

Tin-bemiddeling van Inositolderivatisering

deur

Mare-Loe Prinsloo

**Proefskrif ingelewer vir die graad
Doktor in die Wysbegeerte (Chemie)**



aan die

Universiteit van Stellenbosch

Promotor

Dr. M.W. Bredenkamp

Stellenbosch

Maart 2000

Verklaring

Ek, die ondergetekende, verklaar hiermee dat die werk in hierdie proefskrif vervat, my eie oorspronklike werk is en dat dit nie vantevore in die geheel of gedeeltelik by enige ander universiteit ter verkryging van 'n graad voorgelê is nie.

M. Prinsloo

Maart 2000

Opsomming

Die doel van hierdie proefskrif is om met behulp van tin-bemiddelde reaksies onderskeid te maak tussen die vier sones in die *mio*-inositolring, wat bestaan uit vyf aaneenlopende ekwatoriale hidroksigroepe en een aksiale hidroksigroep. Die verwagting was om vinnig, effektiewe chemiese beheer oor die genoemde heksitol te verkry om sodoende chemies en kommersiëel munt te slaan uit die farmaseutiese werking van die fosfaatafgeleides van *mio*-inositol.

As eerste uitgangspunt is 1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.I) berei, wat lei tot die vorming van 'n tetrol waarvan die een punt naasliggend aan 'n aksiale asetaalsuurstofatoom en die ander punt naasliggend aan 'n ekwatoriale asetaalsuurstof is. As voortsetting is die selektiewe beskerming van posisie 3 (*D-mio*-inositol) ondersoek. Velerlei probleme lei tot die selektiewe sililering van die asetaal by posisie 5 (II.VII). Die silieleter vorm die basis van al die daaropvolgende ondersoeke omdat dit die siklitol in 'n *trans*-diol en 'n geïsoleerde mono-ol verdeel en die verskillende hidroksigroepe daarvan makliker van mekaar onderskei kan word.

Dit is inderdaad moontlik om die *trans*-diol van die mono-ol te onderskei deur karbonilering of allilidenering. In albei gevalle vind ringannulering plaas. In die geval van die karbonilering is die gevormde vyflidring minder stabiel as wat die geval is vir die allilideengroep. Die rede hiervoor is dat die karbonaatkoolstofatoom sp^2 -gehibridiseer is terwyl die ooreenstemmende koolstofatoom van die allilideen sp^3 -gehibridiseer is.

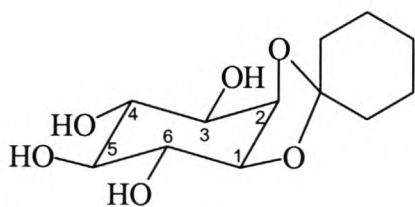
Ontwikkelingswerk is op die rasemiese 1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII) gedoen ten einde dit op die chirale kamferasetaalanalooë toe te pas. Die oorgang van rasemies na chiraal is egter problematies aangesien die kamferasetaal moeiliker vorm en selfs as dit vorm toon die reaksies, soos byvoorbeeld die sililering, ander selektiwiteit as wat die geval is vir die rasemiese mengsel. Sililering van die kamferasetaal lei tot sililering van die kamfer self.

(*S*)-(-)-kamferoïelchloried is gevolglik as chirale hulpreagens gebruik om posisie 6 van die rasemiese 1,2,3,4,5-beskermd-*mio*-inositol te beskerm. Hierdie benadering

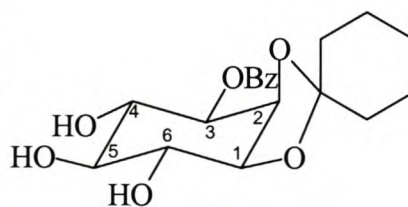
los die problematiek rondom die beskerming van posisie 6 sowel as die induksie van chiraliteit op. Die twee diastereomere wat op hierdie wyse vorm, kan albei in die sintese van onderskeidelik IP₃ en IP₄ gebruik word, wat die verlies aan helfte van die produk verhoed.

Behalwe die daarstelling van bruikbare chirale differensiël-beskernde *mio*-inositolafgeleides wat gebruik kan word om 'n verskeidenheid chirale *mio*-inositolafgeleides te berei, het hierdie ondersoek nuwe toepassings in tin-bemiddelde derivatisering van suikers daargestel.

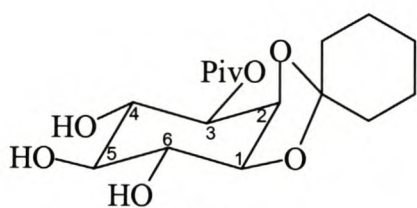
Die volgende verbinding is gedurende die verloop van hierdie ondersoek gesintetiseer, waar verbinding vir die eerste keer gesintetiseer is word dit aangedui deur die verbinding se nommer **vet** (bold) te druk.



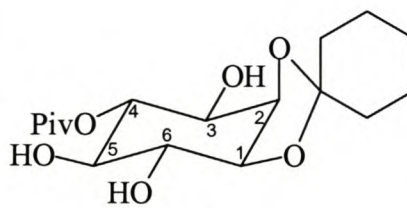
II.I



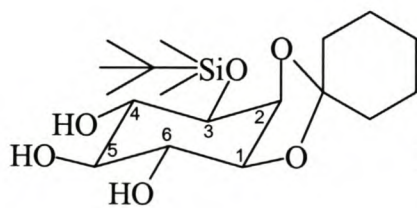
II.II



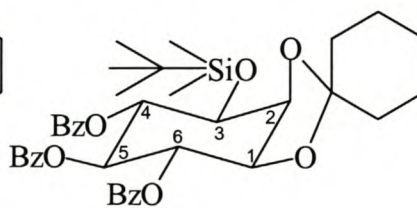
II.III



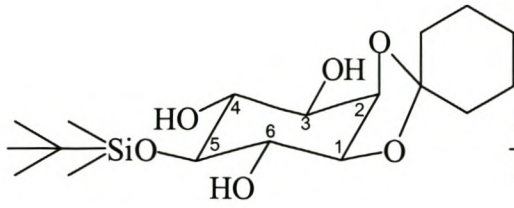
II.IV



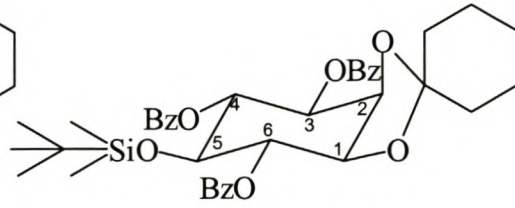
II.V



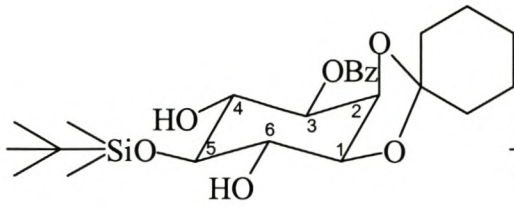
II.VI



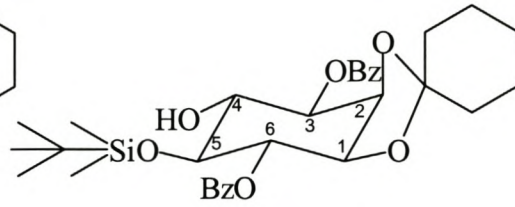
II.VII



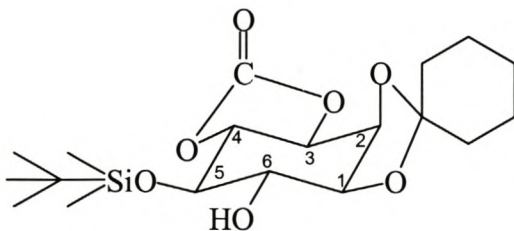
II.VIII



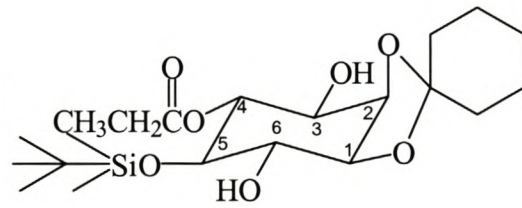
IV.I



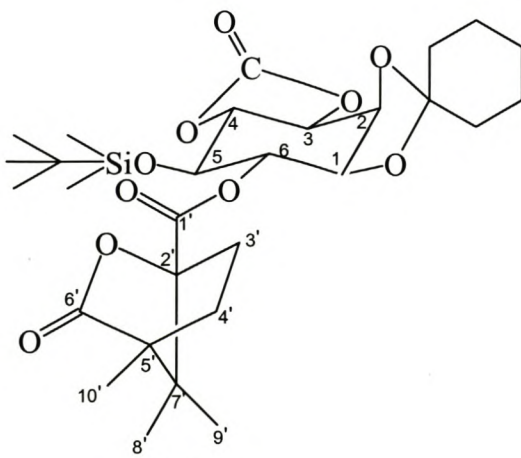
IV.II



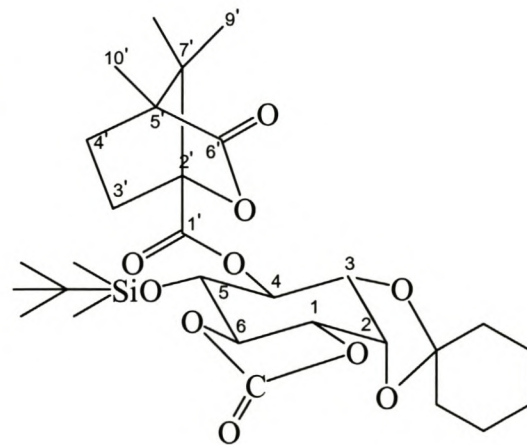
IV.VII



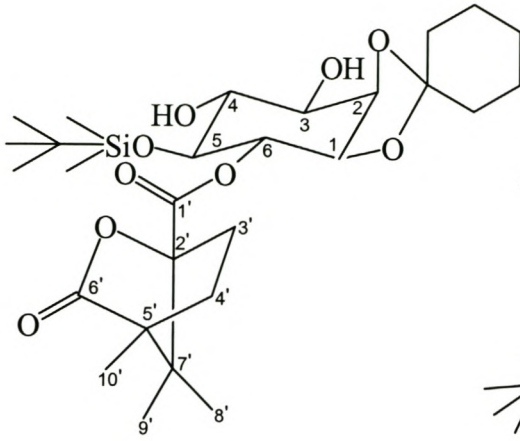
IV.VIII



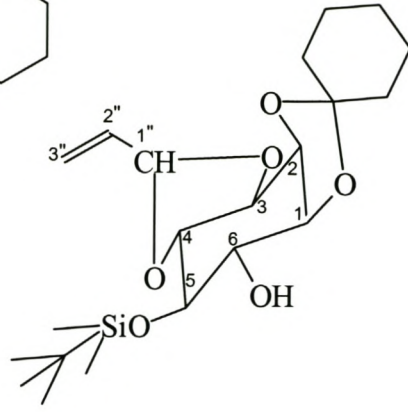
V.I



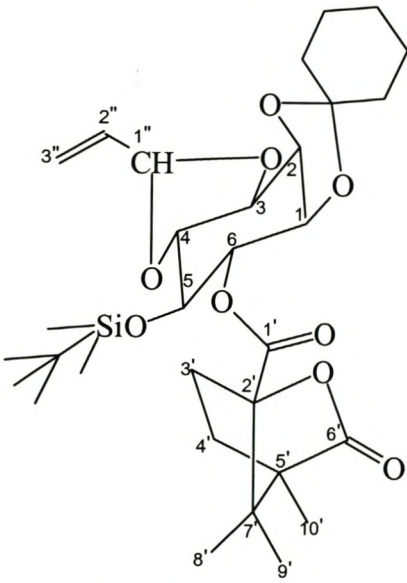
V.II



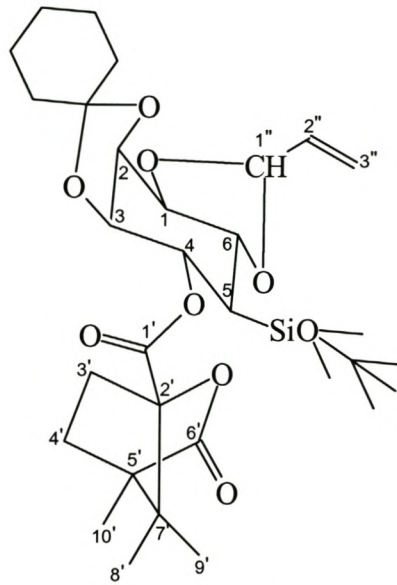
V.III



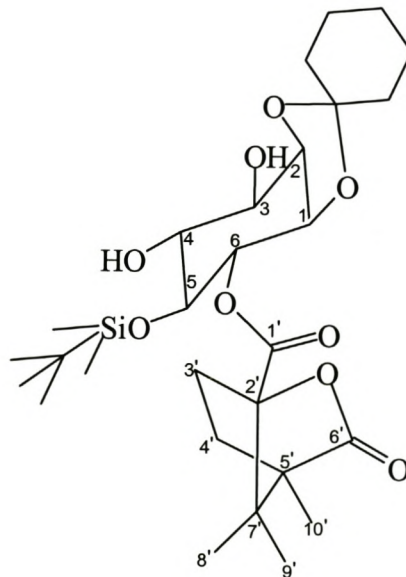
VI.III



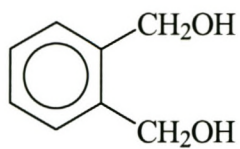
VI.IV (nie-polêr)



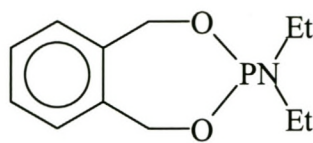
VI.V (polêr)



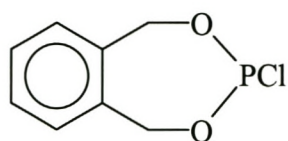
VI.VI



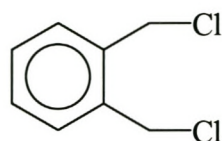
VII.I



VII.II



VII.IV



VII.V

Summary

The aim of this thesis is to use tin-mediated reactions to differentiate between the four zones in the *myo*-inositol ring that consists of five contiguous equatorial and one axial hydroxyl groups. It is expected to give chemical control over the hexitol that can be put to good use in commercializing the phosphate derivatives of *myo*-inositol that are of pharmaceutical value.

As point of departure 1,2-*O*-cyclohexylidene-*myo*-inositol (II.I) was synthesized that contains a tetrol with one end adjacent to an axial acetal oxygen and the other end adjacent to an equatorial acetal oxygen. The selective protection of position 3 (D-*myo*-inositol) was investigated. Various problems lead to the selective silylation of the acetal at position 5. The silane forms the basis of the subsequent investigation because the cyclitol is now divided into an isolated mono-ol and a *trans*-diol allowing for easier differentiation between the various hydroxyl groups.

It was indeed possible to differentiate the *trans*-diol from the mono-ol by using carbonylation and allylidenation. Ring closure occurs in both cases. In the carbonylation case the resultant five-membered ring is less stable than that of the allylidene due to the sp^2 hybridized carbon atom of the carbonate compared to the sp^3 hybridized carbon of the allylidene group.

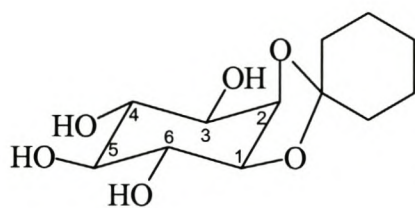
Preliminary work was done on the racemic 1,2-*O*-cyclohexylidene-*myo*-inositol (II.VII) in order to use the acquired technology on the chiral camphor analog. The transition from racemic to chiral proved problematic since the camphor acetal is difficult to prepare and its selective silylation differs from that observed for cyclohexylidene. The camphor acetal itself was silylated in the process.

(*S*)-(-)-Camphanic chloride was therefore used as chiral auxiliary in the protection of position six of the racemic 1,2,3,4,5-protected *myo*-inositol, thus solving the problems encountered in the protection of position six whilst combining the protection and chiral induction steps. The resultant diastereomers could both be used in the synthesis of IP₃ and IP₄ respectively, eliminating the disposal of half of the product.

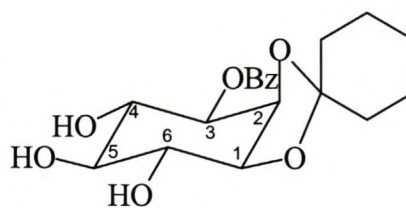
This project lead to the development of useful chiral differentially protected *myo*-inositol derivatives, which could be useful in synthesis of various other *myo*-inositol derivatives.

Besides the synthesis of useful chiral differentially protected *myo*-inositol derivatives, this investigation developed new applications in the tin-mediated derivatization of sugars.

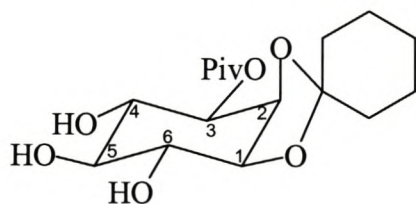
The following compounds were synthesized during this investigation. Bold numbers indicates novel compounds.



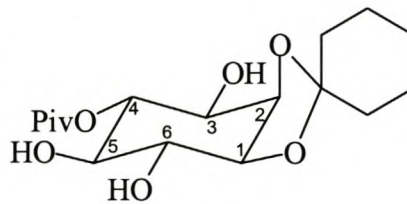
II.I



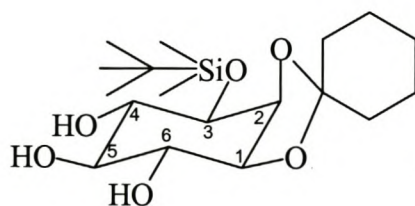
II.II



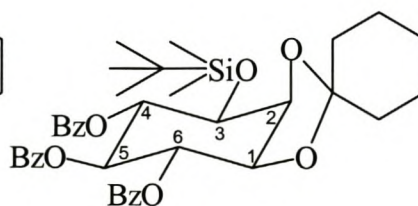
II.III



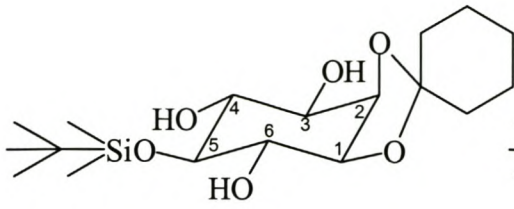
II.IV



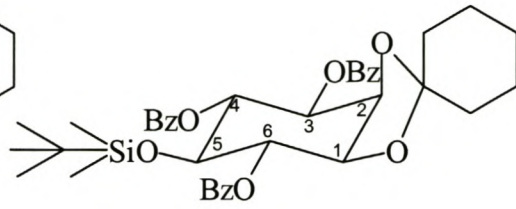
II.V



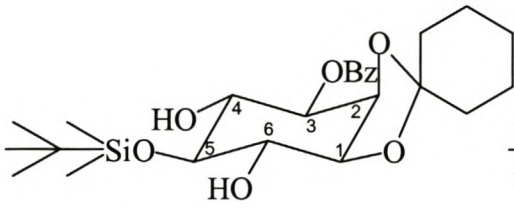
II.VI



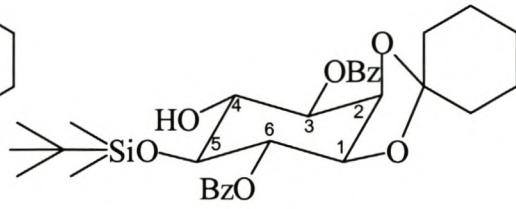
II.VII



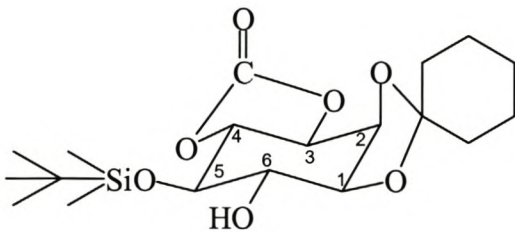
II.VIII



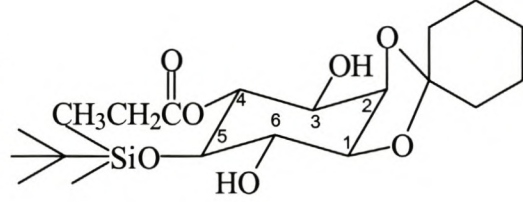
IV.I



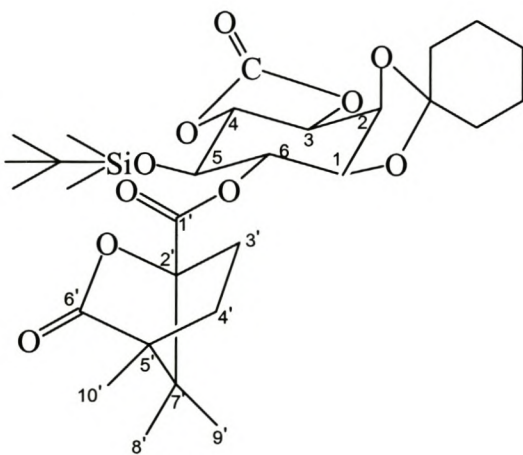
IV.II



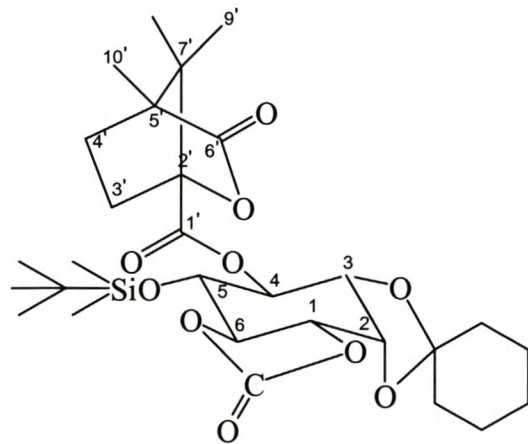
IV.VII



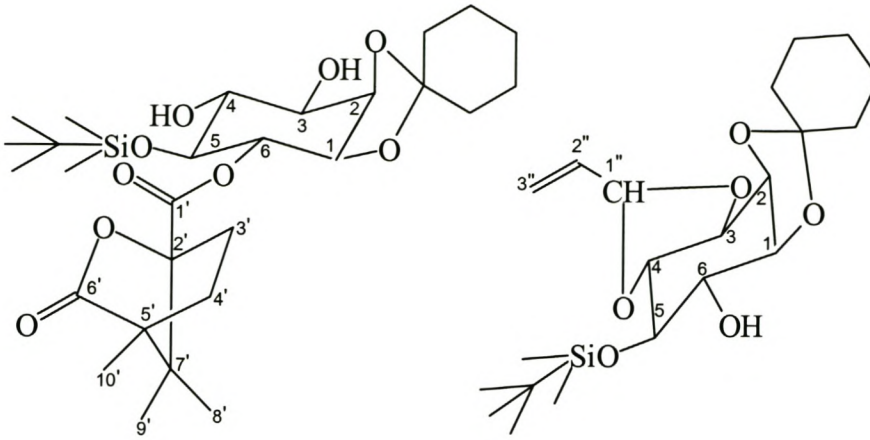
IV.VIII



V.I

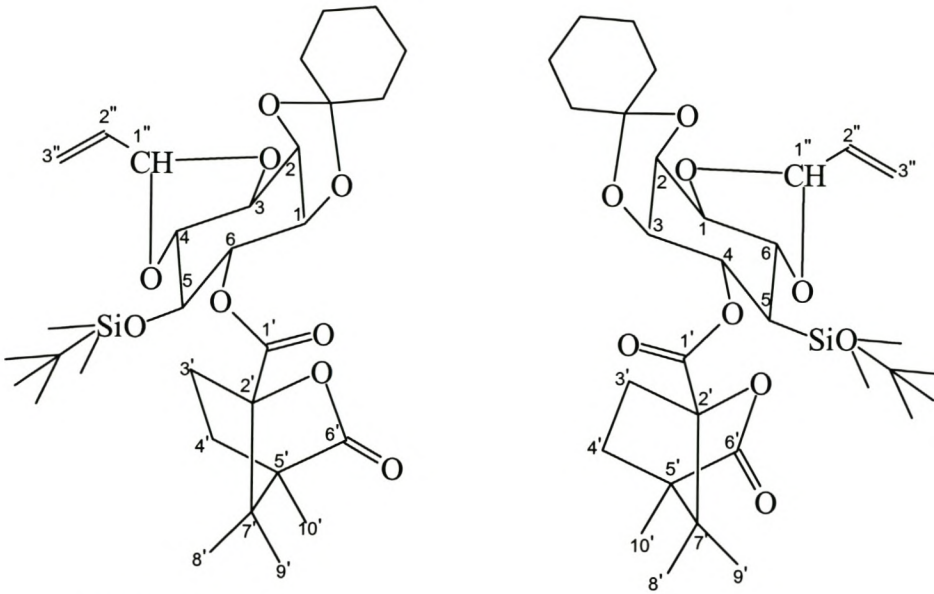


V.II



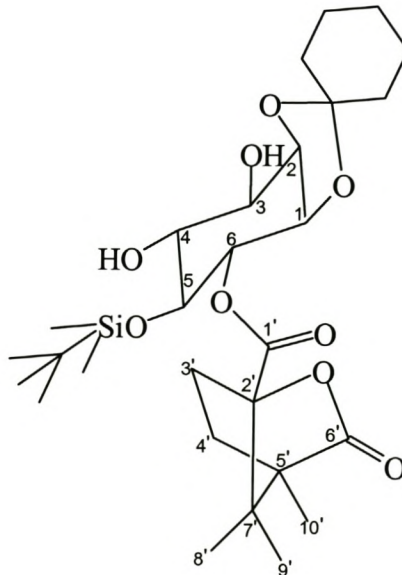
V.III

VI.III

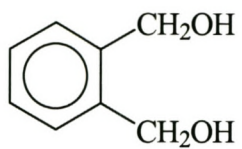


VI.IV (nie-polêr)

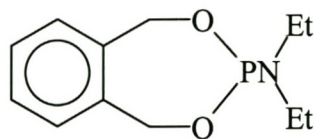
VI.V (polêr)



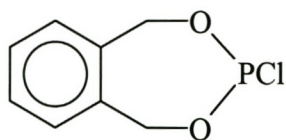
VI.VI



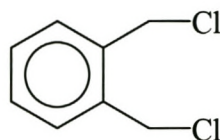
VII.I



VII.II



VII.IV



VII.V

Opedra aan my ouers, Madi en David²

BEDANKINGS

Hiermee my opregte dank en waardering aan die volgende persone:

My promotor, dr. M. W. Bredenkamp vir sy leiding, menslikheid en begrip.

Prof. D. F. Schneider vir die insette wat hy op vellerlei terreine van my lewe gemaak het.

Proff. J. P. Michael, C. W. Holzapfel en P. S. Steyn wat as eksaminatore opgetree het.

Dr. C. J. Meyer en mnr. J. S. Malherbe vir hul ondersteuning en belangstelling.

Mnr. H. S. C. Spies vir die opneem en interpretasie van KMR-spektra.

Mnr. J. A. Greyvensteyn vir opneem van KMR-spektra.

Mej. V. Truter vir die opneem van massaspektra.

Mnr. M. J. de Jong en sy personeel vir tegniese hulp.

Die SNO, SASOL en die Universiteit van Stellenbosch vir finansiële ondersteuning.

My ouers en suster vir hul onbaatsigtige hulp en ondersteuning, veral met die versorging van die klein mannetjie.

My man en seun vir begrip en die vryheid om myself uit te leef.

My vriende vir hulp en morele ondersteuning.

Afkortings en simbole

Ac	Asetiel
Ad	Adenien
All	Alliel
Bn	Bensiel
Bu	Butiel
Bz	Bensoïel
DBU	1,8-Diazabisiklo[5,4,0]undek-7-een
DCC	1,3-Disikloheksielkarbodiimied
DMAP	Dimetielaminopiridien
DME	Dimetosiëtaan
DMF	Dimetielformamied
DMSO	Dimetielsulfoksied
Et	Etiel
Ins	Inositol
IP ₃	D- <i>mio</i> -Inositol-1,4,5-trisfosfaat
IP ₄	D- <i>mio</i> -Inositol-1,3,4,5-tetrakisfosfaat
KMR	Kernmagnetiese resonans
Me	Metiel
MOBn	4-Metoksibensiel
Ms	Metielsulfoniel (mesiel)
NBS	N-Bromosuksienimied
NMI	N-Metielimidiasool

PCC	Piridiniumchlorochromaat
Ph	Feniel
PPTS	Piridinium- <i>p</i> -tolueensulfonaat
R	Alkiel/soms H
TBAB	Tetrabutielammoniumbromied
TBAI	Tetrabutielammoniumjodied
TBDM	<i>ters</i> -Butieldimetielsiel
TBDMSC	<i>ters</i> -Butieldimetielsielchloried
THF	Tetrahidrofuraan
TMS	Tetrametielsilaan
Tr	Trifenielmetiel (tritiel)
TsOH	<i>p</i> -Tolueensulfoonsuur
Ts	<i>p</i> -Tolueensulfoniel
X	Halogeen

LYS VAN SKEMA'S:

HOOFSTUK I:

Skema 1.1:	Aktivering van die onreaktiewe primêre hidroksigroep van 'n adenosien-derivaat ten opsigte van sulfamoïlering deur gebruik te maak van bis(tributieltin)oksied.	3
Skema 1.2:	Aktivering van 'n sekondêre hidroksigroep van nukleosiede ten opsigte van asilering deur gebruik te maak van stannileenasetale.	3
Skema 1.3:	Dibutieltinoksied reageer met 'n diol ten einde 'n tetravalente tinkompleks te vorm.	4
Skema 1.4:	Vorming van 'n stannieleter.	8
Skema 1.5:	Die drie dimere van 'n 1,2-propaandiol verkeer in ewewig met mekaar.	10
Skema 1.6:	<i>Visinale</i> sekondêre-ekwatoriale diole lewer mono- sowel as digesubstitueerde produkte.	14
Skema 1.7:	Bis(tributieltin)oksied-bemiddelde bensilering lewer mengsels van produkte indien 'n primêre hidroksigroep in die teenwoordigheid van 'n sekondêre hidroksigroep, waar daar geen substituent lang die primêre posisie voorkom nie, voorkom.	14
Skema 1.8:	Die meer gesubstitueerde posisie van 'n diol verteenwoordig die digesubstitueerde suurstofatoom in die stannileen dimeer en dus die meer reaktiewe sentrum.	15
Skema 1.9:	Tosilering van <i>pseudo</i> -glikale waar daar 'n sekondêre- sowel as 'n primêre hidroksigroep teenwoordig is, vind by voorkeur by die primêre posisie plaas.	15
Skema 1.10:	Alkilering (bensilering) van glikale waarin daar primêre- sowel as sekondêre hidroksigroepe voorkom vind by voorkeur by die primêre posisie eerder as langs die dubbelbinding plaas.	16
Skema 1.11:	In die geval waar die primêre hidroksigroep van 'n gegewe glikaal beskerm is vind alkilering (bensilering) by voorkeur langs die dubbelbinding plaas.	16
Skema 1.12:	Die reaksie van dibutieltinoksied-bemiddelde kamfanoïlering van dimietlartraat lewer die een diastereomeer in hoë diastereomeriese oormaat.	17
Skema 1.13:	Dibutieltinoksied word algemeen gebruik om die ekwatoriale hidroksigroep van <i>cis</i> -diole te alkileer (bensileer).	17

Skema 1.14:	Bis(tributieltin)oksied-bemiddelde alkilering van triole waarvan twee hidroksigroepe aksiaal georiënteer is lewer mengsels van produkte.	18
Skema 1.15:	Dibutieltinoksied bemiddelde alkilering (bensilering) van <i>cis</i> -dirole naasliggend aan gedeoksigeneerde sentra vind nie uitsluitlik by die ekwatoriale hidroksigroep plaas nie.	18
Skema 1.16:	Asilering van <i>trans</i> -di-ekwatoriale dirole naasliggend aan 'n aksiale suurstofatoom vind by voorkeur langs die aksiale posisie plaas.	19
Skema 1.17:	Tosilering van <i>trans</i> -di-ekwatoriale dirole naasliggend aan 'n aksiale suurstofatoom vind hoofsaaklik langs die aksiale posisie plaas.	19
Skema 1.18:	Dibutieltinoksied-bemiddelde alkilering is minder selektief as die ooreenstemmende asileringsreaksies en lewer mengsels van produkte wanneer 'n <i>trans</i> -diol omring word deur beide 'n aksiale sowel as 'n ekwatoriale suurstofatoom.	20
Skema 1.19:	Dibutieltinoksied-bemiddelde alkilering van <i>trans</i> -dirole van β -D-galaktopiranosiedafgeleides vind langs die aksiale posisie plaas.	21
Skema 1.20:	Die dibutieltinoksied-bemiddelde bensilering van die <i>trans</i> -diol teenwoordig in 1,2:5,6-di- <i>O</i> -sikloheksilideen- <i>mio</i> -inositol of die isopropilideen ekwivalent vind in die teenwoordigheid van CeF by voorkeur langs die ekwatoriale suurstofatoom plaas.	21
Skema 1.21:	Dibutieltinoksied-bemiddelde alkilering van <i>trans</i> -dirole wat omring word deur beide 'n primêre hidroksigroep sowel as 'n aksiale hidroksigroep vind by voorkeur langs die aksiale posisie plaas.	22
Skema 1.22:	Dibutieltin-bemiddelde asilering van <i>trans</i> -dirole aanwesig in glikale waar die primêre hidroksigroep reeds beskerm is vind by voorkeur langs die dubbelbinding plaas.	22
Skema 1.23:	Waar <i>trans</i> -dirole begrens word deur 'n gedeoksigeneerde sentrum vind dibutieltin-bemiddelde alkilering regioselektief langs die gedeoksigeneerde sentrum plaas.	23
Skema 1.24:	Dibutieltinbemiddelde asilering en sulfonering van <i>trans</i> -dirole met beide newestaande hidroksigroepe ekwatoriaal lewer mengsels van produkte.	23
Skema 1.25:	Dibutieltinbemiddelde alkilering van <i>trans</i> -dirole met beide newestaande hidroksigroepe ekwatoriaal lewer mengsels van produkte.	24
Skema 1.26:	Dibutieltinbemiddelde bensoïlering en tosilering van metiel-4- <i>O</i> -bensiel- β -D-xilopiranosied lewer mengsels van die 2- sowel 3-bensoate.	24
Skema 1.27:	Dibutieltin-bemiddelde asilering van metiel-4- <i>O</i> -bensoïel- β -D-xilopiranosied lewer die 3-bensoaat.	24
Skema 1.28:	Dibutieltin-bemiddelde alkilering van <i>trans</i> -dirole in die teenwoordigheid	25

van 'n tiosubstituent vind ekslusief by die posisie verste van die genoemde substituent plaas.

- Skema 1.29:** In gevalle waar albei die newestaande substituentte van 'n *trans*-diol aksiaal is lewer tin-bemiddelde asilering sowel as alkilering mengsels van produkte. 30
- Skema 1.30:** Dibutieltin-bemiddelde asilering van 'n *trans*-diol wat begrens word deur 'n gedeoksigineerde sentrum sowel as 'n aksiale substituent lewer mengsels van produkte. 30
- Skema 1.31:** Metiel- α -D-glukopiranosied dien as chirale uitgangstof in die sintese van 'n verskeidenheid van *mio*-inositolafgeleides. Die Ferrier-herrangskikking verteenwoordig die sleutelstap in hierdie sintese. 32
- Skema 1.32:** Glukose-6-enolasetielafgeleides word ook gebruik om die chirale *mio*-inositolskelet daar te stel. 33
- Skema 1.33:** L-Sorbose word gebruik om L-itol te vorm wat na Swern-oksidasie en reduktiewe koppeling slegs die *cis*-geannuleerde produk lewer. 34
- Skema 1.34:** D-Mannitol vorm 'n C_2 -simmetriese L-itol di-epoksied wat *via* 'n Swern-oksidasie en samariumjodied-gekataliseerde pinakol-koppeling die *mio*-inositolskelet daarstel. 35
- Skema 1.35:** Van al die chirale voorlopers wat in die sintese van *mio*-inositol gebruik word is L-quebrachitol die naaste aan die teiken molekule, die koste daarvan maak dit egter 'n minder gunstige opsie. 37
- Skema 1.36:** Sintese van *mio*-inositolafgeleides vanaf kiniensuur. 39
- Skema 1.37:** D-Mannose etielortoasetaat beskerm die ekwatoriale hidroksigroep van *cis*-visinale diole op 'n *mio*-inositolring. 40
- Skema 1.38:** (*R*)-2-(tert-Butiieldimetielsilieloksi)fenielasetielchloried kombineer chirale induksie met selektiewe beskerming wat lei tot 'n verkorte sintese. 42
- Skema 1.39:** L-mentoksiasetielchloried word gebruik in die regioselektiewe asilering van die ekwatoriale hidroksigroep van *cis*-visinale diole van *mio*-inositolderivate. 44
- Skema 1.40:** (+)-(*R*)-1-Fenieletielisosianaat word gebruik om *mio*-inositolderivate met een vry hidroksigroep te skei. 45
- Skema 1.41:** Ensiematiese asilering is 'n hoogs stereoselektiewe proses. 46
- Skema 1.42:** Selektiewe asilering soos waargeneem vir die ensieme: Lipase P, Lipase CES en varkleweresterase (PLE-A). 47
- Skema 1.43:** Lipoproteïen lipase bewerkstellig selektiewe asilering by meso- 47

verbinings.

- Skema 1.44:** Cholesterol esterase word gebruik in die selektiewe deasilering van die geasileerde *mio*-inositolafgeleides. 48
- Skema 1.45:** Wynsteensuurafgeleides word gebruik in die enantioselektiewe asilering van mesomeriese *mio*-inositolafgeleides. 49
- Skema 1.46:** C_2 -simmetriese sikliese diënoleters word gebruik om die *trans*-visinale diol konfigurasie in *mio*-inositolafgeleides te selekteer. 49
- Skema 1.47:** Dinamiese transmetallering van geboreerde *mio*-inositol met dibutieltin-bis-asetielasetonaat vind stereo- en regioselektief plaas. 50
- Skema 1.48:** Die behandeling van *mio*-inositol met D-kamferdimetielastaal lewer vier diastereomere, na gedeeltelike hidrolise is dit moontlik om die gesogde diastereomeer neer te slaan. 51

HOOFSTUK II:

- Skema 2.1:** Sikloheksilidenering van *mio*-inositol met sikloheksanoon. 54
- Skema 2.2:** Dibutieltinoksied-bemiddelde bensoïlering van 1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.I). 55
- Skema 2.3:** Dibutieltinoksied-bemiddelde pivaloïlering van 1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.I). 57
- Skema 2.4:** Dibutieltinoksied-bemiddelde sililering van 1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.I). 59
- Skema 2.5:** Bis(tributieltin)oksied-bemiddelde sililering van 1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.I). 60

HOOFSTUK III:

- Skema 3.1:** Voorgestelde strategie vir die sintese van IP_4 en IP_3 onderskeidelik. 63
- Skema 3.2:** Voorgestelde asilering van die chirale D-2,3-*O*-kamfilideen-*mio*-inositol. 64
- Skema 3.3:** Die behandeling van *mio*-inositol met D-kamferdimetielasetaal in watervrye DMSO met gek H_2SO_4 as katalisator lewer 'n komplekse mengsel van isomeriese mono- en bis-asetale. Manipulasie van die ewewigsmengsel lei tot die isolasie van 'n enkele diastereomeer. 65
- Skema 3.4:** Enantiomeriese kamfer word gebruik om die chirale asetaal te vorm. 65
- Skema 3.5:** Verestering van L-(+)-wynsteensuur met metanol in die teenwoordigheid van Amberlyst 15 as katalisator. 67
- Skema 3.6:** Voorstelling van die ewewigsreaksies ter sprake by suurgekataliseerde asetalisasie- of ketalisasiereaksies. 67

Skema 3.7:	Beoogde sintese van dimetieltartraatkamferasetale vanaf dimetielkamferasetaal en dimetieltartraat.	69
Skema 3.8:	Suurgekataliseerde asetalisasie van rasemiese kamfer.	69
Skema 3.9:	(+)-Kamfer is gebruik om chiraliteit by mesomeriese wynsteensuur te induseer.	71
Skema 3.10:	Die suurgekataliseerde reaksie van rasemiese kamfer met L-(+)-wynsteensuur lewer die gesogde diastereomere.	71
Skema 3.11:	Alkaliese hidrolise van die metielester is oorweeg in 'n poging om 'n kristallyne produk daar te stel, ten einde die skeiding van die twee diastereomere te vergemaklik.	72
Skema 3.12:	Algemene meganisme vir die Swern-oksidasie waar oksalielchloried as aktiveerder optree.	74
Skema 3.13:	Metielmetileensulfoniumylid en die alkoksiedioon, van die alkohol wat tydens die Swern-oksidasie geoksideer word, geen aanleiding tot die vorming van metieltiometieleter, ammoniumsoute en dimetielsulfied as neweprodukte.	75
Skema 3.14:	Voorgestelde sintese van endo-2,3- <i>O</i> -kamfilideen- <i>mio</i> -inositol.	77
Skema 3.15:	Voorgestelde sintese van 'n C_2 -simmetriese ketoon.	78
Skema 3.16:	Sintese van 'n sikliese sulfaat van 'n gegewe diol.	79
Skema 3.17:	Sikliese sulfaat van dimetieltartraat.	80
Skema 3.18:	Sintese van die sikliese sulfaat van 2(<i>R</i>)-3(<i>R</i>)-buitaandiol.	81
HOOFSTUK IV:		
Skema 4.1:	Die verskillende tinkomplekse van 5- <i>O</i> - <i>ters</i> -butioldimetielsiliel-1,2- <i>O</i> -sikloheksilideen- <i>mio</i> -inositol (II.VII) verkeer in ewewig met mekaar.	83
Skema 4.2:	Bensoïlering van 5- <i>O</i> - <i>ters</i> -butioldimetielsiliel-1,2- <i>O</i> -sikloheksilideen- <i>mio</i> -inositol (II.VII) lewer 3- <i>O</i> -bensoïel-5- <i>O</i> - <i>ters</i> -butioldimetielsiliel-1,2- <i>O</i> -sikloheksilideen- <i>mio</i> -inositol (IV.I)(50%) sowel as 3,6- <i>O</i> -dibensoïel-5- <i>O</i> - <i>ters</i> -butioldimetielsiliel-1,2- <i>O</i> -sikloheksilideen- <i>mio</i> -inositol (IV.II)(44%).	84
Skema 4.3:	Voorgestelde meganisme vir die bensoïlering van 5- <i>O</i> - <i>ters</i> -butioldimetielsiliel-1,2- <i>O</i> -sikloheksilideen- <i>mio</i> -inositol (II.VII).	85
Skema 4.4:	Die dibutiëlchlorostannielkompleks is waarskynlik 'n gedismuteerde intermediêr wat <i>via</i> 'n bootkonformasie of omgekeerde stoelkonformasie toegang tot 'n ewewigsproses gee wat uiteindelik lei tot die vorming van 1,2-dibensoïel-5- <i>O</i> - <i>ters</i> -butioldimetielsiliel-1,2- <i>O</i> -sikloheksilideen- <i>mio</i> -	86

inositol (II.VII).

Skema 4.5:	Bis(tributieltin)oksied-bemiddelde bensoïlering van 5- <i>O</i> - <i>ters</i> -butiieldimetielsiliel-1,2- <i>O</i> -sikloheksilideen- <i>mio</i> -inositol (II.VII) lewer uitsluitlik 3- <i>O</i> -bensoïel-5- <i>O</i> - <i>ters</i> -butiieldimetielsiliel-1,2- <i>O</i> -sikloheksilideen- <i>mio</i> -inositol (IV.I).	87
Skema 4.6:	Dibutieltinoksied-bemiddelde karbonilering van 5- <i>O</i> - <i>ters</i> -butiieldimetielsiliel-1,2- <i>O</i> -sikloheksilideen- <i>mio</i> -inositol (II.VII) met trifosgeen.	89
Skema 4.7:	Bensilering van 5- <i>O</i> - <i>ters</i> -butiieldimetielsiliel-1,2- <i>O</i> -sikloheksilideen- <i>mio</i> -inositol (II.VII) lei tot die vorming van lintagtige strukture.	94

HOOFSTUK V:

Skema 5.1:	Kamfanoïlering van die karbonaatafgeleide (IV.VII) lei tot die vorming van twee maklik skeibare diastereomere, VI en VII.	97
Skema 5.2:	Voorgestelde strategie vir die sintese van IP(1,4,5) ₃ .	101
Skema 5.3:	Voorgestelde strategie vir die sintese van IP(1,3,4,5) ₃ .	102
Skema 5.4:	Reduksie van die kamfanoaat (V.I) met DIBAL-H.	105
Skema 5.5:	<i>ters</i> -Butielpivaloat kan gebruik word om KOH te neutraliseer.	105

HOOFSTUK VI:

Skema 6.1:	'n Enkele voorbeeld om die tipe resultate wat deur Holzapfel et al. behaal is, met die selektiewe beskerming van twee hidroksigroepe in suikers <i>via</i> selektiewe tin-bemiddelde allilidenering, te illustreer.	108
Skema 6.2:	Allilidenering van 5- <i>O</i> - <i>ters</i> -butiieldimetielsiliel-1,2- <i>O</i> -sikloheksilideen- <i>mio</i> -inositol (II.VII).	110
Skema 6.3:	Kamfanoïlering van 3,4- <i>O</i> -allilideen-5- <i>O</i> - <i>ters</i> -butiieldimeetielsiliel-1,2- <i>O</i> -sikloheksilideen- <i>mio</i> -inositol (VI.III).	111
Skema 6.4:	Bepaalde strategie vir die sintese van IP ₃ vanaf polêre 3,4- <i>O</i> -allilideen-5- <i>O</i> - <i>ters</i> -butiieldimetielsiliel-6- <i>O</i> -kamfanoïel-1,2- <i>O</i> -sikloheksilideen- <i>mio</i> -inositol (VI.V).	112
Skema 6.5:	Deallilidenering van die 3,4- <i>O</i> -allilideen-5- <i>O</i> - <i>ters</i> -butiieldimetielsiliel-6- <i>O</i> -kamfanoïel-1,2- <i>O</i> -sikloheksilideen- <i>mio</i> -inositol (VI.IV) (nie-polêre diastereomeer) met die bromo- sowel as die chloro-ekwivalent van die rodiumkompleks.	113

HOOFSTUK V.II:

Skema 7.1:	Sintese van 2-diëtielamino-5,6-benso-1,3,2-dioksafosfepaan (VII.II).	116
Skema 7.2:	Reduksie van ftaalsuur na 1,2-benseendimetanol (VII.I).	117

Skema 7.3:	Reduksie van ftaalsuur met natriumborohidried.	118
Skema 7.4:	Reduksie van dibutielftalaat met litiumaluminiumhidried.	118
Skema 7.5:	Reduksie van ftaalsuur met boraandimetrielsulfiedkompleks.	119
Skema 7.6:	Dibutieltinoksied-bemiddelde fosfitilering van 'n triol.	119
Skema 7.7:	Pogings om die chloro-ekwivalent van 2-aminofosfepaan te berei.	120
Skema 7.8:	Die tinkompleks van benseendimetanol is met fosfortrichloried behandel en die mengsel is by die dibutieltinkompleks van 3,4,5,6-tetra- <i>O</i> -bensiel- <i>mio</i> -inositol (VII.III) gevoeg.	122

LYS VAN FIGURE:

HOOFSTUK I:

Figuur 1.1:	Voorstelling van 'n 2,2-dialkiel-1,3,2-dioksastannolaanspesie.	4
Figuur 1.2:	Voorstelling van 'n tindimeer	5
Figuur 1.3:	Geometriese voorstelling van die tinparallelogram.	5
Figuur 1.4:	Voorstelling van 'n oligomeer waarin tin pentagekoördineerd of heksagekoördineerd is.	6
Figuur 1.5:	Voorstelling van die drie dimere wat bestaan vir die stannileenasetaal van 1,2-propaandiol.	7
Figuur 1.6:	Stannileendimeer van suiker-5,6-diole.	7
Figuur 1.7:	Chelering vind maklik plaas waar 'n ekwatoriale hidroksigroep langs 'n aksiale hidroksigroep voorkom of in die geval van suikers waar 'n primêre hidroksigroep langs 'n ringsuurstofatoom voorkom.	8
Figuur 1.8:	Die byvoeging van 'n nukleofiel by die stannieleters brei hul koördinasiegetal uit tot ses wat veroorsaak dat die etersuurstofatoom meer nukleofilies raak.	11
Figuur 1.9:	Voorstelling van <i>mio</i> -inositol en twee biologies-aktiewe, gefosforileerde afgeleides nl IP ₃ en IP ₄ .	28
Figuur 1.10:	Die hidroksigroepe van <i>mio</i> -inositol kan in vier sones gegroepeer word.	29
Figuur 1.11:	Die ooreenkoms tussen die strukture van kiniensuur en <i>mio</i> -inositol word aangedui.	38
Figuur 1.12:	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2,2,2-trichloroetoksikarboniel)prolinielchloried.	42
Figuur 1.13:	Kinidien en (<i>S</i>)-(-)- α -metielbensielamien.	43
Figuur 1.14:	(<i>R</i>)- en (<i>S</i>)-kamfanoëlchloried is nuttige chirale hulpreagense.	44
HOOFSTUK II:		
Figuur 2.1:	Voorgestelde meganisme om die waargenome 5- <i>O</i> -sililering te verklaar.	61
HOOFSTUK III:		
Figuur 3.1:	Benommering van kamfer vir die doeleindes van hierdie proefskrif.	66

HOOFSUK IV:

- Figuur 4.1:** Voorstelling van die reaktiewe tinspesie betrokke by die bensoïlering van 5-*O*-*ters*-butiëldimetiëlsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII). 85
- Figuur 4.2:** Stannieletervorming vind bes moontlik by al drie die vry hidroksigroepe van 5-*O*-*ters*-butiëldimetiëlsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII) plaas. 87
- Figuur 4.3:** Voorstelling van 5-*O*-*ters*-butiëldimetiëlsiliel-3,4-*O*-karboniel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (IV.VII) in 'n verskeefde bootkonformasie. 90
- Figuur 4.4:** Karplus vergelyking. 91
- Figuur 4.5:** Voorstelling van 5-*O*-*ters*-butiëldimetiëlsiliel-4-*O*-etoksikarboniel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (IV.VIII). 92

HOOFSUK V:

- Figuur 5.1:** Benommering van kamfanoël vir die doeleindes van hierdie proefskrif. 98
- Figuur 5.2:** Kristalstruktuur van die polêre kamfanoaat (V.II) by 298 K. 99
- Figuur 5.3:** Kristalstruktuur van die polêre kamfanoaat (V.II) by 173 K. 99

HOOFSUK VI:

- Figuur 6.1:** Voorstelling van die siliel- (II.VII), die karboniel-(IV.VII) en allilideenderivaat (VI.III). 109
- Figuur 6.2:** Voorstelling van die onderskeie gedeallilideneerde (polêr VI.VII en nie-polêr VI.VI) asook gedekarbonileerde strukture (nie-polêr V.III). 114

LYS VAN TABELLE:

HOOFSTUK IV:

Tabel 4.1: Die verskil in koppelingskonstantes tussen die karbonaat (IV.VII) en die silieleter (II.VII) word aangetoon. Sodoende word kmr-spektroskopie gebruik om die waargenome verskewing (Dreidingmodelle) te bevestig. 90

HOOFSTUK VI:

Tabel 6.1: Die koppelingskonstantes en chemiese verskuiwings van die siliel- (II.VII), karboniel- (IV.VII) en allilideenderivaat (VI.III) word met mekaar vergelyk. 109

Tabel 6.2: Die KMR-data van VI.VII, VI.VI en V.III word met mekaar vergelyk. 114

VOORTSETTING

As voortsetting van hierdie projek kan die volgende ondersoeke oorweeg word:

- Die moontlikheid om die 1,2-*O*-kamfilideen-*mio*-inositolafgeleide te bensoïleer en dat soortgelyke resultate as vir die bensoïlering van 1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol verkry sal word. Die 4-*O*-bensoaat het na migrasie vanaf posisie 3 gevorm. Dit mag moontlik wees om deur kristallisering eksklusief die chirale 4-*O*-bensoaat te isoleer. Fosfitilering van die oorblywende hidroksigroepe lewer dan 'n baie kort en effektiewe roete vir die sintese van IP₃.
- Wynsteensuuramied kan as alternatief tot wynsteensuur in die sintese van esters gebruik word as 'n chirale hulpreagens om rasemiese kamfer te skei. Dit bied 'n ander moontlikheid tot kristalliniteit of verkillende R_F-waardes vir skeiding.
- Alternatiewe C₂-simmetriese ketone kan oorweeg word ten einde chiraliteit in die *mio*-inositolring te induseer waar kamfer te beknop is.
- Desililering van 3,6-di-*O*-bensoïel-5-*O*-TBDMSiel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol bied 'n interessante roete vir die sintese van IP₃. Posisies 4 en 5 kan dan gefosfitileer met die afhaal van die 1,2-*O*-sikloheksilideengroep moet posisie 1 selektief gefosfitileer word. Chiraliteit moet ook geïnkorporeer word.
- Ander divalente metale soos Ca(OH)₂, Mg(OH)₂, Sr(OH)₂ of Zn(OH)₂ kan as alternatief op Ca(OH)₂ ondersoek word ten einde selektiewe dekarbonilering te bewerkstellig.
- Die stereochemie van die allilideenasetaal epimere kan bepaal word d.m.v KMR-spektroskopie en X-straalkristallografie .

- Die bereiding van IP_3 en IP_4 kan voltooi word soos uiteengesit in skema 5.2 en skema 5.3 onderskeidelik.
- Tin-bemiddelde fosfitilering en fosforilering kan ondersoek word aangesien dit die hele problematiek van beskerming en ontskerming behoort te vereenvoudig
- Die bereiding van 'n chlorofosfepaan kan verder ontwikkel word, aangesien hierdie tipe verbinding hom by uitstek leen tot tin-bemiddelde fosfitilering a.g.v. die chlorofiliese karakter van tin.

INHOUDSOPGAWE

OPSOMMING	i
SUMMARY	vi
AFKORTINGS EN SIMBOLE	xi
LYS VAN SKEMA'S	xiii
LYS VAN FIGURE	xx
LYS VAN TABELLE	xxii
VOORTSETTING	xxiii
HOOFSTUK I – Literatuuroorsig	
A. Literatuuroorsig ten opsigte van tin-bemiddelde derivatisering van suikers	
1.1 Probleme geassosieerd met die daarstelling van chirale poli-ole	1
1.2 Tin-bemiddelde alkoholderivatisering	3
1.3 Regioseleksie by tin-bemiddelde alkoholderivatisering	4
1.4 Faktore wat tin-seleksie beïnvloed	9
1.4.1 Die rol van nukleofiel en oplosmiddel	10
1.4.2 Rol van die elektrofiel	12
1.5 Tendense in regioselektiwiteit	13
1.5.1 Seleksie by verbindings wat onder andere 'n primêre alkohol bevat	13
1.5.2 Chirale induksie by simmetriese diole	16
1.5.3 <i>Cis</i> -dirole	17
1.5.4 <i>Trans</i> -1,2-dirole met 'n newestaande aksiale sowel as 'n ekwatoriale substituent	19
1.5.5 <i>Trans</i> -dirole met geen substituent en 'n ewatoriale substituent	22
1.5.6 <i>Trans</i> -1,2-dirole met beide substituenten ekwatoriaal	23
1.5.7 <i>Trans</i> -1,2-dirole waar beide newestaande substituenten aksiaal of ongesubstitueerd en aksiaal is	25
B. Literatuuroorsig ten op sigte van tin-bemiddelde derivatisering van <i>mio</i>-Inositol	28

1.6.1	Sintese van chirale afgeleides van <i>mio</i> -inositol vanuit die chirale poel	30
1.6.1.1	Metiel- α -D-glukopiranosied as uitgangstof	30
1.6.1.2	Sorbose en D-mannitol as uitgangstowwe	33
1.6.1.3	L-Quebrachitol as voorloper	36
1.6.1.4	Kiniensuur as voorloper	38
1.6.2	Resolusie d.m.v. diastereomere	39
1.6.2.1	D-Mannose etielortoasetaat	40
1.6.2.2	(<i>R</i>)-2-(<i>ters</i> -Butiieldimetielsilieloksi)fenielasetielchloried	41
1.6.2.3	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2,2,2-trichloroetoksikarboniel)prolienchloried	42
1.6.2.4	Kinidien en (<i>S</i>)-(-)- α -metielbensielamien	42
1.6.2.5	L-Mentoksi-asetielchloried	43
1.6.2.6	Kamfanoielchloried	44
1.6.2.7	(+)-(<i>R</i>)-1-Fenieletielisosianaat	45
1.6.3	Ensieme in die resolusie van <i>mio</i> -inositol	45
1.6.3.1	Slegs twee hidroksigroepe vry	46
1.6.3.2	Vier vrye hidroksigroepe	46
1.6.3.3	Selektiewe deasilering	47
1.6.4	Chirale induksie	48
1.6.4.1	Wynsteensuurmono-esterafgeleides	48
1.6.4.2	Dispiroketale	49
1.6.4.3	L-(-)-mentielchloroformiaat	50
1.6.4.4	Kamferdimetielasetale	50
1.7	Permutasies en kombinasies van <i>mio</i> -inositol beskerming	52
HOOFTUK II – Eksploratiewe werk met tin-bemiddeling in die derivatisering van <i>mio</i>-Inositol		
2.1	Inleiding	53
2.2	1,2- <i>O</i> -Sikloheksilideen- <i>mio</i> -inositol (II.I)	53

2.3	Tin-bemiddelde bensoïlering van 1,2- <i>O</i> -sikloheksilideen- <i>mio</i> -inositol (II.I) en verdere afgeleides	55
2.4	Tin-bemiddelde pivaloïlering van 1,2- <i>O</i> -sikloheksilideen- <i>mio</i> -inositol (II.I)	56
2.5	Tin-bemiddelde sililering van 1,2- <i>O</i> -sikloheksilideen- <i>mio</i> -inositol (II.I)	58
HOOFSTUK III – Kamfer as 'n reagens vir die chirale induksie van <i>mio</i>-Inositol		
3.1	Inleiding	62
3.2	Resolusie van rasemiese kamfer	66
3.3	Oksidasie van (<i>S</i>)-endo(-)-borneol	73
3.4	Bereiding en reaksie van endo-2,3- <i>O</i> -kamfilideen- <i>D</i> - <i>mio</i> -inositol (III.I)	77
3.5	Alternatiewe C_2 -simmetriese ketoon	77
HOOFSTUK IV – Selektiewe derivatisering van die diol of mono-ol van 5-<i>O</i>-<i>ters</i>-butioldimetielsiliel-1,2-<i>O</i>-sikloheksilideen-<i>mio</i>-inositol (II.VIII)		
4.1	Inleiding	82
4.2	Bensoïlering van 5- <i>O</i> - <i>ters</i> -butioldimetielsiliel-1,2- <i>O</i> -sikloheksilideen- <i>mio</i> -inositol (II.VIII)	82
4.3	Karbonilering van 5- <i>O</i> - <i>ters</i> -butioldimetielsiliel-1,2- <i>O</i> -sikloheksilideen- <i>mio</i> -inositol (II.VIII)	87
4.4	Bensilering van 5- <i>O</i> - <i>ters</i> -butioldimetielsiliel-1,2- <i>O</i> -sikloheksilideen- <i>mio</i> -inositol (II.VIII)	93
HOOFSTUK V – Kamfanoïlering en gepoogde hidrolise van 5-<i>O</i>-<i>ters</i>-butioldimetielsiliel-3,4-<i>O</i>-karboniel-1,2-<i>O</i>-sikloheksilideen-<i>mio</i>-inositol (IV.VII)		
5.1	Inleiding	95
5.2	Pogings om 5- <i>O</i> - <i>ters</i> -butioldimetielsiliel-3,4- <i>O</i> -karboniel-1,2- <i>O</i> -sikloheksilideen- <i>mio</i> -inositol (IV.VII) te alkileer.	95
5.3	(<i>S</i>)-(-)-Kamfanoïlering en chirale skeiding van 5- <i>O</i> - <i>ters</i> -butioldimetielsiliel-3,4- <i>O</i> -karboniel-1,2- <i>O</i> -sikloheksilideen- <i>mio</i> -inositol (IV.VII)	96
5.4	X-straalkristallografie van die polêre-kamfanoaat (V.II)	98
5.5	Strategie vir die sintese van IP ₃ en IP ₄	100
5.6	Selektiewe dekarbonilering	103

HOOFSTUK VI – Allilidenering van 5-*O*-*ters*-butiöldimetielsiliel-1,2-*O*-sikliek-silideen-*mio*-inositol (II.VII)

6.1	Inleiding	107
6.2	Tin-bemiddelde allilidenering van 5- <i>O</i> - <i>ters</i> -butiöldimetielsiliel-1,2- <i>O</i> -sikliek-silideen- <i>mio</i> -inositol (II.VII)	107
6.3	Kamfanoölering van 3,4- <i>O</i> -allilideen- <i>mio</i> -inositolderivaat (VI.III)	110
6.4	Deallilidenering van die onderskeie diastereomere van die allilideenkamferasetale van <i>mio</i> -inositol (VI.IV) en (VI.V)	111

HOOFSTUK VII – Sintese van 5,6-benso-1,3,2-dioksafosepaan-afgeleides

7.1	Inleiding	115
7.2	2-Diëtielamino-5,6-benso-1,3,2-dioksa-fosepaan (VII.II)	116
7.3	1,2-Benseendimetanol (VIII.I)	117
7.4	Fosfitilering	119

HOOFSTUK VIII – Eksperimenteel 123

LITERATUURVERWYSINGS 143

ADDENDUM – 1 155

ADDENDUM – 2 161

ADDENDUM – 3 167

HOOFSTUK I

Literatuuroorsig

A. Literatuuroorsig ten opsigte van tin-bemiddelde derivatisering van suikers.

1.1 Probleme geassosieerd met die daarstelling van chirale poliole.

Een van die grootste uitdagings in organiese sintese is die daarstelling van produkte wat 100% opties suiwer is. Daar is drie belangrike beginsels wat gebruik kan word om opties-suiwer verbindings te berei: i) chirale induksie, ii) skeiding van rasemate en iii) die gebruik van goedkoop chirale verbindings wat die natuur verskaf - die sogenaamde chirale poel. Elk van hierdie benaderings het voor- en nadele. Elke sintese het unieke vereistes wat bepaal watter benadering voorkeur geniet. In al drie gevalle word van 100% opties-suiwer verbindings gebruik gemaak. Chirale induksie inkorporeer chiraliteit in 'n simmetriese molekule deur middel van 'n chirale hulpreagens of katalisator. Die voordeel hier is dat niks teoreties verlore gaan nie, want alles word na die produk met gesogte chiraliteit omgeskakel. Dit is egter uiters moeilik om 100% enantioseleksie te bekom. Daar is altyd ná induksie van die ongewenste enantiomeer teenwoordig al is dit in spoorhoeveelhede.

By die skeiding van 'n rasemaat word 'n chirale molekule aan die rasemiese mengsel gekoppel wat aanleiding gee tot 'n diastereomeriese mengsel. So 'n mengsel word dikwels sonder veel moeite geskei. Alternatiewelik kan die rasemiese mengsel oor 'n chirale medium, soos 'n kolom met 'n stasionêre fase, geskei word. Die nadeel verbonde aan hierdie metode is die verlies aan die helfte van die uitgangstof in die vorm van die ongewenste enantiomeer.

Die gebruik van 'n chirale uitgangstof omseil die probleme geassosieer met induksie en die chirale resolusie van diastereomere. Die natuur verskaf 'n verskeidenheid van verbindings wat enantiomeries suiwer is. Met die beplanning van 'n sintese langs hierdie weg word 'n molekule in die chirale poel geïdentifiseer wat 'n sleutel brokstuk bevat. Hierdie brokstuk word met inbegrip van een of meer chirale sentra in die teikenproduk geïnkorporeer. Die brokstuk word 'n chiron genoem.¹ Die omsetting van die chiron na die gesogde chirale produk vereis dikwels 'n groot aantal stappe.

Suikers en aminosure vorm twee belangrike komponente van die chirale poel. Suikers is goedkoop en kom in 'n verskeidenheid van vorms (siklies of asiklies), kettinglengtes, oksidasietoestande (geoksideer of gereduseer) en stereo- en konformere voor wat baie moontlikhede in sintese bied. Suikers is boonop nuttig in die sintese van suikerafgeleides en oligosakkariede.

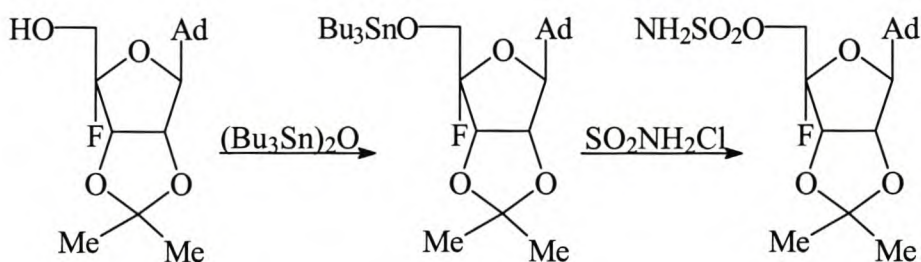
Die probleem met die gebruik van suikers as chirale voorlopers in sintese is dat daar chemies moeilik onderskei word tussen die veelvuldigheid van hidroksigroepe. Dit is ook moeilik om die suurstofatome as sulks te substitueer of te verwyder.

Die selektiewe beskerming van die hidroksigroepe behels noodwendig veelvuldige beskermings- en ontskermingstappe met die gevolglike verlies aan produk. Daar is dus 'n voortdurende soeke na korter alternatiewe roetes vir die selektiewe beskerming van suiker hidroksigroepe.² Na aanleiding van hierdie probleem is van die hidroksigroepe met ander funksionele groepe vervang om dit sodoende makliker te maak om tussen die verskillende dele van die molekule te onderskei. Dit is byvoorbeeld makliker om die vry hidroksigroepe van glikale,² waar twee van die hidroksigroepe met 'n dubbelbinding vervang word, te onderskei omdat die reaktiwiteit van 'n alliliese hidroksigroep aansienlik van die res verskil.

'n Ander benadering sou wees om onbeskermdes hidroksigroepe in poliole selektief in die teenwoordigheid van ander vry hidroksigroepe te derivatiseer. Dit is in hierdie verband waar organotinverbindinge van belang is.

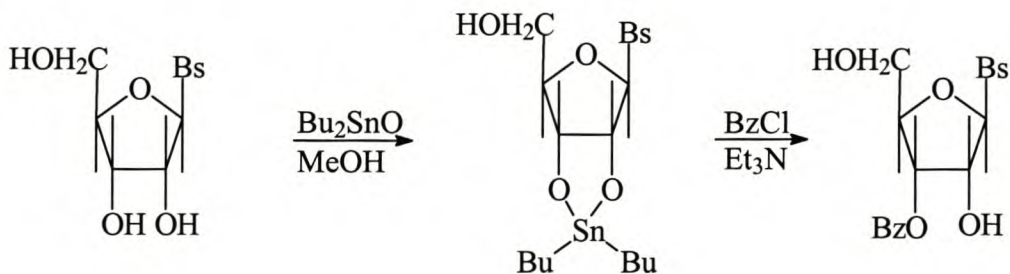
1.2 Tin-bemiddelde alkoholderivatisering.

Sedert Moffat se ontdekking in 1971³ waarin aanvanklike pogings om die adensienderivaat direk te sulfamoïleer onsuksesvol was, terwyl omsetting na die ooreenstemmende stannieleter (**Skema 1.1**), gevolg deur sulfamoïlering die gesulfamoïleerde produk in hoë opbrengs gelewer het en sy ontdekking in 1974⁴ waarin dibutieltinoksied in metanoliese medium gebruik is om sekondêre hidroksigroepe van nukleosiede bo die primêre hidroksigroep t.o.v. asilering te aktiveer (**Skema 1.2**), vind dibutieltannileenasetale en tributielstannieleter wye toepassing in die selektiewe derivatisering van diole en poliole. Die genoemde tin-intermediêre reageer dikwels met elektrofile (asielhaliede, anhidriede, sulfonielhaliede, swaweltrioksied-amienkomplekse, halogene en fosfaatafgeleides) om slegs 'n monogesubstitueerde produk, op hoogs regioselektiewe wyse onder milder kondisies en hoër reaksietempo's as wat die geval vir die uitgangstof (alkohol) is, te lewer.



Ad = Adenien

Skema 1.1: Aktivering van die onreaktiewe primêre hidroksigroep van 'n adensienderivaat ten opsigte van sulfamoïlering deur gebruik te maak van bis(tributieltin)oksied.³

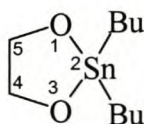


Bs = Basis

Skema 1.2: Aktivering van 'n sekondêre hidroksigroep van nukleosiede ten opsigte van asilering deur gebruik te maak van stannileenasetale.⁴

1.3. Regioseleksie by tin-bemiddelde alkoholderivatisering.

Dibutielstannileenasetale word gevorm wanneer 'n visinale diol deur dibutieltinoksied gekomplekseer word om 'n vyflidring, of te wel 'n 2,2-dialkiel-1,3,2-dioksastannolaan (**Figuur 1.1**) te vorm.



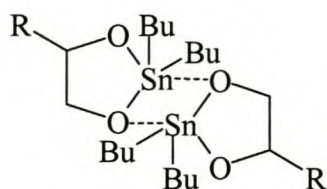
Figuur 1.1: Voorstelling van 'n 2,2-dialkiel-1,3,2-dioksastannolaanspesie.

Die genoemde asetaal (**Skema 1.3**) word in die algemeen berei deur die reaksie van dibutieltinoksied met diole in metanol, toluen of benseen onder verhitting met die gepaardgaande aseptropiese verwydering van water deur gebruik te maak van 'n *Dean-Stark*-apparaat in die geval van toluen en benseen.



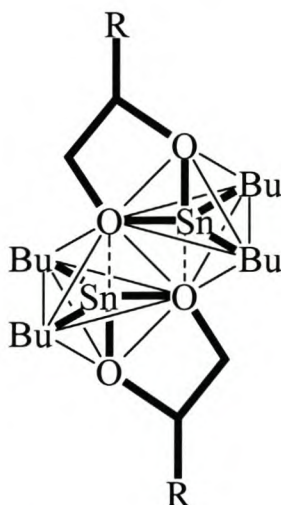
Skema 1.3: Dibutieltinoksied reageer met 'n diol ten einde 'n tetravalente tinkompleks te vorm.^{5,6}

Hoewel tin tetravalent is en as 'n tetragekoördineerde spesie in die kompleks voorkom, (**Skema 1.3**) beskik dit oor die vermoë om sy koördinasiegetal na 5 of 6 uit te brei.^{5,6} Dit lei daartoe dat tin selde onder hierdie kondisies tetragekoördineerd bly. Die koördinasiegetal kan op twee maniere uitgebrei word, naamlik deur die vorming van dimere of deur polimerisasie in linte.⁶ Dimere vorm tussen die onderskeie komplekse deurdat 'n oksa-atoom van die een kompleks 'n datief-kovalente binding met die tinatoom van 'n tweede kompleks vorm (**Figuur 1.2**); op soortgelyke wyse vorm 'n oksa-atoom van die tweede kompleks 'n datief-kovalente binding met die tinatoom van die eerste kompleks. Sodoende word twee pentagekoördineerde tinatome gevorm.



Figuur 1.2: Voorstelling van 'n tindimeer.

Die twee pare datief-gebonde tin- en suurstofatome gee aanleiding tot die vorming van 'n parallellogram (**Figuur 1.3**).

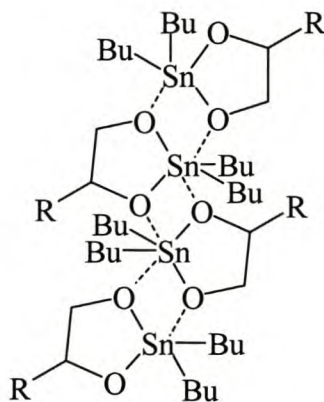


Figuur 1.3: Geometriese voorstelling van die tinparallelogram.

In hierdie sisteem vorm die tinatome die senter van twee benaderd trigonaal-bipirimidale strukture waarin die digekoördineerde suurstofatome apikaal, die trigekoördineerde suurstofatoom apikaal t.o.v. van die een tinatoom en ekwatoriaal t.o.v. van die ander tinatoom en die alkiel- substituent ekwatoriaal is.

Die tinatome doneer elektrone aan die oksa-atome. Aangesien die trigekoördineerde suurstofatome datief gebind is, doneer hulle weer *via* hierdie binding elektrone aan die tinatome. Dit lei daartoe dat die digekoördineerde suurstofatoom 'n groter elektronladingsdigtheid het as wat die geval vir die ongekomplekseerde hidrosigroep sou wees, terwyl die trigekoördineerde suurstofatome 'n laer elektrondigtheid ondervind. Verder is die trigekoördineerde suurstofatoom aan twee tinatome, wat albei twee baie beweeglike butielgroepe dra, gebind. Aanval van elektrofile word op hierdie manier steries verhinder, wat lei tot 'n verdere verlies aan reaktiwiteit.

Wanneer hierdie pentagekoördineerde tinatoom met 'n verdere suurstofatoom assosieer, vorm 'n heksagekoördineerde tinatoom. Op hierdie wyse vorm 'n oligomeer (**Figuur 1.4**). Die nuut-gevormde vierlid- Sn_2O_2 -ring lê in dieselfde vlak as die reeds bestaande tin-parallelogramme met die tinasetale in teenoorgestelde rigtings. Dit beteken dat die asetaal-ring op elke tweede tinatoom aan dieselfde kant van die vlak uitsteek. Groot substituenten in die vlak van die asetaal belemmer die vorming van oligomere a.g.v. steriese faktore. Waar die twee suurstofatome wat die tinasetaal vorm albei ekwatoriaal gerig is in 'n piranose ring, vorm die ring 'n groot substituent wat steries die vorming van oligomere verhoed. Vir 'n piranose ring waar die een hidroksigroep aksiaal en die ander ekwatoriaal is (*cis*-diol), is die ring ortogonaal gerig t.o.v. die Sn_2O_2 -vlak en kan oligomere gevorm word.

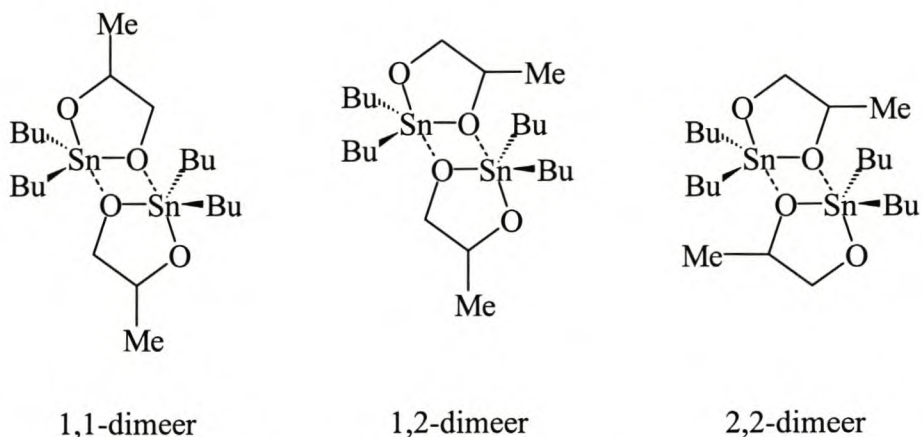


Figuur 1.4: Voorstelling van 'n oligomeer waarin tin pentagekoördineerd of heksagekoördineerd is.

Dit is dus duidelik uit **Figuur 1.4** dat tinatome wat op die terminus van oligomere voorkom pentagekoördineerd is terwyl nie-terminale tinatome in oligomere heksagekoördineerd is. In die geval van die oligomere sal die digekoördineerde suurstofatome meer nukleofilies wees. Hierdie suurstofatoom is uit die aard van die saak meer reaktief as wat die geval vir die ongekomplekseerde hidroksigroep in die uitgangstof sou wees.

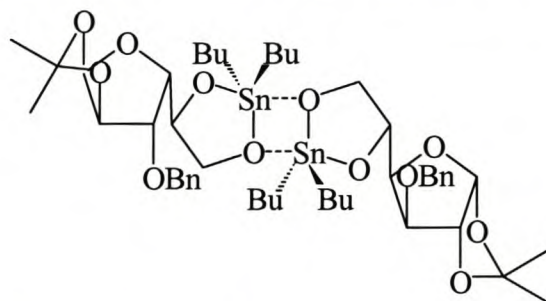
Drie verskillende dimere, waarvan twee C_2 -simmetries is, is moontlik indien die twee suurstofatome betrokke by asetaalvorming verskillend is (**Figuur 1.5**). Hierdie beginsel word deur die drie moontlike dimere van die stannileenasetaal van 1,2-propaandiol,^{7,8} wat in ewewig met mekaar in oplossing verkeer, geïllustreer. Steriese faktore bepaal die relatiewe voorkoms van die onderskeie dimere in oplossing. Die primêre suurstofatoom is meer

toeganklik vir datiewe binding met 'n komplimenterende tinatoom. Die 1,1-dimeer het dus die hoogste konsentrasie by ewewig en die 2,2-dimeer die laagste. Vir 'n nie-diskriminerende elektrofiel soos bensoïelchloried is die sekondêre suurstofatoom by uitstek meer toeganklik. Dit lei tot bensoïlering van die sekondêre posisie met 'n hoër mate van seleksie as die primêre seleksie van die ongestannileerde ekwivalente reaksie. Tin-bemiddeling gee hier dus 'n omgekeerde seleksie van dié in die standaard asileringsreaksie.



Figuur 1.5: Voorstelling van die drie dimere wat bestaan vir die stannileenasetaal van 1,2-propaandiol.^{7,8}

Op soortgelyke wyse bestaan die 5,6-diole van koolhidraatafgeleides hoofsaaklik as simmetriese dimere waar die primêre suurstofatoom trigekoördineerd (**Figuur 1.6**) is.^{9,10} Verder is dit m.b.v. analise van KMR-data bewys dat *trans*-diole met 'n naasliggende aksiale substituent in oplossing hoofsaaklik as die simmetriese dimeer voorkom waar die trigekoördineerde suurstofatoom nie langs die aksiale substituent aangetref word nie.⁸



Figuur 1.6: Stannileendimeer van suiker-5,6-diole.

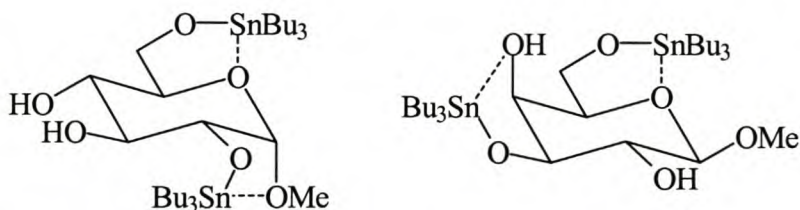
Tributielstannieleeters (**Skema 1.4**) word onder soortgelyke kondisies as die stannileenasetale, deur die reaksie van hidroksigroepe met bis(tributieltin)oksied, gesintetiseer. Laasgenoemde

bestaan in nie-polêre oplosmiddels as monomere waarin die tinatome tetrahedraal en tetragekoördineerd is.



Skema 1.4: Vorming van 'n stannieleter.

Stannieleters is minder reaktief as die tinasetale hoofsaaklik omdat die ekstra butielgroep elektrofile-aanval steries verhinder. Wanneer bis(tributieltin)oksied met 'n verskeidenheid hidroksigroepe in aanraking kom, vind etervorming ewe maklik by almal plaas.^{11,12} Tineters beskik egter oor die vermoë om te cheleer. Waar daar dus suurstofatome in gunstige posisies voorkom, sal hulle datief met die tinatoom bind wat daartoe lei dat pentagekoördineerde tin aan 'n di- en 'n trigekoördineerde suurstofatoom gebind is. Soos in die geval van die asetale, doneer tin elektrone aan die suurstofatome en die trigekoördineerde suurstofatoom doneer *via* die datiewe binding elektrone terug aan die tin wat lei tot die verhoging van elektrone op die digekoördineerde etersuurstofatoom. Dit lei dus uiteindelik tot die aktivering van die genoemde suurstofatoom t.o.v. elektrofilese¹³ aanval. Ekwatoriale hidroksigroepe met 'n naasliggende aksiale suurstofatoom of primêre hidroksigroepe aan 'n suiker waar die ringsuurstofatoom beskikbaar is vir chelering (**Figuur 1.7**),^{11,12} word tipies hierdeur bevoordeel. Hoewel ¹¹⁹Sn-KMR aandui dat die tributielstannieleters in oplossing hoofsaaklik as monomere waarin die tin tetragekoördineerd is, voorkom bly bogenoemde steeds moontlik as intermediêre. Nukleofiele^{14,15} versnel ook in hierdie geval die reaksietempo.



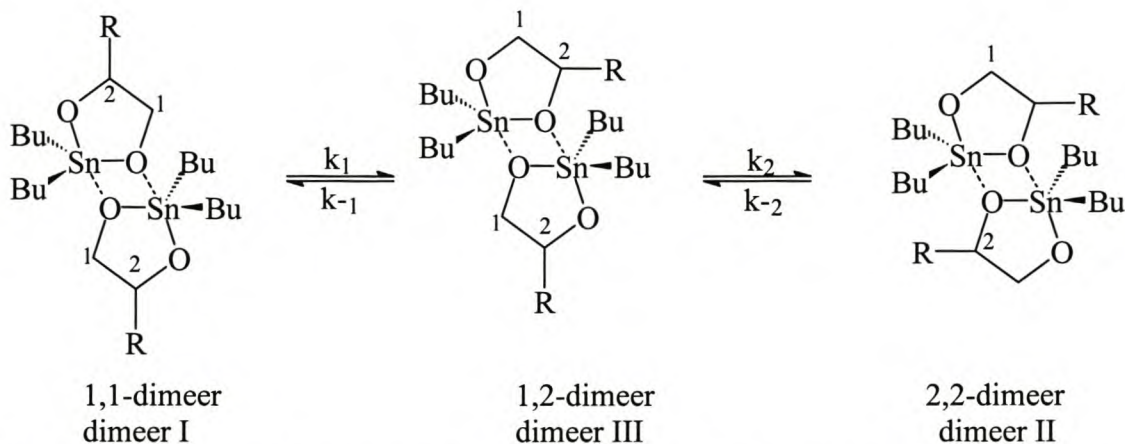
Figuur 1.7: Chelering vind maklik plaas waar 'n ekwatoriale hidroksigroep langs 'n aksiale hidroksigroep voorkom of in die geval van suikers waar 'n primêre hidroksigroep langs 'n ringsuurstofatoom voorkom.^{11,12}

1.4 Faktore wat tin-seleksie beïnvloed.

Vir reaktiewe elektrofile soos asielhaliede, word tin-seleksie bepaal deur die tinbevolkingsverspreiding. Dit word m.a.w. bepaal deur watter dimeer by voorkeur vorm indien dit hoegenaamd vorm.

Regioselektiewe asilering van die digekoördineerde suurstofatoom word waargeneem vir *trans*-diol op 'n piranosied wanneer KMR-data slegs 'n enkel dimeer in oplossing aandui. Sodra daar 'n mengsel van dimere⁸ waargeneem word, lewer asilering ook mengsels van produkte. Vir gevalle waar die suurstofatome van die diol grootliks verskil t.o.v. reaktiwiteit soos wat die geval is vir die primêre en sekondêre hidroksigroepe van terminale diol, word meer komplekse resultate verkry wat slegs i.t.v. die reaktiwiteit van dimere verklaar kan word. Die stannileenasetale kom hoofsaaklik as simmetriese dimere, met die sekondêre hidroksigroep digekoördineerd, voor. Hoewel bensoïlering selektief by die sekondêre posisie plaasvind, soos verwag word volgens die algemene meganisme vir tinaktivering, skakel die produk net so vinnig om na die primêre bensoaat. Toluëensulfonate herrangskik nie onder hierdie kondisies nie. Tosilering van terminale diol-dibutielstannileenasetale lewer hoofsaaklik terminale substitusie terwyl dieselfde reaksie met heksametileenstannileenasetale hoofsaaklik sekondêre substitusie lewer. Aangesien tosilering (*p*-toluëensulfonering) nie produkte lewer wat soos siliel- en asielgroepe^{16,17} herrangskik nie, is dit gebruik om sekere tendense te illustreer. Seleksie word egter omgekeer sodra die butielgroepe van die asetaal met 'n heksametileengroep¹⁸ vervang word. Die tinalkielgroepe vertraag nie net die reaksie nie, maar lewer ook meer van die sekondêre substitusieproduk. Die resultate is in terme van die reaktiwiteit van die dominante spesie in oplossing, nl. die dimere, verklaar. Die dimeer wat dus by voorkeur vorm is die een waarin die primêre alkohol trigeoördineerd is om sodanig die sekondêre alkohol so ver moontlik van die steries-gehinderde alkielgroep op die tinatoom te hou. Monomere is nie gewoonlik intermediêre in hierdie tipe reaksies nie aangesien hulle nooit 'n betekenisvolle persentasie van die bindingsverspreiding in oplossing uitmaak nie en verder behoort die hidroksigroepe van die monomere minder reaktief as die van die dimere te wees.

Die waargenome resultate kan aan die hand van die volgende kinetiese model verklaar word (**Skema 1.5**). Die drie dimere wat vroër reeds genoem is, kom in ewewig met mekaar in oplossing voor. Die een C_2 -simmetriese dimeer (I) kom meer algemeen as die ander C_2 -simmetriese dimeer (II) voor, terwyl die derde dimeer (III) in intermediêre konsentrasie voorkom.¹⁰



Skema 1.5: Die drie dimere van 'n 1,2-gesubstitueerde diol verkeer in ewewig met mekaar.¹⁰

Selektiwiteit word kineties verklaar aangesien bevind is dat onder hierdie kondisies ekwilibrasie vinniger as reaksie verloop. Vir gevalle waar ekwilibrasie vinniger as reaksie plaasvind geld die volgende:

$$K_1 = [\text{dimeer III}] / [\text{dimeer I}] \text{ waar } K_1 = k_1 / k_{-1}$$

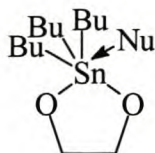
Regioselektiwiteit word dus bepaal deur die reaktiwiteit van die suurstofatome in die betrokke dimere en die relatiewe konsentrasies van die onderskeie dimere in oplossing. By tolu eensulfonering is die produk van die reaksiesnelheid by posisie 1 en konsentrasie van dimeer III dus groter as twee maal die produk van reaksiesnelheid (twee 2-posisies) by posisie 2 en dimeer I konsentrasie. Hierdie relatiewe produk-groottes word omgekeer by die heksametileenstannileen-ekwivalent.

1.4.1 Die rol van nukleofiel en oplosmiddel.

Die nukleofilisiteit van die etersuurstofatoom van beide tineters en tinasetale word verhoog deur die byvoeging van 'n addisionele donor-ligand. Reaksiesnelhede is verhoog¹⁹ en in

sommige gevalle word regioselektiwiteit omgekeer^{9,20} deur die byvoeging van nukleofiele by oplossings van stannileenasetale of stannieleters in nie-polêre oplosmiddels. Nukleofiele van hierdie tipe sluit tetra-alkielammoniumhaliede, *N*-metielimidiasool^{20,21} en cesiumfluoried²² in, asook oplosmiddels soos DMF en waarskynlik eter wat as nukleofiele kan optree.

In die geval van **stannieleters** word soortgelyke regioselektiwiteit waargeneem as wat die geval is sonder byvoeging van nukleofiel.^{14,15,21} Die waargenome regioselektiwiteit is dieselfde ongeag watter nukleofiel gebruik word. Hierdie tendens word die beste verklaar indien aanvaar word dat die nukleofiel aan die tinatoom bind om sodoende 'n heksagekoördineerde spesie te vorm wat die elektrondigtheid (nukleofiliese karakter) op die tinatersuurstofatoom verhoog (**Figuur 1.8**). Dit beteken dus dat indien 'n nukleofiel gebruik word waarvoor tin 'n groter affiniteit het as vir die gekomplekseerde suurstofatoom, die kompleks se suurstofatoom nukleofiliese karakter verhoog is, omdat die binding tussen die spesifieke nukleofiel en tin al sterker raak terwyl die binding met die gekomplekseerde suurstofatoom swakker en dus meer ionies raak.



Figuur 1.8: Die byvoeging van 'n nukleofiel by die stannieleters brei hul koördinasiegetal uit tot ses wat veroorsaak dat die etersuurstofatoom meer nukleofilies raak.

In die geval van **stannileenasetale**, is die waargenome faktore wat die regioselektiwiteit bepaal, meer kompleks as wat die geval met die stannieleters is. Die volgende algemene tendense geld t.o.v. regioselektiwiteit by stannileenasetale.

Cis-visinale-diole op piranosied-ringe in nie-polêre oplosmiddels, in die afwesigheid van addisionele nukleofiele, reageer vinniger as die ooreenstemmende **trans-diole**. Die ekwatoriaal-gesubstitueerde produk is die hoofkomponent van die mengsel wat vorm. Deur addisionele nukleofiele by te voeg word die ekwatoriale substitusieproduk verder bevoordeel. **trans-Di-ekwatoriale diole** met 'n newestaande aksiale suurstofatoom lewer by voorkeur substitusie by die posisie naasliggend aan die aksiaal, maar lewer mengsels van produkte sodra die newestaande substituent óf beide aksiaal óf beide ekwatoriaal is.^{8,19,23,24,25} Waar deoksisentra aanwesig is, vind substitusie by voorkeur langs hierdie sentra plaas.²⁶ In die

geval van sililering en sulfonilering, reageer terminale diole by voorkeur by die primêre posisie.²⁷

In die geval van stannileenasetale van terminale 1,2-diole versterk die byvoeging van nukleofiele slegs die seleksie wat reeds in die uitgangstof bestaan.²⁸ Hoewel ¹¹⁹Sn-KMR-data op die teenwoordigheid van dimere dui²⁹, sou reaksies van laasgenoemde waarskynlik ander regioselektiwiteit tot gevolg hê as wat wel waargeneem word. 'n Moontlike verklaring is dat die reaktiewe intermediêre in die geval monomere is wat bloot die natuurlike verskil in elektronegatiwiteit wat reeds in die uitgangstof bestaan versterk.

In 'n studie is gevind dat oplosmiddels wel 'n rol speel³⁰ in die selektiewe bensoïlering van 'n aantal suikers waarin visinale ekwatoriaal-aksiale diole voorkom. Oplosmiddels kan eintlik gesien word as donor-ligande. Die oplosmiddel bepaal slegs tot watter mate dimere vorm al dan nie. Waar dimere gevorm word (tolueen of benseen), is die aksiale groep selektief verster. Die verskynsel kan verklaar word in terme van die reeds bespreekte meganisme van tinaktivering *via* elektronkanalisering om die aksiale suurstofatoom te verryk en dus te aktiveer. In gevalle waar monomere 'n beduidende konsentrasie het (dioksaan of DME), is die steriese minste-gehinderde ekwatoriale hidroksigroep selektief verster. Dit blyk dus dat tinseleksie nie alleenlik afhanklik is van die oriëntasie van die hidroksigroepe in die uitgangstof (koolhidrate) nie.

1.4.2 Rol van die elektrofiel.

Die reaktiwiteit van die elektrofiel, sowel as die steriese behoeftes daarvan, speel 'n belangrike rol in seleksie. Die volgende algemene tendense word waargeneem. Prioriteite vir **asilering** in 'n nie-polêre oplosmiddel is as volg : aksiaal van *cis*-visinale diol > newestaande posisie t.o.v aksiale substituent of vakante posisie van 'n *trans*-visinale-diol > eksosikliese primêre alkohol. **Alkilering** is 'n stadiger proses, maar toon dieselfde algemene tendens wat prioriteite betref as wat die geval vir asilering is. Selektiwiteit by *cis*-visinale diol is ten gunste van die ekwatoriale posisie. **Tosilering** selekteer die posisie naasliggend aan 'n aksiale substituent bv. die anomere posisie van α -glikosiede. **Sililering** in die afwesigheid van cesiumfluoried en kwaternêre ammoniumsoute vind slegs by die eksosikliese primêre posisie plaas. **Tionokarbonilering** (tiofosgeen) toon as eerste stap dieselfde tendense in

selektiwiteit as asilering. Annulering vind daarna soos volg plaas: *cis*-tionokarbonaat > 2,3-*trans*-tionokarbonaat van α -glikosiede > 4,6-tionokarbonate.

Die verskille in tendense en selektiwiteit van verskillende elektrofile bring 'n baie belangrike konsep na vore. By triole en tetrole waar meer as een diol gekomplekseer kan word, migreer die stannileengroep tussen al die diol-posisies in 'n ewewigsituasie. Waar die kompleks meer stabiel is, is die ewewigskonsentrasie hoër. Asielhaliede (asilering) reageer met die kompleks wat die meeste voorkom. Silielgroepe (sililering), aan die ander kant, reageer met die primêre posisie, ongeag van die relatiewe konsentrasie van die kompleks wat die primêre posisie betrek.

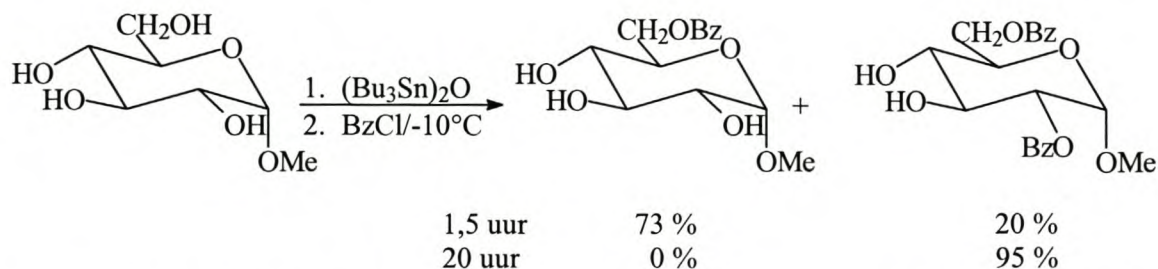
1.5 Tendense in regioselektiwiteit.

Soortgelyke reaksiekondisies word gebruik vir reaksies van die stannileenasetale, asook stannieleter met verskillende elektrofile. Oplosmiddels wissel van baie polêr (metanol, DMF en asetonitriël) tot min-polêr (THF en dichlorometaan) tot nie-polêr (benseen of toluen). Asilering, sulfonering en sililering word gewoonlik by kamertemperatuur of laer uitgevoer. Alkilering benodig meer drastiese kondisies en daarom word hierdie reaksies dikwels by hoër temperatuur,³¹ in die teenwoordigheid van onverdunde alkileringsreagens³² of addisionele nukleofiele,^{14,15} uitgevoer. Die tanderivaat bevat dikwels na die verloop van die reaksie in nie-polêre oplosmiddels 'n halodibutielstannielgroep wat verwyder moet word. Hierdie organotanderivaat kan deur water of verdunde suur gekloof word, maar chromatografie werk ewe goed om dit te verwyder.

1.5.1 Seleksie by verbindings wat onder andere 'n primêre alkohol bevat.

Asilering van tributielstannieleter vir gevalle waar primêre en sekondêre hidroksigroepe in dieselfde molekule voorkom, vind by voorkeur by die primêre hidroksigroep plaas. Dit is bes moontlik toe te skryf aan steriese faktore. Waar primêre hidroksigroepe in die teenwoordigheid van sekondêre-ekwatoriale diole voorkom, vind die reaksie teen effens-laer

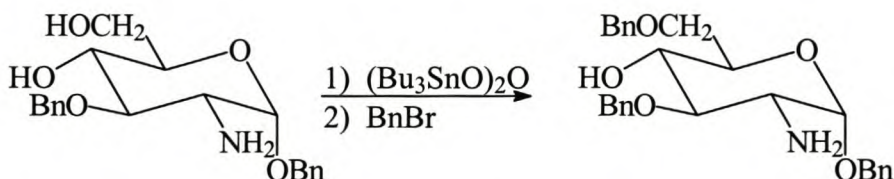
tempo by die diol plaas (**Skema 1.6**) om sodoende mono- en digesubstitueerde produkte te lewer.³³



Skema 1.6: Visinale sekondêre-ekwatoriale diole lewer mono- sowel as digesubstitueerde produkte.³³

Bensoïlering van 1,2-diole vind by voorkeur by die primêre posisie plaas in gevalle waar 'n nukleofiel bygevoeg word en in 'n mindere mate waar 'n nukleofiel^{9,27} afwesig is.

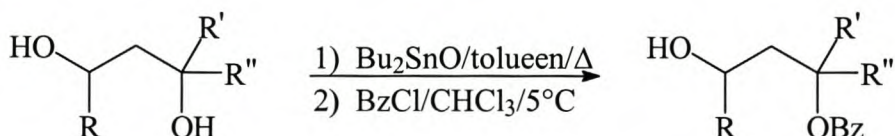
Dieselfde tendense word waargeneem by **alkileringsreaksies** met bis(tributielstanniel)oksied-bemiddeling, maar vind teen 'n stadiger tempo plaas.^{14,34,35} Alkileringsreaksies kan versnel word deur addisionele nukleofiele by te voeg sonder dat regioselektiwiteit¹⁴ geaffekteer word. Primêre sentra word net bo sekondêre sentra geselekteer wanneer laasgenoemde nie langs 'n aksiale hidroksigroep voorkom nie^{36,37,38} (**Skema 1.7**). Andersins vorm mengsels a.g.v. reaksies by albei sentra.³⁹



Skema 1.7: Bis(tributielstanniel)oksied-bemiddelde bensilering lewer mengsels van produkte indien 'n primêre hidroksigroep in die teenwoordigheid van 'n sekondêre hidroksigroep, waar daar geen substituent langs die primêre posisie voorkom nie, voorkom.^{36,37,38}

Die **dialkylstannileenasetale** vind groter toepassing in sinteses as wat die geval vir die stannieleters is. Hoewel daar ooreenkomste is, is daar ook groot verskille.

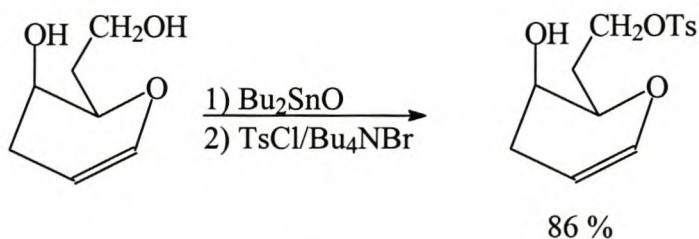
Primêre hidroksigroepe word onder normale asileringskondisies by voorkeur bo sekondêre hidroksigroepe geasileer. In die geval van stannileenasetale word 'n ommekeer in selektiwiteit waargeneem sodat die meer gesubstitueerde posisie by voorkeur geasileer word (**Skema 1.8**).² Dit kan i.t.v. die tindimeer-rasionaal verklaar word waar die meer gesubstitueerde posisie a.g.v. steriese redes digekoördineerd en dus meer reaktief is.



Skema 1.8: Die meer gesubstitueerde posisie van 'n diol verteenwoordig die digesubstitueerde suurstofatoom in die stannileen dimeer en dus die meer reaktiewe sentrum.²

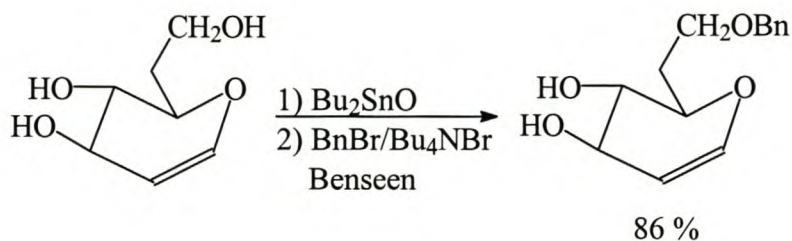
Tosilering van 1,2-diole vind by voorkeur by die primêre posisie plaas in gevalle waar 'n nukleofiel bygevoeg word en in 'n mindere mate waar 'n nukleofiel^{9,27} afwesig is.

In die geval van *pseudo*-glikale waar slegs 'n primêre en sekondêre hidroksigroep beskikbaar is, vind tosilering selektief by die primêre hidroksigroep plaas (**Skema 1.9**).⁴⁰



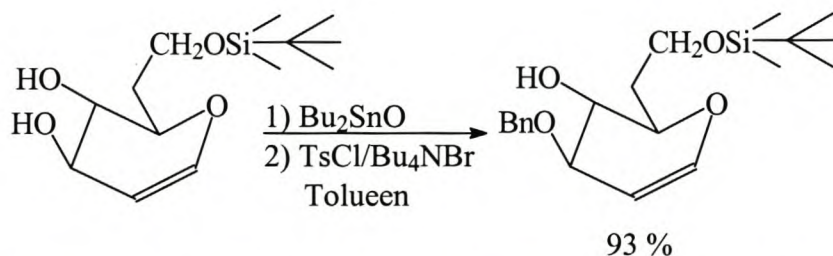
Skema 1.9: Tosilering van *pseudo*-glikale waar daar 'n sekondêre- sowel as 'n primêre hidroksigroep teenwoordig is, vind by voorkeur by die primêre posisie plaas.⁴⁰

Op soortgelyke wyse vind **alkilering** van piranosied-glikale, waar 'n primêre sowel as 'n sekondêre hidroksigroep beskikbaar is, eerder by die primêre posisie as langs die dubbelbinding plaas (**Skema 1.10**).^{41,42}



Skema 1.10: Alkilering (bensilering) van glikale waarin daar primêre- sowel as sekondêre hidroksigroepe voorkom vind by voorkeur by die primêre posisie eerder as langs die dubbelbinding plaas.^{41,42}

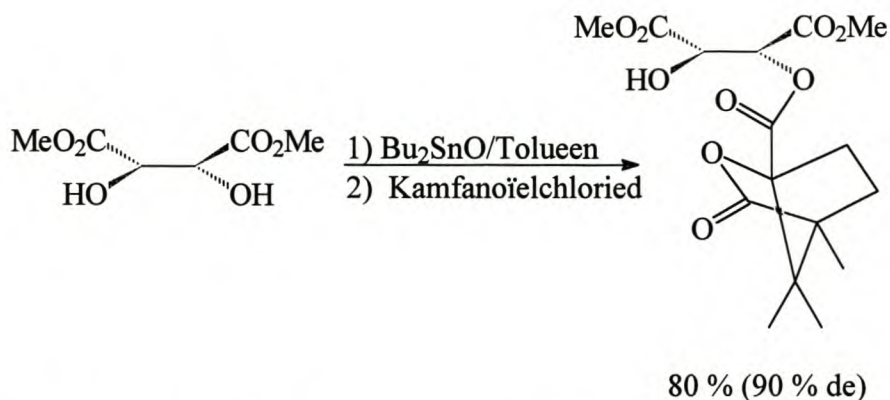
In die geval van dibutielstannileenasetale van glikale waar die primêre hidroksigroepe beskerm word vind alkilering regioselektief langs die dubbelbinding plaas (**Skema 1.11**).^{40,43}



Skema 1.11: In die geval waar die primêre hidroksigroep van 'n gegewe glikaal beskerm is vind alkilering (bensilering) by voorkeur langs die dubbelbinding plaas.^{40,43}

1.5.2 Chirale induksie by simmetriese diole.

Reaksies van stannileenasetale van 1,2- of 1,3-diole met elektrofile lewer vinniger die mono-gesubstitueerde produk as die di-gesubstitueerde produk. Dit word nuttig gebruik om die simmetrie van hierdie tipe verbinding op te hef. Hoewel daar verskeie voorbeelde^{31,44,45} bestaan, is een van die interessantste voorbeelde van waar die asetaal van 'n meso-diol na reaksie met 'n chirale hulpreagens die een diastereomeer in hoë diastereomeriese oormaat lewer, waarskynlik die geval waar dimetieltartraat met kamfanoëlchloried⁴⁶ behandel word.



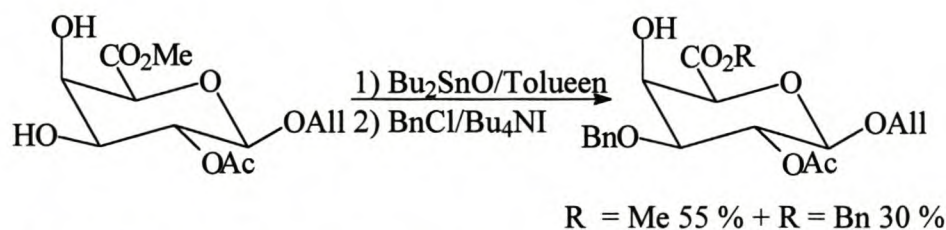
Skema 1.12: Die reaksie van dibutieltinoksied-bemiddelde kamfanoïlering van dimetieltartraat lewer die een diastereomeer in hoë diastereomeriese oormaat.⁴⁶

1.5.3 *Cis*-dirole.

Tributieltinniel-bemiddelde asilering van *cis*-dirole vind by die ekwatoriale posisie plaas.^{20,33} Soortgelyke tendense word waargeneem vir **alkileringsreaksies**.^{34,35}

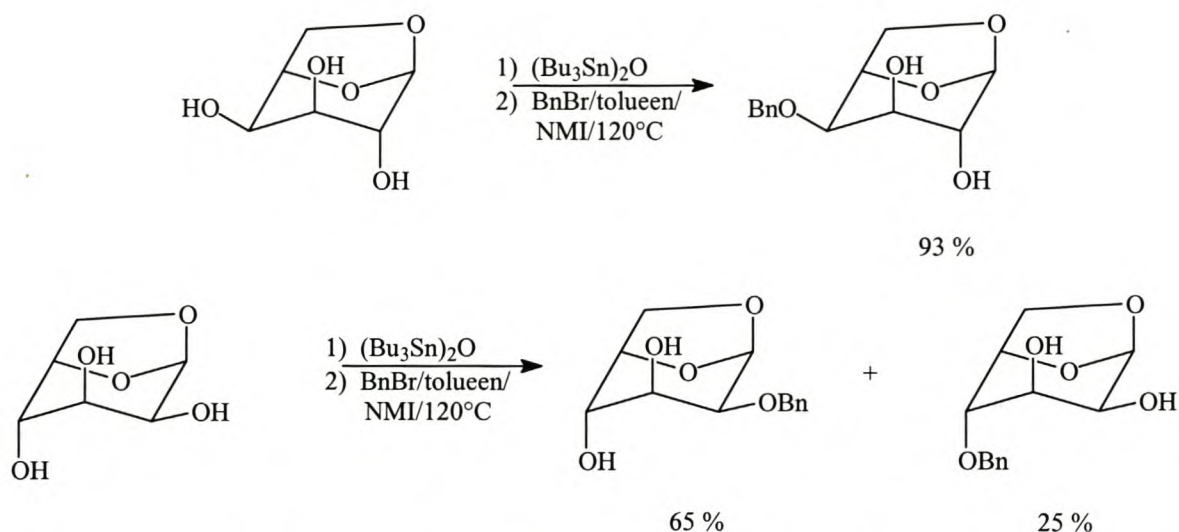
Asilering van **dibutieltannileenasetale** van *cis*-dirole (een aksiaal, een ekwatoriaal) soos verteenwoordig deur 'n verskeidenheid van piranosied ringe verloop gewoonlik regioselektief om mono-geasileerde substitusie by die ekwatoriale posisie te gee.^{20,23,47} Die tipe nukleofiel asook die teenwoordigheid van metanol lei dikwels tot 'n gedeeltelike omkeer van seleksie^{31,47} wat uiteraard aanleiding daartoe gee dat 'n mengsel van produkte geïsoleer word.

Dibutieltannileenasetale word ook gebruik om die ekwatoriale hidroksigroep van *cis*-dirole wat geïsoleer of deel vorm van 'n triol van sekondêre hidroksigroepe op 'n piranose ring selektief te **alkileer**^{48,49,50} (**Skema 1.13**). Opbrengste wissel tussen 75-98 %. Waar molekule hulle daartoe leen, kan transverestering ook plaasvind⁵¹ omdat tin hierdie proses kan kataliseer (**Skema 1.13**).



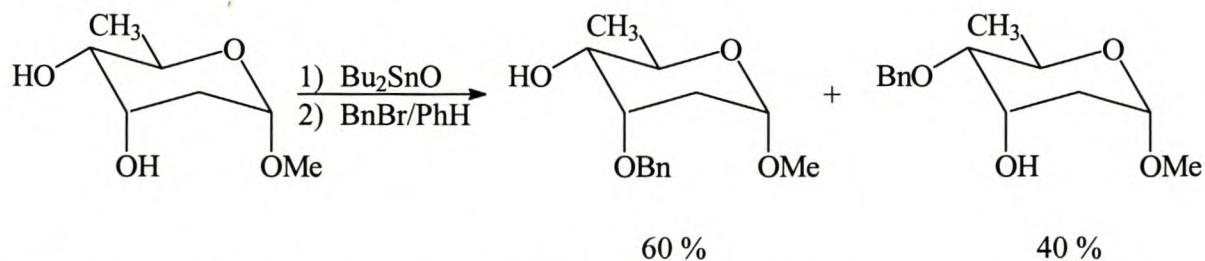
Skema 1.13: Dibutieltinoksied word algemeen gebruik om die ekwatoriale hidroksigroep van *cis*-dirole te alkileer (bensileer).^{48,49,50,51}

In uitsonderlike gevalle word die ekwatoriale hidroksigroep van *cis*-diole selektief gealkileer wanneer daar ook 'n primêre hidroksigroep teenwoordig is.^{19,52,53} In sommige gevalle waar 'n newestaande aksiale hidroksigroep in die teenwoordigheid van twee of meer sekondêre hidroksigroep op 'n piranose ring voorkom, word regioselektiewe alkilering by die ekwatoriale posisie waargeneem en in ander gevalle word mengsels verkry (**Skema 1.14**).



Skema 1.14: Bis(tributieltin)oksied-bemiddelde alkilering van triole waarvan twee hidroksigroepe aksiaal georiënteer is, lewer mengsels van produkte.

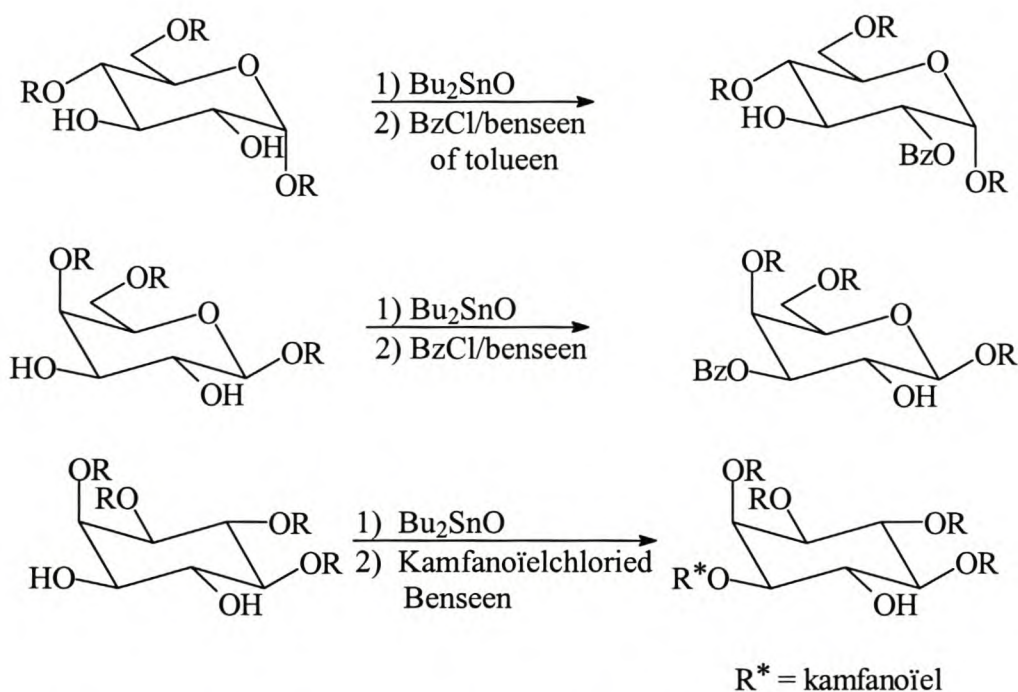
Alkilering van *cis*-diole wat langs 'n gedeoksigeneerde sentrum voorkom, kan die natuurlike seleksie om by voorkeur by die ekwatoriale posisie te reageer, gedeeltelik⁵⁴ (**Skema 1.15**) omkeer. Dit is die geval selfs al word steries-gehinderde elektrofile gebruik. Reaksie vind dus met voorkeur langs die ongesubstitueerde posisie plaas.



Skema 1.15: Dibutieltinoksied-bemiddelde alkilering (bensilering) van *cis*-diole naasliggend aan gedeoksigeneerde sentra vind nie uitsluitlik by die ekwatoriale hidroksigroep plaas nie.⁵⁴

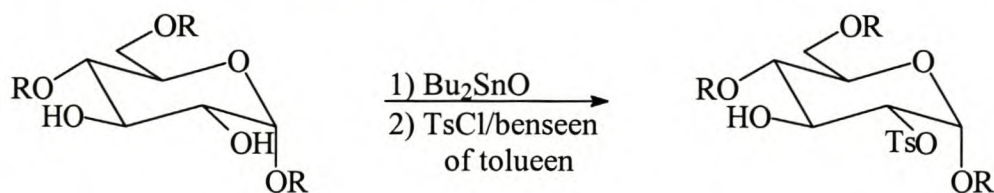
1.5.4 *Trans*-1,2-diole met 'n newestaande aksiale sowel as 'n ekwatoriale substituent.

Asilering (bensoïlering en kamfanoïlering) van **dibutielstannileenasetale** afkomstig van *trans*-di-ekwatoriale sekondêre diole waar daar 'n aksiale suurstofatoom langs een van die ekwatoriale hidroksigroepe voorkom, vind regioselektief langs die aksiale posisie plaas^{20,23,44,47} om 'n enkele mono-geasileerde produk te lewer in die aan- of afwesigheid van 'n addisionele nukleofiel (**Skema 1.16**). In die geval van die *mio*-inositolafgeleides keer die teenwoordigheid van cesiumfluoried die seleksie om.⁵⁵ Oplosmiddels wat vir hierdie reaksies gebruik word sluit toluen, benseen en 1,4-dioksaan in.

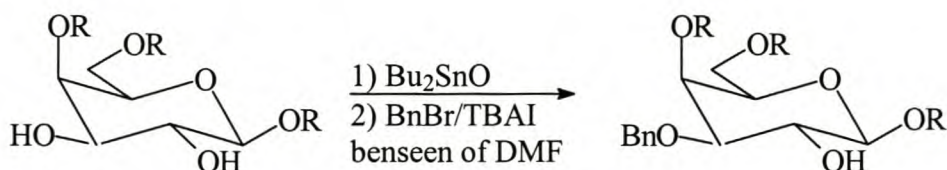


Skema 1.16: Asilering van *trans*-di-ekwatoriale diole naasliggend aan 'n aksiale suurstofatoom vind by voorkeur langs die aksiale posisie plaas.^{20,23,44,47,55}

Tosilering vind ook hoofsaaklik langs die aksiale substituent plaas (**Skema 1.17**).

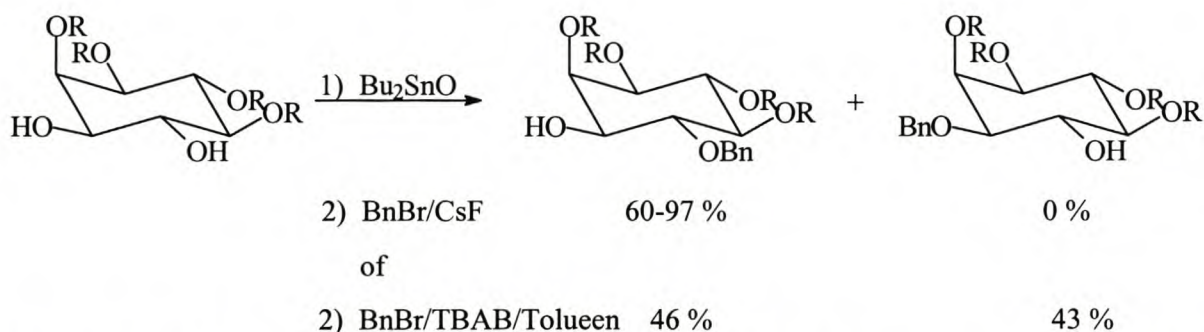


Skema 1.17: Tosilering van *trans*-di-ekwatoriale diole naasliggend aan 'n aksiale suurstofatoom vind hoofsaaklik langs die aksiale posisie plaas.



Skema 1.19: Dibutieltinoksied-bemiddelde alkilering van *trans*-diol van β -D-galaktopiranosiedafgeleides vind langs die aksiale posisie plaas.^{25,61}

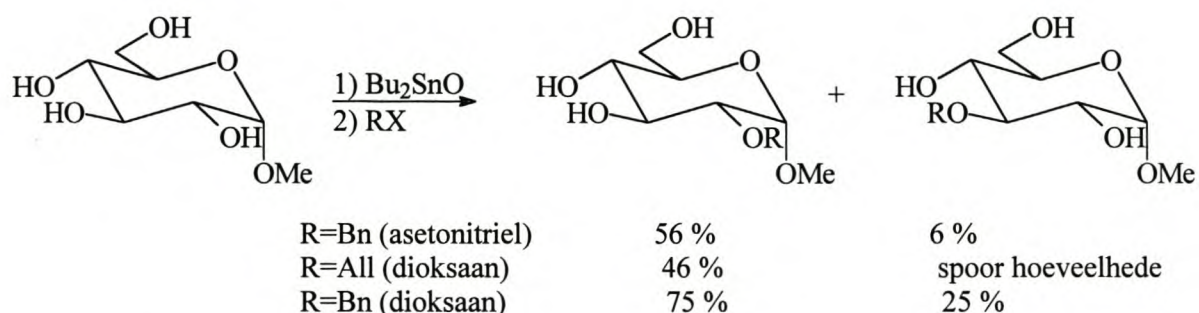
Die twee hidroksigroepe in beide die 1,2:5,6-di-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol en die isopropilideen-analoog is *trans* (**Skema 1.20**). Hoewel die X-straalkristallografiese struktuur aantoon dat die ring in die kristalstruktuur verskeef⁶² is met albei hidroksigroepe aksiaal, wys KMR-data⁶³ dat die genoemde inositolderivate in oplossing as 'n mengsel van die skewe- en stoelkonformasie voorkom. In die stoelkonformasie is beide vry hidroksigroepe dus teenwoordig in die ekwatoriale posisie. Sodra die stannileenasetaal vorm, word die genoemde suurstofatome in die di-ekwatoriale konformasie vasgevang. Alkilering lewer 'n 1:1 mengsel van produkte. Die gebruik van cesiumfluoried draai regioselektiwiteit om sodat alkilering^{55,63} soos by asilering onder hierdie omstandighede hoofsaaklik by posisie 4 plaasvind. Die gevolgtrekking wat hieruit gemaak kan word, is dat tin sterk met die fluoriedioon bind. Dit veroorsaak dat daar dissosiasie van die tin-suurstof binding in die dimeer plaasvind wat lei tot die ioniese karakter van die tin- en suurstofatome. Dit lei tot die verlies aan die seleksie as gevolg van dimerisasie waar dit van die normale seleksie verskil.



Skema 1.20: Die dibutieltinoksied-bemiddelde bensilering van die *trans*-diol teenwoordig in 1,2:5,6-di-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol of die isopropilideen ekwivalent vind in die teenwoordigheid van CeF by voorkeur langs die ekwatoriale suurstofatoom plaas.^{55,62,63}

Waar primêre hidroksigroepe in die teenwoordigheid van 'n ekwatoriale sekondêre hidroksigroep voorkom, word seleksie gerig na die posisie wat naasliggend daarvan 'n aksiale

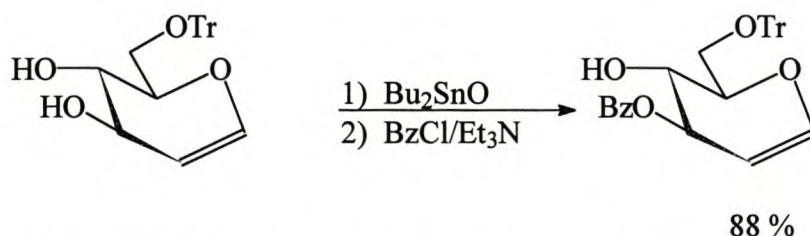
hidroksigroep dra⁶⁴ (Skema 1.21). Waar geen sodanige aksiale suurstofatoom voorkom nie, word mengsels van primêre en sekondêre substitusieprodukte geïsoleer.⁶⁵



Skema 1.21: Dibutieltinoksied-bemiddelde alkylering van *trans*-diol wat omring word deur beide 'n primêre hidroksigroep sowel as 'n aksiale hidroksigroep vind by voorkeur langs die aksiale posisie plaas.⁶⁴

1.5.5 *Trans*-diol met geen substituent en 'n ekwatoriale substituent.

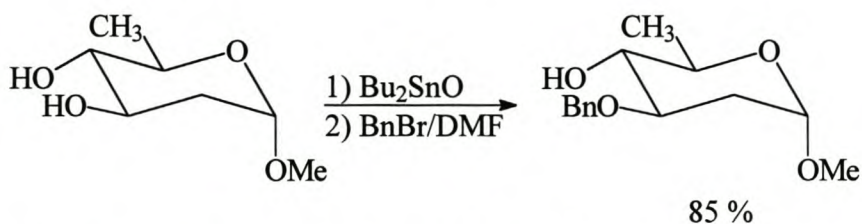
Asilering (bensoïlering en asetilering) van dibutieltinoksied van glikaal *trans*-diol vind meestal by voorkeur langs die dubbelbinding plaas indien die primêre hidroksigroep nie beskikbaar is nie (Skema 1.22). Wanneer beide die sekondêre en primêre hidroksigroepe beskikbaar is, word mengsels geïsoleer.⁶⁶



Skema 1.22: Dibutieltin-bemiddelde asilering van *trans*-diol aanwesig in glikale waar die primêre hidroksigroep reeds beskerm is, vind by voorkeur langs die dubbelbinding plaas.⁶⁶

Alkyleringsreagent is minder reaktief as die ooreenstemmende asileringsreagent. Dit beteken dat addisionele nukleofiele soos cesiumfluoried en tetra-alkielammoniumhaliede⁶⁷ algemeen gebruik word om reaksies te versnel.¹⁹ Opbrengste is vergelykbaar ongeag watter

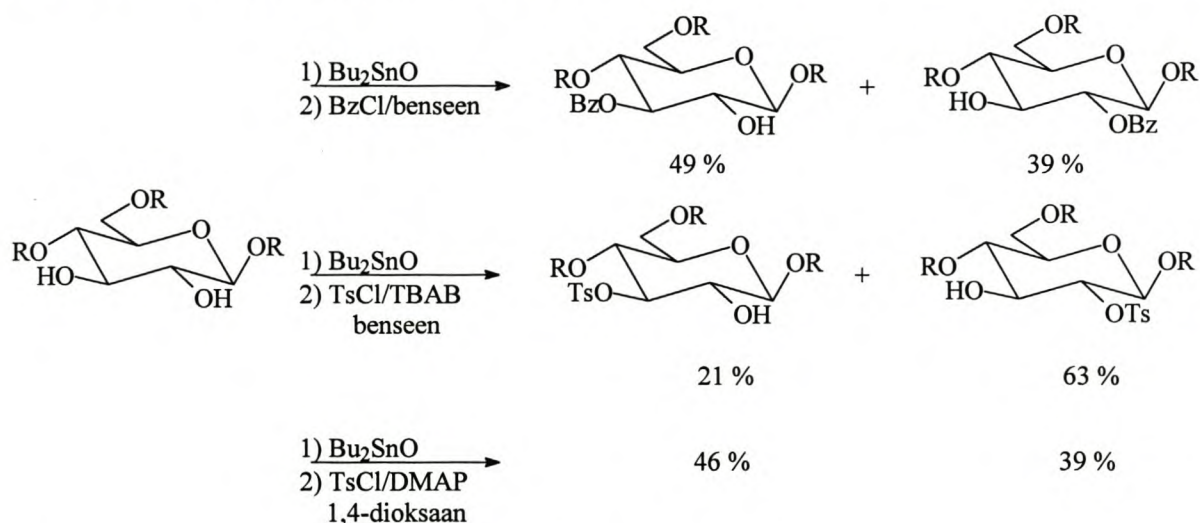
nukleofiel gebruik word. Alkilering vind regioselektief by die suurstofatoom langs die ongesubstitueerde sentrum plaas^{68,69}(Skema 1.23).



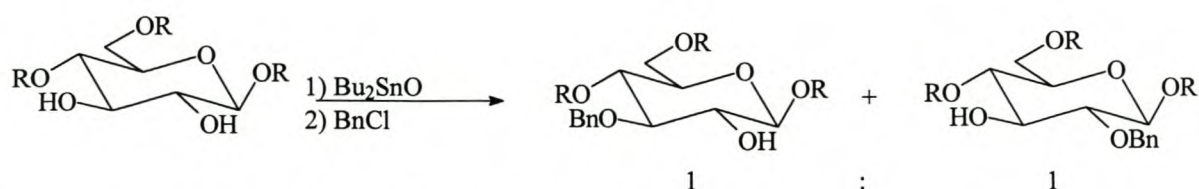
Skema 1.23: Waar *trans*-diole begrens word deur 'n gedeoksigeneerde sentrum vind tibutieltin-bemiddelde alkilering regioselektief langs sodanige sentrum plaas.^{68,69}

1.5.6 *Trans*-1,2-diole met beide newestaande substituent ekwatoriaal.

Vir *trans*-diole waar die newestaande hidroksigroepe beide ekwatoriaal^{23,55,57,65} is, word mengsels verkry met dibutieltinoksied-bemiddelde **asilerings**⁷⁰⁻⁷³, **sulfonering**⁸- (Skema 1.24) sowel as **alkileringsreaksies**^{19,67} (Skema 1.25).

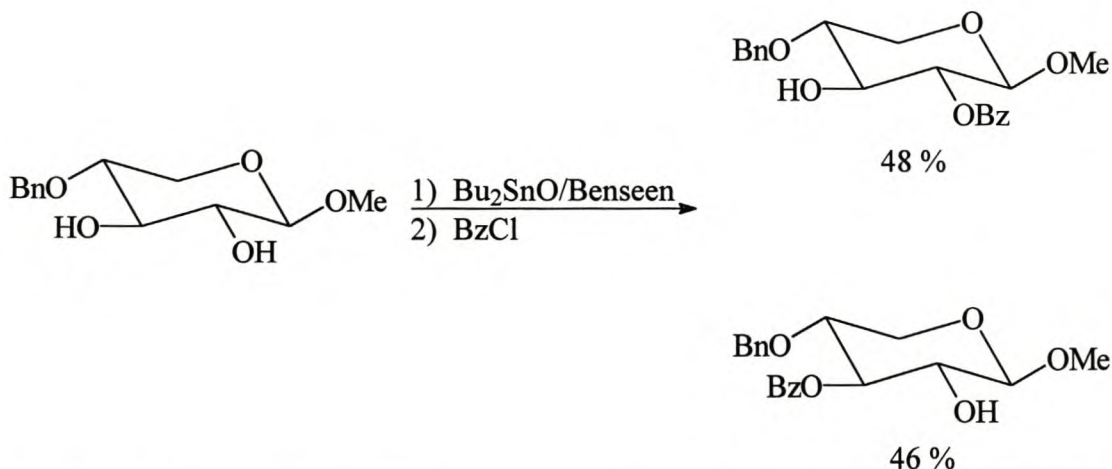


Skema 1.24: Dibutieltin-bemiddelde asilering⁷⁰⁻⁷³ en sulfonering⁸ van *trans*-diole met beide newestaande hidroksigroepe ekwatoriaal lewer mengsels van produkte.

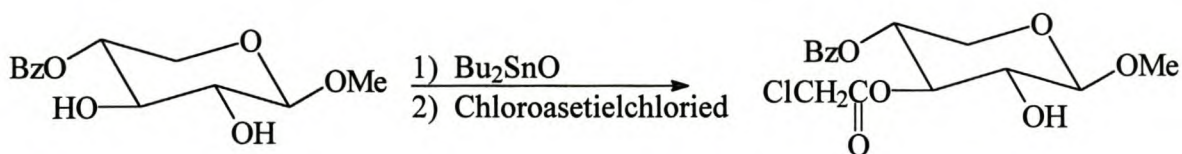


Skema 1.25: Dibutieltin-bemiddelde alkilering van *trans*-dióle met beide newestaande hidroksigroepe ekwatoriaal lewer mengsels van produkte.⁸

Metiel-4-*O*-bensiel- β -D-xilopiranosied lewer 'n mengsel van 2- en 3-bensoate met dibutieltinoksied-bemiddeling in benseen (**Skema 1.26**). Die identiese reaksie met posisie 4 gebensoileer lei tot die uitsluitlik **asilering** by posisie 3 (**Skema 1.27**). Die mees logiese verklaring vir die verskynsel is dat die 4-bensoaat dimerisasie by posisie 3 verhinder. Esters is meer reaktief t.o.v. stannileenkomplekse as eters en destabiliseer bes moontlik die dimeer van die 3-kant af. Die 2-kant se dimeer is meer stabiel en hou dus lank genoeg vir die 3-kant om die digekoördineerde oksa-suurstofatoom te wees en is dus meer reaktief ten op sigte van derivatisering.⁷⁴

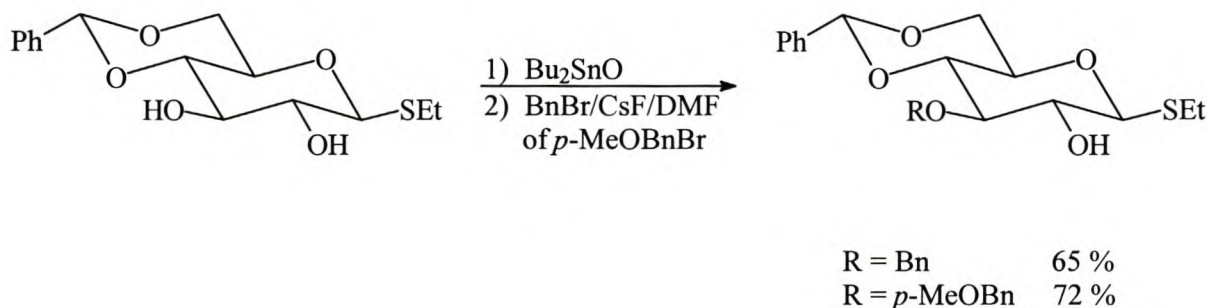


Skema 1.26: Dibutieltin-bemiddelde bensoïlering en tosilering van metiel-4-*O*-bensiel- β -D-xilopiranosied lewer mengsels van die 2- sowel 3-bensoate.⁷⁴



Skema 1.27: Dibutieltin-bemiddelde asilering van metiel-4-*O*-bensoïel- β -D-xilopiranosied lewer die 3-bensoaat.⁷⁴

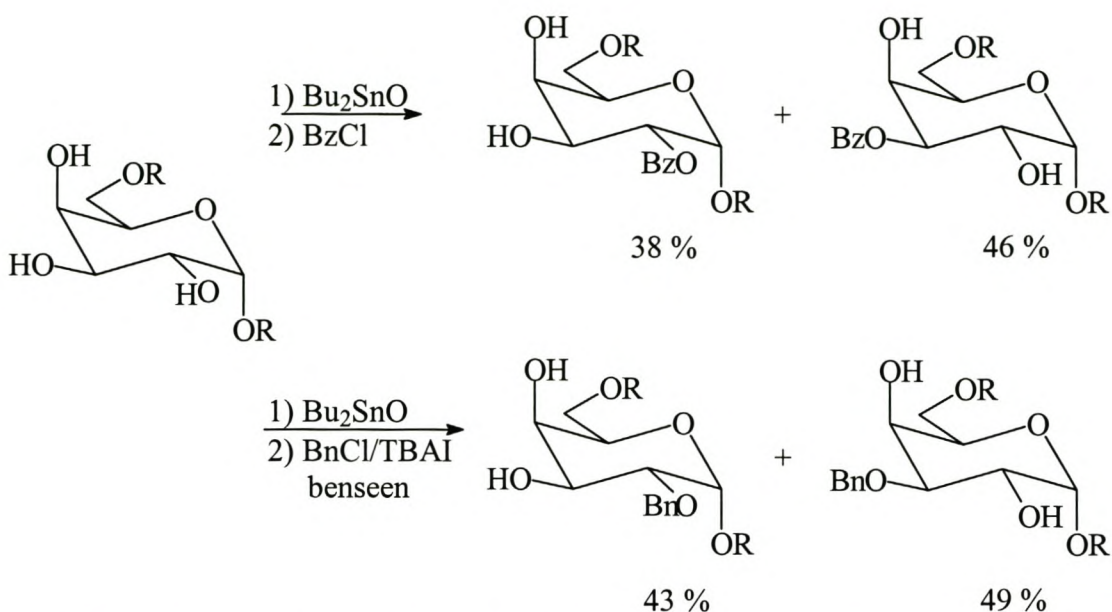
Enkele uitsonderings word waargeneem soos in die geval van *trans*-1,2-diole langs ekwatoriale tioglikosiedbindings (**Skema 1.28**) waar **alkilering** in die teenwoordigheid of afwesigheid van cesiumfluoried eksklusief by die posisie verste van die tiosubstituent (posisie 3)^{75,76} plaasvind. Dieselfde tendens is waargeneem vir groot glikosiel-substituent. 'n Hoë mate van seleksie vir posisie 3 word bewerkstellig by die asilering van die stannileenasetale van 4,6-*O*-bensilideen- β -D-glikopiranosiedderivate deur gebruik te maak van CsF in die teenwoordigheid van 'n polêre oplosmiddel.⁷⁷



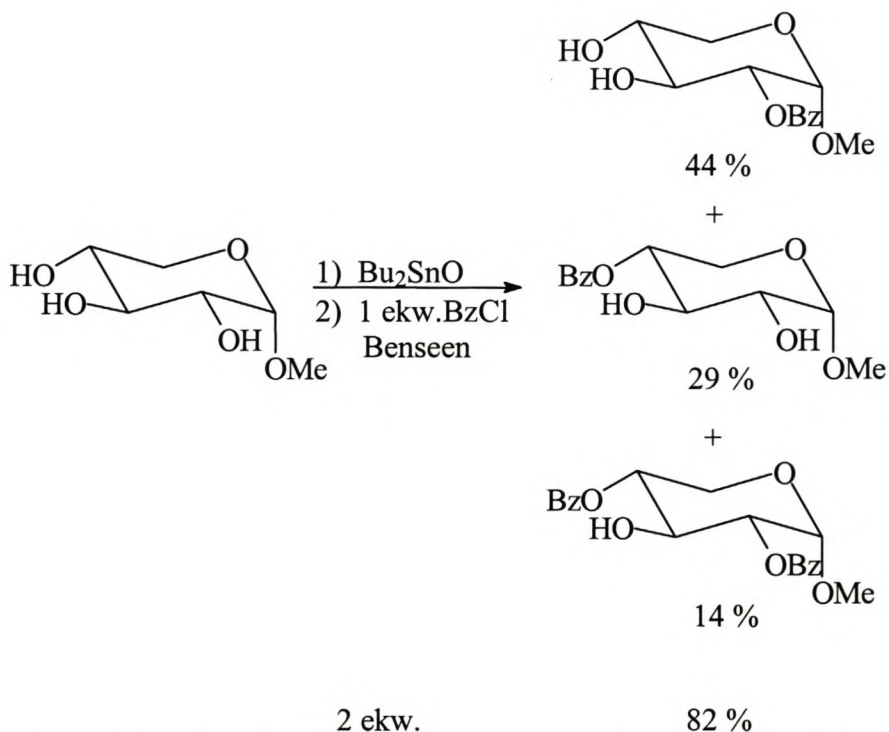
Skema 1.28: Dibutieltin-bemiddelde alkilering van *trans*-diole in die teenwoordigheid van 'n tiosubstituent vind eksklusief by die posisie verste van die genoemde substituent plaas.^{75,76}

1.5.7 *Trans*-1,2-diole waar beide newestaande substituent aksiaal of ongesubstitueerd en aksiaal is.

Dieselfde tendens wat geld waar beide newestaande substituent van 'n *trans*-diol ekwatoriaal is, geld vir gevalle waar albei newestaande substituent aksiaal⁸ (**Skema 1.29**) is.



Skema 1.29: In gevalle waar albei die newestaande substituentte van 'n *trans*-diol aksiaal is lewer tin-bemiddelde asilering sowel as alkilering mengsels van produkte.⁸



Skema 1.30: Dibutieltin-bemiddelde asilering van 'n *trans*-diol wat begrens word deur 'n gedeoksigeneerde sentrum sowel as 'n aksiale substituent lewer mengsels van produkte.⁷⁴

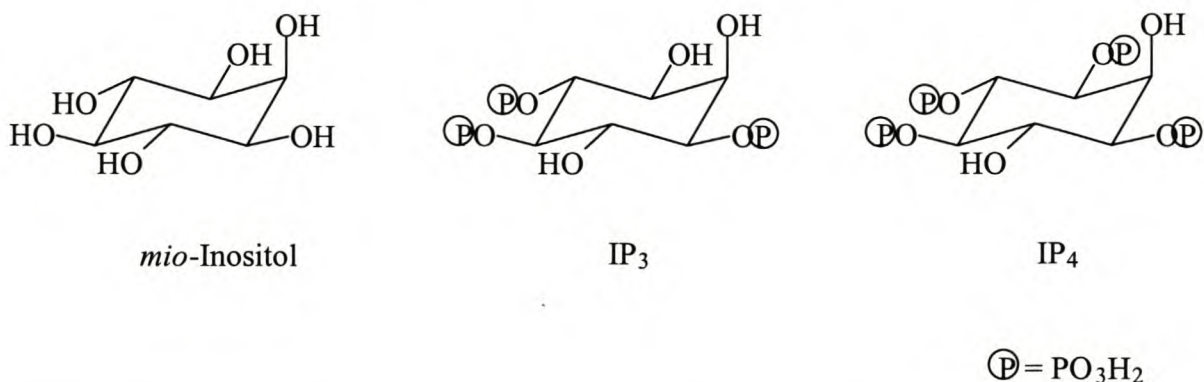
Waar 'n gedeoksigeneerde sentrum en 'n aksiale substituent voorkom, word 'n mengsel van produkte na dibutieltinoksied-bemiddelde **asilering** geïsoleer (**Skema 1.30**). Die voorkeur posisie is steeds die hidroksigroep langs die aksiale suurstofatoom, met die ekwatoriale hidroksigroep wat die minste-gehinderde posisie (langs die ongesubstitueerde sentrum) verteenwoordig, die volgende posisie van keuse.⁷⁴

B. Literatuuroorsig ten opsigte van die tin-bemiddelde derivatisering van *mio*-inositol.

Met al die kennis t.o.v. seleksie by diole en die stellings t.o.v. poliole² is daar besluit om seleksie by poliole verder te ondersoek. *mio*-Inositol is 'n poliol wat by uitstek geskik is vir hierdie tipe van ondersoek aangesien dit:

- i) Ses aaneenlopende hidroksigroepe besit waarvan slegs een aksiaal is
- ii) Tot op hede is daar min navorsing gedoen t.o.v. die tin-bemiddelde seleksie op poliole wat per definisie *mio*-inositol insluit
- iii) *mio*-Inositol is meer stabiel as gewone suikers
- iv) *mio*-Inositolafgeleides is van akademiese en industriële belang aangesien van die afgeleides biologies aktief is.

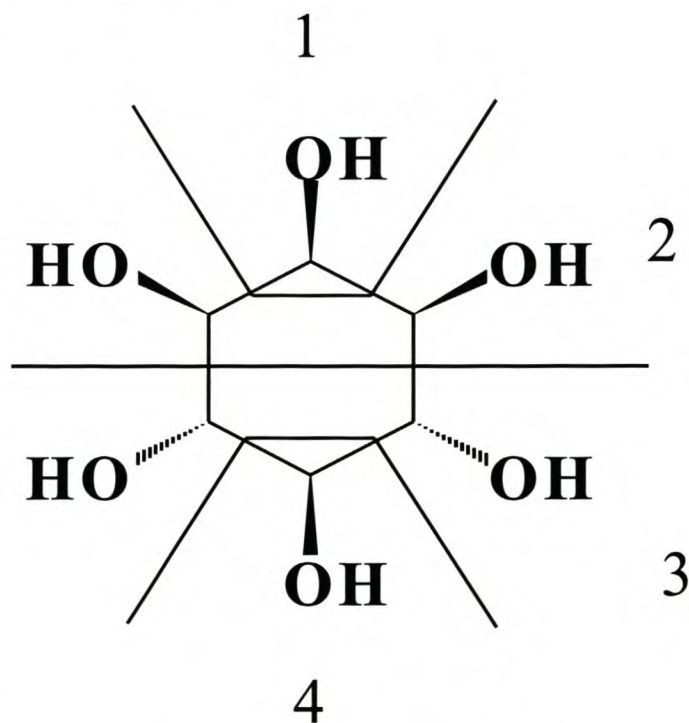
mio-Inositol het baie prominent geraak op chemiese- sowel as biochemiese gebied aangesien van die gefosforileerde derivate van *mio*-inositol as tweede-boodskappers in die selmetabolisme optree. *D-mio*-Inositol-1,4,5-trisfosfaat (IP₃)¹ en *D-mio*-inositol-1,3,4,5-tetrakisfosfaat (IP₄) is beide belangrike intrasellulêre boodskappers (**Figuur 1.9**). IP₃ bind aan die reseptore van die endoplasmitiese retikulum om die vrystelling van kalsium uit die intrasellulêre stoor¹⁰⁶ te bewerkstellig terwyl IP₄ die vloeï van kalsium vanaf eksterne bronne na die sel beheer. Sintese van IP₃ en IP₄ vereis óf die selektiewe beskerming van die hidroksigroepe wat nie gefosforileer word nie óf selektiewe fosforilering.



Figuur 1.9: Voorstelling van *mio*-inositol en twee biologies-aktiewe, gefosforileerde afgeleides, nl IP₃ en IP₄.¹⁰⁶

¹ *mio*-Inositol nomenklatuur stel die aksiale hidroksigroep as 2. Met die aksiale posisie na boontoe is die benommering anti-kloksgewys by D-en kloksgewys by die L-enantiomeer.

Hoewel die tin-bemiddelde derivatisering van suikers goed omskryf is, het *mio*-inositol unieke probleme wat selektiewe derivatisering betref. Die hoofrede hiervoor is die feit dat *mio*-inositol *meso* is met een aksiale en vyf ekwatoriale hidroksigroepe. Die hidroksigroepe kan in vier sones verdeel word. Dit is relatief maklik om die hidroksigroep in sone een (posisie 2) selektief te differensiëer aangesien hierdie die enigste aksiale hidroksigroep is. Sone twee (posisies 1 en 3) kan ook regioselektief gederivatiseer word aangesien hierdie hidroksigroepe aangrensend aan die enigste aksiale groep is. Regioselektiewe beskerming van die oorblywende hidroksigroepe d.i. sone 3 (posisies 4 en 6) en sone 4 (posisie 5 op die vlak van simmetrie) is moeilik aangesien al drie nie net self ekwatoriaal is nie, maar ook begrens word deur ekwatoriale hidroksigroepe.



Figuur 1.10: Die hidroksigroepe van *mio*-inositol kan in vier sones gegroepeer word.

Die inkorporasie van chiraliteit is ook 'n uitdaging by die derivatisering van *mio*-inositol. Daar bestaan tans vier verskillende maniere om chirale *mio*-inositolderivate te berei: i) die gebruik van bestaande chirale verbindings (chirale poel), ii) resolusie van rasemiese mengsels deur die aanhegting van 'n chirale hulpreagens gevolg deur skeiding van die diastereomere, iii) die gebruik van ensieme om chiraal-selektiewe reaksies uit te voer en iv) die induksie van

chiraliteit by 'n *meso mio*-inositolsubstraat. Vervolgens word die bestaande bereiding van *mio*-inositolafgeleides volgens hierdie indeling eksemplaries bespreek.²

1.6.1 Sintese van chirale afgeleides van *mio*-inositol vanuit die chirale poel.

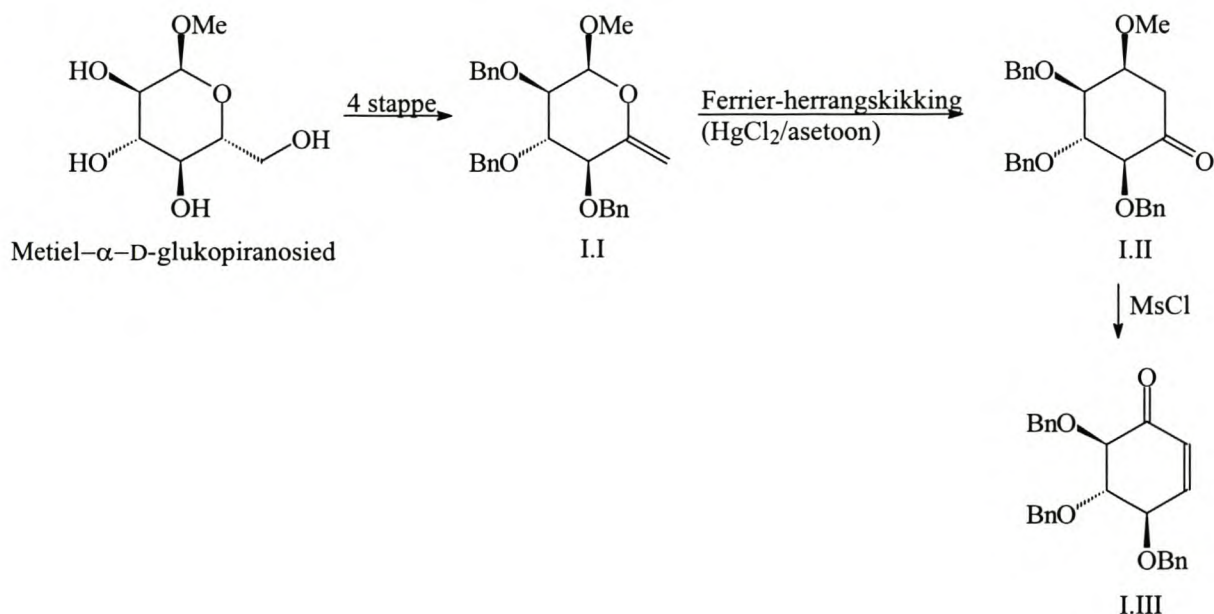
Die strategie met die gebruik van beskikbare chirale verbindings is om die siklitol skelet van *mio*-inositol so te ontwikkel dat minstens een van die komponente van sone 2 of 3 op so 'n wyse van sy spieëlbeeld gedifferensiëer is dat beheer oor chiraliteit verkry word. Op hierdie wyse word die resolusie van rasemiese inositol uitgeskakel en behoort beter opbrengste verkry te word, mits die sintese roete nie te veel stappe bevat nie. Die uitgangsverbinding wat op hierdie manier aangewend word, kan in twee groepe verdeel word. Die eerste groep benodig die daarstelling van die koolstof-seslidring. Suikers soos D-glukose, L-sorbose en D-mannitol word op die manier aangewend. Die ander groep van verbindings, soos L-quebrachitol en kiniensuur, bestaan reeds uit die chirale koolstof-seslidringe en moet net stapsgewys na *mio*-inositolafgeleides omgeskakel word deur die inkorporasie van suurstofafgeleides en waterstofatome met die regte stereochemie op elk van die onderskeie ringkoolstofatome waar dit ontbreek.

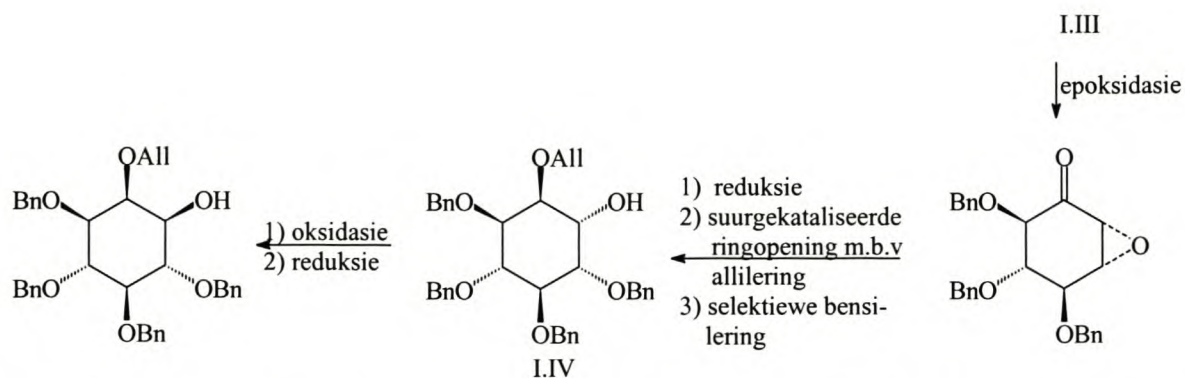
1.6.1.1 Metiel- α -D-glukopiranosied as uitgangstof.

Metiel- α -D-glukopiranosied is 'n aantreklike uitgangstof vir die sintese van chirale *mio*-inositol omdat dit vrylik beskikbaar is, goedkoop is en groot ooreenkomste met *mio*-inositol toon. Al twee molekule het drie naasliggende ekwatoriale hidroksigroepe (**Skema 1.31**). Indien hierdie drie hidroksigroepe selektief beskerm en gehandhaaf word gedurende die ontwikkeling van die siklitol-skelet (D-*mio*-inositol posisies 3, 4 en 5) sal die westelike kant van beide sones 2 en 3 beskerm wees om chirale *mio*-inositol te lewer.

Dit is relatief maklik om die genoemde drie hidroksigroepe te beskerm aangesien die enigste ander beskikbare hidroksigroep primêr is en dus maklik gedifferensiëer kan word. Verskeie beskermingsgroepe is geskik vir hierdie doel. Die sleutelstap behels die omskakeling van die

glikopiranosiedderivaat (I.I), met 'n eksosikliese dubbelbinding, na die sikoheksanoon (I.II) derivaat *via* 'n Ferrier herrangskikking. Verbinding (I.II) word deur dehidrasie omgeskakel na (I.III). Die α,β -onversadigde derivaat (I.III) is 'n nuttige chirale voorloper^{78,79} in die sintese van *mio*-inositolderivate. In hierdie spesifieke voorbeeld word die Ferrier herrangskikking dehidrasie van die 6-hidroksigroep met die proton by posisie 5. Gevolglik is die resulterende produk by posisie 1 gedeoksigeneerd en daarom is dit nodig om 'n hidroksigroep te inkorporeer. Dit word bewerkstellig deur dehidrasie, epoksidasie, reduksie en suurgekataliseerde ringopening om die ooreenstemmende *chiro*-inositol derivaat (I.IV) te lewer. Inversie van die aksiale hidroksigroep word bewerkstellig deur 'n twee-stap oksidasie-reduksie prosedure. Oksidasie lei tot die vorming van die ooreenstemmende ketoon; die reduksie van laasgenoemde word sterk beïnvloed deur steriese en elektroniese faktore. Litiumreagense veroorsaak α -aanval van die hidried. Groot alkielsubstituente daarenteen lewer die alkohol met die gewenste stereochemie m.a.w. die *D-mio*-inositolderivaat wat gedifferensiëer is by posisie 1 en 3.

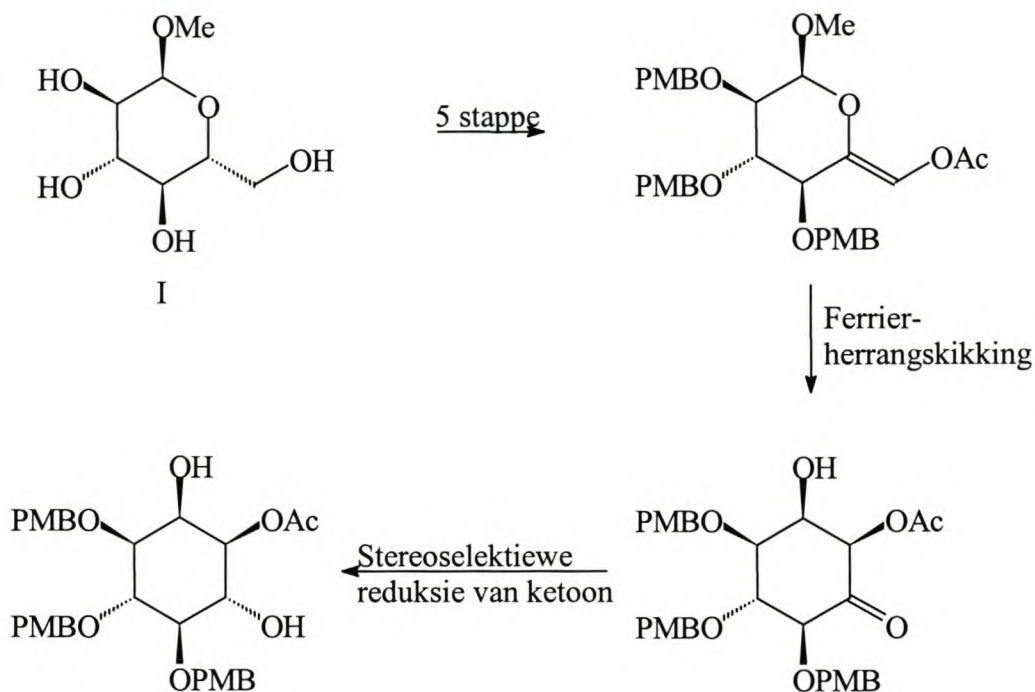




Skema 1.31: Metiel- α -D-glukopiranosied dien as chirale uitgangstof vir die sintese van 'n verskeidenheid van *mio*-inositolafgeleides. Die Ferrier-herrangskikking verteenwoordig die sleutelstap in hierdie sintese.^{78,79}

Glukose-6-enolasetielafgeleides kan ook as uitgangstof gebruik word (**Skema 1.32**).^{80,81} In hierdie geval omskep die Ferrier-herrangskikking die aksiale anomere metoksigrp na die aksiale hidroksigrp van *mio*-inositol, terwyl koolstof 6 as sulks in die plek van die piranose ringsuurstofatoom met die asetoksigrp ekwatoriaal vir die korrekte stereochemie daargestel word. Op hierdie wyse induseer die Ferrier-herrangskikking die korrekte stereochemie by 'n verdere twee suurstof-substituentte.

Die finale stap van hierdie algemene sintese van chirale *mio*-inositol behels die chirale reduksie van die keto-grp (*D-mio*-inositol posisie 6) met natriumtriasetoksiborohidried. Die gevormde *mio*-inositolderivaat word gebruik in die bereiding van enantiomeriese suiwer IP₄ affiniteits-kolomme^{80,81} wat gebruik word vir die suiwing van die sellulêre reseptor. Dit word ook gebruik in die sintese van nuwe 1-*O*-asiel- en 1-*O*-alkiel-*mio*-inositol-3,4,5-trisfosfaat⁸² as deel van navorsing wat daarop gemik is om uit te vind of hierdie derivate as analoë van fosfatidiel-*mio*-inositol-3,4,5-trisfosfaat optree. Dit word ook gebruik in die sintese van *mio*-inositol-1,2,4,5-tetrakisfosfaat.⁸³



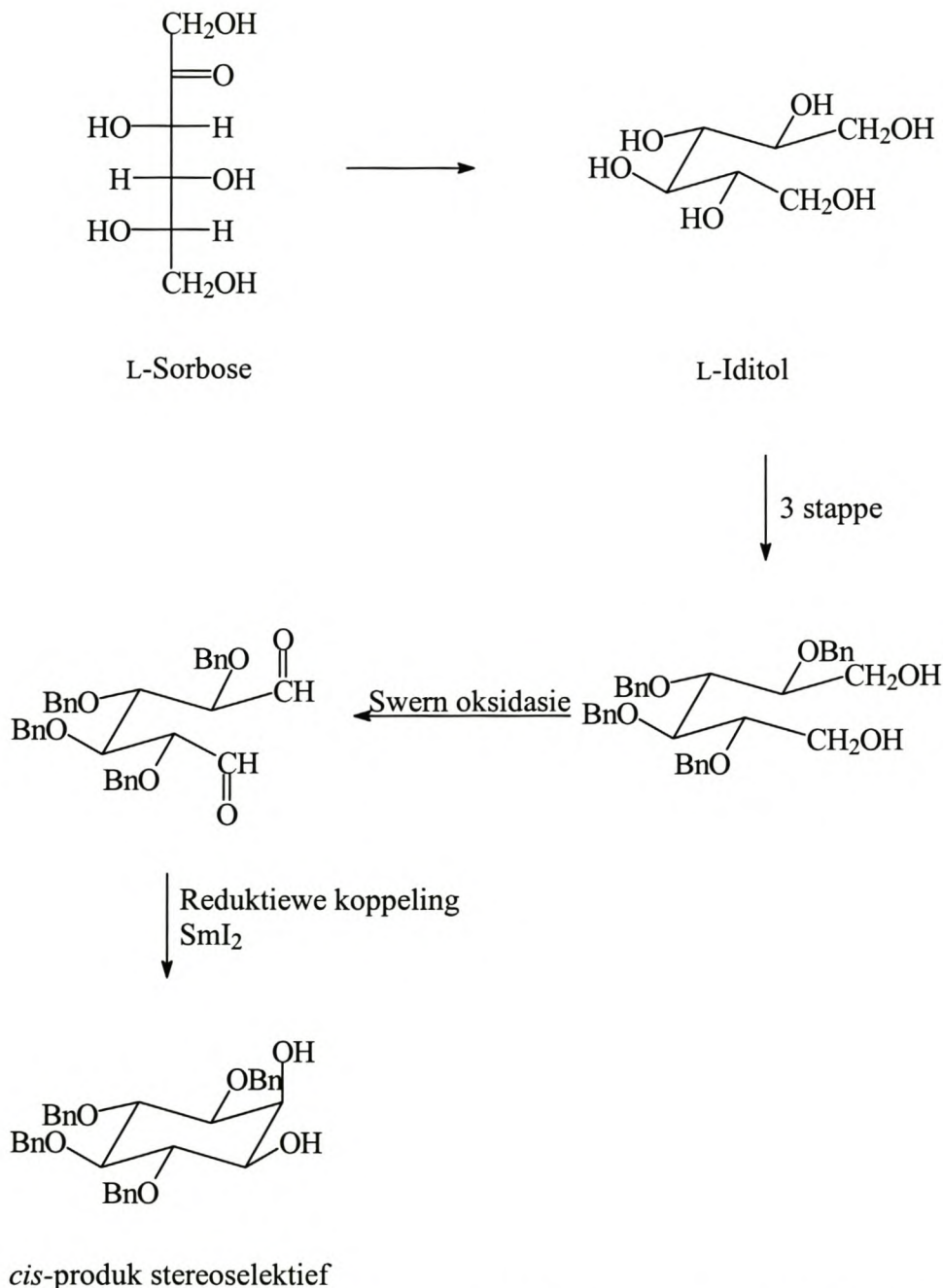
Skema 1.32: Glukose-6-enolasetielafgeleides word ook gebruik om die chirale *mio*-inositolskelet daar te stel.^{80,81,82,83}

1.6.1.2 Sorbose en D-Mannitol as uitgangstowwe.

Die pinakol-koppelingsreaksie is reeds sedert 1859 bekend. McMurry en Rico⁸⁴ het aangetoon dat hoewel die titaan-geïnduseerde pinakol-koppeling van dikarbonielverbindings sikliese alkene lewer, dit moontlik is om onder milde reaksiekondisies die intermediêre sikliese pinakol te isoleer. Daar is ondermeer vasgestel dat *trans*-stereochemie oorheers vir ringe met ses en agt koolstofatome terwyl *cis*-stereochemie oorheers vir ringe met meer as tien koolstofatome. 'n Variasie van hierdie prosedure lewer by voorkeur *cis*-visinale-diole vanaf dialdehiede in die teenwoordigheid van samariumdijodied.⁸⁵ Hierdie reaksie verteenwoordig die sleutelstap in die sintese van *mio*-inositolafgeleides vanaf L-sorbose en D-mannitol.

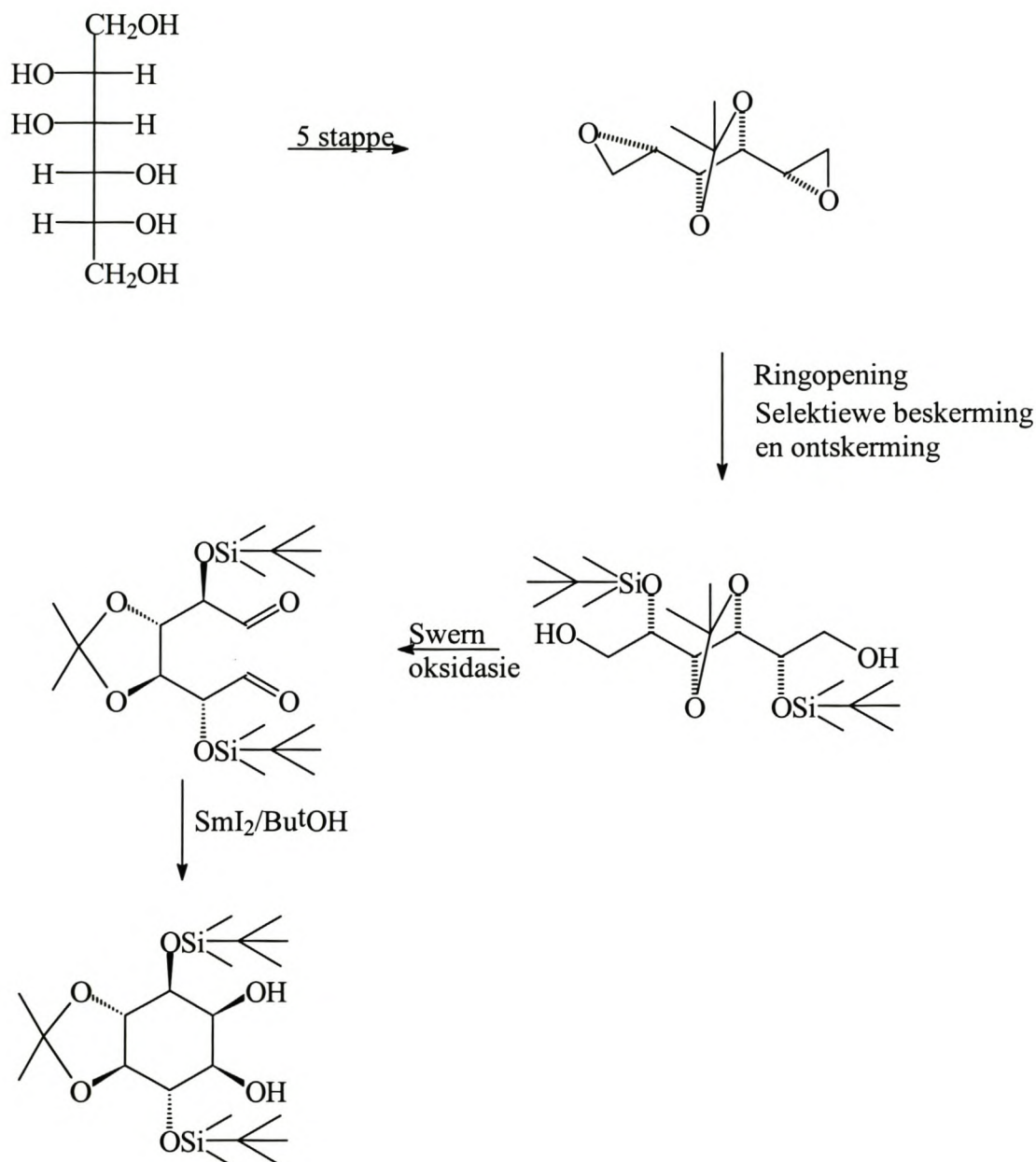
L-Sorbose word gebruik om die C_2 -simmetriese L-idoitol^{86,87} (**Skema 1.33**) te sintetiseer. Selektiewe beskerming van die primêre hidroksigroepe met trifenielmetielchloried in piridien stel die oorblywende hidroksigroepe beskikbaar vir bensilering. Ontskerming van die primêre

hidroksigroepe gee aanleiding tot die vorming van 'n diol wat na Swern-oksidasie die gesogte dialdehied lewer. Die sleutelstap behels die reductiewe *cis*-annulering van die aldehiede met samariumjodied om hoofsaaklik chiraal-beskernde *mio*-inositol te lewer. Die voordeel van hierdie prosedure is dat siklisering van die C_2 -simmetriese aldehiede slegs 'n enkele *cis*-geannuleerde produk lewer omdat die ring wat besig is om te vorm homotopies is en dus na bo en onder identies is.



Skema 1.33: L-Sorbose word gebruik om L-itol te vorm wat na Swern-oksidasie en reductiewe koppeling slegs die *cis*-geannuleerde produk lewer.^{84,85,87}

D-Mannitol⁸⁸ daarenteen (**Skema 1.34**) word gebruik om 'n C_2 -simmetriese L-identol di-epoksied te vorm. Regioselektiewe klowing van die oksiraanringe lewer na selektiewe beskerming 'n 1,6-diol wat net soos in die geval van sorbose na Swern-oksidasie die dialdehid lewer. Die *mio*-inositolring word *via* die samariumdijodied-gekataliseerde pinakol-koppeling daargestel.



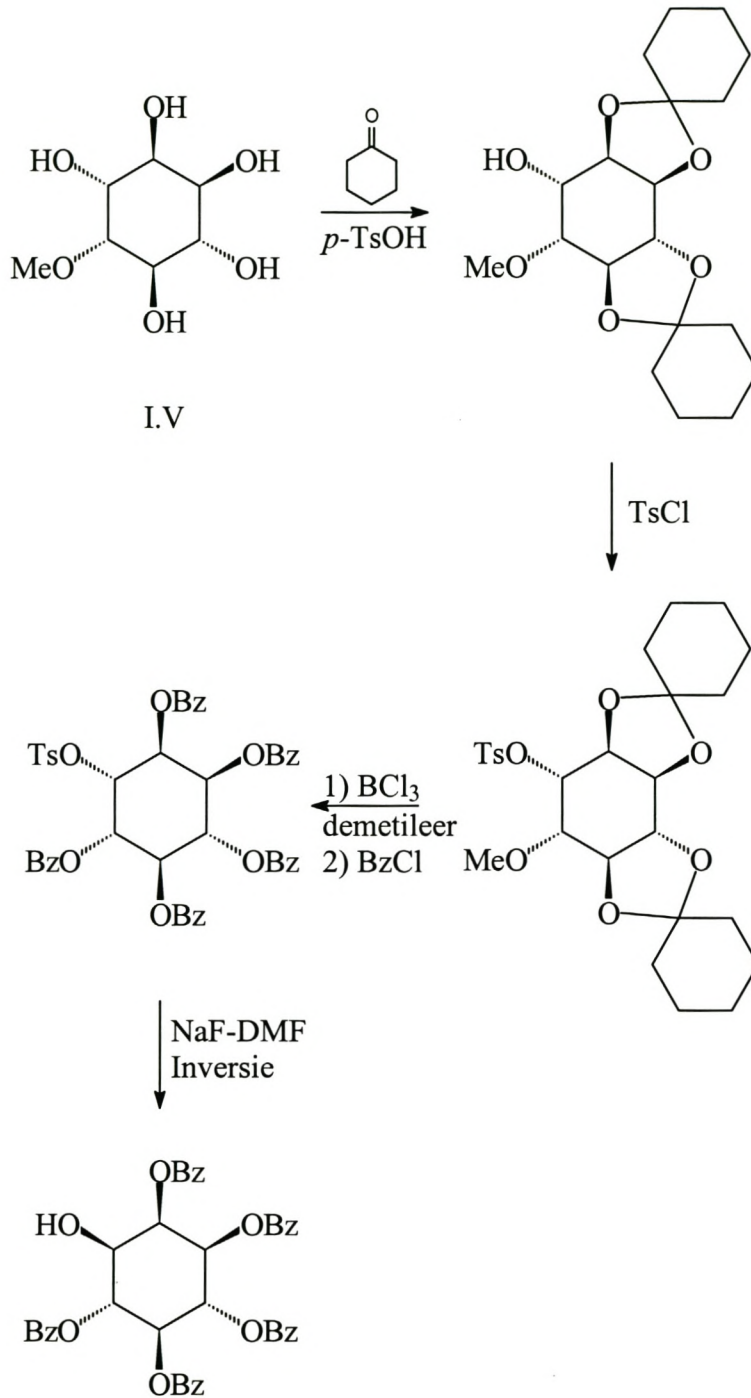
Skema 1.34: D-Mannitol vorm 'n C_2 -simmetriese L-identol di-epoksied wat *via* 'n Swern-oksidasie en samariumjodied-gekataliseerde pinakol-koppeling die *mio*-inositolskelet daarstel.⁸⁸

1.6.1.3 L-Quebrachitol as voorloper.

Van al die chirale voorlopers wat in die sintese van *mio*-inositol gebruik word, is L-quebrachitol die naaste aan die teikenmolekuul (**Skema 1.35**). Dit impliseer waarskynlik die minste aantal stappe tot op *mio*-inositol vlak. Die molekuul leen hom ook tot uitstekende selektiwiteit tydens die inbou van die beskermingsgroepe wat uiteindelik die houvas op chiraliteit verleen sodra die skelet na die van *mio*-inositol omgeskakel word. Die sintetiese rasionaal is so voor-die-handliggend dat 'n korter prosedure moeilik voorgestel kan word. Die twee sleutelstappe in die sintese behels die inversie van die hidroksigroep by posisie 1 (Swern-oksidasie gevolg deur reduksie) en die demetilering (BCl_3 of $\text{AlCl}_3\text{-NaI}$ of BBr_3) van die posisie-6-metieleter (L-quebrachitol benommering). Die strategie word in al die sinteses gebruik. Die enigste verskille word waargeneem in reagentiese, beskermingsgroepe en volgorde van die onderskeie prosesse.

Verskeie beskermingsgroepe⁸⁹ kan gebruik word om die verskillende hidroksigroepe in quebrachitol te beskerm, maar sikloheksilidenering^{90,91,92} of isopropilidenering⁹³ lewer na 'n enkele reaksie die dubbel-beskermdes sikloheksilideen- of isopropilideenproduk waar die enigste beskikbare hidroksigroep (posisie 1 van L-quebrachitol) ook die een is wat geinverteer moet word. Die gevormde mono-ol vind wye toepassing as uitgangstof van 'n groot verskeidenheid chirale *mio*-inositolderivate. Beskerming van hierdie hidroksigroep differensieer dit van die hidroksigroep by posisie 1⁹² i.t.v die *D-mio*-inositolskelet wat nuttig toegepas word in selektiewe fosforilering wat uiteindelik lei tot die vorming van óf die C-1 óf die C-3 gefosforileerde derivaat.^{91,92} Selektiewe hidrolise van die dubbele ketaal verskaf addisionele metodes om tussen C-4 en C-6 asook tussen C-1 en C-3 te differensieer.^{89,93}

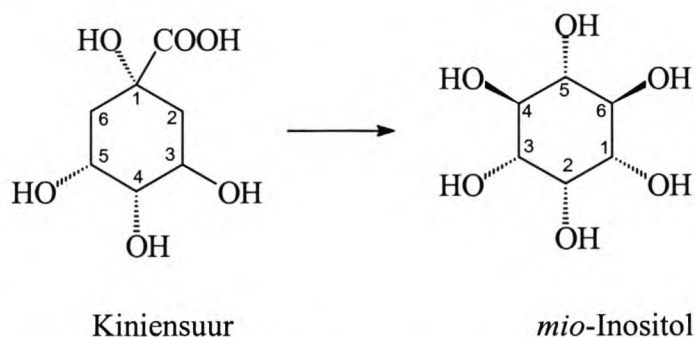
Die nadeel van die gebruik van L-quebrachitol (I.V) (**Skema 1.35**) is die koste verbonde aan hierdie produk van die rubberboom, *Hevea Brasiliensis*. Die produk is kommersieel beskikbaar teen 27,5 US \$ per 1 g. Die invertering van posisie 3 (1 van L-quebrachitol) van die *L-chiro*-inositolderivaat en die hidrolise van die metieleter by posisie 4 (6 van L-quebrachitol) vereis verder drastiese reaksiekondisies.



Skema 1.35: Van al die chirale voorlopers wat in die sintese van *mio*-inositol gebruik word, is L-quebrachitol die naaste aan die teiken molekule. Die koste daarvan maak dit egter 'n minder gunstige opsie.^{89,90,91,92,93}

1.6.1.4 Kiniensuur as voorloper.

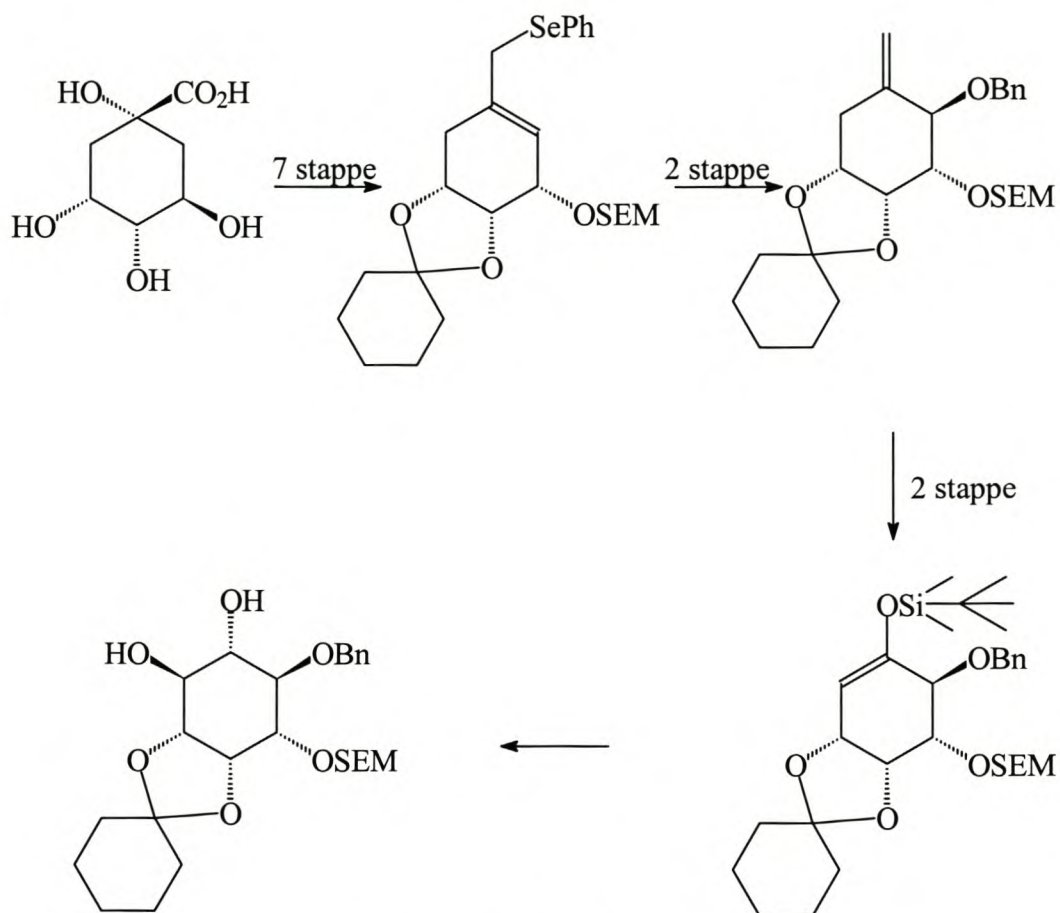
Kiniensuur^{94,95,96} (**Figuur 1.11**) is 'n sikliese suur waarvan twee van die drie naasliggende hidroksigroepe onveranderd in die *mio*-inositolskelet ingebou word. Die stereochemie van die suur lê opgesluit in die feit dat die middelste hidroksigroep *cis* t.o.v. die een en *trans* t.o.v. die ander hidroksigroep is. Die verskil in relatiewe stereochemie maak dit moontlik om die *cis*-paar d.m.v. asetaalvorming te beskerm en om sodoende 'n handvat op chiraliteit te kry. Selektiewe beskerming word dus van die begin af in die teiken-molekuul ingebou.



Figuur 1.11: Die ooreenkomstige tussen die strukture van kiniensuur en *mio*-inositol word aangedui.^{94,95,96}

Ten einde die gesogde *mio*-inositolderivaat te sintetiseer (**Skema1.36**), is dit nodig om die stereochemie van die onbeskermdesekondêre hidroksigroep te inverteer. Die stereochemie van die 2° hidroksigroep word geïnverteer *via* 'n Swern-oksidasie gevolg deur reduksie. Die intermediêre ketoon word voor reduksie gebruik om regioselektiewe dehidrasie van die 3° hidroksigroep te induseer.

Die hidroksigroep (kiniensuur posisie 6) word *via* 'n oksidatiewe S_N2'-substitusie van die halogeen bewerkstellig wat die dubbelbinding eksosiklies lewer. Oksidatiewe splyting van die eksosikliese dubbelbinding gevolg deur die vorming van 'n silielenoleter verskaf die nodige stereochemiese beheer oor die inkorporasie van die volgende hidroksigroep. Stereoselektiewe addisie van boraan fikseer die laaste twee hidroksigroepe se ruimtelike oriëntasie wat sodoende die *mio*-inositolstruktuur, chiraal afgelei, daarstel.



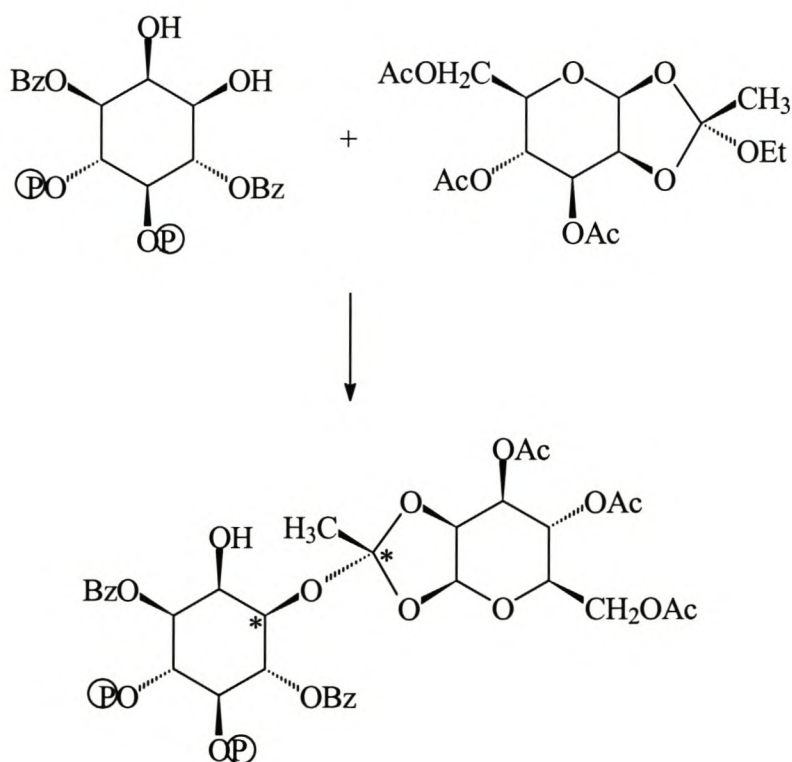
Skema 1.36: Sintese van *mio*-inositolafgeleides vanaf kiniensuur.^{94,95,96}

1.6.2 Resolusie d.m.v diastereomere.

Verskeie chirale hulpreagense word gebruik in die derivatisering en gevolglike skeiding van rasemiese mengsels. Die hulpreagense dien dus as die bron van chiraliteit en is as't ware die chirale poel. Resolusie behels selektiewe kristallisatie of chromatografie of 'n kombinasie van die twee tegnieke op die diastereomere mengsels. Hierdie tegniek verteenwoordig 'n 50 % verlies aan produk. Om daardie rede is dit voordelig om die skeiding so vroeg as moontlik in 'n sintese uit te voer ten einde hierdie verlies so goedkoop moontlik te hou. In gevalle waar regioselektiwiteit *via* die chirale hulpreagense bewerkstellig word, kan sintese met ten minste 'n stap verkort word. Vervolgens word *mio*-inositol-gebaseerde voorbeelde van die beginsel bespreek en geklassifiseer in terme van die chirale hulpreagense.

1.6.2.1 D-Mannose etielortoasetaat.

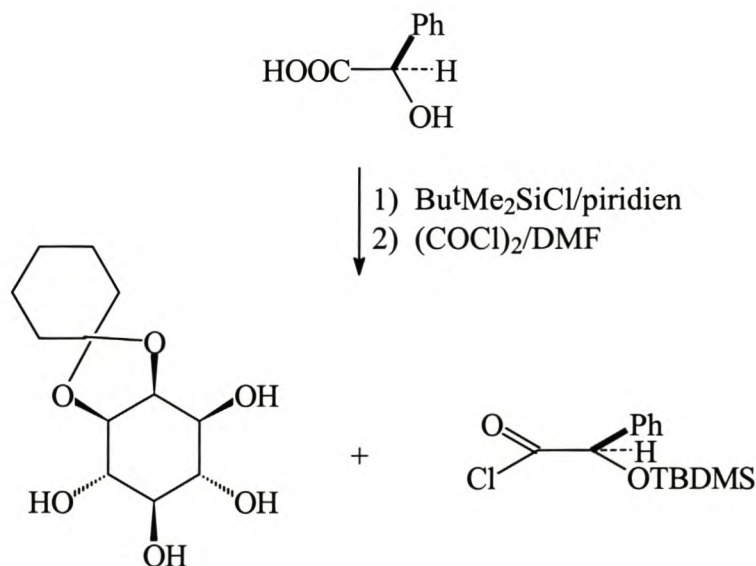
D-mannose etielortoasetaat⁹⁷ word gebruik in die selektiewe beskerming van die ekwatoriale hidroksigroep van 'n *cis*-visinale diol op 'n *mio*-inositolring (Skema 1.37). Die aksiale 2-posisie word weens steriese redes nie verester nie. Daar word enantiotopies tussen die twee posisies onderskei wat aanleiding gee tot die vorming van vier diastereomere, waarvan twee ooreenstem met die ekso- en twee met die endo-konfigurasie. Ekso- en endo-konfigurasies het te doen met die stereochemie by die asimmetriese sentrum van die *orto*-asetaat. Die gevormde diastereomere word m.b.v. H.P.L.C. geskei.

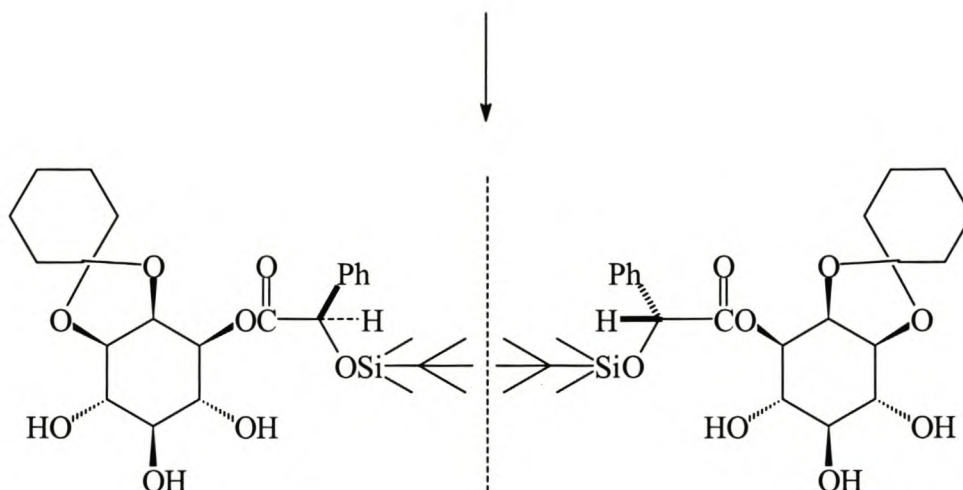


Skema 1.37: D-Mannose etielortoasetaat beskerm die ekwatoriale hidroksigroep van *cis*-visinale diole op 'n *mio*-inositolring.⁹⁷

1.6.2.2 (*R*)-2-(*tert*-Butiöldimetielsilieloksi)fenielasetiel chloried.

Rasemiese *mio*-inositol-1,2-asetale word maklik in een stap berei. Dit is moontlik om die hidroksigroep naasliggend aan die aksiale groep van die asetaal-aksiale groep selektief te beskerm deur van sterics-gehinderde sililerings- en asileringsreagense gebruik te maak (sone 2). Die hidroksigroep langs die aksiale-asetaal posisie is meer oop as 'n ekwatoriale hidroksigroep wat begrens word deur twee ekwatoriale groepe. Deur die eienskap van asetale om *cis*-diöle selektief te beskerm te kombineer met 'n sterics-gehinderde chirale hulpreagens is dit moontlik om reeds in die tweede stap chiraliteit selektief by sone 2 in te bou. Sililering van (*R*)-(-)-amandelsuur (Skema 1.38) met *tert*-butiöldimetielsilielchloried (TBDMSCl) lewer 'n bruikbare sterics-gehinderde chirale asileringsreagens.⁹⁸ Die diastereomeriese ester-mengsel is deur kristallisasie geskei.

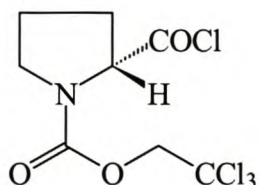




Diastereomere deur kristallisatie geskei

Skema 1.38: (*R*)-2-(tert-Butioldimetielsieloksi)fenielasetielchloried kombineer chirale induksie met selektiewe beskerming wat lei tot 'n verkorte sintese.⁹⁸

1.6.2.3 (*R*)-*N*-(2,2,2-trichloroetoksikarboniel)prolinielchloried.



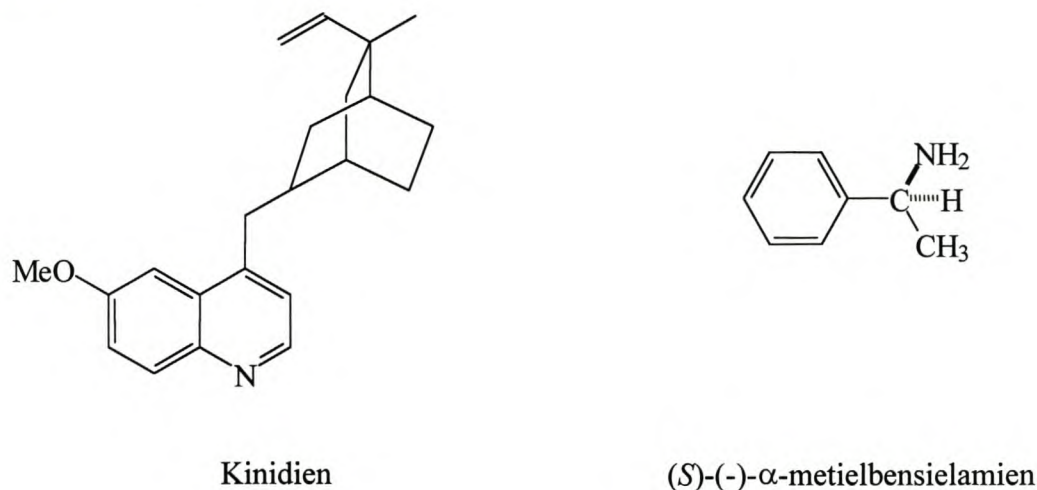
Figuur 1.12: (*R*)-*N*-(2,2,2-trichloroetoksikarboniel)prolinielchloried.⁹⁹

(*R*)-*N*-(2,2,2-trichloroetoksikarboniel)prolinielchloried⁹⁹ word as chirale hulpreagens gebruik om die enigste vry hidroksigroep by posisie 4 (6) in verskillende *mio*-inositolderivate te verester. Die resulterende diastereomeriese mengsel word maklik d.m.v. chromatografiese metodes geskei.

1.6.2.4 Kinidien en (*S*)-(-)- α -metielbensielamien.

Ten einde 1,2,4,5,6-penta-*O*-asetiel-*mio*-inositol te skei¹⁰⁰ is die sintese van die ooreenstemmende oksaalsuurafgeleides ondersoek aangesien die beskermde hidroksigroep na

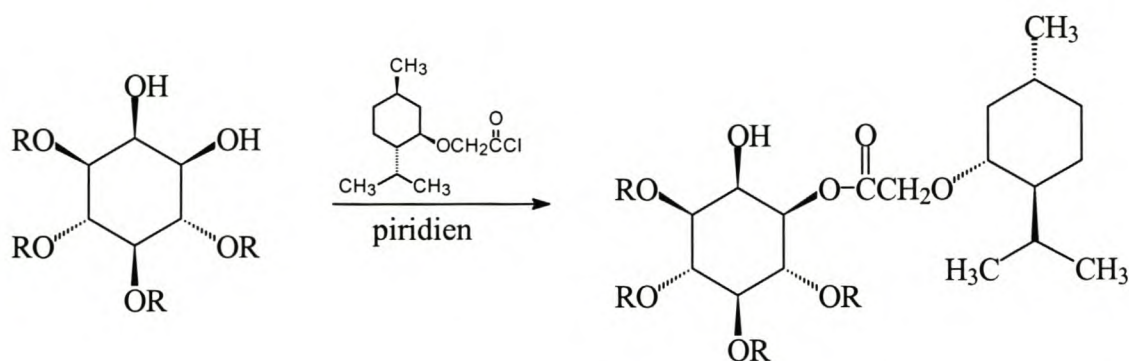
resolusie onder neutrale kondisies geregenereer kan word. Op hierdie wyse word die kenmerkende migrasie van asielgroepe onder basiese of suurkondisies verhoed. Kinidien word gebruik om die D-diastereomeer selektief uit metanol te kristalliseer waar dit 'n diastereomeriese sout met die oksaalsuuraafgeleide vorm. Na behandeling van die moederloog met (*S*)-(-)- α -metielbensielamien (**Figuur 1.13**) en verskeie kristallisasies is die ander diastereomeer ook geïsoleer. Hidrolise van bogenoemde lewer onderskeidelik die D- en die L-isomere.



Figuur 1.13: Kinidien en (*S*)-(-)- α -metielbensielamien.¹⁰⁰

1.6.2.5 L-Mentoksi-asetielchloried.

L-mentoksiasetielchloried word gebruik in die regioselektiewe asilering van die ekwatoriale hidroksigroep van *cis*-visinale diole van *mio*-inositolderivate¹⁰¹⁻¹⁰⁵ (**Skema 1.39**) waarvan die oorblywende vier hidroksigroepe op 'n verskeidenheid van maniere beskerm is. Die voordeel hier is dat die diastereomere maklik deur kristallisatie of met chromatografiese metodes geskei kan word. Mentoksi-asynsuur is goedkoop, word maklik na hidrolise herwin en lei nie tot rasemisasie soos dit die geval met sommige ander chirale hulpreagense is nie. Migrasie van die asielgroep van C-1 na C-2 kan onder sekere reaksiekondisies plaasvind.



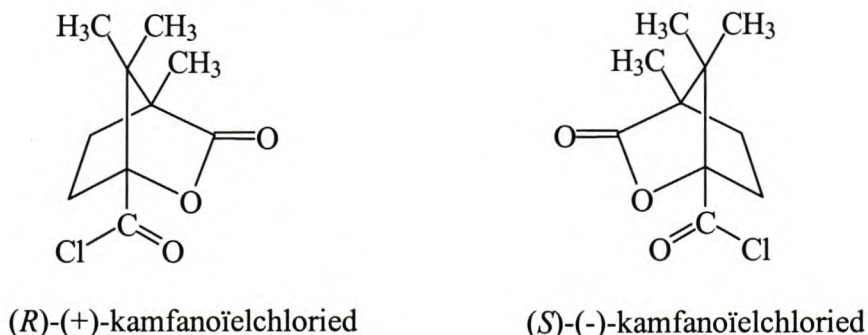
Diastereomere

R = Bn, MOBn, Bz, (BnO)₂P(O)- of kombinasie

Skema 1.39: L-mentoksi-asetielchloried word gebruik in die regioselektiewe asilering van die ekwatoriale hidroksigroep van *cis*-visinale diole van *mio*-inositolderivate.¹⁰¹⁻¹⁰⁵

1.6.2.6 Kamfanoëlchloried.

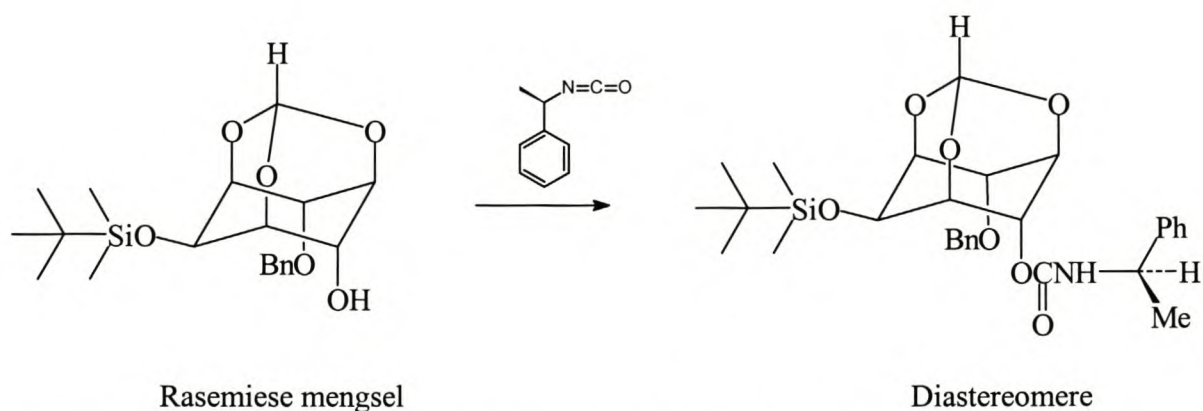
Beide (*R*)- en (*S*)-(-)-kamfanoëlchloried (**Figuur 1.14**) word gebruik in die optiese resoluksie van 'n verskeidenheid van *mio*-inositolderivate.¹⁰⁶⁻¹²⁰ In die meeste gevalle is die *mio*-inositolafgeleide op een hidroksigroep ná ten volle beskerm. Die genoemde hidroksigroep kom meestal in sone 2 of 3 voor. In die enkele geval waar 'n diol gekamfanoëleer word en waar die een hidroksigroep in sone 1 en die ander in sone 2 voorkom, word 2 bo 1 geselekteer.^{118,119} Soortgelyke seleksie vind egter nie tussen sones 3 en 4 plaas nie.¹¹⁶ Dit is logies aangesien sone 1 die aksiale hidroksigroep bevat. Die voordeel van kamfanoëlesters is dat hulle maklik deur kristallisatie geskei word.



Figuur 1.14: (*R*)- en (*S*)-(-)-kamfanoëlchloried is nuttige chirale hulpreagense.¹⁰⁵⁻¹²⁰

1.6.2.7 (+)-(R)-1-Fenieletielisosianaat.

(+)-(R)-1-Fenieletielisosianaat is 'n chirale isosianaat wat gebruik word om rasemiese *mio*-inositolafgeleides, met slegs een hidroksigroep vry, te skei (Skema 1.40).¹²¹



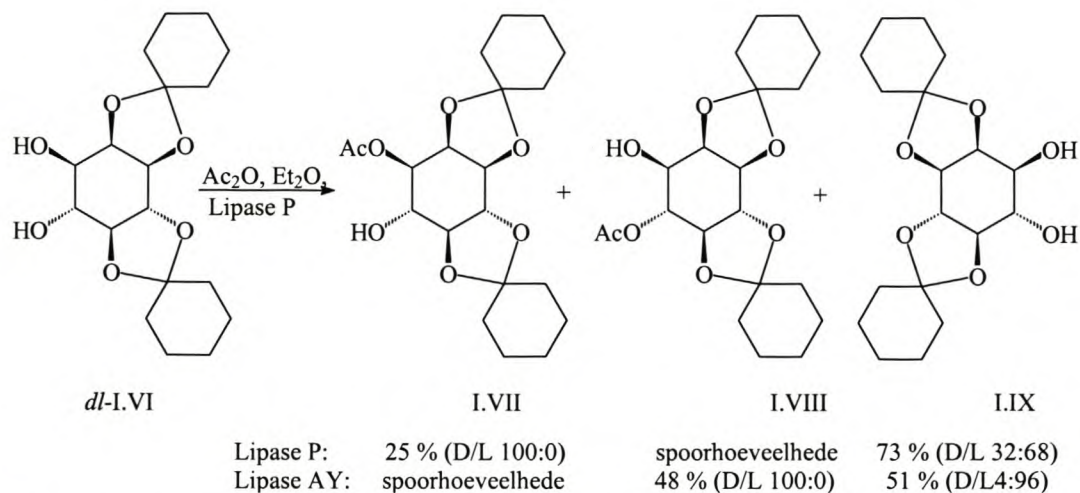
Skema 1.40: (+)-(R)-1-Fenieletielisosianaat word gebruik om *mio*-inositolderivate met een vry hidroksigroep te skei.

1.6.3 Ensieme in die resolusie van *mio*-inositol.

Ensieme vergemaklik reaksies wat lei tot die vorming van chirale *mio*-inositolafgeleides. Die werking van die ensieme is gewoonlik hoogs regio- en stereoselektief. Opbrengste is in die orde van 50 % met gepaardgaande enantiomeriese oormaat van 98 %. In terme van 'n rasemiese mengsel is dit die beste resultaat moontlik aangesien 50 % die een enantiomeer verteenwoordig. Die voordele van hierdie metode is dat die *mio*-inositolderivate wat as uitgangstowwe gebruik word relatief goedkoop is, resolusie *via* chromatografie word óf uitgeskakel óf is relatief maklik, beskermings- en ontskermingstappe is minder as vir die diastereomeriese skeiding en die opbrengste is gevolglik hoër. Verskillende ensieme word gebruik om tussen die onderskeie sones te onderskei. Vervolgens word gekyk na voorbeelde van chirale resolusie per aantal vrye hidroksigroepe in die substraat.

1.6.3.1 Slegs twee hidroksigroepe vry.

Beide die hidrolitiese ensieme, Amano Lipase P, geïsoleer uit *Pseudomonas* en Amano Lipase AY, geïsoleer uit *Candida cylindraceae*, toon 'n hoë mate van regio- en stereoselektiwiteit¹²² in asileringsreaksies.



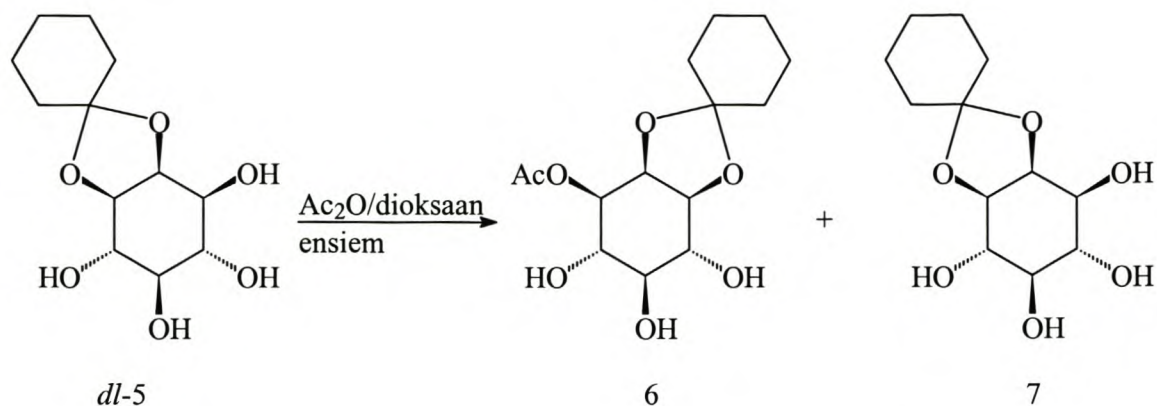
Skema 1.41: Ensimatiese asilering is 'n hoogs stereoselektiewe proses.¹²²

Die resultate word in **Skema 1.41** weergegee. Lipase AY asileer die hidroksigroep by C-4 van die D-enantiomeer eksklusief en bykans volledig (48,4 %) om sodoende twee opties-aktiewe verbindings I.VIII en I.IX met enantiomeriese oormaat van 100% en 98 % respektiewelik, te lewer. Lipase P, daarenteen, asileer by voorkeur die hidroksigroep by C-3 van dieselfde enantiomeer. Dit lei tot die vorming van verbinding I.VII (25 %, 100% enantiomeriese oormaat) en diol I.IX (73 %, 50 % enantiomeriese oormaat).

Die twee ensieme onderskei tussen sone 2 en 3 in bogenoemde voorbeelde, sonder om die ander enantiomeer in die rasemiese mengsel te affekteer. Resolusie word op hierdie wyse aansienlik vergemaklik.

1.6.3.2 Vier vrye hidroksigroepe.

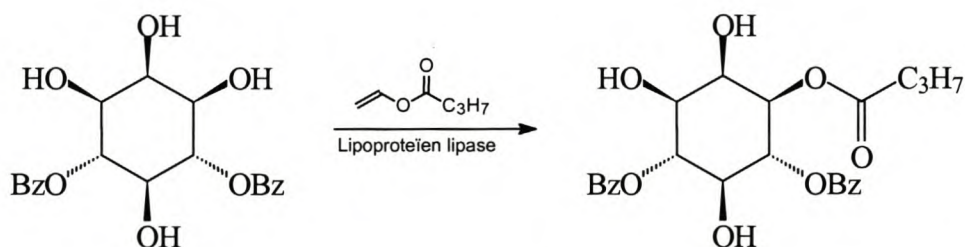
Waar vier hidroksigroepe wat almal ekwatoriaal is beskikbaar is, word verbasende regioselektiwiteit vanaf die onderskeie ensieme waargeneem (**Skema 1.42**).^{123-125,127}



Lipase P	49 % (80 % ee)	43 % (100 % ee)
Lipase CES	49 % (98 % ee)	49 % (100 % ee)
PLE-A	49 % (94 % ee)	49 % (96 % ee)

Skema 1.42: Selektiewe asilering soos waargeneem vir die ensieme: Lipase P, Lipase CES en varkleweresterase (PLE-A).^{123,124,125,127}

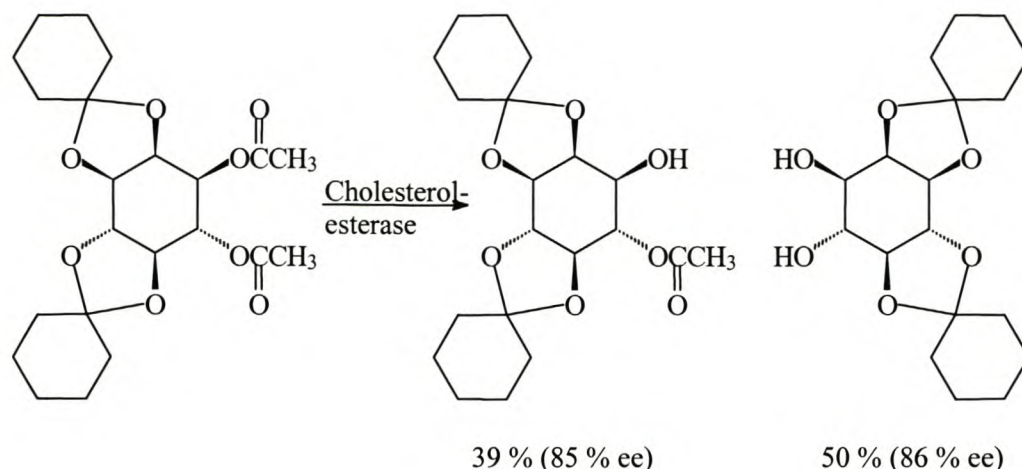
Hoewel bogenoemde voorbeelde onder diastereomeriese skeiding resorteer, kan ensiemreaksies ook chiraliteit indueer. Lipoproteïen lipase, geïsoleer uit *Pseudomonas spp*, word gebruik om chiraliteit in mesomeriese *mio*-inositolafgeleides te indueer (**Skema 1.43**). Dit lei daartoe dat die een enantiomeer in kwantitatiewe opbrengs geïsoleer word. Selektiewe asilering vind in dié geval by die hidroksigroep van C-1 plaas.¹²⁵



Skema 1.43: Lipoproteïen lipase bewerkstellig selektiewe asilering by meso-verbindinge.¹²⁵

1.6.3.3 Selektiewe deasilering.

Ensieme word ook gebruik om selektiewe ontskerming te bewerkstellig (**Skema 1.44**).¹²⁶



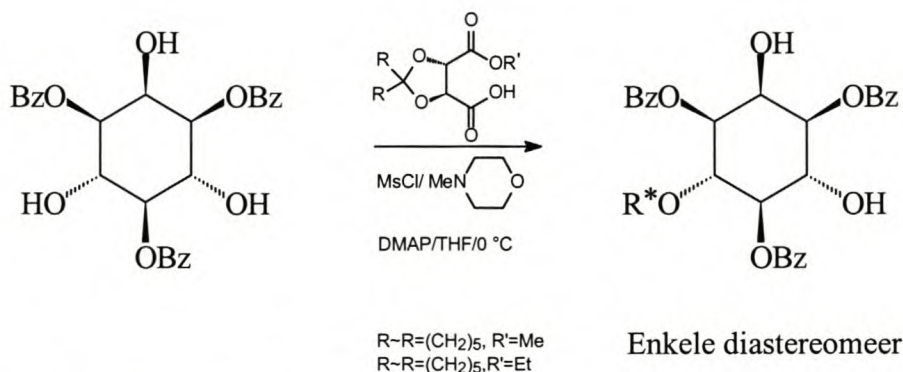
Skema 1.44: Cholesterolesterase word gebruik in die selektiewe deasilering van di-geasileerde *mio*-inositolafgeleides.¹²⁶

1.6.4 Chirale induksie.

Waar die gesogde chiraliteit geïnduseer word by mesomeriese inositolafgeleides, word 'n opbrengs van meer as 50 % van 'n spesifieke diastereomeer dikwels verkry. Enantioselektiewe reaksies veroorsaak dat die totale hoeveelheid uitgangstof omgesit kan word na die gegewe diastereomeer. By rasemiese uitgangstowwe is dit nie moontlik nie, omdat die geselekteerde posisie (verbinding) slegs 50 % van die uitgangstof verteenwoordig. Vier verskillende induksie-prosedures word vervolgens beskryf.

1.6.4.1 Wynsteensuurmono-esterafgeleides.

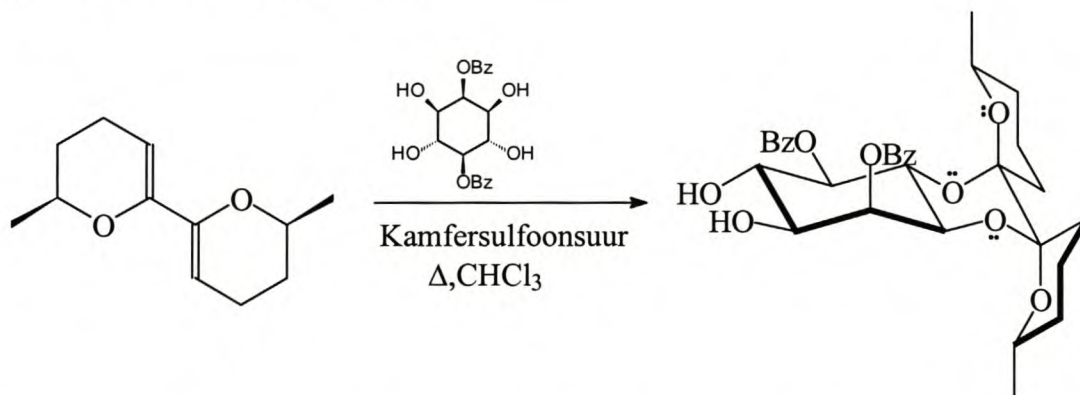
Enantioselektiewe asilering van mesomeriese *mio*-inositolafgeleides met 'n verskeidenheid van wynsteensuurafgeleides^{128,129} lei tot die vorming van 'n enkele diastereomeer (**Skema 1.45**). Die aksiale hidrokgroep bly hoofsaaklik ongereageerd in hierdie reaksies.



Skema 1.45: Wynsteensuurafgeleides word gebruik in die enantioselektiewe asilering van mesomeriese *mio*-inositolafgeleides.^{128,129}

1.6.4.2 Dispiroketale.

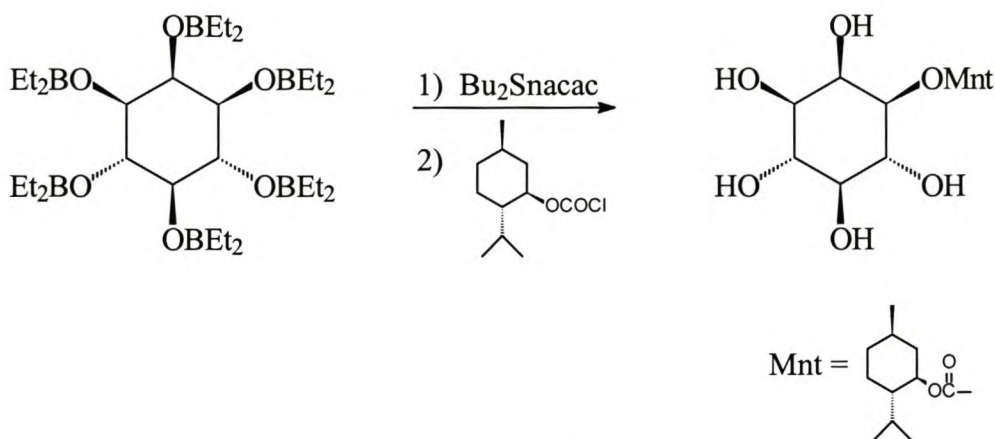
Die reaksie van enantiomeries-suiwer C_2 -simmetriese sikliese diënoleters word gebruik om 'n *trans*-visinale diol-konfigurasie in mesomeriese *mio*-inositolafgeleides te selekteer (**Skema 1.46**).^{130,131} Die reaksie gee aanleiding tot die vorming van 'n enkele dispiroketaal addisie-produk waarvan al die substituentte op beide die piraan- en dioksaan-ringe ekwatoriaal is, terwyl maksimale anomeriese stabilisasie verkry word omdat die suurstofatome op die spiro-sentra vir al die onderskeie ringe aksiaal georiënteer is. Beskerming van die enantiotopiese visinale diol sou die dispiroketaal lewer waar die substituentte ongepaard is, m.a.w. waar die substituentte op die ringe aksiaal is. Hierdie produk is dus energeties-ongunstig en alkhidroksigroepoliseer makliker as die enantiomeriese visinale diol. Verder is die inositolafgeleide mesomeries, wat beteken dat die volle kompliment uitgangstof reageer om die enkele chirale diastereomeer te vorm.



Skema 1.46: C_2 -simmetriese sikliese diënoleters word gebruik om die *trans*-visinale diol-konfigurasie in *mio*-inositolafgeleides te selekteer.^{130,131}

1.6.4.3 L-(-)-Mentielchloroformiaat.

Transmetallering van geboreerde *mio*-inositol met dibutieltin-bis-asetielasetonaat vind stereo- en regioselektief plaas sodat alkilering en asilering, waarvan die opbrengste tussen 70 en 80 % wissel, uitsluitlik by C-1 plaasvind (Skema 1.47).¹³² 'n Dinamiese transmetallering word geïmpliseer.



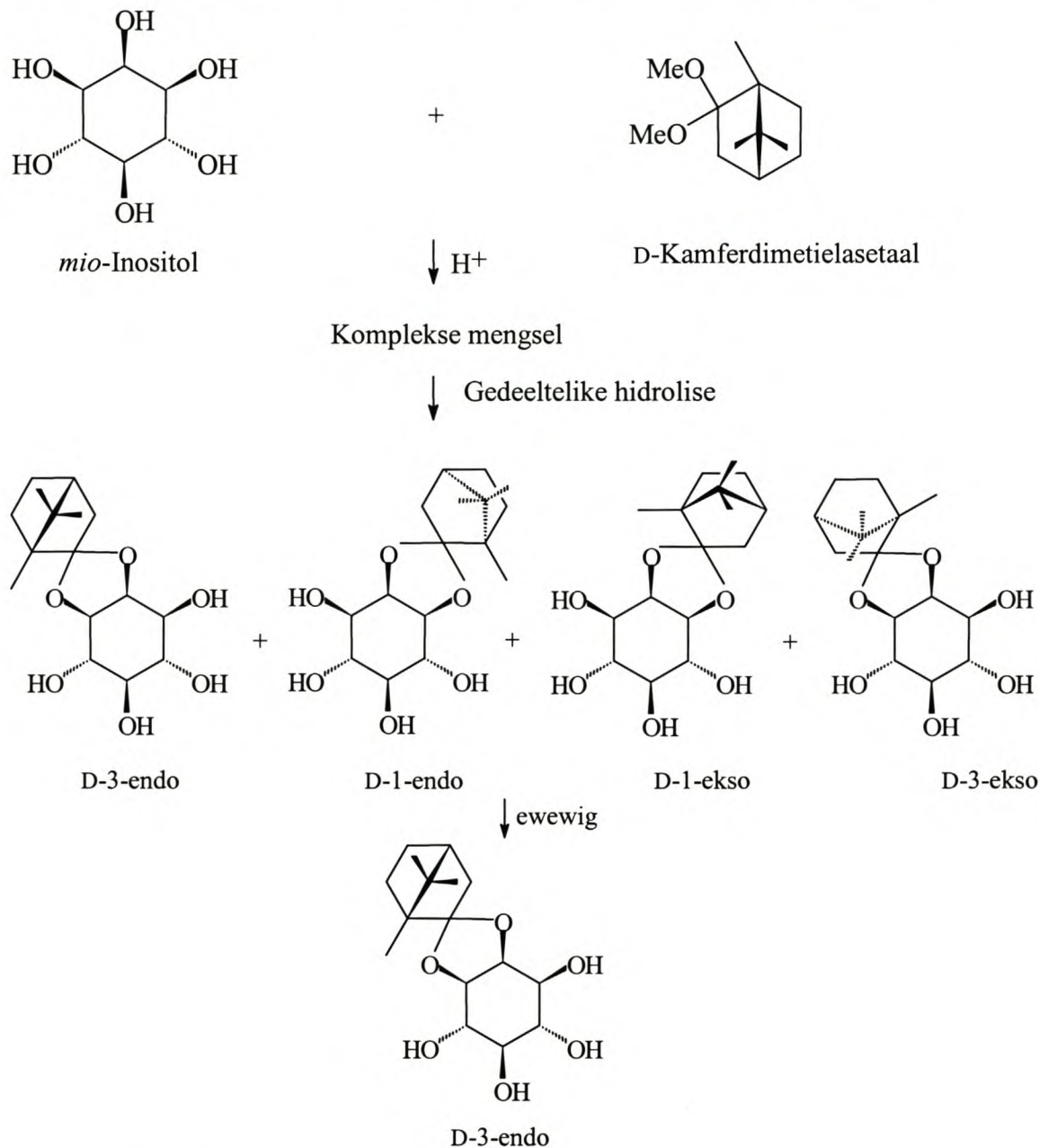
Skema 1.47: Dinamiese transmetallering van geboreerde *mio*-inositol met dibutieltin-bis-asetielasetonaat vind stereo- en regioselektief plaas.¹³²

1.6.4.4 Kamferdimetielasetale.

Die gebruik van kamferdimetielasetaal¹³³⁻¹³⁷ kombineer die regioselektiewe beskerming van *mio*-inositol *via* asetalisering met chirale derivatisering.

Die behandeling van *mio*-inositol met D-kamferdimetielasetaal (L-kamferasetaal lewer die ooreenstemmende stel diastereomere) in watervrye DMSO met gek H₂SO₄ as katalisator lewer 'n komplekse mengsel van isomeriese mono- en bis-asetale (Skema 1.48). Gedeeltelike hidrolise (CHCl₃:MeOH:H₂O, 45:5:1)¹³⁸ van die komplekse mengsel lewer slegs vier homo-asetale wat van mekaar verskil t.o.v. inositol konfigurasie (D-2,3-of D-1,2-) asook

kamfer C_2 -konfigurasie (ekso of endo). Dit was nie moontlik om hierdie vier isomere deur kristallasie of chromatografie te skei nie. Die ewewig is egter onder hidrolitiese kondisies (pTsOH, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$, 50:5:1)¹³⁹ deur presipitasie gedryf sodat daar uit die oorspronklike mengsel slegs 'n enkele diastereomeer neerslaan [D-3-endo (65-70%)].



Skema 1.48: Die behandeling van *mio*-inositol met D-kamferdimetielasetaal lewer vier diastereomere. Na gedeeltelike hidrolise is dit moontlik om die gesogde diastereomeer neer te slaan.¹³³⁻¹³⁷

Die gemak waarmee chiraliteit hier in die eerste stap in hoë opbrengs geïnduseer word en die eenvoud waarmee geïsoleer (kristallasie) word, maak van hierdie 'n baie gunstige opsie.

1.7 Permutasies en kombinasies van *mio*-inositol beskerming.

Die konsep van die daarstelling van die regte *mio*-inositol enantiomeer is in die voorafgaande gedeelte goed bespreek. Daarmee saam is die konsep van selektiewe beskerming ook behandel sonder dat dit die hoofokus was. Die problematiek van die beheer van die veelvuldigheid van aaneenlopende ekwatoriale hidroksigroepe is ook bespreek. Met in agneming van chiraliteit, wat elke opsie aan die *mio*-inositolring uniek maak, is die aantal permutasies en kombinasies van onbeskermdes hidroksigroepe per aantal hidroksigroepe soos volg:

Aantal hidroksigroepe :	6	5	4	3	2	1	0
Moontlikhede :	1	6	15	20	15	6	1

Dit gee 'n totaal van 64 moontlikhede. 'n Ondersoek na die daarstelling van al die beskermings-kombinasies van *mio*-inositol is reeds uitgevoer.¹³³ Die waarde van die tin-bemiddelde derivatisering in dié verband is die hooftema van hierdie ondersoek tesame met die potensiaal om IP₃ en IP₄ effektief te berei.herrangskikking

HOOFSTUK II

Eksploratiewe werk met tin-bemiddeling in die derivatisering van *mio*-Inositol.

2.1 Inleiding

Die doel van die ondersoek was om die selektiwiteit van tin-bemiddelde bensoïlering te ondersoek. 'n Korter en/of meer effektiewe roete vir die bereiding van IP₃ of IP₄ is as 'n moontlike voortsetting van hierdie ondersoek in gedagte gehou. Die direkte tin-bemiddelde bensoïlering van ongederivatiseerde *mio*-inositol in toluen is oorweeg omdat dit na verwagting een of selfs albei van die sone twee posisies selektief kan verester. Dit is egter nie verrassend dat *mio*-inositol glad nie met een mol dibutiltinoksied 'n oplosbare kompleks vorm nie. Behandeling van die suspensie met bensoïelchloried lewer geen gebensoïleerde produk nie. 'n Minder polêre *mio*-inositolafgeleide moet eers berei word.

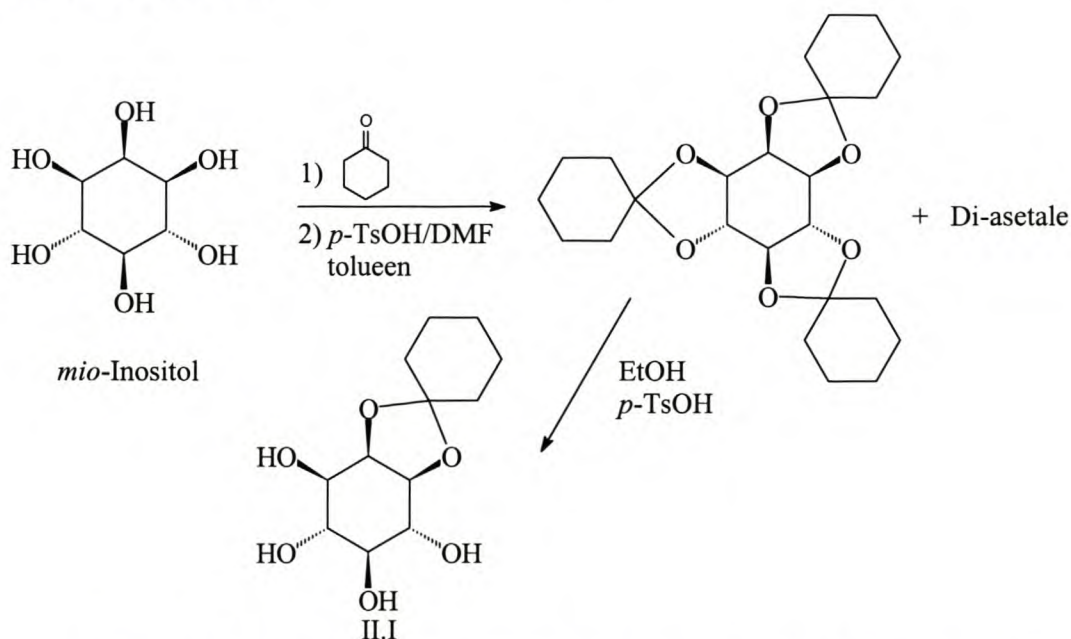
2.2 1,2-*O*-Sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.I)

Die meeste sinteses wat met *mio*-inositol begin, begin met die bereiding van 'n 1,2-*O*-asetaal. Laasgenoemde is ook 'n goeie verbinding om te ondersoek in terme van tin-bemiddeling omdat dit 'n tetrol van vier aaneenlopende ekwatoriale hidroksigroepe is waarvan die een punt 'n aksiale newestaande substituent het en die ander punt 'n ekwatoriale substituent. Na verwagting sal bensoïlering selektief by die punt met die newestaande aksiale hidroksigroep plaasvind (posisie drie).

Die 1,2-*O*-asetaal is meer stabiel as enige van die verskeie asetale van *trans*-diekwatoriale posisies wat kan vorm, omdat 'n *trans*-aansluiting tussen 'n vyflid- en 'n seslidring baie meer gespanne is as die ooreenstemmende *cis*-aansluiting. Sikloheksanoon^{110,140} en asetoon¹⁴¹ word dikwels gebruik vir die bereiding van rasemiese 1,2-*O*-beskernde *mio*-inositol, terwyl chirale kamfer vir die bereiding van enantiomeries suiwer 1,2-*O*-kamfilideen-*mio*-inositol gebruik word.^{98,133,138,139} Proses-

ontwikkeling op 'n rasemiese mengsel is goedkoper en makliker aangesien kamfer relatief duur en minder stabiel is en moeiliker berei word as enigeen van die ander. Die bereiding van 1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.I) word bo dié van 1,2-*O*-isopropilideen-*mio*-inositol verkies omdat dit met minder moeite en met hoër opbrengs berei kan word.^{140,141} Die bereiding van 1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.I) is daarom gekies as rasemiese model in hierdie studie.

Die effektiewe bereiding van 1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.I) behels oorasetalisasie na die di- en selfs die triasetaal om 'n mengsel te lewer wat oplosbaar is in organiese oplosmiddels (Skema 2.1 t.o.v 8.10).¹⁴⁰ Etanolise van die minder stabiele *trans*-asetale lewer dan die gesogde *cis*-asetaal II.I wat uit die etanoliese medium neerslaan en dus uit die reaksie-ewewig onttrek word. *mio*-Inositol is gevolglik met oormaat sikloheksanoon in die teenwoordigheid van 'n katalitiese hoeveelheid *p*-tolueensulfoonsuur in DMF behandel terwyl die gevormde water aseptropies met toluen verwyder is. Die reaksiemengsel raak naderhand homogeen wat aandui dat daar min of geen onveranderde *mio*-inositol teenwoordig is nie. Na verwydering van alle oplosmiddels, is die residu in etanol opgelos, met 'n spoorhoeveelheid *p*-tolueensulfoonsuur behandel en geskud sodat 1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.I) neergeslaan het. Die vaste suiker is afgefiltreer en met etanol wat met 'n spoor triëtielamien alkalies gemaak is gewas om verdere hidrolise te voorkom.

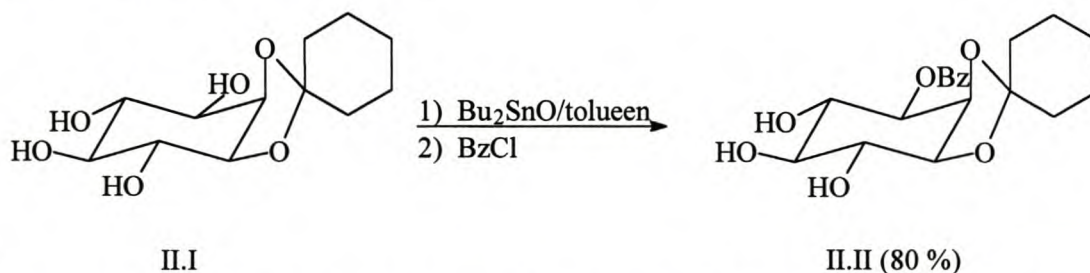


Skema 2.1: Sikloheksilidenering van *mio*-inositol met sikloheksanoon.¹⁴⁰

2.3 Tin-bemiddelde bensoïlering van 1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.I) en verdere afgeleides.

Soos reeds aangedui het die geasetaliseerde *mio*-inositol (II.I) 'n beter kans op tin-bemiddelde derivatisering as *mio*-inositol self, omdat dit 'n tetrol is wat na verwagting makliker oplosbare stannileenkomplekse behoort te vorm. Verder is die tetrol aaneenlopend ekwatoriaal met die een tetrolpunt naasliggend aan die aksiale kant van die asetaal en die ander tetrolpunt aan die ekwatoriale kant van die asetaal. In die lig van die stelling oor stannileen-dinamiek² sal derivatisering van die meeste, indien nie alle, geskikte elektrofile na verwagting om twee redes by posisie drie, langs die aksiaal, plaasvind: i) Die tinverspreiding sal by voorkeur daar voorkom¹⁴² en ii) posisie drie bied die oopste trajek vir elektrofiliese aanval, m.a.w. dit is steries meer toeganklik. Bensoïlering sal na verwagting selektief by posisie drie plaasvind omdat bensoïelchloried gewoonlik reageer met die hoofkomponent van die tinkompleksspesie in die stannileenpoel.

Mol-ekwivalente hoeveelhede van 1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.I) en dibutieltinoksied is in toluen onder terugvloei verhit terwyl die gevormde water aseptropies verwyder is. Die gevormde stannileenkompleks is voorts met bensoïelchloried by kamertemperatuur behandel. Die ru-produk is met behulp van blitschromatografie gesuiwer om 3-*O*-bensoïel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.II, 80 %) (Skema 2.2) te lewer wat ten opsigte van smeltpunt en ¹H-kmr-data ooreenstem met gepubliseerde data.¹⁴⁴ Die chemiese verskuiwing van H-3, gekenmerk deur 'n doeblet van doeblette (δ 3,472) het as gevolg van bensoïlering laeveldverskuiwing ondergaan na δ 5,24.



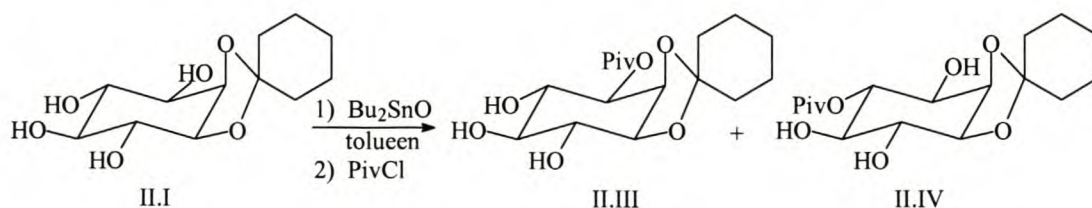
Skema 2.2: Dibutieltinoksied-bemiddelde bensoïlering van 1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.I).

Daar is verder gepoog om die bensoaat (II.II) by posisies vier, vyf en ses te bensileer om sodoende die geleentheid te hê om posisies een en twee of drie of een, twee en drie weer te ontskerm. Die doel hiervan is velerlei. Dit skep die moontlikheid: i) om die seleksie van tin-bemiddeling verder aan *mio*-inositolafgeleides te ondersoek ii) vir die selektiewe oksidatiewe splyting van die sikloheksitol om iditol, xilitol, die ekwivalente suikers en dialdehyd suikers te berei en iii) vir die daarstelling van 'n mesomeriese triol om chirale induksie te ondersoek.

Verskeie pogings is sonder vrug aangewend om die voorgestelde bensilering te bewerkstellig. Hierdie pogings het die gebruik van bensielbromied in die teenwoordigheid van i) natriumhidried in DMF, ii) DBU in THF, iii) silweroksied in DMF, iv) natriumhidroksied en tetrabutielammoniumbromied, v) imidasool, vi) DCC en silweroksied in DMF en vii) silweroksied op silikagel ingesluit. Baie van die reaksies het slegs tot gedeeltelike beskerming van die triol gelei. Ander weer het veroorsaak dat die bensoaatgroep hidroliseer of migreer. 'n Omkeer ten opsigte van reaktiwiteit deur van bensieltrichloroasetamidaat as bensileringsreagens gebruik te maak het ook nie die triol volledig gebensileer nie. Pogings om die gedeeltelik-gebensileerde produkte met alternatiewe reaktante verder te beskerm het onbevredigende resultate gelewer.

2.4 Tin-bemiddelde pivaloïlering van 1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.I).

Na aanleiding van die frustrasies wat gedurende die bensilering van die bensoaat (II.II) ondervind is, is 'n alternatiewe asileringsreagens oorweeg. Pivaloïelchloried is gunstig oorweeg omdat dit 'n steries-gehinderde, alifatiese suurchloried is. Soortgelyke reaksiekondisies is gebruik as wat vir die tin-bemiddelde bensoïlering van 1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.I) gebruik is. Twee mono-gepivaloïleerde produkte nl. die 3-*O*-pivaloaat (II.III) sowel as die 4-*O*-pivaloaat (II.IV) is geïsoleer (**Skema 2.3**).



Skema 2.3: Dibutieltinoksied-bemiddelde pivaloïlering van 1,2-*O*-sikloheksilideen-*myo*-inositol (II.I).

Langer reaksietye het die vorming van II.IV bevoordeel wat 'n tin-bemiddelde migrasie of instelling van ewewig tussen posisies drie en vier impliseer. Tin is bekend daarvoor dat dit transverestering bewerkstellig.¹⁴⁵⁻¹⁴⁸ Pivaloïlering sal waarskynlik, sonder die komplikasie van transverestering, posisie drie selekteer. Tin-bemiddelde transverestering (transverestering lei tot pivaloïlering van posisie 4) het interessante potensiaal vir die bereiding van IP₃ omdat dit lei tot 'n 1,2,4-beskernde *myo*-inositolafgeleide. Van die ander kant beskou, verteenwoordig dit posisies twee, drie en ses wat die regte kombinasie is vir fosforilering by posisies een, vier en vyf.

Die grootste opbrengs van die 4-*O*-pivaloaat II.IV t.o.v. II.III is 45:55. Die relatiewe R_F-waardes is ook so eenders dat chromatografie nie 'n praktiese skeidingsprosedure is nie. Bensilering van II.IV en II.III het dieselfde probleme as in die geval van die bensoaat (II.II) opgelewer.

Die karakterisering van 1,2-*O*-sikloheksilideen-*myo*-inositol (II.I) en afgeleides word gereedelik op grond van ¹H-kmr gedoen. Posisies 1 en 2 dien as beginpunt om die hele sikloheksitolring se protonseine toe te ken.¹³⁹ Die koppeling tussen H-1 en H-2 is middelmatig (ongeveer 6 Hz) terwyl die koppeling tussen H-2 en H-3 swak (ongeveer 4 Hz) is. Die rede hiervoor is dat H-2 'n 60°-dihedrale hoek (Gauche) met H-3 vorm terwyl dit a.g.v. die asetaal-vyflidring ongeveer 'n 0°-dihedrale hoek met H-1 vorm. Al die ander koppelings is groot as gevolg van *trans*-diaksiale interaksies. Die pivaloïelgroep ontskerm die sekondêre ringproton van die ester na die laagste veld

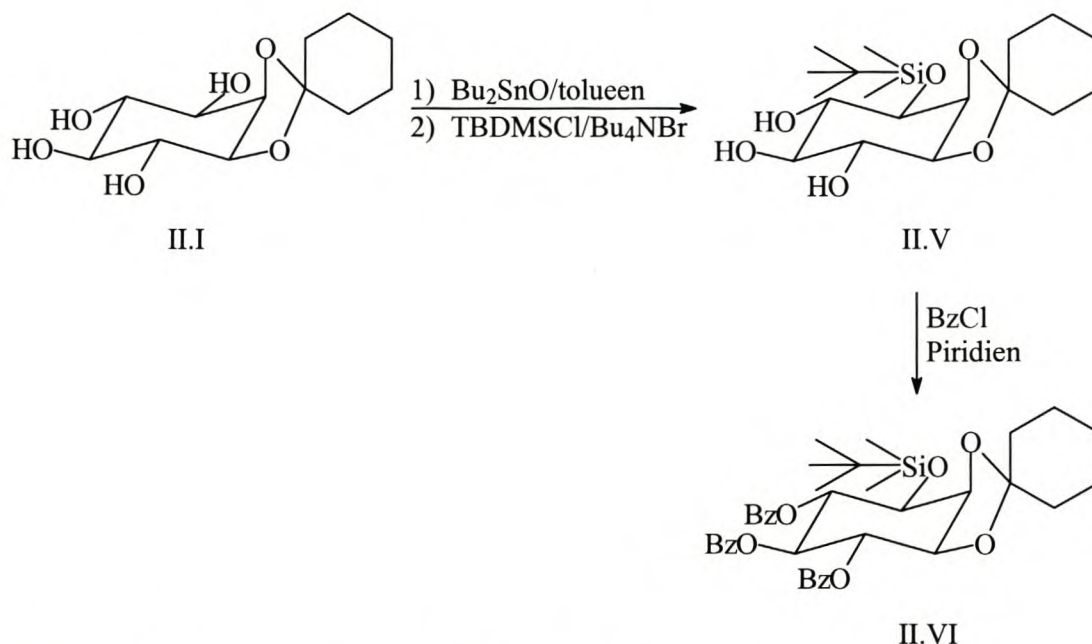
wat ringprotone betref. Vir die 3-*O*-pivaloaat (II.III) is dit δ 4,795 (H-3) en vir die 4-*O*-pivaloaat (II.IV) is dit δ 4,881 (H-4).

2.5 Tin-bemiddelde sililering van 1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.I).

Die probleme wat tydens asilering en die daaropvolgende reaksies ondervind is, het daartoe gelei dat sililering as alternatief oorweeg is. Silieleters is meer basis-stabiel as esters en is minder geneig om te migreer.

Silieleters¹⁴⁸ is in die vroeë sewentigerjare bekend gestel vir die beskerming van alkohole. Sedertdien vind organosilikonverbindings in 'n toenemende mate toepassing in sintetiese chemie om 'n verskeidenheid funksionele groepe te beskerm. Die *ters*-butioldimetielsiliegroep wat aanvanklik deur Corey en Venkateswarlu¹⁴⁹ bekendgestel is, vind veral toepassing as een van die veelsydigste en nuttigste silieleters wat gebruik word om alkohole te beskerm. Dit is relatief stabiel t.o.v. basis, hidrogenolise, reduksie (Zn/MeOH), Jones-oksidasie, metieljodied en Wittig-reaksieondisies. Daarenteen word die *ters*-butioldimetielsilieleter onder milde reaksieondisies selektief in die teenwoordigheid van ander funksionele groepe gekloof deur onder meer tetrabutielammoniumfluoried in THF, trimetielsilietriflaot (TMStriflaot),^{150,152} waterige asynsuur, kaliumfluoried in die teenwoordigheid van 'n krooneter,¹⁵¹ waterstoffluoried in asetonitriël, boortrifluoriedeteraat, tetraetieldiboraanoksaan,¹⁵³ tetrafluoroboraatsoute, asynsuuranhidried in die teenwoordigheid van yster(III)chloried, piridinium-*p*-tolueensulfonaat en NBS (*N*-bromosuksinimied). Die enigste nadeel is dat asielmigrasie¹⁵⁴ plaasvind waar die fluoriedioon in ontskerming gebruik word in molekule wat hulle daartoe leen. Migrasie van die silieleter vind ook onder sekere omstandighede plaas, bv. onder Wittig-reaksieondisies,¹⁵⁵ in koolhidrate en by nukleosiede. Ons is van mening dat migrasie nie in ons geval 'n probleem sal wees nie. Die *ters*-butioldimetielsilieleter behoort in elk geval minder geneig te wees om te migreer as wat die geval vir die pivaloëlgroep is.

1,2-*O*-Sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.I) en een mol-ekwivalent dibutieltinoksied is onder terugvloei in toluen gekook terwyl die gevormde water m.b.v. 'n Dean-Stark-skeidingsapparaat verwyder is. Na 30 minute is die temperatuur na 100 °C verlaag waarna 2 mol-ekwivalent *ters*-butioldimetielsilielchloried en 2 mol-ekwivalent tetrabutielammoniumbromied agtereenvolgens bygevoeg en vir 40 uur by hierdie temperatuur geroer is. Daar is slegs 'n enkele reaksieproduk geïsoleer wat d.m.v. perbensoïlering as die 3-*O*-silaniel (II.V) (Skema 2.4) geïdentifiseer is. Sililering verander nie die chemiese verskuiwing van 'n alkohol se α -protone noemenswaardig nie. Dit maak die karakterisering van die ongereageerde alkoholgroepe se posisies deur die laeveld verskuiwing na bensoïlering noodsaaklik.

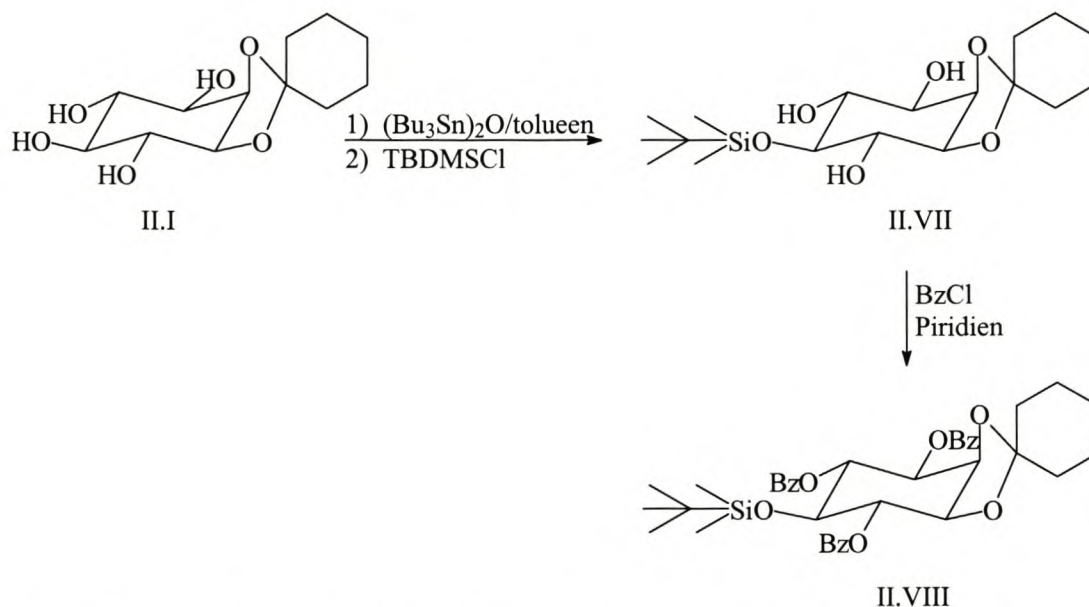


Skema 2.4: Dibutieltinoksied-bemiddelde sililering van 1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.I).

'n Alternatiewe bereiding van die silaniel (II.VII) is ondersoek waar bis(tributieltin)oksied as die oplosmiddel en reaktant gebruik is.¹⁵⁶

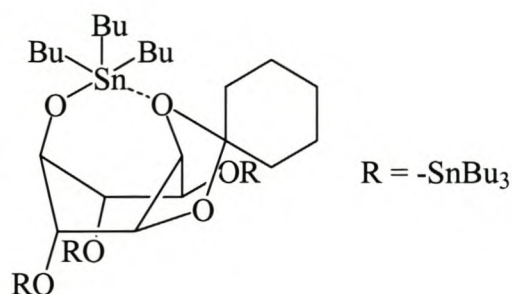
1,2-*O*-Sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.I) en 2,2 mol-ekwivalent bis(tributieltin)oksied is vir 30 minute in toluen verhit onder terugvloei. Die oplosmiddel is verwyder voordat die residu met *ters*-butioldimetielsilielchloried behandel is om 'n

ander mono-gesilileerde produk te vorm. In hierdie geval toon perbensoïlering dat posisie 5-*O* gesilileer is (**Skema 2.5** t.o.v. 8.11).



Skema 2.5: Bis(tributieltin)oksied-bemiddelde sililering van 1,2-*O*-sikloheksilideen-*myo*-inositol (II.I).

Die resultaat is onverwags, aangesien posisie drie die mees toeganklike posisie is. 'n Moontlike verklaring vir die unieke seleksie is dat 'n bootkonformasie (**Figuur 2.1**), a.g.v. die geweldige beknopteheid wat die vier groot ekwatoriale tributieltingroepe veroorsaak, gevorm word. Die 5-*O*-posisie raak ook aksiaal wat veroorsaak dat die stannielengroep daar met die aksiale sikloheksilideen suurstofatoom cheleer. Posisie 5 word dus om twee redes geaktiveer i) **elektronies**, omdat die stannielengroep penta-gekoördineerd is en meer elektrone aan die suurstofatoom skenk en ii) **steries**, omdat posisie vyf se stannielengroep bokant die sikloheksitolring gerig is wat 'n ekwatoriale trajek daar stel vir elektrofiliese aanval by posisie 5.



Figuur 2.1: Voorgestelde meganisme om die waargenome 5-*O*-sililering te verklaar.

Aangesien *ters*-butiëldimetiëlsililchloried 'n groot groep is, sal steriese redes uit die aard van die saak 'n bepalende rol speel.

Hierdie sililierungsreaksie bied dus 'n effektiewe manier om sone vier van die ander sones te onderskei. Die kontinuïteit van die vier ekwatoriale posisies word sodoende verdeel in 'n **diol** wat begrens word deur 'n ekwatoriale en aksiale substituent asook 'n geïsoleerde **mono-ol**. Dit is teoreties moontlik om tussen die diol en die geïsoleerde mono-ol te onderskei deur beskermingsgroepe, wat afhanklik van 'n visinale diol is, te gebruik. Hierdie onderskeid is nodig vir die bereiding van IP₃ en IP₄. Stannieleen-chemie behoort met vrug tussen posisies drie en vier te differensieer, wat nuttig is in die sintese van IP₃.

Hierdie onverwagse seleksie bied toegang tot vinnige beheer oor die vier ekwatoriale hidroksigroepe van *mio*-inositolasetaal en vorm die grondslag vir die volgende hoofstukke.

HOOFSUK III

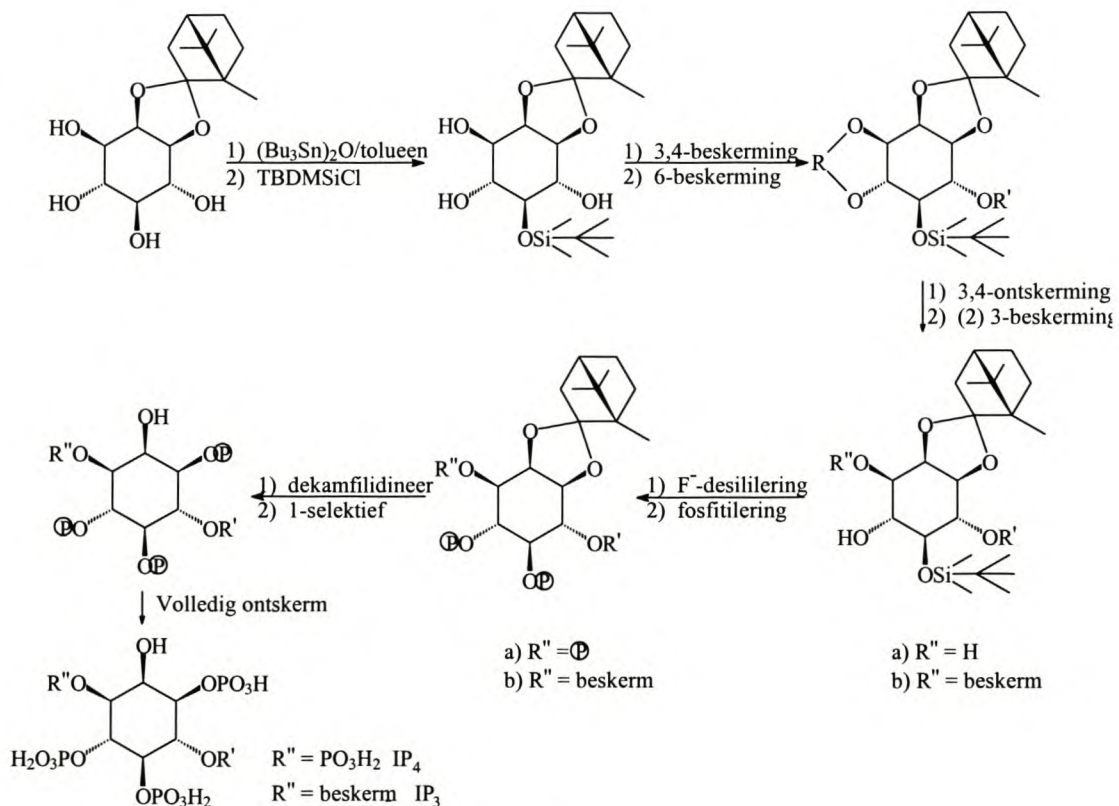
Kamfer as 'n reagens vir die chirale induksie van *mio*- Inositol

3.1 Inleiding

Die koste verbonde aan die omsetting van *mio*-inositol na die onderskeie enantiomeries-suiwer derivate is aansienlik,¹³³ hoofsaaklik omdat die verskillende prosedures 'n groot aantal beskermings- en ontskermingstappe asook chirale resolusie insluit. Die nadeel hieraan verbonde is lae opbrengste vir 'n volledige sintese, aangesien optiese resolusie in die algemeen die sintese met 'n verdere drie stappe verleng nl. derivatisering om die gewenste diastereomeer te vorm, skeiding van laasgenoemde deur kristallisatie of chromatografie en verwydering van die chirale hulpreagens. Resolusie geskied normaalweg *via* chromatografiese metodes wat uit die aard van die saak 'n beperking plaas op die kwantiteit wat geskei kan word. Asetalisasie van *mio*-inositol met sikloheksanoon,^{110,140} 1,1-dimetoksisiklopentaan,¹⁵⁷ 2,2-dimetoksiopropan,^{134,141} 1,1-dietoksisikloheksaan¹⁵⁸ en verwante reagense, gevolg deur hidrolise van die transasetale, lewer selektief 1,2-*O*-asetale van *mio*-inositol in goeie opbrengste (85%). Die gebruik van chirale kamferdimetielasetaal¹³³⁻¹³⁷ kombineer die regioselektiewe beskerming van *mio*-inositol *via* asetalisering met chirale derivatisering. Die voordeel hieraan verbonde is dat die sintese met ten minste een stap verkort word, omdat chiraliteit deur 'n beskermingstap ingebou word. Aangesien die genoemde kamferasetaal van *mio*-inositol maklik in hoë opbrengs kristalliseer, word resolusie aansienlik vereenvoudig deurdat chromatografiese skeiding uitgeskakel word. Verder verteenwoordig hierdie prosedure chirale induksie wat beteken dat die uitgangstof kwantitatief na die chirale produk omgeskakel word.

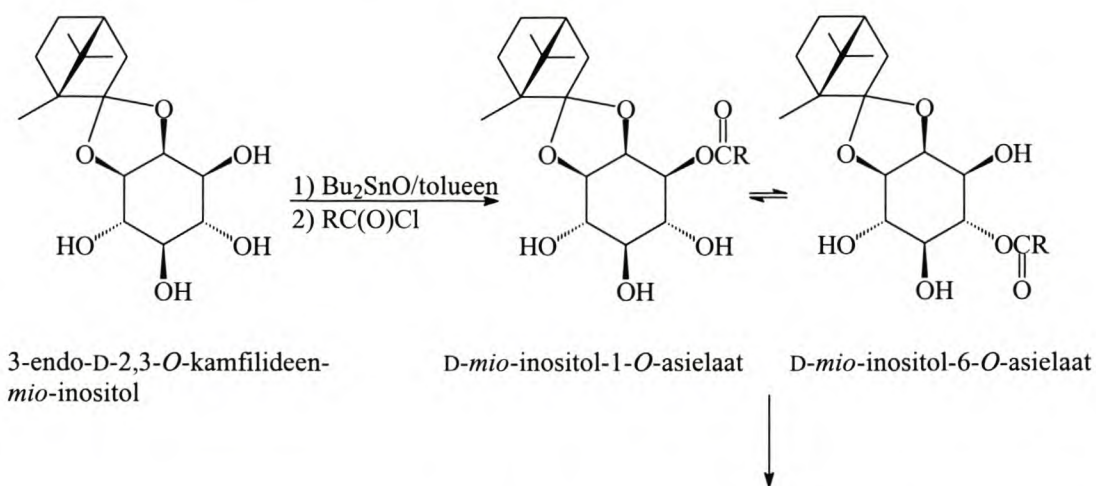
Die feit dat tributielstanniel-bemiddelde TBDMsiliering in die geval van die rasemiese 1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.I) die 5-*O*-selektiewe (II.VII) produk lewer, het die vraag laat ontstaan of dit moontlik is om die analoë chirale

kamferdimetielasetaal ook by posisie vyf te silileer. Die strategie op hierdie stadium (**Skema 3.1**) is om posisies drie en vier selektief te beskerm ten einde posisie ses met 'n stabiele groep te beskerm. Ontskerming van posisies drie en vier, gevolg deur desililering van posisie vyf sal die triol beskikbaar stel wat gefosfiteer kan word; ontskerming van die chirale asetaal by posisies een en twee sal posisie een beskikbaar stel wat na verwagting maklik selektief gefosfiteer kan word. Op hierdie wyse behoort die sintese van IP(1,3,4,5)₄ maklik haalbaar te wees. Die sintese van IP(1,4,5)₃ sal die addisionele selektiewe beskerming van posisie drie d.m.v. dibutiltinoxied-bemiddeling na ontskerming van posisies drie en vier vereis, sodat posisie vier selektief gefosfiteer kan word in 'n soortgelyke sintese as IP₄. Selektiewe beskerming van posisie 3 behoort nie problematies te wees nie aangesien dit naasliggend aan die aksiale suurstofatoom is. Sililering verskaf dus die handvatsel wat ons benodig om die nodige beheer oor die oorblywende hidroksigroepe uit te oefen.



Skema 3.1: Voorgestelde strategie vir die sintese van IP₄ en IP₃ onderskeidelik.

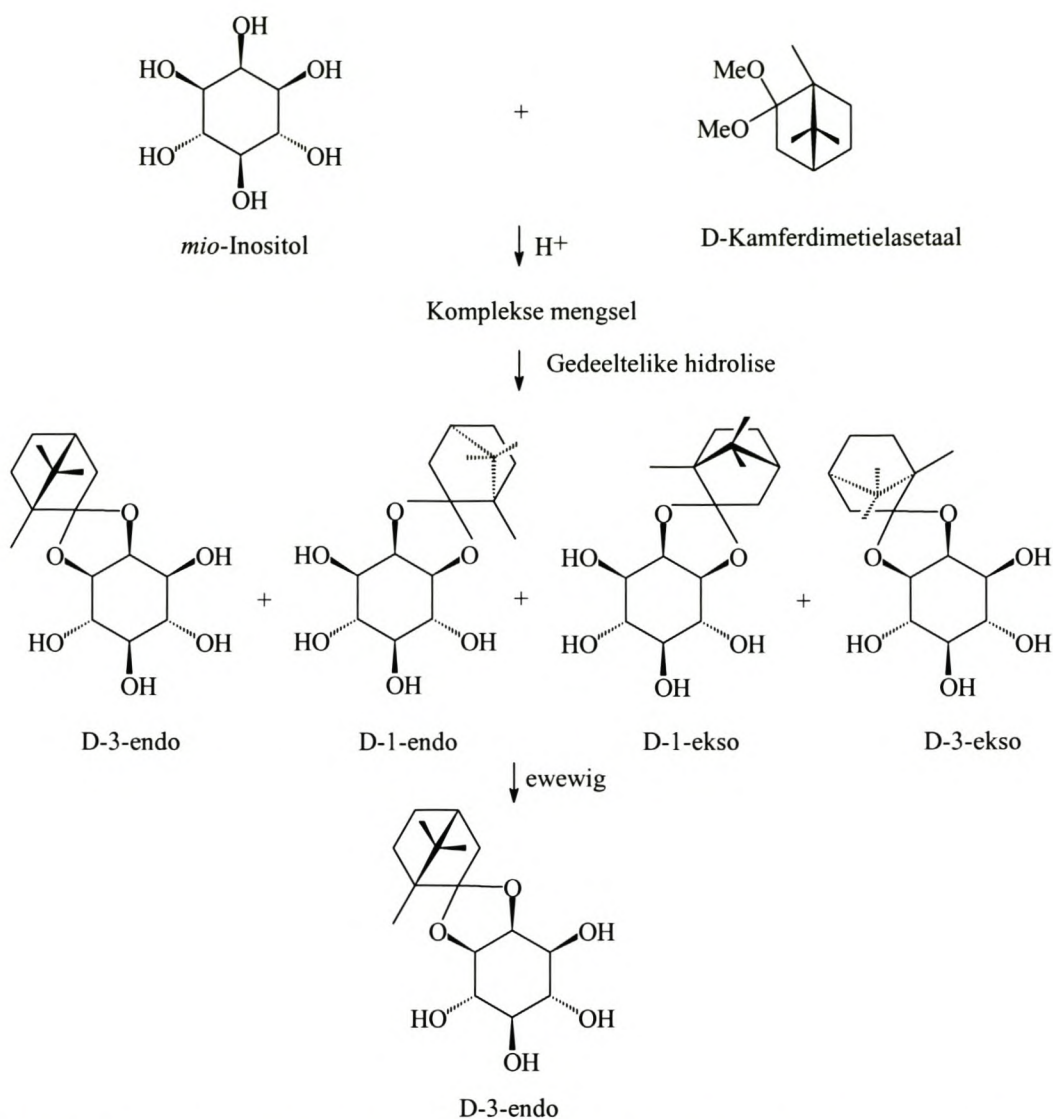
Verder mag dit moontlik wees om die chirale D-2,3-*O*-kamfilideenasetaal selektief by posisie een te asileer deur bv. gebruik te maak van dibutieltinoksied-bemiddelde pivaloïlering waarna ewewig soos in die geval van die sikloheksilideen ekwivalent met die 6-*O*-asiel ekwivalent ingestel kan word (**Skema 3.2**). Dit vereis die gebruik van die duurder *R*-enantiomeer van kamfer. Indien die 6-asielaat geskei kan word van die 1-asielaat, sal dit 'n chirale 2,3,6-beskermdde *D*-*mio*-inositol afgeleide lewer wat geskik is vir die bereiding van IP₃.



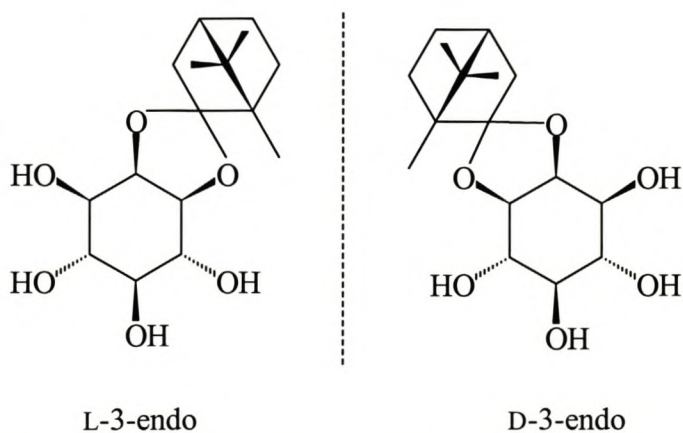
Isolasie van die gewenste diastereomeer uit die ewewigmengsel deur selektiewe presipitasie.

Skema 3.2: Voorgestelde asilering van die chirale D-2,3-*O*-kamfilideen-*mio*-inositol.

Die behandeling van *mio*-inositol met D-kamferdimetielasetaal (Skema 3.3) (L-kamferasetaal lewer die ooreenstemmende stel diastereomere) in watervrye DMSO met gekonsentreerde H₂SO₄ as katalisator lewer 'n komplekse mengsel van isomeriese mono- en bis-asetale (**Skema 3.3**). Gedeeltelike hidrolise (CHCl₃:MeOH:H₂O, 45:5:1)¹³⁸ van die komplekse mengsel lewer die vier homo-asetale wat van mekaar verskil t.o.v. inositol-konfigurasie (D-3-of D-1-), asook kamfer-C-2- konfigurasie (ekso of endo). Die vier isomere kon nie deur kristallisatie of chromatografie geskei word nie. Die ewewig is egter onder hidrolitiese kondisies (*p*-TsOH, CHCl₃:MeOH:H₂O, 50:5:1)¹³⁹ deur presipitasie gedryf sodat daar uit die oorspronklike mengsel slegs 'n enkele diastereomeer neerslaan [D-3; endo (65-70%)]. Die enantiomeriese asetaal (**Skema 3.4**) word vanaf die enantiomeriese kamfer berei.

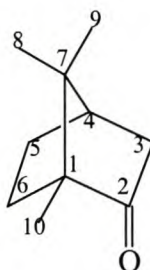


Skema 3.3: Die behandeling van *mio*-inositol met D-kamferdimetielasetaal in watervrye DMSO met gek. H_2SO_4 as katalisator lewer 'n komplekse mengsel van isomeriese mono- en bis-asetale. Manipulasie van die ewewigmengsel lei tot die isolasie van 'n enkele diastereomeer.



Skema 3.4: Enantiomeriese kamfer word gebruik om die chirale asetaal te vorm.

Die gemak waarmee chiraliteit hier in die eerste stap in hoë opbrengs ingebou is en die eenvoud waarmee die produk geïsoleer is, het veroorsaak dat die prosedure ons gunstige oorweging geniet het.



Figuur 3.1: Benommering van kamfer vir die doeleindes van hierdie proefskrif.

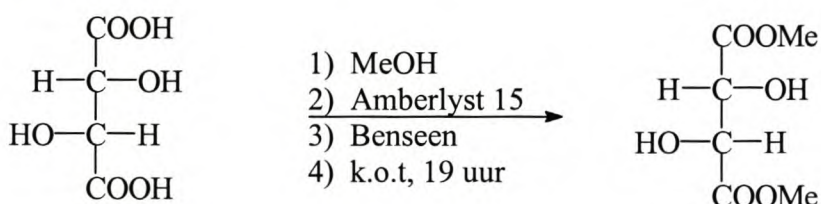
3.2 Resolusie van rasemiese kamfer

D- en L-Kamfer is albei natuurprodukte. D-Kamfer, afkomstig van *Cinnamomum camphora*, is meer gereedelik beskikbaar en is dus goedkoper. L-Kamfer is afkomstig van *Matricaria parthenium* en kos ongeveer \$ 14,8 per gram. Ons laboratorium het in 1929 'n kilogram rasemiese kamfer van Merck gekoop, wat die rede was dat ons besluit het om die resolusie van rasemiese kamfer te ondersoek eerder as om onnodige uitgawes aan te gaan. Na skeiding van die kamfer, kan die onderskeie enantiomere gebruik word vir die sintese van chirale dimetielkamferasetaal wat gebruik kan word om onderskeidelik teenoorgestelde chiraliteit by mesomeriese *mio*-inositol te induseer. Die ideale verbinding vir die derivatisering van rasemiese kamfer moet oor C_2 -simmetrie beskik omdat dit die hoeveelheid moontlike diastereomere tot twee in plaas van vier verminder en dus alle manipulasie vereenvoudig. L-(+)-wynsteensuur is 'n diol wat aan hierdie vereistes voldoen en is boonop goedkoop en maklik bekombaar. Die gedagte is om die dimetielasetaal van kamfer te sintetiseer en dit te transasetaliseer met die dimetielester van L-(+)-wynsteensuur om op hierdie wyse slegs twee diastereomere te vorm. Dit sal 'n verdere bonus wees indien die wynsteensuur by voorkeur met een van die twee kamfers sal reageer. Selfs as dit nie

die geval is nie is daar altyd die moontlikheid om die twee diastereomere m.b.v. kristallisering of chromatografie te skei om suiwer D-en L-kamfer na hidrolise te vorm.

Dit is in die vooruitsig gestel om na die reaksie van die onderskeie kamferdimetielaasetale met *mio*-inositol deur versigtige manipulasie die gesogte diastereomere (onderskeie enantiomere van 3-endo) selektief en by voorkeur afsonderlik te laat neerslaan.

Dimetieltartraat is berei deur wynsteensuur met metanol te verester in die teenwoordigheid van Amberlyst 15 as katalisator (**Skema 3.5** t.o.v. 8.1).¹⁵⁹ Laasgenoemde het die voordeel dat dit vinnig en maklik uit die reaksie-medium verwyder kan word. Hoewel die opbrengs laag is (39%), is die gehalte van die produk geskik vir ons doel.

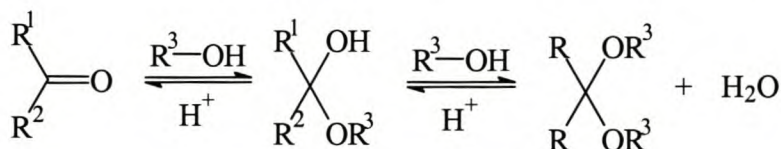


L-(+)-wynsteensuur

L-(+)-dimetieltartraat (39 %)

Skema 3.5: Verestering van L-(+)-wynsteensuur met metanol in die teenwoordigheid van Amberlyst 15 as katalisator.¹⁵⁹

Asetale¹⁵⁹ word in die algemeen in suurgekataliseerde reaksie van alkohole met aldehiede of ketone gevorm (**Skema 3.6**). Die reaksie verloop *via* die vorming van 'n hemi-asetaal waar die ewewig beheer word deur die nukleofiliese addisie van die alkohol aan die karbonielkoolstof eerder as die omskakeling van die hemi-asetaal na die asetaal.

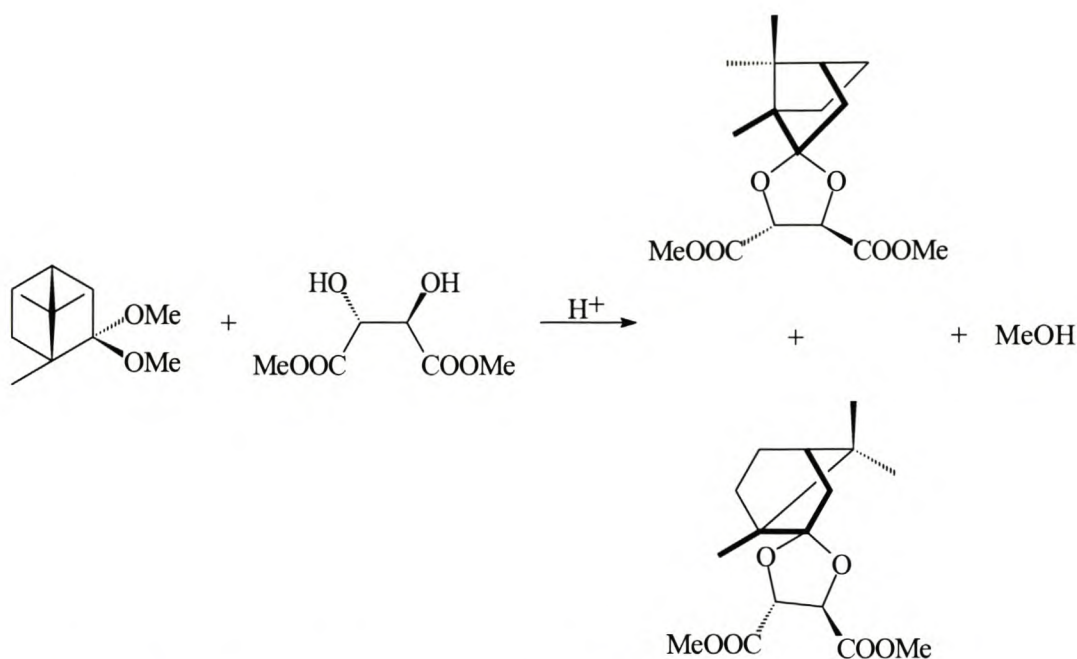


Skema 3.6: Voorstelling van die ewewigsreaksies ter sprake by suurgekataliseerde asetalisasie- of ketalisasiereaksies.¹⁵⁹

Die belangrikste deel van suurgekataliseerde asetalisasie-reaksies is om die ewewig na regs te skuif deur die water uit die reaksiemengsel te verwyder. In sommige gevalle word 'n groot oormaat alkohol gebruik om die ewewig na regs te skuif. Meer dikwels is dit egter nodig om die gevormde water m.b.v. fisiese of chemiese metodes te verwyder. Seker die algemeenste fisiese metode is die aseptropiese verwydering van water m.b.v. 'n geskikte inerte oplosmiddel. Onder die fisiese metodes val ook droogmiddels soos kalsiumsulfaat, molekulêre siwwe, aluminiumoksied en kopersulfaat, wat veral in kleinskaalse reaksies gebruik word waar hoë temperature nie nodig is nie. Chemiese metodes sluit die reaksie van die gevormde water met orto-esters soos byvoorbeeld trimetielortoformiaat in om 'n alkohol (etanol) en 'n ester (etielformiaat) te vorm. Dié reaksie veroorsaak dat die ewewig na regs skuif. Die keuse van orto-esters word bepaal deur die kookpunt van die ester en die verlangde reaksietemperatuur. Dit is moontlik dat die orto-esters onder suurkondisies ontbind, wat natuurlik tot 'n onvolledige reaksie kan lei; 'n oormaat orto-ester word daarom dikwels gebruik.

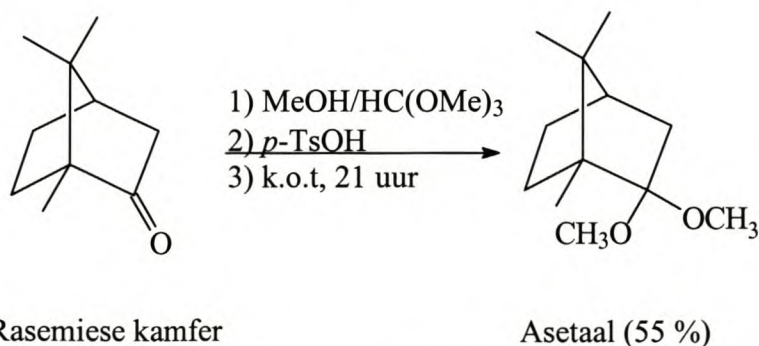
Die keuse van 'n suurkatalisator hang grootliks af van die oplosbaarheid daarvan, die aard van die alkohol- en karbonielverbinding en die reaksiekondisies. Ketone benodig oor die algemeen sterker suurkatalisatore as aldehyede, daarom word swawelsuur, soutsuur en *p*-tolueensulfoonsuur algemeen vir ketone gebruik. Piridinium-*p*-tolueensulfonaat word as milde alternatief gebruik in gevalle waar die substraat suurlabiele-groepe bevat. Waar orto-esters in asetalisasiereaksies gebruik word om water uit die reaksiedmedium te verwyder, moet die gebruik van swawelsuur by hoë temperature vermy word, omdat orto-esters onder sodanige kondisies sal ontbind. Dit volg logies dat die konsentrasie van die katalisator, die reaksietempo beïnvloed sonder om 'n uitwerking op die ewewigskonsentrasies te hê.

Aangesien ketone moeiliker asetale as aldehyede vorm, kamfer steries minder toeganklik is en die ketogroep deel vorm van 'n gespanne ringsisteem, vorm kamferasetale moeilik. Die reaksiekondisies wat gebruik word om dimetielkamferasetaal te berei is byvoorbeeld nie geskik om *mio*-inositolkamferasetale te vorm nie. Daarom word *mio*-inositolkamferasetaal berei deur transverestering vanaf dimetielkamferasetaal. Na analogie is beoog om dimetieltartraatkamferasetale vanaf dimetielkamferasetaal te berei (**Skema 3.7**).



Skema 3.7: Beoogde sintese van dimetieltartraatkamferasetale vanaf dimetielkamferasetaal en dimetieltartraat.

Hoewel daar 'n presedent in die literatuur bestaan om metiel-gesubstitueerde norbornone¹⁶⁰ (insluitend kamfer) deur behandeling met trimetielortoformiaat in metanol-medium in die teenwoordigheid van 'n katalitiese hoeveelheid *p*-TsOH te asetaliseer (**Skema 3.8** t.o.v. 8.2), het dieselfde prosedure in ons hande in die gunstigste geval 'n mengsel van kamfer en die gesogde asetaal (45:55) gelever. Die prosedure is aangepas deur 3Å-molekulêre siwwe by te voeg en ortoformiaathoeveelhede te verdubbel in die hoop om op hierdie wyse van enige spoorhoeveelhede water ontslae te raak. Langer reaksietye het die reaksie verder benadeel. Gevolglik is die mengsel geherdistilleer om die asetaal kamfervry te probeer kry.



Skema 3.8: Suurgekataliseerde asetalisasie van rasemiese kamfer.

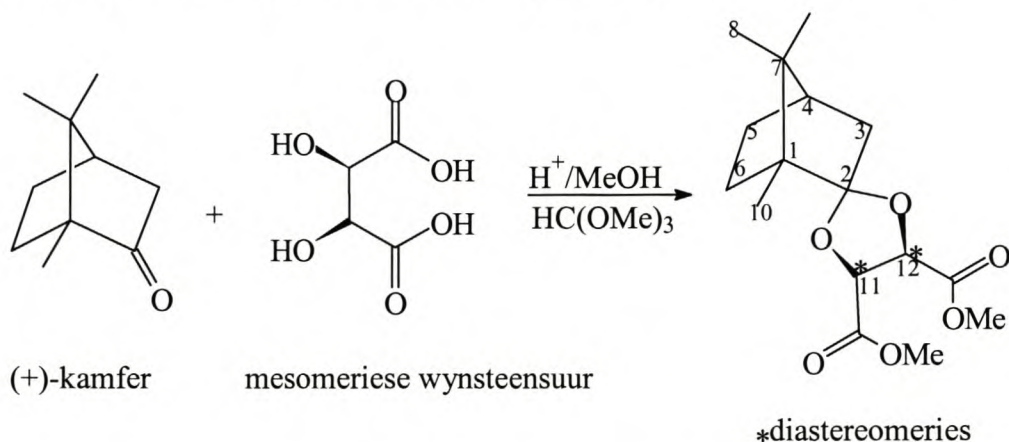
Transasetalisiereaksies^{161,162} kan in die teenwoordigheid van *p*-TsOH as katalisator met die gelyktydige verwydering van die gevormde alkohol deur 'n goeie aseptroop soos benseen uitgevoer word. Amberlyst 15,¹⁶³ 'n sulfoonsuurhars effektief onder watervrye kondisies, word ewe goed as katalisator in die teenwoordigheid van trimetielortoformiaat in asetalisasie reaksies gebruik. Dit het die voordeel dat dit maklik deur filtrasie verwyder kan word.

Met dit in gedagte is verskeie pogings aangewend om die kompleks te sintetiseer. Die gevoel was dat transasetalisasie tussen die kamferdimetielasetaal en die dimetieltartraat bewerkstellig kon word in die teenwoordigheid van 'n geskikte katalisator met die gelyktydige uitsluiting van metanol (wat vorm tydens reaksie) deur geaktiveerde 4Å molekulêresiwwe. *p*-TsOH, Amberlyst 15¹⁶³ en PPTS^{164,165} is ondersoek as moontlike katalisatore. Geeneen van die kombinasies lewer egter die gesogde asetaalkompleks nie. PPTS veroorsaak die dehidrasie van dimetieltartraat. Nadat vasgestel is dat die kamferdimetielasetaal uit 'n mengsel van asetaal en kamfer bestaan, was die logiese gevolgtrekking waartoe daar gekom is dat die kamfer wat in bg. reaksies waargeneem is nie noodwendig, soos aanvanklik gemeen is, die gevolg van hidrolise van die gesogde produk is nie.

Dit het moontlik gelyk om 'n *in situ* transasetalisasie te bewerkstellig deur trimetielortoformiaat by 'n mengsel van kamfer en die ester te voeg. Hoewel daar vir gevalle waar Amberlyst 15 as katalisator gebruik is, volgens analise van 60 MHz ¹H-kmr-spektra, mengsels verkry is wat die gesogde produk kan insluit, was die geïsoleerde produk egter taai met 'n polimeeragtige voorkoms. Blootstelling van laasgenoemde aan 'n verskeidenheid van oplosmiddels het tot kristallasie gelei. KMR-spektroskopie toon egter dat die kristalle vry wynsteensuur is, terwyl die moederloog o.a. die gesogde produk bevat. Die vraag het ontstaan of PPTS (piridinium *p*-tolueensulfonaat) as milder suurkatalisator nie beter resultate sou lewer nie. Laasgenoemde word gebruik in asetalisasie reaksies^{154,166} in die teenwoordigheid van benseen en word maklik berei deur die reaksie van *p*-tolueensulfoonsuurmonohidraat en piridien. Die gesogde produk is steeds as die mindere komponent van 'n mengsel waargeneem. Pogings om die gevormde diastereomere m.b.v. chromatografie te skei was nie baie suksesvol nie omdat die

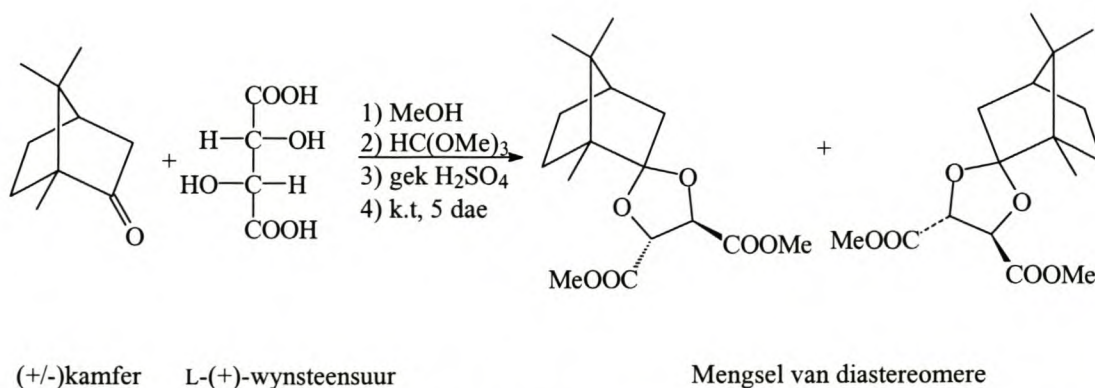
kamfer na blootstelling aan silika gel en die ester na blootstelling aan alumina hidroliseer. Kristallasie is sonder sukses as alternatief oorweeg.

Mikolajczyk et al¹⁶⁶ het (+)-kamfer gebruik om chiraliteit by mesomeriese wynsteensuur te indueer (**Skema 3.9**), omdat hulle probleme ondervind het met die bereiding van die dimetielkamferasetaal. Een van twee moontlike asetale vorm by voorkeur. Op hierdie wyse word 'n verskil in reaktiwiteit by die karbonielgroepe geïnduseer. Uit die enkele diastereomeer is altwee enantiomere van isoterrein berei. Hierdie eksperimentele prosedure is hierna op L-(+)-wynsteensuur ondersoek.



Skema 3.9: (+)-Kamfer is gebruik om chiraliteit by mesomeriese wynsteensuur te indueer.¹⁶⁶

Die suurgekataliseerde (gek. H₂SO₄) reaksie van rasemiese kamfer met (L)-(+)-wynsteensuur en trimetielortoformiaat het die gesogde diastereomere gelewer (**Skema 3.10** t.o.v. 8.3).

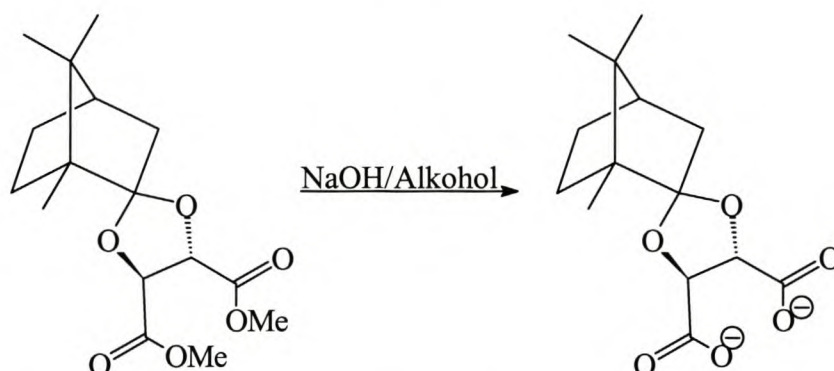


Skema 3.10: Die suurgekataliseerde reaksie van rasemiese kamfer met (L)-(+)-wynsteensuur lewer die gesogde diastereomere.

Die gevormde diastereomere kon nie deur kristallisatie of chromatografie geskei word nie, daarom is die prosedure op suiwer (*R*)-kamfer getoets in die hoop dat as die fisiese eienskappe van een van die diastereomere (oplosbaarheid en kristallisatie moontlikhede) bekend was dit kon help in die skeiding van die genoemde diastereomere.

Hoewel dit moontlik was om die een diastereomeer te sintetiseer was daar steeds kamfer (40 %) en kamferasetaal (11 %) in die reaksiemengsel teenwoordig. Dit is steeds nie die skoon en maklike sintese waarna ons gesoek het nie.

Alkaliëse hidrolise van die estergroep van die kompleks is ondersoek (**Skema 3.11**) omdat die natriumsout van die suur moontlik kristallyn kan wees en dit die probleem met die skeiding van diastereomere kan oplos. Die suur opsigself bied ook nuwe moontlikhede.



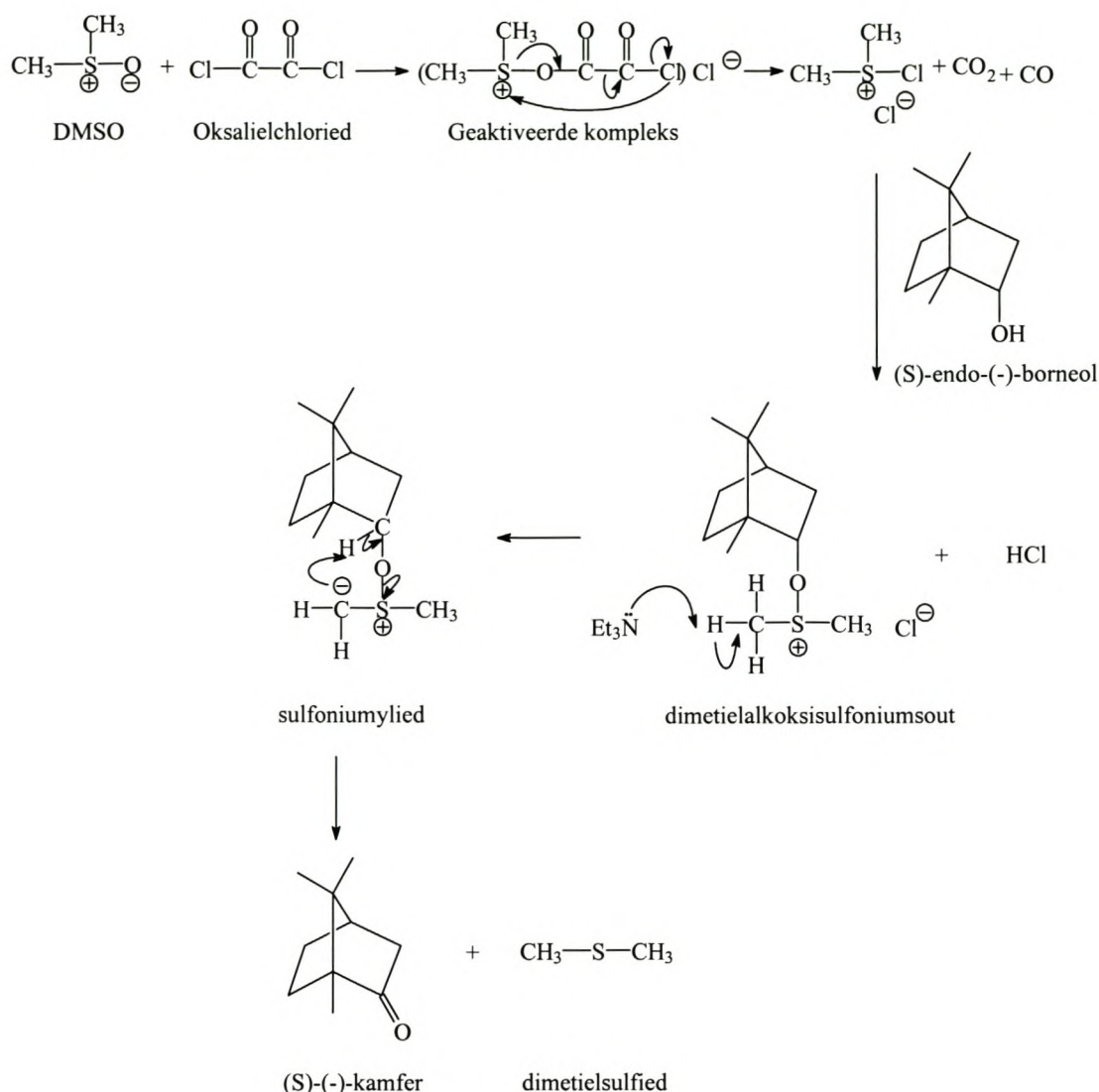
Skema 3.11: Alkaliëse hidrolise van die metielester is oorweeg in 'n poging om 'n kristallyne produk daar te stel, ten einde die skeiding van die twee diastereomere te vergemaklik.

Vry kamfer is geïsoleer wat aandui dat dit i.p.v. die ester gehidroliseer word. Selfs waar 'n milder basis, nl. triëtielamien en waterige metanol gebruik is, het dit tot hidrolise van die kamfer gelei. Asetale is in die algemeen basis-stabiel. In hierdie geval mag die feit dat die asetaal dubbel α,β ten opsigte van karbonielgroepe is aanleiding gee tot geredelike eliminasië om fumaar- of maleïensuur te lewer.

3.3 Oksidasie van (*S*)-endo-(-)-borneol

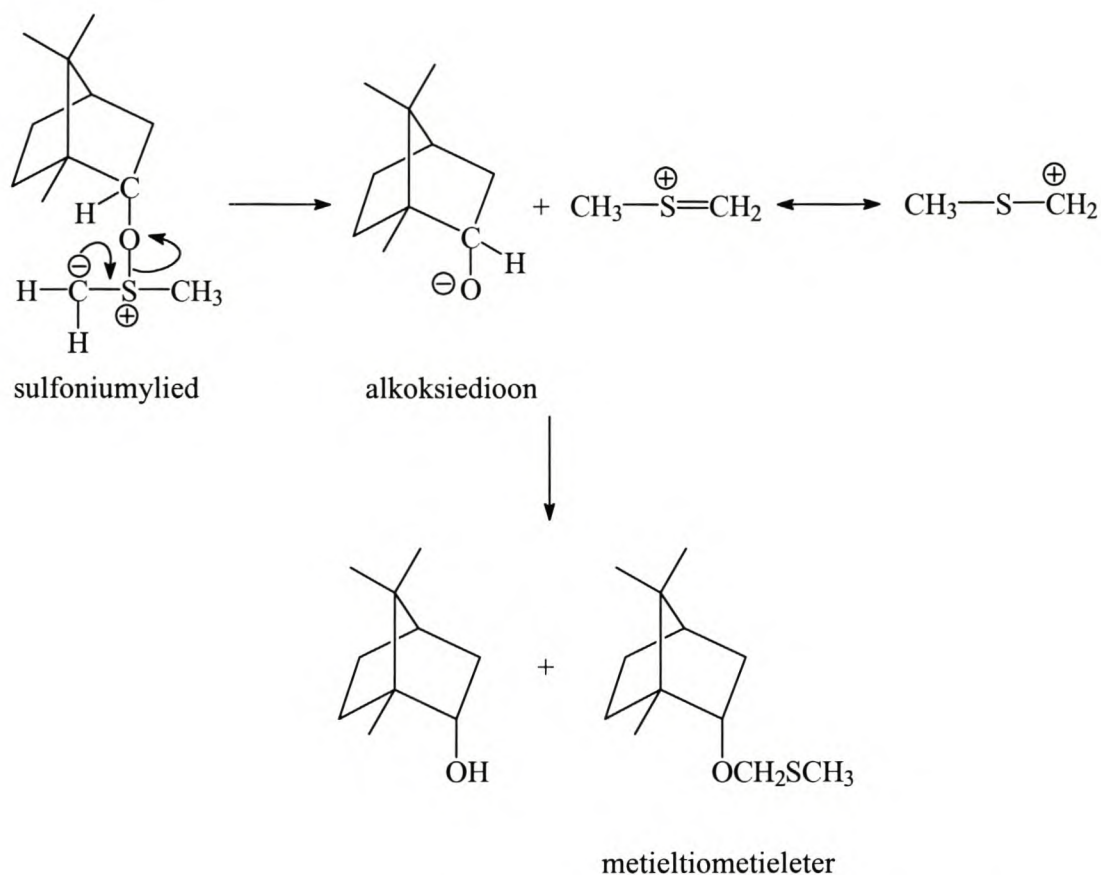
Aangesien die skeiding van die rasemiese kamfer met wynsteensuur nie suksesvol was nie, is die oksidasie van (*S*)-endo-(-)-borneol as alternatief ondersoek. Laasgenoemde is 'n goedkoper bron van enantiemies-suiwer kamfer as wat die geval met die kommersiële (-)-kamfer (duurder enantiomeer) is. Stevens et al¹⁶⁷ rapporteer die effektiewe en goedkoop oksidasie van kommersieel-beskikbare (*S*)-(-)-endo-borneol na die ooreenstemmende kamfer in hoë opbrengste (95 %) deur die gebruik van gekonsentreerde natriumhipochloriet in ysasyn. Hierdie prosedure het in ons hande wisselende (opbrengste wissel tussen 54-67 %) resultate gelewer, hoofsaaklik omdat die kwaliteit van hipochloriet verdag is. Deur die natriumhipochloriet telkens met natriumtiosulfaat-oplossing te standaardiseer, is vasgestel dat die konsentrasie van die hipochloriet aansienlik laer is as wat aangedui is. In 'n poging om die omslagtige standaardisasie proses uit te skakel, is vaste kalsiumhipochloriet (HTH-swembadchloor) gebruik. Soortgelyke resultate (54 % opbrengs) as vir natriumhipochloriet is verkry. Al is die standaardisasie op hierdie wyse uitgeskakel, is die opbrengste nie na wense nie.

Omura en Swern¹⁶⁸ rapporteer die oksidasie van verskeie alkohole, o.a. endoborneol en 1-borneol, onder milde reaksiekondisies na die ooreenstemmende karbonielverbinding. Die Swern-oksidasie (**Skema 3.12** t.o.v. 8.7) begin met die aktivering van DMSO deur 'n geskikte elektrofiel by lae temperature om 'n geaktiveerde kompleks te vorm. Oksalielchloried is geskik vir die doel aangesien dit na aanval, eliminasië van koolsuurgas en koolstofmonoksied dimetielchlorosulfoniumchloried lewer. Nukleofiliese aanval van die alkohol op die elektropositiewe swavelatoom van die geaktiveerde kompleks lei tot die substitusie van die chlooratoom wat aanleiding gee tot die vorming van 'n dimetiel-alkoksisulfoniumchloriedsout. Ten slotte reageer die sulfoniumsout met 'n basis (tipies triëtielamien) om 'n sulfoniumylid te lewer wat deur 'n vyflidring-oorgang fragmenteer om sodoende die alkoksigröep te oksideer na die gesogde karbonielverbinding en dimetielsulfied as gereduseerde fragment te lewer.



Skema 3.12: Algemene meganisme vir die Swern-oksidasie waar oksalielchloried as aktiveerder optree.

Die ylid kan alternatiewelik ook die metielmetileensulfoniumioon en alkoksied vorm. Die alkoksied kan óf 'n proton uit die sisteem verwyder om die uitgangstof (alkohol) te vorm óf dit kan met die metielmetileensulfoniumioon reageer om die metieltiometieleter te vorm. Isolasië behels skeiding van die gesogte karbonielverbinding en die gevormde byprodukte (metieltiometieleter en die alkohol) en reaktante (ammoniumsoute en dimetiëlsulfied) (**Skema 3.13**).



Skema 3.13: Metielmetileensulfoniumylid en die alkoksiedioon van die alkohol wat tydens die Swern-oksidasie geoksideer word, gee aanleiding tot die vorming van metieltiometeleter, ammoniumsoute en dimetielsulfied as neweprodukte.

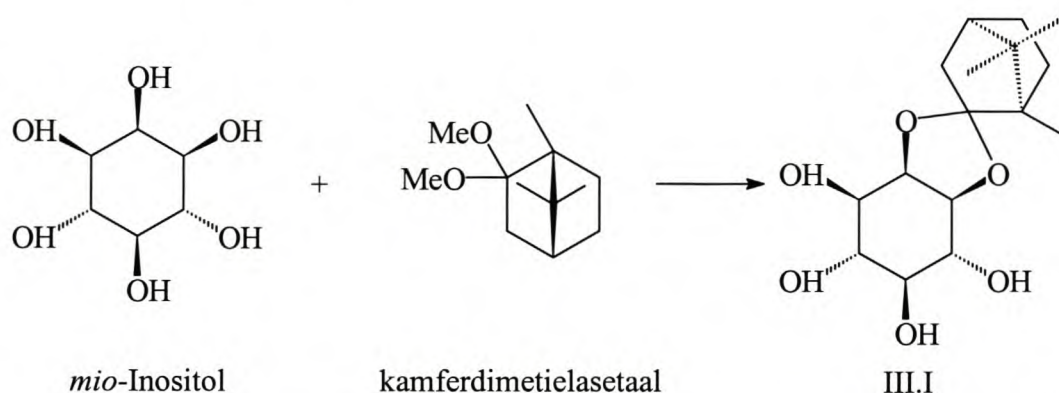
Oksalielchloried word by uitstek as aktiveerder gebruik omdat dit hoë opbrengste vir 'n verskeidenheid van steries-gehinderde sowel as steries-ongehinderde alkohole lewer, die reaktiwiteit daarvan hoog is tussen $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ en $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 'n verskeidenheid van oplosmiddels sonder die komplikasie van newe-reaksies, en dit nie baie sensitief is t.o.v. reaksietyd en temperatuur nie. Die steries-gehinderde alkohol (isoborneol) word bykans kwantitatief geoksideer ongeag watter aktiveerder of oplosmiddelsistiem gebruik word. Ons het na analogie die oksidasie van (*S*)-endo-(-)-borneol by $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ uitgevoer en het slegs onveranderde borneol geïsoleer. Deur die temperatuur met ongeveer $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ te verhoog ($-67\text{ }^{\circ}\text{C}$) is 'n mengsel van kamfer en borneol geïsoleer. Sodra die temperatuur verder verhoog word vind ooroksidatie plaas.

Ons aandag het vervolgens na piridiniumchlorochromaat¹⁶⁹ as oksideermiddel geskuif. Dit is ook bekend as die Corey-Suggs-reagens en is baie gewild omdat dit nie net kommersieel beskikbaar, effektief en veelsydig is nie, maar ook 'n lang raklewe het. Hierdie eenvoudige oksidasie het in die algemeen opbrengste van 80 % gelewer. Die belangrikste modifikasie van die genoemde oksidasie is die gebruik van die oksideermiddel (PCC) in die teenwoordigheid van adsorbeermiddels of ondersteuningsmateriaal (supports). Die ondersteuningsmateriaal kataliseer die reaksie terwyl dit die opwerkprosedure vergemaklik omdat die oksideermiddel effektief deur filtrasie verwyder kan word. Silikagel word dikwels as adsorbent gebruik in effektiewe heterogene oksidasies van alkohole na die ooreenstemmende karbonielverbinding in CH_2Cl_2 medium op klein skaal.¹⁷⁰ Dit adsorbeer en verwyder op die manier al die gereduseerde chroom-verwante produkte (teer) wat gedurende die verloop van die reaksie vorm en andersins sou kon lei tot 'n afname in opbrengs. Aangesien dit 'n heterogene oksidasie is en die PCC boonop min oplosbaar in CH_2Cl_2 is, is ultrasonikasie gebruik om die reaksie te versnel. Blootstelling aan ultrasonikasie verhoog interpartikel botsings wat lei tot veranderinge in partikelgrootte (fragmentasie vind plaas), blootgestelde oppervlak (ver groot) en partikelmorfologie. Sodoende word die oplosbaarheid van PCC en die reaktiwiteit van silikagel (t.o.v. die chroomteer) verhoog; dit is alles faktore wat bydra tot 'n versnelde reaksietempo en 'n beter opbrengs. In ons hande lewer die reaksie opbrengste van 80 %.

Afleidings oor die sukses van die PCC-oksidasie van borneol na die ooreenstemmende (*S*)-(-)-kamfer kan gemaak word op grond van verskille in die kmr-spektra. Borneol se ¹H-kmr-spektrum toon seine by δ 0.84 en 0.86 (twee singlette wat metiele van kamfer verteenwoordig) asook by δ 4.00 (doeplet van OH). By kamfer is daar uit die aard van die saak geen resonansie by δ 4,00 nie, terwyl die drie metiele aanleiding gee tot drie singlette by δ 0.84, 0.91 en 0.95. Die verskil in chemiese verskuiwing kan bes moontlik toegeskryf word aan die teenwoordigheid van die karbonielgroep wat veroorsaak dat die drie metiele in verskillende chemiese omgewings verkeer. Een metiel op die brug hang oor die C=O en die ander lê weg daarvan.

3.4 Bereiding en reaksie van endo-2,3-*O*-kamfilideen-*D*-*mio*-inositol (III.I).

Soos in hoofstuk een en vroeër in hierdie hoofstuk bespreek is, is endo-2,3-*O*-kamfilideen-*mio*-inositol volgens die metode van Bruzik berei (Skema 3.14).¹³³ H-kmr het aangedui dat die produk hoofsaaklik uit een diastereomeer met spore van twee ander diastereomere bestaan. In 'n eksploratiewe eksperiment is van die chirale *mio*-inositol (D) met een mol-ekwivalent bistributieltinoksied vir 30 minute in toluen verhit onder terugvloei. Na verwydering van die oplosmiddel is die residu vir 24 uur by kamertemperatuur met TBDMSCl behandel. Opwerk van die reaksie gevolg deur chromatografie toon dat geen 5-*O*-sililering plaasgevind het nie, maar dat die silieleter transasetalisasie veroorsaak het wat die vorming van kamfilideen-*ters*-butiieldimetielsiliniel verklaar.

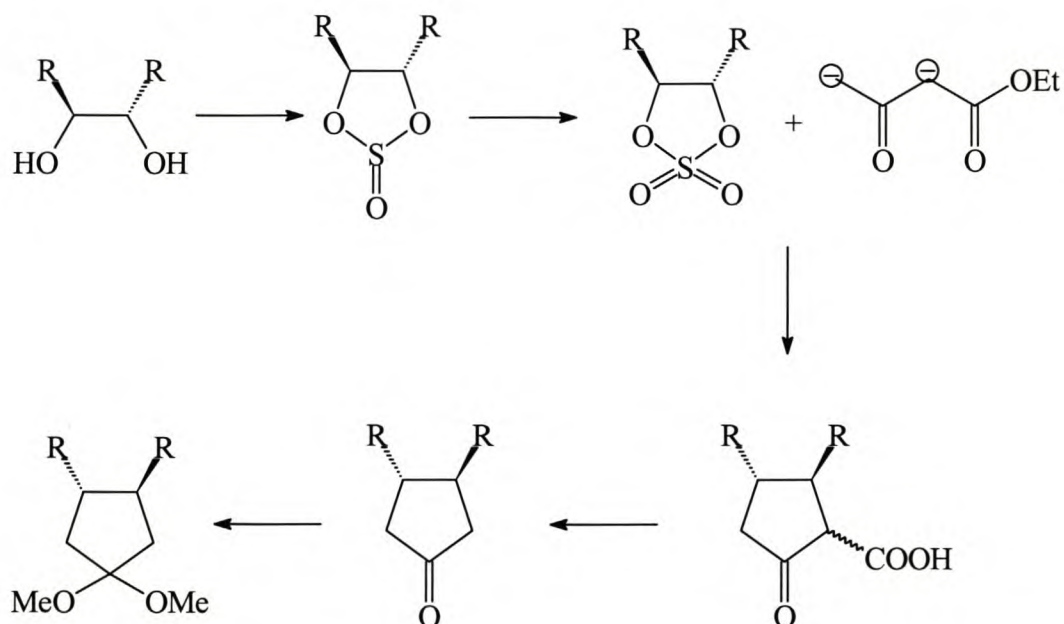


Skema 3.14: Voorgestelde sintese van endo-2,3-*O*-kamfilideen-*mio*-inositol.¹³³

3.5 Alternatiewe C_2 simmetriese ketoon.

Die onvermoë om 1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.I) chemie op die kamfilideen-ekwivalent toe te pas kan moontlik toegeskryf word aan die grootte en starheid van die kamferring relatief tot die sikloheksilideenring. In terme van die meganisme vir die 5-*O*-seleksie by die sikloheksilideen-ekwivalent, is dit verstaanbaar dat die aksiale suurstofatoom gekoppel aan kamfilideen nie toeganklik vir die 5-stannielgroep is nie en om daardie rede misluk die reaksie. Aangesien tributielstanniel-bemiddelde sililering van 1,2-*O*-kamfilideen-*mio*-inositol nie die

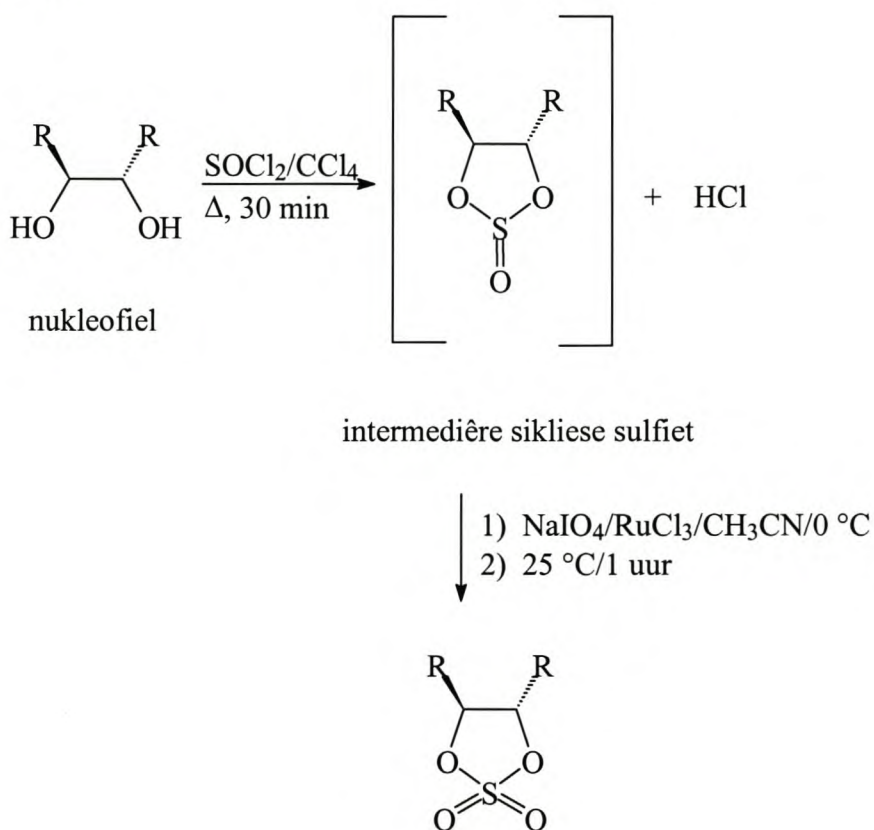
verwagte 5-*O*- ters-butioldimetielsilieleter lewer nie, moes die rasionaal herbedink word. Die kamferasetaal is slegs waardevol indien dit dieselfde seleksie t.o.v. sililering toon as wat die geval vir die sikloheksilideenderivaat (II.I) is. 'n Logiese volgende benadering behels die gebruik van enige ander C_2 -simmetriese chirale ketoon. Soos in die geval van die kamferasetaal van wynsteensuur kan die genoemde chirale ketoon ook slegs twee moontlike diastereomere vorm a.g.v. die C_2 -simmetrie van die ketoon. Die verskil hier is dat die ketoon 'n voorkeur posisie behoort te hê wat die resolusie deur kristallasie of chromatografie uitkakel en dus die prosedure vereenvoudig. Die idee was om dimetieltartraat as uitgangstof vir die bereiding van 'n geskikte ketoon te gebruik aangesien die ester reeds voorheen gesintetiseer is. Dit is verder in die vooruitsig gestel om die sikliese sulfaat van die ester te sintetiseer en dit dan met die dianioon van etielasetoasetaat te laat reageer ten einde 'n keto-ester te sintetiseer wat na hidrolise en dekarboksilering die ooreenstemmende bruikbare C_2 -simmetriese ketoon behoort te lewer (**Skema 3.15**).



Skema 3.15: Voorgestelde sintese van 'n C_2 -simmetriese ketoon.

Sikliese sulfate,¹⁷⁰ net soos epoksiede, kan gebruik word om 'n visinale diol gelyktydig te beskerm en te aktiveer t.o.v. nukleofiliese aanval. Die proses van annulasie bevorder die intermolekulêre proses en verminder die kans op kompeterende eliminasie-reaksies. Hoewel daar nie 'n presedent is vir hierdie

annulasie stap nie, veral nie vir die tweede fase waar die swakker nukleofiel die mono-sulfaatester moet verplaas nie, gee die intramolekulêre aspek daarvan dit 'n goeie kans. Die gesogde sikliese sulfaat word in 'n eenpotreksie vanaf die geskikte diol berei (**Skema 3.16**). Oor die algemeen word die diol in koolstoftetrachloried medium met tionielchloried onder terugvloei verhit. Nukleofiliese aanval van die diol op tionielchloried lei tot die vorming van 'n intermediêre sikliese sulfiet en soutsuur. Die gevormde mengsel, wat die sulfiet bevat, is tot 0°C afgekoel en verdun met asetonitriël voordat natriumperjodaat gevolg deur water in die teenwoordigheid van ruteniumtrichloried-trihidraat as katalisator dit by kamertemperatuur na die sulfaat geoksideer het.



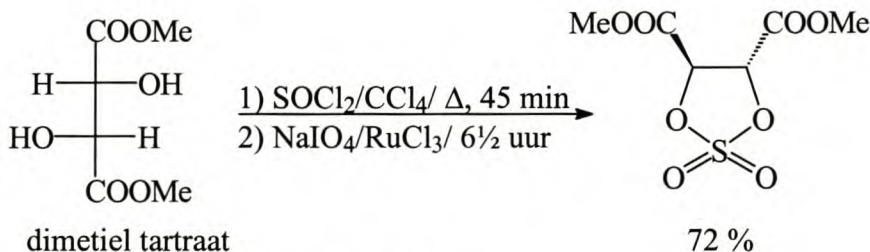
Skema 3.16: Sintese van 'n sikliese sulfaat van 'n gegewe diol.¹⁷¹

Sommige van die sikliese sulfiete kan onder hierdie kondisies (oksidasie) gedeeltelik hidroliseer.¹⁷⁰ Hidrolise kan voorkom word deur die gevormde soutsuur uit die reaksie-medium te verwyder of deur die oksidasie te versnel met 'n geskikte katalisator soos ruteniumtrichloried. Hoewel piridien of triëtielamien as neutraliseerders gebruik kan word, sal dit die isolasie van die intermediêr voor oksidasie vereis. Die

reaksiemengsel is daarom in die eerste stap onder terugvloei verhit om van die soutsuur ontslae te raak. Die vorming van die sikliese sulfiet word nie hierdeur beïnvloed nie aangesien dit vinnig by kamertemperatuur plaasvind.

Aanvanklike pogings om die sikliese sulfaat van dimetieltartraat te berei het as eerste stap die ooreenstemmende sulfiet gelewer (**Skema 3.17** t.o.v. 8.12). Hierdie afleiding kon gemaak word op grond van die feit dat doeblette by onderskeidelik δ 5,710 en 5,331 in die ^1H -kmr-spektrum waargeneem is. Die multiplisiteit van die seine kan net verklaar word indien die ruggraatprotone in verskillende chemiese omgewings verkeer, wat wel die geval is vir die onsimmetriese sikliese sulfiet. Die feit dat die onderskeie doeblette by laer veld resoneer as wat die geval vir die ooreenstemmende ester singlet (δ 4,501) is dui daarop dat daar wel 'n sulfiet geïnkorporeer is.

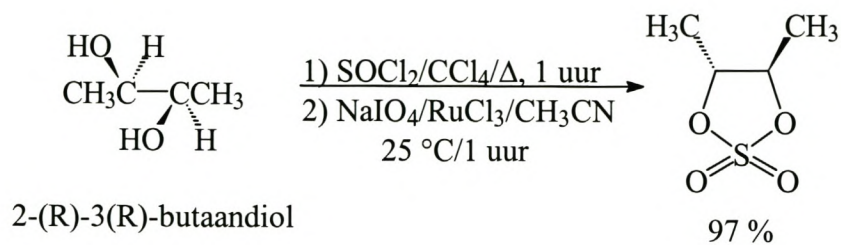
Die oksidasie stap was nie effektief nie en gevolglik is die reaksietyd van 1 uur tot $6\frac{1}{2}$ uur verleng en is die gesogde sulfaat toe in 72 % opbrengs verkry. 'n Analise van die ^1H -kmr-spektrum toon dat die CH ruggraat sein (singlet) van die ester van δ 4,501 na δ 5,456 skuif onder die invloed van die gevormde sikliese sulfaat. Die molekule is simmetries wat veroorsaak dat die protone in dieselfde chemiese omgewing aangetref en dus as 'n singlet waargeneem word. Die singlet van die metielester lê by δ 3,910 en δ 3,772 vir onderskeidelik die sikliese sulfaat en ester. Aangesien die volgende stap in die voorgestelde sintese nie na wense verloop het nie, is die sikliese sulfaat van etileenglikol wat 'n eenvoudiger struktuur het as alternatief oorweeg om die beginsel te toets. Ekstraksie met chloroform was egter oneffektief wat veroorsaak het dat slegs 20 % van die sikliese sulfaat geïsoleer is.



Skema 3.17: Sikliese sulfaat van dimetieltartraat.

Vir die soortgelyke sintese van die sikliese sulfaat van 2(*R*)-3(*R*)-butaandiol is 'n opbrengs van 97 % behaal (**Skema 3.18** t.o.v. 8.13). In hierdie geval skuif die

ruggraatprotone se multiplet van δ 3,75 laer veld tot δ 5,10, wat aanduidend is van die sikliese sulfaat.



Skema 3.18: Sintese van die sikliese sulfaat van 2(*R*)-3(*R*)-butaandiol.

Hoewel die sintese van die sikliese sulfaat sonder veel probleme verloop, was die voorgestelde reaksie van die dianioon van etielasetoasetaat¹⁷² meer problematies.

Dit was dus nodig om die sintese van IP₃ en IP₄ anders te benader.

HOOFSTUK IV

Selektiewe derivatisering van die diol of mono-ol van 5-*O*-*ters*-butioldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII)

4.1 Inleiding

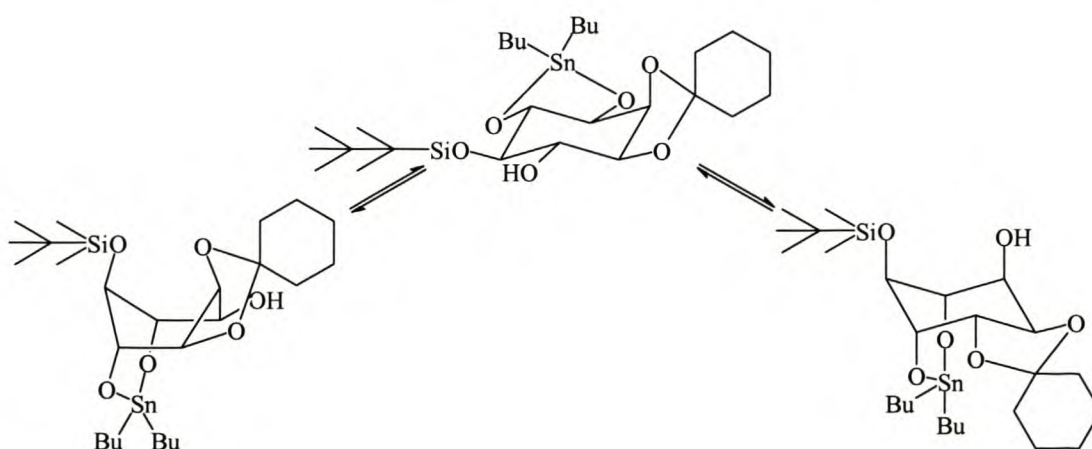
Na aanleiding van die resultate wat in hoofstuk III verkry is, is dit nodig om die strategie te herbedink. Aangesien die kamferasetaal van *mio*-inositol nie die 5-*O*-seleksie met *ters*-butioldimetielsilielchloried gee nie, is die ondersoek verskuif na die selektiewe beskerming van die diol by posisies drie en vier, gevolg deur beskerming van posisie ses met 'n inerte beskermingsgroep. Chiraliteit word dus later in die sintese ingebou. Die nadeel hieraan verbonde is dat die verlies aan produk meer beduidend raak hoe later in die sintese chiraliteit ingebou word. Dit is ook logies dat sodanige verlies die koste van die finale produk negatief raak.

4.2 Bensoïlering van 5-*O*-*ters*-butioldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII)

As eerste poging is die selektiewe bensoïlering van die visinale-diol gedeelte van 5-*O*-*ters*-butioldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII) oorweeg. Die selektiewe reaksies op piranosied visinale-diolen^{142a,b} is algemeen bekend. Min mense gebruik egter tin-bemiddelde aktivering van verbindinge waar meer as twee hidroksigroepe voorkom.² Die hoofrede hiervoor is die gebrek aan begrip van die dinamika en/of selektiwiteit van tinkomplekse waar daar meer as een komplekseringsmoontlikheid bestaan. Daar is gepostuleer² dat dit nie 'n proses is waar tinkomplekse aanvanklik selektief vorm en daarvolgens reageer nie, maar dat tin voortdurend migreer tussen al die posisies waar kompleksasie moontlik is. Die

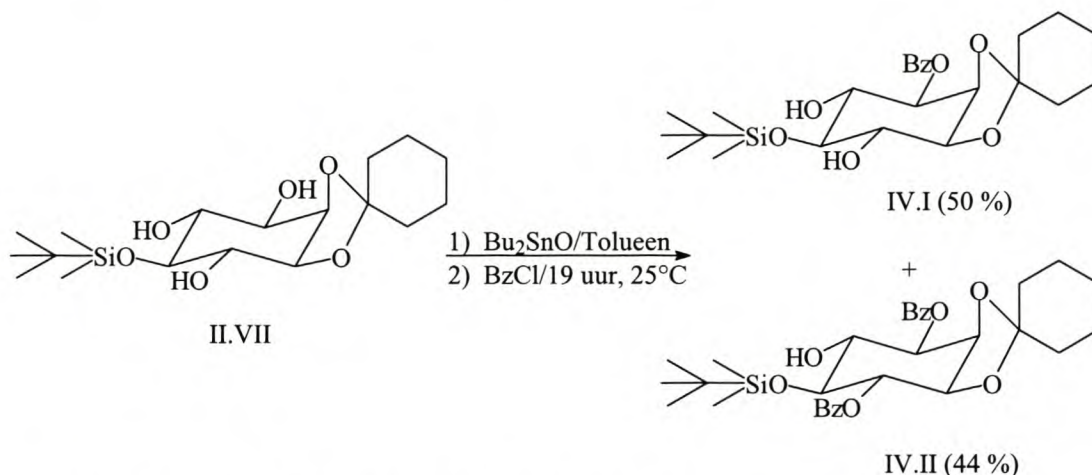
dinamiese model is in werklikheid 'n ewewigsverspreiding tussen al die moontlike tinkomplekse en dus al die hidroksigroepe minder of meer aktiveer as nukleofiele.

Vir 5-*O*-*ters*-butiieldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII) wat 'n triol is, is die verwagting dat dibutieltinoksied by voorkeur die 3,4-*posisie* sal komplekseer omdat dit 'n *trans*-di-ekwatoriale visinale diol is. *Posisie* ses is ook ekwatoriaal en kan alleenlik toeganklik wees vir intramoleklêre kompleksasie indien inversie van die stoelkonformasie plaasvind en alle *posisies* behalwe twee aksiaal is of indien 'n bootkonformasie ook *posisies* vier en ses albei aksiaal daarstel. Die tin moet dan *posisies* vier en ses gelyktydig as 1,3-diaksiale *posisies* komplekseer. Tin 1,3-komplekse is minder stabiel as 1,2-komplekse. Verder is die boot- en inverse stoelkonformere baie minder stabiel as die hoofkonformeer waar alle *posisies* behalwe *posisie* twee ekwatoriaal is. *Posisie* drie, langs die aksiale *posisie* twee, is die verwagte *posisie* van eerste derivatisering omdat die *trans*-diol kompleks onderskeidelik 'n aksiale en ekwatoriale newestaande substituent het (**Skema 4.1**). *Posisie* vier is na verwagting die *posisie* van tweede derivatisering omdat die chlorostanniëlgroep moeilik tussen *posisies* vier en ses sal oorbeweeg indien dit 'n intramolekulêre fenomeen is en omdat die minder stabiele konformasies hierbo bespreek vir so 'n oorgang benodig sal word. Die rasionaal is dus dibutieltinoksied-bemiddelde selektiewe beskerming van die visinale-diol komponent.



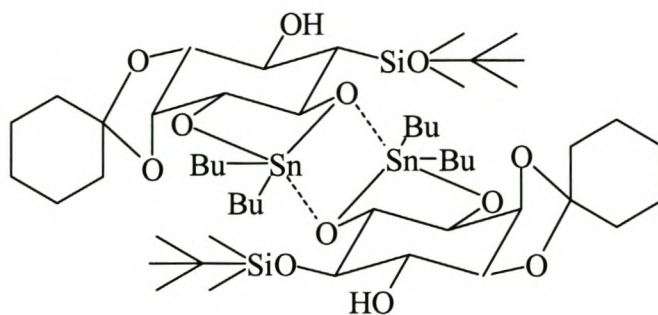
Skema 4.1: Die verskillende tinkomplekse van 5-*O*-*ters*-butiieldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII) verkeer in ewewig met mekaar.

Behandeling van die 5-*O*-gesilileerde-*mio*-inositolderivaat (II.VII) met dibutieltinoksied in toluen gevolg deur twee mol-ekwivalent bensoïelchloried lewer verbasend genoeg beide die verwagte 3-*O*-monogebensoïleerde (IV.I)(50%) en die 3,6-*O*-digensoïleerde (IV.II)(44%) produkte (**Skema 4.2** t.o.v. 8.14).

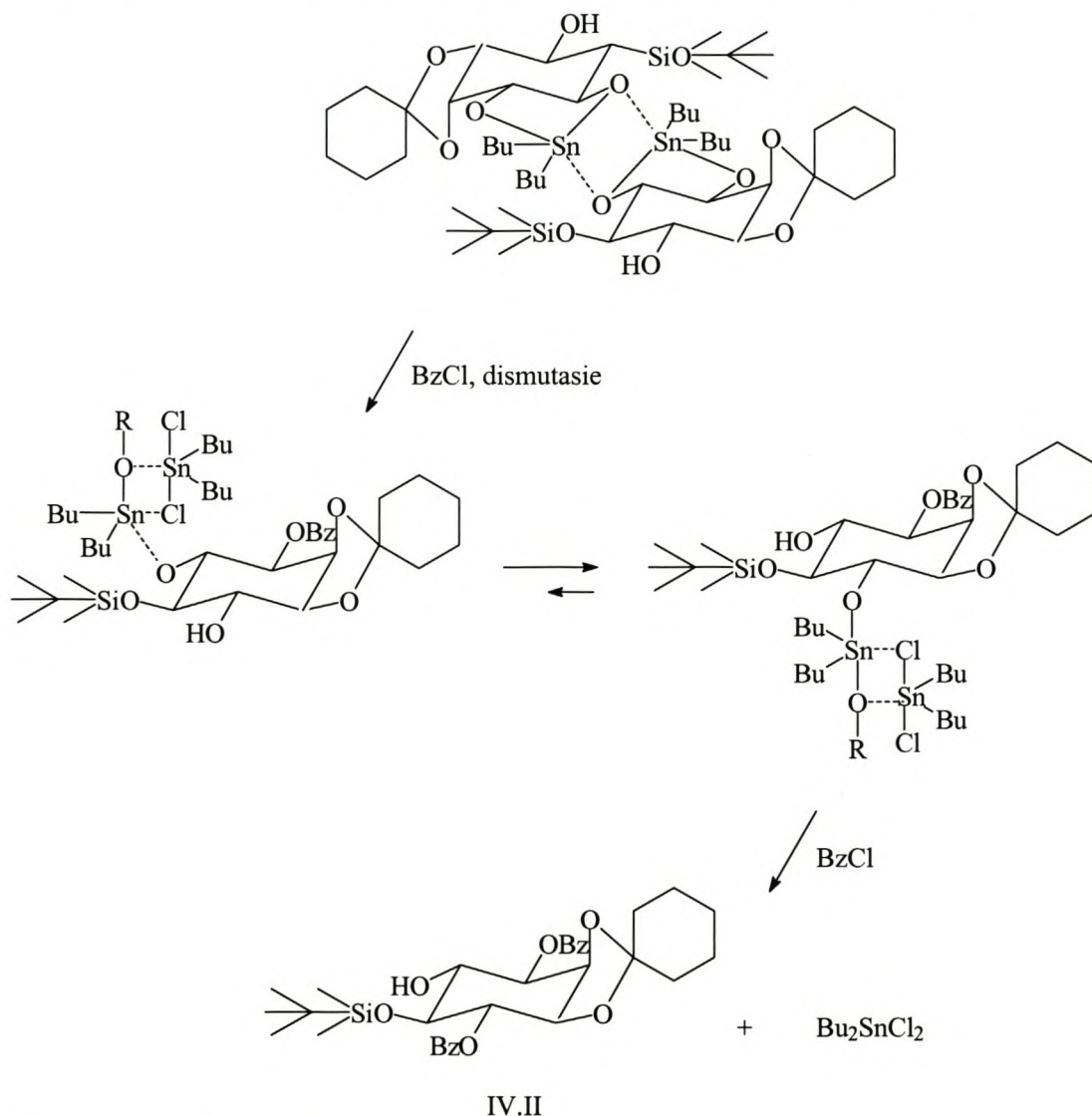


Skema 4.2: Bensoïlering van 5-*O*-*tert*-butioldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII) lewer 3-*O*-bensoïel-5-*O*-*tert*-butioldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (IV.I)(50%) sowel as 3,6-*O*-dibensoïel-5-*O*-*tert*-butioldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (IV.II)(44%).

Die reaktiwiteit van die eerste asileringstap is meer as die reaktiwiteit van die tweede asileringstap aangesien die aanvanklike reaktiewe tinspesie (dimeer)(**Figuur 4.1**) na verloop van die reaksie van 'n dibutieltinnileenspesie na 'n dibutielchlorostanniel-spesie verander (**Skema 4.3**)¹⁷². Die chlooratoom deaktiveer die tin tot 'n mate. Tin wat aan 'n chlooratoom gebind is, is dus tot 'n mindere mate daartoe in staat om elektrone aan die naasliggende suurstofatoom van die kompleks te skenk. ¹¹⁹Sn-kmr-data van die selektiewe asilering van 2-*O*-bensoïel-4,6-*O*-bensilideen- α -D-glukopiranosied dui op die vorming van 'n tinspesie wat twee stelle ¹¹⁹Sn-seine met satelliete bevat. Die satelliete is aanduidend van 'n dimeriese struktuur. Verder bevestig die twee stelle seine die teenwoordigheid van 'n gedismuteerde spesie waar tin in die een geval twee chlooratome en in die ander geval twee suurstofatome dra.



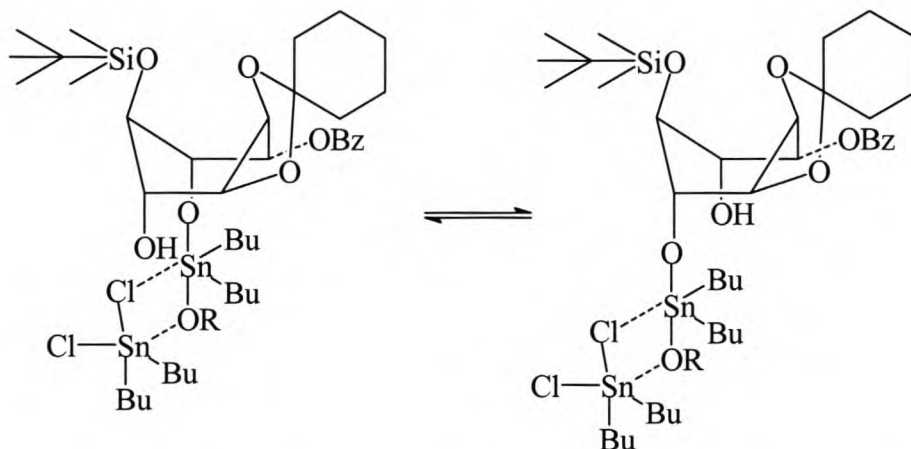
Figuur 4.1: Voorstelling van die reaktiewe tinspesie betrokke by die bensoïlering van 5-*O*-*tert*-butiëldimetiëlsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*myo*-inositol (II.VII).



R=tweede identiese deel van *myo*-inositol dimeer.

Skema 4.3: Voorgestelde meganisme vir die bensoïlering van 5-*O*-*tert*-butiëldimetiëlsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*myo*-inositol (II.VII).

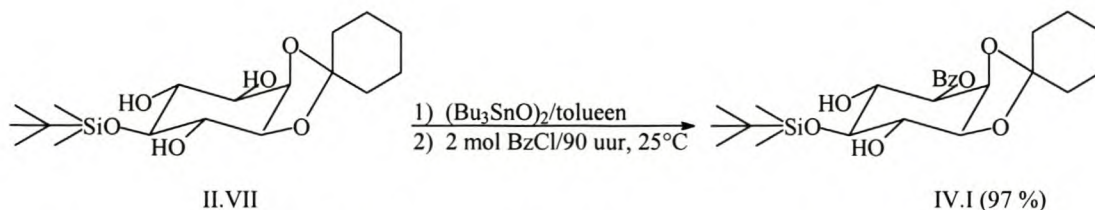
Die intermediêre dibutielchlorostannielkompleks is na alle waarskynlikheid ook 'n gedismuteerde dimeer wat *via* 'n bootkonformasie (**Skema 4.4**) of omgekeerde stoelkonformasie toegang tot 'n ewewigsproses gee.



Skema 4.4: Die dibutielchlorostannielkompleks is waarskynlik 'n gedismuteerde intermediêr wat *via* 'n bootkonformasie of omgekeerde stoelkonformasie toegang tot 'n ewewigsproses gee wat uiteindelik lei tot die vorming van 1,2-dibensoël-5-*O*-*ters*-butiëldimetieelsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (IV.II).

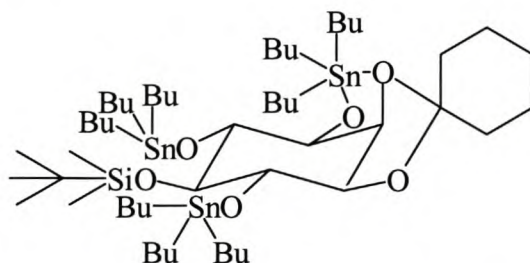
Die spesie waar posisie ses gekomplekseer is, mag die hoof stannielkomplekskomponent verteenwoordig. Aan die ander kant is die sikloheksilideen substituent relatief star. As gevolg hiervan is dit tot 'n groot mate verwyder van posisie ses sodat dit elektrofiliese aanval by posisie ses minder steries verhinder as wat die geval vir posisie vier is waar die bensoëlgroep waarskynlik a.g.v. vrye rotasie elektrofiliese aanval steries kan verhinder. Verder is die suurstofatoom wat direk aan die tin van die gedismuteerde produk gebind is, effens meer elektronryk as die ooreenstemmende vry hidroksigroep. Dit kan toegeskryf word aan tin se inherente eienskap om elektrone aan meer elektronegatiewe atome te doneer. Dit wil dus voorkom asof posisie ses na alle waarskynlikheid meer toeganklik vir beide die tin- en bensoëlgroepe is.

Deur silileringskondisies te gebruik $[(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}]$ met 2 mol-ekwivalent bensoëlgroepchloried i.p.v. *ters*-butiëldimetieelsilielchloried is slegs die monogebensoëleerde produk (IV.I)(97%) geïsoleer (**Skema 4.5** t.o.v. 8.15).



Skema 4.5: Bis(tributieltin)oksied-bemiddelde bensoïlering van 5-*O*-*ters*-butiieldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII) lewer uitsluitlik 3-*O*-bensoïel-5-*O*-*ters*-butiieldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (IV.I).

Die resultaat is bes moontlik die gevolg van die feit dat die stannieleter by al drie die beskikbare posisies vorm, maar dat dit by posisie drie *via* chelering met die aksiale suurstofatoom gestabiliseer word (**Figuur 4.2**). Die stannielgroep by posisie drie is vanweë die naasliggende aksiale groep steries meer toeganklik. Die ander posisies is duidelik onder hierdie kondisies nie reaktief en toeganklik genoeg vir bensoïlering nie, selfs nie met oormaat bensoïelchloried nie.



Figuur 4.2: Stannieletervorming vind bes moontlik by al drie die vry hidroksigroepe van 5-*O*-*ters*-butiieldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII) plaas.

4.3 Karbonilering van 5-*O*-*ters*-butiieldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII)

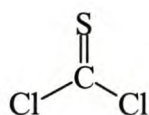
Die oortuiging en aanduiding dat die eerste posisie van asilering deur dibutieltin-bemiddelling van 5-*O*-*ters*-butiieldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII) by posisie drie is, het aanleiding gegee tot die konsep dat 'n kort dubbele asilierungsreagens nie anders sal kan as om posisie vier ook te beskerm na aanvanklike

reaksie by posisie drie nie. Die dibutielstannielkompleks wat na aanvanklike asilering by posisie drie vorm, sal in ewewig wees tussen posisies vier en ses en dus annullering by posisie vier aktiveer al is dit die minder reaktiewe posisie in terme van bensoïlering. Die globale motivering agter die strategie is die selektiewe beskerming van die diol in teenwoordigheid van die mono-ol.

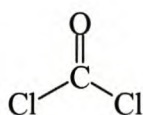
Tin-bemiddelde karbonilering is in hierdie verband oorweeg. Tiofosgeen (IV.III) is al gebruik in tin-bemiddelde beskerming van *cis*- en *trans*-dirole in suikers.¹⁷³ Tionokarbonate is egter nie die beste beskermingsgroep nie omdat dit nie so stabiel is nie. Voorts is die hantering van tiofosgeen problematies a.g.v. die toksisiteit van die oplossing, waarvan die konsentrasie boonop bepaal moet word. Daar is 'n verskeidenheid van verbindings wat gebruik kan word om dirole te karbonileer.

Fosgeen (IV.IV) vind lank reeds toepassing in 'n verskeidenheid van organiese sinteses. Dit is egter 'n giftige gas wat uiteraard die hantering daarvan moeilik maak.¹⁷⁴ Hoewel difosgeen (IV.V) 'n vloeistof is en reeds as plaasvervanger van fosgeen gebruik is, hou die vervoer en berging daarvan steeds gevaar in.¹⁷⁴

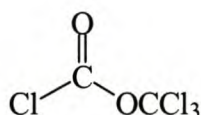
Trifosgeen (IV.VI), 'n kristallyne wit vastestof (smpt. 81-83°C, kpt. 206°C), daarenteen is minder giftig^{175,176} en makliker hanteerbaar sonder dat vervoer of berging 'n probleem is. Dit vind toepassing in 'n wye verskeidenheid van reaksies.¹⁷⁷ Dit word ondermeer gebruik as veilige aktiveerder van DMSO in Swern-tipe oksidasies van alkohole,¹⁷⁸ in chloroformilering, karbonilering, chloronering en dehidrasie,¹⁷⁴ asook in die sintese van onsimmetriese¹⁷⁹ en simmetriese ureum¹⁸⁰ verbindings, N-karboksianhidriede van verskeie α -aminosure¹⁸¹ en α -Chloro chloroformiate¹⁸² vanaf aldehyede.



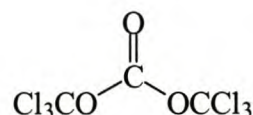
IV.III



IV.IV



IV.V

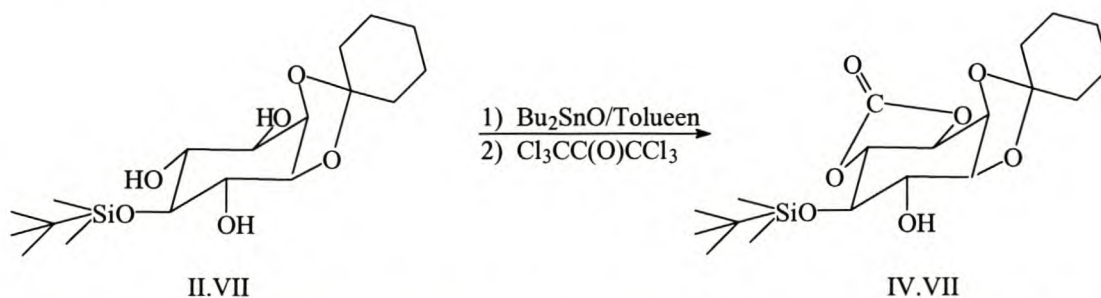


IV.VI

Hoewel trifosgeen¹⁸³ (IV.VI) al as karbonileringsreagens in die beskerming van *trans*-dióle gebruik is, het niemand dit al, sover bekend, deur tin-bemiddeling bewerkstellig nie. Daar moet egter in gedagte gehou word dat die gevormde karbonaatester geweldig gespanne gaan wees indien dit vorm, want nie net is die gegewe twee hidroksigroepe *trans* ten opsigte van mekaar georiënteer nie, die teenwoordigheid van die sikloheksilideen substituent veroorsaak verdere starheid in die *mio*-inositolring.

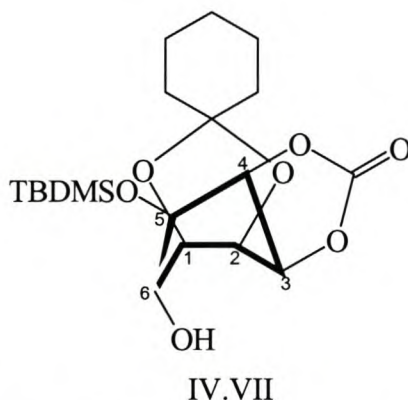
Oor die algemeen word aanvaar dat een mol trifosgeen (IV.VI) ekwivalent is aan 3 mol fosgeen (IV.IV) en word dit stoichiometries ook so gebruik. In die sintese van α -chloro chloroformiate¹⁸² vanaf aldehyede is daar gevind dat hoewel 0,33 mol-ekwivalent trifosgeen tot substraat wenslik is, optimale opbrengs verkry is deur 0,5 mol-ekwivalent trifosgeen te gebruik.

Die aanvanklike bereiding van die sikliese vyfclidkarbonaat was deur die reaksie van ekwimolare hoeveelhede van 5-*O*-*tert*-butiöldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII) en dibutieltinoksied in toluen onder terugvloei te verhit met die gepaardgaande aseptropiese verwydering van water met 'n Dean-Stark-skeidingsapparaat (Skema 4.6 t.o.v. 8.17). 'n Gedeelte ($\frac{1}{4}$) van die toluen is verwyder voordat trifosgeen (0,33 ekwivalent) by kamertemperatuur bygevoeg en vir tussen 18 tot 40 ure by 50°C geroer is. Imidasool (1 mol ekwivalent) is bygevoeg omdat dit 'n sterk affiniteit vir tin het en dus sou help om halfgereageerde produkte te laat annuleer. Etanol is gebruik om oormaat trifosgeen te blus. Opbrengste van tussen 74 % en 95 % is in 30 % van gevalle op hierdie wyse behaal. Die ander kere was die opbrengste onbevredigend.



Skema 4.6 Dibutieltinoksied-bemiddelde karbonilering van 5-*O*-*tert*-butiöldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII) met trifosgeen.

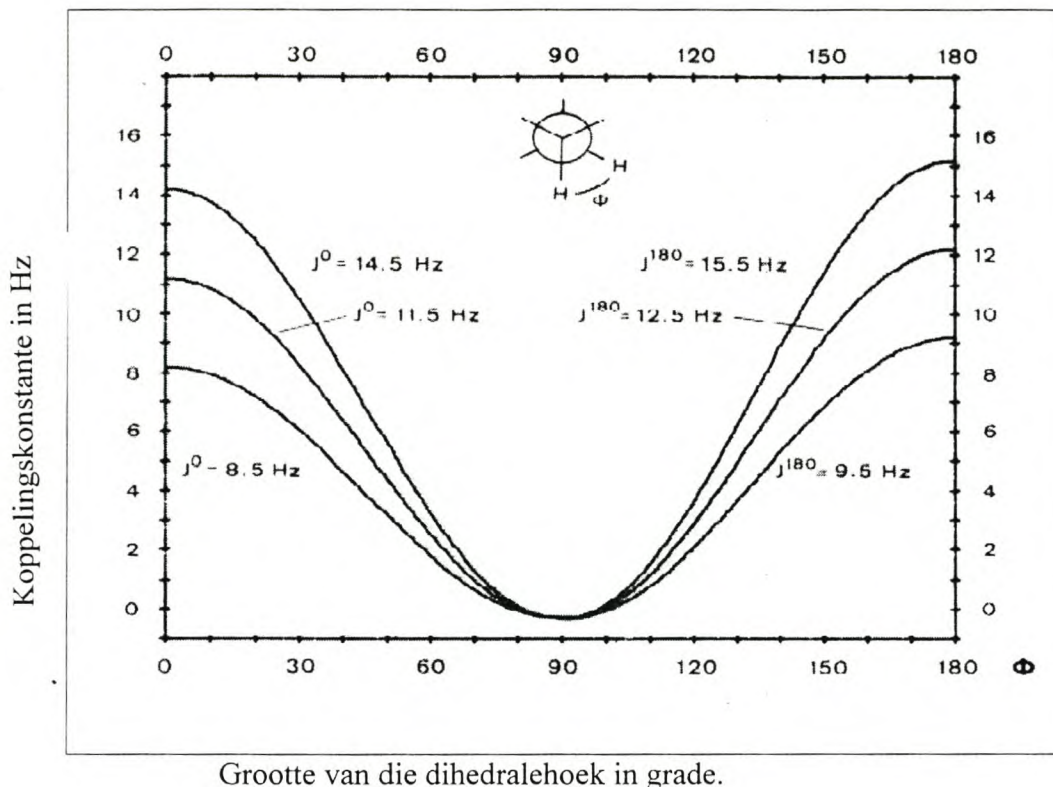
Dit is duidelik uit 'n inspeksie van Dreiding-modelle dat die 5-*O*-*tert*-butiöldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositolmolekuul(II.VII) effens afwyk van die stoelkonformasie a.g.v. die effek van die sikloheksilideenring. Sodra karbonilering plaasvind, word 5-*O*-*tert*-butiöldimetielsiliel-3,4-*O*-karboniel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (IV.VII) in 'n verskeefde bootkonformasie (**Figuur 4.3**) gedwing. Hierdie verskynsel word baie goed deur die Dreiding-modelle geïllustreer. **Tabel 4.1** toon duidelik die korrelasie wat bestaan tussen die waargenome koppelingskonstantes en die benaderde dihedrale hoeke soos aangedui deur die Dreiding-modelle en voorspel deur die Karplus vergelyking (**Figuur 4.4**).¹⁸⁴



Figuur 4.3: Voorstelling van 5-*O*-*tert*-butiöldimetielsiliel-3,4-*O*-karboniel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (IV.VII) in 'n verskeefde bootkonformasie.

Silieleter (II.VII)		Karbonaat (VI.VII)	
Koppelingskonstante (in Hz)	Dihedrale hoek	Koppelingskonstante (in Hz)	Dihedrale hoek
5,2 ($^3J_{1,2}$)	40°	7,1 ($^3J_{1,2}$)	20°
3,7 ($^3J_{2,3}$)	55°	3,3 ($^3J_{2,3}$)	65°
Hoër-orde effek	175°	12,3 ($^3J_{3,4}$)	175°
9,0 ($^3J_{4,5}$)	175°	8,1 ($^3J_{4,5}$)	150°
9,8 ($^3J_{5,6}$)	175°	Hoër-orde effek	100°
7,5 ($^3J_{6,1}$)	160°	~4,1 ($^3J_{6,1}$)	60°

Tabel 4.1: Die verskil in koppelingskonstantes tussen die karbonaat (IV.VII) en die silieleter (II.VII) word aangetoon. Sodoende word kmr-spektroskopie gebruik om die waargenome verskewing (Dreidingmodelle) te bevestig.



Grootte van die dihedralehoek in grade.

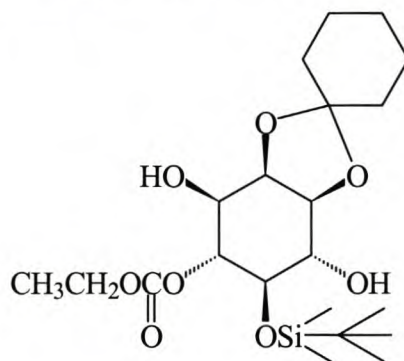
Figuur 4.4: Karplus vergelyking.¹⁸⁴

Dit is belangrik om in gedagte te hou dat suurstofdraende koolstofatome die koppelingskonstante verminder, wat daarop neerkom dat 'n mens eintlik werk met die onderste kurwe in **Figuur 4.4**.

Die spanning in die karbonaatring van die *mio*-inositolkarbonaat (IV.VII) skep dus 'n ingeboude dryfkrag vir die karbonaat om oop te maak ten einde hierdie spanning te verlig. Die wisselvallige resultate het ons gedwing om die effek van verskeie parameters op die opbrengste in die bereiding van die sikliese karbonaat (IV.VII) te ondersoek.

As eerste uitgangspunt is daar gekyk na die invloed van oplosmiddel deur alle toluen te verwyder voordat trifosgeen (IV.VI) bygevoeg is. Die gesogde produk is wel op hierdie manier geïsoleer, maar die wisselvalligheid in resultate is nie op hierdie manier ten volle onder beheer gebring nie. Imidasool as parameter in die opwerkprosedure is vervolgens ondersoek. Byvoeging van onderskeidelik 1 en 2 mol-ekwivalente imidasool gevolg deur die standaard behandeling met etanol het in

beide gevalle die 4-*O*-etielkarbonaat (IV.VII) (**Figuur 4.5** t.o.v. 8.18) as hoofproduk met die gesogde karbonaat (IV.VII) as neweproduk gevorm. Dit is dus duidelik dat imidasool eerder die sikliese karbonaat oopmaak as wat dit ringsluiting aktiveer. Die oorspronklike aanname omtrent imidasool is dus 'n oorkompensasie wat die reaksie nadelig raak. Die negatiewe invloed van imidasool blyk die gevolg van spanning in die polisikliese verbinding te wees wat hoofsaaklik veroorsaak word deur die 5-6-lid-*trans*-aansluiting tussen *mio*-inositol en die karbonaat (IV.VII). Die spanning word vererger deurdat die koolstofatoom van die karbonaat wat sp^2 -gehibridiseer is, veroorsaak dat die ring in 'n vlak geforseer word.



IV.VIII

Figuur 4.5: Voorstelling van 5-*O*-*tert*-butioldimetielsiliel-4-*O*-etoksikarboniel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (IV.VIII).

Waar imidasool in die eksperimentele prosedure weggelaat is en bloot met etanol behandel is en lank (5 uur) geroer is, is slegs die 4-*O*-etielkarbonaat (IV.VIII) geïsoleer. Dit is waarskynlik die gevolg van oormatige lang reaksietye. Onder hierdie kondisies is dit moontlik dat spoorhoeveelhede water of etanol as katalisator vir transverestering^{145,147,185-187} kan optree met die gevolg dat die karbonaat oopgemaak word. Dit sal moontlik voordelig wees om hierdie 4-*O*-etielkarbonaat (IV.VII) -produk in die totale sintese van IP₃ te gebruik waar desililering posisies 4 en 5 van die omgekeerde benommering dan beskikbaar is.

Vir gevalle waar die reaksietye na byvoeging van trifosgeen verkort (1 uur teenoor 20 uur) is en die hoeveelheid trifosgeen verhoog is (0,5 ekwivalent i.p.v 0,33 ekwivalent), is aansienlik beter resultate behaal wat beide herhaalbaarheid en opbrengste betref. Die beste resultate is verkry (74%) waar alle toluen verwyder is,

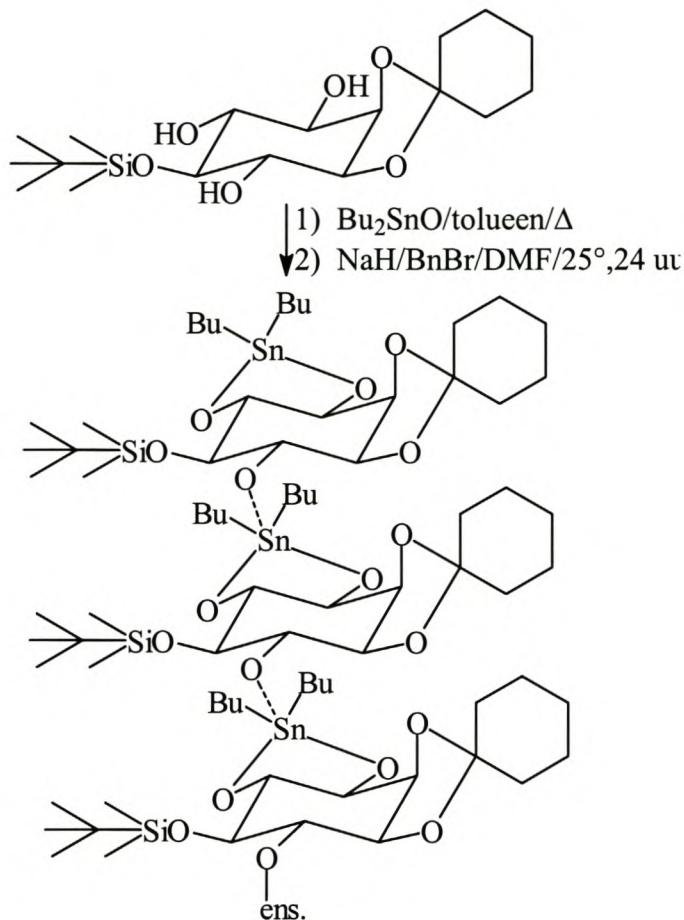
0,5 ekwivalent trifosgeen gebruik is, vir nie langer as 3 ure by 50°C geroer is nie, imidasool weggelaat is en behandeling met etanol tot minder as 'n ½ uur beperk is.

Daar is ook gekyk na die gebruik van oksalielchloried¹⁸⁸ aangesien dit op soortgelyke wyse as trifosgeen behoort te funksioneer. Dit was egter slegs moontlik om die gesogde produk in baie lae opbrengs (5%) op hierdie wyse te sintetiseer.

4.4 Bensilering van 5-*O*-*ters*-butiieldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII)

Bensilering is as opsie oorweeg om posisie ses, die mono-ol, van 5-*O*-*ters*-butiieldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII) selektief in die teenwoordigheid van die diol te beskerm. Bensiëlbromied, in die teenwoordigheid van NaH as basis en DMF as oplosmiddel, word dikwels gebruik in die bensilering van verskeie *mio*-inositolderivate.^{106,110,141,189,190} Die bensiëlgroep as beskermingsgroep het die voordeel dat dit aan die einde van die sintese in 'n enkele stap saam met al die ander groepe deur hidrogenasie verwyder kan word sonder dat dit soos asielgroepe maklik migreer. Die tinkompleks van 5-*O*-*ters*-butiieldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII) is soos gewoonlik berei deur die behandeling van die siliëlvbinding met ekwimolare hoeveelhede dibutiëltinoksied in toluëen. Nadat alle toluëen afgedamp is, is DMF gevolg deur onderskeidelik NaH en bensiëlbromied bygevoeg en by kamertemperatuur geroer. Die rasonaal in die benadering is dat die kompleksasie van posisies 3 en 4 in die tindimeer as beskermingsgroep sal dien, terwyl die alkoksied wat na reaksie met NaH vorm, bensiëlbromied nukleofilies sal aanval. Die uitgangstof is egter onveranderd geïsoleer, soos afgelei uit die feit dat die R_f -waarde op dunlaagchromatografie dieselfde bly; dit is met ¹H-kmr-data bevestig. Ter nabetrugting het die swak resultate aangedui dat alkoksied waarskynlik intermolekulêre elektrone aan die tin skenk wat dit weer op sy beurt aan die twee oksagroepe van die tindimeer skenk. Gevolglik word al drie die vry hidroksigroepe geaktiveer ten opsigte van nukleofiliese aanval. Hierdie situasie kan geformuleer word as intermolekulêre kompleksasie wat lei tot die vorming van 'n lintvormige stelsel (**Skema 4.7**). Aangesien dit bekend is dat imidasool tindimere opbreek en as katalisator vir alkilering optree, is 2 mol-

ekwivalente metielimidiasool sonder enige sukses by verdere soortgelyke reaksies gevoeg.



Skema 4.7: Bensilering van 5-*O*-*tert*-butioldimetielsiel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*myo*-inositol (II.VII) lei tot die vorming van lintagtige strukture.

Hoewel ons nie daarin kon slaag om posisie ses direk deur alkilering selektief in die teenwoordigheid van die diol te beskerm nie, sou posisie 6 beskerm kon word nadat posisies 3 en 4 reeds beskerm is. 'n Relatief inerte beskermingsgroep aan posisie 6 sal toelaat dat posisies 3 en 4 weer ontskerm kan word om ons doel dan indirek te bereik. Ons is nou op die stadium waar al die hidroksigroepe met die uitsondering van posisie 6 beskerm is.

HOOFSTUK V

Kamfanoïlering en gepoogde hidrolise van 5-*O*-ters-butieldimetielsiliel-3,4-*O*-karboniel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (IV.VII)

5.1 Inleiding

In die breë strategie om IP₃ en IP₄ te berei is dit nodig om posisie 6 te beskerm met 'n groep wat behoue sal bly tydens die ontskerming van die siliel- en karbonaatgroep, omdat dit die volgende prosedure in die sintese is. 'n Alkielgroep wat 'n handvatsel vir ontskerming bied is 'n goeie moontlikheid. Bensielbromied is as alkileringsmiddel oorweeg omdat die bensielgroep d.m.v. katalitiese hidrogenering verwyder kan word.

5.2 Pogings om 5-*O*-ters-butieldimetielsiliel-3,4-*O*-karboniel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (IV.VII) te alkileer

Dit het reeds in hoofstuk een duidelik geword dat alkilering stadiger verloop as bv. asilering. Die enigste voorsienbare probleem met bensilering is die moontlikheid dat die silielgroep onder drastiese reaksiekondisies (NaH as basis) kan migreer. Milde reaksiekondisies is daarom ondersoek. Bensieltrichloroasetimidaat¹⁰³ in die teenwoordigheid van trimetielsilietriflaat is sonder sukses probeer in die hoop dat die bensielgroep eerder as die hidroksielgroep vir bensilering geaktiveer kan word. Selfs deur silweroksied,^{132,134} wat veronderstel is om die reagerende halied neer te slaan terwyl dit terselfertyd die alkoksied genereer, as basis te gebruik kon geen resultate behaal word nie. Verder is Hünig se basis (EtPrⁱ₂N)¹⁹¹⁻¹⁹⁵ as gehinderde milde basis, NaH onder faseoordragkondisies en Bu^tOK⁺ ook sonder enige sukses gebruik.

Posisie 6 van *mio*-inositolkarbonaat (IV.VII) blyk te beknop te wees vir bensilering. Om daardie rede is allilering en metoksibensilering as alternatiewe prosesse oorweeg.

Hierdie prosesse het egter ook nie daarin geslaag om alkilering te bewerkstellig nie. Laasgeneomde kan waarskynlik aan die relatief beperkte reaktiwiteit van alkileringsreagense sowel as steriese ontoeganklikheid toegeskryf word.

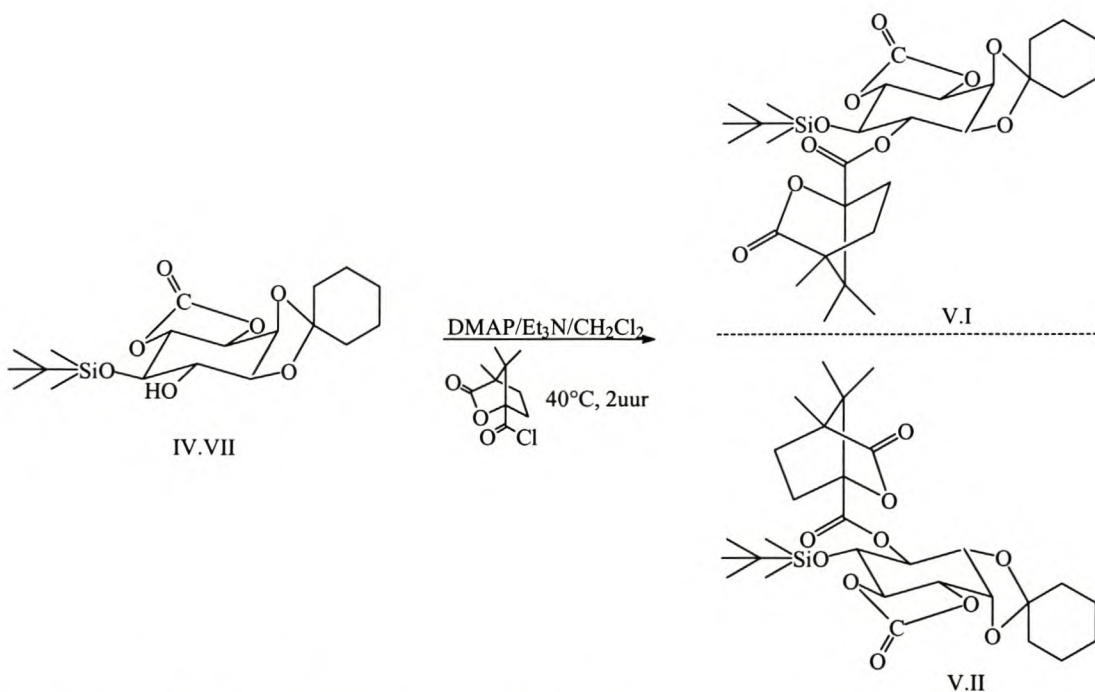
5.3 (S)-(-)-Kamfanoïlering en chirale skeiding van 5-*O*-ters-butieldimetielsiliel-3,4-*O*-karboniel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (IV.VII)

'n Ester kan as alternatief gebruik word om posisie ses van die karbonaat (IV.VII) te beskerm. Die probleem met die gebruik van 'n ester is dat dit waarskynlik moeilik gaan wees om selektief tussen die karbonaat en die genoemde ester te onderskei gedurende ontskermingsprosedures. Aangesien die risiko geneem gaan word in die soeke na 'n geskikte beskermingsgroep, sal dit meer voordelig wees om in hierdie stadium chiraliteit te inkorporeer en sodoende 'n selektiewe beskermings- en ontskermingstap te omseil.

(S)-(-)-kamfanoïelchloried word byna uitsluitlik bemark vir chirale skeiding van alkohol-rasemate en vir die bepaling van chiraliteit, omdat baie kamfanoate geskikte kristalle vorm vir X-straalkristallografie.¹¹⁰ Hierbenewens word kamfanoïelchloried ook gebruik om onder milde kondisies vinnig chiraliteit in 'n verskeidenheid van *mio*-inositolafgeleides¹⁰⁶⁻¹²⁰ te inkorporeer. Die gevormde diastereomere word deurgaans maklik deur kristallasie, chromatografie of 'n kombinasie van die twee tegnieke geskei. Hoewel die skeiding van die diastereomere dikwels met 'n 50 % verlies aan produk geassosieer word, hoef dit nie 'n probleem te wees nie, omdat albei diastereomere dikwels afsonderlik na 'n gemeenskaplike punt in die sintese gebring word aangesien *mio*-inositol grondliggend mesomeries is.

Dit was inderdaad relatief maklik om, in teenstelling met die ondervinding met bensilering, die gekarbonileerde *mio*-inositol (IV.VII) by posisie ses in hoë opbrengs (80 %) te kamfanoïleer (Skema 5.1 t.o.v. 8.22). 'n Katalitiese hoeveelheid DMAP is bygevoeg om die suurchloried te aktiveer¹⁹⁶ omdat posisie 6 van die *mio*-inositolkarbonaat (IV.VII) moeilik daar reageer soos ervaar is met die alkilering. Triëtielamien is bygevoeg as basis om die soutsuur wat gedurende die verloop van die

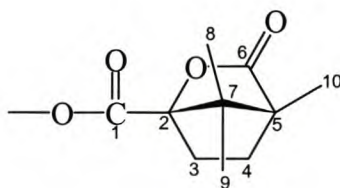
reaksie vorm te neutraliseer. Die gevormde twee diastereomere (V.I en V.II) se R_f -waardes het genoegsaam verskil sodat hulle deur chromatografie van mekaar geskei kan word. Dit is duidelik uit kmr-spektroskopie dat daar saam met elke diastereomeer etielkamfanoaat ko-chromatografeer. Die kamferseine verdubbel in die ^1H en ^{13}C -kmr-spektra en die metileen-protonsein (δ 4,33) van die etielgroep dui op die teenwoordigheid van etileenkamfanoaat. Dit is waarskynlik omdat water nie gebruik is om die oormaat (*S*)-(-)-kamfanoëlchloried na kamfaansuur te hidroliseer nie. Silikagel het tydens chromatografie onder hierdie kondisies as katalisator opgetree vir transverestering waar die ko-elueermiddel, etielasetaat, die etielbron is. Dit is egter nie 'n groot probleem nie aangesien hierdie klein bietjie onsuiverheid deur kristallisering van die gesogte produkte afsonderlik geskei is.



Skema 5.1: Kamfanoëling van die karbonaatafgeleide (IV.VII) lei tot die vorming van twee maklik-skeibare diastereomere, V.I en V.II.

Die ^1H - en ^{13}C -kmr-data van die diastereomere is baie soortgelyk en bevat al die seine wat korreleer met die struktuur. Vir die doel van die bespreking word die kamferring soos in **Figuur 5.1** benommer. In die hoogveld is die kamfer-, sikloheksilideen, en TBDMS-seine. Die middelveld bevat die seine van die siklitol en die tersiêre

alkielester se tersiêre sein in die ^{13}C -spektrum. Die ^{13}C -laeveld bevat die kamferkarbonielseine in die omgewing van δ 178,2 (C-6) en 166,2 (C-1), die karbonaatkarbonielsein by δ 154,5 en die sikloheksilideenasetaalsein by δ 113,5. 'n Diagnostiese verskil tussen die ^1H -spektra van die diastereomere is die saamval van H-1 en H-3 seine by δ 4,410 en δ 4,405 respektiewelik vir die nie-polêre diastereomeer (V.I), terwyl die ooreenstemmende seine van die polêre diastereomeer (V.II) nie saamval nie (δ 4,485 en δ 4,385). Die $^3J_{\text{H,H}}$ -koppelingskonstantes van die sikloheksitol kom ook goed ooreen met die van die ongekamfanoïleerde uitgangstof. Die chemiese verskuiwing van H-6 het beduidend laeveld toe geskuif van δ 4,050 na δ 5,290 en δ 5,300 vir die polêre diastereomeer en die nie-polêre diastereomeer onderskeidelik. Dit is tipies die laeveld verskuiwing wat waargeneem word wanneer 'n alkohol verester word.

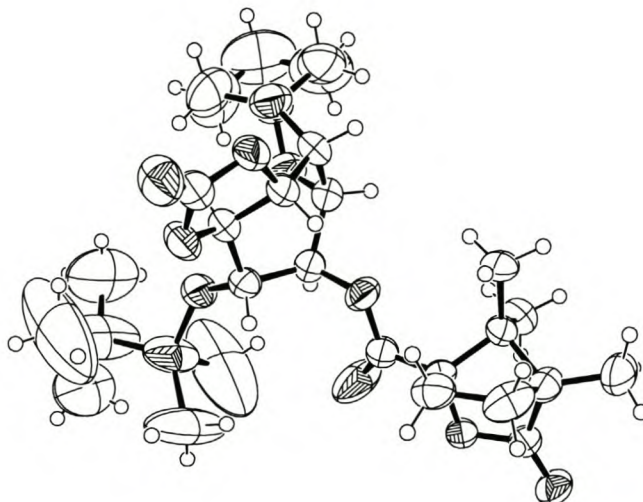


Figuur 5.1: Benommering van kamfanoïel vir die doeleindes van hierdie proefskrif.

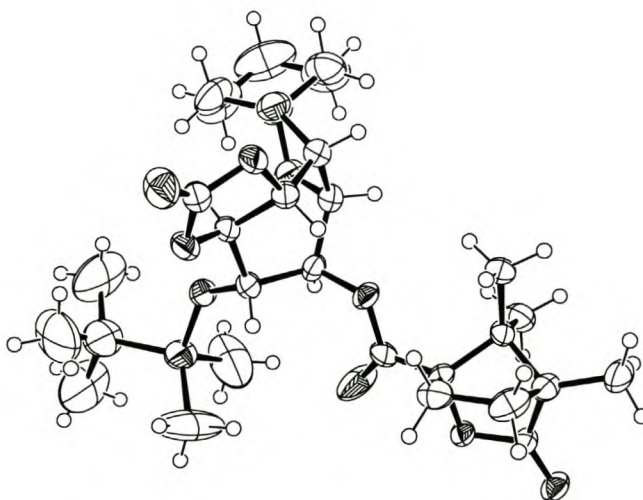
5.4 X-straalkristallografie van die polêre-kamfanoaat (V.II)

Dit is belangrik om die onderskeie diastereomere met relatiewe stereochemie te korreleer aangesien dit sal bepaal watter diastereomeer in die sintese van die onderskeie IP-afgeleides gebruik sal word. Die meer polêre diastereomeer (V.II) kristalliseer makliker as die nie-polêre diastereomeer (V.I) en vorm kristalle wat geskik is vir X-straalkristallografie. Aangesien die absolute stereochemie van die (*S*)-kamfanoaat bekend is kan die absolute stereochemie van al twee diastereomere bepaal word as slegs een diastereomeer se relatiewe stereochemie d.m.v. X-straalkristallografie bepaal word. X-straalkristallografiese strukturbepaling,¹⁹⁷ waarvan die data weergegee word in **addendum 1**, het getoon dat die polêre diastereomeer, (V.II), die L-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol diastereomeer is (Figuur 5.2 en 5.3) wat as uitgangstof in die sintese van IP(1,4,5)₃ (**Skema 5.2**) gebruik kan word, terwyl

die nie-polêre diastereomeer (V.I) vir die sintese van IP(1,3,4,5)₄ gebruik kan word (Skema 5.3).



Figuur 5.2: Kristalstruktuur van die polêre kamfanoaat (V.II) by 298 K.



Figuur 5.3: Kristalstruktuur van die polêre kamfanoaat (V.II) by 173 K.

Die R-faktor van die kristalstruktuur kon nie by 298 K (Figuur 5.2) binne toelaatbare vlakke verfyn word nie omdat die *ters*-butielgroep wanordelik in die kristal voorkom. Om vas te stel of die wanorde by die *ters*-butielgroep en in 'n mindere mate by die sikloheksilideengroep staties of dinamies is, is 'n verdere X-straalstruktuur by 173 K (Figuur 5.3) opgeneem. Hoewel daar nog steeds abnormale termiese elipsoïede vir die *ters*-butielgroep en sikloheksilideengroep is, is die R-faktor aanvaarbaar. Dit

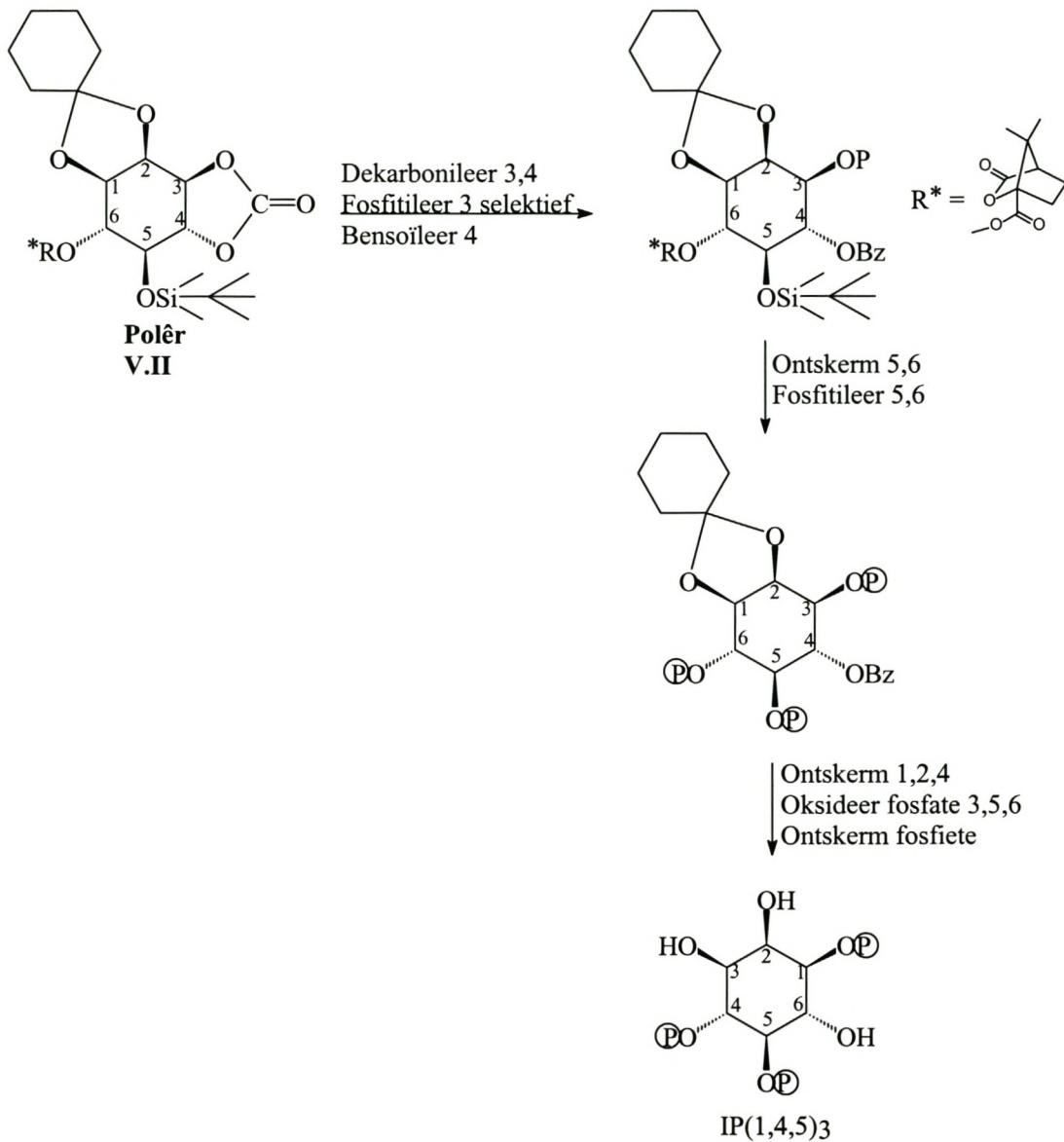
is ook d.m.v. modellering vasgestel¹⁹⁷ dat die *ters*-butielgroep vrye ruimte het en tydens ossillasie bots met 'n aangrensende molekule in die kristalrooster se sikloheksilideengroep.

5.5 Strategie vir die sintese van IP₃ en IP₄.

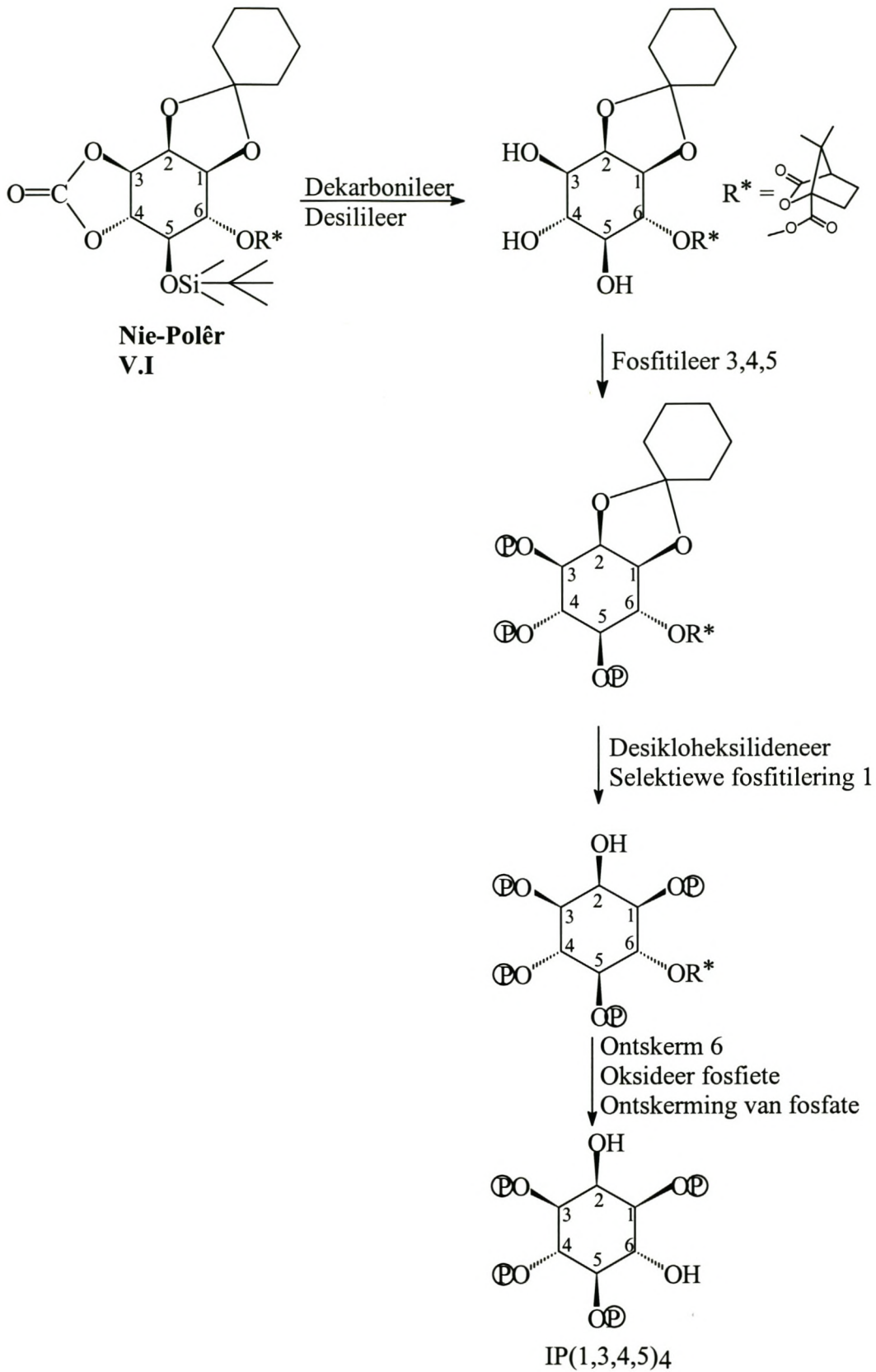
Die mees kritieke stap in die strategie vir die bereiding van IP₃ vanaf die polêre diastereomeer (V.II) (**Skema 5.2**) behels dekarbonilering wat in essensie selektiewe verseping is waar die kamfanoaat se twee esters behoue moet bly. Selektiewe fosfitilering (L-3) volg by posisie een, waarna posisie ses (L-4) weer as bensiel beskerm word. Die fosforgroep word as fosfiet eerder as fosfaat geïnkorporeer, omdat fosfaatgroepe geneig is om te migreer.¹⁹⁸ Dekamfanoïlering en desililering behoort 'n diol te lewer wat volledig gefosfitileer moet word. Oksidasie van die fosfiete gevolg deur ontskerming van die oorblywende beskermingsgroepe behoort die verlangde IP(1,4,5)₃ te lewer. Vir die meeste van die voorgestelde reaksies bestaan daar presedente in die literatuur; die enigste ander reaksie waar daar probleme voorsien word, is die selektiewe fosfitilering van die visinale *trans*-di-ekwatoriale diol. Tin-bemiddeling kan hiervoor gebruik word.¹⁹⁹ 2-Diëtielamino-1,3,2-bensodioksafosfepaan (VII.II) is as fosfitileringsreagens gekies omdat dit nie migreer nie en beter opbrengste lewer as bv. dibensieldiëtielfosforamied.²⁰⁰ Oksidasie van die fosfiet na die fosfaat word vir so laat as moontlik in die sintese gelaat, tipies net voor die laaste stap wat fosfaatontskerming is. Sodoende word die probleem van migrasie uitgeskakel.

Die voorgestelde sintese van IP(1,3,4,5)₄ (**Skema 5.3**) lyk op die oog af meer eenvoudig. Die eerste stap behels ook die riskante dekarbonilering gevolg deur desililering om 'n triol te lewer wat dan volledig gefosfitileer word. Desikloheksilidenering lewer 'n ekwatoriale-aksiale diol waarvan die ekwatoriale posisie selektief gefosfitileer moet word. Dekamfanoïlering gevolg deur oksidasie van die fosfiete behoort die gesogte IP(1,3,4,5)₄ te lewer.

Uit die onderskeie voorgestelde sinteses is dit duidelik dat daar wat reaksietipes betref heelwat oorvleueling is.



Skema 5.2: Voorgestelde strategie vir die sintese van IP(1,4,5)₃.



Skema 5.3: Voorgestelde strategie vir die sintese van IP(1,3,4,5)₄.

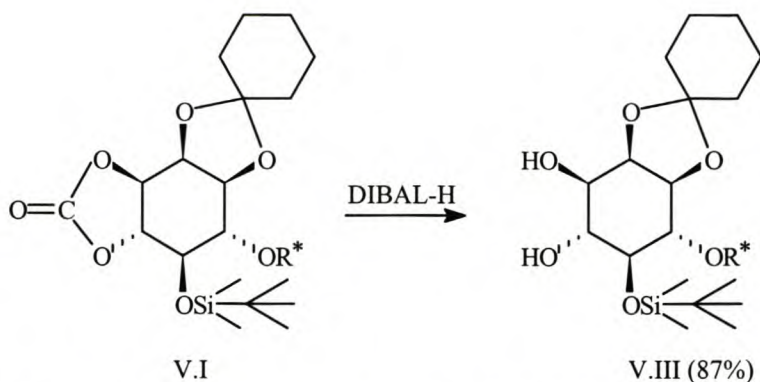
5.6 Selektiewe dekarbonilering

Aangesien die *mio*-inositolring baie gespanne is, mag die karbonaat maklik verwyder word deur $\text{Ba}(\text{OH})_2$ te gebruik. Barium is gekies omdat die teenwoordigheid van karbonaat hoogs onoplosbare BaCO_3 vorm. Barium het dus 'n hoë affiniteit vir karbonaat wat die potensiaal mag hê om seleksie bo die verseping van die kamferesters aan die karbonaat te lewer. Ekwimolare hoeveelhede van die polêre diastereomeer van die karbonaat en standaard $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ -oplossing²⁰¹ is in etanoliese medium by kamertemperatuur geroer. Die feit dat daar onmiddellik 'n neerslag vorm, het die verwagting geskep dat die reaksie na wense verloop. Daarom is die reaksiedium met chloroform geëkstraheer en ingedamp. Uit kmr-spektroskopie is dit egter duidelik dat geen reaksie plaasgevind het nie (^1H -kmr-data stem ooreen met die van die polêre diastereomeer en ^{13}C -kmr-data toon die kenmerkende δ 154,52 van die karbonaatkarbonielgroep). 'n Moontlike komplikasie is die onoplosbaarheid van die *mio*-inositolkarbonaat (V.II) en bariumhidroksied in etanol. Gevolglik is etanol sonder welslae met THF vervang. Vervolgens is dieselfde etanoliese reaksiekondisies op die nie-polêre diastereomeer (V.I) getoets. Die reaksietye is ook verleng tot 3 uur. In hierdie geval is 'n mengsel van die uitgangstof en die halfgereageerde produk geïsoleer. Net soos in die geval van die karbonileringsreaksie is dit duidelik dat posisie 4 geëtoksikarboniliseerd is. Vir die nie-polêre diastereomeer is THF as oplosmiddel sonder sukses vervang met onderskeidelik DME en asetonitriël (krooneter bygevoeg). In alle gevalle is die uitgangstof essensieel onveranderd geïsoleer.

Vervolgens is selektiewe reduksie van die karbonaat oorweeg. Die karbonaat is steries meer toeganklik as die esters van die kamferanoat en daarom is DIBAL-H (diisobutielaluminiumhidried)²⁰²⁻²⁰⁴ as steries-gehinderde reduseermiddel ondersoek. DIBAL-H het baie veld gewen in organiese sintese aangesien dit 'n reaktiewe reduseermiddel is wat al in die reduksie van verskeie belangrike funksionele groepe getoets is. Dit is kommersieel beskikbaar in veilige silinders as maklik hanteerbare oplossings in heksaan of toluen. Daar is gevind dat onder normale reaksiekondisies dichlorometaan die oplosmiddel van keuse is, terwyl THF, dioksaan en DME uitstekende oplosmiddels vir lae temperatuur reaksies is. Aangesien alkielaluminium-

derivate Lewissuur eienskappe vertoon, vorm hulle maklik komplekse met eters en amiene. Die stabiliteit van die komplekse word bepaal deur die struktuur van die Lewis basis. Sikliese eters soos THF en dioksaan vorm stabielere komplekse as asikliese eters. Dit is moontlik dat hierdie oplosmiddels van DIBAL-H 'n meer selektiewe reduseermiddel is deurdat dit met die alkielaluminiumhidried komplekseer om so die reduksiekapasiteit (reaktiwiteit) te verminder. Dit verklaar waarskynlik waarom dit o.a. moontlik is om esters slegs tot op aldehydvlak te reduseer. Selfs in gevalle waar die uitgangstof onoplosbaar is in die genoemde oplosmiddels, verloop reduksie sonder 'n probleem, wat daarop dui dat keuse van oplosmiddel en dus ook oplosbaarheid nie krities behoort te wees nie. Die opwerkprosedure is uiteraard afhanklik van die tipe funksionele groepe teenwoordig in die substraatmolekuul. Dit is egter moontlik om selfs in die teenwoordigheid van suurlabiele groepe verdunde waterige oplossings van mineraalsure te gebruik om van die aluminiumkomplekse en oormaat hidried ontslae te raak. Asynsuur word algemeen vir die omskakeling van karbonielverbindings na alkohole gebruik.

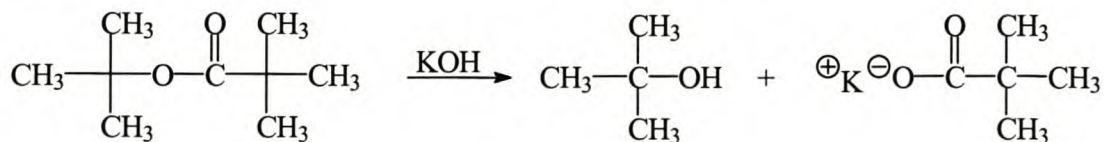
In 'n ondersoek waarin daar gekyk is na die potensiaal van DIBAL-H en TIBAL-H as stereoselektiewe reduseermiddels van karbonielverbindings is vasgestel²⁰⁵ dat hidriedoordrag hoofsaaklik aan die steries mins-gehinderde kant van 'n substraatmolekuul plaasvind. Daar word verder beweer²⁰⁶ dat in die afwesigheid van ander faktore, aanval op 'n karbonielgroep in 'n onsimmetriese omgewing altyd vanaf die steries mins-gehinderde kant plaasvind. Dit skep hier die verwagting dat DIBAL-H by voorkeur die karbonielkoolstof van die karbonaatring, wat onder groot spanning verkeer en die meer toeganklike posisie is, sal reduseer terwyl die kamfanoaat esters wat die mees-steries gehinderde karbonielkoolstofatome bevat ongeaffekteer sal bly. Die eerste poging het na behandeling van die nie-polêre diastereomeer (V.I)(0,04 g) met DIBAL-H die gewenste nie-polêr produk (V.III) in 87% opbrengs gelewer (**Skema 5.4** t.o.v. 8.23). Na opskaling tot 0,1 g is 'n opbrengs van slegs 41% verkry. Daar is egter nie daarin geslaag om hierdie resultate met die polêre diastereomeer (V.II) te herhaal nie. 'n Mengsel van produkte is geïsoleer.



Skema 5.4: Reduksie van die kamfanoaat (V.I) met DIBAL-H.

Dit is duidelik dat DIBAL-H ook die kamfanoaatesters reduseer om die 5-*O*-*tert*-butioldimetielsilielchloried-1,2-*O*-sikloheksilideen-*L*-*mio*-inositol (^{13}C -kmr-data) te vorm. Hoewel die gesilileerde produk chiraal is, maak die feit dat hier sprake is van mengsels van produkte dit nie lewensvatbaar as deel van die totale sintese nie. Volledige reduksie/hidrolise van al die esters sal vereis dat die diol-kant weer beskerm moet word. Verder sal die mono-ol weer met 'n groep wat stabiel is tydens diol-ontskerming beskerm moet word. As alternatief is Zemplen se metode²¹⁴ vir deasilering (natriummetoksied as basis in metanol) gebruik ten einde seleksie te bewerkstellig. Die verwagting was dat 'n beknopte alkohol die steries meer toeganklike karbonaat maklik sal aanval. Aanvanklik is kalium *tert*-butoksied as basis in *tert*-butanol gebruik. Beide die karbonaat en die kamfanoaat is op hierdie wyse verwyder. Daar is dus geen sprake van selektiwiteit nie. Die vermoede het ontstaan dat spoorhoeveelhede water onder hierdie kondisies kaliumhidroksied sal vorm, wat so 'n sterk en klein basis is dat dit geen seleksie sal toon nie.

Daar is dus besluit om 'n steries-gehinderde ooreenstemmende ester, *tert*-butielpivaloaat, by die reaksiemengsel wat alles behalwe die *mio*-inositolkarbonaat (V.II) bevat, te voeg sodat enige KOH wat a.g.v. die teenwoordighied van water gevorm word daarmee geneutraliseer kan word (**Skema 5.5**).



Skema 5.5: *tert*-Butielpivaloaat kan gebruik word om KOH te neutraliseer.

Onder hierdie omstandighede is die uitgangstof onveranderd geïsoleer, wat moontlik toegeskryf kan word aan die feit dat die basis steries te gehinderd is om naby die karbonaat of ester te kom. Gevolglik is kaliumisopropoksied as basis in die teenwoordigheid van isopropielpivaloat in isopropanol gebruik. Hoewel hierdie basis steries minder gehinderd is, is die uitgangstof ook onveranderd geïsoleer. Kaliumetoksied in die teenwoordigheid van etielasetaat in etanol medium veroorsaak weer eens dekarbonisering sowel as dekamfanoïlering.

Soos aanvanklik verwag is, is selektiewe dekarbonisering in die teenwoordigheid van die kamferester moeilik. Dit is dus nodig om 'n tree terug te gaan en die diol d.m.v. tin-bemiddeling te beskerm met 'n spesie wat baie stabiel is.

HOOFSTUK VI

Allilidenering van 5-*O*-ters-butieldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII)

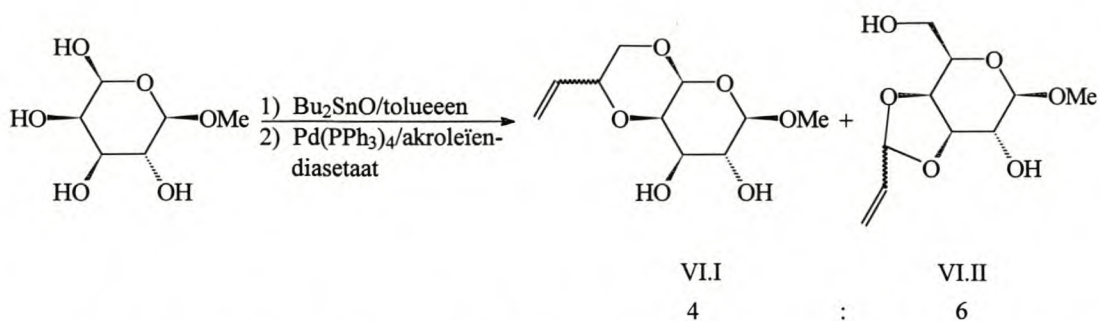
6.1 Inleiding

As gevolg van die kompleksiteit van die dekarbonisering van die kamfanoatdiastereomere (V.I en V.II) en die swak en wisselvallige opbrengste, is ander moontlikhede oorweeg. Tin-bemiddelde palladium-gekataliseerde allilidenering d.m.v. allilideendiasetaat²⁰⁷ is voorheen oorweeg maar vermy omdat dit minder reaktief is by uitsluitlik sekondêre posisies as wat die geval is by primêre-sekondêre diole, bv. suiker 4,6-posisies, en ook die potensiaal het om diastereomeriese mengsels te lewer aangesien 'n nuwe chirale sentrum in die vorm van die allielasetaatkoolstof geskep word. Na aanleiding van die gebrek aan selektiewe ontskerming van die karbonaat versus die kamfanoat is allilidenering ondersoek.

6.2 Tin-bemiddelde allilidenering van 5-*O*-ters-butieldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII)

Die allilideengroep is inert t.o.v. 'n basiese medium en dus verseping. Boonop word die allilideenbeskermd diol maklik ontskerm deur middel van rodium-gekataliseerde isomerisasie van die allilideengroep na 'n vinielgroep wat dan maklik in die teenwoordigheid van suur hidroliseer. Suksesvolle inkorporasie van hierdie beskermingsgroep behoort 'n uiters geskikte algemene prosedure daar te stel.^{208,209}

Holzapfel et al.²⁰⁷ rapporteer die selektiewe beskerming van twee hidroksigroepe van 'n suiker onder neutrale kondisies deur die selektiewe aktivering van die hidroksigroepe *via* 'n tin-bemiddeling te kombineer met die bifunksionaliteit van alliliese diasetaat in die teenwoordigheid van Pd(0) as katalisator. Goeie resultate is behaal met die beskerming van *cis*- en *trans*-diol bv. VI.I en VI.II (Skema 6.1).

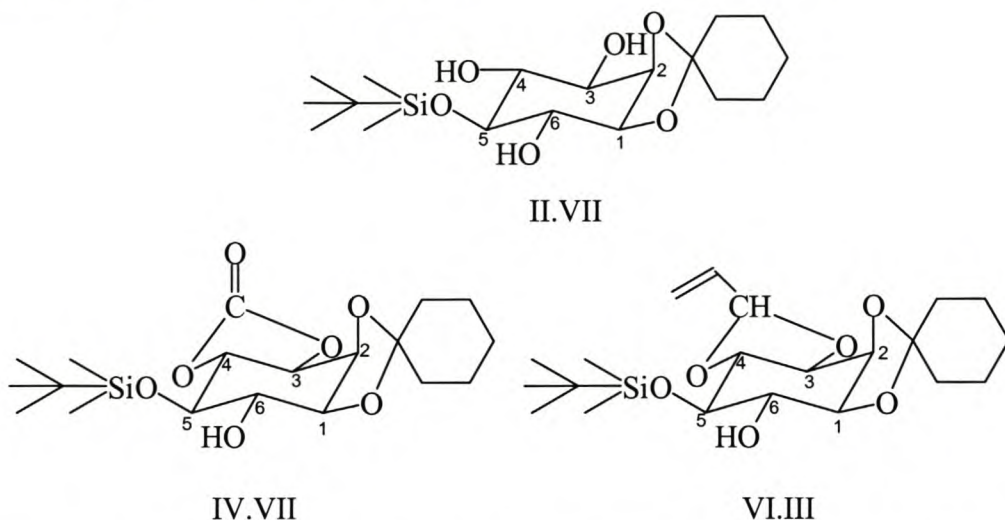


Skema 6.1: 'n Enkele voorbeeld om die tipe resultate wat deur Holzapfel et al.²⁰⁷ behaal is, met die selektiewe beskerming van twee hidroksigroepe in suikers *via* selektiewe tin-bemiddelde allilidenering, te illustreer.

Die 5-*O*-gesilileerde sikloheksilideenderivaat (II.VII) is met dibutieltinoksied behandel, gevolg deur byvoeging van tetrakistrifenielfosfenpaladium(0) en allilideendiasetaat. Die reaksie lewer inderdaad die allilideen-analoog (VI.III) van die karbonaat in 82 % opbrengs (Skema 6.2 t.o.v. 8.24). Die verbetering in opbrengs van die allilideen-analoog mag gedeeltelik toegeskryf word aan minder spanning in die vyfledring wat nie 'n sp^2 -gehibridiseerde atoom bevat nie. Die feit dat die karbonaat-analoog (IV.VII) se koolstof sp^2 -gehibridiseerd is, dwing die aangrensende atome in 'n vlak en bring ook hoekspanning mee wat sodoende rotasie beperk. Verder is die sp^2 -sigma binding ook korter; dit is alles faktore wat bydra tot gespannenheid in die ring. In die geval van die allilideen-analoog word hierdie beperkings opgehef (koolstofatoom is nou sp^3 -gehibridiseer) wat lei tot groter gemak en moontlik groter stabiliteit in die ring. Asetale is ook inherent meer stabiel as esters, veral onder basiese kondisies.

Die diastereomere verspreiding volgens ^1H -kmr is ca. 10 : 1. Dit beteken dat daar 'n baie groot voorkeur vir die een diastereomeer bo die ander is. Die onderskeie diastereomere word ook maklik m.b.v. blitschromatografie geskei. Op hierdie stadium is dit nie bekend watter diastereomeer die hoofproduk is nie. Om X-straalkristallografie hiervoor aan te wend is amper nie regverdigbaar nie, omdat die allilideengroep gou weer verwyder word. Twee-dimensionele-deur-die-ruimte- kmr-eksperimente soos NOE en ROESY word op die oomblik aangewend om die inligting te bekom. Al twee die voorbehoude, nl. opbrengste en diastereomere, vir beskerming met allilideendiasetaat (akrioloïendiasetaat) is dus grootliks besweer.

Net soos by karbonilering word die hoof allilideen-epimeer (VI.III) gekenmerk deur 'n verandering in die ringkonformasie van stoel na skewe boot soos aangedui deur analise van ^1H -kmr-data (**Tabel 6.1**). Verder word die seine van die ringprotone 3 en 4 (δ 3,690 en δ 3,880 onderskeidelik) nie so laagveld verskuif as wat die geval met karbonilering is nie. Die allilideenproton en -koolstof seine is verder karakteriserend, veral die asetaal-proton en koolstofatoom in die ^1H - (δ 5,605) en ^{13}C -kmr-spektra (δ 106,08). Die genoemde drie verbindings word in **Figuur 6.1** aangedui.

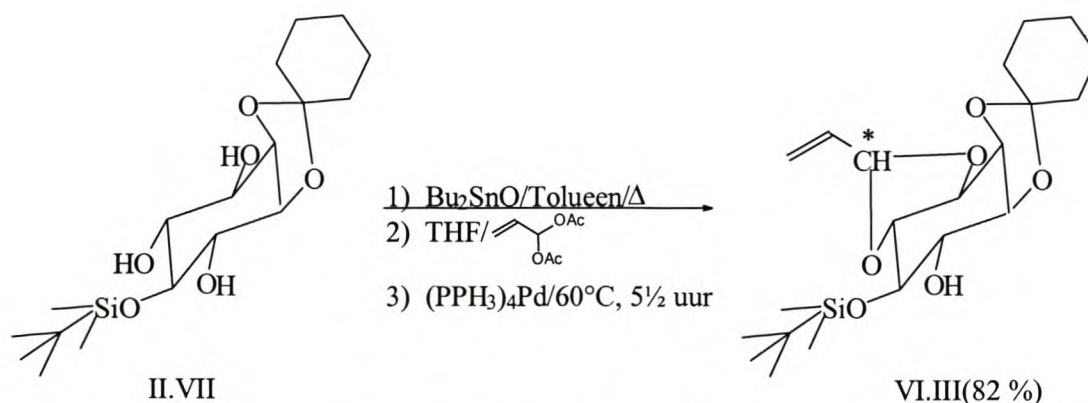


Figuur 6.1: Voorstelling van die siliel- (II.VII), die karboniel-(IV.VII) en allilideenderivaat (VI.III).

Siliel (II.VII)		Karboniel (IV.VII)		Allilideen (VI.III)	
δ H in dpm	$^3J_{\text{H,H}}$ (Hz)	δ H in dpm	$^3J_{\text{H,H}}$ (Hz)	δ H in dpm	$^3J_{\text{H,H}}$ (Hz)
3,999 (H-1)	5,2 ($^3J_{1,2}$)	4,433 (H-1)	7,1 ($^3J_{1,2}$)	4,220 (H-1)	\sim 5,7 ($^3J_{1,2}$)
4,430 (H-2)	3,7 ($^3J_{2,3}$)	4,750 (H-2)	3,3 ($^3J_{2,3}$)	4,690 (H-2)	3,2 ($^3J_{2,3}$)
3,800 (H-3)	a	4,496 (H-3)	12,3 ($^3J_{3,4}$)	3,690 (H-3)	10,1 ($^3J_{3,4}$)
3,800 (H-4)	9,0 ($^3J_{4,5}$)	4,642 (H-4)	8,1 ($^3J_{4,5}$)	3,880 (H-4)	\sim 5,7 ($^3J_{4,5}$)
3,246 (H-5)	9,8 ($^3J_{5,6}$)	4,005 (H-5)	a	3,675 (H-5)	7,0 ($^3J_{5,6}$)
3,604 (H-6)	7,5 ($^3J_{6,1}$)	3,730 (H-6)	\sim 4,1 ($^3J_{6,1}$)	3,743 (H-6)	a

a Hoër orde effekte maak die aflees van die koppelingskonstantes onmoontlik.

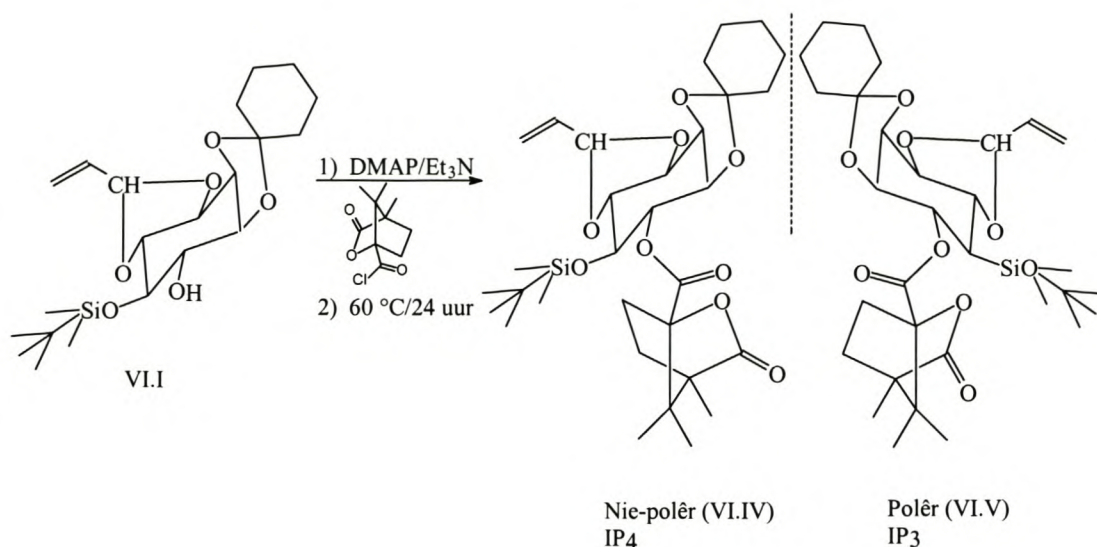
Tabel 6.1: Die koppelingskonstantes en chemiese verskuiwings van die siliel- (II.VII), karboniel- (IV.VII) en allilideenderivaat (VI.III) word met mekaar vergelyk.



Skema 6.2: Allilidenering van 5-*O*-*tert*-butiieldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*myo*-inositol (II.VII).

6.3 Kamfanoïlering van 3,4-*O*-allilideen-*myo*-inositolderivaat (VI.III)

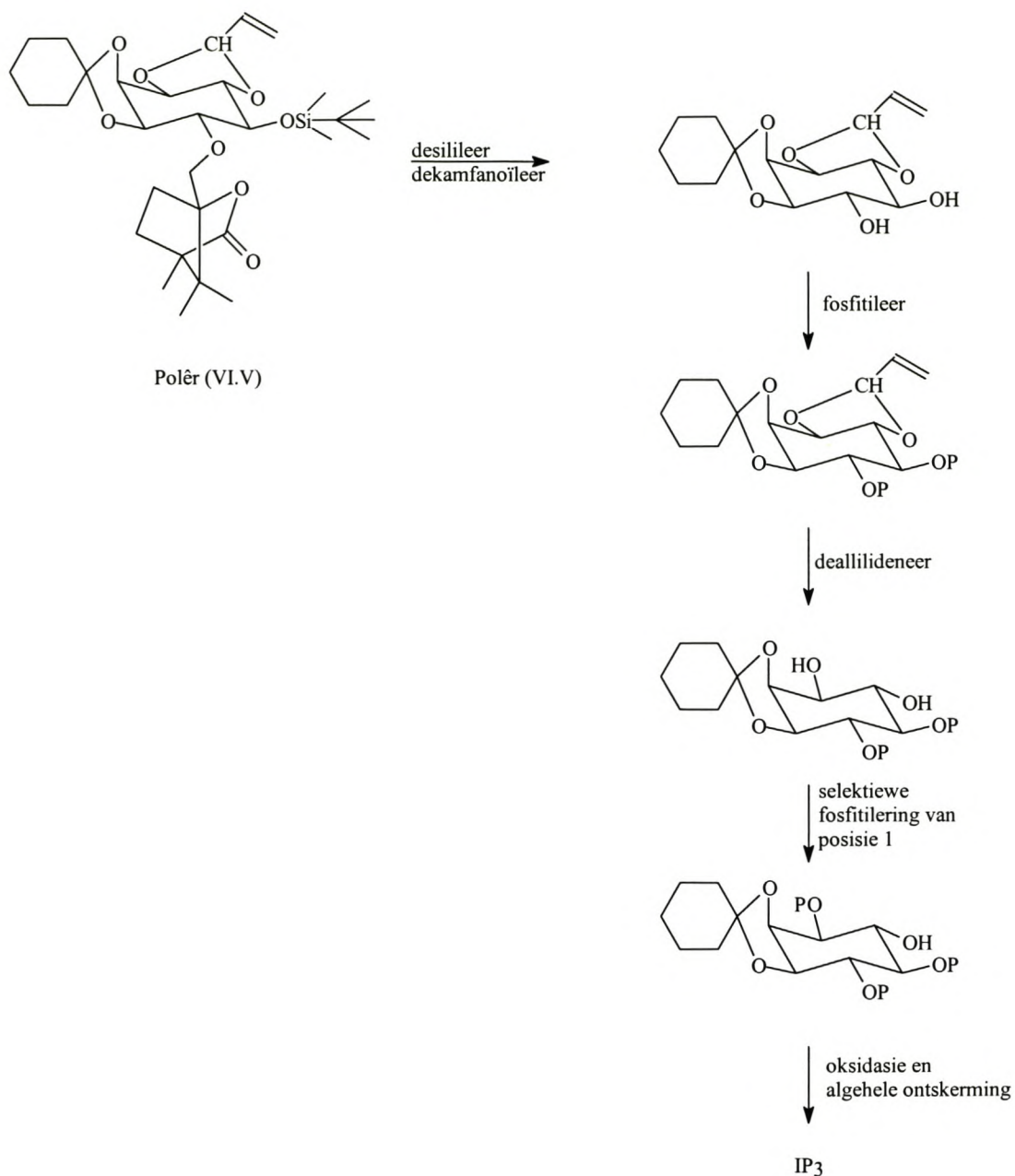
Kamfanoïlering van die allilideen-*myo*-inositolderivaat (VI.III) word op soortgelyke wyse as in die geval van die karbonaat-ekwivalent bewerkstellig (Skema 6.3 t.o.v. 8.25). Die twee diastereomere is weereens skeibaar d.m.v. blitschromatografie. As redelike eerste benadering word aanvaar dat die polêre diastereomeer (laer R_f -waarde) se absolute stereochemie korreleer met die polêre karbonaat diastereomeer (V.II). Wanneer die verbindings soos bv. die nie-polêre diastereomeer gedeallideneer word, behoort die produk ooreen te stem met die nie-polêre gedekarbonileerde produk (V.III) (dus die produk afkomstig van die karbonaat). Die ^1H - en ^{13}C -kmr-spektra van die twee diastereomere is baie soortgelyk. Hulle korreleer goed met die spektra van die karbonaat-ekwivalente wat alles behalwe die karbonaatring betref. Die seine wat toegeken word aan die allilideengroep en -ring korreleer met dié van die uitgangstof (II.VII).



Skema 6.3: Kamfanoïlering van 3,4-*O*-allilideen-5-*O*-*ters*-butiëldimetiëlsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (VI.III).

6.4 Deallidenering van die onderskeie diastereomere van die allilideenkamferasetale van *mio*-inositol (VI.IV) en (VI.V).

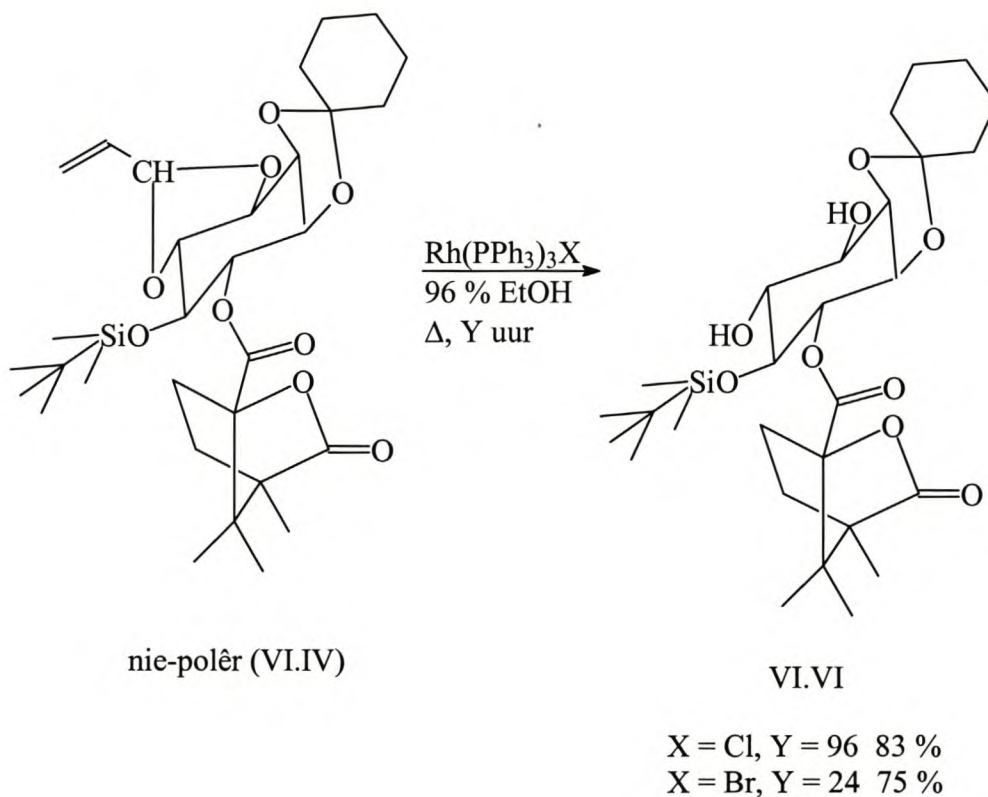
In hierdie stadium is dit nie in die sintesestrategie van IP₃ nodig om eers te deallideneer nie, omdat dit nou moontlik is om eers te desilileer en te dekamfanoïleer. Die gevormde diol kan gefosfitileer word voordat gedeallideneer en uiteindelik selektief by posisie 1 gefosfitileer word (**Skema 6.4**). Oksidasie van die fosfiëte en algemene ontskerming by die fosfate en van die sikloheksilideengroep lewer IP₃.



Skema 6.4: Beplande strategie vir die sintese van IP₃ vanaf polêre 3,4-*O*-allilideen-5-*O*-*ters*-butiöldimetielsiliel-6-*O*-kamfanoïel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (VI.V).

Isomerisasie van 'n allielgroep met 1,5-sikloöktadien-bis(difenielmetielfosfen)-iridiumheksafluorofosfaat gevolg deur hidrolise van die intermediêre *trans*-prop-1-eniel met 0,1 M HCl ontskerm 'n alkohol.¹¹² Trisfenielfosfenrodiumchloried, ook bekend as Wilkinson se katalisator, word algemeen gebruik in die isomerisasie van alliliese eters. Dit is 'n kristallyne produk,²¹⁰ geel of rooi van kleur, met albei kleure

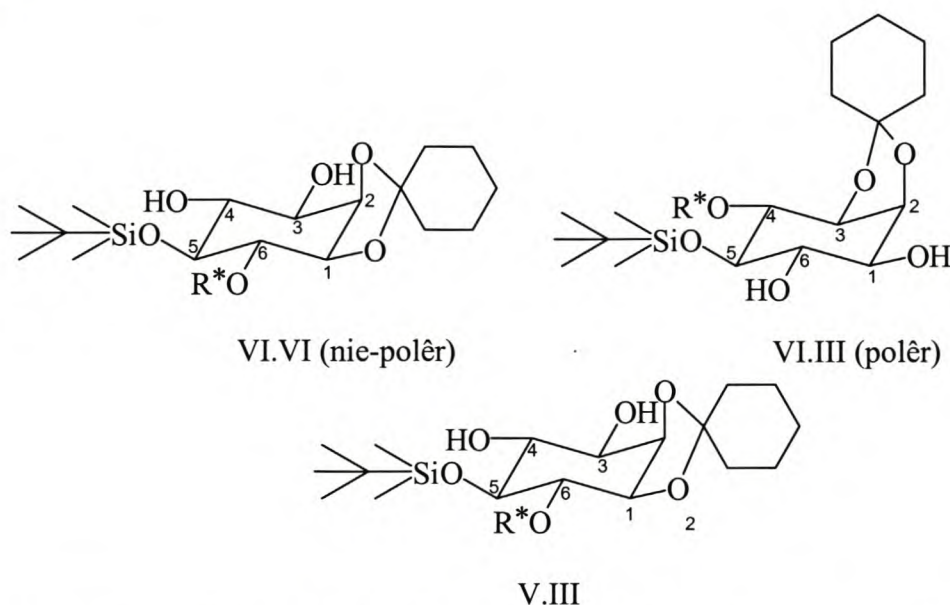
dieselfde chemiese samestelling. Die kleurverskil is na alle waarskynlikheid die gevolg van verskille in verdelingstoestand. Dit word maklik berei deur die behandeling van rodiumtrichloriedtrihidraat met sesvoudige oormaat trifenielfosfien, wat as komplekseer- en reduseermiddel dien in etanoliese medium. Aangesien die tegnologie vir die bereiding van Wilkinson se katalisator in huis is en die bromo-ekwivalent reeds berei is, is die isomerisasie (deallilidinering) van 3,4-*O*-allilideen-5-*O*-*ters*-butiieldimetielsiliel-6-*O*-kamfanoël-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (VI.IV) (nie-polêre diastereomeer) daarmee ondersoek. In ons hande lewer die bromo-ekwivalent die gesogde produk in 75 % opbrengs, terwyl die chloro-ekwivalent oor 'n langer tydperk 'n opbrengs van 83 % lewer (**Skema 6.5** t.o.v. 8.26 en 8.27).



Skema 6.5: Deallilidenering van die 3,4-*O*-allilideen-5-*O*-*ters*-butiieldimetielsiliel-6-*O*-kamfanoël-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (VI.IV) (nie-polêre diastereomeer) met die bromo- sowel as die chloro-ekwivalent van die rodiumkompleks.

Dit is interessant om daarop te let dat hoewel die opbrengs in die geval van die bromo-ekwivalent van die rodiumkompleks, laer is as wat die geval vir die chloro-ekwivalent is, die reaksie in die geval van die bromo-ekwivalent baie vinniger is.

Die ^1H - en ^{13}C -kmr-data van die gedeallilideneerde polêre (VI.VII) en nie-polêre (VI.VI) diastereomere is baie soortgelyk. Verder stem die nie-polêre diastereomeer (VI.VI) ooreen met die produk na dekarbonilering van die karbonaat ester (V.III). Die data word weergegee in **Tabel 6.2**. **Figuur 6.2** bevat die genoemde verbindings. Die absolute stereochemie wat verkry is vir die polêre karbonaat-diastereomeer (V.II) is nou ook deurgevoer na die allilideen-diastereomere, VI.IV (nie-polêr) en VI.V (polêr).



Figuur 6.2: Voorstelling van die onderskeie gedeallilideneerde (polêr VI.VII en nie-polêr VI.VI) asook gedekarbonileerde strukture (nie-polêr V.III).

Polêr (VI.VII) vanaf deallilidenering geïsoleer		Nie-polêr (VI.VI) vanaf deallilidenering geïsoleer		Nie-polêr (V.III) vanaf dekarbonilering geïsoleer	
δ H in dpm	$^3J_{\text{H,H}}$ (Hz)	δ H in dpm	$^3J_{\text{H,H}}$ (Hz)	δ H in dpm	$^3J_{\text{H,H}}$ (Hz)
4,088 (H-1)	5,0 ($^3J_{1,2}$)	4,083 (H-1)	4,9 ($^3J_{1,2}$)	4,083 (H-1)	4,8 ($^3J_{1,2}$)
4,473 (H-2)	4,0 ($^3J_{2,3}$)	4,463 (H-2)	4,0 ($^3J_{2,3}$)	4,463 (H-2)	4,0 ($^3J_{2,3}$)
3,760 (H-3)	\sim 9,8 ($^3J_{3,4}$)	3,777 (H-3)	9,5 ($^3J_{3,4}$)	3,778 (H-3)	9,5 ($^3J_{3,4}$)
3,833 (H-4)	8,0 ($^3J_{4,5}$)	3,840 (H-4)	8,6 ($^3J_{4,5}$)	3,840 (H-4)	8,5 ($^3J_{4,5}$)
3,510 (H-5)	9,4 ($^3J_{5,6}$)	3,520 (H-5)	10,3 ($^3J_{5,6}$)	3,520 (H-5)	10,3 ($^3J_{5,6}$)
5,300 (H-6)	7,8 ($^3J_{6,1}$)	5,305 (H-6)	7,9 ($^3J_{6,1}$)	5,303 (H-6)	8,0 ($^3J_{6,1}$)

Tabel 6.2: Die KMR-data van VI.VII, VI.VI en V.III word met mekaar vergelyk.

HOOFSTUK VII

Sintese van 5,6-benso-1,3,2-dioksafosfepaan-afgeleides.

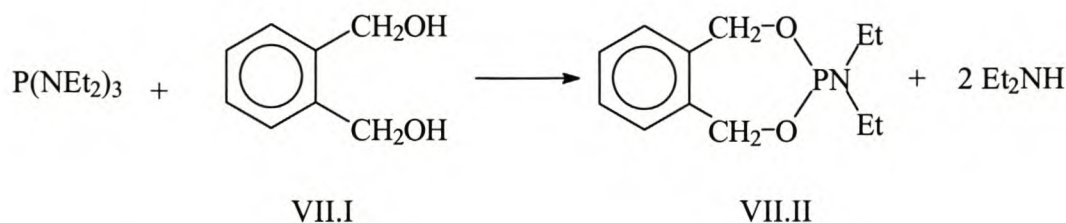
7.1 Inleiding

Die sentrale stap in die sintese van die onderskeie IP's is die effektiewe fosforilering²⁰⁰ van vry hidroksigroepe wat deur komplekse reaksiereekse daargestel is. Die inkorporasie van fosfate gaan gepaard met kompliserende faktore met inbegrip van i) steriese faktore ii) die geneigdheid van fosfate om te sikliseer waar diole voorkom en iii) die tendens van fosfate om te migreer. Fosforilering word volgens twee algemene prosedures uitgevoer. Eerstens word die alkohol geaktiveer deur 'n geskikte basis soos butiellitium, natriumhidried of kaliumhidried. Die aktiewe spesie word daarna met 'n geskikte fosforilierungsreagens soos tetrabensielpirofosfaat behandel om die ooreenstemmende fosfaat te lewer.^{104,107,211} 'n Belangrike alternatief tot fosforilering is fosfitilering. Die fosfiet migreer en annuleer nie. Geskikte fosfitilierungsreagense is hoofsaaklik dialkielchlorofosfiet en tetraalkielfosforamidiëte. Die reaksiekondisies vir die gebruik van chlorofosfiet is standaard vir verestering met 'n suurchloried, naamlik gehalogeneerde koolwaterstowwe as oplosmiddel en 'n basis soos piridien wat dien as aktiveerder en neutraliseerder van die soutsuur wat tydens die verloop van die reaksie vorm. Die fosforamidiëte is in beginsel dieselfde, maar benodig 'n gespesialiseerde basis as aktiveerder naamlik tetrasool (**Skema 7.1** t.o.v. 8.31). Die oksidasie van die fosfiet na die fosfaat word net voor die ontskerming van fosfaatsuurstofgroepe gedoen.

Twee van die drie suurstofatome van die fosfiet- en fosfaatgroepe moet beskerm word om hulle hanteerbaar binne die chemiese omgewing te maak. Die beskermingsgroepe moet sodanig wees dat dit onder nie-hidrolitiese kondisies ontskerm word sodat die *mio*-inositol-fosfiet skakeling behoue bly. Bensielgroepe word gewoonlik gebruik omdat hulle deur middel van heterogene katalitiese hidrogenasie verwyder kan word.

7.2 2-Diëtielamino-5,6-benso-1,3,2-dioksafosfepaan (VII.II).

2-Diëtielamino-5,6-benso-1,3,2-dioksafosfepaan (VII.II) het die afgelope paar jaar groot veld gewen as fosfiteringsreagens, omdat dit makliker berei word as die dibensielanaloo (Skema 7.2).²⁰⁰ Die enkele sikliese beskermingsgroep maak die verbinding steries meer toeganklik as die dibensiel derivaat.

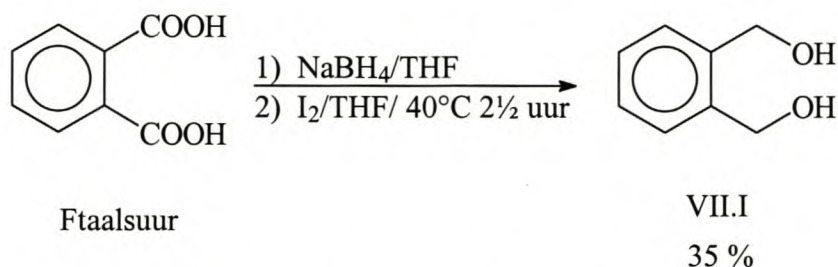


Skema 7.1: Sintese van 2-diëtielamino-5,6-benso-1,3,2-dioksafosfepaan (VII.II).

Die *o*-xileen groep word verder maklik deur hidrogenolise met Pd/C verwyder. 2-Diëtielamino-5,6-benso-1,3,2-dioksafosfepaan is redelik maklik gesintetiseer deur 1,2-benseendimetanol in die afwesigheid van oplosmiddel met heksa-etielfosfortriamied te reageer. Die reaksie is onder hoë vakuüm (150°C/0,08 mmHg) uitgevoer met die gelyktydige verwydering van diëtielamien. Hoewel die opbrengs laag was (42 %), is dit vir die huidige aanvaarbaar.

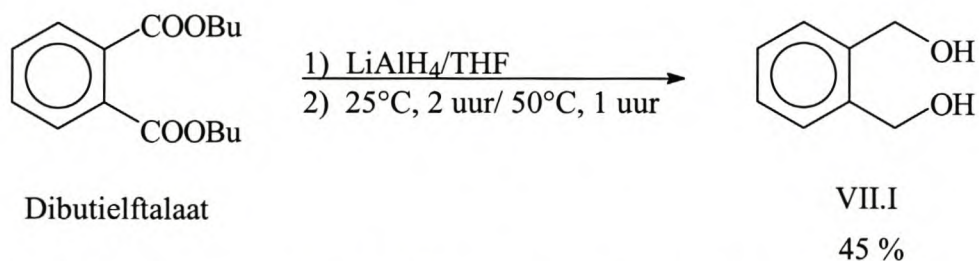
Analise van die ¹H-kmr-data toon dat die gevormde sewelidring nie simmetries is nie, maar verskeef is. Die afleidings t.o.v. ringverwringing word bevestig deur die voorkoms van die bensiliese protone as vier afsonderlike seine van twee doeblette elk by δ 5,19 en δ 4,91 en die voorkoms van die metieleenseine as twee kwartette (δ 3,18). Vir 'n simmetriese molekule sou 'n enkel stel seine onderskeidelik waargeneem word. Die tendens word bevestig deur die analise van ¹³C-kmr-data. Die bensielkoolstofatome gee twee seine by δ 66,00 en δ 65,85, terwyl die twee metieleenseine by δ 38,81 en δ 38,53 waargeneem word.

natriumborohidried (**Skema 7.3** t.o.v. 8.28). Die resultate is steeds nie bevredigend nie.



Skema 7.3: Reduksie van ftaalsuur met natriumborohidried.

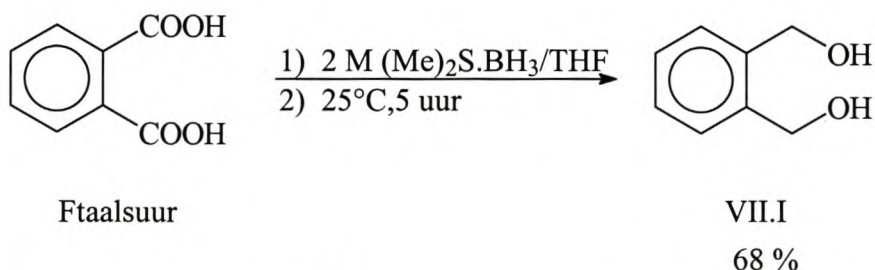
Litiumaluminiumhidried is baie reaktief en kan gewoonlik nie in selektiewe reduksiereaksies gebruik word nie. Vir die doel van hierdie eksperiment is seleksie onbelangrik en is daar besluit om die reaktiwiteit van litiumaluminiumhidried t.o.v. esters te gebruik om die gewenste diol te sintetiseer. Gevolglik is besluit om die dibutielester van ftaalsuur as uitgangstof te gebruik (**Skema 7.4** t.o.v. 8.29). Die reaksie is in THF uitgevoer waartydens die reaksiemengsel aansluitend vir twee ure by kamertemperatuur en vir een uur by 50°C geroer is. Die opbrengs is op hierdie manier tot 45 % verbeter. Dit was steeds nie bevredigend nie.



Skema 7.4: Reduksie van dibutielftalaat met litiumaluminiumhidried.

Diboraan²¹³ word gebruik om alifatiese en aromatiese karboksiesure na die ooreenstemmende alkohole te reduceer. Diboraan het besliste voordele bo die konvensionele reduceermiddels: die reaksie vind vinnig en kwantitatief plaas sonder die komplikasie van neweprodukte, die reaksie vind onder milde kondisies plaas en dit is selektief t.o.v. die reduksie van die suurgroep in die teenwoordigheid van esters, nitriële, tosilate, sulfone, ens.

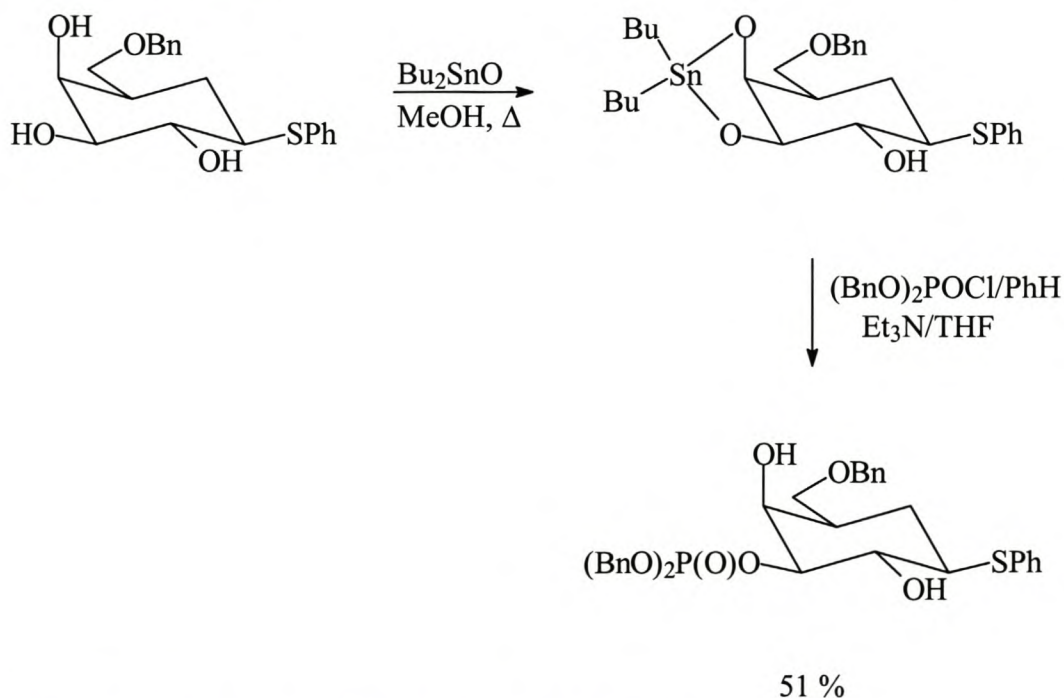
Aangesien ons boraandimetielsulfiedkompleks beskikbaar gehad het, is besluit om dit as reduseermiddel te toets. Die reaksie met laasgenoemde het inderdaad na slegs vyf uur by kamertemperatuur, nadat die boraankompleks by 0 °C bygedrup is, die gesogde diol (VII.I) in 68 % opbrengs gelewer (**Skema 7.5** t.o.v. 8.30).



Skema 7.5: Reduksie van ftaalsuur met boraandimetielsulfiedkompleks.

7.4 Fosfitilering

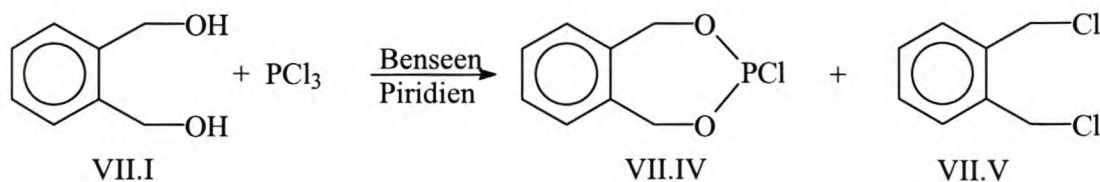
Die 2-aminofosfepaan (VII.II) is al deur verskeie groepe gebruik om alkoholgroepe te fosfitileer. Dit is egter nog nie aangewend in selektiewe fosfitilering nie. Tin-bemiddelde fosfatilering is al een maal gebruik waar 'n chlorofosfiet as reaktant gebruik is¹⁹⁹ (**Skema 7.6**).



Skema 7.6: Dibutieltinoksied-bemiddelde fosfitilering van 'n triol.¹⁹⁹

Ons het die moontlikheid om tin-bemiddelde selektiewe fosfitilering van *mio*-inositolafgeleides met die 2-aminofosfepaan (VII.II) ondersoek. Selektiewe fosfitilering van die ekwatoriale posisie van 'n aksiale/ekwatoriale diol met 2-aminofosfepaan (VII.II) is getoets op 3,4,5,6-tetra-*O*-bensiel-*mio*-inositol (VII.III). Die diol (VII.III) en dibutieltinoksied is vir 30 minute in toluen verhit onder terugvloei. Die gevormde water is deurentyd m.b.v. 'n Dean-Stark-skeidingsapparaat verwyder. Die gevormde stropie is met tetrasool en 2-aminofosfepaan (VII.II) by kamertemperatuur behandel. Die uitgangstof is onveranderd geïsoleer, bes moontlik omdat tin nie dieselfde affiniteit vir 'n stikstof as vir 'n suurstof het nie. Dit sou beteken dat elektrofiliese aanval op die stikstofatoom nie plaasvind nie.

Dit is dus duidelik dat 2-aminofosfepaan (VII.II) nie in tin-bemiddelde selektiewe fosfitilering gebruik kan word nie. Die uitdaging is dus om 'n chloro-ekwivalent van 2-aminofosfepaan te sintetiseer. Hoewel 'n mens nie sal verwag dat die reaksie van die diol (VII.I) met fosfortrichloried die sikliese chlorofosfepaan sal lewer nie, omdat hierdie die tipiese reaksie is vir die sintese van alkielhaliede *via* nukleofiliese substitusie, is tog 'n mengsel van die gesogte (VII.IV) en die verwagte produkte (VII.V) (Skema 7.7) verkry.



Skema 7.7: Pogings om die chloro-ekwivalent van 2-aminofosfepaan te berei.

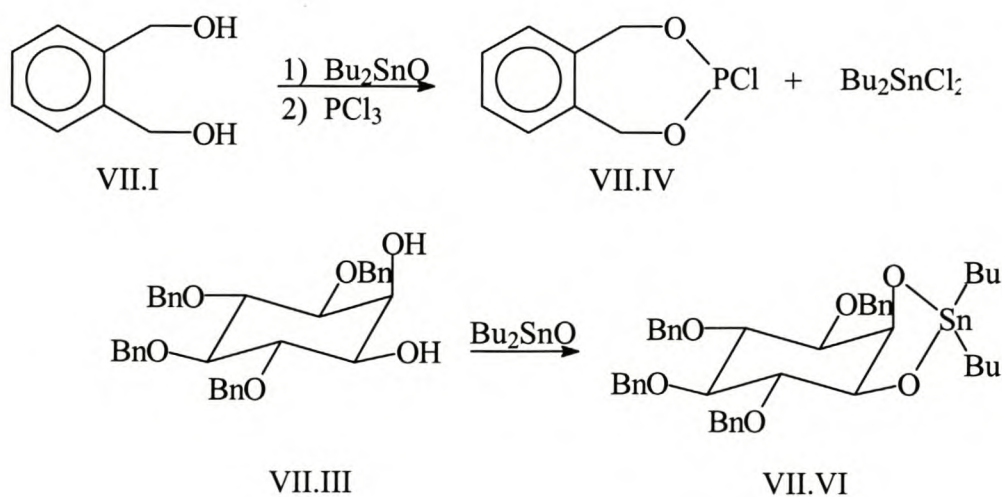
Die resultaat is bevestig deur die analise van kmr-spektroskopiese-data. Die sewelidring is, soos in die geval van die 2-etielaminofosfepaan (VII.II), tot so 'n mate verskeef dat die molekule nie simmetries is nie. Simmetrie word nie op die kmr-tydskaal ingestel nie, vandaar die waargenome twee stelle doeblette by δ 6,290 en δ 4,620. Die onderskeie waterstofatome van die twee etiel-metileengroepe is a.g.v. die gebrek aan simmetrie in verskillende chemiese omgewings. Die α,α' -dichloro-*o*-xileen-ekwivalent (VII.V) daarenteen, is simmetries met die metileenprotone in identiese chemiese omgewings, vandaar die singlet by δ 4,780.

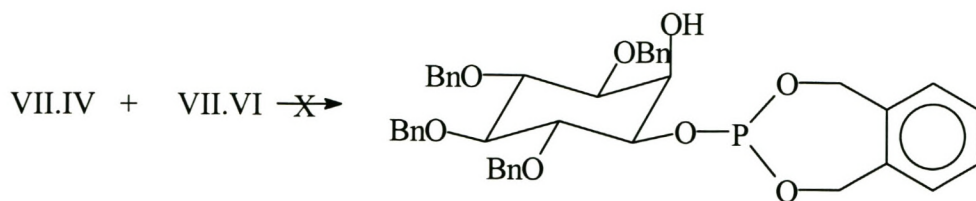
Behandeling van 3,4,5,6-tetra-*O*-bensiel-*mio*-inositol (VII.III) met dibutieltinkoksied in kokende toluen gevolg deur 'n mengsel van die dichloroverbinding (VII.V) en 2-chloro-aminofosfepaan VII.IV lewer geen produk nie. Die afleiding is op grond van dunlaagchromatografie gemaak aangesien daar geen verskil in R_f -waarde waargeneem is nadat dit vir 24 uur by kamertemperatuur geroer is nie.

Dieselfde reaksie is onder fase-oordrag kondisies in die teenwoordigheid van natriumtetrafluoroboraat uitgevoer. In hierdie geval is uitsluitlik die di-halogen geïsoleer.

In 'n verdere poging om die 2-chlorofosfepaan (VII.IV) te sintetiseer, is 2-aminofosfepaan met asielchloried in die teenwoordigheid van DMAP en triëlamien behandel. Die produk wat geïsoleer is, toon geen aktiwiteit by δ 6,290 en 4,620 soos verwag word vir die 2-chlorofosfepaan nie.

Aangesien tinkomplekse met asielchloriede reageer, is besluit om hierdie tipe tegnologie te gebruik om die 2-chlorofosfepaan te sintetiseer (**Skema 7.8**). Die tinkomplekse van benseendimetanol is met fosfortrichloried behandel en die mengsel is by die dibutieltinkompleks van 3,4,5,6-tetra-*O*-bensiel-*mio*-inositol (VII.III) gevoeg. Na analise van die kmr-data is vasgestel dat die produk sterk tin aktiwiteit maar geen bensiliese aktiwiteit toon nie. Om hierdie rede is die ondersoek gestaak.





Skema 7.8: Die tinkompleks van benseendimetanol is met fosfortrichloried behandel en die mengsel is by die dibutieltinkompleks van 3,4,5,6-tetra-*O*-bensiel-*myo*-inositol (VII.III) gevoeg.

HOOFSTUK VIII

Eksperimenteel

A. Algemeen

Waar dit nodig is, is reaksies onder 'n inerte argonatmosfeer uitgevoer. Silikagel (korrelgrootte 0,04-0,063 mm, Merck) wat vir blitschromatografie gebruik is, is nie geaktiveer nie. Waar dit as adsorbent gebruik is, is tipes 3 g silikagel per 1 g ru produk gebruik. Petroleumeter en etielasetaat is in die algemeen as elueermiddelsisteen vir blitschromatografie gebruik. Analitiese dunlaagchromatografiese skeiding is op glassilikagelplaatjies (Merck 1338, 60 F 254) uitgevoer. Die plaatjies is m.b.v chroomsuur (1 : 4, chroomtrioksied : water), as spuitreagens, deur verkoling ontwikkel.

Roetine ^1H -kmr spektra is met 'n **Hitachi Perkin-Elmer R24 A** (60 MHz) spektrometer by 20°C opgeneem. Vir karakterisering van die verbindings is ^1H -spektra teen 'n frekwensie van 300 MHz en ^{13}C -spektra teen 'n frekwensie van 75,46 MHz, met 'n **Varian VXR 300** spektrometer by 20°C opgeneem. Multiplisiteite is m.b.v APT waargeneem d.i. singlette en triplete is onderskei van kwartette en doeblette. Toekennings is gemaak m.b.v. koppelingskonstantes, COSY-, HETCOR-, XHCOR- en XHLR-eksperimente. Dubbelsinnige empiriese toekennings word aangedui met *. **Tetrametielsilaan (TMS)** is as interne standaard gebruik. Gedeutereerde chloroform (CDCl_3) is deurgaans as oplosmiddel vir die opneem van kmr-spektra, gebruik tensy anders vermeld.

Alle massaspektra is met 'n **AMD 604** spektrometer opgeneem. Slegs die 15 sterkste pieke (insluitend die molekulêre ioon) word gelys, Smeltpunte is nie gekorrigeer nie en is met behulp van 'n **Mettler FP62** smeltpuntapparaat bepaal. Infrarooi is met 'n Perkin Elmer Paragon 1000 PC spektrofotometer opgeneem. Slegs geselekteerde bande, om die teenwoordigheid van bepaalde funksionaliteit aan te dui, word gelys. Die volledige spektra word in **Addendum 2** weergegee.

Nuwe chemiese verbindings word in ooreenstemming met die metode gebruik deur “*J. Chem. Soc., Chem. Comm.*” aangedui deur dit kursief en vet (bold) te druk.

Oplosmiddels is soos volg gesuiwer en gedroog: Kommersiële **eter** is eers oor natriumlint gedroog, waarna dit vanaf natriumdraad gedistilleer en tot voor gebruik op natriumdraad gestoor is. **Petroleumeter** (40-80°C) is vanaf natriumdraad gedistilleer en op natriumdraad gestoor. **Tetrahidrofuraan (THF)** is net voor gebruik vanaf 'n 5:1 kalium : natrium alloor met bensofenoon as indikator gedistilleer. Waar uiters droë THF nodig is, is dit verder vanaf litiumaluminiumhidried gedistilleer en op 4Å siwwe gestoor. **Dimetielformamied (DMF)** is onder verminderde druk vanaf CaH₂ gedistilleer en op 4Å siwwe gestoor. **Etanol** en **metanol** is onderskeidelik in die teenwoordigheid van magnesium metaal verhit onder terugvloei totdat alle magnesium na die ooreenstemmende magnesiumalkoholaat omgeskakel is waarna dit gedistilleer en op 4Å siwwe gestoor is. **Asetonitriël** is vanaf CaH₂ gedistilleer en op 4Å siwwe gestoor. **Koolstoftetrachloried** is agtereenvolgens met gekonsentreerde swawelsuur en water opgeskud voordat dit vanaf P₂O₅ gedistilleer is. **Piridien** is vir 48 uur op KOH laat staan, waarna dit gedistilleer en op 5 Å siwwe gestoor is. **Triëtielamien** is vir 24 uur op CaH₂ laat staan voordat dit vanaf vars CaH₂ gedistilleer is en op 4Å siwwe in 'n donker bottel gestoor is. **Dichlorometaan** is met gekonsentreerde swawelsuur opgeskud totdat die suurlaag kleurloos is, vervolgens is agtereenvolgens met water en 5 % Na₂CO₃ gewas waarna vanaf P₂O₅ op gedistilleer is en op 4Å siwwe in 'n donker bottel gestoor is.

8.1 Bereiding van dimetieltartraat

By 'n oplossing van L-(+)-wynsteensuur (150 g, 1 mol) in droë metanol (360 cm³, ~8,9 mol) is Amberlyst 15 (20 g) gevolg deur benseen (200 cm³) gevoeg waarna vir 19 uur onder terugvloei verhit is. Vervolgens is die Amberlyst 15 afgefiltreer en met benseen gewas.

Die filtraat is met 'n gelyke volume versadigde NaHCO₃ oplossing gewas, die organiese laag is geskei en die waterlaag is 4 maal met CHCl₃ (100 cm³) geëkstraheer. Die gekombineerde organiese laag is op MgSO₄, gedroog voordat die droogmiddel afgefiltreer en die oplosmiddel ingedamp om ru dimetieltartraat (67,9 g, 39 %) as 'n

helder geel residu te lewer. ^1H -kmr¹¹⁵ δ 4,501 (s, 1 H, CH), 3,980 (s, 1 H, OH), 3,772 (s, 3 H, CH₃).

8.2 Asetalisasie van rasemiese kamfer.¹⁶⁰

By 'n oplossing van rasemiese kamfer (50 g, 328 mmol) en *p*-tolueensulfoonsuurmonohidraat (6,24 g, 32,8 mmol) en metanol (77 g, 2,44 mol) onder 'n inerte atmosfeer is trimetielortoformiaat (73 g, 689 mmol) gedrup waarna vir 21 uur onder terugvloei verhit is. Die reaksiemengsel is toegelaat om kamertemperatuur te bereik waarna 'n koue oplossing van KOH (50 cm³ van 'n 10 % oplossing) bygevoeg is. Die waterlaag is met 'n 60:40 mengsel van CH₂Cl₂ en petroleumeter geëkstraheer (5x). Die gekombineerde organiese lae is op K₂CO₃ gedroog, die droogmiddel is afgefiltreer en die oplosmiddel ingedamp. Die helder geel residu is gedistilleer (106°C; 12 mmHg) om 'n 45:55, (49,23 g) mengsel van **kamfer** ^{13}C -kmr, δ 219,92 (C-1), 57,72 (C-2), 46,81 (C-7), 43,11 (C-5), 43,33 (C-6), 29,96, 27,08 (C-3 en C-4), 19,80, 19,17 (C-8 en C-9), 9,26 (CH₃>C< C₁₀) tot **asetaal** ^{13}C -kmr 109,11 [>C<(OCH₃)₂, C-1], 53,03 (>C< C-2), 50,19 (OCH₃), 49,96 (C-7), 47,25 (OCH₃), 44,30 (C-5), 40,99 (C-6), 29,33, 27,33 (C-3 en C-4), 20,80, 20,49 (C-8 en C-9), 12,42 (C-10) te lewer. Die koolstofbenommering geskied in ooreenstemming met **Figuur 3.1**, in die geval van die asetaal dra C-2 twee metoksigroepe.

8.3 Bereiding van (*R*)-kamferwynsteensuuresterkompleks.

'n Oplossing van suiwer (*R*)-kamfer (4 g, 26 mmol), L-(+)-wynsteensuur (2,0 g, 13,3 mmol), trimetielortoformiaat (9,0 cm³, ~80 mmol) en gek H₂SO₄ (0,13 g, 1,3 mmol) in droë metanol (50 cm³) is vir 6 dae by kamertemperatuur geroer. Vaste NaHCO₃ is bygevoeg voordat met CHCl₃ geëkstraheer en die vaste materiaal afgefiltreer is. Die organiese laag is op MgSO₄ gedroog, die droogmiddel afgefiltreer, ingedamp en die residu m.b.v. blitschromatografie (elueermiddelsisteem: 1:7, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 2:3,1:1, etielasetaat : petroleumeter, kolom gepak met 1 % Et₃N) gesuiwer om 'n enkele diastereomeer (1,41 g, 17 %) te lewer ^1H -kmr δ 4,766 en 4,626 (2x d, 2x 1H, 2x CH-O), 4,626 (d, 1H, CH van wynsteensuurruggraat), 3,799 (2x d, 2x 3H, 2x O-CH₃), 2,103-1,610 (m, 7H, -CH₂CH₂CHCH₂-), 1,003 en 0,8849 (2x s, 2x 3H, >C(CH₃)₂),

^{13}C 170,65 en 169,41 (-OC=O), 122,41 (C-1), 77,07 en 75,92 (OCHCHO), 52,54 (2x -OCOCH), 52,42 (C-2), 47,90 (C-7), 45,14 (C-5), 44,23 (C-6), 29,58, 26,85 (C-3 en C-4), 20,40, 20,23 (C-8 en C-9), 9,68 (C-10). Kamfer benommering geskied in ooreenstemming met **Figuur 3.1**.

8.4 Oksidasie van (*S*)-endo(-)-borneol met natriumhipochloriet.

By 'n oplossing van (*S*)-endo(-)-borneol (5 g, 32,5 mmol) in ysasyn (100 cm³) is natriumhipochloriet (221 cm³ van 'n 0,22 M oplossing ~ 48,6 mmol) binne die bestek van 20 minute gedrup terwyl die temperatuur tussen 15 °C en 20 °C gereguleer is. Die resulterende reaksiemengsel is oornag geroer. Versadigde waterige NaHSO₃ is bygevoeg om enige oormaat hipochloriet te blus. Vervolgens is die reaksiemengsel op 'n ys-sout mengsel gegiet, die gevormde kristalle is met 'n Buchner-filter gefiltreer, waarna dit versigtig met Na₂CO₃ gewas, in petroleum-eter opgelos, met water gewas en op CaCl₂ gedroog is. Nadat die droogmiddel deur filtrasie verwyder is, is die oplosmiddel ingedamp ten einde (*S*)-(-)-kamfer (3,35 g, 67 %) te lewer. ¹H-kmr δ 2,28-1,21 (m, 7H, -CH₂CH₂CHCH₂-), 0,82, 0,84 en 0,95 (3x s, 3H, CH₃), IR ν_{maks} 1720 cm⁻¹ (C=O).

8.5 Standardisasie van natriumhipochloriet¹¹⁶

'n Oplossing van NaOCl (5,5 cm³), asynsuur (3M, 10cm³) en KI (1M, 5cm³) is met 'n standaard oplossing van natriumtiosulfaat (0,4498 M) getitreer totdat die oplossing geel raak. Op hierdie stadium is 'n vuurhoutjiekop stysel bygevoeg en verder getitreer totdat die kleuromslag van wit na blou waargeneem is. Die konsentrasie van die hipochloried is op hierdie manier as 0,22 M bepaal.

8.6 Oksidasie van (*S*)-endo(-)-borneol met kalsiumhipochloriet.

By 'n oplossing van (*S*)-endo(-)-borneol (5 g, 32,5 mmol) in ysasyn (100 cm³) is vaste kaliumhipochloriet (3,94 g, 27,55 mmol) binne die bestek van 20 minute gevoeg terwyl die temperatuur tussen 15°C en 20 °C gereguleer is. Die resulterende reaksiemengsel is oornag geroer. Versadigde waterige NaHSO₃ is bygevoeg om enige oormaat hipochloriet te blus. Vervolgens is die reaksiemengsel op 'n ys-sout

mengsel gegiet, die gevormde kristalle is met 'n Buchner-filter gefiltreer, waarna dit versigtig met Na_2CO_3 gewas, in petroleumeter opgelos, met water gewas en op CaCl_2 gedroog is. Nadat die droogmiddel deur filtrasie verwyder is, is die oplosmiddel ingedamp ten einde (*S*)-(-)-kamfer (2,71 g, 54 %) te lewer. ^1H -kmr δ 2,28-1,21 (m, 7H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2-$), 0,82, 0,84 en 0,95 (3x s, 3H, CH_3), ν_{maks} 1720 cm^{-1} (C=O).

8.7 Swern-oksidasie van (*S*)-endo-(-)-borneol.¹⁶⁸

By 'n oplossing van oksalielchloried (1,39 g, 11 mmol) in droë CH_2Cl_2 (25 cm^3) onder 'n argonatmosfeer by -68°C is droë DMSO (1,88 g, 24 mmol) opgelos in droë CH_2Cl_2 (5 cm^3) gedurende 5 minute gedrup. Die resulterende reaksiemengsel is vir 10 minute by hierdie temperatuur geroer voordat (*S*)-endo-(-)-borneol (1,5 g, 10 mmol) opgelos in CH_2Cl_2 (10 cm^3) oor 'n tydperk van 10 minute bygedrup en vir 'n verdere 35 minute geroer is. Vervolgens is Et_3N (6,8 $\text{cm}^3 \sim 50\text{mmol}$) oor 'n tydperk van 5 minute bygedrup voordat die reaksiemengsel uit die verkoelingsmengsel verwyder en water (30 cm^3) bygevoeg is. Die resulterende suspensie is geskei en die organieselaag agtereenvolgens met CH_2Cl_2 (30 cm^3) geëkstraheer, waarna die gekombineerde organieselaag onderskeidelik met 10% HCl, H_2O , versadigde Na_2CO_3 en laastens H_2O gewas is. Die organiese laag is ingedamp en die gevormde kristalle is op SiO_2 geadsorbeer en m.b.v blitschromatografie (1:100, 1:30, 1:20, 1:10, 1:5, 1:3, 1:2, 2:3, 1:1, etielasetaat:petroleumeter) gesuiwer om 'n mengsel van kamfer en borneol te lewer.

8.8 Oksidasie van (*S*)-endo-(-)-borneol met piridinium-chlorochromaat (PCC).¹⁶⁹

PCC (2,1 g, 9,74 mmol) en silikagel (2,1 g) is m.b.v. 'n stamper en vysel fyn gemaal.¹⁷⁰ Die gevormde vryvloeiende oranje vastestof is in CH_2Cl_2 (20 cm^3) gesuspendeer. By die resulterende suspensie is borneol (1 g, 6,49 mmol) opgelos in CH_2Cl_2 (5 cm^3) op een slag gevoeg voordat die resulterende mengsel, wat dadelik bruin geraak het, geültrasoneer is. Die temperatuur is vir 20 minute by 18°C gehandhaaf deur met ys af te koel. Vervolgens is die PPC/ SiO_2 mengsel afgefiltreer. Die filtraat is ingedamp waarna kamfer (0,8 g, 80%) deur blitschromatografie (1:20,

1:10, 1:8, 1:5, 1:3, 1:2, 2:3, 1:1, etielasetaat:petroleumeter) gesuiwer is. ^1H -kmr δ 2,281-1,210 (m, 7H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2-$), 0,82, 0,84 en 0,95 (3x s, 3H, CH_3).

8.9 Sintese van piridiniumchlorochromaat (PCC).

By 'n oplossing van chroomtrioksied (110 g, 1,0 mol) in waterige soutsuur (187 cm³, 1,1mol) is piridien (79 g, 1,0 mol) gedurende die verloop van 10 minute gevoeg terwyl meganies geroer is en die temperatuur by 0°C gehou is. Die resulterende reaksiemengsel is vir 'n uur in 'n ysbad geplaas waarna die kristalle gefiltreer en vir 2 dae in 'n vakuundesikkator met kalsiumchloried gedroog is om piridiniumchlorochromaat (191,7 g, 88,9 %) te lewer.

8.10 Bereiding van 1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.I).¹⁴⁰

'n Suspensie van *mio*-inositol (47 g, 260 mmol), sikloheksanoon (410 cm³, 400 mmol), *p*-tolueensulfoonsuur (12 cm³, 10 % in DMF), DMF (460 cm³) en toluen (100 cm³) is m.b.v. 'n *Dean-Stark*-apparaat, om water te verwyder, onder terugvloei verhit. Vier addisionele porsies suur is twee-uurliks bygevoeg oor 'n tydperk van 10 uur terwyl die reaksiemengsel steeds onder terugvloei verhit is totdat geen water verder geëlimineer word nie. Die reaksiemengsel het na 5 ure gedurende verhitting onder terugvloei homogeen geraak.

Alle oplosmiddel is d.m.v. 'n rotasieverdamper afgedamp [70°C (badtemperatuur)/0,005mmHg] en die residuele geel-bruin stroop in etanol (1 dm³) verdun en geskud totdat 'n dik wit suspensie vorm. Daar is 'n verdere 2 porsies *p*-tolueensulfoonsuur (1 g) bygevoeg om volledige kristallasie te verseker. Die suspensie is afgfiltreer en met 'n 1% oplossing van triëtielamien in etanol gewas en gedroog totdat 'n konstante massa 1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.I) verkry is. Laasgenoemde is uit etanol geherkristalliseer (20 cm³/1 g *mio*-inositolafgeleide, die produk bevat 1g *mio*-inositol/10 g produk), (60,3 g, 90 %), smpt 177°C (Lit¹¹⁵181-183°C), ν_{maks} 3384 cm⁻¹ (OH), m/z 260 (M⁺), 231; 217; 127; 109; 99; 81; 73; 69; 55 (100%); 45; 43; 41; 31; 28, ^1H -kmr (DMSO-*d*₆) δ 4,816 (d, 1H, $^3J_{\text{OH,H-4}}=4,8$ Hz, OH^{*}-4), 4,717 (d, 1H, $^3J_{\text{OH,H-3}}=5,2$ Hz, OH^{*}-3), 4,717 (d, 1H, $^3J_{\text{OH,H-5}}=4,3$ Hz, OH^{*}-5), 4,661 (d, 1H, $^3J_{\text{OH,H-6}}=4,5$ Hz, OH^{*}-6), 4,16 (dd, 1H, $^3J_{2,1}=5,4$ en $^3J_{2,3}=3,9$ Hz, H-2),

3,790 (dd, 1H, $^3J_{1,6}=7,4$ en $^3J_{1,2}=5,3$ Hz, H-1), 3,427 (ddd, 1H, $^3J_{3,4}=9,13$ en $^3J_{3,\text{OH}}=5,0$ en $^3J_{3,2}=3,98$ Hz, H-3), 3,370 (ddd, 1H, $^3J_{4,5}\approx^3J_{4,3}\approx 9,6$ en $^3J_{4,\text{OH}}=4,6$ Hz, H-4), 3,331 (td, 1H, $^3J_{6,5}\approx^3J_{6,1}\approx 8,5$ en $^3J_{4,\text{OH}}=4,5$ Hz, H-6), 2,521 (td, 1H, $^3J_{5,6}\approx^3J_{5,1}\approx 8,9$ en $^3J_{5,\text{OH}}=4,2$ Hz, H-5), ^{13}C -kmr (DMSO- d_6) 108,82 [$>\text{C}<(\text{CH}_2)_2$], 79,02(C-1), 76,21 (C-2), 75,24 (C-6), 74,39(C-5), 72,45 (C-4), 70,11 (C-3-), 37,71 en 35,00 [$>\text{C}<(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_3$], 24,68 [$>\text{C}<(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2^*\text{CH}_2$], 23,67 en 23,33 [$>\text{C}<(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$]. Die volledige infrarooispektrum word in **Addendum 2** aangedui. Die benommering geskied in ooreenstemming met die struktuur aangegee in **Addendum 3**.

8.11 Bereiding van 5-O-*ters*-butioldimetielsiliel-1,2-O-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII)

Sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.I) (1,00 g, 3,8 mmol) is in 'n mengsel van toluen (60 cm³) en bis(tributieltin)oksied (5,44g, 9,1 mmol) gesuspendeer. Die resulterende reaksiemengsel is vir 30 minute onder terugvloei verhit waartydens die reaksiemengsel homogeen raak. Toluene is daarna afgedistilleer en die resulterende residu met 'n hoë vakuumpomp gedroog, voordat *ters*-butioldimetielsilielchloried (0,70g, 4,65 mmol) bygevoeg en by kamertemperatuur geroer is. Na 48 uur is 'n addisionele ekwivalent van laasgenoemde bygevoeg en vir 'n verdere 24 uur geroer. Die resulterende reaksiemengsel is op silikagel geadsorbeer en gesuiwer deur blitschromatografie (1:3, 1:2, 2:3, 1:1, 2:1, 100:0 etielasetaat:petroleumeter) om 1,2 g (82 %) 5-O-*ters*-butioldimetielsiliel-1,2-O-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII) te lewer, smpt 58,9°C, ν_{maks} 3446 (OH), 1250 cm⁻¹ [Si(CH₃)₃], m/z 374 (M⁺), 317, 201, 183, 173, 133, 131, 129, 117, 109, 99 (100%), 81, 74, 73, 55, ^1H -kmr δ 4,430 (dd, 1H, $^3J_{2,1}=5,0$ en $^3J_{2,3}=3,7$ Hz, H-2), 3,999 (dd, 1H, $^3J_{1,6}=7,4$ en $J_{1,2}=5,2$ Hz, H-1), 3,8 (hoër orde multiplet, 2H, H-3 en H-4), 3,604 (dd, 1H, $^3J_{6,5}=9,7$ en $^3J_{6,1}=7,5$ Hz, H-6), 1,2-1,76 (m, 10H, sikloheksilideen), 3,246 (dd, 1H, $^3J_{5,6}=9,8$ en $^3J_{5,4}=9,0$ Hz, H-5), 0,925 (s, 9H, Bu^t), ^{13}C -kmr 111,20 [$>\text{C}<(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_3$], 78,70, 76,56, 75,55, 75,23, 73,57, 71,42 [(CH-O-)₆], 38,04, 35,25 [$>\text{C}<(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_3$], 26,08 [(CH₃)₃-C-], 24,99, 24,07, 23,66 [(CH₂)₃-(CH₂)₂>C<], 18,41 [(CH₃)₂-Si-C(CH₃)₃], -4,27, -4,40 [(CH₃)₂-Si-C(CH₃)₃]. Die volledige infrarooispektrum word in **Addendum 2** aangedui. Die benommering geskied soos in **Addendum 3** aangedui.

8.12 Bereiding van (*R,R*)-4,5-bis(metoksikarboniel)-2,2-diokso-1,3,2-dioksatiolaan.¹⁷⁰

By 'n oplossing van dimetieltartraat (8,9 g, 50 mmol) in CCl₄ (50 cm³) is SOCl₂ (4,4 cm³, 60,0 mmol) m.b.v. 'n pipet gevoeg. Die resulterende reaksiemengsel is vir 45 min verhit onder terugvloei waarna dit in 'n ysbad geplaas en verdun is met CH₃CN (50 cm³). RuCl₃·3H₂O (0,03 g, 0,11 mmol) gevolg deur NaIO₄ (16 g, 75 mmol) en H₂O (50 cm³) is by die reaksiemengsel gevoeg. Vervolgens is die suspensie vir 6½ uur by kamertemperatuur geroer waarna CHCl₃ bygevoeg, die twee lae geskei en die organieselaag agtereenvolgens met H₂O (20 cm³), versadigde NaHCO₃ (40 cm³) en versadigde NaCl (20 cm³) gewas is. Die organieselaag is afgedamp om (*R,R*)-4,5-bis(metoksikarboniel)-2,2-diokso-1,3,2-dioksatiolaan te lewer. (8,64 g, 72 %) ¹H-kmr δ 5,456 (s, 1 H, >CH-COOCH₃), 3,910 (s, 3 H, COOCH₃). Struktuur in **Addendum 3** aangedui.

8.13 Bereiding (*R,R*)-4,5-Dimetiel-2,2-diokso-1,3,2-dioksatiolaan.¹⁷⁰

By 'n oplossing van 2(*R*),3(*R*)-butaandiol (5,0 g, 55,5 mmol) in CCl₄ (50 cm³) is SOCl₂ (7,92 g, 4 cm³, 66,60 mmol) m.b.v. 'n pipet gevoeg waarna vir 'n uur onder terugvloei verhit is. Vervolgens is die reaksiemengsel vir 15 minute in 'n ysbad geplaas voordat dit met CH₃CN (50 cm³) verdun is. RuCl₃·3H₂O (0,033 g, 0,12 mmol) gevolg deur NaIO₄ (17,63 g, 82,67 mmol) en H₂O (80 cm³) is by die reaksiemengsel gevoeg. 'n Eksotermiese reaksie vind plaas en daar vorm dadelik 'n dik oranje-bruin suspensie wat vir 'n uur by kamertemperatuur geroer is. Vervolgens is CHCl₃ bygevoeg, die twee lae geskei en die organieselaag agtereenvolgens met H₂O (50 cm³), versadigde NaHCO₃ (2 x 50 cm³) en versadigde NaCl (50 cm³) gewas. Die organieselaag is afgedamp om (*R,R*)-4,5-Dimetiel-2,2-diokso-1,3,2-dioksatiolaan¹⁷⁰ (8,23 g, 97,5 %) te lewer. ¹H-kmr δ 5,090 (m, 1 H, >CH-CH₃), 1,501 (s, 3H, >CH-CH₃), 1,400 (>CH-CH₃). Struktuur in **Addendum 3** aangedui.

8.14 Bereiding van 3-O-bensoïel-5-O-*ters*-butiëldimetiëlsiliel-1,2-O-sikloheksilideen-*mio*-inositol (IV.I).

'n Suspensie van 5-O-*ters*-butiëldimetiëlsiliel-1,2-O-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII) (0,50 g, 1,34 mmol) en Bu₂SnO (0,50 g, 1,36 mmol) in toluëen (30 cm³) is vir 30 minute onder terugvloei, m.b.v 'n *Dean-Stark*-apparaat om water te verwyder, verhit waarna die toluëen afgedistilleer is. By die homogene stropie is bensoïelchloried (0,47 g, 3,34 mmol) onder 'n inerte atmosfeer gevoeg waarna vir 'n verdere 19 uur by kamertemperatuur geroer is terwyl die reaksie met dunlaagchromatografie gevolg is. Blitschromatografie (1:7, 1:5, 1:3, 1:2, 2:3, 1:1,2:1, 100:0 etielasetaat:petroleumeter) van die ru-produk lewer beide **3-O-bensoïel-5-O-*ters*-butiëldimetiëlsiliel-1,2-O-sikloheksilideen-*mio*-inositol (IV.I)** (0,32 g, 50 %) ¹H-kmr δ 8,111 (d met satelite, 2 H, ³J_{o,m}=6,4 Hz, H-*orto*), 7,586 (t met satelite, 1H, ³J_{p,m}=6,6 Hz, H-*para*), 7,460 (t met satelite, 2H, ³J_m=6,8 Hz, H-*meta*), 5,238 (dd, 1H, ³J_{3,4}= 8,9 en ³J_{3,2}=4,0 Hz, H-3), 4,555 (dd, 1H, ³J_{2,1}=5,3 en ³J_{2,3}=4,1 Hz, H-2), 4,087 (dd, 1H, ³J_{1,6}=7,5 en J_{1,2}=5,4 Hz, H-1), 4,027 (t 1H, ³J_{4,3}≈³J_{4,5}≈8,9 Hz, H-4), 3,727 (dd, 1H, ³J_{6,5}=10,0 en ³J_{6,1}=7,60 Hz, H-6) 3,409 (dd, 1H, ³J_{5,6}=9,92 en ³J_{5,4}=8,66 Hz, H-5), 2,353-2,264 (s, 1H, OH), 1,750-1,234 (m, 10H, sikloheksilideen), 0,920 (s, 9H, Bu^t), 0,164 (s, 3 H, CH₃ van Si), 0,156 (s, 3 H, CH₃ van Si), ¹³C 166,26 (-COO-), 133,31, 129,987 (Ar-CH-), 129,78 (*ipso*-Ar), 128,46 (Ar-CH-), 111,01 [>C<(CH₂-)₂(CH₂)₃], 78,38, 75,80, 75,75, 73,06, 72,76, 71,66 (CH-O-)₆-Ins-], 37,85, 35,03 [>C<(CH₂)₂(CH₂)₃], 26,00 [(CH₃)₃-C-], 25,01, 24,05, 23,67 [(CH₂)₃-(CH₂)₂>C<], 18,36 [(CH₃)₂>Si-C(CH₃)₃], -4,30, -4,34 [(CH₃)₂>Si-C(CH₃)₃] en **3,6-O-dibensoïel-5-O-*ters*-butiëldimetiëlsiliel-1,2-O-sikloheksilideen-*mio*-inositol (IV.II)** (0,34 g, 44 %) ¹H-kmr δ 8,111 (d met satelite, 4 H, ³J_{o,m}=6,4 en ³J_{o,p}=1,34 Hz, H-*orto*), 7,586 (t met satelite, 2H, ³J_{p,m}=6,57 Hz, H-*para*), 7,460 (t met satelite, 4H, ³J_m=6,80 Hz, H-*meta*) 5,516 (dd, 1H, ³J_{6,5}=9,8 en ³J_{6,1}=7,7 Hz, H-6) 5,341 (dd, 1H, ³J_{3,4}= 10,0 en ³J_{3,2}=4,0 Hz, H-3), 4,614 (t, 1H, ³J_{2,3}≈³J_{2,1}≈4,7 Hz, H-2), 4,294 (dd, 1H, ³J_{1,6}=7,7 en J_{1,2}=5,0 Hz, H-1), 4,247 (dd, 1H, ³J_{4,3}=10,0 en ³J_{4,5}=8,6 Hz, H-4), 3,698 (dd, 1H, ³J_{5,6}=9,8 en ³J_{5,4}=8,6 Hz, H-5), 1,942-1,214 (m, 10H, sikloheksilideen), 0,921 (s, 9H, Bu^t), 0,165 (s, 3H, CH₃ van Si), 0,156 (s, 3H, CH₃ van Si), ¹³C-kmr 166,36, 165,45 (-COO-), 133,33, 133,00 (Ar-CH-), 130,25 (*ipso*-Ar), 130,00, 129,90 (Ar-CH-), 129,75 (*ipso*-Ar), 128,46, 128,31 (Ar-CH-), 111,45 [>C<(CH₂-)₂(CH₂)₃], 76,60, 76,01, 73,66,

73,35, 72,00, 71,74 (CH-O)₆-Ins-], 37,39, 35,17 [$>C<(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_3$], 25,61 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$], 24,95, 23,90, 23,70 [$(\text{CH}_2)_3-(\text{CH}_2)_2>C<$], 17,98 [$(\text{CH}_3)_2>\text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$], -4,27, -4,61 [$(\text{CH}_3)_2>\text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$]. Die benommering geskied soos in **Addendum 3** aangedui.

8.15 Bereiding van 3-O-bensoïel-5-O-*ters*-butiëldimetiëlsiliel-1,2-O-sikloheksilideen-*mio*-inositol (IV.I).

'n Suspensie van 5-O-*ters*-butiëldimetiëlsiliel-1,2-O-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII) (0,5 g, 4,13 mmol) en (Bu₃Sn)₂O (5,43g, 9,1 mmol) in toluëen (30 cm³) is vir 30 minute onder terugvloei m.b.v. 'n *Dean-Stark*-apparaat om water te verwyder verhit. Die reaksiemengsel is toegelaat om kamertemperatuur te bereik voordat bensoïelchloried (0,61 g, 4,33 mmol) bygevoeg en 90 uur by hierdie temperatuur geroer is. Die reaksie is deurgaans met dunlaagchromatografie gemonitor. Die reaksiemengsel is op silikagel geadsorbeer en m.b.v. blitschromatografie (1:5, 1:3, 1:2, 2:3, 1:1,2:1, 100:0 etielasetaat:petroleumeter) gesuiwer om **3-O-bensoïel-5-O-*ters*-butiëldimetiëlsiliel-1,2-O-sikloheksilideen-*mio*-inositol IV.I** (0,62 g, 97%) te lewer identies aan die produk in 8.14 berei.

8.16 Bereiding van 5-O-*ters*-butiëldimetiëlsiliel-3,4-O-karboniel-1,2-O-sikloheksilideen-*mio*-inositol (IV.VII) in die teenwoordigheid van imidasool.

'n Suspensie van 5-O-*ters*-butiëldimetiëlsiliel-1,2-O-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII) (1,00 g, 2,72 mmol) en dibutiëltinoksied (0,80 g; 3,2 mmol) is vir 'n uur in toluëen (30 cm³) m.b.v. 'n *Dean-Stark*-apparaat, vir die verwydering van water, verhit onder terugvloei, waarna 'n kwart van die oplosmiddel afgedistilleer is en die reaksiemengsel toegelaat is om kamertemperatuur te bereik. Vervolgens is trifosgeen (0,30 g; 0,9 mmol) bygevoeg en vir 18 uur by 50°C verhit voordat imidasool (0,080 g, 1,17 mmol) bygevoeg en vir 'n ½ uur by 50°C geroer is. Laastens is etanol (10cm³) bygevoeg en vir 'n verdere halfuur by 50°C geroer . Die resulterende reaksiemengsel is ingedamp en die residu is op silikagel geadsorbeer, terwyl die kolom met 1% Et₃N in petroleumeter gepak is, ten einde **5-O-*ters*-butiëldimetiëlsiliel-3,4-O-karboniel-1,2-O-sikloheksilideen-*mio*-inositol (IV.VII)** d.m.v. blitschromatografie (1:6, 1:5,

1:4, 1:3, 1:2, 2:3, 1:1, 2:1, 100:0 etielasetaat:petroleumeter) te suiwer (0,80 g, 74%), ^1H -kmr δ 4,750 (dd, 1H, $^3J_{2,1}=6,6$ en $^3J_{2,3}=3,3$ Hz, H-2), 4,642 (dd, 1H, $^3J_{4,3}=12,3$ en $^3J_{4,5}=8,1$ Hz, H-4), 4,496 (dd, 1H, $^3J_{3,4}=12,3$ en $^3J_{3,2}=3,2$ Hz, H-3), 4,433 (dd, 1H, $^3J_{1,2}=7,1$ en $^3J_{1,6}=4,1$ Hz, H-1), 4,051-4,001 (hoër orde multiplet, 2H, H-5, H-6), 2,200-2,401 (s, 1H, OH-6), 1,200-1,800 (m, 10H, sikloheksilideen), 0,800-1,000 (s, 9H, Bu^t), 0,010-0,025 (s, 6H, (CH₃)₂Si), ^{13}C 154,55 (>C=O), 112,90 [>C<(CH₂-)₂], 79,35, 79,20, 77,51, 76,33, 76,10, 69,87 [(CH-O)₆-Ins], 35,85, 33,39 [>C<(CH₂)₂(CH₂)₃], 25,66 [(CH₃)₃-C-], 24,97, 23,76, 23,42 [(CH₂)₃-(CH₂)₂>C<], 17,97 (-C(CH₃)₃), 4,68, 4,85 [(CH₃)₂>Si]. Benommering geskied soos in **Addendum 3** aangedui.

8.17 Bereiding van 5-*O*-ters-butiöldimetielsiliel-4-*O*-etoksikarboniel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (IV.VIII) in die afwesigheid van oplosmiddel.

'n Mengsel van 5-*O*-ters-butiöldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII) (0,4 g, 1,01 mmol) en Bu₂SnO (0,32 g, 1,29 mmol) in toluen (30cm³) is vir 30 minute onder terugvloei, m.b.v. 'n *Dean-Stark*-apparaat om water te verwyder, verhit waarna alle oplosmiddel afgedisilleer en die resulterende reaksiemengsel toegelaat is om kamertemperatuur te bereik. Vervolgens is trifosgeen (0,13 g, 0,4 mmol) bygevoeg waarna daar vir 20 ure by 50°C geroer is voordat imidasool (0,073 g, 1,07 mmol) en EtOH (15cm³) bygevoeg en vir 'n verdere 30 min geroer is. Na blitschromatografie (1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 2:3, 1:1, 2:1, 100:0 etielasetaat:petroleumeter) is 0,3 g van 'n mengsel wat deur kmr-spektroskopie gekarakteriseer is as 5-*O*-ters-butiöldimetielsiliel-4-*O*-etoksikarboniel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (IV.VIII) (hoof) ^1H -kmr δ 4,876 (t, $^3J_{4,5}\approx^3J_{4,3}\approx 8,8$ Hz, H-4), 4,419 (hoër orde multiplet, 1H, H-2), 4,212 (dk, 2H, $^3J_{\text{H,H}}=7,2$ Hz (OCH₂CH₃)), 4,018 (m, 1H, H-1), 3,811 (ddd, 1H, $^3J_{3,2}=3,2$ en $^3J_{3,4}=7,9$ Hz, H-3), 3,716 (t, 1H, $^3J_{6,1}\approx^3J_{6,5}=8,3$ Hz, H-6), 3,433 (dd, 1H, $^3J_{5,6}=9,5$ en $^3J_{5,4}=9,1$ Hz, H-5), 2,338 (d, 2H, $^3J_{\text{OH},3}\approx 10,4$ Hz, OH-3), 2,320 (s, OH-6), 1,777-1,350 (m, 10H, sikloheksilideen), 1,320 (t, 3H, $^3J_{\text{H,H}}=7,1$ Hz, OCH₂CH₃), 0,885 (s, 9H, Bu^t), 0,116 en 0,098 (2x s, 2x 3H, Si(CH₃)₃), 0,098, ^{13}C 155,29 (>C=O), 110,98 [>C<(CH₂-)₂], 78,76, 77,70, 75,98, 74,91, 72,95, 69,95, [(CH-O)₆], 64,28 (OCH₂CH₃), 37,73, 34,86 [>C<(CH₂)₂(CH₂)₃],

25,73 [(CH₃)₃-C-], 25,64, 24,00, 23,64 [(CH₂)₃-(CH₂)₂>C<], 18,117 (>C<), 14,24 (OCH₂CH₃) -4,47, -4,87 [(CH₃)₂>Si] (0,3 g, 69 %) en 'n nuwe komponent **5-O-*ters*-butioldimetielsiliel-4-O-karboniel-1,2-O-sikloheksilideen-mio-inositol** (IV.VII) wat volgens kmr data (¹H en ¹³C) identies is aan die produk in 8.16, volgens ¹H-integrasie 'n verhouding van 60:40. Benommering geskied soos in **Addendum 3** aangedui.

8.18 Bereiding van 5-O-*ters*-butioldimetielsiliel-4-O-etoksikarboniel-1,2-O-sikloheksilideen-mio-inositol (IV.VIII) met twee ekwivalente imidasool.

'n Mengsel van 5-O-*ters*-butioldimetielsiliel-1,2-O-sikloheksilideen-mio-inositol (II.VII) (0,4 g, 1,01 mmol) en Bu₂SnO (0,32 g, 1,29 mmol) in toluen (30cm³) is vir 30 minute onder terugvloei, m.b.v 'n *Dean-Stark*-apparaat om water te verwyder, verhit waarna die oplosmiddel afgedistilleer is en die resulterende reaksiemengsel toegelaat is om kamertemperatuur te bereik. Vervolgens is trifosgeen (0,13 g, 0,4 mmol) bygevoeg waarna daar vir 20 ure by 50°C geroer is voordat imidasool (0,138 g, 2,03 mmol) bygevoeg en vir 'n verdere ½ uur geroer is. Vervolgens is etanol (15cm³) bygevoeg en vir 'n verdere 30 minute geroer voordat die reaksiemengsel geblitschromatografeer (1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 2:3, 1:1, 2:1, 100:0 etielasetaat:petroleumeter) is om 0,26 g van 'n mengsel wat deur kmr-spektroskopie gekarakteriseer is as **5-O-*ters*-butioldimetielsiliel-4-O-etielkarboniel-1,2-O-sikloheksilideen-mio-inositol** (IV.VIII) identies aan die produk in 8.18. en **5-O-*ters*-butioldimetielsiliel-3,4-O-karboniel-1,2-O-sikloheksilideen-mio-inositol** (IV.VII) identies aan die produk in 8.16 weergegee.

8.19 Bereiding van 5-O-*ters*-butioldimetielsiliel-4-O-etoksikarboniel-1,2-O-sikloheksilideen-mio-inositol (IV.VIII) sonder imidasool opgewerk.

'n Mengsel van 5-O-*ters*-butioldimetielsiliel-1,2-O-sikloheksilideen-mio-inositol (II.VII) (1,0 g, 2,67 mmol) en Bu₂SnO (0,8 g, 3,21 mmol) in toluen (30cm³) is vir 30 minute onder terugvloei m.b.v 'n *Dean-Stark*-apparaat, om water te verwyder, verhit waarna die oplosmiddel afgedistilleer is en die resulterende reaksiemengsel toegelaat

is om kamertemperatuur te bereik. Vervolgens is trifosgeen (0,27 g, 0,9 mmol) bygevoeg waarna daar vir 20 ure by 50°C geroer is voordat EtOH (35cm³) bygevoeg en vir 'n verdere 5 uur geroer is. Die ru mengsel is geblitschromatografeer (1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 2:3, 1:1, 2:1, 100:0 etielasetaat:petroleumeter) om **5-O-*ters*-butioldimetielsiliel-4-O-etoksikarboniel-1,2-O-sikloheksilideen-mio-inositol** (V.VIII) (0,63 g, 53 %) wat volgens kmr-data (¹H en ¹³C) identies is aan die produk in 8.17.

8.20 Bereiding van **5-O-*ters*-butioldimetielsiliel-3,4-O-karboniel-1,2-O-sikloheksilideen-mio-inositol** (IV.VII) d.m.v oksalielchloried.

'n Suspensie van **5-O-*ters*-butioldimetielsiliel-1,2-O-sikloheksilideen-mio-inositol** (II.VII) (0,65 g, 1,74 mmol) en Bu₂SnO (0,52 g, 2,1 mmol) is vir 30 minute in toluen onder terugvloei, m.b.v. 'n *Dean-Stark*-apparaat, om water te verwyder, verhit waarna toluen met etanolvrye CHCl₃ (15cm³) vervang is. By die resulterende reaksiemengsel onder 'n argonatmosfeer is oksalielchloried (0,29 cm³, ~ 2,33 mmol) gevoeg. Die reaksie is deurgaans met dunlaagchromatografie gemonitor, waarna die ru mengsel op 'n kolom aangebring en geblitschromatografeer (1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 2:3, 1:1, 2:1, 100:0 etielasetaat:petroleumeter) is om **5-O-*ters*-butioldimetielsiliel-3,4-O-karboniel-1,2-O-sikloheksilideen-mio-inositol** (IV.VII) (0,03 g, 4,3 %) identies aan die produk in 8.16 te lewer.

8.21 Bereiding van **5-O-*ters*-butioldimetielsiliel-3,4-O-karboniel-1,2-O-sikloheksilideen-mio-inositol** (IV.VII)

'n Suspensie van **5-O-*ters*-butioldimetielsiliel-1,2-O-sikloheksilideen-mio-inositol** (II.VII) (5,74 g; 18,4 mmol) en dibutieltinoksied (4,6 g; 18,4 mmol) is vir 'n uur in toluen (100 cm³) onder terugvloei m.b.v. 'n *Dean Stark*-apparaat, om water te verwyder verhit, waarna die oplosmiddel afgedistilleer is en die reaksiemengsel toegelaat is om kamertemperatuur te bereik. Vervolgens is trifosgeen (2,3 g; 7,7 mmol) bygevoeg en vir 'n uur by 50°C verhit voordat etanol (100 cm³) bygevoeg en vir 'n verdere halfuur by 50°C geroer is. Die resulterende reaksiemengsel is ingedamp en die residu is op silikagel geadsorbeer ten einde **5-O-*ters*-**

butioldimetielsiliel-3,4-O-karboniel-1,2-O-sikloheksilideen-mio-inositol (IV.VII) d.m.v. blitschromatografie (1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 2:3, 1:1, 2:1, 100:0 etielasetaat:petroleumeter) te lewer (4,0 g; 65 %), identies aan die produk in 8.16 en **5-O-ters-butioldimetielsiliel-6-O-etoksikarboniel-3,4-O-karboniel-1,2-O-sikloheksilideen-mio-inositol** (0,5 g) $^1\text{H-kmr}$ 4,964 (dd, 1H, $^3J_{4,3}=3,2$ en $^3J_{4,5}=1,9$ Hz, H-4), 4,757 (dd, 1H, $^3J_{2,3}=6,8$ en $^3J_{2,1}=3,3$ Hz, H-2), 4,680 (dd, 1H, $^3J_{6,1}=12,4$ en $^3J_{6,5}=8,14$ Hz, H-6), 4,505 (ddd, 1H, $^3J_{3,2}=6,9$ en $^3J_{3,4}=3,1$ en $^4J_{3,5}=0,9$ Hz, H-3), 4,390 (dd, 1H, $^3J_{1,6}=12,4$ en $^3J_{1,2}=3,3$ Hz, H-1), 4,240 (kd, 2H, $^3J_{\text{H,H}}=7,2$ nie-ekwivalente OCH_2CH_3), 4,136 (ddd, 1H, $^3J_{5,6}=8,1$ en $^3J_{5,4}=1,8$ en $^4J_{5,3}=1,0$ Hz, H-5), 1,813 (m, 10H, sikloheksilideen), 1,329 (t, 3H, $^3J_{\text{H,H}}=7,1$ Hz, OCH_2CH_3), 0,901 (s, 9H, Bu^t), 0,131 en 0,126 (2x s, 2x 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) is as oorgereageerde neweproduk geïdentifiseer. Benommering geskied soos in **Addendum 3** aangedui.

8.22 Kamfanoïlering van **5-O-ters-butioldimetielsiliel-3,4-O-karboniel-1,2-O-sikloheksilideen-mio-inositol** (IV.VII).

'n Oplossing van karbonaat (IV.VII) (1 g, 2,5 mmol), DMAP (0,03 g, 0,27 mmol), Et_3N (0,75 g, 7,4 mmol) en (*S*)-(-)-kamfanoïelchloried (0,65 g, 3 mmol) in dichlorometaan (15 cm^3) is vir 3 ure by 40°C geroer terwyl die reaksie m.b.v. dunlaagchromatografie gevolg is. Die reaksiemengsel is direk op silikagel geadsorbeer en geblitschromatografeer (1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 2:3, 1:1, 2:1, 100:0 etielasetaat:petroleumeter) om **5-O-ters-butioldimetiël-6-O-(S)-kamfanoïel-3,4-O-karboniel-1,2-O-sikloheksilideen-D-mio-inositol** (V.I) (nie-polêre diastereomeer) (0,56 g, 38 %) smpt $132,7^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{26,3} = -69,2^\circ$, ν_{maks} 1759 ($>\text{C}=\text{O}$), 1800 (laktoon), 19470 cm^{-1} (karbonaat), m/z 580, 523, 479, 385, 354, 281, 211, 183 (100%), 109, 43 $^1\text{H-kmr}$ δ 5,300 (dd, 1H, $^3J_{6,1}=3,8$ en $^3J_{6,5}=2,7$ Hz, H-6), 4,775 (dd, 1H, $^3J_{2,1}=6,5$ en $^3J_{2,3}=3,0$ Hz, H-2), 4,723 (dd, 1H, $^3J_{4,3}=12,4$ en $^3J_{4,5}=8,4$ Hz, H-4), 4,405 (dd, 1H, $^3J_{3,4}=12,3$ en $J_{3,2}=3,3$ Hz, H-3), 4,410 (td, 1H, $^3J_{1,2}\approx^3J_{1,6}\approx 6,6$ en $^4J_{1,5}=0,9$ Hz, H-1), 4,098 (ddd, 1H, $^3J_{5,4}=8,9$ en $^3J_{5,6}\approx 2,5$ en $^4J_{5,1}=0,5$ Hz, H-5), 2,450 (m, 1 H, kamfer), 2,008 (m, 2H, kamfer), 1,820-1,420 (m, 11H, sikloheksilideen en kamfer), 1,140, 1,080 en 0,970 (3x s, 3x 3H, 3x kamfer- CH_3), 0,900 (s, 9H, t-Bu), 0,120 (s, 3H, CH_3 van Si), 0,121 en 0,113 (2x s, 3x 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), ^{13}C 178,38 (C-6'), 166,500 (C-1'), 154,473 ($>\text{C}=\text{O}$), 113,840 [$>\text{C}-(\text{CH}_2)_2$], 90,810 (C-2'), 79,240 (C-4), 78,19 (C-6), 77,28 (C-1), 76,15 (C-3), 74,51 (C-5), 69,93 (C-2) 55,05 en 54,870 (C-5' en 7'), 35,74

en 33,48 [$>C<(CH_2)_2(CH_2)_3$], 30,92 en 28,910 (C-3' en 4'), 25,63 [$(CH_3)_3-C-$], 24,98, 23,79, 23,45 [$(CH_2)_3-(CH_2)_2>C<$], 17,93 [$Si(CH_3)_2$], 16,58 en 16,30 (C-8' en C-9'), 9,721 (C-10'), -4,890 en -4,970 [$(CH_3)_2>Si$], en **5-O-*ters-butieldimietiel-6-O-(S)-kamfanoïel-3,4-O-karboniel-1,2-O-sikloheksilideen-L-mio-inositol*** (V.II) (polêre diastereomeer) (0,5 g, 34 %) smpt 154-155°C, $[\alpha]_D^{26,3} = +22,4^\circ$, v_{maks} 1744 ($>C=O$), 1806 (laktoon), 1995 cm^{-1} (karbonaat), C 60.11 en H 7.90 %, $C_{29}H_{44}O_{10}Si$ vereis C 59.98 en H 7.64, m/z 580, 523, 479, 437, 342, 281, 211, 183, 109, 28, 1H -kmr δ 5,290 (dd, 1H, $^3J_{6,1}=3,1$ en $^3J_{6,5}=1,3$ Hz, H-6), 4,815 (dd, 1H, $^3J_{2,1}=7,0$ en $^3J_{2,3}=3,3$ Hz, H-2), 4,735 (dd, 1H, $^3J_{4,3}=12,5$ en $^3J_{4,5}=8,0$ Hz, H-4), 4,485 (ddd, 1H, $^3J_{1,2}=7,1$ en $^3J_{1,6}=3,9$ en $^4J_{1,5}=1,0$ Hz, H-1), 4,385 (dd, 1H, $^3J_{3,4}=12,6$ en $^3J_{3,2}=3,3$ Hz, H-3), 4,065 (td, 1H, $^3J_{5,4}=7,8$ en $^3J_{5,6}\approx^4J_{5,1}\approx 1,33$ Hz, H-5), 2,490-2,390 (m, 1H, kamfer), 2,090-1,920 (m, 2H, kamfer), 1,790-1,430 (m, 11H, sikloheksilideen en kamfer), 1,140, 1,080 en 0,980 (3x s, 3x 3H, 3x kamfer- CH_3), 0,910 (s, 9H, t-Bu), 0,130 en 0,120 [2x s, 3x 3H, $Si(CH_3)_2$], ^{13}C -kmr 178,17 (C-6'), 166,41 (C-1'), 154,47 ($>C=O$), 113,45 [$>C<(CH_2)_2$], 90,62 (C-2'), 79,26 (C-6), 77,54 (C-4), 76,49 (C-3), 75,71 (C-1), 75,12 (C-5), 69,420 (C-2), 55,07 en 54,84 (C-5' en C-7'), 35,34, 32,95 [$>C<(CH_2)_2(CH_2)_3$], 31,02 (C-3'), 28,89 (C-4'), 25,61 [$(CH_3)_3-C-$], 24,99, 23,740, 23,38 [$(CH_2)_3-(CH_2)_2>C<$], 17,89 [$Si(CH_3)_2$], 16,89 en 16,79 (C-8' en C-9'), 14,48 (C-10'), -4,96 [$(CH_3)_2>Si$]. Benommering geskied soos in **Addendum 3** aangedui. Volledige infrarooispektra word in **Addendum 2** aangegee.

8.23 Reduksie van **5-O-*ters-butieldimietielsiliel-3,4-O-karboniel-6-O-kamfanoïel-1,2-O-sikloheksilideen-mio-inositol*** m.b.v. DIBAL-H.

By 'n oplossing van die nie-polêre diastereomeer van die karbonaat (V.I) (0,1 g, 0,172 mmol) in THF (5 cm^3) is DIBAL-H (1M) (1,2 cm^3 , 1,21 mmol) by $-78^\circ C$ gedrup. Die temperatuur is vir 'n halfuur gehandhaaf voordat die reaksiemengsel toegelaat is om kamertemperatuur te bereik. Na 2 ure is die temperatuur weer tot $-78^\circ C$ verlaag om 'n verdere porsie DIBAL-H (0,5 cm^3 , 0,5 mmol) by te voeg. Nadat vir 'n verdere halfuur by kamertemperatuur geroer is, is die reaksie geblus deur etanol by te voeg. Die reaksiemengsel is op silikagel geadsorbeer en geblitschromatografeer (1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 2:3, 1:1, 2:1, 100:0 etielasetaat:petroleumeter) om **5-O-*ters-butieldimietielsiliel-6-O-(S)-kamfanoïel-1,2-O-sikloheksilideen-L-mio-inositol*** (V.III) (0,040 g, 42%) 1H -kmr δ 5,303 (dd, 1H, $^3J_{6,5}=10,1$ en $^3J_{6,1}=8,1$ Hz, H-6),

4,463 (dd, 1H, $^3J_{2,1}=5,1$ en $^3J_{2,3}=3,8$ Hz, H-2), 4,083 (dd, 1H, $^3J_{1,6}=7,8$ en $^3J_{1,2}=4,8$ Hz, H-1), 3,840 (dd, 1H, $^3J_{4,3}=9,9$ en $J_{4,5}=8,3$ Hz, H-4), 3,778 (dd, 1H, $^3J_{3,4}=9,5$ en $^3J_{3,2}=4,0$ Hz, H-3), 3,520 (dd, 1H, $^3J_{5,6}=10,3$ en $^3J_{5,4}=8,5$ Hz, H-5), 2,560-2,440 (m, 1 H, kamfer), 2,082-1,860 (m, 1H, kamfer), 1,880-1,24 (m, 13H, sikloheksilideen en kamfer), 1,130, 1,050 en 1,040 ((3x s, 3x 3H, 3x kamfer-CH₃), 0,870 (s, 9H, Bu[†]), 0,140 en 0,100 [2x S, 2x 3H, Si(CH₃)₂]. Benommering geskied soos in **Addendum 3** aangedui.

8.24 Bereiding van 3,4-*O*-allilideen-5-*O*-ters-butiöldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (VI.III).

'n Suspensie van van 5-*O*-ters-butiöldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (II.VII) (1,00 g, 2,67mmol) en Bu₂SnO (0,67g, 2,69mmol) is vir 30 minute in toluen (30cm³) m.b.v. 'n *Dean-Stark*-apparaat onder terugvloei verhit. Die toluen is so ver as moontlik afgedistilleer en met THF vervang voordat akriolëndiasetaat (0,85 g, 5,3mmol) en tetrakis(trifenilfosfen)palladium(0) (0,3 g, 0,26 mmol) bygevoeg en by 60°C geroer is. Die reaksie is vir 5½ uur m.b.v. dunlaagchromatografie gemonitor. Die reaksiemengsel is op silikagel geadsorbeer en geblitschromatografeer (1:10, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 2:3, 1:1, 2:1, 100:0 etielasetaat:petroleumeter) om **3,4-*O*-allilideen-5-*O*-ters-butiöldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (VI.III)** (0,9 g, 82%) ¹H-kmr δ 5,949 (ddd, 1H, $^3J_{2',3b}=17,0$ en $^3J_{2',3a}=10,2$ en $^3J_{2',1'}=5,4$ Hz, H-2'), 5,605 (d, 1H, $^3J_{1',2'}=5,5$ Hz, H-1'), 5,530 (ddd, 1H, $^3J_{3'b,2'}=17,1$ en $^2J_{3'a,3'b}=1,6$ en $^4J_{3'b,1'}=1,0$ Hz, H-3'b), 5,348 (ddd, 1H, $^3J_{3'a,2'}=10,2$ en $^2J_{3'a,3'b}=1,6$ en $^3J_{3'a,1'}=0,8$ Hz, H-3'a), 4,690 (dd, 1H, $^3J_{2,1}=5,5$ en $^3J_{2,3}=3,2$ Hz, H-2), 4,220 (t, 1H, $^3J_{1,6}\approx^3J_{1,2}\approx 5,7$ Hz, H-1), 3,880 (t, 1H, $^3J_{4,3}\approx^3J_{4,5}\approx 9,4$ Hz, H-4), 3,743 (dd, 1H, $^3J_{6,5}=7,07$, $^3J_{6,1}\approx 5,7$ en $^3J_{6,OH}=2,2$ Hz, H-6), 3,690 (dd, 1-H, $^3J_{3,4}=10,1$ en $^3J_{3,2}\approx 2,90$ Hz, H-3), 3,675 (dd, 1H, $^3J_{5,4}=8,2$ en $^3J_{5,6}=7,0$ Hz, H-5), 2,345 (d, 1H, $^3J_{OH,6}=2,8$ Hz, OH-6), 1,360-1,770 (m, 10H, sikloheksilideen), 0,920 (s, 9H, Bu[†]), 0,150 en 0,130 [2x s, 2x 3H, Si(CH₃)₂], ¹³C 135,29 (C-2'), 119,54 (C-3'), 113,16 [$>C<(CH_2)_2$], 106,08 (C-1'), 80,66, 80,08, 77,77, 75,86, 75,28 en 71,96 (C-1,2,3,4,5,6-Ins), 37,58 en 35,11 [$>C<(CH_2)_2(CH_2)_3$], 25,98 (Bu[†]), 25,14, 24,03 en 22,63 [$>C<(CH_2)_2(CH_2)_3$], 18,29 (-C(CH₃)₃), -4,31 en -4,481 [(CH₃)₂>Si]. Benommering geskied soos in **Addendum 3** aangedui.

8.25 Kamfanoëling van 3,4-*O*-allilideen-5-*O*-*ters*-butiëldimetiëlsiliel-6-*O*-kamfanoël-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (VI.III).

'n Oplossing van 3,4-*O*-allilideen-5-*O*-*ters*-butiëldimetiëlsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (VI.III) (3,99 g, 9,67 mmol), DMAP (0,12 g, 0,098 mmol), Et₃N (2,93 g, 29 mmol) en (*S*)-(-)-kamfanoëlchloried (2,2 g, 10,15 mmol) is oornag by 60°C geroer. Die gevormde twee diastereomere is m.b.v. blitschromatografie (1:10, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 2:3, 1:1, 2:1, 100:0 etielasetaat:petroleumeter) geskei om **3,4-*O*-allilideen-5-*O*-*ters*butiëldimetiëlsiliel-6-*O*-(*S*)-kamfanoël-1,2-*O*-sikloheksilideen-*D*-*mio*-inositol (VI.IV)** (nie-polêre diastereomeer) (2,9 g, 50 %) smpt 109,6°C [α]_D^{26,5} = -18,8, ν_{maks} 1741 (>C=O), 1784 cm⁻¹ (laktoon), m/z 592 (M⁺), 535, 491, 437, 337, 281, 227, 167, 109, 43 (100%), ¹H-kmr δ 5,950 (ddd, 1H, ³J_{2',3'b}=17,4 en ³J_{2',3'a}=10,4 en ³J_{2',1'}=5,6 Hz, H-2'), 5,620 (d, 1H, ³J_{1',2'}=5,7 Hz, H-1'), 5,532 (ddd, 1H, ³J_{4',3'b}=17,1 en ²J_{3'b,3'a}=1,51 en ⁴J_{3'b,1'}=0,7 Hz, H-3'b), 5,350 (ddd, 1H, ³J_{3'a,2'}≈11,8 en ²J_{3'a,3'b}=1,6 en ⁴J_{3'a,1'}=0,8 Hz, H-3'a), 5,310 (t, 1H, ³J_{6,1}=12,1 en ³J_{6,5}=6,1 Hz, H-6), 4,675 (dd, 1H, ³J_{2,1}=5,6 en ³J_{2,3}=3,3 Hz, H-2), 4,260 (t, 1H, ³J_{1,6}=11,3 en ³J_{1,2}=5,6 Hz, H-1), 4,000 (t, 1H, ³J_{4,5}≈9,1 en ³J_{4,3}≈9,07 Hz, H-4), 3,898 (dd, 1H, ³J_{5,4}=9,1 en ³J_{5,6}=6,3 Hz, H-5), 3,690 (dd, 1-H, ³J_{3,4}=9,8 en ³J_{3,2}=3,0 Hz, H-3), 2,477 (m, 1H, kamfer) 1,2-1,805 (m, 13H, sikloheksilideen en kamfer), 1,130, 1,060, 1,010 (3x s, 3x 3H, 3x kamfer CH₃), 0,870 (s, 9H, Bu^t), 0,120 en 0,080 [2x s, 2x 3H, Si(CH₃)₂], **3,4-*O*-allilideen-5-*O*-*ters*butiëldimetiëlsiliel-6-*O*-(*S*)-kamfanoël-1,2-*O*-sikloheksilideen-*L*-*mio*-inositol (VI.V)** (polêre diastereomeer) (2,4 g, 42 %) smpt 96,8°C, [α]_D^{26,5} = -11,7, ν_{maks} 1760 (>C=O), 1790 cm⁻¹ (laktoon), m/z 592 (M⁺), 535, 491, 437, 354, 281, 227, 182, 109 (100%), 43, ¹H-kmr δ 5,928 (ddd, 1H, ³J_{2',3'b}=17,3 en ³J_{2',3'a}=10,6 en ³J_{2',1'}=5,8 Hz, H-2'), 5,600 (d, 1H, ²J_{1',2'}=5,48 Hz, H-1'), 5,525 (ddd, 1H, ³J_{3'b,2'}=17,0 ²J_{3'a,3'b}=1,6 en ⁴J_{3'b,1'}=0,7 Hz, H-3'b), 5,340 (ddd, 1H, ³J_{3'a,2'}=9,5 en ²J_{3'a,3'b}=1,5 en ³J_{3'a,1'}=0,8 Hz, H-3'a), 5,283 (t, 1H, ³J_{6,1}≈³J_{6,5}≈4,1 Hz, H-6), 4,725 (dd, 1H, ³J_{2,1}=6,2 en ³J_{2,3}=3,3 Hz, H-2), 4,346 (ddd, 1H, ³J_{1,2}=6,3 en ³J_{1,6}=4,2 en ⁴J_{1,5}=0,5 Hz, H-1), 4,028 (dd, 1H, ³J_{4,3}=10,4 en ³J_{4,5}=8,3 Hz, H-4), 3,910 (ddd, 1H, ³J_{5,4}=8,3, ³J_{5,6}=3,2 en en ⁴J≈0,5 Hz, H-5), 3,693 (dd, 1H, ³J_{3,4}=10,1 en ³J_{3,2}=3,3 Hz, H-3), 2,477 (m, 1H, kamfer-CH₃), 1,9-2,1 (m, 2H, kamfer-CH₂) 1,305-1,805 (m, 1H, sikloheksilideen en kamfer), 1,130, 1,080 en 1,000 (3x s, 3x 3H, 3x

kamfer CH₃), 0,890 (s, 9H, Bu¹), 0,110 en 0,100 (2x s, 2x 3H, Si(CH₃)₂). Benommering geskied soos in **Addendum 3** aangedui. Infrarooispektra word in **Addendum 2** aangegee.

8.26 Bereiding van *5-O-*ters*-butiöldimetielsiliel-6-O-(S)-kamfanoël-1,2-O-sikloheksilideen-L-mio-inositol (VI.VI)*

'n Suspensie van *3,4-O-allilideen-5-O-*ters*-butiöldimetielsiliel-6-O-(S)-kamfanoël-1,2-O-sikloheksilideen-L-mio-inositol (VI.IV)* (0,45 g, 0,76 mmol) en Rh(PPh₃)₃Cl (0,007 g, 0,0076 mmol) in etanol (96 %) is onder terugvloei verhit. Die reaksie is deurgaans met dunlaagchromatografie gevolg. Na 89½ ure is die reaksie blitschromatografie (1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 2:3, 1:1, 2:1, 100:0 etielasetaat:petroleumeter) gesuiwer om *5-O-*ters*-butiöldimetielsiliel-6-O-(S)-O-kamfanoël-1,2-O-sikloheksilideen-L-mio-inositol (VI.VI)* (0,35 g, 83 %) ¹H-kmr δ 5,305 (dd, 1H, ³J_{6,5}=10,1 en ³J_{6,1}=8,04 Hz, H-6), 4,463 (dd, 1H, ³J_{2,1}=5,0 en ³J_{2,3}=4,0 Hz, H-2), 4,083 (dd, 1H, ³J_{1,6}=7,8 en ³J_{1,2}=4,9 Hz, H-1), 3,840 (ddd, 1H, ³J_{4,5}=10,3, J_{4,3}=9,5 en ³J_{4,OH}=2,3 Hz, H-4), 3,777 (ddd, 1H, ³J_{3,4}=9,5, ³J_{3,2}=4,0 en ³J_{3,OH}=5,6 Hz, H-3), 3,520 (dd, 1H, ³J_{5,4}=10,1 en ³J_{5,6}=8,6 Hz, H-5), 2,610 (d, 1H, ³J_{OH,3}=5,8 Hz, OH-3), 2,535 (d, 1H, ³J_{OH,4}=2,3 Hz, OH-4) 2,562-2,460 (m, 1H, kamfer-CH₂), 2,060-1,780 (m, 1H, kamfer-CH₃), 1,704-1,200 (m, 12H, sikloheksilideen en kamfer), 1,130, 1,050 en 1,040 (s, 3H, metiel van kamfer), 0,880 (s, 9H, Bu¹), 0,140 (3x s, 3x 3H, 3x kamfer CH₃), 0,110 (2x s, 2x 3H, Si(CH₃)₂). Benommering geskied soos in **Addendum 3** aangedui.

8.27 Bereiding van *5-O-*ters*-butiöldimetielsiliel-6-O-(S)-kamfanoël-1,2-O-sikloheksilideen-D-mio-inositol (VI.VI)*

'n Suspensie van *3,4-O-allilideen-5-O-*ters*-butiöldimetielsiliel-6-O-(S)-kamfanoël-1,2-O-sikloheksilideen-mio-inositol (VI.V)* (0,1 g, 0,24 mmol) en Rh(PPh₃)₃Br (0,024 g, 0,024 mmol) is vir 36 uur in 95 % etanol (10cm³) onder terugvloei verhit. Die reaksie is deurgaans m.b.v. dunlaagchromatografie gemonitor. Die ru mengsel is op silikagel geadsorbeer en geblitschromatografeer (1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 2:3, 1:1, 2:1, 100:0 etielasetaat:petroleumeter) om rein *5-O-*ters*-butiöldimetielsiliel-6-O-(S)-kamfanoël-1,2-O-sikloheksilideen-D-mio-inositol (VI.VI)* (0,07 g, 75%) te lewer wat identies is

aan die produk in 8.23 gerapporteer. Benommering geskied soos in **Addendum 3** aangedui.

8.28 Sintese van 1,2-benseendimetanol (VII.I) d.m.v NaBH_4/I_2 reduksie.²¹²

'n Oplossing van ftaalsuur (5,0 g, 60,2 mmol) in THF (90 cm³) is gedurende 10 minute by 'n suspensie van NaBH_4 (2,73 g, 72,2 mmol) in THF (90 cm³) gedrup. Nadat die aanvanklike gasontwikkeling opgehou het is daar vir 'n verdere 10 minute by kamertemperatuur geroer. 'n Oplossing van I_2 (7,64 g, 30,1 mmol) in THF (90 cm³) is vervolgens gedurende 10 minute bygedrup. Hewige gasontwikkeling vind plaas voordat die reaksiemengsel liggeel gekleur raak. Nadat daar vir 45 minute by kamertemperatuur geroer is, is vir 'n verdere 2¼ uur by 40°C geroer voordat die reaksiemengsel toegelaat is om kamertemperatuur te bereik. Vervolgens is HCl (30 cm³, 3M) bygedrup, die THF afgedamp en die waterige oplossing met eter (3x 50 cm³) geëkstraheer. Die gekombineerde organieselaag is met NaOH (3 x 50 cm³, 3M) gewas, op MgSO_4 gedroog, die oplosmiddel afgedamp en die residu d.m.v. blitschromatografie gesuiwer (1:3, 1:2, 2:3, 1:1, 2:1, 100:0 etielasetaat:petroleumeter) om 1,2 benseendimetanol, smpt 63-65°C (lit 66°C) (1,48 g, 35 %) te lewer. ¹H-kmr δ 7,290 (s, 4H, Ar), 4,625 (s, 4H, 2x $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3,290 (breë s, 2H, 2x OH). ¹H-kmr litt¹¹⁶7,275 (m, 5,020 (OH), 4,582 (CH_2Ph)). Struktuur word in **Addendum 3** aangegee.

8.29 Sintese van 1,2-benseendimetanol (VII.I) d.m.v LiAlH_4 reduksie.

'n Oplossing van dibutielftalaat (5 g, 18 mmol) in THF (10 cm³) is gedurende 10 minute by 'n suspensie van LiAlH_4 (0,82 g, 22 mmol) en THF (20 cm³) wat reeds vir 10 minute by kamertemperatuur geroer is gedrup. Daar is vir 'n verdere 10 minute geroer nadat gasontwikkeling gestaak het. Die resulterende reaksiemengsel is vir 'n verdere 2 uur by 50°C geroer. Vervolgens is die reaksiemengsel toegelaat om kamertemperatuur te bereik voordat gefiltreer en die oplosmiddel afgedamp is. Die gevormde ru kristalle is d.m.v. blitschromatografie (1:4, 1:3, 1:2, 2:3, 1:1, 2:1, 100:0 etielasetaat:petroleumeter) gesuiwer om 1,2- benseendimetanol (1,09 g, 45 %) as wit kristalle te lewer wat identies is aan die produk in 8.28 berei.

8.30 Sintese van 1,2-benseendimetanol d.m.v. BH_3SMe_2 .²¹³

By 'n 0°C -oplossing van ftaalsuur (1,0 g, 6,02 mmol) in THF (20 cm^3) is boraandimetielsulfiedkompleks (2 M in dietieleter, $7,8\text{ cm}^3 \sim 16\text{ mmol}$) gedurende 15 minute gedrup. Die resulterende wit suspensie is vir 5 uur by kamertemperatuur geroer, waarna 'n 1:1 mengsel van $\text{H}_2\text{O}:\text{THF}$ bygedrup is. Vervolgens is die waterlaag met K_2CO_3 versadig, met CHCl_3 geëkstraheer en die organieselaag ingedamp om benseendimetanol (VII.I) (0,57 g, 68 %) identies aan 8.28 te vorm

8.31 Sintese van 2-diëtielamino-5,6-benso-1,3,2-dioksafosfepaan (VII.II)

'n Suspensie van 1,2-benseendimetanol (1,0, 7,2 mmol) en heksaetielfosfortriamied (2,1 g, 8,49 mmol) is by 60°C verhit totdat dit homogeen geraak het. Die resulterende reaksiemengsel is na 'n bolletjiedistillasie-apparaat oorgebring waarna dit onder hoë vakuum gedistilleer ($150^\circ\text{C}/0,08\text{ mmHg}$) is om 2-diëtielamino-5,6-benso-1,3,2-dioksafosfepaan (VIII.II) (1,05 g, 59 %) as 'n helder vloeistof te lewer. ^1H -kmr δ 7,259 (m, 4H, Ar), 5,190 (d, 1H, $^2J = 13,8\text{ Hz}$, $-\text{CH}_2\text{Ar}$), 5,167 (d, 1H, $^2J = 13,8$, $-\text{CH}_2\text{Ar}$), 4,942 (d, 1H, $^3J = 13,8\text{ Hz}$, $-\text{CH}_2\text{Ar}$), 4,877 (d, 1H, $^3J = 13,9\text{ Hz}$, $-\text{CH}_2\text{Ar}$), 3,179 (k, 2H, $^3J = 7,0\text{ Hz}$, CH_2CH_3), 3,158 (k, 2H, $^3J = 7,1$, CH_2CH_3), 1,090 (t, 6H, $^3J = 7,0\text{ Hz}$, 2x CH_2CH_3), ^{13}C δ 138,64 (*ipso*-Ar), 128,49 en 128,23 ($=\text{CHAr}$), 66,00 en 65,85 (ArCH_2OP), 38,81 en 38,44 [$\text{N}-(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 15,04 [$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$].

LITERATUURVERWYSINGS

- 1 S. Hanessian, *Total Synth of Natural Products: The Chiron Approach*, Pergamon Press (New York) 1983.
- 2 M. W. Bredenkamp, *S. Afr. J. Chem.*, 1999, **52**, 56.
- 3 I. D. Jenkins, J. P. H. Verheyden en J. G. Moffat, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 4323.
- 4 D. Wagner, J. P. H. Verheyden en J. G. Moffat, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 24.
- 5 J. A. Zubieta en J. J. Zuckerman, *Prog. Inorg. Chem.*, 1978, **24**, 251.
- 6 A. G. Davies en P. J. Smith, in *Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry*, (H. J. Emeleus en H.G. Sharp, ed), Vol. 23, Academic Press (New York) 1980, p1.
- 7 T. S. Cameron, P. K. Bakshi, R. Thangarasa en T.B. Grindley, *Can. J. Chem.* 1992, **70**, 1623.
- 8 T. B. Grindley en R. Thangarasa, *Can. J. Chem.* 1990, **68**, 1007.
- 9 T. B. Grindley en X. Kong, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 5231.
- 10 T. B. Grindley en X. Kong, *Can. J. Chem.* 1994, **72**, 2405.
- 11 S. J. Blunden, P. J. Smith, P. J. Beynon en D. G. Gillies, *Carbohydr. Res.*, 1981, **88**, 9.
- 12 C. Crusado, M. Bernabe en M. Martín-Lomas, *J.Org. Chem.*, 1989, **54**, 465.
- 13 T. Ogawa, Y. Takahashi en M. Matsui, *Carbohydr. Res.*, 1982, **102**, 207.
- 14 A. Veyrières en J. Alais, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.*, 1981, 377.
- 15 C. Crusado en M. Martín-Lomas, *Carbohydr. Res.*, 1988, **175**, 193.
- 16 S. Roelens, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 5257.
- 17 S. Roelens, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II.*, 1988, 2105
- 18 X. Kong en T. B. Grindley, *Can. J. Chem.*, 1994, **72**, 2396.

- 19 S. David, A. Thiéffry, A. Veyrières, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.*, 1981, 1796.
- 20 C. W. Holzapfel, J. M. Koekemoer en C. F. Marais, *S. Afr. J. Chem.*, 1984, **37**, 19.
- 21 A. Morcuende, M. Ors, S. Valverde en B. Herradón, *J. Org. Chem.* 1996, **61**, 5264.
- 22 S. J. Danishefsky en R. Hungate, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 2486.
- 23 S. David en A. Thieffry, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.*, 1979, 1568
- 24 T. Ogawa en T. Kaburagi, *Carbohydr. Res.*, 1982, **103**, 53.
- 25 A. Fernandez-Mayoralas, A. Marra, M. Trumtel, A. Veyrières en P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.*, 1989, **188**, 81.
- 26 A. Martin, M. Païs en C. Monneret, *Carbohydr. Res.*, 1983, **113**, 21.
- 27 S. David en G. de Sennyey, *Carbohydr. Res.*, 1979, **77**, 79.
- 28 A. Haines, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 1976, **33**, 11.
- 29 R. Thangarasa, Ph.D. Tesis, Universiteit van Dalhousie, 1990.
- 30 C. W. Holzapfel, J. M. Koekemoer en C. F. Marais, *S. Afr. J. Chem.*, 1982, **35**, 80.
- 31 M. A. Nashed en L. Anderson, *Tetrahedron Lett.*, 1976, **39**, 3505.
- 32 T. Ogawa en M. Matsui, *Carbohydr. Res.*, 1987, **62**, C1.
- 33 T. Ogawa en M. Matsui, *Tetrahedron.*, 1981, **37**, 2363.
- 34 T. Ogawa, K. Kanato en M. Matsui, *Carbohydr. Res.*, 1978, **64**, C3.
- 35 T. Ogawa, K. Kanato, K. Sasajima en M. Matsui, *Tetrahedron.*, 1981, **37**, 2779.
- 36 T. Ogawa, K. Kitajima en T. Nukada, *Carbohydr. Res.*, 1983, **123**, C5.
- 37 A. Veyrières, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.*, 1981, 1626.
- 38 A. Toepfer en R. R. Schmidt, *J. Carbohydr. Chem.*, 1993, **12**, 809.
- 39 T. Ogawa, T. Nukada en M. Matsui, *Carbohydr. Res.*, 1982, **101**, 263.

- 40 R. L. Halcomb, M. D. Wittman, S. H. Olson, S. J. Danishefsky, J. Golik, H. Wong en D. Vyas, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 5080.
- 41 S. Valverde, S. Garcia-Ochoa en M. Martín-Lomas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1714.
- 42 V. Pedtretti, J-M. Mallet en P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.*, 1993, **244**, 247.
- 43 M. W. Bredenkamp, C. W. Holzapfel en F. Toerien, *Synth Comm.*, 1992, **22**, 2459.
- 44 G-J. Boons, G. H. Castle, J. A. Clase, P. Grice, S. V. Ley en C. Pinel, *Synlett.*, 1993, 913.
- 45 N. Nagashima en M. Ohno, *Chem. Pharm. Bull.*, 1991, **39**, 1972.
- 46 T. Mukaiyama, I. Tomioka en M. Shimizu, *Chem. Lett.*, 1984, 49.
- 47 R. M. Munavu en H. H. Szmant, *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 1832.
- 48 P. J. Garegg, L. Olsson en S. Oscarson, *J. Carbohydr. Chem.*, 1993, **12**, 955.
- 49 K. Zegelaar-Jaarsveld, G. A. van der Marel en J. H. van Boom, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 10 133.
- 50 D. A. Sawyer en B. V. L. Potter, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. I.*, 1992, 923.
- 51 C. Vogel, W. Steffan, A. Y. Ott, V. I. Betaneli, *Carbohydr. Res.*, 1992, **237**, 115.
- 52 M. A. Nashed, *Carbohydr. Res.*, 1978, **60**, 200.
- 53 T. Ekberg en G. Magnusson, *Carbohydr. Res.*, 1993, **246**, 119.
- 54 C. Monneret, R. Gagnet en J-C. Florent, *Carbohydr. Res.*, 1993, **240**, 313.
- 55 D-M. Gou, Y-C. Liu en C-S. Chen, *Carbohydr. Res.*, 1994, **24**, 809.
- 56 G-J. Boons, G. H. Castle, J. A. Clase, P. Grice, S. V. Ley en C. Pinel, *Synlett.*, 199, 764.
- 57 H. Qin en T. B. Grindley, *J. Carbohydr. Chem.*, 1996, **15**, 95.
- 58 D. J. Jenkins, B. V. L. Plotter, *Carbohydr. Res.*, 1994, **24**, 145.
- 59 J. E. T. Corrie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1993, 2161.

- 60 H-M. Liu, Y. Sato en Y. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.*, 1993, 491.
- 61 S. David, A. Thièffry en A. Veyrières, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. I.*, 1981, 1796.
- 62 S-K. Chung, Y. Ryu, Y-T. Chang, D. Wang en K. Kim, *Carbohydr. Res.*, 1994, **253**, 13.
- 63 S-K. Chung en Y. Ryu, *Carbohydr. Res.*, 1994, **258**, 145.
- 64 M. E. Haque, T. Kikuchi, K. Yoshimoto en Y. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.*, 1985, **33**, 2243.
- 65 S. Kosemura, S. Yamamura, H. Kukuta, J. Mizutani en K. Hasegawa, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 2653.
- 66 H. B. Mereyala en V. R. Kulkarni, *Carbohydr. Res.*, 1989, **187**, 154.
- 67 S. J. Danishefsky en R. Hungate, *J. Am. Chem Soc.*, 1986, **108**, 2486.
- 68 P. Jütten, J. Dornhagen en H-D. Scharf, *Tetrahedron*, 1987, 43, 4133.
- 69 R. S. Coleman en J. R. Fraser, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 358.
- 70 K. Takeo en K. Shibata, *Carbohydr. Res.*, 1984, **133**, 147.
- 71 K. Takeo, T. Nakaji en K Shinmitsu, *Carbohydr. Res.*, 1984, **133**, 275.
- 72 V. Pedretti, A. Veyrières en P. Sinaÿ, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 77.
- 73 H. M. Zuurmond, P. A. van der Klein, G. A. van der Marel en J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 2063.
- 74 R. F. Helm, J. Ralph en L. Anderson, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 7015.
- 75 H. M. Zuurmond, P. A. van der Klein, G. A. van der Marel en J. H. van Boom, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 6501.
- 76 R. Verduyn, M. Douwes, P. A. van der Klein, E. M. Möisinger, G. A. van der Marel en J. H. van Boom, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 7301.
- 77 Y. Tsuda, M. Nishimura, T. Kobayashi, Y. Sato en K. Kanemitsu, *Chem. Pharm. Bull.*, 1991, **39**, 2883.
- 78 D. Semeria, M. Philippe, J-M. Delaumeny, A-M. Sepulchre en S. D. Gero,

Synthesis, 1983, 710.

- 79 C. Jaramillo en M. Martín-Lomas, *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 2501.
- 80 S. L. Bender en R. J. Budhu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 9883.
- 81 V. A. Estevez en G. D. Prestwich, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 9885.
- 82 T. Sawada, R. Shirai, Y. Matsuo, Y. Kabuyama, K. Kimura, Y. Fukui, Y. Hashimoto en S. Iwasaki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, **5**, 2263.
- 83 J. Chen, G. Dormán en G. Prestwich, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 393.
- 84 J. E. McMurry en J. G. Rico, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 1169.
- 85 J. L. Chiara, W. Cabri en S. Hanessian, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 1125.
- 86 J. K. Herd, W. R. Mayberry en R. L. Snell, *Carbohydr. Res.*, 1982, **99**, 33.
- 87 J. P. Guidot, T. Le Gall en C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 6671.
- 88 J. L. Chiara en M. Martín-Lomas, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 2969.
- 89 W. Tegge en C. E. Ballou, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1989, **86**, 94.
- 90 S. D. Géro, *Tetrahedron Lett.*, 1966, **6**, 591.
- 91 D. Mercier, J. E. G. Barnett en S. D. Géro, *Tetrahedron*, 1969, **25**, 5681.
- 92 T. Akiyama, N. Takechi en S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 1433.
- 93 A. P. Kozikowski, A. H. Fauq, R. A. Wilcox en S. R. Nahorski, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 2279.
- 94 J. R. Falck en P. Yadagiri, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 5851.
- 95 J. R. Falck en A. Abdeli, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, **3**, 717.
- 96 D-A. Gou en C-S. Chen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, 2125.
- 97 A. E. Stepanov, O. B. Runova en G. Schlewer, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 5125.
- 98 K. S. Bruzik, J. Myers en M-D. Tsai, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 1009.

- 99 M. Jones, K. K. Rana, J. G. Ward en R. C. Young, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 5353.
- 100 J. G. Molotkovsky en L. D. Bergelson, *Tetrahedron Lett.*, 1971, **50**, 479.
- 101 S. Ozaki, Y. Watanabe, T. Ogasawara, Y. Kondo, N. Shiotani, H. Nishii en T. Matsuki, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 3157.
- 102 Y. Watanabe, T. Ogasawara, N. Shiotani en S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 2607.
- 103 S. Ozaki, Y. Kondo, H. Nakahira, S. Yamaoka en Y. Watanabe, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 4691.
- 104 Y. Watanabe, T. Ogasawara, H. Nakahira, T. Matsuki en S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 5259.
- 105 S. Ozaki, Y. Kondo, N. Shiotani, T. Ogasawara en Y. Watanabe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1992, 729.
- 106 D. C. Billington, R. Baker, J. J. Kulogowski en I. M. Mawer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 314.
- 107 J. P. Vacca, S. J. deSolms en J. R. Huff, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 3478.
- 108 J. G. Ward en R. C. Young, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 6013.
- 109 G. Lin en M-D. Tsai, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 3099.
- 110 J. P. Vacca, S. J. deSolms, J. R. Huff, D. C. Billington, R. Baker, J. J. Kulagowski en I. M. Mawer, *Tetrahedron*, 1989, **45**, 5679.
- 111 P. Westerduin, H. A. M. Willems en C. A. A. van Boeckel, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 6915.
- 112 C. E. Dreef, C. J. J. Elie, G. A. van der Marel en J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 955.
- 113 M. F. Boehm en G. D. Prestwich, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 5217.
- 114 T. Desai, A. Fernandez-Mayoralas, J. Gigg, R. Gigg en S. Payne, *Carbohydr. Res.*, 1990, **205**, 105.
- 115 G. R. Baker, D. C. Billington en D. Gani, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 3895.

- 116 D. Lampe, S. J. Mills en B. V. Plotter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1992, 2899.
- 117 S. Gottaz, J. S. Brimacombe en M. A. J. Ferguson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1993, 2945.
- 118 R. Aneja en A. Parra, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 525.
- 119 S. Roemer, M. T. Rudolf, C. Stadler en C. Schultz, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 411.
- 120 R. Madsen, U. E. Udodong, C. Roberts, D. R. Mootoo, P. Konradsson en B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 1554.
- 121 G. Baudin, B. I. Glänzer, K. S. Swaminathan en A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, 1988, **71**, 1367.
- 122 L. Ling, Y. Watanabe, T. Akiyama en S. Ozaki, 1992, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 1911.
- 123 L. Ling en S. Ozaki, *Carbohydr. Res.*, 1994, **256**, 49.
- 124 Y. Watanabe, T. Ogasawara en S. Ozaki, *Carbohydr. Res.*, 1994, **258**, 87.
- 125 P. Andersch en M. P. Schneider, *Tetrahedron Asymmetry*, 1993, **4**, 2135.
- 126 Y-C. Liu en C-S. Chen, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 1617.
- 127 D-M. Gou en C-S. Chen, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 721.
- 128 Y. Watanabe, T. Fujimoto, T. Shinohara en S. Ozaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1991, 428.
- 129 Y. Watanabe, A. Oka, Y. Shimizu en S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 2613.
- 130 R. Downham, P. J. Edwards, D. A. Entwistle, A. B. Hughes, K. S. Kim en S. V. Ley, *Tetrahedron Asymmetry*, 1995, **6**, 2403.
- 131 P. J. Edwards, D. A. Entwistle, C. Genicot, K. S. Kim en S. V. Ley, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 7443.
- 132 A. Aguiló, M. Martín-Lomas en S. Penadés, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 401.
- 133 K. S. Bruzik en M-D. Tsai, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 6361.

- 134 G. M. Salamonczyk en K. M. Pietrusiewicz, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 6167.
- 135 G. M. Salamonczyk en K. M. Pietrusiewicz, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 4031.
- 136 K. M. Pietrusiewicz en G. M. Salamonczyk, *Synth. Commun.*, 1995, **25**, 1863.
- 137 G. M. Salamonczyk en K. M. Pietrusiewicz, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 4233.
- 138 K. S. Bruzik en G. M. Salamonczyk, *Carbohydr. Res.*, 1989, **195**, 67.
- 139 K. M. Pietrusiewicz, G. M. Salamonczyk, K. S. Bruzik, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 5523.
- 140 D. J. Massy en P. Wyss, *Helv. Chim. Acta.*, 1190, **73**, 1037.
- 141 J. Gigg, R. Gigg, S. Payne en R. Conant, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1987, 423.
- 142 M. W. Bredenkamp en H. S. C. Spies, *Tetrahedron Lett.*, 1999 aanvaar vir publikasie in 2000.
- 142a T. B. Grindley, *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Vol 53, Academic Press, 1998, p 17-142.
- 142b T. B. Grindley, *ACS Symposium Series: 560- Synthetic Oligosaccharides: Indispensable probes for Life Sciences*, Ed. P. Kovác, ACS: Washington, 1994, p 51-76.
- 143 T. Akiyama, N. Takechi en S. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1992, **65**, 366.
- 144 M. K. Gurjar en K. R. Reddy, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1993, 1269.
- 145 J. Otera, N. Dan-oh en H. Nozaki, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 5307.
- 146 J. Otera, N. Dan-oh en H. Nozaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1991, 1742.
- 147 J. Otera, N. Dan-oh en H. Nozaki, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 3065.
- 148 M. Lalonde en T. H. Chan, *Synthesis*, 1985, 817.
- 149 E. J. Corey en A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 6190.
- 150 V. Bou en J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 567.
- 151 C. L. Lotta en H. P. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 2250.

- 152 W. V. Dahlhoff en K. M. Taba, *Synthesis*, 1986, 561.
- 153 F. Franke en R. D. Guthrie, *Aust. J. Chem.*, 1978, **31**, 1285.
- 154 Y. Torisawa, M. Shibasika en S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, 1979, **21**, 1865.
- 155 F. Dasgupta en P. J. Garegg, *Synthesis*, 1994, 1121.
- 156 C. B. Reese en J. G. Ward, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 2309.
- 157 C. E. Dreef, R. J. Tuinman, A. W. M. Lefeber, C. J. J. Elie, G. A. van der Marel en J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **47**, 4709.
- 158 B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith en A. R. Tatchell, *Textbook of Practical Organic Chemistry*, Fifth Edition, Longman Scientific & Technical, p591.
- 159 A. J. Meskens, *Synthesis*, 1981, 501.
- 160 K. B. Wiberg en W. C. Cunningham, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 679.
- 161 N. B. Lorette en W. L. Howard, *Org. Synth.*, 1962, **42**, 1.
- 162 W. L. Howard en N. B. Lorette, *Org. Synth.*, 1962, **42**, 34.
- 163 S. A. Patwardhan en S. Dev, *Synthesis*, 1974, 349.
- 164 M. Miyashita, A. Yoshikoshi en P. A. Grieco, *J. Org. Chem.*, 1977, **42**, 3772.
- 165 R. Sterzycki, *Synthesis*, 1979, 724.
- 166 M. Mikolajczyk, M. Mikina, M. W. Wieczorek en J. Blaszczyk, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1996, **35**, 1560.
- 167 R. V. Stevens, F. C. A. Gaeta en D. S. Lawrence, *J. Am. Chem.Soc.*, 1983, **105**, 7713.
- 168 K. Omura en D. Swern, *Tetrahedron*, 1978, **34**, 1651.
- 169 L. L. Adams en F. A. Luzzio, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 5387.
- 170 Y. Gao en K. B. Sharpless, *J. Am. Chem.Soc.*, 1988, **110**, 7538.
- 171 S. G. Gilbreath, C. M. Harris en T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 6172.

- 172 M.W. Bredenkamp en H.S.C. Spies, ongepubliseerde werk
- 173 M. W. Bredenkamp en C. W. Holzapfel, *S. Afr. J. Chem.*, 1991, **44**, 97.
- 174 H. Eckert en B. Forster, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1987, **26**, 894.
- 175 M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, Vol 16, John Wiley & Sons, 1992, p 354.
- 176 M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, Vol 17, John Wiley & Sons, 1994, p 127.
- 177 L. Cotarca, P. Delogu, A. Nardelli en V. Sunjic, *Synthesis*, 1996, 553.
- 178 C. Palomo, F. P. Cossio, J. M. Ontoria en J. M. Odriozola, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 5948.
- 179 L. F. Tietze en T. Grote, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 192.
- 180 D. B. Grotjahn en C. Joubran, *Tetrahedron Asymmetry*, 1995, **6**, 745.
- 181 W. H. Daly en D. Poché, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 5859.
- 182 M. C. Coghlan en B. A. Caley, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 2033.
- 183 R. M. Burk en M. B. Roof, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 395.
- 184 E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl en W. Simon, *Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden*, Springer Verlag, 1976, p H 25.
- 185 M. Nishizawa, D. M. García, R. Minagawa, Y. Noguchi, H. Imagawa, H. Yamada, R. Watanabe, Y. C. Yoo en I. Azuma, *Synlett.*, 1996, 452.
- 186 J. Otera, T. Yano, A. Kawabata en H. Nozaki, *Tetrahedron. Lett.*, 1986, **27**, 2383.
- 187 J. Otera, S. Ioka en H. Nozaki, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 4013.
- 188 A. G. Davies, P. Hua-De en J. A. A. Hawari, *J. Organometal. Chem.*, 1983, **256**, 251.
- 189 P. Westerduin, H. A. M. Willems en C. A. A. van Boeckel, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 6919.

- 190 D. C. Billington en R. Baker, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1011.
- 191 W. C. Clark, *Synthesis*, 1976, 453.
- 192 B. Kübel, P. Gruber, R. Hurnaus en W. Steglich, *Chem. Ber.*, 1979, **112**, 128.
- 193 J. M. Bobbit, L. H. Amundsen en R. I. Steiner, *J. Org. Chem.*, 1960, **25**, 2230.
- 194 S. Hünig en M. Kiessel, *Chem. Ber.*, 1958, **91**, 380.
- 195 M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, Vol 17, John Wiley & Sons, 1982, p 151.
- 196 E. F. V. Scriven, *Chem. Soc. Rev.*, 1983, **12**, 129.
- 197 J. Dillen, M. W. Bredenskamp en M-L. Prinsloo, Werk aanvaar vir publikasie in *Acta Crystallogr., Sect. B*.
- 198 J. L. Meek, F. Davidson en F. H. Hobbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 2317.
- 199 D. D. Manning, C. R. Bertozzi, S. D. Rosen en L. L. Kiessling, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 1953.
- 200 Y. Watanabe, Y. Komado, K. Ebisuya en S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 255.
- 201 A. I. Vogel, *A Textbook of Quantitative Inorganic Analysis including elementary instrumental analysis*, Longmans (New York), 1962, p 246.
- 202 E. Winterfeldt, *Synthesis*, 1975, 617.
- 203 J. N. Gardner, S. Kaiser, A. Krubiner en H. Lucas, *Can. J. Chem.*, 1973, **51**, 1419.
- 204 S. Sasatani, T. Miyazaki, K. Maruoka en H. Yamamoto, *Tetrahedron. Lett.*, 1983, **24**, 4711.
- 205 G. E. Heinsohn en E. C. Ashby, *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 4232.
- 206 E. Elliel en Y. Senda, *Tetrahedron*, 1970, **26**, 2411.
- 207 C. W. Holzapfel, J. J. Huyser, T. L. van der Merwe en F. R. van Heerden, *Heterocycles*, 1991, **32**, 1445.
- 208 J. Cunningham, R. Gigg en C. D. Warren, *Tetrahedron Lett.*, 1964, **19**, 1191.

- 209 D. Lampe, S. J. Mills en B. V. L. Plotter, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1992, 2899.
- 210 L. F. Fieser en M. Fieser, *Reagents for Organic Synth*, Vol 1, John Wiley & Sons, 1967, p 140.
- 211 S. J. deSolms, J. P. Vacca en J. R. Huff, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 4503.
- 212 J. V. B. Kanth en M. Periasamy, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 5964.
- 213 C. F. Lane, *Chem. Soc. Rev.*, 1976, **76**, 773.
- 214 B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith en A. R. Tatchell, *Textbook of Practical Organic Chemistry*, Fifth Edition, Longman Scientific & Technical (New York), 1989, p644.
- 215a C. J. Pauchelf en J. Benke, *The Aldrich Library of ¹³C and ¹H FT NMR Spectra Edition 1*, Volume 2, 343 B.
- 215b A. I. Vogel, *A Textbook of Quantitative Inorganic Analysis including elementary instrumental analysis*, Longmans (New York), 1962, p 396.
- 216 C. J. Pauchelf en J. Benke, *The Aldrich Library of ¹³C and ¹H FT NMR Spectra Edition 1*, Volume 1, 1041 C.

ADDENDUM 1

Kristallografiese data van *L-5-O-terst-butieldimetielsiel-6-O-kamfanoël-3,4-O-karboniel-1,2-O-sikloheksilideen-mio-inositol* (Figuur 5.2 en 5.3)

Table 1. Experimental details

Empirical formula	C ₂₉ H ₄₄ O ₁₀ Si	
Formula weight	580.73	
Temperature (K)	298(2)	173(2)
Radiation	Mo K _α	
Wavelength (Å)	0.71070	
Crystal system	monoclinic	
Space group	P2 ₁	
a(Å)	7.5722(4)	7.537(1)
b(Å)	10.2402(5)	10.183(1)
c(Å)	21.1352(9)	20.843(1)
β(°)	96.188(2)	94.93(1)
V (Å ³)	1629.3(1)	1593.8(3)
Z	2	
D _x (Mg m ⁻³)	1.184	1.210
μ (mm ⁻¹)	0.122	0.125
F(000)	624	

Crystal size (mm)	0.4 × 0.3 × 0.5	0.15 × 0.13 × 0.20
θ range for data collection (°)	3.36 – 26.43	2.23 – 27.51
Limiting indices	0 ≤ h ≤ 9	-8 ≤ h ≤ 9
	-12 ≤ k ≤ 12	-7 ≤ k ≤ 11
	-26 ≤ l ≤ 26	-23 ≤ l ≤ 23
Reflections collected	6439	6915
Unique reflections	6199	4237
R _{int}	0.0187	0.0292
Completeness to θ _{max} (%)	99.3	75.1
Refinement method	full-matrix least-squares on F ²	
Reflections used	6199	4237
Restraints	7	1
Parameters refined	435	433
Goodness-of-fit on F ²	1.112	0.925
R[I > 2σ(I)]	0.0727	0.0517
wR	0.1878	0.1293
Δρ _{max} (e Å ⁻³)	0.555	0.333
Δρ _{min} (e Å ⁻³)	-0.802	-0.311

Table 2. Fractional coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic thermal parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
T = 298K				
C (1)	5464 (5)	8249 (4)	2098 (2)	66 (1)
O (2)	3830 (3)	8759 (2)	2112 (1)	59 (1)
C (3)	2591 (4)	7685 (3)	2126 (2)	51 (1)
C (4)	1002 (5)	7903 (4)	2483 (2)	59 (1)
O (5)	1552 (4)	8333 (3)	3108 (2)	75 (1)
C (6)	617 (6)	7564 (5)	3536 (2)	80 (1)
C (7)	-1120 (8)	8172 (7)	3642 (3)	105 (2)
C (8)	-2072 (13)	7371 (11)	4110 (5)	158 (4)
C (9)	-854 (17)	7117 (13)	4729 (4)	193 (5)
C (10)	843 (13)	6524 (12)	4601 (3)	156 (4)
C (11)	1826 (10)	7338 (9)	4147 (3)	119 (2)
O (12)	402 (4)	6330 (3)	3226 (1)	72 (1)
C (13)	127 (5)	6547 (4)	2559 (2)	57 (1)
C (14)	977 (4)	5373 (4)	2253 (2)	53 (1)
C (15)	3034 (4)	5284 (3)	2326 (2)	51 (1)
C (16)	3754 (4)	6648 (3)	2456 (2)	51 (1)
O (17)	5461 (3)	6937 (3)	2223 (1)	64 (1)
O (18)	6729 (4)	8837 (3)	1987 (2)	86 (1)
O (19)	3621 (4)	4480 (3)	2842 (1)	63 (1)
Si (20)	4278 (3)	2963 (2)	2863 (1)	117 (1)

C (21)	4755 (18)	2325 (8)	2129 (3)	203 (7)
C (22)	2295 (13)	2021 (12)	2940 (12)	430 (20)
C (23)	5606 (16)	2661 (8)	3580 (3)	250 (9)
C (24)	5782 (19)	1140 (9)	3701 (5)	204 (6)
C (25)	4792 (19)	3252 (13)	4169 (3)	207 (6)
C (26)	7263 (16)	3522 (17)	3387 (13)	580 (40)
O (27)	326 (3)	5484 (3)	1578 (1)	59 (1)
C (28)	-95 (5)	4381 (4)	1264 (2)	62 (1)
O (29)	138 (8)	3343 (4)	1487 (2)	137 (2)
C (30)	-831 (4)	4665 (3)	589 (2)	48 (1)
O (31)	-1426 (3)	3420 (2)	302 (1)	51 (1)
C (32)	-2589 (4)	3722 (4)	-215 (2)	50 (1)
C (33)	-2732 (5)	5189 (4)	-246 (2)	56 (1)
C (34)	-874 (7)	5570 (5)	-451 (2)	77 (1)
C (35)	429 (5)	5235 (5)	141 (2)	70 (1)
C (36)	-2515 (4)	5521 (3)	478 (2)	47 (1)
C (37)	-4049 (5)	5010 (5)	824 (2)	68 (1)
C (38)	-2234 (6)	6969 (4)	616 (2)	64 (1)
O (39)	-3235 (4)	2899 (3)	-569 (1)	65 (1)
C (40)	-4369 (8)	5681 (5)	-655 (2)	89 (2)

T = 173K

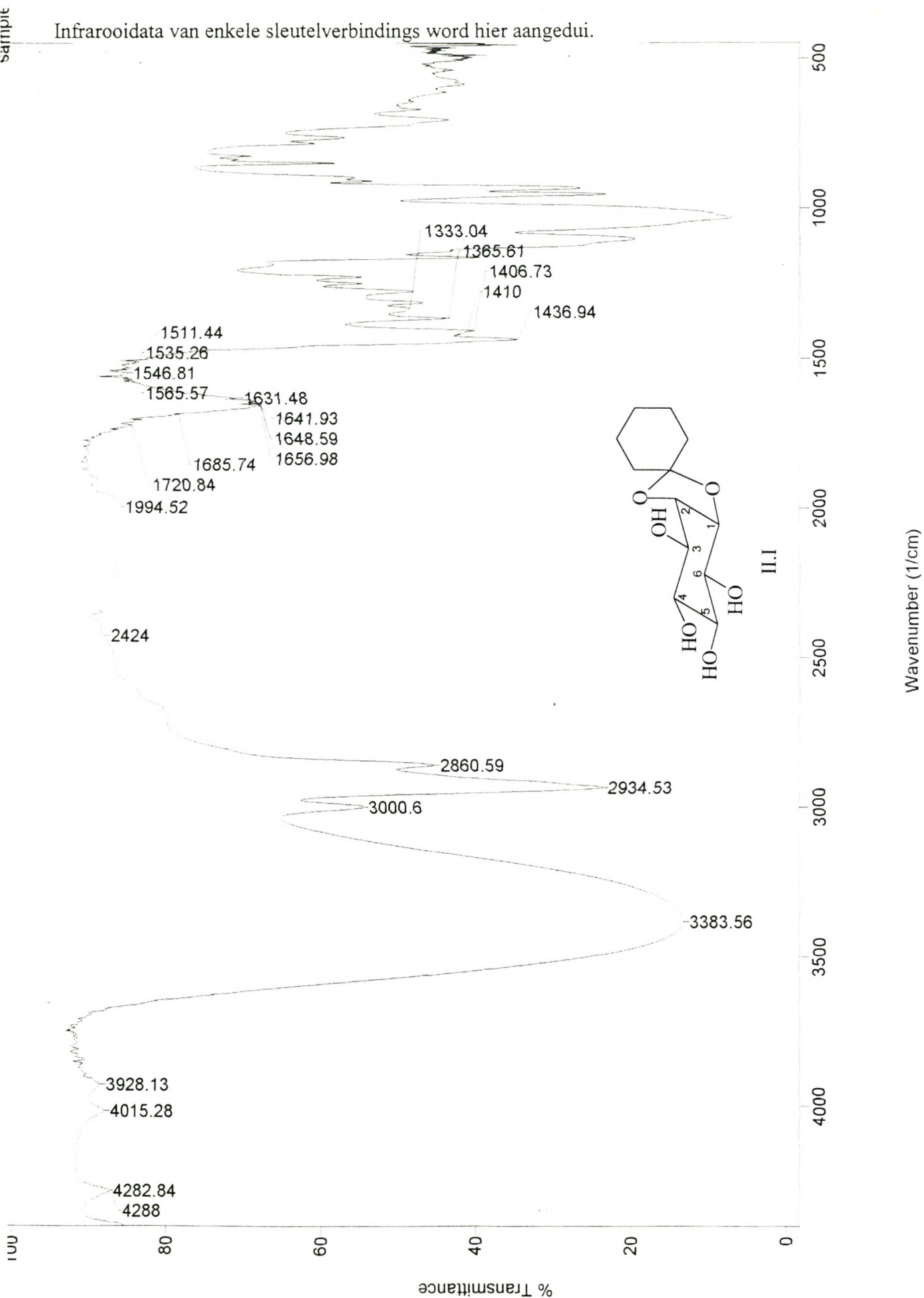
C (1)	5374 (6)	8283 (5)	2125 (2)	42 (1)
O (2)	3727 (3)	8807 (3)	2138 (1)	39 (1)
C (3)	2488 (5)	7721 (4)	2151 (2)	35 (1)
C (4)	881 (5)	7940 (4)	2516 (2)	39 (1)
O (5)	1394 (4)	8343 (3)	3156 (1)	48 (1)
C (6)	463 (6)	7547 (5)	3583 (2)	50 (1)
C (7)	-1325 (7)	8158 (6)	3694 (3)	70 (2)

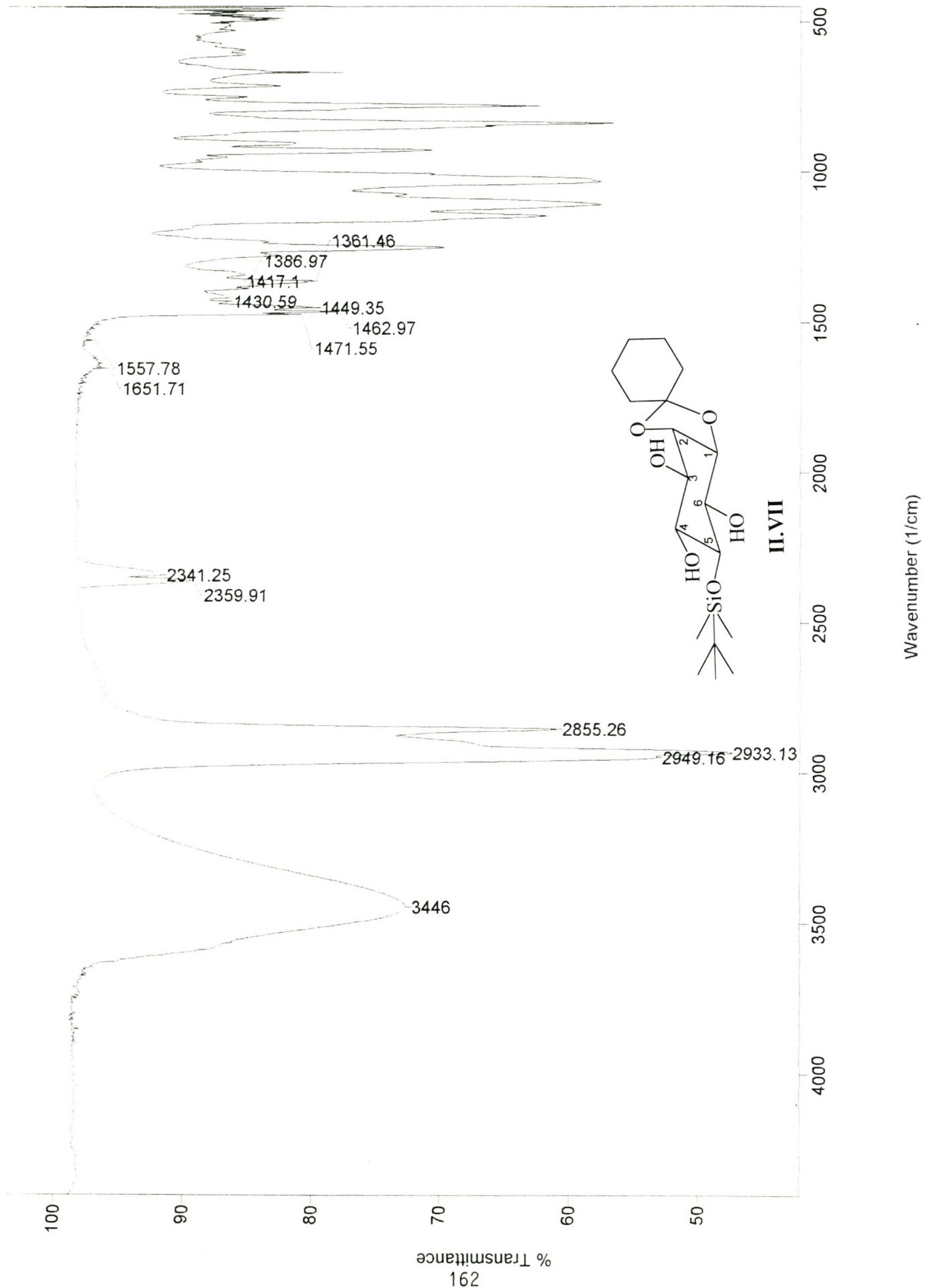
C(8)	-2297 (9)	7330 (8)	4166 (4)	98 (2)
C(9)	-1143 (14)	7084 (9)	4790 (4)	122 (3)
C(10)	631 (11)	6475 (8)	4659 (3)	99 (2)
C(11)	1607 (8)	7320 (6)	4211 (2)	74 (2)
O(12)	253 (4)	6323 (3)	3267 (1)	44 (1)
C(13)	-1 (5)	6551 (4)	2593 (2)	39 (1)
C(14)	853 (5)	5389 (4)	2274 (2)	36 (1)
C(15)	2937 (5)	5304 (4)	2343 (2)	35 (1)
C(16)	3646 (5)	6678 (4)	2482 (2)	33 (1)
O(17)	5365 (3)	6972 (3)	2241 (2)	42 (1)
O(18)	6657 (4)	8887 (3)	2013 (2)	57 (1)
O(19)	3526 (4)	4494 (3)	2858 (1)	41 (1)
Si(20)	3998 (2)	2904 (1)	2881 (1)	52 (1)
C(21)	4727 (14)	2360 (7)	2125 (3)	132 (4)
C(22)	1940 (9)	1982 (7)	3019 (5)	135 (4)
C(23)	5593 (10)	2699 (7)	3575 (3)	96 (2)
C(24)	5891 (15)	1215 (9)	3712 (5)	187 (6)
C(25)	4978 (14)	3344 (9)	4173 (3)	134 (3)
C(26)	7332 (10)	3436 (11)	3411 (7)	224 (8)
O(27)	224 (3)	5502 (3)	1595 (1)	38 (1)
C(28)	-99 (6)	4381 (5)	1265 (2)	43 (1)
O(29)	190 (7)	3328 (4)	1491 (2)	97 (2)
C(30)	-844 (5)	4660 (4)	594 (2)	31 (1)
O(31)	-1428 (3)	3402 (3)	303 (1)	35 (1)
C(32)	-2592 (5)	3710 (4)	-211 (2)	32 (1)
C(33)	-2751 (6)	5171 (4)	-242 (2)	37 (1)
C(34)	-892 (6)	5581 (5)	-459 (2)	53 (1)
C(35)	417 (5)	5251 (5)	125 (2)	46 (1)
C(36)	-2535 (5)	5524 (4)	485 (2)	31 (1)

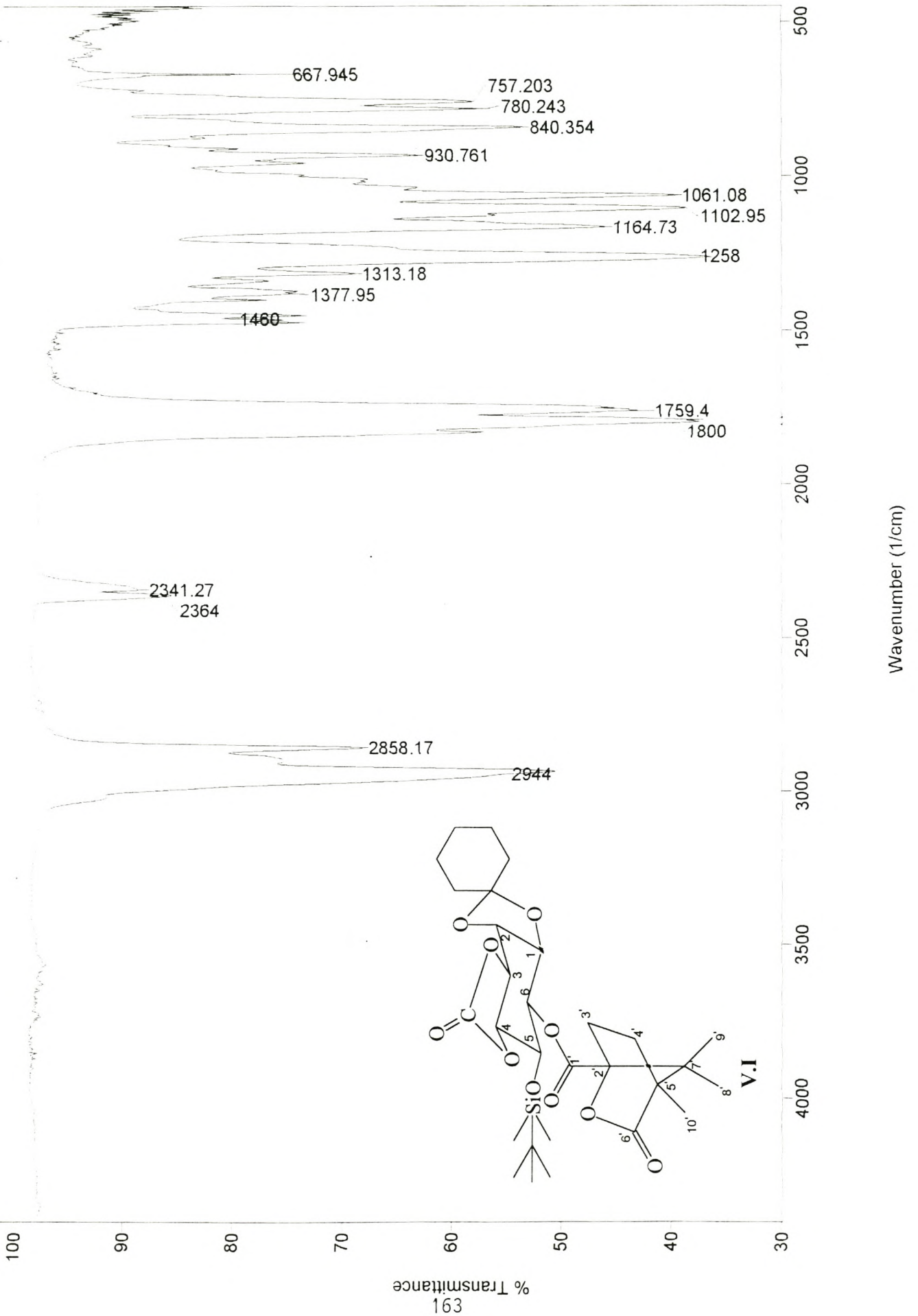
C (37)	-4073 (5)	5001 (5)	851 (2)	46 (1)
C (38)	-2265 (6)	6971 (4)	626 (2)	41 (1)
O (39)	-3240 (3)	2874 (3)	-571 (1)	41 (1)
C (40)	-4387 (7)	5673 (5)	-644 (2)	60 (1)

Addendum 2

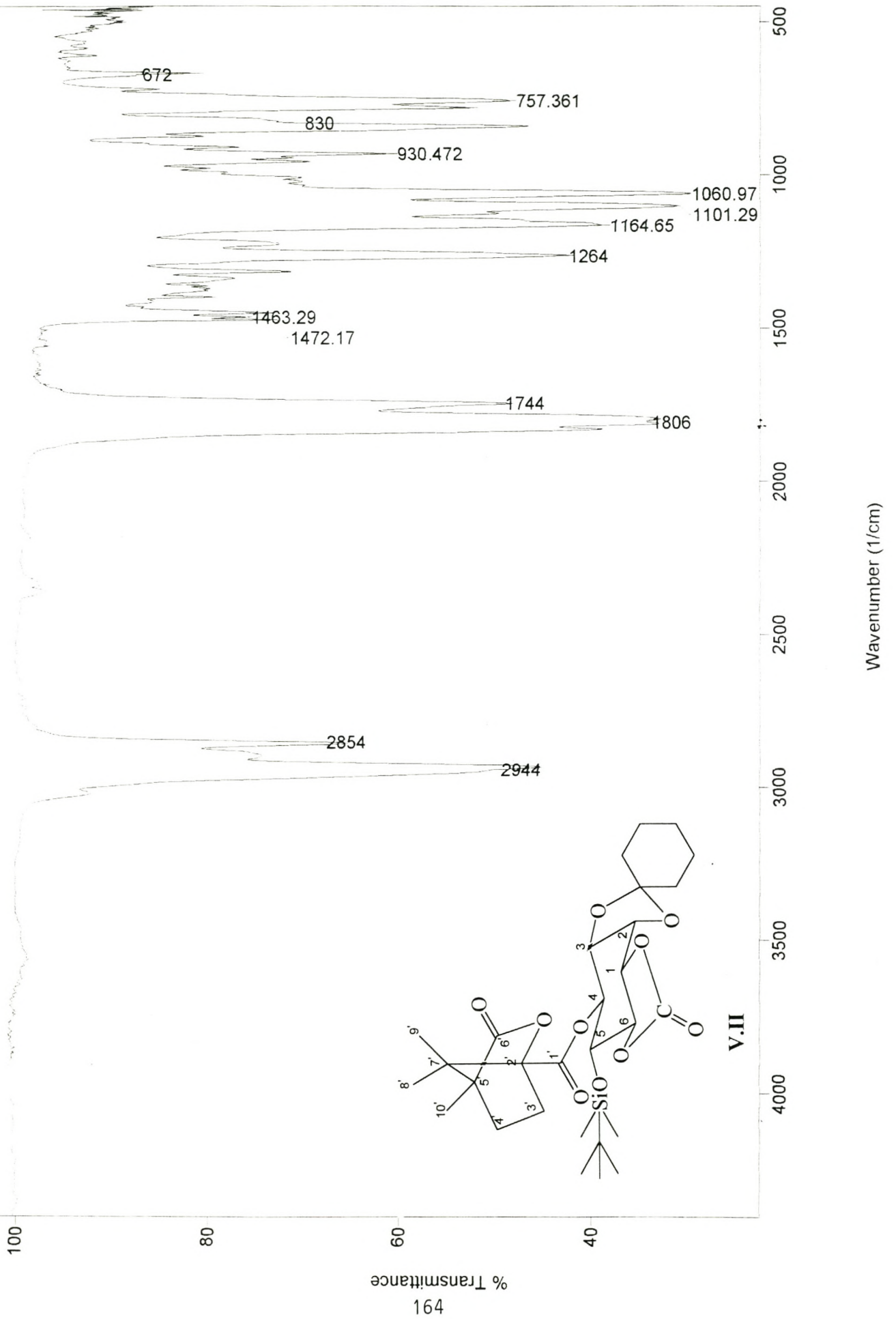
Infraroidata van enkele sleutelverbindings word hier aangedui.

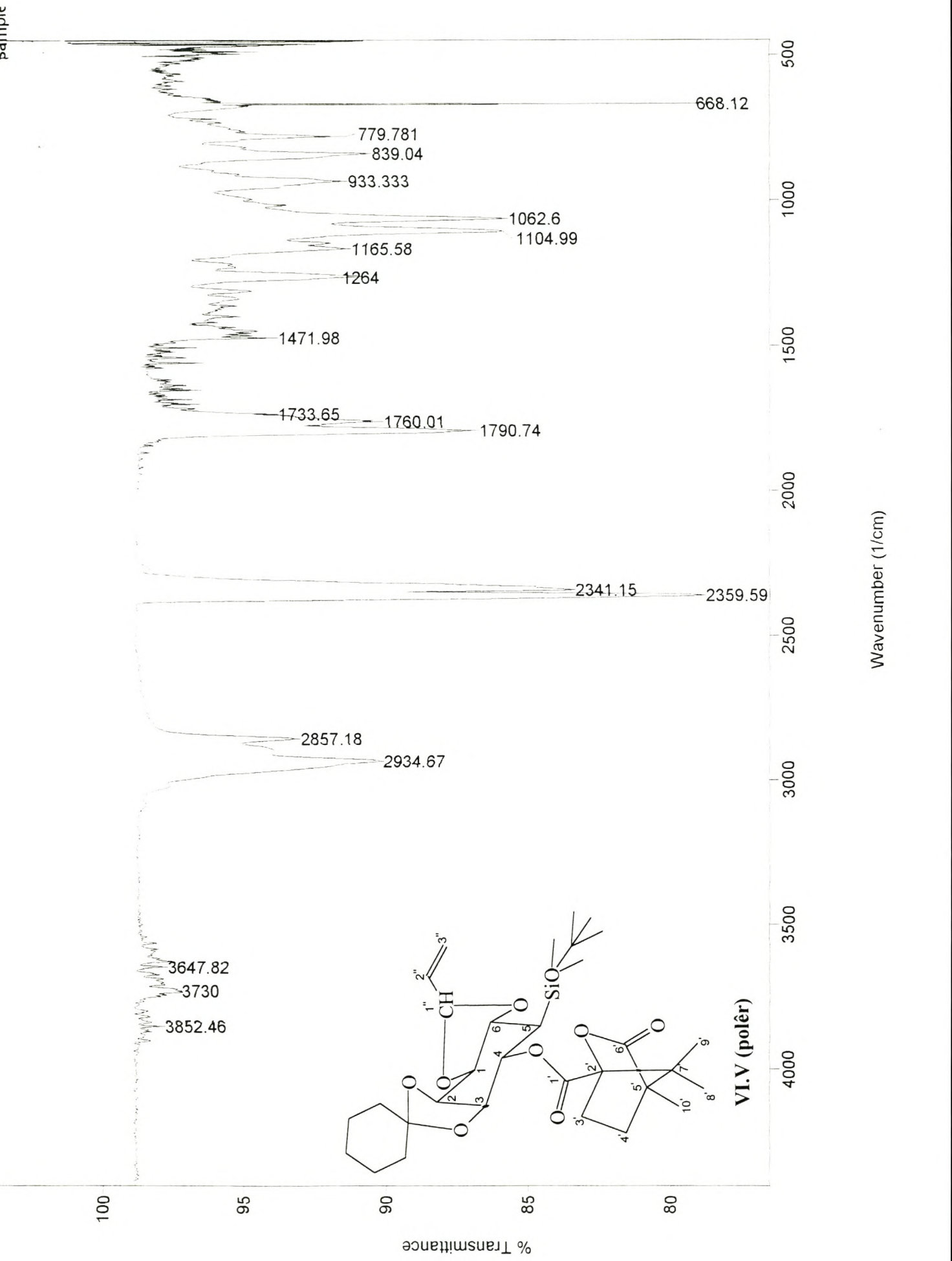


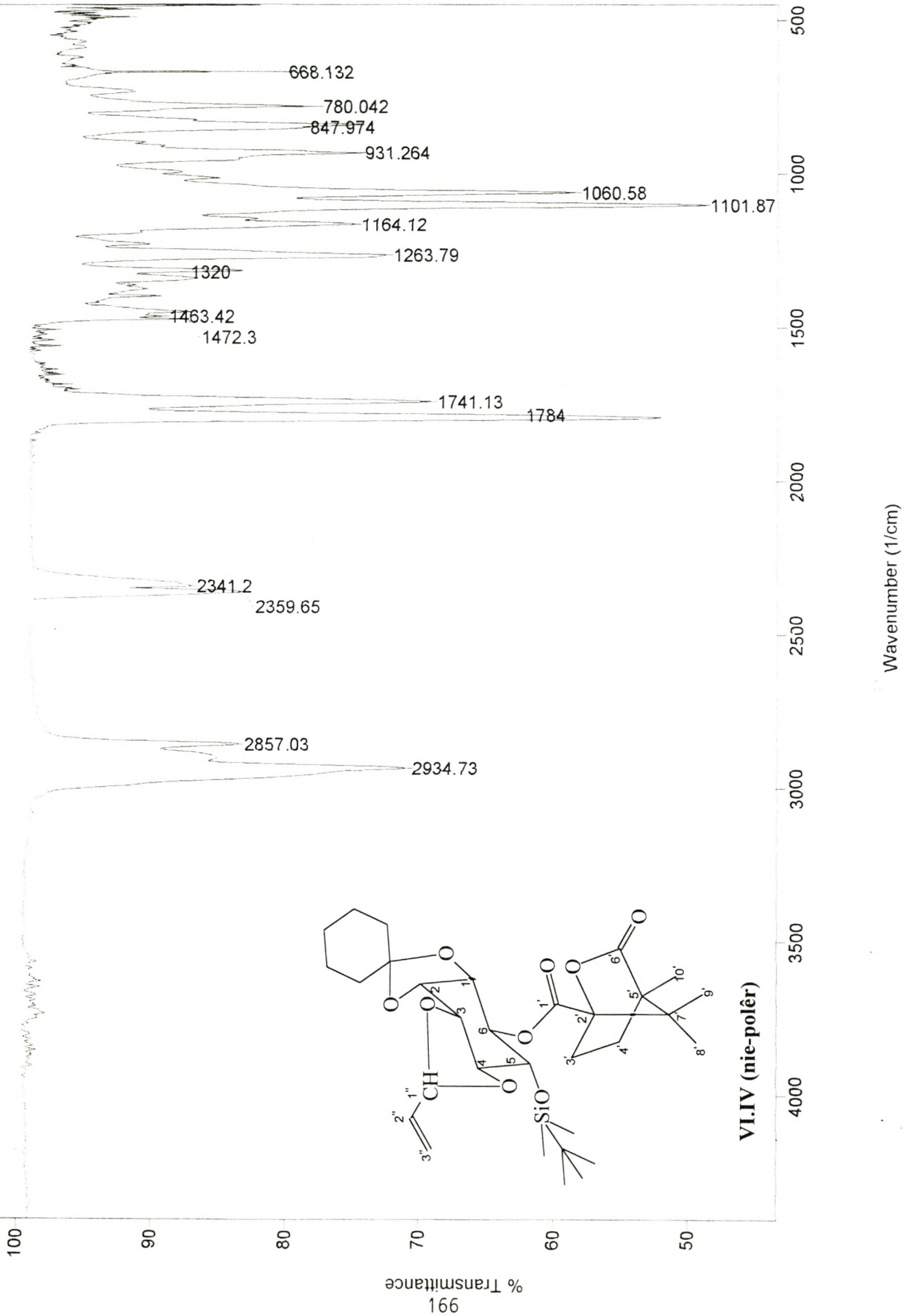




sample

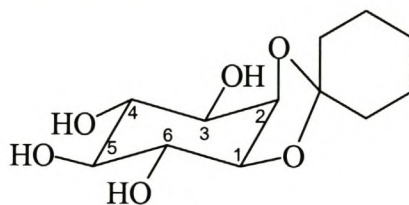






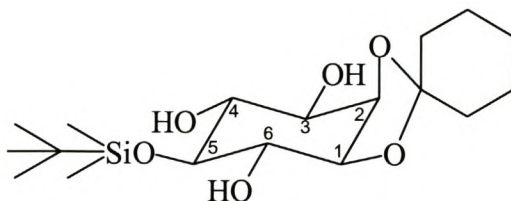
Addendum 3

Enkele strukture wat in hoofstuk 8 van belang is word hier aangedui.



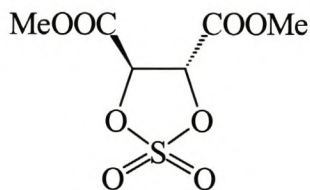
II.I

1,2-*O*-Sikloheksilideen-*myo*-inositol (II.I) in 8.10 berei.

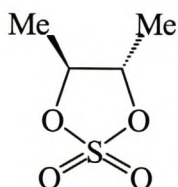


II.VII

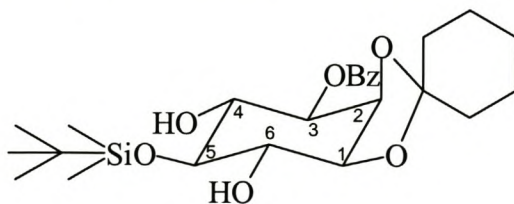
5-*O*-*ters*-Butiieldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*myo*inositol (II.VII) in 8.11 berei.



(*R,R*)-4,5-bis(metoksikarboniel)-2,2-diokso-1,3,2-dioksatolaan in 8.12 berei.

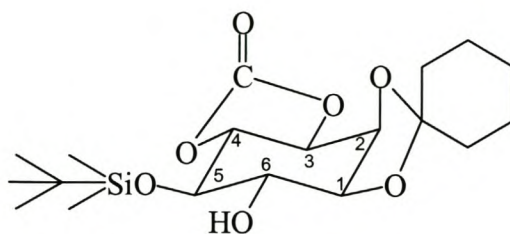


(*R,R*)-4,5-Dimetiel-2,2-diokso-1,3,2-dioksatolaan in 8.13 berei.



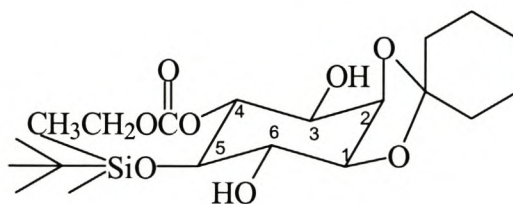
IV.I

3-*O*-Bensoïel-5-*O*-*ters*-butiieldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*myo*inositol (IV.I) in 8.14 berei.



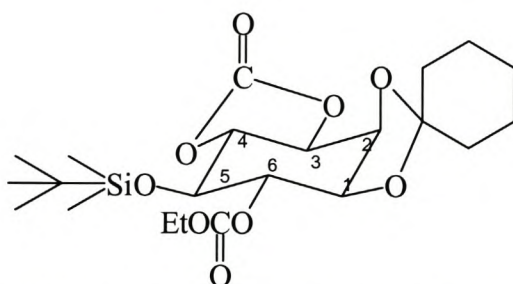
IV.VII

5-*O*-*tert*-Butiöldimetielsiliel-3,4-*O*-karboniel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (IV.VII) in 8.16, 8.18, 8.20 en 8.21 berei.

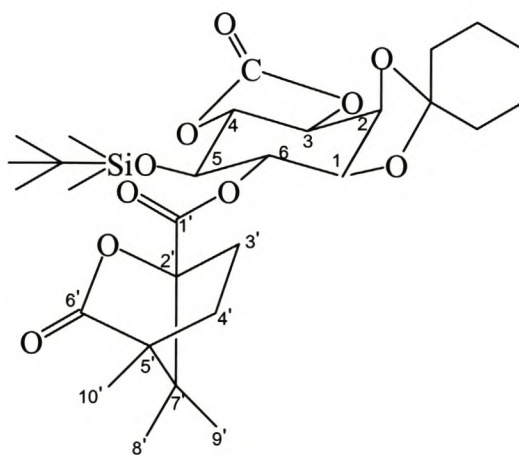


IV.VIII

5-*O*-*tert*-butiöldimetielsiliel-4-*O*-etoksikarboniel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (IV.VIII) in 8.17, 8.18 en 8.19 berei.

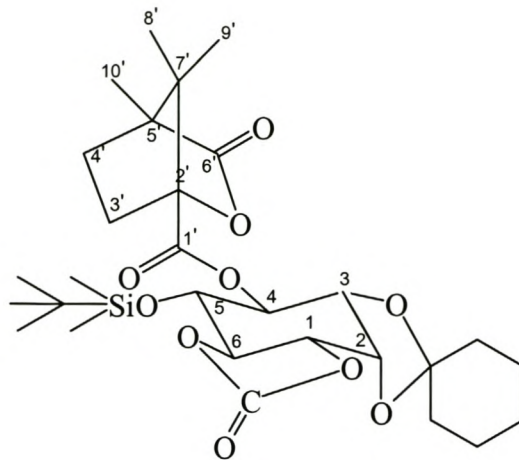


5-*O*-*tert*-Butiöldimetielsiliel-6-*O*-etoksikarboniel-3,4-*O*-karboniel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol in 8.21 berei.



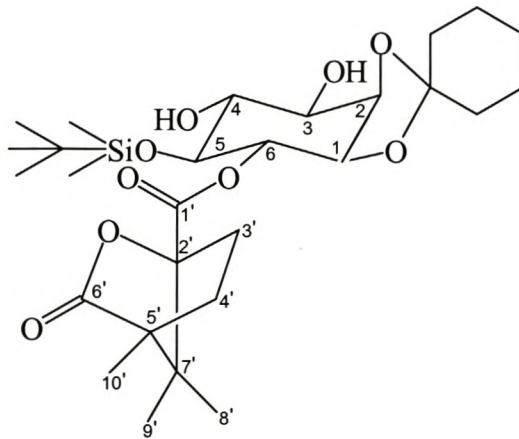
V.I

5-*O*-*tert*-Butiöldimetielsiliel-6-*O*-(*S*)-kamfanoël-3,4-*O*-karboniel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*D*-*mio*-inositol (V.I) in 8.22 berei.



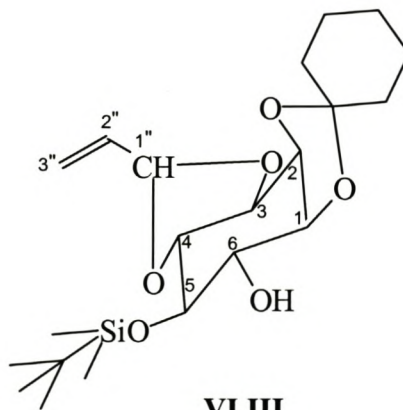
V.II

5-*O*-*tert*-Butioldimetiel-6-*O*-(*S*)-kamfanoël-3,4-*O*-karboniel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*L*-*mio*-inositol (V.II). in 8.22 berei.



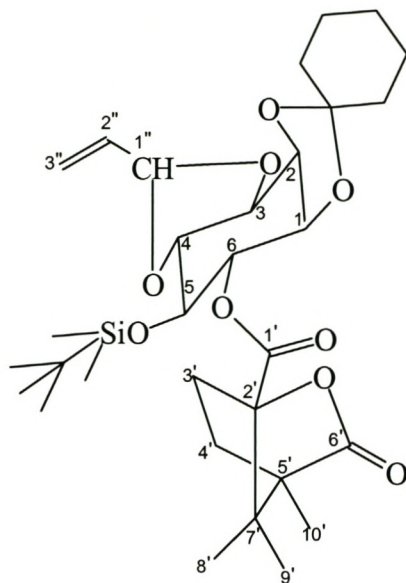
V.III

5-*O*-*tert*-Butioldimetielsiliel-6-*O*-(*S*)-kamfanoël-1,2-*O*-sikloheksilideen-*L*-*mio*-inositol in 8.23 berei.



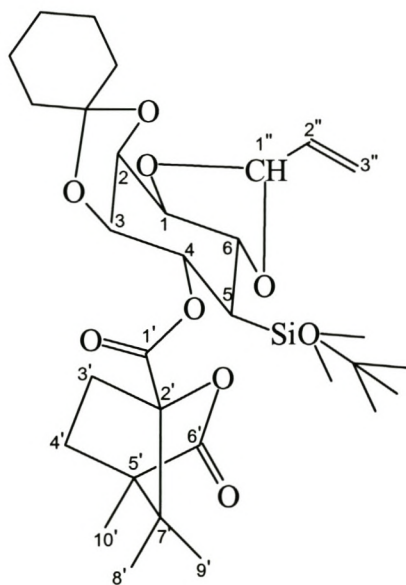
VI.III

3,4-*O*-allilideen-5-*O*-*tert*-butioldimetielsiliel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*mio*-inositol (VI.III) in 8.24 berei.



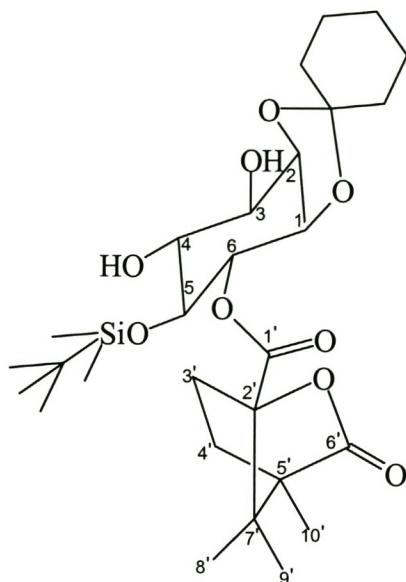
VI.IV (nie-polêr)

3,4-*O*-Allilideen-5-*O*-*ters*-butiieldimetielsiliel-6-*O*-(*S*)-kamfanoël-1,2-*O*-sikloheksilideen-*D*-*mio*-inositol (VI.IV) in 8.25 berei.



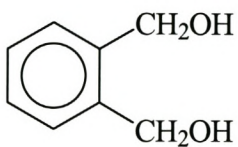
VI.V (polêr)

3,4-*O*-Allilideen-5-*O*-*ters*-butiieldimetielsiliel-6-*O*-(*S*)-kamfanoël-1,2-*O*-sikloheksilideen-*L*-*mio*-inositol (VI.V) in 8.25 berei.



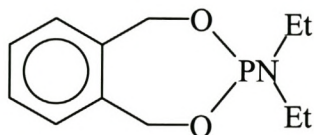
VI.VI

5-*O*-*tert*-Butioldimetielsiliel-6-(*S*)-*O*-kamfanoïel-1,2-*O*-sikloheksilideen-*L*-*mio*-inositol (VI.VI) in 8.26 en 8.27 berei.



VII.I

1,2 Benseendimetanol in 8.28, 8.29 en 8.30 berei.



VII.II

2-Diëtielamino-5,6-benso-1,3,2-dioksafofosfeaan (VIII.II) in 8.31 berei.