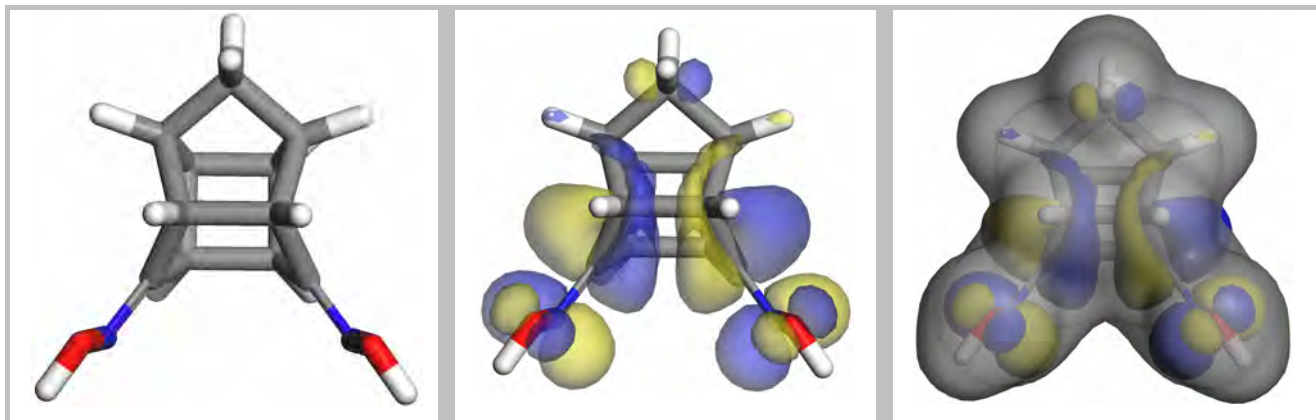




Modellering en sintese van alisikliese dendrimeerligande vir alkeenmetatese

Deseré Liebenberg

Modellering en sintese van alisikliese dendrimeerligande vir alkeenmetatase

Deseré Liebenberg

Hons. B.Sc. (PU vir CHO)

Verhandeling voorgelê ter gedeeltelike nakoming van die vereistes vir die graad

Magister Scientiae

in

CHEMIE

aan die Potchefstroomkampus van die Noordwes-Universiteit

Studieleier: Dr. A.M. Viljoen
Medestudieleier: Prof. H.C.M. Vosloo

Potchefstroom
November 2010

Inhoudsopgawe

Inhoudsopgawe	i
Lys van afkortings	i
1. Inleiding en probleemstelling	1
2. Literatuuroorsig	3
2.1.1. Inleiding	3
2.1.2. Goed-gedefinieerde metatesekatalisatore	4
2.1.3. Heterogenisering van homogene katalisatore	5
2.2.1. Basiese aspekte van dendrimeerchemie	6
2.2.2. Dendritiese katalisatore	8
2.2.3. Grubbs-tipe dendritiese katalisatore vir alkeenmetatese	9
3. Sintese van die uitgangstof 1A	17
4. Sintese van amiene vanaf die uitgangstof 1A	23
4.1. Inleiding	23
4.2. Amiensintese vanaf 1A	24
4.3. Wysiging van die koolstofskelet van 1A	29
4.4. Amiensintese vanaf 62	40
4.5. Gevolgtrekking	48
5. Eksperimenteel	51
5.1. Analitiese apparaat	51
5.2. Molekuulmodellering	51
5.2.1. Hardeware	51
5.2.2. Sagteware	51
5.2.3. Geometrie-optimalisering	52
5.2.4. Konformeersoektog	53
5.3. Sinteses	54
5.3.1. Sintese van Diels-Alderadduk 12	54
5.3.2. Sintese van 13	55
5.3.3. Sintese van die tetraoon 1A	55
5.3.4. Sink-asynsuurreduksie van 1A	56
5.3.5. Invloed van verlengde reaksietyd op die sink-asynsuurreduksie van 1A	57
5.3.6. Verwydering van ongereageerde sink met gekonsentreerde soutsuur	58
5.3.7. Gepoogde sintese van die hidraat van 1A	59
5.3.8. Clemmensenreduksie van 1A	60
5.3.9. Oksidasie van die produkte van die Clemmensenreduksie van 1A	60
5.3.10. Algemene prosedure vir die sintese van oksieme	61
5.3.10.1. Sintese van dioksiem 28	61
5.3.10.2. Sintese van oksiem 71	62
5.3.11. Algemene prosedure vir asetileringreaksies	62
5.3.11.1. Asetilering van 28	63
5.3.11.2. Asetilering van 40	63
5.3.12. Gepoogde amiensintese vanuit 28 en 71	66
5.3.12.1. Reduksie van 28 met LiAlH_4	66
5.3.12.2. Reduksie van 71 met LiAlH_4	67
5.3.12.2. Reduksie van 71 met Zn-AcOH	67
5.3.12.3. Reduksie van 71 met natrium in etanol	67
5.3.12.4. Reduksie van 71 met sink en ammoniumformaat	67

6. Opsomming	69
7 Summary	73
8. Spektra.....	77
9. Verwysings	135
10. Bedanking	139

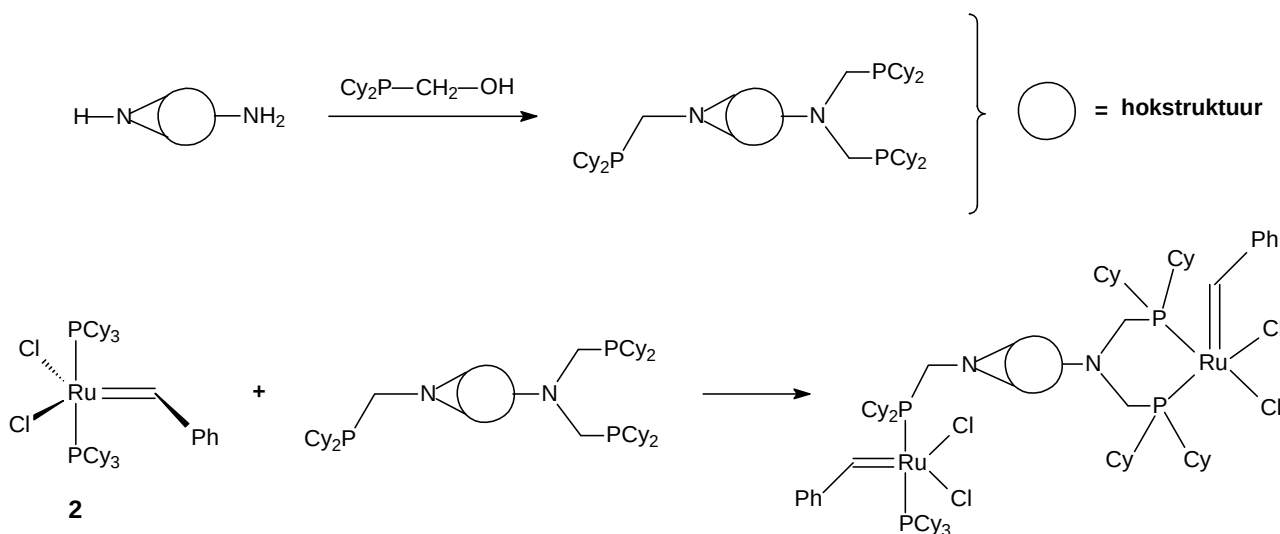
Lys van afkortings

Afkorting	Betekenis
Ac	Asetaat
AcOH	Asynsuur
ADMET	Asikliesedieenmetatase
BQ	p-Bensokinoon
CM	Kruismetatase
CTAB-misel	Setieltrimetielammoniumbromied
Cy	Sikloheksiel
DEAD	Diëtielasodikarboksilaat
DMAD	Dimetielasetileendikarboksilaat
DMSO	Dimetielsulfoksied
DNP-basisstel	Dubbel numeries gepolariseerde basisstel
GGA	Algemene gradiëntapproksimasiefunksionaal
Grubbs-I	Eerstegenerasie Grubbskatalisator
Ha	Hartree
HOMO	Hoogste gevulde molekuulorbitaal
IR	Infrarooispektroskopie
KMR	Kernmagnetieseresonansspektroskopie
LUMO	Laagste ongepulde molekuulorbitaal
MA	Maleïensuuranhidried
NaOAc	Natriumasetaat
NEt ₃	Triëtielamien
PCU	Pentasikloundekaan
Ph	Feniel
PTAD	N-feniel-1,2,4-trisoliendioon
RCM	Ringsluitingsmetatase
ROM	Ringopeningsmetatase
ROMP	Ringopeningmetatesepolimerisasie
SCF	Selfvolhoudende veld
THF	Tetrahidrofuraan
VAB	Vinnige atoombombardering

Katalisatore is van deurslaggewende belang in die chemiese industrie.¹⁻² Die effektiwiteit van hierdie verbindings kan beskryf word in terme van aktiwiteit, selektiwiteit en stabiliteit.³ Alhoewel homogene katalisatore normaalweg meer aktief en selektief as heterogene katalisatore is, is laasgenoemde tradisioneel in die industrie gebruik. Die hoofsaaklike probleem met homogene katalise is effektiwe skeiding van die katalisator en die produk.¹ Vanuit 'n industriële oogpunt is dit wenslik om die beste eienskappe van homogene en heterogene katalisatorsisteme te kombineer. Die uiteindelijke doel is die ontwerp van katalisatorsisteme met die selektiwiteit en aktiwiteit van homogene katalisatore en die herwinbaarheid en termiese stabiliteit van heterogene katalisatore.⁴

'n Moontlike strategie wat gebruik kan word om die herwinningsprobleem aan te spreek, behels die koppeling van homogene katalisatore aan groot molekule, soos byvoorbeeld dendrimere, om sodoende skeiding deur middel van filtrasie moontlik te maak.⁵⁻⁶ Die kern van 'n dendrimeer wat geskik is vir koppeling aan katalisatore behoort oor 'n drie-dimensionele struktuur te beskik wat die perifere funksionele groepe eweredig in die ruimte versprei en steurende steriese interaksies tussen die katalitiese setels beperk.⁷ Alisikliese verbindings kan moontlik die nodige starheid en drie-dimensionaliteit aan dendrimere en kleiner katalitiese sisteme verleen.

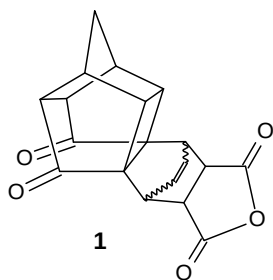
In hierdie studie is gepoog om die goed-gedefinieerde ruteniumkarbeenkompleks **2**⁸ aan 'n alisikliese verbinding te koppel (**Skema 1.1**). Ten einde hierdie doel te bereik is gepoog om die alisikliese verbinding amiengroepe te funksionaliseer om die koppeling van fosfiengroepe moontlik te maak. Die katalisator **2** sou hierna deur middel van 'n fosfienuitruilingsreaksie aan die hokstruktuur gekoppel kon word.



Skema 1.1⁹⁻¹¹ Fosfienuitruilingsreaksie

Hoofstuk 1

In hierdie studie is die alisikliese verbinding **1** as uitgangstof gebruik.



2.1. Katalisatore

2.1.1. Inleiding

Katalise is die sleutel tot effektiewe chemiese transformasies in industriële prosesse.¹⁻² 'n Ideale katalisator kan gedefinieer word as 'n verbinding wat die tempo verhoog waarteen 'n chemiese reaksie ewewig bereik sonder om in die reaksie verbruik te word. Katalisatore word normaalweg gekategoriseer as homogeen of heterogeen. In die geval van heterogene katalisatore is daar 'n fasegrens tussen die katalisator en die reagense, terwyl hierdie grens in die geval van homogene katalisatore afwesig is. In **Tabel 2.1** word die verskille tussen homogene- en heterogene katalisatore meer breedvoerig uiteengesit.

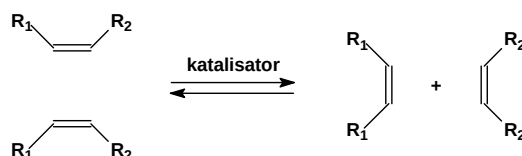
Tabel 2.1 Vergelyking tussen heterogene- en homogene katalisatore.¹

	Homogene Katalisator	Heterogene Katalisator
Effektiwiteit		
Aktiewe punte	Alle metaalatome	Oppervlakatome
Konsentrasie	Laag	Hoog
Selektiwiteit	Hoog	Laag
Diffusieprobleme	Weglaatbaar klein	Teenwoordig
Reaksiekondisies	Matig (50 – 200°C)	Ekstreem (>250°C)
Industriële toepassing	Beperk	Wyd
Verlies aan aktiwiteit	Onomkeerbare reaksies tussen katalisator en produkte; vergiftiging	Sintering van metaalkristalle; vergiftiging
Katalisator eienskappe		
Struktuur/stoigiometrie	Gedefinieerd	Ongedefinieerd
Katalisatormodifisering	Hoog	Laag
Termiese stabiliteit	Laag	Hoog
Ekstraksie van Katalisator		
Ekstraksie van katalisator	Somtyds arbeidsintensief; ontbinding kan plaasvind	Onnodig (vaste-bed); Skeiding van suspensie deur filtrasie
Katalisatorherwinning	Moeilik	Onnodig (vaste-bed) of maklik (suspensie)
Koste verbonde aan verlies van katalisator	Hoog	Laag

Dit volg uit **Tabel 2.1** dat 'n kombinasie van die tipiese eienskappe van heterogene- en homogene katalisatore tot 'n uitstekende katalisatorsisteem kan lei. Dit is dan juis vanuit hierdie oogpunt dat pogings aangewend word om die herwinbaarheid van homogene katalisatore te verbeter deur dit as 't ware meer heterogeen te maak. Hierdie proses staan ook as heterogenisering bekend.

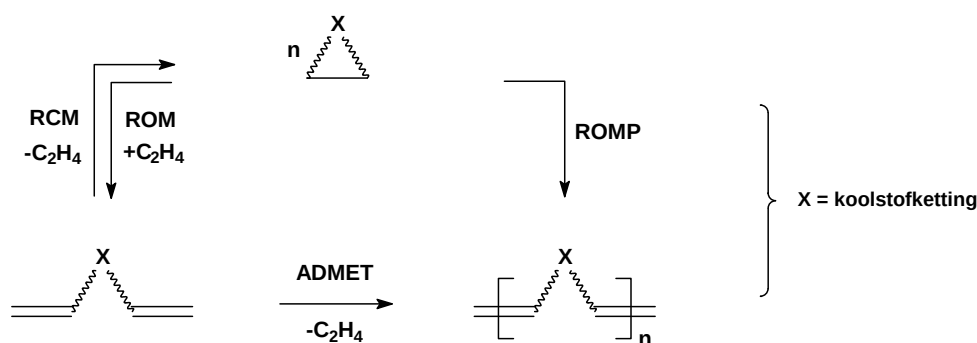
2.1.2. Goed-gedefinieerde metatesekatalisatore

Alkeenmetatese is aanvanklik in die industrie waargeneem en is reeds in 1931 vir die eerste keer gerapporteer.¹² Die reaksie behels die splyting en hergroepering van 'n dubbelbinding in 'n alkeen. Die eenvoudigste metatesereaksie vind tussen twee van dieselfde alkene plaas en staan as selfmetatese bekend (**Skema 2.1**).



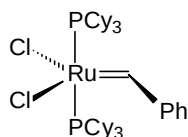
Skema 2.1 Voorstelling van selfmetatese.

Metatese kan ook tussen verskillende alkene plaasvind en word dan kruismetatese (CM) genoem. **Skema 2.2** is 'n voorstelling van vier ander tipes metatesereaksies, naamlik ringsluitingsmetatese (RCM), ringopeningsmetatese (ROM), ringopeningmetatesepolimerisasie (ROMP) en asikliesedienmetatese (ADMET). Verskeie van hierdie metatesereaksies vind toepassing in die chemiese industrie.¹³



Skema 2.2¹⁴ Verskillende tipes alkeenmetatesereaksies.

Die algemene gebruik van metatesereaksies in organiese sintese het begin na die ontwikkeling¹⁵⁻¹⁷ van die goed-gedefinieerde ruteniumkarbeenkompleks **2**. Hierdie katalisator staan in die algemeen as die eerste generasie Grubbskatalisator of Grubbs-I bekend. Hierna is 'n verskeidenheid struktuurverwante ruteniumkarbeenkomplekse gesintetiseer wat algemeen as Grubbs-tipe katalisatore bekend staan.



2

Die wye toepassing van Grubbs-tipe katalisatore spruit voort uit die gemak van hantering, hoë omsetgetalle en die vermoë om geredelik in teenwoordigheid van 'n verskeidenheid polêre funksionele groepe te funksioneer sonder dat daar 'n beduidende afname in aktiwiteit is.¹⁸ Dit is veral stabiliteit teenoor lug en vog wat Grubbs-I geskik vir potensieële toepassing in hierdie studie maak.

2.1.3. Heterogenisering van homogene katalisatore

Heterogenisering vereis dat die homogene katalisator op een of ander wyse aan 'n ondersteuningsmateriaal gekoppel word. Die geïmmobiliseerde katalisatore kan dan herwin word deur skeidingstegnieke, soos presipitasie of membraanfiltrasie, te gebruik.¹⁹ Metodes om hierdie koppeling te bewerkstellig, word in **Tabel 2.2** opgesom.

Tabel 2.2 Immobilisasie van homogene katalisatore aan ondersteuningsmateriale.^{20, *}				
Immobilisering				
	Kovalente binding	Adsorpsie	loonpaar	Enkapsulasie
Toepassing	Wyd	Beperk	Beperk	Beperk
Probleme	Vorbereiding	Kompetisie tussen oplosmiddel en substrate	Kompetisie tussen ioniese substrate en soute	Diffusie
* M = metaal, L = ligand, Z = negatiefgelaaide groepe				

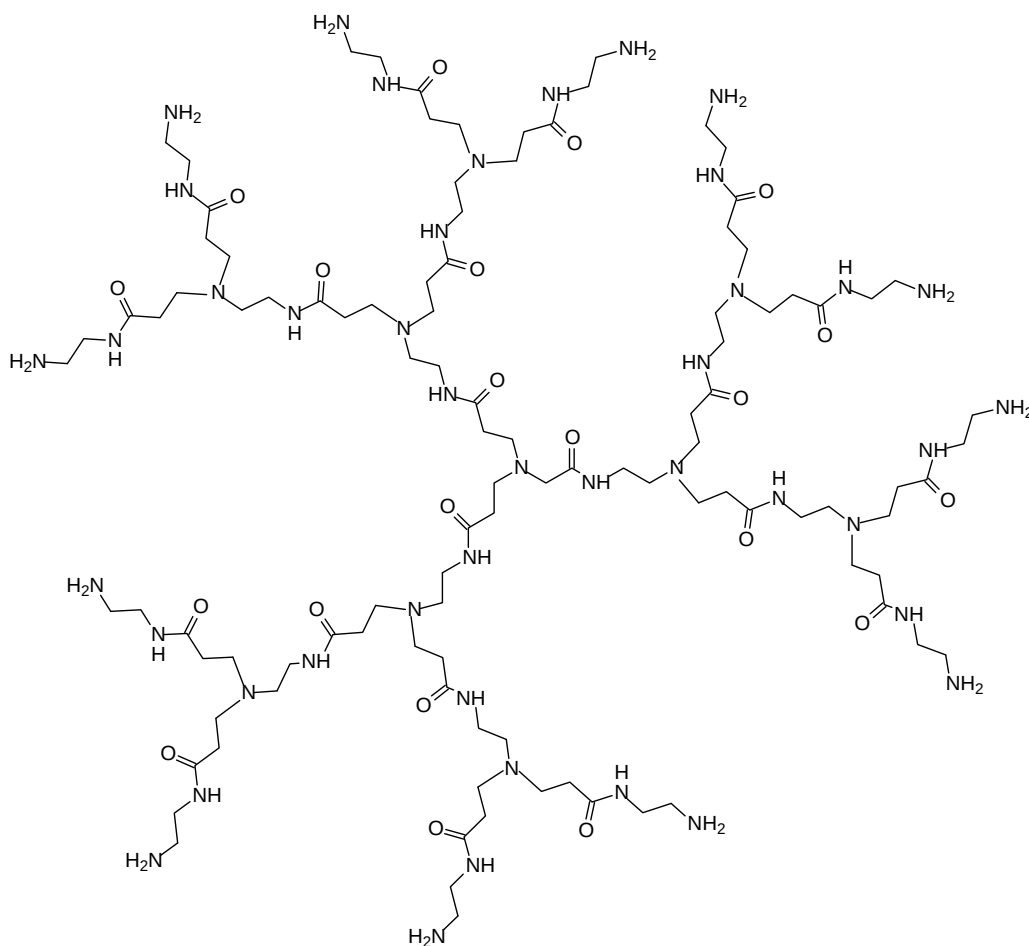
Verskeie ondersteuningsmateriale soos polimere^{10,21-22}, silika²³ en mesoporeuse matrikse¹¹ is reeds ondersoek. Alhoewel relatiewe sukses behaal is ten opsigte van die herwinbaarheid van die katalisator, is daar gevind dat die heterogene karakter van die ondersteuningsmateriaal die oplosbaarheid van die katalisator laat afneem, wat tot 'n verlies van katalitiese aktiwiteit lei.²⁴

Verder is bevind dat die presiese struktuur van die anorganiese verbinding nie bekend is nie en dat die koppeling van die katalisator aan die oppervlak van die ondersteuningsmateriaal nie beheer kan word nie.²⁵ Hierdie twee knelpunte ondersteun die ontwikkeling van organiese makromolekule waarvan die struktuur bekend is. Dendrimere voldoen aan die vereistes wat aan 'n ondersteuningsmateriaal gestel word en kan 'n moontlike oplossing vir die herwinning van homogene katalisatore bied.^{7,25-26}

2.2. Katalitiese toepassing van dendrimere

2.2.1. Basiese aspekte van dendrimeerchemie

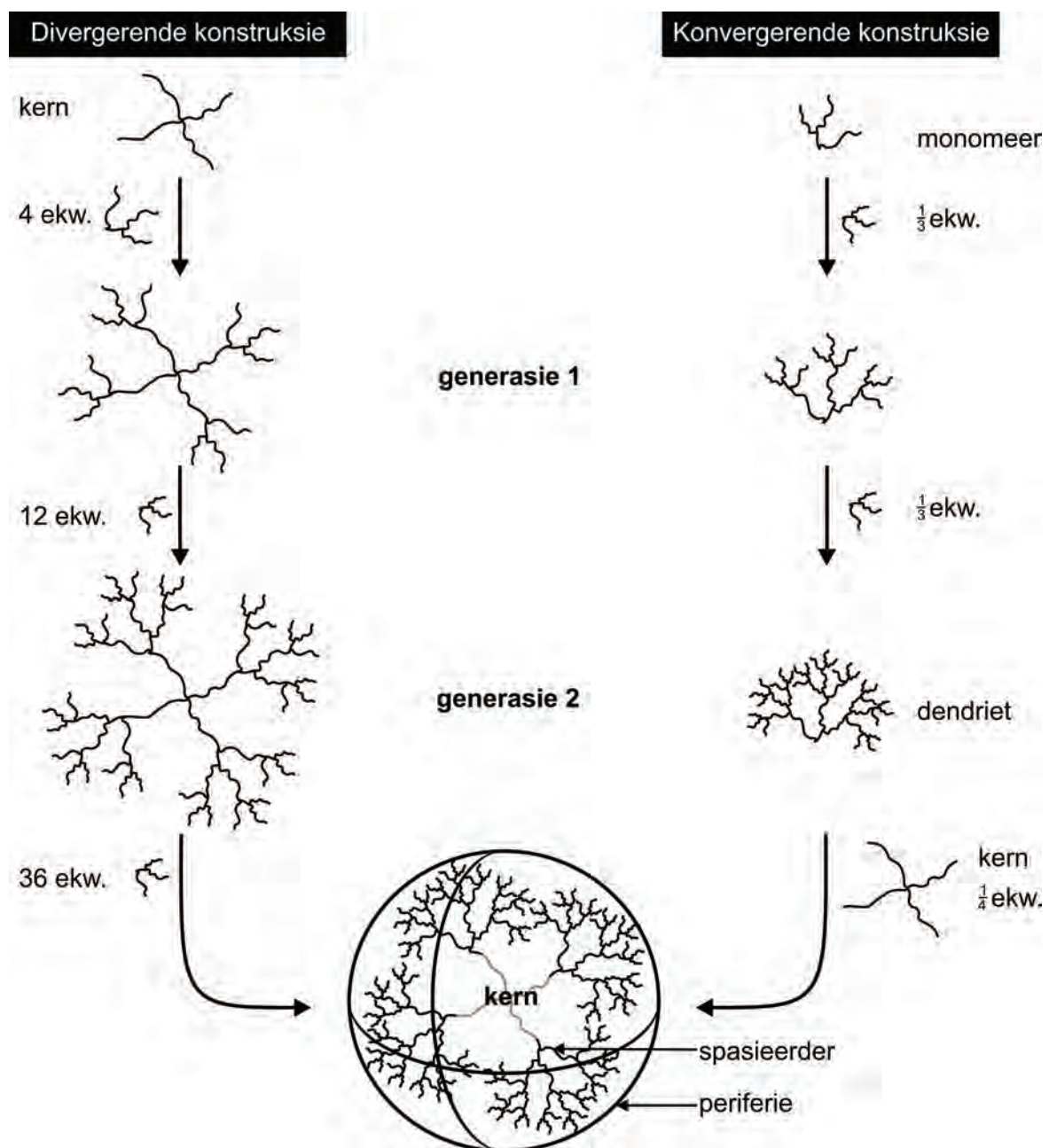
Die struktuur van 'n tipiese dendrimeer word in **Figuur 2.1** getoon.



Figuur 2.1²⁷ Struktuur van 'n tipiese dendrimeer.

Die wyse waarop dendrimere gekonstrueer word en die verwante terminologie word in **Figuur 2.2** getoon. Hiervolgens bestaan 'n dendrimeer uit 'n kern waaraan vertakte sytakke of dendriete gekoppel is. In die geval van die divergerende sintesebenadering word die dendriete uitwaarts

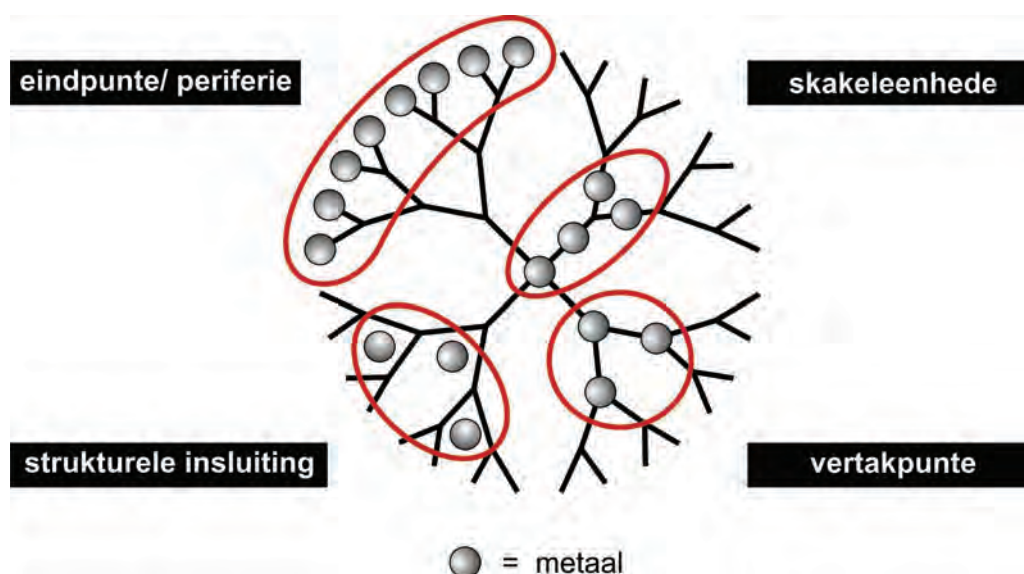
vanaf die kern gekonstrueer. Die konvergerende benadering behels dat die dendriete eers gekonstrueer word en daarna aan die kern gekoppel word. Die struktuur van 'n dendriemeer lyk asof daar konsentriese ringe rondom die kern is wat deur die vertakpunte sny. Elkeen van hierdie konsentriese ringe staan as 'n generasie bekend. Die eindgroepe op die periferie van die dendriemeer het 'n groot invloed op die fisiese en chemiese eienskappe van die dendriemeer.²⁸



Figuur 2.2²⁹ Breë strategieë om dendrimere te konstrueer.

2.2.2. Dendritiese katalisatore

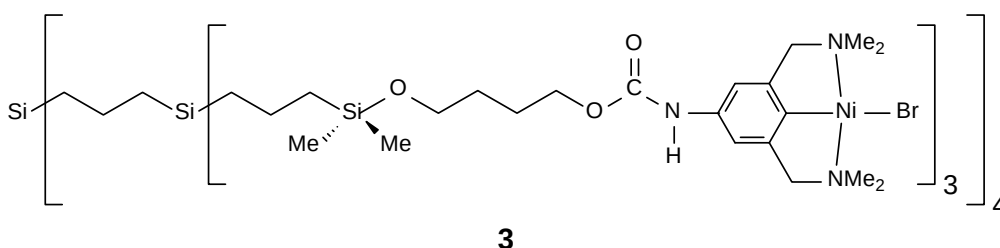
Die koppeling van katalisatore aan dendrimere is 'n relatiewe nuwe ontwikkeling. Die moontlike voordele van die sintese van dendritiese katalisatore (metallo-dendrimere) is vir die eerste keer in 1994 uitgewys.³⁰⁻³¹ Hiervolgens sou dit 'n metode wees om die gaping tussen homogene en heterogene katalisatorsisteme te oorbrug. Die effektiwiteit van katalitiese dendrimere word beïnvloed deur die argitektuur van die dendrimeer (**Figuur 2.3**) en daarom is verskeie benaderings tot die konstruksie van hierdie strukture reeds gerapporteer.⁶ Wanneer die aantal beskikbare katalitiese setels en die diffusiegedrag in ag geneem word, is dit egter duidelik dat dendritiese katalisatore meer raakpunte met homogene as heterogene katalisatorsisteme het.¹⁹



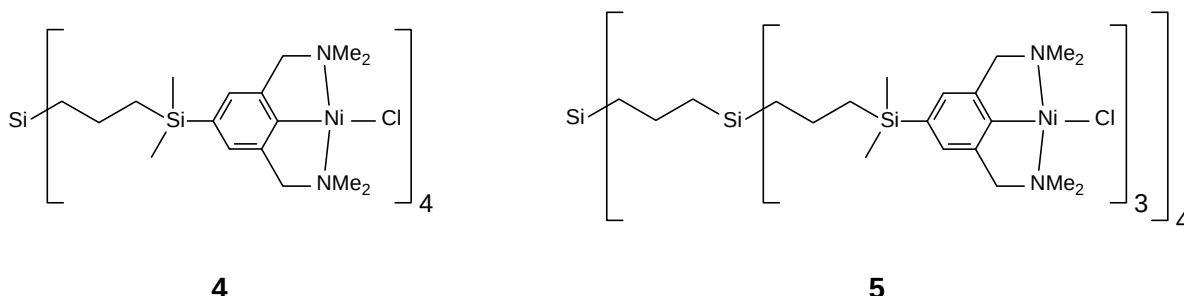
Figuur 2.3 Belangrikste posisies van katalisatorgroepe binne dendrimere.³²

Die effektiwiteit van herwinning van dendritiese katalisatore vir hergebruik word bepaal deur die skeidingsmetode wat gebruik word, asook die chemiese stabiliteit van die koppeling tussen die katalisatorgroepe en die dendrimeer.³³ Hidrolise van die skakel tussen die dendrimeer en katalisatorgroep kan byvoorbeeld tot die verlies van katalitiese aktiwiteit lei.

Een van die eerste voorbeelde van 'n dendritiese katalisator is die karbosilaandendrimeer **3** waaraan nikkelbevattende katalisatore met behulp van karbamaatgroepe geskakel is.³⁰



Die verbetering van die chemiese stabiliteit van 'n dendritiese katalisatorsisteem is geïllustreer deur die sintese van **4** en **5** waarin die katalisorgroepe direk aan die karbosilaandendriemeer gekoppel is.³³

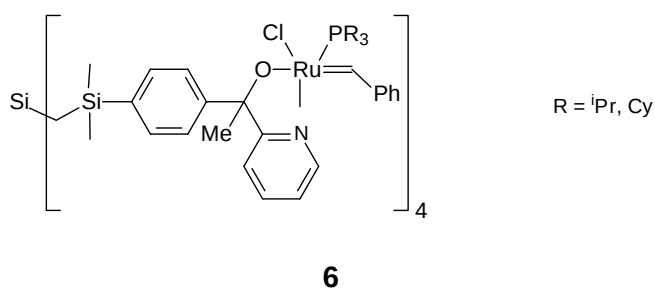


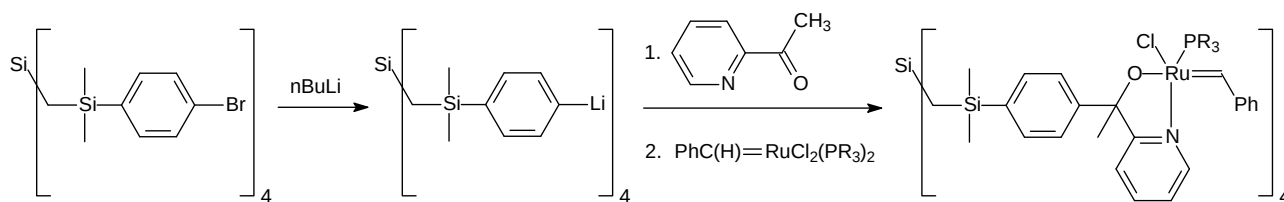
Die herwinbaarheid van hierdie dendritiese katalisatore is vasgestel deur van 'n kontinuevloeimembraanreaktor gebruik te maak.³³ Daar is gevind dat die retensie van **4** en **5** onderskeidelik 97,4 en 99,8% is, wat beteken dat ongeveer 50% van **4** verlore gaan tydens 30 katalitiese siklusse. (Tydens 'n katalitiese siklus word die totale volume van die reaktor vervang.) In die geval van die dendritiese katalisator **5** is 20% verlies na 100 katalitiese siklusse gevind.

Die grootte van 'n dendriemeer in oplossing is nie goed gedefinieer nie en kan verander na gelang van die polariteit van die oplosmiddel of druk wat toegepas word.³⁴⁻³⁵ Verder is die skelette van alifatiese dendrimere, soos byvoorbeeld karbosilaandendrimere, buigbaar in oplossing.³⁶ Hierdie eienskappe kan duidelik die retensie van dendrimere deur membrane beïnvloed. 'n Moontlike oplossing vir hierdie probleem is die insluiting van aromatiese groepe in dendrimere.³⁷ 'n Alisikliese dendrimeerkern bied 'n alternatiewe oplossing wat verder in hierdie studie aandag gekry het.

2.2.3. Grubbs-tipe dendritiese katalisatore vir alkeenmetatese

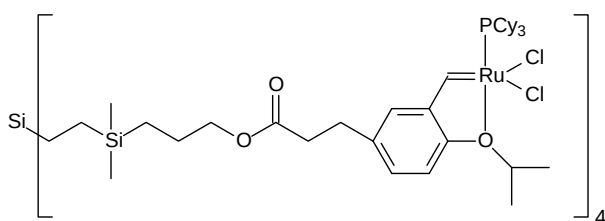
Sedert 1995 is verskeie voorbeelde van die koppeling van Grubbs-tipe katalisatore aan ondersteuningsmateriale gerapporteer.^{11,38-39} Die dendritiese katalisator **6** is 'n voorbeeld van 'n dendritiese metatesekatalisator. Die funksionalisering van die eindpunte van die dendriemeer om koppeling van die Grubbs-tipe katalisator moontlik te maak, word in **Skema 2.3** aangetoon.



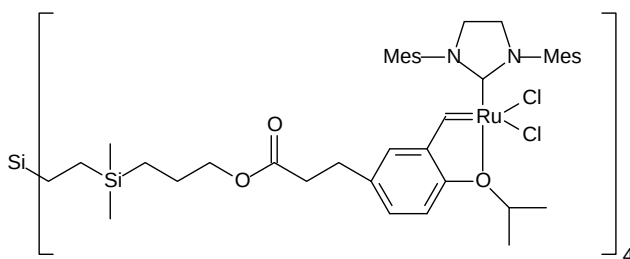


Skema 2.3⁴⁰ Bereiding van die dendritiese katalisator **6**.

Die dendritiese Grubbs-tipe metatesekatalisatore **7** en **8** is gesintetiseer en getoets vir verskeie tipes metatesereaksies.⁴¹



7



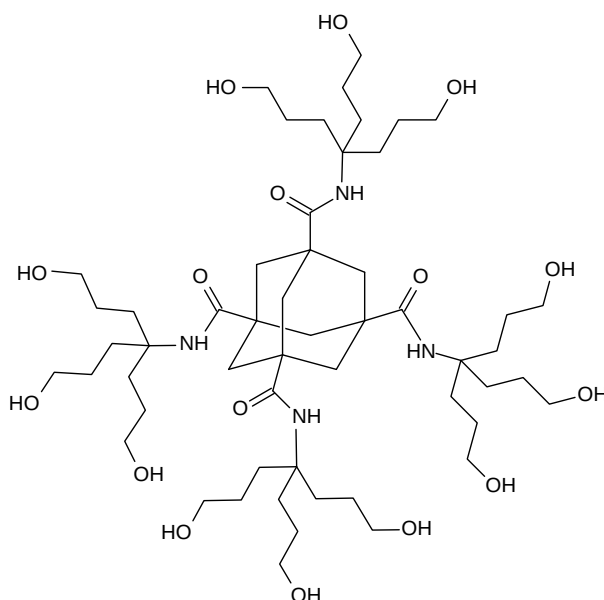
8

Daar is gevind dat beide dendritiese katalisatore aktief is vir RCM, ROM en CM. Tydens RCM met **7** is 'n 41% verlies van gebonde katalisatorgroepe vanaf die dendrimeer na ses katalitiese siklusse waargeneem. Die skrywers voer aan dat 'n aktiewe ruteniumkompleks vanaf die dendritiese katalisator vrygestel word en ook weer tussen die dendriete van die dendrimeer vasgevang kan word.⁴¹ Die verlies van katalisatorgroepe vanaf die dendrimeer kan moontlik toegeskryf word aan verstrengeling van die buigbare dendrietkettings wat daartoe lei dat vrygestelde katalisatorgroepe minder effektief vasgevang word. Hierdie waarneming dui daarop dat die gebruik van dendrimere met 'n groter mate van starheid moontlik tot 'n beter katalisatorsisteem kan lei. Soortgelyke negatiewe effekte is waargeneem by dendritiese metatesekatalisatore gebaseer op 1,4-butaandiamien. Waarnemings in hierdie sisteem dui aan dat die gebruik van laer generasie dendrimere tot beter resultate kan lei.⁴²⁻⁴³

2.3. 'n Moontlike kernmolekuul vir 'n dendritiese katalisator

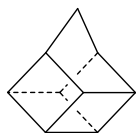
Dit het duidelik uit die voorafgaande literatuur geblyk dat 'n star dendrimeer waarskynlik tot beter herwinbaarheid van die dendritiese katalisator sal lei. Verder het verskeie navorsingsgroepe reeds aangetoon dat die gebruik van hoë generasie dendrimere as ligande die katalisator strem en tot verlies aan katalitiese aktiwiteit lei.⁴⁴ Hierdie waarneming is toegeskryf aan onderlinge steriese interaksies tussen nabygeleë katalitiese sentrums en verstrengeling van buigbare dendritiese kettings. Die doel van hierdie ondersoek is daarom om 'n geskikte alisikliese kern te identifiseer en dit as basis vir 'n lae-generasie dendritiese metatesekatalisator te gebruik.

Dendrimere met die alisikliese hokverbinding adamantaan as kern (**Figuur 2.4**) is sedert die vroeë negentigerjare gerapporteer.^{29,45-48} Elkeen van hierdie studies het eenduidig aangetoon dat die aanwending van adamantaan die ruimtelike verspreiding van die dendrimeer verbeter het.

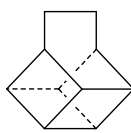


Figuur 2.4 Voorbeeld van 'n dendrimeer met 'n adamantaankern.²⁹

Alisikliese hokverbinding is ruimte-insluitende molekule met rigiede koolstofskelette wat losweg in drie subklasse, naamlik homokubane, bishomokubane en trishomokubane, verdeel kan word (**Figuur 2.5**). Trishomokubane beskik oor verhoogde spanningsenergieë wat binne die koolstofskelet vasgevang is.⁴⁹ Die spanningsenergie veroorsaak ongewone lang koolstof-koolstof σ -bindings, negatiewe verbrandingswarmtes en ongewone hoë positiewe vormingswarmtes. Die afwyking van die C-C-C bindingshoeke vanaf die algemene aanvaarde 109.5° en ongewone chemiese reaktiwiteit van die verbinding kan ook aan spanningsenergie toegeskryf word.⁵⁰



Homokubane (C₉H₁₀)



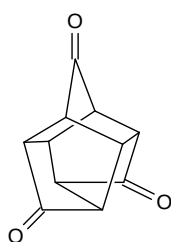
Bishomokubane (C₁₀H₁₂)



Trishomokubane (C₁₁H₁₄)

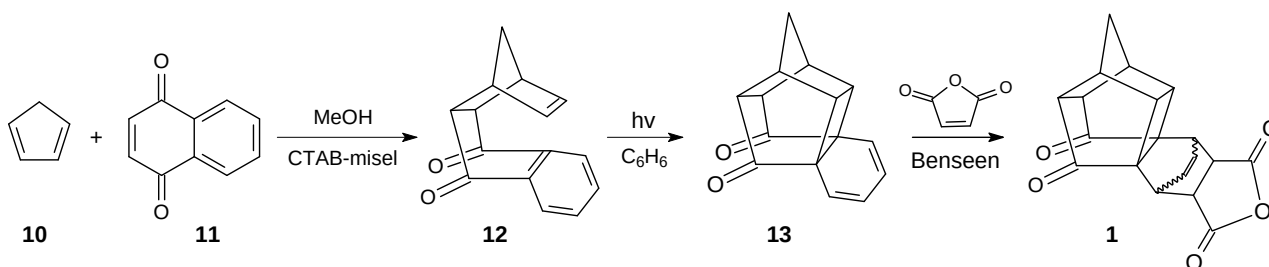
Figuur 2.5 Alisikliese koolwaterstowwe.

Die trishomokubaan pentasiklo[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}]undekaan-4,7,11-trioon⁵¹ (**9**) is 'n goeie voorbeeld van 'n geskikte kernmolekuul vir 'n dendrimeer. Die verbinding beskik oor drie eweredig-verspreide karbonielgroepe wat elk as bindingspunt vir 'n dendriet kan dien.



9

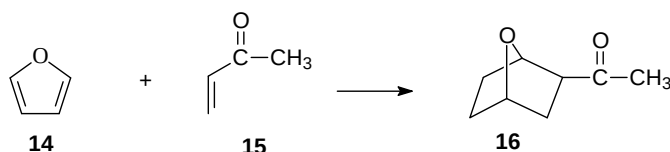
Na 'n voorlopige ondersoek na die aanwendbaarheid van hierdie verbinding, is daar besluit om eerder van 15-oksa-oktasiklo[10.5.2.1^{5,8}.0^{2,6}.0^{2,11}.0^{4,9}.0^{7,11}.0^{13,17}]eikos-18-een-3,10,14,16-tetraoon (**1**) as vertrekpunt gebruik te maak. Die bereiding van **1** is eenvoudig en daarom is dit meer geskik as die trioon **9** om as uitgangstof vir verdere studie te dien (**Skema 2.4**).



Skema 2.4 Sintese van die tetraoon **1**.

'n Diels-Alderreaksie tussen 1,3-siklopentadien (**10**) en 1,4-naftakinoon (**11**) lewer 'n adduk **12** wat deur fotosiklisering na die hokverbinding **13** omgeskakel kan word.⁵²⁻⁵³ Die chemie van **13** ontlok steeds wye belangstelling^{49,54} omdat dit oor 'n star skelet beskik en omdat die karbonielgroepe 'n groot verskeidenheid funksionaliteitsveranderinge kan ondergaan sonder dat die struktuur van die koolstofskelet beïnvloed word. 'n Verdere Diels-Alderreaksie tussen **13** en maleïensuuranhidried (MA) lewer die tetraoon **1** wat as uitgangstof in hierdie studie gebruik is.⁵⁵

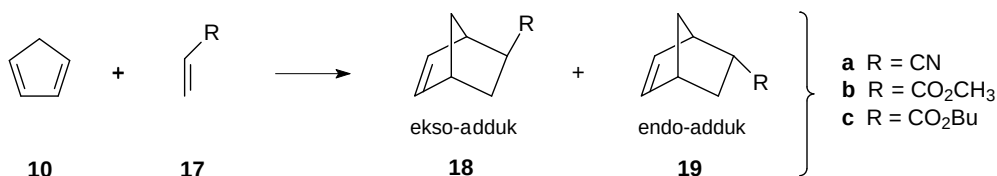
Verskeie metodes is ontwikkel om die interaksie tussen die reagense **10** en **11** in die oorgangstoestand te verbeter. Twee voorbeelde hiervan is die gebruik van aluminiumchloried⁵⁶ as katalisator en setieltrimetielammoniumbromied (CTAB-misel) as surfaktant om die oplosbaarheid van die reagense te bevorder. Die effektiwiteit van aluminiumchloried word geïllustreer deur die Diels-Alderreaksie tussen furaan **14** en metielvinielketoon **15**⁵⁶ (**Skema 2.5**). Die reaksie is normaalweg slegs uitvoerbaar onder hoë druk (15 000 atm) en lewer dan slegs 48% opbrengs.⁵⁷⁻⁵⁸ Deur gebruik te maak van aluminiumchloried is die reaksietyd van 4 ure na 15 minute verkort en is die opbrengs na 81% opgeskuif.



Skema 2.5 Reaksie tussen furaan (**14**) en metielvinielketoon (**15**).

Dieselfde protokol is gevolg in die geval van die reaksie tussen 1,3-siklopentadien **10** en 1,4-naftakinoon **11**.⁵⁶ Die opbrengs van die adduk **12** was 70% na 30 minute in vergelyking met die 58% opbrengs na 3 ure in die geval van standaardmetodes.⁵⁹ Die reaksie kan egter net by baie lae temperatuur (-43°C) uitgevoer word omdat dit te heftig by kamertemperatuur verloop.

'n Ander benadering is om die reaksie in 'n waterige oplossing van natriumdodesielsulfaat uit te voer.⁶⁰ Natriumdodesielsulfaat is 'n surfaktant en vorm geredelik miselle in 'n waterige oplossing. Hierdie reaksie bied die voordeel dat dit by kamertemperatuur uitgevoer kan word. Daar is waargeneem⁶⁰ dat die gebruik van die waterige natriumdodesielsulfaatoplossing die reaksie tussen **10** en verskeie diënofiele soos propeennitriël (**17a**), metielpropenoaat (**17b**) en butielpropenoaat (**17c**), aansienlik versnel het (**Skema 2.6**).



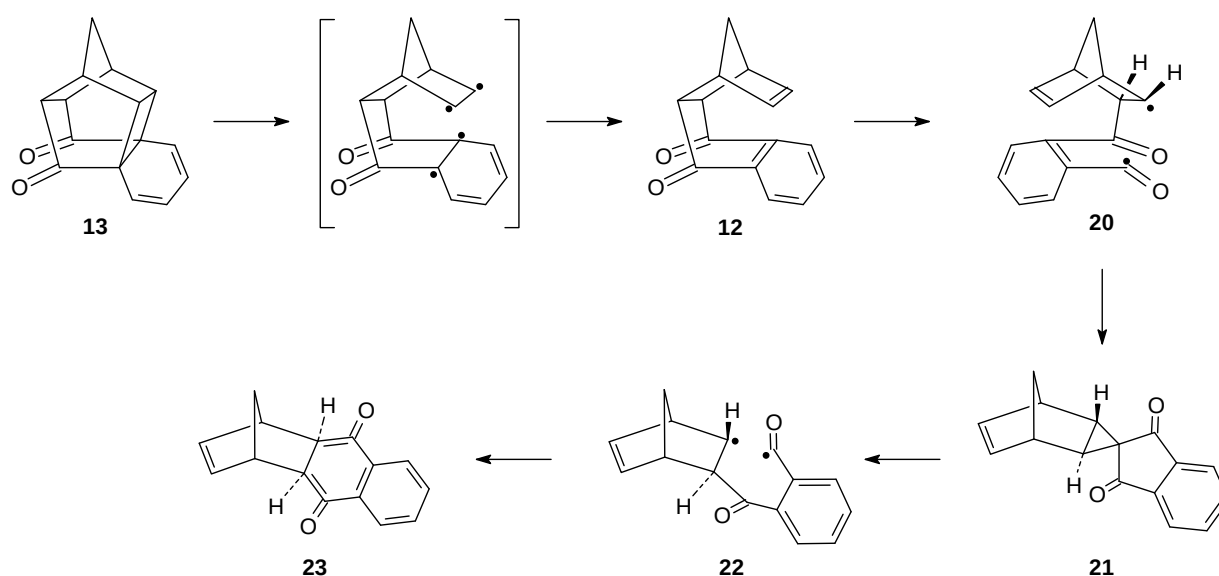
Skema 2.6 Diels-Alderreaksies in waterige natriumdodesielsulfaatoplossing.

'n Surfaktantmolekuul bestaan uit 'n polêre kop met 'n langketting nie-polêre alifatiese stert. 'n Misel het 'n sferiese struktuur en bestaan uit 50–100 surfaktantmolekule wat met mekaar assosieer. Die nie-polêre gedeeltes van molekules, soos koolwaterstofgedeeltes, word aan die binnekant van 'n misel aangetref, terwyl polêre gedeeltes na buite gerig is. Daar kan dus verwag word dat **10** en **17a-c** se koolwaterstofgedeeltes in die kerne van die miselle sal voorkom en dat

die konsentrasie van die reagense in die miselle hoër is as in ander dele van die oplossing. Die verhoging in konsentrasie verhoog die waarskynlikheid dat die diene en diënofiel die verlangde oriëntasie ten opsigte van mekaar kan aanneem. Daar is ook gevind dat 'n miselmedium die stereoselektiwiteit van die Diels-Alderreaksie (**Skema 2.6**) beïnvloed. Die reaksie tussen **10** en **17a** in koolstoftetrachloried lewer die ekso-produk **18** en endo-produk **19** in 'n verhouding van 53.5:46.5.⁶⁰ Die gebruik van 'n waterige natriumdodesiëlsulfaatoplossing verhoog die opbrengs van die endo-produk egter na 69%.

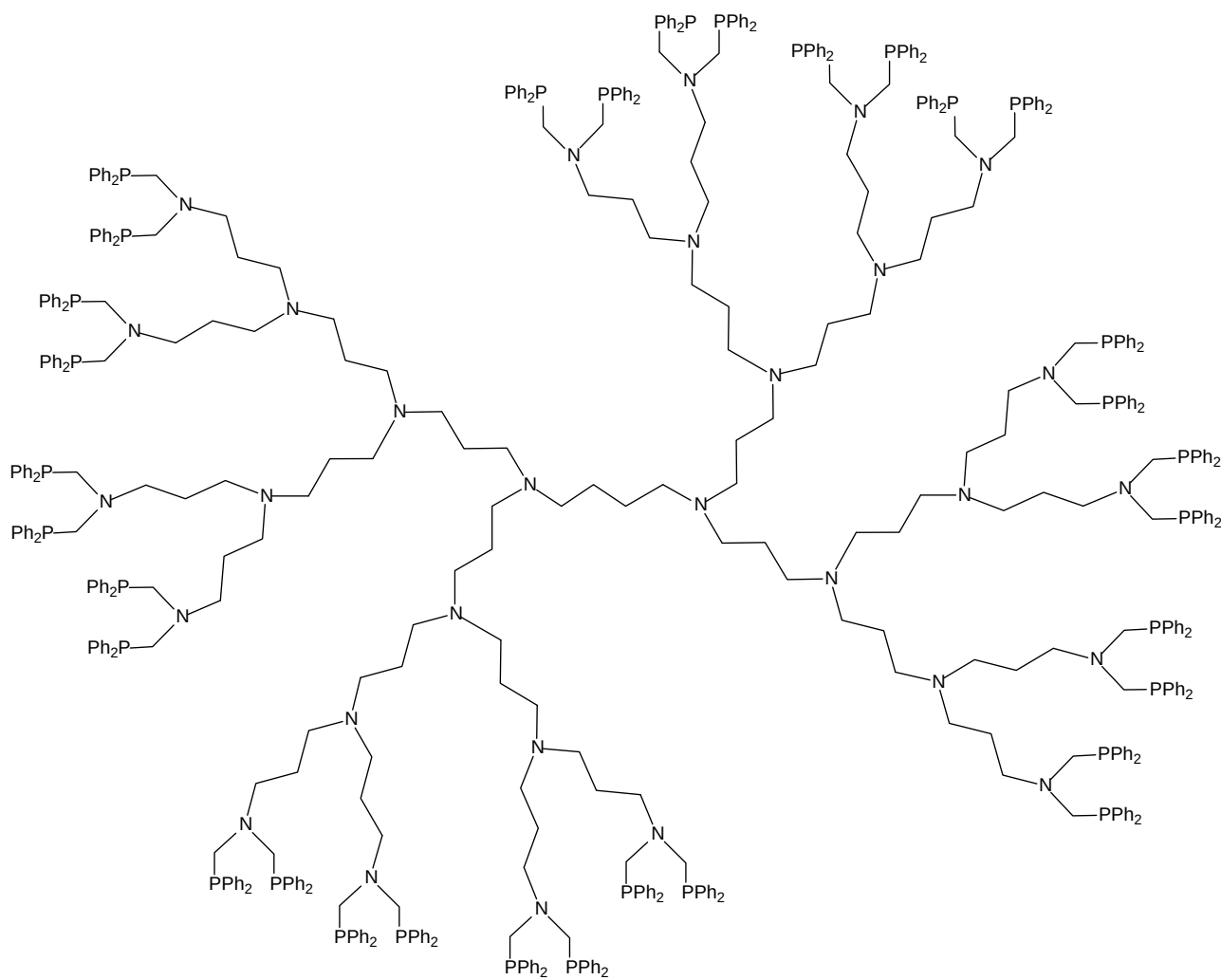
Tydens die sintese van **12** (**Skema 2.4**) is CTAB-misel as surfaktant gebruik omdat dit hoogs geordende miselsfere tot gevolg het.⁶⁰ Die reaksie tussen **10** en **11** het 'n 50% opbrengs van **12** gelewer wanneer die reaksie in 'n waterige oplossing uitgevoer is.⁶¹ Die lae opbrengs is toegeskryf aan die swak oplosbaarheid van 1,4-naftakinoon in water. Die gebruik van metanol as oplosmiddel het die opbrengs van **12** na 87% verbeter.⁶¹

Die fotosiklisering van **12** na **13** (**Skema 2.4**) is 'n voorbeeld van 'n [6+2]-sikloaddisiereaksie wat gepaard gaan met die opheffing van die betrokke aromatiese elektronsektet.^{52,55} Sekondêre prosesse wat tydens die bestraling plaasvind, soos α - en β -splyting, kan die opbrengs van **13** beduidend verlaag (**Skema 2.7**). Vir bestralingstye langer as 4 ure met hoëdrukultravioletoetlampe is gevind dat β -splyting **13** na **12** terugskakel.⁶² Dit is ook aangetoon⁶² dat **12** spontane α -splyting kan ondergaan om die diradikaal **20** te vorm. Hierdie verbinding kan verdere epimerisasie en ringsluiting ondergaan om die ekso-adduk **23** te vorm. Dit blyk dat sorgvuldige beheer van die reaksiekondisies van die fotosikliseringsreaksie noodsaaklik is om die vorming van byprodukte te voorkom.⁶¹ Op hierdie wyse is die verlangde produk **13** in 78% opbrengs verkry.⁶²

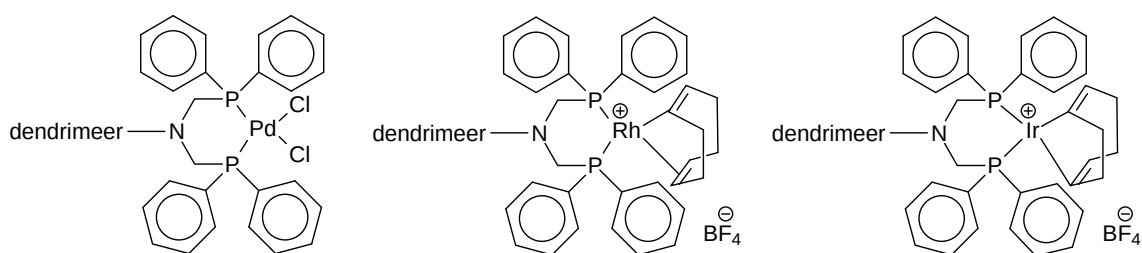


Skema 2.7 Sekondêre prosesse tydens bestraling.

'n Studie deur Reetz et al.⁶³ het aangetoon dat amiengebaseerde dendrimere met fosfiengroepe op die periferie, soos byvoorbeeld **24**, as ondersteuningsmateriaal vir verskillende katalisatore gebruik kan word.

**24**

Die fosfiengroepe op die periferie van **24** is toegelaat om met verskeie oorgangsmetale soos palladium, rodium en iridium te komplekseer (**Figuur 2.6**).



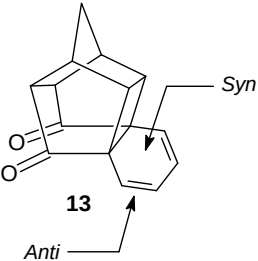
Figuur 2.6 Katalisatorgroepe op die periferie van amiengebaseerde dendrimere.⁶³

Op grond van hierdie waarnemings blyk dit ook moontlik te wees om alisikliese verbindings sodanig te funksionaliseer dat die Grubbs-I katalisator **2** daaraan gekoppel kan word. Daar is vervolgens besluit om die hokverbinding **1** met amiengroepe te derivatiseer en die toepassing daarvan as dendrimeerkern te ondersoek. Tydens die studie is verskeie metodes ondersoek om amiene te sintetiseer. Die suksesvolle sintese van alisikliese amiene sou opgevolg word met pogings om fosfiengroepe op die hokstruktuur in te voeg om koppeling met die Grubbs-I katalisator **2** moontlik te maak.

15-oksa-oktasiklo[10.5.2.1^{5,8}.0^{2,6}.0^{2,11}.0^{4,9}.0^{7,11}.0^{13,17}]eikos-18-een-3,10,14,16-tetraoon

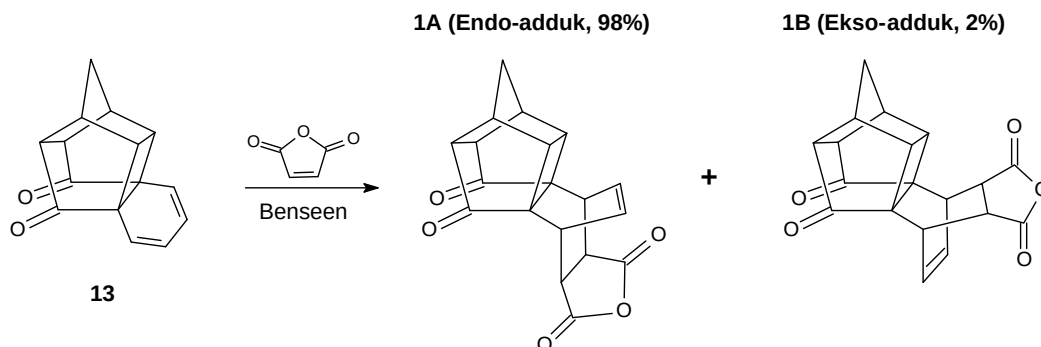
Polisikliese hokstrukture met star koolstofskelette is uitstekende modelsubstrate vir die studie van chemiese transformasies in organiese chemie. Hierdie verbindings kan die afleiding van struktuur-reaktiwiteitsverwantskappe aansienlik vergemaklik aangesien steurende konformasieveranderinge geëlimineer word. Die hokstruktuur **13** is 'n aantreklike modelsubstraat vir ondersoeke na Diels-Alderreaksies omdat dit toeganklik en reaktief is en omdat dit oor manipuleerbare funksionele groepe beskik. Dioon **13** vertoon fasiale diskriminasie deurdat verskillende diënofiele die diën vanaf die kant van die metileenbrug (*syn*) of vanaf die kant van die karbonielgroepe (*anti*) nader.⁶⁴ Hierdie fasiale diskriminasie is die gevolg van 'n wisselwerking tussen die steriese invloed van die waterstofatome van die siklobutaanring, deelname van die energieke σ -bindings van die siklobutaanring (hiperkonjugasie) en elektrostatische interaksie tussen die karbonielgroepe en naderende polêre diënofiele.⁶⁵

Tabel 3.1⁶⁴ toon verskeie voorbeelde van die mate waartoe die Diels-Alderreaksies van **13** stereoselektief verloop.

Tabel 3.1 Verhouding van produkte gevorm tussen 13 en verskillende diënofiele. ⁶⁴		
		
Diënofiel	Endo-adduk (%)	Ekso-adduk (%)
2-Propenoësuur	> 98	< 2
Maleïensuuranhidried (MA)	> 98	< 2
p-Bensokinoon (BQ)	> 98	< 2
Metiel-2-propynoaat	> 98	< 2
N-feniel-1,2,4-triasoliendioon (PTAD)	64	36
Dimetielasetileendikarboksilaat (DMAD)	55	45
Diëtielasodikarboksilaat (DEAD)	< 2	> 98

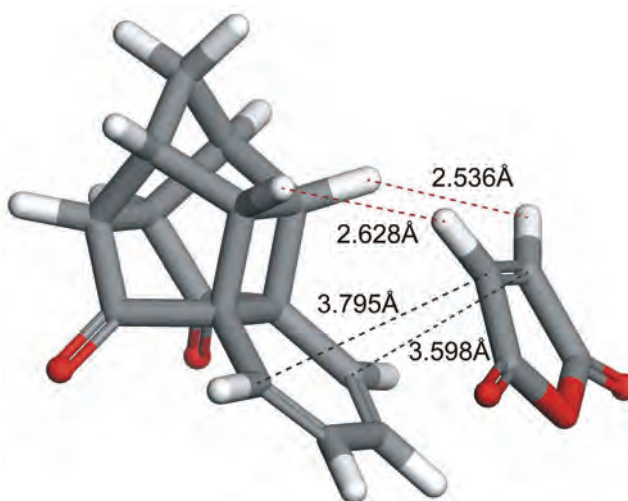
Studies deur die navorsingsgroepe van Coxon⁶⁴ en Pandey⁶² het aangetoon dat olefiniese diënofiele, soos 2-propenoësuur en BQ, die diën **13** hoofsaaklik vanaf die *anti*-kant nader. In die geval van MA lewer die reaksie die endo-adduk **1A** en ekso-adduk **1B** in die verhouding 98:2 (**Skema 3.1**).⁶⁴ Berekeninge gebaseer op kristallografiese data dui op steriese afstoting tussen die

waterstofatome van die siklobutaanring en die olefiniese diënofiel indien 'n normale oorgangstoestand⁶⁶ tydens die Diels-Alderreaksie gevorm word.



Skema 3.1 Sintese van tetraoon **1**.

Modellering van die interaksie tussen **13** en MA is onderneem met digtheidsfunksionaalteorie⁶⁷⁻⁶⁹ (DMol³, Accelrys Materials Studio® 5.0) Sien **Hoofstuk 5** vir verdere modelleringsdetail. Die gemodelleerde struktuur (**Figuur 3.1**) toon die minimum afstande tussen die waterstofatome van die siklobutaanring en MA voordat laasgenoemde weggestoot word. Hierdie afstande (2.536 Å en 2.628 Å) dui daarop dat die steriese afstoting tussen die waterstofatome reeds te groot is voordat die afstand tussen die diene en diënofiel klein genoeg is om binding moontlik te maak. Die resultate van die modelleringstudie is in ooreenstemming met die bevindinge wat in die literatuur gerapporteer⁶⁴ is.

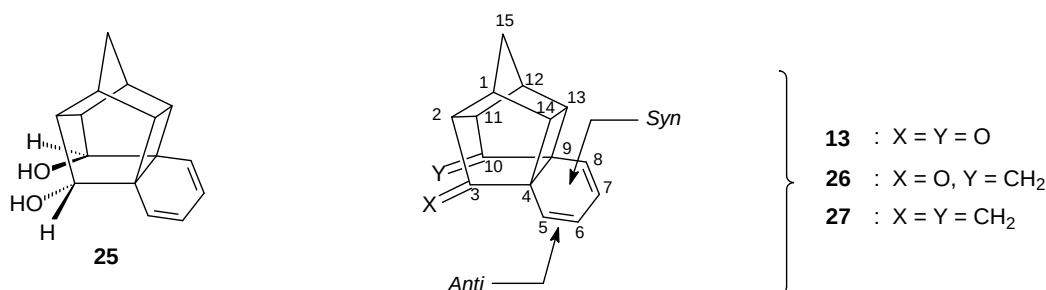


Figuur 3.1 Steriese interaksie tydens *syn*-nadering van MA.

Die voorkeur vir *anti*-addisie is nie by diënofiele gebaseer op alkyne en azo-verbindings waargeneem nie. Coxon et al.⁶⁴ het die waargenome verskille in stereoselektiwiteit aan 'n kombinasie van drie faktore toegeskryf. Eerstens is diënofiele gebaseer op alkyne en azo-verbindings aansienlik meer reaktief as olefiniese diënofiele sodat kinetiese differensiasie tussen die moontlike oorgangstoestande verminder word. Tweedens beskik alkyne en azo-verbindings nie

oor waterstofatome wat sodanig georiënteer is dat steriese interaksie met die waterstofatome van die siklobutaanring 'n beduidende rol speel nie. Laastens beskik alkyne en azo-verbindings oor π - of nie-bindende orbitale wat elektrostatische afstoting met die elektrondigtheid op die karbonsuurstofatome in die *anti*-oorgangstoestand tot gevolg het.

Die belang van die karbonielgroepe in die waargenome fasiale diskriminasie van **13** is ondersoek deur hierdie groepe na hidroksielgroepe te reduseer. Aangesien addisie van diënofiele aan die diol **25** (Figuur 3.2) hoofsaaklik vanaf die *anti*-kant plaasgevind het, is die gevolgtrekking gemaak dat die karbonielgroepe nie die fasiale diskriminasie van **13** beïnvloed nie.⁶² Coxon et al.⁷⁰ het die stereoselektiwiteit van **13** verder ondersoek deur die karbonielgroepe progressief met metileengroepe te vervang (Figuur 3.2).



Figuur 3.2 Derivate van **13**.

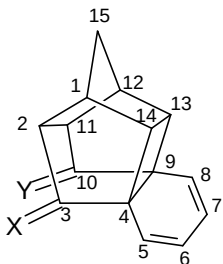
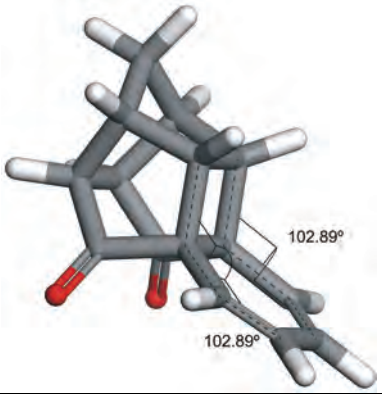
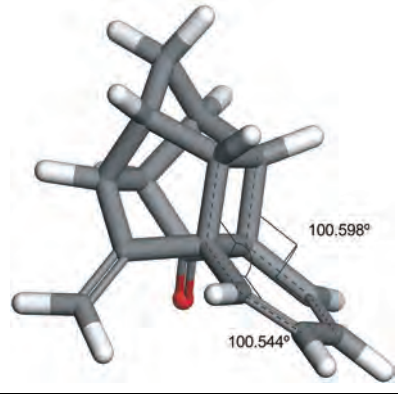
Eksperimenteel is dit gevind⁷⁰ dat progressiewe metileensubstitusie die *anti*-addisie van die diënofiel PTAD verhoog. Die diënofiel DMAD vertoon egter die teenoorgestelde gedrag en addisie vind hoofsaaklik vanaf die *syn*-vlak plaas (Tabel 3.2).

Tabel 3.2 Die invloed van metileensubstitusie in 13 , 26 en 27 . ⁷⁰			
Diënofiel	% Endo-produkte gevorm		
	13	26	27
Maleïensuuranhidried (MA)	100	100	85
p-Bensokinoon (BQ)	100	100	100
N-feniel-1,2,4-triasoliendioon (PTAD)	64	78	93
Dimetielasetileendikarboksilaat (DMAD)	55	25	10

Brown en Houk⁷¹ het voorgestel dat steriese effekte as gevolg van distorsie in die oorgangstoestand gebruik kan word as 'n aanduiding van die fasiale diskriminasie van olefiniese diënofiele. Op grond van hierdie voorstel is die invloed van distorsie in die oorgangstoestande van die Diels-Alderreaksies tussen **13** en die olefiniese diënofiele MA en BQ met molekulêre meganika ondersoek.⁷⁰ Die resultate dui op 'n sterk voorkeur vir *anti*-addisie aan **13** in beide gevalle. Die

voorkeur word egter minder prominent wanneer die karbonielgroepe progressief met metileengroepe vervang word. Hierdie berekeninge was in ooreenstemming met die eksperimentele resultate (**Tabel 3.2**). Die tendens in die fasiale selektiwiteit van **13**, **26** en **27** kan dus gerasionaliseer word in terme van die grootte van die steriese hindernis wat die metileenwaterstofatome ten opsigte van die inkomende diënofiel veroorsaak.

'n Alternatiewe verklaring vir die fasiale selektiwiteit is egter ook aangebied.⁷² Semi-empiriese berekeninge (AM1-model)⁷³⁻⁷⁴ van **13** toon dat intramolekulêre orbitaalvermenging plaasvind tussen σ -orbitale van die siklobutaanring en die laagste gevulde π -orbitaal van die diëenfragment.⁷⁰ Die σ - π -interaksies veroorsaak die verbuiging van die p_z -orbitaal van die diëenfragment.⁷¹ Substituenten **X** en **Y** beïnvloed egter ook die mate van verbuiging van die p_z -orbitaal. Hierdie effek is waarneembaar indien die torsiehoeke van elk van die substrate met mekaar vergelyk word (**Tabel 3.3**). Die geometrie-geoptimaliseerde strukture in die tabel toon dat die torsiehoek gevorm om C-4 en C-5 (oor C-14, C-4, C-5 en C-6) verander indien 'n karbonielgroep na 'n metileengroep verander word. Die nuwe waarde beteken dat die ruimtelike oriëntasie van die onderskeie p -orbitale verander het. Coxon et al.⁷⁰ het aangetoon dat die verbuiging van die p_z -orbitaal mees prominent in **13** is en vervolgens varieer met opeenvolgende metileensubstitusie (**26** en **27**). Dit is voorheen aangetoon⁷⁵ dat die p_z -verbuiging *anti*-addisie van die diënofiel en dus ook vorming van die endo-produk bevoordeel. Hierdie interpretasie verduidelik dan ook die oorwegend *anti*-addisie van MA aan die uitgangstof **13**.

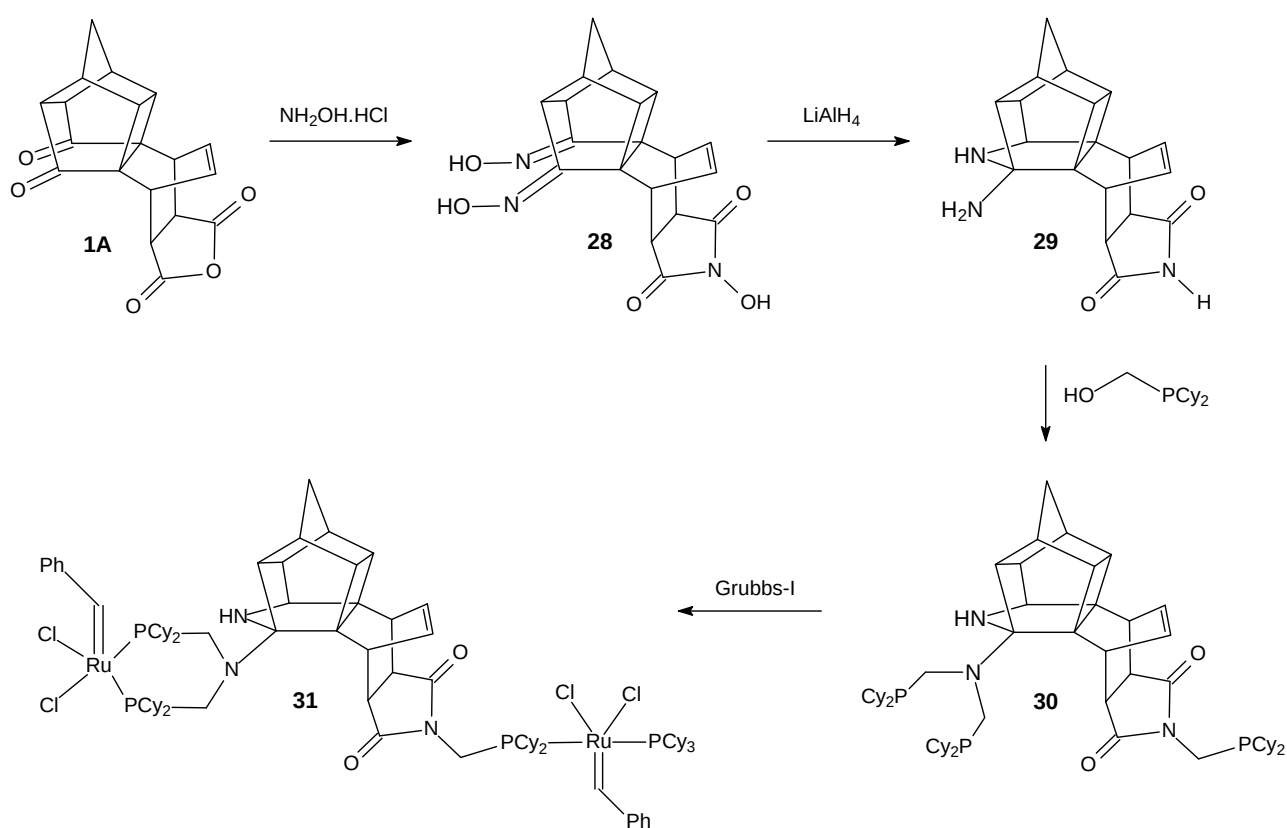
Tabel 3.3		Vergelyking tussen die torsiehoeke gevorm in 13 , 26 en 27 .
		
		
13	26	27

Die sintese van die tetraoon **1** vanaf die dioon **13** is uitgevoer volgens die metode van Filipescu en Menter.⁵⁵ Die toegekende struktuur is bevestig met spektraaldata en is in ooreenstemming met literatuurresultate⁵⁵. Slegs die endo-gekonformeerde adduk (**1A**) is tydens die sintese geïsoleer en is as uitgangstof in die verdere studie gebruik.

15-oksa-oktasiklo[10.5.2.1^{5,8}.0^{2,6}.0^{2,11}.0^{4,9}.0^{7,11}.0^{13,17}]eikos-18-een-3,10,14,16-tetraoon

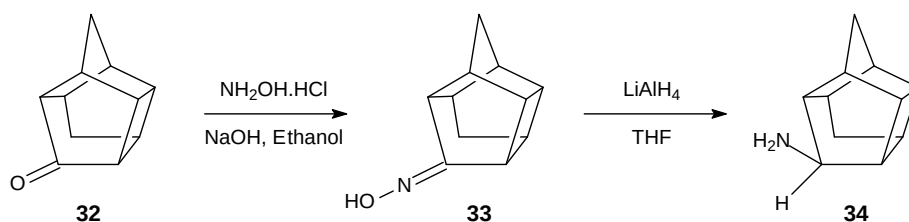
4.1. Inleiding

Oksieme is gebruik as voorgangers in pogings om amiene met hokstrukture vanaf 15-oksa-oktasiklo[10.5.2.1^{5,8}.0^{2,6}.0^{2,11}.0^{4,9}.0^{7,11}.0^{13,17}]eikos-18-een-3,10,14,16-tetraoon (**1A**) te berei. Tydens hierdie reaksie sou die anhidriedring van **1A** waarskynlik na 'n imiedring omgeskakel word wat vervolgens ook aan 'n fosfiengroep gekoppel kan word.⁷⁶⁻⁷⁷ Die Grubbs-I katalisator **2** sou dan deur middel van 'n fosfienuitruilingsreaksies aan die hokstruktuur **1A** gekoppel kon word.⁹⁻¹⁰ 'n Moontlike verloop van hierdie sintese word in **Skema 4.1** getoon.



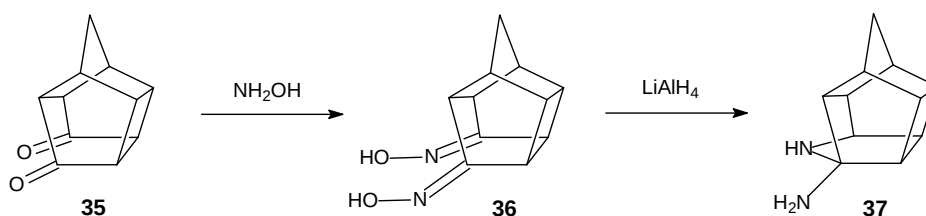
Skema 4.1 Moontlike koppeling van Grubbs-I aan 'n fosfienafgeleide van **1A**.

Die reduseervermoë van litiumaluminiumhidried (LiAlH_4) is reeds ekstensief bestudeer en hierdie reagens is vandag een van die basiese gereedskapstukke in die gereedskapkas van die organiese chemikus.⁷⁸⁻⁸⁰ Die reduksie van oksieme met LiAlH_4 bied 'n gerieflike metode om amiene met polisikliese hokstrukture vanaf die ooreenstemmende karbonielverbindings te berei. Die sintese van die amien **34** illustreer die gebruik van hierdie metode (**Skema 4.2**).⁸¹ Gevolglik was die sintese van 'n oksiemderivaat ook die vertrekpunt van hierdie studie.



Skema 4.2 Sintese van die amien **34**.

Die nabyheid van die karbonielgroepe in **1A** sal heel waarskynlik die amiensintese beïnvloed. Dit is byvoorbeeld reeds aangetoon dat reduksie van die dioksiem **36** die transannulêre amien **37** lewer (**Skema 4.3**).⁸² Barborak et al.⁸³ het 'n omvattende teoretiese ondersoek na die transannulêre reaksies van die dioon **35** onderneem.



Skema 4.3 Sintese van die amien **37**.

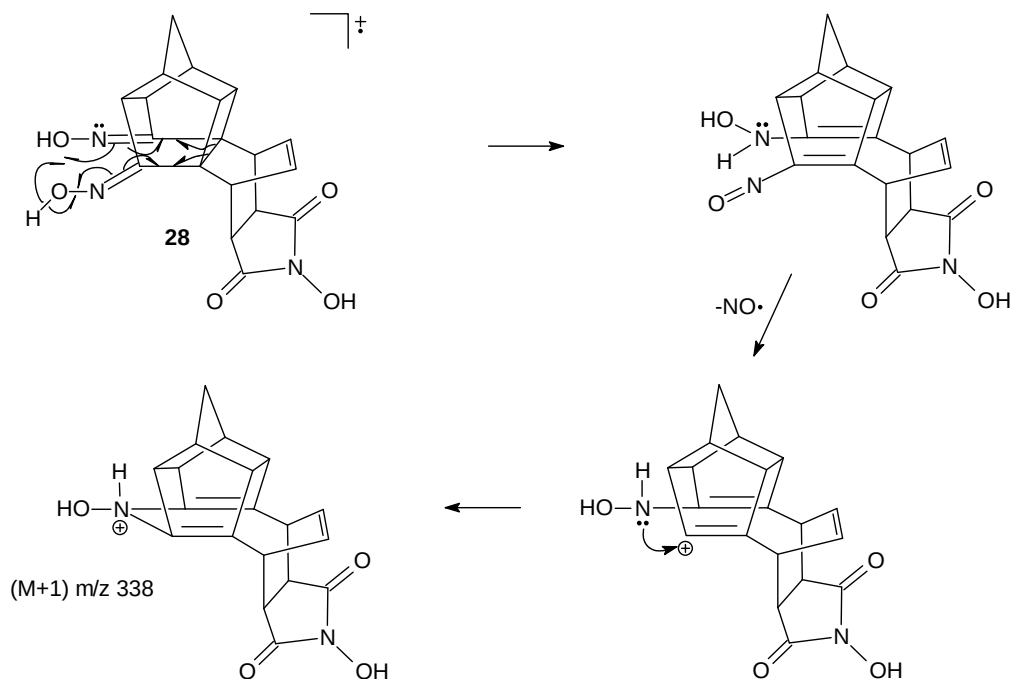
4.2. Amiensintese vanaf **1A**

Die moontlike verloop van die sintese van die amien **29** is in **Skema 4.1** uiteengesit. Die produk van die reaksie tussen **1A** en hidroksielamienhidrochloried is met vinnige atoombombardering (VAB) ondersoek. Die massaspektrum toon 'n molekulêre ioon by m/z 368 ($M+1$)⁺. Die onewe molekulêre massa is verteenwoordigend van 'n verbinding met 'n onewe aantal stikstofatome en is in ooreenstemming met 'n empiriese formule van $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}_3$. Die sterk piek by m/z 338 dui op die verlies van 'n neutrale NO fragment (**Skema 4.4**).

Die infrarooispektrum van **28** vertoon twee sterk absorpsiepieke by 3440 cm^{-1} en 3314 cm^{-1} wat onderskeidelik aan die hidroksielstrekvibrasies van die twee identiese oksiemgroepe (C-3 en C-10) en die strekvibrasie van die hidroksielimiedgroep (N-15) toegeken kan word. Die enkele sterk absorpsiepiek in die karbonielgebied by 1704 cm^{-1} kan aan die karbonielkoolstofatome van die imiedring (C-14 en C-16) toegeskryf word.

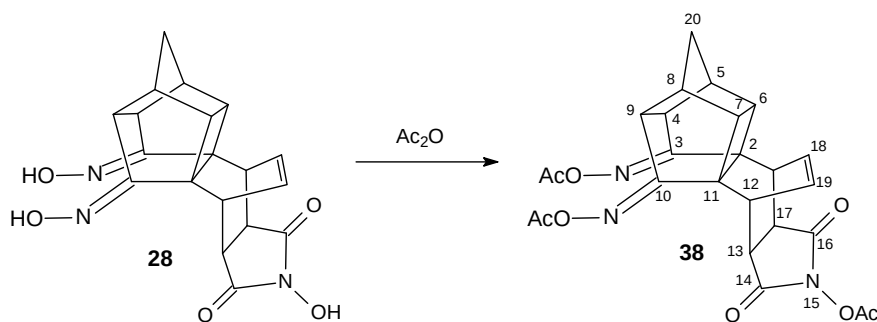
Die toegekende struktuur van **28** is met kernmagnetieseresonansspektroskopie (KMR) bevestig. Die ^{13}C -KMR spektrum van **28** (DMSO) vertoon slegs tien verskillende resonansseine wat dui op 'n simmetriese verbinding. Die resonanssein van die brugatoom C-20 kom by $\delta_{\text{C}}37.89$ voor. Die verbinding beskik oor 10 metienkoolstofatome wat by $\delta_{\text{C}}33.20$, $\delta_{\text{C}}36.75$, $\delta_{\text{C}}42.79$, $\delta_{\text{C}}43.78$ en $\delta_{\text{C}}44.33$ onderskeidelik registreer. Die kwaternêre koolstofsein by $\delta_{\text{C}}51.84$ kan aan C-2 en C-11

toegeken word. Die karbonielkoolstofatome van die imiedring (C-14 en C-16) registreer as 'n enkele sein by $\delta_C 173.57$. Die koolstofsein by $\delta_C 160.80$ kan aan C-3 en C-10 toegeskryf word.



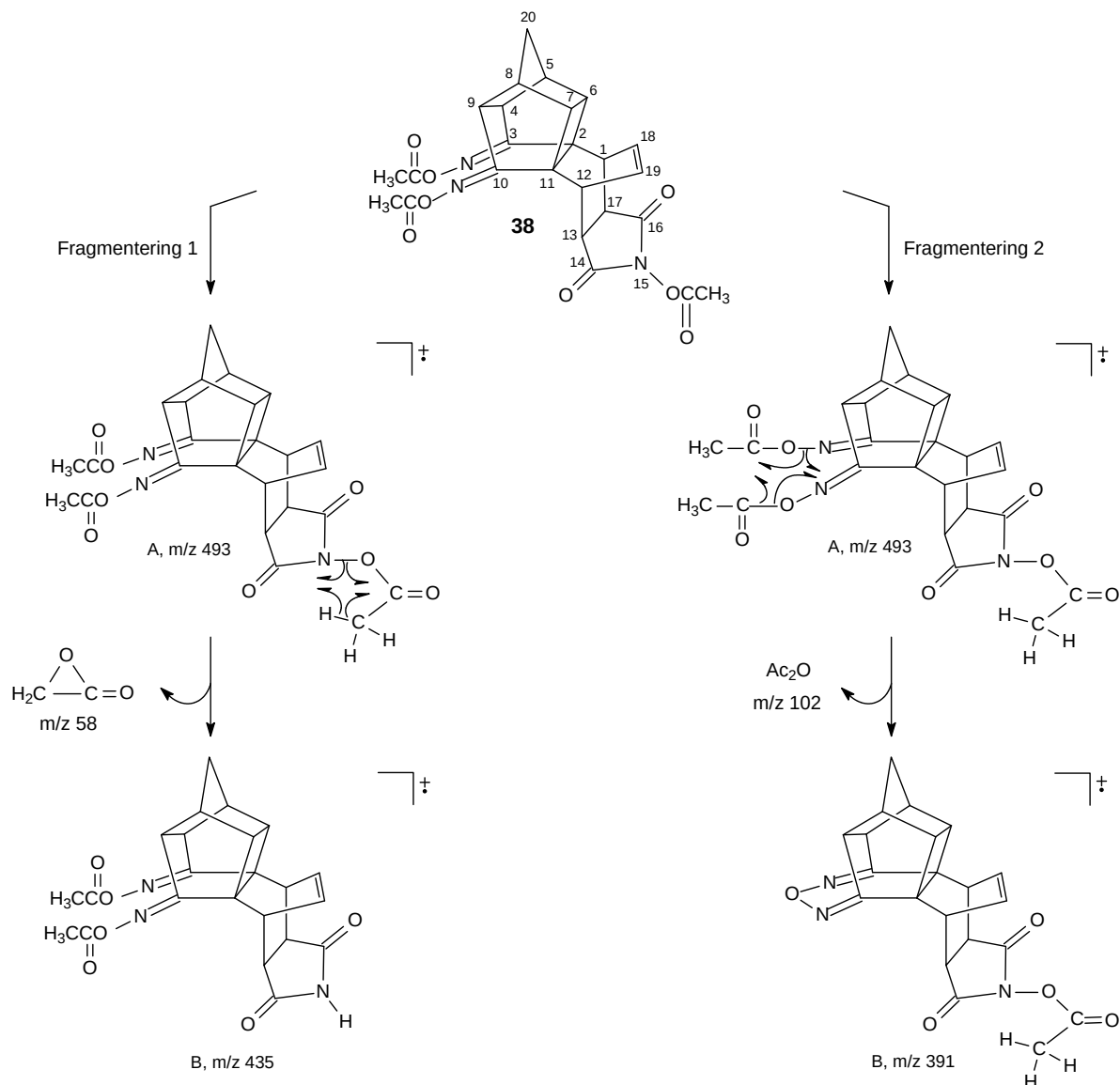
Skema 4.4 MS-fragmentasie van **28**.

Die ^1H -KMR spektrum van **28** (DMSO) vertoon die metileenprotone van C-20 as 'n AB-spinsisteem by $\delta_H 1.406$ ($J_{AB}=10.60$ Hz) en $\delta_H 1.751$ ($J_{AB}=10.60$ Hz). Die spektrum het in totaal tien verskillende metienprotone waarvan die resonansseine by $\delta_H 2.467$ en $\delta_H 2.503$ elk vir 'n enkele waterstofatoom integreer en die resonansseine by $\delta_H 2.325$, $\delta_H 3.126$, $\delta_H 3.445$, $\delta_H 3.587$ elk vir twee waterstofatome integreer. Die onversadigde protone van C-18 en C-19 registreer as 'n enkele resonanssein by $\delta_H 6.339$ wat 'n verdere bewys is van die simmetrie van **28**. Die skerp singletsein by $\delta_H 10.610$ is volgens die integrasie verteenwoordigend van drie verskillende waterstofatome. Die enkele sein kan toegeken word aan die hidroksielgroepe van die oksiemgroepe op C-3 en C-10 en die hidroksielgroep by N-15. Die produk **28** is verder gekarakteriseer deur asetilering (**Skema 4.5**) met asynsuuranhidried en natriumasetaat (NaOAc).



Skema 4.5 Asetileringsreaksie van **28**.

Die MS-spektrum van **38** toon nie die molekulêre ioon m/z 493 vir die verwagte verbinding met die molekulêre formule $C_{25}H_{23}N_3O_8$ nie. Die fragmentioon by m/z 435 is die gevolg van die verlies van 'n keteenmolekuul (C_2H_2O , m/z 58) vanaf een van die asetaatgroepe (**Skema 4.6**). Die kondisies vir hierdie tipe fragmentasie is gunstig as gevolg van die elektrononttrekkende invloed van die karbonielgroep op die N-O binding. Die verlies van asynsuuranhidried (m/z 102) vanaf die molekulêre ioon (m/z 493) lewer die sterk sein by m/z 391.



Skema 4.6 Voorgestelde MS-fragmentering van **38**.

Die IR-spektrum van **38** vertoon drie verskillende sterk absorpsiepieke in die karbonielgebied. Die piek by 1725 cm^{-1} kan aan die karbonielgroep van die asetaat by N-15 toegeken word. Die absorpsiepieke by 1765 cm^{-1} en 1780 cm^{-1} behoort onderskeidelik aan die karbonielkoolstofatome van die asetaatgroepe wat aan C-3 en C-10 gekoppel is. Die absorpsie by 1210 cm^{-1} en 1220 cm^{-1} kan aan die C-O-C strekvibrasies van die asetaatgroepe toegeken word.

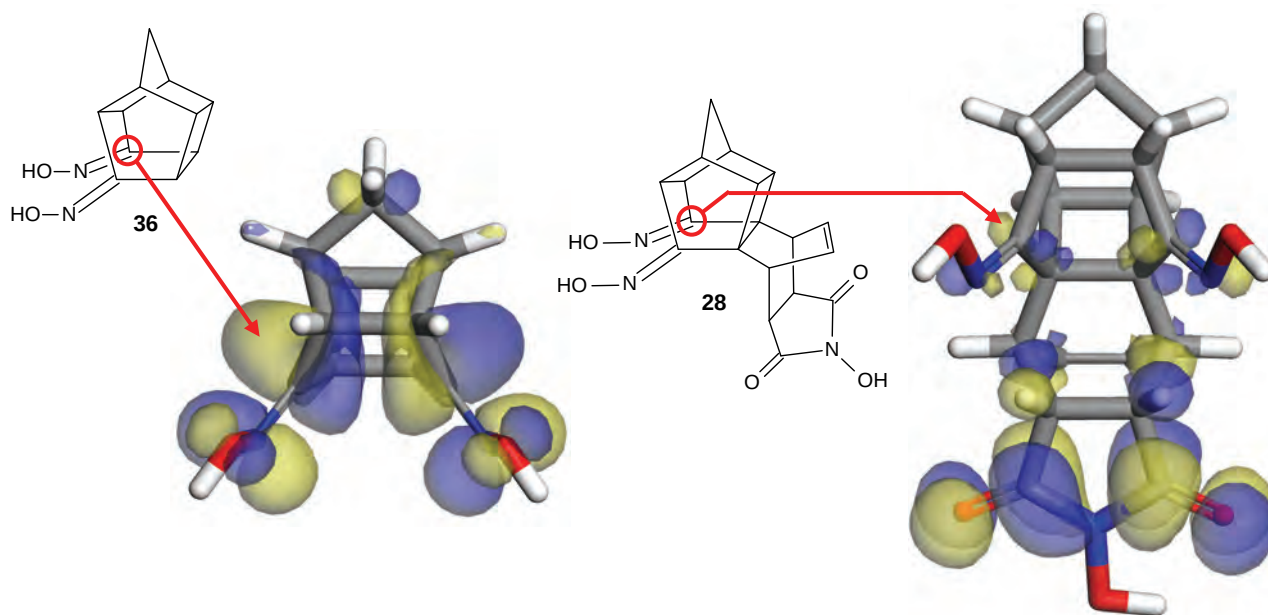
Die ^{13}C -KMR spektrum van **38** (DMSO) vertoon slegs dertien verskillende koolstofseine wat die simmetrie van die produk bevestig. Die resonanssein by $\delta_{\text{C}}17.12$ is afkomstig van die metielkoolstofatoom van die asetaatgroep wat gekoppel is aan N-15. Die sterk piek by $\delta_{\text{C}}19.40$ is verteenwoordigend van twee ekwivalente metielgroepe van die asetaatgroepe wat gekoppel is aan die oksiemgroepe van C-3 en C-10. Die resonanssein van die brugkoolstofatoom C-20 registreer by $\delta_{\text{C}}38.33$. Die spektrum vertoon vyf verskillende metienkoolstofseine ($\delta_{\text{C}}45.74$, $\delta_{\text{C}}44.91$, $\delta_{\text{C}}43.69$, $\delta_{\text{C}}40.06$ en $\delta_{\text{C}}32.52$) wat as gevolg van simmetrie elkeen twee koolstofatome verteenwoordig. Die kwaternêre resonanssein by $\delta_{\text{C}}52.86$ kan aan C-2 en C-11 toegeken word. Die onversadigde koolstofatome C-18 en C-19 registreer as 'n enkele piek by $\delta_{\text{C}}132.30$. Die imienkoolstofatome C-3 en C-10 lewer 'n enkele resonanssein by $\delta_{\text{C}}168.20$. Die karbonielgroepe van die drie asetaatgroepe registreer as 'n enkele resonanssein by $\delta_{\text{C}}170.08$. Die resonanssein by $\delta_{\text{C}}170.08$ kan op grond van piekgroottes aan die karbonielgroepe C-14 en C-16 toegeken word.

Die CH_2 -protone van die brugkoolstofatoom (C-20) van **38** registreer in die ^1H -KMR spektrum (DMSO) as 'n AB-spinsisteem by $\delta_{\text{H}}1.516$ ($J_{\text{AB}}=11.10$ Hz) en $\delta_{\text{H}}1.841$ ($J_{\text{AB}}=11.10$ Hz). Die spektrum toon tien metienprotone. Die resonansseine by $\delta_{\text{H}}2.703$, $\delta_{\text{H}}3.607$ en $\delta_{\text{H}}3.727$ integreer elk vir twee waterstofatome en die resonanssein $\delta_{\text{H}}2.493$ verteenwoordig vier waterstofatome. Die enkele sterk singletsein by $\delta_{\text{H}}2.126$ integreer vir ses waterstofatome en kan toegeken word aan die twee metielgroepe van die asetaatgroepe op die imienstikstofatome van C-3 en C-10. Die metielprotone van die asetaatgroep op N-15 registreer as 'n singletpiek by $\delta_{\text{H}}2.305$. Die simmetrie van die verbinding word verder aangetoon deur die enkele piek by $\delta_{\text{H}}6.408$ wat toegeken kan word aan die protone van die onversadigde koolstofatome C-18 en C-19.

Reduksie van **28** met LiAlH_4 is volgens standaard literatuurmetodes⁸⁴⁻⁸⁵ uitgevoer. Die dioksiem **28** is opgelos in droë THF en 'n suspensie van LiAlH_4 in droë THF is drupsgewys bygevoeg. Die reaksiemengsel is vir drie ure onder terugvloei-toestand verhit waarna slegs die uitgangstof geïsoleer is. Die reaksie is herhaal onder 'n inerte stikstofatmosfeer en ook in hierdie geval is geen amienprodukte geïsoleer nie.

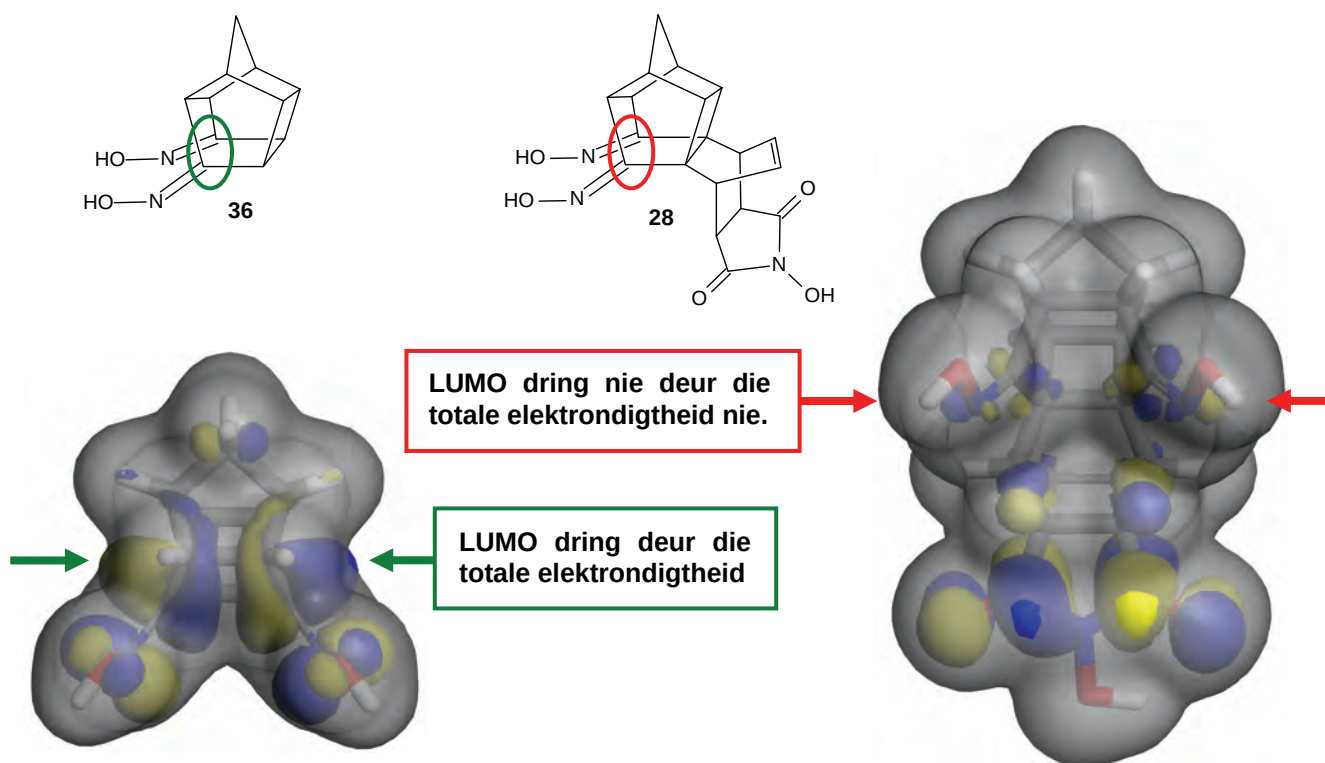
Molekuulmodellering (DMol³, Accelrys Materials Studio® 5.0) is gebruik om die gebrek aan reaktiwiteit van **28** ten opsigte van reduksie te ondersoek. Daar is van die grensorbitaalteorie⁸⁶ gebruik gemaak om die modelleringsresultate te interpreteer. In die grensorbitaalteorie word slegs die gevulde molekuulorbitaal met hoogste energie (HOMO) van een reagens en die ongepulde molekuulorbitaal van laagste energie (LUMO) van 'n ander reagens in ag geneem. 'n Reaksie is slegs waarskynlik indien genoegsame oorvleueling van die LUMO en HOMO kan plaasvind.⁸⁷

Figuur 4.1 vergelyk die LUMO van die dioksiem **36** met die LUMO van **28**. Die gemodelleerde strukture toon dat lobbe van die LUMO op die oksiemkoolstofatome van **28** aansienlik kleiner is as in die geval van **36**.



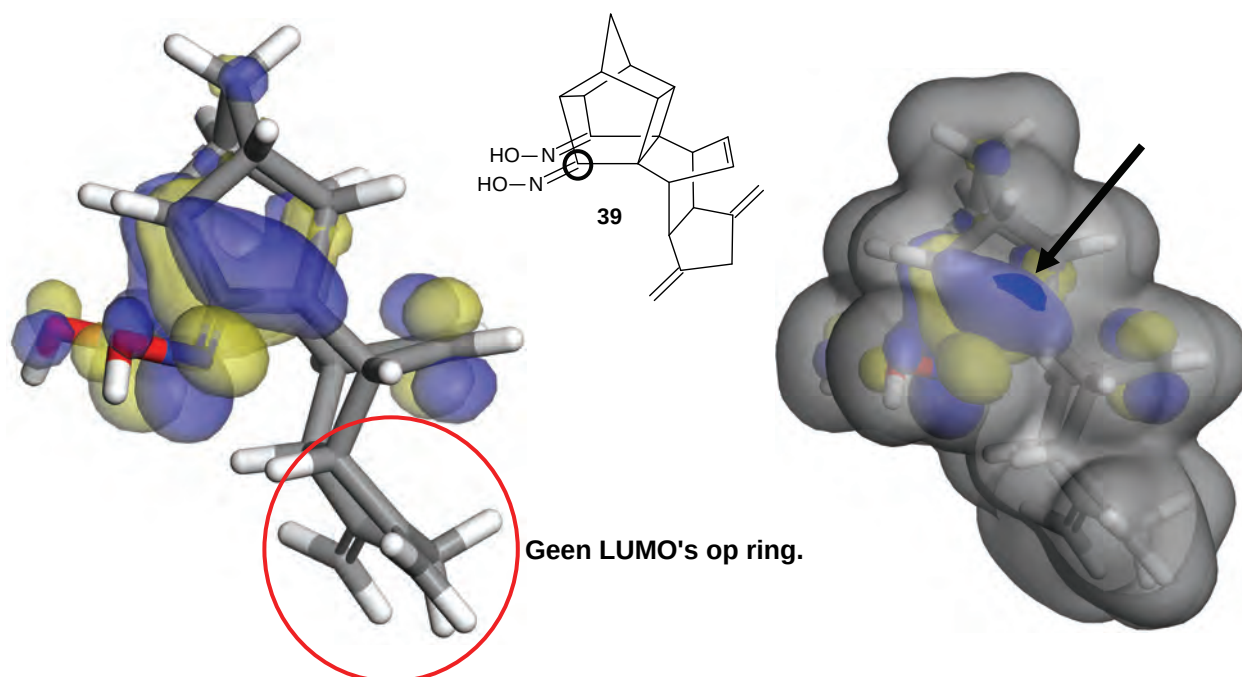
Figuur 4.1 LUMO's van **36** en **28**.

In **Figuur 4.2** word die totale elektrondigtheid en die LUMO's van **36** en **28** saam voorgestel. In hierdie voorstellings manifesteer nukleofiele sentra as gebiede waar die LUMO's deur die totale elektrondigtheid dring. Hierdie gebiede vertoon blou of geel op die grys oppervlak. Merkbaar dring die lobbe van die LUMO op die oksiemkoolstofatome van **36** deur die totale elektrondigtheid terwyl dit nie by **28** die geval is nie. Die resultaat dui aan dat nukleofiele aanval deur 'n hidriedioon op die oksiemkoolstofatome van **28** onwaarskynlik is.



Figuur 4.2 LUMO's en totale elektrondigtheid van **36** en **28**.

Insig oor die invloed van die imiedring op die reaktiwiteit van **28** is verkry deur die LUMO van hierdie molekule met die LUMO van die vereenvoudigde molekule **39** te vergelyk (**Figuur 4.3**).

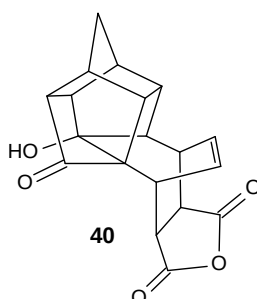


Figuur 4.3 LUMO en totale elektrondigtheid van **39**.

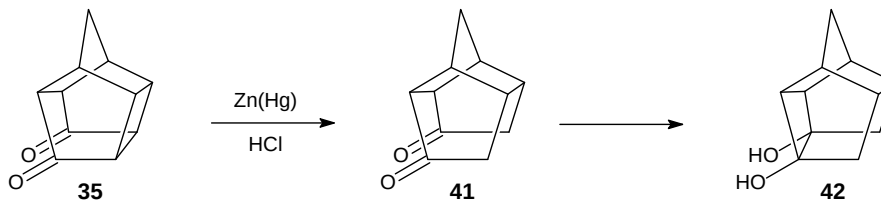
Daar is noemenswaardige verskille tussen die gemodelleerde strukture van **28** (**Figuur 4.1**) en **39** (**Figuur 4.3**). Die lobbe van die LUMO op die oksiemkoolstofatome van **28** is kleiner as in die geval van **39**, terwyl laasgenoemde ook geen LUMO op die eksterne siklopentaaanring vertoon nie. In die geval van **39** dring die lobbe van die LUMO op die oksiemkoolstofatome deur die totale elektrondigtheid terwyl dit nie by **28** die geval is nie. Hierdie resultate dui daarop dat die gebrek aan reaktiwiteit van **28** in reduksiereaksies waarskynlik aan die imiedring toegeskryf kan word.

4.3. Wysiging van die koolstofskelet van **1A**

Verandering van die koolstofskelet van **1A** kan moontlik lei tot die sintese van 'n oksiemverbinding wat meer reaktief is teenoor LiAlH_4 . Een moontlike struktuurverandering is die splyting van die siklobutaanring in **1A** deur Clemmensenreduksie⁸⁸ om die trioon **40** te lewer.

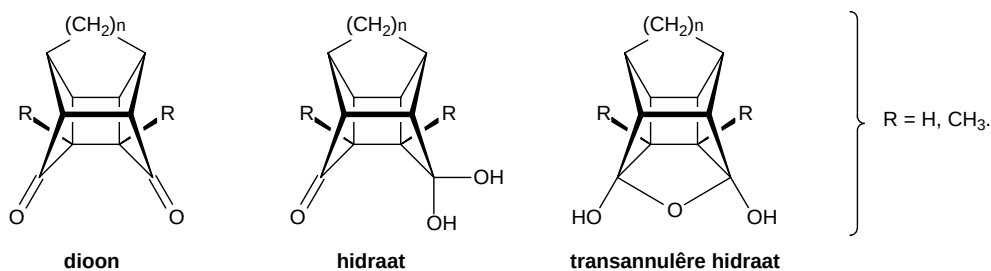


Resultate vir die reduksie van 'n groot aantal 1,4-diketone dui daarop dat bindingsplyting kan plaasvind indien 'n σ -binding in 'n anti-periplanêre posisie ten opsigte van die karbonielgroepe voorkom.⁸⁹ Verder is waargeneem dat siklobutaandiole gevorm kan word indien interaksie tussen die ketoongroepe moontlik is.⁸⁹⁻⁹⁰ Die Clemmensenreduksie van **35** word in **Skema 4.7** getoon.



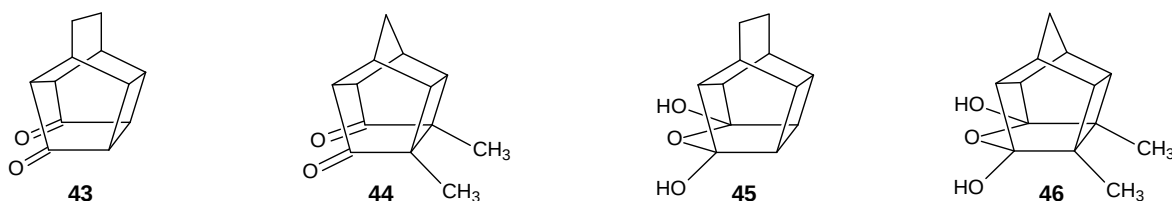
Skema 4.7 Clemmensenreduksie van die dion **35**.

Die verwantskap tussen die chemiese gedrag en die struktuur van 1,4-diketonhokstrukture is reeds in detail ondersoek.⁸³ Dit is aangetoon dat die bruggrootte⁸³ (waarde van n) die interkarbonielfstand in hierdie verbindings verander (**Figuur 4.4**).

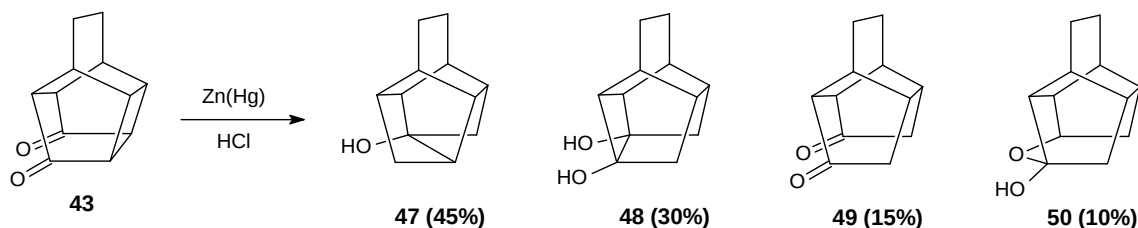


Figuur 4.4 Invloed van struktuur op die hidraatvormingsvermoë van 1,4-diketonhokstrukture.

Groter waardes van n verminder die interkarbonielfstand en gee aanleiding tot die vorming van transannulêre verbindings. 'n Ooreenstemmende effek is waargeneem wanneer waterstofatome op die siklobutaanring met metielgroepe vervang is.⁹¹ Gevolglik is die dione **43** en **44** meer geneig tot transannulêre reaksies as die dion **35**. Dit is byvoorbeeld aangetoon dat **43** en **44** die stabiele transannulêre hidrate **45**⁹² en **46**⁹¹ vorm, terwyl **35** 'n mengsel van die transannulêre hidraat en normale hidraat vorm.

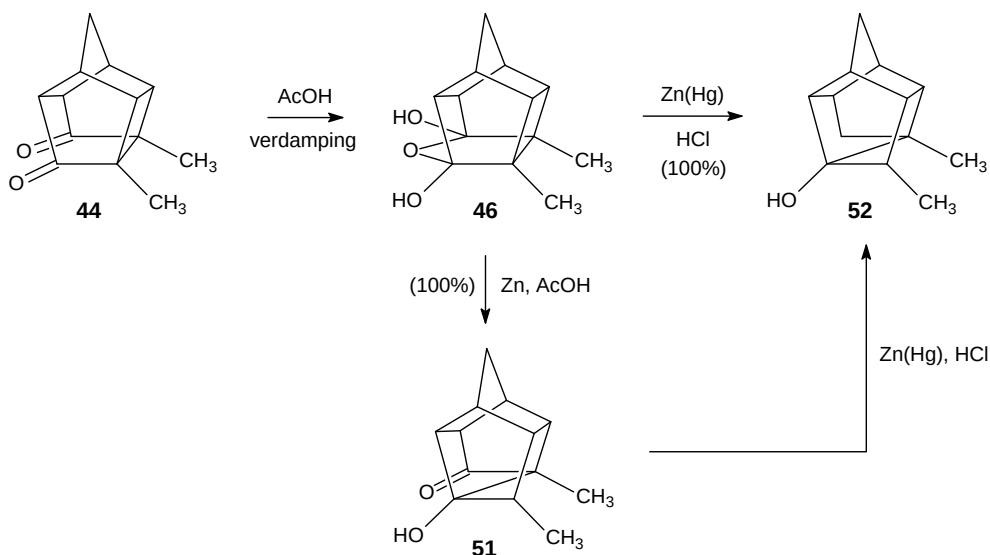


Martins et al.⁹¹⁻⁹² het die Clemmensenreduksie van die dione **43** en **44** ondersoek. Reduksie van **43** met sinkamalgaam en soutsuur ($6 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$) lewer die produkte **47**, **48**, **49** en **50** (**Skema 4.8**). Die opbrengs van **47** is verhoog tot 60% deur die soutsuurkonsentrasie na $11 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ te verhoog.



Skema 4.8 Clemmensenreduksie van **43**.

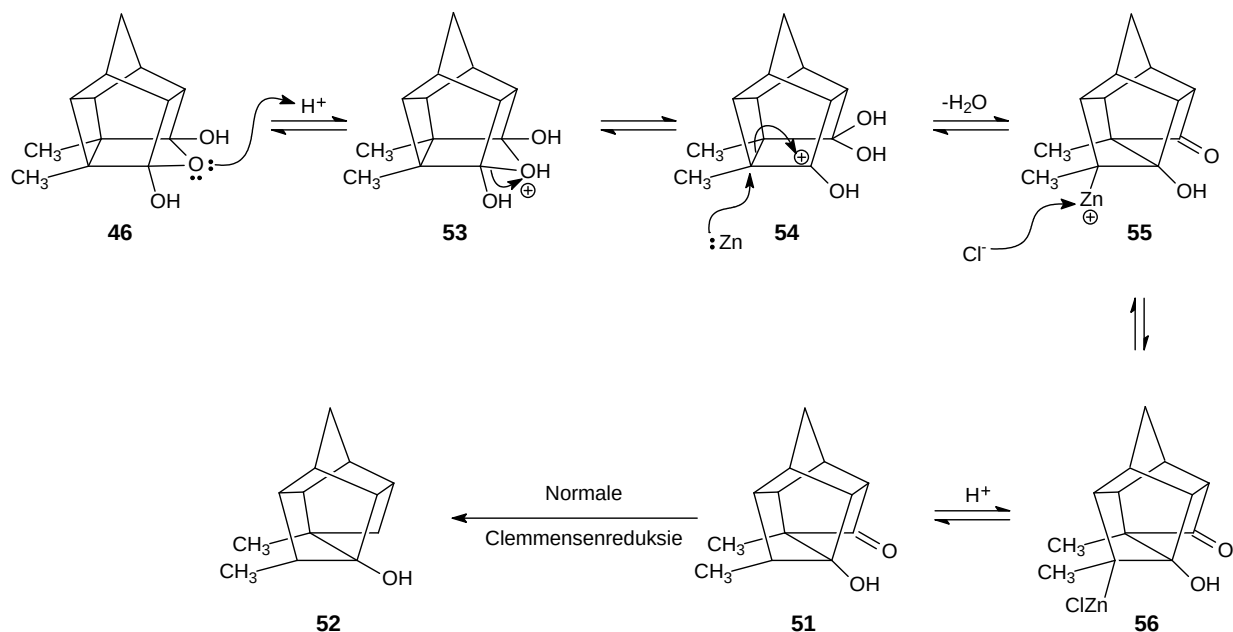
Dit is aangetoon⁹¹ dat die reaksie van die hidraat **45** met sinkamalgaam en soutsuur die tersiêre alkohol **47** lewer. As kontrole is aangetoon dat **45** nie na **47** omgeskakel word indien soutsuur sonder sink gebruik word nie. Vervolgens is gepostuleer dat die vorming van **47** via die hidraat **45** verloop. Die gepostuleerde hidraatintermediêr is ondersteun deur die waarneming dat die Clemmensenreduksie van **46** slegs die tersiêre alkohol **52** as produk lewer (**Skema 4.9**).⁹¹



Skema 4.9 Vorming van die tersiêre alkohol **52**.

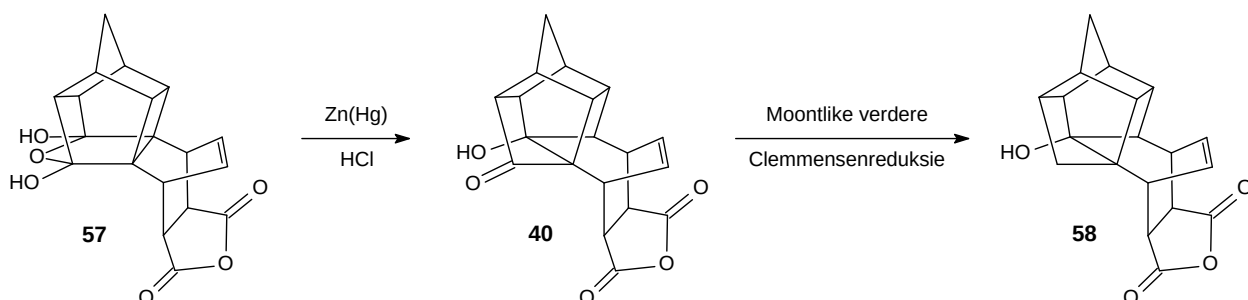
Uit die voorafgaande is dit duidelik dat hidraatvorming 'n besondere rol speel in die Clemmensenreduksie van hokstrukture. Dit is veral transannulêre hidraatvorming wat herrangskikkingsreaksies tot gevolg kan hê wat tot produkte lei wat normaalweg nie met Clemmensenreduksie geassosieer word nie.

Die rol wat hidraatvorming in die vorming van die ketol **51** het, kan verklaar word met die meganisme wat in **Skema 4.10** voorgestel word. Die protonering van die etersuurstofatoom van **46** word gevolg deur die opheffing van 'n C-O-binding en lei tot die karbokatioon **54**. Protonoordrag tussen die geminale hidroksielgroepe van **54** lei tot verlies van 'n watermolekuul waarna protonering tot die ketol **51** lei.



Skema 4.10 Meganisme⁹¹ vir die vorming van die ketol **51**.

Dit blyk uit die voorafgaande bespreking dat die teenwoordigheid van die transannulêre hidraat **57** van die tetraoon **1A** die vorming van die ketol **40** kan bevoordeel (**Skema 4.11**).



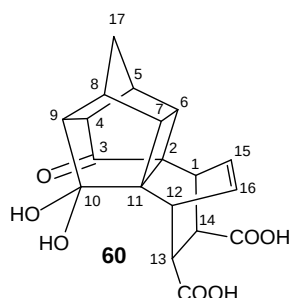
Skema 4.11 Clemmensenreduksie van die transannulêre hidraat **57**.

Vervolgens is die hydrateringsgedrag van **1A** ondersoek. Ten einde **1A** na 'n transannulêre hidraat om te skakel is dit in water gerefluks. Na 'n tydperk van 5 ure is 'n helder oplossing verkry wat na droogdamping in 'n lugstroom 'n kleurlose kristallyne produk gelever het.

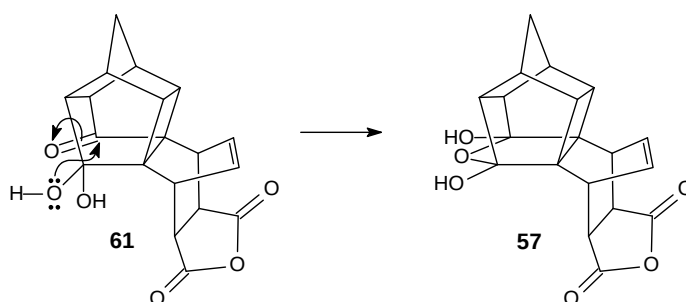


Die IR-spektrum van die produk toon breë absorpsie tussen 3500cm^{-1} en 2800cm^{-1} , wat op die teenwoordigheid van karboksiesuurgroepe dui. Die ^1H -KMR spektrum (DMSO) van die produk toon 'n resonanssein by $\delta_{\text{H}}11.975$ wat aandui dat hidrolise van die anhidriedring tot die dikarboksiesuur **59** gelei het.

Die ^{13}C -KMR spektrum (DMSO) van **59** vertoon die verwagte tien koolstofseine van 'n simmetriese verbinding. Die karbonielkoolstofseine van C-3 en C-10 word by $\delta_{\text{C}}213.24$ registreer, terwyl die karboksiesuurkoolstofatome by $\delta_{\text{C}}173.38$ registreer. Die sp^2 -koolstofatome C-15 en C-16 kom by $\delta_{\text{C}}131.84$ voor, terwyl die kwaternêre koolstofseine (C-11 en C-2) by $\delta_{\text{C}}53.21$ daarop dui dat die siklobutaanring van die hokverbinding behoue gebly het. Die metileenkoolstofatoom C-17 word by $\delta_{\text{C}}33.23$ aangetref. Verder vertoon die ^{13}C -KMR spektrum vyf metienkoolstofresonansseine wat nie aan spesifieke koolstofatome toegeken is nie. Hierdie data dui aan dat hidraatvorming nie plaasgevind het nie en slegs hidrolise van die anhidriedring bewerkstelling is. Vervolgens is die dioon **1A** in water gekook tot 50% van die oorspronklike volume. 'n Produkmengsel het uitgesak waarvan die ^1H -KMR spektrum op die teenwoordigheid van ongeveer 15% onsimmetriese verbinding dui. Die ^{13}C -KMR data van die mengsel maak nie eenduidige identifikasie van die onsimmetriese verbinding moontlik nie. Struktuur **60** kan egter op grond van deduksie aan hierdie verbinding toegeken word.

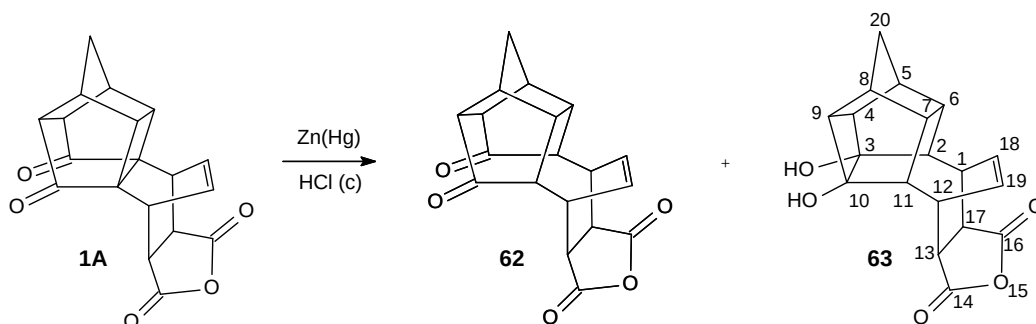


Die hidraat **61** kan moontlik die voorloper van die transannulêre hidraat **57** wees, maar geen direkte eksperimentele ondersteuning vir hierdie siening is gevind nie. Indien **61** wel vorm, verloop die vorming van **57** waarskynlik soos uiteengesit in **Skema 4.12**.



Skema 4.12 Omskakeling van die keto-diol **61** na die transannulêre hidraat **57**.

Die hydrateringsgedrag van **1A** dui daarop dat hidraatvorming moontlik nie 'n beduidende rol in hierdie sisteem speel nie. Daar is vervolgens voortgegaan met die ondersoek na die Clemmensenreduksie van **1A**. Die tetraoon **1A** is met 'n mengsel van soutsuur en sinkamalgam behandel. Na agt ure by kamertemperatuur is **62** en **63** in 'n verhouding van 9:1 verkry (**Skema 4.13**). Daar is ook gevind dat langer reaksietye slegs die diol **63** lewer.

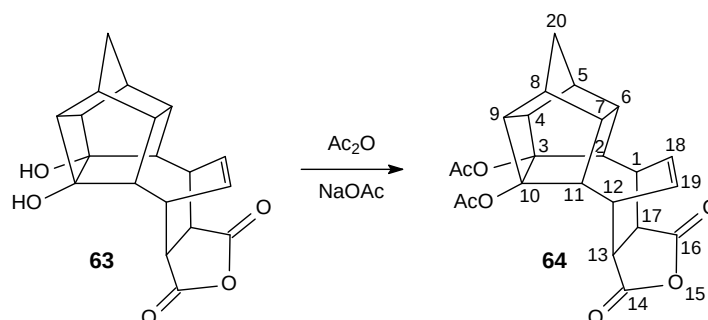


Skema 4.13 Produkverspreiding van die Clemmensenreduksie van **1A**.

Die infrarooispektrum van die diol **63** toon 'n sterk hidroksielgroepabsorpsie in die gebied tussen 3445 cm^{-1} en 3564 cm^{-1} . Die massaspektrum vertoon 'n molekulêre ioon by $m/z\ 326$ wat in ooreenstemming is met 'n verbinding met 'n empiriese formule van $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$.

Die ^{13}C -KMR spektrum (DMSO) toon slegs tien verskillende koolstofseine wat dui op 'n simmetriese verbinding. Die resonanssein by $\delta_{\text{C}}35.03$ kan aan die CH_2 -brugkoolstofatoom (C-20) toegeken word. Verder toon die spektrum ook ses verskillende metienkoolstofseine by $\delta_{\text{C}}32.54$, $\delta_{\text{C}}40.32$, $\delta_{\text{C}}41.28$, $\delta_{\text{C}}41.82$, $\delta_{\text{C}}46.04$ en $\delta_{\text{C}}49.83$. Die ^{13}C -KMR spektrum vertoon 'n resonanssein by $\delta_{\text{C}}176.10$ wat geassosieer kan word met die karbonielkoolstofatome van die anhidriedring (C-14 en C-16). Die enkele resonanssein by $\delta_{\text{C}}134.21$ kan toegeken word aan die sp^2 -koolstofatome C-18 en C-19. Die resonanssein by $\delta_{\text{C}}83.39$ in die ^{13}C -KMR spektrum is toegeken aan die kwaternêre suurstofdraende koolstofatome C-3 en C-10. In die ^1H -KMR spektrum van **38** word die protone van C-20 geregistreer as 'n dubbeldoeblet van 'n AB-spinsisteem by $\delta_{\text{H}}0.957$ ($J_{\text{AB}}=10.20\text{ Hz}$) en $\delta_{\text{H}}1.353$ ($J_{\text{AB}}=10.20\text{ Hz}$). Die multiplet in die gebied tussen $\delta_{\text{H}}6.202$ en $\delta_{\text{H}}6.230$ kan aan die onversadigde protone van C-18 en C-19 toegeken word.

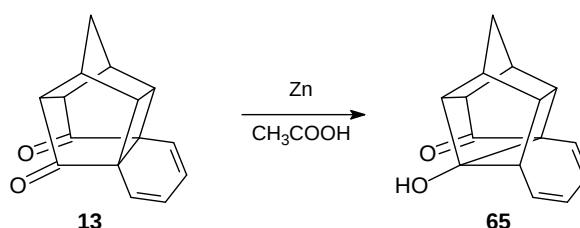
Bewys vir die korrektheid van die toegekende struktuur van die diol **63** is verkry deur asetilering met asynsuuranhidried en NaOAc waardeur die diasetaat **64** gevorm is (**Skema 4.14**). Die massaspektrum van **64** (GC-MS) toon nie die verwagte molekulêre ioon by $m/z\ 410$ nie. Daar registreer egter wel 'n piek by $m/z\ 368$ wat ontstaan as gevolg van die maklike verlies van 'n neutrale molekule keteen ($\text{C}_2\text{H}_2\text{O}$, $m/z\ 42$) vanaf die estergroep.



Skema 4.14 Asetileringsreaksie van **63**.

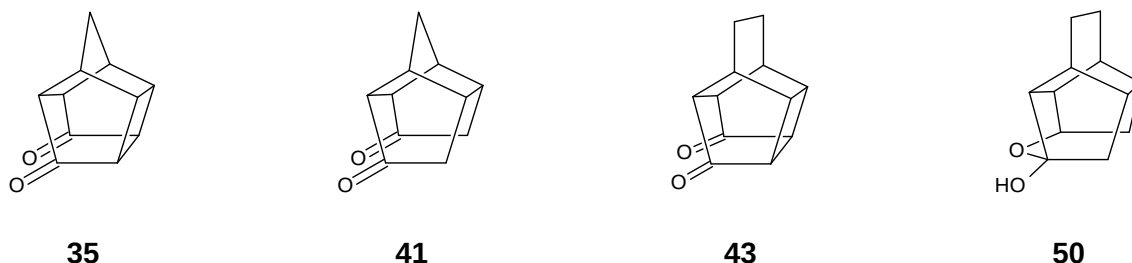
Die ^{13}C -KMR spektrum (DMSO) van **64** vertoon twaalf verskillende koolstofseine wat in ooreenstemming is met 'n simmetriese verbinding. Die simmetrie van die verbinding word verder bevestig deurdat die spektrum slegs 'n enkele metielkoolstofsein by $\delta_{\text{C}}21.53$ vertoon, wat toegeken kan word aan die identiese metielgroepe van die twee asetaatgroepe op C-3 en C-10. Die verbinding beskik oor ses verskillende metienkoolstofseine ($\delta_{\text{C}}31.87$, $\delta_{\text{C}}41.10$, $\delta_{\text{C}}41.57$, $\delta_{\text{C}}41.76$, $\delta_{\text{C}}43.55$ en $\delta_{\text{C}}47.87$) en die resonanssein by $\delta_{\text{C}}34.33$ kan aan die brugkoolstofatoom C-20 toegeken word. Die sp^2 -koolstofatome van die onversadigde binding tussen C-18 en C-19 registreer as 'n enkele sein by $\delta_{\text{C}}134.43$. Die kwaternêre resonanssein by $\delta_{\text{C}}168.55$ kan aan die karbonielkoolstofatome van die anhidriedring (C-14 en C-16) toegeken word. Die karbonielkoolstofatome van die twee asetaatgroepe registreer by $\delta_{\text{C}}175.31$. Die resonanssein by $\delta_{\text{C}}88.15$ kan aan die kwaternêre suurstofdraende koolstofatome van C-3 en C-10 toegeken word. Die waterstofatoom van die C-20 brugkoolstofatoom van **64** registreer as die karakteristieke dubbeldoeblet van 'n AB-spinsisteem by $\delta_{\text{H}}1.074$ ($J_{\text{AB}}=10.70$ Hz) en $\delta_{\text{H}}1.428$ ($J_{\text{AB}}=10.70$ Hz). Die prominente singletpiek by $\delta_{\text{H}}2.127$ kan volgens die integrasie aan die metielprotone van die asetaatgroepe (C-3 en C-10) toegeken word. Die onversadigde protone van C-18 en C-19 registreer as 'n multiplet in die gebied tussen $\delta_{\text{H}}6.262$ en $\delta_{\text{H}}6.289$.

Clemmensenreduksie van **1A** lewer dus nie die ketol **40** nie. Reduksie van **1A** met sink en asynsuur bied egter 'n moontlike alternatiewe sinteseroete na **40**. Mehta en Rao⁹³ het aangetoon dat **13** na **65** omgeskakel kan word deur behandeling met sink en asynsuur (**Skema 4.15**).



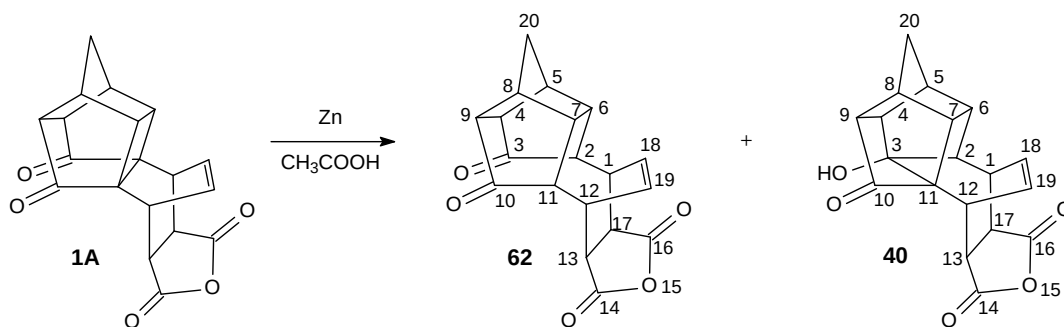
Skema 4.15 Zn-AcOH reduksie van **13**.

Op analoë wyse is vervolgens gepoog om **62** vanuit **1A** te berei. Daar moet vermeld word dat die gedrag van die dione **13**, **35** en **43** verskil in teenwoordigheid van sink en asynsuur. Wenkert en Yoder⁹⁰ het aangetoon dat die dion **41** vanuit die dion **35** berei kan word. Verder is aangetoon⁹⁴⁻⁹⁵ dat **43** na die hemiasetaal **47** omgeskakel word. Voorspelling van die uitkoms van die reduksie van **1A** met sink en asynsuur is dus nie eenvoudig nie.



Verbinding **1A** is by 'n mengsel van ysasynsuur en geaktiveerde sinkpoeier gevoeg en die reaksiemengsel is onder terugvloei-toestande verhit. Die oplossing is met water verdun en die produk is met dichloormetaan geëkstraheer. Die infrarooispektrum van die produkmengsel vertoon 'n sterk breë absorpsiepiek by 3435 cm^{-1} wat met die teenwoordigheid van 'n hidroksielgroep in die produkmengsel geassosieer kan word. Die EI massaspektrum registreer 'n molekulêre ion by m/z 324 wat ooreenstem met die empiriese formule $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_5$.

Die ^{13}C -KMR spektrum (DMSO) toon twee verskillende CH_2 -seine ($\delta_{\text{C}}32.90$ en $\delta_{\text{C}}36.10$) en die ^1H -KMR spektrum (DMSO) toon twee stelle dubbeldoeblette [$\delta_{\text{H}}1.762$ ($J_{\text{AB}}=10.50\text{ Hz}$) en $\delta_{\text{H}}1.568$ ($J_{\text{AB}}=10.50\text{ Hz}$) en $\delta_{\text{H}}1.419$ ($J_{\text{AB}}=10.40\text{ Hz}$) en $\delta_{\text{H}}1.317$ ($J_{\text{AB}}=10.40\text{ Hz}$)]. Die dubbeldoebletseine kan toegeskryf word aan die brugkoolstofatome (C-20) van twee verskillende produkte wat as AB-spinsisteme registreer. Die ^{13}C -KMR spektrum van die produkmengsel vertoon inderdaad 29 verskillende koolstofseine wat die aanname ondersteun dat die produkmengsel uit 'n mengsel van twee verbindings bestaan. Seinintensiteite in die ^{13}C -KMR spektrum dui daarop dat die twee verbindings in die mengsel teenwoordig is in die verhouding van ongeveer 2:1.



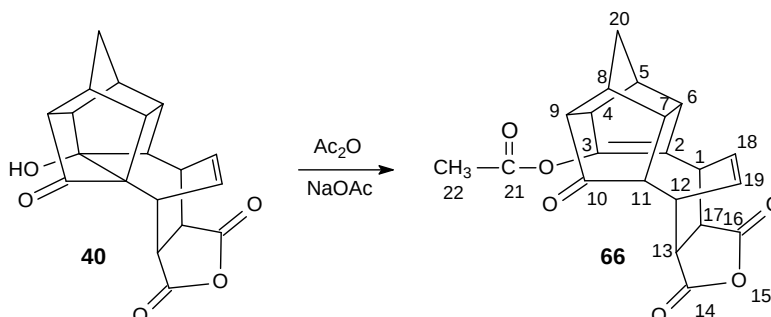
Skema 4.16 Produkmengsel van die Zn-AcOH reduksie van die uitgangstof **1A**.

Pogings om die produkmengsel deur middel van oplosbaarheidsverskille, fraksionele kristallisatie en chromatografie te skei was onsuksesvol. Voldoende steun vir die voorgestelde strukture van die produkmengsel is egter uit analise van die ^{13}C -KMR en ^1H -KMR spektra van die produkmengsel verkry. Twee verskillende strukture kan voldoen aan 'n empiriese formule van $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_5$. Op grond van die empiriese formule en die ^{13}C -KMR en ^1H -KMR spektra van die produkmengsel is die strukture **62** en **40** aan die komponente van die produkmengsel toegeken (**Skema 4.16**).

Die resonansseine wat aan elk van die produkte toegeken is, is op grond van hul onderskeie intensiteite van mekaar onderskei. Nadere beskouing van die spektra toon dat die simmetriese produk **62** die hoogste voorkoms in die mengsel het. Die ^{13}C -KMR spektrum (DMSO) toon dat die metileenprotone van die brugkoolstofatome C-20 van **40** en **62** onderskeidelik by $\delta_{\text{C}}32.98$ en $\delta_{\text{C}}35.96$ voorkom. Die spektrum van die mengsel vertoon agtien protonseine waarvan ses metienprotonseine ($\delta_{\text{C}}31.10$, $\delta_{\text{C}}40.33$, $\delta_{\text{C}}41.72$, $\delta_{\text{C}}45.57$, $\delta_{\text{C}}52.82$ en $\delta_{\text{C}}54.53$) aan die simmetriese produk **62** en die oorblywende twaalf metienprotonseine ($\delta_{\text{C}}30.71$, $\delta_{\text{C}}35.96$, $\delta_{\text{C}}37.40$, $\delta_{\text{C}}44.24$, $\delta_{\text{C}}45.09$, $\delta_{\text{C}}45.14$, $\delta_{\text{C}}46.63$, $\delta_{\text{C}}47.99$, $\delta_{\text{C}}48.39$, $\delta_{\text{C}}49.07$, $\delta_{\text{C}}51.72$, en $\delta_{\text{C}}54.35$) aan die asimmetriese produk **40** toegeskryf word. Produk **62** het geen kwaternêre koolstofatome nie en die ^{13}C -KMR spektrum vertoon dan ook net 'n enkele kwaternêre resonanssein by $\delta_{\text{C}}84.33$ wat aan C-11 van **40** toegeken word. Die hidroksielgroep gekoppel aan C-3 gee aanleiding tot die resonanssein by $\delta_{\text{C}}85.26$. Hierdie sein registreer by hoër frekwensie as alifatiese hidroksielgroepe as gevolg van die invloed van die C-10 karbonielgroep. Die produkmengsel se spektrum vertoon drie verskillende sp^2 -koolstofresonansseine. Die seine by $\delta_{\text{C}}133.94$ en $\delta_{\text{C}}137.74$ kan toegeken word aan C-18 en C-19 van **40**. Die oorblywende sein ($\delta_{\text{C}}132.91$) verteenwoordig dieselfde koolstofatome in **62**. Die karbonielsein van die anhidriedring van **62** registreer as 'n enkele sein by $\delta_{\text{C}}175.88$ terwyl die asimmetriese produk **40** twee resonansseine by $\delta_{\text{C}}174.85$ en $\delta_{\text{C}}175.15$ vertoon. Die resonanssein by $\delta_{\text{C}}213.13$ kan aan die enkele karbonielgroep (C-3) in **40** toegeken word terwyl die twee karbonielgroepe (C-3 en C-10) van **62** as gevolg van simmetrie ook net as 'n enkele sein by $\delta_{\text{C}}217.22$ registreer.

Oorvleueling van seine beperk eenduidige afleidings vanaf die ^1H -KMR spektrum (DMSO). Vervolgens is pogings aangewend om die ketol **40** verder te derivatiseer ten einde moontlike skeiding vanaf **62** te vergemaklik. Die produkmengsel is met asynsuuranhidried in teenwoordigheid van 'n katalitiese hoeveelheid NaOAc gerefluks. Die verwagting was dat slegs die hidroksielgroep van **40** geasetileer sou word (**Skema 4.17**). Ontbinding van die reaksiemengsel met water het tot die presipitasie van die tetraoon **62** gelei, terwyl 'n geasetileerde produk **66** eers na indamping uit die waterige medium verkry is.

'n ^{13}C -KMR spektrum (DMSO) van **66** vertoon 21 verskillende koolstofresonansseine wat bevestig dat 'n produk gevorm het wat nie molekulêre simmetrie besit nie. Die CH_2 -brugkoolstofatoom (C-20) kom by $\delta_{\text{C}}33.20$ voor en die metielkoolstof van 'n asetaatgroep registreer as 'n prominente resonanssein by $\delta_{\text{C}}20.66$.



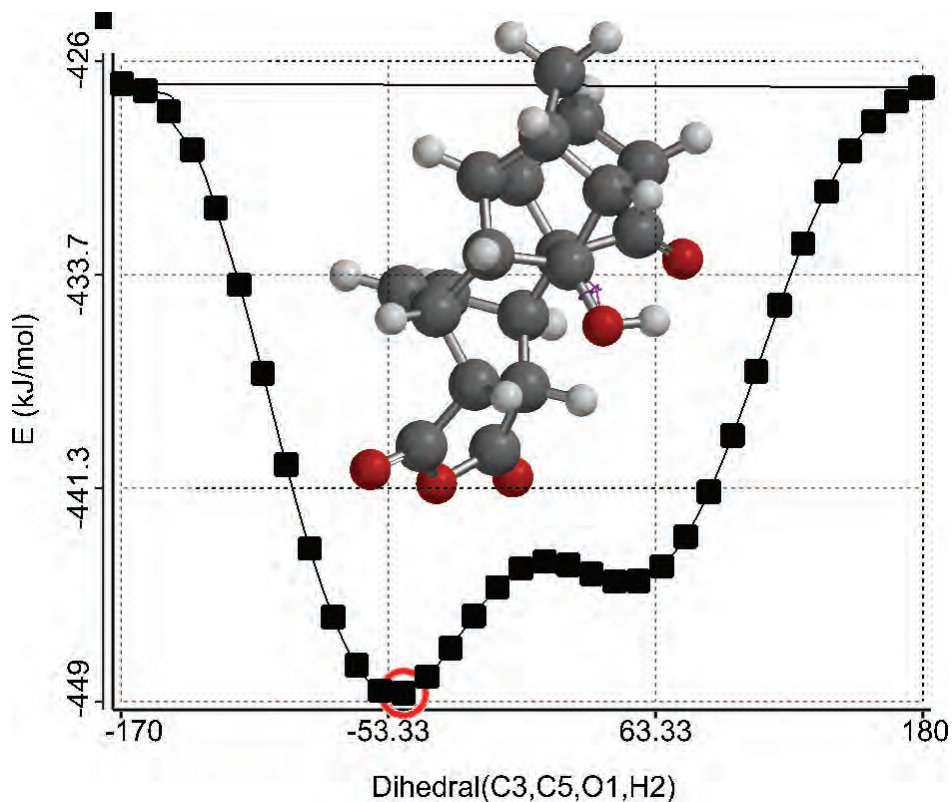
Skema 4.17 Vorming van die onversadigde asetaat **66**.

Die ^{13}C -KMR spektrum toon verder elf verskillende metienkoolstofseine ($\delta_{\text{C}}32.37$, $\delta_{\text{C}}32.72$, $\delta_{\text{C}}38.66$, $\delta_{\text{C}}43.32$, $\delta_{\text{C}}45.32$, $\delta_{\text{C}}45.58$, $\delta_{\text{C}}48.00$, $\delta_{\text{C}}48.92$, $\delta_{\text{C}}50.06$, $\delta_{\text{C}}51.34$ en $\delta_{\text{C}}53.22$). Die spektrum toon twee resonansseine by $\delta_{\text{C}}133.03$ en $\delta_{\text{C}}134.23$ wat aan die sp^2 -koolstofatome van C-18 en C-19 toegeken is. Die spektrum vertoon ook twee kwaternêre koolstofseine in die onversadigde gebied waarvan een by $\delta_{\text{C}}130.09$ (C-2) en die ander by $\delta_{\text{C}}149.70$ (C-3) registreer. Die posisie van laasgenoemde resonanssein bevestig dat die onversadigde binding direk langs 'n elektrononttrekkende groep, soos byvoorbeeld suurstof, voorkom. Die data ondersteun dus dat die hidroksielgroep nie net na 'n asetaatgroep omgeskakel is nie, maar dat die asetilering gepaard gegaan het met 'n herrangskikkingsreaksie binne die koolstofskelet van die hokstruktuur wat 'n onversadigde binding tussen C-2 en C-3 tot gevolg gehad het. Die anhidriedringkarbonielseine (C-14 en C-16) van **66** registreer by $\delta_{\text{C}}174.22$ en $\delta_{\text{C}}175.98$. Die oorblywende seine by $\delta_{\text{C}}167.12$ en $\delta_{\text{C}}218.01$ behoort aan C-21 en C-10 onderskeidelik.

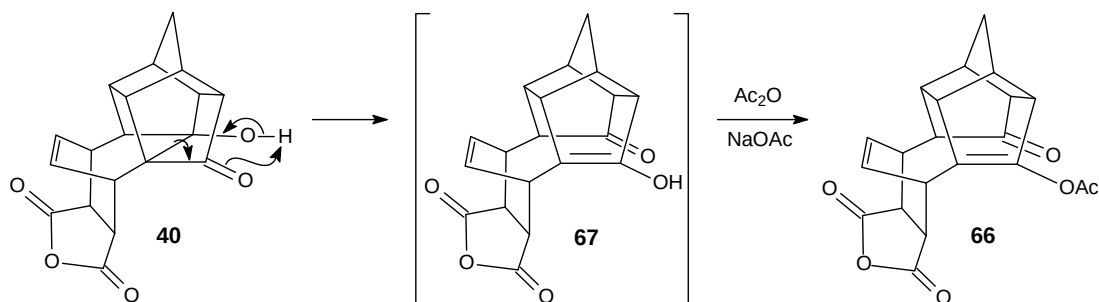
Die ^1H -KMR spektrum (DMSO) van **66** vertoon resonansseine wat integreer vir agtien protone. Die metileenprotone van C-20 word as 'n AB-spinsisteem by $\delta_{\text{H}}1.538$ ($J_{\text{AB}}=10.81$ Hz) en $\delta_{\text{H}}1.622$ ($J_{\text{AB}}=10.81$ Hz) geregistreer. Die protone van die asetaatgroep kom by $\delta_{\text{H}}2.075$ voor. Die metienprotone van die onversadigde koolstofatome C-18 en C-19 word by $\delta_{\text{H}}6.118$ en $\delta_{\text{H}}6.271$ waargeneem. Voorts vertoon die ^1H -KMR spektrum ook seine van elf metienwaterstofatome wat tussen $\delta_{\text{H}}2.214$ en $\delta_{\text{H}}4.421$ as multiplette voorkom. Die infrarooispektrum en massaspektrum (GC-MS) is ook in ooreenstemming met die toegekende struktuur van **66**.

Die vorming van die asetaat **66** dui op die ontstaan van die enol **67** as intermediêr. 'n Konformeersoektog (Semi-empiries, AM1) is met Spartan'08 uitgevoer om die laagste energie

oriëntasie van die hidroksielgroep van **40** vas te stel. Die resultaat (**Grafiek 4.1**) dui daarop dat die waterstofatoom van die hidroksielgroep in **40** na die suurstof van die karbonielgroep op C-10 gerig is. Hierdie waterstofatoom is dus gunstig georiënteer om 'n 1,5-sigmatropiese herrangskikking⁹⁶ te ondergaan. Die oorgang van **40** na **66** verloop dus waarskynlik soos uiteengesit in **Skema 4.18**.

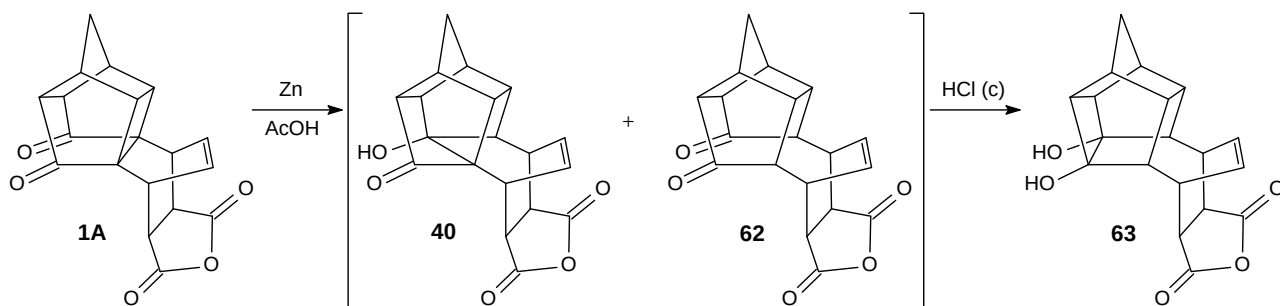


Grafiek 4.1 Bepaling van die oriëntasie van die hidroksielgroep van **40**.



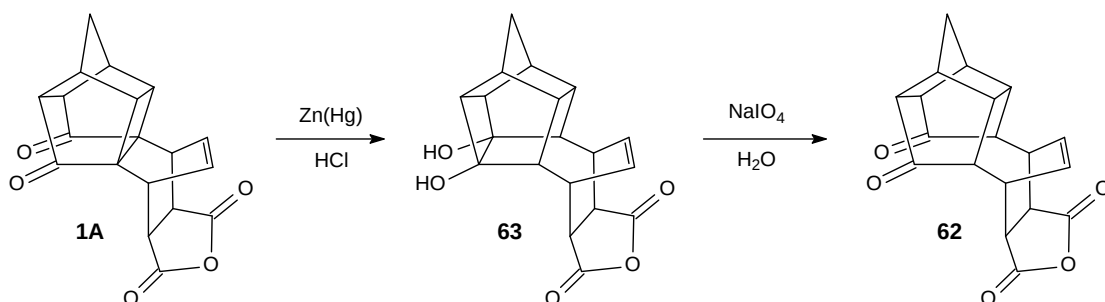
Skema 4.18 1,5-sigmatropiese herrangskikkingsreaksie van **40**.

Eksperimentele werk wat teen die einde van hierdie studie onderneem is, het gelei tot 'n metode om **62** as enigste produk te isoleer. Daar is gevind dat die byvoeging van gekonsentreerde soutsuur by die koue produkmengsel van **62** en **40** nie net die sinkreste verteer nie, maar ook **40** na **62** omskakel. Byvoeging van gekonsentreerde soutsuur by die warm produkmengsel van **62** en **40** het die diol **63** as enigste produk gelew (Skema 4.19).



Skema 4.19 Vorming van die diol **63**.

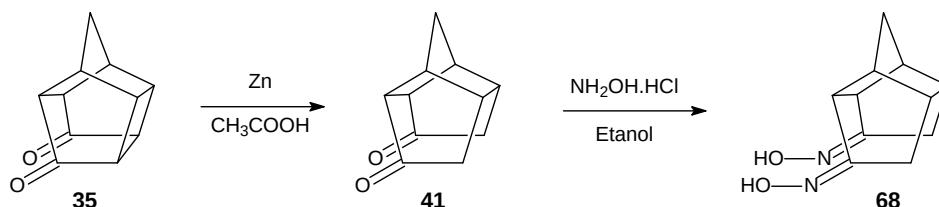
Die reduksie van **1A** met sink in asynsuur het 'n mengsel van **62** en **40** gelever wat nie geskei kon word nie. Aangesien **40** slegs in lae opbrengs gevorm het en nie geïsoleer kon word nie, is die aanwendbaarheid van **62** in amiensintese ondersoek. Hierdie verbinding is verkry deur oksidasie van die diol **63** met natriumperjodaat^{90,92} (**Skema 4.20**) of deur die reduksie van **1A** met sink en asynsuur vir verlengde tyd uit te voer.



Skema 4.20 Sintese van **62**.

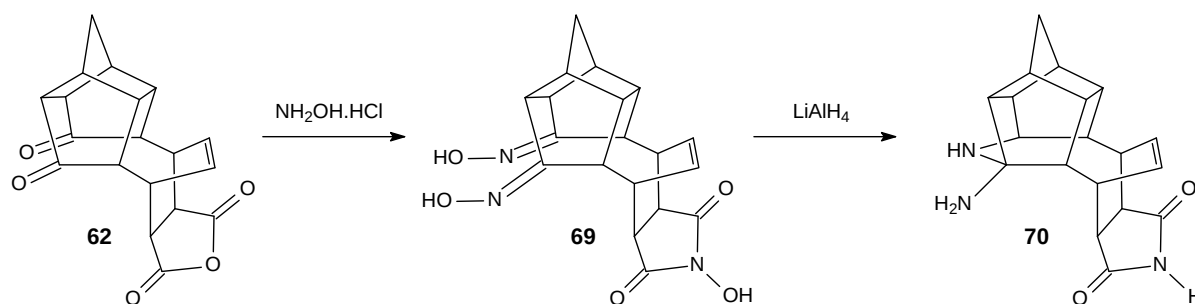
4.4 Amiensintese vanaf **62**

Sasaki et al.⁹⁷ het die dioksiem **68** vanuit die dioon **41** berei. 'n Ondersoek na die reduksiereaksies van **41** het aangetoon dat die geneigdheid van hierdie verbinding tot transannulêre reaksies groter is as in die geval van **35**.⁹⁷



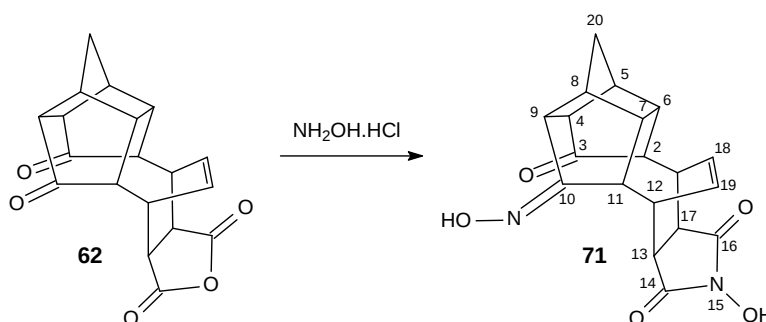
Skema 4.21 Bereiding van die dioksiem **68**.

Oksienderivatisering van **62** sou dus waarskynlik die dioksiem **69** lewer wat na die ooreenstemmende amien **70** gereduseer sou kon word. (**Skema 4.22**).



Skema 4.22 Moontlike verloop van amiensintese vanaf **62**.

Die behandeling van **62** met $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (stoigiometriese hoeveelheid of oormaat) lewer 'n produk waarvan die VAB-massaspektrum 'n molekulêre ioon van m/z 355 ($M+1$)⁺ toon. Hierdie massa is in ooreenstemming met 'n empiriese formule van $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_2$ en dui daarop dat slegs een van die karbonielgroepe in **62** na 'n oksiemgroep omgeskakel is (**Skema 4.23**).



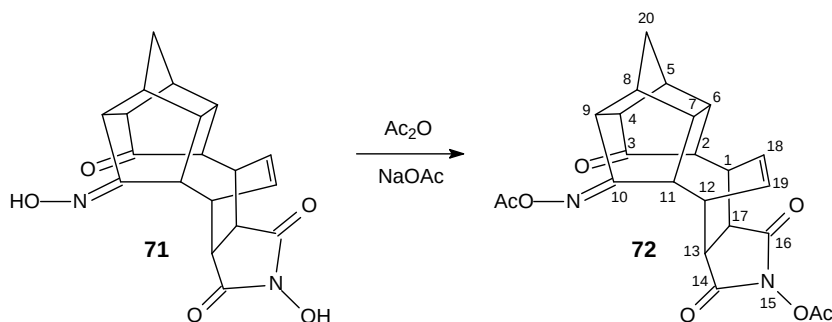
Skema 4.23 Sintese van oksiemderivaat **71**.

Die ^{13}C -KMR spektrum van **71** vertoon negentien verskillende koolstofresonansseine wat aandui dat die produk wat gevorm het asimmetries is. Die verbinding vertoon twaalf verskillende metienkoolstofseine ($\delta_{\text{C}}29.57$, $\delta_{\text{C}}33.78$, $\delta_{\text{C}}35.63$, $\delta_{\text{C}}40.05$, $\delta_{\text{C}}41.96$, $\delta_{\text{C}}43.62$, $\delta_{\text{C}}45.48$, $\delta_{\text{C}}48.12$, $\delta_{\text{C}}48.56$, $\delta_{\text{C}}49.08$, $\delta_{\text{C}}52.39$ en $\delta_{\text{C}}53.50$). Die resonanssein van die brugkoolstofatoom (C-20) kom by $\delta_{\text{C}}32.23$ voor. Die resonansseine by $\delta_{\text{C}}132.24$ en $\delta_{\text{C}}132.47$ kan aan die sp^2 -koolstofatome (C-18 en C19) toegeken word. Die karbonielkoolstofatome C-14 en C-16 van die hidroksielimiedring registreer by $\delta_{\text{C}}175.21$ en $\delta_{\text{C}}175.37$ onderskeidelik. Die ^{13}C -KMR spektrum vertoon ook twee kwaternêre koolstofseine by $\delta_{\text{C}}162.25$ en $\delta_{\text{C}}217.94$ wat onderskeidelik aan die koolstofatome van die imiengroep (C-10) en die karbonielgroep (C-3) toegeken kan word.

Die waterstofatome van die C-20 brugkoolstofatoom registreer in die ^1H -KMR spektrum (DMSO) as die karakteristieke dubbeldoeblet AB-sisteem by $\delta_{\text{H}}1.495$ ($J_{\text{AB}}=10.30$ Hz) en $\delta_{\text{H}}1.614$ ($J_{\text{AB}}=10.30$ Hz). Die ^1H -KMR spektrum van **71** vertoon in totaal twaalf verskillende metienprotone waarvan die resonansseine by $\delta_{\text{H}}2.581$, $\delta_{\text{H}}3.332$, $\delta_{\text{H}}3.603$ en $\delta_{\text{H}}4.241$ elk vir 'n enkele proton integreer en die

seine by $\delta_H 2.287$, $\delta_H 2.431$, $\delta_H 2.914$ en $\delta_H 3.183$ elk vir twee protone integreer. Die multiplet by $\delta_H 6.070$ kan aan die onversadigde protone op C-18 en C-19 toegeken word. Die resonansseine by $\delta_H 10.567$ en $\delta_H 10.679$ kan onderskeidelik aan die hidroksielgroep van die imiedring en die hidroksielgroep van die oksiemgroep op C-3 toegeken word.

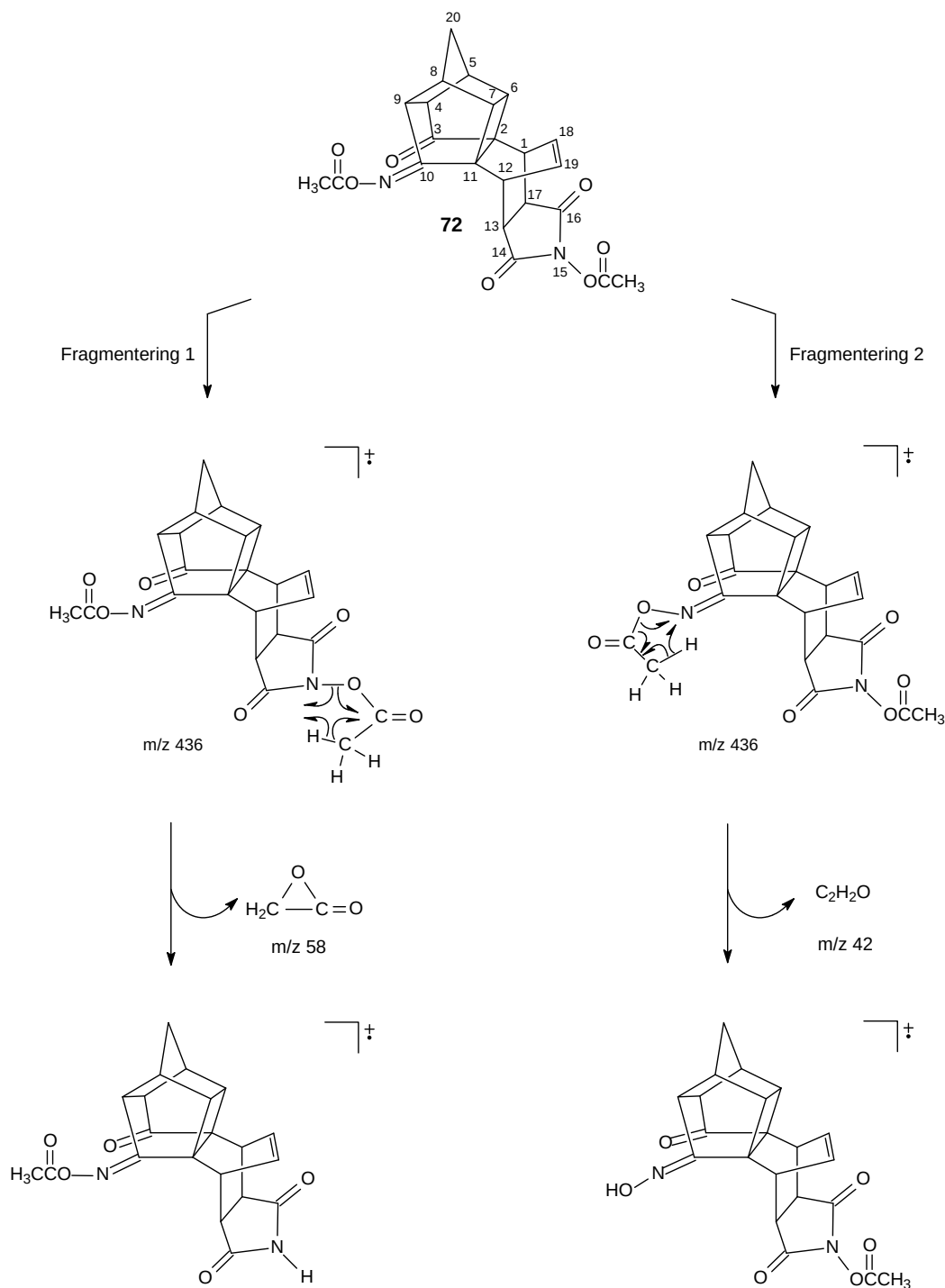
Ondersteuning vir die toegekende struktuur van **71** is gevind uit 'n asetileringsreaksie met asynsuuranhidried en NaOAc waardeur die diasetaat **72** gevorm is (**Skema 4.24**).



Skema 4.24 Asetileringsreaksie van **71**.

'n Massaspektrometriese analise van die produk lewer nie die verwagte molekulêre ion by m/z 438 nie. Die twee mees prominente pieke kom by m/z 396 en m/z 380 voor. Soos in die geval van **37** dui die voorkoms van die ion by m/z 396 op die verlies van 'n neutrale molekule keteen (C_2H_2O , m/z 42). Die ion by m/z 380 kan op die verlies van die neutrale fragment $C_2H_2O_2$ (m/z 58) dui. Die waarskynlike fragmentasiepatroon van **72** word in **Skema 4.25** gegee.

Die infrarooispektrum van **72** vertoon drie verskillende absorpsiepieke (1732 cm^{-1} , 1768 cm^{-1} en 1818 cm^{-1}) in die karbonielgroepgebied. Die ^{13}C -KMR spektrum (DMSO) vertoon 23 verskillende koolstofresonansseine wat daarop dui dat die produk wat gevorm het asimmetries is. Die spektrum vertoon twee verskillende metielgroepe by $\delta_C 17.11$ en $\delta_C 19.35$ wat aan die twee metielgroepe van die asetaatgroepe toegeken kan word. Die resonanssein van die brugkoolstofatoom (C-20) kom by $\delta_C 32.31$ voor. Die spektrum vertoon ook twaalf verskillende metienkoolstofseine ($\delta_C 29.08$, $\delta_C 33.74$, $\delta_C 36.93$, $\delta_C 39.61$, $\delta_C 41.82$, $\delta_C 43.68$, $\delta_C 45.44$, $\delta_C 48.27$, $\delta_C 49.11$, $\delta_C 50.68$, $\delta_C 52.01$ en $\delta_C 53.33$). Die resonansseine by $\delta_C 131.68$ en $\delta_C 132.60$ kan aan die sp^2 -koolstofatome (C-18 en C19) toegeken word. Die spektrum vertoon geen kwaternêre koolstofseine nie wat in ooreenstemming is met die voorgestelde struktuur. Die resonansseine by $\delta_C 165.70$ en $\delta_C 217.62$ kan onderskeidelik aan die imienresonanssein van C-10 en die karbonielkoolstofsein van C-3 toegeken word. Die karbonielkoolstofatome van die imiedring (C-14 en C-16) registreer by $\delta_C 172.79$ en $\delta_C 172.55$ terwyl die karbonielkoolstofatome van die twee asetaatgroepe by $\delta_C 167.23$ en $\delta_C 172.33$ registreer.

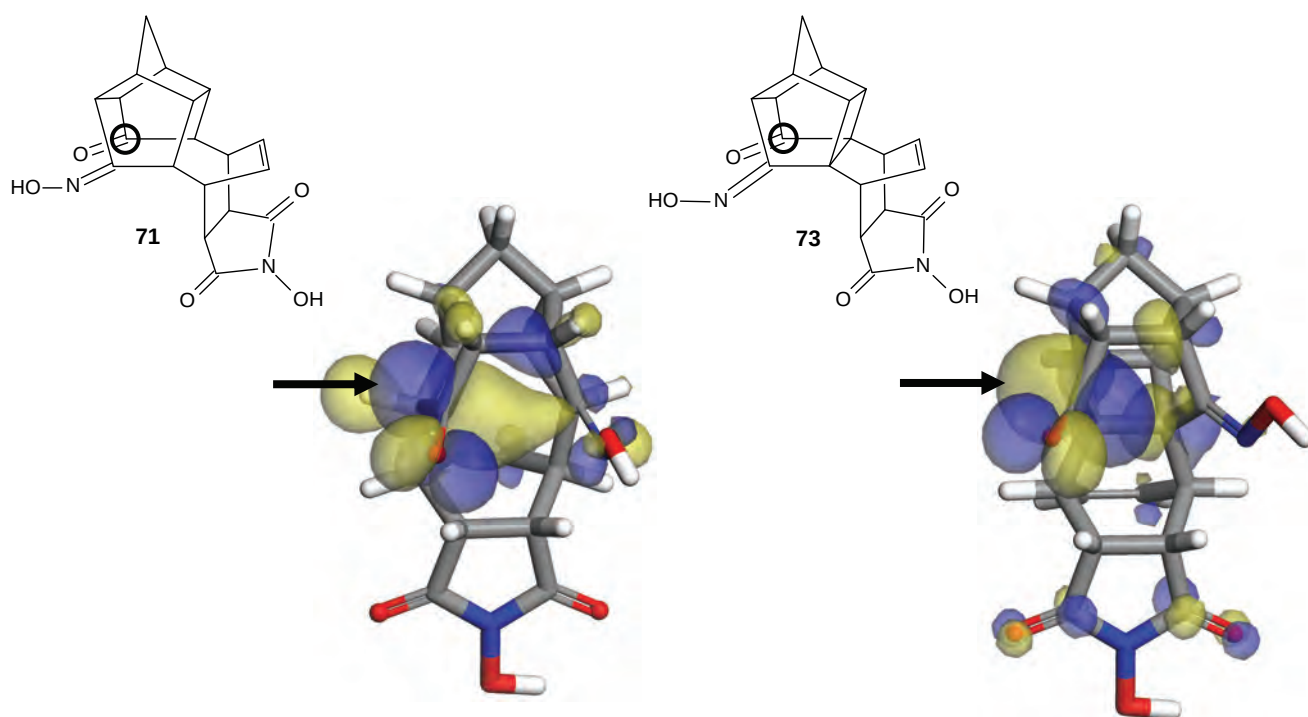


Skema 4.25 Voorgestelde MS-fragmentering van **72**.

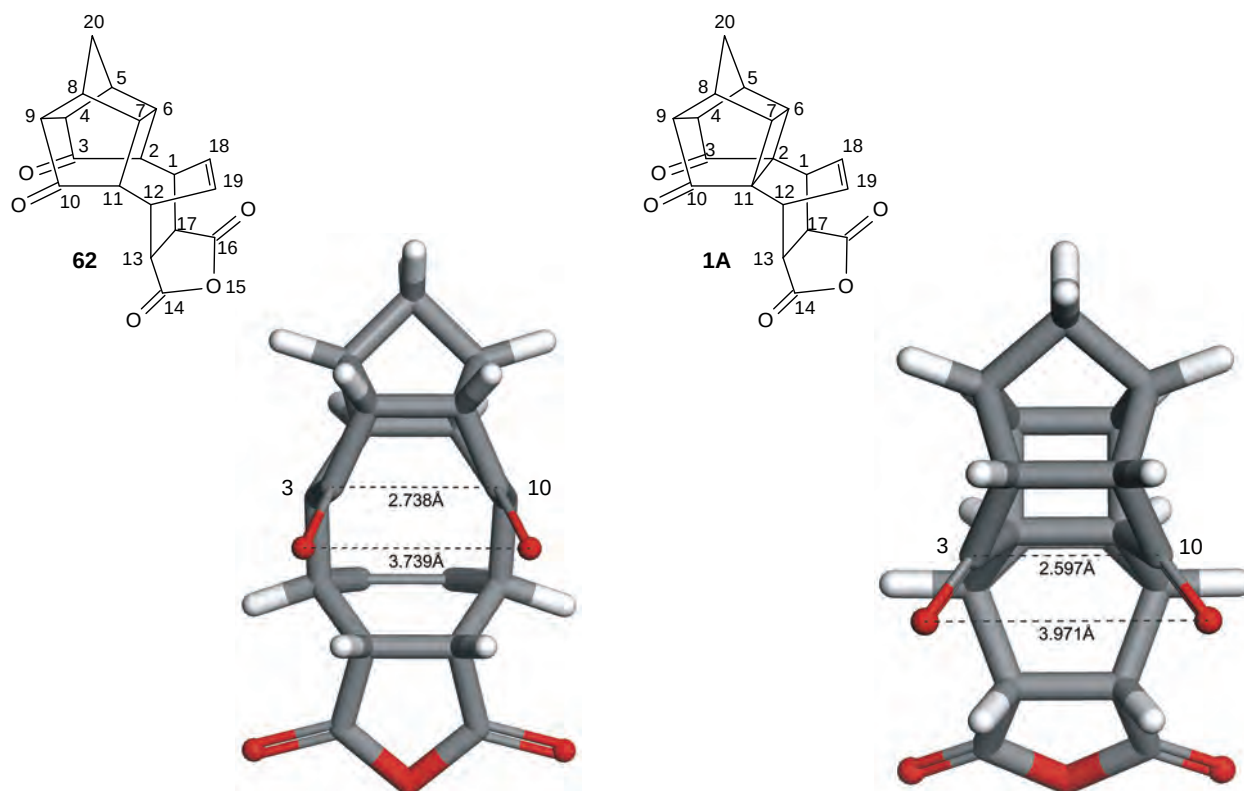
Die ^1H -KMR spektrum (DMSO) van **72** vertoon die dubbeldoeblet resonanssein karakteristiek van die C-20 waterstofatome by $\delta_{\text{H}}1.568$ ($J_{\text{AB}} = 10.70$ Hz) en $\delta_{\text{H}}1.676$ ($J_{\text{AB}} = 10.70$ Hz). Die resonansseine by $\delta_{\text{H}}2.186$ en $\delta_{\text{H}}2.301$ integreer elk vir drie verskillende protone en kan aan die twee metielgroepe van die asetaatgroepe toegeken word. Die spektrum vertoon voorts twaalf verskillende metienprotonseine in die gebied tussen $\delta_{\text{H}}2.408$ en $\delta_{\text{H}}4.495$. Die multiplot by $\delta_{\text{H}}6.127$ kan aan die onversadigde protone op C-18 en C-19 toegeken word.

Molekuulmodellering (DMol³, Accelrys Materials Studio® 5.0) is gebruik om 'n moontlike verklaring te vind waarom slegs een karbonielgroep in **62** na 'n oksiemgroep omgeskakel word. 'n Moontlike antwoord is verkry deur die LUMO's en totale elektrondigtheid van **71** en **73** te vergelyk (**Figuur 4.5**). Laasgenoemde verbinding kan beskou word as die produk van **1A** met 1 mol hidroksielamien. Die gemodelleerde strukture toon aan dat die lob van die LUMO op die karbonielkoolstofatoom van **73** aansienlik groter is as in die geval van **71**. In beide gemodelleerde strukture dring die lob van die LUMO op die karbonielkoolstofatoom deur die totale elektrondigtheid. Die mate waartoe hierdie effek in **71** waargeneem word, dui egter daarop dat nukleofiele aanval deur 'n hidriedioon op die karbonielkoolstofatoom minder waarskynlik is. Hierdie waarnemings gee egter nie uitspraak oor die totale gebrek aan verdere reaksie nie. As deel van 'n verder ondersoek sou 'n energieprofiel saamgestel kon word wat elke stap in die meganisme van die reaksie vergelyk met 'n soortgelyke energieprofiel van 'n reaksie wat wel eksperimenteel moontlik is. Hierdie aspek van die studie is egter nie verder ondersoek nie.

Tydens die Clemmensenreduksiereaksie van **1A** na **62** word die binding tussen C-2 en C-11 opgehef. Die geometrie-geoptimaliseerde struktuur (**Figuur 4.6**) van **62** toon dat splyting van hierdie binding 'n knyptangeffek veroorsaak wat die twee karbonielsuurstofatome nader aan mekaar dwing. Die teenoorgestelde is egter waar vir **1A** met die kleiner interkarbonielafstand wat die karbonielsuurstofatome verder van mekaar af wegdruk. Die kleiner afstand tussen die twee karbonielsuurstofatome in die geval van **62** beteken dat daar 'n steriese interaksie tussen die twee groepe is, wat moontlik die een groep tot so mate beïnvloed dat dit inert is ten opsigte van oksiemderivatisering.

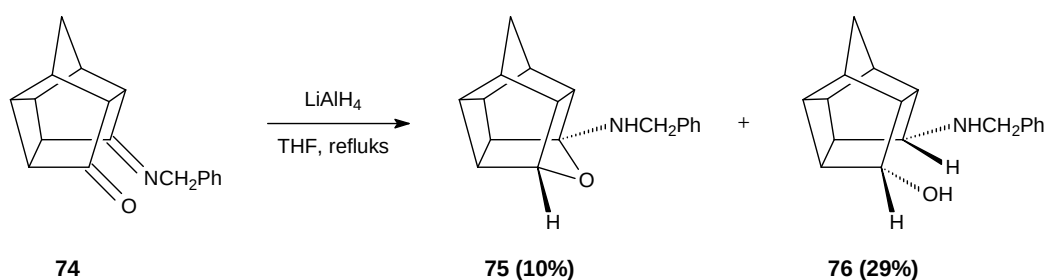


Figuur 4.5 LUMO's en totale elektrondigthede van **71** en **73**.



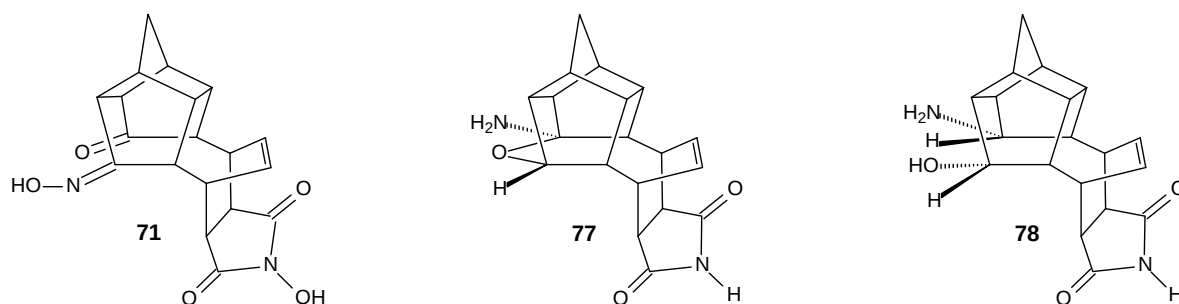
Figuur 4.6 Vergelyking tussen interatoomafstande van **1A** en **62**.

Dit is voorheen aangetoon⁹⁸ dat reduksie van die imien **74** met LiAlH_4 tot 'n mengsel van die produkte **75** en **76** lei, terwyl reduksie met natriumboorhidried hoofsaaklik **75** gelewer het (**Skema 4.26**). Die produk **76** ontstaan waarskynlik wanneer 'n tweede hidriedioon vanaf die gekomplekseerde aluminiumhidriedgroep die imiengroep vanaf die endo-kant aanval.

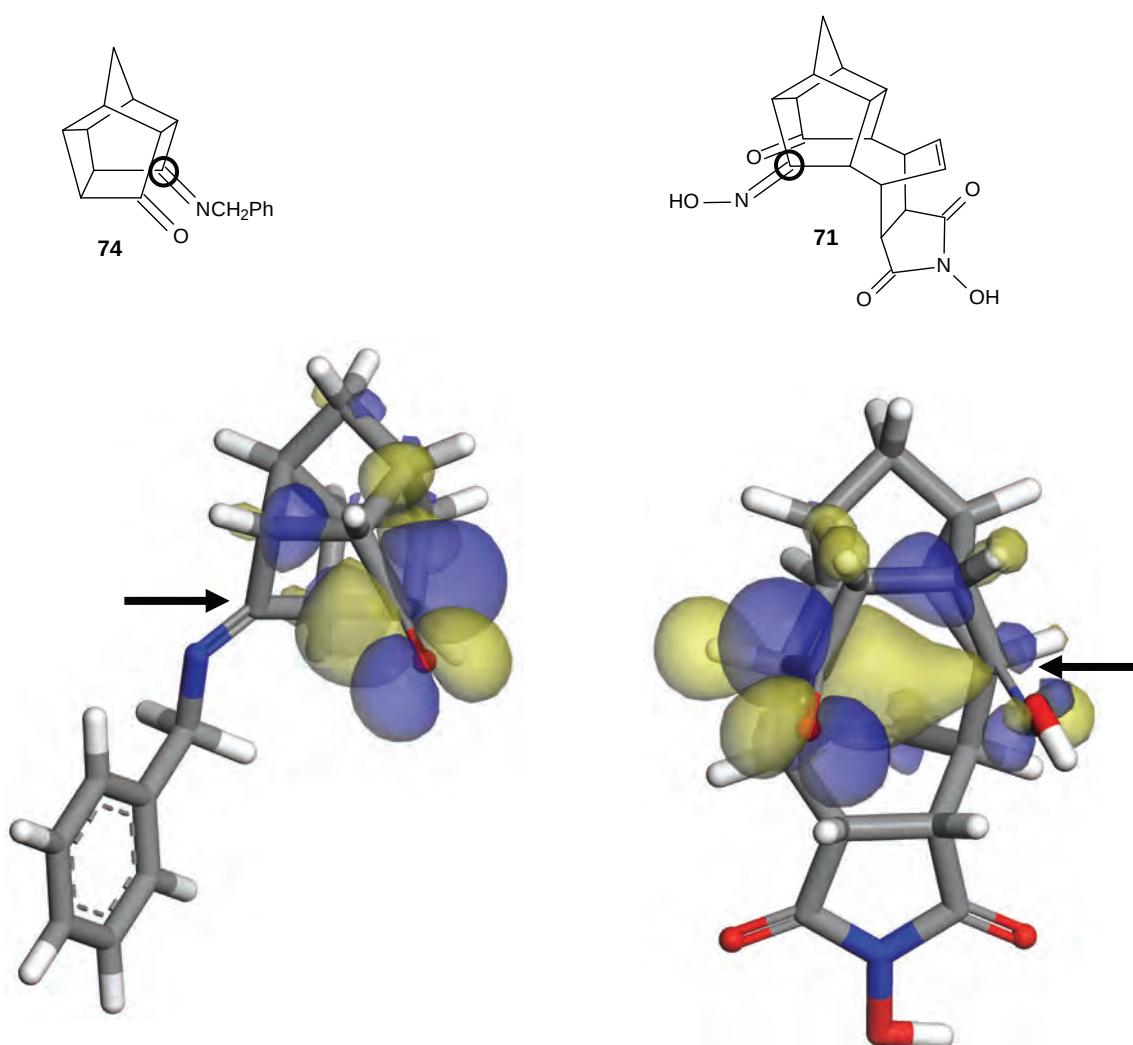


Skema 4.26 Reduksie van **74** met LiAlH_4 .

Op grond van hierdie resultaat blyk dit dat aanval van die hidriedioon op **71** tydens reduksie met LiAlH_4 vanaf die ekso-kant van die karbonielgroep sal geskied en dat 'n alternatiewe aanval vanaf die endo-kant van die oksiemgroep ook moontlik is. Litiumaluminiumhidriedreduksie van **71** kon dus die produkte **77** en **78** lewer.



Molekuulmodellering (DMol³, Accelrys Materials Studio® 5.0) ondersteun die verwagting dat nukleofiele aanval op die karbonielkoolstof gaan plaasvind (**Figuur 4.7**). Die gemodelleerde strukture van **71** en **74** toon dat geen lobbe van die LUMO op die koolstofatoom van die imien van **74** of die koolstofatoom van die oksiemgroep van **71** beskikbaar is nie.

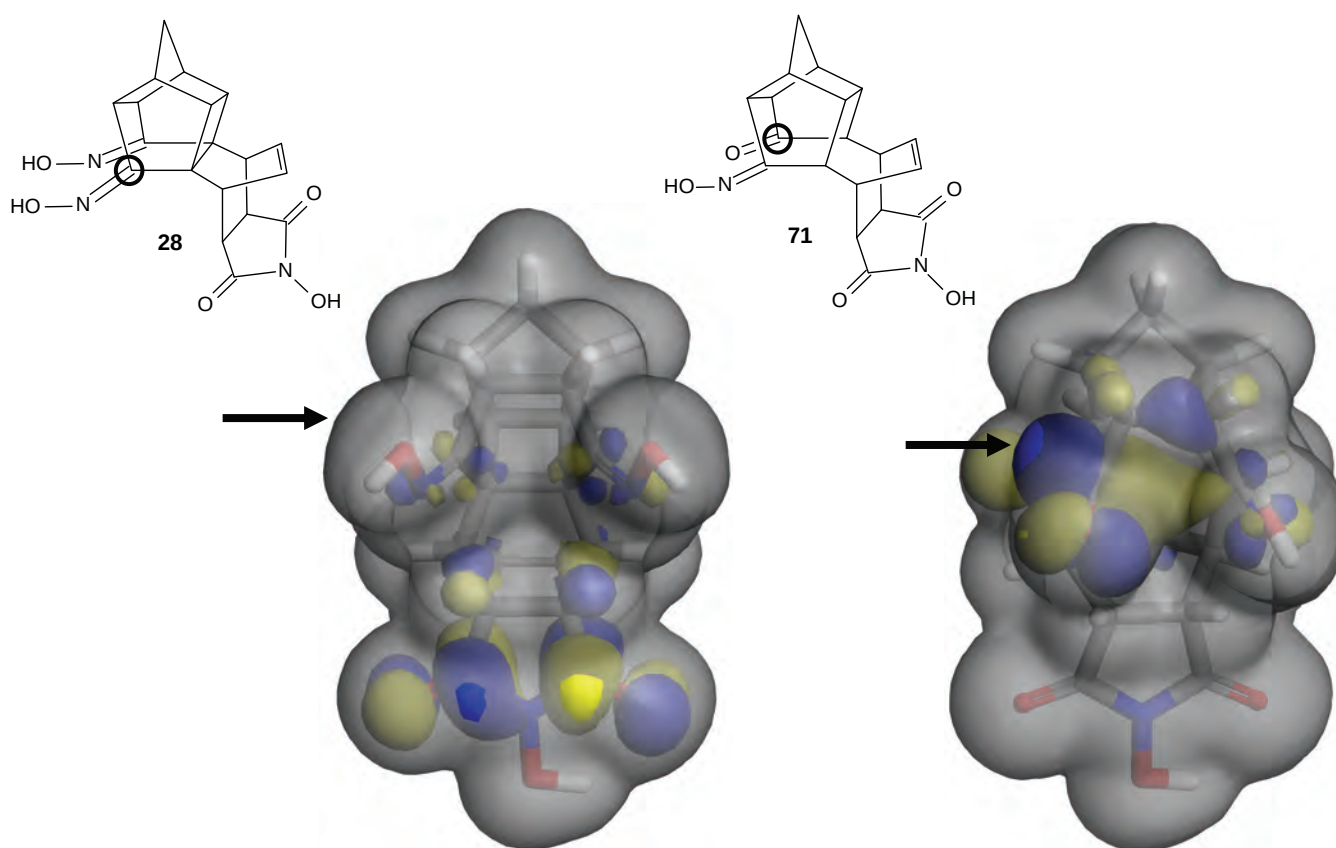


Figuur 4.7 Voorstelling van die LUMO's van **71** en **74**.

Reduksie van **71** met LiAlH_4 is uitgevoer volgens standaard literatuurmodes⁸⁴⁻⁸⁵. Die dioksiem **71** is opgelos in droë THF en 'n suspensie van LiAlH_4 in droë THF is drupsgewys bygevoeg. Die reaksiemengsel is vir drie ure onder terugvloei-toestand verhit waarna slegs die uitgangstof geïsoleer is. Die reaksie is herhaal onder 'n inerte stikstofatmosfeer en ook in hierdie geval is geen amienprodukte geïsoleer nie. Verskeie verdere pogings is aangewend om **71** na 'n amienverbinding te reduseer. Hierdie metodes word in **Tabel 4.1** getoon. Geen van die metodes was suksesvol nie.

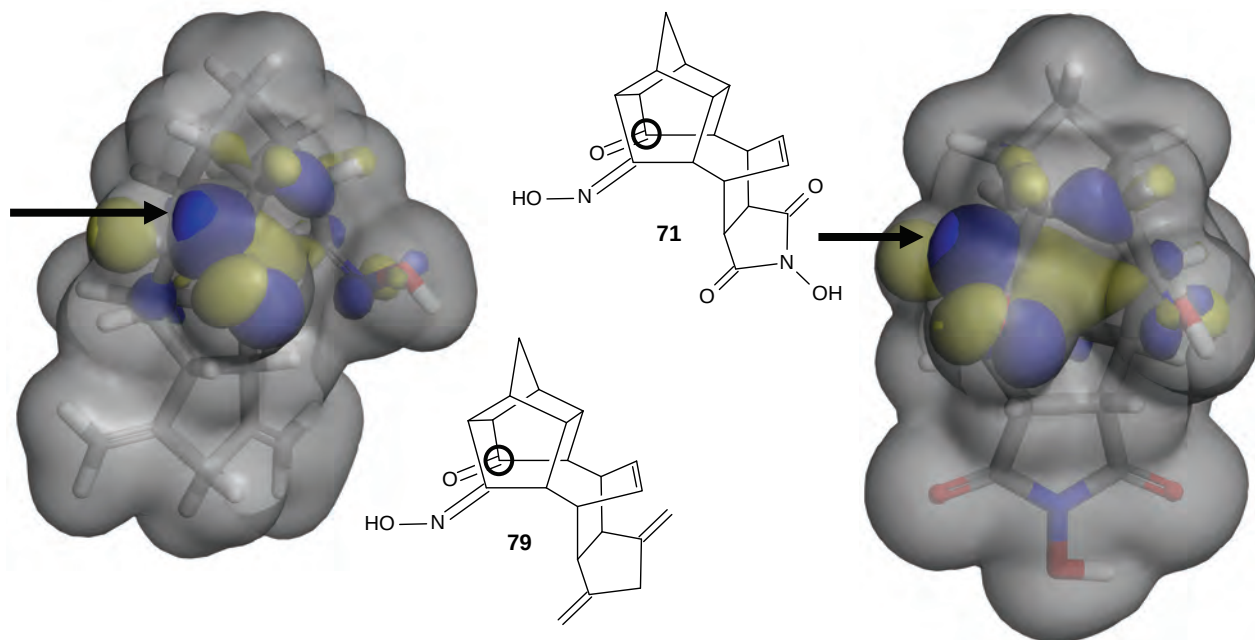
Tabel 4.1 Reduksiereagense vir die reduksie van 71 .		
Reagense	Reaksiestandisies	Reaksietyd
Natrium en etanol ⁹⁹⁻¹⁰²	Refluks	2h
Sink en asynsuur ¹⁰³⁻¹⁰⁴	Refluks	24h
Sink en ammoniumformaat ¹⁰⁵⁻¹⁰⁶	Refluks in metanol	24h

In **Figuur 4.8** word die totale elektrondigtheid en die LUMO's van **28** en **71** saam voorgestel. In teenstelling met die oksiemkoolstofatoom van die dioksiem **28**, dring die lob van die LUMO op die karbonielkoolstofatoom van **71** wel deur die totale elektrondigtheid. Die geringe mate waartoe hierdie effek waargeneem word, dui egter daarop dat nukleofiele aanval deur 'n hidriedioon op die oksiemkoolstofatoom van **71** onwaarskynlik is.



Figuur 4.8 LUMO en totale elektrondigtheid van **28** en **71**.

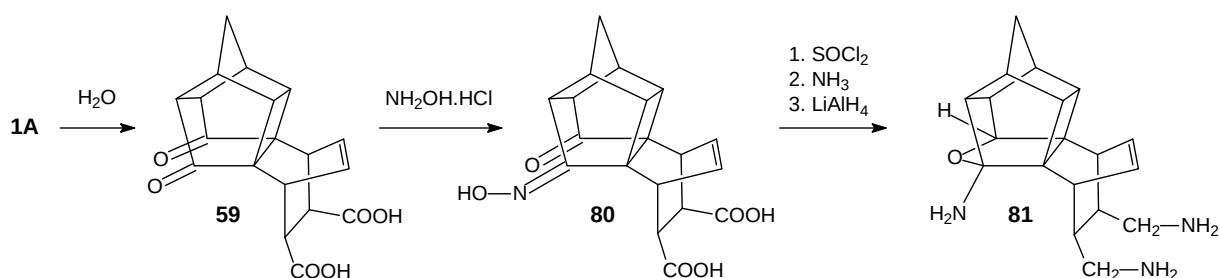
Vervolgens is die LUMO's en totale elektrondigtheid van **71** en die vereenvoudigde struktuur **79** vergelyk. Anders as in die geval van **28** kon die gebrek aan reaktiwiteit van **71** in reduksiereaksies nie noodwendig aan die teenwoordigheid van die imiedring toegeskryf word nie (**Figuur 4.9**). Dit wil voorkom of die imiedring 'n groter invloed het op die gedrag van **28** as wat in **71** die geval is.



Figuur 4.9 LUMO en totale elektrondigtheid van **71** en **79**.

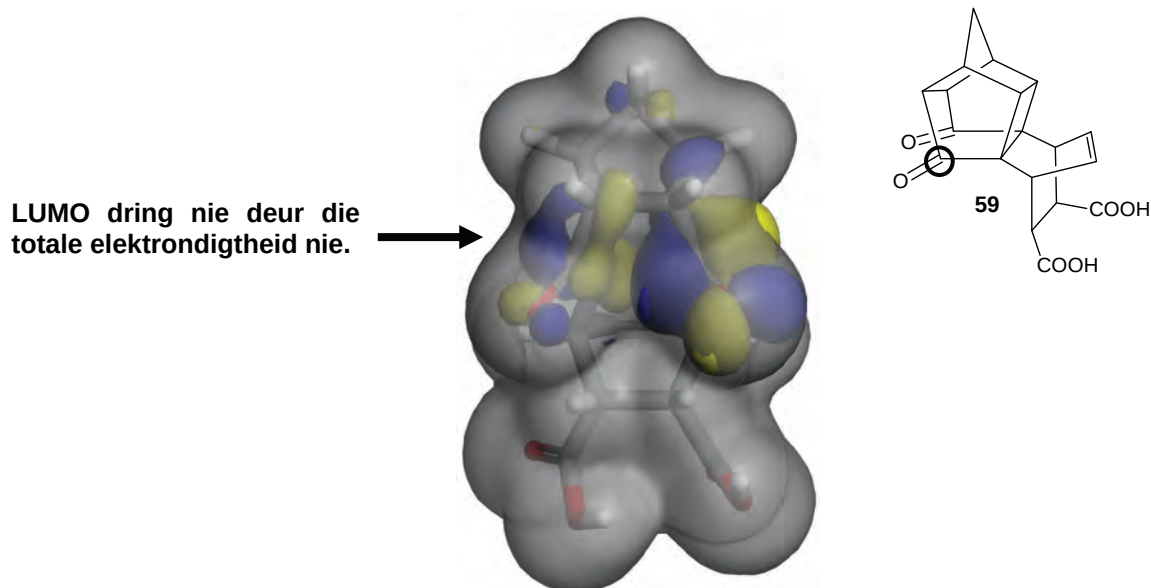
4.5 Gevolgtrekking

Aangesien alle pogings om die oksieme **28** en **71** na amiene om te skakel onsuksesvol was, kon geen fosfiengroep gekoppel word nie. Hokstrukture gebaseer op **1A** blyk dus in die algemeen nie geskik te wees as uitgangstowwe vir amiengefunksionaliseerde dendrimeerkerne nie. Met die voordeel van hierdie gewaarwording kan voorgestel word dat die sintese van die amien **81** verder ondersoek sou kon word (**Skema 4.27**).

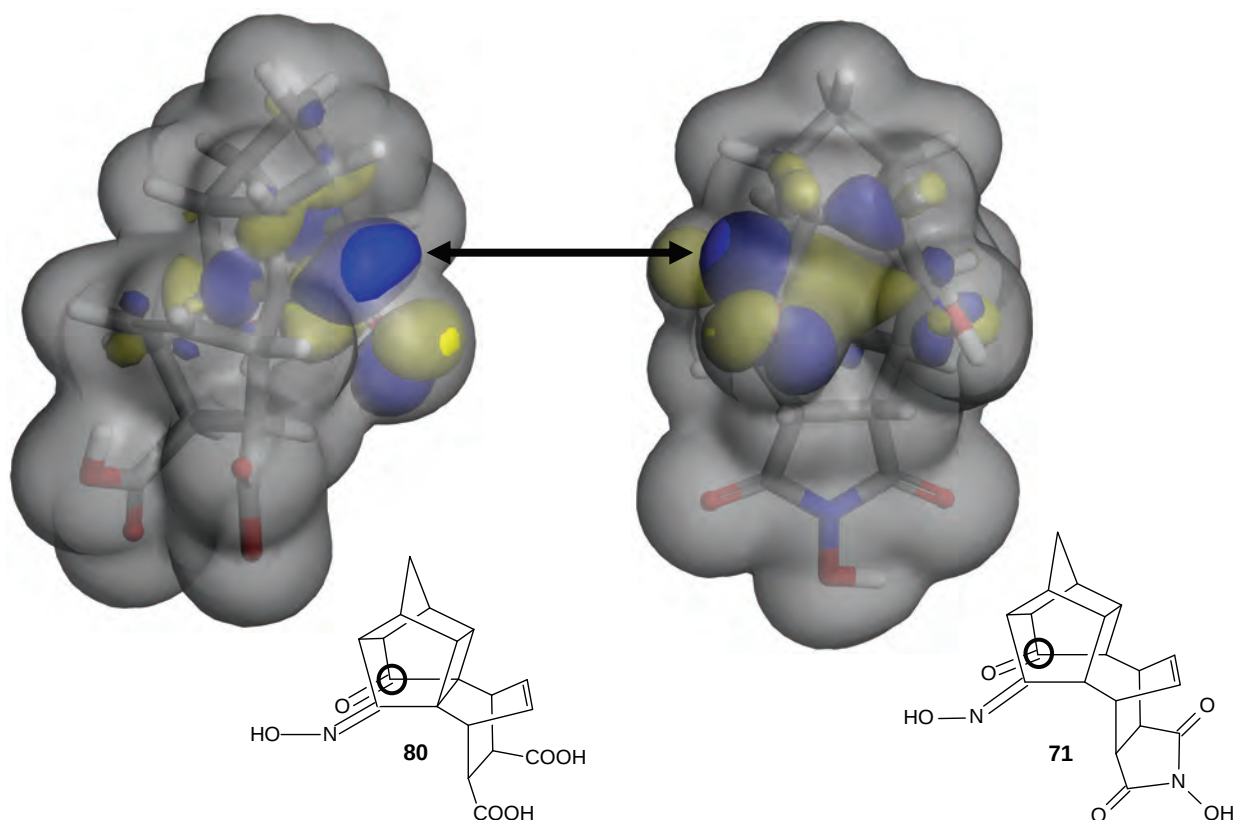


Skema 4.27 Moontlike verdere werk - sintese van die amien **81**.

Molekuulmodellering (DMol³, Accelrys Materials Studio® 5.0) dui aan dat 'n lob van die LUMO slegs by een van die karbonielkoolstofatome van die dikarboksielsuur **59** deur die totale elektrondigtheid druk. Hieruit is die gevolgtrekking gemaak dat slegs een van die karbonielgroepe waarskynlik na 'n oksiemgroep omgeskakel sou kon word (**Figuur 4.10**)



Figuur 4.10 LUMO en totale elektrondigtheid van **59**.



Figuur 4.11 LUMO's en totale elektrondigtheid van **80** en **71**

Daar is eksperimenteel gevind dat **71** nie met LiAlH_4 na 'n amien gereduseer kan word nie. Vergelyking van die mate waartoe die LUMO's van **80** en **71** deur die totale elektrondigtheid druk (**Figuur 4.11**), lei daarom tot die gevolgtrekking dat **80** moontlik wel reaktief teenoor reduksie met LiAlH_4 sou wees. Die amien **81** sal dus waarskynlik toeganklik wees deur hierdie sinteseroete (**Skema 4.27**).

Uit die eksperimentele resultate en modellering kan die gevolgtrekking gemaak word dat die teenwoordigheid van elektrononttrekkende groepe aan die siklobutaanring die reaktiwiteit van die karbonielgroepe en oksiemgroepe aan die teenoorgestelde kant van die struktuur negatief beïnvloed. Verdere eksperimentele en teoretiese werk is egter nodig om die omvang van hierdie effek te bepaal. Dit kan dus voorspel word dat dit waarskynlik in die algemeen moeilik sal wees om 'n PCU-gebaseerde dendrimeerkern met elektrononttrekkende groepe aan die siklobutaankant te berei.

QED

Eksperimentele data is met behulp van die volgende instrumente verkry:

5.1. Analitiese apparaat

Smeltpuntbepaling
Büchi B-540 smeltpuntapparaat. Smeltpunte is ongekorrigeerd.
Infrarooispektroskopie (IR)
Nicolet Magna-IR 550 Series II spektrofotometer; Bruker Tensor 27 spektrofotometer
Massaspektrometrie (MS)
Micromass Autospec TOF massaspektrofotometer
Gaschromatografie-Massaspektrometrie (GC-MS)
Agilent 6890N GC toegerus met 'n Agilent 7683 outomatiese monsternemer, ZB-1 kapillêre kolom (30.0m x 320µm x 1.00 µm) en 'n Agilent 5973 MSD. Inspuitingsvolume: 0.2 µL (outomatiese inspuiting) Splitverhouding: 50 : 1 Temperatuurprogram: 110 tot 290°C, 25°C·min ⁻¹ Finale temperatuur: 290°C vir 15min Programduur: 26 min
Kernmagnetieseresonansspektroskopie (KMR)
Varian Gemini-300 KMR spektrometer; Bruker Avance III Ultra shield, 600 MHz

5.2. Molekuulmodellering

5.2.1. Hardware

Trosrekenaar ("cluster") met 352 prosesseerders ("CPUs")

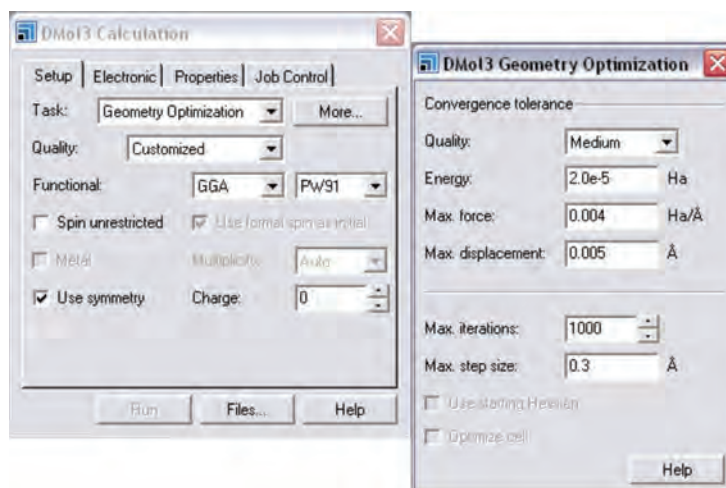
- Spesifikasies: Vier-en-veertig berekeningsnodes. Vier-en-veertig dual quad core HP 64-bit (x86_64) lemme ("blades") met CPU spoed 3 GHz en 10 – 12 GB RAM per lem.
- Bedryfstelsel: Scientific Linux SL weergawe 4.5 (Beryllium) x86_64.
- Trosrekenaarbestuursagteware: Rocks 4.3 trosrekenaarsagteware.

5.2.2. Sagteware

Molekuulmodellering is uitgevoer met DMol³ DFT van Accelrys Materials Studio[®] 5.0. Enkele konformeersoektogte is met Spartan '08 weergawe 1.2.0 uitgevoer.

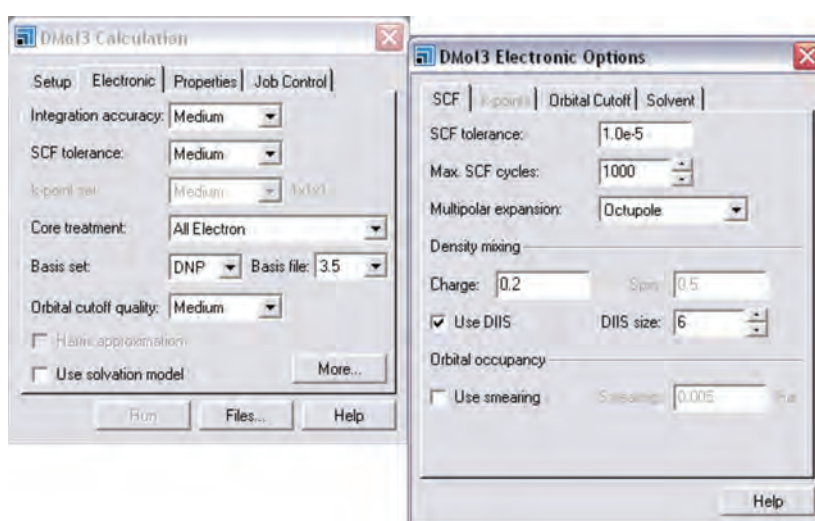
5.2.3. Geometrie-optimalisering

Geometrie-optimalisering is met die algemene gradiëntapproksimasiefunksionaal (GGA) PW91 uitgevoer (**Figuur 5.1**). As kriteria vir optimalisering is energie (2×10^{-5} Ha), maksimum krag ($0.004 \text{ Ha} \cdot \text{\AA}^{-1}$) en maksimum verplasing ($0.005 \text{ \AA}$) gebruik.



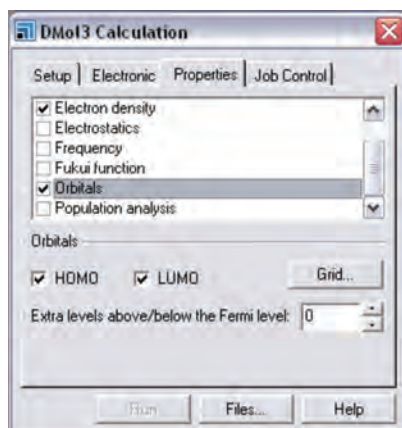
Figuur 5.1 Opstelling vir geometrie-optimalisering met DMol³.

Die maksimum iterasies is na 1000, die multiplisiteit na outomaties en die lading na nul verstel (**Figuur 5.2**). 'n Maksimum stapgrootte van $0.3 \text{ \AA}$ is gebruik. In hierdie studie is van 'n dubbel numeries gepolariseerde basisstel (DNP-basisstel) gebruik gemaak. 'n Minimum toleransie van 1×10^{-5} Ha is vir die selfvolhoudende veld (SCF) gebruik en die maksimum SCF-siklusse is na 1000 verstel (**Figuur 5.2**).



Figuur 5.2 Elektroniese opstelling vir geometrie-optimalisering met DMol³.

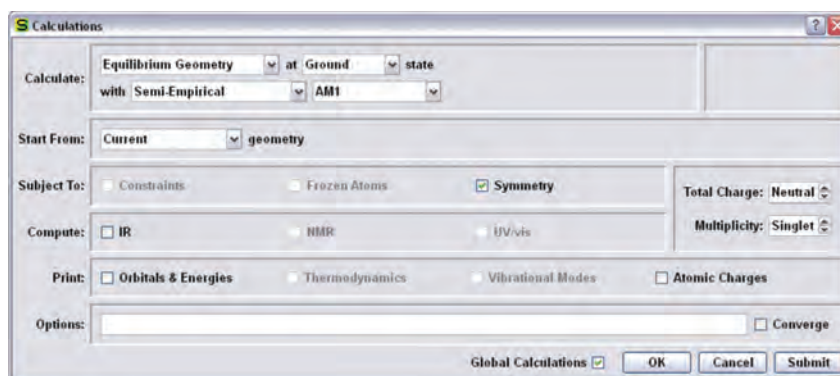
Die totale elektrondigtheid, HOMO's en LUMO's is vir elke geometrie-geoptimaliseerde struktuur bepaal (**Figuur 5.3**).



Figuur 5.3 Eienskappe bereken vir geometries-geoptimaliseerde strukture.

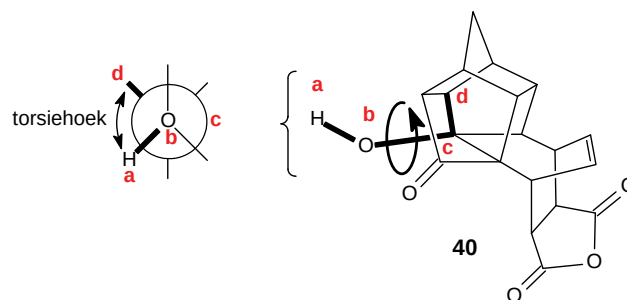
5.2.4. Konformeersoektog

'n Konformeersoektog is met Spartan '08 weergawe 1.2.0 uitgevoer. Die strukture is geoptimaliseer deur van die semi-empiries metode en die AM1 basisstel gebruik te maak (**Figuur 5.4**).

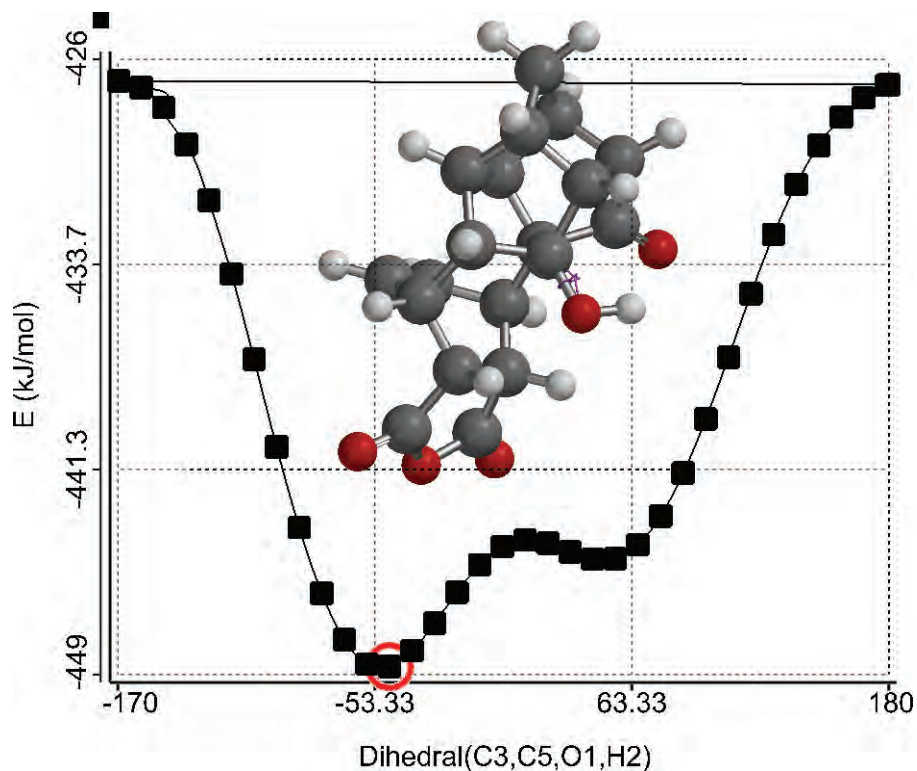


Figuur 5.4 Geometriese optimalisering van strukture met Spartan'08.

'n Torsiehoek (diëderhoek, tweevlakshoek) is gedefinieer deur die posisie van vier atome **a**, **b**, **c** en **d** vas te hou ("constrain") soos aangedui in **Figuur 5.5**. Die torsiehoek is daarna gevarieer deur rotasie om die binding tussen **b** en **c**. Die rotasie is vanaf -180° tot $+179^\circ$ uitgevoer in 36 stappe waartydens die groep **a** telkens 10° ten opsigte van die groep **d** geroteer is. 'n Grafiese voorstelling van konformeerenergie teen torsiehoek toon die konformeer met die laagste energie (**Grafiek 4.1**).



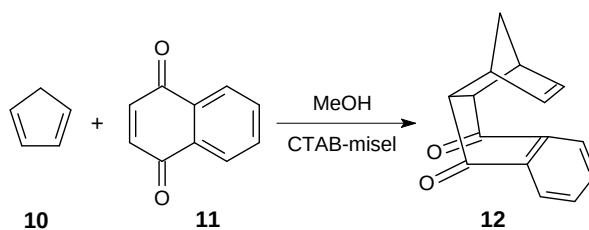
Figuur 5.5 Bepaling van die torsiehoek.



Grafiek 4.1 Bepaling van die oriëntasie van die hidroksielgroep van **40**.

5.3. Sinteses

5.3.1. Sintese van Diels-Alderadduk **12**



1,4-Naftakinoon (0,800 g) en CTAB-misel (0.200 g) is in metanol (200 cm³) opgelos. Vars bereide (gekraakte) 1,3-siklopentadien (1.000 g) is hierna bygedrup terwyl die reaksiemengsel magneties

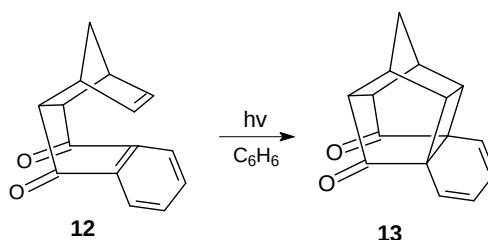
geroer is. Na 'n reaksietyd van 3 ure is die metanol onder verminderde druk tot 'n klein volume ingedamp waarna die produk as wit kristalle uitgesak het. 'n Oormaat water is by die moederloog gevoeg en die presipitaat is herhaaldelik afgespoel om die oortollige CTAB-misel te verwyder.

% Opbrengs: 86% (0.980 g)

Smeltpunt: 101,5 °C

SPEKTRA: IR-, MS- en KMR-data stem ooreen met gepubliseerde data⁶¹.

5.3.2. Sintese van 13



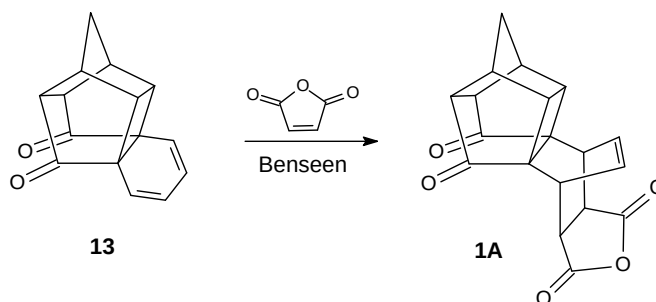
'n Benseenoplossing (250 cm³) van die adduk **12** (9,550 g) is in Pyrex buise verseël en vir twee ure met 'n mediumdrukultraviolette gloeilamp bestraal. Hierna is die oplosmiddel onder verminderde druk verwyder. Die residu is kontinuu met n-heptaan geëkstraheer waarna indamping die produk **13** as liggeel kristalle gelewer het.

% Opbrengs: 78% (7,490 g)

Smeltpunt: 109,3 °C

SPEKTRA: IR-, MS- en KMR-data stem ooreen met gepubliseerde data.⁶¹

5.3.3. Sintese van die tetraoon 1A



'n Oplossing van **13** (5.000 g) en MA (2.186 g) in benseen (50 cm³) is vir 24 uur onder terugvloei-toestand verhit. Die produk (**1A**) het uit die reaksiemengsel gesak en is afgefiltreer.

% Opbrengs: 92% (6,520 g)

Smeltpunt: 306.0 °C

IR-data (KBr) ν_{maks} 3006, 2995, 1868, 1786, 1739, 1225, 1102, 926, 789, 788 cm^{-1}

MS-data (EI, 70 eV): M^+ by m/z 322. Afbraak: m/z 304, 276, 250, 224, 167, 128 en 66

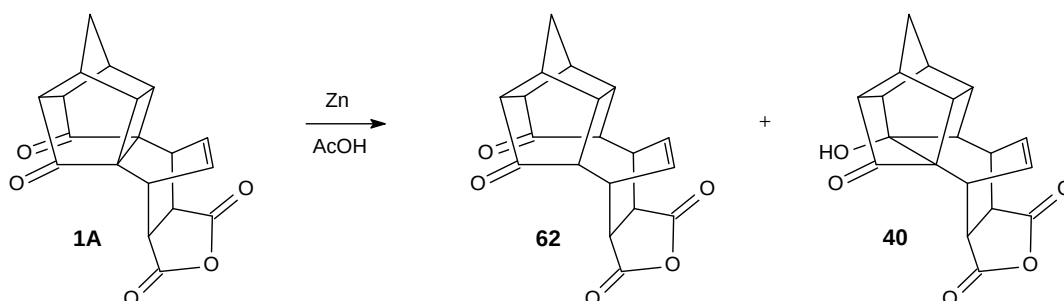
KMR-data

^1H -KMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ_H 1.735, δ_H 1.772 (J_{AB} =11.10 Hz, 1H, d), δ_H 1.808, δ_H 1.993 (J_{AB} =11.10 Hz, 1H, d), δ_H 2.670 (2H, m), δ_H 2.798 (2H, m), δ_H 2.978 (1H, m), δ_H 3.236 (2H, m), δ_H 3.709 (2H, m), δ_H 6.585 (2H, m)

^{13}C -KMR (75 MHz, d_6 -DMSO): δ_C 31.94, δ_C 40.33, δ_C 41.07, δ_C 43.17, δ_C 52.53 (5 × metienkoolstofseine), δ_C 38.66 (C-19, CH_2 -brugkoolstof), δ_C 55.56 (kwaternêre koolstofsein) δ_C 132.65 (metileenkoolstofsein), δ_C 173.22 (karbonielkoolstofsein van anhidriedring), δ_C 212.37 (C-3 en C-10 karbonielkoolstofsein)

SPEKTRA: IR (Spektrum A1), MS (Spektrum B1) en KMR (Spektrum C1)

5.3.4. Sink-asynsuurreduksie van 1A



'n Mengsel van ysasynsuur (80 cm^3), geaktiveerde sinkpoeier (3.000 g) en **1A** (1.000 g) is vir vier ure onder terugvloei-toestande verhit. Die oplossing is van die ongereageerde sink gedekanteer en met water verdun. 'n Dichloormetaan-ekstraksie is uitgevoer en 'n kristallyne mengsel van twee produkte **62** en **40** is geïsoleer. Die mengsel kon nie geskei word nie.

% Opbrengs van mengsel: 98% (0.980 g)

GC-MS data: m/z 322 (18.128min) en m/z 324 (26.169 min)

MS-data (EI, 70eV): M^+ by m/z 322. Afbraak: m/z 304, 281, 267, 207 en 66; M^+ by m/z 324: m/z 306, 278, 250, 207 en 128

KMR-data vir 40

^1H -KMR (300 MHz, d_6 -DMSO): $\delta_{\text{H}}1.542$, $\delta_{\text{H}}1.578$ ($J_{\text{AB}}=10.87$ Hz, 1H, d), $\delta_{\text{H}}1.737$, $\delta_{\text{H}}1.773$ ($J_{\text{AB}}=10.87$ Hz, 1H, d), $\delta_{\text{H}}2.059$ (2H, m), $\delta_{\text{H}}2.283$ (1H, m), $\delta_{\text{H}}2.384$ (2H, m), $\delta_{\text{H}}2.455$ (1H, m), $\delta_{\text{H}}3.274$ (1H, m), $\delta_{\text{H}}4.195$ (2H, m), $\delta_{\text{H}}4.399$ (2H, m), $\delta_{\text{H}}5.930$ (1H, m), $\delta_{\text{H}}6.417$ (piek integreer vir 4H maar 2H is afkomstig vanaf **62**, m)

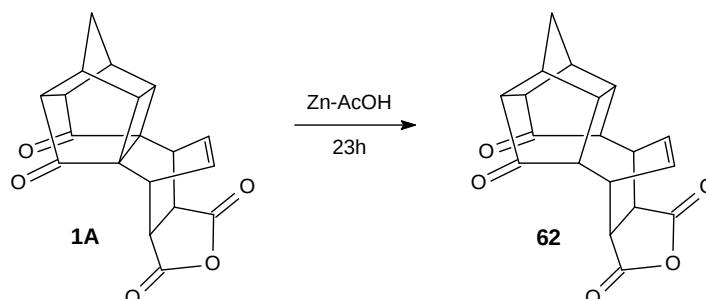
^{13}C -KMR (75 MHz, d_6 -DMSO): $\delta_{\text{C}}34.72$ (C-19, CH_2 -brugkoolstof), $\delta_{\text{C}}35.96$, $\delta_{\text{C}}37.40$, $\delta_{\text{C}}38.66$, $\delta_{\text{C}}44.24$, $\delta_{\text{C}}45.09$, $\delta_{\text{C}}45.14$, $\delta_{\text{C}}46.63$, $\delta_{\text{C}}47.99$, $\delta_{\text{C}}48.39$, $\delta_{\text{C}}49.06$, $\delta_{\text{C}}51.71$ (11 $\times$ metienkoolstofseine), $\delta_{\text{C}}54.35$ (kwaternêre koolstofseine), $\delta_{\text{C}}84.73$ (hidroksielkoolstofseine), $\delta_{\text{C}}133.94$, $\delta_{\text{C}}137.74$ (metileenkoolstofseine), $\delta_{\text{C}}175.15$, $\delta_{\text{C}}175.88$ (karbonielkoolstofseine van anhidriedring), $\delta_{\text{C}}213.14$ (C-3 en C-10 karbonielkoolstofseine)

KMR-spektra vir 62

^1H -KMR (300 MHz, d_6 -DMSO): $\delta_{\text{H}}1.291$, $\delta_{\text{H}}1.326$ ($J_{\text{AB}}=10.60$ Hz, 1H, d), $\delta_{\text{H}}1.397$, $\delta_{\text{H}}1.431$ ($J_{\text{AB}}=10.60$ Hz, 1H, d), $\delta_{\text{H}}2.613$ (4H, m), $\delta_{\text{H}}2.800$ (2H, m), $\delta_{\text{H}}3.214$ (4H, m), $\delta_{\text{H}}4.399$ (2H, m), $\delta_{\text{H}}6.417$ (piek integreer vir 4H maar 2H afkomstig vanaf **40**, m)

^{13}C -KMR (75 MHz, d_6 -DMSO): $\delta_{\text{C}}35.96$ (C-19, CH_2 -brugkoolstof), $\delta_{\text{C}}31.10$, $\delta_{\text{C}}41.27$, $\delta_{\text{C}}45.57$, $\delta_{\text{C}}52.82$, $\delta_{\text{C}}54.52$ (5 metienkoolstofseine), $\delta_{\text{C}}132.91$ (metileenkoolstofseine), $\delta_{\text{C}}175.88$ (karbonielkoolstofseine van anhidriedring), $\delta_{\text{C}}217.22$ (C-3 en C-10 karbonielkoolstofseine)

SPKTRA: IR (Spektrum A4), **MS** (Spektrum B4) en **KMR** (Spektrum C4)

5.3.5. Invloed van verlengde reaksietyd op die sink-asynsuurreduksie van 1A

'n Mengsel van ysasynsuur (80 cm^3), geaktiveerde sinkpoeier (3.000 g) en **1A** ($3,019\text{ g}$) is vir drie-en-twintig ure onder terugvloei-toestande verhit. Na afloop van die reaksie is H_2O (20 cm^3)

bygevoeg waarna 'n dichloormetaanekstraksie uitgevoer is. Die reaksie lewer **62** as enigste produk.

% Opbrengs: 83% (2.500 g)

Smeltpunt: 295.6 °C

IR-data (KBr) ν_{maks} 3422, 2968, 1837, 1771, 1733, 1242, 936 cm^{-1}

GC-MS data: 324g/mol (26.169 min)

MS-data (EI, 70eV): M^+ by m/z 324. Afbraak: m/z 306, 306, 278, 250, 207 en 128

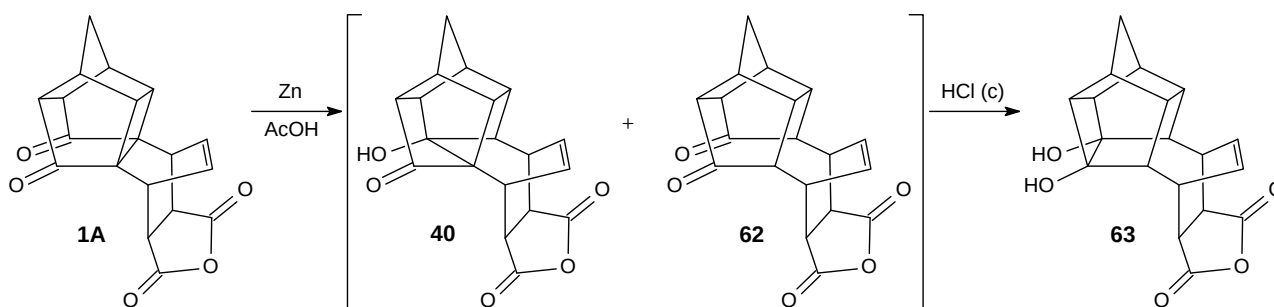
KMR-data

^1H -KMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ_H 1.291, δ_H 1.326 (J_{AB} =10.60 Hz, 1H, d), δ_H 1.397, δ_H 1.431 (J_{AB} =10.60 Hz, 1H, d), δ_H 2.613 (4H, m), δ_H 2.800 (2H, m), δ_H 3.214 (4H, m), δ_H 4.399 (2H, m), δ_H 6.417 (2H, m)

^{13}C -KMR (75 MHz, d_6 -DMSO): δ_C 32.99 (C-19, CH_2 -brugkoolstof), δ_C 31.10, δ_C 40.33, δ_C 41.72, δ_C 45.58, δ_C 52.83, δ_C 54.54 (6 $\times$ metienkoolstofseine), δ_C 132.92 (metileenkoolstofseine), δ_C 175.89 (karbonielkoolstofsein), δ_C 217.23 (karbonielkoolstofsein van anhidriedring)

SPEKTRA: IR (Spektrum A5), MS (Spektrum B5) en KMR (Spektrum C5)

5.3.6. Verwydering van ongereageerde sink met gekonsentreerde soutsuur



Na afloop van die sink-asynsuurreduksie van **1A** is ongereageerde sink in die reaksiefles verwyder deur soutsuur (20 cm^3) drupsgewys by te voeg. Die reaksiemengsel is toegelaat om af te koel waarna H_2O (20 cm^3) bygevoeg en 'n dichloormetaanekstraksie uitgevoer is. Die reaksie lewer die diol **63** as enigste produk.

% Opbrengs: 95% (1.917 g)

Smeltpunt: 269.8 °C

IR-data (KBr) ν_{maks} 3564, 3446, 2958, 1770, 1733, 1227, 1088, 933 cm^{-1}

MS-data (EI, 70 eV): M^+ by m/z 326. Afbraak: m/z 308, 280, 252, 236 en 110

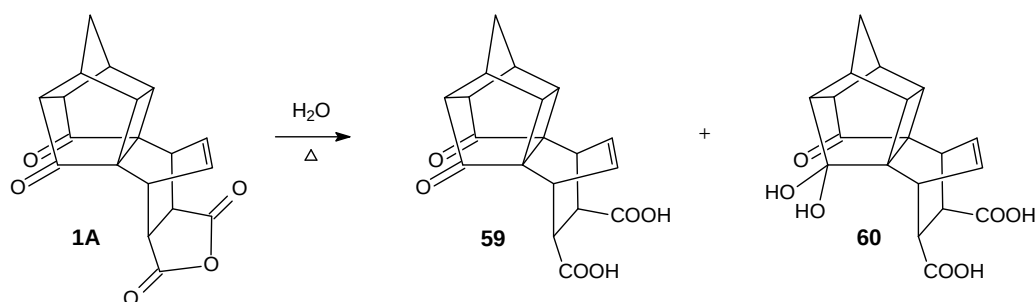
KMR-spektra:

^1H -KMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ_H 0.939, δ_H 0.974 (J_{AB} =10.27 Hz, 1H, d), δ_H 1.335, δ_H 1.370 (J_{AB} =10.27 Hz, 1H, d), δ_H 2.224 (6H, m), δ_H 2.422 (2H, m), δ_H 3.017 (2H, m), δ_H 4.499 (2H, m), δ_H 5.454 (2H, m), δ_H 6.342 (2H, m)

^{13}C -KMR (75 MHz, d_6 -DMSO): δ_C 32.54, δ_C 41.28, δ_C 41.82, δ_C 42.44, δ_C 46.04, δ_C 49.83 (6 $\times$ metienkoolstofseine), δ_C 35.03 (C-19, CH_2 -brugkoolstof), δ_C 83.39 (metileenkoolstofsein), δ_C 134.21 (hidroksielkoolstofsein), δ_C 176.10 (karbonielkoolstofsein)

SPKTRA: IR (Spektrum A8), MS (Spektrum B8) en KMR (Spektrum C8)

5.3.7. Gepoogde sintese van die hidraat van 1A



1.000 g van die tetraoon (**1A**) is opgelos in 1000 cm^3 water en vir 5 ure onder terugvloei-toestande verhit. Die oplossing is toegelaat om af te koel en die produk het as wit kristalle uitgesak. Analise van produk toon dat die hidraat van **1A** nie gevorm het nie, maar dat die dikarboksielsuur **59** en die hidraat **60** as produk verkry is.

IR-data (KBr) ν_{maks} 3430, 3052, 2987, 2950, 2864, 1774, 1741, 1717, 1222, 1088, 915, 664 cm^{-1}

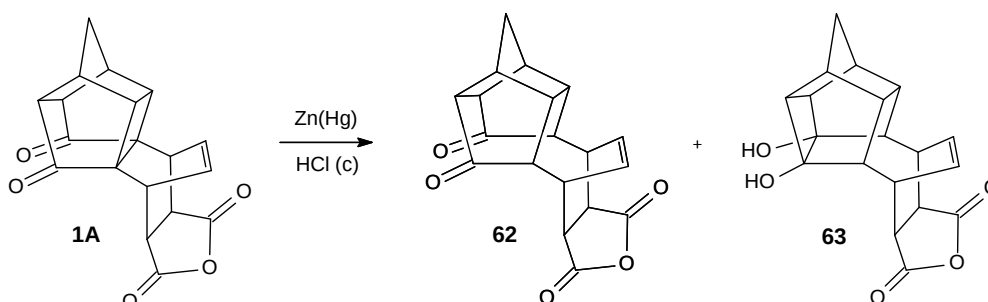
KMR-spektra

^1H -KMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ_H 1.699, δ_H 1.716 (J_{AB} =10.36 Hz, 1H, d), δ_H 1.833, δ_H 1.850 (J_{AB} =10.36 Hz, 1H, d), δ_H 2.490 (1H, s), δ_H 2.568 (2H, s), δ_H 2.682 (2H, s), δ_H 2.857 (4H, d), δ_H 3.192 (2H, s), δ_H 3.341 (1H, s, OH), δ_H 6.350 (2H, s), δ_H 12.002 (2H, s)

^{13}C -KMR (75 MHz, d_6 -DMSO): δ_C 33.23, δ_C 40.16, δ_C 40.94, δ_C 41.24, δ_C 43.11, δ_C 53.21, δ_C 55.74, δ_C 131.83 (metileenkoolstofsein), δ_C 173.37 (karbonielkoolstofsein), δ_C 213.25 (dikarboksielsuur-koolstofsein)

SPEKTRA: IR (Spektrum A6) en **KMR** (Spektrum C6)

5.3.8. Clemmensenreduksie van **1A**



1A (1.000 g) is in 'n mengsel van dichloormetaan (15 cm³), metanol (2 cm³) en H₂O (20 cm³) opgelos en by kamertemperatuur geroer. Hierna is sinkamalgaam (12.000g) in klein porsies bygevoeg en toegelaat om vir 'n verdere 24 uur te roer. Die reaksiemengsel is hierna toegelaat om af te koel, waarna H₂O (20 cm³) bygevoeg is. Die oplossing is van die ongereageerde sink gedekanteer en 'n dichloormetaanekstraksie is uitgevoer. Indamping van die organiese fase van die reaksiemengsel het 'n mengsel van diol **62** en diol **63** in 'n verhouding van 9:1 gelever.

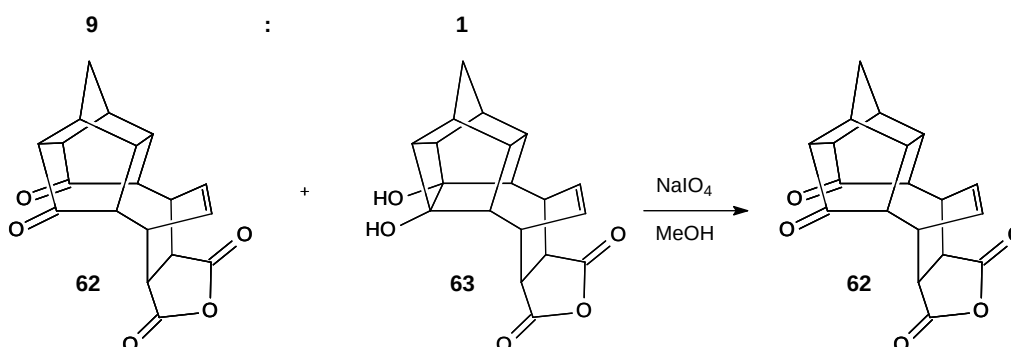
Verbinding 62: Sien 5.3.4.

SPEKTRA: IR (Spektrum A5), **MS** (Spektrum B5) en **KMR** (Spektrum C5)

Verbinding 63: Sien 5.3.6.

SPEKTRA: IR (Spektrum A8), **MS** (Spektrum B8) en **KMR** (Spektrum C8)

5.3.9. Oksidasie van die produkte van die Clemmensenreduksie van **1A**



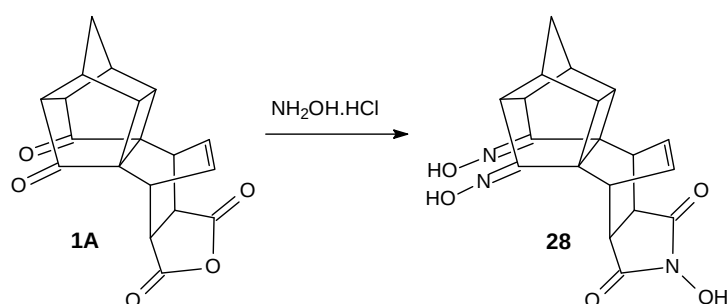
Die produkte van die Clemmensenreduksie van **1A** (**63** en **62**) is in 'n mengsel van metanol (35 cm³), water (140 cm³) en chloroform (15 cm³) opgelos. Die reaksiemengsel is verhit om die oplosbaarheid van die kristalle te verhoog. Natriumperjodaat (0.800g) is bygevoeg en die reaksiemengsel is oornag by kamertemperatuur geroer. 'n Dichloormetaanekstraksie is uitgevoer en indamping van die organiese fase lewer **62** as enigste produk.

SPEKTRA: IR (Spektrum A5), **MS** (Spektrum B5) en **KMR** (Spektrum C5)

5.3.10. Algemene prosedure vir die sintese van oksieme

Die gekose uitgangstof is in absolute etanol (80 cm^3) opgelos. Hidroksielamienhidrochloried (60 mmol per karbonielgroep) en NaOAc (120 mmol per karbonielgroep) is by die suspensie gevoeg. Die reaksiemengsel is vir 24 uur by kamertemperatuur onder stikstof geroer. Die gevormde produkte het uitgesak en is afgefiltreer.

5.3.10.1. Sintese van dioksiem 28



Uitgangstof	NaOAc	NH ₂ OH·HCl	%Opbrengs	Smeltpunt
1.000 g	4.000 g	2.000 g	86.5% (0.984 g)	326.7 °C

IR-data (KBr) ν_{maks} 3314 en 3441 (hidroksielstrekvibrasies), 1705 (karbonielstrekvibrasie), 1234, 1217 cm^{-1}

MS-data (EI, 70 eV): Swak M^+ by m/z 337 as gevolg van verlies van NO-fragment (m/z 30); **(VAB)** $[M+1]^+$ by m/z 368. Afbraak: m/z 353, 338, 154 en 136

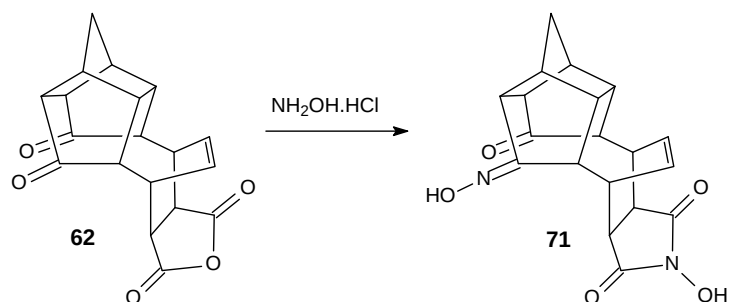
KMR-spektra:

^1H -KMR (600 MHz, d_6 -DMSO): δ_H 1.397, δ_H 1.415 (J_{AB} =10.66 Hz, 1H, d), δ_H 1.742, δ_H 1.760 (J_{AB} =10.66 Hz, 1H, d), δ_H 2.325 (2H, m), δ_H 2.478 (1H, m), δ_H 2.503 (1H, m), δ_H 3.126 (2H, m), δ_H 3.445 (2H, m), δ_H 3.587 (2H, m), δ_H 6.34 (2H, m), δ_H 10.61 (3 OH)

^{13}C -KMR (150 MHz, d_6 -DMSO): δ_C 33.20, δ_C 36.75, δ_C 42.79, δ_C 43.77, δ_C 44.33 (5 $\times$ metienkoolstofseine), δ_C 37.89 (C-19, CH_2 -brugkoolstof), δ_C 51.84 (kwaternêre koolstofaatom), δ_C 132.22 (metileenkoolstofseine), δ_C 160.80 (imienkoolstofseine van oksiemgroep), δ_C 173.57 (karbonielkoolstofseine)

SPEKTRA: IR (Spektrum A2), **MS** (Spektrum B2) en **KMR** (Spektrum C2)

5.3.10.2. Sintese van oksiem 71



Uitgangstof	NaOAc	NH ₂ OH.HCl	%Opbrengs	Smeltpunt
0.500 g	3.030 g	1.284 g	81% (0.400 g)	286.7 °C

IR-data (KBr) ν_{maks} 3442, 3309, 2961, 1777, 1706, 1218, 888 cm^{-1}

MS-data (VAB): $[M+1]^+$ by m/z 355. Afbraak: m/z 307, 289, 154, 136 en 107

KMR-data

¹H-KMR (600 MHz, d₆-DMSO): δ_H 1.486, δ_H 1.504 (J_{AB} =10.38 Hz, 1H, d), δ_H 1.605, δ_H 1.622 (J_{AB} =10.38 Hz, 1H, d), δ_H 2.287 (2H, m), δ_H 2.431 (2H, m), δ_H 2.581 (1H, m), δ_H 2.914 (2H, m), δ_H 3.183 (2H, m), δ_H 3.332 (1H, m), δ_H 3.603 (1H, m), δ_H 4.241 (1H, d), δ_H 6.070 (2H, m), δ_H 10.567 (1H, s), δ_H 10.679 (1H, s)

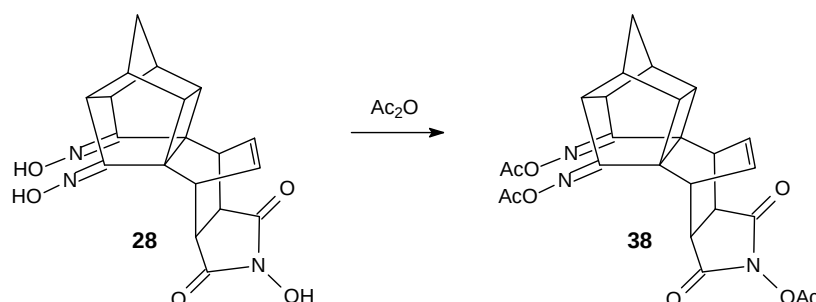
¹³C-KMR (150 MHz d₆-DMSO): δ_C 29.37, δ_C 33.77, δ_C 35.62, δ_C 39.22, δ_C 41.96, δ_C 43.62, δ_C 45.48, δ_C 48.12, δ_C 48.56, δ_C 49.07, δ_C 52.39, δ_C 53.51 (12 × metienkoolstofseine), δ_C 32.22 (C-19, CH₂-brugkoolstof), δ_C 132.21, δ_C 132.43 (metileenkoolstofseine), δ_C 162.25 (imienkoolstofsein van oksiemgroep), δ_C 175.17, δ_C 175.33 (karbonielkoolstofseine van hidroksielimiedring), δ_C 217.89 (karbonielkoolstofsein)

SPEKTRA: IR (Spektrum A10), MS (Spektrum B10) en KMR (Spektrum C10)

5.3.11. Algemene prosedure vir asetileringreaksies

Die gekose uitgangstof is in 'n 2:3 mengsel van asynsuur en asynsuuranhidried opgelos. NaOAc is bygevoeg en die reaksiemengsel is vir 2 ure gerefluks. Die oplossing is toegelaat om af te koel waarna 'n etielasetaat ekstraksie uitgevoer is.

5.3.11.1. Asetilering van 28



Uitgangstof	NaOAc	Ac ₂ O-AcOH	%Opbrengs	Smeltpunt
0.200 g	0.020 g	15 cm ³	56% (0.137 g)	246.5 °C

IR-data (KBr) ν_{maks} 1847, 1760, 1729 (drie pieke is karbonielstrekvibrasies), 1374, 1208 (C(=O)-O strekvibrasie, 1163, 1068, 921 cm⁻¹)

MS-data (EI, 70 eV): M⁺ by m/z 435 en m/z 392

KMR-spektra

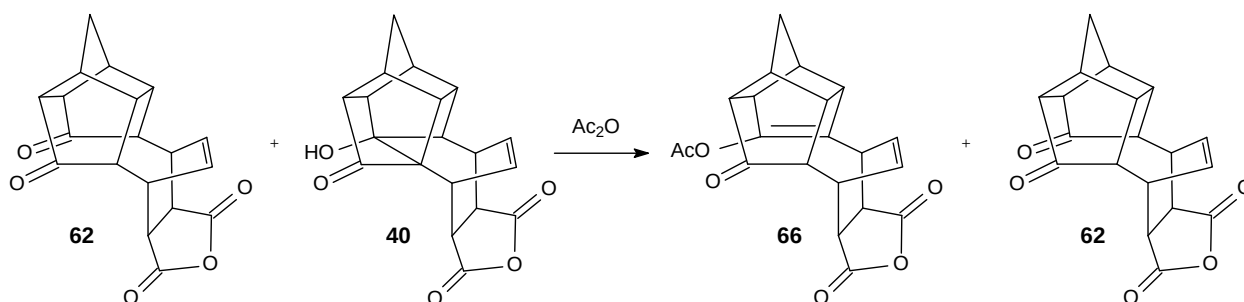
¹H-KMR (600 MHz, d₆-DMSO): δ_{H} 1.507, δ_{H} 1.525 (J_{AB} =11.10 Hz, 1H, d), δ_{H} 1.832, δ_{H} 1.851 (J_{AB} =11.10 Hz, 1H, d), δ_{H} 2.125 (3H, s), δ_{H} 2.495 (3H, s), δ_{H} 2.305 (2H, m), δ_{H} 2.705 (2H, m), δ_{H} 3.410 (2H, m), δ_{H} 3.615 (2H, m), δ_{H} 3.728 (2H, m), δ_{H} 6.415 (1H, m)

¹³C-KMR (150 MHz, d₆-DMSO): δ_{C} 17.12 (metielkoolstofsein van imiedring), δ_{C} 19.35 (metielkoolstofseine van twee ekwivalente aetaatgroepe), δ_{C} 38.33 (C-20, CH₂-brugkoolstof), δ_{C} 32.52, δ_{C} 40.06, δ_{C} 43.69, δ_{C} 44.91, δ_{C} 45.74 (5 metienkoolstofseine), δ_{C} 52.86 (twee ekwivalente kwaternêre koolstofseine C-2 en C-11), δ_{C} 132.29 (metileenkoolstofsein), δ_{C} 168.20 (imienkoolstofsein), δ_{C} 170.40, δ_{C} 170.08, δ_{C} 173.06 (karbonielkoolstofseine)

SPEKTRA: IR (Spektrum A3), MS (Spektrum B3) en KMR (Spektrum C3)

5.3.11.2. Asetilering van 40

IR-data (KBr) ν_{maks} 3564 en 3446 (hidroksielstrekvibrasies), 1733 en 1770 (karbonielstrekvibrasies), 1227, 1088, 933 cm⁻¹



Uitgangstof	NaOAc	Ac_2O -AcOH	%Opbrengs (66)	Smeltpunt
1.341 g	0.040 g	20 cm ³	33% (0.448 g)	216.0 °C

GC-MS-data: m/z 366 (21.317min)

MS-data (EI, 70eV): M^+ by m/z 366. Afbraak: m/z 324, 306, 278, 250 en 207

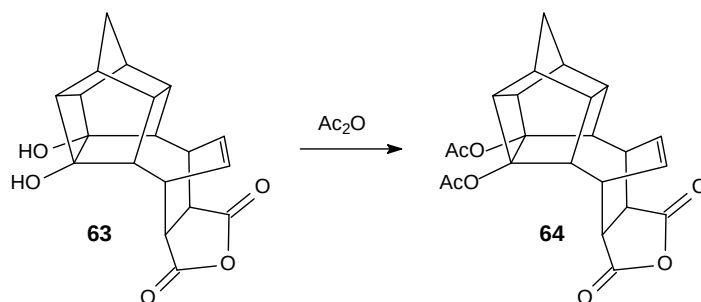
KMR-spektra

^1H -KMR (300 MHz, d_6 -DMSO): $\delta_{\text{H}}1.520$, $\delta_{\text{H}}1.556$ ($J_{\text{AB}}=10.85$ Hz, 1H, d), $\delta_{\text{H}}1.603$, $\delta_{\text{H}}1.640$ ($J_{\text{AB}}=10.85$ Hz, 1H, d), $\delta_{\text{H}}2.075$ (3H, s), $\delta_{\text{H}}2.214$ (1H, m), $\delta_{\text{H}}2.376$ (2H, m), $\delta_{\text{H}}2.629$ (1H, m), $\delta_{\text{H}}2.759$ (1H, m), $\delta_{\text{H}}2.874$ (1H, m), $\delta_{\text{H}}3.056$ (2H, m), $\delta_{\text{H}}3.345$ (1H, m), $\delta_{\text{H}}4.011$ (1H, m), $\delta_{\text{H}}4.421$ (1H, d), $\delta_{\text{H}}6.118$ (1H, m), $\delta_{\text{H}}6.271$ (1H, m)

^{13}C -KMR (75 MHz, d_6 -DMSO): $\delta_{\text{C}}20.66$ (metielkoolstof van asetaatgroep) $\delta_{\text{C}}32.37$, $\delta_{\text{C}}32.72$, $\delta_{\text{C}}40.33$, $\delta_{\text{C}}43.32$, $\delta_{\text{C}}45.32$, $\delta_{\text{C}}45.58$, $\delta_{\text{C}}48.00$, $\delta_{\text{C}}48.92$, $\delta_{\text{C}}50.06$, $\delta_{\text{C}}51.34$, $\delta_{\text{C}}53.22$ (11 metieenkoolstofseine), $\delta_{\text{C}}33.20$ (C-19, CH_2 -brugkoolstof), $\delta_{\text{C}}130.09$, $\delta_{\text{C}}149.70$ (C-2 en C-3, metileenkoolstofseine), $\delta_{\text{C}}133.03$, $\delta_{\text{C}}134.23$ (C-17 en C-18, metileenkoolstofseine), $\delta_{\text{C}}167.12$, $\delta_{\text{C}}174.22$, $\delta_{\text{C}}175.98$, $\delta_{\text{C}}218.01$ (karbonielkoolstofseine)

SPEKTRA: IR (Spektrum A7), MS (Spektrum B7) en KMR (Spektrum C7)

5.3.11.3. Asetilering van diol 63



Uitgangstof	NaOAc	Ac ₂ O-AcOH	%Opbrengs	Smeltpunt
0.400 g	0.030 g	20 cm ³	85% (0.426 g)	254.4 °C

IR-data (KBr) ν_{maks} 3424, 2964, 2953, 1783, 1744, 1244, 1232, 1215, 1198, 922 cm⁻¹

GC-MS-data (EI, 70eV): m/z 366 (21.317 min) en m/z 368 (20.414 min); M⁺ by m/z 366. Afbraak: m/z 324, 306, 278, 250 en 207; M⁺ by m/z 368. Afbraak: m/z 350, 325, 308 en 279

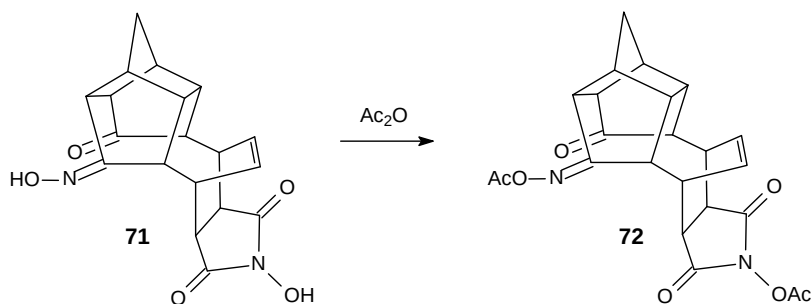
KMR-spektra

¹H-KMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ_{H} 1.071, δ_{H} 1.076 (J_{AB} = 10.77 Hz, 1H, d), δ_{H} 1.410, δ_{H} 1.446 (J_{AB} = 10.77 Hz, 1H, d), δ_{H} 2.126 (2H, m), δ_{H} 2.086 (4H, m), δ_{H} 2.258 (3H, s), δ_{H} 3.042 (4H, m), δ_{H} 3.202 (2H, m), δ_{H} 3.348 (1H, m), δ_{H} 4.115 (2H, m), δ_{H} 6.371 (2H, m)

¹³C-KMR (75 MHz, d₆-DMSO): δ_{C} 21.53 (metielkoolstofsein van twee ekwivalente asetaatgroepe), δ_{C} 34.33 (C-20, CH₂-brugkoolstof), δ_{C} 31.87, δ_{C} 41.10, δ_{C} 41.57, δ_{C} 41.76, δ_{C} 43.55, δ_{C} 47.87 (6 metienkoolstofseine), δ_{C} 88.15 (C-3 en C-10 katernêre koolstofseine), δ_{C} 134.43 (metileenkoolstofseine), δ_{C} 168.55 (karbonielkoolstofseine van anhidriedring), δ_{C} 175.31 (karbonielkoolstofseine van asetaatgroepe)

SPEKTRA: IR (Spektrum A9), MS (Spektrum B9) en KMR (Spektrum C9)

5.3.11.4. Asetileringsreaksie van oksiem 71



Uitgangstof	NaOAc	Ac ₂ O-AcOH	%Opbrengs	Smeltpunt
-------------	-------	------------------------	-----------	-----------

0.042 g	0.004 g	10 cm ³	71% (0.036 g)	247.4 °C
---------	---------	--------------------	---------------	----------

IR-data (KBr) ν_{maks} 3440.3 (hidroksielstrekvibrasie), 2950, 1818, 1769, 1733 (drie pieke afkomstig vanaf karbonielstrekvibrasie) 1372, 1200 en 1167 cm⁻¹

MS-data (EI, 70 eV): M⁺ by m/z 396 en m/z 380

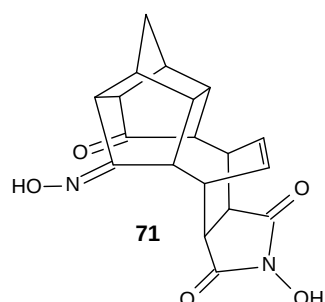
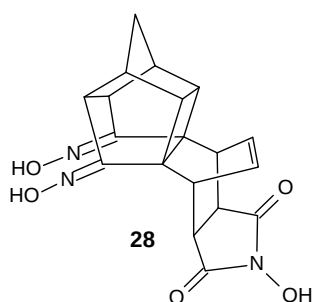
KMR-spektra

¹H-KMR (600 MHz, d₆-DMSO): δ_{H} 1.559, δ_{H} 1.577 (J_{AB} = 10.71 Hz, 1H, d), δ_{H} 1.685, δ_{H} 1.667 (J_{AB} = 10.71 Hz, 1H, d), δ_{H} 2.186 (3H, s), δ_{H} 2.301 (3H, m), δ_{H} 2.408 (3H, m), δ_{H} 2.509 (2H, m), δ_{H} 2.536 (1H, m), δ_{H} 2.728 (2H, m), δ_{H} 3.092 (1H, m), δ_{H} 3.324 (1H, m), δ_{H} 3.916 (1H, m), δ_{H} 4.498 (1H, m), δ_{H} 6.124 (2H, m)

¹³C-KMR (150 MHz, d₆-DMSO): δ_{C} 17.11, δ_{C} 19.35 (2 × metielkoolstofseine van die asetaatgroepe), δ_{C} 32.31 (C-20, CH₂-brugkoolstof), δ_{C} 29.08, δ_{C} 33.74, δ_{C} 36.93, δ_{C} 39.61, δ_{C} 41.82, δ_{C} 43.68, δ_{C} 45.44, δ_{C} 48.27, δ_{C} 49.11, δ_{C} 50.68, δ_{C} 52.01, δ_{C} 53.33 (12 × metienkoolstofseine), δ_{C} 132.60, δ_{C} 131.68 (metileenkoolstofseine), δ_{C} 165.70 (imienkoolstofseine), δ_{C} 172.55, δ_{C} 172.79 (karbonielkoolstofseine van imiedring), δ_{C} 172.33, δ_{C} 167.23 (karbonielkoolstofseine van die asetaatgroepe), δ_{C} 217.62 (C-10 karbonielkoolstofseine)

SPEKTRA: IR (Spektrum A3), MS (Spektrum B3) en KMR (Spektrum C3)

5.3.12. Gepoogde amiensintese vanuit 28 en 71



5.3.12.1. Reduksie van 28 met LiAlH₄⁸⁴

Die oksiem **28** (0.918 g) is in droë THF (50 cm³) opgelos. Hierby is 'n oplossing van LiAlH₄ (0.294 g) in THF drupsgewys gevoeg. Die reaksiemengsel is vir 3 ure gerefluks. Die reaksiemengsel is hierna afgekoel in 'n ysbad, waarna H₂O (3 cm³) en NaOH (2 cm³) drupsgewys bygevoeg is. Ekstraksie van die waterige mengsel met chloroform/THF (1:1) lewer geen amienprodukte nie.

5.3.12.2. Reduksie van 71 met LiAlH_4 ⁸⁴

Die oksiem **71** (0.918 g) is in droë THF (50 cm³) opgelos. Hierby is 'n oplossing van LiAlH_4 (0.294 g) in THF drupsgewys gevoeg. Die reaksiemengsel is vir 3 ure gerefluks. Die reaksiemengsel is hierna afgekoel in 'n ysbad, waarna H_2O (3 cm³) en NaOH (2 cm³) drupsgewys bygevoeg is. Ekstraksie van die waterige mengsel met chloroform/THF (1:1) lewer geen amienprodukte nie.

5.3.12.2. Reduksie van 71 met Zn-AcOH ¹⁰⁷

'n Mengsel van asynsuur (80 cm³), geaktiveerde sinkpoeier (3.000 g) en **71** (1.000 g) is vir 24 ure onder terugvloei-toestande verhit. Die oplossing is van die ongereageerde sink gedekanteer en verdun met water waarna 'n dichloormetaanekstraksie uitgevoer is. Geen amienprodukte was teenwoordig in die organiese- of waterfase nie.

5.3.12.3. Reduksie van 71 met natrium in etanol¹⁰⁸

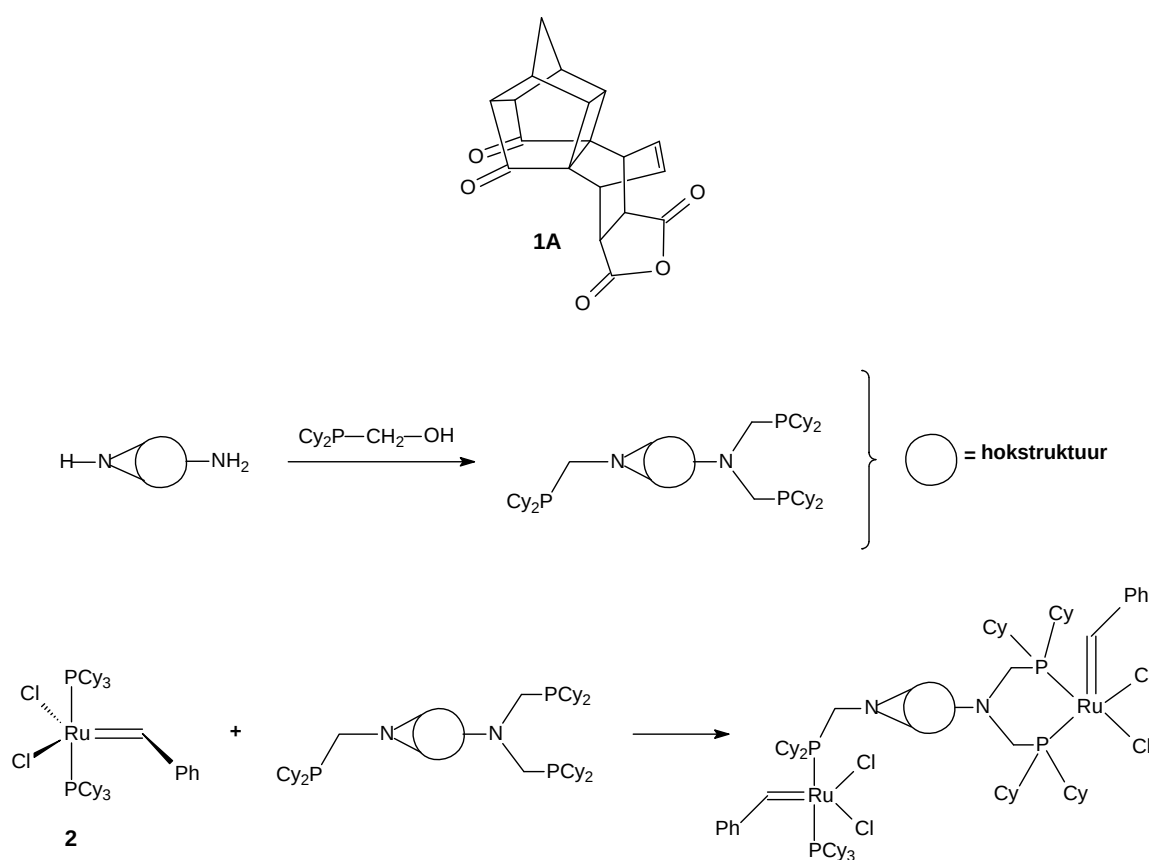
Die uitgangstof **71** (1.000 g) is opgelos in absolute etanol (50 cm³) en vir 2 ure gerefluks. Die reaksiefles is van warm plaat verwyder en natrium (2.000g) sodanig bygevoeg dat die vorming van waterstofgas matig was. Die reaksiefles is teruggeplaas op die verhittingsmantel en vir 'n verdere 2 ure gerefluks. Verdunde H_2SO_4 (80 cm³) is hierna versigtig bygevoeg. Die reaksiemengsel is ingedamp tot 'n klein volume en gewas met 'n 25% NaOH oplossing. 'n Dichloormetaanekstraksie is uitgevoer. Geen amienprodukte was teenwoordig in die organiese- of waterfase nie.

5.3.12.4. Reduksie van 71 met sink en ammoniumformaat¹⁰⁶

Ammoniumformaat (1.000g), sink (3.000 g) en die uitgangstof **71** (1.000 g) is in metanol (50 cm³) opgelos en is vir 24 uur onder terugvloei-toestande verhit. Die reaksiemengsel is van die ongereageerde sink gedekanteer. Die reaksiemengsel is ingedamp tot 'n klein volume waarna 30 cm³ water bygevoeg is en 'n etielasetaat ekstraksie uitgevoer is. Geen produkte was teenwoordig in die organiese- of waterfase nie.

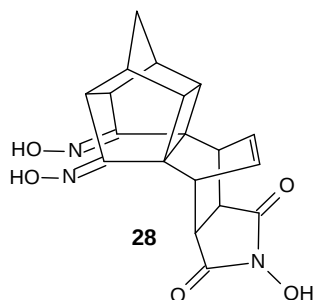
Modellering en sintese van alisikliese dendrimeerligande vir alkeenmetatese

Die koppeling van homogene katalisatore aan dendrimere met star kerne is een moontlike strategie om die hergebruik van hierdie verbindings in 'n industriële omgewing moontlik te maak. In hierdie studie is gepoog om die goed-gedefinieerde ruteniumkarbeenkompleks **2** aan die alisikliese verbinding **1A** te koppel. Ten einde hierdie doel te bereik is gepoog om **1A** met amiengroepe te funksionaliseer om die koppeling van fosfiengroepe moontlik te maak. Die katalisator **2** sou hierna deur middel van 'n fosfienuitruilingsreaksie aan die hokstruktuur gekoppel kon word (**Skema 6.1**).

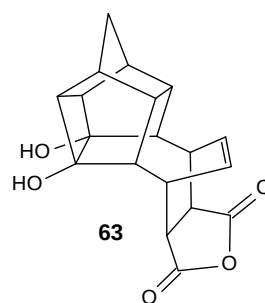
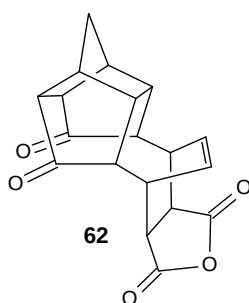
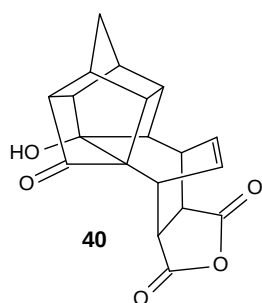


Skema 6.1 Skematiese voorstelling van die aanvanklike doelwit van die projek.

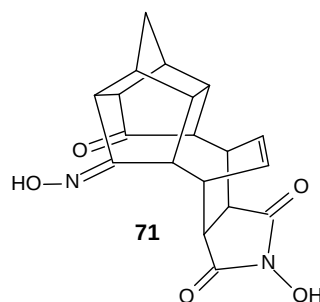
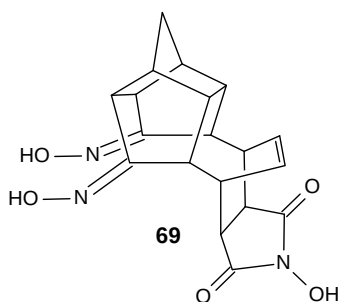
Daar is van oksieme gebruik gemaak as voorgangers in pogings om amiene met hokstrukture vanaf **1A** te berei. Gevolglik is die dioksiem **28** vanuit **1A** gesintetiseer. Reduksie van **28** was onsuksesvol. Molekuulmodellering het aangetoon dat die lobbe van die LUMO van die oksiemkoolstofatome van **28** nie deur die totale elektrondigtheid dring nie. Hierdie waarneming dui daarop dat **28** waarskynlik nie met nukleofiele, soos die hidriedioon, sal reageer nie. Die rede vir die onreaktiwiteit van **28** is ondersoek. Dit blyk uit molekuulmodellering die imiedring die oksiemkoolstofatome van **28** deaktiveer.



Op grond van hierdie waarnemings is gepoog om die koolstofskelet van **1A** te wysig om sodoende steurende interaksies tussen die karbonielgroepe uit te skakel. Clemmensenreduksie van **1A** het egter nie die verwagte ketol **40** gelewier nie, maar 'n mengsel van **62** en **63**. Verlengde reaksietye het slegs **63** as produk gelewier.



Reduksie van **1A** met sink in asynsuur het 'n mengsel van **62** en **40** gelewier wat nie geskei kon word nie. Vervolgens is die aanwendbaarheid van **62** as moontlike dendrimeerkern verder ondersoek. Laasgenoemde verbinding is verkry deur oksidasie van die diol **63** met natriumperjodaat. Pogings om die dioksiem **69** vanaf **62** te sintetiseer het misluk en slegs die mono-oksiem **71** het gevorm.



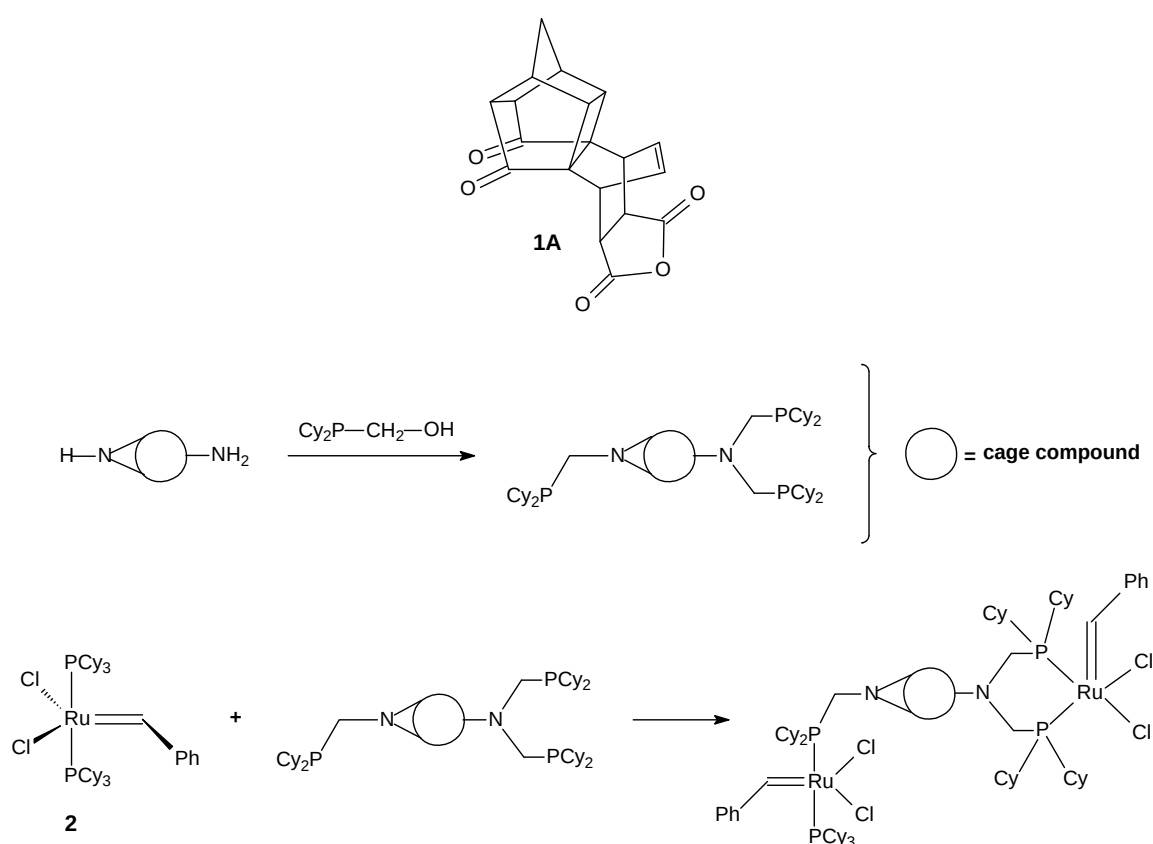
Reduksie van **71** met LiAlH_4 was onsuksesvol. Molekuulmodellering het aangetoon dat die oksiemkoolstofatoom geen LUMO het nie en dat die karbonielkoolstofatoom waarskynlik onreaktief teenoor nukleofiele sou wees. Verskeie metodes is aangewend om die oksiemverbinding **71** na amienverbindings te reduceer. Geen van hierdie pogings was suksesvol nie. Die rede vir die onreaktiwiteit van **71** is minder duidelik as in die geval van **28**.

Aangesien dit nie moontlik was om die hokverbinding **1A** met amiengroepe te funksionaliseer nie, was dit nie moontlik om fosfiengroepe (en dus ook nie die Grubbs-I katalisator) aan **1A** te koppel nie. Hokstrukture gebaseer op **1A** blyk dus in die algemeen nie geskik te wees as uitgangstof vir amiengefunksionaliseerde dendrimeerkerne nie.

Sleutelwoorde: hokstrukture, hokamiene, dendrimeer, alisikliese dendrimeerligande, dendritiese katalisatore.

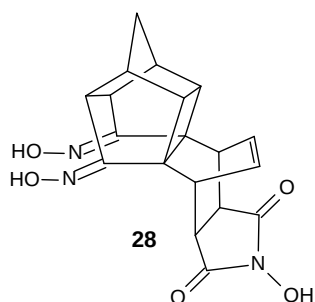
Modelling and synthesis of alicyclic dendrimer ligands for alkene metathesis

Coupling homogeneous catalysts to dendrimers with rigid nuclei is one possible strategy to recycle these compounds in an industrial environment. During this study attempts were made to attach the well-defined ruthenium carbene complex **2** to the alicyclic compound **1A**. To achieve this goal attempts were made to functionalise **1A** with amine groups to facilitate the attachment of phosphine groups. The catalyst **2** would then be attached through a phosphine exchange reaction (**Scheme 6.1**).

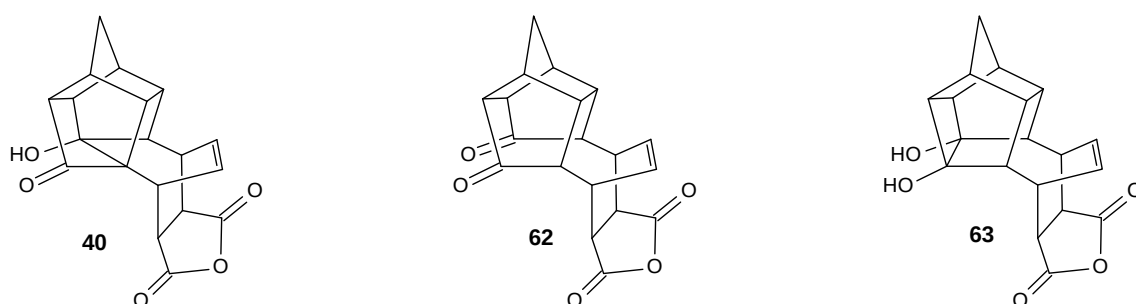


Scheme 6.1 Schematic representation of the initial aim of the project.

Oximes were used as precursors in attempts to prepare cage amines from **1A**. For this purpose, the dioxime **28** was prepared from **1A**. Reduction of **28** was unsuccessful. Molecular modelling showed that the lobes of the LUMOs of the oxime carbon atoms of **28** do not protrude from the total electron density of this molecule. This observation indicates that **28** would probably not react with nucleophiles, such as the hydride ion. Molecular modelling was used to probe the unreactive nature of oxime **28**. The probe revealed that the imide ring deactivates the oxime groups in this compound.



Based on these results, attempts were made to change the carbon framework of **1A** to eliminate unwanted interaction between the carbonyl groups. Clemmensen reduction of **1A** did not yield the expected ketol **40**, but gave a mixture of **62** and **63**. Extended reaction times yielded **63** only.



Reduction of **1A** with zinc and acetic acid produced a mixture of **62** and **40** that could not be separated. Consequently, the applicability of **62** as a possible dendrimer nucleus was investigated. Compound **62** was obtained by oxidation of the diol **63** with sodium periodate. Attempts to synthesise the dioxime **69** from **62** failed and only the mono oxime **71** was obtained.



Reduction of **71** with lithium aluminium hydride was unsuccessful. Molecular modelling revealed that the oxime carbon atom does not have a LUMO and that the carbonyl carbon atom would probably be unreactive towards nucleophiles. Several other attempts were made at reducing the oxime **71** to an amine. None of these attempts met with any success. The reason for the unreactive nature of **71** is less clear than in the case of **28**.

Failure to produce a cage amine from **1A** or derivatives of **1A** meant failure in functionalising the cage system with phosphine groups and coupling the Grubbs-I catalyst. It seems that cage

compounds based on **1A** are generally not suitable as starting materials for amine-functionalised dendrimer nuclei.

Key words: cage compounds, cage amines, dendrimer, alicyclic dendrimer ligands, dendritic catalysis.

