

1984 047 329 01



HIERDIE EKSEMPLAAR MAG ONDER
GEEN OMSTANDIGHEDE UIT DIE

U.O.V.S. - BIBLIOTEK

198404732901220000019



PROFISSETINIDIENE: DIE EERSTE SINTESE VAN TETRAFLAVANOÏEDE:

BI- EN TRIFLAVANOÏEDE MET TERMINALE DIOLFUNKSIE

PROEFSKRIF VOORGELE TER VERVULLING VAN DIE VEREISTES

VIR DIE GRAAD

PH I L O S O P H I A E D O C T O R

in die Departement Chemie, Fakulteit Natuurwetenskappe
van die Universiteit van die Oranje-Vrystaat

deur

DESMOND AUSTIN YOUNG

Promotor: Prof. D.G. Roux

Medepromotor: Prof. D. Ferreira

Januarie 1984

DANKBETUIGINGS

Hiermee wens ek my opregte dank en waardering te betuig
aan :

Proff. D.G. Roux en D. Ferreira as promotor en medepromo=
tor onderskeidelik vir hul bekwame en waardevolle leiding,
opbouende kritiek, belangstelling en bereidwillige hulp
tydens hierdie ondersoek;

Dr. E.V. Brandt vir afname en hulp met ^{13}C kmr-spektra;

Dr. W.E. Hull, Bruker-Physik AG, Rheinstetten, Wes-Duits=
land vir afname van 500 MHz kmr-spektra;

Dr. J.M. Steyn, Departement Farmakologie, UOVS, vir af=
name van massaspektra;

Personeel en mede-nagraadse studente vir die aangename
gees van samewerking;

Die Suid-Afrikaanse Wattelbasnywerheid vir finansiële onder=
steuning;

Mev. C. Greeff vir haar bekwame tikwerk;

My moeder, skoonouers en familie vir hul belangstelling
en aanmoediging en in besonder Esmé, vir haar hulp, opoffe=
ring, belangstelling en aanmoediging tydens die voorberei=
ding van hierdie werk.

D.Y.

INHOUDSOPGAWE

| | Bladsy |
|--|--------|
| <u>SAMEVATTING</u> | (i) |
| <u>LITERATUUROORSIG</u> | |
| Inleiding | 1 |
| 1. Sintese van Flavanoïede | 2 |
| 1.1 Suurgekataliseerde kondensasie van flavan-3,4-diole met flavan-3-ole | 2 |
| 1.2 Knoonmetied intermediêre tydens flavanoïedsintese | 8 |
| 2. Elektron digthede | 12 |
| 3. ^{13}C kmr van flavanoïede | 18 |
| 4. Lineêre en angulêre oligomeer tanniene | 30 |
| <u>BESPREKING</u> | |
| Inleiding | 34 |
| Afkortings | 36 |
| 5. Isolاسie en sintese van dioksaan-gekoppelde profisetinidiene | 38 |
| 5.1 Isolاسie van dibenso- α -pirone | 38 |
| 5.2 Isolاسie van [3,4':3',4]-0,0-gekoppelde profisetinidien (<u>108</u>) | 40 |
| 5.3 Sintese van 0,0-gekoppelde profisetinidiene | |
| 5.3.1 Dioksulaantipe verbindings | 42 |
| 5.3.2 0,0-gekoppelde profisetinidiene | |
| a) Dimeriese 0,0-gekoppelde profisetinidiene | 44 |

INHOUDSOPGAWE (vervolg)

| | | |
|----------|--|----|
| b) | Trimeriese O,O-gekoppelde pro- fisetinidiene | 47 |
| 6. | Flobafeenvorming | 50 |
| 7. | Suurgekataliseerde koppeling van (+)-katesjien en (-)-fisetinidol aan (+)-mollisacacidien en derivate van (+)-mollisacacidien | |
| 7.1 | Koppeling van (+)-katesjien aan (+)-mulli- sacacidien | 57 |
| 7.2 | Koppeling van (+)-katesjien aan tri-O- metiel-(+)-mollisacacidiendiasetaat | 60 |
| 7.3 | Koppeling van (-)-fisetinidol (32a) aan tri-O-metiel-(+)-mollisacacidien | 64 |
| 8. | Sintese van lineêre tetraflavanoïede | 67 |
| 9. | Sintese van lineêre triflavanoïede | 71 |
| 10. | Isolasie van tetraflavanoïede uit <i>A. mearn- sii</i> | 78 |
| 11. | Sintese van angulêre tetraflavanoïede | |
| 11.1 | Inleiding | 86 |
| 11.2 | [4,6]-Bi-(-)-fisetinidol-[4,8]-(-)- fisetinidol-tetraflavanoïede | 89 |
| 11.3 | [4,8]-Bi-(-)-fisetinidol-[4,6]-(-)- fisetinidol-tetraflavanoïede | 92 |
| 11.3.1 | Koppeling van 3,4- <i>cis</i> :3,4- <i>cis</i> - metieletertriasetaat-(-)- fisetinidol-(+)-mollisaca- cidiën biflavanoïed (122c) met [4,6]-(-)-fisetinidol- (+)-katesjien biflavanoïede | 93 |
| 11.3.2 | Reaksie van tri-O-metiel-(+)- mollisacacidiën met [4,8]-ge- koppelde (-)-fisetinidol-(+)- katesjien biflavanoïede | 96 |
| 11.3.2.1 | Kondensasie met [4,8]-3,4- <i>cis</i> - (-)-fisetinidol-(+)-katesjien- biflavanoïed (10a) | 96 |

INHOUDSOPGAVE (vervolg)

| | |
|--|-----|
| 11.3.2.2 | |
| Kondensasie met [4,8]-3,4- <i>trans</i> -(-)-fisetinidol-(+)-katesjienbi-flavanoïed (9a) | 99 |
| 12. ^{13}C KMR van profisetinidiene | 103 |

EKSPERIMENTEEL

| | |
|--|-----|
| 13. Standaard eksperimentele metodes | 110 |
| 14. Isolاسie van metaboliete uit <i>A. mearnsii</i> | 114 |
| 15. Isolاسie van 'n dioksaan en dibenso- α -pirone uit <i>A. mearnsii</i> | 115 |
| 16. Sintese van heksametiesel [3,4':3',4]-0,0-gekoppelde profisetinidiene | 118 |
| 17. Flobafeenvorming | 124 |
| 18. Koppeling van (+)-katesjien aan (+)-mollisacaciden | 128 |
| 19. Koppeling van (+)-katesjien aan tri-0-metiesel-(+)-mollisacacidiendiasetaat | 131 |
| 20. Koppeling van (-)-fisetinidol aan tri-0-metiesel-(+)-mollisacaciden | 132 |
| 21. Sintese van lineêre tetraflavanoïede | 134 |
| 22. Sintese van lineêre triflavanoïede | 137 |
| 23. Isolاسie van tetraflavanoïede uit <i>A. mearnsii</i> | 140 |
| 24. Sintese van 'angulêre' tetraflavanoïede | 143 |

MASSASPEKTROMETRIE

KERNMAGNETIESE RESONANSSPEKTROMETRIE

SIRKULËRE DICHROÏSME

BIBLIOGRAFIE

ERRATA

-----oo0oo-----

SAMEVATTING

Chemici in die flavanoïedveld leun swaar op spektroskopiese metodes ter ontrafeling van die komplekse strukture van bi- en hoëre flavanoïede. Die kragtigste van hierdie tegnieke naamlik ultra-hoë resolusie ^1H en ^{13}C kmr-spektrometrie gaan egter mank aan sekere inherente tekortkomings op veral die tetraflavanoïedvlak vanweë veral die abnormale hoë temperatuurvereiistes ($>200^\circ\text{C}$) om vinnige rotasie om die onderskeie interflavanoïedbindings en aldus skerpgedefinieerde spektra te induseer. Hierdie probleme het die behoefte aan sintetiese toegang tot oligomeriese tanniene beklemtoon en verteenwoordig hierdie studie dus primêr 'n ekskursie ten opsigte van die bepaling van koppelingsvolgorde en stereochemie van tetraflavanoïede deur middel van sintese.

'n Herondersoek van die komplekse fenoliese mengsel van die kernhout van *A. mearnsii* het verskeie 'nuwe' produkte gelewer. 'n Pienk band vanaf sellulose kolomme (lae mobiliteit met water as eluant) het onder andere 'n nuwe dioksaantipe bifisetinidol met 2,3-*trans*-3,4-*trans*:2,3-*trans*-3,4-*cis* stereochemie gelewer. Sintese van die dioksaantipe biflavanoïed is vanaf tri-O-metiel-(+)-mol-lisacacidien met BF_3 as katalisator uitgevoer. Die sintese het, benewens die genoemde isomeer, die bekende

(ii)

3,4-alles-*cis* dioksaan biflavanoïed as hoofproduk gelewer tesame met 'n 2,3-*cis*-3,4-*cis*:2,3-*trans*-3,4-*cis* analoog en twee [4,6]-C-C-gekoppelde triflavanoïed dioksane waarvan die stereochemie van die 6-flavaniëleenhede as 3,4-*trans* en 3,4-*cis* onderskeidelik bepaal is. Uit dieselfde fraksie is 'n nuwe 3,8,9-trihidroksidibenso- α -piroon, 3,9,10-trihidroksidibenso- α -piroon en 'n komplekse dibenso- α -piroon identies aan dié uit *Umtiza listerana* vir die eerste keer uit *A. mearnsii* verkry. Die isolasie van laasgenoemde reeks verbindings beklemtoon opnuut die kompleksiteit van die metaboliese poel van *Acacia mearnsii*.

Om insae te kry in sommige aspekte van die meganisme van flobafeenvorming, is die [4,8]-3,4-*trans*(-)-fisetinidol-(+)-katesjien biflavanoïed in asynsuur/monochloorasynsuur/etanol vir 24 uur onder stikstof gerefluks. Bewyse vir splyting van die interflavanoïedbinding is verkry deur isolasie van(+)-katesjien, [4,6]-*trans*- en *cis*-biflavanoïede (1,3-flavanielmigrasie) en twee angulêre triflavanoïede. Hierdie produkte word vergesél deur twee verbindings waarin die heterosikliese ring van die (-)-fisetinidoleenheid herrangskikking ondergaan het. Herrangskikking vind plaas deur aanval van O₇ van die (+)-katesjieneenheid op C₂ van die O-geprotoneerde C-ring om verbindings van beide retensie en inversie van konfigurasie op die betrokke

(iii)

koolstof te lewer. Hierdie herrangskikking het effektief die 'vrystelling' van die resorsinol A-ring van die (-)-fisetinidoleenheid tot gevolg met gepaardgaande verhoogde nukleofiliteit en aldus verhoogde dryfkrag vir kondensasie na onoplosbare en hoogsgekondenseerde tanniene (ekwivalent van flobafeenvorming).

'n Noukeurige herondersoek na die kondensasiereaksie van (+)-katesjien met (+)-mollisacacidien het al vier moontlike isomere gelewer wat die vermoede bevestig dat die [4,6]-*cis* produk in 'n vorige ondersoek oor die hoof gesien is. ^1H kmr (80MHz) spektra ($\delta\text{DMSO } 150^\circ\text{C}$) het spesifieke diagnostiese patrone aangedui, naamlik dat $\Delta\delta_{\text{H}_2-\text{H}_3}$ vir die F-ring (+)-katesjieneenheid) groot is (0.61) vir [4,8]-*cis* koppeling en klein (0.14) vir [4,8]-*trans* koppeling. Uitbreiding hiervan na die angulêre triflavanoïede uit *A. mearnsii* bevestig hierdie waarneming en dui daarop dat soortgelyke parameters ook vir hoër oligomere geldig is.

Reaksie van (+)-katesjien met die vryfenoliese triflavanoïed fraksie uit *A. mearnsii* het drie produkte gelewer waarvan twee [4,6] en [4,8]-gekoppel, in ooreenstemming is met verwagte strukture gebaseer op 3,4-*cis*:3,4-*trans*:3,4-*trans*-stereochemie van die diol triflavanoïed. Die derde produk dui daarop dat 'n tweede diol triflavanoïed met 'n 3,4-*trans*:3,4-*trans*-interflavanoïed stereochemie

waarskynlik in bogenoemde fraksie teenwoordig is. Weens gebrek aan materiaal kon die struktuur van die kondensasie produkte egter slegs gedeeltelik bepaal word.

Om as modelle te dien vir hoër oligomere, is (+)-katesjien aan die diolbiflavanoïede gekoppel. Dit is opmerklik dat 3,4-*cis* interflavanoïed stereochemie van die diolbiflavanoïede uitsluitlik 3,4-*trans* aansluiting met (+)-katesjien en 3,4-*trans* interflavanoïed stereochemie, 3,4-*cis* aansluiting tot gevolg gehad het. Hierdie waarneming kan slegs gedeeltelik verklaar word aan die hand van die rigtende invloed deur die A-ring van die [6]-flavanieleenheid op koppeling van (+)-katesjien aan die elektrofiele C₄-sentrum.

Struktuurbevestiging van tetraflavanoïede uit *A. mearnsii* het tekortkominge in kmr-tegnieke blootgelê, aangesien die koppelingspunt van die bifisetinidoleenheid aan die ten volle gesubstitueerde A-ring van die (+)-katesjien-eenheid nie bepaal kan word nie en vanweë die hoë temperatuurvereistes om vinnige rotasie en dus 'skerp' kmr-spektra te bewerkstellig. Sintese van tetraflavanoïede is dus aangepak om die strukture van die geïsoleerde analoë te bepaal. Toegerus met kennis van stereochemie *via* sintese, kon 80MHz kmr sinvol benut word om karakteristieke kmr-patrone te identifiseer en sodoende redelik volledig kmr-interpretasie moontlik te maak.

(v)

SD-spektra van die meerderheid van die hoëre oligomere het getoon dat die stereochemie van die koppelingspunt aan (+)-katesjien in die lineêre tri- en tetraflavanoïede die teken van die lae golflengte hoë-intensiteit Cotton-effek bepaal. Vir meeste van die 'angulêre' tetraflavanoïede het dit geblyk dat die stereochemie van die C₈ koppelingspunt van (+)-katesjien soortgelyk die teken van die Cotton-effek bepaal. Hoewel normale koppelingskonstantes waargeneem word, is uitsonderings egter verkry wat daarop wys dat die SD-metode met huidige korrelasies nie op hoër oligomeriese vlak met dieselfde vertroue as op biflavanoïed vlak toegepas kan word nie.

¹³C kmr-spektrometrie van sommige profisetinidiene dui daarop dat C₄-kwasi-*aksiale*-(3,4-*cis*)-flavanielgroepe 'n γ skermende effek op C₂ relatief ten opsigte van die ongesubstitueerde koolstof uitoefen, terwyl C₄-kwasi-*ekwatoriale* groepe 'n γ ontskermende effek uitoefen.

Op die vryfenoliese (-)-fisetinidol-(+)-katesjien profisetinidiene kan die koppelingspunt aan (+)-katesjien afgelei word. Koppeling aan 'n spesifieke koolstof het ontskerming van daardie koolstof tot gevolg met 3,4-*trans* stereochemie wat 'n groter mate van ontskerming as in die geval van die 3,4-*cis* analoog veroorsaak. Op die metiel-eterdiasetaatvlak word ¹³C kmr-spektra egter ook gekompliseer deur beperking op rotasie om die interflavanoïed=

(vi)

binding en word studies by verhoogde temperatuur benodig
alvorens sinvolle interpretasie en ekstrapolering na
hoër oligomere moontlik is.

LITERATUUROORSIG

INLEIDING

Alhoewel navorsing op flavanoïede die afgelope aantal jare redelike momentum verkry het as gevolg van veral hoër magneetveld kmr en ander fisiese metodes soos sirkulêre dichroïsme, bestaan daar steeds verskille betreffende die biosintetiese aspekte. In hierdie oorsig word gepoog om die verskillende *in vitro* sintetiese metodes te evalueer sowel as om verklarings, veral ten opsigte van koppelingsposisie, te maak. Verder word gelet op die ontwikkeling van ^{13}C kmr op die flavaanskelet om struktuur en stereochemiese toeseggings moontlik te maak.

HOOFSTUK 1

1. SINTESE VAN FLAVANOÏEDE

Twee voorstelle is gemaak om die biosintetiese vorming van interflavanoïedbindings te verklaar, naamlik

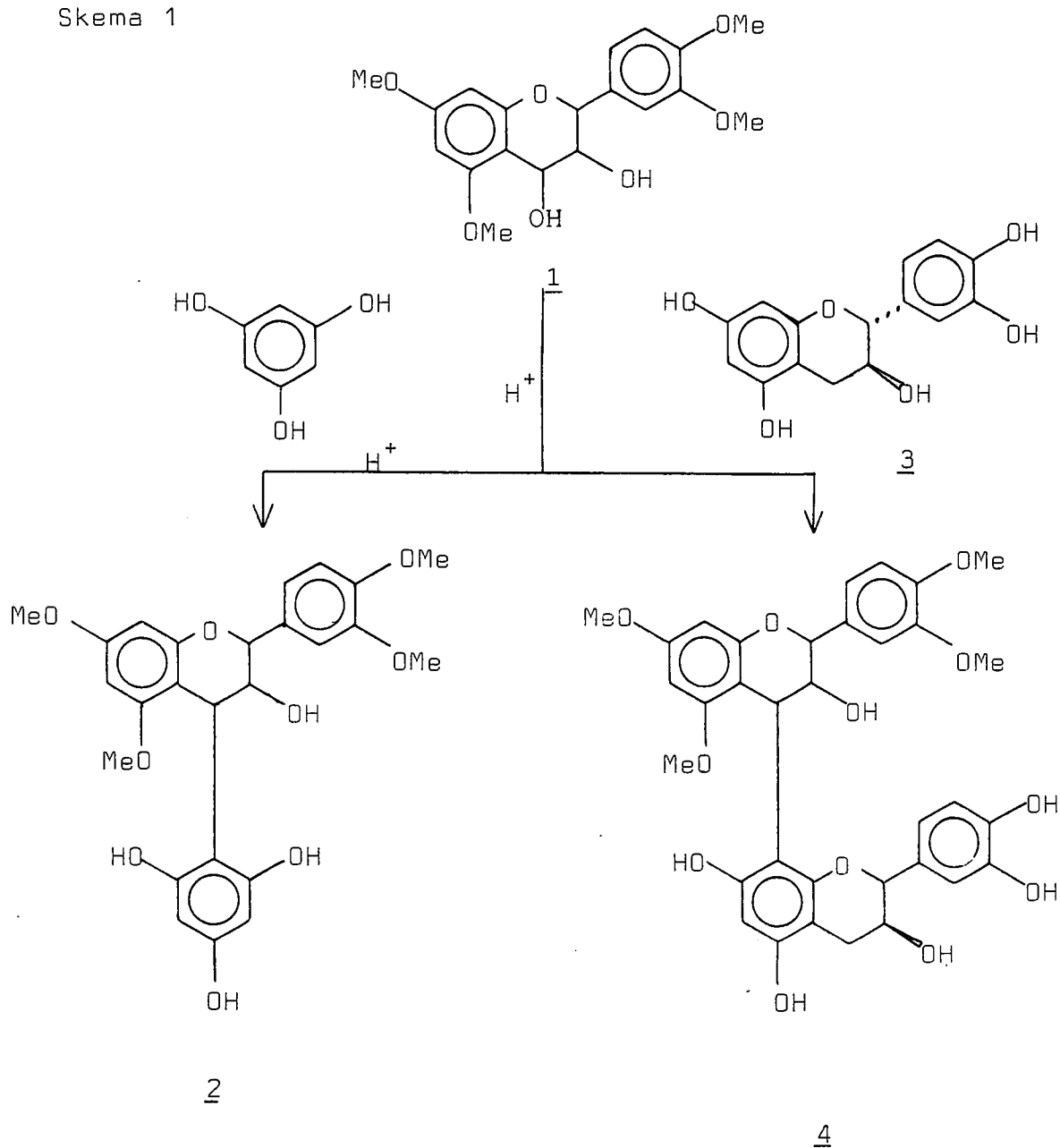
- i) suurgekataliseerde kondensasie tussen fenoliese flavan-3,4-diol en flavan-3-ol voorlopers¹⁻⁶ en
- ii) oksidatiewe kondensasie van flavan-3-ole^{7,8}

1.1 Suurgekataliseerde kondensasie van flavan-3,4-diole met flavan-3-ole

Die eerste sintese van 'n 4-arielflavan-3-ol (2) en 'n C₄-C₈-gekoppelde prosianidien (4) gebaseer op nukleofiele aanval op 'n intermediêre C₄-karbeniumioon-tipe, is reeds in 1966 uitgevoer¹ (Skema 1).

Na die isolasie en gedeeltelike struktuuropklaring met behulp van kmr en massaspektrometrie (ms) van prosianidene¹¹⁻¹⁵, het Haslam *et al.*¹⁶ 'n elegante metode vir struktuurbevestiging, met toluen- α -tiol as splytingsreagens, ontwikkel. As 'n biflavanoïed, byvoorbeeld 5, in asynsuur/etanol gerefluks word, word die biflavanoïed gesplyt om (+)-katesjien (3) en 'n C₄-tiobensieleter (7) te lewer. Laasgenoemde ontstaan deur reaksie van die vormende C₄-karbeniumioon (6) met toluen- α -tiol (Skema 2).

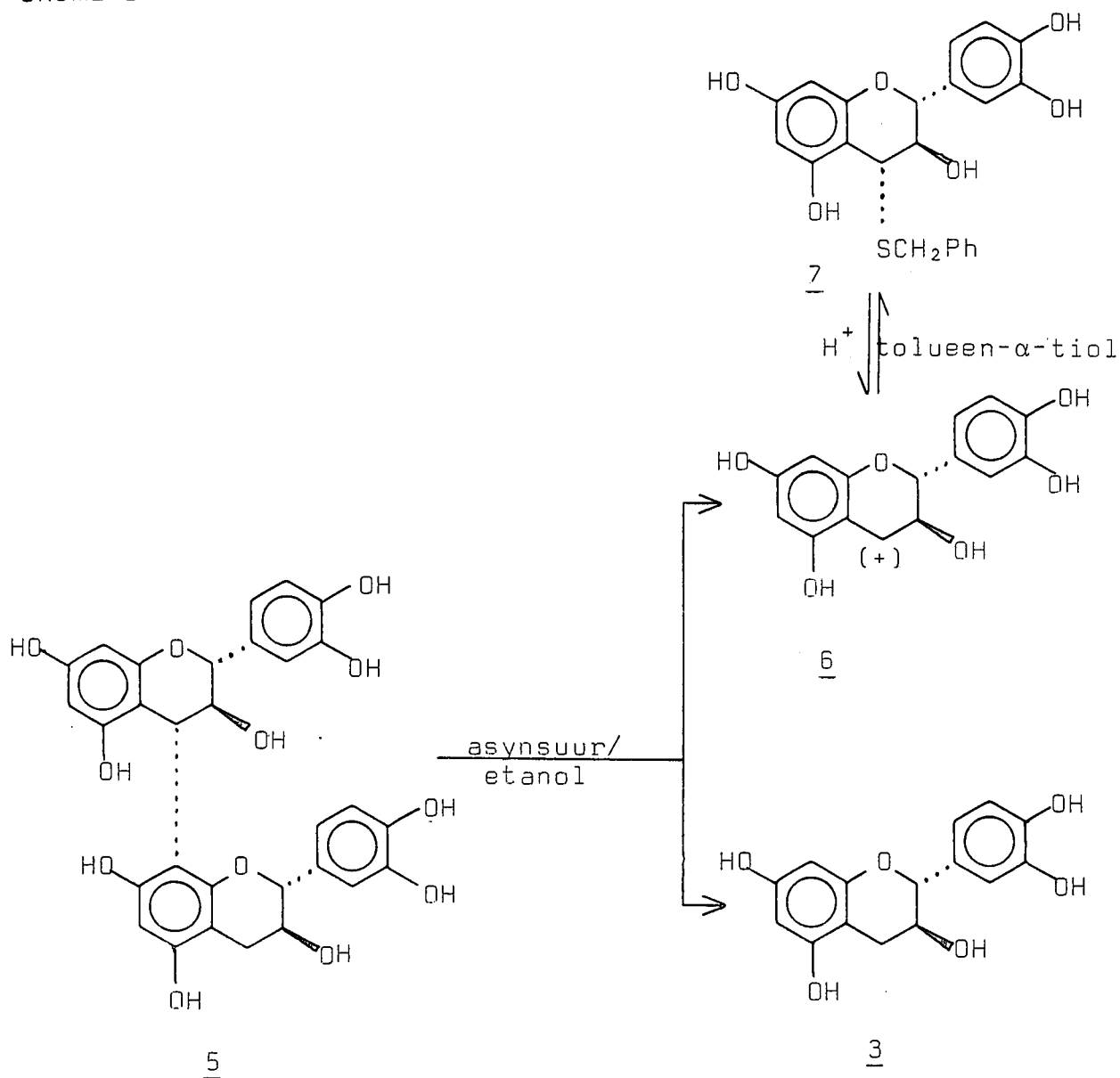
Skema 1



Deur gebruik te maak van hierdie potensieële karbeniumioon, is 'n reeks biflavanoïede gesintetiseer. Hierdie metode het egter die nadeel dat genoegsame gekondenseerde prosia= nidiene met korrekte absolute stereochemie beskikbaar moet wees. Probleme ontstaan met fisetinidol-tipe analoë, aangesien die opbrengste dramaties verlaag word tydens splyting,

vermoedelik weens die feit dat die interflavanoïedbinding moeiliker gesplyt word¹⁸ vanweë verlaagde stabilisering van die vormende karbeniumioon deur die laer geoksigeneerde A-ring.

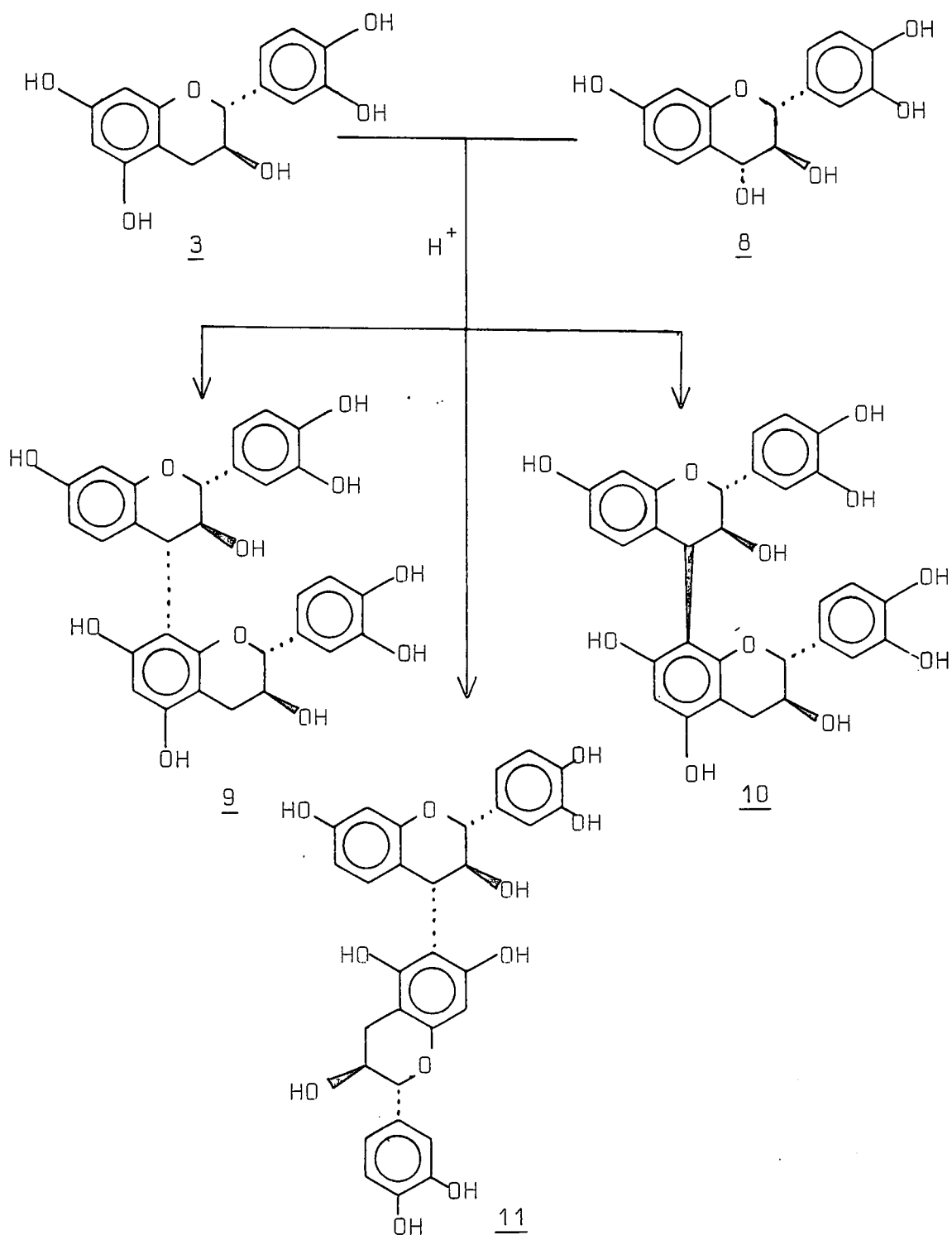
Skema 2

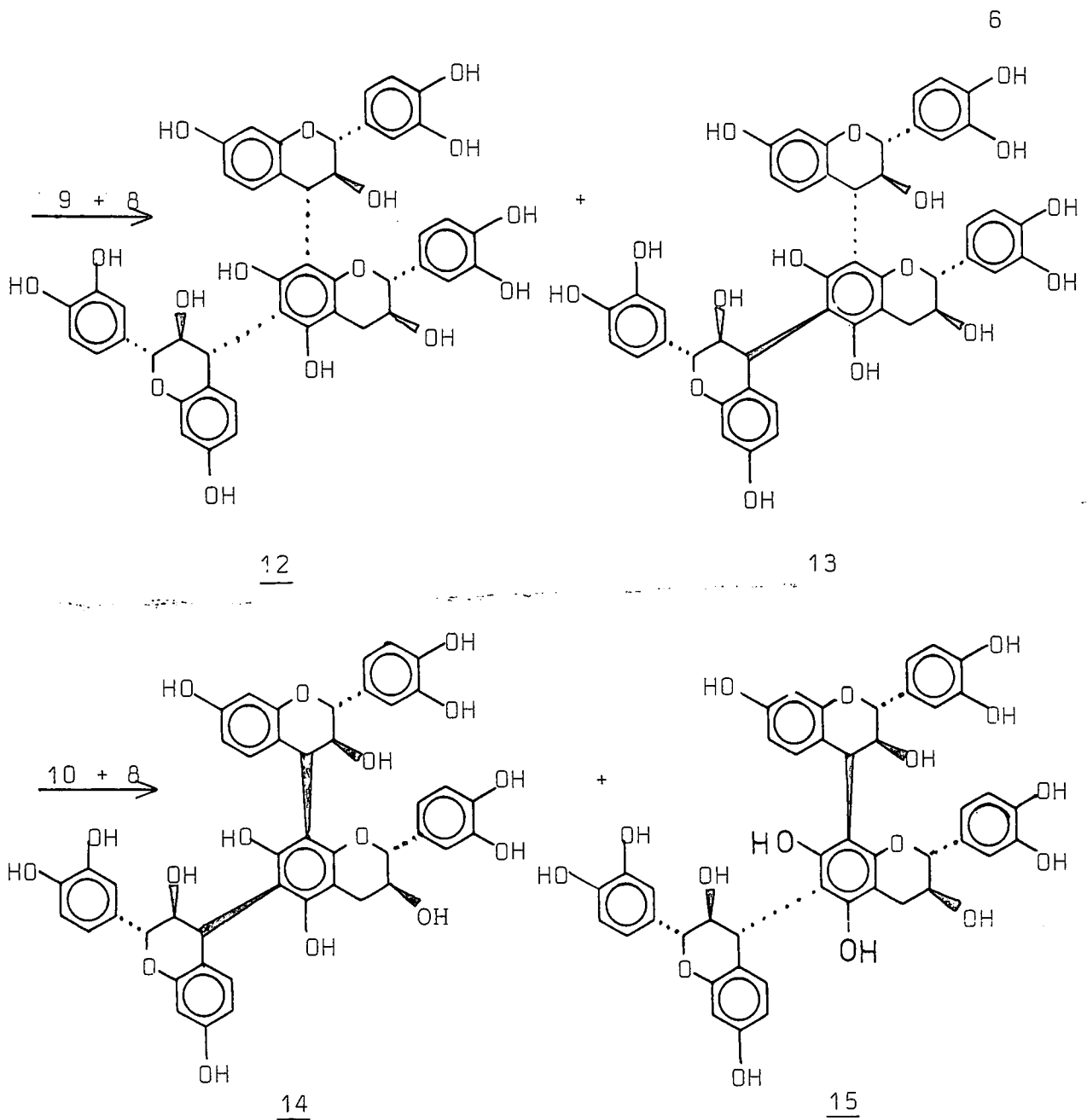


Die beskikbaarheid van monomeriese flavan-3,4-¹⁹⁻²², dime-
riese-flavan-3,4-diole²³ en 'n trimeriese flavan-3,4-diol²⁴,
het hierdie probleem grootliks oorbrug. Koppeling van

byvoorbeeld (+)-katesjien (3) aan (+)-mollisacacidien (8) is onder milde suurkondisies (0.1N HCl) by kamertemperatuur uitgevoer om 'n reeks [4,8] en [4,6]-gekoppelde biflavanoïede²⁵ (9-11) en angulêre triflavanoïede¹⁷ (12-15) te lewer (Skema 3).

Skema 3

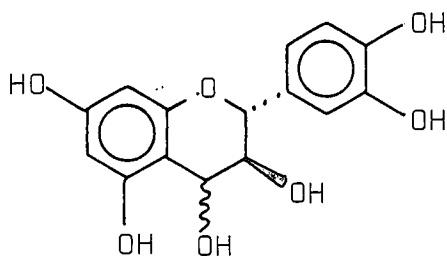
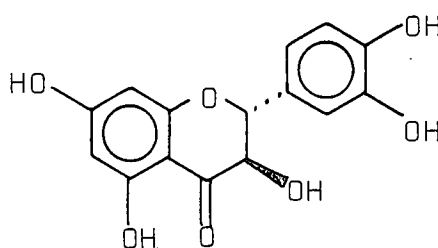




Leukosianidien (16) is nog nooit uit natuurlike bronne geïsoleer om as bewys te dien dat flavan-3,4-diole ook die basiese voorloper tydens die biosintese van prosianidien is nie.

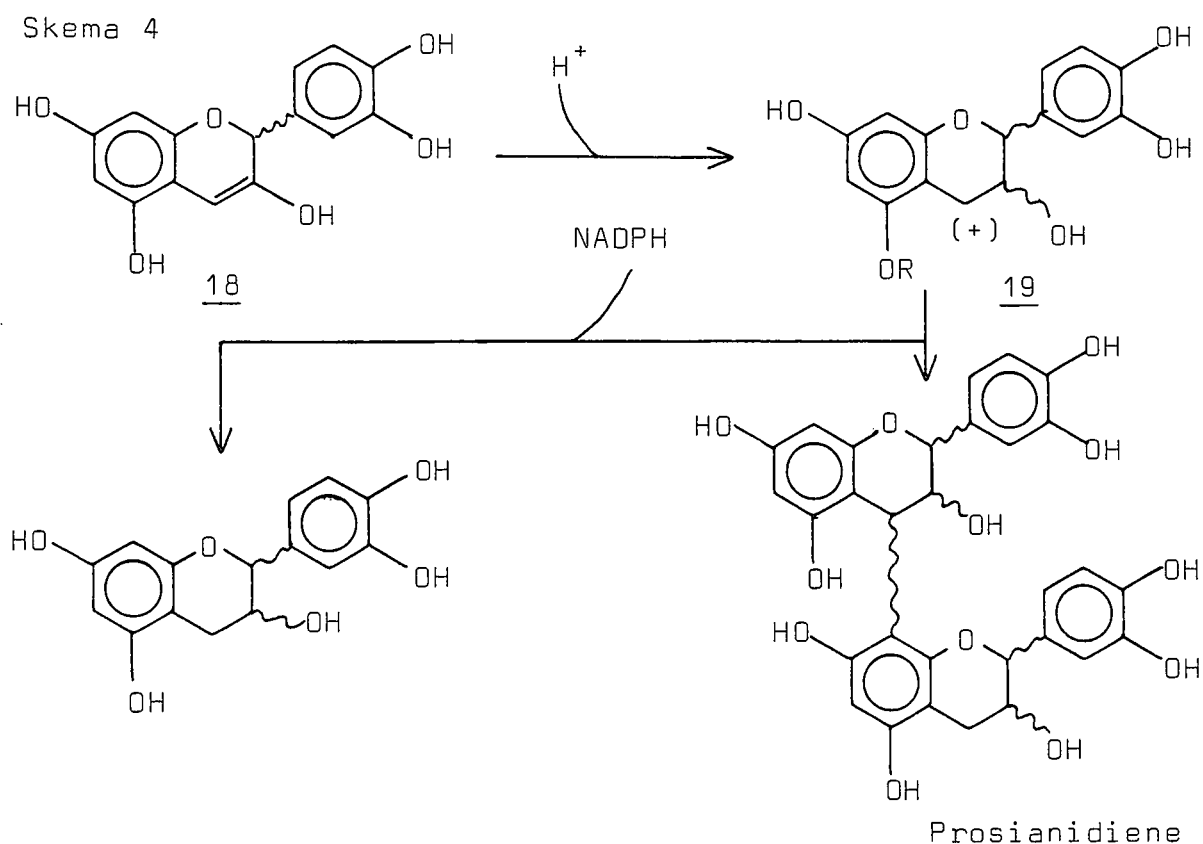
Leukosianidien kan egter berei word deur reduksie van (+)-taksifolin (17) met NaBH_4 ²⁶ om na aansuring met 'n geskik=

te flavan-3-ol te reageer. Deur 17 eers te metileer en dan te reduseer, het Porter en Foo²⁷ die flavan-3,4-diol geïsoleer en die stereochemie as 2,3-*trans*:3,4-*trans* bepaal. Aangesien kondensasiereaksies suksesvol met tri-O-metiel-(+)-mollisacacidien uitgevoer is²⁸, kan die leukosianidien=metieleter dus benut word om die prosianidien te sintetiseer. Die gepaardgaande deaktivering van die A-ring deur metilering behoort dus die tempo waarmee die C₄-karbeniumioon gevorm word te inhibeer en aldus selfkondensasie tot 'n groot mate te beperk.

1617

Biosinteties²⁹⁻³¹ is dit voorgestel dat 'n karbeniumioon (19) vanaf 'n flav-3-een (18) vorm om as voorloper te dien vir die gekondenseerde tanniene (Skema 4).

Flav-3-ene is egter nog nooit geïsoleer nie. Vorming van 18 moet noodwendig vanaf flavan-3,4-diole geskied. Verder moet gelet word dat 18 in teenwoordigheid van suur (plant sap) sianidien sal vorm.

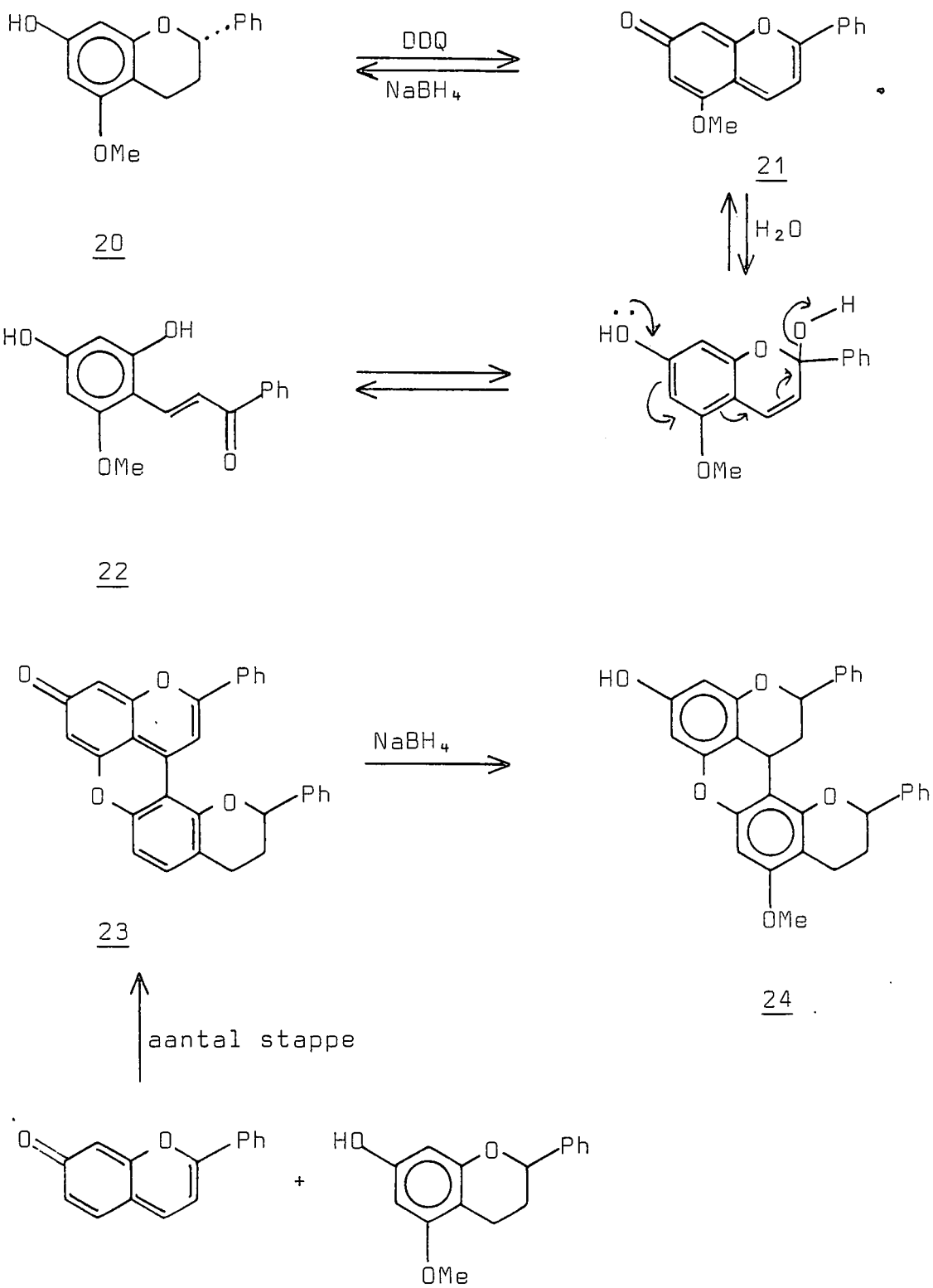


1.2 Kinoonmetied intermediêre tydens flavanoïed=sintese

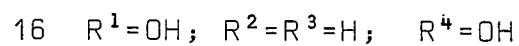
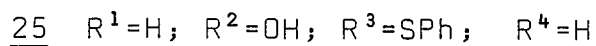
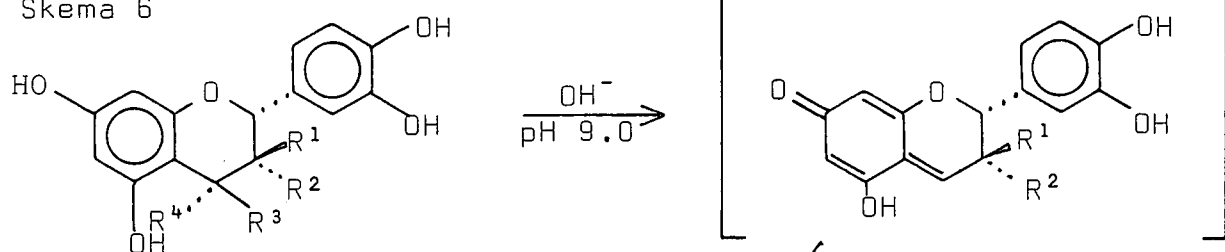
Isolasie van sintetiese kinoonmetiede³² en verwante verbindings (20-23) het die idee laat ontstaan dat verbindings van tipe 23 deur die reaksie tussen 'n kinoonmetied en 'n flavaan (Skema 5) gevorm word, soos vroeër deur Dean³³ voorgestel.

Hemmingway⁸ het voorgestel dat dit moontlik is om prosianidiene biosinteties deur 'n kinoonmetied intermediêr te verkry. Om hierdie stelling te staaf is suur en basis gekataliseerde reaksies van flavaniëlderivate met goeie C₄ verlatende groepe vergelyk (Skema 6).

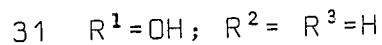
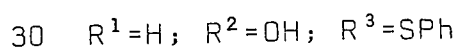
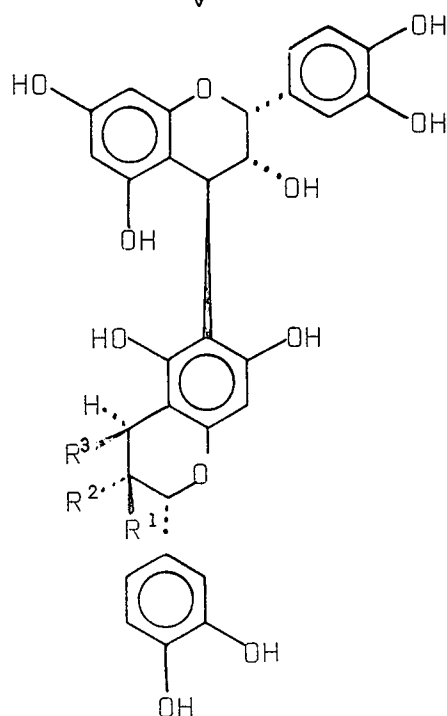
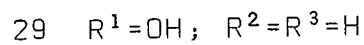
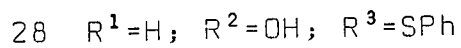
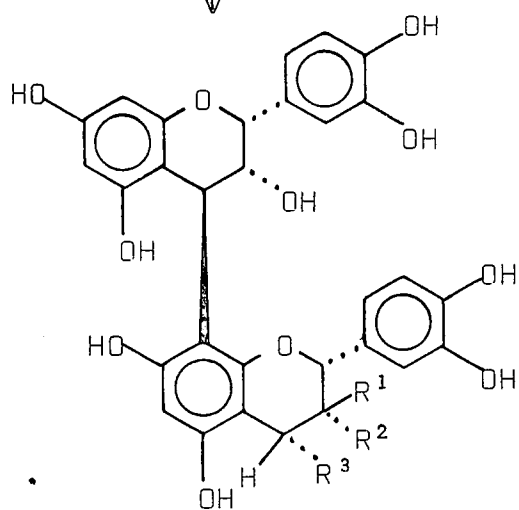
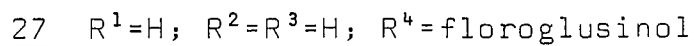
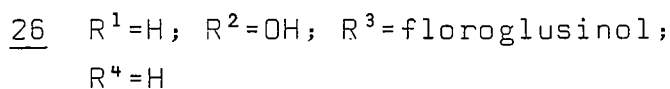
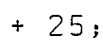
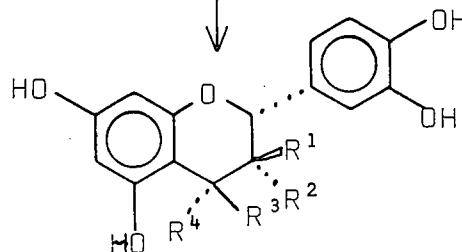
Skema 5



Skema 6



floroglusinol



Epikatesjien-(4 β)-fenielsulfied (25) [3,4-*trans*] het na 30 minute by kamertemperatuur en pH 9.0 28 en 30 te-
same met polimeriese materiaal gelewer terwyl by pH 3.0
daar na 8 uur geen kondensasieprodukte gevorm het nie.
Leukosianidien (16) het by pH 9.0 vinniger as by pH 3.0
polimerisasie ondergaan. Reaksie van 16 en 25 met
floroglusinol het ook vinniger by pH 9.0 as pH 3.0 verloop.
Die biflavanoïede 29 en 31 het geen reaksie na 'n
aantal uur by pH 9.0 met floroglusinol getoon nie, wat 'n
aanduiding is dat die 'onderste' flavanieleenheid nie 'n
goeie verlatende groep is nie. Aangesien die 'onderste'
floroglusinol A-ring met dieselfde gemak as die boonste
A-ring ioniseer, word die interflavanoïedbinding gestabili-
seer met gevolglike inhibering van kinoonmetiedvorming.
Die gevormde biflavanoïede kan dus verder met 'n kinoonme-
tied reageer om hoër oligomere te vorm.

Dit is egter te betwyfel dat prosianidiene biogeneties vol-
gens hierdie meganisme sal ontstaan, aangesien die pH van
plant sap neig om suur te wees.

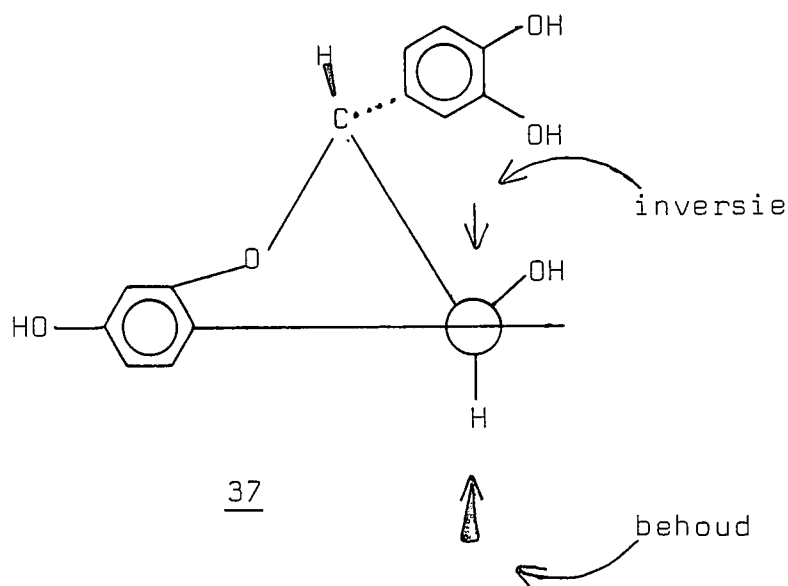
-----ooOoo-----

HOOFSTUK 2

ELEKTRON DICHTEDE

Die reaksie tussen (+)-mollisacacidien (8) en (+)-katesjien (3) verloop stereoselektief²⁵ om [4,8]-*trans* (9), [4,8]-*cis* (10) en [4,6]-*trans* (11) biflavanoïede (sien bladsy 5 hoofstuk 1) in die verhouding 5:3:1 onderskeidelik te lewer. Hierteenoor is die reaksieverloop tussen (+)-mollisacacidien (8) en (-)-fisetinidol (32) (Skema 7) regiospesifiek ten opsigte van die C₆-posisie van (-)-fisetinidol en stereoselektief om die [4,6]-alles *trans* (33) en [4,6]-3,4-*cis* (34) dimere in die verhouding 1.4:1 te lewer. Herhaling van laasgenoemde reaksie³⁴ het die twee biflavanoïede, 'n triflavanoïed (35) en 'n tetraflavanoïed (36) in die verhouding 1.5:7:5:2 gelewer. Vorming van hierdie tetraflavanoïed verteenwoordig ook die eerste koppeling aan die C₈-posisie van 'n flavan-3-ol met 'n resorsinol A-ring.

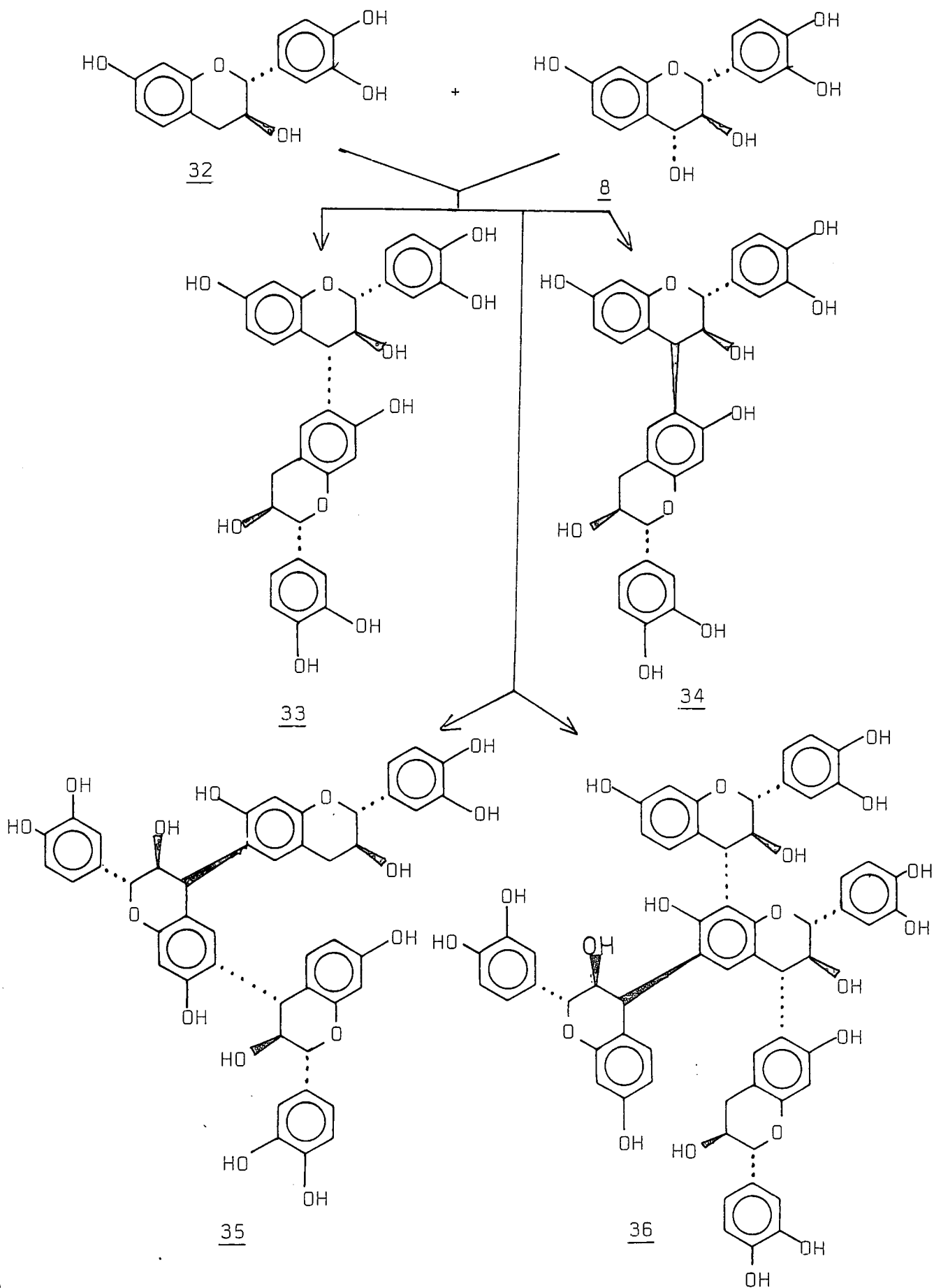
Die stereoselektiewe verloop van die eerste reaksie²⁵ is aan die hand van steriese verhinderings verklaar. Die groter verhouding van *trans* tot *cis* produkte (ca. 2:1) kan maklik aan die hand van onderstaande voorstelling (37) verklaar word waar preferensiële aanval vanaf die mins verhinderde kant die 3,4-*trans* produk lewer.



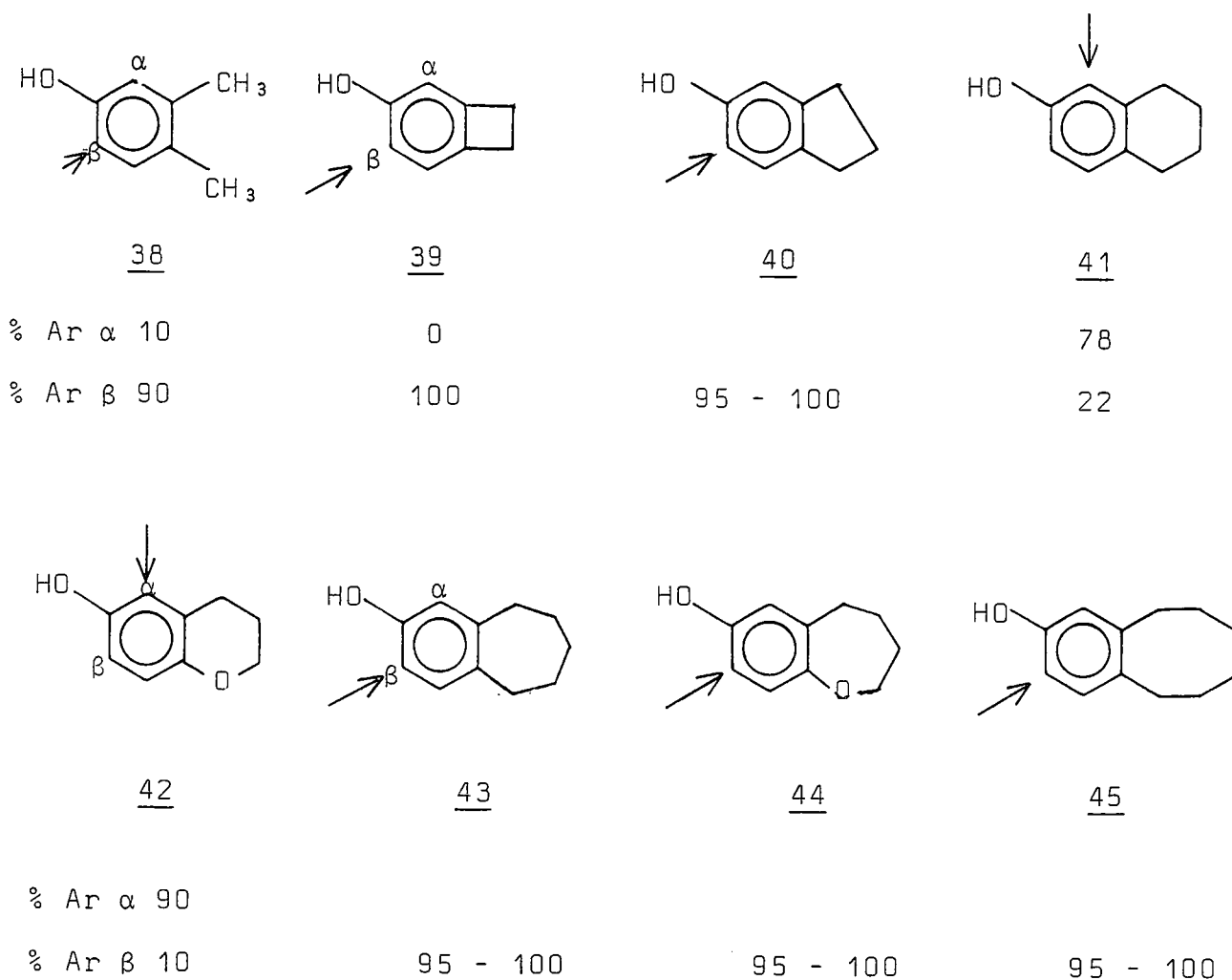
Die vorming van groter hoeveelheid [4,8]gekoppelde produkte teenoor [4,6]gekoppelde produkte (ca. 8:1) is aan die groter toeganklikheid van die C₈-posisie van (+)-katesjien toege=skryf. Hierdie verklaring is egter oppervlakkig en vol leemtes, aangesien (volgens modelle) [4,8]*cis* gekoppelde dimere steries moeiliker behoort te vorm as [4,6]*trans* ana=loë. Op soortgelyke wyse kan die aanname dat die C₆-posisie van (-) fisetinidol meer toeganklik as die 8-po=sisie is, verklaar waarom [4,8]gekoppelde bi- en triflavan=noïede met resorsinol A-ringe nie sinteties toeganklik is nie.

Tydens die bestudering van die invloed van 'n nie-aromatiese ring op die bromineringspatroon van die aromatiese ring³⁵, is gevind dat die "grootte" van die nie-aromatiese ring, die substitusiepatroon beïnvloed (Skema 8).

Skema 7

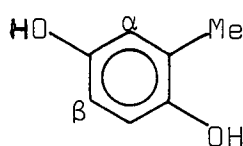


Skema 8 Brominering van 3,4-dimetielfenol en verwante fenole

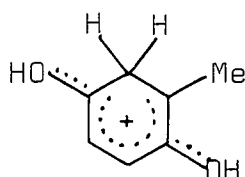


Die grootte van die ring sowel as die substituentte het dus 'n rigtende invloed op die reaksies. Tydens bepaling van reaksiesnelheidskonstantes, is gevind dat die suurstofbevattende 6-lid ring (42), α -substitusie dramaties, in vergelyking met 41, versnel. Toepassing van Hückel berekenings

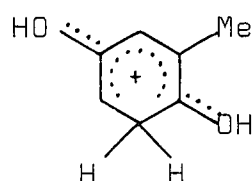
op 46, om die energie van die π -sisteme 47 en 48 te bepaal³⁶, het egter getoon dat substitusie eerder by die β -posisie sal plaasvind.



(46)



(47)



(48)

Berekening van die elektrondigtheid³⁷ van (+)-katesjien en (-)-epikatesjien, het getoon dat die C₆-posisie 'n groter nukleofiele karakter behoort te hê. In 'n onlangse studie het Elliot³⁸ *et al.* die "frontier orbital theory" van Fukui³⁹, benut. Hierdie teorie aanvaar dat substitusie=reaksies in die gebied van hoogste elektrondigtheid van die grensorbitale ('frontier orbitals'), wat volgens reaksietipe gedefinieer word, sal plaasvind. Voordat elektrofiele reaksies plaasvind, word die hoogste besette molekulêre orbitaal (HOMO), voor nukleofiele reaksie die laagste onbesette molekulêre orbitaal (LUMO) en voor vryradikale reaksie beide die HOMO en LUMO orbitale in berekening gebring. As die verskil tussen die HOMO en NHOMO ('Next highest molecular orbital') klein is (< 94.5kJ/mol), moet die NHOMO orbitaal om die grens elektron populasie tydens elektrofiele reaksies te bepaal, ook in berekening gebring

word³⁸.

Vir (+)-katesjien is die verskil tussen die HOMO en NHOMO orbitale 38.1kJ/mol. Berekening van die grenselektron=
digthede³⁷ kon egter nie 'n bevredigende antwoord verskaf
nie. As die som van die kwadrate van die orbitaalkoëffi=
siënte van die HOMO en NHOMO orbitale vir die C₆ en C₈-
posisies egter bepaal word, is gevind dat beide die HOMO
en NHOMO waardes hoër vir C₈ as vir C₆ was. Vir die C₈-
posisie van (+)-katesjien was die waardes van die som van
die kwadrate van die orbitaalkoëffisiënte 0.0037 en 0.0944
vir die HOMO en NHOMO onderskeidelik. Vir die C₆ - posisie
was die waardes 0.0015 en 0.0401 onderskeidelik.

Vanaf bostaande resultate kon die stelling gemaak word dat
die C₈ - posisie van (+)-katesjien 'n hoër nukleofiele karak=
ter as die C₆ - posisie besit. Soortgelyke resultate is
vir (-)-epikatesjien verkry. Ongelukkig is dieselfde be=
palings op (-)-fisetinidol en ander resorsinol A-ring fla=
vanoëde nog nie gedoen nie.

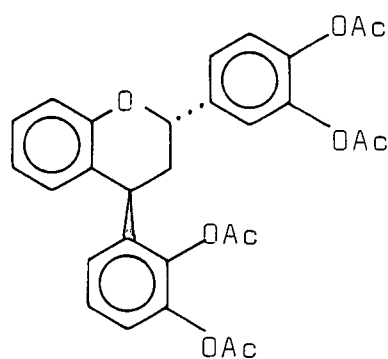
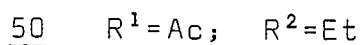
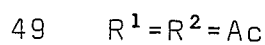
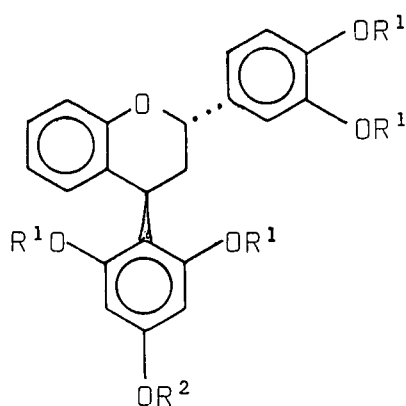
-----ooOoo-----

HOOFSTUK 3

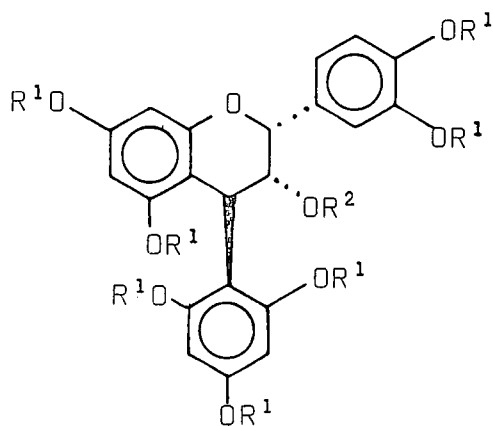
 ^{13}C KMR VAN FLAVANOÏDE

^{13}C KMR-spektrometrie is aanvankelijk gebruik⁴⁰ om die absolute konfigurasie van prosianidien dimere B1-4 (67-70) te bepaal. Om hierdie metode daar te stel, is 'n reeks modelverbindings 49-57 gesintetiseer (Skema 9).

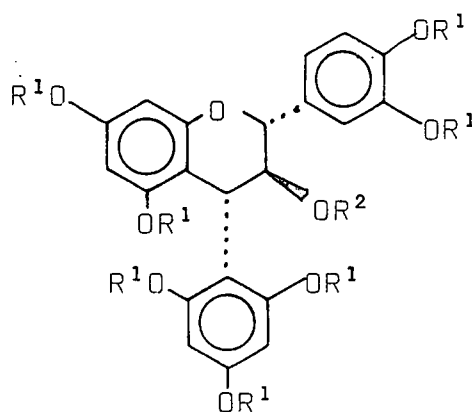
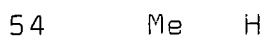
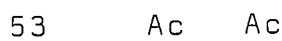
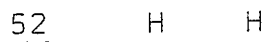
Skema 9



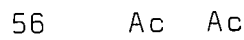
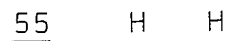
51



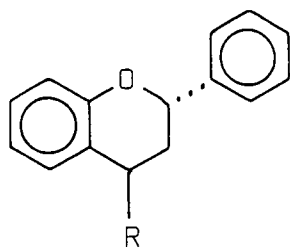
$\text{R}^1 \quad \text{R}^2$



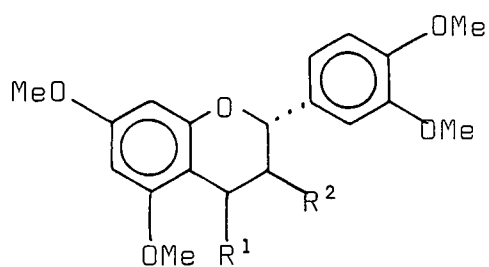
$\text{R}^1 \quad \text{R}^2$



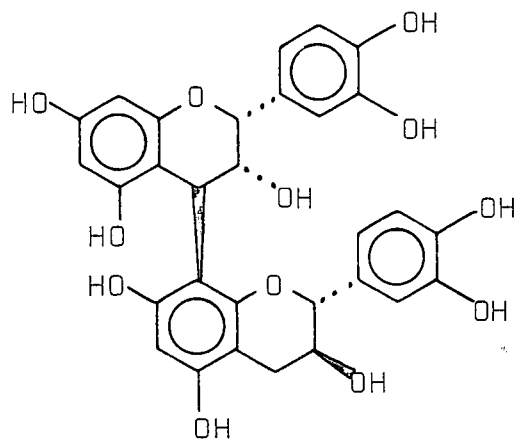
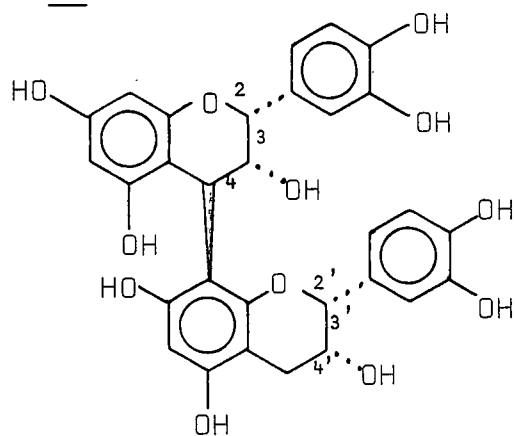
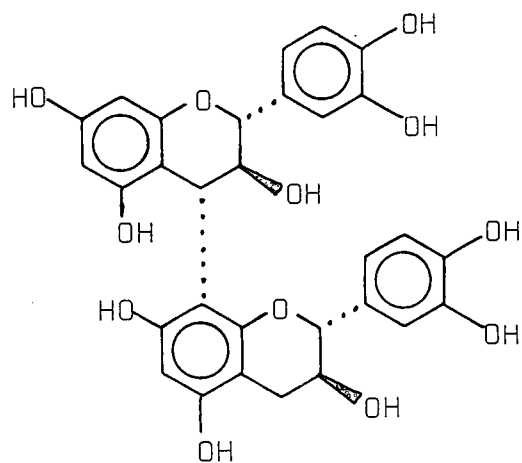
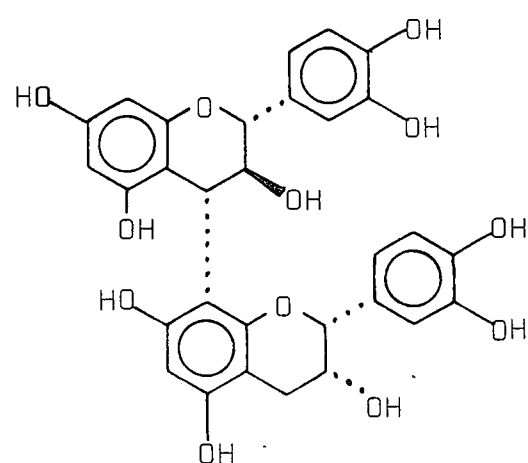
Skema 10



- 58 R=H
59 R=β-OH
60 R=α-OH



| | R ¹ | R ² | |
|-----------|----------------|----------------|-------------------------|
| <u>61</u> | H | OH | 3 <i>S</i> |
| <u>62</u> | OH | OH | 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> |
| <u>63</u> | OH | OH | 3 <i>S</i> , 4 <i>S</i> |
| <u>64</u> | H | OH | 3 <i>R</i> |
| <u>65</u> | OH | OH | 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> |
| <u>66</u> | H | H | |

B-1 (67)B-2 (68)B-3 (69)B-4 (70)

Stothers⁴¹, Roberts⁴², Eliel⁴³ en medewerkers het bepaal dat *aksiale* hidroksi-, metoksi- en asetoksigroepe die betrokke koolstofatoom met *ca.* 5dpm skerm relatief tot die *ekwatoriale* rangskikking van hierdie groepe in sikloheksaan. Hierdie effek is kleiner⁴¹ in die flavaanskelet naamlik 1.7-1.9 dpm vir 'n 3-hidroksigroep in (+)-katesjien, (-)-epikatesjien (59, 60) en vir hul asetate 1.3-1.7 dpm. 'n Verdere verskynsel van die dihidropiraanring is die klein verskil in chemiese verskuiwing van C₂ in vergelyking met C₄ wat teweeg gebring word deur 'n kwasi-*ekwatoriale* (61) of kwasi-*aksiale* (64) hidroksi- of asetoksi-groep by C₃.

Die waarneming dat die verskuiwing na hoër veld van 'n koolstofatoom wat *gauche* ten opsigte van 'n ander koolstof of heteroatoom⁴¹⁻⁴³ in die γ -posisie is, is in die dihidropiraanring weerspieël. Die C₂ sein het by hoër veld geresoneer⁴⁰ wanneer 'n kwasi-*aksiale* hidroksi- of asetoksi-groep by C₄ (59) voorkom as wanneer die groep kwasi-*ekwatoriaal* (60) geleë is (Tabel 1, γ -effek 4.1-4.6 dpm).

'n Arielgroep by C₄ het 'n ontskermende effek (4.0-12.2 dpm) met 'n kwasi-*ekwatoriale* groep wat 'n groter ontskerming as 'n kwasi-*aksiale* groep uitoefen. By die γ -posisie (C₂) is dieselfde effek as met hidroksigroepe waargeneem. As die C₄-arielgroep kwasi-*ekwatoriaal* is, word 'n klein verskuiwing na laer veld (7-9, 0.7-1.5 dpm) waargeneem, terwyl 'n kwasi-*aksiale* substituent (+)-katesjien, 50, 52, 53 en 54 'n γ skermende effek -2.5 tot -5.9 dpm tot gevolg het.

Tabel 1

^{13}C KMR chemiese verskuiwings van flavaan en flavaanderivate δ -waardes: Me_4Si standaard in CDCl_3 tensy anders vermeld

| <u>Flavaan derivate</u> | C_2 | C_3 | C_4 |
|---|--------------|--------------|--------------|
| Flavaan (58) | 77.6 | 29.9 | 25.0 |
| -4ol (2,4- <i>trans</i>) (59) | 73.0 | 38.3 | 63.9 |
| -4ol (2,4- <i>cis</i>) (60) | 77.0 | 40.2 | 65.8 |
| 3',4',5,7-tetrametoksi (66) | 77.8 | 29.6 | 19.5 |
| 4-(2,4,6-triasetoksifeniel)- 2,3- <i>trans</i> (49) | 74.9 | 32.9 | 29.0 |
| 4-(2,6-diasetoksi-4-etoksife- niel)-2,4- <i>trans</i> (50) | 75.0 | 33.1 | 28.8 |
| 4-feniël (2,4- <i>cis</i>) | 78.0 | 40.3 | 43.4 |
| 4-feniël (2,4- <i>trans</i>) | 73.1 | 39.2 | 40.2 |
| <u>(+)-Katesjienderivate</u> | | | |
| (+)-katesjien-($^2\text{H}_6$ -asetoon) (3) | 82.3 | 68.2 | 28.4 |
| (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4 (2,4,6-trihidroksi- feniël)-flavaan-3,3',4',5,7- pentaol (55) | 83.8 | 73.3 | 38.0 |
| heptameteleter (57) | 82.4 | 73.3 | 37.1 |
| oktaasetaat (56) | 79.4 | 71.5 | 36.1 |
| 3',4',5,7-tetrametiël (61) | 81.7 | 68.1 | 27.8 |
| (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3',4',5,7-tetrametok- siflavan-3,4-diol (62) | 76.7 | 70.6 | 61.5 |
| (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3',4',5,7-tetrametok- siflavan-3,4-diol (63) | 80.7 | 73.8 | 70.4 |
| <u>Epikatesjienderivate</u> | | | |
| Epikatesjien ($^2\text{H}_6$ -asetoon) (71) | 77.9 | 64.7 | 28.1 |

Tabel 1 (vervolg)

| <u>Epikatesjien derivate</u> | C ₂ | C ₃ | C ₄ |
|--|----------------|----------------|----------------|
| 3',4',5,7-tetrametiel (64) | 78.6 | 66.4 | 28.3 |
| (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3',4',5,7-tetrametok= siflavan-3,4-diol (65) | 74.9 | 70.7 | 63.5 |
| (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(2,4,6-trihidroksi= feniel)-flavan-3,3',4',5,7- pentaol (² H ₆ -asetoon) (52) | 76.8 | 72.5 | 36.8 |
| heptametrieleter (54) | 75.6 | 71.8 | 34.7 |
| oktaasetaat (53) | 74.0 | 70.9 | 33.9 |
| (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(2,4-dihidroksife= niel)-flavan-3,3',4',5,7-hep= taasetaat (51) | 72.5 | 70.4 | 36.4 |

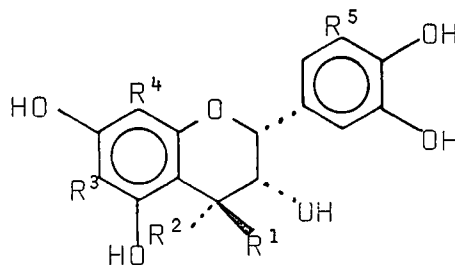
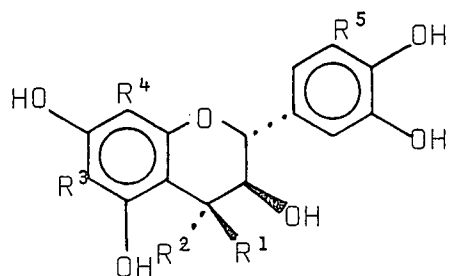
Tabel 2

¹³C KMR verskuiwings van prosianidiene B-1-4

| | C ₂ | C ₃ | C ₄ | C ₂ ' | C ₃ ' | C ₄ ' |
|-------------|----------------|----------------|----------------|------------------|------------------|------------------|
| B-1. (67) | | | | | | |
| dekaasetaat | 73.5 | 70.9 | 34.0 | 78.3 | 68.4 | 27.1 |
| B-2 (68) | 76.9 | 72.9 | 36.9 | 79.3 | 66.4 | 29.6 |
| dekaasetaat | 73.6 | 71.1 | 34.6 | 77.0 | 66.8 | 26.6 |
| B-3 (69) | 83.4 | 73.2 | 38.0 | 82.0 | 68.3 | 28.2 |
| dekaasetaat | 78.9 | 70.4 | 36.6 | 78.0 | 68.4 | 25.7 |
| B-4 (70) | 83.6 | 73.2 | 38.3 | 79.5 | 66.9 | 29.7 |
| dekaasetaat | 78.9 | 70.0 | 36.6 | 77.0 | 66.6 | 26.5 |

'n Vergelyking tussen *cis* (kwasi-*ekwatoriaal*) en *trans* (kwasi-*aksiaal*) 4-fenielflavaan het verskuiwings van +0.4 en -4.5 dpm onderskeidelik getoon. Hierdie gegewens is vervolgens op die prosianidien biflavanoïede toegepas. Vir prosianidien B-4 (70) is C2',3' en 4' van die onderste eenheid toegeken soos vir (-)-epikatesjien (Tabel 1). Die oorblywende seine is aan die boonste (+)-katesjieneenheid toegeken. Deur vergelyking met strukture 52 en 55 as modelverbindings, is die stereochemie van C₄ in die biflavanoïede B-3 (69) en B-4 (70) as *S* bepaal en vir B-1 (67) en B-2 (68) as *R* bepaal. Vir laasgenoemde biflavanoïede het die ¹³C sein vir die C₂ in die boonste eenheid 'n karakteristieke γ-verskuiwing na hoër veld getoon, wat aandui dat die boonste eenheid by C₄ 'n kwasi-*aksiale* ariëlgroep bevat.

Die logiese uitbouing van bostaande sou wees om te onderskei tussen C₆- en C₈-gekoppelde profisetinidien. Vir hierdie studie is modelverbindings 71-82 gesintetiseer⁴⁴.



3, 72, 73, 77, 78, 79

71, 74, 75, 76, 80, 81, 82

| | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ |
|-----------|---|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| <u>3</u> | H | H | H | H | H |
| <u>71</u> | H | H | H | H | H |
| <u>72</u> | H | C ₆ H ₂ (OH) _{3-2,4,6} | H | H | H |
| <u>73</u> | H | C ₆ H ₂ (OH) _{3-2,4,6} | H | H | OH |
| <u>74</u> | C ₆ H ₂ (OH) _{3-2,4,6} | H | H | H | H |
| <u>75</u> | C ₆ H ₂ (OH) _{3-2,4,6} | H | H | H | OH |
| <u>76</u> | SCH ₂ Ph | H | H | H | H |
| <u>77</u> | H | H | CH ₂ -Ph-OH- <i>o</i> | H | H |
| <u>78</u> | H | H | H | CH ₂ -Ph-OH- <i>o</i> | H |
| <u>79</u> | H | H | CH ₂ -Ph-OH- <i>o</i> | CH ₂ -Ph-OH- <i>o</i> | H |
| <u>80</u> | H | H | CH ₂ -Ph-OH- <i>o</i> | H | H |
| <u>81</u> | H | H | H | CH ₂ -Ph-OH- <i>o</i> | H |
| <u>82</u> | H | H | CH ₂ -Ph-OH- <i>o</i> | CH ₂ -Ph-OH- <i>o</i> | H |

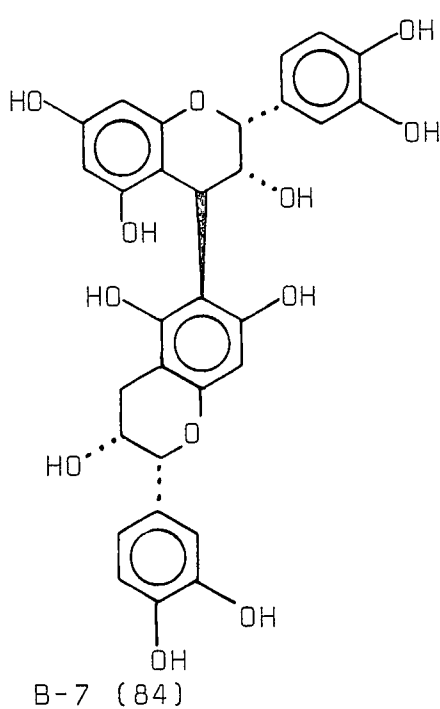
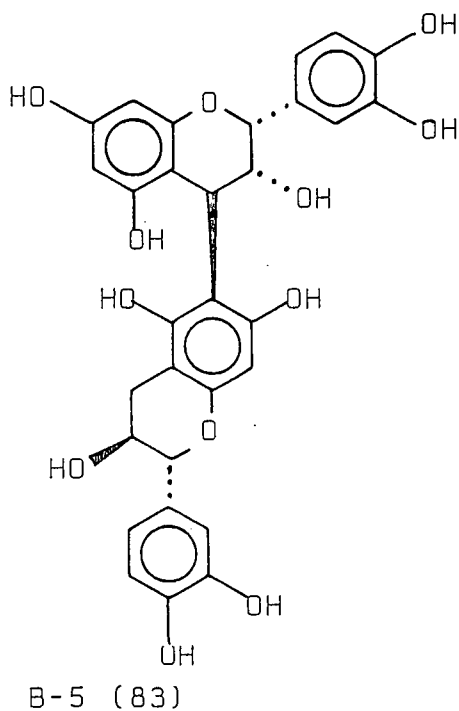
Tabel 3 ^{13}C KMR chemiese verskuiwings van monomeriese flavan-3-ole

| Verb. | 2 | 3 | 4 | 4a | 6 | 8 | 1' | 2' | 3' | 4' | 5' | 6' |
|-----------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <u>3</u> | 82 | 67.9 | 28.1 | 100.9 | 96.7 | 95.7 | 131.5 | 115.6 | 145.4 | 145.5 | 116.6 | 120.3 |
| <u>71</u> | 79.1 | 66.8 | 28.6 | 100.3 | 96.8 | 96.0 | 131.8 | 115.4 | 145.0 | 145.2 | 116.4 | 119.6 |
| <u>72</u> | 83.7 | 72.9 | 37.9 | 106.8 | 97.6 | 96.4 | 131.7 | 116.3 | 145.3 | 145.7 | 116.5 | 121.0 |
| <u>73</u> | 83.8 | 73.0 | 37.9 | 107.0 | 97.8 | 96.4 | 131.1 | 108.7 | 146.2 | 133.9 | 146.2 | 108.7 |
| <u>74</u> | 76.6 | 72.6 | 36.5 | 102.0 | 96.5 | 95.7 | 132.2 | 115.5 | 144.9 | 145.2 | 116.4 | 119.6 |
| <u>75</u> | 76.6 | 72.5 | 36.4 | 102.2 | 96.5 | 95.7 | 131.7 | 107.3 | 146.2 | 133.0 | 146.2 | 107.3 |
| <u>76</u> | 74.4 | 70.3 | 42.9 | 99.4 | 96.4 | 95.2 | 131.0 | 114.8 | 144.2 | 144.4 | 115.7 | 118.8 |
| <u>77</u> | 82.0 | 68.2 | 29.0 | 101.5 | 108.8 | 96.3 | 131.6 | 116.0 | 145.5 | 145.5 | 116.5 | 120.5 |
| <u>78</u> | 82.4 | 68.2 | 29.0 | 101.5 | 96.7 | 106.9 | 131.7 | 116.0 | 145.5 | 145.6 | 116.5 | 120.5 |
| <u>79</u> | 82.4 | 68.5 | 29.7 | 102.4 | 105.6 | 108.4 | 131.7 | 115.9 | 145.6 | 145.7 | 116.4 | 120.6 |
| <u>80</u> | 78.9 | 66.9 | 29.1 | 100.8 | 108.8 | 96.6 | 131.8 | 115.4 | 145.0 | 145.1 | 116.4 | 119.6 |
| <u>81</u> | 79.2 | 66.6 | 28.9 | 100.6 | 96.8 | 107.2 | 132.0 | 115.4 | 145.0 | 145.2 | 116.4 | 119.6 |
| <u>82</u> | 79.5 | 66.8 | 29.8 | 101.0 | 108.8 | 108.0 | 132.2 | 115.3 | 145.3 | 145.5 | 115.7 | 119.4 |

Die chemiese verskuiwing van die C₆ en C₈ A-ring proto-
ne van (+)-katesjien (3) en (-)-epikatesjien (71) is vanaf
verbindings 77-81 afgelei, aangesien die posisie van die
o-hidroksibensielfunksie bepaal was⁴⁵. Hierdie chemiese
verskuiwings het getoon dat C₈ meer geskerm as C₆ is.

Benewens die γ-skermende effek van 'n kwasi-aksiale substi-
tuent by C₄ op C₂⁴⁴, is gevind dat hierdie substituent 'n
skermende effek⁴⁵ deur die π-elektronsistiem op die C₆ en
C₈ seine uitoefen. Die C₆ en C₈-pieke word met 0.7-1.3
dpm vir 74 en 75 na hoërveld verskuif in vergelyking met
72 en 73.

Toepassing op die prosianidiene B-1 (67), B-2 (68), B-5 (83)
en B-7 (84) het getoon dat die C₈ koolstof steeds by hoër
veld as C₆ resoneer al is die koolstof gesubstitueer of
ongesubstitueer. Die verskil in chemiese verskuiwing is
egter groter tussen C₆ en C₈ koolstowwe (1.9 dpm) met as
sonder (0.6 dpm) substitusie.

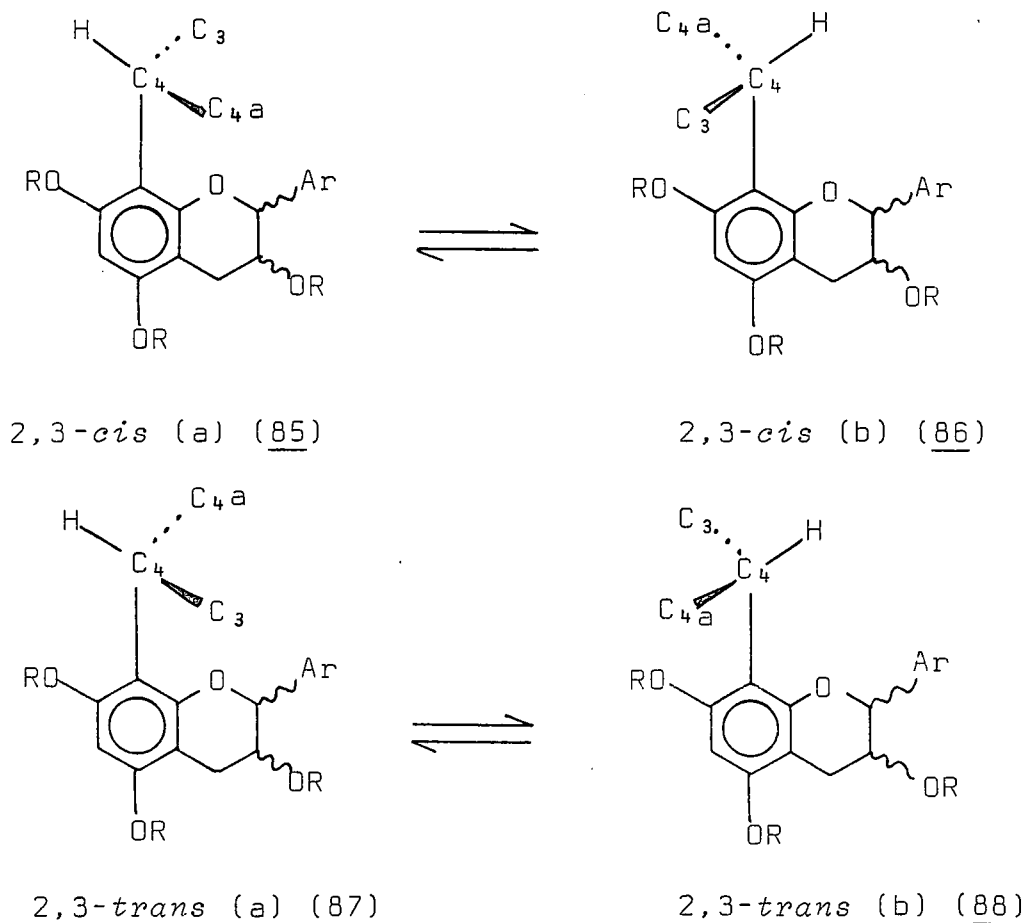


Vergelyking van die C_4 chemiese verskuiwings van die pare B-1 en B-5; B-2 en B-7, toon dat C_4 ontskerm word (0.3-0.4 dpm) vir die C_4-C_6 isomere. Net so word C_4 vir die 4-floroglusinol derivate 72-75 geskerm (1.4-1.5 dpm) in die geval van 2,3-*cis* relatief tot 2,3-*trans* isomere.

Vir prosianidien dimere met 'n 2,3-*cis* stereochemie vir die boonste eenheid, is die onderste eenheid kwasi-aksiaal georiënteer wat vryer rotasie om die bindingsas toelaat as die biflavanoïede met 'n 2,3-*trans* stereochemie^{40,46}.

^{13}C KMR-spektrometrie is gebruik om die verskynsel van rotasie-isomerie te ondersoek⁴⁷ (Skema 11).

Skema 11



Dreiding modelle toon dat die konformasie van dimere met komponente wat dieselfde absolute konfigurasie by C_2 bevat (dit is $2R,2'R$ of $2S,2'S$) (sogenaamde 'normale dimere'), verskillende konformasies as dimere met gemengde absolute konfigurasie by C_2 (dit is $2R,2'S$ of $2S,2'R$) (sogenaamde 'gemengde dimere') inneem. Hierdie verskillende konformasies word in die 1H kmr-spektra weerspieël.

Prosianidien kmr-spektra dui daarop dat die rotasie isomere twee stellingse ⁴⁰ lewer wat 'n goeie voorbeeld is van sp^2-sp^3 enkelbinding rotamere met twee lae energie toestande ⁴⁸. Die verkose lae-energie konformasies (85-88) vereis dat die lywige C_2 en C_{4a} substituent (ariel) die minste steriese interaksie met die onderste eenheid toon. Die isomere $2,3-cis$ b (86) en $2,3-trans$ a (87) neem 'n konformasie in met die minimum oorvleueling van die flavaniel eenhede terwyl $2,3-cis$ a (85) en $2,3-trans$ b (88) 'n mate van oorvleueling van die heterosikliese en B-ring van die boonste eenheid met die onderste eenheid se A-ring, aandui.

Met hierdie ondersoek is, soos reeds genoem ⁴⁷, gevind dat 'gemengde' dimere hoër energievereistes het om vryrotasie te ondergaan as die sogenaamde 'normale' dimere. Hierdie verskynsel word skynbaar teweeggebring deurdat die B-ring van die onderste eenheid nader aan die boonste eenheid beweeg in die 'gemengde' dimere wat groter steriese interaksies tot gevolg het. Verder is bepaal dat die verhouding van die rotamere vir $2,3-trans$ stereochemie (a:b) 3.5:1 vir 'normale' dimere en 1.8:1 vir 'gemengde' dimere

is.

Uit hierdie oorsig is dit dus duidelik dat ^{13}C kmr baie belangrik is vir die bepaling van struktuurkoppe-
lingsposisies en absolute stereochemie. Tot op hede was die beperking van hierdie metode daarin opgesluit dat baie materiaal benodig word om spektra te neem. Met nuwe ontwikkelings van kmr-apparaat, naamlik hoër magneetveld en rekenaars met groter kapasiteit, word hierdie metode egter deesdae vinnig uitgebrei.

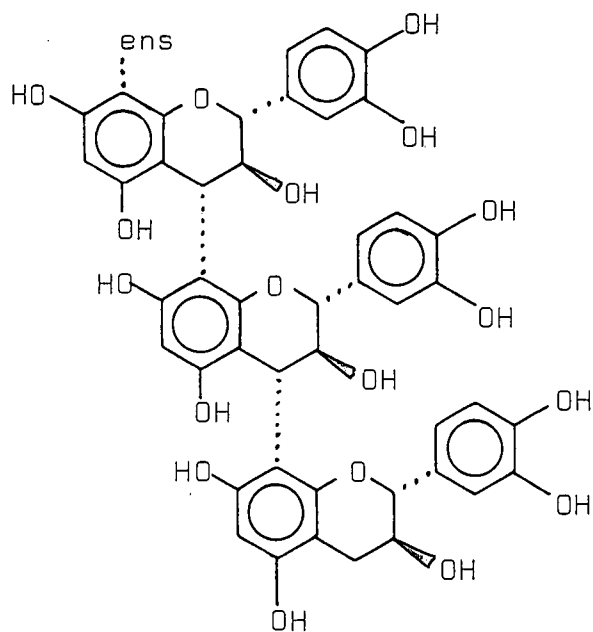
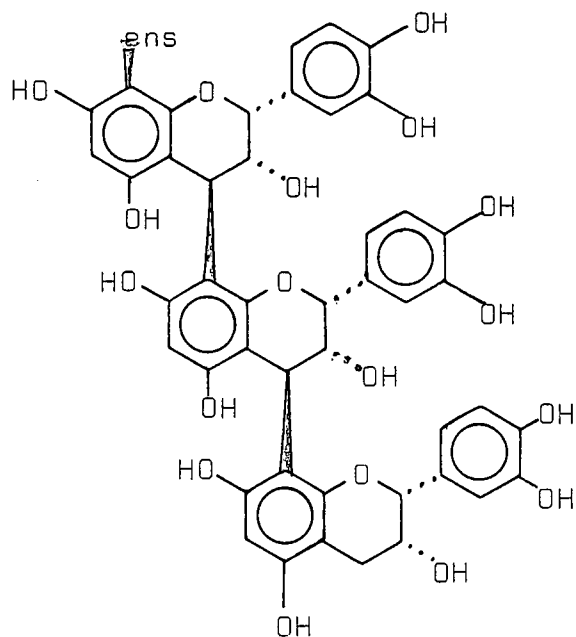
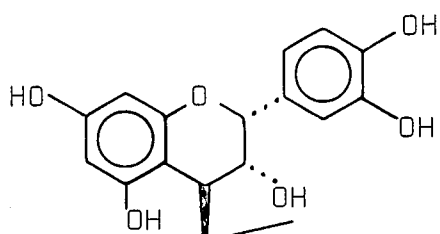
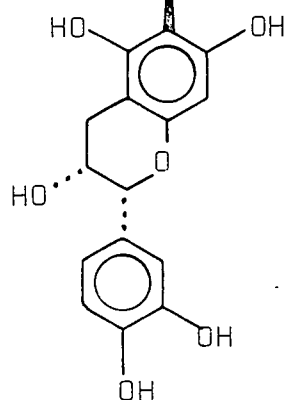
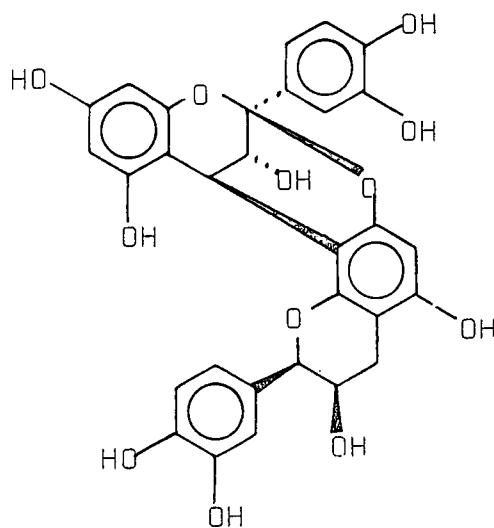
-----ooOoo-----

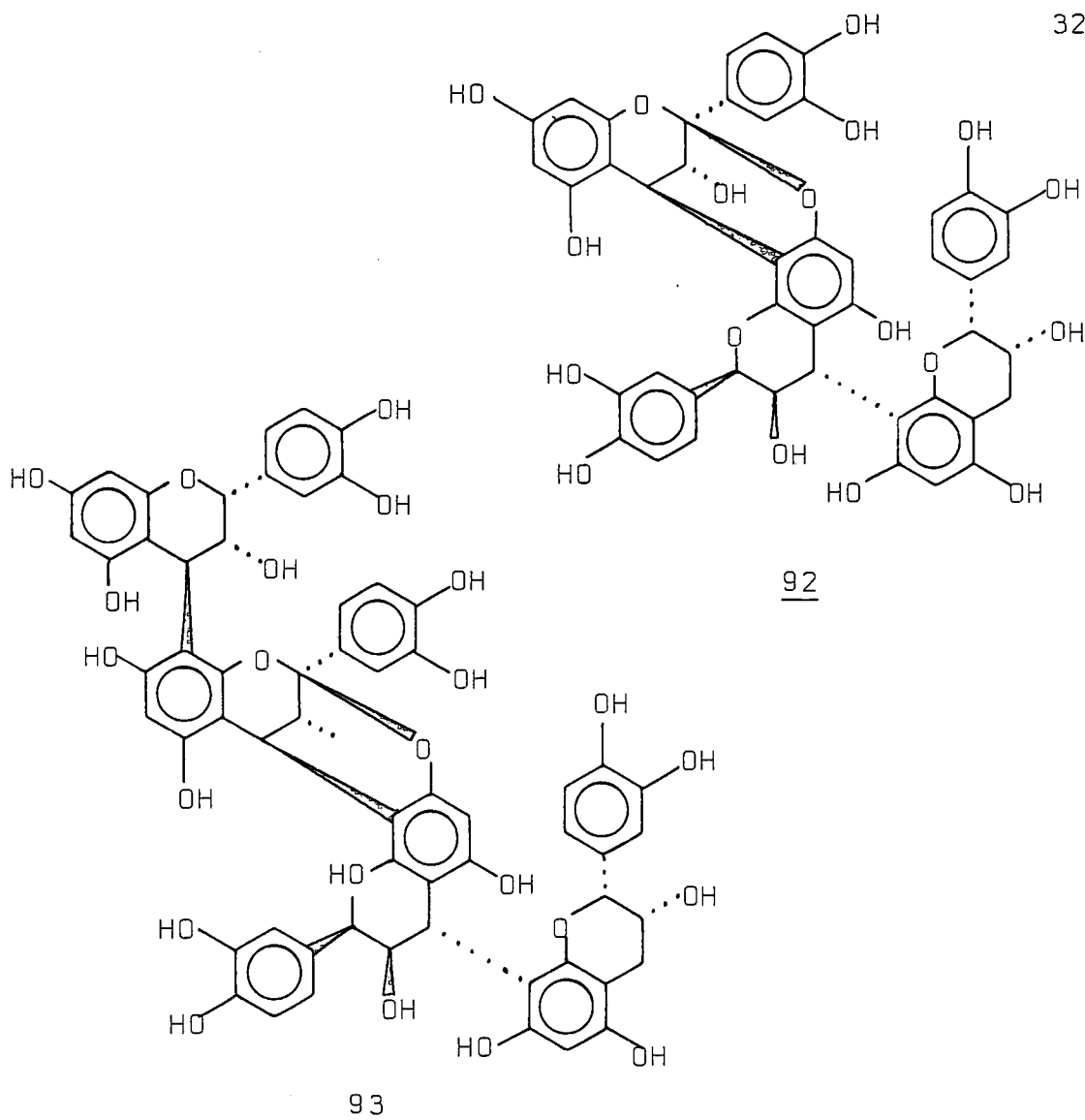
HOOFSTUK 4LINEÊRE EN ANGULÊRE OLIGOMEER TANNIENE

Prosianidiene van tipe 88 ((+)-katesjieneenhede) en 89 ((-)-epikatesjieneenhede) vorm biogeneties volgens 'n stereospesifieke meganisme om sonder uitsondering tot 3,4-*trans* stereochemie aanleiding te gee^{40,49}. In die geval van (-)-epikatesjieneenhede, word hierdie opvallende verskynsel aan buurgroep deelname van die gunstig-georiënteerde *aksiale* C₃ hidroksigroep toegeskryf, terwyl in die geval van (+)-katesjien-tipe prosianidiene (C₃-OH *ekwatoriaal*) geen aanvaarbare hipotese vir hierdie verskynsel bestaan nie. Hoewel enkele natuurlike [4,6]-gekoppelde biprosianidiene^{40,49} natuurlik voorkom, is hoër oligomere met [4,6]-gekoppelde terminale eenhede (90) seldsaam⁵⁰. Beide (+)-katesjien en (-)-epikatesjien tree dus oorwegend as monofunksionele nukleofiele op tydens regiospesifieke [4,8]-koppeling. Dit is verder belangrik om daarop te let dat die terminale [4,6]-eenheid oënskynlik nie vatbaar is vir C₈ substitusie om sodoende 'vertakte' of 'angulêre' oligomere te vorm nie. Hierdie lineêre geaardheid van prosianidiene ondersteun die waarneming⁴¹ van verhoogde nukleofiliteit van die C₈ posisie van (+)-katesjien en (-)-epikatesjien in vergelyking met dié van C₆.

Isolasie¹⁵ en struktuurbevestiging van prosianidien 91 met behulp van ¹³C kmr en X-straalkristallografie⁵¹, verteen-

woordig die eerste geval waar koppeling tussen die kate= sjieneenhede, beide C-C en C-O-C bindings betrek. Hierdie tipe struktuur is na hoër oligomere uitgebrei met die isolasie van tri- (92), tetra-(93) en pentaprosianidiene⁵².

8889899091



Prostanidie van hierdie tipe tesame met die voorkoms van beide (+)-katesjien en (-)-epikatesjien entiteite in die dimeriese prostanidie B-1 (67), B-4 (70) en B-5 (83) (Hoofstuk 3), verhoog die teoretiese aantal struktuur isomere van prostanidie saamgestel uit hierdie eenhede. Alhoewel die strukture van die oligomeriese prostanidie met 'n eerste oogopslag kompleks vertoon, word die samestellende (+)-katesjien en (-)-epikatesjien entiteite geredelik uitgekien (^{13}C kmr⁴⁰, Hoofstuk 3). Dit in samehang met die hoë mate van stereo- en regio-

spesifisiteit tydens koppeling vergemaklik egter struktuurbe-
paling tot 'n groot mate.

In teenstelling met bogenoemde, fungeer die (+)-katesjien entiteit in die profisetinidiene as 'n bifunksionele nukleofiel om hoogstens stereo- en regioselektief beide [4,8] (9 en 10) en [4,6] (11) gekoppelde²⁵ biflavanoïede (Hoofstuk 1) en 'angulêre' triflavanoïede¹⁷ (12-15) te lewer waar struktuurbe-
paling, in vergelyking met die profisetinidiene, in 'n hoë mate gekompliseer word. Uitsluitend rakende die relatiewe stereochemie van die triflavanoïede 13 ([4,8]-*trans*:[4,6]-*cis*) en 15 ([4,8]-*cis*:[4,6]-*trans*) is aanvanklik deur sintese bepaal. Vanaf hierdie resultate het dit duidelik geblyk dat nukleofiliteit van C₆ van (+)-katesjien dié van C₆ in die (-)-fisetinidoleenheid totaal domineer sodat angulêre triflavanoïede by voorkeur vorm. Vanaf die tetraflavanoïedvlak en hoër, word die situasie veel meer kompleks vanweë beslissings ten opsigte van posisie van koppeling op beskikbare nukleofiele posisies op (-)-fisetinidoleenhede.

-----ooOoo-----

BESPREKING

Inleiding

Struktuurbepling van profisetinidiene vanaf monomeriese tot trimeriese vlak is afhanklik van kmr, SD en massa getuienis. Hierdie metodes, soos tot op hede toegepas is, besit egter inherente gebreke om struktuurbeplings van tetraflavanoïede akkuraat te kan doen. Die relatiewe stereochemie van die eerste natuurlike profisetinidien tetraflavanoïed uit *Rhus lancea*^{61,69} is met behulp van 360MHz kmr (30^oC) ondersoek bepaal. Die bindingspunt van die biflavanieleenheid aan (+)-katesjien kon egter nie bo twyfel vasgestel word nie. Met hierdie ondersoek is gevind dat die meerderheid tetraflavanoïede egter hoë temperatuur vereis (>150^oC) om vinnige rotasie om die bindingsas en aldus 'skerp' spektra (80MHz) te verseker. Ekstensiewe oorvleueling in die heterosikliese gebiede bemoeilik egter interpretasie. Toepassing van ultra hoë magneetveld kmr (500MHz) het aan die lig gebring dat selfs hoër temperatuurvereistes (>200^oC) vir vinnige rotasie vir meeste van die tetraflavanoïede geld. Hierdie temperatuur is egter selfs vir vandag se gesofistikeerde apparatuur en vanweë termiese ontbinding van metieleterasetate nie prakties uitvoerbaar nie.

Hierdie ondersoek is dus primêr onderneem om verskeie sintetiese metodes en kmr parameters daar te stel om onteent-

seglike struktuurbepalings van die tetraflavanoïede moontlik te maak. Vanaf monomeriese tot trimeriese vlak is karakteristieke kmr patrone vasgestel en op tetraflavanoïede toegepas. Benutting van hierdie kmr parameters in samehang met die inligting betreffende stereochemie vanaf die sintese, het vir die eerste keer sinvolle afleidings vanaf 80MHz spektra moontlik gemaak om sodoende die strukture van vier natuurlike en vier sintetiese tetraflavanoïede bo redelike verdenking te bepaal.

-----ooOoo-----

AFKORTINGS

Onderstaande simboliek word deurgaans gevolg om strukture van natuurlike en sintetiese bi- en hoër flavanoïede aan te dui.

a) Monomeriese eenhede

(+)-Katesjien = K (2*R*,3*S*)

(+)-Mollisacacidien = M (2*R*,3*S*,4*R*)

(-)-Fisetinidol = F (2*R*,3*S*)

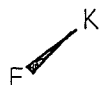
b) Stereochemie en koppelingspunt

Om lees te vergemaklik en ook om met 'n oogopslag die stereochemie en koppelingspunt waar te neem, word bi- en hoër flavanoïede soos volg aangedui (slegs 2*R*,3*S* derivate van K en M).

i) Biflavanoïede



≡ 'n (-)-fisetinidoleenheid *via* C₄ 3,4-*trans* aan die 8-posisie van (+)-katesjien gekoppel.

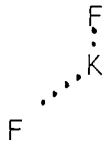


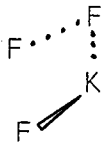
≡ 'n (-)-fisetinidoleenheid *via* C₄ 3,4-*cis* aan die 6-posisie van (+)-katesjien gekoppel.

'n Stippellyn (⋮) impliseer dus 3,4-*trans* stereochemie en

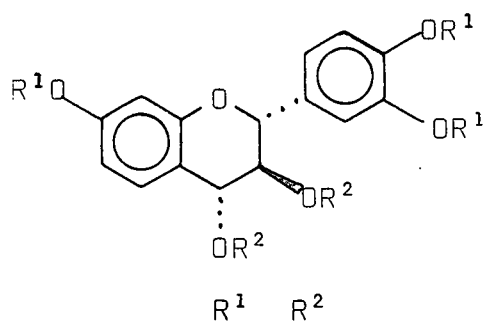
'n gewigde lyn (↘) 3,4-*cis* stereochemie.

ii) Tri- en tetraflavanoïede


 \equiv Angulêre triflavanoïed met (-)-fisetinidol eenhede *via* C₄ 3,4-*trans* gekoppel aan die 6- en 8-posisies van (+)-katesjien.


 \equiv Tetraflavanoïed met 'n [4,6]-gekoppelde 3,4-*trans*-(-)-bifisetinidoleenheid 3,4-*trans* aan die 8-posisie van (+)-katesjien en 'n (-)-fisetinidoleenheid *via* C₄ 3,4-*cis* gekoppel aan die C₆ van (+)-katesjien.

iii) Nommering: 'n Syfer (byvoorbeeld 8) dui die algemene struktuur aan waarna verwys word. Die letter a (bv. 8a) dui 'n vryfenoliese struktuur aan terwyl b 'n metieleter (van die aromatiese hidroksifunksies) en c 'n metieleterasetaat aandui.



| | | |
|-----------|----|----|
| <u>8a</u> | H | H |
| <u>8b</u> | Me | H |
| <u>8c</u> | Me | Ac |

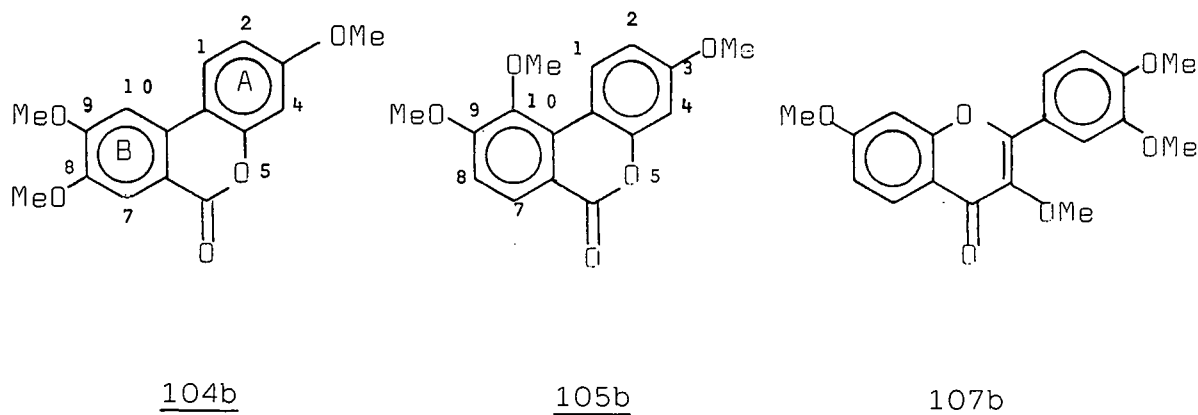
HOOFSTUK 5

ISOLASIE EN SINTESE VAN 'DIOKSAAN'-GEKOPPELDE PROFISETINI= DIENE

Tydens die versameling van vryfenoliese materiaal uit *A. mearnsii*, is 'n opvallende pienk band (lae mobiliteit met water as eluant) op sellulose kolomme waargeneem. Uit hierdie band is twee dibenso- α -pirone 104 en 105⁵⁴ tesame met 'n komplekse dibenso- α -piroon (106), identies aan dié uit *Umtiza listerana*⁵⁵, fisetin (107) en 'n nuwe dioksaan (108) geïsoleer.

5.1 Isolasie van dibenso- α -pirone

Vergelyking van die kmr-spektra van 104b (Plaat 1) en 105b (plaat 2), toon dat H-1 in beide gevalle die verwagte doeblet vertoon, maar dat H-1 in die geval van 104b by aansienlik hoër veld ($\delta 7.84$) as 105b ($\delta 8.83$) resoneer. Hierdie opmerklige verskil in chemiese verskuiwing ($\Delta\delta=0.99$) kan uitsluitlik aan die ontskermende effek van die naasliggende C₁₀-suurstof in die geval van 105b toegeskryf word.

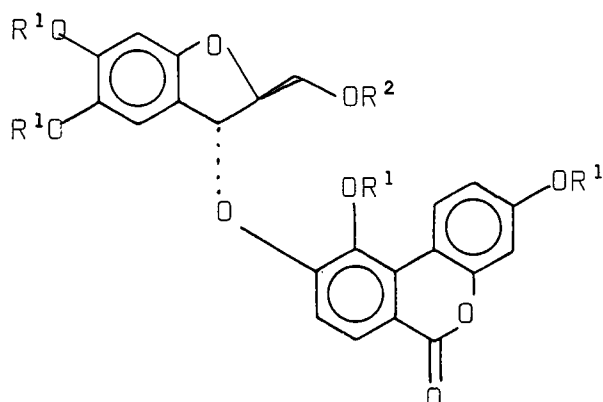


Verdere kmr getuienis vir die voorgestelde struktuur (104b) is daarin geleë dat H-7 ($\delta 7.71$) en H-10 ($\delta 7.33$) as verbrede *p*-gekoppelde singulette waargeneem word. H-7 vir verbinding 104b resoneer egter by hoër veld as vir 105b ($\delta 8.22$, $\Delta\delta = 0.51$) wat waarskynlik teweeggebring word deur 'n verandering in elektrondigtheid^{35,36,37} deur die verskillende substitusiepatroon. 'n Belangrike ooreenkoms in die kmr-spektra is die feit dat H-2 en H-4 vir beide 104b en 105b by $\delta 6.90$ en 6.86 onderskeidelik resoneer.

Massaspektrometrie van 104b en 105b toon M^+ pieke, m/z 286 (100%) met CH_3 (skemas 1 en 2) en CO verliese om m/z 243 (10.3% en 6.4% onderskeidelik) te lewer.

Isolasie van die komplekse dibenso- α -piroon (2'*S*,3'*R*)-9-(5',6'-dihidroksi-2'-hidroksimetiel-2',3'-dihidrobenso-[*b,d*]-furan-3-ieloksi)-6H-dibenso-[*b,d*]-piran-6-oon (106c), vul die isolasie van 104 en 105 aan en is belangrik in dié sin dat dibenso- α -pirone nog nie voorheen uit *A. mearnsii* geïsoleer is nie. Dit dui verder daarop dat daar baie nou gelet moet word na mindere komponente om 'n geheelbeeld te kan vorm rakende die kompleksiteit van die metaboliese poel van plante.

Die struktuur van 106c is voorheen met behulp van 360MHz kmr opgeklaar⁵⁵. Vergelyking van die 80MHz-spektra (plaat 3) met dié van 105b (plaat 2) toon ooreenkomste so ver dit die dibenso-[*b,d*]-piran-6-oongedeelte betref.



106a $R^1 = R^2 = H$

106b $R^1 = Me; R^2 = H$

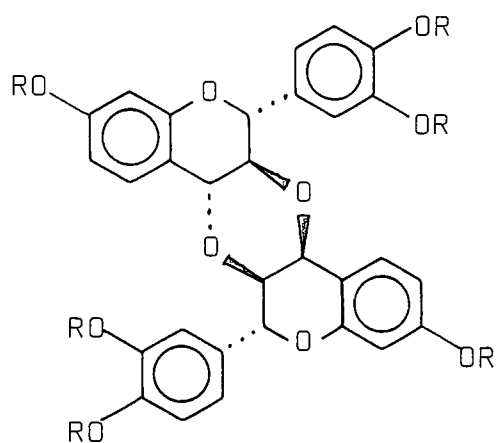
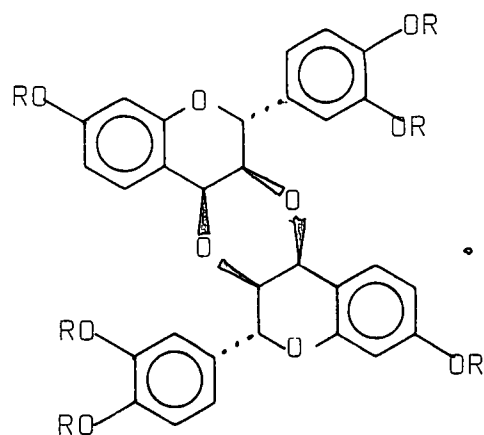
106c $R^1 = Me; R^2 = Ac$

H-1 resoneer as 'n doeblet by $\delta 8.82$ (8.83 vir 105b) terwyl H-7 by $\delta 8.04$ ($\delta 8.22$ vir 105b) voorkom, wat moontlik aandui dat die dihidrobensofuraaneenheid aan die betrokke ring (B) gekoppel is.

Verdere bewys vir die koppelingspunt is dat in die kmr-spektra (360 MHz^{55}) van 105 beide H₁ en H₈-koppeling met die C₁₀ en C₉ metoksigroepe onderskeidelik toon. Opvallend is dat vir 106c die sekondêre splyting van H₁ behoue bly terwyl H₈ geen koppeling met die naasliggende metoksigroep toon nie.

5.2 Isolasie van [3,4':3',4]-0,0-gekoppelde profisetinidien (108)

Isolasie van 108a is uniek in dié sin dat dit tot dusver slegs die tweede natuurlike dioksaan-tipe biflavanoïed is, die eerste (109) is reeds in 1969⁵⁶ uit dieselfde bron verkry.

108a R=H108b R=Me109a R=H109b R=Me

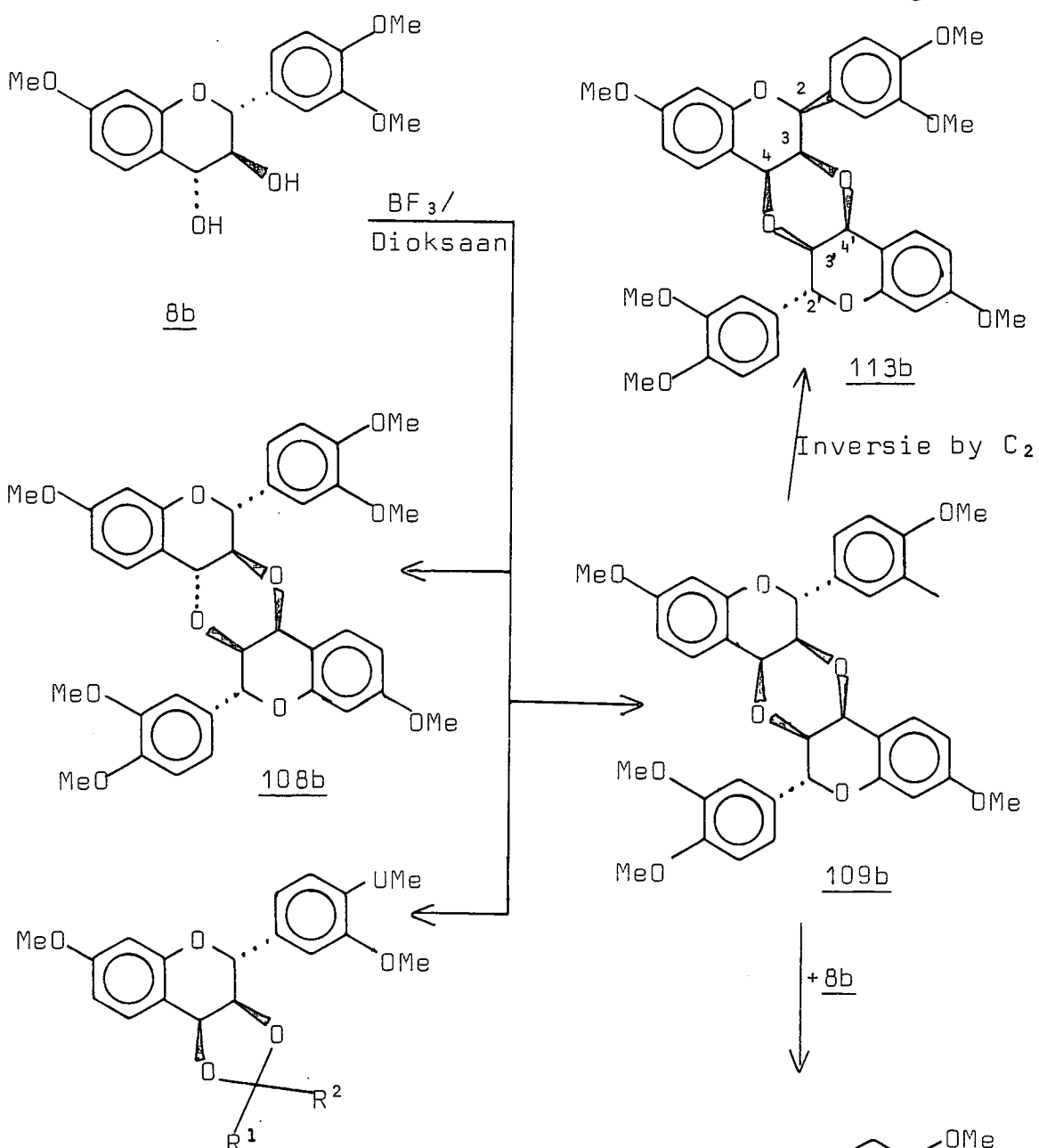
^1H kmr-spektra van die bekende simmetriese 2,3-*trans*-3,4-*cis* profisetinidien toon 'n enkel AMX-sisteem ($J_{2,3}$ 10.0 en $J_{3,4}$ 4.6Hz) wat soortgelyk aan dié van monomeriese 2,3-*trans*-3,4-*cis*-flavan-3,4-diol is, terwyl die spektrum van 108b (plaat 4a) 'n komplekse heterosikliese sisteem vertoon. Twee spin sisteme met koppelingskonstantes 10.2 en 9.0Hz vir die C-ring en 10.7 en 3.5Hz vir die F-ring is waarneembaar wat aanduidend is van 'n *trans-trans:trans-cis* stereochemie. Vanaf Dreiding modelle blyk dat die C-ring 'n vyfpunt koplânêre konformasie het met C_2 bokant die vlak deur die A-ring, C_3 en C_4 met dihedriese hoeke tussen H_2 , H_3 en H_3, H_4 van 180° wat deur die groot koppelingskonstantes weerspieël word. Die F-ring neem 'n verdraaide bootkonformasie in met dihedriese hoeke van 170° vir H_2-H_3 en 42° vir H_3-H_4 wat volgens die Karplusverhouding⁵⁷ in ooreenstemming is met die waargenome koppelingskonstantes.

5.3 Sintese van O,O-gekoppelde profisetinidiene

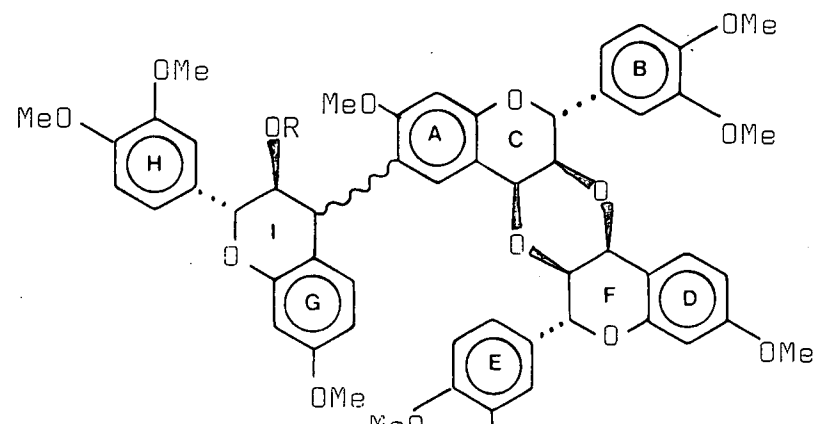
Profisetinidien 109b is voorheen deur Clark-Lewis⁵⁸ verkry tydens solvolise by C₄ van 3',4',7-tri-O-metiel-(+)-mollisacacidien (8b) in asynsuur/etanol. Selfkondensasie van (+)-mollisacacidien (8a) in mineraal-suur (0,1N HCl) het slegs C-C-gekoppelde biflavanoïede en 'n triflavanoïed in lae opbrengs²⁴ tesame met polimeriese materiaal gelewer. Bateman en Brown⁵⁹ het 4-arieloksiflavane gesintetiseer deur benutting van BF₃ as katalisator, aangesien hierdie Lewissuur by voorkeur aanleiding tot C-O in stede van C-C-gekoppelde produkte⁶⁰ gee. Hierdie benadering is dus deur gepoogde sintese van die dioksane gevolg om hoofsaaklik die probleem van C-C-kondensasie die hoof te bied en het benewens die verwagte 3,4-*cis*;3',4-*cis*(109b) 'n reeks ander profisetinidiene (108b, 110, 111, 112, 113, 114 en 115) gelewer.

5.3.1 Dioksolaantipe verbindings

Byprodukte van die selfkondensasie van die tri-O-metiel-eterflavan-3,4-diol 8b met behulp van BF₃ dieteleteraat, is die 1,3-dioksolaantipe produkte 110, 111 en 112, wat oënskynlik afkomstig is deur koppeling van BF₃-gekataliseerde herrangskikkingsprodukte van dioksaan aan die flavan-3,4-diol.



| | R^1 | R^2 |
|------------|-------|-------|
| <u>110</u> | H | Me |
| <u>111</u> | H | Et |
| <u>112</u> | Me | Me |



| | | | |
|-------------|------|---------|------------------|
| <u>114a</u> | R=H | } = ... | (4R) (3,4-trans) |
| b | R=Ac | | |
| <u>115a</u> | R=H | } = ... | (4S) (3,4-cis) |
| b | R=Ac | | |

Die ^1H kmr-spektrum van die isopropilideenderivaat 112 (plaat 5) is identies aan dié voorheen verkry⁶¹. Hierdie struktuur word ondersteun deur ms gegewens (tabel 8, skema 4).

Identifisering van die etilideenderivaat (110) is op grond van kmr getuienis (plaat 6). Die CH_3 van die etilidielgroep resoneer as 'n doeblet ($\delta 1.47$, J 7.0Hz), terwyl die tersiêre H as 'n kwartet by $\delta 5.25$ (J 7.0Hz) voorkom. Die tipiese heterosikliese AMX-sisteem is aanduidend van 'n 2,3-*trans*:3,4-*cis* stereochemie.

Vir die *n*-propilideenderivaat (111) resoneer die CH_3 (plaat 7) protone van die propilidielgroep as 'n triplet ($\delta 1.00$), die CH_2 protone as 'n multiplet ($\delta 1.62 - 1.95$) en die metien proton as 'n triplet by $\delta 5.09$.

Massaspektrometrie bevestig die voorgestelde strukture 110, 111 en 112 met die verwagte m/z 372, 358 en 372 pieke (skema 4, tabel 8) onderskeidelik.

5.3.2 0,0-gekoppelde profisetinidienne

a) Dimeriese 0,0-gekoppelde profisetinidienne

Die hoofproduk tydens die selfkondensasie van tri-O-metiel-(+)-mollisacacidien is die simmetriese alles 3,4-*cis* produk (109b) met ^1H kmr identies aan dié voorheen⁵⁶ beskryf en gekenmerk deur 'n AMX heterosikliese sisteem (plaat 8) tipies van 'n 2,3-*trans*-3,4-*cis* flavan-3,4-diol ($J_{2,3}$ 8.5Hz; $J_{3,4}$ 4.5Hz). Benewens hierdie dioksaantipe produk, is

twee verdere diastereoisomere verkry waarvan een identies aan die nuwe natuurprodukt (108b) (2,3-*trans*-3,4-*trans*;2',3'-*trans*-3',4'-*cis*) is, terwyl die derde (113b) 'n 2,3-*cis*-3,4-*cis*:2',3'-*trans*-3',4'-*cis* (2*S*,3*S*,4*S*) stereochemie bevat.

As gevolg van oorvleuelende heterosikliese seine, kon die struktuur van 113b nie vanaf 80MHz ¹H kmr-spektra afgelei word nie. 500MHz-spektra vertoon egter duidelik twee AMX spin sisteme ($J_{2,3} < 0.5$, $J_{3,4} 3.0$; $J_{2',3'} 10.5$ en $J_{3',4'} 2.5\text{Hz}$) (plaat 9).

In tabel 4 is 'n vergelyking van die konformasies van die verskillende ringe in die dioksaantipe biflavanoïede getref.

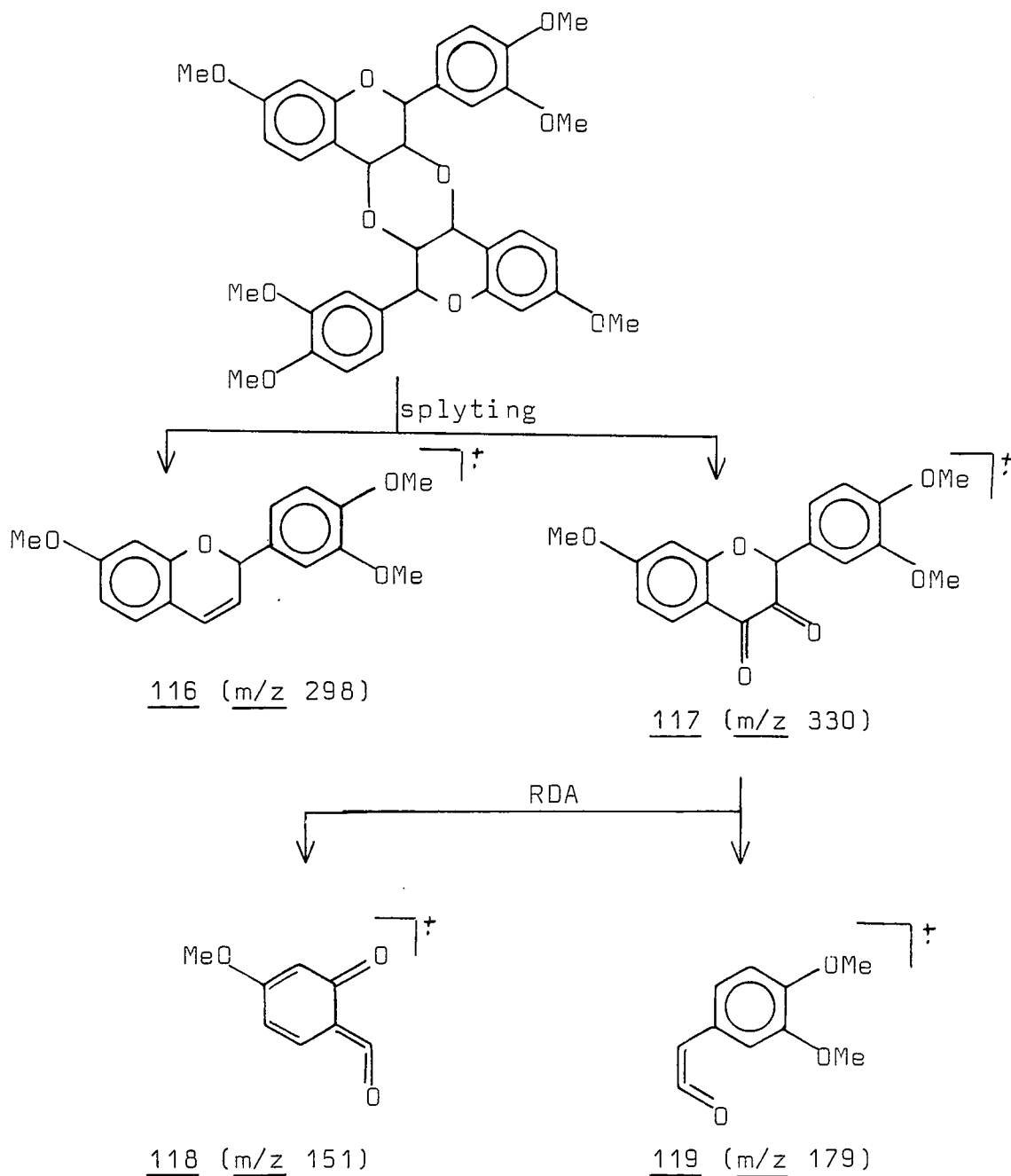
Tabel 4

| Profisietidien | C-ring | F-ring | Dioksaanbrug |
|----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| <u>108b</u> | 5 pt koplanêr | verdraaide boot | verdraaide stoel |
| <u>109b</u> | verdraaide boot | " " | verdraaide boot |
| <u>113b</u> | 5 pt koplanêr | " " | " " |

Vanaf Dreiding modelle blyk dit dat die dioksaanbrug in 109b en 113b onder minder stremming verkeer as in 108b. Dit moet ook gelet word dat met inversie op C₂ (vorming van 113b) die C-ring 'n 'ring flip' ondergaan sodat die 2-ariël groep *ekwatoriaal* geleë is. Dit het tot gevolg dat die

dihedriese hoek tussen H_2 en H_3 na aan 90° is met gevolglike klein koppelingskonstante ($<0.5\text{Hz}$) (plaat 9).

Vanaf ms is die verwagte M^+ pieke van m/z 628 vir 108b, 109b en 113b as 9.2, 5.5 en 12% onderskeidelik (skema 5, tabel 9) verkry. Die meer prominente fragmentasie is 'n horisontale splyting om 116 en 117 te lewer met 117 wat 'n verdere RDA-splyting ondergaan.



SD van die dioksaan biflavanoïede (plaat 58) is in ooreenstemming met die voorgestelde strukture. Vir die alles 3,4-*cis* derivaat (109b) word 'n hoë amplitude positiewe Cotton-effek by 235 nm verkry wat aanduidend²⁶ van 4*S* stereochemie is. Vir 113b word dieselfde hoëveld Cotton-effek waargeneem tesame met 'n Cotton-effek by *ca.* 272 nm wat dui op 2*S* stereochemie. Vir die 3,4-*trans* isomeer (108b), word 'n klein negatiewe Cotton-effek waargeneem wat verwag word, aangesien die twee C₄ posisies teenoorgestelde absolute (4*R* en 4*S*) stereochemie het.

b) Trimeriese O,O-gekoppelde profisetinidiene

Twee belangrike neweprodukte wat tydens hierdie kondensasie verkry is, is die twee triflavanoïede 114b en 115b (0.8 en 2.0% onderskeidelik) wat oënskynlik deur elektrofiele C-C-koppeling van die O,O-gekoppelde hoofproduk 109b met die uitgangstof 8b, ontstaan.

¹H kmr-spektra (100^o, δC₆D₆) toon 'n komplekse heterosikliese patroon wat deur asetilering van 114b en 115b interpretasie moontlik maak. Met die gevolglike ontskerping van die 3-H(I) protone, kon die stereochemie van die C-ringe van die derde eenheid as 2,3-*trans*-3,4-*trans* (*J*_{2,3} 9.0; *J*_{3,4} 9.0Hz) (plaat 10) en 2,3-*trans*-3,4-*cis* (*J*_{2,3} 6.0; *J*_{3,4} 5.0Hz) (plaat 11) vir 114b en 115b onderskeidelik bepaal word.

Die koppelingskonstantes van die dioksaan-gekoppelde C- en F-ringe is ook in ooreenstemming met die 3,4-alles *cis* hoofproduk 109 met klein verskille in chemiese verskuiwings as gevolg van die asimmetrie van die molekule.

Singulette in die aromatiese gebied (δ 6.68 8-H(A) en 6.44 5-H(A); δ 6.77 8-H(A) en 6.41 5-H(A) vir 114b en 115b onderskeidelik) is aanduidend dat die flavanieleenheid aan die C₆ (A-ring) van die simmetriese dioksaantipe profisetinidien gebonde is.

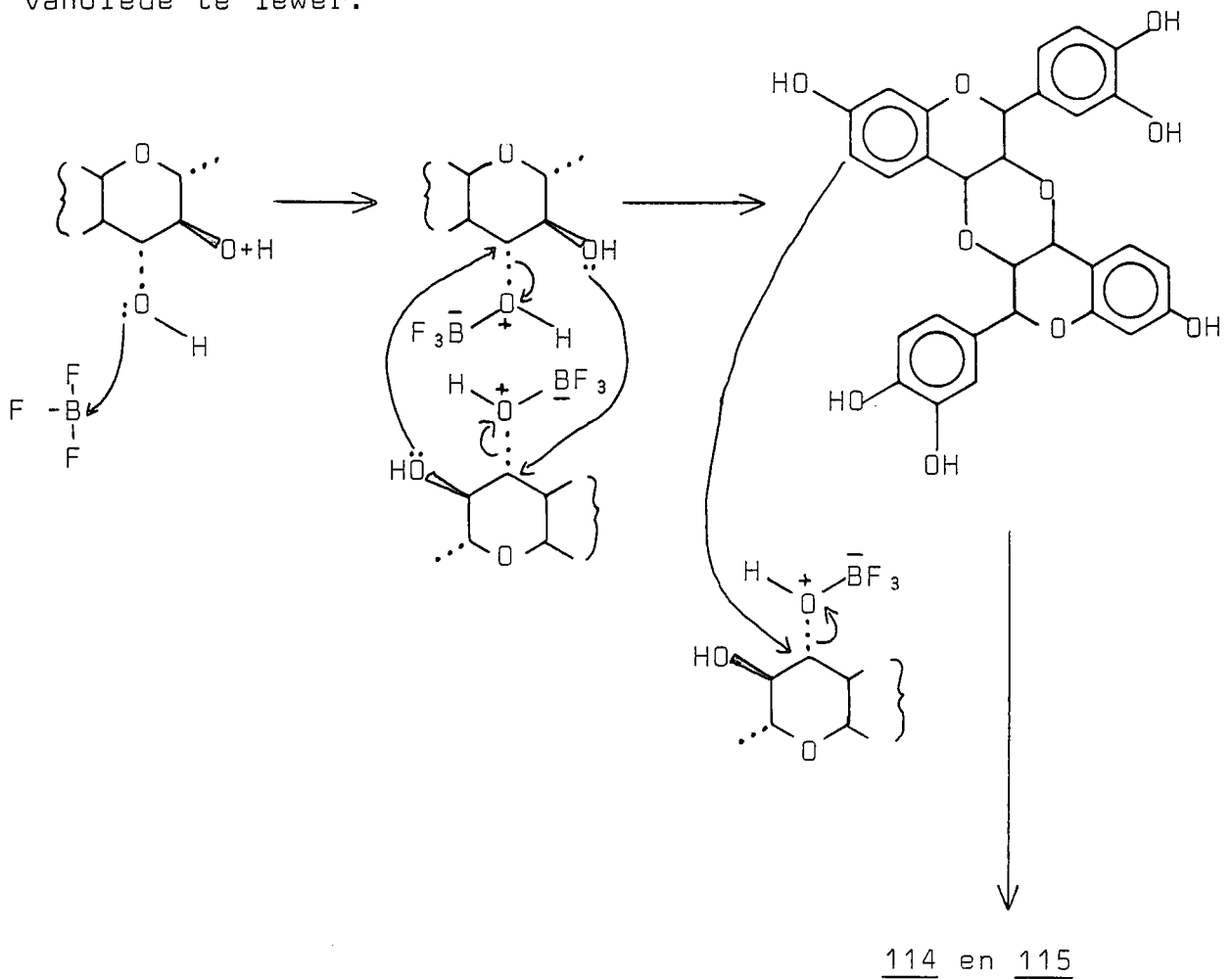
Uit die kmr-spektra is dit duidelik dat temperatuurverhoging noodsaaklik is om vinnige rotasie om die sp²-sp³ bindingsas te bewerkstellig.

Massafragmentasie (skema 6, tabel 10) is in ooreenstemming met die voorgestelde strukture met 'n M⁺-ioon (m/z 984) vir 115b (23%); M⁺-60 ione (100 en 30% vir 114b en 115b onderskeidelik) en die verwagte RDA-splytings.

SD-spektra (plaat 59) van die trimere toon dat die C₄ chirale sentra van die gebonde flavanieleenheid hoë amplitude Cotton-effekte tot gevolg het wat dié van die dioksaaneenheid heeltemal oorheers. Vir die 3,4-*cis* isomeer (115b) word die verwagte positiewe (235 nm) (4*S*) en negatiewe (229 nm) (4*R*) Cotton-effekte vir die 3,4-*trans* isomeer 114b verkry.

'n Moontlike meganisme vir die ontstaan van die dioksaan biflavanoïede word vervolgens as 'n twee-stap proses uit-

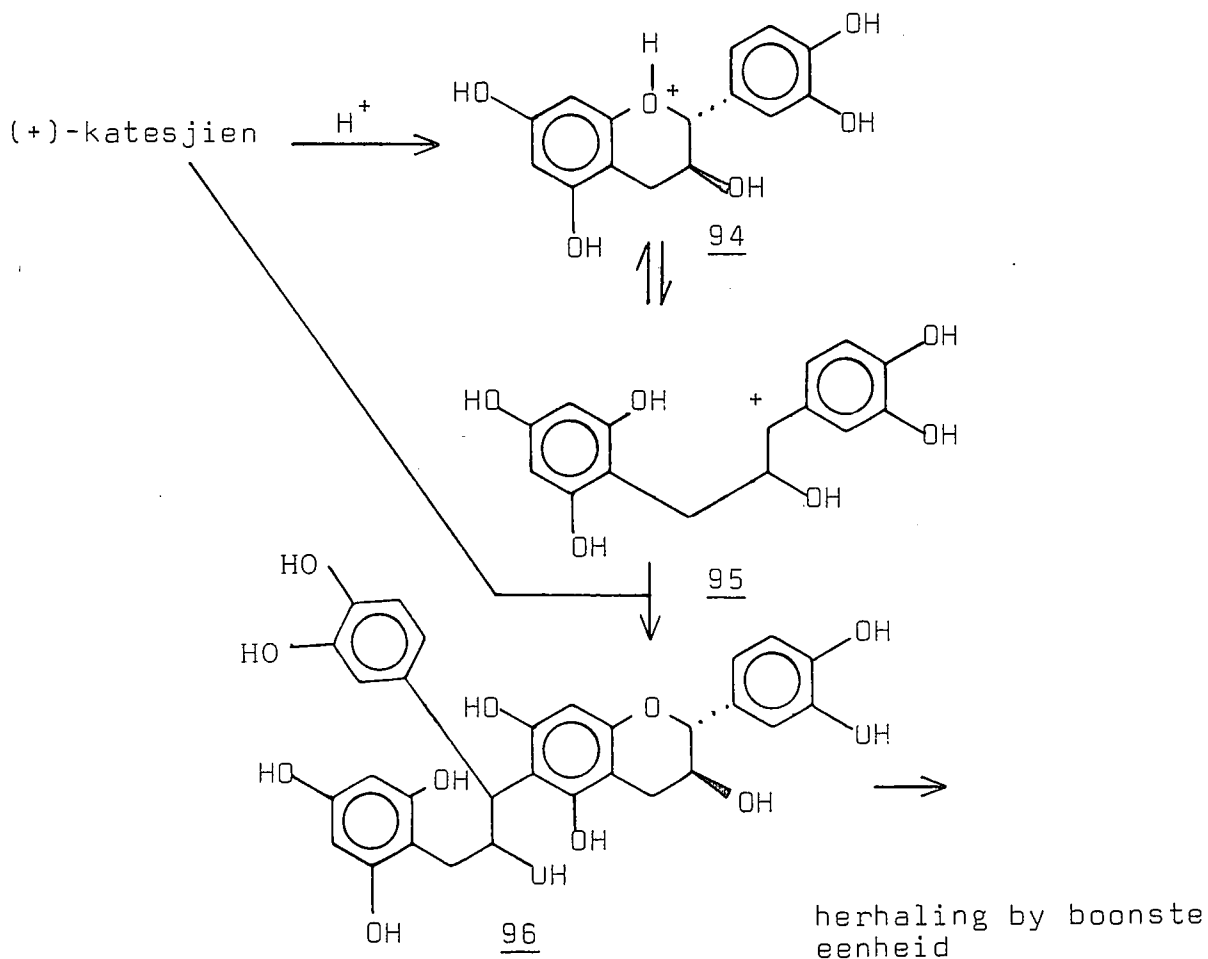
eengesit wat verder kondensasie ondergaan om die trifla-
vandiëde te lewer.



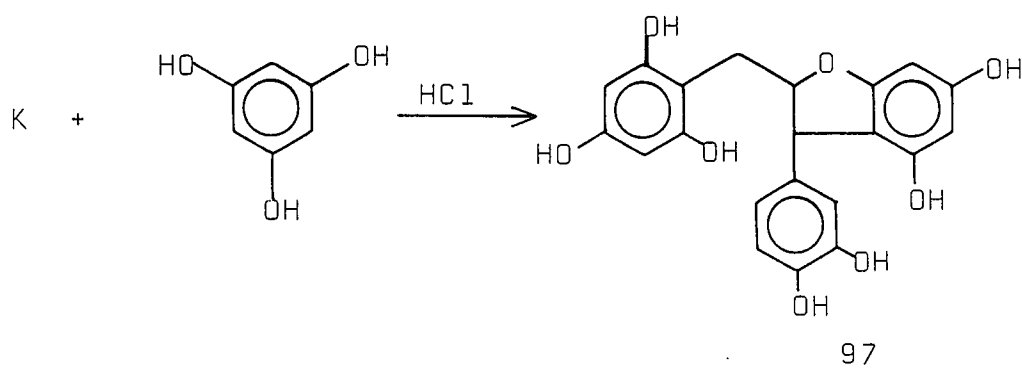
HOOFSTUK 6

FLOBAFEENVORMING

Flobafeenvorming, dit wil sê die presipitasie van onoplosbare tanniene tydens behandeling van gekondenseerde tanniene met sterk mineraalsuur, is 'n ou en bekende verskynsel in die looibedryf. Freudenberg⁶² het die proses as soortgelyk met tannienvorming uit flavan-3-ole beskou, naamlik protonering van die heterosikliese suurstof van (+)-katesjien om 'n karbeniumioon (94) van 1,3-diarielpropan-2-ol (95) te vorm wat daaropvolgend 'n tweede molekule van (+)-katesjien aanval om 'n kondensaat (bv. 96) te vorm. Herhaling van hierdie proses voorsien onoplosbare tanniene van hoë molekulêre massa.

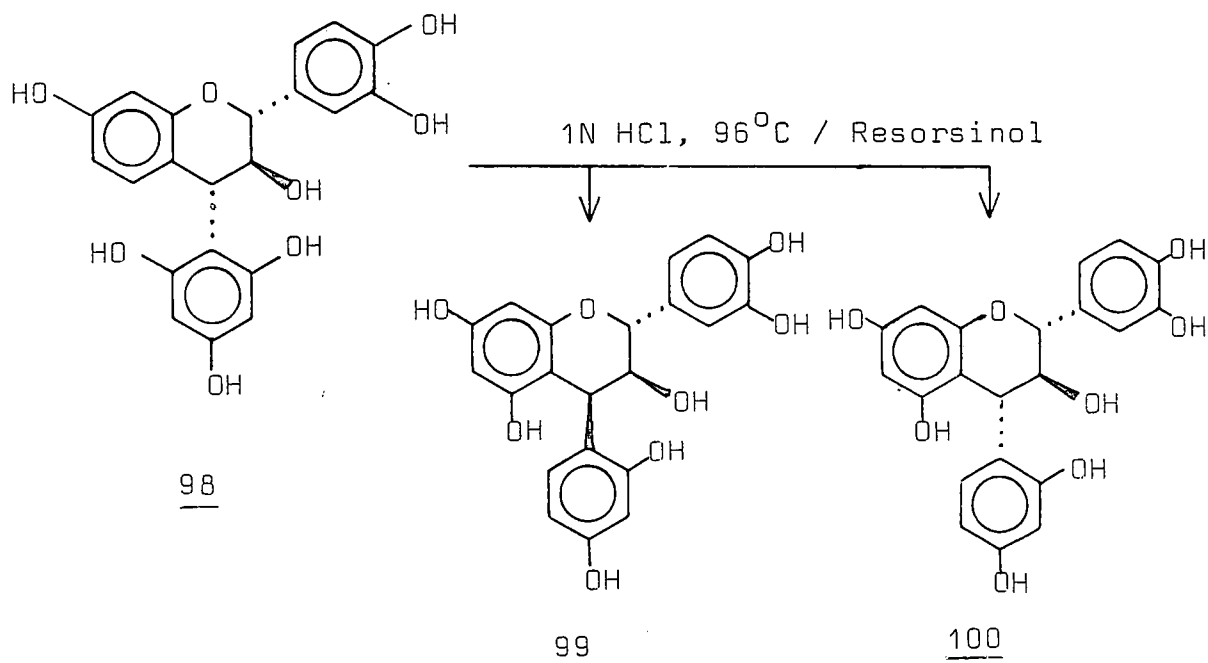


Hierdie interpretasie is gestaaf deur die volgende twee bevindings. Opening van die heterosikliese ring van (+)-katesjien (3) met mineraalzuur⁶³ (HCl) in teenwoordigheid van oormaat floroglusinol lewer 'n enkele⁶⁴ produk 97.



Selfkondensasie van (+)-katesjien (3) onder sterk suurkondisies het 'n biflavanoïed met (+)-katesjien aan 'n 1,3-diarielpropan-2-ol gekoppel (96), gelewer⁶⁵.

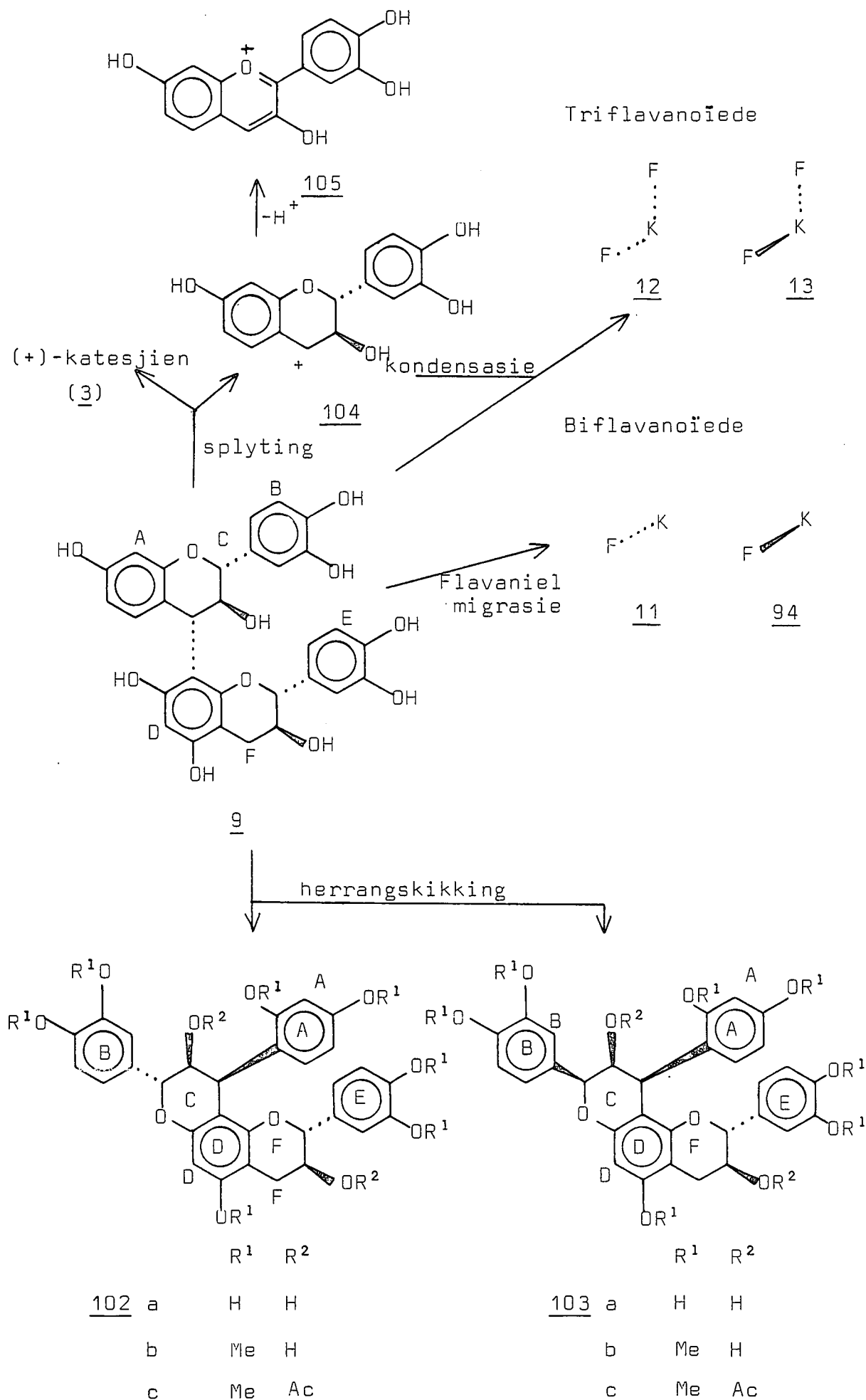
Pogings om resorsinol aan die C2 posisie van die C4 ariël produk (98) te koppel, het misluk en is slegs twee produkte 99 en 100 tydens hierdie reaksie geïsoleer^{66,67}.



Die geredelike sintetiese beskikbaarheid van die (-)-fisetinidol-(+)-katesjien biflavanoïede (byvoorbeeld 9a) as tipiese tannieneenheid, het dus geleentheid gebied om insae te verkry in sommige aspekte van die meganisme van flobafeenvorming, aangesien meganistiese interpretasie as voorvereiste akkurate kennis van die komplekse tannienstruktuur vereis.

Die [4,8]-*trans*-produk (9a) is aldus in asynsuur onder stikstof vir 24 uur gerefluks. Geen noemenswaardige reaksie is verkry nie. Deur byvoeging van monochloorasynsuur (2 gram in 5 ml CH₃COOH en 5 ml etanol vir 500 mg van 9), is verskeie produkte (3, 11, 12, 13, 101, 102, 103, 105 en 132) egter verkry.

Die vrystelling van fisetinidienchloried (105) en (+)-katesjien (3) lewer bewys dat ontbinding, naamlik interflavanoïed C-C fragmentasie, plaasgevind het. Die intermediêre karbeniumioon (104) skakel spontaan om na die antosianidien (105), vandaar die term "tanners'reds" wat oënskynlik tydens die looiproses onder suurkondisies ontwikkel. Die karbeniumioon (104) kondenseer verder met die uitgangstof (9) om aanleiding te gee tot die triflavanoïede 12 en 13 (struktuur bewys deur vergelyking van kmr-gegewens met dié van outentieke monsters) en vermoedelik daarna tot hoër oligomere waarby alle produkte van migrasie (11 en 132) en herrangskikking (102 en 103) betrokke mag wees.



Die biflavanoïede 11 en 94 (struktuurbewys deur vergelyking van kmr-gegewens met outentieke monsters) ontstaan waarskynlik deur suurgekataliseerde 1,3-flavanielmigrasie. Dit dui daarop dat die [4,6]-binding oënskynlik meer stabiel as die [4,8]-binding is ter bevestiging van die postulaat van McGraw⁴⁵.

Die strukture van die produkte van herrangskikking van die heterosikliese ringsisteem 102c en 103c is hoofsaaklik van kmr en SD-getuienis afgelei. 'n Belangrike verskynsel is die waarneming dat die kamertemperatuur spektra (plate 12 en 13) geen getuienis van rotasie isomerie toon nie met slegs geringe verskerping van die aromatiese protone by verhoogde temperatuur.

Vir besprekingsdoeleindes word die ringe van 102c en 103c genommer volgens die oorspronklike toeseggings in die biflavanoïed 9a.

Aangesien 'n floroglusinol A-ring hoër nukleofiliteit as dié van 'n resorsinol A-ring besit (vergelyk analoë fotochemiese reaksie van 4-ariel flavan-3-ole⁶⁸), ontstaan verbinding 102a deur die aanval van O-7 van die onderste (+)-katesjieneenheid op C₂ van die geprotoneerde heterosikliese ring van die boonste fisetinidoleenheid met behoud van konfigurasie op C₂ as een van twee moontlikhede. Indien die nuwe C-ring 'n 5-punt koplânêre konformasie inneem, is die gevormde dihedriese hoeke in ooreenstemming met die waargenome koppelingskonstantes (plaat

12) (102c), naamlik 10.04 en 6.00Hz vir $H_{2,3}$ en $H_{3,4}$ onderskeidelik. Opmerklik in die kmr-spektra is die hoëveld metoksisein (δ 3.55) wat aan die C_2 -metoksi van die resorsinol (A-ring) toegeken word. Dreiding modelle vertoon duidelik dat die eter gebonde suurstof van (+)-kate-sjien en die 3-asetoksigroep van die C-ring beide 'n skermende effek op gemelde metoksigroep tydens rotasie sal uitoefen. Die SD-kurwes (plaat 60) vertoon 'n positiewe Cotton-effek by $\delta_{2,3}$ ($\theta=+1.904$) wat 3,4-*cis* stereochemie impliseer²⁶.

Verbinding 103a word op dieselfde wyse as 102a gevorm, maar met inversie van konfigurasie op C_2 . Gevolglik moet die 'nuwe' C-ring 'n 'ring flip' ondergaan sodat die C_2 -arielgroep *ekwatoriaal* geleë is en die C-ring nou 'n verdraaide stoelkonformasie aanneem. Die gevormde dihedriese hoeke is sodanig dat klein koppelings verwag word, wat inderdaad in die kmr-spektrum (plaat 13) (103c) weerspieël word met $J_{3,4}$ 1.5Hz. Die hoëveld metoksisein (δ 3.52) word aan die C_2 -metoksi van die resorsinolring (A) toegeken weens die invloed van die F-ring suurstof en die C-ring asetoksigroep. Opmerklik egter is die ontskering van 6-H(A) (δ 7.50) in vergelyking met dié van 102c (δ 6.79) naamlik $\Delta\delta$ 0.71. Verklaring vir hierdie verskynsel kan slegs gedoen word as aangeneem word dat die A-ring sodanig roteer dat die 2-OMe groep ver verwyder is vanaf die F-ring. Dit het tot gevolg dat die A-ring 'n posisie inneem waar die

6 proton {6-H(A)} meer onder die invloed van die F-ring suurstof is. In 102c is die betrokke proton, as gevolg van die C-ring konformasie, verder verwyder vanaf die F-ring suurstof as die geval in 103c waar die 6-proton digby dié suurstof verby beweeg met gevolglike ontskerming. Die invloed van die 3-asetoksigroep behoort, volgens modelle, dieselfde vir beide voorgestelde strukture te wees, sodat dit buite rekening gelaat kan word om die verskil in chemiese verskuiwings te verklaar.

Massafragmentasie (skema 8, tabel 11) bevestig die verwagte M^+ -ione (m/z 744 25.5% en 7.5% vir 102c en 103c onderskeidelik) met twee asetoksiverliese ($M^+ - 60$, m/z 684 33.8 en 9.7%; $M^+ - 2 \times 60$ m/z 624 11.3 en 2.9% vir 102c en 103c onderskeidelik).

Hierdie resultate weerspieël dus gedeeltelik die kompleksiteit van reaksies wat tot flobafene lei. Dit moet veral daarop gelet word dat die produkte van herrangskikking van die heterosikliese ring van die (-)-fisetindoleenheid effektief aanleiding gee tot die 'vrystelling' van 'n resorsinoleenheid (A-ring in 102 en 103). Hierdie strukturele faset behoort dus veral kondensasie na onoplosbare en hoogsgekondenseerde oligomere (flobatanniene) te verhaas.

-----oo0oo-----

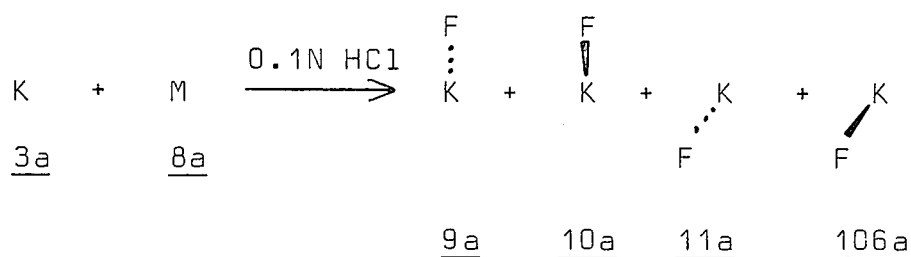
HOOFSTUK 7

SUURGEKATALISEERDE KOPPELING VAN (+)-KATESJIE EN (-)- FISSETINIDOL AAN (+)-MOLLISACACIDIEN EN DERIVATE VAN (+)- MOLLISACACIDIEN

7.1 Koppeling van (+)-katesjien aan (+)-mollisacacidiën

In die oorspronklike werk van Botha²⁵, is slegs drie (9, 10 en 11) van die vier moontlike isomere verkry. Aangesien geen opsigtelike rede bestaan vir afwesigheid van die [4,6]-*cis* gekoppelde produk nie, is die reaksie herondersoek en die [4,6]-*cis* produk (106) inderdaad uit die mengsel verkry.

Skeiding van die vryfenoliese reaksiemengsel op dlc plate, dui dat 'n band van lae konsentrasie en effens hoër mobiliteit saam met die reeds geïsoleerde isomere teenwoordig is. Skeiding op Sephadex LH-20 kolommet die vier isomere in die verhouding ([4,8]-*trans*: [4,8]-*cis*: [4,6]-*trans*: [4,6]-*cis*) 9.9:5.5:2:1 gelewer.



Massafragmentasie bevestig die verwagte M^+ -ioon (106c) m/z 744 (9.1%) sowel as die konvensionele prominente

asynsuurverlies (m/z 684 16.3%) en RDA-splyting (skema 9).

Die relatiewe stereochemie en koppelingspunt⁵³ van 106c volg vanaf kmr-gegevens waar die C₈ proton van (+)-katesjien by laer veld as die C₆ proton in CDCl₃ (sien onderstaande tabel 5), naamlik δ 6.13-6.14 vir H₆ en δ 6.30-6.31 vir H₈, resoneer. Die relatiewe stereochemie van 2,3-*trans*-3,4-*cis* is vanaf koppelingskonstantes (6.4 en 8.0Hz, δ DMSO d₆ - plaat 14) bepaal en die absolute stereochemie by C₄, vanaf SD²⁶ (plaat 61) met 'n waargenome positiewe Cotton-effek, as 4*R*.

Vergelyking van die chemiese verskuiwings van die 2*R* en 2*S* [(-) en (+)-fisetinidoleen-hede] reekse biflavanoïede dui spesifieke patrone aan wat diagnosties vir hoër oligomere blyk te wees. Vir die [4,8]-gekoppelde verbindings (9c, 107c; 10c, 108c) is $\Delta\delta_{H-2, H-3}$ vir die F-ring [(+)-katesjieneenheid] groter (0.61 en 0.55 vir 10c en 107c onderskeidelik) vir 4*R* absolute konfigurasie as vir 4*S* konfigurasie (0.14 en 0.17 vir 9c en 108c onderskeidelik). Dreiding modelle dui op 'n noue ruimtelike ooreenkoms tussen 10c en 107c. In beide gevalle (2*R*, 4*R*, 2,3-*trans*, 3,4-*cis*, 10c en 2*S*, 4*R*, 2,3-*trans*-3,4-*trans*, 107c) word die 2-H(F) proton geskerm deur beide A-ring en die 3-asetoksigroep wat tydens rotasie relatief naby die 2-H(F) proton verbybeweeg. Vir die 4*S* isomere (9c en 108c) vind soortgelyke skerming van die 2-H(F) proton nie plaas nie. Ooreenstemmende diagnostiese verskui-

Tabel 5

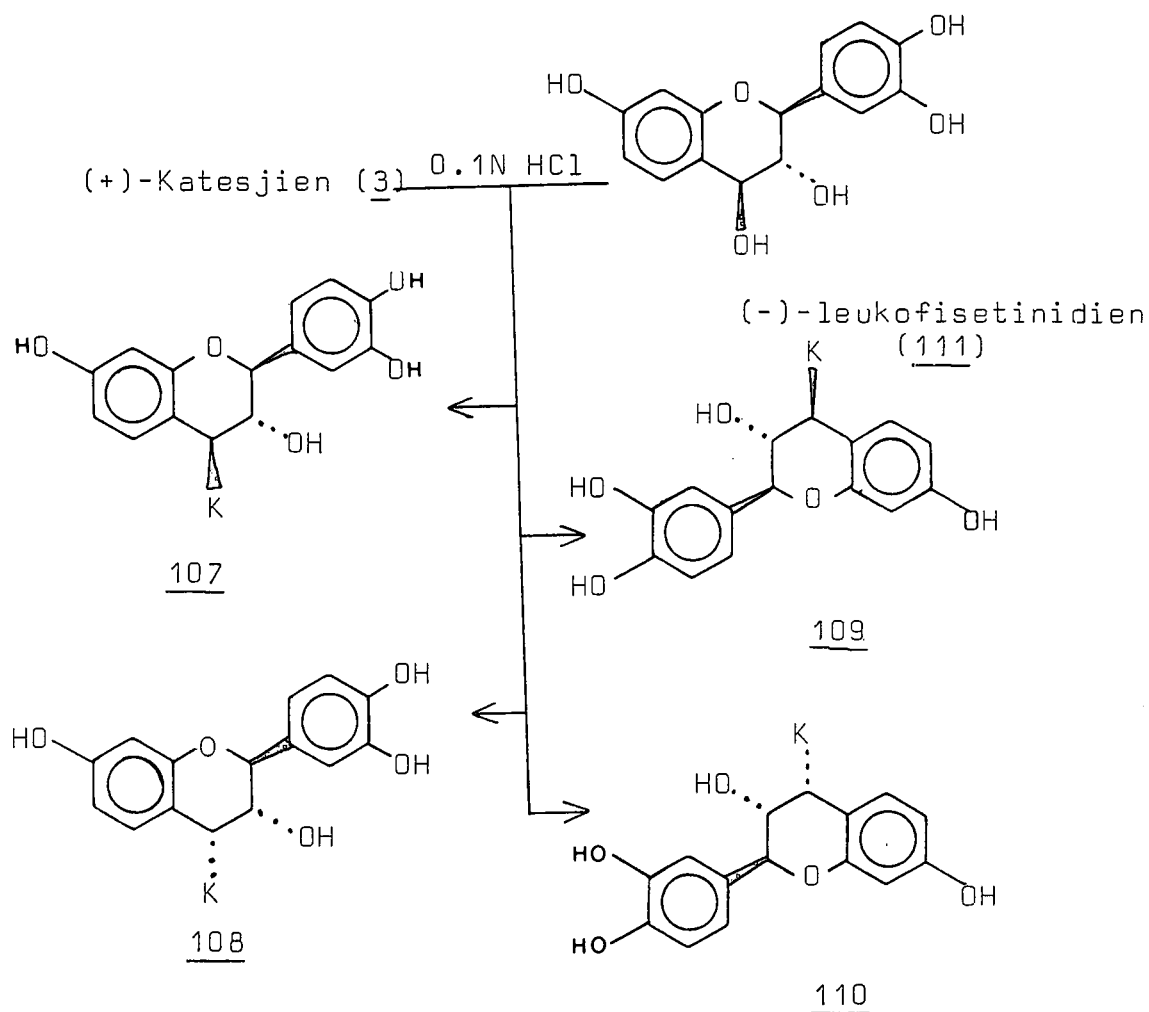
| Relatiewe konfigurasie | Absolute konfigurasie | Chemiese verskuiwing | |
|----------------------------|---------------------------------|----------------------|----------------------------|
| | | $\delta_{H-6/H-8}^a$ | $\Delta\delta_{H-2,H-3}^b$ |
| <u>[4,8]-gekoppel</u> | | δ_{H6} | |
| <i>2,3-trans-3,4-trans</i> | <i>2S,3R,4R</i> (<u>107c</u>) | 6.20 | 0.55 |
| | <i>2R,3S,4S</i> (<u>9c</u>) | 6.14 | 0.14 |
| <i>2,3-trans-3,4-cis</i> | <i>2S,3R,4S</i> (<u>108c</u>) | 6.22 | 0.17 |
| | <i>2R,3S,4R</i> (<u>10c</u>) | 6.13 | 0.61 |
| <u>[4,6]-gekoppel</u> | | δ_{H-8} | |
| <i>2,3-trans-3,4-trans</i> | <i>2S,3R,4R</i> (<u>109c</u>) | 6.40 | 0.17 |
| | <i>2R,3S,4S</i> (<u>11c</u>) | 6.30 | 0.19 |
| <i>2,3-trans-3,4-cis</i> | <i>2S,3R,4S</i> (<u>110c</u>) | 6.38 | 0.19 |
| | <i>2R,3S,4R</i> (<u>106c</u>) | 6.31 | 0.16 |

a = verskuiwings in $CDCl_3$ by $100^\circ C$

b = verskuiwings in $DMSO-d_6$ by $150^\circ C$

c = waardes vir *2S* isomere verskaf deur prof. D.G. Roux en mnr. P.M. Viviers

wings is vir die 'angulêre' triflavanoïede¹⁷ waarneembaar. Verdere uitbouing van hierdie patrone in chemiese verskuiwing tussen 2-H en 3-H van die katesjien-eenheid, word breedvoerig tydens bespreking van die lineêre tri- en tetraflavanoïede en ook die 'angulêre' tetraflavanoïede, bespreek (hoofstukke 8, 9 en 11).



7.2 Koppeling van (+)-katesjien aan tri-O-metiel-(+)-mollisacidiendiasetaat (8c)

Tydens 'n vorige ondersoek waarin (+)-katesjien aan tri-O-metiel-(+)-mollisacidiene gekoppel is (kamertemperatuur,

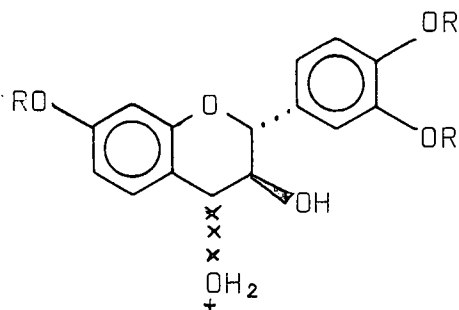
10 dae)²⁸, is slegs die [4,8]-*trans* (9) en [4,8]-*cis* (10) biflavanoïede verkry. Hierdie reaksie is dus herondersoek om enersyds vas te stel of die [4,6]-ge-koppelde produkte nie voorheen oor die hoof gesien is nie en andersyds om die invloed van die 3-OAc groep op koppeling te bepaal. Laasgenoemde is belangrik, aangesien die diol biflavanoïede (120 - 123, hoofstuk 9) ten beste as metielettertriasetaat gereinig word en aldus in koppelings gebruik sou kon word tydens sintese van sommige van die tetraflavanoïede (hoofstuk 11).

Die uitgangstowwe is in metanol (10ml) opgelos en 1N HCl (20 druppels) bygevoeg en die reaksie by 50°C vir 48 uur gelaat. Opmerklik is die verhoging in reaksie-snelheid met verhoging in temperatuur (48 uur teenoor 10 dae by kamertemperatuur). Slegs die [4,8]-*trans* (9) en [4,8]-*cis* (10) produkte (1.86:1.0) is weereens verkry, maar in verhoudings en opbrengs ooreenstemmend met dié tydens vryfenoliese koppeling.



Die uitsluitlike verkryging van die [4,8]-gekoppelde analoë met beide tri-O-metiel-(+)-mollisacacidien en tri-O-metiel-(+)-mollisacacidiendiaseetaat in teenstelling met [4,8] en [4,6]-gekoppelde produkte tydens vryfenoliese koppeling is moeilik verklaarbaar. Aangesien

'n potensiële C₄ karbeniumioon (112b) afgelei vanaf die metieleter minder stabiel en dus meer reaktief en minder selektief tydens koppeling as die vryfenoliese ekwivalent (112a) behoort te wees, word redelike hoeveelhede van die [4,6]-isomere verwag. Afwesigheid van die [4,6]-analoë is egter gedeeltelik rasionaliseerbaar indien die idee van 'n vry C₄ karbeniumioon tydens koppeling hersien word. Protonering van die bensiliese C₄-OH groep versterk C₄ as elektrofiel en die mate waartoe eersgenoemde binding in die transisietoestand deur die naderende nukleofiel verswak word, word bepaal deur faktore wat die potensiële karbeniumioon stabiliseer.

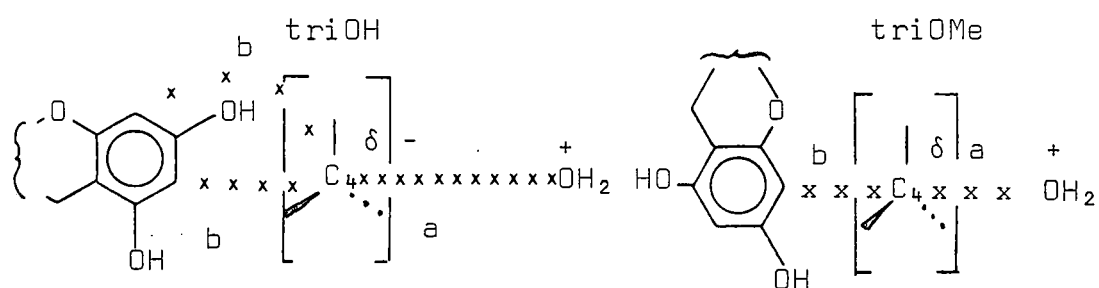


112a R=H

112b R=Me

In die geval van die vryfenol 112a, is die elektronarm C₄ beter gestabiliseer deur die 7-OH as die 7-OMe in 112b sodat reaksie vandie tri-O-metieleter met die nukleofiel dus 'n hoër graad van S_N² karakter as in die geval van die vryfenol behoort te vertoon. Dit is

dus logies om te aanvaar dat tydens sodanige proses die kragtigste nukleofiele sentrum van (+)-katesjien³⁷, naamlik C₈ benut sal word tydens formele verplasing van die geprotoneerde C₄-OH. Die volgende twee transisietoestande mag dus 'n aanvaarbare verklaring bied vir die waargenome verskil in regioselektiwiteit tussen die vry fenol (113) en die fenoliese metieleter (114).



113 Bindingsbreking (a) is verder gevorder as bindingsvorming (b), dit is, verhoogde karbeniumionkarakter van C en dus verlaagde selektiwiteit

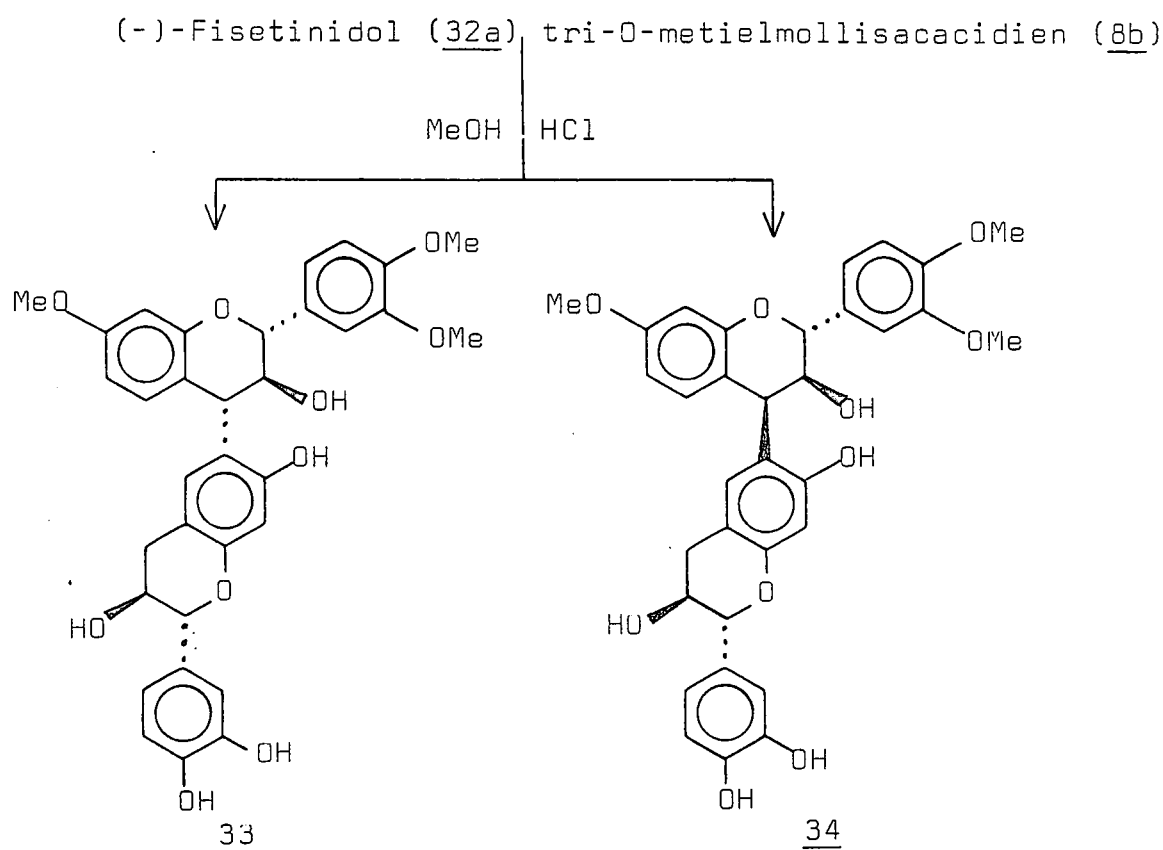
114 Bindingsbreking (a) is afhanklik van en word bepaal deur bindingsvorming (b), dit is verlaagde karbeniumionkarakter en dus verhoogde selektiwiteit

In bostaande bespreking is die invloed van die 3-asetoksigroep buite rekening gelaat. Die grootte van hierdie groep kan 'n rigtende invloed op die naderende nukleofiel uitoefen wat impliseer dat die steries mins verhinderde C₈-posisie die voorkeur koppelingspunt behoort te wees. Die groter verandering van C₆ as gevolg van die twee hidroksigroepe is egter nie so dramaties dat geen C₆-koppeling plaasvind nie.

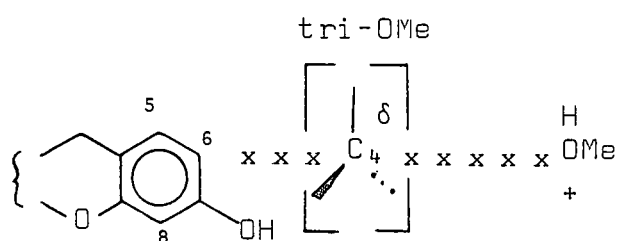
7.3 Koppeling van (-)-fisetinidol (32a) aan tri-O-me- tiel-(+)-mollisacacidien (8b)

Vryfenoliese koppeling van (-)-fisetinidol (32) aan (+)-mollisacacidien (8) verloop uiters stadig by kamertemperatuur³⁴ om lae opbrengste van die biflavanoïede 33 (0.10%) en 34 (0.45%), 'n tri- (35) en 'n tetraflavanoïed (36) (sien hoofstuk 2), te lewer. Aanvanklik is opbrengste van 6.9 en 2.5% gerapporteer²⁵ vir 33 en 34 onderskeidelik wanneer reaksie by kamertemperatuur vir 2 uur uitgevoer is. Hierdie resultate kon egter tydens verskeie pogings nie herhaal word nie.

In hierdie ondersoek is 33 en 34 met verhoogde opbrengs naamlik 7.39 en 5.44% onderskeidelik verkry tydens koppeling van tri-O-metiel-(+)-mollisacacidien (8b) aan (-)-fisetinidol (32a) vir 3½ dae by 50°C.



Oppervlakkig beskou, kan die verhoogde opbrengs in die geval van koppeling van (-)-fisetinidol aan tri-O-metiel-(+)-mollisacacidien toegeskryf word aan die minder stabiele en dus meer reaktiewe C₄ karbeniumioon. Dit word egter weerspreek deur die resultate onder 7.2 bespreek. Noukeurige waarneming van reaksieverloop met behulp van dlc dui op aansienlike vorming van C₄-metieleter van die trimetieleter deur solvolise (metanol as oplosmiddel). Aangesien die geprotoneerde C₄-OMe (effektief metanol) 'n beter verlatende groep as die geprotoneerde C₄-OH (effektief HOH) is, impliseer dit dat die C₄ van eersgenoemde 'n verhoogde karbeniumioon karakter as in die geval van die geprotoneerde C₄-OH analoog besit (115) en vertoon dus verhoogde elektrofiele karakter om aanleiding tot versnelde reaksietempo te gee.



115

Die transisietoestand vir hierdie koppeling, dit is die mate waartoe die interflavanoïedbinding gevorm (b) en die C₄-O-binding (a) gebreek is, lê dus êrens tussen 113 en 114 onder 7.2 bespreek.

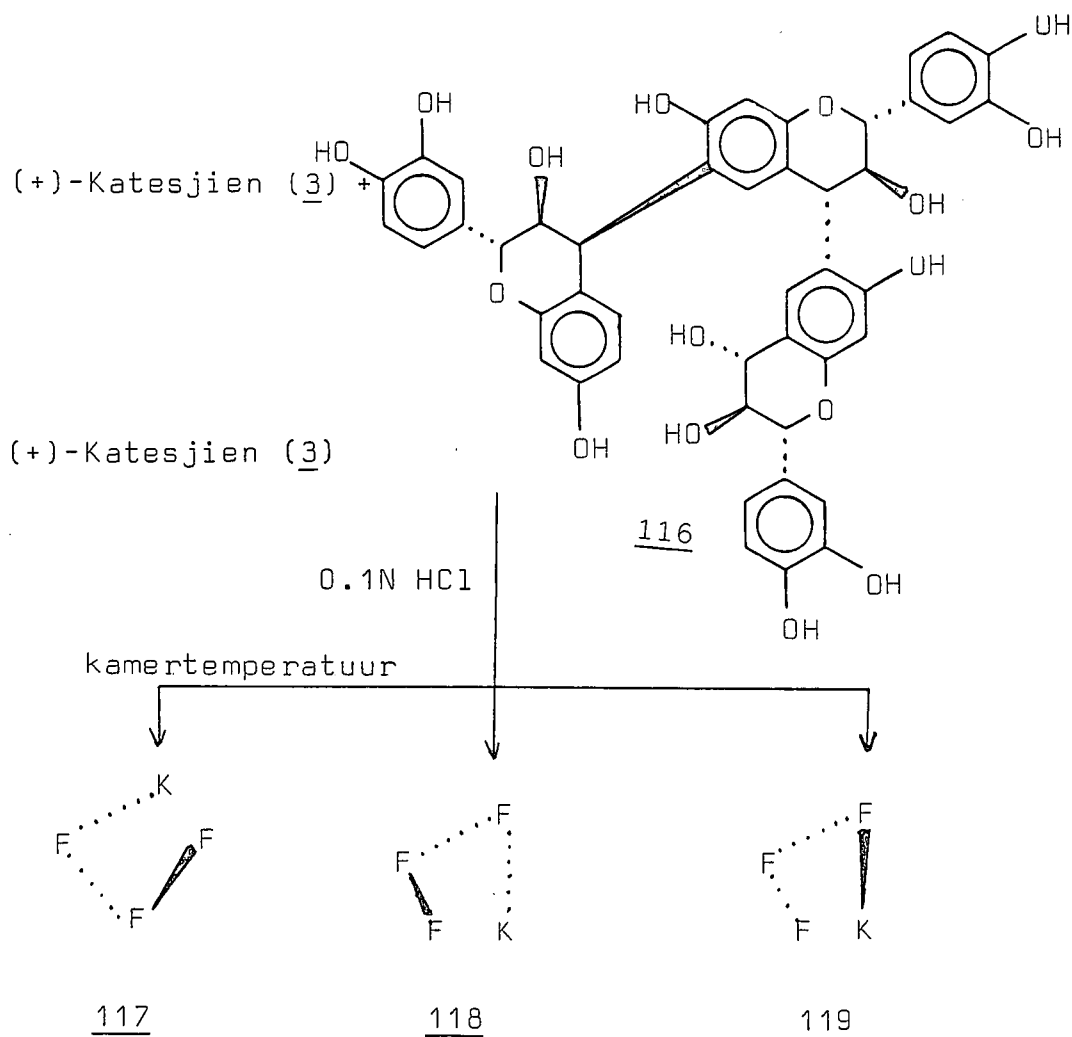
Alhoewel in hierdie tipe reaksies selfkondensasie van die flavan-3,4-diol grotendeels beperk word, is die nadeel egter dat die gevormde biflavanoïede nie verder as nukleofiel gebruik kan word waar gekontroleerde kondensasies uitgevoer moet word nie. Veranderde kondisies om resorsinol A-ring biflavanoïede in genoegsame opbrengste te lewer, is dus nodig. In 'n reaksie wat op klein skaal gedoen is, blyk dit dat die biflavanoïede met BF_3 as Lewissuur, vinniger en met redelike opbrengsvorm. Hierdie reaksie moet egter opgevolg en op groter skaal uitgevoer word.

-----ooOoo-----

HOOFSTUK 8

SINTESE VAN LINEËRE TETRAFLAVANOÏEDE

Aangesien die angulêre¹⁷ en lineêre²⁴-triflavanoïede uit *A. mearnsii* nie op fenoliese vlak skeibaar is nie, is die vryfenoliese mengsel saam met (+)-katesjien in 0.1N HCl opgelos. Die doel van die reaksie was tweerlei van aard, naamlik om modelverbindings van hoër oligomere daar te stel en tweedens om vas te stel of daar slegs 'n enkele triflavanoïed met diol terminale funksie (116) in *A. mearnsii* teenwoordig is.



Aangesien (+)-katesjien 'n sterker nukleofiel as die (-)-fisetinidoleenheid in die angulêre triflavanoïede is, word dus hoofsaaklik lineêre tetraflavanoïede uit die reaksie verwag. Die geïsoleerde tetraflavanoïede uit hierdie reaksie (117 - 119) is aldus aan kmr-studie onderwerp ter bepaling van hul strukture.

Struktuurtoekenning van die metieleterasetate 117c en 118c is aan die hand van die volgende oorwegings gedoen. Die lae veld heterosikliese triplete (ΣJ 20.0 en 19.0 Hz onderskeidelik; met aanname van 'n halfstoel konformasie) in die spektra van 117c en 118c (plate 20 en 21) (δ 5.91 en 5.83 onderskeidelik), impliseer 3,4-*trans* stereochemie van die heterosikliese ring aan (+)-katesjien gekoppel. Geen afleidings kon vanaf ^1H CDCl_3 -spektra in verband met koppelingspunt aan (+)-katesjien (C_6 of C_8) gemaak word nie sodat toekenning van [4,6] en [4,8]-koppeling van 117c en 118c onderskeidelik op grond van verwagte opbrengste gemaak is. Dit is bekend dat die C_8 -posisie van (+)-katesjien sterker nukleofiliese as C_6 is, en dat die orde van koppeling [4,8]-*trans* > [4,8]-*cis* >> [4,6]-*trans* > [4,6]-*cis* is, sodat dit aanvaar kan word dat hierdie toeseggings redelik na aan korrek is. Die res van die stereochemie van C_6 -[*cis-trans-trans*] tetraflavanoïed 117c kan vervolgens maklik vanaf die ^1H kmr-spektrum (plaat 20 δ DMSO) afgelei word met 'n triplet (δ 5.53, ΣJ 19.0 Hz; halfstoel konformasie) en 'n doeblet van doeblette (δ 5.16, J 6.75 en 5.75 Hz, verdraaide boot konformasie) wat sonder twyfel uitgeken kan word. As

gevolg van oorvleueling van die heterosikliese protone van die C₈-[*cis-trans-trans*] isomeer 118c kon die sisteme wat *trans* en *cis* stereochemie aandui, nie bo twyfel uitgeken word nie. Indien egter aanvaar word dat die geïdentifiseerde diol triflavanoïed 116 die oorwegende isomeer van hierdie tipe is (as na die opbrengs van diol biflavanoïede gelet word, is dié met 3,4 *cis* interflavanoïed stereochemie in die meerderheid en hierdie stereochemie inhibeer verdere koppeling tydens selfkondensasie reaksies²⁴), is die voorgestelde struktuur wat die hoofproduk van die reaksie is, nie vergesog nie.

Verkryging van die profisetinidien 119c derivaat uit die kondensasie reaksie, dui daarop dat die lineêre 3,4-diol-triflavanoïed 116 waarskynlik nie die enigste sodanige profisetinidien in *A. mearnsii* is nie. Hierdie stelling word op grond van die ¹H kmr-spektrum van 119c (plaat 22, δDMSO 170⁰C) gedoen omdat 'spin tickling' eksperimente aangetoon het dat die triplet by δ5.65 twee 3-H protone verteenwoordig en dus aanduidend is van twee 3,4-*trans* aansluitings (ΣJ 18.0Hz) in die molekule. Hierdie triplet lê na hoër veld as in die geval van 3,4-*trans* koppeling aan (+)-katesjien (δ5.91 en 5.83 vir 117c en 118c onderskeidelik) sodat hierdie 3,4-*trans* stereochemie dus tussen twee van die drie (-)-fisetinidoleenhede moet wees. 'n Doeplet van doebllette (δ5.34, J_{3,4} 4.5Hz) dui op 'n 3,4-*cis* aansluiting met die (+)-katesjieneenheid. Indien die

tentatiewe toeseggings as korrek aanvaar word, is $\Delta\delta_{\text{H2-H3}}$ 0.43 vir die C-ring van (+)-katesjien relatief groot wat aldus op [4,8]-*cis* koppeling dui.

SD-spektra (plaat 62) van die C₆-[*cis-trans-trans*] lineêre tetraflavanoïed 117c toon 'n hoë amplitude negatiewe Cotton-effek ($\lambda 228$, $\theta -18.75 \times 10^4$), terwyl dié van die C₈-[*cis-trans-trans*] isomeer 118c (plaat 63) 'n laer amplitude negatiewe Cotton-effek ($\lambda 237$, $\theta -3.33 \times 10^4$) toon wat moontlik 3,4-*trans* stereochemie aan (+)-katesjien dui. Vir die C₈-[*trans-trans-cis*] anomeer 119c word 'n hoë amplitude positiewe (plaat 63) Cotton-effek ($\lambda 236$, $\theta 11.24 \times 10^4$) verkry wat moontlik 3,4-*cis* koppeling impliseer.

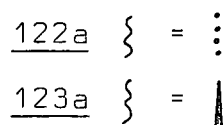
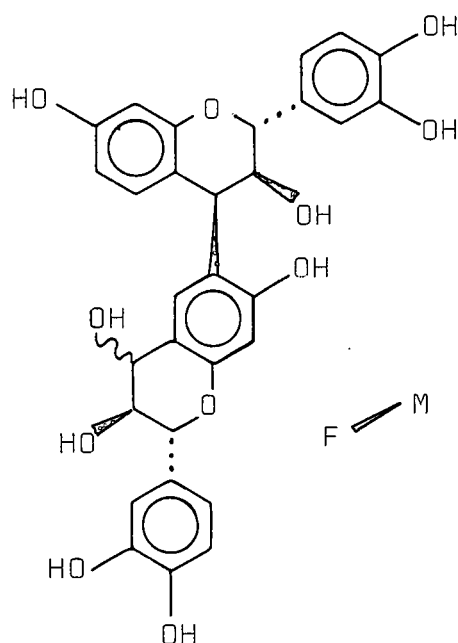
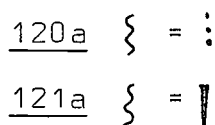
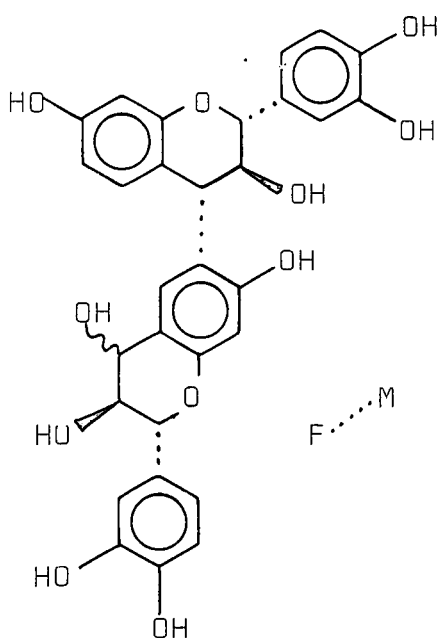
Dit moet egter beklemtoon word dat SD-spektra op hierdie vlak nie as diagnosties beskou kan word nie en dat die struktuurtoekennings vanaf kmr-getuienis nie as akkuraat beskou kan word nie, aangesien die beskikbare materiaal te min was om ekstensiewe ontkoppelingseksperimente by verhoogde temperatuur (170°C) uit te voer.

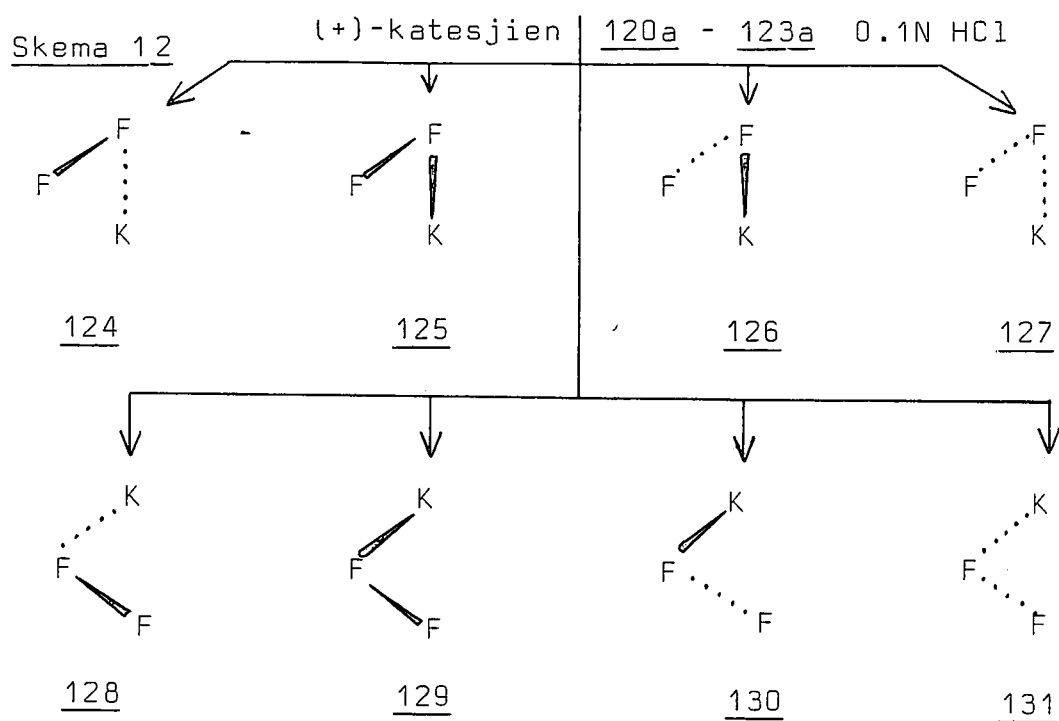
Massaspektrometrie (skema 10 tabel 12) toon prominente 4xRDA fragmentasies (m/z 568 26.7 en 1.1% vir 117c en 119c onderskeidelik) en daaropvolgende metoksiverliese (m/z 537 21.2, 2.7 en 11.4% vir 117c, 118c en 119c onderskeidelik), terwyl horisontale splytingsfragmente (m/z 743, 713, 387 en 357) redelik prominent vertoon.

HOOFSTUK 9

SINTESE VAN LINEËRE TRIFLAVANOÏEDE

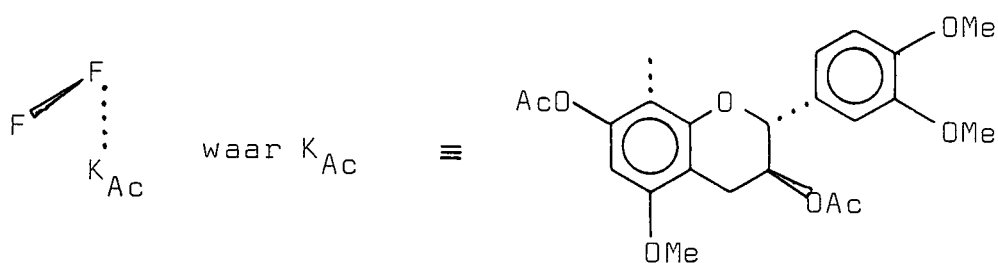
Met hierdie reaksies is gepoog om vryfenoliese lineêre triflavanoïede [koppeling van (+)-katesjien aan (+)-fisetinidol-(+)-mollisacacidiendiol biflavanoïede (120 - 123)] daar te stel om as nukleofiel te dien vir kondensasie met (+)-mollisacacidiën tydens tetraflavanoïed sintese. Sukses van hierdie benadering is afhanklik van skeibaarheid van die produkte as vry fenole (124 - 131) en eenduidige bewys van stereochemie en koppelingspunt.





Volgens skema 12 is dit dus teoreties moontlik om agt lineêre profisetinidiene (124 - 131) vanaf die reaksie te verkry. Na verwagting sou trimere 124 en 125 die hoofprodukte verteenwoordig, aangesien biflavanoïede met 3,4-*cis* aansluiting (122 en 123) oorheersend²⁴ in die mengsel voorkom (vergelyk koppeling van (+)-mollisacacidiën²⁵). Triflavanoïede 128 en 129 sou dus teen laer en triflavanoïede 126, 127, 130 en 131 teen uiters lae konsentrasie vorm.

DLC-skeiding van die reaksiemengsel het twee bande gelewer (5.3% en 24.5% gebaseer op massa diol biflavanoïede) waarvan die hoofband (24.5%) na metilering en asetilering twee produkte 124c en 132c (1:4.4) gelewer het.



132c

^1H kmr-spektra (δDMSO , 150°C , plaat 27) van die C_8 -[*cis-trans*-bifisetinidol] trimeer 124c, toon 'n triplet by $\delta 5.85$ (ΣJ 19.5Hz) tipies van 3,4-*trans*-koppeling aan (+)-katesjien en die kenmerkende doeblet van doeblette ($\delta 5.35$, $J_{3,4}$ 4.5Hz - C-ring) vir die 3,4-*cis*-koppeling tussen die (-)-fisetinidoleenhede. Vanaf die CDCl_3 spektrum (plaat 28) is die singulet by $\delta 6.03$ aanduidend van [4,8]-koppeling aan (+)-katesjien⁵³, 'n resultaat wat te wagte is aangesien hierdie die hoofproduk van die reaksie is.

Massaspektrometrie (tabel 13, skema 11) is in ooreenstemming met die voorgestelde struktuur met die moederioon (m/z 1100, 6.8%), asetoksiverliese ($M^+ - 59$ m/z 1039, 75.1%) en asynsuur verliese ($M^+ - 2 \times 60$, m/z 980, 7.7%). Die asetoksiverliese word aan die bensiliese aard van C_3 toegeskryf aangesien C_2 bensilies en C_4 dubbeld bensilies is. Belangrike fragmente is dié van horisontale splytings m/z 743(2.2%), 357(5.4), 387(3.7%) wat daarop dui dat die A-ring van (+)-katesjien mono-gesubstitueerd

(m/z 387) is.

Die SD van 124c (plaat 64) toon 'n negatiewe Cotton-effek by 217 nm wat aandui dat C_{4,8} flavanielkoppeling die Cotton-effek bepaal.

Die kmr-spektrum vandie C₆-[3,4-*cis*:3,4-*trans*-bifisetinidol] derivaat 132c (plaat 26, δDMSO 150°C) toon soortgelyke heterosikliese patrone as dié van 124c met dié verskil dat vier asetoksiseine (δ2.05, 1.84, 1.71 en 1.50) waargeneem word. Toekenning van die fenoksi asetoksigrp van O₇ van (+)-katesjien is aan die hand van modelle gedoen wat toon dat die betrokke hidroksifunksie in die vryfenol 'n waterstofbinding met die π-sisteem van die nabygeleë D-ring vorm om aldus metilering daarvan te inhibeer.

Massaspektrometrie (skema 11, tabel 13) dui op 'n m/z 1008-ioon (M⁺ 1128-2x60) en veral beduidende fragmente vanaf horisontale splytings, naamlik m/z 771 (1.5%) en 415 (771 - 356). Laasgenoemde bevestig die (+)-katesjiendiasetaateenheid wat vervolgens asynsuur (m/z 355, 5.9%) en daaropvolgende asetoksi (m/z 296, 2.2%) verlies ondergaan.

Die SD-spektrum (plaat 65) is soortgelyk aan dié van 124c (plaat 64) .

Die kmr-spektrum van die C₆-[3,4-*cis*:3,4-*trans*-bifisetinidol] triflavanoïed 128c toon net soos dié van die C₈-[3,4-*cis*:3,4-*trans* bifisetinidol] isomeer 124c 'n lae veld he-

terosikliese triplet ($\delta 5.85$, ΣJ 19.0Hz) tiperend van 2,3- en 3,4-*trans*-koppeling van (+)-katesjien en 'n doeblet van doebllette ($\delta 5.34$, $J_{3,4}$ 4.75Hz) wat 3,4-*cis*-koppeling tussen die (-)-fisetinidol eenhede impliseer. Die chemiese verskuiwing van die aromatiese singulet by $\delta 6.16$ (teenoor 6.03 vir die [4,8]-gekoppelde isomeer 124c) in die ^1H kmr-spektra (δCDCl_3 , 100°C , plaat 25) impliseer [4,6]-binding aan die (+)-katesjieneenheid.

Bestudering van die ^1H kmr-spektrum van die [4,6]-[3,4-*trans*:3,4-*cis*-bifisetinidol] triflavanoïed 130c (δDMSO , plaat 23) toon 'n triplet ($\delta 5.56$, ΣJ 18.0Hz) tipies van 3,4-*trans*-koppeling aan 'n (-)-fisetinidoleenheid (sien plaat 19, [4,6]-*trans*-bifisetinidol) en 'n triplet met klein koppelingskonstantes ($\delta 5.37$, ΣJ 13.0Hz, half-stoel konformasie) wat 3,4-*cis*-koppeling impliseer. Aangesien $\Delta\delta_{\text{H}_2-\text{H}_3}$ 0.09 vir die (+)-katesjien I-ring klein is, kan vanaf vorige waarnemings ((+)-katesjien-(-)-fisetinidolbiflavanoïede) aanvaar word dat kondensasie 3,4-*cis* aan C_6 van (+)-katesjien plaasgevind het. Vir 130c is die CDCl_3 spektrum minder diagnosties van aard en kan die bindingspunt aan die (+)-katesjieneenheid nie bo twyfel gedefinieer word nie as gevolg van verbreding van seine weens beperking op rotasie wat by 100°C steeds nie opgehef is nie.

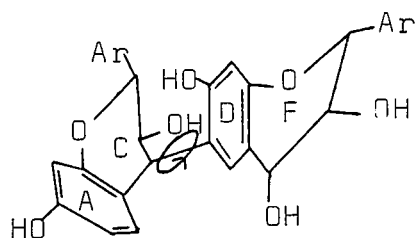
Die SD-spektrum van die [4,6]-[3,4-*trans*:3,4-*cis*-bifisetinidol] isomeer 130c (plaat 64) toon 'n hoë amplitude positiewe Cotton-effek ($\lambda 241$ nm) wat 3,4-*cis* stereochemie

aan die (+)-katesjien eenheid ondersteun. Vir die 6-[3,4-*trans*:3,4-*cis*-bifisetinidol] trimeer (128c) word egter ook 'n positiewe Cotton-effek verkry (λ_{232}) wat teenstrydig is met die postulasie dat die koppelingspunt aan (+)-katesjien die teken van die Cotton-effek bepaal. So is vir die C₈- 3,4-*trans* (124c) en C₈- 3,4-*trans* (132c) triflavanoïede die verwagte negatiewe en soos, pas vermeld, positiewe Cotton-effek vir C₆-3,4-*cis* triflavanoïed (130c) verkry. Dit is duidelik dat alhoewel meeste van die hoër oligomere (sien hoofstuk 11, sintese van 'Angulêre' tetraflavanoïede) verwagte Cotton-effekte toon, daar ten spyte van normale koppelingskonstantes⁶⁸ uitsonderings is. Op hoër oligomeriese vlak word die interpretasie van SD-spektra met huidige korrelasies meer kompleks, minder konsekwent en dus minder betroubaar.

Uit hierdie sintetiese resultate is dit opvallend dat 'n 3,4-*cis* interflavanoïed stereochemie van die diolbiflavanoïede (122 en 123) deurgaans 3,4-*trans* aan (+)-katesjien koppel, terwyl die 3,4-*trans* isomere, 3,4-*cis* aansluiting tot gevolg gehad het. Bestudering van die ooreenstemmende Dreiding modelle gee nie eenduidige uitsluitel rakende bogenoemde spesifieke kondensasiëpatroon nie. 'n Moontlike verklaring hiervoor is dat vir die 3,4-*cis* (C-ring)-diolbiflavanoïedisomere (122 en 123) die A-ring van die 6-flavanieleenheid tydens rotasie

bokant die vlak van die D- en F-ringe nader aan die C₄-posisie (F-ring) beweeg (sien figuur 1) as wanneer dit in 'n posisie onder hierdie vlak verkeer. Eersgenoemde oriëntasie bevoordeel dus by uitstek *trans*-aansluiting. Vir die 3,4-*trans* isomere (120 en 121) daarenteen, is die A-ring nader aan die C₄ (F-ring)-posisie wanneer dit in die omgewing onderkant die gemelde vlak verkeer wat so=doende aanleiding gee tot preferensiële *cis*-aansluiting (figuur 2).

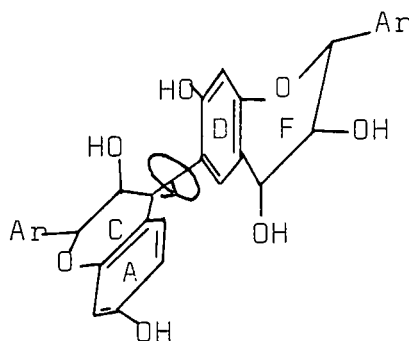
Figuur 1



3,4-*cis* (C-ring)

A-ring nader aan C₄ aan die bokant van die vlak deur die D- en F-ringe

Figuur 2



3,4-*trans* (C-ring)

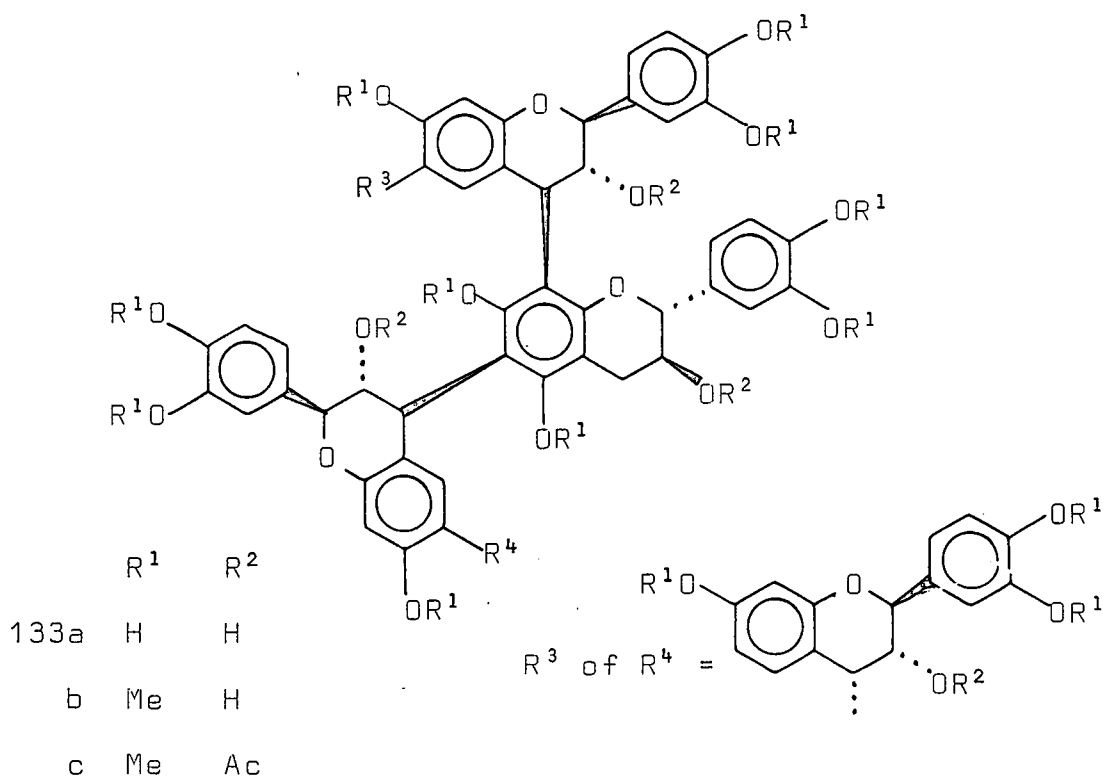
A-ring nader aan C₄ aan die onderkant van die vlak deur die D en F-ringe

Dit moet egter beklemtoon word dat aangesien slegs drie (124, 128 en 130) van die moontlike agt isomere verkry is, sommige van die produkte, veral triflavanoïed 126, moontlik oor die hoof gesien is.

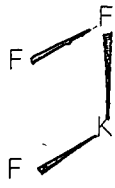
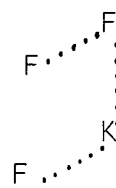
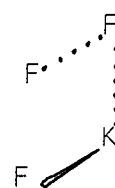
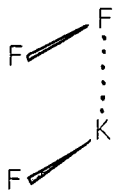
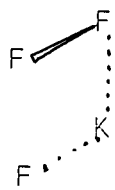
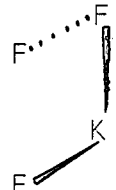
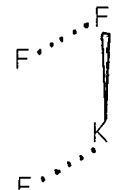
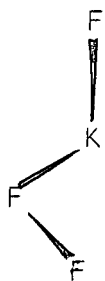
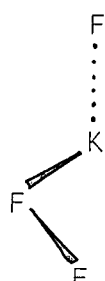
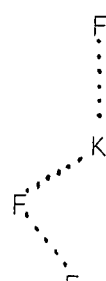
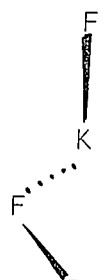
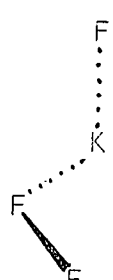
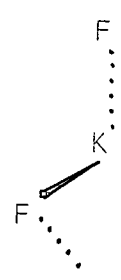
HOOFSTUK 10

ISOLASIE VAN TETRAFLAVANOÏEDE UIT *A. MEARNSII*

Die eerste profisetinidientipe tetraflavanoïed (133) waarvan die struktuur gedeeltelik opgeklar* is, is reeds in 1969 uit *Rhus lancea*⁶¹, verkry. In 'n vorige ondersoek van die kernhout van *A. mearnsii* is onder andere drie hoër oligomere geïsoleer²⁸ waarvan met behulp van MS getuienis tentatief tetraflavanoïed strukture toegesê is. Tydens die huidige ondersoek is vier tetraflavanoïede (134 - 137) geïsoleer waarvan twee (134 en 135) identies is aan dié voorheen geïsoleer.



* Die tetraflavanoïed bevat 'n angulêre en nie 'n lineêre struktuur⁶¹ soos oorspronklik aangetoon nie. Persoonlike mededeling prof. D.G. Roux

134135136137138139140141142143144145146147148149

Strukture 134 - 149 verteenwoordig die sestiën teoreties moontlike struktuurisomere van tetraflavanoïede saamgestel uit (+)-katesjien en (-)-fisetinidoleenheide. Hieruit is die problematiek rakende identifikasie met eens duidelik, aangesien die koppelingspunt (C_6 of C_8) van die bifisetinidoleenheid nie vanaf kmr-spektra afgelei kan word nie. Hierdie probleem is deur sintese (sien hoofstuk 11) opgelos waardeur plasing van die bifisetinidoleenheid in die geïsoleerde isomere (134 - 137) bo twyfel as C_8 vasgestel is en die stereochemie van al die bindingspunte deur 80MHz kmr bepaal. Dit moet beklemtoon word dat in onderstaande bespreking slegs enkele karakteristieke kmr-patrone uitgelig word en dat hierdie parameters eers na sintese (hoofstuk 11) sinvol toegepas kon word vir struktuurbeplasing.

KMR-spektra (80MHz) van die alles 3,4-*cis*-verbinding 134c toon 'n hoë mate van beperking op rotasie. By 170^oC (δ DMSO, plaat 29) is hierdie beperking steeds nie opgehef nie, maar vertoon die heterosikliese gebied, hoewel kompleks, egter herkenbare patrone. Opvallend is die afwesigheid van enige lae veld (δ ~5.45 - 5.90) triplete, tiperend van 3,4-*trans* stereochemie in een of meer van die samestellende eenhede. Twee triplete met ΣJ 15.9 en 15.0Hz (op aanname van 'n halfstoel konformasie) is egter na hoër veld (δ 5.47 en 5.45) waarneembaar wat, ten spyte van die relatiewe groot koppelingskonstantes, 3,4-*cis* stereochemie aandui. 'n Doeblet van doebllette

(35.75 en 6.75Hz, op aanname van 'n verdraaide boot konformasie), is verder tipies van 'n 2,3-*trans*-3,4-*cis* stereochemie. Ekstensiewe oorsleueling van die res van die heterosikliese protonseine, behalwe vir die H₂ doeblette, bemoeilik verdere interpretasie. Vier afsonderlike asetoksiseine is egter duidelik herkenbaar. Hoë magneetveld kmr ondersoek (500MHz) was nie geskik om die heterosikliese gebied op te klaar nie as gevolg van nog hoër temperatuurvereistes om 'vinnige' rotasie te bewerkstellig. Hierdie verskynsel is vir al die sintetiese en geïsoleerde tetraflavanoïede behalwe vir 135c ondervind. Die 500MHz ¹H kmr-spektra van 135c word egter in hoofstuk 11 verder bespreek.

Hierdie verskynsel van hoër temperatuurvereistes by hoër magneet veld word aan die volgende toegeskryf^x.

Met lynverbreding, word konformasie ewilibrering op 'n middelmatige tot vinnige tydskaal waargeneem. Op die aanname dat twee isomere (konformere) oorheers, sal die chemiese verskuiwings van die protone van die twee konformere verskil. Proton i besit verskuiwings (in Hz) ν_i^A en ν_i^B in die konformere A en B. Indien die eerste-orde spoed van konformasionele uitruiling $k_{\text{uitruil}} \gg$

$\frac{2\pi}{\nu_i^A - \nu_i^B}$ is, word die buite grens vir vinnige rotasie genader.

x

Persoonlike mededeling dr. W.E. Hull, Bruker, Wes-Duitsland

Noue resonansabsorpsies word verkry vir 'n verskuiwing
 $v_{gem.} = P_A v_i^A + P_B v_i^B$ waar P_A en P_B die fraksies van
 A en B verteenwoordig. Aangesien v_i in Hz gemeet word,
 moet daar na hoër temperatuur by hoër veldsterktes be=
 weeg word om die bostaande ongelykheid te bevredig.

Wanneer $k_{uitruil} \gg \frac{2\pi}{v_i^A - v_i^B}$ is, word twee seine verkry;

een vir elke konformeer met lynwydte eweredig aan $k_{uitruil}$.

Wanneer $k_{uitruil}$ slegs effens vinniger as $v_i^A - v_i^B$ is, word
 'n breë saamgesmelte resonans verkry met 'n lynwydte
 eweredig aan $(v_i^A - v_i^B)^2$ en omgekeer eweredig van die kineti=
 ka.

Massaspektrometrie (tabel 14, skema 12) toon 'n $M^+ - 60 - 59$
 ioon (m/z 1337) van 0.3% aan terwyl 'n RDA-60 piek (m/z
 1278 0.6%) diagnosties is.

In teenstelling met 134c toon die 80MHz-spektra van die
 [8]-alles,3,4-*cis*-[6]-3,4-*trans* analoog 135c by kamertem=
 peratuur (plaat 30) vier asetoksiseine van gelyke inten=
 siteit wat aldus dui op 'n 'starre' struktuur⁶⁹. Op=
 merklik is dat definisie in die spektrum verswak met 'n
 toename in temperatuur. By 170°C is slegs geronde, nie=
 interpreteerbare seine sigbaar. Verder moet gelet word
 dat 'n hoë veld heterosikliese doeblet ($\delta 4.13$), tipies van
 [4,8]-3,4-*cis*-koppeling aan die (+)-katesjien-eenheid,
 voorkom, maar dat die koppelingskonstante (9.5Hz) abnor=
 maal groot vir 'n 2-H van (+)-katesjien is. 'n Triplet
 by lae veld ($\delta 6.14$), tipies van 'n 3,4-*trans*-eenheid aan
 C₆ van (+)-katesjien, met koppelingskonstante van 9.5Hz,

kan by kamertemperatuur waargeneem word. Die res van die heterosikliese gebied oorvleuel egter sodanig dat onweerlegbare toeseeggings nie moontlik is nie. Massa-spektrometrie (skema 14, tabel 12) toon 'n M^+ -60-59-ioon aan (m/z 1337, 0.5%) terwyl horisontale (m/z 743 0.3% en 653 (715-60), 0.4%) en RDA-splytings diagnosties is.

In die geval van die alles-3,4-*trans*-isomeer 136c, volg die relatiewe stereochemie direk vanaf die 1H kmr-spektra (80MHz, plaat 33) waar drie triplete (δ 5.92, 5.90 en 5.47) almal met koppelingskonstantes van 9.5Hz in die laeveld heterosikliese gebied diagnosties is. Die twee oorvleuelende triplete (δ 5.92 en 5.90) is soortgelyk aan dié by die alles-3,4-*trans*-[6,8]-bifisetinidol-(+)-katesjien trimeer¹⁷ (12). Die triplet by δ 5.47 resoneer in dieselfde gebied as dié vir die [4,6]-gekoppelde 3,4-*trans* bifisetinidol dimeer 33c (plaat 19). Toekenning van die res van die heterosikliese seine is met behulp van 'spin tickling' eksperimente moontlik gemaak (sien tabel 17, plaat 33 en hoofstuk 11). Massaspektrometrie toon M^+ -59 (m/z 1397 0.5%) en m/z 683 (horisontale splyting -60, 15%) pieke (skema 12, tabel 14) wat diagnosties is.

Die heterosikliese gebied van die 1H kmr (80MHz, δ DMSO, plaat 32) van die [8]-alles-3,4-*trans*-[6]-3,4-*cis* analoog 137c toon 'n lae veld heterosikliese triplet (δ 6.06 $J_{3,4}$ 9.5Hz) wat aanduidend is van 3,4-*trans*-koppeling (half-stoel konformasie) aan C_8 van (+)-katesjien, 'n hoër veld triplet (δ 5.47, $J_{3,4}$ 10.0Hz) wat beduidend van 3,4-*trans*-

koppeling tussen twee fisetinidoleenheede en 'n doeblet van doeblente ($\delta 5.50$ J8.0 en 6.5Hz, verdraaide bootkonformasie) wat 'n 3,4-*cis* stereochemie impliseer. Toekenning van die res van die seine, is soos in die vorige geval, met 'spin tickling' eksperimente moontlik gemaak. Massafragmentasie van 137c toon 'n M^+ -59 (m/z 1397, 0.5%) piek, m/z 357 ((-)-fisetinidoleenheid van splyting 0.4%) en 1039 (M^+ -(-)-fisetinidol-60, 0.7%) wat aanduidend van 'n tetraflavanoïedskelet is.

Vergelyking van die SD-kurwes (plaat 66) van die 3,4-alles-*cis*- (134c) met die 3,4-alles-*trans*-tetraflavanoïed (136c) toon dat die Cotton-effek vir 134c (positief) feitlik 'n spieëlbeeld van 136c (negatief) is. Struktuur 135c het die teenoorgestelde stereochemie (3,4) as 137c, dit wil sê vir 135c is die stereochemie van die bifisetinidoleenheid aan die 8-posisie van (+)-katesjien deurgaans 3,4-*cis* terwyl dit 3,4-*trans* in die geval van 137c is. Net so is die (-)-fisetinidoleenheid aan die C_6 -posisie 3,4-*trans* vir 135c en 3,4-*cis* vir 137c. Vir 135c word 'n sterk positiewe (plaat 68) Cotton-effek ($\lambda 244$, $\theta = 4.45 \times 10^4$) en vir 137c 'n groot negatiewe (plaat 67) Cotton-effek ($\lambda 217$, $\theta = -21.93 \times 10^4$) waargeneem wat impliseer dat dié effek deur die stereochemie op C_8 van die (+)-katesjieneenheid oorheers en bepaal word.

Isolasie van bostaande tetraflavanoïede impliseer dat met verbeterde eksperimentele tegnieke die mindere komponente in plantekstrakte meer noukeurig bestudeer kan word en dat uitdagings daargestel word om al die moontlike struk=

tuurisomere te isoleer en te sintetiseer. DLC-skeiding van die metieleters is minder bevredigend, aangesien bande moeilik waarneembaar is sodat minder prominente bande oor die hoof gesien word. 'n Verdere nadeel is dat bande verbreed is wat 'n groot mate van oorvleueling teweegbring. Vir die effektiewe skeiding van hoër oligomere op die metieleterstadium sal dus beslis alternatiewe skeidingsmetodes soos hoë-druk kolomchromatografie oorweeg moet word.

-----ooOoo-----

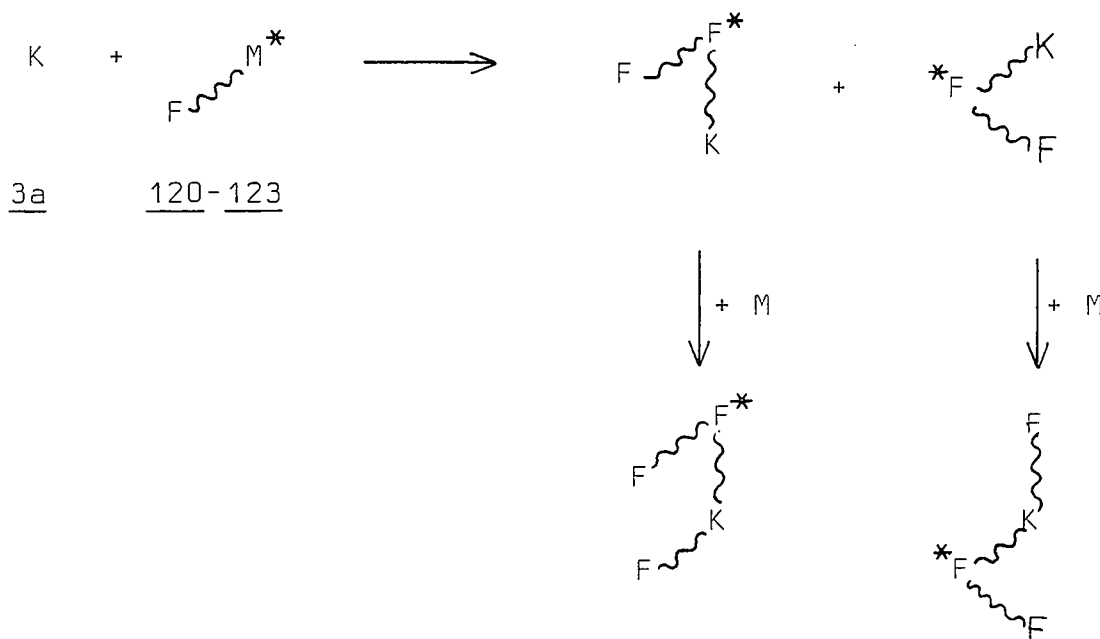
HOOFSTUK 11

SINTESE VAN ANGULÊRE TETRAFLAVANOÏEDE

11.1 Inleiding

Die kompleksiteit van die ^1H kmr-spektra van die natuurlike angulêre tetraflavanoïede en die inherente gebreke van die metode op verbindings van hierdie tipe (sien hoofstuk 10), het reeds vroeg die dringendheid van 'n sintetiese metode waardeur die stereochemie by die koppelingspunt bepaal kon word, beklemtoon. Verskeie sintetiese benaderings om die bindingspunt van die biflavanieleenheid asook die relatiewe stereochemie te bepaal, is moontlik, waarvan die volgende ondersoek is.

- i) Kondensasie van die flavan-3,4-diolbiflavanoïede aan (+)-katesjien:



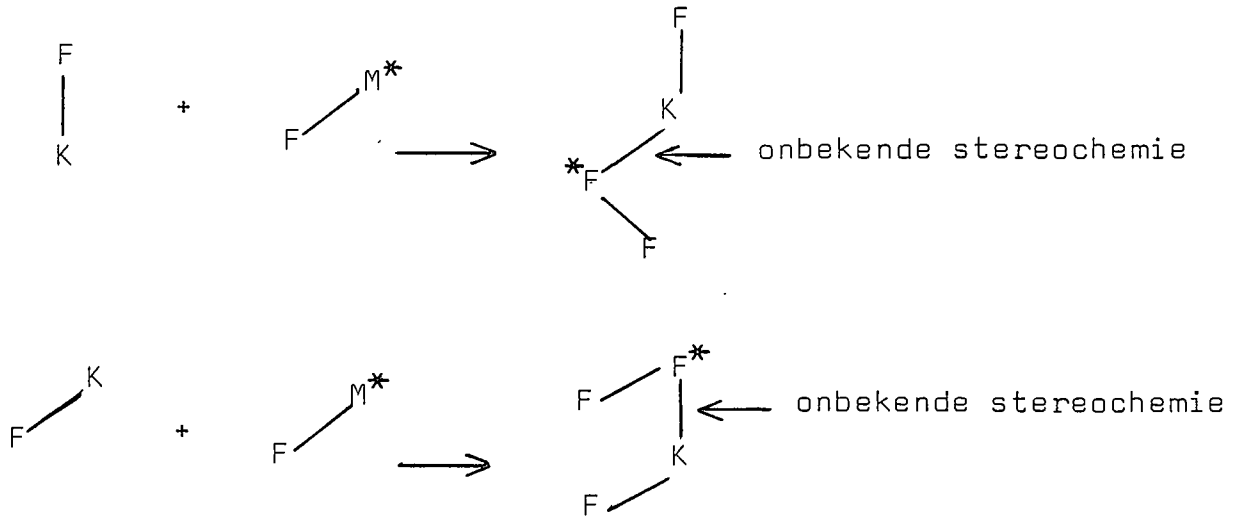
Hierdie strategie sou al die moontlike lineêre triflavanoïede (hoofsaaklik C₈ gekoppel) lewer (hoofstuk 9) om na kondensasie met (+)-mollisacacidien die tetraflavanoïede daar te stel. Hierdie benadering word egter gekortwiek deur die feit dat die mengsel van gevormde lineêre triflavanoïede nie vryfenolies op silika skeibaar is nie sodat die bindingspunte en relatiewe stereochemie van hierdie potensiële sintone onbekend is. Voorts word groot hoeveelhede van die natuurlike diol biprofisetinidiene vir die eerste stap vereis om genoegsame hoeveelhede eindproduk te verseker.

- ii) Kondensasie van die metieletertriasetaat=derivate van die diolbiflavanoïede met [4,6] en [4,8]-gekoppelde (-)-fisetinidol-(+)-katesjienbiflavanoïede:

Die suksesvolle kondensasiereaksie van (+)-katesjien met (+)-mollisacacidientri-O-metieleterdiasetaat (hoofstuk 7) het aanleiding gegee tot bogenoemde kondensasie. Hierdie metode word egter beperk deur enersyds die lae konsentrasie van die natuurlike 3,4-*trans* (interflavanoïedbinding)-diolbiflavanoïede en andersyds die feit dat die diole met 'n 3,4-*cis* interflavanoïedbinding uitsluitlik 3,4-*trans* aan (+)-katesjien koppel.

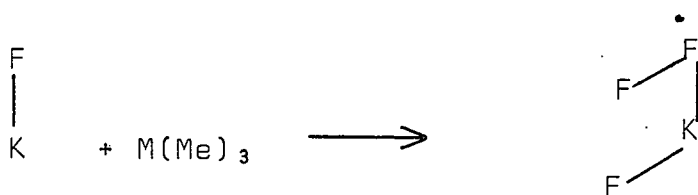
Hierdie tipe kondensasies hou egter die voordeel in dat die probleem van stereochemie gereduseer word tot bepaling van die stereochemie by die punt van koppeling tus-

sen die twee biflavanieleenhede.



- iii) Kondensasie van tri-O-metiel-(+)-mollisacacidien met [4,8]-(-)-fisetinidol-(+)-katesjienbiflavanoïede

Aangesien die reaksiesekwense onder (ii) genoem nie tot die natuurlike tetraflavanoïede gelei het nie, is die vryfenoliese (-)-fisetinidol-(+)-katesjien biflavanoïede aan reaksie met 'n oormaat tri-O-metiel-(+)-mollisacacidien onderwerp om sodoende die vier geïsoleerde tetraflavanoïede te sintetiseer.

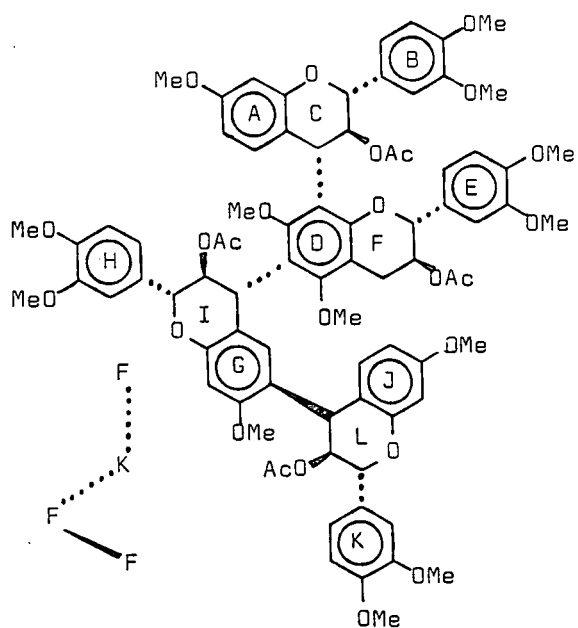
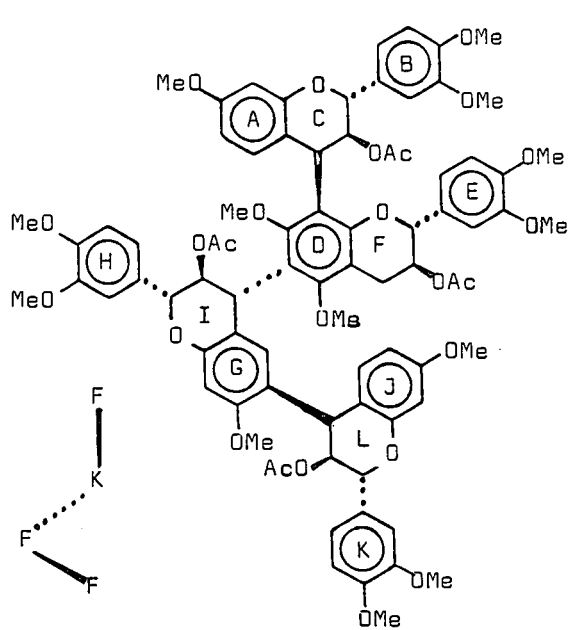
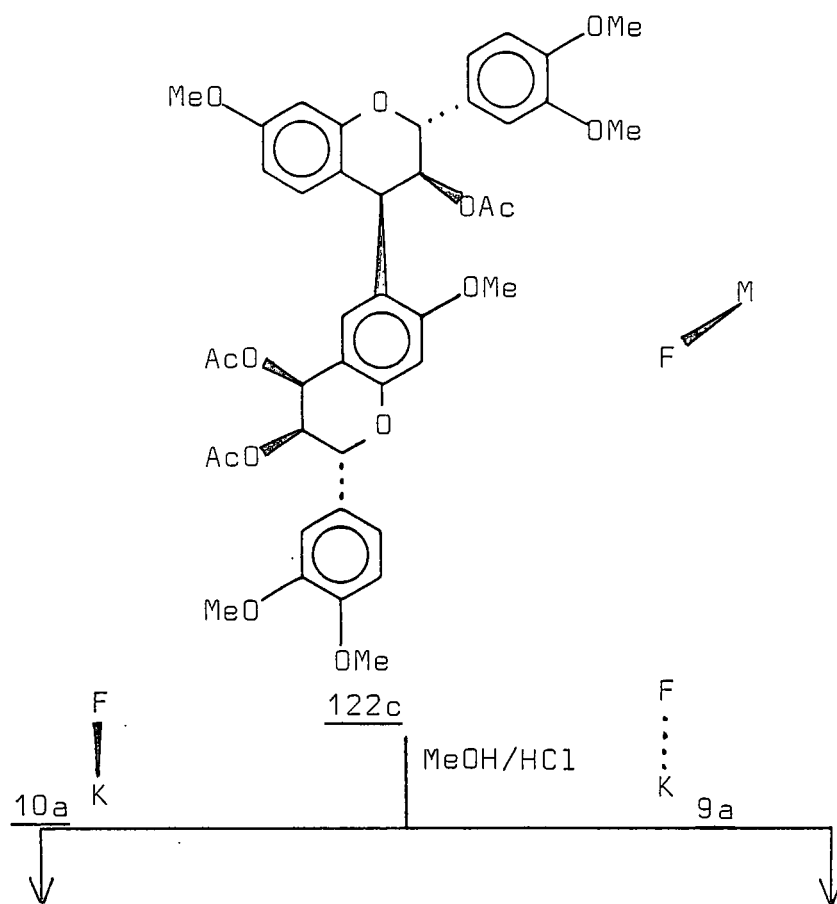


11.2 [4,6]-Bi-(-)-fisetinidol-[4,8]-(-)-fisetinidol-
tetraflavanoïede

Die [4,6]-bi-(-)-fisetinidol tetraflavanoïede 146 en 147 is gesintetiseer deur afsonderlike kondensasie van die 3,4-*cis*:3,4-*cis*(-)-fisetinidol-(+)-mollisacacidienmetiel=etertriasetaat (122c) met vryfenoliese [4,8]-3,4-*cis* (10a) en 3,4-*trans* (9a) (-)-fisetinidol-(+)-katesjienbiflavanoïe=de in metanol/HCl.

'n Opvallende kenmerk van die ¹H kmr-spektrum (80MHz, plaat 34, δDMSO) van die 6-[(3,4-*cis*:3,4-*trans*)-bifise= tinidol]-8-[3,4-*trans*-fisetinidol]-tetraflavanoïed (147c) is die afwesigheid van die verwagte twee 3-H lae veld triplete 3-H(C) en 3-H(I). In stede hiervan vertoon die spektrum dat die 3-H(I) proton as 'n triplet by δ5.17 wat abnormaal hoog vir 'n *trans*aansluiting aan die A-ring van (+)-katesjien is. Uit die spektra sou dit eerder blyk dat die stereochemie vir die bifisetinidoleenheid omgeruil behoort te word om struktuur 149 te gee. Aange= sien hierdie metode van tetraflavanoïedsintese die stereo= chemie van die punte van aansluiting uitgesluit dié van die koppelingspunt, tussen die twee biflavanoïedeenhede bo verdenking stel, bestaan weinig twyfel aangaande die korrektheid van struktuur 147c. Uitgebreide en nou= keurige 'spin tickling' eksperimente het toeseggings van alle heterosikliese protone moontlik gemaak.

Die kmr-spektra van die [6]-3,4-*cis*-3,4-*trans*-bifisetini=



dol-[8]-3,4-*cis*-fisetinidol tetraflavanoïed 146c (80MHz, plaat 35) toon die verwagte heterosikliese spin sisteme met triplete (met aanname van 'n halfstoel konformasie) by $\delta 5.97$ (3,4-*trans* aan C₆ van (+)-katesjien, J_{3,4} 9.5Hz) $\delta 5.49$ (3,4-*cis* aan C₈ van (+)-katesjien, J_{3,4} 6.75Hz) en 'n doeblet van doeblette (verdraaide bootkonformasie) by $\delta 5.37$ (3,4-*cis* interfisetinidolkoppeling, J_{3,4} 5.0Hz). Uitgebreide 'spin tickling' eksperimente het toeseggings van alle heterosikliese protone moontlik gemaak.

Indien die verskil in chemiese verskuiwing tussen die H₂ en H₃ protone van die (+)-katesjieneenheid beskou word, is dit opmerklik dat $\Delta\delta_{H_2-H_3}$ 0.10 en 0.88 vir 147c en 146c onderskeidelik is. Hierdie waardes is in ooreenstemming met dié vir die (-)-fisetinidol-(+)-katesjien dimëre (hoofstuk 7). Hierdie verskil is, soos gemeld, vir 2R oligomere deurgaans heelwat groter vir [4,8]-*cis* as vir [4,8]-*trans* gekoppelde produkte. Die 2-H(F) proton (2-H van die (+)-katesjieneenheid) van 146c kom, soos in die geval van die [4,8]-3,4-*cis*-biflavanoïed 10c, in die hoër veld heterosikliese gebied net links van die metoksi-seine voor om tydens temperatuurverhoging na laer veld te verskuif.

Die SD-spektrum van 147c (plaat 70) toon 'n negatiewe Cotton-effek by $\lambda 237.5$ nm ($\theta = -4.34 \times 10^4$), terwyl dié van 146c 'n groot positiewe Cotton-effek by $\lambda 230$ nm ($\theta = 14.9 \times 10^4$) toon. Dit wil dus voorkom dat alhoewel die bifisetini-doleenheid aan die C₆-posisie van (+)-katesjien gekoppel

is, die (-)-fisetinidoleenheid aan C₈ gebind die teken van die Cotton-effek bepaal. As die bifisetinidoleenheid dié effek bepaal het, moes 'n negatiewe effek vir 146c voorgekom het. Die verskil in intensiteit (-4.34×10^4 teenoor $+14.9 \times 10^4$ vir 146c en 147c onderskeidelik) kan egter nie op hierdie wyse verklaar word nie. Die molekule op tetraflavanoïedvlak is egter so kompleks met drie C₄ chirale punte waar die aromatiese kwadrantreël toegepas kan word om die Cotton-effekte te bepaal sodat dit 'n waagstuk is om intensiteite te probeer verklaar.

Massaspektrometrie van 147c toon 'n asynsuurverlies ($M^+ - 60$ m/z 1396, 0.6%) en asetoksiverliese ($M^+ - 2 \times 59$, m/z 1338, 0.6%) terwyl RDA-splytings met asynsuurverlies gepaard gaan ($M^+ - 222 - 60 =$ m/z 1174 0.3%). Horisontale splytings (m/z 743 0.3% en 713 1.0%) is verder ondersteunend van die basiese skelet (sien skema 12, tabel 14).

Massaspektrometrie van 146c toon $M^+ - 60 - 59$ (m/z 1337, 0.3%), RDA-59-59 (m/z 1116, 0.4%), m/z 684 (743-59) en 593 (713-60-60) fragmente.

113 [4,8]-Bi-(-)-fisetinidol-[4,6]-(-)-fisetinidol tetraflavanoïede

Hierdie tetraflavanoïede is op twee verskillende wyses gesintetiseer naamlik:

- i) Kondensasie van die metieletertriasetaat derivate van die diolbiflavanoïed (122c) met [4,6]-(-)-fisetinidol-(+)-katesjienbiflavanoïede en

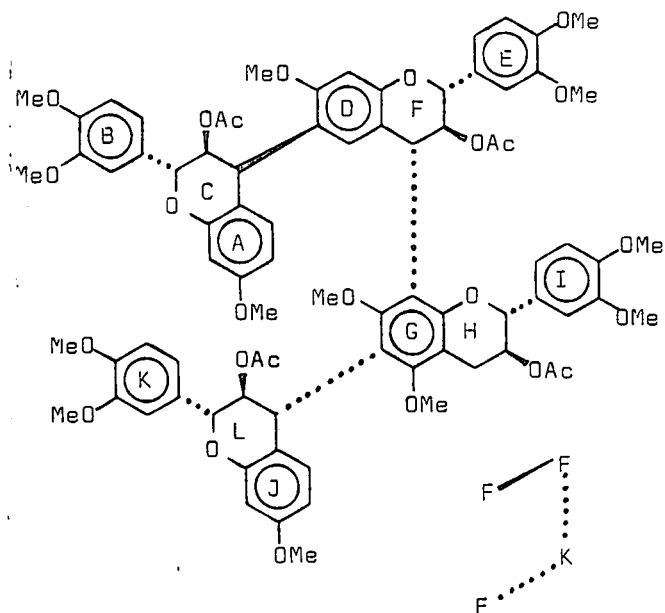
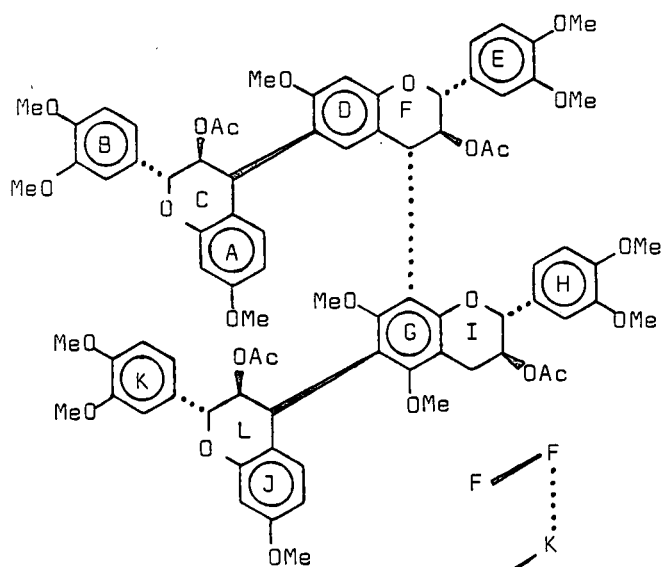
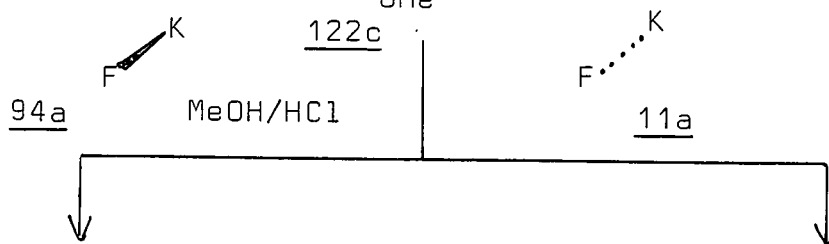
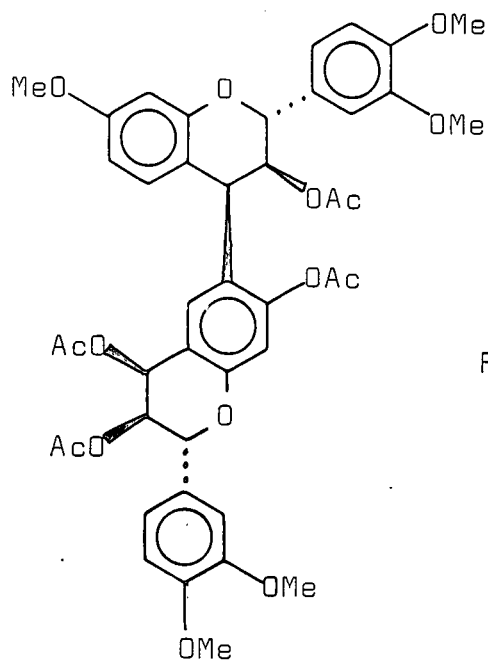
ii) Reaksie van 'n oormaat tri-O-metiel-(+)-mollisacacidien met [4,8]-(-)-fisetinidol-(+)-katesjienbiflavanoïede

11.3.1 Koppeling van 3,4-*cis*:3,4-*cis*-metieleter-triasetaat-(-)-fisetinidol-(+)-mollisacacidienbiflavanoïed (122c) met [4,6]-(-)-fisetinidol-(+)-katesjienbiflavanoïede

Afsonderlike reaksie van die [4,6]-3,4-*cis* (94a) en [4,6]-3,4-*trans*-(-)-fisetinidol-(+)-katesjien (11a) biflavanoïede met die 3,4-*cis*:3,4-*cis*-diolbiflavanoïed (122c) het die tetraflavanoïede 138 en 139 onderskeidelik gelewer.

Soos in die geval van tetraflavanoïede 146c en 147c is die heterosikliese gebied van die 80MHz kmr-spektra van 138c (δ DMSO, plaat 36) met behulp van uitgebreide 'spin tickling' eksperimente volledig opgeklaar. Die lae veld heterosikliese triplet (δ 5.75, $J_{3,4}$ 10.0Hz) is tiperend van 'n 3,4-*trans* aansluiting aan die A-ring van (+)-katesjien en aangesien 'n $\Delta\delta_{H_2-H_3}$ 0.12 waarde vir die I-ring [(+)-katesjieneenheid] waargeneem word, is hierdie 3,4-*trans* eenheid aan die 8-posisie van (+)-katesjien gekoppel.

In teenstelling met die [6]-(3,4-*cis*:3,4-*trans*-bifisetinidol)-[8]-3,4-*trans*-(-)-fisetinidol tetraflavanoïed 147c toon die kmr-spektra van die [8]-(3,4-*cis*-3,4-*trans*-bifisetinidol)-[6]-3,4-*trans*-(-)-fisetinidol tetraflavanoïed 139c (δ DMSO, plaat 37) twee oorvleuelende lae veld heterosikliese triplete (δ 5.88 en 5.84) wat 'n aanduiding is



van 3,4-*trans* stereochemie aan beide die C₆ en C₈-posisies van (+)-katesjien. Met noukeurige 'spin tickling' eksperimente kon die heterosikliese spin sisteme van hierdie triplete van mekaar onderskei word. In hierdie geval is $\Delta\delta_{(H_2-H_3)I}$ 0.21 klein en dus ondersteunend van [4,8]-3,4-*trans*-koppeling.

Die SD-spektrum van 138c (plaat 69) toon 'n positiewe Cotton-effek by λ 237 nm wat teen verwagting is omdat vir tetraflavanoïede 134c, 135c, 136c, 137c, 146c en 147c die stereochemie by C₈ van (+)-katesjien die teken van die Cotton-effek oënskynlik bepaal. Net so vir 139c word 'n positiewe Cotton-effek in die SD-spektrum (plaat 68) by λ 241 nm in stede van die verwagte negatiewe effek waargeneem. Hierdie teenstrydigheid beklemtoon die feit dat SD nie op hoër oligomeriese vlak met die huidige SD reëls diagnosties van aard is. Net so kan die lae golflengtegebied (λ 200-220 nm) ook nie buite rekening gelaat word nie en word verdere noukeurige ondersoek vereis.

Massaspektrometrie (skema 12, tabel 14) van 138c lewer 'n M⁺-ioon (m/z 1456, 0.3%) met asynsuur (m/z 1396, 20%) en asetoksi (m/z 1337, 4.6%) verliese terwyl horisontale fragmentasie (m/z 743, 1.4% en 713-2x60 (m/z 593, 0.7%) beduidend is. Vir 139c word asetoksi (m/z 1397, 1.6%), asynsuur (m/z 1396, 3.3%) en horisontale splytings (m/z 743, 1.3% en 713 1.8%) waargeneem.

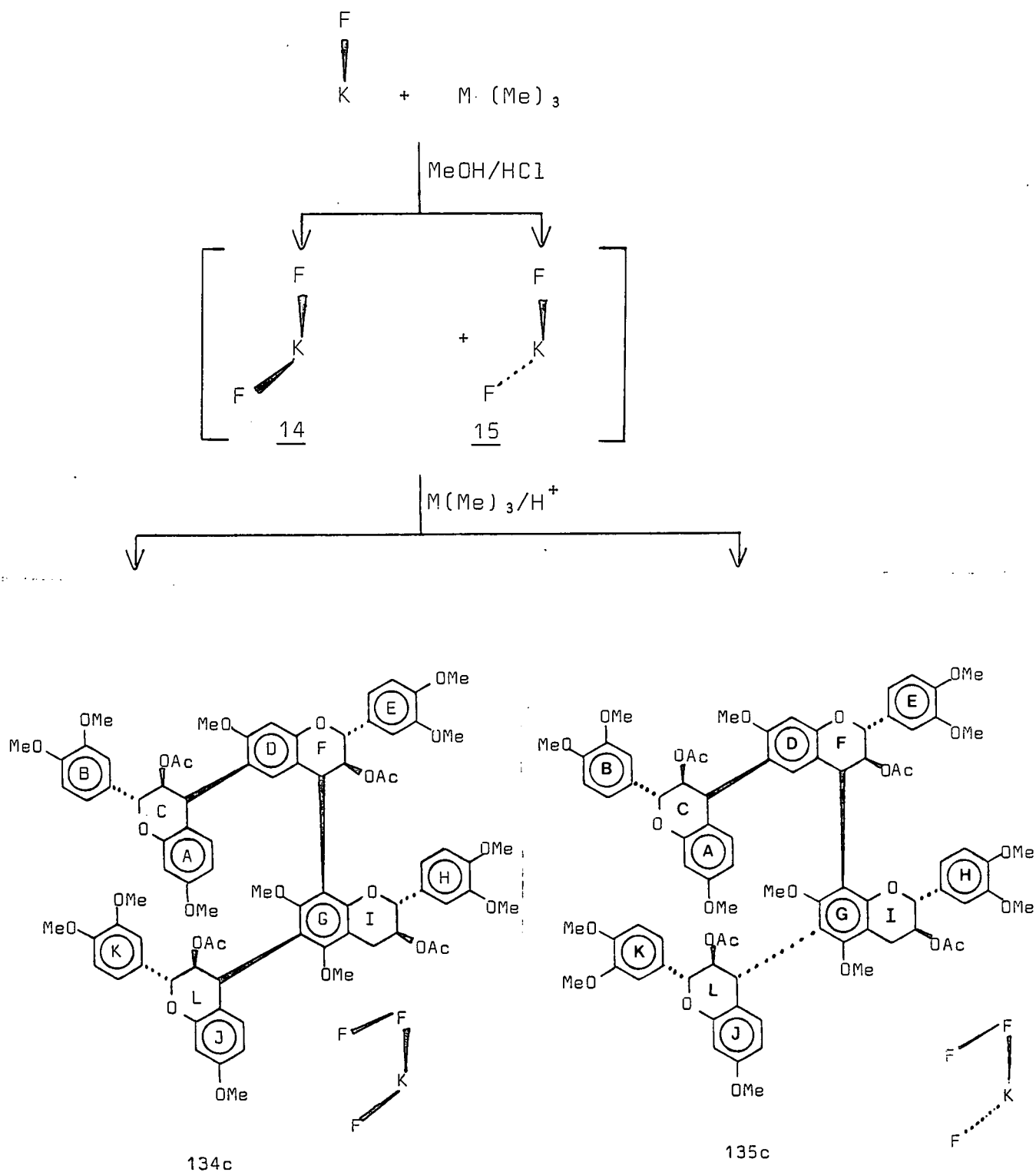
Tydens die sintese van tetraflavanoïede 138, 139, 146 en 147 is dieselfde prosedure, naamlik koppeling van vryfenoliese (-)-fisetinidol-(+)-katesjien biflavanoïede aan metieletertriasetaat(-)-fisetinidol-(+)-mollisacacidien biflavanoïede gevolg. Na aanleiding van resultate verkry tydens sintese van bi-²⁵ en triflavanoïede¹⁷, word beide 3,4-*trans* en 3,4-*cis* -koppeling verwag. In elke geval is eksperimenteel egter gevind dat met 3,4-*cis* stereochemie tussen (-)-fisetinidol en (+)-mollisacacidien in die 3,4-diol biflavanoïede 'n 3,4-*trans*-aansluiting met die (-)-fisetinidol-(+)-katesjien biflavanoïede tot gevolg het. Weens gebrek aan die 3,4-*trans* (interflavanoïed stereochemie) diolbiflavanoïed isomere, kon dit nie bepaal word of hierdie stereochemie slegs 3,4-*cis*-aansluiting met die (-)-fisetinidol-(+)-katesjien biflavanoïede tot gevolg sou hê nie. Vanaf Dreiding modelle is die rede hiervoor egter nie duidelik nie sodat die moontlikheid dat die ander isomere vorm maar vanweë lae konsentrasie oor die hoof gesien is, nie uitgeskakel kan word nie.

11.3.2 Reaksie van tri-O-metiel-(+)-mollisacacidien met [4,8]-gekoppelde (-)-fisetinidol-(+)-katesjien biflavanoïede

11.3.2.1 Kondensasie met [4,8]-3,4-*cis*-(-)-fisetinidol-(+)-katesjienbiflavanoïed (10a)

Tydens hierdie reaksie is twee (134 en 135) van die ver=

wagte vier profisetinidiene (134, 135, 140 en 141) verkry.
 Hierdie verbindings is na metilering en asetilering iden=
 ties aan die ooreenstemmende natuurprodukte in hoofstuk 10
 bespreek.



Kondensasie vind waarskynlik preferensieel by C₆ van die (+)-katesjieneenheid plaas om die triflavanoïede van tipes 14 en 15 te lewer. Aangesien die nukleofiniteit van die C₆-posisie van die fisetinidoleenheid in die C₆-posisie van (+)-katesjien in die triflavanoïed intermediêr (bv. 14 en 15) dramaties verlaag is as gevolg van metilering van die C₇-OH, sal koppeling dus uitsluitlik op die C₆-posisie van die (-)-fisetinidoleenheid aan C₈ van die (+)-katesjieneenheid plaasvind om die tetraflavanoïede 134 en 135 te lewer. Hierdie benadering kompliseer egter stereochemiese toesegging, aangesien die stereochemie nou op twee bindingspunte veranderlik is.

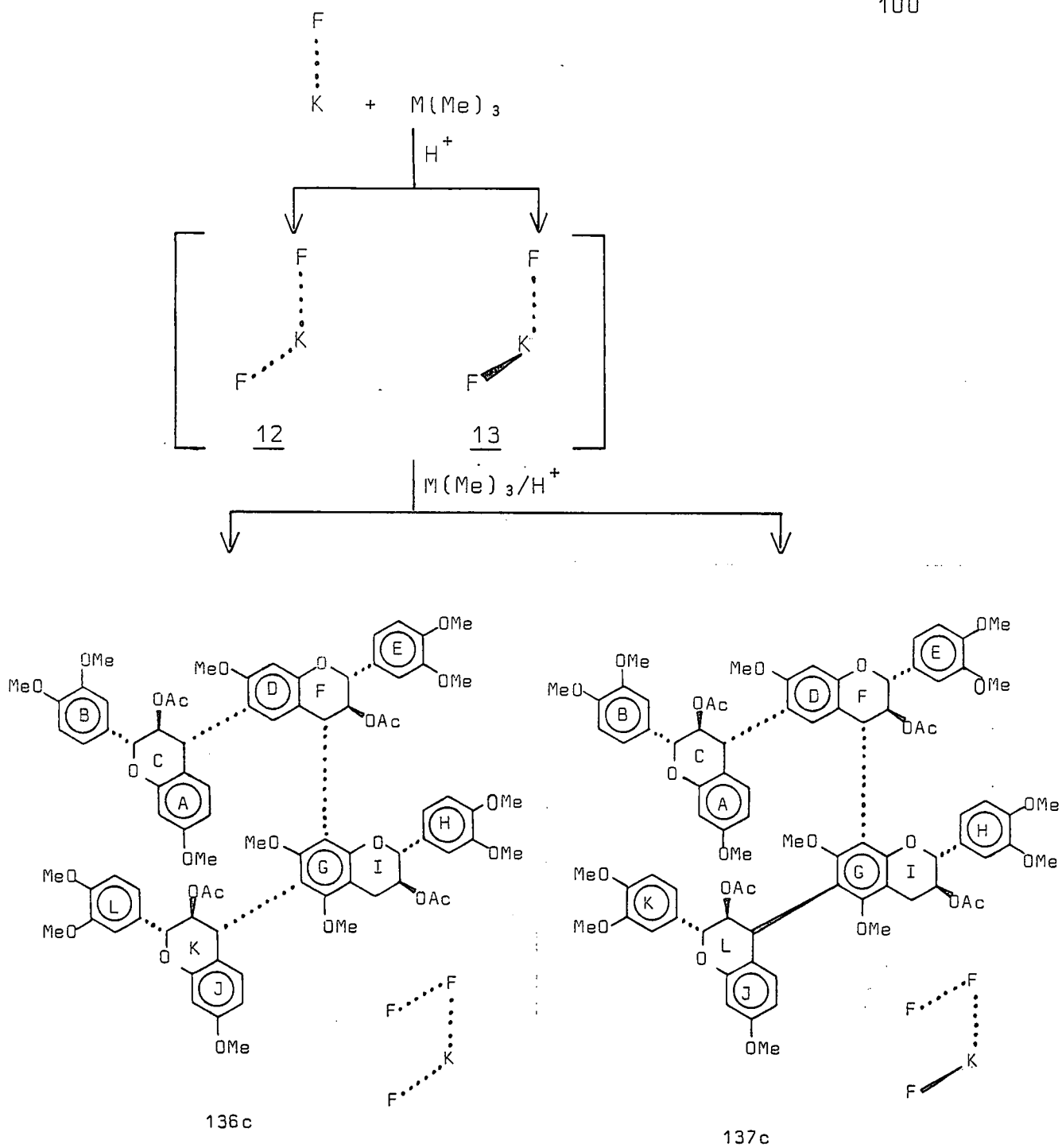
Die kmr-spektra van die alles 3,4-*cis*-[8]-bifisetinidol tetraflavanoïed 134c (plaat 29) toon geen lae veld heterosikliese triplet tipies van 3,4-*trans*-koppeling aan (+)-katesjien nie, maar wel twee triplete by hoër veld (δ 5.47, Σ J 16.0Hz en δ 5.45 Σ J 15.0Hz) en 'n kenmerkende doeblette van doeblette ($J_{3,4}$ 5.5Hz) vir 3,4-*cis*-koppeling by 'n enkel bindingspunt. Hoewel die koppelingskonstantes van eersgenoemde triplete abnormaal groot is, impliseer dit 3,4-*cis*-koppeling by twee bindingspunte en aldus 'n alles 3,4-*cis* konfigurasie vir tetraflavanoïed 134c. Die $J_{3,4}$ 8.0 en 7.5Hz-waardes van die genoemde doeblette dui aan dat die dihedriese hoeke tussen die twee relevante protone in elke geval feitlik nul moet wees wat impliseer dat die betrokke heterosikliese ringe verdraaide bootkonformasies inneem.

Die kmr-spektrum van die [8]-alles-3,4-*cis*-[6]-3,4-*trans* analoog 135c (plaat 30, δCDCl_3 , 30°C), toon 'n kenmerkende lae veld triplet ($\delta 6.14$, ΣJ 19.5Hz) wat dui op 3,4-*trans*-koppeling aan (+)-katesjien. Verdere interpretasie van die 80MHz spektrum is egter nie moontlik nie as gevolg van oorvleueling van die heterosikliese protone by 30°C , terwyl die spektrum met toename in temperatuur verder verswak. Vanaf 500MHz ^1H kmr-spektra (plaat 31, δCDCl_3) is 'n lae veld heterosikliese triplet ($\delta 6.151$, ΣJ 19.5Hz, met aanname van 'n halfstoel konformasie) en twee doeblette van doeblette ($\delta 5.49$, $J_{3,4}$ 6.8Hz en $\delta 5.41$, $J_{3,4}$ 4.0Hz, met aanname van verdraaide bootkonformasies) waarneembaar wat aandui dat koppeling van tri-O-metiel-(+)-mollisacacidien 3,4-*trans* aan C_6 van (+)-katesjien en 3,4-*cis* aan die C_6 -posisie van die (-)-fisetinidoleenheid plaasgevind het. Die oorblywende doeblet van doeblette word aan die [4,8]-(-)-fisetinidol-(+)-katesjienbinding toegeken.

Massaspektrometrie en SD (plaat 68) resultate is soortgelyk as dié vir die natuurprodukte verkry.

11.3.2.2 Kondensasie van tri-O-metiel-(+)-mollisacacidien met [4,8]-3,4-*trans*-(-)-fisetinidol-(+)-katesjienbiflavanoïed (9a)

Soos uit die skematiese voorstelling duidelik is, is tydens hierdie sintetiese poging twee (136 en 137) van die ver-



wagte vier (136 - 139) tetraflavanoïede verkry. Hierdie twee profisetinidiene is na metilering en asetilering identies (kmr, ms en SD) met die geïsoleerde produkte in die vorige hoofstuk bespreek.

Hierdie sinteses (9.3.2.1 en 9.3.2.2) het bo twyfel bevestig dat die bifisetinidoleenheid van die natuurlike tetraflavanoïede aan C₈ van die (+)-katesjieneenheid gekoppel is. Dit wil dus voorkom asof in die natuur kondensasie by voorkeur aan C₈ en dan aan C₆ van (+)-katesjien plaasvind om triflavanoïedanaloë te vorm. Die vraag ontstaan nou watter nukleofiele posisie die volgende koppeling verteenwoordig. Vir (+)-katesjien is dit bewys dat alhoewel C₆ die elektrondigste posisie³⁷ is, koppeling by voorkeur by C₈ plaasvind as gevolg van die beskikbaarheid van die HOMO en MHOMO orbitale³⁷ vir sodanige reaksie. Kondensasie met die (-)-fisetinidoleenheid, sal egter as gevolg van die steriese effekte van O₇ en O₁ by voorkeur by C₆ plaasvind om die tetraflavanoïede te vorm. Uitbouing van hierdie tema tot op pentaflavanoïedvlak behoort insiggewend te wees veral ten opsigte van verdere kondensasies. Pentaflavanoïede kan 'n trifisetinidoleenheid aan C₈ of bifisetinidoleenheid aan beide C₆ en C₈ van (+)-katesjien bevat.

Om die vorming van die (-)-fisetinidoltetraflavanoïed (36, hoofstuk 2) te verklaar³⁴, is die volgende argument aangevoer. Vir 'n 3,4-*trans* interflavanoïed stereochemie is die 4-H aksiaal geleë sodat hiperkonjugasie van die π-elektrone van die flavaniël A-ringe voorkom om die nukleofiliese aard van die ring waar kondensasie plaasvind, so doende te verhoog. Hierdie idee word ondersteun deur die groter hoeveelheid 3,4-*cis* (interflavanoïed stereochemie)-

diol biflavanoïede²⁴ en 'n 3,4-*cis* stereochemie van die 'boonste' eenheid van die enigste geïsoleerde diol tri-
meer. 3,4-*Cis*-stereochemie inhibeer dus verdere konden-
sasie. Die geïsoleerde tetraflavanoïede 134c en 135c
het egter, ten spyte van 'n 3,4-*cis*-stereochemie van die
C₆ gebonde (-)-fisetinidoleenheid aan die betrokke een-
heid, verdere kondensasie ondergaan.

Dit mag nou gepostuleer word dat die groter nukleofiliese
aard van C₈ van (+)-katesjien die nukleofiliteit van die
C₈-gebonde (-)-fisetinidol verhoog deur C-C konjugasie.
Die volgende kondensasie (pentaflavanoïedvorming) behoort
aan C₆ van die (-)-fisetinidoleenheid aan C₆ van (+)-
katesjien gebind, plaas te vind omdat hierdie eenheid
'nader' aan die floroglusinol A-ring is.

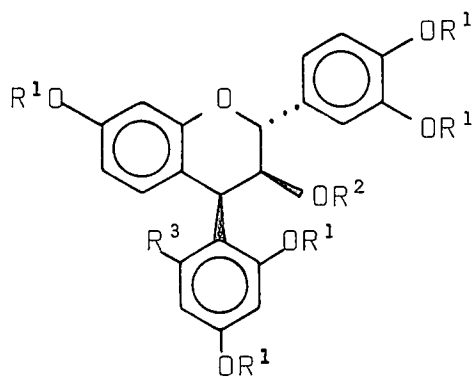
Dit moet egter onthou word dat hoe verder die oligomere
uitgebou word, hoe 'n groter rol steriese faktore sal speel
en dat hoe verder van die (+)-katesjieneenheid as sentrale
punt beweeg word, hoe kleiner die invloed van hierdie een-
heid sal wees.

-----oo0oo-----

HOOFSTUK 12

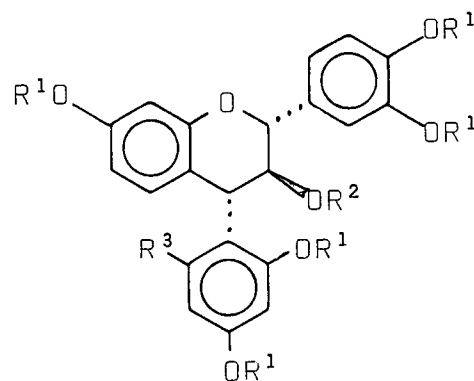
 ^{13}C KMR VAN PROFISSETINIDIENE

In die literatuur⁴⁰⁻⁴⁸ is ^{13}C kmr van prosianidiene en verwante verbindings redelik volledig bespreek (sien hoofstuk 5), maar soortgelyke studies betreffende die profisetinidiene is nog nie uitgevoer nie. In hierdie ondersoek is gepoog om algemene reëls daar te stel waarvolgens stereochemie en koppelingsposisies bepaal kan word. Vir hierdie doel is die C_4 resorsinol (151 en 152) en floroglusinol (153 en 154) derivate van (-)-fisetinidol en die (-)-fisetinidol-(+)-katesjienbiflavanoïede (9, 10, 11 en 106) in die vryfenoliese vorm en as metieleterasetate aan 'n ^{13}C kmr ondersoek onderwerp.



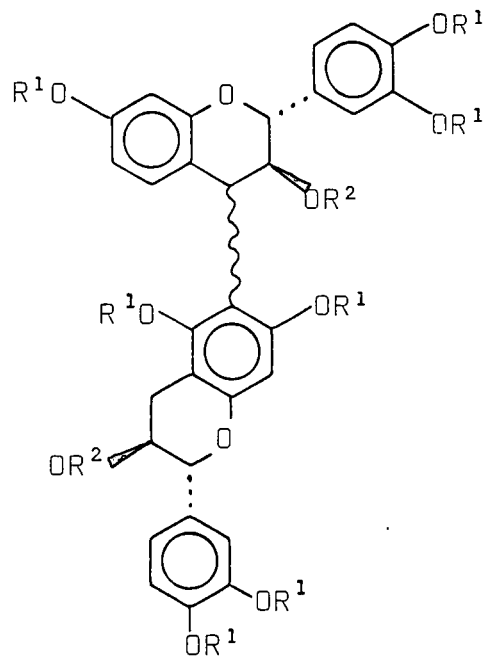
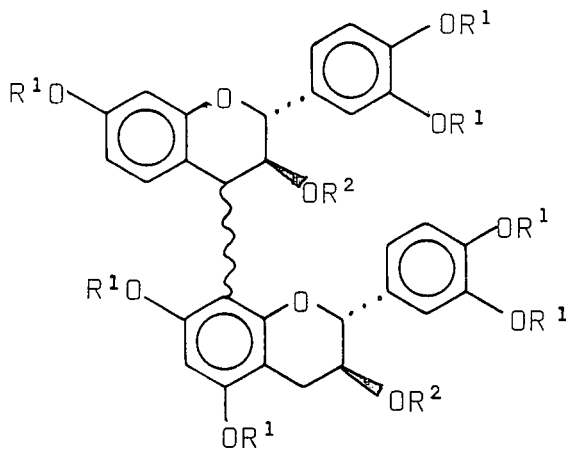
R^1 R^2 R^3

| | | | |
|-------------|----|----|-----|
| <u>151a</u> | H | H | H |
| b | Me | H | H |
| c | Me | Ac | H |
| <u>153a</u> | H | H | OH |
| b | Me | H | OMe |
| c | Me | Ac | OMe |



R^1 R^2 R^3

| | | | |
|-------------|----|----|-----|
| <u>152a</u> | H | H | H |
| b | Me | H | H |
| c | Me | Ac | H |
| <u>154a</u> | H | H | OH |
| b | Me | H | OMe |
| c | Me | Ac | OMe |



| | R ¹ | R ² | ⌋ | | R ¹ | R ² | ⌋ |
|------------|----------------|----------------|---|-------------|----------------|----------------|---|
| <u>9a</u> | H | H | ⋮ | | H | H | ⋮ |
| b | Me | H | ⋮ | <u>11a</u> | H | H | ⋮ |
| c | Me | Ac | ⋮ | b | Me | H | ⋮ |
| <u>10a</u> | H | H | ▲ | c | Me | Ac | ⋮ |
| b | Me | H | ▲ | <u>106a</u> | H | H | ▲ |
| c | Me | Ac | ▲ | b | Me | H | ▲ |
| | | | | c | Me | Ac | ▲ |

Die C₄-arielgroep in derivate 152a (plaat 40) en 154a (plaat 42) (3,4-*trans*) van (-)-fisetinidol het 'n ontskermende effek op C₄ (in vergelyking met (-)-fisetinidol ¹³C-spektrum, plaat 38) wat ooreenstem met vorige resultate⁴⁰, maar dié in die 3,4-*cis* analoë word 'n ontskermende effek vir 151a (plaat 39) en 'n skermende effek (Δδ1.75) vir 153a (plaat 41) op C₄ van (-)-fisetinidol waargeneem. Vir die biflavanoïede 9a, 11a en 109a word C₄ van (-)-fisetinidol ontskerm terwyl in 10a hierdie koolstof geskerm word (plate 44 - 47). Hierdie verskille is moeilik om te verklaar, maar dit is belangrik om te let op

die waarneming dat C₄ van die (-)-fisetinidoleenheid (tabel 8) deurgaans meer geskerm vir 3,4-*cis* as vir 3,4-*trans*-koppeling is. Die verskil in chemiese verskuiwings blyk groter te wees vir 'n floroglusinol as 'n resorsinol-gebonde C₄ koolstof, naamlik $\Delta\delta$ 4.08 (152a - 151a) en 9.72 (154a - 153a) vir die 4-arielderivate en $\Delta\delta$ 11.07 (9a - 10a) en $\Delta\delta$ 9.38 (11a - 106a) vir die 4-flavanielverbinding. In ooreenstemming met vorige resultate⁴⁰ het kwasi-aksiale C₄-groepe soos in 151a, 153a, 10a en 106a (3,4-*cis*) 'n γ -skermende effek wat groter blyk te wees vir die resorsinol substituent met $\Delta\delta$ (in vergelyking met fisetinidol) 3.68, 0.77, 1.76 en 1.04 vir 151a, 153a, 10a en 106a onderskeidelik. Dit is moontlik dat die 'groter' florogluginoleenheid meer *ekwatoriaal* as die resorsinoleenheid neig sodat laasgenoemde 'n verhoogde skermende effek op C₂ kan uitoefen. Vir kwasi-*ekwatoriale* groepe word 'n γ -ontskermende effek (0.49, 1.11, 0.91 en 1.48 d.p.m. vir 152a, 154a, 9a en 11a onderskeidelik) waargeneem.

'n Belangrike verskynsel vir die biprofisetinidene (9, 10, 11 en 106a) is dat groot verskille in chemiese verskuiwing van C₆ en C₈ van (+)-katesjien (D-ring) plaasvind met substitusie. Vir [4,8] substitusie word C₈ in vergelyking met dié van (+)-katesjien (plaat 43) met $\Delta\delta$ +10.54 en +12.20 dpm vir 10a en 9a onderskeidelik ontskerm terwyl C₆ 'n kleiner mate van ontskerming ($\Delta\delta$ -1.61 en +0.45 dpm vir 10a en 9a onderskeidelik) ondervind. Vir [4,6]-koppeling ondervind C₆ heelwat meer ontskerming ($\Delta\delta$ +10.03 en

TABEL 8 ^{13}C -spektra van vryfenoliese profisetinidiene $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

| Verbinding | (-)-fisetinidol heterosikliese ring | | | (+) -katesjien heterosikliese ring | | | (+) -K-A ring | |
|---|-------------------------------------|----------------|----------------|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | C ₂ | C ₃ | C ₄ | C ₂ | C ₃ | C ₄ | C ₆ | C ₈ |
| (-)-fisetinidol (<u>32a</u>) | 82.84 | 66.05 | 33.36 | | | | | |
| F-Res 3,4- <i>cis</i> (<u>151a</u>) | 79.16 | 72.59 | 40.86 | | | | | |
| F-Res 3,4- <i>trans</i> (<u>152a</u>) | 83.33 | 74.07 | 44.94 | | | | | |
| F-F1 3,4- <i>cis</i> (<u>153a</u>) | 82.07 | 72.84 | 31.61 | | | | | |
| F-F1 3,4- <i>trans</i> (<u>154a</u>) | 83.95 | 70.42 | 41.33 | | | | | |
| (+) -katesjien (<u>3a</u>) | | | | 82.37 | 65.92 | 28.39 | 96.54 | 95.58 |
| FK-[4,8]- <i>cis</i> (<u>10a</u>) | 81.58 | 72.47 | 32.10 | 82.17 | 68.02 | 28.37 | 98.15 | 106.12 |
| FK-[4,8]- <i>trans</i> (<u>9a</u>) | 83.75 | 70.54 | 41.48 | 81.93 | 68.52 | 28.27 | 96.99 | 107.78 |
| FK-[4,6]- <i>cis</i> (<u>106a</u>) | 81.80 | 72.86 | 30.86 | 82.69 | 68.77 | 29.63 | 106.57 | 98.15 |
| FK-[4,6]- <i>trans</i> (<u>11a</u>) | 84.32 | 71.23 | 41.93 | 82.57 | 68.64 | 29.14 | 109.51 | 96.91 |

+12.97 dpm vir 106a en 11a onderskeidelik) as C_8 (+2.57 en +1.33 vir 106a en 11a). Opvallend is dat die 3,4-*trans* isomere (9a en 11a) deurgaans 'n groter mate van ontskerming veroorsaak ($\Delta\delta_{C_6-C_8}$ +7.97 en +10.79 vir die [4,8]-*cis* (10a) en [4,8]-*trans* (9a) isomere onderskeidelik; $\Delta\delta_{C_6-C_8}$ +8.42 en +12.60 vir die [4,6]-*cis* (106a) en [4,6]-*trans* (11a) profisetinidiene onderskeidelik) as in die geval van 3,4-*cis* isomere.

Vergelyking van die ^{13}C -spektra van die C_4 arielmetieleterasetate (tabel 9) (151c-154c) (plate 49-53) met (-)-fisetinidolmetieleterasetaat (32c, plaat 48) toon dat in die derivate 'n kleiner γ -skermende effek deur die kwasi-aksiale C_4 arieltgroepe (3,4-*cis*) uitgeoefen word ($\Delta\delta$ -1.94 en -0.81 dpm vir 151c en 153c onderskeidelik) terwyl die kwasi-ekwatoriale C_4 arieltgroepe (3,4-*trans*) 'n groter ontskermende invloed ($\Delta\delta$ +3.69 en +4.00 dpm vir 152c en 154c onderskeidelik) uitoefen as wat die geval in die vryfenole (1a - 4a) is. Die C_4 -arieltgroepe het 'n ontskermende effek op C_4 van (-)-fisetinidol wat groter vir *trans* as *cis* stereochemie ($\Delta\delta$ +12.38 en +8.00 dpm vir 152c en 154c onderskeidelik; +5.00 en +3.94 dpm vir 151c en 153c onderskeidelik) is.

Akkurate toeseggings vir die biprofisetinidienmetieleterasetate word bemoeilik as gevolg van rotasieisomerie.

Indien toeseggings aangaande die metieleterasetate korrek is (waar moontlik aan die mees prominente pieke toegeken, plate 50 - 53), word soortgelyke resultate as dié vir die vryfenoliese biprofisetini-

TABEL 9 ^{13}C -spektra van profisetinidienmetieleterasetate

| Verbinding | (-)-fisetinidol heterosikliese ring | | | (+) -katesjien heterosikliese ring | | | (+) -katesjien A-ring | |
|---|-------------------------------------|----------------|----------------|------------------------------------|------------------|------------------|-----------------------|----------------|
| | C ₂ | C ₃ | C ₄ | C ₂ | C ₃ | C ₄ | C ₆ | C ₈ |
| (-)-fisetinidol(<u>32c</u>) | 77.56 | 68.69 | 30.31 | | | | | |
| F-Res 3,4- <i>cis</i> (<u>151c</u>) | 75.62 | 71.19 | 35.31 | | | | | |
| F-Res 3,4- <i>trans</i> (<u>152c</u>) | 81.25 | 33.19 | 42.69 | | | | | |
| F-F1 3,4- <i>cis</i> (<u>153c</u>) | 76.75 | 72.56 | 34.25 | | | | | |
| F-F1 3,4- <i>trans</i> (<u>154c</u>) | 81.56 | 71.25 | 38.31 | | | | | |
| (+) -katesjien(<u>3c</u>) | - | - | | 78.69 | 69.37 | 23.81 | 93.19 | 91.94 |
| FK- [4,8]- <i>cis</i> (<u>10c</u>) | 79.37 | 72.37 | 34.37 | 88.43 (91.25) | 70.00 (69.38) | 26.37 (23.13) | 100.13 (101.31) | x |
| FK- [4,8]- <i>trans</i> (<u>9c</u>) | 81.25 | 78.75 | 38.13 | 89.25 | 70.62 | 26.56 | 101.56 | x |
| F-K [4,6]- <i>cis</i> (<u>106c</u>) | 70.93 | 72.25 | 34.75 | x | 69.43 | x | x | x |
| F-K [4,6]- <i>trans</i> (<u>11c</u>) | 81.62 | x | 40.00 | 51.62 | 69.5 | x | x | x |

x = toeseggings is weens rotasieisomerie nie moontlik nie

diene verkry. C_4 van die fisetinidoleenheid word vir 3,4-*trans*-koppeling meer ontskerm ($\Delta\delta$ +7.82 en +9.69 dpm vir 9c en 11c onderskeidelik) as vir 3,4-*cis* aansluiting ($\Delta\delta$ +4.06 en +4.44 dpm vir 10c en 106c onderskeidelik) met [4,6]-koppeling wat 'n groter invloed as [4,8]-aansluiting uitoefen.

Die ^{13}C spektrum van die [4,8]-*cis*-metieleterdiasetaat=profisetinidien 10c (plaat 54) toon verdubbeling van seine veral vir die heterosikliese ring koolstowwe van die (+)-katesjieneenheid (F-ring) en in die aromatiese gebied. As die seine by 88.43 en 91.25 dpm aan C_2 toegeken word, dié by 70.00 en 69.38 aan C_3 en dié by 26.37 en 23.13 aan C_4 van die F-ring, wil dit voorkom asof hier twee rotameriese vorms in die verhouding 2.7:1 voorkom. In 'n onlangse ondersoek⁴⁷ is die verskynsel van rotasieisomerie in prosianidiene (hoofstuk 3) bestudeer en is tot die gevolgtrekking gekom dat rotameriese vorms wel met behulp van ^{13}C studies geïdentifiseer kan word. Vanweë die hoë mate van beperking op rotasie in die metieleterdiasetaat (vergeelyk 1H kmr-spektra), mag soortgelyke oorwegings geld, maar word spektra by verhoogde temperatuur en magneetveld benodig om finale uitsluitsel te gee.

-----ooOoo-----

HOOFSTUK 13STANDAARD EKSPERIMENTELE METODEDES

13.1 Dunlaagchromatografie (dlc)

Kwalitatiewe dunlaagchromatografiese ondersoek is op plastiekplaatjies (5x4cm) bedek met 'n laag (0.25mm) Kieselgel PF₂₅₄ (Merck), uitgevoer. Bereidende-skaal dunlaagchromatografiese skeiding van mengsels is op glasplate (20x20cm), bedek met 'n laag (1,0mm) Kieselgel PF₂₅₄ (100g Kieselgel in 230ml gedistilleerde water per vyf plate), uitgevoer. In laasgenoemde geval is die plate by kamertemperatuur gedroog en ongeaktiveerd gebruik. Na skeiding is die plate by kamertemperatuur in 'n vinnige lugstroom gedroog en bande onderskei deur middel van formaldehydeswaelsuur as sproeireagens en UV (254 nm).

13.2 Formaldehydeswaelsuur⁷⁰ sproeireagens

Alle dunlaagchromatogramme is liggies met 'n 2% (v/v) oplossing van formaldehyd (40%) in gekonsentreerde swael-suur gesproei en met behulp van 'n bunsenbrander liggies tot optimale kleurontwikkeling verhit.

13.3 Metilering met diasometaan⁷¹

Droë fenoliese materiaal (200mg) is in metanol (ca. 50ml)

opgelos en afgekoel na -10°C . Diasometaan, ontwikkel deur die reaksie van kaliumhidroksied (5g) in 95% (v/v) etanoloplossing met N-metiel-N-nitroso-p-tolueensulfoonamied (15g) in eter (100ml), is in eterige oplossing stadig in die voorafbereide monsteroplossing gestook. Die reaksiemengsel is vir 48 uur by -15°C gelaat en die oormaat diasometaan en oplosmiddel daarna in 'n vinnige lugstroom by kamertemperatuur verwyder.

13.4 Asetilering¹⁹

Droë fenoliese materiaal is in 'n minimum hoeveelheid piridien opgelos en asynsuuranhidried (2 druppels per druppel piridien) bygevoeg en vir 8 uur by kamertemperatuur gelaat. Die reaksie is beëindig deur byvoeging van verkrummelde ys en die oormaat piridien verwyder deur herhaaldelik met gedistilleerde water te was.

13.5 Kernmagnetiese resonansspektrometrie (kmr)

Tensy anders vermeld is kmr-spektra afgeneem op 'n Bruker WP-80 spektrometer met tetrametielsilaan (TMS) as interne standaard. Deuteriochloroform (CDCl_3), deuteriodimetielsulfoksied (DMSO), deuterioasetoon ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) en deuteriobenseen (C_6D_6) is as oplosmiddels gebruik.

Chemiese verskuiwings is op die δ -skaal aangegee en koppelingskonstantes (J) akkuraat tot ca. 0.2Hz gemeet deur skaaluitbreiding. Afkortings word soos volg aangedui:

| | | | | | |
|----|---|----------------------------|------------|---|--------------------|
| s | = | singulet | o | = | onsuiwerheid |
| d | = | doeplet | ss | = | spinnende sybande |
| dd | = | doeplet van doe= blette | m | = | multiplet |
| tr | = | triplet | verb | = | verbreed |
| kw | = | kwartet | arom.prot. | = | aromatiese protone |

KMR-spektra is, tensy anders vermeld, deurgaans by 304⁰K (31⁰C) afgeneem.

13.6 Massaspektrometrie (ms)

Massaspektra is met 'n dubbele fokus Varian CH-5 massa-spektrometer afgeneem.

13.7 Sirkulêre dichroïsme (SD)

SD-kurwes is bepaal met behulp van 'n Jasco J20 spektropolarimeter. Molekulêre elliptisiteit (θ) is met behulp van die volgende formule bereken:

$$\theta = \frac{(L)(\text{Skaalinstelling})(\text{molekulêre massa})(100)}{(\text{buislengte in cm})(\text{konsentrasie in g/l})}$$

L = verskil in lesing tussen dié van die verbinding in oplossing en dié van die oplosmiddel.

13.8 Afkortings

Die volgende afkortings word deurgaans vir oplosmiddels gebruik tydens beskrywing van loopmiddels vir dlc skeidings:

A = asetoon
B = benseen
DCE = 1,2-dichlooretaan
EtOAc = etielasetaat
H = heksaan
M = metanol
MEK = metiel-etiel-ketoon
T = toluuen

-----ooOoo-----

HOOFSTUK 14ISOLASIE VAN METABOLIE TE UIT *A. MEARNSII*

Ontvette wattlekstrak²⁸ (2.14kg) is porsiegewys (20g) op sellulose kolomme (5x125cm) met water as eluant (4 l per kolom) geskei. Fraksies is soos voorheen opgevang (100ml) om die volgende te lewer:

Fraksies 1-5 : hoofsaaklik (+)-mollisacacidien -
170g na kristallasie

Fraksies 6-13 : hoofsaaklik bi- en triflavanoïede -
137g

Deurloop 2.5 : hoofsaaklik tetraflavanoïede -
51.3g (hoofstuk 23)

Na skeiding is die sellulose versigtig uit die kolom verwyder en 'n pienk band (25-40cm van bo) geselekteer en met asetoon gewas. Na indamping is 12.7g pienk materiaal gekry (hoofstuk 15).

-----ooOoo-----

HOOFSTUK 15ISOLASIE VAN 'N DIOKSAAN EN DIBENSO- α -PIRONE UIT A.MEARNSII

DLC-skeiding (B:A:M / 70:25:5, v/v, x2) van die pienk materiaal (sien hoofstuk 14) vanaf sellulose kolomme, het 4 bande met R_f 's 0.69 (179mg), 0.53mg (224mg), 0.46 (292mg) en 0.38 (215mg) onderskeidelik gelewer.

15.1 3,8,9-Trimetoksidibenso[b,d]piran-6-oon (104b)

Metilering van die R_f 0.69 fraksie gevolg deur dlc-skeiding (B:A / 9:1, v/v) het die *trimetieleter* (R_f 0.55) as wit naalde (etanol/chloroform) (17.1mg), sp 178^oC, gelewer.

Gevind 286.08396 $C_{16}H_{14}O_5$ benodig 286.08412

δ 80MHz, $CDCl_3$ Plaat 1

7.84[d, J 7.5Hz, H-1]; 7.71[s, H-7]; 7.33[s, H-10];
6.90 [dd, J 7.5 en 2.5Hz, H-2]; 6.86 [d, J 2.5Hz, H-4];
4.09; 3.99 en 3.87 [s, 3xOMe]

Massa : skema 1

M^+ m/z 286 (100%); 271 (75.9); 243 (10.3); 228 (6.6);
200 (5.5)

λ $CHCl_3$, maks 252.5; 259; 312; 337.5 nm (log ϵ 4.25; 4.31;
3.93 en 3.70 respektiewelik

ν $CHCl_3$, maks 1722 cm^{-1} (laktoon C=O)

2'S, 3'R-3,10-Dimetoksi-9-O-[2'-asetoksimetiel-5',6'-dimetoksidihidrobensofuran-3-iel]-dibenso [b,d]piran-6-oon (106c)

Metilering van die R_f 0.53 fraksie, dlc-skeiding (DCE:A / 95:5, v/v) (R_f 0.38) en asetilering het die dibenso- α -piroon as 'n wit vaste stof (15mg) gelewer met spektroskopiese eienskappe (KMR en MS) identies aan dié voorheen verkry⁵⁵.

KMR Plaat 3

Massa Skema 3

Die R_f 0.46 fraksie het na metilering en dlc-skeiding (DCE:A / 95:5, v/v, x2) twee produkte met R_f 's 0.84 (37mg) en 0.63 (93mg) gelewer.

3,9,10-Trimetoksidibenso [b,d]piran-6-oon(3,9,10-tri-O-metielfasciculiferol) (105b)

Die tri-O-metielderivaat (R_f 0.84) is as geel naalde uit metanol verkry (sp 195°C, lit⁵⁴ 196°C) met kmr en ms identies aan dié voorheen verkry^{54,72}.

KMR Plaat 2

Massa Skema 2

3,3',4',7-Tetra-O-metielfisetien (107)

Die tetra-O-metielderivaat (R_f 0.63, 93mg) is as geel naalde (asetoon) verkry (sp 151°C, lit⁷³ 152°C) met kmr

en ms soortgelyk aan dié voorheen verkry⁷³.

[3,4':3',4]-0,0-gekoppelde 2,3-trans-3,4-trans:2',3'-trans-3',4'-cis-profisetinidienheksametieleter (108b)

Metilering van die R_f 0.38 fraksie, dlc-skeiding (DCE:A /95:5, v/v, x2) het die heksa-O-metieleter (R_f 0.84, 13mg) as *fyn wit naalde* (sp 264^oC) uit etanol/chloroform gelewer.

Gevind 628.23045 $C_{36}H_{36}O_{10}$ vereis 628.23045

KMR δ C_6D_6 Plaat 4a

7.12-6.33[m, 12x arom prot]; 5.64[d, J 10.7Hz, 2-H(F)];
5.08[d, J 10.0Hz, 2-H(C)]; 5.02[d, J 9.0Hz, 4-H(C)];
4.56[d, J 3.5Hz, 4-H(F)]; 4.22[dd, J 10.7 en 3.5Hz,
3-H(F)]; 3.96[dd, J 10.0 en 9.0Hz, 3-H(C)]; 3.65; 3.63;
3.60; 3.58; 3.39 en 3.38[s, 6xOMe]

Massa : Skema 5 Tabel 9

m/z 628(M^+ , 5.5%); 449 (12.1); 298 (100); 297 (50.0);
283 (17.3); 267 (9.1); 151 (37.8)

SD (CH_3CN) Plaat 5b

-----coOoo-----

HOOFSTUK 16SINTESE VAN HEPTAMETIELETER [3,4':3',4]-O,0-GEKOPPELDE
PROFISETINIDIENE

(+)-Mollisacacidientrimetieleter (+)-3',4',7-trimetoksi-flavan-3,4-diol (8b) met bekende⁷⁴ 2*R*,3*S*,4*R* absolute konfigurasie (8x200mg porsies) is in dioksaan (20ml) opgelos. BF₃-etieleterkompleks (1ml) (Merck) is bygevoeg en die mengsel vir 4.5 uur by kamertemperatuur gelaat. Die gekombineerde fraksies is met water (100ml) en 0.1 M HCl (100 ml) verdun en met EtOAc (4x150ml) geëkstraheer. Die gekombineerde EtOAc ekstrakte is met water (5x200ml) gewas en drooggedamp. Dlc-skeiding (20 plate, B:A / 95:5, v/v, x2) het vyf fraksies met R_f's 0.57 (35mg), 0.52 (35mg), 0.48 (7.6mg), 0.41 (320mg) en 0.06 (99mg) onderskeidelik gelewer.

16.1 *1,3-Dioksoolaan-Tipe kondensate van (+)-3',4',7-trimetoksi-2,3-trans-3,4-cis-flavan-3,4-diol*

Dlc-skeiding van die R_f 0.57 fraksie (H:EtOAc / 8:2, v/v, x2) het twee produkte met R_f's 0.39 (3mg) en 0.33 (5mg) gelewer.

16.1.1 *Isopropilideenderivaat (112)*

Die tri-O-metielderivaat is as 'n kleurlose vastestof, geïsoleer met kmr en ms identies aan dié wat voorheen^{61,75} verkry is.

KMR Plaat 5

Massa Skema 4 Tabel 8

16.1.2 *Etilideenderivaat* (110)

Die tri-O-metiolderivaat (R_f 0.33) is as 'n *kleurlose vastestof* geïsoleer.

Gevind 358.13902 $C_{20}H_{22}O_6$ benodig 358.13964

KMR Plaat 6 $\delta CDCl_3$

7.37 [d, J 8.0Hz, 5-H(A)]; 7.11-6.98 [m, 2&6-H(B)];
6.87 [d, J 8.1Hz, 5-H(B)]; 6.64 [dd, J 8.0 en 2.5Hz,
6-H(A)]; 6.53 [d, J 2.5Hz, 8-H(A)]; 5.25 [kw, J 7.0Hz,
CH]; 4.92 [d, J 5.5Hz, 4-H(C)]; 4.43 [d, J 9.5Hz, 2-H(C)];
4.22 [dd, J 5.5 en 9.5Hz, 3-H(C)]; 3.89; 3.88 en 3.76 [s,
3xOMe]; 1.47 [d, J 7.0Hz, CH₃]

Massa Skema 4 Tabel 8

m/z 358 (M^+ , 13.8%); 221 (13.0); 207 (14.3); 179 (100);
151 (32); 137 (2.3) en 135 (9.5)

16.1.3 *n-Propilideenderivaat* (111)

Die tri-O-metiolderivaat is as 'n *kleurlose vastestof* verkry.

Gevind 372.15701 $C_{21}H_{24}O_6$ benodig 372.15729

KMR Plaat 7 $\delta CDCl_3$

7.4 [d, J 8.0Hz, 5-H(A)]; 7.14-6.84 [m- B-ring protone];

6.64 [dd, J 8.0 en 2.5Hz, 6-H(A)]; 6.54 [d, J 2.5Hz, 2-H(A)]; 5.09 [tr, J 4.4Hz, CH]; 4.91 [d, J 5.25Hz, 4-H(C)]; 4.44 [d, J 9.5Hz, 2-H(C)]; 4.23 [dd, J 9.5 en 5.25Hz, 3-H(C)]; 3.91; 3.89 en 3.77 [s, 3xOMe]; 1.95-1.62 [m, CH₂]; 1.00 [tr, J 7.0Hz, CH₃]

Massa Skema 4 Tabel 8

m/z 372 (M⁺, 17.5%); 192 (100); 179 (4.0); 151 (32)

16.2 [3,4':3',4]-0,0-Gekoppelde dimeriese profisetini=diene

16.2.1 [3,4':3',4]-0,0-Gekoppelde-2,3-trans-3,4-trans: 2',3'-trans-3',4'-cis-profisetinidienheksametieter (109b)

Die sintetiese heksametieter, R_f 0.48 is as 'n *kleurlose vastestof* (7.6mg) verkry met ¹H kmr, ms en SD (plaat 58) identies met dié van die natuurprodukt uit *A. mearnsii*.

Verdere dlc-skeiding van die R_f 0.41 fraksie (320mg) (DCE:A / 98:2, v/v, x2) het twee produkte met R_f's 0.40 (233mg) en 0.33 (2mg) onderskeidelik gelewer.

16.2.2 [3,4':3',4]-0,0-Gekoppelde-2,3-trans-3,4-cis: 2',3'-trans-3',4'-cis-profisetinidienheksametieter (109b)

Die simmetriese heksametieter, R_f 0.40, is as wit naalde, sp 179^oC (lit⁵⁶ 175^oC) uit etanol-chloroform verkry met ¹H kmr en ms gegewens identies aan dié voorheen gevind⁵⁶.

KMR Plaat 8 δ CDCl₃

Massa Skema 5 Tabel 9

SD Plaat 58 (CH₃CN)

16.2.3 [3,4':3',4]-0,0-Gekoppelde-2,3-cis-3,4-cis:
2',3'-trans-3',4'-cis-profisetinidienheksa=
metieleter (113b)

Die heksametieleter (R_f 0.33) is as 'n *kleurlose vastestof*
(2mg) verkry.

Gevind 628.22733 C₃₆H₃₆O₁₀ benodig 628.23085

KMR Plaat 9 δ 500MHz, CDCl₃

7.305[d, J 1.5Hz, 2'H]; 7.071[d, J 8.5Hz, 5-H]; 6.965[dd,
J 8.5 en 1.5Hz, 6'H]; 6.910[d, J 8.5 Hz, 5'-H]; 6.868[dd,
J 8.5 en 1.5Hz, 6'H]; 6.866[d, J 8.5Hz, 5'-H]; 6.612[d,
J 1.5Hz, 2'-H]; 6.492[d, J 8.5Hz, 5-H]; 6.478[dd, J 8.5
en 2.5Hz, 6-H]; 6.400[d, J 2.3Hz, 8-H]; 6.285[d, J 2.4Hz,
8-H]; 6.147[dd, J 8.5 en 2.1Hz, 6-H]; 4.909[d, J 3.0Hz,
4-H(C)]; 4.871[s, J <0.5Hz, 2-H(C)]; 4.712[d, J 2.5Hz,
4-H(F)]; 4.700[d, J 10.5Hz, 2-H(F)]; 4.538[dd, J 10.5
en 2.5Hz, 3-H(F)]; 4.243[d, J 3.0Hz, 3-H(C)]; 3.928-
3.673[s, 6xOMe]

Massa Skema 5 Tabel 9

SD (CH₃CN) Plaat 58

16.3 6-*Flavan-4-iel* derivate van [3,4':3',4]-0,0-gekoppelde 2,3-trans-3,4-cis:2',3'-trans-3',4'-cis-profisetinidien

Asetilering en dlc-skeiding van die R_f 0.06 fraksie (99mg) (B:A / 95:5, v/v, x4) het twee produkte met R_f 's 0.34 (11.9mg) en 0.29 (30.8mg) gelewer.

16.3.1 6-[2,3-Trans-3,4-trans-3-asetoksi-3',4,7-trimetoksiflavan-4-iel] derivaat (114b)

Die monoasetaat (11.9mg) is as 'n *kleurlose vastestof* verkry.

Gevind C68.1 : H5.8 $C_{56}H_{56}O_{16}$ vereis C68.3 : H5.7%

KMR Plaat 10 δ 100°C, C_6D_6

7.21-6.32 m, 15x arom. H ; 6.68 s, 8-H(A) ; 6.44 s, 5-H(A) ;
6.09 tr, ΣJ 18.0Hz, 3-H(I) ; 5.19 d, J 8.75Hz, 2-H(C) ;
5.13 d, J 10.0Hz, 2-H(F) ; 5.08 d, J 9.0Hz, 2-H(I) ;
4.78 d, J 4.5Hz, 4-H(C) ; 4.73 d, J 4.4Hz, 4-H(F) ; 4.66 d,
J 9.0Hz, 4-H(I) ; 4.35 dd, J 10.0 en 4.4Hz, 3-H(F) ; 4.30 dd,
J 8.75 en 4.5Hz, 3-H(C) ; 3.31-3.56 s, 9xOMe en 1.44 s,
3-OAc(I)

Massa Skema 6 Tabel 10

SD Plaat 59

16.3.2 6-[2,3-Trans-3,4-cis-3-asetoksi-3',4'-7-trimetoksiflavan-4-iel] derivaat (115b)

Die monoasetaat (30.9mg) is as 'n *kleurlose vastestof* verkry.

kry.

Gevind C68.2 : H5.7 C₅₆H₅₆O₁₀ vereis C68.3 en H5.7%

KMR Plaat 11 δ 100°C C₆D₆

7.22-6.28[m, 15x arom. prot]; 6.77[s, 8-H(A)]; 6.41[s, 5-H(A)]; 5.81[dd, J 6.0 en 5.0Hz, 3-H(I)]; 5.42[d, 6.0Hz, 2-H(I)]; 5.16[d, J 9.0Hz, 2-H(F)]; 5.09[d, J 10.0Hz, 2-H(C)]; 5.06[d, J 5.0Hz, 4-H(I)]; 4.65[d, J 4.5Hz, 4-H(C)]; 4.61[d, J 4.75Hz, 4-H(F)]; 4.31[dd, J 10.0 en 4.5Hz, 3-H(C)]; 4.17[dd, J 9.0 en 4.75Hz, 3-H(F)]; 3.56-3.28[s, 9xOMe]; 1.49[s, 3-OAc(I)]

Massa Skema 6 Tabel 10

SD Plaat 59

-----ooOoo-----

HOOFSTUK 17FLOBAFEENVORMING

[4,8]-*Trans*(-)-fisetinidol-(+)-katesjien biflavanoïed (9a) (2x 500mg) is in etanol (2x 5ml) opgelos. Asynsuur (5ml) en monochloorasynsuur (2g) is bygevoeg en die mengsel vir 24 uur onder stikstof gerefluks. Skeiding op sephadex LH20 kolomme 2x (46x3.5cm) met etanol as eluant het die volgende fraksies gelewer. Proefbuis 31-35 (8mg), 38-40 (53mg), 53-69 (135mg), 72-84 (247mg), 85-97 (47mg), 119-170 (85.5mg) en 170-250 (97mg).

17.1 (2R,3S)-2,3-trans-3-monochloorasetoksi-3',4',5,7-tetrahidroksiflavaan

Die monochloorasetoksiderivaat fraksie 31-35 (8mg) is as 'n kleurlose vastestof verkry.

KMR Plaat 12

Massa Skema 7

17.2 (2R,3S)-2,3-trans-3,3',4',5,7-pentahidroksiflavaan (3a)

Die tweede fraksie 38-40 (53mg) bevat die vrygestelde (+)-katesjien.

Dlc-skeiding van die derde fraksie 53-69 (135mg) (B:A:M / 6:3:1, v/v) het twee bande met R_f 's 0.35 (16mg) (ongereageerde [4,8]-*trans* biflavanoïed) en 0.31 (39mg) onderskeide-

lik gelewer. Metilering en dlc-skeiding van die R_f 0.31 (39mg) fraksie (DCE:A / 9:1, v/v, x3) het twee produkte met R_f 's 0.47 (9.0mg) en 0.41 (7.7mg) gelewer.

17.3 [8R,9S,10R]-8,9-trans-9,10-cis-9-asetoksi-8-[3,4-dimetoksifeniel]-10-[2,4-dimetoksifeniel]-dihidropirano-[5,6-h]-[2R,3S]-2,3-trans-3-asetoksi-2-[3,4-dimetoksifeniel]-5-metoksi-4H-dihydrochroomeen (102c)

Die dihydrochroomeen (9.0mg) is as 'n *kleurlose vastestof* verkry.

Gevind : C64.7 H6.2; $C_{41}H_{44}O_{13} \cdot H_2O$ benodig C64.6 en H6.1%

KMR Plaat 13 δ $CDCl_3$

6.73-6.89[6x arom. prot.]; 6.79[d, J 8.9Hz, 6-H(A)];
6.39[dd, J 2.5 en 8.9Hz, 5-H(A)]; 6.28[d, J 2.5Hz, 3-H(A)];
6.19[s, 6-H(D)]; 5.53[dd, J 6.0 en 10.04Hz, 3-H(C)]; 5.24[m, 3-H(E)];
5.09[d, J 6.0Hz, 4-H(C)]; 4.98[d, J 10.04Hz, 2-H(C)];
4.62[d, J 7.0Hz, 2-H(F)]; 3.86-3.55[s, 7xOMe];
1.88 en 1.68[s, 2xOAc]

Massa Skema 8 Tabel 11

SD (MeOH) Plaat 60

17.4 [8S,9S,10R]-8,9-cis-9,10-cis-9-asetoksi-8-[3,4-dime-
toksifeniel]-10-[2,4-dimetoksifeniel]-dihidropira-
no-[5,6-h]-[2R,3S]-2,3-trans-3-asetoksi-2-[3,4-di-
metoksifeniel]-5-metoksi-4H-dihydrochroomeen (103c)

Die dihydrochroomeen (7.7mg) is as 'n kleurlose vastestof verkry.

Gevind : C65.9 H6.1 : $C_{41}H_{44}O_{13}$ vereis C66.1 en H6.0%

KMR Plaat 14 δ $CDCl_3$

7.50[d, J 8.0Hz, 6-H(A)]; 6.61-6.84[6x arom. prot.];
6.50[dd, J 2.4 en 8.0Hz, 5-H(A)]; 6.31[d, J 2.4Hz, 3-H(A)];
6.30[s, 6-H(D)]; 5.26-5.47[m, 2-H(C), 4-H(C) en 3-H(F)];
4.85[d, J 6.0Hz, 2-H(F)]; 4.34[verb.d, J 1.5Hz, 4-H(F)];
4.01-3.52[s, 7xOMe]; 2.73-2.88[m, 4-H_{aks} en 4-H_{ekw} (F)];
1.95 en 1.91 [2xOAc]

Massa Skema 8 Tabel 11

SD (MeOH) Plaat 60

Die oorblywende fraksies het die volgende produkte gelewer:

72-84 (247mg) - ongereageerde [4,8]transbiflavanoïed;

85-97 (47mg) - dlc-skeiding (B:A:M / 6:3:1, v/v) het die [4,6]cis (4mg) en [4,8]trans biflavanoïed (10mg) gelewer.

119-170 (85.5mg) - dlc-skeiding (B:A:M / 6:3:1, v/v) het die [4,6]trans biflavanoïed gelewer (8mg).

170-250 (97mg) - Metilering, skeiding (B:A / 7:3, v/v) en asetilering het 'n mengsel (4.3mg) van die alles-trans en 6-cis:8-trans triflavanoïede gelewer.

Die strukture van die biflavanoïede is bepaal deur vergelyking van hul kmr-spektra met dié van bekende monsters in hoofstuk 18 bespreek.

-----oo0oo-----

HOOFSTUK 18KOPPELING VAN (+)-KATESJIEEN AAN (+)-MOLLISACACIDIEN

(+)-Katesjien (2g) en (+)-mollisacacidien (1g) is in 0.1N HCl (50ml) opgelos en vir 12 uur by kamertemperatuur gelaat. Hierna is met etielasetaat (4x80ml) geëkstraheer, die gekombineerde ekstrakte oor Na₂SO₄ gedroog, ingedamp en op 'n sephadex LH20 kolom met etanol as eluant geskei om die volgende fraksies te lewer.

| Proefbuis | Produkte | Opbrengs | Fraksie |
|-----------|--|----------|---------|
| 28-57 | (+)-katesjien (<u>3a</u>) | 650mg | A |
| 65-95 | [4,8]- <i>cis</i> FK (<u>10</u>) | 296mg | B |
| 97-115 | [4,8]- <i>trans</i> FK (<u>9</u>) | 471mg | C |
| 116-141 | [4,8]- <i>trans</i> + [4,6]- <i>cis</i> FK | 180mg | D |
| 150-190 | [4,6]- <i>trans</i> + trimere | 175mg | E |

18.1 (2R,3S,4R)-2,3-*trans*-3,4-*cis*-3-asetoksi-4-[(2R,3S)-2,3-*trans*-3-asetoksi-3',4',5,7-tetrametoksiflavan-8-iel]-3',4',7-trimetoksiflawaan (10c)

Metilering (50mg) en asetilering van fraksie B (proefbuis 65-95) het die diasetaat as 'n kleurlose vastestof gelewer met kmr (plaat 16), ms en SD identies aan dié voorheen²⁵ verkry.

18.2 (2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-4-[(2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-3',4',5,7-tetrametoksiflavan-8-iel]-3',4',7-trimetoksiflavaan (9c)

Metilering (50mg) en asetilering van fraksie C (proefbuise 97-115) het die diasetaat as 'n kleurlose vastestof gelewer met spektroskopiese eienskappe (kmr (plaat 17), ms en SD) identies aan dié voorheen²⁵ verkry.

18.3 (2R,3S,4R)-2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-4-[(2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-3',4',5,7-tetrametoksiflavan-6-iel]-3',4',7-trimetoksiflavaan (106c)

DLC-skeiding (B:A:M / 6:3:1) van fraksie D (proefbuise 116-141) het twee produkte met R_f 's 0.42 (54mg) en 0.33 (65mg) (4,8-trans FK-biflavanoïed) gelewer. Metilering en asetilering van die R_f 0.42 band het die diasetaat as 'n kleurlose vastestof gelewer.

Gevind C66.0 H6.1 : $C_{41}H_{44}O_{13}$ benodig C66.1 en H6.0%

KMR Plaat 14 δ DMSO 150°C
 6.94-6.33 [m, arom. prot.]; 5.43 [dd, J 8.0 en 6.4Hz, 3-H(C)]; 5.20 [m, 3-H(F)]; 5.17 [d, J 8.0Hz, 2-H(C)]; 5.12 [d, J 6.0Hz, 2-H(F)]; 4.77 [d, J 6.4Hz, 4-H(C)]; 3.76-3.33 [s, 7xOMe]; 3.07-2.61 [m, 4-H_{aks+ekw} (F)]; 1.90 [s, 3-OAc (F)]; 1.62 [s, 3-OAc (C)]

Massa Skema 9

SU Plaat 61

18.4 (2R,3S,4S)-2,3-trans-3-asetoksi-4-[(2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-3',4',5,7-tetrametoksiflavan-6-iel]-3',4',7-trimetoksiflavaan (11c)

DLC-skeiding (B:A:M / 6:3:1, v/v) van fraksie E (proefbuis 150-190) het twee bande met R_f 's 0.42 (108mg) en 0.24 (30mg) gelewer. Metilering en asetilering (50mg) van die R_f 0.42 band het die diasetaat as 'n kleurlose vaste-stof gelewer met spektroskopiese eienskappe identies aan die voorheen²⁵ verkry (kmp plaat 15).

18.5 Die R_f 0.24 fraksie bestaan uit triflavanoïede wat nie verder ondersoek is nie.

-----ooOoo-----

HOOFSTUK 19KOPPELING VAN (+)-KATESJIEEN AAN TRI-O-METIEL(+)-MOLLI=
SACACIDIENDIASETAAT (8c)

(+)-Katesjien (290mg, 1mmol) en tri-O-metiel-(+)-molli=sacacidiendiasetaat (200mg, 0.48mmol), is in metanol (10ml) opgelos waarby 20 druppels 1NHCl gevoeg is en vir 48 uur by 50°C gelaat. DLC-skeiding (B:A:M / 7:2:1) het 3 bande met R_f 's 0.42 (30mg), 0.37 (4.3mg) en 0.3 (113mg; ongereageerde (+)-katesjien) onderskeidelik gelewer.

19.1 (2R,3S,4R)-2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-4-[(2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-3',4',5,7-tetrametoksi-flavan-8-iel]-3',4',7-trimetoksiflavaan (10c)

Metilering, dlc-skeiding (DCE:A / 9:1, v/v, x3) (R_f 0.52) en asetilering het die [4,8]-cis-biflavanoïed (15mg) gelewer met spektroskopiese eienskappe identies aan dié voorheen verkry²⁵.

19.2 (2R,3S,4R)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-4-[(2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-3',4',5,7-tetrametoksiflavan-8-iel]-3',4',7-trimetoksiflavaan (9c)

Metilering, dlc-skeiding (B:A / 9:1, v/v, x2) (R_f 0.53) en asetilering het die [4,8]-trans-biflavanoïed (26mg) gelewer met spektroskopiese eienskappe identies aan dié voorheen verkry²⁵.

HOOFSTUK 20KOPPELING VAN (-)-FISETINIDOL AAN TRI-O-METIEL-(+)-
MOLLISACACIDIEN

(-)-Fisetinidol (411mg, 1.5mmol) en tri-O-metiel-(+)-mollisacacidien is in metanol (10ml) opgelos waarby 10 druppels 1NHCl gevoeg is en vir 3½ dae by 50°C gelaat. DLC-skeiding (B:CH₂Cl₂:M / 5:4:1, v/v, x2) het 2 bande met R_f's 0.29 (154.5mg) en 0.26 (160.2mg) (ongereageerde (-)-fisetinidol) onderskeidelik gelewer.

Metilering en dlc-skeiding (B:A / 8:2, v/v, x2) van die R_f 0.29 fraksie het twee bande met R_f's 0.45 (28.4mg) en 0.39 (38.6mg) onderskeidelik gelewer.

20.1 [2R:3S:4S]-2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-4-[(2R, 3S)-2,3-trans-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-6-iel]-3',4',7-trimetoksiflavaan (34c)

Asetilering van die R_f 0.45 fraksie het die biflavanoïed gelewer met spektroskopiese eienskappe identies aan dié voorheen verkry^{25,34}.

KMR Plaat 18 δ DMSO 170^oC

20.2 [2R:3S:4R]-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-4-[(2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-6-iel]-3',4',7-trimetoksiflavaan (33c)

Asetilering van die R_f 0.39 fraksie het die biflavanoïed

gelewer met spektroskopiese eienskappe identies aan dié
voorheen verkry^{25,34}.

KMR

Plaat 19

 δ DMSO 170^oC

-----ooOoo-----

HOOFSTUK 21

SINTESE VAN LINEÛRE TETRAFLAVANOÏEDE

Die vryfenoliese triflavanoïedband van die sephadex LH20 skeiding van die ru-ekstrak van *A. mearnsii* (3.1g) (hoofstuk 14) en (+)-katesjien (4g) is in 0.1NHCl (200 cm³) opgelos en vir 24 uur by kamertemperatuur gelaat. Die reaksiemengsel is met etielasetaat (4x150ml) geëkstraheer, die gekombineerde ekstrakte gedroog (Na₂SO₄), ingedamp en op dlc-plate (B:A:M / 6:3:1, v/v, x2) geskei om drie bande, met R_f's 0.36 (455.3mg, angulêre trimere), 0.31 (269.3mg) en 0.26 (436.3mg) onderskeidelik, te lewer.

21.1 Metilering van die R_f 0.31 (269.3mg) fraksie en dlc-skeiding (B:A / 8:2, v/v, x3) het 'n enkele band, R_f 0.15 (56.2mg) gelewer. Asetilering en daaropvolgende dlc-skeiding (H:A:EtOAc / 55:35:10, v/v, x3) het twee bande met R_f's 0.44 (12.4mg) en 0.30 (23.8mg) onderskeidelik gelewer.

21.1.1 (2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-6- [(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-6- {(2R,3S,4R)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-6- [(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel}-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',7-trimetoksiflavan (117c)

Die tetraasetaat (R_f 0.44, 12.4mg) is as 'n kleurlose vaste-

stof verkry.

KMR Tabel 15 Plaat 20

Massa Tabel 12 Skema 10

SD Plaat 62

21.1.2 (2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-8-[(2R,3S,4R)-2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4R)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4R)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',5,7-tetrametoksiflavaan (119c)

Die R_f 0.30 (23.8mg) band het die tetraasetaat as 'n *kleurlose vastestof* gelewer.

KMR Tabel 15 Plaat 22

Massa Tabel 12 Skema 10

SD Plaat 63

21.2 Metilering van die R_f 0.26 fraksie (436.3mg), dlc-skeiding (B:A / 8:2, v/v, x3), R_f 0.12 (54.6mg), asetilering en daaropvolgende dlc-skeiding (H:A:EtOAc / 55:35:10, v/v, x3) het 'n enkele band, R_f 0.32 (23,2mg), gelewer.

21.2.1 (2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-8- [(2R,3S,4S)-
 2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-6- {(2R,3S,
 4R)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-6- [(2R,
 3S,4S)-2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-3',4',
 7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',7-trimetok=
 siflavan-4-iel} 3',4',7-trimetoksiflavan-4-
 iel]-3',4',5,7-tetrametoksiflavaan (118c)

Die tetraasetaat is as 'n kleurlose vastestof (23.2mg) ver-
 kry.

KMR Tabel 15 Plaat 21

Massa Tabel 12 Skema 10

SD Plaat 63

-----ooDoo-----

HOOFSTUK 22SINTESE VAN LINEÊRE TRIFLAVANOÏEDE

'n Mengsel van die fenoliese diolbiflavanoïede (5.62g, 0.01mol) (vir isolasie, sien hoofstuk 14) en (+)-kate-sjien (11.60g, 0.04mol) is in 0.1NHCl (400cm³) opgelos en vir 42 uur by kamertemperatuur gelaat. Hierna is met EtOAc geëkstraheer (4x200ml) die gekombineerde ekstrakte gedroog (Na₂SO₄) en ingedamp. DLC-skeiding (B:A:M / 6:3:1, v/v, 320 plate) het twee bande met R_f's 0.35 (443.3mg) en 0.19 (2.048g) onderskeidelik gelewer.

22.1 Metilering van die R_f 0.35 band en dlc-skeiding (DCE:A / 85:15, v/v, x3) het twee bande het R_f's 0.37 (45.4mg) en 0.27 (34.5mg) onderskeidelik gelewer.

22.1.1 Asetilering en dlc-skeiding van die R_f 0.37 band (B:A / 9:1, v/v, x3 - R_f 0.30 (22.2mg) en herskeiding DCE:A / 96:4, v/v, x8) het een band met R_f 0.26 (3mg) gelewer.

(2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4R)-2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4R)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-3',4'-7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',7-trimetoksi-flavan-4-iel]-3',4',5,7-tetrametoksiflavaan
(130c)

Die triasetaat (R_f 0.26, 3mg) is as 'n *kleurlose vastestof* geïsoleer.

Gevind : C66.4 H5.7 $C_{61}H_{64}O_{19}$ vereis C66.5 en H5.8%

KMR Tabel 16 Plaat 23

Massa Tabel 13 Skema 11

SD Plaat 64

22.1.2 (2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-6- (2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksi-flavan-4-iel]-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel}-3',4',5,7-tetrametoksiflavaan (128c)

Asetilering van die R_f 0.27 fraksie (34.5mg) en dlc-skeiding (B:A / 9:1, v/v, x3) het die triasetaat as 'n *kleurlose vastestof*, R_f 0.35 (22,6mg), gelewer.

Gevind C66.7 H5.7 $C_{61}H_{64}O_{19}$ vereis C66.5 en H5.8%

KMR Tabel 16 Plaat 24

Massa Tabel 13 Skema 11

SD Plaat 65

22.2 Metilering (400mg) van die R_f 0.29 band, dlc-skeiding (DCE:A / 85:15, v/v, x3), R_f 0.32 (151.6mg), asetilering en dlc-skeiding (H:A:EtOAc / 60:25:15, x2) het twee bande met R_f 's 0.31 (14mg) en 0.26 (61.5mg) onderskeidelik gelewer.

22.2.1 (2R,3S)-2,3-trans-3,7-diasetoksi-8-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',7-trimetoksi-flavan-4-iel]-3',4',5-trimetoksiflavaan (132c)

Die tetraasetaat (R_f 0.31, 14mg) is as 'n *kleurlose vaste-stof* verkry.

Gevind C66.0 H5.8 C₆₂H₆₄O₂₀ vereis C65.9 en H5.7%

KMR Tabel 16 Plaat 26

Massa Tabel 13 Skema 11

SD Plaat 65

22.2.2 (2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-8-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-3',4'-7-trime-toksiflavan-4-iel]-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',5,7-tetrametoksiflavaan (124c)

Die triasetaat (R_f 0.26, 61.5mg) is as 'n *kleurlose vaste-stof* verkry.

Gevind C66.4 H5.9 C₆₁H₆₄O₁₉ vereis C66.5 en H5.8%

KMR Tabel 16 Plaat 27

Massa Tabel 13 Skema 11

SD Plaat 64

HOOFSTUK 23ISOLASIE VAN TETRAFLAVANOÏEDE UIT *A. MEARNSII*

Skeiding van die deurloop vanaf sellulose kolomme (48g) (hoofstuk 14) op twee Sephadex LH20 kolomme (140x4cm) met etanol-asetoon (9:1, v/v) as eluant, het die volgende fraksie gelewer:

| Fraksie | Buise | Massa |
|---------|---------------------------|------------------------|
| A | 1-8 | |
| B | 9-17 | |
| C | 18-40 | 4.18g (triflavanoïede) |
| D | 41-160 | 11.74g |
| E | 161-230 | 4.69g |
| F | 231-280 | 2.85g |
| G | Etanol deurloop | 1.33g |
| H | Asetoon/water deurloop | 2.18g |

DLC-skeiding van fraksie D (11.74g) (B:A:M / 6:3:1, v/v, x2) het twee bande met R_f 's 0.31 (2.33g, triflavanoïede) en 0.23 (2.31g) onderskeidelik gelewer. Die R_f 0.23 band (2.31g) is gemetileer, geskei (B:A / 7:3, v/v R_f 0.28, 752mg) en gasetileer. Skeiding van die asetaat (400mg) B:A:M / 90:9:1, v/v, x2) het twee bande met R_f 's 0.30 (98.5mg) en 0.23 (123mg) gelewer.

23.1 (2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4R)-2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-8-[(2R,3S,4R)-2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',5,7-tetrametoksiflavaan (134c)

Die tetraasetaat (985mg) is as 'n *kleurlose vastestof* verkry met SD, kmr en ms dieselfde as dié van die sintetiese tetraflavanoïed in hoofstuk 24 bespreek.

23.2 (2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-8-[(2R,3S,4R)-2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',5-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',5,7-tetrametoksiflavaan (135c)

Die tetraasetaat (123mg) is as 'n *kleurlose vastestof* verkry met SD, kmr en massa gegewens identies aan dié van die sintetiese tetraflavanoïed in hoofstuk 24 bespreek.

Metilering (2g) van fraksie E en dlc-skeiding (B:A:M / 78:20:2, v/v, x2) het 'n enkele band (R_f 0.31, 375.5mg) gelewer. Asetilering en skeiding (B:A:M / 90:8:2, v/v, x5) het twee bande met R_f 's 0.41 (69.3mg) en 0.34 (43.9mg) gelewer.

23.3 (2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4R)-2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-8-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',5,7-tetrametoksiflavaan (137c)

Die tetraasetaat (69.3mg) is as 'n *kleurlose vastestof* verkry met SD, kmr en massa gegewens identies aan dié van die sintetiese tetraflavanoïed in hoofstuk 24 bespreek.

23.4 (2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-8-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4R)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',5,7-tetrametoksiflavaan (136c)

Die tetraasetaat (43.9mg) is as 'n *kleurlose vastestof* verkry met SD, kmr en massa gegewens identies aan dié van die sintetiese tetraflavanoïed in hoofstuk 24 bespreek.

-----ooOoo-----

HOOFSTUK 24SINTESE VAN 'ANGULÊRE' TETRAFLAVANOÏEDE

24.1 Kondensasie van heksa-O-metieltriasetaatdiolbiflavanoïede aan FK dimere

Vir bogenoemde koppelingsreaksies is die volgende prosedure gevolg. Die FK en diolbiflavanoïede is in metanol (5ml) opgelos waarby 10 druppels 1N HCl gevoeg is en die mengsel vir 60 uur by 50°C gelaat. Hierna is water (10ml) bygevoeg, met EtOAc geëkstraheer (8x20ml), die EtOAc fraksies gekombineer, gedroog oor Na₂SO₄, ingedamp, dlc-skeiding, metilering met diasmetaan en asetilering met nodige skeidings. Die verkryging van die sintetiese tetraflavanoïede word vervolgens kortliks uiteengesit.

24.1.1 (2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-8-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',5,7-tetrametoksiflavaan (139c)

Bogenoemde tetraflavanoïed is volgens twee verskillende sintetiese weë verkry.

24.1.1.1 [4,6]-*trans*-FK dimeer (225mg, 0.4mmol)
en *trans-cis:trans-cis* dioldimeer

(152mg, 0.2 mmol), dlc-skeiding
 (B:A:M / 7:2:1) lewer een band,
 R_f 0.3 (92.6mg). Metilering en
 dlc-skeiding (B:A / 7:3, v/v, x2)
 lewer 'n enkele band met R_f 0.29
 (16.7mg).

Asetilering het die tetraasetaat as 'n *kleurlose vastestof*
 gelewer.

24.1.1.2 [4,6]-*trans*-FK dimeer (450mg, 0.8mmol)
 en *trans-cis:trans-trans* dioldimeer
 (305mg, 0.4mmol), dlc-skeiding
 (B:A:M / 7:2:1, v/v) lewer een band,
 R_f 0.31 (160mg). Metilering en
 dlc-skeiding (B:A / 7:3, v/v) lewer
 'n enkele band met R_f 0.15 (23.4mg).

Asetilering het die tetraasetaat as 'n *kleurlose vastestof*
 gelewer.

Gevind : C66.6 H5.9 : $C_{81}H_{84}O_{25}$ vereis C66.7 en H5.8%

KMR Plaat 37 Tabel 17 δ DMSO 170°C

Massa Skema 12 Tabel 14

SD Plaat 68

24.1.2 (2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4R)-2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-8-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-3',4',7-trime=toksiflavan-4-iel]-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',5,7-tetrametoksiflavaan (138c)

[4,6]-*cis*-FK dimeer (225mg, 0.4mmol) en *trans-cis:trans-cis* dioldimeer (152mg, 0.2mmol), dlc-skeiding (B:A:M / 7:2:1, v/v, x3) het een band met R_f 0.25 (104.4mg) gelewer. Metilering, dlc-skeiding (B:A:M / 78:20:2, v/v, x2) (R_f 0.33, 19mg), asetilering gevolg deur dlc-skeiding (B:A:M / 85:14:1, v/v, x2) het die tetraasetaat, R_f 0.39 (7mg) as 'n *kleurlose vastestof* gelewer.

Gevind C66.6 H5.9 : $C_{81}H_{84}O_{25}$ vereis C66.7 en H5.8%

KMR Plaat 36 Tabel 17 δ DMSO 170°C

Massa Skema 12 Tabel 14

SD Plaat 69

24.1.3 (2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-3',4',7-trime=toksiflavan-4-iel]-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-8-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',5,7-tetrametoksiflavaan (147c)

Bogenoemde tetraflavanoïed is vanaf twee verskillende sin=

teses soos volg verkry.

24.1.3.1 [4,8]-*trans*-FK dimeer (225mg, 0.4mmol)
 en *trans-cis:trans-cis* dioldimeer
 (152mg, 0.2mmol), dlc-skeiding
 (B:A:M / 7:2:1, v/v, x2) lewer een
 band, R_f 0.19 (46.5mg).

Metilering, dlc-skeiding (B:A / 7:3, v/v) (R_f 0.32, 15.3mg)
 en asetilering het die tetraasetaat as 'n *kleurlose vaste-*
stof gelewer.

24.1.3.2 [4,8]-*trans*-FK dimeer (450mg, 0.8mmol)
 en *trans-cis:trans-trans* dioldimeer
 (305mg, 0.4mmol), dlc-skeiding
 (B:A:M / 7:2:1, v/v, x4) het een
 band, R_f 0.39 (100mg), gelewer.

Metilering en skeiding (B:A:M / 80:17:3, v/v) het 'n band
 met R_f 0.22 (27mg) gelewer. Asetilering en dlc-skeiding
 (DCE:A / 82:18, v/v, x2) het die tetraasetaat (R_f 0.30,
 17.2mg) as 'n *kleurlose vastestof* gelewer.

Gevind C66.5 H6.0 : $C_{81}H_{84}O_{25}$ vereis C66.7 en H5.8%

KMR Plaat 34 Tabel 18

Massa Skema 12 Tabel 14

SD Plaat 70

24.1.4 (2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-8-[(2R,3S,4R)-2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-3',4'-7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',5,7-tetrametoksi-flavaan (146c)

[4,8]-*cis*-FK dimeer (450mg, 0.8mmol) en *trans-cis:trans-cis* dioldimeer (305mg, 0.4mmol), dlc-skeiding (B:A:M / 7:2:1, v/v, x4) R_f 0.37 (91.7mg), metilering, skeiding (B:A:M / 78:20:2, v/v, x2) R_f 0.37 (20.9mg) en asetilering het die tetraasetaat as 'n *kleurlose vastestof* gelewer.

Gevind C66.6 H5.9 : $C_{61}H_{84}O_{25}$ vereis C66.7 en H5.8%

KMR Plaat 35 Tabel 18 δ DMSO 170°C

Massa Skema 12 Tabel 14

SD Plaat 70

24.2 Koppeling van tri-O-metiel-(+)-mollisacacidien aan vryfenoliese FK biflavanoïede

24.2.1 Koppeling van tri-O-metiel-(+)-mollisacacidien aan [4,8]-*cis*-(-)-fisetinidol-(+)-kate-sjien biflavanoïed

[4,8]-*cis*-FK dimeer (562mg, 1mmol) en tri-O-metiel-(+)-mollisacacidien (996mg, 3mmol) is in metanol (15ml) opgelos waarby 15 druppels 1N HCl gevoeg is en die mengsel vir 5 dae by

50°C gelaat. Die reaksiemengsel is gekonsentreer († 5ml) en water (30ml) bygevoeg en met etielasetaat geëkstraheer (4x50ml). Die gekombineerde etielasetaatekstrakte is gedroog (Na₂SO₄), ingedamp en met diasmetaan gemetileer. DLC-skeiding (B:A:M / 78:20:2, v/v, x2) het een band met R_f 0.28 (391.6mg) gelewer. Asetilering en dlc-skeiding (DCE:A / 9:1, v/v, x3) het twee bande met R_f's 0.45 (20.9mg) en 0.40 (71.3mg) onderskeidelik gelewer.

24.2.1.1 [(2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-6-
 [(2R,3S,4R)-2,3-trans-3,4-cis-3-
 asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-
 4-iel]-8-[(2R,3S,4R)-2,3-trans-
 3,4-cis-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4S)-
 2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-3',4',
 7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',7-
 trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',5,7-
 tetrametoksiflavaan (134c)

Die tetraasetaat (R_f 0.45 20.9mg) is as 'n *kleurlose vaste-
 stof* geïsoleer met kmr, ms en SD identies aan dié uit die
 natuur verkry (sien hoofstuk 23).

Gevind C66.5 H5.9 : C₈₁H₈₄O₂₅ vereis C66.7 en H5.8%

KMR Plaat 29 Tabel 17

Massa Skema 12 Tabel 14

SD Plaat 66

24.2.1.2 (2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-6-
 [(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-cis-3-
 asetoksi-3',4',7-trimetoksifla-
 van-4-iel]-8-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-
 3,4-cis-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4S)-
 2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-3',
 4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',
 7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',
 5,7-tetrametoksiflavan (135c)

Die tetraasetaat (R_f 0.40 71.3mg) is as 'n *kleurlose vaste=*
stof verkry met kmr, ms en SD identies aan dié uit die
 natuur verkry (sien hoofstuk 23).

Gevind C66.5 H5.9 : $C_{81}H_{84}O_{25}$ vereis C66.7 en H5.8%

KMR Plaat 30 Tabel 17

Massa Skema 12 Tabel 14

SD Plaat 68

24.2.2 Koppeling van [4,8]-*trans*-FK biflavanoïed aan
 tri-O-metiel-(+)-mollisacacidien

[4,8]-*trans*-FK dimeer (1.124g, 2mmol) en tri-O-metiel-(+)-
 mollisacacidien (1.992g, 6mmol) is in metanol (30ml) op=
 gelos waarby 1NHCl (30 druppels) gevoeg is en die mengsel
 vir 5 dae by 50°C gelaat. Hierna is die reaksiemengsel
 gekonsentreer (\pm 10ml), water (40ml) bygevoeg en met
 etielasetaat (4x80ml) geëkstraheer. Die gekombineerde

ekstraksies is gedroog (Na_2SO_4), ingedamp en met diasome= taan gemetileer. DLC-skeiding (DCE:A / 8:2, v/v, x2) het twee bande met R_f 's 0.30 (229mg), triflavanoïede en R_f 0.22 (320mg), tetraflavanoïede, gelewer.

24.2.2.1 Triflavanoïede

Asetilering, dlc-skeiding (H:A:EtOAc / 50:35:15, v/v, x3) (R_f 0.59, 63.8mg) en herskeiding (B:A / 9:1) het twee bande met R_f 's 0.36 (21.3mg) en 0.31 (14.6mg) gelewer.

24.2.2.1.1 (2R,3S)-2,3-trans-3-asetok= si-6-[(2R,3S,4R)-2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-8-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',5,7-tetrametoksifla= vaan (13c)

Die triasetaat (R_f 0.36) is as 'n kleurlose vastestof verkry met spektroskopiese eienskappe (kmr, ms en SD) identies aan dié voorheen verkry¹⁷.

24.2.2.1.2 (2R,3S)-2,3-trans-3-asetok= si-6,8-bi-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-trans-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',5,7-tetrametoksiflavaan (12c)

Die triasetaat (R_f 0.31) is as 'n kleurlose vastestof verkry

met spektroskopiese eienskappe (k_{mr}, ms en SD) identies aan dié voorheen verkry¹⁷.

24.2.2.2 Tetraflavanoïede (R_f 0.22; 320mg)

Asetilering van die R_f 0.22 fraksie en agtereenvolgende dlc-skeidings met H:A:EtOAc / 50:35:15 (x2) (R_f 0.37; 128mg) en B:A / 9:1 (x4) as loopmiddels het twee fraksies met R_f 0.35 (50.3mg) en 0.29 (27.9mg) onderskeidelik gelewer.

24.2.2.2.1 (2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4R)-2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-8-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4R)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',5,7-tetrametoksiflavaan (137c)

Die tetraasetaat (50.3mg) is as 'n *kleurlose vastestof* verkry met k_{mr}, ms en SD identies aan die natuurprodukt in hoofstuk 23 bespreek.

Gevind C65.8 H5.8 : C₈₁H₈₄O₂₅ · H₂O vereis C65.9 en H5.9%

KMR Plaat 32 Tabel 17

Massa Skema 12 Tabel 14

SD

Plaat 67

24.2.2.2.2 (2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-8-[(2R,3S,4S)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-6-[(2R,3S,4R)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-3',4',5,7-tetrametoksiflavaan
(136c)

Die tetraasetaat (27.9mg) is as 'n *kleurlose vastestof* verkry met kmr, ms en SD identies aan dié van die natuurprodukt in hoofstuk 23 bespreek.

Gevind C66.5 H5.9 : C₈₁H₈₄O₂₅ vereis C66.7 en H5.8

KMR Plaat 33 Tabel 17

Massa Skema 12 Tabel 14

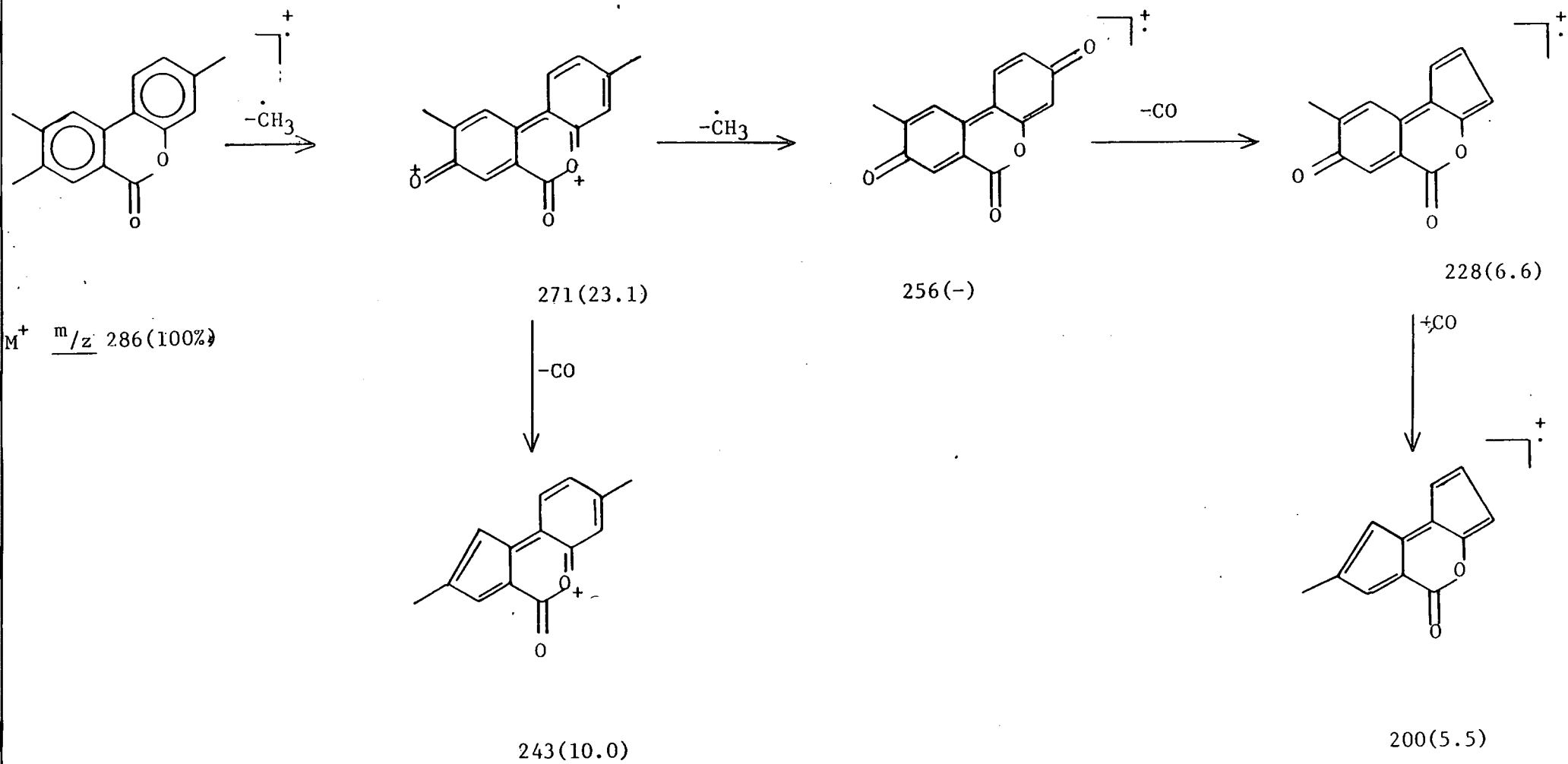
SD Plaat 66

-----ooOoo-----

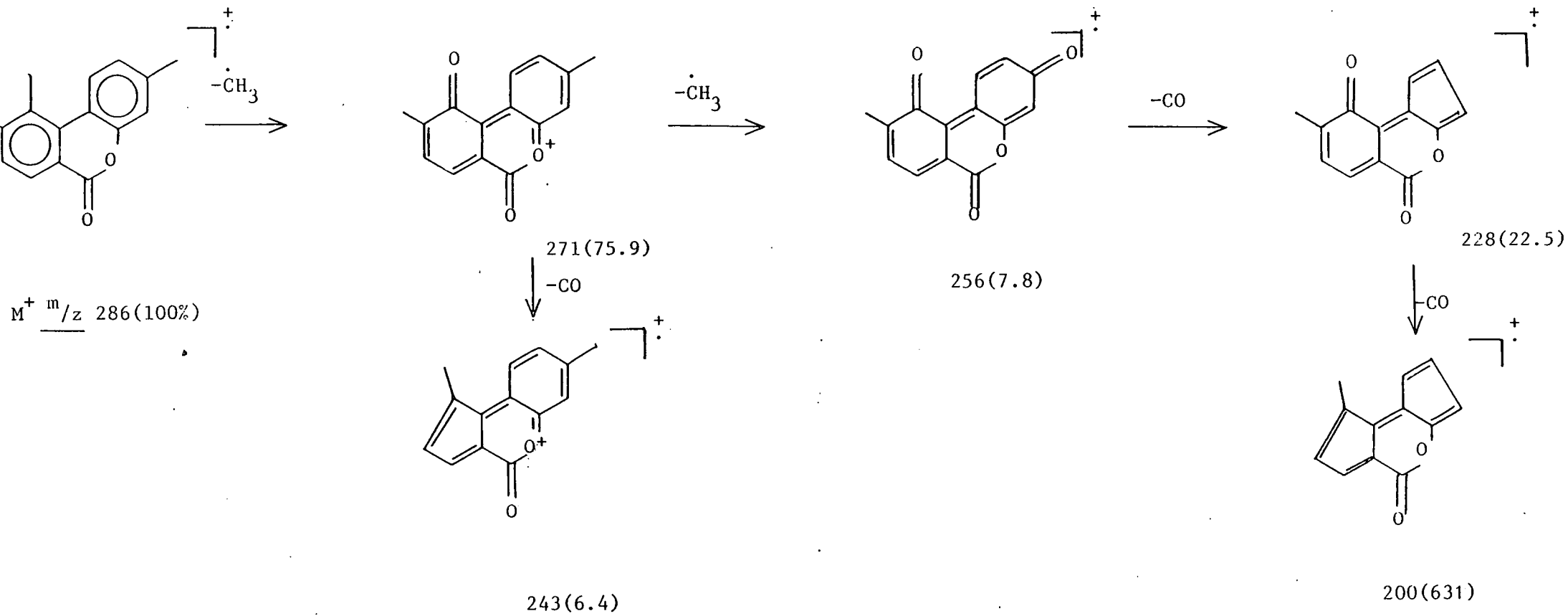
MASSASPEKTROMETRIE

By al die strukture dui 'n strepie (substituent weggelaat)
op 'n metoksigroep.

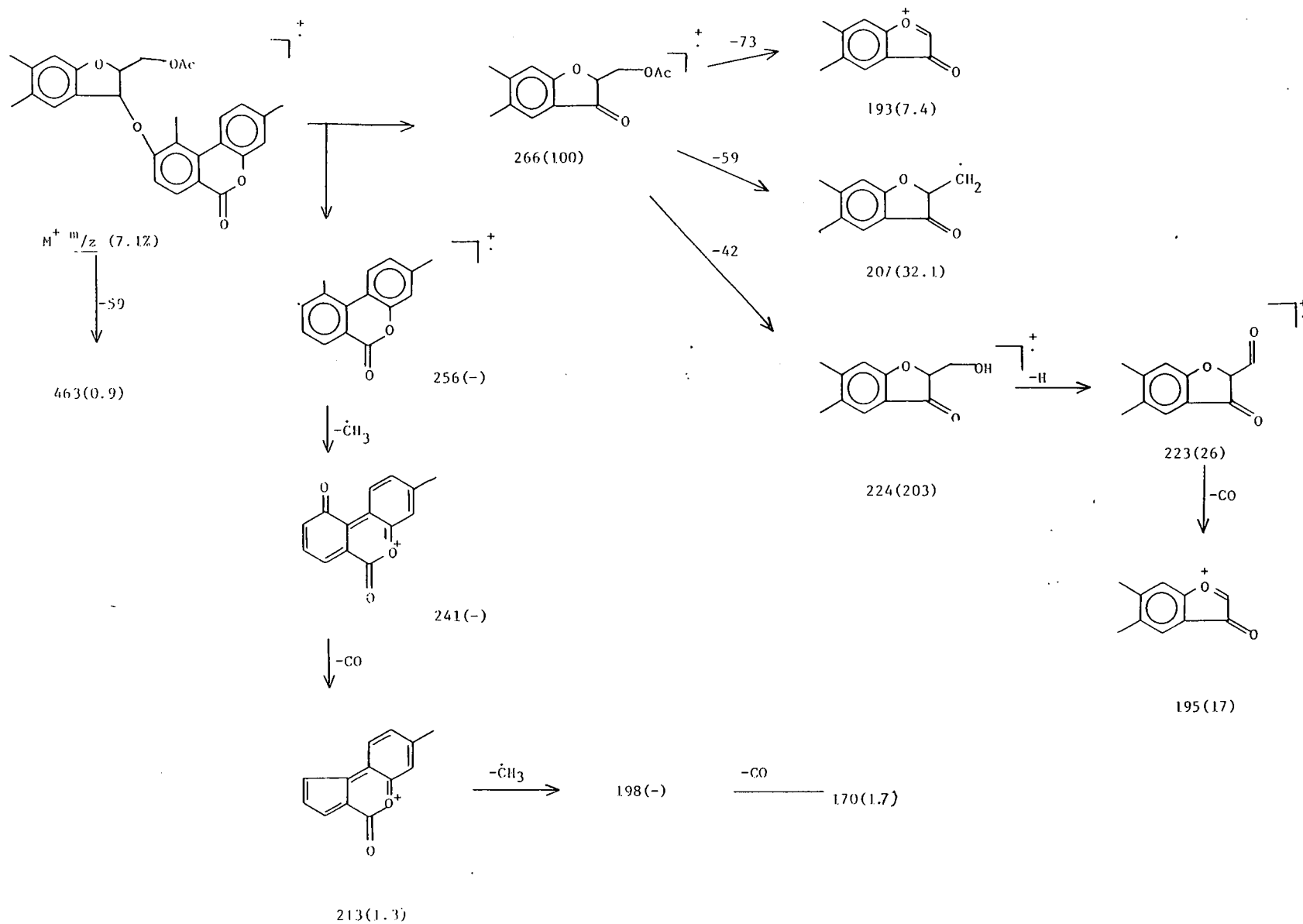
Skema 1: Fragmentasie van 3,8,9-trimetoksidibenso [b,d] -piran-6-oon (104b)



Skema 2: Fragmentasie van 3,9,10-trimetoksidibenso-[b,d]-piran-6-oon (105b)



Skema 3: Fragmentasie van die komplekse dibenso- α -piroon 106c

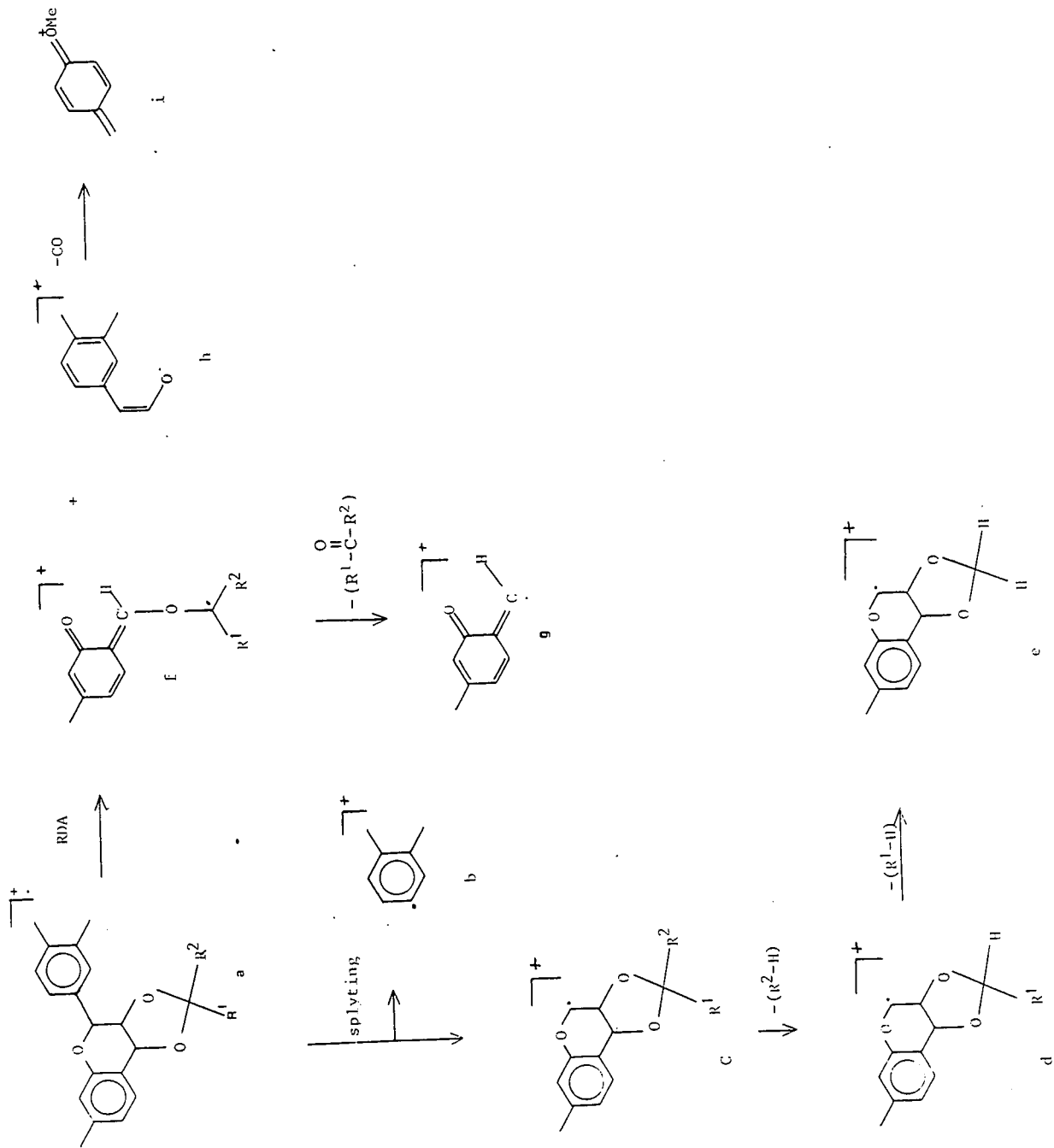


Tabel 8

m/z waardes en relatiewe intensiteite van die dioksolaantipe profise=
tinidiene

| Fragment | <u>m/z</u> | <u>110</u> | <u>m/z</u> | <u>111</u> | <u>m/z</u> | <u>112</u> |
|----------|-------------------------|------------|-------------------------|------------|-------------------------|------------|
| a | 358 | 13.8 | 372 | 17.5 | 372 | 30.0 |
| b | 137 | 2.3 | 137 | 4.0 | 137 | 4.2 |
| c | 221 | 13 | 235 | - | 235 | - |
| d | 207 | 14.3 | 207 | 1.1 | 221 | 100 |
| e | - | - | - | - | 207 | 3.3 |
| f | 179 | 100 | 193 | 100 | 193 | 65.4 |
| g | 135 | 9.5 | 135 | 8.5 | 135 | 35.5 |
| h | 179 | 100 | 179 | 4.0 | 179 | 14.1 |
| i | 151 | 32.2 | 151 | 32.0 | 151 | 76.2 |

Skema 4: Fragmentasie van die dioksolaantipe verbindings 110-112

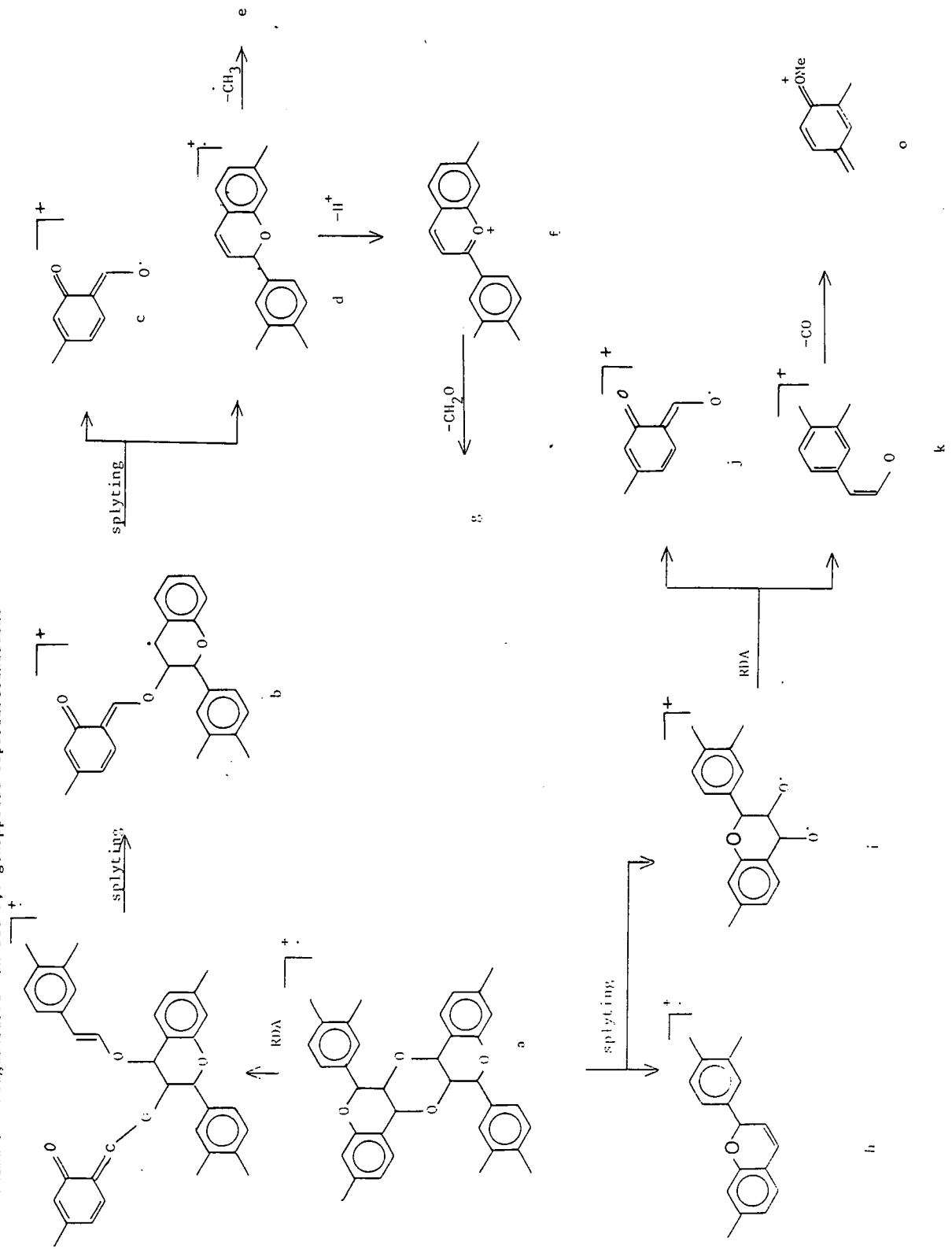


Tabel 9

m/z waardes en relatiewe intensiteite van die 0,0-gekoppelde
biprofisetinidiene

| Fragment | <u>m/z</u> | <u>108</u> | <u>109</u> | <u>113</u> |
|----------|------------|------------|------------|------------|
| a | 628 | 9.2 | 5.5 | 12.0 |
| b | 449 | 3.8 | 12.1 | 3.6 |
| c | 151 | 38.8 | 37.8 | 34.8 |
| d | 298 | 100 | 100 | 100 |
| e | 283 | 9.8 | 17.3 | 10.4 |
| f | 297 | 42.6 | 50.0 | 43.4 |
| g | 267 | 9.4 | 9.1 | 9.1 |
| h | 298 | 100 | 100 | 100 |
| i | 330 | 5.2 | 2.1 | 3.2 |
| j | 151 | 35.8 | 37.8 | 34.8 |
| k | 179 | 4.6 | 6.2 | 5.0 |
| l | 151 | 35.8 | 37.8 | 34.8 |

Skema 5: Fragmentasie van die 0,0-gekoppelde biprofisetiniene

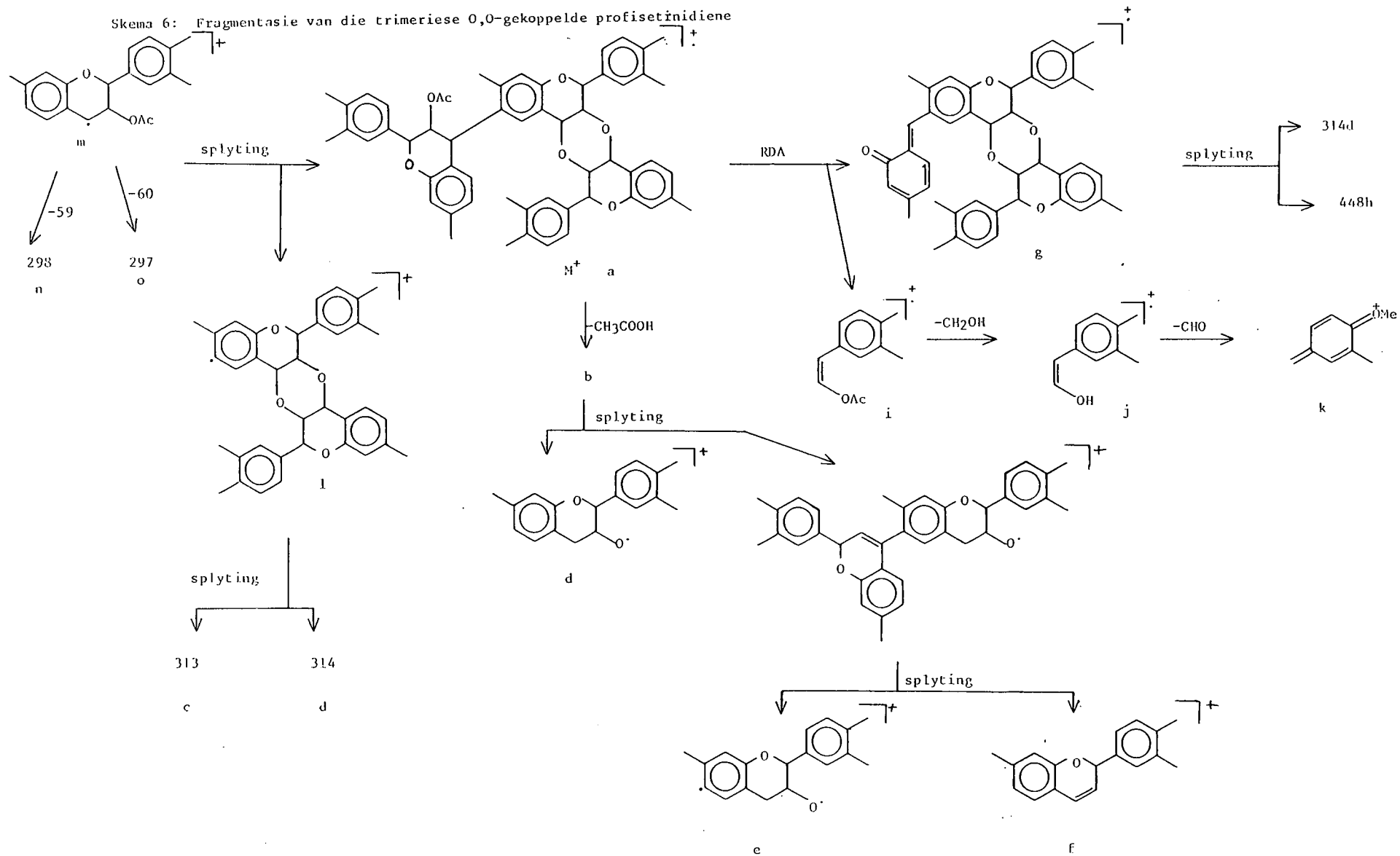


Tabel 10

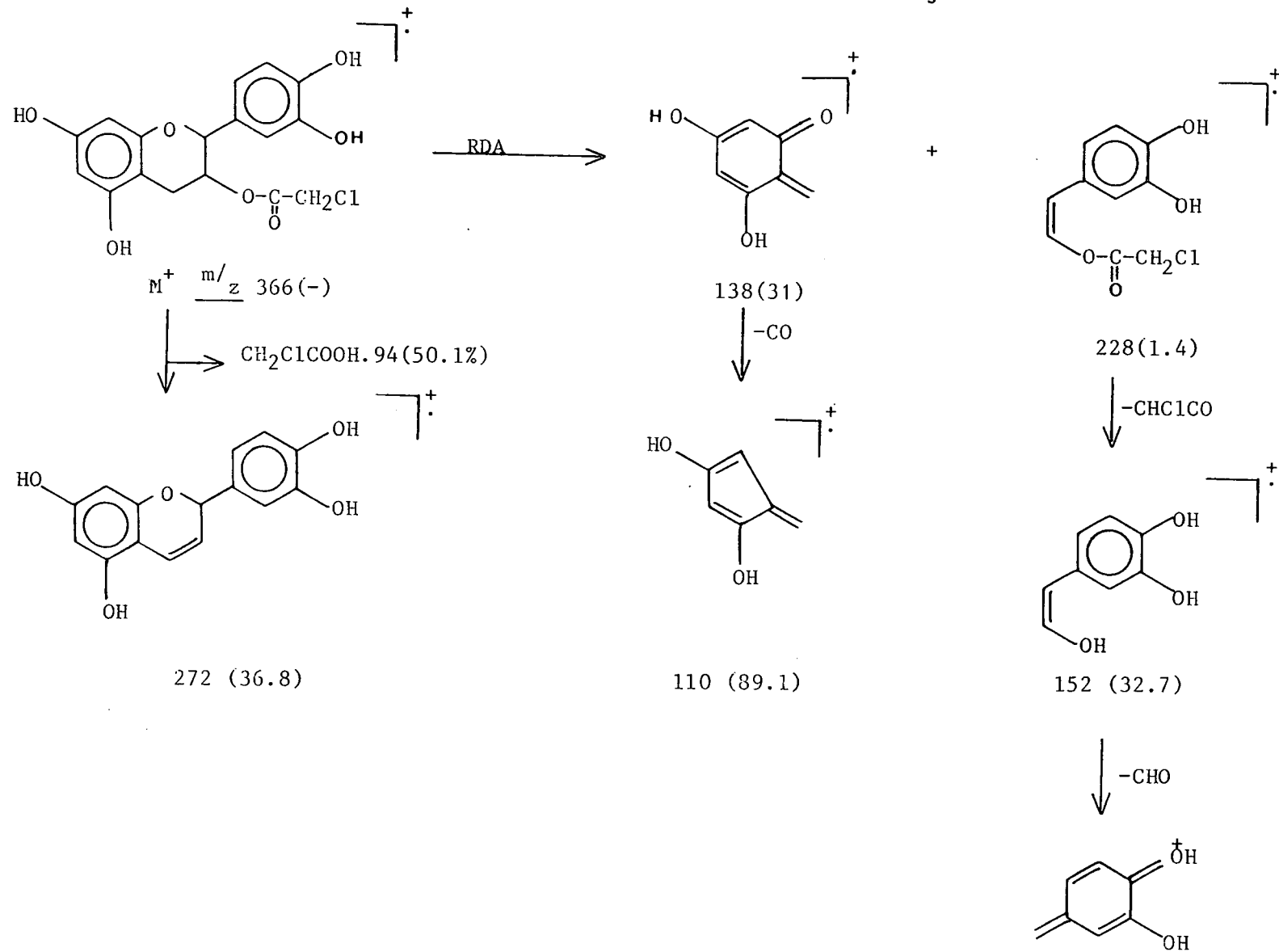
m/z waardes van die trimeriese 0,0-gekoppelde profisetinidiene

| Fragment | m/z | 114b | 115b |
|-------------|-------|------|------|
| a (M^+) | 984 | - | 23.1 |
| b | 924 | 100 | 30.4 |
| c | 610 | 39.7 | 17.6 |
| d | 314 | 21.9 | 27.6 |
| e | 313 | 6.0 | 4.7 |
| f | 295 | - | - |
| g | 762 | - | - |
| h | 448 | 11.3 | 11.0 |
| i | 222 | 12.8 | 13.1 |
| j | 180 | 42.3 | 22.2 |
| k | 151 | 61.9 | 45.1 |
| l | 627 | - | - |
| m | 357 | 2.1 | 3.1 |
| n | 298 | 57.9 | 100 |
| o | 297 | 30.1 | 32.5 |

Skema 6: Fragmentasie van die trimeriese 0,0-gekoppelde profisetinidiene



Skema 7: Fragmentasie van 3-monochloorasetoksi-(+)-katesjien

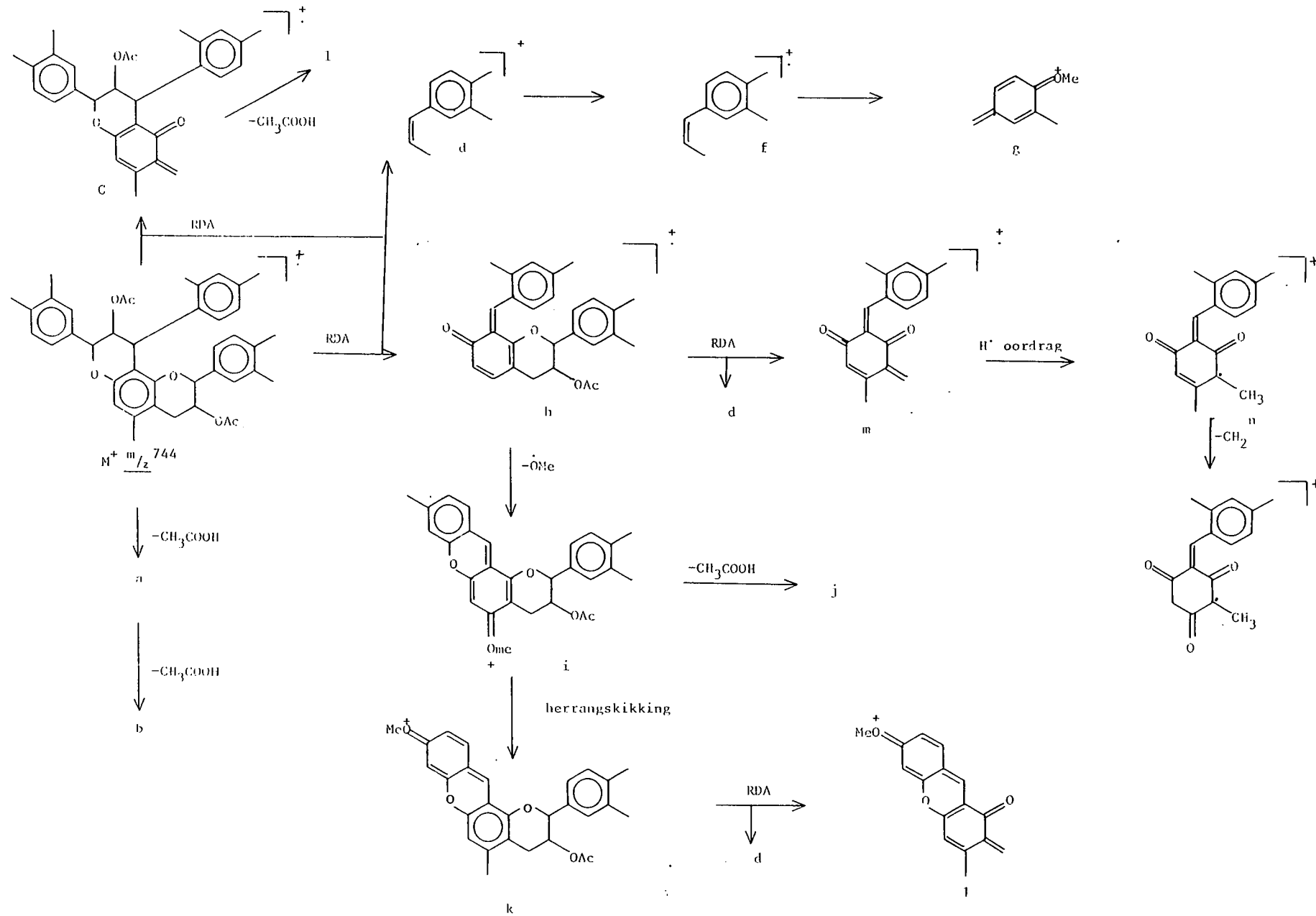


Tabel 11

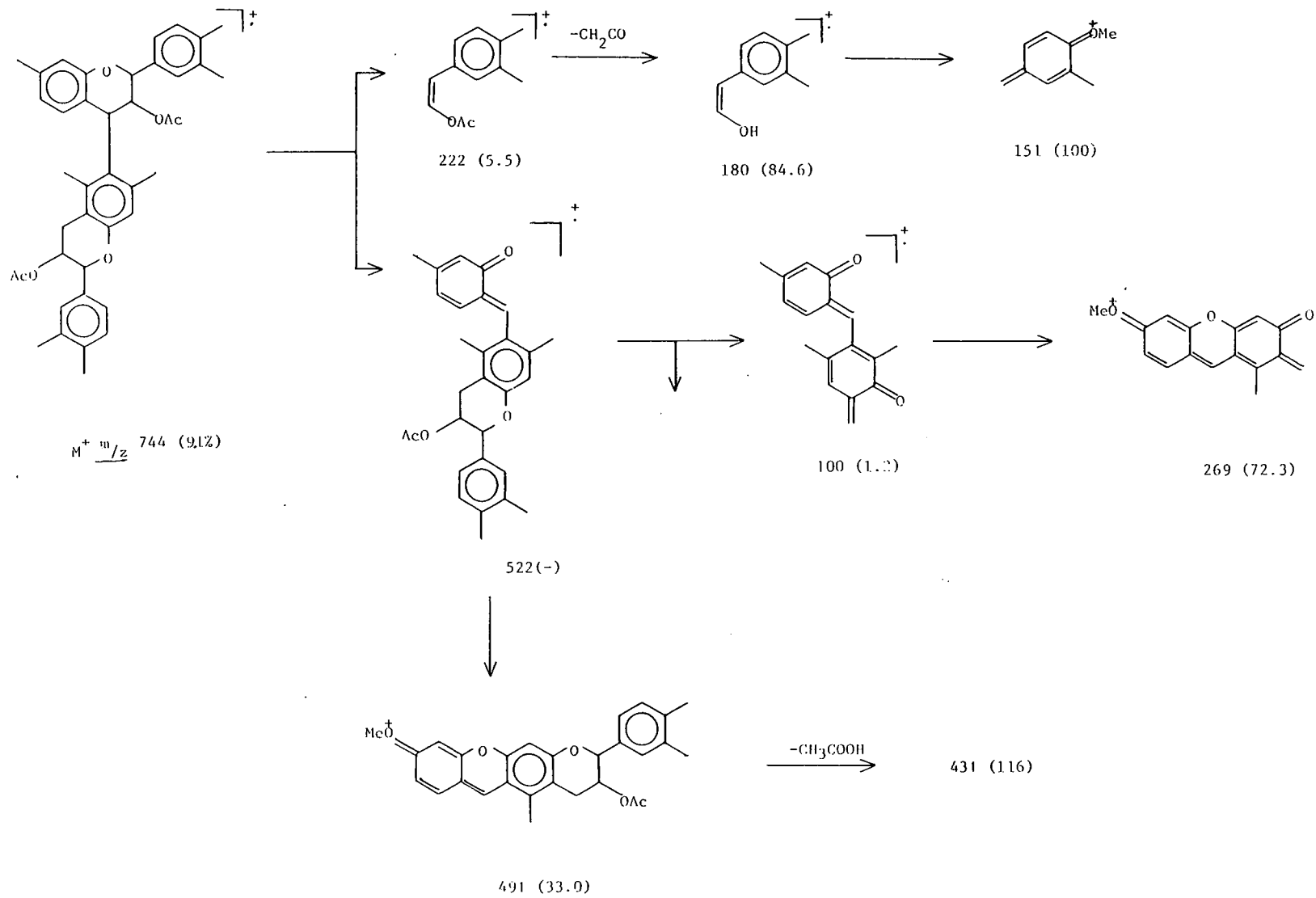
m/z waarden en relatieve intensiteit van die dihidropirano-
dihydrochromene

| Fragment | <u>m/z</u> | 102c | 103c |
|----------------|------------|-------|-------|
| M ⁺ | 744 | 27.5 | 7.1 |
| a | 684 | 33.8 | 97.7 |
| b | 624 | 11.3 | 26.9 |
| c | 522 | 1.5 | 2.7 |
| d | 222 | 8.5 | 10.7 |
| e | 462 | 19.9 | 50.5 |
| f | 180 | 92.8 | 100.0 |
| g | 151 | 83.5 | 91.6 |
| h | 522 | 1.5 | 2.7 |
| i | 491 | 66.4 | 4.9 |
| j | 431 | 41.3 | 6.7 |
| k | 491 | 66.4 | 4.9 |
| l | 269 | 59.0 | 14.1 |
| m | 300 | 14.4 | 8.1 |
| n | 301 | 15.6 | 14.9 |
| o | 287 | 100.0 | 9.3 |

Skema 8: Algemene fragmentasiepatroon van die dihidropirano-dihydrochromene



Skema 9: Fragmentasie van die [4,6]-3,4 *cis* -(-) fisetinidol-(+)-katesjienbiflavanoïed (106c)



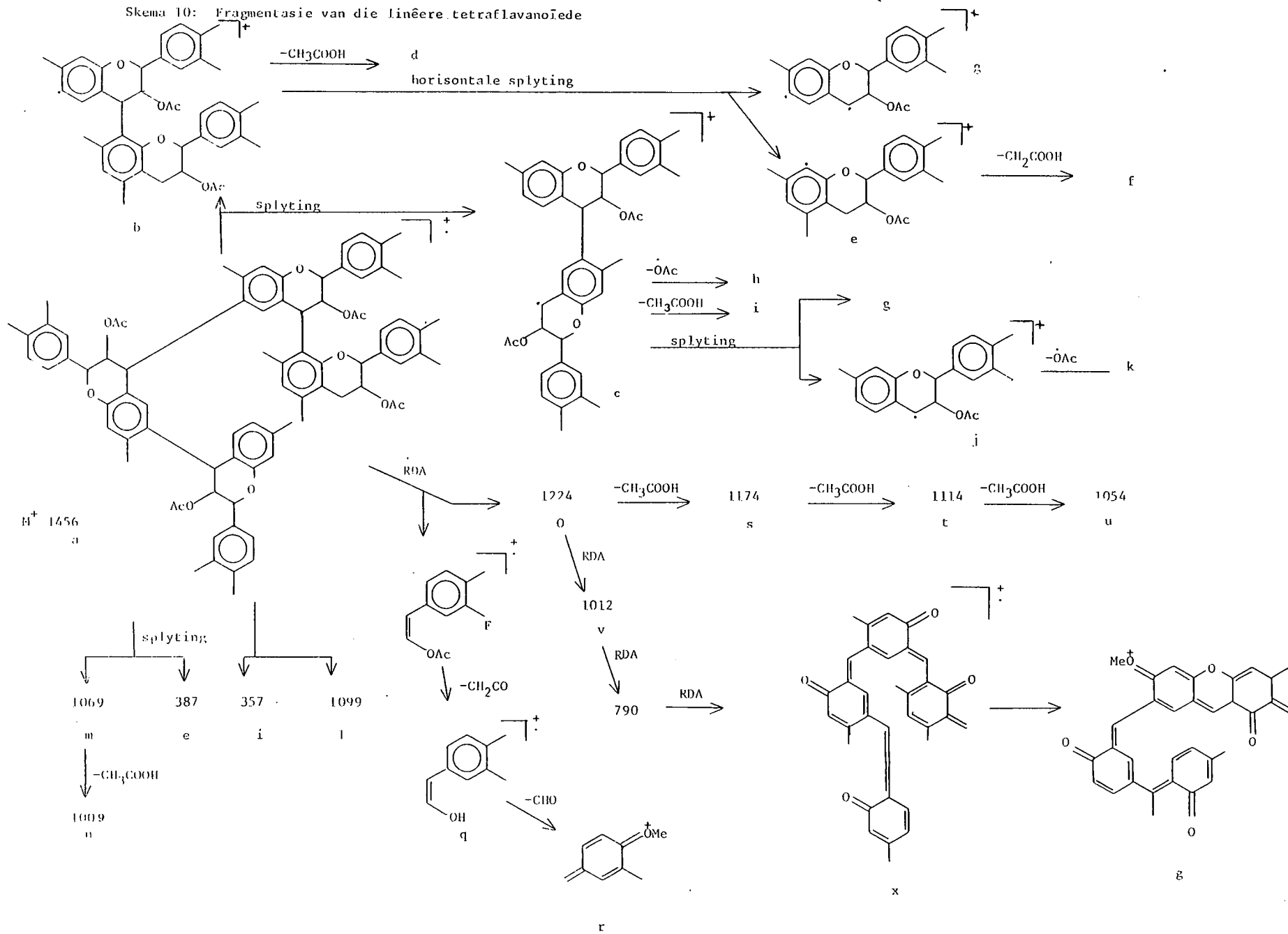
Tabel 12

 m/z waardes en relatiewe intensiteite van lineêre tetraflavanoïede

| Fragment | m/z | 117c | 118c | 119c |
|----------|-------|------|------|------|
| a | 1456 | - | - | - |
| b | 743 | 5.9 | - | 1.2 |
| c | 713 | 1.6 | - | 1.9 |
| d | 683 | 10.0 | - | 2.2 |
| e | 387 | 2.3 | - | 2.3 |
| f | 327 | 3.1 | 8.2 | 7.2 |
| g | 356 | - | 3.0 | 3.1 |
| h | 654 | 1.9 | - | - |
| i | 653 | 1.4 | - | 1.2 |
| j | 357 | 4.8 | 3.3 | 2.4 |
| k | 298 | 4.2 | 4.8 | 6.7 |
| l | 1099 | - | - | - |
| m | 1069 | - | - | - |
| n | 1009 | 15.8 | - | - |
| o | 1234 | - | - | - |
| p | 222 | 1.9 | 18.1 | 18.1 |
| q | 180 | 57.8 | 66.7 | 93.1 |
| r | 151 | 100 | 100 | 100 |
| s | 1174 | - | - | - |
| t | 114 | - | - | - |
| u | 1054 | 8.5 | - | 1.0 |
| v | 1012 | 5.7 | - | - |
| w | 790 | 8.2 | - | 1.2 |
| x | 568 | 26.7 | - | 1.1 |
| y | 537 | 21.2 | 3.3 | 2.4 |

Geen M^+-60 fragmentasies is waargeneem nie.

Skema 10: Fragmentasie van die lineêre tetraflavanoïede

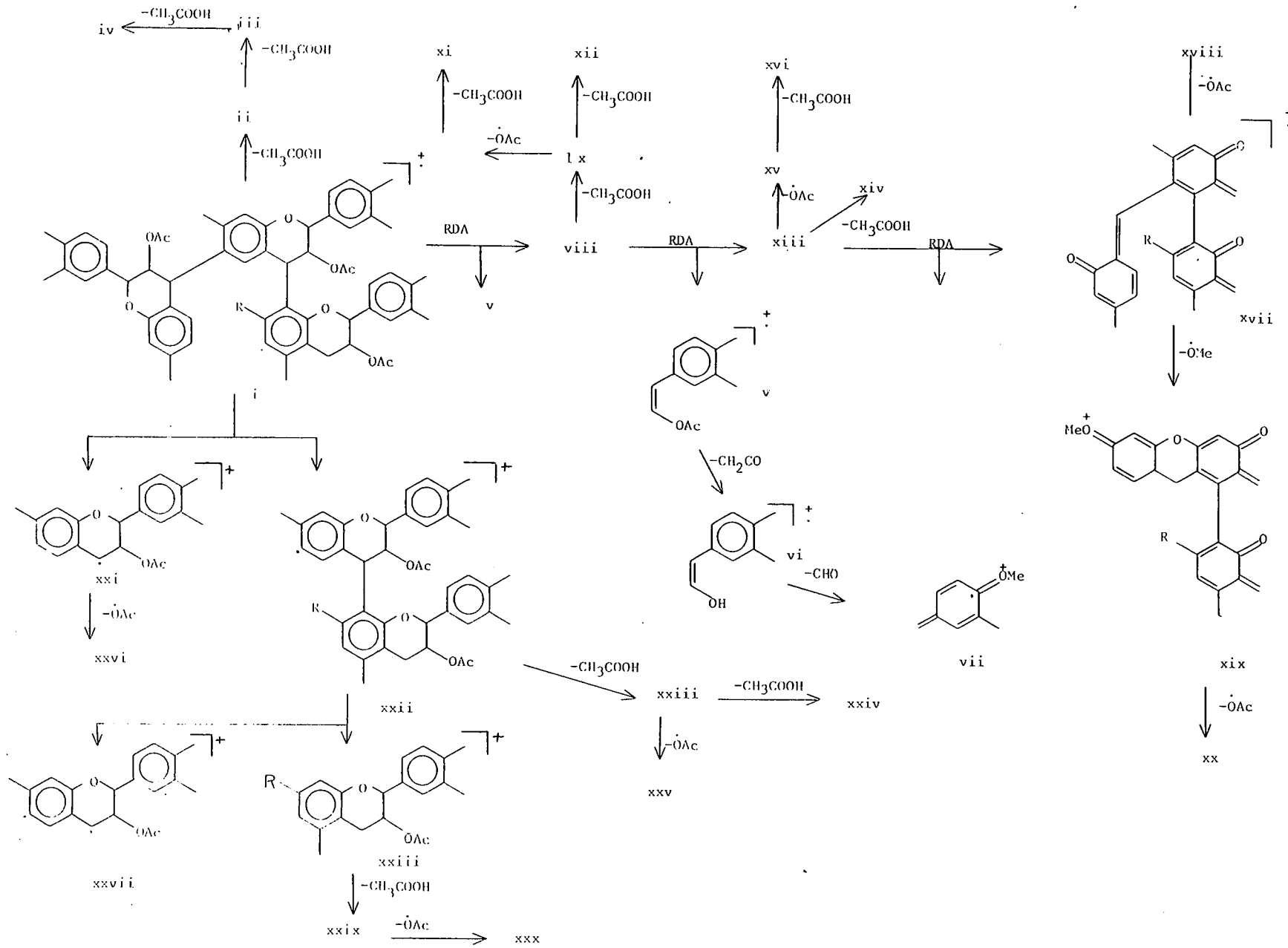


Tabel 13

 m/z waardes en relatiewe intensiteite van die lineêre triflavanoïede

| Fragment | <u>124c</u> | <u>128c</u> | <u>130c</u> | <u>132c</u> |
|----------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| i | 1100 (6.8) | 1.2 | 3.2 | 1128 (-) |
| ii | 1040 (-) | 23.4 | 24.3 | 1068 (-) |
| iii | 980 (7.7) | 4.3 | 6.9 | 1008 (0.8) |
| iv | 920 (1.4) | 1.1 | 1.1 | 948 (-) |
| v | 222 (6.6) | 8.3 | 7.5 | 1222 (9.1) |
| vi | 180 (99,5) | 87.1 | 64.3 | 180 (87.6) |
| vii | 151 (100) | 100 | 100 | 151 (100) |
| viii | 878 (-) | - | - | 906 (-) |
| ix | 818 (6.4) | 5.5 | 7.4 | 846 (1.1) |
| x | - | - | - | 787 (0.9) |
| xi | - | - | - | 727 (0.8) |
| xii | 758 (2.0) | 2.7 | 2.4 | 786 (1.0) |
| xiii | 656 (-) | - | - | 684 (1.1) |
| xiv | 596 (1.1) | - | 2.5 | 624 (-) |
| xv | 597 - | - | - | 625 (1.3) |
| xvi | - | - | - | 565 (1.5) |
| xvii | 434 (1.1) | 1.2 | - | 462 (1.2) |
| xviii | - | - | - | 403 (1.3) |
| xix | 403 (7.1) | 3.6 | 2.7 | 431 (4.6) |
| xx | - | - | - | 372 (1.9) |
| xxi | 357 (5.7) | 5.4 | 3.0 | 357 (2.9) |
| xxii | 743 (2.4) | 2.2 | - | 771 (1.5) |
| xxiii | 683 (3.8) | 5.5 | 8.2 | 711 (-) |
| xxiv | 623 (2.6) | 3.6 | 3.5 | 651 (1.4) |
| xxv | 624 - | - | - | 652 (1.3) |
| xxvi | 298 (5.5) | 5.6 | 5.0 | 298 (4.1) |
| xxvii | 356 (0.7) | 1.8 | 3.9 | 356 (0.9) |
| xxviii | 387 (4.3) | 3.7 | 2.2 | 415 (5.4) |
| xxix | 327 (5.7) | 3.8 | 3.5 | 355 (4.9) |
| xxx | - | - | - | 296 (2.2) |

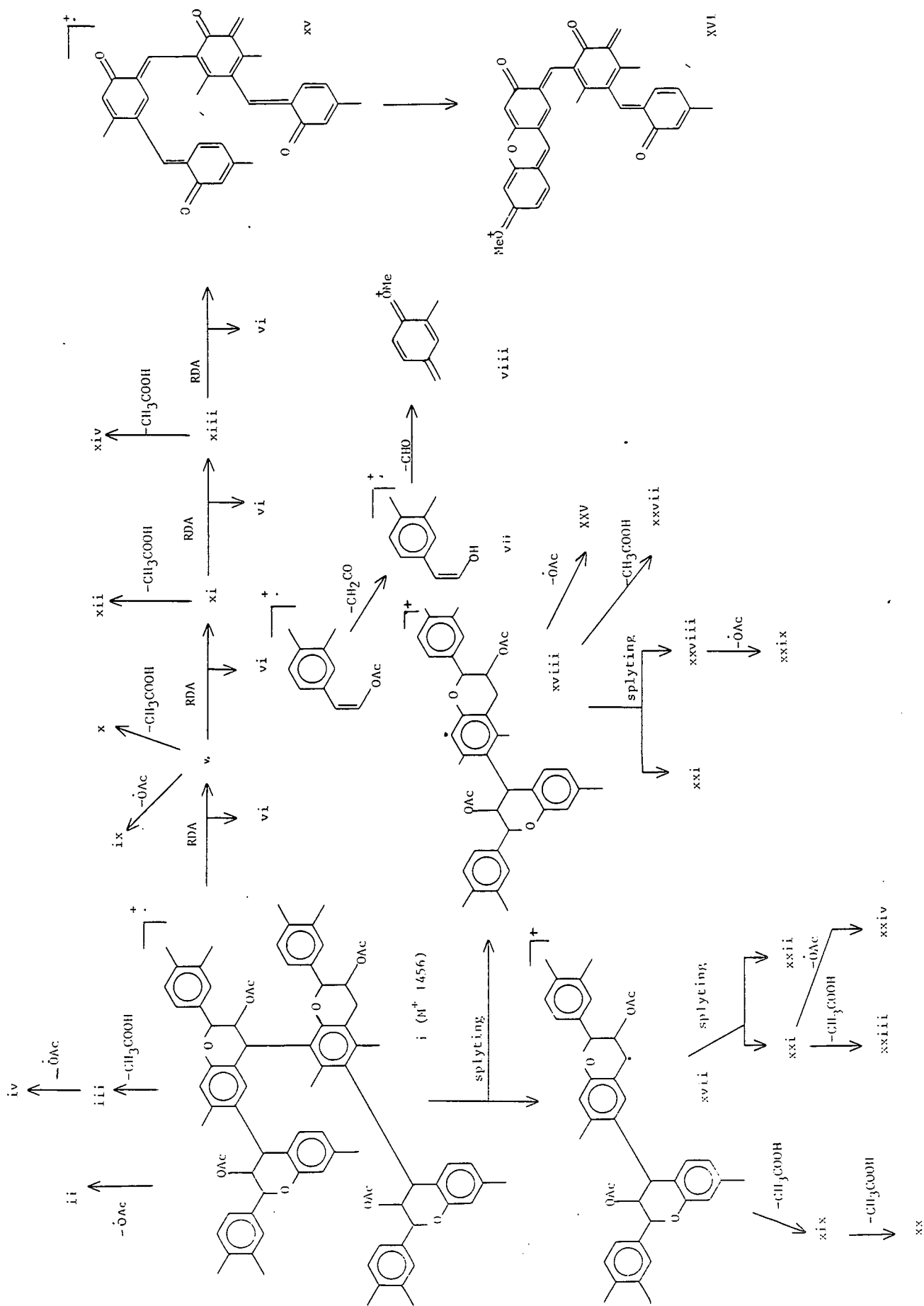
Skema 11: Fragmentasie van die lineêre triflavonoïede



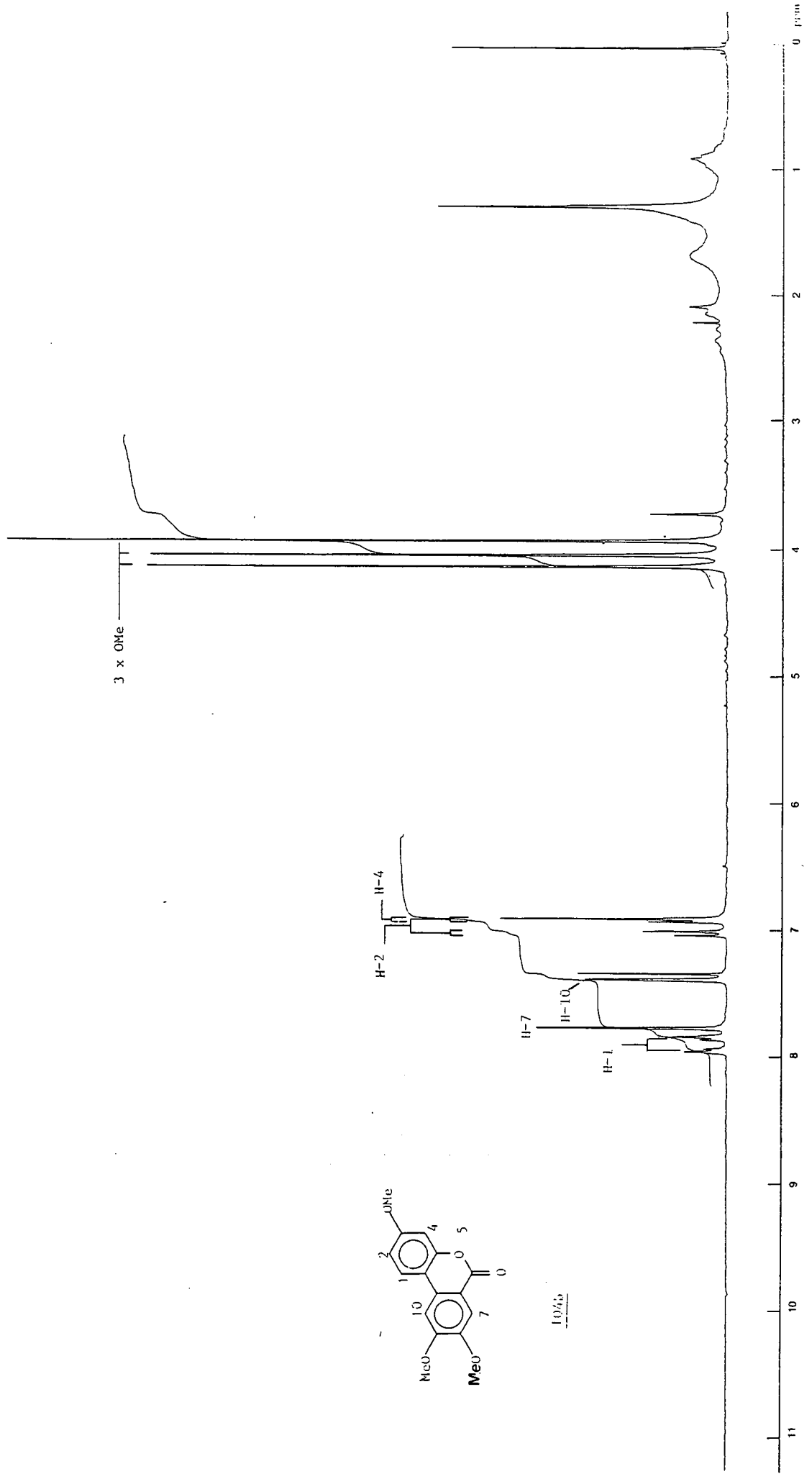
Tabel 14: m/z waardes en relatiewe intensiteite van die angulêre tetraflavanoïede

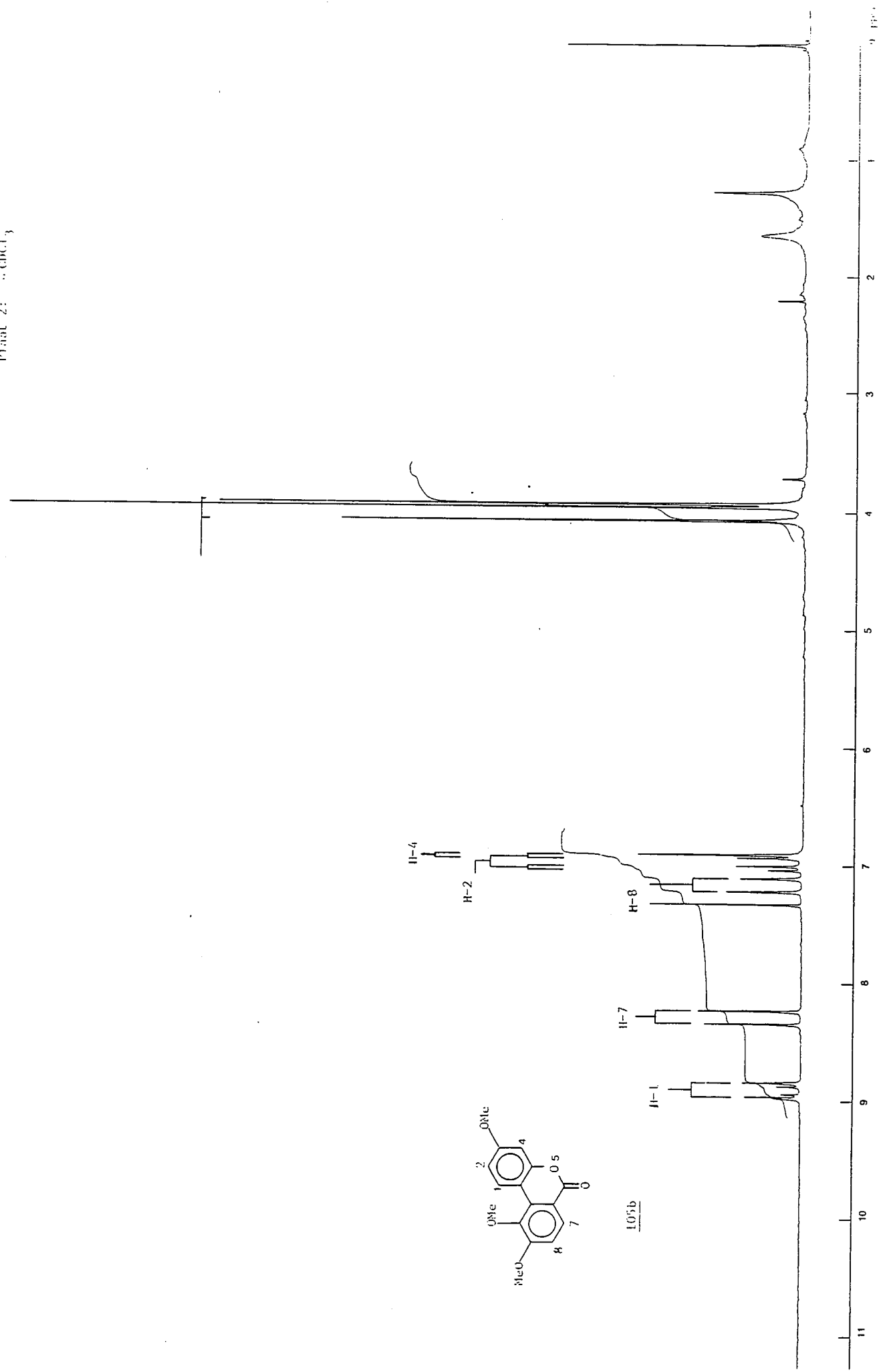
| Fragment | m/z | 134c | 135c | 136c | 137c | 138c | 139c | 146c | 147c |
|----------|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| i | M^+ , 1456 | - | - | - | - | 0,3 | - | - | - |
| ii | 1397 | - | - | - | 0.5 | - | 1.6 | - | - |
| iii | 1396 | - | 0.5 | 0.3 | - | 2.0 | 3.3 | - | 0.6 |
| iv | 1337 | 0.3 | 0.3 | 0.7 | - | 4.6 | 3.9 | 0.3 | - |
| v | 1234 | - | - | - | - | - | 0.3 | - | - |
| vi | 222 | 10.1 | 6.8 | 11.7 | 8.5 | 14.5 | 43.0 | 6.8 | 33.0 |
| vii | 180 | 76.8 | 64.6 | 67.6 | 56.0 | 93.7 | 84.8 | 50.5 | 57.4 |
| viii | 151 | 77.1 | 62.5 | 62.0 | 56.4 | 61.9 | 85.2 | 58.1 | 52.5 |
| ix | 1175 | 0.4 | - | - | - | 3.0 | 2.1 | - | - |
| x | 1174 | 0.2 | - | - | - | - | 2.3 | - | 0.3 |
| xi | 1012 | - | - | - | - | - | 0.3 | - | - |
| xii | 952 | - | - | - | - | - | 0.6 | - | - |
| xiii | 790 | - | - | - | - | - | 0.3 | - | - |
| xiv | 730 | - | - | - | - | - | 0.8 | - | - |
| xv | 568 | - | - | - | - | - | 0.6 | - | - |
| xvi | 537 | - | - | 0.4 | - | - | 1.0 | - | 0.5 |
| xvii | 713 | - | - | - | - | - | 1.8 | - | 1.0 |
| xviii | 743 | 0.3 | - | - | - | 1.4 | 1.3 | - | 0.3 |
| xix | 653 | 0.4 | - | 0.1 | - | - | 5.1 | - | 0.4 |
| xx | 593 | 1.3 | - | 0.9 | 0.6 | 0.7 | 4.7 | 0.5 | 0.3 |
| xxi | 357 | 0.4 | - | 0.7 | 0.4 | - | 3.7 | 0.2 | 1.2 |
| xxii | 356 | - | - | 0.2 | - | - | 2.9 | - | 1.4 |
| xxiii | 297 | 11.5 | 9.3 | 9.1 | 6.5 | 12.2 | 37.6 | 5.7 | 6.8 |
| xxiv | 298 | 3.5 | 2.6 | 1.6 | 3.4 | 3.5 | 25.5 | 2.9 | 3.1 |
| xxv | 584 | - | 1.5 | 0.5 | - | 1.5 | - | - | 1.0 |
| xxvi | 683 | - | 1.5 | 0.5 | - | 2.7 | 1.8 | - | 0.9 |
| xxvii | 623 | 0.8 | 0.7 | - | - | - | 5.6 | 0.9 | 0.5 |
| xxviii | 386 | - | - | 0.2 | - | - | 2.2 | - | 0.6 |
| xxix | 327 | 0.6 | - | 0.3 | 0.2 | 1.1 | 5.6 | - | 4.3 |

Skema 12: Fragmentasie van die angulêre tetraflavonoïede

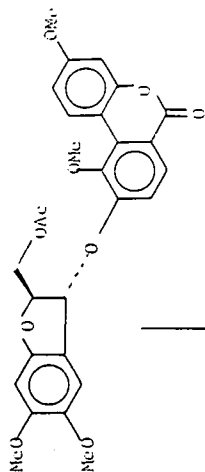


KERNMAGNETIESE · RESONANSSPEKTROMETRIE



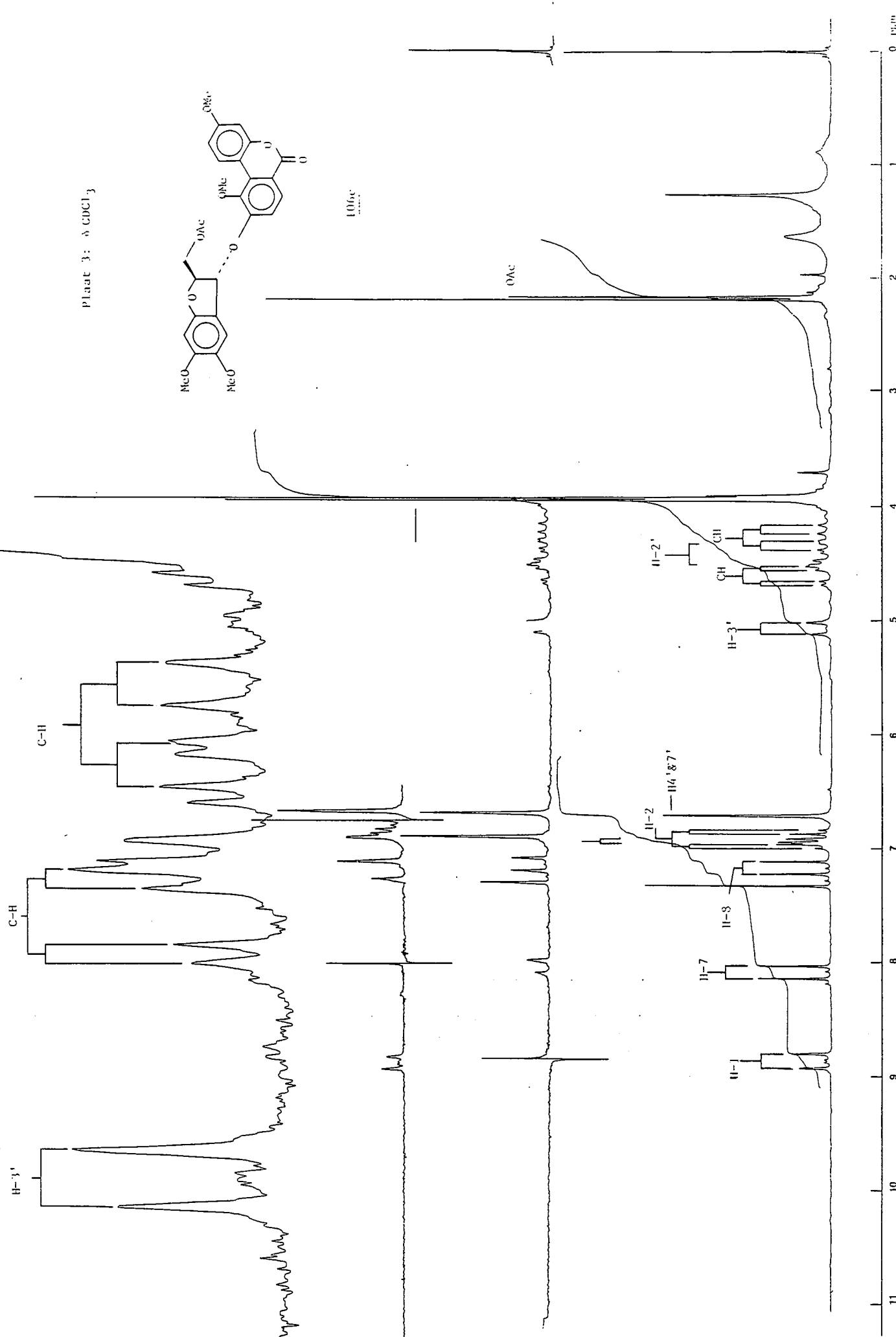


Plaat 3: δ CDCl₃

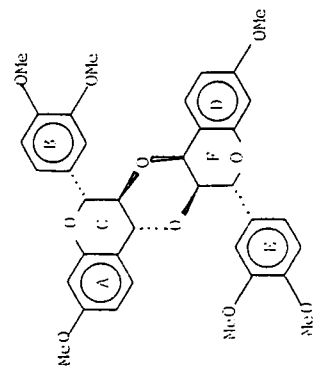
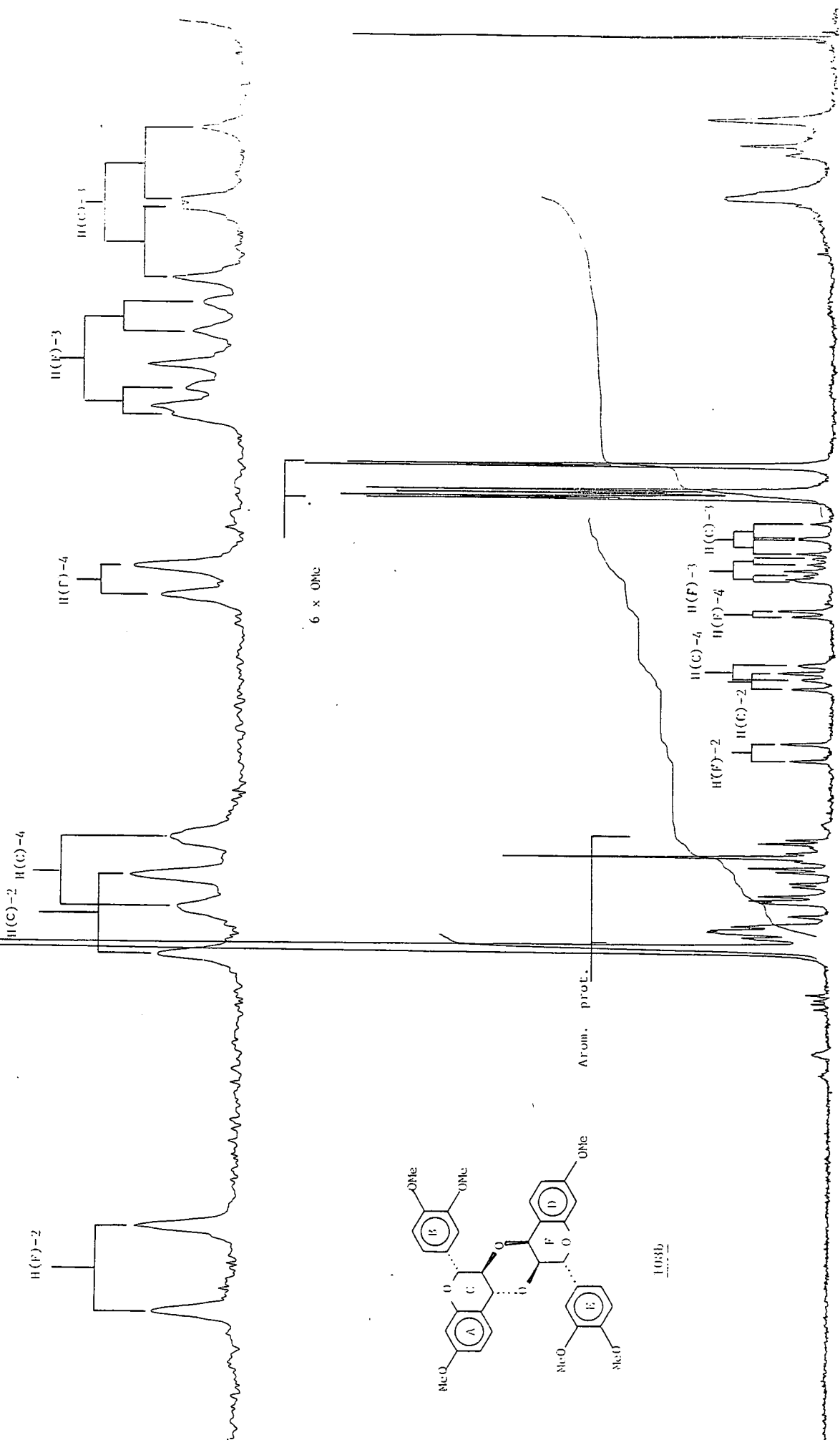


106c

OAc

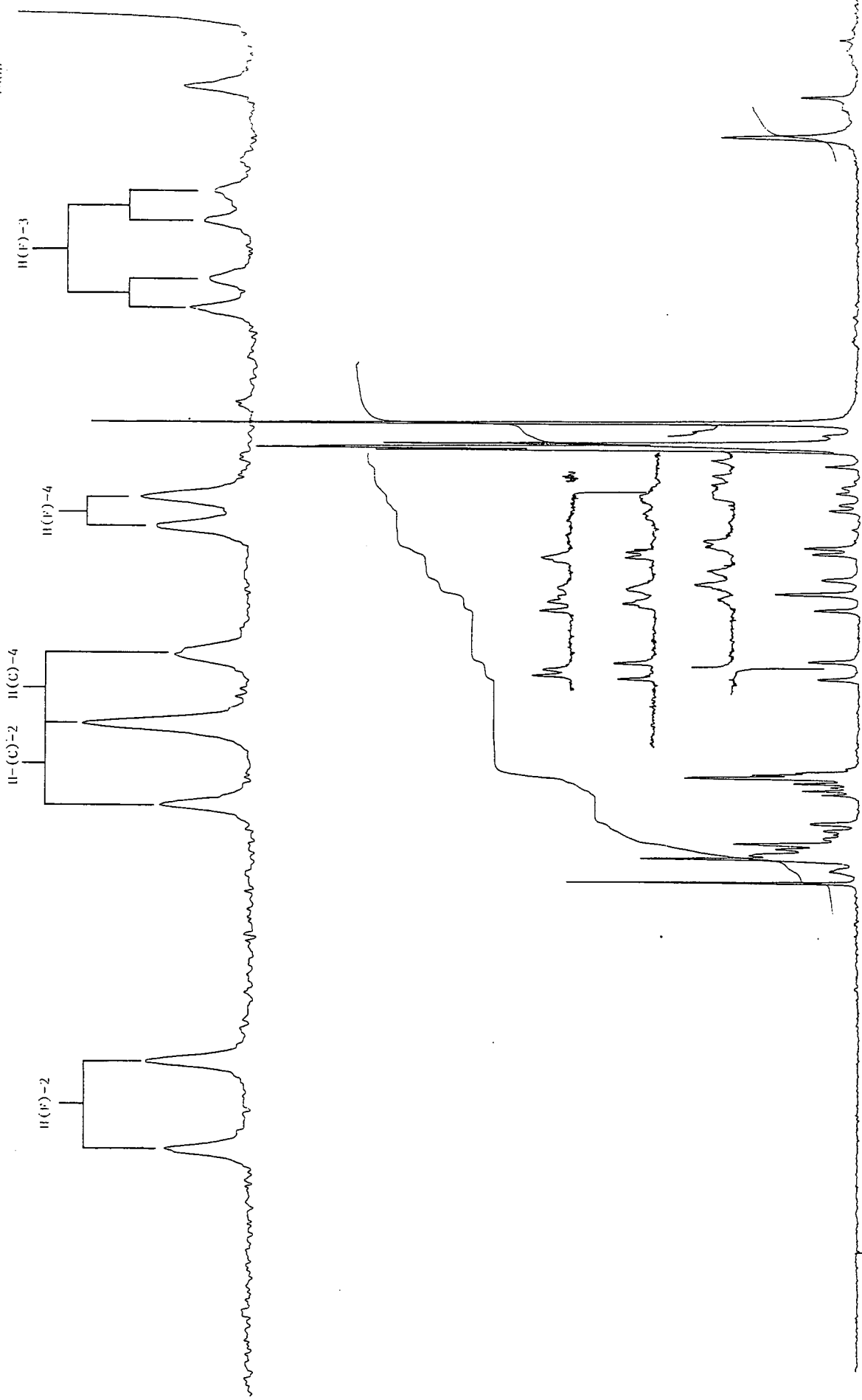


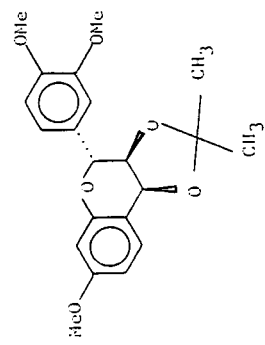
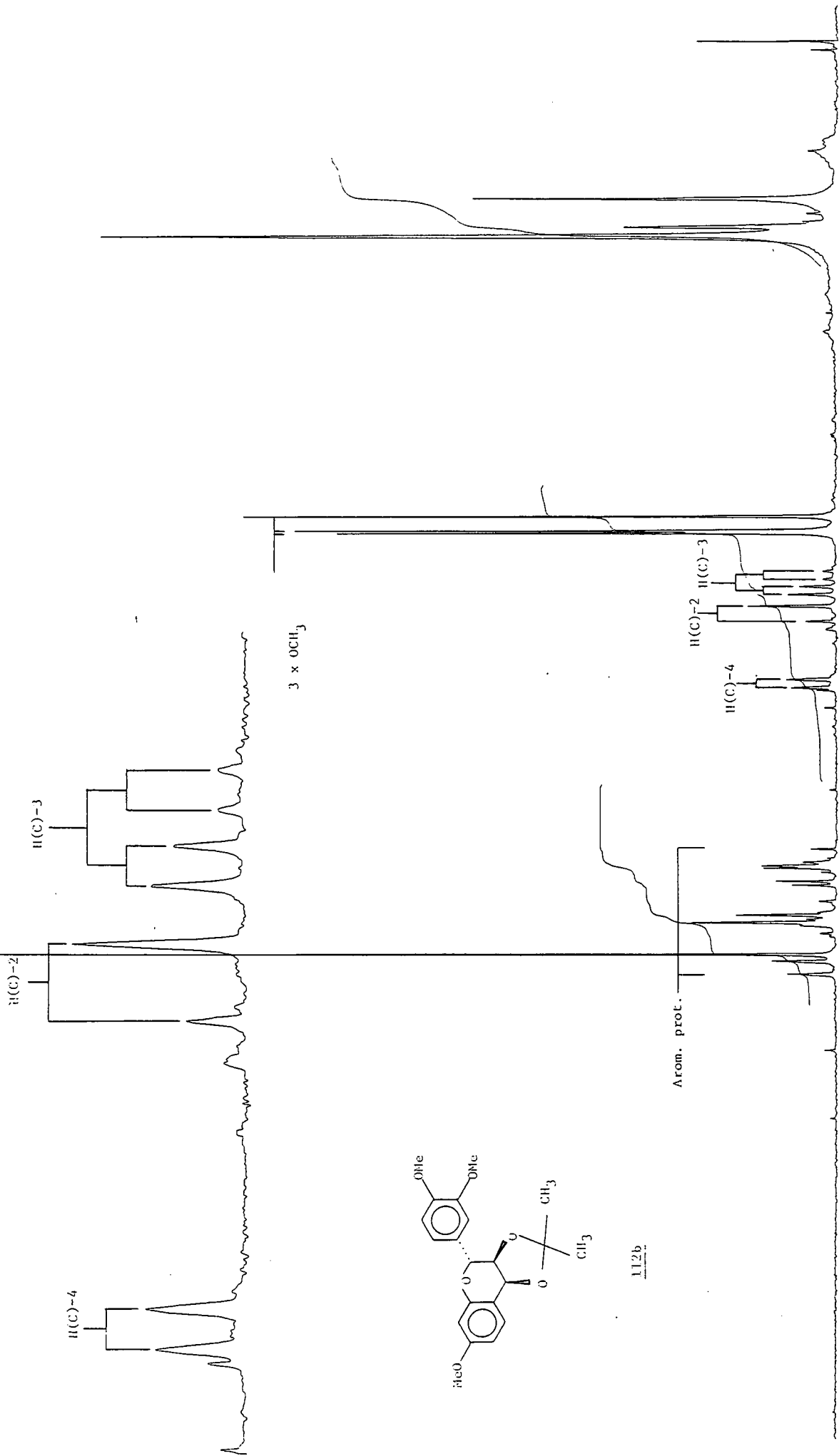
0 ppm
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11



Plant Ab: 3 C1013

1031b

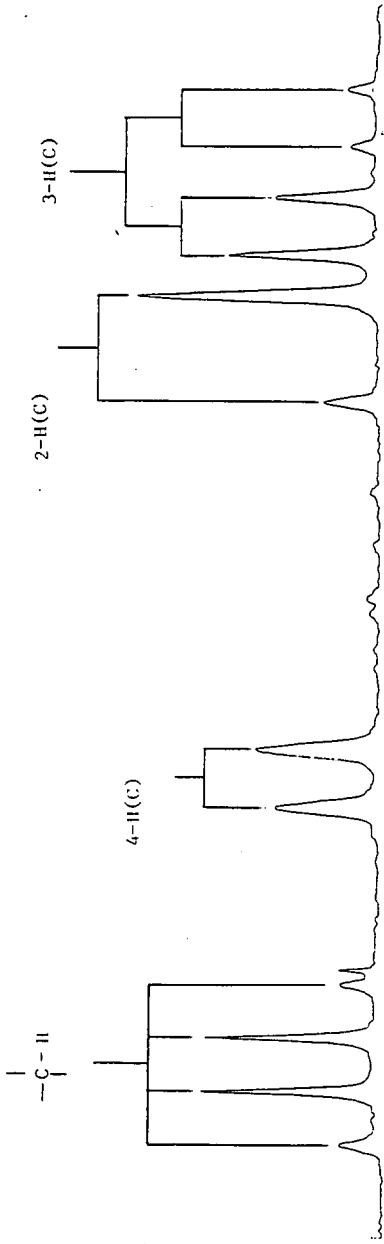




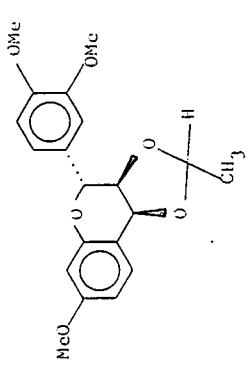
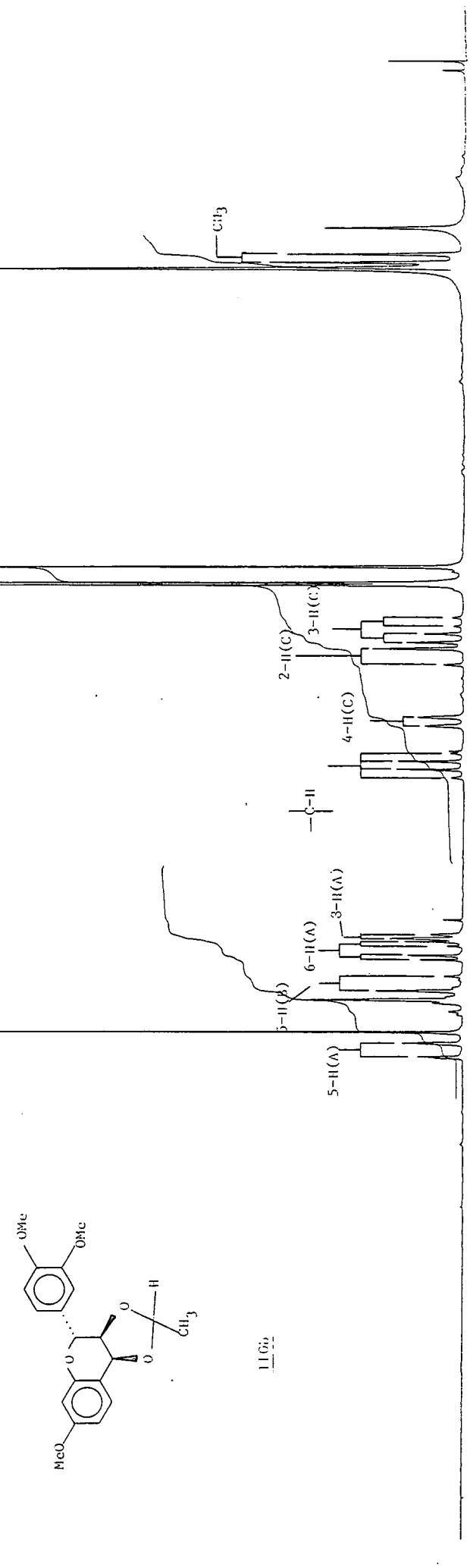
112b



Plaat 6: δ CDCl_3

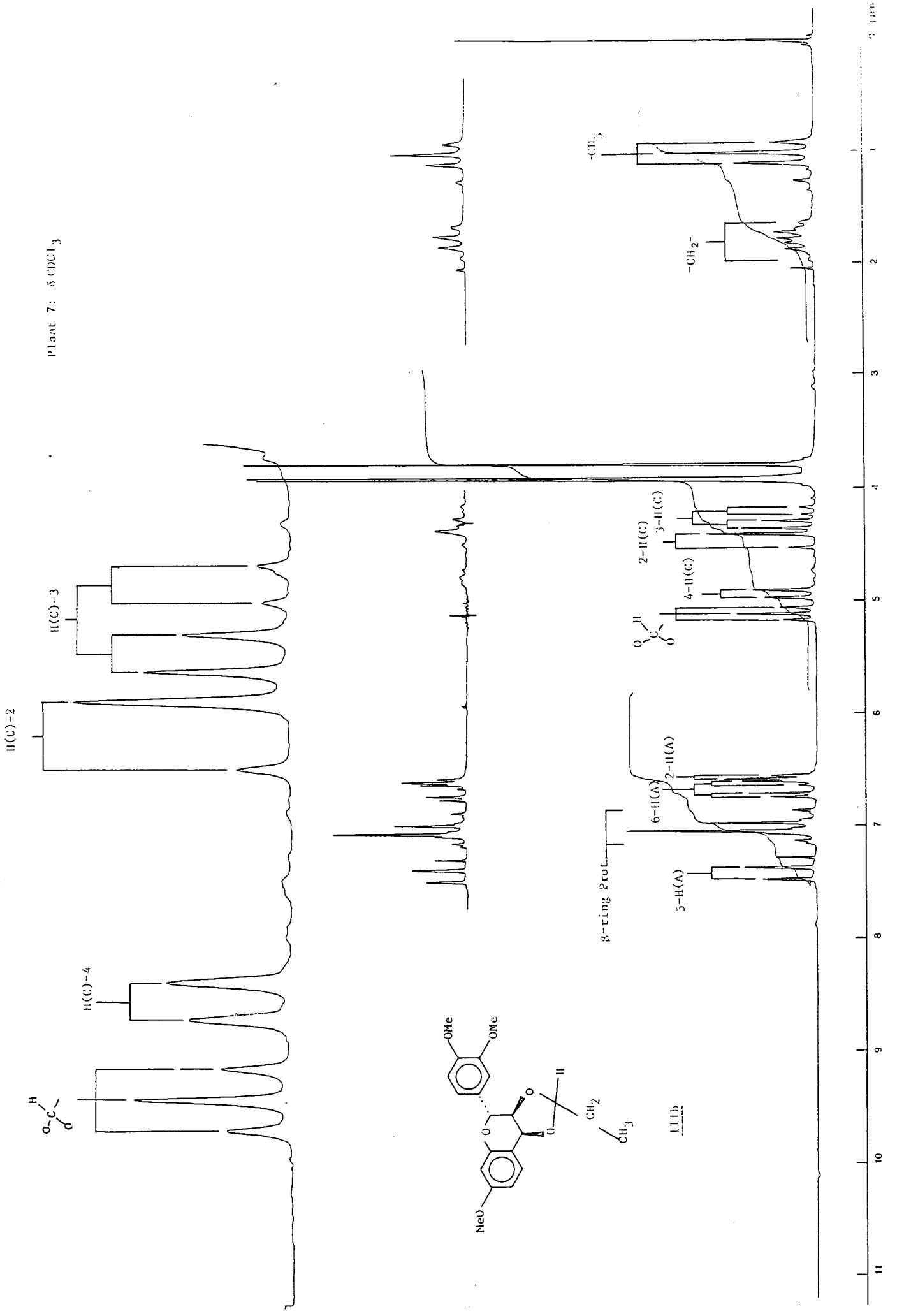


3 x OCl_3



1106





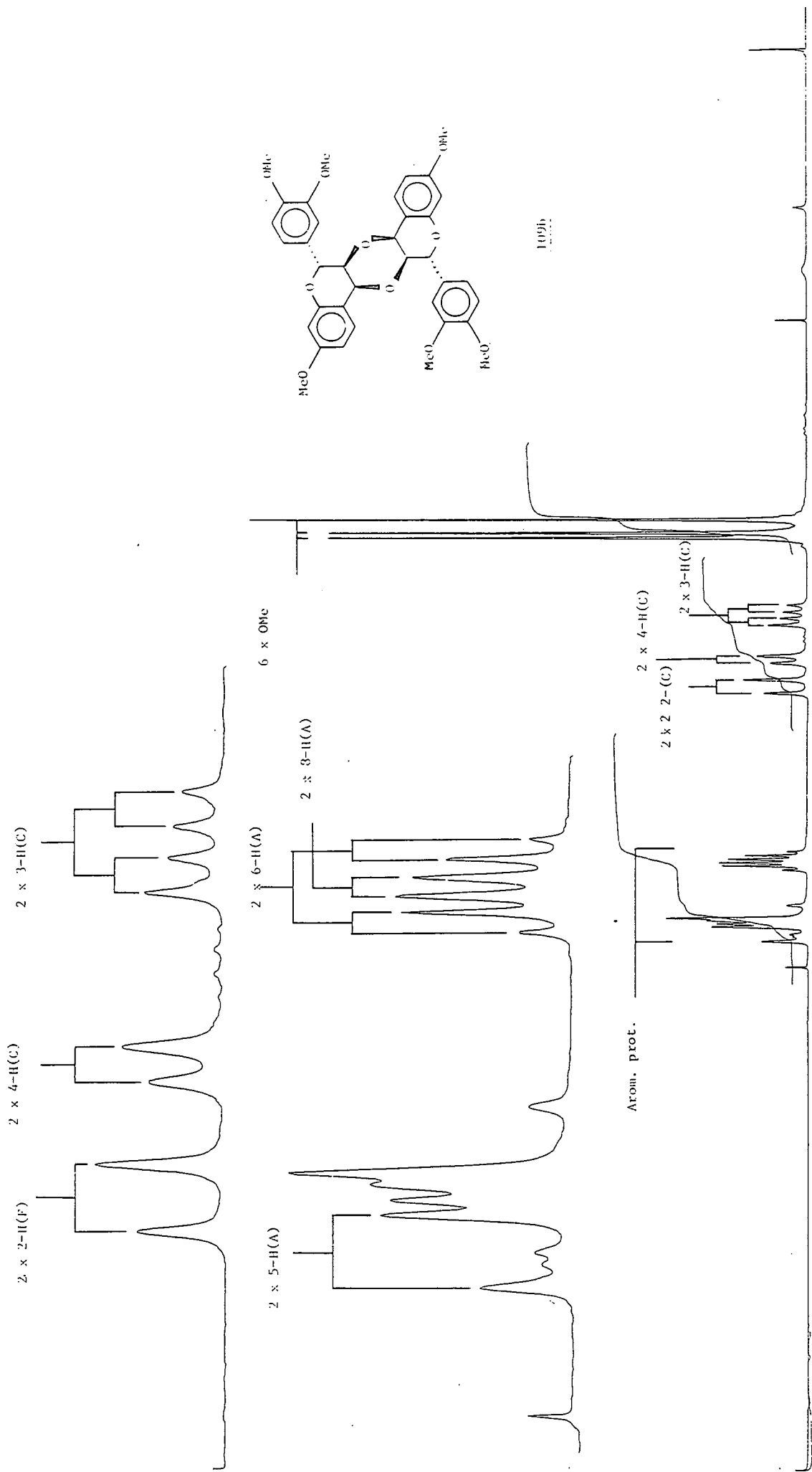
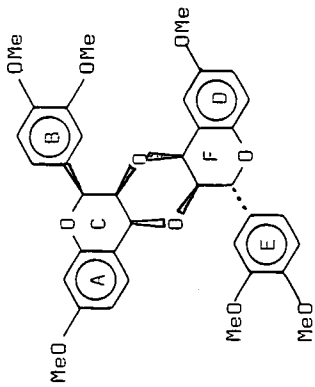
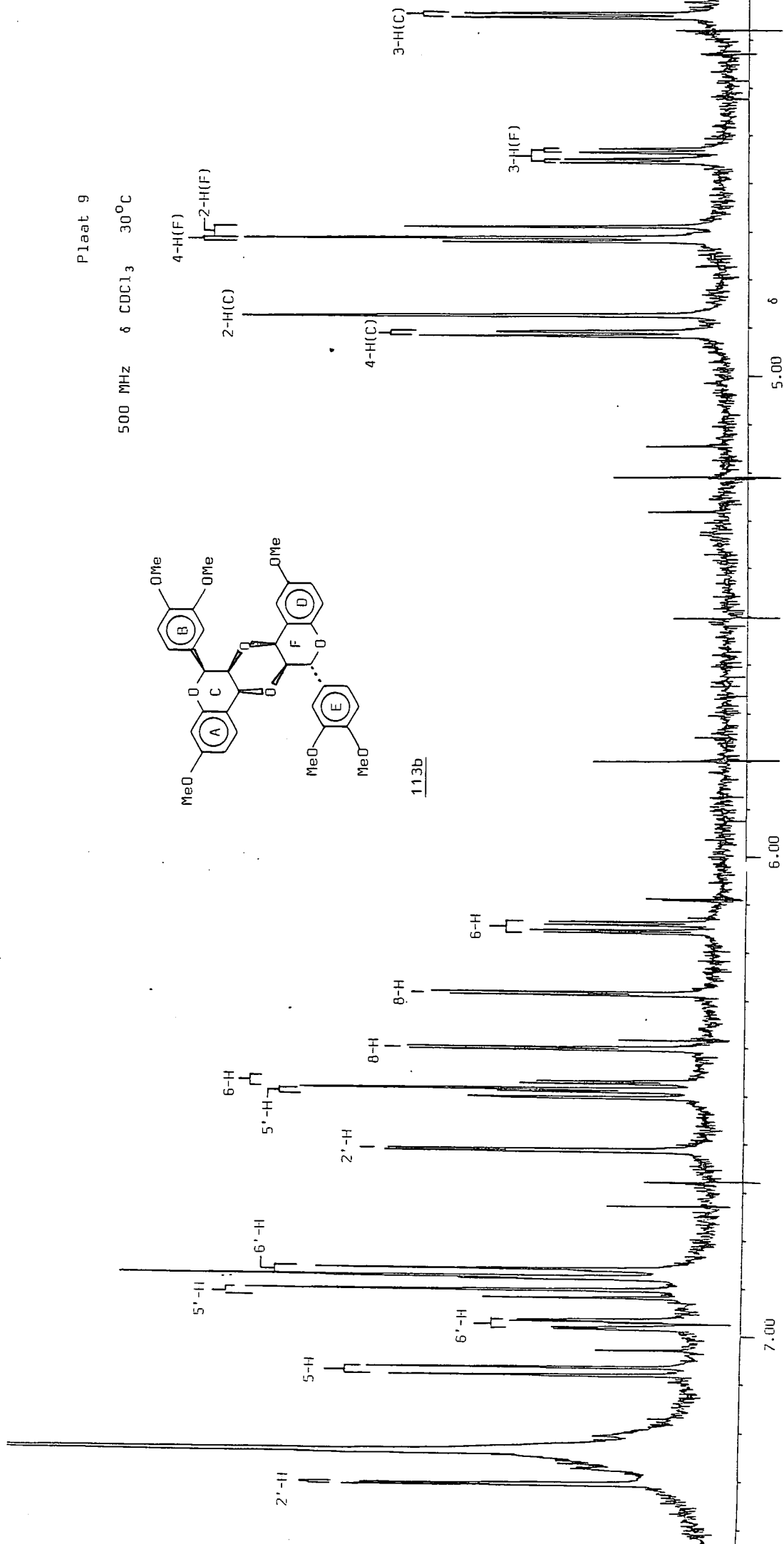


Plate 9

500 MHz δ CDCl₃ 30°C

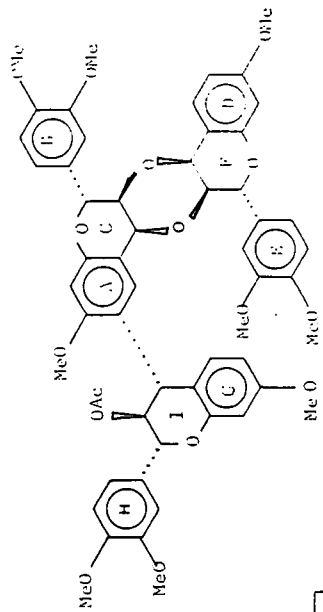


113b



^1H NMR 10: C_6D_6 100°C

2-H(F)
2-H(C)
2-H(I)
4-H(C)
4-H(I)
4-H(F)
3-H(F)
3-H(C)



114b

9 x OMe

OAc

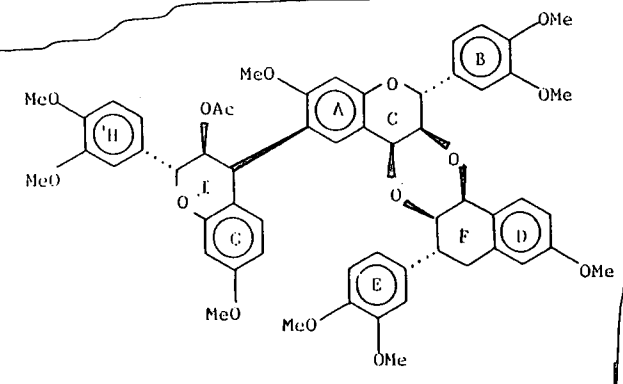
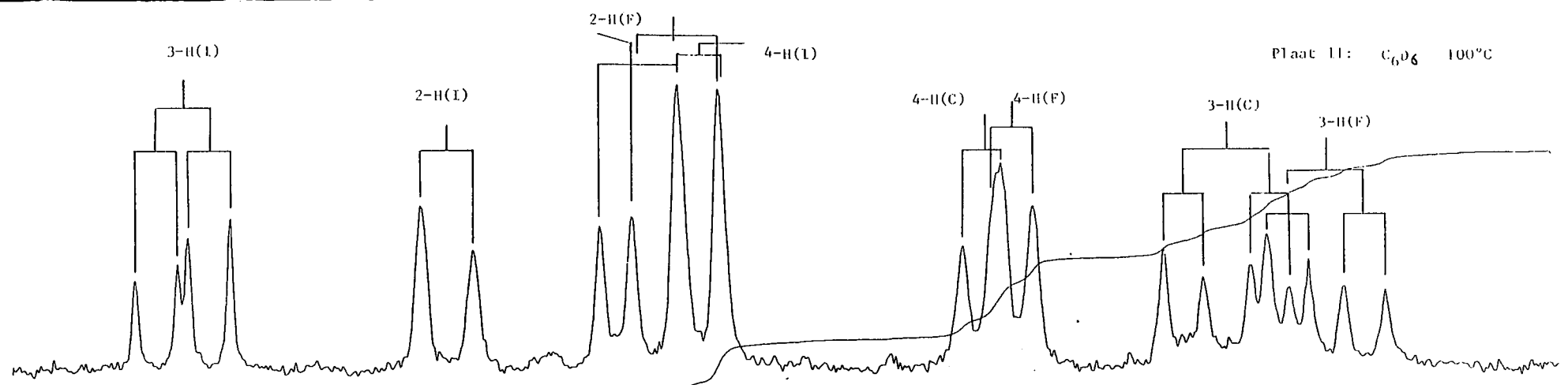
Arom. prot.

SSB

SSB

SSB

11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

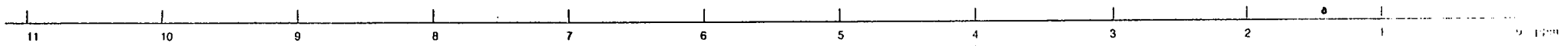


115b

Arom. prot.

9 x OMe

OAc



Plaat 12: δ CDCl₃

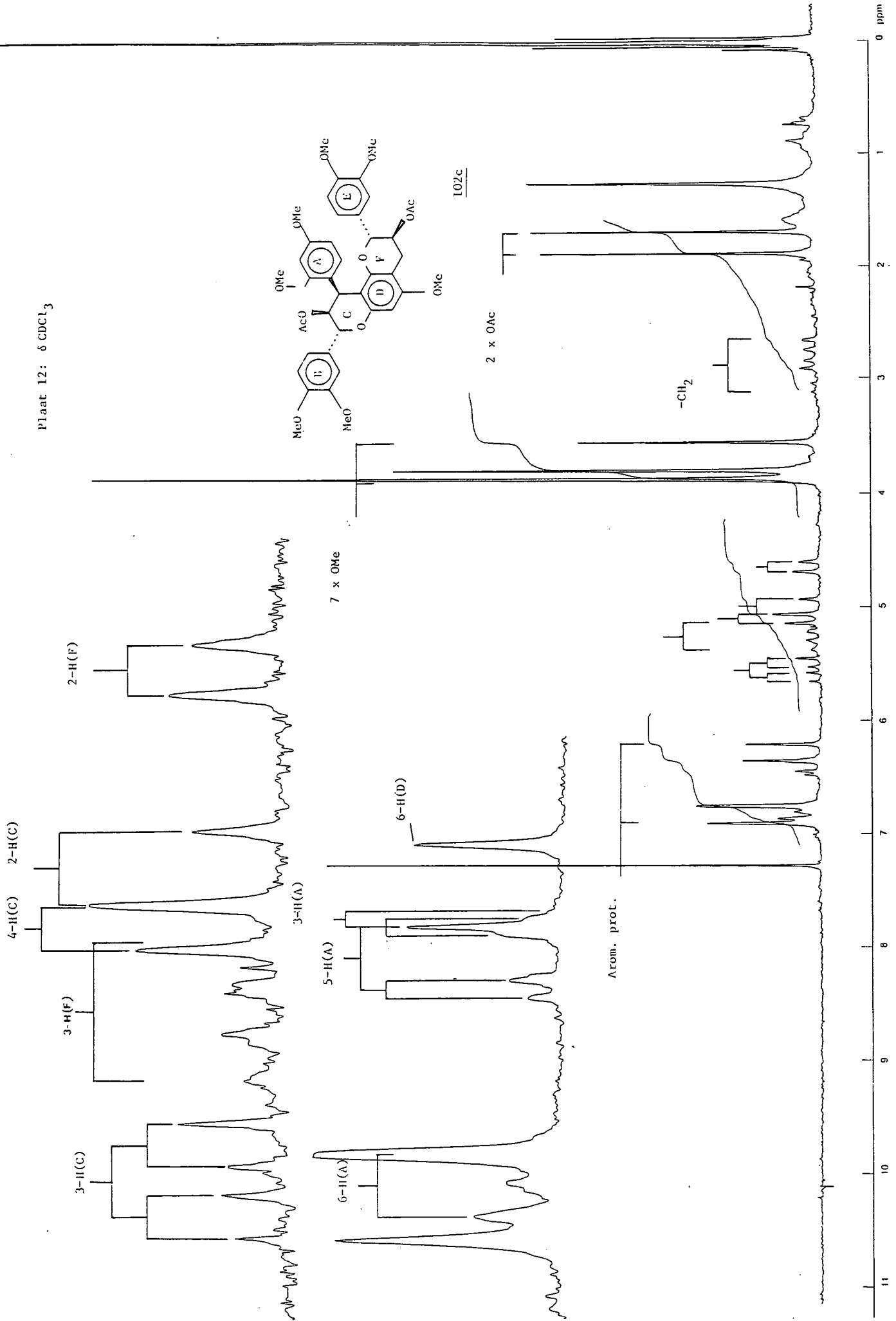
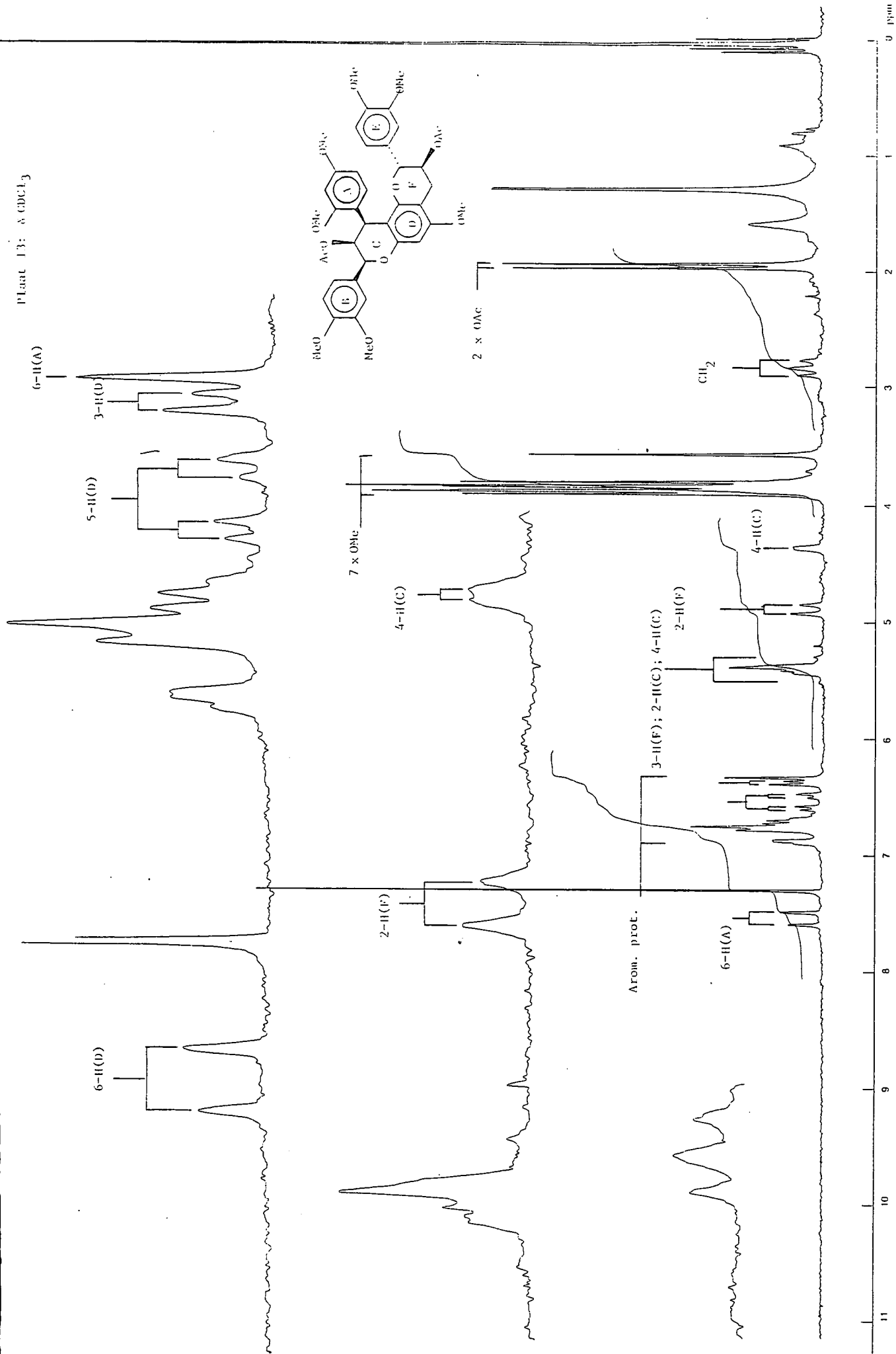
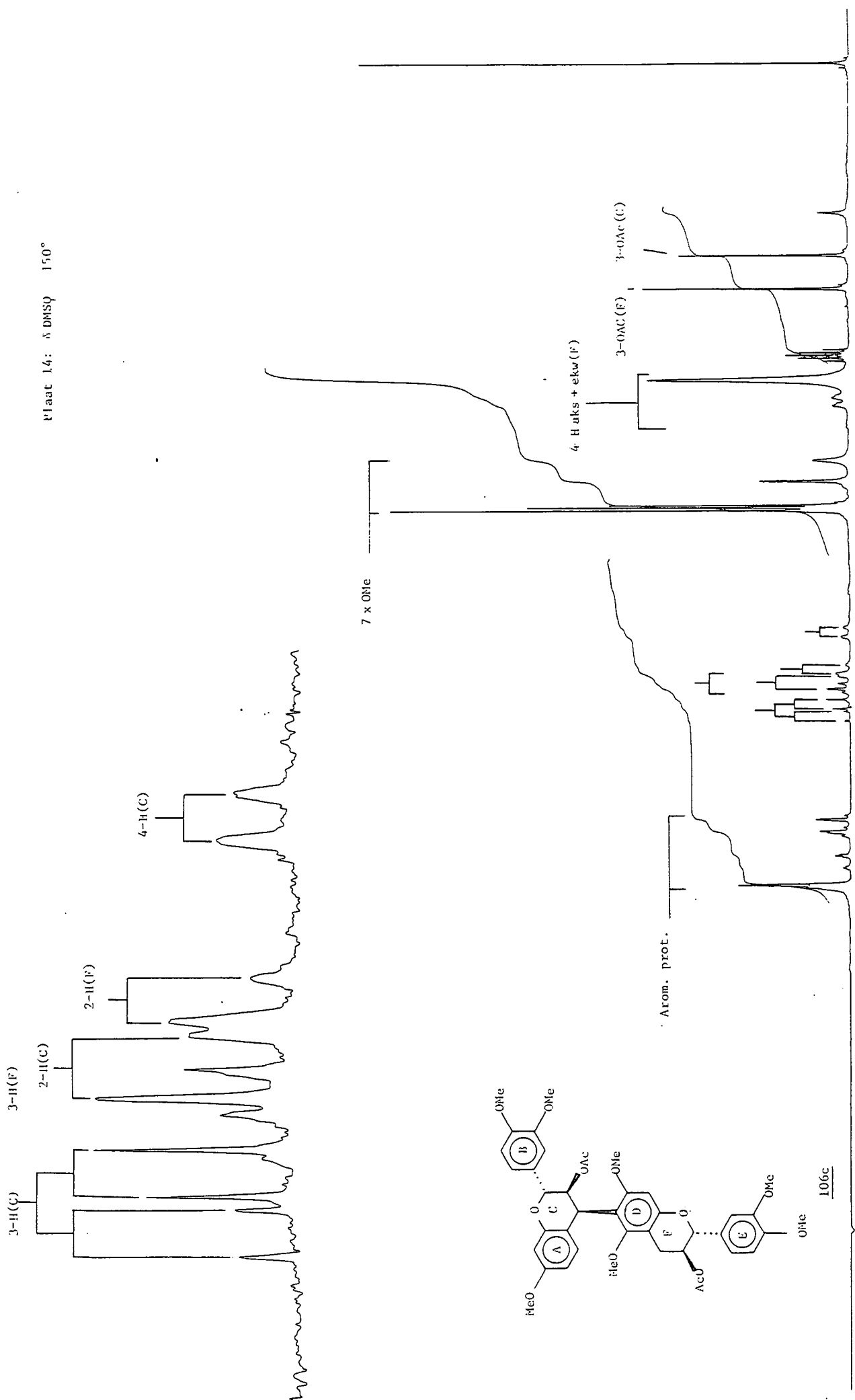


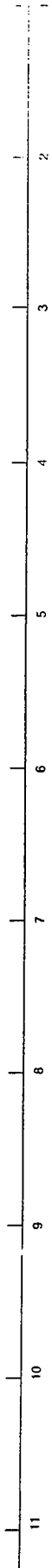
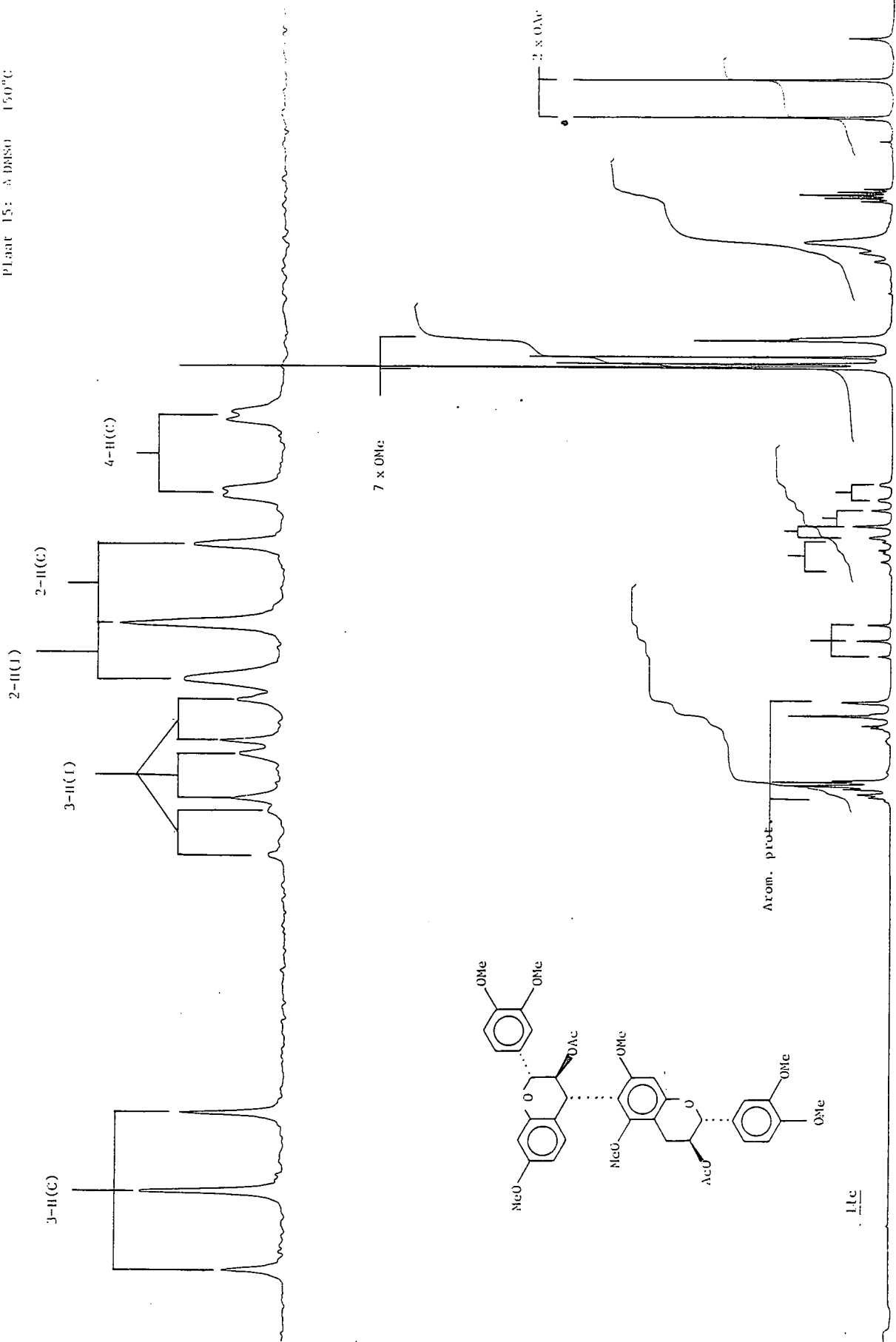
PLATE 13: δ CDCCl₃



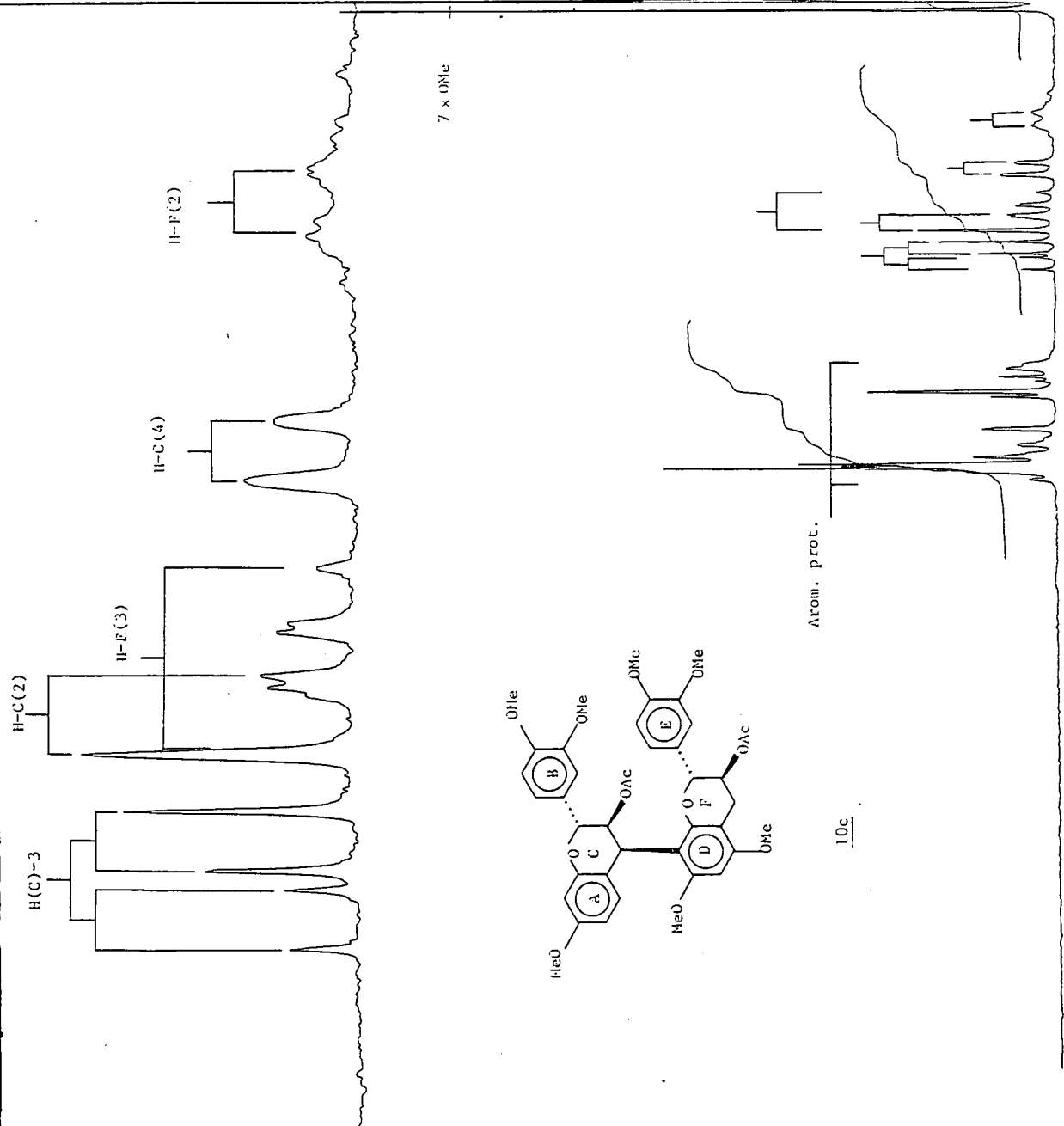
Plaat 1.4: δ DMSO 150°



11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1



Plaat 16: δ DMSO 150°C



2 x OAc

CH₂

7 x OMe

H-F(2)

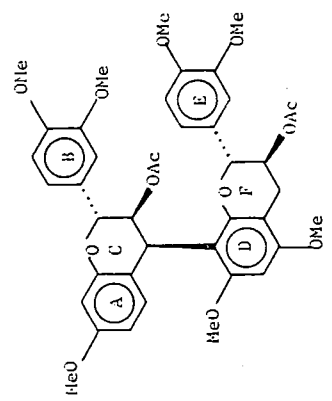
H-C(4)

H-F(3)

H-C(2)

Atom. prot.

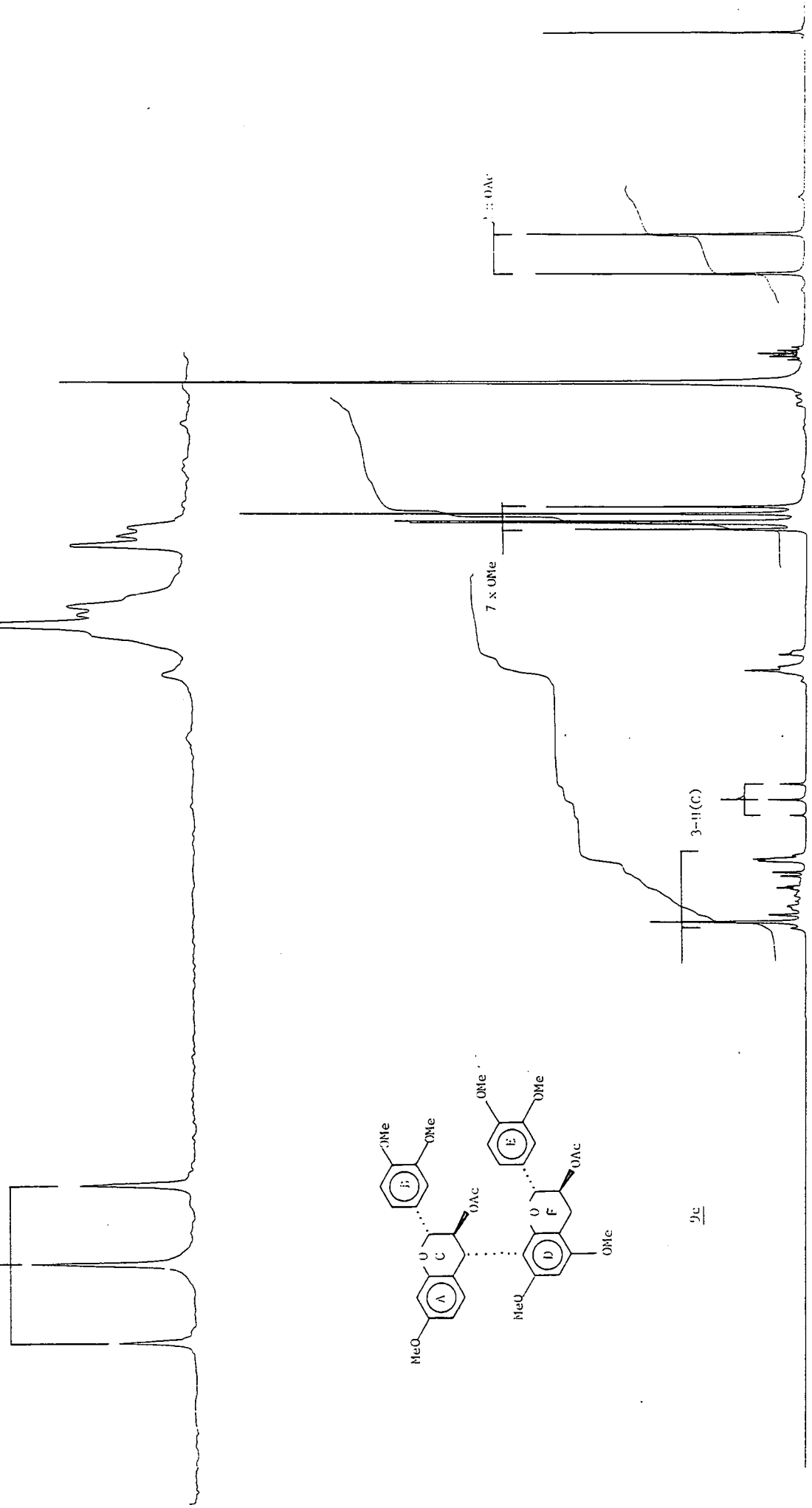
10c



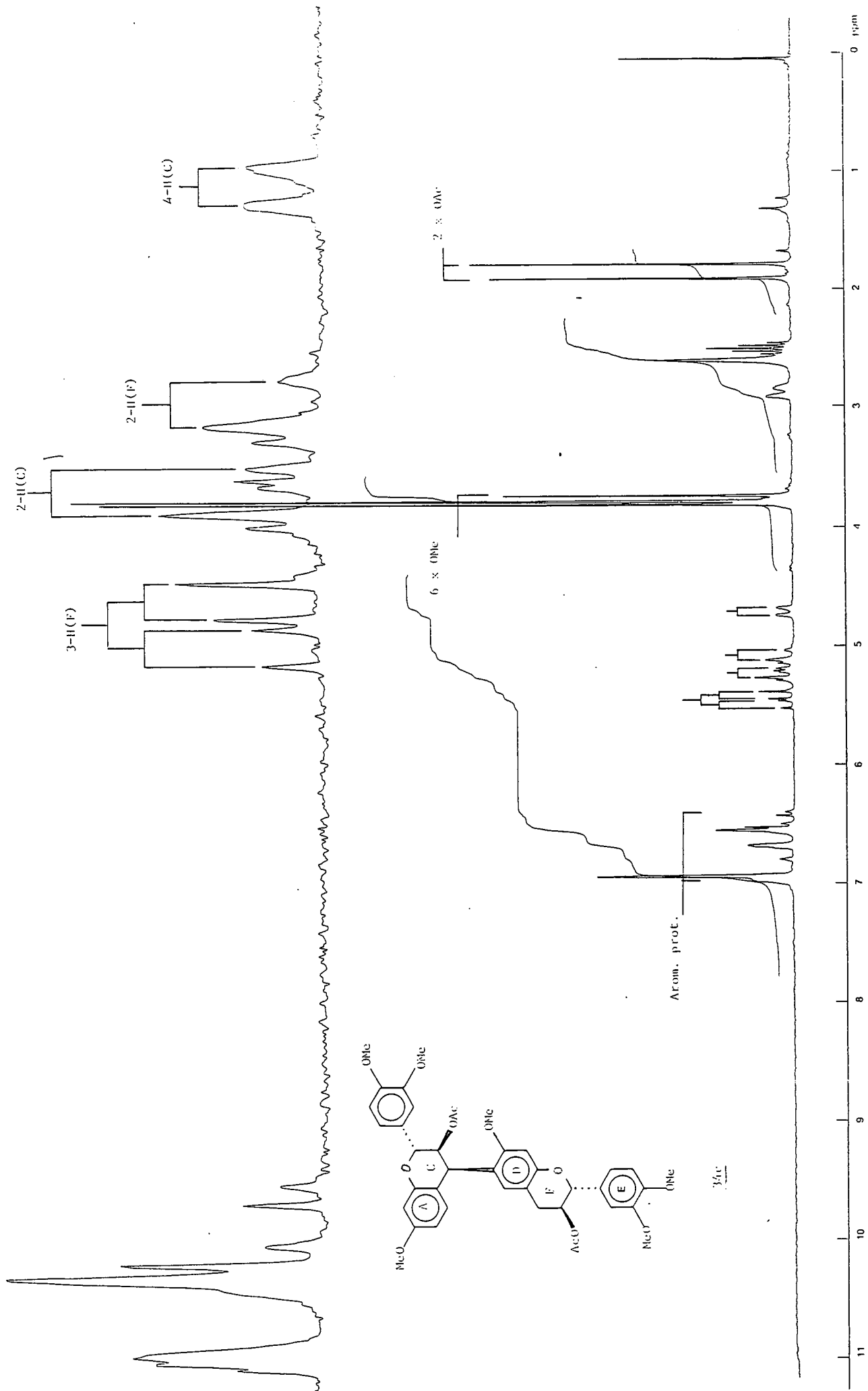
2-H(C); 4-H(C); 2-H(F); 3-H(F)

Plaat 17: 5 DESO 150°C

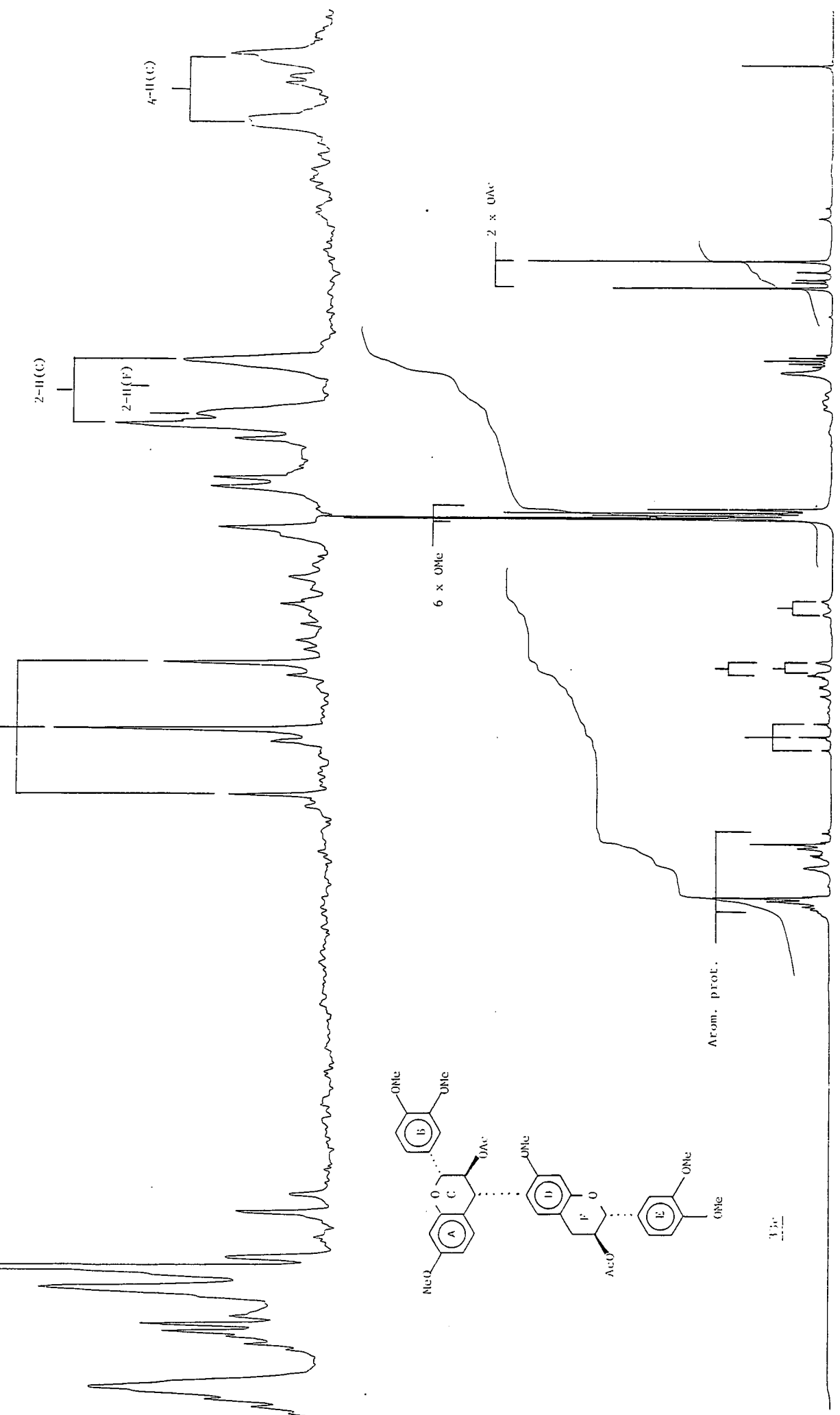
3-H(C)



11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

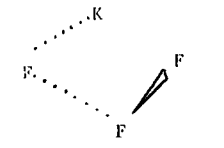
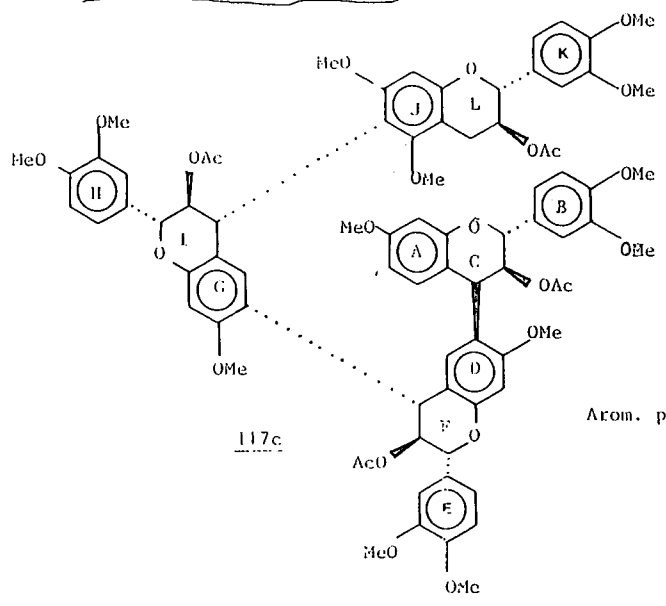
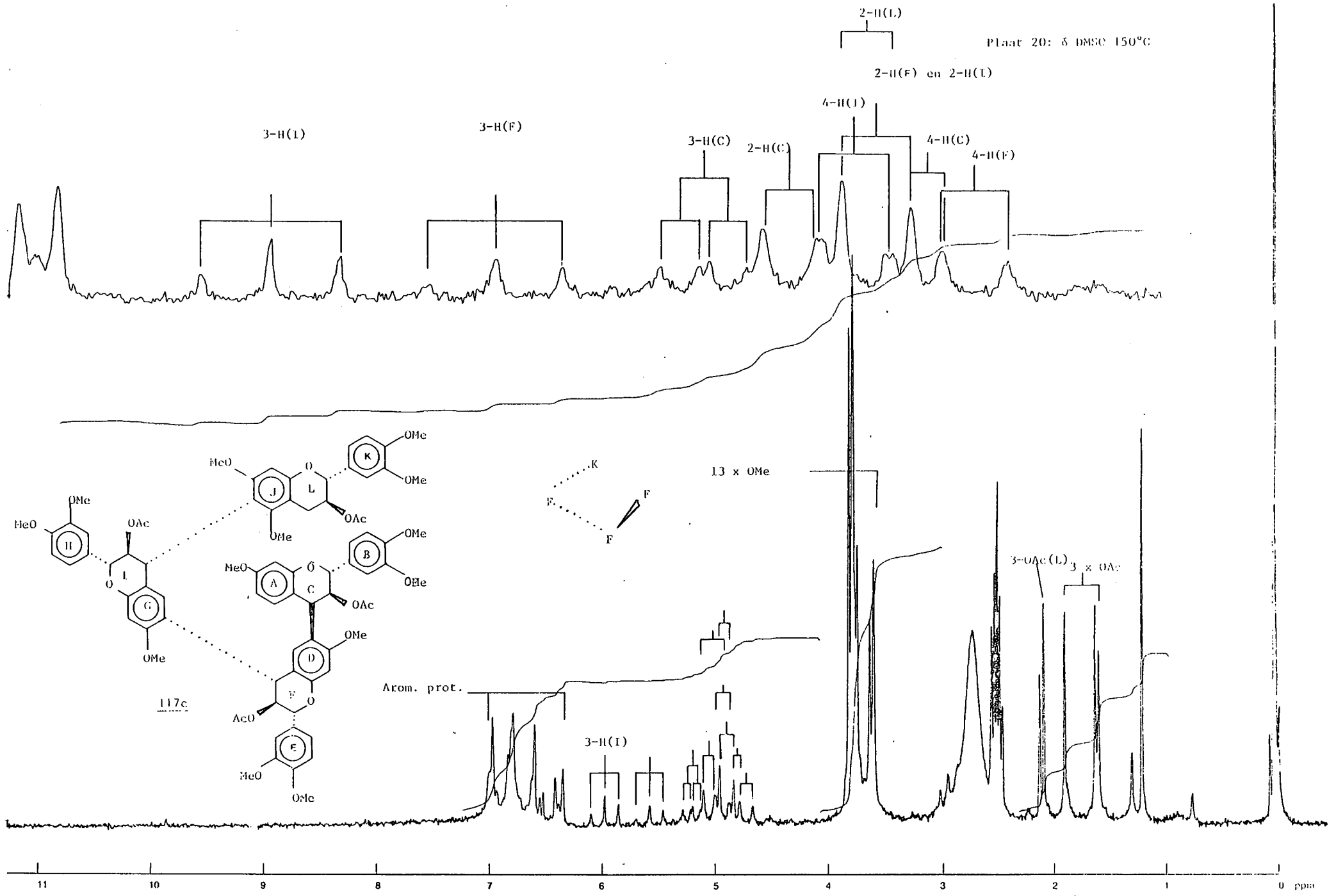


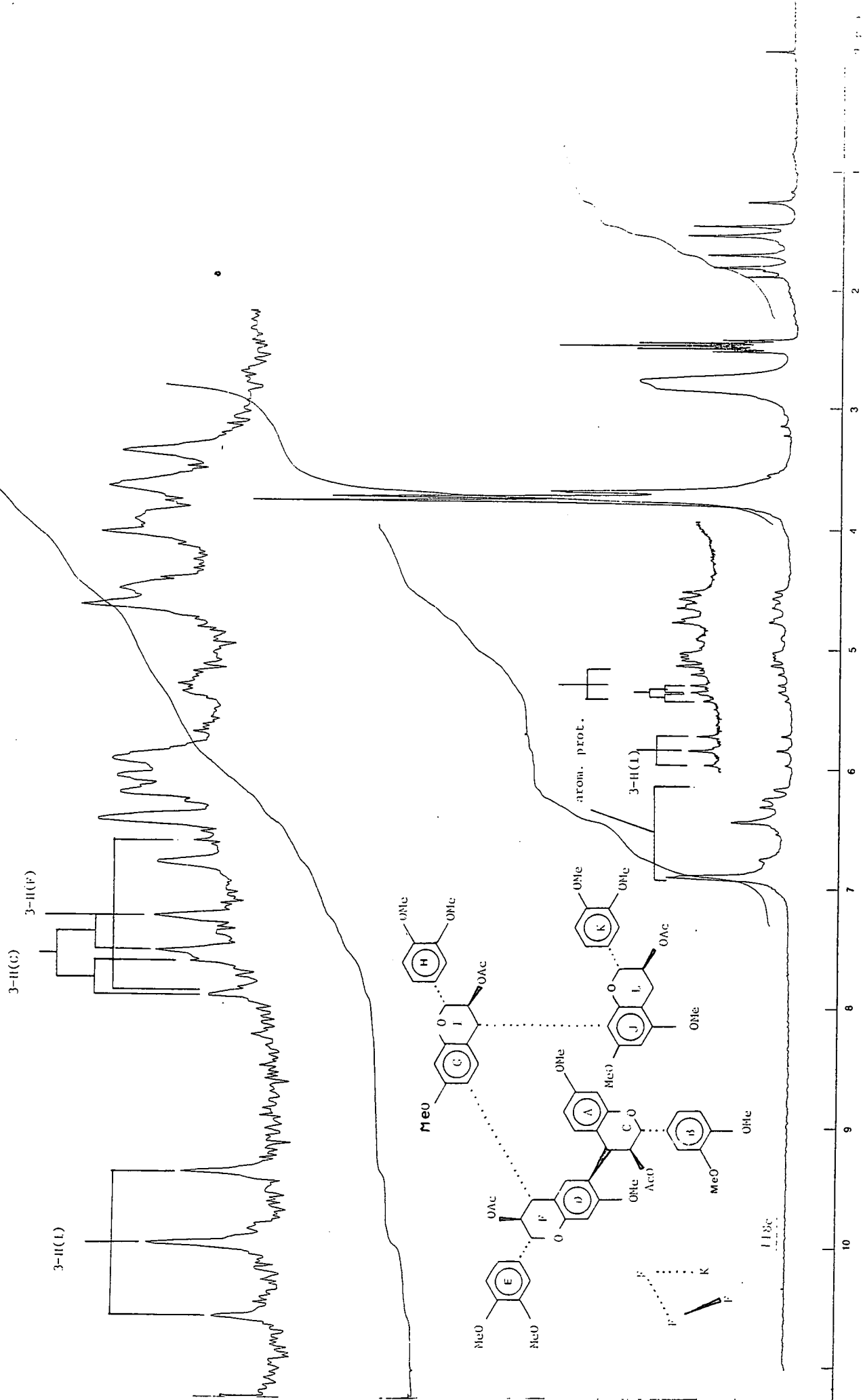
11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 ppm



Tabel 15 Chemiese verskuiwings van die lineêre tetraflavanoïede - δ DMSO

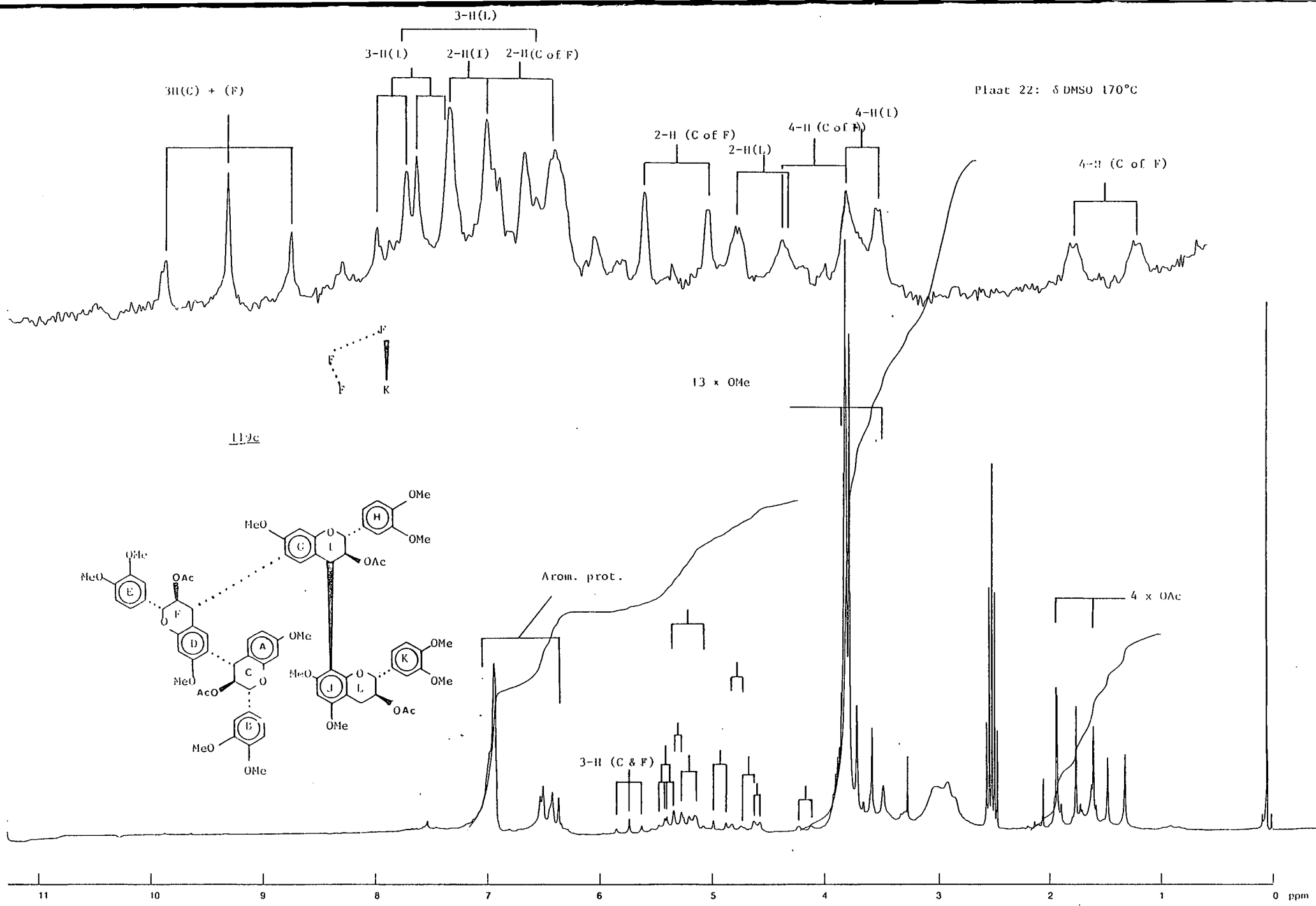
| Protone | <u>117c</u> (150°C) plaat 20 | <u>118c</u> (150°C) plaat 21 | <u>119c</u> (170°C) plaat 22 |
|------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| arom.prot. | 6.95-6.20 | 6.91-6.13 | 6.87-6.23 |
| 3-H(L) | 4.96, m | | 5.13, m |
| 2-H(L) | 4.86, d, J7.0Hz | | 4.69, d, J7.0Hz |
| 4-H(I) | 4.87, d, J10,0Hz | | 4.52, d, J4.0Hz |
| 3-H(I) | 5.91, tr, Σ J20,0Hz | 5.83, tr, Σ J19,0Hz | 5.32, dd, J5.5 en 4.0Hz |
| 2-H(I) | 4.85, d, J10,0Hz | | 5,23, d, J5.5Hz |
| 4-H(F) | 4.67, d, J9.5Hz | | 4.59 of 4.09, d J9.0Hz |
| 3-H(F) | 5.53, tr, Σ J19.0Hz | 5.28, tr, Σ J20.0Hz | 5.65, tr, Σ J18.0Hz |
| 2-H(F) | 4.85, d, J9.5Hz | | 5.13 of 4.84, d, J9.0Hz |
| 4-H(C) | 4.75, d, J5.75Hz | | 4.59 of 4.09, d, J9.0Hz |
| 3-H(C) | 5.16, dd, J6.75 en 5.75Hz | 5.34, dd, J6.2 en 4.5Hz | 5.65, tr, Σ J18.0Hz |
| 2-H(C) | 5.00, d, J6.75Hz | | 5.13 of 4.84, d, J9.0Hz |
| 13xOMe | 4.77-3.24 | 3.78-3.62 | 3.77-3.41 |
| 4xOAc | 2.05, 1.86, 1.59 en 1.56 | 1.80, 1.70, 1.54 en 1.45 | 1.87, 1.86, 1.69 en 1.54 |





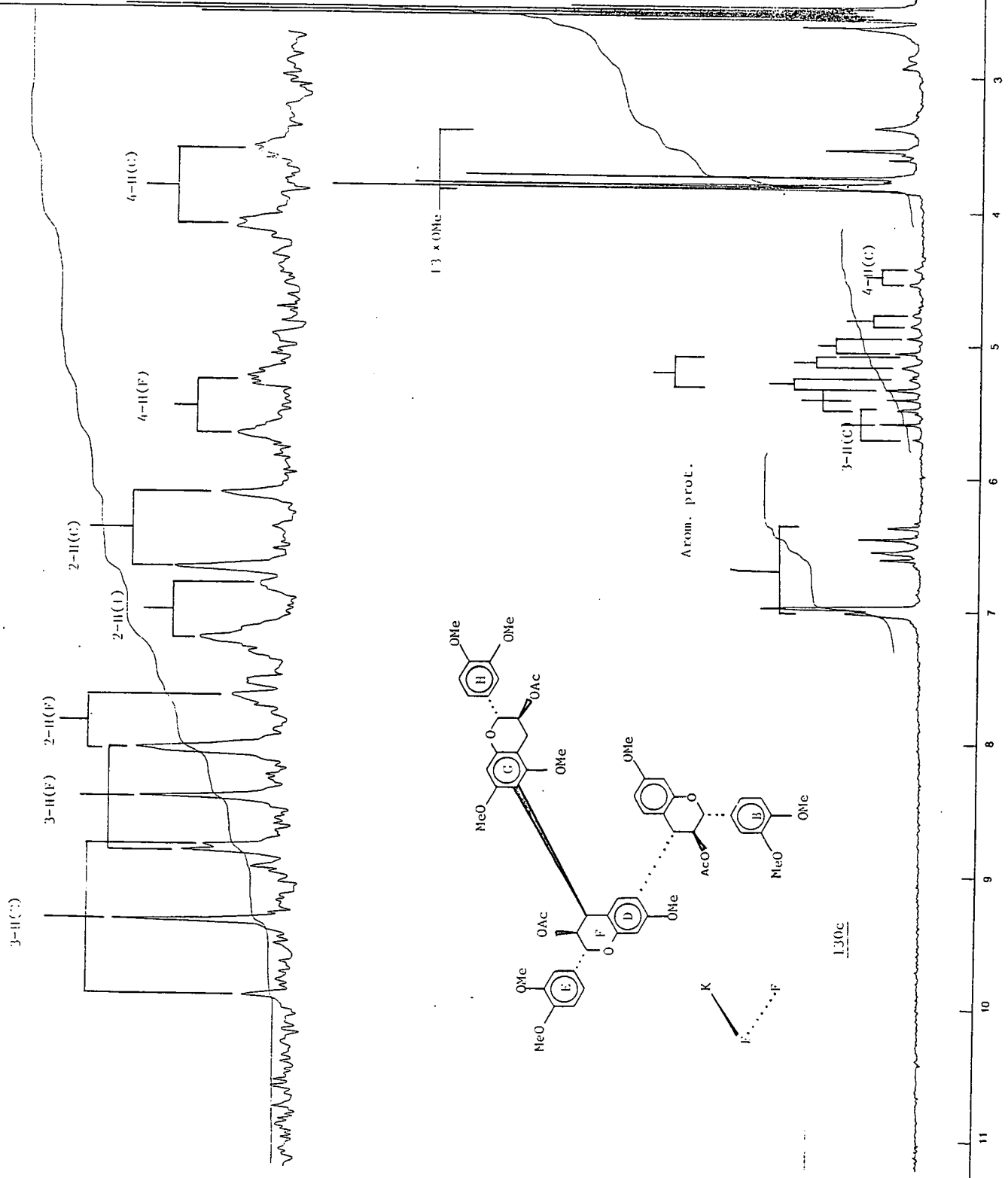
115c

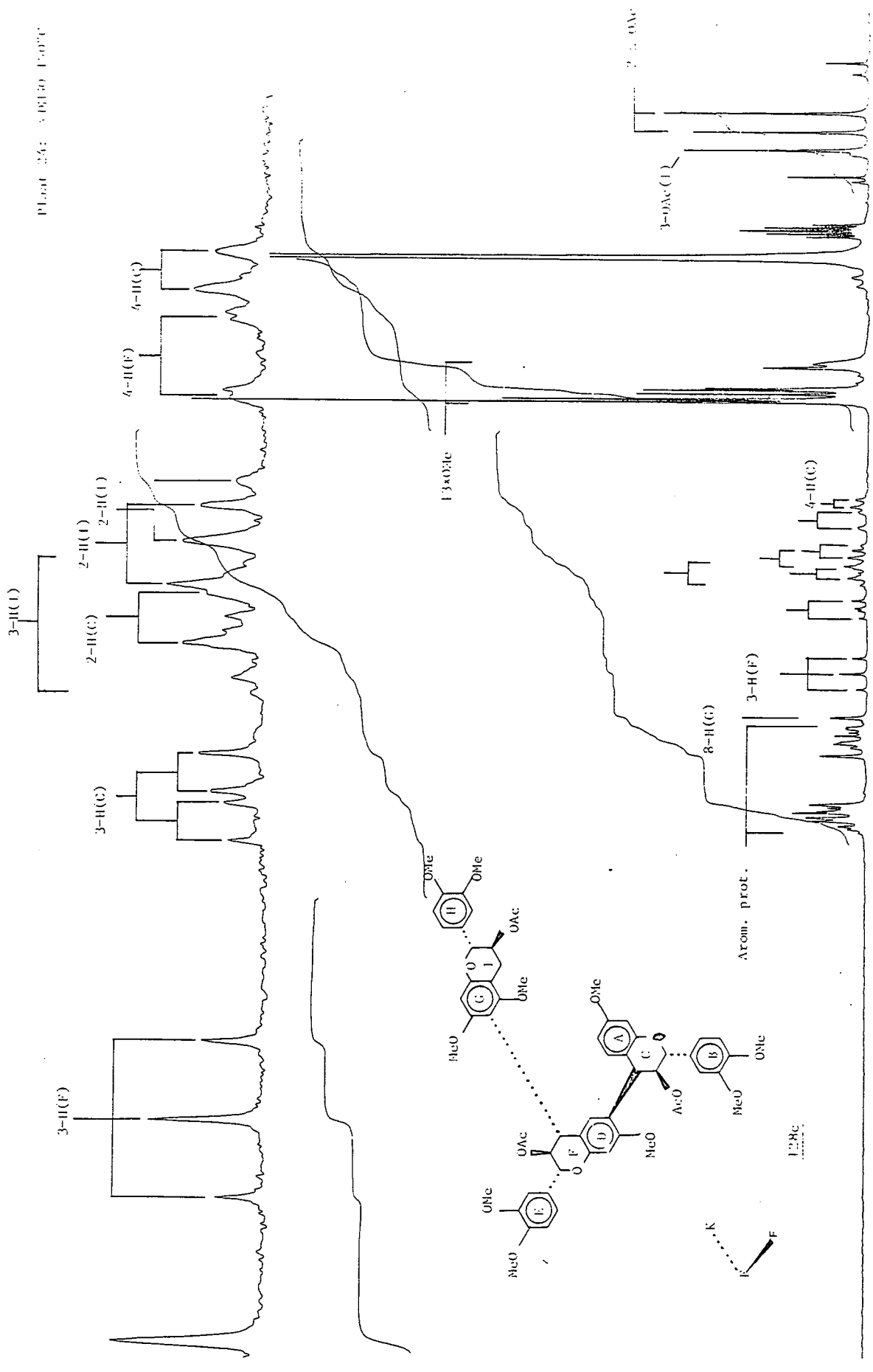




Tabel 16: Chemiese verskuiwings van die lineêre triflavanoïede - δ DMSO

| Protone | <u>124c</u> (150°C) plaat 27 | <u>128c</u> (150°C) plaat 24 | <u>130c</u> (170°C) plaat 23 | <u>132c</u> (150°C) plaat 26 |
|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--|
| Arom.prot. | 6.89-6.22 | 7.06-6.19 | 6.99-6.25 | 6.89-6.72 |
| 2x4H(I) | 2.80, m | 2.72, m | 2.84 m. | 2.84, m |
| 3-H(I) | 4.86, m | 5.08, m | 5.18, m | 4.96, m |
| 2-H(I) | 4.69, d, J6.0Hz | 4.92, d, J7.5Hz | 5.09, d, J6.5Hz | 4.68, d, J6.0Hz |
| 4-H(F) | 4.74, d, J9.75Hz | 4.67, d, J9.5Hz | 4.78, d, J6.5Hz | 4.65, d, J9.75Hz |
| 3-H(F) | 5.85, tr, Σ J19.5Hz | 5.85, tr, Σ J19.0Hz | 5.37, tr, Σ J13.0Hz | 5.90, tr, Σ J19.5Hz |
| 2-H(F) | 4.88, d, J9.75Hz | 4.96, d, J9.5Hz | 5.25, d, J6.5Hz | 4.9, d, J9.75Hz |
| 3-H(C) | 5.35, dd, J5.75 en 4.5Hz | 5.36, dd, J6.0 en 4.75Hz | 5.56, tr, Σ J18.0Hz | 5.34, dd, J6.5 en 4.75Hz |
| 2-H(C) | 5.08, d, J5.75Hz | 5.08, d, J6.0Hz | 4.96, d, J9.0Hz | 5.01, d, J6.5Hz |
| | 3.78-3.27, sx10 | 3.77-3.47, sx10 | 3.78-3.43, 5x10 | 3.76-3.50, sx9 |
| Heterosi= kliese - OAc | 1.83, 1.72 en 1.52 | 1.84, 1.70 en 1.56 | 1.91, 1.61 en 1.53 | 1.84, 1.71 en 1.50 Aromatiese asetoksi 2.05 |





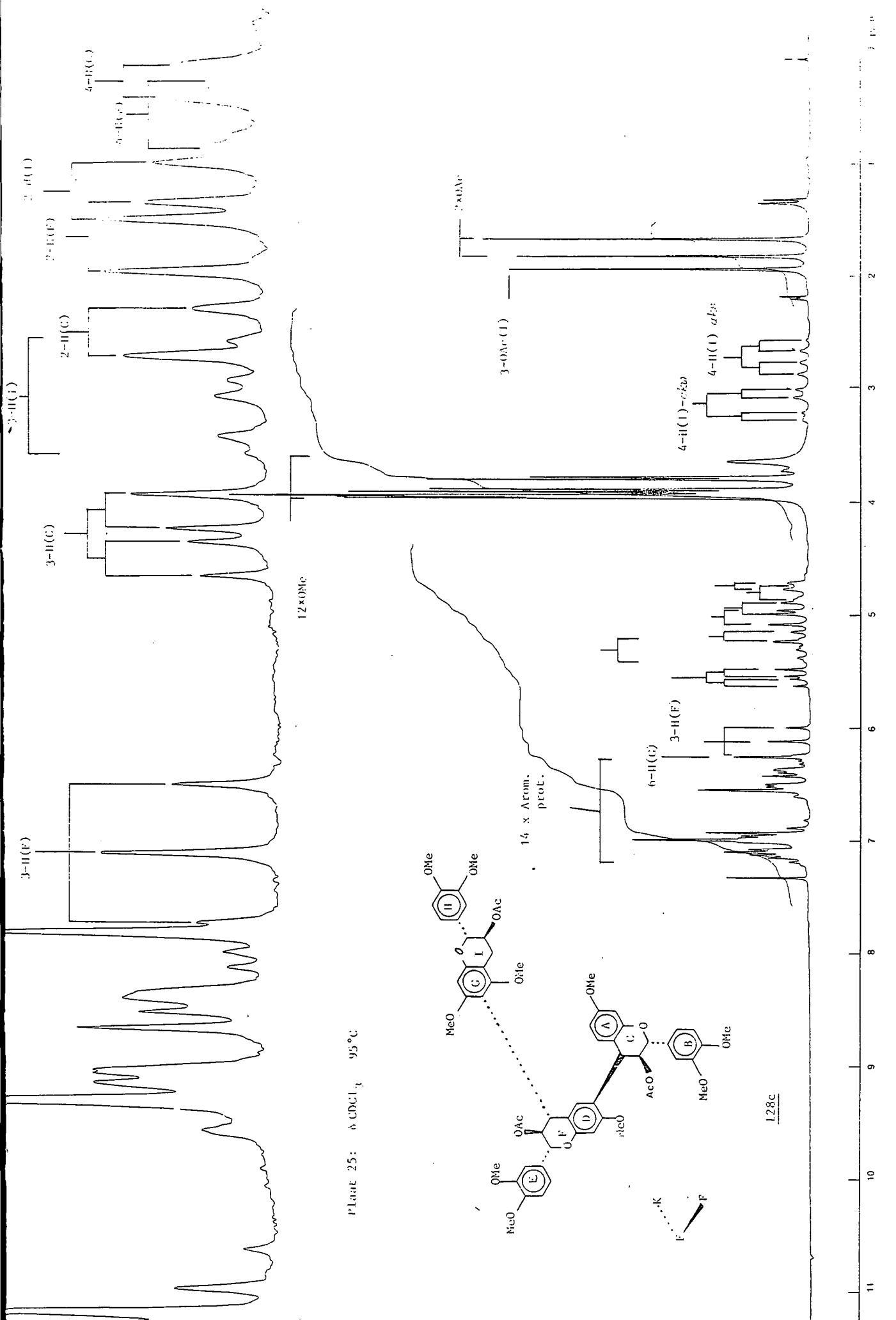
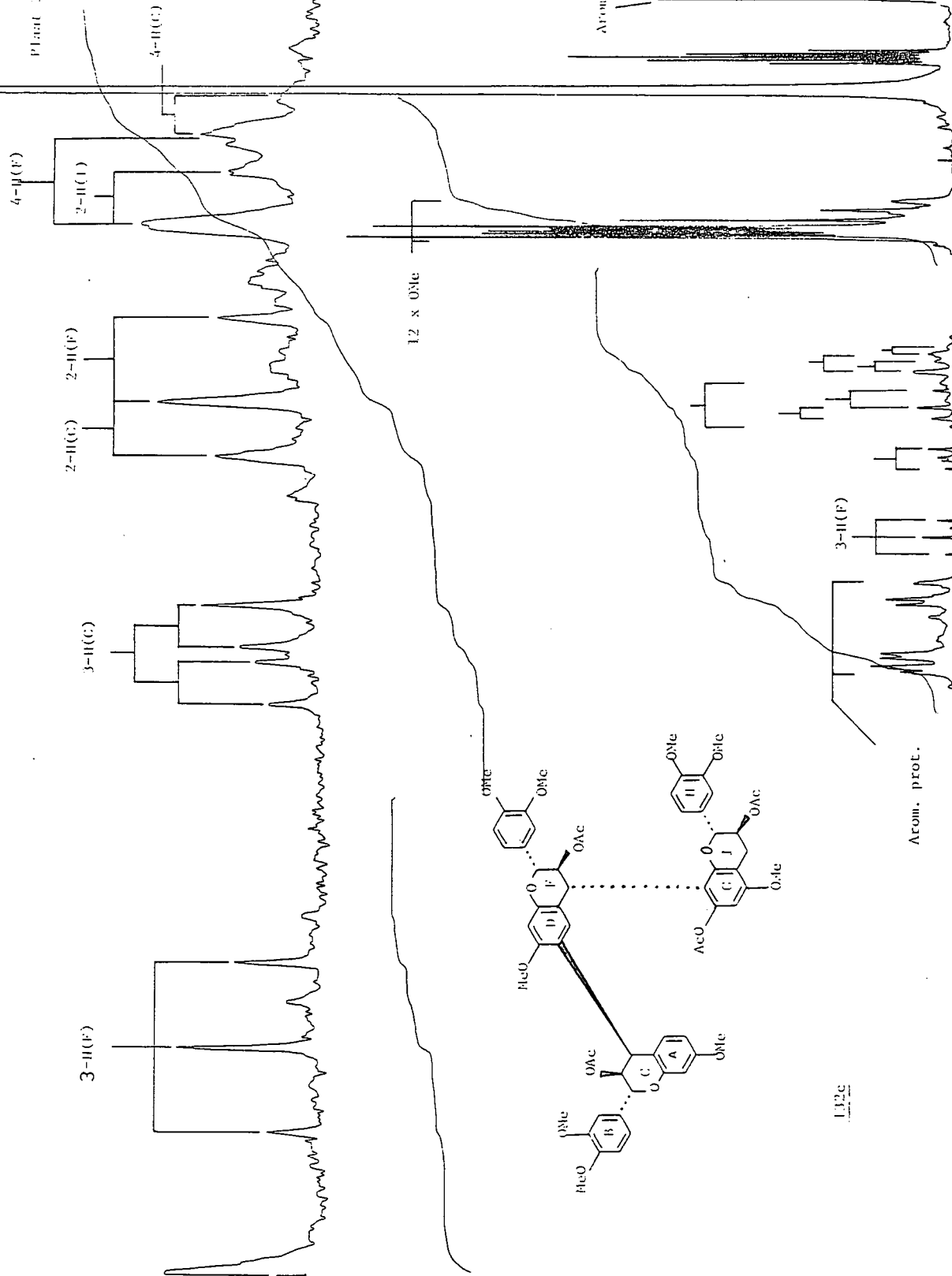


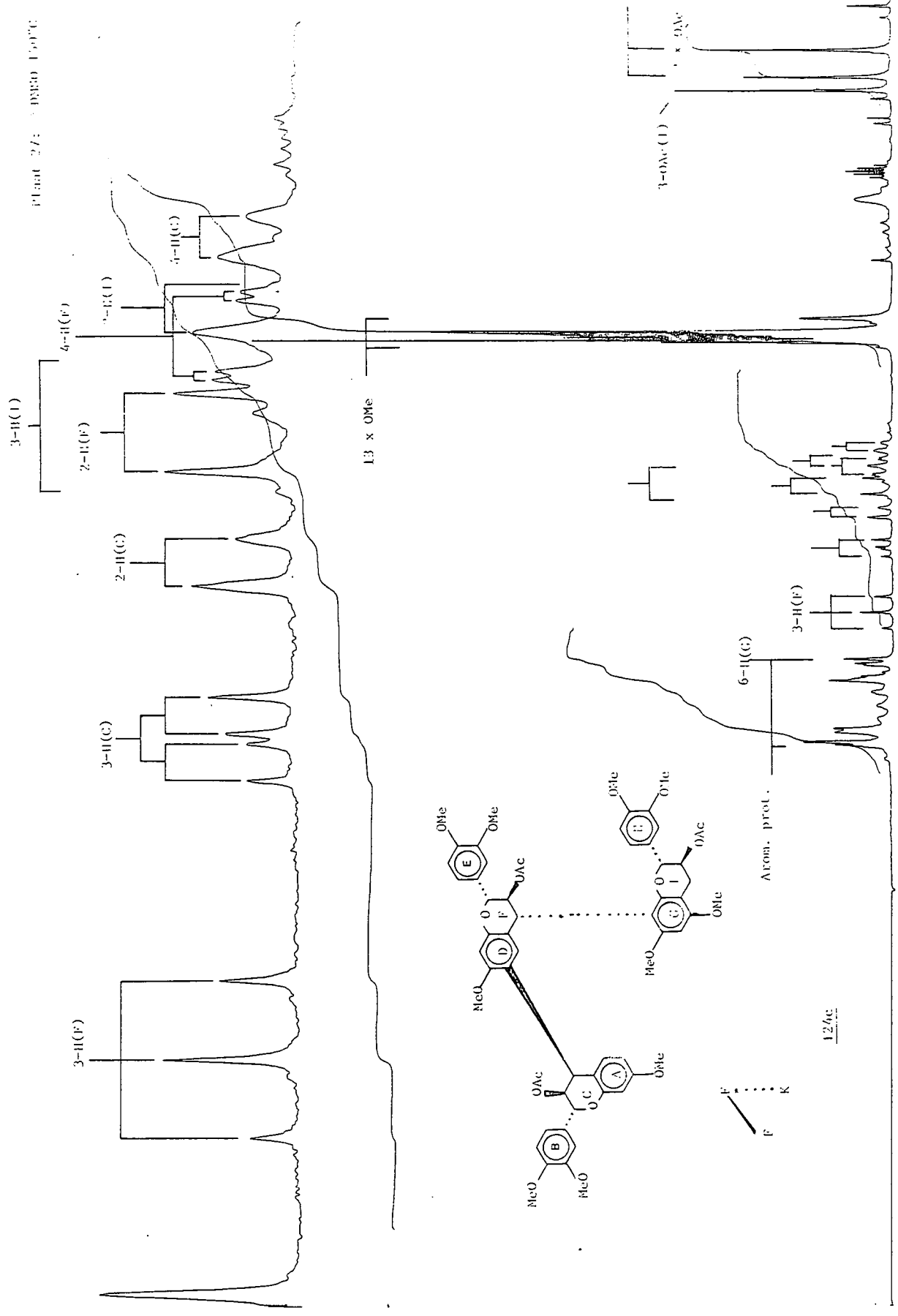
Plate 25: δ CDCl₃ 95°C

14 x Arom. prot.

1.28c

Plant 35: DESO 1,07°C





3-H(D)

4-H(F)

1-H(G)

3-H(C)

1.3 x OMe

3-OAc(D) x OAc

3-H(F)

3-H(C)

2-H(C)

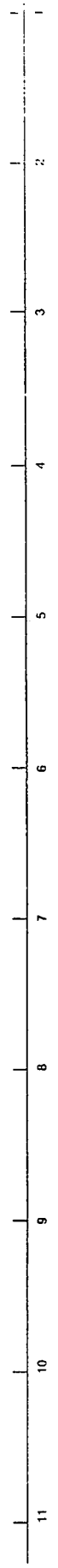
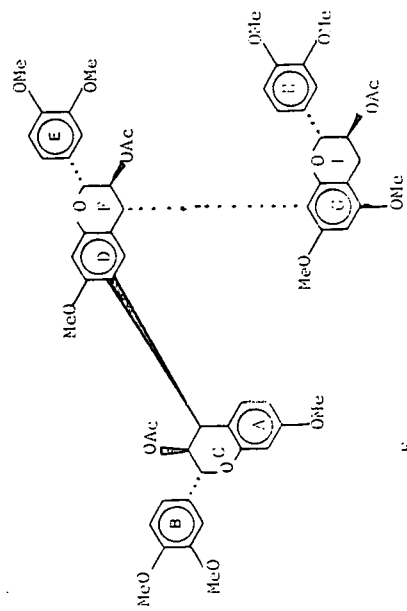
2-H(F)

6-H(G)

3-H(F)

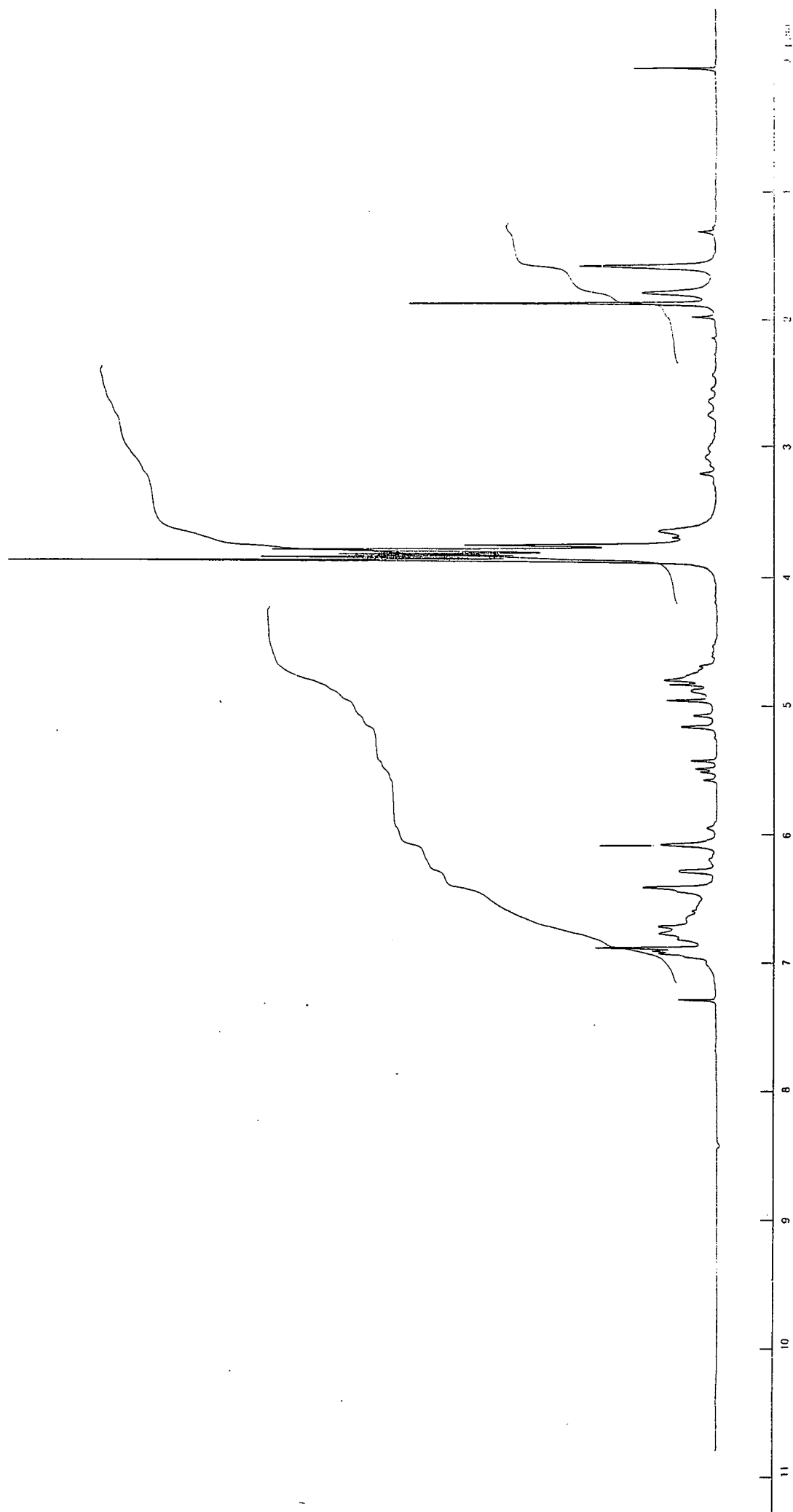
Arom. protons.

1.24c



Plant 28: δ CHCl_3 95°C

12.6c



Tabel 17: Chemiese verskuiwings van die [4,8]-bi(-)-fisetinidolangulêre tetraflavanoïede

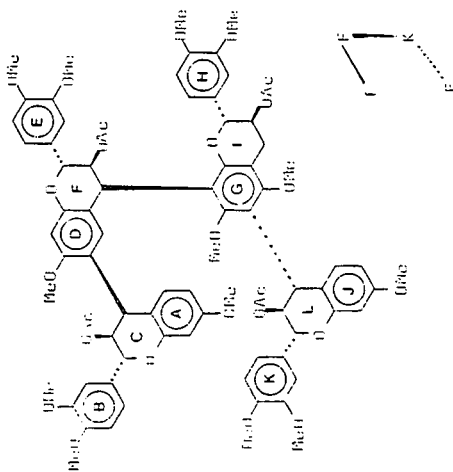
| Protone | <u>134c</u> plaat 29 | <u>135c</u> plaat 30 δ CDCl ₃ - 30°C | <u>136c</u> plaat 33 | <u>137c</u> plaat 32 | <u>138c</u> plaat 36 | <u>139c</u> plaat 37 |
|----------------------|-----------------------------|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 20xArom.prot. | | | 7.03-6.29 | 6.97-6.34 | 6.94-6.24 | 7.03-6.29 |
| 4-H(L) | | | 4.72, d, J9.5Hz | 4.22, d, J6.75Hz | 4.53, d, J9.75Hz | 4.53, d, J9.75Hz |
| 3-H(L) | *5.37, dd, J6.75 en 5.5Hz | | 5.90, tr, Σ J19.0Hz | 5.50, dd, J8.0 en 6.75Hz | 5.84, tr, Σ J15.0Hz | 5.84, tr, Σ J19.5Hz |
| 2-H(L) | | | 4.91, d, J9.5Hz | 5.29, d, J8.0Hz | 5.05, d, J7.5Hz | 4.96, d, J9.75Hz |
| 4-H(L) (<i>ak</i>) | | | 3.12, dd | 3.10, dd | | 2.91, m |
| 4-H(L) (<i>kw</i>) | | | 2.70, dd | 2.74, dd | 2.90, m | |
| 3-H(L) | | | 5.04, m | 5.03, m | 4.95, m | 4.88, m |
| 2-H(L) | | 4.13, d, J9.5Hz | 4.72, d, J8.0Hz | 4.81, d, J7.0Hz | 4.84, d, J7.0Hz | 4.67, d, J9.0Hz |
| 4-H(F) | | | 4.56, d, J9.5Hz | 4.62, d, J9.5Hz | 4.66, d, J10.0Hz | 4.69, d, J9.5Hz |
| 3-H(F) | *5.47, tr, Σ J16.0Hz | 6.14, tr, Σ J19.5Hz | 5.92, tr, Σ J19.0Hz | 6.06, tr, Σ J19.0Hz | 5.95, tr, Σ J20.0Hz | 5.88, tr, Σ J19.0Hz |
| 2-H(F) | | | 4.87, d, J9.5Hz | 4.84, d, J10.0Hz | 4.75, d, J10.0Hz | 4.87, d, J9.5Hz |
| 4-H(C) | | | 4.34, d, J9.5Hz | 4.37, d, J10.0Hz | 4.65, d, J4.5Hz | 4.69, d, J5.0Hz |
| 3-H(C) | *5.45, tr, Σ J15.0Hz | | 5.47, tr, Σ J19.0Hz | 5.47, tr, Σ J20.0Hz | 5.34, dd, J6.0 en 4.5Hz | 5.35, dd, J7.0 en 5.0Hz |
| 2-H(C) | | | 4.82, d, J9.5Hz | 4.84, d, J10.0Hz | 5.09, d, J6.0Hz | 4.92, d, J7.0Hz |
| 13xOHc | 3.76-3.53 | 3.92-2.93 | 3.75-3.44 | 3.76-3.67 | 3.76-3.53 | 3.78-3.28 |
| 4xOAc | 1.81, 1.62, 1.58 en 1.50 | 1.78, 1.72, 1.63 en 1.57 | 1.80, 1.56, 1.55 en 1.45 | 1.83, 1.55, 1.52, 1.51 | 1.83, 1.72, 1.53 en 1.50 | 1.82, 1.56, 1.50 en 1.4 |

*Arbitrêre toekennings aangesien geen onderskeid tussen die verskillende spin sisteme moontlik is nie.

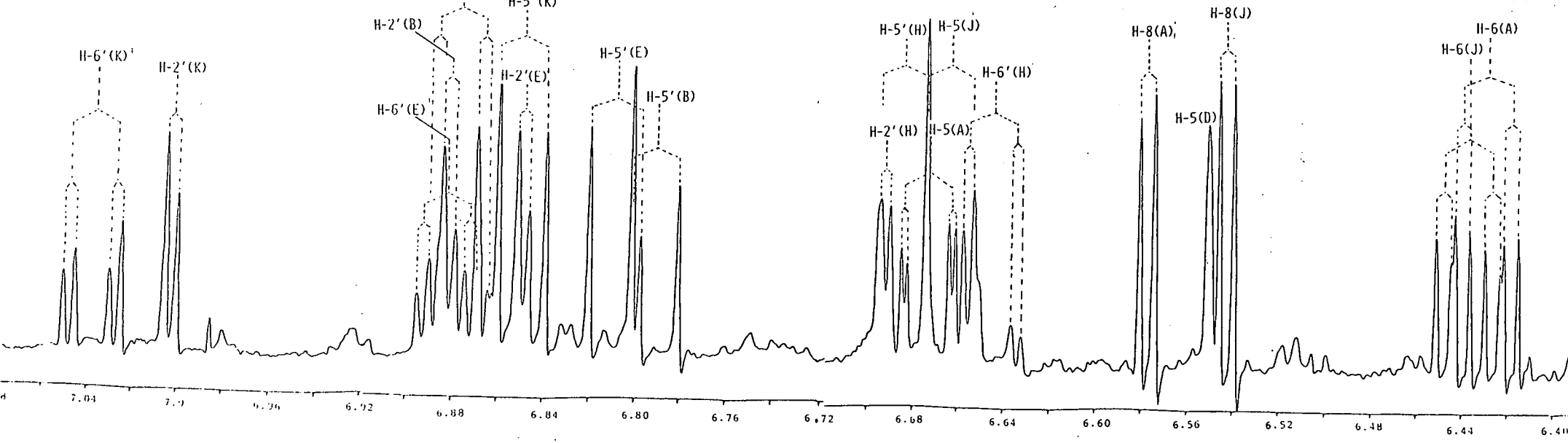
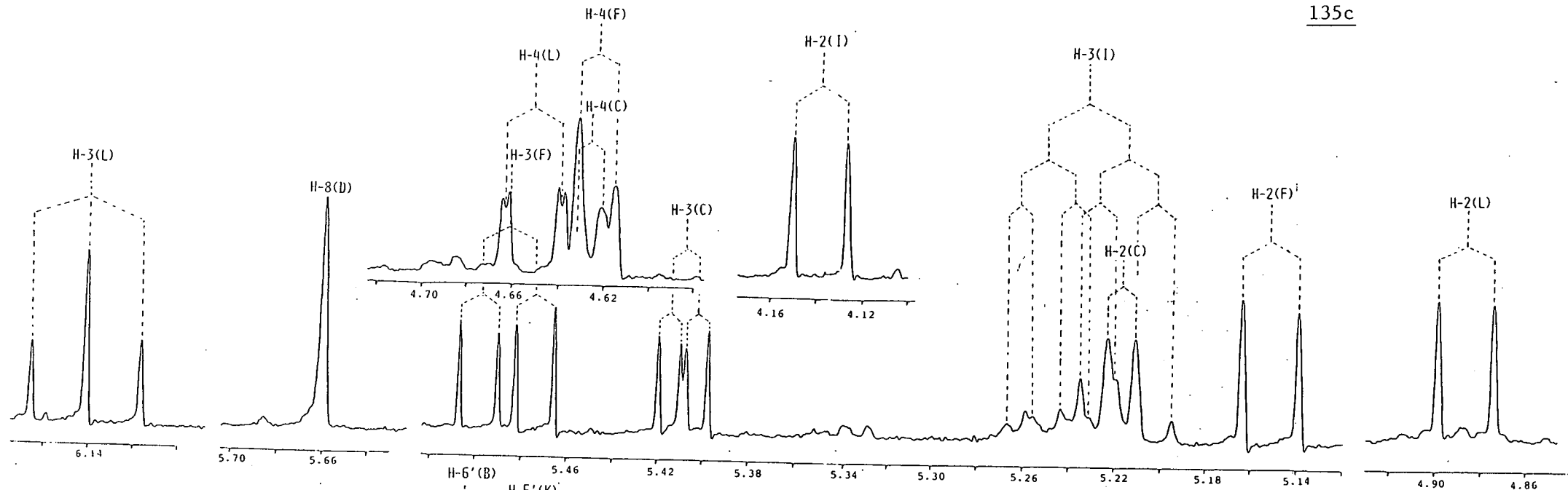
PLat 30: δ DMSO 30°C

3-H(F)

2-H(L)

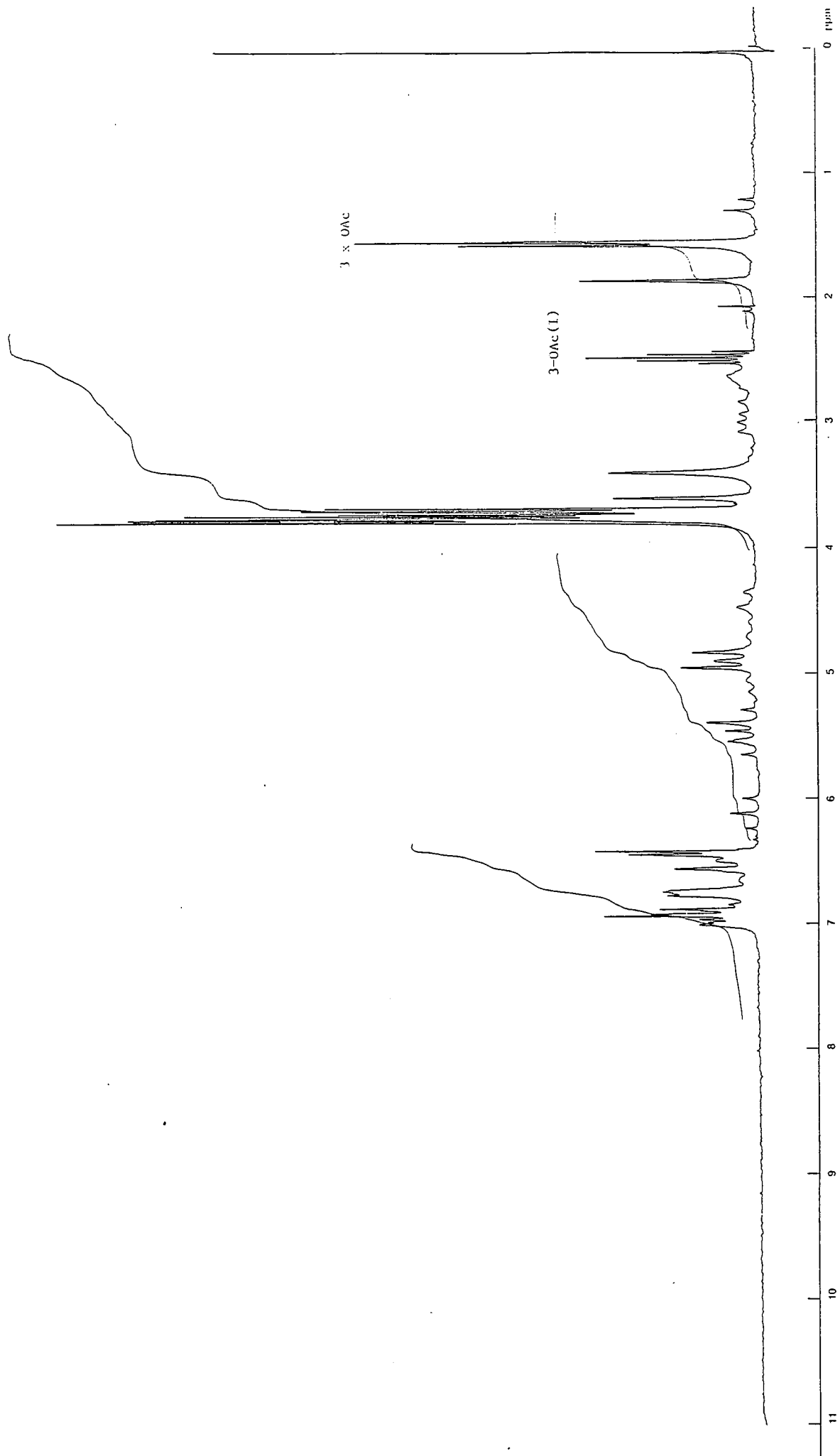


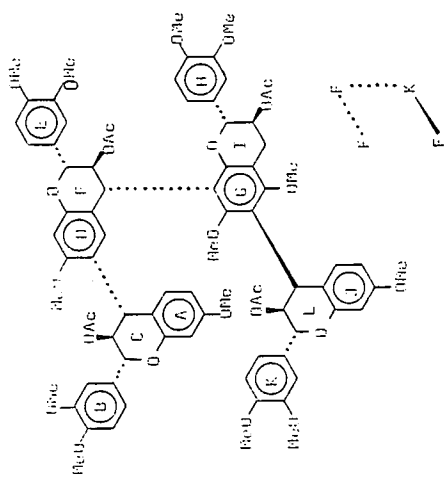
135c



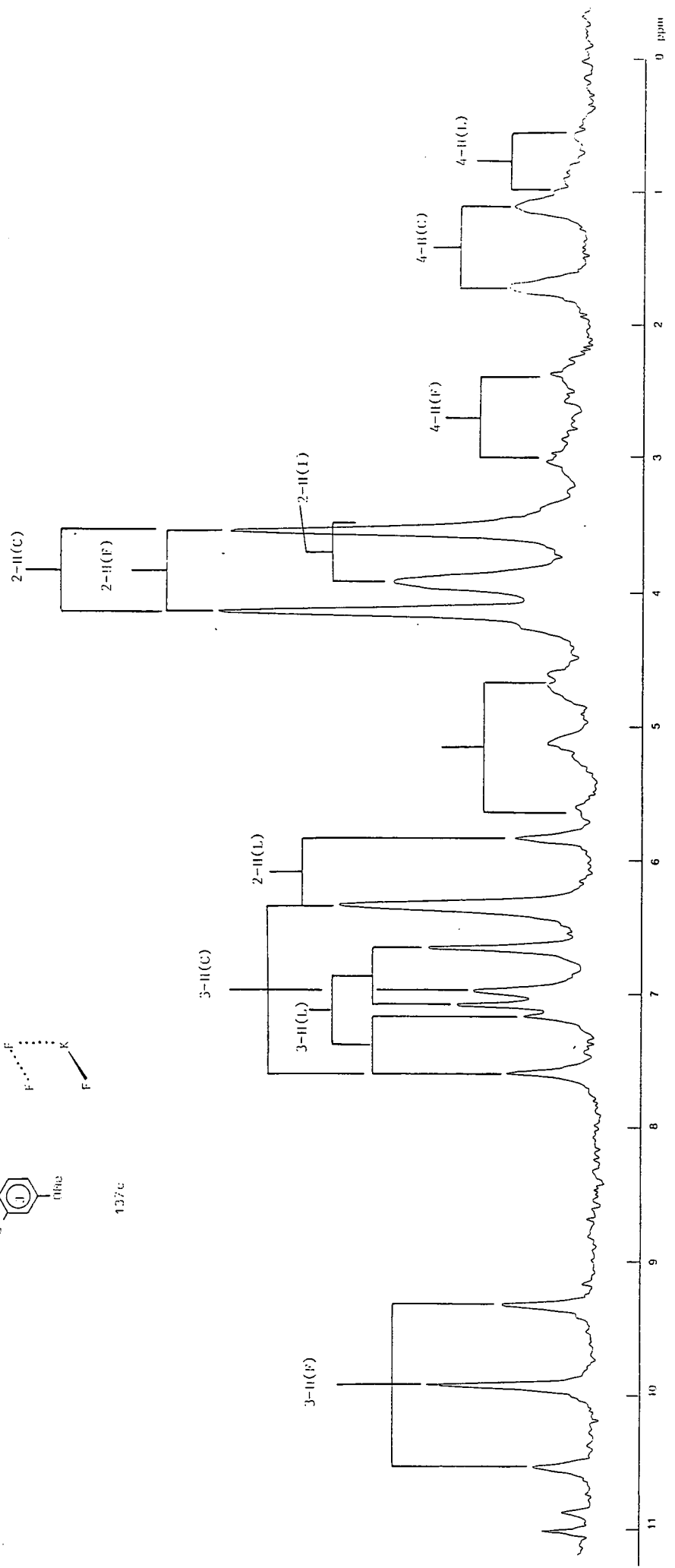
Plant 32: δ DMSO 180°C

137c

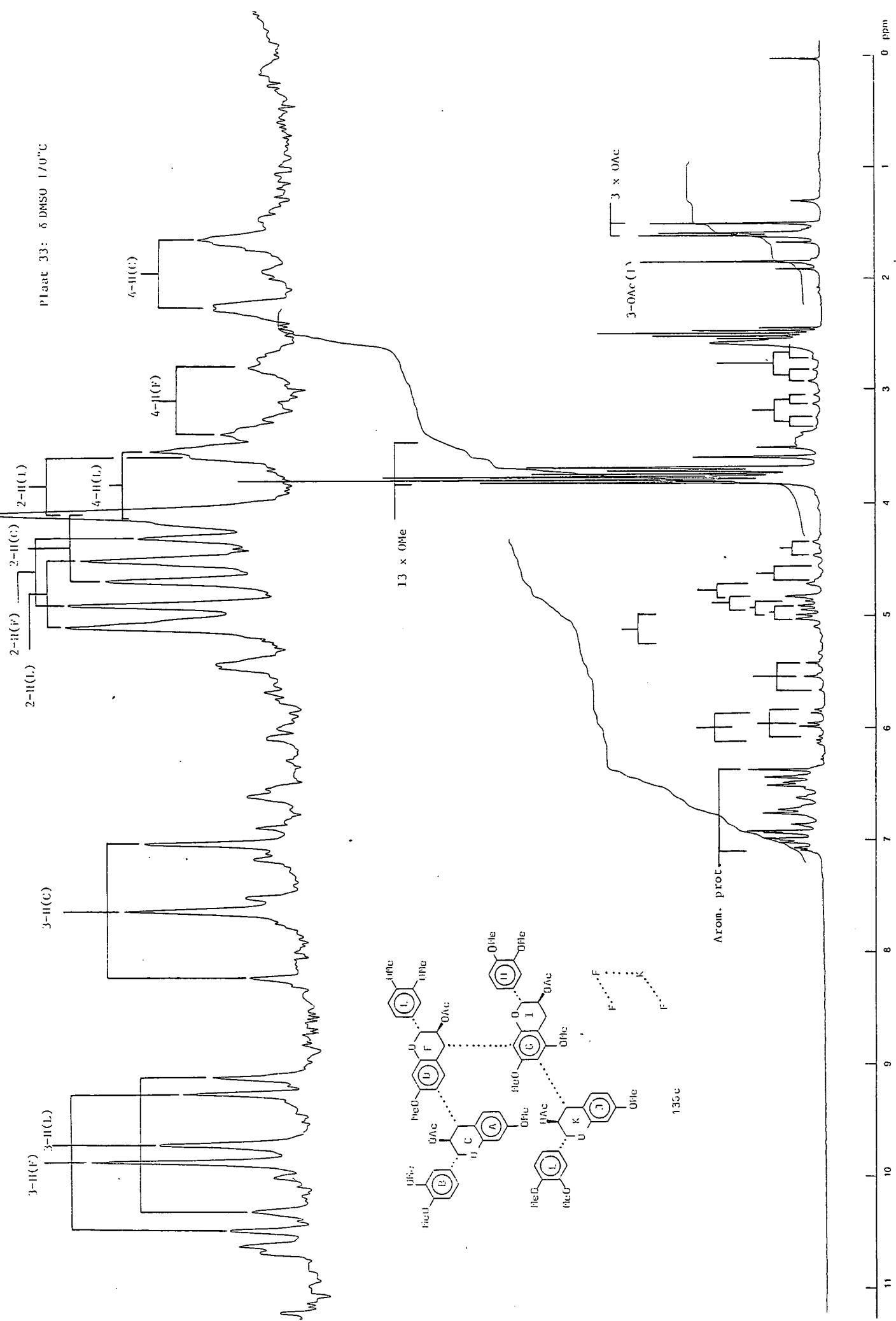




137c



Plaat 33: δ DMSO 1/0°C

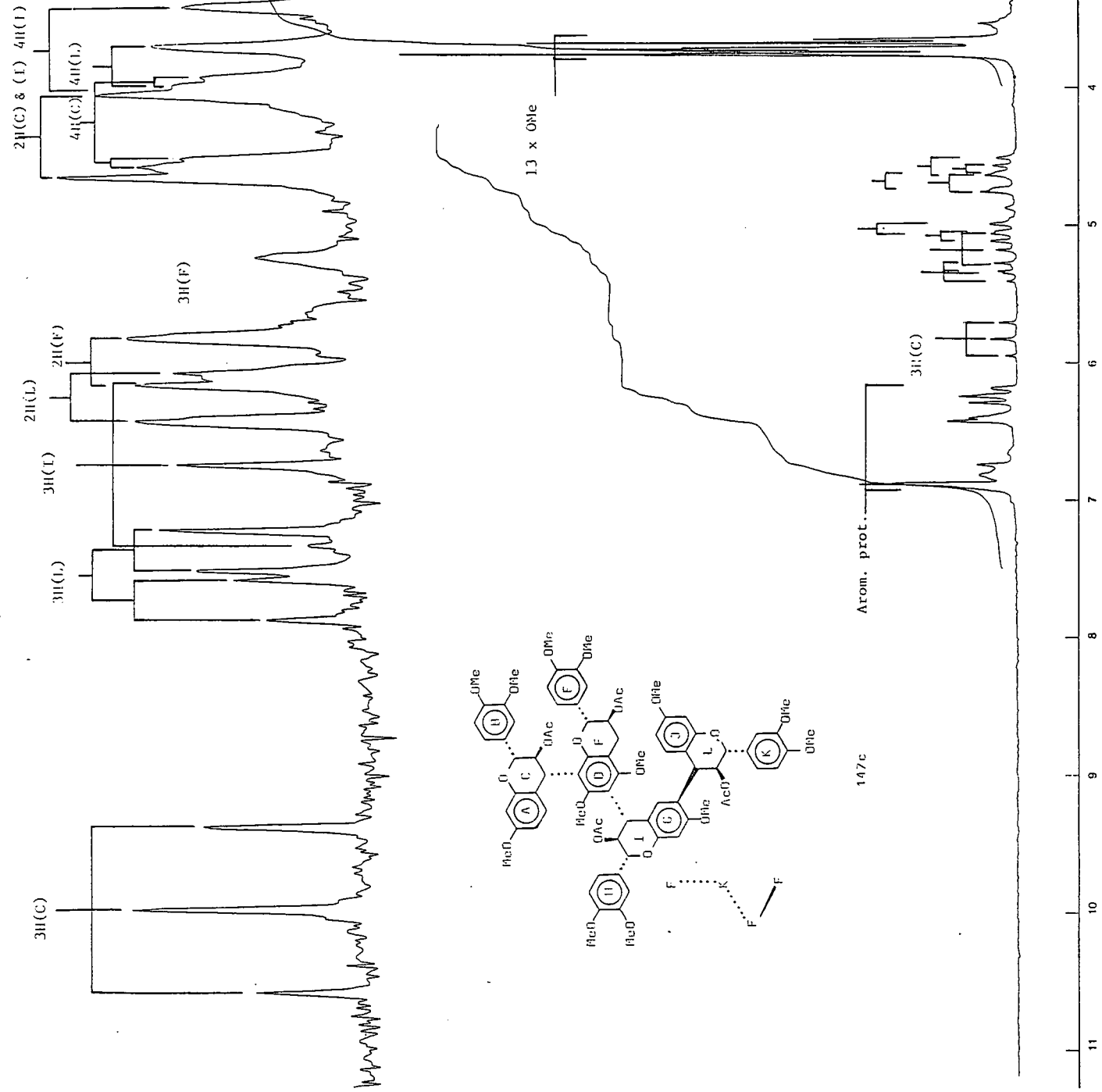


11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 ppm

Tabel 18 Chemiese verskuiwings van die [4,6]-bi(-)-fisetinidolangulêre tetraflavanoïede.

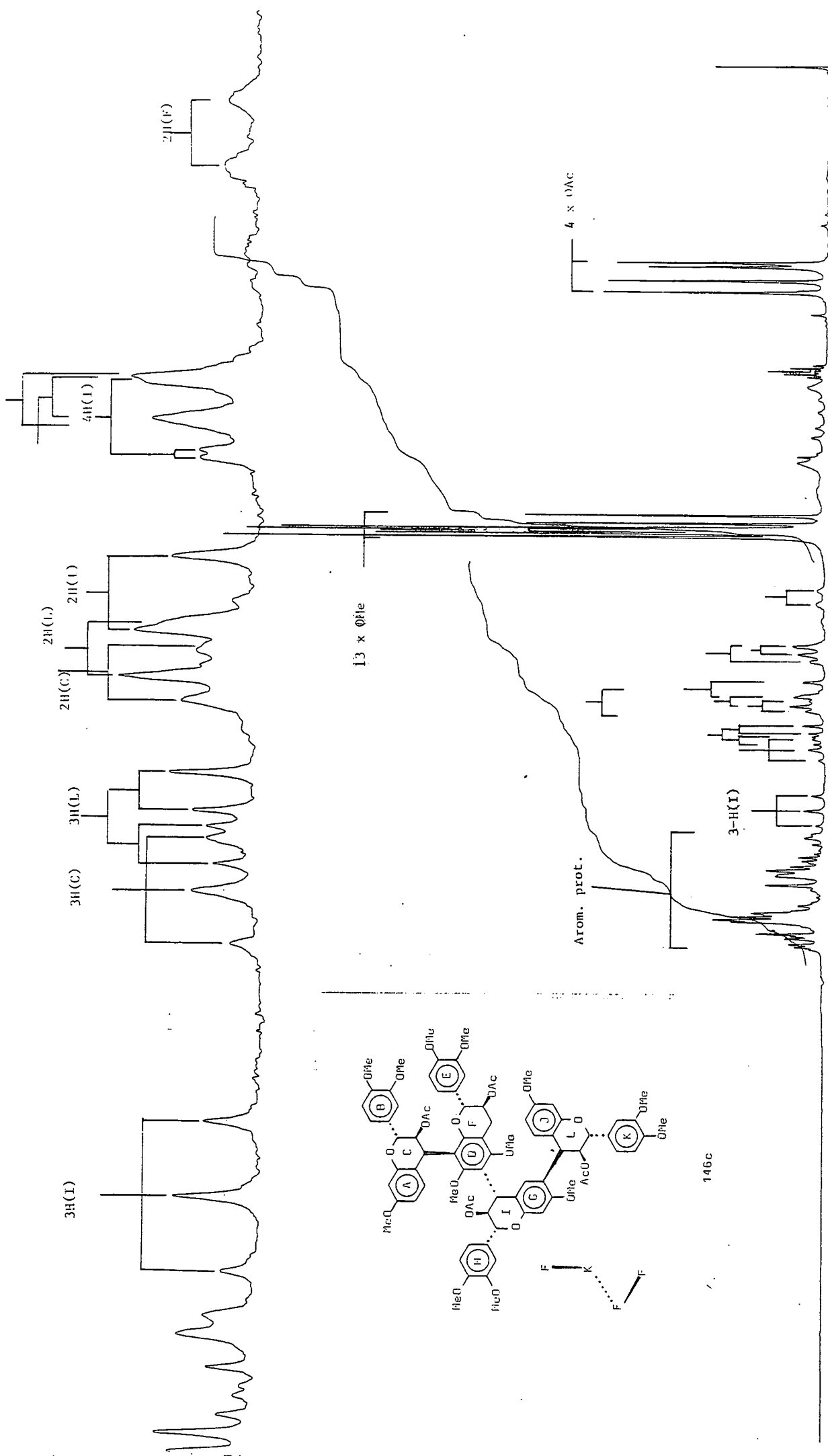
| Protone | <u>146c</u> | <u>147c</u> |
|---|------------------------------|------------------------------|
| | Plaat 35 | Plaat 34 |
| 20xarom prot | 7.11-6.15, m | 6.17-6.87, m |
| 4-H(C) | 4.69, d, J5.0Hz | 4.58, d, J4.5Hz |
| 3-H(L) | 5.37, dd, J5.0 en 7.0Hz | 5,33, dd, J4.5 en 5.75Hz |
| 2-H(L) | 5.14d, J7.0Hz | 5.06, d, J5.75Hz |
| 4-H(I) | 4.72, d, J9.5Hz | 4.56, d, J9.5Hz |
| 3-H(I) | 5.97, tr Σ J19.0Hz | 5.17, tr, Σ J19.0Hz |
| 2-H(I) | 5.01, d, J9.5Hz | 4.68, d, J9.5Hz |
| 4-H _{(aks en ^(F)ekw)} | 2.84, m | 2.90, m |
| 3-H(F) | 5.13,m | 4.91, m |
| 2-H(F) | 4.25, d, J8.5Hz | 5.01, d, J5.5Hz |
| 4-H(C) | 4.69, d, J6.75Hz | 4,66, verb. d, J9.5Hz |
| 3-H(C) | 5.49, d, J13.5Hz | 5.81, tr, Σ J19.0Hz |
| 2-H(C) | 5.11, d, J6.75Hz | 4.68, d, J9.5Hz |
| 13xOMe | 3.78-3.67, s | 3.64-3.77, s |
| 4xOAc | 1.82, 1.73, 1.62 en 1.58, s. | 1.79, 1.69, 1.53 en 1.46, s. |

Plaat 34: Δ DMSO 170°C

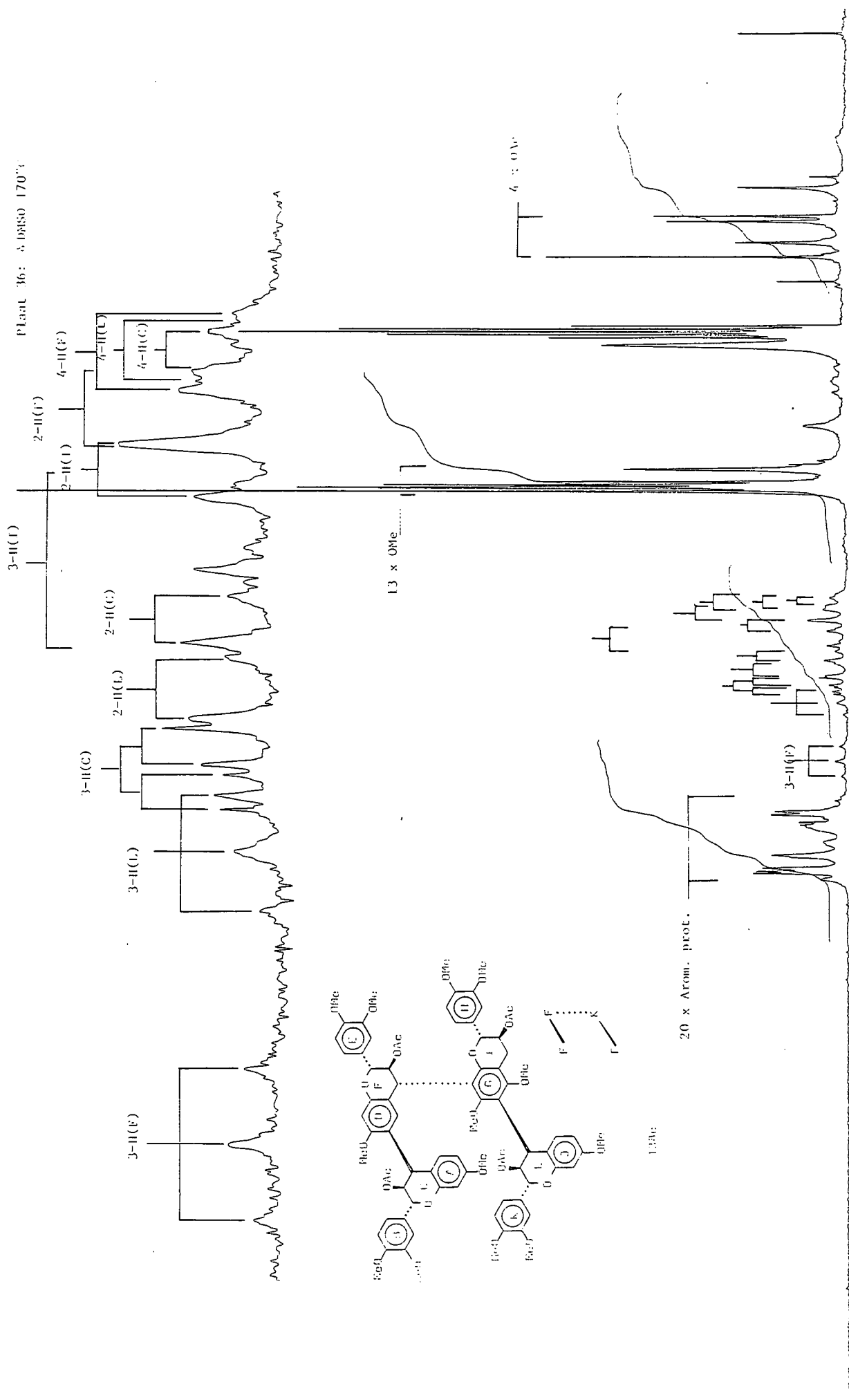


Plant 35: δ DMSO 170°C

4H(C)



146c



Plaat 37: δ DMSO 170°C

2-H(I)

2-H(L)

3-H(C)

3-H(F)

3-H(L)

4-H(I)

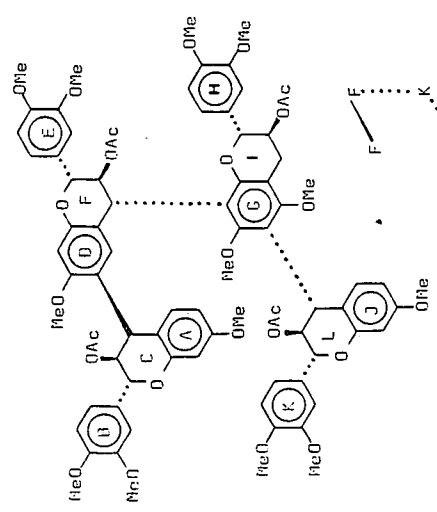
4-H(C)

4-H(F)

1.3 x OMe

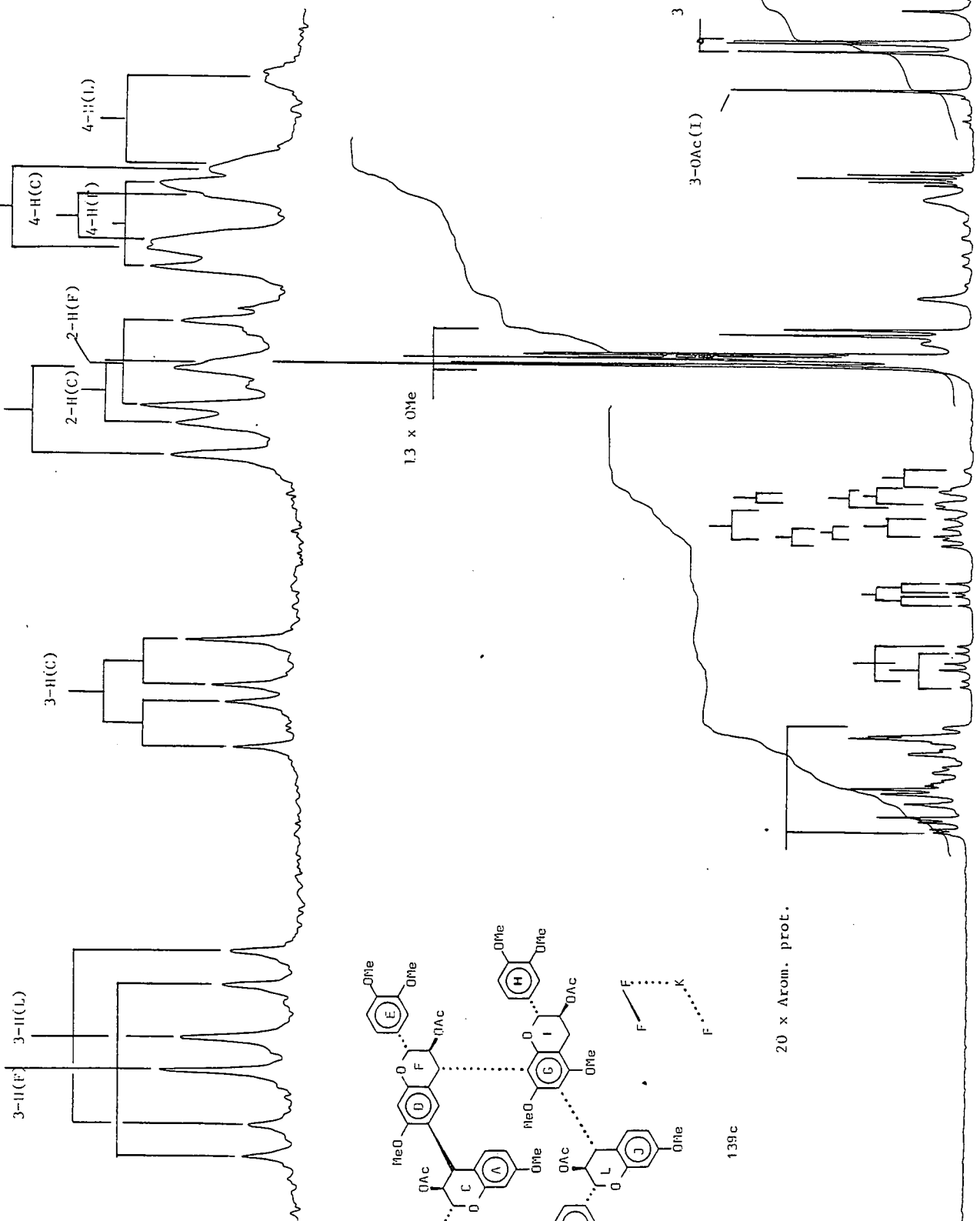
3 x OAc

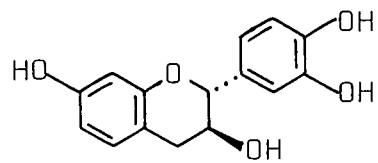
3-OAc(I)



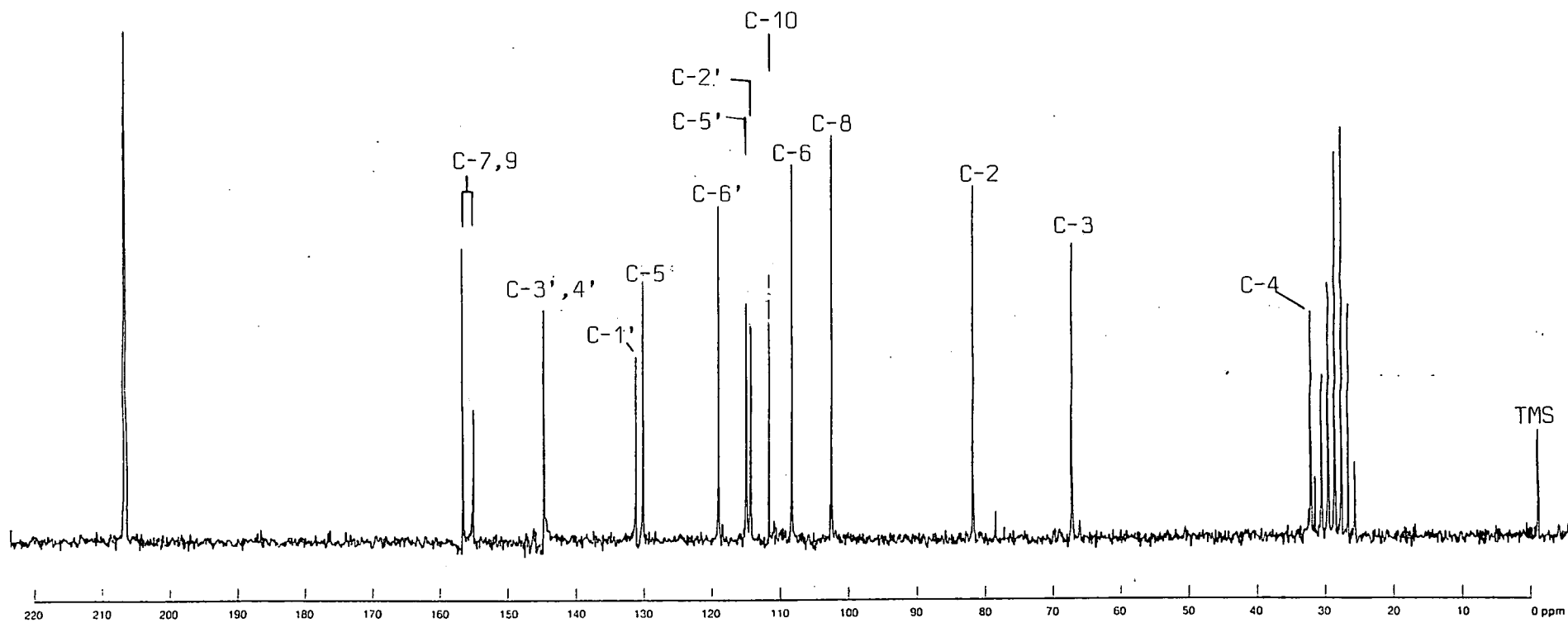
139c

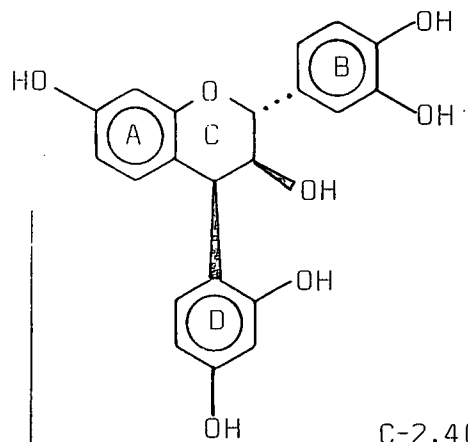
20 x Arom. prot.



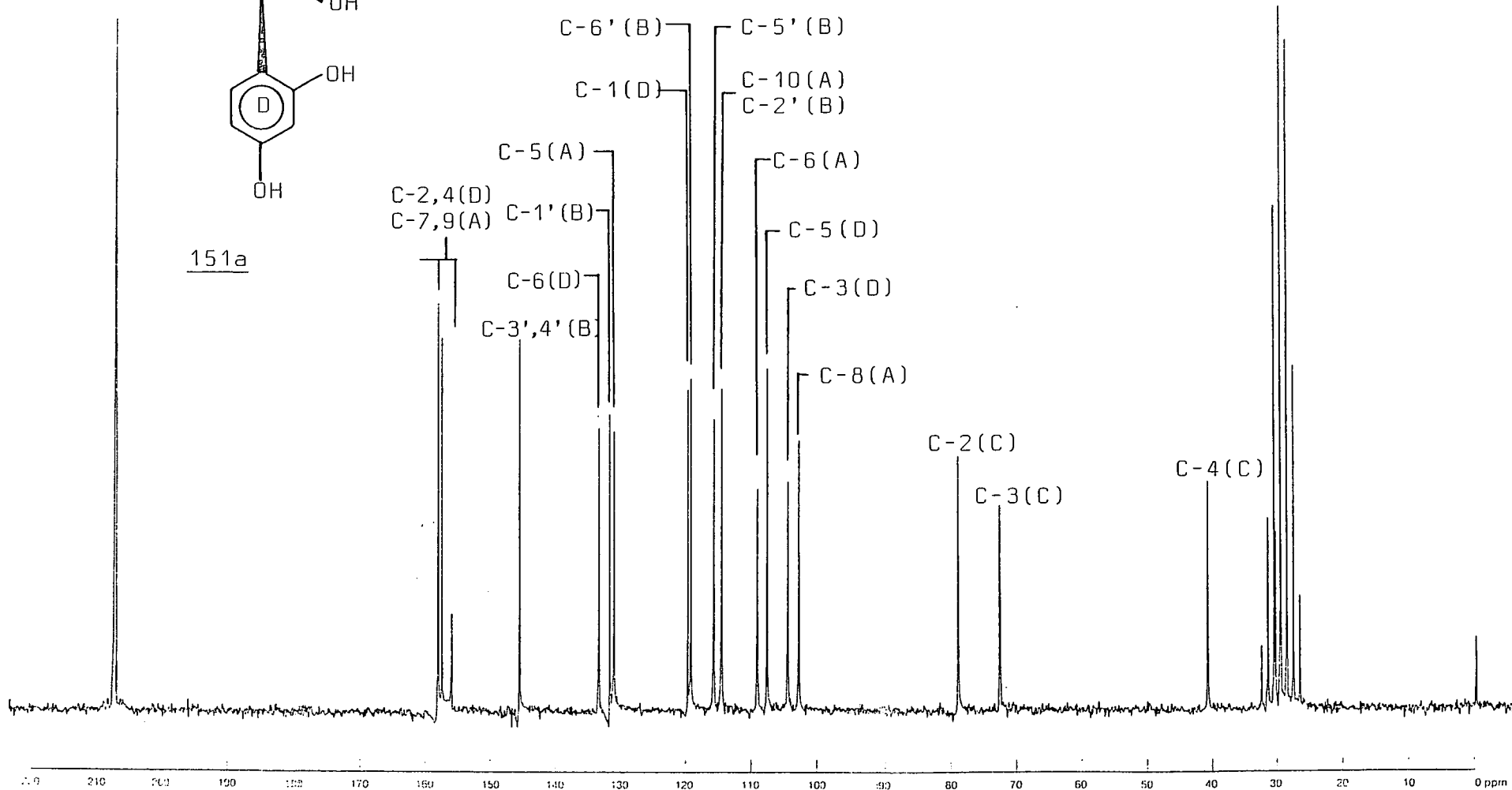


32a

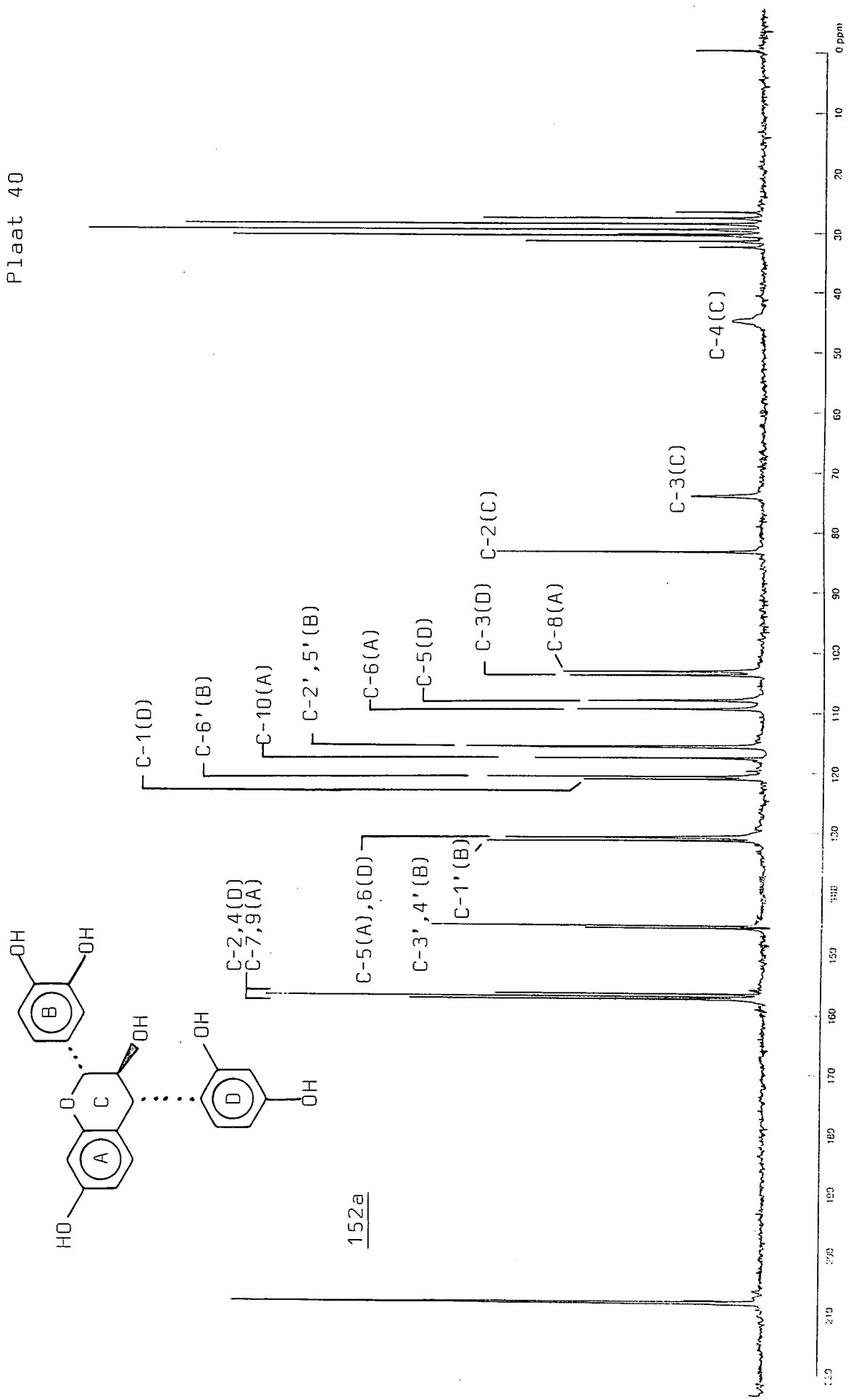


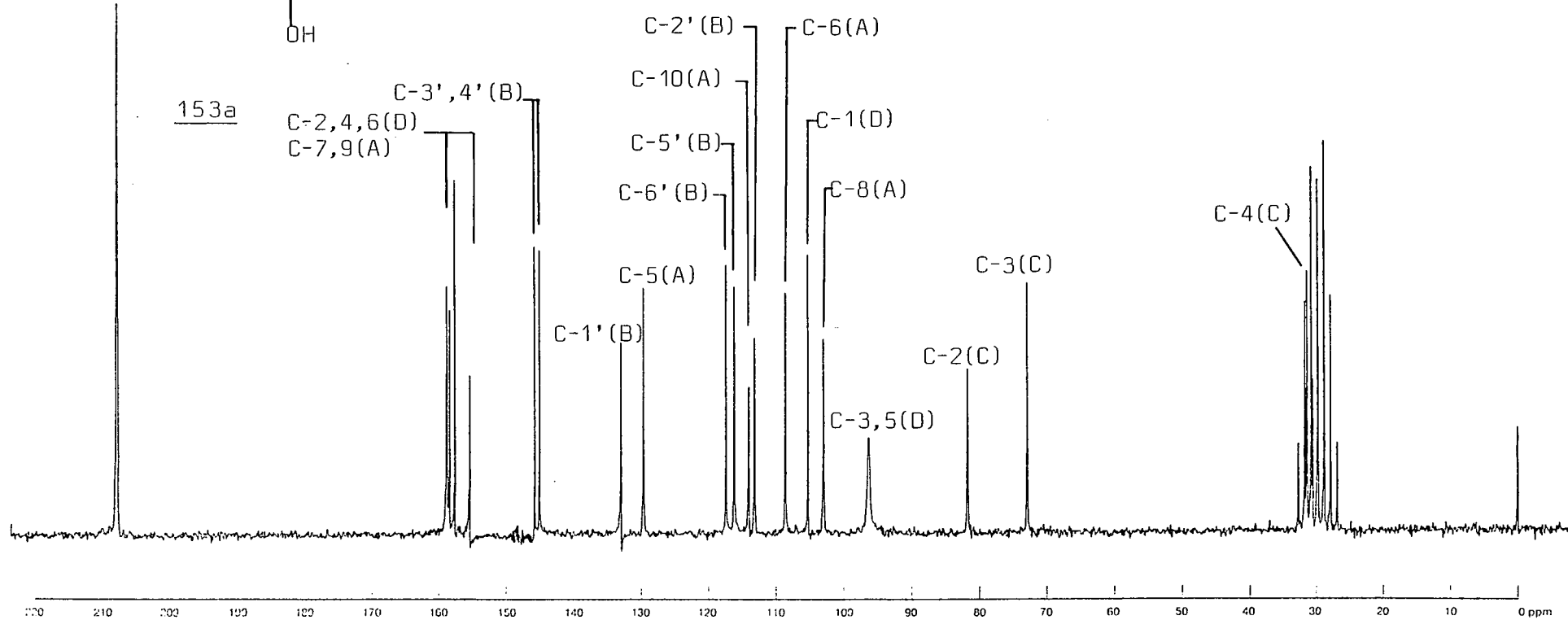
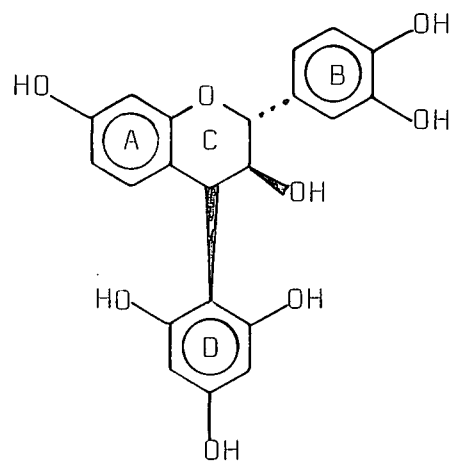


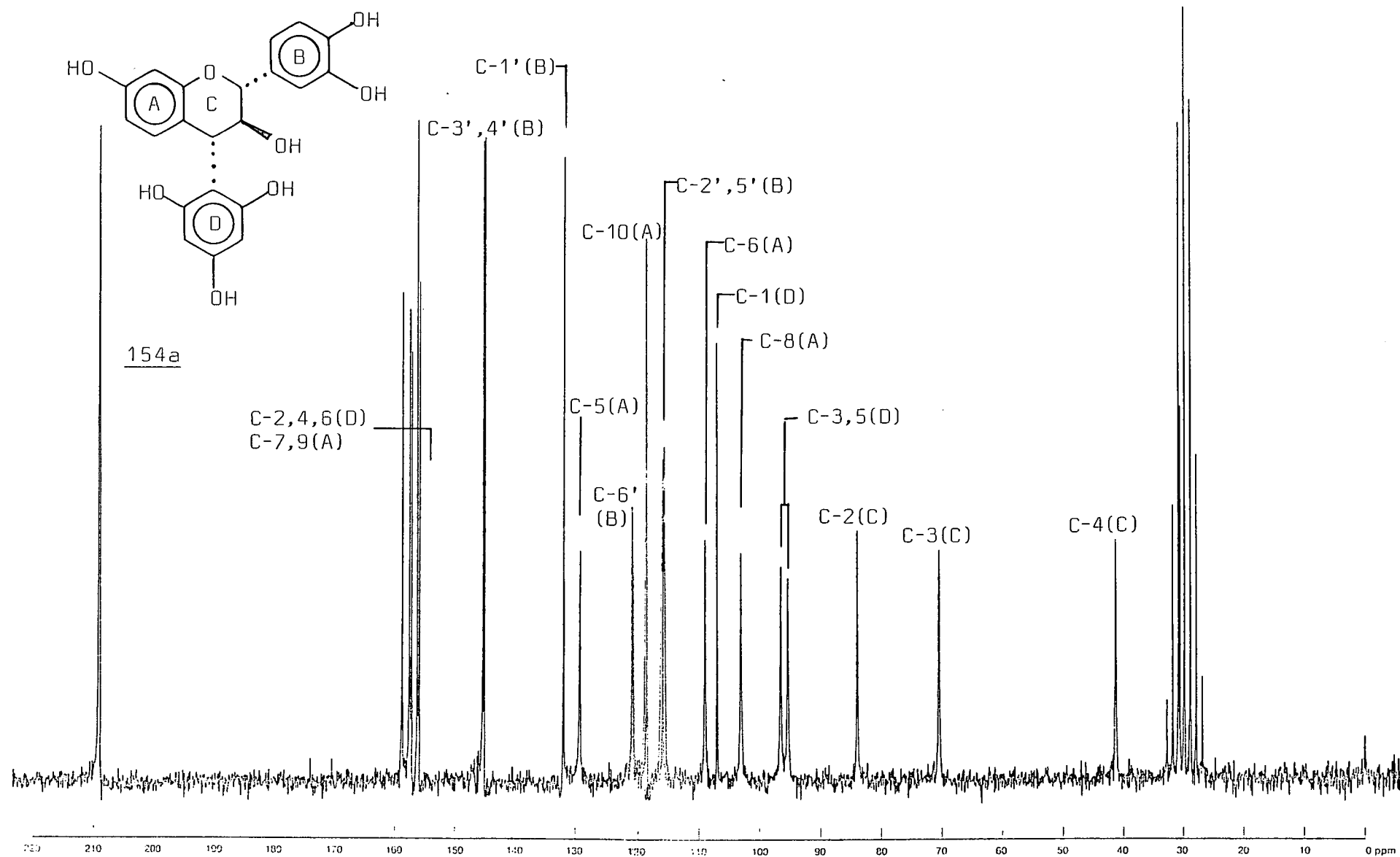
151a



Plaat 40

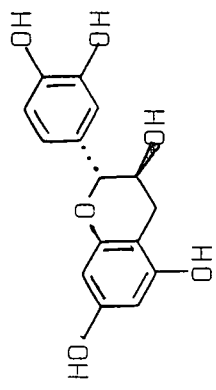




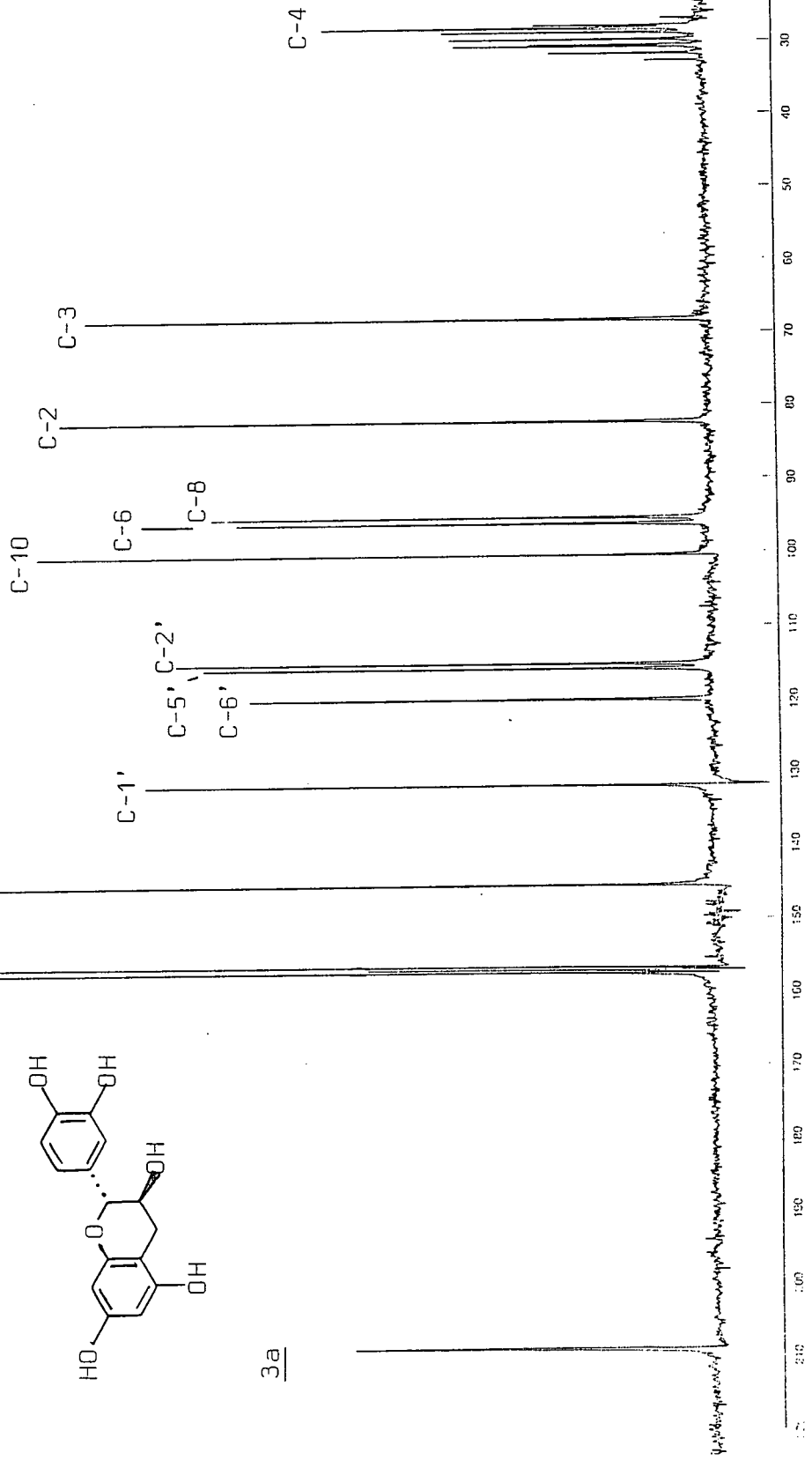


C-3', 4'

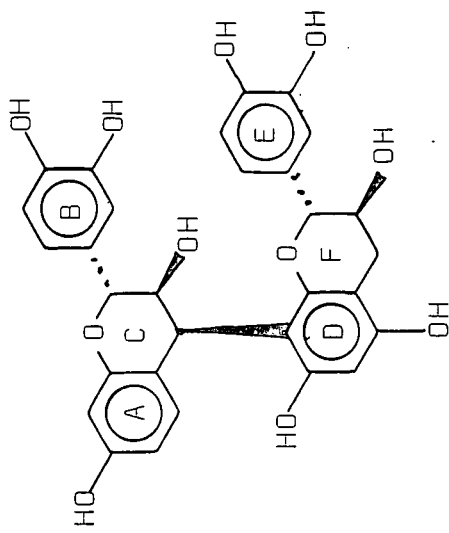
C-5, 7, 9



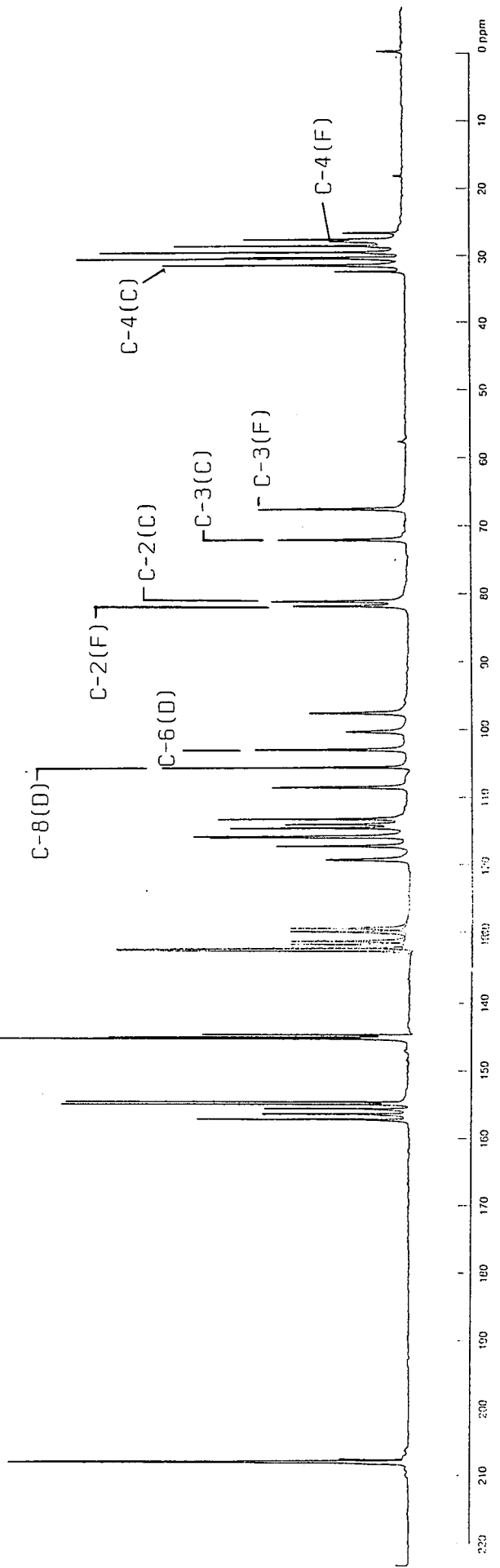
3a

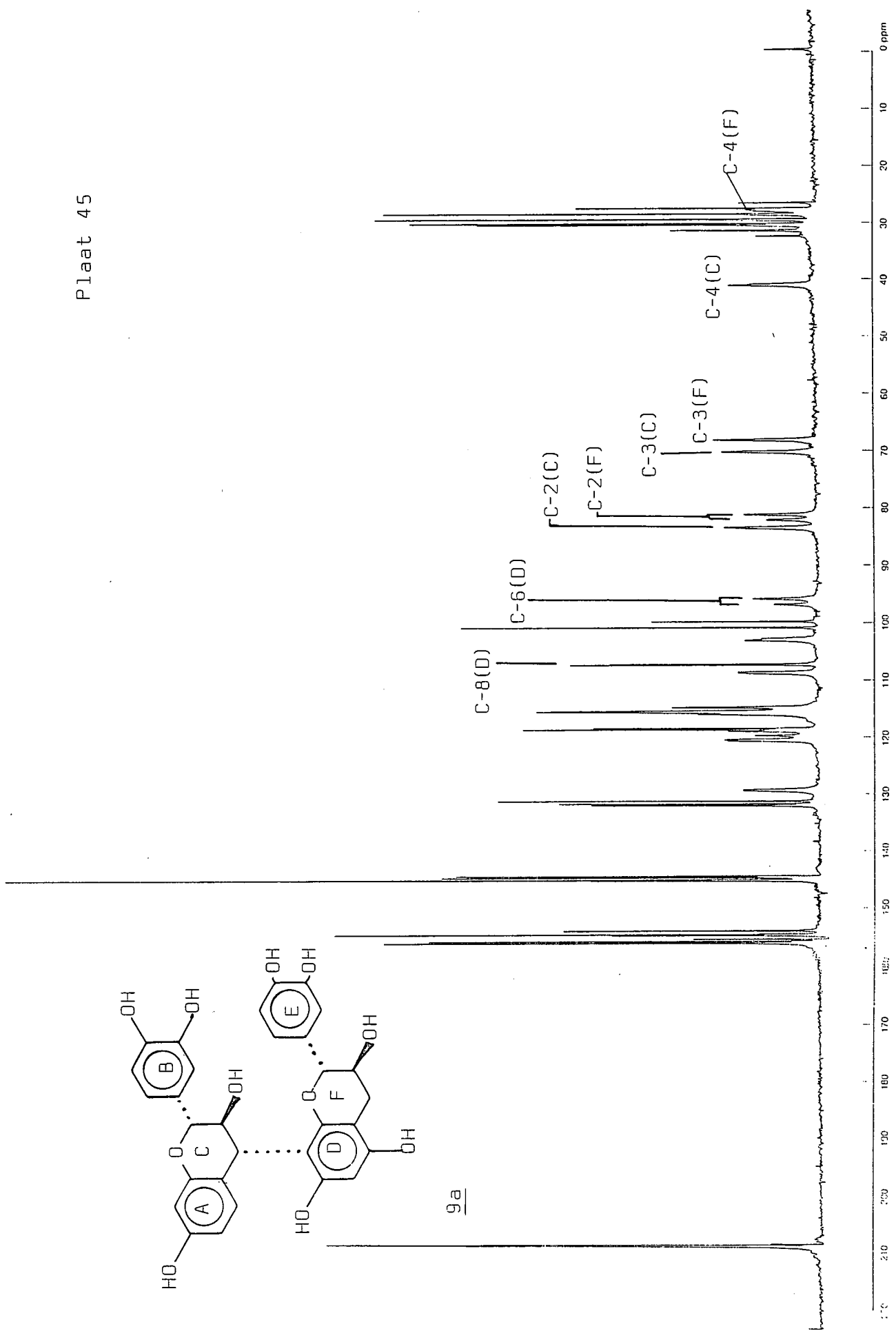


0 ppm 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200 210

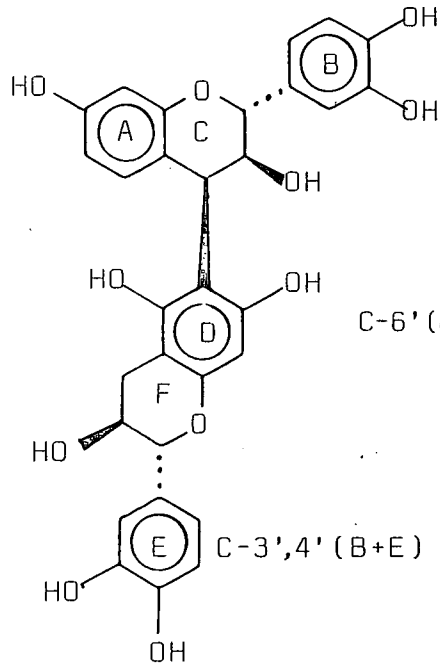


10c



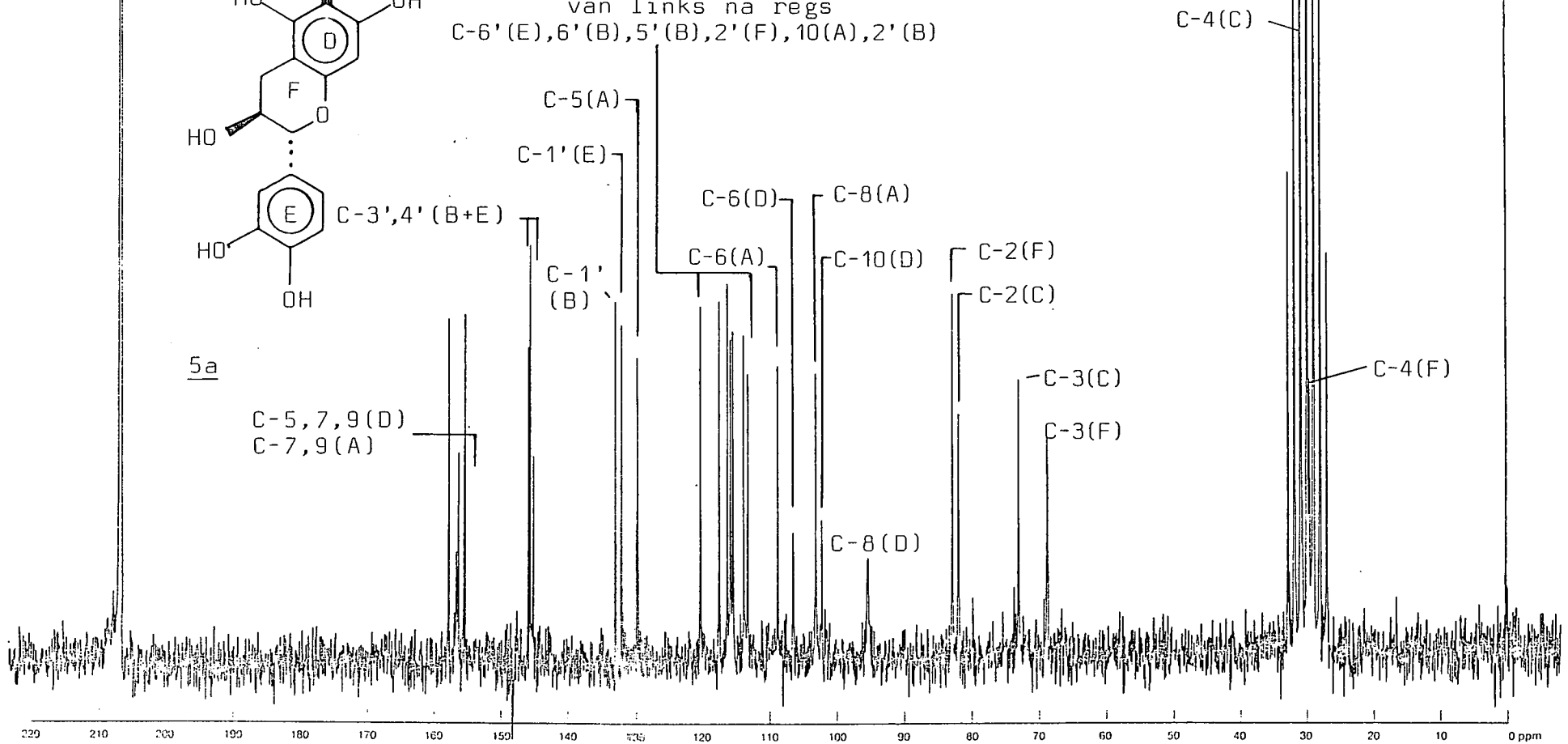


9a



5a

van links na regs
C-6'(E), 6'(B), 5'(B), 2'(F), 10(A), 2'(B)

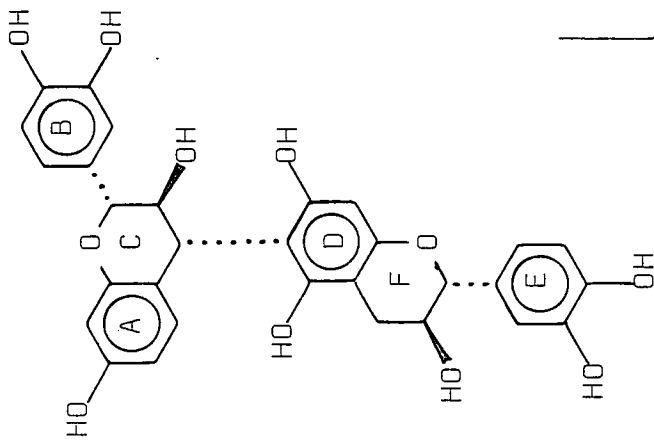


C-5, 7, 9(D)
C-7, 9(A)

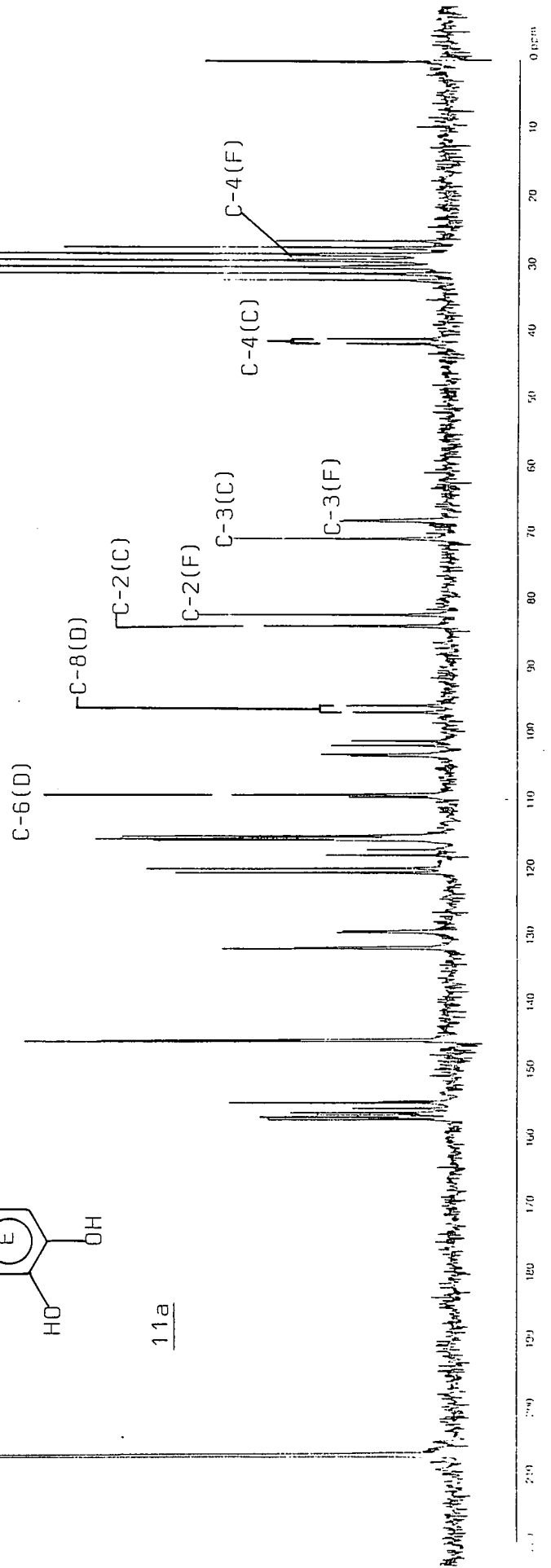
C-4(C)

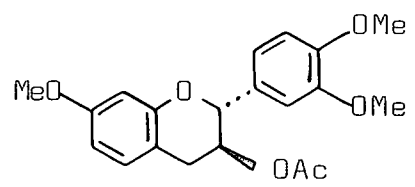
C-4(F)

220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 ppm

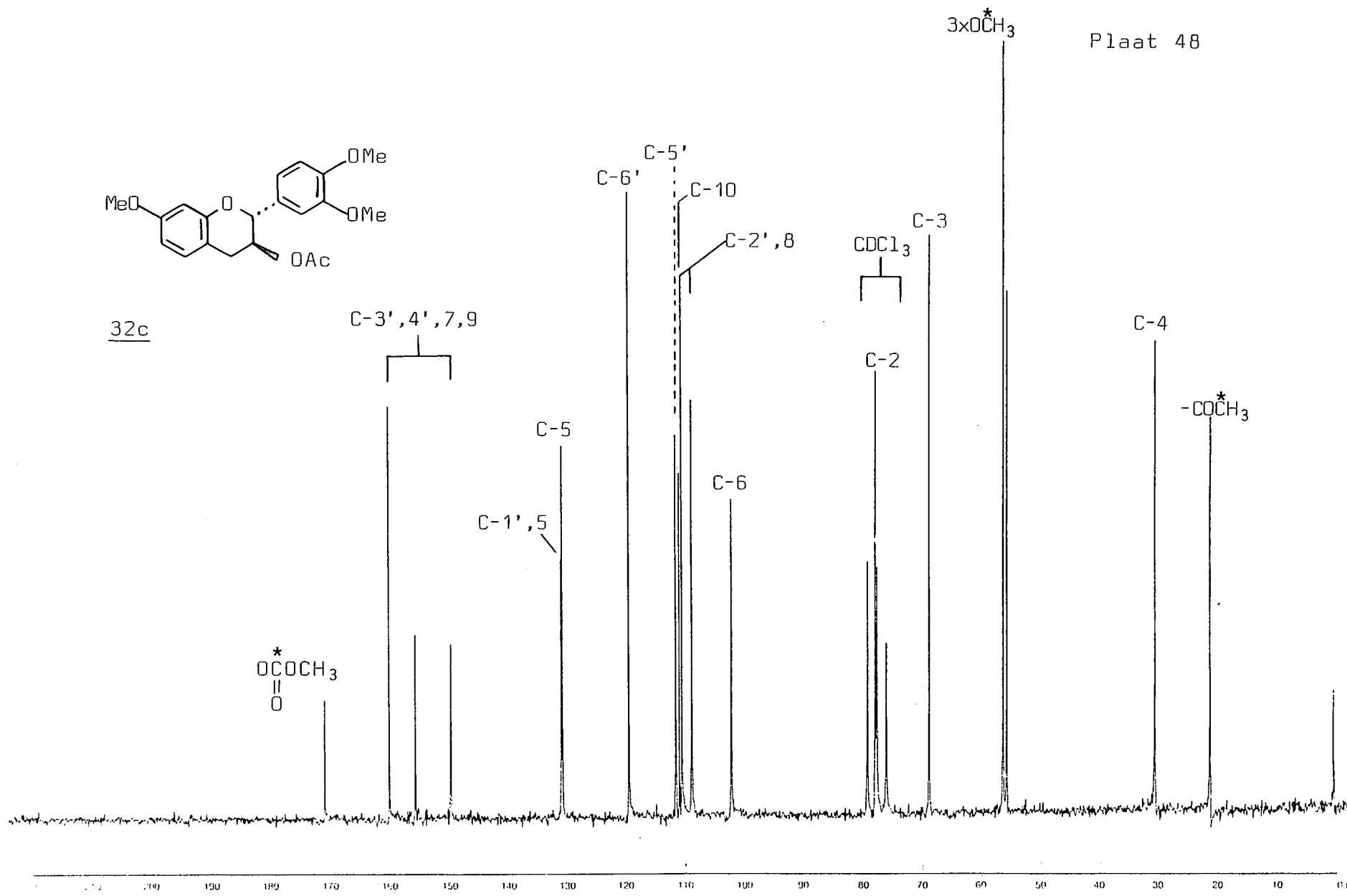


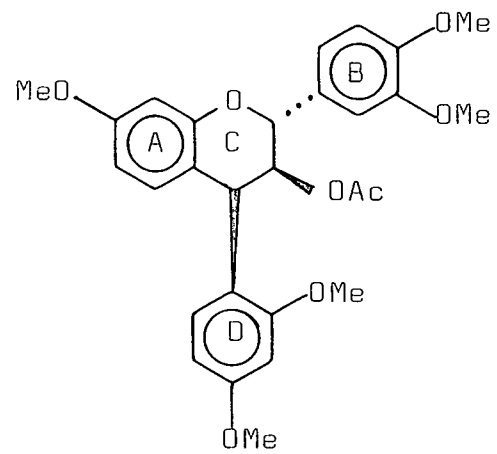
11a



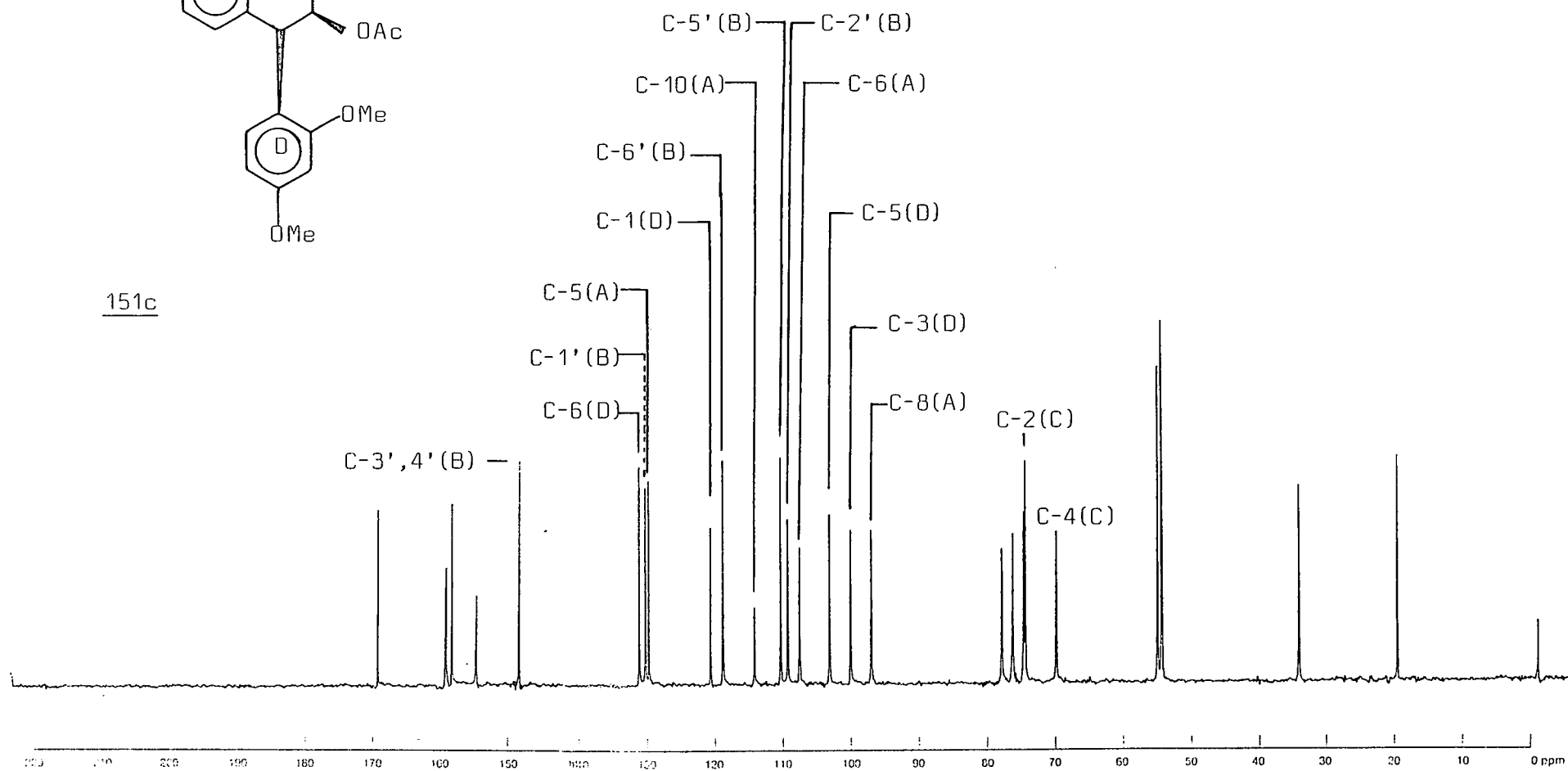


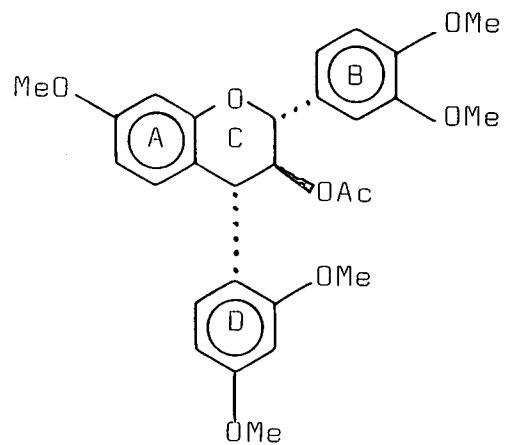
32c



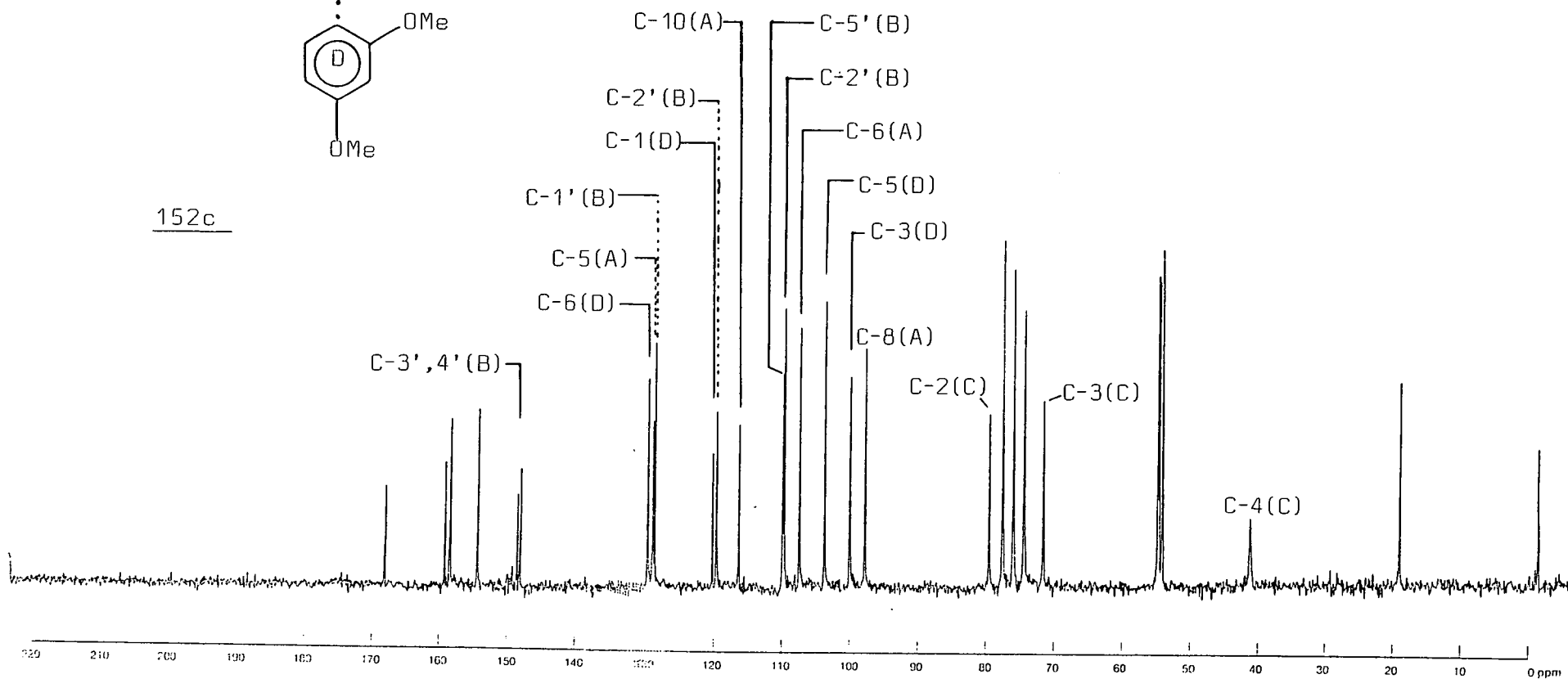


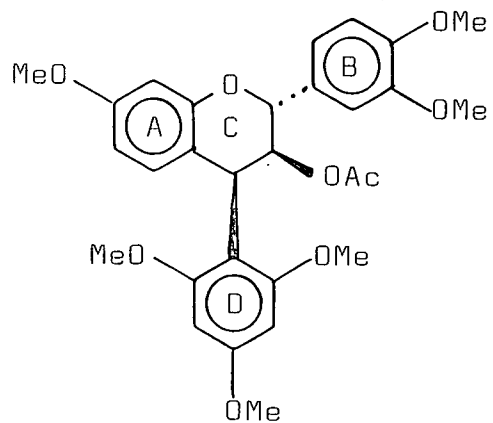
151c



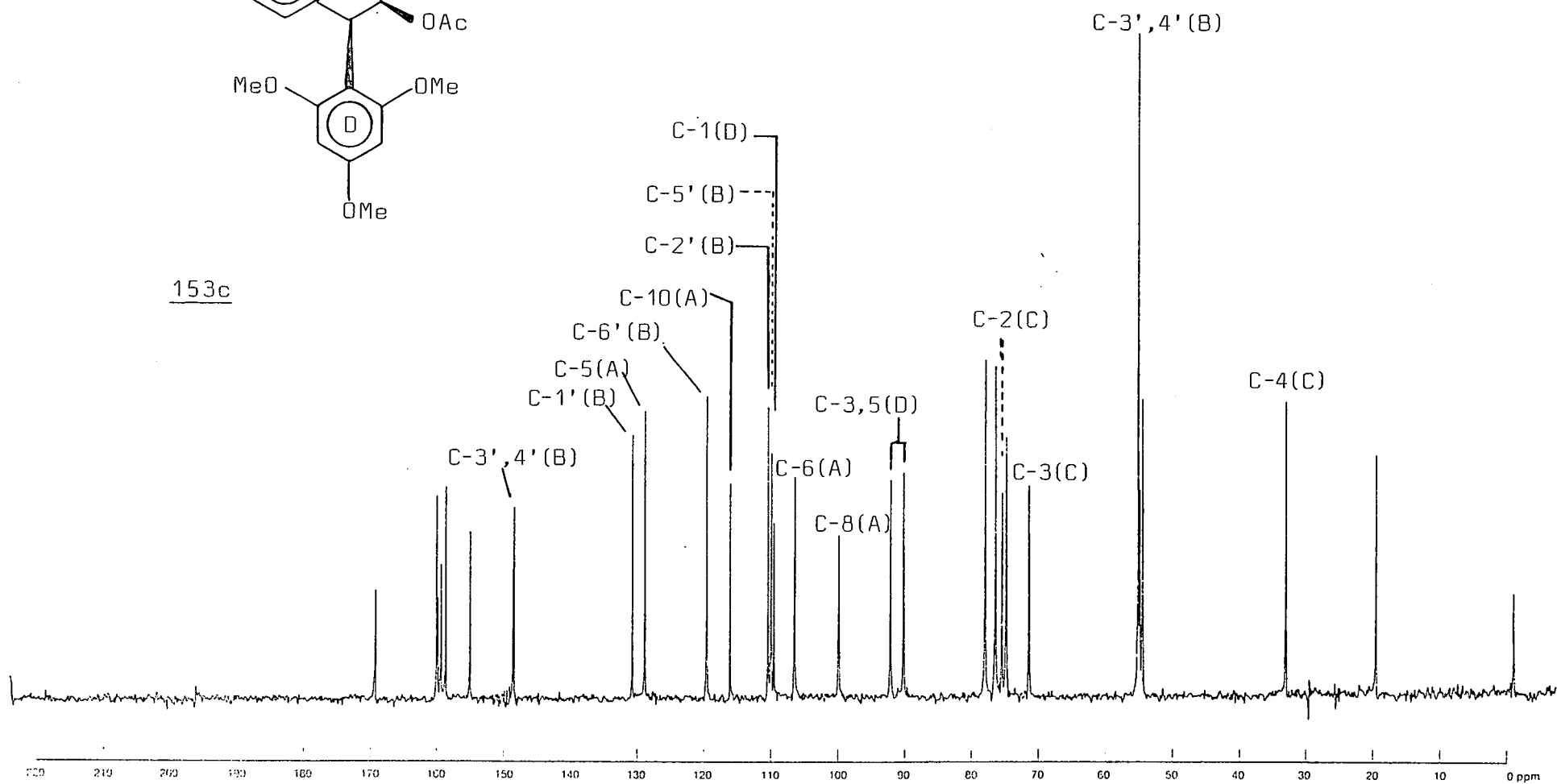


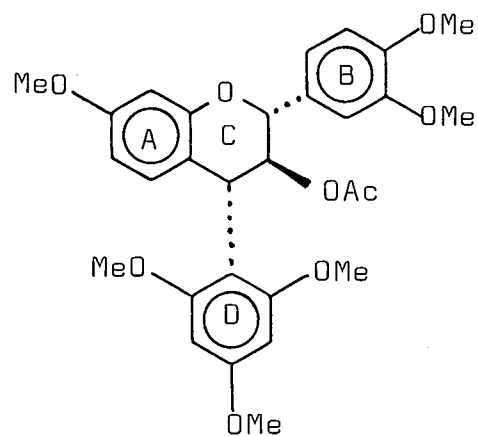
152c



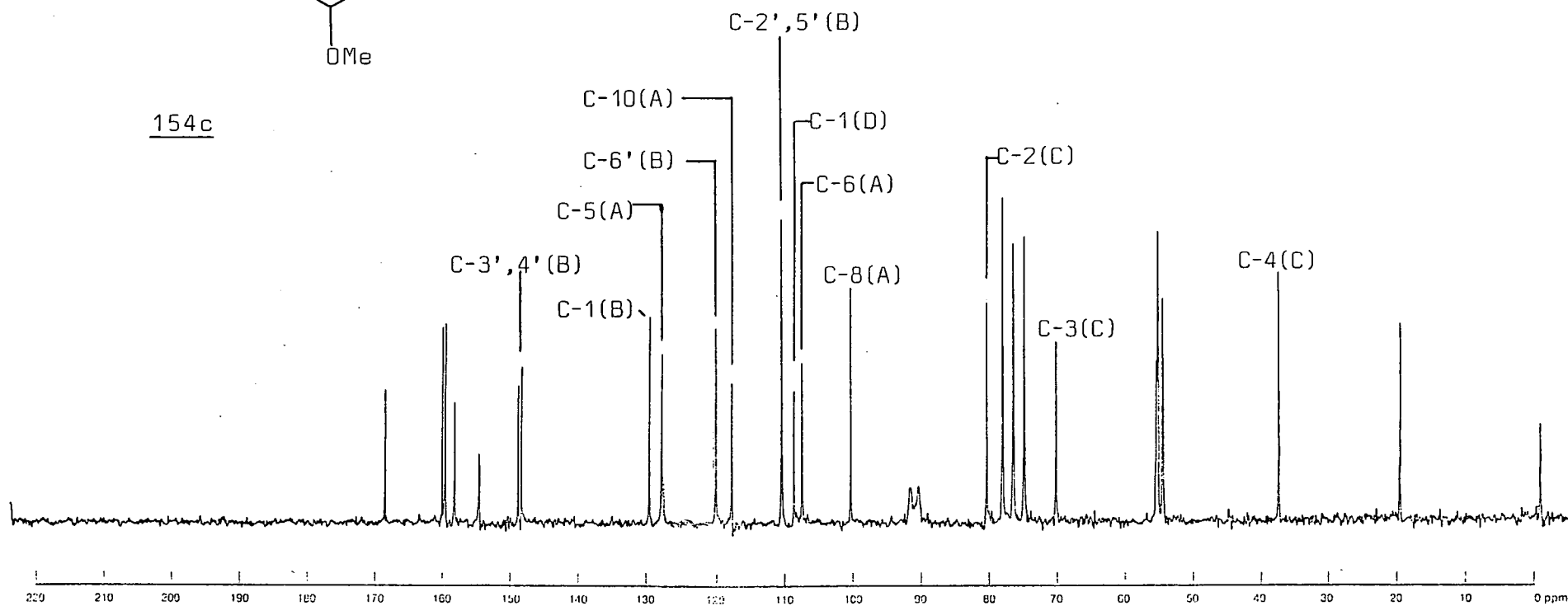


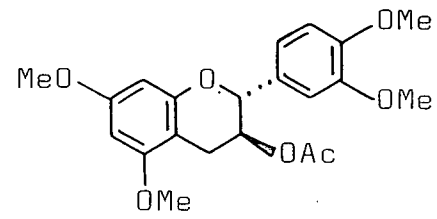
153c



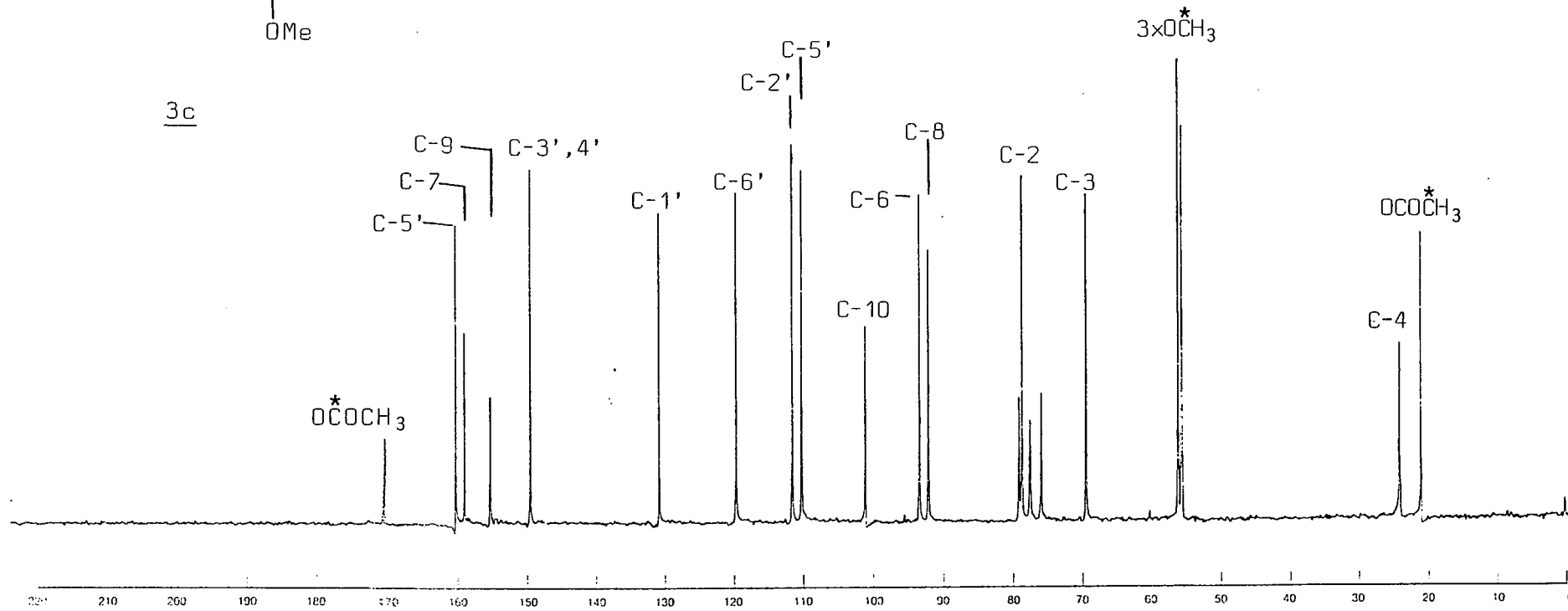


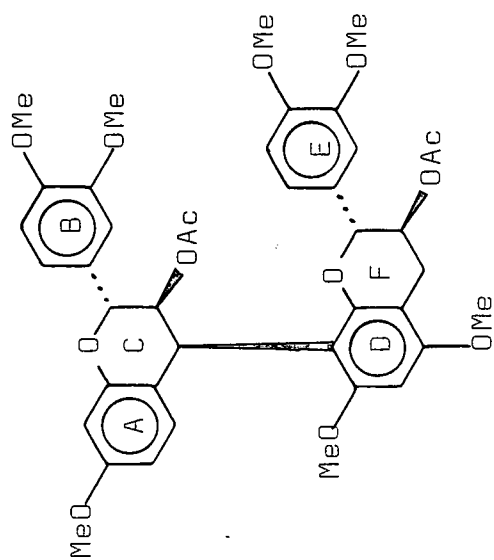
154c



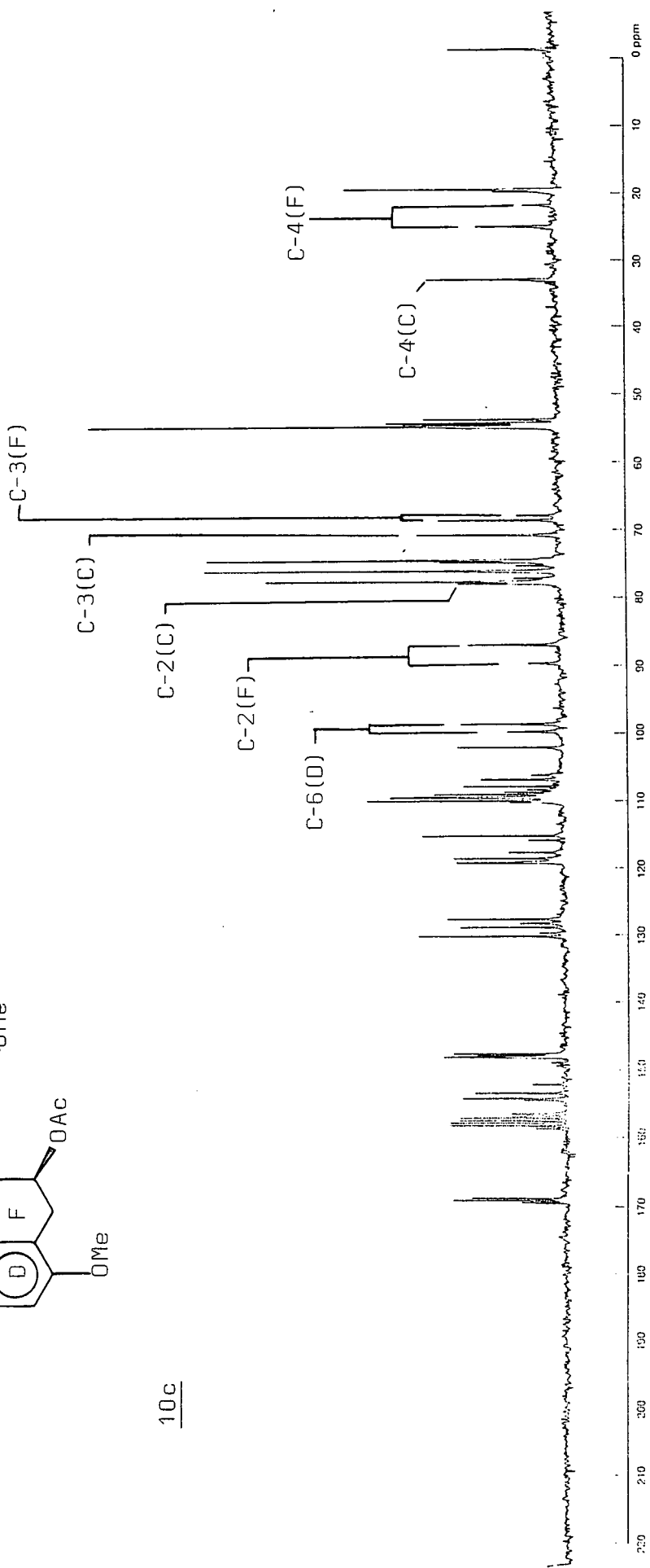


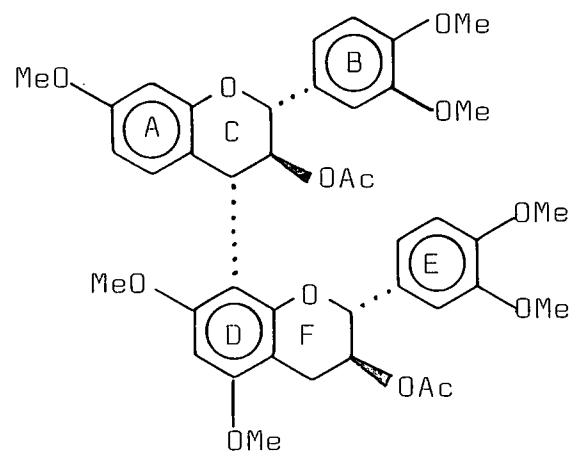
3c



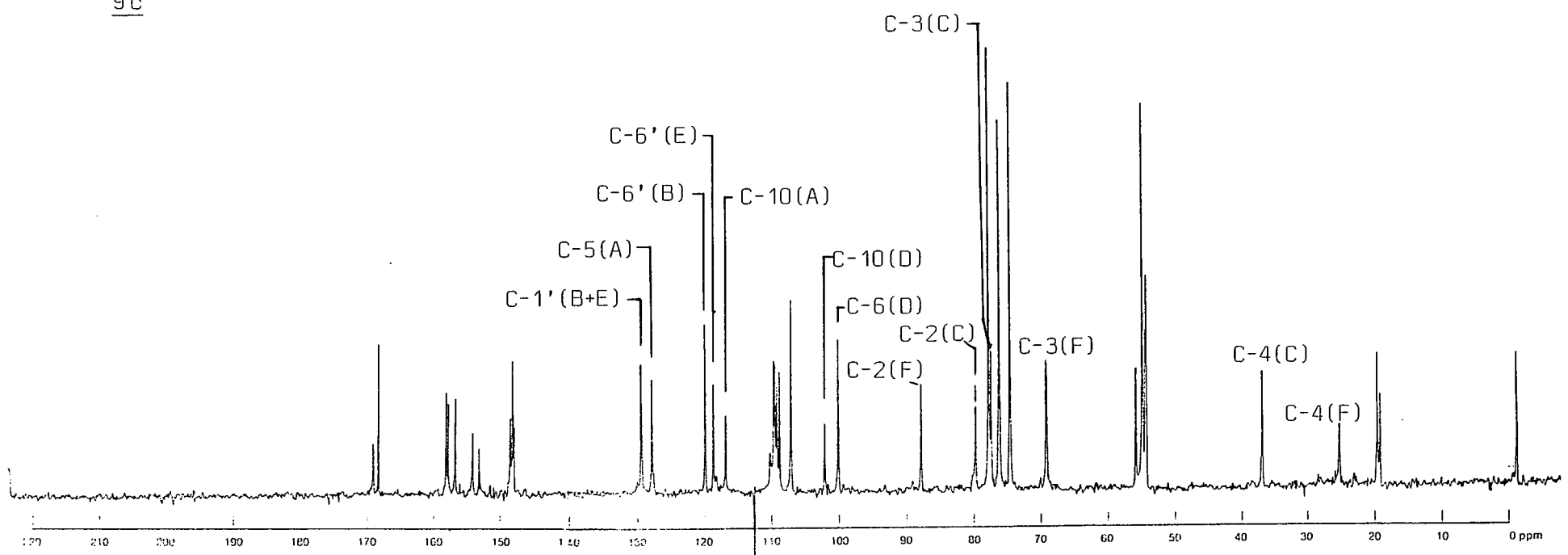


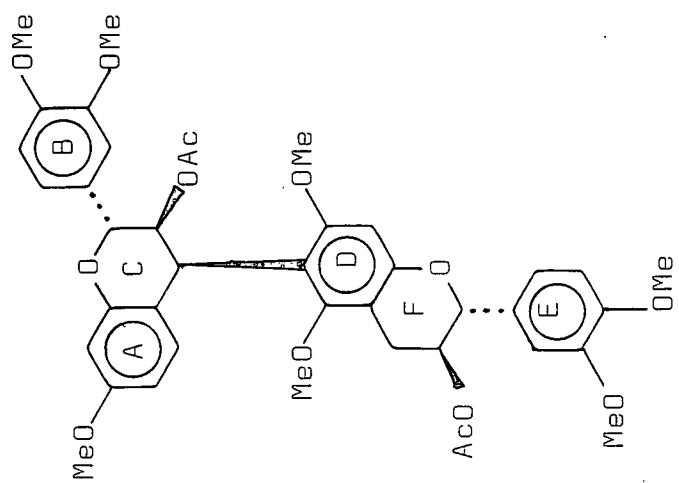
10c



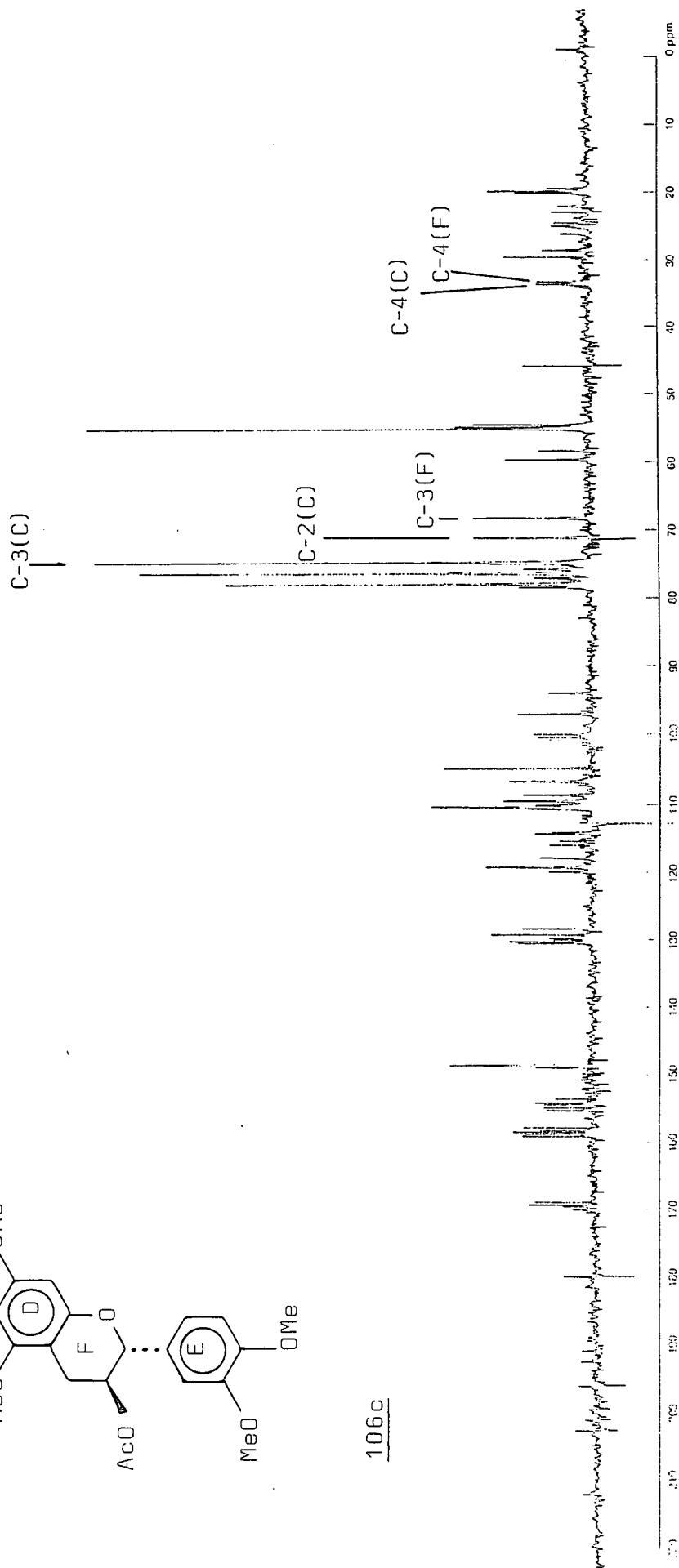


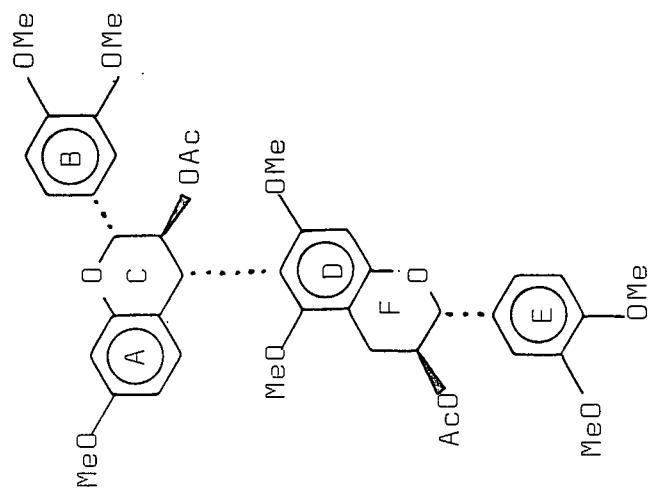
9c



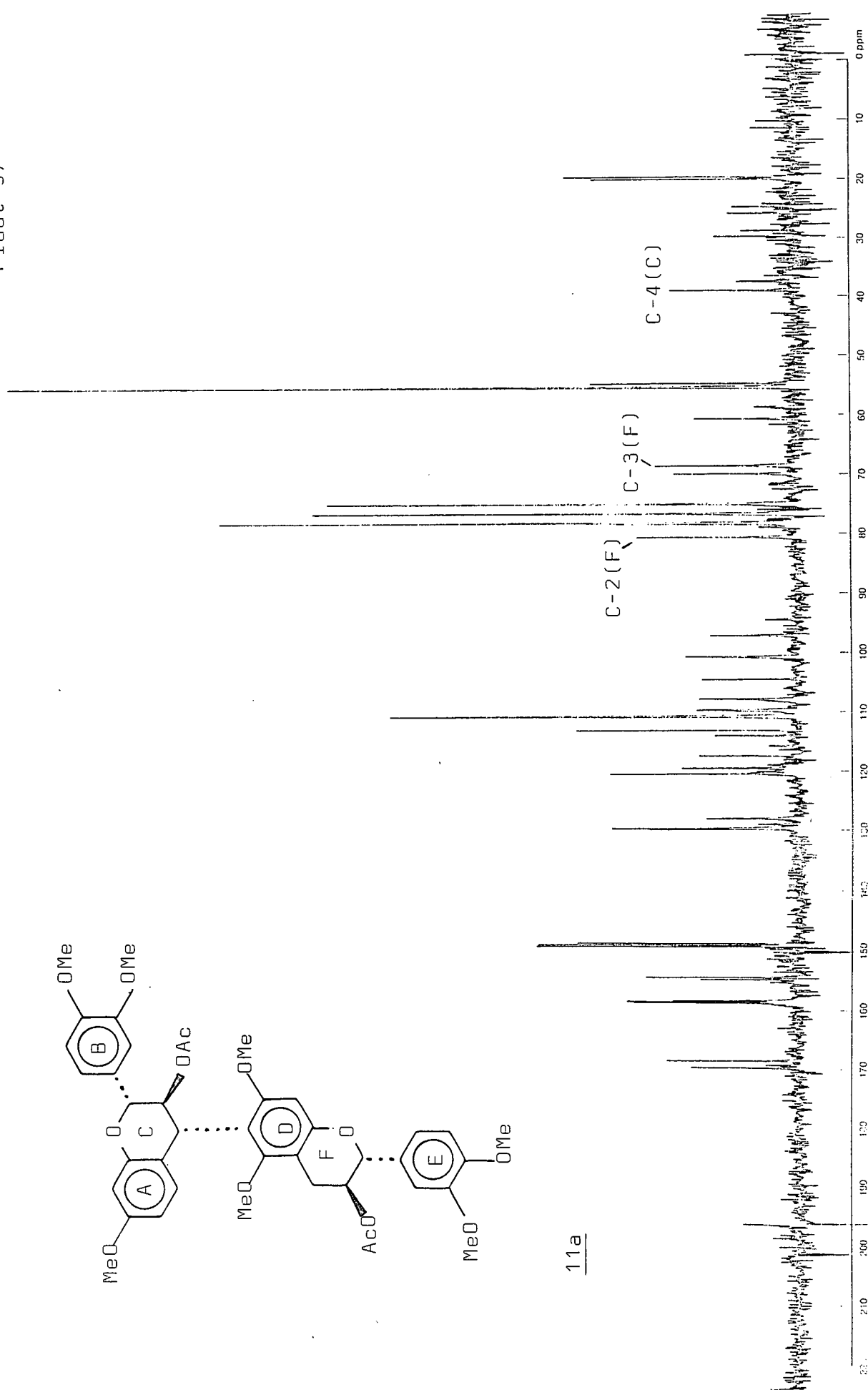


106c

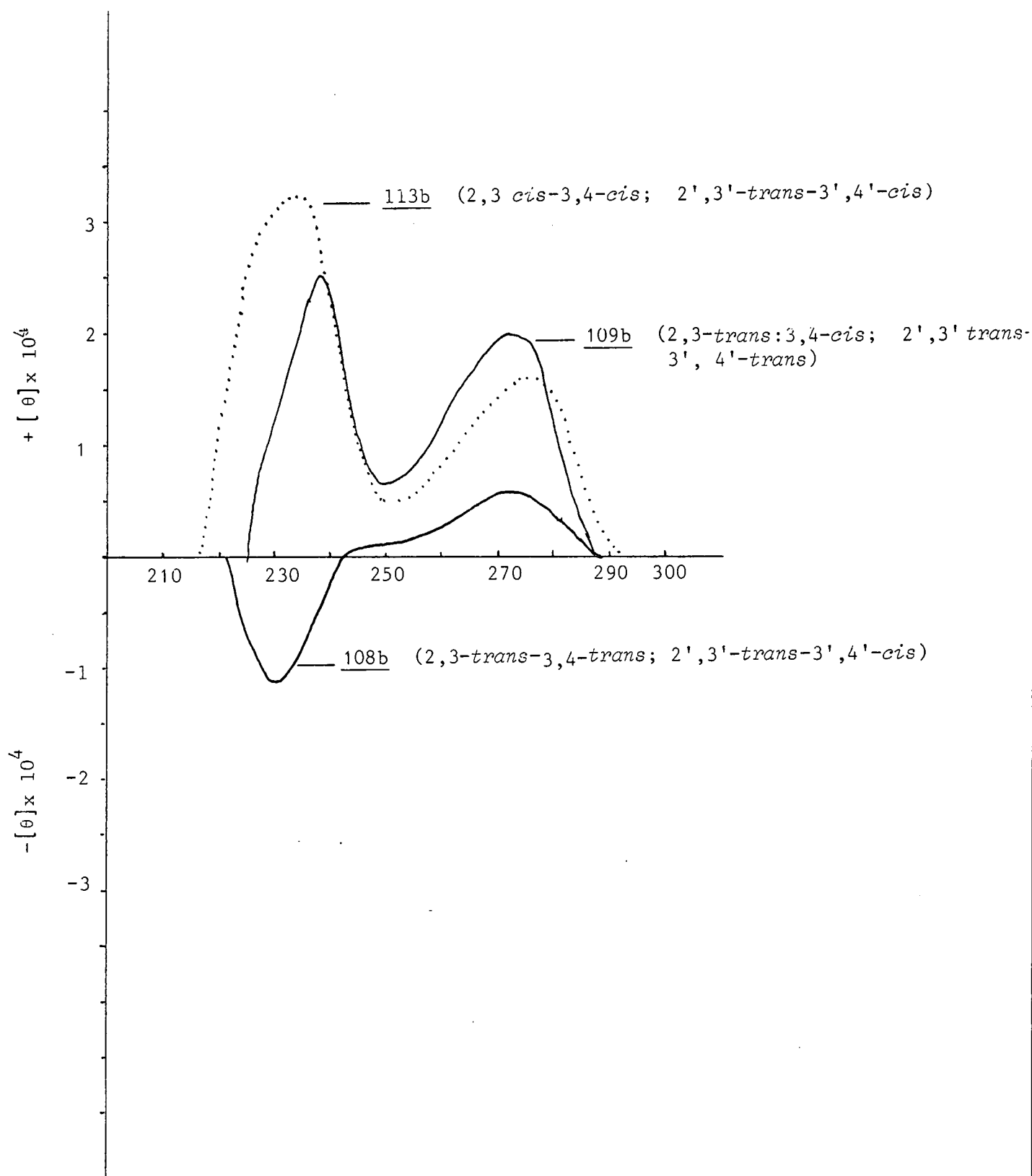




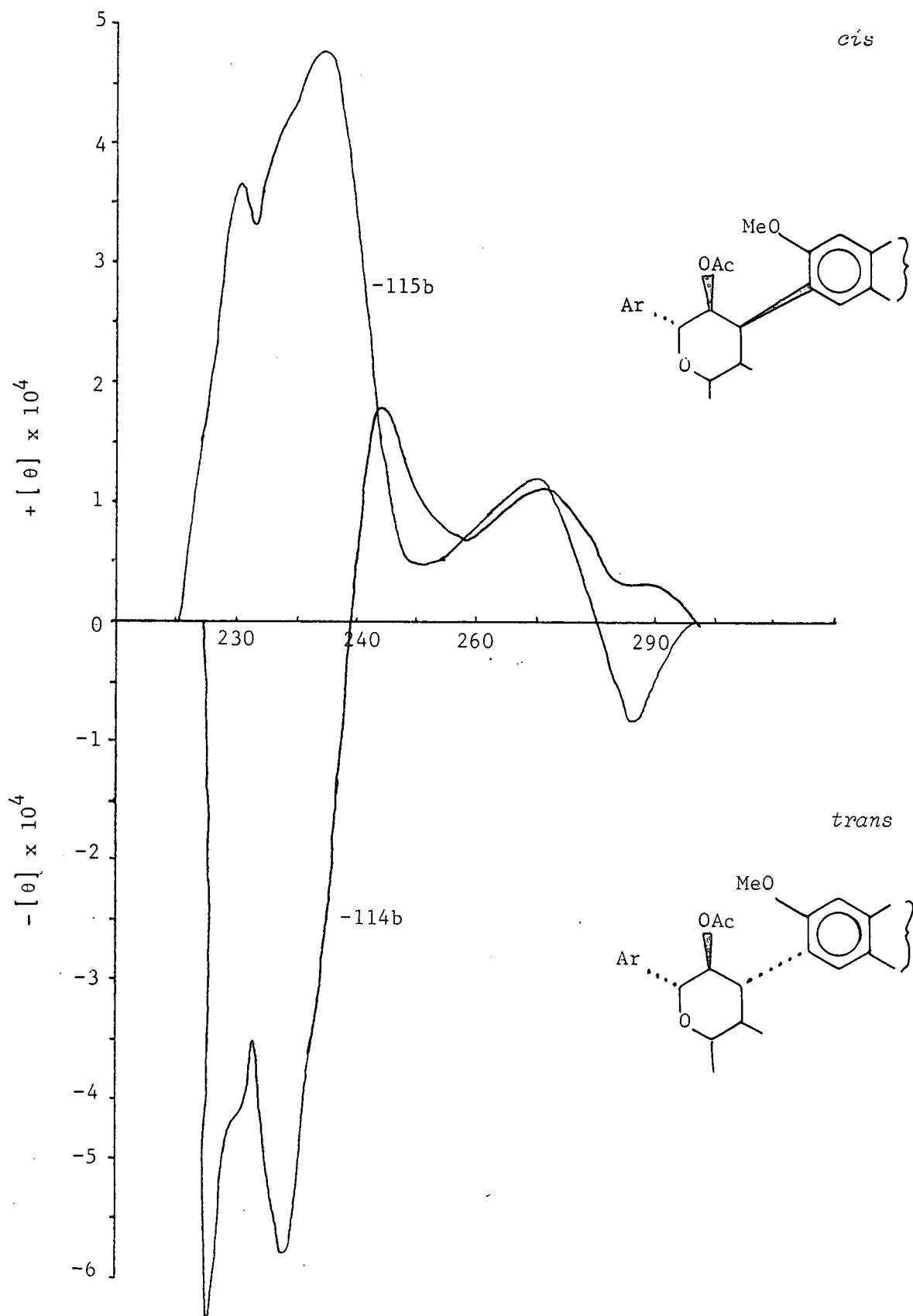
11a



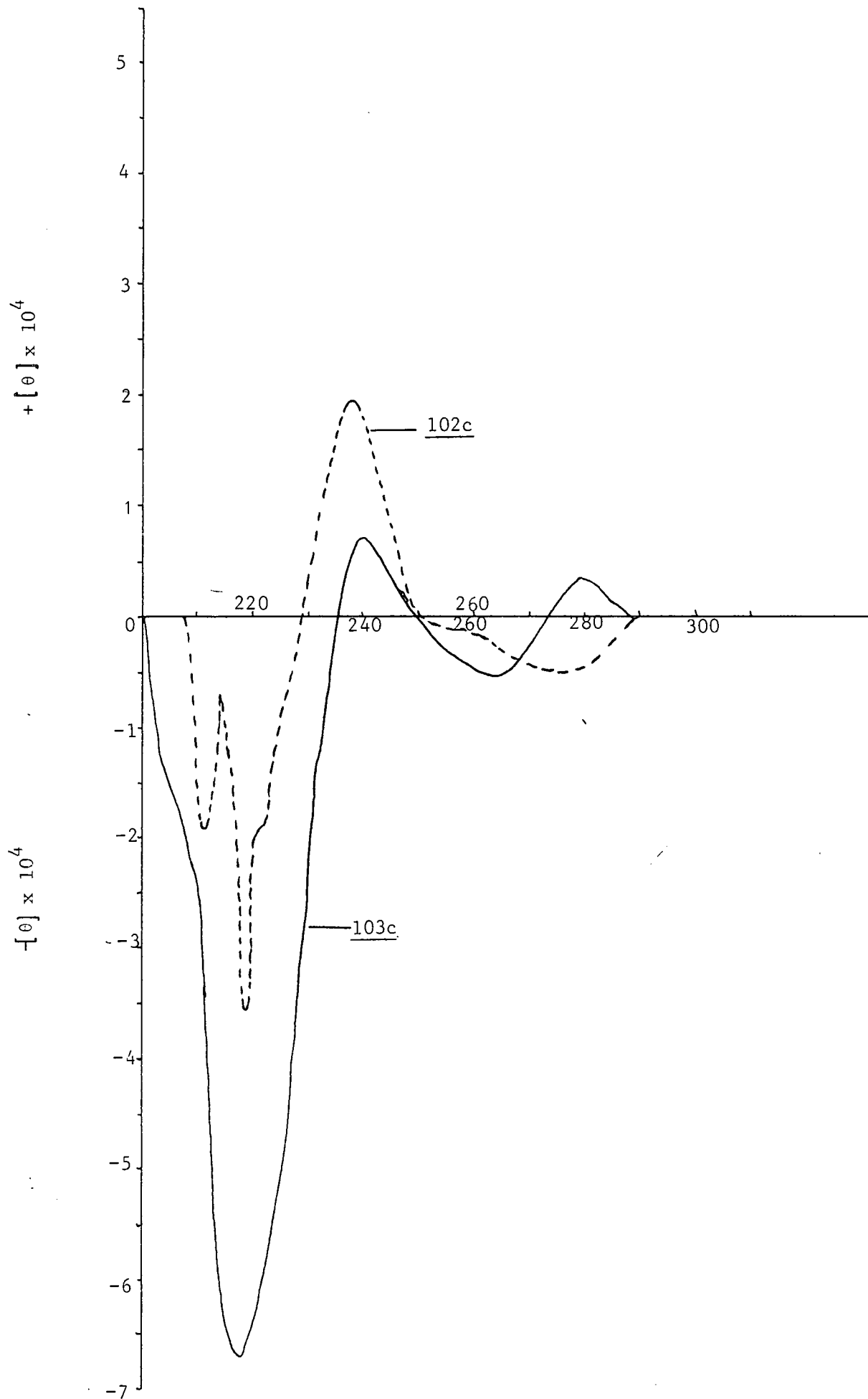
Plaat 58: SD (CH₃CN) spektra van die dioksaanbiflavanoïede



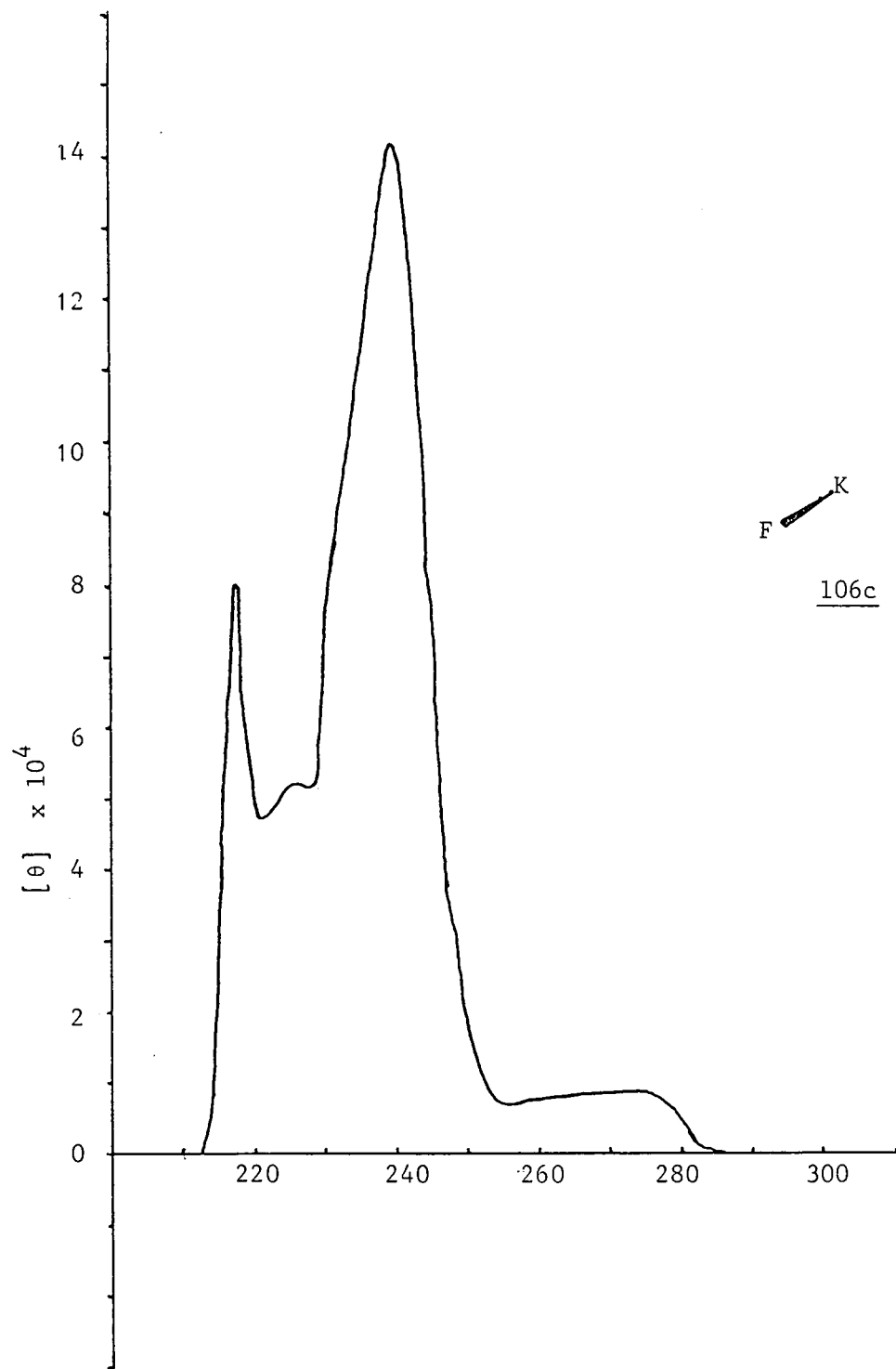
Plaat 59: SD-spektra van 6 Flavanielderivate van dioksaan



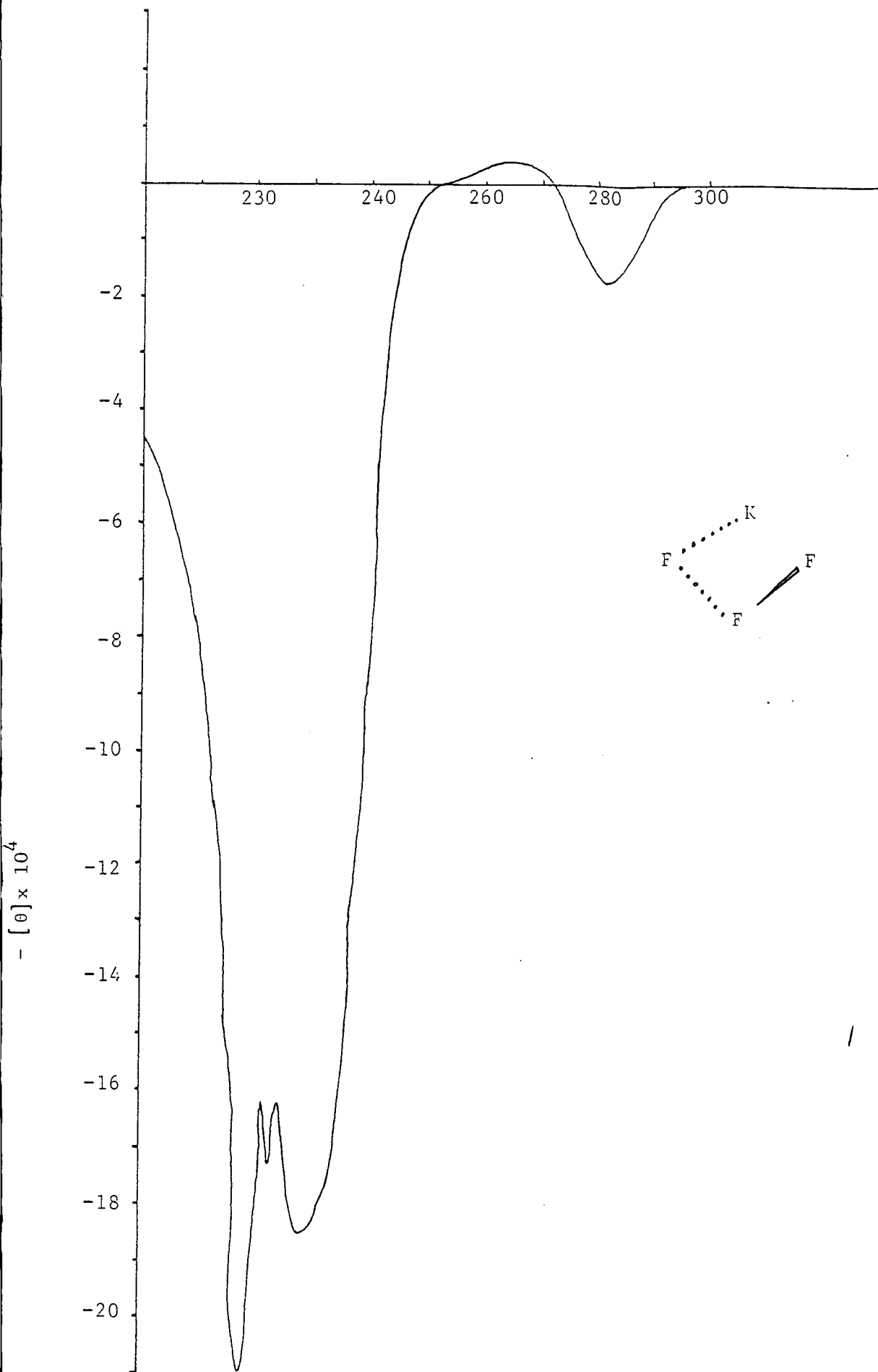
Plaat 60: SD-spektra van die dihidropirano-dihydrochromene



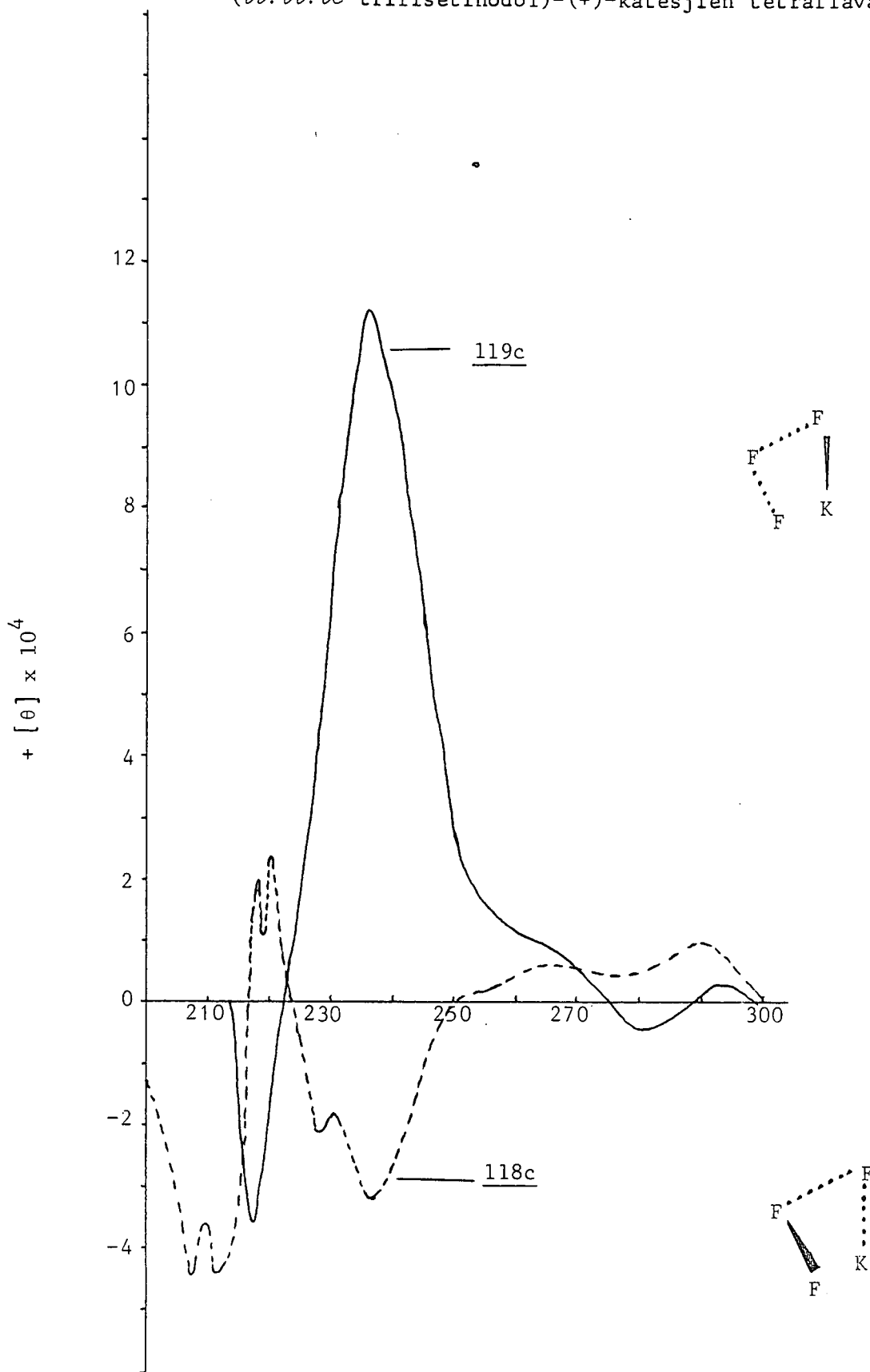
Plaat 61: SD-spektra van [4,6]-3,4-*cis*-fisetinidol- β -katesjienbiflavanoïed



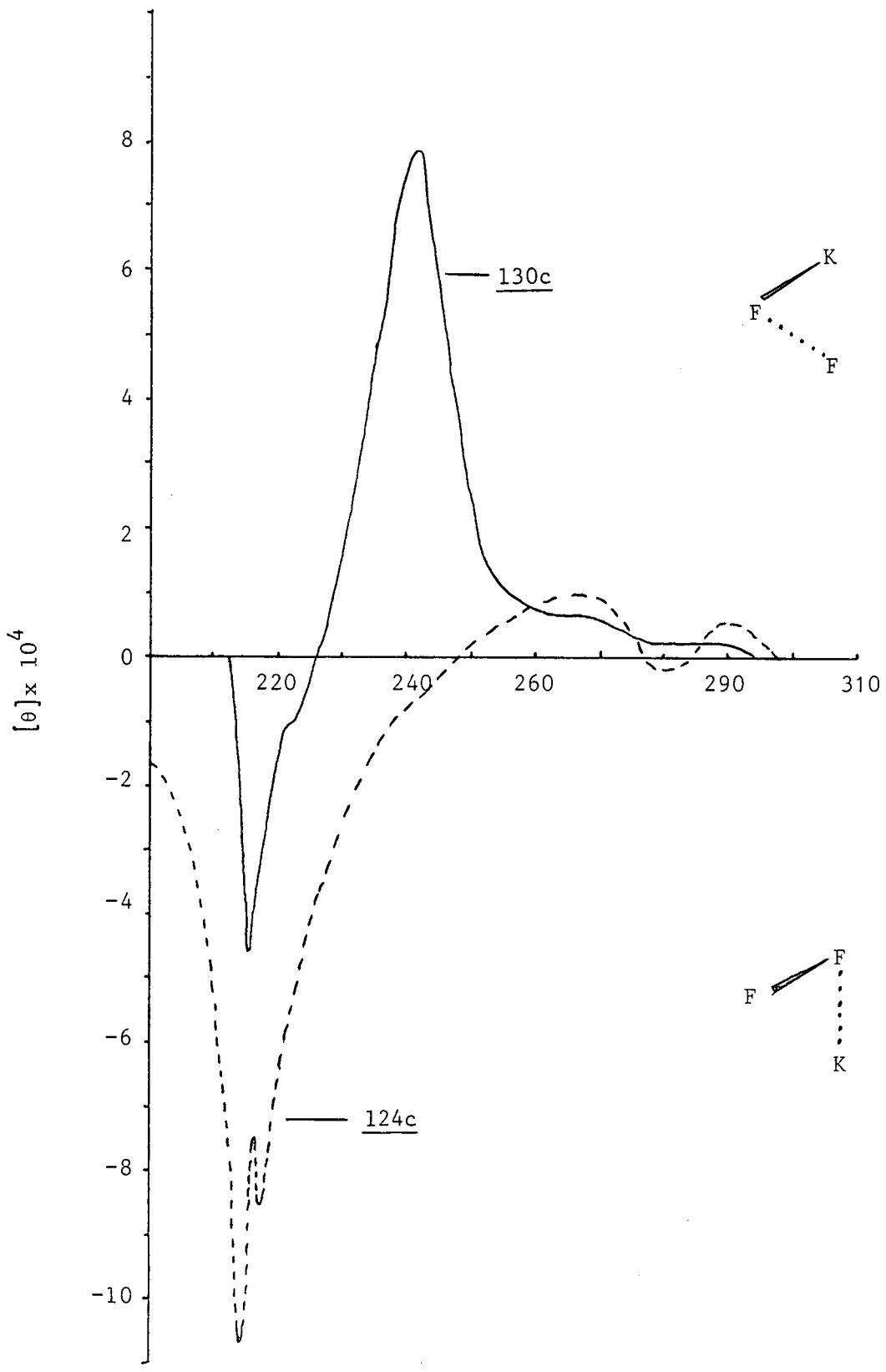
Plaat 62: SD-spektrum van die [4,6] -(tc:tt:tt) linêre tetraflavanoïed (117c)



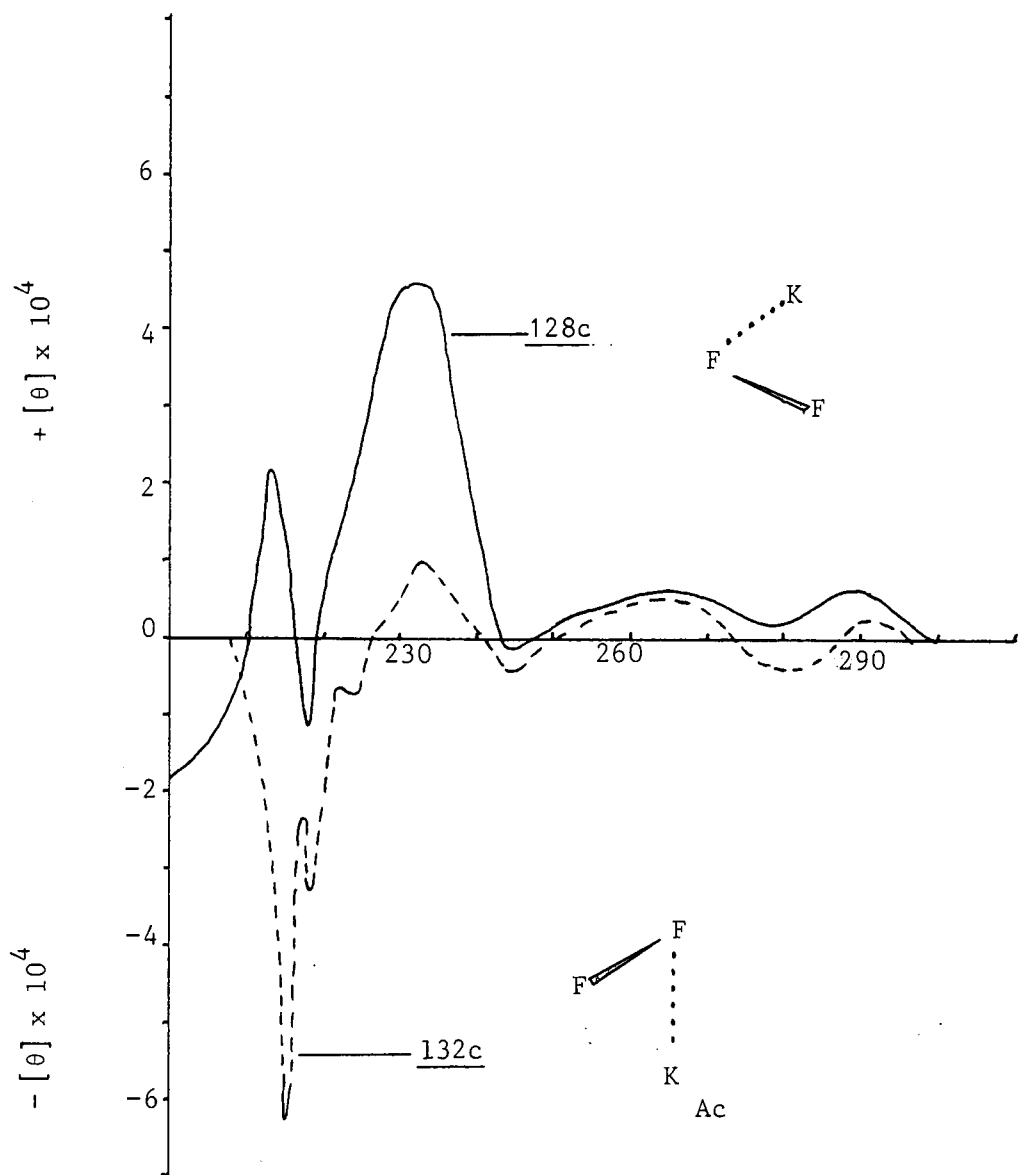
Plaat 63: SD-spektra van [4,8]-(*tc*, *tt*, *tc*-trifisetinodol) en [4,8]-
(*tt*:*tt*:*tc*-trifisetinodol)-(+)-katesjien tetraflavanoïede 118c en 119c



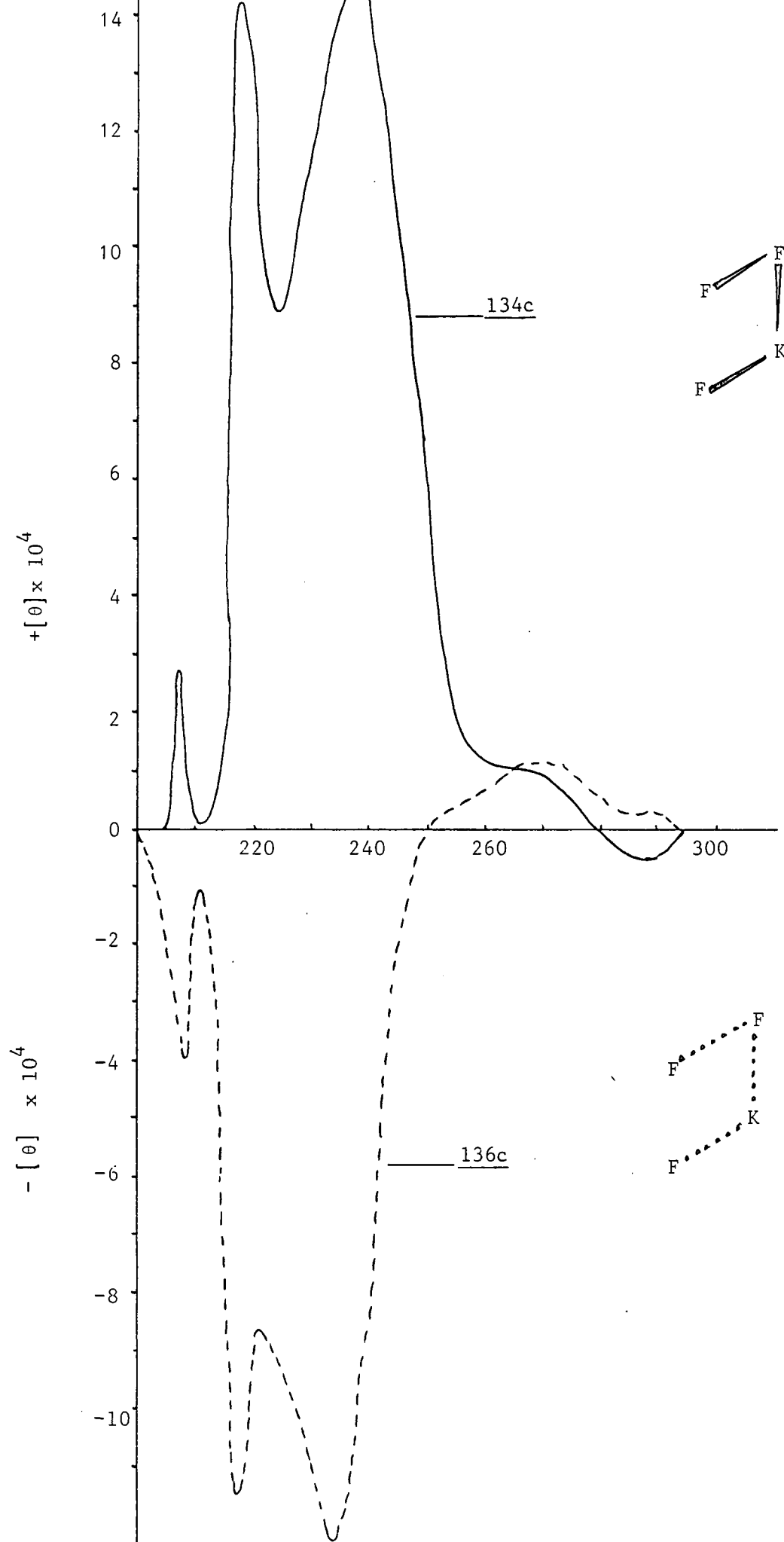
Plaat 64: SD-spektra van die [4,6]-(*tt:tc*-bifisetinidol) (130c) en [4,8]-(*tc:tt*-bifisetinidol) (124c)-(+)-katesjien linêere triflavanoïede



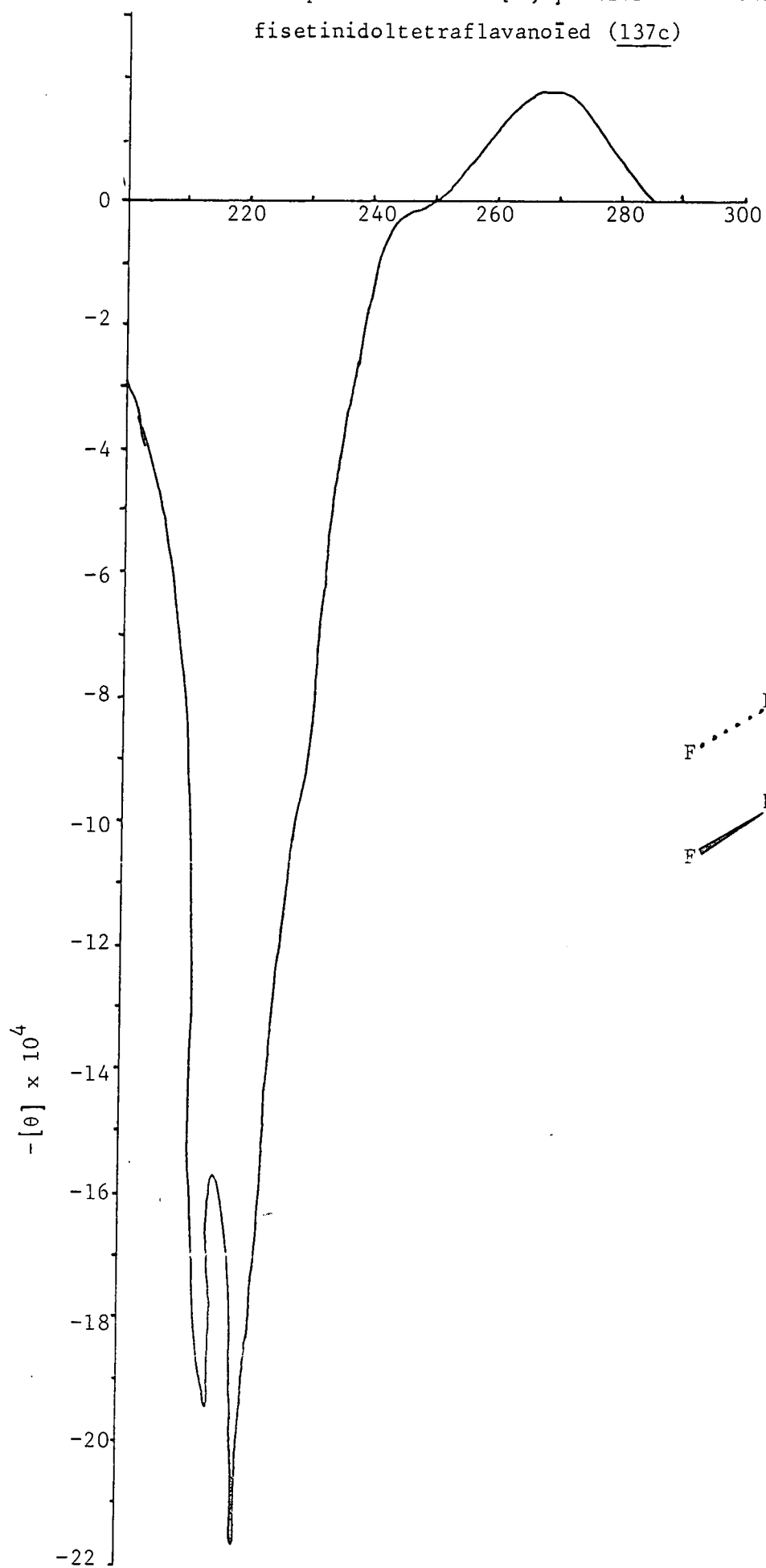
Plaat 65: SD-spektra van die [4,6]-(*tc:tt*-bifisetinidol) (128c) en [4,8]-(*tc:tt* bifisetinidol) (132c)-(*)-katesjien linêere triflavanoïede



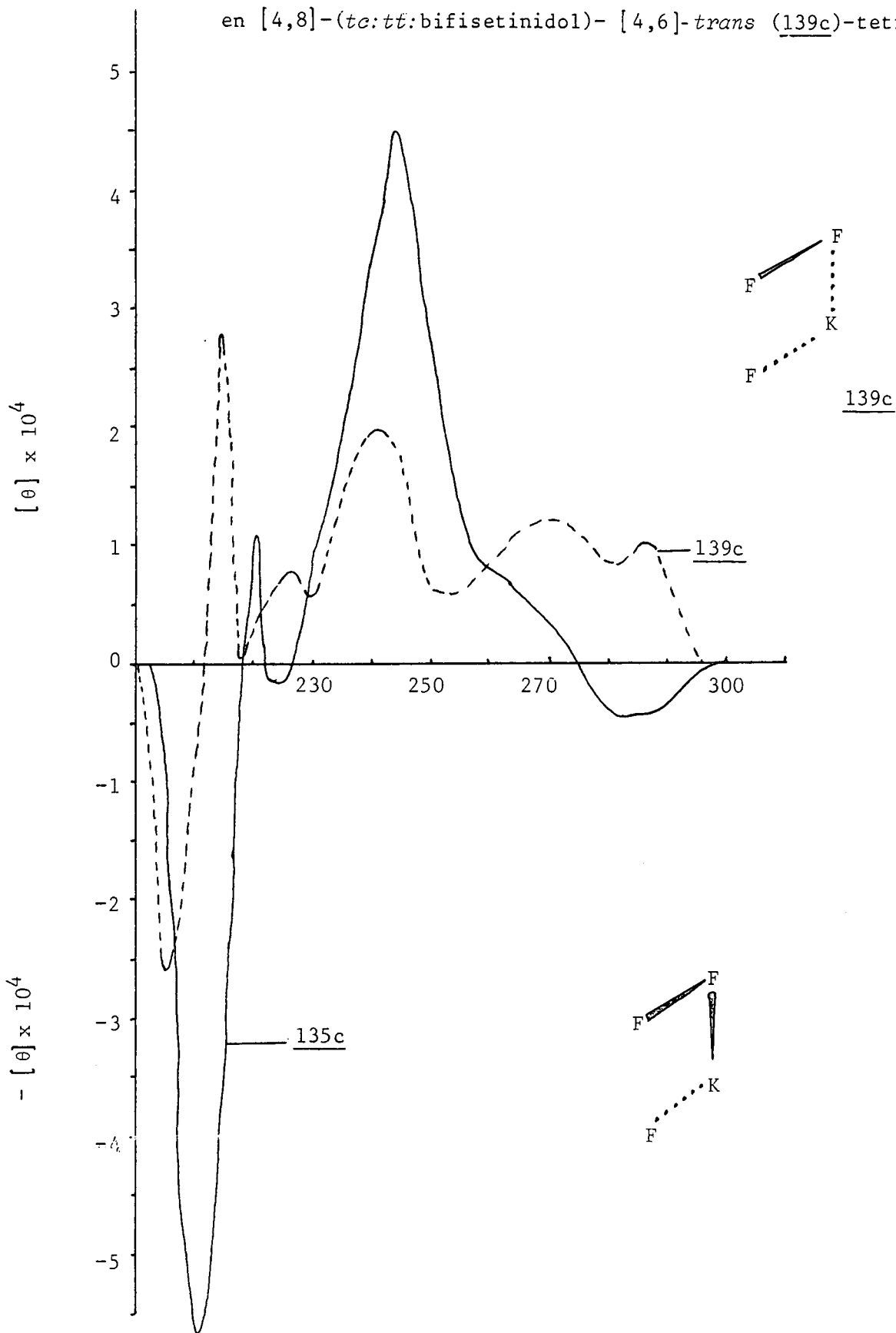
Plaat 66: SD-spektra van die alles *trans* (136c) en alles *cis* (134c)
[4,8]-(bifisetinidol) tetraflavanoïede



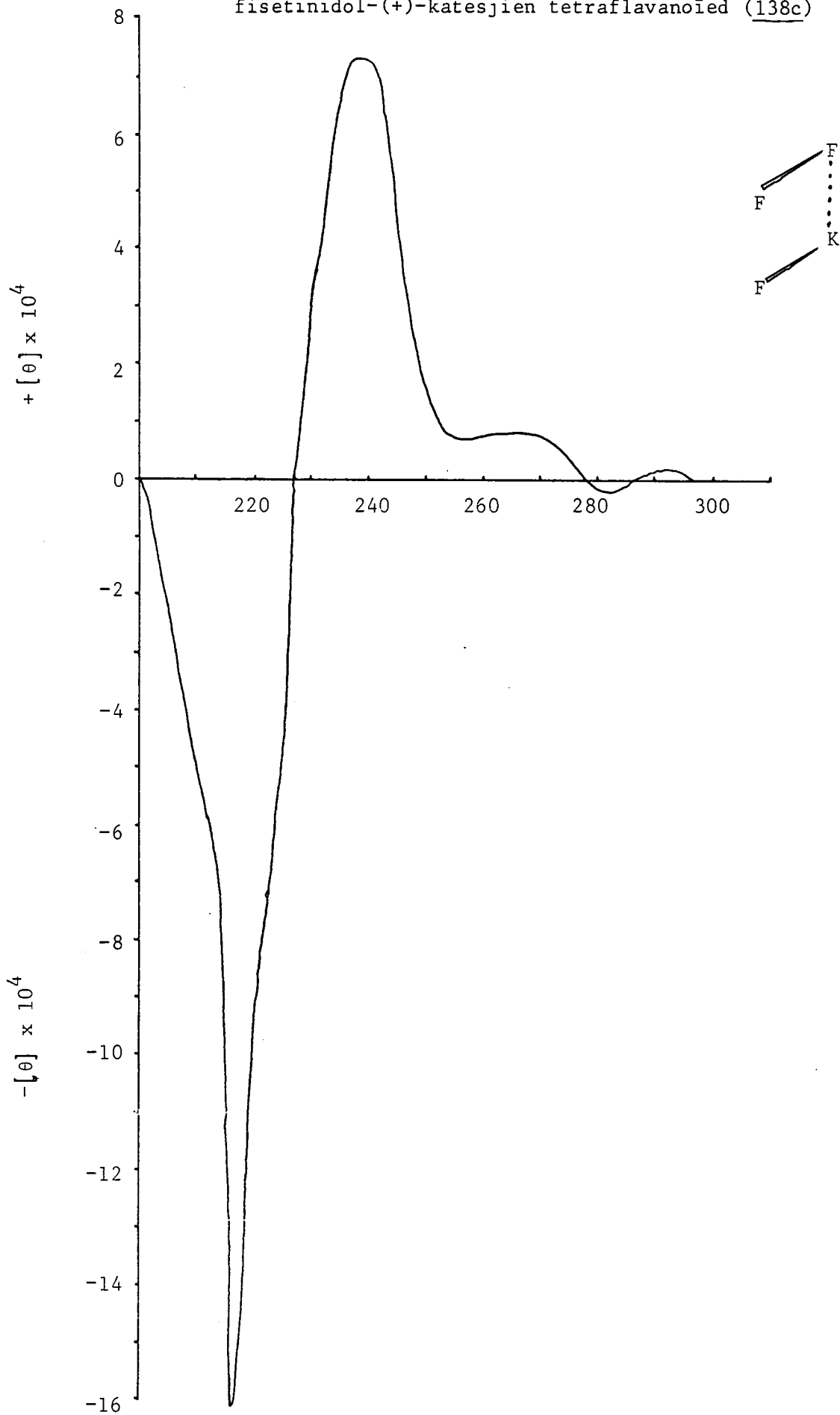
Plaat 67: SD-spektra van die [4,8]-alles *trans* bifisetinidol-[4,6]-*cis*(-)-fisetinidoltetraflavanoïed (137c)



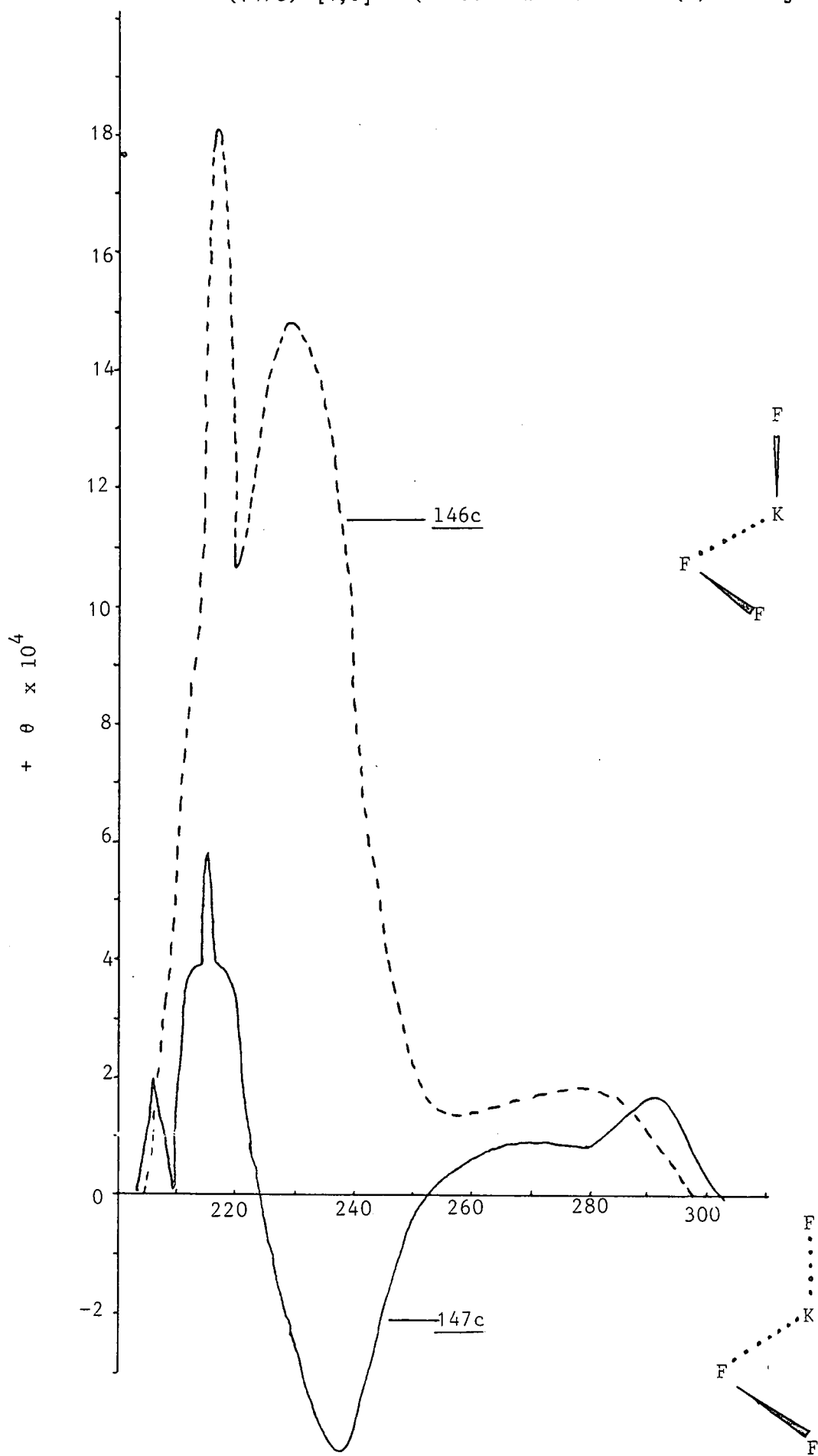
Plaat 68: SD-spektra van die [4,8]-alles *cis*-bifisetinidol-[4,6]-*trans* (135c) en [4,8]-(*tc:tt*:bifisetinidol)-[4,6]-*trans* (139c)-tetraflavanoïede



Plaat 69: SD-spektra van die [4,8]-(*tt:tc*-bifisetinidol)-[4,6]-*trans-cis*-(-)-fisetinidol-(+)-katesjien tetraflavanoïed (138c)



Plaat 70: SD-spektra van die [4,8]-*tc* (146c) en [4,8]-*tt*-fisetinedol (147c)-[4,6]-(*tc:tt*-bifisetinidol-(+)-katesjien) tetraflavanoïede



BIBLIOGRAFIE

1. T.A. Geissman en N.N. Yoshimura, *Tetrahedron Letters*, 2669 (1966)
2. L.L. Creasy en T. Swain, *Nature*, 208, 151 (1965)
3. D.G. Roux en S.E. Drewes, *Biochem J*, 90, 343 (1964)
4. D.G. Roux en S.E. Drewes, *ibid*, 92, 555 (1964)
5. D.G. Roux en S.E. Drewes, *ibid*, 94, 982 (1965)
6. D.G. Roux en S.E. Drewes, *ibid*, 98, 493 (1966)
7. G. Cardillo, L. Merlini, G. Nasini en P. Salvadori, *J. Chem. Soc (C)*, 3967 (1971)
8. R.W. Hemmingway en L.Y. Foo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1035 (1983)
9. K. Weinges, W. Buhr, W. Ebert en H.D. Marx, *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe*, 27, 158 (1969)
10. E. Haslam, *J. Chem. Soc. (C)*, 1824 (1969)
11. M.I. Baig, J.W. Clark-Lewis en M.J. Thompson, *Austral. J. Chem.*, 22, 2645 (1969)
12. M.J. Betts, B.R. Brown en M.R. Shaw, *J. Chem. Soc. (C)*, 1178 (1969)

13. K. Weinges, K. Goritz en F. Nader, *Annalen*, 715, 164 (1968)
14. K. Weinges, W. Kaltenhauser, H.D. Marx, E. Nader, J. Perner en D. Seiter, *ibid*, 711, 184 (1968)
15. W. Mayer, L. Goll, E.V. Arndt en A. Mannschreck, *Tetrahedron Lett.*, 429 (1966)
16. R.S. Thompson, D. Jacques, E. Haslam en R.J.N. Tanner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1387 (1972)
17. J.J. Botha, P.M. Viviers, D.A. Young, I.C. du Preez, D. Ferreira, D.G. Roux en W.E. Hull, *ibid*, 527 (1982)
18. A.L. Botes, M.Sc.-verhandeling, UOVS, 1984
19. King en Bottomley, *Chem. and Ind.*, 1368 (1953); *J. Chem. Soc.*, 1399 (1954)
20. Hathway, *Biochem J.*, 70, 34 (1958)
21. Keppler, *Chem. and Ind.*, 380 (1956)
22. D.G. Roux, *ibid*, 161 (1958)
23. S.E. Drewes, D.G. Roux, S.H. Eggers en J. Feeney, *J. Chem. Soc. (C)*, 1217 (1967)
24. P.M. Viviers, D.A. Young, J.J. Botha, D. Ferreira, D.G. Roux en W.E. Hull, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 535 (1982)

25. J.J. Botha, D. Ferreira en D.G. Roux, *ibid*,
1235 (1981)
26. J.J. Botha, D.A. Young, D. Ferreira en D.G. Roux,
ibid, 1213 (1981)
27. L.J. Porter en L.Y. Foo, *Phytochemistry*, 2947
(1982)
28. D.A. Young, M.Sc.-verhandeling, UOVS, (1981)
29. A.J. Birch, '*Chemical Plant Taxonomy*' ed.
T. Swain, Academic Press, London & New York,
p.148 (1963)
30. J.W. Clark-Lewis en D.C. Skingle, *Austral. J.*
Chem, 20, 2169 (1967)
31. D.G. Roux en D. Ferreira, *Phytochemistry*, 13,
2039 (1974)
32. G. Cardillo, L. Merlini, G. Nasini en P. Salvadori,
J. Chem. Soc (C), 3967 (1971)
33. F.M. Dean, '*Naturally Occuring Oxygen Ring Com=
pounds*', Butterworths, London, pp.412 en 491
(1963)
34. J.A. Steenkamp, D. Ferreira, D.G. Roux en W.E.
Hull, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 23 (1983)

35. J. Lars, G. Nilsson, H. Selander, H. Sievertsson, I. Skanberg en K-G. Svensson - *Acta Chem. Scand.*, 25, 94 (1971)
36. J.H. Behan, F.M. Dean en R.A. Johnstone, *Tetrahedron*, 32, 167 (1976)
37. H. Gheysens, 'Conformatiebepaling, Adsorptiegedrag en Zuurgekatalyseerde Polymerisaties van Monomere Catechinen: Een Semi-Quantummechanische studie'. Voordrag vir die graad Ingenieur voor de Scheikunde en de Landbouwindustrieën - Katholieke Universiteit Leuven (1982)
38. R.J. Elliot, V. Sackwild en W.G. Richards, *J. Molecular Structure*, 86, 301 (1982)
39. K. Fukui, 'Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions', Wiley, New York (1971)
40. A.C. Fletcher, L.J. Porter, E. Haslam en R.K. Gupta, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1628 (1977)
41. J.B. Stothers, 'Carbon-13 NMR Spectroscopy', Academic Press, London and New York 1972
42. J.D. Roberts, F.J. Weigert, J. Kroschowitz en H.J. Reich, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1338 (1970)
43. E.L. Eliel, W.F. Baily *et al. ibid.* 97, 322 (1975)

44. L.J. Porter, R.H. Newman, L.Y. Foo, H. Wong en R.W. Hemmingway, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1217 (1982)
45. G.W. McGraw en R.W. Hemmingway, *ibid*, 973 (1982)
46. E. Haslam, *Phytochemistry*, 16, 1625 (1977)
47. L.Y. Foo en L.J. Porter, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1535 (1983)
48. S. Sternhell, "Dynamic Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy" ed. L.M. Jackman en F.A. Cotton, Academic Press 1973 p.163
49. R.K. Gupta en E. Haslam, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 893 (1978)
50. G. Nonaka, F. Hsu en I. Nishioka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 781 (1979)
51. D. Jacques, E. Haslam, G.R. Bedford en D. Greatbanks, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 2263 (1974)
52. G. Nonaka, S. Morimoto en I. Nishioka, *ibid*, 2139 (1983)
53. H.K.L. Hundt en D.G. Roux, *ibid*, 1227 (1981)
54. F.R. van Heerden, E.V. Brandt, D. Ferreira en D.G. Roux, *ibid*, 2483 (1981)

55. A.P.N. Burger, E.V. Brandt en D.G. Roux, *Phytochemistry* (1983) - in pers
56. S.E. Drewes en A.H. Ilsley, *J. Chem. Soc. (C)*, 897 (1969)
57. M. Karplus, *J. Americ. Chem. Soc.*, 85, 2870 (1963); *J. Chem. Phys.* 30, 11 (1959)
58. J.W. Clark-Lewis, *Austral. J. Chem.*, 21, 2059 (1968); J.W. Clark-Lewis en L.R. Williams, *ibid.*, 20, 2151 (1967)
59. O. Bateman en B.R. Brown, *Chem. Commun.* 409 (1971)
60. F.J. Sowa, G.F. Hennion en J.A. Nieuwland, *J. Amer. Chem. Soc.*, 57, 709 (1935)
61. D. Ferreira, Ph.D.-thesis, UOVS (1973)
62. K. Freudenberg, *'Die Chemie Der Natürlichen Gerbstoffe'*, Berlin, Springer-Verlag (1970).
K. Freudenberg en K. Weinges, *Fortschritte Der Chemie Organischer Naturstoffe*, 16 (1958)
63. W. Mayer, F. Merger, *Chem. and Ind.* 485 (1959)
64. W. Mayer, F. Merger, G. Frank, R. Heyns, H.F. Grützmacher, *Naturwissenschaften*, 50, 152 (1963)

65. K. Freudenberg en K. Weinges, *Chem. and Ind.*
486 (1959)
66. J.J. Botha, M.Sc.-verhandeling, UOVS, (1976)
67. J.J. Botha, Ph.D.-thesis, UOVS (1978)
68. J.H. van der Westhuizen, Ph.D.-thesis, UOVS (1979)
69. D. Ferreira, H.K.L. Hundt en D.G. Roux, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1257 (1971)
70. D.G. Roux en H.M. Saayman, *Biochem. J.* 96, 36
(1965)
71. A.I. Vogel, *Textbook of Practical Organic Chemistry*, 4th edition, Longman's, London, p.292
(1978)
72. F.R. van Heerden, Ph.D.-thesis, UOVS (1980)
73. S.E. Drewes en D.G. Roux, *J. Chem. Soc. (C)*,
1407 (1967)
74. J.W. Clark-Lewis en G.F. Katekar, *J. Chem. Soc.*
4502 (1962)
75. J.W. Clark-Lewis en D.G. Roux, *J. Chem. Soc.*
1402 (1959);
S.E. Drewes en D.G. Roux, *Chem. and Ind*, 532
(1963)
-

ERRATA BLADSY

B1.

2 Reël 5 op : sin moet as volg lees. As 'n biflavanoïed, byvoorbeeld 5, in asynsuur/etanol in teenwoordigheid van Tolueen- α -tiol gerefluks word,
.....

22 Tabel 2 : ^{13}C KMR chemiese verskuiwings van prosianidiene
B-1-4