



UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

COPYRIGHT AND CITATION CONSIDERATIONS FOR THIS THESIS/ DISSERTATION



- Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use.
- NonCommercial — You may not use the material for commercial purposes.
- ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original.

How to cite this thesis

Surname, Initial(s). (2012) Title of the thesis or dissertation. PhD. (Chemistry)/ M.Sc. (Physics)/ M.A. (Philosophy)/M.Com. (Finance) etc. [Unpublished]: [University of Johannesburg](https://ujdigispace.uj.ac.za). Retrieved from: <https://ujdigispace.uj.ac.za> (Accessed: Date).

**BENADERINGS TOT DIE SINTESE VAN
STIKSTOFRINGVERBINDINGS**

deur

RENIER CROUS

VERHANDELING

voorgelê ter vervulling van die vereistes
vir die graad

MAGISTER IN DIE NATUURWETENSKAPPE



in UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

CHEMIE

in die

FAKULTEIT NATUURWETENSKAPPE

aan die

RANDSE AFRIKAANSE UNIVERSITEIT

**STUDIELEIER : PROF. C.W. HOLZAPFEL
MAART 1995**

BEDANKINGS

Ek wil graag die volgende persone en instansies wat die voltooiing van hierdie manuskrip moontlik gemaak het, bedank:

- * Prof. C.W. Holzapfel vir sy leiding, entoesiasme en uitmuntende kennis tydens die duur van hierdie projek.
- * My mede studente vir hul ondersteuning en vriendskap.
- * Linda van der Merwe en Johan Kruger vir die opneem van die KMR- en MS-spektra
- * S.N.O. vir finansiële bystand.
- * My ouers en familie vir hul belangstelling en geduld.



UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

SYNOPSIS

The action of azasugars as inhibitors of glycosidases has recently aroused a great deal of attention in view of the significance of cleavage or formation of the glycoside bond in a large number of important biological processes. The aim of this study was to investigate the stereocontrolled synthesis of isosteric analogues of hydroxylated indolizidine alkaloids, starting from monosaccharides as chiral building blocks. The synthetic approach involved the preparation of C-1 unprotected sugar analogues of D-glucose, D-galactose, D-mannose and L-rhamnose. These compounds were used to introduce the nitrogen functionality *via* oxime formation. The *O*-benzyloxime derivatives of these selectively *O*-benzoylated pentoses and hexoses were consecutively reduced and cyclised under various conditions. Unexpectedly, the 5-*O*-mesyl derivatives of the *O*-benzyl hydroxylamine hexose intermediates furnished *N*-benzyloxy-pyrrolidine ring systems. Conversely, the 5-*O*-mesyl derivative of the *O*-benzyl hydroxylamine pentose intermediate furnished a piperidine ring system. The structures of these compounds were deduced on the basis of ¹H- and ¹³C-NMR spectra, as well as NOE-effects established by means of ROESY spectra. The formation and stereochemistry of the new compounds involves a cascade of neighbouring-group participation steps.

It was further shown that it is possible to ascertain the preferred conformation of these *N*-alkoxy substituted pyrrolidines by coupling constants and a modified Karplus equation. The results have shown that these compounds have limited conformational mobility, in contrast with the conformational freedom of analogous tetrahydrofuran and pyrrolidine systems.

The cyclisation reaction leading to the pyrrolidine ring systems is an extremely efficient and simple procedure, which will be exploited in a new strategy for the synthesis of aza sugar glycosidase inhibitors.

INHOUDSOPGAWE

HOOFSTUK 1 LITERATUUROORSIG - SINTESE VAN KOOLHIDRAATAGTIGE ALKALOÏEDE

1.1	Inleiding	
1.1.1.	Natuurlike poli-gehidroksileerde suikeragtige alkaloiëde	1
1.1.2.	Fisiologiese werking van glikosidase inhibeerders	3
1.2	Die gebruik van koolhidrate in die sintese van piperidienalkaloïede	
1.2.1.	Sintese <i>via</i> piranosiede en furanosiede	4
1.2.2.	Sintese <i>via</i> oopketting derivate	9
1.2.3.	Sintese <i>via</i> laktoonderivate	12
1.3	Die gebruik van koolhidrate in die sintese van pirrolidienalkaloidienalkaloïede	
1.3.1.	Sintese <i>via</i> piranosiedes en furanosiedes	14
1.3.2.	Sintese <i>via</i> oopketting derivate	17
1.4	Sintese van 1,6,7,8-tetrahidroksi indolisidien alkaloiëde	
1.4.1.	Sinteses met gedeeltelike stereokontrole waarin van koolhidrate as uitgangstowwe gebruik maak word	21
1.4.2.	Sinteses met volledige stereokontrole waarin van koolhidrate as uitgangstowwe gebruik maak word.	26

HOOFSTUK 2 DEEL A: ONDERSOEK NA DIE GEBRUIK VAN KOOLHIDRATE IN DIE SINTESE VAN INDOLISIDIENALKALOÏEDE

2.1.	Inleiding	34
2.2.	Die sintese van C-1 onbeskernde suikers	35
2.3	Invoer van die stikstoffunksionaliteit	40
2.4	Siklisering	43
2.5	Die stereochemie van die nuwe pirrolidien en piperidien verbindings	56
2.6	Meganisme van ringvorming	63
2.7	Selektiewe ontskerming van die hidroksielamieneters	68
2.8	Toekomstige navorsing	74

HOOFTUK 2 DEEL B: VOLLEDIGE STRUKTUURANALISE
VAN DIE NUWE PIRROLIDIEN-TIPE
ASASUIKERS M.B.V. KMR-SPEKTRA

2.9	Inleiding	77
2.10	Die beskrywing van die konformasie van vyflidringe	78
2.11	Die konformasieanalise van vyflidring verbindings in oplossing m.b.v. KMR-data	
2.11.1	Die hoekafhanklikheid van H-H-koppelingskonstantes	79
2.11.2	Bepaling van die konformasie van vyflidringe in oplossing vanaf die visinale koppelingskonstantes	83
2.12	Interpretasie van ^1H -KMR data van die pirrolidienne; bevestiging van die struktuurtoekennings en bepaling van konformasies.	89
HOOFSTUK 3	EKSPERIMENTEEL	95
VERWYSINGS		140
AANHANGSEL		



UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

HOOFSTUK 1

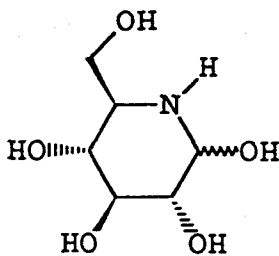
'n LITERATUUROORSIG VAN DIE SINTESE VAN KOOLHIDRAATAGTIGE ALKALOÏEDE WAT AS GLIKOSIDASE- INHIBEERDERS OPTREE.

1.1 Inleiding

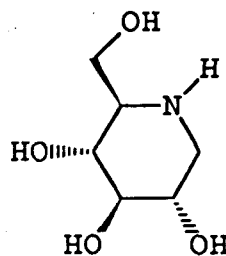
1.1.1 Natuurlike polihidroksileerde suikeragtige alkaloiëde

Die aksie van polihidroksileerde indolisidien-, pirrolidien- en piperidienalkaloïede as inhibeerders van spesifieke glikosidasas wek groot belangstelling in die lig van die belangrikheid van die splyting en vorming van die glikosiedbinding in verskeie biologiese prosesse¹. Glukosidasas is ensieme wat betrokke is by die biosintetiese prosessering van polisakkariede en glikoproteïene in soogdiere.

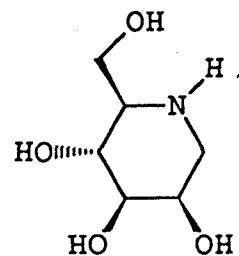
Die natuurlike poli-gehidroksileerde piperidienalkaloïede nojirimisien² (1.1), 1-deoksi-nojirimisien³ (1.2) en 1-deoksimanojirimisien⁴ (1.3) verteenwoordig 'n interessante klas van glikosidase inhibeerders nl. asasuikers. Daar is tans sowat 25 natuurlike asasuiker glikosidase inhibeerders bekend⁵.



1.1



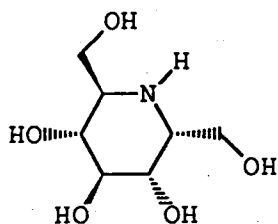
1.2



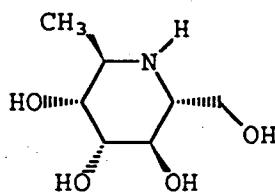
1.3

Een klas van asasuiker wat nog intensief ondersoek moet word is die homoasasuiker of iminoheptitol⁶. Homoasasuikers is struktureel verwant aan die ander natuurlike asasuikers

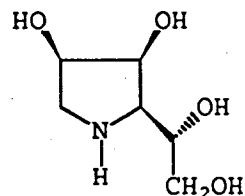
maar bevat 'n ekstra hidrosimetileen groep op C-1. Die natuurlike α -homo-nojirimisien (1.4) is 'n sterk inhibeerder van α -glukosidase⁷, terwyl β -l-homo-fukonojirimisien (1.5) 'n α -fukosidase-inhibeerder is⁸.



1.4



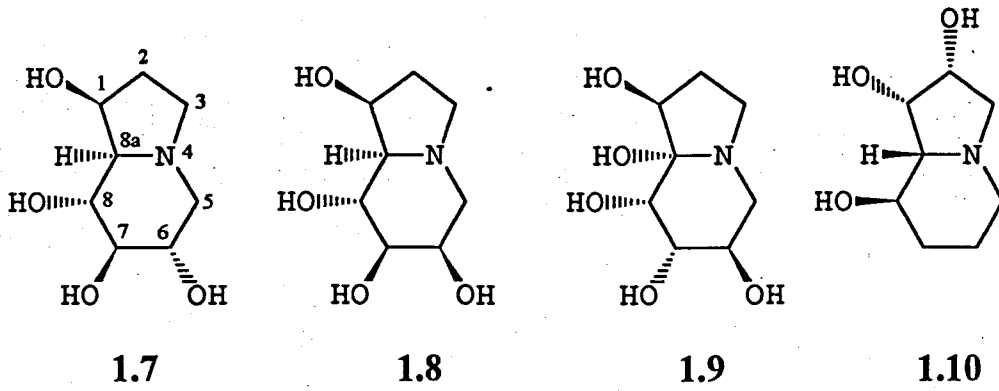
1.5



1.6

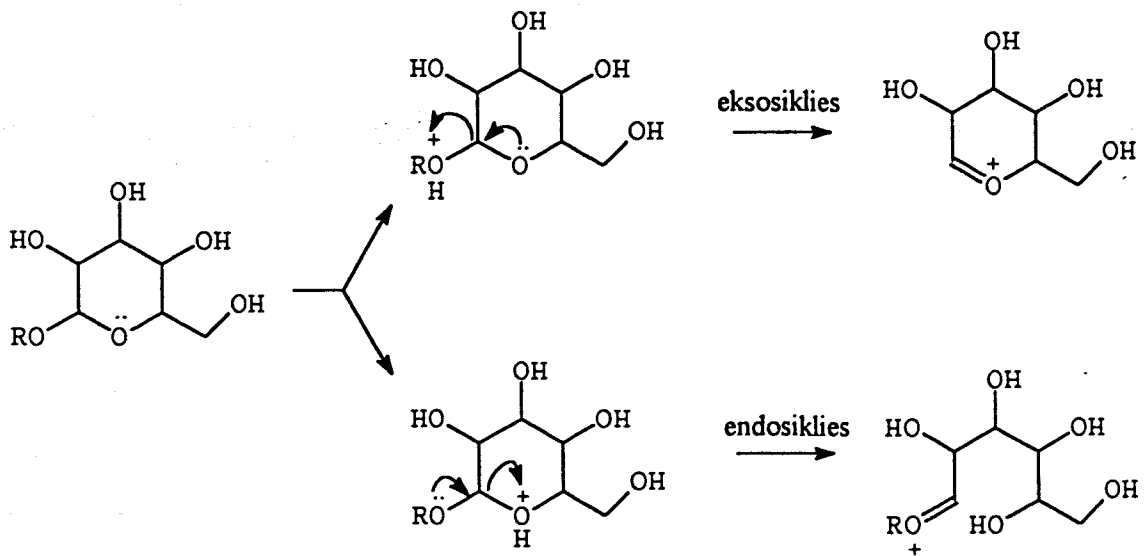
Daar bestaan ook baie voorbeelde van poli-gehidroksileerde pirrolidienalkaloïede wat eienskappe van glikosidase inhibering toon en waarvan die antibiotikum 1,4-dideoksi-1,4-imino-D-mannitol⁹ (1.6) die eerste voorbeeld was.

Die 1,6,7,8-tetrahidroksi-indolisidienalkaloïed, kastanospermien (1.7) wat geïsoleer is uit die sade van die Australiese peulplant *Castanospermum australe*¹⁰ en die gedroogde peule van *Alexa leipotala*¹¹ is 'n omkeerbare inhibeerder van verskeie glikosidases^{10,12}. Kastanospermien (1.7) kan potensieel in die behandeling van diabetes¹³, kanker¹⁴, en virus infeksies¹⁵ gebruik word. Verder is daar gevind dat 1.7 die replikasie van die VIGS-virus tesame met AZT (3'-asido-3'-deoksitimidien), inhibeer¹⁶. Ander poli-gehidroksileerde indolisidene wat uit natuurlike bronne geïsoleer is, soos 6-*epi*-kastanospermien¹⁷ (1.8) en 6,7-di-*epi*-kastanospermien¹⁸ (1.9), is inhibeerders van glukosidases terwyl swansonien (1.10) 'n aktiewe mannosidase-inhibeerder is¹⁹.



1.1.2 Fisiologiese werking van glikosidase inhibeerdere

Asasukere en hul verwante analoë inhibeer glikosidase 'n paar honderd- tot 10^5 keer beter as hul nie-basiese strukturele isomere²⁰. Die algemeen aanvaarde meganisme waardeur glikosidase die oligosakkariede van glikoproteïene prosesseer, is 'n suurgekataliseerde splyting van die eksosikliese (anomeriese) koolstof-suurstof binding²¹, wat tot 'n sikliese oksoniumioon aanleiding gee. 'n Ander moontlikheid is die suurgekataliseerde splyting van die endosikliese (ring) koolstof-suurstof binding wat dan tot 'n asikliese oksoniumioon aanleiding gee²² (Skema 1.1).



Daar bestaan twee postulate om die presiese rol van poli-gehidroksileerde indolisidiene, pirrolidene en piperidene as inhibeerders te rasionaliseer²² nl. (i) protonering van die substraat in die aktiewe sentrum van die ensiem wat die sikliese oksoniumioon intermediêre naboots, en (ii) die geprotoneerde vorm boots die oorgangstoestande wat lei tot asikliese oksoniumione na.

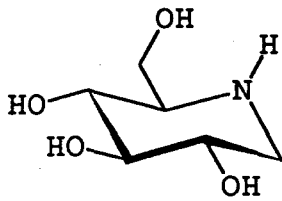
Dit is duidelik dat kennis van die spesifieke glikosidase meganisme nodig is om die inhiberingseienskappe van hierdie molekules te voorspel aangesien die beste inhibeerders van sekere glikosidases nie noodwendig stereochemies verwant is aan die naaste piranosevorm van die suiker wat geprosesseer word nie. So bv. is 6-*epi*-kastanospermien (1.8), wat verwant is aan mannopiranose 'n swak inhibeerder van verskeie mannosidases¹⁷, terwyl swansonien (1.10) op sy beurt glad nie verwant is aan enige heksose in die piranose vorm nie, maar tog 'n sterk mannosidase-inhibeerder²³ is.

Die beste manier om die inhiberings-eienskappe van hierdie molekules te voorspel is om analoë te sintetiseer en hulle biologiese aktiwiteit te bepaal, om sodoende sinvolle struktuur-aktiwiteit verwantskappe te formuleer. Hierdie benaderingswyse geniet tans wêreldwyd groot aandag en 'n aantal van die elegante sintetiese metodes wat reeds ontwikkel is, word vervolgens bespreek.

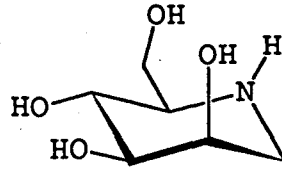
1.2 Die gebruik van koolhidrate in die sintese van piperidienalkaloïede

1.2.1 Sintese *via* piranosiede en furanosiede

Die natuurprodukte 1-deoksinojirimisien (1.2) en 1-deoksimannojirimisien (1.3) (1,5-dideoksi-1,5-imino-D-mannitol), verteenwoordig 'n baie belangrike klas van asasuiker. Fleet *et al.*²⁴ het 'n enantiospesifieke sintese van 1,5-dideoksi-1,5-imino-D-mannitol (1.3) vanaf beide D-mannose en D-glukose gerapporteer.

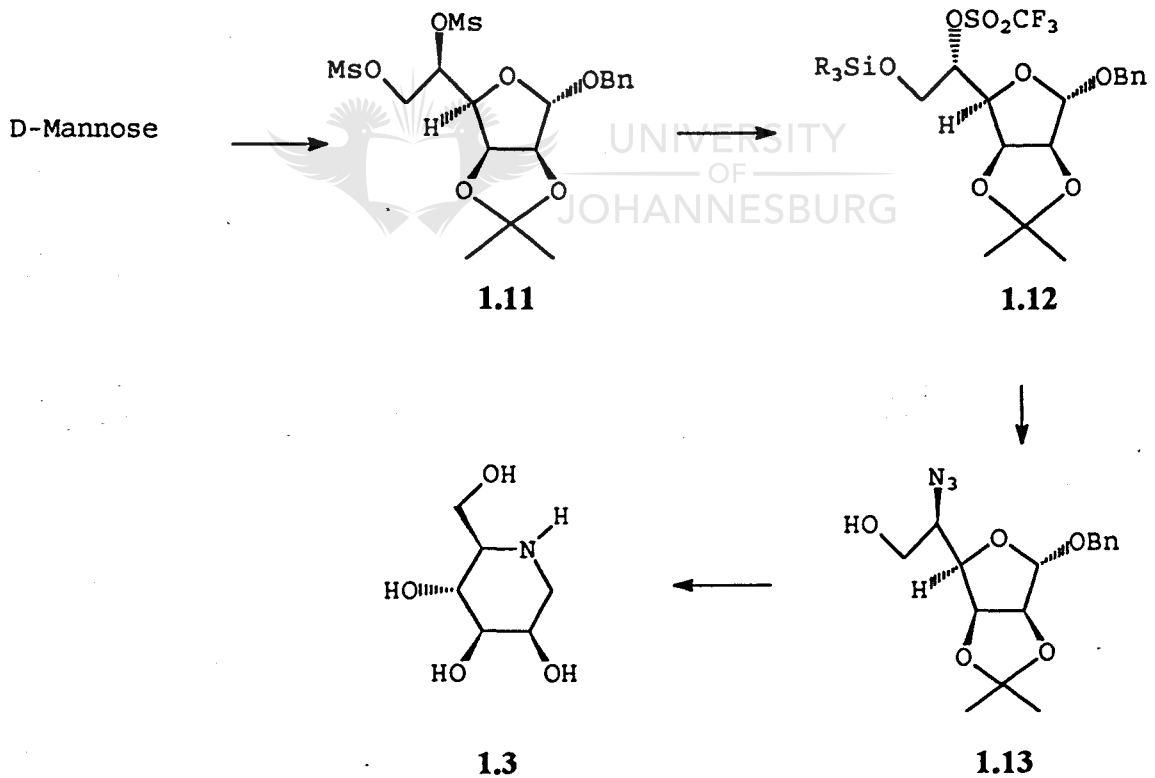


1.2



1.3

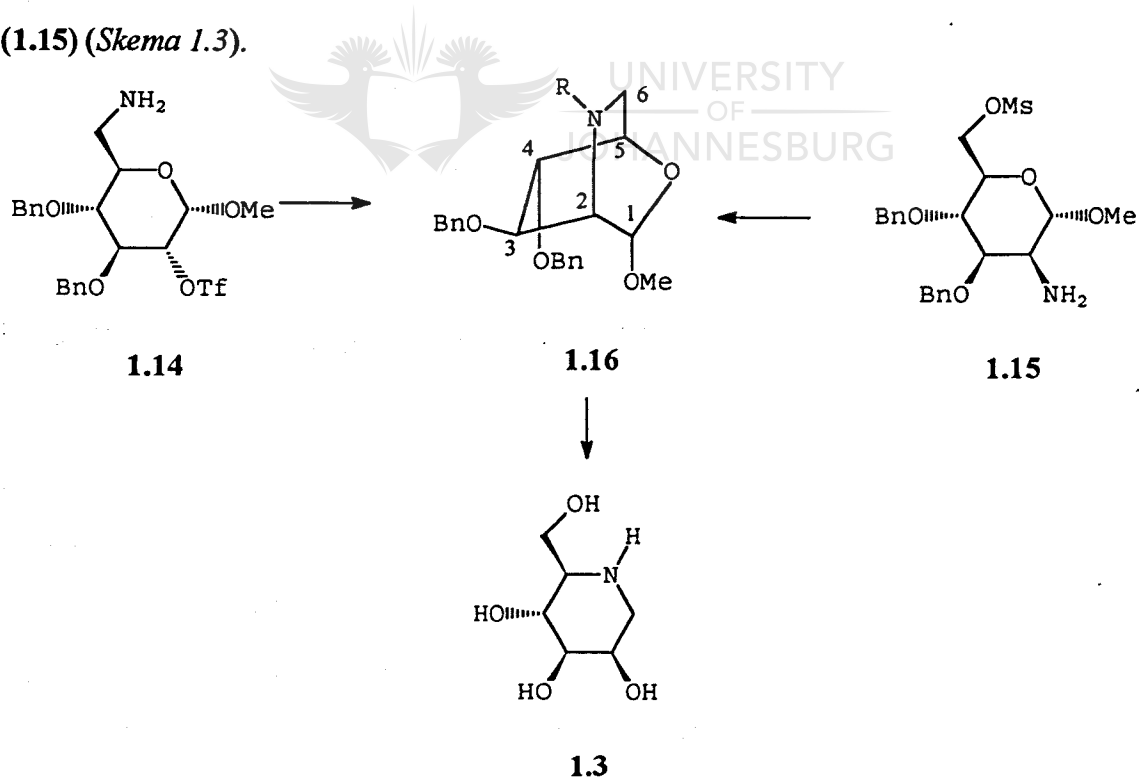
Sintese vanaf D-mannose: Die strategie in hierdie roete het die sintese van 5-asido-mannose (1.13) behels, wat onder hidrogeneringskondisies, die vereiste piperidien (1.3) as produk gelewer het. Vir hierdie doel moes 'n asiedfunksionaliteit op C-5 van mannose met retensie van konfigurasie ingevoer word wat beskerming van C-1 tot C-3 van die mannose furanosied genoodsaak het (*Skema 1.2*).



Skema 1.2

D-mannose kan geredelik met standaard tegnieke na bensiel-5,6-di-*O*-mesiel-2,3-*O*-isopropilideen- α -D-mannofuranose (1.11) omgeskakel word. Epimerisasie op C-5 (NaOAc) gevolg deur 'n reeks funksionele groep manipulasies op C-5 en C-6 het 1.12 as produk gelewer. Behandeling van triflaat (1.12) met tetrabutielammonium asied het nukleofiliese substitusie met inversie van konfigurasie veroorsaak. Verwydering van die isopropilideen- en siliel-beskermingsgroepe het intermediêr 1.13 gelewer wat na hidrogenering deoksimannojirimisien (1.3) as produk gegee het.

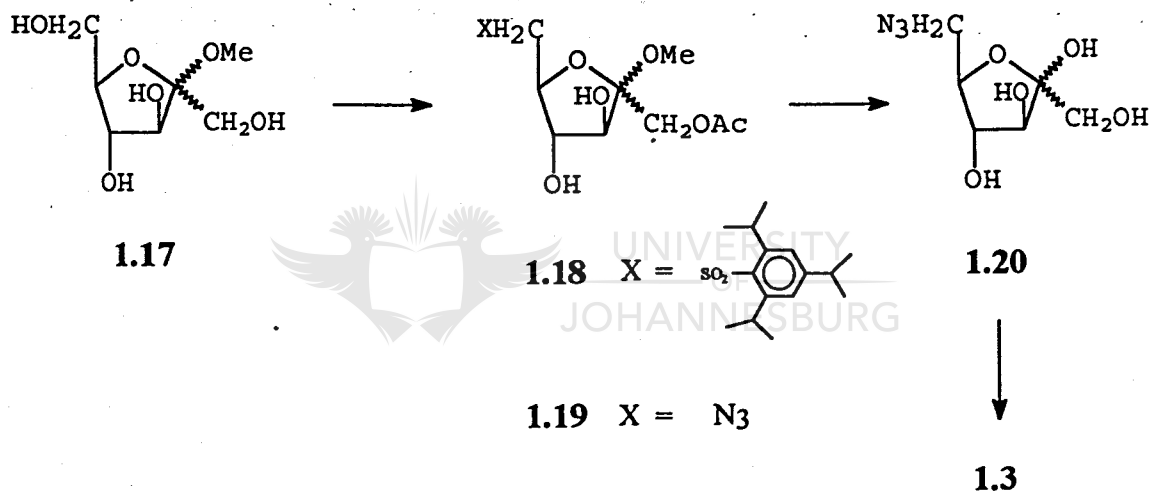
Sintese vanaf D-glukose: Die bisikliese amien tussenproduk (1.16) (R = beskermingsgroep) is van groot belang vir die sintese van 1.3 vanaf D-glukose. Hierdie piperidienring kan gevorm word deur of 'n intramolekulêre nukleofiliese verplasing van 'n triflaat op posisie 2 in 'n 6-aminoglukosederivaat (1.14) of alternatiewelik, deur 'n intramolekulêre nukleofiliese verplasing van 'n 6-mesilaat in 'n 2-aminomannose derivaat (1.15) (*Skema 1.3*).



Skema 1.3

Beide 1.14 en 1.15 kan m.b.v. standaardtegnieke vanaf D-glukose-diasetonied verkry word. Hidrolise van die sikliese asetaalfunksionaliteit m.b.v. trifluorasynsuur, reduksie met NaBH_4 gevolg deur volledige ontskerming het 1,5-dideoksi-1,5-imino-D-mannitol (1.3) as produk gelewer.

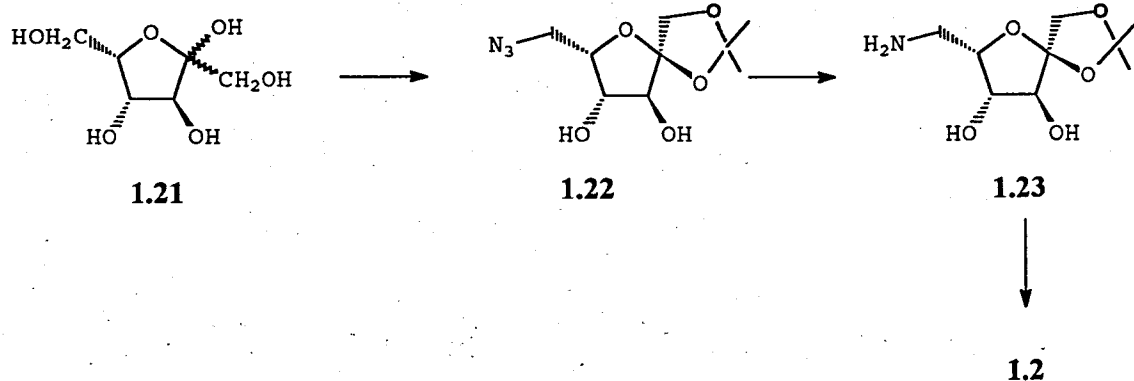
Furneaux *et al.*²⁵ het die sintese van 1-deoksimanojirimisien (1.3) vanaf D-fruktose gerapporteer. Dit is bekend dat die kinetiese produk van die suur gekataliseerde metanolise²⁶ van D-fruktose 'n anomeriese mengsel van die metiel D-fruktofuranosiedes (1.17) is (Skema 1.4).



Skema 1.4

Selektiewe funksionalisering op C-6 is verkry deur 1.17 te behandel met 2,4,6-triisopropiel-benseensulfonielchloried (1,1 ekw.) in piridien gevolg deur asynsuuranhidried (oormaat) om die 6-sulfonaat esters (1.18) te lewer. 'n Asied verplasing op 1.18 lewer die metiel 1,3,4-tri-O-asetiel-6-asido-6-di-deoksi- α,β -D-fruktofuranosiede (1.19). Zemplendeasetilering (NaOMe-MeOH)²⁷ gevolg deur suur hidrolise het 6-asido-6-deoksi-D-fruktose (1.20) gegee. Hidrogening van 1.20 het die natuurproduk 1.3 gelewer.

Die meeste sinteses van 1-deoksinojirimisien (1.2) behels lang en komplekse multi-stap benaderings wat verder bemoeilik word deur heelwat funksionele- en beskermingsgroep manipulerings. Behling *et al.*²⁷ het 'n kort en effektiewe sintese van 1.2 beskryf wat slegs een beskerming/ ontskerming protokol benodig het (*Skema 1.5*).

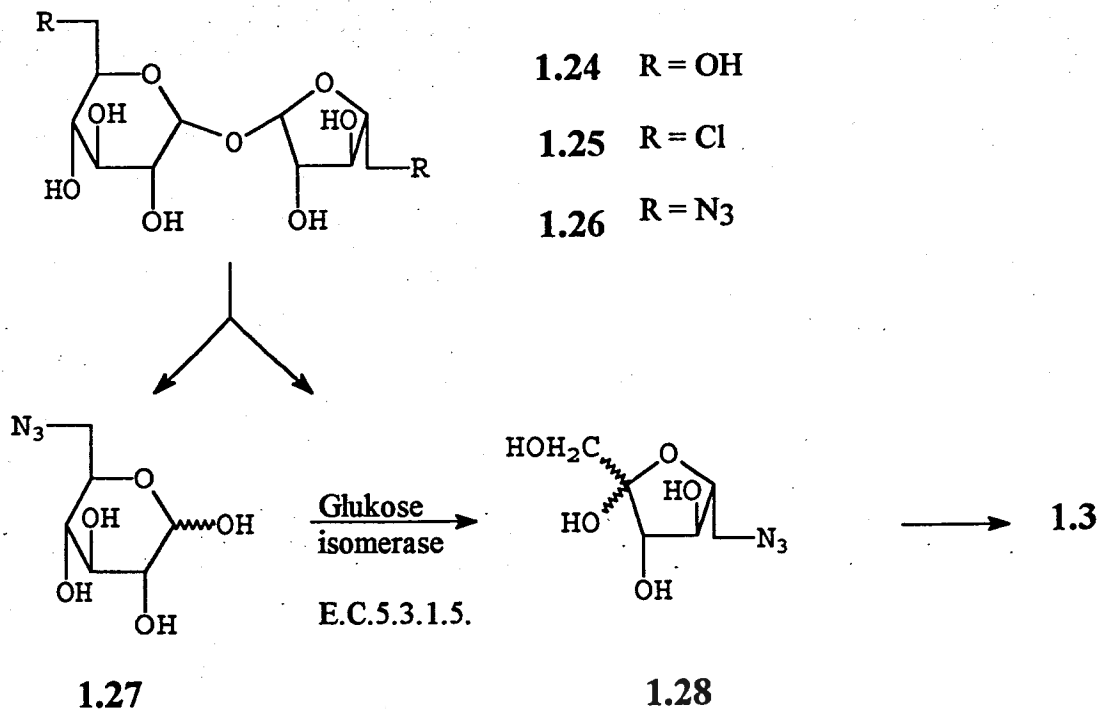


Skema 1.5

6-Deoksi-6-asido-1,2-O-isopropilideen-L-sorbofuranose (1.22) is in drie stappe vanaf L-sorbose (1.21) berei. Die asied (1.22) is met trifenielfosfien behandel en die resulterende iminofosforaan is gehidroliseer om die amien (1.23) te lewer. Hierdie aminosuiker (1.23) is, sonder verdere suiwering op 'n toepaslike suurdraer geadsorbeer. Hidrolise en reduktiewe aminering het 1-deoksinojirimisien (1.2) as finale produk gelewer.

De Raadt en Stutz²⁸ het die sintese van 1-deoksimanojirimisien (1.3) in vier stappe vanaf sukrose gerapporteer wat op 'n ensiem gekataliseerde aldol reaksie gebasseer is (*Skema 1.6*). Kommersiëel beskikbare sukrose (1.24) is behandel met trifenielfosfien/CCl₄ in piridien volgens die metode van Anisuzzaman en Whistler²⁹ om 6,6'-dichloro-6,6'-dideoksi-sukrose (1.25) te lewer. Reaksie van die sukrosederivaat (1.25) met natriumasied in DMF het direk die bekende 6,6'-diasido-6,6'-dideoksisukrose (1.26)

gelewer sonder enige beskermingsgroep manipulasies. Die diasied (1.26) is kwantitatief gehidroliseer om 'n



UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

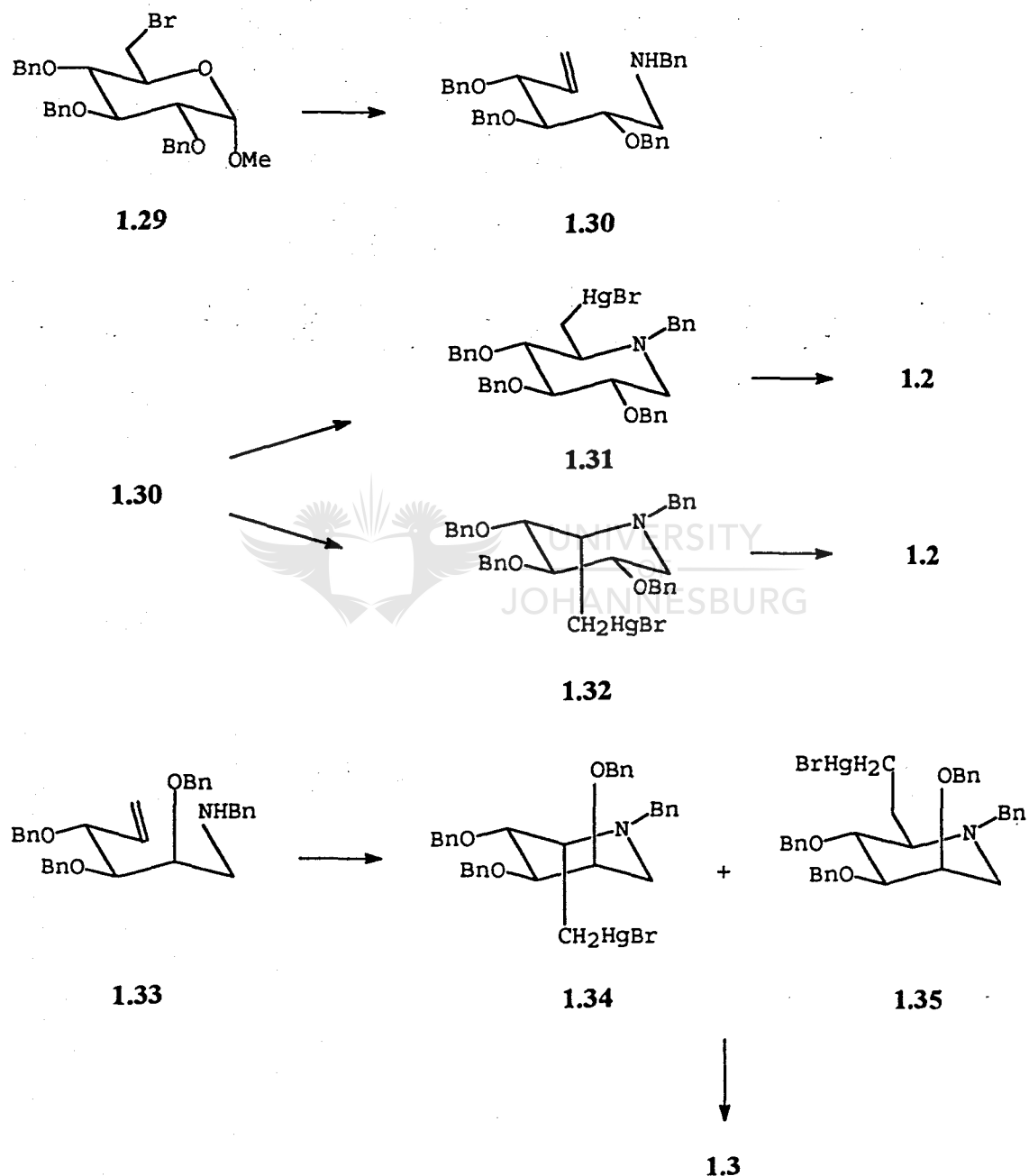
Skema 1.6

mengsel van 6-asido-6-deoksi-D-glukose (1.27) en 6-asido-6-deoksi-D-fruktofuranose (1.28) te genereer. Asied 1.28 is reduktief gesikliseer ($Pd/C-MeOH/H_2O$) om die verlangde 1,5-dideoksi-1,5-imino-D-mannitol (1.3) te lewer. Behandeling van 1.27 in gedistilleerde water met 'n 30% gebufferde oplossing van glukose isomerase (EC.5.3.1.5) is gebruik om die tussenproduk 1.28 te genereer wat onder identiese kondisies na 1.3 omgeskakel is.

1.2.2 Sintese via oopketting derivate

Bernotas en Ganem³¹ het die sintese van 1.2 en 1.3 gerapporteer wat op 'n intramolekulêre amino-merkurering-ringvormingsreaksie gebaseer is (Skema 1.7). Reduktiewe ringopening van metiel tri-*O*-bensiel-6-bromoglukopiranosied (1.29)

(beskikbaar vanaf metiel α -D-glukopiranosied) met sink poeier, gevolg deur 'n *in situ* reduktiewe aminering, het aminoalkeen (1.30) gelever. Onder optimum intramolekulêre aminomerkureringskondisies met $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, is epimere 1.31 en 1.32 in 'n 3:2 verhouding geïsoleer.



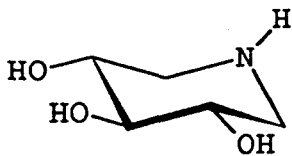
Skema 1.7

Behandeling van die organokwik verbinding (1.31) met NaBH_4 in die teenwoordigheid van O_2 gevolg deur hidrogenolise het 1.2 as produk gelewer. Die opbrengs van 1.2 is verhoog deur ook van epimeer 1.32 gebruik te maak. Swernoksidase na die aldehyd, basisgekataliseerde epimerisasie, reduksie met NaBH_4 in die teenwoordigheid van O_2 en hidrogenolise het 1-deoksinojirimisien (1.2) gelewer.

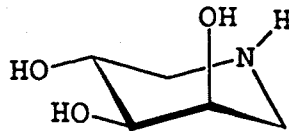
Deur 'n reeks analoë reaksies is metiel α -D-mannopiranosied *via* verbindings 1.33, 1.34 en 1.35 na 1-deoksimannojirimisien (1.3) omgeskakel.

'n Ondersoek na meer reaktiewe glikosidase-inhibeerders is deur Dale *et al.*³² uitgevoer. Daar is gevind dat die konfigurasie van die individuele hidroksielgroepe in die ring belangrik is, terwyl verwydering van die C-6 hidroksimetiel substituent geen of min invloed op die ensiem-substraat interaksies gehad het nie. Hierdie merkwaardige bevinding het die vraag laat ontstaan of eenvoudiger analoë van deoksinojirimisien (1.2) en deoksimannojirimisien (1.3) ook as glikosidase-inhibeerders kan optree.

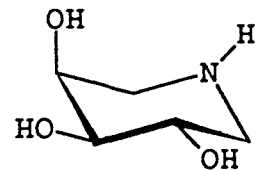
Bernotas *et al.*³³ het die sintese van *nor*-nojirimisien (1.36), asook die D-mannose- en D-galaktose analoë (1.37 en 1.38), gerapporteer.



1.36

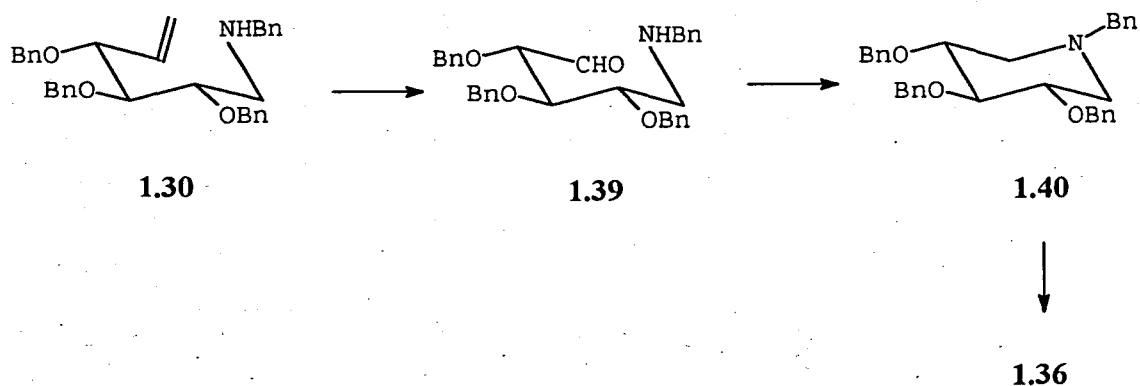


1.37



1.38

Soos voorheen³⁰ het hulle van die tri-*O*-bensiel-6-bromoglukopiranosied (1.29) as uitgangstof gebruik gemaak wat op sy beurt na die aminoalkeen (1.30) omgeskakel is. Om oksidasie van die bensiliese amien te voorkom, is osonolise in die volgende stap op die ooreenstemmende trifluoorasetaat sout van 1.30 uitgevoer (*Skema 1.8*).

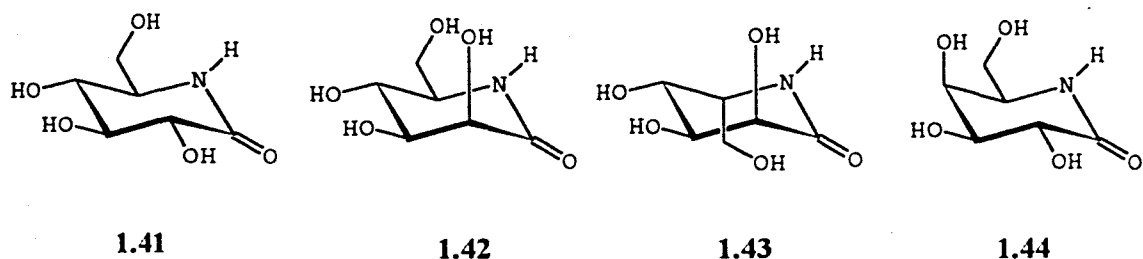


Skema 1.8

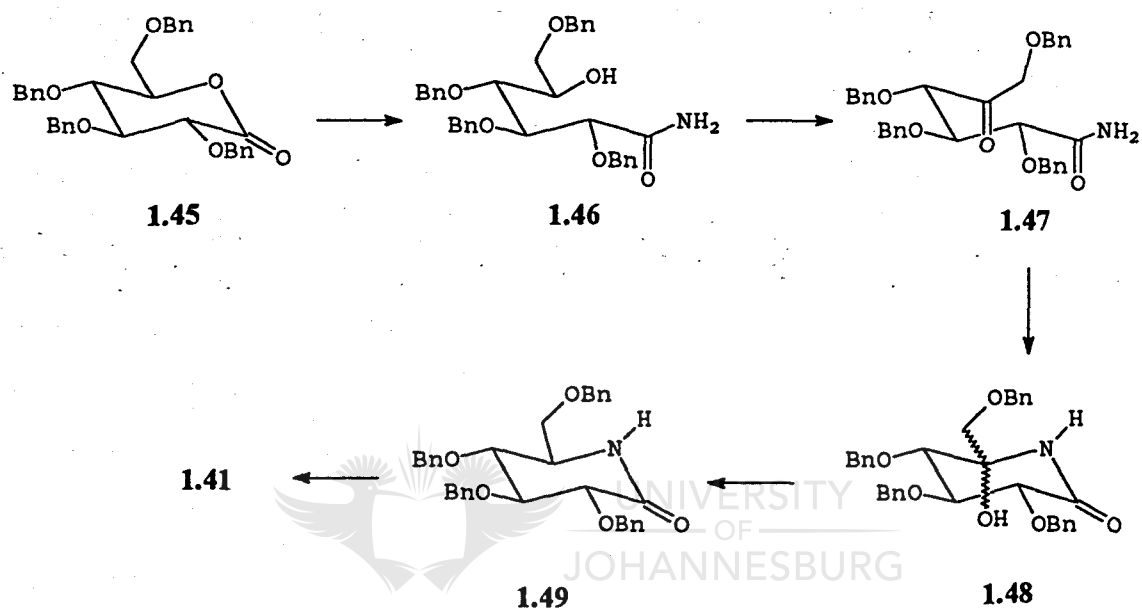
Reduktiewe klowing van hierdie osonied het, *via* die aldehyd (1.39), 1.40 as 'n direkte produk gelewer. Hidrogenolise van 1.40 het 1,5-dideoksi-1,5-imino-D-xilitol (1.36) in 'n kwantitatiewe opbrengs gegeneer. Op dieselfde wyse is 1.37 en 1.38 onderskeidelik vanaf D-mannose en D-galaktose verkry.

1.2.3 Sintese *via* laktoonderivate

Die sintese van die ses-lid asasuikers, glukonolaktaam (1.41), mannaktaam (1.42), *iso*-mannolaktaam (1.43) en galaktonolaktaam (1.44) is deur Overkleeft *et al.*³⁴ beskryf.



Vir die sintese van 1.41 (Skema 1.9) is die gebensileerde glukonolaktoon (1.45) met metanoliese ammoniak behandel om die stereochemies verwante hidroksi-amied (1.46) te lewer wat vervolgens geoksideer is (DMSO/Ac₂O) na die ooreenstemmende keto-amied (1.47). Behandeling van 1.47 met metanoliese ammoniak lewer 'n mengsel van twee



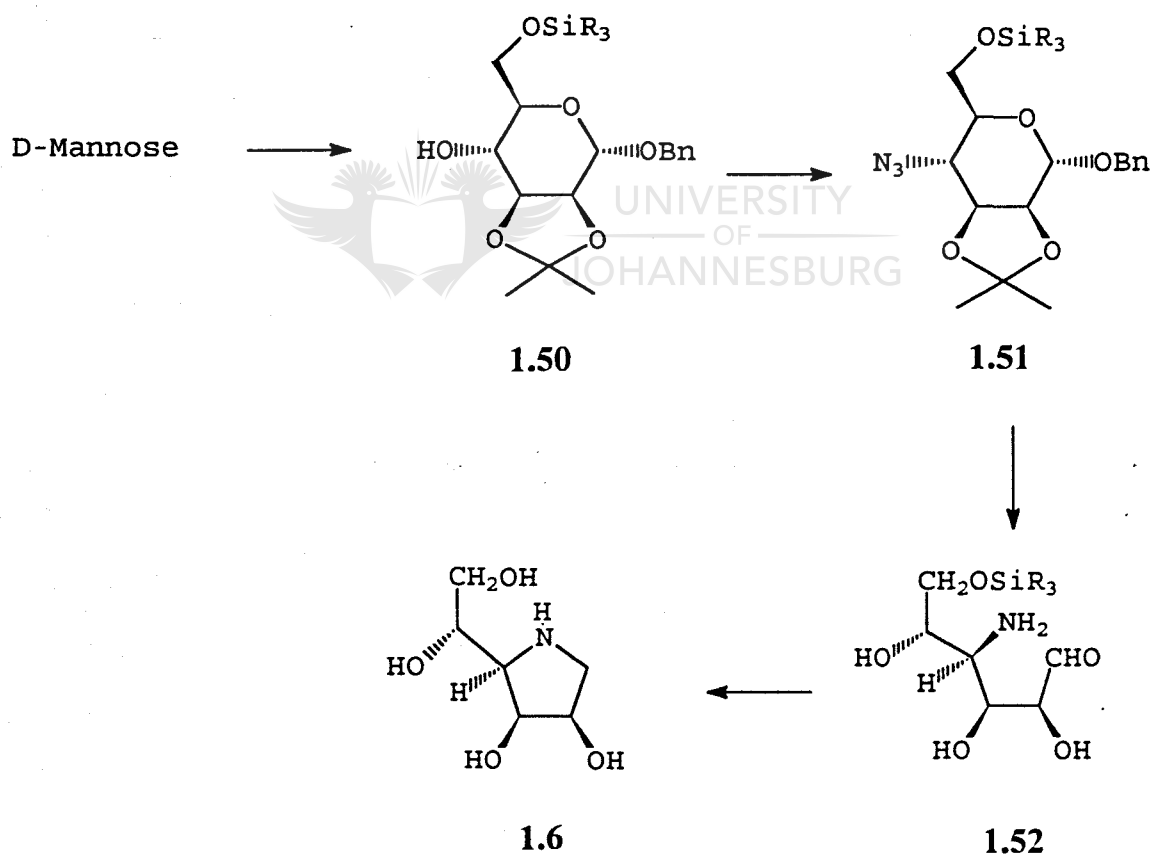
Skema 1.9

isomeriese hidroksi-laktame (1.48). Indien die mengsel van die C-5 epimere gereduseer word met natriumborohidried in die teenwoordigheid van miersuur, word 'n enkele laktaam (1.49) gevorm. Debensilering van die laktaam (1.49) deur katalitiese reduksie het die asasuiker 1.41 te lewer. Op soortgelyke wyse is 1.42, 1.43 en 1.44 onderskeidelik vanaf hul ooreenstemmende gebensileerde laktoon berei.

1.3 Die gebruik van koolhidrate in die sintese van pirrolidienalkaloïede

1.3.1. Sintese *via* piranosiede en furanosiede

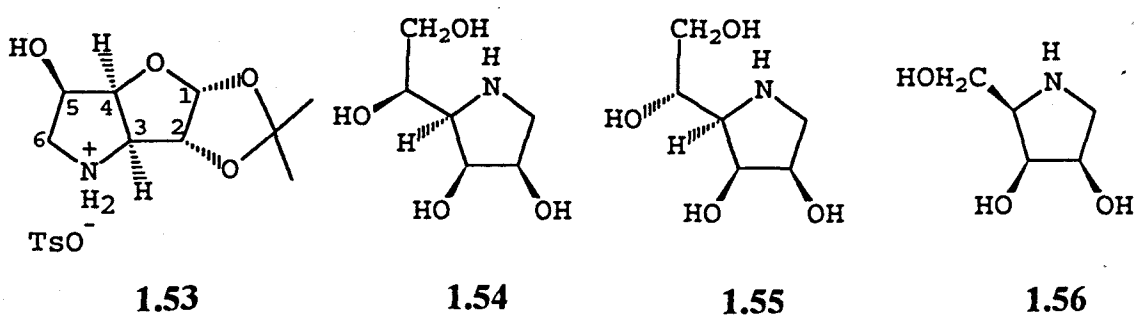
Die spesifieke inhibering van 'n glikosidase-ensiem deur 'n pirrolidienanalooë van 'n furanose suiker is vir die eerste keer deur Fleet *et al.*⁹ gerapporteer. 1,4-Dideoksi-1,4-imino-D-mannitol (1.6) is vanaf bensiel 4-asido-4-deoksi-2,3-isopropilideen- α -D-mannopiranosied (1.51) gesintetiseer. Die sintese van 1.51 vanaf D-mannose vereis toegang tot die C-4 hidroksielgroep terwyl al die ander funksionaliteite beskerm moet wees. Vir hierdie doel is D-mannose na bensiel α -D-mannopiranosied omgeskakel. Sillilering van die primêre hidroksielgroep gevolg deur beskerming van die 2,3-*cis*-diol met 2,2-dimetoksipropaan lewer 1.50 as produk (Skema 1.10).



Skema 1.10

Vir die sintese van 1.51 moet 'n stikstoffunksionaliteit met retensie van konfigurasie ingevoer word wat bewerkstellig is deur dubbele inversie. Epimerisasie (oksidasie met piridiniumchlorochromaat gevolg deur reduksie met NaBH_4), triflering en nukleofiliese verplasing met natriumasied het 1.51 gelever. Reduksie van asied (1.51) na die ooreenstemmende primêre amien, gevolg deur hidrogenolise van die anomere bensielgroep het die laktol, wat in ewewig is met 'n oopketting aminoaldehyd (1.52), gegeneer. Intramolekulêre reductiewe aminering en volledige ontskerming het 1,4-dideoksi-1,4-imino-D-mannitol (1.6) gelever.

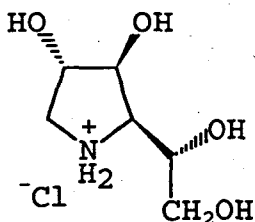
Fleet *et al.*³⁵ het die sintese van die *p*-tolueensulfonaatsout van 3,6-dideoksi-3,6-imino-1,2-*O*-isopropilideen- α -D-glukofuranose (1.53) gerapporteer waarin die pirrolidienring tussen C-3 en C-6 van glukose gevorm is. Die waarde van 1.53 as tussenproduk in die sintese van verskeie gehidroksileerde pirrolidene word gedemonstreer deur die feit dat dit na 1,4-dideoksi-1,4-imino-L-gulitol (1.54), die C-5 epimeer van hierdie α -mannosidase-inhibeerder, 1.55, en na 'n α -galaktosidase-inhibeerder, 1,4-dideoksi-1,4-imino-D-likstol (1.56) omgeskakel is.



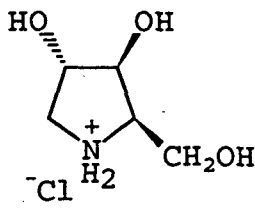
Vir die sintese van 1.53 vanaf D-glukose moes 'n asiedfunksionaliteit op C-3 met retensie van konfigurasie ingevoer word gevolg deur ringsluiting van die stikstoffunksionaliteit op

1.3.2 Sintese via oopketting derivate

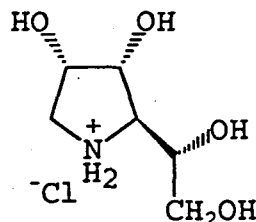
Buchanan *et al.*³⁶ het die sintese van die 1,4-dideoksi-1,4-imino hidrochloried derivate van D-glucitol (1.61), D-xylitol (1.62), D-allitol (1.63), D-talitol (1.64) en D-gulitol (1.65) gerapporteer.



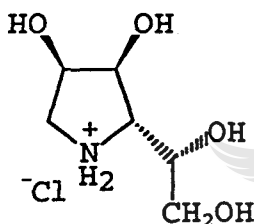
1.61



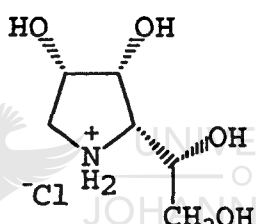
1.62



1.63

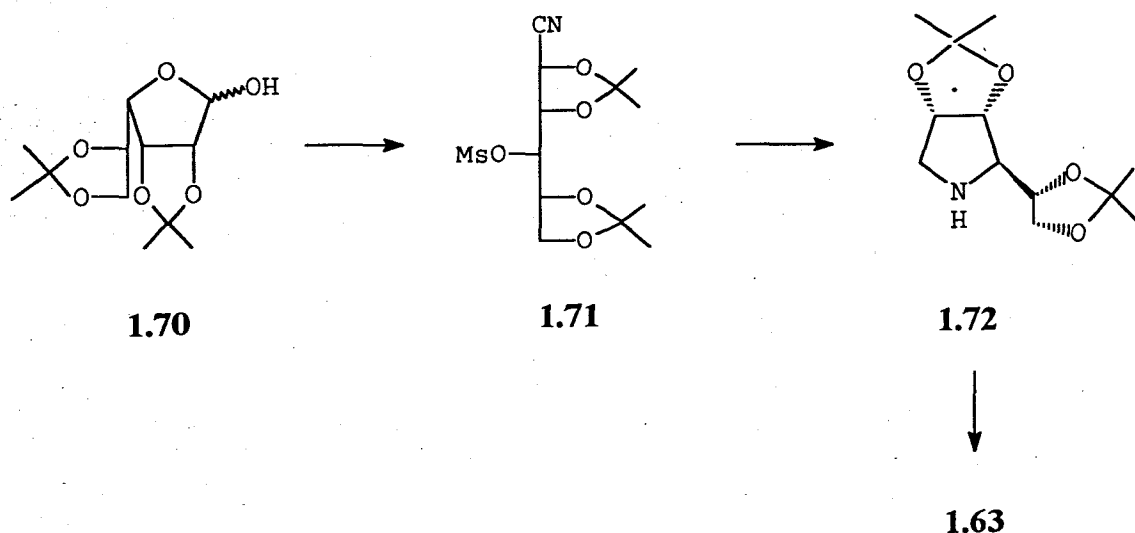


1.64



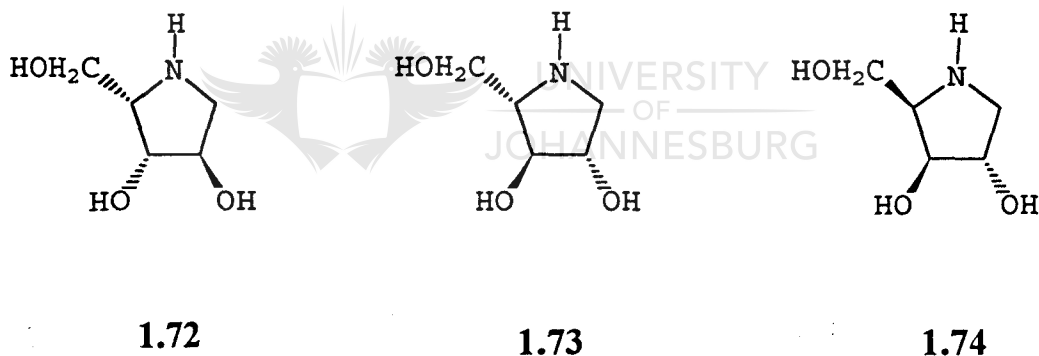
1.65

Vir die sintese van 1.61 is 2,3,5,6-tetra-*O*-bensiel-D-galaktofuranose (1.66) omgeskakel na die ooreenstemmende oksiem (1.67). Beskerming van die vry hidroksigroep op C-4 (mesielchloried/ piridien) gevolg deur dehidrasie van die oksiem het die 2,3,5,6-tetra-*O*-bensiel-4-*O*-metaansulfoniel-D-galaktonitriël (1.68) as produk gelewer. Reduktiewe siklisering m.b.v. natriumboorhidried/ kobalt(II) chloried, gevolg deur hidrogenolise onder suur kondisies het 1.61 produk gelewer (*Skema 1.13*). Op soortgelyke wyse is 2,3,5-tri-*O*-bensiel-L-arabimofuranose *via* die mesieloksi-nitriël na 1.62 omgeskakel.



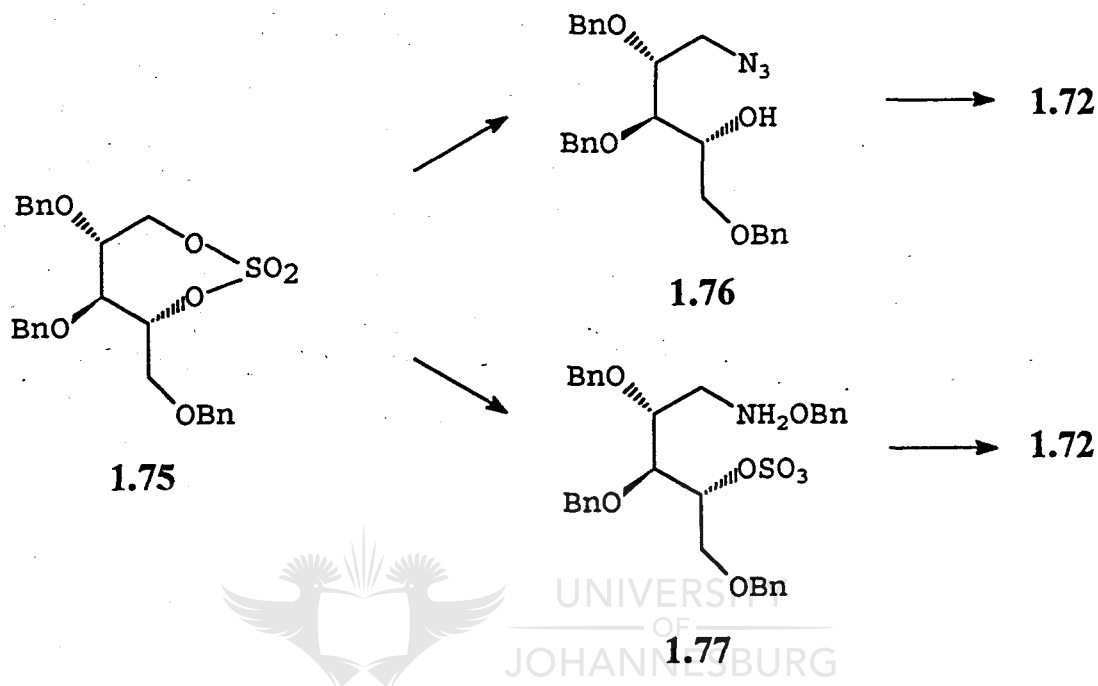
Skema 1.14

'n Sikliese-sulfaat benadering is deur Van der Klein *et al.*^{37,39} gevolg in die sintese van 1,4-dideoksi-1,4-imino analoë van L-xilitol (1.72), L-arabinitol (1.73) en D-xilitol (1.74).



Bekende 2,3,5-tri-*O*-bensiel-D-arabinitol-1,4-sulfaat (1.75) (vanaf D-arabinose)³⁸ is eers met LiN₃ en daarna met verdunde swaelsuur behandel om die asied intermediêr (1.76) te lewer. Intramolekulêre siklisering is bewerkstellig deur sulfonering van 1.76 en die daaropvolgende reduksie van die asiedfunktionaliteit. Volledige ontskerming het 1.72 as finale produk gelever (*Skema 1.15*).

Daarteenoor is die sikliese sulfaat (1.75) met bensielamien behandel om tussenproduk 1.77 te genereer. Op sy beurt is 1.77 met n-butiellitium behandel wat, na verwydering van die bensielgroep, 1.72 gelewer het (Skema 1.15). Op dieselfde wyse is pirrolidien 1.73 en 1.74 onderskeidelik vanaf D-xilose en L-arabinose berei.

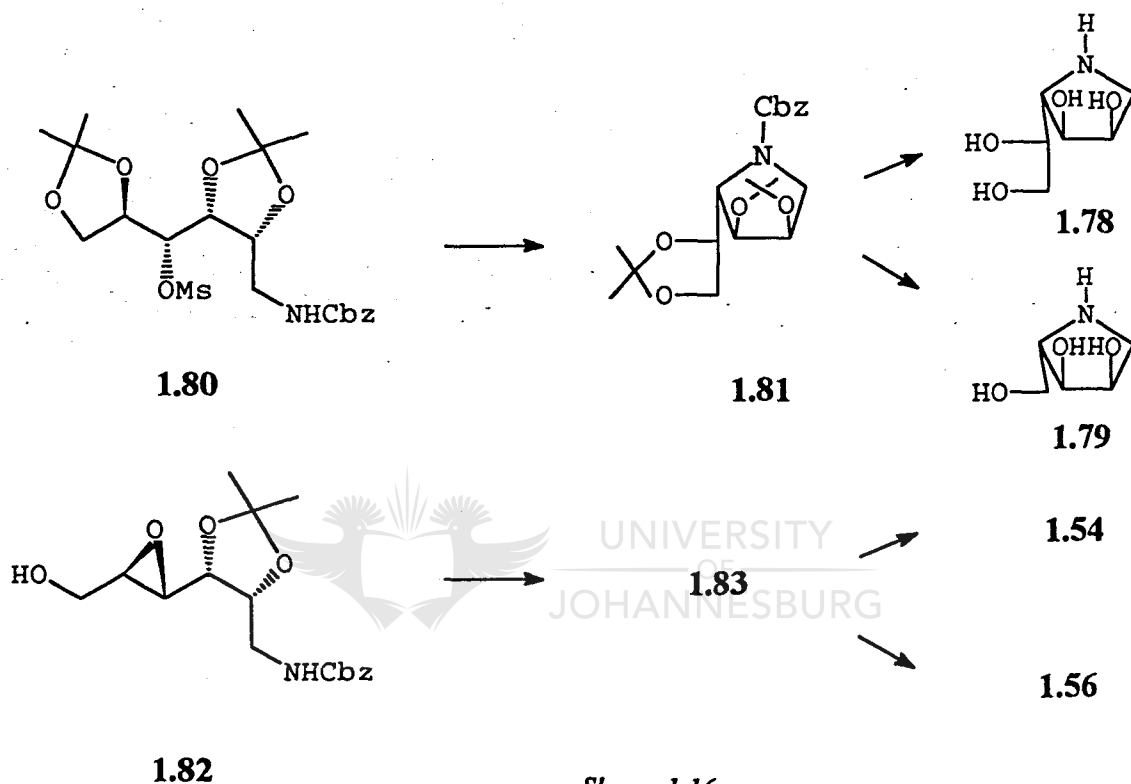


Skema 1.15

Die sintese van pirrolidienanaloeë 1.54, 1.56, 1.78 en 1.79 is deur Setoi *et al.*⁴⁰ beskryf. Daar is gevind dat tussenprodukte 1.80 en 1.82 (afgelei vanaf D-mannose) handig is in die sintese van hierdie pirrolidienanaloeë (Skema 1.16).

Siklisering is bewerkstellig deur 1.80 met NaH te behandel en 1,4-dideoksi-1,4-imino-D-gulitol (1.78) is vervolgens verkry deur die direkte ontskerming van 1.81. Pirrolidienanalooë (1.79) (1,4-dideoksi-1,4-imino-L-xilitol) is *via* die gedeeltelike hidrolise van 1.81 na die ooreenstemmende 5,6-diol, oksidasie en opeenvolgende reduksie van die

ooreenstemmende aldehid , verkry. Vir die bereiding van stereoïsomere 1.54 en 1.56 is mėsilaat (1.80) m.b.v. standaardtegnieke na die epoksi-alkohol (1.82) omgeskakel. Hidrogenering van 1.82 gevolg deur direkte ontskerming, het 1,4-dideoksi-1,4-imino-L-gulitol (1.54) gelewer. 1,4-Dideoksi-1,4-imino-D-likstol (1.56) is vanaf epoksi-alkohol (1.82) verkry deur 'n reeks analoë transformasies soos gebruik in die sintese van 1.79.



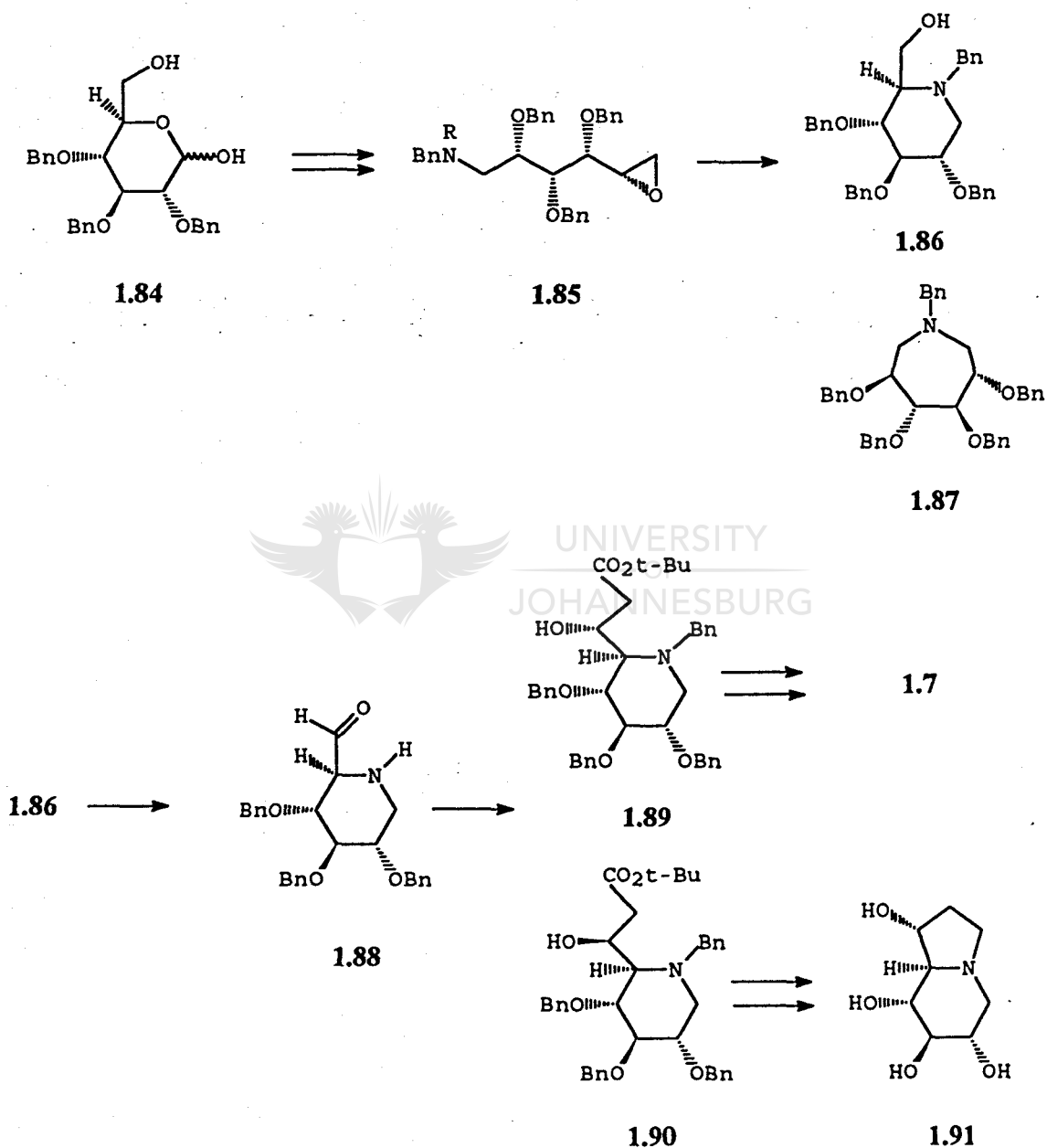
Skema 1.16

1.4 Sintese van 1,6,7,8-tetrahidroksi-indolisidienalkaloïede

1.4.1 Sinteses met gedeeltelike stereokontrolle waarin van koolhidrate as uitgangstowwe gebruik gemaak word

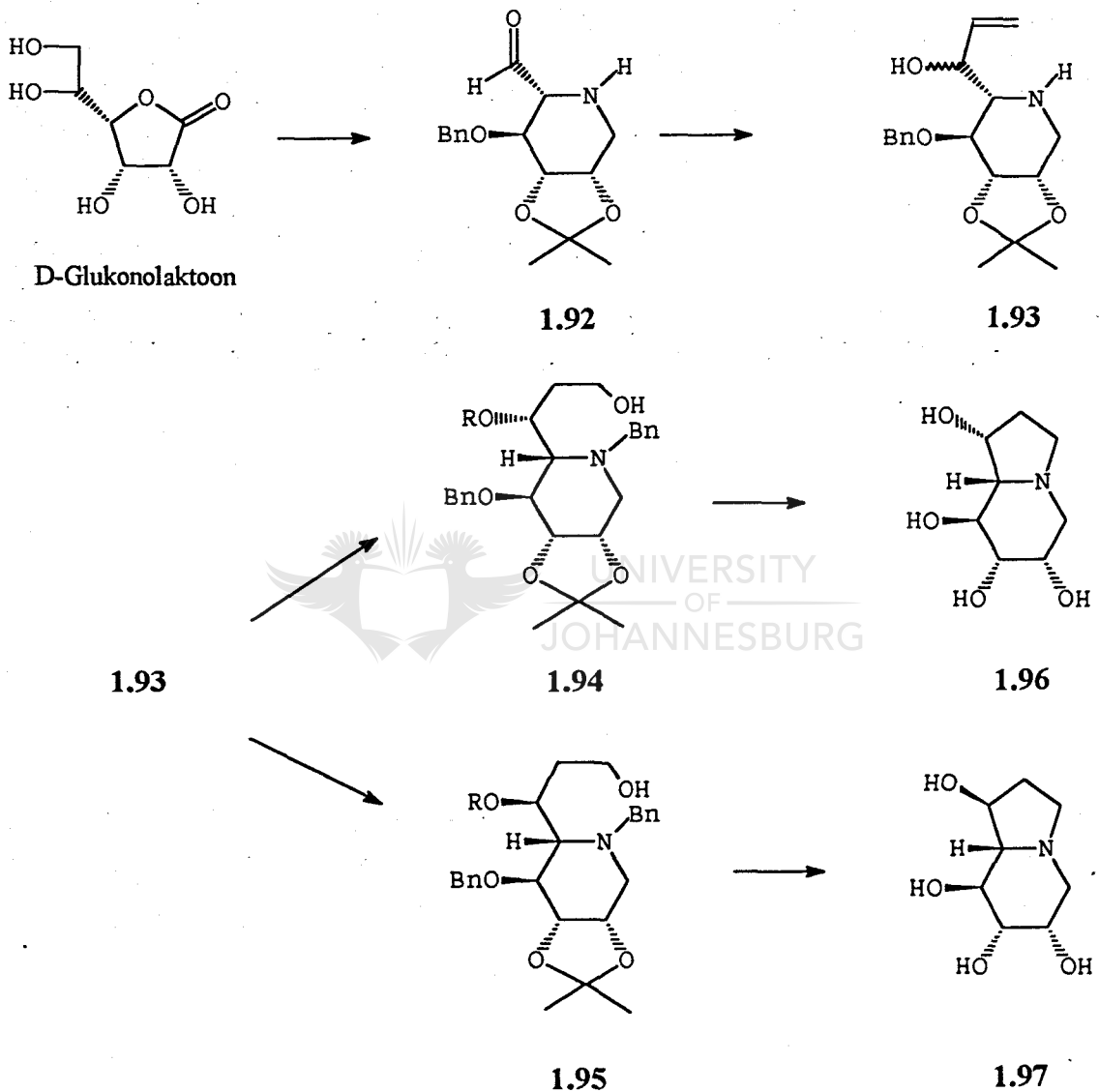
Kastanospermien (1.7) is vir die eerste keer deur Bernotas en Ganem⁴¹ in 1984 gesintetiseer (Skema 1.17). Epoksied (1.85) is in sewe stappe vanaf 2,3,4-tri-*O*-bensiel-D-glukopiranose (1.84) verkry. Die amiedgroep van 1.85 is met NaBH₄ gekloof en die resulterende amino-epoksied het spontaan gesikliseer om 45% van die gesogte piperidien

(1.86) asook die asepaan (1.87) te lewer. Na skeiding van hierdie strukturele isomere het Swernoksidasie van 1.86 'n onstabiele aldehied (1.88) gelever. 'n Aldolkondensasie van 1.88 met *t*-butiel litioasetaat het 'n 1:1 mengsel van die diastereomere 1.89 en 1.90 gelever wat m.b.v. chromatografie geskei is. Vervolgens is epimeer 1.89 na 1.7 omgesit terwyl 1.90 na 1-epikastanospermien (1.91) omgeskakel is.



Skema 1.17

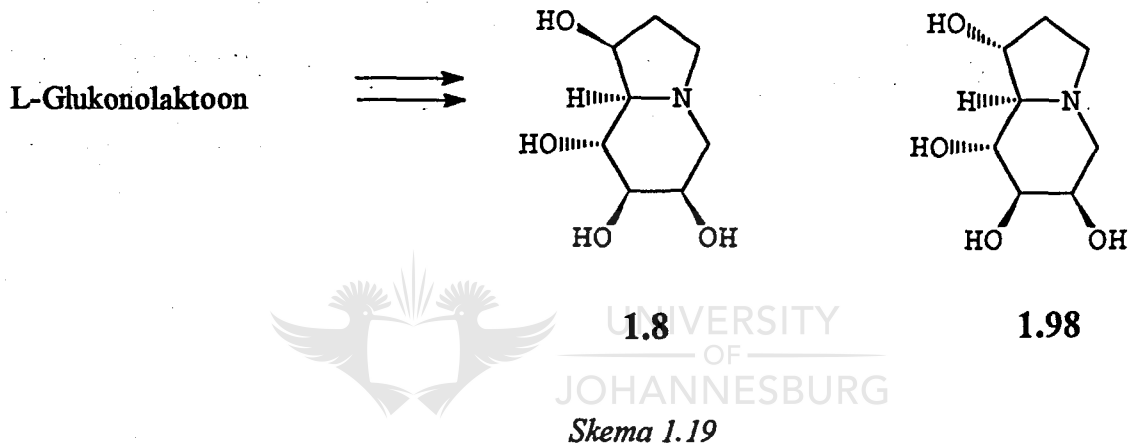
Nie-stereoselektiewe aanval op heksose-afgeleide aldehiede is ook aangewend in die sintese van vier ander stereoïsomere van kastanospermien^{42,43}. In hierdie geval is daar i.p.v. 'n aldol-reaksie, van 'n Grignard-reaksie gebruik gemaak (*Skema 1.18*).



Skema 1.18

D-Glucosylaktoon is in 'n aantal stappe na die aldehied (1.92) omgeskakel⁴⁴. Hierdie aldehied is met vinielmagnesium bromied behandel om 'n 1:1 epimere mengsel van alkohol

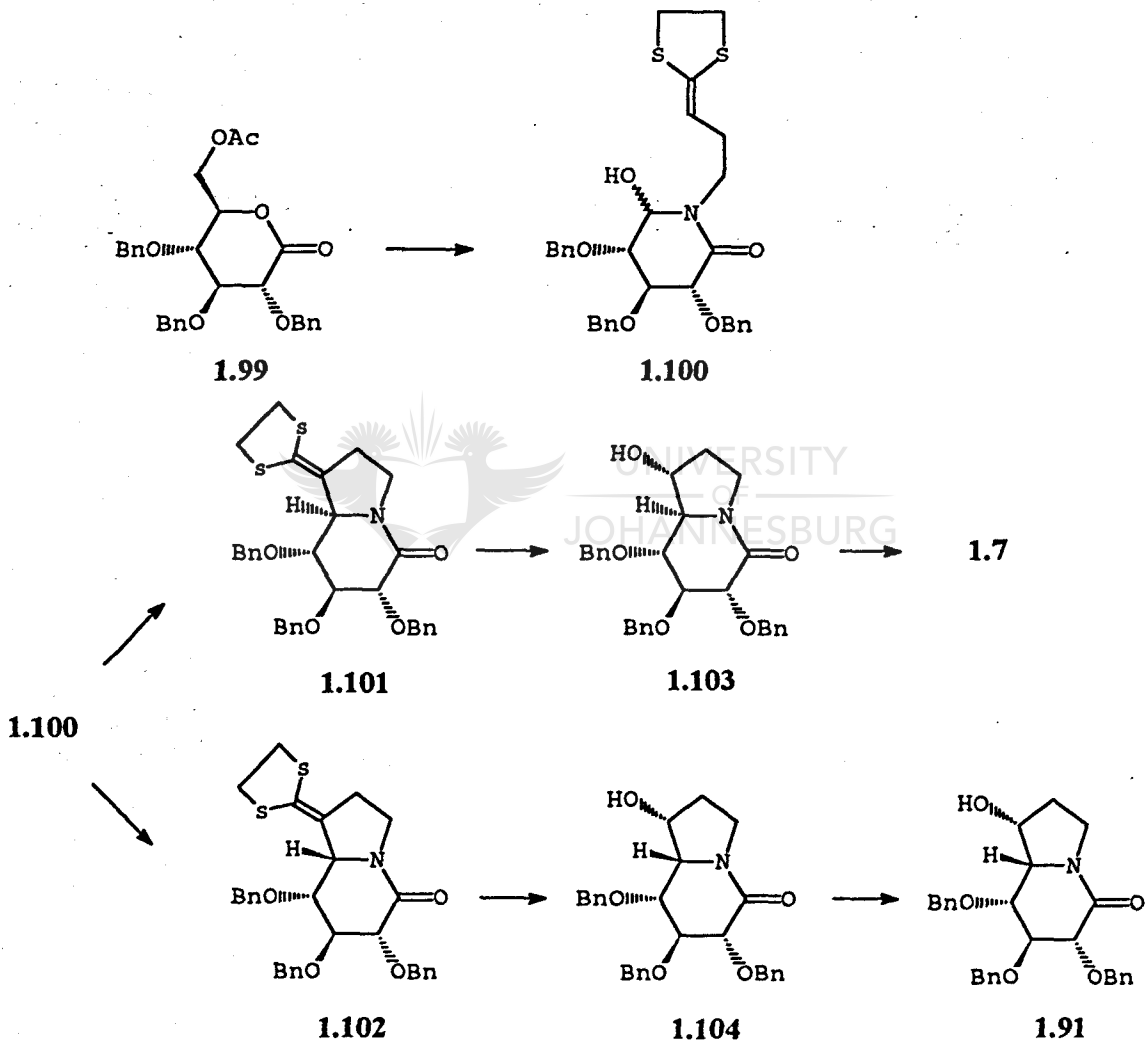
(1.93) te lewer. Beskerming van die hidroksielgroep in 1.93 gevolg deur hidroborasie/oksidase van die dubbelbinding het epimere 1.94 en 1.95 gelewer wat m.b.v. flitschromatografie geskei is. Mesiering van alkohol (1.94), wat spontane siklisering bewerkstellig het, gevolg deur volledige ontskerming, het 1-6-*epi*-kastanospermien (1.96) as produk gelewer. Op dieselfde wyse is diastereomeer 1.95 omgesit na L-1,6-di-*epi*-kastanospermien (1.97). Vanaf L-glukonolaktoon is dieselfde roete gevolg om die enantiomeriese produkte 6-*epi*-kastanospermien (1.8) en 1,6-di-*epi*-kastanospermien (1.98) te lewer (*Skema 1.19*).



Die biologiese aktiwiteit van hierdie vier kastanospermien stereoïsomere is ondersoek. Daar is gevind dat stereoïsomere 1.8 en 1.98 aktief is teen die VIGS-virus, terwyl 1.96 en 1.97 geen anti-VIGS aktiwiteit getoon het nie.

'n Nuwe benadering tot die sintese van kastanospermien⁴⁵ (1.7), is gebaseer op 'n intramolekulêre siklisering na 'n enantiomeriese suiwer sikliese asieliminium-ioon intermediêr (*Skema 1.20*).

Die mesilaat van alkohol (1.100) is in drie stappe vanaf 6-*O*-asetiel-2,3,4-tri-*O*-bensiel-D-glukono-laktoon (1.99) verkry. In die verloop van hierdie reaksie, is een van die vier bestaande chirale sentra vernietig. Dus, mesilering van 1.100 veroorsaak die spontane vorming van die asieliminium tussenproduk wat dan sikliseer om epimere 1.101 en 1.102 te vorm. Hierdie siklisering is onder 'n verskeidenheid van kondisies herhaal, maar geen selektiwiteit kon verkry word nie.

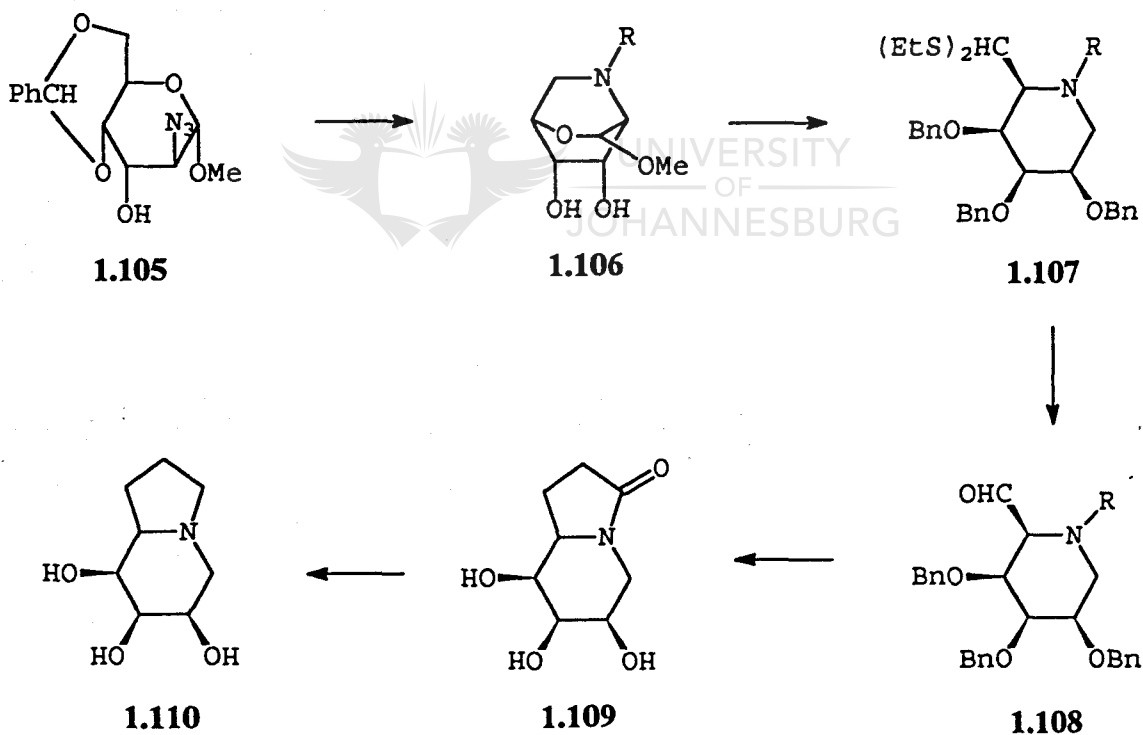


Skema 1.20

Oksidasie van 1.101, gevolg deur stereospesifieke reduksie met L-selektied, het indolisidien (1.103) as produk gelewer. Opeenvolgende reduksie en hidrogenolise van 1.103 het kastanospermien (1.7) as produk gelewer. Die ander epimeer (1.102), is op dieselfde wyse na 1,8a-di-*epi*-kastanospermien (1.91) omgeskakel.

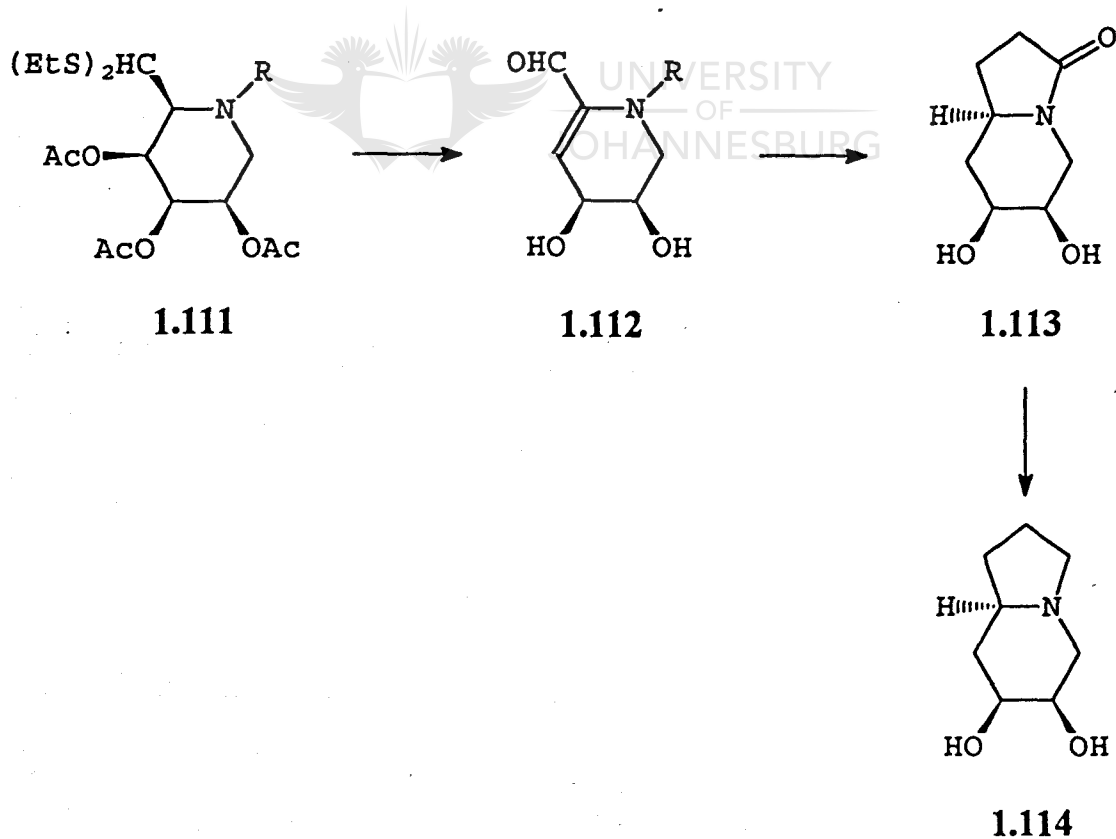
1.4.2 Sinteses met volledige stereokontrolle waarin van koolhidrate as uitgangstowwe gebruik gemaak word

Hendry *et al.*⁴⁶ het 'n metodologie beskryf vir die sintese van di- en trihidroksi-indolisidene waar metiel 2-asido-4,6-*O*-bensilideen- α -D-altropiranose (1.105) as voorloper gebruik is vir 'n aldehyd-derivaat van tri-*O*-bensielpiperidien (Skema 1.21).



Skema 1.21

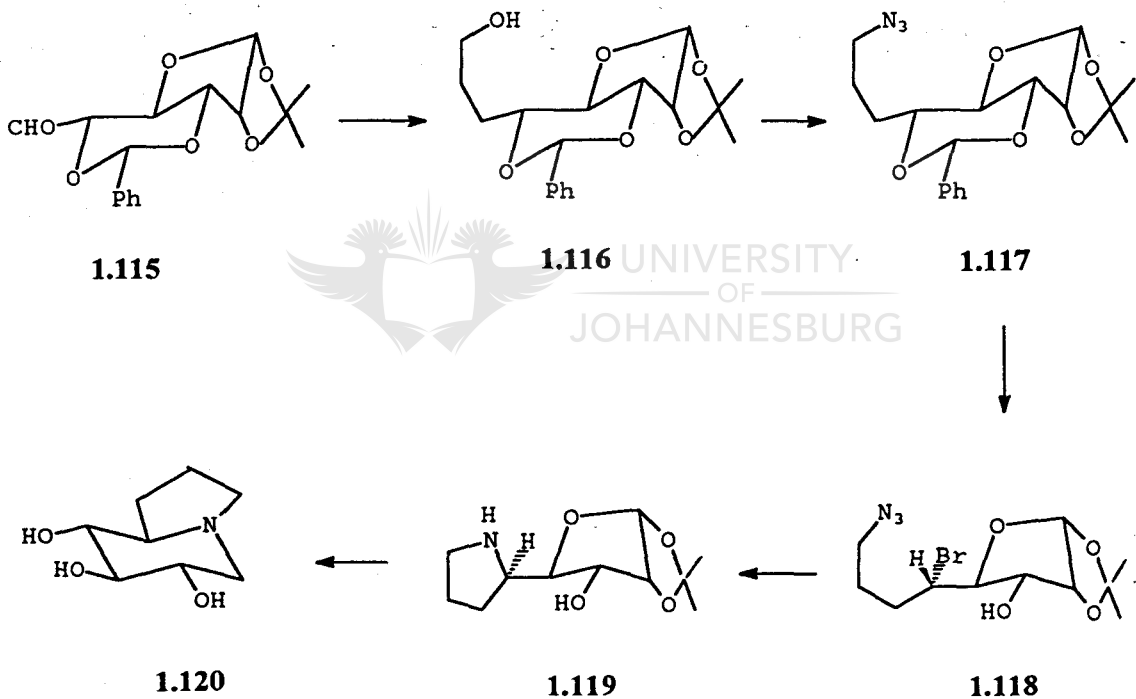
Hidrolise van die bensilideen groep op 1.105, en die daaropenvolgende selektiewe tosilering van die hidroksielgroep op C-6, reductiewe siklisering tussen die 2-amino groep en C-6, beskerming van die hidroksi- en amingroepe in die resulterende piperidien (1.106) (R = beskermingsgroep), het die aldehid (1.108) *via* die diëtielidioasetaal (1.107) vrygestel. 'n Wittig-reaksie op die aldehid (1.108) en daaropvolgende katalitiese hidrogenasie het spontane siklisasie tussen die terminale estergroep en die iminogroep van die piperidien tot gevolg gehad. Hidrogenolise van die benseleter groepe het die sikliese laktaam (1.109) gelewer. Asetilering van die vry hidroksielgroepe op laktaam (1.109), gevolg deur reduksie met boraan in dimetielsulfied het die tri-asetoksi-indolisidien gelewer wat na behandeling met natriummetoksied die (6*R*,7*R*,8*S*,8*aR*)-6,7,8-trihidroksi-indolisidien (1.110) gelewer het. Die KMR-data van 1.110 was ooreenstemmend met die 8C_5 -konformasie wat ook by kastanospermien (1.7) voorkom.



Skema 1.22

Die sintese van (6*R*,7*S*,8*aR*)-6,7-dihidroksiindolisidien (1.114) (Skema 1.22) het voortgespuit uit 'n soortgelyke roete, maar vanaf die onverwagte eliminasië van die 3-asetoksi-groep in die tri-*O*-asetaat van die ditioasetaal (1.111) as lg. behandel word met kwik(II)chloried-kadmium karbonaat in waterige aseton, om die α,β -onversadigde aldehid (1.112) te lewer.

'n Alternatiewe strategie vir die sintese van hidroksi-indolisidene verwant aan kastanospermien is deur Hendry *et al.*⁴⁶ voorgestel en behels die bereiding van 'n 8-asido-oktose voorloper (1.117) (Skema 1.23).

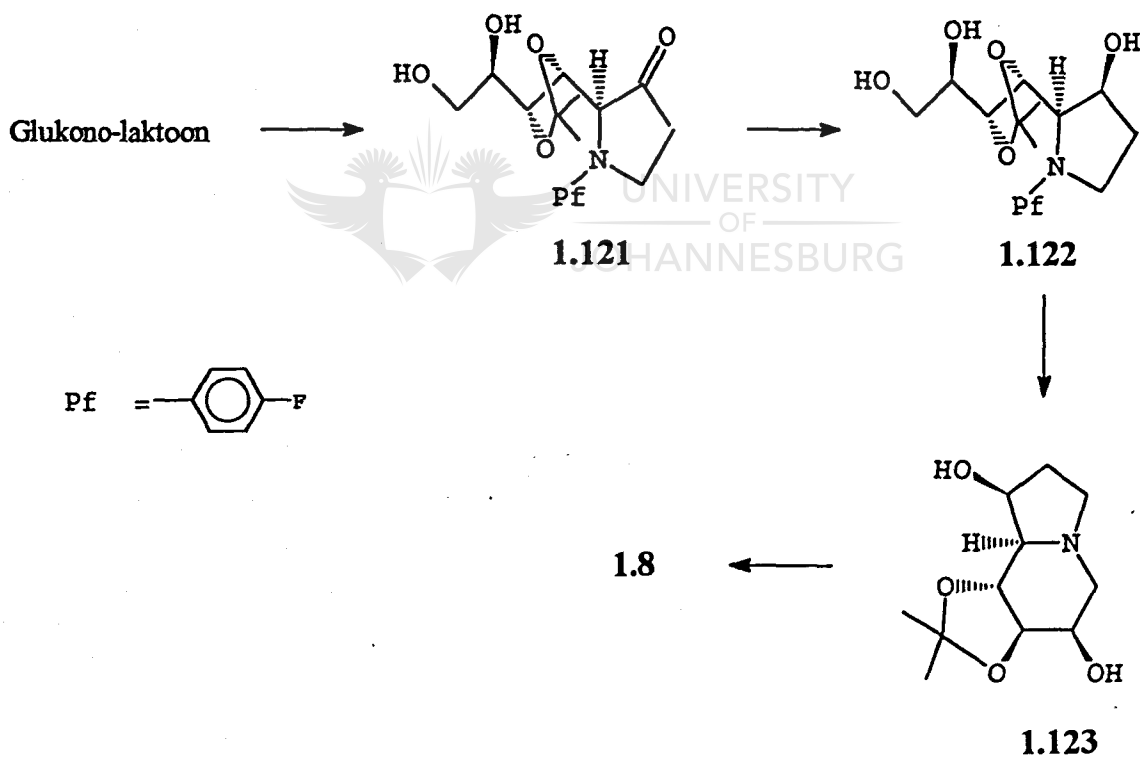


Skema 1.23

Die sleutel 5-broom-intermediër (1.118) is berei vanaf 6-alhido-3,5-*O*-bensilideen-1,2-*O*-isopropilideen- α -*D*-glukofuranose (1.115) se Wittig-reaksie met karboetoksimetileen-trifenielfosforaan, reduksie na die 6,7,8-trideoksi- α -*D*-gluko-oktose (1.116), omskakeling

na die 8-asied (1.117) en die uiteindelijke klowing van die 3,5-*O*-bensilideenring m.b.v. NBS om die 8-asido-5-bromo-oktose (1.118) te lewer. Reduksie van 1.118 het die eerste siklisasie toegelaat deur eliminasië van HBr om die pirrolidien (1.119) te genereer, gevolg deur verwydering van die 1,2-*O*-isopropilideen beskermingsgroep wat die tweede siklisasie tot gevolg gehad het om die bisikliese (6*S*,7*R*,8*R*,8*aR*)-6,7,8-trihidroksie-indolisidien (1.120) te lewer.

Rapport⁴⁷ het 'n metodologie beskryf vir die sintese van 6-*epi*-kastanospermien (1.8) wat op die stereoselektiewe reduksie van 'n sikliese ketoon gebaseer is (Skema 1.24).



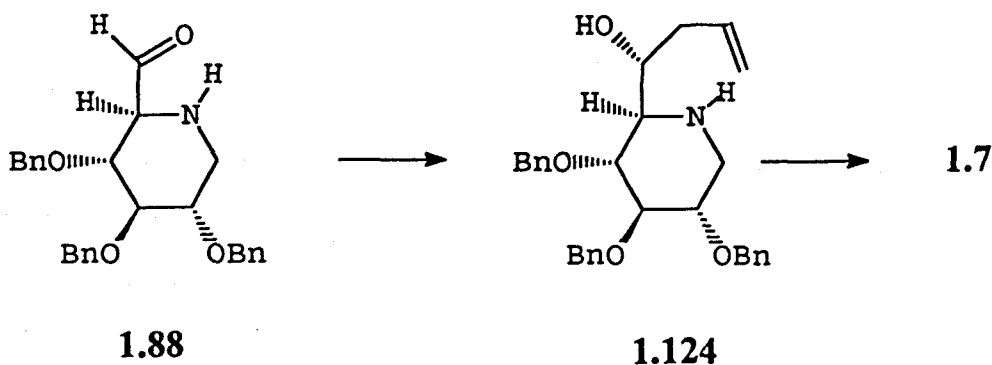
Skema 1.24

Sintese van 1.8 behels die omskakeling van glukono- γ -laktoon na 1.121 in elf stappe. Reduksie van ketoon (1.121) met NaBH_4 het alkohol (1.122) as 'n enkele epimeer

gelewer. Selektiewe tosilering van 1.122 gevolg deur die verwydering van die fluorofenielgroep (Pf), het siklisering na die beskermde indolisidien (1.123) tot gevolg gehad. Ontskerming van 1.123 het 1.7 as produk gelewer.

'n Metodologie vir die daarstelling van 'n chirale sentrum *via* stereoselektiewe Sakurai-allilering van hekrose afgeleide aldehiede, is deur Ganem⁴⁸ ontwikkel. Hierdie strategie is gebruik om kastanospermien (1.7) en die twee stereoïsomere 6-*epi*-kastanospermien (1.8) en 8-*epi*-kastanospermien (1.129), te berei (*Skema 1.25 en 1.26*).

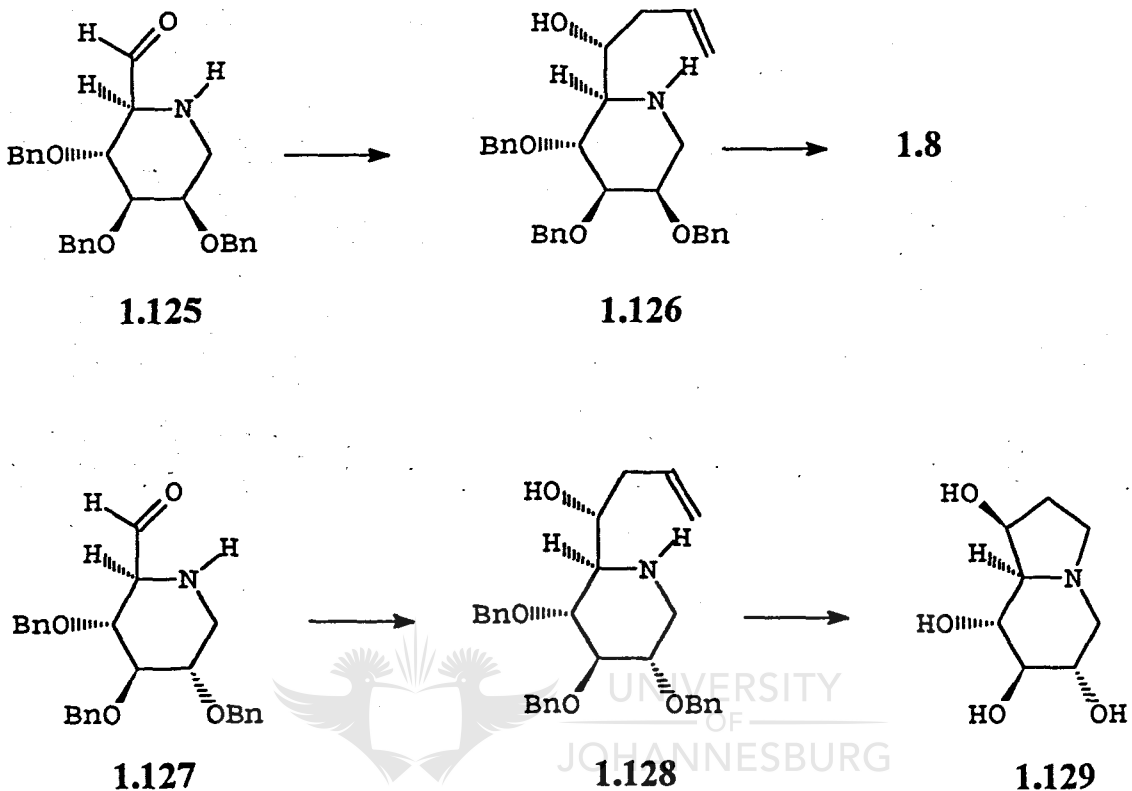
Die sintese van 1.7 behels 'n chelaat-beheerde Sakurai-allilering (allieltrimetielsilaan/TiCl₄/CH₂Cl₂) van die D-glukose afgeleide aldehyd (1.88) met die gevolg dat slegs een diastereomeer (1.124) gevorm word. Die spesifisiteit kan verklaar word deurdat sikliese chelaat-vorming tussen TiCl₄ en die α-aminokarbonielgroep van 1.88 plaasvind gevolg deur nukleofiliese aanval slegs op die minder gehinderde α-vlak. Die alkohol (1.124) is vervolgens na 1.7 omgeskakel.



Skema 1.25

In die Sakurai-allilering van analoë aldehiede (1.125) (afgelei vanaf D-mannose)³⁰ en (1.127) (afgelei vanaf D-galaktose)⁴⁹, is ook goeie stereokontrolle waargeneem

(Skema 1.26). Produkte 1.126 en 1.128 is dan onderskeidelik na 6-*epi*-kastanospermien (1.8) en 8-*epi*-kastanospermien (1.129) omgesit deur 'n reeks stappe analoog aan die wat in die sintese van 1.7 aangewend is.



Skema 1.26

1.5 Opsomming

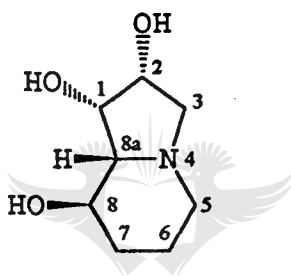
Gedurende die afgelope dekade is talle elegante roetes ontwikkel vir die stereogekontroleerde sintese van gehidroksileerde indolisidien-, piperidien- en pirrolidienalkaloïede weens die potensiele fisiologiese aktiwiteit van die verbindings. Dit is belangrik om daarop te let dat koolhidrate populêre uitgangstowwe vir hierdie sinteses is. In die algemeen berus die sinteses op toepassing van kennis oor die selektiewe beskerming en ontskerming van polihidroksi-verbindings. Die navorsingswerk wat in hierdie verhandeling beskryf word behels die ontwikkeling van 'n nuwe metode vir die bereiding van sleutel tussenprodukte vanaf koolhidrate met die oog op die totaalsintese van die bg. drie klasse van verbindings

HOOFSTUK 2

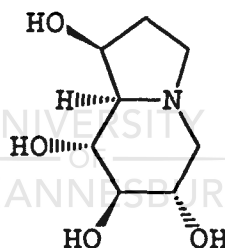
DEEL A: ONDERSOEK NA DIE GEBRUIK VAN KOOLHIDRATE IN DIE SINTESE VAN INDOLISIDIENALKALOÏEDE

2.1 Inleiding

Daar is waargeneem dat die poli-gehidroksileerde indolisidienalkaloïede net so effektief is as die vyf- en seslid asasuikers as glikosidase-inhibeerders bv. swansonien¹⁹ (1.10), asook dat die indolisidienalkaloïed, kastanospermien (1.7) die replikasie van die VIGS-virus inhibeer¹⁶. Die feite het daartoe gelei dat verskeie roetes vir die sintese van hierdie bisikliese ringsisteme ontwikkel is (hoofstuk 1).



1.10



1.7

Die ondersoek was aanvanklik daarop gerig om isosteriese analoë van die indolisidienalkaloïede te sintetiseer. Die isosteriese verplasing van een atoom deur 'n ander (uitsluitende waterstofatome) in 'n molekule lei tot die behoud van die ruimtelike rangskikking wat nodig is vir die fisiologiese aktiwiteit, maar kan die spesifisiteit van die interaksie van die verbinding met spesifieke reseptore drasties beïnvloed.

Weens hul "suikeragtige struktuur" is dit nie verbasend dat in die meeste sinteses van

1,6,7,8-tetrahidroksi-indolisidene, koolhidrate as uitgangstowwe gebruik word nie. In hoofstuk 1 is getoon dat heksoses en verwante verbindings dikwels gebruik word omdat vier van die vyf chirale sentra alreeds teenwoordig is. Strategieë waar pentoses gebruik word bestaan ook, alhoewel in hierdie gevalle slegs drie van die vyf chirale sentra in die aanvangsmateriaal teenwoordig is. Die ideaal is dus dat die oorblywende chirale sentrum(s), met goeie stereokontrolle ingevoer sal word om sodoende 'n reeks van verskillende stereoïsomere te verkry. Die verbindings kan dan biologies getoets word.

Die strategie vir die sintese van 'n isosteriese oksa-analoog van 'n poli-gehidroksileerde indolisidienalkaloïed is in vier fases verdeel (*Skema 2.1*).

(i) Die sintese van 'n beskermde piranose suiker met 'n vry hidroksielgroep op C-1. Die keuse van die suiker sal bepaal word deur die relatiewe stereochemie van die teikenmolekule;

(ii) die daaropvolgende invoer van die stikstoffunksionaliteit op C-1 by wyse van 'n oksiemeter wat sal veroorsaak dat die suiker in sy asikliese vorm sal wees;

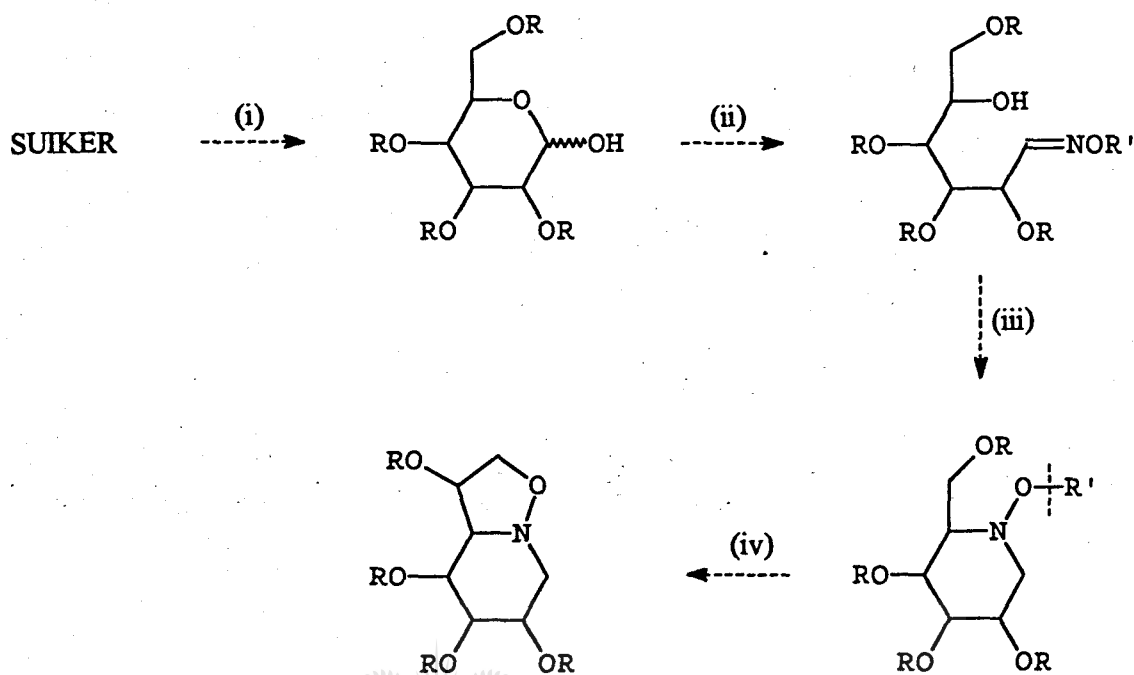
(iii) die omskakelling van die C-5 hidroksielgroep in 'n verlatende groep wat dan deur die alleenpaar van die stikstoffunksionaliteit verplaas kan word om ringsluiting te bewerkstellig en;

(iv) selektiewe klowing van die oksiemeter, gevolg deur verdere manipulerings om die oksa-analoog van 'n indolisidienalkaloïed te lewer.

2.2 Die sintese van C-1 onbeskermdes suikers

Die mees bekende metodes vir die bereiding van hierdie heksopiranose-afgeleides met 'n vrye anomere hidroksielgroep behels die hidrolise van asielglikosielhaliede in die teenwoordigheid van silwerkarbonaat of silwernittraat⁵⁰ en die suurhidrolise van beskermde *N*-fenielglikopiranosielamiene⁵¹ wat in die algemeen tot anomeriese mengsels

lei. Verder bestaan daar baie metodes vir die regioselektiewe deasetilering van die anomere suurstof van ten volle geasetileerde suikers⁵².



Skema 2.1

UNIVERSITY OF JOHANNESBURG

Die gebruik van bis(tributieltin)oksied, kaliumsianied en kaliumhidroksied is enkele voorbeelde van reagense wat vir hierdie doel gebruik word.

Die keuse van die bensoaat as geskikte beskermingsgroep van hidroksielgroepe was dieldelig van aard:

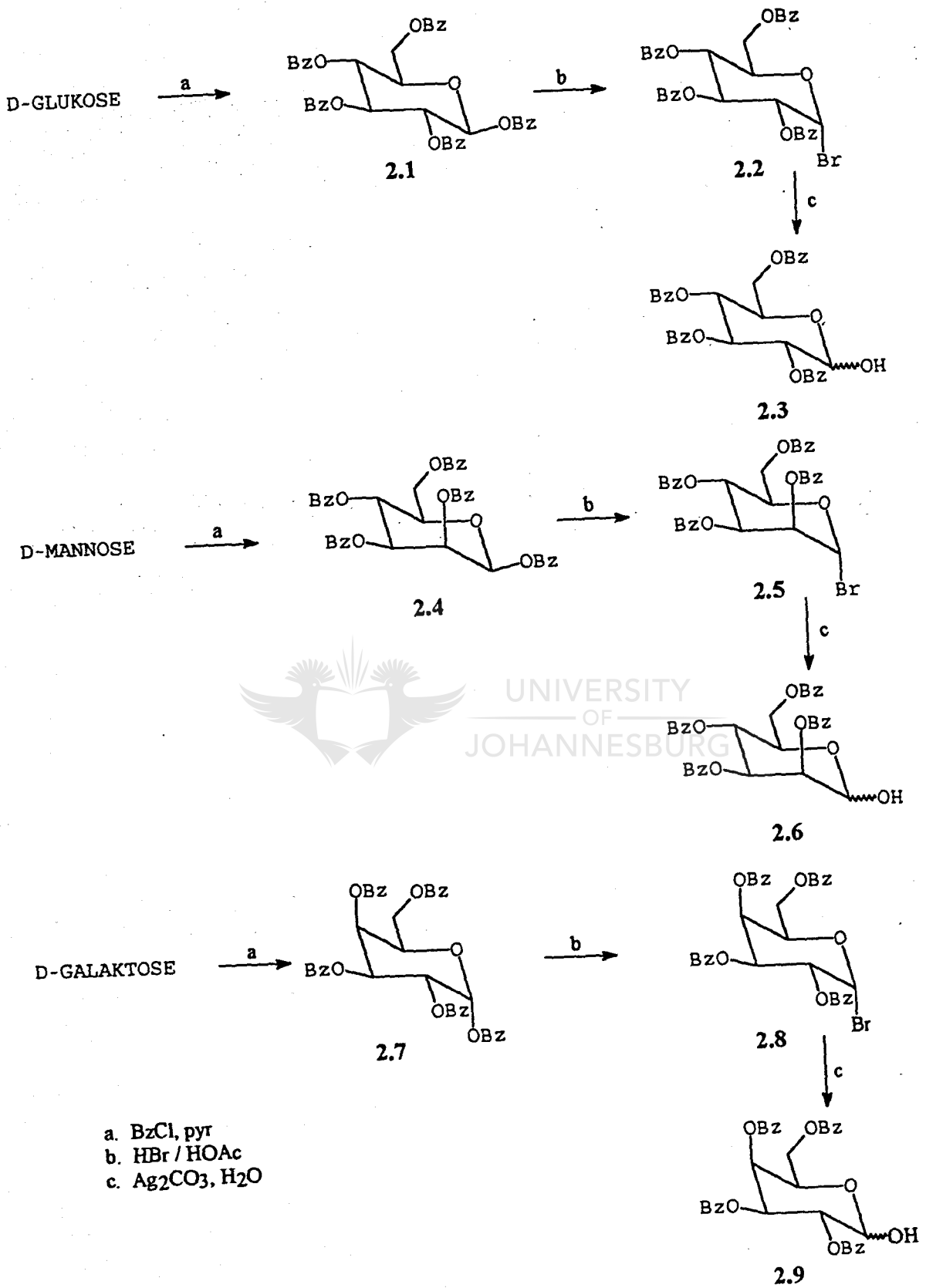
- (i) bensoaatesters is een van die mees algemene groepe wat gebruik word om alkohole te beskerm en die beskermingsreaksies lewer gewoonlik hoë opbrengste,
- (ii) bensoate is meer suurstabiel as asetate en die geneigdheid om na aanliggende hidroksielgroepe te migreer is, in kontras met asetate, baie laer⁵³, en

(iii) selektiewe klowing van ander beskermingsgroepe, soos bensieleters, kan in die teenwoordigheid van bensoate plaasvind.

Die perasilering van suikers (monosakkariede) lewer gewoonlik 'n komplekse mengsel van verbindings a.g.v. die feit dat suikers in oplossing bestaan as 'n ewewigsmengsel van opeketting en verskillende hemiasetaal ringvorms. Die kondisies waaronder *O*-asilering uitgevoer word bepaal dan eerstens of 'n hoofproduk of mengsels van verbindings verkry word, en tweedens, of die hoofproduk 'n piranosied of furanosied sal wees.

Die perbensoïelering van D-glukose⁵⁴, D-mannose⁵⁴ en D-galaktose⁵⁵ is dus uitgevoer soos in die literatuur beskryf is, terwyl 'n metode vir die sintese van die tetra-*O*-bensoïel derivaat van L-rhamnose self ontwikkel is. Elke suiker verlang sy eie spesifieke reaksiekondisies en indien van die metodes afgewyk word, word mengsels van die gebensoïeleerde suikers verkry. In die geval van D-glukose is die suiker eers in piridien by 100° C vir 1 uur verhit waarna die bensoïelchloried stadig bygedrup is terwyl die reaksiemengsel toegelaat is om tot 60° C af te koel. Die reaksiemengsel is vir 'n verdere 1 uur by 60° C verhit en toe opgewerk om suiwer 1,2,3,4,6-penta-*O*-bensoïel-β-D-glukopiranosie (2.1) te lewer (*Skema 2.2*). In die ¹H-KMR spektrum van 2.1 het 'n groot diaksiale-koppeling van 7,9 Hz tussen H-1 en H-2 getoon dat die C-1 bensoïelgroep 'n β-(ekwatoriale) posisie ingeneem het.

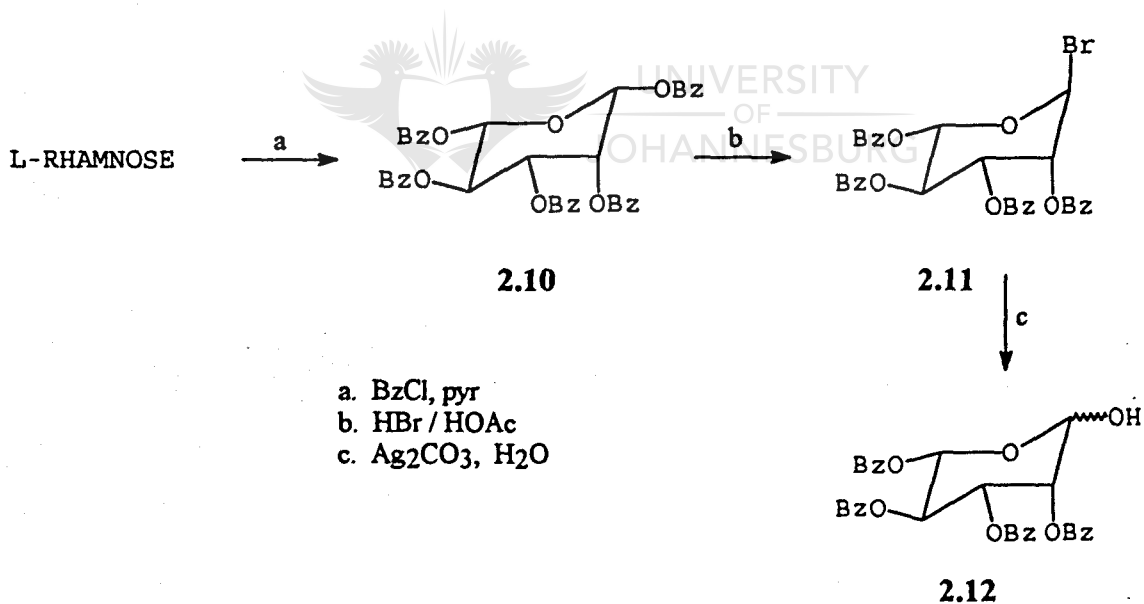
D-Mannose is op sy beurt in piridien by 70° C verhit vir 1 uur waarna bensoïelchloried stadig bygedrup is by dieselfde temperatuur. Die reaksiemengsel is vir 'n verdere 2 uur by 70° C verhit en toe opgewerk om suiwer 1,2,3,4,6-penta-*O*-bensoïel-β-D-mannopiranosie (2.4) te lewer (*Skema 2.2*). Die klein koppelingskonstante van $J_{1,2} = 2,1$ Hz dui op 'n aksiale-ekwatoriale koppeling en toon dat die C-1 bensoïelgroep 'n β-(ekwatoriale) posisie inneem.



Skema 2.2

D-Galaktose is drupsgewys by 'n mengsel van piridien, bensoïelchloried en chloroform gevoeg teen 'n tempo wat die reaksietemperatuur nie tot bo 35° C laat styg het nie. Na 'n periode van 1 uur by kamertemperatuur en 20 uur by 5° C, is die reaksiemengsel opgewerk om 1,2,3,4,6-penta-*O*-bensoïel- α -D-galaktopiranosose (2.7) te lewer (*Skema 2.2*). Die ^1H -KMR-spektrum van 2.7 toon 'n koppeling van $J_{1,2} = 3,4$ Hz wat op 'n aksiale-ekwatoriale verwantskap tussen die C-1 en C-2 bensoate dui. Die C-1 bensoïelgroep is dus in die α -(aksiale) posisie geleë.

L-Rhamnose is in piridien opgelos en by 45° C verhit vir 1 uur waarna die bensoïelchloried stadig bygedrup is by dieselfde temperatuur. Die reaksiemengsel is vir 'n verdere 20 uur by 45° C verhit en toe opgewerk om 'n suiwer anomere mengsel ($\alpha:\beta$ of $\beta:\alpha$; 3:1) van 1,2,3,4-tetra-*O*-bensoïel-L-rhamnopyranose (2.10) te lewer (*Skema 2.3*).



Skema 2.3

In beide gevalle is die $J_{1,2}$ koppelingskonstante klein (1,1- en 0,9 Hz) wat in ooreenstemming met aksiale-ekwatoriale of ekwatoriale-ekwatoriale koppelings is.

Die metode van Ness *et al.*⁵⁴ is toegepas op die brominerings van die suiwer pergebensoëleerde suikers. Hievolgens word die suikerderivaat in dichloormetaan opgelos en met 'n oormaat (2-4 ekw.) van 'n versadigde oplossing van HBr in asynsuur behandel. Reaksietye het gewissel van 2 tot 6 uur. Die suiwer broomsuikers (2.2, 2.5, 2.8 en 2.11) is na herkristallisering uit eter, in goeie opbrengste verkry (*Skema's 2.2 en 2.3*).

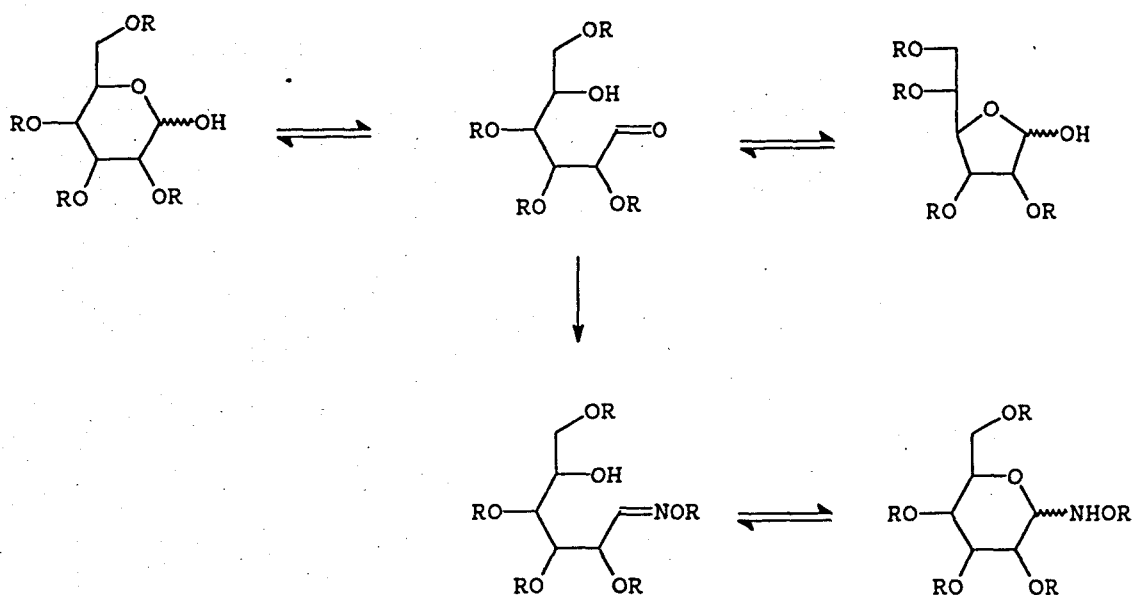
Selektiewe hidrolise van die broomanaloë (2.2, 2.5, 2.8 en 2.11) is bewerkstellig deur behandeling daarvan met twee ekwivalente varsbereide silwerkarbonaat in droë aseton by kamertemperatuur⁵⁶ om die C-1 onbeskernde suikers 2.3, 2.6, 2.9 en 2.12 te lewer (*Skema's 2.2 en 2.3*). In elke geval is die produk as 'n anomere mengsel ($\alpha:\beta$; 3:1) verkry. Die feit dat mengsels verkry word sal nie tot nadeel van die totaalsintese strek nie aangesien die stereochemie op C-1 vernietig word met die invoer van die stikstoffunksionaliteit.



UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

2.3 Invoer van stikstoffunksionaliteit

Die daarstelling van 'n stikstoffunksionaliteit op die 1-posisie van die suikerskelet is vervolgens ondersoek. Die voorgestelde roete behels die invoeging van die stikstofatoom op C-1 *via* 'n oksiemeter. Die bereiding van oksieme behels die reaksie van 'n keto- of aldehydfunksionaliteit met 'n hidroksielamien om die ooreenstemmende ketoksiem of aldoksiem respektiewelik te lewer. Reaksie van die hidroksielamien met 'n koolhidraat-hemiasetaal vind by die aldehydfunksionaliteit⁵⁷ van die asikliese vorm, wat gewoonlik in 'n klein persentasie van die totale ewewig teenwoordig is plaas (*Skema 2.4*). Oksimering is dan ook 'n unieke en eenvoudige manier om die suiker in die oopketting-vorm te dwing.

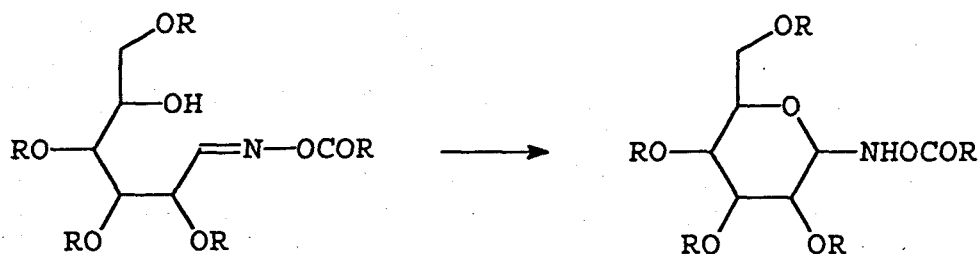


Skema 2.4

Oksiemreaksies is al in die verlede gebruik in koolhidraatchemie om 'n aminogroep in te voer⁵⁸. Die oksiem kan dan gereduseer word na die ooreenkomstige amien of gedehidreer word na 'n nitriël³⁶. In elke geval word die N-O-binding egter verwyder en die metode is dus nie toepaslik vir die werk wat hier beoog word nie aangesien die suurstofatoom van die oksiem tussenproduk behoue moet bly vir die isosteriese verplasing van 'n koolstofatoom in kastanospermien-analoë. 'n Suksesvolle metode is egter in die R.A.U. laboratorium ontwikkel waardeur die N-O-binding behoue bly (sien later in hoofstuk).

Die voorgestelde strategie vir die bereiding van asasuikers het egter die gebruik van hidroksielamien as oksimeringsreagens uitgeskakel. Die rede hiervoor is dat ringsluiting die aktivering, deur bv. mesilering van die vrygestelde C-5 hidroksielgroep in die oopketting oksiem vereis, onder kondisies wat noodwendig tot die mesilering en dehidreering van die oksiem sal lei om die ooreenkomstige nitriël te lewer. Dit was dus noodsaaklik om 'n O-beskermdde hidroksielamien te gebruik. Die keuse van die beskermingsgroep was 'n probleem. 'n Moontlikheid was om 'n O-asielhidroksielamien as

reagens te gebruik. Die probleem in die geval is egter dat die *O*-asieloksieme van suikers volledig in die sikliese vorm bestaan (*Skema 2.5*).



Skema 2.5

Die rede vir die feit dat gewone oksiemderivate van suikers hoofsaaklik in die oopketting-vorm bestaan is dat die afstoting van die alleenpaar op die stikstofatoom en die twee alleenpare op die naburige suurstofatoom in 'n oop vorm geminimiseer word (a.g.v. sp^2 -hibridisasie van die stikstofatoom in die oksiem). In die geval van *O*-asieloksieme is die afstoting in die sikliese vorm tussen die alleenpare afwesig a.g.v. konjugasie met die asielgroep. 'n Alternatiewe beskermingsmetode wat oorweeg is, behels die beskerming van die hidroksielgroep van die hidroksielamien reagens, en dus ook die van die ooreenkomstige oksiem as 'n bensieleter. Alhoewel geen metode in die literatuur gevind kon word waar 'n eterderivaat van 'n oksiem of hidroksielamien ontskerm word nie, is gehoop dat die bensieleter die oplossing sal bied. Dit is goed bekend dat *O*-bensiel-⁵⁹ en *N*-bensielgroepe⁶⁰ op 'n verskeidenheid van metodes verwyder kan word. Die verwagting was dan dat hierdie metodes ook van toepassing sou wees op *O*-bensiel derivate van hidroksielamiene en oksieme.

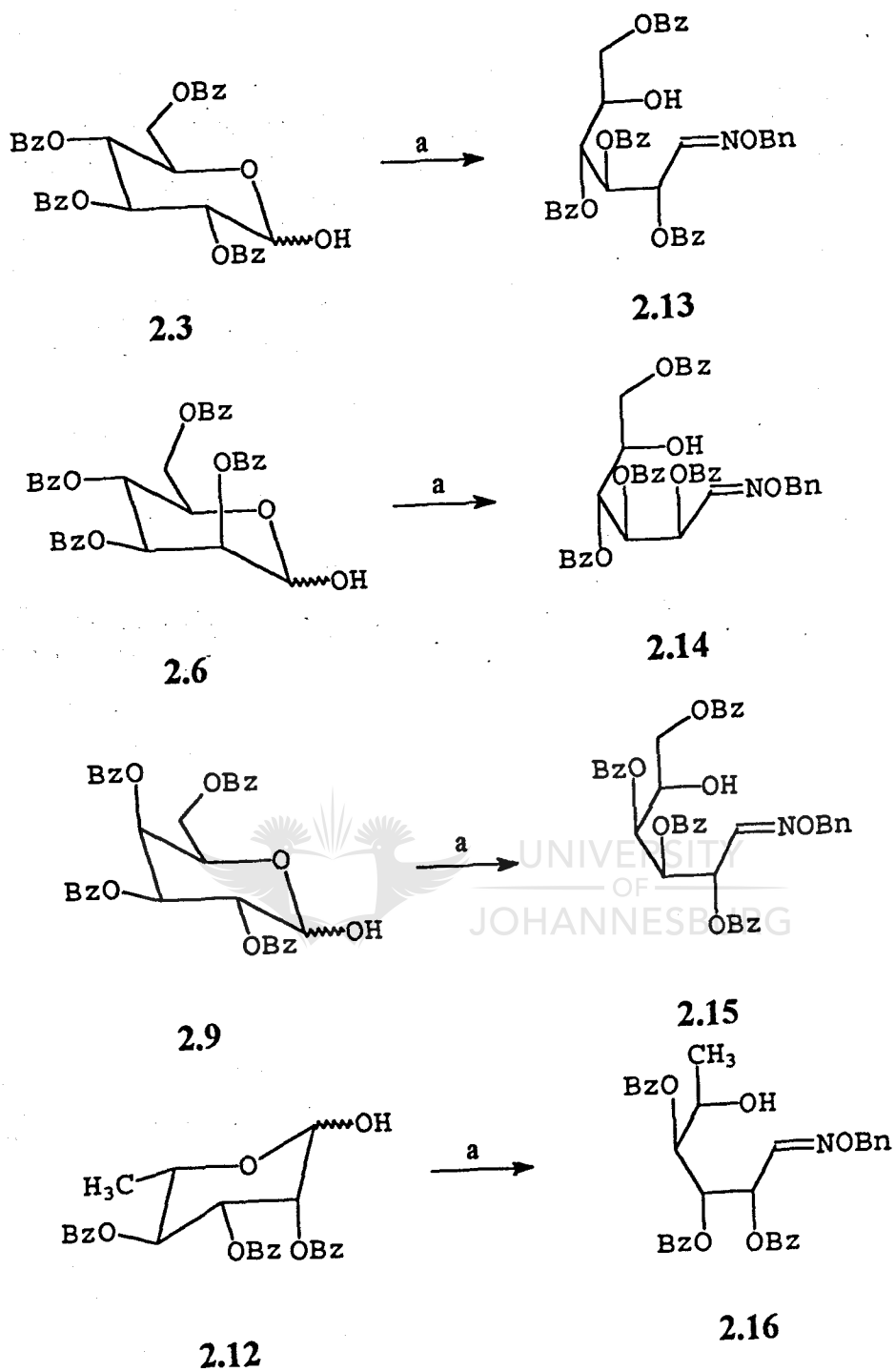
Die piranoses 2.3, 2.6, 2.9 en 2.12 is in piridien opgelos en vir 20 uur by kamertemperatuur met *O*-bensielhidroksielamienhidrochloried behandel (*Skema 2.6*). Al

die reaksies het skoon verloop en het slegs die gesogte oksieme gelewer. Die ^1H - en ^{13}C -KMR-spektra van die produkte het getoon dat die oksieme as mengsels van *E*- en *Z*-isomere bestaan, maar het geen tekens van die ooreenkomstige sikliese vorms getoon nie. Die ^{13}C -spektrum van die tetra-*O*-bensoël-*O*-bensiel oksiem van D-glukose (2.13) toon die karakteristieke resonansies van C- 161 van die twee isomere by $\delta = 144$ en $\delta = 136$ aan.

2.4 Siklisering

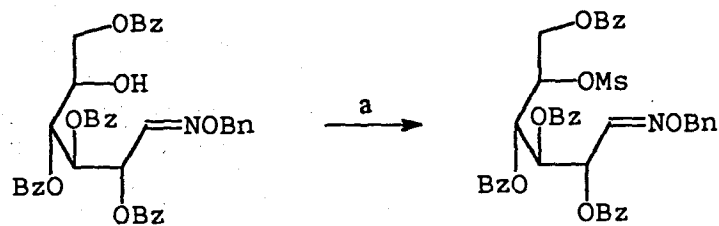
In die meeste sikliseringreaksies word van 'n twee-stap metodiek gebruik gemaak nl.: (i) die omskepping van die hidroksielgroep in 'n verlatende groep (mesilering, triflering of tosilering) en, (ii) die nukleofiliese verplasing van hierdie verlatende groep deur die alleenpaar van 'n stikstofatoom.

Daar is besluit om die hidroksiegroepe van oksieme (2.13, 2.14, 2.15 en 2.16) te mesileer en hierdie verlatende groepe dan met die stikstofgroep in 'n nukleofiliese sikliseringreaksie te verplaas. Deur 'n oplossing van metaansulfoniël chloried (mesiel chloried) in piridien vir 1 uur te laat staan, word 'n geaktiveerde sulfoneringsreagens gevorm wat die tempo, sowel as die sukses van die mesileringsreaksie verhoog. Die mesilate van die *O*-bensiel-oksieme (2.17, 2.18, 2.19 en 2.20) (*Skema 2.7*) is in feitlik kwantitatiewe opbrengste verkry. Die verbindings is in elk van die gevalle deur chromatografie gesuiwer en m.b.v. ^1H - en ^{13}C -KMR-spektra (sien eksperimenteel later) geïdentifiseer. Die ^1H -KMR-data van die mesilate is soortgelyk aan die vir die asikliese isomere van die ongemesileerde oksieme, behalwe dat die mesilaatseine as singlette in die omgewing van $\delta = 3$ resoneer.



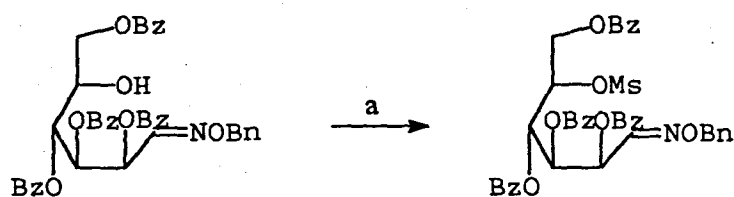
a. $\text{NH}_2\text{OBn.HCl}$

Skema 2.6



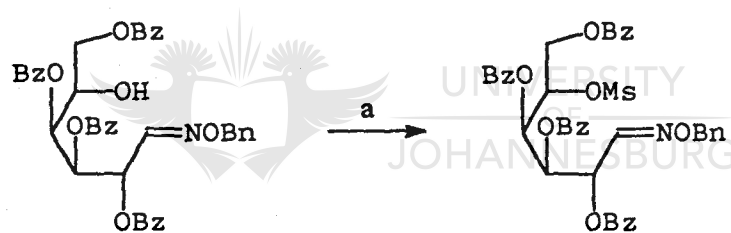
2.13

2.17



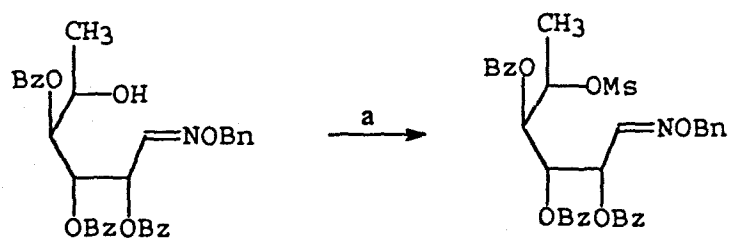
2.14

2.18



2.15

2.19



2.16

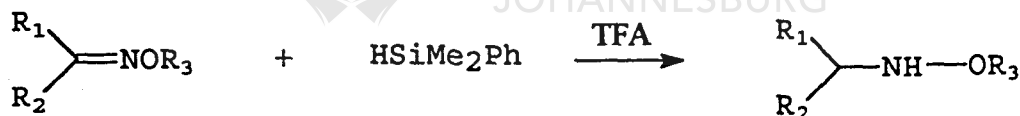
2.20

a. 10 MsCl, pyr, DMAP

Skema 2.7

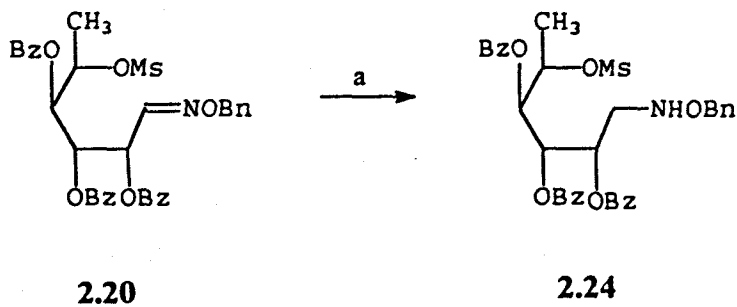
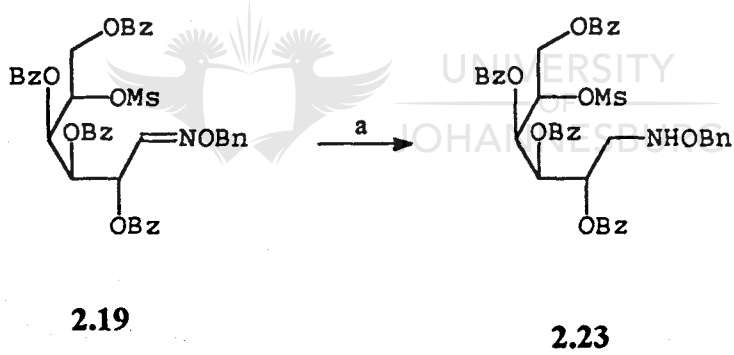
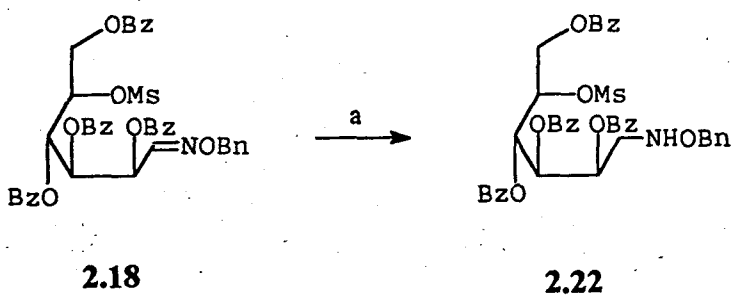
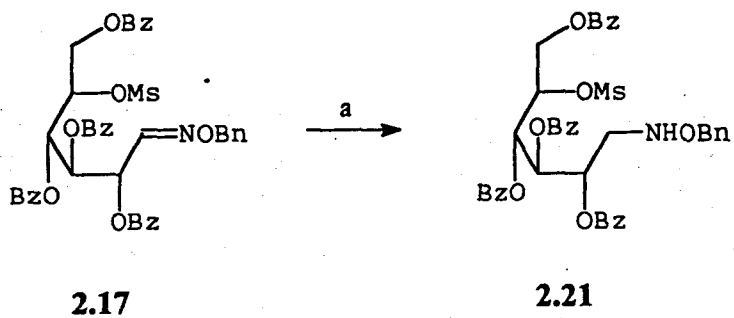
Die volgende stap het die reduksie van die gemesileerde oksieme na die *O*-bensielhidroksielamiene behels. Verskeie metodes, o.a. reduksie met ammoniak in kokende etanol⁶², hidrogenering⁶³ en reduksie met litiumaluminiumhidried⁶⁴ is beskikbaar vir die reduksie van oksieme. Al hierdie metodes is te drasties vir die doel wat hier beoog is; eerstens omdat die beskermingsgroepe onder hierdie kondisies verwyder sou word en tweedens omdat reduksie onbeskermdede amiene as hoofprodukte sou lewer. Dit was dus nodig om 'n reduksiemetode vir oksieme te identifiseer wat nie die N-O-binding sou kloof nie en estergroepe onaangetas laat.

Die suurgekataliseerde reduksie van ketone met hidrosilane is 'n kragtige en betroubare metode vir die sintese van *eritro*-isomere van 2-amino alkohole⁶⁵. Die metode is suksesvol aangepas deur Fujita *et al.*⁶⁶ vir die diastereoselektiewe reduksie van oksieme na hidroksielamiene deur die byvoeging van 1,2 ekwivalente van dimetielfenielsilaan by 'n oplossing van die oksiem in trifluorasynsuur by kamertemperatuur (*Skema 2.8*).



Skema 2.8

Hierdie metode is verder in die R.A.U. laboratorium ontwikkel⁶⁷ en daar is gevind dat die reduksie die beste resultate met 2-4 ekwivalente dimetielfenielsilaan in trifluorasynsuur by kamertemperatuur lewer. Die gemesileerde *O*-bensiel oksiemderivate van die suikers is onder dieselfde kondisies gereduseer om die resulterende *O*-bensielhidroksielamien-analoë van D-glukose (2.21), D-mannose (2.22) D-galaktose (2.23) en L-rhamnose (2.24) in kwantitatiewe opbrengste te lewer (*Skema 2.9*).

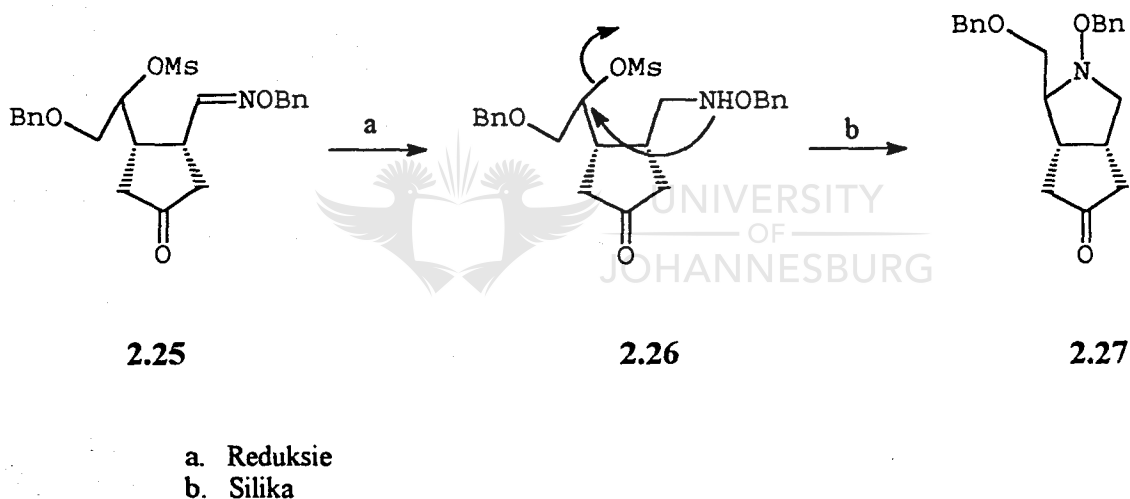


a. TFA, 2,3 ekw HSiMe₂Ph

Skema 2.9

Die feit dat reduksie wel plaasgevind het, word o.a. bevestig deur die $^1\text{H-KMR}$ -spektra. In hierdie spektra resoneer die CH_2 -groep wat aan die stikstofatoom gekoppel is as twee doeblette van doeblette tussen δ 3,2 en δ 3,6. Onder hierdie reaksiekondisies verloop die reduksie van die oksieme binne 30 minute tot voltooiing.

Vervolgens is die siklisering van die gereduseerde mesilate (2.21, 2.22, 2.23 en 2.24) ondersoek. Die siklisering van verwante sisteme is al in die R.A.U. laboratorium ondersoek (*Skema 2.10*)⁶⁷. Daar is gevind dat die intramolekulêre aanval van die stikstofatoom van die hidroksielamiengroep op die mesilaat van verbinding 2.22 spontaan plaasgevind het tydens chromatografie op silika.



Skema 2.10

Chromatografie van verbindings 2.21, 2.22, 2.23 en 2.24 het egter geen siklisering tot gevolg gehad nie. Hierdie verbindings het natuurlik baie meer grade van vryheid as verbinding 2.22. Meer drastiese kondisies is dus oorweeg.

Die hidroksielamienderivaat van D-glukose (2.21) is in THF opgelos en onder terugvloei by 70° C verhit. Na 4 uur het volledige omsetting na 'n nuwe produk met 'n laer polariteit plaasgevind. Die produk is deur chromatografie gesuiwer en is in 'n opbrengs van 84% verkry. Die massaspektrum van die verbinding, wat 'n molekulêre ioon met m/z 685 toon, is in ooreenstemming met 'n produk van 'n ringsluitingsreaksie. Die ^1H - en ^{13}C -KMR-spektra het die afwesigheid van 'n mesilaatgroep en die aanwesigheid van vier bensoate bevestig. Die ^1H - en ^{13}C -KMR-spektra was egter nie in ooreenstemming met die verwagte struktuur (2.29) van die produk nie (kyk Tabel 2.1 van ^1H -KMR-data).

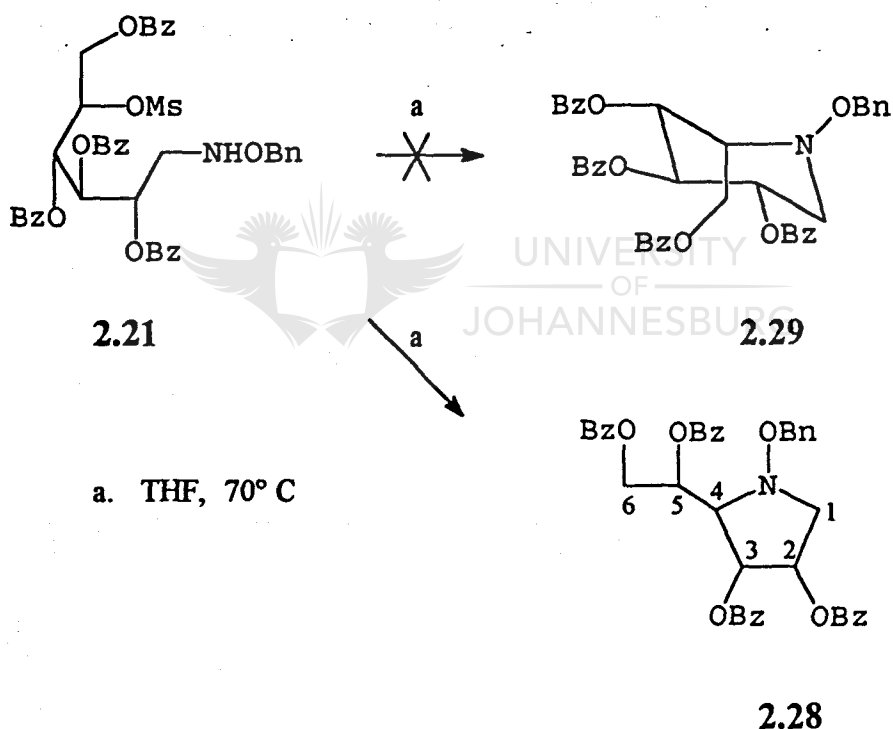
Tabel 2.1 ^1H -KMR-data

Proton (no.)*	Aanvangsmateriaal (2.21)	Sikliseringsproduk (2.28)
	Chemiese verskuiwing (δ)	Chemiese verskuiwing (δ)
H-1a	3,35 - 3,38	3,45
H-1b	3,35 - 3,38	3,39
H-2	5,74	5,50
H-3	6,05	5,88
H-4	6,12	3,75
H-5	5,54	6,09
H-6a	4,76	4,71
H-6b	4,58	4,56

* Suiker numerering

Die KMR-data is egter maklik interpreteerbaar i.t.v. 'n pirrolidien-verbinding met 'n konnektiwiteit ooreenkomstig met struktuur 2.28, d.w.s. die sikliseringsproduk is een van die stereoïsomere van verbinding 2.28 (*Skema 2.11*).

Dit is duidelik sigbaar wanneer die ^1H -KMR-spektrum van die produk (2.28) en die aanvangsmateriaal vergelyk word. Indien die stikstof van die *O*-bensielhidroksielamien-groep die mesilaat direk sou verplaas om 'n 6-lid ring te gee, sou die resonanssein van H-5 in 2.17 noodwendig na 'n hoër veld verplaas word in die ^1H -KMR-spektrum van die produk. Die doeblet van doeblette van H-4 het egter van $\delta = 6,1$ na $\delta = 3,7$ verskuif, terwyl die doeblet van doeblette van H-3 van $\delta = 6,05$ na $\delta = 5,8$ verskuif het. Die chemiese verskuiwing van die sein vir H-5 het egter bykans onveranderd gebly. Die stereochemie van die sikliseringsproduk en die meganisme waardeur die produk ontstaan, word later bespreek.



Skema 2.11

Vervolgens is die hidroksielamienderivaat van D-mannose (2.22) in THF opgelos en onder terugvloei by 70° C verhit. Na slegs 1 uur is volledige omsetting na 'n minder polêre produk deur dunlaagchromatografie waargeneem. Die chromatografies suiwer produk is

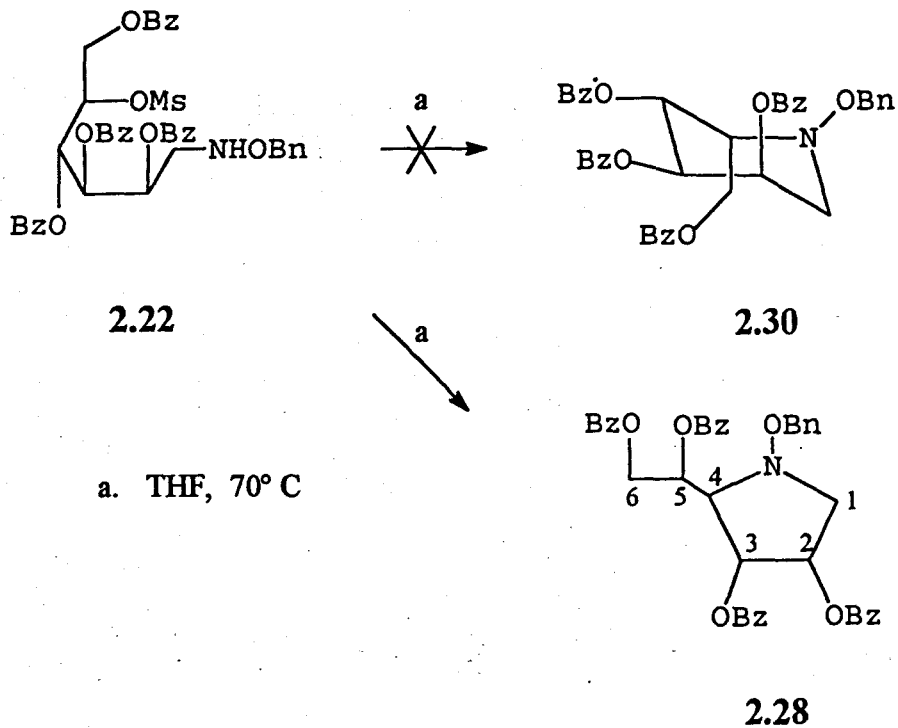
in 'n opbrengs van 88% verkry. Die ^1H - en ^{13}C -KMR-spektra het die afwesigheid van die mesilaatgroep en die teenwoordigheid van vier bensoaatgroepe bevestig, terwyl die E.I.-massaspektrum van die verbinding (molekulêre ioon met m/z 685) bevestig het dat ringsluiting wel plaasgevind het. Die ^1H - en ^{13}C -KMR-spektra was weereens nie in ooreenstemming met die verwagte struktuur 2.30 nie (kyk Tabel 2.2 van ^1H -KMR-data).

Tabel 2.2 ^1H -KMR-data

Proton (no.)*	Aanvangsmateriaal (2.22)	Sikliseringsproduk (2.28)
	Chemiese verskuiwing (δ)	Chemiese verskuiwing (δ)
H-1a	3,64	3,78
H-1b	3,38	3,25
H-2	5,80	5,55
H-3	6,03 - 6,10	5,81
H-4	6,03 - 6,10	3,95
H-5	5,43	6,02
H-6a	4,92	4,75
H-6b	4,60	4,64

* Suiker nommering

Die verskuiwing van die H-4 resonansse in vanaf $\delta = 6,03$ na $\delta = 3,95$ kon slegs in terme van 'n pirrolidienstruktuur met die konnektiwiteit ooreenkomstig met struktuur 2.28 verklaar word (Skema 2.12). Die stereochemie van die ringsluitingsproduk en die meganisme waardeur die produk ontstaan het, word later breedvoerig bespreek.



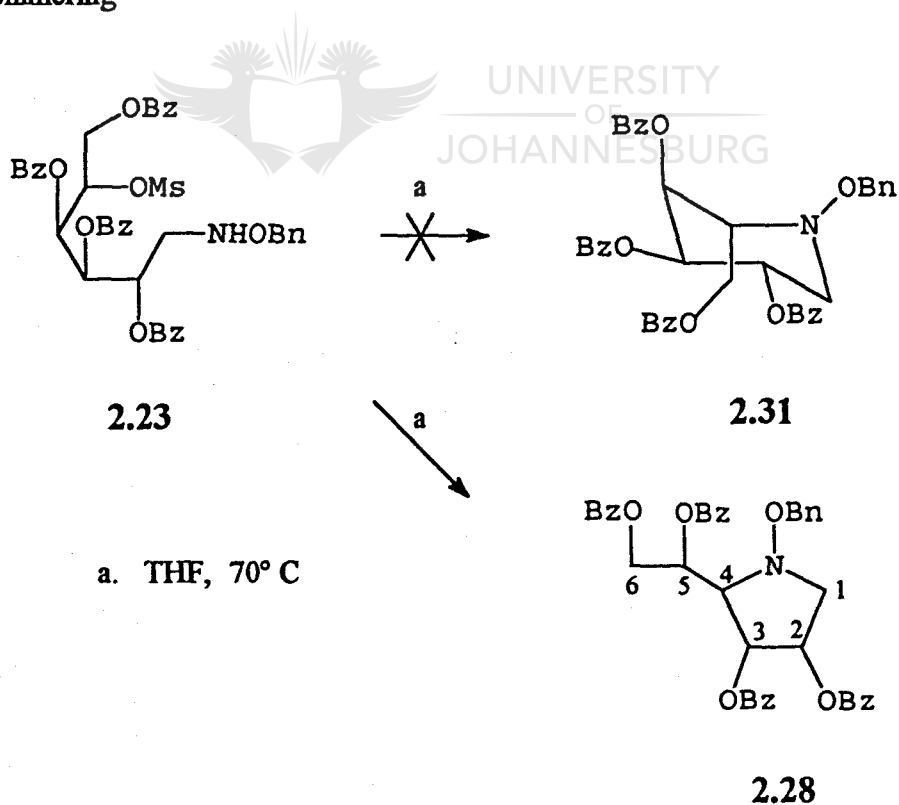
Skema 2.12

Die hidroksielamienderivaat van D-galaktose (2.23) is ook in THF opgelos en onder terugvloei verhit by 70° C. In hierdie geval was die tempo van die sikliseringsreaksie merkbaar stadiger as in die vorige twee gevalle. Na 6 ure het dunlaagchromatografie omsetting na 'n nuwe produk met 'n laer polariteit as 2.23 aangetoon. Die massaspektrum sowel as die ^1H - en ^{13}C -KMR-spektra was in ooreenstemming met 'n sikliese produk. Weereens het die ^1H -KMR-data aangetoon dat die verwagte verbinding (2.31) nie gevorm het nie (kyk Tabel 2.3 van ^1H -KMR-data). Die data dui egter op 'n pirrolidienstruktuur met die konnektiwiteit van struktuur 2.28 (Skema 2.13). Die stereochemie en die vormingsmeganisme van hierdie sikliseringsproduk sal later volledig bespreek word.

Tabel 2.3 ^1H -KMR-data

Proton (no.)*	Aanvangsmateriaal (2.23)	Sikliseringsprodukt (2.28)
	Chemiese verskuiwing (δ)	Chemiese verskuiwing (δ)
H-1a	3,40 - 3,21	4,01
H-1b	3,40 - 3,21	3,24
H-2	6,03 - 5,89	5,47
H-3	6,03 - 5,89	5,95
H-4	5,61	4,18
H-5	5,89	5,91
H-6a	4,67 - 4,61	4,95
H-6b	4,67 - 4,61	4,61

* Suiker nommering



Skema 2.13

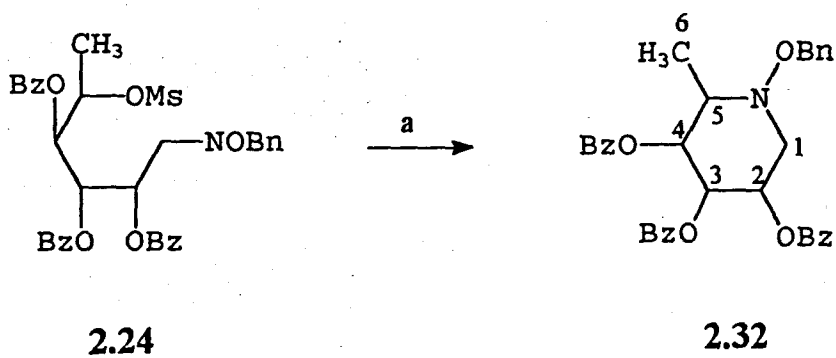
As 'n finale sikliseringsreaksie is die hidroksielamienderivaat van L-rhamnose (2.24) in THF opgelos en onder terugvloei verhit. Die aanvangsmateriaal is egter onveranderd herwin, selfs na lang reaksietye. Vervolgens is 2.24 in toluen opgelos en onder terugvloei verhit by 140° C. Na 8 uur is die volledige omsetting na 'n nuwe produk met 'n hoër R_f -waarde as 2.24 waargeneem. In die lig van die voorafgaande resultate is redelikergewys verwag dat hier weereens 'n sikliseringsproduk met 'n pirrolidienringsisteem verkry sou word. Die massaspektrum en die ^1H - en ^{13}C -KMR-spektra van die verbinding het bevestig dat 'n sikliseringsproduk wel gevorm is. In die vergelyking van die ^1H -chemiese verskuiwings van die aanvangsmateriaal en die produk (kyk Tabel 2.4 van ^1H -KMR-data) is egter voldoende bewyse gevind dat die produk 'n piperidienstruktuur besit, d.w.s. dat die produk een van die stereoïsomere van verbinding 2.32 is (*Skema 2.14*). Die stereochemie en vormingsmeganisme van hierdie produk word in die volgende afdelings bespreek.

Tabel 2.4 ^1H -KMR-data

UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

Proton (no.)*	Aanvangsmateriaal (2.24) Chemiese verskuiwing (δ)	Sikliseringsproduk (2.32) Chemiese verskuiwing (δ)
H-1a	3,40 - 3,21	3,95
H-1b	3,40 - 3,21	3,90
H-2	5,78	5,69
H-3	6,05	6,08
H-4	5,88	5,76
H-5	5,20	4,31
-CH ₃	1,60	1,65

* Suiker numerering



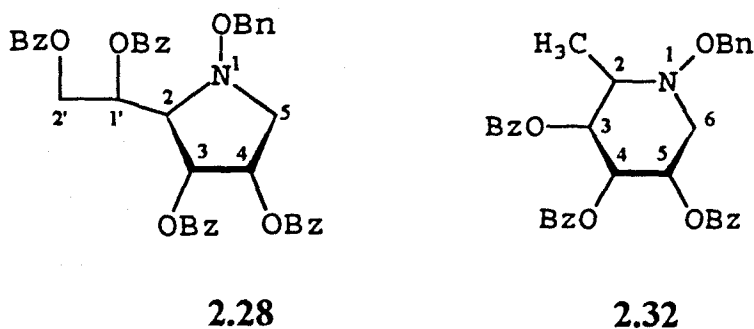
a. Toluene, 140° C

Skema 2.14

Tot op hierdie stadium is die numerering van alle verbindings volgens die suikerkonvensie gedoen. Vir die doel van verdere besprekings word die numerering van die struktuur 2.28 as 'n pirrolidien, en die struktuur 2.32 as 'n piperidien gedoen en hulle is dan ook as volg benaam: (*Skema 2.15*).

2.28: *N*-Bensoieloksi-1',2',3,4-tetra-*O*-bensoïel-2-(1',2'-dihidroksi-etiël) pirrolidien

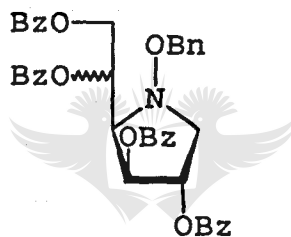
2.32: *N*-Bensoieloksi-3,4,5-tri-*O*-bensoïel-2-metiel piperidien



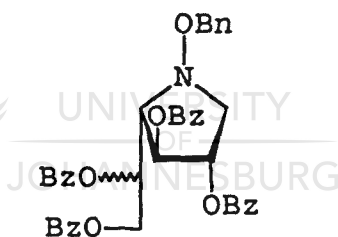
Skema 2.15

2.5 Die stereochemie van die nuwe pirrolidien- en piperidien verbindings

Om die vorming van die pirrolidien-tipe sikliseringsprodukte te verklaar, is dit nodig om van die beginsel van buurgroepdeelname⁶⁸ gebruik te maak. Aangesien die presiese wyse en omvang van buurgroepdeelname op hierdie stadium van die ondersoek nie bekend was nie, moes as vertrekpunt aanvaar word dat die stereochemie op die oorspronklike C-4 en C-5 posisies (dus die C-atome wat waarskynlik direk of indirek by ringvorming betrokke is) van die produkte as onbekend aanvaar moet word. Totdat die teendeel bewys word, is egter aanvaar dat die stereochemie op C-2 en C-3 onveranderd bly. In die lig van hierdie aannames wat die stereochemie van die ringsisteme betref, is die stereoïsomere 2.28-A en 2.28-B moontlik as die sikliseringsprodukte van die D-glukose derivaat.

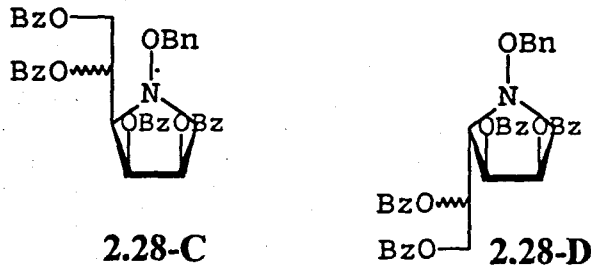


2.28-A



2.28-B

Op grond van dieselfde aannames, moet die sikliseringsprodukt van die D-galaktose derivaat ook een van die bostaande strukture (2.28-A of 2.28-B) wees, terwyl die sikliseringsprodukt van die D-mannose derivaat strukture 2.28-C of 2.28-D moet wees.



Die vraag het ontstaan of dit moontlik is om tussen die verskillende strukture te onderskei m.b.v. bv. KMR-data. Dit is bekend dat dit moeilik is om die konformasie van gesubstitueerde vyflid-ringe met bekende stereochemie af te lei op grond van visinale waterstof koppelingskonstantes. Dit is die gevolg van die konformasionele beweeglikheid van vyflid-ringe aan die een kant en die afwesigheid van uitgesproke aksiale-aksiale oriëntasies in enige konformasies aan die ander kant. Anders as in die geval van seslid-ringe, is daar nie 'n uitgesproke verskil in koppelingskonstantes van visinale *cis*- en *trans* waterstowwe nie. *Trans*-koppelingskonstantes vir vyflid-ringe strek oor die gebied 0,5 - 7,2 Hz terwyl *cis*-koppelings gewoonlik in die gebied 4,3 - 6,8 Hz val⁶⁹. Die groot oorvleueling tussen die twee koppelingsgebiede maak die toekenning van *cis*- of *trans*-verwantskappe tussen naburige waterstowwe in vyflid-ringe onmoontlik indien die koppelingskonstantes groter as 4,3 Hz is.

In die lig hiervan was dit dus duidelik dat die stereochemie van die nuwe vyflid-ringverbindings moeilik afleibaar sou wees vanuit koppelingskonstantes, veral omdat die konformasie sowel as die stereochemie in die geval onbekend is. Die ideaal sou wees om die stereochemie d.m.v. X-straalkristallografie te verkry. Alhoewel twee van die verbindings met groot moeite in kristallyne toestand verkry is (D-glukose- en D-mannose derivate), was die kristalle nie geskik vir enkelkristal-diffraksie nie.

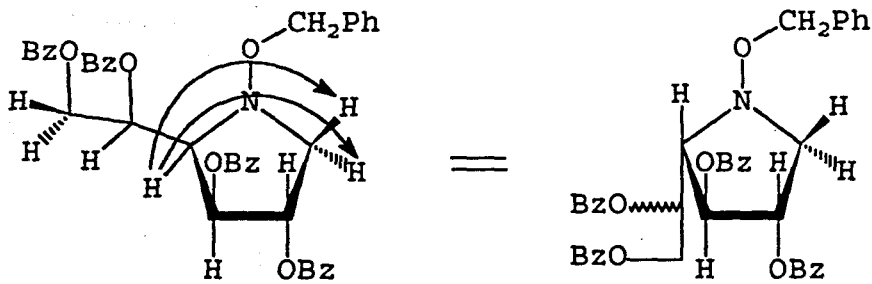
Op grond van veralgemenings rakende koppelingskonstantes tussen visinale protone in vyflid-ringe kon afgelei word dat die substituentte op posisies 3 en 4 (pirrolidien nommering) van beide die D-glukose- en D-galaktose derivate, *trans* georiënteer is. Dit volg uit die feit dat $J_{3,4} = 1,5$ - en $1,4$ Hz vir die D-glukose- en D-galaktose derivate respektiewelik is, d.w.s. beide waardes is kleiner as $4,3$ Hz. Hierdie afleiding ondersteun die aanname t.o.v. die behoud van stereochemie op posisies 3 en 4 gedurende die sikliserings reaksie. Die vraag omtrent die oriëntasie van die syketting op C-2 kon egter moeiliker op grond van koppelingskonstantes beantwoord word. Hierdie situasie geld t.o.v. die afleiding van die totale stereochemie van die D-mannose derivaat (geen visinale koppelingskonstantes kleiner as $4,3$ Hz nie).

Daar is dus besluit om die inligting t.o.v. die relatiewe stereochemie m.b.v. gevorderde KMR-eksperimente te verkry. Die mees algemene KMR-eksperiment vir die studie van relatiewe stereochemie en molekulêre konformasie, is die " Nuclear Overhauser Effect " (NOE) wat van die dipolêre relaksasie van een proton deur 'n ander gebruik maak. Ongunstige korrelasietye, wat byvoorbeeld in die geval van groter molekules, viskose oplosmiddels, lae temperatuur en by hoë veld (300 - en 500 MHz) verkry kan word, mag egter aanleiding tot 'n situasie gee waarin daar geen kruiskorrelasies en dus geen NOE-effekte waargeneem word nie⁷⁰. Die probleem word deur die CAMELSPIN-eksperiment wat deur Bothner-By *et al.*⁷¹ ontwikkel is, en na 'n voorstel deur Bax *et al.*⁷² na ROESY (Rotating Frame Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) herdoop is, opgelos. Dit is belangrik om daarop te let dat slegs die aanwesigheid van NOE-effekte gebruik kan word in strukturele argumente. Die afwesigheid van NOE-effekte, selfs tussen waterstowwe wat na verwagting na aan mekaar geleë is, mag te wyte wees aan kompeterende relaksasie verskynsels en/ of konformasionele effekte.

Die bepaling van die konfigurasie van die syketting (*cis*- of *trans* verwantskap met H-3) is vervolgens ondersoek. 'n Kennis van die absolute konfigurasie op C-2 is noodsaaklik vir die daarstelling van 'n moontlike meganisme vir ringvorming. Daar is besluit om van ROESY-spektra gebruik te maak om enige langafstand-koppelings tussen die syketting- en ringprotone waar te neem (die ROESY-, sowel as die 500 MHz ^1H -KMR-spektra wat hier genoem word, is in die aanhangsel van die tesis vervat). Uit die ROESY-spektra vir die D-glukose sikliseringsproduk (2.28) is daar 'n duidelike NOE-effek tussen H-2 en H-5a, en 'n swakker NOE-effek tussen H-2 en H-5b waargeneem. H-5a is *cis* t.o.v. H-4, en H-5b is *trans* t.o.v. H-4. Laasgenoemde afleiding volg uit die klein koppelingskonstante ($\sim 2,0$ Hz) tussen H-4 en H-5b. Die sterk NOE-effek tussen H-2 en H-5a lewer dus getuienis dat die syketting op die α -vlak (onder) van die molekule georiënteer is (d.w.s. die verbinding met struktuur 2.28-B). Geen ander NOE-effekte is in die geval van die D-glukose derivaat waargeneem nie (*Skema 2.16*). In die geval van die D-galaktose sikliseringsproduk (2.28) was die enigste uitgesproke langafstand NOE-effek wat waargeneem is, die tussen H-2 en H-5b. Lg. proton is die een wat waarskynlik in 'n *trans*-verwantskap met die waterstof H-4 verkeer ($J_{4,5b} = 4,2$ Hz). Die stereochemiese toekennings van H-5a en H-5b is dan ook dieselfde in die D-glukose en D-galaktose gevalle. Dit is in lyn met die verwagting dat die verskil in die chemiese verskuiwings van H-5a en H-5b veral bepaal sal word deur die anisotropiese effekte van die estergroepe op C-3 en C-4. Hierdie groepe het dieselfde oriëntasie t.o.v. H-5a en H-5b in die twee gevalle. Op grond van die ROESY-data is tentatief voorgestel dat die D-galaktose derivaat die struktuur 2.28-A het, m.a.w. met die syketting op die β -vlak van die ring georiënteer (*Skema 2.16*).

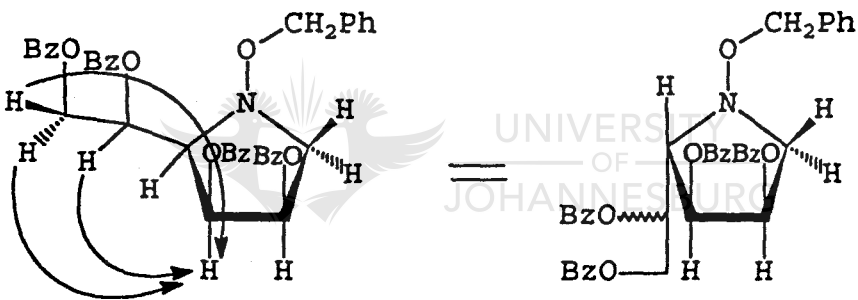
In die geval van die D-mannose-derivaat het die ROESY-spektrum meer langafstand NOE-effekte aangedui. Eerstens is daar 'n sterk NOE-effek tussen H-3 en al die syketting-protone (d.w.s. H-1' en H-2a'- en 2b'). Hierdie waarneming bevestig dat die syketting aan dieselfde kant as H-3 geleë is en dat die molekule die struktuur 2.28-D besit

(Skema 2.16). Die ROESY-spektrum het ook 'n sterk NOE-effek tussen H-2 en H-5a aangedui. In hierdie geval kan egter geen uitsluitel gegee word oor die stereochemie van H-5a en H-5b nie omdat die koppelingskonstantes tussen H-4 en beide H-5a- en 5b aansienlik groter as 4,3 Hz is.



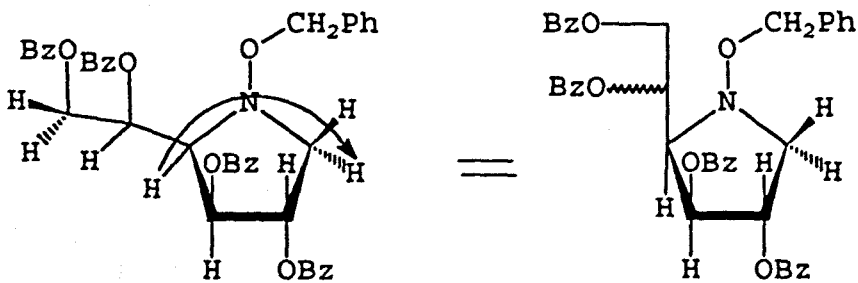
D-Glukose derivaat

2.28-B



D-Mannose derivaat

2.28-D

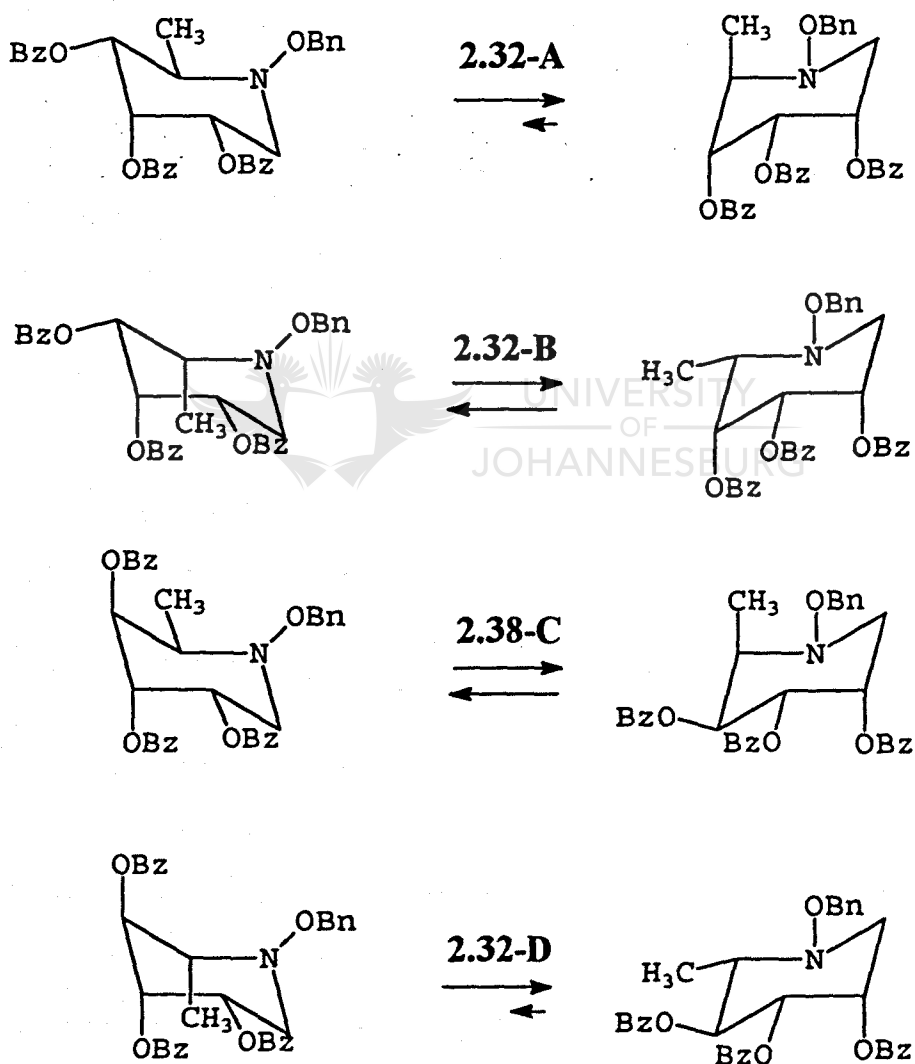


D-Galaktose derivaat

2.28-A

Uit die voorafgaande resultate is vir die D-glukose sikliseringsproduk struktuur 2.28-B voorgestel, en vir die D-galaktose sikliseringsproduk is struktuur 2.25-A voorgestel. Vir die D-mannose sikliseringsproduk is struktuur 2.28-D voorgestel (Skema 2.16).

Op grond van dieselfde beperkte aannames wat gemaak is t.o.v. die vorming van die pirrolidienverbindings, sou die piperidien-derivaat een van die volgende vier strukture/konformasies kon hê (Skema 2.17).



Skema 2.17

Afleidings, soos opgesom in Tabel 2.5, kan gemaak word t.o.v. die verwagte visinale koppelingskonstantes (klein, medium, groot) van hierdie strukture.

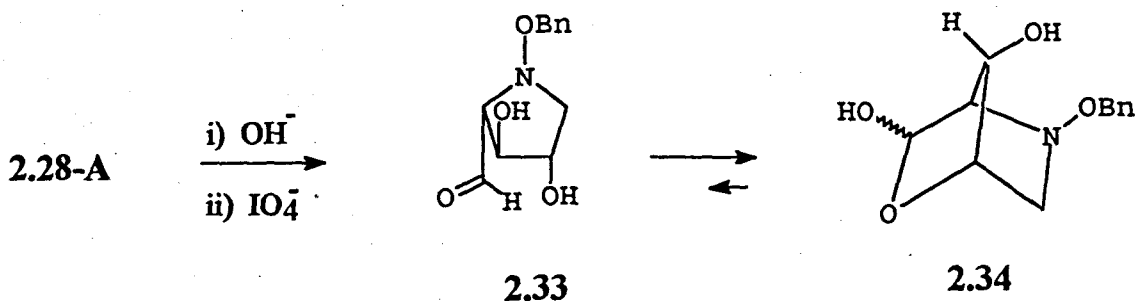
Tabel 2.5 Benaderde visinale koppelingskonstantes vir strukture 2.32-A tot 2.32-D

Visinale koppelingskonstantes:					
Struktuur	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6a}	J _{5,6b}
2.32-A	<u>med - groot</u>	<u>klein</u>	<u>klein</u>	<u>groot - med</u>	<u>klein</u>
2.32-B	klein	klein	klein	medium	klein
2.32-C	klein	medium	klein	medium	klein
2.32-D	groot	groot	klein	klein	klein
Werklike struktuur	6,88 Hz	4,04 Hz	4,84 Hz	7,4 Hz	3,9 Hz

Indien die werklik gemete koppelingskonstantes vergelyk word met die wat voorspel is, kan slegs die struktuur 2.32-A toegeken word aan die piperidien-derivaat van L-rhamnose.

Die strukture wat afgelei is t.o.v. die verskillende pirrolidien-derivate sal natuurlik uiteindelik m.b.v. metodes bykomend tot KMR-spektroskopie finaal bewys moet word. Die moontlikheid van X-straal struktuurbevestiging is reeds genoem en word verder ondersoek. Chemiese afboumetodes word tans ook oorweeg. So bv. sou die relatiewe stereochemie van verbinding 2.28-B bewys kon word deur hidrolise van die estergroepe, gevolg deur selektiewe klowing van die syketting m.b.v. *meta*-perjodaat⁷³. Die gevormde aldehid (2.33) sal na verwagting in die bisikliese hemiasetaalvorm (2.34) bestaan

aangesien die aldehid en die C-4 hidroksielgroep aan dieselfde kant van die molekule georiënteer is (Skema 2.18).



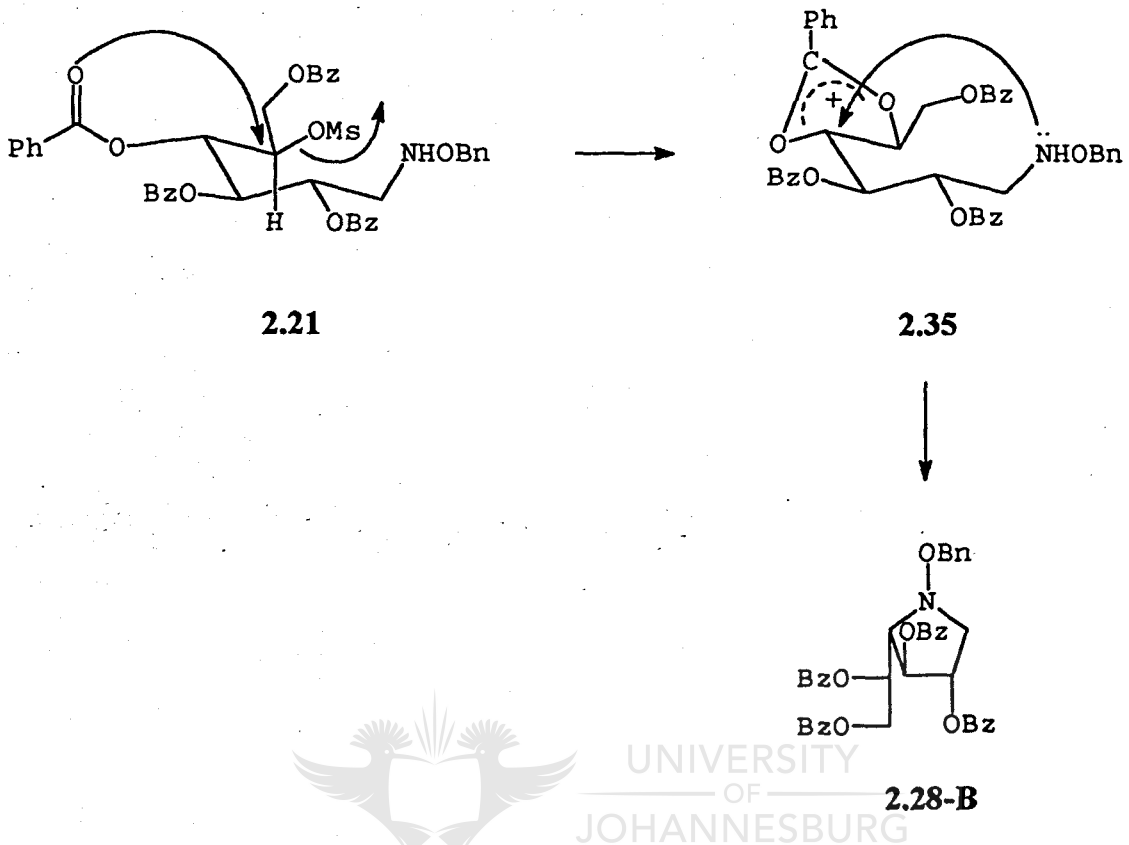
Skema 2.18

Die werk wat tot dusver bespreek is, toon duidelik dat 'n nuwe metode geïdentifiseer is om chirale pirrolidene op 'n stereospesifieke metode te berei. Vergelyking van die metode met ander metodes wat in hoofstuk 1 bespreek is, toon dat die nuwe metode besondere belofte inhou vir die ekonomiese sintese van talle asasuiker glikosidase-inhibeerders. Dit word dan ook beoog om in die toekoms hierdie potensiaal in sintese toe te pas.

2.6 Meganisme van ringvorming

Die feit dat pirrolidien-, en nie piperidienalkaloïede, in die geval van die D-glukose-, D-mannose- en D-galaktose-derivate gevorm het nie, is alleen verklaarbaar i.t.v. buurgroepdeelname⁶⁸. Uit die voorgestelde struktuur vir die sikliseringsprodukt van D-glukose nl. 2.28-B is dit duidelik dat ringsluiting op C-4 (suiker nommering) met inversie van konfigurasie plaasgevind het. Die waarneming kan verklaar word aan die hand van buurgroepdeelname wat deur die C-4 bensoaatgroep geïnisieer is. Dit kom dus in effek daarop neer dat die C-5 mesilaatgroep deur die C-4 bensoaatgroep verplaas word (inversie op C-5) om die intermedieë oksa-karbokatioon (2.35) te lewer. Gevolglik vind aanval van die stikstof-alleenpaar op C-4 plaas (inversie op C-4), omdat die vorming van 'n

vyflid- bo 'n seslid ring verkies word. Die voorgestelde meganisme word in *Skema 2.19* opgesom.

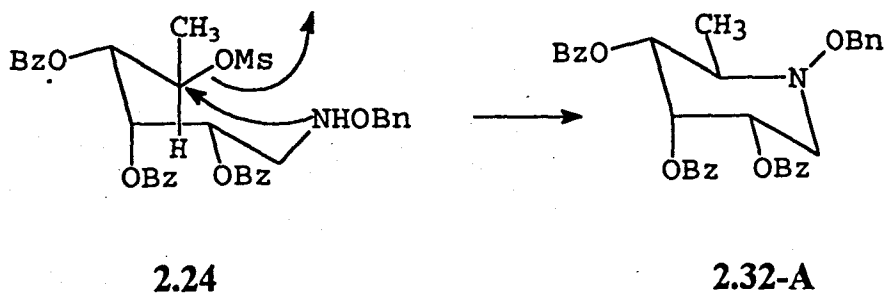


UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

Skema 2.19

Op dieselfde wyse word die D-galaktose-derivaat gevorm deur buurgroepdeelname van die C-4 bensoaatgroep, d.w.s. ringsluiting vind plaas met inversie van konfigurasie op C-4. Die ringsluiting van D-mannose-derivaat vind ook op dieselfde wyse plaas deur buurgroepdeelname van die C-4 bensoaatgroep, en ringsluiting vind met inversie van konfigurasie op C-4 plaas.

Die piperidienring is duidelik gevorm deur die direkte nukleofiliese verplasing van die mesilaat groep op C-5 (inversie van konfigurasie op C-5) soos aangedui in *Skema 2.20*.

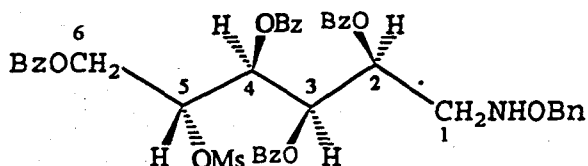


Skema 2.20

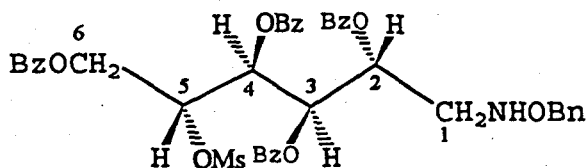
Die volgende feit moet egter ook nog verklaar word nl. dat ringsluiting in die geval van die D-galaktose-derivaat heelwat stadiger as in die geval van die D-glukose- en D-mannose-derivate plaasgevind het. 'n Moontlike verklaring is dat, in die verkose konformasie van die reguitketting verbindings, die C-4 bensoaatgroep *anti* georiënteer is t.o.v. die verlatende groep ('n situasie wat noodsaaklik is vir intramolekulêre verplasing van die mesilaatgroep deur die C-4 bensoaatgroep⁶⁹).

In die geval van die D-galaktose-derivaat is die twee genoemde groepe in 'n *gauche* oriëntasie en 'n hoër energie konformasie is nodig vir die verplasingreaksie. Dit is interessant om daarop te let dat die koppelingskonstantes tussen H-4 - H-5 (2.28-B $J_{4,5} = 5,6$ Hz; 2.28-D $J_{4,5} = 5,2$ Hz; 2.28-A $J_{4,5} = 3,0$ Hz) toon dat geen vrye rotasie om die C-4-C-5 binding plaasvind nie. Die klein koppelingskonstante in die geval van die D-galaktose sikliseringsproduk (2.28-A) dui ook sterk op 'n verkose konformasie van die C-4-C-5 binding.

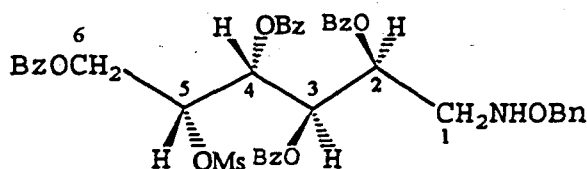
'n Volgende vraag wat ook beantwoord moet word is waarom die L-rhamnose-derivaat (met dieselfde relatiewe stereochemie as die D-mannose-derivaat) die stadigste van al die suiker-derivate gesikliseer het, en waarom hier geen buurgroepdeelname deur die C-4 bensoaatgroep plaasgevind het nie.



2.28-B



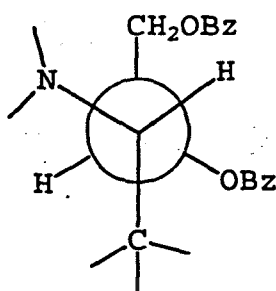
2.28-D



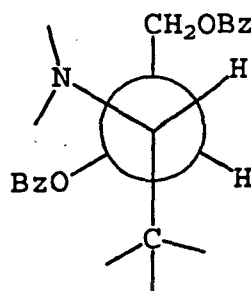
2.28-A

'n Eenvoudige antwoord is dat, in die geval die primêre bensoaatgroep op C-6 afwesig is. Dit is dus moontlik dat buurgroepdeelname deur die ongehinderde primêre C-6 bensoaatgroep geïnisieer word, en dat buurgroepdeelname op C-4 eers as 'n tweede stap plaasvind. Hierdie voorstel sal getoets kan word deur vas te stel wat die relatiewe stereochemie op C-5 van die sikliseringsproduk (suiker nommering) is. Die onderskeiding tussen die twee voorgestelde meganismes vereis ook 'n kennis van die konfigurasies van die oorspronklike C-5 posisies. Die vraag het ontstaan of 'n kennis van die koppelingskonstantes 'n aanduiding omtrent die stereochemie op hierdie posisies in die sikliseringsprodukte kon gee. Dit is bekend dat gesubstitueerde sykettings, a.g.v. steriese interaksies tussen substituenten nie vrye rotasie ondergaan nie, maar gewoonlik 'n definitiewe konformasionele voorkeur vertoon. Dit kan geredelik gesien word aan die afwyking van die visinale koppelingskonstantes in oopketting verbindings vanaf die

gemiddelde ~ 6 Hz koppelingskonstante wat vir vry roterende sisteme waargeneem word. In gesubstitueerde oopketting verbindings, insluitende sykettings, word die konformasie verkies waar die grootste substituent *anti* t.o.v. mekaar verkeer. Die volgorde van steriese grootte (konformasionele energie) van die fragmente op die C-2 en C-1' posisies van die ringverbindings is $C-3 > CH_2OBz > N(OBn)-C-5^{74}$. Hiervolgens is die verkose konformasies van die C-2-C-1' binding van die twee moontlike gevalle vir die D-galaktose sikliseringsprodukte (C-1' stereochemie onbekend) 2.36 of 2.37.

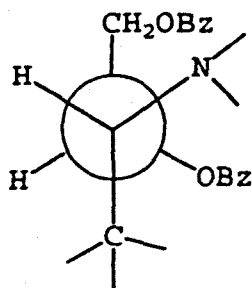


2.36

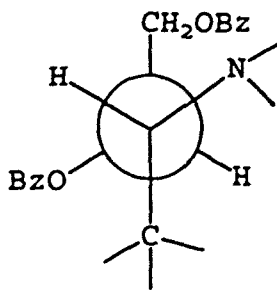


2.37

Die groot koppelingskonstante (8,75 Hz) tussen H-2 en H-1' is in ooreenstemming met 2.36 en dus met retensie van konfigurasie op die oorspronklike C-5 posisie. Die verkose konformasie van die C-2-C-1' binding van die twee moontlike D-glukose- en twee moontlike D-mannose sikliseringsprodukte (C-1' stereochemie onbekend) is dan ook afgelei as 2.38 en 2.39.



2.38



2.39

Die klein koppelingskonstante van 4,1 Hz tussen H-2 en H-1' in beide die D-glukose- en D-mannose gevalle, is in ooreenstemming met die konformasie 2.38 en is dus met retensie van konfigurasie op die C-5 posisie. Volgens die eerste meganisme (buurgroepdeelname deur C-4 bensoaatgroep, gevolg deur ringsluiting) sal die reaksie met inversie van konfigurasie op C-1' (pirrolidien nommering) plaasvind, maar met retensie (dubbele inversie) volgens die tweede meganisme (daaropvolgende buurgroepdeelname deur die C-6- en die C-4 bensoaatgroepe, gevolg deur ringsluiting). Hierdie afleidings is slegs in ooreenstemming met die tweede voorgestelde meganisme, nl. 'n kaskade van buurgroepdeelnames beginnende met die primêre bensoaatgroep. Uiteindelik kan die vraag na die meganisme van ringvorming slegs beantwoord word indien absolute sekerheid omtrent die stereochemie van die produkte verkry word deur X-straaldiffraksie of d.m.v. chemiese korrelasie met bekende verbindings.

2.7 Selektiewe ontskerming van die hidroksielamieneters

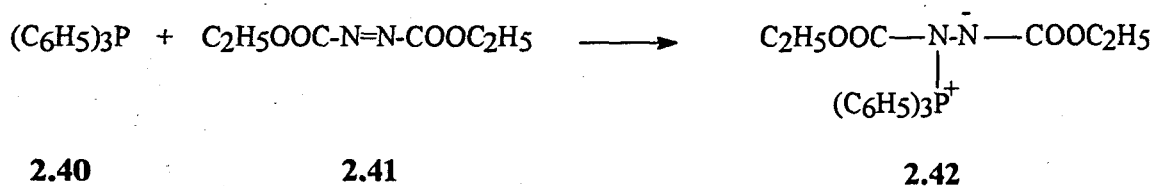
Die bensieleter is oor die algemeen 'n handige beskermingsgroep omdat dit stabiel is onder beide suur- en alkaliese kondisies, maar geredelik verwyder kan word d.m.v. katalitiese hidrogenering⁵⁹ of reduksie met natrium in etanol⁷⁵. Laasgenoemde metode sou egter te drasties wees vir die spesifieke sintese, en die keuse het geval op katalitiese hidrogenering. Die N-O-bensielgroep het ook 'n verdere komplikasie aangesien dit of by die N-O- of by die O-CH₂-binding gekloof kan word om die amien of die hidroksielamien, respektiewelik te lewer. Bensielamiene is selektief d.m.v. hidrogenering met palladium hidroksied op koolstof (Pearlman se katalis) gekloof in die teenwoordigheid van bensieleters deur Bernotas en Cube⁶⁰, maar geen gepubliseerde informasie oor die selektiewe debensilering van O-bensiel-hidroksielamiene kon verkry word nie.

Die D-glukose sikliseringsproduk (2.28-B) is in afsonderlike eksperimente met palladium op koolstof in etanol, en daarna met palladiumhidroksied op koolstof in etanol

gehidrogeneer. Selfs na lang reaksietye is die aanvangsmateriaal egter onveranderd herwin.

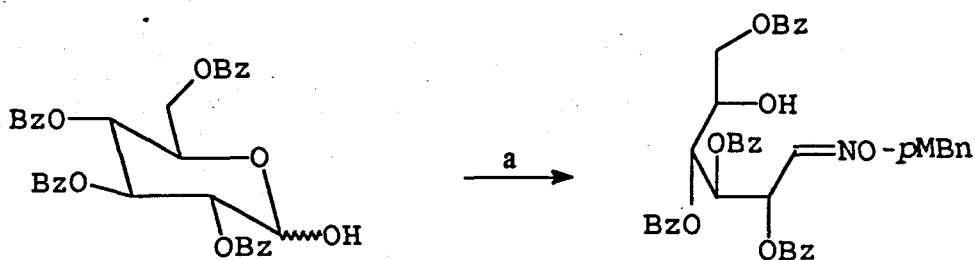
Die normale meganisme vir die verwydering van 'n bensielgroep in 'n bensieleter behels die protonering van die eter-suurstofatoom om 'n onstabiele kation te vorm wat dissosiëer na die alkohol en PhCH_2^+ ; die lading word dus gedelokaliseer deur die aromatiese ring. In 'n *O*-bensielhidroksielamien sal die stikstof egter by voorkeur geprotoneer word. Dit verklaar dan ook die stabiliteit van hierdie verbindings onder suurkondisies. Oksidatiewe-⁷⁶ en radikaal metodes⁷⁷ wat suksesvol gebruik is vir die ontskerming van bensieleters was ook onsuksesvol in die geval van *O*-bensielhidroksielamien. *O*-allielhidroksielamien was ook stabiel onder die kondisies wat gewoonlik vir die ontskerming van allieleters gebruik word (reaksie in 'n suur oplossing in die teenwoordigheid van 'n oorgangsmetaalkatalisator⁷⁸). Daar is dus besluit om die gebruik van 'n ander oksiem-beskerdingsgroep, wat later makliker en onder milder reaksiekondisies verwyder kon word, te ondersoek. Verskeie metoksi-gesubstitueerde bensieleters is al gebruik as beskerdingsgroepe. Hul handigheid lê daarin dat hulle makliker oksidatief gekloof kan word as die ongesubstitueerde bensieleters. Die *p*-metoksibensiel eter kan op 'n verskeidenheid van milde metodes verwyder word o.a. deur behandeling met dichlorodisianokinoon by kamertemperatuur⁷⁹ asook behandeling met serium ammonium niraat (SAN)⁸⁰. Daar is derhalwe besluit om die *p*-metoksibensiel oksiemeter-analoë van D-glukopiranose (2.3) en D-galaktopiranose (2.9) te sintetiseer. Dit was egter eers nodig om die *O-p*-metoksibensielhidroksielamien te sintetiseer.

Mitsunobu *et al.*^{81,82} en Bose *et al.*⁸³ het aangetoon dat, in die teenwoordigheid van die betaïen (2.42) (gevorm deur die reaksie van trifenielfosfien (2.40) met diëtielasidodikarboksilaat (2.41)) (*Skema 2.21*), alkohole met nukleofiele soos bensoësuur, dibensiel-waterstoffosfaat, fenol en ftaalamied reageer om produkte van *O*- of *N*-alkilering respektiewelik te vorm. Die reaksies behels 'n praktiese metode om alkohole na ariel eters⁸³, amiene⁸⁴, karboksielsuur esters⁸¹ en fosforsuur esters⁸¹ om te skakel.



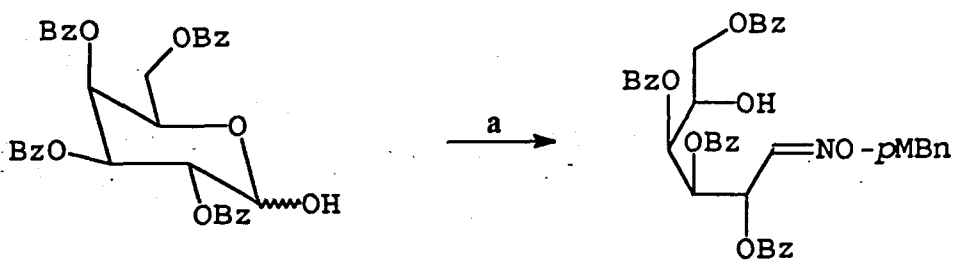
Skema 2.21

Grochowski en Jurczak⁸⁵ se metode vir die sintese van *O*-gesubstitueerde hidroksielamiene wat gebaseer is op die bogenoemde bevindings, vergelyk goed met die meer klassieke metodes waarin alkieljodied en basise gebruik^{86,87} word. Hierdie metode is aangepas vir die sintese van *O-p*-metoksibensielhidroksielamien. Dit behels die reaksie van 'n betaïen (2.42) met *p*-metoksibensielalkohol (2.43) en *N*-hidroksiftaalamied (2.44) om *N-p*-metoksibensiel-ftaalamied (2.45) in 'n 90% opbrengs te lewer. Die vry *O-p*-metoksibensielhidroksielamien (2.46) is verkry deur hidrasinolise met hidrasienhidraat (*Skema 2.22*).



2.3

2.47



2.9

2.48

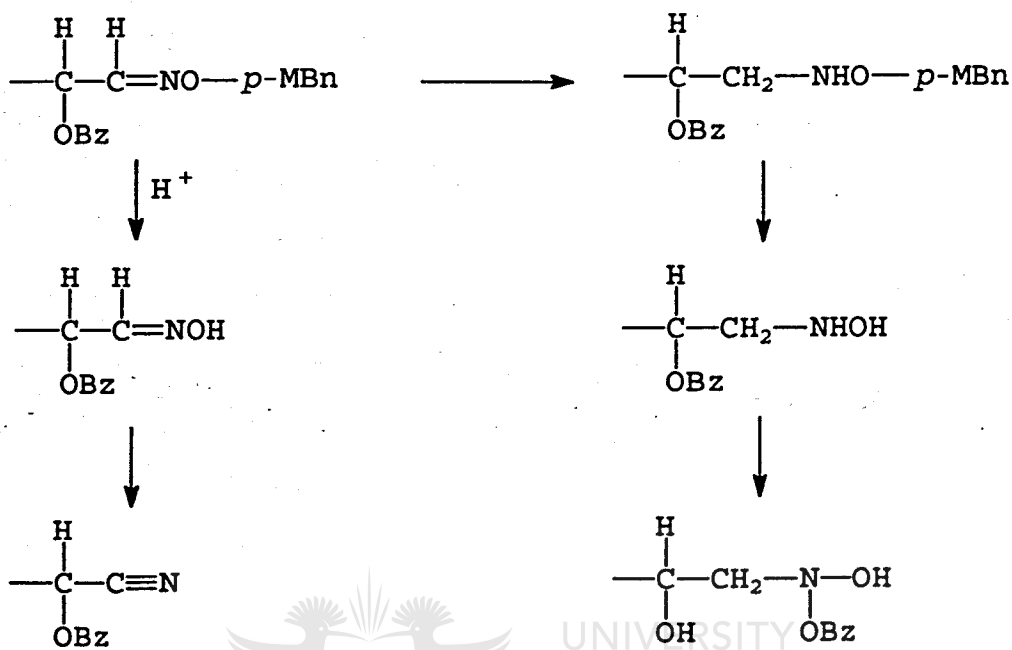


Skema 2.23

Die reduksie van die gemesileerde *p*-metoksibensieleteroksieme het egter onder 'n groot verskeidenheid van reaksiekondisies (verskillende temperature, ko-oplosmiddels, suur-konsentrasies ens.) komplekse mengsels van produkte gelewer. Pogings om die verskillende produkte chromatografies te skei, was slegs gedeeltelik suksesvol. Die ^1H -KMR-spektra van die verskillende fraksies het aangetoon dat die mengsels a.g.v. kompeterende reaksies ontstaan.

Die mengsels ontstaan a.g.v. kompetisie tussen die ontskerming van die oksiemeter, gevolg deur stadige dehidrering na die ooreenkomstige nitriël aan die een kant, en

reduksie van die aanvangsmateriaal, gevolg deur stadige ontskerming van die gevormde hidroksielamien eter aan die ander kant. Migrasie van die bensoaatgroepe na die vrygestelde hidroksielamien is 'n verdere komplikasie (*Skema 2.24*).



Skema 2.24

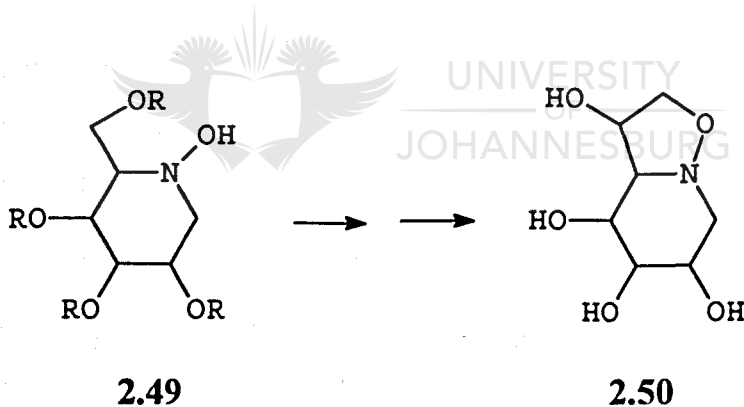
UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

Hierdie afleidings is ook bevestig deur 'n ondersoek na die asileringsprodukte (reaksie met asynsuuranhidried in piridien) van die reaksiemengsel. Die resultaat het dus duidelik getoon dat die probleem van 'n geskikte beskermingsgroep vir oksieme nog nie geïdentifiseer is nie. Hierdie probleem geniet tans verdere aandag in die RAU-laboratorium. 'n Interessante afleiding uit die bogenoemde resultate was dat die *p*-metoksibensielgroep baie makliker onder suurkondisies vanaf oksieme verwyder word as van hidroksielamiene. Dit kan tentatief daaraan toegeskryf word dat protonering van die stikstofatoom meer waarskynlik is in die geval van hidroksielamiene as vir oksieme (sp^3 -alleenpaar teenoor sp^2 -alleenpaar) en die feit dat ontskerming van die *p*-metoksibensielgroep protonering van die eter se suurstof noodsaak. In die lig hiervan, bied die

ontskerming van die oksiem na mesilering van die C-5 posisie, gevolg deur die reduksie van die oksiem 'n moontlike oplossing vir die probleem. 'n Ander moontlikheid is om trimetielsiliel-etiel eter as beskermingsgroep te gebruik. Hierdie groep kan deur behandeling met fluoriedverbindings verwyder word ⁸⁸.

2.8 Toekomstige navorsing

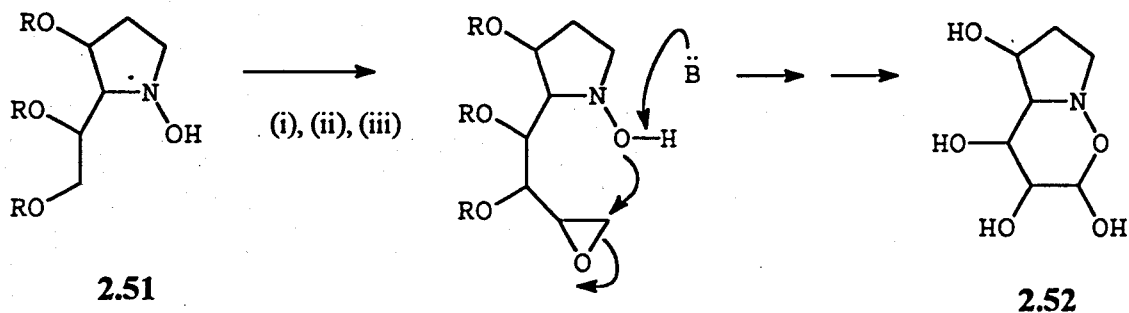
Die oorspronklike doelwit van die ondersoek was die bereiding van sikliese hidroksielamieene van die tipe 2.49 om as voorlopers te dien vir oksa-analoë van indolisidienalkaloïde van die tipe 2.50 (Skema 2.25). Die feit dat die sikliserings reaksies egter *N*-hidroksi-pirrolidieene gelewer het, noodsaak 'n veranderde strategie. Dit word nou beoog om uitgaande van 2-desoksi-suikers die ringsluitingsreaksie te gebruik om verbindings van die tipe 2.51 te berei. Hierdie verbindings sal dan as uitgangstowwe vir die sintese van 'n alternatiewe stel oksa-analoë van indolisidienalkaloïede van die tipe 2.52.



Skema 2.25

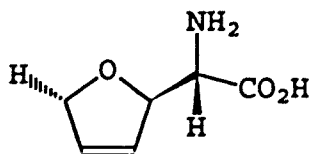
Sodanige omsetting sou na verwagting soos volg gedoen kon word: (*Skema 2.26*)

- (i) Selektiewe oksidasie van die primêre hidroksielgroep na die ooreenkomstige aldehied.
- (ii) 'n Wittig-reaksie om 'n terminale olefien te lewer.
- (iii) Epoksidasie van die olefien.
- (iv) Intramolekulêre ringsluiting deur basis-gekataliseerde aanval van die hidroksielamien se hidroksielgroep op die epoksied.

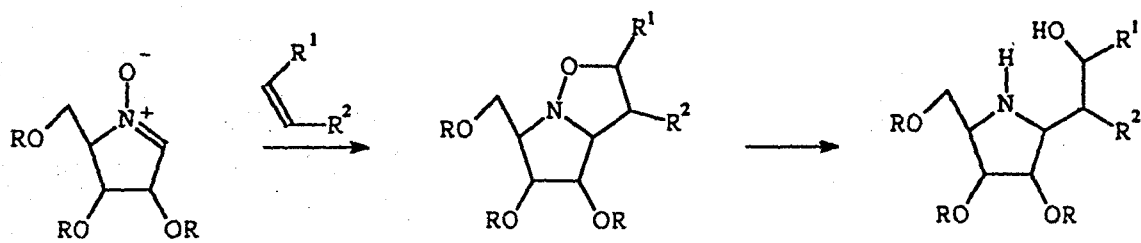


Skema 2.26

'n Vereiste vir hierdie werk is dat 'n geskikte *O*-beskermingsgroep vir die oksiem en/ of die hidroksielamienvoorlopers gevind moet word, sodat die vry sikliese hidroksielamiene berei kan word. Die beskikbaarheid van sulke verbindings sal dit vir die eerste keer moontlik maak om chirale sikliese nitrone vanuit suikers te berei. Die oksidatiewe omsetting van sikliese hidroksielamiene na die ooreenkomstige nitrone kan geredelik bewerkstellig word⁸⁹. Asikliese nitrone het geweldige toepassings in natuurproduksintese gevind, veral a.g.v. hul vermoë om [2+3]-sikloaddisie-reaksies met alkene te ondergaan⁹⁰. Daar is goeie rede om te verwag dat die chirale sikliese nitrone soortgelyke sintetiese potensiaal besit. Indien die probleem van die sintese van hierdie verbindings opgelos kan word, behels 'n verdere doelwit vir toekomstige navorsing die gebruik van die verbindings vir die sintese van asa-analoë van *C*-glikosiede (Skema 2.27), soos bv. die *N*-analoog van die *C*-glikosied antibiotikum (+)-furanomisien⁹¹ (2.53).



2.53

*Skema 2.27*

DEEL B: VOLLEDIGE STRUKTUURANALISE VAN DIE NUWE PIRROLIDIEN-TIPE ASASUIKERS M.B.V. ^1H -KMR SPEKTRA

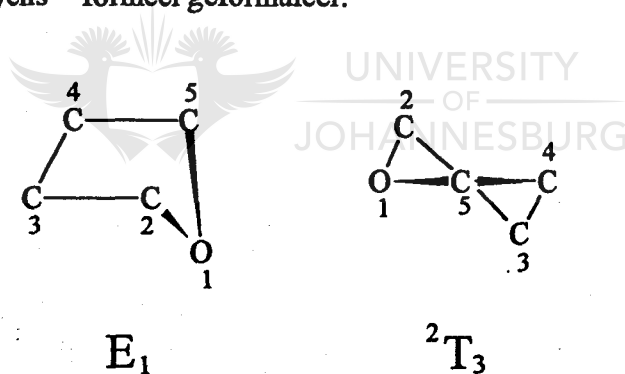
2.9 Inleiding

In Deel A is die stereochemie van 'n aantal gesubstitueerde verbindings toegeken op grond van visinale koppelingskonstantes en ROESY-spektra. Dit is aanvaar dat die strukture bevestig sal moet word op grond van addisionele inligting soos bv. chemiese korrelasie met verbindings met bekende stereochemie. In die tussentyd het die vraag ontstaan of uitspraak gelewer kan word oor die verkose konformasies van die verbindings i.t.v. dihedrale hoeke afgelei van koppelingskonstantes. Hierdie oefening is ook gedoen omdat aanvaar is dat dit moeilik sal wees om 'n sinvolle konformasie aan 'n verbinding toe te ken indien die stereochemie daarvan verkeerd sou wees. Afgesien hiervan is dit nodig om meer te wete te kom oor die konformasies van pirrolidienringe, veral weens moontlike verband tussen verkose konformasie en fisiologiese aktiwiteit. Daarbenewens is daar geen informasie oor die verkose konformasies van *N*-alkoksi-gesubstitueerde pirrolidienne beskikbaar nie. Die sterk inhibering van glikosidase ensieme deur pirrolidienne bv. 1,4-dideoksi-1,4-imino-*D*-mannitol^{92,93} en sy 6-deoksi-analoog (beide inhibeerders van mannosidase) dui daarop dat die sintese van die stikstofanaloe van furanose suikers 'n algemene en voorspelbare metode kan word vir die beheer van spesifieke ensiem-beheerde reaksies van koolhidraat substrate. Dit is bekend dat vyflid asasuikers oor die algemeen net so goed, en in sommige gevalle selfs beter inhibeerders is van glikosidases as die ooreenstemmende seslid asasuikers. Een van die redes hiervoor kan wees a.g.v. die koevertkonformasie en positiewe lading wat die geprotoneerde vyflid asasuiker inneem om sodoende die afgeplatte stoelkonformasie van die glikosielkatione na te boots⁹⁴.

2.10 Die beskrywing van die konformasie van vyflidringe

Die siklopentaanring en ander vyflidringe, waaronder ook die furanose derivate, is nie planêr nie maar kan met tot 50° gebuig wees⁹⁵. Furanose ringe kom in die algemeen in een van twee tipes relatief spanningsvrye konformasies voor, naamlik die sogenaamde koevertkonformasie waar vier van die vyf atome in 'n vlak lê met die vyfde atoom uit die vlak en die kruiskonformasie waar drie naasliggende atome in 'n vlak lê en die ander twee aan weerskante van hierdie vlak. Daar is tien verskillende koevertkonformasies en tien verskillende kruiskonformasies^{96,97}. In die geval van gesubstitueerde furanose ringe, en ander gesubstitueerde vyflidringe, is elkeen van hierdie konformasies egter uniek, sodat dit nou nodig is om elkeen eenduidig te beskryf.

Die notasie wat algemeen gebruik word om tussen die verskillende konformasies te onderskei is deur Boeyens⁹⁸ formeel geformuleer.



Bogenoemde notasie gee slegs 'n kwalitatiewe beskrywing van die uiterste konformasies. Dit gee geen aanduiding van die afstande wat die afwykende atome uit die vlak van die ander is nie, en maak ook nie voorsiening vir die konformasies wat nog kruis nog koevert is nie, maar wat tussen die simmetriese konformasies lê.

Die beste kwantitatiewe beskrywing van die konformasie van 'n geslote ring is die van Cremer en Pople⁹⁹ wat die konformasie van enige N -lidring kwantitatief beskryf met

betrekking tot 'n vlak, $z = 0$, deur die ring. Vir 'n vyflidring word die loodregte verplasing van die j -de atoom vanaf hierdie vlak gegee deur $z_j = (2/5)^{-2} q \cos(\phi + 4\pi(j-1)/5)$... vergelyking 2.1. Hierdie vergelyking is identies aan die van Kilpatrick *et al*⁹⁶ indien $\phi = 2\varphi$ gestel word. In beide vergelykings moet ϕ in radiale gegee word. Die basis vir die vergelykings van Cremer en Pople⁹⁹, naamlik die definisie van die vlak $z = 0$, is sodanig dat dit wiskundig akkuraat is en onafhanklik van uniforme bindingslengtes is. Die verband tussen die fase, ϕ , en die notasie van Boeyens en van Altona en Sundaralingam word gedefinieer deur die pseudorotasiesiklus (*Skema 2.28*).

In die pseudorotasiesiklus vir vyflidringe dui + en - die teken van die interne C-C torsiehoeke aan. 'n Torsiehoek α , β , γ , δ is positief wanneer, as langs die β - γ binding afgekyk word, die α - β binding die γ - δ binding sal versteek indien die minder as 180 in 'n kloksgewyse rigting geroteer word.

2.11 Die konformasie-analise van vyflidring-verbindings in oplossing m.b.v.

¹H-KMR data

2.11.1 Die hoekafhanklikheid van H-H koppelingskonstantes

Reeds in 1958 het Lemieux *et al.*¹⁰⁰ en Cohen, Sheppard en Turner¹⁰¹ opgemerk dat daar 'n verband bestaan tussen die koppelingskonstante tussen twee visinale protone en die dihedrale hoek tussen hulle. Karplus het hierdie verband vervolgens gekwantifiseer met behulp van die sogenaamde Karplus-vergelyking¹⁰²: (vergelyking 2.3)

$$J(\text{HH}') = J_0 \cos^2 \phi(\text{HH}') + K_1 \dots \dots \dots \text{vergelyking 2.2}$$

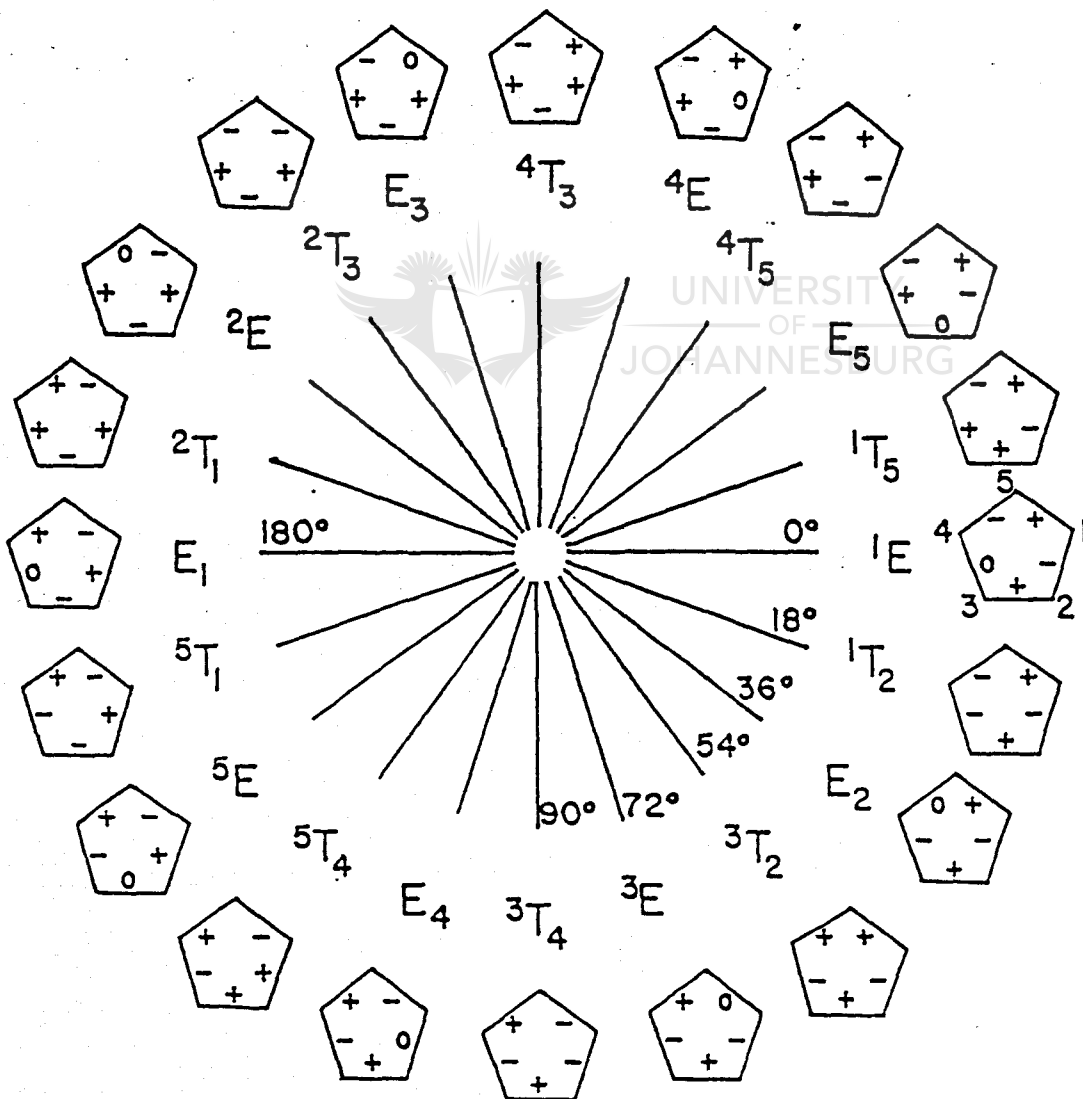
waar..... $K_1 = -0,28$;

$$J_0 = 8,5 \text{ vir } 0 \leq \phi \leq 90 ; J_0 = 9,5 \text{ vir } 90 \leq \phi \leq 180 \text{ en}$$

$$J(\text{HH}') = A + B \cos \phi(\text{HH}') + C \cos 2\phi(\text{HH}') [A = 4,22 ; B = 0,5 ; C = 4,5]$$

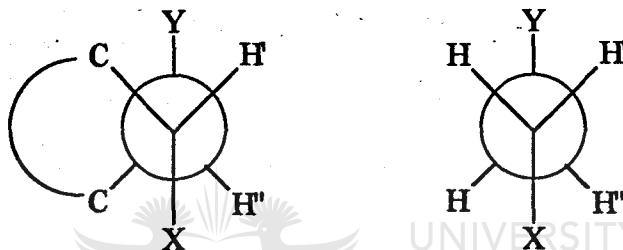
.....vergelyking 2.3

Skema 2.28 Die pseudorotatiesiklus vir vyflidringe



Op grond van eksperimentele resultate¹⁰⁴ is egter die volgende gevolgtrekkings gemaak wat oënskynlik teenstrydig is met die Karplus vergelyking:

- i) die visinale koppelingskonstantes hang af van die relatiewe posisies van die gekoppelde protone en die substituenten en
- ii) die koppelingskonstantes is afhanklik van die elektronegatiwiteit van die substituenten en die koppelingskonstantes neem soms af met toenemende elektronegatiwiteit van substituenten. Dit neem byvoorbeeld lineêr toe vir die *gauche* koppeling in die anti-rotamere van 1,2-dihaloëtaan verbindings, terwyl dit lineêr afneem vir alle ander rangskikkings.



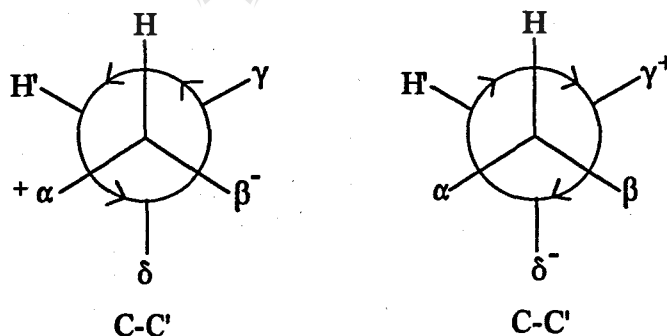
Gevalle waar $J(HH'')$ toeneem met toenemende elektronegatiwiteit van X en/ of Y

M.O.-berekeninge wat deur Pachler gedoen is om die visinale koppelingskonstantes van 1,1- en 1,2-difluoroëtaan verbindings teoreties te bereken^{105,106}, slaag daarin om bogenoemde waarnemings, wat teenstrydig is met die oorspronklike Karplusvergelyking, te rasionaliseer. Op grond van hierdie M.O.-berekeninge het Pachler vergelykings afgelei wat die hoekafhanklikheid van visinale koppelingskonstantes in gesubstitueerde CH-CH' fragmente beskryf. Deur middel van 'n kleinste-kwadraat passing wat gedoen is op 'n groot aantal eksperimentele koppelingskonstantes het Pachler eksperimentele parameters vir hierdie vergelyking gevind. Die vergelyking wat die beste korrelasie van die berekende

met die waargenome koppelingskonstantes gegee het, kan soos volg geformuleer word¹⁰⁶:

$$J(\text{HH}')(\phi(\text{HH}')) = (7,48 - 0,74 \Sigma \Delta E_X) - (2,03 - 0,17 \Sigma \Delta E_X) \cos \phi(\text{HH}') + (4,60 - 0,23 \Sigma \Delta E_X) \cos 2\phi(\text{HH}') + 0,06 (\Sigma \pm \Delta E_X) \sin \phi(\text{HH}') + 0,62 (\Sigma \pm \Delta E_X) \sin 2\phi(\text{HH}') \dots \dots \dots \text{vergelyking 2.4}$$

In hierdie vergelyking is $\Delta E_X = E_X - E_H$ (vergelyking 2.5), waar E_X en E_H die elektronegatiwiteit van die betrokke substituentatome en waterstof op die Hugginskaal¹⁰⁷ is. Die som, $\Sigma \Delta E_X$, is 'n algebraïese som en is in die geval van elektronegatiwe substituentte altyd positief. Die teken van $\pm \Delta E_X$ hang af van die posisie van die substituent X relatief tot die gekoppelde protone. Die reëls vir die aflei van die teken van $\pm \Delta E_X$ vir 'n geval waar al die substituentte elektronegatief is (d.w.s. alle ΔE_X positief), is as volg;



Die afleiding van die tekens van +/- ΔE_X vir elektronegatiwe substituentte α, β, γ en δ op 'n HC-C'H fragment

Indien langs die C-C' binding afgekyk word en in die rigting van die kleinste hoek van H na H' beweeg word is $\pm \Delta E_X$ van die substituent wat aan C gebind is en naaste aan H' is positief, terwyl $\pm \Delta E_X$ van die substituent verste van H' af negatief is. Indien in die rigting

van die kleinste hoek van H' na H beweeg word is $\pm \Delta E_x$ van die substituent wat aan C' gebind is positief vir die substituent naaste aan H en negatief vir die substituent verste van H sodat $\Sigma \pm \Delta E_x = +\Delta E_\alpha - \Delta E_\beta + \Delta E_\gamma - \Delta E_\delta$ (vergelyking 2.6). Dit maak nie saak of van C na C' of van C' na C gekyk word nie, die resultaat bly dieselfde.

Haasnoot *et al.*¹⁰⁸ het 'n alternatiewe aangepaste Karplusvergelyking empiries ontwikkel wat voorsiening maak vir die hoekafhanklikheid van die invloed van die elektronegatiwiteit van die β -substituent. Die Haasnoot vergelyking is egter moeiliker om toe te pas as die van Pachler en lewer nie meer betroubare resultate nie.

2.11.2. Bepaling van die konformasie van vyflidringe in oplossing vanaf die visinale koppelingskonstantes

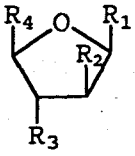
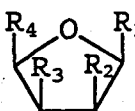
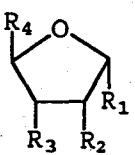
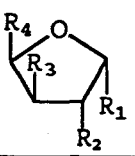
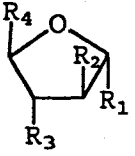
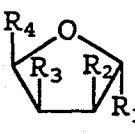
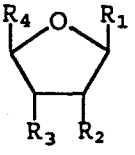
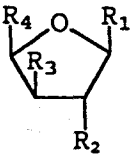
Toepassing van verskillende vorms van die Karplusvergelyking om die konformasie en stereochemie van vyflidringe, furanoses in die besonder, in oplossing te bepaal was in die algemeen nie so suksesvol as vir seslidringe nie. Dit kan toegeskryf word aan die groot aantal ekstreme konformasies wat moontlik is vir vyflidringe en aan die feit dat die aktiveringsenergie en die energiever-skille tussen hierdie uiterste konformasies baie klein is. In die geval van siklopentaan is die energie van al hierdie konformasies dieselfde¹⁰⁹ sodat daar 'n gelyke kans is dat dit in oplossing in enige van hierdie konformasies kan voorkom. Volgens MO-berekeninge wat Cremer en Pople¹⁰⁹ vir oksalaan gedoen het, is die potensiële energie van die 3T_4 en 4T_3 konformasies ($\phi = 90, 279$; $q = 0,365$ Å) 1,33 kkal. mol⁻¹ laer as die van die E_1 en 1E konformasies ($\phi = 0, 180$; $q = 0,379$ Å). Daar is dus 'n ~ 90% kans dat ongesubstitueerde oksalaan by kamertemperatuur (20° C) in of die 3T_4 of 4T_3 konformasie sal voorkom. Aangesien die aktiveringsenergie vir konformasionele inversie *via* die pseudorotatiesiklus so laag is (1,33 kkal.mol⁻¹) bestaan daar by kamertemperatuur 'n dinamiese ewewig tussen die 3T_4 en 4T_3 konformasies.

Volgens Cremer en Pople¹⁰⁹ hang die mate en vorm van die verwringing van ongesubstitueerde vyflidringe af van die balans tussen twee belangrike spanningseffekte naamlik hoekspanning en torsiespanning. Hoekspanning ontstaan wanneer die bindingshoeke van 'n vyflidring (wat in die planêre geval byna ideaal is) kleiner word tydens verwringing. Torsiespanning is op sy grootste in die planêre geval wanneer alle waterstowwe in versteekte posisies is. In die geval van gesubstitueerde sisteme (soos furanoses) speel steriese interaksies soos 1,3-diaksiale interaksies en interaksies tussen versteekte groepe op aangrensende koolstowwe ook 'n rol. Die energieë betrokke by hierdie interaksies is ook in die orde van 1-2 kkal.mol⁻¹, sodat dit in beginsel 'n aansienlike invloed kan hê op die resultate van Cremer en Pople¹⁰⁹. Daar bestaan dus 'n groot mate van onsekerheid omtrent die konformasies sowel as die konformasionele suiwerheid van hierdie verbindings in oplossing. Dit is belangrik om daarop te let dat a.g.v. die relatief klein energieversekerings tussende verkillende konformasies van vyflidringe sowel as die lae aktiveringsenergiee op die spel, konformasionele studies m.b.v. KMR-metodes outomaties beperk is tot die bepaling van konformasies wat tot 'n mindere of meerdere mate tydigemiddeldes is.

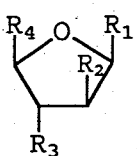
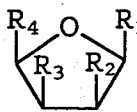
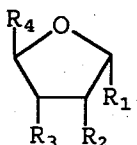
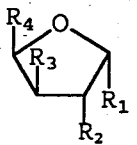
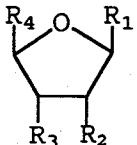
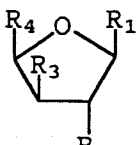
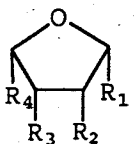
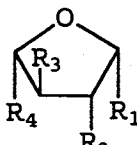
Bestaande kennis rakende die konformasies van gesubstitueerde tetrahydrofurane (hoofsaaklik pentafuranosiede, heksapiranosiede en C-nukleosiede) wat afgelei is op grond van visinale H-H-koppelingskonstantes word in Tabel 2.6 opgesom.

In 'n poging om die resultate in Tabel 2.6 wat op grond van KMR-data verkry is te evalueer is m.b.v. die Cambridge Data Basis 'n soektog gedoen na die X-straaldata van verbindings wat die tetraagesubstitueerde furanose strukture bevat en wat beskou word as eenvoudige modelle vir die *N*-ringverbindings wat in hierdie verhandeling beskryf word.

Tabel 2.6 Voorgestelde konformasies vir verskillende furanose sisteme.

	Hall ¹¹⁴ Abraham <i>et al.</i> ¹¹⁵	Stevens <i>et al.</i> ¹¹⁶	Hall <i>et al.</i> ¹¹⁷	Hall <i>et al.</i> ¹¹⁷
		${}^2T_3(E_3)$		
		${}^3T_4, {}^4T_3$		
	${}^2E(E_2)$	${}^3T_2({}^3E)$	${}^3E, {}^3T_4$	$E_4, {}^5T_4$
	4T_3	${}^1T_2({}^3T_4)$		
		1T_2	${}^3T_4, E_4$	$E_2, {}^5T_4$
		${}^5T_4(E_4)$		
		4T_3	$E_3, {}^4T_3$	${}^2E, {}^2T_3$ $E_3, {}^4T_3$
		${}^4T_3({}^4E)$	$E_3, {}^4E$	$E_3, {}^4E$

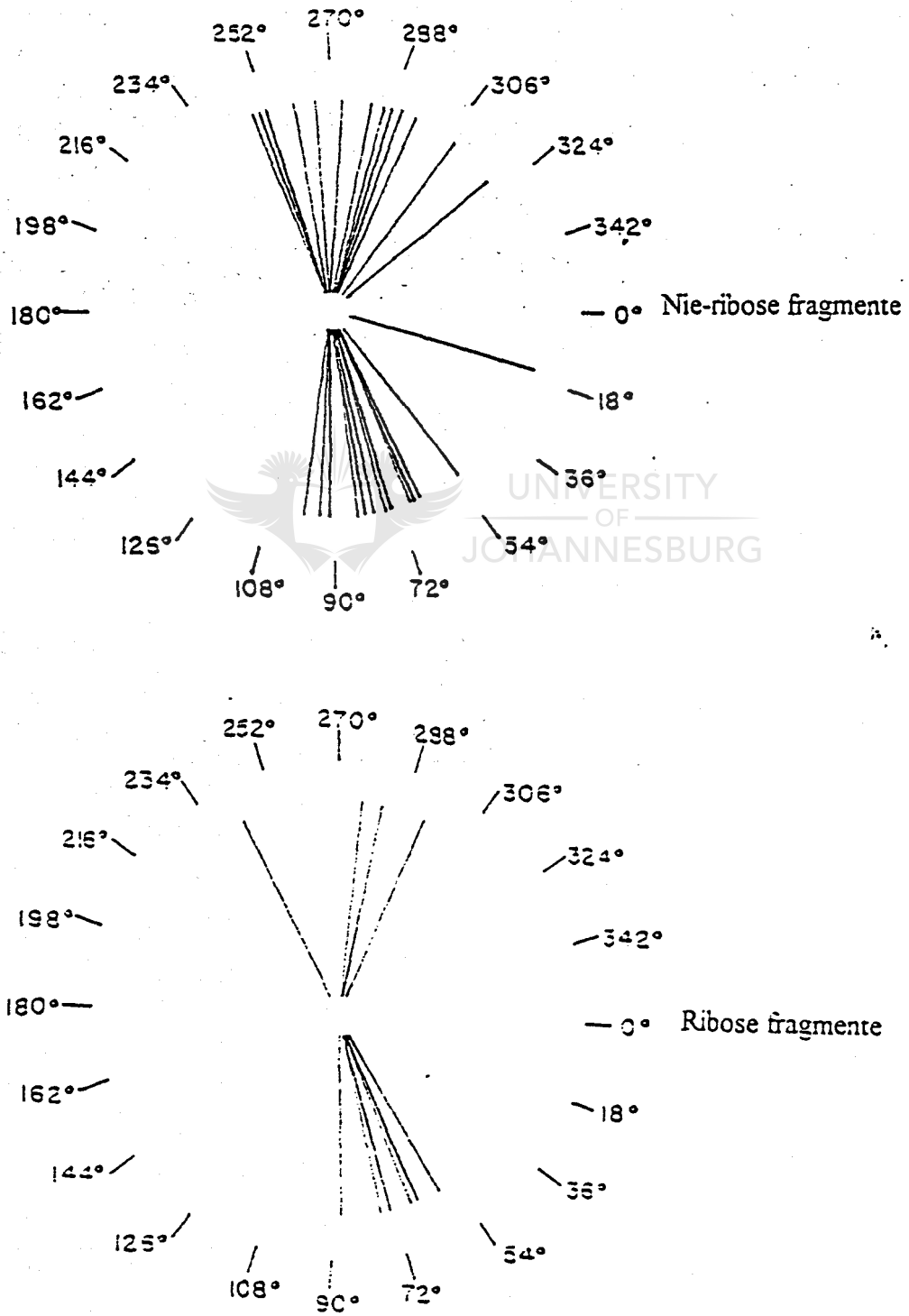
Tabel 2.6 vervolg.....

	Hall <i>et al.</i> ¹¹⁸	Altona en Sundaralingam ¹¹⁰	Alföldi <i>et al.</i> ¹¹⁹	Haasnoot <i>et al.</i> ¹⁰⁸
	${}^1T_2 \Leftrightarrow E_2$			${}^5E \Leftrightarrow E_5$
	${}^1T_2 \Leftrightarrow E_2$			
	${}^4T_5 \Leftrightarrow E_5$			${}^4E, {}^4T_5$
	${}^4T_5 \Leftrightarrow E_5$		${}^3T_2 \Leftrightarrow {}^3E$	
		${}^4T_3 \Leftrightarrow {}^3T_4$		${}^4T_3 \Leftrightarrow {}^3T_4$
			${}^4T_3 \Leftrightarrow {}^4E$	
				
	${}^2T_1 \Leftrightarrow E_1$			

'n Totaal van 227 verwysings is verkry van furanose fragmente. In sommige gevalle is daar meer as een konformasie van die verbinding in die kristal, sodat eenduidige X-straaldata uiteindelik verkry is vir 250 van hierdie tipe molekules. Vanaf die X-straaldata is die beste gemiddelde vlak deur elke furanose ring bereken en die afwykings van die α -atome van die substituenten vanaf hierdie vlak. Die fase, ϕ , van elke ring is vervolgens bereken (vergelyking 2.1). Die resultate van die fase berekeninge wat gedoen is vir die 27 nie-ribose struktuurtypes en die 10 ribose struktuurtypes word saamgevat in *Skema 2.29*. Die furanoses neem dus in beide die ribose en in die nie-ribose geval by voorkeur konformasies naby 3T_4 of 4T_3 aan. Dit is in ooreenstemming met die resultate wat Altona en Sundaralingam¹¹⁰ vir die β -ribosiedes verkry het. In die geval van die nie-ribose fragmente is die ϕ -gebiede waarbinne die fases val ietwat wyer as vir die ribose fragmente. Op grond van teoretiese MO-berekeninge wat Cremer en Pople¹⁰⁹ gedoen het vir oksalaan het hulle voorgestel dat die 3T_4 en 4T_3 konformasies ($\phi = 90^\circ$ en 270°) die laagste energie het, terwyl E_1 en 1E ($\phi = 0^\circ$ en 180°) die hoogste energie het. Hierdie teoretiese resultate van Cremer en Pople kom dus ooreen met die konformasiegebiede in die vaste toestand wat met behulp van X-straaldiffraksie bepaal is. Dit wil dus voorkom asof substituenten wat nie deur verdere ringe aan mekaar verbind is nie, nie 'n dominerende invloed op die konformasiegebiede van laagste energie het nie.

Murray-Rust^{111,112} wys daarop dat hoewel vir 'n enkele molekule daar in die algemeen nie 'n direkte (eenvoudige) verband is tussen die eienskappe van die molekule vasgevang in 'n kristal en van dieselfde molekule in oplossing nie, is dit nie meer die geval indien daar na die gemeenskaplike eienskappe van 'n groot aantal van dieselfde tipe molekules of fragmente in die kristallyne toestand gekyk word nie. In hierdie geval is die kristalpakkingseffekte willekeurig en kanselleer mekaar uit sodat die X-straaldata vir 'n groot aantal gevalle as 'n model van die situasie in oplossing beskou kan word. Indien bogenoemde geld kan dit dus aanvaar word dat vry-furanose ringe in oplossing,

Skema 2.29

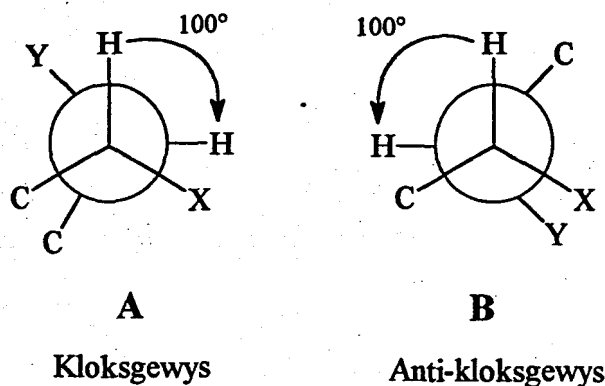


onafhanklik van hulle substitusiepatroon, in die afwesigheid van spesiale effekte, konformasies moet aanneem wat binne die gebiede aangedui in *Skema 2.28*. val. Altona en Sundaralingam verwys na die konformasies waarvoor $270^\circ \leq \phi \leq 360^\circ$ as tipe N-konformasies en na die waarvoor $0^\circ \leq \phi \leq 180^\circ$ as tipe S-konformasies.

Altona en Sundaralingam¹¹² en Haasnoot *et al.*¹⁰⁸ volg 'n benadering waar die waargenome visinale koppelingskonstantes van molekules in oplossing geïnterpreteer word i.t.v. 'n ewewig van konformasies uit die gebiede in *Skema 2.29*.

2.12 Interpretasie van ¹H-KMR-data van pirrolidien; bevestiging van struktuurtoekennings en bepaling van konformasies

Pachler se gemodifiseerde Karplus-vergelyking (vergelyking 2.4) is gebruik om J (HH') - ϕ (HH') kurwes vir elke HC-C'H' fragment van die ring met 'n verskillende substitusiepatroon te bereken. Die Huggins elektronegatiwiteite wat gebruik is, is $E_O = 1,30$; $E_N = 0,85$; en $E_C = 0,40$. Een van die probleme wat tegekom is by die toepassing van die Pachler-Karplus vergelyking is dat die bekende visinale koppelingskonstantes in 'n chirale sisteem met twee naasliggende chirale sentra nie afhanklik is van die absolute waarde van die dihedrale hoek nie, maar ook van die sin of teken van die dihedrale hoek, d.w.s. of die kleinste hoek vir visinale protone deur 'n kloksgewyse of anti-kloksgewyse rotasie verkry kan word. Dit beteken dat die koppelingskonstantes vir dihedrale hoeke tussen $0^\circ - 180^\circ$ (kloksgewys) in beginsel verskillend is van die dihedrale hoeke tussen $0^\circ - 180^\circ$ (anti-kloksgewys), m.a.w. die tussen $180^\circ - 360^\circ$ (kloksgewys).



Uit die skema is dit duidelik dat die konformasies A en B nie spieëlbeelde van mekaar is nie, maar wel 'n diastereoisomeriese verwantskap besit. Dit is duidelik dat in beginsel die Karplus-vergelyking vir $\phi = 0 - 360$ (kloksgewys) bereken moet word. Hieruit volg dat die verwantskap van die koppelingskonstantes met ϕ (0-180) ietwat verskil van die verwantskap van die koppelingskonstantes met ϕ (180-360).

Verder is die kurwe vir 'n RR-isomeer die spieëlbeeld van die ooreenkomstige SS-isomeer. Die kurwe ($\phi = 0 - 180$) van 'n RR-isomeer, is identies aan die kurwe ($\phi = 180 - 360$) van die ooreenkomstige SS-isomeer. Die verskille tussen die kurwes vir $\phi = 0 - 180$ en $\phi = 180 - 360$ is egter kleiner as die eksperimentele fout in die bepaling van die koppelingskonstantes (benaderd tot die eerste desimaal van die koppelingskonstantes). Derhalwe kan aanvaar word dat die eksperimentele fout vir die berekening van die koppelingskonstantes vir beide die RR- en SS-waardes identies is en dat die berekenings beperk kan word tot dehidrale hoeke tussen 0 en 180 (ongegag van die "sin" of teken - kloksgewys of anti-kloksgewys) van die dihedrale hoeke. Hierdie feit is klaarblyklik deur ander outeurs bv. Altona, sonder verduideliking as vertrekpunt in hul studies aanvaar.

Die berekende Pachler-Karplus-kurwes vir die verskillende moontlike twee-koolstof fragmente van die pirrolidienverbinding wat berei is word in die aanhangsel van die tesis vervat. Hierdie kurwes is voorts gebruik om die waargenome koppelingskonstantes van

die nuwe verbindings in verband te bring met moontlike dihedrale hoeke. Die resultate is in Tabel 2.7 opgesom.

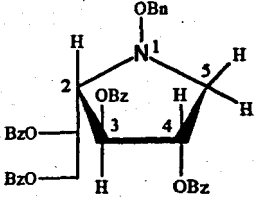
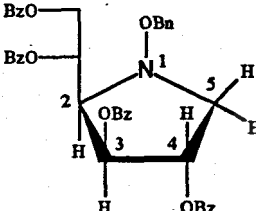
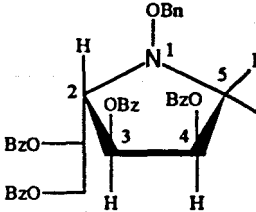
Vir die afleiding van 'n verkose konformasie(s) wat in ooreenstemming is met waargenome koppelingskonstantes is die volgende in gedagte gehou:

(i) 'n Stel dihedrale hoeke (die sg. self-konsekwente stel) word uit al die moontlike dihedrale hoeke gekies wat geometries implementeerbaar is.

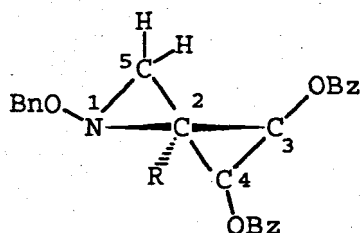
(ii) Aangesien die dihedrale hoeke wat vanaf 'n model afgelei kan word afhanklik is, nie net van die konformasie nie, maar ook van die amplitude van die distorsie vanuit die plat vlak, is meer aandag gegee aan die grootteordes van die dihedrale hoeke (d.w.s naby 0, 30, 60, 90, 120 ens.), eerder as die spesifieke waardes.

(iii) Dit is aanvaar dat weens die vinnige inversie van 'n sp^3 -stikstof¹¹³, die *N-O*-bensiëlgroep in enige konformasie verkieslik 'n pseudo-ekwatoriale posisie sal inneem *trans* van die substituent op C-2 waardeur 1,2- en 1,3-afstotende interaksies geminimiseer word. Hierdie situasie beperk die aantal moontlike konformasies van die verbindings en tree in 'n sekere sin as 'n anker op. Hier verskil die situasie dus drasties met die ooreenkomstige tetrahydrofurane en pirrolidiensisteme wat 'n baie groter konformasionele stabiliteit het.

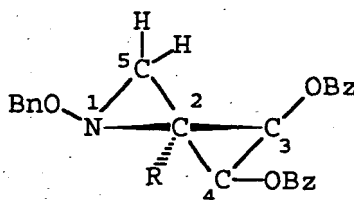
TABEL 2.7 Waargenome koppelingskonstantes en afgeleide dihedrale hoeke bereken volgens Pachler se gemodifiseerde Karplus vergelyking, en 'n selfkonsekwente stel vandihedrale hoeke (onderstreepte waardes).

 <p style="text-align: center;">2.25-B</p>		
BINDING:	J (HH') (Hz) Eksperimenteel	ϕ (HH') Berekende waardes
3, 2 (S;S)	5,72 Hz	35 / <u>132°</u>
3, 4 (S;S)	1,55 Hz	<u>88°</u> / 100°
4, 5a (S,S/R)	5,72 Hz	<u>45°</u> / 133°
4, 5b (S,S/R)	2,75 Hz	63° / <u>105°</u>
 <p style="text-align: center;">2.25-A</p>		
BINDING:	J (HH') (Hz) Eksperimenteel	ϕ (HH') Berekende waardes
3, 2 (S/R)	6,05 Hz	<u>40°</u> / 135°
3, 4 (S,S)	1,40 Hz	<u>90°</u> / 90°
4, 5a (S,S/R)	5,87 Hz	<u>36°</u> / 125°
4, 5b (S,S/R)	4,60 Hz	<u>59°</u> / 124°
 <p style="text-align: center;">2.25-D</p>		
BINDING:	J (HH') (Hz) Eksperimenteel	ϕ (HH') Berekende waardes
3, 2 (S,S)	6,34 Hz	30° / <u>135°</u>
3, 4 (S/R)	6,34 Hz	<u>25°</u> / 136°
4, 5a (R,S/R)	5,73 Hz	45° / <u>140°</u>
4, 5b (R,S/R)	6,62 Hz	<u>27°</u> / 135°

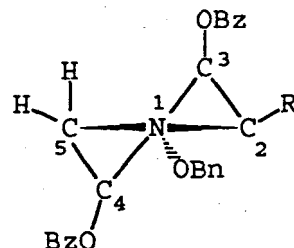
Op grond van hierdie realistiese aanamens en voorwaardes is vir elke verbinding 'n stel self-konsekvente dihedrale hoeke geïdentifiseer soos aangedui in Tabel 2.7. Hieruit volg dat die drie pirrolidienverbindings die verkose konformasies 5T_4 (vir 2.28-B), 3T_4 (vir 2.28-D) en 5T_4 (vir 2.28-A) besit.

 5T_4

2.28-B

 5T_4

2.28-D

 3T_4

2.28-A

R = Syketting

Op grond van die afleidings wil dit voorkom of die dominante interaksies wat die konformasies van die verbinding bepaal, die van die groot bensoaatgroepe op posisies 3 en 4 is. In die konformasie wat verkies word is hierdie groepe op die maksimale afstand van mekaar moontlik sodat ongunstige dipool-dipool interaksies geminimiseer kan word op so 'n wyse dat geen ander interaksies daardeur verhoog word nie. Die feit dat die koppelingskonstantes in elke geval eenduidig met 'n spesifieke konformasie in verband gebring kan word is 'n onafhanklike aanduiding dat die stereochemie van die drie nuwe pirrolidienverbindings korrek toegeken is.

In hierdie afdeling is aangetoon dat, onderhewig aan sekere voorwaardes, dit wel moontlik is om die verkose konformasies van die *N*-alkoksi-gesubstitueerde pirrolidien af te lei op grond van koppelingskonstantes en 'n gemodifiseerde Karplus-vergelyking. Die resultate

dui die beperkte konformasionele beweeglikheid van hierdie verbindings aan in vergelyking met ooreenkomstige tetrahidrofuraan en pirrolidiensisteme. Dit is egter ook interessant om daarop te let dat soos in die lg. gevalle, skewe-konformasies (T-konformasies) bo koevertkonformasies (E-konformasies) verkies word.



UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

HOOFSTUK 3

EKSPERIMENTEEL

Alle reaksies is onder anhidriese kondisies met positiewe stikstofdruk in uitgevlamde glasapparaat uitgevoer. Kamertemperatuur verwys na *ca.* 22-25° C. Alle oplosmiddels wat in reaksies, of vir chromatografie gebruik is, is vooraf gedroog deur dit vanaf geskikte droogmiddels te distilleer. Die volgende droogmiddels is gebruik:

Natrium met bensofenoon as indikator vir diëtleter, tetrahidrofuraan, benseen, toluen en triëtielamien.

Bariumoksied vir piridien.

Fosforpentoksied vir chloroform, dichloormetaan en heksaan.

Anhidriese kaliumkarbonaat vir etielasetaat.

Magnesium vir alkohole.

Vaste stowwe is oomag by verhoogde temperatuur onder hoogvakuum gedroog voor gebruik en vloeistowwe is oor molekulêre siwwe gedroog.

Infrarooispektra is opgeneem met Perkin Elmer 297 of Perkin Elmer 841 infrarooispektrometers vir *ca.* 40 mg/ml oplossings in chloroform, tensy anders vermeld.

Karakteristieke absorbansies word in terme van die golfgetal aangegee.

¹H- en ¹³C-KMR-spektra is opgeneem met die volgende apparate:

Varian VXR 200

Bruker 500 MHz

Deuteriochloroform, met tetrametielsilaan as interne standaard, is as oplosmiddel gebruik tensy dit anders aangedui word. Chemiese verskuiwings word vanaf TMS gemeet en aangegee in dele per miljoen.

Die volgende afkortings word vir die multiplisiteit van seine gebruik:

- s singlet
- d doeblet
- dd doeblet van doeblette
- t triplet
- dt doeblet van triplete
- k kwartet
- m multiplet

Massaspektra is opgeneem met 'n Finnigan-Matt 8200 massaspektrometer en slegs die belangrikste pieke word aangegee.

Smeltpunte van kristallyne verbindings is m.b.v. 'n Kolfer-warmplaatapparaat bepaal en is ongekorrigeerd. Optiese rotasies is m.b.v. 'n Perkin Elmer 141 polarimeter bepaal vir chloroformoplossings in 'n 1 cm^3 sel oor 'n padlengte van 1 cm. Die konsentrasie van oplossings word as aantal mg per ml aangegee.



1,2,3,4,6-Penta-O-bensoïel- β -D-glukopiranoose (2.1)

D-Glukose (4g; 22,2 mmol) is in droë piridien (40 ml) opgelos en by 100° C vir 30 min. verhit. Bensoïelchloried (15,9 ml; 137,6 mmol) is drupsgewys tydens afkoeling bygevoeg en die reaksiemengsel is vervolgens vir 1 uur by 60° C verhit. Die reaksiemengsel is met water (15 ml) verdun waarna dit na 'n tydperk van 10 min. op yswater (200 ml) gegiet is. Die resulterende pasta is geknie en kristallisasie het oornag plaasgevind. Die onsuiver kristalle is vir 6 uur in metanol geweek, gefiltreer, waarna herkristallisasie uit 10 dele asynsuur, suiwer pentabensoïel- β -D-glukopiranoose (2.1) (14,2g; 20,2 mmol; 90%) gelewer het.

SMPT : 189-191° C (lit. smpt. 186-188°C ⁵⁴)

$[\alpha]_D^{22}$: + 24,1° (c = 2,6)

IR : ν_{maks} 1745 (ester) cm⁻¹

KMR ¹H : δ 8,01 (10H, m, orto arom. H's)
 7,40 (15H, m, meta- en para arom. H's)
 6,31 (1H, d, $J_{1,2} = 8$ Hz, H-1)
 6,05 (1H, dd, $J_{3,4} = J_{3,2} = 9,3$ Hz, H-3)
 5,86 (1H, dd, $J_{1,2} = 7,9$ en $J_{2,3} = 9,1$ Hz, H-2)
 5,82 (1H, dd, $J_{3,4} = J_{4,5} = 9,4$ Hz, H-4)
 4,64 (1H, dd, $J_{5,6a} = 2,6$ en $J_{6a,6b} = 12,2$ Hz, H-6a)
 4,53 (1H, dd, $J_{5,6b} = 6,1$ en $J_{6a,6b} = 12,2$ Hz, H-6b)
 4,42 (1H, m, H-5)

KMR ¹³C : δ 166,6 (5C, 5 \times s, 5 \times C(O)Ph)
 133,4 (5C, 5 \times s, 5 \times ipso arom. C's)
 129,7 (10C, 5 \times d, 10 \times orto arom. C's)
 128,3 (15C, 15 \times d, meta- en para arom. C's)
 92,7 (1C, d, C-1)

	73,2	(1C, d, C-5)
	72,9	(1C, d, C-3)
	70,9	(1C, d, C-2)
	69,1	(1C, d, C-4)
	62,7	(1C, t, C-6)
MS	:	m/z
		595 ([M-PhCO] ⁺ , 2%)
		474 ([M-(Bz + BzO)] ⁺ , 4%)
		428 ([M-(BzOH + BzO-CHO)] ⁺ , 60%)
		105 ([Bz] ⁺ , 100%)

1,2,3,4,6-Penta-O-bensoïel-β-D-mannopiranoose (2.4)

Anhidriese D-mannose (5g; 27,8 mmol) is in droë piridien (30 ml) opgelos en by 70° C vir 30 min. verhit. Bensoïelchloried (30 ml) is drupsgewys bygevoeg oor 'n tydperk van 1 uur en die reaksiemengsel is vervolgens vir 2 uur by 70° C verhit. Die reaksiemengsel is verdun deur chloroform (80 ml) daarby te voeg. Die piridien is verwyder deur die oplossing met 3N swaelsuur (2 × 60 ml) te was waarna dit met 'n 5% natriumbikarbonaatoplossing (3 × 50 ml) en water (60 ml) gewas is. Konsentrasie en kristallisatie uit metanol gevolg deur herkristallisatie uit dieselfde oplosmiddel, het suiwer pentabensoïel-β-D-mannopiranoose (2.4) (18,5g; 26,4 mmol; 94%) gelewer.

SMPT	:	151-153° C (lit. smpt. 151-152° C ⁵⁴)
[α]_D²²	:	-34,2° (c = 2,2)
IR	:	ν_{maks} 1744 (ester) cm ⁻¹
KMR ¹H	:	δ 8,08 (6H, m, orto arom. H's)
		7,93 (4H, m, orto arom. H's)
		7,37 (15H, m, meta- en para arom. H's)

		6,63 (1H, d, $J_{1,2} = 2,1$ Hz, H-1)
		6,27 (1H, dd, $J_{3,4} = J_{4,5} = 10$ Hz, H-4)
		6,07 (1H, dd, $J_{3,4} = 10,2$ en $J_{3,2} = 3,3$ Hz, H-3)
		5,92 (1H, dd, $J_{2,3} = 3,2$ en $J_{2,1} = 2,1$ Hz, H-2)
		4,72 (1H, dd, $J_{6a,6b} = 12,1$ en $J_{6a,5} = 2,5$ Hz, H-6a)
		4,59 (1H, m, H-5)
		4,47 (1H, dd, $J_{6a,6b} = 12,1$ en $J_{6b,5} = 3,6$ Hz, H-6b)
KMR ^{13}C :	δ	165,5 (5C, $5 \times \text{s}$, $5 \times \text{C}(\text{O})\text{Ph}$)
		133,4 (5C, $5 \times \text{s}$, $5 \times \text{ipso arom. C's}$)
		129,8 (10C, $10 \times \text{d}$, $10 \times \text{orto arom. C's}$)
		128,4 (15C, $15 \times \text{d}$, meta- en para arom. C's)
		91,5 (1C, d, C-1)
		71,3 (1C, d, C-5)
		70,0 (1C, d, C-3)
		69,5 (1C, d, C-2)
		66,3 (1C, d, C-4)
		62,4 (1C, t, C-6)
MS :	m/z	595 ($[\text{M-BzO}]^+$, 9%)
		579 ($[\text{M-BzO}]^+$, 30%)
		474 ($[\text{M-(BzO + Bz)}]^+$, 12%)
		105 ($[\text{Bz}]^+$, 100%)

UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

1,2,3,4,6-Penta-O-bensoël- α -D-galaktopiranosose (2.7)

Anhidriese D-galaktose (5g; 27,8 mmol) is stadig by 'n mengsel van piridien (29 ml), bensoëlchloried (25 ml) en chloroform (25 ml) gevoeg sodat die temperatuur nie bokant 35°C gestyg het nie. Nadat die suiker opgelos het, is die reaksiemengsel vir 1 uur by kamertemperatuur, en daarna vir 20 uur by 5°C geroer. Die reaksiemengsel is verdun

deur chloroform (100 ml) daarby te voeg. Die piridien is verwyder deur die oplossing met 3N swaelsuur (2×60 ml) te was waarna dit met 'n 5% natriumbikarbonaatoplossing (3×50 ml) en water (60 ml) gewas is. Konsentrasie en kristallasie uit metanol gevolg deur herkristallasie uit dieselfde oplosmiddel, het suiwer pentabensoïel- α -D-galaktose (2.7) (17,9g; 25,5 mmol; 91%) gelewer.

- SMPT** : 158-159° C (lit. smpt. 161-162°C ⁵⁵)
- $[\alpha]_D^{22}$** : +187,3° (c = 1)
- IR** : ν_{maks} 1751 (ester) cm^{-1}
- KMR ¹H** : δ 8,02 (10H, m, orto arom. H's)
 7,50 (15H, m, meta- en para arom. H's)
 6,98 (1H, d, $J_{1,2} = 3,5$ Hz, H-1)
 6,15 (2H, m, H-3 en H-4)
 6,10 (1H, dd, $J_{1,2} = 3,5$ en $J_{2,3} = 11,0$ Hz, H-2)
 4,85 (1H, m, H-5)
 4,64 (1H, dd, $J_{5,6a} = 6,4$ en $J_{6a,6b} = 11,2$ Hz, H-6a)
 4,53 (1H, dd, $J_{5,6b} = 6,8$ en $J_{6a,6b} = 11,2$ Hz, H-6b)
- KMR ¹³C** : δ 165,6 (5C, $5 \times$ s, $5 \times$ C(O)Ph)
 133,6 (5C, $5 \times$ s, $5 \times$ ipso arom. C's)
 129,3 (10C, $10 \times$ d, $10 \times$ orto arom. C's)
 128,3 (15C, $15 \times$ d, meta- en para arom. C's)
 90,7 (1C, d, C-1)
 69,4 (1C, d, C-5)
 68,5 (1C, d, C-3)
 67,7 (1C, d, C-4)
 61,8 (1C, d, C-2)
 60,8 (1C, k, C-6)

MS	:	m/z	595 ([M-Bz] ⁺ , 1%)
			579 ([M-BzO] ⁺ , 2%)
			428 ([M-(BzOH + BzO-CHO)] ⁺ , 26%)
			105 ([Bz] ⁺ , 100%)

1,2,3,4-Tetra-O-bensoël-(α ; β)-L-rhamnopyranose (2.10)

L-Rhamnose (4g; 24,4 mmol) is in droë piridien (30 ml) opgelos en by 45° C verhit vir 1 uur. Bensoëlchloried (14,7 ml) is drupsgewys oor 'n tydperk van 2 uur bygevoeg en die reaksiemengsel is vervolgens vir 20 uur by 45° C verhit. Die reaksiemengsel is met water (10 ml) verdun waarna dit na 'n tydperk van 10 min. op yswater (100 ml) gegiet is. Die resulterende pasta is geknie en kristallisatie het oornag plaasgevind. Die onsuiver kristalle is vir 2 ure in metanol geweek, gefiltreer, waarna herkristallisatie uit dieselfde oplosmiddel, suiwer tetrabensoël-(α ; β)-L-rhamnopyranose (2.10) (12,4g; 21,4 mmol; 87,6%) gelewer het.



UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

SMPT	:	87° - 88° C
$[\alpha]_D^{22}$:	-39,9° (c = 2,6)
IR	:	ν_{maks} 1745 (ester) cm ⁻¹
KMR ¹ H	:	δ 8,15 (2H, m, orto arom. H's)
		7,95 (6H, m, orto arom. H's)
		7,50 (7H, m, meta- en para arom. H's)
		7,37 (8H, m, meta- en para arom. H's)
		6,35 (1H, d, $J_{1,2} = 1,7$ Hz, H-1)
		6,08 (1H, dd, $J_{2,1} = 1,8$ en $J_{2,3} = 2,4$ Hz, H-2)
		5,73 (2H, m, H-3 en H-4)
		4,09 (1H, m, H-5)
		1,49 (3H, d, $J_{5,\text{CH}_3} = 6,2$ Hz, CH ₃)

KMR ^{13}C	:	δ	166,5 (4C, 4 \times s, 4 \times $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{Ph}$)
			134,4 (4C, 4 \times s, 4 \times ipso arom. C's)
			130,8 (8C, 8 \times d, 8 \times orto arom. C's)
			129,5 (12C, 12 \times d, meta- en para arom. C's)
			92,1 (1C, d, C-1)
			72,7 (1C, d, C-2)
			72,3 (1C, d, C-4)
			72,1 (1C, d, C-3)
			70,5 (1C, d, C-5)
			18,6 (1C, k, $\sim\text{CH}_3$)

MS	:	m/z	475 ($[\text{M}-\text{Bz}]^+$, 9%)
			459 ($[\text{M}-\text{BzO}]^+$, 17%)
			354 ($[\text{M}-\text{BzO}-\text{Bz}]^+$, 33%)
			105 ($[\text{Bz}]^+$, 100%)

UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

2,3,4,6-Tetra-O-bensoïel- α -D-glukopiranosielbromied (2.2)

'n Oplossing van pentabensoïel- β -D-glukopiranosie (2.1) (6g; 8,6 mmol) in etileendichloried (8 ml) is by kamertemperatuur met 'n versadigde oplossing van waterstofbromied in asynsuur (6,2 ml; 4 \times oormaat) behandel. Na 2 uur is die reaksiemengsel met toluen verdun waarna die toluen *in vacuo* verwyder is. Die toluen-behandeling is herhaal waarna die ru-produk in eter opgelos is. Konsentrasie en herkristallisatie uit eter (50 ml) en heksaan (75 ml) by 0° C het 2.2 (5,1g; 7,7 mmol; 89%) gelewer.

SMPT	:	129-130° C
$[\alpha]_D^{22}$:	+123,1° (c = 2,1)
IR	:	ν_{maks} 1740 (ester), 634 (C-Br) cm^{-1}

KMR ¹H :	δ	7,97 (8H, m, orto arom. H's)
		7,40 (12H, m, meta- en para arom. H's)
		6,86 (1H, d, $J_{1,2} = 3,9$ Hz, H-1)
		6,25 (1H, dd, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9,8$ Hz, H-3)
		5,80 (1H, dd, $J_{3,4} = J_{4,5} = 9,9$ Hz, H-4)
		5,31 (1H, dd, $J_{2,1} = 4,0$ en $J_{2,3} = 9,9$ Hz, H-2)
		4,75 (1H, m, H-5)
		4,67 (1H, dd, $J_{6a,6b} = 12,5$ en $J_{6a,5} = 2,1$ Hz, H-6a)
		4,52 (1H, dd, $J_{6a,6b} = 12,5$ en $J_{6b,5} = 4,8$ Hz, H-6b)
		KMR ¹³C :
133,4 (4C, 4 × s, 4 × ipso arom C's)		
129,8 (8C, 4 × d, 8 × orto arom C's)		
128,4 (12C, 8 × d, 12 × meta- en para arom C's)		
86,9 (1C, d, C-1)		
72,7 (1C, d, C-5)		
71,5 (1C, d, C-3)		
70,7 (1C, d, C-4)		
68,1 (1C, d, C-2)		
61,9 (1C, t, C-6)		
MS :	m/z	579 ([M-Br] ⁺ , 30%)
		457 ([M-(BzOH + Br)] ⁺ , 4%)
		335 ([M-(2BzOH + Br)] ⁺ , 33%)
		231 ([M-(BzO + BzOH + Bz + Br)] ⁺ , 19%)
		122 ([BzOH] ⁺ , 40%)
		105 ([Bz] ⁺ , 100%)

2,3,4,6-Tetra-O-bensoël- α -D-manopiranosielbromied (2.5)

'n Oplossing van pentabensoël- β -D-mannopiranosie (2.4) (6g; 8,64 mmol) in etileendichloried (15 ml) is by kamertemperatuur met 'n versadigde oplossing van waterstofbromied in asynsuur (6,2 ml; 4 \times oormaat) behandel. Na 2 uur is die reaksiemengsel met toluen verdun waarna die toluen *in vacuo* verwyder is. Die toluen-behandeling is herhaal waarna die ru-produk in eter opgelos is. Konsentrasie en herkristallisatie uit eter (50 ml) en heksaan (75 ml) by 0° C het 2.5 (4,65g; 7,05 mmol; 87%) gelewer.

SMPT : 151 - 152° C

$[\alpha]_D^{22}$: +11,7° (c = 2,8)

IR : ν_{maks} 1742 (ester), 636 (C-Br) cm^{-1}

KMR ^1H : δ 8,07 (6H, m, orto arom. H's)
 7,80 (2H, m, orto arom. H's)
 7,45 (10H, m, meta- en para arom. H's)
 7,25 (2H, m, para arom. H's)
 6,57 (1H, d, $J_{1,2} = 1,5$ Hz, H-1)
 6,31 (1H, dd, $J_{3,2} = 3,2$ en $J_{3,4} = 9,6$ Hz, H-3)
 6,23 (1H, dd, $J_{3,4} = J_{4,5} = 10,1$ Hz, H-4)
 5,90 (1H, dd, $J_{2,1} = 1,6$ en $J_{2,3} = 3,2$ Hz, H-2)
 4,75 (1H, dd, $J_{5,6a} = 2,4$ en $J_{6a,6b} = 12,1$ Hz, H-6a)
 4,63 (1H, m, H-5)
 4,54 (1H, dd, $J_{5,6b} = 3,6$ en $J_{6a,6b} = 12,1$ Hz, H-6b)

KMR ^{13}C : δ 165,3 (1C, 4 \times s, 4 \times $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{Ph}$)
 133,7 (4C, 4 \times s, 4 \times ipso arom. C's)
 129,8 (8C, 8 \times d, 8 \times orto arom. C's)

	128,4 (12C, 12 × d, meta en para arom. C's)
	83,3 (1C, d, C-1)
	73,1 (1C, d, C-5)
	73,0 (1C, d, C-3)
	69,1 (1C, d, C-4)
	66,1 (1C, d, C-2)
	61,8 (1C, t, C-6)
MS	: m/z 579 ([M-Br] ⁺ , 15%)
	457 ([M-(BzOH + Br)] ⁺ , 2%)
	122 ([BzOH] ⁺ , 59%)
	105 ([Bz] ⁺ , 100%)

2,3,4,6-Tetra-O-bensoïel- α -D-galaktopiranosielbromied (2.8)

'n Oplossing van pentabensoïel- β -D-galaktopiranosie (2.7) (5g; 7,15 mmol) in etileendichloried (45 ml) is by kamertemperatuur met 'n versadigde oplossing van waterstofbromied in asynsuur (5,5 ml; 4 × oormaat) behandel. Na 3 uur is die reaksiemengsel verdun met toluen waarna die toluen *in vacuo* verwyder is. Die toluen-behandeling is herhaal waarna die ru-produk in eter opgelos is. Konsentrasie en herkristallisatie uit eter (45 ml) en heksaan (65 ml) by 0° C het 2.8 (4,2g; 6,35 mmol; 89%) gelewer.

SMPT	: 110-112° C
$[\alpha]_D^{22}$: + 52,9° (c = 1,2)
IR	: ν_{maks} 1755 (ester), 640 (C-Br) cm ⁻¹
KMR ¹ H	: δ 7,97 (8H, m, orto arom. H's)
	7,40 (12H, m, meta- en para arom. H's)
	6,98 (1H, d, J _{1,2} = 3,9 Hz, H-1)

6,30 (1H, dd, $J_{2,3} = 10,2$ en $J_{3,4} = 4,3$ Hz, H-3)
 6,13 (1H, dd, $J_{3,4} = 3,4$ en $J_{4,5} = 1,3$ Hz, H-4)
 5,31 (1H, dd, $J_{1,2} = 3,9$ en $J_{2,3} = 10,2$ Hz, H-2)
 4,93 (1H, m, H-5)
 4,64 (1H, dd, $J_{5,6a} = 6,6$ en $J_{6a,6b} = 11,6$ Hz, H-6a)
 4,47 (1H, dd, $J_{5,6b} = 6,1$ en $J_{6a,6b} = 11,6$ Hz, H-6b)

KMR ^{13}C : δ 165,4 (4C, 4 \times s, 4 \times $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{Ph}$)
 133,6 (4C, 4 \times s, 4 \times ipso arom. C's)
 129,3 (8C, 8 \times d, 8 \times orto arom. C's)
 128,3 (12C, 12 \times d, meta- en para arom C's)
 88,3 (1C, d, C-1)
 71,9 (1C, d, C-5)
 68,9 (1C, d, C-3)
 68,6 (1C, d, C-4)
 68,1 (1C, d, C-2)
 61,6 (1C, t, C-6)

MS : m/z 595 ($[\text{M-Bz}]^+$, 0,8%)
 122 ($[\text{BzOH}]^+$, 98%)
 105 ($[\text{Bz}]^+$, 100%)

2,3,4-Tri-*O*-bensoïel- α -L-rhamnopyranosielbromied (2.11)

'n Oplossing van tetrabensoïel-(α,β)-L-rhamnopyranose (2.11) (4g; 6,89 mmol) in etileendichloried (30 ml) is by kamertemperatuur met 'n versadigde oplossing van waterstofbromied in asynsuur (5,1 ml; 4 \times oormaat) behandel. Na 6 uur is die reaksiemengsel verdun met toluen waana die toluen *in vacuo* verwyder is. Die toluen-behandeling is herhaal waarna die ru-produk in eter opgelos is. Konsentrasie en

herkristallisasie uit eter (30 ml) en heksaan (70 ml) by 0° C het 2.11 (3,2g; 5,8 mmol; 84%) gelewer.

SMPT	:	157° - 159° C
$[\alpha]_D^{22}$:	+ 40,1° (c = 1,8)
IR	:	ν_{maks} 1749 (ester), 641 (C-Br) cm^{-1}
KMR ^1H	:	δ 8,10 (4H, m, orto arom. H's) 7,97 (2H, d, orto arom. H's) 7,51 (7H, m, meta- en para arom. H's) 7,29 (2H, m, para arom. H's) 6,54 (1H, d, $J_{1,2} = 1,72$ Hz, H-1) 6,21 (1H, dd, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10,2$ Hz, H-3) 5,87 (1H, dd, $J_{1,2} = 1,72$ en $J_{2,3} = 3,4$ Hz, H-2) 5,82 (1H, dd, $J_{3,4} = J_{4,5} = 10,1$ Hz, H-4) 4,44 (1H, m, H-5) 1,44 (3H, d, $J_{5,\text{CH}_3} = 6,2$ Hz, ~CH ₃)
KMR ^{13}C	:	δ 165,7 (3C, 3 × s, 3 × $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{Ph}$) 133,7 (3C, 3 × s, 3 × ipso arom. C's) 129,8 (6C, 6 × d, 6 × orto arom. C's) 128,5 (9C, 6 × d, meta- en para arom. C's) 83,9 (1C, d, C-1) 73,5 (1C, d, C-3) 71,5 (1C, d, C-4) 71,1 (1C, d, C-2) 68,9 (1C, d, C-5) 17,3 (1C, k, CH ₃)
MS	:	m/z 459 ($[\text{M}-\text{Br}]^+$, 4%)

354 ([M-(Bz + Br)]⁺, 8%)105 ([Bz]⁺, 100%)**2,3,4,6-Tetra-O-bensoïel- α -D-glukopiranose (2.3)**

By 'n yskoue oplossing van (2.2) (4g; 6,06 mmol; 1 ekwivalent) in asetoon (20 ml) is 0,5 ml water en vars-bereide silwerkarbonaat* (3,34g; 12,12 mmol; 2 ekwivalente) oor 'n tydperk van 15 minute bygevoeg. Die reaksiemengsel is meganies vir 4 uur geroer todat geen CO₂ meer afgekom het nie waarna dit verhit (50° - 60° C) en filtreer is. Die silwersoute is met droë asetoon (5 ml) gewas, oorgedra na 'n fles, verhit in asetoon (5 ml), gefiltreer en weer met droë asetoon (5 ml) gewas. Die gekombineerde filtrate is gekonsentreer en kolomchromatografie (heksaan-etielasetaat; 3:1) het 'n suiwer anomere mengsel (α,β ; 3:1) van 2,3,4,6-tetra-O-bensoïel-D-glukopiranose (2.3) (2,7g; 4,54 mmol; 75%) gelewer.



UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

* Die silwerkarbonaat is vars berei en fyn gemaal voor gebruik. Die bereiding van silwerkarbonaat behels die stadige byvoeging van natriumkarbonaat (10,6 g in 120 ml water) oor 'n tydperk van 10 minute by 'n effense oormaat silwernitrat (34,4g in 400 ml water). Die reaksiemengsel is vir 30 minute heftig geroer waarna die silwerkarbonaat afgefiltreer en lugdroog gesuig is. Die eksperiment is in verdoofde lig uitgevoer.

$[\alpha]_D^{22}$: +120,2° (c = 1)

IR : ν_{maks} 1743 (ester) cm⁻¹

KMR ¹H : δ 7,94 (8H, m, orto arom. H's)

7,38 (12H, m, meta- en para arom. H's)

6,24 (1H, dd, $J_{3,2} = J_{3,4} = 10$ Hz, H-3)

5,74 (1H, dd, $J_{3,4} = J_{4,5} = 10$ Hz, H-4)

5,70 (1H, dd, $J_{1,2} = J_{1,\text{OH}} = 3,3$ Hz, H-1)
 5,32 (1H, dd, $J_{2,1} = 3,6$ en $J_{2,3} = 10$ Hz, H-2)
 4,69 (1H, m, H-5)
 4,63 (1H, dd, $J_{6a,6b} = 11,9$ en $J_{6a,5} = 2,4$ Hz, H-6a)
 4,45 (1H, dd, $J_{6a,6b} = 11,9$ en $J_{6b,5} = 4,4$ Hz, H-6b)
 3,37 (1H, d, $J_{1,\text{OH}} = 3,4$ Hz, ~OH)

KMR ^{13}C : δ 165,8 (4C, 4 \times s, 4 \times $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{Ph}$)
 133,5 (4C, 4 \times s, 4 \times ipso arom. C's)
 129,9 (8C, 4 \times d, 8 \times orto arom. C's)
 128,4 (12C, 8 \times d, meta- en para arom. C's)
 90,5 (1C, d, C-1)
 72,3 (1C, d, C-5)
 70,2 (1C, d, C-3)
 69,5 (1C, d, C-2)
 67,9 (1C, d, C-4)
 62,9 (1C, t, C-6)

MS : m/z 579 ($[\text{M}-\text{OH}]^+$, 3%)
 474 ($[\text{M}-(\text{Bz} + \text{OH})]^+$, 2%)
 369 ($[\text{M}-(2\text{Bz} + \text{OH})]^+$, 6%)
 122 ($[\text{BzOH}]^+$, 20%)
 105 ($[\text{Bz}]^+$, 100%)

2,3,4,6-Tetra-O-bensoiel- α -D-mannopiranoose (2.6)

By 'n yskoue oplossing van (2.5) (4g; 6,06 mmol; 1 ekw) in aseton (20 ml) is 0,5 ml water en varsbereide silwerkarbonaat* (3,34g; 12,12 mmol; 2 ekw) oor 'n tydperk van 15 min. bygevoeg. Die reaksiemengsel is meganies vir 4 uur geroer todat geen CO_2 meer afgekom het nie waarna dit verhit ($50^\circ - 60^\circ \text{C}$) en filtreer is. Die silwersoute is met droë

asetoon (5 ml) gewas, oorgedra na 'n fles, verhit in asetoon (5 ml), gefiltreer en weer met droë asetoon (5 ml) gewas. Die gekombineerde filtrate is gekonsentreer en kolomchromatografie (heksaan-etielasetaat; 3:1) het 'n suiwer anomere mengsel van 2,3,4,6-tetra-*O*-bensoïel-*D*-mannopiranos (2.6) (2,52g; 4,81 mmol; 71%) gelewer.

* Silwerkarbonaat is berei soos voorheen beskryf

$[\alpha]_D^{22}$: +102° (c = 1,3)

IR : ν_{maks} 1748 (ester) cm^{-1}

KMR ^1H : δ 7,92 (8H, m, orto arom. H's)
 7,35 (12H, m, meta- en para arom. H's)
 6,16 (1H, dd, $J_{4,3} = J_{4,5} = 9,8$ Hz, H-4)
 6,01 (1H, dd, $J_{3,4} = 9,8$ en $J_{3,2} = 3,2$ Hz, H-3)
 5,74 (1H, dd, $J_{2,3} = 3,2$ en $J_{2,1} = 1,9$ Hz, H-2)
 5,52 (1H, d, $J_{1,2} = 1,9$ Hz, H-1)
 4,77 (1H, dd, $J_{6a,6b} = 11,9$ en $J_{6a,5} = 2,7$ Hz, H-6a)
 4,63 (1H, m, H-5)
 4,46 (1H, dd, $J_{6b,6a} = 11,9$ en $J_{6b,5} = 3,6$ Hz, H-6b)
 3,75 (1H, breë sein, ~OH)

KMR ^{13}C : δ 165,5 (4C, 4 × s, 4 × $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{Ph}$)
 133,4 (4C, 4 × s, 4 × ipso arom. C's)
 129,8 (8C, 8 × d, 8 × orto arom. C's)
 128,3 (12C, 12 × d, meta- en para arom. C's)
 92,4 (1C, d, C-1)
 70,9 (1C, d, C-5)
 69,8 (1C, d, C-3)
 68,9 (1C, d, C-4)

	67,1 (1C, d, C-2)
	62,8 (1C, t, C-6)
MS	: m/z 579 ([M-OH] ⁺ , 20%)
	352 ([M-(BzO + Bz + OH)] ⁺ , 2%)
	231 ([M-(2BzO + Bz + OH)] ⁺ , 10%)
	105 ([Bz] ⁺ , 100%)

2,3,4,6-Tetra-O-bensoïel- α -D-galaktopiranoose (2.9)

By 'n yskoue oplossing van (2.8) (4g; 6,06 mmol; 1 ekw) in droë aetoon (20 ml) is 0,5 ml water en varsbereide silwerkarbonaat* (3,34g; 12,12 mmol; 2 ekw) oor 'n tydperk van 15 min bygevoeg. Die reaksiemengsel is meganies vir 4 uur geroer todat geen CO₂ meer afgekom het nie waarna dit verhit (50° - 60° C) en filtreer is. Die silwersoute is met droë asetoon (5 ml) gewas, oorgedra na 'n fles, verhit in asetoon (5 ml), gefiltreer en weer met droë asetoon (5 ml) gewas. Die gekombineerde filtrate is gekonsentreer en kolomchromatografie (heksaan-etielasetaat; 3:1) het suiwer 2,3,4,6-tetra-O-bensoïel-D-galaktopiranoose (2.9) (2,56g; 4,3 mmol; 71%) as 'n anomere mengsel gelewer.

* Silwerkarbonaat is berei soos voorheen beskryf.

SMPT	: 198° - 200° C
$[\alpha]_D^{22}$: +177,6° (c = 1,1)
IR	: ν_{maks} 1740(ester) cm ⁻¹
KMR ¹ H	: δ 8,00 (10H, m, orto arom. H's)
	7,45 (15H, m, meta- en para arom. H's)
	6,05 (2H, m, H-3 en H-4)
	5,83 (1H, d, J _{1,2} = 3,4 Hz, H-1)
	5,71 (1H, dd, J _{1,2} = 3,4 en J _{2,3} = 6,9 Hz, H-2)

		4,86 (1H, m, H-5)
		4,64 (1H, dd, $J_{5,6a} = 6,2$ en $J_{6a,6b} = 11,3$ Hz, H-6a)
		4,53 (1H, dd, $J_{5,6b} = 6,6$ en $J_{6a,6b} = 11,3$ Hz, H-6b)
KMR ^{13}C	δ	166,1 (4C, 4 \times s, 4 \times C(O)Ph)
		133,3 (4C, 4 \times s, 4 \times ipso arom. C's)
		129,8 (8C, 8 \times d, 8 \times orto arom. C's)
		128,4 (12C, 12 \times d, meta- en para arom. C's)
		90,9 (1C, d, C-1)
		69,9 (1C, d, C-5)
		69,3 (1C, d, C-3)
		68,1 (1C, d, C-4)
		66,7 (1C, d, C-2)
		62,4 (1C, k, C-6)
MS	m/z	579 ([M-OH] $^+$, 2%)
		474 ([M-BzOH] $^+$, 1%)
		428 ([M-(BzOH + BzO-CHO + OH)] $^+$, 2%)
		352 ([M-(2BzOH)] $^+$, 1%)
		230 ([M-(3BzOH)] $^+$, 9%)

2,3,4-Tri-O-bensoïel- α -L-rhamnopyranose (2.12)

By 'n yskoue oplossing van (2.11) (3g; 5,57 mmol; 1 ekw) in aseton (20 ml) is 0,5 ml water en varsbereide silwerkarbonaat* (3,07g; 11,14 mmol; 2 ekw) oor 'n tydperk van 15 min bygevoeg. Die reaksiemengsel is meganies vir 4 uur geroer todat geen CO₂ meer afgekom het nie waarna dit verhit (50° - 60° C) en filtreer is. Die silwersoute is met aseton (5 ml) gewas, oorgedra na 'n fles, verhit in aseton (5 ml), gefiltreer en weer met droë aseton (5 ml) gewas. Die gekombineerde filtrate is gekonsentreer en kolomchromatografie (heksaan-etielasetaat; 4:1) het 'n suiwer anomere mengsel (α : β ;

3:1) van 2,3,4-tera-*O*-bensoïel-L-rhamnopyranose (2.12) (2,19g; 3,9 mmol; 71%) gelewer.

* Silwerkarbonaat is berei soos voorheen beskryf.

SMPT	:	204° - 205° C
$[\alpha]_D^{22}$:	+122° (c = 1,25)
IR	:	ν_{maks} 1743 (ester) cm^{-1}
KMR ^1H	:	δ 8,13 (2H, d, orto arom. H's) 8,02 (2H, d, orto arom. H's) 7,98 (2H, d, orto arom. H's) 7,65 (1H, t, para arom. H) 7,45 (7H, m, meta- en para arom H's) 7,25 (2H, t, para arom. H's) 5,91 (1H, dd, $J_{3,2} = 3,4$ en $J_{3,4} = 10,2$ Hz, H-3) 5,70 (1H, dd, $J_{2,1} = 1,9$ en $J_{2,3} = 3,4$ Hz, H-2) 5,69 (1H, t, $J_{4,5} = J_{4,3} = 10,2$ Hz, H-4) 5,44 (1H, dd, $J_{1,2} = 1,72$ en $J_{1,\text{OH}} = 3,9$ Hz, H-1) 4,43 (1H, dk, H-5) 3,19 (1H, d, ~OH) 1,33 (3H, d, ~CH ₃)
KMR ^{13}C	:	δ 165,8 (3C, 3 × s, 3 × $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{Ph}$) 133,2 (3C, 3 × s, 3 × ipso arom. C's) 129,9 (6C, 6 × d, 6 × orto arom. C's) 128,6 (9C, meta- en para arom. C's) 92,3 (1C, d, C-1) 71,9 (1C, d, C-3)

	71,2 (1C, d, C-2)
	69,7 (1C, d, C-4)
	66,8 (1C, d, C-5)
	17,7 (1C, t, $\sim\text{CH}_3$)
MS	: m/z 459 ($[\text{M}-\text{OH}]^+$, 11%)
	337 ($[\text{M}-(\text{BzOH} + \text{OH})]^+$, 4%)
	215 ($[\text{M}-(2\text{BzOH} + \text{OH})]^+$, 57%)
	105 ($[\text{Bz}]^+$, 100%)

2,3,4,6-Tetra-O-bensoïel-D-glukose bensieloksiemeter (2.13)

By 'n oplossing van 2,3,4,6-tetra-*O*-bensoïel- α -D-glukopiranosose (2.3) (1g; 1,67 mmol; 1 ekw) in droë piridien (15 ml) is *O*-bensielhidroksielamienhidrochloried (330 mg; 2,1 mmol; 1,2 ekw) gevoeg waarna dit oornag geroer is. Die piridien is *in vacuo* verwyder, die residu opgelos in etielasetaat (30 ml) en met water (2×20 ml) gewas. Droging van die organiese fase (natriumsulfaat), konsentrasie en kolomchromatografie (heksaan-etielasetaat;3:1) het suiwer 2.13 (0,98g; 1,38 mmol; 82%) as 'n *cis-trans* mengsel (4:1) gelewer.

IR : ν_{maks} 1733 (ester), 1671 (C=N) cm^{-1}

KMR ^1H : δ 7,99 (8H, m, orto arom. H's)
 7,38 (18H, m, H-1, meta- en para arom. H's)
 6,21 (1H, dd, $J_{2,3} = 6,0$ en $J_{3,4} = 2,2$ Hz, H-3)
 6,08 (1H, dd, $J_{1,2} = 5,5$ en $J_{2,3} = 6,0$ Hz, H-2)
 5,74 (1H, dd, $J_{3,4} = 2,2$ en $J_{4,5} = 8,7$ Hz, H-4)
 4,98 (2H, s, OCH_2Ph)
 4,69 (1H, breë sein, $\sim\text{OH}$)
 4,52 (1H, dd, $J_{5,6a} = 2,6$ en $J_{6a,6b} = 11,9$ Hz, H-6a)

		4,34 (1H, dd, $J_{5,6b} = 5,5$ en $J_{6a,6b} = 11,8$ Hz, H-6b)
		4,19 (1H, m, H-5)
KMR ^{13}C	δ	166,1 (4C, 4 \times s, 4 \times $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{Ph}$)
		144,4 (1C, d, C-1)
		133,5 (4C, 4 \times s, 4 \times ipso arom. C's)
		129,9 (8C, 8 \times d, 8 \times orto arom. C's)
		128,3 (18C, 17 \times d en 1 \times s, meta- en para arom. C's)
		78,1 (1C, t, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$)
		71,5; 71,3; 70,3; 68,5 (4C, 4 \times d, C-2 tot C-5)
		65,5 (1C, t, C-6)
MS	m/z	701 ($[\text{M}]^+$, 1%)
		594 ($[\text{M}-\text{BnO}]^+$, 17%)
		580 ($[\text{M}-\text{BzO}]^+$, 37%)
		490 ($[\text{M}-(\text{BzO} + \text{Bn})]^+$, 31%)
		105 ($[\text{Bz}]^+$, 100%)

2,3,4,6-Tetra-O-bensoël-D-mannose bensieloksiemeter (2.14)

By 'n oplossing van 2,3,4,6-tetra-*O*-bensoël-D-mannopiranose (2.6) (1g; 1,67 mmol; 1 ekw) in droë piridien (15 ml) is *O*-bensielhidroksielamienhidrochloried (322 mg; 2,1 mmol; 1,2 ekw) gevoeg waarna dit oornag geroer is. Die piridien is *in vacuo* verwyder, die residu opgelos in etielasetaat (30 ml) en met water gewas (2 \times 20 ml). Droging van die organiese fase (natriumsulfaat), konsentrasie en kolomchromatografie (heksaan-etielasetaat; 3:1) het suiwer (2.14) (1,1g; 1,51 mmol; 89%) as 'n *cis-trans* mengsel (4:1) gelewer.

IR : ν_{maks} 1730 (ester), 1675 (C=N) cm^{-1}

KMR ^1H : δ 7,97 (8H, m, orto arom. H's)
 7,38 (18H, m, H-1, meta- en para arom. H's)
 6,19 (1H, dd, $J_{3,4} = 6,6$ en $J_{3,2} = 2,4$ Hz, H-3)
 5,94 (1H, dd, $J_{3,4} = J_{4,5} = 6,6$ Hz, H-4)
 5,82 (1H, dd, $J_{2,3} = 2,3$ en $J_{2,1} = 8,8$ Hz, H-2)
 4,86 (2H, s, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)
 4,52 (1H, dd, $J_{6a,6b} = 11,7$ en $J_{6a,5} = 2,9$ Hz, H-6a)
 4,34 (1H, dd, $J_{6a,6b} = 11,7$ en $J_{6b,5} = 5,5$ Hz, H-6b) -
 4,15 (1H, m, H-5)

KMR ^{13}C : δ 166,6 (4C, 4 \times s, 4 \times $\text{C}(\text{O})\text{Ph}$)
 144,7 (1C, d, C-1)
 136,6 (1C, s, ipso arom. C)
 133,4 (4C, 4 \times s, 4 \times ipso arom. C's)
 129,9 (8C, 8 \times d, 8 \times orto arom. C's)
 128,5 (17C, 17 \times d, meta- en para arom. C's)
 76,4 (1C, t, $\sim\text{CH}_2\text{Ph}$)
 71,4; 70,9; 69,7 en 68,2 (4C, 4 \times d, C-2 tot C-5)
 65,3 (1C, t, C-6)

MS : m/z 701 ($[\text{M}]^+$, 1%)
 593 ($[\text{M}-\text{BnOH}]^+$, 5%)
 579 ($[\text{M}-\text{BzOH}]^+$, 19%)
 105 ($[\text{Bz}]^+$, 100%)

2,3,4,6-Tetra-*O*-bensoël-D-galaktose bensieloksiemeter (2.15)

By 'n oplossing van 2,3,4,6-tetra-*O*-bensoël-D-galaktopiranose (2.9) (1g; 1,67 mmol; 1 ekw) in droë piridien (15 ml) is *O*-bensielhidroksielamienhidrochloried (600 mg; 4,2 mmol; 2,2 ekw) gevoeg waarna dit vir 8 ure geroer is. Die piridien is *in vacuo* verwyder, die

residu opgelos in etielasetaat (40 ml) en met water (2 × 20 ml) gewas. Droging van die organiese fase (natriumsulfaat), konsentrasie en kolomchromatografie (heksaan-etielasetaat; 3:1) het suiwer (2.15) (995 mg; 1,42 mmol; 83%) as 'n 3:1 *cis-trans* mengsel gelewer.

IR : ν_{maks} 1733 (ester), 1670 (C=N) cm^{-1}

KMR ^1H : δ 8,02 (8H, m, orto arom. H's)
 7,38 (18H, m, H-1, meta- en para arom. H's)
 6,10 (1H, dd, $J_{2,3} = 2,9$ en $J_{3,4} = 8,6$ Hz, H-3)
 6,01 (1H, dd, $J_{1,2} = 5,1$ en $J_{2,3} = 2,9$ Hz, H-2)
 5,79 (1H, dd, $J_{3,4} = 8,6$ en $J_{4,5} = 1,5$ Hz, H-4)
 4,90 (2H, s, OCH_2Ph)
 4,67 (1H, m, H-5)
 3,35 (1H, breë sein, $\sim\text{OH}$)
 4,40 (1H, dd, $J_{5,6a} = 6,5$ en $J_{6a,6b} = 6,1$ Hz, H-6a)
 4,34 (1H, m, H-6b)

KMR ^{13}C : δ 166,4 (4C, 4 × s, 4 × $\text{C}(\text{O})\text{Ph}$)
 145,0 (1C, d, C-1)
 133,5 (4C, 4 × s, 4 × ipso arom. C's)
 129,8 (8C, 8 × d, 8 × orto arom. C's)
 128,2 (18C, 17 × d en 1 × s, meta- en para arom. C's)
 76,6 (1C, t, CH_2Ph)
 71,0; 70,2; 69,4 en 68,0 (4C, 4 × d, C-2 tot C-5)
 65,1 (1C, t, C-6)

MS : m/z 701 ($[\text{M}]^+$, 1%)
 684 ($[\text{M}-\text{OH}]^+$, 2%)

- 593 ([M-BnOH]⁺, 3%)
 579 ([M-BzOH]⁺, 23%)
 489 ([M-(BzO + Bn)]⁺, 16%)
 105 ([Bz]⁺, 100%)

2,3,4-Tri-O-bensoël-L-rhamnose bensieloksiemeter (2.16)

By 'n oplossing van 2,3,4-tri-O-bensoël-L-rhamnopyranose (2.12) (1g; 2,1 mmol; 1 ekw) in droë piridien (15 ml) is O-bensielhidroksielamienhydrochloried (1,67g; 10,5 mmol; 5 ekw) gevoeg waarna dit oornag geroer is. Die piridien is *in vacuo* verwyder, die residu opgelos in etielasetaat (30 ml) en met water gewas (2 × 30 ml). Droging van die organiese fase (natriumsulfaat), konsentrasie en kolomchromatografie (heksaan-etielasetaat; 4:1) het suiwer 2.16 (0,81g; 1,7 mmol; 80%) as 'n 4:1 *cis-trans* mengsel gelewer.

- IR : ν_{maks} 1739 (ester), 1668 (C=N) cm^{-1}
- KMR ¹H : δ 8,03 (6H, m, orto arom. H's)
 7,41 (11H, m, H-1, meta- en para arom. H's)
 7,29 (4H, m, meta arom. H's)
 6,13 (1H, dd, $J_{3,4} = 6,4$ en $J_{3,2} = 2,6$ Hz, H-3)
 5,91 (1H, dd, $J_{3,4} = J_{4,5} = 6,4$ Hz, H-4)
 5,49 (1H, dd, $J_{2,3} = 2,6$ en $J_{2,1} = 7,9$ Hz, H-2)
 4,85 (2H, s, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)
 3,95 (1H, m, H-5)
 1,89 (1H, d, $J = 3,6$, $\sim\text{OH}$)
 1,23 (3H, d, $\sim\text{CH}_3$)
- KMR ¹³C : δ 166,7 (3C, 3 × s, 3 × $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{Ph}$)
 144,9 (1C, d, C-1)

		133,3 (2C, 2 × s, 2 × ipso arom. C's)
		130,1 (2C, 2 × s, 2 × ipso arom. C's)
		129,8 (10C, 10 × d, orto- en meta arom. C's)
		128,4 (10C, 9 × d en 1 × s, meta- en para arom. C's)
		76,4 (1C, t, $\sim\text{CH}_2\text{Ph}$)
		74,7; 71,5; 69,8 en 65,8 (4C, 4 × d, C-2 tot C-5)
		18,8 (1C, k, $\sim\text{CH}_3$)
MS	: δ	581 ($[\text{M}]^+$, 1%)
		473 ($[\text{M-BnOH}]^+$, 15%)
		459 ($[\text{M-BzOH}]^+$, 30%)
		337 ($[\text{M-(2BzOH)}]^+$, 2%)
		105 ($[\text{Bz}]^+$, 100%)

2,3,4,6-Tetra-O-bensoïel-5-O-metaansulfoniel-D-glukose bensieloksiemeter (2.17)

'n Oplossing van mesielchloried (0,97g; 0,66 ml; 8,5 mmol; 10 ekw) in droë piridien (10 ml) is by 'n oplossing van die oksiem (2.13) (600 mg; 0,85 mmol; 1 ekw) en die katalisator, 4-dimetiëlamino-piridien (52 mg; 0,43 mmol; 0,5 ekw) in piridien (5 ml) gevoeg. Die reaksie is by 80° C verhit en by hierdie temperatuur vir 6 uur gehandhaaf. Die oplosmiddel is *in vacuo* verwyder en die residu is opgelos in dichloormetaan (20 ml) en met water (2 × 10 ml) gewas. Droging (natriumsulfaat), konsentrasie en filtrasie deur 'n kort silikakolom (heksaan-etielasetaat; 4:2) het 2.17 in 'n kwantitatiewe opbrengs gelewer.

IR	:	ν_{maks}	1741 (ester), 1352 (sulfonaat) cm^{-1}
KMR ^1H	:	δ	8,06 (8H, m, orto arom. H's)
			7,47 (18H, m, H-1, meta- en para arom. H's)
			6,16 (1H, dd, $J_{1,2} = 3,4$ en $J_{2,3} = 7,5$ Hz, H-2)

6,05 (2H, m, H-3 en H-4)
 5,43 (1H, m, H-5)
 5,02 (2H, s, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)
 4,76 (1H, dd, $J_{5,6a} = 3,2$ en $J_{6a,6b} = 12,7$ Hz, H-6a)
 4,55 (1H, dd, $J_{5,6b} = 6,6$ en $J_{6a,6b} = 12,7$ Hz, H-6b)
 2,98 (3H, s, $\sim\text{S(O)}_2\text{CH}_3$)

KMR ^{13}C : δ 165,4 (4C, 4 \times s, 4 \times C(O)Ph)
 144,3 (1C, s, C-1)
 133,5 (4C, 4 \times s, 4 \times ipso arom. C's)
 129,9 (8C, 8 \times d, 8 \times orto arom. C's)
 128,4 (18C, 17 \times d en 1 \times s, meta- en para arom. C's)
 76,4 (1C, t, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)
 69,8; 69,6; 69,4 en 69,2 (1C, 4 \times d, C-2 tot C-5)
 62,5 (1C, t, C-6)
 38,8 (1C, k, $\sim\text{S(O)}_2\text{CH}_3$)

MS : m/z 567 ($[\text{M}-(\text{Bn} + \text{BzO})]^+$, 1%)
 445 ($[\text{M}-(\text{Bn} + \text{BzO} + \text{BzOH})]^+$, 12%)
 122 ($[\text{BzOH}]^+$, 23%)
 105 ($[\text{Bz}]^+$, 100%)

2,3,4,6-Tetra-O-bensoïel-5-O-metaansulfoniel-D-mannose bensieloksiemeter (2.18)

'n Oplossing van mesielchloried (0,97 g; 0,66 ml; 8,5 mmol; 10 ekw) in droë piridien (10 ml) is by 'n oplossing van die oksiem (2.14) (600 mg; 0,85 mmol; 1 ekw) en die katalisator, 4-dimetielaminopiridien (53 mg; 0,43 mmol; 0,5 ekw), in piridien (5 ml) gevoeg. Die reaksie is by 80° C verhit en by hierdie temperatuur vir 6 uur gehandhaaf. Die oplosmiddel is *in vacuo* verwyder en die residu is opgelos in dichloormetaan (20 ml) en met water (2 \times 10 ml) gewas. Droging (natriumsulfaat), konsentrasie en filtrasie deur

'n kort silikakolom (heksaan-etielaasetaat; 4:2) het 2.18 in 'n kwantitatiewe opbrengs gelewer.

IR : ν_{maks} 1737 (ester), 1352 (sulfonaat) cm^{-1}

KMR ^1H : δ 8,06 (6H, m, orto arom. H's)
 7,92 (2H, m, orto arom. H's)
 7,46 (18H, m, H-1, meta- en para arom. H's)
 6,12 (1H, dd, $J_{2,1} = 2,1$ en $J_{2,3} = 4,4$ Hz, H-2)
 6,05 (1H, dd, $J_{3,4} = 5,9$ en $J_{4,5} = 3,2$ Hz, H-4)
 5,94 (1H, dd, $J_{2,3} = 4,4$ en $J_{3,4} = 5,9$ Hz, H-3)
 5,39 (1H, m, H-5)
 4,94 (2H, s, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)
 4,81 (1H, dd, $J_{5,6a} = 2,7$ en $J_{6a,6b} = 11,6$ Hz, H-6a)
 4,52 (1H, dd, $J_{5,6b} = 6,1$ en $J_{6a,6b} = 11,6$ Hz, H-6b)
 3,01 (3H, s, $\sim\text{S(O)}_2\text{CH}_3$)

KMR ^{13}C : δ 165,4 (4C, 4 \times s, 4 \times C(O)Ph)
 144,6 (1C, s, C-1)
 133,7 (4C, 4 \times s, 4 \times ipso arom. C's)
 129,9 (8C, 8 \times d, 8 \times orto arom. C's)
 128,3 (18C, 17 \times d en 1 \times s, meta- en para arom. C's)
 76,5 (1C, t, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)
 70,8; 69,8; 69,1 en 68,9 (4C, 4 \times d, C-2 tot C-5)
 62,5 (1C, t, C-6)
 38,9 (1C, k, $\sim\text{S(O)}_2\text{CH}_3$)

MS : m/z 567 ($[\text{M}-(\text{Bn} + \text{BzO})]^+$, 0,5%)
 445 ($[\text{M}-(\text{Bn} + \text{BzO} + \text{BzOH})]^+$, 17%)
 105 ($[\text{Bz}]^+$, 100%)

2,3,4,6-Tetra-O-bensoïel-5-O-metaansulfoniel-D-galaktose bensieloksiemeter (2.19)

'n Oplossing van mesielchloried (0,97 g; 0,66 ml; 8,5 mmol; 10 ekw) in droë piridien (10 ml) is by 'n oplossing van die oksiem (2.15) (600 mg; 0,85 mmol; 1 ekw) en die katalisator, 4-dimietielaminopiridien (53 mg; 0,43 mmol; 0,5 ekw), in piridien gevoeg. Die reaksie is by 80° C verhit en by hierdie temperatuur vir 6 uur gehandhaaf. Die oplosmiddel is *in vacuo* verwyder en die residu is opgelos in dichloormetaan (20 ml) en met water (2 × 10 ml) gewas. Droging (natriumsulfaat), konsentrasie en filtrasie deur 'n kort silikakolom (heksaan-etielasetaat; 3:2) het 2.19 in 'n kwantitatiewe opbrengs gelewer.

IR : ν_{maks} 1744 (ester), 1349 (sulfonaat) cm^{-1}

KMR ^1H : δ 7,91 (8H, m, orto arom. H's)
 7,37 (18H, m, H-1, meta- en para arom. H's)
 6,19 (2H, m, H-2 en H-3)
 5,96 (1H, m, H-5)
 5,66 (1H, dd, $J_{3,4} = 5,2$ en $J_{4,5} = 3,4$ Hz, H-4)
 4,94 (2H, s, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)
 4,68 - 4,65 (2H, m, H-6a en H-6b)
 3,03 (3H, s, $\sim\text{S(O)}_2\text{CH}_3$)

KMR ^{13}C : δ 165,8 (4C, 4 × s, 4 × C(O)Ph)
 144,9 (1C, s, C-1)
 134,7 (4C, 4 × s, 4 × ipso arom. C's)
 130,9 (8C, 8 × d, 8 × orto arom. C's)
 128,5 (18C, 17 × d en 1 × s, meta- en para arom. C's)
 76,8 (1C, t, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)
 70,8; 69,3; 69,1 en 67,2 (4C, 4 × d, C-2 tot C-5)
 64,8 (1C, t, C-6)

		39,5 (1C, k, $\sim\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$)
MS	:	m/z 567 ($[\text{M}-(\text{Bn} + \text{BzO})]^+$, 1%)
		445 ($[\text{M}-(\text{Bn} + \text{BzO} + \text{BzOH})]^+$, 2%)
		122 ($[\text{BzOH}]^+$, 9%)
		105 ($[\text{Bz}]^+$, 100%)

2,3,4-Tetra-O-bensoïel-5-O-metaansulfoniel-L-rhamnose bensieloksiemeter (2.20)

'n Oplossing van mesielchloried (1,18 g; 0,81 ml; 10,3 mmol; 10 ekw) in droë piridien (10 ml) is by 'n oplossing van die oksiem (2.16) (600 mg; 1,03 mmol; 1 ekw) en die katalisator, 4-dimetielaminopiridien (63 mg; 0,52 mmol; 0,5 ekw), in piridien gevoeg. Die reaksie is by 80° C verhit en by hierdie temperatuur vir 6 uur gehandhaaf. Die oplosmiddel is *in vacuo* verwyder en die residu is opgelos in dichloormetaan (20 ml) en met water (2 × 10 ml) gewas. Droging (natriumsulfaat), konsentrasie en filtrasie deur 'n kort silikakolom (heksaan-etielasetaat; 3:2) het 2.20 in 'n kwantitatiewe opbrengs gelewer.

IR	:	ν_{maks} 1736 (ester), 1350 (sulfonaat) cm^{-1}
KMR ^1H	:	δ 8,05 (4H, m, orto arom. H's)
		7,91 (2H, m, orto arom. H's)
		7,45 (13H, m, H-1, meta- en para arom. H's)
		7,35 (3H, m, meta arom. H's)
		6,07 (1H, dd, $J_{2,3} = 3,6$ en $J_{3,4} = 5,2$ Hz, H-3)
		5,88 (1H, dd, $J_{3,4} = 5,2$ en $J_{4,5} = 6,7$ Hz, H-4)
		5,80 (1H, dd, $J_{1,2} = 5,5$ en $J_{2,3} = 3,6$ Hz, H-2)
		5,13 (1H, m, H-5)
		4,96 (2H, s, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)
		2,98 (3H, s, $\sim\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$)
		1,65 (3H, d, $\sim\text{CH}_3$)

KMR ^{13}C : δ 165,4 (3C, 3 \times s, 4 \times $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{Ph}$)
 144,7 (1C, s, C-1)
 133,6 (4C, 4 \times s, 4 \times ipso arom. C's)
 130,2 (2C, 2 \times d, 8 \times orto arom. C's)
 129,5 (10C, 10 \times d, orto-, meta- en para arom. C's)
 128,4 (8C, 8 \times d, meta- en para arom. C's)
 76,5 (1C, t, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)
 75,4 (1C, d, C-5)
 71,8; 70,6 en 69,8 (3C, 3 \times d, C-2 tot C-4)
 38,7 (1C, k, $\sim\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$)
 17,3 (1C, k, $\sim\text{CH}_3$)

MS : m/z 564 ($[\text{M}-\text{OMs}]^+$, 19%)
 442 ($[\text{M}-(\text{BzO} + \text{OMs})]^+$, 3%)
 320 ($[\text{M}-(2\text{BzO} + \text{OMs})]^+$, 7%)
 122 ($[\text{BzOH}]^+$, 11%)
 105 ($[\text{Bz}]^+$, 100%)

1-Bensielhidroksielamien-2,3,4,6-tetra-O-bensoïel-1-deoksi-5-O-metaansulfoniel-D-glukose (2.21)

'n Oplossing van die mesilaat (2.17) (200 mg; 0,26 mmol; 1ekw) in trifluoorasynsuur (5 ml) is vir 30 min. by kamertemperatuur met dimetielfenielsilaan (80,5 mg; 0,09 ml; 2,3 ekw) behandel. Die oplossing is gekonsentreer, opgelos in chloroform (10 ml) en met 'n verdunde oplossing van natriumkarbonaat gewas (2 \times 5 ml). Droging (natriumsulfaat) en *in vacuo* verwydering van die chloroform het 2.21 in 'n kwantitatiewe opbrengs gelewer.

IR : ν_{maks} 1743 (ester), 1355 (sulfonaat) cm^{-1}

KMR ^1H : δ 7,98 (8H, m, orto arom. H's)

7,38 (17H, m, meta- en para arom. H's)
 6,12 (1H, dd, $J_{3,4} = 5,2$ en $J_{4,5} = 5,8$ Hz, H-4)
 6,05 (1H, dd, $J_{2,3} = 5,9$ en $J_{3,4} = 5,2$ Hz, H-3)
 5,74 (1H, m, H-2)
 5,54 (1H, m, H-5)
 4,76 (1H, dd, $J_{5,6a} = 5,9$ en $J_{6a,6b} = 5,2$ Hz, H-6a)
 4,70 (2H, s, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)
 4,58 (1H, dd, $J_{5,6b} = 2,7$ en $J_{6a,6b} = 11,6$ Hz, H-6b)
 3,36 (2H, m, H-1a en H-1b)
 3,07 (3H, s, $\sim\text{S(O)}_2\text{CH}_3$)

KMR ^{13}C : δ 165,8 (4C, 4 \times s, 4 \times C(O)Ph)
 137,5 (1C, 1 \times s, 1 \times ipso arom. C)
 133,7 (4C, 4 \times s, 4 \times ipso arom. C's)
 129,8 (8C, 8 \times d, 8 \times orto arom. C's)
 128,5 (17C, 17 \times d, meta- en para arom. C's)
 76,5 (1C, t, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)
 75,2 (1C, d, C-5)
 70,7; 70,1 en 69,7 (3C, 3 \times d, C-2 tot C-4)
 62,5 (1C, t, C-6)
 51,7 (1C, t, C-1)
 38,7 (1C, k, $\sim\text{S(O)}_2\text{CH}_3$)

MS : m/z 419 ($[\text{M}-(3\text{BzOH})]^+$, 3%)
 122 ($[\text{BzOH}]^+$, 68%)
 105 ($[\text{Bz}]^+$, 100%)

1-Bensielhidroksielamien-2,3,4,6-tetra-O-bensoïel-1-deoksi-5-O-metaansulfoniel-D-mannose (2.22)

'n Oplossing van die mesilaat (2.18) (200 mg; 0,26 mmol; 1 ekw) in trifluoorasynsuur (5 ml) is vir 15 min. by kamertemperatuur met dimetielfenielsilaan (80,5 mg; 0,09 ml; 2,3 ekw) behandel. Die oplossing is gekonsentreer, opgelos in chloroform (10 ml) en met 'n verdunde oplossing van natriumkarbonaat gewas (2×5 ml). Droging (natriumsulfaat) en *in vacuo* verwydering van die chloroform het 2.22 in 'n kwantitatiewe opbrengs gelewer.

IR : ν_{maks} 1743 (ester), 1353 (sulfonaat) cm^{-1}

KMR ^1H : δ 7,72 (8H, m, orto arom. H's)
 7,31 (17H, m, meta- en para arom. H's)
 6,07 (2H, m, H-3 en H-4)
 5,80 (1H, m, H-2)
 5,53 (1H, m, H-5)
 4,92 (1H, dd, $J_{5,6a} = 3,1$ en $J_{6a,6b} = 12,7$ Hz, H-6a)
 4,68 (2H, s, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)
 4,60 (1H, dd, $J_{5,6b} = 6,4$ en $J_{6a,6b} = 12,7$ Hz, H-6b)
 3,64 (1H, dd, $J_{2,1a} = 3,9$ en $J_{1a,1b} = 14,2$ Hz, H-1a)
 3,64 (1H, dd, $J_{2,1b} = 7,1$ en $J_{1a,1b} = 14,2$ Hz, H-1b)
 2,99 (3H, s, $\sim\text{S(O)}_2\text{CH}_3$)

KMR ^{13}C : δ 165,8 (4C, $4 \times$ s, $4 \times \text{C(O)Ph}$)
 137,3 (1C, $1 \times$ s, $1 \times$ ipso arom. C)
 132,9 (4C, $4 \times$ s, $4 \times$ ipso arom. C's)
 129,8 (8C, $8 \times$ d, $8 \times$ orto arom. C's)
 128,2 (17C, $17 \times$ d, meta- en para arom. C's)
 76,5 (1C, t, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)
 76,1 (1C, d, C-5)

70,6; 70,2 en 69,2 (3C, 3 × d, C-2 tot C-4)
 62,3 (1C, t, C-6)
 51,3 (1C, t, C-1)
 38,7 (1C, k, $\sim\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$)

MS : m/z 419 ([M-(3BzOH)]⁺, 1%)
 122 ([BzOH]⁺, 75%)
 105 ([Bz]⁺, 100%)

1-Bensielhidroksielamien-2,3,4,6-tetra-O-bensoïel-1-deoksi-5-O-metaansulfoniel-D-galaktose (2.23)

'n Oplossing van die mesilaat (2.19) (200 mg; 0,26 mmol; 1 ekw) in trifluoorasynsuur (5 ml) is vir 30 min. by kamertemperatuur met dimetielfenielsilaan (80,5 mg; 0,09 ml; 2,3 ekw) behandel. Die oplossing is gekonsentreer, opgelos in chloroform (10 ml) en met 'n verdunde oplossing van natriumkarbonaat gewas (2 × 5 ml). Droging (natriumsulfaat) en *in vacuo* verwydering van die chloroform het 2.23 in 'n kwantitatiewe opbrengs gelewer.

IR : ν_{maks} 1745 (ester), 1352 (sulfonaat) cm^{-1}

KMR ¹H : δ 7,96 (8H, m, orto arom. H's)
 7,33 (17H, m, meta- en para arom. H's)
 6,03 (2H, m, H-2 en H-3)
 5,89 (1H, m, H-5)
 5,61 (1H, dd, $J_{3,4} = 5,7$ en $J_{4,5} = 3,8$ Hz, H-4)
 4,69 (2H, s, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)
 4,63 (2H, m, H-6a en H-6b)
 3,36 (2H, m, H-1a en H-1b)
 3,07 (3H, s, $\sim\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$)

KMR ¹³C : δ 165,8 (4C, 4 × s, 4 × $\text{C}(\text{O})\text{Ph}$)

137,5 (1C, 1 × s, 1 × ipso arom. C)
 134,1 (4C, 4 × s, 4 × ipso arom. C's)
 130,2 (8C, 8 × d, 8 × orto arom. C's)
 128,5 (17C, 17 × d, meta- en para arom. C's)
 76,5 (1C, t, ~OCH₂Ph)
 74,8 (1C, d, C-5)
 70,7; 69,3 en 69,1 (3C, 3 × d, C-2 tot C-4)
 64,8 (1C, t, C-6)
 52,1 (1C, t, C-1)
 39,4 (1C, k, ~S(O)₂CH₃)

MS : m/z 685 ([M-OMs]⁺, 1%)
 472 ([M-(Bn + BzOH + OMs)]⁺, 7%)
 105 ([Bz]⁺, 100%)

1-Bensielhidroksielamien-2,3,4-tri-O-bensoïel-1-deoksi-5-O-metaansulfonyl-L-rhamnose (2.24)

'n Oplossing van die mesilaat (2.20) (200 mg; 0,3 mmol; 1 ekw) in trifluoorasynsuur (5 ml) is vir 30 min. by kamertemperatuur met dimetielfenielsilaan (0,09 mg; 0,11 ml; 0,69 mmol; 2,3 ekw) behandel. Die oplossing is gekonsentreer, opgelos in chloroform (10 ml) en met 'n verdunde oplossing van natriumkarbonaat gewas (2 × 5 ml). Droging (natriumsulfaat) en *in vacuo* verwydering van die chloroform het 2.24 in 'n kwantitatiewe opbrengs gelewer.

IR : ν_{maks} 1743 (ester), 1355 (sulfonyl) cm⁻¹

KMR ¹H : δ 7,88 (8H, m, orto arom. H's)
 7,48 (17H, m, meta- en para arom. H's)
 6,05 (1H, dd, J_{2,3} = 3,8 en J_{3,4} = 4,2 Hz, H-3)

5,88 (1H, dd, $J_{3,4} = 4,2$ en $J_{4,5} = 5,1$ Hz, H-4)

5,78 (1H, m, H-2)

5,21 (1H, m, H-5)

4,70 (2H, s, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)

3,31 (2H, m, H-1a en H-1b)

3,11 (3H, s, $\sim\text{S(O)}_2\text{CH}_3$)

1,60 (3H, d, $\sim\text{CH}_3$)

KMR ^{13}C : δ 165,9 (4C, 4 \times s, 4 \times $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{Ph}$)
 136,9 (1C, 1 \times s, 1 \times ipso arom. C)
 133,1 (4C, 4 \times s, 4 \times ipso arom. C's)
 129,8 (8C, 8 \times d, 8 \times orto arom. C's)
 128,3 (17C, 17 \times d, meta- en para arom. C's)
 77,2 (1C, t, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)
 70,7; 70,1; 69,9 en 69,7 (4C, 3 \times d, C-2 tot C-5)
 53,2 (1C, t, C-1)
 39,3 (1C, k, $\sim\text{S(O)}_2\text{CH}_3$)
 17,5 (1C, k, $\sim\text{CH}_3$)

MS : m/z 540 ($[\text{M-BzOH}]^+$, 1%)
 527 ($[\text{M-OMs}]^+$, 13%)
 122 ($[\text{BzOH}]^+$, 45%)
 105 ($[\text{Bz}]^+$, 100%)

1'R,S-2S,3S,4S-N-Bensieloksi-1',2',3,4-tetra-O-bensoïel-2-(1',2'-dihidroksi-etiel)

pirrolidien (2.28-B)

'n Oplossing van die gereduseerde mesilaat (2.21) (100 mg; 0,128 mmol) in droë tetrahydrofuraan (5 ml) is vir 4 ure onder terugvloei verhit. Konsentrasie en

kolomchromatografie (benseen-etielasetaat; 3:1) het die gesikliseerde produk (2.28-B) (73,5 mg; 0,11 mmol; 84%) gelewer.

SMPT : 198 -199° C

$[\alpha]_D^{22}$: +102,7° (c = 1,0)

IR : ν_{maks} 1745 (ester) cm^{-1}

KMR ^1H : δ 8,13 (2H, m, orto arom. H's)
 7,96 (6H, m, orto arom. H's)
 7,37 (17H, m, meta- en para arom. H's)
 6,06 (1H, dt, H-1')
 5,88 (1H, dd, $J_{2,3} = 5,8$ en $J_{3,4} = 1,5$ Hz, H-3)
 5,50 (1H, m, H-4)
 4,83 (2H, s, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)
 4,71 (1H, dd, $J_{2'a,1'} = 4,8$ en $J_{2a,2b} = 11,7$ Hz, H-2'a)
 4,69 (1H, dd, $J_{2'b,1'} = 3,9$ en $J_{2a,2b} = 11,7$ Hz, H-2'b)
 3,75 (1H, dd, $J_{2,1'} = 4,1$ en $J_{2,3} = 5,8$ Hz, H-2)
 3,45 (1H, dd, $J_{4,5a} = 5,7$ en $J_{5a,5b} = 11,9$ Hz, H-5a)
 3,41 (1H, dd, $J_{4,5b} = 2,4$ en $J_{5a,5b} = 11,9$ Hz, H-5b)

KMR ^{13}C : δ 165,8 (4C, 4 × s, 4 × $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{Ph}$)
 136,8 (1C, 1 × s, 1 × ipso arom. C)
 133,1 (4C, 4 × s, 4 × ipso arom. C's)
 129,9 (8C, 8 × d, 8 × orto arom. C's)
 128,6 (17C, 17 × d, meta- en para arom. C's)
 76,5 (1C, t, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)
 76,4 en 76,2 (2C, 2 × d, C-3 en C-4)
 71,7 (1C, d, C-1')
 69,3 (1C, t, C-2')

63,8 (1C, d, C-2)
 60,4 (1C, t, C-5)
 MS : m/z 685 ([M]⁺, 14%)
 563 ([M-BzOH]⁺, 9%)

1'R,S-2S,3S,4R-N-Bensieloksi-1',2',3,4-tetra-O-bensoïel-2-(1',2'-dihidroksi-etiel) pirrolidien (2.28-D)

'n Oplossing van die gereduseerde mesilaat (2.22) (100 mg; 0,128 mmol) in droë tetrahydrofuraan (5 ml) is vir 1 ure onder terugvloei verhit. Konsentrasie en kolomchromatografie (benseen-etielasetaat; 3:1) het die gesikliseerde produk (2.28-D) (77 mg; 0,12 mmol; 88%) gelewer.

SMPT : 156 - 157° C

[α]_D²² : -41,4° (c = 1,0)

IR : ν_{maks} 1743 (ester) cm⁻¹

KMR ¹H : δ 7,94 (8H, m, orto arom. H's)

7,35 (17H, m, meta- en para arom. H's)

6,02 (1H, dt, H-1')

5,81 (1H, dd, J_{2,3} = J_{3,4} = 6,3 Hz, H-3)

5,54 (1H, m, H-4)

4,82 (2H, s, ~OCH₂Ph)

4,75 (1H, dd, J_{2'a,1'} = 5,1 en J_{2'a,2'b} = 12,0 Hz, H-2'a)

4,69 (1H, dd, J_{2'b,1'} = 6,8 en J_{2'a,2'b} = 12,0 Hz, H-2'b)

3,95 (1H, dd, J_{2,1'} = 4,2 en J_{2,3} = 6,3 Hz, H-2)

3,45 (1H, dd, J_{4,5a} = 5,7 en J_{5a,5b} = 11,6 Hz, H-5a)

3,41 (1H, dd, J_{4,5b} = 6,6 en J_{5a,5b} = 11,6 Hz, H-5b)

KMR ¹³C : δ 165,6 (4C, 4 × s, 4 × C(O)Ph)

136,9	(1C, 1 × s, 1 × ipso arom. C)
133,1	(4C, 4 × s, 4 × ipso arom. C's)
129,9	(8C, 8 × d, 8 × orto arom. C's)
128,6	(17C, 17 × d, meta- en para arom. C's)
76,4	(1C, t, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)
71,4; 70,5; 70,2 en 69,8	(4C, 4 × d, C-3; C-4; C-1' en C-2')
63,9	(1C, d, C-2)
59,4	(1C, t, C-5)
MS	: m/z 685 ($[\text{M}]^+$, 1%)
	563 ($[\text{M}-(\text{BzOH})]^+$, 4%)

1'R,S-2R,3S,4S-N-Bensieloksi-1',2',3,4-tetra-O-bensoïel-2-(1',2'-dihidroksi-etiel)pirrolidien (2.28-A)

'n Oplossing van die gereduseerde mesilaat (2.23) (100 mg; 0,128 mmol) in droë tetrahydrofuraan (5 ml) is vir 6 ure onder terugvloei verhit. Konsentrasie en kolomchromatografie (benseen-etielasetaat; 3:1) het die gesikliseerde produk (2.28-A) (70 mg; 0,10 mmol; 80%) gelewer.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: +106,5° (c = 1,0)
IR	: ν_{maks} 1743 (ester) cm^{-1}
KMR ^1H	: δ 7,99 (8H, m, orto arom. H's)
	7,31 (17H, m, meta- en para arom. H's)
	5,95 (1H, dd, $J_{2,3} = 6,1$ en $J_{3,4} = 1,4$ Hz, H-3)
	5,92 (1H, dt, H-1')
	5,47 (1H, m, H-4)
	4,71 (1H, dd, $J_{2'a,1'} = 2,6$ en $J_{2'a,2'b} = 12,3$ Hz, H-2'a)
	4,83 (2H, s, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)

4,69 (1H, dd, $J_{2'b,1'} = 6,2$ en $J_{2'a,2'b} = 12,3$ Hz, H-2'b)

4,18 (1H, dd, $J_{2,1'} = 8,8$ en $J_{2,3} = 6,1$ Hz, H-2)

4,05 (1H, dd, $J_{4,5a} = 5,9$ en $J_{5a,5b} = 13,6$ Hz, H-5a)

3,24 (1H, dd, $J_{4,5b} = 4,2$ en $J_{5a,5b} = 13,6$ Hz, H-5b)

KMR ^{13}C : δ 165,8 (4C, 4 \times s, 4 \times C(O)Ph)
 136,2 (1C, 1 \times s, 1 \times ipso arom. C)
 132,8 (4C, 4 \times s, 4 \times ipso arom. C's)
 129,3 (8C, 8 \times d, 8 \times orto arom. C's)
 128,6 (17C, 17 \times d, meta- en para arom. C's)
 76,9 (1C, t, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)
 76,4 en 75,7 (2C, 2 \times d, C-3 en C-4)
 69,5 (1C, d, C-1')
 68,9 (1C, t, C-2')
 64,8 (1C, d, C-2)
 61,1 (1C, t, C-5)

MS : m/z 685 ($[\text{M}]^+$, 1%)
 563 ($[\text{M}-\text{BzOH}]^+$, 1%)

UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

1'R,S-2R,3S,4S-N-Bensieloksi-3,4,5-tri-O-bensoël-2-metiel) piperidien (2.32-A)

'n Oplossing van die gereduseerde mesilaat (2.24) (100 mg; 0,15 mmol) in droë toluen (5 ml) is vir 8 ure onder terugvloei verhit. Konsentrasie en kolomchromatografie (benseen-etielasetaat; 4:1) het die gesikliseerde produk (2.32-A) (73 mg; 0,13 mmol; 86%) gelewer.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: +53,9° (c = 1,0)

IR : ν_{maks} 1743 (ester)

KMR ^1H : δ 7,99 (6H, m, orto arom. H's)
 7,34 (14H, m, meta- en para arom. H's)

6,08 (1H, dd, $J_{3,4} = 4,1$ en $J_{4,5} = 4,8$ Hz, H-4)
 5,76 (1H, dd, $J_{2,3} = 7,0$ en $J_{3,4} = 4,0$ Hz, H-3)
 5,69 (1H, m, H-5)
 4,63 (2H, s, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)
 4,31 (1H, m, H-2)
 4,18 (1H, dd, $J_{5,6a} = 3,9$ en $J_{6a,6b} = 14,2$ Hz, H-6a)
 3,90 (1H, dd, $J_{5,6b} = 7,4$ en $J_{6a,6b} = 14,2$ Hz, H-6b)

KMR ^{13}C : δ 165,8 (3C, $3 \times$ s, $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{Ph}$)
 137,5 (1C, $1 \times$ s, ipso arom. C)
 133,3 (3C, $3 \times$ s, ipso arom. C's)
 129,3 (6C, $6 \times$ d, orto arom. C's)
 128,6 (14C, $14 \times$ d, meta- en para arom. C's)
 76,1 (1C, t, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)
 74,1; 71,3 en 70,2 (3C, $3 \times$ d, C-2 tot C-4)
 54,3 (1C, d, C-2)
 51,6 (1C, t, C-6)
 20,4 (1C, k, $\sim\text{CH}_3$)

MS : m/z 565 ($[\text{M}]^+$, 2%)
 443 ($[\text{M}-\text{BzOH}]^+$, 1%)
 105 ($[\text{Bz}]^+$, 100%)

N-para-metoksibensiel ftaalamied (2.45)

'n Oplossing van *N*-hidroksiftaalamied (2.44) (1g; 6,13 mmol; 1 ekw), trifenielfosfien (1,6g; 6,13 mmol; 1 ekw) en *para*-metoksibensielalkohol (2.43) (0,85g; 6,13 mmol; 1 ekw) in droë tetrahydrofuraan (15 ml) is behandel met diëtielasidodikarboksilaat (1,05 ml; 6,74 mmol; 1,1 ekw). Die reaksiemengsel word vir 24 uur by kamertemperatuur geroer waarna die oplosmiddel *in vacuo* verwyder is. Kolomchromatografie (benseen-eter; 5:1)

van die residu en herkristallisasie van die produk uit etanol het suiwer (2.45) (1,58g; 5,61 mmol; 91%) gelewer.

IR : 1790 (amied) cm^{-1}

KMR ^1H : δ 7,73 (4H, m, arom. H's)

7,43 (2H, m, arom. H's)

6,85 (2H, m, arom. H's)

5,12 (2H, s, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)

3,77 (3H, s, $\sim\text{OCH}_3$)

KMR ^{13}C : δ 163,5 (1C, d, $\underline{\text{C}}(\text{O})$)

160,5 (1C, d, $\underline{\text{C}}(\text{O})$)

134,3; 131,5; 128,9; 125,9; 123,4 en 113,9 (12C, 12 \times d, arom. C's)

79,5 (1C, t, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$)

55,2 (1C, s, $\sim\text{OCH}_3$)

MS : m/z 458 ($[\text{M}]^+$, 15%)

O-para-metoksibensielhidroksielamienhidrochloried (2.46)

'n Oplossing van *N*-para-metoksibensielftalamied (2.45) (1,5g; 5,17 mmol) en 100% hidrasien hidraat (0,25 ml; 5,17 mmol; 1 ekw) in etanol (15 ml) is onder terugvloei verhit vir 1 uur. Die reaksiemengsel is afgekoel en by 'n 5% natriumkarbonaat oplossing (40 ml) gegooi om die *N*-aminoftalamied op te los. Die gevormde hidroksielamien is geëkstraheer met eter (3 \times 20 ml) waarna die oplossing gedroog is met magnesiumsulfaat. HCl gas is deur die oplossing geborrel vir 10 min en filtrasie van die resulterende neerslag het suiwer *O*-para-metoksibensielhidroksielamienhidrochloried (2.46) (890 mg; 4,71 mmol; 90%) gelewer.

IR	:	1795 (amien) cm^{-1}
KMR ^1H	:	δ 7,27 (2H, m, orto arom.H's) 6,87 (2H, m, orto arom.H's) 5,31 (1H, breë sein, $\sim\text{OH}$) 4,60 (2H, s, $\sim\text{OCH}_2\text{Ph}$) 3,79 (3H, s, $\sim\text{OCH}_3$)
KMR ^{13}C	:	δ 159,5; 130,0; 129,5 en 113,8 (4C, arom. C's) 77,6 (1C, t, $\sim\text{CH}_2\text{NH}_2\sim$) 55,3 (1C, k, $\sim\text{OCH}_3$)
MS	:	m/z 283

2,3,4,6-Tetra-O-bensoël-D-glukose p-metoksibensieloksiemeter (2.47)

By 'n oplossing van 2,3,4,6-tetra-O-bensoël- α -D-glukopiranoose (2.3) (1g; 1,67 mmol; 1 ekw) in droë piridien (15 ml) is O-p-metoksibensielhidroksielamienhidrochloried (397 mg; 2,1 mmol; 1,2 ekw) gevoeg waarna dit oornag geroer is. Die piridien is *in vacuo* verwyder, die residu opgelos in etielasetaat (30 ml) en met water (2 \times 20 ml) gewas. Droging van die organiese fase (natriumsulfaat), konsentrasie en kolomchromatografie (heksaan-etielasetaat; 3:1) het suiwer 2.47 (1,08g; 1,44 mmol; 86%) as 'n *cis-trans* mengsel (3:1) gelewer.

$[\alpha]_D^{22}$:	+3,42° (c = 1)
IR	:	ν_{maks} 1734 (ester), 1670 (C=N) cm^{-1}
KMR ^1H	:	δ 8,02 (8H, m, orto arom. H's) 7,37 (15H, m, H-1, meta- en para arom. H's) 6,21 (1H, dd, $J_{2,3} = 7,2$ en $J_{3,4} = 2,4$ Hz, H-3) 6,08 (1H, dd, $J_{1,2} = 5,3$ en $J_{2,3} = 7,2$ Hz, H-2) 5,74 (1H, dd, $J_{3,4} = 2,4$ en $J_{4,5} = 8,7$ Hz, H-4)

		4,91 (2H, s, OCH_2Ph)
		4,58 (1H, dd, $J_{5,6a} = 3,1$ en $J_{6a,6b} = 11,8$ Hz, H-6a)
		4,34 (1H, dd, $J_{5,6b} = 5,8$ en $J_{6a,6b} = 11,8$ Hz, H-6b)
		4,21 (1H, m, H-5)
		3,75 (3H, s, $\sim\text{OCH}_3$)
KMR ^{13}C	δ	166,1 (4C, $4 \times$ s, $4 \times \text{C}(\text{O})\text{Ph}$)
		159,4 (2C, $2 \times$ s, $2 \times$ ipso arom. C's)
		144,4 (1C, d, C-1)
		133,5 (4C, $4 \times$ s, $4 \times$ ipso arom. C's)
		129,9 (8C, $8 \times$ d, $8 \times$ orto arom. C's)
		128,3 (16C, $17 \times$ d, meta- en para arom. C's)
		76,4 (1C, t, CH_2Ph)
		71,4; 71,3; 70,3; 68,6 (4C, $4 \times$ d, C-2 tot C-5)
		65,5 (1C, t, C-6)
		55,4 (1C, k, $\sim\text{OCH}_3$)
MS	m/z	731 ($[\text{M}]^+$, 3%)
		608 ($[\text{M}-\text{BzO}]^+$, 21%)
		517 ($[\text{M}-(\text{BzO} + \text{Bn})]^+$, 31%)
		105 ($[\text{Bz}]^+$, 100%)

2,3,4,6-Tetra-O-bensoïel-D-galaktose *p*-metoksibensieloksiemeter (2.48)

By 'n oplossing van 2,3,4,6-tetra-*O*-bensoïel- α -D-glukopiranoose (2.9) (1g; 1,67 mmol; 1 ekw) in droë piridien (15 ml) is *O-p*-metoksibensielhidroksielamienhidrochloried (397 mg; 2,1 mmol; 1,2 ekw) gevoeg waarna dit oornag geroer is. Die piridien is *in vacuo* verwyder, die residu opgelos in etielasetaat (30 ml) en met water (2×20 ml) gewas. Droging van die organiese fase (natriumsulfaat), konsentrasie en kolomchromatografie

(heksaan-etielasetaat; 3:1) het suiwer 2.48 (1,08g; 1,44 mmol; 79%) as 'n *cis-trans* mengsel (3:1) gelewer.

IR : ν_{maks} 1735 (ester), 1671 (C=N) cm^{-1}

KMR ^1H : δ 7,91 (8H, m, orto arom. H's)
 7,30 (15H, m, H-1, meta- en para arom. H's)
 6,91 (2H, m, meta arom. H's)
 6,24 (1H, dd, $J_{2,3} = 6,8$ en $J_{3,4} = 2,1$ Hz, H-3)
 6,13 (1H, dd, $J_{1,2} = 5,6$ en $J_{2,3} = 6,8$ Hz, H-2)
 5,74 (1H, dd, $J_{3,4} = 2,1$ en $J_{4,5} = 8,7$ Hz, H-4)
 4,52 (2H, s, OCH_2Ph)
 4,50 (1H, dd, $J_{5,6a} = 3,0$ en $J_{6a,6b} = 12,1$ Hz, H-6a)
 4,36 (1H, dd, $J_{5,6b} = 5,5$ en $J_{6a,6b} = 12,1$ Hz, H-6b)
 4,10 (1H, m, H-5)
 3,74 (3H, s, $\sim\text{OCH}_3$)

KMR ^{13}C : δ 166,1 (4C, 4 \times s, 4 \times $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{Ph}$)
 160,3 (2C, 2 \times s, 2 \times ipso arom. C's)
 144,4 (1C, d, C-1)
 133,5 (4C, 4 \times s, 4 \times ipso arom. C's)
 129,9 (8C, 8 \times d, 8 \times orto arom. C's)
 128,3 (18C, 17 \times d, meta- en para arom. C's)
 78,1 (1C, t, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$)
 71,7; 71,2; 70,9; 68,4 (4C, 4 \times d, C-2 tot C-5)
 65,5 (1C, t, C-6)
 55,0 (1C, k, $\sim\text{OCH}_3$)

MS : m/z 731 ($[\text{M}]^+$, 4%)
 608 ($[\text{M}-\text{BnO}]^+$, 19%)

105 ([Bz]⁺, 100%)



VERWYSINGS

1. G.Legler , *Adv. Carbohydr. Chem.* , 48 , 319 , (1990).
2. S.Inouye , T.Tsuruoka , T.Ito en T.Nida , *Tetrahedron* , 24 , 2125 , (1986).
3. D.D.Schmidt , W.Frommer , L.Müller en E.Truscheit , *Naturwissenschaften* , 66 , 584 , (1979).
4. L.E.Fellows , *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* , 977 , (1979).
5. B.Winchester , G.W.J.Fleet , *Glycobiology* , 2 , 199 , (1992).
6. I.Henderson , K.Laslo en C.Wong , *Tetrahedron Lett.* , 35 , 359 , (1994).
7. G.C.Kite , L.E.Fellows , G.W.J.Fleet , P.S.Liu , A.M.Scofield en N.G.Smith , *Tetrahedron Lett.* , 29 , 6483 , (1988).
8. I.Bruce , G.W.J.Fleet , I.C.di Bello en B.Winchester , *Tetrahedron Lett.* , 30 , 7257 , (1989).
9. G.W.J.Fleet , P.W.Smith , S.V.Evans , L.E.Evans en L.E.Fellows , *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* , 1240 , (1984).
10. L.D.Hohenschutz , E.A.Bell , P.J.Jewess , D.P.Leworthy , J.Price , E.Arnold en J.Chardy , *Phytochemistry* , 20 , 811 , (1981).
11. R.J.Nash , L.E.Fellows , J.V.Dring , C.H.Stirton , D.Carter , M.P.Hegarty en E.A.Bell , *Phytochemistry* , 20 , 1403 , (1988).
12. R.Saul , J.P.Chambers , R.J.Molyneux en A.D.Elbein , *Arch. Biochem. Biophys.* , 221 , 593 , (1983).
13. B.L.Rhinehart , K.M.Robinson , A.J.Payne , M.E.Wheatly , J.L.Fisher , P.S.Liu en W.Cheng , *Life Sci.* , 41 , 2325 , (1987).
14. G.Trugnan , M.Rousset en A.Zweibaum , *FEBS Lett.* , 28 , 195 , (1986).
15. E.J.Nichols , R.Manger , S.Hakomori , A.Herscovics en L.R.Rohrschneider , *Molec. Cell. Biol.* , 5 , 3467 , (1987).
16. R.Dagnai , *Chem. Eng. News* , June 29 , 25 , (1987).

17. R.J.Molyneux, J.N.Roitman, G.Dunnheim, T.Szumilo en A.D.Elbein, *Arch. Biochem. Biophys.*, 251, 450, (1986).
18. R.J.Molyneux, J.N.Roitman, G.Dunnheim, T.Szumilo en A.D.Elbein, *Biochemistry*, 30, 9981, (1991).
19. A.D.Elbein, *Ann. Rev. Biochem.*, 56, 497, (1987).
20. R.S.Tipson en D.Horton, *Adv. in Carbohydr. Chem. & Biochem.*, 48, 378, (1990).
21. E.Truscheit, W.Frommer, B.Junge, L.Müller, D.D.Schmidt en W.Wingender, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 20, 744, (1981).
22. G.W.J.Fleet, *Tetrahedron Lett.*, 26, 5073, (1985).
23. I.C.di Bello, G.W.J.Fleet, S.K.Namgoong en K.Tadano, *Biochem. J.*, 259, 855, (1989).
24. G.W.J.Fleet, M.J.Gough en T.K.M.Shing, *Tetrahedron Lett.*, 23, 4029, (1984).
25. R.H.Furneaux, P.C.Tyler en L.A.Whitehouse, *Tetrahedron Lett.*, 34, 3613, (1993).
26. G.S.Bethell en R.J.Ferner, *Carbohydr. Res.*, 31, 69, (1973).
27. A.Straub, F.Effenberger en P.Fischer, *J. Org. Chem.*, 55, 3926, (1990)
28. J.Behling, P.Farid, J.R.Medich, M.G.Scaros, M.Prunier, R.M.Weier en I.Khanna, *Synthetic Commun.*, 21, 1383, (1991).
29. A.de Raadt en A.E.Stütz, *Tetrahedron Lett.*, 33, 189, (1992).
30. A.K.Anisuzzaman, R.L.Whistler, *Carbohydr. Res.*, 25, 497, (1972).
31. R.C.Bernotas en B.Ganem, *Tetrahedron Lett.*, 26, 1123, (1985).
32. M.P.Dale, H.E.Ensley, K.Kern, K.A.R.Sastry en L.D.Byers, *Biochemistry*, 24, 3530, (1985).
33. R.C.Bernotas, G.Papandreou, J.Urbach en B.Ganem, *Tetrahedron Lett.*, 31, 393, (1990).

34. H.S.Overkleeff , J.van Wiltenburg en U.K.Pandit , *Tetrahedron* , 50 , 4215 , (1994).
35. G.N.Austin , P.D.Baird , G.W.J.Fleet , J.M.Peach , P.W.Smith en D.J.Watkin , *Tetrahedron* , 43 , 3095 , (1987).
36. G.Buchanan , K.W.Lumbard , R.J.Sturgeon , D.K.Thompson en R.H.Wightman , *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* , 699 , (1990).
37. P.A.M.van der Klein , W.Filemon , H.J.G.Broxterman , G.A.van der Marel en J.H.van Boom , *Synthetic Commun.* , 22 , 1763 , (1989).
38. B.B.Lohray , Y.Gao en K.B.Sharpless , *Tetrahedron Lett.* , 30 , 2623 , (1989).
39. P.A.M.van der Klein , A.E.J.de Nooy , G.A.van der Marel en J.H. van Boom , *Synthesis* , 347 , (1991).
40. H.Setoi , H.Kayakiri , H.Takeno en M.Hashimoto , *Chem. Pharm. Bull.* , 35 , 3995 , (1987).
41. R.C.Bernotas en B.Ganem , *Tetrahedron Lett.* , 25 , 165 , (1984).
42. G.W.J.Fleet , N.G.Ramsden , R.J.Molyneux en G.S.Jacob , *Tetrahedron Lett.* , 29 , 3603 , (1988).
43. G.W.J.Fleet , N.G.Ramsden , en R.J.Nash , *Carbohydrate Res.* , 205 , 269 , (1990).
44. G.W.J.Fleet , N.G.Ramsden en D.R.Witty , *Tetrahedron Lett.* , 29 , 2871 , (1988).
45. S.A.Miller en A.R.Chamberlain , *J. Am. Chem. Soc.* , 112 , 8100 , (1990).
46. D.Hendry , L.Hough en A.C.Richardson , *Tetrahedron* , 44 , 6153 , (1988).
47. M.Gerspacher en H.Rapport , *J. Org. Chem.* , 56 , 3700 , (1991).
48. H.Hamana , N.Ikota en B.Ganem , *J. Org. Chem.* , 54 , 5492 , (1987).
49. R.C.Bernotas , M.A.Ganem en B.Ganem , *Carbohydrate Res.* , 167 , 305 , (1987).
50. A.Georg , *Helv. Chim. Acta* , 15 , 924 , (1932).

51. J.Honeyman in "*Methods in Carbohydrate Chemistry*" Academic Press , New York , Vol. II , 235 , (1963).
52. K.Watanabe , K.Itoh , Y.Araki en Y.Ishido , *Carbohydr. Res.* 154 , 165 , (1986).
53. A.H.Haines , *Adv. in Carbohydr. Chem. & Biochem.* , 33 , 11 , (1976).
54. R.K.Ness , H.G.Fletcher Jr. en C.S.Hudson , *J. Am. Chem. Soc.* , 72 , 2200 , (1950).
55. J.O.Deferrari en V.Deulofeu , *J. Org. Chem.* , 17 , 1097 , (1952).
56. C.M.McCloskey en G.H.Coleman , *J. Am. Chem. Soc.* , 66 , 349 , (1944).
57. B.Capon , *Chem. Rev.* , 69 , 407 , (1969).
58. *Carbohydrate Chemistry* , (E.A. Davidson Red's) , Holt , Rinehart en Wista Inc , 133 , (1967).
59. S.Hanessian , T.J.Liak en B.Vanasse , *Synthesis* , 396 , (1981).
60. R.C.Bernotas en R.V.Cube , *Synth. Commun.* , 20 , 1209 , (1990).
61. *Tables of Spectral Data for Structure determination of Organic Compounds* , (Pretsch , Clerc , Seibl , Simon Red.'s) , Springer-Verlag , New York , (1983).
62. W.H.Lycan , S.V.Puntambeker en C.S.Marvel , *Organic Synthesis Coll. Vol. II* , 318 , (1943).
63. *Catalitic Hydrogenation over Platinum Metals* , (E. Rylander Red.), Academic Press , New York , (1967).
64. H.C.Brown , Y.M.Choi en S.Narasimhan , *Synthesis* , 605 , (1981).
65. C.T.Westi , S.J.Donnely , D.A.Kooistra en M.P.Doyle , *J. Org. Chem.* , 38 , 2675 , (1973).
66. M.Fujita , H.Oisha en T.Hiyama , *Chem Lett* , 837 , (1986).
67. D.H.Braithwaite , *M.Sc. Verhandeling* , RAU , (1991).
68. *Stereochemistry of Carbon Compounds* , (E.L. Selliel Red.), McGraw-Hill , N
69. *Annual Reports on NMR Spectroscopy* , Vol. XIII , (E.F. Mooney Red.) Academic Press , 85 , (1972).

69. *Annual Reports on NMR Spectroscopy*, Vol. XIII, (E.F. Mooney Red.) Academic Press, 85, (1972).
70. H.Kessler, M.Gehrke en C.Griesinger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 27, 490, (1988), en verwysings daarin vervat.
71. A.A.Bothner-By, R.L.Stephens, J.Lee, C.D.Warren en R.W.Jeanloz, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 811, (1984).
72. A.Bax en D.G.Davids, *J. Magn. Reson.*, 63, 207, (1985).
73. C.H.Heathcock, S.D.Young, J.P.Hagen, R.Pilli en U.Badertssher, *J. Org. Chem.*, 50, 2095, (1985).
74. *Stereochemistry of Organic Compounds*, (E.L.Eliel, S.H.Wilen. Red.) John Wiley & Sons, New York, 696, (1994).
75. N.Prentice, L.S.Cuendet en F.Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 4439, (1956).
76. M.H.Park, R.Takeda en K.Nakanishi, *Tetrahedron Lett.*, 28, 3823, (1987).
77. J.N.BcMiller, R.E.Wing en C.Y.Meyers, *J. Org. Chem.*, 33, 4294, (1968).
78. F.E.Ziegler, E.G.Brown en S.B.Sobolov, *J. Org. Chem.* 55, 3691, (1990).
79. Y.Oikawa, T.Yoshioka en O.Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, 23, 885, (1982).
80. R.Johansson en B.Samuelsson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.*, 2371, (1984).
81. O.Mitsunobu en M.Eguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 44, 3427, (1971).
82. O.Mitsunobu, M.Wada en T.Sano, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 679, (1972).
83. M.S.Manhas, W.H.Hoffman, B.Lal en A.K.Bose, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.*, 461, (1975).
84. J.Jurczak, G.Grynkiewicz, A.Zamojski, *Carbohydr. Res.*, 39, 147, (1975).
85. E.Grochowski en K.Jurczak, *Synthesis*, 684, (1976).
86. A.Chimiak en T.Kolasa, *Bull. Acad. Polon. Sci. Ser. Chem.*, 22, 195, (1974).
87. A.O.Ilvespää en A.Marxer, *Chimia*, 18, 1, (1964).
88. E.J.Corey en A.Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 6190, (1972).
89. F.Nerdel en I.Huldschinsky, *Chem. Ber.*, 86, 1005, (1953).

90. G.Bianchi en R.Gandolfi in " *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* ", Wiley , New York , 451 , (1984).
91. J.E.Semple , P.C.Wang , Z.Lyseuko en M.M.Joullié , *J. Am. Chem. Soc.* , 102 , 7505 , (1980).
92. B.P.Bashyal, G.W.J.Fleet, M.J.Gough en P.W.Smith, *Tetrahedron*, 43 , 3083, (1987).
93. M.J.Eis, C.J.Rule, B.A.Wurzberg en B.Ganem, *Tetrahedron Lett.*, 26 , 5397, (1985).
94. Y.Takaoka, T.Kajimoto en C.Wong, *J. Org. Chem.*, 58 , 4809 , (1993).
95. " *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds* ", (Redakteur S.Coffey), Elsevier, Amsterdam, Vol.I Part F , 112-115 , (1967).
96. J.E.Kilpatrick, K.S.Pitzer en R.Spitzer, *J. Am. Chem. Soc.*, 69 , 2483 , (1947).
97. J.B.Lambert en Y.Takeuchi, *Cyclic Organonitrogen Stereodynamics* , WCH , New York, 159 , (1992).
98. J.C.A.Boeyens, *J. Cryst. Mol. Struct.*, 8 , 317, (1978).
99. D.Cremer en J.A.Pople, *J. Am. Chem. Soc.*, 97 , 1354 , (1975).
100. R.U.Lemieux, R.K.Kullnig en R.Y.Moir, *J. Am. Chem. Soc.*, 80 , 2237 , (1958).
101. A.D.Cohen, N.Sheppard en J.J.Turner, *Proc. Chem. Soc.*, 118 , (1958).
102. M.Karplus, *J. Chem. Phys.*, 30 , 11 , (1959).
103. M.Karplus, *J. Am. Chem. Soc.*, 85 , 2870 , (1963).
104. K.G.R.Pachler, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II.*, 1936 , (1972).
105. K.G.R.Pachler, *Tetrahedron Lett.*, 22 , 1955 , (1970).
106. K.G.R.Pachler, E.B.Rathbone, G.R.Wodard en M.Woudenberg, *Carbohydr. Res.*, 79 , 29 , (1980).
107. M.L.Huggins, *J. Am. Chem. Soc.*, 75 , 4123 , (1953).
108. C.A.G.Haasnoot, F.A.A.M. de Leeuw, H.P.M.de Leeuw en C.Altona, *Org. Magn. Reson.*, 15 , 43 , (1981).

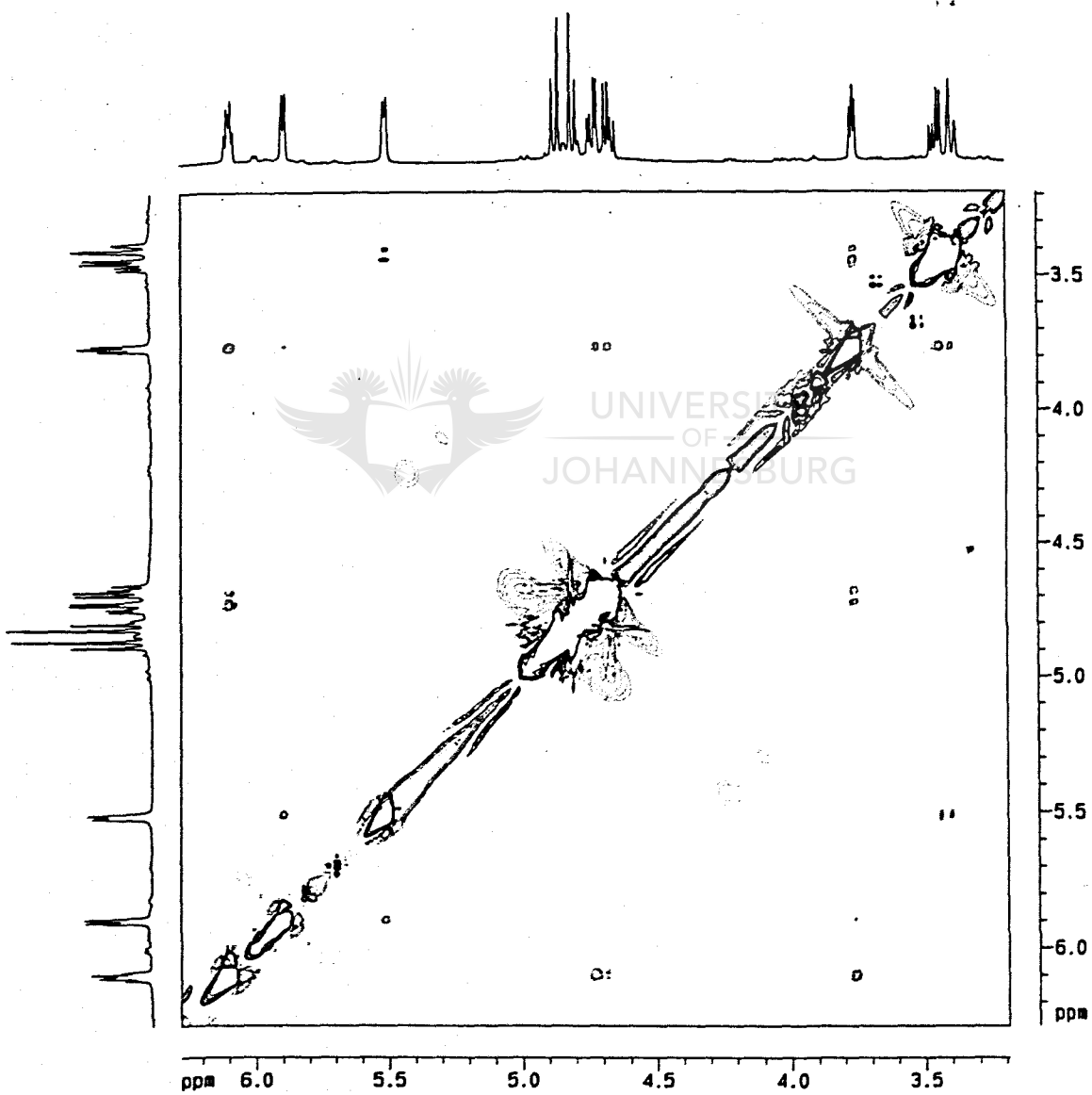
111. P.Murray-Rust, "*Twelfth Congress of the International Union of Crystallography Associated Meeting - Molecular Structure and Biological Activity*". Buffalo New York , Augustus 1981.
112. P.Murray-Rust, "*Twelfth International Congress of Crystallography*" Ottawa (Canada), Augustus 1981.
113. J.B.Lambert , *Top. Stereochem.* , 6 , 19 , (1971).
114. L.D.Hall , *Chem. Ind. (London)* , 950 , (1963).
115. R.J.Abraham , L.D.Hall , L.Hough en K.A.McMlauchlan , *J. Chem. Soc.* , 3699, (1962).
116. J.D.Stevens en H.G.Fletcher Jr., *J.Org. Chem.* , 33 , 1799 , (1968).
117. L.D.Hall , P.R.Steiner en C.Pedersen , *Can. J. Chem.* , 48 , 1155 , (1970).
118. L.D.Hall , S.A.Black , K.N.Slessor en A.S.Tracey , *Can. J. Chem.* , 50 , 1913 , (1972).
119. J.Alföldi , C.Peciar , R.Polovcik en P.Kovac , *Carbohydr. Res.* , 25 , 246 , (1972).



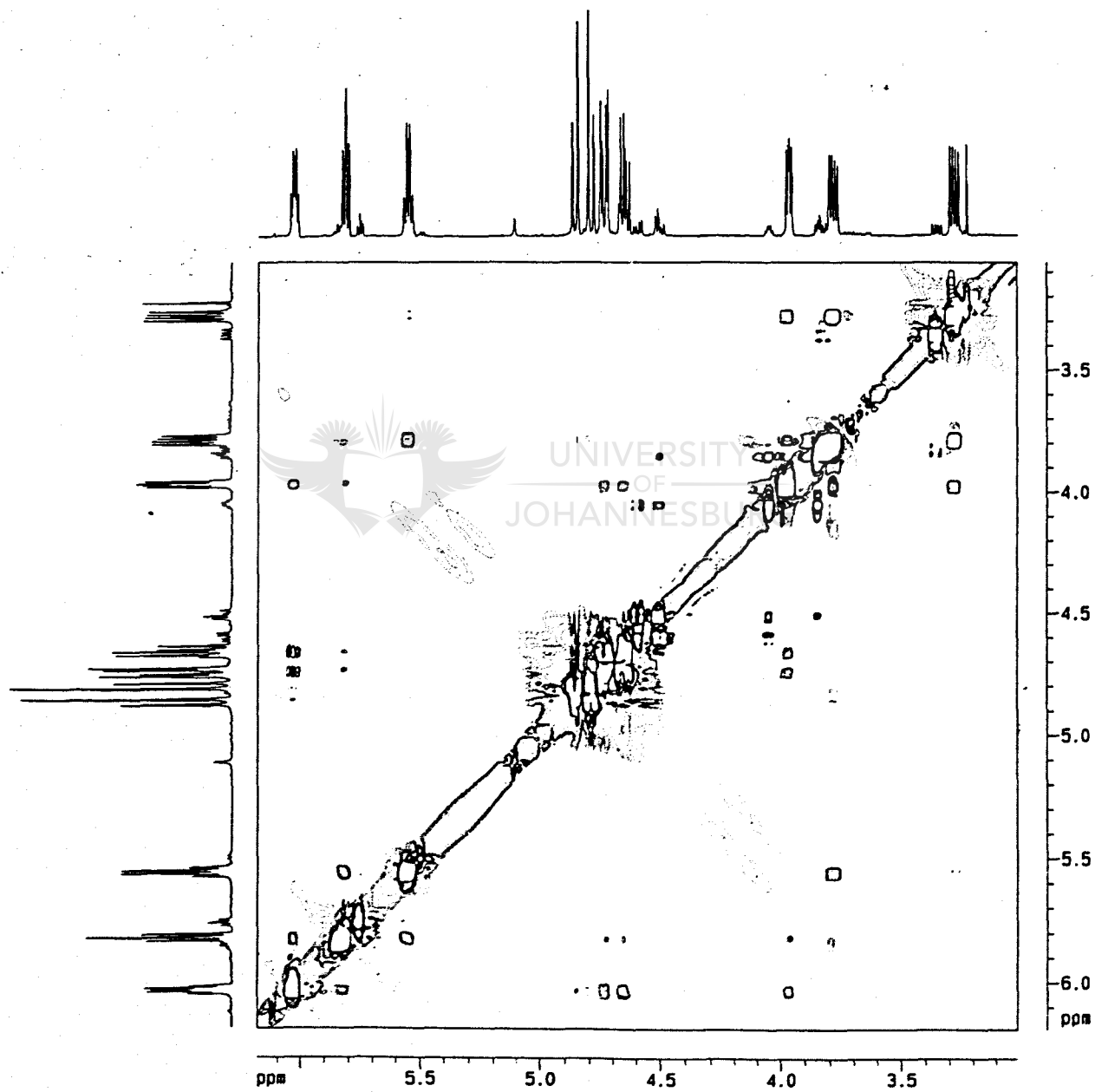
AANHANGSEL



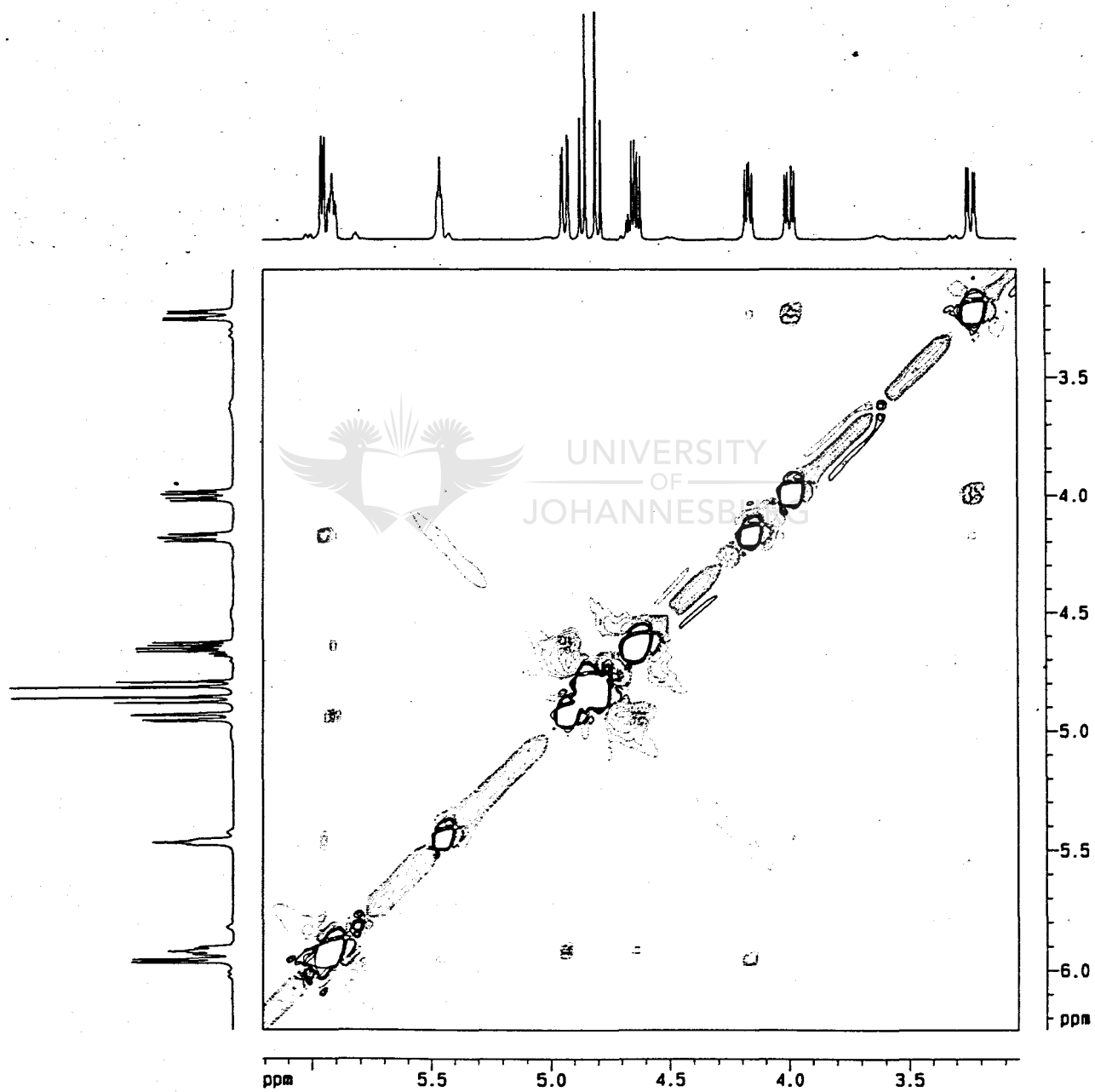
ROESY - spektrum vir die sikliseringsproduk van D-Glukose



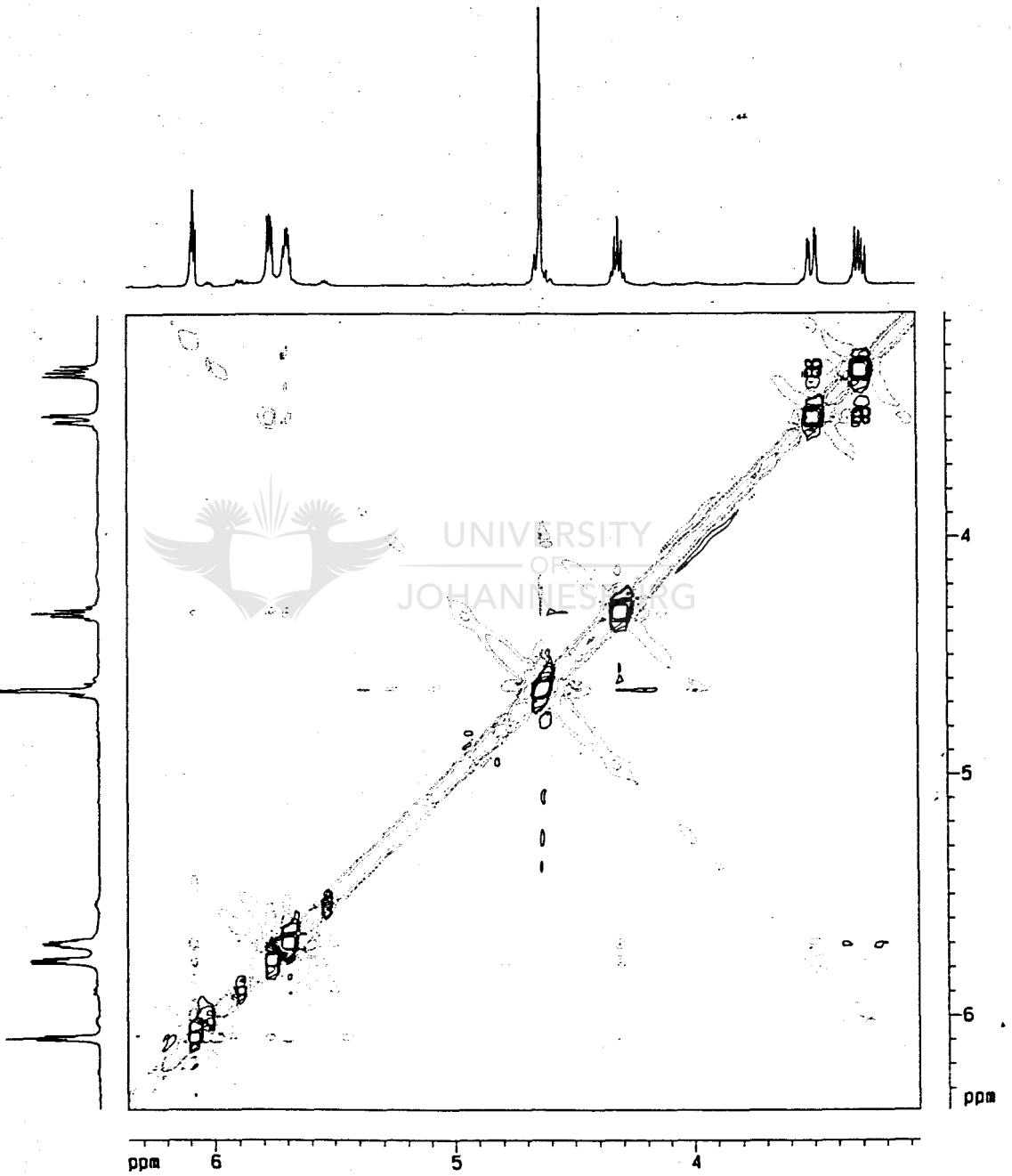
ROESY - spektrum vir die sikliseringsproduk van D-Mannose



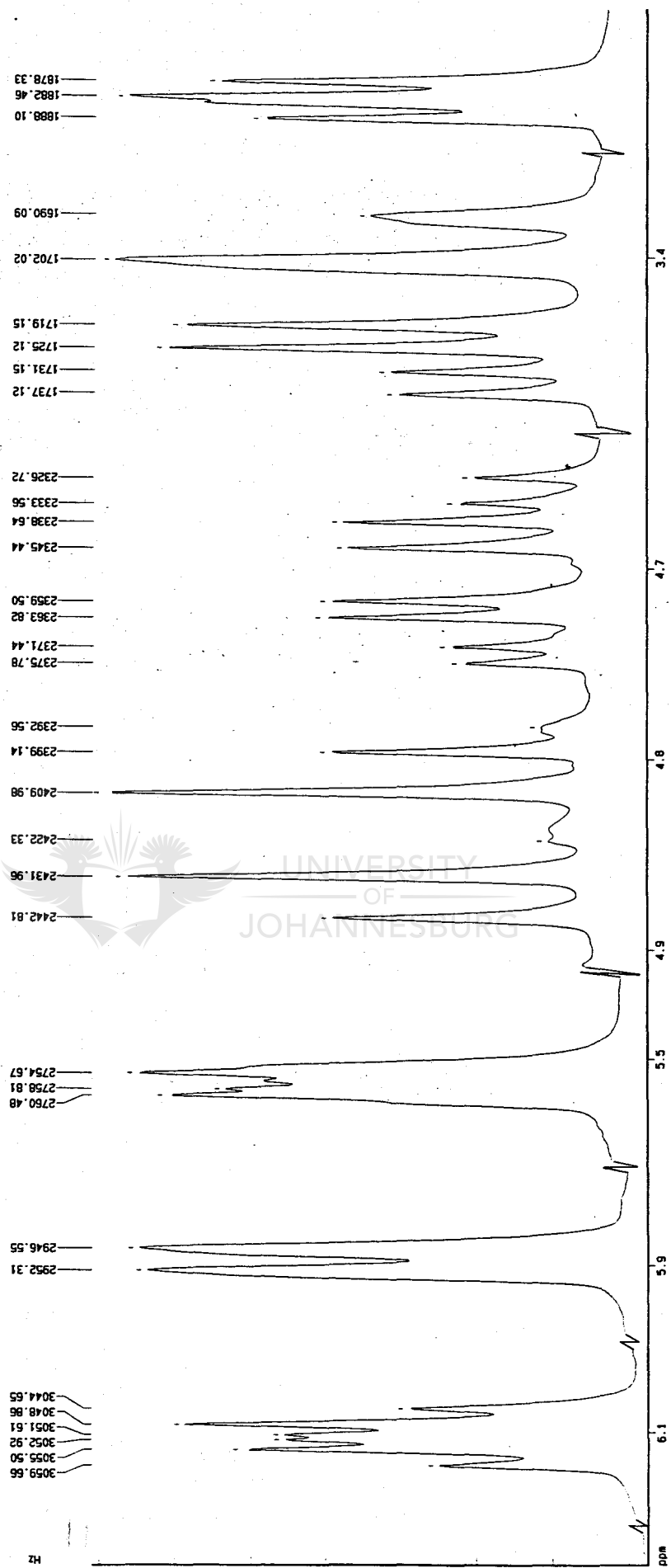
ROESY - spektrum vir die sikliseringsproduk van D-Galaktose



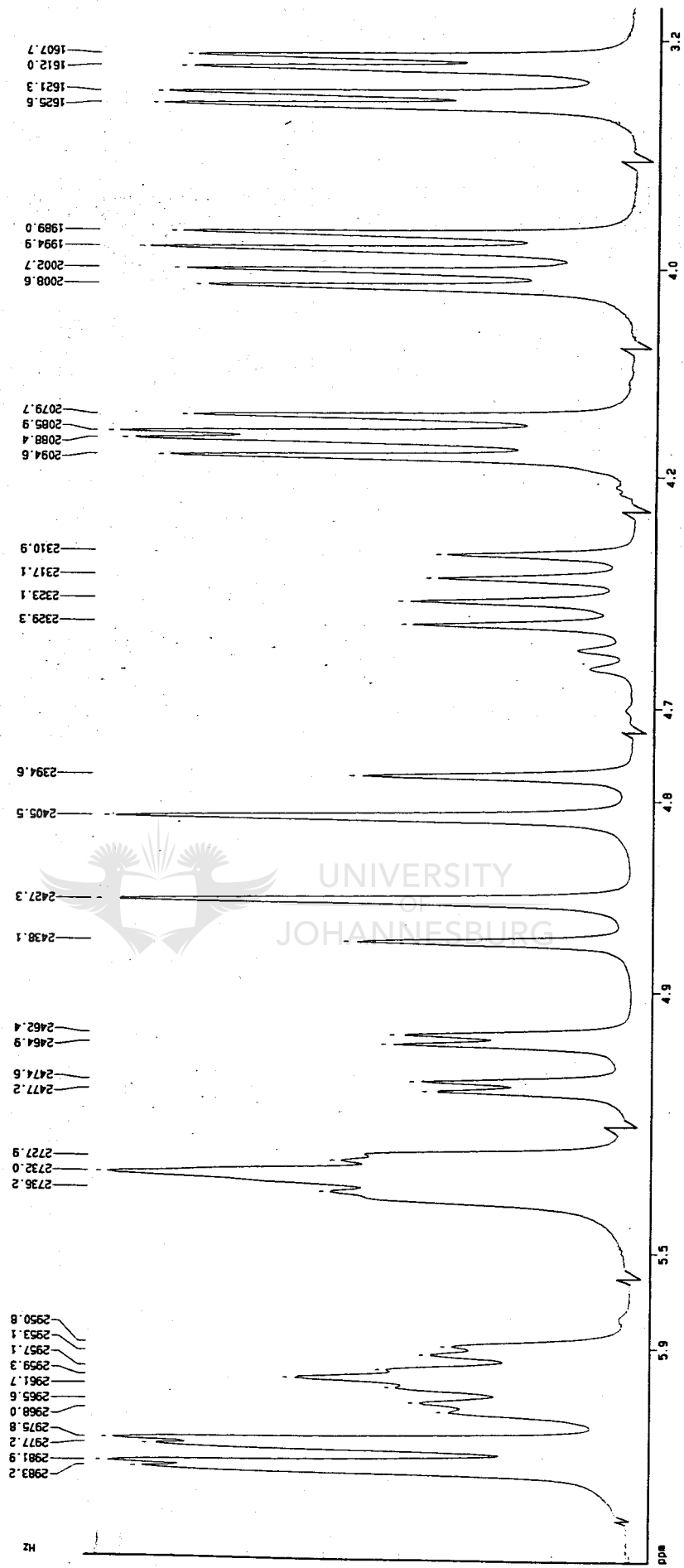
ROESY - spektrum vir die sikliseringsproduk van L-Rhamnose



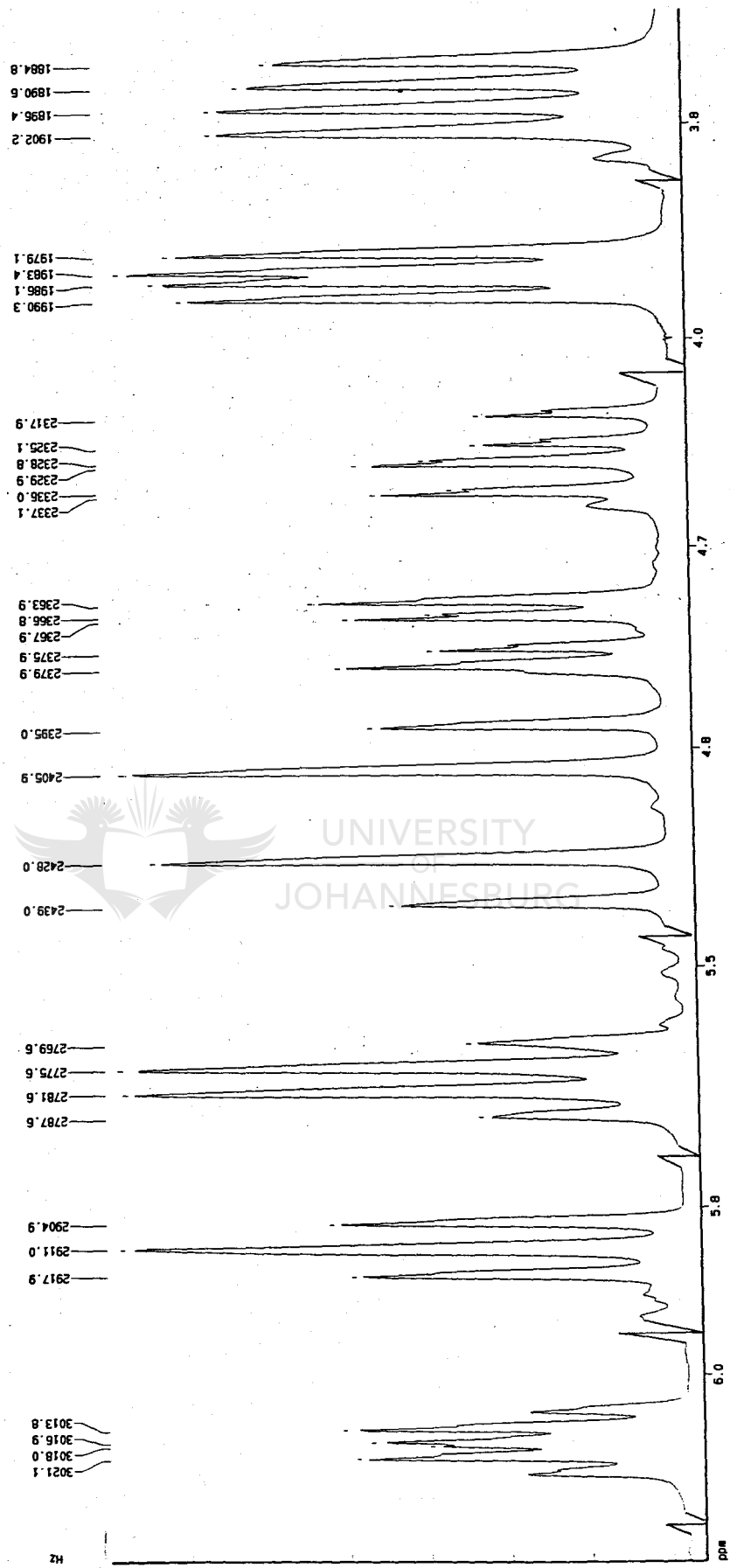
Geselekteerde resonansies uit die ¹H-kmr-spektra (500MHz) van verbinding 2.25 - B



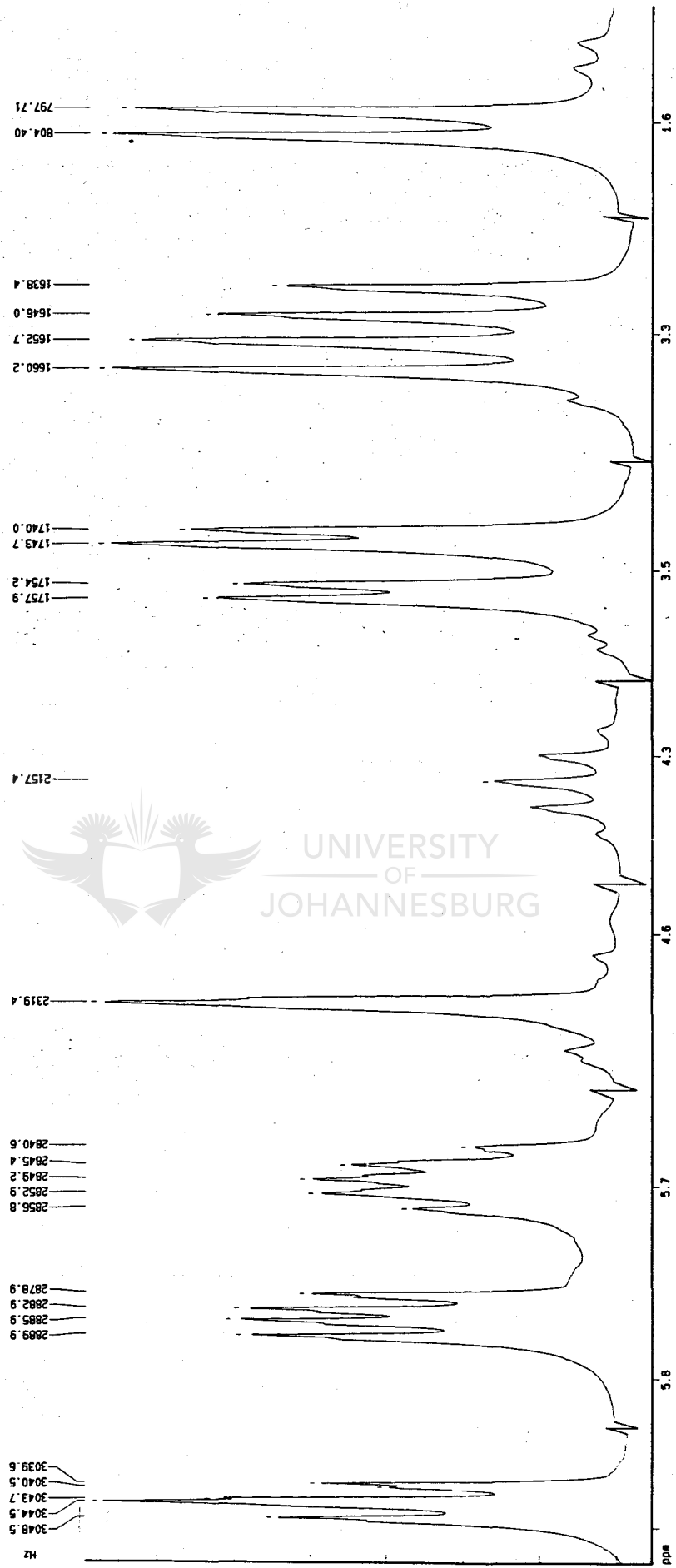
Geselekteerde resonansies uit die ¹H-kmr-spektra (500MHz) van verbinding 2.25 - A



Geselekteerde resonansies uit die ¹H-kmr-spektra (500MHz) van verbinding 2.25 - D

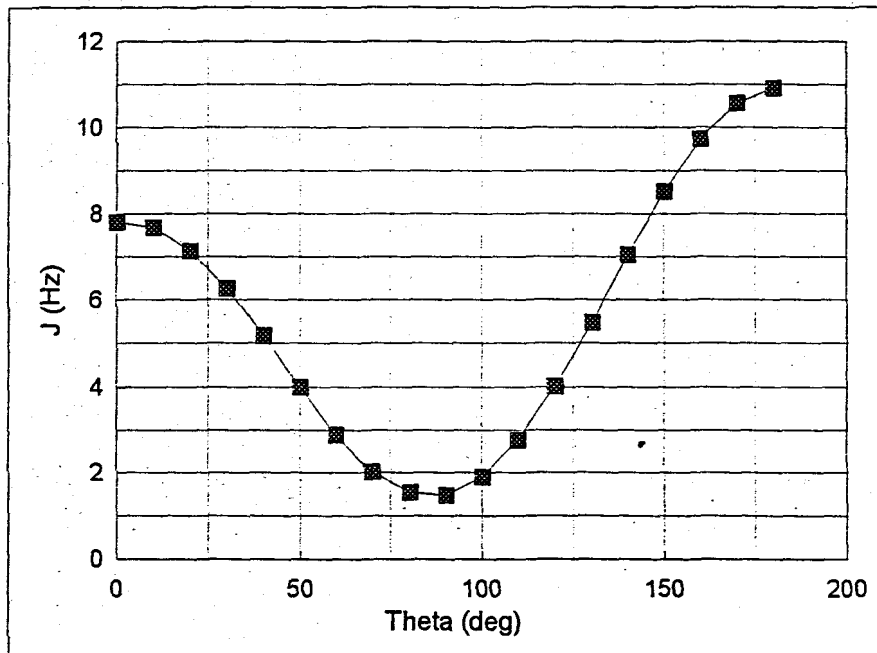


Geselekteerde resonansies uit die ¹H-kmr-spektra (500MHz) van verbinding 2.28 - A



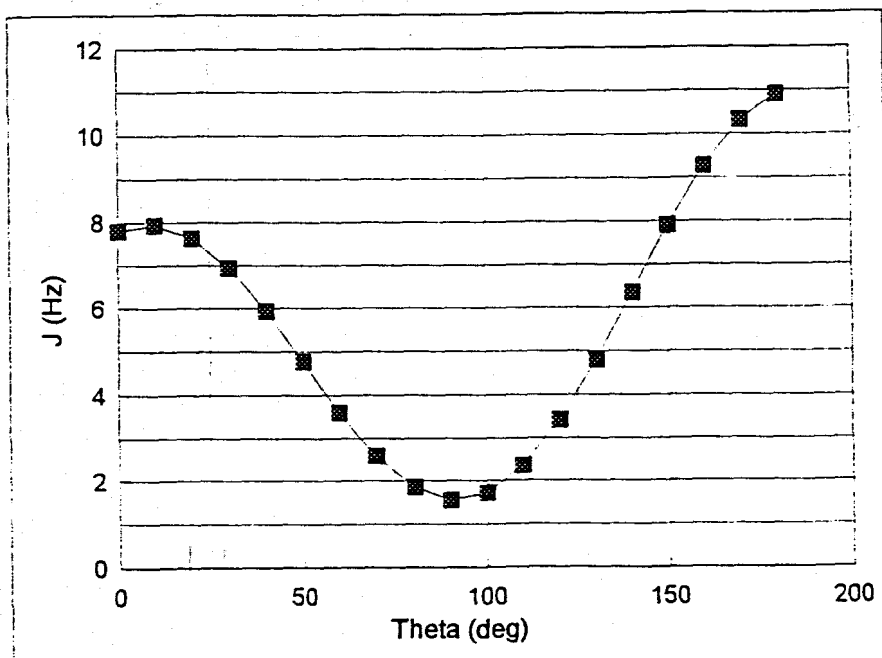
Berekende Pachler-Karplus kromme vir die fragment C(2)-C(3) [R,R]

$\phi = 0^\circ - 180^\circ$ vir verbinding 2.28



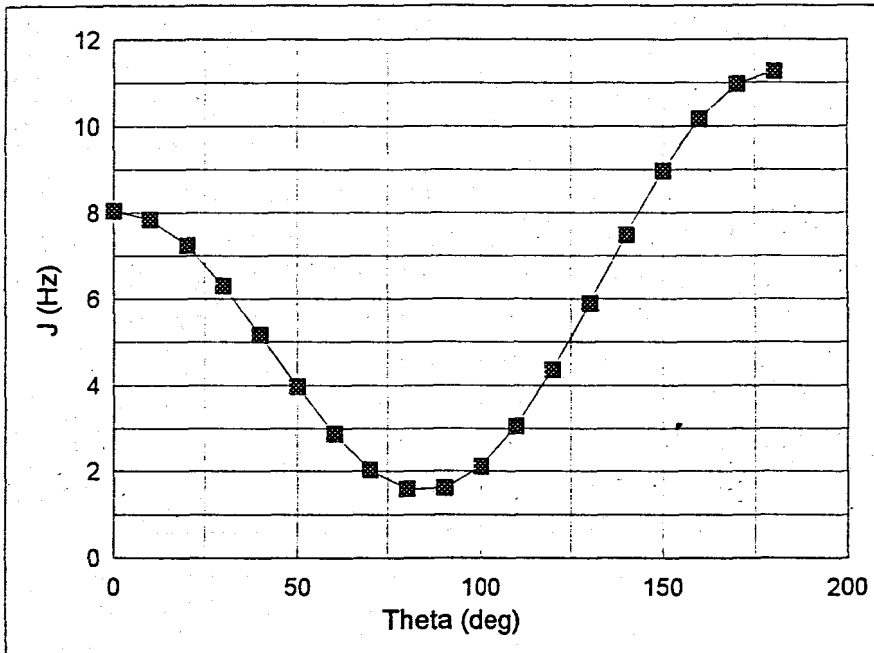
Berekende Pachler-Karplus kromme vir die fragment C(2)-C(3) [R,S]

$\phi = 0^\circ - 180^\circ$ vir verbinding 2.28



Berekende Pachler-Karplus kromme vir die fragment C(4)-C(5a) [R,S]

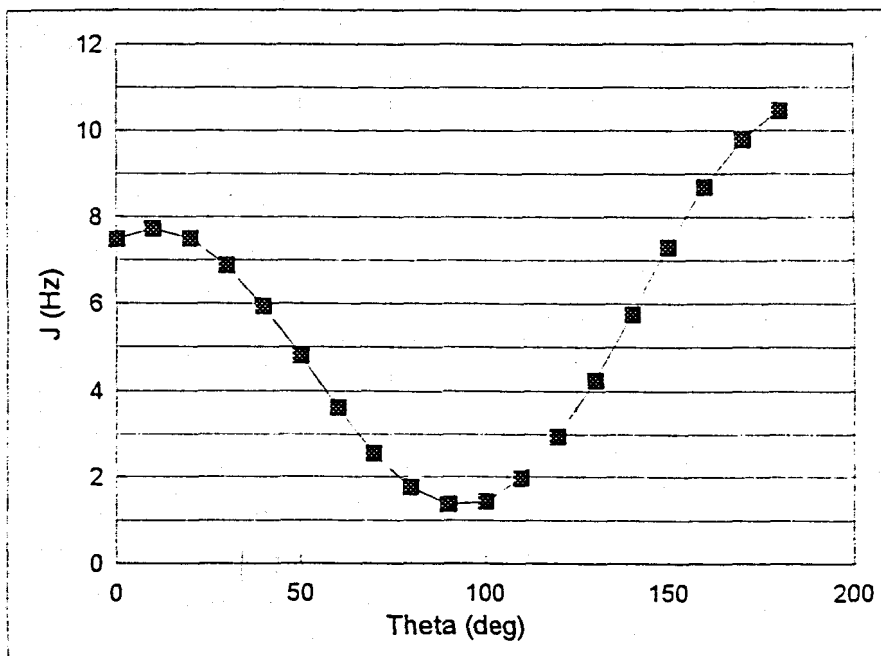
$\phi = 0^\circ - 180^\circ$ vir verbinding 2.28



UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

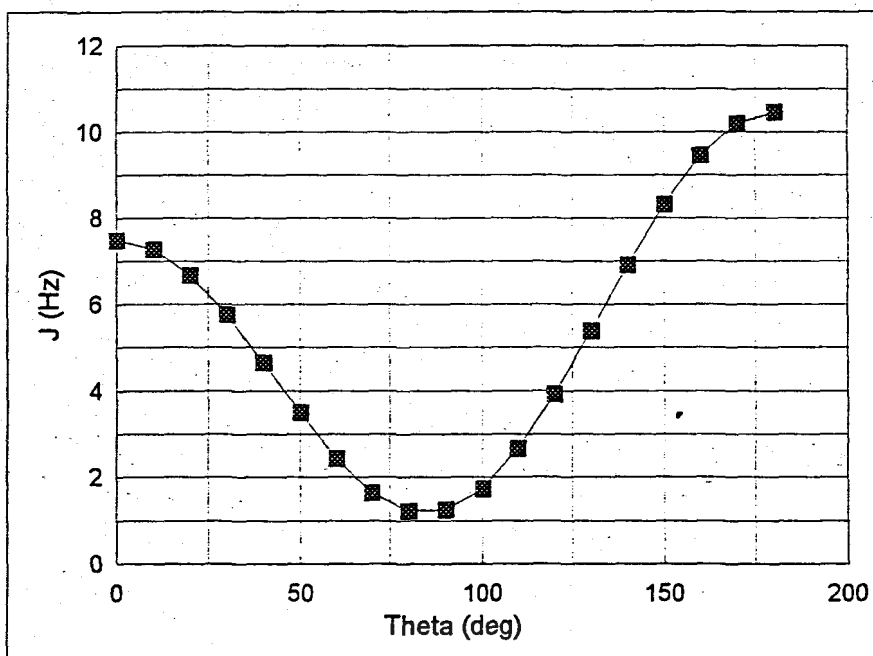
Berekende Pachler-Karplus kromme vir die fragment C(3)-C(4) [R,R]

$\phi = 0^\circ - 180^\circ$ vir verbinding 2.28



Berekende Pachler-Karplus kromme vir die fragment C(3)-C(4) [R,S]

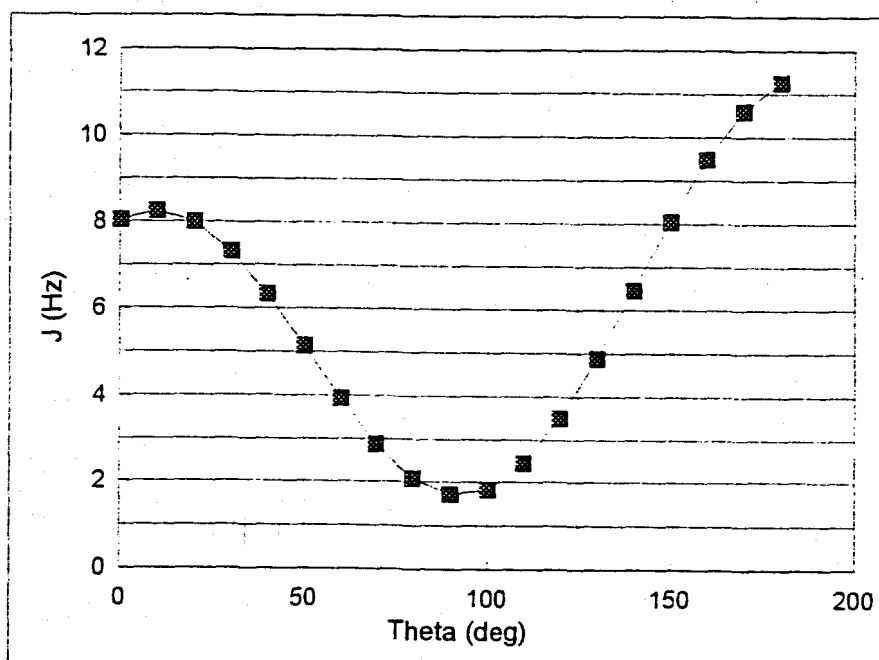
$\phi = 0^\circ - 180^\circ$ vir verbinding 2.28



UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

Berekende Pachler-Karplus kromme vir die fragment C(4)-C(5a) [R,R]

$\phi = 0^\circ - 180^\circ$ vir verbinding 2.28



Berekende Pachler-Karplus kromme vir die fragment C(2)-C(3) [R,R]

$\phi = 0^\circ - 360^\circ$ vir verbinding 2.28

