



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 [Unpublished]: [University of Johannesburg](https://ujdigispace.uj.ac.za).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).

36.

METODOLOGIE VIR DIE SINTESE
VAN CHIRALE TIOFEENDERIVATE

deur

WYNAND JACOBUS VAN ZYL



Verhandeling
voorgelê ter vervulling van die
vereistes vir die graad

MAGISTER IN DIE NATUURWETENSKAPPE

in

CHEMIE
UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG
in die



FAKULTEIT NATUURWETENSKAPPE

aan die

RANDSE AFRIKAANSE UNIVERSITEIT

Studieleier : Prof. J.M. Koekemoer

Desember 1984

547
2

WC10
ZYL

RANDSE AFRIKAANSE UNIVERSITEIT

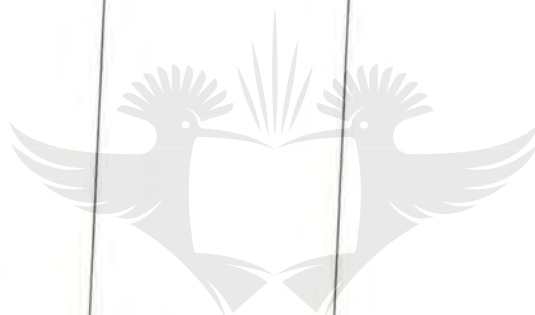
**UNIVERSITEITS-
BIBLIOTEEK**

Tel. 489-2165



VERVALDATUM

1992 2. 21



UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

p. n. 52767



3 00362 3208 RAU BIB

36
WJZ
2/84

METODOLOGIE VIR DIE SINTESE
VAN CHIRALE TIOFEENDERIVATE

deur

WYNAND JACOBUS VAN ZYL

Verhandeling
voorgelê ter vervulling van die
vereistes vir die graad

MAGISTER IN DIE NATUURWETENSKAPPE

in

CHEMIE
UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

in die

FAKULTEIT NATUURWETENSKAPPE

aan die

RANDSE AFRIKAANSE UNIVERSITEIT

Studieleier : Prof. J.M. Koekemoer

Desember 1984

A B S T R A C T

The aim of this study was an investigation into

- i) the asymmetric synthesis of suitably functionalised tetrahydrothiophenes which can be used as precursors for the stereoselective synthesis of 11-thiaprostaglandins and
- ii) the development of methods for the preparation of acyclic dithioacetals of carbohydrates with a leaving group at C-4.

The bicyclic, L-arabinose derived intermediate, 5-O-benzoyl-3-C-(carboxymethyl-2,3- γ -lactone)- β -L-lyxofuranose was converted by a number of stereoselective chemical transformations to the chiral 11-thia-PGF_{2 α} precursor, (4R)-4-hydroxy-(3R)-3-(carboxymethyl-3,4- γ -lactone)-(2R)-2-(3'-oxo-trans-1'-octenyl)tetrahydrothiophene. An alternative approach towards the preparation of this chiral intermediate involved the cyclisation of a suitably functionalised dibenzylidithioacetal derivative of L-arabinose with a leaving group at C-4. Attempts to desulphurise the cyclised product, benzyl 5-O-benzoyl-3-C-(carboxymethyl-2,3- γ -lactone)-1,4-dideoxy-1,4-dithio-D-ribofuranoside were not successful.

Methods for the regioselective acylation of acyclic sugar derivatives by means of stannylene complexes were also investigated as part of a more extended programme. Attempts to prepare 4-toluene-p-sulphonates by the same method failed. Model studies of acyclic sugar derivatives with a leaving group at C-4 have shown that it may be possible to

prepare chiral thiophenes by using dimethylaminoethylidene as a temporary blocking group.

---ooo0ooo---



UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

INHOUDSOPGAWE

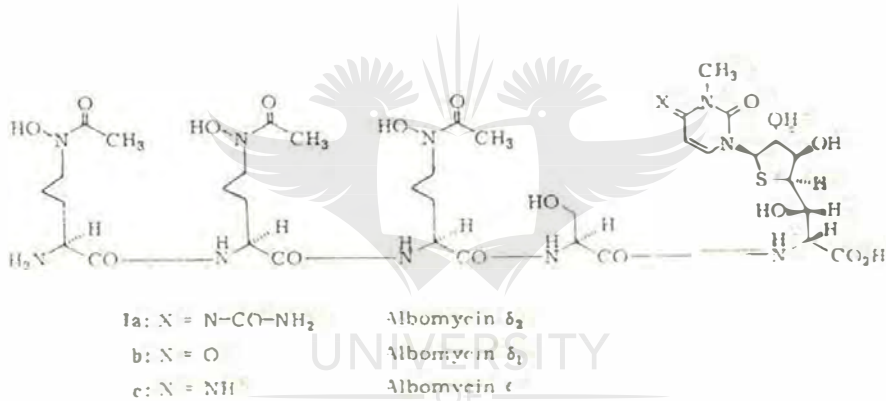
	<u>Bladsy</u>
HOOFSTUK 1 : LITERATUUROORSIG	1
1.1 DIE SINTESE VAN 4-TIOFURANOSSES	1
1.2 DIE SINTESE EN AKTIWITEIT VAN SWAELBEVATTENDE HETEROPROSTAGLANDIENE	21
 HOOFSTUK 2 : BENADERINGS TOT DIE STEREOSPESIFIEKE SINTESE VAN 11-DEOKSI-11-TIAPROSTAGLANDIENE	48
2.1 DIE STEREOSELEKTIEWE SINTESE VAN (4R)-4-HIDROKSI- (3R)-3-(KARBOKSIMETIEL-3,4- γ -LAKTOON)-(2R)-2-(3'- OKSO-TRANS-1'-OKTENIEL)TETRAHIDROTIOFEEN (165) .	49
2.2 DIE SINTESE VAN BENSIEL 1,4-DIDEOKSI-3-C-(KARBOK- SIMETIEL-2,3- γ -LAKTOON)-1,4-DITIO-D-RIBOFURANO- SIED (180)	59
2.3 'N ONDERSOEK NA DIE SINTESE VAN BENSIEL 1,4-DI- DEOKSI-1,4-DITIOPENTOFURANOSIEDE <u>VIA</u> ASIKLIESE 4-O-TOLUEEN-P-SULFONIELPENTOSE DIBENSIELDITIO- ASETALE	70
2.4 DIE REGIOSELEKTIEWE AKTIVERING EN BENSOÏELERING VAN 5-O-BENSOÏEL-L-ARABINOSE DIBENSIELDITIO- ASETAAL MET DIBUTIELTINOKSIED	76
 HOOFSTUK 3 : EKSPERIMENTEEL	83
VERWYSINGS	110
BEDANKINGS	125

HOOFSTUK 1

LITERATUUROORSIG

1.1 DIE SINTESE VAN 4-TIOFURANOSES

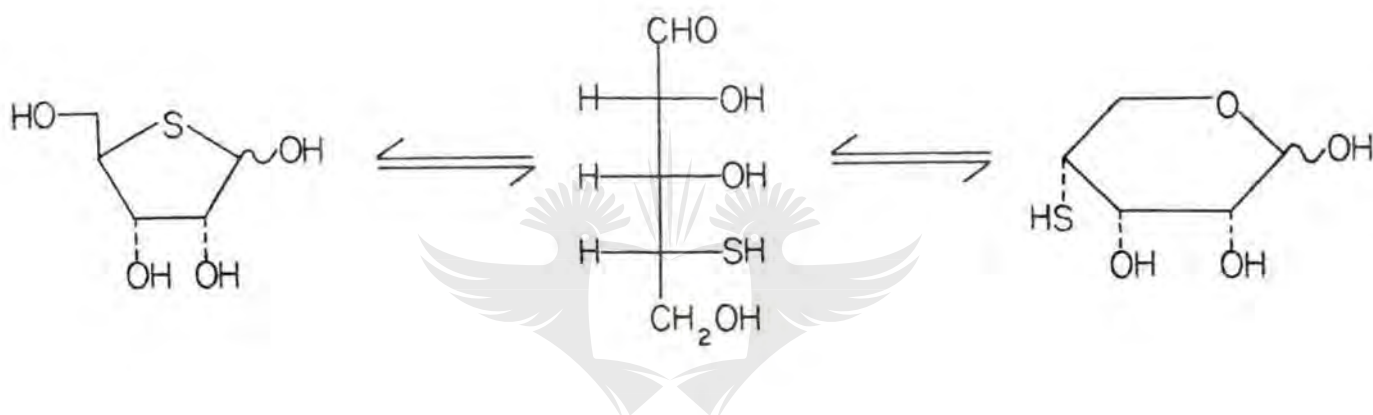
Daar is tans 'n toenemende belangstelling in die sintese van 4-tiofuranose en ander swaelbevattende koolhidrate weens, onder andere, die voorkoms daarvan in antibiotika soos die albomisiene ¹ (bv. albomisien δ_1 , 1b). Koolhidrate met swael in die ring is sedert 1961 bekend, en nukleosiede met hierdie modifikasie is kort daarna berei²⁻⁴ (kyk later).



Die belangstelling in hierdie nukleosiede is te wyte aan die hoër stabiliteit daarvan t.o.v. die ensiematiese sptyng van die binding tussen die basis en suiker^{5,6}, en hierdie verbindings het die potensiaal om as antikanker- of antivirale middels aangewend te word⁷. Daar is ook talle ander voorbeelde waar koolhidrate met swael in die ring uitgesproke biologiese aktiwiteit besit⁸.

Eenvoudige alifatiese 4-en 5-merkptoaldehiede sikliseer spontaan in oplossing, terwyl 6-tioaldehiede die asikliese toutomeer bevoor-

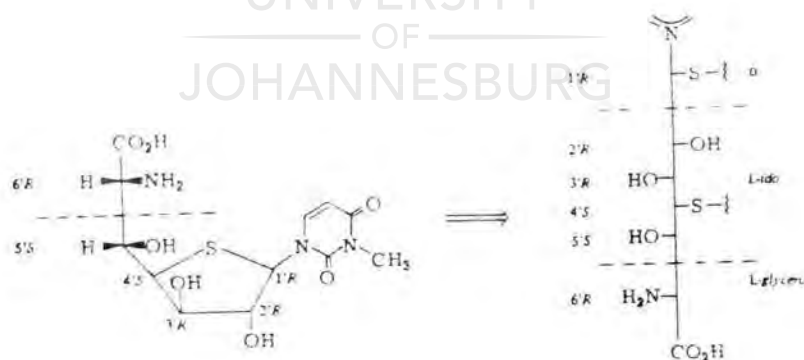
deel⁹. In die geval van die koolhidrate met 'n tiolgroep op C-4, is daar 'n vinnige ewewig tussen die tiofuranose \rightleftharpoons asikliese koolhidraat \rightleftharpoons en piranose vorms soos hieronder geïllustreer met 4-tio-D-ribofuranose. Die tiofuranose vorm oorheers normaalweg met die wesentlike uitsluiting van die ander twee¹⁰. Hoewel eersgenoemde oorheers, kan geskikte reaksiekondisies die piranose ringvorm bevoordeel. Die volgorde van geneigtheid tot vyflidringvorm is



afhanklik van die konfigurasie van die koolhidraatanaloog en neem af in die volgorde : xilo, likso, arabino, ribo. Daar is verskeie benaderings gevolg om koolhidrate met swael in die ring te sintetiseer, en slegs enkele voorbeelde van die verskillende metodes sal hier bespreek word om die algemene metodiek van sintese te illustreer. Daar is verskeie oorsigsartikels oor hierdie onderwerp geskryf^{8, 11-13}.

Tiosuikers word gewoonlik berei deur die nukleofiele verplasing van alkiel- of arielsulfonieloksigroepe met natriumbensielmerkaptied, natriumtiobensoaat, natriumtioasetaat of natriumtiosianaat. Reduktiewe sptying of hidrolise gee dan die ooreenstemmende tiolbevattende

koolhidraat. As gevolg van die gemak waarmee hierdie verbindings oksidasie ondergaan, is dit essensieel dat bogenoemde reaksies in die afwesigheid van oksideermiddels uitgevoer word om die vorming van disulfiedes uit te skakel. Weens die stabiliteit van die 5-tioaldopiranoses (met swael in die ring) word dit nie normaalweg geoksideer na disulfiedes nie. Die 4-tioaldofuranoses is in ewewig met die 4-tiopiranose toutomeer en word wel geoksideer na disulfiedes met byvoorbeeld suurstof of die halogene¹⁰. Die S-ringstrukture is andersins redelik stabiel en ondergaan baie stadig mutarotasie¹⁴, indien enige, a.g.v. die laer basisiteit van 'n hidroksigroep op C-1. Dit kan toegeskryf word aan die laer elektronegatiwiteit van swael vergeleke met suurstof, en kan van kardinale belang wees om die stereochemiese integriteit op C-1' te verseker in die sintese van byvoorbeeld die gedeelte (2) van albomisien (1b), via die ooreenstemmende α -tiofuranosielchloried^{3,4,10}.

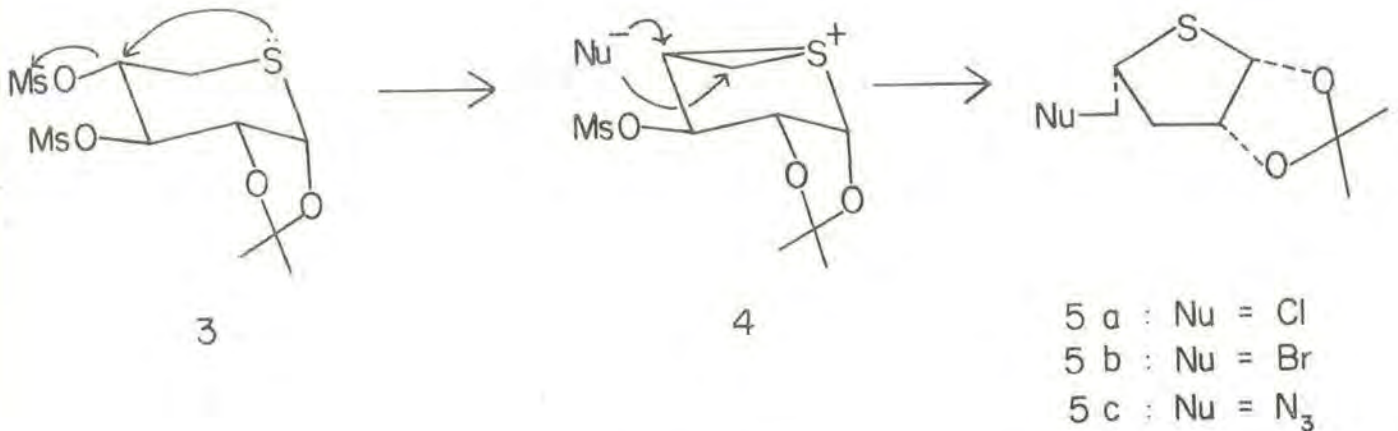


Die bereidingsmetodes vir 4-tiofuranoses kan hoofsaaklik in drie klasse verdeel word:

- (a) Die bereiding van geblokkeerde piranose derivate met 'n potensiële tiolgroep op C-4, gevolg deur 'n ringvernouingsreaksie met voorafgaande of gelyktydige vrystelling van die beskermende groep van swael^{15, 16-19}.
- (b) Die sintese van 'n asikliese ditioasetaal- of sulfiedderivaat van 'n koolhidraat met 'n verlatende groep van C-4, gevolg deur 'n interne nukleofiele verplasing via 'n sikliese sulfoniumtussenstap, gevolg deur die verlies van 'n S-alkielgroep²⁰⁻²². Soortgelyke interne nukleofiele substitusie is ook op sikliese sisteme uitgevoer, om bisikliese produkte te gee met 'n tetrahidrofuraanring²³.
- (c) Gelyktydige verplasing van twee verlatende groepe met 'n 1,4-verwantskap in 'n asikliese polihidroksiderivaat met die sulfieddianioon, gevolg deur oksidasie van die gevormde tetrahidrotiofeen na 'n sulfoksied. 'n Pummerer herrangskikking lewer vervolgens die ooreenstemmende tiofuranoses^{2,24,25}.

Slegs enkele bereidingsmetodes van 4-tiofuranoses sal hier bespreek word om die algemene metodieke van sintese wat hierbo vermeld is te illustreer.

Die 5-tio-xilopiranosederivaat (3) (Skema 1) is onstabiel by kamertemperatuur²⁶ en ondergaan die tipiese ringvernouing vermeld onder (a) om die 4-tiofuranose (5) as die hoofproduk te gee in die teenwoordigheid van die aangeduide nukleofiele. Aanval vind by voor-

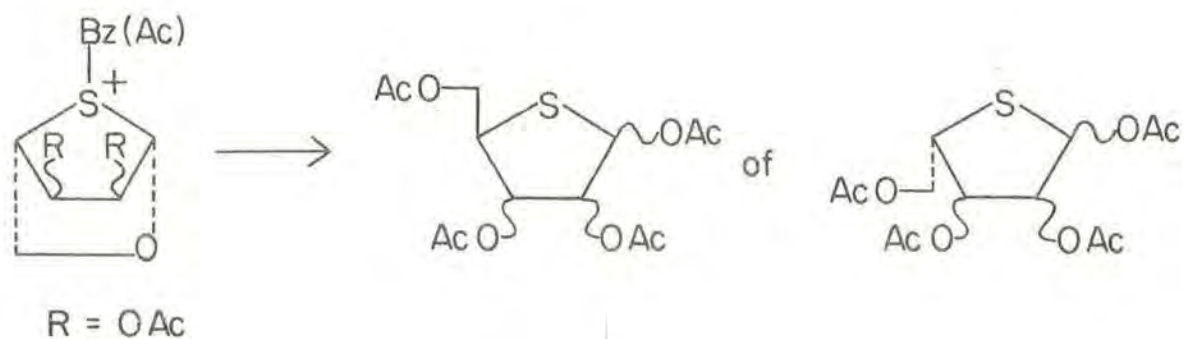
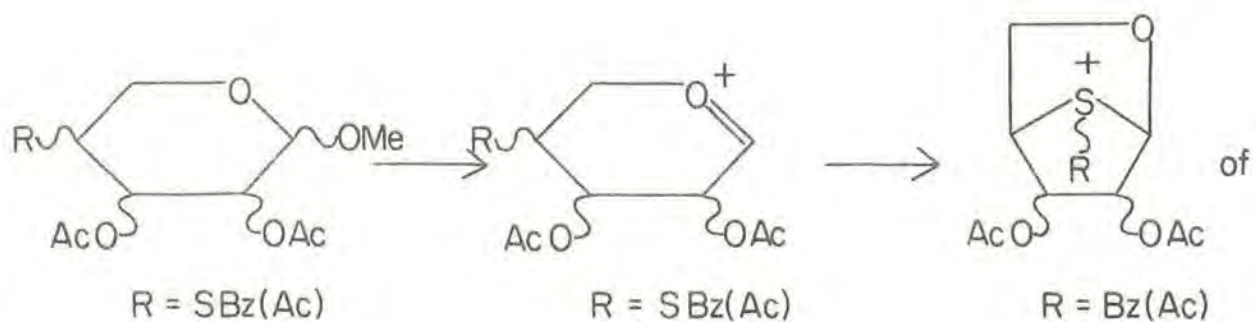


SKEMA I

keur op die primêre posisie van die episulfoniumioon (4) plaas omdat furanoseringe met 'n cis-asetaalgroep die termodinamies meer stabiele sisteem is²⁷ in vergelyking met die ooreenstemmende piranose sisteem.

Meer drastiese kondisies is nodig om piranoses met suurstof in die ring en 'n potensiële tiolgroep op C-4 ringvernouing te laat ondergaan. Daar word normaalweg van derivate gebruik gemaak met 'n asiel-tiogroep op C-4 onder kondisies van asetolise (gekonsentreerde swael-suur, asynsuuranhidried en asynsuur). Hierdie reaksies verloop almal via 'n asielepisulfoniumioon¹⁰ soos hieronder geïllustreer (Skema 2).

6.



SKEMA 2

Ander koolhidraatderivate waarop ringvernuingsreaksies ondersoek is, en wat wel plaasgevind het, is in Skema 3 opgesom.

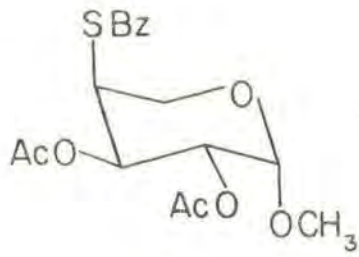
UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

Konfigurasi

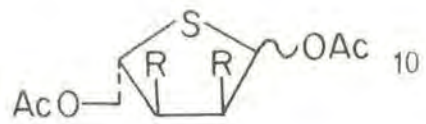
7.

Verwysing

β -L-ribo

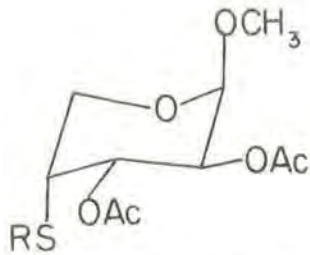


6



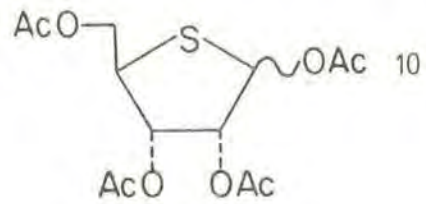
7 : R = OAc

β -D-ribo



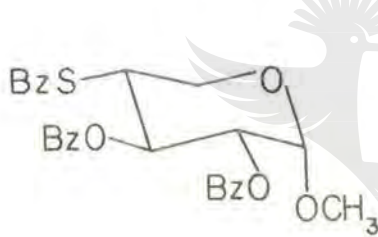
8 a : R = Bz

8 b : R = Ac

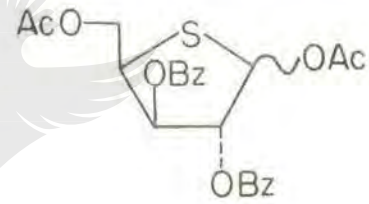


9

α -D-xilo



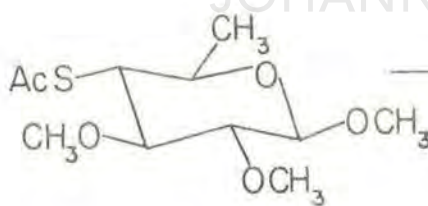
10



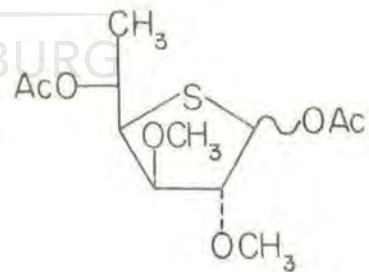
11

3

β -D-gluko



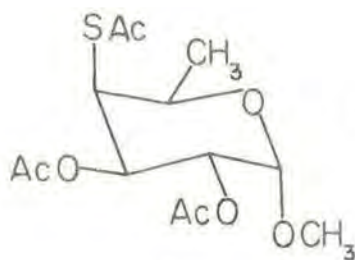
12



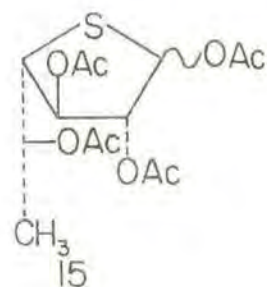
13

28, 17

α -D-ido



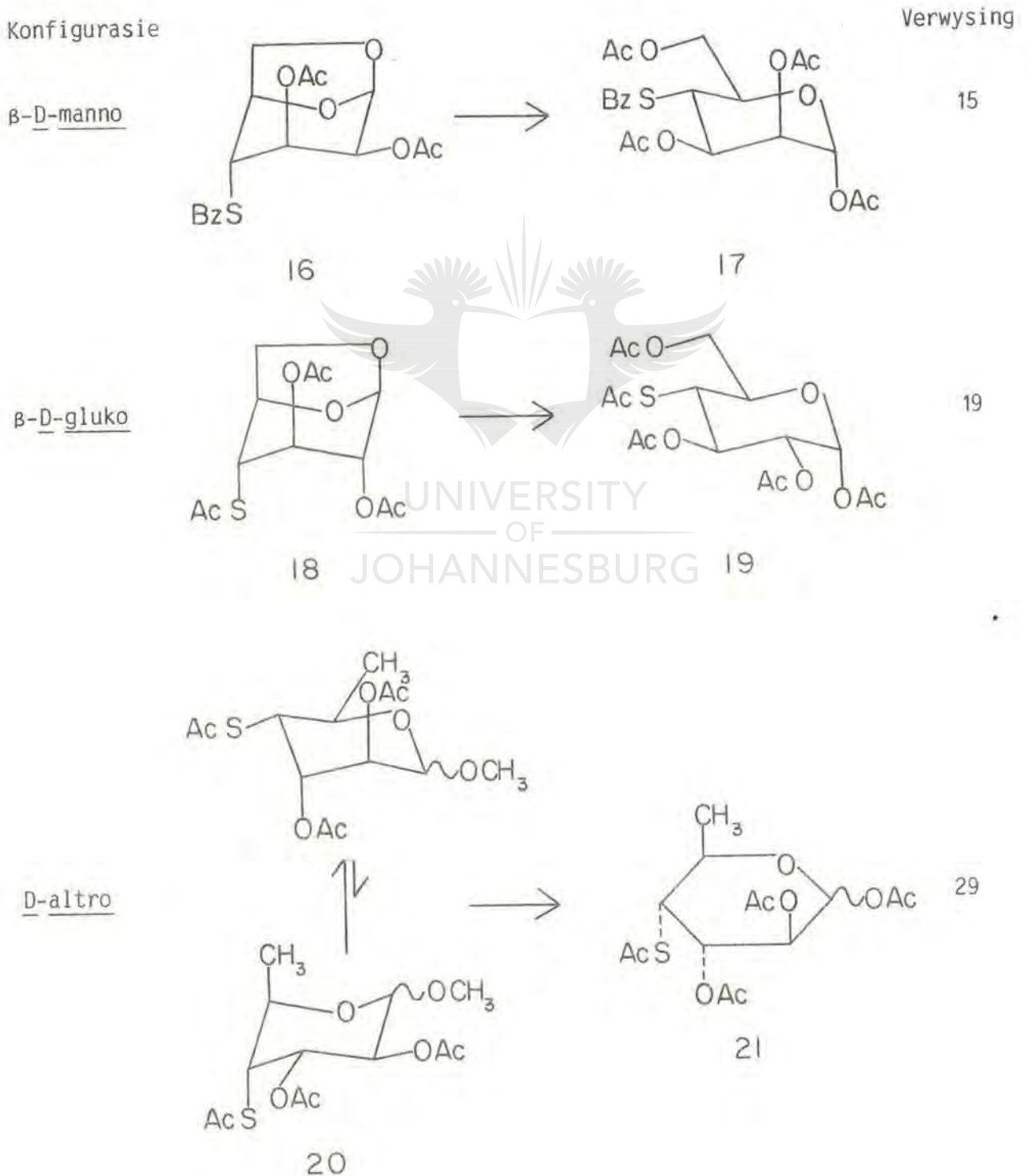
14



15

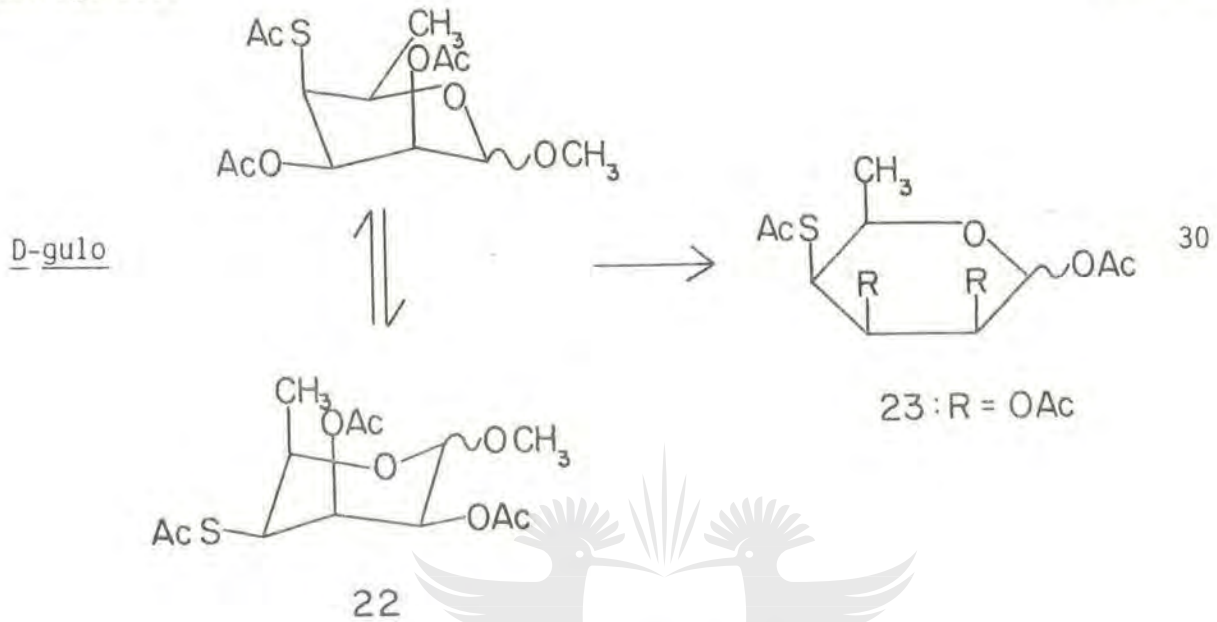
29

Verbindings (16), (18), (20) en (22) (Skema 4) ondergaan egter nie ringvernuingsreaksies onder kondisies van asetolise nie, maar gee die ooreenstemmende piranosederivate (17), (19), (21) en (23) respektiewelik.



Konfigurasi

Verwysing



SKEMA 4

UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

Volgens Gross en Oriez²⁹ ondergaan die D-altroderivaat (20) nie ringvernouing tydens asetolise nie, in teenstelling met die α -D-idoderivaat (14), weens 'n konformasionele voorkeur waar die 4-asetieltiegroep 'n ekwatoriale posisie inneem. Dit het tot gevolg dat 'n S-atoom nie die intermediêre oksoniumioon (Skema 2), wat deur Reist et al¹⁰ gepostuleer is, kan aanval nie. Minder steriese interaksie in die idopiranosederivaat (14) relatief tot die ooreenstemmende 1-O-asetiel-D-idopiranosederivaat (24), kan ook 'n faktor wees wat bydra dat 15 ringvernouing ondergaan tydens asetolise, en

nie verbindings (24) of (25) vorm nie. In die ${}^4C_1(D)$ -konformasie



sal die α -anomeer (24) gedestabiliseer word deur twee syn-diaksiale interaksies terwyl die β -anomeer (25) gedestabiliseer word deur een syn-diaksiale interaksie en die anomere effek^{31,32}.

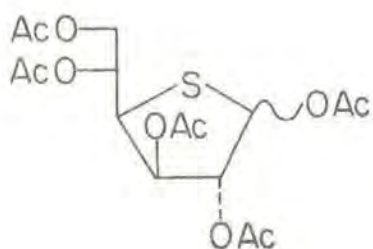
Gross en Beigegrain³⁰ het onvermoë van die guloderivaat (22) om ringvernouing tydens asetolise te ondergaan toegeskryf aan die destabiliserende effek wat drie of vier substituentte aan dieselfde kant van die ring sou hê indien die ooreenstemmende anomere mengsel van 6-deoksi-4-tio-D-gulofuranoses sou vorm.

Hoewel die 4-asielgroepe van verbindings (16) en (18) 'n aksiale oriëntasie het, ondergaan beide nie ringvernouing tydens asetolise nie^{15,19}. Dit kan toegeskryf word aan inversie van konfigurasie tydens asetolise om die 4C_1 -konformasie te gee met die 4-asieltio-groep ekwatoriaal, na splyting van die 1,6-anhidrobrug. Die S-atoom kan dan nie die intermediêre oksoniumioon aanval met gepaardgaande ringvernouing nie. Tydens asetolise van die 4-bensoïeltio-B-D-

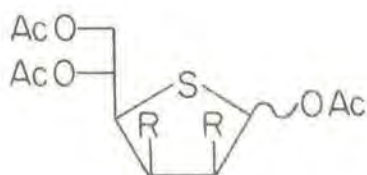
mannopiranosederivaat (16) kan (analoog aan die gulo isomeer (22) hierbo bespreek) destabilisasie weens steriese faktore ook verhinder dat 'n anomere mengsel van die ooreenstemmende 4-tiofuranose-derivaat (27) gevorm word.

Dit is eienaardig dat die α -D-xilopiranosederivaat (10) en die β -D-glukopiranosederivaat (12) ringvernouing ondergaan tydens asetolise in teenstelling met die 1,6-anhidro- β -D-glukopiranosose (18) aangesien die 8-asielgroep in eersgenoemde twee derivate 'n ekwatoriale posisie inneem in die 4C_1 -voorkeurkonformasie. Steriese en elektroniese sinklinale interaksies tussen die substituentte op C-2 en C-3 sowel as die substituentte op C-2 en die 4-S-asielgroep destabiliseer waarskynlik die piranosederivate (10) en (12) sodat die vorming van die tiofuranoses (11) en (13) bevoordeel word.

Dit is gevind⁹ dat indien die β -D-glukoderivaat (19) verseep word gevolg deur asetilering 'n 3:7 verhouding van verbinding (19) en die 4-tiofuranose (26) verkry word. Die β -D-mannoderivaat (17)



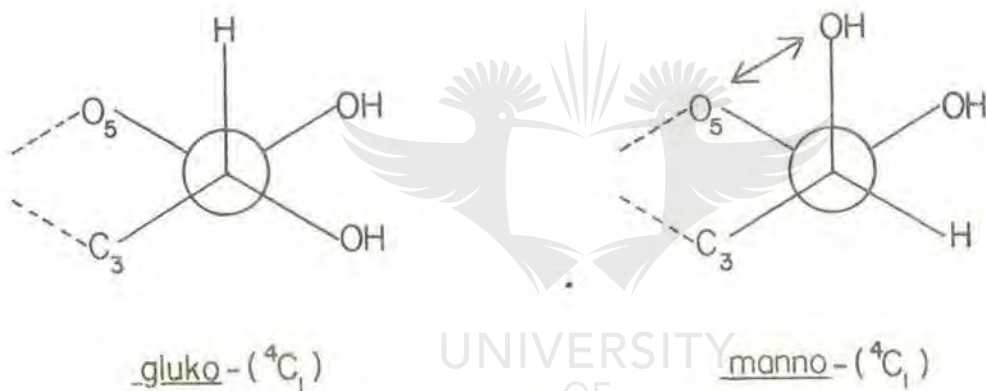
26



27 : R = OAc

gee slegs¹⁵ 'n anomere mengsel van die 4-tiopiranoses (27) met

soortgelyke behandeling. Aangesien beide D-glukose³³ en D-mannose³⁴ nie furanosepenta-asetate vorm onder dieselfde kondisies van asetering nie, moet die vorming van bogenoemde tiofuranoses toegeskryf word³⁵ aan die hoër nukleofilisiteit van 'n vry tiolgroep vergeleke met 'n hidroksielgroep. Die verskillende mate waartoe die tiofuranoses (26) en (27) gevorm word, moet egter aan ander faktore toegeskryf word. Daar is bewyse^{36,37} van 'n destabiliserende, afstotende interaksie tussen 'n aksiale suurstofatoom op C-2 in 'n piranosering en die elektronpaar van die ringsuurstofatoom



($\Delta 2$ -effek). Die enigste verskil tussen 4-tio-4-deoksiglukose en 4-tio-4-deoksimannose is die konfigurasie op C-2. Die aanwesigheid van die minder elektronegatië S-atoom aanliggend aan die O-C₅-ringatoom verhoog waarskynlik die bogenoemde $\Delta 2$ -effek en gevolglik is die piranose vorm van die mannosederivaat minder stabiel as dié van die glukosederivaat.

Slegs enkele voorbeelde is bekend³⁸ waar bensiel-1,4-ditiopentofuranosiede berei is deur die intramolekulêre substitusie van 'n

tolueen-p-sulfonieloksigroep met die S-atoom van 'n gefunksionaliseerde dibensielditioasetaal van asikliese suikers. Hierdie tipe van siklisering vind net effektief plaas in die geval van dibensielditioasetale.

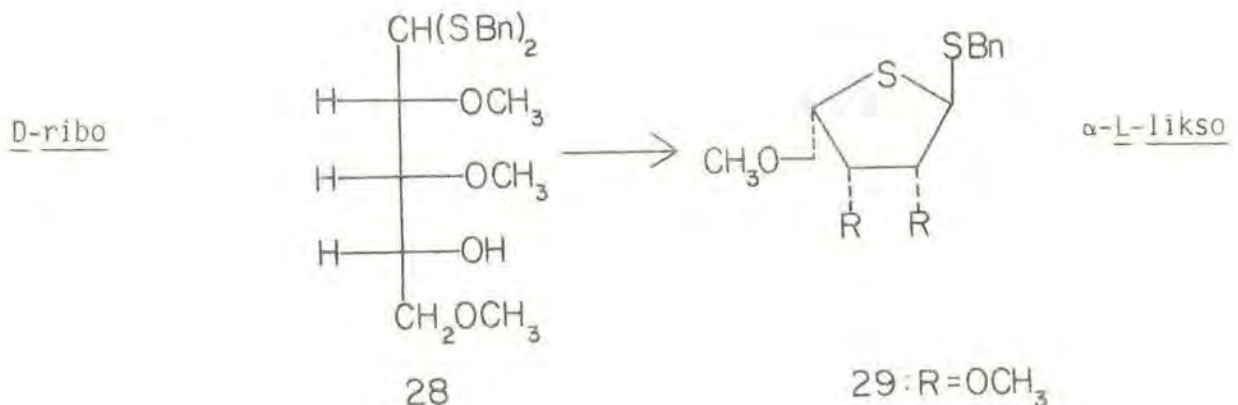
Van Es het gevind²⁰ dat die asikliese derivate (28), (30) en (32) siklisering ondergaan wanneer dit behandel word met tolueen-p-sulfonielchloried en die gevormde sulfonate verhit word in die teenwoordigheid van natriumjodied en natriumkarbonaat in aseton (Skema 5).

Reaksie van die diëtiölditioasetaal (34) onder dieselfde kondisies as hierbo gee egter nie ringsluiting nie, maar die herrangskikkingsproduk (35). Beide die omsettings 34 na 35 en 28 na 29 moet oor 'n gemeenskaplike tipe van sulfoniumioon (Skema 6) verloop, met soortgelyke tussenstappe vir die ander omsettings hierbo.

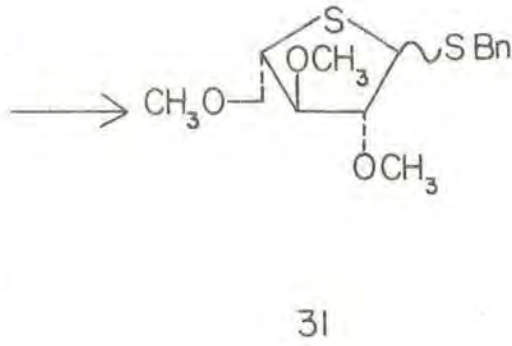
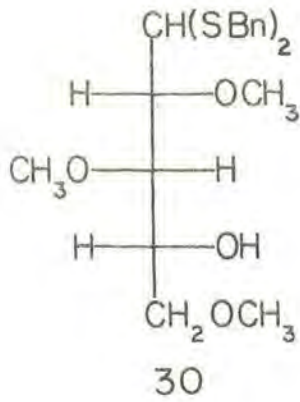
UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

Konfigurasie

Konfigurasie

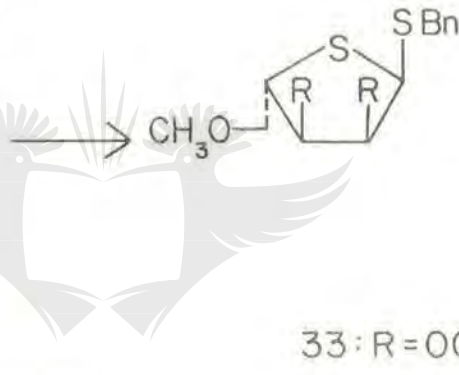
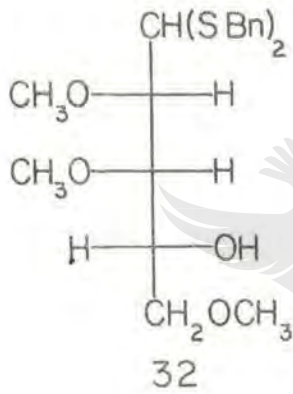


D-xilo



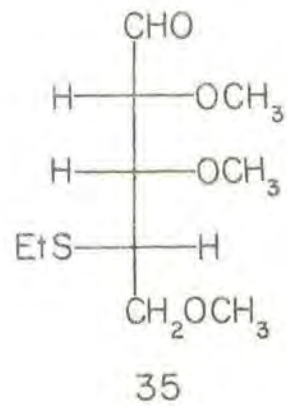
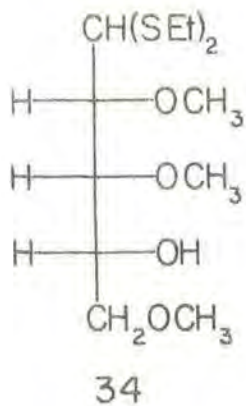
L-arabino

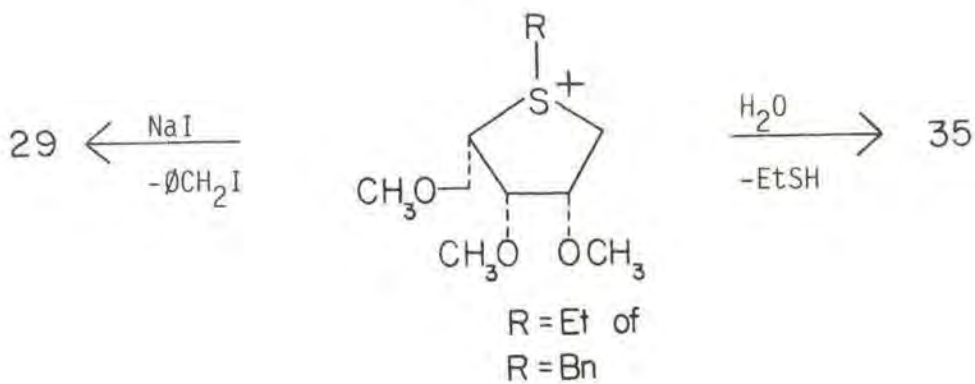
D-likso



α-L-ribo

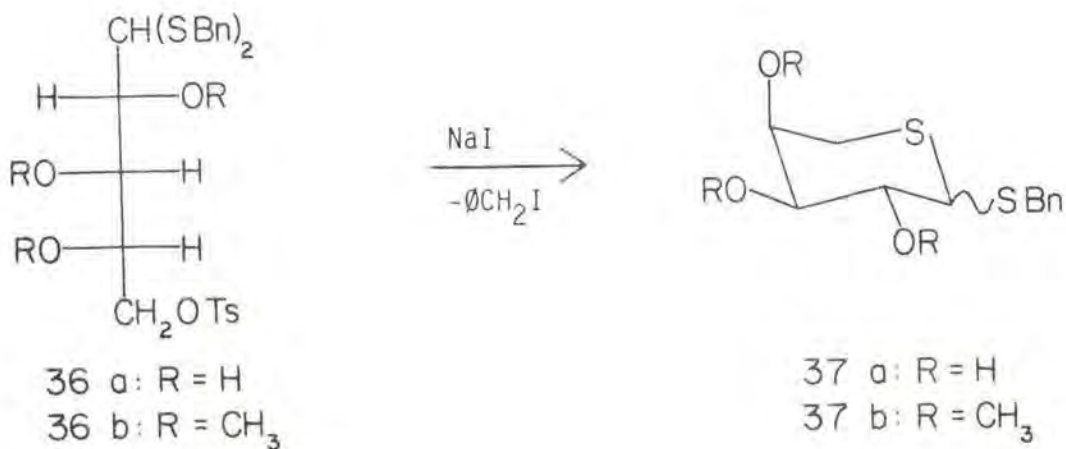
UNIVERSITY OF JOHANNESBURG
SKEMA 5





SKEMA 6

Talle soortgelyke alkieltiomigrasies is ook deur ander navorsers gepubliseer^{8,22,38-40}. Die L-arabinosederivaat (36) ondergaan ook siklisering (Skema 7) om 'n anomere mengsel van bensiel 1,5-ditio- α - en β -L-arabinopiranosiedes (37) te gee, en beklemtoon weer eens die feit dat dibensielditioasetale die geskikste is vir die bogenoemde intramolekulêre sikliseringreaksies.



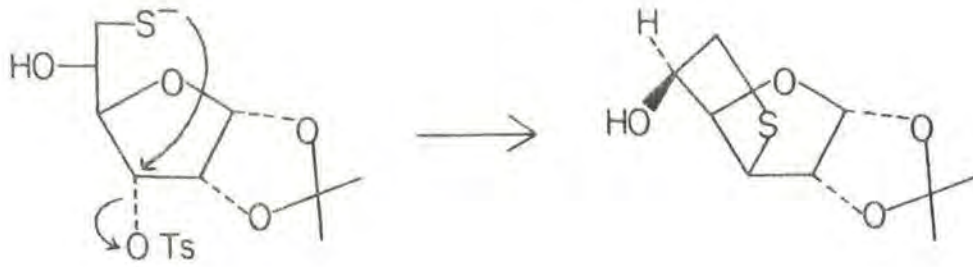
SKEMA 7

Die nadeel van bogenoemde bensiël 1,4-ditiopentopiranosiede en die ooreenstemmende seleno-analoë⁴¹ is die bestandheid daarvan teen suurgekataliseerde hidrolise^{20,41} om die 4-tiopentofuranoses te gee. Hierdie probleem kan moontlik opgelos word deur die selektiewe splyting⁴² van die bensieltiogroep met 'n beperkte hoeveelheid halogeen om die 4-tiopentofuranosielhaliedes te gee.

Heap en Owen²³ het 'n aantal 3,6-tioanhidroderivate van glukose berei deur die intramolekulêre substitusie van 'n tolueen-p-sulfoniël-oksigrup, en hierdie reaksies vind meer geredelik plaas as met die suurstofanaloë (Skema 8). 2,5-Di-0-asetiel-1,6-S-bensoïel-1,6-deoksi-3,4-di-0-metaansulfoniël-1,6-ditio-D-mannitol sikliseer op 'n soortgelyke wyse²¹ wanneer dit behandel word met die metoksiedanioon om 1,4:3,6-bis(tioanhidro)-D-iditol te gee (Skema 9).

Mc Cormick et al^{2,24,25,43} het 'n reeks van rasemiese 4-tiotetrafuranoses berei deur uit te gaan van lineêre verbindings met verlatende groepe op die terminale posisies. Ringsluiting is bewerkstellig met die sulfiedanioon na die ooreenstemmende rasemiese tetrahidrotiofeen (Skema 10). So byvoorbeeld is die eritro- en treo-1,4-dichlorobutaan-2,3-diole omgesit na die tiolaan-3,4-diole (38) en (39) respektiewelik. Peroksiedoksidase het respektiewelik die sikliese sulfoksiede (40a) en (41a) gelewer. 'n Sleutelstap in die sintese was die Pummerer herrangskikking van die derivate (40b) en (41b) deur termolise van hierdie verbindings in die teenwoordigheid van asynsuuranhidried. Beide die derivate (40b) het slegs die een Pummerer herrangskikkingsproduk (42) gegee,

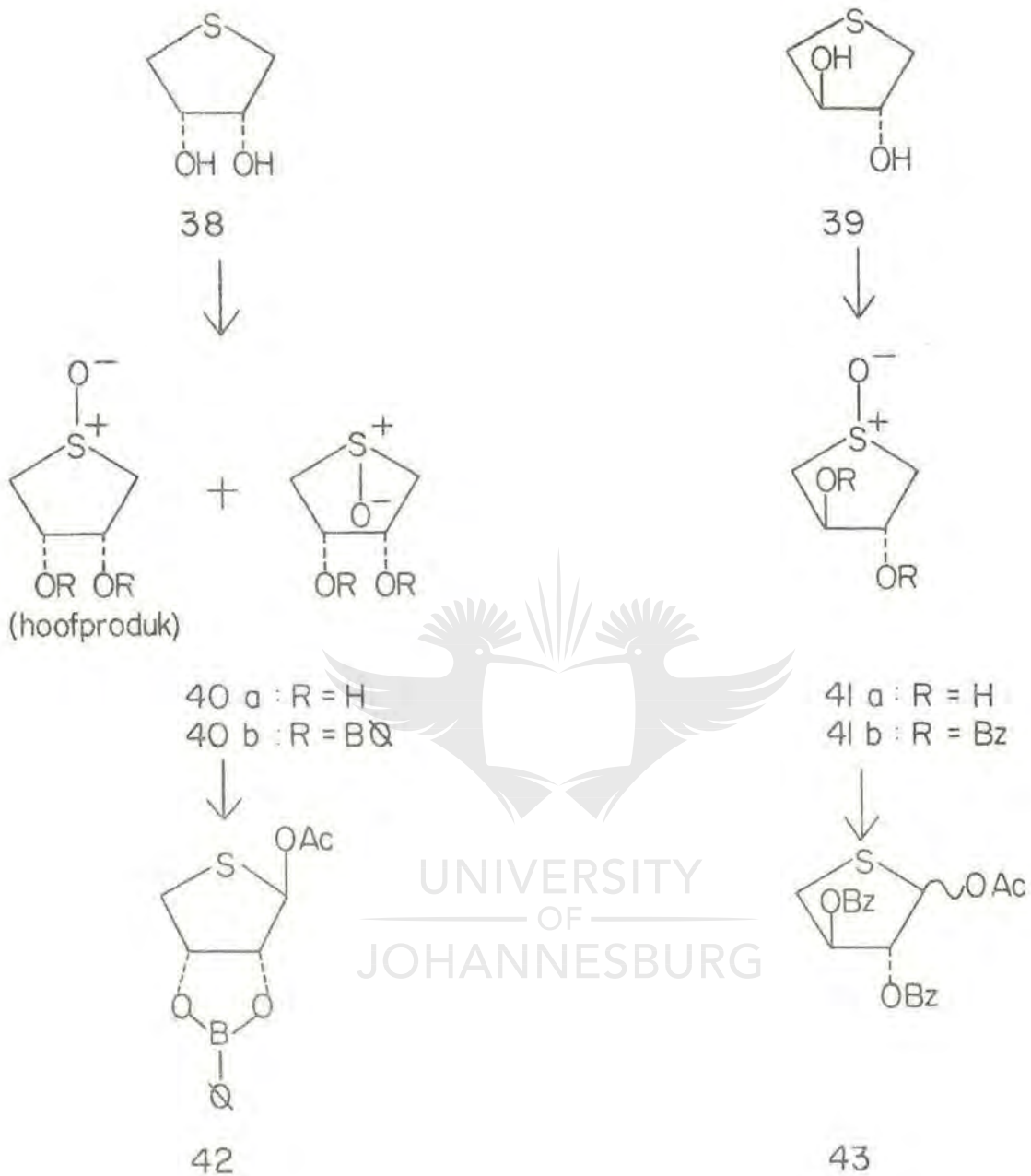
17.



SKEMA 8
UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG



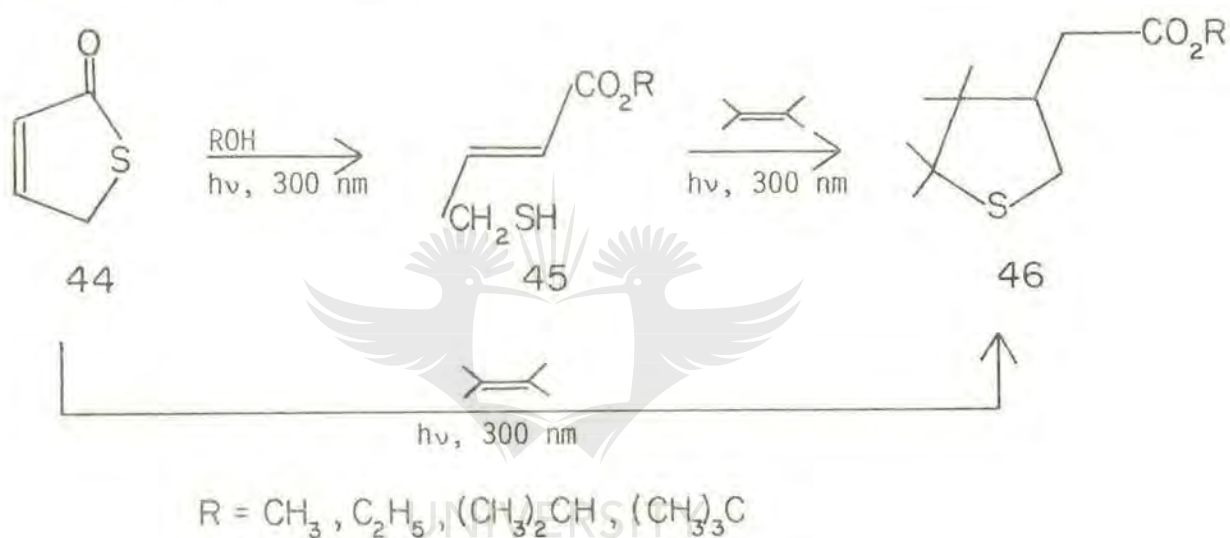
SKEMA 9



SKEMA 10

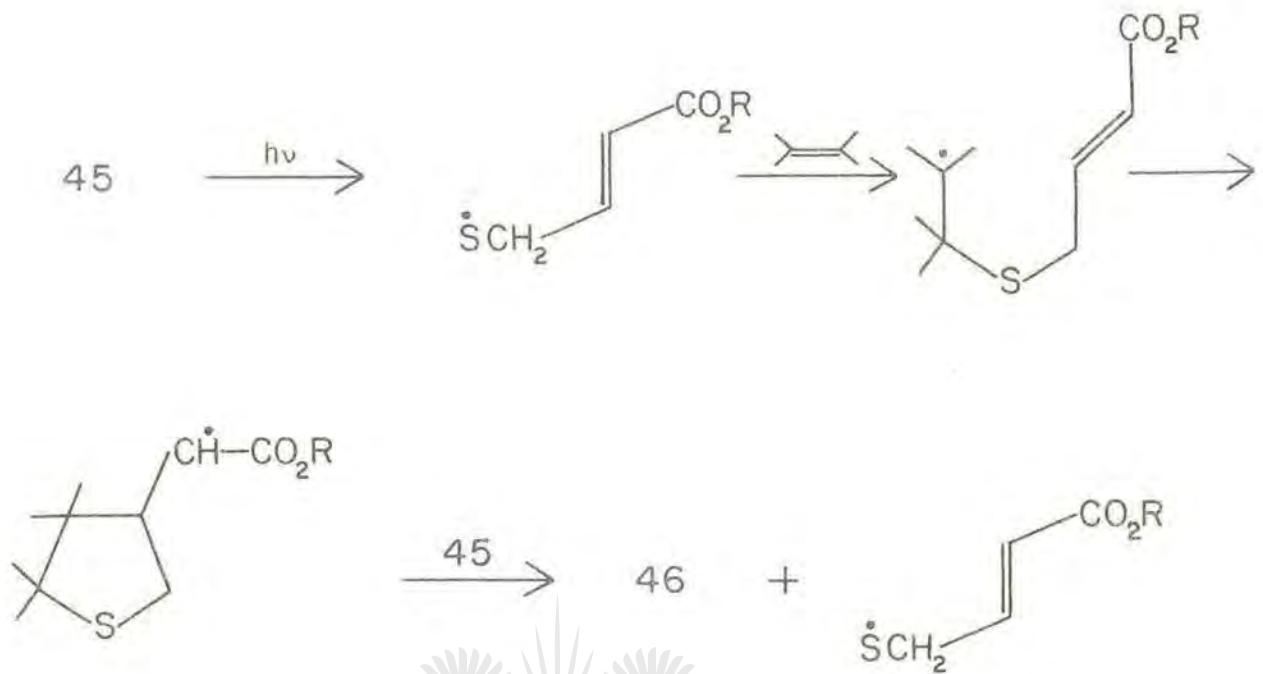
terwyl die trans-diol (41a) in hoër opbrengs omgesit kan word na verbinding (43) via die dibensoaat (41b).

'n Interessante metode om tetrahidrotiofeen te berei is onlangs gerapporteer⁴⁴. Dit is gevind dat 2(5)-tiofenoon (44) (Skema 11), wat gereedelik beskikbaar is van tiofeen, by bestraling in die aanwesigheid van alkohole, selektief omgesit word na tiolester (45). Indien bogenoemde bestraling ook nog uitgevoer word in die teenwoordigheid van 2,3-dimetiel-2-buteen word die tetrahidrotiofeen (46) direk in goeie opbrengs verkry.

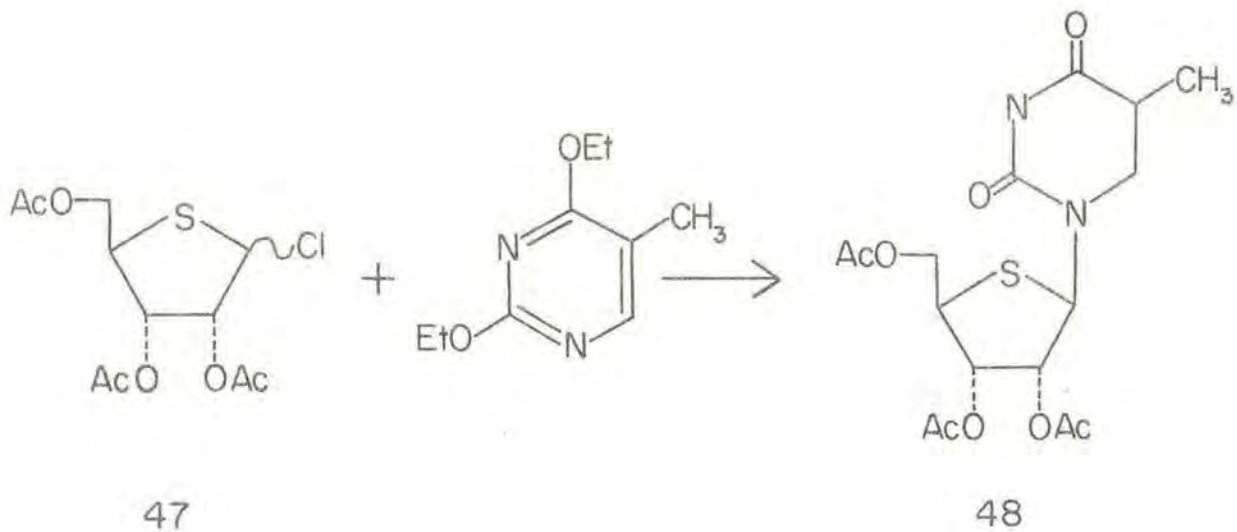


SKEMA II

In die bogenoemde is twee opeenvolgende fotoreaksies betrokke, aangesien die tiolester (45) op 'n soortgelyke wyse verbinding (46) gee. Die feit dat die tempo van vorming van 45 nie verlaag word deur die byvoeging van 2,5-dimetiel-2,4-heksadien nie, dui aan dat die reaksie verloop via die singlet (S_1) toestand van 44, gevolg deur solvolise om 45 te gee. Dit is voorgestel dat die produk (46) vanaf 45 op die volgende wyse gevorm word:



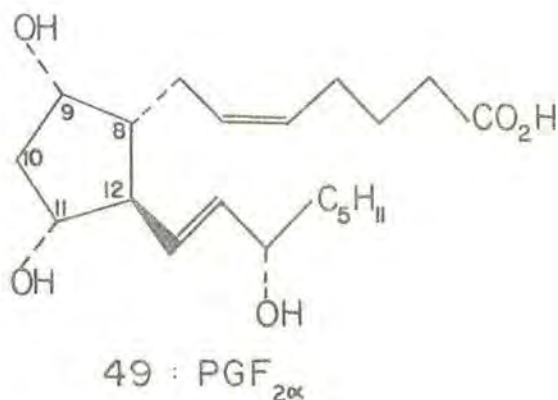
Dit is vroeër vermeld dat die gedeelte (2) van albomisien (1b) moontlik berei kan word via die ooreenstemmende α -tiofuranosiel-chloried. In analogie hiermee het Urbas en Whistler⁴ byvoorbeeld die tetra-asetaat (9) (Skema 3) met anhidriese waterstofchloried omgesit na die anomere mengsel (47) (Skema 12). Laasgenoemde is gekondenseer met 2,4-diëtoksi-5-metielpirimidien om die nukleosied (48) as hoofproduk te gee.



SKEMA 12

1.2 DIE SINTESE EN AKTIWITEIT VAN SWAEL- BEVATTENDE HETEROPOSTAGLANDIENE

Alhoewel die eerste prostaglandiene, byvoorbeeld $\text{PGF}_{2\alpha}$ (49) reeds in 1933 en 1934 ontdek is deur Goldblatt^{45,46} en von Euler⁴⁷, het belangstelling in ontwikkeling van sintetiese metodes vir die bereiding van natuurlike prostaglandiene eers sedert 1964 vinnig begin toeneem. Dit kan toegeskryf word aan die feit dat Bergström *et al*^{48,49} in 1964 vasgestel het dat daar 'n biogenetiese verwantskap tussen poli-onversadigde vetsure en prostaglandiene bestaan en derhalwe dat prostaglandiene *in vivo* gevorm word. Sedertdien is daar 'n groot aantal metodes ondersoek⁵⁰⁻⁵⁹ om die natuurlike prostaglandiene, wat diverse biologiese aktiwiteite⁶⁰⁻⁶⁶ besit, te sintetiseer.



Natuurlike prostaglandiene ondergaan vinnige metaboliese deaktivering en gevolglik is die terapeutiese aanwending van die natuurprodukte beperk⁶⁷. In daaropvolgende navorsing is gepoog om deur chemiese variasie van die sykettings⁶⁸⁻⁷² van prostaglandiene, analoë te berei met spesifieke biologiese aktiwiteite. Bogenoemde variasie in die prostaglandienstruktuur het gelei tot 'n verhoging in biologiese aktiwiteit, sowel as 'n mate van spesifisiteit. In parallele navorsing is analoë berei waar die siklopentaaanring van die natuurlike prostaglandien met 'n sikloheksaan^{73,74}, siklobutaan⁷⁴, en vyf- of seslid aromatiese⁷⁶⁻⁷⁹ ringe vervang is, maar die prostaglandienanaloë het weinig biologiese aktiwiteit getoon. 'n Verklaring vir bogenoemde afname in biologiese aktiwiteit is deur Andersen et al⁸⁰⁻⁸² gevind in die feit dat prostaglandiene aan sekere stereostrukturele voorvereistes moet voldoen om biologies aktief te wees, naamlik dat sykettings die sogenaamde "haarnaaldkonformasie" moet aanneem. Die sykettings van die prostaglandienanaloë kom slegs in dië spesifieke konformasie voor indien dit gebind is aan 'n siklopentaaan-, siklopenteen-, siklopentanoon- of siklopentenooring. Gevolglik is meer aandag

geskenk aan die sintese van heteroprostaglandiene^{65,66,83-86} waar koolstofatome van die siklopentaaanring of die sykettings vervang is met 'n hetero-atoom, soos stikstof, suurstof of swael. Die sintetiese metodiek van beide die natuurlike prostaglandiene en die heteroanaloeë kan in twee klasse ingedeel word⁶⁷:

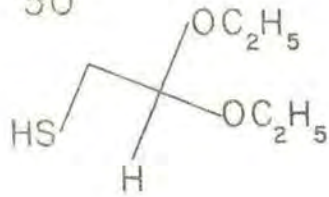
- (a) 'n Gefunksionaliseerde oopketting word berei en ringsluiting word in een van die laaste stappe in die sintese bewerkstellig om die karbosikliese of heterosikliese fragment te verkry.
- (b) 'n Geskikte vyflidringtussenstap word berei en die sykettings word daaraan gekoppel.

Die sintetiese roete wat deur Vlattas et al⁸⁷ gevolg is vir die verkryging van 9-tiaprostaglandien (57) (Skema 13), waar die C-9 karbinol of C-9 ketoon funksionaliteite vervang is met 'n swaelatoom, is analoog aan die bekende roete vir die sintese van natuurlike prostaglandiene, soos deur Corey et al⁸⁸ ontwikkel. 'n Kenmerk van die sintese is dat ringsluiting bewerkstellig word nadat die twee gefunksionaliseerde sykettings reeds aanwesig is. Die Michael adduk (52) van 9-sianononenaal (50) met merkaptoasetaldehyd-diëtielasetaal (51) reageer met 1-tributielfosforanilideen-2-heptanon om die gekonjugeerde enoon (53) te vorm. Beskerming van beide oksogroepe met etileenglikol en die daaropvolgende suurgekataliseerde intramolekulêre siklisering van die bisdioksolaan (54) lewer die twee rasemiese C-11 epimere (55) en (56) met 55 hoofproduk. Reduksie van die 15-oksogroep van die meer polêre isomeer

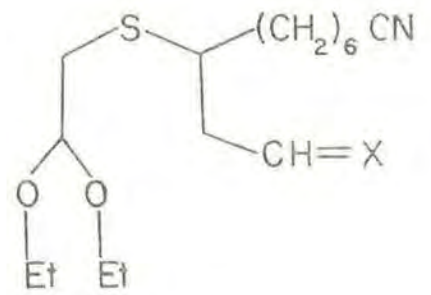
24.



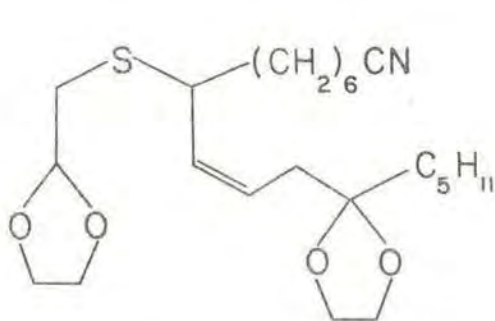
50



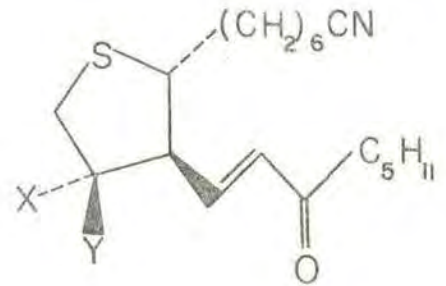
51



52 : X = O

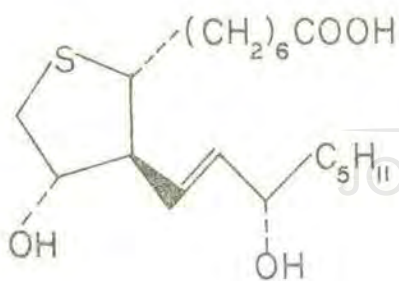
53 : X = CHCO-n-C₅H₁₁

54



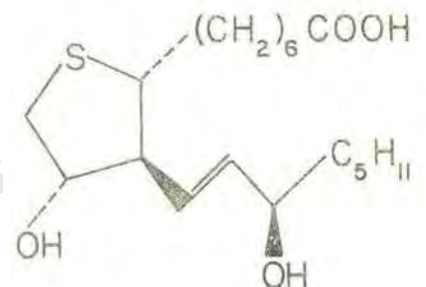
55 : X = OH; Y = H

56 : X = H ; Y = OH

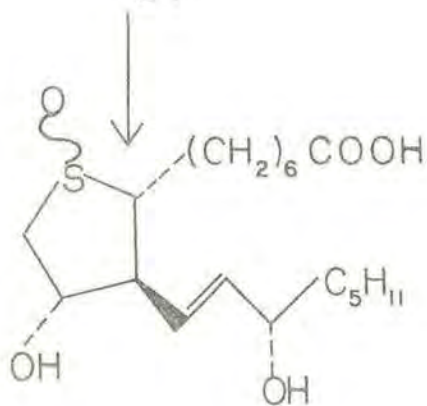


57

UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

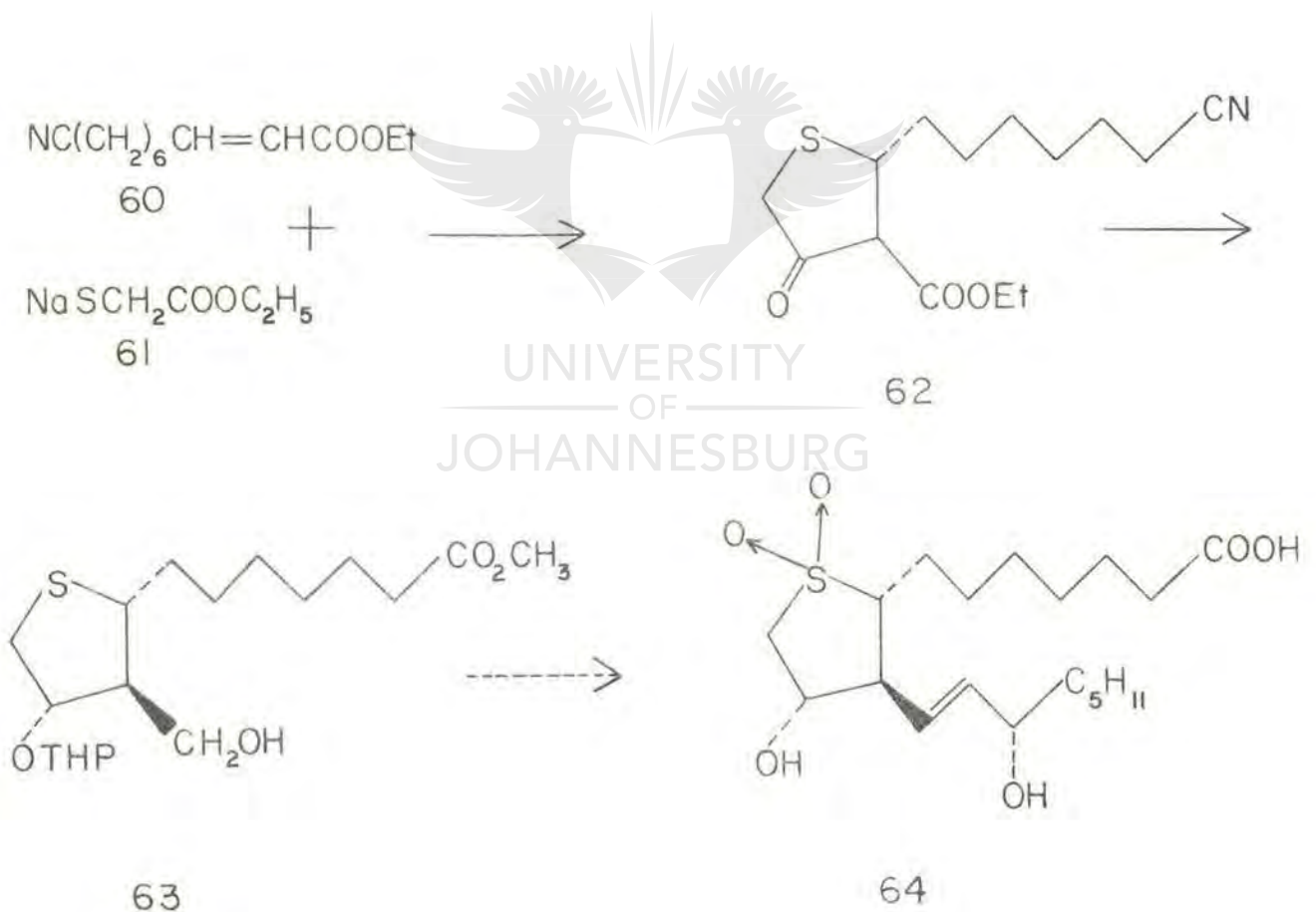


58



59

55 en hidrolise gee die C-15 epimeriese 9-tiaprostaglandiene (57) en (58). Oksidasie van 57 lewer die diastereomere mengsel van sulfoksiedes 59. Vlattas et al⁸⁹ het terselfdertyd 'n alternatiewe sintetiese roete gerapporteer waar die tetrahidrotiofeenring aanvanklik eers berei is. Die tetrahidrotiofeenoon (62) (Skema 14) is verkry deur die reaksie van etiel-9-siano-2-nonenaat (60) met etiel-natriumtioglikolaat (61). Die meer polêre reduksieproduk van die ketoon (62) is beskerm as die THP-eter, en het die ooreen-

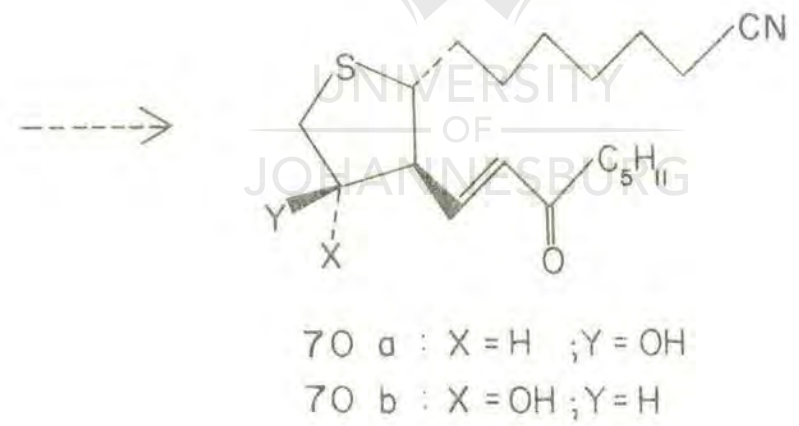
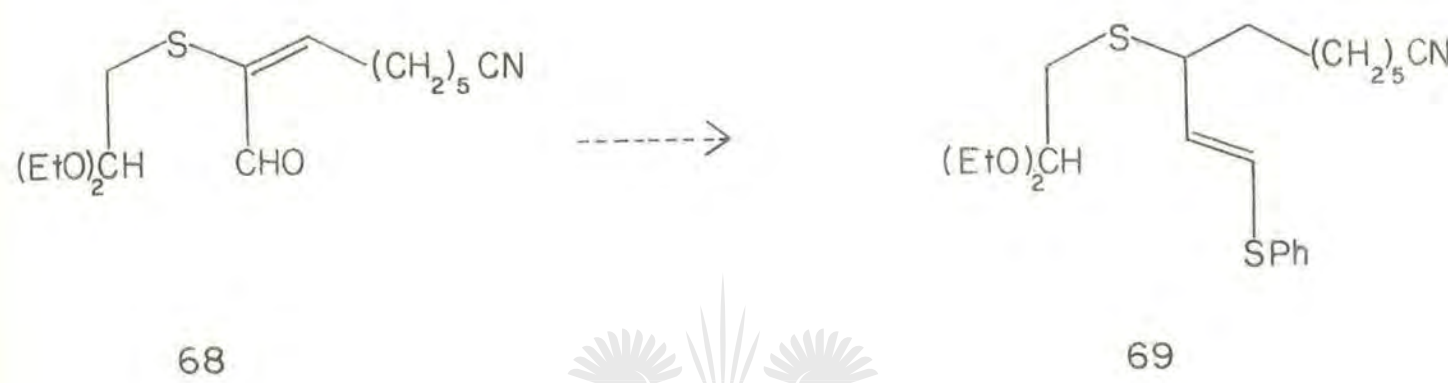
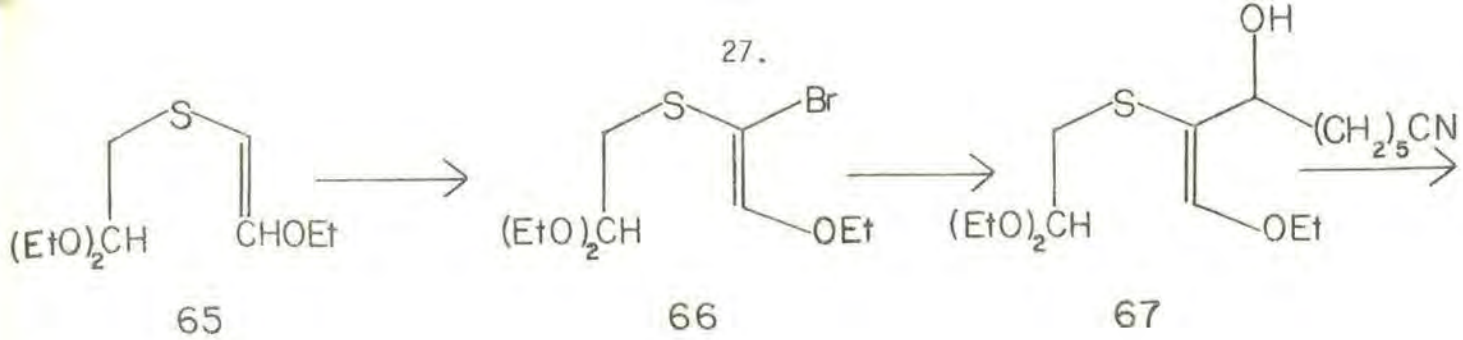


SKEMA 14

stemmende hidroksinitriël gegee deur selektiewe reduksie van die estergrøep. Die tussenproduk (63) is verkry deur basiese hidrolise van die hidroksinitriël en esterfikasie. Verbinding (63) is via die sulfoonderivaat daarvan omgesit na die (+)-9-tia-PGE₁-dioksied (64) met bekende metodes.

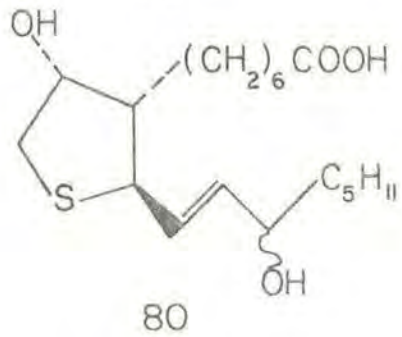
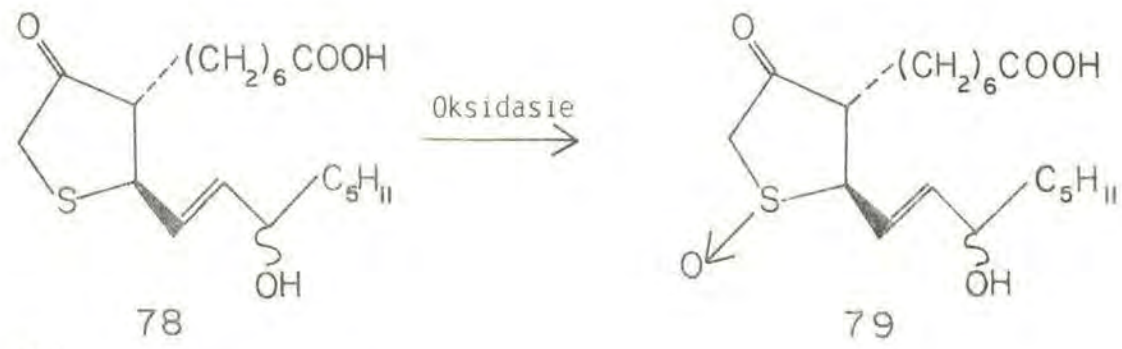
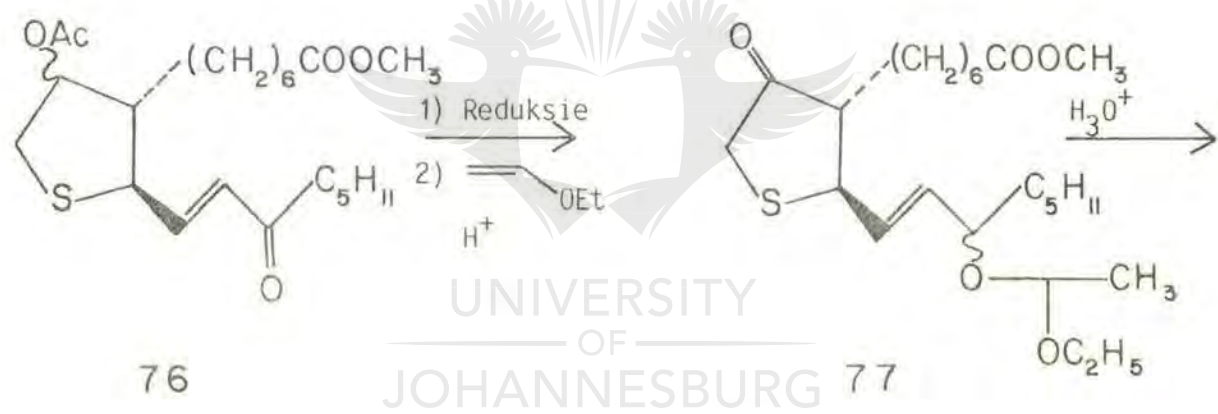
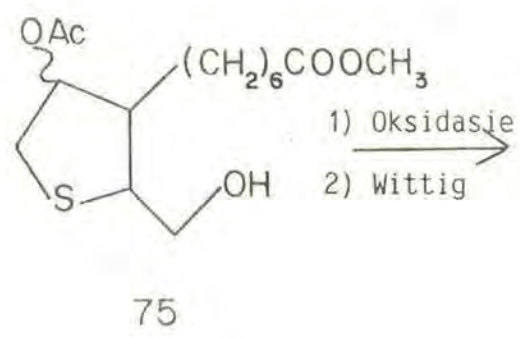
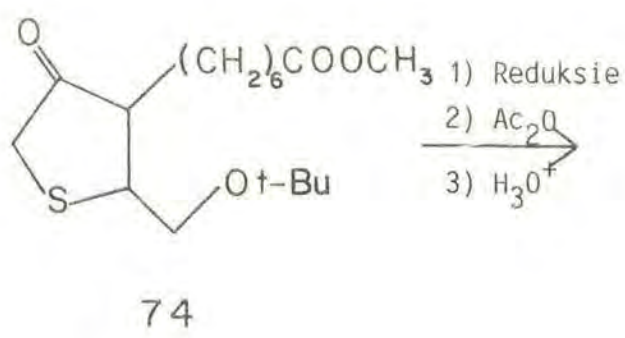
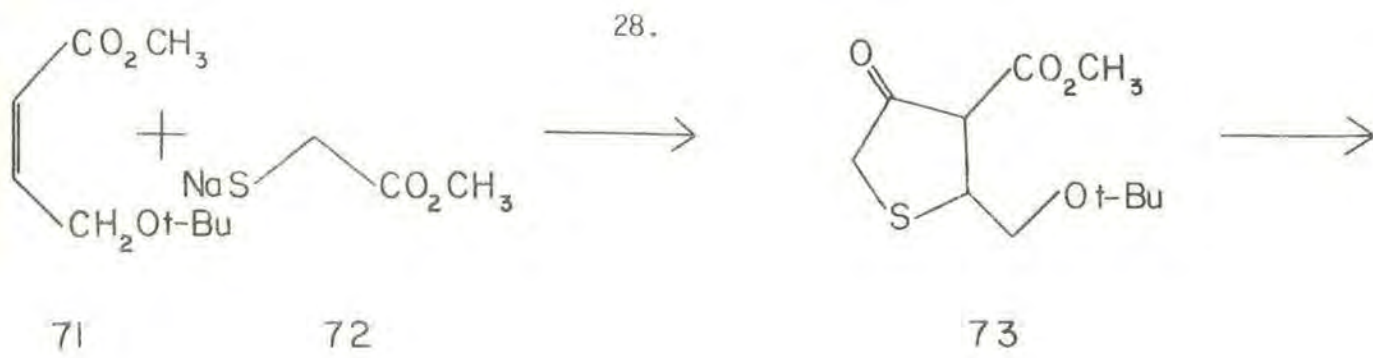
In 'n alternatiewe sintese gebruik Vlattas et al⁹⁰ die vinielsulfied (65) as uitgangsmateriaal in die sintese van 9-diokso-9-tiaprostaglandiene (Skema 15). Brominering van 65 gevolg deur dehidrobrominering, lewer die vinielbromied (66). Reaksie van die viniellitiumderivaat van 66 met 6-sianoheksanaal lewer die alliliese alkohol 67. Laasgenoemde is omgesit na die α,β -onversadigde aldehied (68) met tionielchloried en piridien. Die intermediêre chlorosulfietderivaat van 67 ondergaan 'n herrangskikking na die α,β -onversadigde etoksonium-ioon, wat deur water addisie en eliminasië van etanol die verlangde tussenproduk (68) gee. Die vinielsulfied (69) is berei deur katalitiese hidrogenasie van 68 gevolg deur kondensasie van die produk met die anioon van 'n diëtielfenieltiofosfonaat. Ringsluiting van 69 is bewerkstellig deur 'n regioselektiewe suurgekataliseerde aldolkondensasie en hidrolise van die gevormde sulfonium-ioon. Die hidroksi-aldehied stereoisomere wat sodoende gevorm is, is met 'n Horner-Emmons reaksie omgesit na die rasemate (70a) en (70b).

Harrison et al⁹¹ het die nie-stereoselektiewe sintese van 11-deoksi-11-tiaprostaglandien (79) (Skema 16) gerapporteer. In dië sintese is die tetrahidrotiofeenring (73) verkry deur die reaksie



SKEMA 15

van metiel-4-tert.butoksibut-2-enoaat (71) met die natrium-sout van tioglikolaat (72). Alkilering van 73 met metiel-7-jodoheptanoaat gevolg deur dekarbometoksilering lewer die heteroester (74). Hierdie derivaat is m.b.v. klassieke metodes

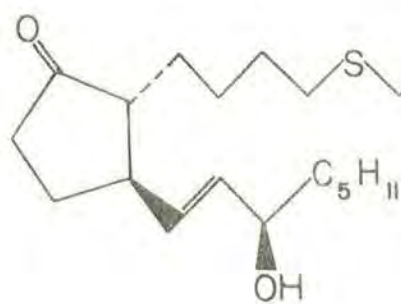
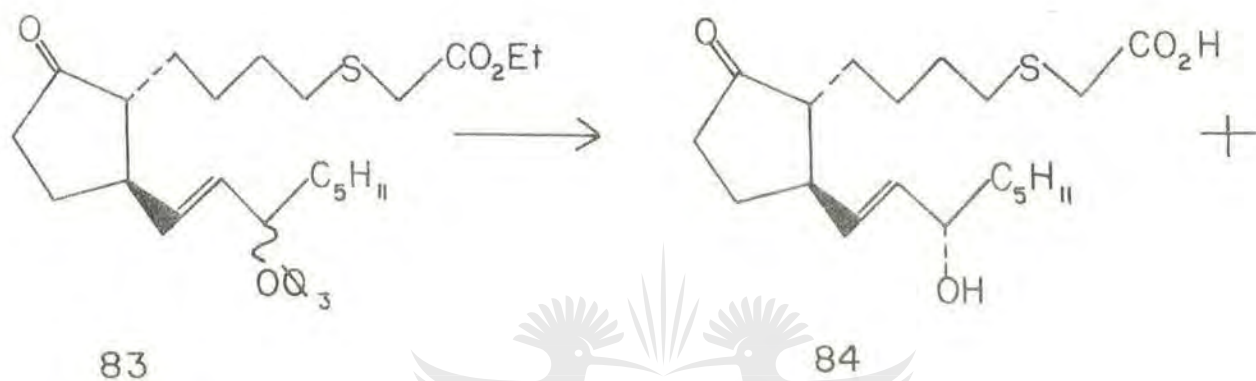
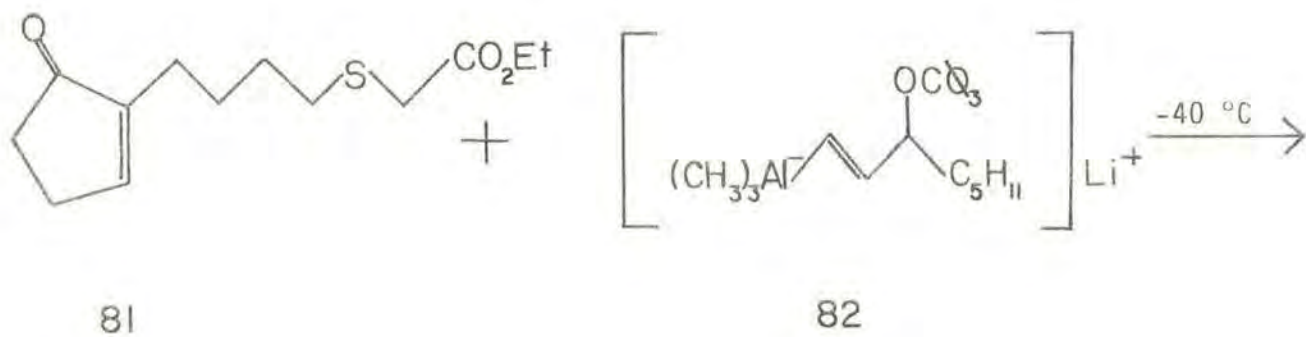


omgesit na die 11-tiaheteroprostaglandiene (79) en (80). Hierdie derivat is heelwaarskynlik 'n mengsel van stereoisomere met 'n trans verwantskap tussen die sykettings weens gebrek aan enige stereokontrolle, in teenstelling met die aangeduide stereochemie. 11-Tiaprostaglandiene besit 'n swak biologiese aktiwiteit (ongeveer 0,005 keer die aktiwiteit van PGE_2) wat die nagmuiskolontoets aanbetref.

'n Tweede groep van swaelbevattende heteroprostaglandiene wat gesintetiseer is, bestaan uit 'n normale karbosikliese ring met die swaelatoom in een of albei die sykettings. Dit is gewoonlik vermag deur die koppeling van 'n swaelbevattende syketting aan 'n geskikte vyflidring. Die gealkileerde siklopentanoon (81) (Skema 17) is deur Bernady et al⁹² gebruik as uitgangsmateriaal vir die bereiding van die 3-tiaprostaglandienanaloe (84) en (85). Eersgenoemde is berei oor drie stappe. Alkilering van siklopentanoon, brominering van die enolasetaat van die gevormde ketoon, gevolg deur debrominering het die verlangde uitgangsmateriaal (81) verskaf. Michael addisie van die alanaat (82) gee die trans-gesubstitueerde siklopentanoon (83), en suurgekataliseerde hidrolise van die beskermingsgroep die epimere (84) en (85).

Fried et al⁹³ het 'n stereoselektiewe sintese van (+)-7-tia-PGF_{1 α} (90) (Skema 18) uitgevoer om die biologiese eienskappe daarvan te kan ondersoek. As uitgangsmateriaal is cis-siklopenteen-3,5-diol (86) gebruik, wat verkry is deur die cis-addisie van suurstof in die singlet-toestand aan siklopentadien en reduktiewe splyting van die gevormde sikliese peroksied. Epoksidasie van 86 gevolg

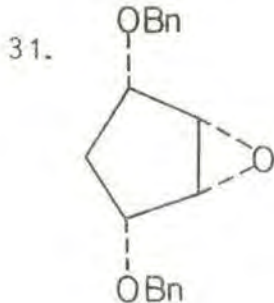
30.



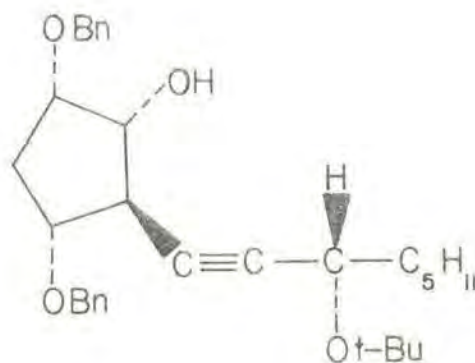
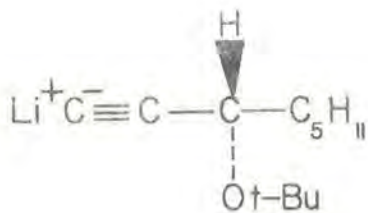
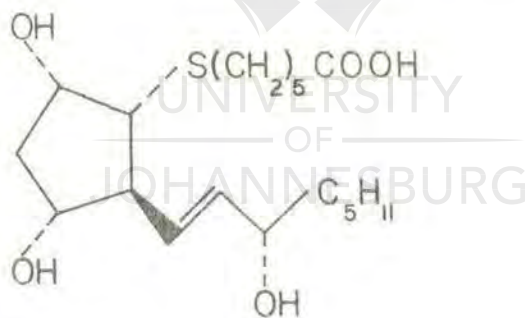
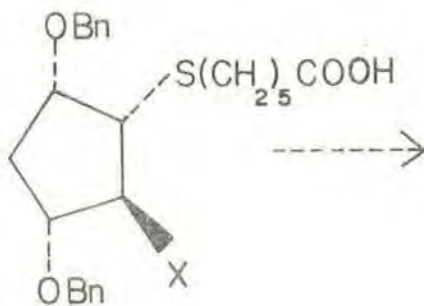
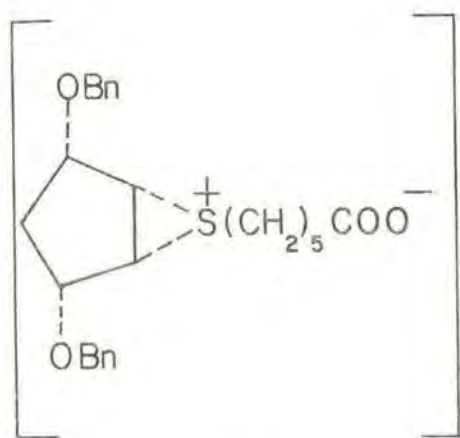
85

UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

SKEMA 17

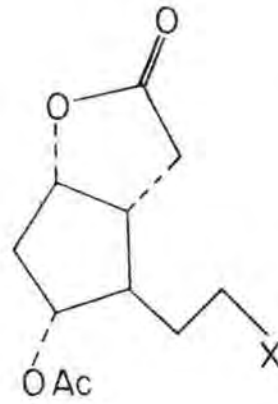


- 1) HS-(CH₂)₅-CO₂Me
- NaOMe
- 2) OH⁻
- 3) MsCl-Piridien

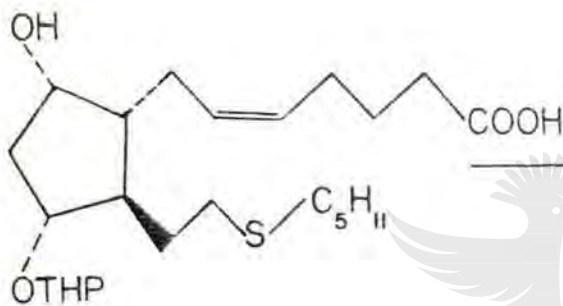




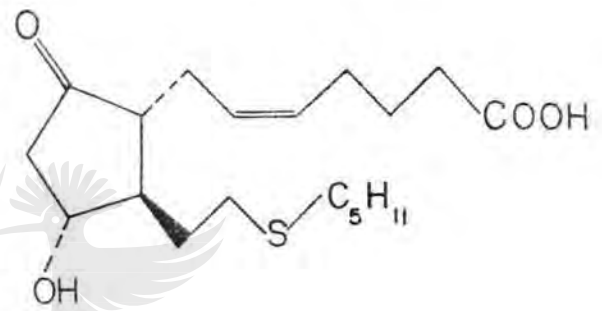
99



100 : X = OH

101 : X = S(CH₂)₄CH₃

102



103

UNIVERSITY
OF
SKEMA 20
JOHANNESBURG

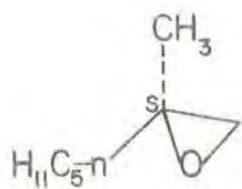
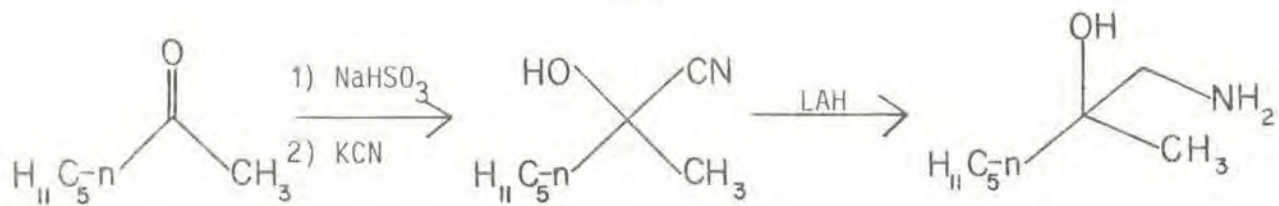
met 2-tetrahidropiraantiol. Hidrolise van die tetrahidropiraniel-groep is bewerkstellig met silwernitrat by pH 3 om die silwermerkaptied te gee. Die merkaptaan (108) is daaropvolgende vrygestel deur behandeling met waterstofsulfied. Die sleuteltussenproduk (109) is deur verseping van 108 en suurgekataliseerde laktoonvorming verkry. Klassieke metodes is verder gebruik om die epimere (110) en (111) te berei.

is berei soos aangedui. Nadat resolusie van die enantiomeriese aminoalkohole bewerkstellig is, het verhitting van die trimetielammoniumsoute daarvan die onderskeie opties-aktiewe oksirane (93) en (94) gelewer. Die oksirane reageer met H_2S gas met retensie van konfigurasie om die merkpto-alkohole (95) en (96) respektiewelik te gee. Onder die interessante biologiese aktiwiteite wat die 13-tia-analoog (98) toon is 'n groter invloed op bloeddruk as PGE_1 , weens bloedvatverwydende-eienskappe.

Plattner et al⁹⁷ het 'n modifikasie van die Corey-laktoonroete⁹⁸ gebruik vir die bereiding van die opties-aktiewe 15-tiaprostaglandien (103) (Skema 20), waar die C-15 karbinol van PGE_2 deur 'n swaelatoom vervang is. As uitgangsmateriaal is die bekende opties-aktiewe Corey-laktoon (99) gebruik. Homologisering van 99 om 100 te vorm, gevolg deur mesilering en daaropvolgende reaksie met natrium-n-pentielmerkaptied, lewer die sulfied 101. Verder uitbouing van 101 na die finale produk, 15-tia-13,14-dihidro PGE_2 (103), volg dieselfde sintetiese roete soos deur Corey⁹⁹ gebruik in die sintese van natuurlike prostaglandiene.

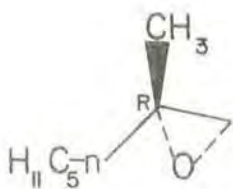
'n Interessante sintese van die isostere tiaprostaglandien A_2 analoog (111) (Skema 21) is deur Klich et al¹⁰⁰ uitgevoer. Die reaksie van die anioon van 104 met die broomderivaat (105) lewer die diëster (106). Reduksie van die ketoon na die ooreenstemmende alkohol, gevolg deur hidrogenasie en mesilering, lewer die mesilaat (107). In die teenwoordigheid van DABCO ondergaan 107 β -eliminasië om 'n gekonjugeerde ester te vorm, wat 'n Michael addisie ondergaan

33.

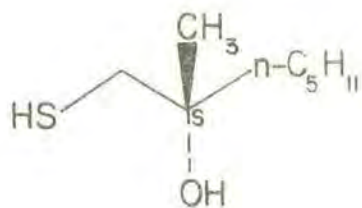


93

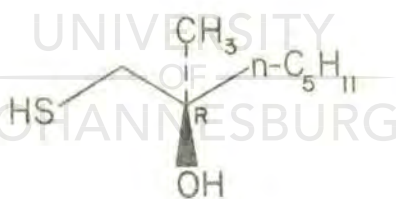
en



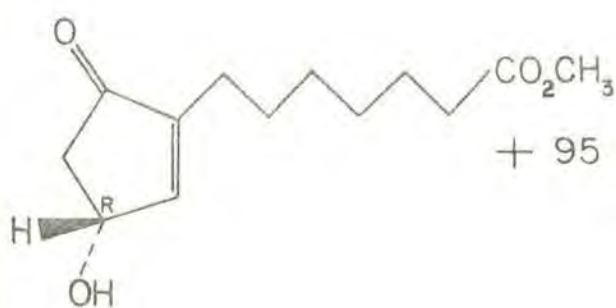
94

 $\text{H}_2\text{S}(\text{g})$ $\text{H}_2\text{S}(\text{g})$ 

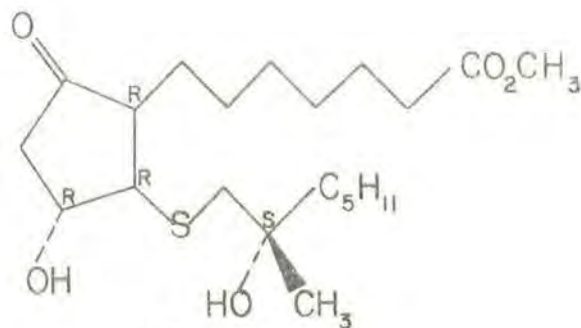
95



96



97

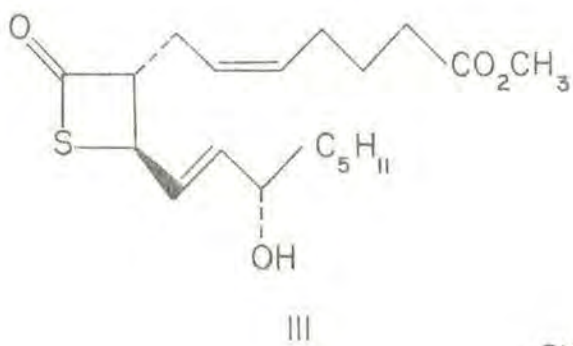
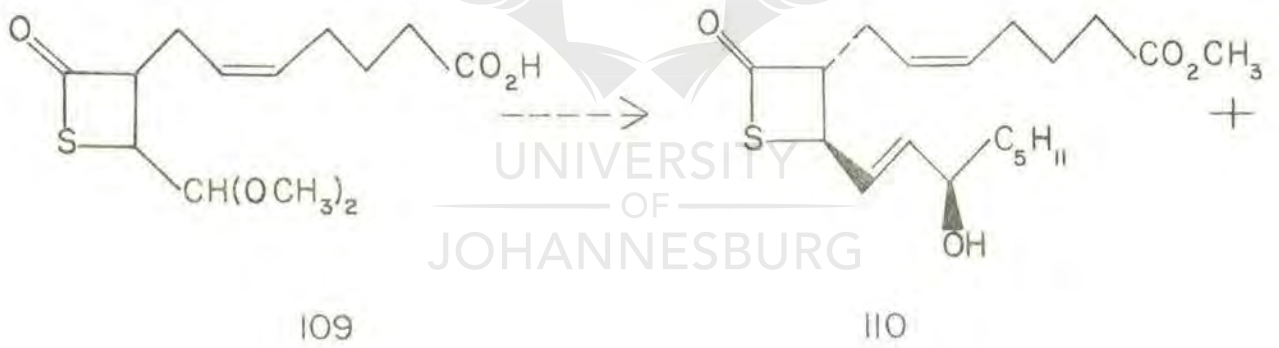
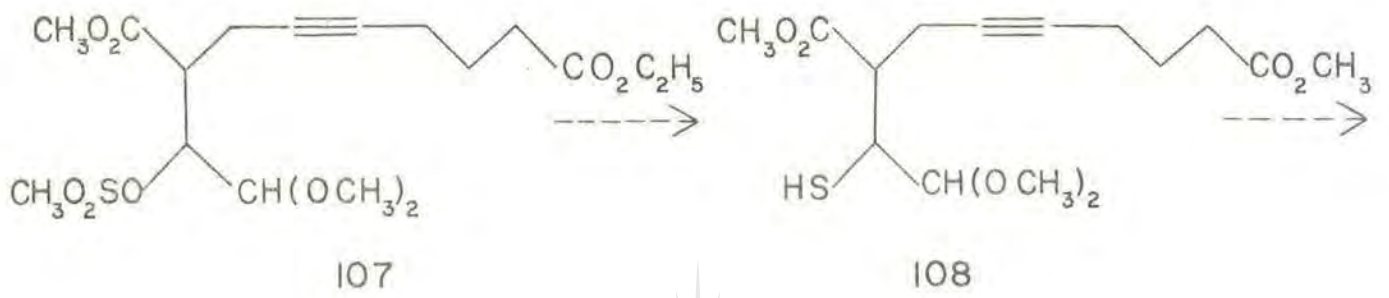
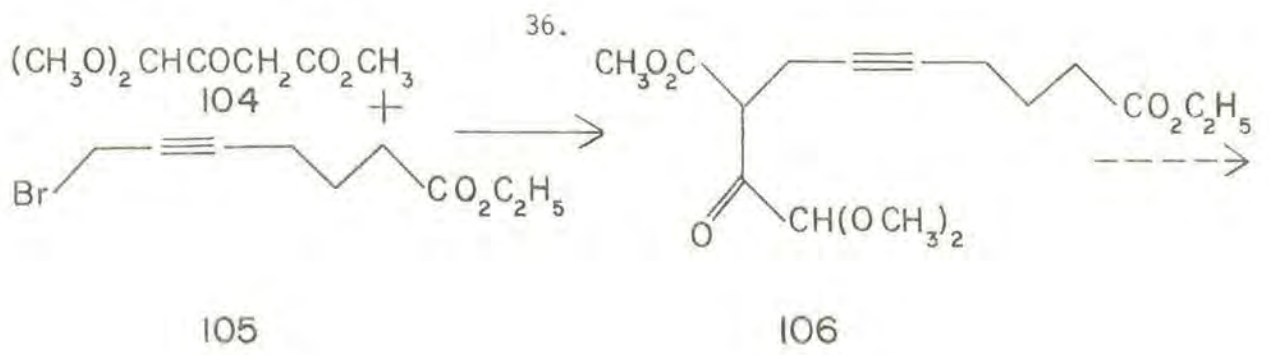


98

SKEMA 19

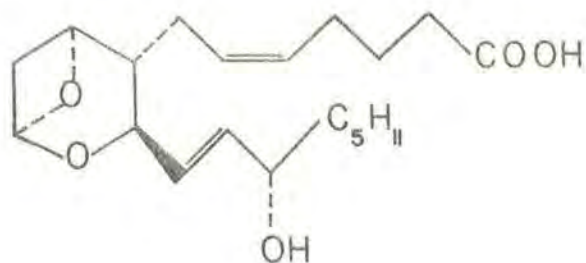
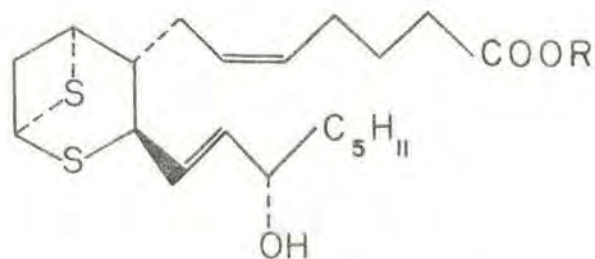
deur dibensilering lewer die cis-gesubstitueerde siklopentaan (87). Reaksie van 87 met die anioon van metiel-6-merkaptioheksanoaat, gevolg deur esterhidrolise lewer die ooreenstemmende hidroksisuur. Reaksie van hierdie verbinding met metaansulfonielchloried verloop, as gevolg van buurgroepdeelname, oor 'n intermediêre episulfonium-⁹⁴ ioon wat met die vrygestelde chloriedanioon reageer om 89a te gee. Nukleofiele substitusie met die bromiedanioon gee as gevolg van bo-genoemde buurgroepdeelname die bromoderivaat (89b). Substitusie van die halogeen van 89b met (3S)-3-t-butieloksi-1-oktyniellitium (91) vind soortgelyk plaas en die produk is oor 'n aantal stappe omgesit na (+)-7-tia-PGF_{1α} (90). Die 7-oksa-analoog is op 'n soortgelyke wyse berei. 'n Sleutelstap in laasgenoemde verbinding se sintese is die alkilering van die epoksied (87) met dimetiel-(S)-C-7-3-t-butieloksi-1-oktynielalaan om 92 te gee. Studies met proefdiere het aangetoon dat 90 die sintese van intrasellulêre sikliese AMP stimuleer, plasentale prostaglandiendehidrogenase inhibeer en 'n invloed het op die endokrienestelsel ($\frac{1}{10}$ PGE_{F1α} aktiwiteit).

Die feit dat 'n klein vergroting in die afstand tussen die hidroksigroepe op C-11 en C-15 die biologiese eienskappe van prostaglandiene verander, het Orth et al⁹⁵ gemotiveer om die 13-tiaprostaglandien-analoog (98) (Skema 19) te sintetiseer. Die uitgangsmateriaal vir die sintese is die metielester van 7-(3(R)-hidroksi-5-okso-siklopentaniel)heptanoësuur (97) wat volgens Pappo⁹⁶ se metode berei kan word. Die opties-aktiewe merkaptaan (95) ondergaan 'n Michael addisie met 97 om die produk (98) te gee. Eersgenoemde



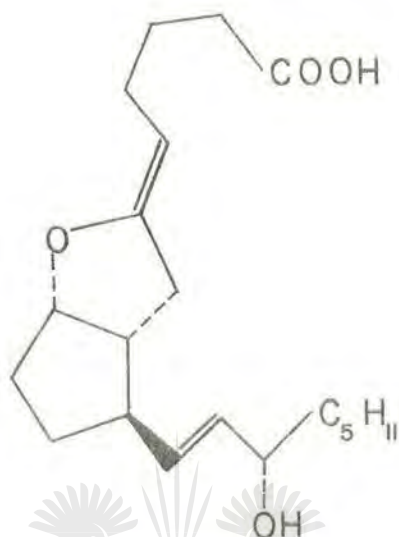
In 1976 het Vane¹⁰¹ vasgestel dat die sikliese endoperoksiedes, wat biosintetiese voorlopers vir die natuurlike prostaglandiene is, ook omgesit word na tromboksane en prostasikliene. Tromboksaan A₂ (TXA₂) (112) en prostasiklien (PGI₂) (113) is verteenwoordigend van hierdie verbindings. Tromboksaan A₂ is 'n redelik onstabiele verbinding met potente trombotiese en vaatvernouende eienskappe¹⁰²⁻¹⁰⁴. Prostasiklien is ook 'n redelik onstabiele verbinding as gevolg van die enoleter funksionaliteit en hidroliseer geredelik na 6-okso-PGF_{1α}¹⁰⁵. Die biologiese aktiwiteite van prostasiklien is teenoorgesteld as die van tromboksaan A₂, naamlik antitrombotiese eienskappe^{101, 106} en inhibering van maagsuurafskeiding¹⁰⁷. Aangesien TXA₂ en PGI₂ elk karakteristieke biologiese aktiwiteit besit, maar albei ook onstabiel is, is sedert hul ontdekking baie navorsing gedoen om stabiele analoë te sintetiseer¹⁰⁸⁻¹¹⁴. In 'n poging om 'n meer stabiele analoog vir tromboksaan A₂ (112) te verkry, het Hamanaka et al¹¹⁵ die bereiding en biologiese eienskappe van die ditiatromboksaananaloe (114a) en (114b) gerapporteer.

Alkilering van metiel 4,4-dimetoksiasetoasetaat (115) (Skema 22) het die keto-ester (116) gegee. Hierdie verbinding is oor 'n aantal bekende stappe omgesit na die tussenproduk (117). Dit is bekend dat H₂S (g) effektief addeer oor trippelbindings¹¹⁶ en gevolglik is die aldehied (117) behandel met litiumetynied en die resulterende alkohol is geoksideer na die asetileniese ketoon (118). Reaksie van 118 met H₂S gas gevolg deur 'n spontane intramolekulêre Michael addisie van die tussenproduk (119) gee die verwagte trans-gesubstitueerde tiopiraan (120). Die gekonjugeerde addisie van

II2 : TXA₂

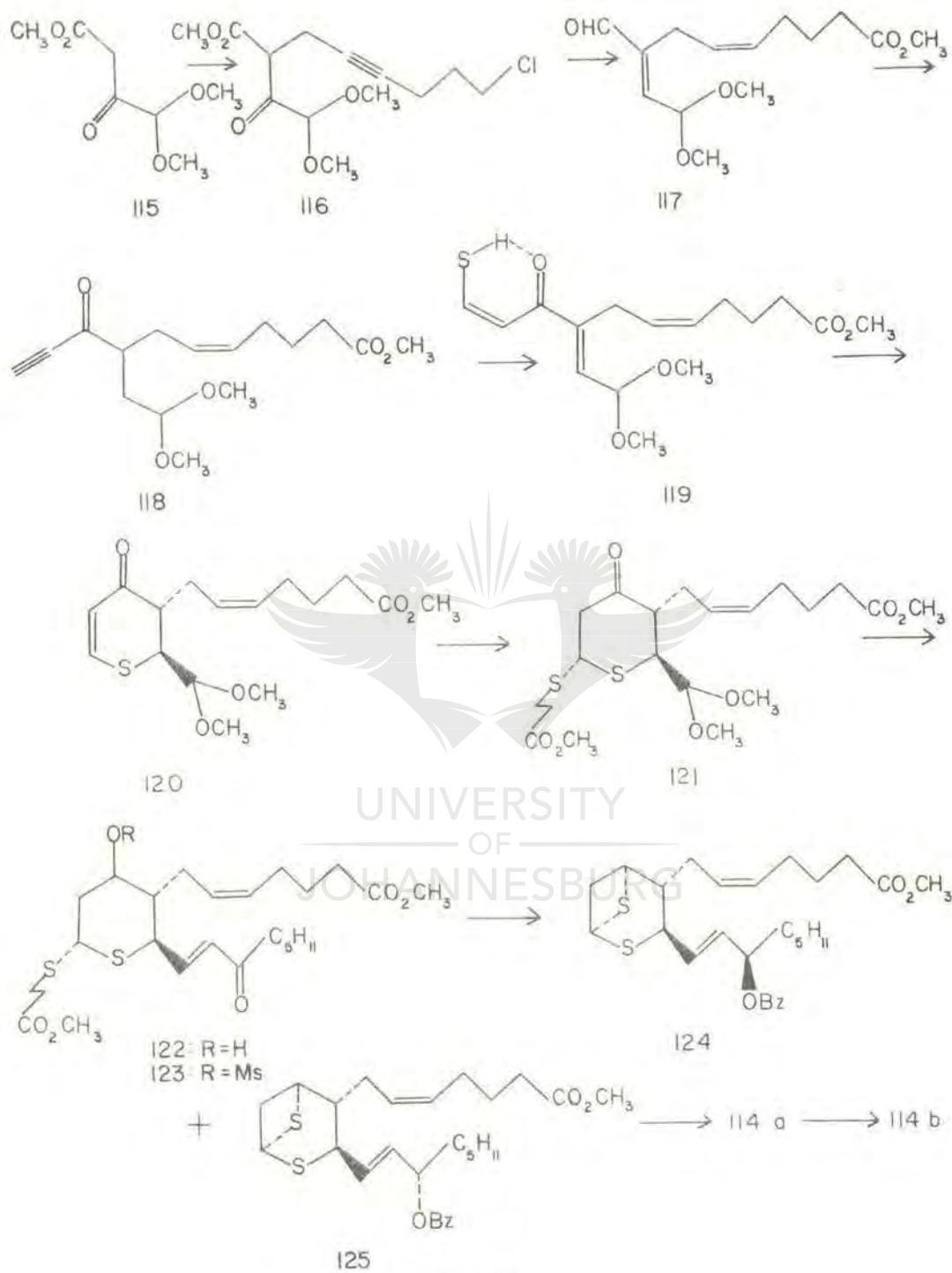
II4 a : R = H

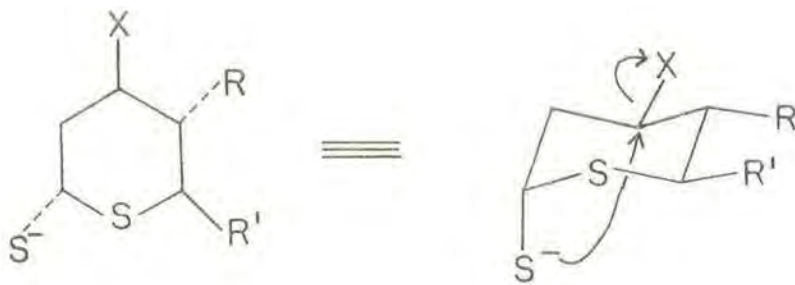
II4 b : R = Na

II3 : PGI₂

metiel-3-merkaptopropianaat aan die enoon (120) vind stereoselektief plaas a.g.v. die aksiale aanval van die nukleofiel en die anomere effek van die gevormde adduk (121). Gevolglik besit die voorloper se transisietoestand die korrekte stereochemie vir die vorming van die bisikliese sisteem deur middel van 'n intramolekulêre SN-2 reaksie. In so 'n transisietoestand (kyk Skema 23) is die α -ketting (R), die ω -ketting (R') en die verlatende groep (X) ekwatoriaal, en die aanvallende swaelatoom is aksiaal.

Reduksie van 121 na die ooreenstemmende alkohol, gevolg deur die hidrolise van die asetaalgroep en Horner-Emmanskoppeling van die syketting lewer die enoon (122). Mesilering van 122 om 123 te vorm, gevolg deur omsetting van die enoonsisteem na 'n beskermde alliliese alkohol en basis gekataliseerde siklisering (soos



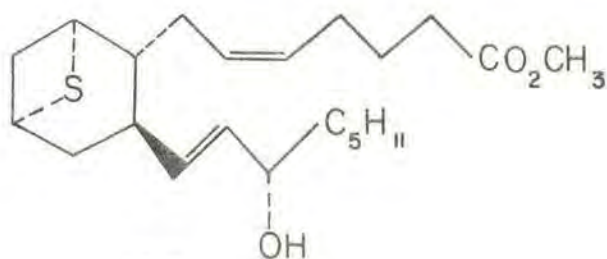
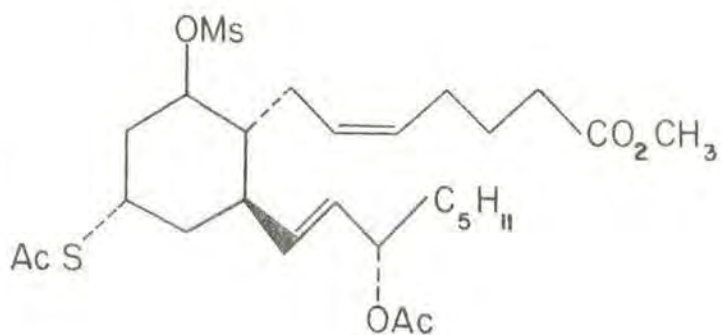
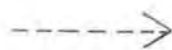


SKEMA 23

hierbo bespreek) gee die C-15 epimere mengsel (124) en (125). Die vry karboksielsuur (114a) en die natriumsout (114b) is stabiel met biologiese eienskappe soortgelyk aan TAX_2 (112). Soortgelyke bereidingsmetodes vir die tromboksaananaloe (126)^{117, 118} en (127)¹¹⁹ is gerapporteer. (Kyk Skemas 24 en 25).

In die sintese¹²⁰ van DL-(9,11), (11,12)-dideoksi-(9,11)-metileen-(11,12)-epitio-tromboksaan A_2 metiel ester (133) (Skema 26) gebruik Hamanaka 'n vinielsiklobutanoon (128) as uitgangsmateriaal. Die diëster (129a), verkry vanaf 128 volgens bekende chemiese transformasies, is oor twee stappe omgesit na die mesilaat (129b), wat met natrium-2-merkaptosetoaldehyd diëtielasetaal reageer om 130 te vorm. Na reduksie van 130 na die ooreenstemmende aldehyd en kondensasie met dimetielmalonaat, is die diëtielasetaal gehidroliseer om 131 te lewer. Die pirrolidienenamien van 131 sikliseer

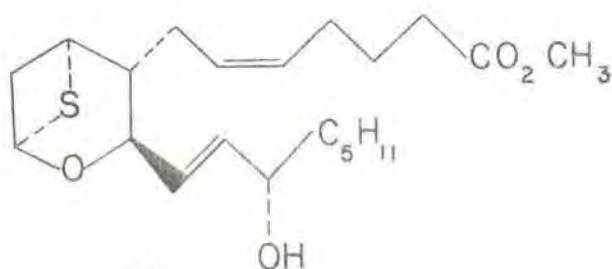
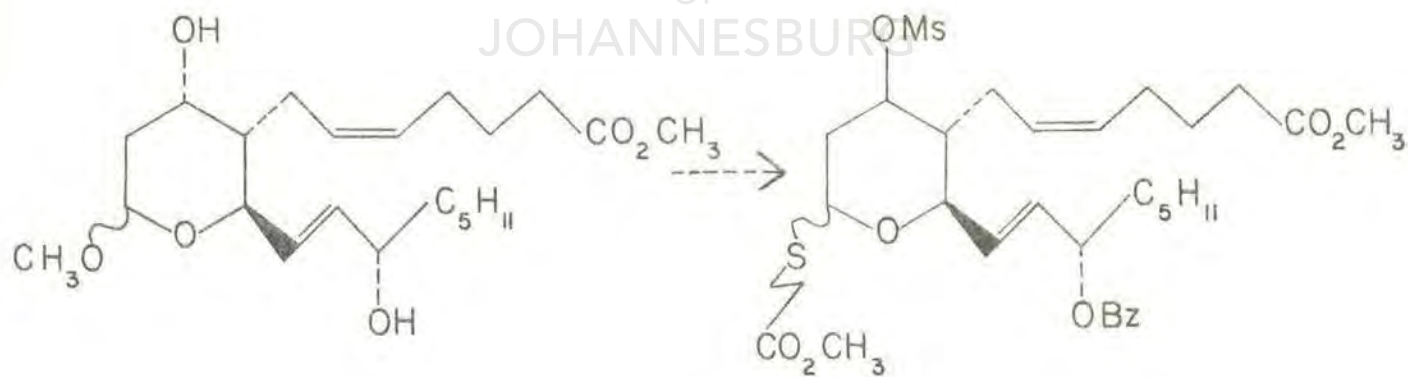
PGA₂
PGE₂



126

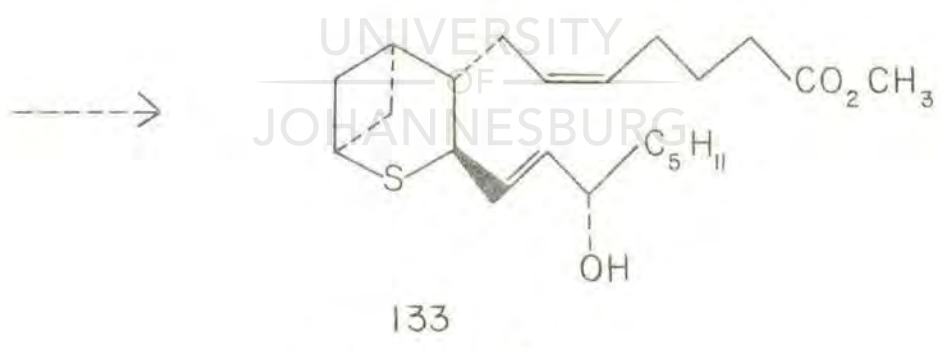
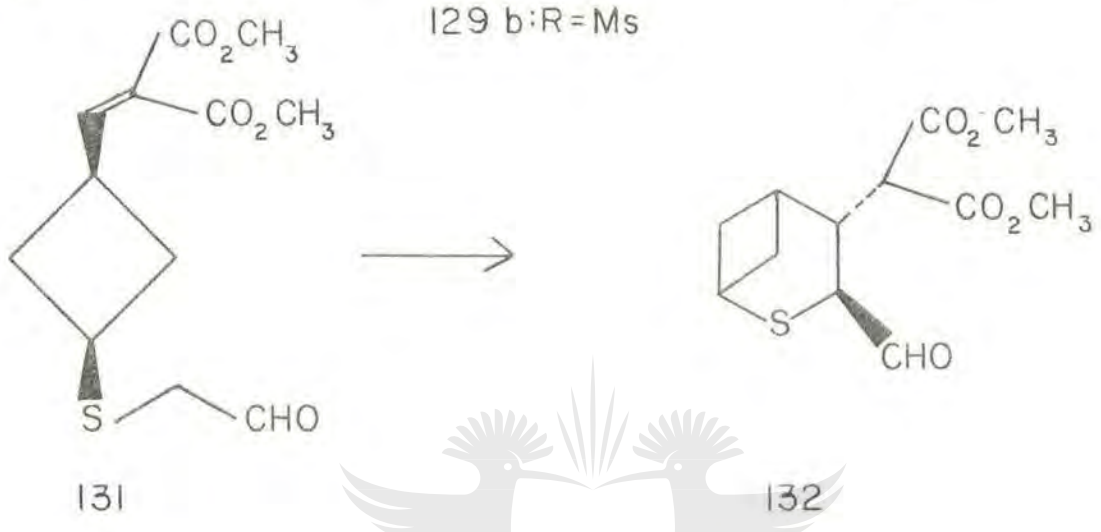
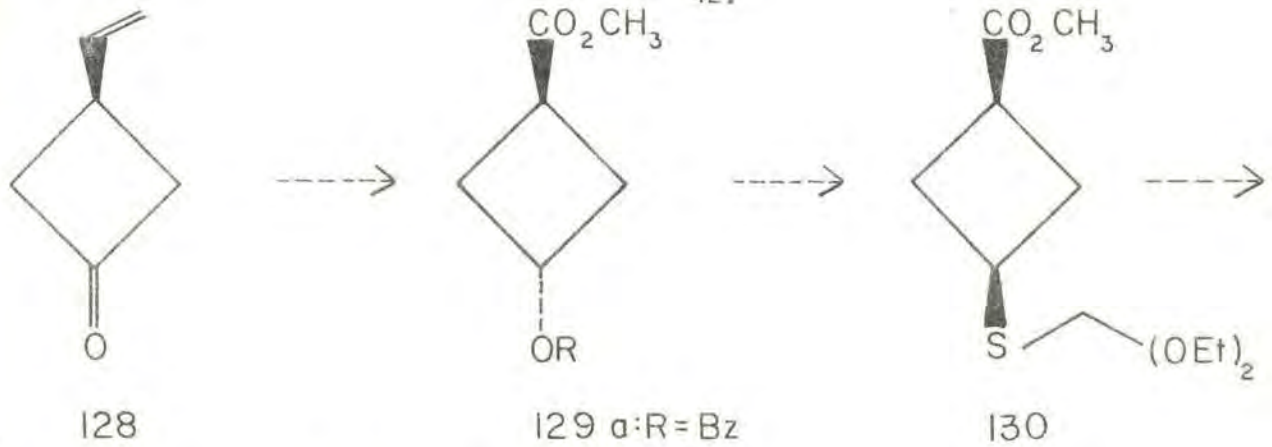
SKEMA 24

UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG



127

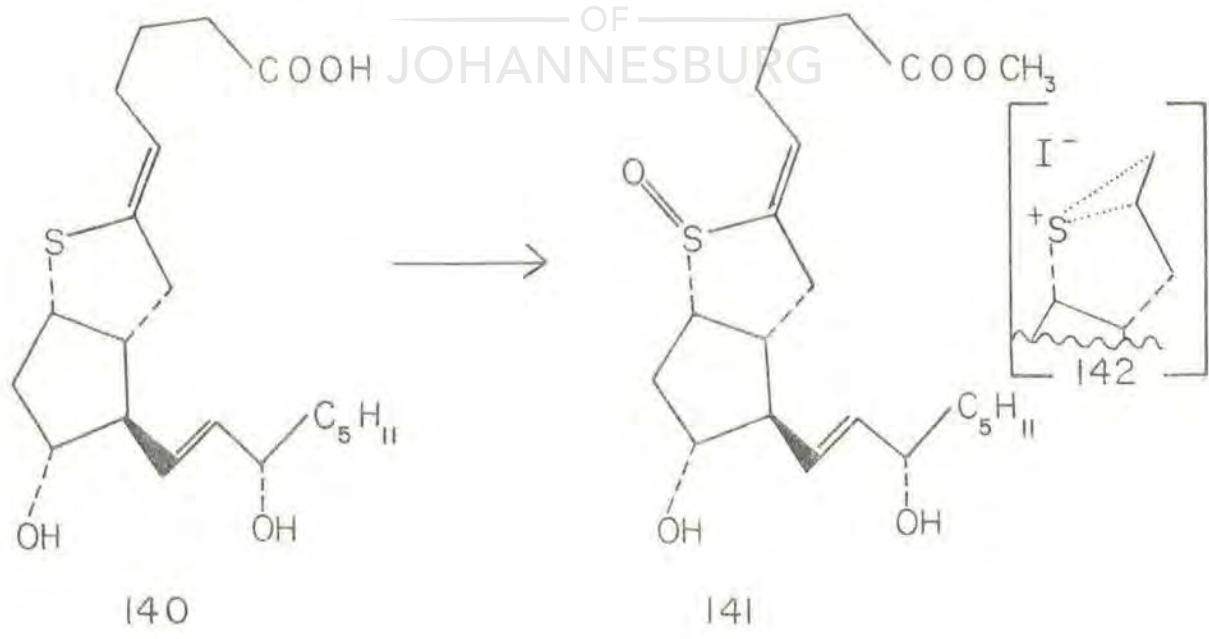
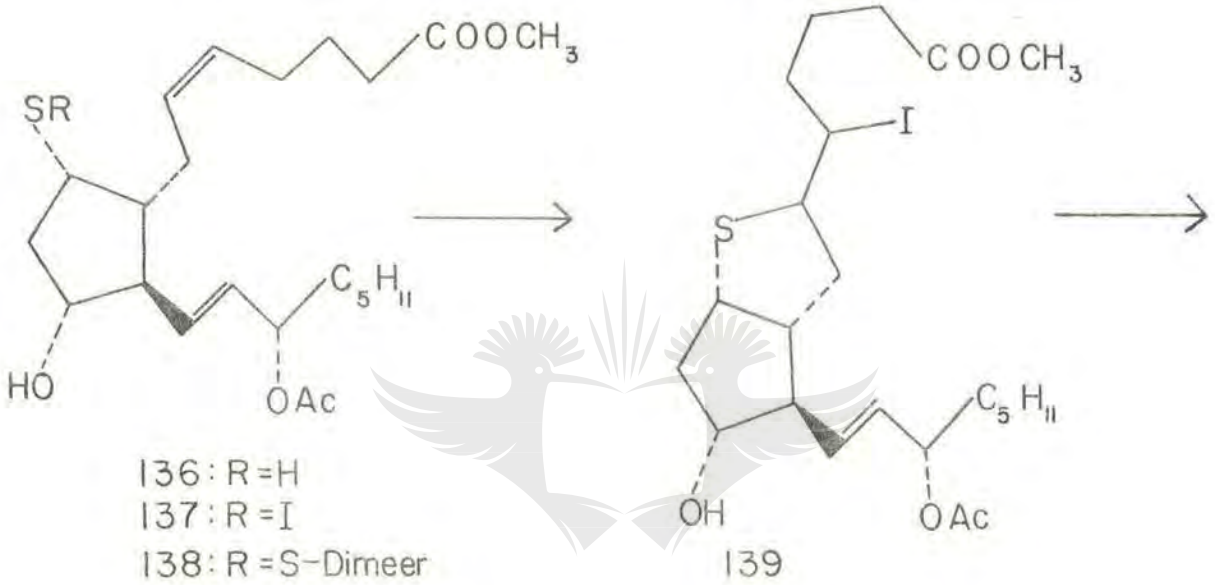
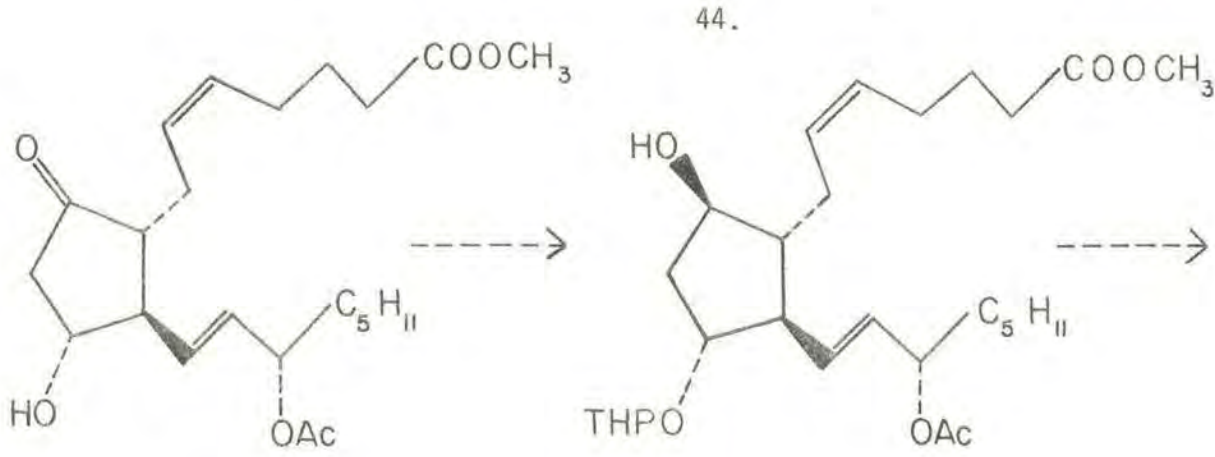
SKEMA 25



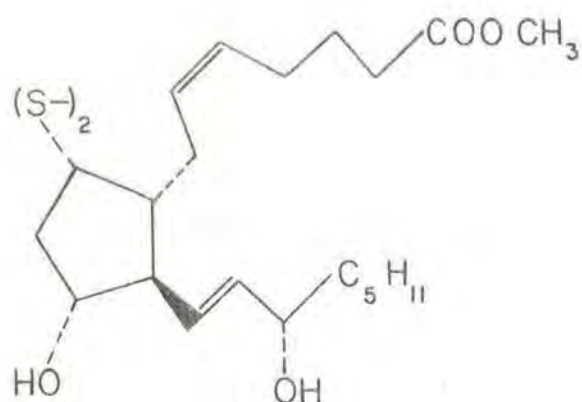
SKEMA 26

om die bisikliese derivaat (132) te gee. Die tiatromboksaan-
 analoog (133) wat van laasgenoemde berei is het 'n laer biologiese
 aktiwiteit as die voorafgaande derivate met geen trombotiese
 aktiwiteit nie.

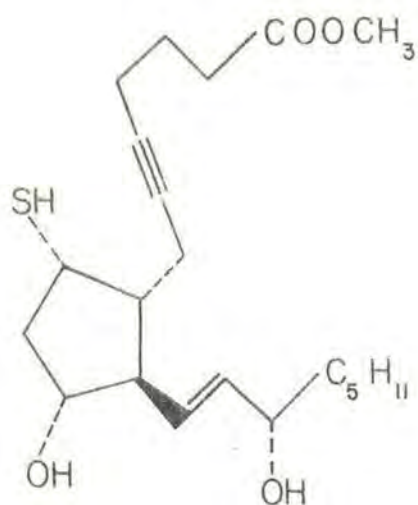
Dit is bekend¹²¹ dat tienoleters heelwat stabiel is as die suurstof analoë. Gevolglik is analoë berei waar die ringsuurstofatoom van natuurlike prostasiklien (113) vervang is met 'n swaelatoom^{122, 123}. Nicolaou¹²² het gebruik gemaak van die addisie van sulfenielhaliede aan olefiene om hierdie doel te bereik. Die geredelik beskikbare 15-asetoksi-PGE₂ metielester (134) (Skema 27) is as uitgangsmateriaal gebruik en deur eenvoudige funksionele groeptransformasies omgesit na die tiol (136). Laasgenoemde is ook berei vanaf (11,15)-bis(THP)-PGF_{2α} metielester. Die reaksie van 136 met jodium lei tot die vorming van die jodotioeter (139), met 138 as 'n neweproduk in lae opbrengs. Die stereospesifieke jodium-geïnduseerde vorming van die tienoleter vind plaas via 137 en die episulfoniumspesie (142), wat nukleofiele SN-2 ring-opening deur jodium ondergaan, om 139 te vorm. Behandeling van 139 met 'n basis lei tot 'n stereospesifieke E-2 tipe eliminasië, as gevolg van die suurheid van die proton langs die heteroatoom. Hidrolise van die asetaatgroep van die syketting gee die verwagte (5Z)-6,9-tiaprostasiklien (140). Die stereospesifieke sintese van (5E)-6,9-tiaprostasiklien is op 'n analoë wyse uitgevoer. Die Z-isomeer besit 'n hoë antitrombotiese aktiwiteit en antihipertensiewe eienskappe. Die E-isomeer is relatief onaktief. Alternatiewe roetes vir die sintese van 6,9-tiaprostasikliene is deur Shibasaki et al^{124, 125} en Hayashi et al¹²⁶ gerapporteer. Die eerste groep gebruik die disulfied 143 as tussenproduk, wat lei tot die vorming van die finale produk deur S-S-bindingsbreking met broom, siklisering van die sulfonielbromied en basisgeïnduseerde eliminasië van waterstofbromied. Die tweede groep gebruik die



SKEMA 27



143

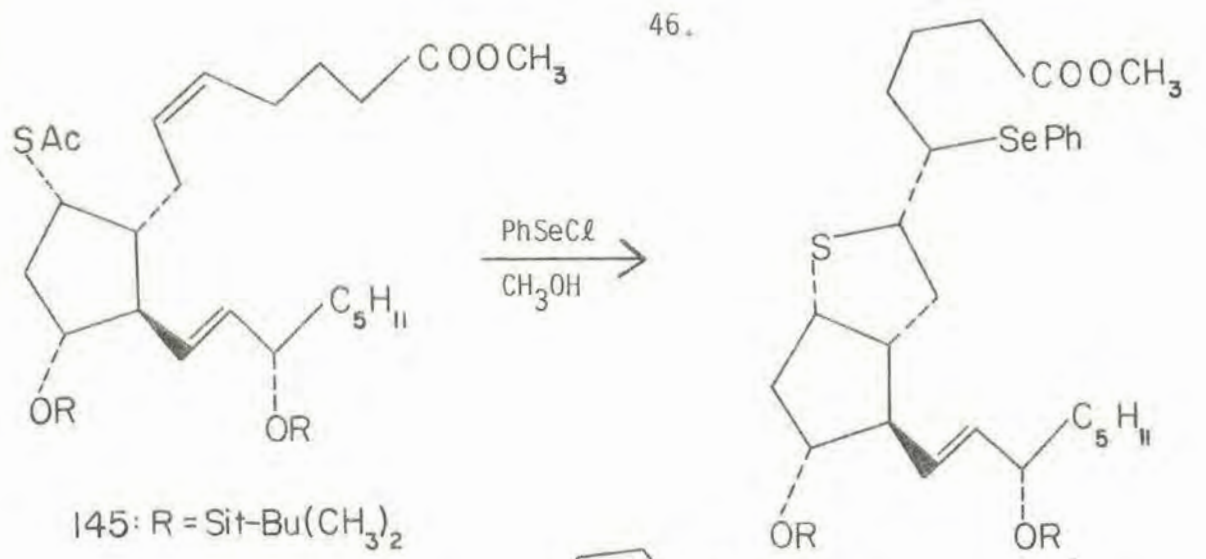


144

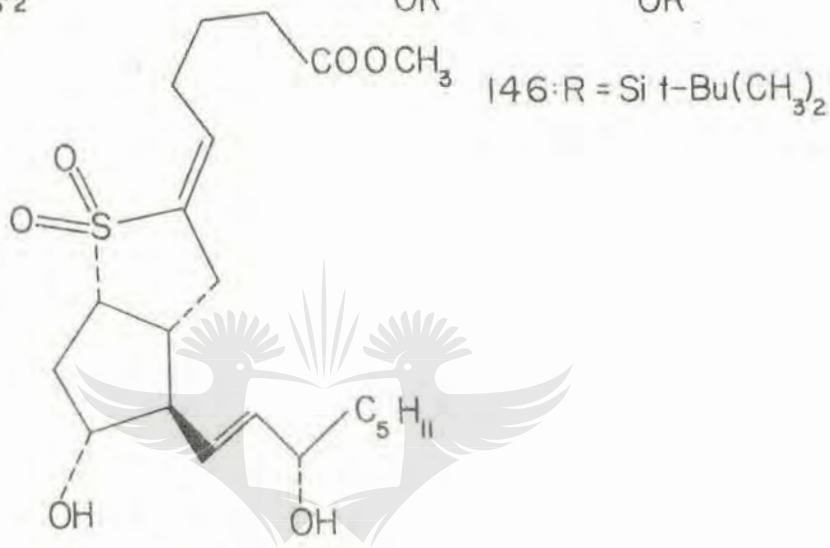
asetileniese tiol 144 as intermediêr wat 'n stereospesifieke intramolekulêre reaksie ondergaan om die (5Z)-6,9-tiaprostasiklien te vorm. In beide gevalle stem die chemiese en biologiese eienskappe van die gevormde 6,9-tiaprostasiklienanaloe ooreen met die verkryder Nicolaou¹²². In 'n opvolgpublikasie bespreek Nicolaou¹²⁷ die organoselenium geïnduseerde ringsluiting van swael bevattende prostasikliene (kyk Skema 28).

Die groot mate van stereospesifisiteit van siklisering is te wyte aan die kompleksing van beide die olefien en die swaelgroep deur selenium voordat die intermediêre selenoniumioon gevorm word.

Die doel van die voorafgaande is om die leser bewus te maak van die mees algemene metodes om gesubstitueerde tetrahidrotiofeenderivate te berei. By meeste van hierdie metodes is daar 'n gebrek aan stereokontrolle en gevolglik word stereoisomeriese mengsels verkry. Lourens en Boessenkool¹²⁸ het egter hierdie probleem oorkom



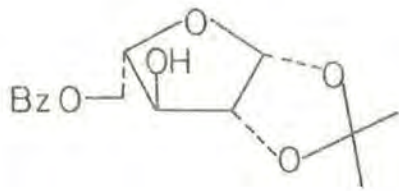
- 1) t-n-butiel= ammoniumfluoried
- 2) MCPBA



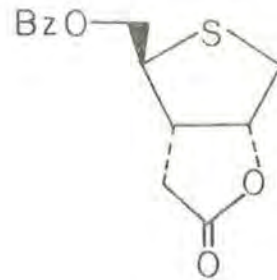
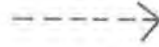
UNIVERSITY OF JOHANNESBURG
SKEMA 28

deur gebruik te maak van die koolhidraatderivaat (148) om die 11-tiaprostaglandienvoorloper (149) (Skema 29) te berei via 'n aantal stereoselektiewe chemiese omsettings.

'n Verdere ondersoek van hierdie roete in hierdie laboratorium het 'n aantal gebreke aan die lig gebring, wat daartoe gelei het dat 'n alternatiewe sintetiese roete ontwikkel is. Dit word in hoofstuk 2 van hierdie verhandeling bespreek.



148



149



UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

HOOFSTUK 2

BENADERINGS TOT DIE STEREOSPESIFIEKE SINTESE
VAN 11-DEOKSI-11-TIAPROSTAGLANDIENE

Dit is bekend¹²⁹⁻¹³¹ dat die natuurlike prostaglandiene biologies aktief is omdat dit voldoen aan streng stereostrukturele voorvereistes, en dat dit ook geld vir substraatinteraksie met prostaglandienmetaboliserende ensieme¹³². Teoretiese berekeninge¹³³, die resultate van X-straalanalise¹³⁴ en konformasieanalise¹³⁵ toon aan dat die sykettings 'n sogenoemde "haarnaaldkonformasie"¹³⁰ moet aanneem om biologies aktief te wees. Bevestiging hiervoor is gevind uit biologiese data van prostaglandienanaloeë met variasies in die siklopentaanring en die sykettings¹³⁶⁻¹⁴¹ sowel as vir die heteroprostaglandiene. Die biologiese aktiwiteit van 11-oksaprostaglandiene wat in hierdie laboratorium berei is¹⁴², het as aansporing gedien vir 'n poging om 11-tiaprostaglandiene stereoselektief te berei. Bekende metodes om laasgenoemde te berei, het geen beheer oor die absolute stereochemie nie (hfst. 1.2). Dié stereoisomerie toon egter 'n hoë mate van spesifieke biologiese aktiwiteit.

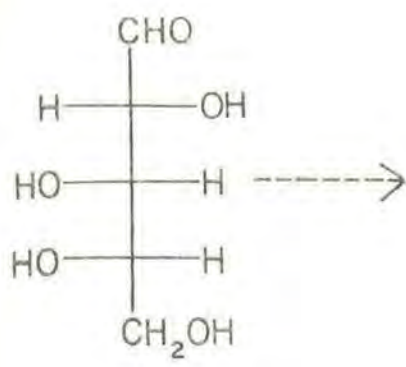
Die gebruik van koolhidrate in die stereoselektiewe sintese van natuurprodukte is welbekend¹⁴³⁻¹⁴⁵. Gevolglik is 'n studie onderneem om chirale tetrahidrotiofeenderivate te berei, wat benut kan word in die asimmetriese sintese van 11-deoksi-11-tiaprostaglandien $F_{2\alpha}$. Die substituentte van so 'n chirale voorloper moet oor die korrekte stereochemie en latente funksionaliteite beskik vir die opeenvolgende invoering van die α -syketting met 'n cis-dubbelbinding (C_5-C_6) en die

β -syksetting met 'n trans-dubbelbinding (C_{13} - C_{14}). Om dié doel te bereik is twee moontlike sintetiese roetes ondersoek met L-arabinose as chirale uitgangsmateriaal.

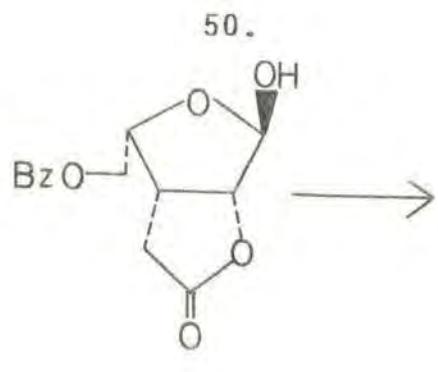
2.1 DIE STEREOSELEKTIEWE SINTESE VAN (4R)-4-HIDROKSI-(3R)-3-(KARBOKSI-METIEL-3,4- γ -LAKTOON)-(2R)-2-(3'-OKSO-TRANS-1'-OKTENIEL)TETRAHIDROTIOFEEN (165)

Lourens en Boessenkool het die sintese van die tetrahidrotiofeenderivaat (149) (Skema 30) as 'n potensiële voorloper van 11-deoksi-11-tiaprostaglandien $F_{2\alpha}$ gerapporteer¹²⁸. Verbinding (149) is via die L-liksofuranose derivaat (151) vanaf L-arabinose berei. Reduksie van die latente aldehied (151) en behandeling van die gevormde diol (152a) met metaansulfonielchloried, het die dimesilaat (152c) gegee. Siklisering om 149 te gee is bewerkstellig deur beide die metaansulfonieloksigroepe van die asikliese laktoon (152c) met die sulfiedanioon van natriumsulfied te verplaas¹⁴⁶, met inversie van konfigurasie op C-4. Die chirale laktoon (149) het die verlangde stereochemie by C-2, C-3 en C-4 wat uiteindelik korreleer met $C_9(S)$, $C_8(R)$ en $C_{12}(S)$ respektiewelik van die vermeldde heteroprostaglandien.

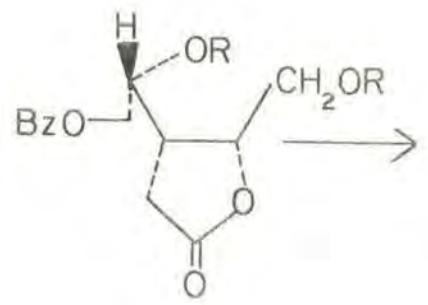
Die sintese van 149 via 151 is deur ons herhaal en 'n aantal gebreke in die sintetiese metodiek het aan die lig gekom:



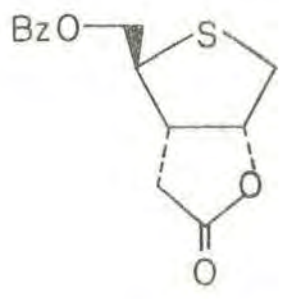
150



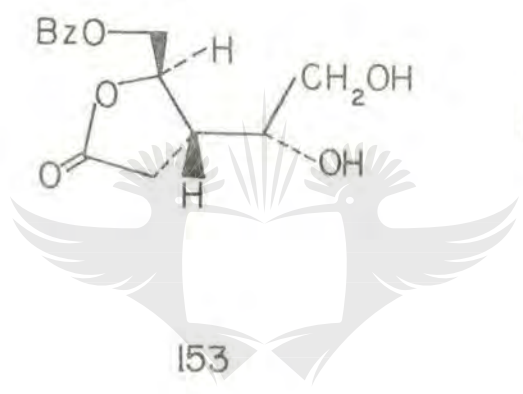
151



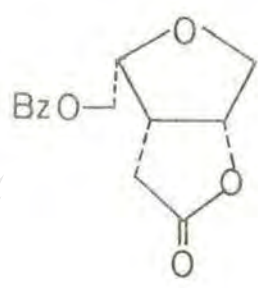
- 152 a: R = H
- 152 b: R = Ac
- 152 c: R = Ms



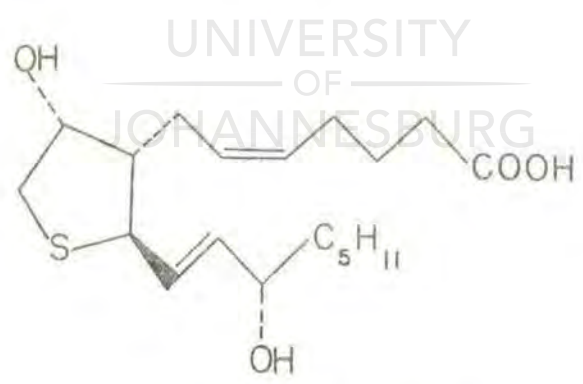
149



153



154



11-deoksi-11-tia-PGF_{2α}

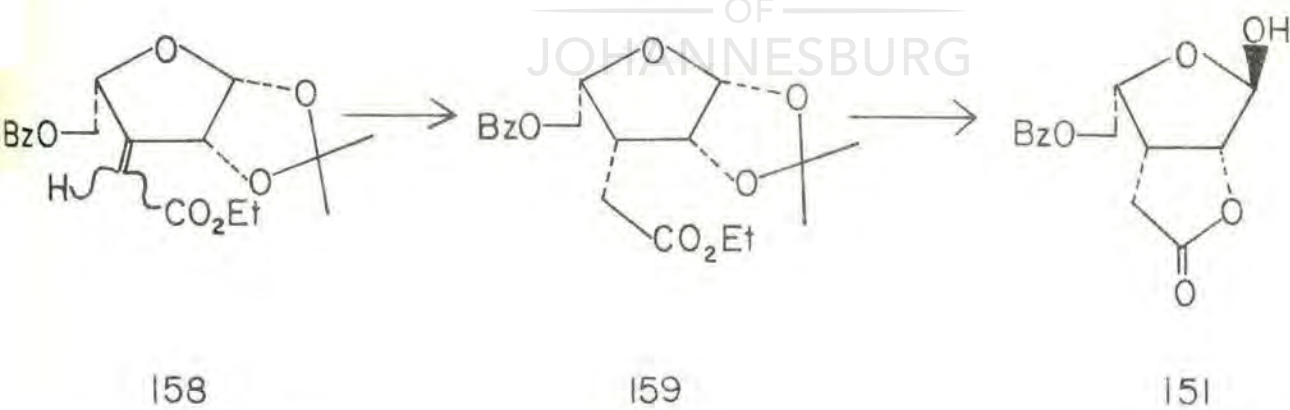
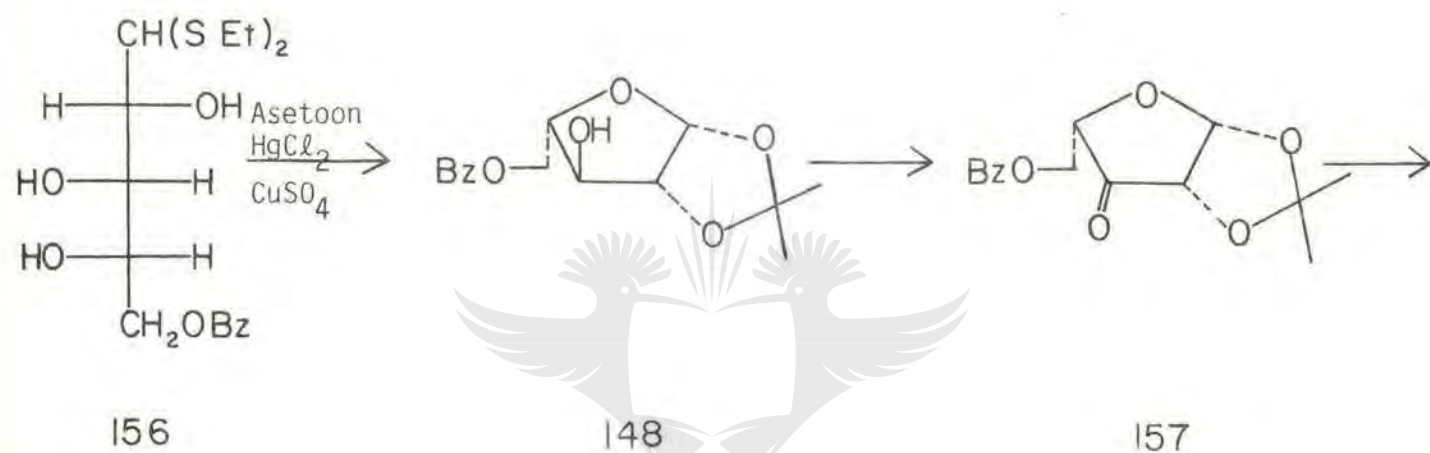
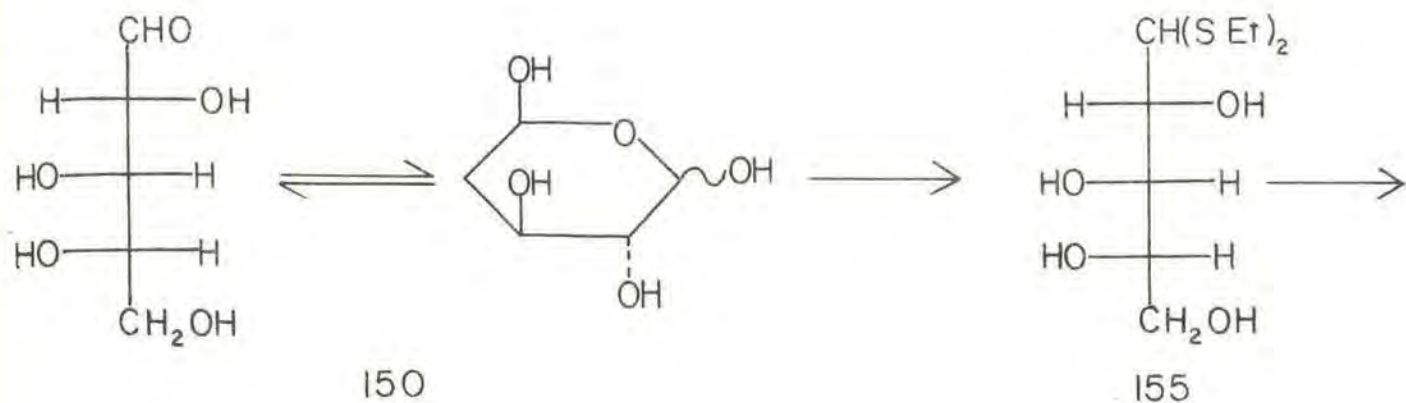
SKEMA 30

(1) Reduksie van die hemiasetaal (151) met sinkborohidried vind oor 'n relatief lang periode plaas (32 uur) en die opbrengs is relatief laag (44%). 'n Kristallyne neweproduk met smpt. 120-122 °C en $[\alpha]_D^{20} - 57^\circ$ (c 2,01; chloroform) met dieselfde samestelling as die diol (152a) is ook geïsoleer in 'n opbrengs van 40%. Die infrarooidata van hierdie verbinding toon absorpsiebande by 3 400, 1 780 en 1 720 cm^{-1} wat nog steeds die teenwoordigheid van 'n hidroksielgroep, γ -laktoon en 'n bensoaatgroep aandui. Hoewel die kmr-spektrum van die verbinding redelik kompleks is, kan 'n ABX-sisteem by relatief lae veldsterkte toegeken word aan H-4, H-5a en H-5b protone van die isomeriese laktoon (153). Dit is bevestig deur H-4 te ontkoppel, wat die agt seine van H-5a en H-5b laat verval na 'n AB-kwartet. Die H-4 proton gee 'n dubbele triplet by δ 4,87 ($J_{4,5a} 2,7 \text{ Hz}$, $J_{3,4} = J_{4,5b} 6,1 \text{ Hz}$), terwyl H-5a en H-5b 'n doeblet van doeblette gee by δ 4,65 en 4,41 respektiewelik ($J_{4,5a} 2,7 \text{ Hz}$, $J_{4,5b} 6,1 \text{ Hz}$, $J_{5a,5b} 12,2 \text{ Hz}$). 'n Singulet by δ 4,71 en 'n doeblet by 5,1 (J 4,9 Hz) is uitruilbaar met D_2O , en kan aan die twee hidroksielgroepe toegeken word.

(2) Reaksie van die diol (152a) met metaansulfonielchloried om die dimesilaat (152c) te vorm, neem agt dae by kamertemperatuur en die produk word in relatief lae opbrengs (60%) verkry. 'n Neweproduk wat in 32% opbrengs geïsoleer is, is geïdentifiseer as die 1,4-anhidro-L-liksitolderivaat (154) (kyk later). Die vorming van laasgenoemde kan toegeskryf word

aan mesilering van die steriese minder gehinderde primêre alkoholgroep van die diol (152a) gevolg deur 'n intramolekulêre nukleofiele substitusie met die hidroksielgroep op C-4.

Om die bogenoemde sintese meer lewensvatbaar te maak is alternatiewe metodes vir die bereiding van die chirale tetrahidrotiofeen (149) ondersoek. Die bisikliese laktoon (151) is op 'n soortgelyke wyse as Lourens et al¹²⁸ berei (Skema 31). Die suurgekataliseerde reaksie van L-arabinose (150) met etaantiol het die ditioasetaal (155) in goeie opbrengs (73%) gegee, en die produk is selektief gebensoïleer om die asikliese bensoaat (156) te lewer (opbrengs 88%). Dit is gevind dat die kwik-II-chloried geïnduseerde siklisering^{147, 148} en ketalisering van verbinding (156) in hoër opbrengs verloop (80%) in die teenwoordigheid van anhidriese kopersulfaat om die L-arabinose-derivaat (148) te vorm. Die katalitiese oksidasie van 148 met ruteniumtetroksied en natriummetaperjodaat¹⁴⁹ het die 3-ketoderivaat (157) verskaf, wat met 'n Horner-Emmonsreaksie¹⁵⁰ met die anioon van triëtielfosfonoasetaat omgesit is na die α,β -onversadigde esters (158). Dit is bekend uit die navorsing deur Rosenthal et al¹⁵⁰ dat onversadigde esters soos 158, stereospesifieke hidrogenasie van die β -vlak ondergaan weens steriese hindering van die α -vlak. Katalitiese hidrogenasie van 158 het dus die versadigde ester (159) met die likso-konfigurasië gegee in totale opbrengs van 48% vanaf die alkohol (148). Die liksokonfigurasië van 159 is bevestig deur die kmr-spektrum daarvan, wat 'n $J_{2,3}$ -koppelingskonstante van 4 Hz vertoon, in ooreenstemming met 'n cis-konfigurasië vir H-2 en H-3¹⁵⁰⁻¹⁵³.

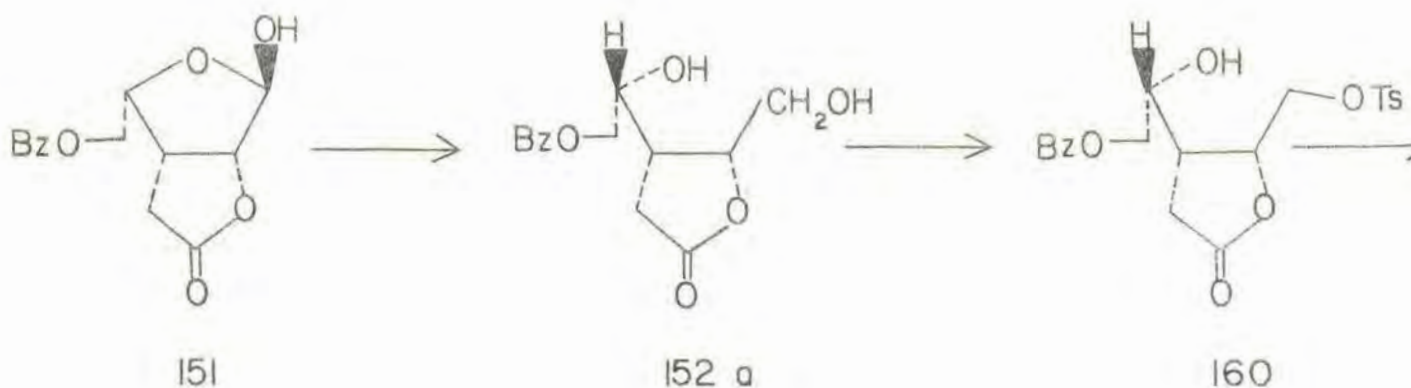


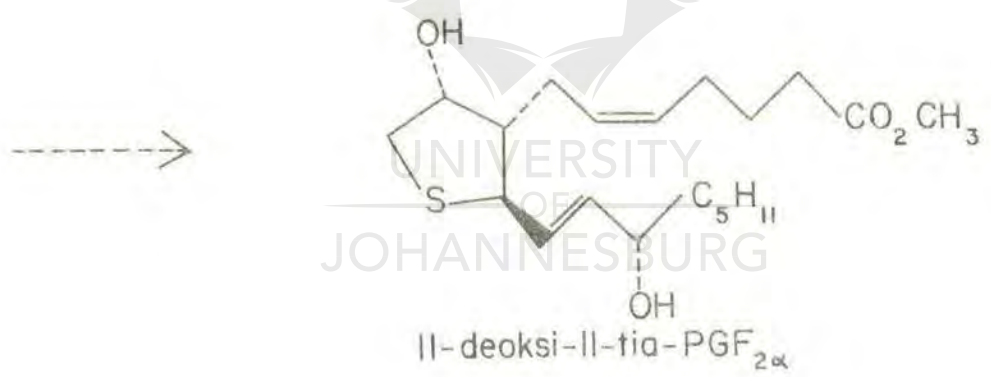
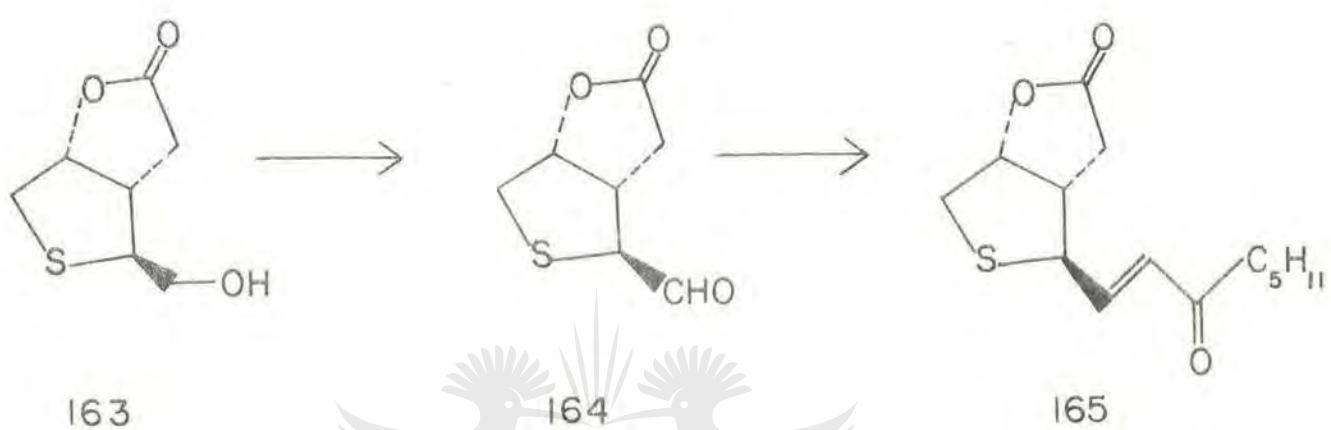
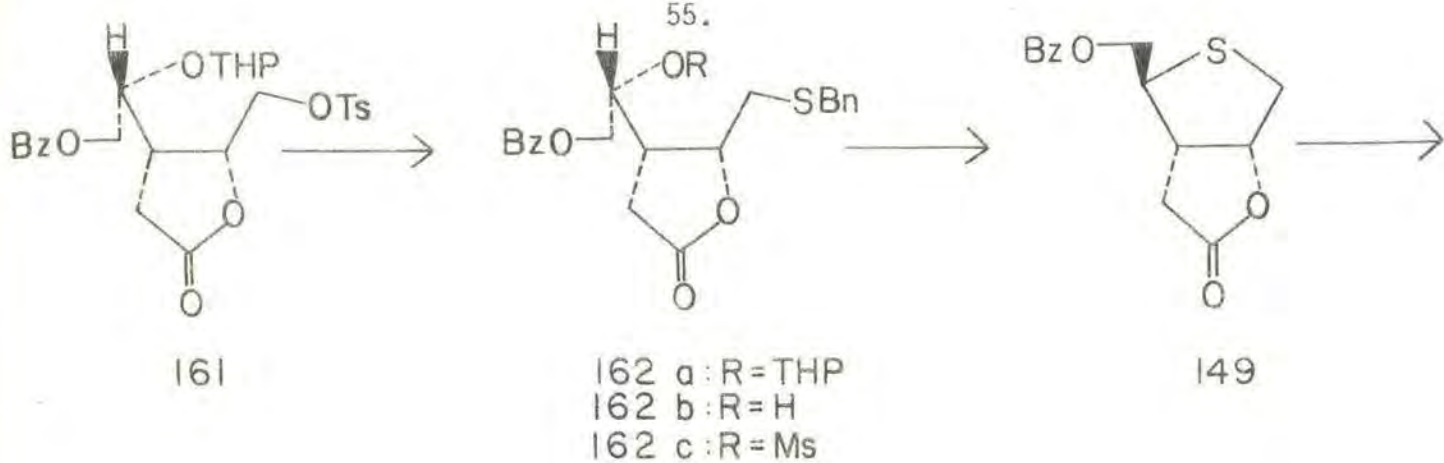
SKEMA 31

Dit is verder bevestigend deur die suurgekataliseerde hidrolise van die 1,2-O-isopropilideengroep van verbinding (159) met daaropvolgende intramolekulêre transverestering om die bisikliese laktoon (151) te gee.

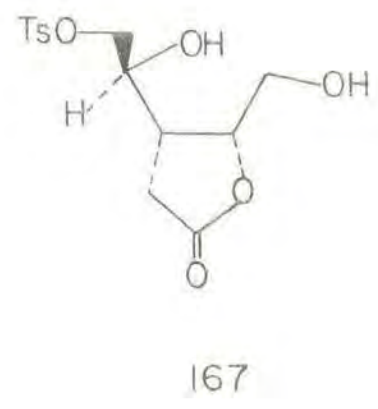
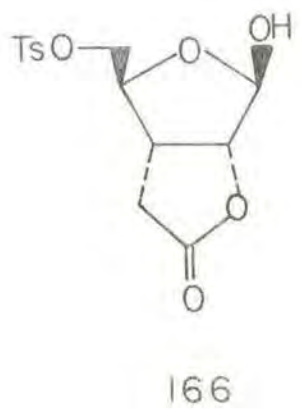
In 'n geprojekteerde totaalsintese van 11-deoksi-11-tiaprostaglandien $F_{2\alpha}$ (Skema 32) is beoog om die bisikliese laktoon (149) te berei via die tetrahidropiranieloksiderivaat (161), wat nie 'n intramolekulêre ringsluiting kan ondergaan na die 1,4-anhidro-L-liksitol (154) (Skema 30) nie.

'n Probleem wat aanvanklik opgelos moes word in hierdie benadering, was om 'n verbeterde metode te vind vir die reduksie van die laktol (151) om die diol (152a) te gee. Takano et al¹⁵⁴ het in 'n onlangse publikasie aangetoon dat laktol (166) in 'n baie hoë opbrengs gereduseer word na die diol (167) met natriumborohidried in metanol by lae temperatuur.





SKEMA 32



Toepassing van hierdie metode op die laktol (151) het die diol (152a) gegee in 'n opbrengs van 99%. Daar is sorg gedra dat die produk vir slegs 'n kort tydperk in kontak kom met silikajel om te voorkom dat isomerisasie plaasvind na die termodinamies meer stabiele 3,4-laktoon (153), tydens suiwing daarvan. Die monotosilering van verbinding (152a) is versnel deur die reaksie te kataliseer met 4-dimetiëlamino-piridien, en die tosilaat (160) is na 20 uur geïsoleer in 'n opbrengs van 85%. Hierdie verbinding is onstabiel en sikliseer om die bisikliese laktoon (154) by kamertemperatuur te gee. Deur die bogenoemde tosileringsreaksie versigtig op te werk is hierdie verbinding as 'n neweproduk in 12% opbrengs verkry. Om verdere siklisering te voorkom is die tosilaat (160) onmiddellik behandel met dihidropiraan en 'n katalitiese hoeveelheid p-tolueensulfoonsuur en die tetrahidropiraniëlderivaat (161) is in hoë opbrengs verkry (95%). Die keuse van die beskermingsgroep is bepaal deur die gemak waarmee die tosilaat (160) in basiese medium siklisering ondergaan. Die tetrahidropiraniëlgroep, wat deur Corey et al^{155, 156} ontwikkel is in die sintese van prostaglandiene, reageer egter relatief vinnig met sekondêre hidroksielgroepe en die reaksie is suurgekataliseer. 'n Nadeel van die beskermingsgroep is die vorming van diastereomere wanneer chirale alkohole beskerm word. Die tosilaat (160) is derhalwe volledig gekarakteriseer m.b.v. 'n 500 MHz kmr-spektrum (kyk eksperimenteel). In die kmr-spektrum van die diastereomeriese mengsel van THP-eters (161) kan 'n karakteristieke multiplet tussen δ 2,0-1,20 aan die tetrahidropiraniëlgroep toegeken word, en is die enigste insiggewende

data verkrygbaar uit die spektrum.

Weens die hoë nukleofilisiteit van die swaelatoom¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ is geen probleme voorsien om die p-tolueensulfonieloksigrup van verbinding (161) te verplaas met 'n geskikte swaelbevattende nukleofiel nie. Soos vroeër in hoofstuk 1 bespreek is, het Van Es²⁰ 4-tiopentofuranosiede berei deur die intramolekulêre substitusie van 'n p-tolueensulfonieloksigrup met die swaelatoom van 'n dibensielditioasetaal. Hierdie reaksie is egter gekataliseer met natriumjodied. Reaksie van 161 met bensielmerkaptied by 70 °C, het die tio-eter (162a) in 'n opbrengs van 67% gegee. Na milde suurgekataliseerde hidrolise van die tetrahidropiranielgroep is die produk (162b) met metaansulfonielchloried en 4-dimetiellaminopiridien in anhidriese dimetielformamied gereageer om die mesilaat (162c) te verkry. In die kmr-spektrum van 162c resoneer H-4 as 'n doeblet van doeblet van doeblette by δ 5,29 a.g.v. koppeling met H-3, H-5a en H-5b. Die twee metileenprotone van die bensielgroep resoneer as 'n singulet by δ 3,82, terwyl die drie metielprotone van die metaansulfonielgroep 'n kenmerkende singulet by δ 2,99 gee. In die infrarooispektrum toon die sulfonaatgroep 'n sterk absorpsieband by $1\ 350\ \text{cm}^{-1}$.

Die chirale sinton (149) is in 'n 80% opbrengs verkry deur die mesilaat (162c) by 100 °C vir 5 uur te vernit. In teenstelling met Van Es²⁰ is daar nie gebruik gemaak van natriumjodied as katalisator nie, weens die gevaar dat die jodiedanioon die 4-O-metaansulfonaat kan verplaas, en dat die ooreenstemmende jodo-

derivaat daaropvolgend deur die swaelatoom gesubstitueer kan word met algehele retensie van konfigurasie by C-4. Die produk (149) is in alle opsigte identies aan dié wat berei is deur Lourens et al¹²⁸. In die kmr-spektrum van verbinding (149) resoneer H-2 as 'n doeblet van doeblet van doeblette by δ 5,29 a.g.v. koppeling met H-1a, H-1b en H-3. Aangesien H-4 die X-gedeelte van 'n ABX-sisteem uitmaak weens koppeling met H-5a en H-5b, en verder ook gekoppel is aan H-3, kom dit voor as 'n multiplet van ses seine by δ 3,45. Die protone van die AB-gedeelte, naamlik H-5a en H-5b resoneer as twee doeblet van doeblette by δ 4,39 en 4,29 respektiewelik. Die H-3 proton is gekoppel aan H-2, H-4, H-3'a en H-3'b en gee elf seine by δ 3,17.

Alkaliëse hidrolise van die bensoaatgroep van 149 met natriummetoksied in metanol het die alkohol (163) in hoë opbrengs gelewer. Aanvanklike pogings om die aldehied (164) te berei deur die alkohol (163) te oksideer met die metode van Moffatt¹⁶⁰ of Swern et al¹⁶¹ was nie suksesvol nie. Piridiniumchlorochromaat het sedert die ontwikkeling daarvan deur Corey et al¹⁶² heelwat sintetiese toepassing gevind in die oksidasie van koolhidrate¹⁶³. Hierdie metode is deur Herscovici et al¹⁶⁴ gemodifiseer deur 'n aantal koolhidrate en nukleosiede met piridiniumchlorochromaat in die teenwoordigheid van anhidriese molekulêre sif te oksideer. Die ooreenstemmende ketoverbindings is in relatief hoë opbrengste verkry. Oksidasie van die alkohol (163) met piridiniumchlorochromaat in die teenwoordigheid van fynverdeelde (3 Å) molekulêre sif, het goed verloop en die aldehied (164) is in 'n opbrengs van 60% verkry. Die ru-aldehied is onmiddellik daarna met die

anioon van dimetiel-2-oksoheptielfosfonaat gekondenseer om, na 'n reaksietyd van 20 minute, die enoon (165) in 'n opbrengs van 70% te gee. Die kmr-spektrum van die enoon toon twee doeblet van doebllette by δ 6,71 en 6,12 met 'n trans-koppeling van 16,6 Hz vir die olefiniese protone. Die infrarooispektrum toon drie karbonielrekvibrasies by 1 780 (laktoon), 1695 en 1670 cm^{-1} . Laasgenoemde twee bande is te wyte aan die S-cis en S-trans vorme van die enoonsisteam. Die dubbelbinding van die enoon absorbeer by 1 625 cm^{-1} .

Verdere omsetting van die enoon (165) na 11-deoksi-11-tia-PGF_{2 α} kan met bekende chemiese reaksies uitgevoer word. Ten spyte daarvan dat die chirale tetrahidrotiofeenderivaat (149) in redelike goeie opbrengs van L-arabinose berei kan word, het die vraag tog ontstaan of daar nie 'n korter roete moontlik is vir die bereiding van hierdie sleuteltussenproduk en ander soortgelyke derivate nie. 'n Moontlikheid wat ondersoek is, was om 'n chirale tetrahidrotiofeen op 'n vroeër stadium van die sintese te berei.

2.2 DIE SINTESE VAN BENSIEL 1,4-DIDEOKSI-3-C-(KARBOKSIMETIEL-2,3- γ -LAKTOON)-1,4-DITIO-D-RIBOFURANOSIED (180)

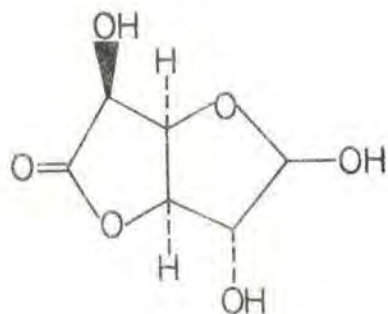
'n Moontlike korter roete na die chirale tussenproduk (149) wat ondersoek is, is na analogie van die metode van Van Es²⁰, wat dibensielditioasetale van asikliese suikers met 'n verlatende groep op C-4 gesikliseer het (kyk hfst. 1). Die eerste doelwit in hierdie benadering is die bereiding van die titelverbinding (180). 'n Metode sou dan gevind moes word vir die selektiewe reduksie

van die bensieltiogroep van 180 om die sleuteltussenproduk (149) te gee. Om hierdie benadering in perspektief te stel, is dit nodig om die agtergrond te skets wat gelei het tot 'n werkbare metode om die titelverbinding te berei.

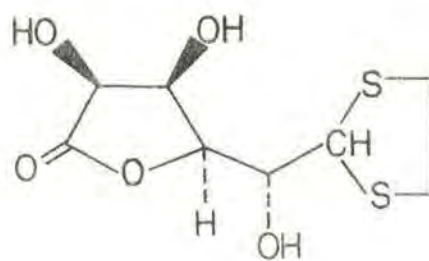
Ireland et al¹⁶⁵ het deur 'n modifikasie van die metode van Zinner¹⁶⁶, D-glukorono- γ -laktoon (168) (Skema 33) in 'n 93% opbrengs omgesit na die etileenditioasetaal (169) met 1,2-etaanditiol en gekonsentreerde soutsuur. 'n Soortgelyke resultaat¹⁶⁷ is verkry met die dimeriese sikliese asetaal-hemiasetaalderivaat (170). Reaksie met 1,3-dimerkaptopropaan en rokende soutsuur van 170 het die ditiaanderivaat (171) gegee.

Ondersoeke in hierdie laboratorium¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ het getoon dat die laktoon (151) (Skema 34) 'n herrangskikking ondergaan tydens merkaptolise met rokende soutsuur en etielmerkaptaan om die 3,4- γ -laktoon (172) te gee.

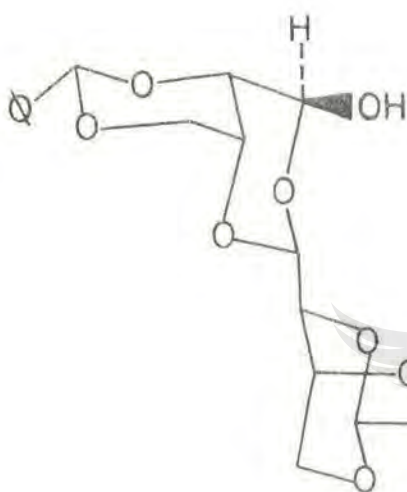
61.



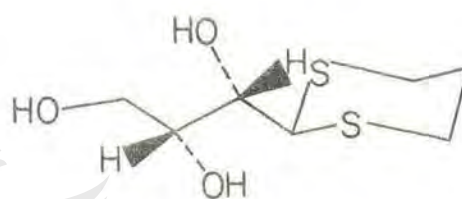
168



169



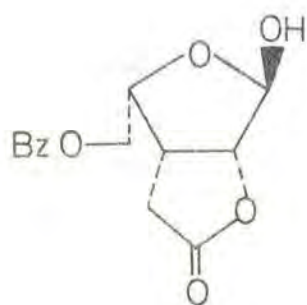
170



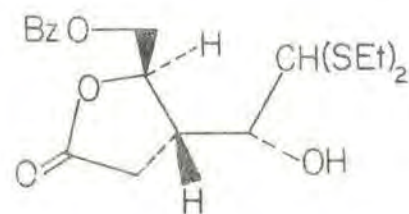
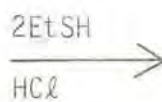
171

UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

SKEMA 33



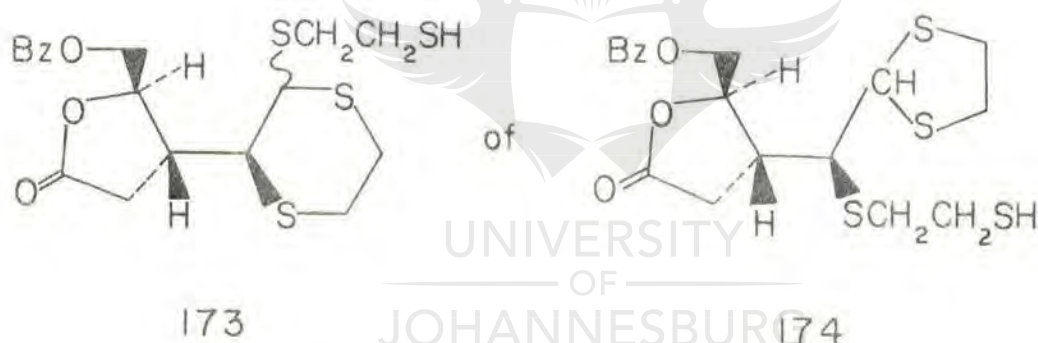
151



172

SKEMA 34

Dit is bekend dat die suurgekataliseerde kondensasie van asieliese suikerderivate met asetoon lei tot die vorming van 1,3-dioksolane met substituenten wat trans is¹⁷¹. Die vorming van die 3,4- γ -laktoon (172) met die groepe op C-3 en C-4 wat trans-gekoppel is, kan op 'n soortgelyke wyse verklaar word. Omdat dit uit termodinamiese oorwegings meer voordelig is om merkaptolise m.b.v. etaanditiol te bewerkstellig, is die laktoon (151) gereageer¹⁶⁸ met 1,2-etaanditiol-boortrifluoried. Die produk wat geïsoleer is het egter een van die strukture (173) of (174).

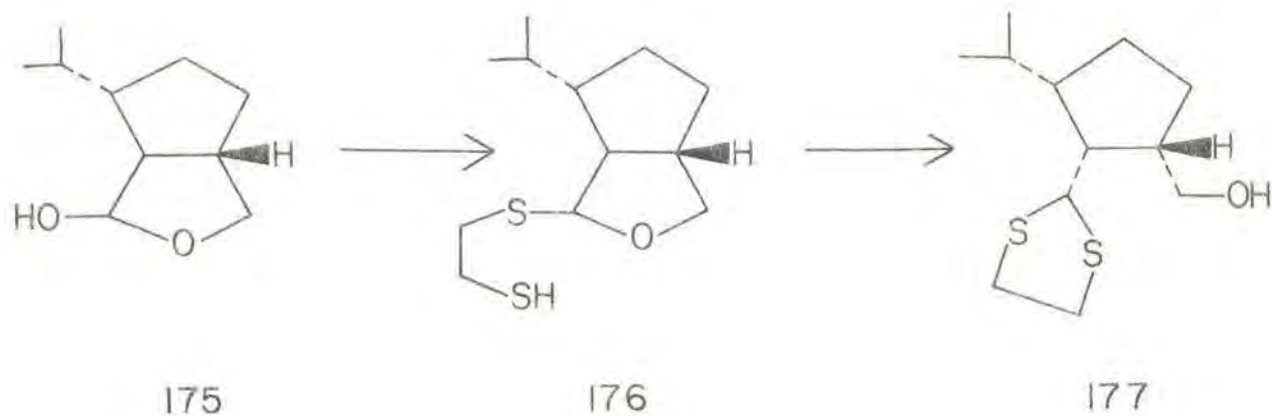


Daar is vervolgens gepoog om deur kinetiese blokkering van die C₄-OH die omskakeling van die laktoon te voorkom. Pogings om die furanose ring van 151 onder kondisies van asetilise oop te maak met gelyktydige asetilering van die hidroksielgroep op C-4 was egter ook nie suksesvol nie.

Uit die bogenoemde het dit duidelik geword dat 'n alternatiewe, en meer milde metode van merkaptolise gevind moes word om die

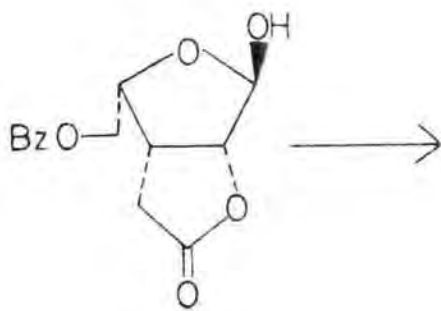
herrangskikking van die laktoon te voorkom. Karbonielverbindings word ook omgesit na tioasetale met alkieltiosilane en 'n Lewis-suur^{172, 173} (RSSiMe_3), ortotiobooresters¹⁷⁴, 2-chloro-1,3,2-ditiaborolane¹⁷⁵ of deur die uitruilingsreaksie van bestaande asetale met tiole^{176, 177}. Merkaptolise word ook gekataliseer deur 'n verskeidenheid van Lewis-sure soos AlCl_3 ¹⁷⁸, ZnCl_2 of BF_3 ^{176, 177}.

Dit is onlangs deur Paquette et al¹⁷⁹ aangetoon dat titaantetrachloried 'n uitstekende katalisator is vir die merkaptolise van γ -laktole. Dit het 'n sterk affiniteit vir suurstof en vorm kovalente binding daarmee. Wat veral van belang is, is dat titaantetrachloried nie maklik kovalente bindings met tiole vorm nie, maar eerder oktahedrale komplekse. Verbindings soos die laktol (175) (Skema 35) is via die bisikliese derivaat (176) in hoë opbrengs omgesit na die etileenditioasetaal (177).

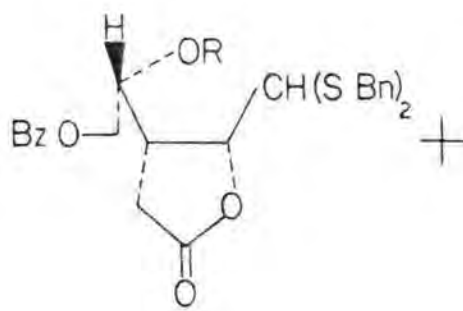


SKEMA 35

Reaksie van die bisikliese laktoon (151) met tien ekwivalente bensielmerkaptan en 'n katalitiese hoeveelheid titaantetrachloried by $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ het die dibensielditioasetaal (178a) as hoofproduk (71%) gelewer tesame met 'n 24% opbrengs van die kristallyne 3,4- γ -laktoon (179a) (Skema 36). Beide verbindings is as die ooreenstemmende asetate (178b) en (179b), respektiewelik, gekarakteriseer. In die kmr-spektrum van die 4-0-asetiolderivaat (178b) resoneer H-4 by δ 4,41 as 'n dubbeltriplet, en vorm die X-gedeelte van 'n ABX-sisteem wat verder gekoppel is met H-3. Die AB-sisteem, n.l. H-5a en H-5b, resoneer by δ 3,95 en 3,65 respektiewelik as twee doeblet van doeblette. Die metileenprotone van die bensieltiogroepe resoneer as 'n singulet by δ 3,68 en die drie metielprotone van die asetaatgroep gee 'n singulet by δ 2,15. Ontkoppeling van H-2 en H-3 gee die verwagte verval van die seine te wyte aan die protone wat daarmee gekoppel is. In die kmr-spektrum van die 2-0-asetiolderivaat (179b), resoneer H-4 as 'n dubbeltriplet by δ 5,46 as die X-gedeelte van 'n A_2X -sisteem wat verder gekoppel is aan H-3. In hierdie geval is die twee H-5 protone magneties ekwivalent en resoneer as 'n doeblet by δ 4,2. Ontkoppeling van H-4 laat hierdie seine verval na 'n singulet. Dit is opvallend dat die proton wat ontskerm word deur die laktoon altyd by laer veld voorkom as ontskerming met 'n asetaatgroep. In die geval van die 2,3- γ -laktoon (178b) resoneer H-2 by δ 4,68 terwyl dit by δ 4,47 resoneer in die geval van die 3,4- γ -laktoon (179b). Dieselfde geld vir die H-4 proton soos hierbo aangedui. Die kmr-spektrum van die 3,4- γ -laktoon (179b) is ook baie goed in ooreenstemming met dié van die 3,4- γ -laktoon (179c) wat tevore in hierdie laboratorium berei is¹⁶⁸.



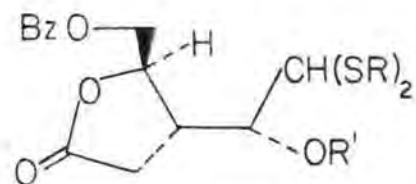
151



178 a : R = H

178 b : R = Ac

178 c : R = Ms

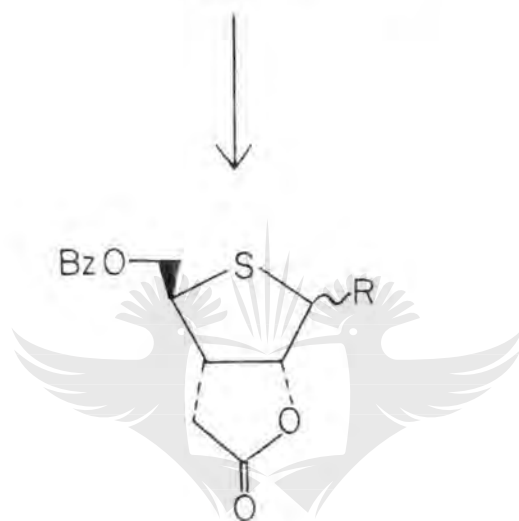


179 a : R = Bn; R' = H

179 b : R = Bn; R' = Ac

179 c : R = Et; R' = Ac

179 d : R = Bn; R' = Ms



180 : R = SBn

149 : R = H

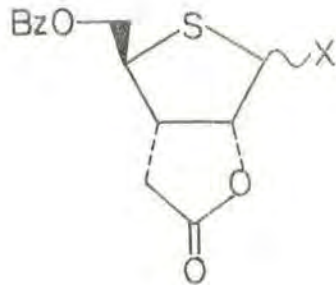
UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

SKEMA 36

Die ru-alkohol (178a) is met metaansulfonielchloried en 4-dimetiëlamino-piridien as katalis gereageer, en die intermediêre mesilaat (178c) ondergaan siklisering om die tio-furanosied (180) in 'n opbrengs van 81% te gee. 'n Neweproduk, wat waarskynlik die 2-Q-mesilaat (179d) is, is in 'n klein hoeveelheid geïsoleer en slegs m.b.v. kmr-spektroskopie gekarakteriseer.

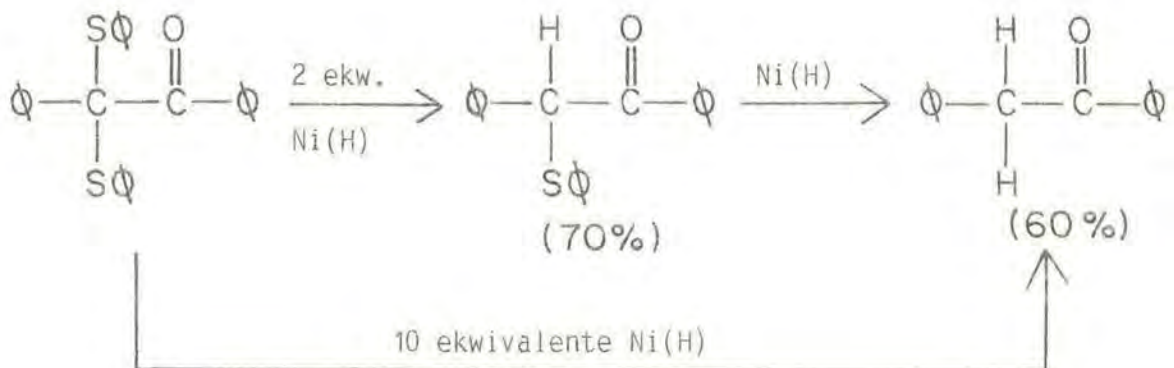
Die H-2 proton van 179d resoneer as 'n doeblet van doeblette by δ 4,47 ($J_{1,2}$ 9,3 Hz, $J_{2,3}$ 4,9 Hz), terwyl H-1 'n doeblet toon by δ 4,17. 'n Dubbele triplet by δ 5,27 kan aan H-4 toegeken word. Die multiplisiteit is te wyte aan koppeling met H-3 ($J_{3,4}$ 2,9 Hz) en aan die twee magneties ekwivalente metileenprotone aan C-5 ($J_{4,5}$ 5,4 Hz). Laasgenoemde resoneer as 'n doeblet by δ 4,31. Die bogenoemde toekennings is bevestig m.b.v. ontkoppelingseksperimente. Met bestraling van H-3 verval H-2 na 'n doeblet en H-4 na 'n triplet. Bestraling van H-2 laat H-1 na 'n singulet verval, terwyl bestraling van H-4 die doeblet by δ 4,31 na 'n singulet laat verval. Hierdie spektrum stem baie goed ooreen met die van die 2-0-asetielerivaat (179b).

Die omsetting van die 1,4-ditiofuranosied (180) na die tussenproduk (149) vereis dat die bensielgroep van eersgenoemde reductief verwyder moet word. Die partiële demerkaptivering van ditioasetale met Lewis-sure om tioglikosiede te gee is lank reeds bekend^{180,42}, terwyl beperkte hoeveelhede van aktiewe halogeenverbindinge aangewend is vir die bereiding van 1-S-alkiel-1-halo-1-tioalditale^{180,42}. Daar is oorweging geskenk aan laasgenoemde reaksie, aangesien daar in hierdie laboratorium aangetoon is¹⁸¹ dat furanosielhaliede reductief gesplyt kan word met hidriedreagense. Indien die verbinding (180) dus omgesit kan word na byvoorbeeld die 4-tiofuranosielhalied (181), is die kans redelik goed dat die omsetting daarvan na 149 bewerkstellig kan word deur reduksie met natriumsianoboorhidried¹⁸¹.



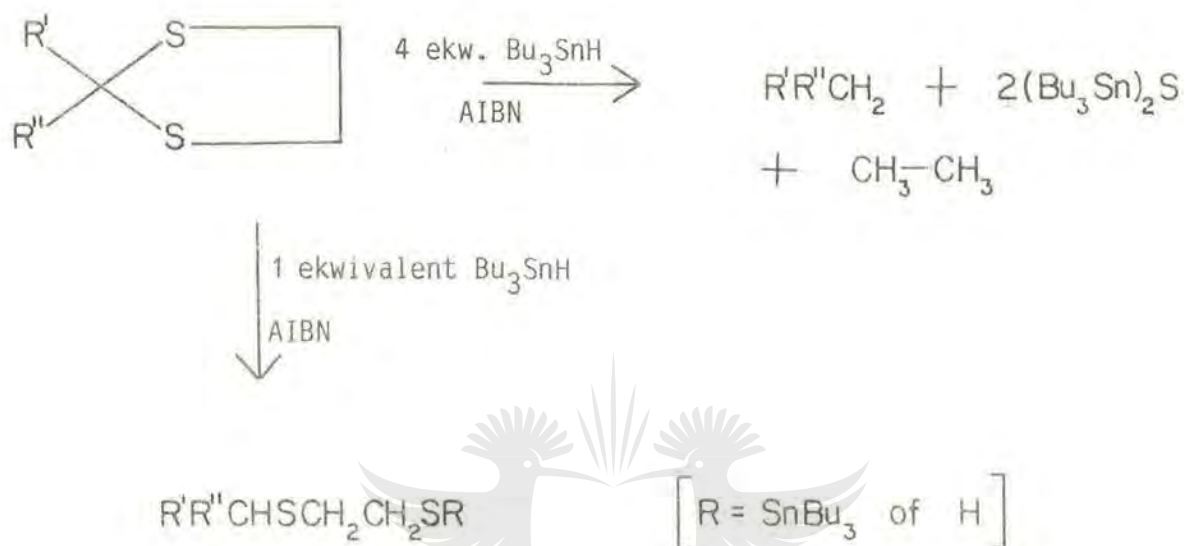
181 : X = Cl; Br

Die partiële hidrogenolise van dithioasetale met Raney nikkel was nog nooit besonder geslaag nie^{180,42}. Meer selektiewe reagens vir hierdie doel is nikkelboried (Ni_2B)¹⁸²⁻¹⁸⁸. Truce en Roberts¹⁸² het byvoorbeeld die difenielmerkaptoderivaat van bensiel (Skema 37) gedeeltelik met nikkelboried na die monomerkaptoderivaat gereduseer.



SKEMA 37

Gutierrez et al het die selektiewe hidrogenolise van 1,3-ditio-
lane met tri-n-butieltinhydried gerapporteer¹⁸⁹. Die reaksie
verloop via 'n vryradikaalmeganisme met α,α -asoisobutieronitriël
as radikaalinisieerder (Skema 38).



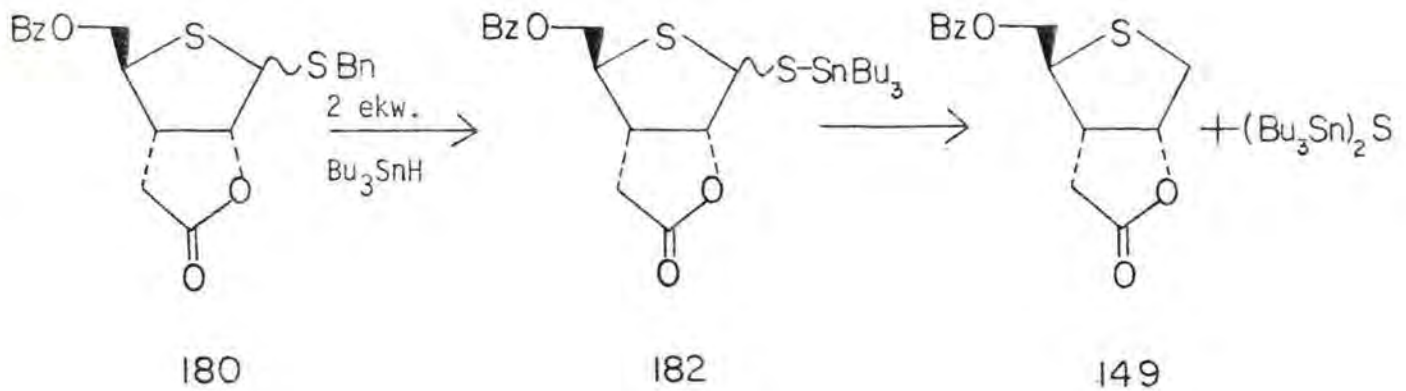
SKEMA 38

UNIVERSITY

OF

JOHANNESBURG

Reaksie van die 1,3-ditioolaan met een ekwivalent van die reagens
vorm die asikliese produk ($\text{R} = \text{SnBu}_3$) in kwantitatiewe opbrengs.
Destannilering van hierdie produk vind tydens chromatografie
plaas. Dit is moontlik dat hierdie metode gebruik kan word vir die
selektiewe splyting van die bensieltiogroep van verbinding (180).
Al sou splyting van die bensiel-swaelbinding aanvanklik plaasvind,
kan verdere reduksie van die intermediêre stannileenderivaat (182)
(Skema 39), moontlik die verlangde produk gee.

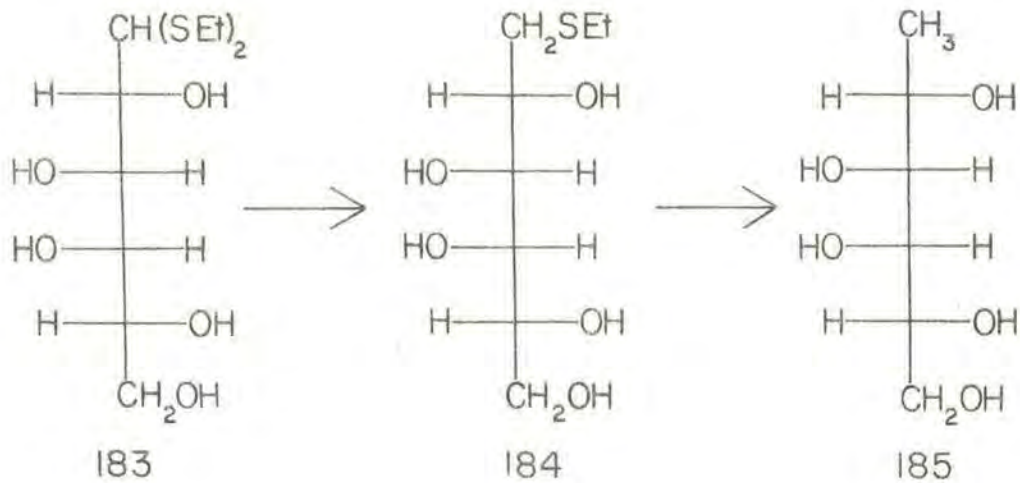


SKEMA 39

Elliel en medewerkers^{190, 191} het analoog aan Gutierrez et al¹⁸⁹ merkptoëtieltio-eters berei deur die hidrogenolise van 1,3-ditio-
lane met 'n beperkte hoeveelheid kalsium in vloeibare ammoniak.
Dieselfde resultaat is deur Kikugawa¹⁹² verkry, deur 1,3-ditio-
lane met piridien-boraan te behandel in die teenwoordigheid van
aluminiumchloried of trifluorasynsuur.

Horton en Jewell¹⁹³ het die gedeeltelike demerkaptilering van
D-galaktose diëtiolditioasetaal (183) (Skema 40) bewerkstellig
deur 'n metanoliese oplossing van die substrate te bestraal met 'n
hoë-druk kwiklamp. Die tio-eter (184) is in 'n opbrengs van 60%
geïsoleer. Verlenging van die tydsduur van bestraling het ook
die deoksiderivaat (185) gegee. Deur die fotochemiese reaksie
in t-butanol onder stikstof met 'n lae-druk kwiklamp uit te voer,
het Matsuura et al¹⁹⁴ die parsieële demerkaptilering van suiker-

ditioasetale in hoë opbrengs (~ 80%) uitgevoer.



SKEMA 40

Verskeie pogings om reduktiewe splyting van die bensieltiogroep van verbinding (180) te bewerkstellig was nie geslaag nie. Beide die reduksiereaksies met nikkelboried en piridien-boraan het slegs die aanvangsmateriaal gegee. Die fotochemiese reaksie van 180 in t-butanol met 'n lae-druk kwiklamp was ook nie geslaag nie. Die substraat het ekstensiewe ontbinding begin ondergaan na 'n bestralingstydperk van 55 uur. Die reduksie van 180 met tributieltin-hidried word tans ondersoek.

2.3 'N ONDERSOEK NA DIE SINTESE VAN BENSIEL 1,4-DIDEOKSI-1,4-DITIO-PENTOFURANSIEDE VIA ASIKLIESE 4-O-TOLUEEN-P-SULFONIELPENTOSE DIBENSIELDITIOASETALE

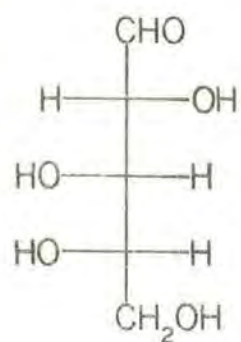
Die sukses wat reeds behaal is met die sintese van die chirale tussenprodukte (149) en (180) het daartoe aanleiding gegee dat 'n ondersoek geloods is om bensiel 1,4-dideoksi-1,4-ditiopento-

furanosiede te berei. Hierdie derivate kan gebruik word as modelverbindings om die bogenoemde reduksiereaksies verder te ondersoek. Derivate met die xilo-konfigurasie kan moontlik ook aangewend word in die chirale sintese van verbinding (2) wat deel uitmaak van die struktuur van die antibiotikum albomisien (1b) (kyk hoofstuk 1).

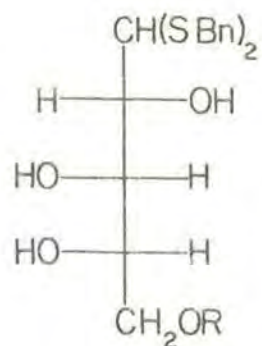
Weens die stabiliteit van die ditioasetale onder suur en basiese kondisies¹⁹⁵ word dit nie net as beskermingsgroepe gebruik nie¹⁸⁰ maar ook as sintone¹⁹⁶ in 'n verskeidenheid van sintetiese toepassings. Die stabiliteit van tioasetale teenoor suurkondisies maak dat asetale en ketale in die teenwoordigheid daarvan gevorm en gehidroliseer kan word.

L-Arabinose en D-xilose is volgens die metode van Fischer¹⁴⁷ omgesit na die onderskeie dibensielditioasetale (186a) en (191a) (Skemas 41 en 42) deur die suurgekataliseerde reaksie met bensielmerkaptaan. Die primêre hidroksigroepe van 186a en 191a is selektief beskerm deur die onderskeie bensoate (186b) en (191b) te berei met ca een ekwivalent bensielchloried en piridien.

Dit is bekend dat die asikliese ditioasetale van L-arabinose^{197, 198} en D-xilose^{199, 200} die ooreenstemmende 2,3:4,5-di-0-isopropilideenderivate vorm om steriese redes. Beskerming van die meer reaktiewe primêre hidroksigroep as die 5-0-bensoaat veroorsaak dat vir beide die suikerderivate slegs die 2,3-0-isopropilideenderivate verwag kan word. Daar is verskeie tradisionele sintetiese metodeke^{202, 203} bekend vir die vorming van sikliese asetale van suikers byvoorbeeld

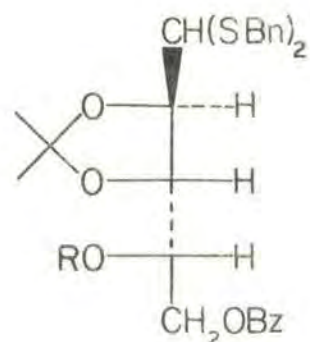


150



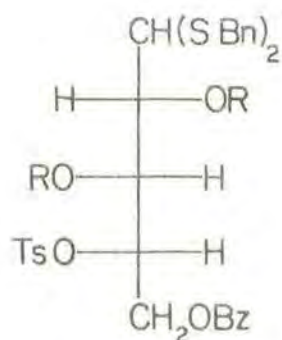
186 a : R = H

186 b : R = Bz



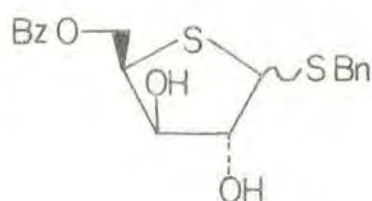
187 a : R = H

187 b : R = Ts



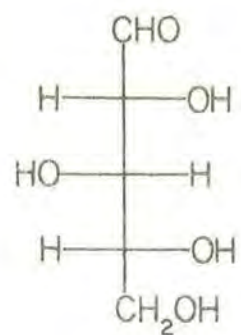
188 a : R = H

188 b : R = Ac

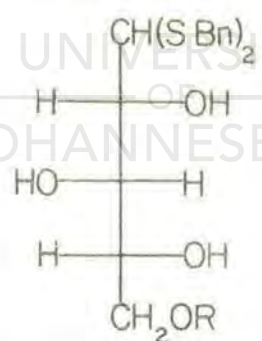


189

SKEMA 4I

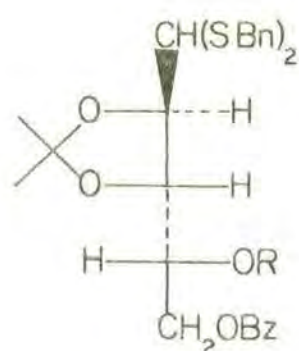


190



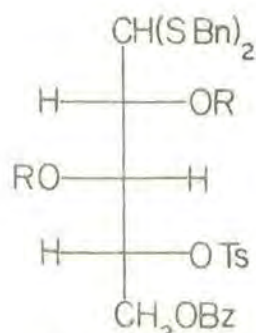
191 a : R = H

191 b : R = Bz



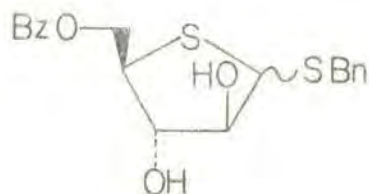
192 a : R = H

192 b : R = Ts



193 a : R = H

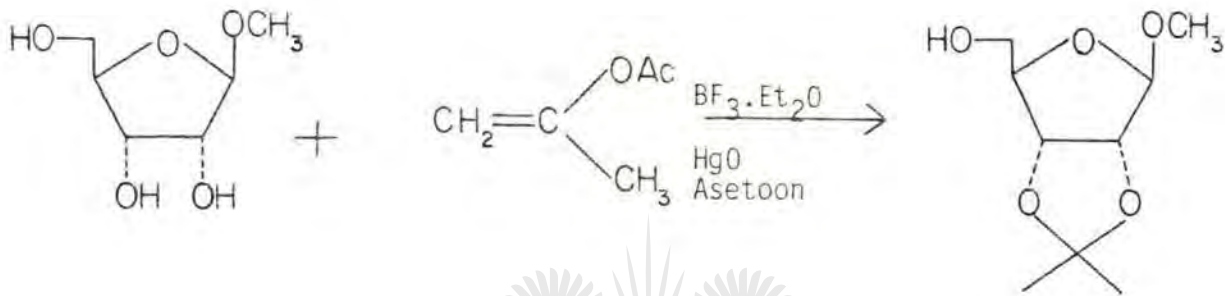
193 b : R = Ac



194

SKEMA 42

deur die gebruik van 'n oormaat karbonielreagens, n.l. asetoon, asetaldehyd of bensaldehyd, of deur die suurgekataliseerde asetaal-uitruilingsreaksie met asetale bv. 2,2-dimetoksipropan. Araki et al²⁰⁴ het 'n alternatiewe metode voorgestel vir die vorming van sikliese asetale (kyk Skema 43). 'n Voordeel van die



195

SKEMA 43

UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

metode is die feit dat isopropenielasetaat (195) as 'n isopropilideringsreagens, sowel as 'n dehidrateringsmiddel optree. Reaksie²⁰⁵ van die monobensoate (186b) en (191b) met anhidriese asetoon, koper-(II)-sulfaat en 'n katalitiese hoeveelheid gekonsentreerde swaelsuur het die ooreenstemmende 2,3-isopropilideenderivate (187a) (93%) en (192a) (86,8%) gelewer.

Tolueen-p-sulfonering van verbindings 187a en 192a in piridien met 4-dimetiëlamino-piridien as katalisator, het die twee 4-Q-tosiel-derivate, (187b) en (192b) onderskeidelik, gelewer.

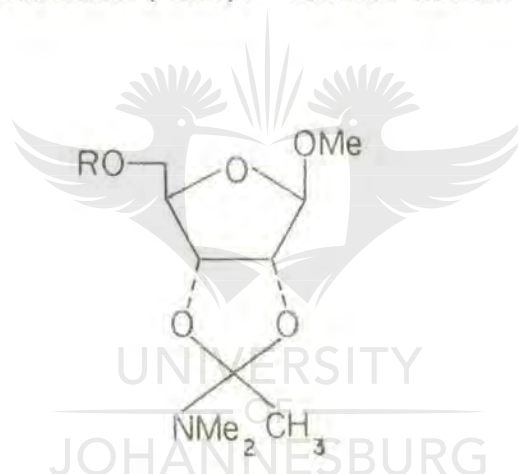
Die struktuur van die L-arabinose derivaat (187b) is m.b.v. kmr-spektroskopie bevestig. Die H-4 proton toon ses seine by δ 4,97 a.g.v. koppeling met H-3, H-5a en H-5b. Die metileenprotone van C-5 resoneer by δ 4,39 en 4,25 as twee doeblet van doeblette. Bestraling van die H-4 proton laat laasgenoemde seine na 'n AB-kwartet verval. Twee singulette by δ 2,25 en 1,33 kan respektiewelik aan die metielgroep van die p-tolueensulfonaat en die metielprotone van die isopropilideengroep toegeken word.

In die kmr-spektrum van die xilose derivaat (192b) kom die H-4 proton as 'n dubbeltriplet voor by δ 4,92 en die metileenprotone van C-5 gee 'n multiplet tussen δ 4,39 en 4,23. 'n Singulet by δ 2,30 en twee singulette by δ 1,34 en 1,30 kan weer aan die metielprotone van die tolu eensulfonaat en die twee metielprotone van die isopropilideengroep toegeken word.

Dit was beoog om beide 187b en 192b deur die suurgekataliseerde hidrolise van die isopropilideengroepe^{206,207} om te sit na die ooreenstemmende diole (188a) en (193a). Hierdie verbindings sou dan via die asetate (188b) en (193b) omgesit word na die sikliese produkte (189) en (194) respektiewelik. Suurgekataliseerde hidrolise van 187b met soutsuur in metanol (1:1 v/v) het egter weer die triol (186a) gegee a.g.v. hidrolise van beide die isopropilideengroep en die p-tolueensulfonaatgroep. Hierdie resultaat was onverwags aangesien dit bekend is dat p-tolueensulfonate relatief stabiel is teenoor suur^{154,208}. Milder suurhidrolise (asynsuur-water, 7:3) was nie geslaag nie, en die uitgangsmateriaal

is onveranderd teruggekry. Asetolise¹³⁶ met asynsuuranhidried-asynsuur en 'n katalitiese hoeveelheid swaelsuur het ook nie die verlangde produk gegee nie, en die benadering is laat vaar.

Hanessian et al²⁰⁹ het al in 1972 aangetoon dat 1-(dimetiel-amino)etilideenasetale as tydelike beskermingsgroepe gebruik kan word om selektiewe asilerings te bewerkstellig. Die beskermingsgroepe kan maklik gehidroliseer word in waterige metanol. So byvoorbeeld is die asetaal (196a) met p-tolueensulfonielchloried omgesit na die tosilaat (196b). Hierdie metode word tans



196 a : R = H

196 b : R = Ts

ondersoek om die bogenoemde probleem van die hidrolise van die sulfonaat te oorkom.

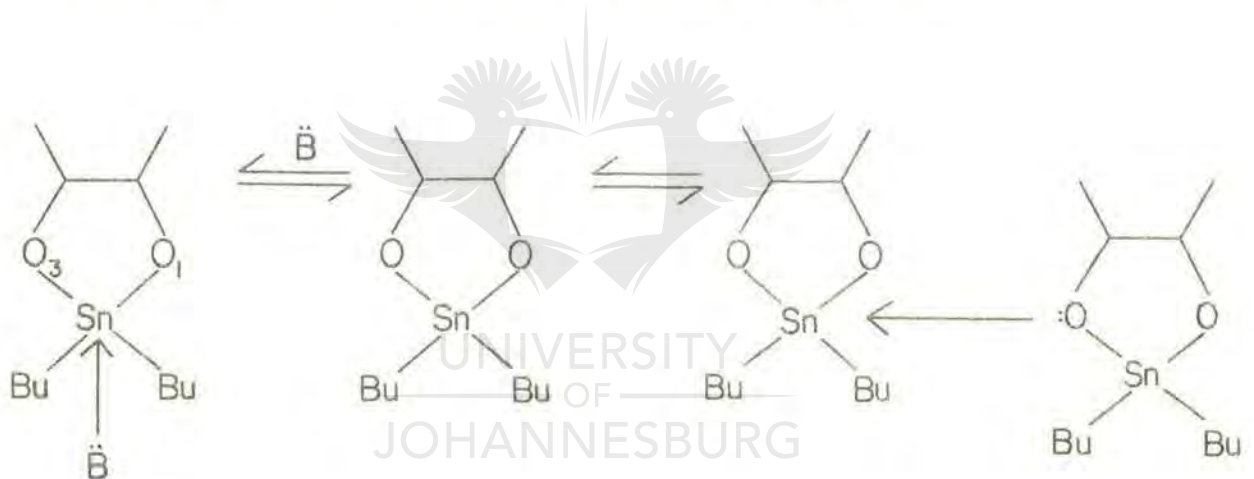
2.4 DIE REGIOSELEKTIEWE AKTIVERING EN BENSOÏELERING VAN 5-0-BENSOÏEL-L-ARABINOSE DIBENSOÏELDITIOASETAAL MET DIBUTIELTINOKSIED

’n Verskeidenheid sintetiese metodes is bekend vir die selektiewe 0-asilering van suikers waarvan die meeste beperk is tot die selektiewe asilering van primêre hidroksielgroepe in die teenwoordigheid van steries meer gehinderde sekondêre en tersiêre hidroksielgroepe²¹⁰⁻²¹⁵ of deur gebruik te maak van beskermingsgroepe (kyk 2.3). Indien die C-4 hidroksielgroep van 5-0-bensoïel-L-arabinose dibensoïelditioasetaal selektief getransformeer kan word na ’n verlatende groep sonder die gebruik van beskermingsgroepe, kan intramolekulêre nukleofiele siklisasie die ooreenstemmende bensiel 1,4-dideoksi-1,4-ditiofuranosied gee, wat andersins oor ’n groter aantal stappe berei moet word. Die voordele van die sintetiese metodiek behels nie net die uitskakeling van die gebruik van beskermingsgroepe nie, maar ook dat hoër opbrengste van die gesikliseerde produk vanaf die uitgangsmateriaal (L-arabinose) verkry kan word weens die kort roete.

Regioselektiewe aktivering van diole en triole van sikliese suikerderivate is onlangs suksesvol in die laboratorium verkry²¹⁶ deur die gebruik van dibutieltinoksied (Bu_2SnO) en bis(tributieltin)oksied ($\text{Bu}_3\text{SnOSnBu}_3$). Die gebruik van bg. tinreagense vir die selektiewe aktivering van hidroksielgroepe in koolhidrate geniet ook by ander navorsers toenemende aandag en heelwat resultate in die verband is gepubliseer²¹⁷. Die metodes is gebaseer op die beginsel dat O-Sn bindings van stannileen- en stannaankomplekse

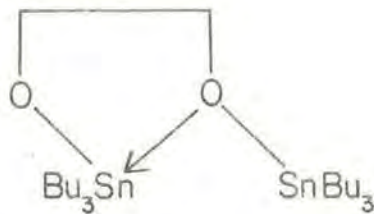
'n hoër nukleofilisiteit het as die oorspronklike hidroksiel-groepe.

Holzapfel et al²¹⁶ het in 'n sistematiese studie van die regio-selektiewe aktivering van die sekondêre hidroksielgroepe van piranose derivate, die faktore verantwoordelik vir die regio-selektiwiteit geïdentifiseer. Afgesien van steriese en elektrosone faktore, speel faktore soos die intermolekulêre koördinasie van 'n tingebonde O-atoom en koördinasie met oplosmiddel molekule en ander Lewis-basisse ook 'n belangrike rol (Figuur 1).



FIGUUR 1

Tributielstannilering van triole vind plaas op die steries minder gehinderde hidroksielgroepe wat ook die minste sinklinale interaksie ondervind. Indien twee hidroksielgroepe geaktiveer word met $\text{Bu}_3\text{SnOSnBu}_3$, vorm die visinale groepering by voorkeur aangesien die kompleks gestabiliseer word deur intramolekulêre koördinasie.

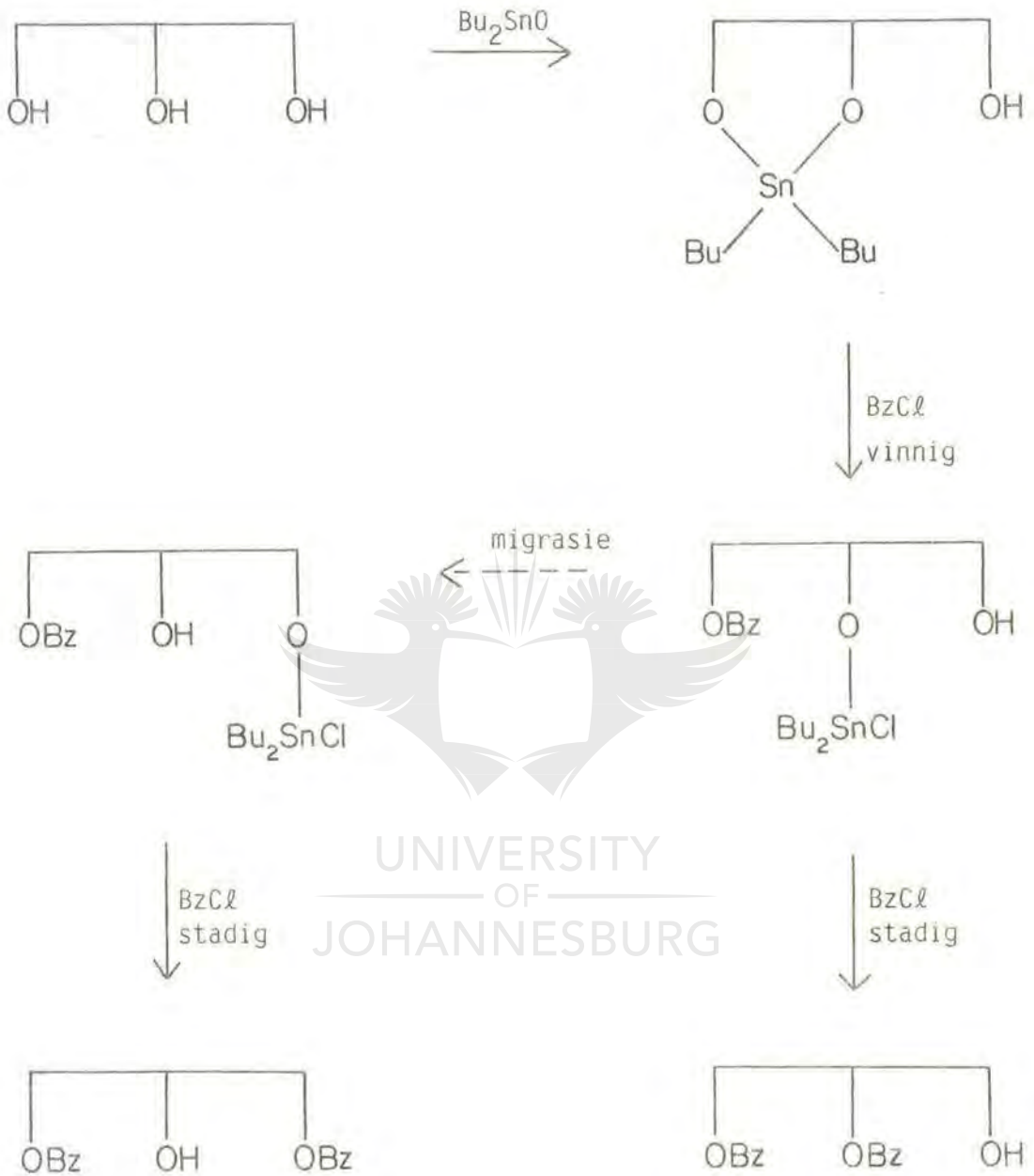


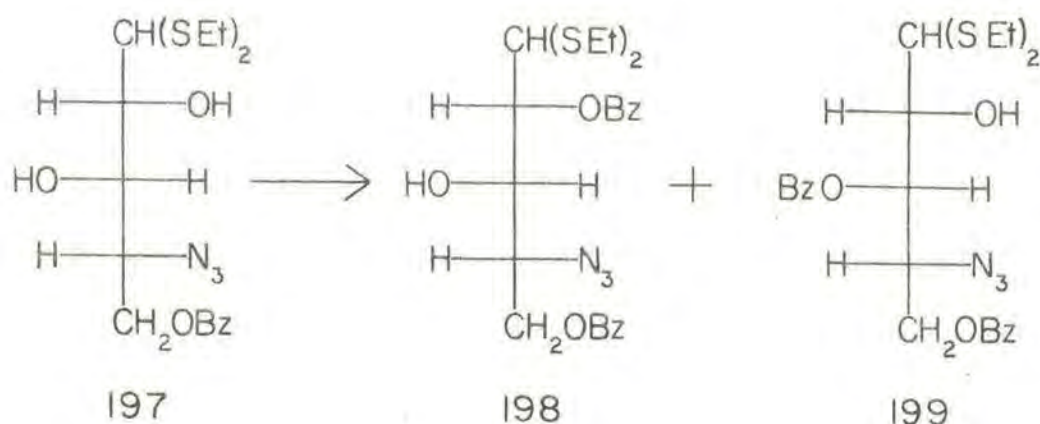
David et al²¹⁸ het aangetoon dat die dialkylstannileenkompleks van visinale dióle gekenmerk word deur ringspanning aangesien die O-Sn-O hoek in dié verbindings heelwat kleiner is (ca 80°) as die normale tetrahedrale hoek van ca 109°. Die ringspanning kan verlaag word deur groter stannileenringe te vorm, bv. 6, 7 of 8-lidringe²¹⁹ (soortgelyke groter ringvorming as die bekende 5-lidring is egter nog nie waargeneem waar slegs sekondêre hidroksielgroepe betrokke is nie), of deur uitbreiding van die koördinasiegetal van die tinatoom deur assosiasie met ander dibutielstannileen-groepe om stabiele pentagekoördineerde, trigonaalbipiramidale komplekse met 'n O-Sn-O hoek van ca 90° te vorm²²⁰. Asilering vind dan plaas op die steries meer toeganklike O-atoom van die tinkompleks. Indien 'n koördinerende spesie B (Figuur 1) teenwoordig is, kan asilering op O-1 of O-3 plaasvind, afhangende van steriese en elektroniese faktore. Dit is dus die posisie van die ewewig in Figuur 1 wat 'n bepalende faktor is t.o.v. die regioselektiwiteit van asilering.

Esterfikasie van tin-geaktiveerde komplekse vind slegs plaas op die suurstofatome wat deel is van die oorspronklike stannileenring. Die tempo waarteen die esterfikasie van die geaktiveerde suurstofatome plaasvind, wat direk verband hou met die mate van nukleofiliese karakter wat dit besit, verskil grootliks van mekaar en verklaar waarom dibutiel-tinderivate gebruik kan word om selektiewe monoasilering te bewerkstellig (Skema 44).

In die geval van die regioselektiewe aktivering met stannileen- of stannaankomplekse van asikliese suikersubstrate met drie sekondêre hidroksielgroepe, is daar heelwat meer faktore wat 'n rol kan speel in die regioselektiwiteit van asilering. Piranose derivate het gewoonlik 'n voorkeurkonformasie a.g.v. die anomere effek. Die vorming van byvoorbeeld 'n stannileenring in die asikliese geval, sal bepaal word deur die konfigurasie van die substraat sowel as faktore soos intra- en intermolekulêre koördinasie en steriese toeganklikheid.

In 'n onlangse ondersoek in die laboratorium¹⁶⁹ is gevind dat die regioselektiewe aktivering van 197 (Skema 45) met bis(tributiel-tin)oksied en die daaropvolgende reaksie met 1,5 ekwivalente bensoïelchloried aanleiding gee tot die vorming van die 2,5-dibensoaat (198) en die 3,5-dibensoaat (199) in die verhouding 80:20. In die ondersoek is ook gevind dat optimale aktivering van suikerderivate verkry word deur dit in benseen met een ekwivalente tinreagens te behandel met aseptropiese verwydering van water vir 16 uur. Dit is ook gevind dat asikliese triole



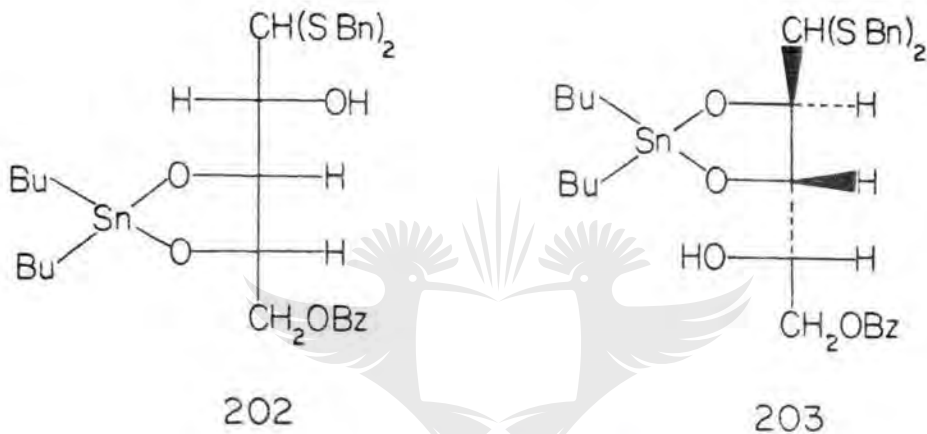
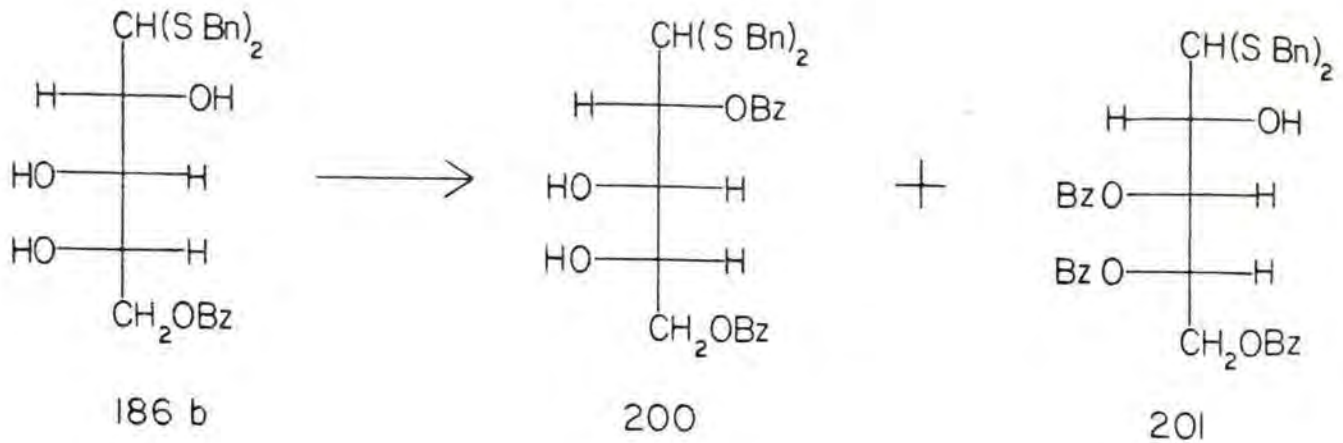


SKEMA 45

regioselektief geaktiveer kan word via die dibutielstannileenkomplekse, en dat asilering by voorkeur plaasvind op die 4-OH van asikliese pentose derivate. Die stannileenkomplekse is op 'n soortgelyke wyse as hierbo berei.

Regioselektiewe aktivering van die triol 186b (Skema 46) met dibutieltinoksied is volgens die voorgeskrewe metodiek uitgevoer in toluen as oplosmiddel. Reaksie van die geaktiveerde kompleks met 1,1 ekwivalente bensoielchloried is by 3 °C uitgevoer, waarna die reaksiemengsel geleidelik na kamertemperatuur gebring is en lewer die 2,5-dibensoaat (200) (35% opbrenngs) sowel as die 3,4,5-tribensoaat (201) (56% opbrenngs) na 'n reaksietydperk van $2\frac{1}{4}$ uur. Die regioselektiewe posisies van asilering is m.b.v. kmr-spektroskopie bevestig (kyk eksperimenteel). Interpretasie van bogenoemde resultate lei tot die gevolgtrekking dat beide 5-lid stannileenringderivate 202 en 203 gevorm word. Die invloed van die koördi-

82.



SKEMA 46

nerende effek van die dibenselditioasetaalgroep, die ongekomplekseerde hidroksielgroep sowel as die bensoaatgroep op die regioselektiewe vorming van die intermediêre stannileenkompleks is egter nog onbekend en is die onderwerp van verdere navorsing in die laboratorium onderneem. Pogings om die asikliese derivaat via die stannileenkompleks onder bogenoemde kondisies te tosileer was nie suksesvol nie. Die regioselektiewe tosilering van hierdie verbinding via die dimetielaminoëtilideenderivaat sal waarskynlik, soos vroeër bespreek, die beste metode vir die invoering van 'n verlatende groep op C-4 van 186b wees.

HOOFSTUK 3

Infrarooispektra is m.b.v. 'n Perkin-Elmer 297 spektrometer verkry; die spektra is bepaal met die verbinding as 'n 10% oplossing in chloroform, tensy anders aangedui. KMR-spektra is bepaal met 'n Bruker WP-80 spektrometer met TMS as interne standaard in CDCl_3 as oplosmiddel, tensy anders aangedui. Die volgende notasies is gebruik om die KMR-seine aan te dui:

- i) s - singulet
- ii) d - doeblet
- iii) dd - doeblet van doeblette
- iv) ddd - doeblet van doeblet van doeblette
- v) t - triplet
- vi) dt - dubbele triplet
- vii) k - kwartet
- viii) m - multiplet.



UNIVERSITY
OF
JOHANNESBURG

Massaspektra is m.b.v. 'n Hitachi model RMU-6E of 'n Varian MAT-212/SS-188 spektrometer bepaal. $[\alpha]_D^t$ is met 'n Perkin-Elmer 141 polarimeter bepaal vir oplossings in chloroform, tensy anders gespesifiseer. Smeltpunte is m.b.v. 'n Kofler mikrowarmplaat bepaal en word ongekorrigeerd weergegegee. Kwalitatiewe dunlaagchromatografie (dłc) is op kommersiële Merck silika F₂₅₄ plaatjies uitgevoer. "Chromatografie" verwys na preparatiewe kolomchromatografie met Merck silikajel (60-200 μm).

3.1 L-Arabinose diëtiel-ditioasetaal (155)

Hierdie verbinding is berei uit L-arabinose volgens die metode van E. Fischer¹⁴⁷. Etielmerkaptaan (100 ml) is by 'n yskoue oplossing van 100 g L-arabinose in 100 ml gekonsentreerde soutsuur gevoeg. Die reaksiemengsel is geskud, met periodieke afkoeling in 'n ysbad, totdat die produk uitgekristalliseer het. Die kristalle is afgefiltreer en met koue water gewas totdat die filtraat neutraal was. Die produk is opgelos in die minimum hoeveelheid kokende water en die oplossing is, na ontkleuring met 5 g noriet, deur selliet gefiltreer. Opbrengs van kristallyne produk uit die filtraat na droging oor P_2O_5 : 124,58 g (72,9%).

Smpt: 125-127 °C (lit.¹⁴⁷ 124-126 °C).

3.2 5-O-Bensoïel-L-arabinose diëtiel-ditioasetaal (156)

L-arabinose diëtiel-ditioasetaal (10,4 g; 0,041 mol) is opgelos in droë piridien (25 ml). Die oplossing is afgekoel na 0 °C en gedistilleerde bensoïelchloried (5,2 ml; 0,045 mol) is drupsgewys bygevoeg. Die oplossing is 96 uur by kamertemperatuur geroer. Chloroform (100 ml) is by die oplossing gevoeg. Die organiese fase is met yskoue 10% aq soutsuur geëkstraheer totdat die waterlaag suur gebly het. Die organiese fase is gewas met 'n versadigde natriumkarbonaatoplossing, gedroog oor natriumsulfaat, gefiltreer en ingedamp. Die residu is uit chloroform-benseen gekristalliseer om 12,87 g (88%) van die bensoaat (156) te gee.

Smpt: 114-116 °C (lit.¹²⁸ 119 °C).

3.3 5-O-Bensoïel-1,2-O-isopropilideen-β-L-arabinofuranose (148)

By 'n oplossing van 5-O-bensoïel-L-arabinose diëtiel-ditioasetaal

(50 g) in droë aseton (1 200 ml) is kwik-II-chloried (100 g) en anhidriese kopersulfaat (20 g) gevoeg. Die reaksiemengsel is vir 27 uur meganies geroer by kamertemperatuur. Die mengsel is deur selliet gefiltreer, en die residu is gewas met droë aseton (300 ml). Piridien (20 ml) is by die filtraat gevoeg en die oplosmiddels is afgedamp. Die residu is opgelos in chloroform (500 ml), die oplossing is deur selliet gefiltreer en gewas met 'n 50% kaliumjodiedoplossing (200 ml) en water (2 x 250 ml). Die gesamentlike waterfase is teruggeëkstraheer met chloroform (2 x 200 ml). Die gekombineerde organiese fase is gedroog oor natriumsulfaat, gefiltreer en ingedamp. 'n Oplossing van die residu in toluen (1l) is by 80°C ontkleur met dierkool en die mengsel is gekonsentreer om 32,75 g (80%) van die homogene, kristallyne produk te gee.

Smpt: 146-147 °C (Lit.¹²⁸ 141-145 °C).

3.4 5-O-Bensoïel-1,2-O-isopropilideen-β-L-treo-furanos-3-ulose (157)

Verbinding 157 is uit verbinding 148 berei soos beskryf deur Boessenkool en Lourens.¹²⁸

5-O-Bensoïel-1,2-O-isopropilideen-β-L-arabinofuranose (29,6 g) is opgelos in anhidriese etielasetaat (600 ml). 'n Oplossing van ruteniumtetroksied (berei uit 600 mg ruteniumdioksied en 'n 10% natriumjodaatoplossing) in etielasetaat (200 ml), is bygevoeg. Die reaksiemengsel is meganies geroer en 'n 10% natriumjodaatoplossing is periodiek bygedrup sodra die swart ruteniumdioksied presipiteer, totdat die oksidasie enduit verloop het. Isopropanol (10 ml) is bygevoeg en die reaksiemengsel is deur selliet gefiltreer.

Die waterfase is geëkstraheer met etielasetaat (3 x 150 ml). Die organiese fase is gedroog oor natriumsulfaat, gefiltreer en ingedamp om 'n olie te gee wat mettertyd kristalliseer. Herkristallisasie uit eter lewer 22,1 g (75%) van die produk as kleurlose naalde. (dłc: etielasetaat-heksaan 2:3, die dunlaagplate is vooraf gedeaktiveer met stoom).

Smpt: 85-87 °C (Lit.¹²⁸ 85-87 °C).

3.5 5-O-Bensoiel-3-deoksi-1,2-O-isopropilideen-3-C-karboëtoksimetiel-β-L-liksofuranose (159)

Die Wittig-gekoppelde produk (158) en die gereduseerde verbinding, (159) is volgens die metode van Boessenkool en Lourens¹²⁸ berei.

'n Oplossing van triëtielfosfono-asetaat (17,8 g; 80 mmol) en kalium t-butoksied (4,52 g; 40,4 mmol) in anhidriese dimetielformamied (40 ml) by 0 °C, is drupsgewys onder positiewe N₂ druk, by 'n oplossing van 5-O-bensoiel-1,2-O-isopropilideen-β-L-treo-furanos-3-ulose (11,76 g; 40 mmol) in 40 ml droë dimetielformamied by 0 °C gevoeg. Die reaksiemengsel is vir 2 uur by 0 °C geroer en daarna vir 48 uur by kamertemperatuur. Die oplosmiddel is by lae temperatuur (< 45 °C) onder hoogvakuum verwyder. 'n Oplossing van die residu in benseen is deur selliet gefiltreer en die filtraat is ingedamp. Die residu is gechromatografeer met etielasetaat-heksaan (1:1) om 10,4 g (71%) van 5-O-bensoiel-3-deoksi-1,2-O-isopropilideen-3-C-karboëtoksi-metileen-β-L-liksofuranose (158) as 'n homogene olie te gee (dłc: etielasetaat-heksaan 3:2).

'n Oplossing van verbinding 158 (6 g) in anhidriese eter (250 ml) is met 0,5 g palladiumswart vir 5 uur by kamertemperatuur gehidrogeneer onder 100 kPa H₂ druk. Die mengsel is deur selliet gefiltreer en die filtraat ingedamp. Die homogene produk is in 90% opbrengs verkry na chromatografie met etielasetaat-heksaan (1:4) (d_{lc}: etielasetaat-heksaan 1:1)

Smpt: 60-61 °C (Uit petroleumeter (40-60))
(Lit.¹²⁸ 60-61 °C).

3.6 5-0-Bensoïel-3-deoksi-3-C-(karboksietiel-2,3-γ-laktoon)-α-L-liksofuranose (151)

'n Oplossing van 5,4 g 5-0-bensoïel-3-deoksi-1,2-0-isopropilideen-3-C-karboëtoksietiel-β-L-liksofuranose in 55 ml 70% asynsuur is by 105-110 °C verhit vir 6 uur. Die oplosmiddels is ingedamp en die residuele stroop is opgelos in etielasetaat (1 000 ml). Dierkool is bygevoeg en die mengsel is verhit. Die mengsel is gefiltreer en die filtraat is ingedamp. Kristallisasie uit etielasetaat-petroleumeter gee 3 g (73%) van die kristallyne produk (d_{lc}: etielasetaat-petroleumeter (60-80 °C) 5:7).

Smpt: 111-112 °C (Lit.¹²⁸ 111-112 °C).

3.7 5-0-Bensoïel-3-deoksi-3-C-(karboksietiel-2,3-γ-laktoon)-L-liksitol (152a)

By 'n oplossing van 5-0-bensoïel-3-deoksi-3-C-(karboksietiel-2,3-γ-laktoon)-α-L-liksofuranose (151) (20 g; 72 mmol) in anhidriese metanol (400 ml) by 0 °C, is natriumboorhidried (3,0 g; 79 mmol) in

klein porsies oor 30 min. bygevoeg, terwyl die oplossing geroer is (dlc: etielasetaat-heksaan 3:1). Die reaksiemengsel is geneutraliseer met trifluoroasynsuur (~ 10 ml) en die oplosmiddel in vacuo onder 40 °C ingedamp. Die residu is gechromatografeer met etielasetaat en etielasetaat-metanol (95:5) om die kristallyne diol (152a) (19,981 g, 99%) te lewer. 'n Analitiese monster is verkry na herkristallisatie uit chloroform.

Smpt: 127–128 °C (Lit.¹²⁸: 127–128 °C).

3.8 5-O-Bensoïel-3-deoksi-3-C-(karboksietiel-2,3-γ-laktoon)-1-O-tolueen-p-sulfoniel-L-likstol (160)

'n Oplossing van 5-O-bensoïel-3-deoksi-3-C-(karboksietiel-2,3-γ-laktoon)-L-likstol (152a) (1,315 g; 4,7 mmol), tolueen-p-sulfonielchloried (2,70 g; 14,1 mmol) en 4-dimietielaminopiridien (0,57 g; 4,7 mmol) in piridien (7 ml) is 20 uur by kamertemperatuur geroer. Die mengsel is ingedamp onder verminderde druk onder 40 °C. Die residu is opgelos in etielasetaat (20 ml), die oplossing geëkstraheer met yskoue 1 N soutsuur (10 ml) en water (10 ml), gedroog (Na₂SO₄), gefiltreer en afgedamp in vacuo, om die tosilaat (160) (1,755 g; 86%) as 'n olie te lewer. Hierdie verbinding is onstabiel en ondergaan ringsluiting by kamertemperatuur. 'n Analitiese monster is verkry na chromatografie met etielasetaat-heksaan (3:2) en kristallisatie uit chloroform.

Smpt: 138–141 °C

$[\alpha]_D^{18}$: -41 ° (C 1,4; metanol-DME (1:1))

IR (KBR) : ν_{maks} 3500 (OH), 1785 (laktoon), 1720 (OBz), 1370 en 1190 (OSO₂-C₄H₄CH₃) cm⁻¹

- KMR : 500 MHz, DMSO- d_6 met D_2O uitruiling
 δ 7,97-7,44 (9H, m, aromatiese protone)
 4,79 (1H, dt, 6 seine, $J_{1b,2} = J_{2,3}$ 8 Hz, $J_{1a,2}$ 2,7 Hz, H-2)
 4,45 (1H, dd, $J_{1a,2}$ 2,7 Hz, $J_{1a,1b}$ 11 Hz, H-1a)
 4,35 (1H, dd, $J_{1b,2}$ 8 Hz, $J_{1a,1b}$ 11 Hz, H-1b)
 4,11 (1H, dd, $J_{4,5a}$ 7,1 Hz, $J_{5a,5b}$ 11,3 Hz, H-5a)
 4,09 (1H, dd, $J_{4,5b}$ 4,8 Hz, $J_{5a,5b}$ 11,3 Hz, H-5b)
 3,92 (1H, 6 seine, $J_{3,4}$ 3 Hz, $J_{4,5a}$ 7,1 Hz, $J_{4,5b}$ 4,8 Hz, H-4)
 2,82 (1H, 10 seine, $J_{2,3}$ 8 Hz, $J_{3,3'a}$ 9,1 Hz, $J_{3,3'b}$ 6,3 Hz, $J_{3,4}$ 3 Hz, H-3)
 2,57 (1H, dd, $J_{3,3'a}$ 9,1 Hz, $J_{3'a,3'b}$ 17,5 Hz, H-3'a)
 2,54 (1H, dd, $J_{3,3'b}$ 6,3 Hz, $J_{3'a,3'b}$ 17,5 Hz, H-3'b)
 2,41 (1H, d, $J_{4,OH}$ 4,7 Hz, uitruilbaar met D_2O , OH)
 2,37 (3H, s, $C_6H_4-CH_3$)
 MS : m/e 262 (M^+ -TosOH), 140 (M^+ -TosOH-BzOH)
 Analise : Bereken vir $C_{21}H_{22}O_8S$: C 58,1; H 5,1
 Gevind: C 58,3; H 5,4%.

5-O-Bensoïel-3-dideoksi-1,4-anhidro-3-C-(karboksietiel-2,3- γ -laktoon)-D-ribitol is as 'n kristallyne byproduk geïsoleer (12%).

- Smpt : 83-85 °C
 $[\alpha]_D^{21}$: +3,3° (c 4,5; $CHCl_3$)
 IR : ν_{maks} 1780 (laktoon), 1720 (OBz) en 1600 (Ph) cm^{-1}

KMR : 80 MHz

δ 7,2-8,1 (5H, m, aromtiese H)

5,61 (1H, dd, $J_{1a,2} = 0$ Hz, $J_{1b,2} 4,0$ Hz, $J_{2,3} 7,1$ Hz, H-2)

4,59 (1H, dd, $J_{4,5a} 5,9$ Hz, $J_{5a,5b} 12,2$ Hz, H-5a)

4,43 (1H, dd, $J_{4,5b} 5,9$ Hz, $J_{5a,5b} 12,2$ Hz, H-5b)

4,21 (1H, d, $J_{1a,2} = 0$ Hz, $J_{1a,1b} 11,2$ Hz, H-1a)

4,14 (1H, ddd, $J_{3,4} = J_{4,5a} = J_{4,5b} 5,9$ Hz, H-4)

3,72 (1H, dd, $J_{1b,2} 4,0$ Hz, $J_{1a,1b} 11,2$ Hz, H-1b)

3,24 (1H, s seine, $J_{3,3'a} = J_{3,3'b} 6,8$ Hz, $J_{2,3} 7,1$ Hz, $J_{3,4} 5,9$ Hz, H-3)

2,70 (1H, dd, $J_{3,3'a} 6,8$ Hz, $J_{3'a,3'b} 18$ Hz, H-3'a)

2,62 (1H, dd, $J_{3,3'b} 6,8$ Hz, $J_{3'a,3'b} 18$ Hz, H-3'b)

MS : m/e 262 (M^+), 140 ($M^+ - BzOH$)

Analise : Bereken vir $C_{14}H_{14}O_5$: C 64,1; H 5,4

Gevind: C 64,2; H 5,4%

3.9 5-O-Bensoiel-3-deoksi-3-C-(karboksietiel-2,3- γ -laktoon)-4-O-tetrahidropiraniel-1-O-tolueen-p-sulfoniel-L-likstitol (161)

By 'n geroerde oplossing van 5-O-bensoiel-3-deoksi-3-C-(karboksietiel-2,3- γ -laktoon)-1-O-tolueen-p-sulfoniel-L-likstitol (160) (15 g; 34,56 mmol) en dihidropiraan (4,35 g; 51,8 mmol) in anhidriese dimetoksiëtaan (60 ml) by 0 °C is p-tolueensulfoonsuur (327 mg; 1,7 mmol) gevoeg. Die reaksiemengsel is by kamertemperatuur vir 2 uur geroer en geneutraliseer met piridien (10 ml). Die oplosmiddel is onder vakuüm afgedamp en die residu gchromatografeer met etielasetaat-heksaan (2:3) om die produk (161) (17 g; 95%) as 'n olie te gee.

$[\alpha]_D^{20}$: -8° (c 3,9; CHCl_3)
 IR ν_{maks} 1785 (laktoon), 1720 (OBz), 1370 en 1180 ($\text{O-SO}_2\text{-C}_5\text{H}_7$)
 cm^{-1}
 KMR : δ 7,2-8,0 (9H, m, aromadiese H)
 2,4 (3H, $\text{C}_4\text{H}_4\text{-CH}_3$)
 1,2-2,0 (6H, m, OTHP)
 MS : m/e 434 ($\text{M}^+\text{-DHP}$), 416 ($\text{M}^+\text{-DHP-H}_2\text{O}$)
 Analise : Bereken vir $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_9\text{S}$: C 60,2; H 5,8
 Gevind: C 59,9; H 6,0%.

3.10 1-Bensieltio-5-0-bensoïel-1,3-dideoksi-3-C-(karboksietiel)-2,3- γ -laktoon)-4-0-tetrahidropiraniel-L-likstol (162a)

By 'n suspensie van natriumhidried (0,285 g; 9,471 mmol, 80% dispersie in minerale olie) in anhidriese 1,2-dimetoksiëtaan (5 ml) onder stikstof, is bensielmerkaptan (1,116 ml; 9,471 mmol) drupsgewys bygevoeg. Nadat die ontwikkeling van waterstof opgehou het, is die oplossing vir 30 minute by kamertemperatuur geroer. 'n Oplossing van 5-0-bensoïel-3-deoksi-3-C-(karboksietiel)-2,3- γ -laktoon)-4-0-tetrahidropiraniel-1-0-tolueen-p-sulfoniel-L-likstol (161) (4,465 g; 8,610 mmol) in anhidriese 1,2-dimetoksiëtaan (15 ml) is oor 'n tydperk van 10 minute by die wit suspensie gedrup. Die reaksiemengsel is vir 1½ uur by 70 °C geroer (dlc: etielasetaat-heksaan 3:2) waarna dit afgekoel is na kamertemperatuur. Na filtrasie deur 'n kort silikakolom (etielasetaat-heksaan 3:2 + 1% triëtielamien) is die oplosmiddel afgedamp en die residu is weer eens gechromatografeer met etielasetaat-heksaan (3:2 + 1% triëtielamien) op silikajel. Afdamping van die oplosmiddel onder verminderde druk het die homogene produk (162a) as 'n kleurlose olie (1,732 g; 67,43%) gelewer.

$[\alpha]_D^{19,5}$: +30° (C 1,82)

IR : ν_{maks} 1780 en 1270 (laktoon) en 1720 (OBz) cm^{-1}

MS : m/e 470 (M^+), 426 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2$), 386 ($\text{M}^+ - \text{DHP}$), 368 ($\text{M}^+ - \text{DHP} - \text{H}_2\text{O}$)

Analise : Bereken vir $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{S}$: C 66,4; H 6,4; S 6,8.

Gevind: C 66,2; H 6,6; S 6,5%

3.11 1-Bensieltio-5-0-bensoïel-1,3-dideoksi-3-C-(karboksietiel-2,3- γ -laktoon)-L-likstol (162b)

1-Bensieltio-5-0-bensoïel-1,3-dideoksi-3-C-(karboksietiel-2,3- γ -laktoon)-4-0-tetrahidropiraniel-L-likstol(162a) (1,576 g; 3,349 mmol) is opgelos in 40 ml 70% asynsuur en die oplossing is by 40 °C meganies geroer. Na 4h is die oplosmiddel onder verminderde druk by 30 °C afgedamp en die residu in vacuo gedroog. Die produk is sonder om dit te karakteriseer vir die volgende reaksie gebruik.

3.12 1-Bensieltio-5-0-bensoïel-3-C-(karboksietiel-2,3- γ -laktoon)-4-0-metaansulfoniel-L-likstol (162c)

'n Mengsel van die laktoon (162b) (1,294 g; 3,349 mmol) en 4-dimetiel-aminopiridien (0,409 g; 3,349 mmol) in piridien (23 ml) by 0 °C, is behandel met metaansulfonielchloried (1,041 ml; 13,396 mmol). Die reaksiemengsel is vir 66 uur by kamertemperatuur geroer. Die oplosmiddel is onder verminderde druk by 60 °C ingedamp, waarna die residu opgelos is in etielasetaat (50 ml) en yswater (10 ml). Die organiese fase is opeenvolgend gewas met yskoue 10% HCl (2x40 ml), versadigde natriumbikarbonaat (1x40 ml) en yskoue water (2x40 ml), waarna dit gedroog (anhidriese natriumsulfaat), gefiltreer (selliet)

en die filtraat ingedamp is. Chromatografie van die residu met etielasetaat-heksaan (2:3) het die homogene mesilaat (162c) (1,063 g; 73,38%) as 'n kleurlose olie gelever.

$[\alpha]_D^{19,5}$: -10° (C 1,04)

IR : ν_{maks} 1785 en 1270 (laktoon), 1720 (OBz) en 1350 (sulfonaat) cm^{-1}

KMR : δ 8,05 – 7,13 (10H, m, aromatiese protone)

5,29 (1H, ddd, $J_{3,4}$ 4,0 Hz, $J_{4,5a}$ 4,2 Hz, $J_{4,5b}$ 6,1 Hz, H-4)

4,58 (1H, m, H-2)

3,82 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-O}$)

3,13 – 2,53 (5H, m, H-3, H-3'a, H-3'b, H-1a en H-1b)

2,99 (3H, s, OMs)

MS : m/e 228 ($\text{M}^+ - \text{MsOH} - \text{O} \text{CO}_2\text{H}$)

Analise : Bereken vir $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{S}$: C 61,1; H 5,6; S 7,4

Gevind: C 59,8; H 5,7; S 7,0%

3.13 5-O-Bensoïel-1,3-dideoksi-3-C-(karboksimetiel-2,3- γ -laktoon)-4-tio-D-eritrofuranoose (149)

'n Oplossing van die mesilaat (162c) (1,965 g; 4,543 mmol) in anhidriese DMF (16 ml) is vir 5 uur by 100 °C meganies geroer. Alhoewel die produk wat vorm dieselfde R_F -waarde het as die uitgangsmateriaal wat dlc aanbetref (etielasetaat-heksaan 2:3), is daar 'n kleurverandering van donkergroen na rooi-bruin (chroomsuur as sproei-indikator en verhitting). Die oplosmiddel is afgedamp in vacuo by 80 °C en die residu is gechromatografeer (etielasetaat-heksaan

2:3 - 1:1) op silikajel om die kristallyne produk (149) (1,018 g; 80,5%) te lewer. 'n Analitiese monster is herkristalliseer uit etielasetaat-heksaan.

Smpt. : 75-77 °C (Lit.¹²⁸ 76-77 °C)
 $[\alpha]_D^{22}$: +83° (C 1,19) (Lit.¹²⁸ +85°)
 IR : ν_{maks} 1780 en 1270 (laktoon) en 1720 (OBz) cm^{-1}
 KMR : δ 8,25-7,13 (5H, m, aromatiese protone)
 5,29 (1H, ddd, $J_{1a,2}$ 5,0 Hz, $J_{1b,2}$ 16 Hz, $J_{2,3}$ 6 Hz, H-2)
 4,39 (1H, dd, $J_{4,5a}$ 6,8 Hz, $J_{5a,5b}$ 11,5 Hz, H-5a)
 4,29 (1H, dd, $J_{4,5a}$ 7,5 Hz, $J_{5a,5b}$ 11,5 Hz, H-5b)
 3,45 (1H, ddd, $J_{3,4}$ 2,4 Hz, $J_{4,5a}$ 6,8 Hz, $J_{4,5b}$ 7,5 Hz, H-4)
 3,29 (1H, dd, $J_{1a,2}$ 5 Hz, $J_{1a,1b}$ 13,5 Hz, H-1a)
 3,17 (1H, 11 seine, $J_{2,3}$ 6 Hz, $J_{3,4}$ 2,4 Hz, $J_{3,3'a}$ 9,6 Hz, $J_{3,3'b}$ 3,5 Hz, H-3)
 3,09 (1H, dd, $J_{1b,2}$ 1,6 Hz, $J_{1a,1b}$ 13,5 Hz, H-1b)
 2,89 (1H, dd, $J_{3,3'a}$ 9,6 Hz, $J_{3'a,3'b}$ 17,1 Hz, H-3'a)
 2,54 (1H, dd, $J_{3,3'b}$ 3,5 Hz, $J_{3'a,3'b}$ 17,1 Hz, H-3'b)
 MS : m/e 156 ($M^+ - \text{O}COOH$), 143 ($M^+ - \text{O}COOCH_2$).

3.14 1,3-Dideoksi-3-C-(karboksietiel-2,3- γ -laktoon)-4-tio-D-eritro-furanose (163)

'n Oplossing van natriummetoksied (10 mg natrium in 1 ml anhidriese metanol) is drupsgewys by 'n meganies geroerde oplossing van die

4-tio-D-eritrofuranosederivaat (149) (1,018 g; 3,658 mmol) in anhidriese metanol (15 ml) gevoeg. Die reaksiemengsel is vir 2½ uur by kamertemperatuur geroer en geneutraliseer met vaste CO₂ en ysasyn (~ 18 druppels). Na afdamping van die oplosmiddel onder verminderde druk is die residu gechromatografeer met etielasetaat-hexaan (1:1) en etielasetaat-metanol (95:5) om die suiwer alkohol (163) (0,623 g; 97,75%) as 'n kleurlose olie te gee.

$[\alpha]_D^{18}$: +66° (c 1,1)

IR : ν_{maks} 3500 (OH) en 1780 (laktoon) cm⁻¹

KMR : δ 5,29 (1H, ddd, $J_{1a,2}$ 1,7 Hz, $J_{1b,2}$ 5,0 Hz, $J_{2,3}$ 6,3 Hz,

H-2)

3,62 (1H, dd, $J_{4,5a}$ 6,8 Hz, $J_{5a,5b}$ 11,7 Hz, H-5a)

3,56 (1H, dd, $J_{4,5b}$ 6,9 Hz, $J_{5a,5b}$ 11,7 Hz, H-5b)

3,31-3,08 (2H, m, H-3 en H-4)

3,24 (1H, d, $J_{1a,2}$ 5,0 Hz, $J_{1a,1b}$ 14,5 Hz, H-1a)

3,07 (1H, d, $J_{1b,2}$ 1,7 Hz, $J_{1a,1b}$ 4 Hz, H-1b)

2,93 (1H, d, $J_{3,3'a}$ 9,7 Hz, $J_{3'a,3'b}$ 17,1 Hz, H-3'a)

2,56 (1H, d, $J_{3,3'b}$ 3,0 Hz, $J_{3'a,3'b}$ 17,1 Hz, H-3'b)

Analise : Bereken vir C₇H₁₀O₃S : C 48,3; H 5,6; S 18,4

Gevind: C 48,1; H 5,5; S 18,1%.

3.15 (4R)-4-Hidroksi-(3R)-3-(karboksietiel-3,4-γ-laktoon)-(2R)-2-(3'-okso-trans-1'-okteniel)tetrahidrotiofeen (165)

By 'n suspensie van fyngemaalde, anhidriese molekulêre sif (3A°; 1 g) en piridiniumchlorochromaat (260 mg; 1,2 mmol) in droë dichlormetaan (3 ml) onder stikstof, is 'n oplossing van die alkohol (163) (180 mg; 1,03 mmol) gevoeg. Die reaksiemengsel is vir 15 min.

by kamertemperatuur geroer en deur 'n sinterglasfilter wat bedek is met 'n mengsel van 10% kalsiumsulfaat-silikajel gefiltreer. Die residu is met dichlorometaan gewas (10 ml). Die filtraat is drooggedamp in vacuo (< 20 °C) en die residu is opgelos in etielasetaat (10 ml), die oplossing is ontkleur met noriet en gefiltreer (selliet). Indamping van die filtraat het die aldehied (164) (106 mg; 60%) as 'n olie gegee, wat onmiddellik gebruik is vir die volgende reaksie.

Natriumhidried (22 mg, 0,74 mmol; 80% dispersie in minerale olie) is porsiegewys by 'n oplossing van dimetiel-2-oksoheptielfosfonaat (164 mg; 0,74 mmol) in anhidriese dimetoksiëtaan (5 ml) onder stikstof by 0 °C gevoeg. Die suspensie is vir 45 min. by kamertemperatuur geroer en weer afgekoel na 0 °C. 'n Oplossing van die aldehied (164)(106 mg) in anhidriese dimetoksiëtaan (3 ml) is bygevoeg en die reaksiemengsel is vir 20 min. by kamertemperatuur geroer en daarna met ysasyn geneutraliseer. Die mengsel is gefiltreer (selliet) en die residu is gewas met etielasetaat (10 ml). Die filtraat is drooggedamp en die residuele olie gechromatografeer met etielasetaat-heksaan (3:2) en (1:1) om die suiwer produk (165) (115 mg, 70%) as 'n olie te gee.

$[\alpha]_D^{18}$: 109° (c 1,84)

IR : ν_{maks} 1780 (laktoon), 1695, 1670 en 1625 (enoon) cm^{-1}

KMR : δ 6,71 (1H, dd, $J_{1',2'}$ 15,6 Hz, $J_{1',2'}$ 7,3 Hz, H-1')
 6,12 (1H, dd, $J_{1',2'}$ 15,6 Hz, $J_{2',2'}$ 1,0 Hz, H-2')
 5,27 (1H, ddd, $J_{3,4}$ 4,4 Hz, $J_{4,5a}$ 5,9 Hz, $J_{4,5b}$ 3,0 Hz, H-3)

- 3,75 (1H, ddd, $J_{2,2'}$ 1,0 Hz, $J_{2,3}$ 3,9 Hz, $J_{2,1'}$ 7,3 Hz, H-2)
- 3,21 (1H, dd, $J_{4,5a}$ 5,9 Hz, $J_{5a,5b}$ 13,6 Hz, H-5a)
- 3,21 (1H, m, H-3)
- 3,16 (1H, dd, $J_{4,5b}$ 3,0 Hz, $J_{5a,5b}$ 13,6 Hz, H-5b)
- 2,90 (1H, dd, $J_{1''a,3}$ 9,3 Hz, $J_{1''a,1''b}$ 17,6 Hz, H-1''a)
- 2,55 (2H, t, J_{CH_2,CH_2} 7,0 Hz, $\underline{CH_2-CO-}$)
- 2,53 (1H, dd, $J_{1''b,3}$ 2,9 Hz, $J_{1''a,1''b}$ 17,6 Hz, H-1''b)
- 1,79-1,20 (6H, m, $-(CH_2)_3-$)
- 0,90 (3H, t, J_{CH_2,CH_3} 6 Hz, $CH_2\underline{CH_3}$)

Analise : Bereken vir $C_{14}H_{20}O_3S$: C 62,7; H 7,5; S 12,0

Gevind: C 62,4; H 7,3; S 11,9%.

3.16 5-0-Bensoïel-3-deoksi-3-C-(karboksietiel-2,3- γ -laktoon)-L-likrose dibensieditio-asetaal (178a)

'n Mengsel van 5-0-bensoïel-3-deoksi-3-C-(karboksietiel-2,3- γ -laktoon)- α -L-liksofuranose (1,112 g; 4 mmol) en bensielmerkaptaan (4,713 ml; 4 mmol) in dichlormetaan (22,5 ml) is afgekoel na -75 °C. Titaantetrachloried (0,574 ml; 5,2 mmol) is drupsgewys bygevoeg en die reaksiemengsel is vir 4 uur by -55 °C geroer, daarna vir 1 uur by -30 °C. Na 'n reaksietyd van 5½ uur is nog (0,004 ml) titaantetrachloried bygevoeg. (dlc: etielasetaat-heksaan 2:3). Die reaksiemengsel is geneutraliseer met 'n versadigde natriumbikarbonaat oplossing en verdun met dichlormetaan (50 ml). Die oplossing is gedroog (natriumsulfaat), gefiltreer (selliet) en die filtraat is drooggedamp in vacuo. Die residuele olie is vinnig gechromato-

grafeer met etielasetaat-heksaan (2:3) om die produk (178a) (1,454 g; 71,46%) te lewer. Weens herrangskikking van hierdie verbinding na die ooreenstemmende 3,4 laktoon (179a) is die verbinding gekarakteriseer as die 4-O-asetielderivaat (178b). Die herrangskikkingsproduk 5-O-bensoïel-3-deoksi-3-C-(karboksietiel-3,4- γ -laktoon)-L-liksose dibensielditioasetaal (179a) is as 'n kristallyne byproduk geïsoleer (24,1%).

Verbinding (179a)

Smpt. : 148-150 °C

$[\alpha]_D^{19,5}$: +208° (c 2,6)

IR : ν_{maks} 3500 (OH), 1765 (laktoon) en 1720 (OBz) cm^{-1}

MS : m/e 385 (M^+ -SCH₂O)

Analise : Bereken vir C₂₈H₂₈O₅S₂ : C 66,1; H 5,6; S 12,6

Gevind: C 66,2; H 5,7; S 12,3%.

'n Analitiese monster van 4-O-asetiël-5-O-bensoïel-3-deoksi-3-C-(karboksietiel-2,3- γ -laktoon)-L-Liksose dibensielditioasetaal (178b) is as volg verkry:

Die onsuier alkohol (178a) (70 mg; 0,1378 mmol), 4 dimetielamino-piridien (20 mg; 0,1278 mmol) en asynsuuranhidried (1 ml) in piri-dien (1 ml) is oornag by kamertemperatuur geroer. Die oplosmiddel is in vacuo afgedamp en die residu gechromatografeer met etielasetaat-heksaan (1:4) om die 4-O-asetielderivaat (178b) (64 mg; 84,4%) as 'n kleurlose stroop te gee.

$[\alpha]_D^{21}$: -3° (c 3,27)

IR : ν_{maks} 1780 (laktoon), 1745 (OAc) en 1720 (OBz) cm^{-1}

KMR : δ 8,15-6,93 (15H, m, aromatiese protone)

4,68 (1H, dd, $J_{1,2}$ 4,0 Hz, $J_{2,3}$ 7,5 Hz, H-2)
 4,41 (1H, dt, $J_{3,4} = J_{4,5b} = 6,5$ Hz, $J_{4,5a}$ 2,0 Hz, H-4)
 3,95 (1H, dd, $J_{4,5a}$ 2,0 Hz, $J_{5a,5b}$ 12,5 Hz, H-5a)
 3,65 (1H, dd, $J_{4,5b}$ 6,5 Hz, $J_{5a,5b}$ 12,5 Hz, H-5b)
 3,87 (1H, d, J_{AB} 14 Hz, $-\text{CH}_A-\emptyset$)
 3,70 (1H, d, J_{AB} 14 Hz, $-\text{CH}_B-\emptyset$)
 3,68 (2H, s, $-\text{CH}_2-\emptyset$)
 3,31 (1H, d, $J_{1,2}$ 4 Hz, H-1)
 2,81 (1H, 8 seine, $J_{2,3}$ 7,5 Hz, $J_{3,4}$ 6,5 Hz, $J_{3,3'a}$
 8,5 Hz, $J_{3,3'b}$ 8,0 Hz, H-3)
 2,15 (3H, s, OAc)
 1,80 (1H, dd, $J_{3,3'a}$ 8,5 Hz, $J_{3'a,3'b}$ 18 Hz, H-3'a)
 1,67 (1H, dd, $J_{3,3'b}$ 8,0 Hz, $J_{3'a,3'b}$ 18 Hz, H-3'b)

MS : m/e 550 (M^+), 427 ($M^+ - \emptyset\text{CH}_2\text{S}$)

Analise : Bereken vir $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{S}_2$: C 65,4; H 5,5; S 11,7

Gevind: C 65,2; H 5,3; S 11,4%.

3.17 2-O-Asetiel-5-O-bensoiel-3-deoksi-3-C-(karboksietiel-3,4- γ -laktoon)-L-likrose dibensielditioasetaal (179b)

Verbinding (179a) (300 mg; 0,5906 mmol) in piridien (3 ml) en asynsuuranhidried (3 ml) is oornag by kamertemperatuur geroer. Die oplosmiddels is onder hoogvakuum afgedamp en die residuele olie is gechromatografeer met etielasetaat-heksaan (1:4) om die 2-O-asetielderivaat (179b) (282 mg; 87%) as 'n olie te lewer.

$[\alpha]_D^{21}$: $+4^\circ$ (c 1,6)

IR : ν_{maks} 1780 (laktoon), 1745 (OAc) en 1720 (OBz) cm^{-1}

KMR : δ 8,08–7,08 (15H, m, aromatiese protone)

5,46 (1H, dt, $J_{3,4}$ 2,0 Hz, $J_{4,5}$ 5,9 Hz, H-4)

4,47 (1H, dd, $J_{1,2}$ 9,8 Hz, $J_{2,3}$ 4,9 Hz, H-2)

4,20 (2H, d, $J_{4,5}$ 5,9 Hz, 2H-5).

3,93 (4H, s, 2 x $\text{CH}_2\text{-}\emptyset$)

3,90 (1H, d, $J_{1,2}$ 9,8 Hz, H-1)

2,93 - 2,44 (3H, H-4, H-3'a en H-3'b)

1,96 (3H, s, OAc)

MS : m/e 550 (M^+), 459 ($\text{M}^+ - \emptyset\text{CH}_2$), 427 ($\text{M}^+ - \emptyset\text{CH}_2\text{S}$),
399 ($\text{M}^+ - \emptyset\text{CH}_2\text{-AcOH}$), 367 ($\text{M}^+ - \emptyset\text{CH}_2\text{S-AcOH}$)

Analise : Bereken vir $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{S}_2$: C 65,4; H 5,5; S 11,7

Gevind: C 65,1; H 5,1; S 11,5%.

3.18 Bensiel 5-0-bensoïel-3-C-(karboksietiel-2,3- γ -laktoon)-1,3-dideoksi-1,4-ditio-D-ribofurnosied (180)

5-0-Bensoïel-3-deoksi-3-C-(karboksietiel-2,3- γ -laktoon)-L-liksose dibensielditioasetaal (178a) (0,859 g; 1,691 mmol) is opgelos in anhidriese piridien (7 ml) en afgekoel na 0 °C, waarna 4-dimetielaminopiridien (0,206 g; 1,691 mmol) en metaansulfonielchloried (0,263 ml; 3,382 mmol) bygevoeg is. Die reaksiemengsel se temperatuur is geleidelik oor 'n tydperk van 2 uur na kamertemperatuur laat styg, terwyl dit meganies geroer is. Die oplosmiddel is onder hoogvakuum ingedamp by 80 °C en die residu is gechromatografeer met etielasetaat-heksaan (1:4 → 2:3). Die geïsoleerde produk is opgelos in etielasetaat (20 ml) en ontkleur (noriet), gefiltreer (selliet) en die oplosmiddel is in vacuo afgedamp om die 1,4-ditio-D-ribofuranosied (180) (0,551 g; 81,42%) as 'n kleurlose stroop te lewer.

$[\alpha]_D^{23,5}$: -109° (c 1,9)
 IR : ν_{maks} 1775 (laktoon) en 1715 (OBz) cm^{-1}
 KMR : δ 8,18-6,98 (10H, m, aromadiese protone)
 4,18-3,38 (7H, m, H-1, H-2, H-4, H-5a, H-5b en $\text{CH}_2\text{-S}\emptyset$)
 2,85-2,22 (3H, m, H-3, H-3'a en H-3'b)
 MS : m/e 400 (M^+), 278 ($\text{M}^+ - \text{O}\text{CO}_2\text{H}$), 278 ($\text{M}^+ - \text{O}\text{CH}=\text{S}$)
 Analise : Bereken vir $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}_2$: C 63,0; H 5,0; S 16,0
 Gevind: C 62,8; H 4,9; S 15,7%.

3.19 L-arabinose dibensielditioasetaal (186a)

Bensielmerkaptaan (23,64 ml; 199,83 mmol) is by 'n yskoue oplossing van 15 g (99,91 mmol) L-arabinose in 15 ml rokende soutsuur gevoeg. Die reaksiemengsel is hewig geroer by 0 °C vir 25 minute totdat die produk uitkristalliseer. Die reaksiemengsel is verdun met 30 ml yskoue water en 20 ml hekasaan, baie goed geskud en dan gefiltreer. Herkristallasie uit metanol en daaropvolgende droging oor P_2O_5 in vacuo lewer die kristallyne produk (186a) (23,27 g; 61,2%).

Smpt. : 145-146 °C (Lit.²²¹ 144 °C)

3.20 5-O-Bensoïel-L-arabinose dibensielditioasetaal (186b)

L-Arabinose dibensielditioasetaal (186a) (16,946 g; 44,532 mmol) is opgelos in anhidriese piridien (40 ml). Die oplossing is afgekoel na 0 °C en gedistilleerde bensoïelchloried (5,82 ml; 50,099 mmol) is drupsgewys bygevoeg. Die reaksiemengsel is 50 uur by kamertemperatuur geroer. Etielasetaat (200 ml) is by die reaksiemengsel gevoeg en die oplossing is met yskoue 10% aq soutsuur (2 x 40 ml) geëkstraheer. Die organiese fase is gewas met versadigde natrium-

bikarbonaat (1 x 40 ml), gedroog (anhydriese natriumsulfaat), ontkleur (noriet), gefiltreer (selliet) en ingedamp onder verminderde druk. Die residu is uit etielasetaat-heksaan gekristalliseer om die bensoaat(186b)(18,964 g; 87,87%) te gee.

Smpt. : 107-108°C (Lit.²²² 102-107 °C).

3.21 5-0-Bensoïel-2,3-0-isopropilideen-L-arabinose dibensielditioasetaal (187a)

Verbinding (187a) is uit verbinding(186b)berei volgens 'n wysiging van die metode van Paulsen et al²⁰⁵.

5-0-Bensoïel-L-arabinose dibensielditioasetaal(186b)(13,27 g) is in anhidriese aseton (300 ml) opgelos en hierby is anhidriese kopersulfaat (9 g) en gekonsentreerde swaelsuur (1,15 ml) gevoeg. Die reaksiemengsel is meganies by kamertemperatuur vir 3 uur geroer, waarna dit drupsgewys geneutraliseer is met 'n versadigde kalium-karbonaatoplossing (250 g opgelos in 125 ml water). Die oplossing is gefiltreer deur selliet, gedroog (natriumsulfaat) en ingedamp. Die residu is opgelos in dichlormetaan (300 ml), die oplossing is gedroog (natriumsulfaat), gefiltreer (selliet) en ingedamp onder verminderde druk om die produk as 'n olie (13,36 g; 93%) te gee wat suiwer genoeg was (dłc: etielasetaat-heksaan 2:3) vir die volgende stap. 'n Analitiese monster is verkry deur 300 mg van die olie deur silikajel met etielasetaat-heksaan (2:3) te filtreer.

$[\alpha]_D^{18,5}$: -160° (c 4,1) (Lit.²²² : $[\alpha]_D^{26}$ - 145°)

3.22 5-O-Bensoïel-2,3-O-isopropilideen-4-O-tolueen-p-sulfoniel-L-arabinose dibensielditioasetaal (187b)

5-O-Bensoïel-2,3-O-isopropilideen-L-arabinose dibensielditioasetaal (187a) (14,04 g; 26,75 mmol) is opgelos in droë piridien (200 ml) en die oplossing is afgekoel na 0 °C. Hierby is 4-dimietielaminopiridien (0,3 g; 2,5 mmol) en tolueen-p-sulfonielchloried (10,20 g; 53,5 mmol) gevoeg. Die reaksiemengsel is by kamertemperatuur geroer vir 50 uur. Die reaksiemengsel is afgekoel na 0 °C en droë metanol (5 ml) is bygevoeg, waarna dit vir nog 30 minute geroer is. Die oplosmiddel is onder hoogvakuum afgedamp by lae temperatuur (40 °C). Die residu is opgelos in etielasetaat (300 ml) en yskoue water (10 ml). Die organiese fase is geëkstraheer met yskoue 10% soutsuuroplissing (2 x 30 ml) en opeenvolgend gewas met versadigde natriumbikarbonaat (1 x 30 ml) en yskoue water (3 x 30 ml). Die organiese fase is gedroog (natriumsulfaat), gefiltreer (selliet) en ingedamp onder verminderde druk. Die residuele olie is gechromatografeer met etielasetaat-heksaan (1:4 → 3:7) om die tosilaat (187b) (15,153 g; 83,4%) as 'n olie te lewer.

$[\alpha]_D^{21}$: -150° (c 1,36)

IR : ν_{maks} 1720 (OBz), 1376 en 1180 (SO₂) cm⁻¹

KMR : δ 8,0 - 7,0 (19H, m, aromatiese protone)

4,97 (1H, 6 seine, $J_{3,4}$ 5,9 Hz, $J_{4,5a}$ 2,8 Hz, $J_{4,5b}$ 6,4 Hz, H-4)

4,39 (1H, dd, $J_{4,5a}$ 2,8 Hz, $J_{5a,5b}$ 13,2 Hz, H-5a)

4,36-4,21 (1H, m, H-3)

4,37 (1H, dd, $J_{1,2}$ 4,6 Hz, $J_{2,3}$ 6,8 Hz, H-2)

4,25 (1H, dd, $J_{4,5b}$ 6,4 Hz, $J_{5a,5b}$ 13,2 Hz, H-5b)

3,90 en 3,81 (4H, 2s, $2 \times S-\underline{CH}_2-\emptyset$)

3,68 (1H, d, $J_{1,2}$ 4,6 Hz, H-1)

2,25 (3H, s, $-C_6H_4-\underline{CH}_3$)

1,33 (6H, s, $C(CH_3)_2$)

MS : m/e 554 ($M^+ - \emptyset CH_2 SH$).

Analise : Bereken vir $C_{36}H_{38}O_7S_3$: C 63,7; H 5,6; S 14,2

Gevind: C 63,4; H 5,5; S 14,0%.

3.23 Die regioselektiewe bensoïelering van die sekondêre hidroksielgroepe van die triol (186b)

5-O-Bensoïel-L-arabinose dibensielditioasetaal (300 mg; 0,619 mmol) is opgelos in droë toluen (15 ml) en dibutieltinoksied (0,154 g; 0,619 mmol) is daarby gevoeg. Die reaksiemengsel is geroeer onder reflux met aseptropiese verwydering van water vir 16 uur. Die geaktiveerde tinkompleks is afgekoel na 2°C en bensoïelchloried (0,079 ml; 0,681 mmol) is bygevoeg. Die reaksiemengsel is vir $2\frac{1}{4}$ uur by kamertemperatuur geroeer en daarna geneutraliseer met versadigde natriumbikarbonaatoplossing (~ 10 druppels). Die oplossing is verdun met etielasetaat (20 ml), gedroog (natriumsulfaat), gefiltreer (selliet) en ingedamp. Die residu is gechromatografeer met etielasetaat-heksaan (1:4 → 2:3) om twee produkte, die 2,5-dibensoaat (200) (130 mg; 35,7%) en die 3,4,5-tribensoaat (201) (244 mg; 56,89%) te lewer as kleurlose olies.

2,5-di-O-Bensoïel-L-arabinose dibensielditioasetaal (200)

$[\alpha]_D^{19}$: -36° (c 0,7)

IR : ν_{maks} 1720 (OBz) cm^{-1}

KMR : δ 8,15-7,0 (20H, m, aromatiese protone)

5,56 (1H, dd, $J_{1,2}$ 7,5 Hz, $J_{2,3}$ 1,7 Hz, H-2)

4,52 (2H, d, $J_{4,5}$ 3,9 Hz, H-5a en H-5b)

4,08 (1H, dd, $J_{2,3}$ 1,7 Hz, $J_{3,4}$ 9,0 Hz, H-3)

4,01 (1H, d, $J_{1,2}$ 7,5 Hz, H-1)

3,83 en 3,81 (4H, 2s, 2 x $\text{SCH}_2\text{-}\emptyset$)

3,44 (1H, dd, $J_{3,4}$ 9,0 Hz, $J_{4,5}$ 3,9 Hz, H-4)

2,68 (1H, br.s, 2 x OH uitruilbaar met D_2O)

MS : m/e 341 ($\text{M}^+ - \emptyset\text{CH}_2\text{SH} - \emptyset\text{CH}_2\text{S}$)

Analise : Bereken vir $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{S}_2$: C 67,3; H 5,5; S 10,9

Gevind: C 67,0; H 5,6; S 11,1%.

3,4,5-tri-O-Bensoïel-L-arabinose dibensieelditiooasetaal (201)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +2 (c 0,9)

IR : ν_{maks} 1720 (OBz) cm^{-1}

KMR : δ 8,13-6,98 (25H, m, aromatiese protone)

6,0 (1H, dd, $J_{2,3}$ 1,7 Hz, $J_{3,4}$ 6,6 Hz, H-3)

5,77 (1H, dt, $J_{3,4}$ 6,6 Hz, $J_{4,5a}$ 2,8 Hz, $J_{4,5b}$ 6,5 Hz, H-4)

4,79 (1H, dd, $J_{4,5a}$ 2,8 Hz, $J_{5a,5b}$ 12,2 Hz, H-5a)

4,45 (1H, dd, $J_{4,5b}$ 6,5 Hz, $J_{5a,5b}$ 12,2 Hz, H-5b)

3,88 (1H, dd, $J_{1,2}$ 8,8 Hz, $J_{2,3}$ 1,7 Hz, H-2)

3,81 en 3,75 (4H, 2s, 2 x $\text{S-CH}_2\text{-}\emptyset$)

3,67 (1H, d, $J_{1,2}$ 8,8 Hz, H-1)

3,06 (1H, s, OH uitruilbaar met D_2O)

Analise : Bereken vir $\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{S}_2$: C 69,3; H 5,2; S 9,3

Gevind: C 69,0; H 4,9; S 9,1%.

3.24 D-Xilose dibensielditioasetaal (191a)

Bensielmerkaptaan (15,76 ml; 133,25 mmol) is by 'n yskoue oplossing van D-xilose (190) (10 g; 66,6 mmol) in gekonsentreerde soutsuur (15 ml) gevoeg. Die reaksiemengsel is hewig by 0 °C geroer vir 30 minute, waarna dit verdun is met yskoue water (20 ml). Die waterige fase is geëkstraheer met etielasetaat (3 x 80 ml) en die gekombineerde organiese fases is geneutraliseer met 1 M NaOH (3 x 20 ml). Droging (natriumsulfaat), filtrasie (selliet) en afdamping (in vacuo) van die oplosmiddel lewer 'n residuele olie wat gchromatografeer is met etielasetaat en etielasetaat-metanol (95:5) om die merkaptaal (191a) (15,8 g; 62,7%) as 'n kleurlose olie te lewer.

$[\alpha]_D^{19,5}$: -108° (c 1,05 in Metanol)

[Lit.²²³ $[\alpha]_D$: -129° (c 1,82 in MeOH)]

3.25 5-O-Bensoïel-D-xilose dibensielditioasetaal (191b)

D-Xilose dibensielditioasetaat (191a) (5,78 g; 15,189 mmol) is opgelos in anhidriese piridien (30 ml). Die oplossing is afgekoel na 0 °C en gedistilleerde bensoïelchloried (1,985 ml; 17,088 mmol) is drupsgewys bygevoeg. Die reaksiemengsel is 48 uur by kamertemperatuur geroer. Etielasetaat (100 ml) is by die oplossing gevoeg waarna die organiese fase met yskoue 10% soutsuur (2 x 20 ml) geëkstraheer is. Die organiese fase is gewas met versadigde natriumbikarbonaat (1 x 20 ml), gedroog (natriumsulfaat), ontkleur (noriet), gefiltreer (selliet) en ingedamp onder hoogvakuum. Die residu is uit etielasetaat-hekseen gekristalliseer om die bensoaat (191b) (6,23 g; 84,63%) te lewer.

Smpt. : 91-92 °C
 $[\alpha]_D^{21}$: -53° (c 1,31)
 IR : ν_{maks} 1720 (OBz) cm^{-1}
 MS : m/e 360 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{SH}$).
 Analise : Bereken vir $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}_2$: C 64,4; H 5,8; S 13,2
 Gevind: C 64,0; H 5,5; S 12,9%.

3.26 5-0-Bensoïel-2,3-0-isopropilideen-D-xilose-dibensielditioasetaal (192a)

Verbinding (192a) is uit verbinding (191b) berei volgens 'n wysiging van die metode van Paulsen et al²⁰⁵. 5-0-Bensoïel-D-xilose dibensielditioasetaal (191b) (2,51 g) is in anhidriese aseton (60 ml) opgelos en hierby is anhidriese kopersulfaat (1,8 g) en gekonsentreerde swaelsuur (0,218 ml) gevoeg. Die reaksiemengsel is meganies geroer by kamertemperatuur vir 3 uur, waarna dit drupsgewys geneutraliseer is met 'n versadigde kaliumkarbonaatoplossing (250 g opgelos in 125 ml water). Die oplossing is gefiltreer deur selliet, gedroog (natriumsulfaat) en ingedamp onder verminderde druk. Die residuele olie is deur silikajel gefiltreer met etielasetaat-heksaan (1:4 → 2:4) om die kristallyne produk (192a) te lewer. Die produk is herkristalliseer uit etielasetaat-heksaan (2,36 g; 86,8%).

Smpt. : 98-99 °C
 $[\alpha]_D^{21}$: -6° (c 1,24)
 IR : ν_{maks} 1720 (OBz), 1385 en 1375 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$) cm^{-1}
 KMR : δ 8,13-7,05 (9H, m, aromatiese protone)

4,36 (1H, dd, $J_{1,2}$ 5,1 Hz, $J_{2,3}$ 7,3 Hz, H-2)
 4,36 (1H, dd, $J_{4,5a}$ 7,7 Hz, $J_{5a,5b}$ 11,4 Hz, H-5a)
 4,18 (1H, dd, $J_{4,5b}$ 4,4 Hz, $J_{5a,5b}$ 11,4 Hz, H-5b)
 3,91 (1H, dd, $J_{2,3}$ 7,3 Hz, $J_{3,4}$ 1,5 Hz, H-3)
 3,85-3,73 (1H, m, H-4)
 3,85-3,80 (4H, 2s, 2 x S-CH₃-Ø)
 3,56 (1H, d, $J_{1,2}$ 5,1 Hz, H-1)
 2,25 (1H, d, $J_{4,OH}$ 8 Hz, OH uitruilbaar met D₂O)
 1,38 (6H, s, C(CH₃)₂)

Analise : Bereken vir C₂₉H₃₂O₅S₂ : C 66,4 ; H 6,2; S 12,2

Gevind: C 66,2; H 6,1; S 11,9%.

3.27 5-0-Bensoïel-2,3-0-isopropilideen-4-0-tolueen-p-sulfoniel-D-xilose-dibensiolditioasetaal (192b)

5-0-Bensoïel-2,3-0-isopropilideen-D-xilose dibensiolditioasetaal (192a) (2,262 g; 4,311 mmol) is opgelos in droë piridien (30 ml) en die oplossing is afgekoel na 0 °C. Hierby is 4-dimetieselamino-piridien (60 mg; 0,5 mmol) en tolueen-p-sulfonielchloried (1,64 g; 8,622 mmol) gevoeg. Die reaksiemengsel is by kamertemperatuur geroer vir 50 uur. Die reaksiemengsel is afgekoel na 0 °C en droë metanol (3 ml) is bygevoeg, waarna dit vir nog 30 minute meganies geroer is. Die oplosmiddel is in vacuo afgedamp by 'n lae temperatuur (40 °C) en die residu is opgelos in etielasetaat (150 ml) en yskoue water (5 ml). Die organiese fase is opeenvolgend gewas met 'n yskoue 10% soutsuuroplossing (2 x 20 ml), versadigde natriumbikarbonaat (1 x 20 ml) en yskoue water (2 x 20 ml). Die organiese fase is gedroog (natriumsulfaat), gefiltreer (selliet)

en ingedamp. Die residu is gechromatografeer met etielasetaat-hexsaan (1:4 + 3:7) om die tosilaat (192b) (1,811 g; 61,9%) as 'n olie te lewer.

$[\alpha]_D^{18,5}$: -30° (c 0,57)

IR : ν_{maks} 1720 (OBz), 1375 en 1180 (SO_2) cm^{-1}

KMR : δ 8,13-7,0 (19H, m, aromatiese protone)

4,92 (1H, dt, $J_{3,4}$ 2,0 Hz, $J_{4,5a} = J_{4,5b}$ 5,4 Hz, H-4)

4,39-4,23 (3H, m, H-2, H-5a en H-5b)

3,99 (1H, dd, $J_{2,3}$ 7,3 Hz, $J_{3,4}$ 2,0 Hz, H-3)

3,84 en 3,78 (4H, 2s, 2 x S- CH_2 - \emptyset)

3,57 (1H, d, $J_{1,2}$ 4,9 Hz, H-1)

2,30 (3H, s, C_6H_4 - CH_3)

1,34 en 1,30 (6H, 2s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

Analise : Bereken vir $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{S}_3$: C 63,7; H 5,6; S 14,2

Gevind: C 63,5; H 5,3; S 13,9%.

VERWYSINGS

1. G. Benz, L. Born, M. Brieden, R. Gosser, J. Kurz, H. Paulsen, V. Sinwell en B. Weber, Liebigs Ann. Chem., 1984, 8, 1408.
2. J.E. McCormick en R.S. McElhinney, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1978, 500 en verwysings aangehaal.
3. E.J. Reist, L.V. Fischer en L. Goodman, J. Org. Chem., 1968, 33, 189.
4. B. Urbas en R.L. Whistler, J. Org. Chem., 1966, 31, 813.
5. A. Bloch in "Drug Design", (E.J. Ariens, ed.), Academic Press, London, 1973, 4, 285.
6. M. Bobek, A. Bloch, R. Parthasarathy en R.L. Whistler, J. Med. Chem., 1975, 18, 784.
7. R.L. Cysyk en R.H. Adamson, Cancer Treatment Reports, 1976, 60, 555 en 563; S.K. Carter en M. Slavik, ibid., 1976, 3, 49.
8. D. Horton en J. D. Wander in "The Carbohydrates", Vol. IB, (W. Pigman en D. Horton, eds.), Academic Press, New York, 1980, p.799.
9. J.M. Cox en L.W. Owen, J. Chem. Soc. (C), 1967, 1130.
10. E.J. Reist, D.E. Gueffroy en L. Goodman, J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 5688; 1963, 85, 3715.
11. H. Paulsen en K. Tødt, Adv. Carbohydr. Chem., 1968, 23, 115.
12. H. El Khadem, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1970, 25, 351.
13. H. Paulsen, Angew. Chem. Internat. Ed., 1966, 5, 495;
D. Horton en D.H. Hudson, Adv. Carbohydr. Chem., 1963, 18, 123.

14. I. Farkaš, R. Bognár, M.M. Meynhart, A.K. Tarnai, M. Bihari en J. Tamas, Chem. Abstr., 1975, 83, 10 en 707.
15. R.H. Shah, J.L. Bose en O.P. Bahl, Carbohydr. Res., 1979, 77, 107 en verwysings aangehaal.
16. M.S. Feather en R.L. Whistler, Tetrahedron Letters, 1962, 667.
17. L.N. Owen, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1967, 526 en verwysings aangehaal.
18. R.L. Whistler, W.E. Dick, T.R. Ingle, R.M. Rowell en B. Urbas, J. Org. Chem., 1964, 29, 3723.
19. L. Vegh en E. Hardegger, Helv. Chim. Acta, 1973, 56, 2020.
20. T. van Es, Carbohydr. Res., 1976, 46, 237.
21. J. Kuzmann en P. Sohár, Carbohydr. Res., 1972, 21, 19.
22. N.A. Hughes, R. Robson en S.A. Saeed, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1968, 1381.
23. J.M. Heap en L.N. Owen, J. Chem. Soc. (C), 1970, 707.
24. J.E. Mc Cormick en R.S. McElhinney, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1976, 2533.
25. J.O. Jones en R.S. McElhinney, J. Chem. Research (S), 1984, 146 en verwysings aangehaal.
26. W. Clegg, N.A. Hughes en C.J. Wood, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1975, 300.
27. J.A. Mills, Adv. Carbohydr. Chem., 1955, 10, 1.
28. L.N. Owen en P.L. Rag, J. Chem. Soc. (C), 1966, 1291.
29. B. Gross en F.X. Oriez, Carbohydr. Res., 1974, 36, 385.
30. R.A. Boigregrain en B. Gross, Carbohydr. Res., 1975, 41, 135.
31. R.U. Lemieux in "Molecular Rearrangements", (P. de Mayo, ed.), Part 2, Wiley-Interscience, New York, 1964, p.735.

32. H. Paulsen en M. Friedmann, Chem. Ber., 1972, 105,705.
33. M.L. Wolfrom en A. Thompson, Methods Carbohydr. Chem., 1963, 2, 211.
34. J. Conchie en G.A. Levvy, Methods Carbohydr. Chem., 1963, 2, 345.
35. R.L. Whistler en A.K.M. Anisuzzaman, ACS. Symp. Ser., 1976, 39, 134.
36. E.L. Eliel, N.L. Allinger, S.J. Augyal en G.A. Morrison, "Conformational Analysis", Wiley-Interscience, New York, 1966, p.373.
37. J.F. Stoddart, "Stereochemistry of Carbohydrates", Wiley-Interscience, New York, 1971, p.70.
38. N.A. Hughes en R. Robson, J. Chem. Soc. (C), 1966, 2366.
39. J. Harnessen en N.A. Hughes, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1971, 811.
40. N. Hughes en R. Robson, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1968, 1383.
41. K. Blumberg, A. Fucello en T. van Es, Carbohydr. Res., 1977, 59, 351.
42. J.D. Wander en D. Horton, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1976, 32, 15.
43. J.E. Mc Cormick en R.S. Mc Elhinney, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1978, 64.
44. E. Anklam en P. Margaretha, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1984, 23, 384.
45. M.W. Goldblatt, Chem. Ind. (London), 1933, 52, 1056.
46. M.W. Goldblatt, J. Physiol., 1935, 84, 208.
47. U.S. van Euler, Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. Exp. Pathol., 1934, 175, 78.

48. S. Bergström, H. Danielsson en B. Samuelsson, Biochim. Biophys. Acta, 1964, 20, 207.
49. D.A. van Dorp, R.K. Beerthuis, D.H. Nugteren en H. Vonkeman, Biochim. Biophys. Acta, 1964, 90, 104.
50. A. Mitra, "The Synthesis of Prostaglandin Derivatives", Wiley, New York (1978).
51. P.H. Bentley, Chem. Soc. Rev., 1973, 2, 29.
52. R. Kurzrok en C. Lieb, Proc. Soc. Exp. Biol., New York, 1939, 28, 268.
53. M.P.L. Caton en K. Crowshaw, "Progress in Medicinal Chemistry", (G.P. Ellis en G.B. West, eds.), Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Vol. 15, p.357.
54. U. Axen, J.E. Pike en W.P. Schneider, Total Synth. Natural Products, 1973, 1, 81.
55. C. Szántay en L. Novák, "Synthesis of Prostaglandins", Akadémiai Kiadó, Budapest (1978).
56. Prostaglandin Research, Organic Chemistry: A series of Monographs, (P. Crabbé, ed.), Vol. 36, Academic Press, New York.
57. G. Pattenden, Aliphatic Chem., 1974, 2, 258.
58. R. Clarkson, Prog. Org. Chem., 1973, 8, 1.
59. P.R. Marsham, Aliphatic Chem., 1977, 1, 170.
60. H.R. Behrman, G.G. Anderson, Arch. Intern. Med., 1974, 133, 77.
61. W.E. Brenner, Am. J. Obstet. Gynecol., 1975, 123, 306.
62. "Proceedings of the Third Conference on Prostaglandins in Fertility Control", Jan. 17-20, 1972. Georganiseerd door WGO te Karalinska Instituut, Stockholm, Swede, (S. Bergström, K. Green en B. Samuelsson, eds.)

63. W.D. Oxender, P.A. Noden, T.M. Louis en H.D. Hafs, Am. J. Vet. Res., 1974, 35, 997.
64. M. Classen & H. Ruppin, Z. Gastroenterologie, 1973, 11, 217.
65. "Aspects of Prostaglandins and Thromboxanes", N. Kharash en J. Fried, (eds.), Academic Press, N.Y., 1977.
66. J.S. Bindra en R. Bindra, Prostaglandin Synthesis, Academic Press, New York, 1978.
67. E.I. Levkoeva en L.N.Y. Yakhontov, Russian Chemical Reviews, 1977, 46, 565-576.
68. J.R. Wecho, D.W. DuCharme, W.E. Magee en W.L. Miller, J. Pharmacol. Exp. Therap., 1973, 186, 67.
69. M. Hayashi, H. Miyake, T. Tanouchi, S. Iguchi, Y. Iguchi en F. Tanouchi, J. Org. Chem., 1973, 38, 1250.
70. D. Binder, J. Bowler, E.D. Brown, N.S. Crossley, J. Hutton, M. Senior, L. Slater, P. Wilkinson en N.C.A. Wright, Prostaglandins, 1974, 6 (1), 87.
71. A. Jung, W. Schlegel, R. Jackisch, E.J. Friedrich, A. Wendel en M.F. Rückrich, Hoppe Seylerisz. Physiol. Chem., 1975, 356, 787.
72. H. Köning, Klin. Wschr., 1975, 53, 1041.
73. N.S. Crossley, Tetrahedron Lett., 1971, 3327.
74. J.M. Muchowski, Prostaglandins, 1975, 10(2), 297.
75. A. Guzman, J.M. Muchowski en M.A. Vera, Chem. Ind. (London), 1975, 20, 884.
76. A. Collet, J. Jacques, Chimie Therapeutique, 1970, 3, 163.
77. B.E. Patent 774784, Sandoz A.G.
78. G. Ambrus en J. Barta, Prostaglandins, 1975, 10(4), 661.

79. V.G. Avramenko, N.N. Levinova, V.D. Nazina en N.N. Suverov, Khim. Geterotsykl. Soectin., 1975, 2, 204.
80. M.E.K. Loevey en N.H. Andersen, Prostaglandins, 1975, 10(5), 789.
81. O.G. Plantema, H. de Koning en H.O. Huisman, Tetrahedron Lett., 1975, 2945, 4595.
82. N.H. Andersen en P.W. Ramwell, Arch. Intern. Med., 1974, 133, 30.
83. "Chemistry, Biochemistry and Pharmacological Activity of Prostanoids" (S.M. Roberts en F. Scheiman, eds.), Pergamon Press, Oxford, 1979.
84. S. Kurozumi, T. Toru, M. Kobayashi en Y. Hashimoto, Synth. Comm., 1977, 7, 169.
85. M.P.C. Caton, Tetrahedron, 1979, 35, 2705.
86. R.F. Newton en S.M. Roberts, Tetrahedron, 1980, 36, 2163.
87. I. Vlattas en L. Della Vecchia, Tetrahedron Lett., 1974, 4459.
88. E.J. Corey, I. Vlattas, N.H. Andersen en K. Harding, J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 3247.
89. I. Vlattas en L. Della Vecchia, Tetrahedron Lett., 1974, 4267.
90. I. Vlattas, L. Della Vecchia en A. OngLee, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98(7), 2008.
91. I.T. Harrison, R.J.K. Taylor en J.H. Fried, Tetrahedron Lett., 1975, 1165.
92. K.F. Bernardy, J.F. Polette en M.J. Weiss, Tetrahedron Lett., 1975, 765.
93. J. Fried, M.M. Mehra en Y.Y. Chan, J. Am. Chem. Soc., 1974, 96, 6759.

94. C.D. Anderson, L. Goodman en B.R. Baker, J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 898.
95. D. Orth en H.E. Radunz, Top. Curr. Chem., 1977, 72, 51.
96. R. Pappo, P. Collins en C. Jung, Tetrahedron Lett., 1973, 943.
97. J.J. Plattner en A.H. Gager, Tetrahedron Lett., 1977, 1629.
98. E.J. Corey, T.K. Schaaf, W. Huber, U. Koelliker en N.M. Weinshenker, J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 397.
99. E.J. Corey, N.M. Weinshenker, T.K. Schaaf en W. Huber, J. Am. Chem. Soc., 1969, 91, 5675.
100. M. Klich, L. Taliani en J. Buendia, Tetrahedron Lett., 1979, 4387.
101. S. Moncada, R. Gryglewski, S. Bunting en J.R. Vane, Nature (London), 1976, 263, 663.
102. B. Samuelsson, M. Goldyne, E. Cranström, M. Hamberg, S. Hammarström en C. Malmsten, Annu. Rev. Biochem., 1978, 47, 997.
103. M. Hamberg, J. Svenson en B. Samuelsson, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1975, 72, 2994.
104. E.J. Corey, M. Schibasaki en J. Knolle, Tetrahedron Lett., 1977, 1625.
105. Y. Chaing, A.J. Kresge en M.J. Cho, Chem. Comm., 1979, 129.
106. R.J. Gryglewski, R. Koburt en A. Ocetekiewicz, Prostaglandins, 1978, 15, 637.
107. B.J. Whittle, N.K. Boughton-Smith, S. Moncada en J.R. Vane, Prostaglandins, 1978, 15, 955.
108. E.J. Corey, G.E. Kech, I. Szekely, J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 2006.

109. N. Wittaker, Tetrahedron Lett., 1977, 2805.
110. I. Trömösközi, G. Galambos, U. Simonidesz en G. Kovacs, ibid, 1977, 2627.
111. K.C. Nicolaou, W.E. Barnette, G.P. Gasic, R.L. Magolda en W.J. Sipio, Chem. Comm., 1977, 630.
112. K.C. Nicolaou, W.E. Barnette en R.L. Magolda, J. Chem. Res., Synop. 1979, 202.
113. R.A. Jhonson, F.H. Lincoln, E.G. Nidy, W.B. Schneider, J.L. Thompson & U. Axen, J. Am. Chem. Soc., 1978, 100, 7690.
114. R.A. Jhonson, F.H. Lincoln, J.L. Thompson, E.G. Nidy, S.A. Mizsak en U. Axen, ibid, 1977, 99, 4182.
115. S. Ohuchida, N. Hamanaka en M. Hayashi, Tetrahedron, 1983, 4273.
116. C.H. Chen, G.A. Reynolds en J.A. van Allen, J. Org. Chem., 1977, 42, 2777.
117. S. Ohuchida, N. Hamanaka en M. Hayashi, Tetrahedron, 1983, 39, 4269.
118. S. Ohuchida, N. Hamanaka en M. Hayashi, Tetrahedron Lett., 1981, 22 (14), 1349.
119. S. Ohuchida, N. Hamanaka, S. Hashimoto en N. Hayashi, Tetrahedron Lett., 1982, 23(28), 2883.
120. S. Kosuge, N. Hamanaka en M. Hayashi, Tetrahedron Lett., 1981, 22(14), 1345.
121. T. Mikaiyama, S. Fukuyama en T. Kimamoto, Tetrahedron Lett., 1968, 3787.
122. K.C. Nicolaou, W.E. Barnette en R.L. Magolda, J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 3472.

123. K.C. Nicolaou, W.E. Barnette, G.D. Gasic en R.L. Magolda, J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 7736.
124. M. Shibasaki en S. Ikegami, Tetrahedron Lett., 1978, 559.
125. M. Shibasaki, Y. Torisawa en S. Ikegami, Tetrahedron Lett., 1982, 23(44), 4607.
126. K. Shimoji, Y. Arai en M. Hayashi, Chem. Lett., 1978, 1375.
127. K.C. Nicolaou, W.E. Barnette en R.L. Magolda, J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 3486.
128. I.K. Boessenkool en G.J. Lourens, S. Afr. J. Chem., 1980, 33, 112.
129. N.H. Andersen, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1971, 80, 104.
130. E.M. Leovy en N.H. Andersen, J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 4148.
131. K. Khommel, W. Fischer en S. Shlimovich, Sov. Meditsina, 1973, 11, 77.
132. M.A. Marazzi en N.H. Andersen in "Prostaglandins" Vol. 2, Plenum Press, New York, N.Y., 1974;
R. Green, B. Samuelson en B.J. Magerlein, European J. Biochem., 1976, 62, 527.
133. J.R. Hoyland en L.B. Kler, J. Med. Chem., 1972, 15, 84;
A. Murakami en Y. Akahori, Chem. Pharm. Bull., 1974, 22, 1133;
A. Murakami en Y. Akahori, ibid, 1979, 27, 548; A. Murakami en Y. Akahori, Chem. and Pharm. Bull. (Japan) 1977, 25, 2870;
C.R. Beddell en P.J. Goodford, Prostaglandins, 1977, 13, 493;
G.T. DeTitta, M. Erman, S. Fortier, M. Fronschiowiak en D. Langs, ibid, 1977, 14, 591.
134. S. Abrahamson, Acta Crystallogr., 1969, 16, 409;
D.H. Nugteren, D.A. van Dorp, S. Bergström, M. Hamberg en

- B. Sameulson, Nature (London), 1966, 212, 38; I. Rabinowitz, P. Ramwell en P. Davison, Nature (London), New Biol., 1971, 233, 88; J.W. Edmonds en W.L. Duax, Prostaglandins, 1974, 5, 275; J.W. Edmonds en W.L. Duax, J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 414; A.L. Spek, Acta Crystallogr., 1977, B33, 816; D.A. Langs, M. Erman en G.T. DeTitta, Science, 1977, 197, 1003.
135. P. de Clercq, M. Samson, D. Tavernier, D. van Haver en M. Vandewalle, J. Org. Chem., 1977, 42, 3140; C.M. Yarbrough en D.W. Urry, Alabama J. Medicin. Sci., 1977, 14, 76 (Chem. Abs., 1977, 86, 151807).
136. R.L. Jones, N.H. Wilson en C.G. Marr in "Chemistry, Biochemistry and Pharmacological Activity of Prostanoids", (S.M. Roberts en F. Scheinmann, eds.), Pergamon Press, Oxford 1979, p.210.
137. P.R. Marsham, Aliphatic Chem., 1977, 2, 125.
138. T.K. Schaaf, M.R. Johnson, J.W. Constantine, J.S. Bindra, H.J. Hess en W. Elger, J. Med. Chem., 1983, 26, 328.
139. F. Kienzle en R.E. Minder, Helv. Chim. Acta, 1980, 63, 1425.
140. N.H. Wilson, V. Peesapati, R.L. Jones en K. Hamilton, J. Med. Chem., 1982, 25, 495.
141. C-H. Lin, D.L. Alexander, C.D. Chidester, R.R. Gorman en R.A. Johnson, J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 1621.
142. R.R. Arndt, I.K. Boessenkool, J.M. Koekemoer, G.J. Lourens en E.M. Venter, S. Afr. J. Chem., 1982, 35, 48.
143. S. Hanessian, Acc. Chem. Res., 1979, 12, 159.
144. R. Rossi, Synthesis, 1978, 413.
145. B. Fraser-Reid en R.C. Anderson, "Progress in the Chemistry of Organic Natural Products", Springer-Verlag, New York, 1980, 39, 1.

146. K. Weinges, K. Lessing en R. Kolb, Chem. Ber., 1973, 106, 2298.
147. E. Fischer, Ber., 1894, 27, 673.
148. E.J. Reist, P.A. Hart, L. Goodman en B.R. Baker, J. Am. Chem. Soc., 1959, 86, 5176.
149. K.N. Slessor en A.S. Trecey, Canad. J. Chem., 1969, 47, 3989; B.T. Lawton, W.A. Szareken en J.K.N. Jones, Carbohydr. Res., 1969, 10, 456.
150. A. Rosenthal en C. (Benzing) Nguyen, J. Org. Chem., 1969, 34, 1029.
151. W. Sowa, Canad. J. Chem., 1968, 46, 1586.
152. J.D. Stevans en H.G. Fletcher, J. Org. Chem., 1968, 33, 1799.
153. R.J. Abraham, L.D. Hall, L. Hough en K.A. McLauchlan, J. Chem. Soc., 1962, 3699.
154. S. Takano, K. Morikawa en S. Hatakeyama, Tetrahedron Lett., 1983, 24, 401.
155. E.J. Corey, N.H. Andersen, R.M. Carlson, J. Paust, E. Vedejic, I. Vlattas en R.E.K. Winter, J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 3245.
156. J. ApSimon, "The Total Synthesis of Natural Products", Wiley Interscience, 1973, p. 99 en 291.
157. L. Goodman, Adv. Carbohydr. Chem., 1965, 20, 67.
158. B. Capon, Chem. Rev., 1969, 69, 407.
159. J.S. Brimacombe, Fortschr. Chem. Forsch., 1970, 14, 367.
160. K.E. Pfitzer en J.G. Moffatt, J. Am. Chem. Soc., 1965, 87, 5661.
161. A.K. Omura en D. Swern, Tetrahedron, 1978, 34, 1651.

162. E.J. Corey en J.W. Suggs, Tetrahedron Lett., 1975, 2647.
163. D.H. Hollenberg, R.S. Klein en J.J. Fox, Carbohydr. Res., 1978, 67, 491.
164. J. Herscovici, M.J. Egron en K. Antonakis, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1982, 1967.
165. R.E. Ireland en C.S. Wilcox, J. Org. Chem., 1980, 45, 197.
166. H. Zinner, C.-G. Dässler en G. Rembranz, Chem. Ber., 1958, 91, 427.
167. J. Thiem en H.-P. Wessel, Tetrahedron Lett., 1980, 3571.
168. I. Coetzee, M.Sc.-verhandeling, RAU, 1981.
169. A.M. Swanepoel, M.Sc.-verhandeling, RAU, 1983.
170. S. Davies, M.Sc.-verhandeling, RAU, 1983.
171. S.A. Baker, E.J. Bourne en D.A. Whiffen, J. Chem. Soc., 1966, 44, 79.
172. B.S. Ong en T.H. Chan, Synth. Comm., 1977, 7, 283.
173. D.A. Evans, L.K. Truesdale, K.G. Grimm en S.L. Nesbitt, J. Am. Chem. Soc., 1977, 283; 1977, 99, 5009.
174. F. Bessette, J. Brault en J.M. Lalancette, Canad. J. Chem., 1965, 43, 307.
175. D.R. Morton en S.T. Hobbs, J. Org. Chem., 1979, 44, 656.
176. C. Djenass en M. Gorman, J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 3704.
177. B.T. Gröbel en D. Seebach, Synthesis, 1977, 352.
178. B.S. Ong, Tetrahedron Lett., 1980, 21, 4225.
179. P.C. Bullman-Page, R.A. Roberts en L.A. Paquette, Tetrahedron Lett., 1983, 24, 3555.
180. E. Pacsu, J. Am. Chem. Soc., 1938, 60, 2277; M.L. Wolfrom en S. Inouye, Carbohydr. Res., 1975, 41, 117; N.K. Richtmyer,

- C.J. Carr en C.S. Hudson, J. Am. Chem. Soc., 1943, 65, 1477.
181. A.N. Jina, Ph.D.-proefskrif, RAU, 1983.
182. W.E. Truce en F.E. Roberts, J. Org. Chem., 1963, 28, 961.
183. W.E. Truce en F.E. Roberts, J. Org. Chem., 1965, 30, 1316.
184. P.M. Pojer en S.J. Angyal, Aust. J. Chem., 1978, 31, 1031.
185. J. Clark, R.K. Grantham en J. Lydiate, J. Chem. Soc. (C), 1968, 1122.
186. T.W. Russel en R.C. Hoy, J. Org. Chem., 1971, 36, 2018.
187. T.W. Russel en R.C. Hoy, J. Org. Chem., 1972, 37, 3552.
188. R.B. Boar, D.W. Hawkins, J.F. McGhie en D.H.R. Barton, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1973, 654.
189. C.G. Gutierrez, R.A. Stringham, T. Nitasaka en K.G. Glasscock, J. Org. Chem., 1980, 45, 3393.
190. B.C. Newman en E.L. Eliel, J. Org. Chem., 1970, 35, 3641.
191. E.L. Eliel, T.W. Doyle, R.A. Daignault en B.C. Newman, J. Am. Chem. Soc., 1966, 88, 1828.
192. Y. Kikugawa, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1984, 609.
193. D. Horton en J.S. Jewell, J. Org. Chem., 1966, 31, 509.
194. K. Matsuura, Y. Araki en Y. Ishido, Bull. Chem. Soc. Japan, 1973, 46, 2261.
195. H.J. Loewenthal in "Protective Groups in Organic Chemistry", (J.F.W. McOlmie, ed.), Plenum Press, New York, 1973, p.334.
196. A.I. Meyers in "Heterocycles in Organic Synthesis", John Wiley, New York, 1974, p. 60, 145, 182 en 261.
197. G.N. Bollenback en L.A. Underkofler, J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 741.
198. C.F. Huebner, R.A. Pankratz en K. P. Link, J. Am. Chem. Soc.,

- 1950, 72, 4811.
199. B. Berrang, D. Horton en W.L. Evans, J. Am. Chem. Soc., 1936, 58, 1950.
200. T. van Es, Carbohydr. Res., 1974, 32, 370.
201. R.M. Hann en C.S. Hudson, J. Am. Chem. Soc., 1944, 66, 1909; 1948, 76, 765.
202. A.N. DeBelder, Adv. Carbohydr. Chem., 1965, 20, 219.
203. C.B. Reese, "Protective Groups in Organic Chemistry", (J.F.W. McOlmie, ed.), Plenum Press, London en New York, 1973, p. 121.
204. Y. Araki, Y. Hijioka, Y. Ishido en T. Sato, Carbohydr. Res., 1978, 64, 309.
205. H. Paulsen, K. Propp en J. Brüning, Chem. Ber., 1969, 102, 469.
206. S. Baker, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 827.
207. D.G. Lance, W.A. Szarek en J.K.N. Jones, Canad. J. Chem., 1969, 47, 2889.
208. R. Ahluwalia, S.J. Angyal en M.H. Randall, Carbohydr. Res., 1967, 4, 478.
209. S. Hanessian en E. Moralioglu, Canad. J. Chem., 1972, 50, 233.
210. E.J. Reist, R.R. Spencer, D.F. Calkins, B.R. Baker en L. Goodman, J. Org. Chem., 1965, 30, 2312.
211. R.W. Jeanlos en D.A. Jeanlos, J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 2579.
212. J.M. Williams en A.C. Richardson, Tetrahedron, 1967, 23, 1369.
213. R.B. Duff, J. Chem. Soc., 1957, 4730.
214. E.E. Lee en E.O'Brien, Carbohydr. Res., 1975, 41, 313.

215. E.E. Lee en J.O. Wood, Carbohydr. Res., 1979, 75, 317.
216. C.W. Holzapfel, J.M. Koekemoer en C.F. Marais, S. Afr. J. Chem., 1984, in druk en verwysings aangehaal; C.F. Marais, M.Sc.-verhandeling, RAU, 1981.
217. Y. Tsuda, Md. E. Haque en K. Yoshimoto, Chem. Pharm. Bull., 1983, 31, 1612 en verwysings aangehaal.
218. S. David, C. Pascard en M. Ceserio, Nouveau J. Chim., 1979, 3, 63.
219. R. Khan, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1976, 33, 236.
220. C.W. Holzapfel, J.M. Koekemoer, G.J. Kruger, C.F. Marais en J.A. Pretorius, S. Afr. J. Chem., 1982, 35, 80.
221. E. Pacsu en N. Ticharich, Ber., 1929, 62, 3008.
222. N.K. Kochetkov en H.I. Usov, Izu. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim., 1963, 7, 1243; Chemical Abstracts, 58, 6905b.
223. H. Zinner, G. Rembraz, H.W. Linke en C. Ulbricht, Chem. Ber., 1957, 90, 1761.

BEDANKINGS

My opregte dank aan almal wat bygedra het tot die voltooiing van hierdie verhandeling. In besonder wil ek graag die volgende persone en instansies bedank:

- * Prof. J.M. Koekemoer vir wat hy my gedurende hierdie jaar op die beste manier moontlik geleer het, sowel as vir sy ondersteunende hulp, leiding en geduld.
- * Prof. C.W. Holzapfel vir sy entoesiastiese belangstelling, ondersteuning en raad.
- * My ouers, broer, suster, ander familieleden en vriende vir hul aanmoediging, ondersteuning, liefde en opofferings gedurende my studiejare.
- * Mev. S. Vermaak vir die professionele tikwerk.
- * Almal in die Chemiedepartement vir die aangename atmosfeer en vriendskap.
- * Die WNNR en RAU vir finansiële ondersteuning.

---o0o0000---