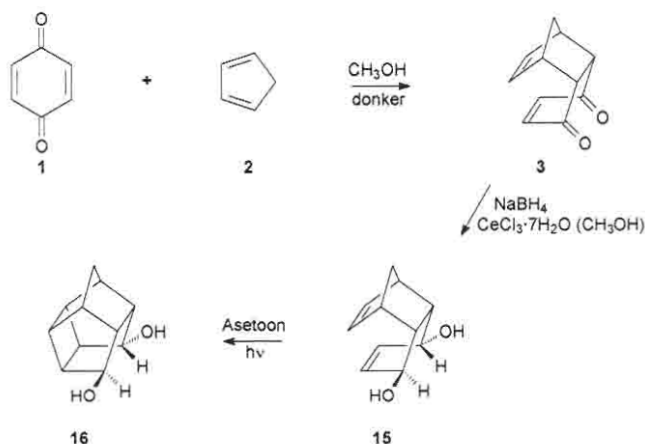


Skema 3.7: Natriumboorhidriedreduksie van 4

As gevolg van steriese implikasies in die oorgangstoestand, sou hidroksielgroepe in uitsluitlike *ekso*-posisies waarskynlik meer reaktief wees in die kondensasie-reaksie tussen die alisikliese verbinding en die broomdendron, as hidroksielgroepe in *endo-endo*- of *ekso-endo*-posisies.

Om dus beide hidroksielgroepe uitsluitlik op die *ekso*-posisies te kry, moet die normale reduksie effens aangepas word. *Ekso-ekso*-produkte word verkry deur die *p*-bensokinoon-siklopentadiëenadduk **3** voor bestraling te reduseer,¹⁰ 'n Natriumboorhidriedreduksie word in 'n 0.67 M serumtrichloriedheptahidraatoplossing ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) in metanol uitgevoer om te verhoed dat reduksie op die reaktiewe dubbelbindings plaasvind en dat slegs die ketogroepe gereduseer word.¹¹

Dit is welbekend dat lantanied-derivate 'n sterk komplekserende vermoë met verskeie funksionele groepe toon.¹² Oor die algemeen word alken nie deur die metaalhidriede gereduseer nie, maar wanneer 'n alkeen gekonjugeerd met 'n karbonielgroep voorkom (soos in verbinding **3** die geval is), kan dit onder sekere omstandighede deur litiumaluminiumhidried of natriumboorhidried gereduseer word.² In hierdie reaksie dien die byvoeging van $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ as 'n komplekseringsmiddel wat met die alkeengedeelte in die adduk **3** komplekseer en die reduksie van die dubbelbindings verhoed. Ook rig dit die aanval van die natriumboorhidried sodat beide hidroksielgroepe dan *ekso* gerig is.¹⁰

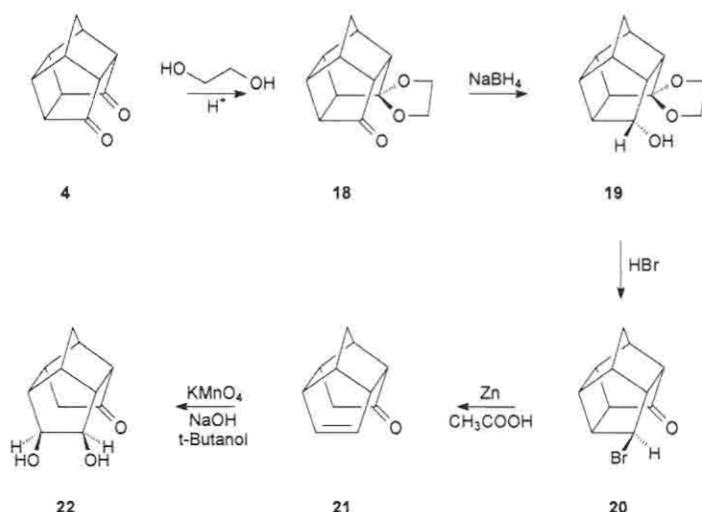


Skema 3.8: Sintese van die *ekso-ekso*-pentasiklo-undekaandiol, **16**

Die struktuur van **16** is met IR- (Figuur A.3), MS- (Figuur A.13) en ^1H - en ^{13}C -KMR-spektra (Figure A.24 en A.25) bevestig. Die simmetriese struktuur van die molekule kan duidelik in die KMR-data gesien word.

3.2.1.2 Sintese van tetrasiklo-undekaantriol **23**

Omdat 'n vergelykende studie gedoen word tussen die substitusie van **8** op die aromatisiese kern **10** (wat drie hidroksielgroepe bevat) teenoor substitusie op 'n alisikliese verbinding, is daar besluit om 'n alisikliese verbinding met drie hidroksielgroepe te sintetiseer. Verbinding **22** kan as 'n moontlike uitgangstof dien vir die sintese van so verbinding. Die sintese van verbinding **22** word in Skema 3.9 opgesom.^{8,13,14}

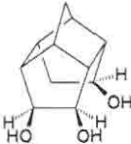


Skema 3.9: Sintese van die *cis*-tetrasiklo-undekaandihidroksiketoon **22**

Verdere reduksie met natriumboorhidried is nog nie voorheen uitgevoer nie en is dus gedoen om die verlangde sisteem met drie hidroksielgroepe te lewer. 'n Oplossing van die enoon **22** in metanol is met natriumboorhidried behandel om die oorblywende karbonielgroep tot 'n hidroksielgroep te reduseer.



Die ^{13}C -KMR-spektrum (**Figuur A.27**) toon elf verskillende koolstofseine wat bevestig dat die molekule geen simmetrie vertoon nie. Die ^{13}C -DEPT-spektrum (**Figuur A.28**, **Tabel 3.2**) vertoon twee CH_2 -seine wat met die CH_2 -koolstowwe op posisies 7 (δ 34.02) en 10 (δ 30.87) ooreenstem.



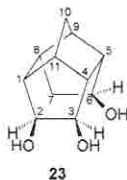
23

<i>Type koolstofsein</i>	δ_c (dpm)
CH ₂	30.87, 34.02
CH	39.28, 43.00, 46.92, 47.69, 48.91, 49.36, 73.30, 81.39, 81.97

a. ¹³C-DEPT-spektrum: 75 MHz

b. Oplosmiddel (CD₃)₂SO

Tabel 3.3: ^1H - en ^{13}C -KMR-data^a van 23^b



Koolstof / Waterstof	δ_{H} (dpm)	δ_{C} (dpm)
1	2.027 m	47.69 D
2	4.639 d	81.97 D
3	5.616 d	81.39 D
4	2.030 m	48.91 D
5	1.970 m ^c	49.36 D
6	4.246 m	73.30 D
7	1.193 dd	34.02 T
	1.494 dd	
	1.900 m	
8	2.050 m	46.92 D
9	1.970 m ^c	39.28 D
10	1.378 dd	30.87 T
11	2.440 s	43.00 D

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

^b Oplosmiddel $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$. Hoofletters verwys na splitsingspatrone wat vanaf direk gebonde protone ontstaan en kleinletters na koppelings oor meer as een binding. s = singulet, D/d = doeblet, dd = dubbeldoeblet, T = triplet en m = multiplet. C-H-koppelings is met behulp van 'n DEPT-eksperiment bepaal.

^c Protonresonans vir H-5 en H-9 oorvleuel.

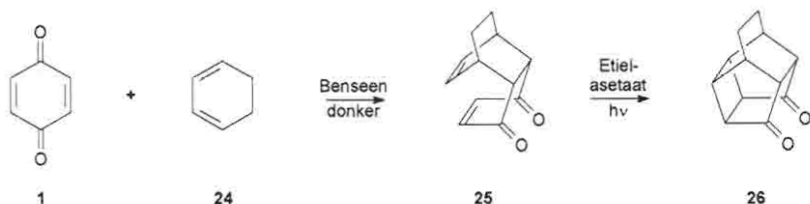
Die ander nege koolstofseine verteenwoordig almal CH-groepe. Die CH-seine vir C-2 (δ 81.97), C-3 (δ 81.39) en C-6 (δ 73.30) kan maklik uitgeken word aangesien die seine heelwat veld-af lê as gevolg van die geassosieerde hidroksielgroepe. Spesifieke toekennings kon op grond van HETCOR- en COSY-eksperimente (Figure A.29 en A.30) gemaak word.

C-9 (δ 39.28) en C-11 (δ 43.00) kon toegeken word op grond van koolstof-waterstof- en waterstof-waterstof-koppelings met die brugkoolstof C-10. C-1, C-8, C-4 en C-5 lê almal baie naby aanmekaar en kon ook op grond van HETCOR- en COSY- eksperimente toegeken word. C-4 en C-5 lê effens meer veld-af as C-1 en C-8 as gevolg van die naburige invloed van die hidroksielgroepe op C-3 en C-6. Toekennings word volledig in Tabel 3.3 uiteengesit.

3.2.1.3 Sintese van pentasiklo[6.2.2.0^{2,7}.0^{4,10}.0^{5,9}]dodekaan-3,6-diol 28

Omdat probleme tydens óf die sintese óf suiwering van die koppelingsreaksies tussen 16 en 23 onderskeidelik met 8 ondervind is (kyk § 3.4.1 en § 3.4.2), is sintese met 'n derde alisikliese struktuur gepoog. Hierdie alisikliese struktuur beskik oor 'n brug wat uit twee koolstowwe bestaan in plaas van een koolstof.

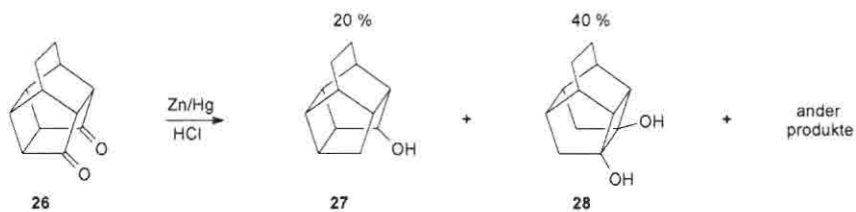
Die sintese van die uitgangstof vir hierdie verbinding, naamlik die pentasiklododekaandion 26, verloop ook volgens 'n Diels-Alder-meganisme⁴⁻⁶ soos die sintese van die pentasiklo-undekaandion 4.



Skema 3.11: Sintese van die pentasiklo[6.2.2.0^{2,7}.0^{4,10}.0^{5,9}]dodekaan-3,6-dion, 26

Die Clemmensen-reduksie van die dion 26 lewer 'n mengsel van produkte met 28, die verlangde produk, as die hoofproduk. Verbinding 27 is stoomvlugtig en kan deur middel

van stoomdistillasie van die ander produkte geskei word. Die wateroplosbare diol **28** kan dan uit die oormaat water herwin word.^{15,16}

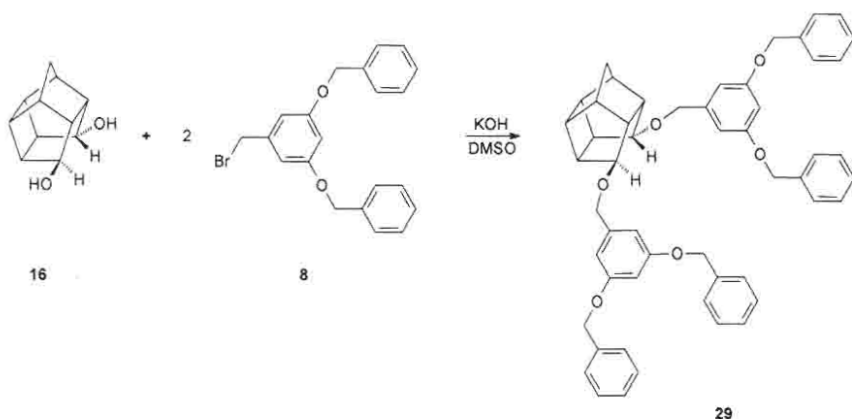


Skema 3.12: Clemmensen-reduksie van die pentasiklo[6.2.2.0^{2,7}.0^{4,10}.0^{5,9}]-dodekaan-3,6-dioon, **26**

3.2.2 Koppelingsreaksies tussen die alisikliese kerne en die broomdendrons

3.2.2.1 Koppeling tussen 8 en 16

Daar kan verwag word dat 'n reaksie tussen die diol **16** wat oor twee *ekso-ekso*-hidroksielgroepe beskik en die eerste generasie broomdendron **8** aanleiding behoort te gee tot **29**.



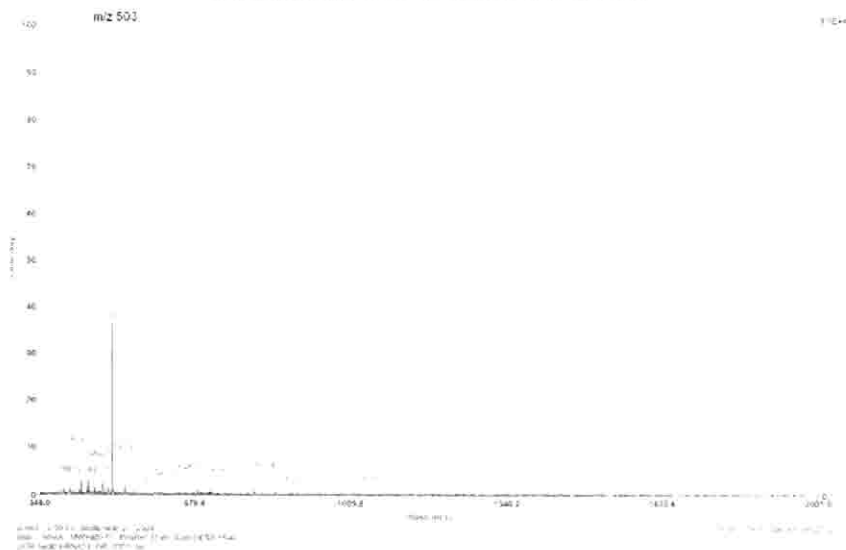
Skema 3.13: Veronderstelde kondensasie van 8 en 16

Uit semi-empiriese berekeninge met Accelrys MS Modeling (kyk Hoofstuk 4), kon egter afgelei word dat substitusie nie soos verwag bepaal word deur steriese hindernis nie, maar beperk word deur die tekort aan die beskikbaarheid van elektrone, sodat substitusie slegs op een hidroksielgroep sal plaasvind. Die reaksie is in 'n 4:1 verhouding van **8**:**16** in DMSO en 'n oormaat kaliumhidroksied uitgevoer. Volgens Johnstone en Rose¹⁷ moet twee ekwivalente van die halië vir elke verplaasbare waterstof gebruik word om die reaksie tot volledigheid te dwing. Baie probleme is ondervind om die oortollige dendron **8** uit die reaksiemengsel te verwyder. Hoewel dit vanweë die fisiese grootte van dendrimere nie die ideale metode vir die suiwering van dié tipes verbindings is nie, is skeiding deur flitskolomchromatografie met silikajel 60 F₂₅₄ gepoog. Die mees effektiewe elueermiddelsamestelling wat gevind kon word, was petroleumeter:etielasetaat (1:1) en sou volgens dunlaagchromatografie die beste skeiding lewer. Effektiewe skeiding kon egter nie verkry word nie. Slegs enkele milligramme van die suiwer alisikliese dendrimeer **30** kon verkry word.



EPSRC National MS Centre, Swansea

<<RSA0"JQR 0001">> Voyager Spec #1=AgvBC(64.0.5.0 | 2=4.0.7|BP = 501.2 11496)



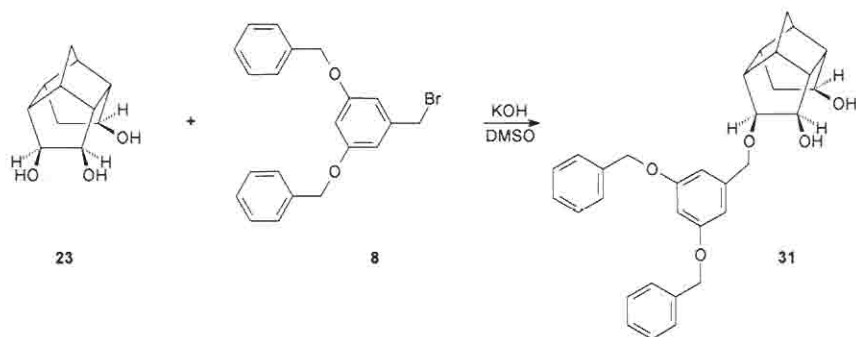
Figuur 3.1: MALDI-TOF van 30

Op die IR-spektrum (KBr-skyf, **Figuur A.6**) kan die OH-strekvibrasie van die oorblywende hidroksielgroep, asook die C-O-strekvibrasie van die eterbinding by 1150 cm^{-1} duidelik waargeneem word. Die MALDI-TOF-data bevestig die koppeling van slegs een van **8** aan verbinding **16**. Die molekulêre massa van 480 stem dus met **30** ooreen.

Geen ^1H - en ^{13}C -KMR-data kon egter vir bevestiging aangaande die struktuur verkry word nie weens 'n gebrek aan genoegsame hoeveelhede van die suiwer produk.

3.2.2.2 Koppeling tussen **8** en **23**

Die volgende alisikliese struktuur waarmee 'n koppelingsreaksie gepoog is, is verbinding **23** wat oor drie hidroksielgroepe beskik.



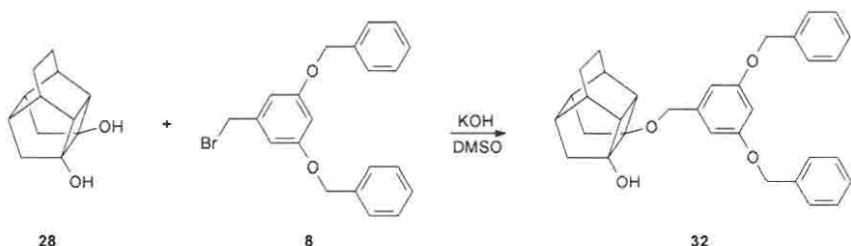
Skema 3.14: Voorgestelde koppeling tussen **8 en **23****

Die waarskynlikheid dat al drie waterstowwe verplaas sou word, is baie skaal, wat bepaal is deur molekuelmodellering, asook die feit dat eksperimenteel bewys is dat slegs een waterstof in die reaksie tussen **16** en **8** verplaas is. Die verwagting was dus dat slegs een waterstof verplaas sou word. Volgens semi-empiriese berekeninge (kyk **Hoofstuk 4**) sal substitusie op die betrokke posisie soos in **Skema 3.14** aangedui plaasvind.

Die reaksie is weereens in 'n 4:1 (8:23) verhouding uitgevoer, op dieselfde metode as voorheen bespreek. Die produk kon egter weereens nie van die oortollige dendrimeer gesuiwer word nie. Daar is met verskeie metodes geëksperimenteer, maar met geen sukses nie. In hierdie geval kon ook geen suksesvolle elueermiddelsamestelling verkry word wat naastenby 'n skeiding lewer nie en dus kon geen massaspektrum verkry word nie. Afleidings aangaande die aantal substituentte op 23 asook die posisie van die substituent kan dus net gemaak word op grond van modelleringsdata.

3.2.2.3 Koppeling tussen 8 en 28

Die derde alisikliese struktuur wat gebruik is vir inkorporering as kern in 'n dendrimeer, is die twee-metileenbrug verbinding **28**.

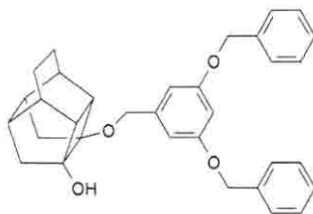


Skema 3.15: Voorgestelde koppeling van 8 en 28

Behandeling van **28** met **8** in teenwoordigheid van 'n oormaat kaliumhidroksied met DMSO as oplosmiddel, is uitgevoer soos reeds bespreek. Weereens is net een waterstof verplaas, wat duidelik deur die sterk OH-strekvibrasie op die infrarooispektrum van **32** (Figuur A.7) bevestig is. Die produk kon suksesvol deur middel van flitskolomchromatografie (met silikajel 60 F₂₅₄ stasionêre fase) met 'n petroleometer: benseen:metanol (20:20:1) mengsel geskei word om suiwer **32** as kleurlose kristalliene produk te lewer. Elektronimpak-massaspektrometrie (Figuur A.15) het ook die molekulêre massa van 494 bevestig wat ooreenstem met slegs een dendronsubstituent.

Die seine wat uit 'n ^{13}C -DEPT-eksperiment (Figuur A.33) verkry is, word in Tabel 3.4 weergegee.

Tabel 3.4: ^{13}C -DEPT-data^a van 32^b



32

<i>Tipe koolstofsein</i>	δ_{C} (dpm)
CH_2	19.26, 19.30, 29.68, 34.17, 66.92, 70.10
CH	34.39, 34.64, 36.33, 36.51, 39.37, 43.81, 101.31, 106.46, 127.49, 127.94, 128.55
Kwaternêre C	82.38, 88.31, 136.90, 141.19, 160.05

^a ^{13}C -DEPT-spektrum: 75 MHz
^b Oplosmiddel CDCl_3

Die ^{13}C -KMR-spektrum (Figuur A.32) toon 22 seine in totaal, wat 'n mate van simmetrie aandui aangesien daar 33 koolstowwe in die molekule teenwoordig is. Die simmetrie is in die dendronsubstituent geleë, wat duidelik gesien kan word in die tekort aan die aantal aromatiese CH-seine. Ook die enkele sein vir die twee C-1"-atome (CH_2 -groepe) dui op die simmetriese omgewing in die dendronsubstituent.

Resonansseine by δ 19.26 (C-12) en δ 19.30 (C-11) kon aan die twee koolstowwe wat in die brug van die alisikliese struktuur voorkom, toegeken word en vertoon ook die karakteristieke dubbeldoebletkarakter op die protoneksperiment. Die CH_2 -seine by δ 66.92 en δ 70.10 is op grond van 'n HETCOR-eksperiment (Figuur A.34) en die onderskeie integrasies vanaf die ^1H -KMR-spektrum (Figuur A.31) aan C-1' en C-1'' onderskeidelik toegeken. Ook kom hierdie seine redelik verder veld-af as die ander CH_2 -seine voor vanweë die aangrensende aromatiese invloed. Die aangrensende suurstofatome het ongetwyfeld ook 'n invloed op die posisies van hierdie seine.

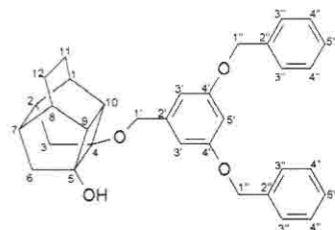
Die oorblywende twee CH₂-seine, naamlik δ 29.68 en δ 34.17 kan dan aan C-3 en C-6 onderskeidelik toegeken word. C-6 se sein stem ooreen met verbinding **28** se toekenning vir dieselfde koolstofposisie,¹⁸ terwyl C-3 se sein effens veld-op verskuif vanweë die aromatiese etersubstituent op die aangrensende koolstof.

Die kwaternêre sein by δ 82.38 kan aan C-5 op die alisikliese struktuur toegeken word en stem ook ooreen met die uitgangstof **28** se toekenning.¹⁸ C-4 se sein het vanweë die aromatiese etersubstituent effens veld-af verskuif en die resonans by δ 88.31 is vir hierdie koolstof toegeken. Verder kon ses verskillende CH-seine aan die res van die alisikliese struktuur toegeken word. Toekenning van C-1 (δ 34.64) en C-8 (δ 34.39) is uit COSY- en HETCOR-eksperimente (**Figure A.35** en **A.34**) afgelei.

C-9 (δ 43.81) en C-10 (δ 39.37) se toekenning is ook uit COSY- en HETCOR-eksperimente afgelei en kom soos verwag meer veld-af voor vanweë die aromatiese invloed asook die invloed van die oorblywende hidroksielgroep. Toekenning van C-2 (δ 36.51) en C-7 (δ 36.33) is uit COSY- en HETCOR-eksperimente afgelei.

Seine by δ 141.19 en δ 136.90 is onderskeidelik aan C-2' en C-2'' toegeken. Verder toon die dendronsubstituent simmetrie deurdat slegs een sein (δ 106.46) registreer vir die koolstowwe aan weerskante van C-2', naamlik C-3'. Die C-5'-sein kom by δ 101.31 voor. Die oorblywende twee ringe in die dendronsubstituent toon ook simmetriese eienskappe rondom die eerste ring. Hier kan die sein by δ 128.55 aan C-3'' toegeken word, die sein by δ 127.94 kan aan C-4'' toegeken word, terwyl die sein vir C-5'' by δ 127.49 voorkom. Toekenning is weereens op grond van COSY- en HETCOR-eksperimente en integrasie vanaf die ¹H-KMR-spektrum gedoen.

Tabel 3.5: ^1H - en ^{13}C -KMR data^a van 32^b



32

Koolstof / Waterstof	δ_{H} (dpm)	δ_{C} (dpm)
1	1.51 m ^c	34.64 D
2	2.19 m	36.51 D
3	1.23 dd	29.68 T
4	-	88.31
5	-	82.38
6	1.62 m ^d	34.17
7	2.17 m	36.33 D
8	1.62 m ^d	34.39 D
9	2.21 m	43.81 D
10	2.37 m	39.37 D
11	1.51 m ^c	19.30 T
12	1.62 m ^d	19.26 T
1'	4.45 s	66.92 T
2'	-	141.19
3'	6.61 d	106.46 D
4'	-	160.05
5'	6.54 t	101.31 D

1"	5.02 s	70.10 T
2"	-	136.90
3"	7.37 m	128.55 D
4"	7.31 m	127.94 D
5"	7.41 m	127.49 D
OH	3.233 s	

^a ¹H-KMR-spektrum: 300 MHz, ¹³C-KMR-spektrum: 75 MHz

^b Oplosmiddel CDCl₃. Hoofletters verwys na splitsingspatrone wat vanaf direk gebonde protone ontstaan en kleinletters na koppelings oor meer as een binding. s = singulet, D/d = doeplet, dd = dubbeldoeplet, T/t = triplet en m = multiplet. C-H-koppelings is met behulp van 'n DEPT-eksperiment bepaal.

^{c, d} Protonresonanse van (c) H-1 en H-11 en (d) H-6, H-8 en H-12 oorvleuel.

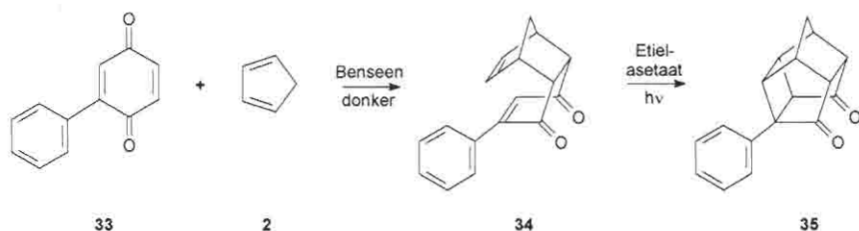
3.3 Alisikliese verbindings op die dendrimeerperiferie

3.3.1 Sintese van 'n geskikte alisikliese struktuur

Om 'n alisikliese struktuur op die periferie van 'n dendrimeer te inkorporeer, sal die struktuur oor 'n soortgelyke entiteit as bensielbromied moet beskik, sodat die reaksie deur die vorming van 'n karbokatioon gedryf kan word. Aanvanklik is verskeie pogings aangewend om 'n aromatiese entiteit in die alisikliese struktuur te inkorporeer en daarna 'n bensiliese broom in te voeg,¹⁹ maar met min sukses.

3.3.1.1 Sintese van 1-fenielpentasiiklo-undekaandioon 35

Die eerste poging wat aangewend is, was om 'n aromatiese entiteit te inkorporeer deur feniel-*p*-bensokinoon **33** in plaas van *p*-bensokinoon **1** te gebruik om sodoende die fenieldioon **35** te verkry.²⁰



Skema 3.16: Sintese van die 1-fenielpentasiiklo-undekaandioon, **35**

Op die IR-spektrum (KBr-skyf, **Figuur A.8**) kan die aromatiese strek- en buigvibrasies duidelik waargeneem word. EI-MS (**Figuur A.16**) het die molekulêre massa van 250 bevestig en ¹H- en ¹³C-KMR-data (**Figuur A.36** en **A.37**) stem ooreen met die gepubliseerde data.²⁰

Na die suksesvolle sintese van **35** is gepoog om 'n bensiliese broomatoom in die *para*-posisie te inkorporeer. Dit is gedoen deur 'n mengsel van paraformaldehyd en waterstofbromiedsuur in asynsuur, volgens die metode gerapporteer deur van der Made en van der Made.¹⁹ Die reaksie was egter onsuksesvol deurdat 'n groot mengsel van produkte gevorm het.

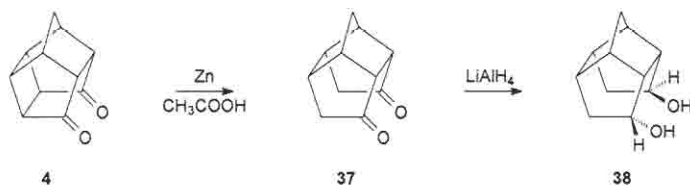
'n Moontlike rede hoekom die reaksie nie suksesvol was nie, kan wees dat elektron-skenkende substituentte op die aromatiese ring 'n voorvereiste is. Die gepubliseerde reaksie is uitgevoer op mesitileen¹⁹ en ander soortgelyk gesubstitueerde benseenringe wat dus elektronskenkende (meestal CH₃-) groepe bevat. Die ketogroep wat op die β-posisie lê ten opsigte van die benseenring, oefen 'n elektrontrekkende effek op die ring uit wat moontlik die reaksie kon verhinder.

Verder is gepoog om die bensiliese broomatoom voor adduksintese te inkorporeer deur feniël-*p*-bensokinoon **33** te behandel met dieselfde reagense. Hierdie reaksie het egter ook 'n mengsel van produkte gelever. Dit is heel moontlik as gevolg van die hidrokinoon wat vorm in die teenwoordigheid van asynsuur. Daar is gepoog om die hidrokinoon weer te oksideer, maar dit was ook onsuksesvol.

3.3.1.2 Sintese van *endo-endo*-tetrasiklo-undekaandiol **38** en *bensieleter-tetrasiklo-undekanol* **39**

In die metode gepubliseer deur Johnstone en Rose,¹⁷ word koppelingsreaksies tussen aromatiese haliede (spesifiek bromiede en jodiede) en hidroksielgroepbevattende verbindings uitgevoer, soos gedoen in § 3.2.2.1 tot § 3.2.2.3. 'n Eksperiment is dus uitgevoer om te sien of dit moontlik sou wees om 'n aromatiese karakter op hierdie wyse in die alisikliese struktuur te inkorporeer.

'n Moontlikheid is om **38**, wat vanaf die dioon **4** berei kan word, as hidroksielgroep-verskaffende substraat te gebruik.



Skema 3.18: Sintese van die *endo-endo*-tetrasiklo-undekaandiol, **38**

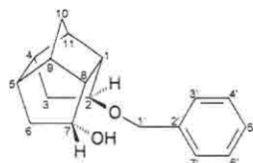
Die ^{13}C -DEPT-spektrum (Figuur A.40, Tabel 3.6) toon vier CH_2 -pieke waarvan een verder veld-af geleë is as die ander drie. Dit bevestig die teenwoordigheid van drie CH_2 -groepe op die alisikliese struktuur en een CH_2 -groep wat onder 'n aromatiese invloed verkeer. Die sein by δ 72.07 kan dus aan C-1' toegeken word. Die sein by δ 31.40 word aan die brugkoolstof C-10 toegeken, terwyl δ 31.66 aan C-6 en δ 35.04 aan C-3 toegeken word.

Verder word agt CH-seine waargeneem wat die alisikliese struktuur verteenwoordig. Die sein by δ 82.91 kan aan C-7 toegeken word, terwyl die sein by δ 75.22 met C-2 geassosieer word. Hierdie twee koolstowwe lê verder veld-af as die res van die CH-seine vanweë die hidroksiel- en bensieletersubstituentte. Die CH-seine vir C-1 lê verder veld-af as die res van die oorblywende CH-seine vanweë die invloed van die bensieletersubstituent op die aangrensende koolstof en dus kan die sein by δ 49.66 aan C-1 toegeken word. Die res van die koolstofseine vir die alisikliese gedeelte van die struktuur kom voor by δ 41.66, δ 41.91, δ 46.68 en δ 47.10 en kon nie aan spesifieke kerne toegeken word nie.

Die aromatiese sein by δ 138.26 kan aan die kwaternêre koolstof C-2' toegeken word. Nege aromatiese CH-seine word waargeneem, terwyl 'n maksimum van vyf verwag kan word. Die ekstra seine behoort aan die oortollige bensielbromied wat nog in die produkmengsel teenwoordig is. C-5' behoort nie deur die substitusie beïnvloed te word nie, terwyl C-3', C-4', C-6' en C-7' effens beïnvloed word deur die verandering van die funksionele groep op C-1' vanaf 'n broomatoom na 'n eter. Die aromatiese CH-seine kan dus nie met sekerheid toegeken word nie.

Kontaminasie met bensielbromied was van so aard dat geen tweedimensionele eksperimente uitgevoer kon word nie. Moontlike toekennings vir die bogenoemde seine (δ 41.66, δ 41.91, δ 46.68 en δ 47.10) kon wel op grond van KMR-data van verbinding 42 (Tabel 3.7, Figure A.41 tot A.46) afgelei word. 42 is 'n simmetriese spieëlbeeld van 39 en dus behoort die seine redelik ooreen te stem.

Tabel 3.7: ^{13}C -KMR-data^a van 39^b



39

Koolstof	δ_{C} (dpm)	Koolstof	δ_{C} (dpm)
1	49.66	1'	72.07
2	75.22	2'	138.26
3	35.04	3'	128.47 ^e
4	41.91 ^c	4'	127.94 ^e
5	41.66 ^c	5'	127.56 ^e
6	31.67	6'	127.71 ^e
7	82.91	7'	128.33 ^e
8	46.68 ^c		
9	47.10 ^{c,d}		
10	31.40		
11	47.10 ^{c,d}		

^a ^{13}C -KMR-spektrum: 75 MHz

^b Oplosmiddel CDCl_3

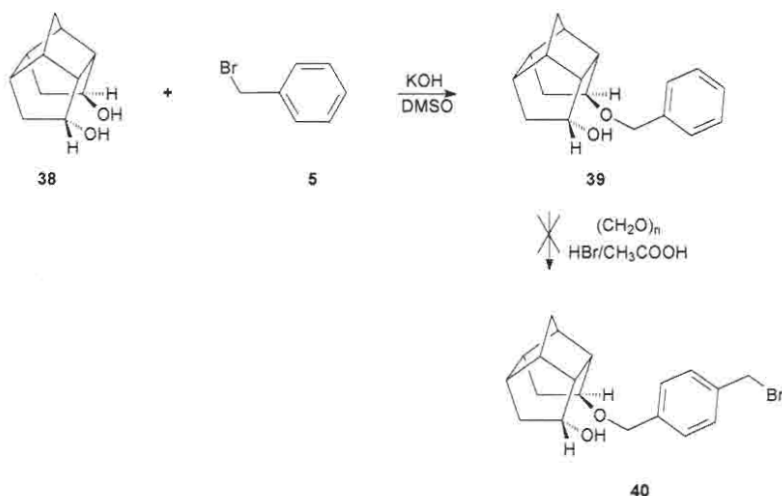
^c Toekenningen kan omgeruil word, op grond van verbinding 42 gedoen.

^d Koolstofresonans van C-9 en C-11 oorvleuel.

^e Koolstofresonanse kan nie met sekerheid toegeken word nie.

3.3.1.3 Gepoogde bensielbrominering van 39

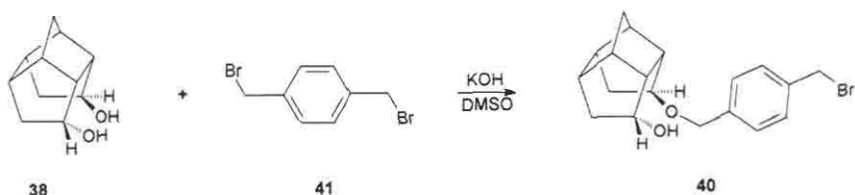
'n Poging is aangewend om 'n bensiliese broomatoom in die *para*-posisie op die aromatiese ring van **39** in te voeg, maar weereens met geen sukses nie. Hoewel 'n CH₂-groep op die ring voorkom, oefen die aangrensende suurstof van die etergroep 'n elektrontrekkende effek uit sodat daar geen elektronskenkende effek deur die CH₂-groep op die ring uitgeoefen word nie.



Skema 3.20: Gepoogde sintese van 40

'n Mengsel van produkte vorm egter en dit is dus duidelik uit die verskeie pogings wat aangewend is, dat dit moeilik is om 'n CH₂Br-groep op die aromatiese ring in **39** in te voer.

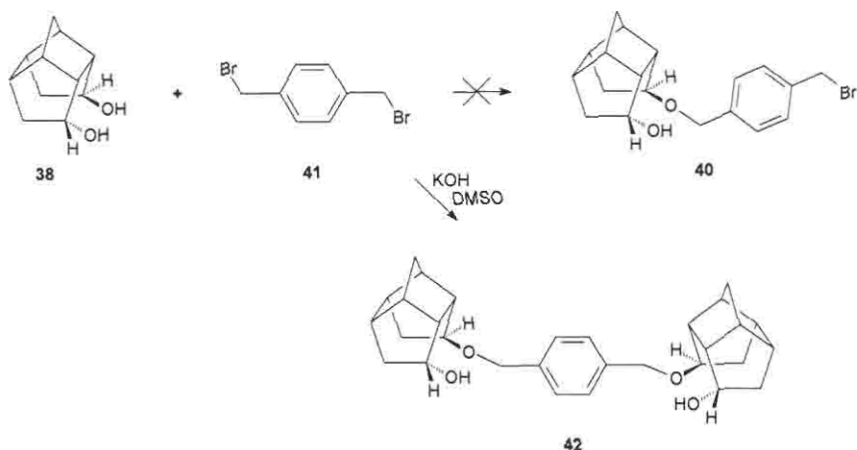
Die volgende moontlikheid wat ondersoek is om verbinding **40** te verkry, was om verbinding **38** met α,α -dibromo-*p*-xileen **41** te reageer.



Skema 3.21: Gepoogde reaksie tussen **38** en α,α -dibromo-*p*-xileen **41**

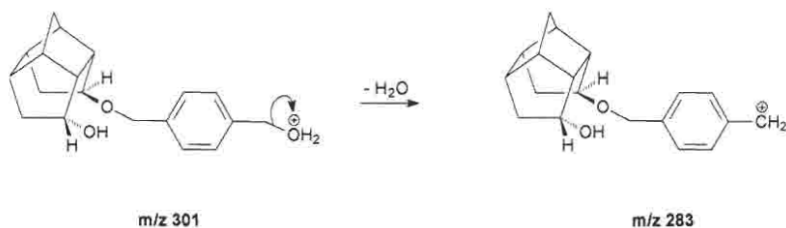
3.3.2 Inkorporering van alisikliese struktuur op die periferie van 'n dendrimeer

Die reaksie het egter nie verloop soos in **Skema 3.21** uiteengesit nie. In die reaksie het beide die bensiliese broomatome in **41** aktief opgetree en beide is met verbinding **38** gesubstitueer om verbinding **42** te vorm.



Skema 3.22: Gebruik van alisikliese struktuur **38** as periferie van dendrimeer

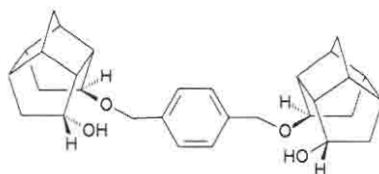
VAB-MS (**Figuur A.17**) vertoon 'n molekulêre ioon by m/z 464 vanweë die dubbele protonering op die hidroksielgroepe, wat dus verbinding **42** bevestig. Die EI-MS-spektra (kyk **Figure A.18** en **A.19**) het ook pieke by onderskeidelik m/z 301 en m/z 283 getoon wat ooreenstem met die onderstaande afbraakprodukte.



Skema 3.23: Verlies van water vanaf m/z 301

Verder het die IR-spektrum (**Figuur A.10**) 'n duidelike aanduiding gegee van die onveranderde hidroksielgroepe en ^1H - en ^{13}C -KMR-data (**Figure A.41 tot A.43**) het bevestig dat die struktuur presies simmetries is. Die inligting verkry uit die ^{13}C -DEPT-spektrum (**Figuur A.44**) word in **Tabel 3.8** opgesom.

Tabel 3.8: ^{13}C -DEPT-data^a van 42^b



<i>Tipe koolstofsein</i>	δ_{C} (dpm)
CH ₂	31.38, 31.62, 35.03, 72.11
CH	41.63, 41.89, 46.63, 47.02, 47.13, 49.63, 75.20, 82.79, 127.79, 128.10
Kwaternêre C	136.74

^a ^{13}C -DEPT-spektrum: 75 MHz

^b Oplosmiddel CDCl_3

In totaal word slegs vyftien koolstofseine waargeneem terwyl daar dertig koolstowwe in die struktuur teenwoordig is, wat bevestig dat die struktuur presies simmetries is. Vier CH₂-seine bevestig die drie CH₂-groepe op die alisikliese gedeelte van die struktuur en een CH₂-groep wat onder aromatiesse invloed verkeer. Die sein by δ 72.11 kan dus aan C-1' toegeken word. Die sein by δ 31.38 kan aan C-10 toegeken word vanweë die karakteristieke dubbeldoeplet op die ¹H-KMR-spektrum. Die seine by δ 31.62 en δ 35.03 kan onderskeidelik aan C-6 en C-3 toegeken word. Die effense veld-af verskuiwing van die C-3 sein kan aan die invloed van die eterbrug aan die aangrensende koolstof (C-2) toegeskryf word.

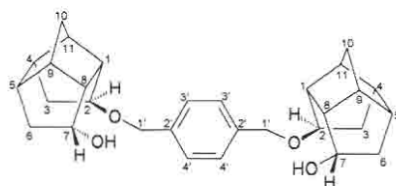
C-7 se toekenning van δ 82.79 stem ooreen met die uitgangstof **38** se toekenning vir dieselfde koolstof. C-2 se sein verskuif effens veld-op na δ 75.20 vanweë die funksionele groep wat van 'n hidroksielgroep na 'n eter verander.

Die res van die CH-seine vir die alisikliese struktuur stem baie ooreen met die uitgangstof **38** en kon as volg toegeken word: C-1: δ 49.63; C-4: δ 41.89; C-5: δ 41.63; C-8: δ 46.63; C-9: δ 47.02 en C-11: δ 47.13. Alle toekennings kon met HETCOR- en COSY-eksperimente (Figure A.45 en A.46) bevestig word.

Slegs een kwaternêre sein is soos verwag geregistreer en kon aan C-2' toegeken word. Die seine by δ 127.79 en δ 128.10 kon aan C-3' en C-4' toegeken word. Dit is egter nie duidelik presies watter sein van watter koolstof afkomstig is nie. Dit sal bepaal word deur die oriëntasie van die benseenring ten opsigte van die twee alisikliese strukture en op watter koolstof die suurstof van die eter 'n groter langafstandseffek sal hê.

¹H- en ¹³C-KMR-data word in Tabel 3.9 weergegee.

Tabel 3.9: ^1H - en ^{13}C -KMR-data^a van 42^b



42

Koolstof / Waterstof	δ_{H} (dpm)	δ_{C} (dpm)
1	2.28 m	49.63 D
2	4.22 m	75.20 D
3	1.57 dd	35.03 T
	2.09 m	
4	2.01 m	41.89 D
5	2.03 m ^c	41.63 D
6	1.82 m	31.62 T
	2.03 m ^c	
7	4.13 m	82.79 D
8	2.33 m	46.63 D
9	2.15 m	47.02 D
10	1.31 dd	31.38 T
	1.43 dd	
	2.17 m	
11	2.20 m	47.13 D
1'	4.52 m	72.11 T
2'	-	136.74
3'	7.29 m	128.10 D
4'	7.32 m	127.79 D

-
- ^a ¹H-KMR spektrum: 300 MHz, ¹³C-KMR spektrum: 75 MHz
- ^b Oplosmiddel CDCl₃. Hoofletters verwys na splitsingspatrone wat vanaf direk gebonde protone ontstaan en kleinletters na koppelings oor meer as een binding. D = doeplet, dd = dubbeldoeplet, T = triplet en m = multiplet. C-H-koppelings is met behulp van 'n DEPT-eksperiment bepaal.
- ^c Protonresonanse van H-5 en H-6 oorvleuel.
-

Verbinding **42** is dus 'n alisikliese dendrimeer wat oor 'n aromatiese kern beskik, met twee alisikliese strukture op die periferie.

3.4 Bibliografie

1. Hawker, C.J.; Fréchet, J.M.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 7638
2. March, J.; *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, **1992**
3. Marchand, A.P.; Allen, R.W.; *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1596
4. Cookson, R.C.; Hill, R.R.; Hudec, J.; *J. Chem. Soc.*, **1964**, 3043
5. Cookson, R.C.; Crundwell, E.; Hill, R.R.; Hudec, J.; *J. Chem. Soc.*, **1964**, 3062
6. Cookson, R.C.; Crundwell, E.; Hudec, J.; *Chem. Ind. (London)*, **1958**, 1003
7. Sasaki, T.; Eguchi, S.; Kiriya, T.; Hiroaki, O.; *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 2707
8. Maier, G.; Schneider, M.; Sayrac, T.; *Chem. Ber.*, **1978**, *111*, 3412
9. Wigfield, D.C.; *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 449
10. Marchand, A.P.; LaRoe, W.D.; Madhava Sharma, G.V.; Chander Suri, S.; Sivakumar Reddy, D.; *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1623
11. Imamoto, I.; Takiyama, N.; Nakamura, K.; Hatajima, T.; Kamiya, Y.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4392
12. Luche, J.-L.; Rodriguez, L.; Crabbé, P.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 601
13. Eaton, P.E.; Cassar, L.; Hudson, R.A.; Hwang, D.R.; *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 1445
14. Jordaan, J.H.L.; *Die sintese van derivate van tetrasiklo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undek-2-
een-6-on*, M.Sc.-verhandeling, PU vir CHO, Potchefstroom, **2000**
15. Dekker, J.; Fourie, L.; Dekker, J.J.; Burger, J.; *S. Afr. Tydskr. Chem.*, **1977**, *30*, 83
16. Boeyens, J.C.A.; Burger, J.; Dekker, J.J.; Fourie, L.; *S. Afr. Tydskr. Chem.*, **1978**, *31*, 101
17. Johnstone, R.A.W.; Rose, M.E.; *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 2169

18. Venter, H.J.; *Die sintese en pirolise van polisikliese organiese sulfiete*, M.Sc.-verhandeling, PU vir CHO, Potchefstroom, **1988**
19. van der Made, A.W.; van der Made, R.H.; *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1262
20. Marchand, A.P.; Annapurna, P.; Pulla Reddy, S.; *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 187

Hoofstuk 4

Molekuulmodellering van alisikliese dendrimere

4.1 Agtergrond

Teoretiese chemie^{1,2} handel oor die wiskundige beskrywing van chemie. Wanneer 'n wiskundige metode voldoende ontwikkel is sodat dit geoutomatiseer kan word vir implementering op 'n rekenaar, kan talle berekeninge rondom teoretiese chemie op so wyse gedoen word. Die gebied van rekenaarchemie, of meer algemeen bekend as molekuulmodellering, het oor die afgelope paar jaar geweldig ontwikkel.

Die grootste fout wat in molekuulmodellering gemaak kan word, is om te aanvaar dat enige rekenaarberekende getal eksak is. Weinig aspekte van chemie kan presies bereken word. Maar net soos alle spektra nie volkome opgelos kan word nie, maar steeds waardevolle inligting en insig kan gee tot 'n molekuul, kan 'n kwalitatiewe of benaderde berekening ten opsigte van 'n chemiese sisteem, waardevolle insig lewer as die gebruiker duidelik besef wat die vermoëns en beperkinge van die tegniek is.

Kwantummeganika is een van die oudste tipes wiskundige formulerings vir teoretiese chemie. In die suiwerste vorm, maak die kwantumteorie gebruik van bekende fisiese konstantes soos die snelheid van lig, waardes vir die massas en ladings van kerndeeltjies en differensiële vergelykings om molekulêre eienskappe en geometrieë direk te bereken. Berekeninge wat die bepaling van bogenoemde waardes insluit, staan as *ab initio*-berekeninge (uit eerste beginsels) bekend.

Die vergelyking waaruit hierdie molekulêre eienskappe bereken kan word, is die baie bekende Schrödinger-vergelyking:

$$E\Psi = H\Psi$$

waar E die energie van die sisteem relatief tot 'n sisteem waar al die atoomdeeltjies oneindige afstande van mekaar verwyder is, Ψ die golf funksie wat die Cartesiese- en spincoördinate van die atoomdeeltjies definieer en H die Hamiltonian-operator wat die

terme vir beide die potensiële en kinetiese energie bevat. Die Schrödinger-vergelyking kan egter net vir een-elektron sisteme opgelos word. Vir poli-atomiese sisteme moet van benaderings gebruik gemaak word.

Die eerste benadering is 'n poging om tussen kerne en elektrone te onderskei. Hierin word aanvaar dat kerne baie swaarder as elektrone is en dus baie stadiger beweeg. Die sisteem kan dus as een beskou word waarin elektrone beweeg ten opsigte van stilstaande kerne. Hierdie benadering staan bekend as die Born-Oppenheimer-benadering.

Wanneer hierdie benadering gebruik word, lei die oplossing van die Schrödinger-vergelyking tot elektron-energiewaardes wat afhanklik is van die koördinate van die kern. Wanneer die kerne na nuwe posisies verskuif word en die molekulenergie word herbereken, word 'n kwantitatiewe beskrywing van die molekulenergie afgelei. Hierdie beskrywing verteenwoordig die verband tussen energie en geometrie; dit word die potensiële energie-oppervlak van die molekule genoem. Die laagste energiepunt word die grondtoestand genoem en die betrokke geometrie stel dan die een met die laagste energie voor.

In die tweede benadering word die golffunksie (Ψ) voorgestel as die produk van eenelektronorbitale. Die funksies wat gebruik word om hierdie orbitale te beskryf word basisfunksies genoem. Hierdie teorie word die lineêre kombinasie van atoomorbitale-teorie (*'Linear Combination of Atomic Orbitals Theory'*, LKAO-teorie) genoem. Sodra die orbitale afgelei is, word die orbitaalkoëffisiënte bereken – hiervoor word Hartree-Fock-teorie gebruik.

'n Basisstelfunksies definieer elke orbitaal. Die Hartree-Fock-teorie aanvaar dat 'n stel aanpasbare koëffisiënte waarmee die energie van die sisteem geminimaliseer kan word, asook die energie van 'n stel molekuleorbitale van hierdie basisstelfunksies afgelei kan word. In die energieberekening moet 'n stel matrikse opgelos word om die optimum waardes vir die orbitaalkoëffisiënte te kry. Herhaalbare, relatief akkurate waardes word dus verkry deur 'n aanvanklike waarde vir die koëffisiënt te raai wat dan herhaaldelik verfyn word. Deur middel van hierdie metode word 'n selfonderhoudende veld (*'self-consistent field'* (SCF)) verkry.

Kwantummeganika gebruik dus 'n stel wiskundige beskrywings om 'n teoretiese model vir die gedrag van 'n molekule daar te stel. Die geldigheid van hierdie modelle kan vergelyk word deur die strukture en eienskappe van die model met eksperimentele resultate te vergelyk. In die algemeen is *ab initio*-metodes in staat om eksperimentele data soos vormingsentalpie, ionisasiepotensiaal, UV/sigbare-spektra en molekulêre geometrie te reproduseer.

Hoewel *ab initio*-metodes baie akkuraat is, is dit egter beperk tot molekules van ongeveer twintig atome vanweë die besondere lang berekeningstye. Om berekeninge op groter molekules uit te voer, is semi-empiriese kwantummeganiese berekeninge ontwikkel. In hierdie alternatiewe benadering word gedeeltes van die berekening vereenvoudig om berekeningstye te verkort.

Semi-empiriese berekeninge gebruik dieselfde beginsels as *ab initio*-metodes, maar heelwat benaderings word ingevoer. Sekere elektroninteraksies word buite rekening gelaat en dus word al die elektrone in die molekule nie in berekening gebring nie. Hierdie metode sluit die Hückel-benadering vir aromatiese verbindings in (die binneste elektrone word geïgnoreer terwyl die gekonjugeerde buitenste elektrone bereken word) en die weglating van differensiële oorvleueling wat in die CNDO- (Totale Weglating van Differensiële Oorvleueling / *'Complete Neglect of Differential Overlap'*) en INDO-metodes (Intermediêre Weglating van Differensiële Oorvleueling / *'Intermediate Neglect of Differential Overlap'*) gevind word. Die meer komplekse gedeeltes van die *ab initio*-berekeninge word geïgnoreer of op nul gestel. Ander semi-empiriese metode vervang komplekse gedeeltes van die berekeninge met parameters wat uit eksperimentele data verkry is.

Semi-empiriese metode kan steeds intensief wees wat berekeningstyd betref, maar baie minder as in die geval van *ab initio*-metodes. Berekeninge kan uitgevoer word op molekules met tot honderd atome. Die enigste nadeel van semi-empiriese berekeninge is dat die toepassing daarvan beperk is tot sisteme waarvoor parameters ontwikkel is.

In hierdie studie is geen hoër teorievlak-berekeninge, met ander woorde *ab initio*-berekeninge gedoen nie, maar slegs semi-empiriese berekeninge. Semi-empiriese berekeningsmetode is baie meer tydsdoeltreffend en is uitstekend vir organiese verbindings geparametriseer en dus is daar van hierdie berekeningsmetode gebruik gemaak. Ook

kan die molekules wat in hierdie studie bestudeer is, beskou word as makromolekule wat molekuulmodellering betref en val nie in die grootte-klas van molekules wat met *ab initio*-metodes bereken kan word nie. In organiese chemie word hoofsaaklik twee semi-empiriese berekeningsmetodes gebruik, naamlik AM1 en PM3. Beide is 'n verbetering op die MNDO-metode ('Modified Neglect of Diatomic Overlap' / gemodifiseerde weglating van diatomiese oorvleueling) en gee die akkuraatste resultate vir organiese molekules wat met semi-empiriese metodes verkry kan word.

4.1.1 AM1 (Austin Model 1)

Daar is sekere beperkinge^{1,2} ten opsigte van AM1-energieë soos byvoorbeeld dat rotasiegrense slegs as een derde van die ware grens voorspel word en dat vyflidringe as oorstabiël voorspel word. Die voorspelling van vormingsenergieë is onakkuraat vir molekules met 'n groot mate van lokalisering van lading. Sistematiese foute kom voor en die energie van alkielgroepe word ook as oorstabiël voorspel. Waterstofbindings word met die korrekte sterkte voorspel, maar dikwels met die verkeerde oriëntasie. Oor die algemeen voorspel AM1 energieë en geometrieë beter as MNDO, maar swakker as PM3.

4.1.2 PM3 (Parameteriseringsmetode 3)

PM3 gebruik byna dieselfde vergelykings as AM1^{1,2}, maar met 'n verbeterde stel parameters. Hoewel dit akkurater vir waterstofbindingshoeke is, is dit swakker vir waterstofbindingsenergieë. Vormingsenergieë word akkurater as met MNDO of AM1 voorspel. Hipervalente molekules word ook akkurater as met AM1 voorspel. Sommige polisikliese ringe word egter nie as plat beskou nie. Waterstofbindings word effens te kort met ongeveer 0.1Å voorspel, maar die oriëntasie is gewoonlik korrek. Oor die algemeen voorspel PM3 energieë en bindingslengtes beter as AM1.

Daar is dus besluit om PM3 regdeur as semi-empiriese berekeningsmetode te gebruik omdat hoofsaaklik energieë en geometrieë bereken is en PM3 hiervoor akkurater is as AM1.

4.2 Semi-empiriese PM3-berekeninge

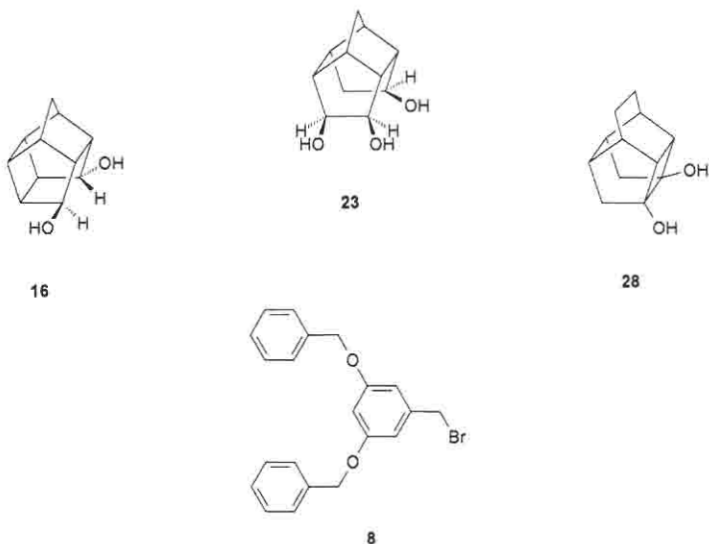
Vir alle semi-empiriese PM3-berekeninge is die VAMP-kode van Accelrys³ se modelleringsagteware MS Modeling 3.2 gebruik. Die struktuur is geteken en daarna is die optimum geometrie deur middel van 'n PM3-berekening bereken. Hierdie geometrie verteenwoordig dan een waar die betrokke verbinding oor een van sy laagste energieë beskik.

Die VAMP-kode van Accelrys MS Modeling 3.2, is 'n semi-empiriese molekulêre orbitaalpakket wat 'n reeks molekulêre eienskappe kan voorspel, onder andere optimum geometrieë en vormingsentalpieë. Die program beskik oor die standaard semi-empiriese Hamiltonian-metodes, naamlik MNDO, AM1 en PM3. Verdere Hamiltonian-metodes wat beskikbaar is, is MNDO/C, AM1* en MNDO/d. VAMP beskik ook oor verskeie uitbreidings op geometrie-optimaliserings en twee-elektronintegraal-berekeninge. Die program gebruik Baker se EF-roetine vir geometrie-optimalisering met verskeie opsies om die oorspronklike Hessian-matrikse te bereken. VAMP kan geometrieë suksesvol optimaliseer. Die program bevat ook drie verskillende oorgangstoestand optimaliseerders. VAMP kan oplosmiddeleffekte bepaal asook ¹³C-chemiese verskuiwings bereken. Verdere molekulêre eienskappe wat bereken kan word sluit in ionisasiepotensiaal, multipoolmomente, akkurate molekulêre polariseerbaarheid, atoompolariseerbaarheid en potensiaalafgeleide ladings.

Alle waardes wat hier weergegee word is relatiewe, ongenormaliseerde, rekenaarberekende waardes.

4.2.1 Alisikliese karakter in die kern van 'n dendrimeer

Soos reeds genoem, is drie alisikliese strukture vir dendrimeerkerne gesintetiseer, naamlik **16**, **23** en **28** en koppelingsreaksies met verbinding **8** is gepoog.



Eerstens is 'n semi-empiriese PM3-berekening op die alisikliese strukture (**16**, **23** en **28**) wat as kern van 'n dendrimeer sou dien, uitgevoer. Daarna is die berekening uitgevoer vir die alisikliese verbindings elk met een dendronsubstituent, soos vir die produkte wat vir die koppelingsreaksies tussen **16** en **28** onderskeidelik met **8** eksperimenteel verkry is. Daarna is die teoretiese situasie van twee dendronsubstituentte op die alisikliese strukture **16** en **28** bereken asook vir die teoretiese situasie van drie dendronsubstituentte op verbinding **23**.

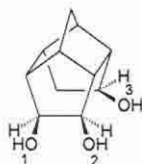
Daar is dus 'n vergelykende studie gedoen tussen die energie van slegs die kern teenoor een en meer substituentte op die kern. Vir die doel om 'n sinvolle vergelyking te tref is die molekule met die laagste energie, dus die kern, telkens as nul gestel en die ander molekules dan as positiewe waardes (in kJ/mol) ten opsigte daarvan bereken.

Ook is die HOMO- en LUMO-orbitale bereken en tesame met die inkorporering van die elektronwolk, kon afleidings gemaak word omtrent die verwagte substitusie van die aantal dendrons **8** op elke alisikliese verbinding.

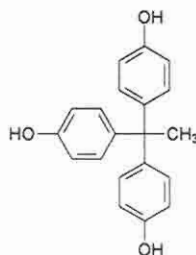
4.2.1.1 Vergelyking tussen substitusie op **10** en **23**

Eerstens is 'n vergelykende studie gedoen waarin die invloed van die substitusie van een, twee en drie eerste generasie broomdendrons **8** op die energie van onderskeidelik alisikliese verbinding **23** en aromatiese verbinding **10** vergelyk word. In hierdie geval, word die energieë relatief tot verbinding **23**, wat as nul gestel is, gegee.

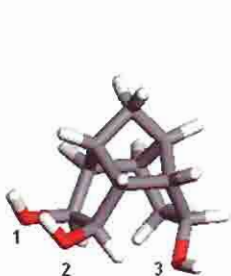
Tabel 4.1: Optimum geometrieë van **23 en **10****



23



10

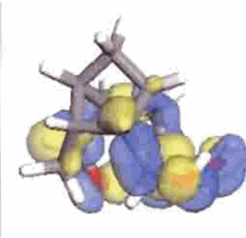
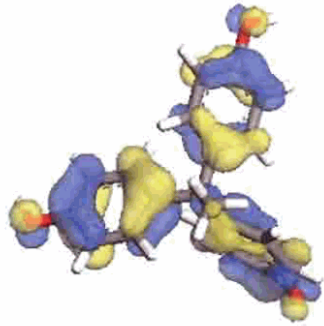
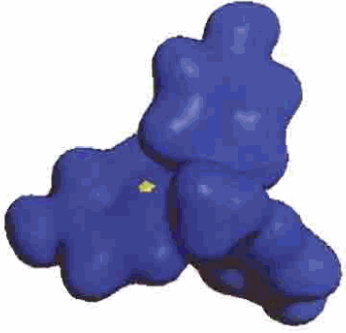


Totale energie: 0 kJ/mol

Totale energie: 1.057×10^5 kJ/mol

Die HOMO-orbitale van beide verbindings is bereken en daarna is die elektronwolk geïnkorporeer. Verbinding **23** word in **Tabel 4.2** van die teenoorgestelde kant (hidroksielgroep 1) beskou as in **Tabel 4.1** (hidroksielgroepe 2 en 3) waar die optimum geometrie weergegee word, aangesien die HOMO-orbitaal by hidroksielgroep 1 deur die elektronwolk steek.

Tabel 4.2: Elektronwolk en HOMO-orbitale van 23 en 10

<i>HOMO-orbitale</i>	
	
23	10
<i>Elektronwolk + HOMO-orbitale</i>	
	
23	10

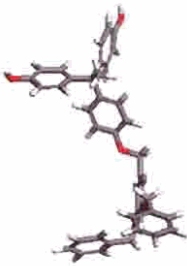
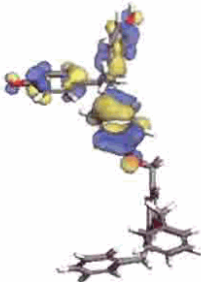
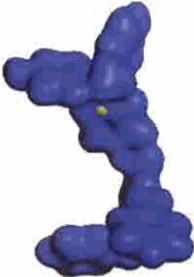
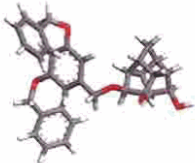
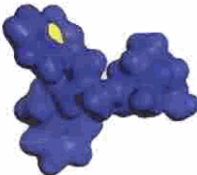
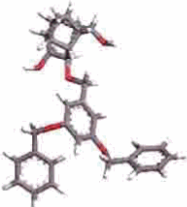
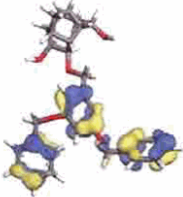
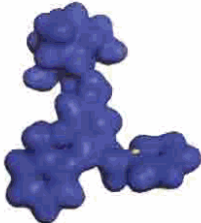
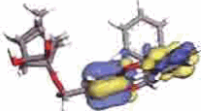
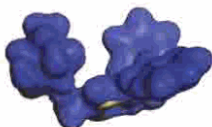
Hidroksielgroep 1 op verbinding **23** blyk die mees gunstige posisie te wees waarvan 'n nukleofiele aanval op 'n elektrofile molekule uitgevoer kan word. Tydens die sintese van alisikliese dendrimere sal die karbokatioon, wat as gevolg van die verlies van 'n bromiedioon op dendron **8** vorm, as elektrofiel optree, terwyl die suurstofanion by posisie 1 as nukleofiel sal optree.

In die geval van verbinding **10** blyk daar uit die semi-empiriese berekening nie regtig 'n voorkeursposisie te wees waarvan 'n nukleofiele aanval gedoen sal word nie. Die elektrone is relatief gelykmatig oor die drie benseenringe versprei met 'n effense konsentrasie van elektrone op een van die benseenkoolstowwe wat aan 'n etaankoolstof verbind is. Aangesien die suurstofanione wat vanaf die hidroksielgroepe gevorm word egter sterk resonansgestabiliseer is, sal die nukleofiele aanval maklik vanaf enige van die anione kan plaasvind.

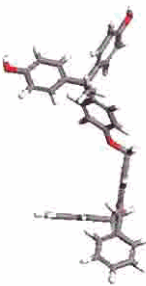
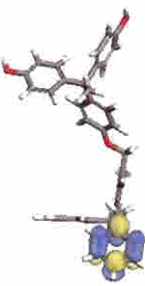
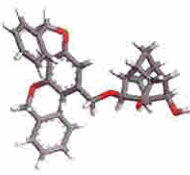
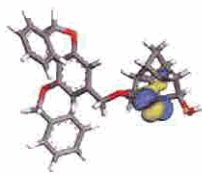
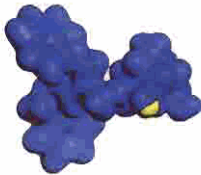
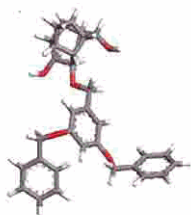
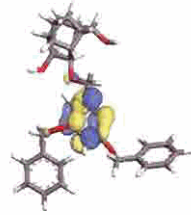
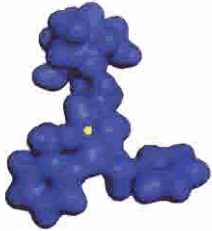
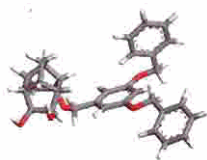
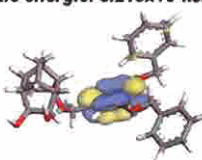
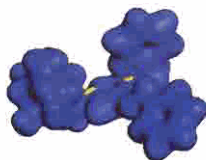
Die berekening van die LUMO-orbitale het nie veel inligting gelever omtrent die nukleofiele substitusie nie.

Volgende is 'n optimum geometrie bereken wanneer daar een substituent onderskeidelik op die alisikliese kern **23** en die aromatiese kern **10** teenwoordig sou wees. Dit sluit egter drie berekeninge in vir verbinding **23** aangesien drie verskillende hidroksielposisies teenwoordig is wat substitusie kan ondergaan.

Tabel 4.3: Elektronwolk en HOMO van 10 en 23 met een substituent (8)

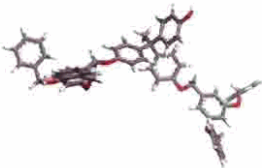
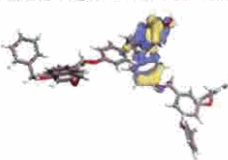
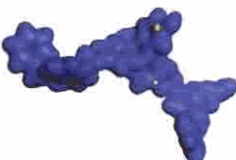
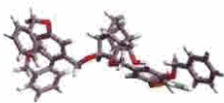
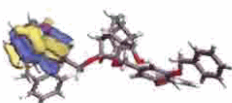
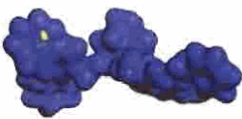
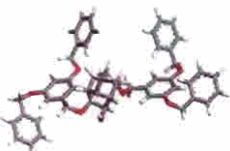
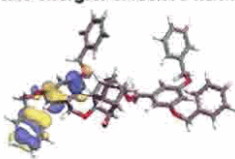
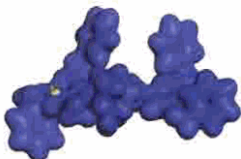
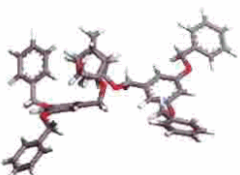
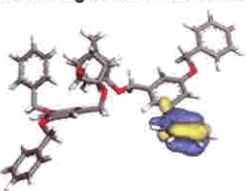
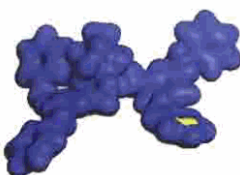
Optimum geometrieë	HOMO	HOMO + Elektronwolk
Totale energie: 4.291×10^5 kJ/mol		
		
Substituent op posisie 1		
Totale energie: 3.202^5 kJ/mol		
		
Substituent op posisie 2		
Totale energie: 3.218×10^5 kJ/mol		
		
Substituent op posisie 3		
Totale energie: 3.218×10^5 kJ/mol		
		

Tabel 4.4: Elektronwolk en LUMO van 10 en 23 met een substituent (8)

Optimum geometrië	LUMO	LUMO + Elektronwolk
Totale energie: 4.291×10^5 kJ/mol		
		
Substituent op posisie 1		
Totale energie: 3.202×10^5 kJ/mol		
		
Substituent op posisie 2		
Totale energie: 3.218×10^5 kJ/mol		
		
Substituent op posisie 3		
Totale energie: 3.218×10^5 kJ/mol		
		

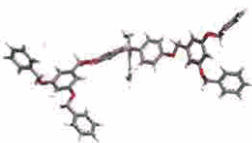
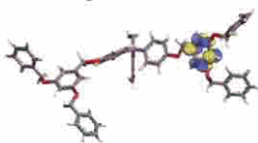
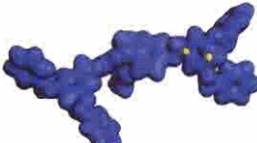
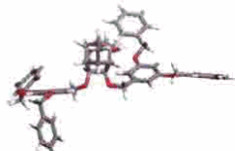
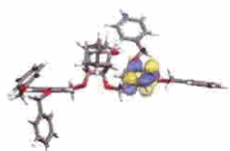
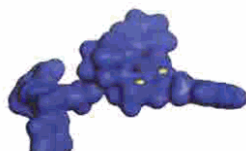
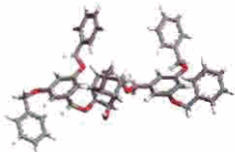
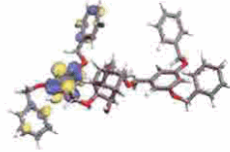
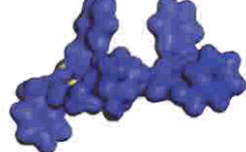
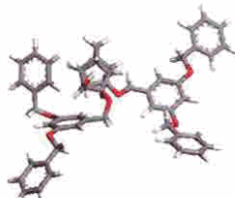
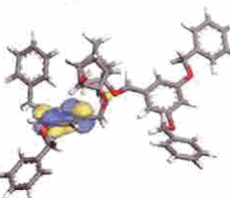
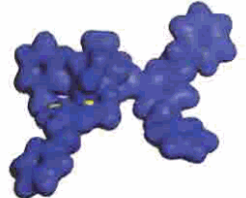
Volgende is berekeninge uitgevoer met verbindings 10 en 23 wat beide oor twee substituentte beskik. Vir 23 is daar dus weereens drie opsies, naamlik substitusie op posisies 1 en 2, 1 en 3 en 2 en 3.

Tabel 4.5: Elektronwolk en HOMO van 10 en 23 met twee substituentte (8)

<i>Optimum geometrieë</i>	<i>HOMO</i>	<i>HOMO + Elektronwolk</i>
<i>Totale energie: 7.488×10^5 kJ/mol</i>		
		
<i>23 met substituentte op 1 en 2</i>		
<i>Totale energie: 6.470×10^5 kJ/mol</i>		
		
<i>23 met substituentte op 1 en 3</i>		
<i>Totale energie: 6.439×10^5 kJ/mol</i>		
		
<i>23 met substituentte op 2 en 3</i>		
<i>Totale energie: 6.439×10^5 kJ/mol</i>		
		

Die LUMO-orbitale van die bostaande verbindinge sien soos volg daaruit:

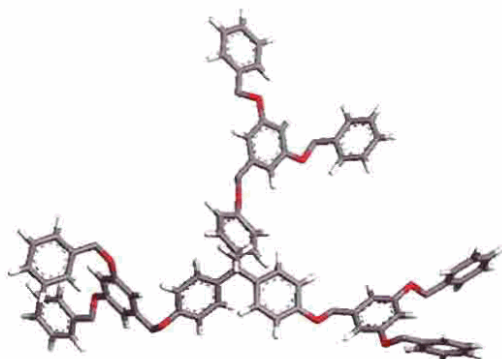
Tabel 4.6: Elektronwolk en LUMO van 10 en 23 met twee substituenten (8)

Optimum geometrieë	LUMO	LUMO + Elektronwolk
Totale energie: 7.488×10^5 kJ/mol		
		
23 met substituenten op 1 en 2 Totale energie: 6.470×10^5 kJ/mol		
		
23 met substituenten op 1 en 3 Totale energie: 6.439×10^5 kJ/mol		
		
23 met substituenten op 2 en 3 Totale energie: 6.439×10^5 kJ/mol		
		

Laastens is beide verbindingen **10** en **23** gemodelleer met drie substituenten. Eerstens word die HOMO-orbitale aangegee en daarna die LUMO-orbitale.

Tabel 4.7: Elektronwolk en HOMO van 10 met drie substituenten (8)

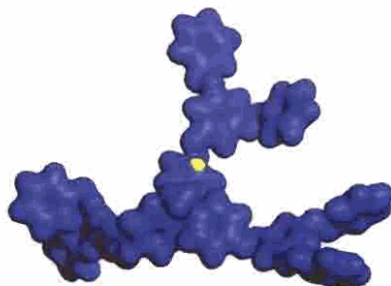
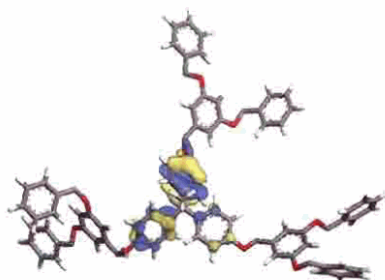
Optimum geometrie



HOMO

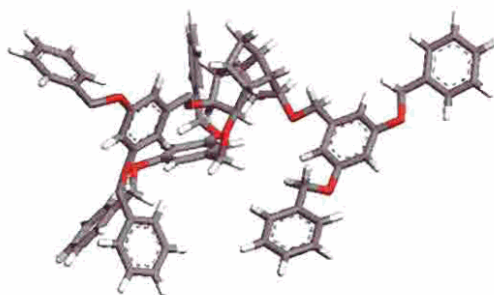
HOMO + Elektronwolk

Totale energie: 10.412×10^5 kJ/mol



Tabel 4.8: Elektronwolk en HOMO van 23 met drie substituenten (8)

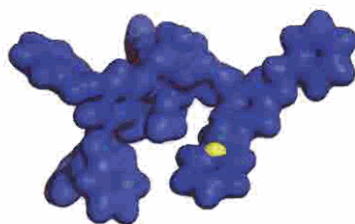
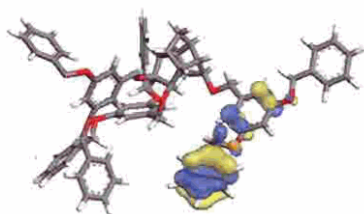
Optimum geometrie



HOMO

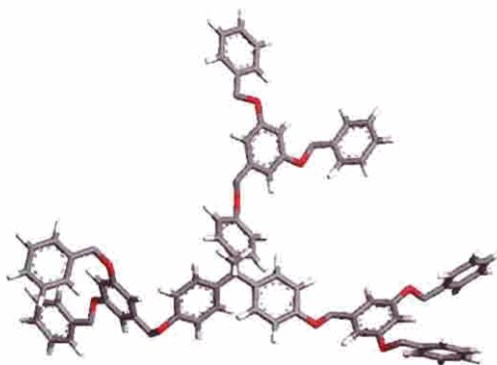
HOMO + Elektronwolk

Totale energie: 9.562×10^5 kJ/mol



Tabel 4.9: Elektronwolk en LUMO van 10 met drie substituenten (8)

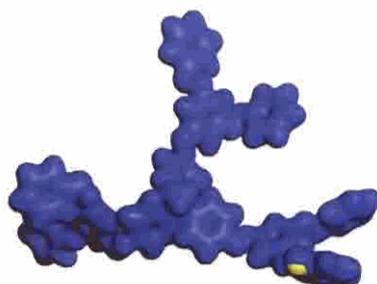
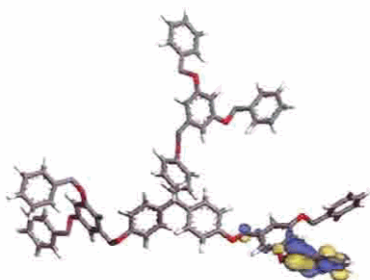
Optimum geometrie



LUMO

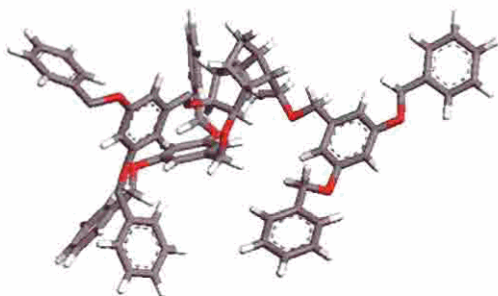
LUMO + Elektronwolk

Totale energie: 10.412×10^5 kJ/mol



Tabel 4.10: Elektronwolk en LUMO van 23 met drie substituenten (8)

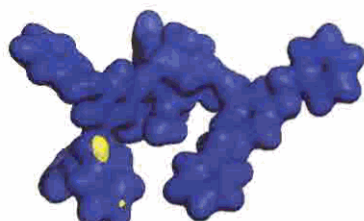
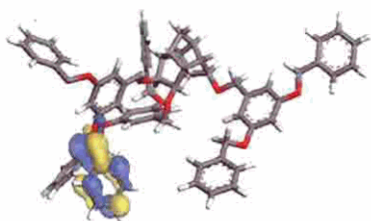
Optimum geometrie



LUMO

LUMO + Elektronwolk

Totale energie: 9.562×10^5 kJ/mol



Die eerste afleiding kan gemaak word omtrent die substitusie op verbinding **10**, tris-hidroksifenieleetaan, met ander woorde 'n dendrimeer met 'n aromatiese kern. Soos gesien kan word in **Tabel 4.2**, is die elektrone in **10** baie gelykmatig versprei oor die drie benseenringe. Daar kan dus aanvaar word dat die drie benseenringe redelik identies in beskikbaarstelling van elektrone moet wees, sodat daar nie voorkeur in substitusievolgorde sal wees in die laaste dendrimeersintese-stap waar die dendrons aan die kern gekoppel word nie.

Wanneer daar een substituent op die kern teenwoordig is, word die elektrone effens meer op die gesubstitueerde benseen gekonsentreer, maar bly hoofsaaklik op die kernbenseenringe (**10**, **Tabel 4.3**). Die substituent oefen dus 'n effense effek uit, maar die elektrontrekkende effek van die hidroksielgroepe bly oorheersend en is dus nog baie aktief ten opsigte van verdere substitusie.

Wanneer twee substituentte op die kern teenwoordig is (**Tabel 4.5**), is dit interessant dat die buitenste elektrone hulself slegs op twee van die kernbenseenringe konsentreer. Die benseenring langs die oorblywende fenol bevat elektrone, terwyl die ring wat geleë is tussen die metielgroep en die ander reeds gesubstitueerde ring feitlik oor geen elektrone beskik nie. Die oorblywende fenol is dus steeds aktief ten opsigte van 'n nukleofiele aanval. Die enigste faktor wat effens beperkend kan wees, is steriese faktore rondom die kern, wat veral by hoër generasies 'n meer prominente probleem is. Soos ook verwag kan word, bevind die LUMO-orbitale hulle op een van die substituentbenseenringe. (**Tabel 4.6**)

By die voltooid eerste generasie dendrimeer (**Tabel 4.7**) bevind die HOMO-orbitale hulle steeds op die drie benseenringe in die middel (kern) met 'n effense ongelykmatige verspreiding. Dit is onduidelik wat die rede hiervoor is, maar kan te doen hê met die oriëntasie van die dendronsubstituentte en die posisies van die suurstowwe in die eterbindings ten opsigte van die kern. Die LUMO-orbitaal (**Tabel 4.9**) is op een van die buitenste benseenringe geleë wat verder bevestig dat die kern steeds elektrontrekkend optree teenoor die res van die substituentte in die dendrimeer.

In verbinding **23** kan die elektrontrekkende effek van die twee suurstowwe op die *cis*-hidroksielposisies duidelik gesien word in die verspreiding van die HOMO-elektrone oor die totale struktuur (**Tabel 4.2**). Op posisie 1 sal hierdie elektrone die meeste beskikbaar wees vir 'n nukleofiele aanval aangesien die HOMO-elektrone op hierdie posisie deur die elektronwolk steek.

Indien een dendron dus aan **23** sou koppel, sou dit waarskynlik op hierdie suurstof wees waar die steriese hindernis ook die minste sou wees. Verder kan hierdie afleiding bevestig word deurdat die PM3-berekening vir hierdie substitusie die laagste totale energie relatief tot **23** gee, teenoor enkelsubstitusies op posisies 2 en 3 onderskeidelik (**Tabel 4.3**).

Deur na hierdie vergelyking tussen 'n aromatiese dendrimeer en 'n alisikliese dendrimeer te kyk, kan gesien word hoekom die sintese van alisikliese dendrimere dalk problematies kan wees. Wanneer een substituent op die aromatiese kern **10** teenwoordig is, bly die HOMO-elektrone op die kern gekonsentreer waar nukleofiele aktiwiteit verlang word. Waar een substituent egter op die alisikliese kern **23** teenwoordig is, skep die twee botsende karakters van alisiklies en aromaties 'n probleem ten opsigte van elektronverspreiding. Die oomblik as 'n aromatiese substituent teenwoordig is, word feitlik al die HOMO-elektrone na die aromatiese substituent getrek wat min of geen elektrone op die alisikliese struktuur los vir enige verdere nukleofiele aanvalle. Dit kan verder in **Tabel 4.3** gesien word waar die totale elektronwolk geïnkoporeer is op die HOMO-orbitale – slegs by die benseenring steek die HOMO-orbitale deur die elektronwolk – benseenringe is egter baie stabiele entiteite en geen nukleofiele aksie sal dus hier plaasvind nie.

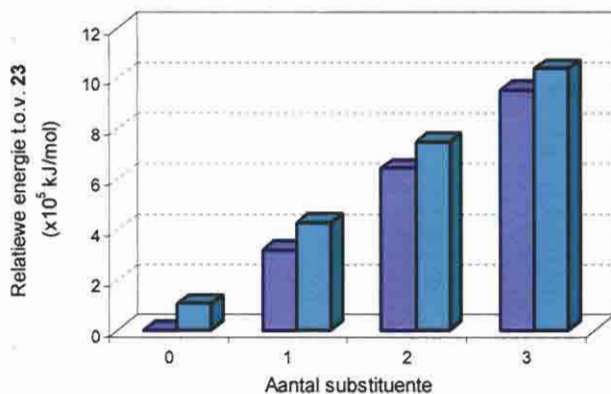
Wanneer die dendron **8** op posisie 1 teenwoordig is, is daar geen HOMO-elektrone verder op die alisikliese struktuur teenwoordig nie, intendeel, waar daar in verbinding **23** 'n groot konsentrasie van elektrone op posisie 2 teenwoordig was, bevind die LUMO-orbitaal hom nou op posisie 2. Daar kan dus feitlik geen verdere substitusie verwag word nie omdat enige substitusie afhanklik is van 'n nukleofiele aanval.

By een substituent op posisie 2 (**Tabel 4.3**) is dit dieselfde geval – geen HOMO-elektrone is op die alisikliese struktuur teenwoordig nie en in hierdie geval is die elektrone baie gelykmatig oor die drie benseenringe in die substituent versprei. Daar is ook slegs 'n baie effense penetrasie van HOMO-elektrone op een van die benseenringe, weereens ongunstig vir nukleofiele aanval. Verder bevind die LUMO-orbitale hulle ook op een van die benseenringe (**Tabel 4.4**). Die relatiewe energie van hierdie verbinding is slegs effens hoër as by die verbinding met 'n substituent op posisie 1, met ander woorde, enkelsubstitusie op posisie 2 is minder waarskynlik en geen verdere substitusie kan verwag word nie.

By een substituent op posisie 3 (**Tabel 4.3**) word dieselfde tendens waargeneem, naamlik dat die HOMO-elektrone hulself verspreid bevind oor twee van die benseenringe en die LUMO-orbitale (**Tabel 4.4**), soos by substitusie op posisie 2, voorkom op die benseenring gekoppel aan die alisikliese struktuur. Dus kan hier ook geen verdere substitusie verwag word nie.

Verder is die teoretiese situasie gemodelleer waar verskillende kombinasies van twee substituentte op die alisikliese verbinding sou voorkom (**Tabel 4.5** en **Tabel 4.6**) en dan ook drie substituentte (**Tabel 4.8** en **Tabel 4.10**).

In konklusie, hoewel dit hoogs onwaarskynlik is dat **23** oor drie substituentte sou kon beskik, is 'n vergelyking getref tussen die relatiewe energieprofiel van **23** en **10** met toenemende substitusie. 'n Profiel is getrek van die resultate (**Figuur 4.1**) en daar is gevind dat die alisikliese dendrimeer oor die algemeen laer energieë handhaaf as die aromatiese dendrimeer, maar dat beide die bindings se energieë bykans parallel toeneem met toenemende substitusie.



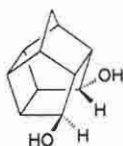
Figuur 4.1: Relatiewe energie van **23** en **10** as 'n funksie van die aantal substituenten

■ **23** ■ **10**

Substitusioreaksies word dus in hierdie geval glad nie gedryf deur die feit dat **23** deurgaans oor laer energieë as **10** beskik nie, maar word gedryf of beperk deur die beskikbaarheid van elektrone vir nukleofiele substitusioreaksies.

4.2.1.2 Substitusie van 16 met broomdendron 8

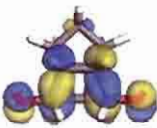
Die volgende alisikliese struktuur wat as 'n moontlike kern beskou is vir 'n alisikliese dendrimeer, is verbinding 16.



16

Die HOMO- en LUMO-orbitale van 16 word in Tabel 4.11 weergegee.

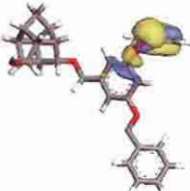
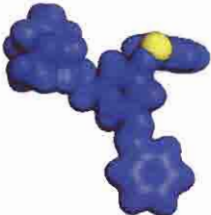
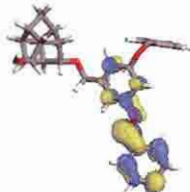
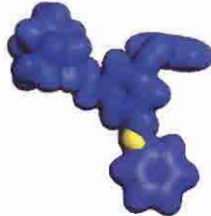
Tabel 4.11: HOMO en LUMO van 16

<i>Optimum geometrie</i>	<i>HOMO</i>	<i>23 van bo gesien</i>	<i>HOMO + Elektronwolk (van bo)</i>
			
	<i>LUMO</i>		<i>LUMO + Elektronwolk</i>
<i>Totale energie:</i> <i>Stel 0 kJ/mol</i>			

Dieselfde situasie geld vir verbinding 16 as vir verbinding 23, naamlik dat verwag kan word dat slegs een hidroksielgroep substitusie sal ondergaan vanweë die verlies aan beskikbare elektrone vir nukleofiele substitusie. Verbinding 16 beskik oor 'n simmetriese verspreiding van elektrone vanweë die simmetriese struktuur. Elektrone in die HOMO-

orbitale by die hidroksielposisies is ewekansig beskikbaar vir nukleofiele aanval, soos gesien kan word in Tabel 4.11. By die inkorporering van een substituent kan duidelik gesien word hoe die HOMO-elektrone na die aromatisiese substituent getrek word. Selfs die LUMO-orbitale kom slegs op die aromatisiese substituent voor (Tabel 4.12).

Tabel 4.12: Elektronwolk en HOMO en LUMO van 16 met 1 substituent (30)

Optimum geometrie	HOMO	HOMO + Elektronwolk
 30		
Totale energie: 3.170×10^5 kJ/mol		

Dit is interessant om op te let dat by die alisikliese dendrimeer gebaseer op verbinding 23 die verspreiding van elektrone hoofsaaklik oor die benseenringe is, terwyl by die alisikliese dendrimeer gebaseer op verbinding 16, 'n opmerklieke konsentrasie van elektrone op die suurstowwe gekoppel aan die benseenringe het.

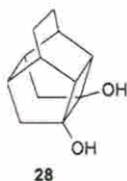
Die teoretiese dendrimeer, verbinding **16** gesubstitueer met 2 dendrons (**8**), se optimum geometrie en HOMO- en LUMO-orbitale, word in Tabel 4.13 weergegee.

Tabel 4.13: Elektronwolk en HOMO en LUMO van 16 met 2 substituent

Optimum geometrie	HOMO	HOMO + Elektronwolk
	LUMO	LUMO + Elektronwolk
Totale energie: 6.276×10^5 kJ/mol		

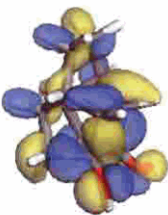
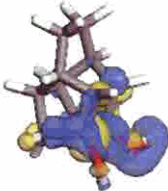
Geen elektrone is beskikbaar vir enige verdere nukleofiele reaksies soos gesien kan word uit die afwesigheid van enige HOMO-elektrone wat deur die elektronwolk steek, as beide die hidroksielgroepe gesubstitueer is.

4.2.1.3 Substitusie van 28 met broomdendron 8



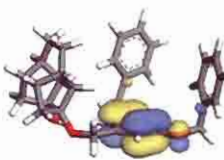
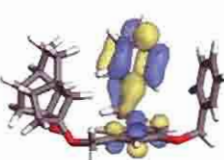
Verbinding 28 is ook 'n simmetriese molekule, behalwe vir die oriëntasie van die waterstowwe van die hidroksielgroepe, wat gerig word deur waterstofbinding tussen die aangrensende hidroksielgroepe. Dit beskik dus ook oor 'n baie simmetriese verspreiding van elektrone. Eers word die HOMO-orbitale aangegee en daarna die LUMO-orbitale.

Tabel 4.14: HOMO en LUMO van 28

<i>Optimum geometrie</i>	<i>HOMO</i>	<i>HOMO + Elektronwolk</i>
		
	<i>LUMO</i>	<i>LUMO + Elektronwolk</i>
<i>Totale energie:</i> <i>Stel 0 kJ/mol</i>		

Soos gesien kan word uit die modelleringsresultate, is die elektrone op die suurstowwe van die hidroksielgroepe beskikbaar vir nukleofiele substitusie. Dit wil voorkom asof die elektrone op die een hidroksielgroep meer beskikbaar is as op die ander hidroksielgroep. Dit kan gesien word waar die elektronwolk op die HOMO-orbitale geïnkorporeer is en die HOMO-orbitaal op slegs een hidroksielgroep deur die elektronwolk steek. Verder kan dit gesien word deur die konsentrasie van die LUMO-orbitale spesifiek op die ander hidroksielgroep.

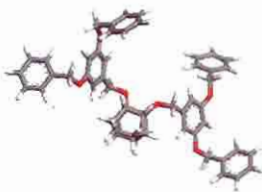
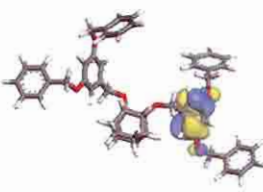
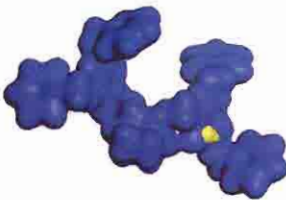
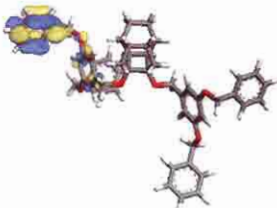
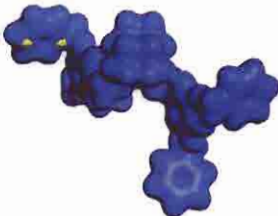
Tabel 4.15: Elektronwolk en HOMO en LUMO van 28 met 1 substituent (32)

<i>Optimum geometrie</i>	<i>HOMO</i>	<i>HOMO + Elektronwolk</i>
 32		
<i>Optimum geometrie</i>	<i>LUMO</i>	<i>LUMO + Elektronwolk</i>
Totale energie: 3.234×10^5 kJ/mol		

Met een dendronsubstituent verskuif die HOMO-elektrone na die benseenring gekoppel aan die alisikliese struktuur en is daar dus weereens geen verdere beskikbare elektrone vir nukleofiele aanval nie. Die LUMO-orbitale kom ook op die aromatiese substituent voor. Die konformasie van verbinding 32 met die laagste energie soos in Tabel 4.15 is ook van so aard dat dit tot groot steriese hindernis sou lei indien elektrone beskikbaar was vir 'n tweede substitusiereaksie om plaas te vind. Verdere substitusie sou slegs op grond van steriese hindernis dus heel moontlik nie kon plaasvind nie.

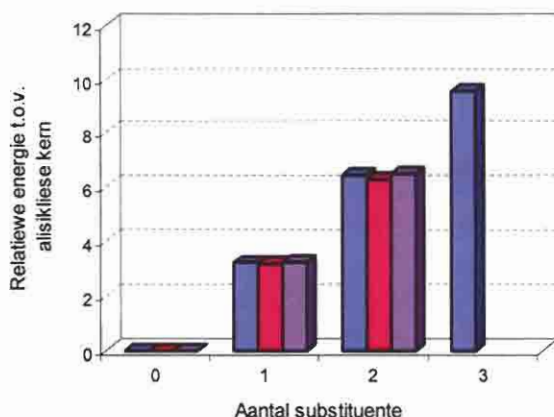
Die teoretiese twee-substituent alisikliese dendrimeer se HOMO- en LUMO-orbitale lyk dan soos in **Tabel 4.16**. Hier kan gesien word dat die oriëntasie van die substituent heel anders daar uitsien as die enkele substituent in **Tabel 4.15**.

Tabel 4.16: Elektronwolk en HOMO en LUMO van 28 met 2 substituent

<i>Optimum geometrie</i>	<i>HOMO</i>	<i>HOMO + Elektronwolk</i>
		
	<i>LUMO</i>	<i>LUMO + Elektronwolk</i>
Totale energie: 6.468×10^5 kJ/mol		

4.2.1.4 Vergelyking tussen substitusie op 23, 16 en 28 met 8

In **Figuur 4.2** word die koppeling van 8 met 23, 16 en 28 onderskeidelik voorgestel. Die figuur dien om die substitusie van een, twee en drie (23) substituent op die alisikliese verbindings in perspektief te stel. In al drie die gevalle is die alisikliese verbinding se energie as 0 kJ/mol gestel en die energie van die gesubstitueerde verbindings dan ten opsigte daarvan weergegee. Die grafiek gee dus nie waardes weer wat kwantitatief tussen die drie verbindings vergelyk kan word nie, maar tref slegs 'n vergelyking tussen die drie verbindings en die onderskeie toenames in energie met substitusie.



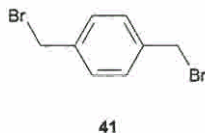
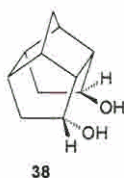
Figuur 4.2: Relatiewe energieë van 23, 16 en 28 as 'n funksie van die aantal substituenten

■ 23 ■ 16 ■ 28

Opsommend kan dus gesê word dat die betrokke alisikliese verbindings deurgaans slegs een aromatiese substituent kan akkomodeer vanweë die verskuiwing van elektrone tydens substitusie vanaf die alisikliese struktuur na die aromatiese substituent. Die alisikliese dendrimere handhaaf almal laer energieë as die aromatiese dendrimeer, maar is egter beperk tot een substituent, terwyl die aromatiese kern drie substituenten kan akkomodeer weens nukleofiele substitusie wat maklik plaasvind weens resonansstabilisasie. Substitusie word dus nie soos verwag beperk deur steriese hindernis nie, maar word bepaal deur die beskikbaarheid van elektrone. Steriese effekte speel wel 'n geringe rol wat die energie van die sisteem betref, soos wat in **Figuur 4.2** gesien kan word – hoe nader die dendronsubstituenten aan mekaar geleë is, hoe hoër is die energie van die totale molekule.

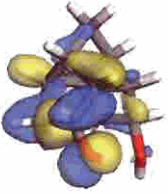
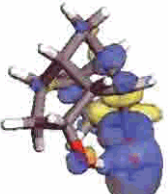
4.2.2 Alisikliese karakter op die periferie van 'n dendrimeer

Laastens is besluit om die alisikliese struktuur op die periferie van 'n dendrimeer te inkorporeer, terwyl die aromatiese kern behou word. Verbinding **41** is geïdentifiseer as 'n geskikte aromatiese kernmolekuul en kan dus twee alisikliese verbindings akkomodeer. Die alisikliese verbinding wat vir hierdie dendrimeer gebruik is, is verbinding **38**.



Beide hidroksielgroepe van die alisikliese struktuur is na binne gerig, met ander woorde, in 'n *endo-endo*-oriëntasie, terwyl die vierlidring gereduseer is. Die hidroksielgroepe bevind hulself dus verder van mekaar af as wat die geval sou wees wanneer die betrokke binding nie gereduseer was nie. Die optimum geometrie van verbinding **38** word in Tabel 4.17 weergegee.

Tabel 4.17: HOMO en LUMO van 38

<i>Optimum geometrie</i>	<i>HOMO</i>	<i>HOMO + Elektronwolk</i>
<i>Totale energie: Stel 0 kJ/mol</i>		
		
<i>Optimum geometrie</i>	<i>LUMO</i>	<i>LUMO + Elektronwolk</i>
		

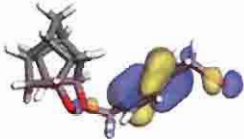
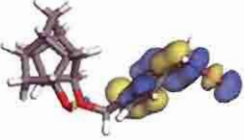
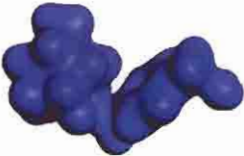
Let op dat die oriëntasie van die hidroksielgroepe nie simmetries is soos wat by van die ander alisikliese strukture aangetref word nie en dat dit lei tot 'n onsimmetriese verspreiding van HOMO-elektrone. Die oriëntasie van die hidroksielgroepe ten opsigte van mekaar kan toegeskryf word aan waterstofbinding.

In verbinding **28** tref ons ook 'n onsimmetriese oriëntasie van hidroksielgroepe aan weens waterstofbinding, maar in die geval van verbinding **38** is die effek op die verspreiding van die HOMO-elektrone baie sterker as in die geval van verbinding **28**.

Die HOMO-elektrone is slegs op een van die suurstowwe gekonsentreer en dit is dus hoogs waarskynlik dat slegs een van die suurstowwe substitusie sal ondergaan met die aromatiese kern, wat dan ook wenslik is.

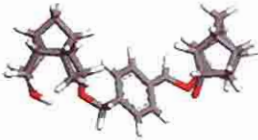
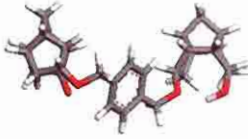
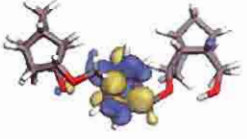
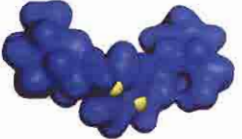
Wanneer een van die bensiliese broomatome met verbinding **38** gesubstitueer is, is die LUMO-orbitale sterk op die oorblywende bensiliese broomatoom gevestig (Tabel 4.18). Van die ongereageerde verbinding **38** met elektrone beskikbaar op die hidroksielgroep sal dus aktief teenoor die bensiliese broomatoom optree en substitusie sal dus hier ook plaasvind.

Tabel 4.18: HOMO en LUMO van 41 gesubstitueer met een alisikliese substituent

<i>Optimum geometrie</i>	<i>HOMO</i>	<i>HOMO + Elektronwolk</i>
		
<i>Optimum geometrie</i>	<i>LUMO</i>	<i>LUMO + Elektronwolk</i>
		

Die optimum geometrie vir die alisikliese dendrimeer 42 word in Tabel 4.19 weergegee.

Tabel 4.19: HOMO en LUMO van 42

<i>Optimum geometrie</i>	<i>HOMO</i>	<i>HOMO + Elektronwolk</i>
<i>Totale energie:</i> 3.066×10^5 kJ/mol		
 42		
<i>Optimum geometrie</i>	<i>LUMO</i>	<i>LUMO + Elektronwolk</i>
		

Die sintese van 'n alisikliese dendrimeer waar die alisikliese verbindings op die periferie voorkom, is dus baie meer suksesvol as wanneer 'n alisikliese verbinding as dendrimeerkern gebruik word. Die rede hiervoor is dat meervoudige substitusie op die aromatiese ring as kern moet plaasvind waar resonansstabilisasie van die karbokatioon nie 'n probleem is nie. Verder hang die sukses van die sintese slegs van 'n enkelsubstitusie op die alisikliese struktuur af, waar die eenmalige voorsiening van elektrone ook nie 'n probleem is nie.

Sodra die sintese van 'n alisikliese dendrimeer egter afhang van meer as een substitusie op die alisikliese struktuur, met ander woorde as die alisikliese struktuur as kern en nukleofiel moet optree, raak die voorsiening van elektrone 'n probleem. Dit is die gevolg van 'n kombinasie met 'n aromatiese entiteit waartydens alle beskikbare HOMO-elektrone na die aromatiese gedeelte verskuif, soos wat duidelik in Tabel 4.19 gesien kan word.

4.3 Bibliografie

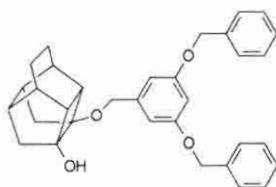
1. Leach, A.R.; *Molecular Modelling, Principles and Applications*; Addison Wesley Longman Limited, **1996**
2. Young, D.C.; *Computational Chemistry, A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*; John Wiley & Sons, Inc., **2001**
3. www.accelrys.com, Datum van toegang: 31 Julie 2005

Hoofstuk 5

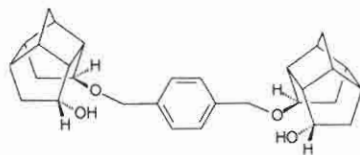
Samevatting en Gevolgtrekkings

Die sukses van hierdie studie kan dus opgesom word in die lig van die doelwitte wat in Hoofstuk 1 gestel is.

1. Vier alisikliese verbindings wat oor die regte eienskappe beskik om aan 'n dendritiese substituent te koppel, is suksesvol gesintetiseer. Drie van hierdie verbindings is gebruik om as kern van 'n alisikliese dendrimeer te dien, terwyl een verbinding vir die doel van 'n periferiemolekule gesintetiseer is.
2. 'n Geskikte eerste generasie dendron is geïdentifiseer en gesintetiseer.
3. Koppelingsreaksies tussen die onderskeie alisikliese verbindings en die verskillende dendrimeer-entiteite is uitgevoer, party suksesvol, ander minder suksesvol. Twee alisikliese dendrimere kon suksesvol gesintetiseer en gekarakteriseer word.



32



42

4. Molekuulmodellering kon baie goeie verklarings bied vir die eksperimentele suksesse en mislukkings.

Die gevolgtrekkings wat uit hierdie studie gemaak kan word is soos volg:

1. Die sintese van alisikliese dendrimere is eksperimenteel moontlik.
2. Die kombinasie van twee uiteenlopende entiteite, naamlik strukture met onderskeidelik alifatiese en aromatiese eienskappe kan problematies wees as die beskikbaarstelling van elektrone, dus nukleofilisiteit van die alisikliese struktuur afhang.
3. Wanneer hierdie twee tipes entiteite wel gekombineer wil word, sal dit verkieslik wees dat die alisikliese struktuur slegs by een reaksie betrokke sal wees vanweë die probleem met die beskikbaarstelling van elektrone. In die konteks van dendrimere sal alisikliese dendrimere dus meer suksesvol op die periferie van 'n dendriemere geïnkorporeer kan word as 'n kernentiteit.
4. 'n Moontlikheid wat dus in gedagte gehou kan word, is om geskikte, reeds-gesintetiseerde dendrimere op die oppervlak met alisikliese strukture te funksionaliseer. Lae generasie dendrimere wat oor alisikliese strukture op die oppervlak beskik, kan moontlik driedimensioneel meer star wees en dus meer geskik vir gebruik in homogene katalise, omdat dit makliker uit die reaksiemengsel verwyder sal kan word deur middel van nanofiltrasiemembrane.
5. Wanneer twee of meer aromatiese entiteite in 'n alisikliese struktuur geïnkorporeer kan word, sal hierdie produk makliker as 'n nukleofiliese kern van 'n dendriemere kan dien.
6. Molekuulmodellering is 'n kragtige hulpmiddel om onder andere lig te werp op eksperimentele suksesse en mislukkings.

Hoofstuk 6

Eksperimenteel

6.1 Karakteriseringsmetodes

Alle verbindings wat gesintetiseer is, is met behulp van die volgende tegnieke gekarakteriseer nadat dit gesuiwer is.

IR-spektra

Die instrument wat gebruik is, is 'n Nicolet Magna-IR 550 Series II spektrofotometer. Monsters is volgens die kaliumbromied-metode voorberei. In geval van kristallyne produkte, is die monster met kaliumbromied vermeng. In die geval van olies, is 'n baie dun laag van die monster op 'n suiwer kaliumbromiedpilletjie gesmeer.

MS-spektra

Vir die bepaling van molekulêre massas is 'n VG Analytical 7070-E massaspektrometer gebruik. Beide elektronimpak en vinnige atombombardering is as ionisasietegnieke gebruik. MALDI-TOF-data is met behulp van 'n Voyager-DE-STR verkry.

KMR-spektra

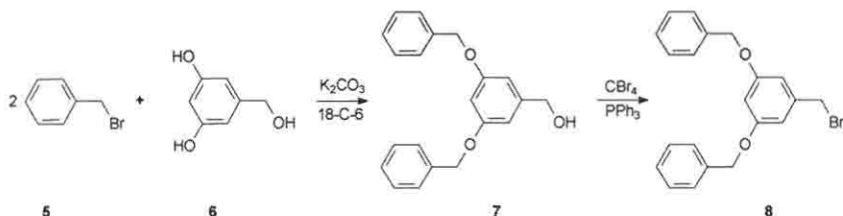
Vir alle een- en tweedimensionele KMR-spektra is 'n Varian Gemini-300 KMR-spektrometer gebruik. (300 MHz vir ^1H -spektra en 75 MHz vir ^{13}C -spektra)

GC-MS

Sekere verbindings is geskei met behulp van 'n gaschromatograaf naamlik 'n Agilent 6890N (19091S-433) met 'n HP-5MS kolom van 30 m by 250 μm by 0.25 μm . Vir massabepalings is 'n massaselektiewe detektor (MSD, 5973N) gebruik.

6.2 Eksperimenteel

6.2.1 Sintese van die eerste generasie hidroksiedendron 7 en broomdendron 8¹



3,5-dihidroksibensielalkohol **6** (4,377 g, 31,2 mmol), kaliumkarbonaat (10,793 g, 78,1 mmol) en 18-kroon-6 (1,651 g, 6,2 mmol) is in gedroogde aseton (150 mL) opgelos wat goed deurlug is met stikstof. Bensielbromied **5** (7,42 mL, 62,5 mmol) is by die mengsel gevoeg. Die reaksiemengsel is vir 48 uur onder stikstof gerefluks terwyl dit heftig geroer is.

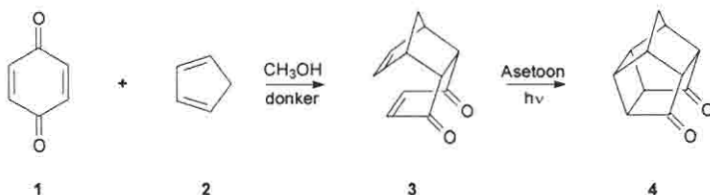
Die aseton is onder verlaagde druk verwyder. Die residu is in water gegooi en drie keer met dichloormetaan geëkstraheer. Die gekombineerde organiese lae is gedroog met anhidriese magnesiumsulfaat en die oplosmiddel onder verlaagde druk verwyder. Suiwer wit kristalle **7** (5,756 g, 57,6% opbrengs) is na rekristallasie uit heksaan verkry.

Dendron **7** (2 g, 6,3 mmol), koolstoffetetrabromied (2,591 g, 7,8 mmol) en trifenielfosfen (2,049 g, 7,8 mmol) is in 'n minimum hoeveelheid droë tetrahidrofuraan opgelos wat goed deurlug is met stikstof. Die reaksiemengsel is vir 20 minute onder stikstof geroer, daarna in water uitgegooi en drie keer met dichloormetaan geëkstraheer. Die gekombineerde organiese lae is met anhidriese magnesiumsulfaat gedroog en die oplosmiddel onder verlaagde druk verwyder.

Die ru-produk **8** is van die geoksideerde trifenielfosfen geskei met behulp van flietskolomchromatografie op silikajel 60 F₂₅₄ en petroleumeter:etielasetaat (1:1) as elueermiddel. Rekristallasie uit heksaan lewer suiwer **8** (2,120 g, 88,6% opbrengs).

IR-, MS- en KMR-data stem ooreen met gepubliseerde data.¹

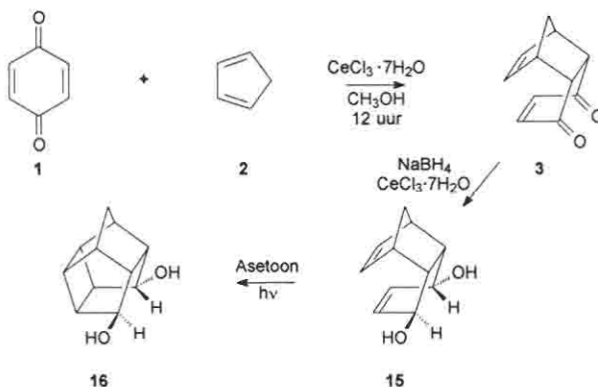
6.2.2 Sintese van pentasiklo[5.4.0.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}]undeka-8,11-dioon 4²



p-Bensokinoon (54 g, 0,5 mol) en vars gedistilleerde siklopentadiëen (33 mL, 0,5 mol) is in metanol opgelos en in die donker vir twaalf uur geroer. Die metanol is onder verlaagde druk verwyder sodat die adduk 3 uitkristalliseer. Adduk 3 (75 g, 86,2% opbrengs) is uit petroleumeter (60 – 80°C) gerekristalliseer. Vir die fotosikliseringsreaksie is die adduk 3 (50 g) in aseton (500 mL) opgelos en in verseëlde Pyrex-buise in 'n waterbad met 'n mediumdruk-ultravioletlamp vir drie uur bestraal. Die oplosmiddel is onder verlaagde druk verwyder en die dioon 4 (45 g, 90% opbrengs) is uit heksaan gerekristalliseer.

*IR-, MS- en KMR-data stem ooreen met gepubliseerde data.*²

6.2.3 Sintese van ekso-ekso-pentasiklo[5.4.0.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}] undeka-8,11-diol – 16³



$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (15 g, 40 mmol) is opgelos in metanol (60 mL) en die adduk **3** (3,5 g, 20 mmol) daarna bygevoeg. Die oplossing is in 'n ysbad geplaas om af te koel na ongeveer 0 °C. Natriumboorhidried (1,5 g, 40 mmol) is stadig bygevoeg sodat die temperatuur tussen 0 °C en 5 °C bly. Die reaksie is in die donker by kamertemperatuur geroer totdat geen meer uitgangstof **3** volgens dunlaagchromatografie teenwoordig was nie.

Die reaksie is versigtig met water geblus en drie keer met chloroform geëkstraheer. Die organiese lae is met anhidriese magnesiumsulfaat gedroog en die metanol onder verlaagde druk verwyder om **15** (0,631 g, 17,6% opbrengs) as kleurlose kristalle te lewer na rekristallasie uit asetoon. Daarna is die adduk **15** in asetoon opgelos en vir 14 ure bestraal. Die asetoon is onder verlaagde druk verwyder en **16** (0,578 g, 91,6% opbrengs) is gerekristalliseer uit asetoon.

^1H -KMR-data verskil effens van die gepubliseerde data³ omdat die data in die literatuur verkry is in 'n piridienoplossing en hier gedoen is in gedeutireerde DMSO.

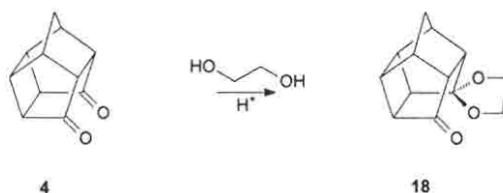
IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 3280, 1060, 970 cm^{-1}

^1H -KMR-spektra: DMSO: 1.42 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.32 (2H, m), 2.46 (2H, m), 2.56 (2H, m), 4.01 (4H, s, 2H verwyder deur D_2O)

Gepubliseerde data:³ (piridien) 1.60 (2H, m), 2.49 (2H, m), 2.72 (4H, m), 3.0 (2H, m), 4.46 (2H, s) en 5.6 (2H, s, verwyder deur D_2O)

MS-spektrum: (EI) M^+ by m/z 178

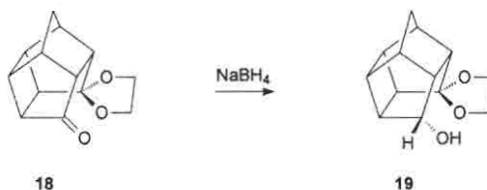
6.2.4 Sintese van mono-etileenasetaal 18 vanaf 4⁴



'n Mengsel van dion **4** (10 g, 57,5 mmol), etaandiol (3,57 g, 57,5 mmol) en *p*-tolueensulfoonsuur (0,25 g) is in benseen (50 mL) vir 5 uur gerefluks (Dean-Stark-apparaat). Na afkoeling is die reaksiemengsel in yskoue 10% natriumbikarbonaat-oplossing (50 mL) gegooi. Ekstraksie met dichloormetaan lewer die mono-asetaal **18** (11,9 g, 95% opbrengs) wat deur rekristallisasie uit heksaan gesuiwer kan word.

*IR-, MS- en KMR-data stem ooreen met gepubliseerde data.*⁴

6.2.5 Sintese van die hidroksi-asetaal 19 vanaf mono-asetaal 18⁴



Mono-asetaal **18** (10 g, 45,9 mmol) is in warm absolute etanol (120 mL) opgelos waarna die oplossing in 'n ysbad afgekoel is. 'n Varsbereide, koue oplossing van natriumboorhidried (3,45 g, 90,8 mmol) in water (80 mL) is oor 'n tydperk bygedrup sodat die temperatuur van die reaksiemengsel nie aansienlik styg nie. Die reaksiemengsel is goed tydens die byvoeging geroer.

Daarna is die reaksiemengsel vir twee ure in die ysbad geroer en nog twee ure by kamertemperatuur. Die reaksiemengsel is teruggeplaas in 'n ysbad en 'n 10% soutsuur-oplossing (10 mL) is drupsgewys bygevoeg. Ekstraksie met dichloormetaan lewer die hidroksi-asetaal **19** (8,8 g, 87,2% opbrengs).

*IR-, MS- en KMR-data stem ooreen met gepubliseerde data.*⁴

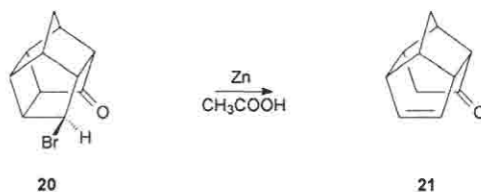
6.2.6 Sintese van broomketoon **20** vanaf hidroksi-asetaal **19**⁴



Hidroksi-asetaal **19** (10 g, 45,5 mmol) is in 48% waterstofbromiedsuur (85 mL) opgelos en vir drie ure by 80 °C geroer. Die warm oplossing is in yswater uitgegooi en die presipitaat afgefiltreer. Die presipitaat is in aseton opgelos en by 56 °C met geaktiveerde koolstof behandel. Die geaktiveerde koolstof is afgefiltreer en die warm oplossing is weer in yswater uitgegooi en suiwer broomketoon **20** (5,3 g, 49% opbrengs) is afgefiltreer.

*IR-, MS- en KMR-data stem ooreen met gepubliseerde data.*⁴

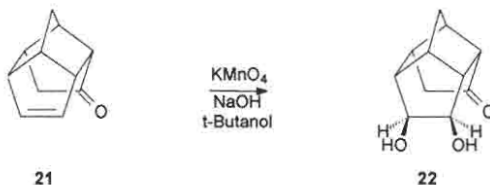
6.2.7 Sintese van enoon **21** vanaf broomketoon **20**⁴



Broomketoon **20** (10 g, 42 mmol) en sinkpoeier (16 g, 25 mmol) is in ysasynsuur (118 mL) gerefluks vir agt uur. Na afkoeling is die reaksiemengsel gefiltreer en die residu met diëtleter gewas. Die gekombineerde filtraat is versigtig by 'n oormaat versadigde natriumbikarbonaatoplossing gevoeg. Enoon **21** (4,8 g, 71,4% opbrengs) is met behulp van kontinue ekstraksie met diëtleter as elueermiddel verkry.

*IR-, MS- en KMR-data stem ooreen met gepubliseerde data.*⁴

6.2.8 Sintese van cis-diol **22** vanaf enoon **21**⁵



Enoon **21** (0,5 g, 3,1 mmol) is by 'n mengsel van *ters*-butanol (35 mL), water (10 mL) en ys (20 g) gevoeg en goed geroer teen 0 °C. 'n Koue oplossing van kaliumpermanganaat (0,5 g, 3,1 mmol) en natriumhidroksied (0,16 g, 4 mmol) in water (25 mL) is by die mengsel gevoeg en vir een uur by 0 °C geroer. Die gevormde mangaandioksied is afgefiltreer. Kontinue ekstraksie met diëtleter as elueermiddel is vir twee dae uitgevoer. Die *cis*-diol **22** (0,230 g, 37,9% opbrengs) is na verwydering van die diëtleter onder verlaagde druk as 'n kleurlose olie verkry.

*IR-, MS- en KMR-data stem ooreen met gepubliseerde data.*⁵

6.2.9 Reduksie van 22 na *cis*-2,3,6-tetrasiklo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]-undek-triol 23



Cis-diol ketoon **22** (10 g, 51,5 mmol) is in warm absolute etanol (120 mL) opgelos waarna die oplossing in 'n ysbad afgekoel is. 'n Varsbereide, koue oplossing van natriumboorhidried (3,91 g, 103 mmol) in water (80 mL) is oor 'n tydperk bygedrup sodat die temperatuur van die reaksiemengsel nie aansienlik styg nie. Die reaksiemengsel is goed tydens die byvoeging geroer. Daarna is die reaksiemengsel vir twee ure in die ysbad geroer en nog twee ure by kamertemperatuur. Die reaksiemengsel is teruggeplaas in 'n ysbad en 'n 10% soutsuuroplossing (10 mL) is drupsgewys bygevoeg.

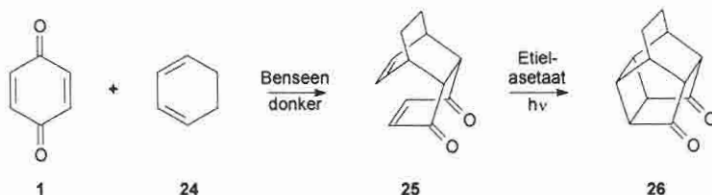
Dichloormetaan is by die mengsel gevoeg om alle organiese reste te verwyder. Nadat die organiese oplosmiddel verwyder is en die waterfase ingedamp is tot 'n minimum hoeveelheid, het **23** as wit kristalle gepresipiteer. Die kristalle is met klein hoeveelhede water gewas om anorganiese reste te verwyder. Die produk is uit warm sikloheksaan gerekristalliseer. Etanol is geleidelik bygevoeg totdat al die kristalle opgelos het. Die mengsel is daarna laat staan sodat **23** as spierwit kristalle (4,53 g, 44,8% opbrengs) uitgesak het. Verbinding **23** is nog nie vantevore gesintetiseer nie.

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 3410, 3220, 2955, 1470, 1035 cm^{-1}

KMR-spektra: Tabel 3.3

MS-spektrum: (EI) M^+ by m/z 204, terwyl verweg by m/z 196.

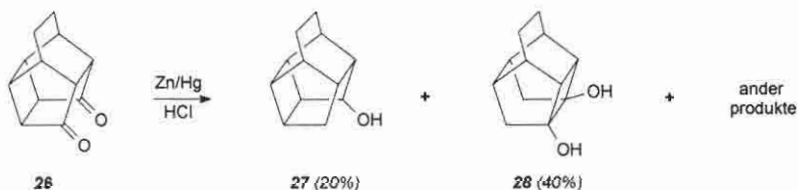
6.2.10 Sintese van pentasiklo[6.2.2.0^{2,7}.0^{4,10}.0^{5,9}]dodekaan-3,6-dioon 26⁶



Varsbereide sikloheksadiëen⁷ (50 mL, 0,5 mol) is by 'n oplossing van *p*-bensokinoon (27 g, 0,25 mol) in benseen (450 mL) gevoeg en die reaksiemengsel is vir sewe dae in die donker geroer. Die benseen is onder verlaagde druk verwyder en die residu is uit petroleumeter (40 – 60 °C) gerekristalliseer om die liggeel kristallyne produk 25 (40,5 g, 86,2% opbrengs) te lewer. 'n Etielasetaatoplossing van die adduk 25 is vir ses ure met 'n mediumdruk-ultravioletlamp bestraal. Daarna is die etielasetaat onder verlaagde druk verwyder en die kristallyne produk is uit benseen gerekristalliseer om 'n kleurlose produk 26 (38,75 g, 95,7% opbrengs) te lewer.

*IR-, MS- en KMR-data stem ooreen met gepubliseerde data.*⁶

6.2.11 Clemmensen-reduksie van 26 om 27 en 28 te lewer⁶



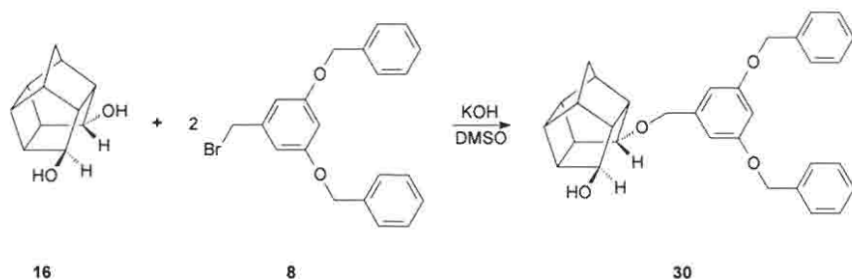
Sinkamalgam is berei deur kwik(II)chloried (4 g, 14,7 mmol) stadig by 'n suspensie van geaktiveerde sinkpoeier (10 g, 156 mmol) in water (25 mL) te voeg, gevolg deur gekonsentreerde soutsuur (3,75 mL). Die mengsel is opgeskud en daarna met water gewas.

Dioon **26** (5 g, 26,6 mmol) in 'n mengsel van metanol (6,25 mL), gekonsentreerde soutsuur (62,5 mL) en water (25 mL) is by die sinkamalgam gevoeg. Die reaksiemengsel is vir een uur gerefleks. Na afkoeling is die waterige oplossing met natriumchloried versadig en daarna met dichloormetaan geëkstraheer. Die ekstrak is met 'n natriumbikarbonaatoplossing geneutraliseer en met anhidriese natriumsulfaat gedroog. Die dichloormetaan is onder verlaagde druk verwyder en 'n kleurlose produk (4,25 g, 82,4% opbrengs) is gevorm wat uit 4 komponente bestaan, onder andere **27** en **28**.

Die mono-alkohol **27** is stoomvlugtig en kon deur middel van stoomdistillasie van die ander produkte geskei word om 0,9 g (19,2% opbrengs) produk te lewer. Na filtrasie en afkoeling van die oormaat water in die distilleefles, is die wateroplosbare diol **28** (1,88 g, 44,1% opbrengs) in suiwer vorm verkry. Die ander produkte is nie herwin nie.

*IR-, MS- en KMR-data stem ooreen met gepubliseerde data.*⁶

6.2.12 Koppelingsreaksie tussen ekso-ekso-diol **16** en die eerste generasie broomdendron **8**

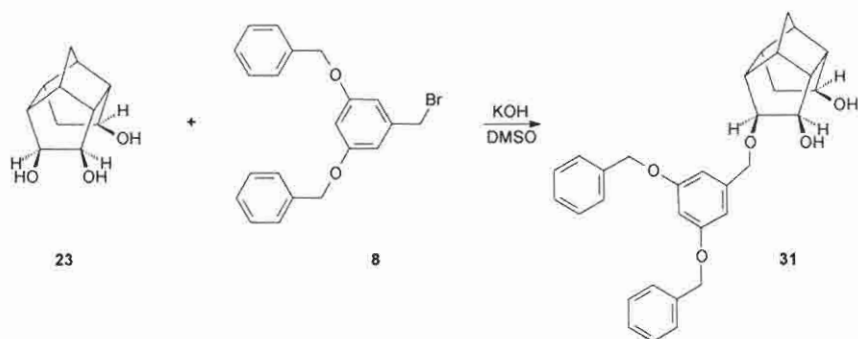


Kaliumhidroksiedpilletjies (0,254 g) is met 'n stamper en 'n vysel fyngedruk en vir vyf minute in DMSO (1,2 mL) geroer waarna verbinding **16** (0,1 g, 0,55 mmol) en onmiddellik daarna verbinding **8** (0,432 g, 1,1 mmol) bygevoeg is.⁸ Die reaksie is met dunlaagchromatografie gemonitor en was na ongeveer 2 uur voltooi en die reaksie is met water getermineer. Die waterlaag is vier keer met dichloormetaan geëkstraheer en die organiese fraksies vyf keer met water gewas. Die reaksiemengsel is met anhidriese magnesiumsulfaat gedroog en die dichloormetaan is onder verlaagde druk verwyder om die ru-produk **30** te lewer.

'n Flitskolomchromatografie-skeiding is met 'n 1:1 petroleumeter:etielasetaat mengsel as elueermiddel uitgevoer alhoewel die skeiding glad nie suksesvol was nie. Die opbrengs van die reaksie was relatief goed, maar slegs enkele milligramme van die skoon produk **30** kon uit die skeiding verkry word. Geen KMR-spektra kon verkry word nie. Verbinding **30** is nog nie vantevore gesintetiseer nie.

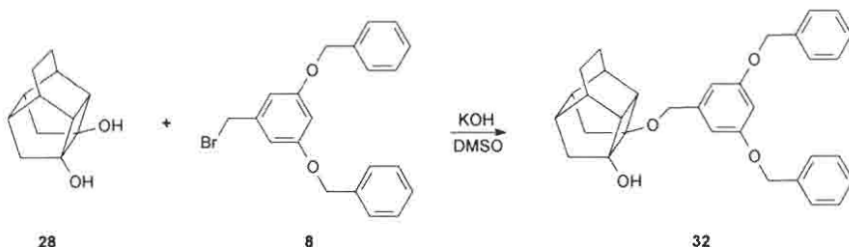
MS-spektrum: (MALDI-TOF, m/z 480 + Na) M^+ by m/z 503 (kyk Figuur 3.1)

6.2.13 Koppelingsreaksie tussen **23** en die eerste generasie broomdendron **8**



Fyngemaakte kaliumhidroksied (0,12 g) is in DMSO (1 mL) opgelos waarna verbinding **23** (70 mg, 0,36 mmol) en onmiddellik daarna verbinding **8** (0,438 g, 1,1 mmol) bygevoeg is.⁸ Die reaksie is met dunlaagchromatografie gemonitor en was na ongeveer 4 uur voltooi. Die reaksie is met water getermineer. Die waterlaag is vier keer met dichloormetaan geëkstraheer en die organiese fraksies vyf keer met water gewas. Die reaksiemengsel is met anhidriese magnesiumsulfaat gedroog en die dichloormetaan is onder verlaagde druk verwyder om die ru-produk **31** te lewer. Verskeie skeidingsmetodes is aangewend, maar **31** kon nie suksesvol van **8** geskei word nie, vermoedelik vanweë hul soortgelyke eienskappe.

6.2.14 Koppelingsreaksie tussen 28 en die eerste generasie broomdendron 8



Fyngemaakte kaliumhidroksied (0,164 g) is in DMSO (1,5 mL) opgelos waarna verbinding 28 (140 mg, 0,73 mmol) en onmiddellik daarna verbinding 8 (0,558 g, 1,5 mmol) bygevoeg is.⁸ Die reaksie is met dunlaagchromatografie gemonitor en was na ongeveer tien minute voltooi waarna die reaksie met water getermineer is. Die waterlaag is vier keer met dichloormetaan geëkstraheer en die organiese fraksies vyf keer met water gewas. Die reaksiemengsel is met anhidriese magnesiumsulfaat gedroog en die dichloormetaan is onder verlaagde druk verwyder om die ru-produk 32 te lewer.

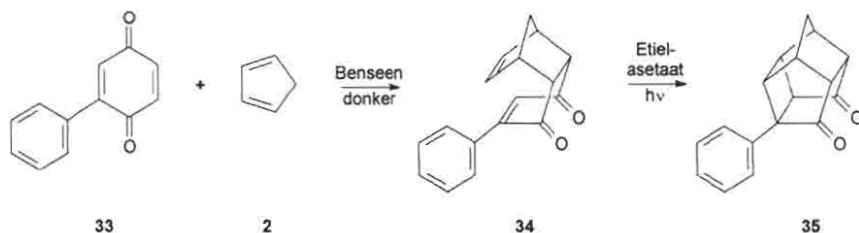
'n Flitskolomchromatografie-skeiding is met 'n 20:20:1 petroleometer:benseen:metanol mengsel as elueermiddel gedoen. 380 mg van die produkmengsel is geskei waarvan 50 mg suiwer produk 32 (14% opbrengs) verkry kon word. Verbinding 32 is nog nie vantevore gesintetiseer nie.

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 3450, 3030, 2940, 1590, 1460, 1290, 1150, 740, 690 cm^{-1}

KMR-spektra: Tabel 3.5

MS-spektrum: (EI) M^+ by m/z 494

6.2.15 Sintese van 1-fenielpentakisiklo[5.4.0.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}]undekaan-8,11-dioon 35⁹

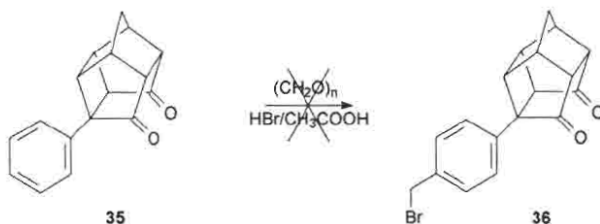


Feniel-*p*-bensokinoon (18,42 g, 0,1 mol) en siklopentadiëen (6,6 g, 0,1 mol) is in benseen (20 mL) gerefluks vir 12 uur. Die benseen is onder verlaagde druk verwyder en die gevormde kristalle is uit sikloheksaan gerekristalliseer om die fenieladduk **34** (14,5 g, 58% opbrengs) te lewer. (Rekristallasie kan ook uit benseen en heksaan gedoen word).

Feniel-*p*-bensokinoon-siklopentadiëenadduk **35** (10 g) is in etielasetaat (100 mL) opgelos en bestraal met 'n mediumdruk-ultravioletlamp vir twaalf uur of totdat geen adduk volgens dunlaagchromatografie teenwoordig was nie. Die etielasetaat is onder verlaagde druk verwyder en rekristallasie is gedoen vanuit etielasetaat om **30** (9,7 g, 97% opbrengs) te lewer.

*IR-, MS- en KMR-data stem ooreen met gepubliseerde data.*⁹

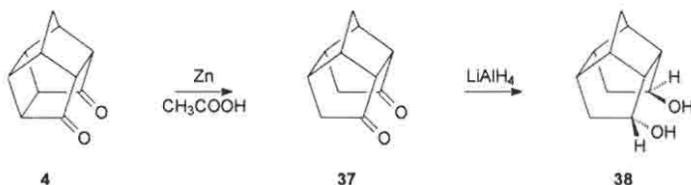
6.2.16 Bensiliese brominering van 35 en 33¹⁰



'n Mengsel van **35** (1 g, 4 mmol), paraformaldehyd (0,174 g, 5,8 mmol), ysasynsuur (2,8 mL) en waterstofbromiedsuur in asynsuur (1,2 mL) is vir twee dae geroer. Hierna was daar steeds van uitgangstof **35** en 'n mengsel van produkte volgens dunlaag- en gaschromatografie teenwoordig. (**Figuur 3.2**)

Die selfde reaksie is ook uitgevoer met feniel-*p*-bensokinoon **33** (1 g, 5,4 mmol), paraformaldehid (0,167 g, 5,2 mmol), ysaasynsuur (2,7 mL) en waterstofbromiedsuur in asynsuur (1,1 mL). Die reaksiemengsel het 'n taai swart massa gevorm wat nie geskei kon word nie.

6.2.17 Reduksie van dioon 4 om endo-endo-diol 38 te lewer⁵

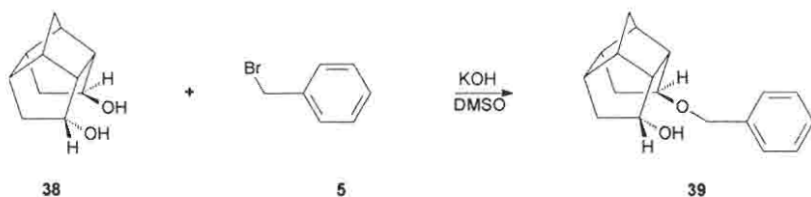


'n Mengsel van ysasynsuur (200 mL), water (100 mL), geaktiveerde sinkpoeier (50 g, 0,78 mol) en dioon **4** (10 g, 0,058 mol) is vir 24 uur geroer. Die reaksiemengsel is met dichloometaan geëkstraheer en met 'n verdunde natriumbikarbonaatoplossing geneutraliseer waarna dit met anhidriese natriumsulfaat gedroog is. Die dichloometaan is onder verlaagde druk verwyder en rekristallasie vanuit sikloheksaan het die kristallyne produk **37** (8,8 g, 87% opbrengs) gelever.

Dioon 37 (5 g, 28,4 mmol) is by 'n suspensie van litiumaluminiumhidried (5 g, 132 mmol) in droë diëtieleter (125 mL) gevoeg waarna die reaksie vir drie uur gerefluks is. Die reaksiemengsel is afgekoel in 'n ysbad en met ys en 'n verdunde ammoniumchloriedoplossing ontbind. 'n Ekstrasie met diëtieleter is gedoen en die ekstrak is met anhidriese natriumsulfaat gedroog. Die diëtieleter is onder verlaagde druk verwyder om 38 (4,8 g, 93,9% opbrengs) te verkry.

IR-, MS- en KMR-data stem ooreen met gepubliceerde data.⁶

6.2.18 Koppelingsreaksie tussen 38 en bensielbromied 5



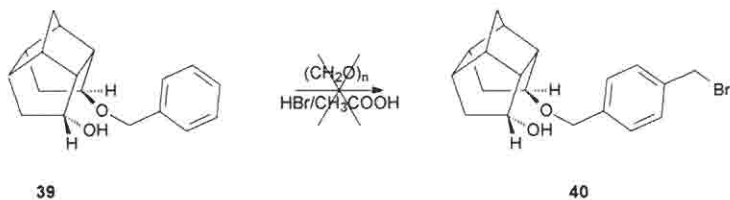
Fyngemaakte kaliumhidroksied (4,488 g) is in DMSO (20 mL) opgelos waarna dioon 38 (1,8 g, 10 mmol) in die DMSO-mengsel opgelos is en bensielbromied (1,188 mL, 20 mmol) onmiddellik bygevoeg is. Die mengsel is oornag geroer waarna al die uitgangstof 38 volgens dunlaagchromatografie in 'n 1:1 petroleumeter:etielaetaat mengsel verbruik was. Die reaksiemengsel is in water uitgegooi en vier keer met dichloormetaan geëkstraheer. Die gekombineerde organiese fraksies is vyf keer met water gewas om al die oortollige kaliumhidroksied te verwyder. Daarna is die organiese lae met anhidriese magnesiumsulfate gedroog en die oplosmiddel onder verlaagde druk verwyder. 'n Geel olie 39 (2,8 g, gekontamineerd) is verkry.

Geen poging is aangewend om die oortollige bensielbromied te verwyder nie aangesien hierdie net 'n toetsreaksie was. KMR-spektra is wel verkry, maar geen massaspektra nie. Verbinding 39 is nog nie vantevore gesintetiseer nie.

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 3390, 3062, 3027, 2940, 1112 cm^{-1}

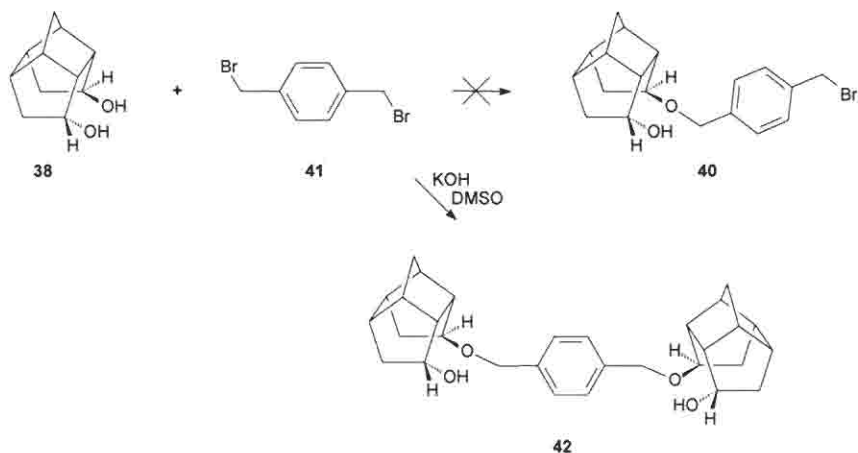
KMR-spektra: Tabel 3.7

6.2.19 Bensiliese brominering van 39



'n Mengsel van 39 (1 g, 3,7 mmol), paraformaldehyd (0,188 g, 5,9 mmol), ysasynsuur (3,1 mL) en waterstofbromiedsuur in asynsuur (1,3 mL)¹⁰ is vir twee dae geroer. Weereens was die reaksie nie suksesvol nie. 'n Mengsel van produkte het gevorm.

6.2.20 Reaksie tussen endo-endo-diol 38 en α,α -dibromo-p-xileen 41



Fyngemaakte kaliumhidroksied (0,623 g) is vir vyf minute in DMSO (2,8 mL) geroer. Verbinding 38 (0,5 g, 2,8 mmol) is bygevoeg en onmiddellik daarna verbinding 41 (0,733 g, 2,8 mmol).⁸ Volgens dunlaagchromatografie het die reaksie nie volledig plaasgevind nie en die reaksie is na sewe dae gestop deur die byvoeging van water. Die waterlaag is vier keer met dichloormetaan geëkstraheer en die organiese fraksies vyf keer met water gewas. Die reaksiemengsel is met anhidriese magnesiumsulfaat

gedroog en die dichloormetaan is onder verlaagde druk verwyder om die ru-produk **42** te lewer.

Verbinding **42** is uit koolstoftetrabromied gerekristalliseer en oornag in die yskas gelaat vir die kristalle om te vorm. Die kristalle is afgefiltreer en met yskoue koolstoftetrabromied gewas om suiwer **42** (0,25 g, 39% opbrengs) as produk te lewer. Verbinding **42** is nog nie vantevore gesintetiseer nie.

IR-spektrum: (KBr) ν_{maks} 3390, 3062, 3027, 2945, 2853, 1450, 1107, 738, 692 cm^{-1}

KMR-spektra: Tabel 3.9

MS-spektrum: (VAB) M^+ by m/z 464

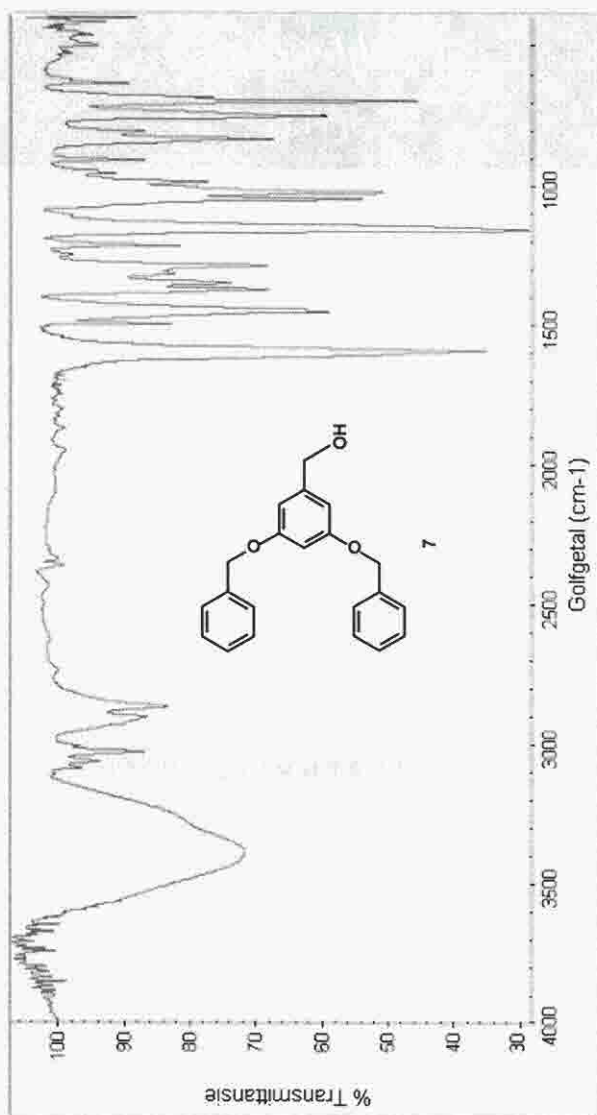
6.3 Bibliografie

1. Hawker, C.J.; Fréchet, J.M.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 7638
2. Cookson, R.C.; Crundwell, E.; Hill, R.R.; Hudec, J.; *J. Chem. Soc.*, **1964**, 3062
3. Marchand, A.P.; LaRoe, W.D.; Madhava Sharma, G.V.; Chander Suri, S.; Sivakumar Reddy, D.; *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 1623
4. Roscher, J.; *Die sintese en chemie van tetrasiklo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undek-2-eeen-6-oon.*, M.Sc.-verhandeling, PU vir CHO, Potchefstroom, **1998**
5. Jordaan, J.H.L.; *Die sintese van derivate van tetrasiklo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undek-2-eeen-6-oon.*, M.Sc.-verhandeling, PU vir CHO, Potchefstroom, **2000**
6. Venter, H.J.; *Die sintese en pirolise van polisikliese organiese sulfiete*, M.Sc.-verhandeling, PU vir CHO, Potchefstroom, **1988**
7. Hine, J.; Brown, J.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 594
8. Johnstone, R.A.W.; Rose, M.E.; *Tetrahedron*, **1979**, 35, 2169
9. Marchand, A.P.; Annapurna, P.; Pulla Reddy, S.; *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 187
10. van der Made, A.W.; van der Made, R.H.; *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 1262

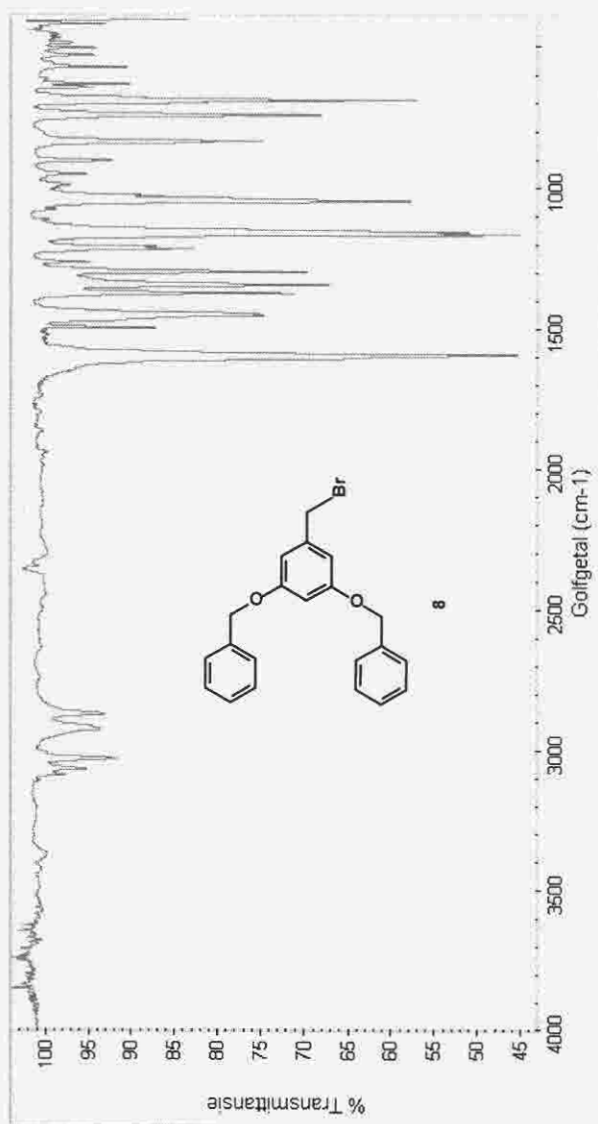
Addendum

Spektra

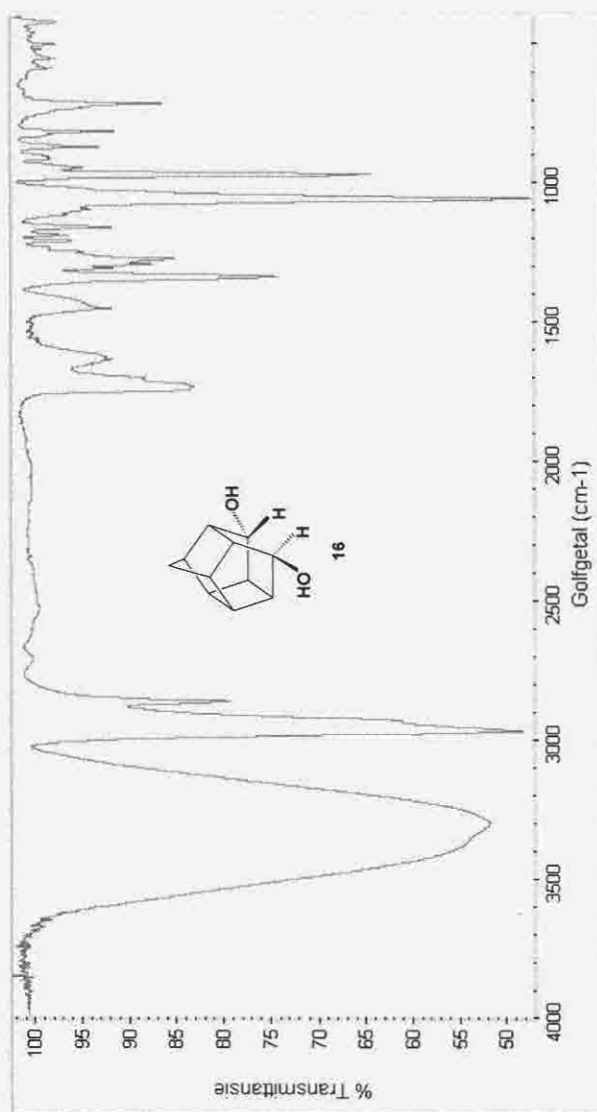
Infrarooispektra



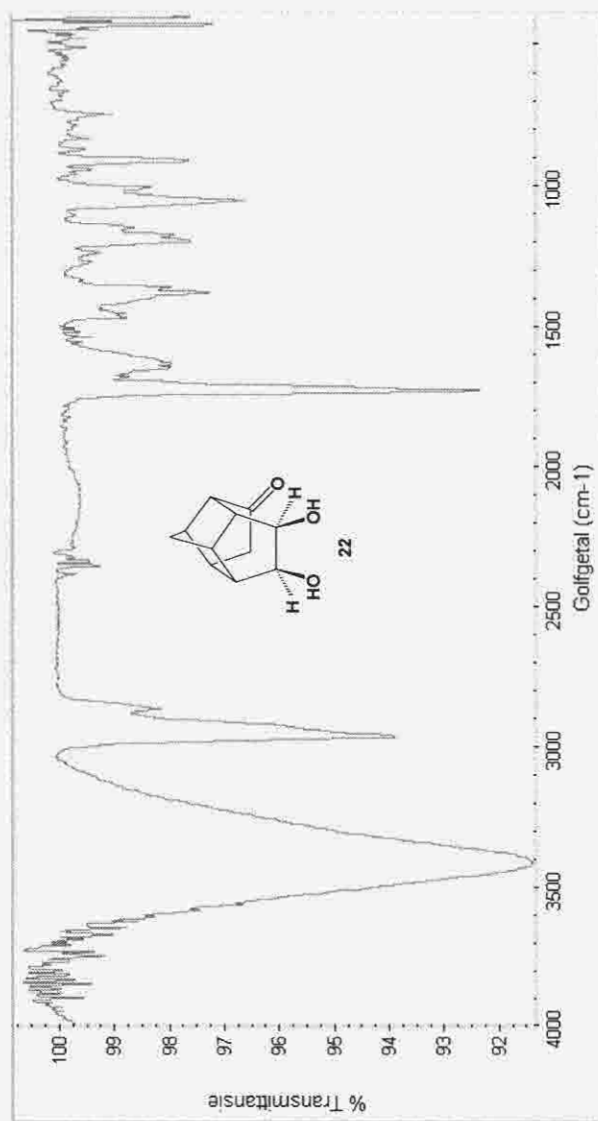
Figuur A.1: IR-spektrum 7



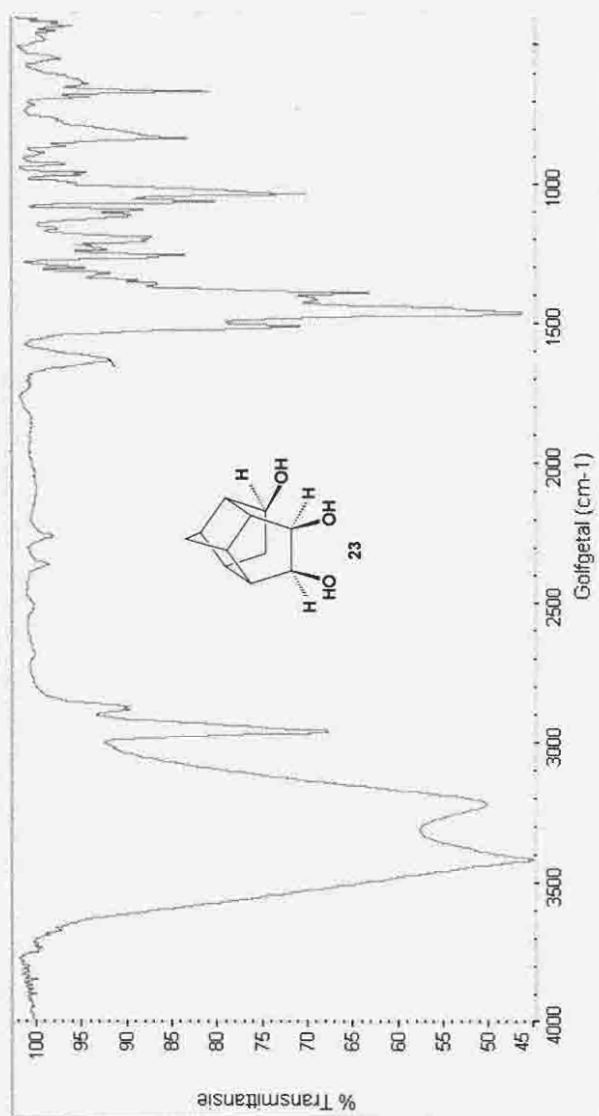
Figuur A.2: IR-spektrum 8



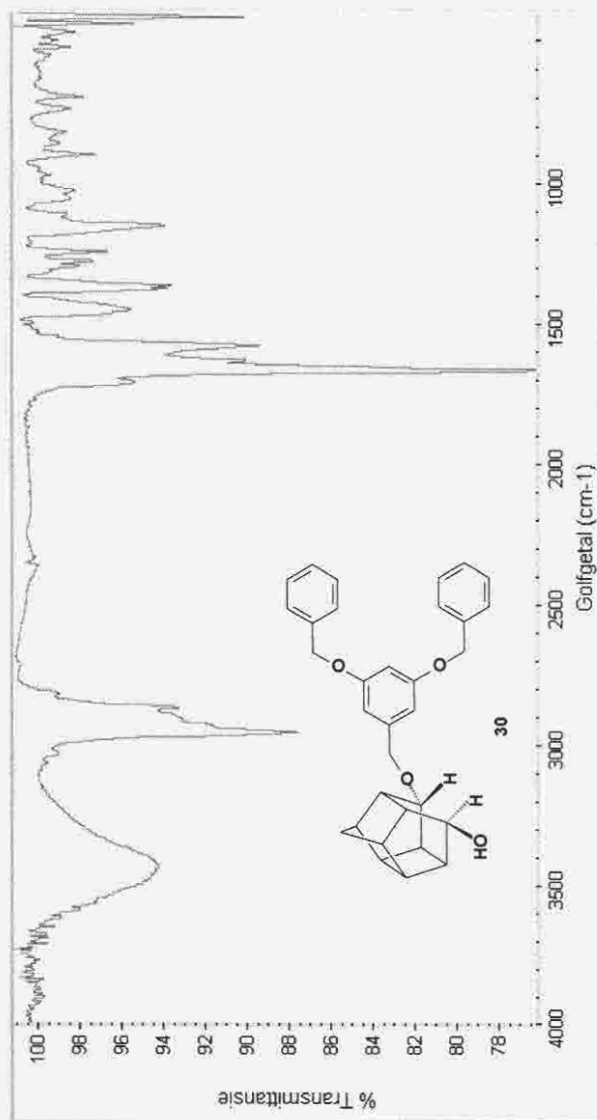
Figuur A.3: IR-spektrum 16



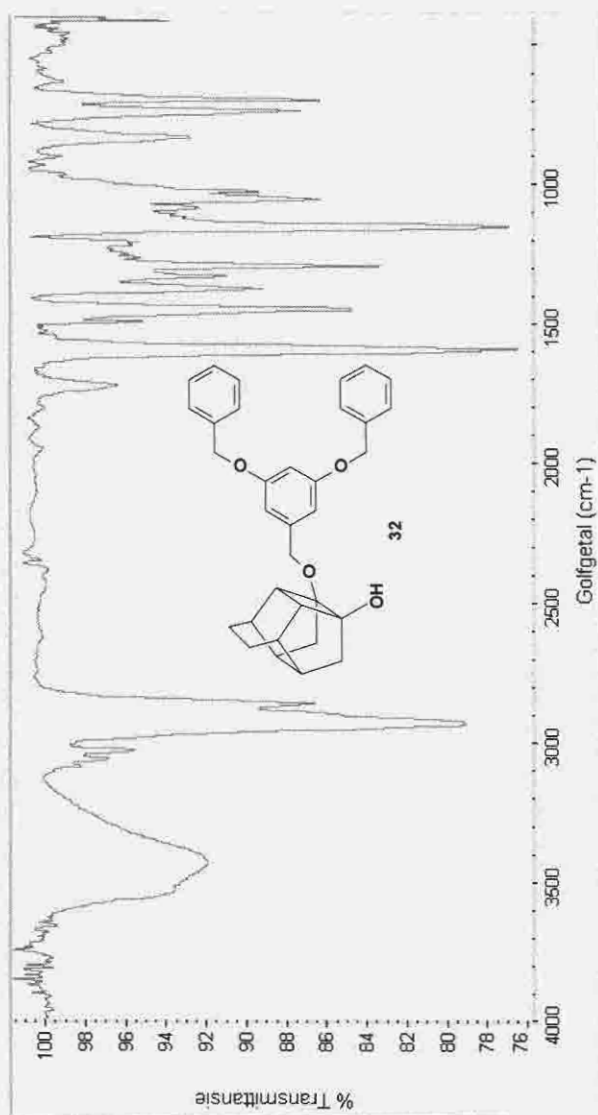
Figuur A.4: IR-spektrum 22



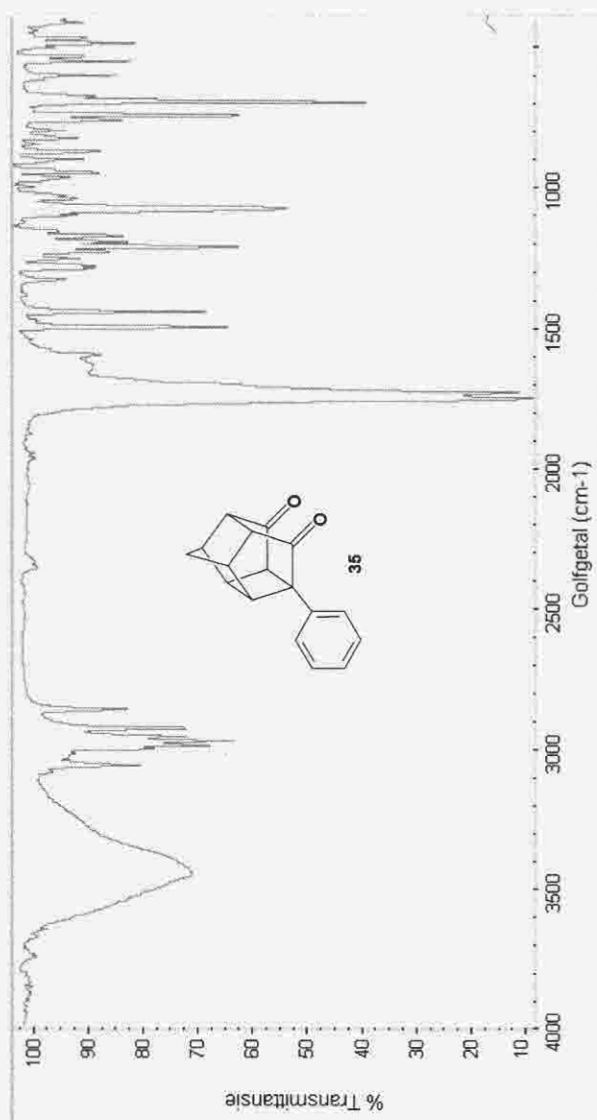
Figuur A.5: IR-spektrum 23

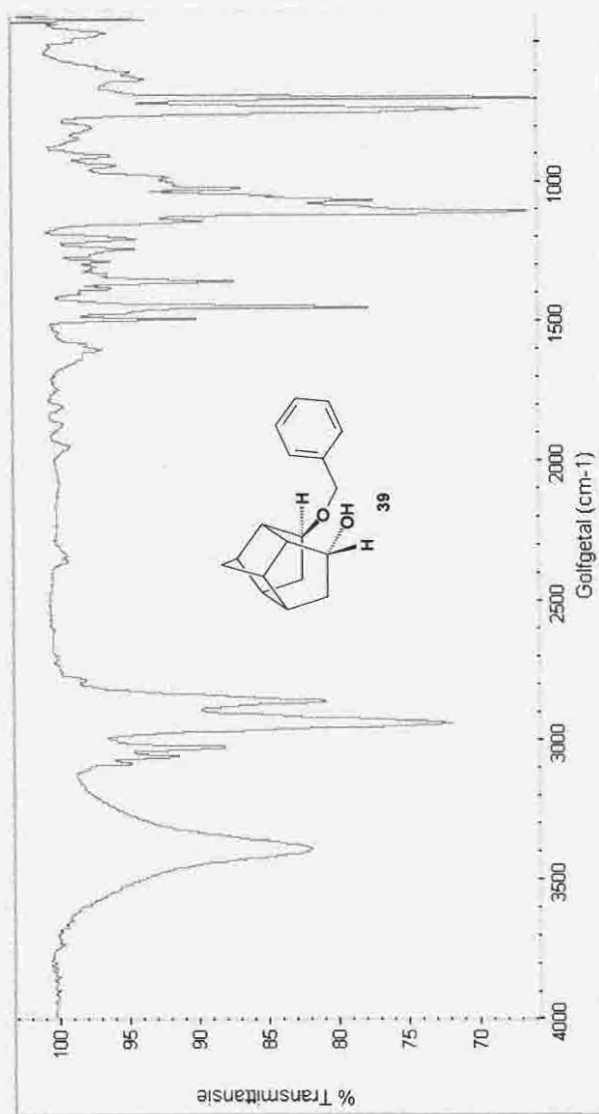


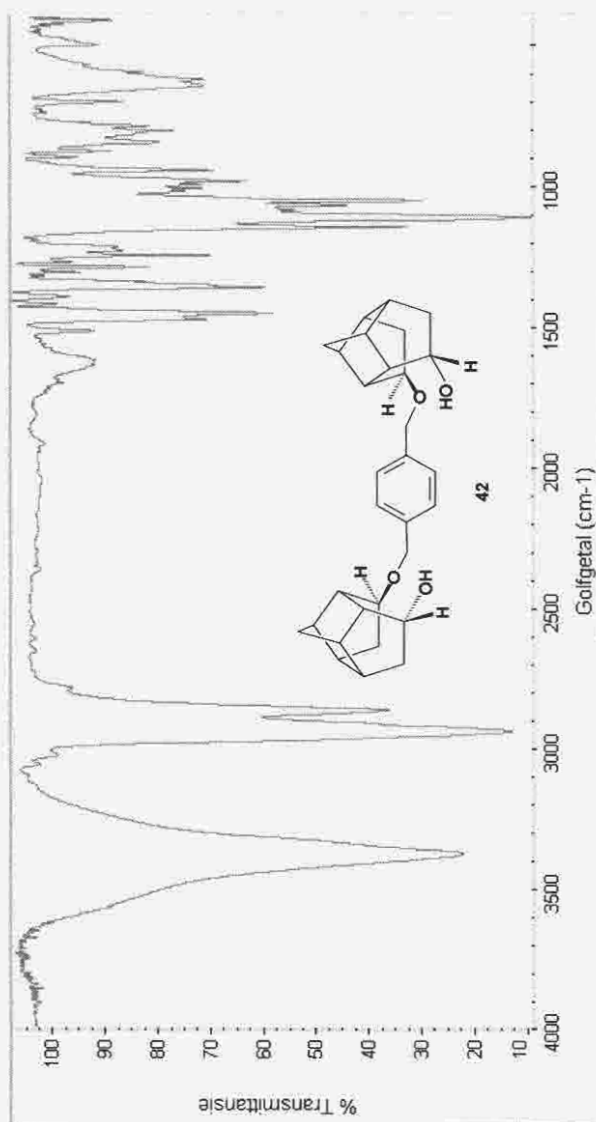
Figuur A.6: IR-spectrum 30



Figuur A.7: IR-spektrum 32



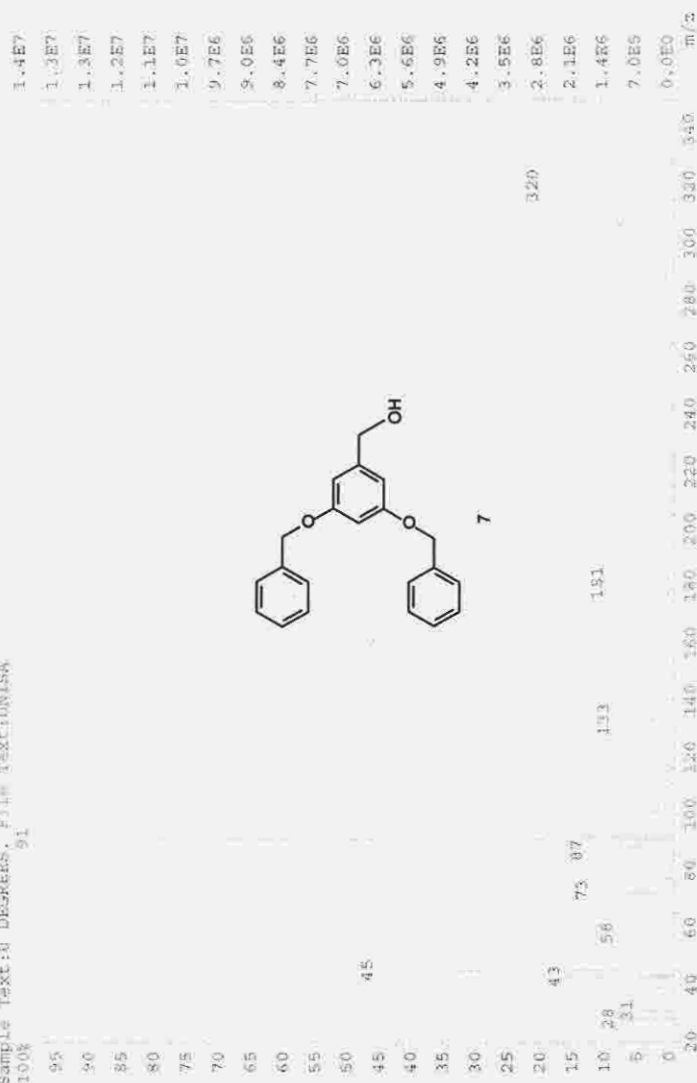




Figuur A.10: IR-spektrum 42

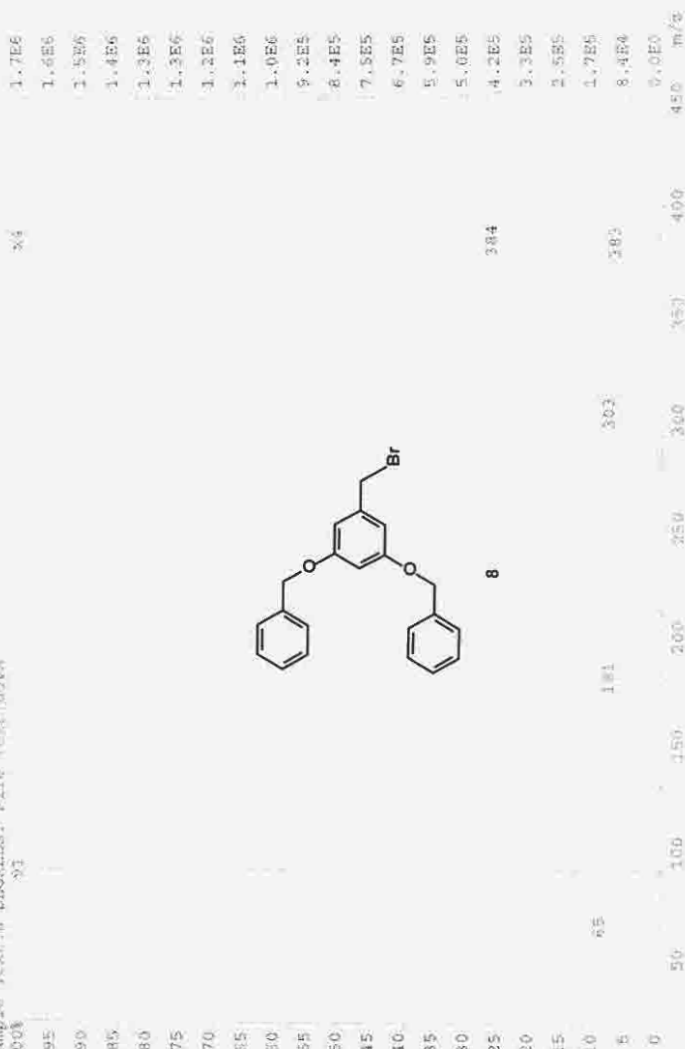
Massaspekttra

File: 01E108120 Acq: 1-MAR-2004 13:58:48 *0.50 Cal: KE2
 Autospec/ETOP EI+ Magnet Bp: 13923592 TIC: 6831344 Flags: HALL
 Sample Text: 0 DEGREES. File Text: UNISA
 100% 91

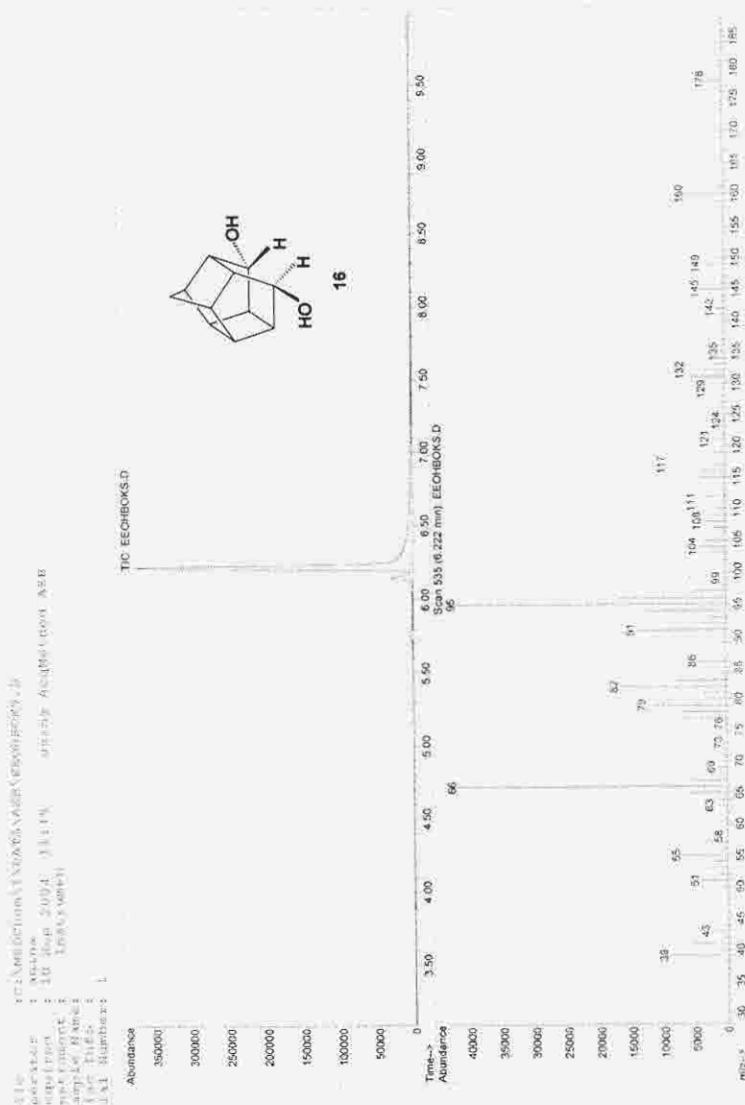


Figuur A.11: EI-massaspektrum van 7, $M^+ = 320$

File:GEN018 Ident:15 Acq: 2 MAR 2004 09:40:30 +0:4% Cal:162
 Autospacer: E1 Magnet Bf:1671405 TID:2906622 FLAME:HAL
 Sample Text:ID DEGREE: File 1603:IDVS

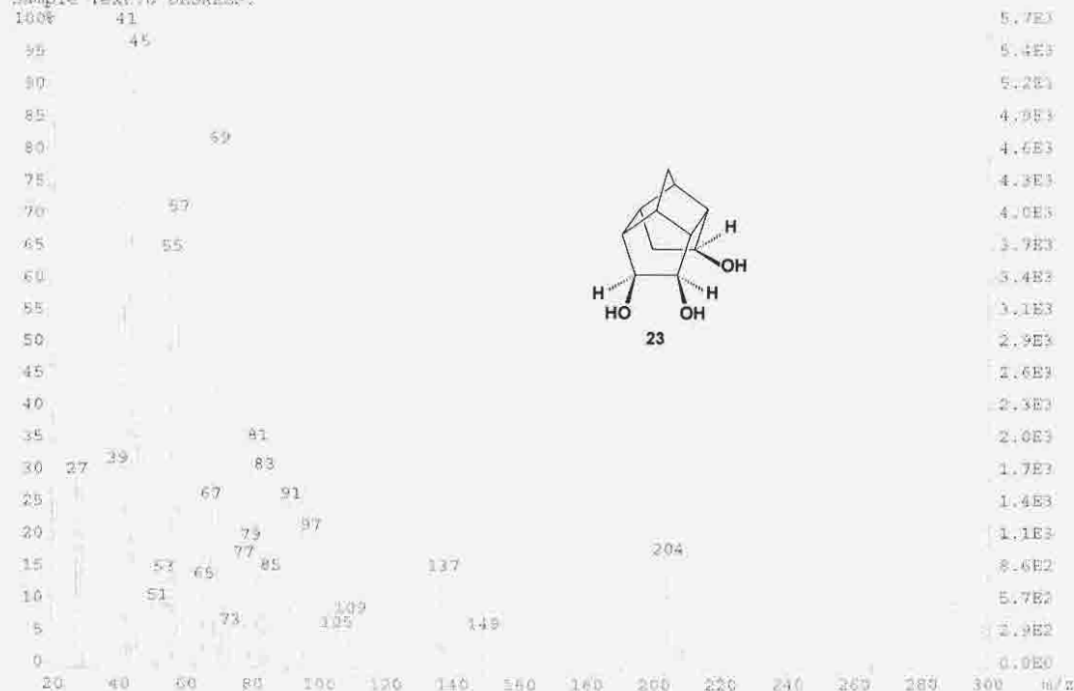


Figuur A.12: EI-massaspectrum van 8, $M^+ = 383$



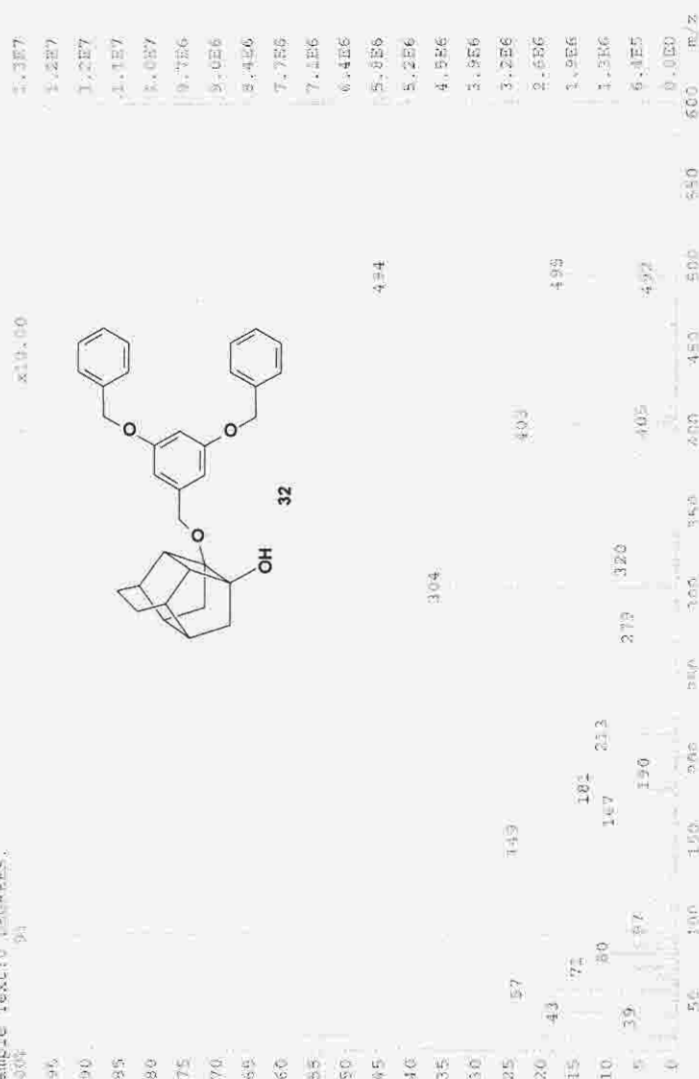
Figuur A.13: Gaschromatogram en massaspectrum van 16, $M^+ = 178$

File:AB2 Ident:27 Acq:10-MAY-2004 10:43:23 41:1* Cal:KEI@
 AutoSpecETOP EI: Magnet BpI:S724 TIC:67003 Flags:HALL
 Sample Text:0 DEGRESS.



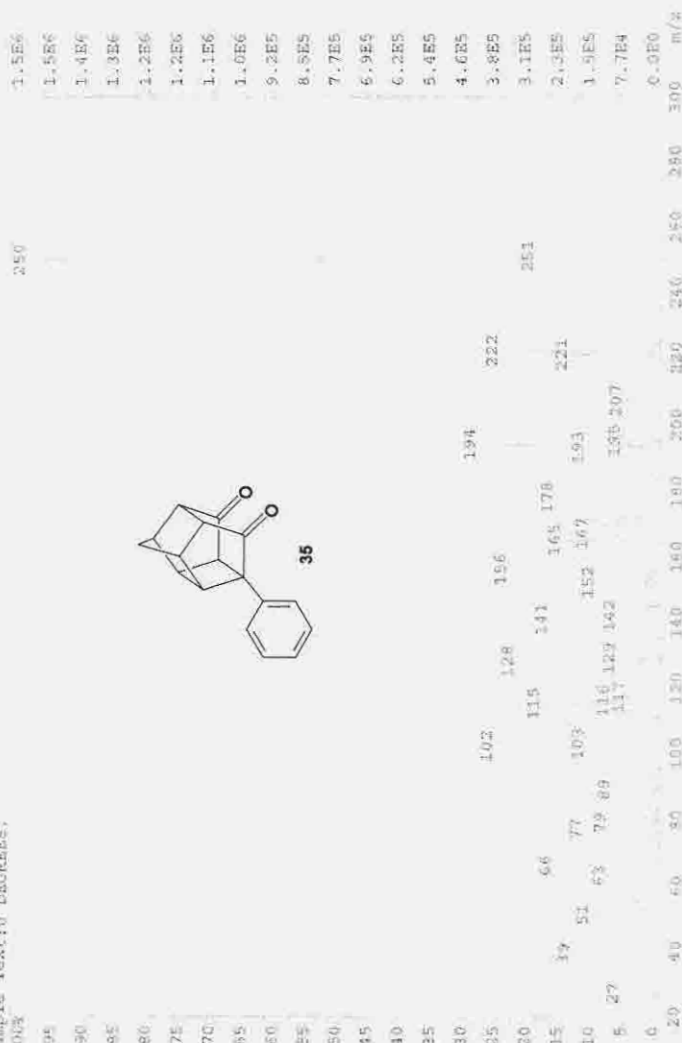
Figuur A.14: EI-massaspektrum van 23, $M^+ = 204$

File: 200412_A0414-WAN-2004_08:10:42_1133 Cal: 8894
 Autospec: TOP File: Magnet Bp1:12836351 T10:97528456 Flaps:HALT
 Sample Text: 0 1500000
 100% 91

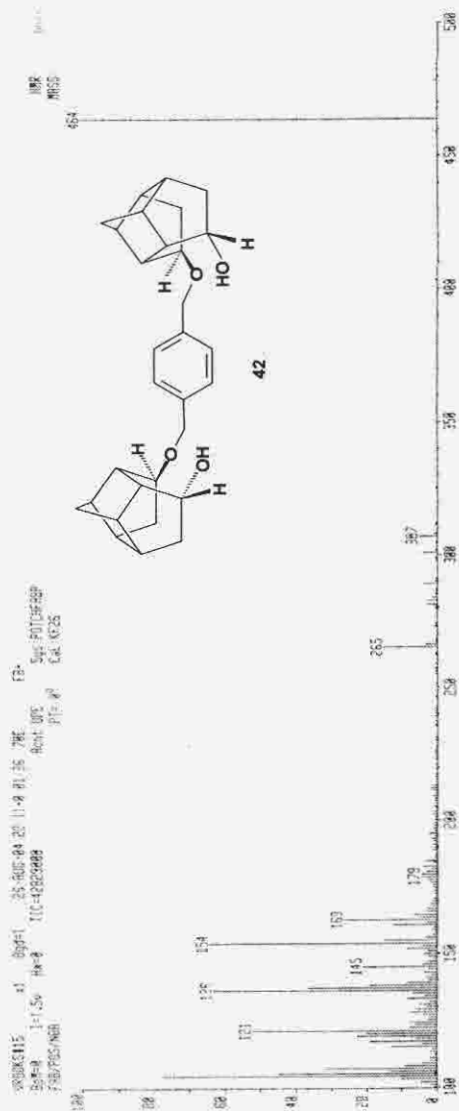


Figuur A.15: EI-massaspectrum van 32, $M^+ = 494$

File: ABI Ident: 12 Acq: 11 MAY-2004 20:29:59 +0:48 Cal: KELL
 AutoSPECTOF EI+ Magnet: BpI: 1539127 JTC: 13632089 Flags: HALL
 Sample Text: 1.0 DEGREES,
 10%

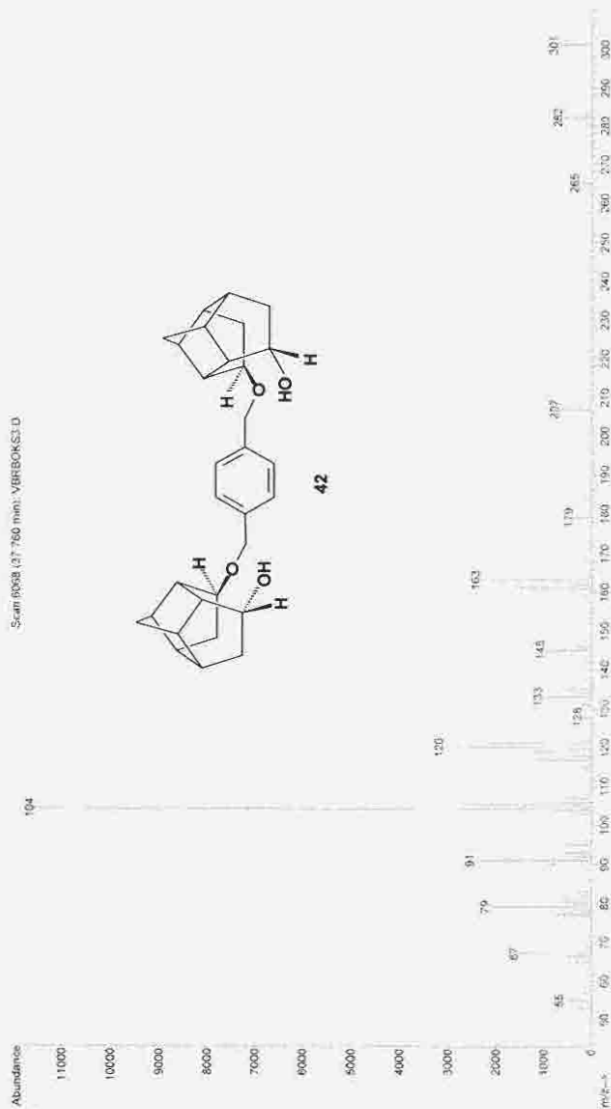


Figuur A.16: EI-massaspectrum van 35, M⁺ = 250



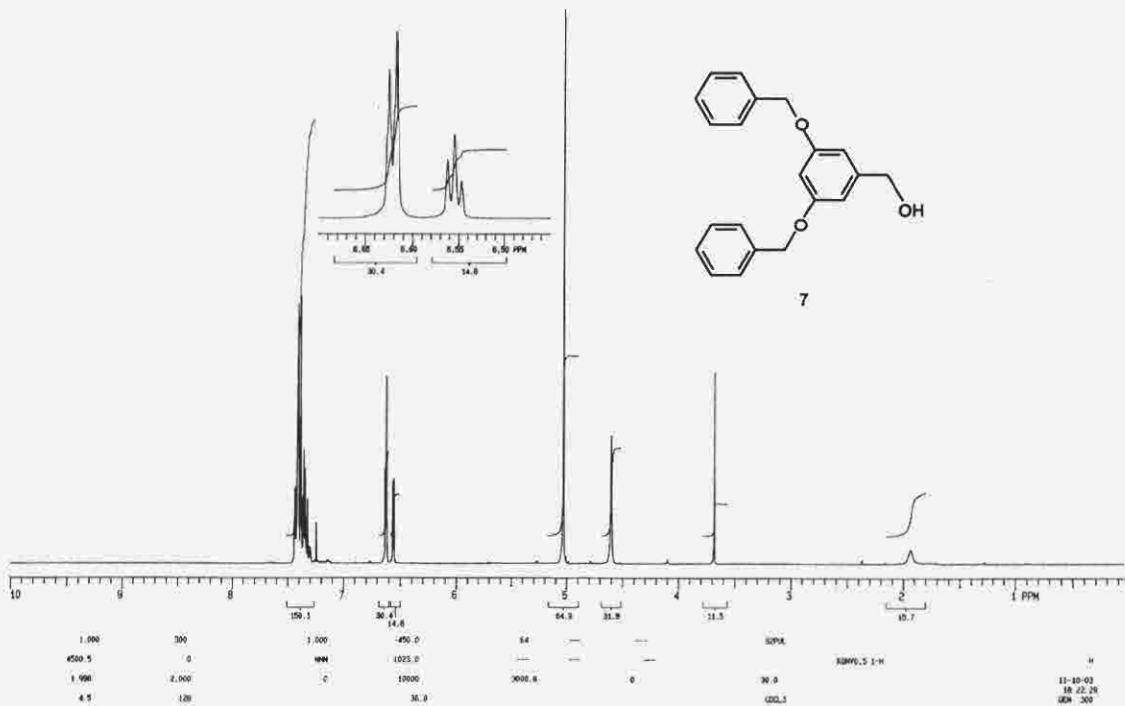
Figuur A.17: VAB-massaspectrum van 42, $M^+ = 464$

FILE: C:\MSDCHEM\1\DATA\CARD\VERBODEN.D\F
 Open file: 01-04-00
 Acquisition: 01-04-00 11:50:00
 Processing: 01-04-00 11:50:00
 Integration: 01-04-00 11:50:00
 Name: 01-04-00 11:50:00
 File: 01-04-00 11:50:00

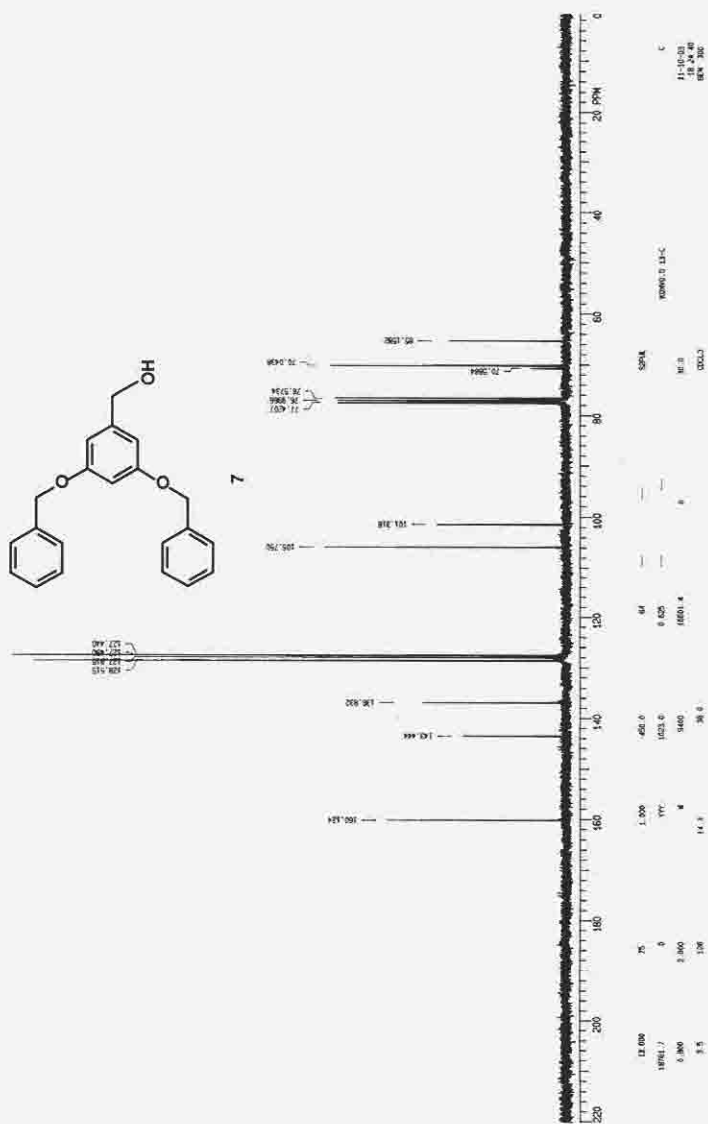


Figuur A.18: EI-massaspectrum van 42, $M^+ = 462$
 (afbraakproduct: m/z 301)

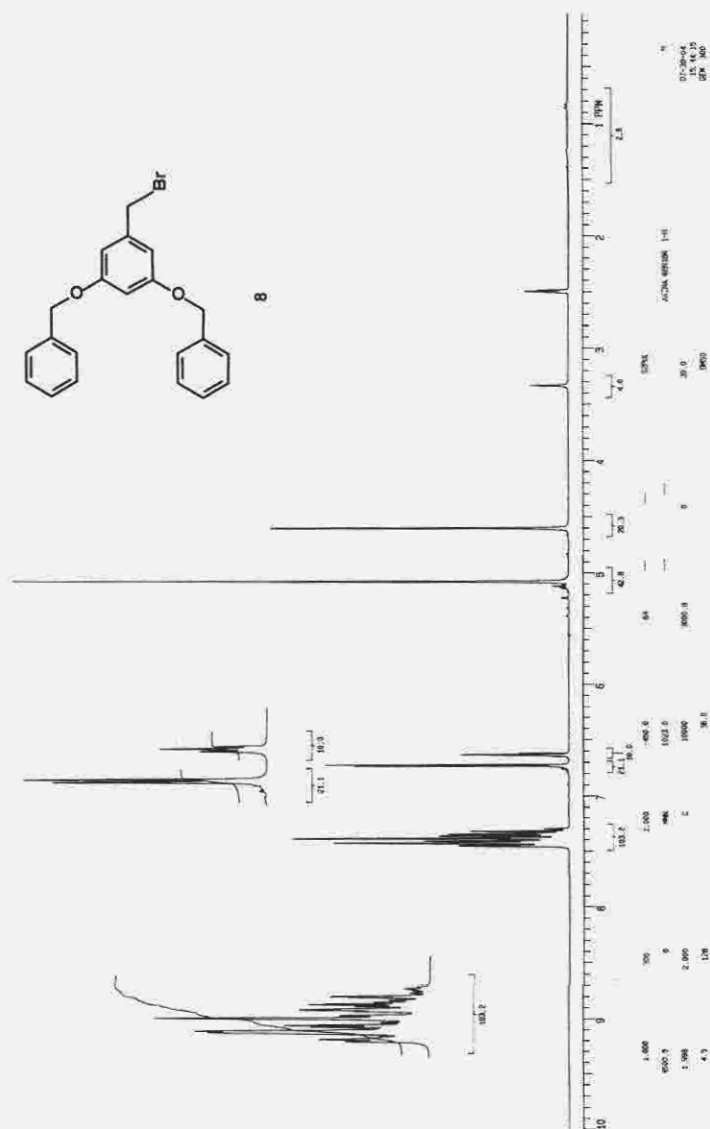
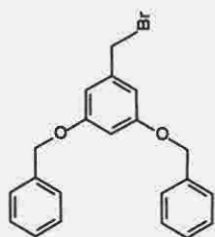
KMR-spektra



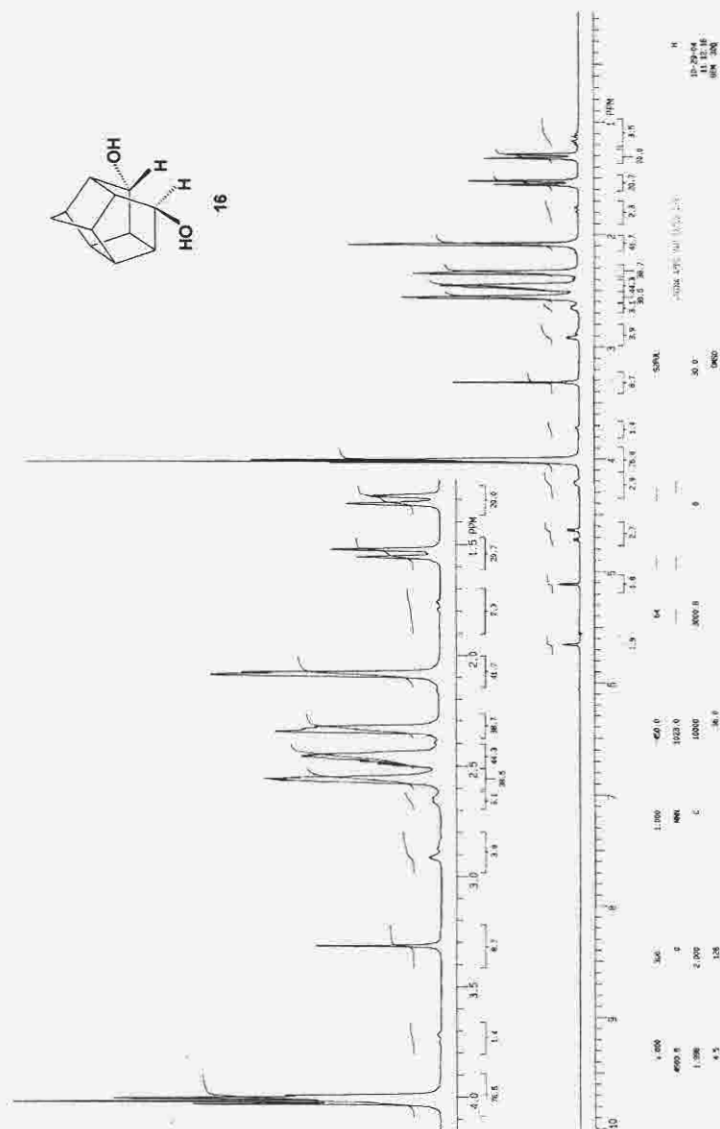
Figuur A.20: ^1H -KMR-spektrum van 7 (CDCl_3)



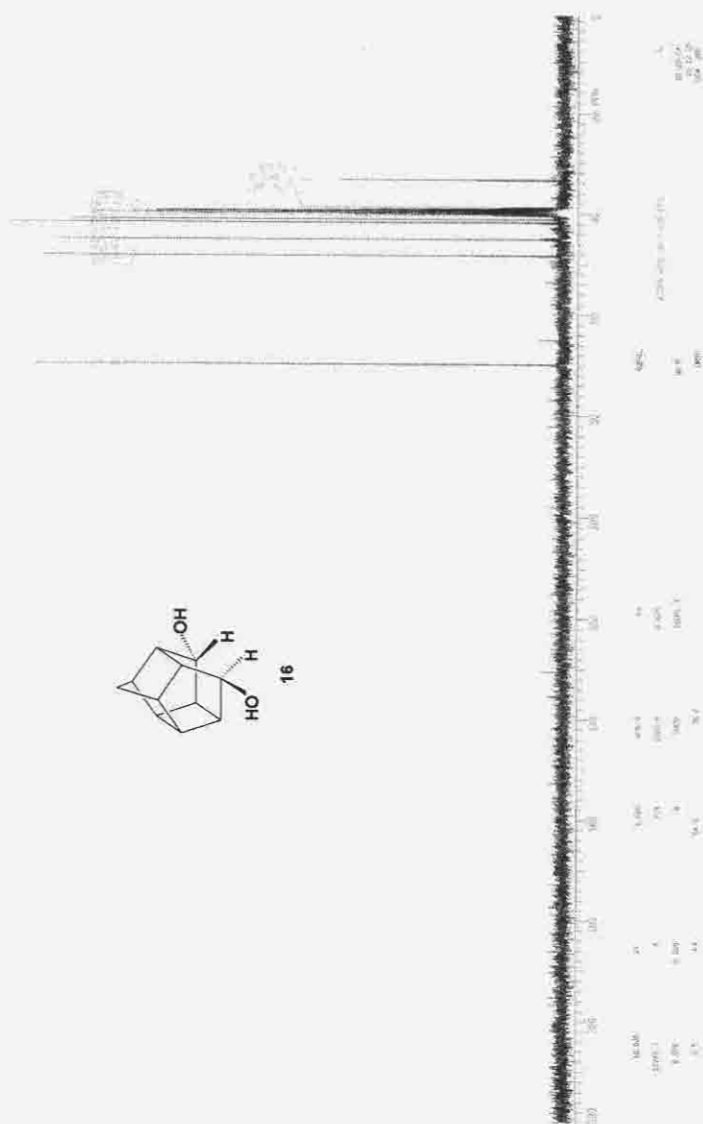
Figuur A.21: ¹³C-KMR-spektrum van 7 (CDCl₃)



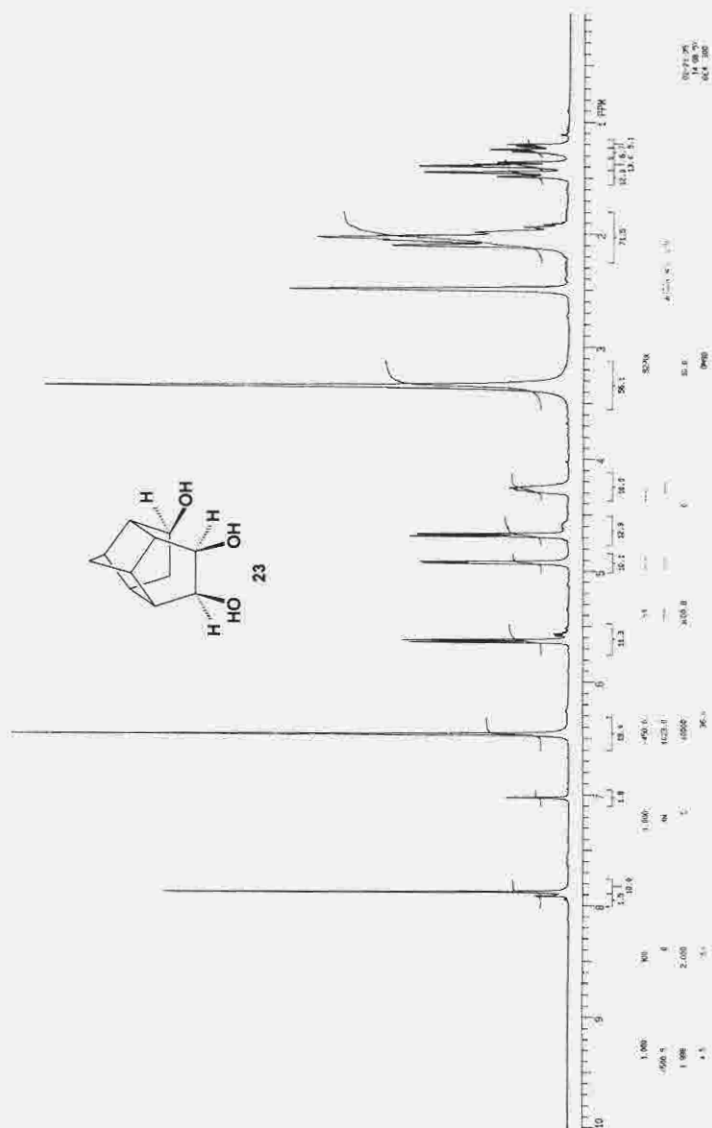
Figuur A.22: ^1H -KMR-spektrum van 8 (DMSO)

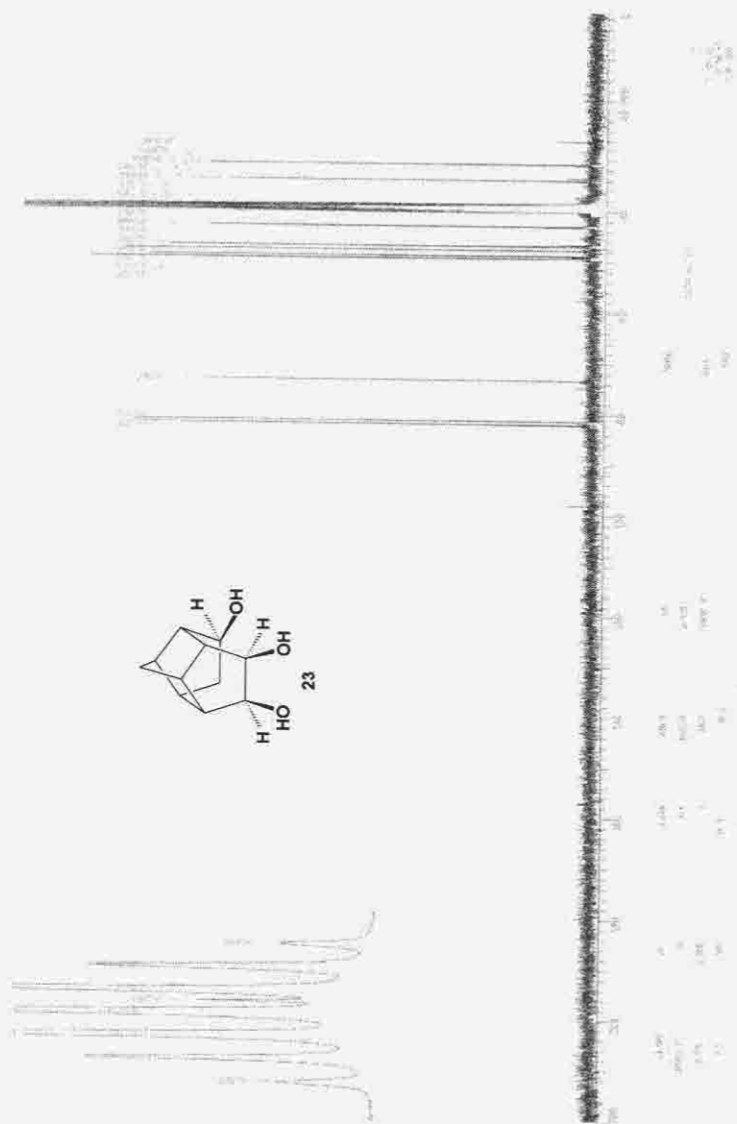


Figuur A.24: ¹H-KMR-spektrum van 16 (DMSO)

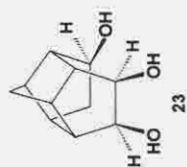


Figuur A.25: ¹³C-KMR-spektrum van 16 (DMSO)





Figuur A.27: ^{13}C -NMR-spectrum van 23 (DMSO)



CH CARBONS

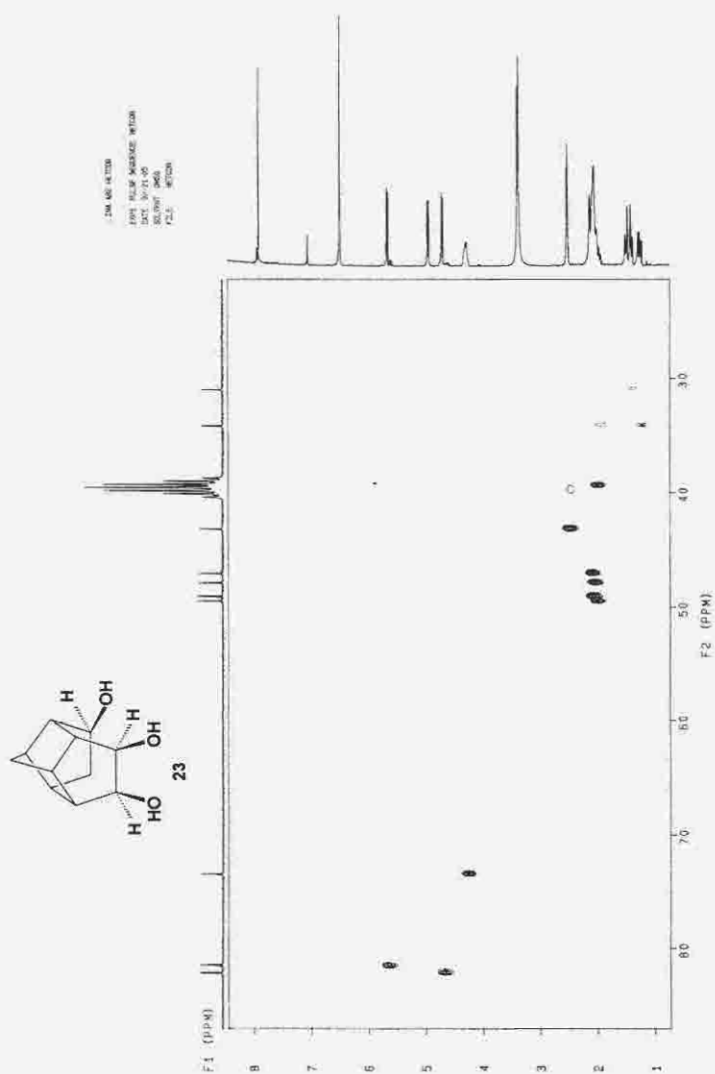
CH CARBONS

CH CARBONS

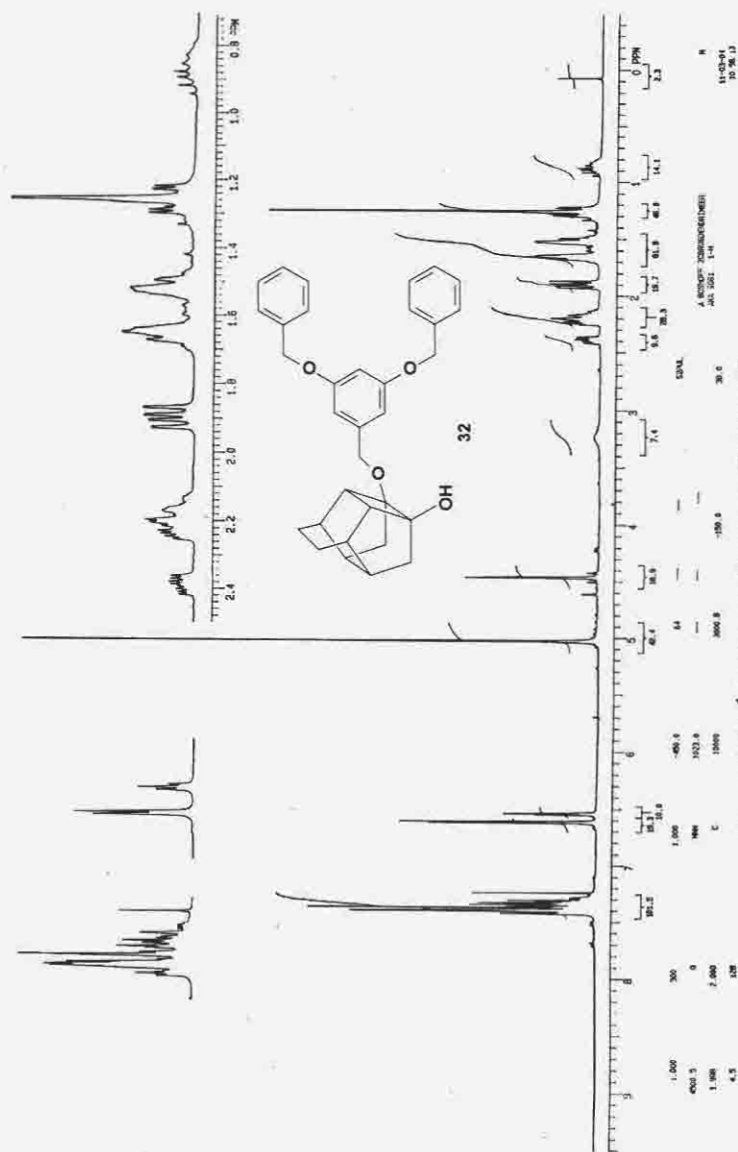
ALL PROTONATED CARBONS



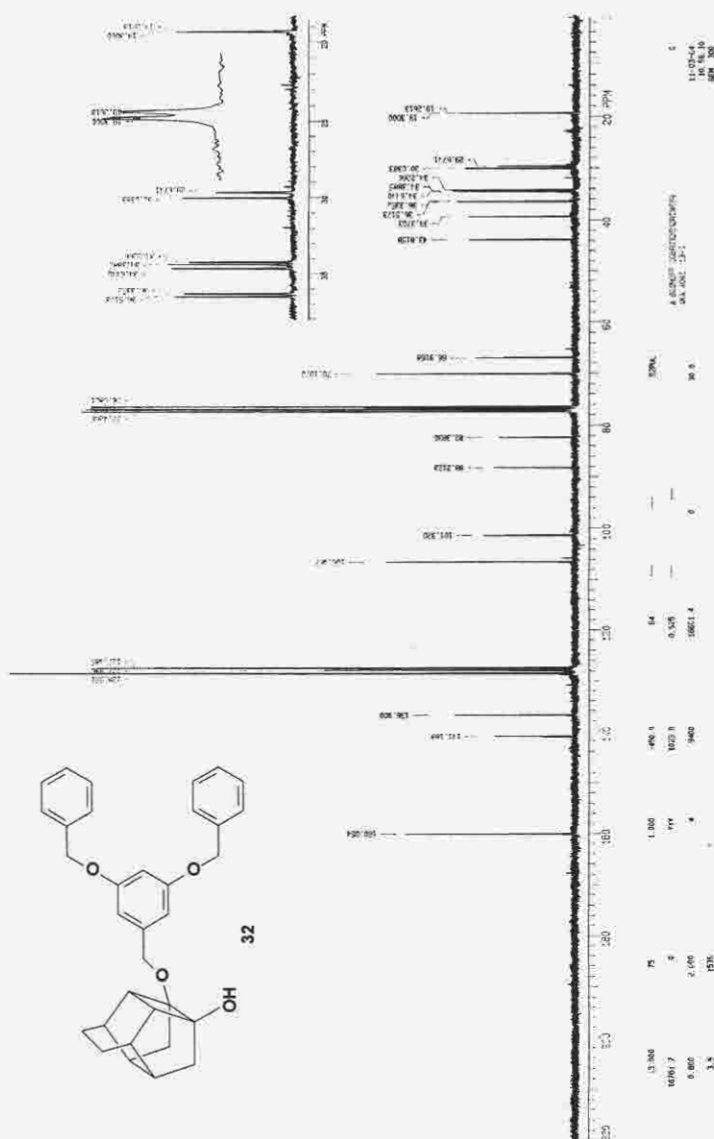
Figuur A.28: ¹³C-DEPT-spektrum van 23 (DMSO)



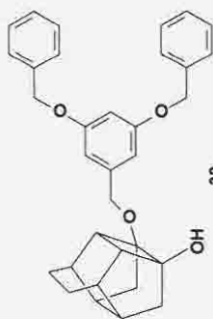
Figuur A.29: HETCOR-spectrum van 23 (DMSO)



Figuur A.31: ¹H-NMR-spectrum van 32 (CDCl₃)



Figuur A.32: ¹³C-KMR-spectrum van 32 (CDCl₃)



32

D13 CARBONS

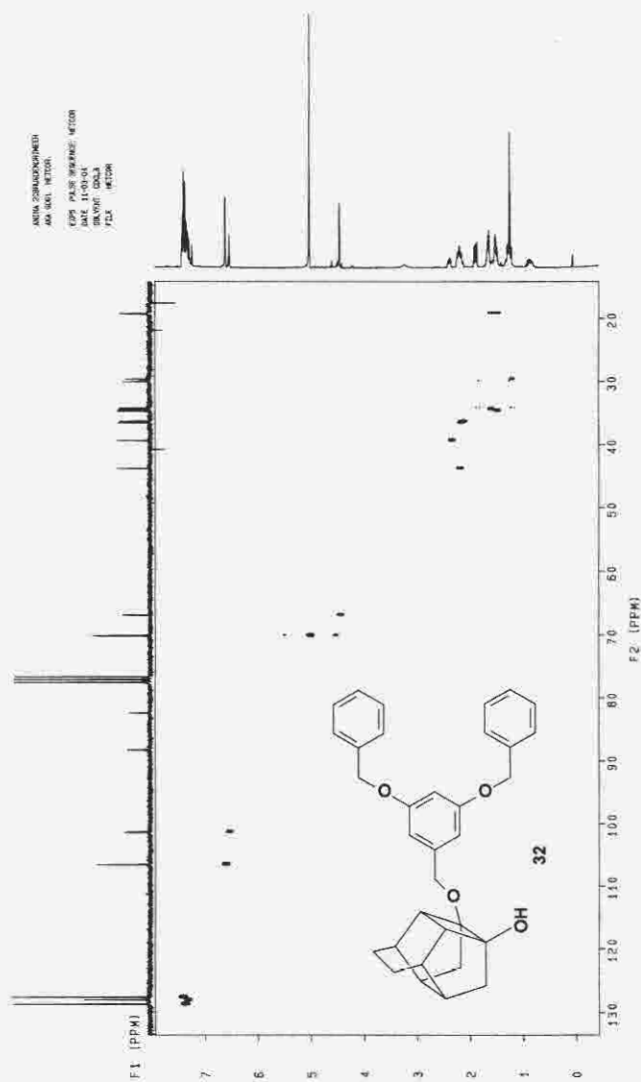
D12 CARBONS

D1 CARBONS

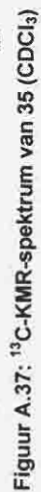
ALL PROTONATED CARBONS

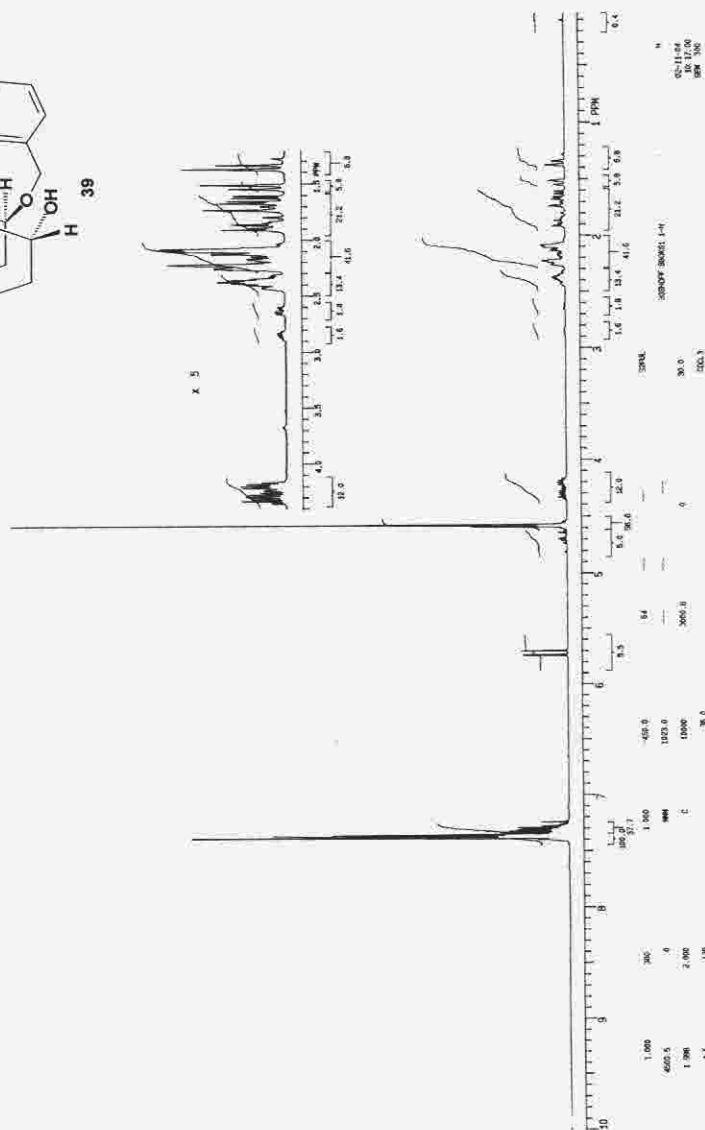
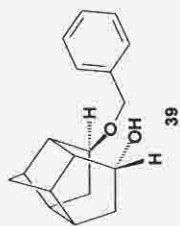


Figuur A.33: ^{13}C -DEPT-spectrum van 32 (CDCl_3)

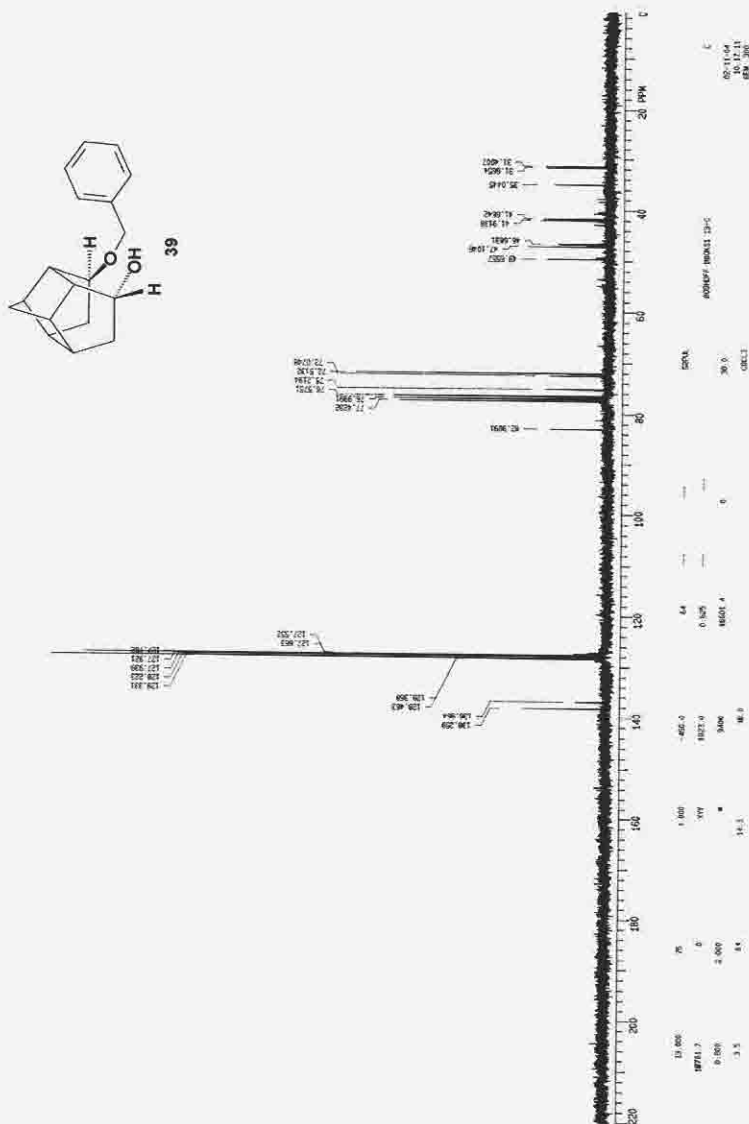


Figuur A.34: HETCOR-spektrum van **32** (CDCl_3)

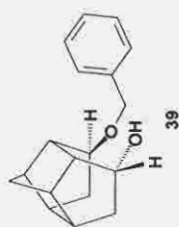




Figuur A.38: ^1H -KMR-spektrum van 39 (CDCl_3)



Figuur A.39: ^{13}C -KMR-spektrum van 39 (CDCl_3)



CH3 CARBONS

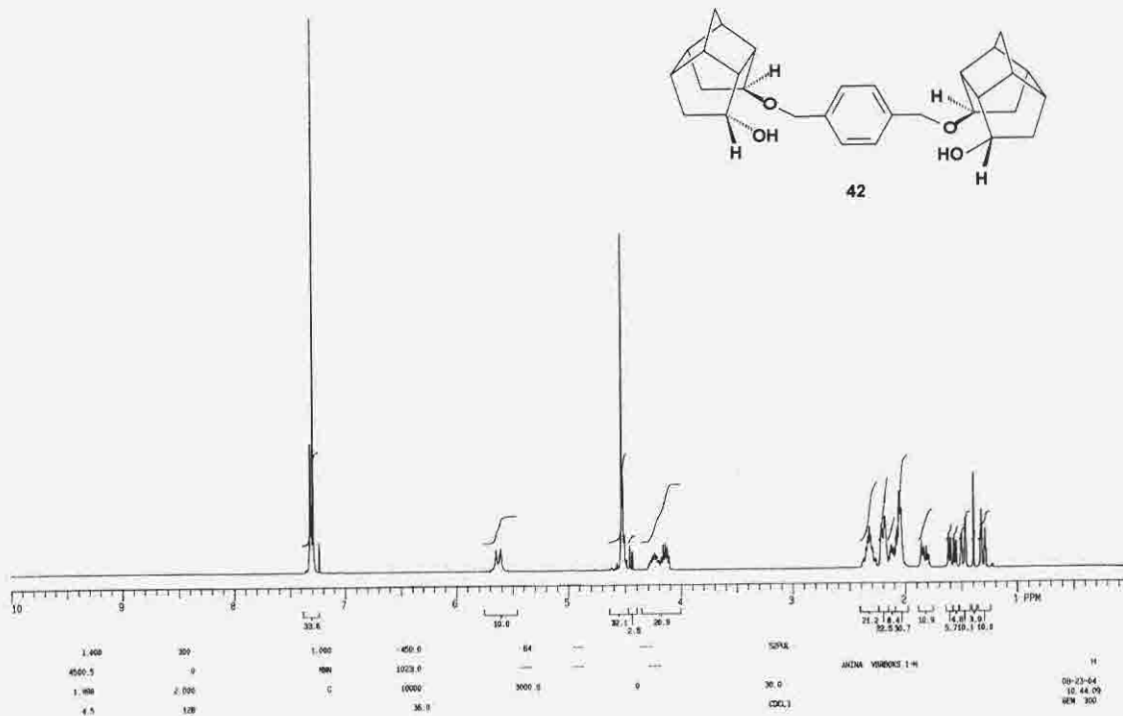
CH2 CARBONS

CH CARBONS

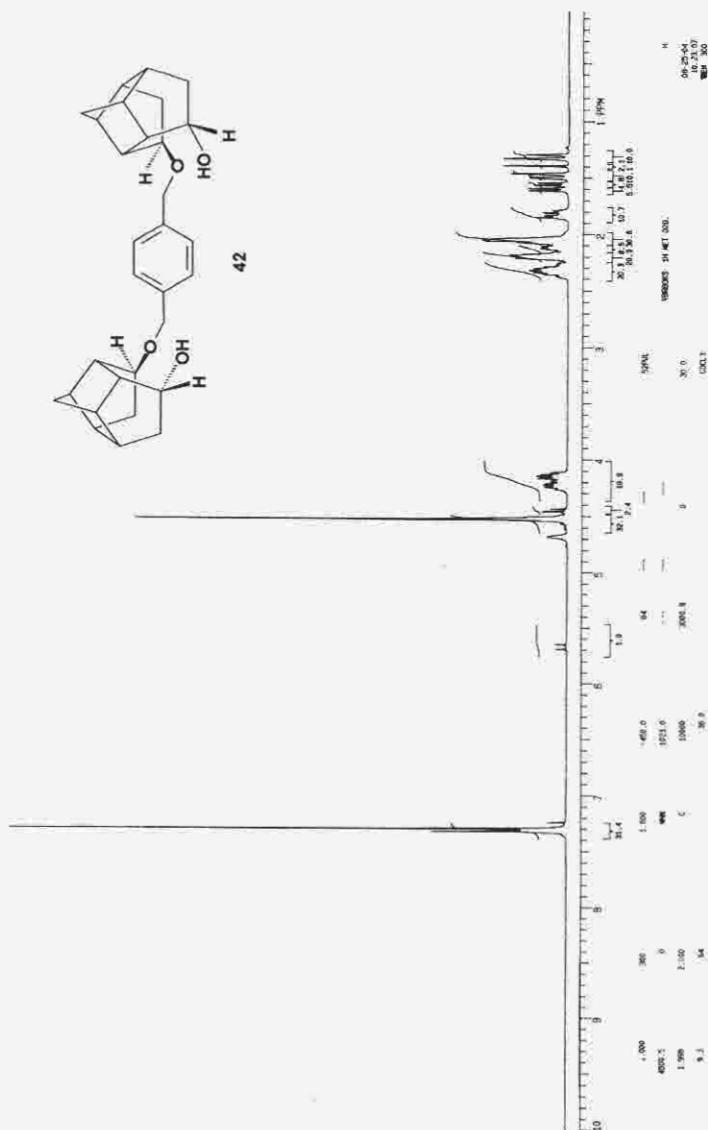
ALL PROTONATED CARBONS



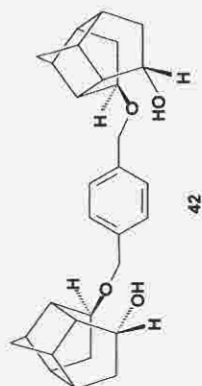
Figuur A.40: ^{13}C -DEPT-spectrum van 39 (CDCl₃)



Figuur A.41: ^1H -KMR-spektrum van 42 (CDCl_3)



Figuur A.42: ¹H-NMR-spectrum van 42 met D₂O (CDCl₃)



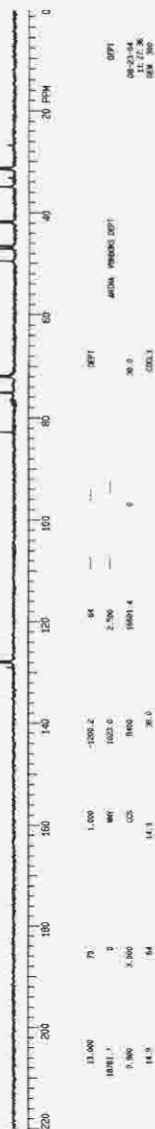
CH3 CARBONS

42

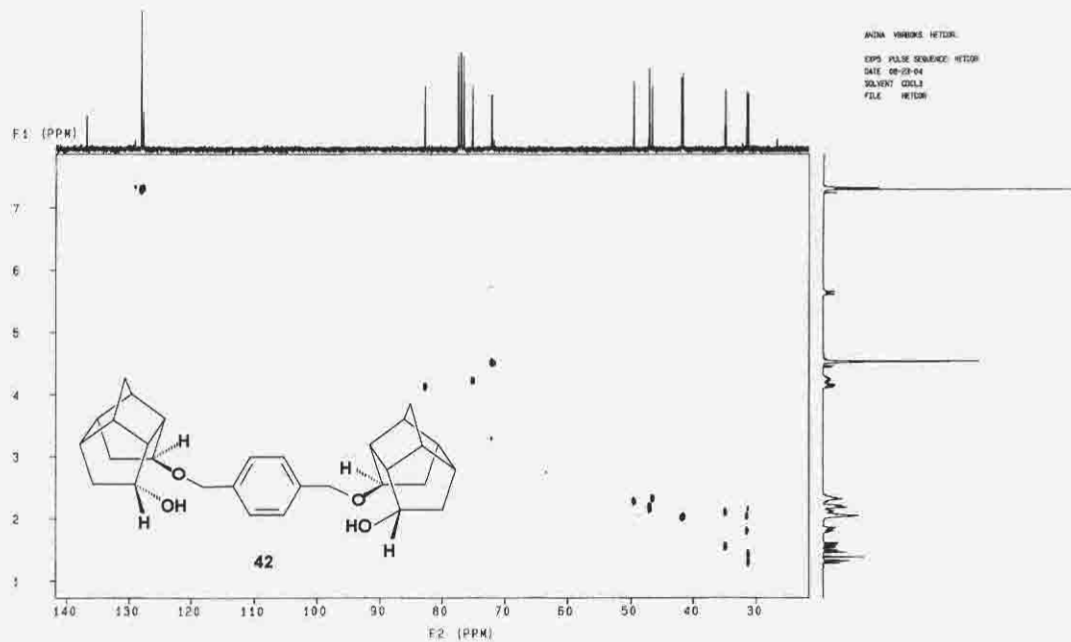
CH2 CARBONS

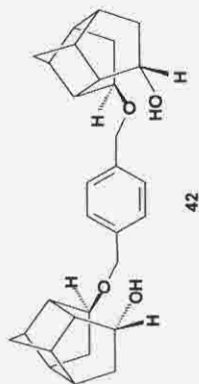
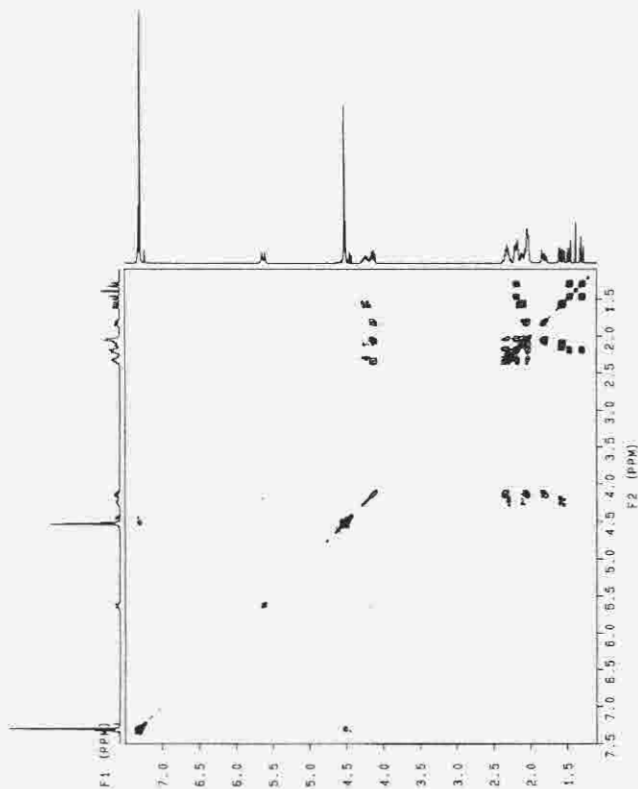
CH CARBONS

ALL PROTONATED CARBONS



Figuur A.44: ^{13}C -DEPT-spectrum van 42 (CDCl_3)

Figuur A.45: HETCOR-spektrum van 42 (CDCl₃)



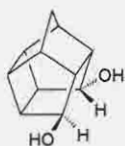
Figuur A.46: COSY-spectrum van 42 (CDCl₃)

Opsomming

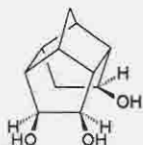
Navorsing in dendrimeerchemie het die afgelope twee dekades geweldig toegeneem. Dendrimere is makromolekule verwant aan polimere, maar met 'n baie kleiner massaverspreiding, wat dus unieke driedimensionele eienskappe aan hierdie tipes molekules verleen. Ook word dendrimere toenemend in homogene katalise gebruik vanweë hul vermoë om as gevolg van hul fisiese grootte maklik deur middel van nanofiltrasiemembrane uit 'n reaksiemengsel verwyder te kan word. Dendritiese katalisatore is egter beperk tot die laer generasies (wat nie groot genoeg is om deur die nanofiltrasiemembrane teruggehou te word nie) omdat toegang tot die aktiewe punt in die katalisator steries verhinder kan word deur die makromolekule. Die inkorporering van star, driedimensionele alisikliese verbindings in dendrimere kan dalk help om hierdie probleem te oorkom.

Die studie is van twee kante benader:

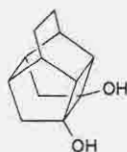
1. Eerstens moes geskikte alisikliese strukture as kerne van dendrimere geïnkorporeer word.
 2. Tweedens moes geskikte alisikliese strukture op die periferie van 'n dendrimeer geïnkorporeer word.
- Die alisikliese strukture **16**, **23** en **28** is geïdentifiseer wat as kerne van 'n dendrimeer sou kon dien, terwyl **8** as 'n geskikte dendron geïdentifiseer is om aan die alisikliese strukture te koppel.



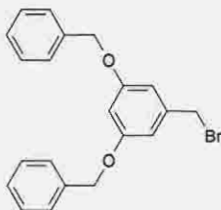
16



23

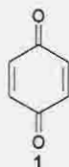


28



8

- Verbinding 16 is gesintetiseer deur die *p*-bensokinoon-siklopentadiëen-adduk 3 voor bestraling te reduseer met natriumboorhidried in 'n serumtrichloried-heptahidraatoplossing in metanol.



1

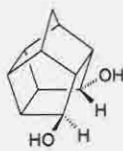
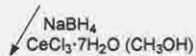
+



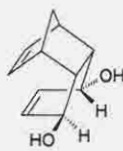
2



3

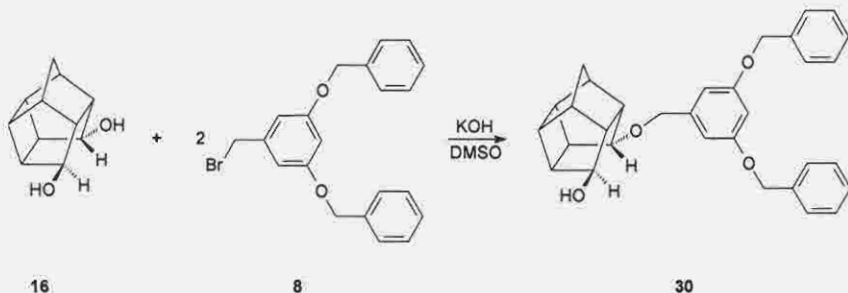


16

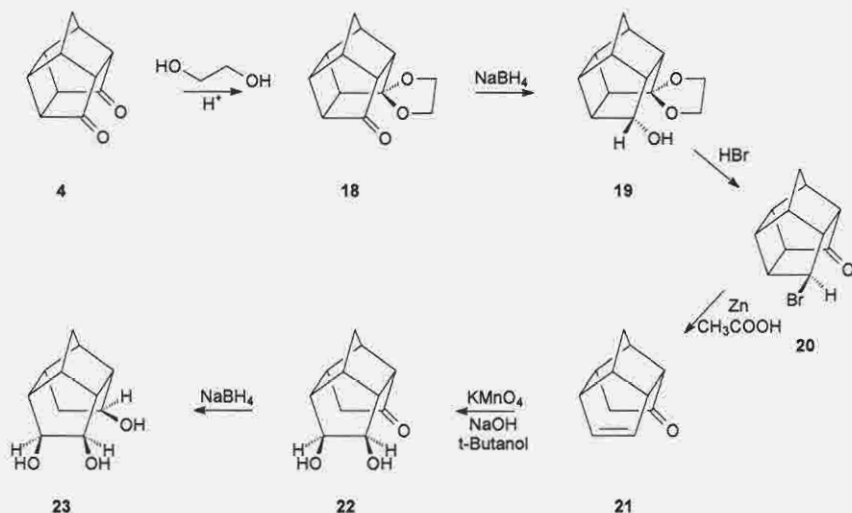


15

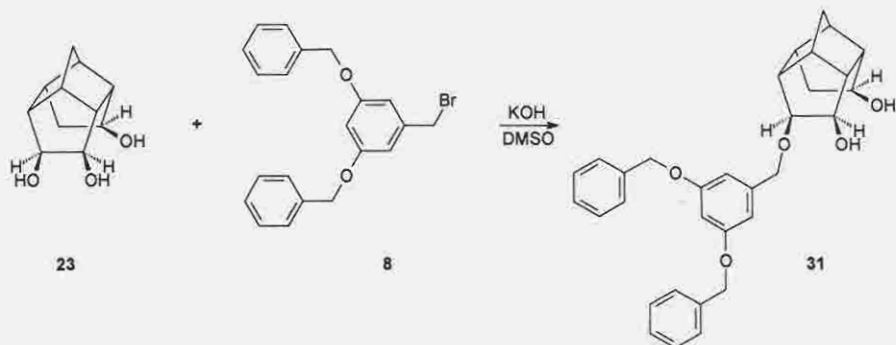
- Die koppelingsreaksie met die dendron 8 is uitgevoer in DMSO in die teenwoordigheid van 'n oormaat kaliumhidroksied. Substitusie het slegs op een suurstof plaasgevind. Suiwering van die produk was 'n probleem en baie min van die suiwer produk kon verkry word.



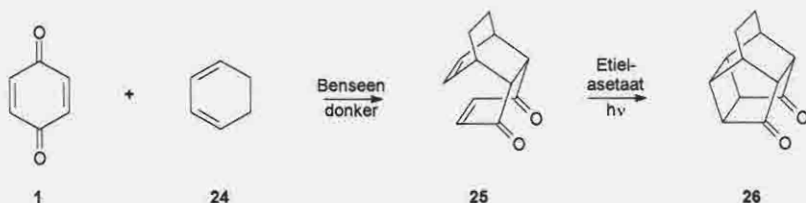
- Verbinding 23 is gesintetiseer deur verbinding 22 verder met natriumboorhidried te reduseer.



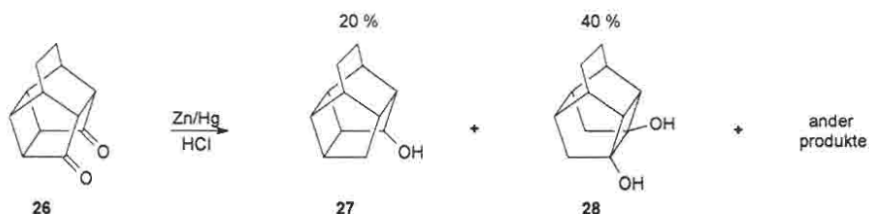
- Die koppelingsreaksie met die dendron **8** is uitgevoer in DMSO in die teenwoordigheid van 'n oormaat kaliumhidroksied. 'n Geel olie is as produk verkry wat glad nie van die oortollige dendrimeer gesuiwer kon word nie. Geen analitiese data kon dus aangaande die produk verkry word nie. Semi-empiriese berekeninge met MS Modeling het getoon dat dit baie waarskynlik is dat substitusie slegs op een suurstof sou plaasvind en heel waarskynlik op die posisie soos aangedui.



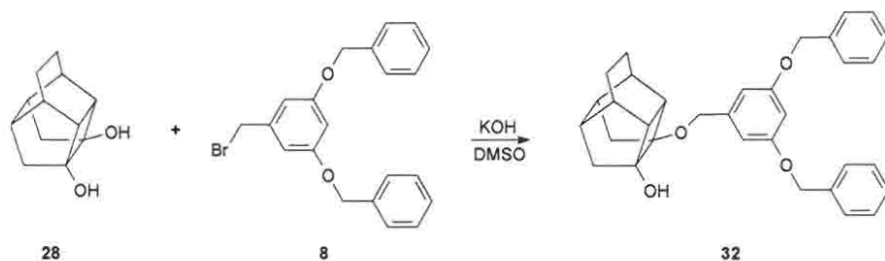
- Die laaste alisikliese verbinding wat as kern in 'n dendrimeer geïnkorporeer is, is verbinding **28**. Die uitgangstof **26** word soos volg gesintetiseer.



- Hierna word 'n Clemmensen-reduksie uitgevoer wat 'n mengsel van produkte lewer met **28** as die hoofproduk. **27** is stoomvlugtig en kon deur stoomdistillasie verwyder word waarna **28** uit die waterfase herwin kon word.



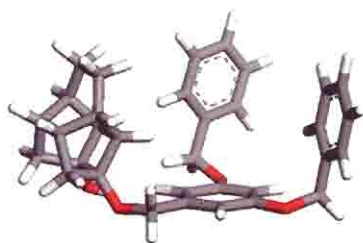
- Die koppelingsreaksie met die dendron **8** is uitgevoer in DMSO in die teenwoordigheid van 'n oormaat kaliumhidroksied. Substitusie het slegs op een suurstof plaasgevind. Die produk **32** is 'n kleurlose kristallyne produk wat deur flitskolomchromatografie gesuiwer kon word met petroleumeter:etielasetaat:metanol (20:20:1) as elueermiddel.



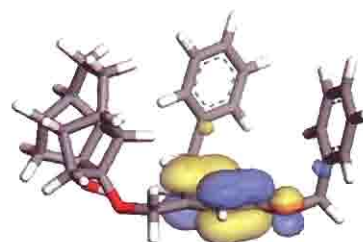
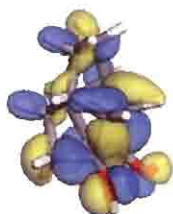
- Uit molekulemodellering kan moontlik verklaar word waarom telkens slegs een dendronsubstituent op die alisikliese struktuur voorkom. Wanneer die eerste substitusie plaasgevind het, verskuif die HOMO-elektrone na die aromatiese dendronsubstituent sodat geen verdere elektrone beskikbaar is vir 'n nukleofiele aanval vir die tweede dendronsubstituent. Kyk onderstaande voorbeeld.



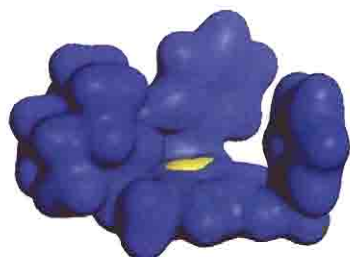
28



32

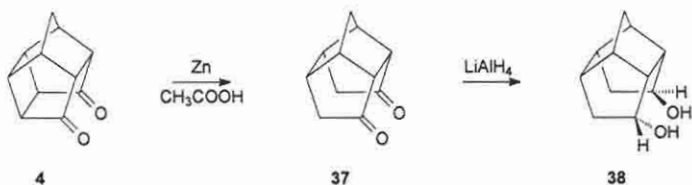


HOMO-orbitaal

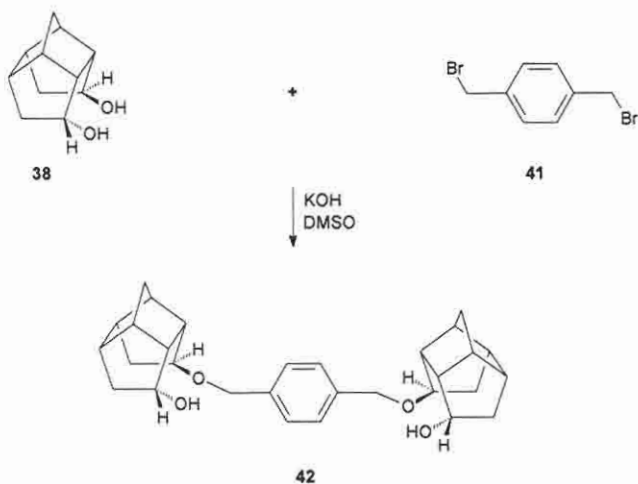


HOMO-orbitaal + Elektronwolk

- Vir inkorporering van 'n alisikliese struktuur op die periferie van 'n dendrimeer is verbinding **38** geïdentifiseer en gesintetiseer.



- Deur **41** as 'n aromatiese kern te gebruik, kon die dendrimeer **42** met twee alisikliese entiteite op die periferie gesintetiseer word.



- Verbindings **32** en **42** is dus as suksesvolle alisikliese dendrimere gesintetiseer.

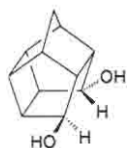
Summary

Research in the field of dendrimer chemistry has escalated in the past two decades. Dendrimers are macromolecules closely related to polymers but with a much smaller mass distribution. Because of this property, they possess unique three dimensional characteristics. Dendrimers are increasingly used in homogeneous catalysis due to the ease of separation from the reaction mixture with the use of nanofiltration membranes.

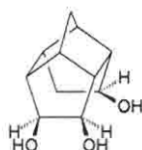
Dendritic catalysts are limited to lower generation dendrimers, which unfortunately aren't large and robust enough to be constrained by nanofiltration membranes. The reason is that higher generation dendrimers sterically hinder access to the active point in the catalyst. Incorporation of rigid, three dimensional alicyclic compounds in dendrimers holds a possible solution to this problem.

Two objectives were set:

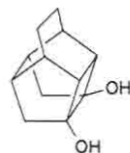
1. Suitable alicyclic compounds were to be synthesised and incorporated into the core of a dendrimer.
 2. Suitable alicyclic compounds were to be synthesised and used as periphery molecules for a dendrimer.
- Alicyclic compounds **16**, **23** and **28** were identified as suitable core molecules for alicyclic dendrimers. Compound **8** was identified as a suitable dendron to be coupled to an alicyclic compound.



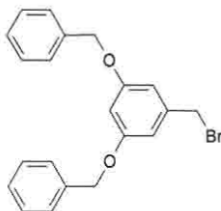
16



23

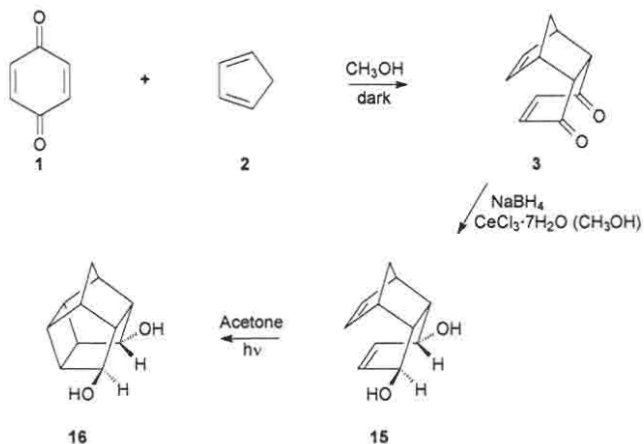


28

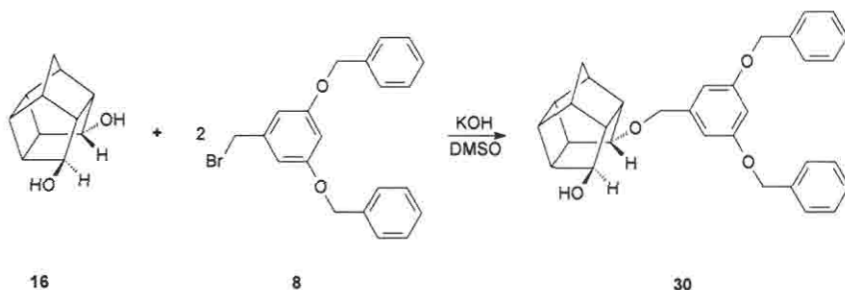


8

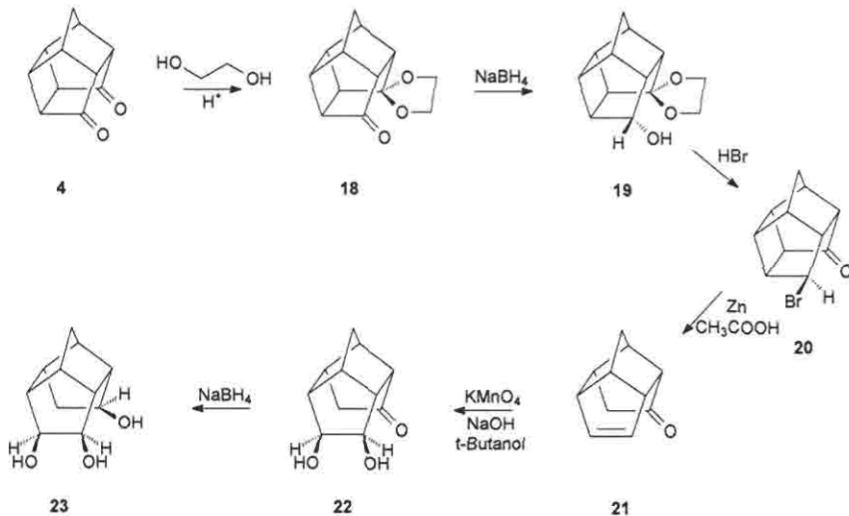
- Compound **16** is synthesised through reduction of the *p*-benzoquinone-cyclopentadiene-adduct **3** by sodiumborohydride in a ceriumtrichloride heptahydrate solution in methanol before irradiation by ultraviolet light.



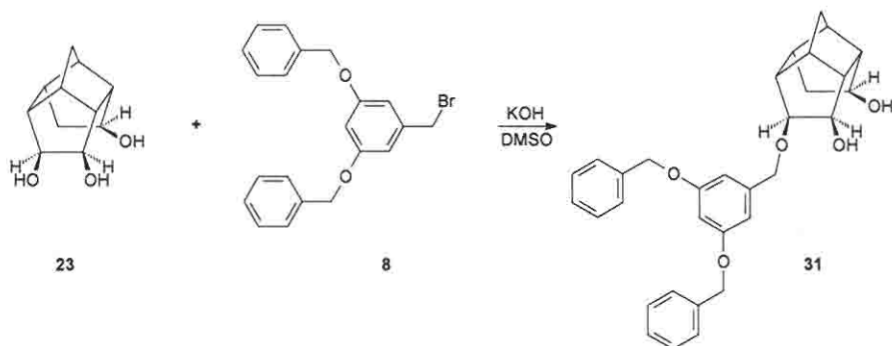
- Coupling alicyclic compound **16** with dendron **8**, was done in alkaline dimethyl sulfoxide. Only one hydrogen was substituted with a dendron. Removal of the excess compound **8** proved to be problematic and very little of the pure product could be obtained.



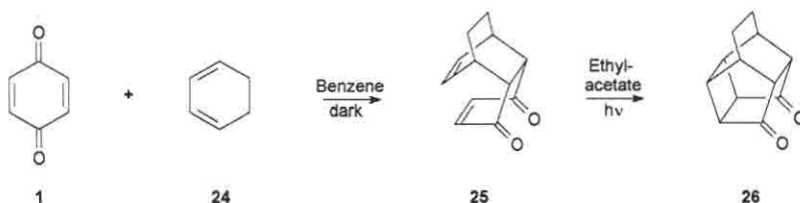
- Compound **23** was synthesised by reducing compound **22**, which was synthesised as follows.



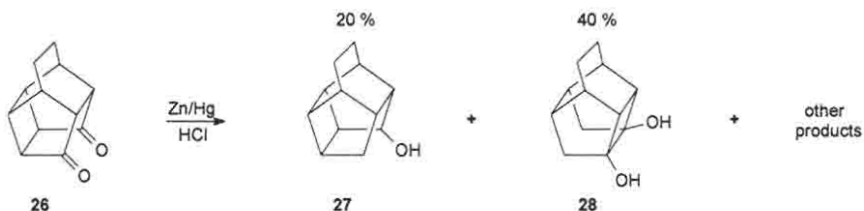
- Coupling alicyclic compound **23** with dendron **8**, was done in alkaline dimethyl sulfoxide. The raw product was a yellow oil and couldn't be separated from the excess compound **8**. No analytical data could therefore be obtained. The only conclusion that could be made as to the nature of the product was based on semi-empirical calculations performed with Accelrys MS Modeling, which indicated that only one hydrogen would most likely have been substituted by compound **8** and probably at the oxygen indicated below.



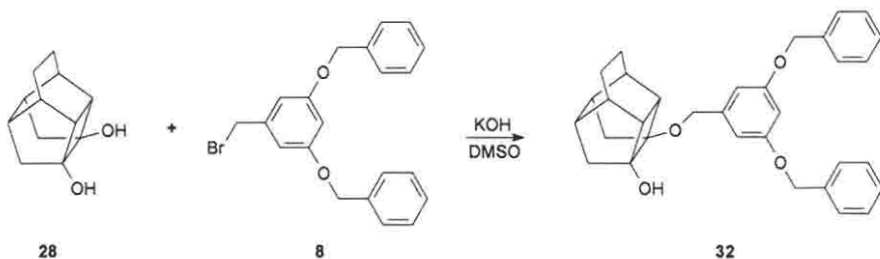
- The third alicyclic compound synthesised was **28**, for which the starting compound is synthesised as follows.



- Clemmensen reduction yields a mixture of products of which **28** is the main product. **27** could be separated by steam distillation, after which **28** could be retrieved from the remaining water.



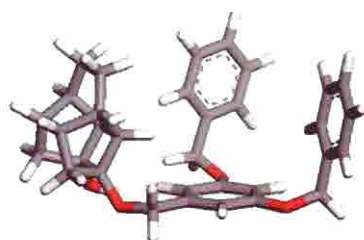
- Coupling alicyclic compound **28** with dendron **8**, was done in alkaline dimethyl sulfoxide. Compound **32** could be separated from the excess dendron **8** as a colourless crystalline product by flash chromatography using petroleum ether:ethyl acetate:methanol (20:20:1) as eluent. Substitution again only took place at one oxygen.



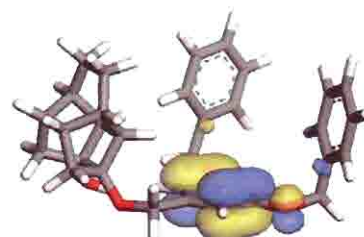
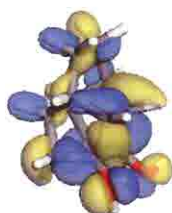
- A possible explanation for the single substitution of dendron **8** on the alicyclic compounds, could be gained from molecular modelling data performed with Accelrys MS Modeling. The moment one aromatic substituent is present in an alicyclic structure, all the HOMO electrons move from the remaining hydroxyl group to the aromatic substituent, leaving no electrons available for nucleophilic attack on another molecule of **8**. See example below.



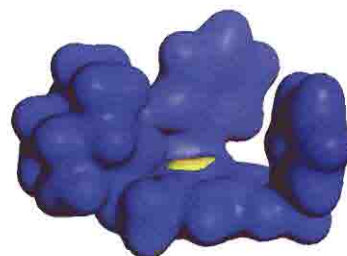
28



32



HOMO-orbitals

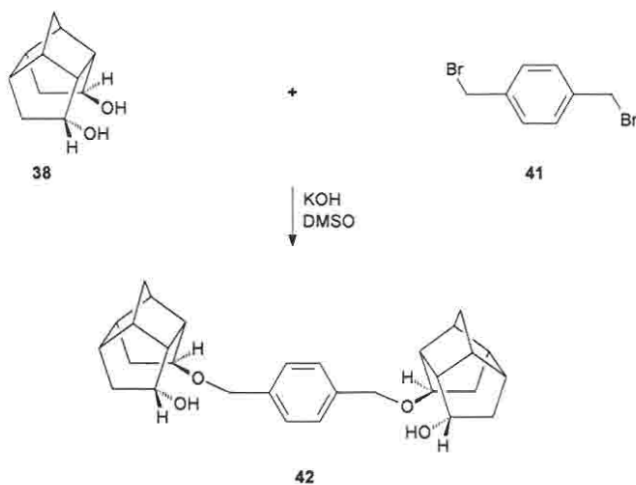


HOMO-orbitals + Electron cloud

- Compound **38** was identified and synthesised as a suitable alicyclic structure for incorporation in the periphery of a dendrimer.



- Compound **41** was used as the aromatic core molecule. Both benzylic bromide positions were substituted by molecules of **38**, thus obtaining an alicyclic dendrimer **42** with two alicyclic compounds on the periphery.



- Compounds **32** and **42** were successfully synthesised as alicyclic dendrimers.

Bedankings

'n Voltooide taak is beter as een wat pas begin het.'

Prediker 7:8

Ek wil graag die volgende persone uit die diepte van my hart bedank:

Dr. Attie Viljoen en Prof. Manie Vosloo by wie ek meer gekry het as blote leiding oor hoe om navorsing te doen. Dankie vir julle menswees en bystand in elke situasie en dat ek as mens kon ontwikkel deur die voorbeeld wat ek gesien het.

Dr. Louis Fourie, Johan Jordaan en André Joubert wat altyd gereed gestaan het in elke spektrum-krisis.

My dosente van die afgelope 7 jaar, veral in my hoofvakke: Chemie – Prof. C.J. du Toit, Prof. S.J. Nel, Dr. C. Viviers, Dr. G. Lachmann, Prof. Pienaar, Prof. F.J.C Martins, Prof. E.L.J. Breedts, Dr. A.M. Viljoen, Prof. H.C.M. Vosloo en Biochemie: Prof. P. Pretorius, Prof. H. Potgieter, Dr. F. van der Westhuizen, Prof. L.J. Mienie, Mnr. L. Erasmus.

My mede-studente in Katalise & Sintese – heel eerste vir ons saam swoeg-en-sweet-dae – Daniël van Niekerk. Verder Johan en Rita Jordaan, Karin Probst, Carin van der Merwe, Kgomo Mtshatsheni, Khosi Mtembu, Ntombi Ditlopo en Zanele Mbhele.

Ander mede-studente en vriende – heel eerste my Roomie, Anél Bezuidenhout en terselfertyd Anita Potgieter! Cornelia Beukes, Nettie Pienaar, Jana Venter, Pauli Havemann, Nadia Breedts, Renée Greyvenstein, Marli Dercksen, JJ Uys, Marida de Klerk, Mariska van Scheltinga, Izet Kleynhans, Jackie Rowan, Joan de Villiers, Sharon Booyens en Carlo Breitenbach.

My ouers, Nico en Des Boshoff sonder wie ek definitief nie vandag sou kon wees wie ek is nie. Dankie Pa en Ma, vir julle voorbeeld in my lewe as God se kinders en ook om in alles balans

te vind om ten volle mens te kan wees. Dankie vir al jul ondersteuning en finansiële opoffering!

My twee boeties, Jaco en Willie sonder wie die lewe maar suur sou wees! Ek weet julle altwee gaan ook 'n groot sukses van julle lewens maak, tot eer van God!

My ouma, Bep Gericke, by wie ek altyd as student oor naweke kon gaan afpak en geweet het die lekkerste kos wag vir my. Dankie vir al die naaldwerk en klere en harde werk met die troue Ouma!

My skoonouers, Steve en Marion Cronje, vir julle liefde en gasvryheid altyd en al julle opoffering en harde werk met die troue!

My swaer en 'skoonsus', Craig Cronje en Ansie Viljoen wat al vir menige interessante en opwindende ervaringe en goeie tye in my lewe gesorg het!

My man, Warren Cronje. My lewe het die afgelope vier jaar 'n rigting ingeslaan waaroor ek nooit kon droom nie. Dankie dat jy God elke dag toelaat om jou te verander en meer na Sy beeld te vorm. Dankie vir al jou ondersteuning en liefde en ek bid dat ek vir die res van my lewe 'n Spreuke 31-vrou vir jou sal kan wees! Psalm 45:13-17

Ek dank my Pa in die Hemel wat die goeie werk in my begin het en wat belowe het om dit enduit te volvoer.

'Great are the works of the Lord; they are pondered by all who delight in them.

Glorious and majestic are His deeds, And His righteousness endures forever.

*The fear of the Lord is the beginning of wisdom;
all who follow his precepts have good understanding.*

To Him belongs eternal praise.'

Psalm 111:2, 3, & 10