

1994 026 111-01



UOVS - SASOL-BIBLIOTEEK



19940261110122000019

HIERDIE EKSEMPLAAR MAG ONDER
GEEN OMSTANDIGHED E UIT DIE
BIBLIOTEEK VERWYDER WORD NIE

**GEKONTROLEERDE BIOMIMETIESE SINTESE VAN
PIRANOCHROMENE VERWANT AAN TRIMERIESE
PROFISSETINIDIENE**

*Verhandeling voorgelê ter vervulling van die
vereistes van die graad*

MAGISTER SCIENTIAE

*in die Departement Chemie
van die*

*Universiteit van die Oranje-Vrystaat
Bloemfontein*

deur

Catharina Maria Saunders

Studieleier: Dr. J.P. Steynberg

Medestudieleier: Prof. D. Ferreira

Desember 1993

Universiteit van die
Oranje-Vrystaat
BLOEMFONTEIN
23 MAY 1994
UOVS SASOL BIBLIOTEK

T 547.7 SAL

Dankbetuiging

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

Dr. J.P. Steynberg en Prof. D. Ferreira, as studieleier en medestudieleier onderskeidelik, vir hul bekwame en waardevolle leiding, opbouwende kritiek en bereidwillige hulp tydens hierdie studie;

Dr. L. Fourie, Potchefstroom, vir die afname van massaspektra;

Mnr. Danie Smit vir sy besonder bekwame tikwerk;

Personeel en mede-nagraadse studente van die Departement Chemie vir hul ondersteuning, hulpvaardigheid en aangename gees van samewerking;

Mnre. Petrie Steynberg en Pieter van Heerden vir hul bekwame hulp met die rekenaar tydens voorbereiding van hierdie werk;

Mej. Elsophie Smit vir haar vriendskap;

My ouers vir hul ondersteuning en in besonder my man, Chris, aan wie hierdie werk opgedra word as blyk van waardering vir sy volgehoue aanmoediging, ondersteuning en liefde gedurende my hele studieloopbaan.

C.M.S.

Inhoudsopgawe

Samevatting	iv
-------------	----

LITERATUUROORSIG

1. Reaksies by die interflavanielbinding in proantosianidiene

1.1. Flavan-3-ole (nukleofiele) en flavan-3,4-diole (elektrofile) as monomeriese boustene in die suurgekataliseerde opbou van gekondenseerde tanniene.	1
1.2. Labiliteit van die interflavanielbinding onder suur- en basiese kondisies	14

2. Basisgekataliseerde transformasies van proantosianidiene

2.1. Inleiding	20
2.2. Basisgekataliseerde transformasies van katesjien	20
2.3. Die meganistiese verloop van C-2 epimerisasie by flavan-3-ole	23
2.4. Basisgekataliseerde reaksies van polimeriese prosianidiene met floroglusinol: Intramolekulêre herrangskikking	24
2.5. Flobatanniene <i>via</i> basisgekataliseerde omskakelings van oligoflavanoïede	27

BESPREKING

3. Trimeriese flobatanniene uit die kernhout van *Colophospermum mopane*

3.1. Inleiding	38
3.1.1. (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> :6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> :10 <i>R</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>R</i>)-2,3- <i>trans</i> -6,7- <i>trans</i> -7,8- <i>cis</i> -10,11- <i>trans</i> -11,12- <i>trans</i> -3,7,11-tri-asetoksi-8,12-bis(2,4-dimetoksifeniel)-2,6,10-tris(3,4-dimetoksifeniel)-3,4,7,8,11, 12-heksahidro-2 <i>H</i> , 6 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -dipirano[2,3- <i>f</i> :2',3'- <i>h</i>]chromeen (192)	39
3.1.2. (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> :6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-2,3- <i>cis</i> -6,7- <i>trans</i> -7,8- <i>cis</i> -3,7-diasetoksi-2,6-bis(3,4-dimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-10-[2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2,3- <i>trans</i> -3,4- <i>trans</i> -3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-9-metoksi-3,4,7,8-tetrahydro-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -pirano[2,3- <i>f</i>]chromeen (193)	40

- 3.1.3. (2R,3S:6S,7S,8R:10S,11S,12R)-2,3-*trans*-6,7-*cis*-7,8-*trans*-10,11-*cis*-11,12-*trans*-3,7,11-triaetoksi-8,12-bis(2,4-dimetoksifeniel)-2,6,10-tris(3,4-dimetoksifeniel)-3,4,7,8, 11,12-heksahidro-2*H*,6*H*, 10*H*dipirano[2,3-*f*:2',3'-*h*]chromeen (194) 41
- 3.1.4. (2R,3S:6R,7S,8R)-2,3-*trans*-6,7-*trans*-7,8-*trans*-3,7-diaetoksi-2,6-bis(3,4-dimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-10-[2R,3S,4R)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-9-metoksi-3,4,7,8-tetrahidro-2*H*,6*H*-pirano[2,3-*f*]chromeen (195) 42
- 3.1.5. (2R,3S:8R,9S,10S)-2,3-*trans*-8,9-*trans*-9,10-*cis*-3,9-diaetoksi-2,8-bis(3,4-dimetoksifeniel)-10-(2,4-dimetoksifeniel)-6-[(2R,3S,4R)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-5-metoksi-3,4,9,10-tetrahidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (196) 43
- 3.1.6. (2R,3S:6R,7S,8S)-2,3-*trans*-6,7-*trans*-7,8-*cis*-3,7-diaetoksi-2,6-bis(3,4-dimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-10-[(2R,3S,4R)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-9-metoksi-3,4,7,8-tetrahidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*f*]chromeen (197) 44
- 3.1.7. (2R,3S:6R,7S,8S:10S,11S,12R)-2,3-*trans*-6,7-*trans*-7,8-*cis*-10,11-*cis*-11,12-*trans*-3,7,11-triaetoksi-2,6,10-tris(3,4-dimetoksifeniel)-8,12-bis(2,4-dimetoksifeniel)-3,4,7,8,11, 12-heksahidro-2*H*,6*H*, 10*H*dipirano[2,3-*f*:2',3'-*h*]chromeen (198) 45

4. Gekontroleerde biomimetiese sintese van piranochrome verwant aan triflavanoïed profisetinidiene

- 4.1. Inleiding 50
- 4.2. Flobatanniene verwant aan die (4 β ,8:4 α ,6)-bis-fisetinidol-katesjien triflavanoïed (10) - Skema 1. 50
- 4.2.1. Sintese van biflavanoïed voorlopers 50
- 4.2.2. Basisgekataliseerde isomerisasie van biflavanoïed voorlopers 51
- 4.2.3. Sintese van triflavanoïed voorlopers vanaf die piranochrome biflavanoïede 52
- 4.2.4. Basisgekataliseerde ringisomerisasie van triflavanoïed voorlopers 53

EKSPERIMENTEEL

5. Eksperimenteel: Standaard eksperimentele metodes

5. Chromatografiese metodes 62
- 5.1. Dunlaagchromatografie (DLC) 62
- 5.2. Kolom- (KC) en mediumdrukkolomchromatografie (MPLC) 62

5.3. Sproei-reagense	63
5.4. Chemiese metodes	63
5.5. Spektrometriese metodes	63
5.6. Afkortings	64

6. Die isolasie van komponente uit *Colophospermum mopane*

6.1. Ekstraksie van die kernhoutkomponente	65
6.2. Fraksionering van die metanolekstrak	65
6.3.1 Fraksionering van fraksies D10.3 - D10.5	67
6.3.2. Fraksionering van fraksie B3-B4	68
6.3.3. Fraksionering van fraksie C3	69

7. Sintese van enkele flobatanniene

7.1. Selektiewe metilering van katesjien ³³) [(199) - Skema 19]	70
7.2. (+)-Mollisacacidin (201) as elektrofiel	70
7.3. Suurgekataliseerde koppeling van 4- <i>O</i> -metiel-katesjien en (+)-mollisacacidin	70
7.4. Basisgekataliseerde ring-isomerisasie van fisetinidol-(4 β ,8)-4'- <i>O</i> -metiel-katesjien (202)	71
7.5. Suurgekataliseerde koppeling van die konvensionele- en ringomgeruilde <i>cis-trans</i> tetrahidropirano[(2,3- <i>h</i>)]chromene (209) en (206) met (+)-mollisacacidin (201).	71
7.6. Basisgekataliseerde ring-isomerisasie van die <i>trans-trans</i> flavaniel ringomgeruilde- en konvensionele <i>cis-trans</i> tetrahidropirano[2,3- <i>h</i>]chromeen triflavanoïede (211) en (213)	72

SPEKTROMETRIESE GEGEWENS

Kernmagnetiese Resonansspektra	-Bylaag A
Sirkulêre Dichroïsme	-Bylaag B
Massaspektrometrie	-Bylaag C

LITERATUURVERWYSINGS

SAMEVATTING

Die blootstelling van oligomeriese tanniene aan milde basis het piraan-ringisomerisasie en die vorming van flobatanniene tot gevolg. Uit die oogpunt van die kommersiële benutting van gekondenseerde tanniene, is hierdie C-ring isomerisasie met gepaardgaande "vrystelling" van 'n resorsinoleenheid van fundamentele belang. Sodanige 'vrystelling' van 'n resorsinolring behoort tot die aktivering van die basiese tannienskelet, veral vanaf triflavanoïedvlak, vir reaksie met bv. formaldehid te lei, om aldus aanleiding te gee tot beter benutting van tanniene in die koudsettende kleefstofbedryf.

Op grond van die isolasie van die eerste natuurlike oligomeriese flobatanniene uit die kernhoutekstrak van twee verwante spesies van die *Caesalpiniodeae* (*Colophospermum mopane* en *Guibourtia coleosperma*) is 'n herondersoek van die fenoliese metaboliëte, met klem op trimeriese karakter, in die kernhout van *C. mopane* onderneem.

Uitgebreide verrykings- en skeidingstegnieke het benewens verskeie dimeriese tetrahidropirano[2,3-*h*]chromene asook 'n bekende trimeriese tetrahidropirano[2,3-*f*]chromeen, sewe unieke trimeriese flobatanniene waaronder drie heksahidrodipirano[2,3-*f*:2',3'-*h*]chromene (192), (194) en (198), drie tetrahidropirano[2,3-*f*]chromene (193), (195) en (197) en een tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen (196) gelewer. Struktuuropklaring van hierdie komplekse natuurprodukte berus hoofsaaklik op die intensiewe toepassing van hoë resolusie ¹H KMR met aanwending van veral 2D COSY en NOE-tegnieke.

In die afwesigheid van enige definitiewe reël vir die korrelasie van Cotton-effekte met absolute stereochemie by die chirale sentra van trimeriese profisetinidiene, is die bepaling van absolute stereochemie van geïsoleerde trimeriese verbindings slegs tentatief. Ten einde die absolute stereochemie op trimeriese vlak vas te stel en terselfdertyd 'n vergelykbare maatstaf vir soortgelyke natuurlike flobatanniene daar te stel, is 'n gekontroleerde biomimetiese sintese onderneem. Aangesien teoreties agt-en-twintig verskillende piranochromene vanaf die basisgekataliseerde isomerisasie van die *bis*-fisetinidol-(4β,8:4β,6)-4'-O-metielkatesjien triflavanoïed moontlik is, was 'n gekontroleerde benadering noodsaaklik vir 'n sinvolle biomimetiese sintese.

Suurgekataliseerde koppeling tussen 4'-O-metielkatesjien en mollisacacidin lewer die 'beskernde' fisetinidol(4β,8)- en (4β,6)-4'-O-metielkatesjienbiflavanoïede. Basisgekataliseerde ringisomerisasie van fisetinidol(4β,8)-4'-O-metielkatesjien, geselekteer met die oog op sintese van flobatanniene met omgeruilde resorsinol A- en pirokatesjol B-ringe, lewer die nuwe vryfenoliese (8*S*,9*R*,10*S*)-*trans-trans*-tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen, asook die analoë (8*R*,9*R*,10*S*)-*cis-trans*- en konvensionele (8*R*,9*S*,10*R*)-*trans-trans* en (8*S*,9*S*,10*R*)-*cis-trans*-tetrahidropirano[2,3-*h*]chromene. Daaropvolgende suurgekataliseerde kondensasie van die (8*S*,9*S*,10*R*)- en (8*R*,9*R*,10*S*)-*cis-trans* tetrahidro[2,3]chromeen biflavanoïede, het die nuwe vryfenoliese triflavanoïed analoë met 'n *trans-trans*- en *trans-cis*-gekoppelde flavanieleenheid gelewer. Tydens 'n finale basisgekataliseerde omskakeling van die *trans-trans* flavaniël-gekoppelde monochromeen triflavanoïede is die

(2*R*,3*S*:6*R*,7*S*,8*S*:10*R*,11*R*,12*S*)-2,3-*trans*-6,7-*trans*-7,8-*cis*-10,11-*cis*-11,12-*trans*-3,7,11-triasetoksi-2,6,12-tris(3,4-dimetoksifeniel)-8,10-bis(2,4-dimetoksifeniel)-3,4,7,8,11,12-heksahidro-2*H*,6*H*,10*H*-dipirano[2,3-*f*:2',3'-*h*]chromeen (214) en (2*R*,3*S*:6*R*,7*S*,8*S*:10*S*,11*S*,12*R*)-2,3-*trans*-6,7-*trans*-7,8-*cis*-10,11-*cis*-11,12-*trans*-3,7,11-triasetoksi-2,6,12-tris(3,4-dimetoksifeniel)-8,12-bis(2,4-dimetoksifeniel)-3,4,7,8,11,12-heksahidro-2*H*,6*H*,10*H*-dipirano[2,3-*f*:2',3'-*h*]chromeen (215) met bekende absolute stereochemie gelewer. Daarbenewens is 'n unieke herrangskikkingsproduk (2*R*,3*S*:8*S*,9*S*,10*R*)-2,3-*trans*-8,9-*cis*-9,10-*trans*-3,9-diasetoksi-5-metoksi-6-[(2*R*,3*R*,4*S*)-2,3-*cis*-3,4-*trans*-3-asetoksi-4-(3,4-dimetoksifeniel)-7-metoksi-3,4-dihidro-2*H*-chromen-2-iel-2,8-bis(3,4-dimetoksifeniel)-10-(2,4-dimetoksifeniel)-3,4,9,10-tetrahidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (216), *via* resorsinol G-ring migrasie as neweproduk in die omskakeling vanaf die flavaniel-(8*S*,9*S*,10*R*)-*cis-trans*-tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen triflavanoïed voorloper geïdentifiseer.

Kennis van die strukture van die uitgangstowwe en insig rakende die meganistiese verloop voorloop van die basisgekataliseerde ring-isomerisasie wat tydens die biomimetiese sintese aangewend is, het die ondubbelsinnige toesegging van absolute stereochemie by elke stereosentrum (agt in totaal) in die teikenmolekuul moontlik gemaak en dus die potensiaal wat die voorgestelde gekontroleerde protokol bied, bevestig.

LITERATUUROORSIG

Hoofstuk 1

Reaksies by die interflavanielbinding in proantosianidiene

1.1. Flavan-3-ole (nukleofiele) en flavan-3,4-diole (elektrofiele) as monomeriese boustene in die suurgekataliseerde opbou van gekondenseerde tanniene.

1.1.1. Inleiding

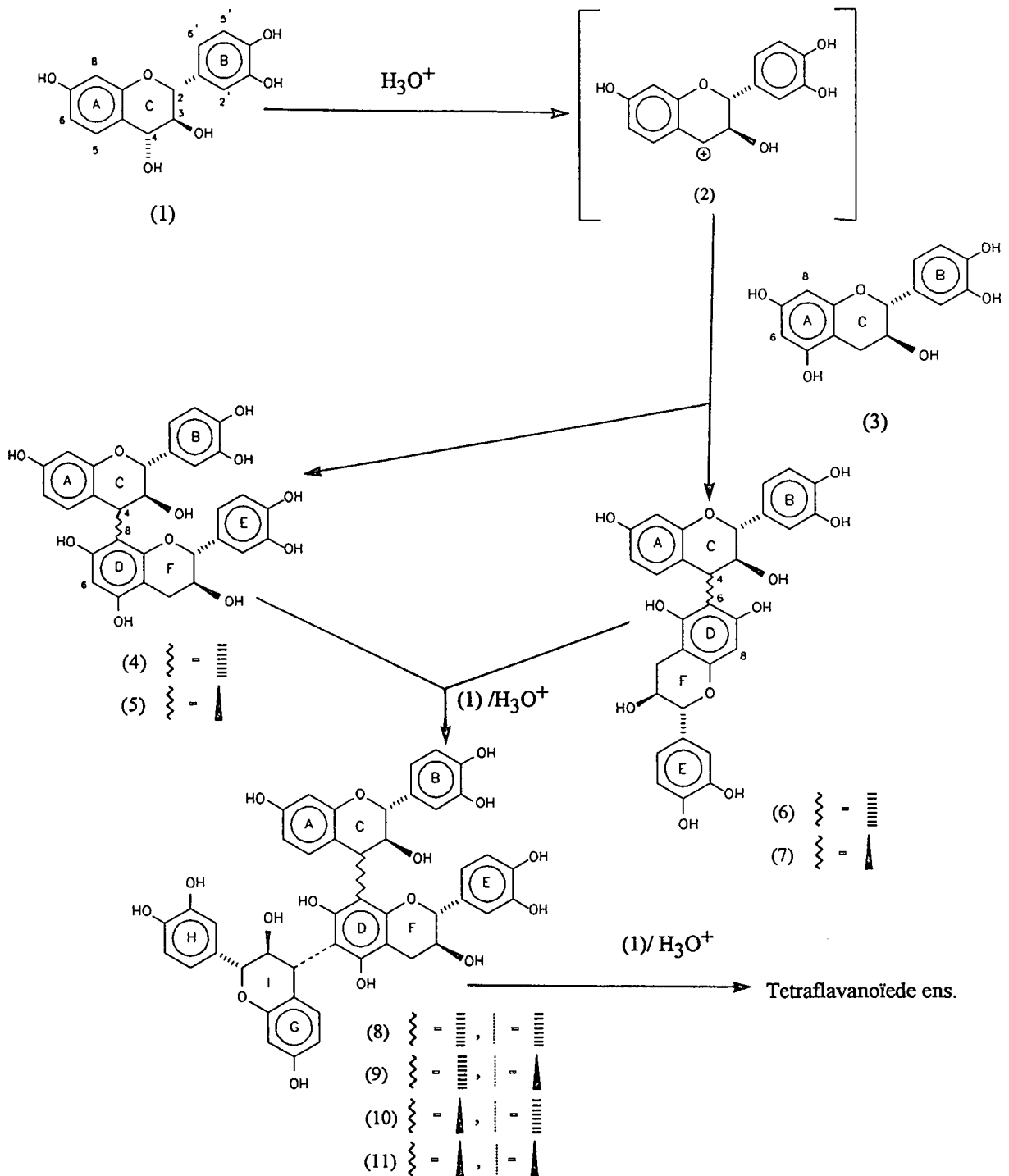
Proantosianidiene word beskou as die plant fenoliese groep waarin 'n ryke verskeidenheid verbindings^{1,2)} aangetref word. Ten spyte hiervan, was dit weens vele struikelblokke egter 'n verwaarloosde navorsingsveld³⁾, hoofsaaklik beperk tot 'n analitiese benadering op biflavanoïede alleenlik⁴⁻⁷⁾. Faktore wat die studieveld minder aantreklik gemaak het, sluit die volgende in; die komplekse samestelling van die tannien-ekstrak, die probleme rakende die vaslegging van die absolute stereochemie by die interflavanielbinding, die voorkoms van dinamiese rotasie-isomerie om die interflavanielbinding asook die onsekerheid betreffende die nukleofiele bindingsposisie van die flavan-3-ol eenhede.

Op grond van die beskouing dat flavan-3,4-diole as elektrofile kan optree en flavan-3-ole potensiële nukleofiele is wat in suurmedium kan kondenseer tot dimeriese oligoflavanoïede en van daar tot hoër oligomere, is 'n semi-sintetiese benadering as studiemetode ontwikkel.

1.1.2. Geskikte boustene in oligoflavanoïedsintese

Weens die potensiële elektrofile karakter van flavan-3,4-diole [bv. (1) - Skema 1] en die teenwoordigheid van nukleofiele sentra [6 en 8 van A-ring in (3)] by flavan-3-ole, het die keuse vir monomeriese boustene gevolglik op genoemde twee verbindings geval.

Die sleutelstap in oligoflavanoïedsintese word verteenwoordig deur suurgekataliseerde kondensasie van die flavan-3,4-diol, wat as *p*-hidroksibensielalkohol omgeskakel word na 'n C-4 karbokatioon (2)⁸⁾ met 'n flavan-3-ol as nukleofiel. Die elektrofiel reageer *in situ* met enige van die twee nukleofiele sentra op die flavan-3-ol om hoofsaaklik (4 α ,8)- en (4 β ,8) biflavanoïede (4) en (5) te vorm en as neweprodukte die regiomeriese (4 α ,6)- en (4 β ,6) biflavanoïede (6) en (7)⁹⁾. Die oorblywende nukleofiele posisie [6 vir biflavanoïede (4) en (5) en 8 vir (6) en (7)] op die D-ring kan in opeenvolgende kondensasies met karbokatioon (2) lei tot die opbou van angulêre trimere^{10,11)} ((8), (9), (10), (11)) wat soortgelyk tot hoër oligomere toegang verleen.



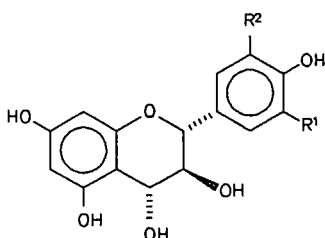
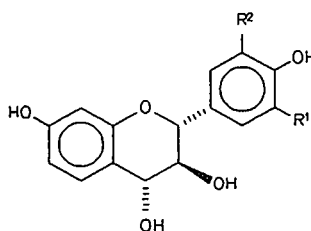
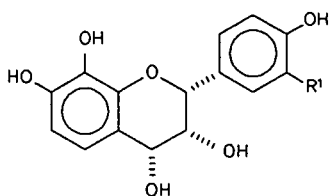
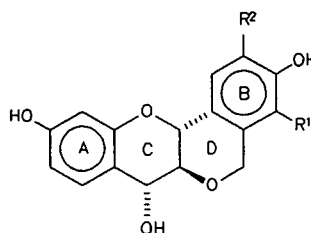
Skema 1: Die algemene roete waarlangs profisetinidien oligoflavanoïede gevorm word.

1.1.3. Flavan-3,4-diole as potensieële elektrofile

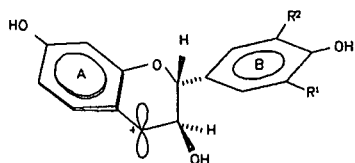
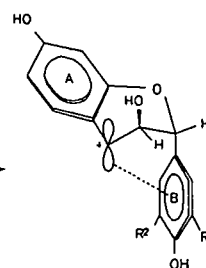
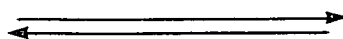
Die karbokatioonkarakter wat op C-4 van die flavan-3,4-diol na protonering van die bensiliese hidroksigroep ontstaan, vorm die elektrofile bousteen in die biomimetiese sintese van oligoflavanoïede (Skema 1). Die aktiveringsenergie van die suurgekataliseerde kondensasiereaksie hou waarskynlik verband met die gemak

waarmee die C-4—⁺OH₂ binding splyt en dus die bestaansreg van die intermediêre C-4 karbokatioon. Die tempo van kondensasie sal dus direkte korrelasie toon met die "stabiliteit" van die intermediêre karbokatioon.

Die mate waarin die positiewe lading van die karbokatioon oor die A-ring gedelokaliseer word, bepaal die stabiliteit van die karbokatioon. Die effektiwiteit van die delokalisasie is op grond van chemiese beginsels voorspelbaar en dit is inderdaad eksperimenteel bevestig dat flavan-3,4-diole met floriglusinol-tipe A-ringe [verbindinge (12) - (14)] die hoogste mate van delokalisasie vertoon, 'n intermediêre delokalisasie effektiwiteit word aangetref in resorsinol-tipe leukokomponente [(15) - (17)], terwyl die pirogallol tipe A-ringe oor die laagste mate van delokalisasie beskik [(18) en (19)].

(12) R¹ = H, R² = OH(13) R¹ = R² = OH(14) R¹ = R² = H(15) R¹ = H, R² = OH(16) R¹ = R² = OH(17) R¹ = R² = H(18) R¹ = OH(19) R¹ = H(20) R¹ = H, R² = OH(21) R¹ = OH, R² = H

Die potensiele bydrae van die B-ring tot stabilisering van die positiewe lading op die C-4 karbokatione, geskied via 'n halfstoel/sofa konformasie van die piraanring waarin die 2-arielgroep 'n aksiale (26) i.p.v. die konvensionele ekwatoriale oriëntasie inneem (23).

(22) R¹ = R² = OH(23) R¹ = H, R² = OH(24) R¹ = R² = H(25) R¹ = R² = OH(26) R¹ = H, R² = OH(27) R¹ = R² = H

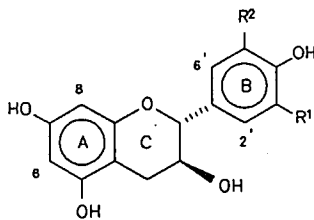
'n Meer elektronryke B-ring is dus instaat tot verhoogde stabilisasie van die karbokatioon *via* die A-konformeer¹²⁻¹⁶. Dit word treffend geïllustreer deur die afname in kondensasiestempo vir leukorobinetinidien¹⁷ (16) > mollisacacidin^{*17} (15) > guibourtacacidin¹⁸ (17) wat opvallend met die afname in elektronrykheid van die B-ring gepaard gaan nl. respektiewelik: pirogallolfunksionaliteit [(22) ↔ (25)] > pirokatesjolfunksionaliteit [(23) ↔ (26)] > mono-gehidroksileerde B-ring [(24) ↔ (27)].

Hoewel peltoginol (20) en mopanol (21) beide intrinsiek oor die vermoë beskik om C-4 karbokatione te vorm, is dit feitlik onreaktief onder normale reaksietoestande¹⁹ en lewer slegs geringe opbrengste onder drastiese toestande^{19,20}. Die verskynsel is die gevolg van 'n verhoogde energieversperring vir die reaksie weens 'n starre (E) C-3 sofa-konformasie [tipe (22)] van die D-ring wat gevolglik die stabilisasie *via* 'n A-konformeer uitskakel²⁰.

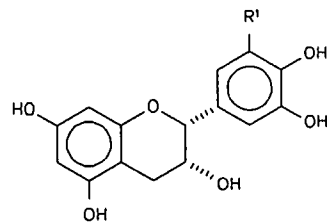
1.1.4. Flavan-3-ole as nukleofiele entiteite

Daar bestaan 'n wye verskeidenheid nukleofiele boustene vir oligoflavanoidede met C-4 (sp³) → C-6/8 (sp²) interflavanielbindings. Metaboliete met 'n flavan-3-ol as nukleofiele bousteen verteenwoordig die hoofkomponent in die biomimetiese poel van bg. oligoflavanoidede.

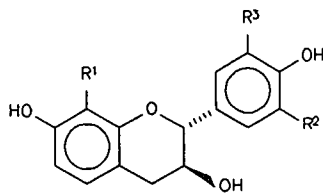
Die vernaamste biflavanoidede wat tot hierdie groep metaboliete behoort, is die prosianidene^{6,21,22} bestaande uit katesjien- (28) en epikatesjien- (31) entiteite; die profisetinidene^{5,11,23} saamgestel uit fisetinidol- (33), entfisetinidol-, katesjien- (28) en epikatesjien- (31) entiteite; asook die prorobinetinidene^{17,24} met robinetinidol (34), katesjien (28) en gallokatesjien (29) as samestellende entiteite.



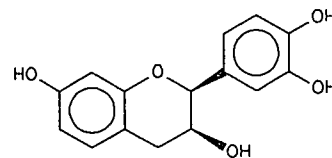
- (28) R¹ = OH, R² = H
 (29) R¹ = R² = OH
 (30) R¹ = R² = H



- (31) R¹ = H
 (32) R¹ = OH



- (33) R¹ = R³ = H, R² = OH
 (34) R¹ = H, R² = R³ = OH
 (35) R¹ = R² = OH, R³ = H



(36)

* Waar verwarring mag ontstaan, word triviale name in Engels behou.

1.1.6. Die biomimetiese sintese van die verskillende klasse oligoflavanoïede

Die sukses waarmee suurgekataliseerde koppelingsreaksies uitgevoer is om *via* flavan-4-karbokatione of die vorming van A-ring kinoonmetiede oligomeriese prosianidene te vorm, het dit die benaming van 'n biomimetiese sintese besorg^{9,34-36}). In die volgende voorbeelde word die basiese verskille tussen die algemene kondensasieroetes geïllustreer.

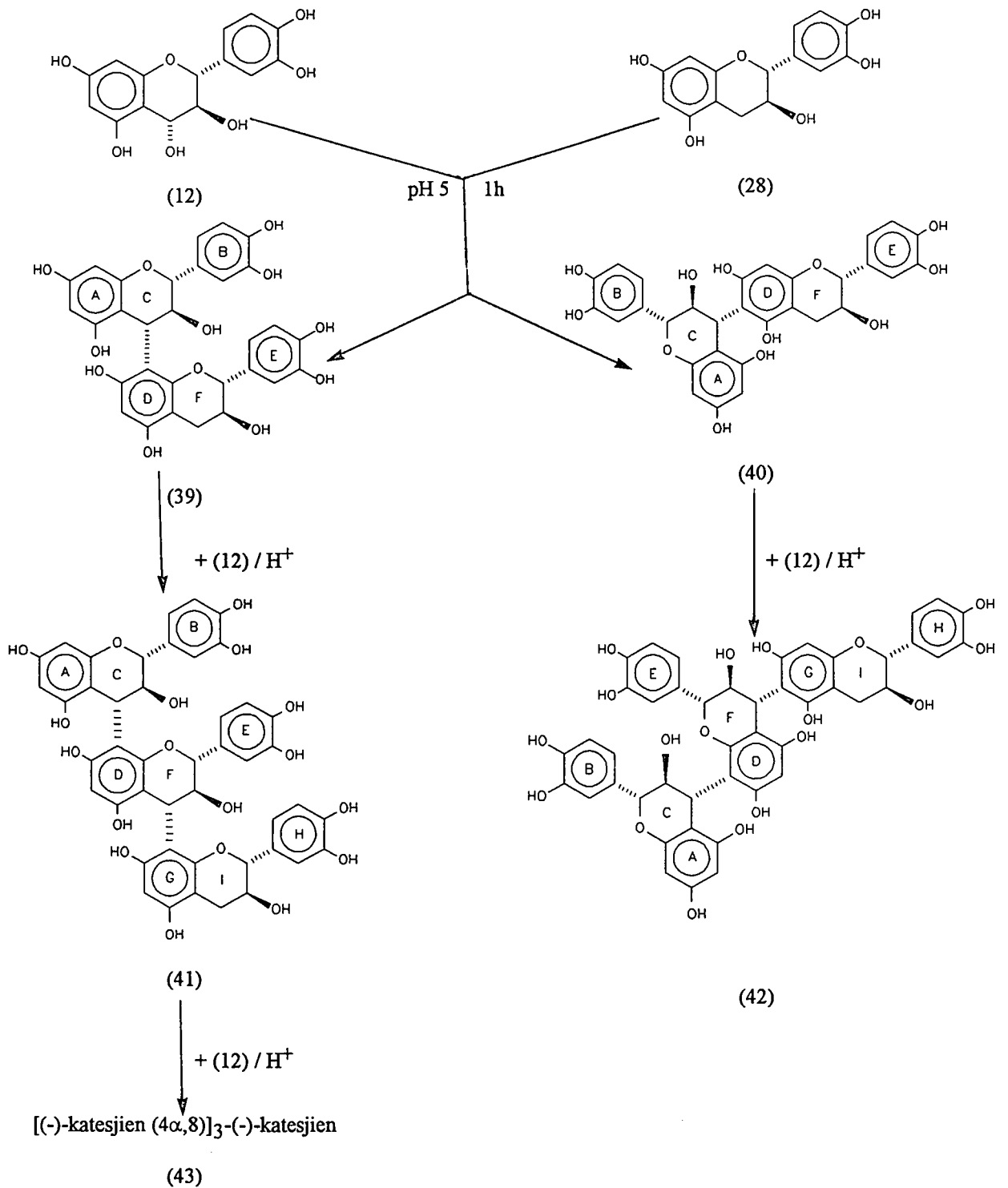
a) Prosianidene

'n Kondensasiereaksie in 'n effens suur (pH 5), waterige medium op molêre ekwivalente van leukosianidien (12)^{9,37}) - Skema 2 - en katesjien (28), het hoofsaaklik (4 α ,8)-bis-katesjien (39) en (4 α ,6)-bis-katesjien (40) as neweproduk gelewer (10:1 verhouding).

In die reaksiemengsel is verder beide 'n lineêre en 'n vertakte katesjien triflavanoïed gekarakteriseer, nl. [katesjien-(4 α ,8)₂-katesjien (41) en katesjien-(4 α ,6)-katesjien-(4 α ,8)-katesjien (42)], sowel as 'n enkele tetraflavanoïed [katesjien-(4 α ,8)₃-katesjien (43) in 'n 12:3 verhouding tot die triflavanoïede³⁸). Die flavan-3,4-diol is tydens die reaksie verbruik, terwyl 45% van die nukleofiel (28) herwin is; 'n waarneming wat in samehang met soortgelyke kondensasies tot die volgende gevolgtrekking gelei het: Die C-4 karbokatioon vorm vinnig vanaf die flavan-3,4-diol (12) [Skema 2] maar reageer selektief weens die relatiewe stabiliteit van die ioon; dus is 'n stabiliteit-selektiwiteit gebaseerde verhouding ter sprake.

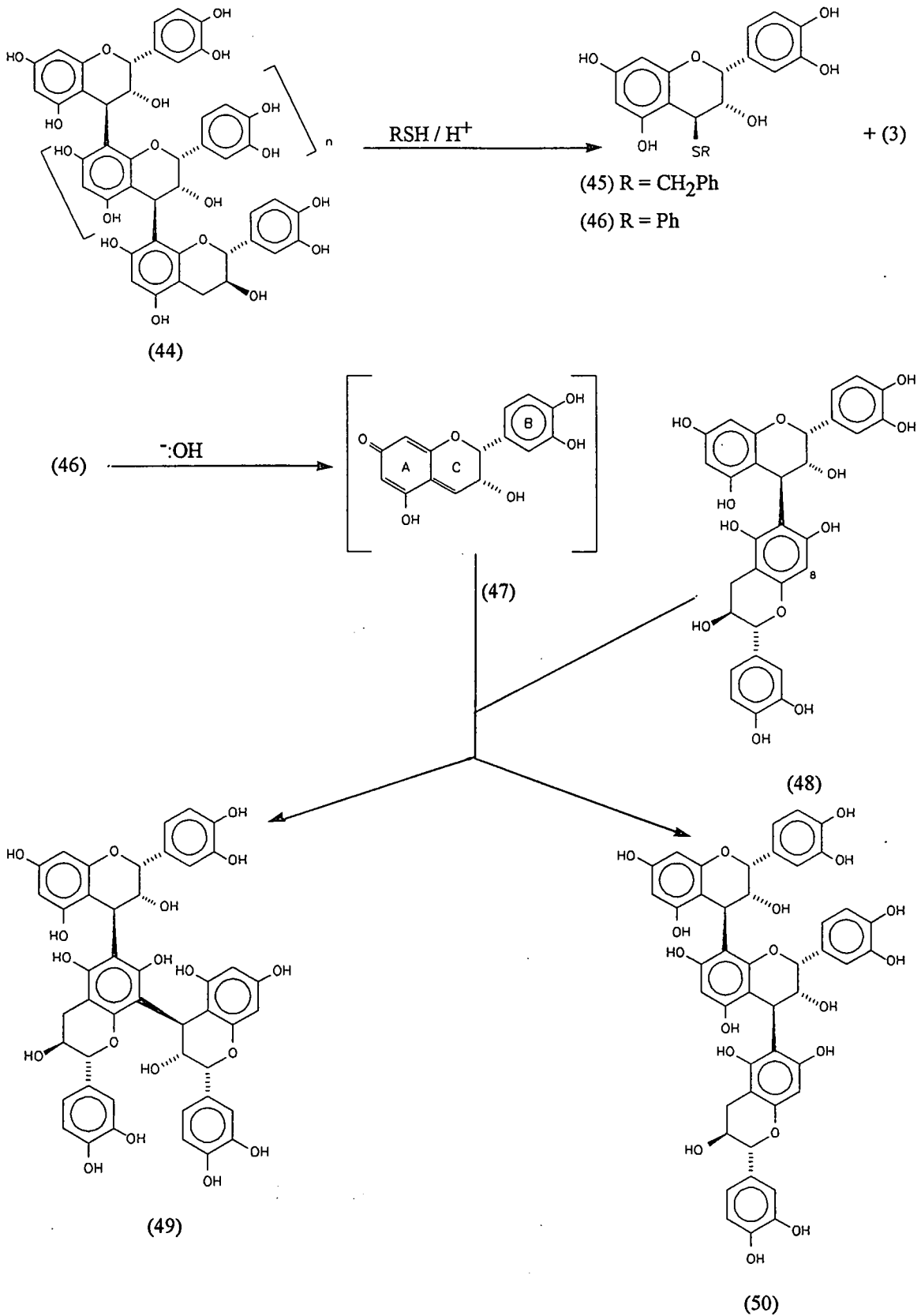
Die C-8 posisie van katesjien (28) word weens steriese oorwegings as elektrofiele sentrum begunstig en die vorming van die linêre oligomere in opeenvolgende kondensasies word dus bevoordeel.

Die elektrofiel vertoon na aanvang van die kondensasie 'n opvallende voorkeur vir bi- en triflavanielprosianidene en impliseer gevolglik dat lg. oor hoër nukleofiliese eienskappe beskik as monomeriese katesjien (28). Die verskynsel is verklaarbaar in terme van 'n beter gestabiliseerde oorgangstoestand wat *via* hiperkonjugasie in hoër gesubstitueerde oligomere verkry word^{39,40}). Indien 'n groter molêre verhouding (1:5) katesjien as nukleofiel in 'n kondensasiereaksie aangebied word, vind 'n klemverskuiwing na laer gesubstitueerde oligomere plaas⁴⁰). Gevolglik is die aanname gemaak dat die heersende stoïchiometriese balans tussen die nukleofiel en die elektrofiel in 'n natuurlike situasie bepalend is vir die tipe gesubstitueerde oligomeer wat gevorm word.



Skema 2: Die sekvens waarlangs leukosianidien met katesjien en die daaropvolgende prosianidiene kondenseer om hoër oligomere te vorm.

Strukturbevestiging *via* biomimetiese roetes van prosianidiene met (2*R*,3*R*)-2,3-*cis* samestellende eenhede is aansienlik vertraag deur die onbekikbaarheid van natuurlike flavan-3,4-diole of dihidroflavonole met 2,3-*cis* stereochemie. Suurgekataliseerde tiolise [tolueen- α -tio^{21,22,41}) of benseentio^{12,42}) as nukleofiel] van oligomeriese prosianidiene met epikatesjien boustene [bv. (44) Skema 3], het egter die oplossing gebied.



Skema 3: Die sintese van lineêr en vertakte triflavonoïede met (2*R*,3*R*)-*cis* samestellende eenhede via suur-gekataliseerde tiolise.

Deur die C-4 tio-eters (45) en (46) te benut as elektrofile in kondensasiereaksies met geskikte nukleofiele^{22,43,44}, is vertakte trimere (49) in hoër opbrengs as die lineêre analoog (50) verkry; gevolglik kan

verwag word dat sodanige natuurlike prosianidien oligomere hoogs vertak kan wees⁴⁴). Die labiliteit van die interflavanielbinding onder beide suur⁴⁵⁻⁴⁷ en basiese⁴³) toestande is egter 'n beperkende faktor in die toepassing van bg. benadering (Sien par. 1.2), aangesien die kondisies wat aangewend word om 'n C-4 karbokatioon uit 'n C-4 tio-eter te genereer, ook instaat is om die reeds gevormde interflavanielbindings te splyt.

b) Profisetinidiene en prorobinetinidiene

Die profisetinidiene^{11,48}) en prorobinetinidiene¹⁷) word in die natuur aangetref in "mimosa" (wattel) en "quebracho" ekstrakte en word industrieel in die leerlooibedryf aangewend. Die afname in stabiliteit van die C-4 karbokatioon met 'n resorsinol-tipe A-ring [bv. mollisacacidin (15)] veroorsaak 'n gepaardgaande afname in regio- en stereoselektiewe substitusie op katesjien, asook 'n klemverskuiwing in die samestelling van kondensasieprodukte uit 'n 1:1 molêre basis. Samevattend is voorgestel dat, onder optimum kondisies, (4 → 8)-koppeling [bv. (4) en (5) - Skema 1] in 'n 4:1 verhouding relatief tot (4 → 6)-koppeling [bv. (6) en (7)] geskied en dat 'n 3:2 verhouding* aangetref is tussen isomere met 'n 3,4-*trans* stereochemie relatief tot die 3,4-*cis* stereochemie. Dog, geoordeel aan geïsoleerde produkte¹⁷), verloop *in vivo* kondensasies soms hoogs stereoselektief [voorkeur vir 3,4-*trans* isomere] en hoogs regioselektief [koppeling by C-8 van katesjien], terwyl dit in ander gevalle⁴⁹) bg. *in vitro* verhoudings volg. Hierdie oënskynlike teenstrydigheid is daarin geleë dat die kondensasie-proses óf onder ensimatiese beheer staan in lewende wattelbas, óf die produk van 'n verouderingsproses is in bv. die kernhout van stadiggroeiende *Rhus* spp.

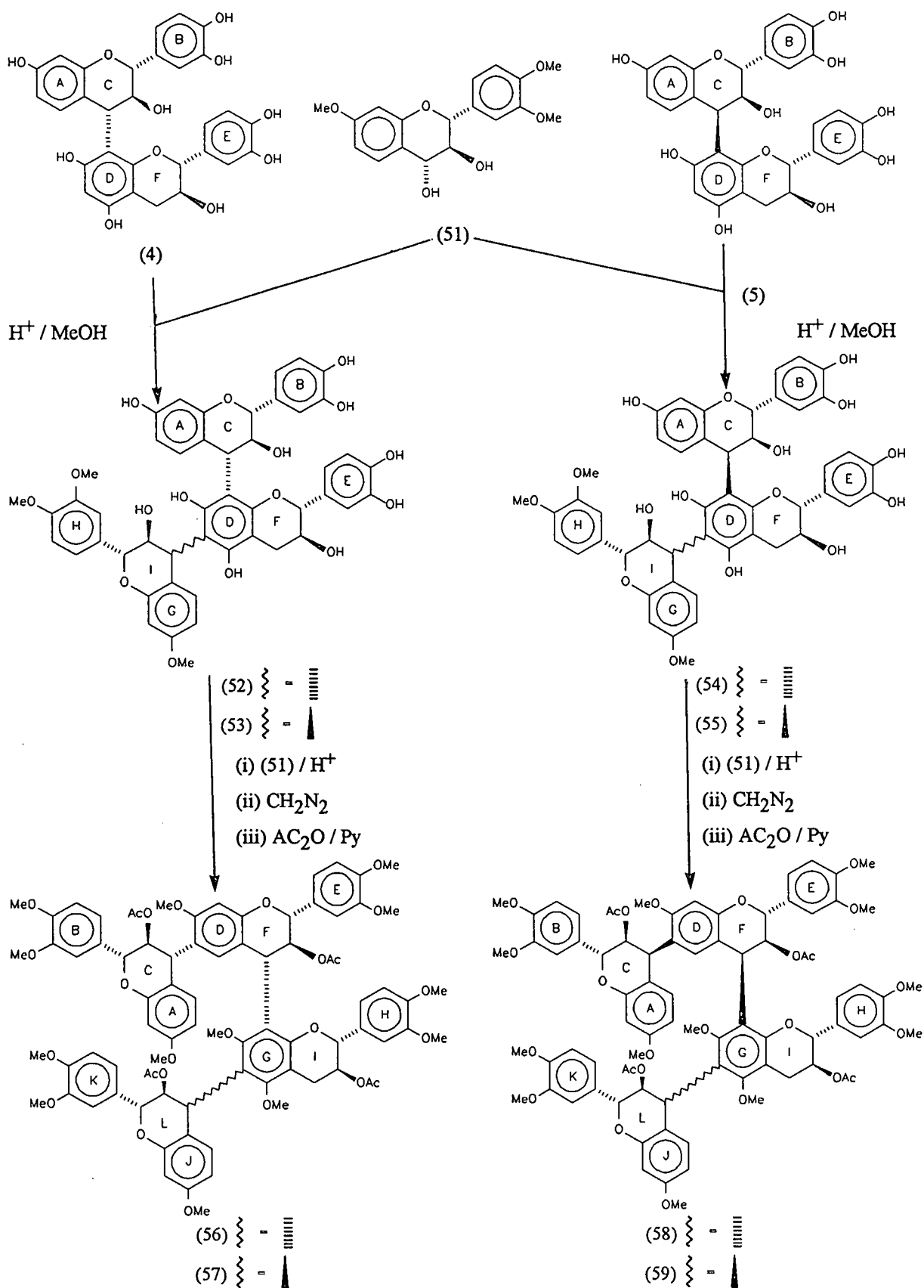
Deur ontleding van die ekstrak-samestelling van wattelbas¹⁷) is bevind dat, benewens katesjien (28) en gallokatesjien (29), dit ook bestaan uit triflavanoïede [(8) → (11) - Skema 1], wat die sleutelintermediêre vorm in verdere kondensasiestappe. Deur gebruik te maak van 'n 2:1 verhouding flavan-3,4-diole tot katesjien, word dieselfde situasie *in vitro* bewerkstellig. Aangesien die vorming van angulêre tetraflavanoïede [(Skema 4) - (56) → (59)] substitusie van die swakker nukleofiele C-6 posisie van fisetinidol behels, (C-6 en C-8 van die floroglusinol A-ring is reeds gesubstitueer) verteenwoordig dit, in teenstelling met prosianidiene se versnelde lineêre kondensasie by hoër oligomere, 'n tempobepalende stap.

Daarbenewens kan teoreties 16 moeilik onderskeibare tetraflavanoïede^{49,50}) vorm uit die voortgesette kondensasie op enige van die 6- en 8-gekoppelde fisetinidoleenhede van angulêre profisetinidien triflavanoïede [(8) → (11) - Skema 1]. A.g.v. die verskynsel van dinamiese rotasie-isomerie^{4,5,22,51-53}, is struktuuropklaring met kernmagnetiese resonans-spektrometrie (KMR) aansienlik gekompliseer; gevolglik is 'n stapsgewyse biomimetiese sintese bykomend gevolg.

Die sintese van prorobinetinidiene^{9,17}) verloop *via* die reaksie tussen katesjien (28) of gallokatesjien (29) en leukorobinetinidien (16) (as elektrofiel) en word beheer deur dieselfde beginsels as dié vir profisetinidiene.

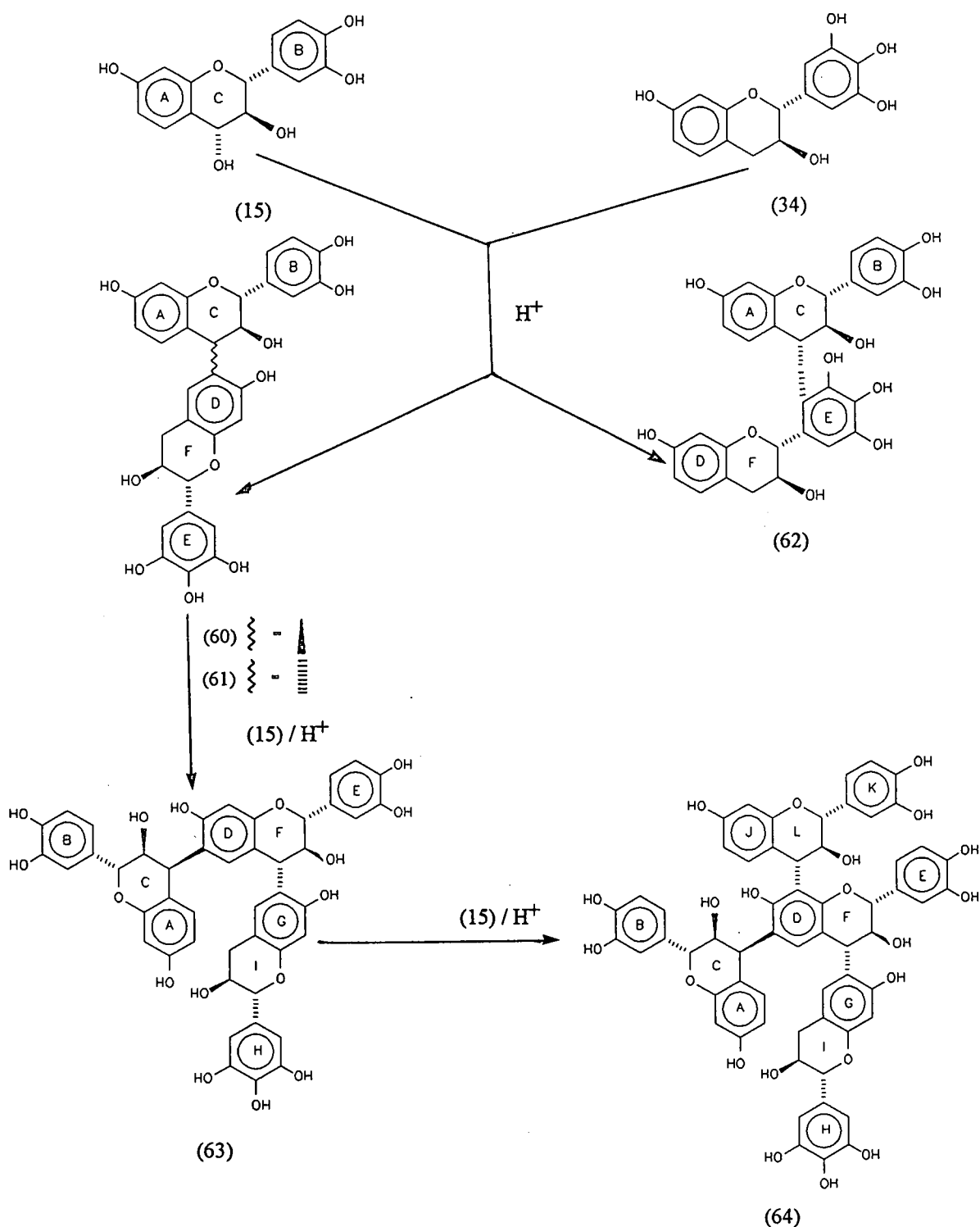
Die volgende verteenwoordig seldsame profisetinidiene met beperkte taksonomiese voorkoms: die dioksaangekoppelde di- en trimere^{54,55}), fisetinidol-(4 α ,8)- en (4 β ,8)-epikatesjiene⁵⁶); analoë met terminale flavan-3,4-diolfunksies^{4,26}); die met dihidroflavonol-eenhede⁵⁷); 'n reeks *bis*-fisetinidole^{32,33}),

* Verhoudings aangegee is dié van die geïsoleerde heptametieleterdiasetaatderivate.



Skema 4: Die sintese van natuurlike profisetinidien tetraflavanoïede in die vorm van tridekametiletetraasetaat derivate.

asook 'n fisetinidol-(4 β ,6)-robinetinidol (60)⁵⁷ - (Skema 5) uit die kernhout van *Burkea africana*.



Skema 5: Die suur-gekataliseerde kondensasie tussen mollisacacidin en robinetinidol.

Die sintese^{57,58} van lg. komponent is 'n verrassende variasie op die algemene koppeling met 'n flavan-3-ol, aangesien dit die eerste geleentheid verteenwoordig waar die pirogallol B-ring as nukleofiel kompeteer met die resorsinol A-ring. Tesame met die fisetinidol-(4 β ,6)- en (4 α ,6)-robinetinidol dimere [(60) en (61) - (Skema 5)], is die unieke fisetinidol-(4 α ,2)-robinetinidol (62) inderdaad uit die suurgekataliseerde koppeling tussen mollisacacidin (15) en robinetinidol (34) gevorm.

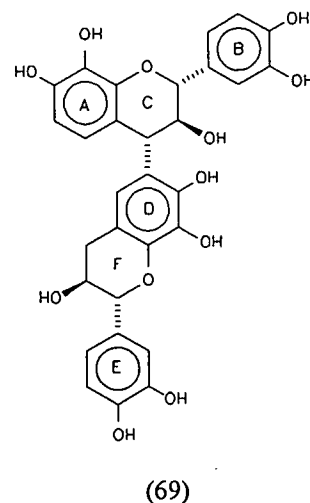
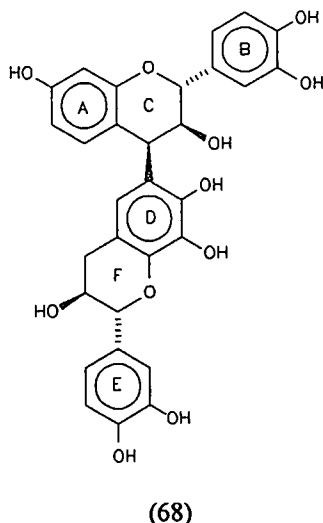
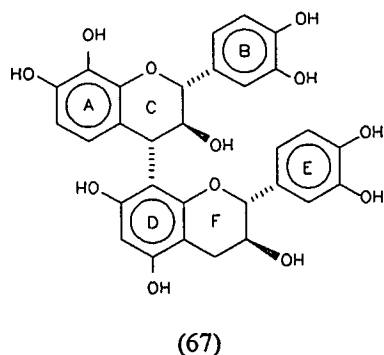
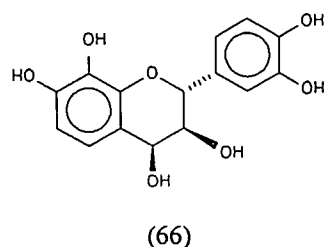
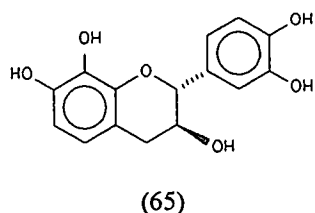
Die (4 α ,6)-analoo (61) tree waarskynlik op as geaktiveerde nukleofiel om oorsprong te gee aan die triflavanoïed (63) wat dienooreenkomstig tot die vertakte tetraflavanoïed (64) lei. Die verskynsel is verklaarbaar in terme van die uitwerking van hiperkonjugasie wat by voorkeur weens steriese en konformasionele oorwegings in fisetinidol-(4 α ,6)-robinetinidol (61) aangetref word en waarskynlik op dieselfde wyse die koppelingsroete van mollisacacidin met fisetinidol (33)³⁹⁾ en epifisetinidol (36)⁵⁸⁾ respektiewelik bepaal.

c) Proguibourtinidiene

Pro- en leukoguibourtinidiene verteenwoordig 'n skaars groep gekondenseerde tanniene met 'n 4,7-hidroksileringspatroon wat aangetref word in o.a. *Julbernardia globiflora*²⁷⁾ en ander boomspesies^{23,59-62)}. Ingesluit in die groep komponente, is die merkwaardige analoë met stilbeenboustene⁵³⁾, die onlangs geïdentifiseerde reeks bestaande uit fisetinidol en epifisetinidol boustene, asook 'n groep (4,6)-gkoppelde guibourtinidol-fisetinidol analoë^{32,33,57)}. Lg. groep komponente is sinteties moeilik verkrybaar, weens die verlaagde nukleofiliteit van die A-ring van 5-deoksi-flavan-3-ole en bykomstig daartoe die swak stabiliseringsbydrae vanaf die mono-geoksigeneerde B-ring tot 'n C-4 karbokatioon *via* 'n A-konformeer.

d) Proteracasidiene en promelacasidiene

Die besonder yl natuurlike verspreiding van hoër oligomere met 'n pirogallol-tipe A-ring bv. (18), het die vooruitgang op navorsingsgebied van die groep komponente aansienlik vertraag, in vergelyking met die vordering wat by floroglusinol- en resorsinol A-ring flavanoïede gemaak is. Die vermoë van die aromatiese A-ring om op te tree as nukleofiel in die kondensasie met C-4 karbokatione⁹⁾, word verlaag deur die addisionele C-8 hidroksifunksie, óf andersins werk 8-hidroksilering elektronvrystelling van die 7-hidroksigroep teë en vertraag sodoende die vorming van C-4 karbokatione of A-ring kinoonmetiede. Gevolglik is op grond van elektroniese oorwegings voorspel^{3,63)} dat konvensionele oligomere met pirogallol-tipe A-ringe skaars behoort te wees en dat oksidatief gekoppelde bi-ariël verbindings meer waarskynlik is. Intussen is egter gedemonstreer⁶⁴⁻⁶⁶⁾ dat pirogallol-tipe A-ring flavan-3,4-diole inderdaad kondensasie ondergaan onder milde suurkondisies en dus nie chemies verbode is nie. Ter ondersteuning hiervan is drie natuurlike pirogallol-tipe A-ring biflavanoïede nl. (67), (68) en (69) onlangs geïdentifiseer^{31,67)} uit dieselfde biomimetiese poel as die monomeriese flavan-3-ole (65) en (66).



e) A-tipe Proantosianidene

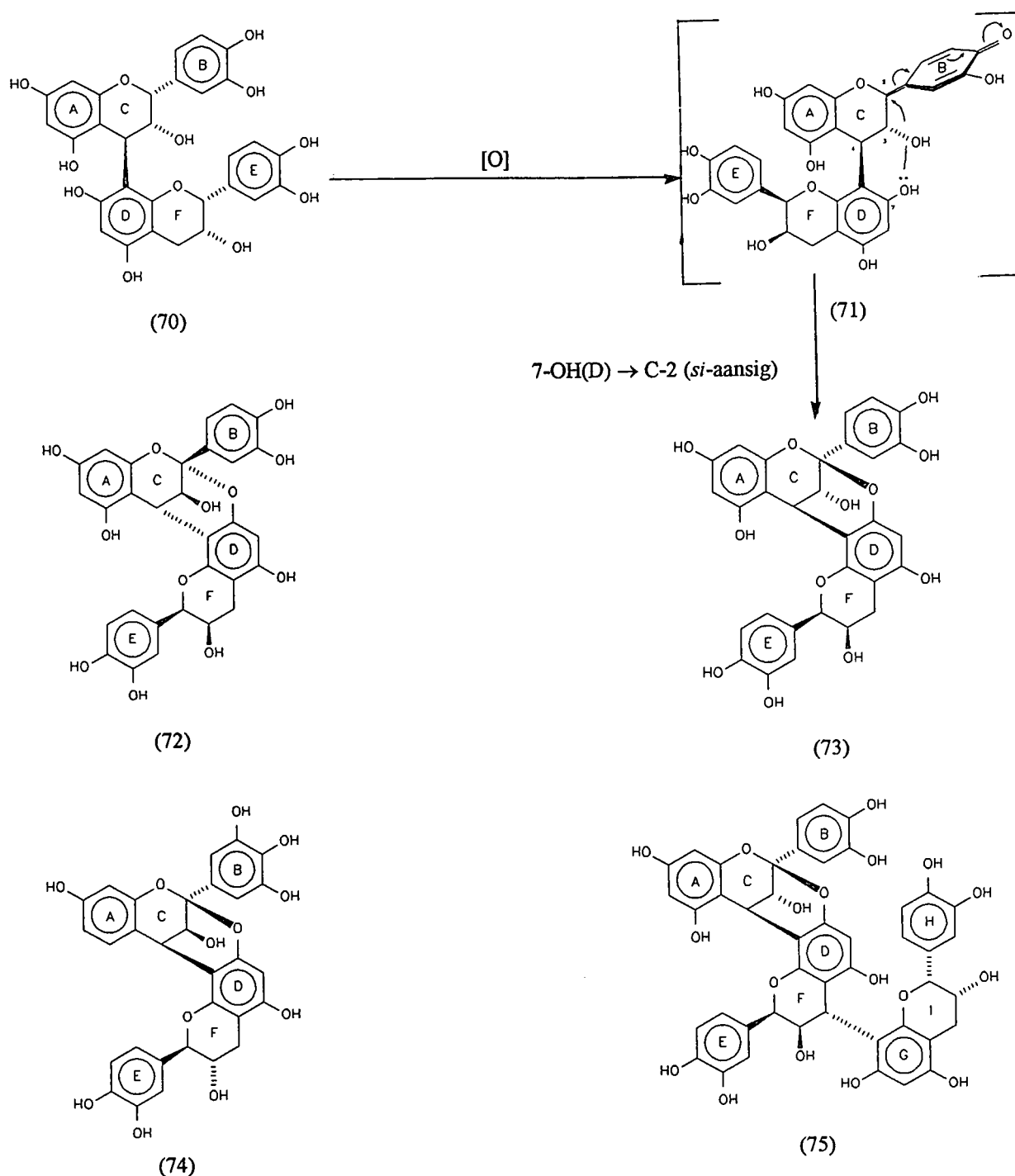
Tiperend van die A-klas proantosianidene, is die bisikliese ringsisteem met ($2\alpha,4\alpha$) (bv. (72) - Skema 6) of ($2\beta,4\beta$) (bv. (73)) konfigurasies^{6,11,68-75}.

Die eerste verbinding van hierdie tipe nl. proantosianidien A-2 (72) is deur Mayer⁷⁶ geïsoleer en op grond van chemiese en spektroskopiese getuienis is 'n struktuur voorgestel wat later onomwonde bevestig is d.m.v. X-straalkristallografie⁷⁷. Die monomeriese boustene van die groep proantosianidene behels katesjien- en epikatesjien eenhede, asook in sommige gevalle 'n flavonol⁷⁸, epigallokatesjien⁷⁸) en die afzelesjiene^{68,71,79}.

Weens die noue strukturele verwantskap tussen proantosianidien A-2 (72) en prosianidien B-2 (70) is 'n ensimatis beheerde sintetiese roete voorgestel²) vir die omskakeling van die B- na die A-tipe waartydens hidroksilering op C-2 (C-ring) van (70) plaasvind.

Die semi-sintetiese oksidatiewe omskakeling vanaf B- na A-tipe prosianidene is egter beperk tot die gebruik van $H_2O_2 / NaHCO_3$ ^{74,75,78} of molekulêre O_2 ^{80,81}) wat beide lae opbrengste tot gevolg het. Die eerste stap van die omskakeling behels waarskynlik die oksidatiewe verwydering van die hidriedoon by C-2 (C-ring). Hoewel die aard van die oksiderende spesie in die geval van suurstof onseker is, is die mees aanvaarbare voorstel dat die pirokatesjol B- of E-ringe se orthohidroksi-groepe geoksideer word na 'n o-kinoon, wat dan kan optree as oksidant vir die omskakeling (70) \rightarrow (71)⁸².

Die biflavoïed (74) en triflavoïed (75)⁷³⁻⁷⁵) is verdere voorbeelde van die A-tipe proantosianidene.



Skema 6: Die omskakeling van proasianidien B-2 (70) na proantasianidien A-2 (73).

1.2. Labiliteit van die interflavanielbinding onder suur- en basiese kondisies

1.2.1. Inleiding

Die gemaklike wyse waarop proantasianidiene met floroglusinol A-ringe (d.w.s. proasianidiene en prodelfinidiene) splyting van die interflavanielbinding ondergaan, onderskei dit van dié klas tanniene met 'n resorsinol A-ring (d.w.s. profisetinidiene en prorobinetinidiene). Suurgekataliseerde splyting van die

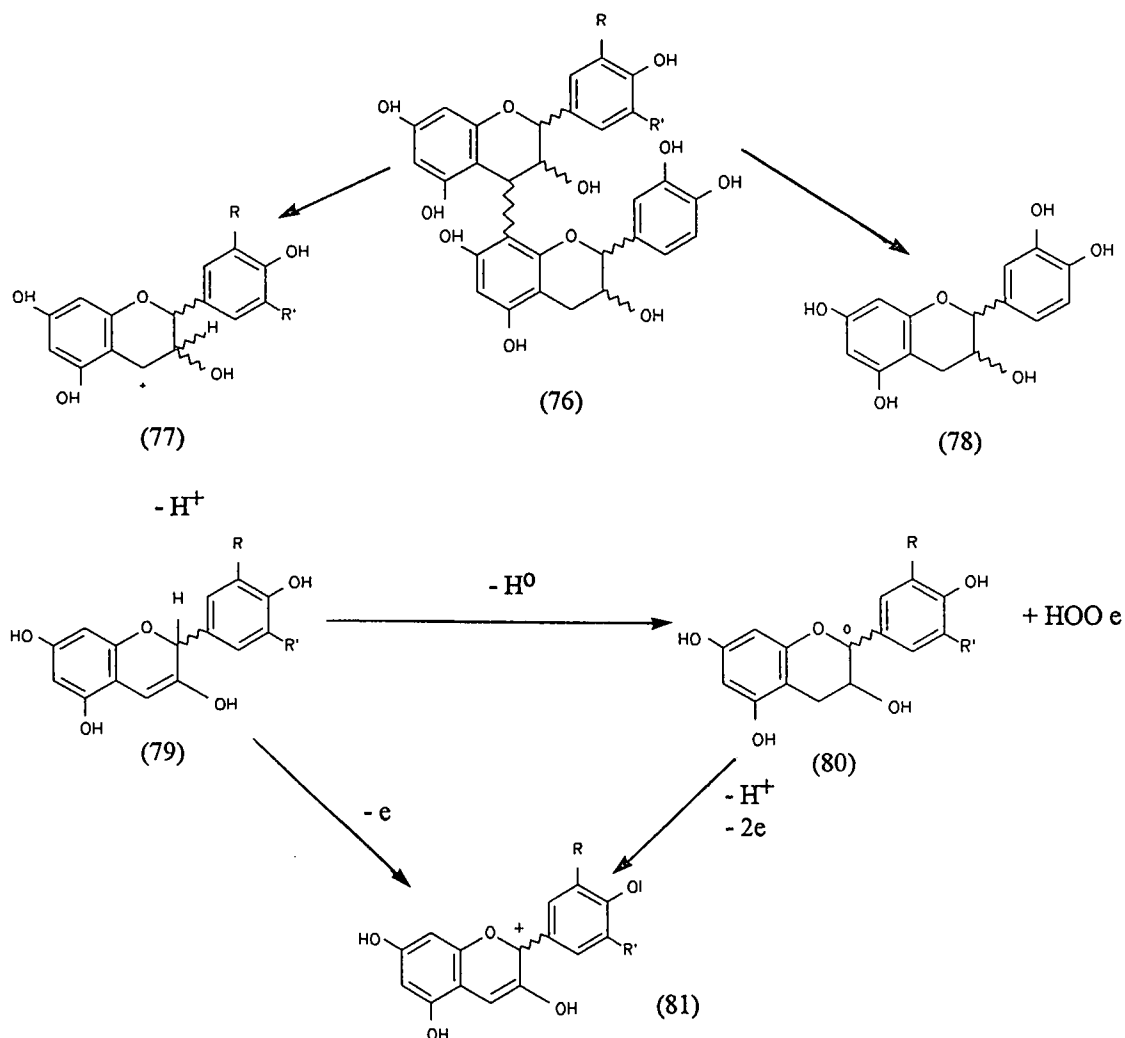
interflavanielbinding in gekondenseerde tanniene m.b.v. HCl, lewer in die aanwesigheid van O_2 antosianidene^{84,85}) as produk; terwyl oligomeriese proantosianidien 4-sulfied addukte vorm uit 'n splyting m.b.v. swak sure in die teenwoordigheid van tiol^{86,87}).

Beide reaksies is lankal reeds analities toegepas ten einde die struktuur van polimeriese proasianidene te bepaal en word tans bestudeer met die oog op verfyning in struktuurtoeseggings, groter insig in die kommersiële reaksie-prosesse van gekondenseerde tanniene asook die sintese van produkte met spesifieke eienskappe vir kommersiële gebruik.

1.2.2. Suurgekataliseerde splyting

a) Antosianidienvorming

Vanaf die vroegste tye⁸⁴) word die reaksie waartydens antosianidene *via* 'n suurgekataliseerde bindingsplyting gevolg deur oksidasie gevorm word, as een van die vernaamstes in die chemie van gekondenseerde tanniene beskou -Skema 7.

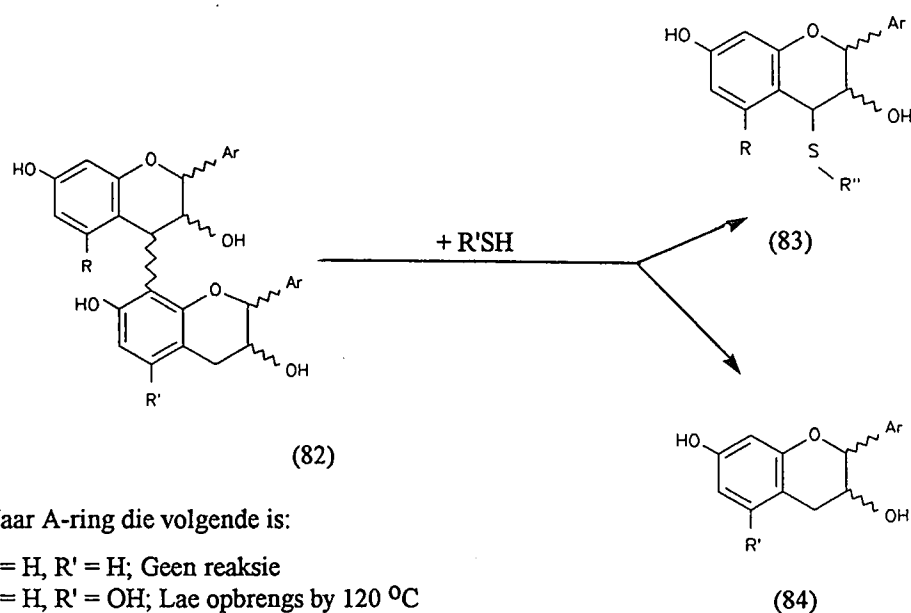


Skema 7: Die vorming van antosianidien vanaf gekondenseerde tanniene soos voorgestel deur Porter⁸³).

Die reaksie⁸⁵⁾ dien as aanduiding vir die teenwoordigheid van tanniene in plantweefsel en word beskou as 'n eenvoudige, dog effektiewe bepaling vir die verspreiding van propelorganidiene, prosianidiene en prodelfinidiene wanneer dit in kombinasie gebruik word met papier- of sellulose dunlaagchromatografie, asook die Forestal-oplosmiddel metode⁸³⁾. Aangesien die byvoeging van Fe(II)⁸⁸⁾ of Fe(III) en Fe(II) (as ystersulfaat)⁸⁹⁾ alternatiewelik die opbrengs van die antosianidienproduksie katalities verhoog, verloop die reaksie waarskynlik volgens 'n komplekse oksidasiemeganisme.

b) Tiolise

Aangesien die stereochemie op posisies 2 en 3 van die C-ring in die monomeriese boustene van gekondenseerde tanniene onveranderd gelaat word deur die reaksie met swak sure in die teenwoordigheid van verskeie nukleofiele, het die belang van sodanige reaksies in die laat 1960's op die voorgrond getree - Skema 8.



Waar A-ring die volgende is:

R = H, R' = H; Geen reaksie

R = H, R' = OH; Lae opbrengs by 120 °C

R = OH, R' = H; Lae opbrengs by 120 °C

R = OH, R' = OH; 30% → kwantitatiewe opbrengs by 105 °C.

Waar boonste eenheid se stereochemie as volg is:

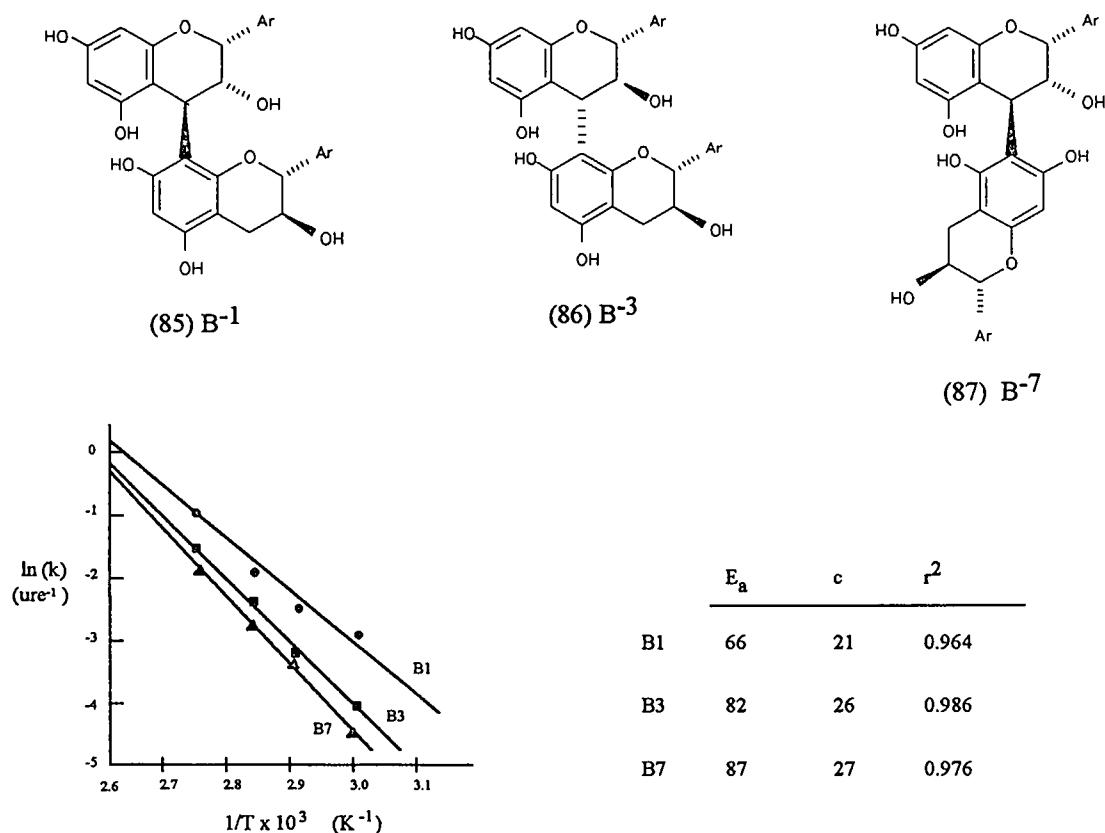
2,3-*cis*; Stereospesifiek 3,4-*trans* adduk

2,3-*trans*; Stereospesifiek 3,4-*trans* > 3,4-*cis* addukte

Skema 8: Die splyting van *Western Hemlock* bas-tanniene via tiolise.

Tydens die bestudering van die eerste suurgekataliseerde tiolise deur Brown *et. al.*, is voorgestel dat, weens die gemak van flavan-4-tio-eter vorming⁸⁶⁾, die interflavanielbinding uit 'n benseen-eter-binding behoort te bestaan. Kort daarna is gedemonstreer⁸⁷⁾ dat katesjien(4 α → 2)-floroglusinol gemaklik splyting ondergaan tydens reaksies met tioglikolsuur en dat soortgelyke reaksies van geïsoleerde tanniene, of die bas van *Western Hemlock*, gevolg deur metilering, beide 2,3-*cis*- en 2,3-*trans* flavan-3-ol metieleterasetate in ongeveer gelyke opbrengs lewer⁹⁰⁾. Gevolglik is die postulasie gemaak dat tanniene in die bas van *Western Hemlock* bestaan uit 'n ongeveer gelyke verhouding 2,3-*trans*(katesjien) en 2,3-*cis*(epikatesjien) samestellende eenhede; 'n gevolgtrekking wat intussen met ¹³C-KMR-studies bevestig is⁹¹⁾. Brown^{92,93)} het die suurgekataliseerde tiolitiese splyting verfyn deur gebruik te maak van toluen- α -tiol of benseentiol as nukleofiel⁹⁴⁾ en het

aangetoon hoe gedeeltelike tiolitiese splyting benut kan word om die aard ($4 \rightarrow 8$ of $4 \rightarrow 6$) van die interflavanielkoppeling in oligomeriese en polimeriese prosianidene te bepaal⁹⁵⁻⁹⁸). Enkele gevalle is egter aangemeld⁹⁹) waar die resultate van tiolitiese splytingsreaksies onversoenbaar is met dié van ^{13}C -KMR-analises. Ten einde die resultate van tiolise reaksies sinvol te interpreteer, is 'n gangbare begrip omtrent die labiliteitsverskille van die interflavanielbinding in verskillende proantosianidene noodsaaklik. Die suurgekataliseerde tiolitiese splyting is volgens Beart *et. al.*¹⁰⁰), 'n eerste orde reaksie waartydens protonering van die terminale eenheid se A-ring die tempobepalende stap verteenwoordig. 'n Vergelyking van die splytingstempo's van epikatesjien($4\beta \rightarrow 8$)-katesjien, epikatesjien ($4\beta \rightarrow 8$)-epikatesjien, katesjien($4\alpha \rightarrow 8$)-katesjien, epikatesjien-($4\beta \rightarrow 6$)-epikatesjien en epikatesjien-($4\beta \rightarrow 6$)-katesjien met toluen- α -tiol in asynsuur, vertoon aansienlike labiliteitsverskille van die interflavanielbinding. Hoewel 'n aksiale ($4\beta \rightarrow 6$) flavanielbinding op 'n soortgelyke wyse vinniger splyting ondergaan as 'n ekwatoriale ($4\alpha \rightarrow 6$) binding, is 4,8-bindinge in die algemeen meer labiel as 4,6-bindinge - Fig. 1.



Figuur 1: Relatiewe labiliteitsverskille van die interflavanielbindings in dimeriese prosianidene met verskil in konfigurasie by die bindingsposisies.

Gevolgtik moet bg. resultate, in samehang met die teoreties bepaalde verhouding van 3.3:1 vir ($4\beta \rightarrow 8$) en ($4\beta \rightarrow 6$) koppeling; wat grootliks ooreenstem met dit wat in geïsoleerde polimeriese prosianidene gevind is^{101,102}), in ag geneem word in die interpretasie van die tiolise resultate.

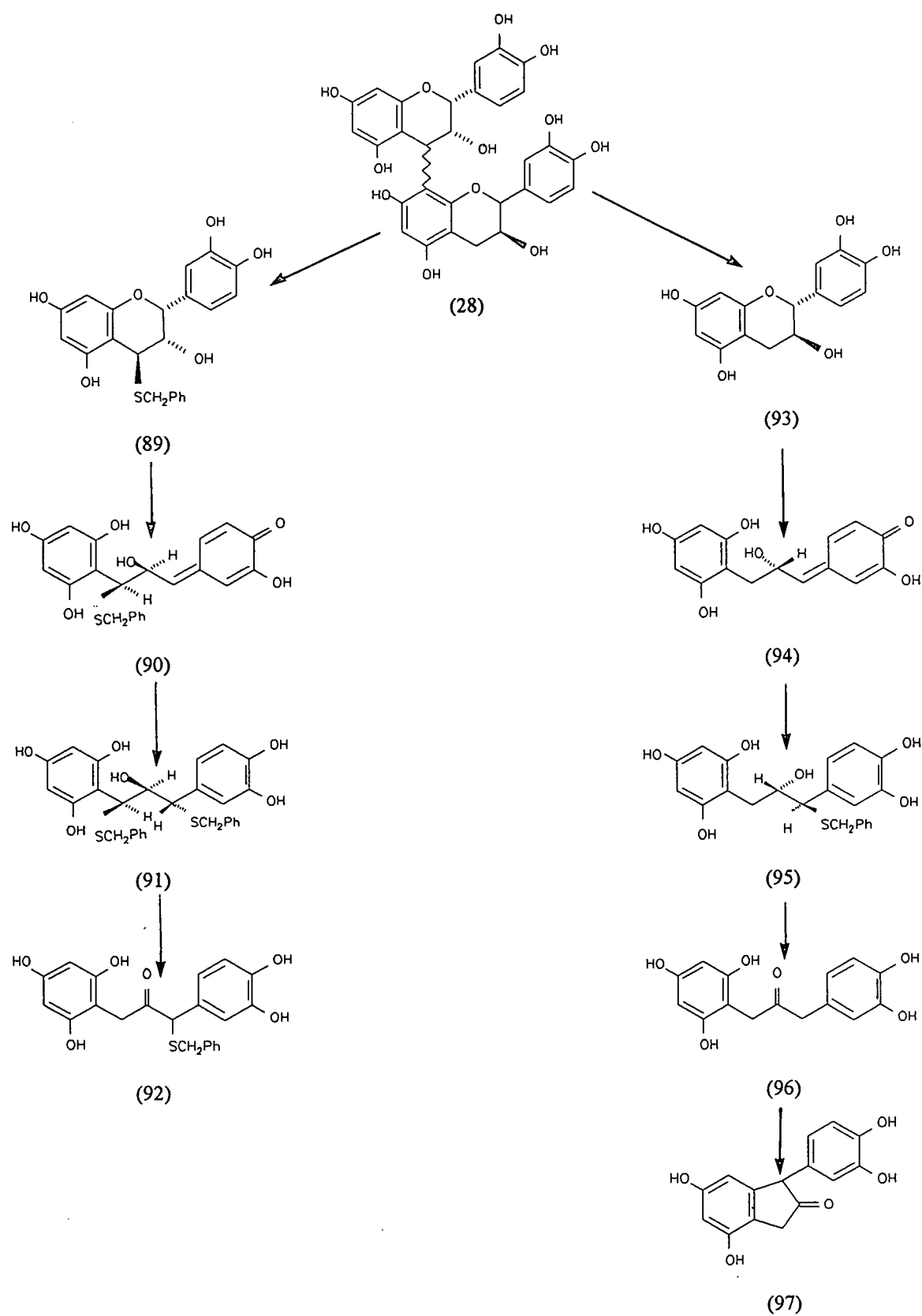
Weens die labiliteit van die interflavanielbinding by 'n pH 3-4 en kamertemperatuur, is migrasie van die interflavanielbinding ($4 \rightarrow 8$ migreer na $4 \rightarrow 6$) moontlik gedurende isolasie en skeiding van die tannienekstrak^{100,103}). Die relatief lae opbrengste (ca. 30%)⁸³) van flavan-4-tio-addukte wat verkry word uit die tiolise van natuurlike polimeriese tanniene, bevraagteken die voorgestelde strukture as geldige modelle vir proasianidien polimere.

'n Voordelige variasie op die tema behels die gebruik van floroglusinol i.p.v. tiol as nukleofiel, deurdat floroglusinol reukloos is^{104,105}), groter selektiwiteit vertoon⁸³), beter produkskeiding moontlik maak¹⁰⁶) en meer geskikte modelle vorm vir die interpretasie van ¹³C-KMR spektra van hoër oligomere^{101,102}).

1.2.3 Basisgekataliseerde splyting van gekondenseerde tanniene

Proantosianidien met floroglusinol A-ringe is vatbaar vir splyting van die interflavanielbinding onder milde alkaliese toestande. Die bevinding is gemaak tydens 'n poging om die bestaan van kinoonmetiede in proasianidienbiogenese te bewys¹⁰⁷) via die sintese van oligomere proasianidien m.b.v. 4-fenielsulfied-derivate van epikatesjien (pH 9.0 en kamertemperatuur). Aangesien geen betekenisvolle regio-isomerisasie in die reaksieprodukte waargeneem is nadat die reaksie 'n aantal ure verloop het nie, is die afleiding gemaak dat die interflavanielbinding van die dimeriese proasianidien, epikatesjien ($4\beta \rightarrow 8$, $4\beta \rightarrow 6$)-katesjien, stabiel is by 'n pH 9.0 en kamertemperatuur. Dieselfde reaksie is herhaal met epikatesjien-($4\beta \rightarrow 6$)-katesjien as nukleofiel en die vertakte trimeer, epikatesjien-($4\beta \rightarrow 8$)-katesjien-($6 \rightarrow 4\beta$)-epikatesjien is in hoër opbrengs verkry¹⁰⁸). Beide die interflavanielbinding, sowel as die piraaneterverbinding ondergaan egter vinnige splyting by 'n verhoogde pH van 12.0 en kamertemperatuur¹⁰⁹). Hoofsaaklik een stereoisomeer, 1,3-dibensietio-1-(3,4-dihidroksi-feniel)-3-(2,4,6-trihidroksifeniel)-propan-2-ol [(91) - Skema 9] vorm uit die reaksie van polimeriese proasianidien uit *Southern pine bark* met toluen- α -tiol as nukleofiel by pH 12.0 en kamertemperatuur, via die stereoselektiewe substitusie op C-4 en C-2 van die 2,3-*cis* proasianidien afgeleide kinoonmetied (90).

Die ooglopende stereoselektiwiteit van die reaksie, dui op die labiliteit van die interflavanielbinding wat onder hierdie reaksiekondisies dié van die piraanring oortref. 'n Propanoonderivaat (92) vorm by kamertemperatuur via die selektiewe verlies van toluen- α -tiol vanaf C-1 op (91), gevolg deur enol-keto-toutomerie. Die diarielpropanoon (96), is die produk van toluen- α -tiol verlies vanaf (95) en oorspronklik afkomstig vanaf die terminale katesjien-eenheid van (28) via piraanring opening op die α -pirokatesjol koolstof. Die komponent herrangskik na 'n indan-2-oon derivaat (97) by 100 °C, waarskynlik analoog¹¹⁰) aan die moontlike toutomeriese vorming van 'n flav-3-en-3-ol (volgens Haslam^{83,111}) as intermediêr in die biogenese van 2,3-*cis* proasianidien.



Skema 9: Basisgekataliseerde sptying van polimeriese prospanidiene met toluen- α -tiol as nukleofiel.

Hoofstuk 2

Basisgekataliseerde transformasies van proantosianidiene

2.1. Inleiding

Die uitdagings in die chemie van gekondenseerde tanniene, omskep dit in 'n ingewikkelde, dog opwindende navorsingsterrein. Die hoofsaaklik analitiese benadering wat vroeër gevolg is, het onlangs na 'n *in vitro* benadering verskuif, waardeur verskeie nuwe studieverde in gekondenseerde tannienchemie ontsluit is. Aangesien kennis omtrent die chemie van die prosesse steeds beperk is, is die vooruitgang in die industriële toepassing van die klas verbindings merkwaardig.

Gekondenseerde tanniene is waarskynlik die mees algemene plantfenole²⁾ en is op grond van die hoë konsentrasie in die bas- en kernhout van verskeie boomspesies kommersiële geëkstraheer. Die industriële toepassings is uitgebrei vanaf die leerbedryf¹¹²⁾ na o.a. flokmiddels vir waterbehandeling, depressante in erts-flotasie en 'n verskeidenheid koue- en warm hegtende kleefmiddels vir houtprodukte en die verpakkingsindustrie¹¹⁴⁾. Aangesien baie van die industriële gebruike van die gekondenseerde tanniene ekstraksie en/of reaksies by alkaliese pH insluit, is die bestudering van herrangskikkings en oksidasie reaksies onder basiese kondisies^{115,116)} nodig.

2.2. Basisgekataliseerde transformasies van katesjien

a) Freudenberg

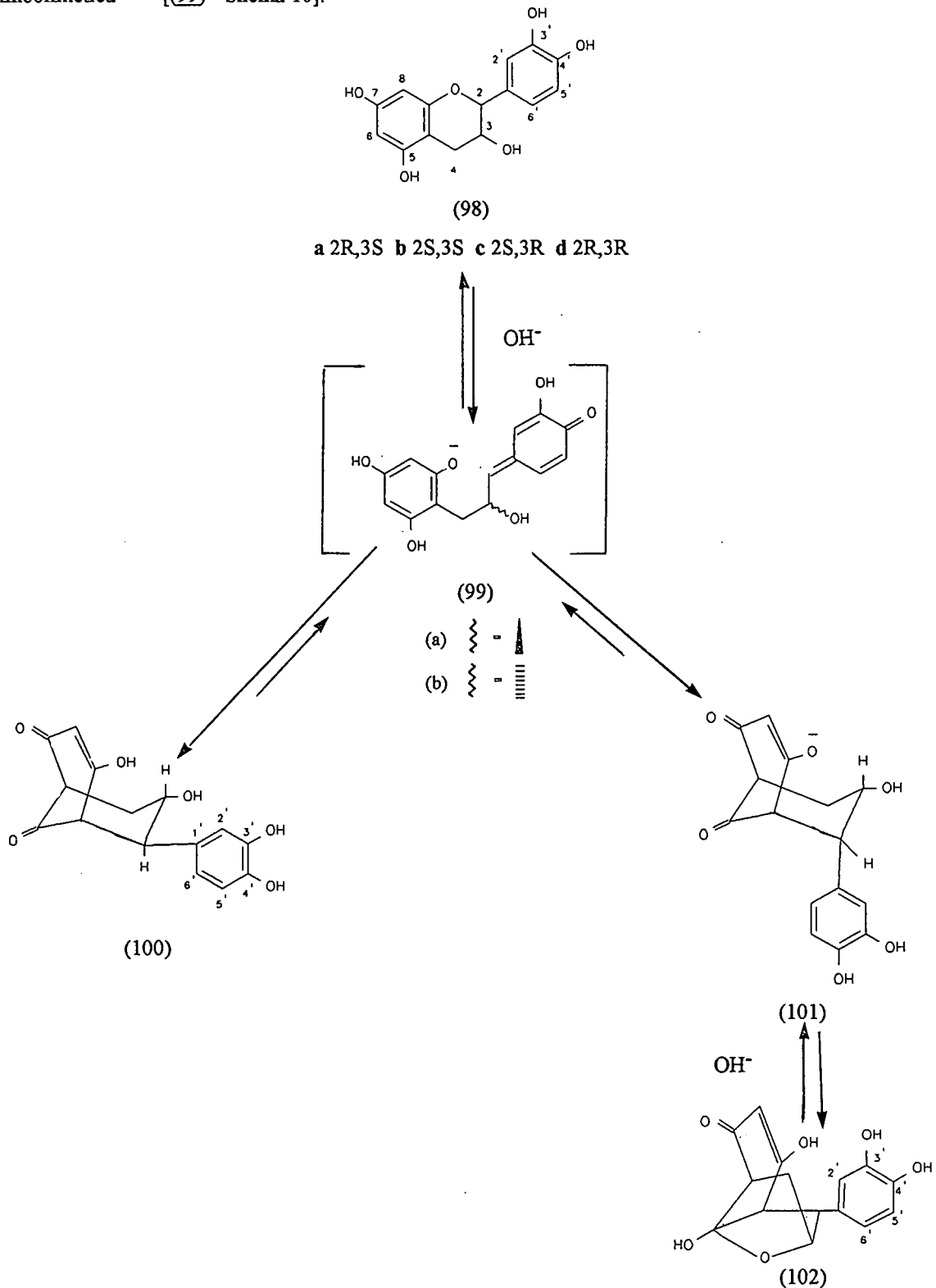
Die epimerisasie van 2,3-*trans* katesjien [(98a) en (98c) - Skema 10] na 2,3-*cis* katesjien [(98b) en (98d)] is vir die eerste keer deur Freudenberg^{117,118)} waargeneem. Tydens blootstelling van rasemiese katesjien aan 'n swak alkaliese oplosmiddel, het omskakeling na rasemiese epikatesjien plaasgevind, terwyl opties aktiewe katesjien (98a) en *ent*-katesjien (98c) na onderskeidelik die opties aktiewe *ent*-epikatesjien (98b) en epikatesjien (98d) omgeskakel is.

Aangesien die epimerisasie ewewig die 2,3-*trans* katesjiene begunstig, het Freudenberg afgelei dat dit meer stabiel as die 2,3-*cis* epikatesjiene is.

b) Whalley

'n Soortgelyke waarneming omtrent die epimerisasie van katesjien onder basiese kondisies is deur Whalley gemaak¹¹⁸⁻¹²¹⁾. Aangesien tetra-O-metiel katesjien (98M) nie C-2 epimerisasie tydens lang blootstellings in

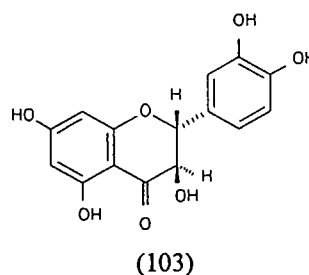
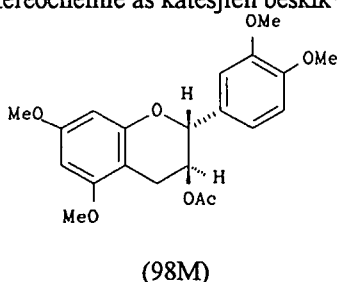
sterk alkaliese toestande ondergaan nie, het Whalley C-2 epimerisasie verklaar in terme van 'n B-ring kinoonmetied¹²²) [(99) - Skema 10].



Skema 10: Die epimerisasie van katesjien na *ent*-epikatesjien asook die omskakeling na katesjiensuur (100) en 'n bisikliese diol (102) via 'n ioniese (2-elektron) meganisme.

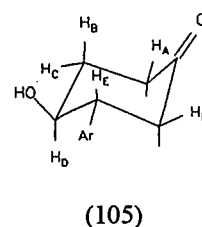
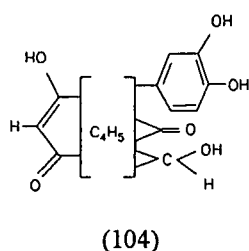
Daar is gepostuleer dat die verloop van epimerisasie in katesjien en -derivate van aksiaal georiënteerde 2-arielgroep en 3-substituent in die oorgangstoestand afhanklik sal wees^{122,123}) en dat dit moontlik ook in die

grondtoestand 'n vereiste kan wees^{124,125}). Die postulasie word bevestig deur die afwesigheid van epimerisasie-reaksies in taksifolien (103), wat buiten die 2,3-*trans* di-ekwatoriale substituentte, oor dieselfde absolute stereochemie as katesjien beskik¹²⁶).



c) Sears

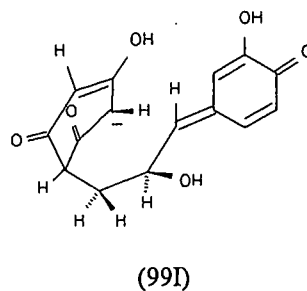
'n Belangrike bydrae tot basisgekataliseerde transformasies, is gelewer deur Sears se herkenning van katesjiensuur¹²⁷) (100) [Skema 10], 'n opties aktiewe herrangskikkingsproduk van katesjien. Deur van infrarooistudies (IR), KMR-tegnieke en verbrandingsanalises gebruik te maak, is die gedeeltelike strukture (104) en (105) voorgestel en hieruit die finale struktuur (100) vir katesjiensuur. Die vorming van (100) is soortgelyk aan die verskynsel van C-2 epimerisasie verklaar *via* 'n intermediêre B-ring kinoonmetied wat in die geval deur 'n koolstof nukleofiel (C-5 van A-ring) aangeval word.



d) Pelter

Pelter *et. al.*¹²⁸) het bevind dat katesjien (98a) [Skema 10] tydens verhitting in waterige alkaliese medium vinnig epimeriseer na *ent*-epikatesjien (98b) en na 19 uur by pH 10 katesjiensuur (100) in 83% opbrengs lewer. Vervolgens is gepostuleer dat (100) isomeriseer na die bisikliese diol (102) *via* kinoonmetied (99), asook die intermediêre enolaat (101). 'n Direkte omskakeling van (100) na (102) is meer waarskynlik as die voorgestelde Pelter-roete.

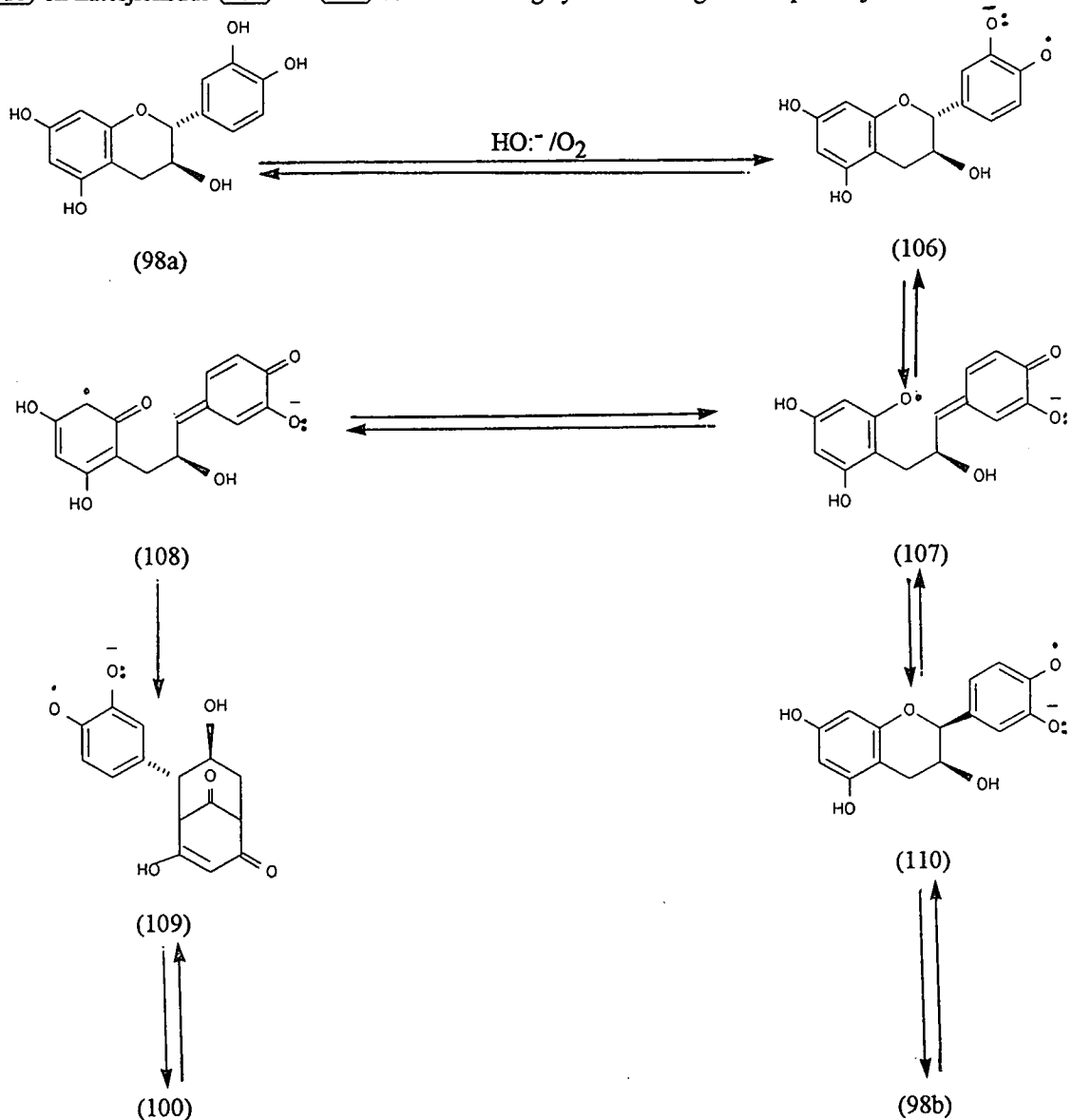
Nukleofiele aanval van suurstowwe (posisie 2 en 6) lewer (98a) en (98b), terwyl (100) en (102) die produkte van nukleofiele aanval van koolstowwe (posisie 3 en 5) op C-9 verteenwoordig¹²⁷). Die intermediêr in die omskakelings is voorgestel as (99I).



2.3. Die meganistiese verloop van C-2 epimerisasie by flavan-3-ole

Daar is onlangs bevind dat die totale uitsluiting van suurstof¹²⁹, 'n inhiberende faktor is in die epimerisasie van katesjien. Gevolglik is 'n een-elektron (radikaal) meganisme (Skema 11) gepostuleer as alternatief tot Whalley se voorgestelde twee-elektron (ioniese) meganisme¹¹⁹ (Skema10).

Volgens die radikaal meganisme lewer die geoksideerde B-ring radikaal anioon^{130,131} [(106) - Skema 11], via herrangskikking die intermediêre radikale (107) en (108), wat onderskeidelik *ent*-epikatesjien (98b) via (110) en katesjiensuur (100) via (109) vorm. 'n Soortgelyke sekvens geld vir epikatesjien.



Skema 11: Die een-elektronmeganisme vir die epimerisasie van katesjien en die herrangskikking na katesjiensuur.

Die tempo van epimerisasie, asook die vorming van katesjiensuur, is direk eweredig aan die konsentrasie katesjien¹³² by pH 11.0 en temperatuur 34-100 °C¹²⁹). Daar is bevind dat by 'n lae pH epimerisasie by

voorkeur plaasvind, terwyl epimerisasie en herrangskikking in 'n byna gelyke distribusie by pH 11.0 aangetref word¹³²).

2.4. Basisgekataliseerde reaksies van polimeriese prosianidiene met floroglusinol: Intramolekulêre herrangskikking

Ten einde die basisgekataliseerde transformasie reaksies van prosianidien oligomere in die teenwoordigheid van 'n eksterne nukleofiel te ondersoek, het Hemingway¹³³) tanniene uit *loblolly pine bark* geïsoleer en met floroglusinol behandel by pH 12.0 en temperatuur 23-50 °C. Die hoofproduk was (119) - Skema 12- met katesjiensuur (114) as neweproduk sowel as (125) in 'n lae opbrengs¹³³). Die produkte volg uit 'n aantal migrasies en intramolekulêre herrangskikkings (Skema 12) wat as volg deur Hemingway verduidelik is.

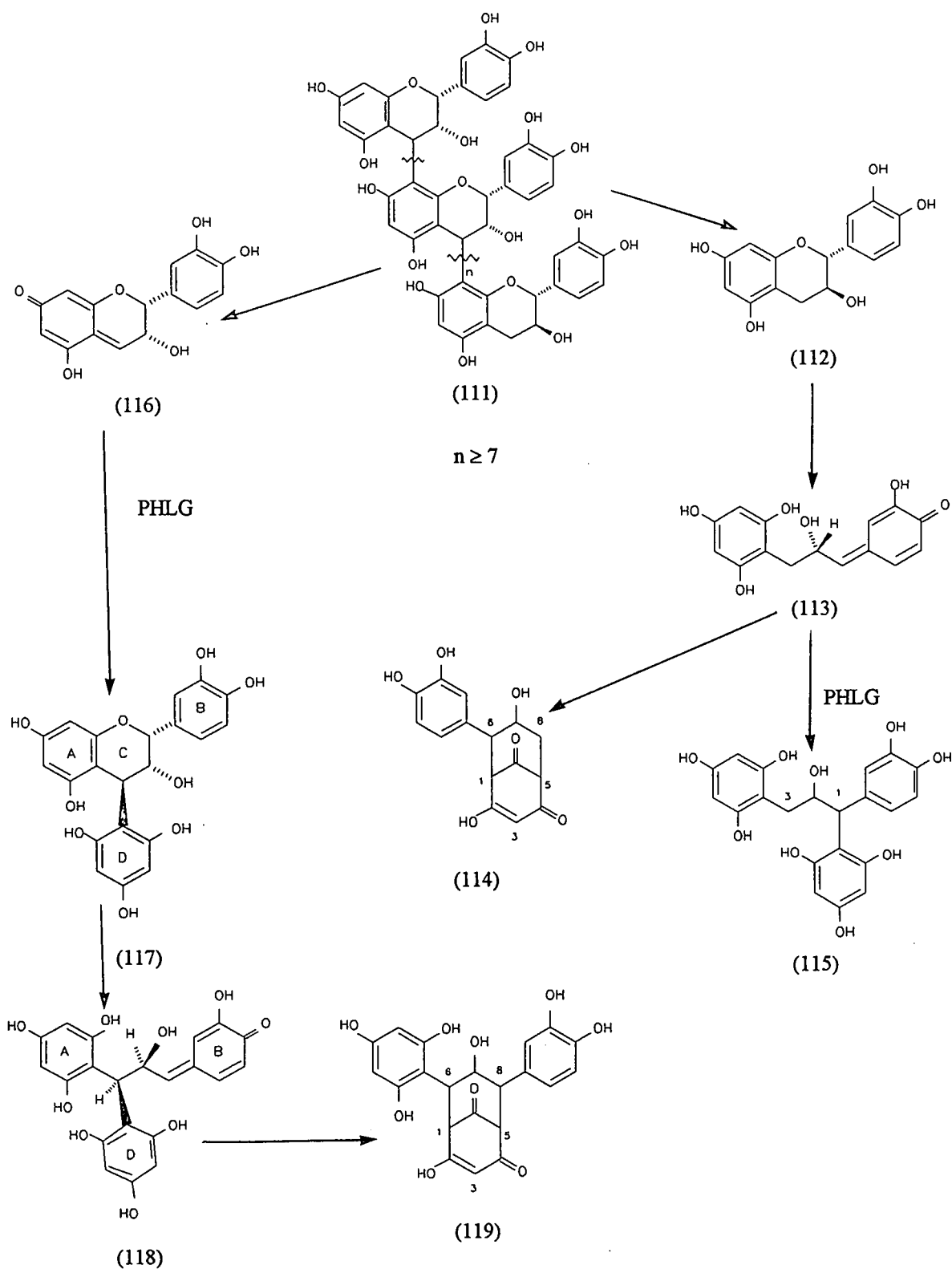
Splyting van die terminale interflavanielbinding in polimeer (111) lewer katesjien (112) en *via* piraanring splyting die intermediêre kinoonmetied (113). Intramolekulêre herrangskikking van (113) *via* nukleofiele aanval van 5-C (floroglusinol A-ring) lewer katesjiensuur (114)¹²⁷).

'n Epikatesjien verwante A-ring kinoonmetied (116) is vanaf interflavaniel bindingsplyting van die boonste eenheid van (111) verkry en epikatesjien-4 β -floroglusinol (117) is uit die reaksie met floroglusinol gevorm. Die afwesigheid van 'n digesubstitueerde floroglusinol adduk analoog aan (115), is aanduidend dat interflavaniel bindingsplyting gemakliker as piraanring splyting plaasvind; huidiglik is dit 'n aanvaarde verskynsel¹³⁴).

Piraanring splyting van (117) lewer die intermediêre kinoonmetied (118), wat op 'n wyse soortgelyk aan die vorming van katesjiensuur (114), die 6-floroglusinol-katesjiensuur-adduk (119) vorm¹³³).

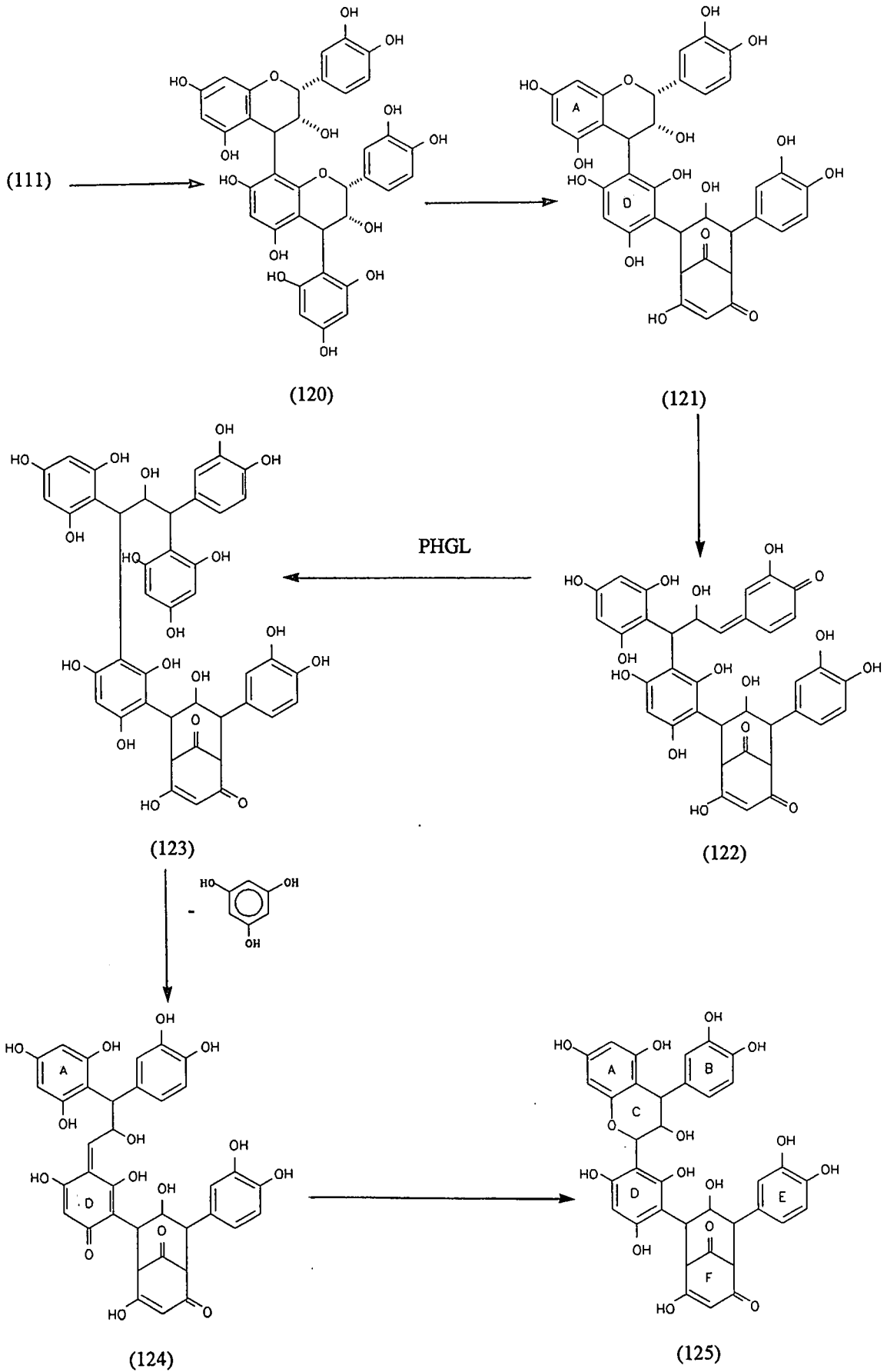
Willekeurige splyting van die interflavanielbinding in polimeer (111) lewer geringe hoeveelhede epikatesjien-(4 β ,8)-epikatesjien-(4 β)-floroglusinol^{135,136}) (120). Die katesjiensuurderivaat (121) vorm *via* piraanring splyting van (120), gevolg deur 'n herrangskikkingsproses analoog aan dié waardeur (114) en (119) gevorm is. Aangesien die steriese grootte van die onderste flavaaneenheid in (121) nukleofiele aanval deur 5-C(D-ring) inhibeer, is die intermediêre kinoonmetied (122) a.g.v. piraanring splyting gelewer.

Kinoonmetied (124), die produk van floroglusinol-eliminerasie vanaf (123)¹³⁷), ondergaan stereoselektiewe nukleofiele aanval van 2-OH (A-ring) op die C-2 posisie van die gevormde kinoonmetied (soortgelyk aan die epimerisasie van flavan-3-ole in alkaliese oplossings) om (125) te vorm.



Skema 12: Die voorgestelde roete na die vorming van produkte (114), (115), (119) en (125) vanaf die splyting van polimeer (111) en die byvoeging van floriglusinol as nukleofiel. (Vervolg op volgende bl.)

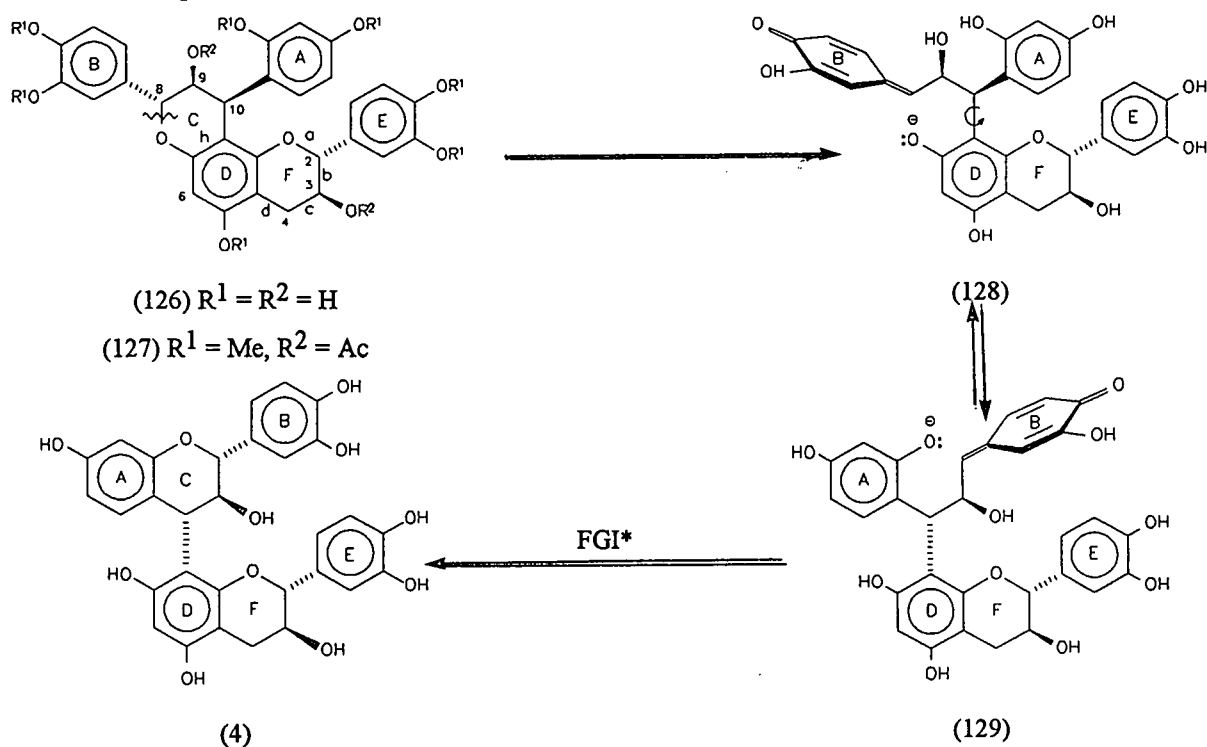
Skema 12: (Vervolg)



2.5. Flobatanniene *via* basisgekataliseerde omskakelings van oligoflavanoïede

2.5.1. Inleiding

Die natuurlike voorkoms van 'n nuwe klas C-ring geïsoomereerde gekondenseerde tanniene, die flobatanniene, is onlangs gedemonstreer¹³⁸). Struktuurbevestiging van die tetrahydropiranochrome [bv. (126) - Skema 13] is m.b.v. ¹H-KMR en NOE-spektroskopie op die fenoliese metieleterasetate uitgevoer. Die waarneming van NOE-assosiasies tussen 2-OMe (A-ring) en 3-H(A) asook tussen 4-OMe en beide 3-H(A) en 5-H(A), is kenmerkend van 'n vrygestelde resorsinolring vanaf die piraan C-ring in teenstelling met die mono-alkiel-resorsinol ekwivalent in die konvensionele biflavanoïed. Die afwesigheid van dinamiese rotasie-isomerie is 'n verdere eienskap van die klas tanniene.



Skema 13: Die retro-sintetiese sekwens vir die vorming van tetrahydropiranochromeen (126) en (127).

Flobatannien (126) en sy C-2 (C-ring) epimeer (127) is voorheen in lae opbrengs vanaf die suurgekataliseerde transformasie van fisetinidol-(4 α ,8)-katesjien (4) verkry¹³⁹). Indien die eenvoudige retro-sintetiese sekwens; (126) \rightarrow (128) \leftrightarrow (129) $\xrightarrow{\text{FGI}^*}$ (4), tesame met die gemaklike epimerisasie by C-2 van flavan-3-ole onder basiese toestande¹⁴⁰⁻¹⁴²) oorweeg word, blyk 'n basisgekataliseerde omskakeling 'n beter keuse te wees.

* FGI = Funksionele groep Interomskakeling

2.5.2 Basisgekataliseerde herrangskikking van profisetinidien-tipe oligoflavanoïede

a) Fisetinidol-katesjien-biflavanoïede

Die blootstelling van fisetinidol-(4 α ,8)-katesjien biflavanoïed [(4) - Skema 14]¹³⁹ aan 'n alkaliese oplossing (pH 10), temperatuur 50 °C vir 5 ure onder N₂-atmosfeer*, lewer vyf C-ring geïsomereerde produkte^{143,144} nl. tetrahidropirano-[2,3-*h*]chromeen (126), die C-2 (F-ring) epimeer (131) daarvan en die ooreenkomstige [2,3-*f*]-isomeriese paar (133) en (134) asook 'n enkele [3,2-*g*]-regiomeer (135).

Die intermediêr in die omskakeling na 'n C-ring geïsomereerde flobatannien, is waarskynlik 'n B-ring kinoonmetied (129)¹⁴². Hersiklisering *via* nukleofiele aanval van 7-OH (D-ring) vind uitsluitlik (volgens Dreiding-modelle) op die *re*-aansig van die elektrofile C-2 in die kinoonmetied (129) plaas; gevolglik bly die absolute konfigurasie van C-2 (C-ring) behoue vir biflavanoïede van die 2*R*-reeks met 'n 3,4-*trans* konfigurasie [bv. (4) C-2 (C-ring) - Skema 14, vgl. flobatannien (126) C-8 (C-ring)]. Daarenteen vind 'n omskakeling van 3,4-*trans* na 3,4-*cis* konfigurasie plaas weens die rotasie om die C(3)-C(4)-binding wat deur die voorgestelde meganisme van piraanherrangskikking vereis word.

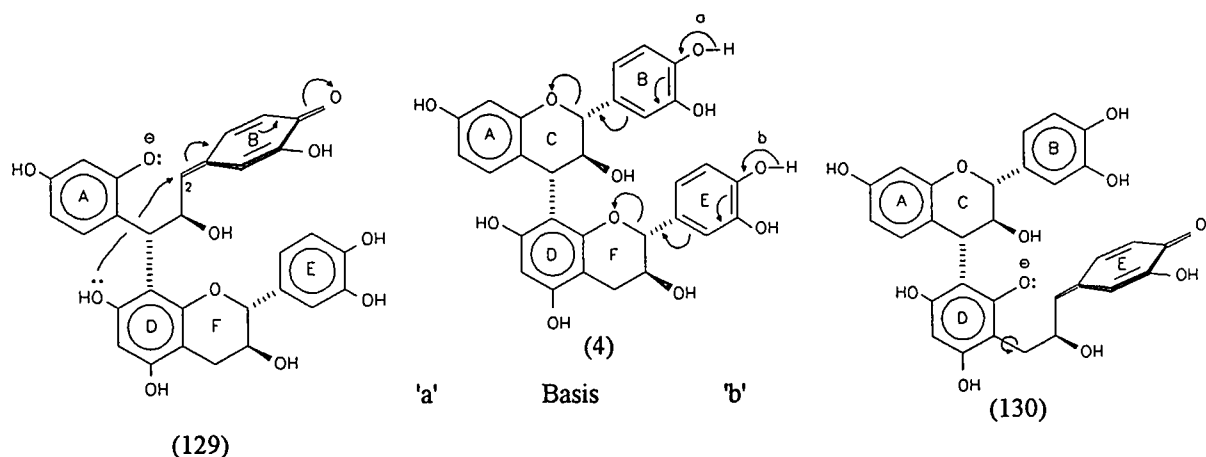
'n E-ring kinoonmetied (130) kan rotasie om die C(3)-C(4)-binding ondergaan en hersikliseer *via* óf die 5-OH(D) óf die D-ring fenoksiedioon om gelyktydig die regio-(130a) en konfigurasionele isomere [(133) en (134) *via* 5-OH(D) van (132) en (135) *via* 7-OH(D) van (132)] te lewer.

In teenstelling met die labiliteit van die interflavanielbinding onder basiese kondisies in prosianidien biflavanoïede^{43,44} [bv. (39) - Skema 1] dui die lae opbrengs van katesjien op 'n aansienlik meer stabiele interflavanielbinding in profisetinidien biflavanoïede. Aangesien suurstof as 'n voorvereiste vir die basisgekataliseerde C-2 epimerisasie van katesjien en epikatesjien¹⁴⁵ beskou word, is die meganistiese ontstaan van die B- en E-ring kinoonmetiede in Skema 14 waarskynlik oorvereenvoudig en behoort 'n radikaalanioon by die pirokatesjoringe tydens vorming ingesluit te word. Die stereochemiese verloop van die reaksies bly egter dieselfde, dus is die eenvoudiger roete (Skema 14) behou.

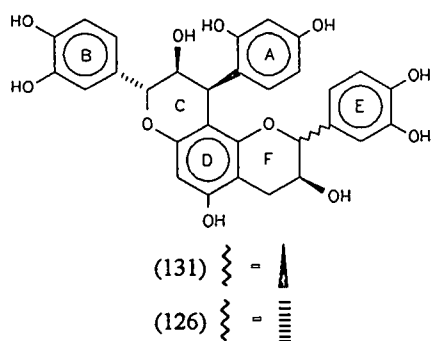
Ten einde die ongewenste vorming van E-ring kinoonmetiede (130) te elimineer, is die (4,8)-en (4,6)-fisetinidol-katesjien mono-4-O-metieleter biflavanoïede [(136) - (139) - Skema 15]¹⁴³ berei vanaf die suurgekataliseerde koppeling tussen mollisacacidin (15) en 4-OMe(B)-katesjien¹⁴⁶.

Die basisgekataliseerde C-ring isomerisasie van (136) lewer hoogs stereoselektief die 8,9-*trans*-9,10-*cis*-tetrahidropirano-[2,3-*h*]-chromeen [(140) - Skema 15] in 'n 58% opbrengs, sowel as 'n didehidrofisetinidolkatesjien (141) as neweproduk. Die dehidro-analoog (141) vorm *via* nukleofiele aanval van 7-OH(D) op C-6(B) in die kinoonmetied analoog aan (129) - Skema 14, gevolg deur oksidatiewe verwydering van die hidriedioon tydens die opwerkproses. Die teenwoordigheid van (141), dien as

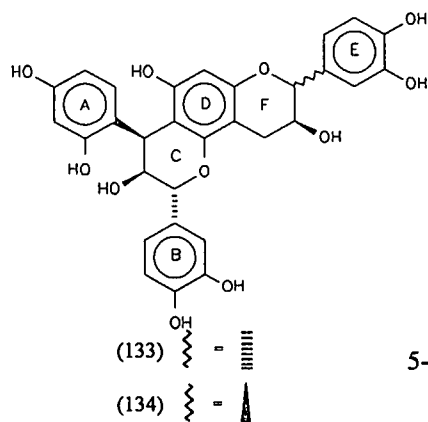
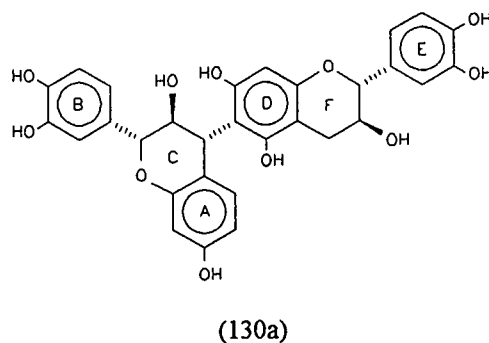
* O₂ is nie doelbewus uitgesluit nie.



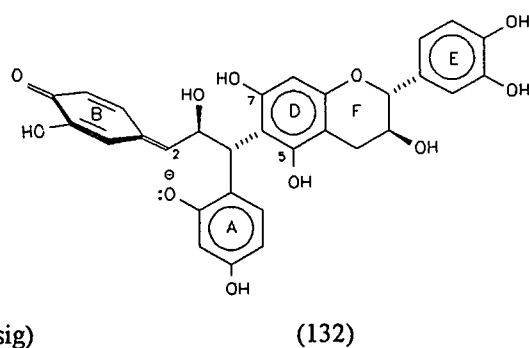
7-OH(D) \rightarrow 2-C (*re-aansig*)



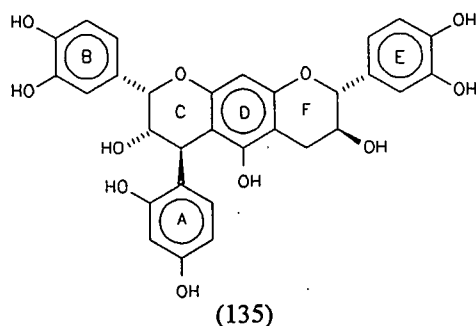
Rotasie/hersiklisering via 5-OH(D)



5-OH(D) \rightarrow 2-C (*re-aansig*)

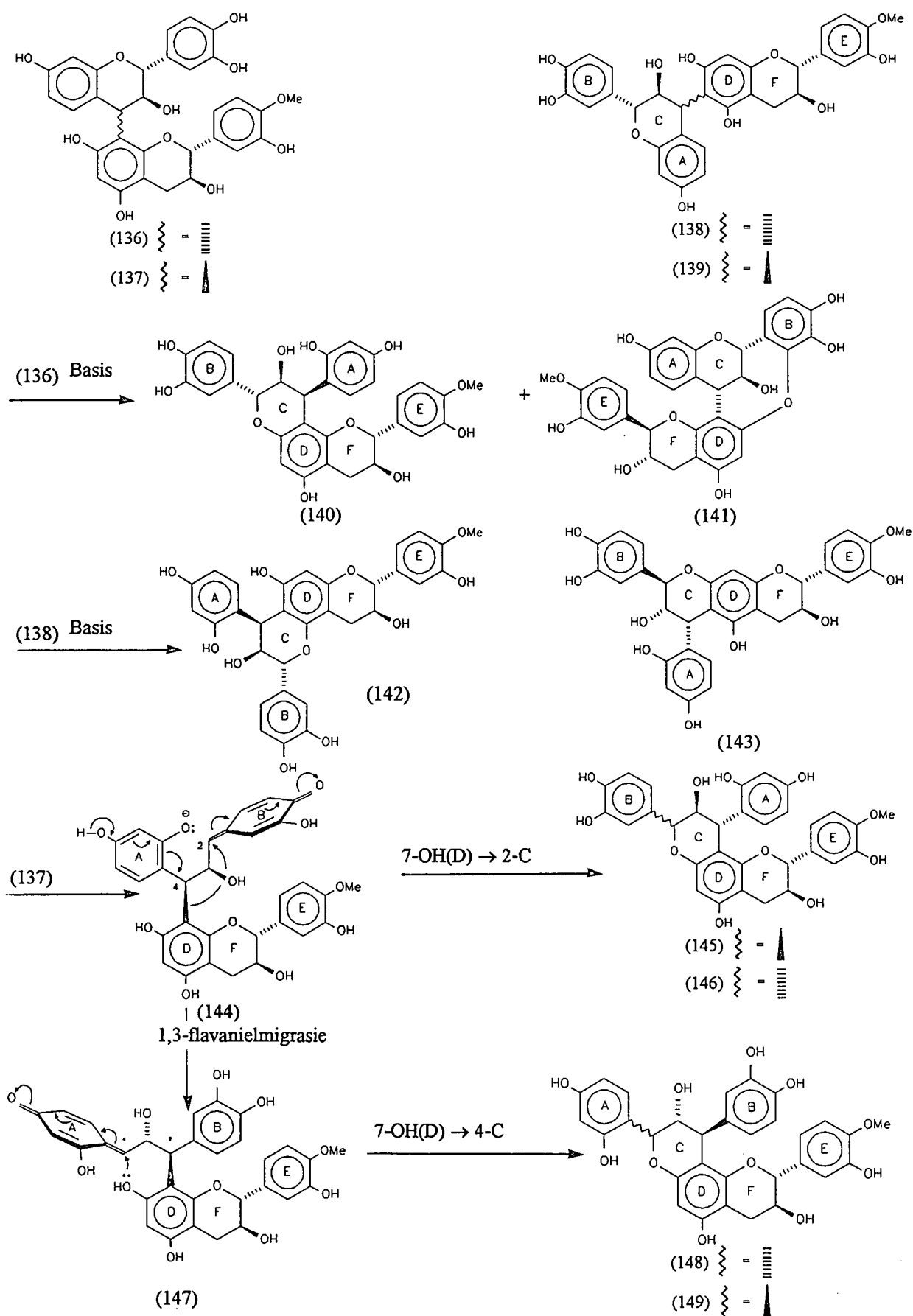


7-OH(D) \rightarrow 2-C (*re-aansig*)



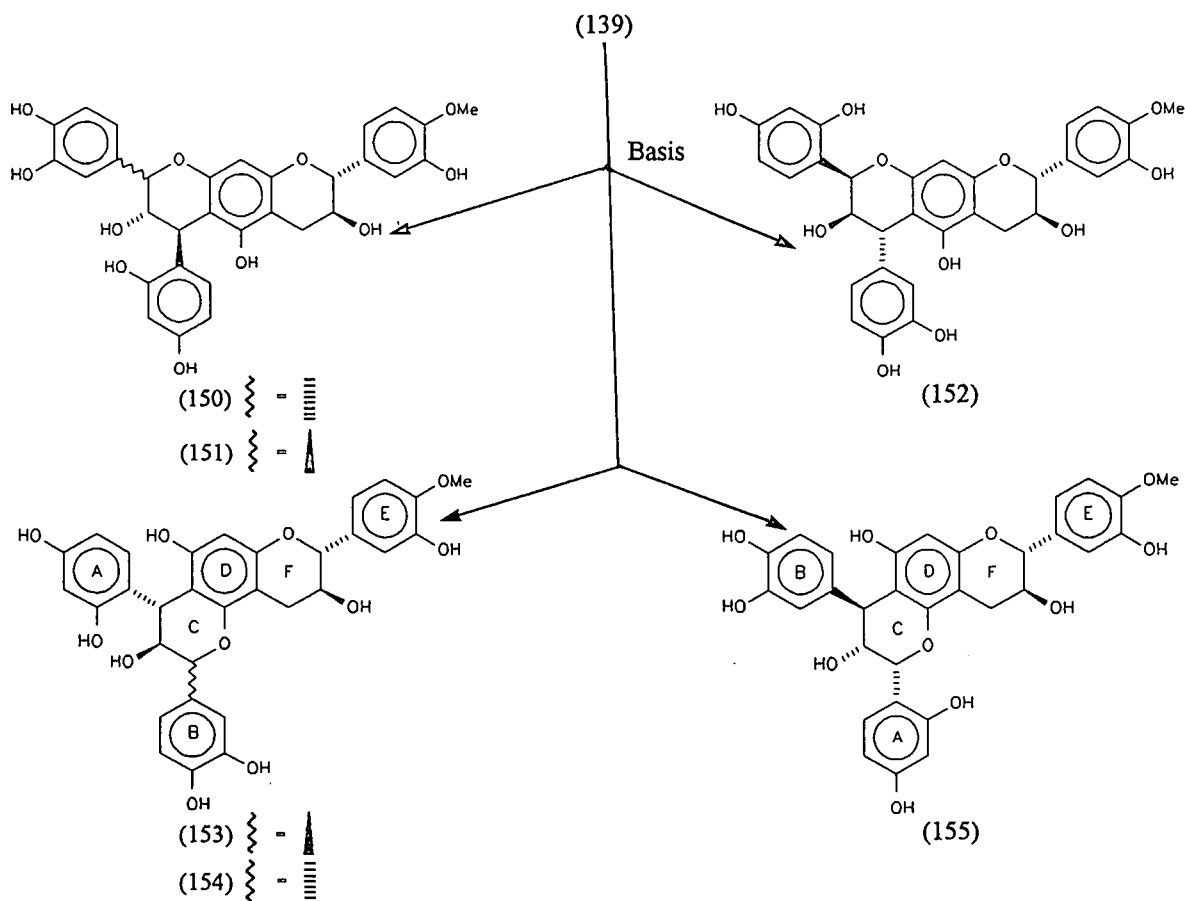
Skema 14: Die basisekataliseerde vorming van tetrahydropiranochromene (126), (131) en (133) - (135) vanaf fisetinidol-(4 α ,8)-katesjien (4)*.

* Die gepostuleerde kinoonmetiede (129), (130) en (132) is nie geïsoleer nie.



Skema 15: Basisgekataliseerde omskakeling van (4 α ,8)- en (4 β ,8)-fisetinidol-katesjien biflavanoïede [(136) en (137)] asook van (4 α ,6)- en (4 β ,6)-fisetinidol-katesjien biflavanoïede [(138) en (139)].

Skema 15: (Vervolg)



indirekte bewys vir die gepostuleerde kinoonmetied meganisme, hoewel dit ook *via* die oksidatiewe vorming van 'n B-ring *o*-kinoon kon ontstaan¹⁾.

Basisgekataliseerde herrangskikking van (138) lewer die 6,7-*trans*-7,8-*cis*-tetrahidropirano[2,3-*f*]chromeen (142) en die [3,2-*g*]regiomeer (143) as neweproduk. Die hoofproduk is die [2,3-*f*]chromeen (142) wat *via* siklisering vanaf 5-OH(D) gevorm is en waarskynlik die gevolg van 'n oplosmiddel afhanklike konformasie is wat 5-OH(D) ten koste van 7-OH(D) bevoordeel as nukleofiel¹⁾.

Die behandeling van biflavanoïed (137) met 'n milde basis lewer vier ring-geïsoomiseerde produkte^{13,147)}; die 8,9-*cis*-9,10-*trans* en 8,9-*trans*-9,10-*trans*-tetrahidropirano-[2,3-*h*]chromene (145) en (146), asook die ooreenkomstige *cis-trans* en alles-*trans* isomere (148) en (149) - Skema 15.

Weens die prominente NOE-assosiasies wat tussen 8-H(C) en 6-H(A) waargeneem is, bestaan die *cis-trans* heptameteleeterdiasetaat (145) hoofsaaklik in die sofa-konformasie met die C-10 resorsinolring in 'n kwasi-aksiale oriëntasie. Deur van uitgebreide KMR-tegnieke gebruik te maak, o.a. NOE-spektroskopie, spin-ontkoppeling en 2D-heteronuclear correlation experiment (HETCOR-eksperiment), is vasgestel dat die resorsinol A- en pirokatesjol B-ringe in (148) en (149) omgeruil is relatief tot die posisies daarvan in die konvensionele isomere (145) en (146)^{13,146)}. Die ringinversie word deur 'n opvallende ontskerming (ppm-waardes) van 6-H(A) in e.g. paar relatief tot lg. paar gekenmerk.

Die profisetinidien biflavanoïed dien waarskynlik as voorloper vir beide groepe flobatanniene^{13,146}). Stereoselektiewe hersiklisering van 7-OH(D) op onderskeidelik die *si*- en die *re*-aansig van C-2 van die kinoonmetied (144) lewer die konvensionele paar (145) en (146). Die ringomgeruilde flobatanniënpaar (148) en (149) vorm deur migrasie van die katesjien-eenheid (DEF) na die *re*-aansig by C-2 in kinoonmetied (144), gevolg deur stereoselektiewe hersiklisering van 7-OH(D) op onderskeidelik die *re*- en die *si*-aansig van C-4 van die kinoonmetied (147).

Die groot negatiewe Cotton effek wat vir (145) en (146) in die 220-240 nm gebied aangetref is ^{13,146}, kenmerkend van 'n 10 α -ariël substituent en dus *R*-konfigurasie^{65,148,149}), is teen die verwagting in egter ook in die SD-spektra van (148) en (149) met 'n 10 β -ariël substituent waargeneem. Die teenstelling het waarskynlik sy oorsprong in die bydrae van F-ring A-konformere¹⁶) wat in die geval die teken van die lae golflengte Cotton-effek vir 'n 10 β -ariëlgroep omkeer. Deur soortgelyke transformasies op geskikte 4-ariëlfavan-3-ol¹⁵) modelverbindings uit te voer, is 'n 9*R*,10*S* absolute konfigurasie vir (148) en (149) bevestig en terselfdertyd die beginsel van inversie van konfigurasie op C-9 tydens ringomruiling.

Die basisgekataliseerde omskakeling van die fisetinidol-(4 β ,6)-katesjien-O-metieleter [(139) - Skema 15] lewer ses flobatanniene; vier met *cis-trans* [(150), (152), (153), (155)] en twee met *alles-trans* konfigurasie [(151), (154)] van die C-ring volgens dieselfde beginsels as (136) - (138) se omskakelings.

Differensiasie tussen tetrahidropirano-[2,3-*f*]-[2,3-*h*]- en [3,2-*g*]-chromene is *via* NOE-eksperimente uitgevoer, deurdat selektiewe assosiasie tussen die residuele D-ring singulet en die D-ring metoksi-groep slegs vir die [2,3-*f*]- en [2,3-*h*] isomere moontlik is. Die waarneming van selektiewe NOE-assosiasie tussen 9-OMe(D) en 8-H(C) wat slegs vir [2,3-*f*]-flobatanniene voorkom, onderskei dit van die [2,3-*h*]-flobatanniene. Die tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen rangskikking vir analoë met 'n 2 α -,10 β -ariëlgroep of 'n 2 β -,10 α -ariëlgroep, (d.w.s 2,10-*trans* relatiewe stereochemie), word vanuit die waarneming van NOE-assosiasie tussen 10-H(C) en 2- en 6-H(E) bevestig^{13,138,143,147}).

'n Soortgelyke benadering¹⁵⁰) is gevolg tydens die basisgekataliseerde transformasies van *ent*-fisetinidol-katesjien analoë (d.w.s. 2*S*,3*R* stereochemie van die C-ring).

Derhalwe ondergaan 2,3-*trans*-3,4-*cis*-flavan-3-ol "boonste" eenhede in profisetinidien biflavanoïede, net soos die 2,3-*trans*-3,4-*trans* analoë, stereoselektiewe piraanherrangskikkings wat in e.g. geval deur stereoselektiewe ringmigrasie voorafgegaan word en derhalwe met ringomruiling van die resorsinol A- en pirokatesjol B-ringe gepaard gaan. Waarskynlik verteenwoordig die vorming van die C-ring kinoonmetied van die tipe (144) - Skema 15, die tempobepalende stap in die ringisomerisasies. Die 7-OH(D) in 3,4-*cis* biflavanoïede is gunstig georiënteer (in die nabyheid van 2-(C)) om die tempo van kinoonmetied vorming, sowel as dié van C-ring herrangskikking te versnel. Hierdie oriëntasie laat die "ontspanning" van die kwasi-aksiale katesjieneenheid in 3,4-*cis* kinoonmetiede (144) na 'n meer ekwatoriale oriëntasie toe, waardeur stereoselektiewe hersiklisering *via* 7-OH(D) op die *si*-(2*R*-reeks) en *re*-(2*S*-reeks) aansigte van die 2-C in die kinoonmetied toegelaat word. Die proses van ontspanning laat leeftye lank genoeg vir sekondêre herrangskikkings na die A/B-ringomgeruilde produkte [(148) en (149) - Skema 15] toe. Weens die gunstige opstelling van die sp³-bindingsorbitaal by C-4

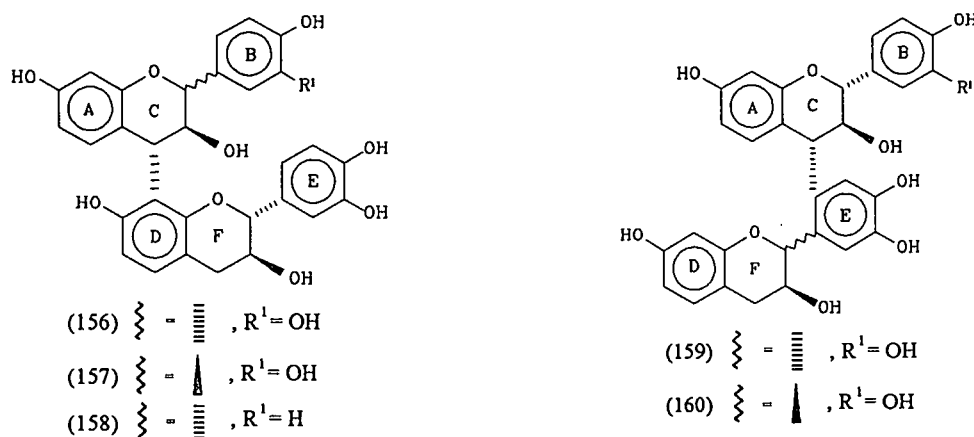
en die p-orbital by C-2 in die kinoonmetied (144), kan die A/B-ringomgeruilde produkte moontlik *via* 'n deurlopende meganisme ontstaan.

b) Fisetinidol-epikatesjien biflavanoïede

Alle pogings om die 4-OH(E) van die tipe biflavanoïede¹⁾ volgens dieselfde protokol as vir die fisetinidol-katesjien biflavanoïede selektief te beskerm, het gefaal. Dit kan toegeskryf word aan die toename in pK_a van 3'-OH relatief tot 4'-OH in epikatesjien¹⁵¹⁾ wat die voorkeur vorming van 3'-O-metiel epikatesjien tydens metilering tot gevolg het¹⁴³⁾. Nuwe verbindings¹⁵²⁾ van die unieke klas flobatanniene gebaseer op (4 α ,8)- en (4 β ,8)-epikatesjiene⁵⁶⁾, is onlangs geïsoleer.

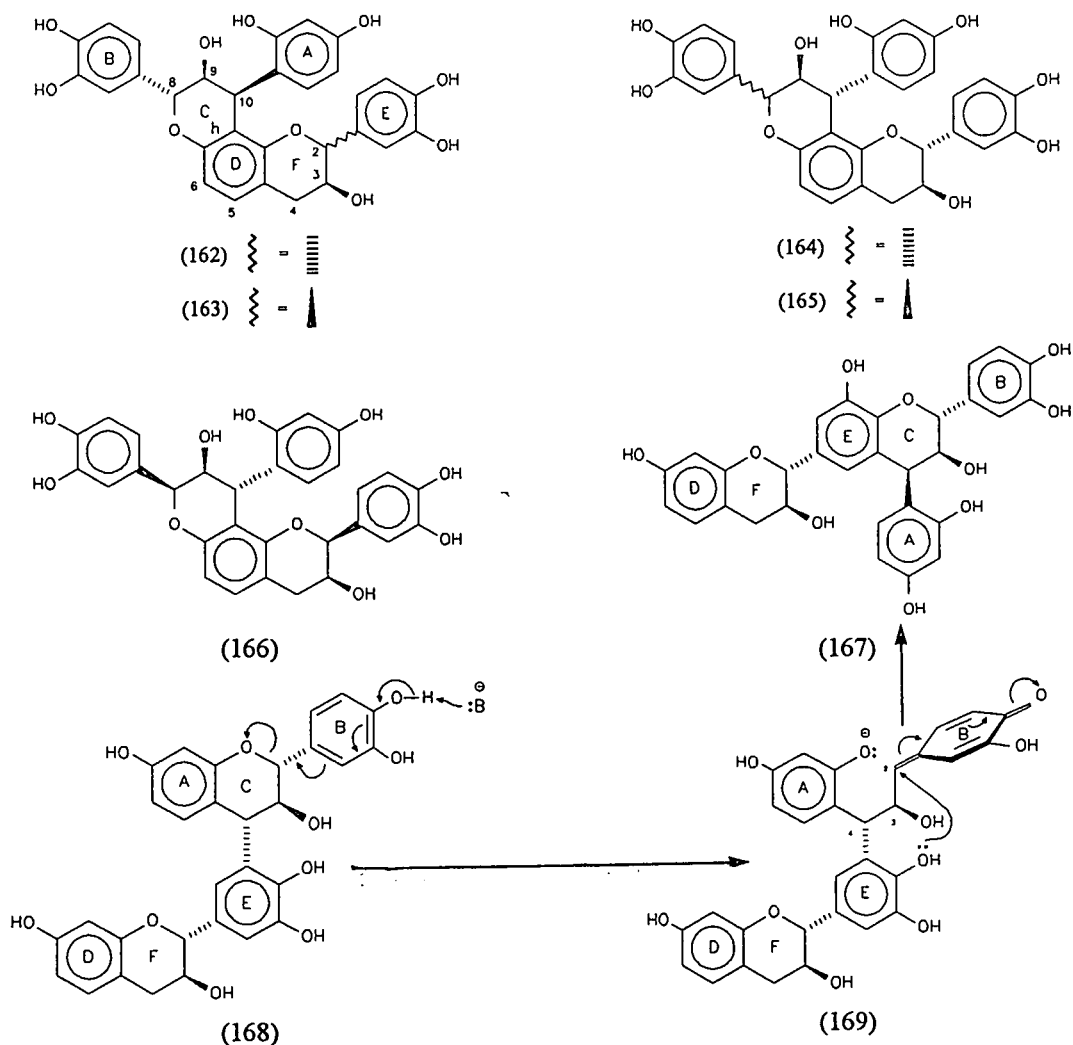
2.5.3. Bis-fisetinidol-biflavanoïede

Die biomimetiese poel in die kernhout van *Colophospermum mopane*^{32,33)} beskik onder meer oor die skaars (4,8)-bis fisetinidole [bv. (156) en (157)] en die C-E-ring gekoppelde analoë [(159) en (160)], sowel as die verwante 5-deoksi-tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeenreeks [(162) - (166) - Skema 16] asook die eerste C-ring geïsoomiseerde homolog (167) afkomstig vanaf 'n C-E-ring gekoppelde profisetinidien (168).

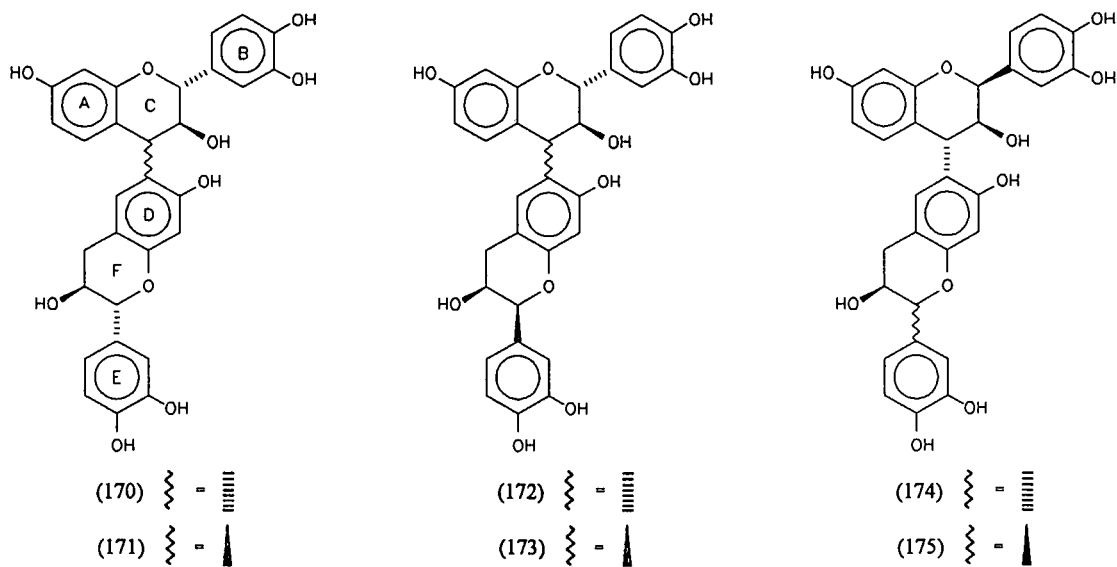


Die (4,8)bis-fisetinidole [(156) en (157)] dien, soortgelyk aan die (4,8)-fisetinidol-katesjien analoë, as voorloper vir die flobatanniene reeks [(162) - (166)] *via* 'n geskikte B-ring kinoonmetied³²⁾. Die 2,4-diarieel-6(2-bensopiraniel)-dihydrochromeen (167) ontstaan *via* die omskakeling van die C-E-gekoppelde profisetinidien (168) na 'n B-ring kinoonmetied (169), gevolg deur hersiklisering van 4-OH(E). Aangesien die (4,8)- en C-E-ring gekoppelde bis-fisetinidole sinteties onverkrygbaar is, is daar geen *in vitro* getuienis vir die vorming van metaboliete [(162) - (167)] bekend nie. Die sinteties bereikbare (4,6)-bis-fisetinidole [(170) - (175)] is in dieselfde bron aangetref, saam met die verwante tetrahidropirano[3,2-*g*]-chromene [(176) - (179)]¹⁵³⁾ wat struktureel *in vitro* bevestig is *via* die sintetiese protokol van dié klas flobatanniene. Die flobatanniene [(162) - (167)] en (176) - (179)] ontstaan vanaf voorlopers waar die fenoliese E- of D-ringe wat isomerisasie in onderskeidelik (168) en (170) bewerkstellig, van dieselfde [bv. (170) → (176)] of laer [bv. (168) → (167)] nukleofiliteit is as die B-ringe wat optree as verlatende groepe.

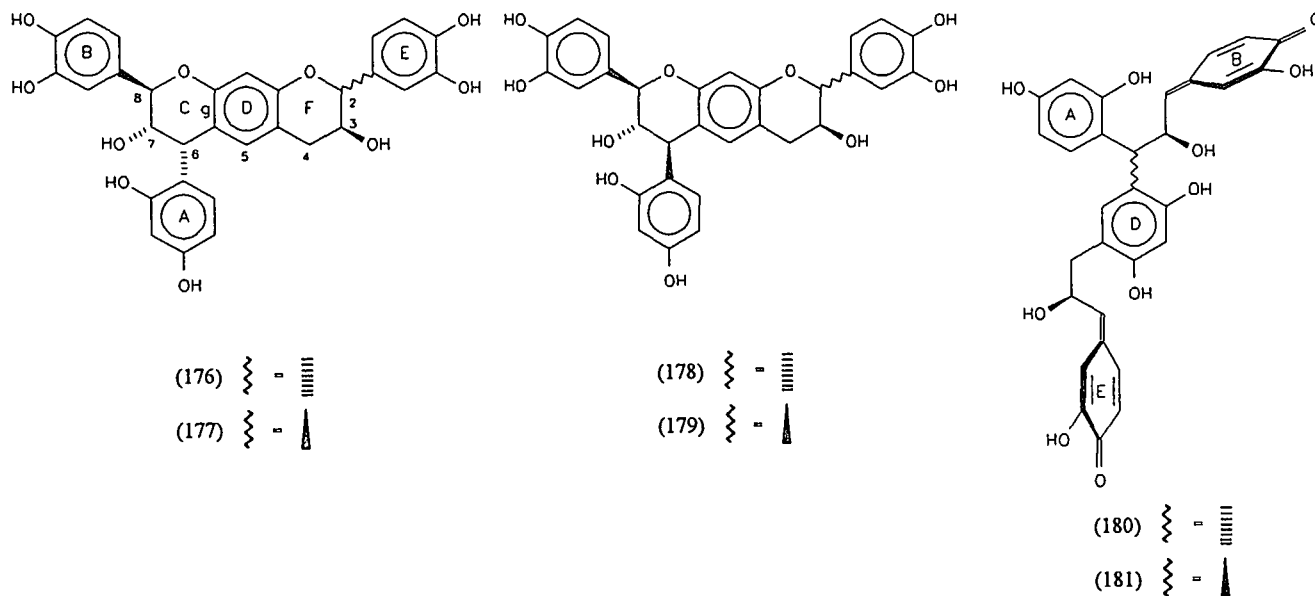
Die dryfveer in die verloop van C-ring isomerisasies, is waarskynlik die afname in konformasionele energie weens die gedeeltelike verwydering van ongewenste steriese interaksies wat a.g.v. die rotasie van groot groepe om die interflavanielbinding van die biflavanoïed voorlopers ontstaan.



Skema 16: Basisgekataliseerde transformasie van die bis-fisetinidole.



Die hoë voorkoms van epimerisasie by C-2 in die C- en F-ringe³²⁾ van (4 α ,6)- en (4 β ,6)-bis-fisetinidole [(170) en (171)], bevestig die bestaan van kinoonmetiede [(180) en (181)] aangesien dit beide piraanherrangskikkings en dubbele epimerisasie toelaat om die (4,6)-bis-fisetinidole (174) en (175) te vorm. Die milde basiese toestande waaronder die transformasies verloop, is waarskynlik soortgelyk aan dié in die natuur en verklaar die verskeidenheid komponente met 'n C-2 epimerisasie verwantskap aan die fisetinidol monomeriese voorloper, wat in die metaboliese poel van *Colophospermum mopane* voorkom^{20,32,33,153)}.

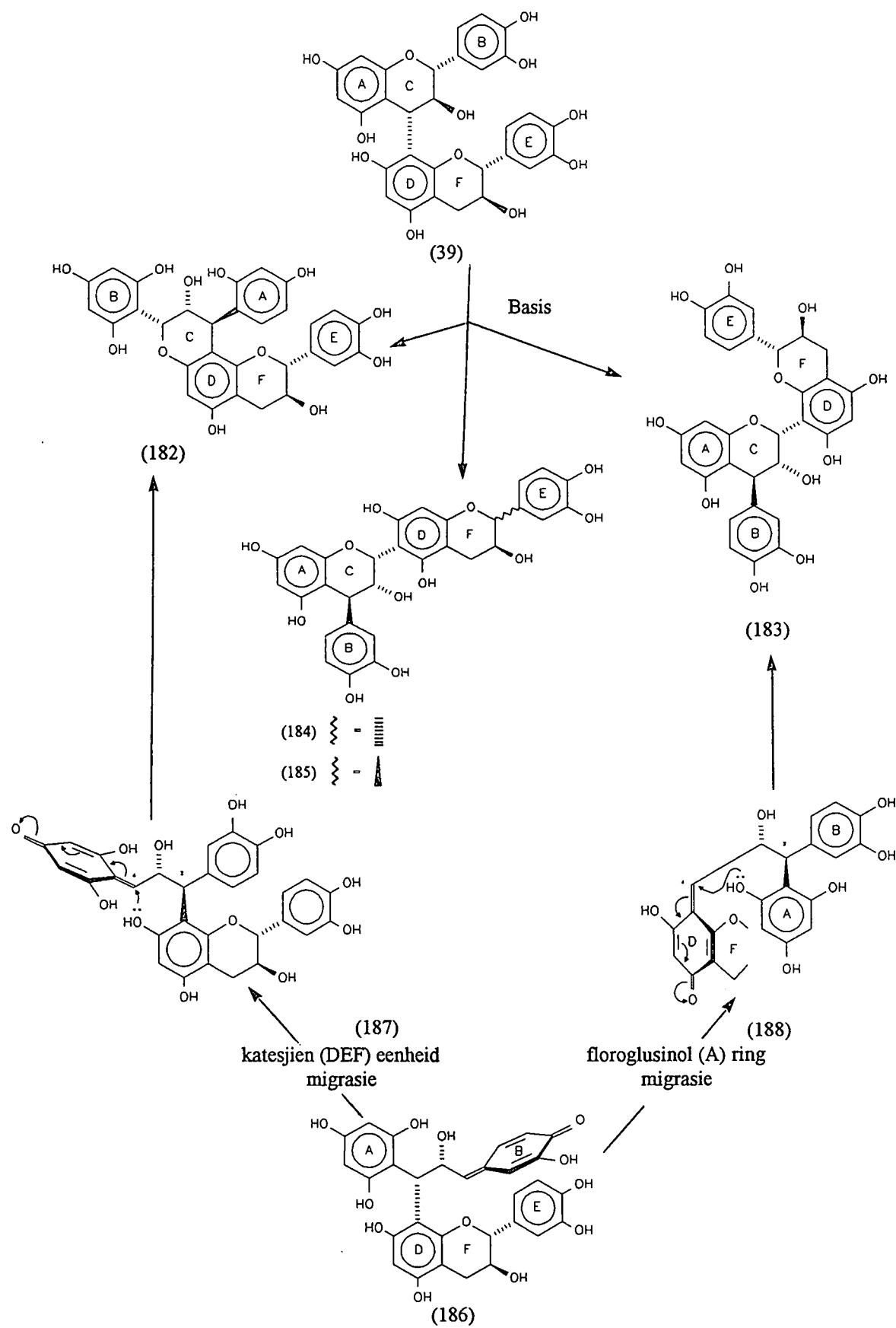


2.5.4. Basisgekataliseerde omskakelings in prosianidiene

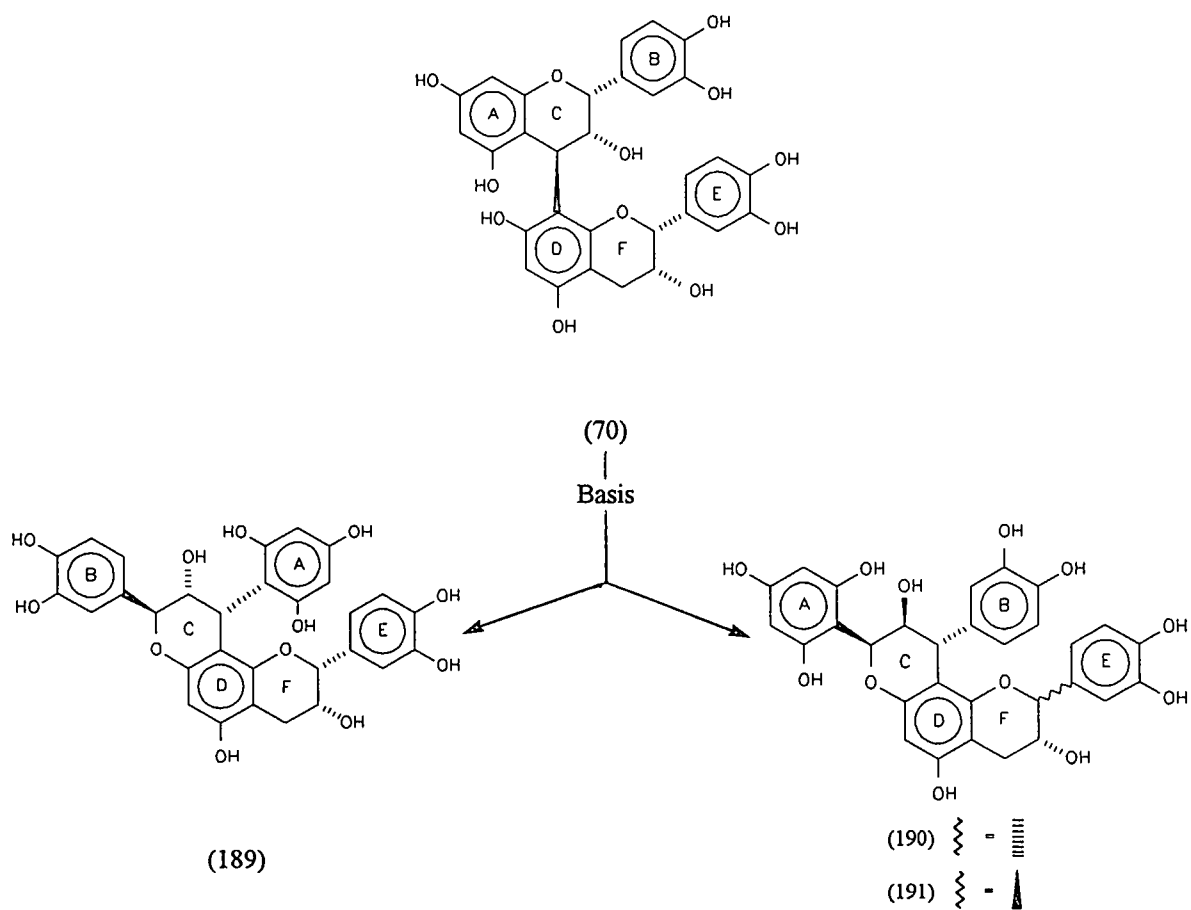
Die basisgekataliseerde transformasies van prosianidien B-3¹⁵⁴⁾ [(39) - Skema 17] en B-2⁸⁰⁾ [(70) - Skema 18] stem ooreen met dié van profisetinidiene, behalwe vir 'n groter mate van bindingsplyting by die interflavaniëlbinding in die prosianidiene^{43,44)}. Tydens die omskakeling van die 2,3-*trans*-3,4-*trans* prosianidien [(39) - Skema 17], word produkte (182) - (185) gevorm *via* 1,3-arielmigrasies by die intermediêre kinoonmetiede van hoofsaaklik die floriglusinol A-ring [(39) \rightarrow (186) \rightarrow (188) \rightarrow (183)] asook in 'n mindere mate die katesjieneenheid [(39) \rightarrow (186) \rightarrow (187) \rightarrow (182)]. Die produkte beskik elk oor *R*-absolute konfigurasie op die ekwivalente C-3(C-ring) posisie in prosianidien B-3 (39). Die vorming van analoë (184) en (185) is verklaarbaar in terme van die verskynsel van regio-isomerisasie / epimerisasie / 1,3-arielmigrasie¹⁵⁴⁾ (sien par. 2.5.2).

Prosianidien B-2 [(70) - Skema 18] ondergaan soortgelyke basisgekataliseerde omskakeling na die tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen [(189) - (191)] *via* 1,3-migrasie van die epikatesjien DEF-gedeelte in die intermediêre B-ring kinoonmetied⁸⁰⁾. Prosianidien A-4⁷⁴⁾ [(72) - Skema 6], is waarskynlik a.g.v. oksidasie as neweproduk verkry.

Katesjiensuur-tipe herrangskikkingsprodukte^{155,128)} was egter onder die milde basiese toestande, afwesig. Derhalwe skakel die geskikte samestelling van kondisies tydens selfs alkaliese ekstraksies van *conifer* bas^{134,133)} die vroeëre beperkings uit, ten einde prosianidiene op kommersiële vlak suksesvol te benut.



Skema 17: Die basisgekataliseerde transformasies van prosianidien B-3 (39).



Skema 18: Die basisgekataliseerde transformasies van prosianidien B-2 (70).

BESPREKING

Hoofstuk 3

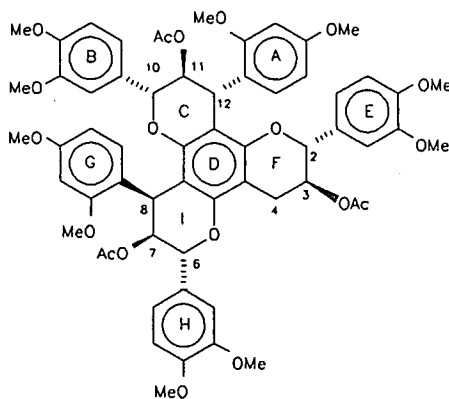
Trimeriese flobatanniene uit die kernhout van *Colophospermum mopane*

3.1. Inleiding

Die term flobatannien (*tanner's reds*) word in die leerlooibedryf geassosieer met die moeilik oplosbare fenole wat vorm as kommersiële tannienekstrak met sterk minerale suur behandel word. Nabootsing van hierdie transformasie in die laboratorium, het aangetoon dat 'n fisetinidol-(4 β ,8)-katesjien [(5) - Skema 1] modelverbinding piraanring isomerisasie van die boonste eenheid ondergaan, om 'n 8,9-*trans*-9,10-*cis*-3,4,9,10-tetrahidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]-chromeen [(126) - Skema 14] in uiters lae opbrengs te lewer³¹).

'n Ondersoek na die metaboliete in die kernhout van twee naverwante spesies van die *Caesalpinioidea* (*C. mopane* en *Guibourtia coleosperma*), het die eerste natuurlike oligomeriese flobatanniene opgelewer¹³⁸. Tydens daaropvolgende navorsing waar klem gelê is op struktuuropklaring en 'n beter begrip van die meganisme van ring-isomerisasie, is veral gekonsentreer op dimeriese profisetinidene (sien literatuuroorsig). Een van die doelwitte tydens hierdie studie was 'n uitbreiding van die natuurlike flobatanniene in *C. mopane* met klem op trimeriese verbindings.

Deeglike verryking van die ekstrak uit *C. mopane*, gevolg deur herhaalde *Sephadex*- en *DLC*-skeidings van die fraksies, het die volgende verbindings gelewer. Strukture in die bespreking wat hierop volg, verteenwoordig die metieleterasetaat-derivate, aangesien alle verbindings in dié vorm geïdentifiseer is.



(192)

3.1.1. (2R,3S:6R,7S,8S:10R,11S,12R)-2,3-trans-6,7-trans-7,8-cis-10,11-trans-11,12-trans-3,7,11-triasetoksi-8,12-bis(2,4-dimetoksifeniel)-2,6,10-tris(3,4-dimetoksifeniel)-3,4,7,8,11,12-heksahidro-2H,6H,10H-dipirano-[2,3-f:2',3'-h]chromeen (192) Plaat 6, Tabel 3.

Die tien metoksie- en drie asetoksie-resonanse wat die ^1H KMR spektrum van verbinding (192) toon, is in ooreenstemming met wat verwag sou word van 'n trimeriese profisetinidien. Verdere bevestiging hiervoor is gesetel in die teenwoordigheid van vyf aromatiese ABX- en drie heterosikliese ($2\times\text{AMX}$ - en $1\times\text{ABMX}$ -) spinsisteme. Toesegging van die onderskeie sisteme is gebaseer op die assosiasies waargeneem in 'n 2D COSY eksperiment. Konnektiviteite en dus die plasing van die aromatiese substituentte op die dipiranochromeenkern volg uit vierband langafstandkoppeling tussen relevante heterosikliese en aromatiese protone.

Toekenning van relatiewe stereochemie is gebaseer op die ooreenstemming wat die heterosikliese koppelingskonstantes van (192) ($J_{6,7} = 10.0$, $J_{7,8} = 6.0$ Hz; $J_{10,11} = 7.5$, $J_{11,12} = 6.0$ Hz) met onderskeidelik dié van tetrahidropiranochromene (metieleterasetaat derivate) met *trans-cis* en 'n *trans-trans* C-ring stereochemie vertoon⁶⁰), terwyl die ABMX-sisteem van (192) ($J_{2,3} = 9.0$, $J_{3,4\beta} = 9.5$, $J_{3,4\alpha} = 5.5$ Hz) oor soortgelyke koppelingskonstantes as 'n flavan-3-ol met 'n 2,3-*trans* stereochemie⁹⁷) van die C-ring beskik.

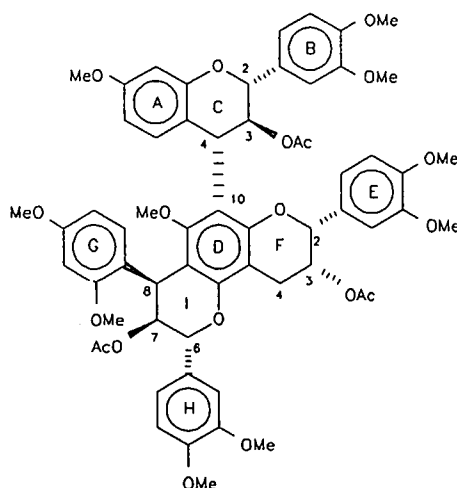
Die voorgestelde dipirano[2,3-f:2',3'-h]chromeen rangskikking (192), volg uit die afwesigheid van enige effek van dinamiese rotasie-isomerie soos vir trimeriese profisetinidienne verwag en word ondubbelsinnig bevestig deur NOE-assosiasies wat dui op die teenwoordigheid van twee "vrygestelde" resorsinolringe [NOE-assosiasie van 2-OMe(G) met 3-H(G) en van 4-OMe(G) met 3- én 5-H(G) asook NOE-assosiasie van 2-OMe(A) met 3-H(A) en van 4-OMe(A) met 3- én 5-H(A)].

Onderskeid tussen die [2',3'-h]ABC- en [2,3-f]GHI-eenhede is gebaseer op die belangrike NOE-assosiasie tussen 8-H(I) en 2-H(B) wat slegs moontlik is in die voorgestelde struktuur. Terselfdertyd bevestig dit die *cis*-verwantskap tussen 8-H(I) en die B-ring en gevolglik die voorgestelde *trans*-verwantskap tussen die B- en G-aromatiese substituentte.

Die "abnormaal" klein koppelingskonstantes van die *trans-trans* AMX-heterosikliese sisteem is verklaarbaar in terme van 'n konformasionele ewewig tussen die A- en E-konformere¹⁾ van die piraan C-ring met groot bydraes van die A-konformeer en is soortgelyk aan dit wat in die *trans-trans*-4-arielflavan-3-ole waargeneem is¹⁵). Hierdie verskynsel word bevestig deur die waarneming van 'n swak NOE-assosiasie tussen 8-H(I) en 3H(A) wat slegs moontlik is wanneer die A-ring die minder gunstige aksiale oriëntasie inneem.

Op grond van die NOE-assosiasies wat tussen 6-H(I) en 6-H(G) asook 'n swakker NOE-assosiasie na 3-H(G) waargeneem is, is afgelei dat die heterosikliese I-ring by voorkeur as 'n E-konformasie met die G-ring gevolglik in 'n kwasi-aksiale oriëntasie, bestaan. Verdere ondersteuning vir die gevolgtrekking spruit uit die groot koppelingskonstantes ($J_{6,7} = 10.0$, $J_{7,8} = 6.0$ Hz) wat volgens die Karplus-vergelyking met dié van 'n *trans-cis* E-konformeer ooreenstem, asook die algehele afwesigheid van NOE-assosiasies van 8-H(I) met 2-H(H) of 6-H(H) wat op die bestaan van die A-konformeer sou dui.

Die voorgestelde absolute stereochemie is tentatief en is gebaseer op dié van die profisetinidien voorlopers in *C. mopane* in samehang met die voorgestelde meganisme van piraanherrangskikking (sien latere bespreking).



(193)

3.1.2. (2*R*,3*R*:6*R*,7*S*,8*S*)-2,3-*cis*-6,7-*trans*-7,8-*cis*-3,7-diasetoksi-2,6-bis(3,4-dimetoksi-feniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-10-[(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-9-metoksi-3,4,7,8-tetrahydro-2*H*,6*H*-pirano[2,3-*f*]chromeen (193)

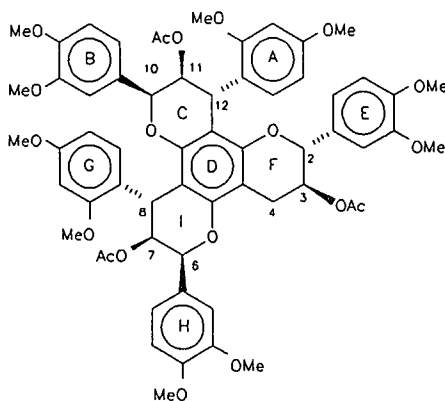
Benewens die teenwoordigheid van tien aromtiese metoksi-seine en drie alifatiese asetoksi-resonanse wat dui op die trimeriese samestelling van verbinding (193), is die vyf aromtiese ABX-sisteme en drie heterosikliese sisteme (2×AMX- en 1×ABMX-sisteem) in die ¹H KMR-spektrum van (193) (Plaat 3, Tabel 1) verdere bevestiging van die trimeriese aard daarvan. Seintoeseggings is hoofsaaklik gebaseer op ⁴J_{HH} langafstandkoppeling vanaf 'n 2D COSY-eksperiment, gerugsteun deur proton-proton ont koppeling (HOMODEC). Vanuit die bensiliese koppeling wat tussen die C-, F- en I-ring heterosikliese protone en die ooreenstemmende aromtiese resonanse waargeneem is, is die plasing van die substituentte op die piranochromeenskern bepaal. Onderskeid is bv. getref tussen 2-H(C) (δ4.85, 10.0 Hz) en 4-H(C) (δ4.62, 10.0 Hz) d.m.v. langafstandkoppeling wat van 4-H(C) na 5-H(A) (*o*-doeplet) en van 2-H(C) na 2-H(B) (*m*-doeplet) en 6-H(B) (*dd*-doeplet) waargeneem is.

Die teenwoordigheid van 'n "vrygestelde" resorsinolring in (193), is bevestig deur die kenmerkende NOE-assosiasie van 2-OMe(G) met 3-H(G) en van 4-OMe(G) met beide 5-H(G) en 3H(G). Die waargenome NOE-assosiasie van slegs 7-OMe(A) met 6- en 8-H(A) is daarenteen aanduidend van 'n resorsinol A-ring in 'n "intakte" flavanieleenheid.

Die relatiewe stereochemie van (193) is toegeken op grond van die ooreenstemming wat die heterosikliese koppelingskonstantes ($J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz; $J_{6,7} = 10.5$, $J_{7,8} = 6.0$ Hz) met dié van onderskeidelik konvensionele *trans-trans* profisetinidien biflavanoïede⁹⁷) en tetrahidropiranochrome met *trans-cis* C-ring stereochemie (beide metieleterasetaat derivate) vertoon. Die ABMX-sisteem van ($J_{2,3}$ 1.0 Hz) se koppelingskonstante is soortgelyk aan dié van flavan-3-ol met 2,3-*cis* stereochemie¹⁴³) van die C-ring.

Uit die NOE-assosiasie tussen 6-H(I) en 6-H(G), is afgelei dat die heterosikliese I-ring by voorkeur as 'n E-konformeer met die G-ring gevolglik in 'n kwasi-aksiale oriëntasie bestaan. Die algehele afwesigheid van NOE-assosiasies tussen 8-H(I) en 2-H(H) of 6-H(H) wat op die A-konformeer sou dui, bevestig die afleiding. Aangesien die NOE-assosiasie tussen 9-OMe(D) en 8-H(I) asook 4-H(C) slegs vir die voorgestelde [2,3-*f*] piranochromeenvangskikking (193) moontlik is, is die [2,3-*f*] regiomeriese samestelling aanvaar.

Die absolute stereochemie van verbinding (193) is tentatief en gebaseer op die profisetinidien voorlopers in *C. mopane*, in samehang met die meganisme wat vir die piraanherrangskikkings gepostuleer is (sien later bespreking).



(194)

3.1.3. (2*R*,3*S*:6*S*,7*S*,8*R*:10*S*,11*S*,12*R*)-2,3-*trans*-6,7-*cis*-7,8-*trans*-10,11-*cis*-11,12-*trans*-3,7,11-triasetoksi-8,12-bis(2,4-dimetoksifeniel)-2,6,10-tris(3,4-dimetoksifeniel)-3,4,7,8,11,12-heksahidro-2*H*,6*H*,10*H*-dipirano[2,3-*f*:2',3'-*h*]chromeen (194)

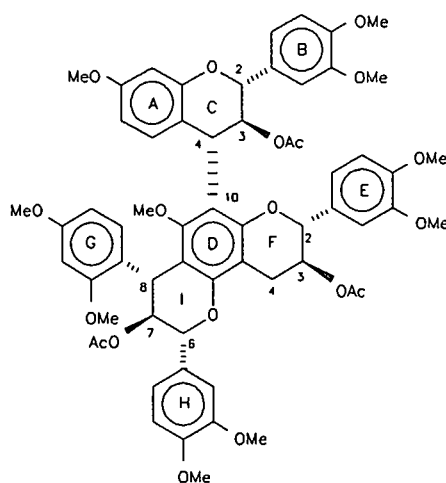
Soos in die voorafgaande gevalle is die struktuuroplaring van (194) gebaseer op gegewens verkry uit veral tweedimensionele proton-proton korrelasies (COSY) en NOE-eksperimente. Die ^1H KMR-spektrum van (194) (Plaat 5; Tabel 3) vertoon vyf aromtiese ABX-sisteme, twee AMX- en een ABMX-sisteme in die heterosikliese gebied, asook tien metoksi- en drie asetoksi-resonanse. Hierdie gegewens, tesame met die ooglopende afwesigheid van enige rotasie-isomerie, dui, soos in die vorige gevalle, op 'n trimeriese flobatannien. Die heksahidrodipiranochromeenvangskikking van (194) word bevestig deur die kenmerkende NOE-assosiasies {2-OMe(A) met 3-H(A) en van 4-OMe(A) met 5-en-3-H(A) asook NOE van 2-OMe(G) met 3-H(G) en van 4-OMe(G) met 5-en-3-H(G)} wat dui op die teenwoordigheid van twee "vrygestelde" resorsinolringe.

Die waargenome koppelingskonstantes vir die heterosikliese AMX-sisteme ($J_{6,7} = J_{10,11} = 1.0$ Hz; $J_{7,8} = J_{11,12} = 2.0$ Hz) is in ooreenstemming met *cis-trans* relatiewe stereochemie¹⁴³) van die C- en I-ringe, terwyl die ABMX-sisteme ($J_{2,3} = 9.0$, $J_{3,4\alpha} = 5.5$, $J_{3,4\beta} = 9.5$ Hz) dui op 'n flavan-3-ol met 2,3-*trans* konfigurasie.

Duidelike vierband bensiliese koppeling tussen die heterosikliese protone en die onderskeie aromtiese spinsisteme in die COSY-spektrum maak die ondubbelsinnige plasing van die arielsubstituentte op die heksahidrodipiranochromeenvangskikking moontlik. Onderskeid tussen die [2,3-*h*]ABC- en [2,3-*f*]GHI-eenhede volg

uit die NOE-assosiasie vanaf 8-H(I) met 2-, en 6-H(B). Hierdie NOE-assosiasie bevestig die 8,10-*trans* verwantskap van die B- en G-ringe. Verdere bevestiging vir die voorgestelde struktuur volg uit NOE-assosiasie van 10-H(C) met 6-H(A) en van 6-H(I) met 6-H(G) wat die *trans*-verwantskap tussen die A- en B- asook G- en H-ringe bevestig. Lg. NOE-assosiasies dui ook op voorkeur E-konformasies van beide die C- en I-ringe.

In die afwesigheid van enige definitiewe reël vir die korrelasie van Cotton-effekte met absolute stereochemie by die chirale sentra van trimeriese profisetindiene, is die voorgestelde absolute stereochemie van (194) op hierdie stadium tentatief en soos in vorige gevalle gebaseer op die bekende trimeriese voorlopers in *C. mopane* in samehang met die voorgestelde herrangskikkings-meganisme.



(195)

3.1.4. (2*R*,3*S*:6*R*,7*S*,8*R*)-2,3-*trans*-6,7-*trans*-7,8-*trans*-3,7-diasetoksi-2,6-bis(3,4-dimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-10-[(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-9-metoksi-3,4,7,8-tetrahydro-2*H*,6*H*-pirano[2,3-*f*]chromeen (195)

Die trimeriese aard van verbinding (195) is gereflekteer deur die ^1H KMR-spektrum (Plaat 2, Tabel 1) wat drie heterosikliese asetoksi-resonanse asook die aromatiese resonanse wat weens oorvleueling van seine m.b.v. die integraal as tien bereken is, vertoon. Die waarneming van $5\times\text{ABX}$ -sisteme in die aromatiese gebied en drie heterosikliese sisteme ($2\times\text{AMX}$ en $1\times\text{ABMX}$), bevestig die aanname. Korrelasie van die heterosikliese C-, F- en I-ringprotone met die ooreenstemmende aromatiese protone en die plasing daarvan op die piranochromeenskern is weereens gebaseer op die bensiliese koppelings wat d.m.v. proton-proton ont koppelings (HOMODEC) waarneembaar is.

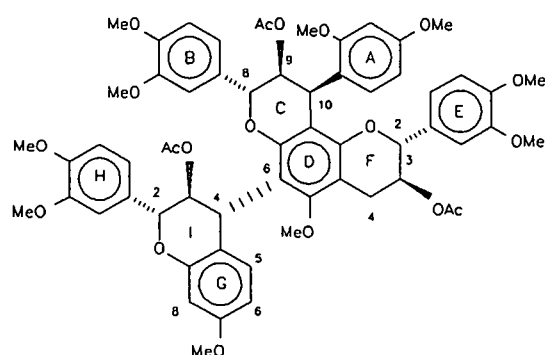
NOE-assosiasies dui vir (195) onderskeidelik op 'n enkele vrygestelde resorsinolring [NOE van 2-OMe(G) na 3-H(G) en van 4-OMe(G) na 5- en 3-H(G)] en 'n intakte flavaniel-eenheid [NOE-assosiasies van slegs 7-OMe(A) met 6- en 8-H(A)].

Die relatiewe stereochemie vir verbinding (195) is gebaseer op die ooreenstemming wat die koppelingskonstantes van die heterosikliese AMX-sisteem ($J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz; $J_{6,7} = 8.5$, $J_{7,8} = 7.5$ Hz)

met dié van onderskeidelik 'n profisetinidien biflavanoïed* met 'n *trans-trans* C-ring stereochemie en 'n tetrahidropiranochromeen* met *trans-trans* stereochemie¹⁴³) van die C-ring vertoon, asook die koppelingskonstantes van die ABMX-sisteem ($J_{2,3} = 9.0$, $J_{3,4\alpha} = 6.0$ en $J_{3,4\beta} = 9.0$ Hz) aanduidend van 'n *2,3-trans* flavan-3-ol.

Die [2,3-]piranochromeenrangskikking (4) is bevestig deur die waarneming van NOE-assosiasie tussen 9-OMe(D) en 8-H(I) sowel as 4-H(C) wat uitsluitlik vir dié [2,3-]regioemeer moontlik is. Waarneming van sterk *W*-koppeling tussen 8-H(I) en 6-H(I) in die HOMODEC-eksperiment, bevestig die voorgestelde *cis*-verwantskap tussen die 6- en 8(I)-substituente en dui terselfertyd op betekenisvolle bydraes van die A-konformeer in die konformasionele ewewig tussen A- en E-konformere van die heterosikliese I-ring. (*W*-koppeling is 'n maksimum in die A-konformasie). Beduidende bydraes van die A-konformeer verklaar die "abnormaal" klein koppelingskonstantes ($J_{6,7} = 8.5$, $J_{7,8} = 7.5$ Hz) wat vir die *trans-trans* relatiewe stereochemie van die I-ring waargeneem word.

Toekenning van die absolute stereochemie van verbinding (195) is tentatief en, soos reeds vermeld, gebaseer op bekende trimeriese voorlopers uit *C. mopane* en ooreenkomstig die gepostuleerde meganisme van piraanherrangskikkings.



(196)

3.1.5. (2*R*,3*S*:8*R*,9*S*,10*S*)-2,3-*trans*-8,9-*trans*-9,10-*cis*-3,9-diasetoksi-2,8-bis(3,4-dimetoksisfeniel)-10-(2,4-dimetoksisfeniel)-6-[(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksisflavan-4-iel]-5-metoksi-3,4,9,10-tetrahidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (196)

Analoog aan verbindings (192)- (195) word die trimeriese aard van isomeer (196) bevestig deur die teenwoordigheid van drie asetoksi- en tien metoksi-resonanse in die ¹H KMR-spektrum (Plaat 4, Tabel 2). Anders as in die bovermelde gevalle, word die vyf aromatiese ABX-sisteme egter in die geval van (196) slegs deur 'n ABMX- en AMX-sisteem in die heterosikliese gebied vergesel. Eenduidige toesegging vir die oorblywende resonanse in die heterosikliese gebied (δ 5.03 - 5.06, 3 protone), is waarskynlik a.g.v. tweede orde karakter onmoontlik. Bevestiging van die flavaniel-tetrahidropiranochromeenrangskikking volg uit NOE-

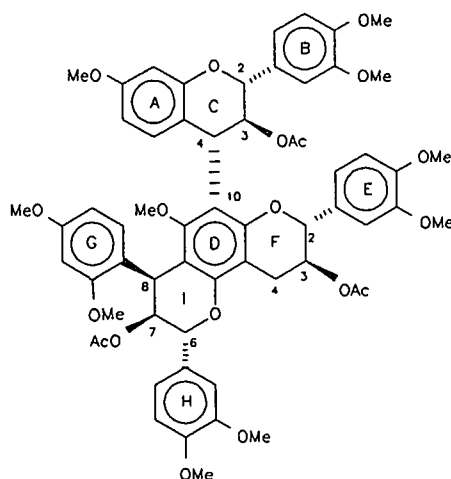
* Beide as metieleterasetaat derivate.

assosiasies kenmerkend van 'n vrygestelde resorsinolring [2-OMe(A) met 3H(A) en 4-OMe(A) met beide 3- en 5-H(A)] en van 'n intakte interflavanielbinding [7-OMe(G) met 6-H(G) en van slegs 7-OMe(G) met 8-H(G)].

Seintoeseggings is gegrond op die waarneming van bensiliese vierband koppeling tussen die heterosikliese ringprotone en die ooreenstemmende aromatiese protone (soos aangetref in 2D-COSY-eksperiment). Die grootte van die koppelingskonstantes van die eerste orde sisteme in die heterosikliese gebied van (196) ($J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz; $J_{2,3} = 8.0$, $J_{3,4\alpha} = 5.0$ en $J_{3,4\beta} = 8.5$ Hz) korreleer onderskeidelik met 'n profisetinidien-tipe biflavanoïed met *trans-trans* relatiewe stereochemie van die C-ring en 'n flavan-3-ol met 2,3-*trans* C-ring konfigurasie.

Die 6-flavaniel-[2,3-*h*]dihidropiranochromeenranskikking volg uit NOE-assosiasie van 2-H(E) met die tweede orde heterosikliese sisteem en word verder ondersteun deur die assosiasie wat 5-OMe(D) met 5-H(G) en 4-H(I) vertoon.

Die struktuur en absolute stereochemie van (196) is gebaseer op bg. gegewens sowel as die teenwoordigheid van (196) as een van die produkte tydens die basisgekataliseerde transformasie van 'n bekende triflavanoïed voorloper³³).



(197)

3.1.6. (2*R*,3*S*:6*R*,7*S*,8*S*)-2,3-*trans*-6,7-*trans*-7,8-*cis*-3,7-diasetoksi-2,6-bis(3,4-dimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-10-[(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksiflavan-4-iel]-9-metoksi-3,4,7,8-tetrahidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*f*]chromeen (197)

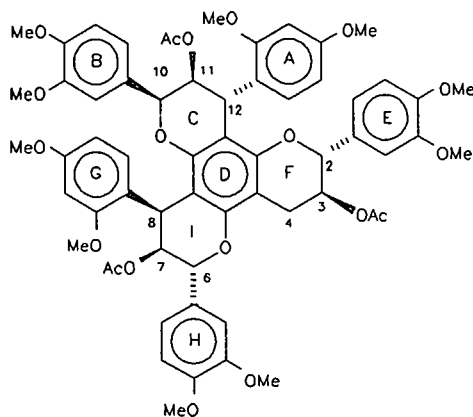
Die identifikasie van verbinding (197) berus op ¹H KMR-data (Plaat 1, Tabel 1), 2D-COSY- en veral NOE-eksperimente. Bevestiging van die trimeriese karakter van (197) volg soos voorheen, uit die teenwoordigheid van tien metoksi- en drie asetoksi-resonanse asook die vyf aromatiese ABX- en drie heterosikliese sisteme. Korrelasie van die onderskeie heterosikliese C-, F- en I-ring protone met die ooreenstemmende protone in die aromatiese ABX-sisteme, is m.b.v. ⁴J_{HH}-koppeling tussen toepaslike sisteme in 'n COSY-eksperiment uitgevoer. Terselfdertyd is die plasing van aromatiese substituentte op die piranochromeenkern moontlik gemaak. Soortgelyk aan (196), is afgelei dat isomeer (197) o.a. oor die volgende strukturele fasette beskik, 'n

"vrygestelde" resorsinolring [NOE-assosiasie van 2-OMe(G) met 3-H(G) en van 4-OMe(G) met beide 3- en 5-H(G)] waarskynlik as substituent op 'n tetrahidropiranochromeenkern asook 'n "intakte" resorsinolring as deel van 'n konvensionele flavanieleenheid [NOE-assosiasie van 7-OMe(A) met 8-H(A) en 6-H(A)]. Die toesegging van verbinding (197) as 'n 10-flavaniel-tetrahidropirano[2,3-*f*]chromeen en derhalwe bepaling van die posisie van die "intakte" flavaniel-entiteit, volg uit die tiperende NOE-assosiasie van 9-OMe(D) met beide 4-H(C) en 8-H(I) wat slegs vir dié [2,3-*f*]-rangskikking moontlik is.

Analogie tussen die koppelingskonstantes van die twee AMX-sisteme ($J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz; $J_{6,7} = 10.5$, $J_{7,8} = 5.5$ Hz) en onderskeidelik dié van 'n *trans-trans* profisetinidien biflavanoïed (C-ring stereochemie) en 'n tetrahidropiranochromeen* met *trans-cis* stereochemie van die C-ring, is bepalend vir die relatiewe stereochemie van (197). Op dieselfde wyse is vasgestel dat die ABMX-sisteem ($J_{2,3} = 10.0$, $J_{3,4\alpha} = 6.5$, $J_{3,4\beta} = 9.5$ Hz) verteenwoordigend van 'n 2,3-*trans* flavan-3-ol-entiteit is.

Op grond van die waarneming van die ruimtelike nabyheid van 6-H(I) en 6-H(G) via NOE-assosiasie, is afgelei dat die heterosikliese I-ring by voorkeur met die H-ring in 'n ekwatoriale- en die resorsinol G-ring in 'n kwasi-aksiale oriëntasie [d.w.s as 'n E-konformeer] sal bestaan en bevestig derhalwe die voorgestelde 6,7-*trans*-7,8-*cis* I-ring stereochemie soos gebaseer op die waargenome koppelingskonstantes.

Soos voorheen is die absolute stereochemie van verbinding (197) tentatief en gebaseer op geïsoleerde trimeriese voorlopers uit *C. mopane* asook die gepostuleerde meganisme van herrangskikking.



(198)

3.1.7. (2*R*,3*S*:6*R*,7*S*,8*S*:10*S*,11*S*,12*R*)-2,3-*trans*-6,7-*trans*-7,8-*cis*-10,11-*cis*-11,12-*trans*-3,7,11-triasetoksi-2,6,10-tris(3,4-dimetoksifeniel)-8,12-bis(2,4-dimetoksifeniel)-3,4,7,8,11,12-heksahidro-2*H*,6*H*,10*H*-dipirano[2,3-*f*:2',3'-*h*]chromeen (198)

Benewens die aromatiese seine, drie asetoksi- en tien metoksi-seine wat die trimeriese aard van (198) bevestig, toon die ^1H KMR-spektrum (Plaat 7; Tabel 3) in die heterosikliese gebied die tipiese ABMX-sisteem van 'n 2,3-*trans* flavan-3-ol eenheid [$J_{2,3} = 9.0$ Hz] asook 2 AMX-sisteme. Op grond van die analogie tussen lg. sisteme en die spinsisteme van 'n piranochromeenskelet met onderskeidelik *trans-cis* ($J_{6,7} = 10.5$, $J_{7,8} = 6.0$ Hz)

* Metieleterasetaat derivate is hier ter sprake

en *cis-trans* stereochemie ($J_{10,11} = 1.0$, $J_{11,12} = 2.0$ Hz), is die relatiewe konfigurasie van verbinding (198) afgelei. Duidelike $^4J_{\text{HH}}$ bensiliese koppeling tussen die heterosikliese protone en die onderskeie aromatiese spinsisteme in die COSY-spektrum, maak die ondubbelsinnige plasing van die arielsubstituente op die heksahidrodipiranochromeenkern moontlik.

Bevestiging vir 'n volledig gesubstitueerde D-ring waarin beide 5- en 7-OH(D) in heterosikliese ringe betrokke is, volg uit die kenmerkende NOE-assosiasies waardeur 2 vrygestelde resorsinolringe geïmpliseer word [2-OMe(A) met 3-H(A) en 4-OMe(A) met beide 3- en 5-H(A); 2-OMe(G) met 3-H(G) en 4-OMe(G) met beide 3- en 5-H(G)].

NOE-assosiasie van 10-H(C) met 6-H(A) en van 6-H(I) met 6-H(G) ondersteun die onderskeie 10,11-*cis*-11,12-*trans* C-ring en 6,7-*trans*-7,8-*cis* I-ring relatiewe konfigurasies. Die posisies van ringe B en G volg uit bensiliese koppeling tussen 10-H(C) en 2- en 6-H(B) asook van 8-H(I) na 6-H(G). Onderskeid tussen die C- en I-ringe volg uit NOE-assosiasie van 3-OMe(B) met 3-H(G), aangesien sodanige assosiasie slegs moontlik is in die geval van die voorgestelde 6,7-*trans*-7,8-*cis*-10,11-*cis*-11,12-*trans*[2,3-*f*:2',3'-*h*]chromeenrangskikking.

Die voorgestelde absolute konfigurasie nl.: 2*R*,3*S*:6*R*,7*S*,8*S*:10*S*,11*S*,12*R* is tentatief en is voorgestel op grond van bekende trimeriese voorlopers uit *C. mopane* asook ooreenkomstig die gepostuleerde meganitiese verloop van die waargenome herrangskikkings.

Tabel 1: ^1H KMR (300 MHz) seine (ppm) van die tetrahidropirano[2,3-*f*]chromene (193), (195) en (197) in CDCl_3 by 23°C (multiplisiteit en J-waardes (Hz) in hakies)

Ring	Proton	(193)	(195)	(197)
A	5	6.71 (d,8.5)	6.50 (d,8.5)	6.81 (d,8.5)
	6	6.33 (dd,8.5,2.5)	6.41 (dd,8.5,2.5)	6.48 (dd,8.5,2.5)
	8	6.20 (d,2.5)	6.34 (d,2.5)	6.38 (d,2.5)
B	2	6.89 (d,2.0)	6.57 (br. s,ca. 1.0)	6.63-6.68+6.46-6.55
	5	6.83 (d,8.5)	6.70	
	6	6.94 (dd,8.5,2.0)		
C	2	4.85 (d,10.0)	4.72 (d,10.0)	4.78 (d,10.0)
	3	6.10 (t,10.0)	6.18 (t,10.0)	6.01 (t,10.0)
	4	4.62 (d,10.0)	4.54 (d,10.0)	4.54 (d,10.0)
E	2	6.86 (d,2.0)	6.56 (d,2.0)	6.63-6.68+6.46-6.65
	5	6.76 (d,8.5)	6.67 (d,8.0)	
	6	6.81 (dd,8.5,2.0)	6.48 (dd,8.0,2.0)	
F	2	4.48 (br.s,ca. 1.0)	4.87 (d,9.0)	4.78 (d,9.0)
	3	5.31 (m)	4.98 (m)	4.92 (m)
	4ekw	2.93	3.18 (dd,6.0,17.0)	3.15 (dd,17.0,6.5)
	4aks		2.67 (dd,9.0,17.0)	2.68 (dd,17.0,9.5)
G	3	6.47 (d,2.5)	6.39 (d,2.5)	6.47 (d,2.5)
	5	6.38 (dd,2.5,8.5)	6.34 (dd,2.5,8.5)	6.34 (dd,8.5,2.5)
	6	6.78 (d,8.5)	6.74 (d,8.5)	6.72 (d,8.5)
H	2	6.83 (d,2.0)	6.83 (d,2.0)	6.83 (d,2.0)
	5	6.79 (d,8.5)	6.75 (d,8.5)	6.70 (d,8.5)
	6	6.89 (dd,8.5,2.0)	6.88 (dd,8.5,2.0)	6.89 (dd,8.5,2.0)
I	6	4.99 (d,10.5)	4.98 (d,8.0)	4.97 (d,10.5)
	7	5.46 (dd,10.5,6.0)	5.48 (t,8.0)	5.42 (dd,10.5,6.0)
	8	5.19 (d,6.0)	4.66 (d,8.0)	5.17 (d,6.0)
	OMe	3.56 (9-D),3.58 (7-A) 3.76 (4-G),3.77 (3-B) 3.70 (3-E),3.82 (2-G) 3.84 (3-H),3.85 (4-E) 3.86 (4-B;4-H) elk s	3.56 (9-D),3.58 (3-B),3.66 (3-E;7-A),3.68 (4-B,4-G) 3.82 (4-E,3-H,2-G) elk s	3.51,3.55 (7-D),3.69, 3.74 (7-A), 3.75 (4-G, 3.80,3.82 (2-G),3.84 (3-H) 3.85 (4-H) elk s
	OAc	1.93,1.74,1.47 elk s	1.60,1.77,1.85 elk s	1.42,1.74,1.81 elk s

Tabel 2: ^1H KMR (300 MHz) seine (ppm) van die tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen (196) in CDCl_3 by 23°C (multiplisiteit en J-waardes (Hz) in hakies).

Ring	Proton	(196)
A	3	6.24 (d,2.5)
	5	6.37 (dd,2.5,8.5)
	6	6.87 (d,8.5)
B	2	6.37 (d,2.0)
	5	6.54 (d,8.5)
	6	6.23 (dd,8.5,2.0)
C	8	
	9	5.03-5.06
	10	
E	2	6.76 (d,2.5)
	5	6.77 (d,8.5)*
	6	6.71 (dd,8.5,2.5)
F	2	4.52 (d,8.0)
	3	5.17 (m)
	4ekw	3.14 (dd,16.0,5.5)
	4aks	2.72 (dd,16.0,8.5)
G	5	6.76 (d,8.5)
	6	6.48 (dd,8.5,2.5)
	8	6.33 (d,2.5)
H	2	6.67 (d,2.0)
	5	6.74 (d,8.5)*
	6	6.81 (dd,8.5,2.0)
I	2	4.88 (d,10.0)
	3	6.20 (t,10.0,10.0)
	4	4.70 (d,10.0)
	OMe	3.41 (2-A),3.62 (3-H),3.64 (3-B), 3.74 (4-A),3.75 (7-G),3.77 (5-D),3.80 (4-B),3.82 (4-H),3.85 (3-E+4-E) elk s
	OAc	1.63, 1.68, 1.86, elk s

* Toekennings mag omruil.

Tabel 3: ^1H KMR (300 MHz) seine (ppm) van die heksahydrodipirano[2,3-*f*:2',3'-*h*]chromene (192), (194) en (198) in CDCl_3 by 23°C (multiplisiteit en J-waardes (Hz) in hakies).

Ring	Protone	(192)	(194)	(198)
A	3	6.19 (d,2.0)	6.44 (d,2.5)	6.44 (d,2.0)
	5	6.18 (dd,2.0,8.5)	6.42 (dd,2.5,8.0)	6.45 (dd,2.0,9.0)
	6	6.55 (d,8.5)	6.65 (d,8.0)	6.79 (d,9.0)
B	2	6.54 (d,2.0)	6.62 (d,2.0)	6.23 (d,2.5)
	5	6.57 (d,8.5)	6.63 (d,8.0)	6.51 (d,8.5)
	6	6.39 (dd,8.5,2.0)	6.55 (d,8.0,2.0)	6.03 (dd,2.5,8.5)
C	10	4.48 (d,7.5)	4.72 (br. s, <i>ca.</i> 1.5)	4.86 (br. s, <i>ca.</i> 1.0)
	11	5.52 (dd,6.0,7.5)	5.60 (dd,1.5,2.5)	5.21 (dd,1.0,2.0)
	12	4.44 (d,6.0)	4.51 (d,2.5)	4.42 (d,2.0)
E	2	6.37 (d,2.0)	6.42 (d,2.0)	6.41 (d,2.5)
	5	6.60 (d,8.0)	6.66 (d,8.5)	6.63 (d,8.5)
	6	6.27 (dd,8.0,2.0)	6.46 (dd,8.5,2.0)	6.47 (dd,8.5,2.5)
F	2	4.71 (d,9.0)	4.84 (d,9.0)	4.80 (d,9.0)
	3	4.93 (m)	4.96 (m)	4.94 (m)
	4ekw	3.12 (dd,5.5,6.0)	3.32 (dd,5.5,16.0)	3.18 (dd,16.0,6.0)
	4aks	2.60 (dd,9.5,16.0)	2.79 (dd,10.0,16.0)	2.69 (dd,10.0,16.0)
G	3	6.30 (d,2.5)	6.56 (d,2.5)	6.51 (d,2.0)
	5	6.44 (dd,2.5,8.5)	6.44 (dd,2.5,8.5)	6.52 (dd,2.0,9.0)
	6	6.86 (d,8.5)	6.87 (d,8.5)	7.04 (d,9.0)
H	2	6.85 (d,2.0)	6.91 (d,2.0)	6.87 (d,2.0)
	5	6.80 (d,8.5)	6.78 (d,8.0)	6.81 (d,8.5)
	6	6.93 (dd,8.5,2.0)	6.83 (dd,8.0,2.0)	6.94 (dd,8.5,2.0)
I	6	5.02 (d,10.0)	5.02 (br. s, <i>ca.</i> 1.5)	5.03 (d,10.5)
	7	5.46 (dd,10.0,6.0)	5.49 (dd,1.5,2.0)	5.46 (dd,10.5,6.5)
	8	5.15 (d,6.0)	4.78 (d,2.0)	5.14 (d,6.5)
	OMe	3.47 (2-A), 3.49 (2-G), 3.60 (3-E), 3.71 (4-A), 3.74 (3-B), 3.78 (4-G;4-B), 3.82 (4-E), 3.83 (3-H), 3.85 (4-H), elk s	3.53 (3-E), 3.72 (3-B), 3.74 (2-A), 3.79 (4-E), 3.82 (2-G), 3.83 (4-B), 3.84 (3-H), 3.85 (4-H) elk s	3.50 (3_E), 3.55 (2-G), 3.58 (3-B), 3.67 (2-A), 3.77 (4-B), 3.81 (4-A;4-E), 3.83 (4-G), 3.84 (3-H), 3.86 (4-H), elk s
	OAc	1.69, 1.74, 1.82 elk s	1.82, 1.84, 1.96, elk s	1.67, 1.69, 1.85, elk s

Hoofstuk 4

Gekontroleerde biomimetiese sintese van piranochromene verwant aan triflavanoïed profisetinidiene

4.1. Inleiding

Uit die voorafgaande bespreking is dit duidelik dat ondubbelsinnige struktuurtoesegging van die komplekse trimeriese flobatanniene uit *C. mopane* 'n biomimetiese sintese vanaf bekende uitgangstowwe noodsaak. Veral die afwesigheid van enige empiriese reël waarmee die teken van die Cotton-effekte in die SD-spektra van die trimeriese verbindings, soos in die geval van dimere, met absolute stereochemie gekorreleer word, maak die karakterisering van die onderskeie stereosentra in die trimeriese piranochromene onmoontlik.

Die basisgekataliseerde piraan-ringisomerisasie van dimeriese profisetinidien voorlopers, is met groot sukses gebruik tydens die biomimetiese sintese van tetrahidropiranochromene¹⁴⁷. In die geval van heksahidrodipiranochromene word sodanige benadering egter gekortwiek deur die groot aantal produkte wat uit 'n trimeriese profisetinidien voorloper sal vorm. Met die reeds bekende transformasies van die fisetinidol-(4 β ,8)-katesjien dimeer [(5) - Skema 1] in milde basis as verwysing¹⁴⁷, is bv. in geval van die (4 β ,8:4 β ,6)-bis-fisetinidol-katesjien triflavanoïed [(49) - Skema 3] met inagneming van piraan-ringisomerisasie met of sonder ringomruiling van een of beide heterosikliese ringe (C- en I-ringe), 28 produkte moontlik. Ondubbelsinnige identifikasie van al die produkte uit so 'n reaksie sal na alle waarskynlikheid nie moontlik wees nie en dit is dus duidelik dat 'n nuwe benadering vir die biomimetiese sintese van trimeriese flobatanniene nodig is.

Tydens hierdie ondersoek is die moontlikheid van 'n gekontroleerde biomimetiese sintese waar die teikenmolekuul stapsgewys opgebou word deur opeenvolgende kondensasies (suurgekataliseerde vorming van die interflavanielbinding) en ring-isomerisasies (basisgekataliseerd) ondersoek. Die benadering is geïllustreer (Skema 19) aan die hand van 'n gekontroleerde sintese van sommige van die flobatanniene wat verwag sou word indien die (4 β ,8:4 α ,6)-bis-fisetinidol-katesjien triflavanoïed [(54) - Skema 4] aan milde basis blootgestel word.

4.2. Flobatanniene verwant aan die (4 β ,8:4 α ,6)-bis-fisetinidol-katesjien triflavanoïed (10) -Skema 1.

4.2.1. Sintese van biflavanoïed voorlopers

Soos in die geval van die biomimetiese sintese van tetrahidropiranochromene¹⁴⁷, is die vorming van verbindings geassosieer met ongewenste E-ring kinoonmetiede voorkom deur 4'-O-metielkatesjien as

nukleofiel te gebruik in die sintese van die profisetinidien voorlopers. 4'-*O*-metielkatesjien (200) lewer tydens 'n suurgekataliseerde kondensasie met mollisacacidin (201), soos verwag, vier biflavanoïede, nl. die *trans-cis*- en *trans-trans*-fisetinidol-(4,8)-katesjiene [(202) en (203)] asook die *trans-cis*- en *trans-trans*-fisetinidol-(4,6)-katesjiene [(204) en (205)]. Volledige resolusie van die reaksiemengsel is verkry deur kolomchromatografiese skeiding op *Sephadex* LH-20 met etanol as elueermiddel. Aangesien profisetinidie met *trans-cis* relatiewe stereochemie tydens ringisomerisasie by pH 10 oorsprong gee aan vier tetrahidropiranochrome¹⁴⁷) en profisetinidien voorlopers met sodanige stereochemie dus die grootste uitdaging aan die gekose protokol sou bied, is die fisetinidol-(4 β ,8)-katesjien biflavanoïed (202) geselekteer om die gekontroleerde benadering te illustreer.

4.2.2. Basisgekataliseerde isomerisasie van biflavanoïed voorlopers

Basisgekataliseerde isomerisasie van (202) het, soos verwag, die *trans-trans*- en *cis-trans*-pirano-[2,3-*h*]-chromeen [(208) en (209)], sowel as die ringomgeruilde analoë paar [(207) en (206)] gelewer. Kolomchromatografiese skeiding (*Sephadex* LH-20, etanol) bied weer volledige resolusie van die reaksiemengsel en die *trans-trans*-pirano[2,3-*h*]chromeen (207), waar "ringomruiling" van die resorsinol A- en pirokatesjol B-ringe plaasgevind het, is vir die eerste keer volledig as die oorwegend vryfenol gekarakteriseer.

Die ¹H KMR-spektrum (Plaat 8, Tabel 4) van (207) is saamgestel uit 'n aromtiese metoksiresonans (δ 6.10), drie aromtiese ABX-sisteme, 'n AMX- en ABMX-sisteem in die heterosikliese gebied en 'n aromtiese eenproton singulet (δ 6.08). Die dimeriese aard van verbinding (207) kan derhalwe uit die inligting afgelei word.

Op grond van die ooreenstemming in die orde van die waargenome koppelingskonstantes ($J_{8,9} = J_{9,10} = 9.5$; $J_{2,3} = 8.0$, $J_{3,4\alpha} = 6.0$, $J_{3,4\beta} = 8.5$ Hz) onderskeidelik met dié van 'n reeds bekende vryfenoliese *trans-trans*-tetrahidropiranochromeen en 'n vryfenoliese 2,3-*trans* (C-ring stereochemie) flavan-3-ol, is die relatiewe stereochemie van (207) afgelei. Toesegging van 8-H(C) (δ 4.92; $J = 9.5$ Hz) en 10-H(C) (δ 3.84, $J = 7.5$ Hz), volg uit vergelyking met die reeds bekende alles-*trans*-tetrahidropiranochromeen (208) waar die toesegging van hierdie protone [8-H(C)] (δ 4.43; $J = 9.5$ Hz) en 10-H(C) (δ 4.23; $J = 8.0$ Hz)] m.b.v. 'n 2D-HETCOR-eksperiment gekorreleer is¹⁴⁷).

Seintoesegging van die aromtiese- en heterosikliese protone is uitgevoer d.m.v. langafstandkorrelasie vierband-koppeling in COSY-spektrum) tussen die heterosikliese spinsisteme en die ooreenstemmende aromtiese ringprotone. Die tiperende laeveld *o*-doeplet wat die ¹H KMR-spektrum van (207) by δ 7.12 vertoon, tesame met die bensiliese koppeling wat tussen 10-H(C) (δ 3.84) en die *m*-doeplet en doeplet van doelette van die B-ring waargeneem is, bevestig inversie van die resorsinol A- en pirokatesjol B-ringe t.o.v die relatiewe posisies van hierdie ringe in die konvensionele *trans-trans*-piranochromeen (208).

Bogenoemde inligting, in samehang met kennis van die struktuur van die uitgangstowwe en 'n deeglike begrip van die meganitiese verloop van die biomimetiese roete, asook die strukture van die drie analoë [2,3-*h*]-tetrahidropiranochromeen wat reeds gekarakteriseer is, maak ondubbelsinnige struktuurtoesegging van (207) moontlik.



1994026 111-01

4.2.3. Sintese van triflavanoïed voorlopers vanaf die piranochrome biflavanoïede

Tydens 'n onlangse studie is bevind dat die residuele nukleofiele posisie op die floriglusinol-tipe D-ring van flobatannien dimere [6-C(D)] vir die tetrahidropirano-[2,3-*h*]chromene steeds oorheers en dat verdere kondensasie met flavaniel elektrofile eksklusief op die D-ring en nie op die vrygestelde resorsinoleenheid plaasvind nie¹⁴⁴). Hierdie regioselektiwiteit vorm die basis van die volgende stap in die biomimetiese roete naamlik die sintese van trimeriese verbindings. Suurgekataliseerde kondensasie van mollisacacidin en die tetrahidropirano[2,3-*h*]chromene met *cis-trans* C-ring stereochemie [(206) en (209)]-Skema 19 (vervolg) lewer die verwagte fisetinidol-4 α ,6- en fisetinidol-4 β ,6-tetrahidropiranochromene (211), (213), (210) en (212) onderskeidelik. Hoewel hierdie verbindings tydens die huidige studie slegs as die monometeilers gekarakteriseer is, is verbindings (210-213) tekenmolekule in eie reg, aangesien die grootste probleme in die karakterisering van natuurprodukte van die tipe, naamlik ondubbelsinnige plasing van die ABC- en GHI-eenhede op die floriglusinol D-ring, asook toesegging van absolute stereochemie by agt stereosentra sinvol aangespreek kan word.

Die ¹H KMR-spektra van verbindings (212) (Plaat 11, Tabel 5) en (210) (Plaat 9, Tabel 5), toon geen effek van dinamiese rotasie-isomerie by kamertemperatuur nie. Sodanige waarneming is in ooreenstemming met dié vir vryfenoliese profisetinidien biflavanoïede met *trans-cis* stereochemie [biflavanoïed impliseer vry interflavanielbinding]. In beide gevalle word die aromatiese metoksi-resonans [δ 3.77 vir (210) en δ 3.74 vir (212)] vergesel deur vyf ABX-sisteme in die aromatiese gebied wat as bevestiging vir die trimeriese aard van (210) en (212) dien. Eenduidige toesegging van die onderskeie resonanse (Plaat 9 en 11) is in beide gevalle gebaseer op langafstandkoppeling vierband soos waargeneem tussen relevante heterosikliese- en aromatiese protone in 'n 2D COSY-eksperiment.

Betreffende relatiewe konfigurasie van die heterosikliese spinsisteme, stem koppelingskonstantes ($J_{8,9} = 1.0$, $J_{9,10} = 2.0$ Hz; $J_{2,3} = 2.0$ en $J_{3,4} = 2.5$ Hz) (210) en ($J_{8,9} = 1.0$, $J_{9,10} = 2.5$ Hz; $J_{2,3} = 2.5$, $J_{3,4} = 3.5$ Hz) (212), ooreen met waardes gerapporteer¹⁴⁷) vir onderskeidelik 'n *cis-trans* vrygestelde tetrahidropiranochrome en 'n *trans-cis* vryfenoliese profisetinidien biflavanoïed.

Soos in die geval van fisetinidol-4 β -katesjien¹⁵⁰), is die "abnormaal" klein koppelingskonstantes vir *trans-cis* (I-ring) konfigurasie die gevolg van 'n konformasionele ewewig tussen A- en E-konformere met 'n oorheersende bydrae van die A-konformeer. Die ABMX-sisteme van (210) ($J_{2,3} = 8.0$, $J_{3,4\alpha} = 5.5$, $J_{3,4\beta} = 8.0$ Hz) en (212) ($J_{2,3} = 7.5$, $J_{3,4\alpha} = 5.0$, $J_{3,4\beta} = 8.0$ Hz) korreleer duidelik met wat verwag sou word vir 'n flavan-3-ol eenheid met 2,3-*trans* relatiewe stereochemie⁹⁷).

Seinverdubbeling a.g.v. rotasie-isomerie by kamertemperatuur bemoeilik eenduidige toesegging van die ¹H KMR-spektra van verbinding (211) [Plaat 10, Tabel 5] en (213) [Plaat 12, Tabel 5]. Duplisering van resonanse is in ooreenstemming met wat vir fisetinidol-4 α ,8- en fisetinidol-4 α ,6-katesjien waargeneem word¹⁵⁶). Die onmisbare rol van inligting vervat in 2D COSY-eksperimente tydens die struktuuropklaring van komplekse oligoflavanoïede is duidelik geïllustreer in die geval van (211) en (213). Met die uitsondering van enkele sisteme is volledige seintoesegging vir beide rotamere in elke geval gedoen (sien plate 10 en 12, asook tabel 5). Toeseggings is gebaseer op ³J_{HH}- en bensiliese vierband-koppeling tussen heterosikliese

protone en aromatiese sisteme soos waargeneem in COSY-eksperimente in samehang met data van bekende uitgangstowwe [(206) en (209)] en 'n deeglike begrip rakende die verloop van 'n suurgekataliseerde kondensasiereaksie. Onderskeid tussen spinsisteme van die hoof- en mindere rotameer volg uit die integrasie van relevante resonanse.

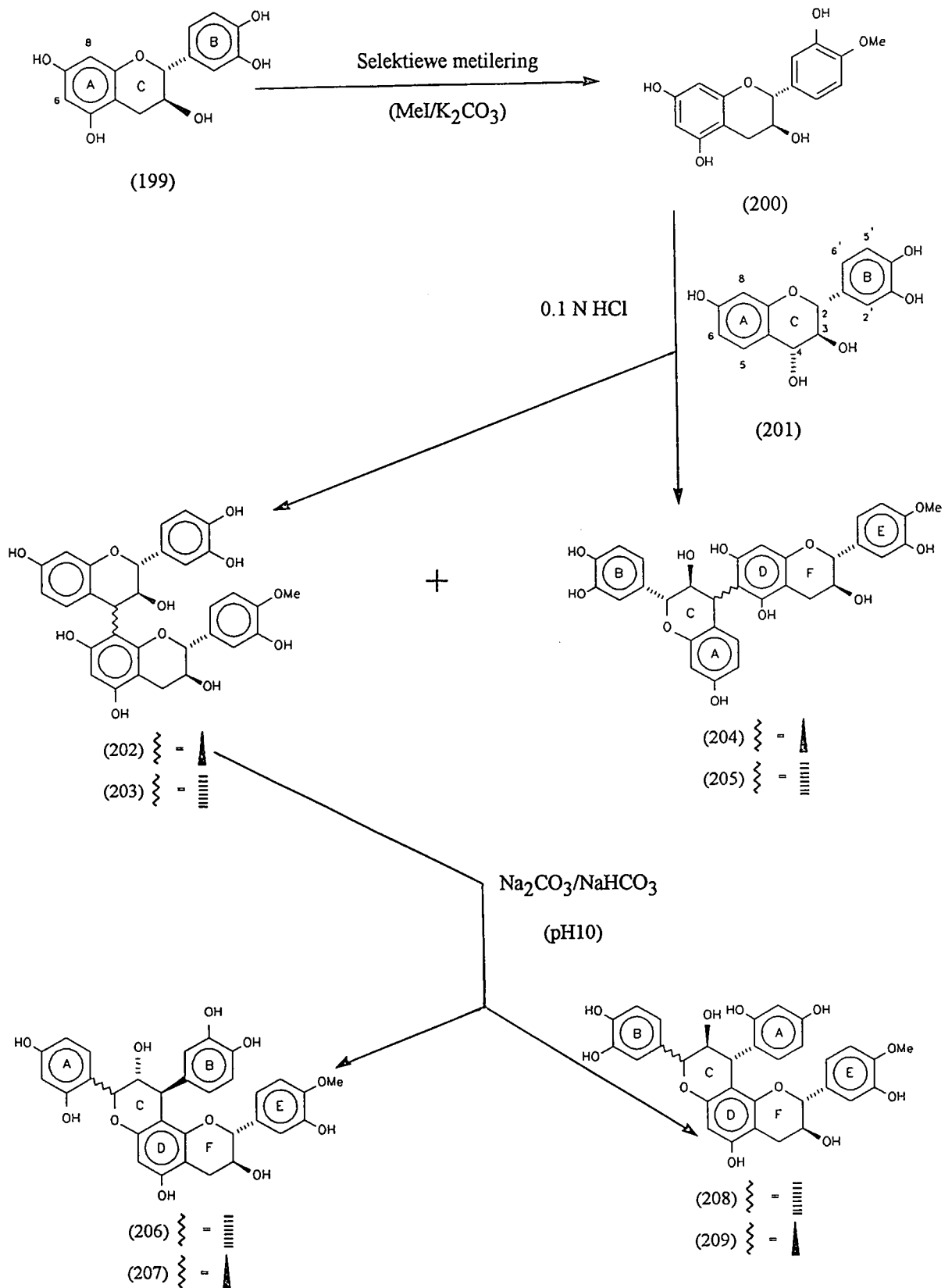
Die heterosikliese C-ring koppelingskonstantes [$J_{8,9} = 1.0$ en 1.0 Hz; $J_{9,10} = 2.5$ en 2.5 Hz vir beide rotamere in (211) en (213) onderskeidelik] is in ooreenstemming met dié van vryfenoliese tetrahidropiranochrome met *cis-trans* C-ring stereochemie¹⁴⁷). Die $4\alpha,6$ -interflavaniëlbinding en dus *trans-trans*-stereochemie van die I-ringe volg uit die grootte van die betrokke koppelingskonstantes [$J_{2,3} = 9.0$ en 10.0 Hz; $J_{3,4} = 9.0$ en 10.0 Hz vir (211) en (213) onderskeidelik]. Opmerklik is die verskuiwing na hoër veld van 5-H(A) in die hoofrotameer van (211). Hoewel die proton in die mindere rotameer die tiperende ontskerming (δ 7.24) toon wat van tetrahidropiranochrome waar die resorsinol A- en pirokatesjol B-ringe omgeruil het, verwag word, resoneer 5-H(A) in die hoofrotameer na heelwat hoër veld (δ 5.92).

Aangesien daar reeds 'n werkende begrip omtrent die samestelling van die verbindings bestaan het en massaspektrometrie nie inligting omtrent die stereochemie van verbindings deurgee nie, is slegs enkele geselekteerde verbindings daaraan onderwerp.

4.2.4. Basisgekataliseerde ring-isomerisasie van triflavanoïed voorlopers

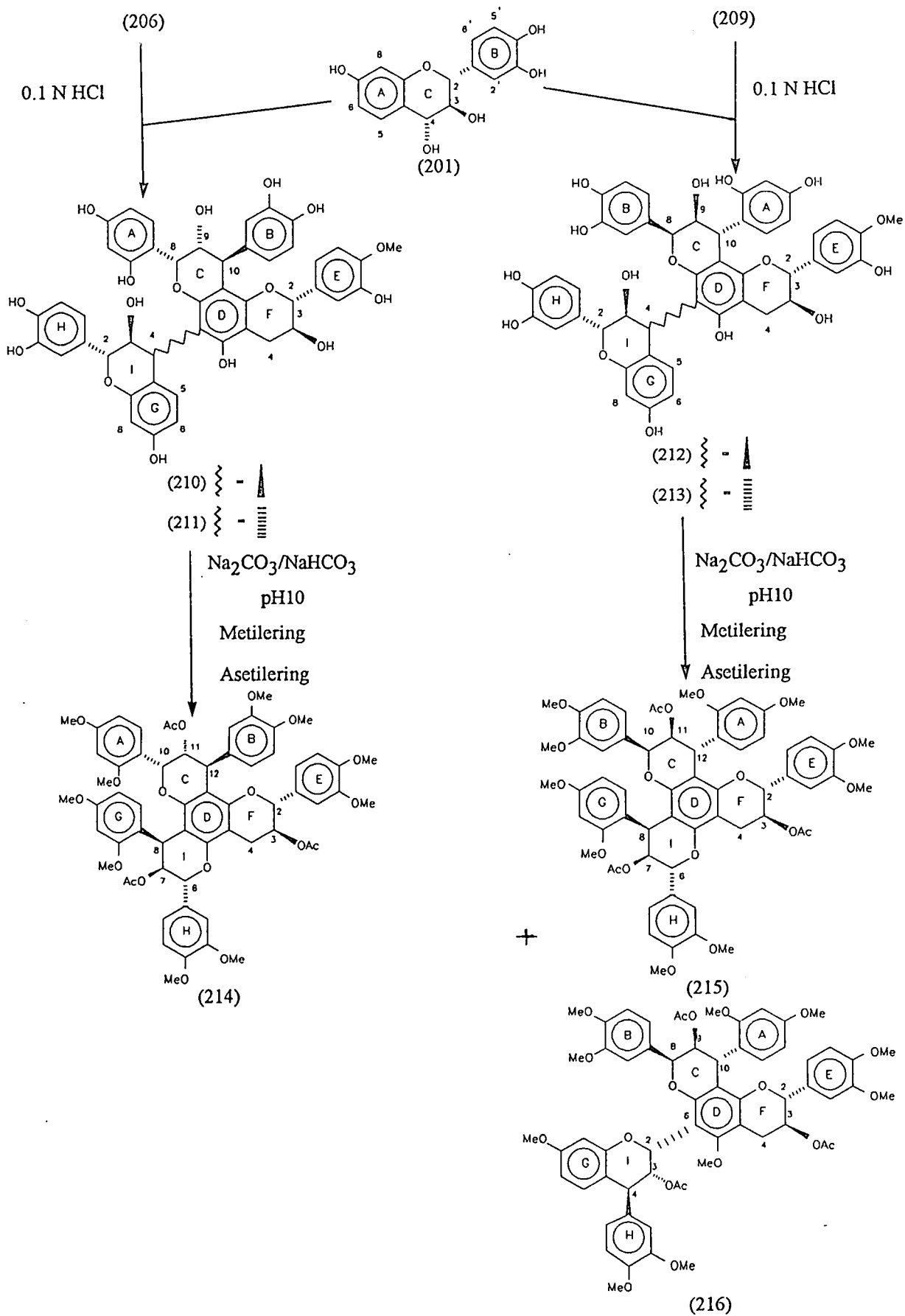
Tydens die laaste stap van die biomimetiese roete (Skema 19) word ring-isomerisasie van die oorblywende flavaniëleenheid bewerkstellig deur die 6-flavaniëltetrahidropiranochromeen intermediêr aan milde basis bloot te stel. Dit is bekend^{143,147}) dat die piraanherrangskikkings wat profisetinidene by pH 10 ondergaan onomkeerbaar is. Indien 'n flavaniëltetrahidropiranochromeen soos (211) dus in 'n buffer by pH 10 opgelos word, sal slegs die GHI-gedeelte ring-isomerisasie ondergaan, terwyl die ABC-gedeelte onveranderd bly. Aangesien die huidige studie slegs ten doel het om die uitvoerbaarheid van die voorgestelde protokol (Skema 19) te illustreer en nie daarop ingestel is om 'n reeks teikenmolekule te sintetiseer nie, is die finale ring-isomerisasie slegs op intermediêre (211) en (213) uitgevoer.

Blootstelling van die 6-flavaniëltetrahidropiranochromeen waar die resorsinol A- en pirokatesjol B-ringe omgeruil is (211), aan basis pH 10 het hoogs stereoselektiewe ring-isomerisasie tot gevolg en lewer die 2,3-*trans*-6,7-*trans*-7,8-*cis*-9,10-*cis*-10,11-*trans*-heksahidrodipiranochromeen [(214) - Skema 19] as enigste produk. Wat (211) betref, vind piraanring herrangskikking op 'n soortgelyke wyse plaas as wat vir fisetinidol-4 α -katesjien waargeneem is¹⁵⁰) en is daar dus geen aanduiding van enige asimmetriese induksie op trimeervlak nie. In teenstelling hiermee word twee produkte geïsoleer wanneer die "konvensionele" 6-flavaniëltetrahidropiranochromeen (213) aan milde basiese kondisies (pH 10) blootgestel word [Skema 19]. Benewens die verwagte 2,3-*trans*-6,7-*trans*-7,8-*cis*-9,10-*cis*-10,11-*trans*-heksahidrodipiranochromeen (215), word 'n verdere produk (216) in beduidende konsentrasie uit die reaksiemengsel geïsoleer. Aangesien die NOE-assosiasie wat vanaf metoksi-resonanse waargeneem word met groot sukses aangewend word tydens die struktuuropklaring van oligomeriese flavanoïede, is verbindings [(214)-(216)] as die dekametiël-triasetiëlderivate bestudeer.



Skema 19: Gekontroleerde biomimetische sintese van piranochromene verwant aan trimeriese profisetinidiene.

Skema 19: (Vervolg)



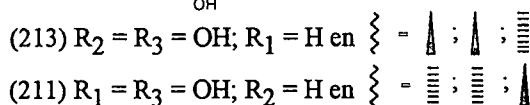
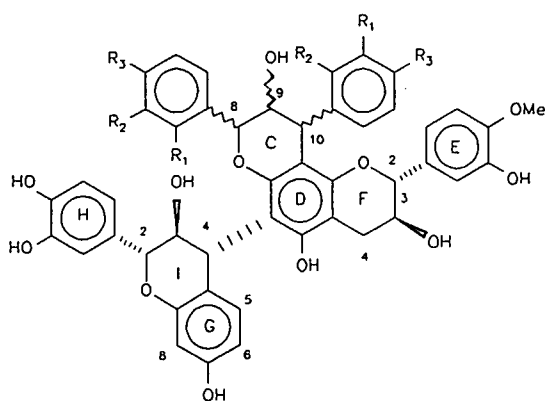
Benewens die tien aromatiese metoksi- en die drie asetoksi-resonanse vertoon die ^1H KMR-spektrum van verbindings (214)-(216) [Plaat 13-15], elk vyf ABX-, twee AMX- en 'n ABMX-spinsisteem wat as bevestiging vir die trimeriese karakter van verbindings (214)-(216) dien. Geen effek van dinamiese rotasie-isomerie by kamertemperatuur, aanduidend van 'n intakte interflavanielbinding, is vir enige van bg. verbindings aangetref nie.

Konnektiwiteit en derhalwe plasing van elke aromatiese spinsisteem op die dipiranochromeenkern is gebaseer op vierband-koppeling tussen die toepaslike heterosikliese ring- en aromatiese ringprotone, vanaf 'n COSY-spektrum [(214), (215) - Tabel 6] en 'n "Homonuclear decoupling" (HOMODEC)-eksperiment [(216) - Tabel 6]. Die waardes van die heterosikliese koppelingskonstantes van beide (214) en (215), die hoofprodukte uit die basisgekataliseerde ring-isomerisasie vanaf (211) en (213) onderskeidelik [$J_{6,7} = 10.0$, $J_{7,8} = 6.0$ Hz; $J_{10,11} = 1.0$, $J_{11,12} = 2.5$ Hz] is analoog aan wat waargeneem word vir tetrahidropiranochromeene met onderskeidelik *trans-cis*- en *cis-trans*-stereochemie van die C-ring¹⁴⁷). Die heterosikliese koppelingskonstante van die neweproduk (216) uit die basisgekataliseerde isomerisasie van (213) ($J_{2,3} = 2.0$, $J_{3,4} = 2.5$ Hz; $J_{8,9} = 1.0$, $J_{9,10} = 2.5$ Hz) stem ooreen met die waardes van onderskeidelik die *cis-trans*-I-ring stereochemie en dieselfde relatiewe C-ring stereochemie in 'n 4-flavaniel-chromen-2-iel¹⁵⁰).

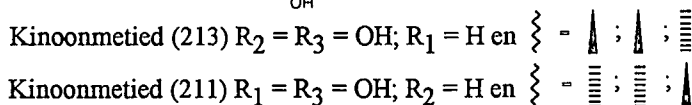
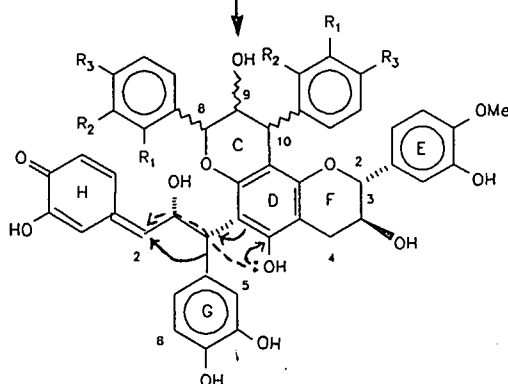
Ondubbelsinnige struktuuropklaring van (216) het verdere KMR-eksperimente vereis. Die waarneming van NOE-assosiasies kenmerkend van 'n vrygestelde resorsinolring [tussen 2-OMe(A) en 3-H(A) en tussen 4-OMe(A) en 3- en 5-H(A)] dui op die teenwoordigheid van sodanige vrygestelde resorsinol A-ring. Eenduidige toeseegging van 2-, 3- en 4-C(I-ring) en dus 2-, 3- en 4-H(I-ring) is m.b.v. 'n HETCOR-eksperiment gedoen. Die waarneming van dubbele bensiliese koppeling van 4-H(I) met 5-H(G), sowel as met 2- en 6-H(H) stem ooreen met wat van 'n produk wat resorsinol ringmigrasie ondergaan het (Skema 20), verwag sou word. Bevestiging hiervan volg uit die waargenome NOE-assosiasie tussen 5-OMe(D) en beide 2-H(I) en 3-H(I), sowel as uit die afwesigheid van bensiliese vierband koppeling van 2-H(I). Op grond van die NOE-assosiasie van 2-H(I) met 2-H(H) en 6-H(H), is die 2,4-*trans* oriëntasie van substituentte op die I-ring afgelei. Terselfdertyd dui dit op 'n konformasionele ewewig tussen A- en E-konformere van die I-ring, waar die E-konformeer (A-ring in 'n kwasi-aksiale oriëntasie) 'n beduidende bydrae lewer.

Die tipe migrasie waardeur (216) [Roete B - Skema 20] gelewer word, is vir die eerste keer as meganistiese roete vir die generasie van intermediêre kinoonmetiede [(187) en (188) - Skema 17] vanaf 'n 2,3-*trans*-3,4-*trans*-5-okso-prosianidien dimeer (B3)¹⁵⁴) [(70) - Skema 17] gepostuleer. Die postulasie is gebaseer daarop dat die floroglusinol A-ring en die 2,4,6-trioksigeneerde katesjien D-ring volgens verwagting oor dieselfde potensiaal tot migrasie beskik. Bevestiging hiervoor volg uit die afwesigheid van produkte afkomstig vanaf resorsinol A-ring migrasie tydens blootstelling van 5-deoksiprofisetinidien dimere aan dieselfde kondisies^{143,147}).

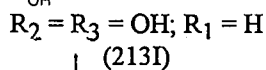
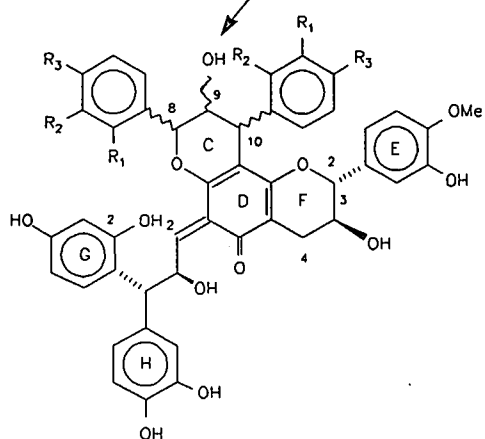
Die voorgestelde migrasie van die resorsinol-eenheid in kinoonmetied (213), is dus in teenstelling met dit wat vir katesjien-entiteite in profisetinidien dimere met 2,3-*cis* konfigurasie waargeneem is en suggereer derhalwe 'n mate van asimmetriese beheer *via* induksie vanaf ander chirale sentra in die trimeer.



Basis



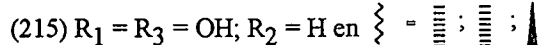
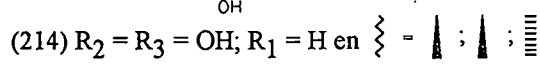
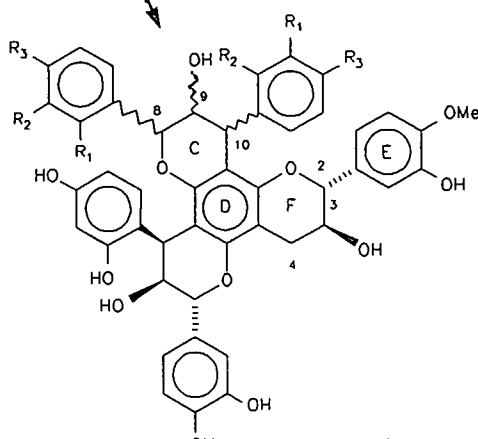
Roete B
G-ring migrasie
na I-2



2-OH(G) van aan op I-2

(216)

Roete A
Aanval van 5-OH(D)
op I-2 (*re*-aansig)



Skema 20: Meganistiese verloop van ringmigrasie in (213) en (214)

Uit die voorafgaande bespreking is dit duidelik dat die toegepaste protokol as geslaagd beskou kan word, aangesien verwagte teikenverbindings gelewer is en die absolute stereochemie van sodanige verbindings uit die gekontroleerde biomimetiese sintese afgelei kan word.

Tabel 4 ^1H KMR (300MHz) seine (ppm) van die *trans-trans*-ringomgeruilde tetrahidropirano(2,3-*h*)chromeendimeer (207), tesame met die reeds bekende [2,3-*h*]chromeendimeer-analoë (206), (208) en (209)¹⁶⁵ (multiplisiteit en J-waardes (Hz) in hakies) in Act-d₆ by 23°C.

Ring	Proton	(206)	(207)	(208)	(209)
A	3	6.28 (d,2.5)	6.35 (d,2.5)	6.37 (d,2.5)	6.42 (d,2.5)
	5	6.24 (dd,2.5,8.5)	6.33 (dd,2.5,8.0)	6.32 (dd,2.5,8.0)	6.32 (dd,2.5,8.0)
	6	6.92 (d,8.5)	7.12 (d,8.0)	6.55 (d,8.5)	6.60 (d,8.0)
B	2	6.56 (d,2.0)	6.49 (d,2.0)	} 6.76 ^a , 6.90 ^a	6.93 (d,2.0)
	5	6.66 (d,8.0)	6.48 (d,8.0)		6.73 (d,8.0)
	6	6.44 (dd,2.0,8.0)	6.32 (dd,8.0,2.0)		6.63 (dd,2.0,8.0)
C	8	4.91 (br., <i>ca.</i> 1.0)	4.92 (d,9.5)	4.43 (d,9.5)	4.77 (br. s, <i>ca.</i> 1.0)
	9	4.16 (dd,1.0,2.0)	3.95 (dd,7.5,9.5)	3.90 (dd,8.0,9.5)	4.03 (dd,1.0,2.5)
	10	4.27 (d,2.0)	3.84 (d,7.5)	4.32 (d,8.0)	4.52 (d,2.5)
D	6	6.10 (s)	6.08 (s)	6.10 (s)	6.14 (s)
E	2	6.81 (d,2.0)	6.74 (d,2.0)	6.48 (d,2.0)	6.60 (d,2.0)
	5	6.79 (d,8.0)	6.80 (d,8.0)	6.64 (d,8.5)	6.64 (d,8.5)
	6	6.68 (dd,2.0,8.0)	6.52 (dd,8.0,2.0)	5.93 (dd,2.0,8.5)	6.29 (dd,2.0,8.5)
F	2	4.47 (d,7.5)	4.08 (d,8.0)	4.42 (d,8.5)	4.62 (d,7.5)
	3	3.94 (m)	3.95 (m)	3.52 (m)	3.73 (m)
	4ekw	2.90 (dd,5.5,16.0)	2.93 (dd,6.0,16.0)	b	b
	4aks	2.57 (dd,8.0,16.0)	2.48 (dd,8.5,16.0)	b	b
	OMe	3.78 (s)	3.80 (s)	3.77 (s)	3.76 (s)

a: Tweede orde

b: Oorvleueling deur DOH-piek

Tabel 5: ^1H KMR (300MHz) seine (ppm) van die gesintetiseerde tetrahidropirano-[2,3 β h]chromeen-trimere (210) \rightarrow (213) in Act- d_6 by 23 $^\circ\text{C}$ (multiplisiteit en J-waardes (Hz) in hakies).

Ring	Proton	(210)	(211)		(212)	(213)	
			Rotameer 1	Rotameer 2		Rotameer 1	Rotameer 2
A	3	6.21 (d,2.0)	6.19 (d,2.0)	6.25 (d,2.0)	6.42 (d,2.5)	6.40 (d,2.5)	6.42 (d,2.5)
	5	6.20 (dd,2.0,8.0)	6.08 (dd,2.08,8.5)	6.26-6.31	6.31 (dd,2.5,8.0)	6.32 (dd,2.5,8.5)	6.26 (dd,2.5,8.5)
	6	6.65 (d,8.0)	5.92 (d,8.5)	7.24 (d,8.5)	6.63 (d,8.0)	6.54 (d,8.5)	6.62 (d,8.5)
B	2	6.58 (d,2.0)	6.58 (d,2.0)	6.68 (d,2.0)	6.38 (d,2.0)	6.69 (d,2.0)	6.93 (d,2.0)
	5	6.63 (d,8.0)	6.58 (d,8.0)	6.70 (d,8.0)	6.76 (d,8.5)	6.79 (d,8.5)	6.73 (d,8.5)
	6	6.42 (dd,8.0,2.0)	6.42 (dd,2.0,8.0)	6.49 (dd,2.5,8.0)	6.19 (dd,8.5,2.0)	6.54 (dd,2.0,8.5)	6.67 (dd,8.5,2.0)
C	8	4.92 (br. s, ca. 1.0)	5.12 (br. s, ca. 1.0)	5.20 (br. s, ca. 1.0)	4.69 (br. s, ca. 1.0)	4.48 (br. s, ca. 1.0)	4.89 (br. s, ca. 1.0)
	9	4.22 (dd,2.0,1.0)	4.16 (dd,1.0,2.5)	4.06 (dd,1.0,2.5)	3.98 (dd,1.0,2.5)	4.02 (dd,1.0,2.5)	4.08 (dd,1.0,2.5)
	10	4.26 (d,2.0)	4.22 (d,2.5)	4.33 (d,2.5)	4.52 (d,2.5)	4.56 (d,2.5)	4.63 (d,2.5)
D	5	3.77 (s)	3.77 (s)	3.75 (s)	3.74 (s)	3.75 (s)	3.74 (s)
E	2	6.82 (d,2.0)	7.00 (d,2.5)		6.62 (d,2.0)		
	5	6.78 (d,8.0)	6.85 (dd,2.5,6.0)		6.63 (d,8.5)	6.62 (d,8.5)	
	6	6.67 (dd,8.0,2.0)	6.82 (d,6.0)		6.26 (dd,8.5,2.0)	6.28 (dd,8.5,2.0)	
F	2	4.43 (d,8.0)	4.45 (d,8.0)	4.52 (d,8.0)	4.63 (d,7.5)	4.67 (d,7.0)	4.63 (d,7.0)
	3	3.95 (m)	3.98 (m)	3.98 (m)	3.75 (m)	3.75 (m)	3.75 (m)
	4ekw	2.85 (dd,5.5,16.5)	3.02 (dd,5.5,16.0)	2.81 (dd,5.5,16.0)	2.72 (dd,5.0,16.0)	2.85 (dd,5.0,16.0)	2.78 (dd,5.0,16.0)
	4aks	2.54 (dd,8.0,16.5)	2.68 (dd,8.0,16.0)	2.55 (dd,8.0,16.0)	2.56 (dd,8.0,16.0)	2.62 (dd,8.0,16.0)	2.56 (dd,8.0,16.0)
G	5	6.58 (d,8.0)	6.74 (d,8.5)	6.68 (d,8.5)	6.56 (d,8.0)	6.67 (d,8.5)	6.92 (d,8.5)
	6	6.26 (dd,8.0,2.5)	6.26-6.31	6.34 (dd,8.5,2.0)	6.25 (dd,8.0,2.5)	6.24 (dd,8.5,2.5)	6.33 (dd,8.5,2.5)
	8	6.42 (d,2.5)		6.32 (d,2.0)	6.43 (d,2.5)	6.13 (d,2.5)	6.28 (d,2.5)
H	2	6.75 (d,2.0)			6.84 (d,2.5)	7.02 (d,2.0)	
	5	6.41 (d,8.5)			6.72 (d,8.0)	6.82 (d,8.0)	
	6	6.52 (dd,8.5,2.0)			6.66 (dd,8.0,2.5)	6.88 (dd,8.0,2.0)	
I	2	5.31 (d,2.0)	4.63 (d,9.0)	4.61 (d,9.0)	5.39 (d,2.5)	4.68 (d,10.0)	4.59-4.66
	3	4.46 (dd,2.0,2.5)	4.54 (t,9.0)	4.58 (t,9.0)	4.64 (dd,2.5,3.5)	4.89 (t,10.0)	
	4	5.01 (d,2.5)	4.75 (d,9.0)	4.68 (d,9.0)	4.90 (d,3.5)	4.73 (d,10.0)	4.95 (d,10.0)

Tabel 6: ^1H KMR (300 MHz) seine (ppm) van die gesintetiseerde heksahidropirano[2,3-*f*:2',3'-*h*]chromene (214) in C_6D_6 en (215) en (216) in CDCl_3 by 23°C (multiplisiteit en J-waardes (Hz) in hakies).

Ring	Protone	(214) Plaat 13	(215) Plaat 14	Ring	Protone	(216) Plaat 15
A	3	6.09 (d,2.5)	6.44 (d,2.0)	A	3	6.44 (d,2.5)
	5	6.56 (dd,2.5,8.5)	6.45 (dd,2.0,9.0)		5	6.42 (dd,2.5,8.0)
	6	8.02 (d,8.5)	6.79 (d,9.0)		6	6.68 (d,8.0)
B	2	7.14 (d,2.0)	6.23 (d,2.0)	B	2	6.87 (d,2.0)
	5	6.63 (d,8.0)	6.51 (d,8.5)		5	6.63 (d,8.0)
	6	7.09 (dd,8.0,2.0)	6.02 (dd,2.0,8.5)		6	6.73 (dd,8.0,2.0)
C	10	5.47 (br.s, ca. 1.0)	4.86 (br.s, ca. 1.0)	C	8	4.93 (br.s, ca. 1.0)
	11	6.07 (dd,1.0,2.5)	5.21 (dd,1.5,2.5)		9	5.40 (dd,1.5,2.5)
	12	5.05 (d,2.5)	4.42 (d,2.5)		10	4.57 (d,2.5)
E	2	6.86 (d,2.0)	6.40 (d,2.0)	E	2	6.39 (d,2.0)
	5	6.48 (d,8.5)	6.63 (d,8.5)		5	6.57 (d,8.5)
	6	6.95 (d,8.5,2.0)	6.47 (dd,8.5,2.0)		6	6.29 (dd,8.5,2.0)
F	2	5.17 (d,6.0)	4.80 (d,9.0)	F	2	4.92 (d,7.0)
	3	5.76 (m)	4.98 (m)		3	5.02 (m)
	4ekw	3.20-3.42*	3.18 (dd,16.0,5.5)		4ekw	2.85 (dd,5.0,16.0)
	4aks		2.69 (dd,16.0,9.5)		4aks	2.71 (dd,7.0,16.0)
G	3	6.29 (d,2.5)	6.51 (d,2.0)	G	5	6.87 (d,8.5)
	5	6.26 (dd,2.5,8.0)	6.52 (dd,2.0,8.5)		6	6.52 (dd,8.5,2.5)
	6	7.32 (d,8.0)	7.04 (d,8.5)		8	6.61 (d,2.5)
H	2	6.93 (d,2.0)	6.87 (d,2.0)	H	2	6.78 (d,2.0)
	5	6.56 (d,8.5)	6.81 (d,8.0)		5	6.72 (d,8.0)
	6	6.94 (dd,8.5,2.0)	6.94 (dd,2.0,8.0)		6	6.65 (dd,8.0,2.)
I	6	5.45 (d,10.0)	5.03 (d,10.0)	I	2	5.82 (d,2.0)
	7	5.88 (dd,10.0,6.0)	5.46 (dd,10.0,6.0)		3	5.43 (dd,2.0,2.5)
	8	5.93 (d,6.0)	5.14 (d,6.0)		4	4.20 (d,2.5)

* Weens oorvleueling met MeO-seine kan toeseittings nie gemaak word nie.

EKSPERIMENTEEL

Hoofstuk 5

Eksperimenteel

Standaard eksperimentele metodes

Tensy anders vermeld, is onderstaande eksperimentele tegnieke deurgaans tydens hierdie ondersoek toegepas.

5. Chromatografiese metodes

5.1. Dunlaagchromatografie (DLC)

5.1.1. **Kwalitatiewe dunlaagchromatografie** is op *Merck TLC-plastic sheets (6.5cm × 3.5cm) Silika Gel 60 F₂₅₄*, uitgevoer.

5.1.2. **Preparatiewe DLC** is op glasplate (20cm × 20cm), bedek met 'n laag (1.0mm of 0.5mm vir dik en dun plate onderskeidelik) Kieselgel (*Merck PF₂₅₄*), wat by kamertemperatuur gedroog is, uitgevoer. Mikroskeidings is uitgevoer op *Merck precoated TLC plates: Silica Gel PF₂₅₄ 0.25mm* met 'n belading van 1-5mg per plaat. Na ontwikkeling is die plate by kamertemperatuur in 'n vinnige lugstroom gedroog, die bande m.b.v. sproeireagense en U.V.-lig (254nm) onderskei, afgeskraap en met asetoon geëluëer.

5.2. Kolom- (KC) en mediumdrukkolomchromatografie (MPLC)

Kolomchromatografiese skeidings op *Sephadex LH-20* en *Fractogel TSK HW-40(S)* is op verskillende kolomgroottes en teen verskillende vloeitempo's (word telkens beskryf) in etanol of etanol/water uitgevoer. Medium-druk kolomchromatografie is met 'n *Büchi* mediumdruksisteem uitgevoer (besonderhede gespesifiseer). Fraksies is met 'n *ISCO (model 273)* outomatiese fraksieversamelaar versamel. Verwydering van oplosmiddels is m.b.v. 'n *Büchi rotary evaporator* by ca. 40°C bewerkstellig.

5.3. Sproeireagense

5.3.1. Formaldehid-swaelsuur⁶⁰⁾

Dunlaagchromatogramme is liggies met 'n 2% (v/v) oplossing van formaldehid in gekonsentreerde swaelsuur gesproei en tot optimum kleurontwikkeling met 'n vlam verhit.

5.3.2. Vanillien-soutsuur⁹⁷⁾

Vanillien (1g) is in gekonsentreerde soutuur (10ml) opgelos en by etanol (50ml) gevoeg. Dunlaagchromatogramme is deurnat gesproei en optimum kleurontwikkeling is met matige hitte (haardroër) verkry.

5.4. Chemiese metodes

5.4.1. Metilering met diasmetaan¹⁵⁷⁾

Fenoliese materiaal (100-150mg) is in metanol (30-40ml) opgelos en afgekoel tot -10°C . Diasmetaan, ontwikkel deur die reaksie van kaliumhidroksied [5g in 'n 95% (v/v) etanoloplossing] met *N*-metiel-*N*-nitroso-*p*-tolueensulfoonamied (20g) in eter (120ml), is stadig in die voorafbereide monsteroplossing gestook. Die reaksiemengsel is vir 24-48h by -15°C gelaat en die oormaat diasmetaan en oplosmiddel daarna in 'n vinnige lugstroom by kamertemperatuur verwyder.

5.4.2. Asetilering¹⁵⁸⁾

Droë fenoliese materiaal is in 'n minimum hoeveelheid piridien opgelos en asynsuuranhidried bygevoeg (ca. 1:2, v/v) en oornag by ca. 30°C gelaat. Die reaksie is beëindig deur byvoeging van verkrummelde ys en die oormaat piridien verwyder deur herhaaldelik met gedistilleerde water te was.

5.4.3. Koppelingsprosedure¹⁴³⁾

4'-*O*-metiel-(+)-katesjien of 'n geskikte dimeer is opgelos in 0.1N HCl, waarby mollisacacidin (2:1 verhouding katesjien : mollisacacidin oor 'n tydperk van 30 minute in 'n stikstofatmosfeer by kamertemperatuur onder heftige roer bygevoeg is. Na ongeveer 24 uur is die mengsel met etielasetaat geëkstraheer, die oplosmiddel gedroog (Na_2SO_4) en onder verminderde druk droog gedamp.

5.4.4. Basisgekataliseerde C-ring isomerisasiereaksie¹⁴³⁾

Die dimeer is opgelos in 'n 0.025M Na_2CO_3 - 0.025M NaHCO_3 buffer (pH10) en die mengsel is onder 'n stikstofatmosfeer by 50°C vir 5 tot 7 ure geroer. Na afkoeling (0°C) en aansuring (0.1N HCl) is die mengsel met etielasetaat geëkstraheer, die oplosmiddel gedroog (Na_2SO_4) en onder verminderde druk ingedamp.

5.5. Spektrometriese metodes

5.5.1. Kernmagnetiese resonansspektroskopie (KMR)

KMR-spektra is afgeneem in 'n verskeidenheid gedeutereerde oplosmiddels met 'n Bruker AM-300 FT spektrometer met tetrametielsilaan (TMS) as interne standaard. Chemiese verskuiwings is uitgedruk in dele per miljoen (d.p.m) op die δ -skaal en koppelingskonstantes (J) word in Hz aangegee. Ter aanduiding van multiplisiteit is die volgende afkortings gebruik: s = singulet; d = doeblet; dd = doeblet van doeblette; t = triplet; m = multiplet; br = verbreed; OMe = metoksigroep; OAc = asetoksigroep; Me = metielgroep.

5.5.2. Massaspektrometrie (MS)

Massaspektra en akkurate massabepalings is uitgevoer m.b.v. 'n VG 70-70 E dubbelfokuserende massaspektrometer met 'n VG 11-250 J datasisteen en *fast atom bombardment* (FAB)-analise met 'n *iontech saddle field FAB gun*.

5.5.3. Sirkulêre dichroïsme (SD)

SD-krommes is in metanol met 'n Jasco J-710 spektropolarimeter afgeneem. Die molekulêre elliptisiteit ($[\theta]_{\lambda}$) is as volg bereken:

$$[\theta]_{\lambda} = \frac{L \times (\text{skaalindeling}) \times (\text{molekulere massa}) \times 100}{(\text{buislengte in cm}) \times (\text{konsentrasie in g/l})}$$

waar L = verskil in lesing tussen dié van verbinding in oplossing en dié van die oplosmiddel (in cm) by 'n bepaalde golflengte.

5.6. Afkortings

Die volgende afkortings word gebruik om ontwikkelingsisteme vir DLC-skeidings te beskryf:

A = Asetoon

B = Benseen

DE = 1,2-dichloroetaan

EA = Etilasetaat

H = Heksaan

HOAc = Asynsuur

M = Metanol

Hoofstuk 6

Die isolasie van komponente uit *Colophospermum mopane*

6.1. Ekstraksie van die kernhoutkomponente

Kernhoutboorsels (3.512 kg) is herhaaldelik met metanol (6×2.5 liter) by kamertemperatuur (ca. 20 °C) vir 10 dae geëkstraheer, die oplosmiddel is elke tweede dag gewissel. Die ekstrak is ingedamp tot 'n volume van ca. 2l, ontvet d.m.v. heksaanekstraksies ($7 \times 1l$) en die metanol is *in vacuo* verwyder om 'n rooi-bruin poeier (485.3 g) te lewer.

Die rooi-bruin ekstrak is met diëtieleter (3.5l) vir 48h in 'n Soxhlet-ekstraktor geëkstraheer. Indamping van die eter het 'n ligbruin amorfe stof (138.1 g) gelewer. Die residuele metanolekstrak was ca. 355.8 g.

6.2. Fraksionering van die metanolekstrak

Porsies (3×40 g) van die residuele metanolekstrak is aan 'n Craig-teenstroomverdelingsproses (*Quickfit Steady State Model 20*, 25 ml onderfase, 103 buise) in water : butan-2-ol : heksaan 5:4:1 (v/v) onderwerp. 'n Deel van die ekstrak was onoplosbaar in die H₂O (onderste) fase (31.4 g). Ses fraksies is op grond van 2-dimensionele papierchromatografie en DLC (benseen : asetoon : metanol, 6:3:1, v/v) versamel.

Fraksie A	Buise 1-23	32 g
Fraksie B	Buise 24-37	7 g
Fraksie C	Buise 38-49	8 g
Fraksie D	Buise 50-60	8 g
Fraksie E	Buise 61-83	19.4 g
Fraksie F	Buise 84-103	51 g

Fraksie B, C en D is gekies vir eksperimentele analise op grond van chromatografiese ontledings. Verdere skeiding van fraksie D m.b.v. KC (*Sephadex LH-20*; etanol; 5cm \times 95cm, 8 g/kolom, 0.688 ml/min) het die volgende fraksies gelewer; elueermiddel is onmiddellik begin versamel.

D1	Buise 123-129	29 mg
D2	Buise 161-173	72 mg
D3	Buise 183-191	38 mg
D4	Buise 201-207	22 mg

D5	Buise 225-260	302 mg
D6	Buise 261-270	91 mg
D7	Buise 271-299	272 mg
D8	Buise 300-315	223 mg
D9	Buise 316-362	561 mg
D10	Buise 363-480	1.530 g
D11	Buise 481-562	432 mg
D12	Buise 563-670	635 mg
D13	Buise 671-771	292 mg
D14	Buise 771-891	234 mg
D15	Buise 892-933	97 mg
D16	Buise 934-1090	1.4918 g
D17	Buise 1091-1297	661 mg

Fraksie C is vervolgens verder geskei m.b.v. KC (*Sephadex* LH-20; etanol; 5 cm × 100 cm, 8 g/kolom, 4 ml/min) en het die volgende fraksies gelewer (eerste 2 l elueermiddel verwyder). Fraksies is as volg gekombineer op grond van DLC (silika) in BAM 5:4:2 en DLC (sellulose) in water en 6% HOAc:

C1	Buise 1-90	1.123 mg
C2	Buise 91-155	892 mg
C3	Buise 156-324	3.177 g
C4	Buise 325-435	851.1 mg
C5	Buise 436-505	323.1 mg
C6	Buise 506-950	1.1206 g

Fraksie B is verder geskei m.b.v. KC (*Sephadex* LH-20, etanol, 5 cm × 63 cm, 7 g/kolom, 1.6 ml/min) en die volgende fraksies (eerste 1.5 l elueermiddel is verwyder) is versamel op grond van DLC (silika) in BAM 5:4:2 en DLC (sellulose) in water en 6% HOAc:

B1	Buise 1-165	504.6 mg
B2	Buise 166-275	735.4 mg
B3	Buise 276-345	551.9 mg
B4	Buise 346-645	915.5 mg
B5	Buise 646-1070	2.431 g

Fraksies C3-C5 en B2-B4 het chromatografies die meeste potensiaal getoon en het na herhaalde skeidings beide dimeriese en trimeriese verbindings gelewer.

Fraksie D10 is verder gefraksioneer deur benutting van MPLC (*Fractogel* TSK HW-40 (S), etanol, 45 cm × 3.5 cm, 1.5306 g/kolom, 2.6 ml/min). Die eerste 1.5 l elueermiddel is verwyder en fraksies is daaropvolgend as volg gekombineer in samehang met DLC (silika) in BAM 5:4:2 en 2% HOAc, sowel as DLC (sellulose) in water en 6% HOAc:

D10.1	Buise 1-20	108.3 mg
D10.2	Buise 20-50	127.2 mg
D10.3	Buise 51-90	409.6 mg
D10.4	Buise 91-110	167.2 mg
D10.5	Buise 111-140	184.7 mg
D10.6	Buise 141-190	193.2 mg
D10.7	Buise 191-255	176.1 mg
D10.8	Buise 256-284	138.4 mg

Weens die kompleksiteit van fraksies D10.1, D10.2, D10.6→D10.8 (gebaseer op inligting verkry tydens chromatografie) is die eksperimentele ondersoek beperk tot fraksies D10.3→D10.5. Die eerste gedeelte van elke fraksie (100 mg) is geskei en gekarakteriseer, gevolg deur 'n tweede gedeelte bestaande uit die oorblywende massa van die fraksie.

6.3.1 Fraksionering van fraksies D10.3 - D10.5

6.3.1.1. (2*R*,3*S*:6*R*,7*S*,8*S*)-2,3-*trans*-6,7-*trans*-7,8-*cis*-3,7-diasetoksi-2,6-bis-(3,4-dimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-10-[(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksi-flavan-4-iel]-9-metoksi-3,4,7,8-tetrahidro-2*H*,6*H*-pirano[2,3-*f*]chromeen (197)

'n Tweede gedeelte van fraksie D10.3 (b) (300 mg) is gemetleer, gevolg deur DLC-skeiding (B:A:M, 85:10:5, ×1) om die metieleterfraksie D10.3.2 (b) (R_f 0.35, 85.5 mg) te lewer. Asetilering, gevolg deur 'n finale DLC-skeiding (B:EA:A, 90:7:3, ×2) lewer die titelverbinding (R_f 0.14, 58.5 mg) as 'n *oranje amorfe vaste stof*. 1H KMR data: Plaat 1, Tabel 1. SD-data: Plaat 1.

6.3.1.2. (2*R*,3*S*:6*R*,7*S*,8*R*)-2,3-*trans*-6,7-*trans*-7,8-*trans*-3,7-diasetoksi-2,6-bis-(3,4-dimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-10-[(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksi-flavan-4-iel]-9-metoksi-3,4,7,8-tetrahidro-2*H*,6*H*-pirano[2,3-*f*]chromeen (195)

'n Tweede gedeelte van fraksie D10.4 (b) (67 mg) is vervolgens gemetileer en geskei m.b.v. DLC (B:A:M, 85:10:5, $\times 1$) om die metieleterkomponent D10.4.2 (b) (R_f 0.28, 12.1 mg) te lewer. 'n Daaropvolgende DLC-skeiding (B:EA:A, 7:2:1, $\times 2$) lewer 'n R_f -band D10.4.2.2 (b) (R_f 0.11, 3.4 mg). Asetilering, gevolg deur 'n finale DLC-skeiding (B:EA:A, 90:7:3, $\times 2$) lei tot die isolasie van die titelverbinding (R_f 0.068, 2.4 mg) as 'n *wit amorfe vaste stof*. ^1H KMR data: Plaat 2, Tabel 1. SD-data: Plaat 2. Massa-tabel 1.

6.3.1.3. (2R,3R:6R,7S,8S)-2,3-cis-6,7-trans-7,8-cis-3,7-diasetoksi-2,6-bis-(3,4-dimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-10-[(2R,3S,4R)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksi-flavan-4-iel]-9-metoksi-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-pirano[2,3-f]chromeen (193)

Die eerste gedeelte van fraksie D10.5 (a) (100 mg) is gemetileer en aan D>C-skeiding (B:A:M, 85:10:5, $\times 1$) onderwerp om komponent D10.5.1 (a) (R_f 0.54, 11.4 mg) te lewer. Fraksie D10.5.1 (a) is verder m.b.v. DLC (B:EA:A, 7:2:1, $\times 2$) geskei om band D10.5.1.1 (a) (R_f 0.36, 5.2 mg) te lewer, waarna asetilering gevolg deur 'n finale DLC-skeiding (B:EA:A, 90:7:3, $\times 3$) die titelverbinding (R_f 0.2, 4.1 mg) as 'n *wit amorfe vaste stof* gelewer het. ^1H KMR data: Plaat 3, Tabel 1. SD-data: Plaat 3. Massa-tabel 1.

6.3.2. Fraksionering van fraksie B3-B4

6.3.2.1. (2R,3S:8R,9S,10S)-2,3-trans-8,9-trans-9,10-cis-3,9-diasetoksi-2,8-bis-(3,4-dimetoksifeniel)-10-(2,4-dimetoksifeniel)-6-[(2R,3S,4R)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksi-flavan-4-iel]-5-metoksi-3,4,9,10-tetrahidro-2H,8H-pirano[2,3-h]chromeen (196)

Fraksie B3 (551.9 mg) is in drie afsonderlike reaksies gemetileer en die gekombineerde produk is aan 'n voorlopige DLC-skeiding (B:A:M, 85:12:3, $\times 3$) onderwerp en band B3.4 (R_f 0.44, 57.5 mg) is as metieleterfraksie te lewer. Asetilering, gevolg deur 'n finale DLC-skeiding (H:A:EA, 55:25:20, $\times 1$) het die titelverbinding (R_f 0.31, 3 mg) as 'n *wit amorfe vaste stof* gelewer. ^1H KMR data: Plaat 4, Tabel 2. SD-data: Plaat 4.

6.3.2.2. (2R,3S:6S,7S,8R:10S,11S,12R)-2,3-trans-6,7-cis-7,8-trans-10,11-cis-11,12-trans-3,7,11-triasetoksi-8,12-bis-(2,4-dimetoksifeniel)-2,6,10-tris-(3,4-dimetoksifeniel)-3,4,7,8,11,12-heksahidro-2H,6H,10H-dipirano[2,3-f:2',3'-h]chromeen (194)

Fraksie B4 (915.5 mg) is in vier afsonderlike porsies gemetileer en as gekombineerde fraksie (1.187 g) aan 'n voorlopige DLC-skeiding (B:A:M, 85:12:3, $\times 2$) onderwerp waartydens B4.4 (R_f 0.28, 114 mg) as metieleterkomponent verkry is. 'n Verdere suiwing (DLC) (B:A:M, 85:12:3, $\times 2$) lewer fraksie (R_f 0.16, 38.3 mg), gevolg deur asetilering en twee verdere DLC-skeidings onderskeidelik (B:A, 9:1, $\times 1$) om B4.4.2 (R_f 0.26,

3 mg) te lewer en (B:A, 9:1, ×2), waarna die titelverbinding (R_f 0.39, 2.5 mg) as 'n *wit amorfe vaste stof* gelewer is. ^1H KMR data: Plaat 5, Tabel 3. SD-data: Plaat 5.

6.3.3. Fraksionering van fraksie C3

Fraksie C3 (2.0497 g) is in ses afsonderlike fraksies gemetleer; die metieleterprodukte is geskei m.b.v. DLC-skeiding (H:A:EA, 65:20:15, ×2) om C3.3 (R_f 0.06, 768 mg) te lewer. Metieleterfraksie C3.3 is vervolgnas onderwerp aan verdere DLC-skeiding (B:A:M, 90:5:5, ×3) om aanleiding te gee tot fraksies C3.3.3 (R_f 0.53, 918 mg) sowel as C3.3.4 (R_f 0.39, 69 mg).

6.3.3.1. (2R,3S:6R,7S,8S:10R,11S,12R)-2,3-trans-6,7-trans-7,8-cis-10,11-trans-11,12-trans-3,7,11-triasetoksi-8,12-bis-(2,4-dimetoksifeniel)-2,6,10-tris-(3,4-dimetoksifeniel)-3,4,7,8,11,12-heksahidro-2H,6H,10H-dipirano[2,3-f:2',3'-h]chromeen (192)

Fraksie C3.3.3 is geasetleer en met DLC (DE:A, 98:2, ×2) geskei om die titelverbinding (R_f 0.15, 15.7 mg) as 'n *wit amorfe vaste stof* te lewer. ^1H KMR data: Plaat 6, Tabel 3. SD-data: Plaat 6. Massa-skema 1 en Massatabel 1.

6.3.3.2. (2R,3S:6R,7S,8S:10S,11S,12R)-2,3-trans-6,7-trans-7,8-cis-10,11-cis-11,12-trans-3,7,11-triasetoksi-8,12-bis-(2,4-dimetoksifeniel)-2,6,10-tris-(3,4-dimetoksifeniel)-3,4,7,8,11,12-heksahidro-2H,6H,10H-dipirano[2,3-f:2',3'-h]chromeen (198)

Metieleterfraksie C3.3.4 is onderwerp aan 'n DLC-skeiding (B:A:M, 90:5:5, ×2) om C3.3.4.1 (R_f 0.32, 32.3 mg) te lewer. Asetilering en 'n finale DLC-skeiding (DE:A, 98:2, ×2) het die titelverbinding (R_f 0.11, 4 mg) as 'n *wit amorfe vaste stof* gelewer. ^1H KMR data: Plaat 7, Tabel 3. SD-data: Plaat 7.

Hoofstuk 7

Sintese van enkele flobatanniene

7.1. Selektiewe metilering van katesjien³³ [(199) - Skema 19]

Droë katesjien (2×7g porsies) (199)¹⁶⁹ is in droë aseton (220 ml elk) opgelos en met metieljodied (MeI) (3,41 g / 1.502 ml) in die teenwoordigheid van watervrye K₂CO₃ (16.7 g) in 'n N₂-atmosfeer gerefluks. Na verloop van 7 hr. is 'n verdere porsie MeI (0.016 mol/ml) bygevoeg en die reaksie is vir 'n verdere 21 hr. gelaat, waarna die oplosmiddel onder vakuum verwyder is. Die produk is m.b.v. KC (*Sephadex* LH-20, etanol, 94cm×5cm, 20 g/kolom, 0.47 ml/min, eerste 750 ml elueermiddel verwyder) geskei om 'n fraksie bevattende 3- en 4-mono-gemetileerde katesjien (R_f 0.64, B:A:M, 6:3:1, ×1) te lewer. 4-*O*-metiel-katesjien (200) is uit die mengsel gekristalliseer d.m.v. metanol: chloroform, 1:3 (v/v) (1.8 g) as 'n fyn wit poeier. Smeltpunt = 228.7°C - literatuur smeltpunt 228-230°C¹⁴⁶. Bg. prosedure is herhaal totdat ongeveer 10 g (10.41 g) van die suiwer 4-*O*-metiel-katesjien (200) verkry is.

7.2. (+)-Mollisacacidin (201) as elektrofiel

(+)-Mollisacacidin (201) (45 g), geëkstraheer uit *Acacia mearnsii*²³ is met KC (*Sephadex* LH-20, etanol, 130cm×5cm, 20 g/kolom, 0.48 ml/min) geskei en mollisacacidin-bevattende fraksies is gekombineer en gevriesdroog om 'n ligbruin poeier (15.0 g) te lewer.

7.3. Suurgekataliseerde koppeling van 4-*O*-metiel-katesjien en (+)-mollisacacidin

4-*O*-metiel-katesjien (7.45 g; 5.92 g) is in twee opeenvolgende reaksies volgens die koppelingsprosedure met (+)-mollisacacidin (3.57 g; 2.82 g) gekoppel. Die skeidings is uitgevoer op KC(A) (*Sephadex* LH-20, etanol, 105 cm×5 cm, 9.2 g/kolom, 0.66 ml/min) en KC(B) (*Sephadex* LH-20, etanol, 106 cm×5 cm, 8,79 g/kolom, 0.46 ml/min).

Fraksies is onderskeidelik as volg versamel: buise 139-176 (1.57 g) vir KC(A) en 240-287 (1.32 g) vir KC(B) verteenwoordigend van fisetinidol(4β,8)-4'-*O*-metielkatesjien (202) op grond van die vergelyking van die ¹H KMR-data met dié van 'n outentieke monster¹³⁹.

7.4. Basisgekataliseerde ring-isomerisasie van fisetinidol-(4 β ,8)-4'-*O*-metiel-katesjien (202)

Biflavanoïed (202) (1.57 g; 1.32 g) is onderskeidelik in twee basisgekataliseerde isomerisasie reaksies omgeskakel na piranochromene verwant aan dié biflavanoïed (1.54 g; 1.11 g). Afsonderlike skeidings m.b.v. KC(A) (*Sephadex* LH-20, etanol, 81cm \times 3.5cm, 0.57 ml/min); KC(B) (*Sephadex* LH-20, etanol, 69cm \times 4.5cm, 0.61 ml/min) het die volgende verbindings gelewer:

Buise 60-70 (284.2 mg) KC(A) en 123-144 (403.3 mg) KC(B) verteenwoordigend van die ringomgeruilde *cis-trans*-tetrahidropirano-(2,3-*h*)-chromeen (206)*, buise 95-125 (433 mg) KC(A) en 170-214 (439.4 mg) KC(B) verteenwoordigend van 'n mengsel bestaande uit die konvensionele *trans-trans*- en *cis-trans*-tetrahidropirano-(2,3-*h*)-chromene (208) en (209), sowel as die nuut geïdentifiseerde *trans-trans*-tetrahidropirano-(2,3-*h*)-chromeen (207) as 'n ligbruin amorfe stof in buise 71-79 (213.5 mg) KC(A) en 145-169 (120.6 mg) KC(B).

KC-skeiding (*Sephadex* LH-20, etanol:water, 1:1, 70cm \times 4.5cm, 872.4 mg/kolom, 0.63 ml/min) van die mengsel in buise 95-125 (KC(A)) en 170-214 (KC(B)), het die konvensionele *cis-trans*-tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen (209)* [buise 190-233 (381 mg)] en die konvensionele *trans-trans* tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen (208)* [buise 242-300 (255.5 mg)] as 'n ligbruin amorfe stof gelewer.

¹H KMR-data van (207) - Plaat 8, Tabel 4

SD-data van (207) - Plaat 8

7.5. Suurgekataliseerde koppeling van die konvensionele- en ringomgeruilde *cis-trans* tetrahidropirano-[2,3-*h*]chromene (209) en (206) met (+)-mollisacacidin (201).

Koppeling van die ringomgeruilde *cis-trans*-tetrahidropirano-[2,3-*h*]-chromeen (206) (632.5 mg) met (+)-mollisacacidin (201) (160 mg) onder suurkondisies lewer 'n mengsel van koppelingsprodukte (846.7 mg) as 'n ligbruin amorfe stof KC-skeiding (*Sephadex* LH-20, etanol, 74cm \times 4.5cm, 0.71 ml/min) lewer fraksies 126-154 (150 mg) en 174-209 (250 mg), beide as 'n oranje amorfe stof, bestaande uit onderskeidelik (2*R*,3*S*:8*R*,9*R*,10*S*)-2,3-*trans*-8,9-*cis*-9,10-*trans*-8-(2,4-dihidroksifeniel)-10-(3,4-dihidroksifeniel)-2-(3-hidroksi-4-metoksifeniel)-6-[(2*R*,3*S*,4*S*)-2,3-*trans*-3,4-*cis*-3,3',4',7-tetrahidroksiflavan-4-iel]-3,5,9-trihidroksi 3,4,9,10-tetrahydro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (210) en (2*R*,3*S*:8*R*,9*R*,10*S*)-2,3-*trans*-8,9-*cis*-9,10-*trans*-8-(2,4-dihidroksifeniel)-10-(3,4-dihidroksifeniel)-2-(3-hidroksi-4-metoksifeniel)-6-[(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-*trans*-3,4-

* Fraksies is geïdentifiseer deur vergelyking van die ¹H KMR-data met ooreenstemmende derivate van outentieke monsters¹⁴⁷.

trans-3,3',4',7-tetrahidroksiflavan-4-iel]-3,5,9-trihidroksi-3,4,9,10-tetrahidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (211.)

Soortgelyke koppeling van die konvensionele *cis-trans*-tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen (209) (350 mg) met (+)-mollisacacidin (174 mg) onder suurtoestande, gevolg deur opwerk en vriesdroging, lewer 'n mengsel (462 mg) van koppelingsprodukte as 'n ligbruin amorfe stof. KC-skeiding (*Sephadex* LH-20, etanol, 51cm×4.5cm, 0.47 ml/min) lewer 'n mengsel [buis 175-270 (244 mg)] wat tydens 'n verdere KC-skeiding (*Sephadex* LH-20, etanol : water, 1:1, 76cm×3cm, 0.53 ml/min) buise 99-117 (184.4 mg) (213) en buise 128-148 (24.5 mg) (212) beide as 'n *oranje amorfe stof* gelewer het, nl. onderskeidelik (2*R*,3*S*:8*S*,9*S*,10*R*)-2,3-*trans*-8,9-*cis*-9,10-*trans*-8-(3,4-dihidroksifeniel)-10-(2,4-dihidroksifeniel)-2-(3-hidroksi-4-metoksifeniel)-6-[(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-3,3',4',7-tetrahidroksiflavan-4-iel]-3,5,9-trihidroksi-3,4,9,10-tetrahidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (213) en (2*R*,3*S*:8*S*,9*S*,10*R*)-2,3-*trans*-8,9-*cis*-9,10-*trans*-10-(2,4-dihidroksifeniel)-8-(3,4-dihidroksifeniel)-2-(3-hidroksi-4-metoksifeniel)-6-[(2*R*,3*S*,4*S*)-2,3-*trans*-3,4-*cis*-3,3',4',7-tetrahidroksiflavan-4-iel]-3,5,9-trihidroksi-3,4,9,10-tetrahidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (212)

¹H KMR-data van (210) - Plaat 9, Tabel 5.

SD-data van (210) - Plaat 9

¹H KMR-data van (211) - Plaat 10, Tabel 5.

SD-data van (211) - Plaat 10

¹H KMR-data van (212) - Plaat 11, Tabel 5.

SD-data van (212) - Plaat 11

¹H KMR-data van (213) - Plaat 12, Tabel 5.

SD-data van (213) - Plaat 12

7.6. Basisgekataliseerde ring-isomerisasie van die *trans-trans* flavaniel ringomgeruilde- en konvensionele *cis-trans* tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen triflavanoïede (211) en (213)

Basisgekataliseerde ring-isomerisasie van die *trans-trans* flavaniel ringomgeruilde *cis-trans* tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen triflavanoïed (211) (200.9 mg), lewer die herrangskikkingsprodukte as 'n wit amorfe stof (160 mg). KC-skeiding (*Sephadex* LH-20, etanol : water, 1:1, 47cm×4.5cm, 0.39 ml/min) lewer 'n mengsel [buis 105-144 (84.3 mg)] asook twee verdere KC-fraksies [buis 1-20 (16 mg); buise 145-188 (10 mg)] van trimeriese aard wat nie verder ondersoek is nie. Metilering van die (105-144)-fraksie lewer 'n metieleter (85.5 mg), waarna DLC-skeiding (B:A:M, 7:2:1, ×1) tot die suiwer produk (*R_f* 0.583, 48.3 mg) gelei het. Asetilering, gevolg deur 'n finale DLC-skeiding (B:A:M, 80:10:5, ×1) lewer (2*R*,3*S*:6*R*,7*S*,8*S*:10*R*,11*R*,12*S*)-2,3-*trans*-6,7-*cis*-7,8-*cis*-10,11-*cis*-11,12-*trans*-3,7,11-triasetoksi-2,6,12-tris(3,4-dimetoksifeniel)-8,12-bis(2,4-

dimetoksifeniel)-3,4,7,8,11,12-heksahidro-2*H*,6*H*,10*H*-dipirano[2,3-*f*:2',3'-*h*]chromeen (214) (R_f 0.68, 22 mg) as 'n wit amorfe stof.

Basisgekataliseerde ring-isomerisasie van die *trans-trans*-flavaniël-konvensionele *cis-trans*-tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen triflavanoïed (213) (168 mg) lewer na vriesdroging die herrangskikkingsprodukte (158 mg) as 'n wit amorfe stof. Metilering, gevolg deur DLC-skeiding (B:A:M, 90:6:4, ×2) lewer drie fraksies: 4 (R_f 0.47, 29.3 mg); 5 (R_f 0.482, 28.mg); 6 (R_f 0.436, 10.0mg). Asetilering van die metieleterfraksie 4, gevolg deur 'n finale DLC-skeiding (B:A:M, 85:10:5, ×1) lewer die hoofproduk, (2*R*,3*S*:6*R*,7*S*,8*S*:10*S*,11*S*,12*R*)-2,3-*trans*-6,7-*trans*-7,8-*cis*-10,11-*cis*-11,12-*trans*-3,7,11-triasetoksi-2,6,12-tris(3,4-dimetoksifeniel)-8,12-bis(2,4-dimetoksifeniel)-3,4,7,8,11,12-heksahidro-2*H*,6*H*,10*H*-dipirano[2,3-*f*:2',3'-*h*]chromeen (215) as 'n wit amorfe stof. Asetilering en dieselfde DLC-skeidingsprosedure is gevolg vir fraksies 5 en 6, om onderskeidelik 'n unieke herrangskikkingsproduk (2*R*,3*S*:8*S*,9*S*,10*R*)-2,3-*trans*-8,9-*cis*-9,10-*trans*-3,4-diasetoksi-5-metoksi-6-[(2*R*,3*R*,4*S*)-2,3-*cis*-3,3-*trans*-3-asetoksi-4-(3,4-dimetoksifeniel)-7-metoksi-3,4-dihidro-2*H*-chromen-2-iel]-2,8-bis(3,4-dimetoksifeniel)-10-(2,4-dimetoksifeniel)-3,4,9,10-tetrahidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen(216) (R_f 0.386, 1.5 mg) as 'n wit amorfe stof en 'n ongeïdentifiseerde trimeriese neweproduk te lewer.

^1H KMR-data van (214) - Plaat 13, Tabel 6.

SD-data van (214) - Plaat 13.

^1H KMR-data van (215) - Plaat 14, Tabel 6.

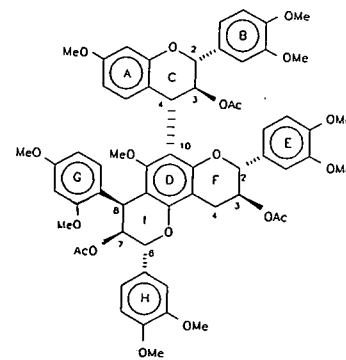
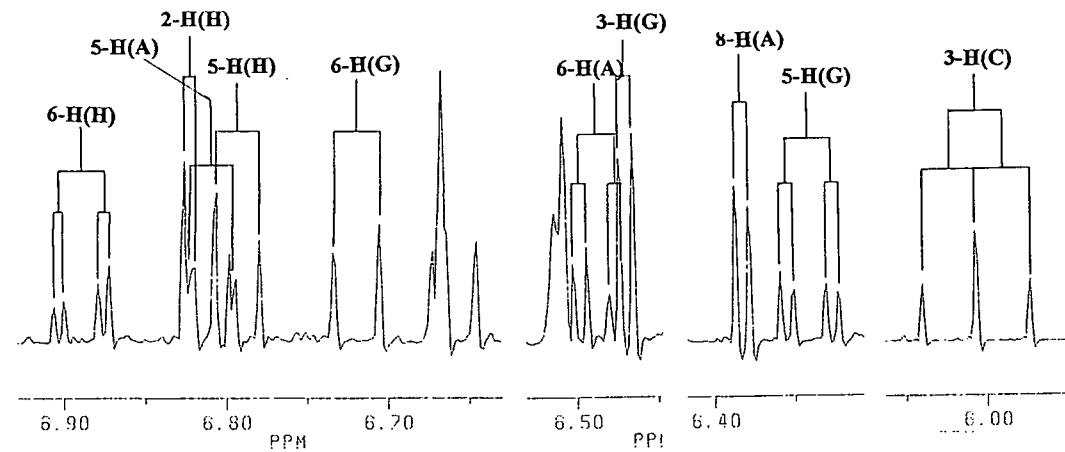
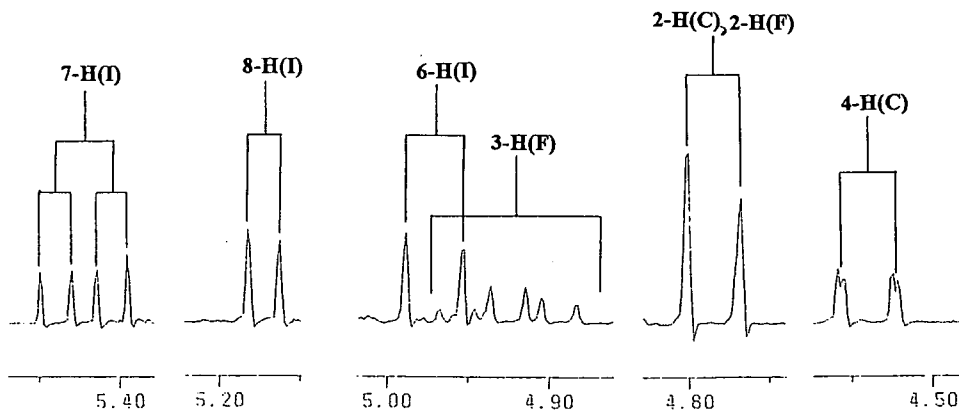
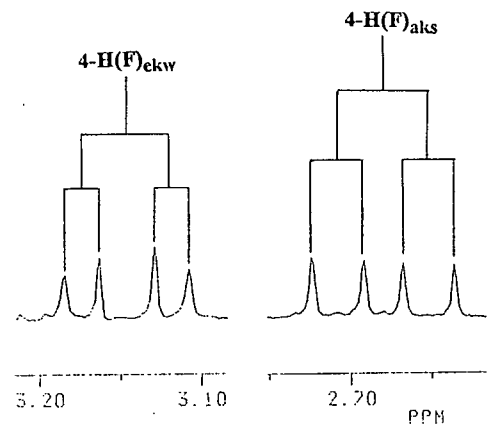
SD-data van (215) - Plaat 14.

^1H KMR-data van (216) - Plaat 15, Tabel 6.

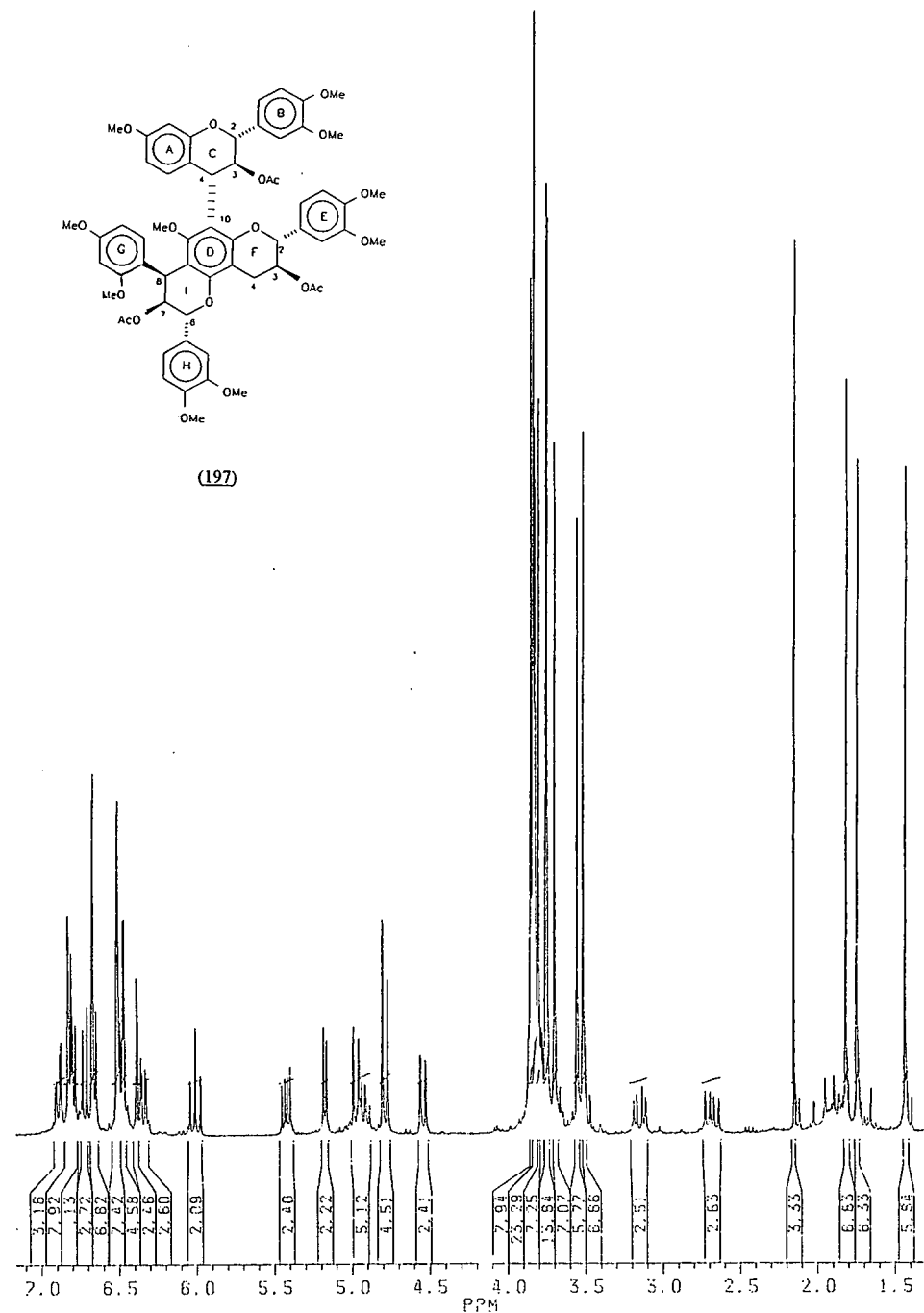
SD-data van (216) - Plaat 15.

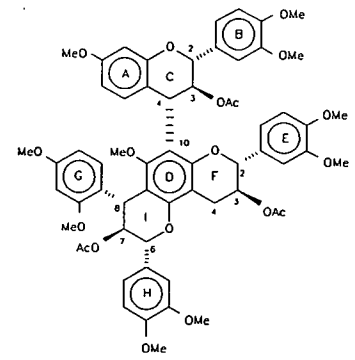
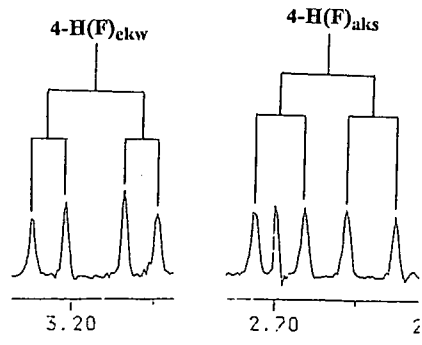
SPEKTROMETRIESE GEGEWENS

BYLAAG A

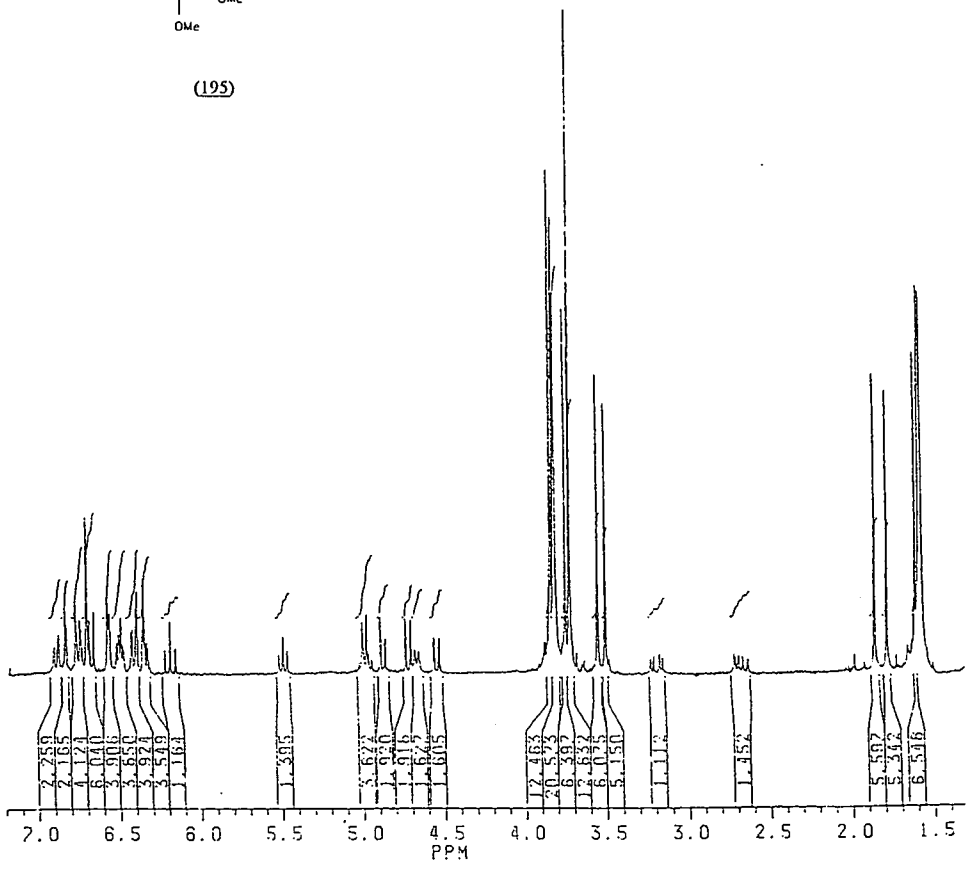
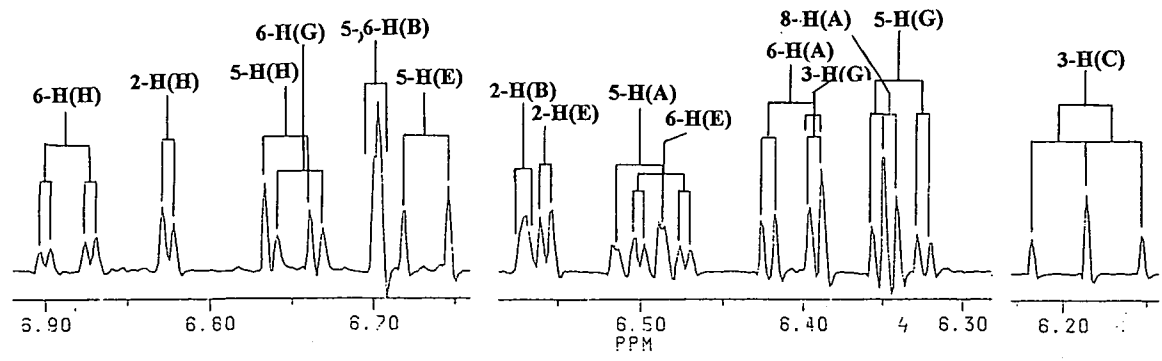
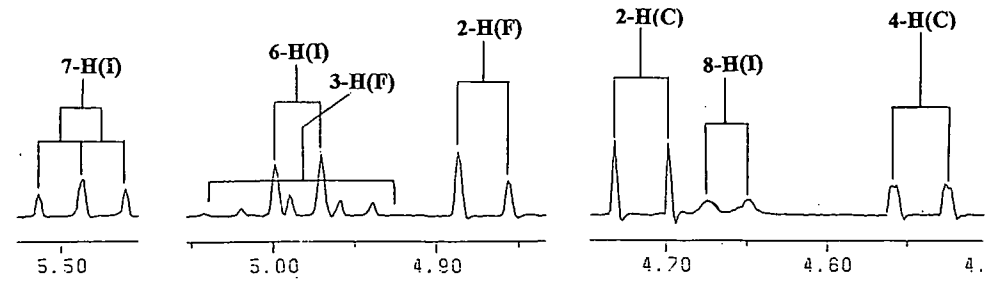


(197)

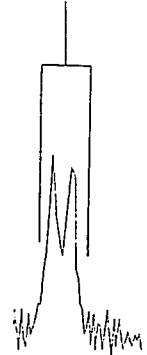




(195)

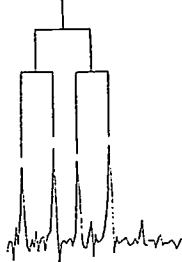


4-H(F) _{ekw + aks}

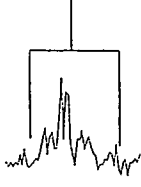


2.90 PPM

7-H(I)



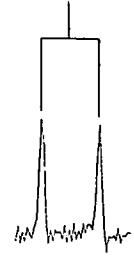
3-H(F)



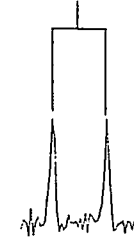
8-H(I)



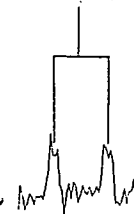
6-H(I)



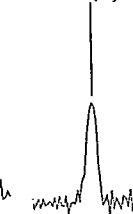
2-H(C)



4-H(C)



2-H(F)



5.40

5.30

5.20

5.00

PPM

4.80

4.60

4.50

2-H(H)

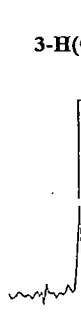
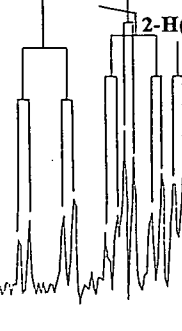
5-H(E)

5-H(B)

6-H(G)

5-H(H)

5-H(A)



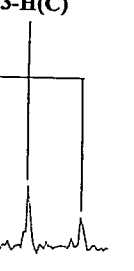
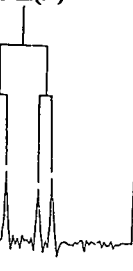
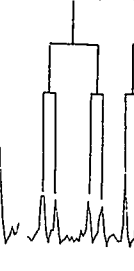
3-H(G)

5-H(G)

6-H(A)

8-H(A)

3-H(C)



6.90

6.80

6.70

6.50

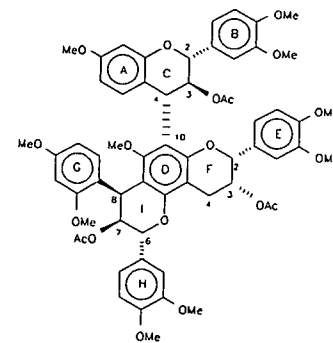
PPM

6.40

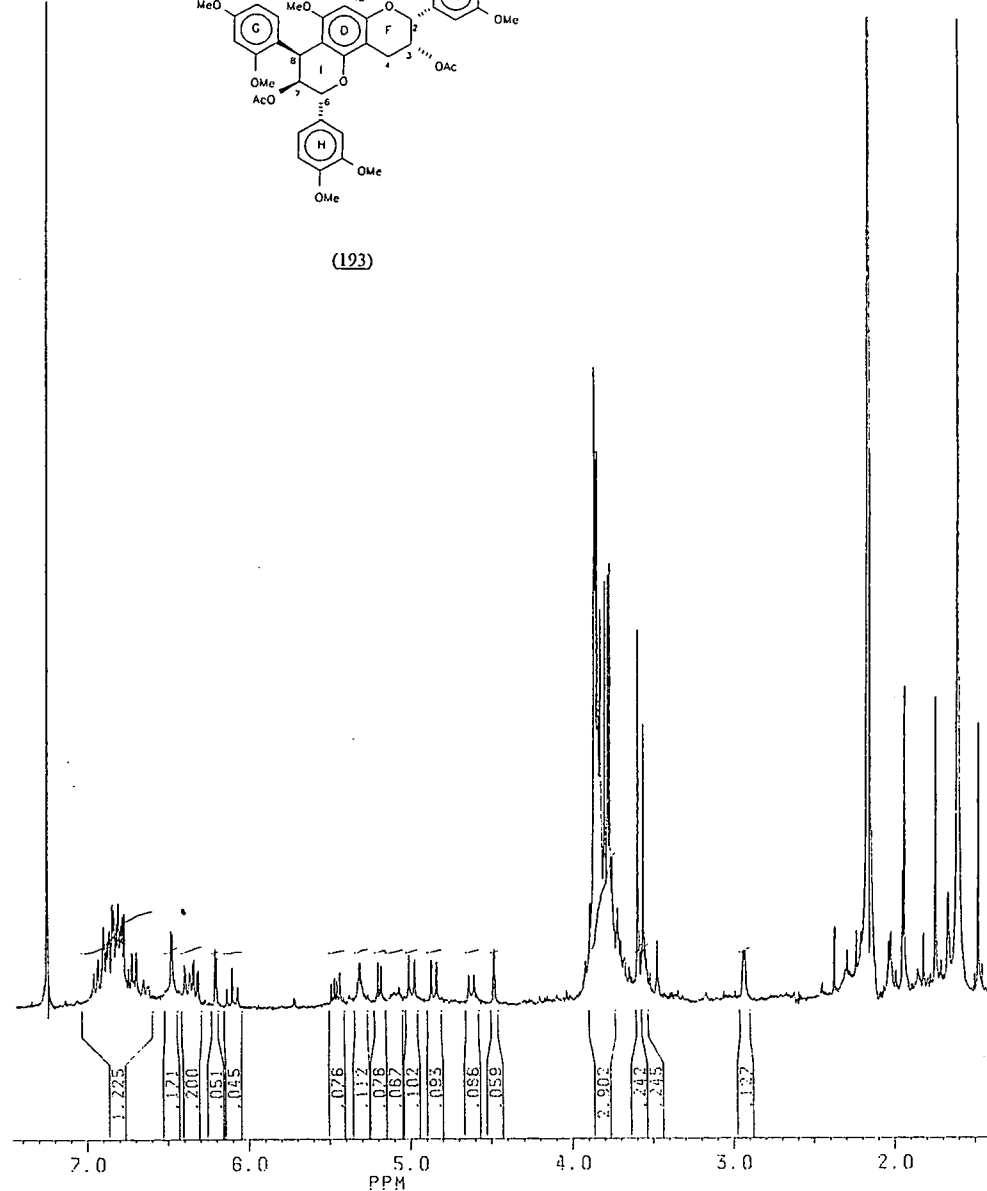
6.30

6.20

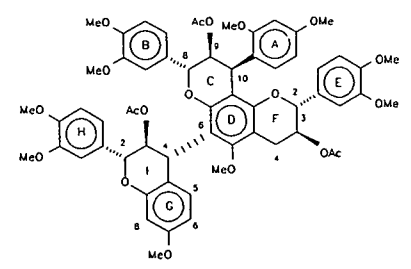
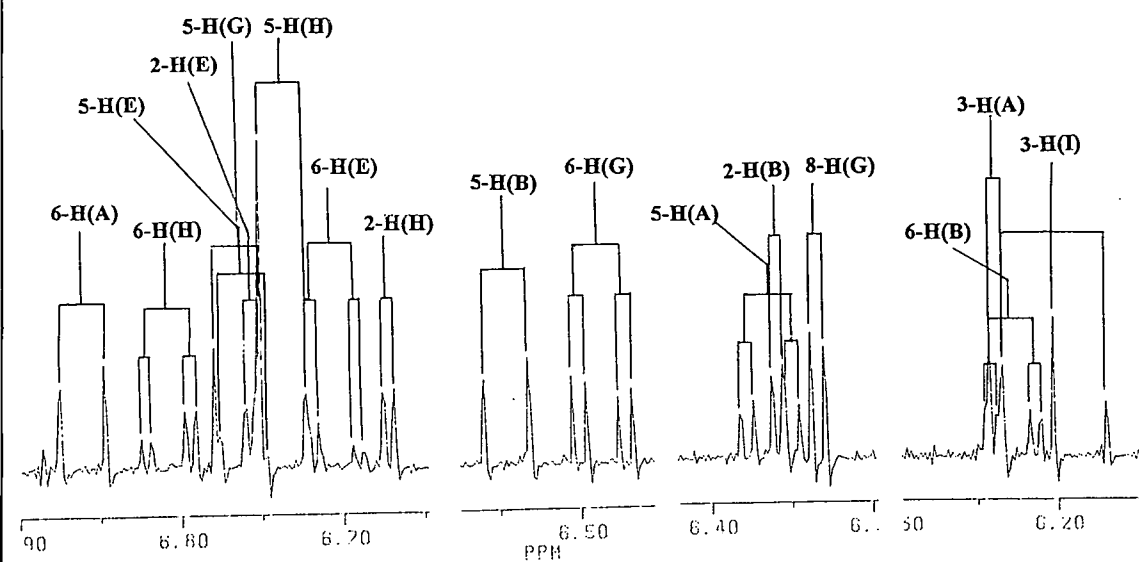
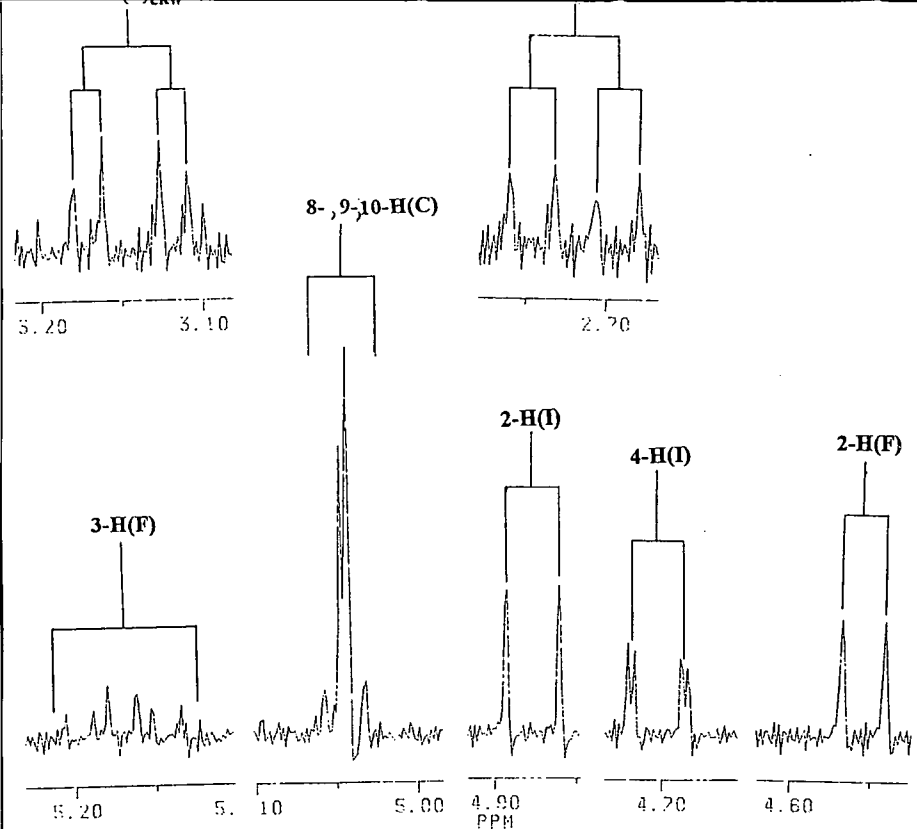
PPM



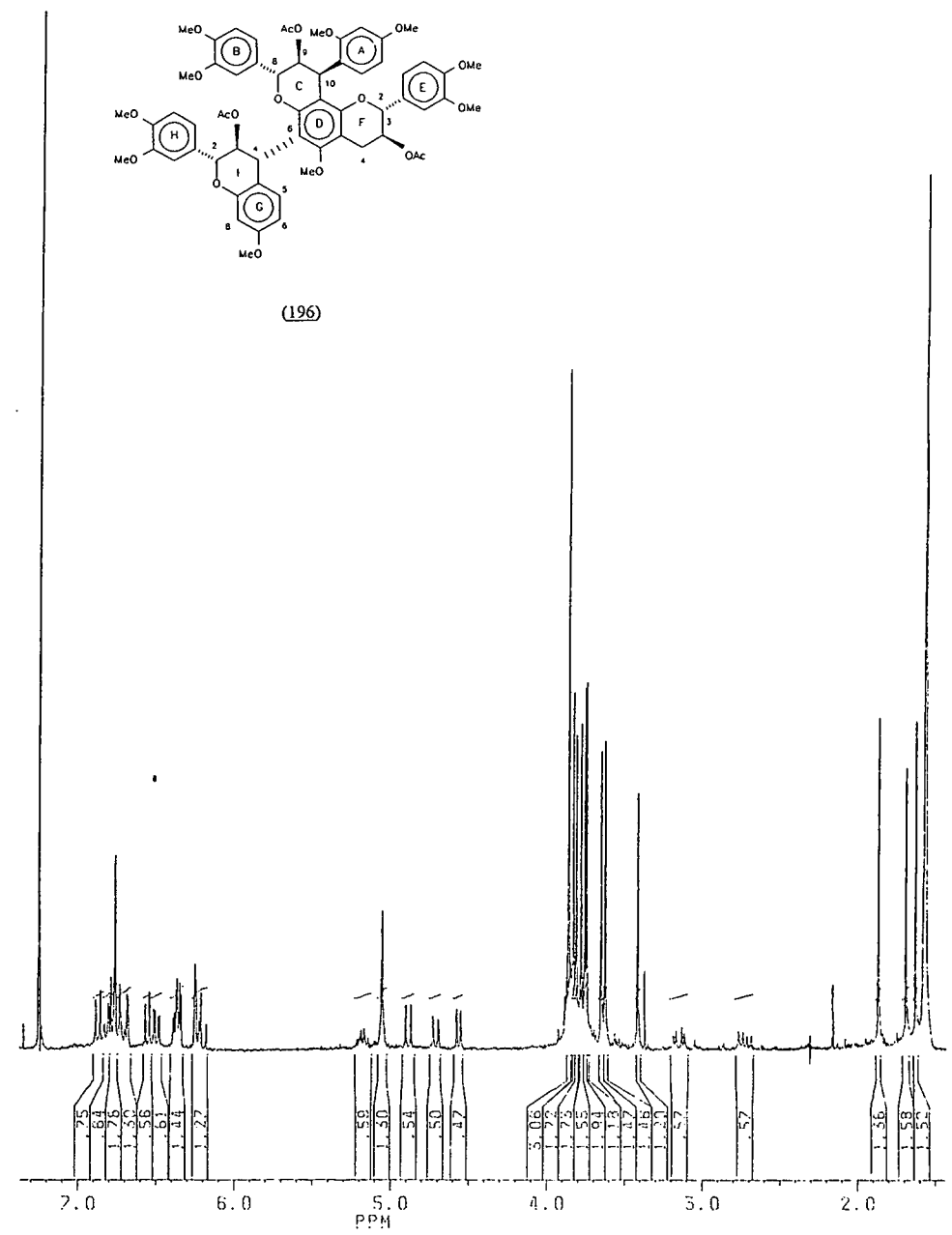
(193)

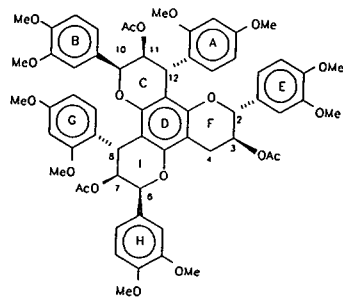
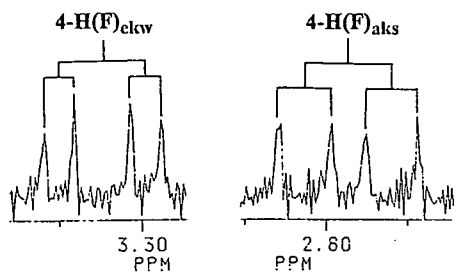


Plant 4

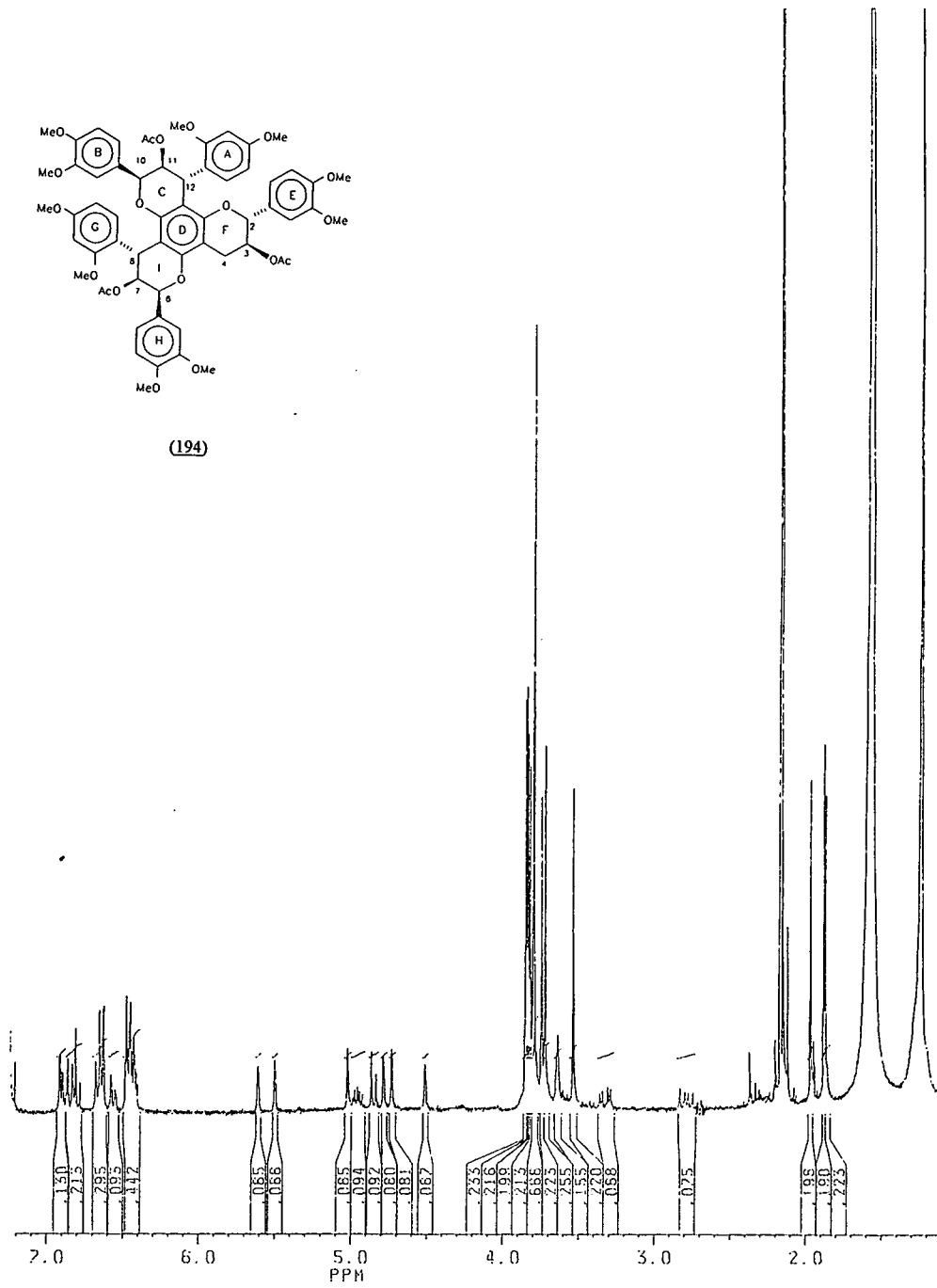
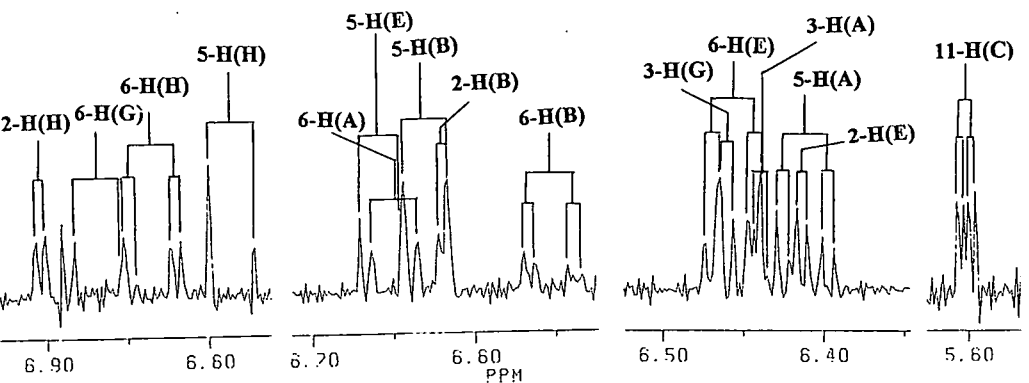
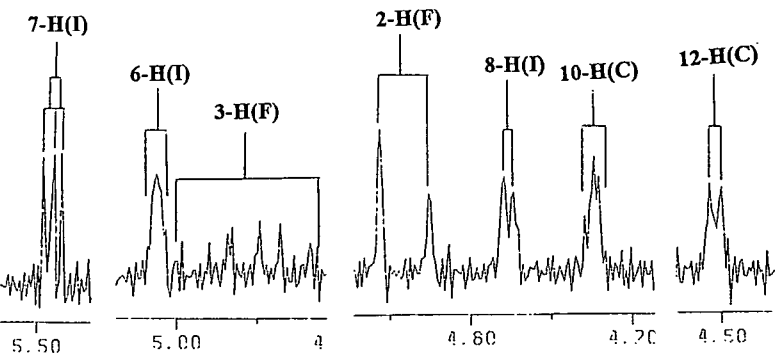


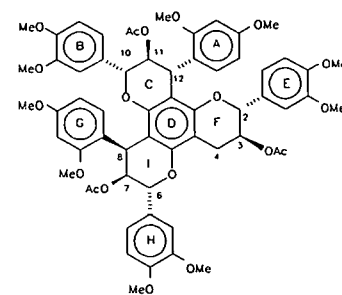
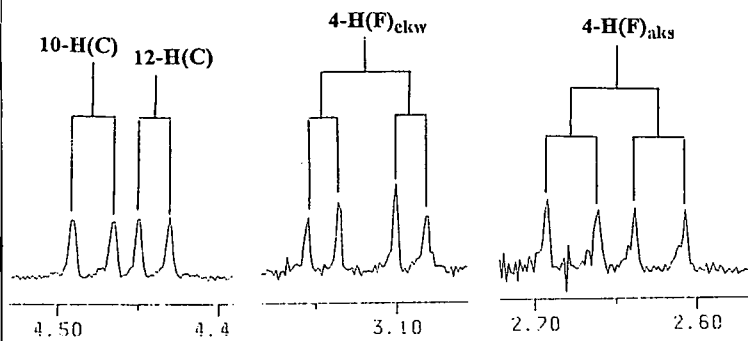
(196)



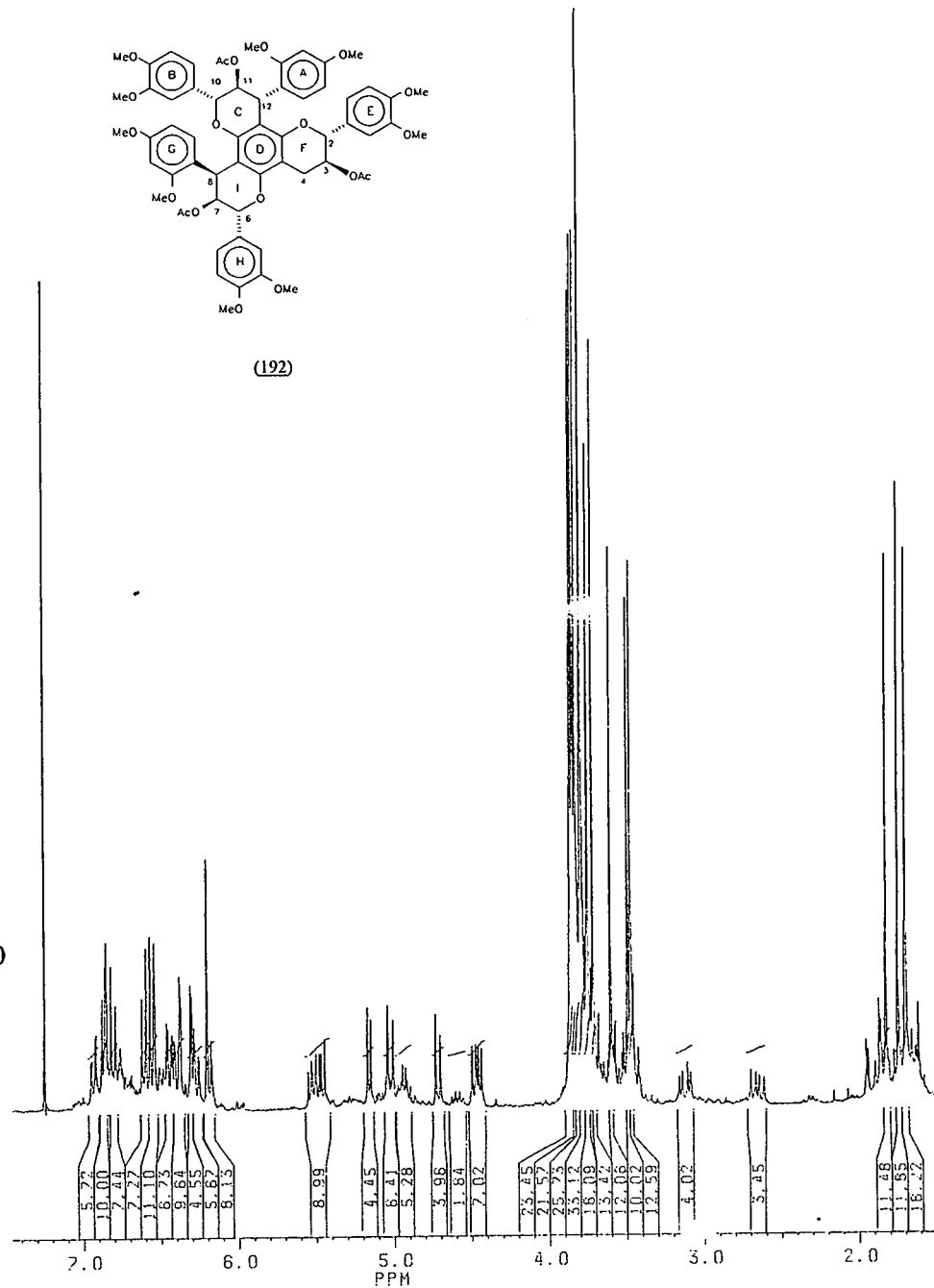
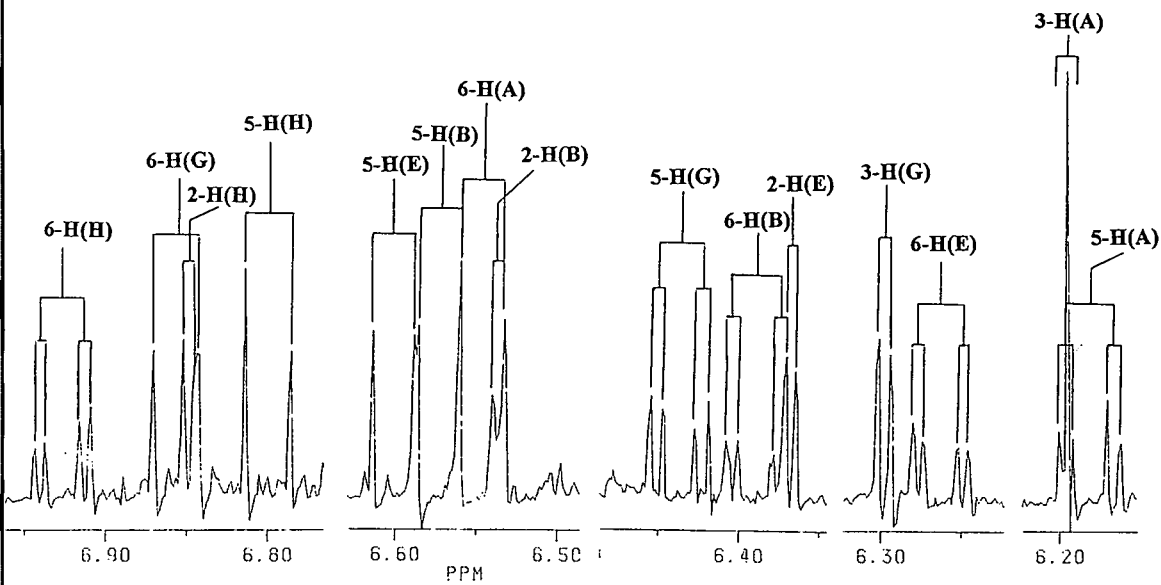
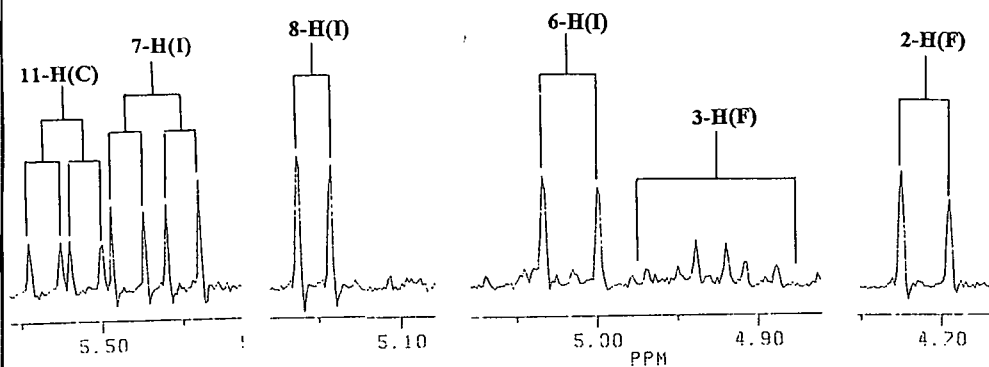


(194)



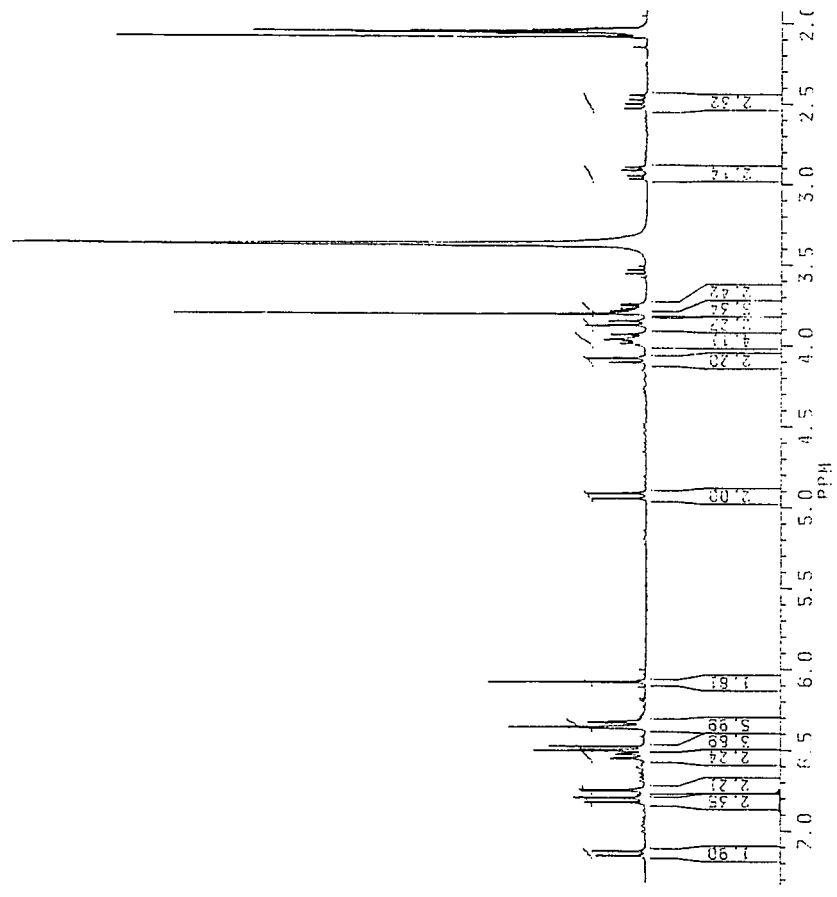
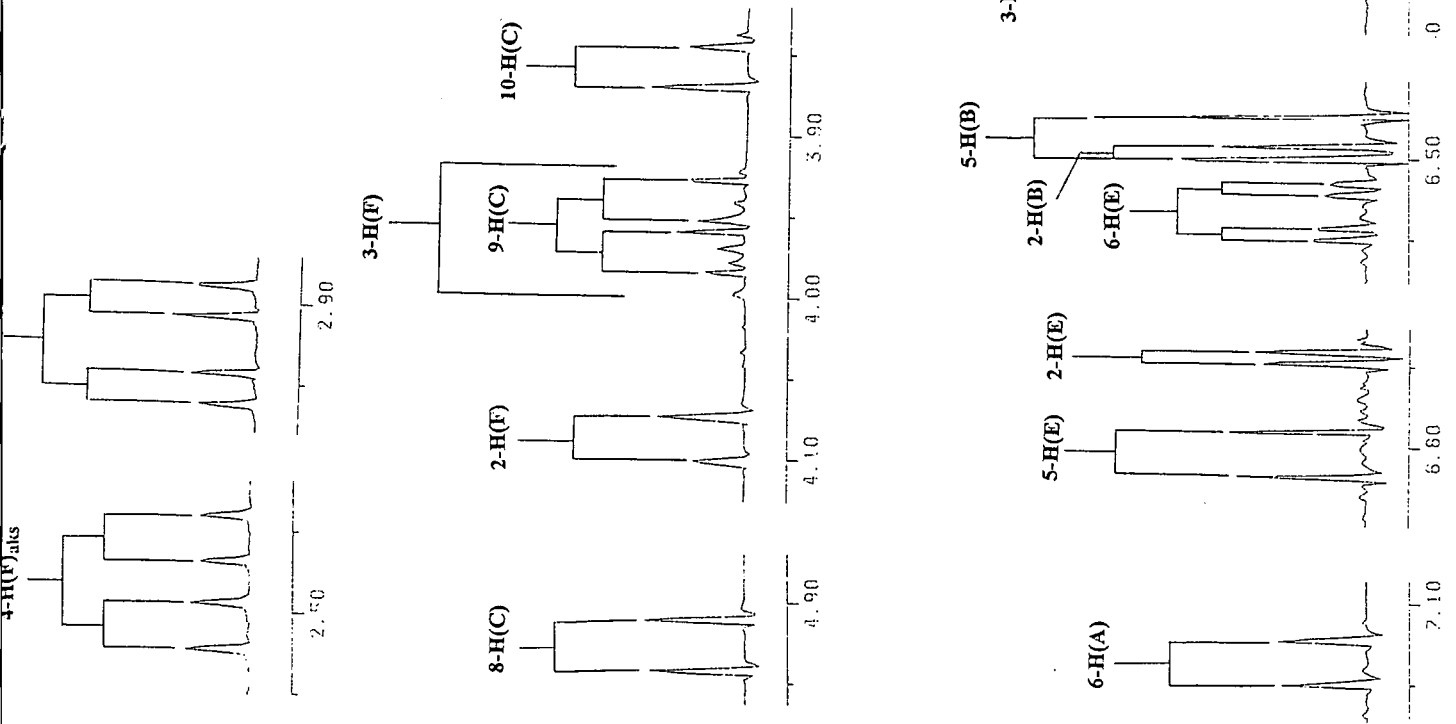
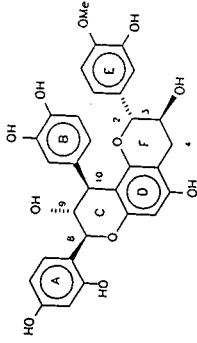


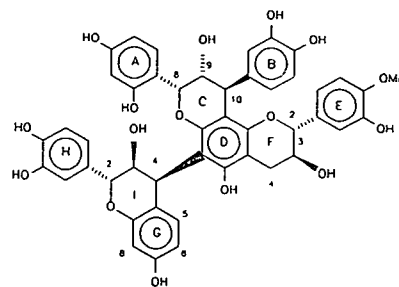
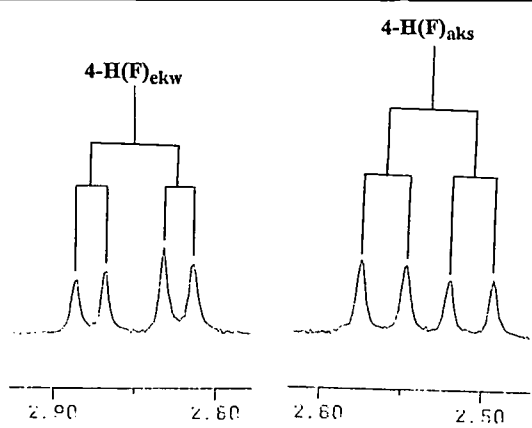
(192)



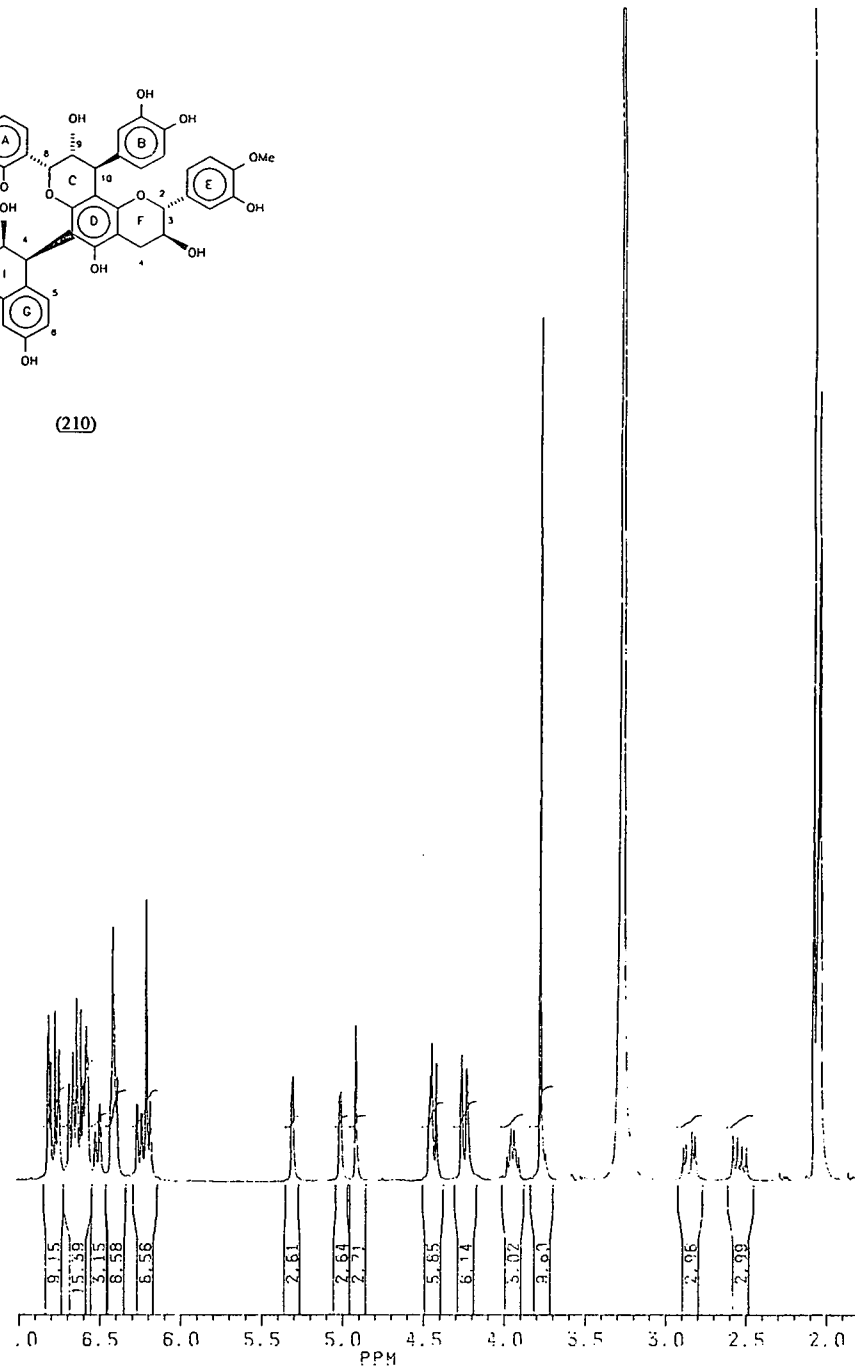
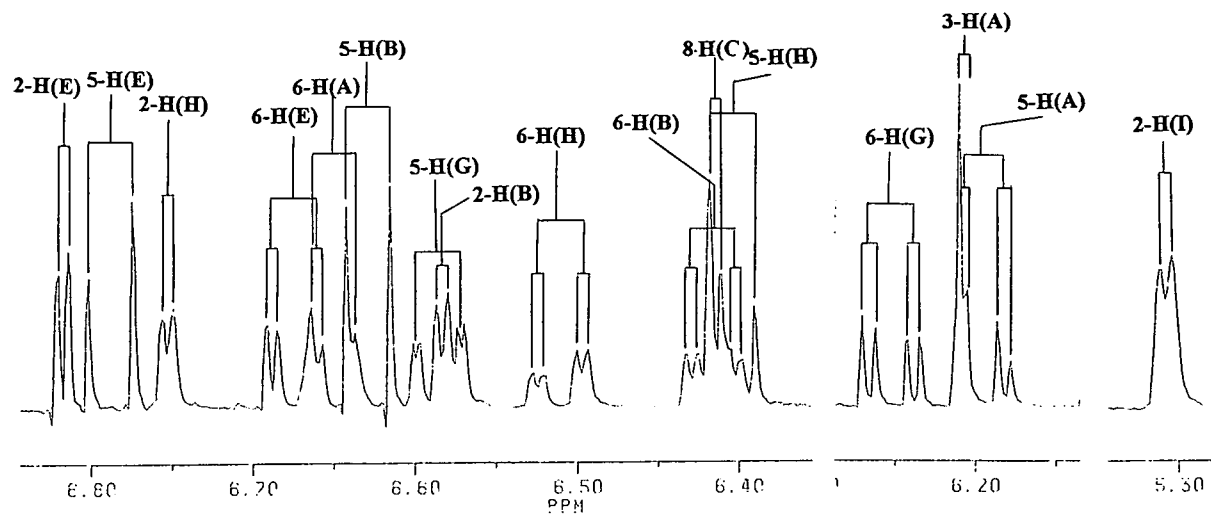
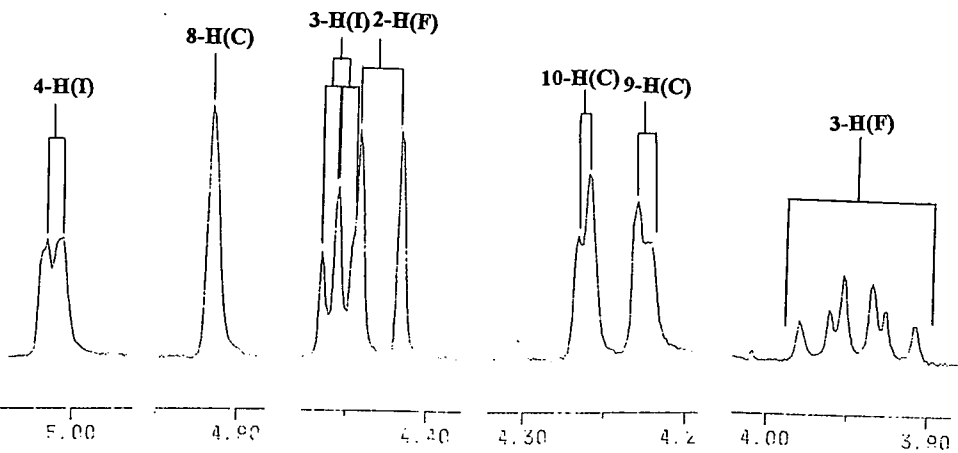
Plant 8

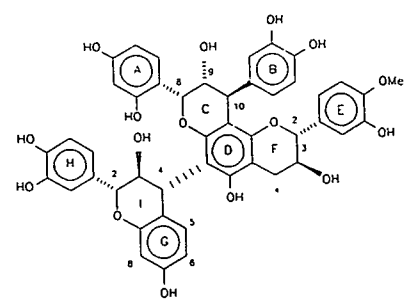
(207)



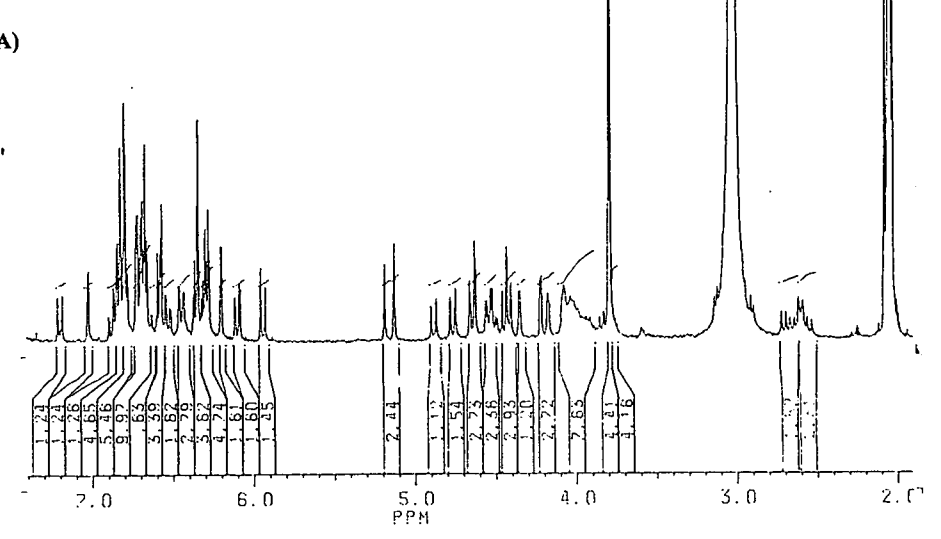
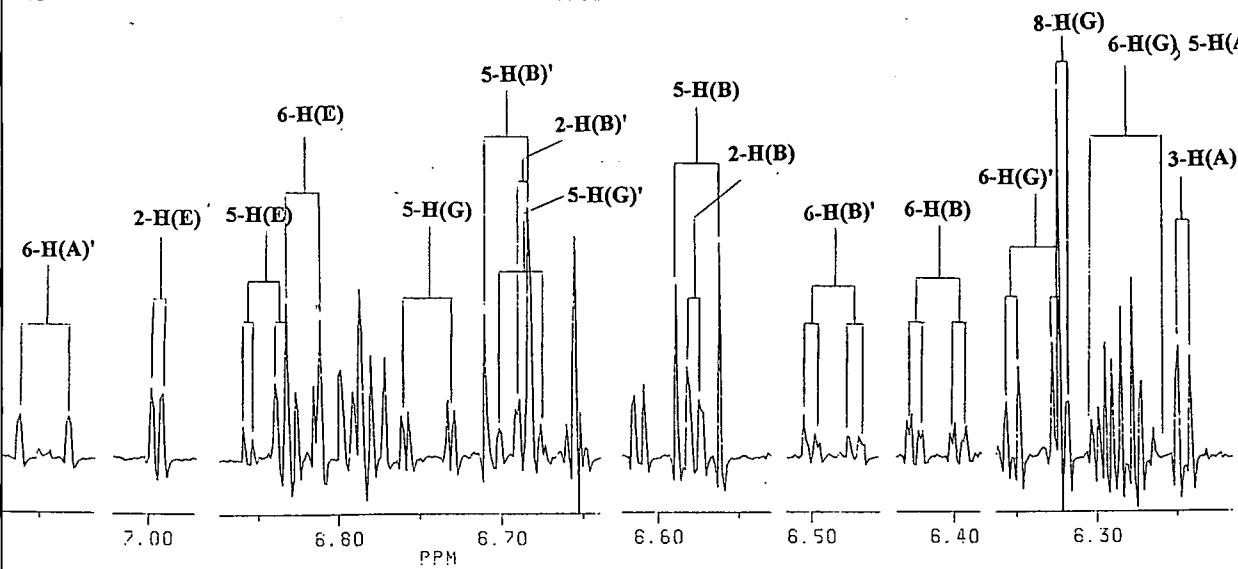
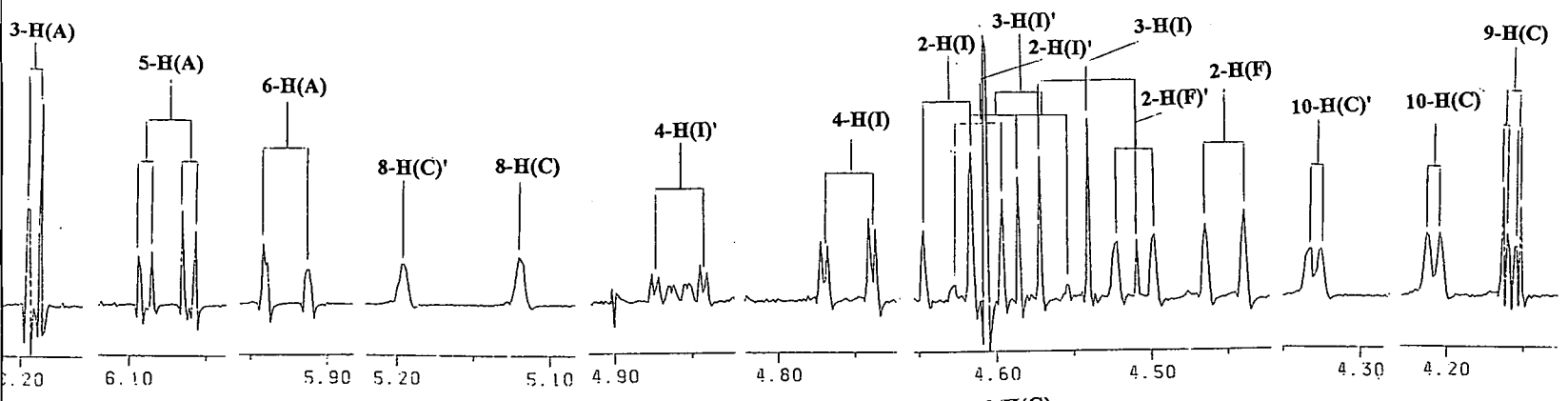
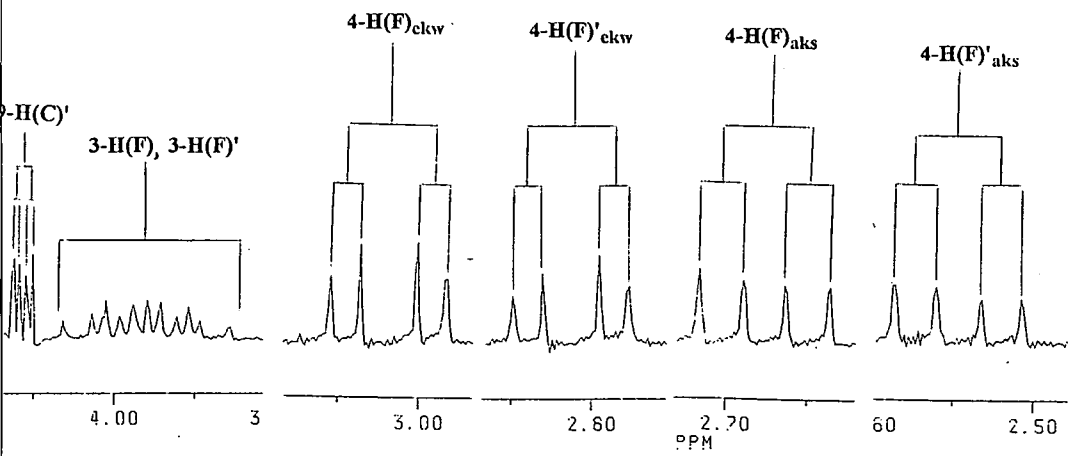


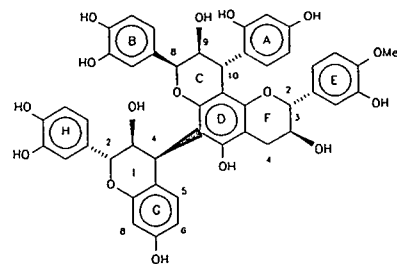
(210)



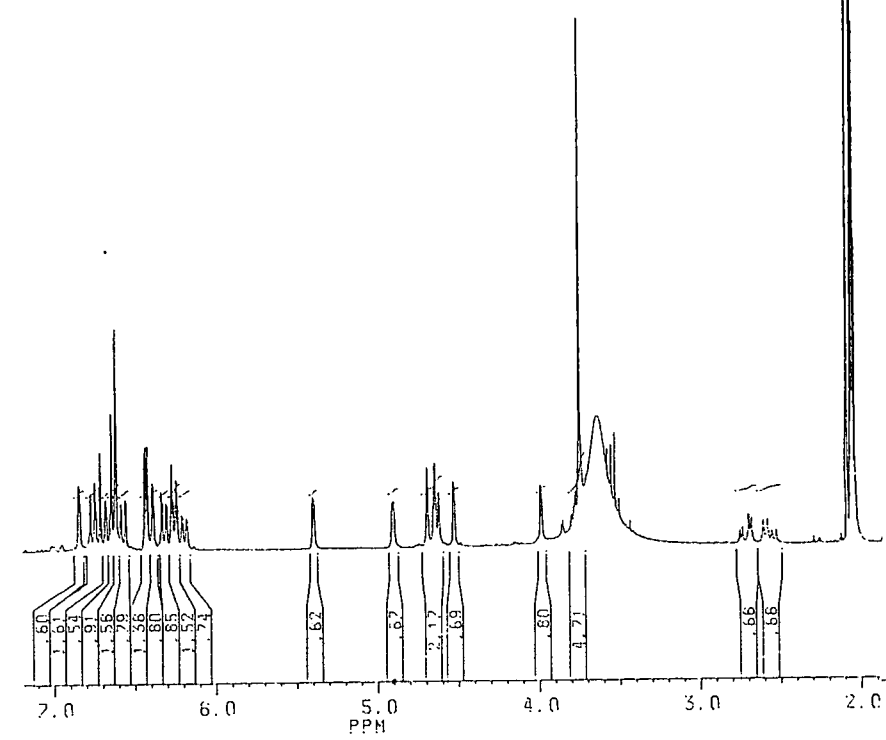
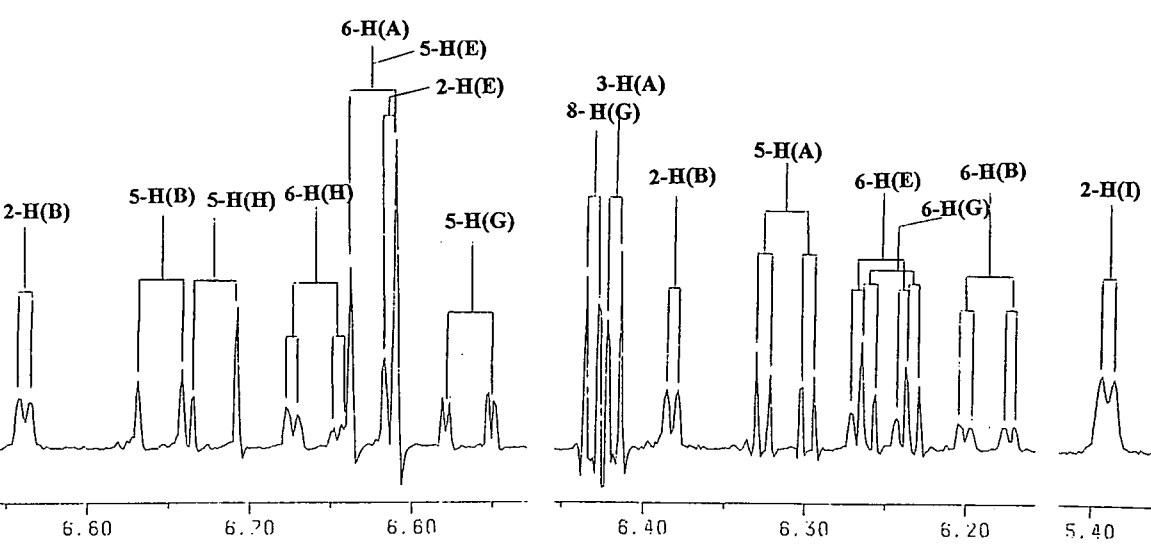
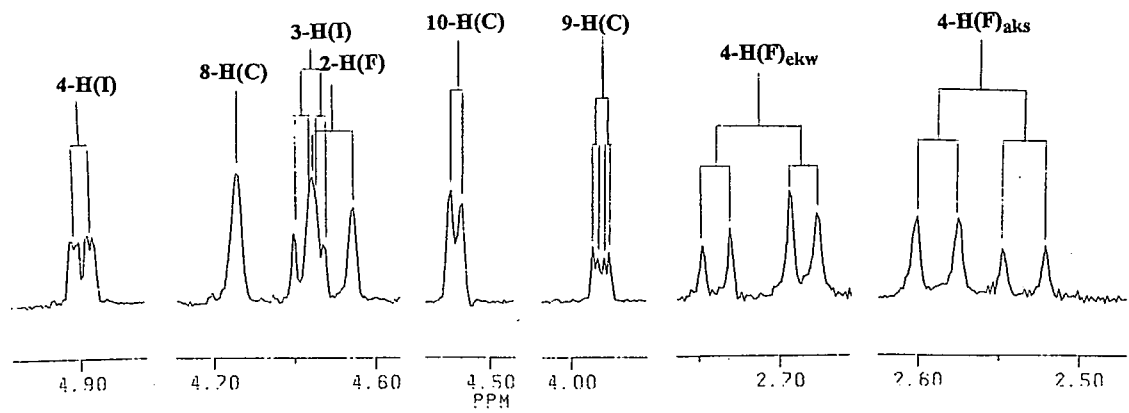


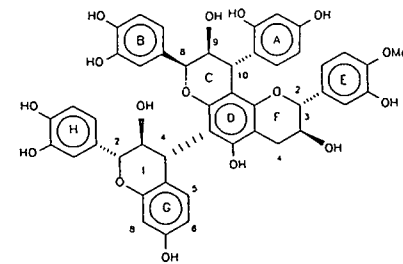
(211)



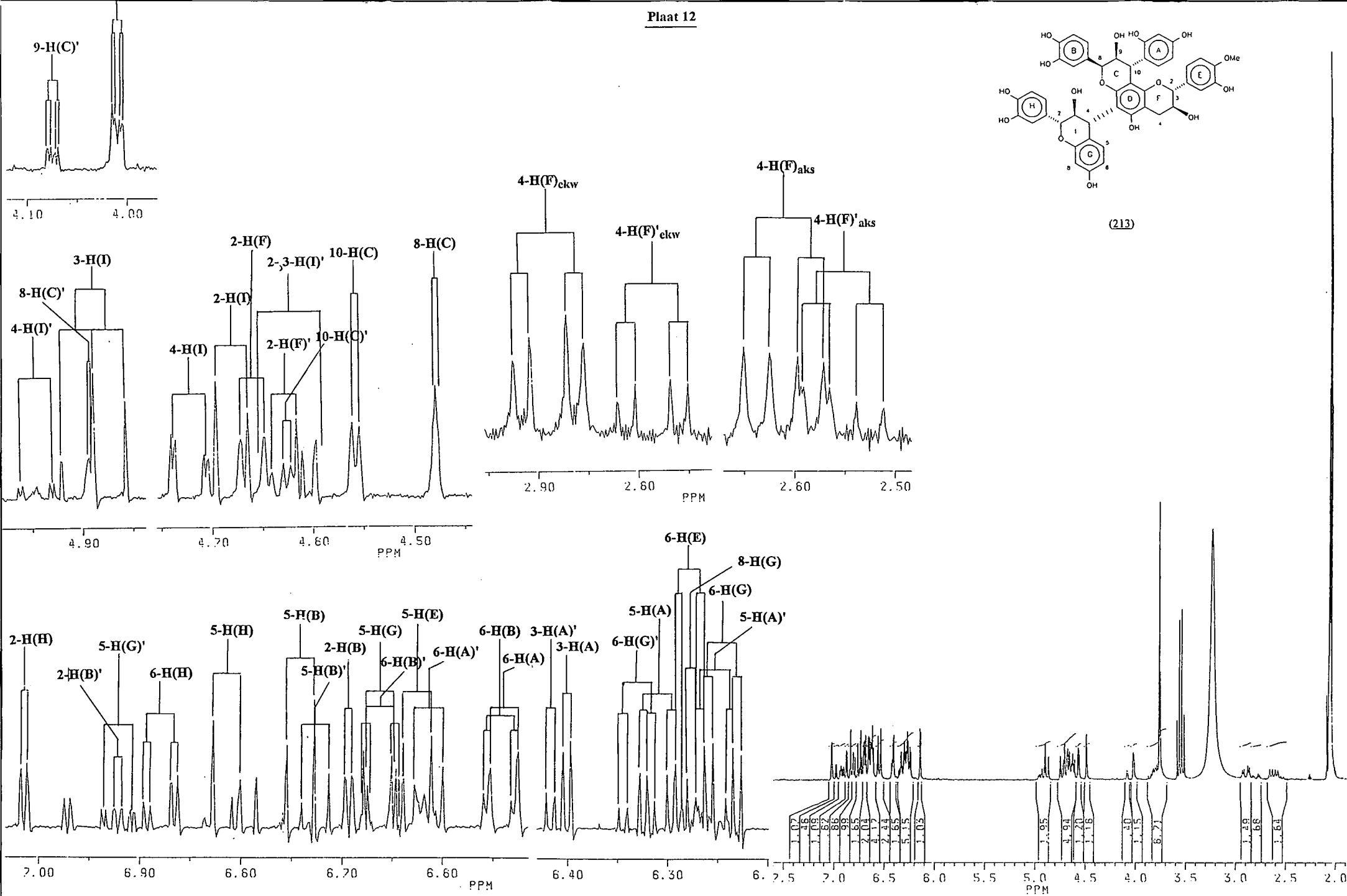


(212)

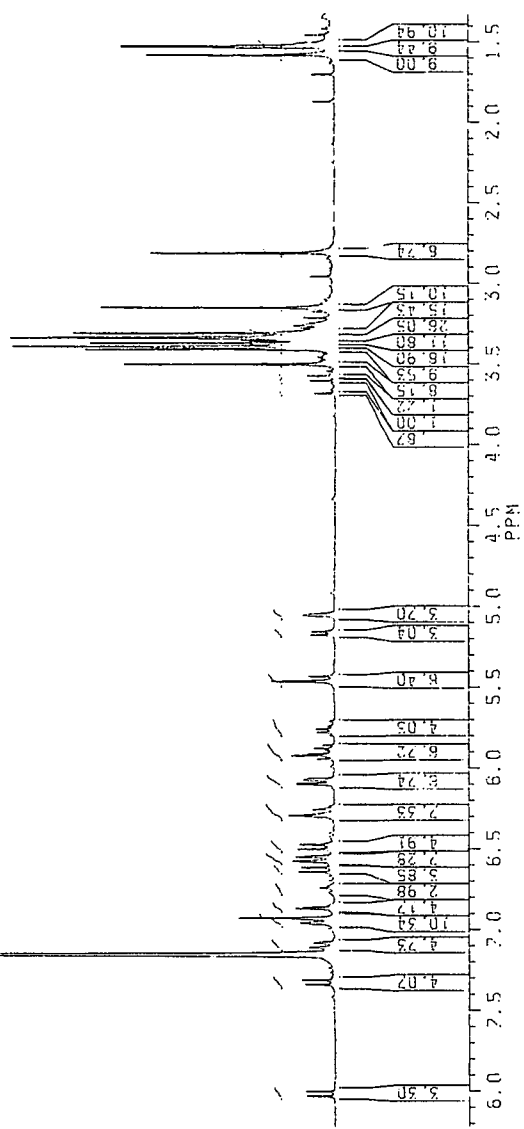
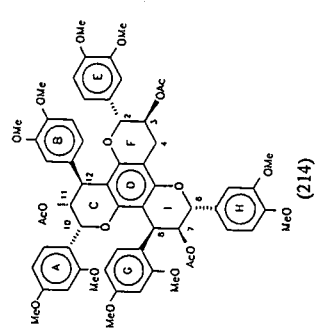
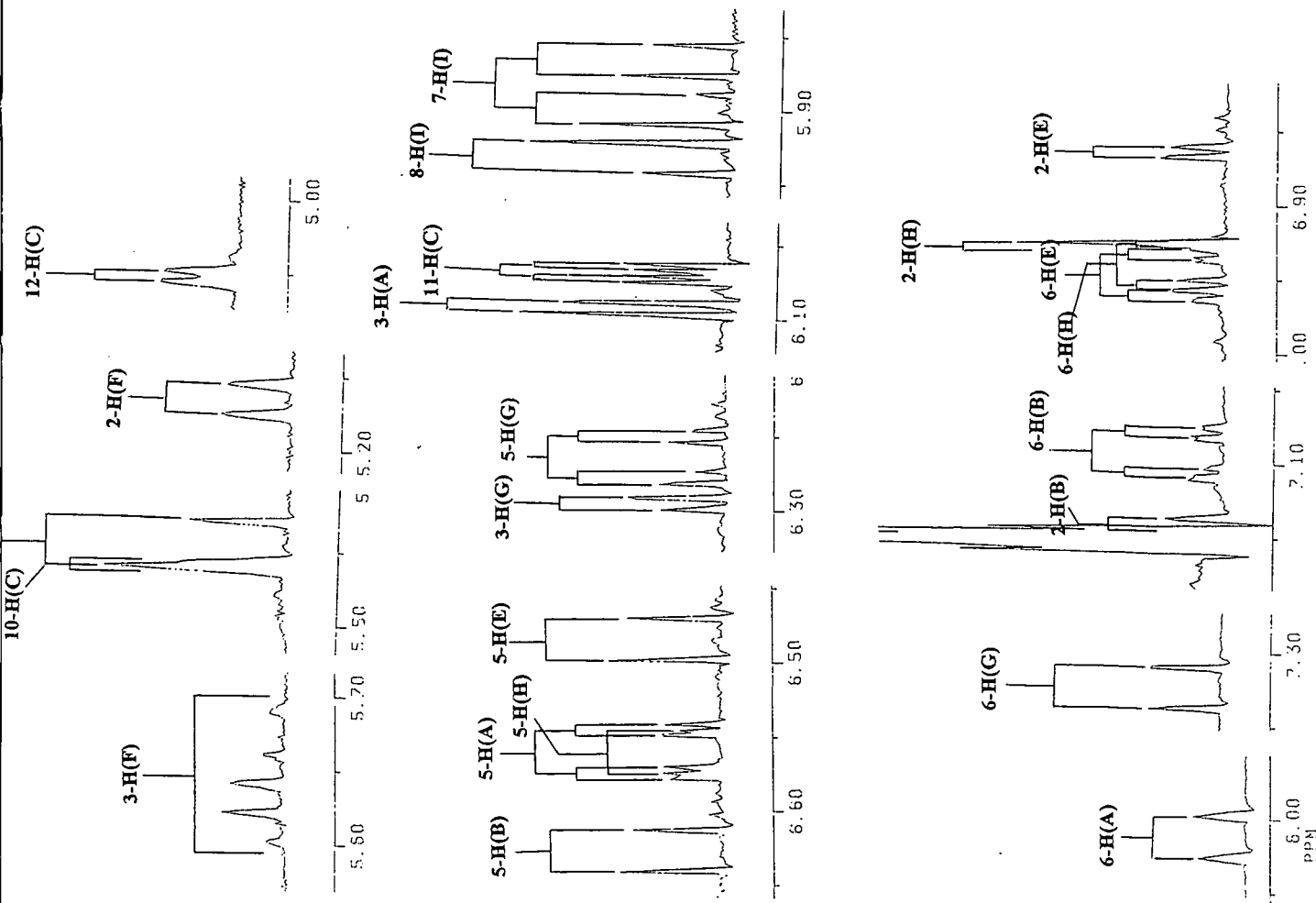


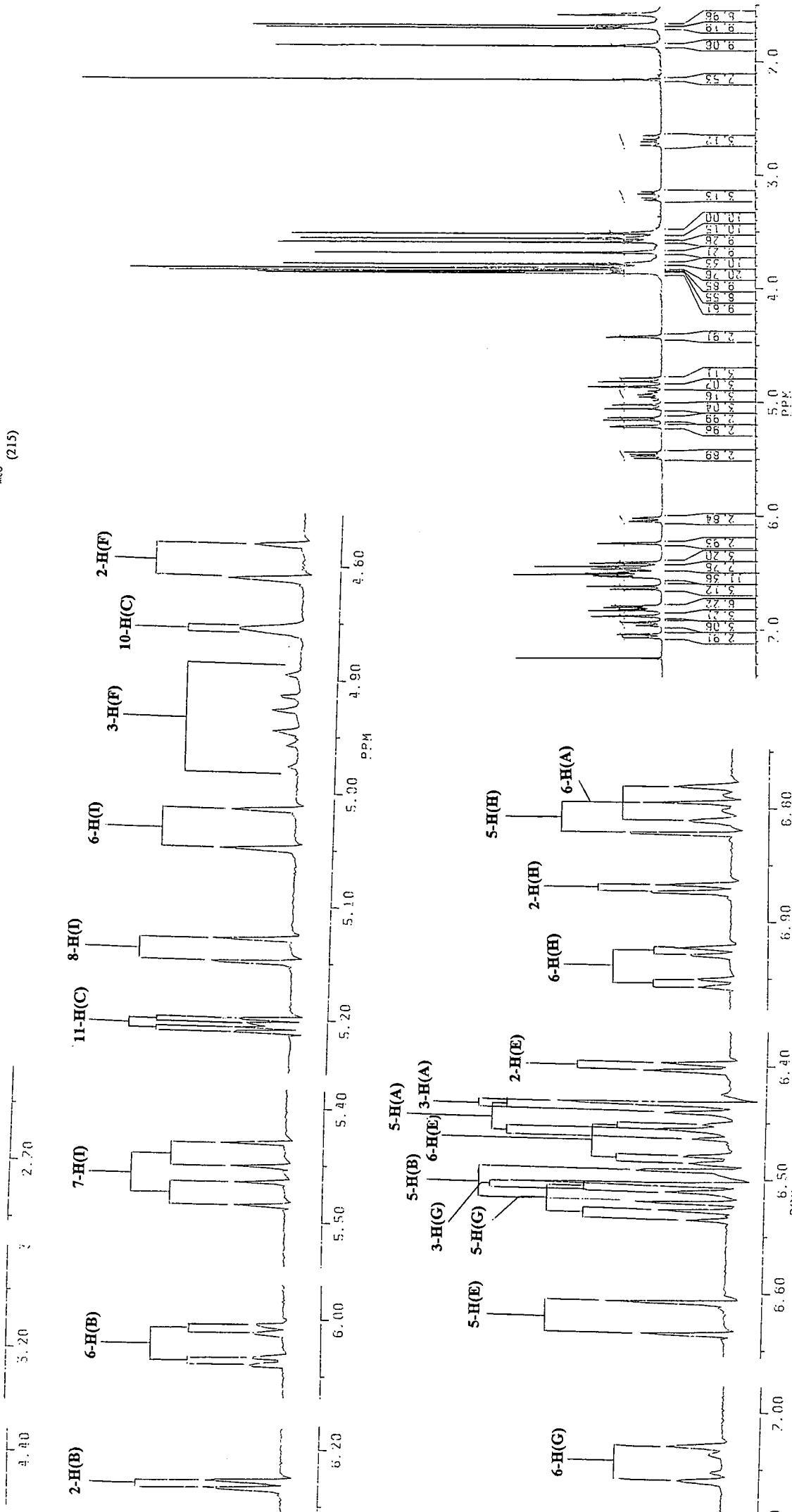
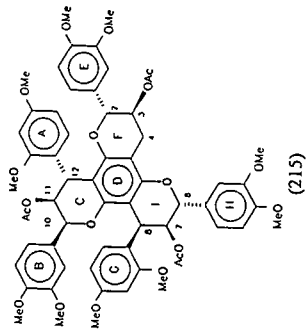


(213)

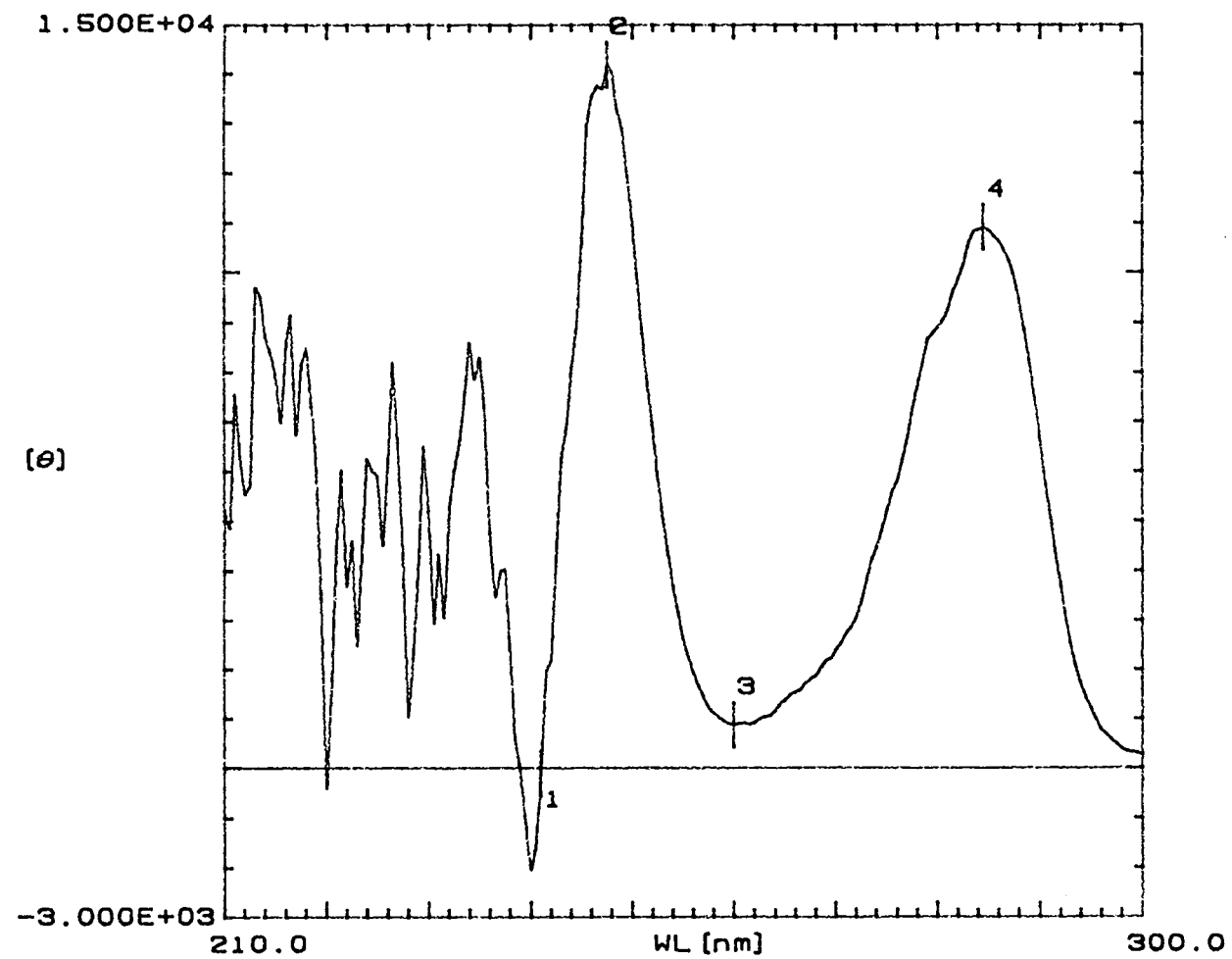


Plaat 13

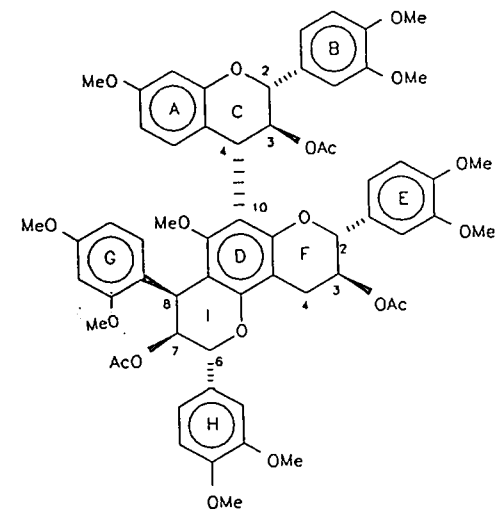


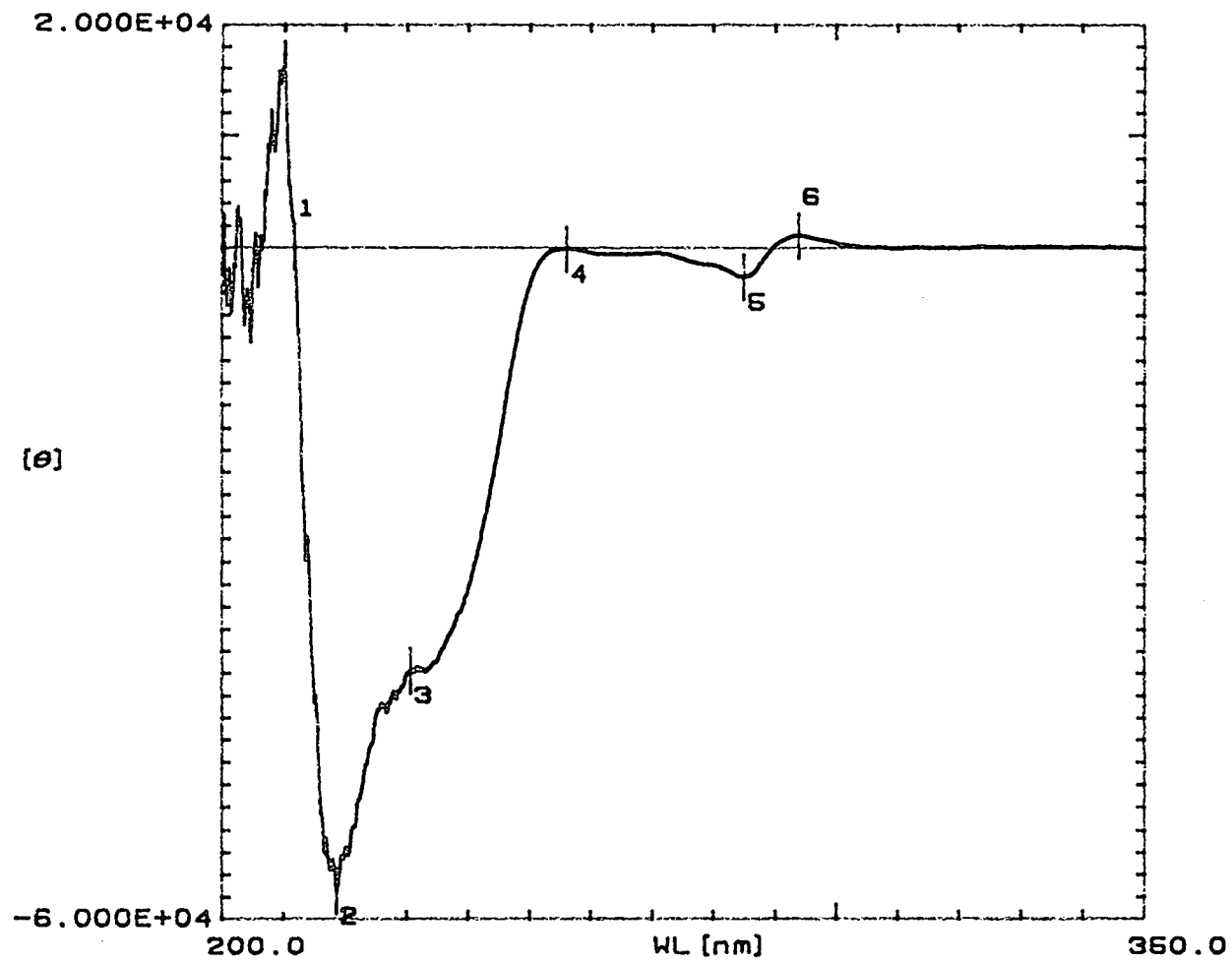


BYLAAG B

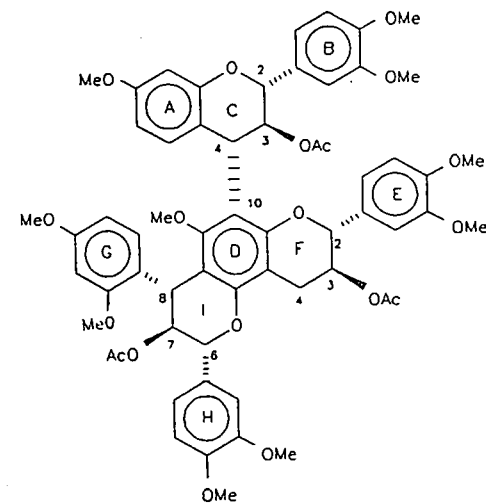


No.	Wavelength	Value
1	241.00 nm	-1.165E+02
2	247.50 nm	1.418E+04
3	260.00 nm	8.750E+02
4	284.50 nm	1.092E+04

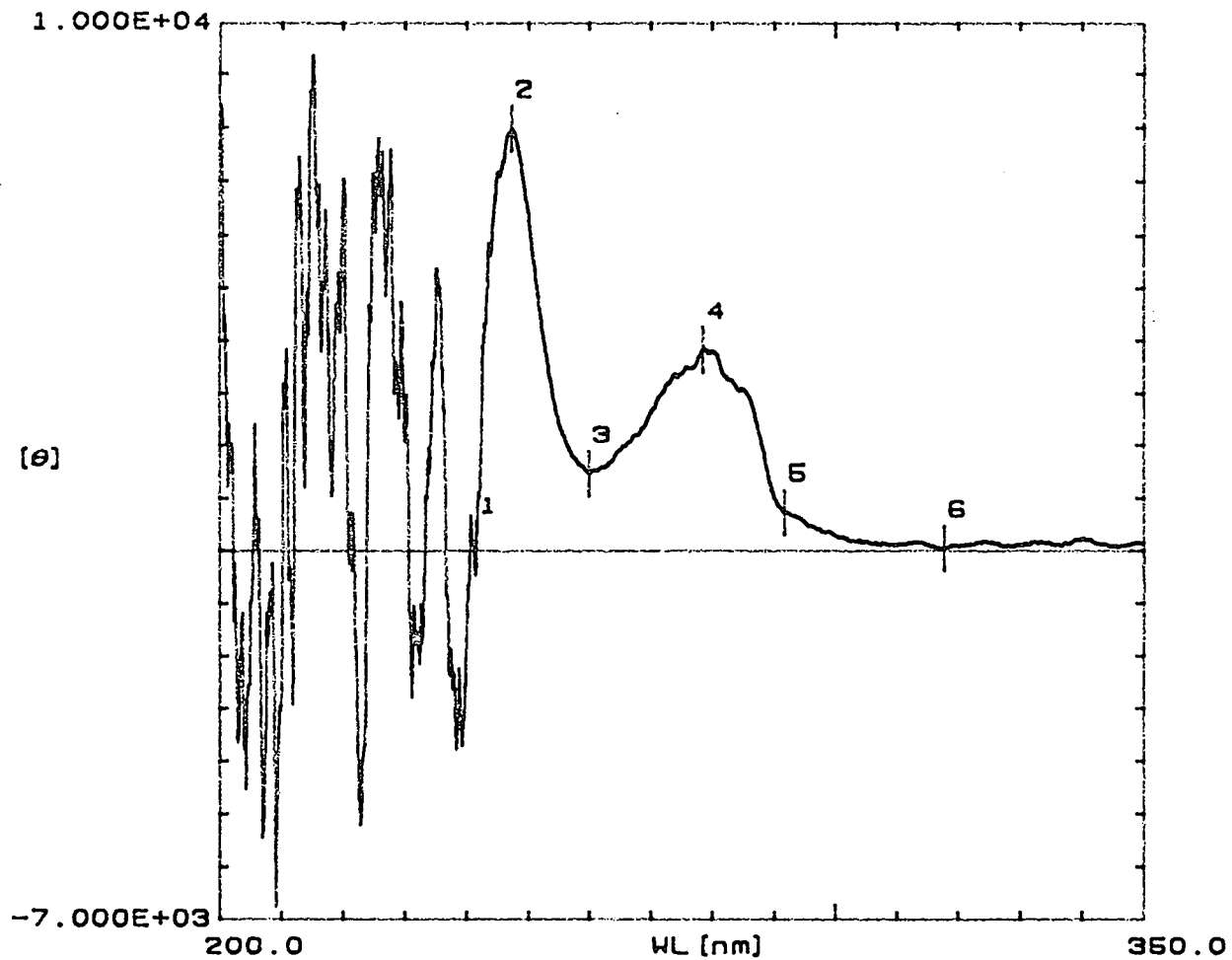




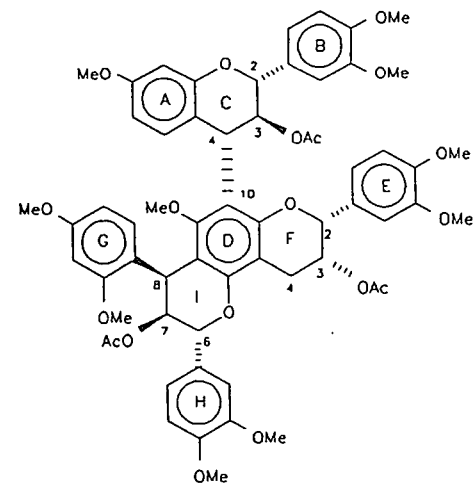
No.	Wavelength	Value
1	211.70 nm	1.149E+02
2	218.60 nm	-6.745E+04
3	230.70 nm	-3.772E+04
4	256.00 nm	-6.668E+01
5	284.90 nm	-2.605E+03
6	293.80 nm	1.128E+03



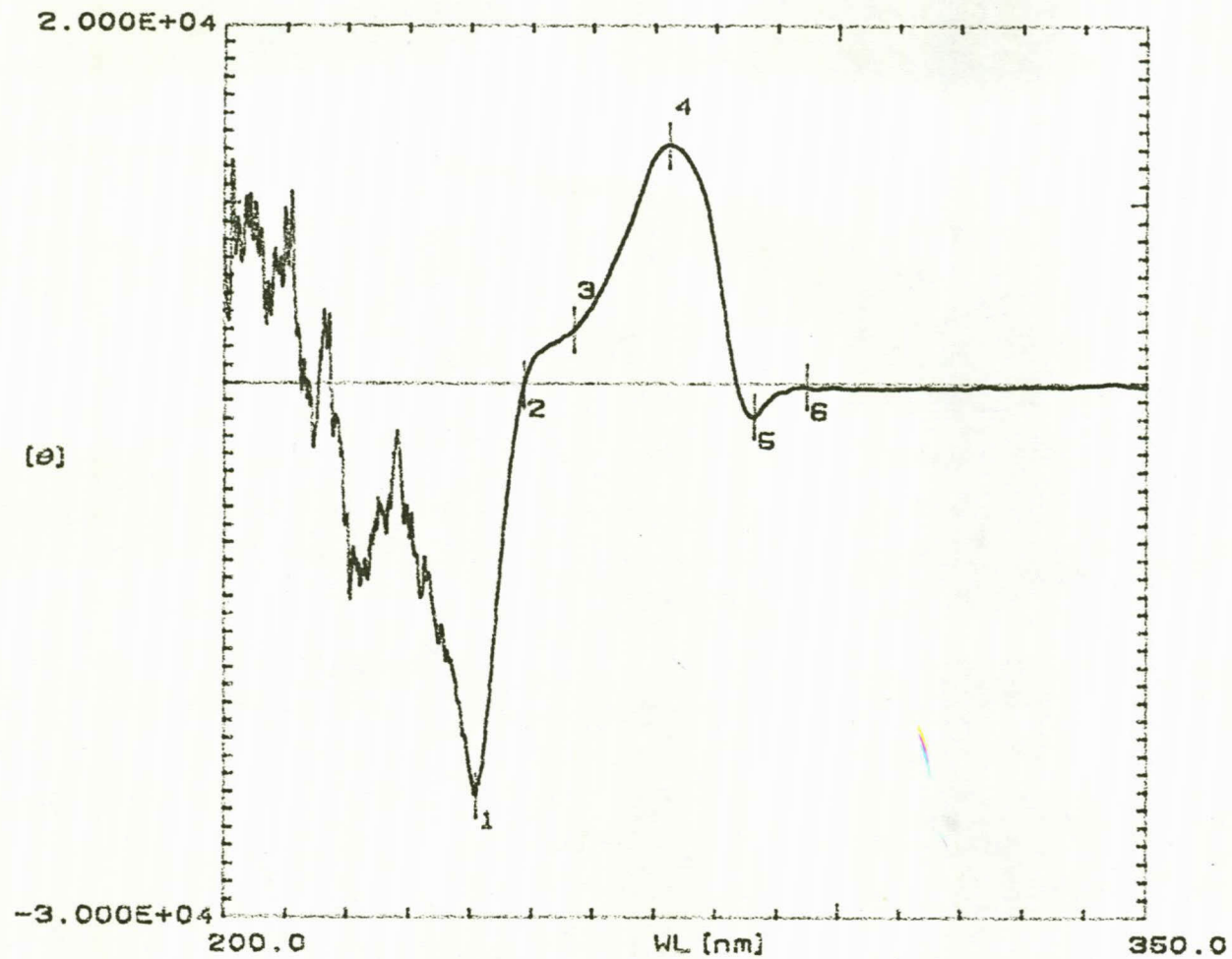
(195)



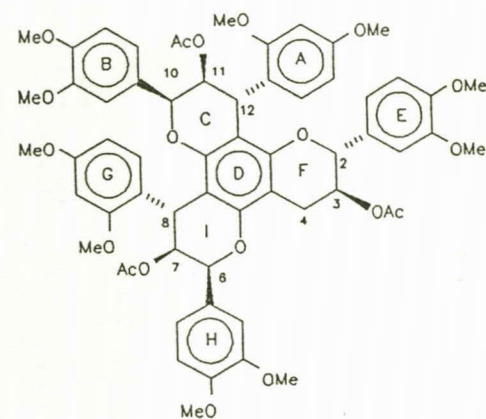
No.	Wavelength	Value
1	241.60 nm	1.258E+02
2	247.30 nm	7.984E+03
3	260.00 nm	1.460E+03
4	278.50 nm	3.835E+03
5	291.80 nm	7.235E+02
6	317.80 nm	4.164E+01



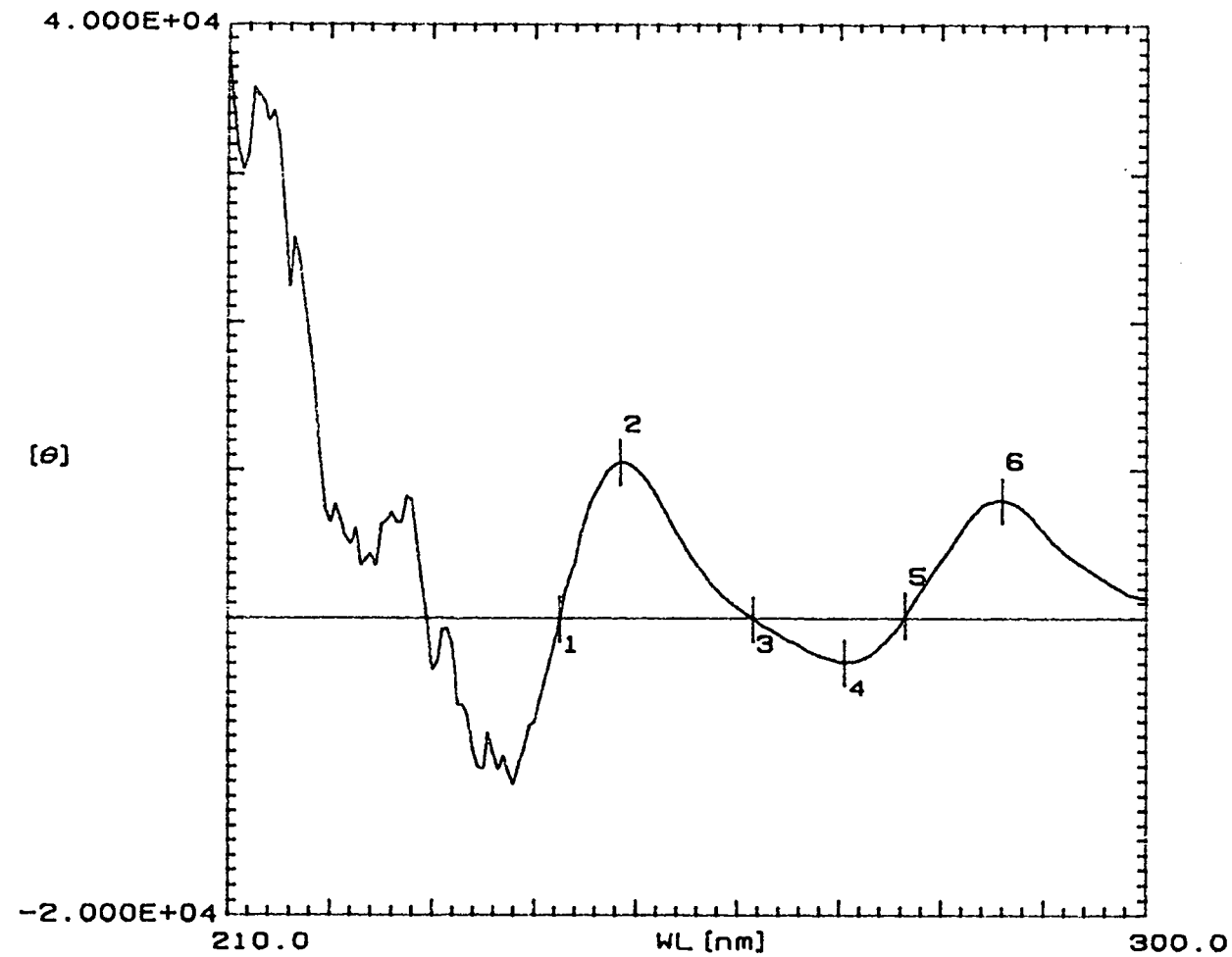
(193)



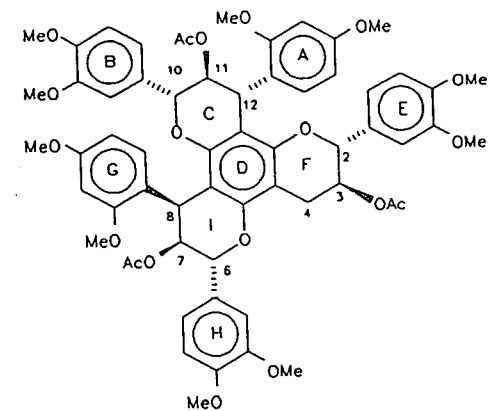
No.	Wavelength	Value
1	241.00 nm	-2.320E+04
2	248.70 nm	-4.795E+01
3	256.90 nm	2.976E+03
4	272.50 nm	1.324E+04
5	286.20 nm	-1.880E+03
6	294.80 nm	-1.935E+02



(194)

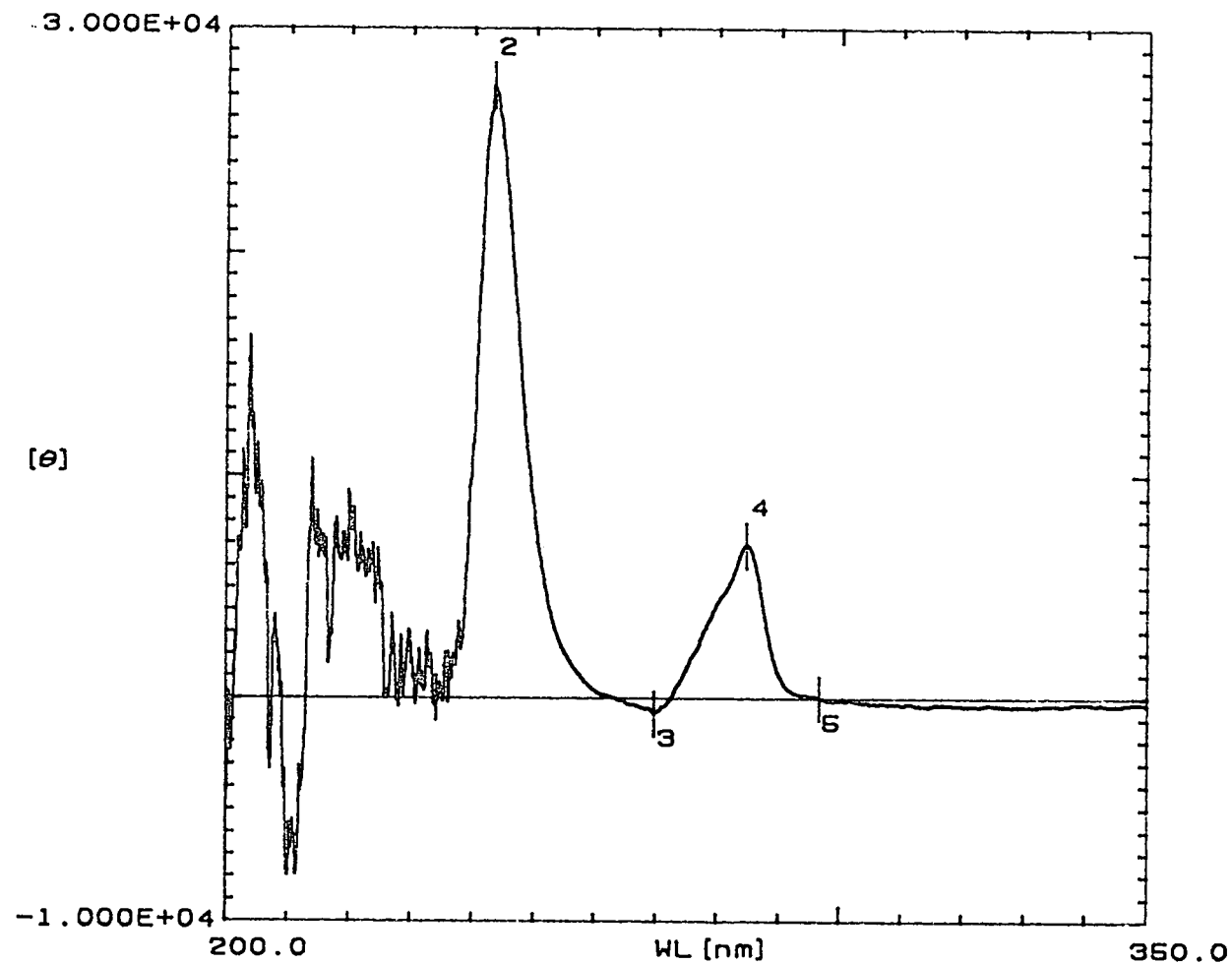


No.	Wavelength	Value
1	242.50 nm	-5.167×10^1
2	248.50 nm	1.054×10^4
3	261.50 nm	-5.139×10^1
4	270.50 nm	-2.992×10^3
5	276.50 nm	1.964×10^2
6	286.00 nm	7.977×10^3

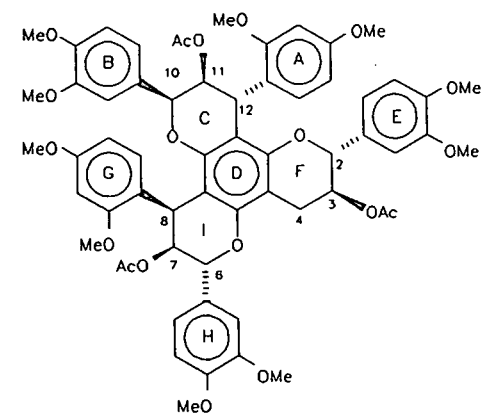


(192)

SD-Plaat 7

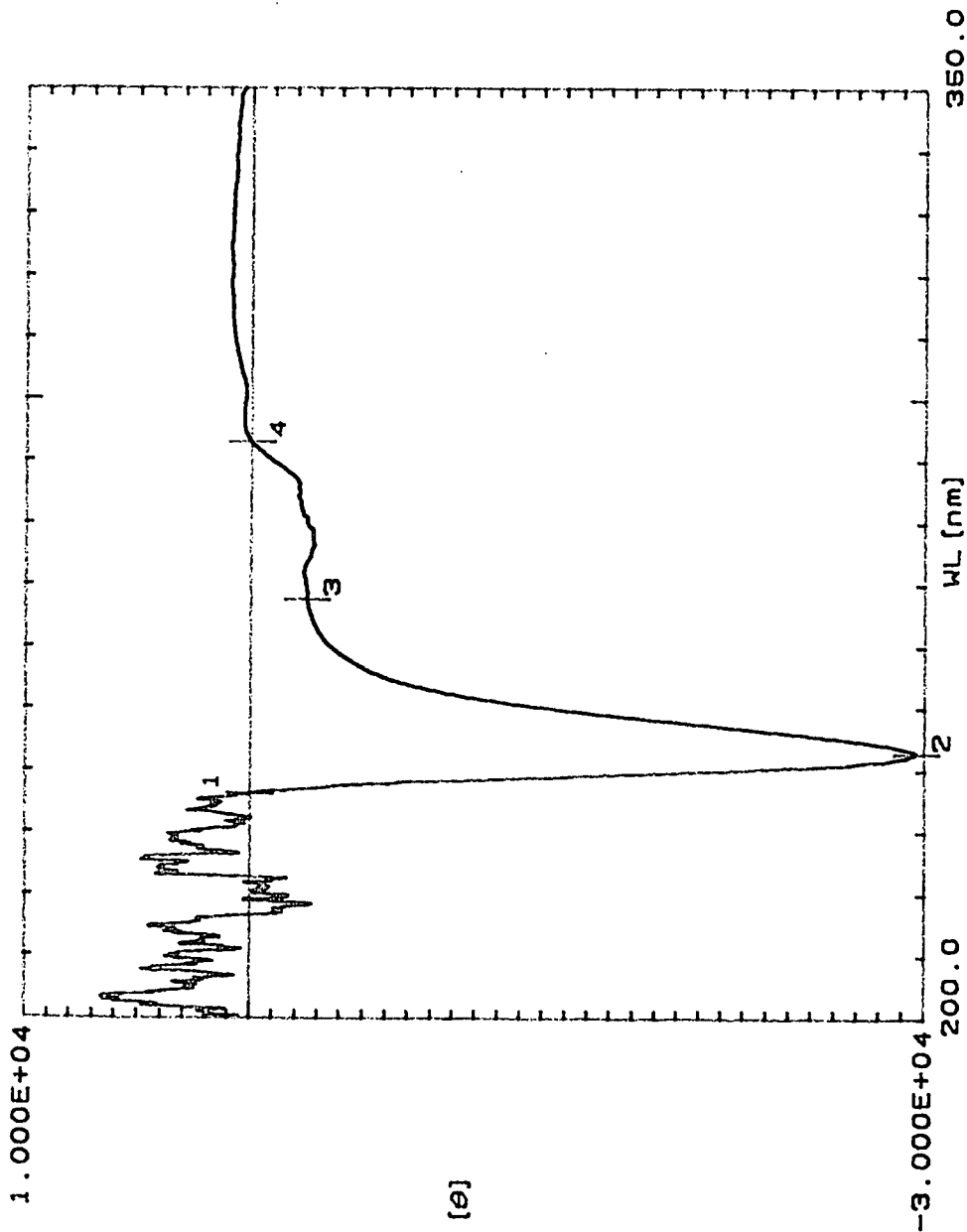


No.	Wavelength	Value
1	234.20 nm	1.073E+00
2	243.30 nm	2.740E+04
3	269.80 nm	-7.075E+02
4	284.80 nm	6.901E+03
5	296.60 nm	-5.148E+00

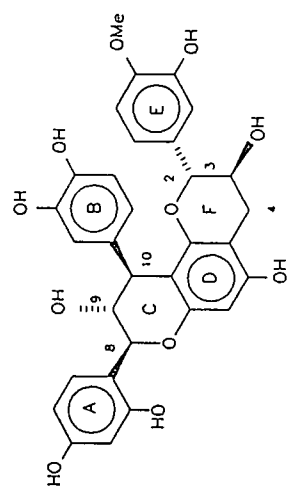


(198)

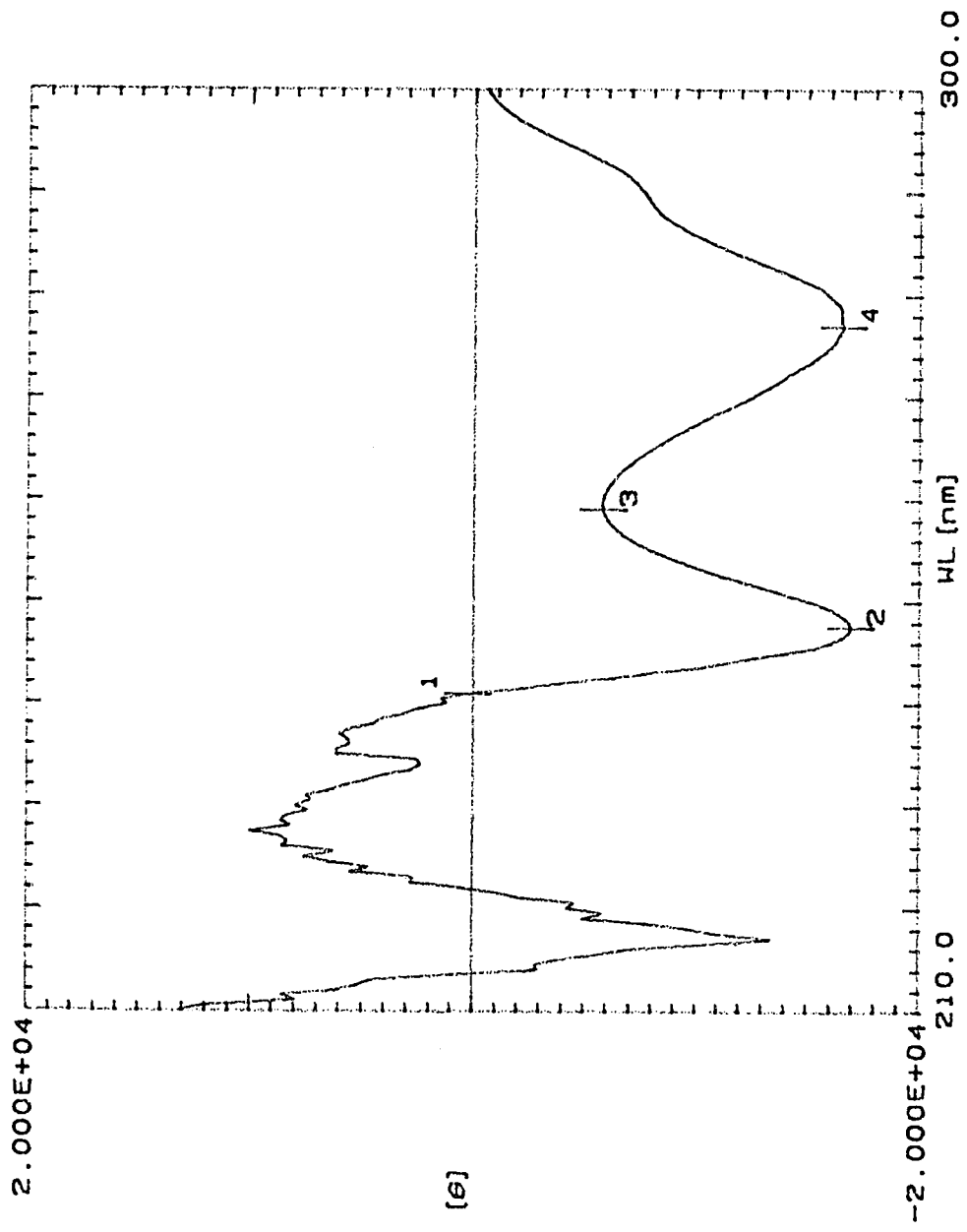
SD-Plaat 8



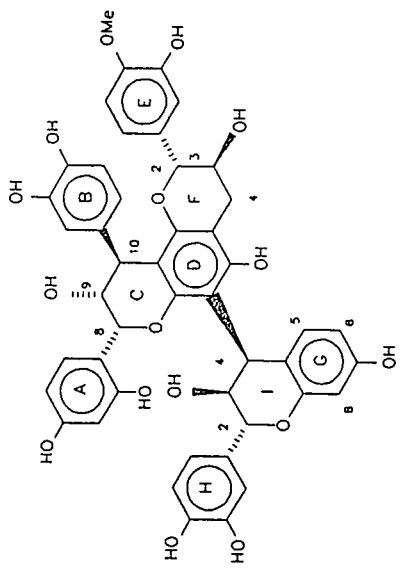
No.	Wavelength	Value
1	236.20 nm	1.897E+01
2	242.80 nm	-2.962E+04
3	267.60 nm	-2.491E+03
4	293.00 nm	-1.048E+01



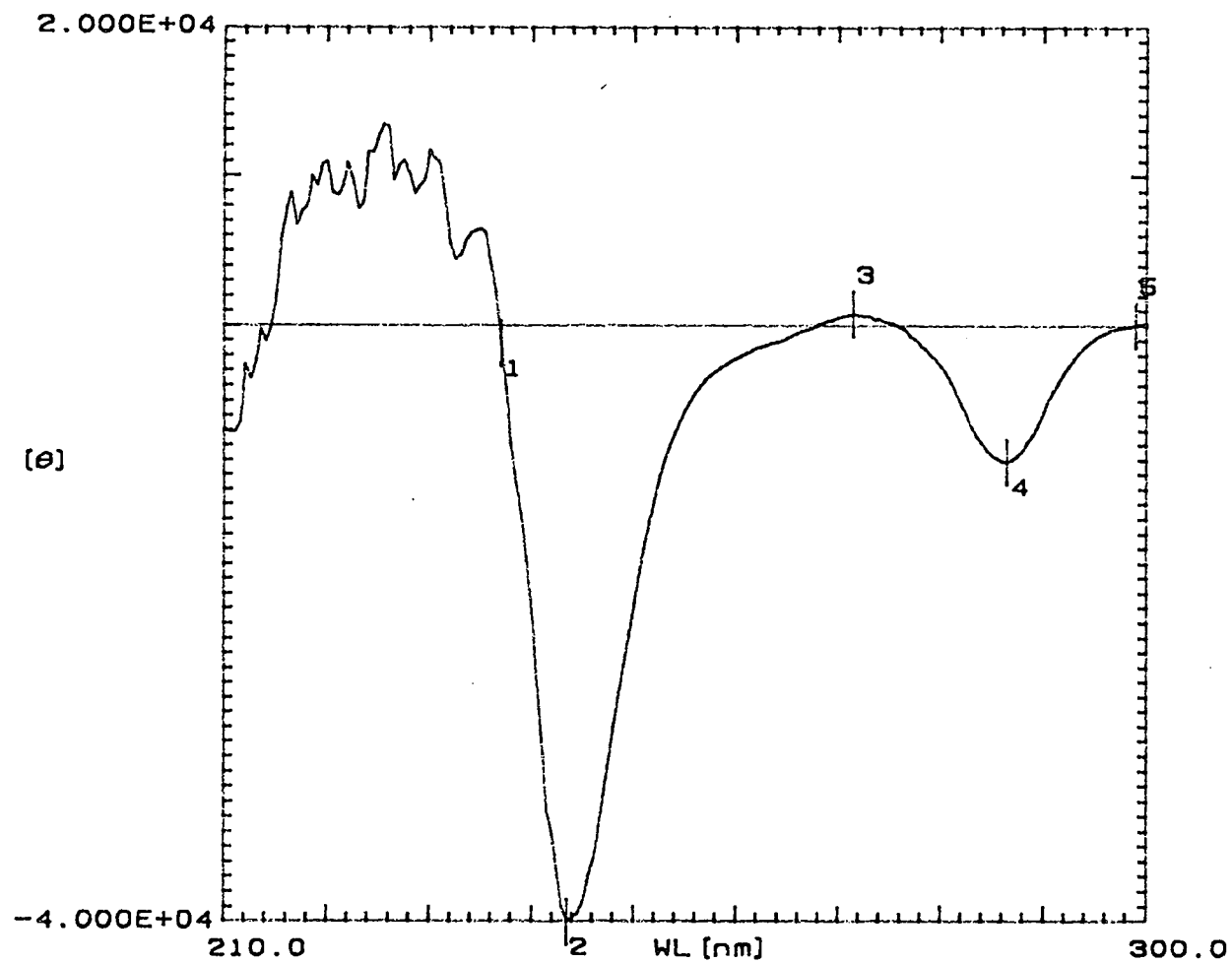
(207)



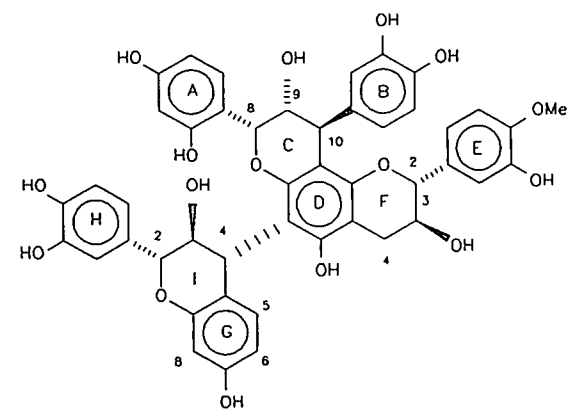
No.	Wavelength	Value
1	241.00 nm	2.780E+02
2	247.50 nm	-1.693E+04
3	259.00 nm	-5.808E+03
4	277.00 nm	-1.655E+04



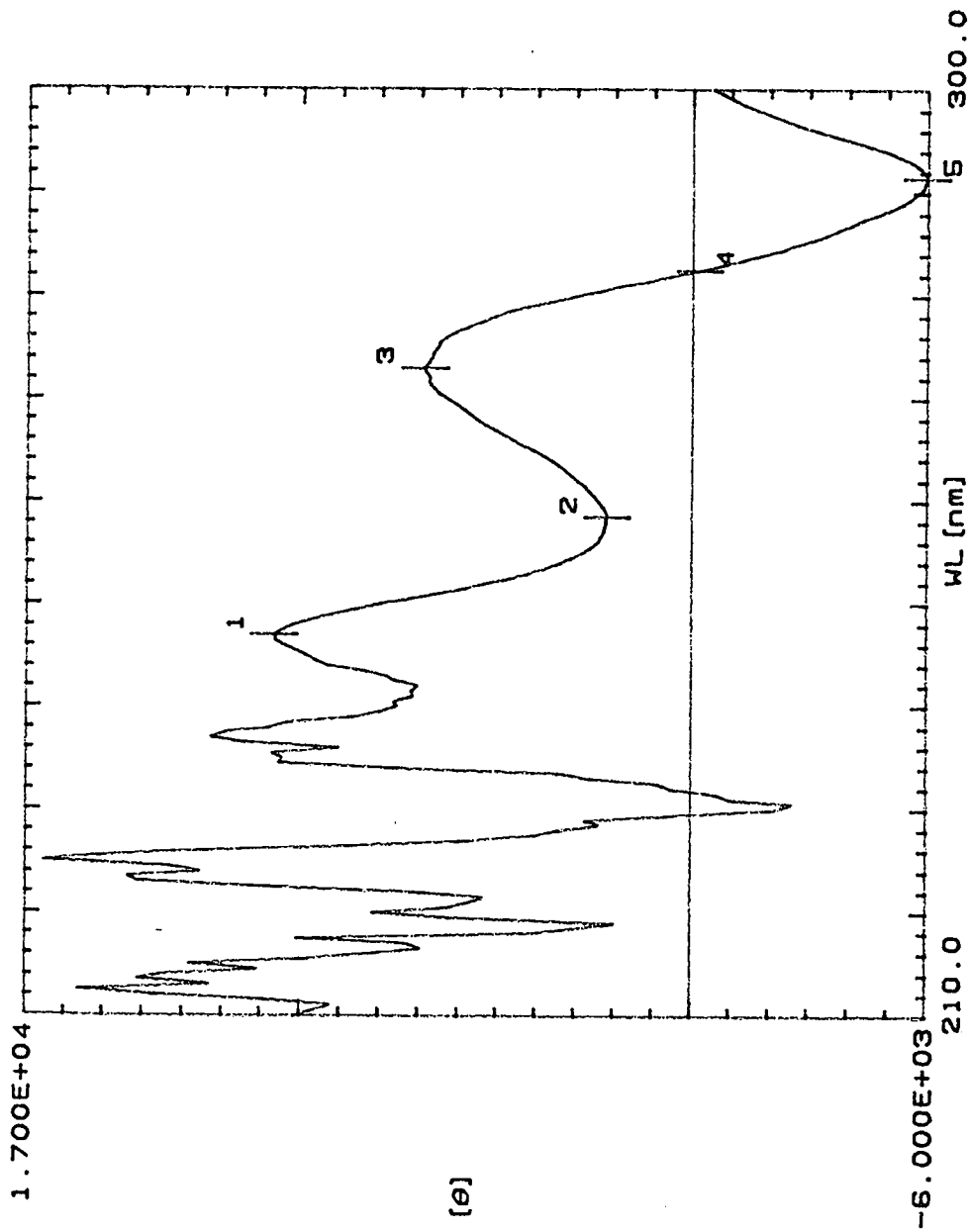
(210)



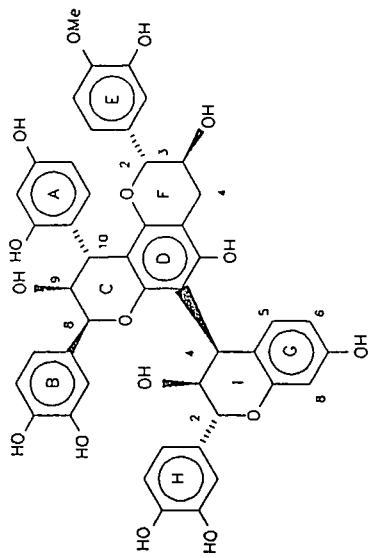
No.	Wavelength	Value
1	237.00 nm	-1.200E+03
2	243.50 nm	-4.000E+04
3	271.50 nm	7.702E+02
4	286.50 nm	-9.150E+03
5	299.00 nm	4.135E+01



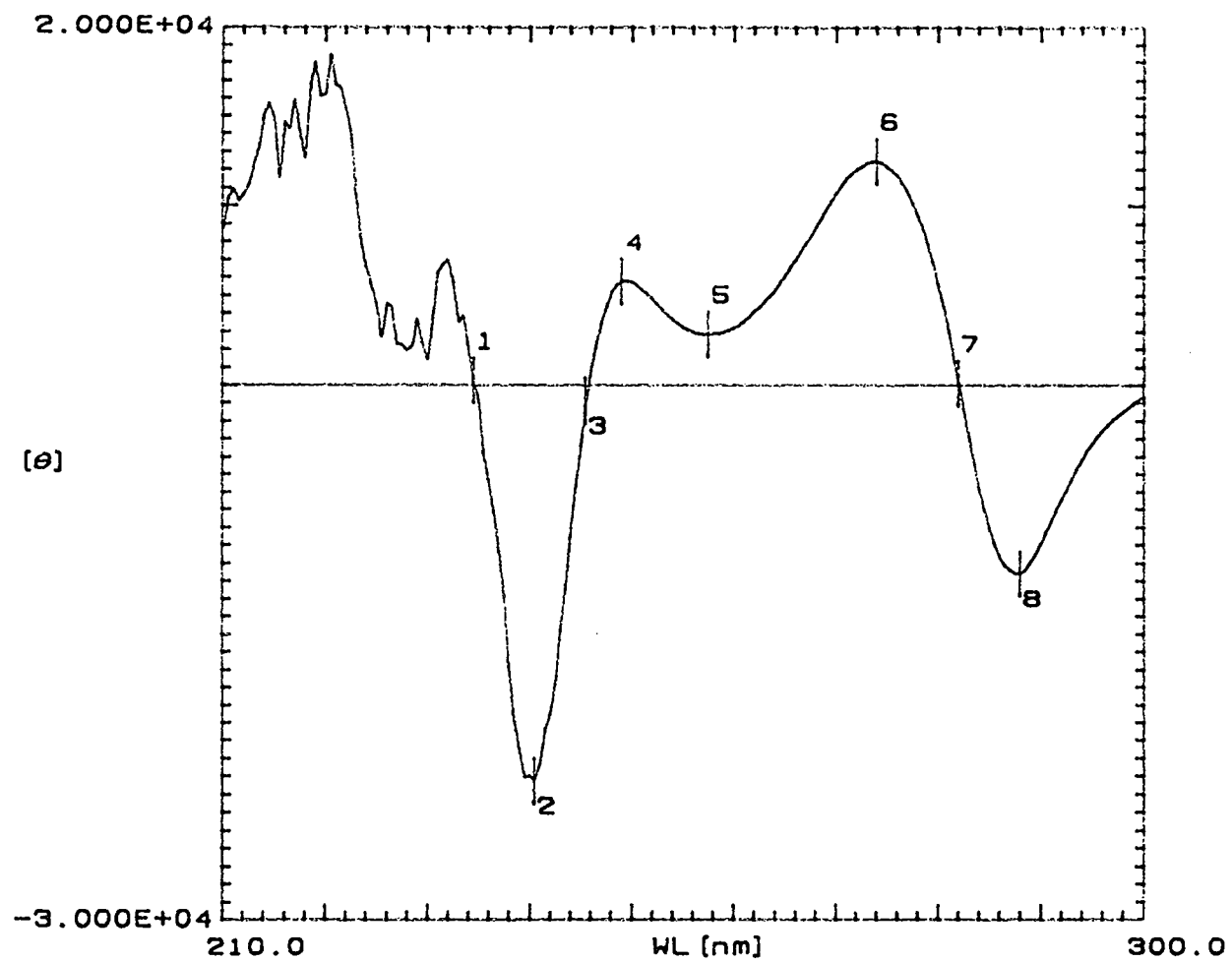
(211)



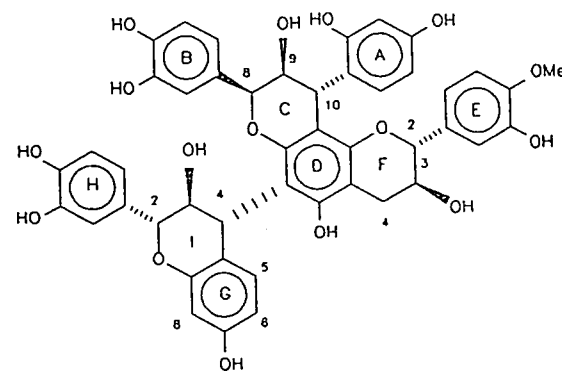
No.	Wavelength	Value
1	247.00 nm	1.067E+04
2	258.50 nm	2.187E+03
3	273.00 nm	6.890E+03
4	282.50 nm	-1.688E+02
5	291.50 nm	-5.958E+03



(212)

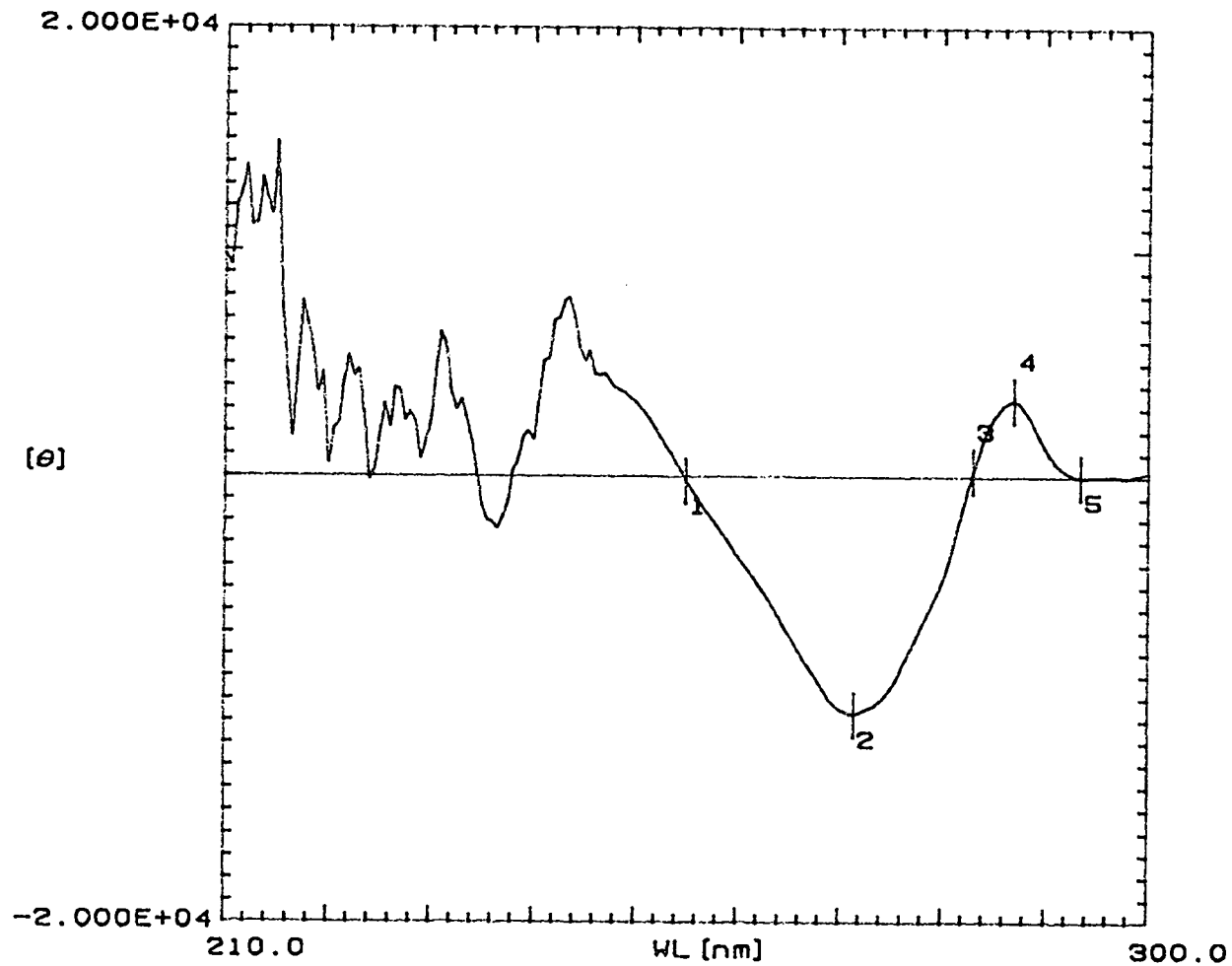


No.	Wavelength	Value
1	234.50 nm	2.599E+02
2	240.50 nm	-2.225E+04
3	245.50 nm	-8.808E+02
4	249.00 nm	5.772E+03
5	257.50 nm	2.809E+03
6	274.00 nm	1.244E+04
7	282.00 nm	9.212E+01
8	288.00 nm	-1.062E+04

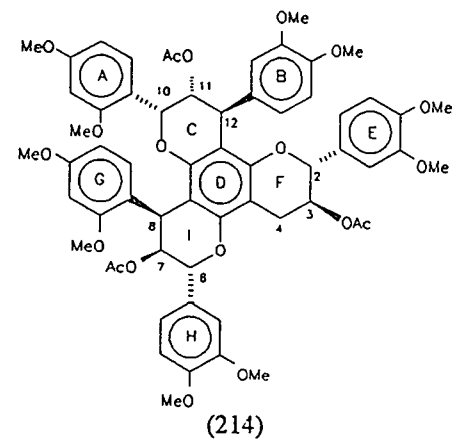


(213)

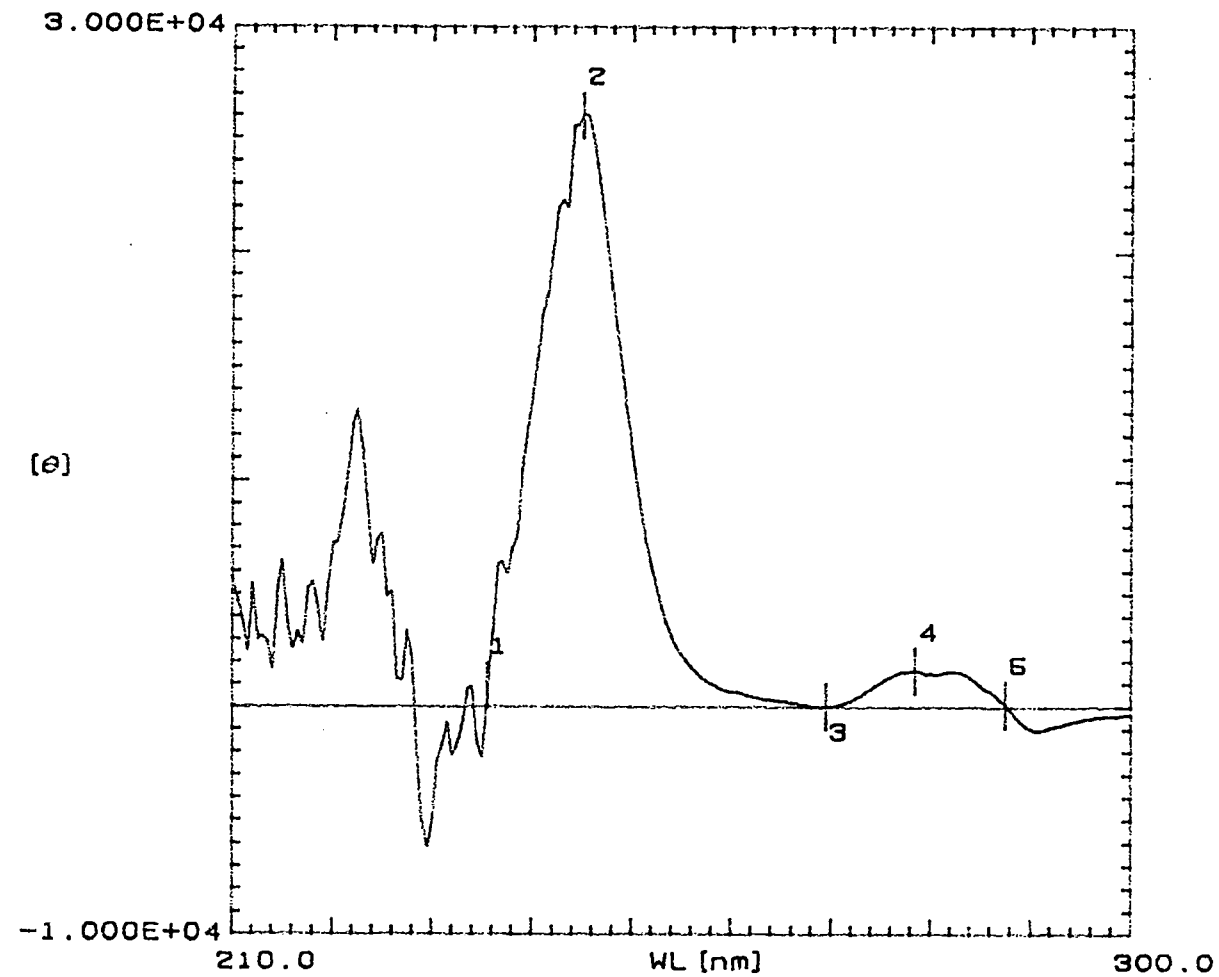
SD-Plaat 13



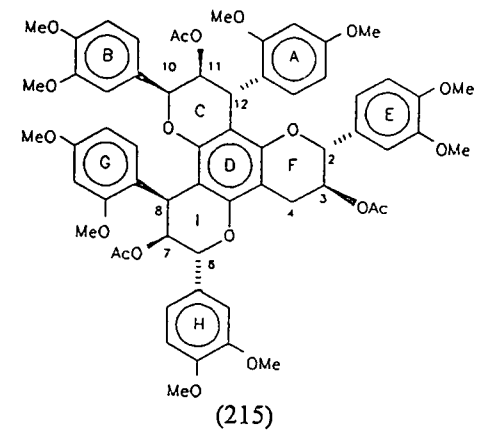
No.	Wavelength	Value
1	255.00 nm	-2.073E+02
2	271.50 nm	-1.072E+04
3	283.00 nm	2.778E+02
4	287.00 nm	3.425E+03
5	293.50 nm	-1.010E+01



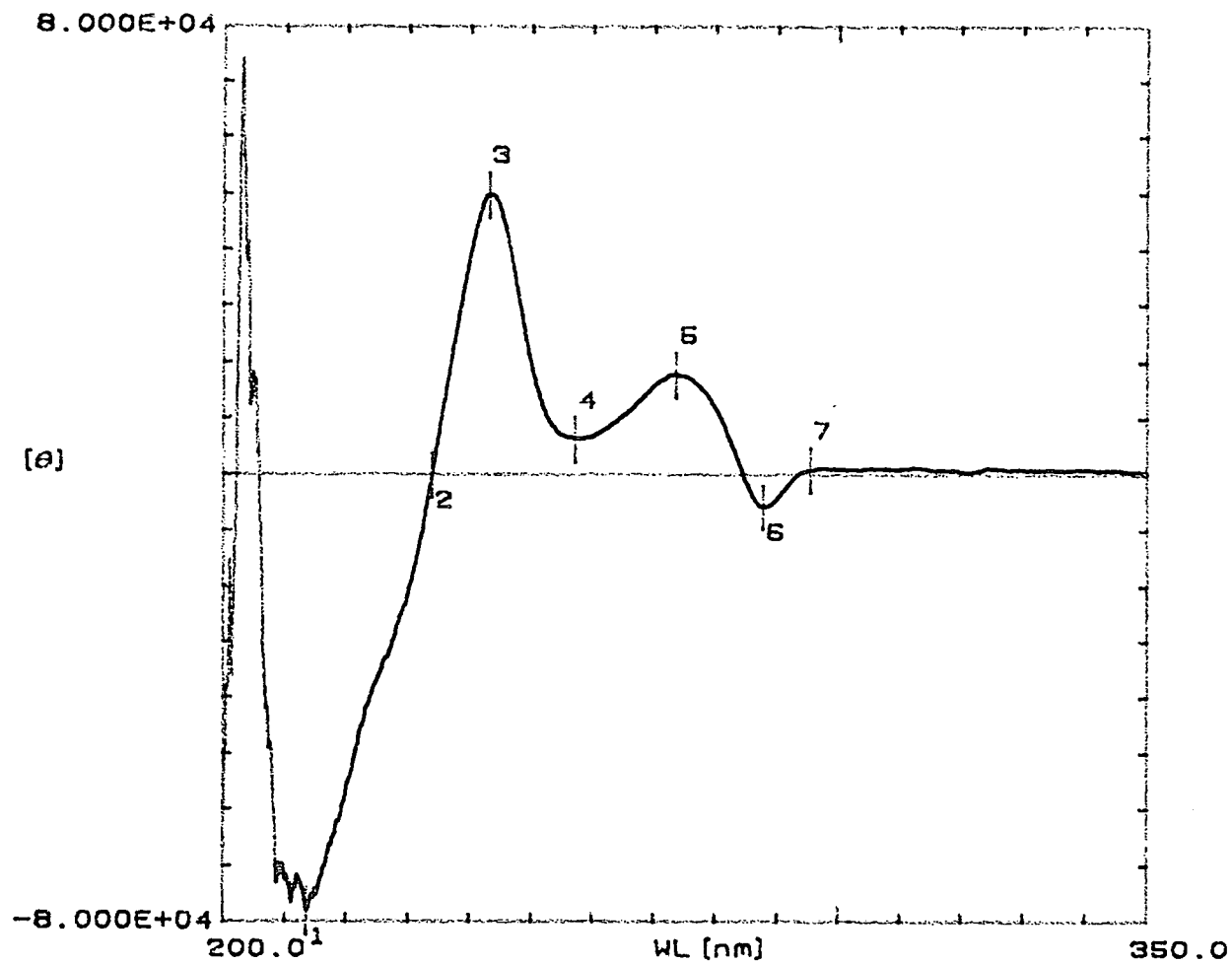
SD-Plaat 14



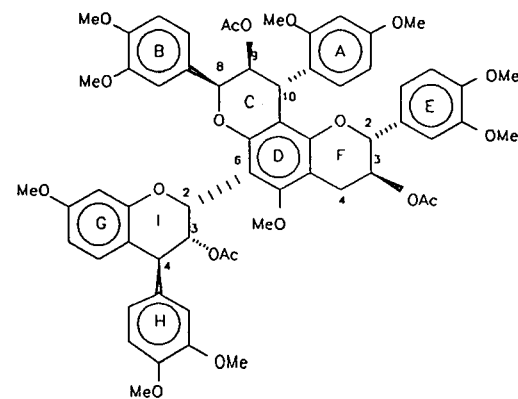
No.	Wavelength	Value
1	235.50 nm	9.380E+02
2	245.00 nm	2.602E+04
3	269.50 nm	-4.159E+00
4	278.50 nm	1.599E+03
5	287.50 nm	8.160E+01



SD-Plaat 15



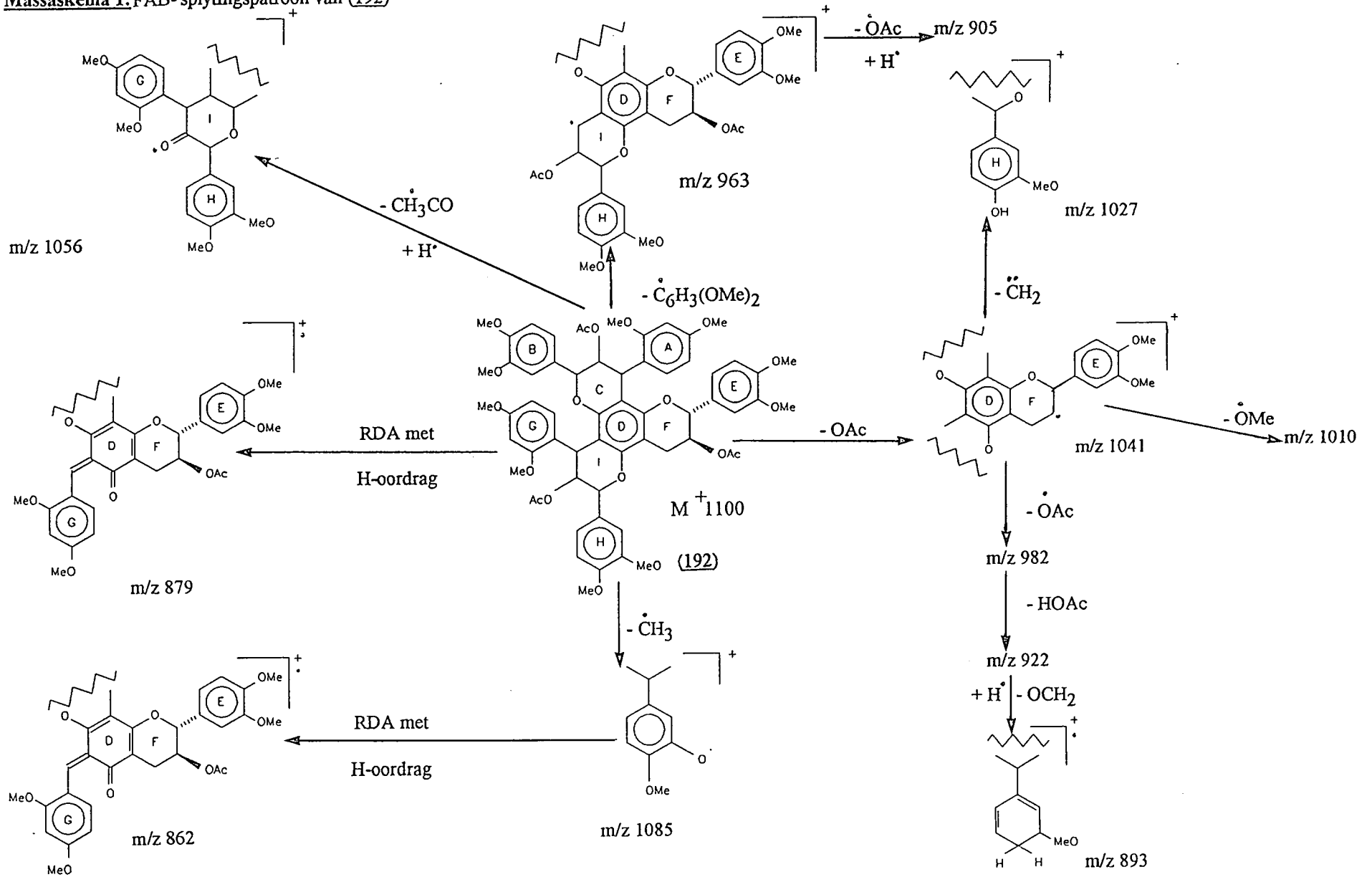
No.	Wavelength	Value
1	213.50 nm	-7.809E+04
2	233.80 nm	-7.591E+01
3	243.00 nm	4.972E+04
4	257.10 nm	6.268E+03
5	273.60 nm	1.775E+04
6	287.70 nm	-5.826E+03
7	295.40 nm	8.781E+02



(216)

BYLAAG C

Massaskema 1: FAB-splytingspatroon van (192)



Massa - Tabel 1: Opsomming van die FAB-massaspektra van (192), (193) en (195). Die molekulêre massa van verbindings is al drie $\approx 1100 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

(192)		(193)		(195)	
Piek (m/z-waarde)	Persentasie (%)	Piek (m/z-waarde)	Persentasie (%)	Piek (m/z-waarde)	Persentasie (%)
1100	52.86	1100	72.86	1100	46.67
1085	6.19	1084	18.10	1068	28.10
1056	9.52	1070	35.0	1040	100.0
1041	100.0	1054	40.31	1009	52.60
1027	10.0	1040	100.0	980	39.52
1010	12.86	1025	27.14	963	37.62
982	13.33	1010	75.48	949	40.95
963	32.38	995	21.43	921	31.43
922	6.43	980	48.57	906	35.71
905	7.38	964	20.95	892	24.76
893	12.14	963	20.95	878	59.05
879	31.90	949	26.19	847	30.0
862	6.19	893	62.38		
		878	64.05		
		862	29.52		

LITERATUURVERWYSINGS

Literatuurverwysings

1. D. Ferreira, J.P. Steynberg, D.G. Roux en E.V. Brandt, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 1744.
2. L.J. Porter, in *The Flavanoids-Advances in Research since 1980*, ed. J.B. Harborne, Chapman and Hall, London, 1988, 21 en verwysings daarin vervat.
3. D.G. Roux en D. Ferreira, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, 1982, **41**, 47.
4. S.E. Drewes, D.G. Roux en S.H. Eggers en J. Feeney, *J. J. Chem. Soc. (C)*, 1967, 1217.
5. S.E. Drewes, D.G. Roux, H.M. Saayman, S.H. Eggers en J. Feeney, *J. Chem. Soc. (C)*, 1967, 1302.
6. K. Weinges, W. Kaltenhäuser, H.D. Marx, E. Nader, F. Nader, J. Perner en D. Seiler, *Liebigs Ann. Chem.*, 1968, **711**, 184.
7. K. Weinges, K. Göritz en F. Nader, *Liebigs Ann. Chem.*, 1968, **715**, 164.
8. L.L. Creasy en T. Swain, *Nature (London)*, 1965, **208**, 151.
9. J.J. Botha, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 700; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1981, 1235.
10. J.J. Botha, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, 510.
11. J.J. Botha, P.M. Viviers, D.A. Young, I.C. du Preez, D. Ferreira, D.G. Roux en W.E.J. Hull, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1982, 527.
12. B.R. Brown en M.R. Shaw, *J. Chem. Soc., Perkin Tran. 1*, 1974, 2036.
13. J.P. Steynberg, J.F.W. Burger, D.A. Young, E.V. Brandt, J.A. Steenkamp en D. Ferreira, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 1055.
14. J.A. Steenkamp, J.C.S. Malan en D. Ferreira, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1988, 2179.
15. J.P. Steynberg, J.F.W. Burger, D.A. Young, E.V. Brandt en D. Ferreira, *Heterocycles*, 1989, **28**, 923.
16. L.J. Porter, R.Y. Wang, M. Benson, B.G. Chan, V.N. Vishwanadhan, R.D. Gandour en W.L.J. Mattice, *Chem. Res.*, 1986, (S), 86; (M), 830.
17. P.M. Viviers, J.J. Botha, D. Ferreira, D.G. Roux en H.M. Saayman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1983, 17.
18. J.C.S. Malan, P.J. Steynberg, J.P. Steynberg, D.A. Young, B.C.B. Bezuidenhout en D. Ferreira, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 2883.
19. F.R. van Heerden, E.V. Brandt, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1981, 2483.
20. J.C.S. Malan, D.A. Young, J.P. Steynberg en D. Ferreira, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1990, 219.

21. R.S. Thompson, D. Jacques, E. Haslam en R.J.N. Tanner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1972, 1387.
22. A.C. Fletcher, L.J. Porter, E. Haslam en R.K. Gupta, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1977, 1628.
23. M.D. Tindale en D.G. Roux, *Phytochemistry*, 1974, **13**, 829.
24. H.M. Saayman en D.G. Roux, *Biochem. J.*, 1965, **97**, 794.
25. D.G. Roux en D. Ferreira, *Pure & Appl. Chem.*, 1982, **54**, 2465.
26. P.M. Viviers, D.A. Young, J.J. Botha, D. Ferreira, D.G. Roux en W.E. Hull, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1982, 535.
27. A. Pelter, P.I. Amenechi, R. Warren en S.H. Harper, *J. Chem. Soc. (C)*, 1969, 2572.
28. A. Pelter en P.I. Amenechi, *J. Chem. Soc. (C)*, 1969, 887.
29. H.K.L. Hundt en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 696; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1981, 1227.
30. D.W. Engel, M. Hattingh, H.K.L. Hundt en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 695.
31. E. Young, E.V. Brandt, D.A. Young, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1986, 1737.
32. J.C.S. Malan, J.A. Steenkamp, J.P. Steynberg, D.A. Young, E.V. Brandt en D. Ferreira, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1990, 209.
33. J.A. Steenkamp, J.C.S. Malan, D.G. Roux en D. Ferreira, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1988, 1325.
34. D. Jacques, C.T. Opie, L.J. Porter en E. Haslam, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1977, 1637.
35. E. Haslam, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1974, 594.
36. D. Jacques en E. Haslam, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1974, 231.
37. L.J. Porter en L.Y. Foo, *Phytochemistry*, 1982, **21**, 2947.
38. J.A. Delcour, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1983, 1711.
39. J.A. Steenkamp, D. Ferreira, D.G. Roux en W.E. Hull, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1983, 23.
40. J.A. Delcour, E.J. Serneels, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1985, 669.
41. D. Jacques, D. Haslam, G.R. Bedford en D. Greatbanks, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1974, 2663.
42. J.J. Karchesy en R.W. Hemingway, *J. Agric. Food. Chem.*, 1980, **28**, 222.
43. R.W. Hemingway en L.Y. Foo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 1035.
44. L.Y. Foo en R.W. Hemingway, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1984, 85.

45. A.G. Brown, W.B. Eyton, A. Holmes en W.D. Ollis, *Phytochemistry*, 1969, 2333 en verwysings daarin vervat.
46. R.W. Hemingway, G.W. McGraw, J.J. Karchesy, L.Y. Foo en L.J. Porter, *Appl. Polym. Sci. : Appl. Polym. Symp.*, 1983, 37, 967.
47. J.E. Beart, T.H. Lilley en E. Haslam, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1985, 1439.
48. P.M. Viviers, H. Kolodziej, D.A. Young, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1983, 2555.
49. D.G. Roux en D. Ferreira, *Proceedings of the Phytochemical Society of Europe*, 1985, 25, 221.
50. D.A. Young, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, 1986, 24, 835.
51. K. Weinges, H.D. Marx en K. Goritz, *Chem. Ber.*, 1970, 103, 2336.
52. I.C. du Preez, A.C. Rowan en D.G. Roux, *Chem. Commun.*, 1971, 315.
53. A.C. Fletcher, L.J. Porter en E. Haslam, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1976, 627.
54. S.E. Drewes en A.H. Isley, *J. Chem. Soc. (C)*, 1969, 897.
55. D.A. Young, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1983, 2031.
56. J.P. Steynberg, J.F.W. Burger, J.C.S. Malan, A. Cronjé, D.A. Young en D. Ferreira, *Phytochemistry*, 1990, 29, 275.
57. J.C.S. Malan, D.A. Young, J.A. Steenkamp en D. Ferreira, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1988, 2567.
58. J.C.S. Malan, J.A. Steenkamp, D.A. Young en D. Ferreira, *Tetrahedron*, 1989, 45, 7859.
59. J.P. Steynberg, D. Ferreira en D.G. Roux, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 4147; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1987, 1705.
60. H.M. Saayman en D.G. Roux, *Biochem. J.*, 1965, 96, 36.
61. I.C. du Preez, A.C. Rowan en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1970, 492.
62. D. Ferreira, I.C. du Preez, J.C. Wijnmaalen en D.G. Roux, *Phytochemistry*, 1985, 24, 2415.
63. T.G. Fourie, I.C. du Preez en D.G. Roux, *Phytochemistry*, 1972, 11, 1763; E. Malan en D.G. Roux, *ibid.*, 1975, 14, 1835.
64. J.J. Botha, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 698.
65. J.J. Botha, D.A. Yong, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1981, 1213.
66. L.Y. Foo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 1273.
67. E. Jacobs, D. Ferreira en D.G. Roux, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 4627.
68. H. Hikino, N. Shimayama, Y. Kasahara, M. Takahashi en C. Konno, *Heterocycles*, 1982, 19, 1381.

69. H. Hikino, M. Takahashi en C. Konno, *Tetrahedron Lett.*, 1982, **23**, 673.
70. Y. Kasahara, N. Shimoyama, C. Konno en H. Hikino, *Heterocycles*, 1983, **20**, 1741.
71. Y. Kasahara en H. Hikino, *Heterocycles*, 1983, **20**, 1953.
72. H. Ohigashi, S. Minami, H. Fukui, K. Koshimizu, F. Mizutani, A. Sugiora, T. Tomana, *Agric. Biol. Chem.*, 1982, **46**, 2555.
73. G. Nanaka, S. Morimoto en I. Nishioka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1983, 2139.
74. G. Nanaka, S. Morimoto, J. Kinjo, T. Nohara en I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.*, 1987, **35**, 149.
75. S. Morimoto, G. Nonaka en I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.*, 1985, **33**, 4338.
76. W. Mayer, L. Goll, E.M. von Arndt en A. Mannshreck, *Tetrahedron Lett.*, 1966, 429.
77. H. Otsuka, S. Fujioka, T. Komiya, E. Mitzuta en M. Takemoto, *Yakugaku Zasshi*, 1982, **102**, 162.
78. F. Hashimoto, G. Nonaka en I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.*, 1989, **37**, 3255.
79. Y. Kashiwada, M. Morita, G. Nonaka en I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.*, 1990, **38**, 856.
80. J.F.W. Burger, H. Kolodziej, R.W. Hemingway, J.P. Steynberg, D.A. Young en D. Ferreira, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 5733.
81. A. Cronjé, J.F.W. Burger, E.V. Brandt, J. Kolodziej en D. Ferreira, *Tetrahedron Lett.* 1990, **31**, 3789.
82. H. Musso, in *Oxidative Coupling of Phenols*, eds. W.I. Taylor en A.R. Battersby, Marcel Dekker, Inc., New York, 1967, 75.
83. *Chemistry and Significance of Condensed Tannins*, eds. R.W. Hemingway, J.J. Karchesy, Plenum Press, New York and London, 1989, 265.
84. T. Swain en W.E. Hillis, *J. Sci. Food Agric.*, 1959, **10**, 63.
85. P. Ribereay-Gayon, *P. Plant Phendics*, Hafner Publishing Co., New York, 1972, 135.
86. M.J. Betts, B.R. Brown, P.E. Brown en W.T. Pike, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1967, 1110.
87. K.D. Sears en R.L. Caesbier, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1968, 1437.
88. L.J. Porter, L.N. Hrstich en B.G. Chan, *Phytochemistry*, 1986, **25**, 223.
89. A.E. Tiarks (ongepubliceerde resultate).
90. K.D. Sears en R.L. Casebier, *Phytochemistry*, 1970, **9**, 1589.
91. L.J. Porter, *Natural Products of Woody Plants 1*, ed. J.W. Rowe, Springer Verlag, Heidelberg, New York, 1989, 594.
92. M.J. Betts, B.R. Brown en M.R. Shaw, *J. Chem. Soc. (C)*, 1969, 1178.
93. B.R. Brown en M.R. Shaw, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1974, 2036.

94. M. Samejima en T. Yoshimoto, *Mokuzai Gakkashi*, 1982, **28**, 67.
95. R.W. Hemingway, J.J. Karchesy, G.W. McGraw en R.A. Wielesek, *Phytochemistry*, 1983, **22**, 275.
96. R.W. Hemingway, L.Y. Foo en L.J. Porter, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1981, 320.
97. R.W. Hemingway, L.Y. Foo en L.J. Porter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1982, 1209.
98. G. Nonaka, F.L. Hsu en I. Nishioka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1981, 781.
99. R.K. Gupta en E. Haslam, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1978, 892.
100. J.E. Beart, T.H. Lilley en E. Haslam, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1985, 1439.
101. L.J. Porter, R.H. Newman, L.Y. Foo, H. Wang en R.W. Hemingway, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1982, 1217.
102. R.H. Newman, L.J. Porter, L.Y. Foo, S.R. Johns en R.I. Willing, *Mag. Res. Chem.* 1987, **25**, 118.
103. R.W. Hemingway en G.W. McGraw, *J. Wood Chem. and Technol.*, 1983, **3**, 426.
104. Z. Czochanska, L.Y. Foo, F.H. Newman en L.J. Porter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1980, 2278.
105. L.Y. Foo en L.J. Porter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1978, 1186.
106. L.Y. Foo (ongepubliceerde resultate), 1988.
107. R.E. Kreibich en R.W. Hemingway, *Tannin-based adhesives for finger-jointing wood*, eds. R.W. Hemingway, A.H. Conner en S.J. Branham, *Adhesives from Renewable Resources*, ACS Symposium reeks no. 385, *Amer. Chem. Soc.*, Washington, DC., 1989 203.
108. L.Y. Foo en R.W. Hemingway, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1984, 85.
109. P.E. Laks en R.W. Hemingway, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1987, 465.
110. R.W. Hemingway en L.Y. Foo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 1035.
111. R.W. Hemingway en P.E. Laks, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 746.
112. D.G. Roux en D. Ferreira, *Pure & Appl. Chem.*, 1982, **54**, 2465.
114. D.G. Roux, D. Ferreira en J.J. Botha, *J. Agric. Food Chem.*, 1980, **28**, 216.
115. A. Pizzi, *Wood Adhesives: Chemistry and Technology*, Marcel Dekker, New York, 1983.
116. R.E. Kreibich en R.W. Hemingway, *Proceeding of IUFRONTRI Symposium on Wood Adhesives*, 1985, **17**, 1.
117. K. Kormblum, F.A. Smiley, R.K. Blackwood en D.C. Iffond, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 6269.
118. K. Freudenberg en L. Purrman, *Liebigs Ann, Chem*, 1924, **274**, 437.
119. W.B. Whalley en P.P. Mehta, *J. Chem. Soc.*, 1963, 5327.
120. K. Freudenberg, O. Böhme en L. Purrman, *Ber.*, 1922, **55**, 1734.

121. K. Freudenberg, *Sci. Proc. Roy. Dublin Soc.*, 1956, **27**, 153.
122. W.B. Whalley, *The Chemistry of Flavanoids Compounds*, ed. Geissman, Pergamon Press, London, 1982, 441.
123. W.B. Whalley, *Symposium on the Chemistry of Vegetable Tannins*, Cambridge, April, 1956, Soc. Leather Trades' Chemists, Croydon, 1956.
124. J.W. Clark-Lewis en Jackman, *Proc. Chem. Soc.*, 1961, 165.
125. A.J. Birch, J.W. Clark-Lewis en A.V. Robertson, *J. Chem. Soc.*, 1957 (Jul-Des), 3586.
126. J.W. Clark-Lewis en W. Korytnyk, *J. Chem. Soc.*, 1958 (Jan-Jul), 2367.
127. K.D. Sears, R.L. Casebier, H.L. Hergert, G.H. Stout en L.E. McCandlish, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 3244.
128. P. Courbat, A. Weith, A. Albert en A. Pelter, *Helv. Chim. Acta*, 1977, **60**, 1665.
129. J.A. Kennedy, M.H.G. Muro, H.K.J. Powell, L.J. Porter en L.Y. Foo, *Aust. J. Chem.*, 1984, **37**, 885.
130. J.A. Kuhnle, J.J. Windle en A.C. Waiss, *J. Chem. Soc. (B)*, 1969, 613.
131. O.H. Jensen en J.A. Pederson, *Tetrahedron*, 1983, **39**, 1609.
132. P. Kiatgrajai, J.D. Wellons, L. Gollob en J.D. White, *J. Org. Chem.*, 1982, **47**, 2910.
134. P.E. Laks en R.W. Hemingway, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1987, 465.
135. R.W. Hemingway, L.Y. Foo en L.J. Porter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1982, 1209.
136. Z. Czochoiska, L.Y. Foo, R.J. Newman en L.J. Porter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1980, 2278.
137. L.Y. Foo en R.W. Hemingway, *J. Wood Chem. and Techn.*, 1985, **5**, 135.
138. J.A. Steenkamp, J.P. Steynberg, E.V. Brandt, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 1678.
139. D.A. Young, A. Cronjé, A.L. Botes, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1985, 2521.
140. L.Y. Foo en L.J. Porter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1983, 1535.
141. G. Schilling, K. Weinges, O. Muller en W. Mayer, *Liebigs Ann. Chem.*, 1973, 1471.
142. P.P. Mehta en W.B. Whalley, *J. Chem. Soc.*, 1963, 5327.
143. J.P. Steynberg, J.F.W. Burger, D.A. Young, D.V. Brandt, J.A. Steenkamp en D. Ferreira, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1988, 3323.
144. J.P. Steynberg, D.A. Young, J.F.W. Burger, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 1013.
145. J.A. Kennedy, M.H.G. Muro, H.K.L. Powell en L.Y. Foo, *Aust. J. Chem.*, 1984, **37**, 885.



146. G.J. Sweeney en G.A. Iacobucci, *J. Org. Chem.*, 1979, **44**, 298.
147. J.P. Steynberg, J.F.W. Burger, D.A. Young, E.V. Brandt, J.A. Steenkamp en D.Ferreira, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1988, 3331.
148. M.W. Barret, W. Klyne, P.M. Scopes, A.C. Fletcher, L.J. Porter en E. Haslam, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1979, 2375.
149. J.H. van der Westhuizen, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1981, 1220.
150. J.F.W. Burger, J.P. Steynberg, D.A. Young, E.V. Brandt en D. Ferreira, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1989, 671.
151. N.P. Slabbert, *Tetrahedron*, 1977, **33**, 821.
152. J.P. Steynberg, J.F.W. Burger, A. Cronjé, S.L. Bonnet, J.C.S. Malan, D.A. Young en D. Ferreira, *Phytochemistry*, 1990, **29**, 2979.
153. J.C.S. Malan, D.A. Young, J.P. Steynberg en D. Ferreira, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1990, 227.
154. J.P. Steynberg, B.C.B. Bezuidenhout, J.F.W. Burger, D.A. Young en D. Ferreira, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1990, 203.
155. K.D. Sears, R.L. Casebier, H.L. Hergert, G.H. Stout en L.E. McCondlis, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 3244.
156. I.C. du Preez, A.C. Rowan, D.G. Roux en J. Feeney, *Chem. Commun.*, 1971, 315.
157. F.E. King en W. Bottomley, *Chem. and Ind.*, 1953, 1368.
158. T. Kametoni en S. Kano, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, 1962, **82**, 1059.