

1990 088 643 01



HIERDIE EKSEMPLAAR MAG ONDER
GEEN OMSTANDIGHEDE UIT DIE
BIBLIOTEK VERWYDER WORD NIE.

UOVS - BIBLIOTEEK



19900886430122000019

**STEREOSELEKTIEWE OKSIGENERING
VAN DIE
PROCHIRALE BENSILIESE SENTRUM
VAN
FLAVAN-3-OLE**

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

MAGISTER SCIENTIAE

in die

Departement Chemie,

Fakulteit Natuurwetenskappe

aan die

Universiteit van die Oranje Vrystaat,

Bloemfontein

deur

HIERDIE EKSEMPLAAR MAG ONDER
GEEN OMSTANDIGHEDE UIT DIE
BIBLIOTEK VERWYDER WORD NIE

COENRAAD HENDRIK LOURENS MOUTON

Studieleier : Dr. J. A. Steenkamp

Medestudieleier : Professor D. Ferreira

November 1989

Universiteit van die
Oranje-Vrystaat
BLGEMFONTEIN
28 MAY 1990
UOVS SASOL BIBLIOTEEK

T 547.7 MOU

DANKBETUIGINGS

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

Professor D. Ferreira en dr. J. A. Steenkamp as studieleiers vir hul bekwame en waardevolle leiding, bereidwillige hulp en belangstelling tydens hierdie studie;

Prof. E. V. Brandt, dr. J. C. S. Malan en mnr. J. F. W. Burger vir afname en hulp met KMR-spektra;

Dr. J. M. Steyn, Departement Farmakologie, UOVS, vir afname van massaspektra;

In die besonder dr. D. A. Young vir hulp en bystand tydens hierdie studie;

Personeel en mede-nagraadse studente, in die besonder Alexander Hundt en Petrie Steynberg vir die aangename gees van samewerking;

My broers Nico, Gert, Danie en suster Carolin vir hul volgehoue belangstelling;

My ouers, aan wie hierdie werk opgedra word as 'n geringe blyk van waardering vir jare se opvoeding, bystand en opoffering waarsonder hierdie verhandeling nie moontlik sou gewees het nie.

Hennie Mouton

INHOUDSOPGAWE

Bladsy

SAMEVATTING	I
-------------------	---

HOOFSTUK 1 : LITERATUUROORSIG

1.1	INLEIDING	1
1.2	BIOGENESE VAN FLAVANOÏEDE	2
1.2.1	Die Chalkoon-Flavanoonpaar as Sleutelverbindings	2
1.2.2	Die Oorsprong en Biomimetiese Sintese van Flavan-3-ol gebaseerde Oligomere	2
1.3	FUNKSIONALISERING VAN DIE BENSILIESE C-4 SENTRUM	8
1.3.1	Inleiding	8
1.3.2	Bensiliese Oksigenering	12
1.3.3	C-4 Oksigenering van Flavan-3-ole	16
1.3.4	Persulfaatoksidase as Alternatief tot C-4 Oksigenering	20
1.3.5	Radikaaloksidase	24
1.3.5.1	Oksidasie van Organiese Substrate na Radikale	25
1.3.5.2	Oksidasie van Radikale	26

HOOFSTUK 2 : BESPREKING

2.1	INLEIDING	30
2.2	GEPOOGDE C-4 OKSIGENERING	31
2.3	PERSULFAAT OKSIGENERING VAN FLAVAN-3-OLE en ANALOE 4-ARIELFLAVAN-3-OLE	33
2.3.1	Inleiding	33
2.3.2	Derivate van (+)-katesjien	35
2.3.3	5,7-Di-O-metiel-3,3',4'-tri-O-asetiel-(+)-katesjien	39
2.3.4	Tetra-O-metiel-(+)-mesquitol	41
2.3.5	Tri-O-metiel-(-)-fisetinidol	44
2.3.6	Tetra-O-metiel-(-)-robinetinidol	47
2.3.7	Tetra-O-metiel-(-)-epikatesjien en tri-O-metiel- (+)-epifisetinidol	50
2.3.8	Metieleter asetate van (-)-fisetinidol-(4,1)-resorsinol	52
2.3.9	Meganistiese Voorstel	56
2.3.10	Konformasionele Studies	60

HOOFSTUK 3 : EKSPERIMENTEEL

3.1	STANDAARD EKSPERIMENTELE TEGNIEKE	64
3.1.1	CHROMATOGRAFIE	64
3.1.1.1	Dunlaagchromatografie	64
3.1.1.2	Sproeireagens	64
3.1.1.3	Kolomchromatografie	64
3.1.2	SPEKTROSKOPIE	65
3.1.2.1	Kernmagnetiese Resonans Spektroskopie	65
3.1.2.2	Massaspektrometrie	66
3.1.2.3	Sirkulêre Dichroïsme	66
3.1.2.4	Infrarooi Spektrometrie	66
3.1.3	CHEMIESE METODEDES	67
3.1.3.1	Metilering	67
3.1.3.2	Asetilering	67
3.2	GEPOOGDE C-4 OKSIGENERING	67
3.2.1	Tetra-O-metiel-(+)-katesjien met waterstofperoksied	67
3.2.2	Tetra-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-katesjien met dibensoëlperoksied	68
3.2.3	Tetra-O-metiel-3-O-pivaloël-(+)-katesjien met dibensoëlperoksied	68
3.3	PERSULFAAT OKSIGENERING VAN FLAVAN-3-OLE en ANALOë 4-ARIELFLAVAN-3-OLE	69
a)	KONVENSIE	69
b)	ALGEMEEN	69
3.3.1	Tetra-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-katesjien	70
3.3.2	Tetra-O-metiel-3-O-pivaloël-(+)-katesjien	71
3.3.3	Tetra-O-metiel-(+)-katesjien	72
3.3.4	5,7-Di-O-metiel-3,3',4'-tri-O-asetiel-(+)-katesjien	72
3.3.5	Tetra-O-metiel-(+)-mesquitol	74
3.3.6	Tri-O-metiel(-)-fisetinidol	76
3.3.7	Tetra-O-metiel(-)-robinetinidol	78
3.3.8	Tetra-O-metiel(-)-epikatesjien	79
3.3.9	Tri-O-metiel-(+)-epifisetinidol	80
3.3.10	Tri-O-metiel-3-O-asetiel(-)-fisetinidol-(4 β ,1)- di-O-metielresorsinol	81
3.3.11	Tri-O-metiel-3-O-asetiel(-)-fisetinidol-(4 α ,1)- di-O-metielresorsinol	82

KERNMAGNETIESE RESONANS SPEKTROMETRIE

Plaat 1 - 44

MASSASPEKTROMETRIE

MS Skema 1 - 4

MS Tabel 1 - 8

SIRKULÈRE DICHROÏSME

SD Kurve 1 - 17

INDEKS

SAMEVATTING

Die lae konsentrasie van flavan-3,4-diole in natuurlike bronne en die gepaardgaande veeleisende isolasie daarvan, oefen 'n remmende uitwerking op oligomeersintese, wat op sodanige verbindings gebaseer is, uit. In 'n poging om hierdie probleem te oorbrug, is 'n ondersoek na die oksigenering van die prochirale, bensiliese sentrum van 'n reeks van flavan-3-ole met behulp van 'n persulfaat-sisteem geloods. Hierdie protokol het inderdaad tot die suksesvolle funksionalisering van die gekose substrate, in goeie opbrengs, gelei. Deur benutting van opties rein flavan-3-ole is afleidings rakende die stereochemiese verloop van die oksigeneringsreaksies moontlik gemaak.

Funksionalisering van flavan-3-ole bevattende resorsinol A-ringe, naamlik (–)-fisetinidol en (–)-robinetinidol, het tot die ooreenstemmende flavan-3,4-diole gelei. Opmerklik was die verhoogde opbrengs van die (–)-robinetinidol oksigeneringsreaksie wat in terme van buurgroepdeelname deur die meer elektronryke pirogallol B-ring in stabilisering van die karbokationiese intermediêr gerasionaliseer is.

Aansluitend hierby is (+)-katesjien- en (–)-epikatesjien derivate eweneens in goeie opbrengs gefunksionaliseer. In teenstelling met die verwagting, het hierdie substrate met floriglusinol A-ringe nie tot beter resultate as die 5-deoksi flavan-3-ole gelei nie, wat in terme van verlaagde stabiliteit van die gevormde flavan-3,4-diole onder heersende kondisies verklaar is.

In ooreenstemming met die verlaagde stabilisering wat 'n bensiliese karbokationiese spesie ten opsigte van 'n 8-oksi A-ring sal ondervind, is 'n dramatiese verlaging in reaksietempo waargeneem tydens funksionalisering van 'n (+)-mesquitol derivaat.

Samehangend hiermee is (+)-epifisetinidol met die unieke 2,3-*cis* stereochemie en 5-deoksi A-ring in uitstekende opbrengs gefunksionaliseer. Benewens die stereospesifieke verloop van die reaksie wat in terme van buurgroepdeelname gerasionaliseer is, is die weg gebaan na die sintese van (+)-epifisetinidolbevattende oligomere wat toenemend uit natuurlike bronne verkry word.

Die stereoselektiwiteit wat deurgaans vir alle substrate waargeneem is, is in terme van buurgroepdeelname deur die B-ring gerasionaliseer. Hierdie uitsonderlike tipe stabilisasie van die intermediêre spesie is gebaseer op mobiliteit van die heterosikliese ring van flavanole – 'n faset wat toenemend deur navorsers in flavanoïedchemie ondersoek word. Dienooreenkomstig het die waargenome stereoselektiwiteit tot postulasie van 'n karbokationiese intermediêr, met gepaardgaande stabilisasie, enersyds vanaf die

B-ring en andersyds vanaf die aangrensende C-3-OH, gelei.

Hierdie metodiek is uitgebrei tot die vlak van 4-arielflavan-3-ole wat soortgelyk tot die suksesvolle oksigenering van die C-4 posisie, in goeie opbrengs, gelei het. Hierdie unieke C-4 hidrosilering van 'n 4-arielflavan-3-ol met 3,4-*trans* relatiewe stereochemie, het die weg gebaan om met vrymoedigheid die funksionalisering van die meer komplekse bi- en triflavanoïede as realistiese navorsingsteikens in die nabye toekoms aan te pak. Analooë hieraan het oksigenering van die ooreenstemmende 3,4-*cis* ekwivalent tot dieselfde 4 β -hidroksi-produk gelei. Sodanige funksionalisering van C-4 gesubstitueerde flavanole hou die moontlikheid van opklaring van interflavanoïed bindingsposisies *via* 'n broomondersteunde degradasie in, wat ter benutting van struktuuropklaring aangewend kan word.

Die resultate van hierdie ondersoek het op 'n radikaal-geïnisieërde elektronoordragreaksie gedui en, alhoewel uitsluitend rakende die verloop van persulfaat-geïnisieërde oksigenering nog uitstaande is, is 'n meganistiese rasionaal voorgestel wat 'n bydrae ter uitbouing van die grondbeginsels van sodanige reaksies kan lewer. Dienooreenkomstig is gevind dat, in teenstelling met analoë DDQ-funksionaliserings, hierdie reaksies minder afhanklik van steriese hindernisse in die omgewing van die bensiliese C-4 sentrum is, aangesien oksidasie waarskynlik *via* 'n aromatiese radikaal-katïon geskied.

In 'n poging om inligting rakende C-4 karbokationiese intermediêre in te win, is rekenaarondersteunde studies in dié verband onderneem. Hierdie resultate het weliswaar nie tot beduidende afleidings gelei nie, maar dien as 'n basis vir die ontginning van 'n nuwe terrein in flavanoïedchemie. Resultate het egter daarop gedui dat, ten spyte van vroeëre opvattinge, verskeie flavan-3-ole substansiële persentasies *A*-konformere vertoon, 'n tendens versoenbaar met die gepostuleerde *A*-konformasionele intermediêre.

Benewens daarstelling van 'n sintetiese roete na proantosianidene, is 'n databasis van 300 MHz KMR-parameters van die metieleter- en metieleter asetaat-derivate van hierdie flavan-3,4-diole, ter benutting van struktuuranalise, opgebou. Sodanige data kan moontlik in die toekoms ter verdere benutting van konformasionele analise van hierdie verbindings aangewend word.

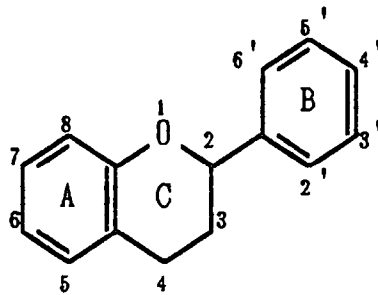
HOOFSTUK 1

LITERATUUROORSIG

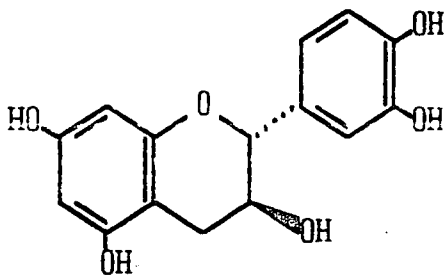
1.1 INLEIDING

Flavonoïede vorm deel van 'n groep natuurlike fenoliese verbindings van wye omvang en verskeidenheid. Die flavonoïedskelet is gebaseer op 'n C₆-C₃-C₆ koolstofraamwerk wat biogeneties ontstaan deur hoofsaaklik derivatisering en ringsluiting van poliketiede (—CH₂CO—)_n.^{1,2,3}

Die prominente rol wat stereochemie in die flavaanskelet vertolk, word weerspieël deur die chiraliteit van C-2 en die prochirale aard van C-3 en C-4.



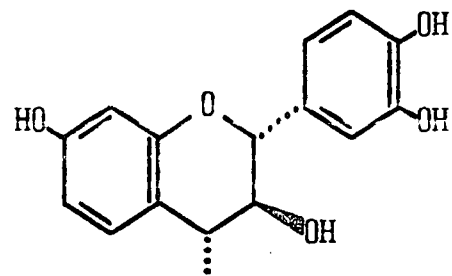
Vanweë die poliketied oorsprong van die flavonoïede vertoon hierdie groep verbindings veelvuldige hidrosileringspatrone op die aromatiese sowel as die heterosikliese ringe.



(1)

(+)-Katesjien

(2*R*,3*S*)-2,3-*trans*-3',4',5,7-tetra-
hidroksiflavan-3-ol



(2)

(+)-Leukofisetinidien

[(+)-Mollisacacidien]

(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-
3',4',7-trihidroksiflavan-3,4-diol

¹Lowenstein J. M. (ed.), *Methods Enzymol* 71, 5, 1981.

²Ebel J., Hahlbrock K., *The Flavonoids, Advances in Research* (eds Harborne J. B., Mabry T. J.), Chapman and Hall, London, p641-679, 1982.

³Nielsen N. C., *Methods Enzymol* 71, 44, 1981.

1.2 BIOGENESE VAN FLAVONOÏDE

1.2.1 Die Chalkoon-Flavanoonpaar as Sleutelverbindings

Die gehidroksileerde chalkoon (3) [(Skema 1)], in ewewig met die flavanoon (5), word as die biogenetiese voorloper van die monomeriese flavonoïede aanvaar⁴. Die prominente rol van hierdie isomeerpaar is reeds bevestig⁵ op grond waarvan die biogenetiese roete in skema 1 voorgestel is⁶.

1.2.2 Die Oorsprong en Biomimetiese Sintese van Flavan-3-ol gebaseerde Oligomere

Die ontstaan van oligomeriese flavanoïede is vroeër aan polimerisasie van flavan-3-ole toegeskryf. Onlangse navorsing bevraagteken egter hierdie roete en bied alternatiewelik teorieë gegrond op die kondensasie van analoë flavan-3,4-diole (9) en flavan-3-ole (10) aan.

Een van die reaksieweë omskryf 'n suurgekataliseerde koppeling van die genoemde spesies soos voorgestel deur o.a. Roux⁷, Haslam⁸ en Stafford⁹ (Skema 2).

⁴Grisebach H., *Chemistry and Biochemistry of Plant Pigments*, ed. T. W. Goodwin, Academic Press, London, 279, 1965.

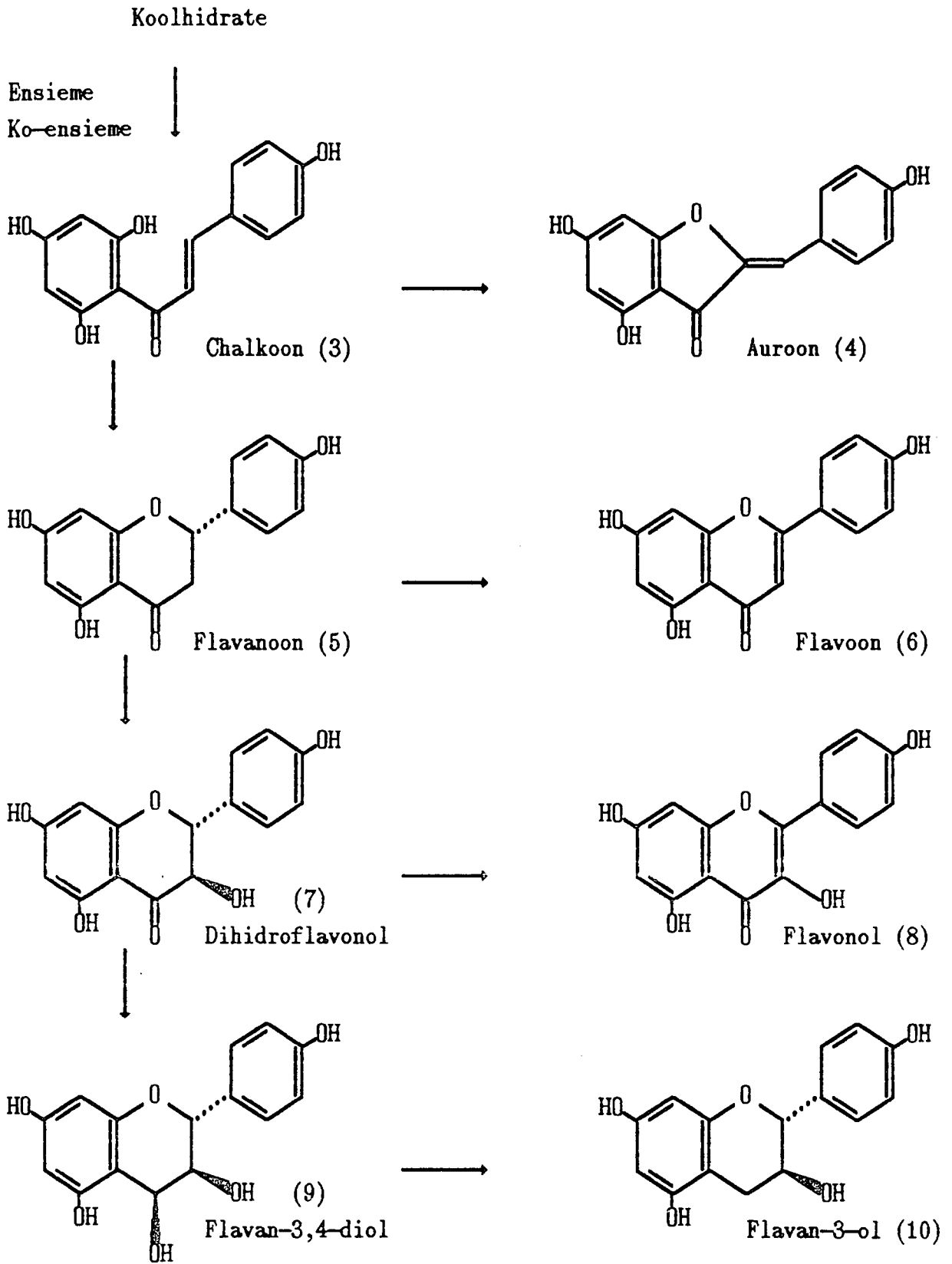
⁵Hahlblock K., Grisebach H., *The Flavonoids*, 866-915, 1975.

⁶Harberne J. B., *The Flavonoids, Advances in Research since 1980*, Chapman and Hall, NY, USA, 400, 1988.

⁷Roux D. G., Ferreira D., *Phytochem.* 13, 2039, 1974.

⁸Jacques D., Opie C. T., Porter L. J., Haslam E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1637, 1977.

⁹Stafford H. A., *Phytochem.* 22, 2643, 1983.



Skema 1

Onlangs het Hemingway¹⁰ egter hierdie biogenetiese roetes bevraagteken aangesien daar nie rekenskap gelewer word vir die vorming van die 2*R*,3*R*-(2,3-*cis*)-prosiandiene (19) en (20) [(Skema 3)] nie. Op grond van die chemiese ooreenkoms tussen die karbokatioon (13) en die kinoonmetiede (16) en (18), word 'n alternatiewe basisgekataliseerde roete voorgestel (Skema 3).

Die voorgestelde rol wat 'n, tot dusver onbekende, basis in die biogenese van flavanoëdoligomere vertolk, word tentatief ondersteun deur die isolasie van die prototipes van 'n nuwe klas van ring-geïsoomiseerde flavanoëdoligomere, die flobatanniene bv. (23), in 1985 deur Steenkamp en Steynberg¹¹ uit natuurlike bronne. Uit hierdie en daaropvolgende studies blyk dit dat epimerisasie analoog aan dié voorgestel in skema 3, ook *via* 'n B-ring-kinoonmetied (21) op C-2 kan plaasvind, om o.a. die ooreenstemmende 2,3-*cis*-analoë (22) te lewer (Skema 4).

Biomimetiese sintese van flobatanniene het sederdien heelwat aandag geniet, waartydens basisgekataliseerde ringisomerisasies van nie net die 'boonste' eenheid nie, maar ook van die F-ring ('onderste' eenheid) waargeneem is. Analoë kinoonmetied-geïnduseerde flavanielmigrasie, gevolg deur isomerisasie en ringsluiting, is ook deur o.a. selektiewe beskerming van hidroksigroepe ondersoek, wat die voorgestelde kinoonmetied-roetes sterk ondersteun.^{12,13,14,15,16}

¹⁰Hemingway R. W., Laks P. E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 746, 1985.

¹¹Steenkamp J. A., Steynberg J. P., Brandt E. V., Ferreira D., Roux D. G., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1678, 1985.

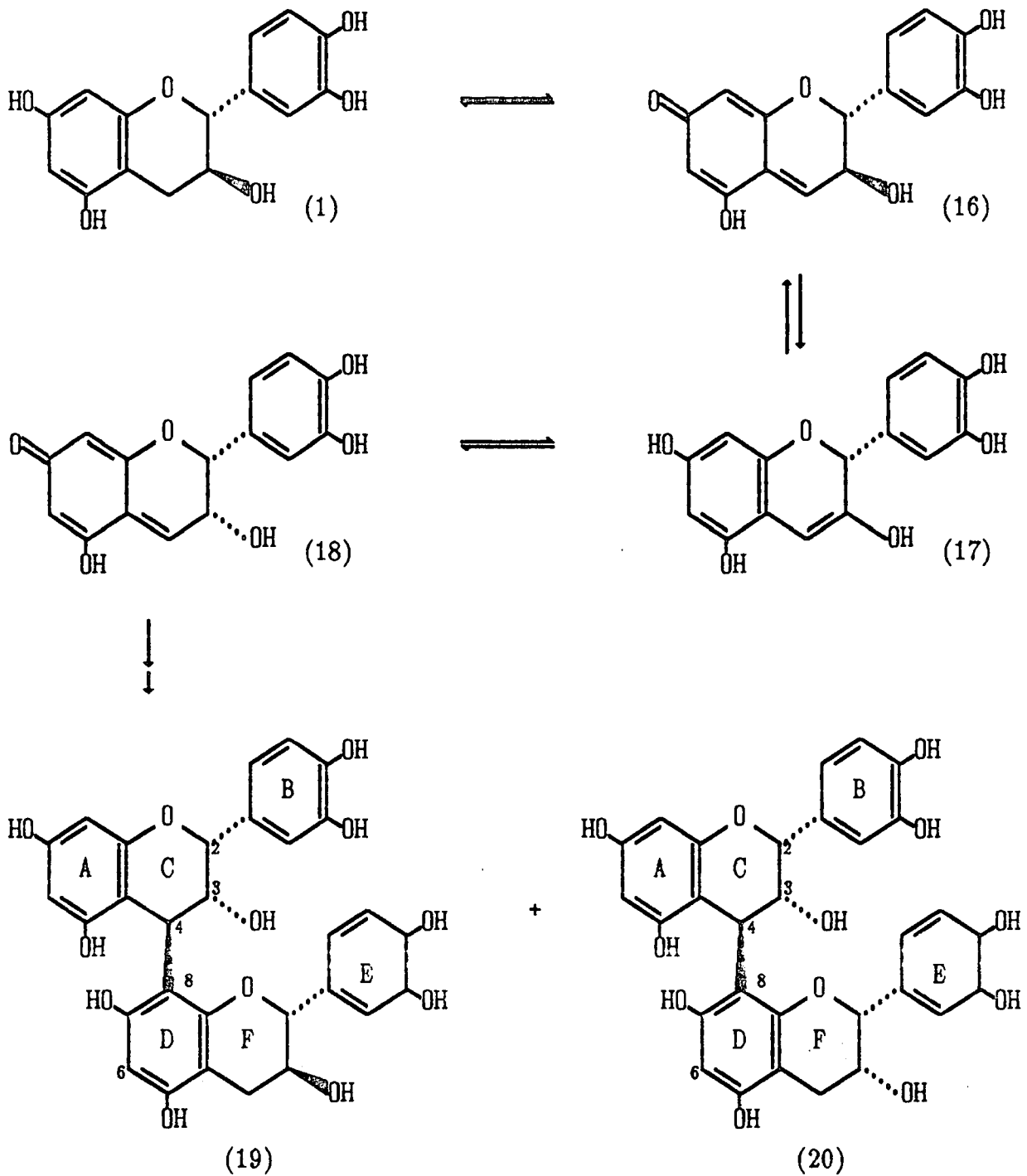
¹²Young D. A., Cronjé A., Botes A. L., Ferreira D., Roux D. G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2521, 1985.

¹³Steynberg J. P., Young D. A., Burger J. F. W., Ferreira D., Roux D. G., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1013, 1986.

¹⁴Steynberg J. P., Burger J. F. W., Young D. A., Brandt E. V., Steenkamp J. A., Ferreira D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3323, 1988.

¹⁵Steynberg J. P., Burger J. F. W., Young D. A., Brandt E. V., Steenkamp J. A., Ferreira D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3331, 1988.

¹⁶Steynberg J. P., Burger J. F. W., Young D. A., Brandt E. V., Ferreira D., *Heterocycles* 28(2), 923, 1989.

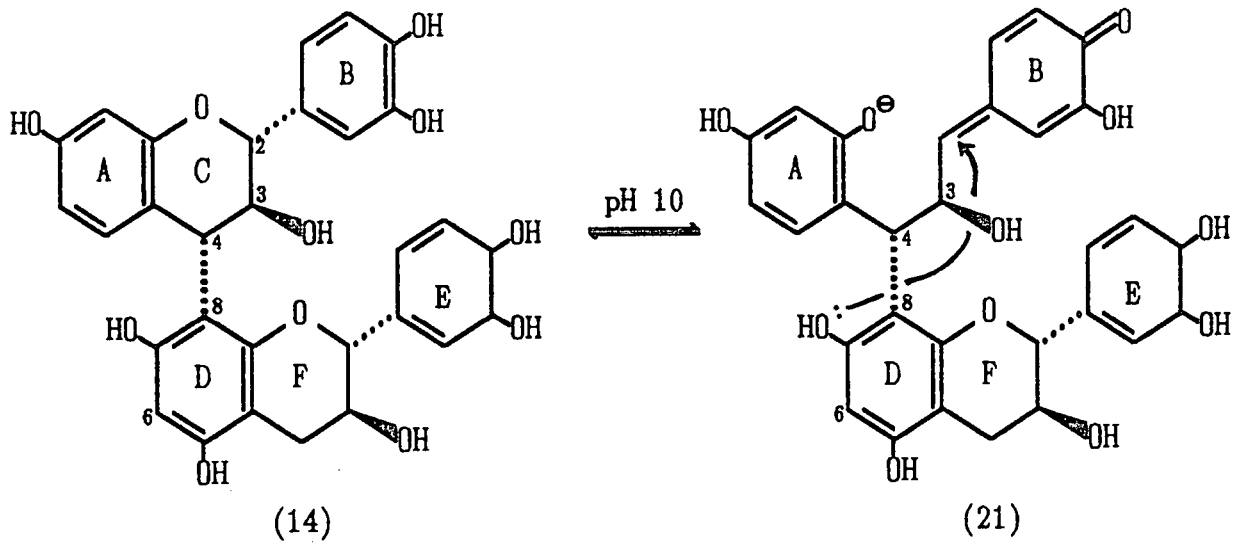


(-)-epikatesjien-(4 β ,8)-
(+)-katesjien

(-)-epikatesjien-(4 β ,8)-
(-)-epikatesjien

+ ander 2,3-cis-isomere

Skema 3

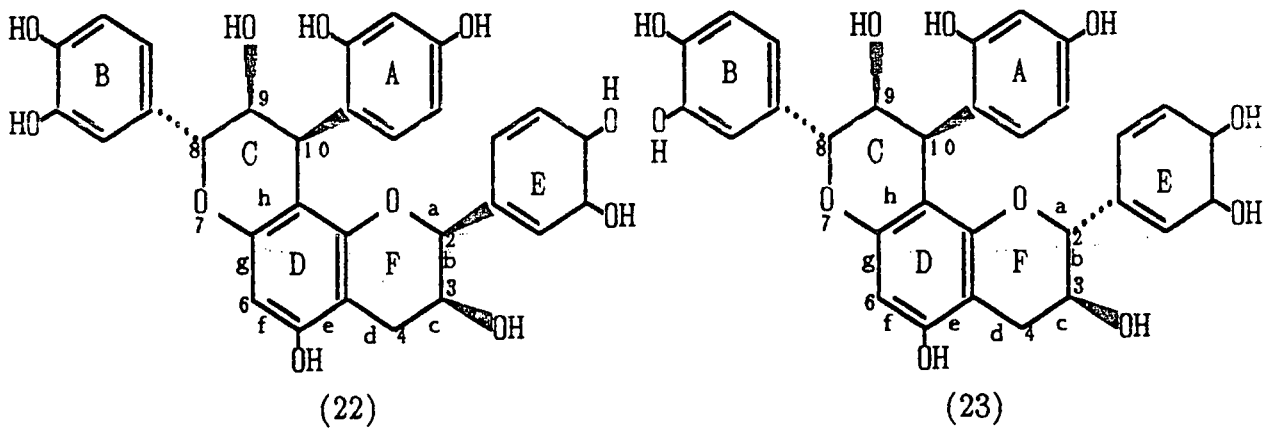


(-)-fisetinidol-(4 α ,8)-

(+)-katesjien

C-2-epimerisatie (F-ring)
en C-ring isomerisatie

C-ring
isomerisatie



2,3-*cis*-8,9-*trans*-9,10-*cis*-
3,4,9,10-tetrahydro-2H,8H-
pirano[2,3-*h*]chromeen

2,3-*trans*-8,9-*trans*-9,10-*cis*-
3,4,9,10-tetrahydro-2H,8H-
pirano[2,3-*h*]chromeen

1.3 FUNKSIONALISERING VAN DIE BENSILIESE C-4 SENTRUM

1.3.1 Inleiding

Die *p*-hidroksibensiliese C-4 moëteit in flavan-3,4-diole het reeds in die vroeë ontwikkelingsstadiums van flavonoïedchemie as aanknopingspunt tot derivatisering na vore getree, hoofsaaklik vanweë die chemiese toeganklikheid en veelsydigheid daarvan.

Die suurlabiliteit van die bensiliese C-4 hidroksiegroep gee aanleiding tot 'n resonansgestabiliseerde bensiliese karbokationintermediër wat as inisieërder van verskeie reaksies dien. Dit is lank reeds bekend dat flavan-3,4-diole suurskatalities omgeskakel word na die antosianidene [(24) Skema 5], 'n integrale komponent van kleurstowwe in sekere plante¹⁷, waaraan die sinoniem *proantosianidene* sy ontstaan te danke het.

Hierdie labiliteit is al deur verskeie navorsers benut, deur skepping van 'n elektrofile sentrum op C-4 en daaropvolgende aanbieding van 'n groot verskeidenheid nukleofiele substrate (Skema 5)^{18,19,20,21,22,23}.

Flavonoïedoligomeersintese het, sedert die potensiaal van die C-4-hidroksie besef is, met rasse skrede vooruitgegaan^{24,25,26}. Strukture van natuurlike oligomere kon *via*

¹⁷Harborne J. B., *The Flavonoids, Advances in Research since 1980*, Chapman and Hall, NY, USA, 1, 1988.

¹⁸Botha J. J., Ferreira D., Roux D. G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1235, 1981.

¹⁹Botha J. J., Young D. A., Ferreira D., Roux D. G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1213, 1981.

²⁰Clark-Lewis J. W., Mortimer P. I., *J. Chem. Soc.*, 4106, 1960.

²¹Brown B. R., Betts M. J., Shaw M. R., *J. Chem. Soc. C*, 1178, 1969.

²²Du Preez I. C., Ferreira D., Roux D. G., *J. Chem. Soc. C*, 336, 1971.

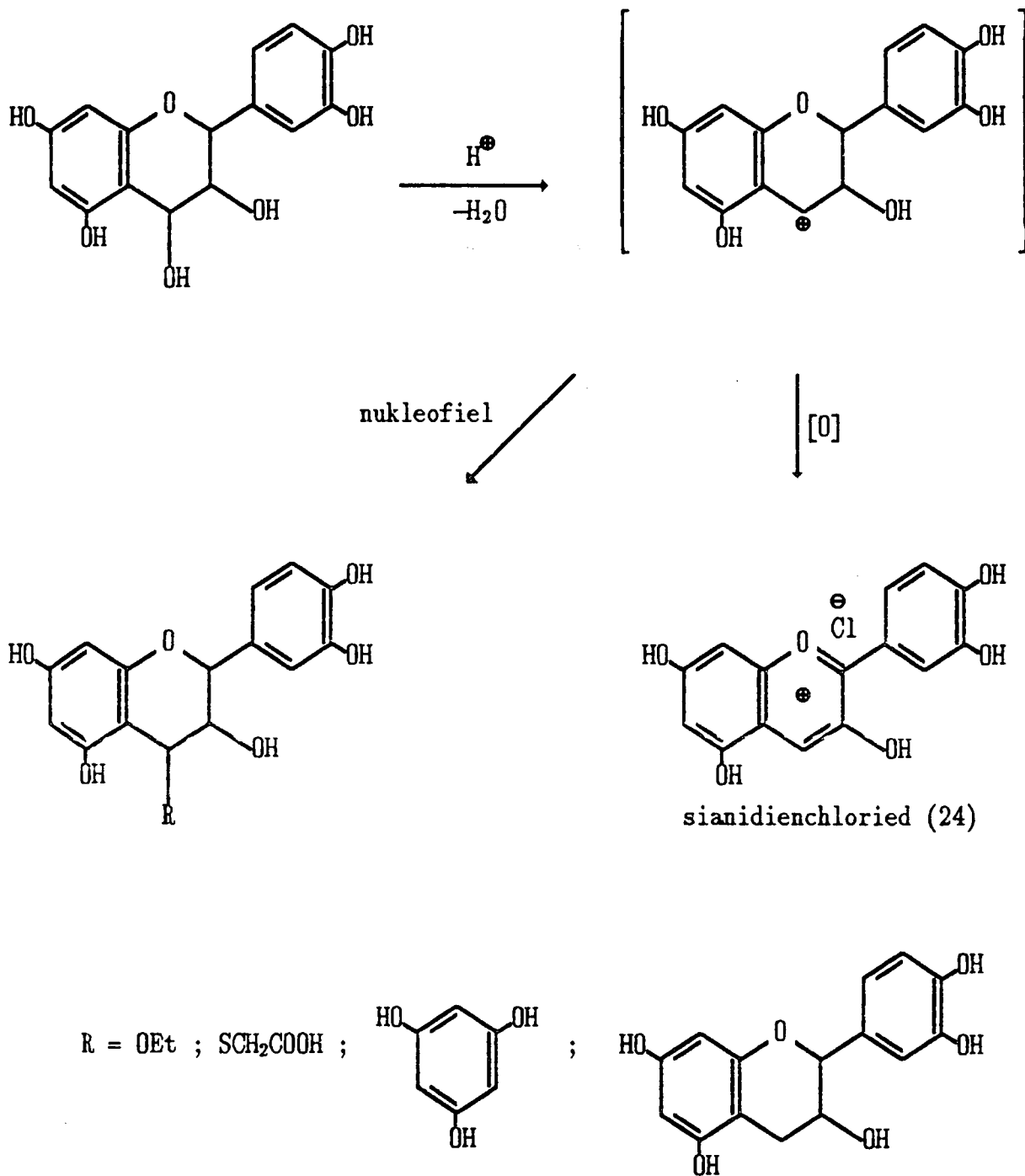
²³Jurd L., Lundin R., *Tetrahedron* 24, 2653, 1968.

²⁴Young D. A., Ferreira D., Roux D. G., Hull W. E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2529, 1985.

²⁵Young D. A., Kolodziej H., Ferreira D., Roux D. G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2537, 1985.

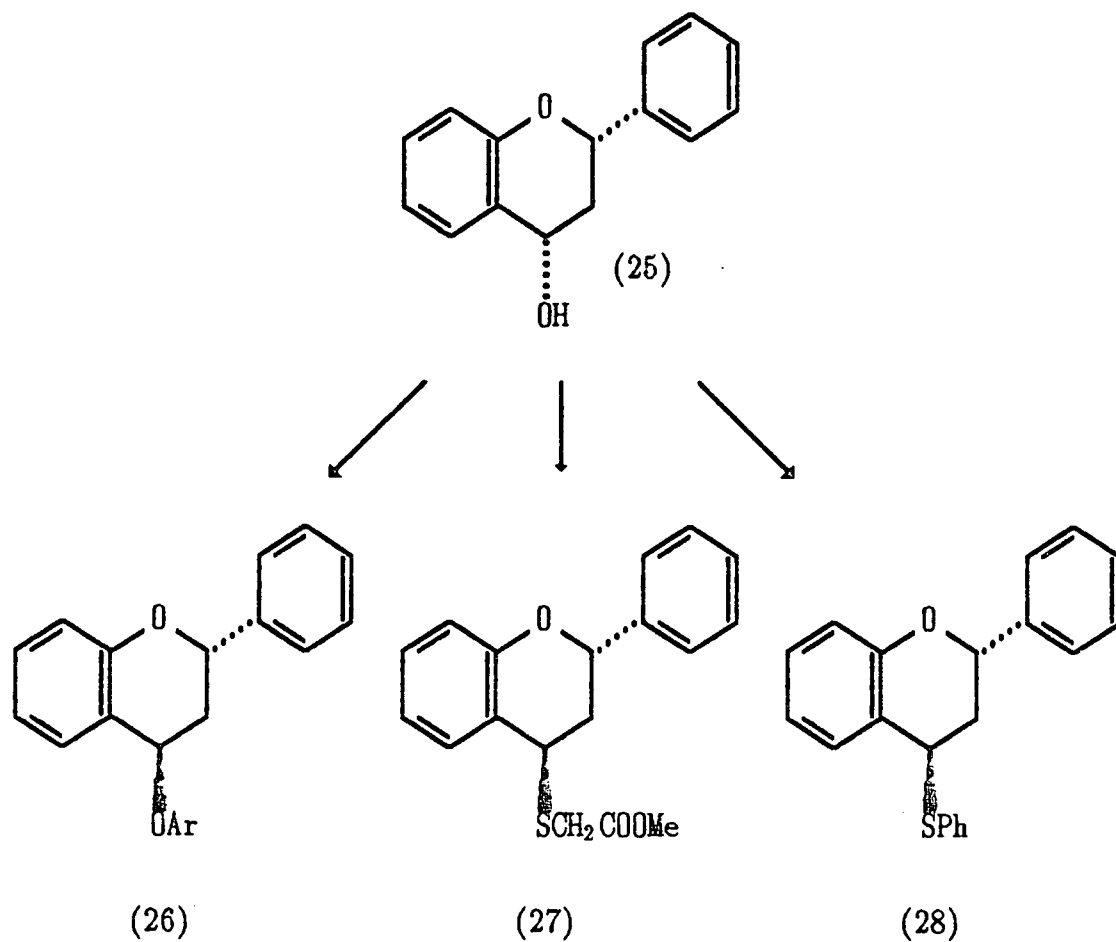
²⁶Young E., Brandt E. V., Young D. A., Ferreira D., Roux D. G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1737, 1986.

sintese bevestig word aangesien stereochemie en hidroksileringspatrone van die ooreenstemmende monomere bo twyfel vasgestel kon word. Dienooreenkomstig is die daarstelling van enantiomeriese en diastereomeriese oligomere ook moontlik gemaak wat 'n daadwerklike bydrae tot flavonoïedchemie gelewer het.



Skema 5

Brown *et al.*^{27,28} het, in 'n poging om 'n strategie te ontwikkel vir die daarstelling van die natuurlike 4-arieloksiflavanoïede, 'n reeks arieltio- en arieloksiflavane gesintetiseer (Skema 6). Opmerklik is die uitsluitlike vorming van die 4 β -derivate uit die flavan-4 α -ol (25), wat 'n hoë mate van chirale induksie suggereer. Hierdie resultate dui ook op 'n moontlike S_N2-tipe meganisme in ooreenstemming met die inversie van konfigurasie op C-4.



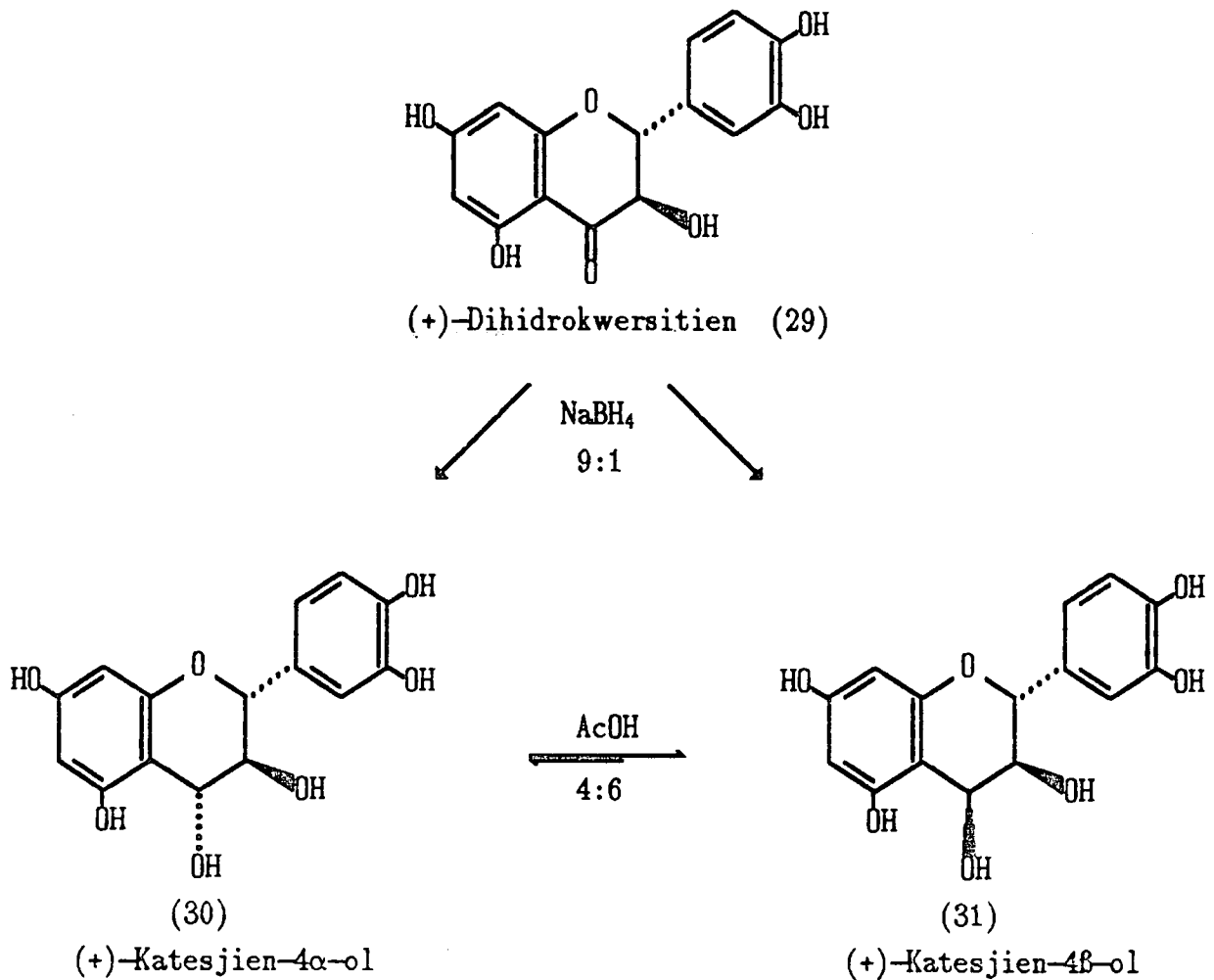
Skema 6

Die omvangryke behoefte aan flavan-3,4-diole word verder beklemtoon deur metodes

²⁷Brown B. R., Shaw M. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2036, 1974.

²⁸Bateman G., Brown B. R., Campbell J. B., Cotton C. A., Johnson P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2903, 1983.

daargestel vir die reduksie van dihidroflavonole bv. (7)^{29,30}. Tydens onlangse navorsing het Kristiansen³¹ vasgestel dat NaBH₄-reduksie van (+)-dihidrokwersitien (29) die C-4 epimeriese flavan-3,4-diole (30) en (31) in 'n verhouding 9:1 lewer, en dat epimerisasie van die 4 α -isomeer in asynsuur tot 'n 4:6-mengsel van die 4 α - en 4 β -isomere lei (Skema 7).



Skema 7

Probleme rakende hierdie strategieë behels o.a. die beskikbaarheid van substrate met die gesogte hidroksileringspatroon, stereochemie op C-2 en -3, sowel as die chiraliteit op C-4 na reduksie.

²⁹Botha J. J., Ferreira D., Roux D. G., *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 1235, 1981.

³⁰Porter L. J., Foo L. Y., *Phytochem.* 21, 2947, 1982.

³¹Kristiansen K. N., *Carlsberg Res. Commun.* 51, 51, 1986.

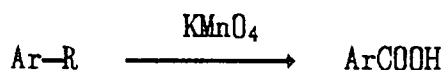
Flavan-3,4-diole^{32†} wat aan bogenoemde vereistes voldoen is ook nie geredelik beskikbaar nie wat die isolasie en suiwing daarvan uit natuurlike bronne tydwend maak.

In teenstelling hiermee, is die flavan-3-ole meer geredelik uit natuurlike bronne beskikbaar wat die bensiliese oksigenerings van sodanige verbindings 'n aktuele navorsingsdoelwit maak.

1.3.2 Bensiliese Oksigenering

Uit 'n literatuurstudie is dit duidelik dat verskeie strategieë vir bensiliese oksigenering beskikbaar is. Deurentyd word gepoog om die veelsydigheid van sodanige reaksies i.t.v. regio-, stereo- en funksionaliteit-selektiwiteit te verbeter. Die verhoogde reaktiwiteit van die bensiliese posisie maak hierdie moëteit uitermate vatbaar vir oksidasie.

Kaliumpermanganaat en Cr(VI)-verbindings is van die oudste en bekendste reagense wat vir bensiliese oksidasie benut word. So word kaliumpermanganaat effektief aangewend vir die oksidatiewe klowing van sykettings van aromatiese sisteme om karboksielsure te lewer³³:



Verskeie variasies van Cr(VI), waaronder dichromaat³⁴, CrO₃ en ander word gereeld vir die sintese van aromatiese karboksielsure, ketone en aldehyede vanaf arielalkane gebruik.

Die gebruik van chromielchloried (CrO₂Cl₂), bekend as die *Etard-reaksie*³⁵, het tot verhoogde opbrengste gelei, wat toegeskryf word aan 'n onoplosbare kompleks van

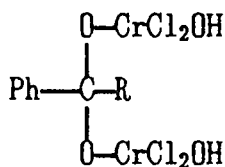
^{32†}Vir die reeks bekende flavan-3,4-diole sien Harborne J. B., *The Flavonoids, Advances in Research since 1980*, Chapman and Hall, NY, USA, 32, 1988.

³³Lee D. G., *The Oxidation of Organic Compounds by Permanganate Ion and Hexavalent Chromium*, Open Court Publishing Co., La Salle, Ill, 1980.

³⁴Friedman L., Fishel D. L., Shechter H., *J. Org. Chem.* 30, 1453, 1965.

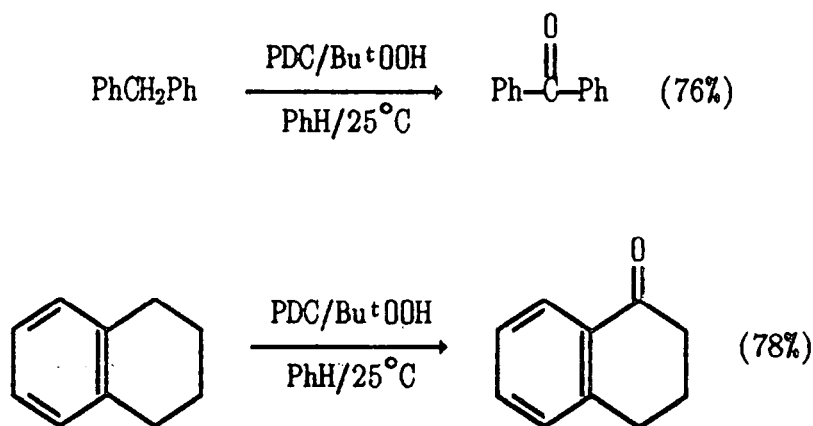
³⁵Hartford W. H., Darrin M., *Chem. Rev.* 58, 1-61, p25, 1958.

die tipe³⁶



wat verdere oksidasie beperk, sodat aldehyede en ketone as hoofprodukte gelewer word.

Die gebruik van organochroom-, veral piridinium-soute, het tot verdere verfyning en toepassing van die Cr(VI)-oksideermiddels gelei. Hieronder resorteer reagentiese soos piridiniumchlorochromaat (PCC)^{37,38}, dipiridien-Cr(VI)-oksied (*Collins se reagens*)³⁹, piridiniumdichromaat⁴⁰, 2,2'-bipiridiniumchlorochromaat⁴¹ en 4-dimietielaminopiridienchlorochromaat⁴². Die meerderheid van hierdie oksideermiddels vertoon egter ongewenste sekondêre reaksies, sodat die mate van selektiwiteit in 'n hoë mate deur die substraat bepaal word. Die reaksies waartydens relatief eenvoudige substrate betrek word, word deur hoë opbrengste en milde temperature gekenmerk, soos weerspieël deur die gebruik van 'n piridiniumdichromaat (PDC)/*t*-butielhidroperoksied kombinasie⁴³.



³⁶Wiberg K. B., Marshall B., Foster G., *Tetrahedron Lett.*, 345, 1962.

³⁷Corey E. J., Suggs J. W., *Tetrahedron Lett.*, 2647, 1975.

³⁸Cisneros A., Fernàndes S., Hernàndes J. E., *Synth. Comm.* 12, 833, 1982.

³⁹Collins J. C., Hess W. W., Frank F. J., *Tetrahedron Lett.*, 3363, 1968.

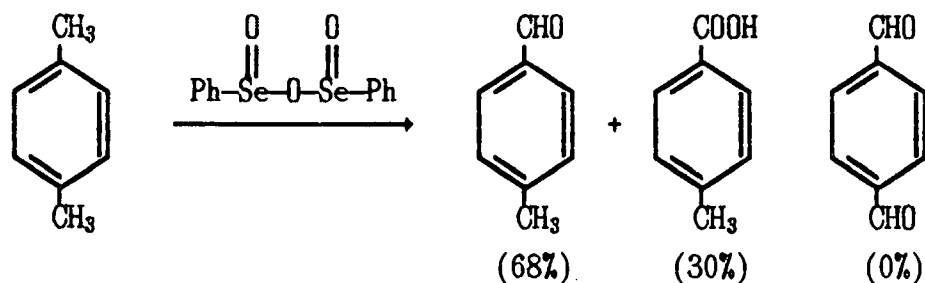
⁴⁰Corey E. J., Schmidt G., *Tetrahedron Lett.*, 399, 1979.

⁴¹Guziec F. S., Luzzio F. A., *Synthesis*, 691, 1980.

⁴²Guziec F. S., Luzzio F. A., *J. Org. Chem.* 47, 1787, 1982.

⁴³Chidambaram N., Chandrasekaran S., *J. Org. Chem.* 52(22), 5048, 1987.

Ander reagentiese beskikbaar vir die omskakeling van ariëlmethane na ariëlaldehyde sluit in ceriumammoniumnitraat⁴⁴, silwer(II)oksied⁴⁵, ceriumtrifluoroasetaat⁴⁶ en benseensele-niumanhydried⁴⁷. Laasgenoemde reaksie word gekenmerk deur die regioselektiewe funk-sionalisering van xileen:



Hierdie, asook ander sisteme insluitende 'n silwerioon-persulfaat koppel⁴⁸ en selenium-dioksied⁴⁹ is aangewend vir die oksidasie van monoariëlkane na ariëlketone. Die SeO₂ word soms katalities saam met *t*-butielhidroperoksied gebruik⁵⁰.

Die gebruik van 2,3-dichloro-5,6-disiano-1,4-bensokinon (DDQ)⁵¹ het ook wye aan-dag geniet ten spyte van vroeëre probleme met die verwydering daarvan uit die reak-siemengsel spruitende uit die organiese aard van die reagens. Skepping van bensiliese karbonielfunksionaliteite het, analoog aan die Cr(VI)-reagentiese, as hoofteema hier na vore getree en is gekenmerk deur hoë opbrengste en selektiwiteit^{52,53,54}. Hierdie eien-skappe van DDQ is, namate meganistiese besonderhede duideliker geword het, verder

⁴⁴Trahanovsky W. S., Young L. B., *J. Org. Chem.* 31, 2033, 1966.

⁴⁵Syber L., *Tetrahedron Lett.*, 4193, 1966.

⁴⁶Marocco M., Brilmyer G., *J. Org. Chem.* 48, 1487, 1983.

⁴⁷Barton D. H. R., Hui R. A. H. F., Ley S. V., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2179, 1982.

⁴⁸Bhatt M. V., Perumal P. T., *Tetrahedron Lett.* 22, 2605, 1981.

⁴⁹Umbreit M. A., Sharpless K. B., *J. Am. Chem. Soc.* 99, 5526, 1977.

⁵⁰Uemura S., Fukuzawa S., Toshimitsu A., Okano M., *Tetrahedron Lett.* 23, 87, 1982.

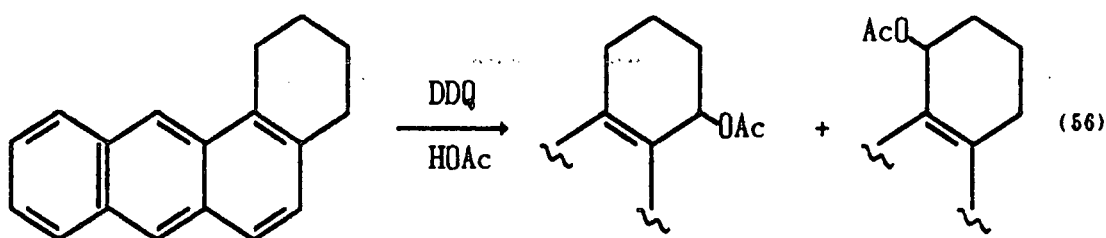
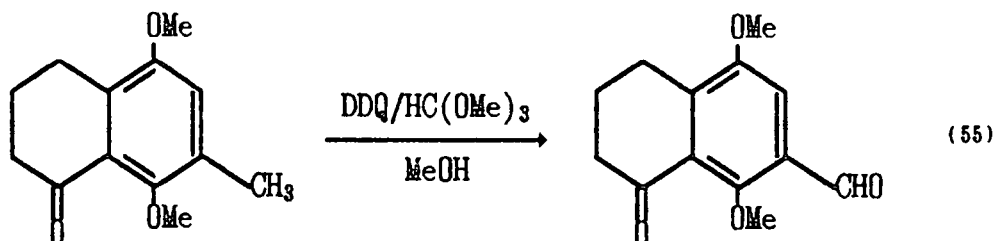
⁵¹Thiele J., Gunther F., *Ann.* 45, 349, 1906.

⁵²Becker H., *J. Org. Chem.* 30, 982, 1965.

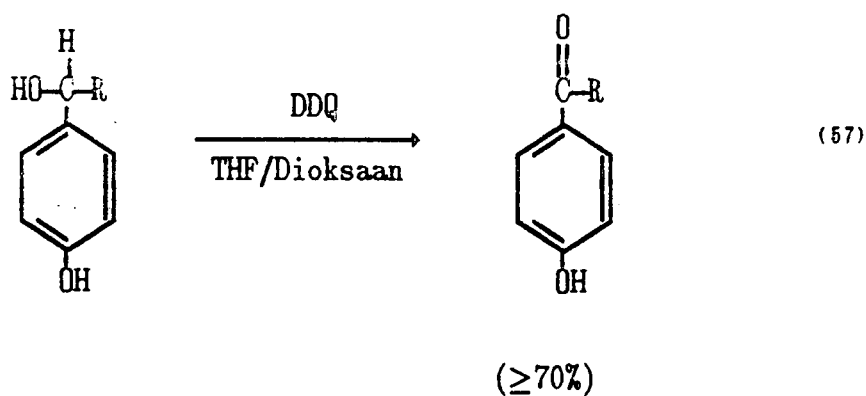
⁵³Yonemitsu O., Oikawa Y., *J. Org. Chem.*, 1213, 1977.

⁵⁴Lee H., Harvey R. G., *J. Org. Chem.* 48, 749, 1983.

gemanipuleer deur veral oplosmiddelkeuse wat 'n verdere verhoging in selektiwiteit en ook alternatiewe oksigenerings tot gevolg gehad het.



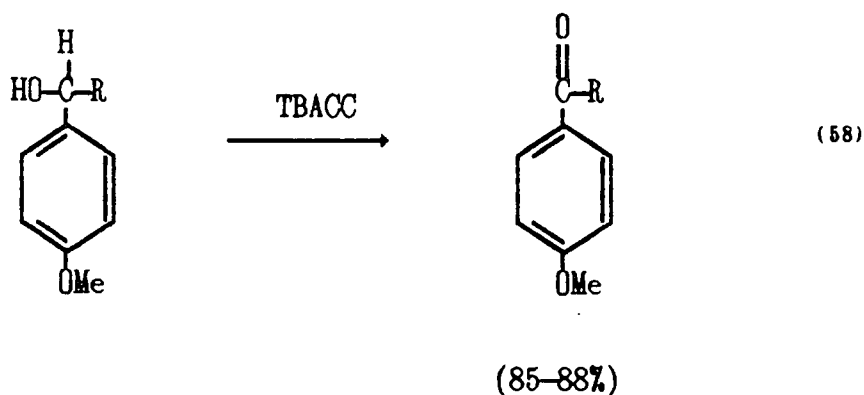
Geaktiveerde bensielalkohole is onder milde kondisies na die ooreenstemmende karbo- nielderivate omgeskakel in opbrengste wat goed vergelyk met die analoë reaksie van tetrabutielammoniumchlorochromaat (TBACC).



⁵⁵Kende A. S., Gesson J-P., Demuth T. P., *Tetrahedron Lett.* 22(18), 1667, 1981.

⁵⁶Lehr R. E., Kole P. L., Tschappat K. D., *Tetrahedron Lett.* 27(15), 1647, 1986.

⁵⁷Becker H-D., Björk A., Adler E., *J. Org. Chem.* 45, 1596, 1980.



'n Alternatiewe strategie behels aanvanklike halogenering (of ander makliker funksionalisering) van die bensiliese posisie gevolg deur hidrolise om die geoksigeneerde produk te lewer. Populêre funksionaliserings van dié aard behels radikaalhalogenering met N-bromosuksienimied (NBS)⁵⁹, bekend as *Wolf-Ziegler-brominering*, N-bromokaprolaktaam⁶⁰, N-chloro-N-sikloheksielbenseensulfoonamied⁶¹ en verskeie ander waar radikaalinisiëring gewoonlik deur 'n peroksied of UV-lig bewerkstellig word. Oksidasie van primêre en sekondêre haliede na die ooreenstemmende karbonielverbindings kan bewerkstellig word deur die gebruik van o.a. heksametieletilentetramien gevolg deur water (*Sommelet-reaksie*)⁶², wat 'n hoë mate van selektiwiteit vir bensielhaliede vertoon, 2-nitropropaan/NaOEt in etanol⁶³ en *p*-nitrosodimetielanilien/piridien in 'n proses genaamd die *Kröhnke-reaksie*⁶⁴.

1.3.3 C-4 Oksigenering van Flavan-3-ole

In 'n eerste poging tot C-4 oksigenering van flavan-3-ole slaag Betts *et al.*⁶⁵ daarin om tetra-O-metiel(-)-epikatesjien (32) na die 4β-hidroksi-derivaat (33) met lood-tetraasetaat om te skakel. Die teleurstellende opbrengs (33%) van die teikenproduk

⁵⁸Santaniello E., Milani F., Casati R., *Synthesis*, 749, 1983.

⁵⁹Tabushi I., Kitaguchi H., in Pizey, *Synthetic Reagents* 2, 1-63, 1974, Wiley, NY.

⁶⁰Taub B., Hino J. B., *J. Org. Chem.* 25, 263, 1960.

⁶¹Theilacker W., Wessel H., *Liebigs Ann. Chem.* 703, 34, 1967.

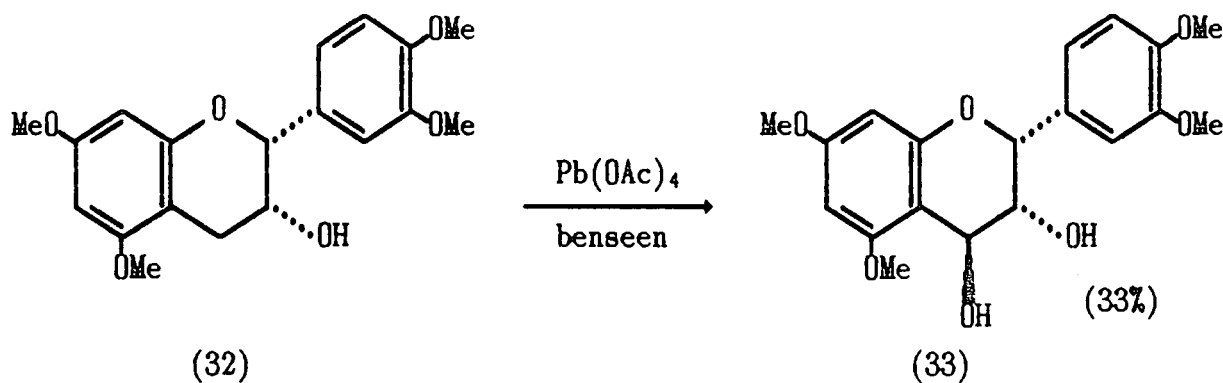
⁶²Albright J. D., *J. Org. Chem.* 39, 1977, 1974.

⁶³Hass H. B., Bender M. L., *J. Am. Chem. Soc.* 71, 1767, 1949.

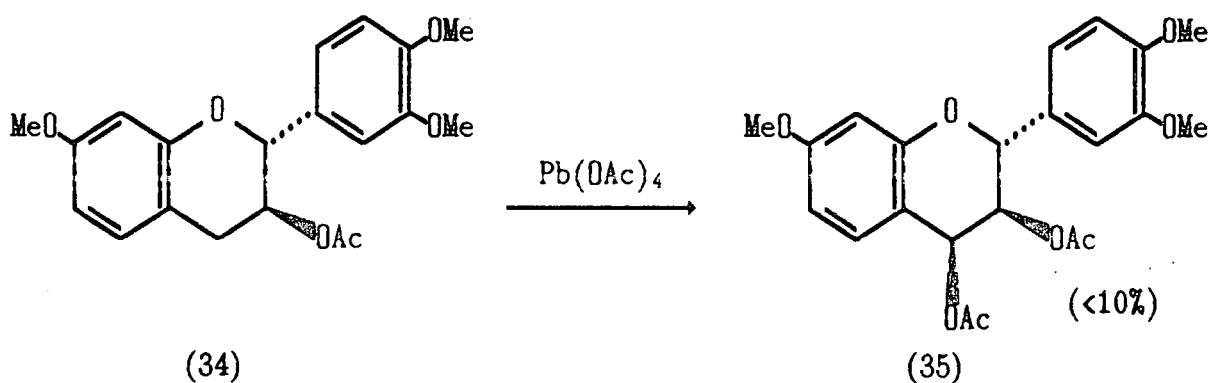
⁶⁴Kröhnke F., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2, 225-237, 1963.

⁶⁵Brown B. R., Betts M. J., Shaw M. R., *J. Chem. Soc. C*, 1178, 1969.

weerspieël 'n redelik algemene tendens in flavonoïed-chemie, nl. 'n verlaging in opbrengste met die nabootsing van gevestigde reaksiekondisies op die meer komplekse flavonoïedsubstrate.



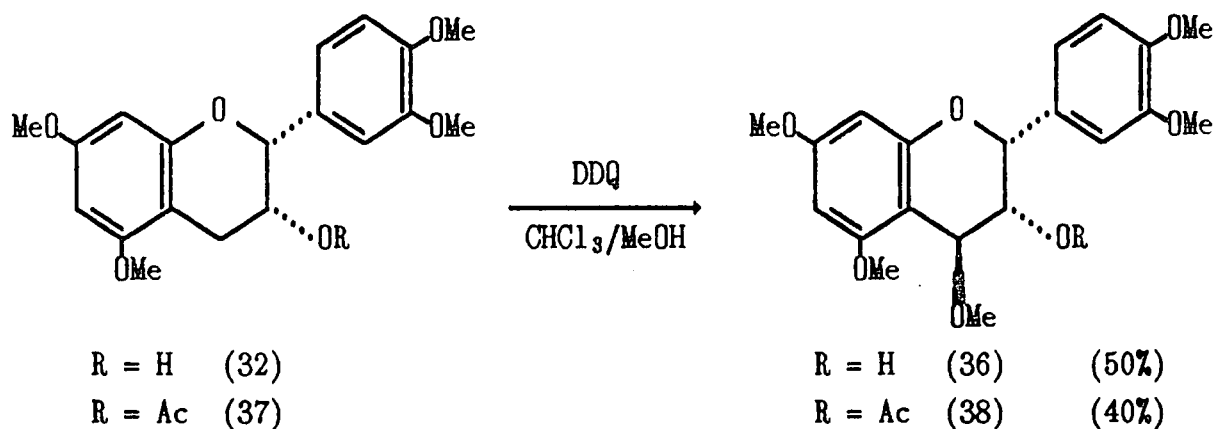
Toepassing van hierdie reaksiekondisies op tri-O-metiel-(−)-fisetinidol het, na verlengde reaksietyd (20 dae), slegs ongereageerde uitgangstof (≈55%) en 'n komplekse mengsel van produkte gelewer, waarvan slegs 3,4-dimetoksibensaldehyd geïdentifiseer kon word. Tri-O-metiel-3-O-asetiel-(−)-fisetinidol (34) het wél oksigenering na die (+)-gleditsien-derivaat (35) ondergaan, maar in lae (<10%) opbrengs.



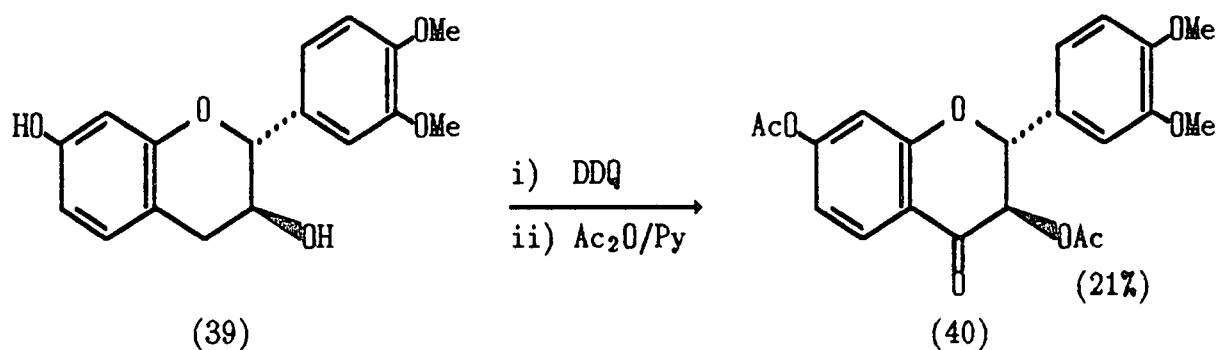
In die soeke na die daarstelling van 'n beter sintetiese roete na proantosianidene maak Steenkamp *et al.*⁶⁶ van 'n DDQ/CHCl₃/MeOH-sisteem gebruik, en verkry 'n daadwerklike opbrengsverbetering in vergelyking met die Pb(OAc)₄/benseen-sisteem.

Tetra-O-metiel-(−)-epikatesjien (32) lei tot 'n 50% opbrengs van die 4β-metoksiderivaat terwyl die analoë 3-O-asetielester (37) 40% van die diol lewer.

⁶⁶Steenkamp J. A., Ferreira D., Roux D. G., *Tetrahedron Lett.* 26(25), 3045, 1985.

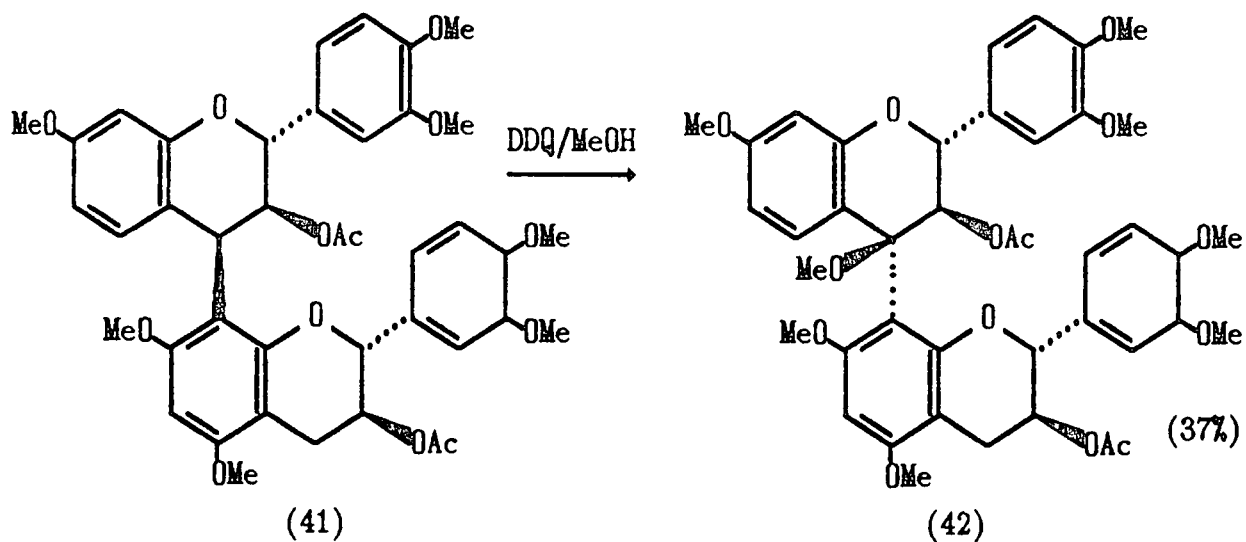


In teenstelling met die swak resultate verkry vanaf tri-O-metiel(-)-fisetinidol met $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, maak Steenkamp van die 3',4'-di-O-metiel-derivaat (39) gebruik, wat die ooreenstemmende dihidroflavonol, 3,7-di-O-asetiel-3',4'-di-O-metiel-(+)-fustien (40), in 21% opbrengs lewer⁶⁷.

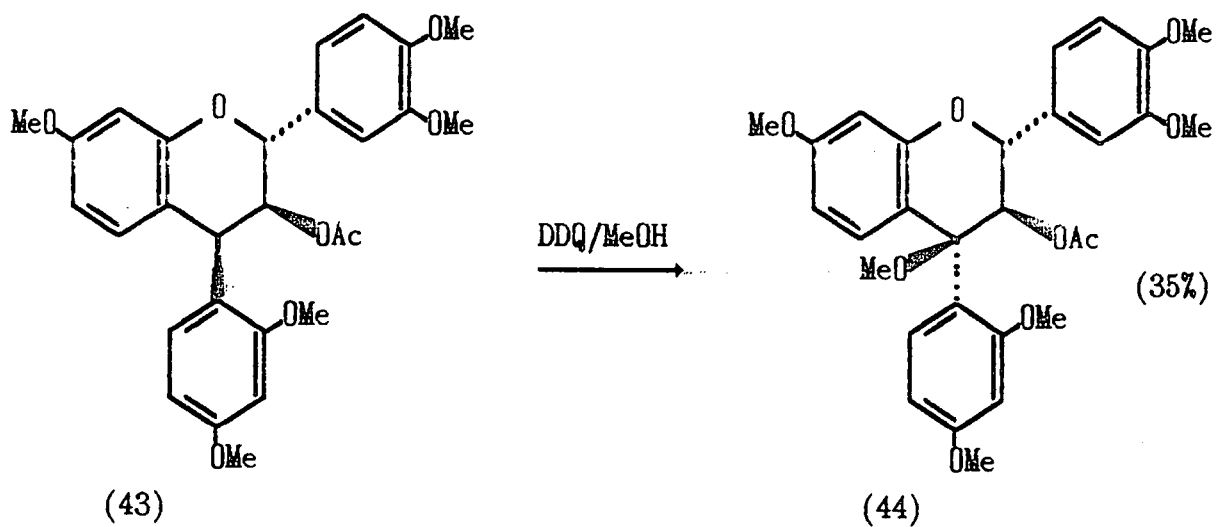


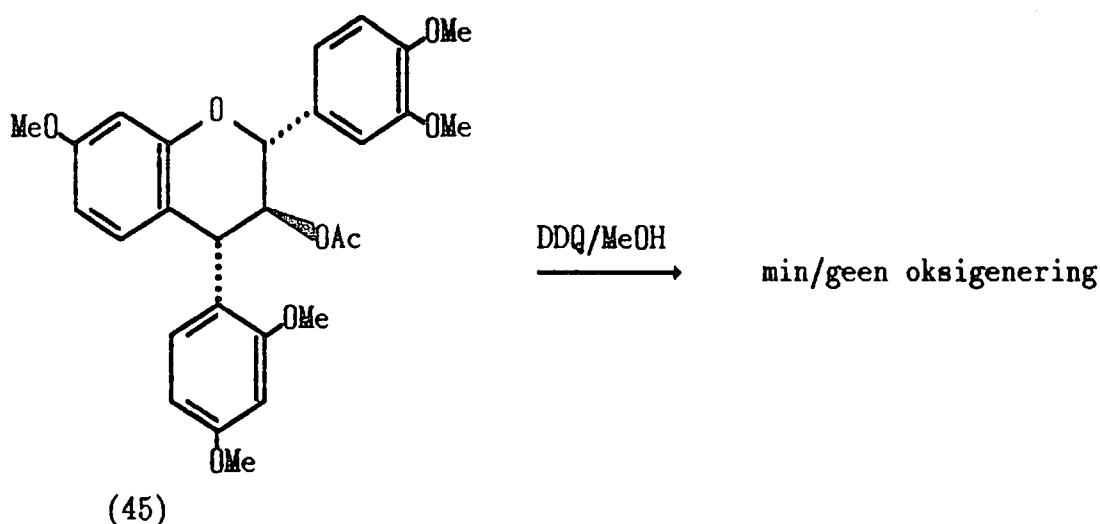
Aansluitend hierby is gepoog om die metileen van die 'onderste' eenheid van biflavanoïede (41) te funksionaliseer. In teenstelling met die verwagte roete, is die meer reaktiewe dubbele bensiliese C-4 posisie van die 'boonste' eenheid egter stereospesifiek en met inversie van die konfigurasie op C-4 gefunksionaliseer.

⁶⁷Steenkamp J. A., Ph.D.-Proefskrif, Departement Chemie, UOVS, 112, 1986.



'n Analoë strategie toegepas op die 4 α ,8-diastereomeer het tot weinig/geen funksionalisering gelei. Dit is in ooreenstemming met resultate verkry vir die analoë 4-ariëlderivate (43) en (45), waar die 3,4-*trans*-isomeer ook tot geen C-4 funksionalisering gelei het nie.





1.3.4 Persulfaatoksidasie as Alternatief tot C-4 Oksigenering

Metileenoksidasie gaan gepaard met substitusie van 'n elektropositiewe waterstof deur 'n elektronegatiwe suurstof. Die ongunstige energieprofiel vir sodanige proses spruiende uit die drasties verskillende elektroniese aard van die twee atome, kan enersyds oorbrug word deur 'n sterk dryfkrag vir so 'n reaksie te voorsien en andersyds deur stabiele intermediêre in die meganistiese verloop ten doel te stel.

In die lig van bogenoemde argumente gaan oksidasie-reaksies gewoonlik gepaard met redelik drastiese prosesse, wat kan lei tot ongevraagde sekondêre reaksies.

Sykettingoksidasie van vryfenoliese substrate word bemoelik deur die relatiewe gemak van ringoksidasie deur 'n proses van outo-oksidasie^{68†}. Dit word toegeskryf aan die maklike waterstofradikaal verlies vanaf 'n fenoliese hidroksi- of aminogroep, wat getipeer word deur hoë deuteriumeffekte in die orde van 10-15 vir verskeie substrate⁶⁹. Die vatbaarheid van vryfenole vir radikaaloksidasie word beklemtoon deur die oksidasie van monofenoliese substrate deur *Fremy se sout*⁷⁰ $[(KSO_3)_2N-O\cdot]$, 'n stabiele vryradikaal.

Hidroksilering van C-4 van flavan-3-ole skep 'n addisionele probleem aangesien die gevormde glikolmoëteit vatbaar is vir oksidatiewe splyting onder milde kondisies deur

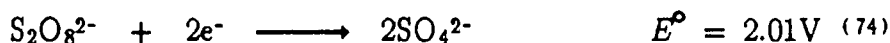
^{68†}Hierdie proses word met sukses deur die rubber- en petrobedrywe aangewend, waar fenole as anti-oksideermiddels tot die materiale toegevoeg word.

⁶⁹Ingold K. U., *Essays in Free-Radical Chemistry*, Chem. Soc. Special Publ. no. 24, 285, 1970.

⁷⁰Zimmer H., Lankin D. C., Horgan S. W., *Chem. Rev.* 71, 229-246, 1971.

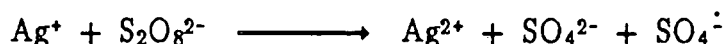
verskeie oksideermiddels bv. Co(III)- en Tl(III)-soute⁷¹, loodtetraaetaat⁷², en per-
joodsuur,⁷³ wat die keuse van 'n geskikte oksideermiddel beperk.

Die hoë reduksiepotensiaal



van die bivalente persulfaatanioon is al sedert die vroegste tye deur chemici aange-
wend vir die oksidasie van metaalione en komplekse maar die eerste reaksies van die
aard is, sover bekend, eers in 1960 deur Ball *et al.*⁷⁵ op organiese substrate toegepas.
Alhoewel die meganistiese verloop van die reaksies nie opgeklaar kon word nie, het
waarnemings op radikaalvorming gedui^{76,77,78}.

Die aanwending van persulfaat (of peroksodisulfaat) as ko-oksidermiddel het ook die
aandag van verskeie navorsers geniet^{79,80,81}, waaruit kontroversie rakende die rol van
die onderskeie oksideermiddels, veral tydens die gebruik van silwer- en kopersoute,
voortgespruit het:



Aanvanklik is aanvaar dat die persulfaat slegs die oksiderende spesie [Ag(II)] regene-
reer. Uit latere ondersoeke het dit geblyk dat die sulfaat radikaal-anioon moontlik die
oksidermiddel is, en dat die metaal 'n rol analoog aan dié van yster in *Fenton se*

⁷¹De Vries G., Schors A., *Tetrahedron Lett.*, 5689, 1968.

⁷²Criegee R., Kraft L., Rank B., *Liebigs Ann. Chem.* 507, 159, 1933.

⁷³Buist G. J., Bunton C. A., Miles J. H., *J. Chem. Soc.*, 743, 1959.

⁷⁴Skoog D. A., West D. M., *Fundamentals of Analytical Chemistry*, Fourth Edition,
Saunders College Publishing, NY, USA, 830, 1982.

⁷⁵Ball D. L., Crutchfield M. M., Edwards J. O., *J. Org. Chem.* 25, 1599, 1960.

⁷⁶Subbaraman L. R., Santappa M., *Z. Phys. Chem.* 48, 163, 1966.

⁷⁷McIsaac J. E., Edwards J. O., *J. Org. Chem.* 34, 2565, 1969.

⁷⁸Norman R. O. C., Storey P. M., *J. Chem Soc B*, 1099, 1970.

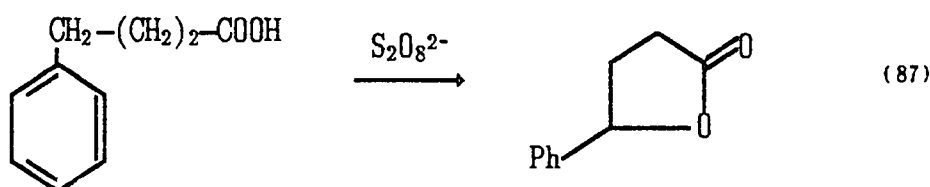
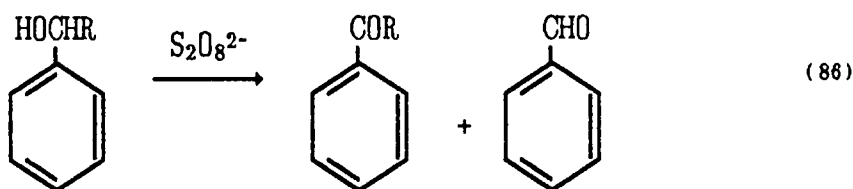
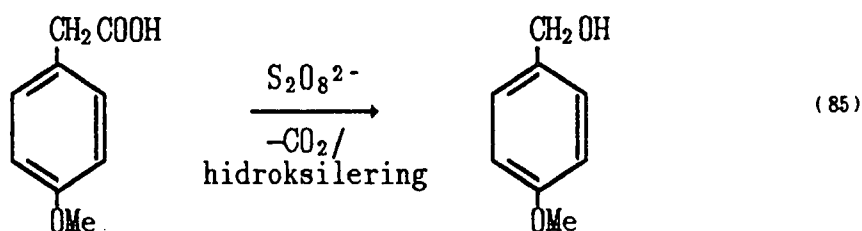
⁷⁹Wallig C., Camaioni D. M., *J. Am. Chem. Soc.* 97, 1603, 1975.

⁸⁰Nyberg K., Wistrand L-G., *J. Org. Chem.* 43, 2613, 1978.

⁸¹Bhatt M. V., Perumal P. T., *Tetrahedron Lett.* 22, 2605, 1981.

reagens^{82†} vertolk, óf dat beide die spesies aan sekere stappe van die oksidasieproses deelneem. Uitsluitel hieromtrent is steeds nie verkry nie, maar die bestaan van die sulfaat radikaal-anioon ($\text{SO}_4^{\cdot-}$) as primêre termiese afbraakproduk vanaf $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ is deur verskeie navorsers bevestig^{83,84}.

Funksionaliserings wat reeds met sukses uitgevoer is sluit die volgende in:



^{82†}Fenton se reagens behels die generasie van hidroksielradikale m.b.v. Fe(II) vanaf waterstofperoksied: $\text{Fe(II)} + \text{HO-OH} \longrightarrow \text{Fe(III)} + \text{HO}\cdot + \text{HO}^\ominus$.

⁸³Bida G., Curci R., Edwards J. O., *Int. J. Chem. Kinet.* 5, 859, 1973.

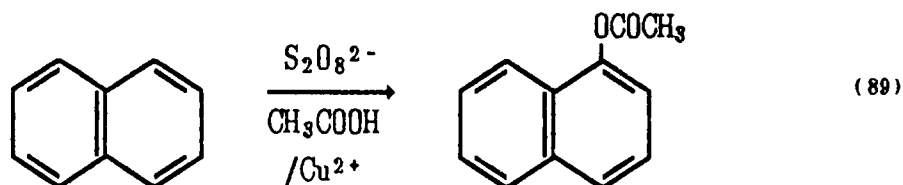
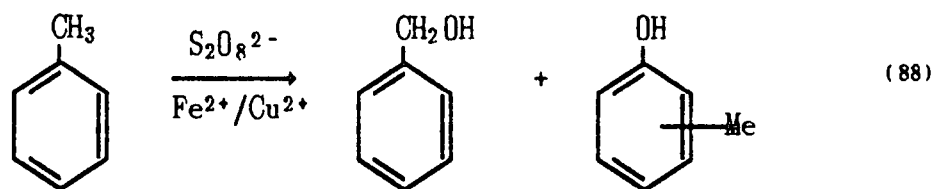
⁸⁴Snook M. E., Hamilton G. A., *J. Am. Chem. Soc.* 96, 860, 1974.

⁸⁵Norman R. O. C., Storey P. M., *J. Chem Soc B*, 1099, 1970.

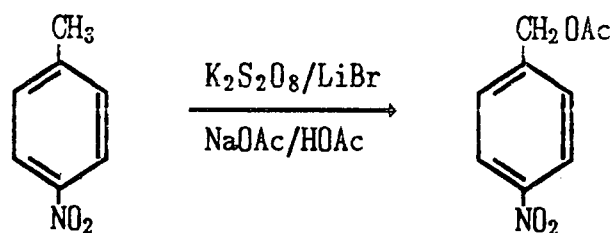
⁸⁶Snook M. E., Hamilton G. A., *J. Am. Chem. Soc.* 96, 860, 1974.

⁸⁷Clerici A., Minisci F., Porta O., *Tetrahedron Lett.* 48, 4183, 1974.

Aromatiese hidroksilering is ook waargeneem:



Verskeie meganismes, waaronder prosesse insluitende vryradikaalvorming, karbokationvorming en enkelelektronoordrag is gepostuleer, maar definitiewe uitsluitel rakende die meganistiese verloop van persulfaatoksidasies is steeds hangende. Eksperimentele waarnemings het egter op 'n duidelike voorkeur vir elektronryk substrate gedui wat tot die ondersoek van alternatiewe metodes vir die oksidasie van elektronarm substrate gelei het^{90,91}. Hierdie ondersoeke lei tot funksionalisering van selfs nitrotoluene *via* 'n broomradikaal gekataliseerde persulfaatoksidasie⁹².



Alhoewel dit onwaarskynlik is dat die persulfaatanioon tot stereoselektiewe induksie kan lei, is die moontlike stereochemiese implikasies deur Shimamoto⁹ uitgelig tydens

⁸⁸Wallig C., Camaioni D. M., *J. Am. Chem. Soc.* 97, 1603, 1975.

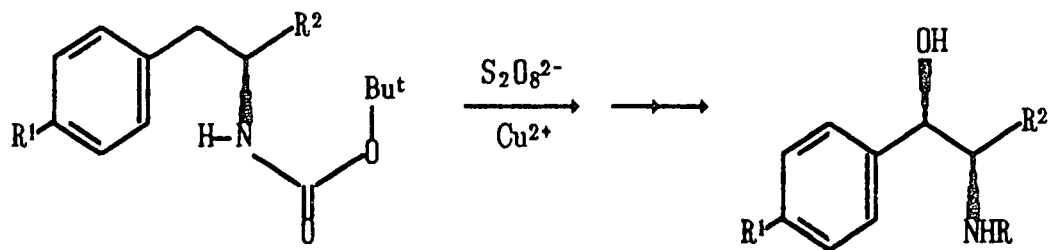
⁸⁹Giordano C., Belli A., *J. Org. Chem.* 44, 2314, 1979.

⁹⁰Heiba E. I., Dessau R. M., Koehl W. J. jr., *J. Am. Chem. Soc.* 91, 6830, 1969.

⁹¹Nikishen G. I., Troyanski E. I., Lazareva M. I., *Tetrahedron* 41, 4279, 1985.

⁹²Cittero A., Santi R., Pagani A., *J. Org. Chem.* 52, 4925, 1987.

ondersoeke na die daarstelling van 'n alternatiewe sintetiese roete na β -hidroksitiro-siene⁹³.



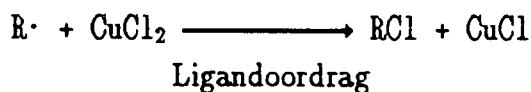
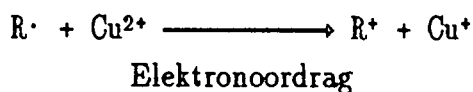
1.3.5 Radikaaloksidasie

Radikaaloksidasie word gekarakteriseer deur die vorming van radikaalintermediêre tydens die oksidasieproses. Die benutting van oorgangsmetaalione en ander hulpmid-dels as katalisatore en ko-katalisatore noodsaak die omskrywing van tersaaklike be-grippe.

Die elektronoordrag kan enersyds gepaard gaan met die oordrag van 'n ligand in welke geval die proses as binnesferies getipeer word. Hierteenoor word direkte elek-tronoordrag in die afwesigheid van 'n ligandoordrag as 'n buitessferiese proses beskryf.



Analoog hieraan kan die oksidasie van organiese radikaalspesies op tweërlei wyse gerasionaliseer word:



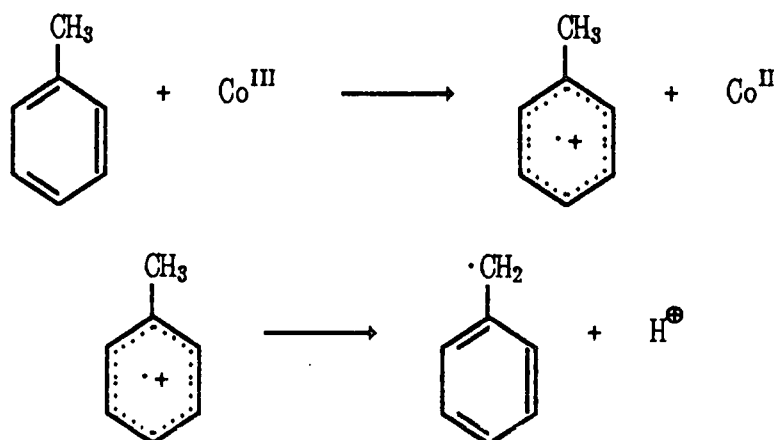
⁹³Shimamoto K., Ohfune Y., *Tetrahedron Lett.* 29(40), 5177, 1988.

1.3.5.1 Oksidasie van Organiese Substrate na Radikale

i) Buitesferiese of Direkte Elektronoordrag Oksidasie

Uit 'n kinetiese oogpunt beskou, impliseer hierdie tipe reaksie 'n vinniger elektronoordrag in vergelyking met die tempo van ligandoordrag. Hierdie voorwaarde word bevredig as die ligande aan die metaalioon moeilik verplaas word relatief tot die reduksie van die metaalioon.

Sodanige tipe reaksie word duidelik geïllustreer deur die oksidasie van toluen deur Co(III) - of Mn(III) -asetaat⁹⁴, waar die stabiliteit van die Co(III) - en Mn(III) -verbindinge hoofsaaklik van die donorvermoë van die ligande afhang. Dit is onwaarskynlik dat 'n koolwaterstof (soos toluen) die asetate sal verplaas. Oksidasie moet dus *via* 'n buitesferiese meganisme verloop om die toluen radikaal-kation te lewer wat na protonverlies die bensiliese radikaal gee:



ii) Binnesferiese of Gebonde Elektron Oordrag Oksidasie.

Binnesferiese oksidasies word gekenmerk deur elektronoordrag in 'n kompleks wat vorm *via* die interaksie van die substraat en die oksideermiddel. Hierdie tipe meganisme word eerder deur kinetiese studies ondersteun as om afleidings te baseer op produksamestelling.

'n Voorbeeld van so 'n tipe reaksie is die oksidasie van pinakol deur Mn(III) -pirofosfaat⁹⁵, waar die tempo van oksidasie weerspieël word deur 'n kinetiese uitdrukking

⁹⁴Heiba E. I., Dessau R. M., Koehl W. J., *J. Am. Chem. Soc.* 91, 138 en 6830, 1969.

⁹⁵Drummond A. Y., Waters W. A., *J. Chem. Soc.*, 3119, 1953.

wat kompleksvorming tussen mangaan en pinakol impliseer:

$$\frac{-d[\text{Mn}^{\text{III}}]}{dt} = \frac{K[\text{Mn}^{\text{III}}][\text{pinakol}]}{[\text{pinakol}] + [\text{pirofosfaat}]}$$

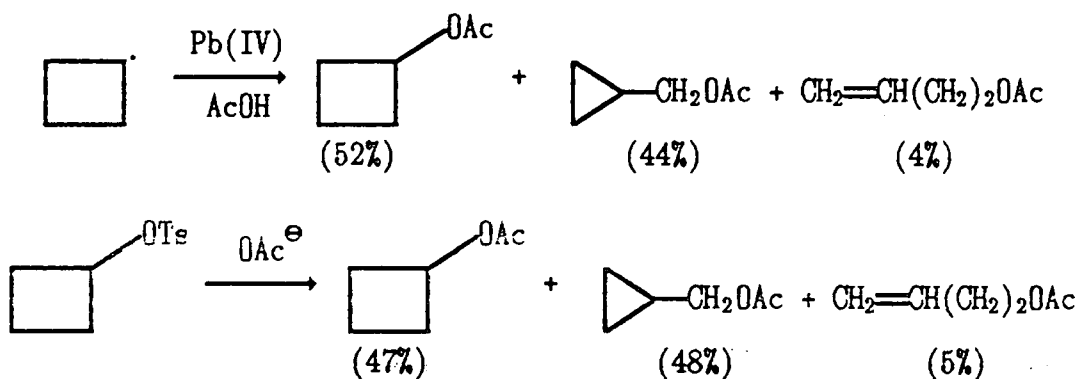
Hierdie kompleks verval na die uitgangstowwe of elektronoordrag vind plaas om die produkte te lewer.

1.3.5.2 Oksidasie van Radikale

i) Elektronoordrag

Hierdie proses behels die oksidasie van 'n radikaal na 'n karbokatioon wat dan reaksie ondergaan sodat produksamestelling as aanduiding van die aard van die intermedieë kan dien.

Die oksidasie van siklobutielradikale met Pb(IV) lewer dieselfde mengsel van asetate as wat verkry word tydens solvolise van die karbokatioon^{96,97}.



Die gemak van oksidasie van 'n radikaal na 'n karbokatioon is afhanklik van die oksidasiepotensiale van beide die oksideermiddel en die radikaal. Stabilisasie van die vormende positiewe lading speel 'n prominente rol sodat *p*-metoksibensielradikale meer gereedelik geoksideer word deur Pb(IV) as bensielradikale⁹⁸.

In ooreenstemming met die hoër oksidasiepotensiaal van Fe(III) word $\cdot\text{CMe}_2\text{OH}$ meer

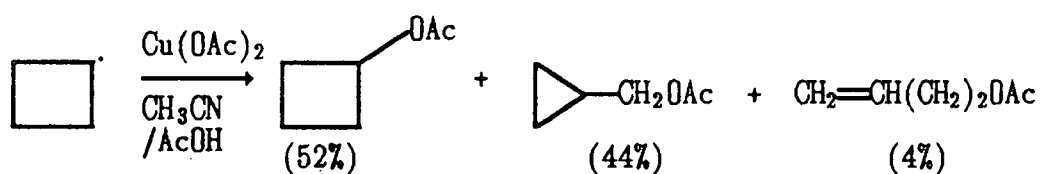
⁹⁶Kochi J. K., Bacha J. D., *J. Org. Chem.* 33, 2746, 1968.

⁹⁷Kochi J. K., Mains H. E., *J. Org. Chem.* 30, 1862, 1965.

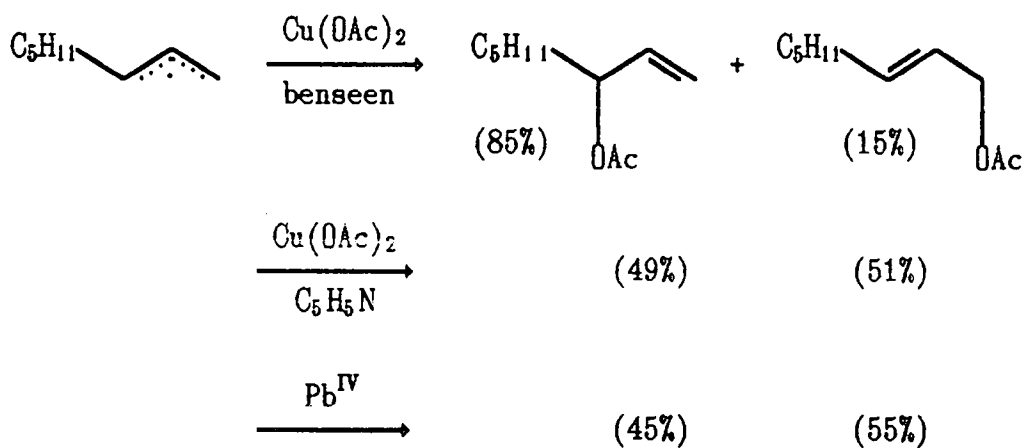
⁹⁸Bacha J. D., Kochi J. K., *J. Org. Chem.* 33, 83, 1968.

effektief met Fe(III) as met Ti(IV) geoksideer.

Teen die verwagting, is Cu(II) egter 'n meer effektiewe oksideermiddel as Co(III) of Pb(IV). Die karbokatioonroete tydens die oksidasie van radikale met Cu(II) tree ook meer op die voorgrond as die oksidasies uitgevoer word in oplosmiddels soos asetonitriël of piridien wat met die koper kan komplekseer. Dit word toegeskryf aan 'n verhoogde oksidasiepotensiaal van Cu(II) a.g.v. die verhoogde stabiliteit van die vormende Cu(I)-kompleks, sodat oksidasie van siklobutilradikale in die teenwoordigheid van asetonitriël tipiese karbokatioon-produkte lewer⁹⁹.



Soortgelyk lewer oksidasie van oktenielradikale met Cu(II)asetaat in die teenwoordigheid van piridien dieselfde mengsel van asetate as dié verkry met Pb(IV), maar anders as dié verkry met Cu(II)asetaat in benseen:

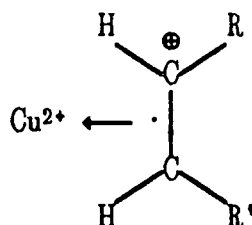


Direkte bewyse vir koper-alkiel intermediêre is verkry m.b.v. e.s.r.-spektra van 2-butilradikale, berei deur die reaksie van 2-butiellithium met Cu(II)-soute¹⁰⁰. Die radikale hierdeur verkry is nie alleen baie meer stabiel as gewone 2-butilradikale nie maar die hiperfyn splitsing word in so 'n mate gewysig dat dit voorkom asof die

⁹⁹Kochi J. K., Bemis A., *J. Am. Chem. Soc.* 90, 4038, 1968.

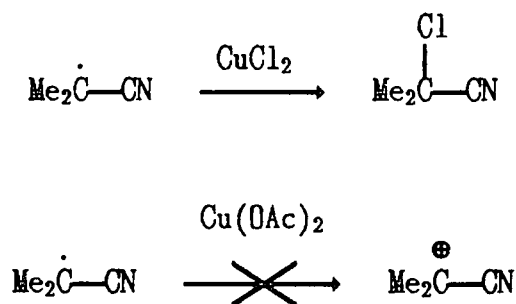
¹⁰⁰Bartelink H. J. M., Ostendorf H. K., Roest B. C., Schepers H. A. J., *Chem. Comm.*, 878, 1971.

ongepaarde elektron in die π -orbitaal gelykop met twee ekwivalente protone gekoppel is. Hierdie waarnemings het daartoe gelei dat die volgende struktuur vir die gekomplekseerde radikaal voorgestel is:



ii) Ligandoordrag

Hierdie tipe oksidasie behels die direkte oordrag van groepe vanaf die metaalsout na die radikaal wat, in teenstelling met die voorafgaande elektronoordrag, nie sensitief vir elektroniese effekte in die radikaal is nie^{101,102}. Hierbenewens word oksidasies met gepaardgaande ligandoordrag ook gekenmerk deur die gemak waarmee sodanige reaksies verloop indien die radikaalsentrum begrens word deur elektrontrekkende substituentte, wat dui op 'n oorgangstoestand waarin min ladingsontwikkeling plaasvind¹⁰³:



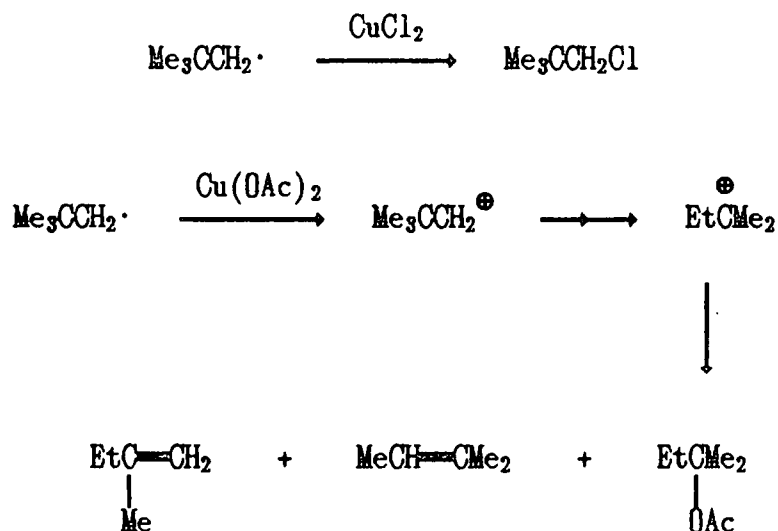
Die afleiding rakende die aard van die oorgangstoestand word sterk ondersteun deur die waargenome afwesigheid van herrangskikking tydens die oksidasie van neopentiel radikale in die teenwoordigheid van CuCl_2 -katalise, terwyl dieselfde substraat met

¹⁰¹Jenkins C. L., Kochi J. K., *J. Org. Chem.* 36, 3095 en 3103, 1971.

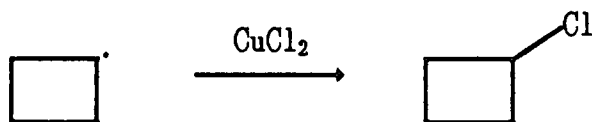
¹⁰²Kochi J. K., Davis D. D., *J. Am. Chem. Soc.* 86, 5264, 1964.

¹⁰³Kochi J. K., Mog D., *J. Am. Chem. Soc.* 87, 522, 1965.

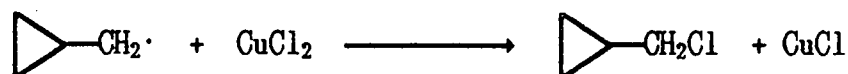
$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ as katalisator wél herrangskikkings lewer¹⁰⁴.



Soortgelyk vind daar by siklobutilradikale geen herrangskikking plaas nie.



Die tempo van ligandoordrag oksidasies nader die diffusie limiet soos blyk uit die vermoë van CuCl_2 om die siklopropielmetiel-radikaal te "trap" voor fragmentasie.



¹⁰⁴Kochi J. K., *J. Org. Chem.* 30, 3265, 1965.

HOOFSUK 2

BESPREKING

2.1 INLEIDING

Ten spyte van omvattende aanwending van C-4 geoksigeneerde flavanoïede, bv. flavan-3,4-diole en flavan-4-ole, as elektrofiele substrate in die sintese van gekondenseerde tanniene en C-4 ariel- of arieloksiglavane, het oksigenering van die prochirale C-4 bensiliese metileengroep van flavan-3-ole min aandag geniet^{105,106}.

Die potente stabilisering wat 'n bensiliese radikaal/karbokatioon vanaf die A-ring in flavan-3-ole kan ondervind, het die fokus op oksideermiddels van hierdie tipe laat val. Die vatbaarheid vir oksidasie van die fenoliese hidroksimoiëteite in die gekose substrate, het effektiewe beskerming van sodanige funksionaliteite genoodsaak. Die stabiliteit en gunstige elektrondonerende eienskappe van die metoksigroep, het metilering die beskermingsmetode van keuse gemaak.

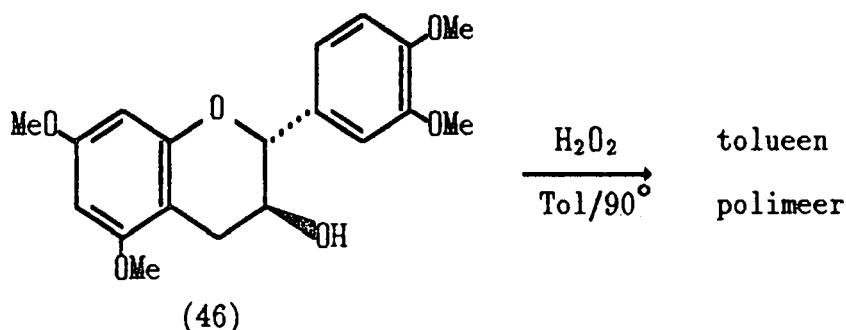
Tydens hierdie ondersoek is aanvanklik gepoog om met reagense anders as die persulfaatsisteem bensiliese oksigenering te bewerkstellig. Die resultate van hierdie onsuksessvolle pogings word kortliks in die volgende paragraaf aangestip.

¹⁰⁵Brown B. R., Betts M. J., Shaw M. R., *J. Chem. Soc. C*, 1178, 1969.

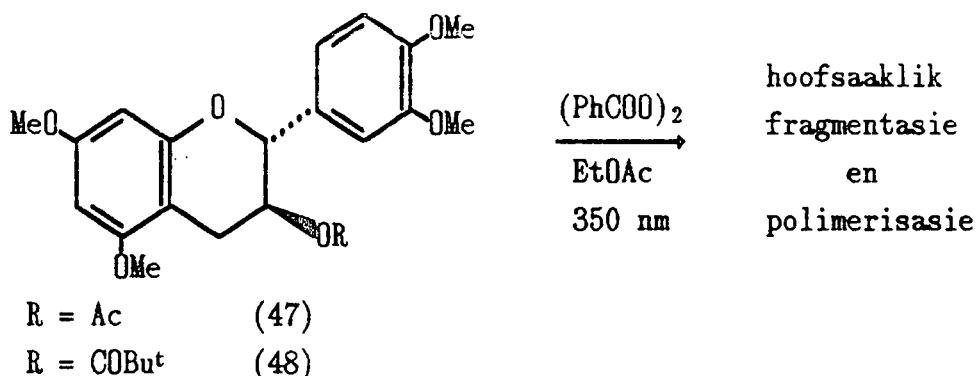
¹⁰⁶Steenkamp J. A., Ferreira D., Roux D. G., *Tetrahedron Lett.* 26(25), 3045, 1985.

2.2 GEPOOGDE C-4 OKSIGENERING

Pogings om C-4 hidroksilering van tetra-O-metiel-(+)-katesjien (46) m.b.v. waterstofperoksied te bewerkstellig, het na verlengde reaksietyd (120 uur) slegs polimerisasie van die oplosmiddel tot gevolg gehad. Hierdie resultaat is waarskynlik te wyte aan die groot reaksieoppervlakte van die toluen relatief tot die substraat in die bifase-sisteem (tolueen/water).

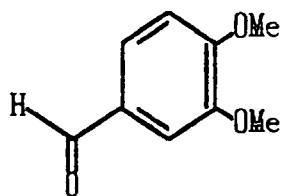


In teenstelling hiermee het pogings tot termiese C-4 bensoïelering m.b.v. dibensoïelperoksied van die analoë metieleter asetaat (47) totale fragmentasie van die verbinding tot gevolg gehad. Herhaling van die eksperiment onder fotolise was eweneens onsuksesvol, selfs na verkorting van die reaksietyd. Analoë resultate is vir die ooreenstemmende pivaloëlester (48) verkry.



Substansiële hoeveelhede 3,4-dimetoksibensaldehyd (49), 'n bekende afbraakproduk

vanaf die B-ring in flavanoïede^{107,108,109} is tydens bogaande reaksies geïsoleer.



(49)

Die gebruik van radikaalinisiërders, bv. Cu(I), Cu(II) en Fe(II), en sensitiseerders kon moontlik 'n gunstige invloed uitgeoefen het, maar a.g.v. die lae opbrengste en hoë mate van fragmentasie, is bogenoemde strategieë nie opgevolg nie.

¹⁰⁷Brown B. R., Betts M. J., Shaw M. R., *J. Chem. Soc. C*, 1178, 1969.

¹⁰⁸Van der Westhuizen J. H., Ph.D.-Proefskrif, Departement Chemie, UOVS, 1979.

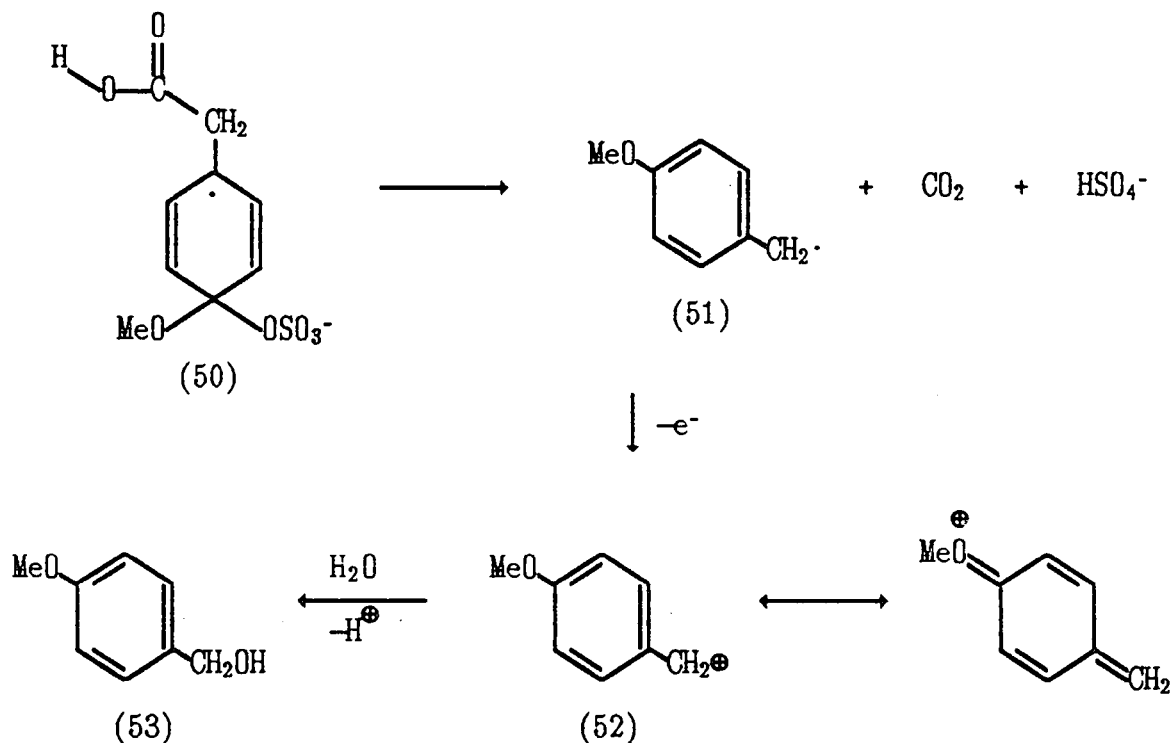
¹⁰⁹Steenkamp J. A., Ph.D.-Proefskrif, Departement Chemie, UOVS, 1986.

2.3 PERSULFAAT OKSIGENERING VAN FLAVAN-3-OLE en ANALOË 4-ARIELFLAVAN-3-OLE

2.3.1 Inleiding

Meganistiese besonderhede rakende persulfaat-geïnisieërde oksidasies is steeds in 'n waas van teenstrydige afleidings gehul. In hoofsaak is daar twee reaksieweë wat as rasionaal aangebied word (Skema 8 en 9).

Eerstens word vir die oksidasie van *p*-metoksifenielasynsuur 'n intermediêr (50) betrek wat spruit uit addisie van die sulfaat radikaal-anioon aan die ring. Dekarboksilering lei tot die bensiliese radikaal (51) wat oksidatief na die bensiliese karbokation (52) omgeskakel word en *via* solvolise die bensielalcohol (53) lewer (Skema 8)¹¹⁰.



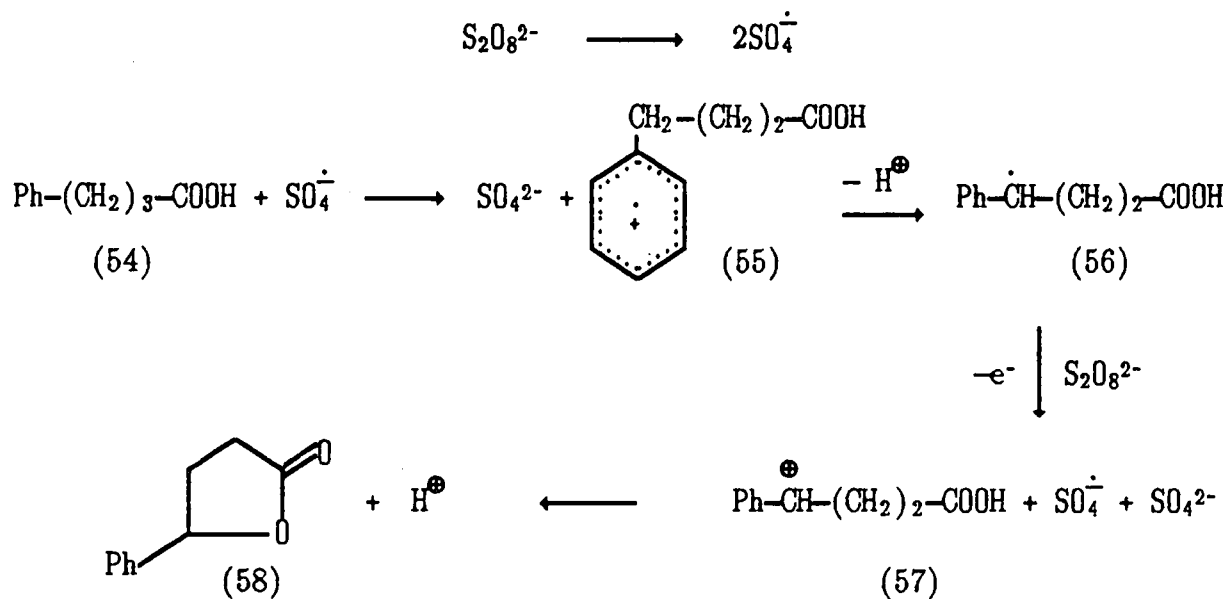
Skema 8

Hierdie roete word ondersteun deur die verhoogde vorming van bibensiel relatief tot hidroksilering tydens ondersoek van die analoë reaksie met fenielasynsuur. Sodanige resultaat is in ooreenstemming met die verhoogde oksidasiepotensiaal van die bensiel-

¹¹⁰Norman R. O. C., Storey P. M., *J. Chem Soc B*, 1099, 1970.

radikaal teenoor dié van die *p*-metoksibensielradikaal sodat elektronoordrag minder gereidelik in die tweede oksidasiestap plaasvind.

Alternatiewelik stel Clerici *et al.*¹¹¹ die vorming van 'n intermediêre arenium radikaal-kation (55) as 'n eerste oksidasiestap voor en word die laktonisering van γ -fenielbutanoësuur (54) as volg gerasionaliseer (Skema 9):



Skema 9

Die moontlike vorming van die intermediêr (56) deur waterstofabstraksie vanaf die suurmoïeteit is onwaarskynlik vanweë die hoë tempo van dekarboksilering wat alifatiese karboksiesure vertoon. Alternatiewelik word die arenium radikaal-kation (55) as die aanvanklike intermediêre spesie gepostuleer. Onder kondisies van oksidatiewe dekarboksilering word bensaldehyd as hoofproduk gevorm wat ter ondersteuning van die voorgestelde reaksieskema dien.

Opmerklik is dat beide voorstelle 'n uiteindelijke nukleofiele aanval op 'n karbokationiese spesie insluit, 'n verloop gereidelik visualiseerbaar i.t.v. die elektronryk flavanoïedsstrate. Persulfaat-geïnisieërde skepping van 'n C-4 radikaal/karbokation intermediêr sou, in teenwoordigheid van water, die bensiliese alkohol lewer wat moontlik verdere oksidasie na die ooreenstemmende keto-derivaat kan ondergaan. Die

¹¹¹Clerici A., Minisci F., Porta O., *Tetrahedron Lett.* 48, 4183, 1974.

dihydroflavonole so verkry, sou egter deur reduksie omgeskakel kon word na die ooreenstemmende flavan-3,4-diole¹¹².

Die relatief goeie resultate wat deur Shimamoto en Ohfune¹¹³ met 'n homogene water/asetonitriël mengsel in die teenwoordigheid van kopersulfaat verkry is (rol van die kopersulfaat onduidelik), het tot keuse van hierdie kondisies gelei. Die hoë mate van stereoselektiwiteit wat deur hierdie navorsers met die opties aktiewe tirosienderivate verkry is, het die moontlikheid van chirale induksie tydens funksionalisering van die opties rein flavan-3-ole gesuggereer.

2.3.2 Tetra-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-katesjien (47), tetra-O-metiel-3-O-pivaloël-(+)-katesjien (48) en tetra-O-metiel-(+)-katesjien (46)

Reaksie van tetra-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-katesjien (47) met twee mol-ekwivalent kaliumpersulfaat en 0.2 mol-ekwivalent kopersulfaat in *aq.* asetonitriël onder stikstof, het tetra-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-katesjien-4 β -ol, geïsoleer as die 4 β -asetoksiderivaat (59), in 46% opbrengs gelever. Dit verteenwoordig 'n aansienlike verbetering op die 36% vir die analoë DDQ-reaksie¹¹⁴. Relatiewe stereochemie is afgelei vanaf ¹H KMR koppelingskonstantes ($J_{2,3} = 11.0$, $J_{3,4} = 3.9$ Hz). Aangesien die uitgangstof opties rein is en die stereochemiese integriteit op C-2 en -3 intakt gelaat is, volg die absolute stereochemie aldus as 4*S*. Bevestiging hiervoor is gevind *via* SD-analise van die analoë produk (61) verkry deur funksionalisering van die metieleter (46). Onder soortgelyke reaksiekondisies is tetra-O-metiel-3-O-pivaloël-(+)-katesjien (48) na die diol (60) ($J_{2,3} = 11.0$, $J_{3,4} = 3.9$ Hz)^{115†} in 48% opbrengs omgekakel. Die vergelykbare opbrengs in laasgenoemde substraat suggereer 'n geringe invloed deur die steries

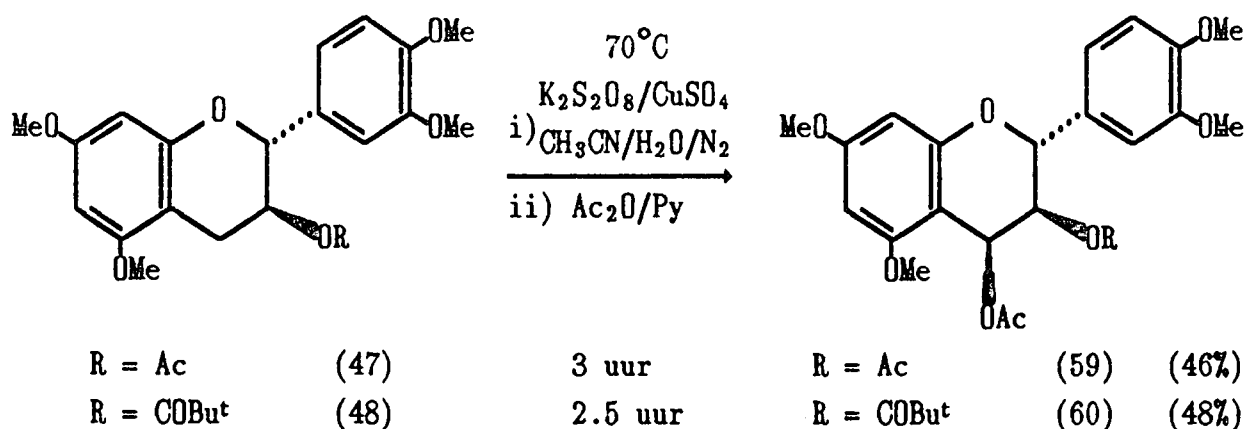
¹¹²Kristiansen K. N., *Carlsberg Res. Commun.* 51, 51, 1986.

¹¹³Shimamoto K., Ohfune Y., *Tetrahedron Lett.* 29(40), 5177, 1988.

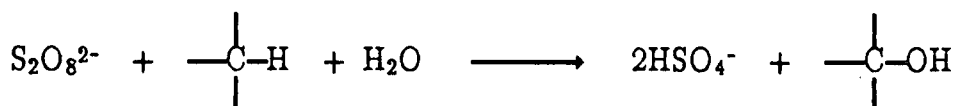
¹¹⁴Steenkamp J. A., Ph.D.-Proefskrif, Departement Chemie, UOVS, 103, 1986.

^{115†}Beide diol-esters vertoon H-6 en H-8 as 'n singulet.

lywige C-3 funksionaliteit op die verloop van die reaksie.



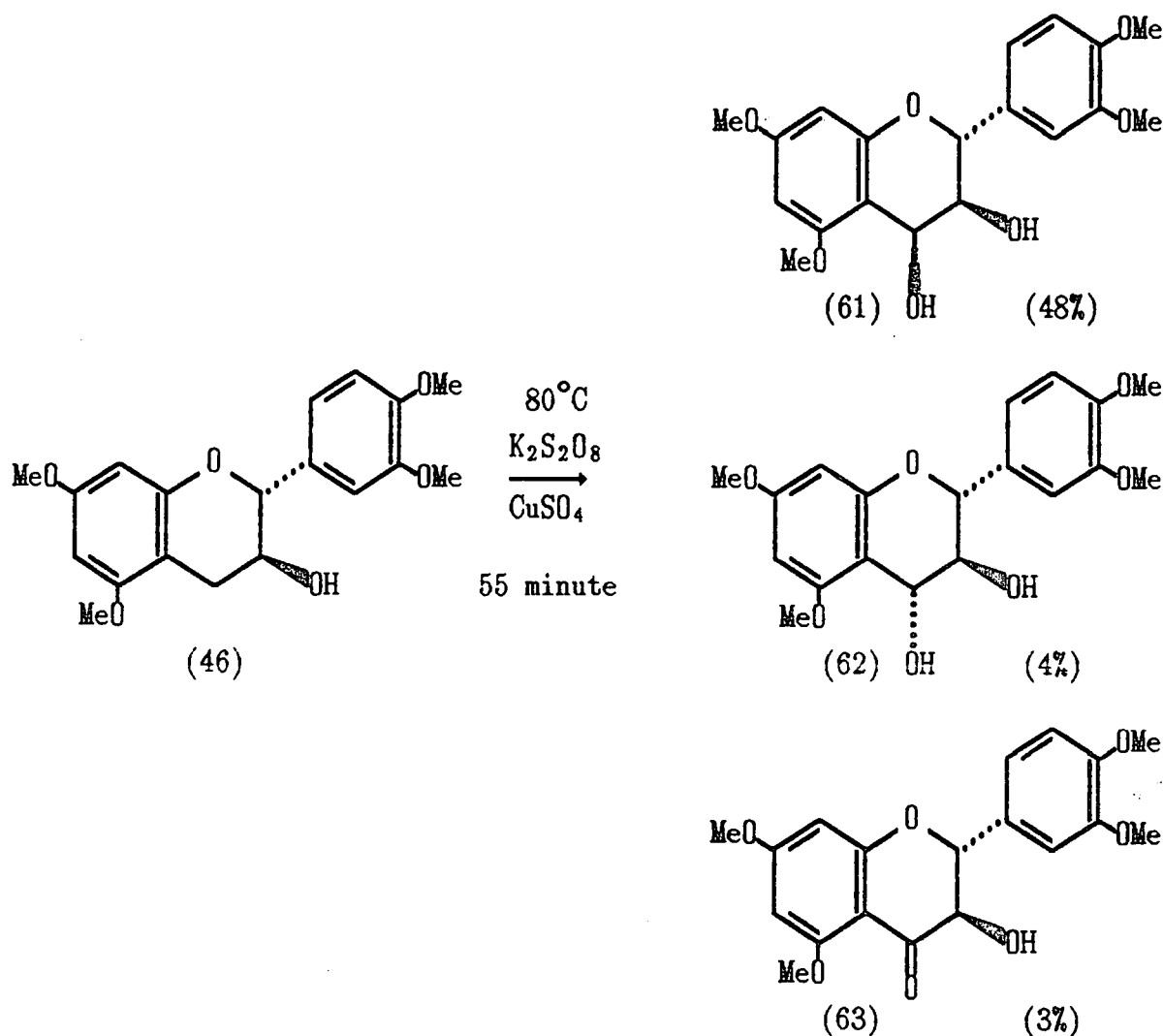
Benewens spore van die C-4 epimeer en die analoë 4-ketoderivaat, is 'n aansienlike massaverlies en die vorming van produkte van lae mobiliteit op DLC waargeneem. Hierdie ongewenste newereaksies kan moontlik aan suurgekataliseerde polimerisasie van die flavan-3,4-diolanalooë toegeskryf word wat spruit uit die verhoogde suurheid van die reaksiemengsel soos weerspieël deur:



In 'n poging om hierdie waarskynlike polimerisasie teen te werk, is die reaksie met onderskeidelik een mol-ekwivalent natriumbikarbonaat en in die teenwoordigheid van 'n buffer (pH 6.85) herhaal. Hierdie toevoegings het egter, na verlengde reaksietyd, geen noemenswaardige produk vorming tot gevolg gehad nie, wat op moontlike suurkatalise dui. In 'n poging om radikaalvorming te stimuleer is een mol-ekwivalent CuCN bygevoeg, maar kon geen reaksie hoegenaamd waargeneem word nie (DLC).

In die lig van die geringe invloed van die C-3-O-beskerende groep, is vervolgens bensiliese funksionalisering van die C-3 onbeskernde metieleter (46) by verlaagde temperatuur (60°C) gepoog. Skepping van die sulfaat radikaal-anioon by hierdie temperatuur het waarskynlik stadig verloop aangesien na 20 uur 47% uitgangstof gevind is. Dieselfde mate van vorming van lae Rf produkte (DLC) as tydens reaksie van die C-3 beskernde substrate (47) en (48) is waargeneem, wat aanduidend is dat die vry C-3-OH nie tot buitensporige polimerisasie/fragmentasie lei nie. Funksionalisering by 80°C het eweneens tot die hoogs stereoselektiewe vorming van tetra-O-metiel-(+)-katesjien-4β-ol (61, 48%) ($J_{2,3} = 10.0$, $J_{3,4} = 3.8$ Hz) tesame met tetra-O-

metiel-(+)-katesjien-4 α -ol (62, 4%) ($J_{2,3} = 9.8$, $J_{3,4} = 7.0$ Hz^{116*}) gelei. Hierbene-
wens is tetra-O-metiel-(+)-taksifolien (63, 3%) ($J_{2,3} = 12.0$, $J_{3H,OH} = 2.6$ Hz) ver-
kry wat ontstaan deur verdere bensiliese oksidasie van die gevormde flavan-3,4-diole.
Toekenning van die absolute konfigurasies as 4*S* en 4*R* vir die diole (61) en (62)
onderskeidelik is moontlik gemaak deur 'n kombinasie van koppelingskonstantes van
die heterosikliese protone en 'n voorafkennis van die absolute stereochemie van die
uitgangstowwe. Aansluitend hierby het 'n SD-analise van die dihidroflavonol (63)
onteenseglik op behoud van die C-2, C-3 en aldus (2*R*,3*R*)-konfigurasie vir (63)
gedui ($[\Theta]_{280nm} = -8.0 \times 10^4$)¹¹⁷.



Benewens die vorming van 3,4-dimetoksibensaldehyd (49, 7%) is die massaverlies
addisioneel waarskynlik aan polimerisasie te wyte, alhoewel die opbrengste hiervan

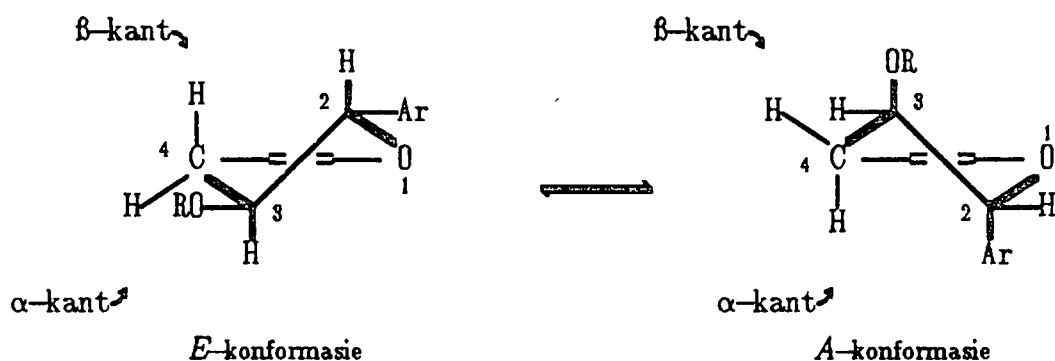
^{116*}Tiperend vir 3,4-*trans* konfigurasie van 5-oksiflavan-3,4-diole

¹¹⁷Van der Westhuizen J. H., Ph.D.-Proefskrif, Departement Chemie, UOVS, 1979.

oënskynlik minder is as tydens die vorige reaksies van (47) en (48) by laer temperatuur.

Al die reaksiemengsels het 'n sterk rooigekleurde stof na skeiding op die oorsprong van die kolom gelaat wat, ten spyte van reaksie van (46) wat 'n intense blouwording en dié van (47) en (48) wat geel reaksiemengsels met terminering vertoon het, moontlik aan sianidiensoute van die tipe (24) (p.9) toegeskryf kan word.

Die stereoselektiewe vorming van die 4 β -isomere (59), (60) en (61), dui op 'n hoë mate van chirale induksie, waarskynlik *via* 'n gestabiliseerde intermediêr in die A-konformasie¹¹⁸ waar die aksiale B-ring toegang tot die α -kant van die molekule blokkeer:



Ar = 3,4-dimetoksifeniel ; R = H, Ac of Piv

Die groot verskil in reaksietye waargeneem by onderskeidelik 60°C en 80°C kan moontlik i.t.v. die halfleefte van persulfaat, d.w.s. generasie van die sulfaat radikaalanioon, by die onderskeie temperature verklaar word. Halfleefte word egter sterk beïnvloed deur o.a. oplosmiddels en die mate van geïnduseerde ontbinding, sodat slegs benaderde algemene waardes verkry kan word. Sulke benaderde gedokumenteerde waardes dui halfleefte van 200 uur, 2 uur¹¹⁹ en 27 minute¹²⁰ by onderskeidelik 50°C, 80°C en 90°C aan. Hierdie waardes is aan liniêre regressie onderwerp wat die volgen-

¹¹⁸Porter L. J., Wong R. Y., Benson M., Chan B. G., *J. Chem. Res.*, (S), 86, (M), 830, 1986.

¹¹⁹*The Chemistry of Free Radicals* (eds. Huang R. L., Goh S. H., Ong S. H.), Edward Arnold (Publishers) Ltd., p.55, 1974.

¹²⁰Clerici A., Minisci F., Porta O., *Tetrahedron Lett.* 48, 4183, 1974.

de uitdrukking gelewer het^{121†}:

$$t_{\frac{1}{2}}(\text{uur}) = 5.189 \times 10^{23} e^{(-0.15267T)}$$

waar T = temperatuur in Kelvin

en $323 \leq T \leq 363$

Oplossing van hierdie vergelyking vir $T=333\text{K}$ (60°C) lewer $t_{\frac{1}{2}} = 43$ uur, wat dramaties verskil van die waarde van 2 ure by 80°C .

Die sukses van hierdie funksionaliseringsreaksies (C-3-O- beskerm en onbeskerm) verleen inderdaad vrymoedigheid om wyer toepaslikheid van sodanige protokol te suggereer.

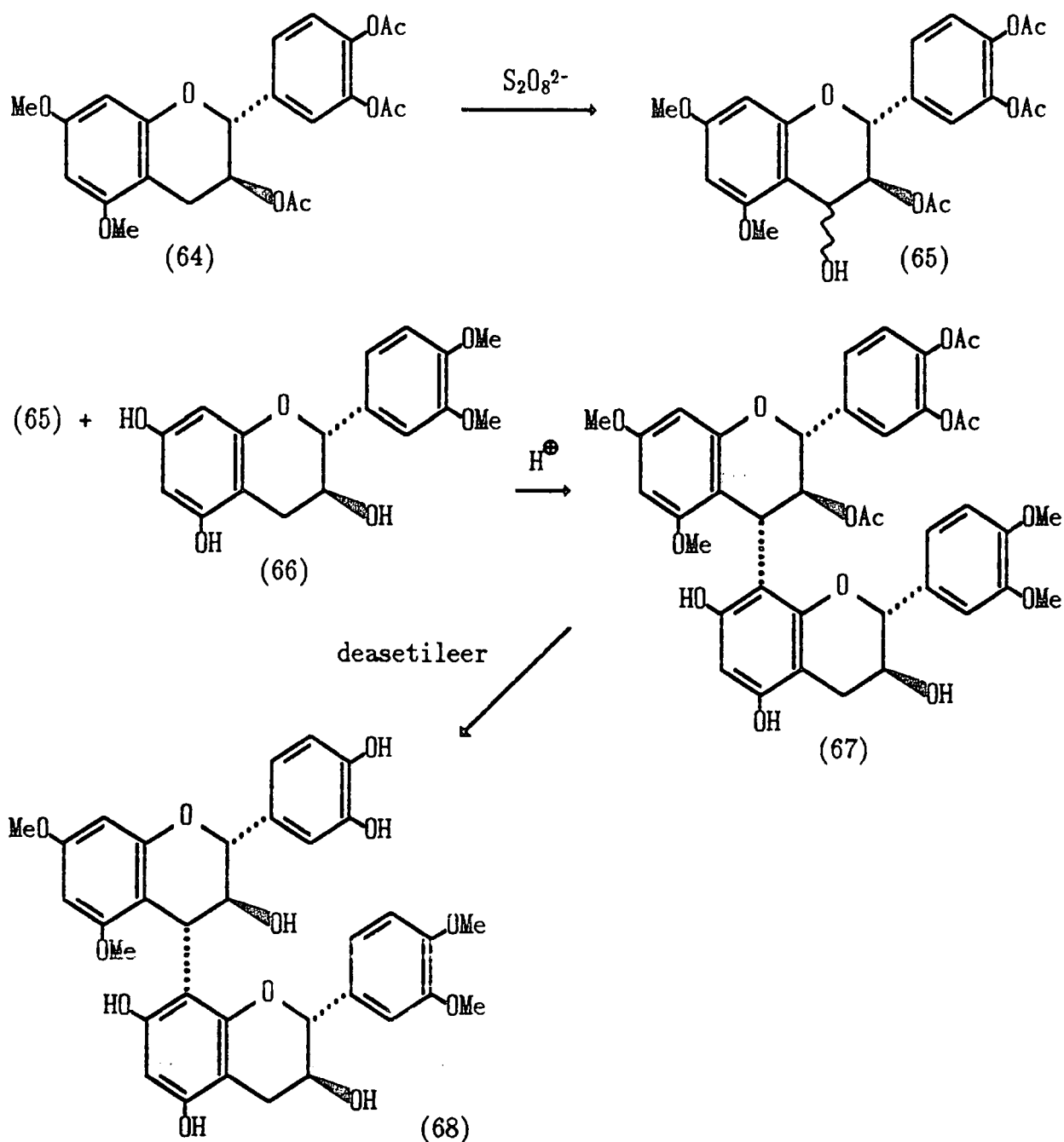
2.3.3 5,7-Di-O-metiel-3,3',4'-tri-O-asetiel-(+)-katesjien (64)

Die gemak van splyting van die interflavanielbinding *via* 'n A-ring kinoonmetied tydens behandeling van prosianidene met milde basis^{122,123}, noodsaak 'n metode waarvolgens die 5- en 7-OH groepe van die A-ring van 'n tipiese prosianidien selektief beskerm kan word. Toepassing van die huidige protokol op 5,7-di-O-metiel-3,3',4'-tri-O-asetiel-(+)-katesjien (64), beskikbaar deur boraat-kompleksing van die B-ring o-dihidroksimoëteit, metilering, en hidrolise van die boraatkompleks, sou dus die flavan-3,4-diol ekwivalent (65) voorsien as elektrofiel vir suurgekataliseerde koppeling met 3',4'-di-O-metiel-(+)-katesjien (66), wat *via* soortgelyke strategie berei kan word. Verwydering van die asetielgroepe van die gevormde biflavanoïed (67) sou dus tot verbinding (68) lei as ideale model vir die bestudering van basis-gekataliseerde C-ring isomerisasie sonder komplikasies van fragmentering van die C-4-C-8 binding (Skema 10).

^{121†}Regressionele analise gebaseer op die *least squares* metode het 'n korrelasie koëffisiënt (r^2) 0.999967 gelewer.

¹²²Cardillo G., Merlini L., Nasini G., Salvadori P., *J. Chem. Soc. C*, 3967, 1971.

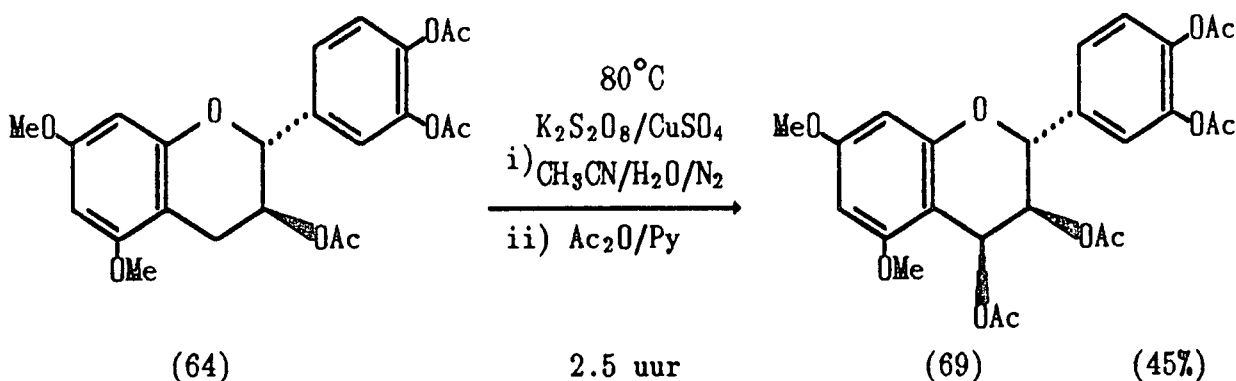
¹²³Laks P. E., Hemingway R. W., Conner A. H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1875, 1987.



Skema 10

In vergelyking met die metieleterderivaat (46) word die verwagte verlenging in reaktietyd waargeneem a.g.v. die verlaging van elektrondonerende eienskappe van die B-ring deur die asetoksi-funksionaliteite. 5,7-Di-O-metiel-3,3',4'-tri-O-asetiel-(+)-katesjien (64) het na 2.5 uur 5,7-di-O-metiel-3,3',4'-tri-O-asetiel-(+)-katesjien-4 β -ol, wat as die tetra-asetielester (69) ($J_{2,3} = 10.5$, $J_{3,4} = 3.6$ Hz) gekarakteriseer is, in

45% opbrengs gelewer.



Ten spyte van 'n verlengde reaksietyd, het die suurlabiele fenoliese asetate nie noemenswaardige hidrolise ondergaan nie soos weerspieël word deur die relatief goeie opbrengs van produk (69). Hierdie resultaat suggereer dat die B-ring nie net as blokkeerder nie, maar moontlik ook as stabiliseerder van 'n intermediêre spesie, hetsy inductief of *via* ruimtelike interaksie, optree. Stabilisasie van hierdie aard is deur Steenkamp *et al.* voorgestel wat soortgelyke gedrag tydens radikaalbrominerings van flavan-3-ole waargeneem het¹²⁴.

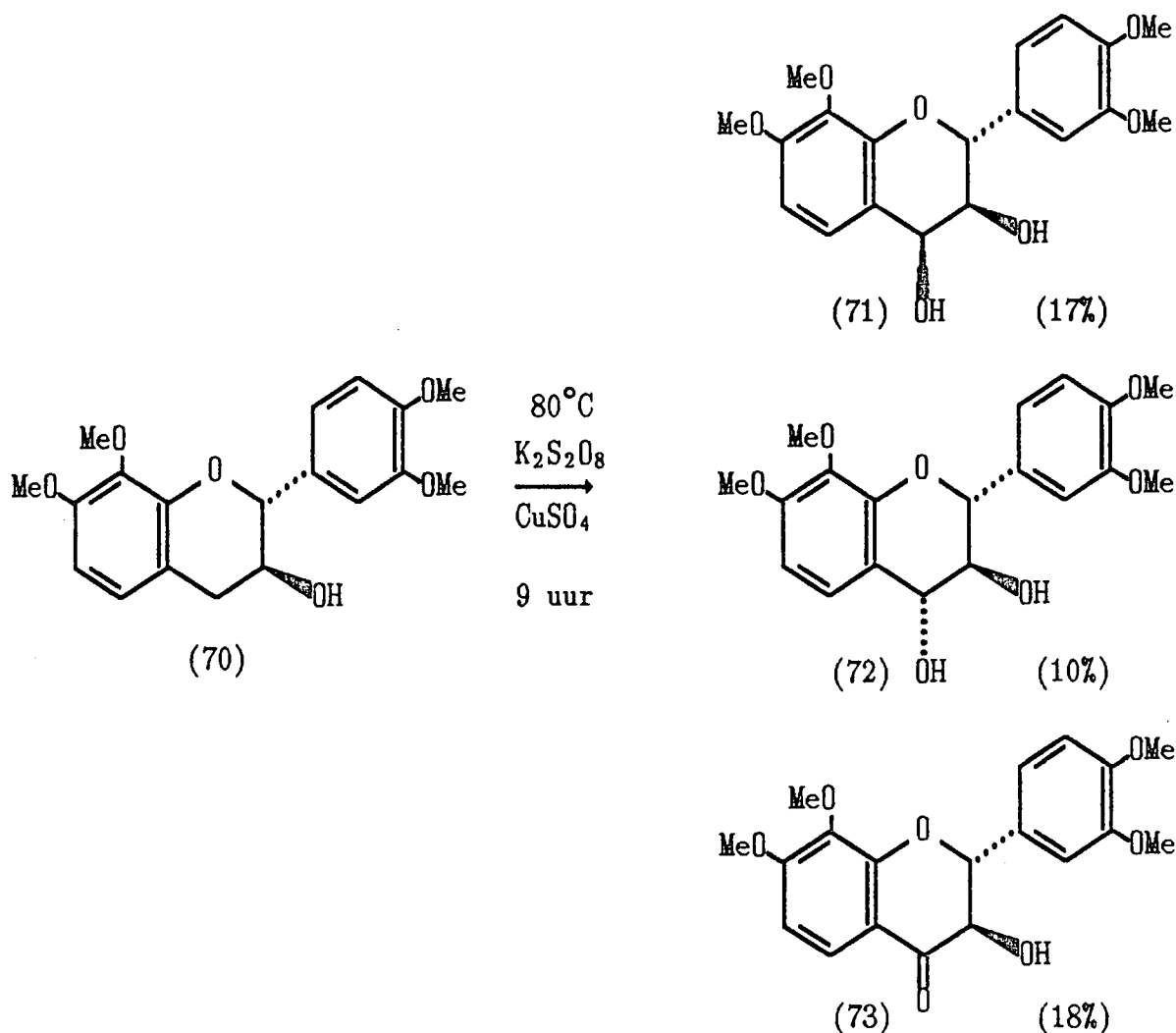
2.3.4 Tetra-O-metiel-(+)-mesquitol (70)

Die minder gunstige A-ring hidroksileringspatroon t.o.v. stabilisering van 'n bensiliese karbokationiese spesie van die titelverbinding, het nie net 'n dramatiese verlenging in reaksietyd tot gevolg nie, maar ook 'n aansienlike verlies aan stereoselektiwiteit. Reaksie van tetra-O-metiel-(+)-mesquitol (70) lewer tetra-O-metiel-(+)-mesquitol-4 β -ol (71, 17%), tetra-O-metiel-(+)-mesquitol-4 α -ol (72, 10%) en (2*R*,3*R*)-3',4',7,8-tetra-O-metiel-dihydroflavonol (73, 18%). [KMR-, massa- en SD-gegevens van die tetrametieleter diasetaat van (71) stem ooreen met dié van 'n gederivatiseerde natuurproduk¹²⁵.] Hierbenewens is 'n vergelykbare hoeveelheid 3,4-dimetoksibensaldehyd (49, 15%) tesame met ongereageerde uitgangstof (70, 8%), na verlengde reaksietyd,

¹²⁴Steenkamp J. A., Malan J. C. S., Ferreira D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2179, 1988.

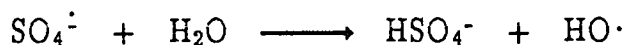
¹²⁵Young E., M.Sc.-Verhandeling, Departement Chemie, UOVS, 61, 1984.

geïsoleer.



Hierdie resultate demonstreer die gunstiger elektroniese effekte van die 5-OMe van (+)-katesjien in vergelyking met die 8-OMe van (+)-mesquitol tydens stabilisering van 'n intermediêre C-4 karbokationiese spesie.

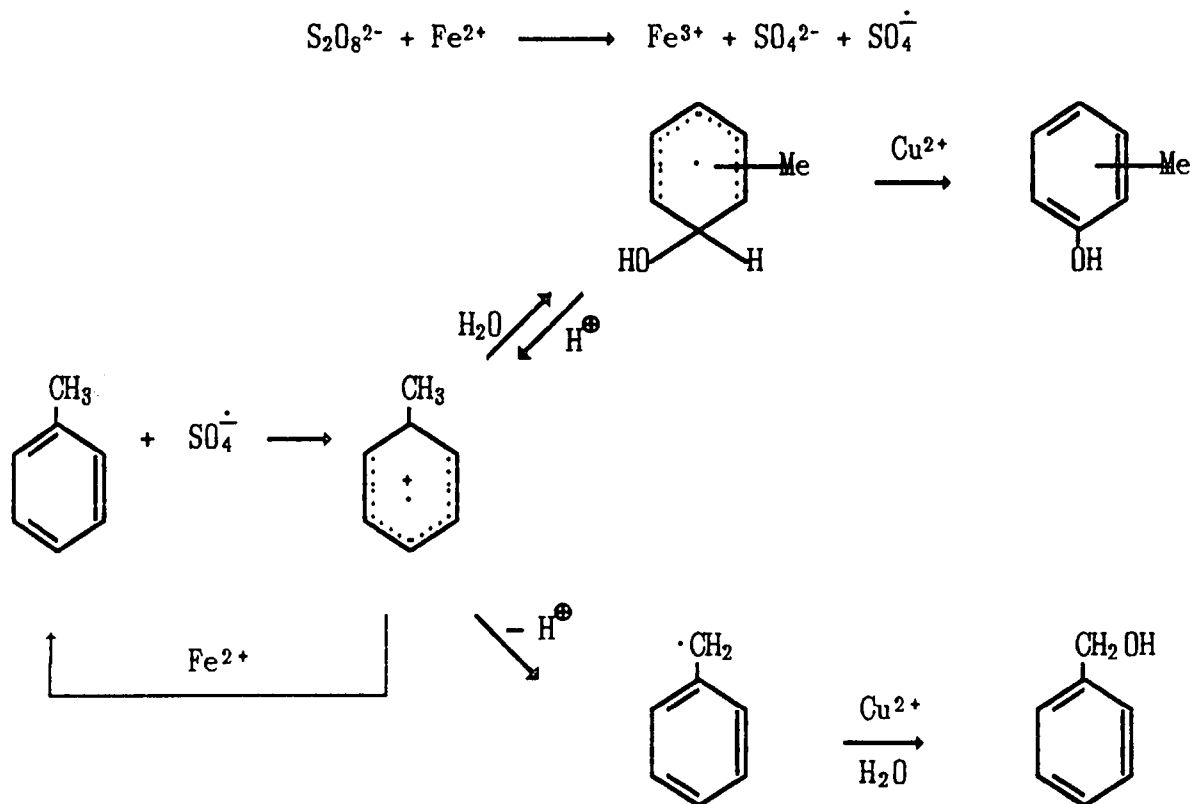
Alhoewel hierdie resonanseffek waarskynlik meer induktief van aard is, word 'n kationiese spesie ondersteun deur bevindings van Wallig en Camaioni¹²⁶ dat die reaksie:



nie geredelik in suurmedium verloop nie, sodat die water waarskynlik as nukleofiel optree met gepaardgaande protonverlies.

¹²⁶Wallig C., Camaioni D. M., *J. Am. Chem. Soc.* 97, 1603, 1975.

Wallig, wat van Cu(II)- en Fe(II)-katalise gebruik gemaak het, neem addisioneel die vorming van fenoliese produkte waar, wat oksidasie *via* die aromatiese ring ondersteun. Hierdie reaksieverloop is as volg gerasionaliseer (Skema 11):



Skema 11

Die postulaat¹²⁷ dat die $\text{SO}_4^{\cdot -}$ radikaal-anioon aanvanklik op die ring addeer, is onwaarskynlik vanweë die lae konsentrasie hidroksielradikale teenwoordig om hidrolise van sodanige radikaalspesie tot gevolg te hê. [Die moontlikheid van waterhidrolise is eweneens onwaarskynlik aangesien dit 'n negatiewe lading op die geaktiveerde aromatiese ring impliseer.] Die fenoliese produkte het ook hoofsaaklik *o*- en *p*-substitusie vertoon ter verdere ondersteuning van die gepostuleerde intermediêre.

In ooreenstemming met die bevindings van Wallig, het Fessenden *et al.*¹²⁸ vanuit 'n kinetiese ondersoek van persulfaatreaksie met gesubstitueerde bensene, 'n analoë mega-

¹²⁷Norman R. O. C., Storey P. M., *J. Chem Soc B*, 1099, 1970.

¹²⁸Fessenden R. W., Neta P., Madhavan V., Zemel H., *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 163, 1977.

nisme in die afwesigheid van metaalkatalisatore voorgestel. Die *Hammett*-kurwes^{129†} vanaf hierdie kinetiese data het 'n helling $\rho = -2.4$ vertoon, op grond waarvan elektronoordrag vanaf die aromatiese ring na die sulfaat radikaal-anioon gepostuleer is.

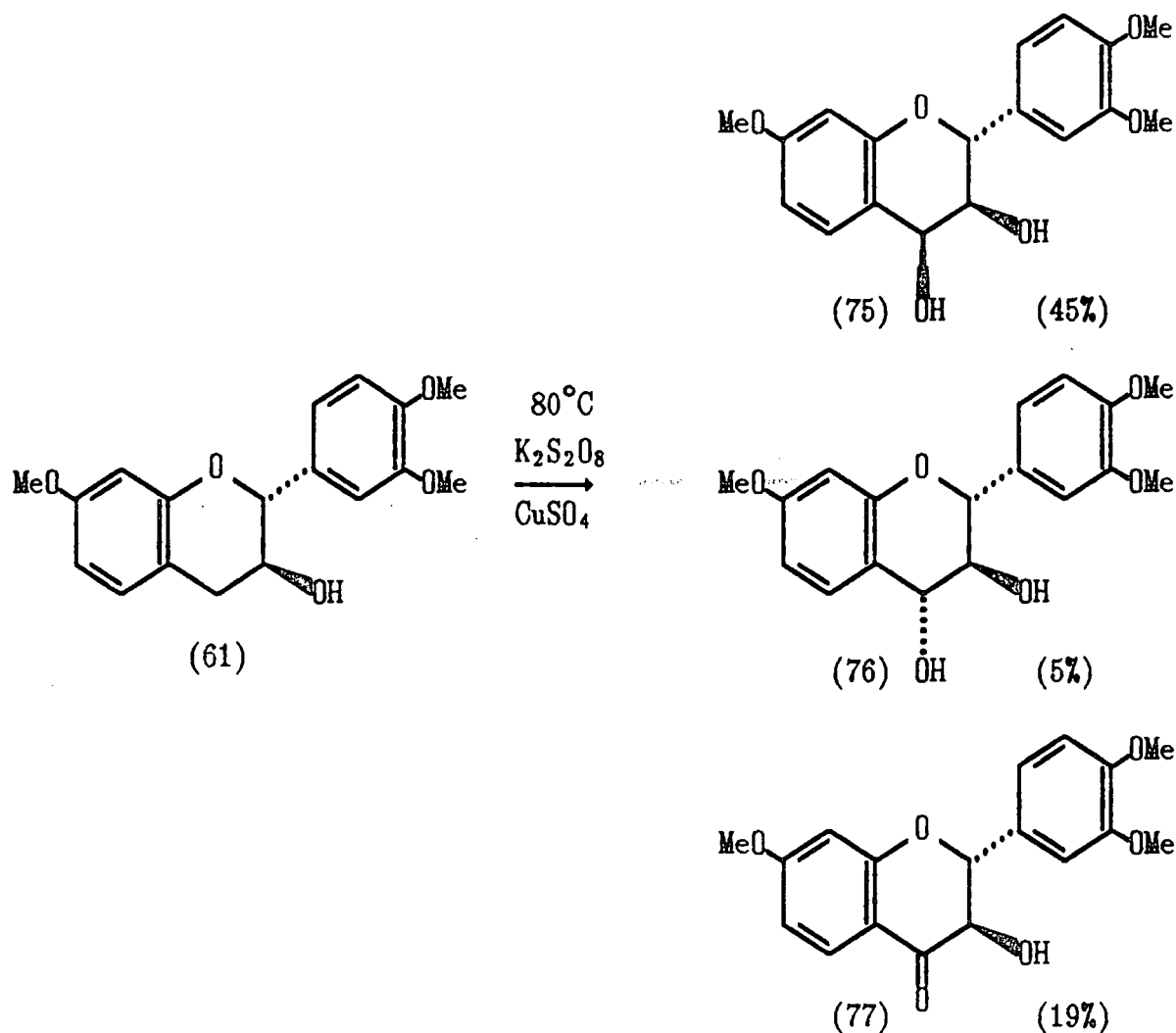
Die gunstige oriëntasie van die twee *o*-dioksimoëteite (O-7-O-8 en O-8-O-1) van die A-ring vir chelaatvorming met koperione in die (+)-mesquitol metieleter (70), kon tydens derivatisering moontlik aanleiding tot destabilisering van die aromatiese ring tot gevolg hê, wat 'n ongunstige invloed op die reaksieverloop sou kon uitoefen. Op grond van hierdie vermoede is die reaksie in afwesigheid van kopersulfaat herhaal wat nie 'n dramatiese invloed op die tempo of produkdistribusie tot gevolg gehad het nie. Tetra-O-metiel-(+)-mesquitol-4 β -ol (71, 27%), tetra-O-metiel-(+)-mesquitol-4 α -ol (72, 7%), tri-O-metiel-8-metoksi-(+)-fustien (73, 7%), 3,4-dimetoksibensaldehyd (49, 6%) en uitgangstof (70, 15%) is na 5 ure geïsoleer, om 'n totale oksigenering van 41% teenoor die 45% hierbo te lewer. Die groter β : α -verhouding van die diole (39:10) teenoor 17:10 tydens die voorafgaande verlengde reaksietyd dui moontlik op termodinamiese C-4 epimerisasie, terwyl verdere oksidasie van die diole terselfdertyd plaasvind.

2.3.5 Tri-O-metiel-(-)-fisetinidol (74)

Na verwagting sou die afwesigheid van die 5-oksimoëteit in die titelverbinding, in vergelyking met die katesjienderivaat (46), tot 'n verlaging in reaksietempo aanleiding gee. Hierbenewens sou die verlaagde elektrondigtheid van die A-ring met gepaardgaande verminderde stabilisasie van 'n C-4 karbokationiese intermediêr die ongewensde suurgekataliseerde polimerisasie gedeeltelik onderdruk. Funkisionalisering van (74) lei tot feitlik 70% bensiliese oksigenering saamgestel uit tri-O-metiel-(+)-gleditsien (75, 45%), tri-O-metiel-(+)-mollisacacidiën (76, 5%) en tri-O-metiel-(+)-fustien (77,

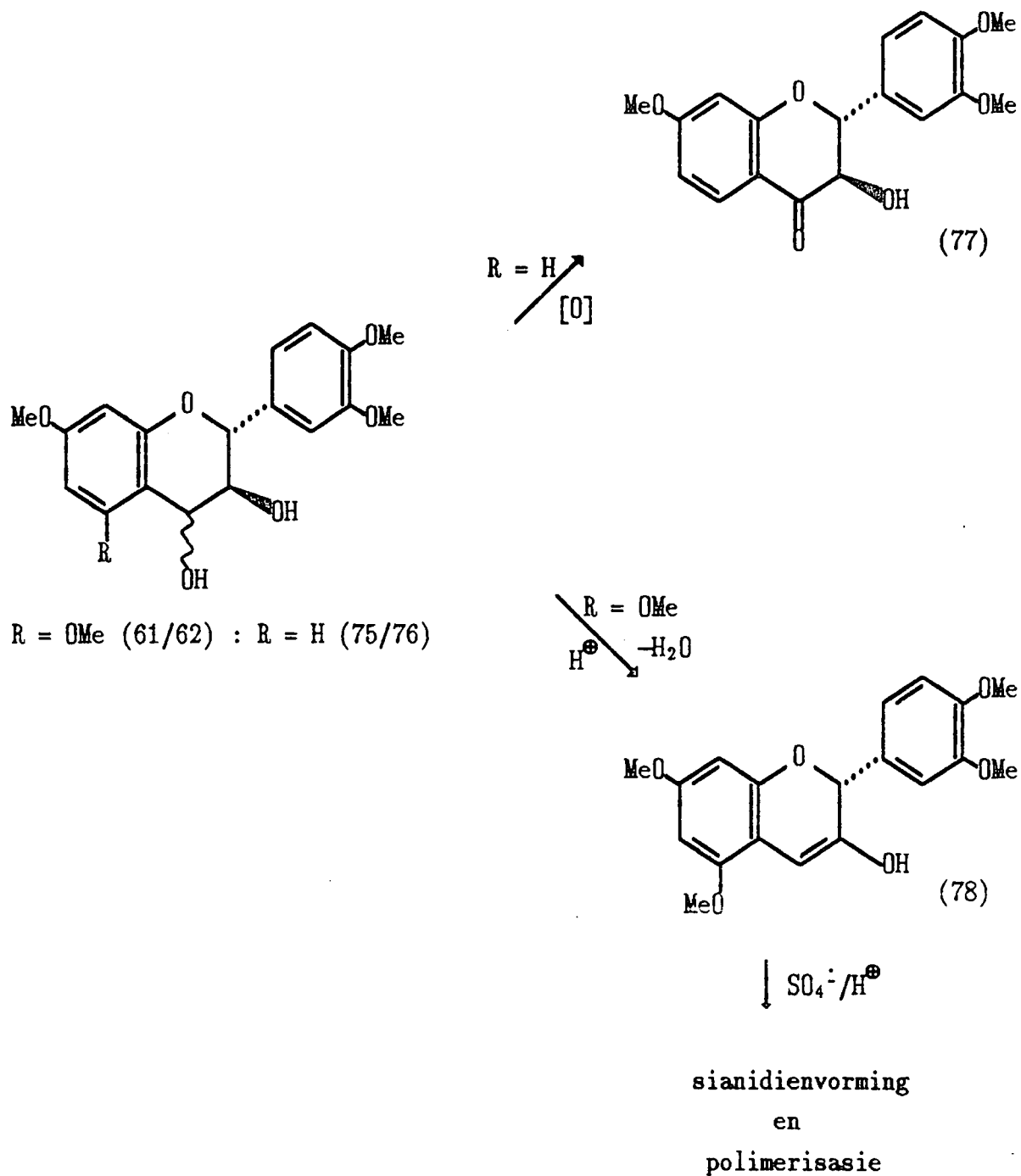
^{129†}*Hammett*-kurwes behels die plot van kinetiese konstantes van 'n reeks reaksies van gesubstitueerde aromatiese sisteme teen arbitrêre konstantes toegeken aan die substituentte gebaseer op elektroniese- en substitusiepatrone van hierdie substituentte.

19%) na 1.5 uur.



'n Opvallende waarneming is die relatief hoë opbrengste van dihydroflavonole (73) en (77) in vergelyking met dié van die 5-oksi analoog (63). Aangesien die flavan-3,4-diole bv. (75) waarskynlik optree as voorlopers vir die dihydroflavonole, dui die verskille in opbrengste van bv. (63) en (77) op die verhoogde suurlabiliteit van die C-4-OH in die 5-oksi verbindings met gevolglike kompeterende polimerisasie en verwante reaksies. Die relatief verhoogde stabiliteit van die C-4-OH binding in die 5-deoksi analoë lei tot verlengde leeftyd en dus verhoogde moontlikheid van verdere oksidasie

na die dihidroflavonol (Skema 12).

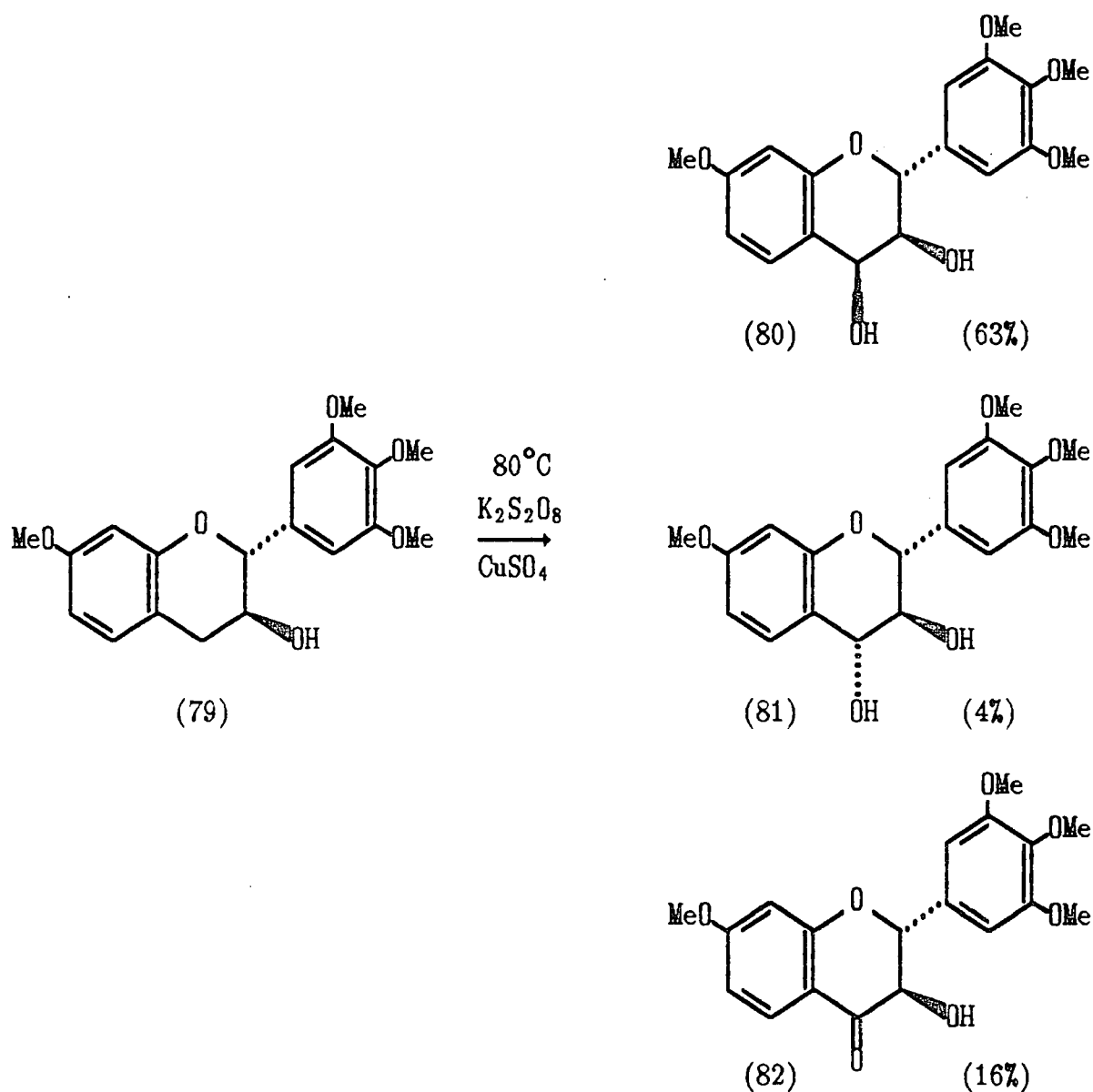


Skema 12

Die opmerklike ooreenkoms tussen stireen en 'n flav-3-een van tipe (78) maak dit hoogs waarskynlik dat, indien so 'n produk sou vorm, dit uitermate vatbaar vir radikaal- of suurgekataliseerde polimerisasie sal wees.

2.3.6 Tetra-O-metiel(-)-robinetinidol (79)

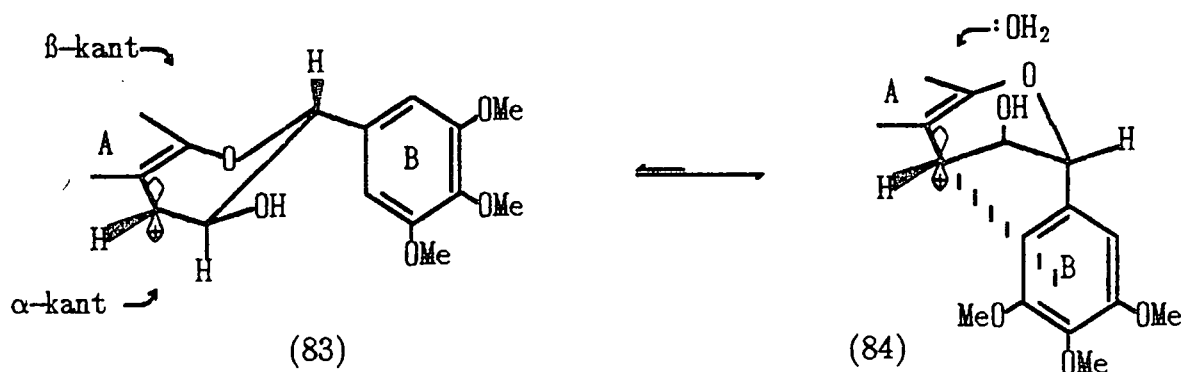
Die waarskynlikheid van deelname van 'n nie-voorkeur^{130,131} A-konformasie in die oorgangstoestand met gepaardgaande π -stabilisasie vanaf die B-ring, word sterk ondersteun deur resultate verkry tydens funksionalisering van die titelverbinding. Tetra-O-metiel(-)-robinetinidol (79) lewer tetra-O-metiel(-)-robinetinidol-4 β -ol (80, 63%), tetra-O-metiel(-)-robinetinidol-4 α -ol (81, 4%) en tetra-O-metiel(+)-dihidrorobinetien (82, 16%), 'n totale oksigenering van 83%, na 1 uur 20 minute.



¹³⁰Brown B. R., Shaw M. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2036, 1974.

¹³¹Porter L. J., Wong R. Y., Benson M., Chan B. G., *J. Chem. Res., (S)*, 86, (*M*), 830, 1986.

Hierdie uiters bevredigende resultate dui op 'n moontlike buiteseferiese elektronoordrag (p.24) oksidasie, d.w.s. aanvanklike verwydering van 'n A-ring elektron gevolg deur die verlies van 'n bensiliese C-4 proton en 'n addisionele elektron om 'n karbokationiese spesie te laat wat nukleofiele aanval ondergaan. Die mate van elektrostatische aantrekking en dus stabilisasie tussen so 'n bensiliese karbokation en die elektronryk pirogallol B-ring sal waarskynlik groter wees as in die ooreenstemmende fisetinidol-ekwivalent met die pirokatekol B-ring. Hierdie aantrekking sal dus, as veronderstel word dat aanvanklike skepping van die karbokation vanuit die meer stabiele *E*-konformasie (waar die B-ring en die C-3-OH *ekwatoriale* posisies inneem) plaasvind, 'n vinnige ewewiginstelling ten gunste van die *A*-konformasie tot gevolg hê om die hoë (16:1) β : α -verhouding van diole te verklaar (Skema 13).



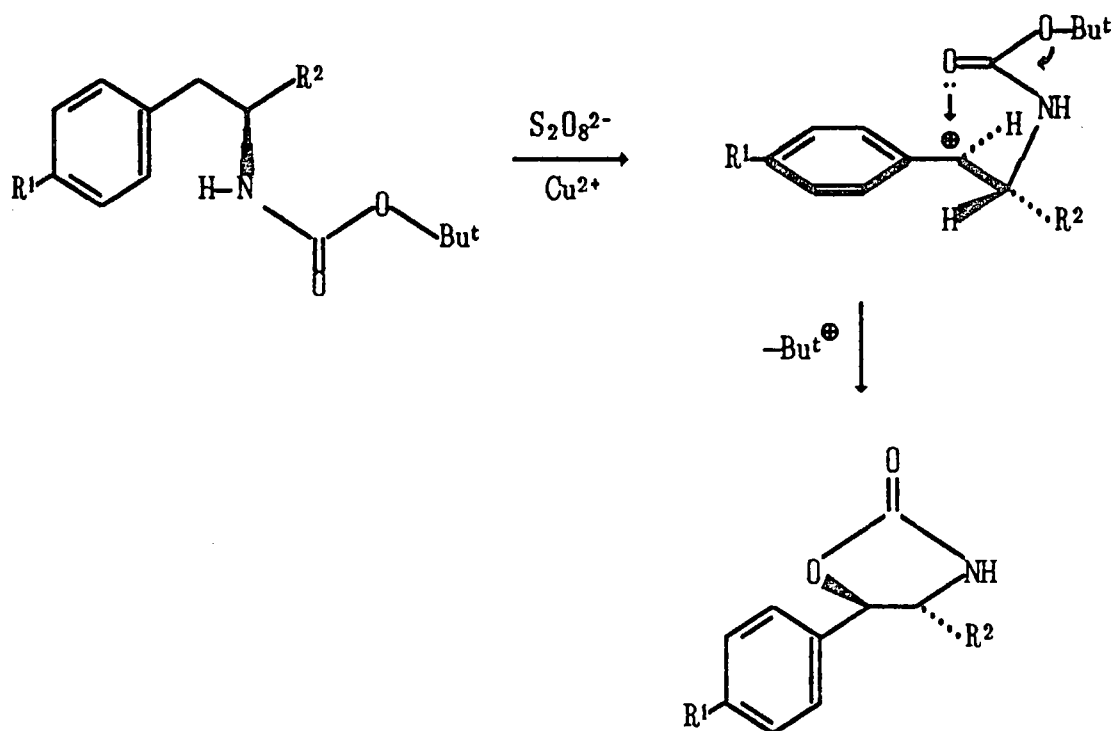
Skema 13

Bydraend tot die verhoogde graad van stereoselektiwiteit in die geval van (79) is moontlik die steriese implikasies van die ekstra metoksigroep, wat aanval vanaf die α -kant dramaties inhibeer.

Die invloed van die *aksiale* oriëntasie van die C-3-OH in die voorgestelde *A* oorgangstoestand (84, Skema 13) kan op tweërlei wyse geïnterpreteer word. Enersyds kan hierdie oriëntasie 'n geringe mate van steriese en ook elektrostatische afstoting van die nukleofiel (water) tydens 'n β -aanval tot gevolg hê. Hierdie 1,2-interaksies word egter tot 'n minimum beperk tydens α -aanval op die *E*-konformasie (83), waar die C-3-OH *ekwatoriaal* en na die β -kant georiënteer is. Die *E*-*A*-ewewig sal dus, selfs al sou hierdie ewewig ver na regs lê, aanval vanaf die α -kant toelaat, waaraan die klein persentasie 3,4-*trans* produk (81) toegeskryf kan word. Hierdie 1,2-interaksies (*A*-konformasie) tesame met 1,3-diaksiale interaksie (*E*-konformasie) is waarskynlik ook verantwoordelik vir die hoë mate van vorming van 3,4-*trans* produkte relatief tot 3,4-*cis* produkte tydens oligoflavanoïedsintese, in ooreenstemming met die groot flava-

noëdnukleofiel in vergelyking met water^{132,133,134,135}.

Andersyds kan verdere stabilisasie van die karbokationiese tipe intermediêr (84) via 'n tipe oksoniumioon of, indien verester, via 'n laktoniese intermediêr, hieruit spruit. Laktonisering van hierdie aard is as volg deur Shimamoto gerasionaliseer (Skema 14)¹³⁶:



Skema 14

¹³²Delcour J. A., Ferreira D., Roux D. G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1711, 1983.

¹³³Delcour J. A., Serneels E. J., Ferreira D., Roux D. G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 669, 1985.

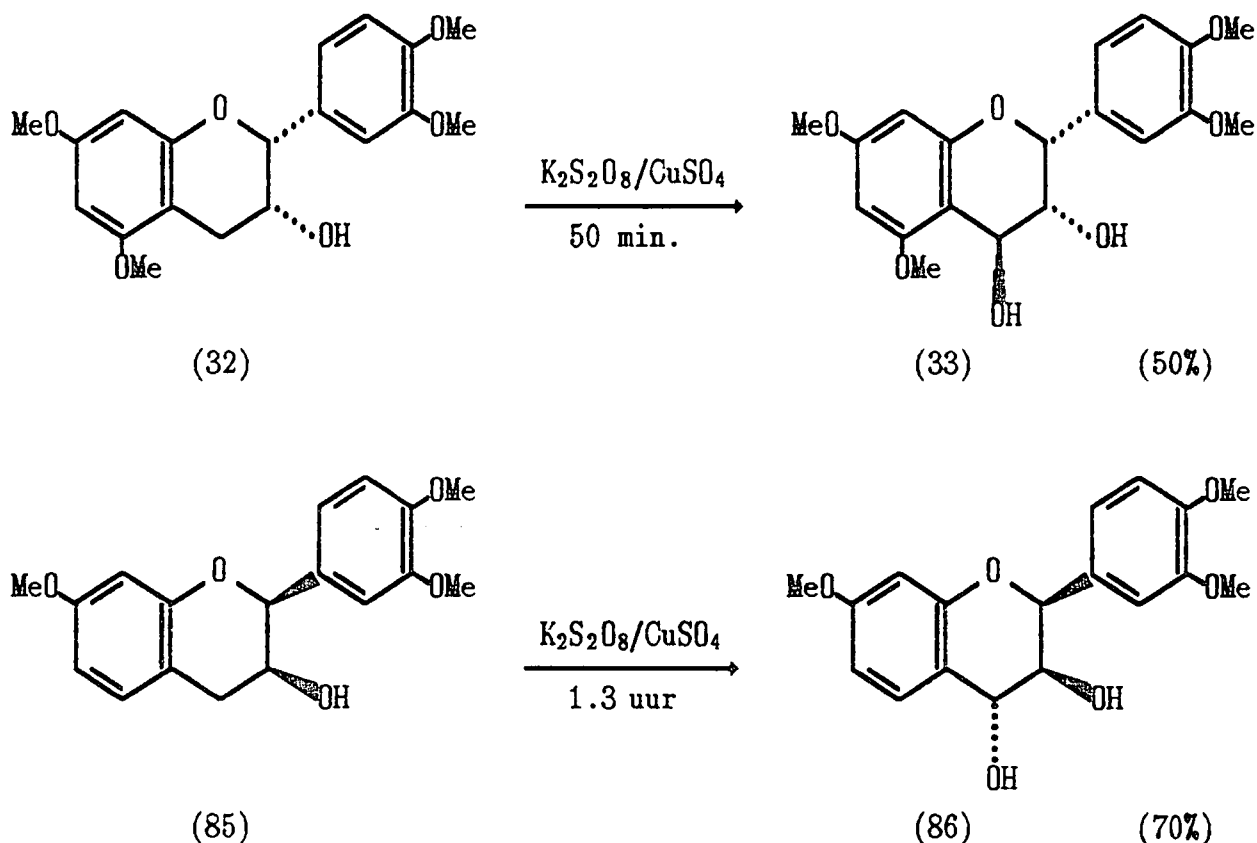
¹³⁴Young D. A., Ferreira D., Roux D. G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2529, 1985.

¹³⁵Young D. A., M.Sc.-Verhandeling, Departement Chemie, UOVS, 1981.

¹³⁶Shimamoto K., Ohfuné Y., *Tetrahedron Lett.* 29(40), 5177, 1988.

2.3.7 Tetra-O-metiel(-)-epikatesjien (32) en tri-O-metiel-(+)-epifisetinidol (85)

Tydens analoë funksionaliserings met DDQ is 'n gesinchroniseerde S_N2-meganisme¹³⁷, waar die interaksie van die C-3 hidroksimoëteit met reagerende sentrum 'n klein rol speel, voorgestel. Ooreenstemmend hiermee is in *par* 2.3.2 gevind dat die grootte van 'n beskermende groep aan die C-3-OH weinig verskil in die reaksieverloop veroorsaak. In teenstelling met hierdie bevindings word egter 'n daadwerklike stereochemiese invloed van die C-3-OH tydens funksionalisering van die titelverbinding, beide met 'n 2,3-*cis*-konfigurasie, ondervind. Tetra-O-metiel(-)-epikatesjien (32) lewer slegs tetra-O-metiel(-)-epikatesjien-4β-ol (33, 50%) ($J_{2,3} = 1.1$, $J_{3,4} = 2.8$ Hz) teen ongeveer dieselfde tempo (50 minute) as die ooreenstemmende (+)-katesjien ekwivalent (46). Tri-O-metiel-(+)-epifisetinidol (85) lewer stereospesifiek tri-O-metiel-(+)-epifisetinidol-4α-ol (86) ($J_{2,3} = 1.0$, $J_{3,4} = 3.9$ Hz) in 'n uitstekende opbrengs (70%) in vergelyking met die C-2 epimeer [(−)-fisetinidol (74)] waartydens die netto opbrengs van C-4 geoksigeneerde produkte ook 70% was.

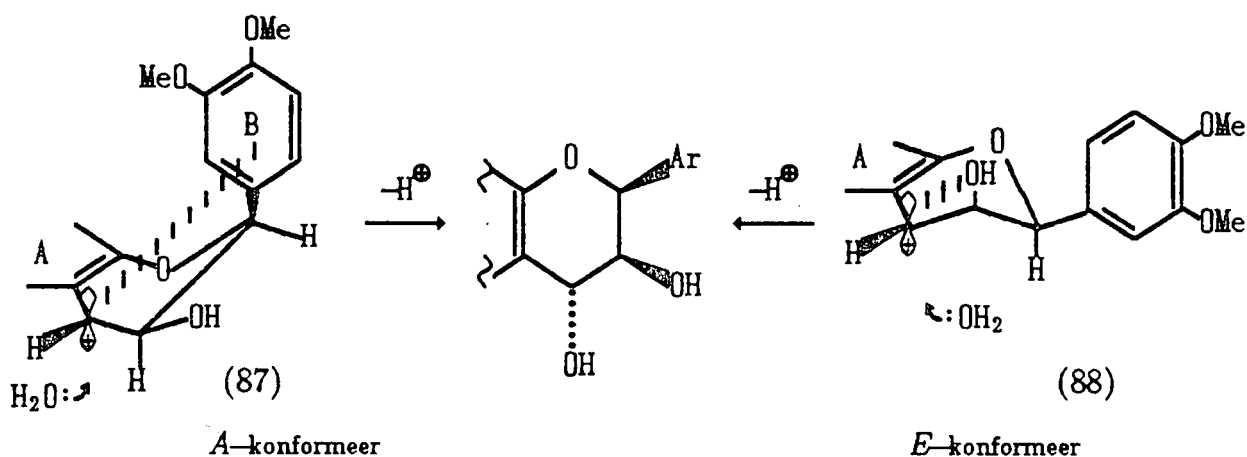


Laasgenoemde reaksie verteenwoordig, sover bekend, die eerste sintese van die diol (86). [Die vryfenoliese ekwivalent van (86) en ook die enantiomeer is in 1965 deur

¹³⁷Steenkamp J. A., Ph.D.-Proefskrif, Departement Chemie, UOVS, 108, 1986.

Drewes en Roux^{138,139} uit Rhodesian copalwood (*Guibourtia coleosperma*) geïsoleer.]

Die 2,3-*cis*-stereochemie van (+)-epifisetinidol (85) [en ook (-)-epikatesjien (32)] impliseer dat die C-3-OH *aksiaal* in 'n *E*- en *ekwatoriaal* in 'n *A*-konformeer georiënteer sal wees. Die waarskynlikheid van ongunstige steriese interaksies tydens aanval van die nukleofiel op die *A*-tipe konformasionele intermediêr (87) sal geminimiseer wees in vergelyking met die *A*-konformasie van die 2,3-*trans* ekwivalent (84, Skema 13). Stabilisasie vanaf die B-ring kan egter steeds ongehinderd geskied terwyl aanval vanaf die α -kant plaasvind. Komplementêrend kan die *aksiale* C-3-OH in die *E*-intermediêr (88) stabilisasie vanaf die β -kant aan die C-4 karbokatioon verleen, terwyl die B-ring *ekwatoriaal* georiënteer is en dus steeds aanval vanaf die α -kant toelaat (Skema 15).



Skema 15

Die 2,3-*cis*-3,4-*trans* relatiewe stereochemie van die produkte (33) en (86) volg uit die koppelingskonstantes wat in samehang met toepassing van die aromatisiese kwadrantreeël¹⁴⁰ op die waargenome Cotton-effekte tot ontseeglike toesegging van die absolute stereochemie van die (-)-epikatesjiendiol (33) ($[\Theta]_{235} = -3.5 \times 10^4$) as 2*R*,3*R*,4*S* en van die (+)-epifisetinidoldiol (86) ($[\Theta]_{230} = +1.1 \times 10^4$) as 2*S*,3*S*,4*R* lei.

¹³⁸Drewes S. E., Roux D. G., *Biochem. J.* 94, 482, 1965.

¹³⁹Drewes S. E., Roux D. G., *Biochem. J.* 96, 681, 1965.

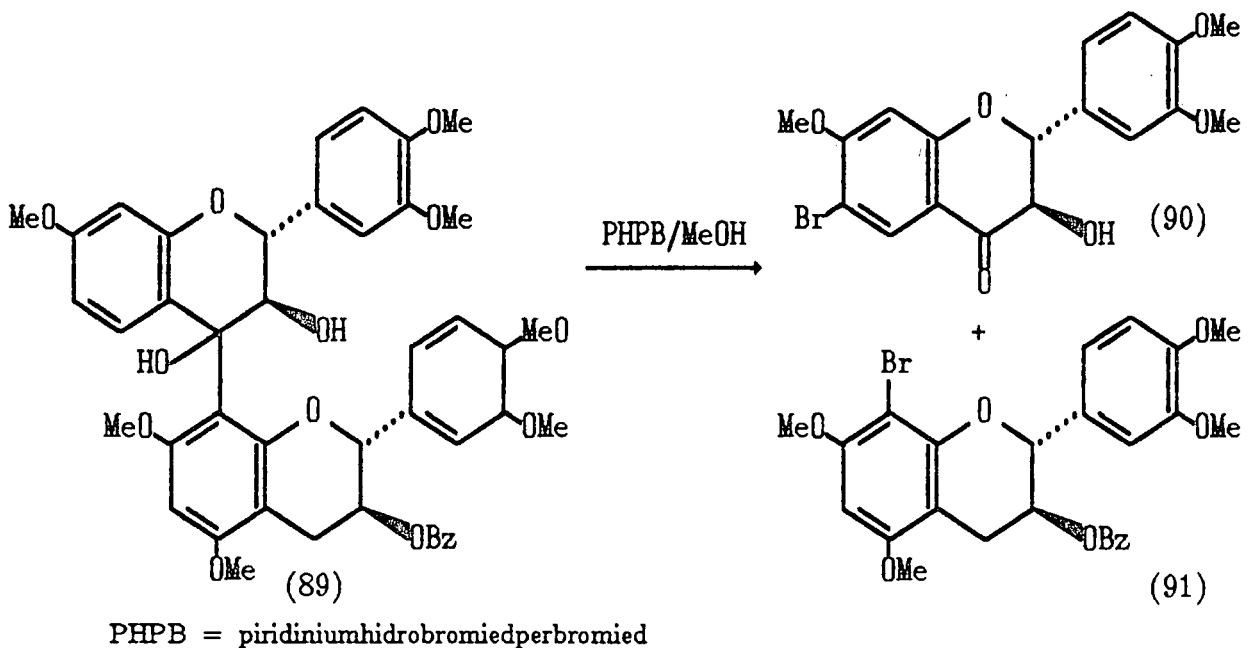
¹⁴⁰Van der Westhuizen J. H., Ferreira D., Roux D. G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1220, 1981.

2.3.8 Tri-O-metiel-3-O-asetiel-(-)-fisetinidol-(4 β ,1)-di-O-metielresorsinol (43)

en

tri-O-metiel-3-O-asetiel-(-)-fisetinidol-(4 α ,1)-di-O-metielresorsinol (45)^{141†}

Bepaling van interflavanoïed bindingsposisies in natuurlike flavanoïedoligomere is indringend deur Hundt *et al.*^{142,143} ondersoek. Hiertydens is vasgestel dat, indien oksigenering van die dubbele bensiliese bindingspunt in die oligomeer bewerkstellig kan word, die aromatiese bindingsposisie *via* 'n broomondersteunde degradasie in die ooreenstemmende monomere vasgepen kan word (Skema 16).



Skema 16

Die moontlikhede van sodanige strategie het as aansporing gedien om oksigenering van 4-arielflavan-3-ole [bv. (43)] as prototipes van oligomeriese flavanoïede te ondersoek wat, indien suksesvol, na dimeer- en hoëre oligomere uitgebrei kan word.

Na verwagting sou die teenwoordigheid van 'n tweede geaktiveerde aromatiese ring aan C-4 enersyds 'n versnelling in reaksietempo en andersyds 'n hoë mate van polimerisasie tot gevolg hê. Tydens soortgelyke pogings tot oksigenering met DDQ is

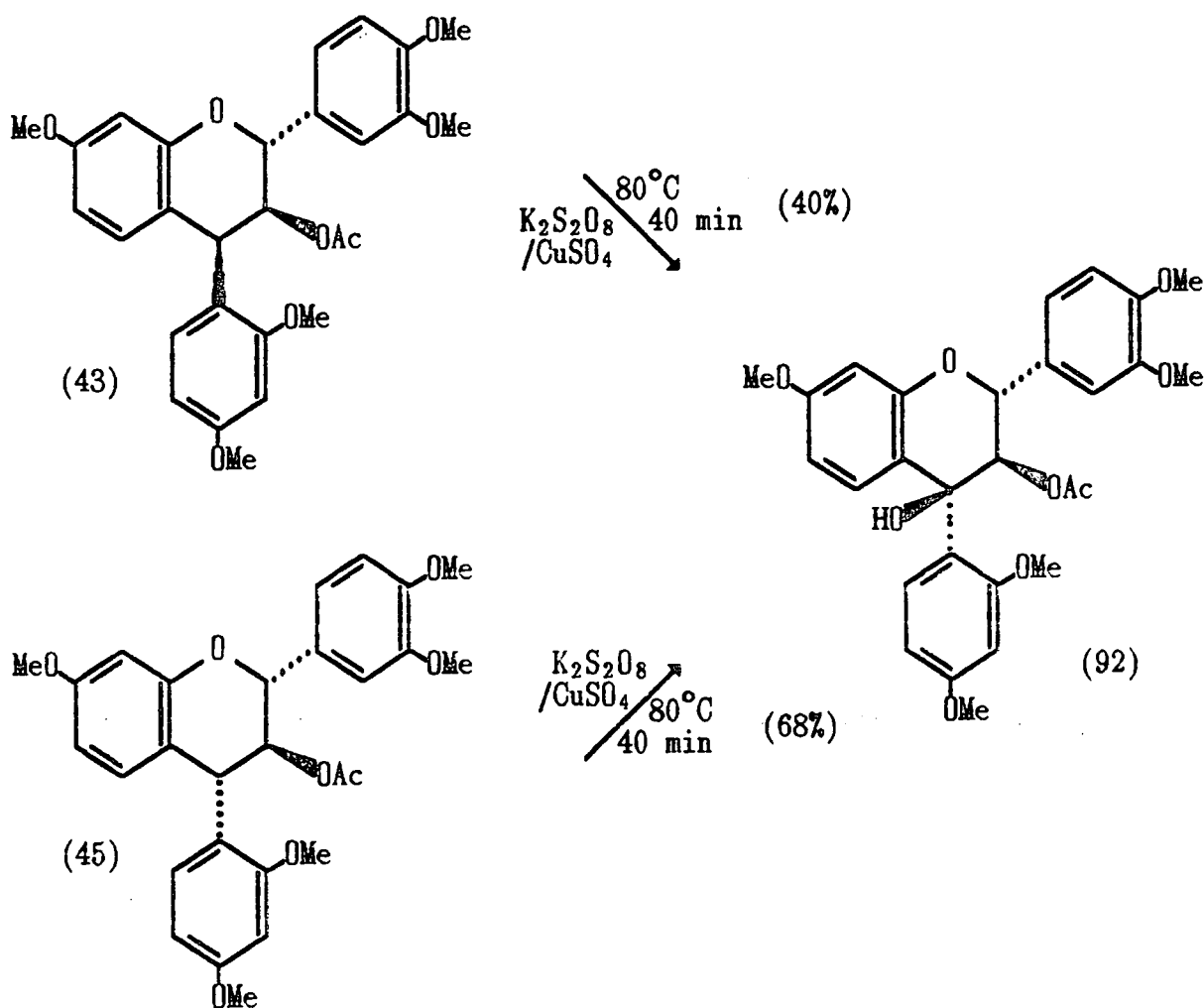
^{141†}Die resorsinol bindingspunt word as D-ring posisie 1 geneem.

¹⁴²Hundt H. K. L., Roux D. G., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 696, 1978.

¹⁴³Hundt H. K. L., Ph.D.-Proefskrif, Departement Chemie, UOVS, 1977.

gevind dat die C-3-C-4 relatiewe konfigurasie 'n deurslaggewende rol vertolk, synde die 3,4-*trans* substrate [bv. (45)] tot geen C-4 oksigenering gelei het nie¹⁴⁴.

Reaksie van tri-O-metiel-3-O-asetiel(-)-fisetinidol-(4β,1)-di-O-metielresorsinol (43) lei tot vorming van 4β-hidroksi-tri-O-metiel-3-O-asetiel(-)-fisetinidol-(4α,1)-di-O-metielresorsinol (92, 40%) waarvan die struktuur en relatiewe stereochemie m.b.v. nOe eksperimente [4-OH→2-H (5.3%)^{145*}; 2'-OMe→3-H (3.1%)] bevestig is. SD-analise lewer 'n verwagte negatiewe Cotton-effek ($[\Theta]_{235} = -2.5 \times 10^4$) as bevestiging van 4S absolute konfigurasie. In kontras met die DDQ-reaksies lei die ooreenstemmende 4α-isomeer (45), met behoud van C-4 konfigurasie, tot dieselfde produk (92), en wel in 68% opbrengs.



Die vorming van die gemeenskaplike produk (92) en ooreenstemmende reaksietye

¹⁴⁴Steenkamp J. A., Ferreira D., Roux D. G., *Tetrahedron Lett.* 26(25), 3045, 1985.

^{145*}Die C-4-OH vertoon 'n prominente verbrede singulet in aseton-D₆.

suggereer oksigenering van beide substrate *via* dieselfde intermediêr. Hierbenewens is die waarskynlikheid van 'n intermediêr spruitende uit 'n gesinchroniseerde aanval van die reagens gering. Die aanname van 'n gemeenskaplike intermediêr word sterk ondersteun deur die onderliggende teorie van 'n buiteseferiese elektronoordrag.

Indien protonverlies vanuit 'n aanvanklik meer stabiele *E*-konformeer plaasvind, sal die *aksiale* oriëntasie van H-4 in die radikaal-katïoon (93) vanaf die 3,4-*trans*-isomeer (45) die korrekte oriëntering van die vormende *p*-orbitaal vir oorvleueling met die π -sisteem van die A-ring in die radikaal (95) verseker. Die radikaal-katïoon (94) vanaf die 3,4-*cis*-isomeer (43) sal egter in 'n *A*-konformasie (96) moet wees om hierdie *koplanêre* oriëntasie van H-4 en die π -sisteem van die A-ring te verseker en sodanige protonverlies met sukses te laat plaasvind (Skema 17).

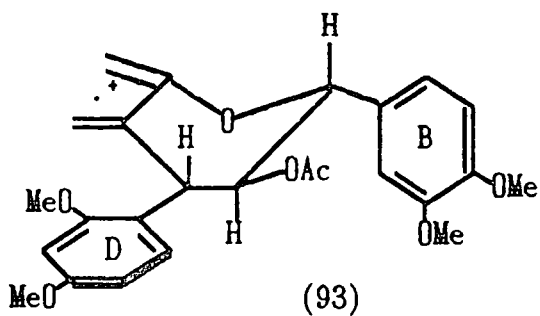
Alhoewel die intermediêre in skema 17 slegs spekulatief is, word die konformasionele mobiliteit van die heterosikliese ring van flavanolderivate tans intensief deur verskeie navorsingsgroepe bestudeer en word, deur benutting van chemiese sowel as fisiese metodes, op 'n deurlopende basis getuienis opgebou ter ondersteuning hiervan^{146,147,148}. Hierop gebaseer is dit dus moontlik om die lae opbrengs verkry vanaf die 3,4-*cis*-isomeer (43) relatief tot dié vanaf die 3,4-*trans*-isomeer (45) aan die hand van die intermediêre (93) en (96) te rasionaliseer. Indien vorming van 'n flav-3-*een* soos voorgestel in skema 12 die eerste stap tot polimerisasie verteenwoordig, sal die *trans*-*diaksiale* (*anti*) oriëntasie van H-4 en die C-3-OAc in die radikaal-katïoon (96) sodanige asynsuur-eliminasië bevoordeel relatief tot die *cis* oriëntasie van die genoemde substituentte in die ooreenstemmende intermediêr (93). Die 3,4-*cis*-isomeer (43) sal waarskynlik ook 'n groter persentasie *A*-konformeer^{149†}, waar die D-ring 'n *ekwatoriale* oriëntasie inneem, vertoon wat die ooreenstemmende reaksietipe, indien protonverlies as tempobepalend aanvaar word, verklaar.

¹⁴⁶Porter L. J., Wong R. Y., Benson M., Chan B. G., *J. Chem. Res.*, (S), 86, (M), 830, 1986.

¹⁴⁷Baert F., Fouret R., Sliwa M., Sliwa H., *Tetrahedron* 36, 2765, 1980.

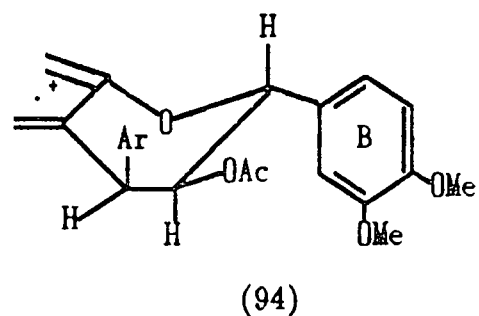
¹⁴⁸Bucourt, *Topics in Stereochemistry* (eds. Eliel E. L., Allinger N. L.), Interscience, vol. 8, p.159, 1974.

^{149†}MM2-studies dui op 'n *E:A* verhouding van 99:1 vir die 3,4-*trans*-isomeer (45), terwyl die 3,4-*cis*-isomeer (43) op 'n *ca.* 70:30 verhouding dui.

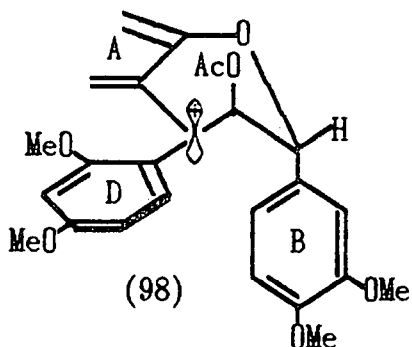
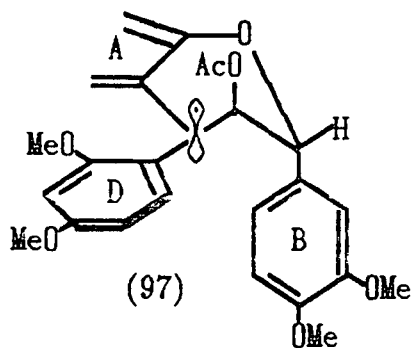
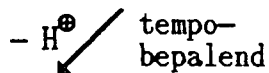
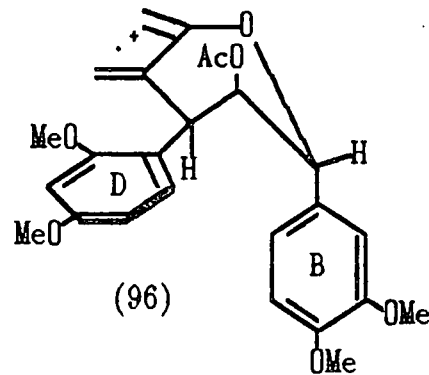
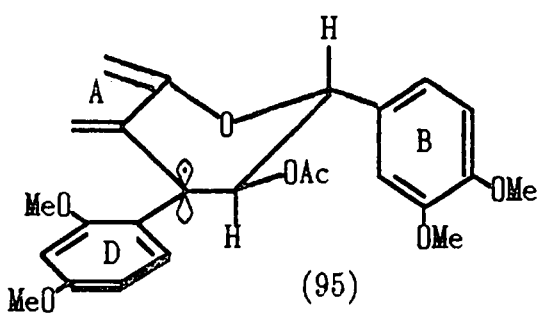
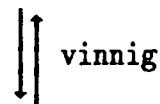
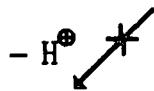
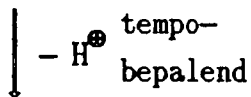


3,4-*trans*

E-konformeer



3,4-*cis*



Skema 17

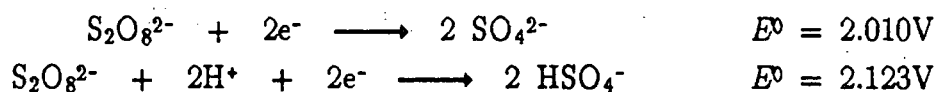
Die kinetiese aard van die protonverlies is deur Nyberg en Wistrand¹⁵⁰ bevestig tydens soortgelyke bensiliese en aromatiese asetoksilerings, wat op geen kinetiese isotoopeffek by aromatiese—, maar wel beduidend ($k_H/k_D = 5.9$) by bensiliese oksigenerings gedui het. Hieruit is protonverlies vanaf 'n radikaalkatïoon, om die ooreenstemmende bensielradikaal te lewer, as die tempobepalende stap gepostuleer.

Dit blyk dus, te oordeel aan die eksklusiewe vorming van die produk (92), dat, ten spyte van 'n verwagte lae aanvraag aan B-ring-stabilisering vanweë die goeie stabilisasie voorsien deur die twee aangrensende geaktiveerde aromatiese A- en D-ringe, 'n A-konformasionele oorgangstoestand (97/98) steeds 'n prominente rol vertolk.

2.3.9 Meganistiese Voorstel

Uitsluitel rakende die rol van metaalkatalisatore en spesifiek dié van CuSO_4 tydens persulfaatreaksies is nog nie verkry nie. Die moontlikheid bestaan dat, indien teenwoordig, die Cu^{2+} as 'n tipe hulp-elektronoordrag brug^{151,152,153}, veral in die teenwoordigheid van asetonitriël, optree. Die moontlikheid van 'n Cu[III] -spesie as aktiewe oksideermiddel soos gepostuleer deur Bhatt en Perumal¹⁵⁴ is egter onwaarskynlik aangesien oksidasie van die (+)-mesquitol metieleter (70) in die afwesigheid van koper verloop het.

Die waargenome pH-afhanklikheid van die reaksies kan moontlik, hoewel dit waarskynlik nie die enigste dryfveer is nie, verklaar word i.t.v. die effens verhoogde reduksiepotensiaal van die persulfaat di-anïoon in suurmedium¹⁵⁵:



¹⁵⁰Nyberg K., Wistrand L-G., *J. Org. Chem.* 43, 2613, 1978.

¹⁵¹Malkin R., Malmström B. G., *Adv. Enzymol.* 33, 177, 1970.

¹⁵²Kushioka K., *J. Org. Chem.* 48(25), 4948, 1983.

¹⁵³Brussee J., Groenedijk J. L. G., Te Koppele J. M., Jansen A. C. A., *Tetrahedron* 41(16), 3313, 1985.

¹⁵⁴Bhatt M. V., Perumal P. T., *Tetrahedron Lett.* 22, 2605, 1981.

¹⁵⁵*CRC Handbook of Chemistry and Physics* (eds. Weast R. C., Astle M. J., Beyer W. H.) 67th edition, D-154, 1986.

'n Verdere moontlikheid is dat entropie-dryfkrag na protonverlies voorsien kan word deur die teenwoordigheid van waterstofione in die reaksiemengsel.

E.s.r.-studies dui op vorming van sikloheksadiëniel-radikale tydens interaksie van die sulfaat radikaal-anioon met fenielbevattende substrate¹⁵⁶, maar e.s.r.-verskynsels verklaarbaar i.t.v. arenium radikaal-katione is gevind tydens dieselfde interaksie met metoksi-gesubstitueerde fenielringe¹⁵⁷.

Op grond van die resultate en waarnemings soos genoem in *par* 2.3.1 tot 2.3.8 geniet 'n meganistiese roete ten gunste van 'n arenium radikaal-kation en bensiliese karbo-kation dus voorkeur bo dié van ringaddisie en/of bensielradikaal (Skema 18).

- oooOooo -

Die sukses wat met oksigenering van die prochirale, bensiliese sentrum van 'n wye reeks van flavan-3-ole behaal is, het 'n beduidende bydrae tot die daarstelling van die gesogte flavan-3,4-diole gelewer wat op 'n deurlopende basis benut word as voorlopers in oligomeersintese. Hierdie metodiek is uitgebrei tot die vlak van 4-arielflavan-3-ole wat eweneens tot die suksesvolle oksigenering van die C-4 posisie, in goeie opbrengs, gelei het. Samehangend hiermee is die weg gebaan om met vrymoedigheid die funksionalisering van die meer komplekse bi- en triflavanoïede as realistiese navorsingsteikens in die nabye toekoms aan te pak.

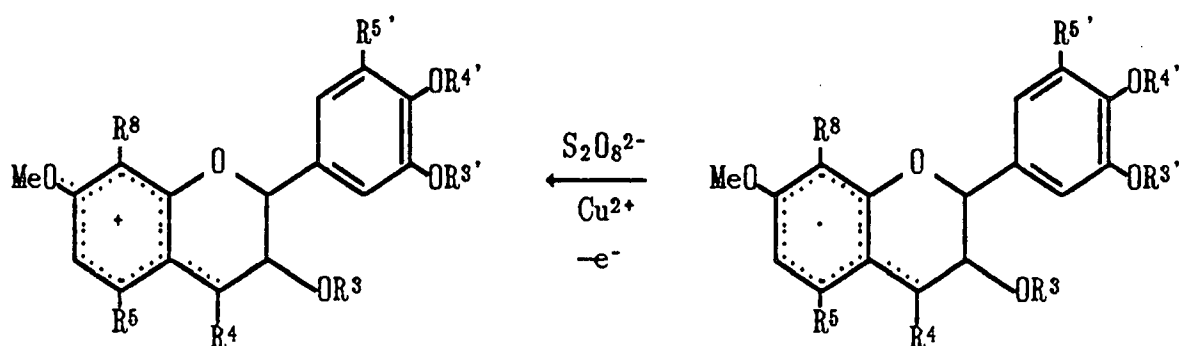
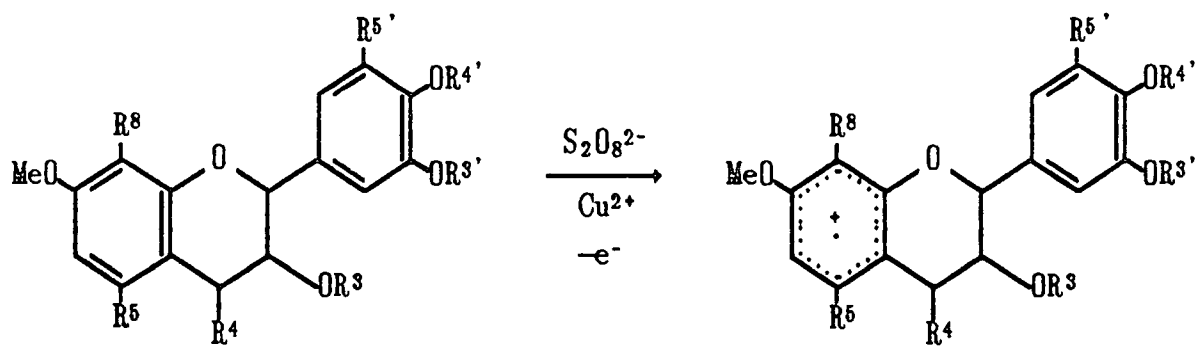
Alhoewel uitsluitel rakende die verloop van persulfaat-geïnisieërde oksigenering nog uitstaande is, is 'n meganistiese rasionaal voorgestel wat 'n bydrae ter uitbouing van die grondbeginsels van sodanige reaksies kan lewer.

Hierbenewens is 'n stereoselektiwiteit vir alle substrate waargeneem wat i.t.v. buurgroepdeelname deur die π -sisteem van die B-ring en die aangrensende C-3-OH gerasionaliseer is. Hierdie uitsonderlike tipe stabilisasie van die karbokationiese spesie is gebaseer op mobiliteit van die heterosikliese ring van flavanole - 'n faset gesetel in die tersaaklike verbindings wat toenemend deur navorsers in flavanoïedchemie ondersoek word.

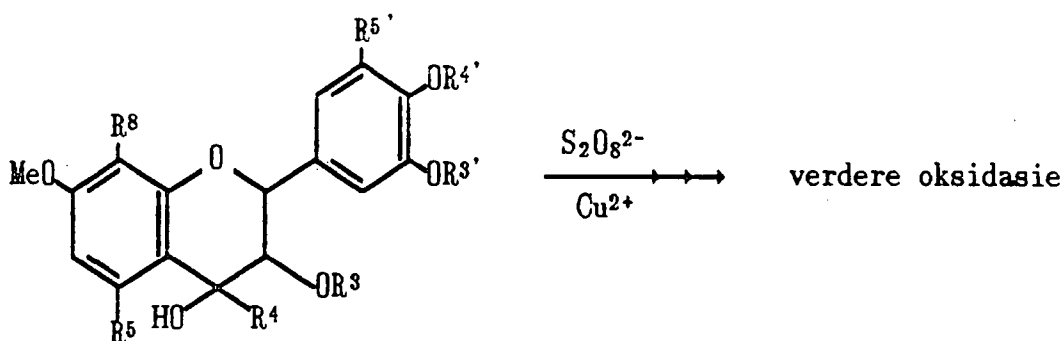
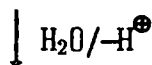
'n Samevatting van die resultate word in Tabel 1 weergegee.

¹⁵⁶Norman R. O. C., Storey P. M., West P. R., *J. Chem. Soc. B*, 1087, 1970.

¹⁵⁷O'Neil P., Steenken S., Schulte-Frohlinde D., *J. Phys. Chem.* 79, 2773, 1975.



A-konformasionele intermediêre
 Stabilisasie deur π -sisteen van B-ring



Skema 18 (158,159)

¹⁵⁸Generasie van $\text{SO}_4^{\cdot -}$ kan moontlik 'n eerste stap behels.

¹⁵⁹ $\text{R}^5, \text{R}^{5'}, \text{R}^8 = \text{H}$ of MeO ; $\text{R}^3 = \text{H}$, Ac of Piv ; $\text{R}^{3'}, \text{R}^{4'} = \text{Me}$ of Ac ; $\text{R}^4 = \text{H}$ of Ar - elektronverwydering kan ook vanaf 4-Ar geskied.

Tabel 1

Substraat	Reaksie Tyd (uur)	Temp (°C)	Reagense/ Kondisies	Diol 3,4-cis	Diol 3,4-trans	DHF*	Totale Oksigenering	Aldehied	Opmerking
(+)-Katesjien (2,3-trans)									
Me-eter asetaat	3	70	Std	46%	spoor	spoor	46%	-	
Me-eter asetaat	5.5+	60	1ekv NaHCO ₃	-	-	-	-	-	74% uitgangstof
Me-eter asetaat	24	70	pH6.85 Buf	-	-	-	-	-	Baie stadig
Me-eter pivaloïel-ester	2.5	70	Std	48%	-	-	48%	-	
Me-eter pivaloïel-ester	3	70	1ekv CuCl	-	-	-	-	-	Geen Reaksie
Me-eter	20	60	Std	-	-	-	-	-	47% uitgangstof
Me-eter	0.92	80	Std	48%	4%	3%	55%	7%	Blou na 10 min
5,7-di-O-Me-3,3',4'-tri-OAc	2.5	80	Std	45%	spoor	spoor	45%	-	
(+)-Mesquitol (2,3-trans)									
Me-eter	5	80	Geen Cu	27%	7%	7%	41%	6%	15% uitgangstof
Me-eter	9	80	Std	17%	10%	18%	45%	15%	8% uitgangstof
(-)-Fisetinidol Me-eter (2,3-trans)									
	1.5	80	Std	45%	5%	19%	69%	6%	Spoor uitgangstof
(-)-Robinetinidol Me-eter (2,3-trans)									
	1.3	80	Std	63%	4%	16%	83%	10%	3% uitgangstof
(-)-Epikatesjien Me-eter (2,3-cis)									
	0.83	80	Std	spoor	50%	spoor	50%	3%	Blou na 10 min
(+)-Epifisetinidol Me-eter (2,3-cis)									
	1.3	80	Std	spoor	70%	spoor	70%	6%	
(-)-Fisetinidol-4,1-resorsinol Me-Ac									
β (3,4-cis)	0.67	80	Std	40%	spoor	-	40%	spoor	Spoor uitgangstof
α (3,4-trans)	0.67	80	Std	68%	spoor	-	68%	spoor	Spoor uitgangstof
(+)-Katesjien vry fenolies									
	-	70	Std	-	-	-	-	-	Dedelik Swart

*Dihidroflavonol

- Nie geïsoleer nie

2.3.11 Konformasionele Studies

Die gebruik van iteratiewe rekenaargesimuleerde kragvelde om relatiewe stabiliteit, distribusie en voorkeurkonformasies van konformere en diastereomere te voorspel, geniet tans heelwat aandag^{160,161}. Die toepassing van sodanige kragveld op die oorgangstoestande soos gepostuleer, sou moontlik inligting rakende die aard van hierdie intermediêre kon voorsien. Die MM2 kragveld ontwikkel deur Allinger^{162,163} wat mees-tal gebruik word skiet egter tekort in soverre nie voorsiening gemaak word vir oorgangstoestande (bv. ione, radikale ens.) nie. Tydens hierdie studie is dus hoofsaaklik van die MMX¹⁶⁴ kragveld, wat voorsiening maak vir die genoemde oorgangstoestande, gebruik gemaak.

Die *modus operandi* hier gevolg is dat minimum energieë vir beide konformere (A en E) van 'n spesifieke substraat en die ooreenstemmende bensiliese karbokatioon bepaal is deur elke konformeer afsonderlik te minimiseer. Addisionele parameters¹⁶⁵ om bewegings geassosieer met aromatiesse ringe te simuleer, is tydens minimalisering ingelees. Teoretiese koppelingskonstantes is bereken deur van 'n empiriese Karplus-vergelyking¹⁶⁶ gebruik te maak:

$${}^3J_{\text{HH}} = 13.22 \cdot \cos^2\Phi - 0.99 \cdot \cos\Phi + \sum \Delta\chi_i \cdot \{0.87 - 2.45 \cdot \cos^2(\epsilon_i \cdot \Phi + 19.9^\circ \cdot |\Delta\chi_i|)\}$$

waar $\Phi = \text{H-C-C-H}$ dihedriese hoek

$\Delta\chi_i = \chi_i - \chi_{\text{H}}$ waar $\chi =$ Huggins¹⁶⁷ elektronegatiwiteit van onderskeidelik substituent i en waterstof

ϵ_i die 'teken' (+/-) van die nie-waterstof substituent i

¹⁶⁰Lipkind G. M., Verovski V. E., Kochetkov N. K., *Bioorg. Khim.* 9, 1269, 1983.

¹⁶¹Foo L. Y., Porter L. J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1535, 1983.

¹⁶²Allinger N. L., *J. Am. Chem. Soc.* 99, 8127, 1977.

¹⁶³Allinger N. L., *Quantum Chemistry Program Exchange* 12, 395, 1980.

¹⁶⁴Ontwikkel deur J. J. Gajewski en K. E. Gilbert, *Serena Software*, Bloomington, In., 1987.

¹⁶⁵Porter L. J., Wong R. Y., Benson M., Chan B. G., *J. Chem. Res.*, (S), 86, (M), 830, 1986.

¹⁶⁶Haasnoot C. A. G., De Leeuw F. A. A. M., Altona C., *Tetrahedron* 36, 2783, 1980.

¹⁶⁷Huggins M. L., *J. Am. Chem. Soc.* 75, 4123, 1953.

Die molfraksie *E*-konformeer (X_E) is as volg bereken:

$$J^{\text{exp}} = J_E^{\text{calc}} \cdot X_E + J_A^{\text{calc}} \cdot (1 - X_E)$$

waar $J = \text{H}-2-\text{H}-3$ eksperimentele en berekende koppelingskonstante in Hertz

Deur benutting van die spektrometriese data (koppelingskonstantes) is dit moontlik om die *E*:*A* konformasionele verhouding, deur toepassing van die vermelde Karplus-vergelyking, te bereken. Sulke data vir 'n intermedieë spesie soos 'n karbokatioon is egter nie verkrygbaar nie, sodat 'n ander parameter gevind moet word as aanduiding van sodanige verhouding. Booth¹⁶⁸ het voorgestel dat 'n energieverskil van 1 kkal/mol tussen konformere op 'n verhouding van ca. 85:15 van die meer stabiele tot die minder stabiele konformeer dui. Die reëlwaardigheid van sodanige afleiding is egter te betwyfel aangesien *E*:*A* verhoudings soos bereken vir die neutrale substrate nie direk met die energieë versoenbaar is nie (Tabel 2).

Tabel 2

Substraat	Konfor- masie	Neutrale Substraat			C-4 Karbokatioon	
		Verhou- ding† E:A	Relatiewe Energie kkal/mol	Energie verskil EA-EE	Energie verskil EA-EE	Relatiewe Energie kkal/mol
(-)-Fisetinidol- (4β,1)-resorsinol Me-Ac (43) *	E	72:28	20.28	0.13	0.52	43.18
	A		20.41			43.70
(-)-Fisetinidol- (4α,1)-resorsinol Me-Ac (45) *	E	99:1	18.11	0.67	0.52	43.18
	A		18.78			43.70
(+) -Katesjien Me-eter (46)	E	79:21	8.86	1.03	-4.55	19.88
	A		9.89			15.34
(-)-Robinetinidol Me-eter (79)	E	70:30	11.95	1.51	1.97	15.08
	A		13.47			17.05
(+) -Epifisetinidol Me-eter (85)	E	92:8	7.23	5.19	2.03	11.66
	A		12.42			13.69

*Minimisering van neutrale substraat met MM2

† $J_{2,3}$ geneem as maatstaf van *E*:*A*

¹⁶⁸Booth H. in *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* (eds. Emsley J. W., Feeney J., Sutcliffe L. H.) vol.5, p.149, Pergamon, Oxford, 1969.

Hierdie onversoenbaarheid van energie- en $E:A$ -verhoudings blyk duidelik uit die waardes verkry vir die neutrale substrate van (45) en (85), waar $E:A$ -verhoudings van 99:1 en 92:8 met onderlinge energiever-skille ($E_A - E_E$) van onderskeidelik 0.67 en 5.19 kkal/mol korreleer, d.w.s. die kleiner energiever-skil voorspel die groter persentasie E -konformeer. Soortgelyk word vir (43) en (79) $E:A$ -verhoudings van ca. 70:30 voorspel, terwyl energiever-skille van onderskeidelik 0.13 en 1.51 kkal/mol gevind is.

Dit blyk verder dat die kragveld nie induktiewe-, mesomeriese- en ruimtelike stabiliseringseffekte tot die volle konsekwensies eksploiteer nie, aangesien die energiewaardes (kolom 7, Tabel 2) vir die gestabiliseerde karbokatioon van die 4-arielflavan-3-ole (43) en (45) hoër is as vir die karbokatione van die flavan-3-ole (46), (79) en (85). Hierdie verskynsel word ook waargeneem deur vergelyking van die energiewaardes van die karbokatione van (+)-katesjien (46) en (+)-epifisetinidol (85), waar relatiewe energieë van onderskeidelik 19.88/15.34 en 11.66/13.69 kkal/mol gevind is, anders as die verwagting dat die (+)-katesjien karbokatioon met die floriglusinol A-ring beter gestabiliseer en dus van laer energie as die karbokatioon van (+)-epifisetinidol met die resorsinol A-ring sal wees.

Dit is dus hoogs waarskynlik dat die gepostuleerde stabilisasie van 'n karbokatioon deur die B-ring nie deur die kragveld "gesien" word nie, maar dat die relatiewe stabiliteite van konformere hoofsaaklik op grond van torsie-, 1,2- en 1,3-steriese- en ander interaksies gebaseer is.

Afleidings wat wél vanaf energiewaardes gemaak kan word is dat, in die geval van (45), (46) en (85), 'n karbokationiese spesie waarskynlik 'n groter persentasie A -konformeer sal vertoon as die ooreenstemmende neutrale verbinding, aangesien die energiever-skille (kolom 5 en 6, Tabel 2) tussen die onderskeie konformere kleiner is in die kation. Hierdie verskynsel is veral opmerklik in die karbokatioon van die (+)-katesjien metieleter (46), waar die A -konformeer 4.55 kkal/mol meer stabiel as die ooreenstemmende E -konformeer vertoon. Hierdie energiever-skil word meer betekenisvol as in ag geneem word dat 'n geïdealiseerde energieheuwel van ca. 7 kkal/mol (relatief tot die energievlak van die meer stabiele konformeer) tussen die onderskeie konformere bestaan¹⁶⁹. Absolute afleidings op grond van energiewaardes is egter nie moontlik nie.

Dit dien daarop gelet te word dat die afleidings gebaseer op die rekenaarondersteunde studie nie aanspraak maak op onweerlegbare getuienis rakende die presiese samestelling van die verskillende konformasies nie, maar eerder gesien moet word as 'n poging

¹⁶⁹Porter L. J., Wong R. Y., Benson M., Chan B. G., *J. Chem. Res.*, (S), 86, (M), 830, 1986.

om 'n begin te maak om 'n vreemde terrein binne flavanoïedchemie te betree en mettertyd te ontgin. Alhoewel die afleidings in die afwesigheid van 'n betroubare presedent dus tentatief is, het die resultate verkry nie die betrekking van 'n nie-voorkeur konformasie (A) in die rasionalisering van die meganistiese verloop van die oksigeneringsreaksies uitgesluit nie.

HOOFSTUK 3

EKSPERIMENTEEL

3.1 STANDAARD EKSPERIMENTELE TEGNIEKE

3.1.1 CHROMATOGRAFIE

3.1.1.1 Dunlaagchromatografie

Kwalitatiewe DLC-ondersoeke is m.b.v. *Merck DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ aluminium sheets* opgesny in stroke van 5×2 cm² uitgevoer.

Preperatiewe skaal DLC is uitgevoer op *Merck TLC plates : Silica Gel F₂₅₄ precoated* (0.25 mm) met belading ca. 4 mg/plaat.

3.1.1.2 Sproeireagens¹⁷⁰

Dunlaagchromatogramme is met 'n 2% oplossing van formaldehied in gekonsentreerde swaelsuur gesproei. Kleurontwikkeling is d.m.v. ligte verhitting met 'n gasvlam verkry.

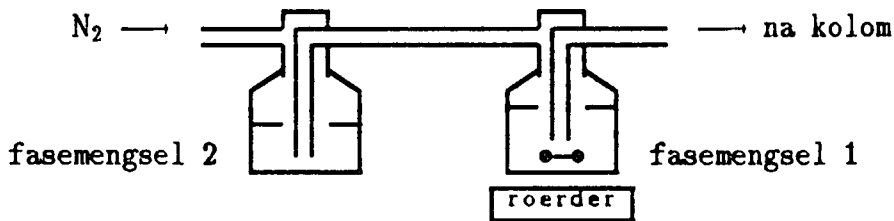
3.1.1.3 Kolomchromatografie

Alle kolomskeidings is m.b.v. *Fiasih*-chromatografie uitgevoer.

'n Geskikte mobiele fase is gevind deur kwalitatiewe ondersoeke soos vermeld in par 3.1.1.1. Silika (*Merck Kieselgel 60*, 230–400 Mesh) is gesuspendeer in die mins polêre fase en 'n glaskolom (2 cm deursnee × 45 cm lengte) daarmee gepak. Die mengsel van produkte (≤ 350 mg) is opgelos in die mins polêre fase of in 'n fasemengsel minder polêr as die elueermiddel. Hierdie oplossing is op die kolom aangewend, met die voordeel dat die produkmengsel oor 'n baie klein volume aan die bokant van die kolom versprei. Na aanwending is die kolom ontwikkel deur die eluant te voer vanuit 'n reservoir m.b.v. stikstofgas teen 'n druk van ca. 75 kPa, waardeur 'n vloeitempo van ongeveer 10 ml/min verkry is. 'n Aanvanlike fraksie van ongeveer 100 ml is opgevang waarna proefbuisfraksies van 5 ml met die hand opgevang is. Die totale volume eluant was 400–500 ml.

¹⁷⁰Roux D. G., Saayman M. M., *Biochem. J.* 96, 36, 1965.

Gradiëntskeidings is bewerkstellig deur van 'n tweede reservoir gevul met 'n tweede fasemengsel gebruik te maak. Die N_2 -druk is op die tweede reservoir toegepas wat die eerste reservoir voer, waar die twee fases homogeen gemeng word deur magneties te roer. Deur goeie seleksie van fasemengsels kon die polariteit van die fasemengsel wat die kolom bereik op 'n eksponensiële basis beheer word. Reservoirs en die kolom is m.b.v. *Teflon*-pypies met mekaar verbind.



Hierdie tipe gradiëntskeiding is geïmplementeer aangesien 'n groot RF-verskil tussen gevormde diole en hoër RF produkte soos aldehiede en dihidroflavonole in sommige gevalle waargeneem is.

Skeidings van hierdie aard word aangedui deur fasemengsel 1 en fasemengsel 2 met 'n pyl te verbind.

3.1.2 SPEKTROSKOPIE

3.1.2.1 Kermagnetiese Resonans Spektroskopie (KMR)

Alle KMR-spektra is m.b.v. 'n *Brüker Aspect 3000* (300 MHz) FT spektrometer afgeneem. Uitbreidings is na 'n *Lorentz-to-Gaussian* transformasie, wat die verskerpte spektrum na *Fourier* transformasie tot gevolg het, geplot. Die *Gaussian FID* is verkry deur die *Lorentz FID* met die volgende funksie te vermenigvuldig:

$$\exp(-\pi \times LB(t-t^2/(2 \times GB \times AQ) - GB \times AQ/2))$$

waar LB = Line broadening = -1.5
 GB = Gaussian broadening = 0.5
 AQ = Aquisition time \approx 2.34 sek

Piekhellings is soms vanweë hierdie transformasie nie akkurate weergawes van die oorspronklike spektrum nie.

Chemiese verskuiwings is deurgaans in dele per miljoen (dpm) op die δ -skaal uitgedruk en koppelingskonstantes (J) word in Hz aangegee. Standardisasie van die δ -skaal

is m.b.v. die gedeuterieerde oplosmiddelresidue (CDCl_3 -7.24 dpm, CD_3COCD_3 -2.04 dpm) uitgevoer.

Die volgende afkortings en kombinasies daarvan word gebruik:

- s - singulet
- d - doeblet
- t - triplet
- m - multiplet
- b - verbreed
- os - onsuiverheid

Chemiese verskuiwings en koppelingskonstantes gemerk met "#" (KMR Tabel 3.1-3.7) dui tweedeorde waardes aan.

3.1.2.2 Massaspektrometrie (MS)

Massaspektrometrie is by die departement Farmakologie, Fakulteit Geneeskunde UOVS, op 'n *AEI MS-9* massaspektrometer laat afneem.

3.1.2.3 Sirkulêre Dichroïsme (SD)

SD-kurwes is afgeneem in spektroskopiese asetonitriël (*HPLC-Grade*) met 'n *Jasco J-20* spektropolarimeter. Molekulêre elliptisiteit $[\Theta]$ is bereken volgens die formule:

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

waar L = verskil in grade tussen dié van die verbinding in oplossing en dié van die oplosmiddel by 'n bepaalde golflengte

3.1.2.4 Infrarooi Spektrometrie (IR)

Infrarooi-spektrums is afgeneem m.b.v. 'n *Hitachi Model 270-50* spektrofotometer in analities rein tetrachloormetaan.

3.1.3 CHEMIESE METODEDES

3.1.3.1 Metilering¹⁷¹

Diasometaan, ontwikkel deur die reaksie van etanoliese kaliumhidroksiedoplossing (50 ml, 8g KOH per 100 ml) met N-metiel-N-nitroso-p-tolueensulfoonamied (Dia-zald, 20g) in diëtieleter (150 ml), is as 'n eterige oplossing oorgestook in 'n fles bevattende die fenoliese verbinding (200 – 300 mg) in metanol (60 ml) by ca. -10°C . Die reaksiemengsel is vir 48 uur by -15°C gelaat waarna die eter en oormaat diasometaan in 'n lugstroom by kamertemperatuur afgedamp is.

3.1.3.2 Asetilering¹⁷²

'n Droë monster is opgelos in die minimum piridien (KOH-gedroog) en asynsuuranhidried (ca. 0.1 ml/mg verbinding) is hierby gevoeg. Indien asetilering moeilik verloop het is 4-dimetielaminopiridien (ca. 0.2 mg/mg verbinding) bygevoeg. Die reaksiemengsel is vir 12 uur by ca. 40°C gelaat waarna dit met verkrummelde ys behandel en die ge-asetileerde produk deur filtrasie of ekstraksie met etielasetaat herwin is.

Pivaloïering is op soortgelyke wyse met pivaloïelanhidried bewerkstellig.

3.2 GEPOOGDE C-4 OKSIGENERING

3.2.1 Tetra-O-metiel-(+)-katesjien (46) met waterstofperoksied

Titelverbinding (46, 100 mg) is opgelos in toluen (30 ml) en onder reflux verhit tot ca. 90°C . Waterstofperoksied (5 ml, 30% in water) is bygevoeg en 'n duidelike suurstofontwikkeling is waargeneem. Elke 24 uur is 'n verdere 5 ml H_2O_2 bygevoeg terwyl die reaksie op DLC gevolg is vir 'n totaal van 120 uur. Ongereageerde uitgangstof (46, 31 mg), 'n onoplosbare (asetoon, MeOH, benseen, water) wit presipitaat, waarskynlik 'n toluenpolimeer, en verskeie ander onidentifiseerbare produkte in minimale hoeveelhede (1–2 mg) is na skeiding (heksaan-etielasetaat-asetoon 60:30:10) verkry.

¹⁷¹Furniss B. S., Hannaford A. J., Rogers V., Smith P. W. G., Tatchell A. R., *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longman, London, 291, 1978.

¹⁷²King F. E., Bottomley W., *Chem. and Ind.*, 1368, 1953.

3.2.2 Tetra-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-katesjien (47) met dibensoïelperoksied

a) Termolities

Titelverbinding (47, 90 mg) is opgelos in toluen (5 ml) en verhit tot 90°C. Dibensoïelperoksied (300 mg, 4 molekwivalente) is stapsgewys bygevoeg oor 'n periode van 2.5 uur terwyl die reaksie op DLC gevolg is. Na afkoeling is die mengsel verdun met benseen waarna dit met yskoue Na₂CO₃ oplossing (pH≈9) gevolg deur verdunde HCl (pH≈6) en yswater gewas is. Onder verskeie geïsoleerde produkte kon na skeiding (benseen-asetoon 90:10) slegs 3,4-dimetoksibensaldehyd (49) geïdentifiseer word. Geen uitgangstof is herwin nie.

b) Fotolities

Tetra-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-katesjien (47, 128 mg) en droë bensoïelperoksied (392 mg, 4 molekw.) is opgelos in droë (Na₂SO₄) etielasetaat. Die mengsel is vir 2 uur met N₂ ontgas waarna dit vir 30 minute bestraal is by 350 nm terwyl N₂ deurentyd deur die oplossing geborrel is.

[Ander bestralings vir langer tydperke is ook gepoog, waartydens dieselfde tipe fragmentasie as in die termolise waargeneem is.]

Verskeie onidentifiseerbare produkte, 3,4-dimetoksibensaldehyd (49), en uitgangstof (47, 95 mg, 74%) is na skeiding (benseen-asetoon 90:10) herwin. Ander produkte het veelvuldige A-ring substitusie vertoon, maar KMR-, massa- en infrarooikarakterisering was, hoofsaaklik vanweë die lae opbrengste (1-2mg), nie suksesvol nie.

3.2.3 Tetra-O-metiel-3-O-pivaloïel-(+)-katesjien (48) met dibensoïelperoksied

Titelverbinding (48, 60 mg) en droë bensoïelperoksied (72 mg, 2 molekw.) is opgelos in droë (Na₂SO₄) etielasetaat (4 ml). Die mengsel is vir 2 ure met N₂ ontgas en bestraal by 350 nm terwyl die reaksie op DLC gevolg is. Na onderskeidelik 1½ en 2½ uur is nog bensoïelperoksied (55 mg, 1.5 ekw) bygevoeg en die reaksie getermineer na 3 ure.

Verskeie produkte is na skeiding (heksaan-benseen-asetoon 50:45:5) geïsoleer waaronder slegs 3,4-dimetoksibensaldehyd (49) geïdentifiseer kon word. Een verdere produk (2.5 mg) is geïsoleer waar die C-4 metileen nie m.b.v. 'n KMR-analise waargeneem kon word nie. Dit was waarskynlik 'n 4-bensoïelderivaat met 6 of 8 substitusie op die A-ring, maar KMR-, massa- en infrarooikarakterisering hiervan was nie suksesvol nie. Uitgangstof (48, 21 mg, 35%) is herwin.

3.3 PERSULFAAT OKSIGENERING VAN FLAVAN-3-OLE en ANALOË 4-ARIELFLAVAN-3-OLE

a) KONVENSIE

Die volgende konvensie rakende die nomenklatuur van uitgangstowwe en produkte word, behalwe waar anders vermeld, deurgaans gebruik:

- + "Me" of "Me-Ac" om metieleter of metieleter asetate van uitgangstowwe;
- + "tc" vir 2,3-*trans*-3,4-*cis*, "ct" en "tt" om die ooreenstemmende 3,4-diole en relatiewe 2,3- en 3,4-stereochemie;
- + "DHF" om die ooreenstemmende dihidroflavonole;
- + uitgange "OH", "OAc" en "OPiv" om C-3 en C-4 substituentte aan te dui.

b) ALGEMEEN

Standaard chemies rein (CP) reagentse is deurgaans gebruik:

Asetonitriël	<i>Capitol Enterprises.</i>
K ₂ S ₂ O ₈	98% - <i>British Drug Houses Ltd.</i>
CuSO ₄ ·5H ₂ O	98.5% - <i>SMM Chemikalieë (Edms) Beperk.</i>
Water	Kraanwater - gedeïoniseer.

Die beskermde (*par* 3.1.3.1 en 3.1.3.2) substraat (*ca.* 0.3 mmol) is opgelos in asetonitriël (20 ml). Kaliumpersulfaat (2 molekwivalente) en kopersulfaatpentahidraat (0.2 molekwivalente) is in 'n addisionele fles opgelos in water (12 ml). Beide oplossings is vir twee ure ontgas met hoë suiwerheid (HP) stikstofgas. Die mengsels is bymekaar-gevoeg en op 'n voorverhitte oliebad (80°C) onder reflux verhit. Stikstofgas is deurentyd deurgeborrel terwyl magneties geroer en die reaksie m.b.v. DLC gemonitor is. Die reaksie is beëindig wanneer die uitgangstof verdwyn het (DLC), waarna die reaksiemengsel in yswater (150 ml) gevoeg en met etielasetaat (5 × 50 ml) geëkstraëer is. Die ekstrak is met yswater (3 × 25 ml) gewas en gedroog (Na₂SO₄) waarna die etielasetaat onder verlaagde druk afgedamp is.

Aanvanklike skeiding is uitgevoer soos vermeld in *par* 3.1.1.3 (*Flash*-kolomchromatografie), waarna 'n meer verfynde skeiding van die ge-asetileerde substrate, indien nodig, met DLC (*par* 3.1.1.1) uitgevoer is. [Skeiding van onbeskermdes diole op DLC lei tot ontbinding daarvan.]

Karakterisering is in hoofsaak op hoë resolusie KMR-analise van die geïsoleerde produkte en hul ooreenstemmende asetielesters (*par* 3.1.3.2) gebaseer en waar moontlik is

die fisiese data met dié van outentieke monsters vergelyk. Relatiewe stereochemie is, behalwe waar anders vermeld, toegeken op grond van H-2, -3 en -4 koppelingskonstantes. Massa- en SD-spektra het verdere bevestiging van die struktuur en absolute stereochemie moontlik gemaak.

Dienooreenkomstige verhoudings van bogenoemde reagense is vir kleiner of groter substraathoeveelhede gebruik.

Daar word deurgaans na bogenoemde eksperimentele prosedure verwys as die *standaard prosedure of reaksiekondisies*, en slegs afwykings hiervan word aangedui.

Verskeie loodsreaksies, waarvan nie hier melding gemaak word nie, is met verskillende water/asetonitriël-verhoudings en konsentrasies van tetra-O-metiel-3-O-pivaloël-(+)-katesjien (48) uitgevoer, waartydens optimum kondisies vasgestel is.

3.3.1 Tetra-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-katesjien (47).

a) By verlaagde temperatuur

Titelverbinding (47, 72 mg, 0.185 mmol) is vir 3 uur by 70°C aan die reaksiekondisies (*par* 3.3 b) onderwerp. Na asetilering is 4β-asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-katesjien (59, 42 mg, 46%), (skeiding met benseen-asetoon 90:10) geïsoleer. Spoorhoeveelhede van die 4α-asetoksiderivaat, die dihidroflavonol, tetra-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-taksifolien, en A-ring-gesubstitueerde analoë hiervan kon m.b.v. 'n KMR-analise waargeneem word, maar verdere isolasie en karakterisering daarvan was onsuksesvol.

'n Finale pH≈3 is waargeneem met *Merck pH indicator strips*.

b) In teenwoordigheid van natriumbikarbonaat

Byvoeging van natriumbikarbonaat (13.3 mg, 1 ekw) tot die reaksiemengsel (*par* 3.3 b) van tetra-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-katesjien (47, 61 mg, 0.158 mmol) by 60°C, lei tot stadige verdwyning van uitgangstof (DLC). Die reaksie is na 5.5 uur beëindig en floroglusinol (100 mg, 0.79 mmol, 5 ekw) is, na afkoeling, by die reaksiemengsel gevoeg en aangesuur (HCl, 0.1 M) tot pH≈1. Isolاسie van produkte (skeiding met benseen → benseen-asetoon 90:10) na standaard opwerkprosedure was onsuksesvol, maar spore van die ooreenstemmende dihidroflavonol asook die α- en β-isomere van die 4-ariëflavan-

3-ol kon m.b.v. KMR waargeneem word. Uitgangstof (45 mg, 74%) is herwin.

c) In teenwoordigheid van 'n buffer

Die gebruik van 'n buffer (pH 6.85, $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$) in plaas van water tydens die reaksie (*par* 3.3 b) van tetra-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-katesjien (47, 25 mg, 0.064 mmol) by 70°C , lei na 5 ure tot geen noemenswaardige produkvorming (DLC) nie. Byvoeging van silwernitrat (5 mg, 0.03 mmol) en 'n addisionele ekwivalent $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (17 mg) het ook geen waarneembare (DLC) effek vertoon nie. Die reaksie is na 24 uur beëindig en geen poging is aangewend om die produkte te isoleer nie.

FISIESE DATA:

Outentieke monster goedgeunstiglik verskaf deur Dr. J. A. Steenkamp
KMR - KMR Tabel 1 (a en b); Plaat 5 en 6
Massa - MS Tabel 1; MS Skema 2

3.3.2 Tetra-O-metiel-3-O-pivaloël-(+)-katesjien (48)

a) By verlaagde temperatuur

Reaksie van die titelverbinding (48, 55 mg, 0.128 mmol) by 70°C lewer na 2.5 uur en asetilering 4 β -asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-pivaloël-(+)-katesjien (60, 30 mg, 48%) na skeiding met benseen-asetoon 98:2. Isolاسie van verdere produkte was onsuksesvol.

b) In teenwoordigheid van kopersianied

In plaas van CuSO_4 is $\text{Cu}_2(\text{CN})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2.5 mg, 1 ekw) gebruik tydens reaksie van tetra-O-metiel-3-O-pivaloël-(+)-katesjien (48, 11 mg, 0.026 mmol) by 70°C . Geen reaksie kon waargeneem word (DLC) en die eksperiment is na 3 uur beëindig. Herwinning van uitgangstof is nie gepoog nie.

FISIESE DATA:

KMR - KMR Tabel 1 (a en b); Plaat 8 en 9
Massa - MS Skema 1
SD - SD Kurwe 4

3.3.3 Tetra-O-metiel-(+)-katesjien (46)

a) By verlaagde temperatuur

Tetra-O-metiel-(+)-katesjien (46, 13 mg, 0.0378 mmol) is aan die reaksiekondisies (*par* 3.3 b) onderwerp terwyl die temperatuur tussen 57 en 62°C gekontroleer is. Na 4 en 8 ure is 'n addisionele 0.5 ekwivalent $K_2S_2O_8$ bygevoeg en die reaksie op DLC gevolg vir 'n totaal van 20 uur. KMR-analise van die mengsel lewer 47% ongereageerde uitgangstof. Isolasië van produkte is nie gepoog nie.

b) By standaard kondisies

Toepassing van die reaksiekondisies (*par* 3.3 b) op tetra-O-metiel-(+)-katesjien (46, 88 mg, 0.254 mmol) lewer tetra-O-metiel-(+)-katesjien-4 β -ol (61, 44 mg, 48%), tetra-O-metiel-(+)-katesjien-4 α -ol (62, 3.7 mg, 4%), tetra-O-metiel-(+)-taksifolien (63, 2.5 mg, 3%) en 3,4-dimetoksibensaldehyd (49, 3 mg, 7%) na skeiding met benseen-asetoon 90:10 \rightarrow benseen-asetoon 70:30. 'n Geleidelike blouwording van die reaksiemengsel is tydens die reaksietyd van 55 minute waargeneem. Verskeie ander onidentifiseerbare produkte (1-3 mg) is gevind, maar karakterisering daarvan was onsuksesvol.

FISIESE DATA:

Outentieke monsters goedgeestiglik verskaf deur Dr. J. A. Steenkamp, Prof. D. Ferreira en Dr. D. A. Young

KMR - KMR Tabel 1 (a en b); Plaat 1-4, 6 en 7

Massa - MS Tabel 1 en 5; MS Skema 2 en 3

SD - SD Kurwe 1, 2 en 3

3.3.4 5,7-Di-O-metiel-3,3',4'-tri-O-asetiel-(+)-katesjien (64)

Titelverbinding (64, 270 mg, 0.608 mmol) is aan die reaksiekondisies (*par* 3.3 b) onderwerp. Na 2.5 uur en standaard opwerkprosedure is die totale reaksiemengsel gesetleer en 5,7-di-O-metiel-3,3',4 β ,4'-tetra-O-asetiel-(+)-katesjien (65, 137 mg, 45%) is geïsoleer na skeiding met benseen \rightarrow benseen-asetoon 90:10. Spore van A-ring gesubstitueerde analoë van o.a. uitgangstof en die ooreenstemmende dihidroflavonol is waargeneem m.b.v. 'n KMR-analise, maar suiwering en karakterisering daarvan was onsuksesvol.

FISIESE DATA:

KMR - KMR Tabel 1 (a en b); Plaat 10 en 11

SD - SD Kurwe 5

KMR Tabel 1a^{173†}

Chemiese verskuiwings in dpm

(+)-Katesjien	2-H	3-H	3	4-H	4	MeO	6/8-H	MeO	6/8-H	2'-H	MeO	MeO	5'-H	6'-H
Me-eter CDCl ₃	d 4.64	m 4.05	OH -	dd 3.06	dd H 2.57	3.73	d 6.09	3.79	d 6.12	d 6.95	3.08	3.08	d 6.88	dd 6.99
Me-Ac CDCl ₃	bd 5.00	m 5.33	OAc 1.94	dd 2.88	dd H 2.64	3.75	d 6.08	3.76	d 6.15	d 6.87	3.85	3.83	d 6.81	bdd 6.90
Me-Piv CDCl ₃	d 4.87	m 5.28	OPiv 0.98	dd 3.06	dd H 2.59	3.74	d 6.08	3.77	d 6.12	d 6.90	3.85	3.85	d 6.82	dd 6.93
tc-diol Asetoon-D6	d 4.89	m #3.85	m OH #3.85	dd 4.87	d OH 4.25	3.74	d 5.99	3.81	d 6.13	d 7.10	3.81	3.82	d 6.94	dd 7.01
tt-diol Asetoon-D6	d 4.63	m #3.97	d OH 4.22	dd 4.86	d OH 4.00	3.74	d 6.02	3.81	d 6.19	d 7.08	3.82	3.87	d 6.92	dd 6.98
tc-di-OAc CDCl ₃	d 5.08	dd 5.38	OAc 1.80	d 6.40	OAc 2.11	3.74	s 6.08	3.76	s 6.08	d 6.93	3.86	3.86	d 6.84	dd 6.98
tc-OPiv-OAc CDCl ₃	d 5.09	dd 5.38	OPiv 0.88	d 6.46	OAc 2.09	3.74	s 6.07	3.77	s 6.07	d 6.93	3.86	3.87	d 6.84	dd 6.98
DHF-3-OH Asetoon-D6	d 4.98	dd 4.46	d OH 4.28	-	-	3.83	d 6.13	3.84	d 6.23	d 7.20	3.85	3.85	d 6.99	dd 7.10
DHF-3-OAc CDCl ₃	d 5.28	d 5.69	OAc 2.02	-	-	3.89	d 6.10	3.80	d 6.12	d 6.98	3.87	3.90	d 6.87	dd 7.01
Me-tri-OAc CDCl ₃	bd 5.10	m 5.27	OAc 1.98	dd 2.82	bdd H 2.65	3.75	d 6.08	3.76	d 6.14	d 7.16	3'-OAc 2.26	4'-OAc 2.26	d 7.15	dd 7.25
tc-tetra-OAc CDCl ₃	d 5.12	dd 5.23	OAc 1.85	d 6.40	OAc 2.10	3.75	d 6.06	3.76	d 6.08	d 7.26	3'-OAc 2.28	4'-OAc 2.28	d 7.20	dd 7.35

^{173†}tc dui 2,3-trans-3,4-cis en tt dui 2,3-trans-3,4-trans relatiewe stereochemie van 3,4-diol/asetielester aan

Me-Ac : metielester aetaat; Me-Piv : metielester pivaloïelester; DHF : dihidroflavonol

Me-tri-OAc : 5,7-di-OMe-3,3',4'-tri-OAc-(+)-katesjien

tc-tetra-OAc : 5,7-di-OMe-3,3',4β,4'-tetra-OAc-(+)-katesjien

tweede orde - seine oorsvleuel

KMR Tabel 1b^{174†}

Koppelingskonstantes in Hertz

(+)-Katesjien Hz	J ³ 2H-3H	J ³ 3H-3OH	J ³ 3H-4H	J ³ 4H-4OH	J ³ 3H-4H	J ² 4H-4H	J ⁴ 6H-8H	J ⁴ 2'H-6'H	J ³ 5'H-6'H
Me-eter	8.5	-	5.8	-	9.0	16.5	2.5	2.0	8.0
Me-Ac	6.5	-	5.5	-	7.0	16.5	2.0	2.0	8.5
Me-Piv	8.5	-	5.8	-	8.5	16.5	2.0	2.0	8.3
tc-diol	10.0	7.1	3.8	3.8	-	-	2.5	2.0	9.0
tt-diol	9.8	4.8	7.0	2.5	-	-	2.4	2.0	7.2
tc-di-OAc	11.0	-	3.9	-	-	-	0	2.0	8.0
tc-OPiv-OAc	11.0	-	3.9	-	-	-	0	2.0	8.0
DHF-3-OH	12.0	2.6	-	-	-	-	2.1	2.0	8.8
DHF-3-OAc	13.0	-	-	-	-	-	2.4	2.2	8.2
Me-tri-OAc	6.5	-	5.5	-	5.5	17.0	2.1	2.0	8.0
tc-tetra-OAc	10.5	-	3.6	-	-	-	2.0	2.0	8.5

3.3.5 Tetra-O-metiel-(+)-mesquitol (70)

a) Standaard kondisies

Titelverbinding (70, 200 mg, 0.578 mmol) is aan die reaksiekondisies (*par* 3.3 b) onderwerp. 'n Addisionele hoeveelheid K₂S₂O₈ (100 mg, 0.37 mmol) is na 5 ure bygevoeg en die reaksie na 9 uur beëindig. Na skeiding (benseen-asetoon 80:20 → benseen-etielasetaat-asetoon 80:20:20) is tetra-O-metiel-(+)-mesquitol-4β-ol (71, 39 mg, 17%), tetra-O-metiel-(+)-mesquitol-4α-ol (72, 26 mg, 10%), tri-O-metiel-8-metoksi-(+)-fustien (73, 38 mg, 18%), uitgangstof (70, 16 mg, 8%) en 3,4-dimetoksibensaldehyd (49, 14 mg, 15%) geïsoleer.

b) In afwesigheid van kopersulfaat

Titelverbinding (70, 200 mg, 0.578 mmol) is in die afwesigheid van kopersulfaat aan die reaksiekondisies (*par* 3.3 b) onderwerp. Na 3 uur is 'n addisionele hoeveelheid K₂S₂O₈ (104 mg, 0.385 mmol) bygevoeg en die reaksie na 5 uur beëindig. Skeiding van die mengsel (benseen-asetoon 80:20 → benseen-etiel-

^{174†}tc dui 2,3-*trans*-3,4-*cis* en tt dui 2,3-*trans*-3,4-*trans* relatiewe stereochemie van 3,4-diol/asetielester aan

Me-Ac : metielester asetaat; Me-Piv : metielester pivaloïelester; DHF : dihidroflavonol

Me-tri-OAc : 5,7-di-OMe-3,3',4'-tri-OAc-(+)-katesjien

tc-tetra-OAc : 5,7-di-OMe-3,3',4β,4'-tetra-OAc-(+)-katesjien

asetaat-asetoon 80:20:20) lewer tetra-O-metiel-(+)-mesquitol-4 β -ol (71, 69 mg, 27%), tetra-O-metiel-(+)-mesquitol-4 α -ol (72, 17 mg, 7%), tri-O-metiel-8-metoksi-(+)-fustien (73, 15 mg, 7%), uitgangstof (70, 33 mg, 15%) en 3,4-dimetoksibensaldehyd (49, 5.4 mg, 6%).

FISIESE DATA:

Outentieke monsters goedgunstiglik verskaf deur Dr. E. Young

KMR - KMR Tabel 2 (a en b); Plaat 12-18

Massa - MS Tabel 2 en 6; MS Skema 2 en 3

SD - SD Kurwe 6, 7 en 8

KMR Tabel 2a^{175†}

Chemiese verskuiwings in dpm

(+)-Mesquitol	2-H	3-H	3	4-H	4	5-H	6-H	MeO	MeO	2'-H	MeO	MeO	5'-H	6'-H
Me-eter	d	m	OH	2xdd	2xdd	H	bd	d		bd			d	bdd
CDCl ₃	4.79	4.06	-	3.04	2.85	6.77	6.52	3.84	3.84	6.95	3.88	3.85	6.87	6.97
tc-diol	d	m	d OH	dd	d OH	d	d			d			d	bdd
Asetoon-D6	5.00	3.98	3.94	4.63	4.33	7.02	6.63	3.80	3.69	7.11	3.81	3.80	6.93	7.02
tt-diol	d	m	bd OH	bdd	bd OH	dd	d			d			d	dd
Asetoon-D6	4.77	#3.80	4.27	4.73	4.60	7.18	6.65	3.80	3.67	7.11	3.82	3.82	6.93	7.03
tc-di-OAc	d	dd	OAc	d	OAc	d	d			d			d	bdd
CDCl ₃	5.24	5.42	1.85	6.13	2.13	6.98	6.56	3.85	3.81	6.94	3.87	3.86	6.84	6.99
tt-di-OAc	d	dd	OAc	dd	OAc	dd	d			d			d	dd
CDCl ₃	5.10	5.51	1.86	6.19	1.98	6.86	6.59	3.85	3.83	6.94	3.86	3.85	6.82	6.95
DHF-3-OH	d	d	d OH	-	-	d	d			d			d	dd
Asetoon-D6	5.12	4.65	4.48	-	-	7.59	6.87	3.83	3.73	7.26	3.93	3.83	6.98	7.14
DHF-3-OAc	d	d	OAc	-	-	d	d			d			d	dd
CDCl ₃	5.35	5.78	2.02	-	-	7.68	6.69	3.93	3.90	7.01	3.89	3.83	6.87	7.03

^{175†}tc dui 2,3-trans-3,4-cis en tt dui 2,3-trans-3,4-trans relatiewe stereochemie van 3,4-diol/asetielester aan

DHF : dihidroflavonol

tweede orde - seine oorvleuel

KMR Tabel 2b^{176*}

Koppelingskonstantes in Hertz

(+)-Mesquitol Hz	J ³ 2H-3H	J ³ 3H-3OH	J ³ 3H-4H	J ³ 4H-4OH	J ³ 3H-4H	J ² 4H-4H	J ⁴ 4H-5H	J ³ 5H-6H	J ⁴ 2'H-6'H	J ³ 5'H-6'H
Me-eter	7.5	-	6.5	-	9.0	16.0	1.0	8.5	2.5	8.0
tc-diol	9.0	7.1	3.6	3.6	-	-	0	8.8	2.0	8.5
tt-diol	10.0	4.8	8.3	5.5	-	-	1.0	9.0	2.1	8.2
tc-di-OAc	10.0	-	3.5	-	-	-	0	8.5	2.0	8.0
tt-di-OAc	9.0	-	8.2	-	-	-	0.8	9.0	2.0	9.0
DHF-3-OH	12.0	3.5	-	-	-	-	-	9.0	2.0	8.2
DHF-3-OAc	12.0	-	-	-	-	-	-	9.0	2.0	8.0

3.3.6 Tri-O-metiel(-)-fisetinidol (74)

Titelverbinding (74, 138 mg, 0.436 mmol) is aan die reaksiekondisies (*par* 3.3 b) onderwerp. Na 1.5 uur en skeiding met benseen-asetoon 90:10 → 75:25 is tri-O-metiel-(+)-gleditsien (75, 65 mg, 45%), tri-O-metiel-(+)-mollisacacidien (76, 7 mg, 4.6%), tri-O-metiel-(+)-fustien (77, 27 mg, 19%) en 3,4-dimetoksibensaldehyd (49, 4.4 mg, 6%) geïsoleer.

FISIESE DATA:

Outentieke monsters goedgunstiglik verskaf deur Dr. J. C. S. Malan

KMR - KMR Tabel 3 a en b; Plaat 19-25

Massa - MS Tabel 7; MS Skema 3

SD - SD Kurwe 9, 10 en 11

^{176*}tc dui 2,3-trans-3,4-cis en tt dui 2,3-trans-3,4-trans relatiewe stereochemie van 3,4-diol/asetielester aan

DHF : dihidroflavonol

KMR Tabel 3a^{177†}

Chemiese verskuiwings in dpm

(-)-Fisetinidol	2-H	3-H	3	4-H	4	5-H	6-H	MeO	6-H	2'-H	3'-MeO	4'-MeO	5'-H	6'-H
Me-eter CDCl ₃	d	m	OH	dd	2xddd	H	d	dd		d	d		d	dd
	4.68	4.07	-	3.06	2.84	6.99	6.51	3.75	6.48	6.96	3.88	3.88	6.89	6.985
tc-diol Asetoon-D6	d	m	d OH	dd	d OH	d	dd		d	d			d	dd
	4.96	4.00	3.90	4.63	4.32	7.22	6.52	3.75	6.36	7.09	3.81	3.81	6.93	7.00
tt-diol Asetoon-D6	d	m	d OH	2xddd	d OH	dd	dd		d	d			d	dd
	4.75	#3.80	4.22	4.71	4.56	7.40	6.54	3.74	6.31	7.08	3.81	3.82	6.93	7.00
tc-di-OAc CDCl ₃	d	dd	OAc	d	OAc	d	dd		d	d			d	dd
	5.19	5.47	1.83	6.15	2.13	7.19	6.54	3.75	6.46	6.93	3.88	3.88	6.85	6.98
tt-di-OAc CDCl ₃	d	dd	OAc	dd	OAc	dd	dd		d	s			bd	dd
	5.02	5.54	1.83	6.23	2.03	7.05	6.57	3.76	6.47	6.94	3.87	3.88	6.83	6.95
DHF-3-OH Asetoon-D6	d	d	d OH	-	-	d	dd		d	d			d	dd
	5.10	4.65	4.45	-	-	7.76	6.69	3.83	6.52	7.24	3.84	3.87	6.98	7.12
DHF-3-OAc CDCl ₃	d	d	OAc	-	-	d	dd		d	s			bdd	dd
	5.33	5.81	2.01	-	-	7.83	6.63	3.82	6.46	7.00	3.895	3.90	6.87	7.01

KMR Tabel 3bt

Koppelingskonstantes in Hertz

(-)-Fisetinidol Hz	J ² 2H-3H	J ³ 3H-3OH	J ³ 3H-4H	J ³ 4H-4OH	J ³ 3H-4H	J ² 4H-4H	J ⁴ 4H-5H	J ³ 5H-6H	J ⁴ 6H-6H	J ⁴ 2'H-6'H	J ³ 5'H-6'H
Me-eter	8.0	-	5.5	-	9.2	16.0	1.2	8.0	2.5	2.1	8.0
tc-diol	9.2	7.5	3.9	3.9	-	-	-	8.5	2.5	2.0	8.0
tt-diol	10.2	4.8	8.2	5.5	-	-	1.2	8.5	2.5	2.0	8.0
tc-di-OAc	10.5	-	3.5	-	-	-	-	8.8	2.5	2.0	8.5
tt-di-OAc	9.5	-	7.5	-	-	-	1.0	8.8	2.5	2.0	8.5
DHF-3-OH	12.0	3.2	-	-	-	-	-	9.0	2.6	2.0	8.1
DHF-3-OAc	12.5	-	-	-	-	-	-	9.0	2.3	2.0	9.0

^{177†}tc dui 2,3-trans-3,4-cis en tt dui 2,3-trans-3,4-trans relatiewe stereochemie van 3,4-diol/asetielester aan

DHF : dihidroflavonol

tweede orde - seine oorvleuel

3.3.7 Tetra-O-metiel(-)-robinetinidol (79)

Titelverbinding (79, 110 mg, 0.318 mmol) is vir 1 uur 20 minute aan die reaksiekondisies (*par* 3.3 b) onderwerp. Tetra-O-metiel(-)-robinetinidol-4 β -ol (80, 72.5 mg, 63%), tetra-O-metiel(-)-robinetinidol-4 α -ol (81, 4.3 mg, 4%), tetra-O-metiel(+)-dihidrorobinetien (71, 19.6 mg, 17%), 3,4,5-trimetoksibensaldehyd (6.4 mg, 10%) en uitgangstof (79, 3mg, 2.7%) is geïsoleer na skeiding met benseen-asetoon 90:10 \rightarrow 70:30. Onidentifiseerbare produkte (1-2 mg) is gevind, wat nie verder ondersoek is nie.

FISIESE DATA:

Outentieke monsters goedgunstiglik verskaf deur Mej. A. Cronjé

KMR - KMR Tabel 4 (a en b); Plaat 26-32

Massa - MS Tabel 3; MS Skema 2

SD - SD Kurwe 12, 13 en 14

KMR Tabel 4a^{178†}

Chemiese verskuiwings in dpm

(-)-Robinetinidol	2-H	3-H	3	4-H	4	5-H	6-H	MeO	8-H	2'-H	3'-MeO	MeO
Me-eter	d	m	OH	2xdd	dd H	bd	dd		d	s		
CDCl ₃	4.65	4.08	-	2.85	3.08	7.01	6.52	3.75	6.48	6.66	3.85	3.83
tc-diol	d	m	d OH	dd	d OH	d	dd		d	s		
Asetoon-D6	4.95	4.00	3.95	4.63	4.33	7.22	6.53	3.73	6.37	6.80	3.83	3.75
tt-diol	d	m	d OH	2xdd	d OH	dd	dd		d	s		
Asetoon-D6	4.74	#3.80	4.30	4.71	4.62	7.40	6.55	3.73	6.32	6.80	3.84	3.74
tc-di-OAc	d	dd	OAc	d	OAc	d	dd		d	s		
CDCl ₃	5.17	5.48	1.86	6.16	2.13	7.19	6.55	3.76	6.47	6.64	3.86	3.84
tt-di-OAc	d	dd	OAc	dd	OAc	dd	dd		d	s		
CDCl ₃	5.03	5.55	1.86	6.21	2.02	7.06	6.58	3.76	6.48	6.63	3.84	3.82
DHF-3-OH	d	d	OH	-	-	d	dd		d	s		
CDCl ₃	5.02	4.57	-	-	-	7.84	6.66	3.83	6.49	6.78	3.90	3.85
DHF-3-OAc	d	d	OAc	-	-	d	dd		d	s		
CDCl ₃	5.32	5.80	2.04	-	-	7.84	6.65	3.82	6.49	6.70	3.87	3.85

^{178†}tc dui 2,3-trans-3,4-cis en tt dui 2,3-trans-3,4-trans relatiewe stereochemie van 3,4-diol/asetielester aan

DHF : dihidroflavonol

tweede orde - seine oorvleuel

KMR Tabel 4b^{179*}

Koppelingskonstantes in Hertz

(-)-Robinetinidol Hz	J ³ 2H-3H	J ³ 3H-3OH	J ³ 3H-4H	J ³ 4H-4OH	J ³ 3H-4H	J ² 4H-4H	J ⁴ 4H-5H	J ³ 5H-6H	J ⁴ 6H-8H
He-eter	8.0	-	5.5	-	9.5	16.0	1.0	8.5	2.5
tc-diol	9.5	7.5	4.1	4.1	-	-	0	8.5	2.5
tt-diol	10.5	5.6	8.0	5.5	-	-	1.0	8.5	2.5
tc-di-OAc	10.0	-	3.5	-	-	-	0	8.5	2.5
tt-di-OAc	9.0	-	7.5	-	-	-	1.0	8.5	2.5
DHF-3-OH (CDCl ₃)	12.5	0	-	-	-	-	-	9.0	2.5
DHF-3-OAc	12.1	-	-	-	-	-	-	9.5	2.2

3.3.8 Tetra-O-metiel(-)-epikatesjien (32)

Titelverbinding (32, 158 mg, 0.456 mmol) is aan die reaksiekondisies (*par* 3.3 b) onderwerp. Na 50 minute en skeiding met benseen-asetoon 90:10 → 70:30 is tetra-O-metiel(-)-epikatesjien-4β-ol (33, 82 mg, 50 %) en 3,4-dimetoksibensaldehyd (49, 2.3 mg, 3%) geïsoleer. Spore van die ooreenstemmende dihidroflavonol en moontlik die A-ring aldehyd, 2-hidroksi-4,6-dimetoksibensaldehyd, is gevind, maar isolasie en suiwering hiervan was onsuksesvol. Dieselfde blouwording van die reaksiemengsel as tydens die (+)-katesjien-reaksie in *par* 3.3.3, is waargeneem.

FISIÛSE DATA:

Outentieke monsters goedgunstiglik verskaf deur Dr. J. A. Steenkamp
 KMR - KMR Tabel 5 (a en b); Plaat 33-35
 Massa - MS Tabel 1; MS Skema 2
 SD - SD Kurwe 15

^{179*}tc dui 2,3-trans-3,4-cis en tt dui 2,3-trans-3,4-trans relatiewe stereochemie van 3,4-diol/asetieelester aan
 DHF : dihidroflavonol

KMR Tabel 5a^{180†}

Chemiese verskuiwings in dpm

(-)-Epikatesjien	2-H	3-H	3	4-H	4	5-MeO	6-H	MeO	8-H	2'-H	3'-MeO	4'-MeO	5'-H	6'-H
Me-eter	bs	m	OH	bdd	2xddd	H	d		d	d			d	bdd
CDCl ₃	4.94	4.26	-	2.86	2.94	3.78	6.10	3.76	6.18	7.06	3.88	3.91	6.89	7.03
ct-di-ol	d	m	d OH	dd	d OH		d		d	d			d	2xddd
Asetoon-D6	5.10	3.90	3.84	4.74	4.20	3.80	6.08	3.75	6.13	7.20	3.82	3.81	6.94	7.07
ct-di-OAc	d	dd	OAc	d	OAc		d		d	d			d	2xddd
CDCl ₃	5.13	5.22	1.89	6.00	2.11	3.78	6.10	3.76	6.20	6.96	3.86	3.88	6.84	6.95

KMR Tabel 5bt

Koppelingskonstantes in Hertz

(-)-Epikatesjien	J ³	J ³	J ³	J ³	J ³	J ²	J ⁴	J ⁴	J ³
Hz	2H-3H	3H-3OH	3H-4H	4H-4OH	3H-4H	4H-4H	6H-8H	2'H-6'H	5'H-6'H
Me-eter	1.0	-	4.0	-	2.5	17.0	2.3	2.0	8.1
ct-di-ol	1.1	6.0	2.8	3.8	-	-	2.1	2.0	8.3
ct-di-OAc	1.0	-	2.6	-	-	-	2.5	2.2	8.6

3.3.9 Tri-O-metiel-(+)-epifisetinidol (85)

Titeverbinding (85, 67.6 mg, 0.2139 mmol) is aan die reaksiekondisies (*par* 3.3 b) onderwerp. Na 1 uur 20 minute en skeiding met benseen-asetoon 88:12 is tri-O-metiel-(+)-epifisetinidol-4 α -ol (86, 49.5 mg, 70%) en 3,4-dimetoksibensaldehyd (49, 2.1 mg, 6%) geïsoleer. Isolاسie en suiwing van spore van die ooreenstemmende dihidroflavonol, epimeriese 4 β -ol en ander nie-identifiseerbare produkte was onsuksesvol.

FISIESE DATA:

KMR - KMR Tabel 6 (a en b); Plaat 36-39

Massa - MS Tabel 4; MS Skema 2

Akkurate massa (M⁺-60) gevind 356.1264

benodig vir C₂₀O₆H₂₀ 356.12599

SD - SD Kurwe 16

^{180†}ct dui 2,3-cis-3,4-trans relatiewe stereochemie van 3,4-di-ol/asetielester aan

KMR Tabel 6a^{181†}

Chemiese verskuiwings in dpm

(+)-Epifisetinidol	2-H	3-H	3	4-H	4	5-H	6-H	MeO	8-H	2'-H	3'-MeO	4'-MeO	5'-H	6'-H
Me-eter	bs	m	OH	bdd	bdd H	2xd	dd		s	d			d	bdd
CDCl ₃	5.01	4.24	-	2.89	3.18	7.00	6.52	3.76	6.53	7.05	3.89	3.90	6.90	7.03
ct-diol	bs	bm	bm OH	bd	m OH	d	dd		d	d			d	2xddd
Asetoon-D6	5.17	#3.93	#3.93	4.57	4.52	7.22	6.51	3.76	6.43	7.20	3.81	3.82	6.94	7.06
ct-diol	bs	dd	OH	d	OH	d	dd		d	d			d	bdd
Asetoon-D6 + D ₂ O	5.12	3.92	-	4.49	-	7.22	6.49	3.72	6.40	7.18	3.78	3.79	6.92	7.05
ct-di-OAc	d	dd	OAc	d	OAc	d	dd		d	d			d	dd
CDCl ₃	5.25	5.21	1.89	5.83	2.12	7.35	6.57	3.78	6.55	7.00	3.88	3.90	6.86	6.98

KMR Tabel 6b†

Koppelingkonstantes in Hertz

(+)-Epifisetinidol	J ³	J ³	J ³	J ³	J ³	J ²	J ⁴	J ³	J ⁴	J ⁴	J ³
Hz	2H-3H	3H-3OH	3H-4H	4H-4OH	3H-4H	4H-4H	4H-5H	5H-6H	6H-8H	2'H-6'H	5'H-6'H
Me-eter	1.2	-	2.6	-	4.0	16.5	0.8	7.5	2.5	2.0	8.0
ct-diol	0.8	#	#	#	-	-	0	8.5	2.6	2.0	8.5
ct-diol + D ₂ O	1.0	0	3.9	0	-	-	0	8.5	2.5	2.1	8.1
ct-di-OAc	1.5	-	3.0	-	-	-	0	9.5	2.5	2.6	9.0

3.3.10 Tri-O-metiel-3-O-asetiel-(-)-fisetinidol-(4β,1)-di-O-metielresorsinol (43)

Titelverbinding (43, 102 mg, 0.206 mmol) is aan die reaksiekondisies (*par* 3.3 b) onderwerp. Na 40 minute en skeiding met benseen-etielaetaat 90:10 → benseen-etielaetaat-asetoon 80:12:8 is 4β-hidroksi-tri-O-metiel-3-O-asetiel-(-)-fisetinidol-(4α,1)-di-O-metielresorsinol (89, 41.6 mg, 40%) geïsoleer. Verskeie ander fraksies waarin 3,4-dimetoksibensaldehyd (49) en die analoë flav-3-een waargeneem kon word, is geïsoleer, maar suiwing en karakterisering van hierdie produkte was nie geslaagd nie. Aanvanklike afname van die KMR-spektrum van (89) in CDCl₃ het binne 10 minute tekens van omskakeling na die genoemde flav-3-een getoon, waarna die spektrum van 'n tweede monster in asetoon-D6 afgeneem is. Toekenning van stereochemie is op grond van nOe-eksperimente en SD-gegewens gedoen.

^{181†}ct dui 2,3-*cis*-3,4-*trans* relatiewe stereochemie van 3,4-diol/asetielester aan
tweede orde - seine oorvleuel

FISIËSE DATA:

KMR - KMR Tabel 7 (a, b en c); Plaat 40 en 42

Massa - MS Tabel 8; MS Skema 4

SD - SD Kurwe 17

3.3.11 Tri-O-metiel-3-O-asetiel(-)-fisetinidol-(4 α ,1)-di-O-metielresorsinol (45)

Titelverbinding (45, 104 mg, 0.209 mmol) is aan die reaksiekondisies (*par* 3.3 b) onderwerp. Na 40 minute is 4 β -hidroksi-tri-O-metiel-3-O-asetiel(-)-fisetinidol-(4 α ,1)-di-O-metielresorsinol (89, 72.6 mg, 68%), wat 'n identiese KMR-spektrum as dié verkry in *par* 2.3.10 gelewer het, geïsoleer na skeiding met benseen-etielasetaat 90:10 \rightarrow benseen-etielasetaat-asetoon 85:10:5 \rightarrow 80:12:8. Spore van 3,4-dimetoksibensaldehyd (49) en die ooreenstemmende flav-3-een (sien 2.3.10) is gevind, maar isolasie en suiwing hiervan was onsuksesvol.

FISIËSE DATA:

KMR - KMR Tabel 7 (a, b en c); Plaat 41 en 42

Massa - MS Tabel 8; MS Skema 4

SD - SD Kurwe 17

KMR Tabel 7b^{182†}

Koppelingskonstantes in Hertz

Fisetinidol-(4,1)-resorsinol		J ³	J ³	J ⁴	J ⁴	J ³	J ⁴	J ⁴	J ³	J ⁴	J ³
Hz		2H-3H	3H-4H	4H-5H	4H-6'H	5H-6H	6H-6H	2'H-6'H	5'H-6'H	3'H-5'H	5'H-6'H
Me-Ac	3,4-cis	8.1	5.2	0.8	0	8.5	2.5	2.0	8.2	2.6	8.5
Me-Ac	3,4-trans	9.5	9.0	1.2	<0.5	8.5	2.5	2.0	8.0	2.6	8.5
	4 β -OH	10.5	-	-	-	8.5	2.6	2.0	8.8	2.2	8.5

^{182†}Me-Ac : metieleter asetaat

KMR Tabel 7a^{183†}

Chemiese verskuiwings in dpm

Fisetinidol-(4,1)-resorsinol								
	Me-Ac 3,4-cis CDCl ₃		Me-Ac 3,4-trans CDCl ₃		Me-Ac 4β-OH Asetoon-D6			
2-H	d	5.11	d	4.98	2-H	d	5.34	
3-H	dd	5.51	bt	5.70	3-H	d	6.19	
3-OAc		1.75		1.62	3-OAc		1.53	
4-H	bd	4.82	bs	4.63	4-OH	bs	4.74	
5-H	dd	6.81	dd	6.62	5-H	d	6.66	
6-H	dd	6.45	dd	6.39	6-H	dd	6.37	
MeO		3.75		3.73	7-MeO		3.74	
8-H	d	6.43	d	6.43	8-H	d	6.40	
2'-H	d	6.86	d	6.97	2'-H	d	7.06	
MeO		3.78		3.76	3'-MeO		3.81	
MeO		3.85		3.88	4'-MeO		3.79	
5'-H	d	6.80	d	6.82	5'-H	d	6.92	
6'-H	dd	6.90	dd	7.00	6'-H	dd	7.02	
MeO		3.77		3.86	2''-MeO		3.56	
3''-H	d	6.54	d	6.49	3''-H	d	6.45	
MeO		3.83		3.75	4''-MeO		3.77	
5''-H	dd	6.40	dd	6.96	5''-H	dd	6.53	
6''-H	d	6.79	d	6.40	6''-H	bd	7.72	

KMR Tabel 7c

nOe Assosiasies (persentasie)

4β-Hidroksi-tri-O-metiel-3-O-asetiel(-)-fisetinidol-(4α,1)-di-O-metielresorsinol												
Bestralingspunt												
nOe na	H ₂ O	2'-MeO	7-MeO	4''-MeO	4'-MeO	3'-MeO	2-H	3-H	5-H	3-OAc	6''-H	4-OH
2-H	1.60%	-	-	-	-	-	-	Direk	-	0.36%	-0.50%	5.39%
3-H	-	3.10%	-	-	-	-	Direk	-	0.52%	1.00%	0.65%	0.88%
4-OH	-	0.44%	-	-	-	-	5.40%	0.73%	1.60%	0.73%	9.70%	-
5-H	-	0.70%	-	-	-	-	-	-	-	0.37%	1.60%	2.20%
6-H	-	-	8.10%	-	-	-	-	-	24.00%	-	-	-
7-MeO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.27%	-	-
8-H	-	0.46%	12.20%	-	-	-	-	-	-	0.14%	-	0.24%
2'-H	-	0.27%	-	-	-	16.20%	8.40%	-	-	0.51%	-	-
3'-MeO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.26%	-	-
4'-MeO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.24%	-	-
5'-H	-	-	-	-	14.30%	-	-	-	-	0.32%	-	-
6'-H	-	0.19%	-	-	-	-	10.30%	-	-	0.48%	-	-
2''-MeO	-	-	-	-	-	-	0.58%	0.52%	-	0.14%	-	-
3''-H	-	16.20%	-	7.60%	-	-	-	-	-	0.17%	-	0.22%
4''-MeO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.09%	-0.35%	-
5''-H	-	-	-	12.20%	-	-	-	-	-	0.24%	12.00%	-1.30%
6''-H	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.62%	-	9.70%
3-OAc	-	0.16%	-	-	-	-	1.00%	0.57%	-	-	-	0.44%
H ₂ O	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.90%	-13.00%

^{183†}Me-Ac : metieleter asetaat

**KERMAGNETIESE RESONANS
SPEKTROSKOPIE**

NOTA

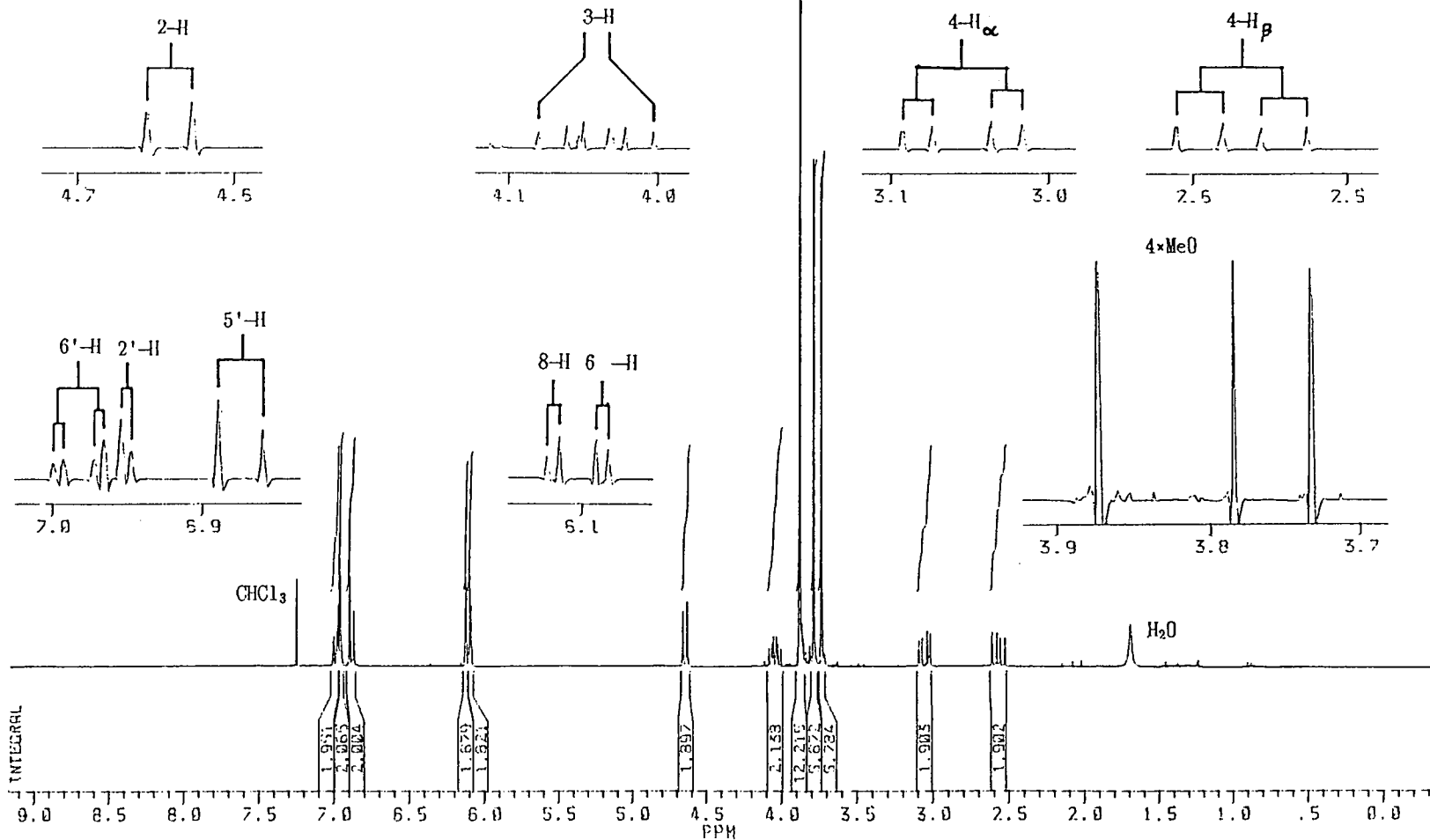
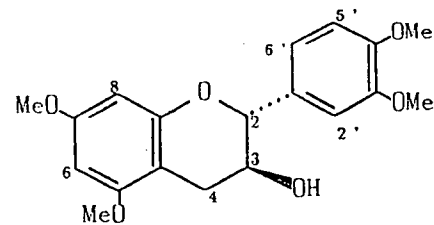
Chemiese verskuiwings van heterosikliese protone (3-H, 4-H) en hidroksifunksionaliteite (3-OH, 4-OH) van diole is toegeken op grond van

koppelingskonstantes;

byvoeging van D₂O tydens afname van die KMR-spektrum en ont koppeling van sommige van die tersaaklike protone.

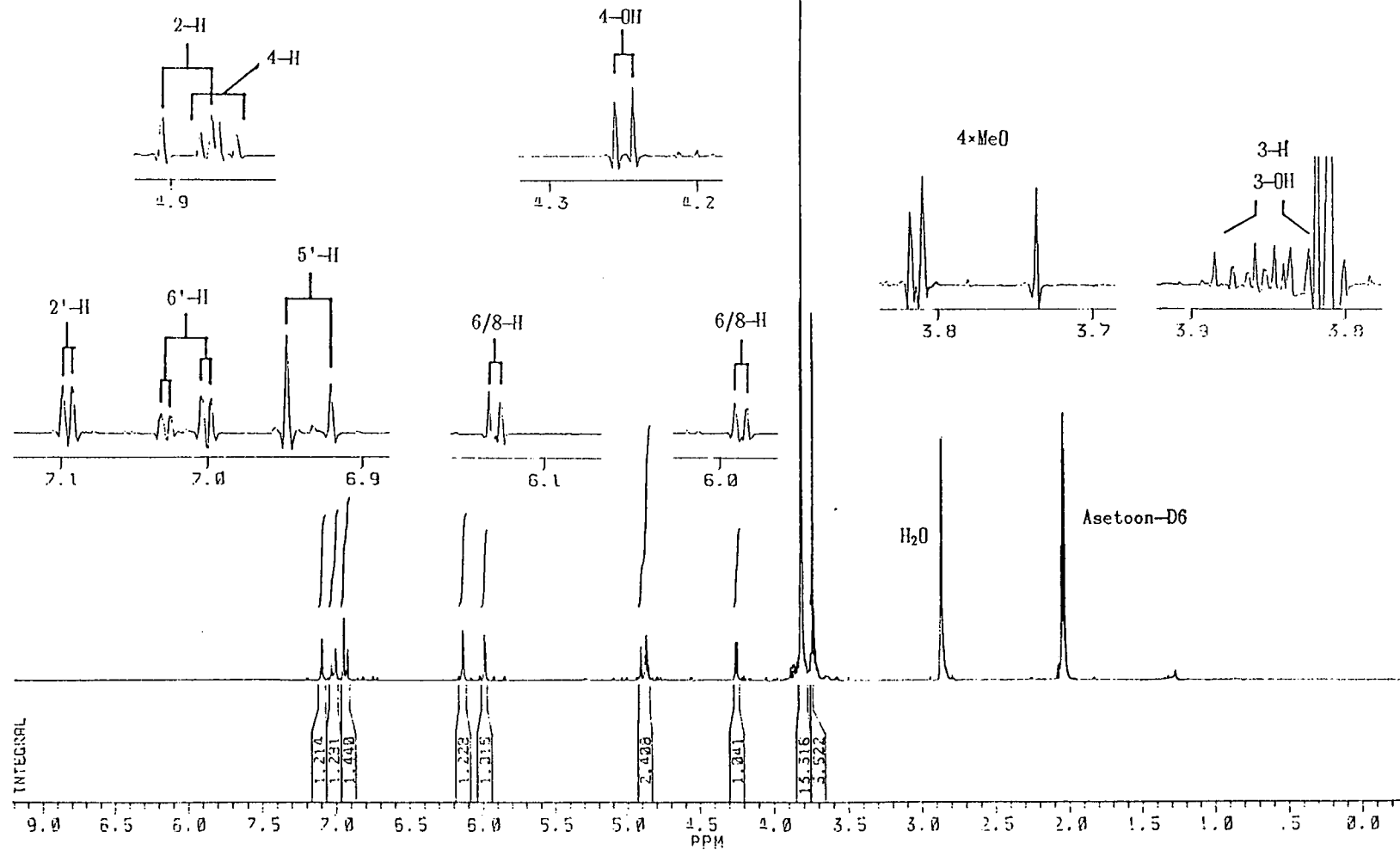
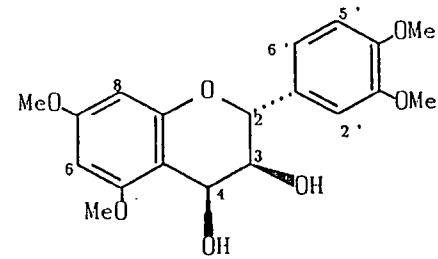
PLAAT 1

Tetra-O-metil-(+)-katesjien
[CDCl₃, 296K]



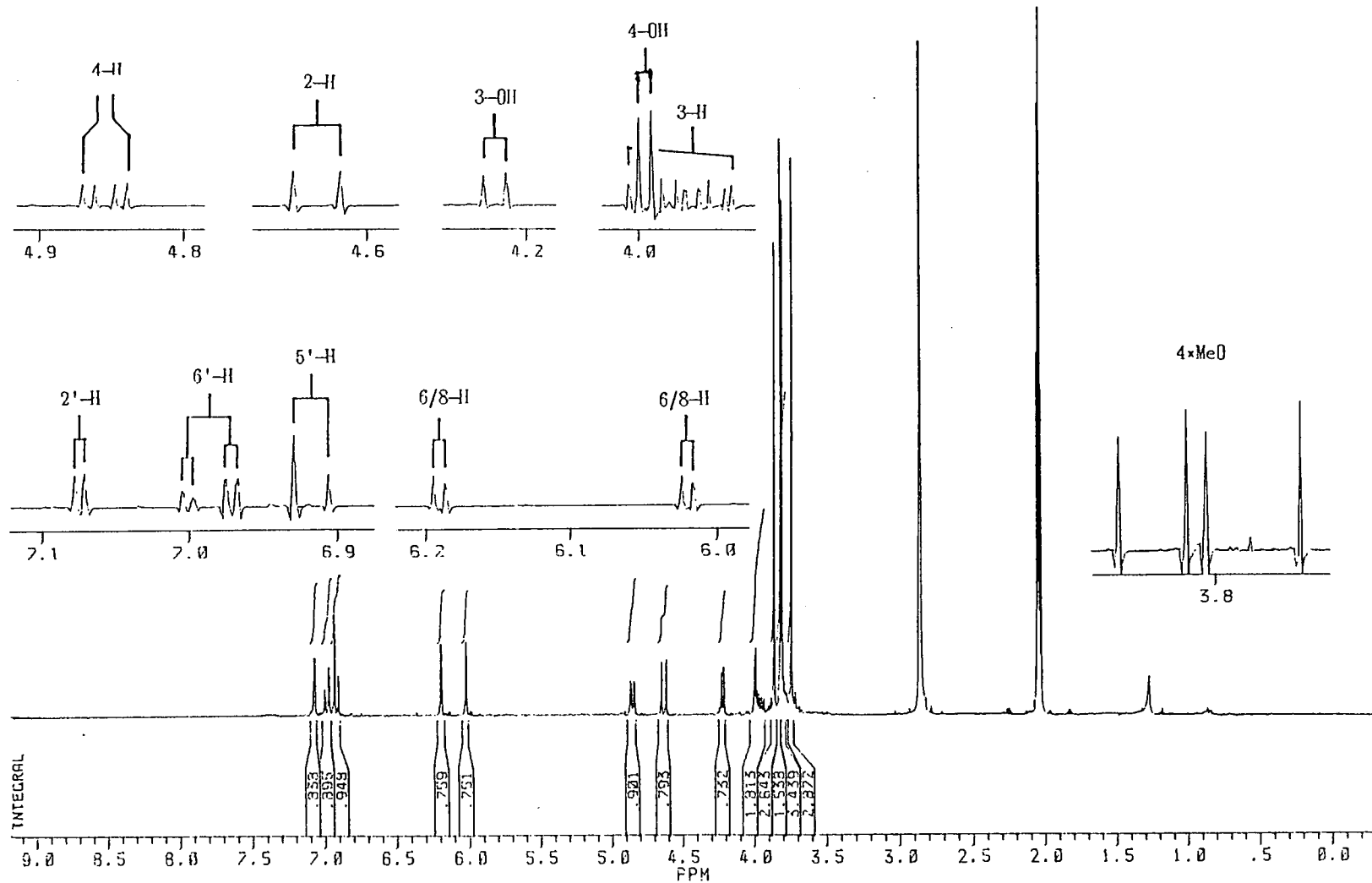
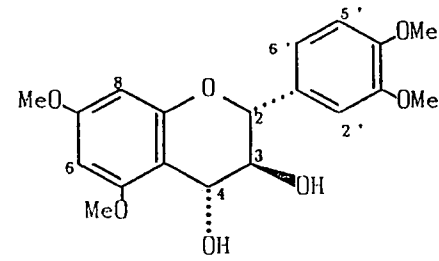
PLAAT 2

Tetra-O-metil-(+)-katesjien-4 β -ol
[Asetoon-D6, 296K]



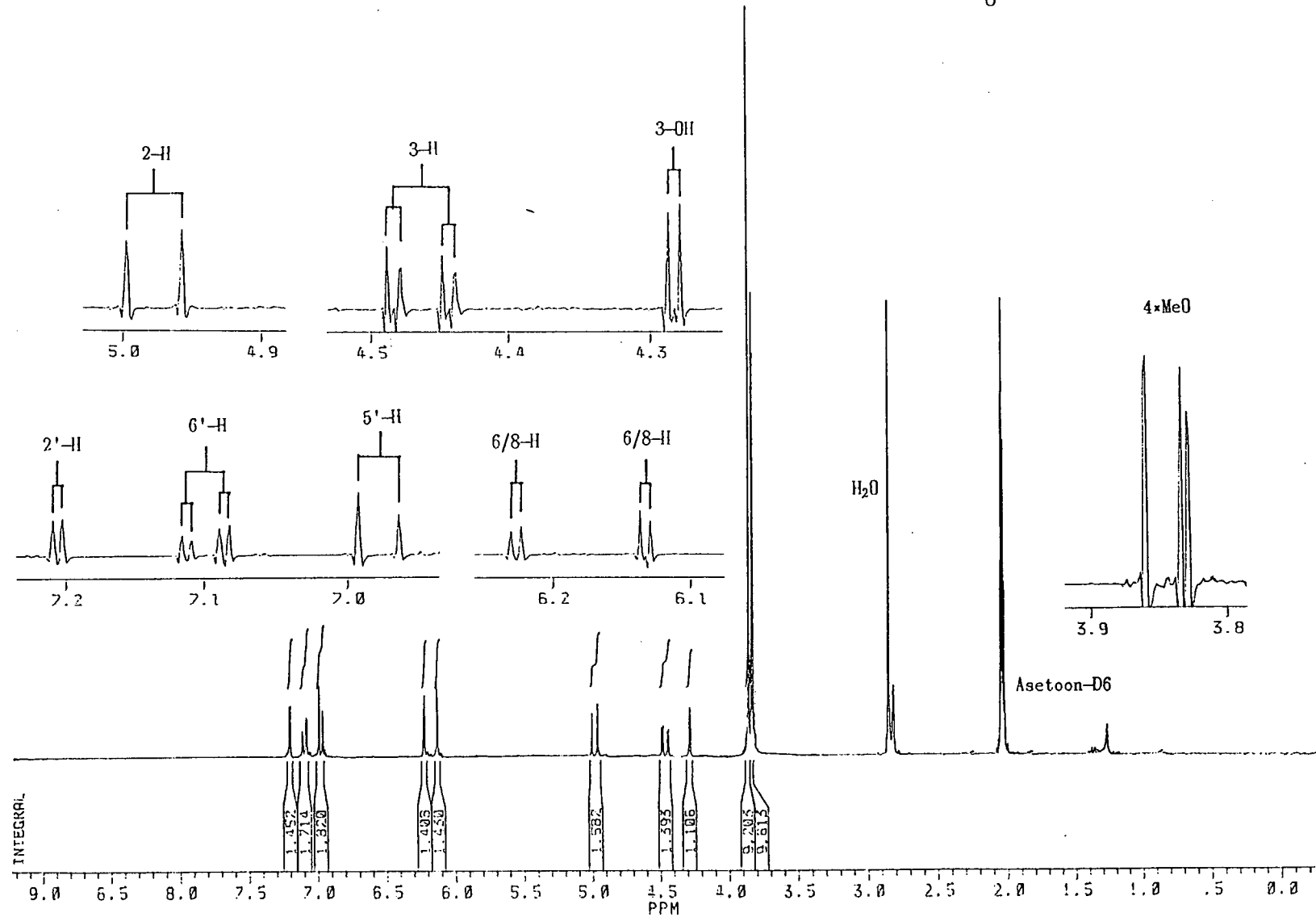
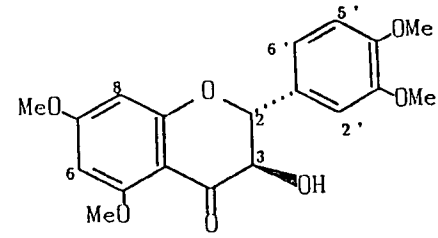
PLAAT 3

Tetra-O-metiel-(+)-katesjien-4 α -ol
 [Asetoon-D6, 296K]



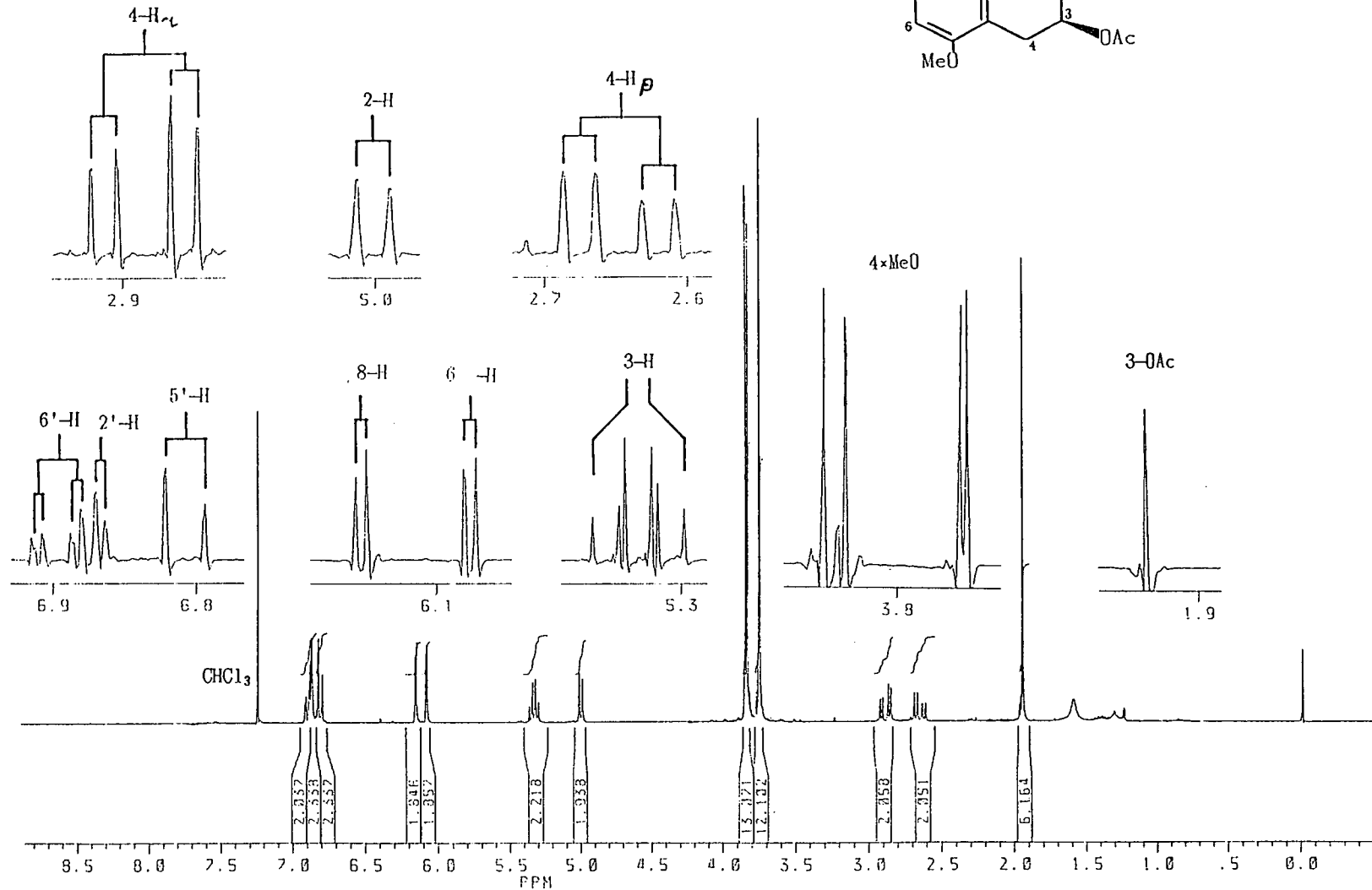
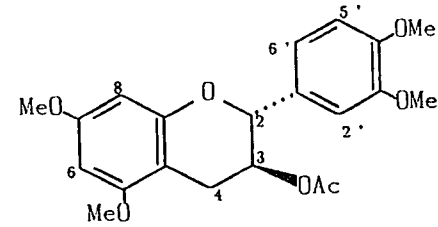
PLAAT 4

Tetra-O-metil-(+)-taksifolien
[Asetoon-D6, 296K]



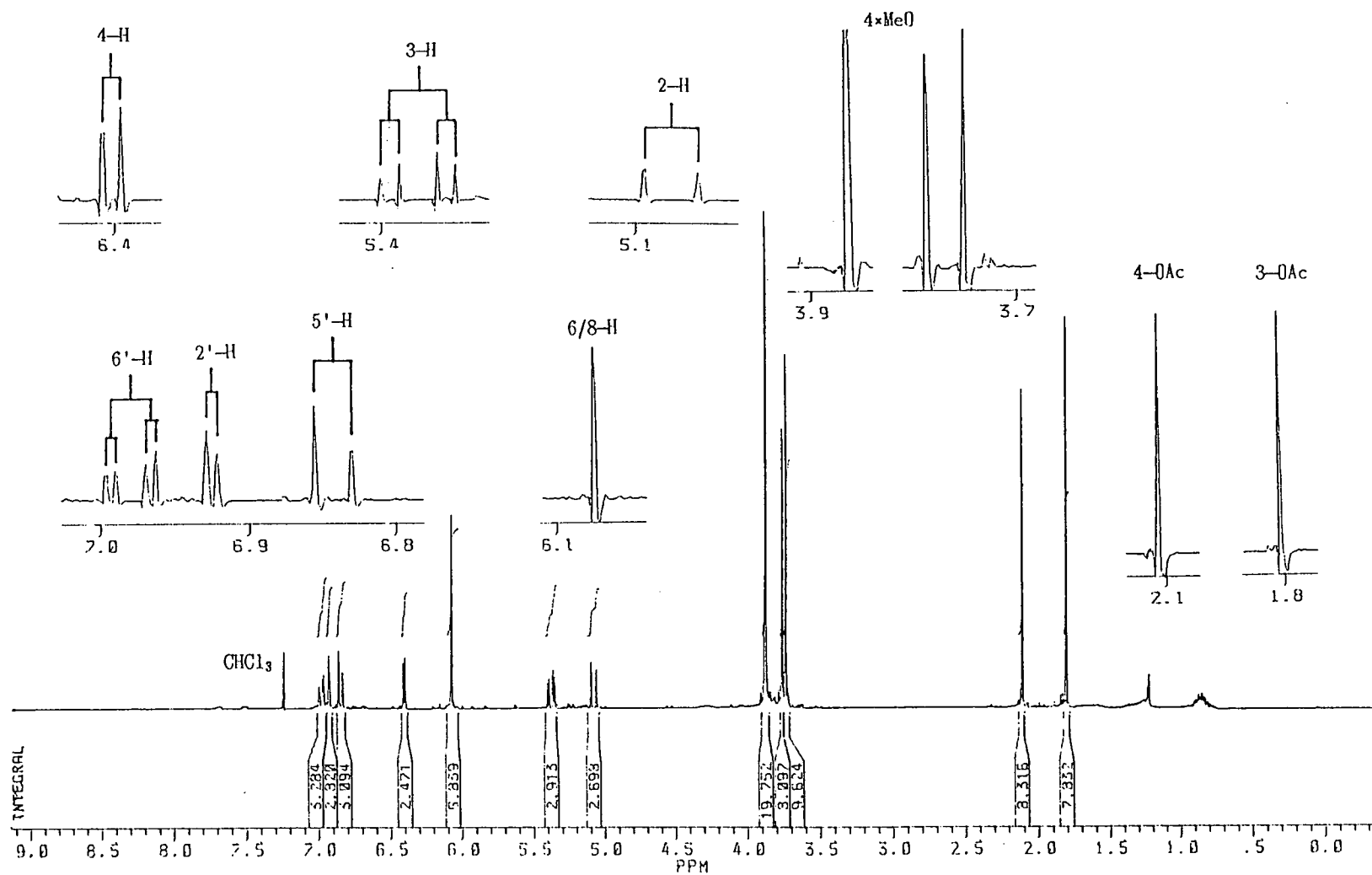
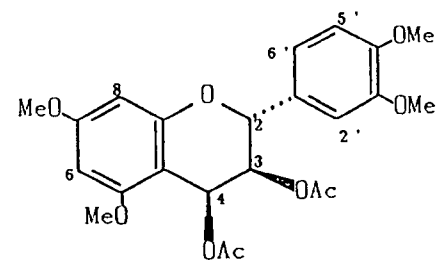
PLAAT 5

Tetra-O-metil-3-O-asetiel-(+)-katesjien
[CDCl₃, 296K]



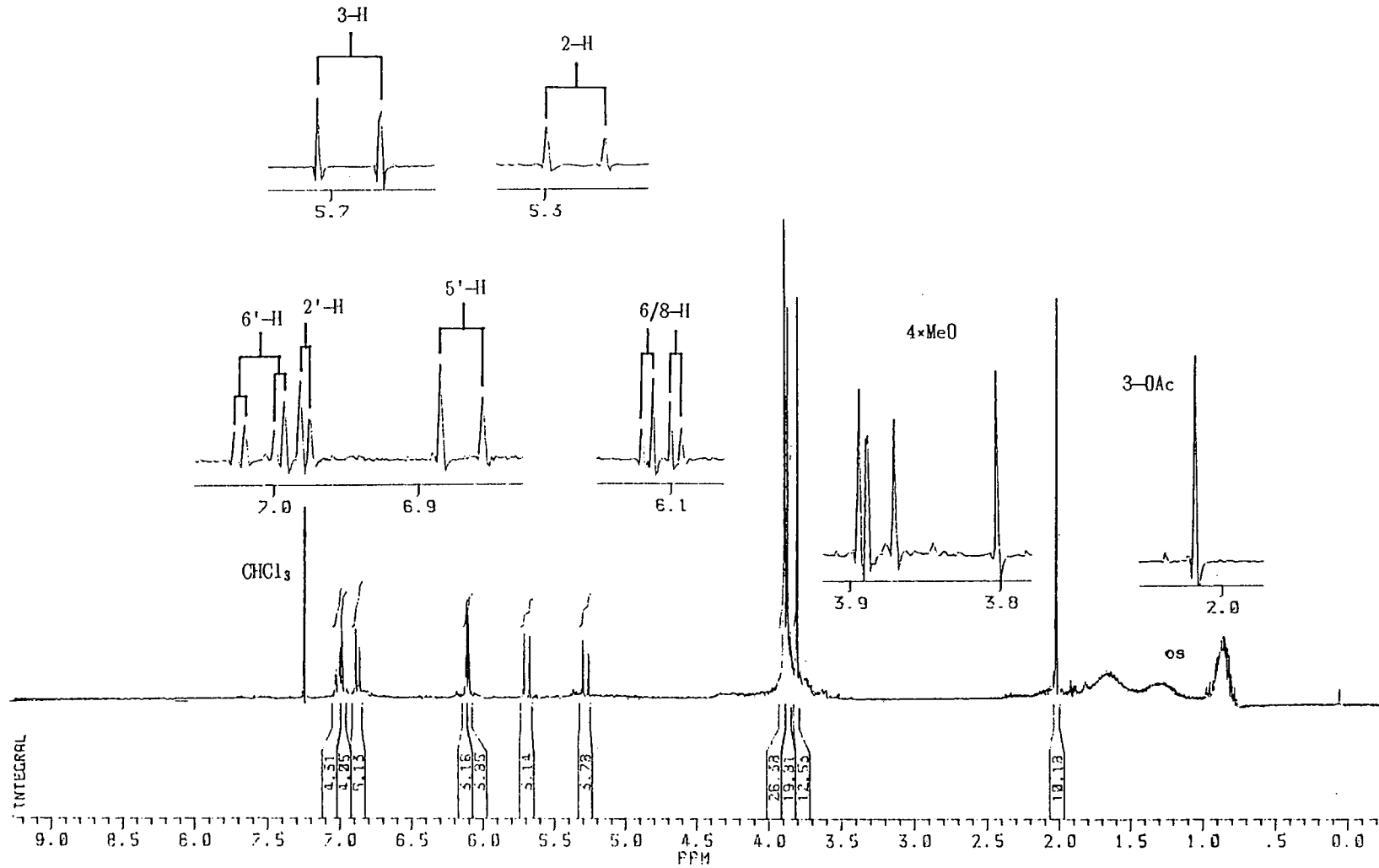
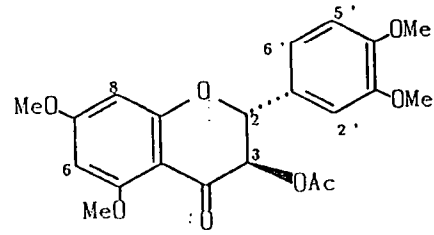
PLAAT 6

4 β -Asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-katesjien
 [CDCl₃, 296K]



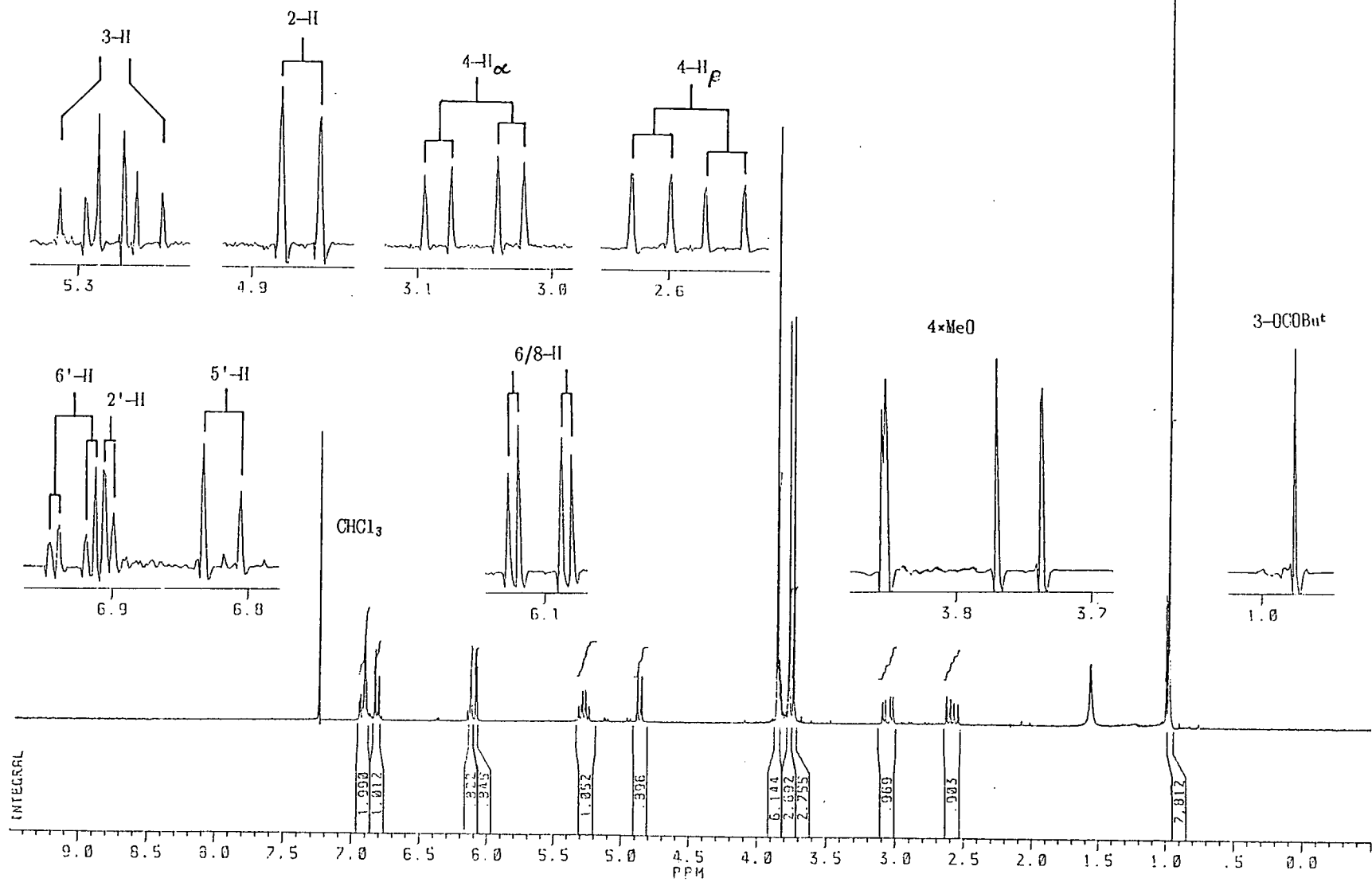
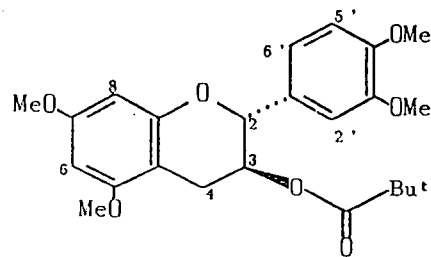
PLAAT 7

Tetra-O-metil-3-O-asetiel-(+)-taksifolien
[CDCl₃, 296K]



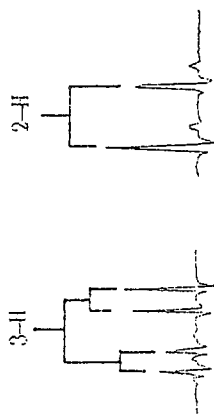
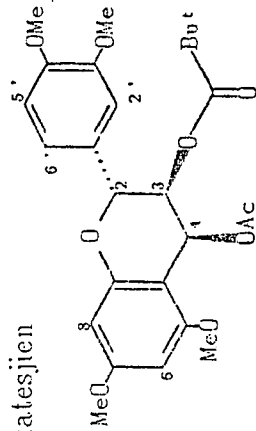
PLAAT 8

Tetra-O-metil-3-O-pivaloïel-(+)-katesjien
[CDCl₃, 296K]

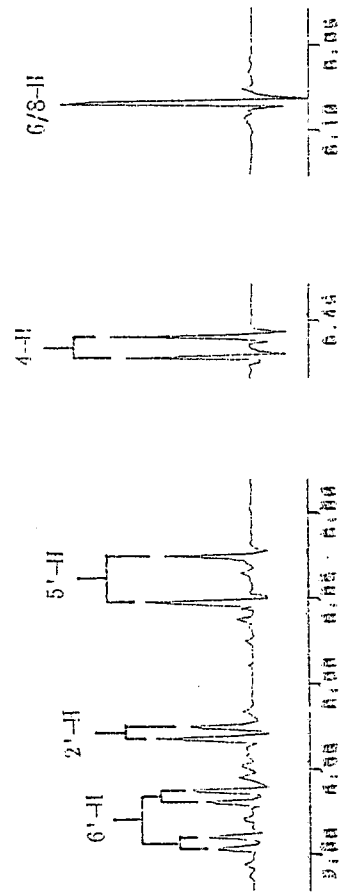


PLAAT 9

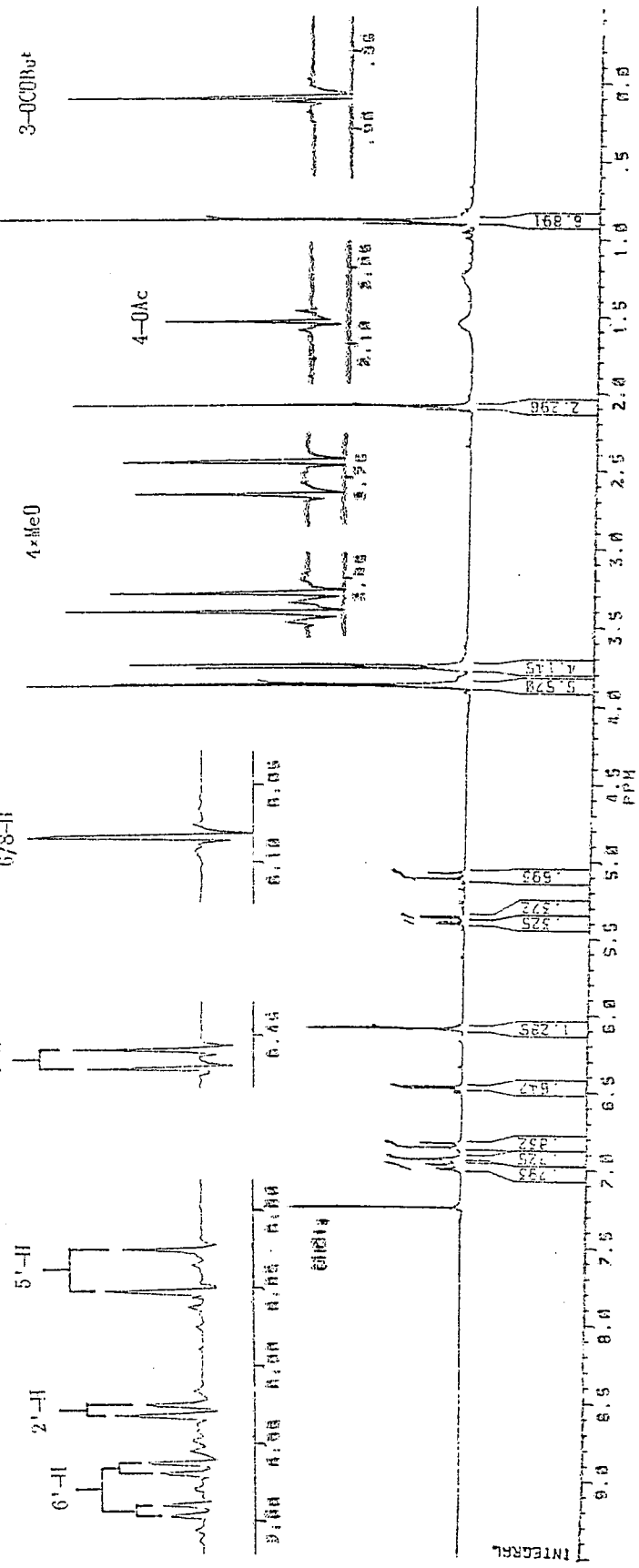
4β-Asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-pivaloïel-(+)-katesjien
[CDCl₃, 296K]



5.20 5.35 5.10 5.05



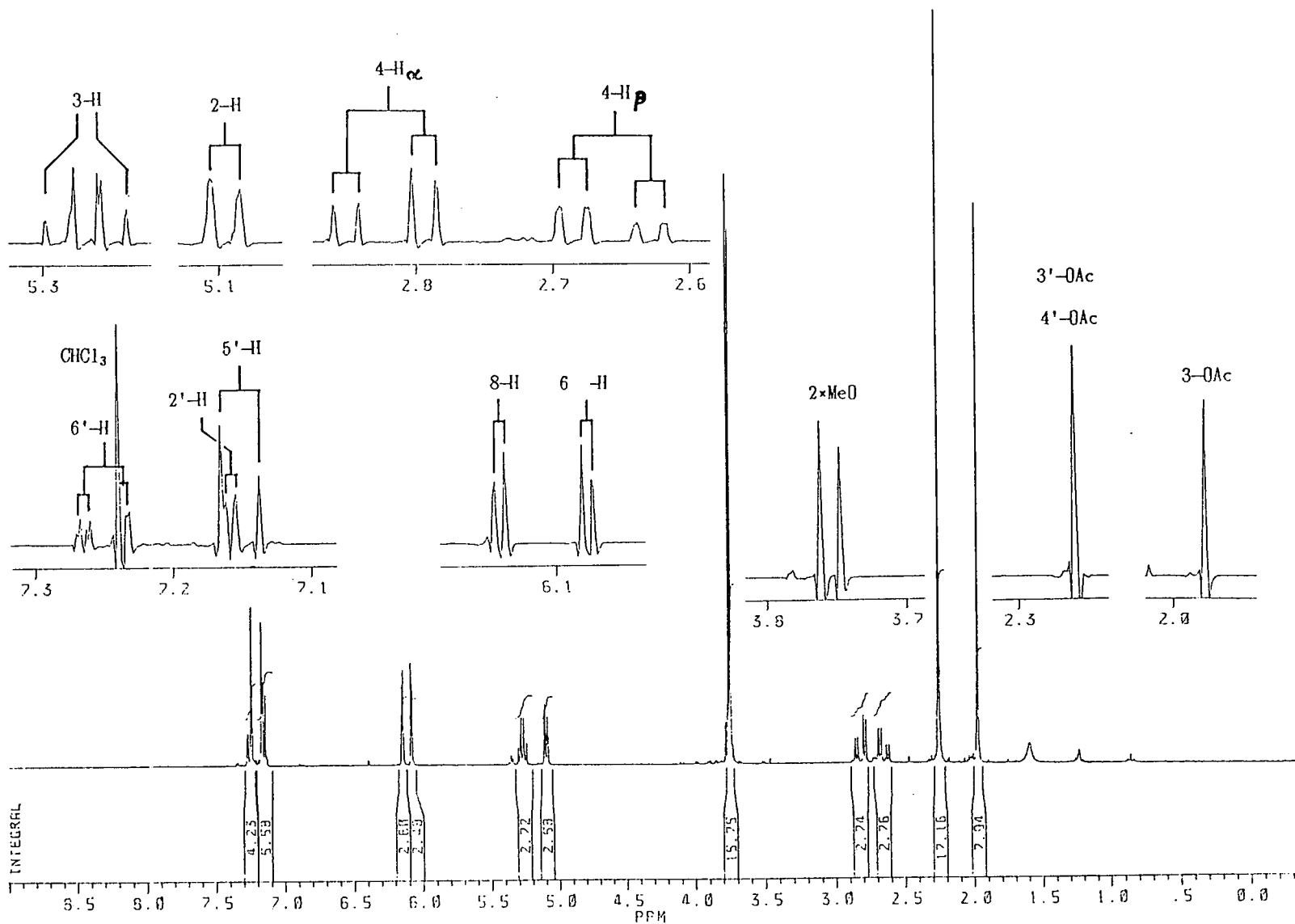
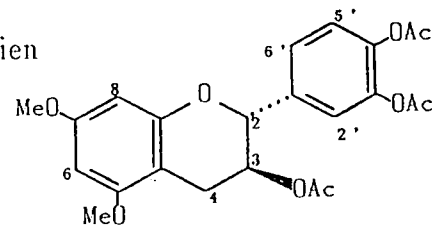
6.00 6.00 6.00 6.00



INTEGRAL

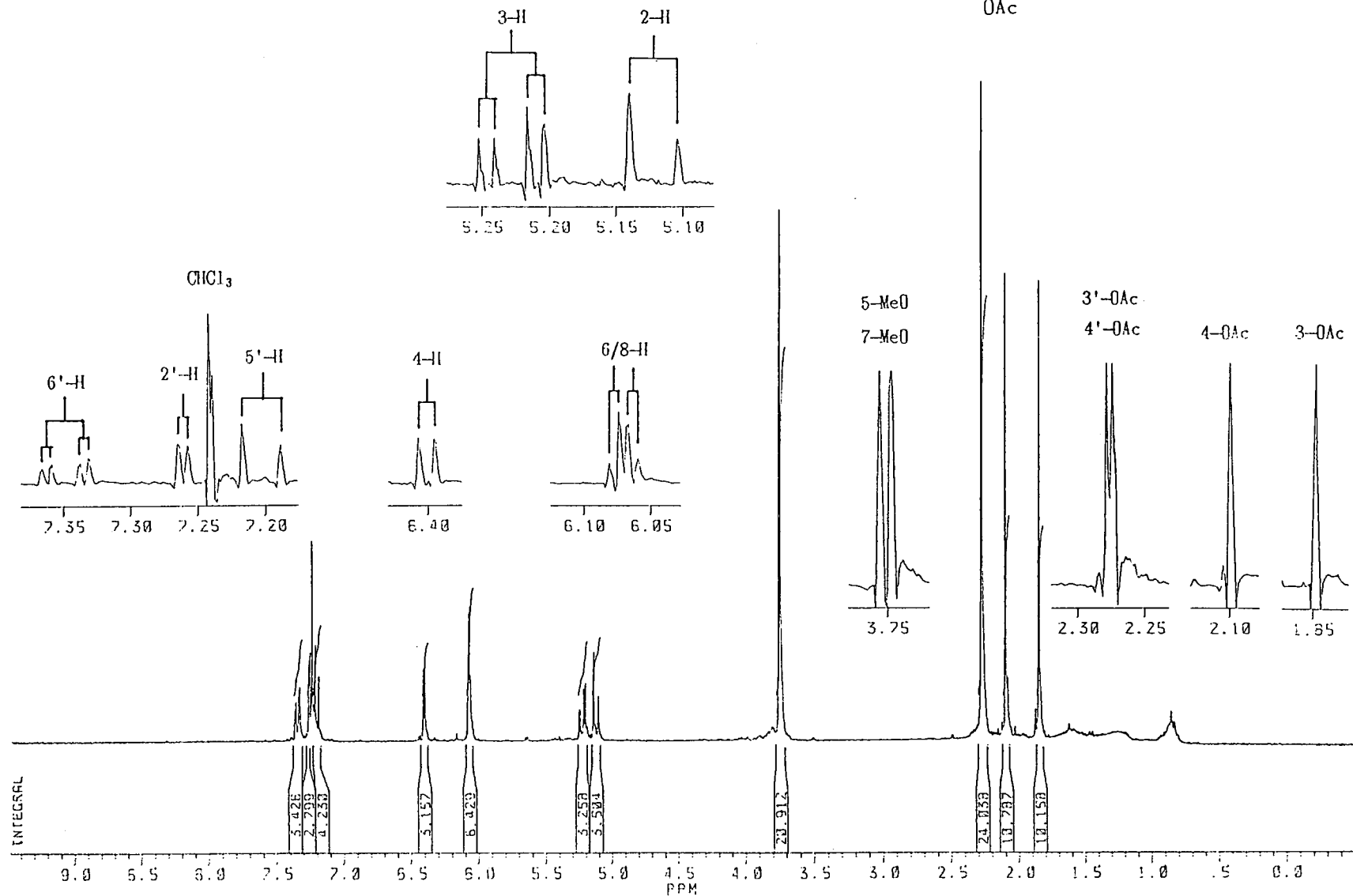
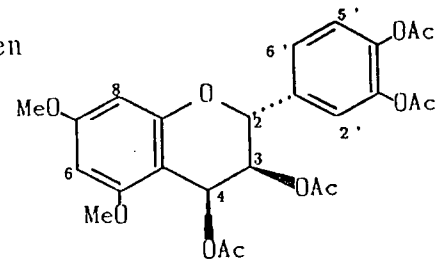
PLAAT 10

5,7-Di-O-metiel-3,3',4'-tri-O-asetiel-(+)-katesjien
 [CDCl₃, 296K]

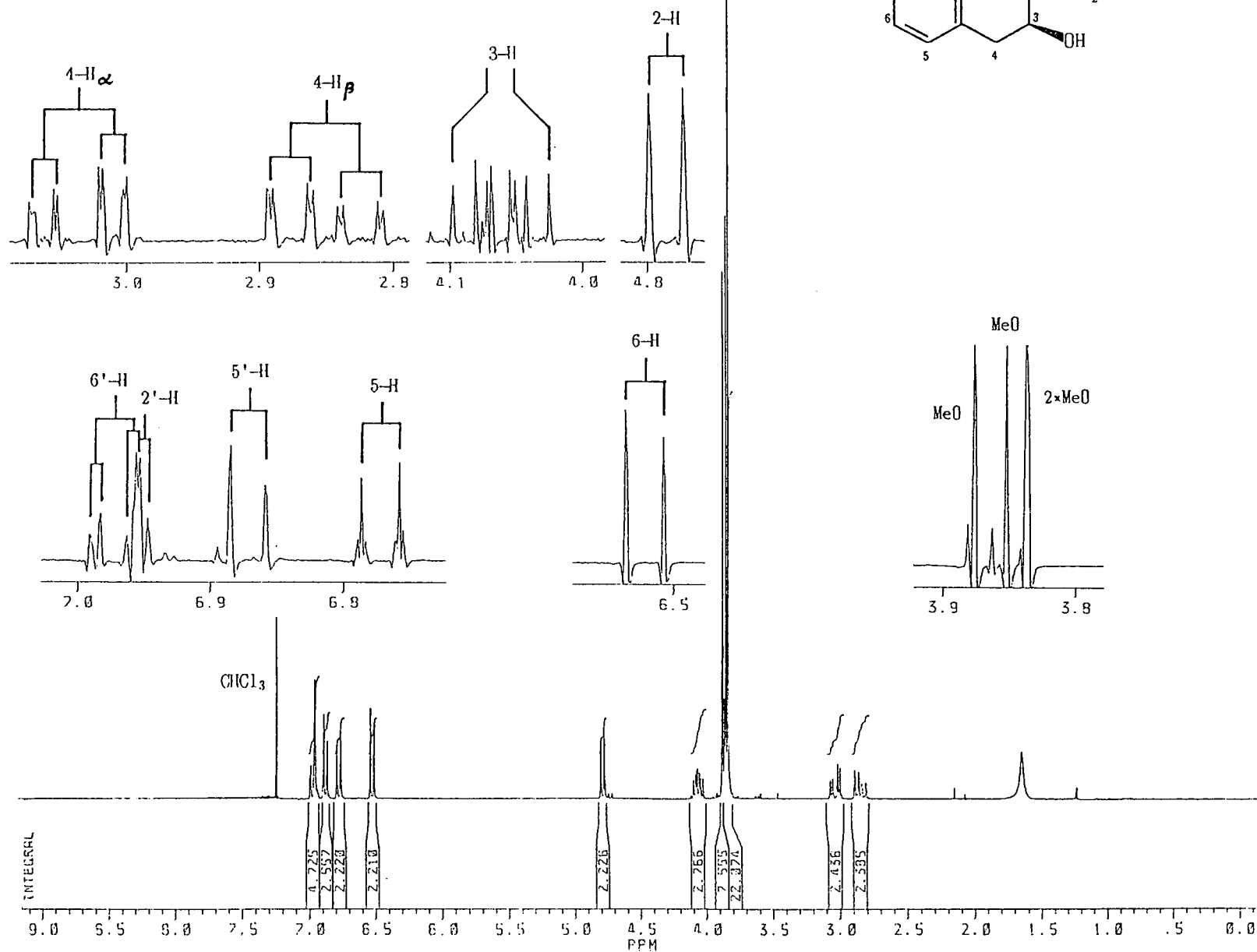
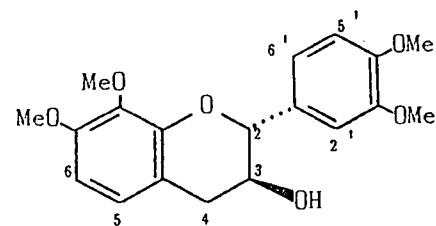


PLAAT 11

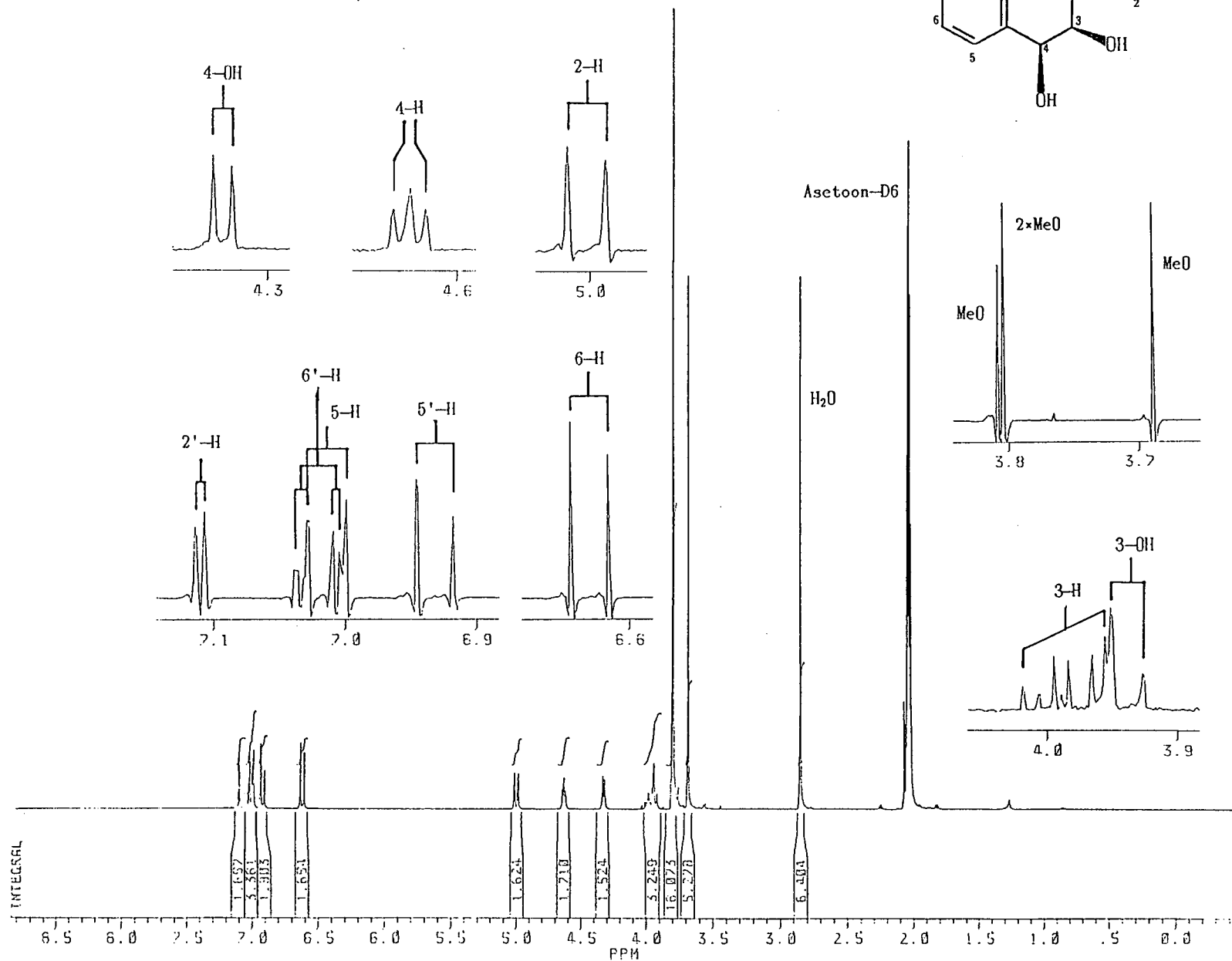
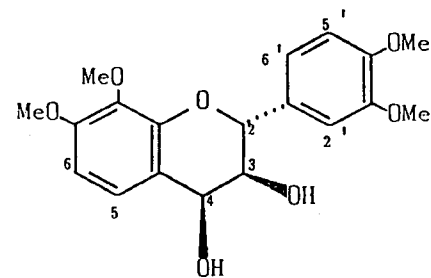
5,7-Di-O-metiel-3,3',4β,4'-tetra-O-asetiel-(+)-katesjien
 [CDCl₃, 296K]



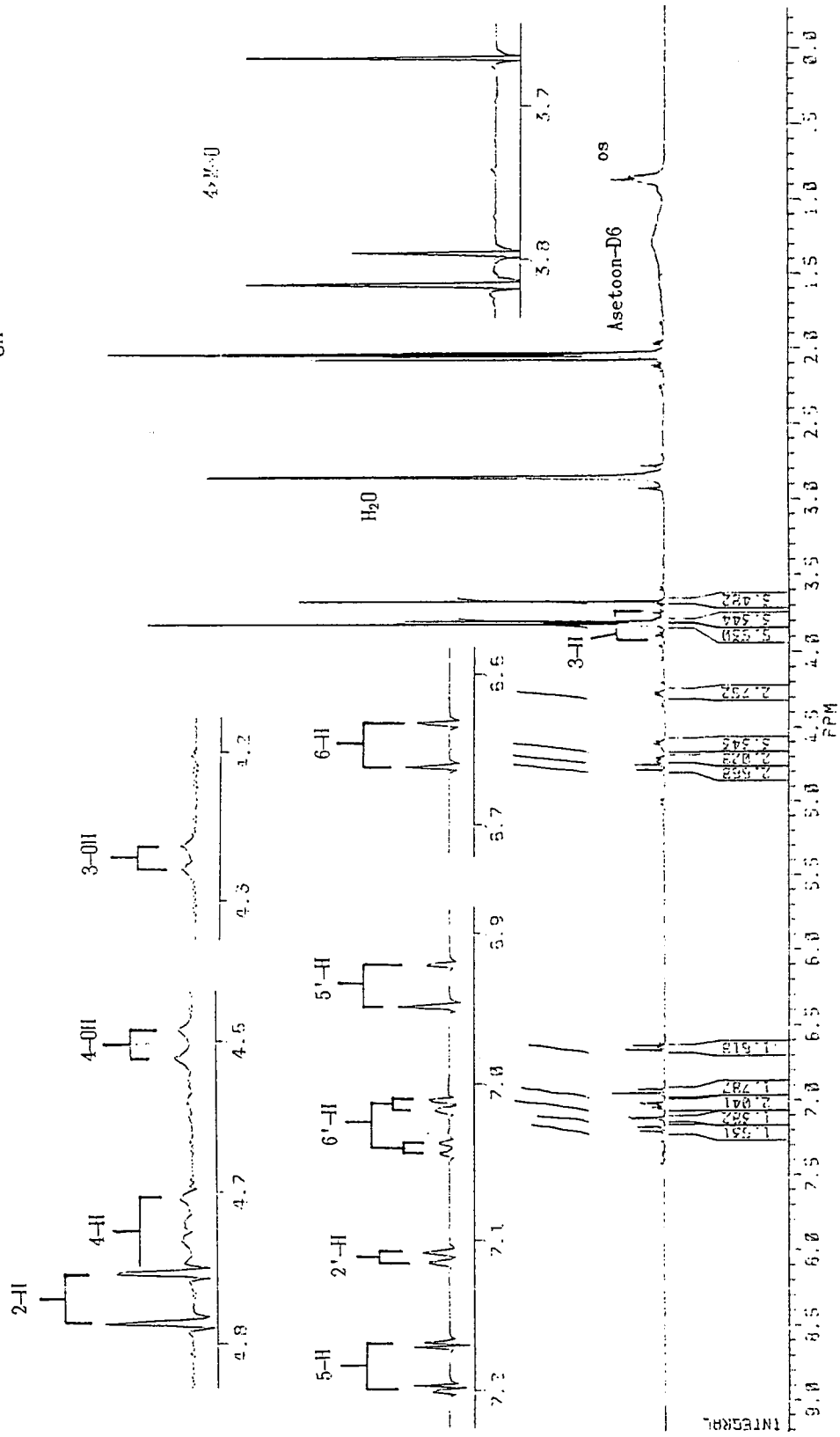
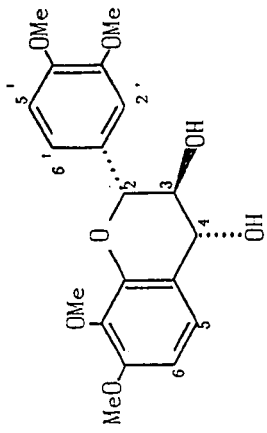
PLAAT 12 Tetra-O-metil-(+)-mesquitol
 [CDCl₃, 296K]



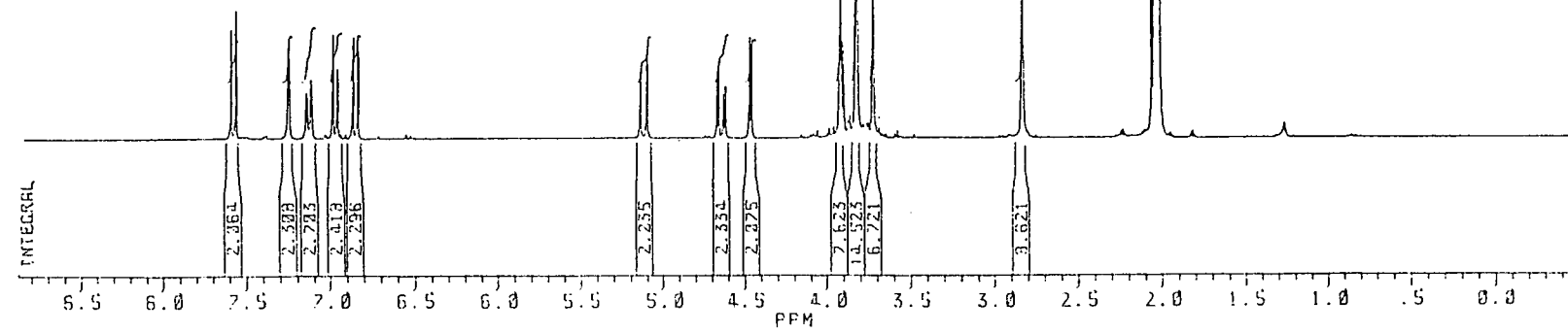
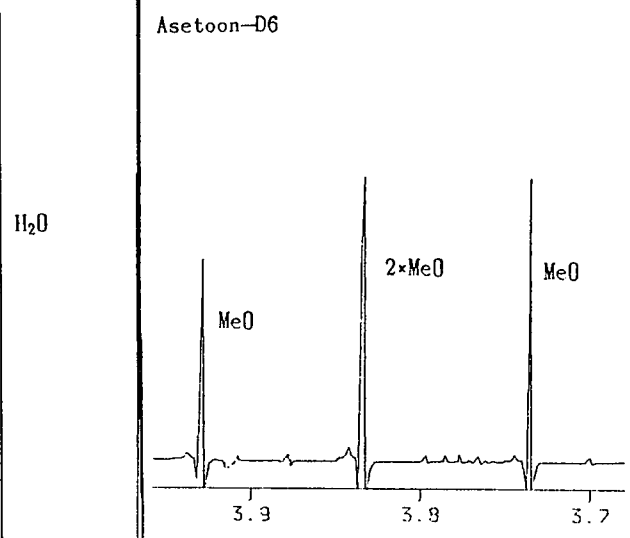
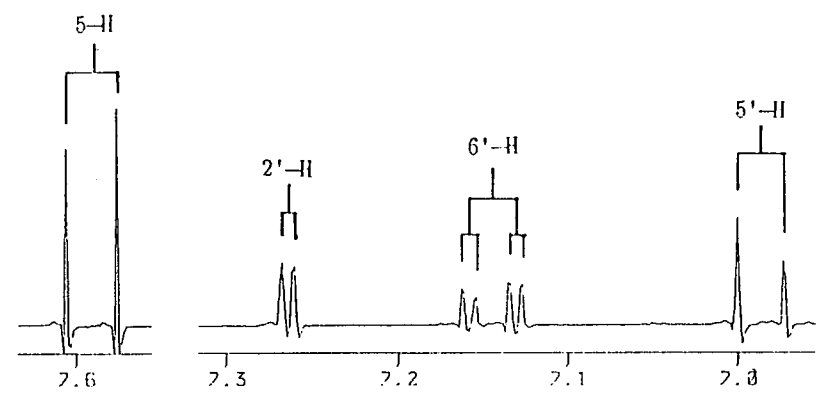
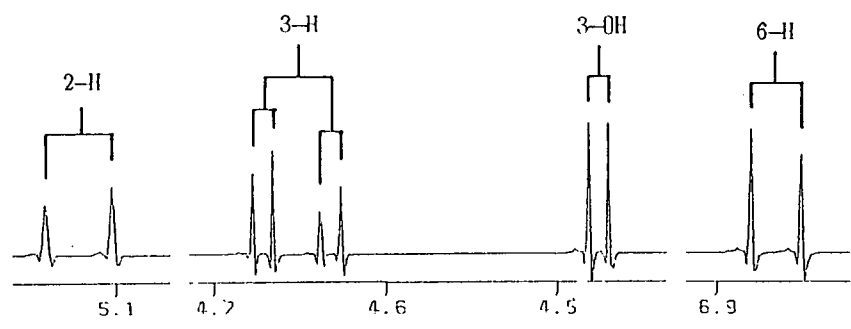
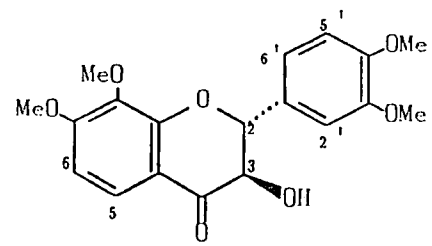
PLAAT 13 Tetra-O-metil-(+)-mesquitol-4 β -ol
 [Aceton-D6, 296K]



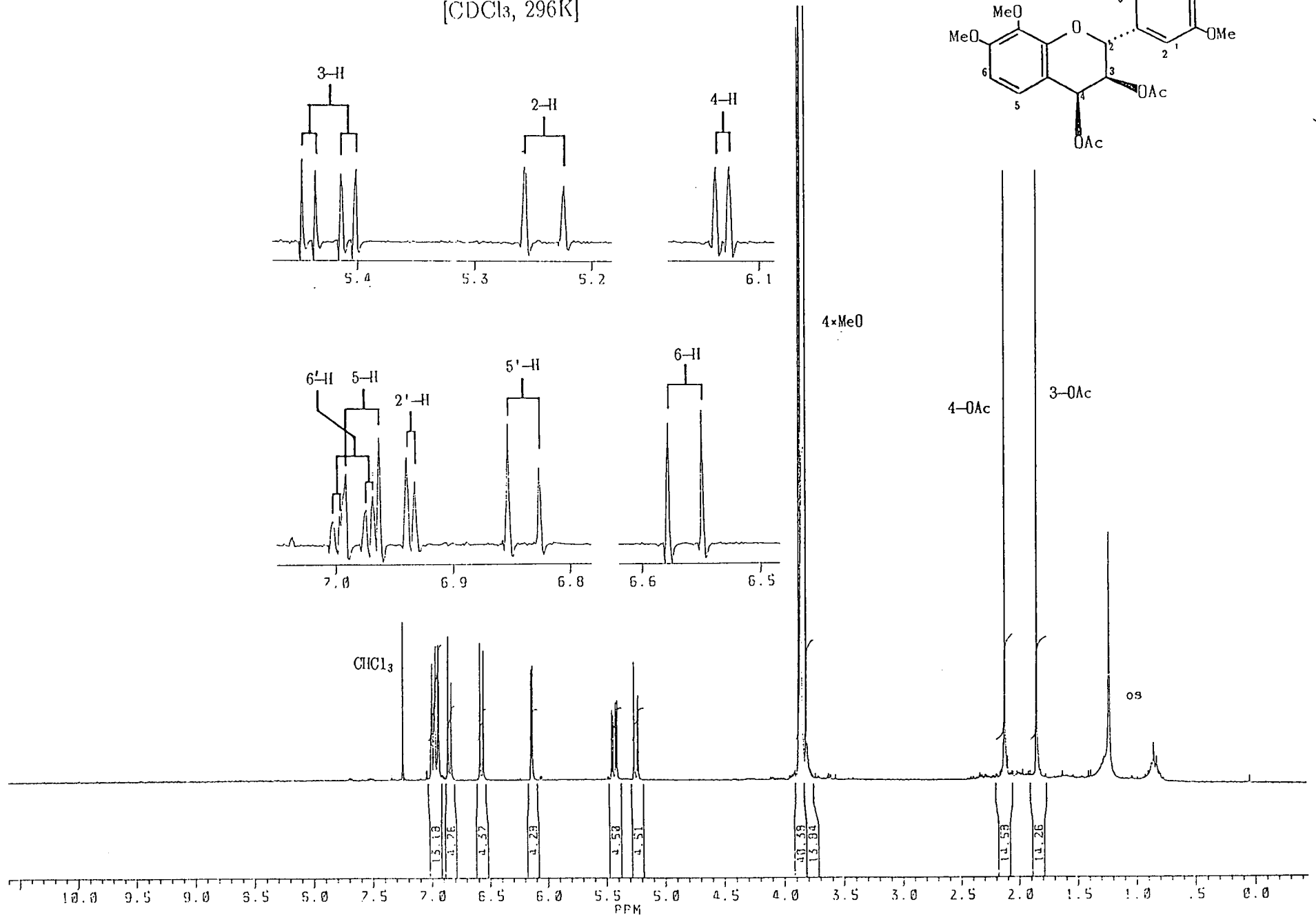
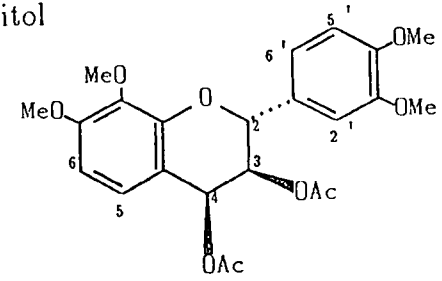
PLAAT 14 Tetra-O-metil-(+)-mesquitol-4 α -ol
 [Asetoon-D6, 296K]



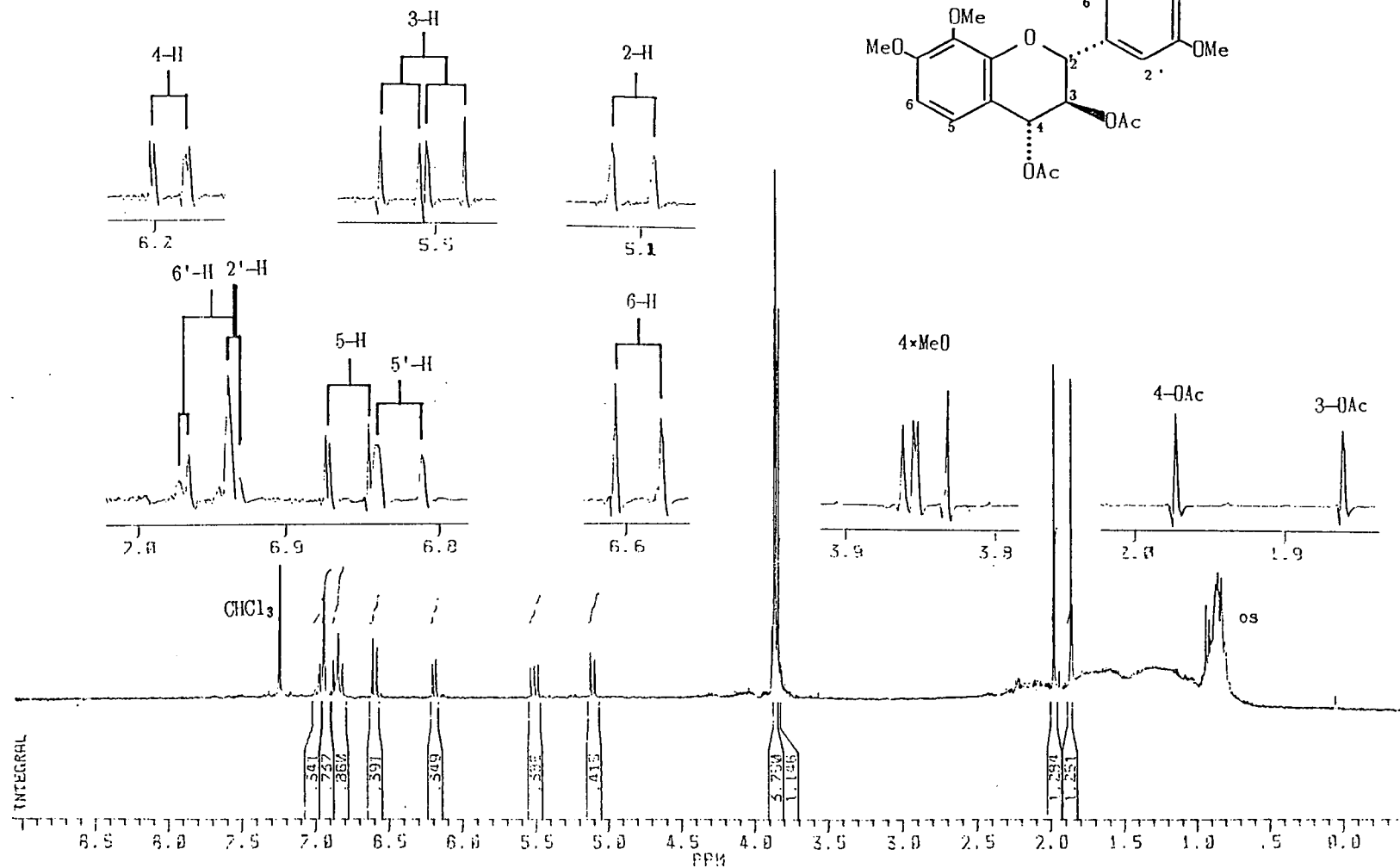
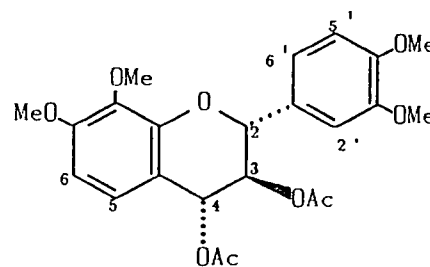
PLAAT 15 Tri-O-metil-8-metoksi-(+)-fustien
 [Asetoon-D6, 296K]



PLAAT 16 4 β -Asetoksi-tetra-O-metil-3-O-asetiel-(+)-mesquitol
 [CDCl₃, 296K]

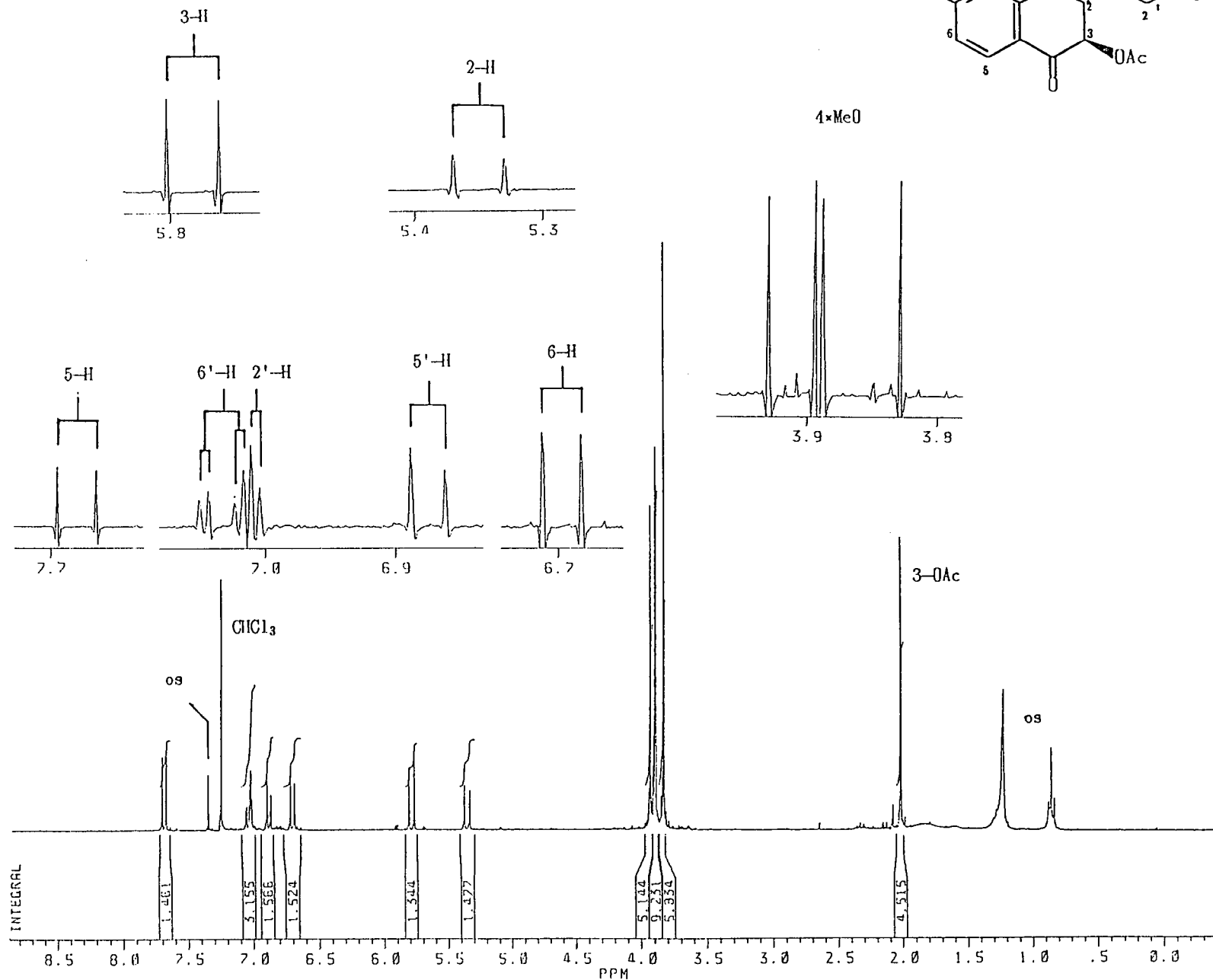
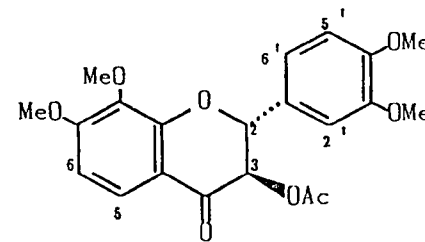


PLAAT 17 4α -Asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-mesquitol
 [CDCl₃, 296K]

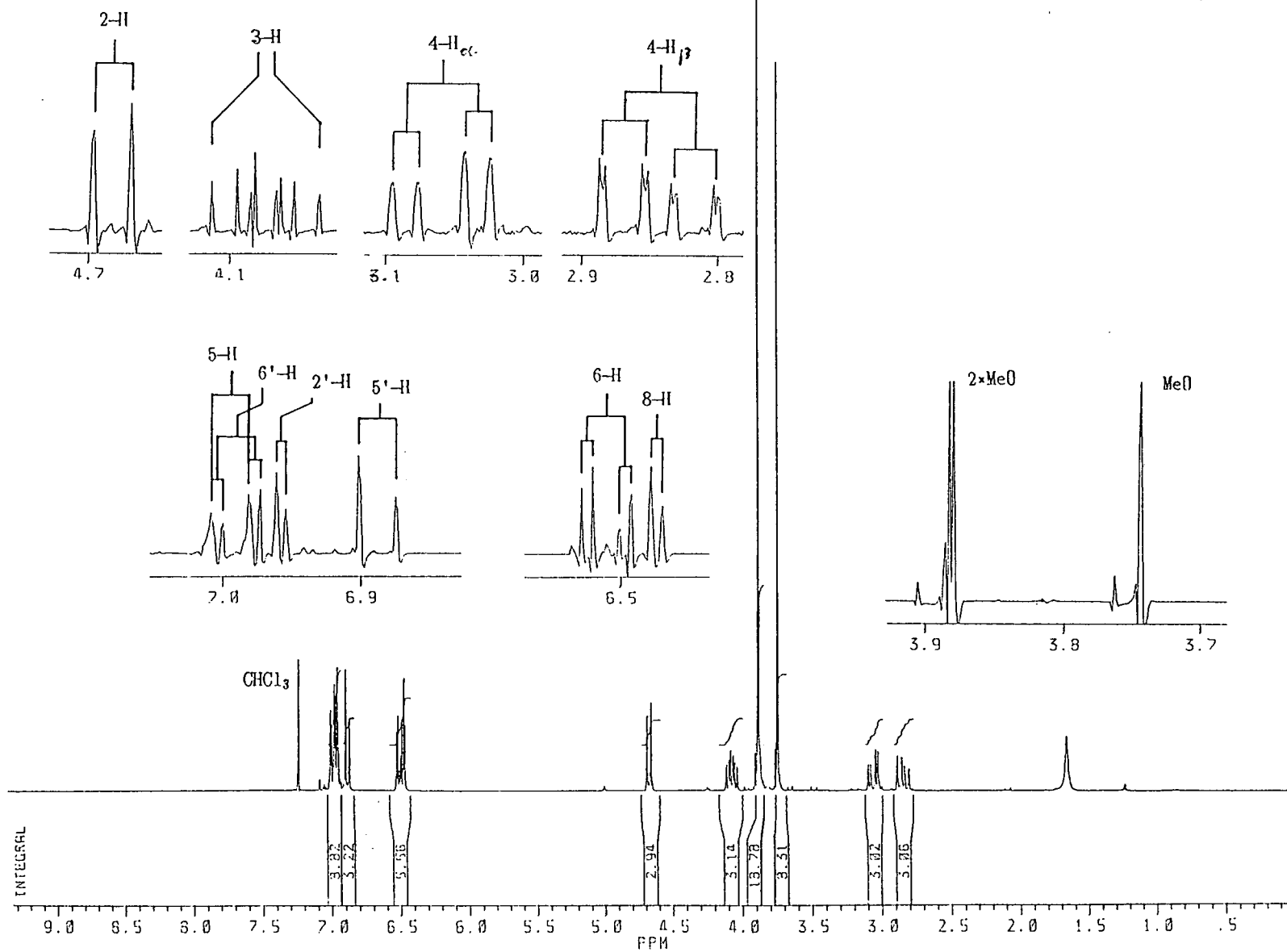
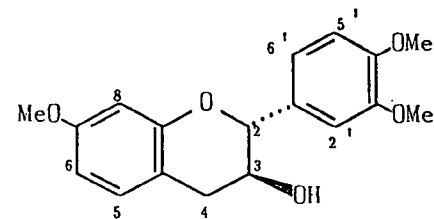


PLAAT 18

Tri-O-metiel-8-metoksi-3-O-asetiel-(+)-fustien
 [CDCl₃, 296K]

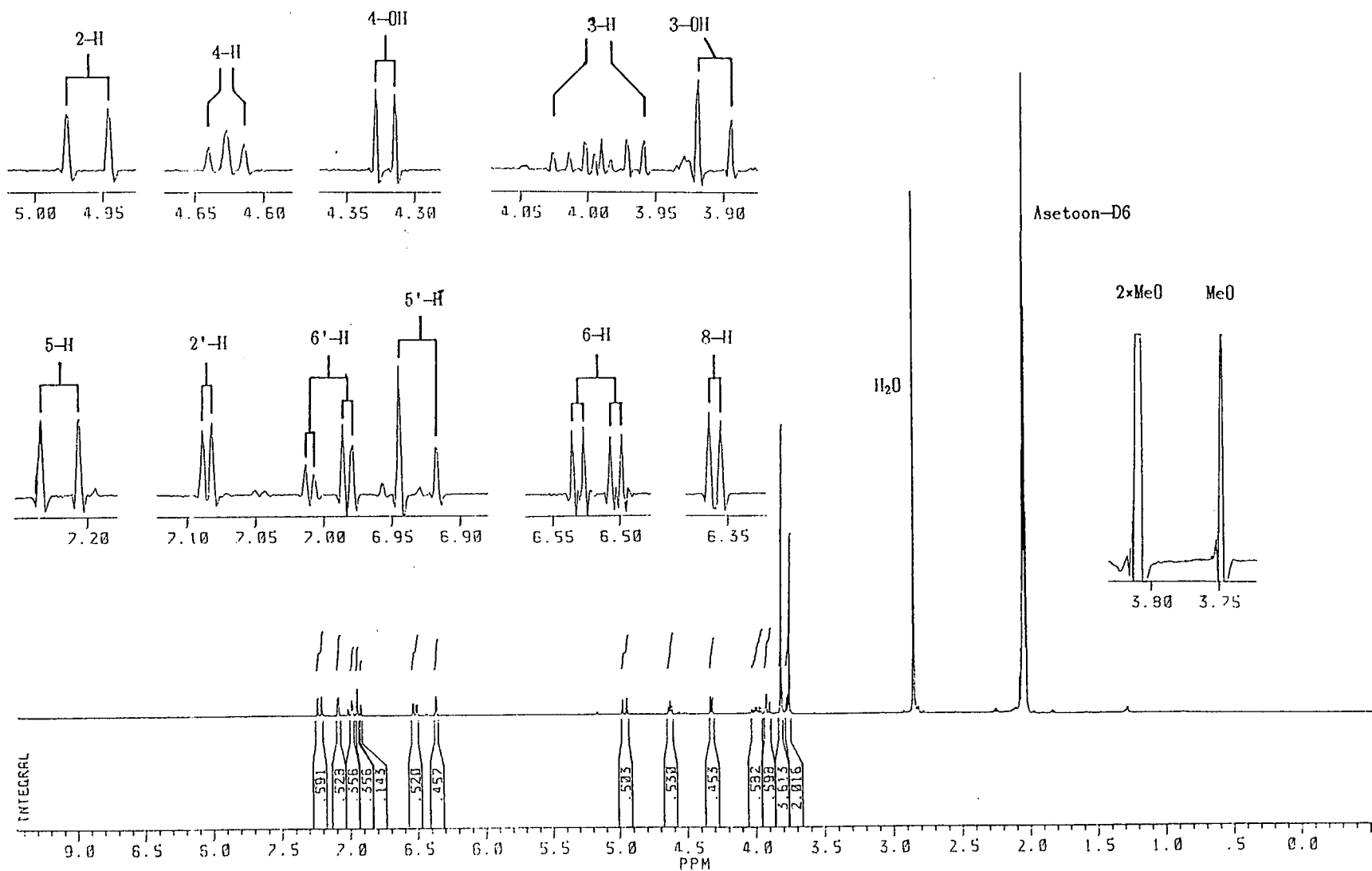
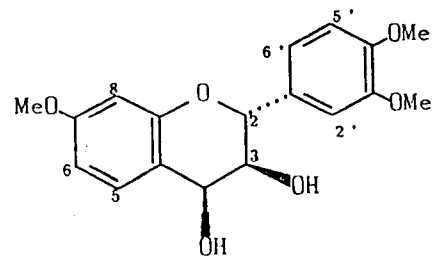


PLAAT 19 Tri-O-metil(-)-fisetinidol
 [CDCl₃, 296K]



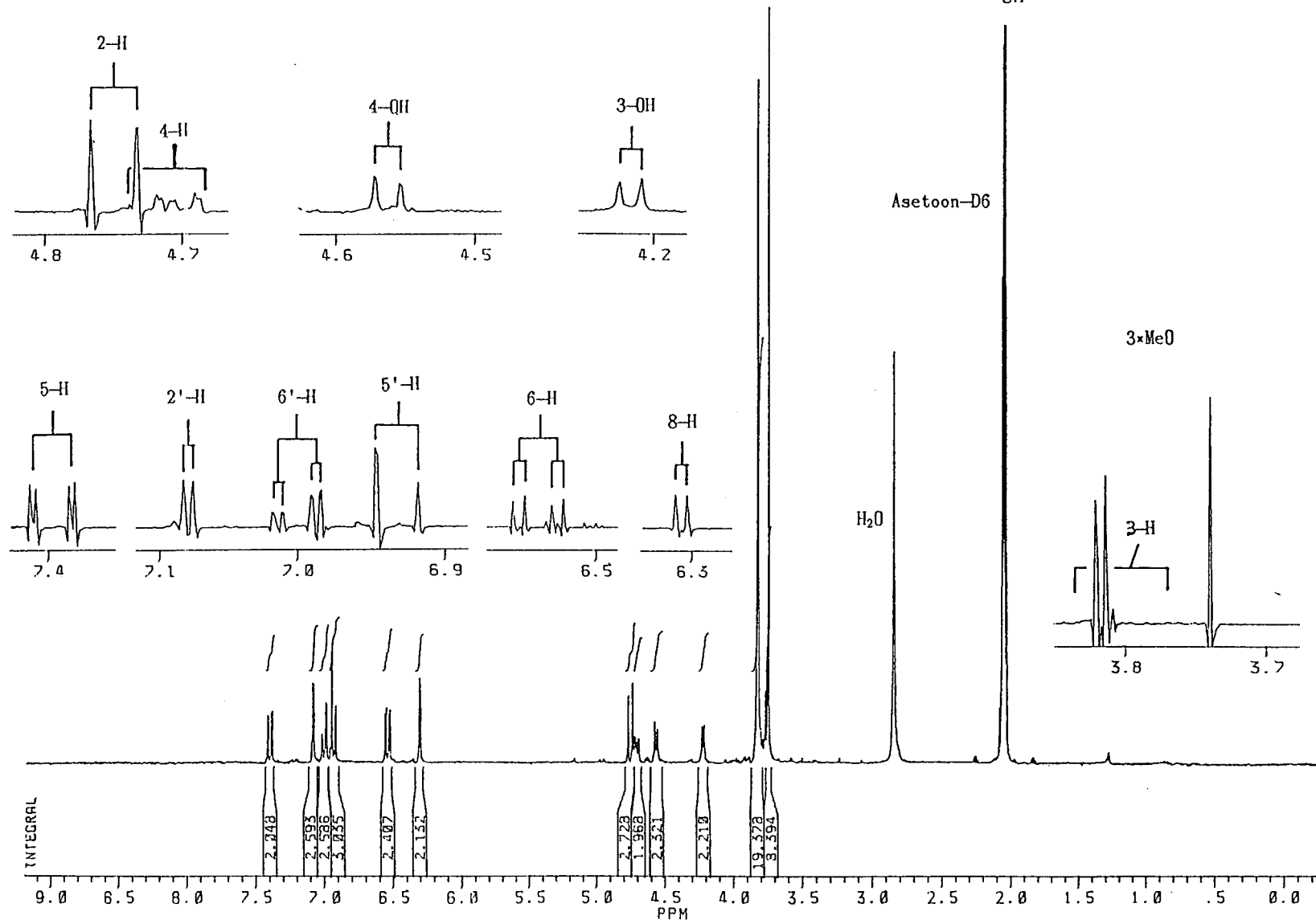
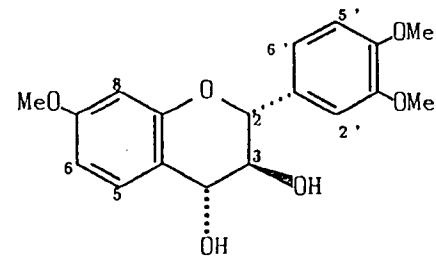
PLAAT 20

Tri-O-metil-(+)-gleditsien
[Asetoon-D6, 296K]

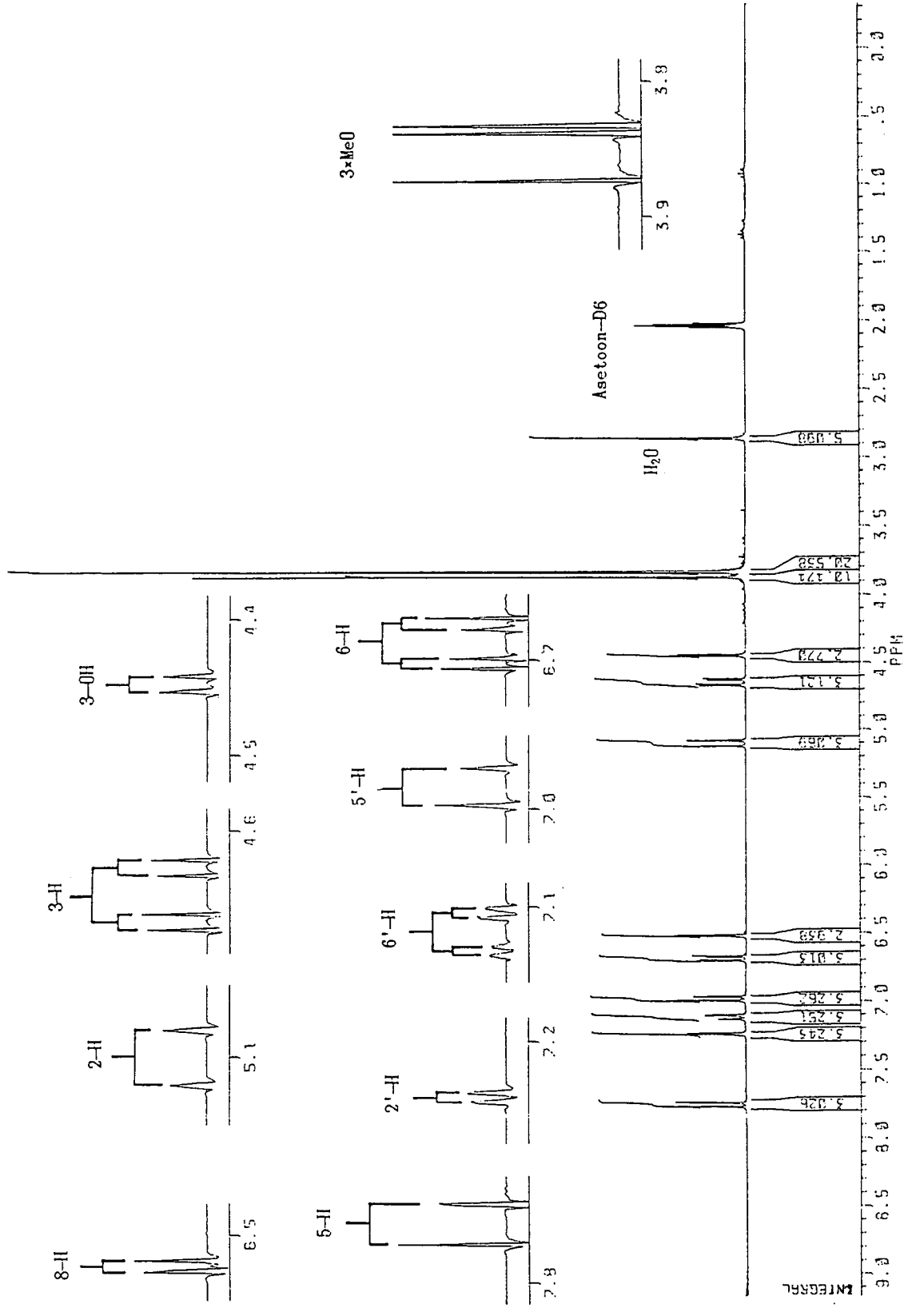
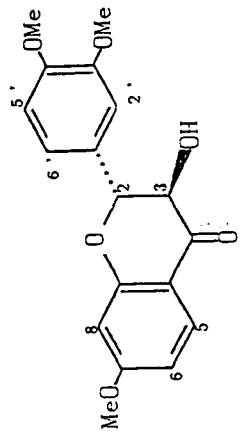


PLAAT 21

Tri-O-metil-(+)-mollisacacidien
[Asetoon-D6, 296K]

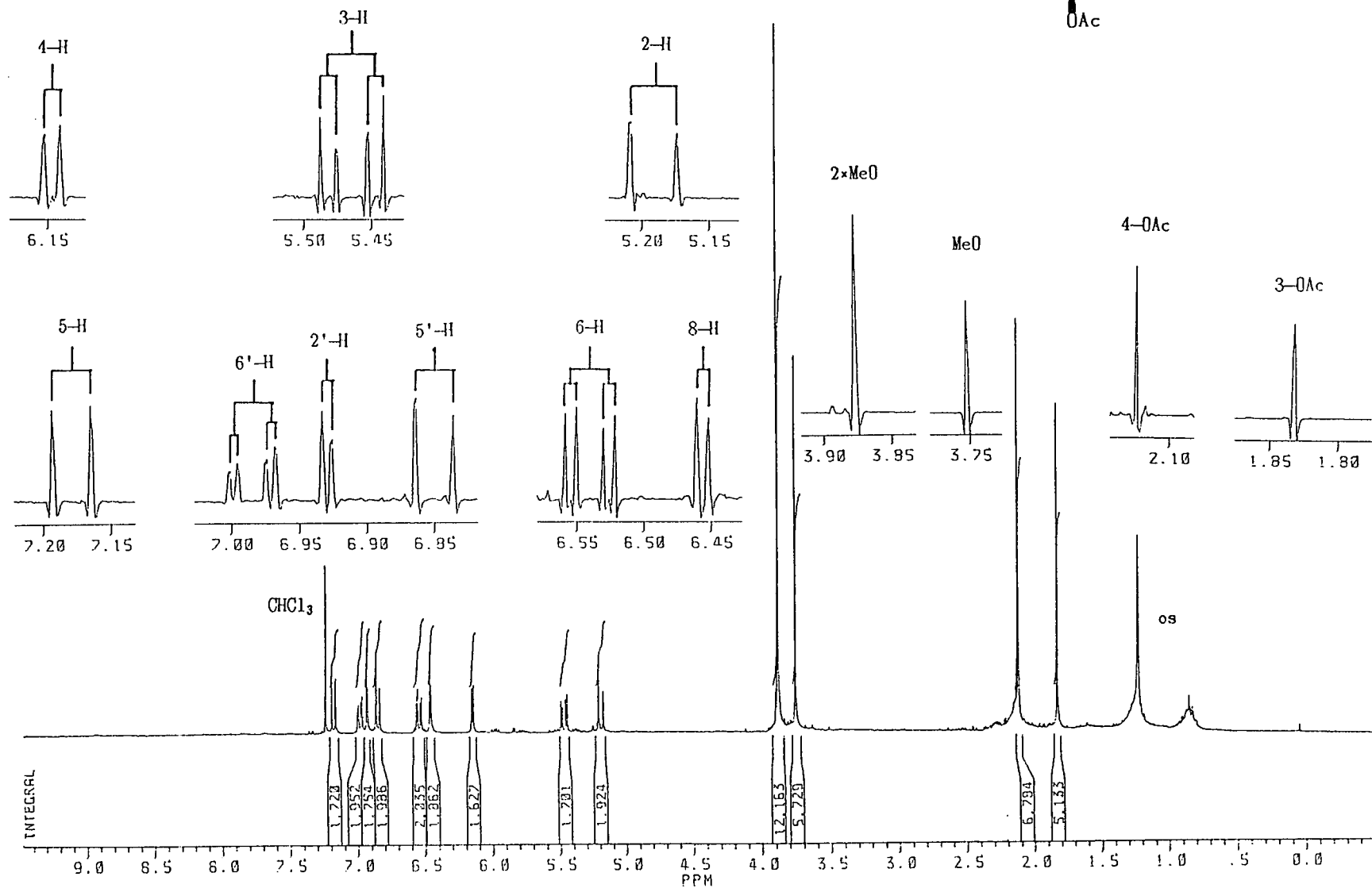
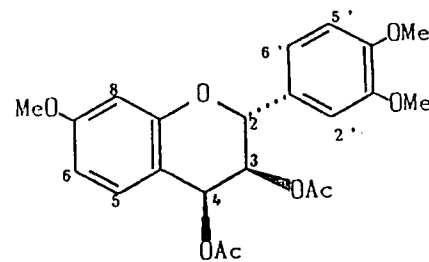


PLAAT 22 Tri-O-metiel-(+)-fusien
 [Asetoon-D6, 296K]



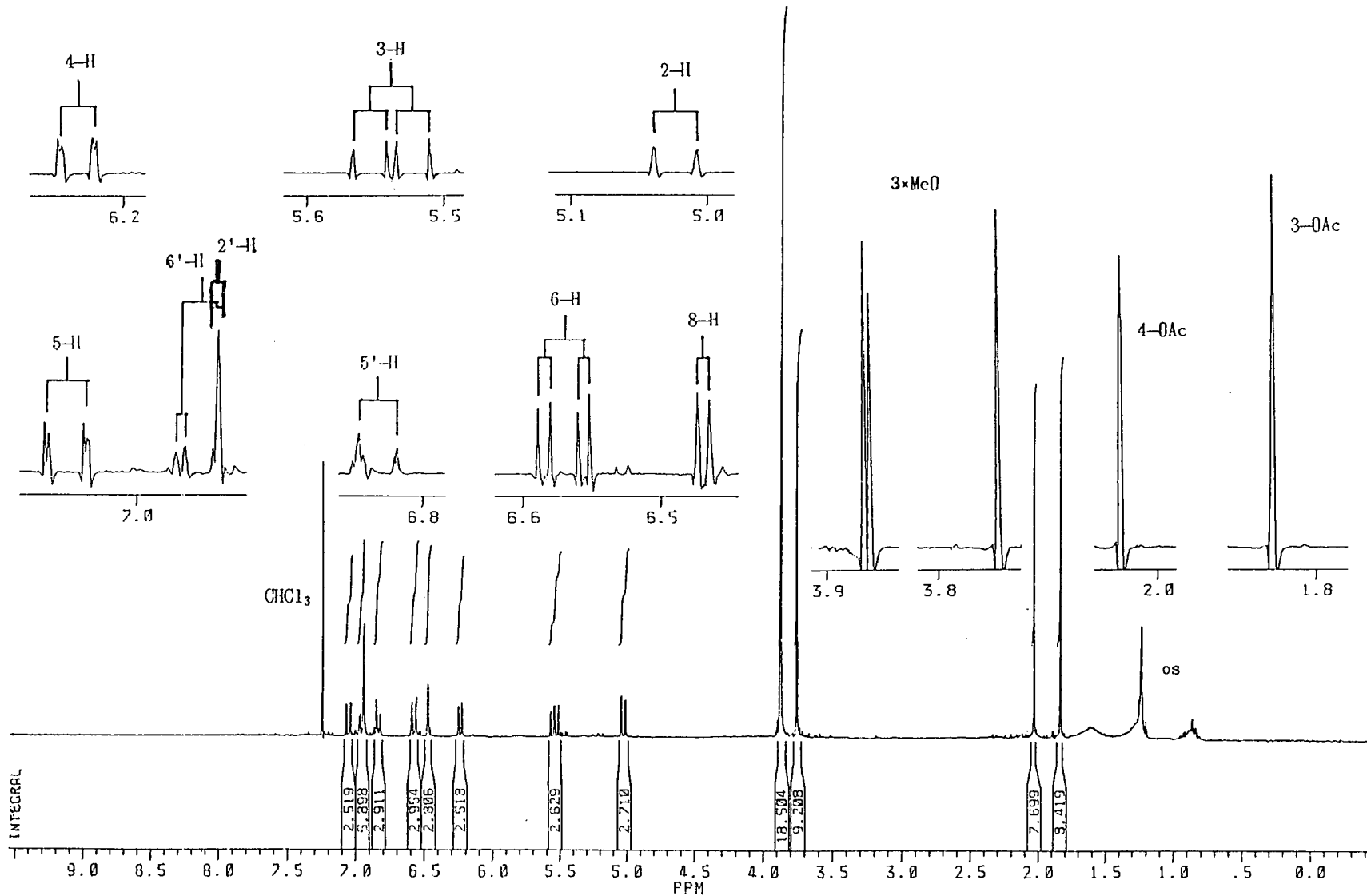
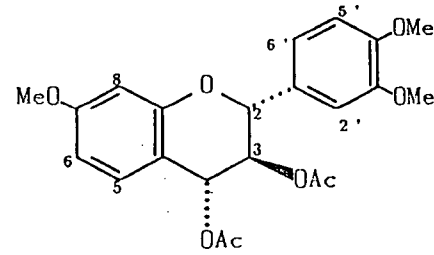
PLAAT 23

Tri-O-metil-3,4-di-O-asetiel-(+)-gleditsien
 [CDCl₃, 296K]



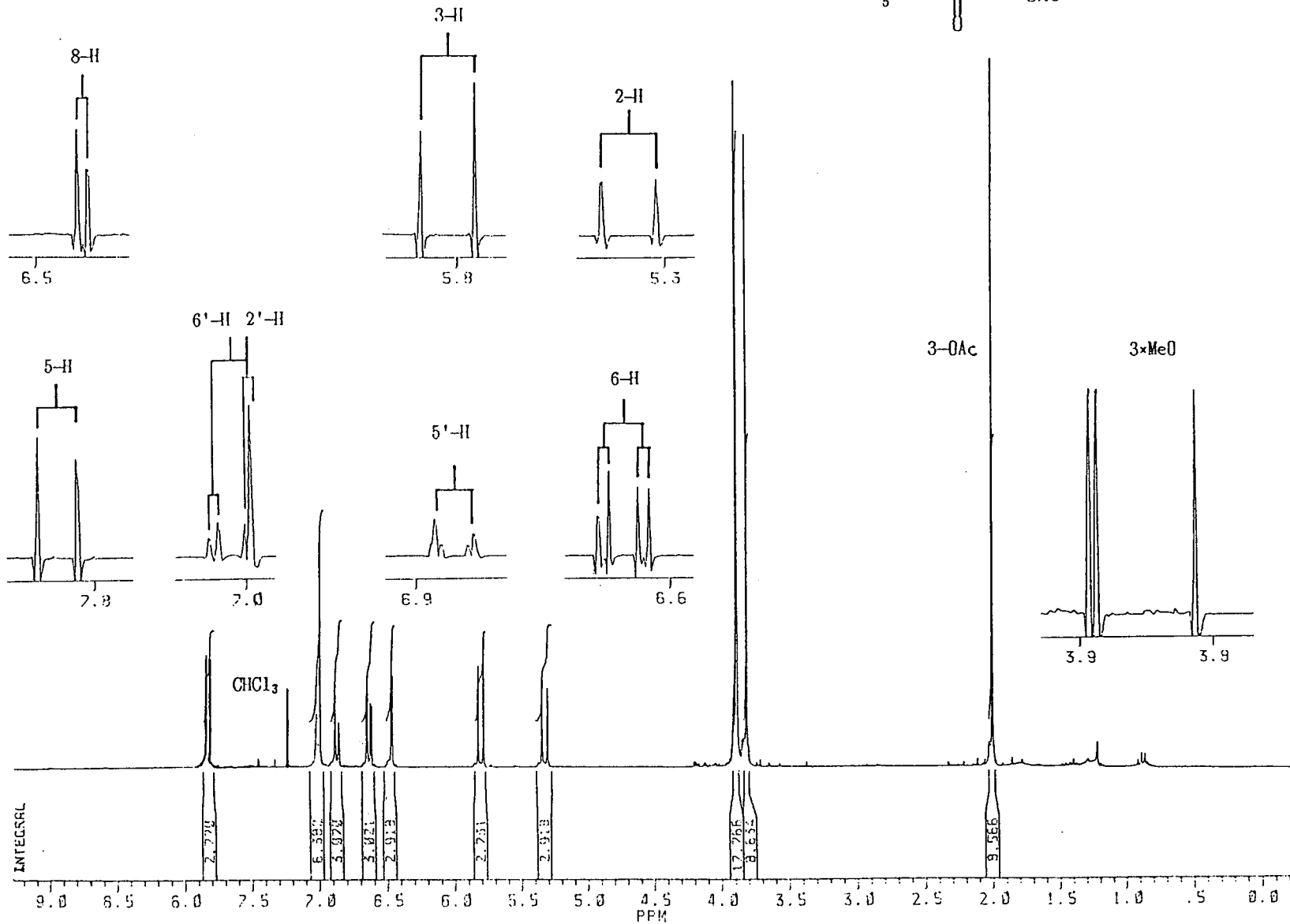
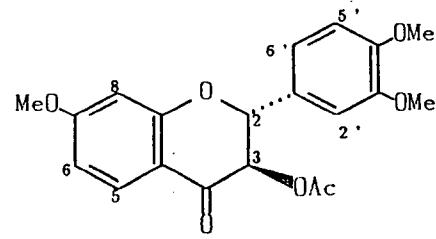
PLAAT 24

Tri-O-metiel-3,4-di-O-asetiel-(+)-mollisacacidien
 [CDCl₃, 296K]



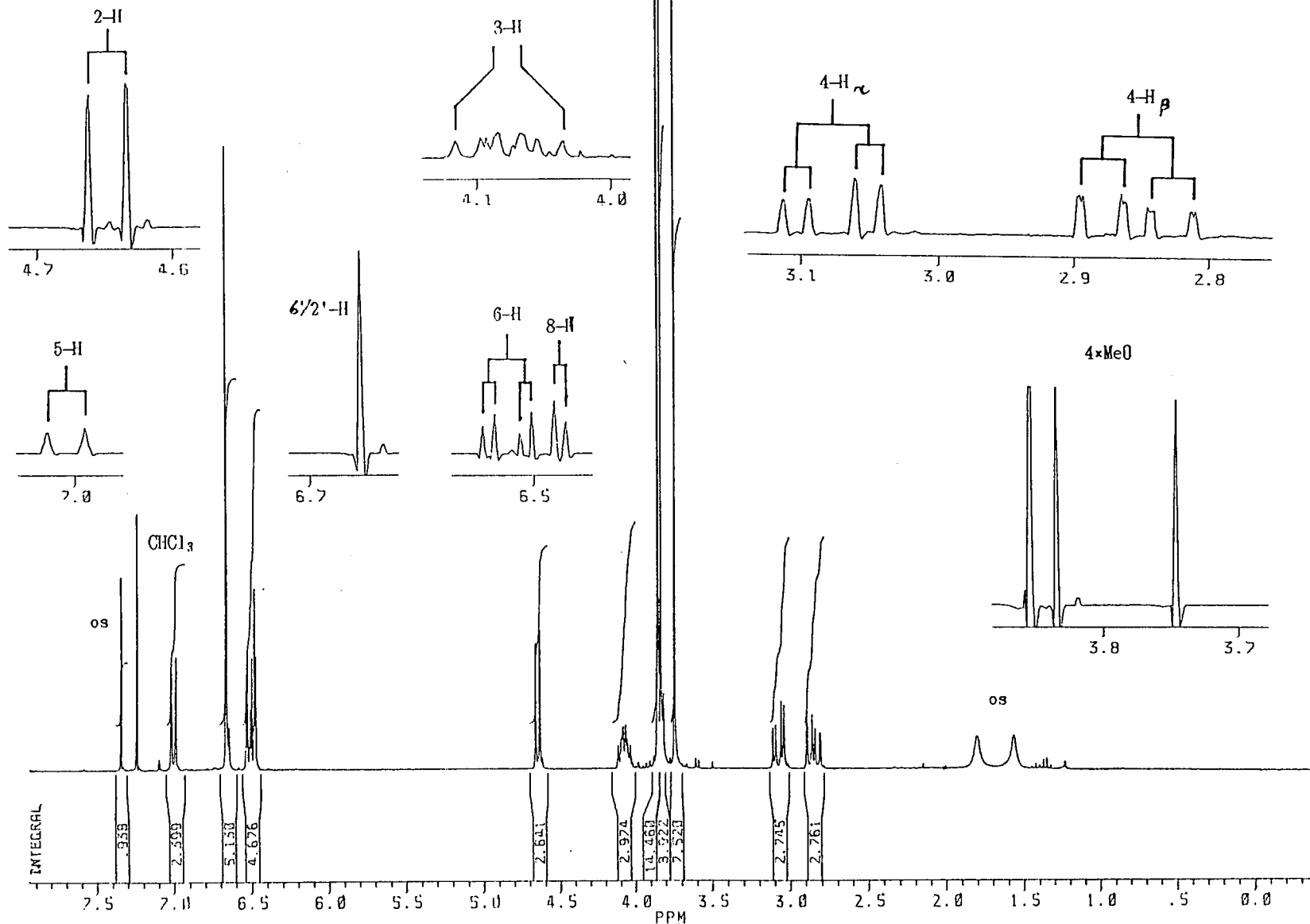
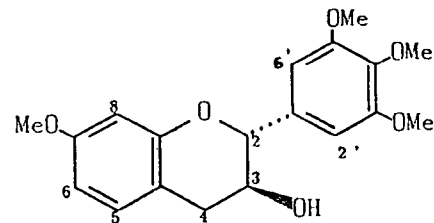
PLAAT 25

Tri-O-metil-3-O-asetiel-(+)-fustien
 [CDCl₃, 296K]

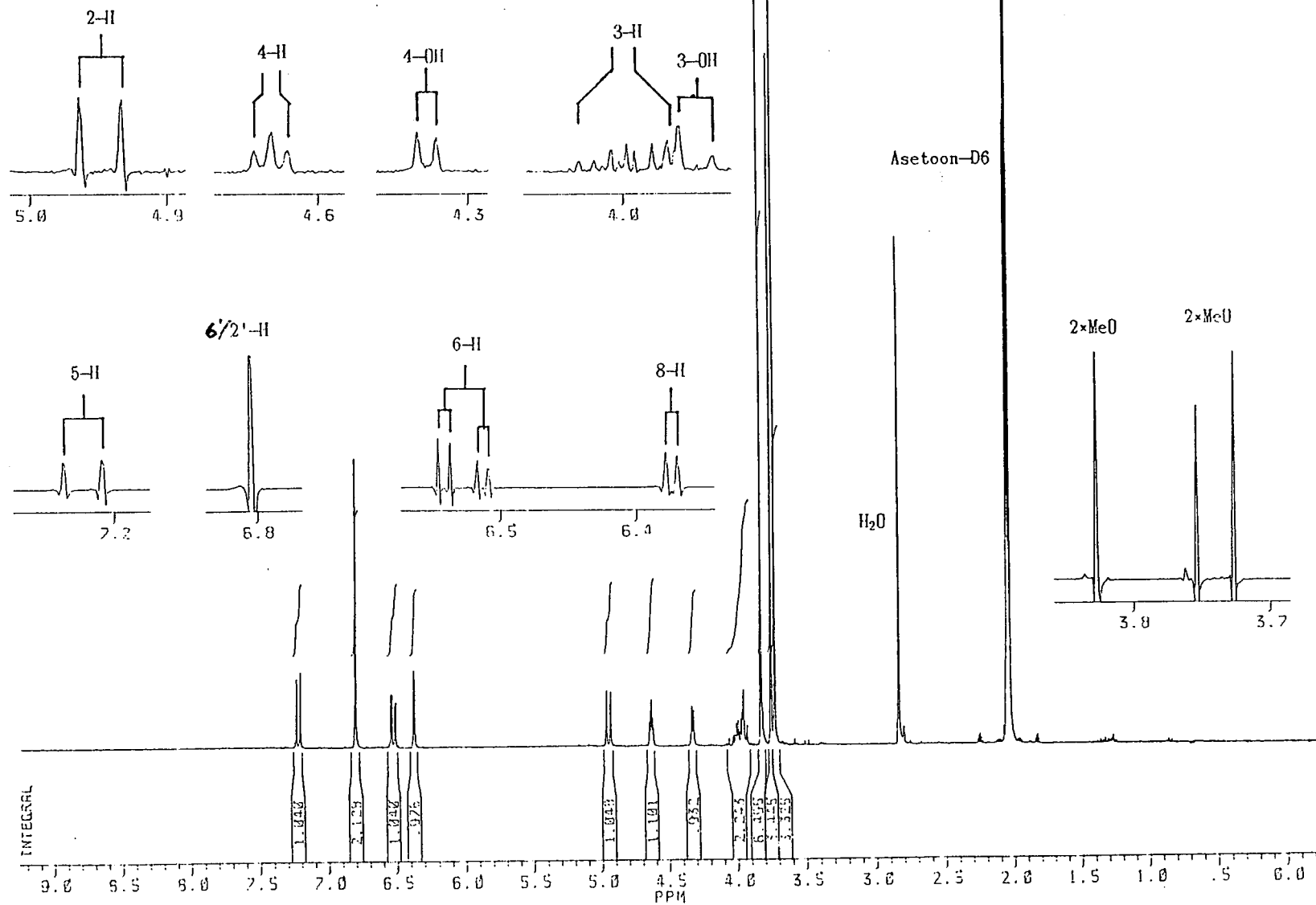
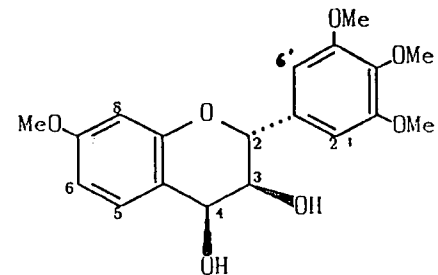


PLAAT 26

Tetra-O-metil(-)-robinetinidol
[CDCl₃, 296K]

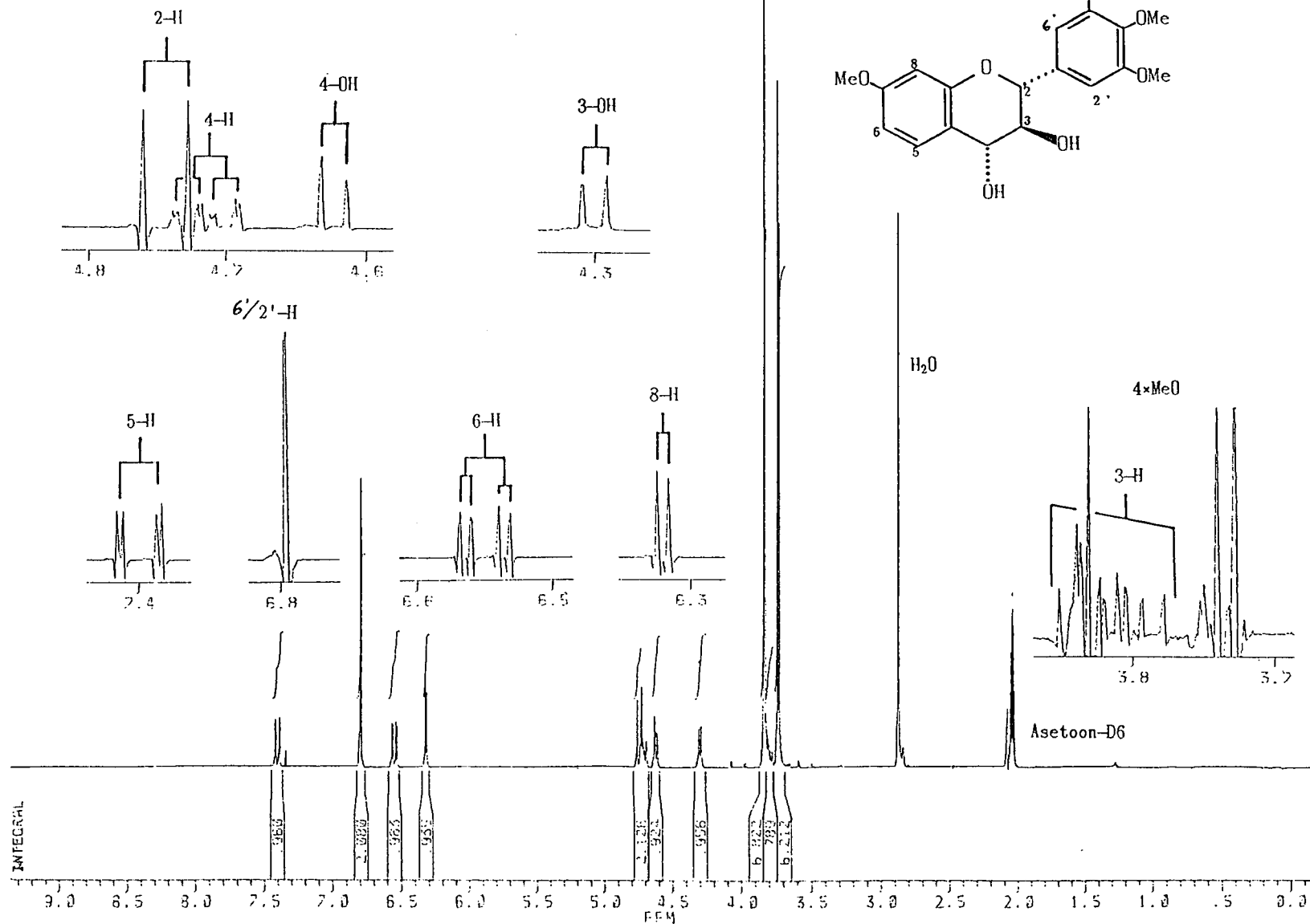


PLAAT 27 Tetra-O-metil-(-)-robinetinidol-4 β -ol
 [Asetoon-D6, 296K]



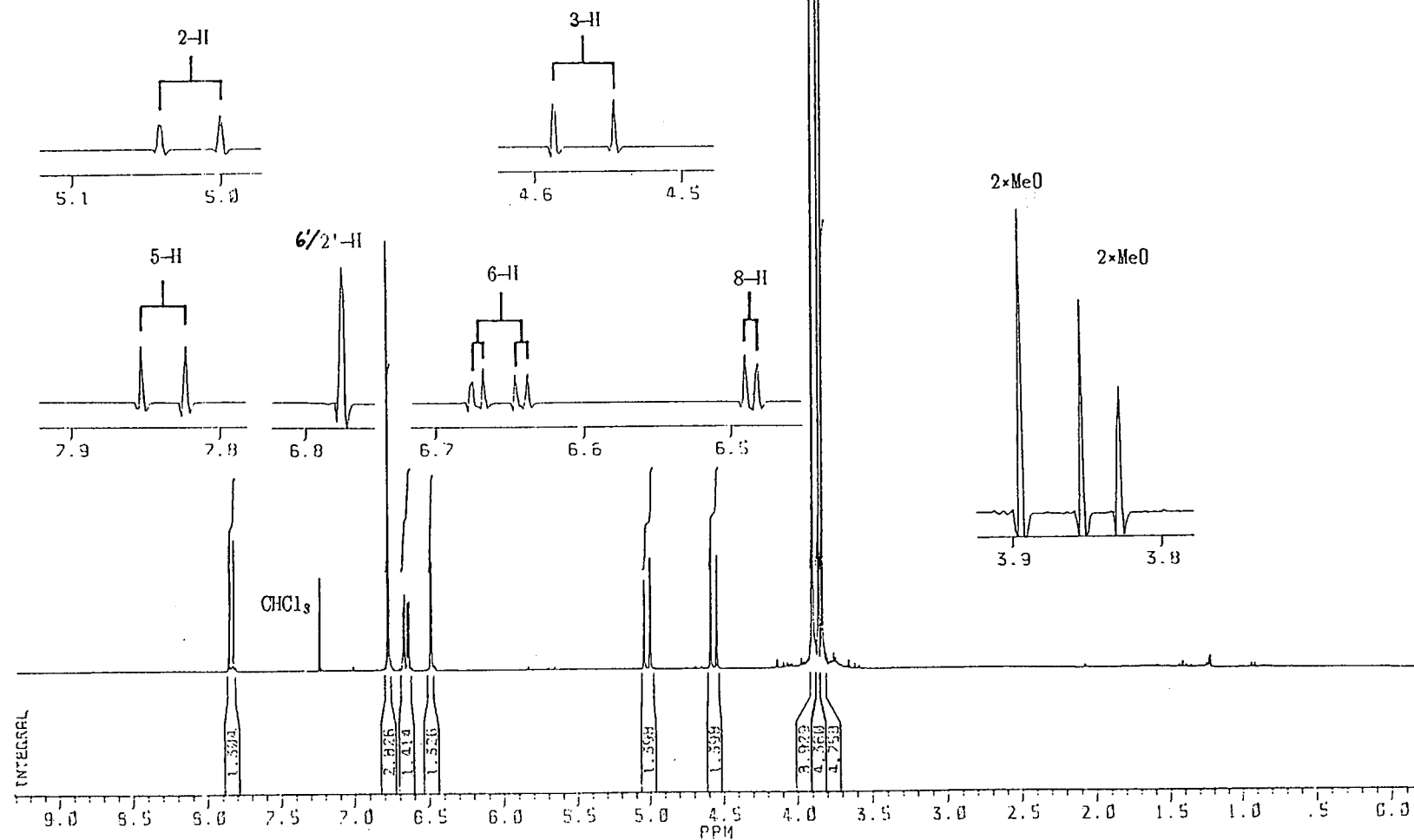
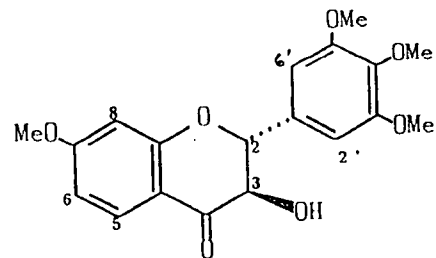
PLAAT 28

Tetra-O-metil(-)-robinetinidol-4 α -ol
[Asetoon-D6, 296K]



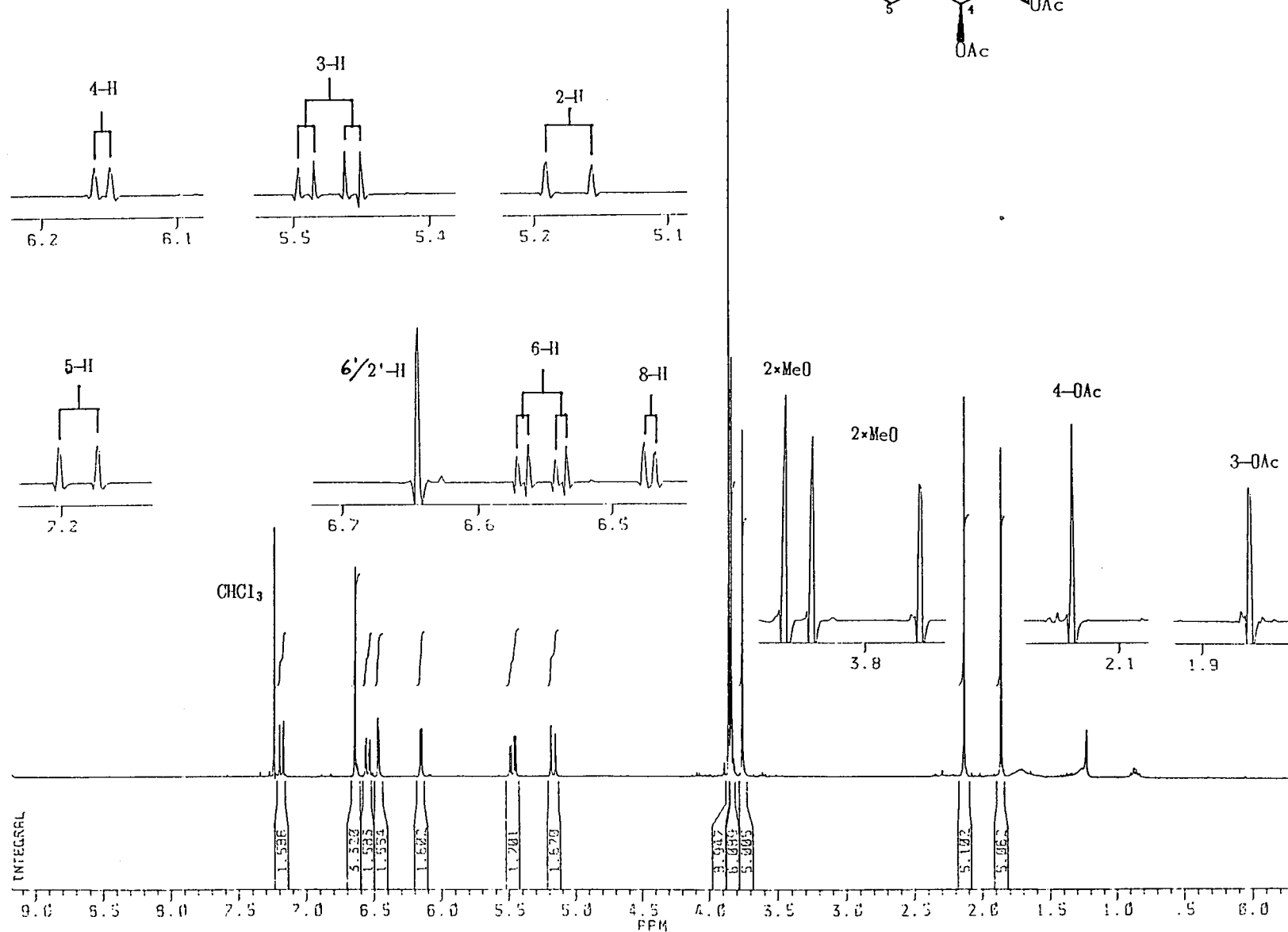
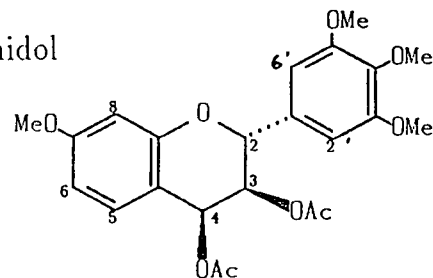
PLAAT 29

Tetra-O-metil-(+)-dihidrorobinetien
[CDCl₃, 296K]



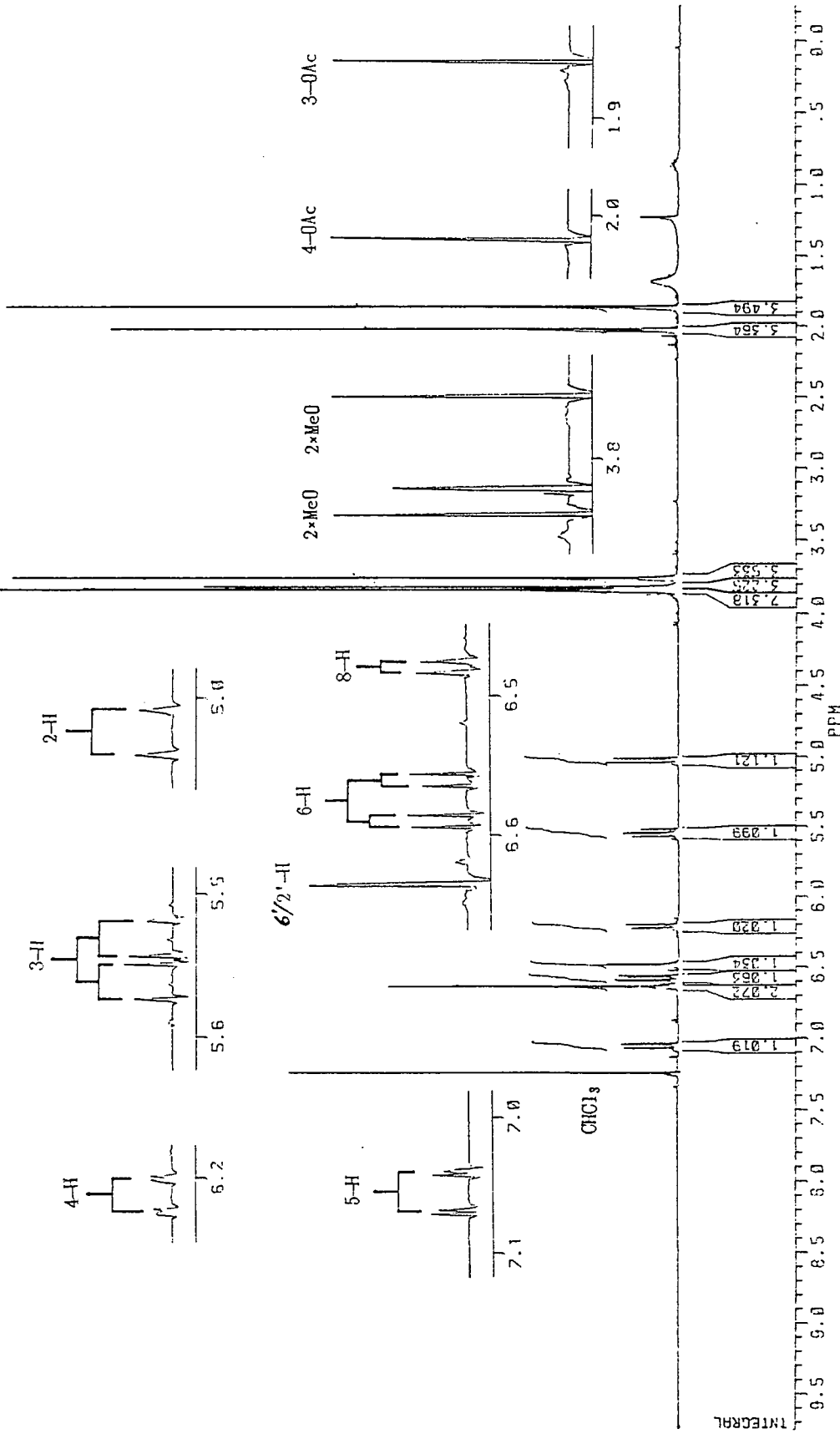
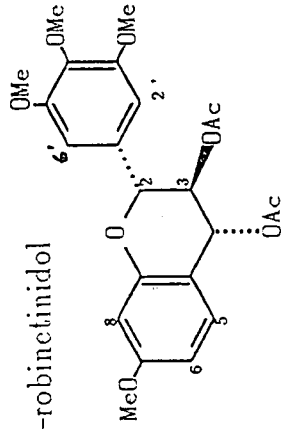
PLAAT 30

4 β -Asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-asetiel(-)-robinetinidol
[CDCl₃, 296K]



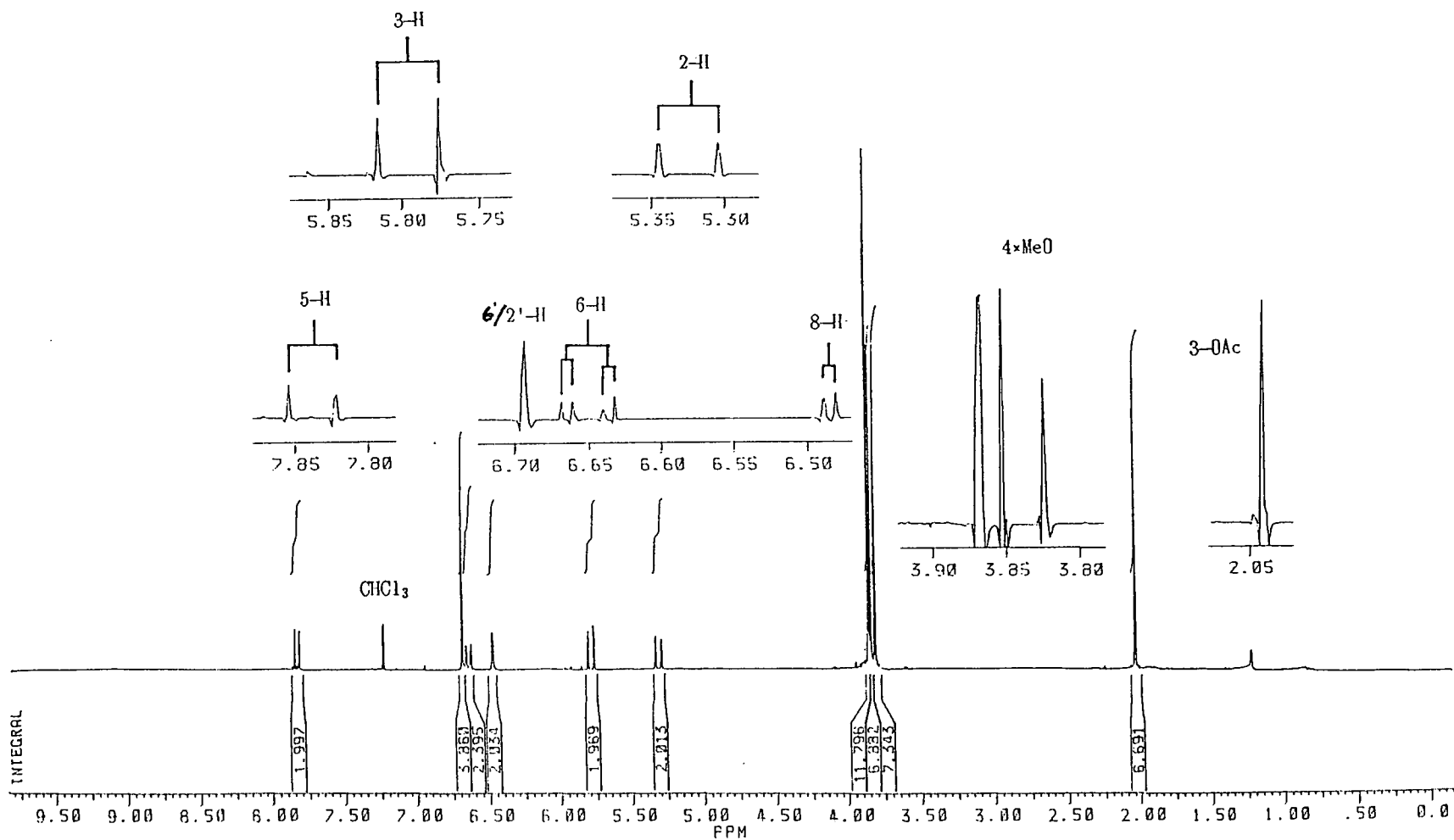
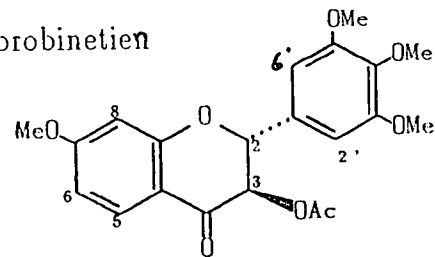
PLAAT 31

4 α -Asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-asetiel-(-)-robinicidinol
[CDCl₃, 296K]



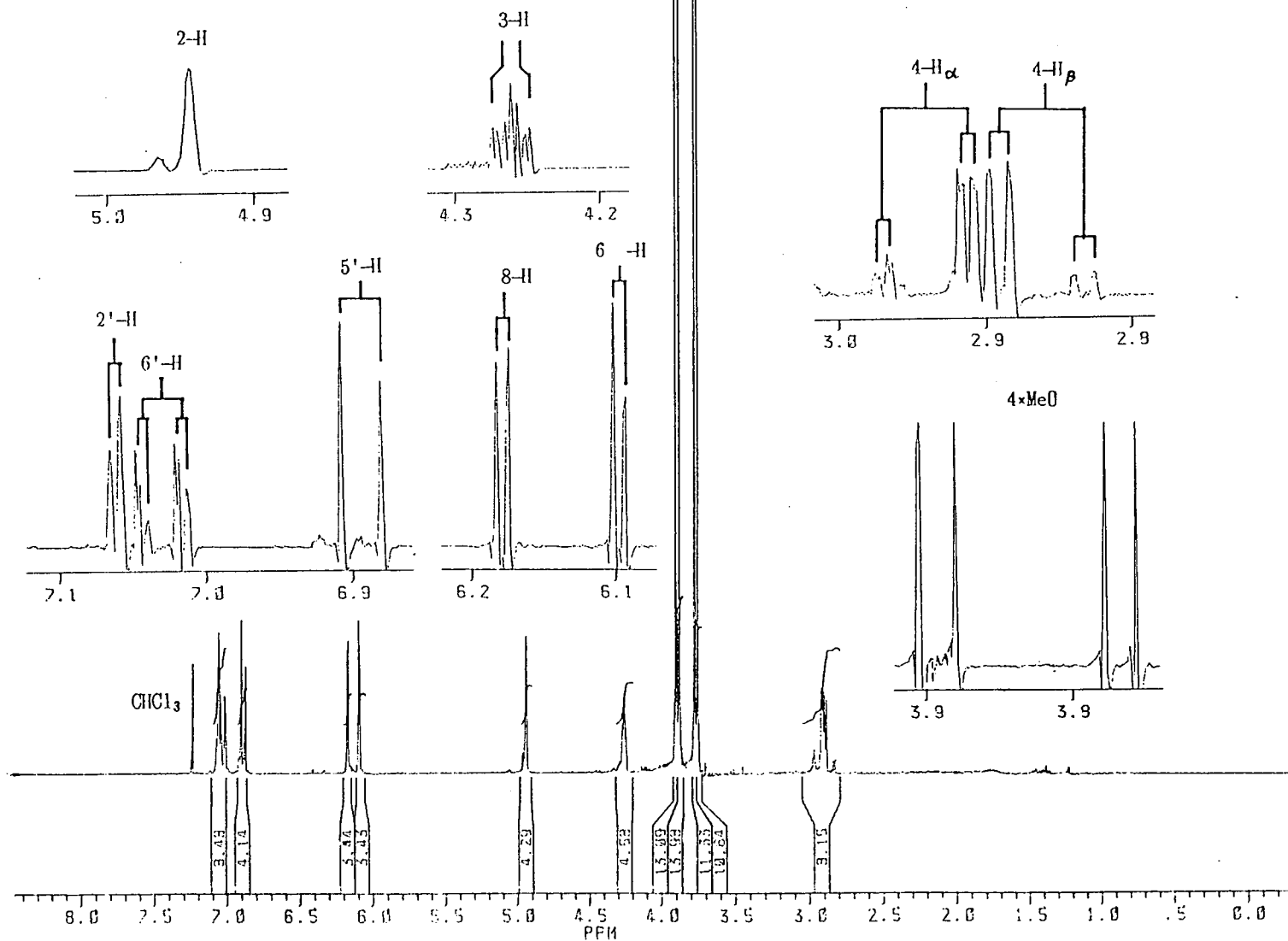
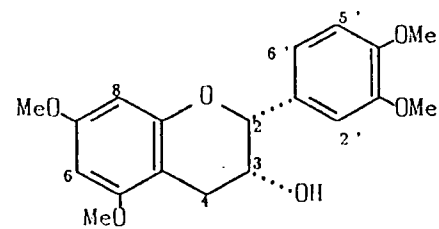
PLAAT 32

Tetra-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-dihidrorobinetien
[CDCl₃, 296K]

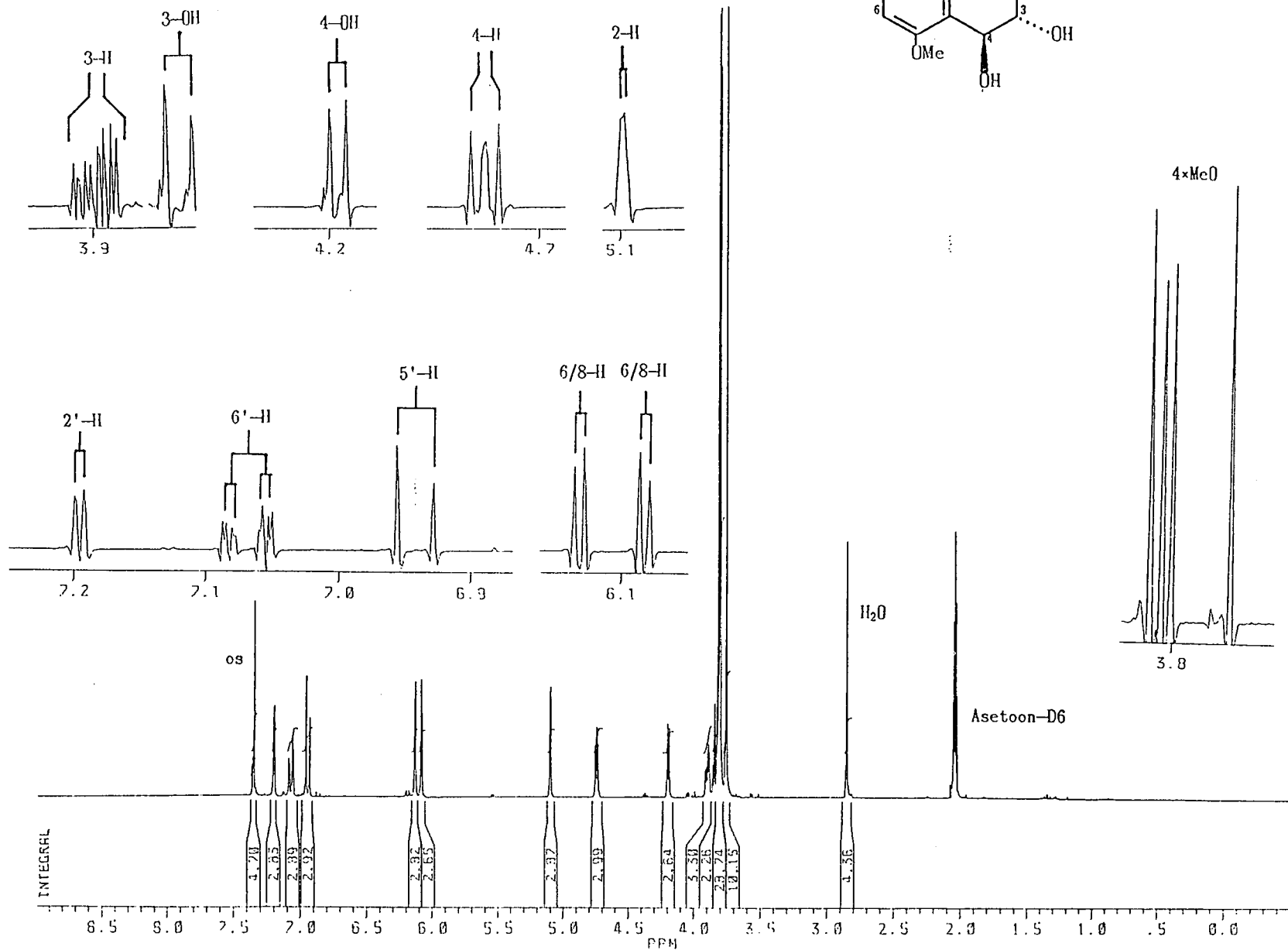
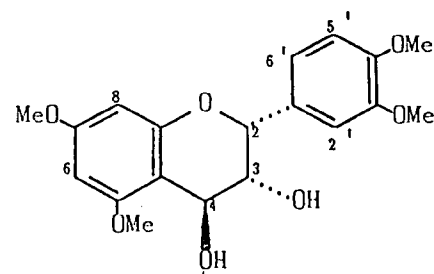


PLAAT 33

Tetra-O-metil(-)-epikatesjien
 [CDCl₃, 296K]

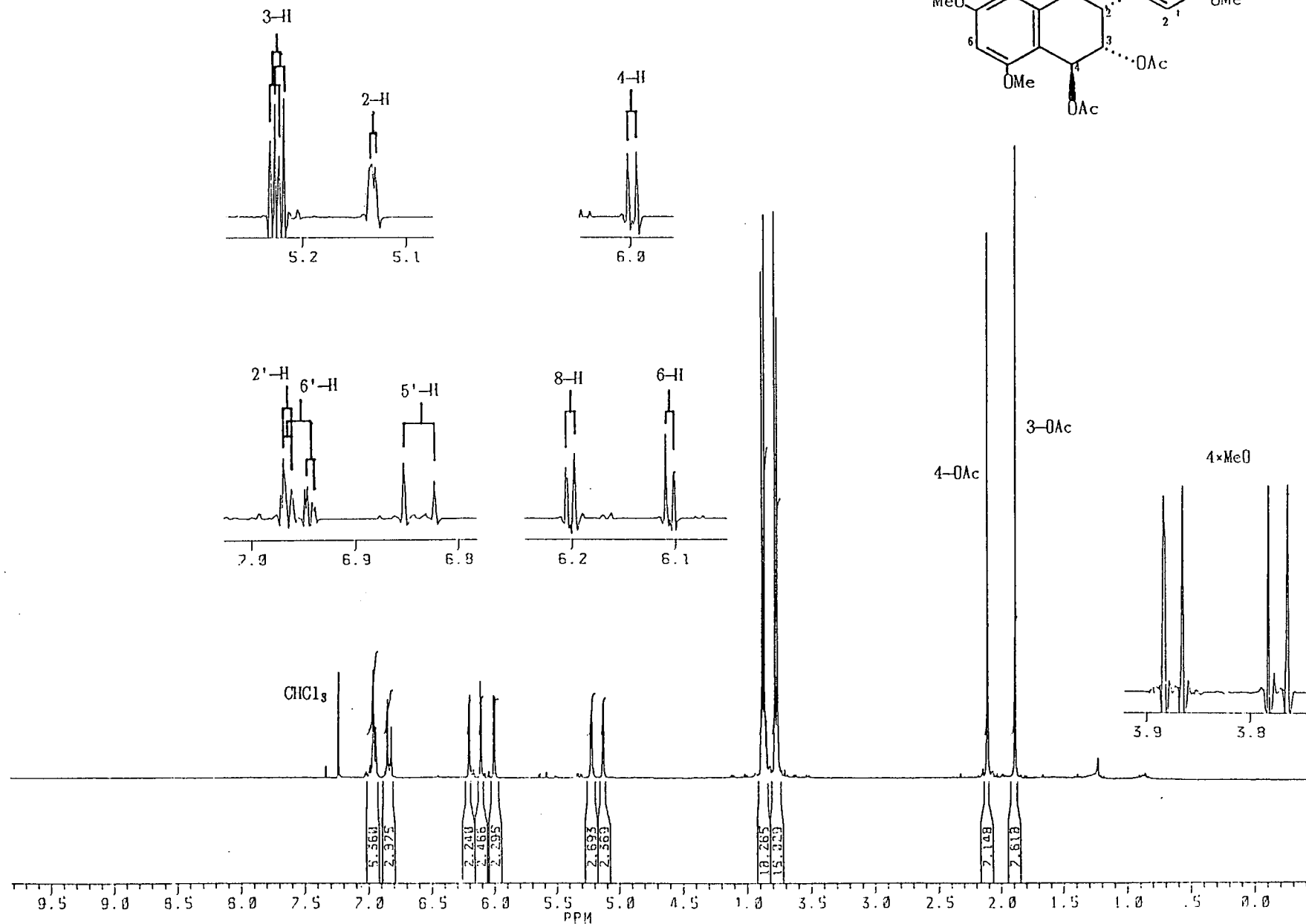
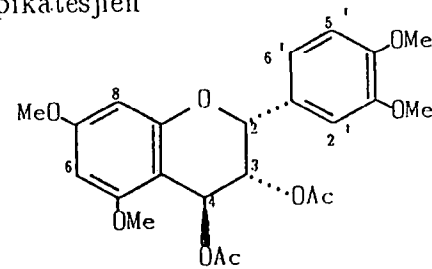


PLAAT 34 Tetra-O-metiel(-)-epikatesjien-4 β -ol
 [Asetoon-D6, 296K]

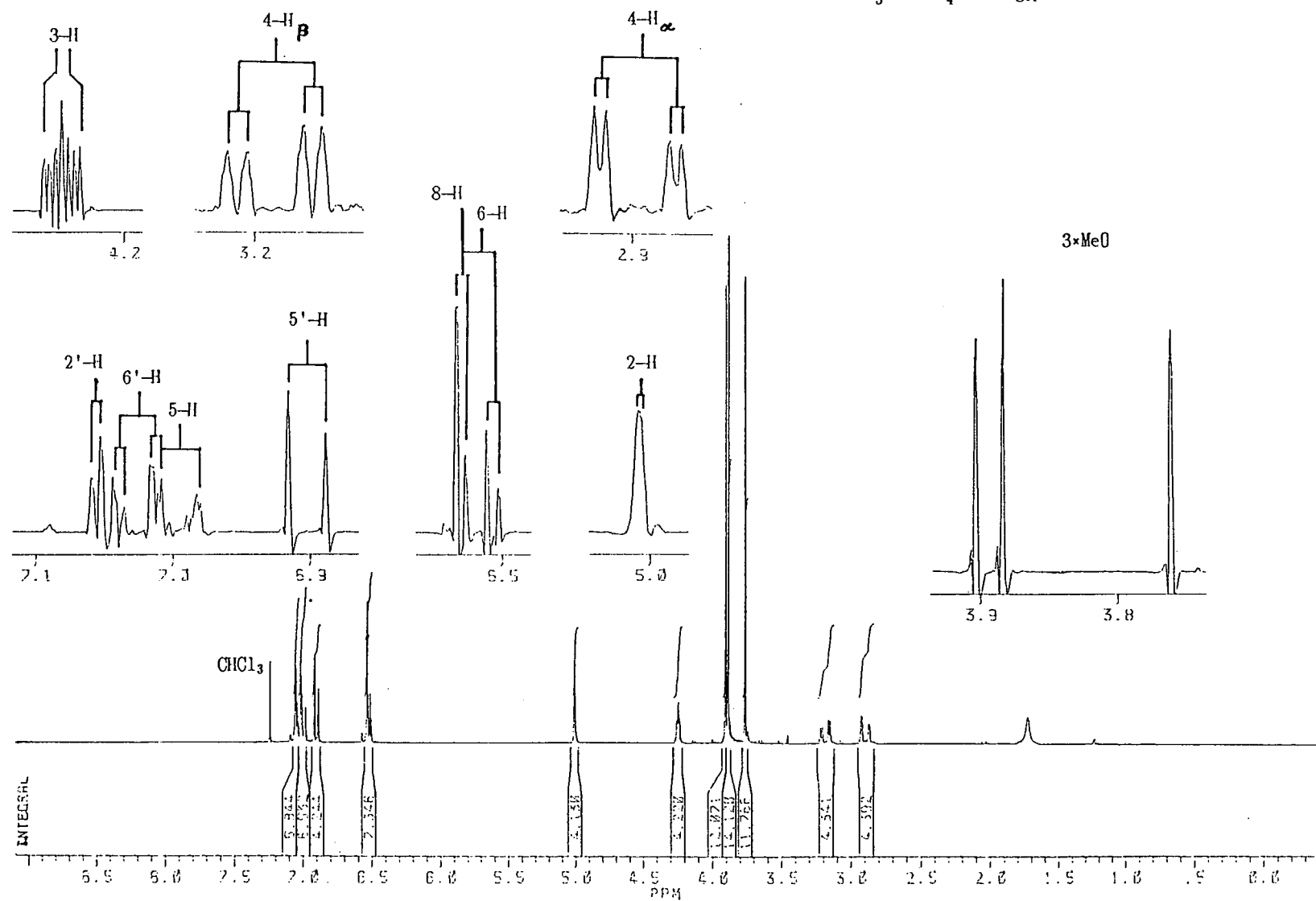
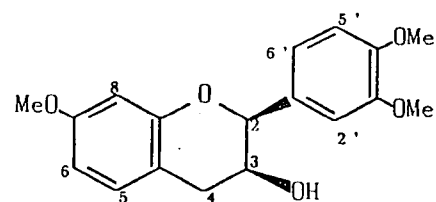


PLAAT 35

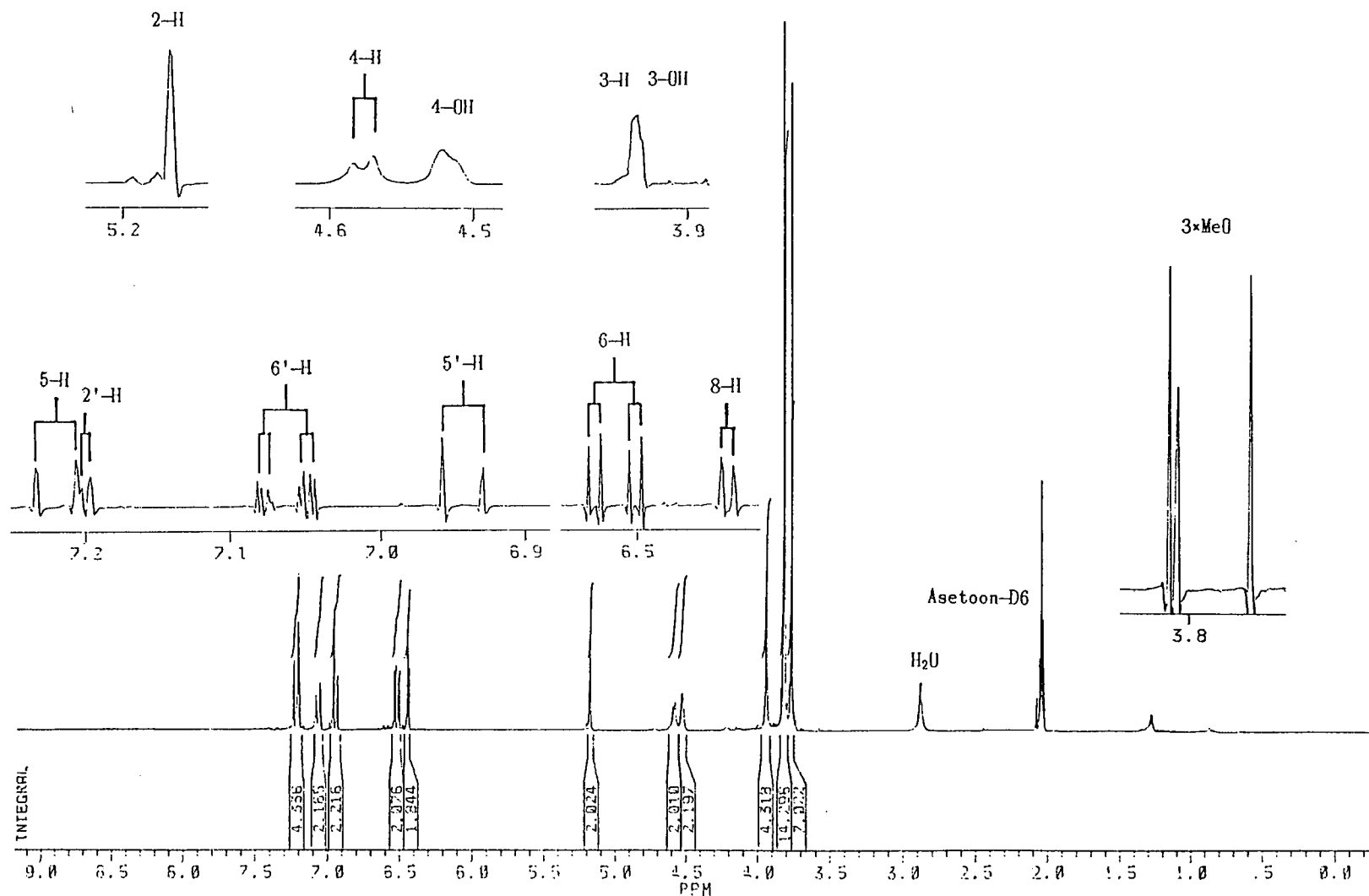
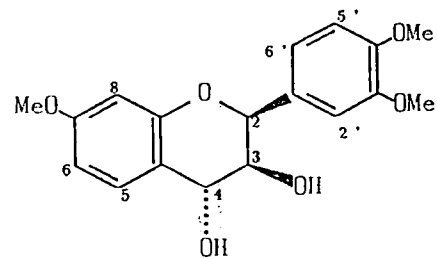
4β-Asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-asetiel(-)-epikatesjien
 [CDCl₃, 296K]



PLAAT 36 Tri-O-metil-(+)-epifisetinidol
 [CDCl₃, 296K]

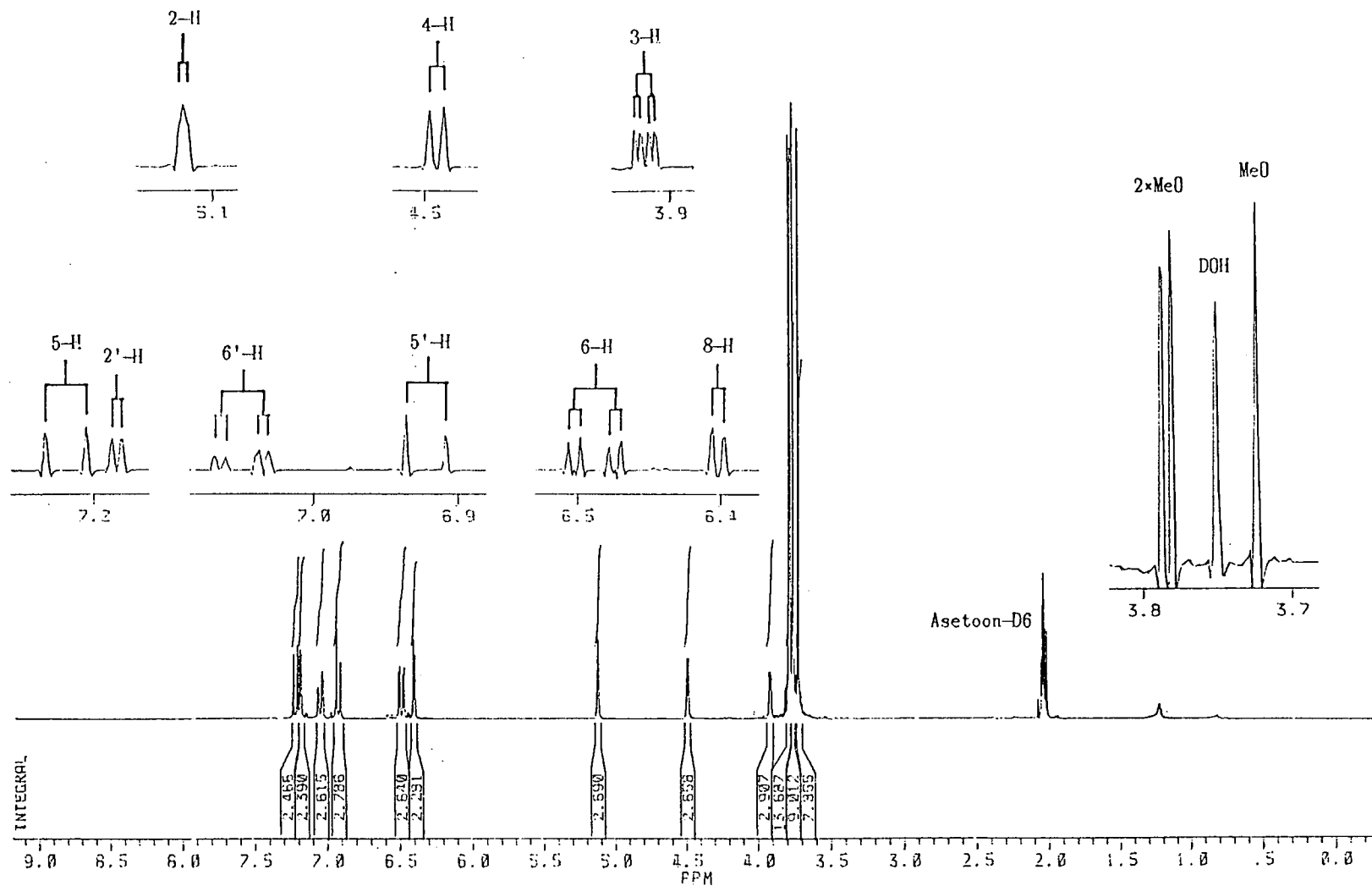
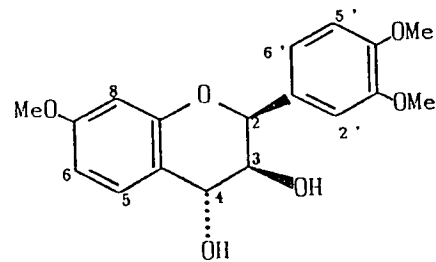


PLAAT 37 Tri-O-metil-(+)-epifisetinidol-4 α -ol
 [Asetoon-D6, 296K]



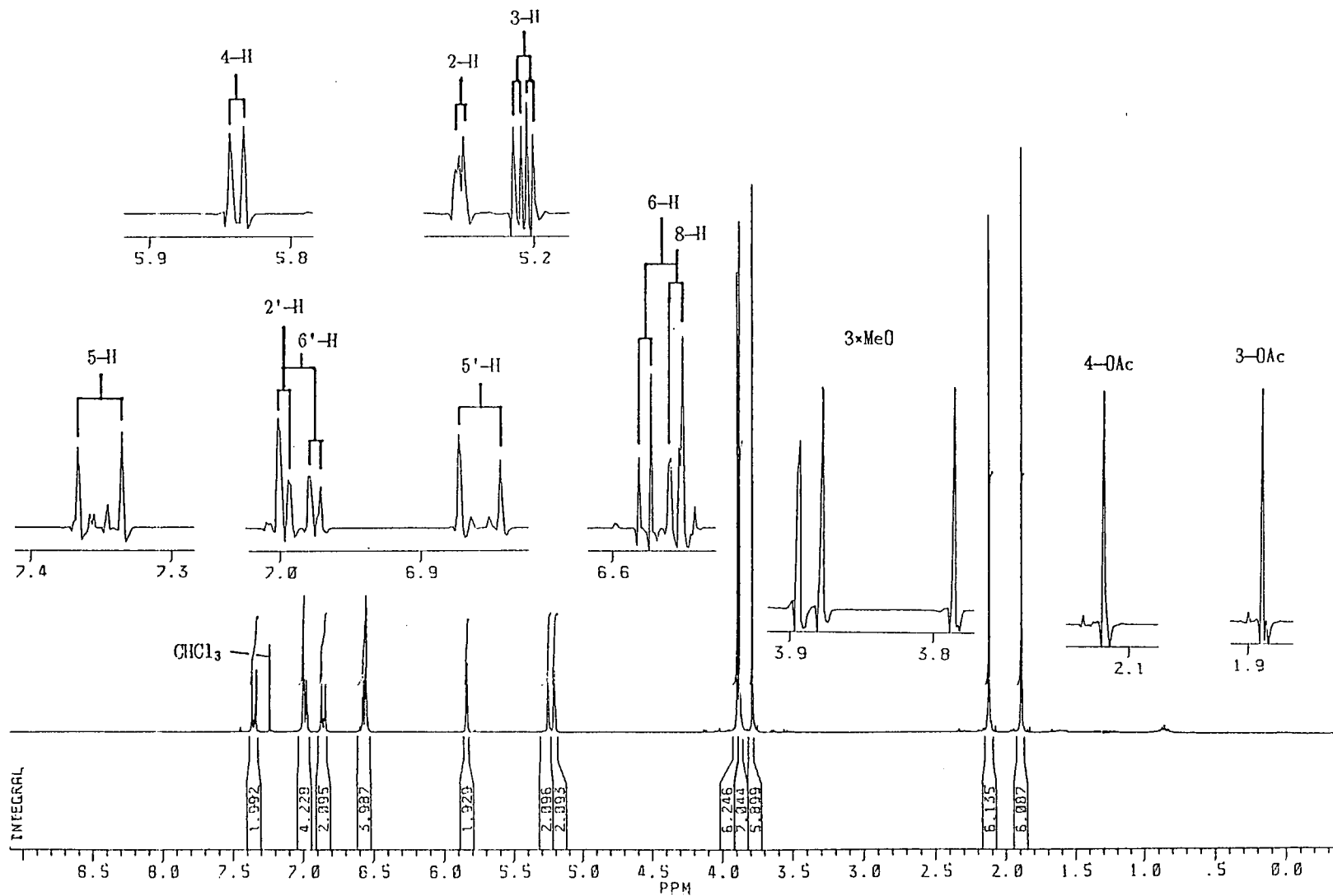
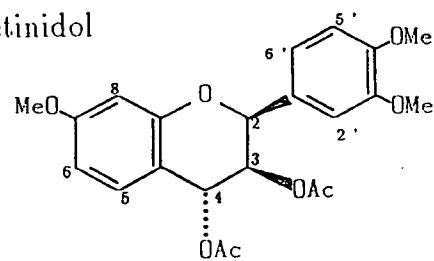
PLAAT 38

Tri-O-metil-(+)-epifisetinidol-4 α -ol
 [Asetoon-D6 + D₂O, 296K]



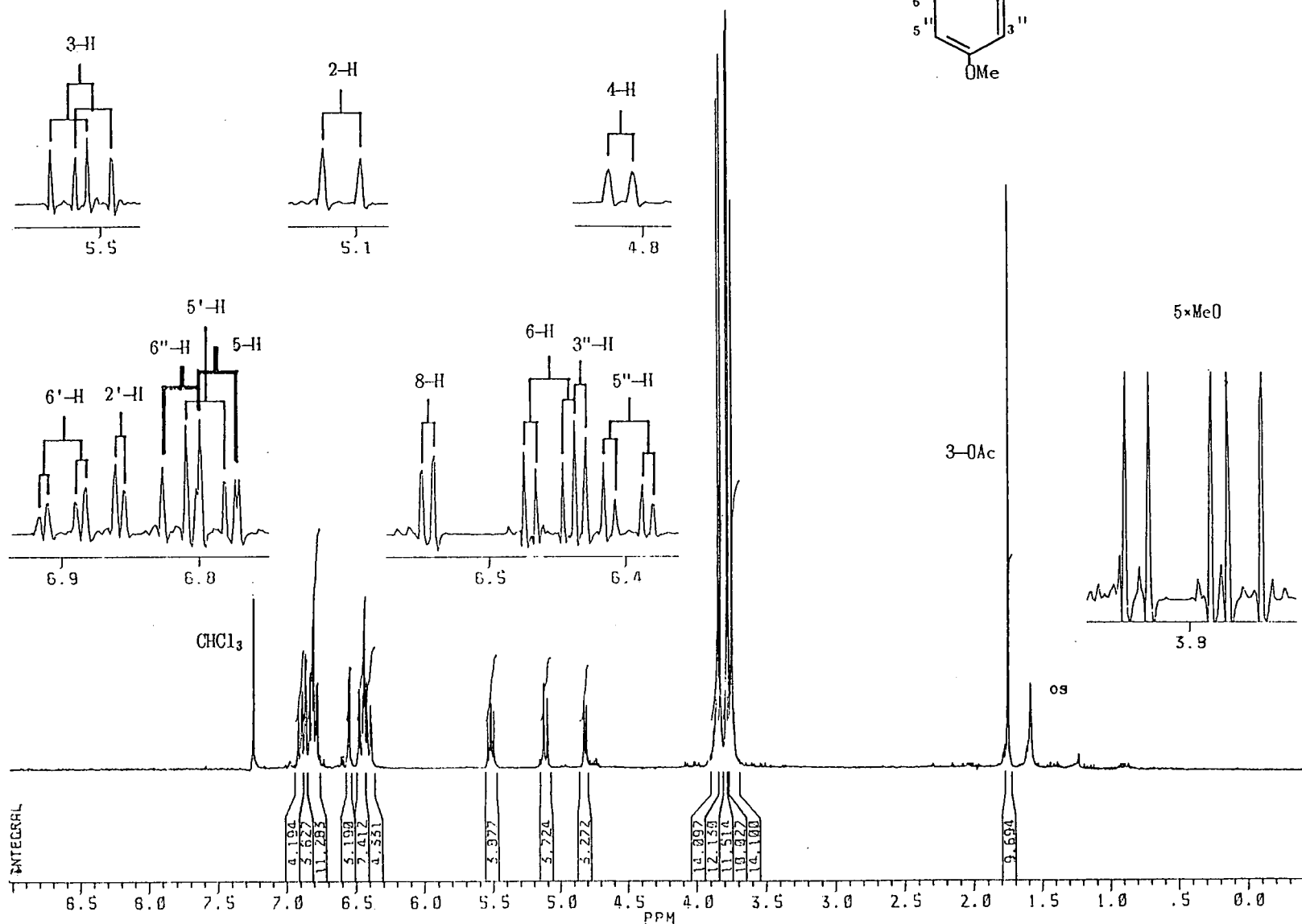
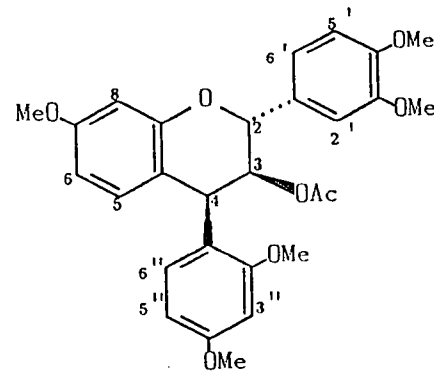
PLAAT 39

4 α -Asetoksi-tri-O-metil-3-O-asetil-(+)-epifisetinidol
 [CDCl₃, 296K]



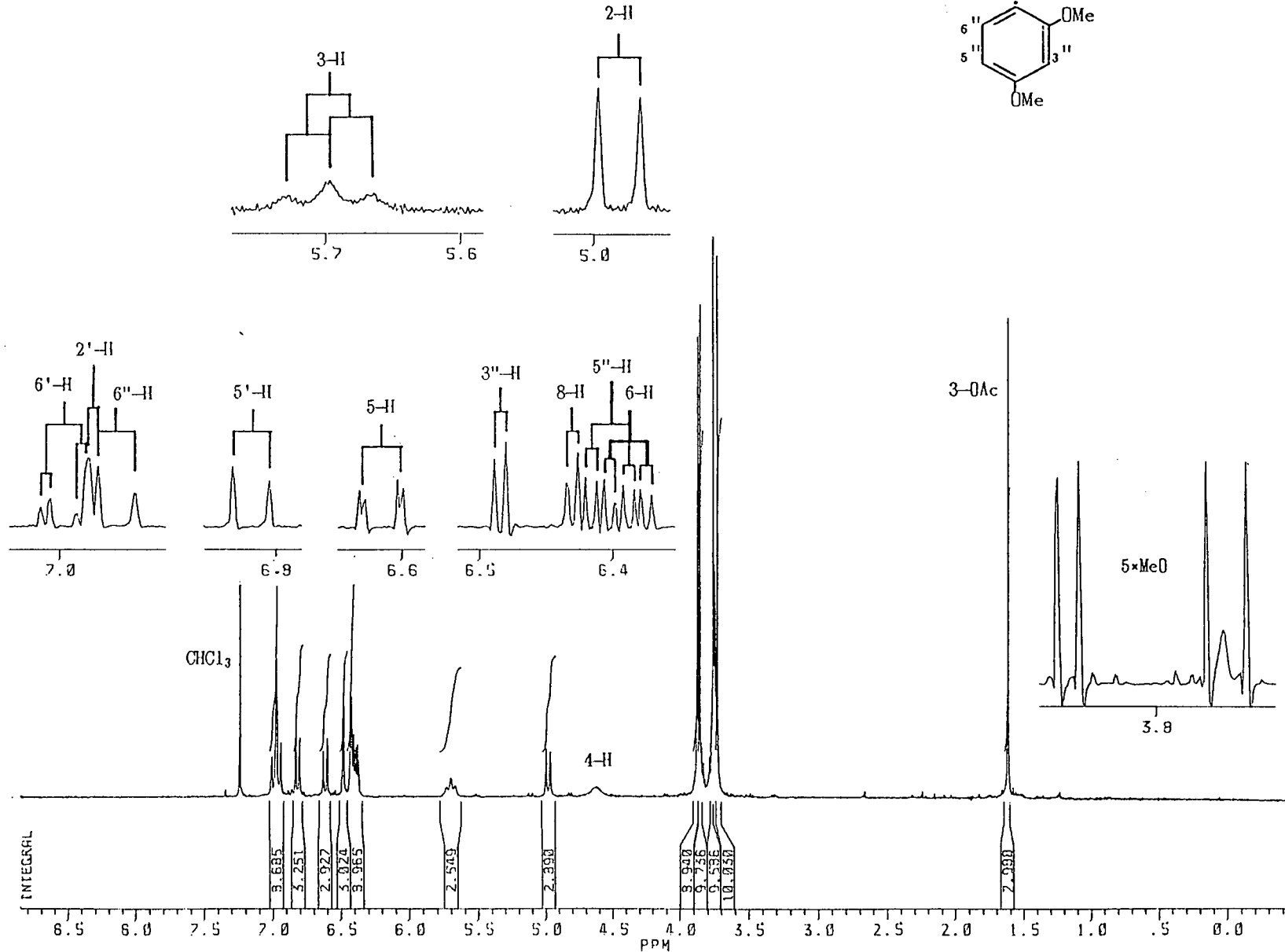
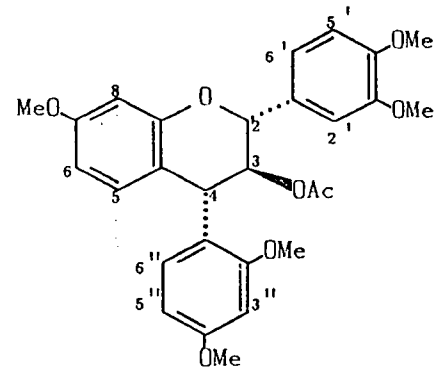
PLAAT 40

Tri-O-metil-3-O-asetiel-(-)-fisetinidol-(4B,1)-
di-O-metielresorsinol [CDCl₃, 296K]



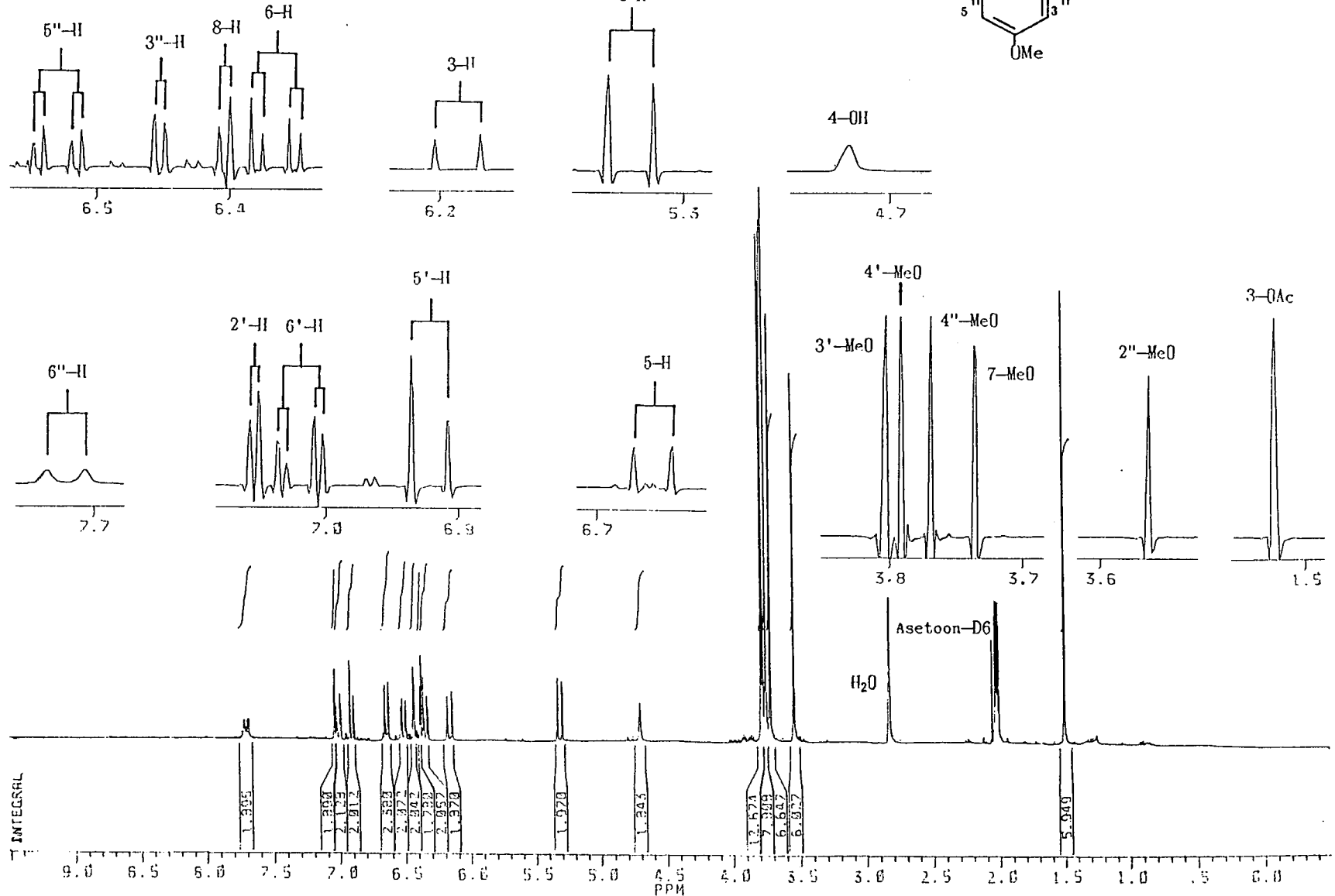
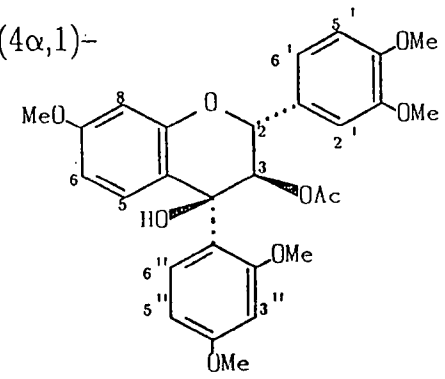
PLAAT 41

Tri-O-metil-3-O-asetiel-(-)-fisetinidol-(4 α ,1)-
di-O-metielresorsinol [CDCl₃, 296K]

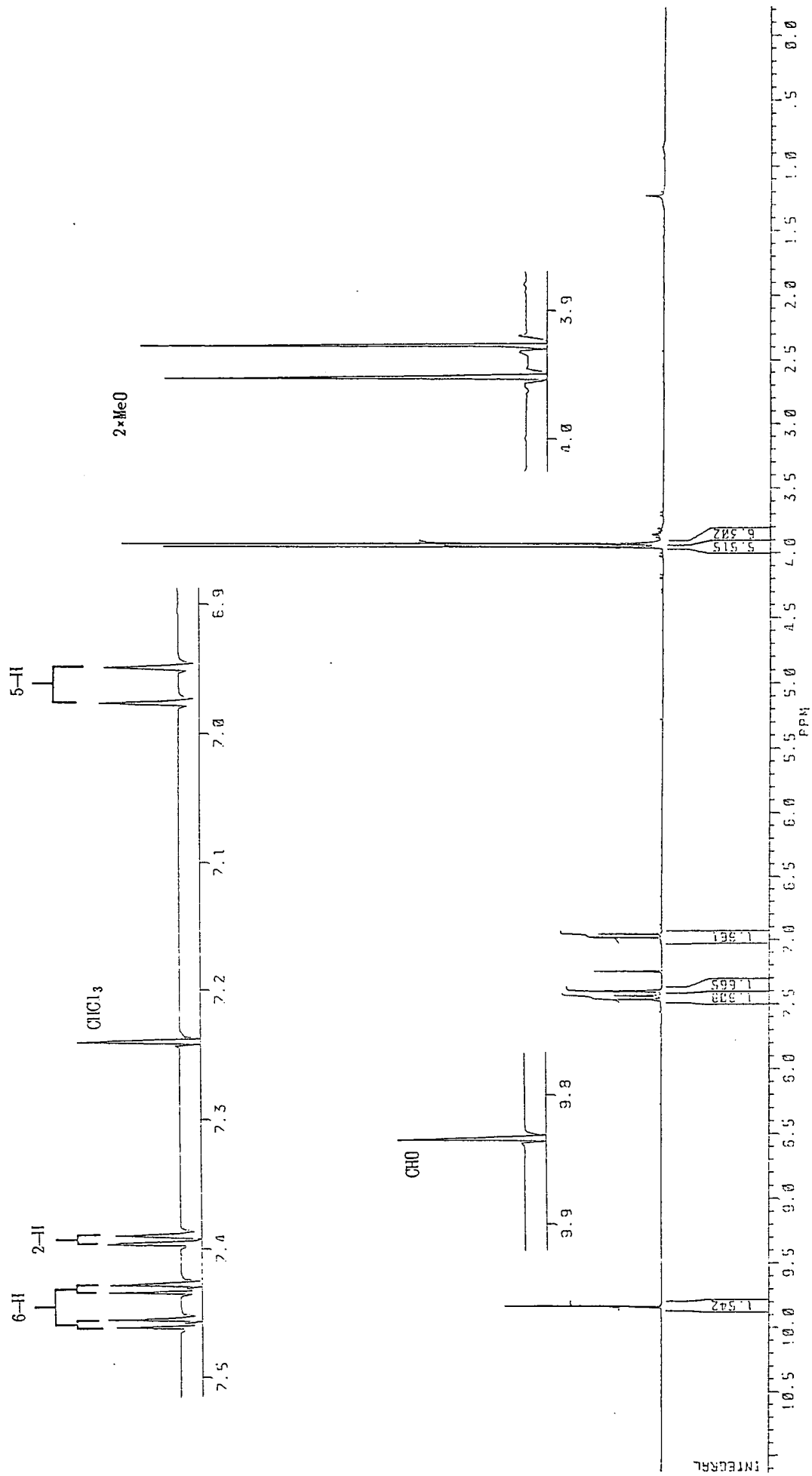
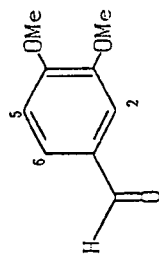


PLAAT 42

4β-Hidroksi-tri-O-metil-3-O-asetiel(-)-fisetinidol-(4α,1)-
di-O-metielresorsinol [Asetoon-D6, 296K]

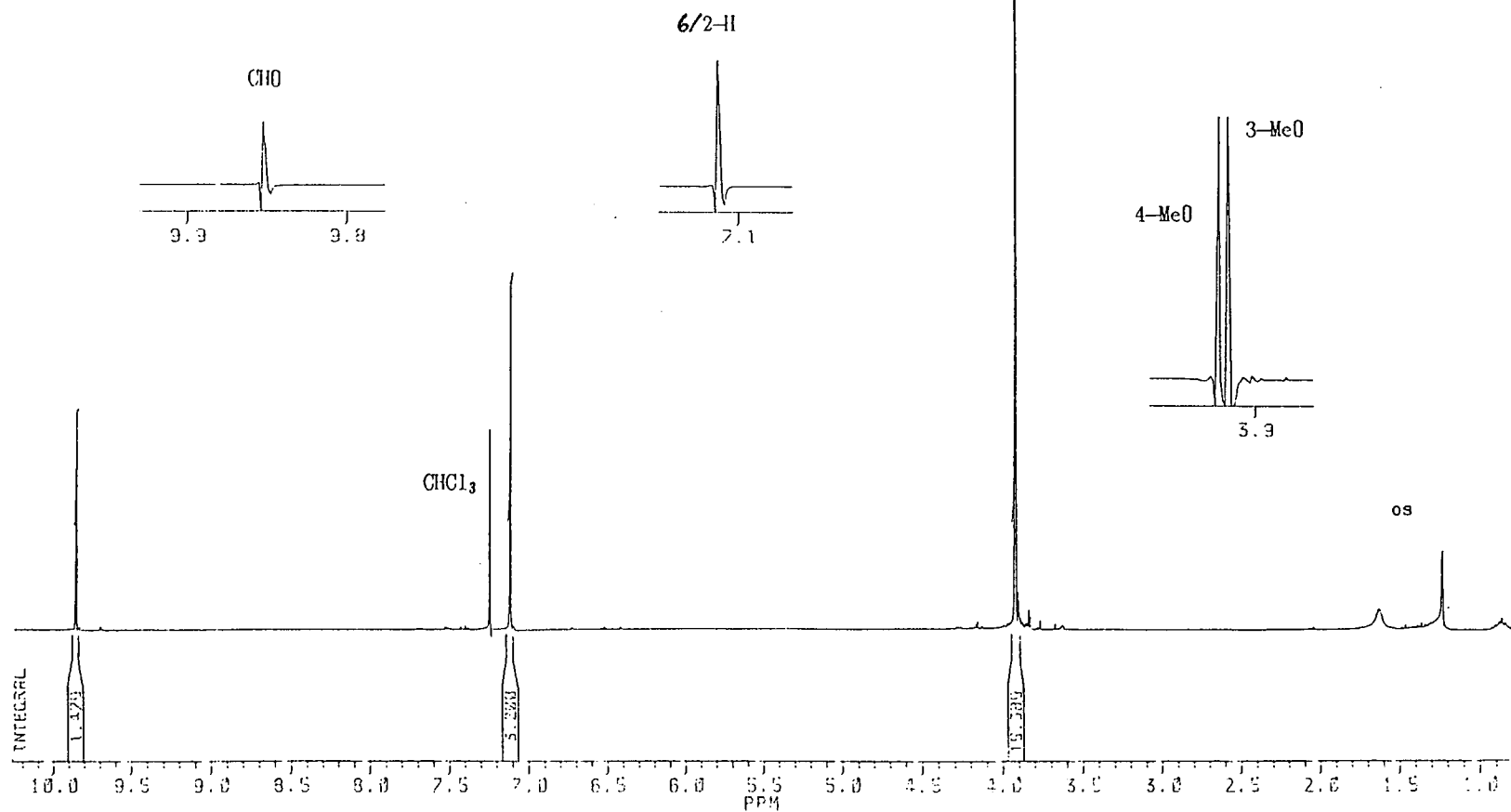
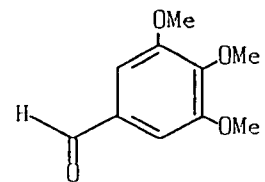


PLAAT 43 3,4-Dimetoksibensaldehid
 [CDCl₃, 296K]



PLAAT 44

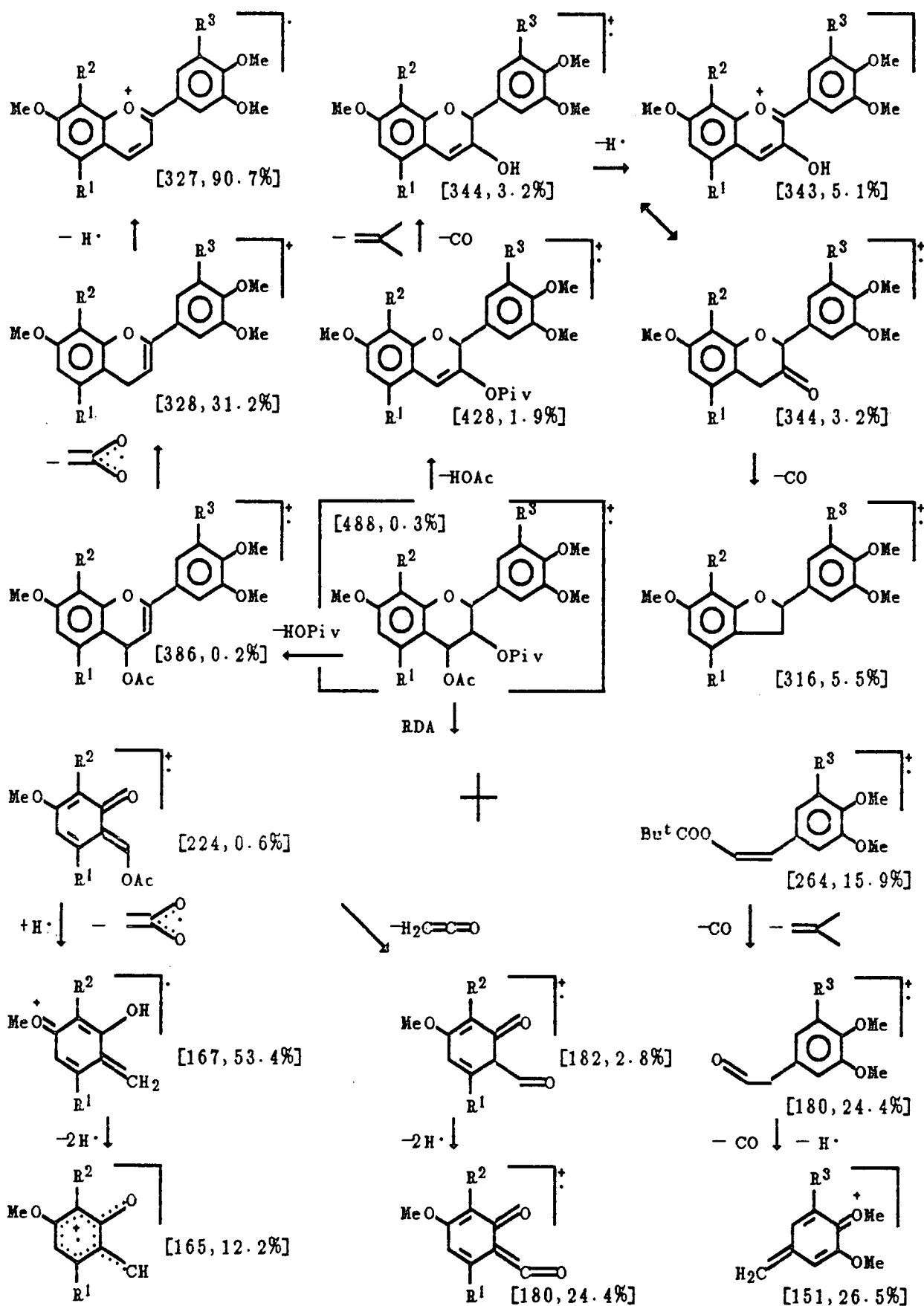
3,4,5-Trimetoksibensaldehyd
[CDCl₃, 296K]



MASSASPEKTROMETRIE

MS Skema 1*

Fragmentatieschema van 4β-Asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-pivaloëil-(+)-katesjien(60)



*Waardes tussen hakies dui m/z - en intensiteit-waardes onderskeidelik aan.

Fragmentasietabelle van Metieleter asetate van Diole*

MS Tabel 1

R ¹ R ² R ³	m/z	Katesjien di-OAc	
	MeO H H	%	
		<i>tc</i>	<i>ct</i>
M	446	.7	.2
1a	386	13.0	2.1
1b	328	99.3	30.6
1c	327	100.0	100.0
2a	386	13.0	2.1
2b	344	17.1	3.7
2c1	343	10.0	4.9
2c2	316	23.4	4.2
3a	224	2.2	.7
3b1	167	27.9	50.6
3b2	182	12.6	3.4
3c1	165	18.2	15.8
3c2	180	27.9	33.5
4a	222	5.6	4.9
4b	180	27.9	33.5
4c	151	49.8	25.9

MS Tabel 2

R ¹ R ² R ³	m/z	Mesquitol di-OAc	
	H MeO H	%	
		<i>tc</i>	<i>tt</i>
M	446	30.7	12.2
1a	386	26.2	7.6
1b	328	41.1	50.0
1c	327	92.2	65.2
2a	386	26.2	7.6
2b	344	54.2	20.1
2c1	343	4.2	5.1
2c2	316	40.6	21.9
3a	224	30.4	2.7
3b1	167	53.9	57.2
3b2	182	43.5	42.8
3c1	165	36.2	22.1
3c2	180	100.0	100.0
4a	222	40.5	17.0
4b	180	100.0	100.0
4c	151	47.4	39.1

MS Tabel 3

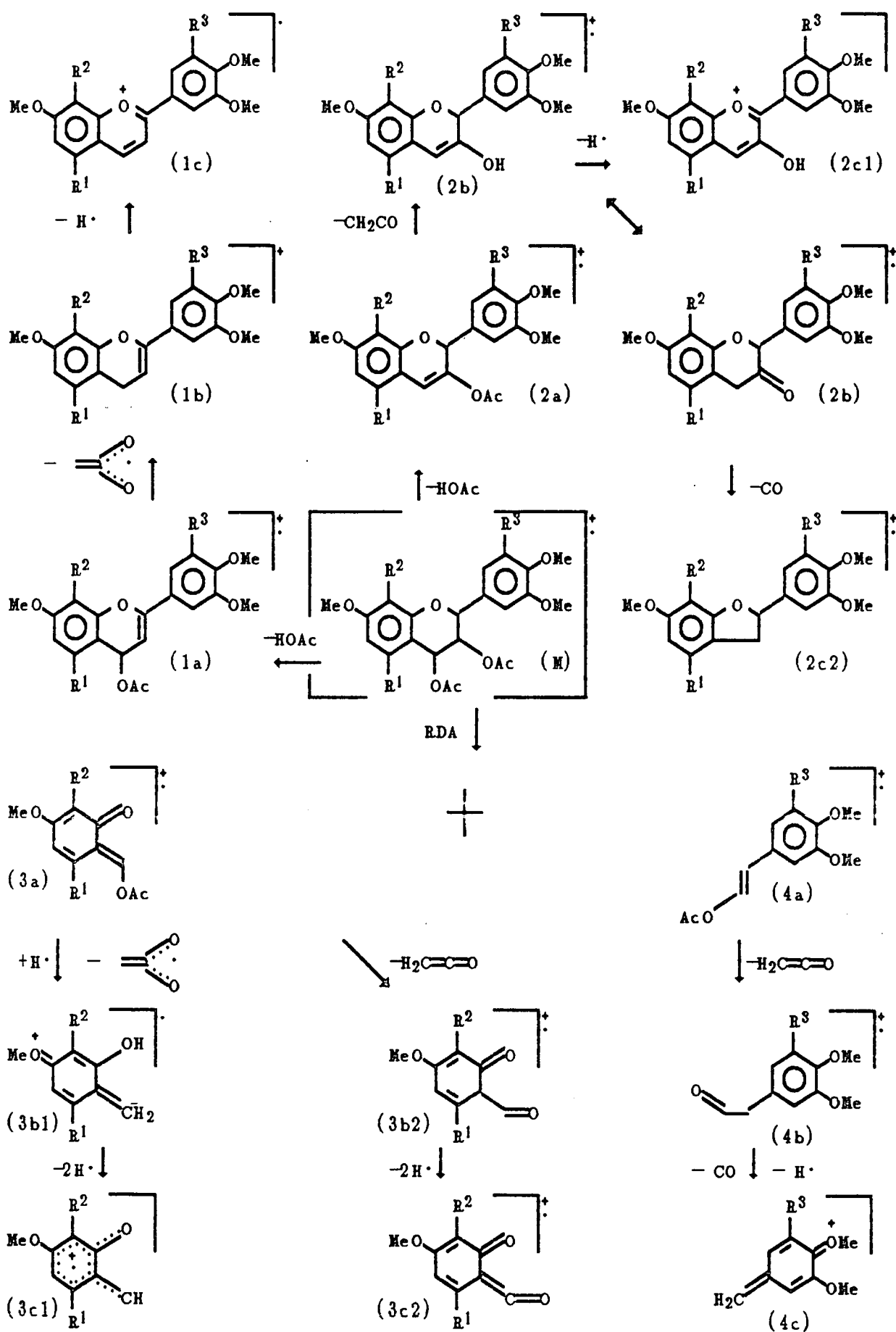
R ¹ R ² R ³	m/z	Robinetini- dol di-OAc	
	H H MeO	%	
		<i>tc</i>	
M	446	12.5	
1a	386	6.8	
1b	328	44.8	
1c	327	100.0	
2a	386	6.8	
2b	344	9.1	
2c1	343	5.8	
2c2	316	6.8	
3a	194	4.0	
3b1	137	10.9	
3b2	152	9.4	
3c1	135	5.1	
3c2	150	9.1	
4a	252	11.6	
4b	210	65.9	
4c	181	23.6	

MS Tabel 4

R ¹ R ² R ³	m/z	Epifisetini- dol di-OAc	
	H H H	%	
		<i>ct</i>	
M	416	1.2	
1a	356	6.7	
1b	298	43.0	
1c	297	100.0	
2a	356	6.7	
2b	314	11.0	
2c1	313	7.4	
2c2	286	11.6	
3a	194	1.7	
3b1	137	14.8	
3b2	152	12.5	
3c1	135	5.2	
3c2	150	5.8	
4a	222	4.7	
4b	180	59.2	
4c	151	48.1	

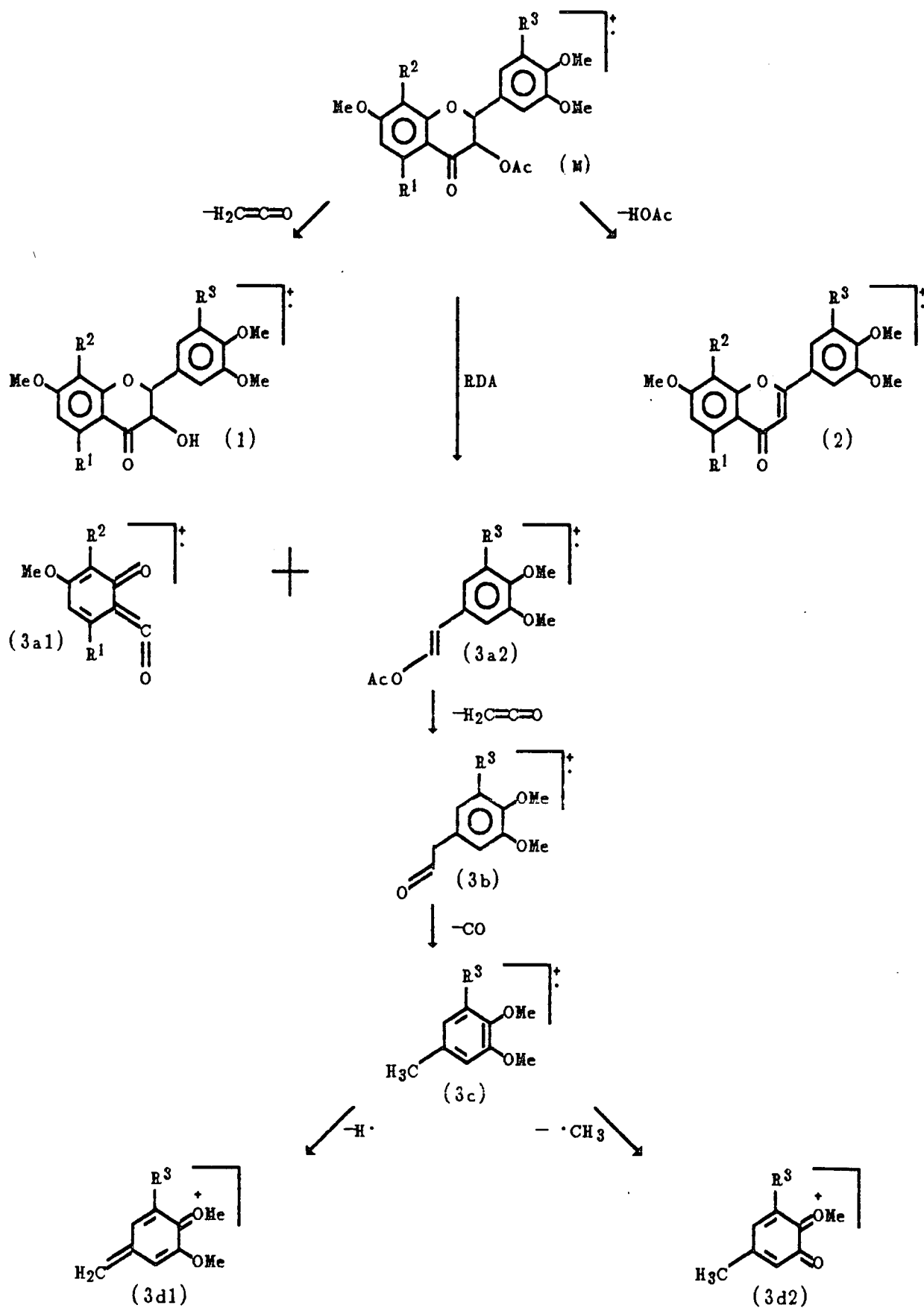
MS Skema 2

Fragmentasieskema van Metieleter asetate van Diole



MS Skema 3

Fragmentasieskema van metieleter asetate van Dihydroflavonole



Fragmentasietabelle van Metieleter asetate van Dihydroflavonole

en

4β-Hidroksi-tri-O-metiel-3-O-asetiel-(–)-fisetinidol-(4α,1)-di-O-metielresorsinol

MS Tabel 5*

R ¹ R ² R ³	m/z MeO H H	Kate- sijen DHF %
M	402	1.3
1	360	5.1
2	342	4.3
3a1	180	100.0
3a2	222	18.0
3b	180	100.0
3c	152	10.9
3d1	151	59.0
3d2	137	14.7

MS Tabel 6*

R ¹ R ² R ³	m/z H MeO H	Mesqui- tol DHF %
M	402	6.7
1	360	3.2
2	342	13.2
3a1	180	100.0
3a2	222	24.9
3b	180	100.0
3c	152	19.5
3d1	151	23.3
3d2	137	11.9

MS Tabel 7*

R ¹ R ² R ³	m/z H H H	Fiseti- nidol DHF %
M	372	10.1
1	330	1.9
2	312	57.2
3a1	150	6.8
3a2	222	7.4
3b	180	100.0
3c	152	7.5
3d1	151	56.6
3d2	137	5.7

MS Tabel 8†

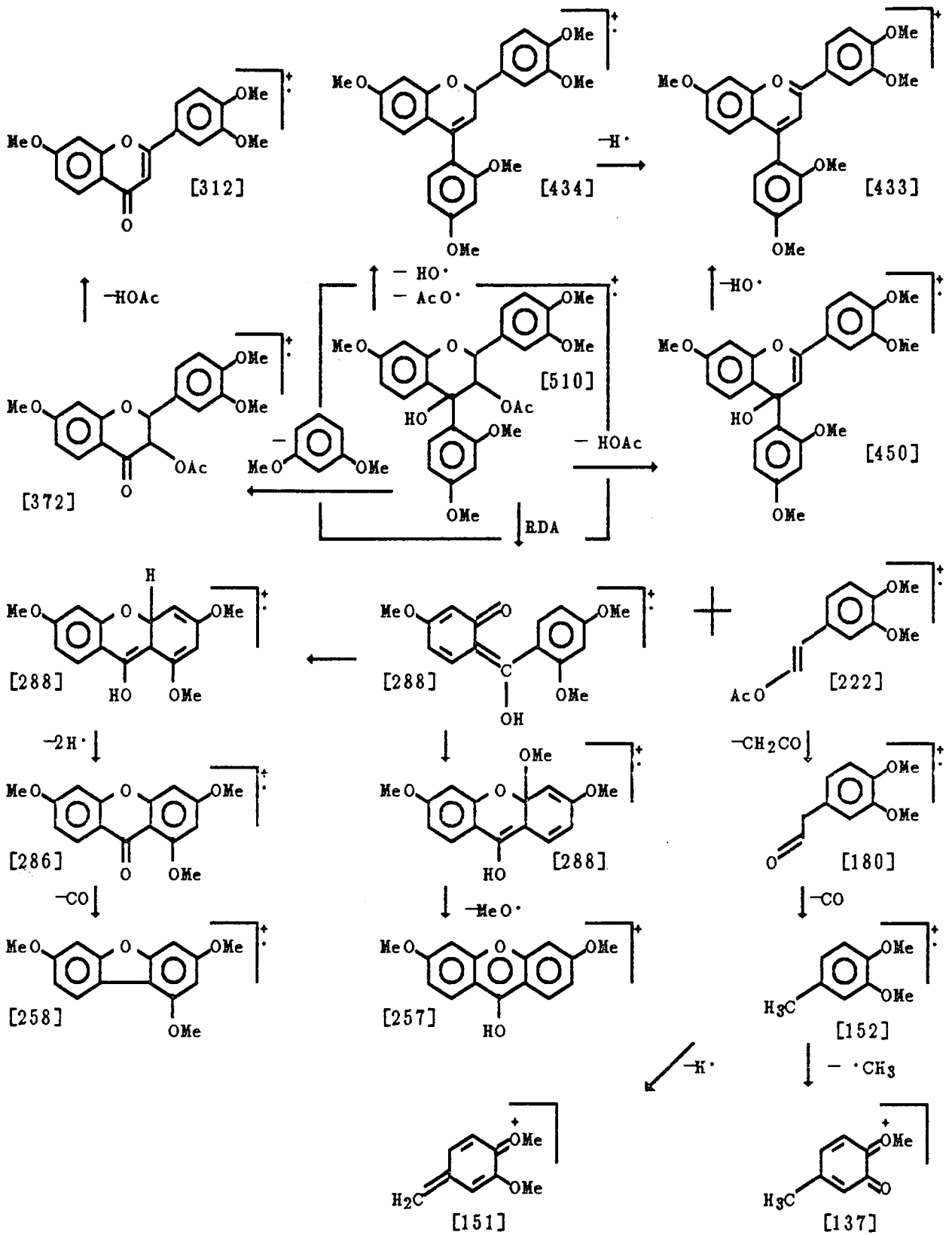
4β-OH-tri-OMe-3- OAc-(–)-fiseti- nidol-(4α,1)-di- OMe-resorsinol	
m/z	%
510	.4
450	6.6
434	22.8
433	9.5
372	3.0
312	18.3
288	10.9
286	4.2
258	10.2
257	58.7
222	24.1
180	100.0
152	14.5
151	63.3
137	14.4

*Verwys MS Skema 3
DHF : Dihydroflavonol

†Verwys MS Skema 4

MS Skema 4*

Fragmentatieschema van
4β-Hidroksi-tetra-O-metiel(-)-fisetinidol-(4α,1)-di-O-metielresorsinol (89)

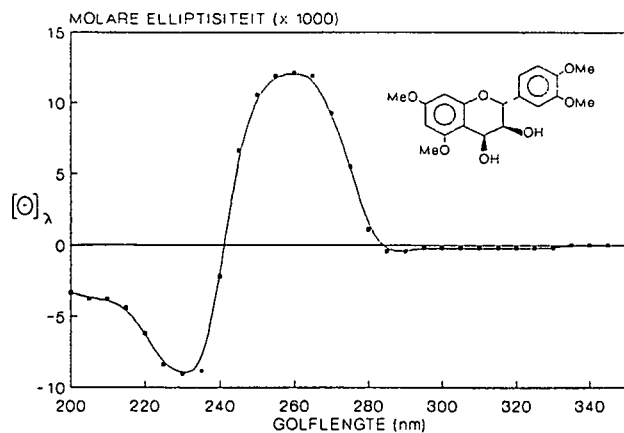


*Waardes tussen hakies dui *m/z*-waardes aan.

SIRKULÊRE DICHROÏSME

SD Kurve 1

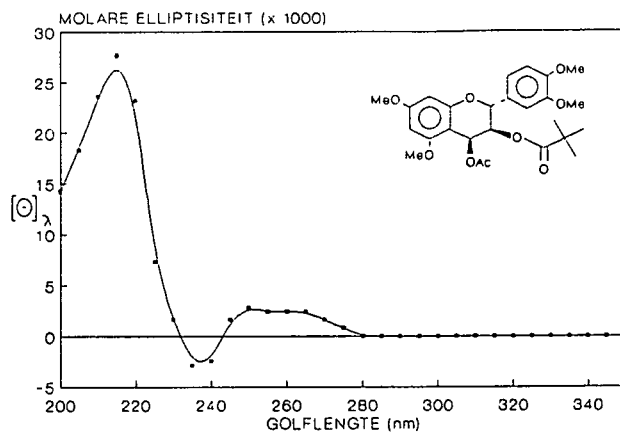
4 β -Hidoksi-tetra-O-metiel-(+)-katesjien



ASETONITRIEL

SD Kurve 4

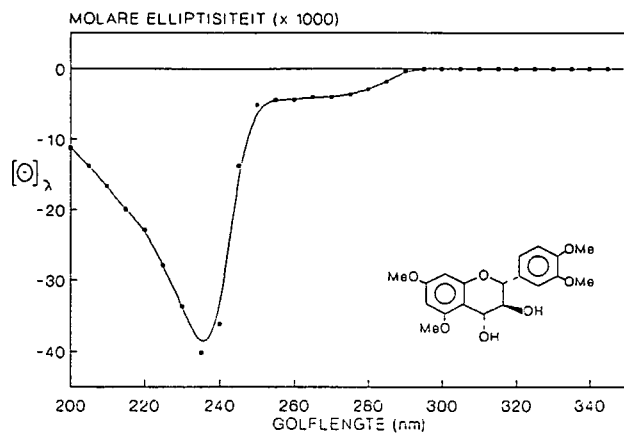
4 β -Asetoksi-3-O-pivaloiel-tetra-O-metiel-(+)-katesjien



ASETONITRIEL

SD Kurve 2

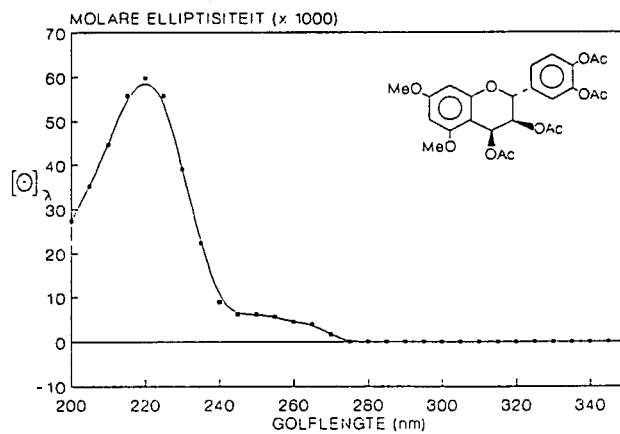
4 α -Hidroksi-tetra-O-metiel-(+)-katesjien



ASETONITRIEL

SD Kurve 5

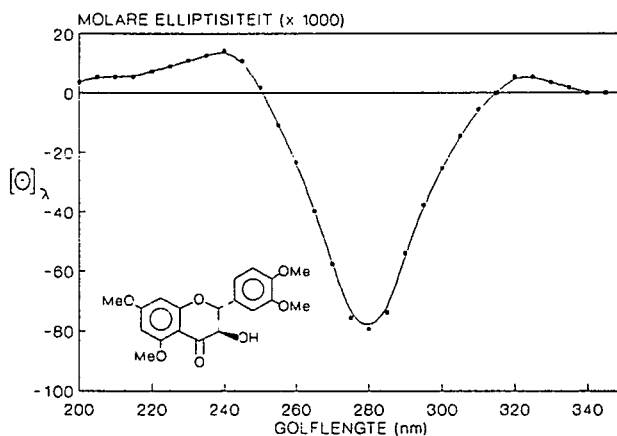
Di-O-metiel-3,3',4 β ,4'-tetra-O-asetiel-(+)-katesjien



ASETONITRIEL

SD Kurve 3

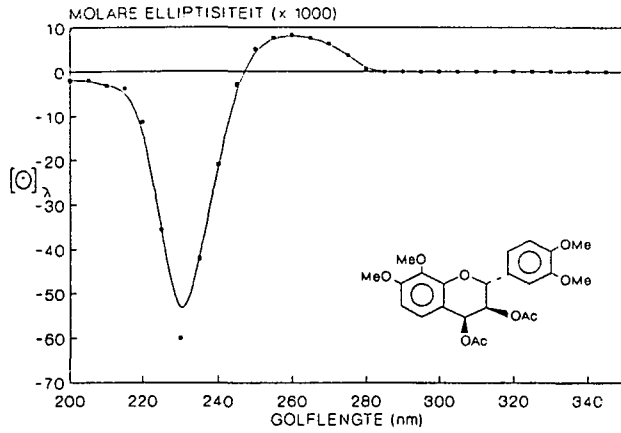
Tetra-O-metiel-(+)-taksifolien



ASETONITRIEL

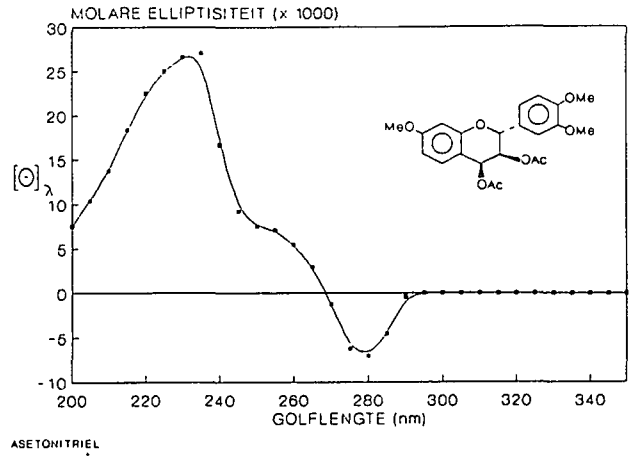
SD Kurve 6

4 β -Asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-mesquitol



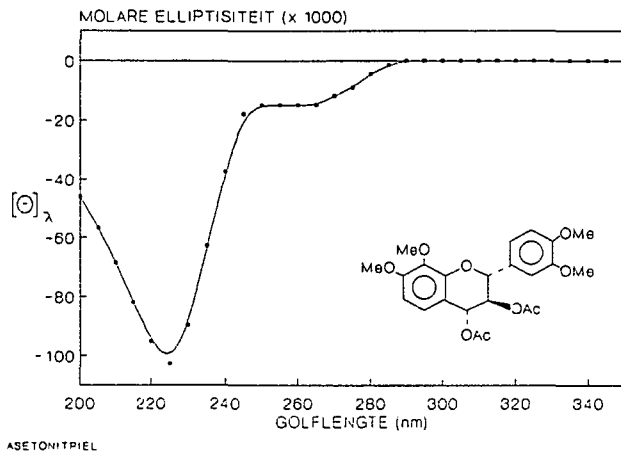
SD Kurve 9

Tri-O-metiel-3,4-di-O-asetiel-(+)-gleditsien



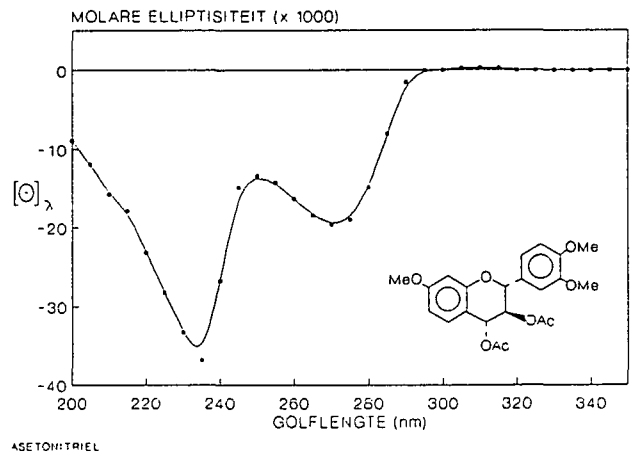
SD Kurve 7

4 α -Asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-mesquitol



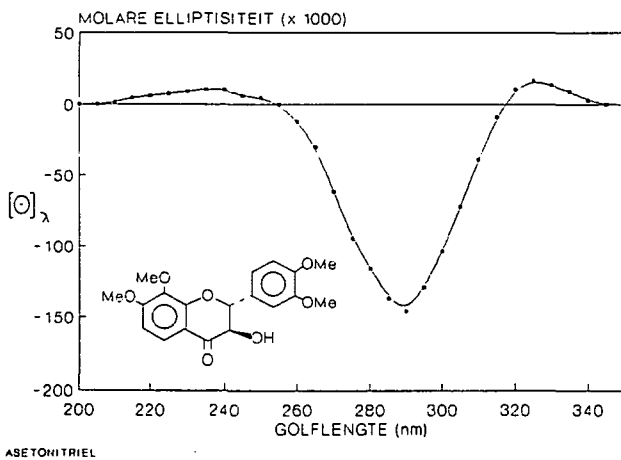
SD Kurve 10

Tri-O-metiel-3,4-di-O-asetiel-(+)-mollisacaciden



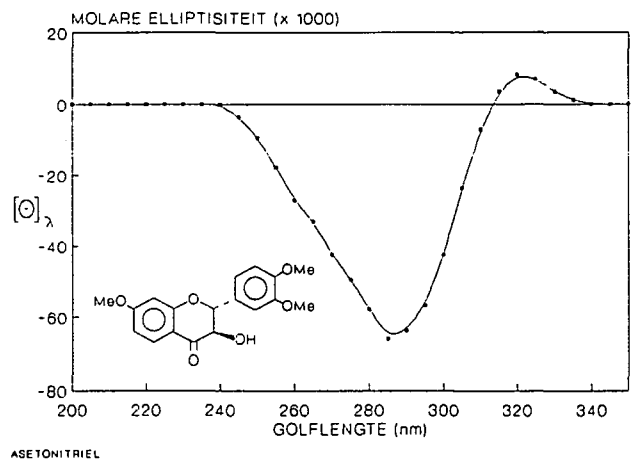
SD Kurve 8

Tri-O-metiel-8-metoksi-(+)-fustien



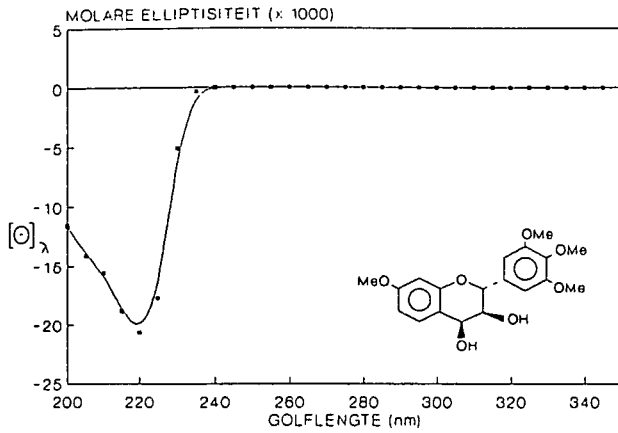
SD Kurve 11

Tri-O-metiel-(+)-fustien



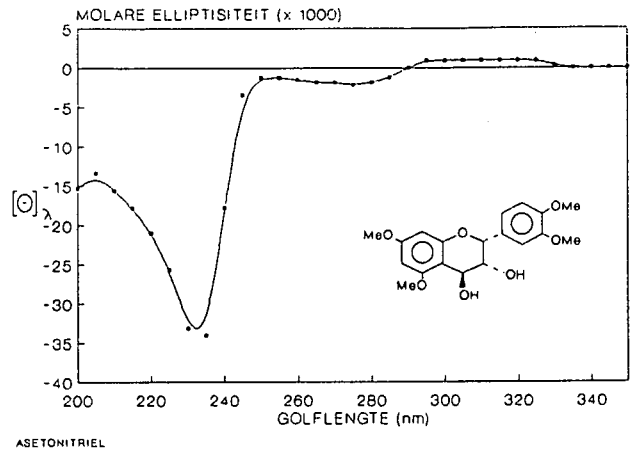
SD Kurve 12

4 β -Hidroksi-tetra-O-metiel(-)-robinetinidol



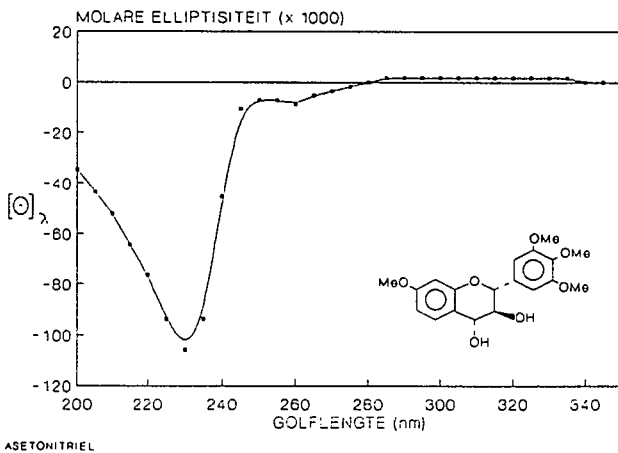
SD Kurve 15

4 β -Hidroksi-tetra-O-metiel(-)-epikatesjien



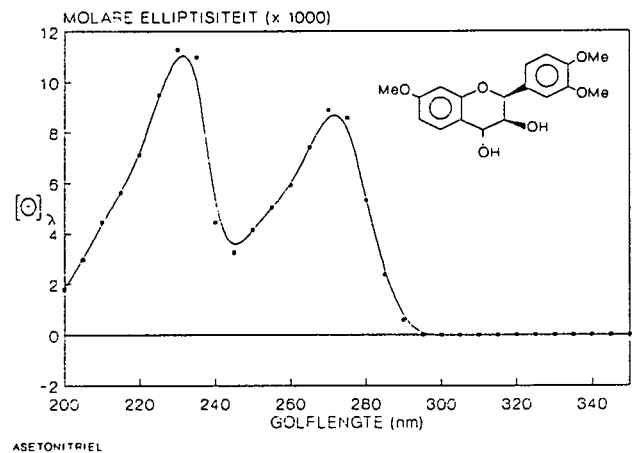
SD Kurve 13

4 α -Hidroksi-tetra-O-metiel(-)-robinetinidol



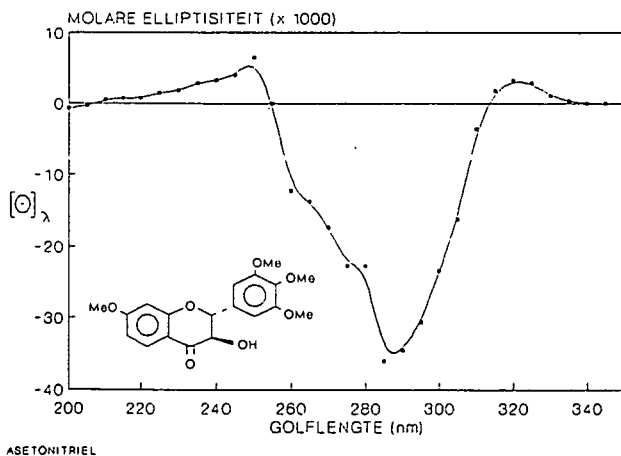
SD Kurve 16

4 α -Hidroksi-tri-O-metiel(+)-epifisetinidol



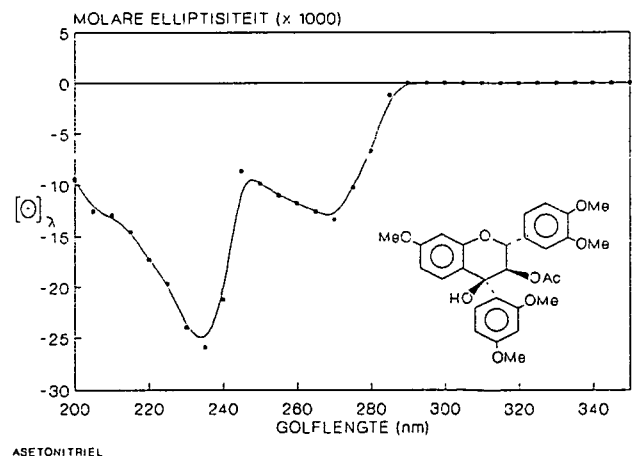
SD Kurve 14

Tetra-O-metiel(+)-dihidrorobinetien



SD Kurve 17 : 4 β -Hidroksi-tri-O-metiel-3-O-asetiel-

(-)-fisetinidol-(4 α ,1)-di-O-metielresorsinol



INDEKS

KERNMAGNETIESE RESONANS SPEKTROSKOPIE

- Plaat 1 Tetra-O-metiel-(+)-katesjien [CDCl₃, 296K]
- Plaat 2 Tetra-O-metiel-(+)-katesjien-4β-ol [Asetoon-D₆, 296K]
- Plaat 3 Tetra-O-metiel-(+)-katesjien-4α-ol [Asetoon-D₆, 296K]
- Plaat 4 Tetra-O-metiel-(+)-taksifolien [Asetoon-D₆, 296K]
- Plaat 5 Tetra-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-katesjien [CDCl₃, 296K]
- Plaat 6 4β-Asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-katesjien [CDCl₃, 296K]
- Plaat 7 Tetra-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-taksifolien [CDCl₃, 296K]
- Plaat 8 Tetra-O-metiel-3-O-pivaloëiel-(+)-katesjien [CDCl₃, 296K]
- Plaat 9 4β-Asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-pivaloëiel-(+)-katesjien [CDCl₃, 296K]
- Plaat 10 5,7-Di-O-metiel-3,3',4'-tri-O-asetiel-(+)-katesjien [CDCl₃, 296K]
- Plaat 11 4β-Asetoksi-5,7-di-O-metiel-3,3',4'-tri-O-asetiel-(+)-katesjien [CDCl₃, 296K]
- Plaat 12 Tetra-O-metiel-(+)-mesquitol [CDCl₃, 296K]
- Plaat 13 Tetra-O-metiel-(+)-mesquitol-4β-ol [Asetoon-D₆, 296K]
- Plaat 14 Tetra-O-metiel-(+)-mesquitol-4α-ol [Asetoon-D₆, 296K]
- Plaat 15 Tri-O-metiel-8-metoksi-(+)-fustien [Asetoon-D₆, 296K]
- Plaat 16 4β-Asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-mesquitol [CDCl₃, 296K]
- Plaat 17 4α-Asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-mesquitol [CDCl₃, 296K]
- Plaat 18 Tri-O-metiel-8-metoksi-3-O-asetiel-(+)-fustien [CDCl₃, 296K]
- Plaat 19 Tri-O-metiel-(-)-fisetinidol [CDCl₃, 296K]
- Plaat 20 Tri-O-metiel-(+)-gleditsien [Asetoon-D₆, 296K]
- Plaat 21 Tri-O-metiel-(+)-mollisacacidien [Asetoon-D₆, 296K]
- Plaat 22 Tri-O-metiel-(+)-fustien [Asetoon-D₆, 296K]
- Plaat 23 Tri-O-metiel-3,4-di-O-asetiel-(+)-gleditsien [CDCl₃, 296K]
- Plaat 24 Tri-O-metiel-3,4-di-O-asetiel-(+)-mollisacacidien [CDCl₃, 296K]
- Plaat 25 Tri-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-fustien [CDCl₃, 296K]
- Plaat 26 Tetra-O-metiel-(-)-robinetinidol [CDCl₃, 296K]
- Plaat 27 Tetra-O-metiel-(-)-robinetinidol-4β-ol [Asetoon-D₆, 296K]
- Plaat 28 Tetra-O-metiel-(-)-robinetinidol-4α-ol [Asetoon-D₆, 296K]

Plaat 29	Tetra-O-metiel-(+)-dihidrorobinetien [CDCl ₃ , 296K]
Plaat 30	4β-Asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-asetiel(-)-robinetinidol [CDCl ₃ , 296K]
Plaat 31	4α-Asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-asetiel(-)-robinetinidol [CDCl ₃ , 296K]
Plaat 32	Tetra-O-metiel-3-O-asetiel(+)-dihidrorobinetien [CDCl ₃ , 296K]
Plaat 33	Tetra-O-metiel(-)-epikatesjien [CDCl ₃ , 296K]
Plaat 34	Tetra-O-metiel(-)-epikatesjien-4β-ol [Asetoon-D6, 296K]
Plaat 35	4β-Asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-asetiel(-)-epikatesjien [CDCl ₃ , 296K]
Plaat 36	Tri-O-metiel-(+)-epifisetinidol [CDCl ₃ , 296K]
Plaat 37	Tri-O-metiel-(+)-epifisetinidol-4α-ol [Asetoon-D6, 296K]
Plaat 38	Tri-O-metiel-(+)-epifisetinidol-4α-ol [Asetoon-D6 + D ₂ O, 296K]
Plaat 39	4α-Asetoksi-tri-O-metiel-3-O-asetiel(+)-epifisetinidol [CDCl ₃ , 296K]
Plaat 40	Tri-O-metiel-3-O-asetiel(-)-fisetinidol-(4β,1)-di-O-metielresorsinol [CDCl ₃ , 296K]
Plaat 41	Tri-O-metiel-3-O-asetiel(-)-fisetinidol-(4α,1)- di-O-metielresorsinol [CDCl ₃ , 296K]
Plaat 42	4β-Hidroksi-tri-O-metiel-3-O-asetiel(-)-fisetinidol-(4α,1)- di-O-metielresorsinol [Asetoon-D6, 296K]
Plaat 43	3,4-Dimetoksibensaldehyd [CDCl ₃ , 296K]
Plaat 44	3,4,5-Trimetoksibensaldehyd [CDCl ₃ , 296K]

MASSASPEKTROMETRIE

MS Skema 1	4β-Asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-pivaloïel (+)-katesjien
MS Tabel 1	4β-Asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-asetiel(+)-katesjien en 4β-Asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-asetiel(-)-epikatesjien
MS Tabel 2	4β-Asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-asetiel(+)-mesquitol en 4α-Asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-asetiel(+)-mesquitol
MS Tabel 3	4β-Asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-asetiel(-)-robinetinidol
MS Tabel 4	4α-Asetoksi-tri-O-metiel-3-O-asetiel(+)-epifisetinidol
MS Skema 2	Metieleter asetate van Diole
MS Skema 3	Metieleter asetate van Dihydroflavonole
MS Tabel 5	Tetra-O-metiel-3-O-asetiel(+)-taksifolien

MS Tabel 6	Tri-O-metiel-3-O-asetiel-8-metoksi-(+)-fustien
MS Tabel 7	Tri-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-fustien
MS Tabel 8	4 β -Hidroksi-tri-O-metiel-3-O-asetiel(-)-fisetinidol-(4 α ,1)-di-O-metielresorsinol
MS Skema 4	4 β -Hidroksi-tri-O-metiel-3-O-asetiel(-)-fisetinidol-(4 α ,1)-di-O-metielresorsinol

SIRKULĀRE DICHRŌISME

SD Kurwe 1	4 β -Hidroksi-tetra-O-metiel-(+)-katesjien
SD Kurwe 2	4 α -Hidroksi-tetra-O-metiel-(+)-katesjien
SD Kurwe 3	Tetra-O-metiel-(+)-taksifolien
SD Kurwe 4	4 β -Asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-pivaloēl-(+)-katesjien
SD Kurwe 5	Di-O-metiel-3,3',4 β ,4'-tetra-O-asetiel-(+)-katesjien
SD Kurwe 6	4 β -Asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-mesquitol
SD Kurwe 7	4 α -Asetoksi-tetra-O-metiel-3-O-asetiel-(+)-mesquitol
SD Kurwe 8	Tri-O-metiel-8-metoksi-(+)-fustien
SD Kurwe 9	Tri-O-metiel-3,4-di-O-asetiel-(+)-gleditsien
SD Kurwe 10	Tri-O-metiel-3,4-di-O-asetiel-(+)-mollisacacidien
SD Kurwe 11	Tri-O-metiel-(+)-fustien
SD Kurwe 12	4 β -Hidroksi-tetra-O-metiel(-)-robinetinidol
SD Kurwe 13	4 α -Hidroksi-tetra-O-metiel(-)-robinetinidol
SD Kurwe 14	Tetra-O-metiel-(+)-dihidrorobinetien
SD Kurwe 15	4 β -Hidroksi-tetra-O-metiel(-)-epikatesjien
SD Kurwe 16	4 α -Hidroksi-tri-O-metiel-(+)-epifisetinidol
SD Kurwe 17	4 β -Hidroksi-tri-O-metiel-3-O-asetiel(-)-fisetinidol-(4 α ,1)-di-O-metielresorsinol