

1981037756

U.O.V.S. - BIBLIOTEEK

198103775601220000019



MODELVERBINDINGS IN TANNIENSINTESE:
DIE KONFORMASIE VAN VRYFENOLIESE EENHEDE

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

deur

PIERRE JOHANN PRETORIUS

STUDIELEIER: Prof D G Roux

MEDESTUDIELEIER: Prof D Ferreira

DESEMBER 1980

T 547.783 PRE

INHOUDSOPGAWE

Samevatting

Hoofstuk 1 Literatuuroorsig

1. Klowing- en entingskondensasiereaksies van flavan-3-ole 1
 - 1.1 Suurgekataliseerde kondensasiereaksies 3
 - 1.2 Beherende faktore en meganisme van kondensasiereaksies 8
 - 1.3 Heterosikliese ringopening van 4-ariel-flavan-3-ole 11
 - 1.4 Flavonoïed-sulfiet tipe kondensasies 13
 - 1.5 Reaksie van flavonoïede met merkaptoverbindings 15

2. Kondensasiereaksies van flavan-3,4-diole met fenoliese eenhede byvoorbeeld floroglusinol/resorsinol en nukleofiele flavan-3-ole 16
 - 2.1 Suurgekataliseerde kondensasies 17
 - 2.2 Stereochemiese verloop van kondensasiereaksies 17
 - 2.3 Bepaling van die absolute konfigurasie 21
 - 2.4 Bepaling van die koppelingsposisie in biflavonoïede 22
 - 2.5 Splyting van die interflavonoïedbinding 26

3. Rotasie isomerie en konformasie van gesubstitueerde flavonoïede en biflavonoïede 27
 - 3.1 Rotasie isomerie en konformasie van 4-ariel-flavan-3-ole 28
 - 3.2 Beperking op vryrotasie in biflavonoïede 36

Hoofstuk 2

Bespreking

- | | | |
|-------|--|----|
| 1.1 | Die reaksie tussen (+)-katesjien en waterige NaCN | 43 |
| 1.2 | Die reaksie van (+)-katesjien met SO ₂ | 48 |
| 1.3 | Alternatiewe pogings tot ringopening van (+)-katesjien en die koppeling van 'n aantal nukleofiele | 54 |
| 1.4 | Koppeling van (+)-mollisacacidien en floroasetofenoon en (+)-3',4',5,7-tetrahidroksi-2,3- <i>trans</i> -dihidroflavonol (+)-taksifolien) | 55 |
| 1.4.1 | Struktuurbewyse vir die koppelingsprodukte van (+)-mollisacacidien en floroasetofenoon | 63 |
| 1.4.2 | Struktuurbewyse vir die koppelingsproduk van (+)-mollisacacidien en (+)-taksifolien | 65 |
| 1.5 | Die konformasie van vryfenoliese eenhede | 67 |

Hoofstuk 3

Eksperimenteel

- | | | |
|----|--|----|
| 1. | Standaard eksperimentele metodes | 71 |
| 2. | Suurgekataliseerde ringopening- en koppelingsreaksies | 77 |
| 3. | Suurgekataliseerde koppelingsreaksies van flavan-3,4-diole | 84 |

Spektrometriese gegewens

Verwysings

Errata

Dankbetuigings

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

Proff. D.G. Roux en D. Ferreira, as promotor en hulppromotor onderskeidelik vir hulle bekwame leiding, opbouende kritiek en bereidwillige hulp tydens hierdie ondersoek;

Dr. J.M. Steyn en Mnr. J. Malherbe, Departement Farmakologie, U.O.V.S. vir die afname van massaspektra;

Personeel en mede-nagraadse studente van die Departement Chemie, U.O.V.S. vir die aangename gees van samewerking;

Mev. C. Greeff en Delene Snyman vir hul bekwame tikwerk;

My familie en veral my moeder aan wie hierdie werk dan ook opgedra word as gering blyk van waardering vir die belangstelling en ondersteuning tydens die voorbereiding van hierdie werk.

P.J.P.

SAMEVATTING

Die basiese doelwitte van hierdie studie is essensieel tweëlei van aard naamlik:

- (i) fragmentering van die heterosikliese eterbinding in 'n flavan-3-ol, as model vir die fundamentele bousteen van tanniene, gevolg deur die koppeling van 'n hidrofobiese tipe nukleofiel om sodoende andersyds die molekule te aktiveer ten opsigte van nukleofiniteit vir reaksie met formaldehid en andersyds wateroplosbaarheid te verlaag en
- (ii) die koppeling van fenoliese eenhede met bensiliese oksigenering onder milde suurkondisies aan die C₄-karbokation van flavan-3,4-diole, as modelreaksie vir die sintese van biflavonoïede met terminale 3,4-diol funksionaliteit en ter bestudering van die konformasie van die heterosikliese ring van 4-ariel-/flavanielflavan-3-ole.

Reaksie van (+)-katesjien met natriumsianied lewer 'n basisge-kataliseerde herrangskikkingsproduk, katesjiensuur. Hierdie produk ontstaan deur onverwagse opening van die heterosikliese ring onder invloed van elektronvrystelling deur die 4-fenolaat-ioon en herrangskikking *via* 'n 1,6-tipe Michael addisie van C₈ van die A-ring en die intermediêre kinoonmetied.

Onder relatief drastiese kondisies reageer (+)-katesjien met swaeldioksied om uitsluitlik 'n dimeriese kondensasieproduk te

lewer. Struktuurbewys hiervoor bevestig vir die eerste keer die postulaat van Freudenberg rakende die selfkondensasie van flavan-3-ole.

Suurgekataliseerde koppeling van (+)-mollisacacidien en floroasetofenoon lewer beide die 3,4-*trans*- en 3,4-*cis*-4-arielflavan-3-ole. Soortgelyke koppeling van (+)-mollisacacidien en (+)-taksifolien lei tot vorming van die 4,6-gekoppelde alles *trans* isomeer in uiters lae opbrengs. Onder dieselfde en selfs meer drastiese kondisies kon egter geen koppeling tussen (+)-mollisacacidien en (+)-fustien verkry word nie.

Die KMR-spektra van sommige van die vryfenoliese 3,4-*cis*-4-arielflavan-3-ole dui op 'n abnormale klein koppelingskonstante tussen H₂ en H₃. Hierdie lae waarde word geïnterpreteer op grond van 'n afwyking van die normale vyfpunt-koplanêre konformasie van die heterosikliese ring as gevolg van die neiging van beide C₂- en C₄-fenielsubstituentte om 'n ekwatoriale posisie in te neem en sodoende die heterosikliese ring in 'n verwingde bootkonformasie te forseer.

Dit blyk dus dat verdere verfyning van reaksiekondisies waarskynlik sou kon lei tot sintese van biflavanoïede met terminale diolfunksionaliteit terwyl 'n groter reeks vryfenoliese 4-arielflavan-3-ole benodig word ten einde die konformasie van die heterosikliese ring finaal vas te stel.

HOOFSTUK 1

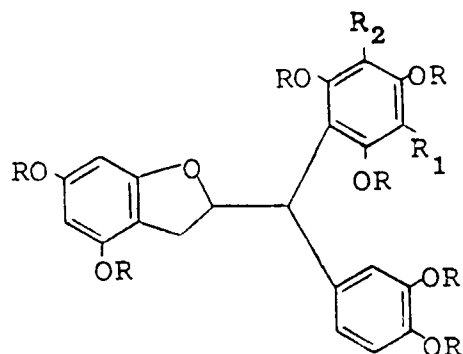
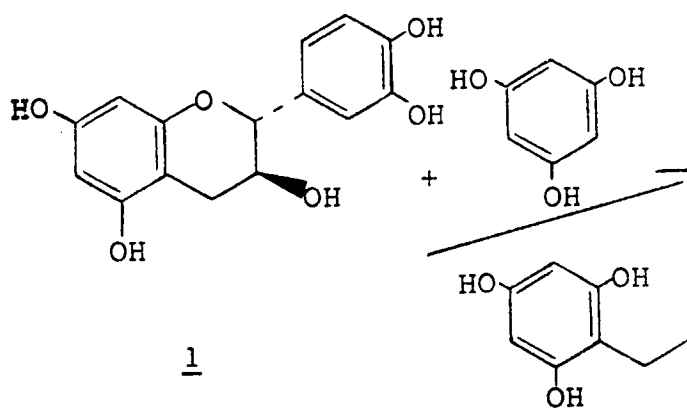
LITERATUUROORSIG

Flavonoïede verteenwoordig een van die mees talryke en wydverspreide groepe natuurprodukte. Die prominente rol van tanniene (as poliflavonoïede) tydens leerlooiering en die vervaardiging van koudsettende kleefstowwe vir die houtnywerheid, beklemtoon die noodsaaklikheid van voortgesette navorsing in hierdie studieveld.

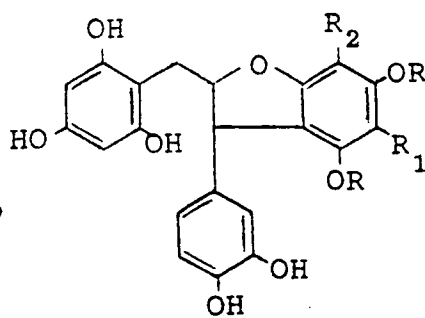
Onderstaande behels dus 'n kort oorsig rakende die vordering wat gemaak is op die gebied van heterosikliese ringopening en koppeling van nukleofiele spesies op die vormende C₂-karboniumioon van flavan-3-ole, suurgekataliseerde kondensasies van flavan-3,4-diole en die konformasie van die heterosikliese ring van flavonoïede.

1 Kloring- en entingskondensasiereaksies van flavan-3-ole

Die heterosikliese ring van (+)-3',4',5,7-tetrahidroksi-2,3-trans-flavan-3-ol (1) [(+)-katesjien], is reeds in 1959 geopen deur Mayer en Merger¹⁾ onder suurkondisies (HCl). Bogenoemde reaksie is uitgevoer in teenwoordigheid van 'n oormaat floroglusinol/etielfloroglusinol om 'n enkele produk waaraan twee moontlike strukture toegeken is, (2(a) of 3(a)), te lewer.

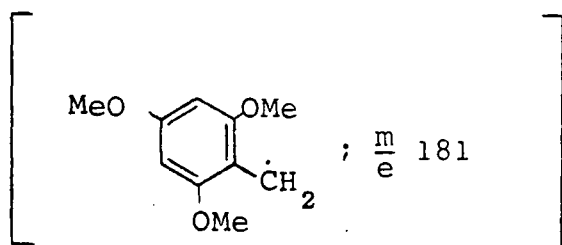


- (a) $R_1=R_2=H$; $R=H$
 (b) $R_1=R_2=H$; $R=Ac$
 (c) $R_1=R_2=H$; $R=Me$
 (d) $R_1=R_2=H$; $R=Me$ or i
 (e) R_1 or $R_2=Et$; $R=H$
 (f) R_1 or $R_2=Et$; $R=Me$



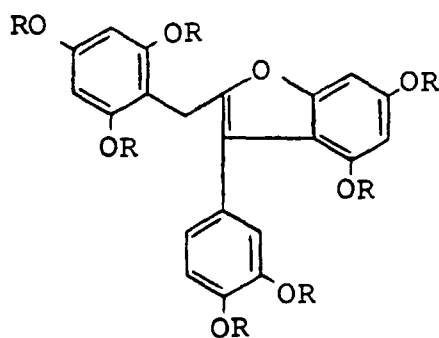
- (a) $R_1=R_2=H$; $R=H$
 (b) $R_1=R_2=H$; $R=Ac$
 (c) $R_1=R_2=H$; $R=Me$
 (d) $R_1=R_2=H$; $R=Me$ or i
 (e) R_1 or $R_2=Et$; $R=H$
 (f) R_1 or $R_2=Et$; $R=Me$

Vergelyking van die massaspektrometriese data van die kondensate²⁾ bevestig hierdie strukture as 3(a) en 3(e) onderskeidelik. Vir die hepta-*o*-metieleters 2(c) of 3(c) asook vir die etielfloroglusinolhepta-*o*-metieleters 2(f) of 3(f) verteenwoordig die trimetoksibensieleenheid,



die basispiek en bevestig dus strukture 3(c) en 3(f).

Die struktuur van 3(c) is deur Mayer en Lemke³⁾ chemies bevestig deur afsonderlike dehidrogenering met chlooraniël/asynsuur en selenium/naftaleen, asook deur middel van sintese van die gevormde bensofuraanderivaat 4(a)



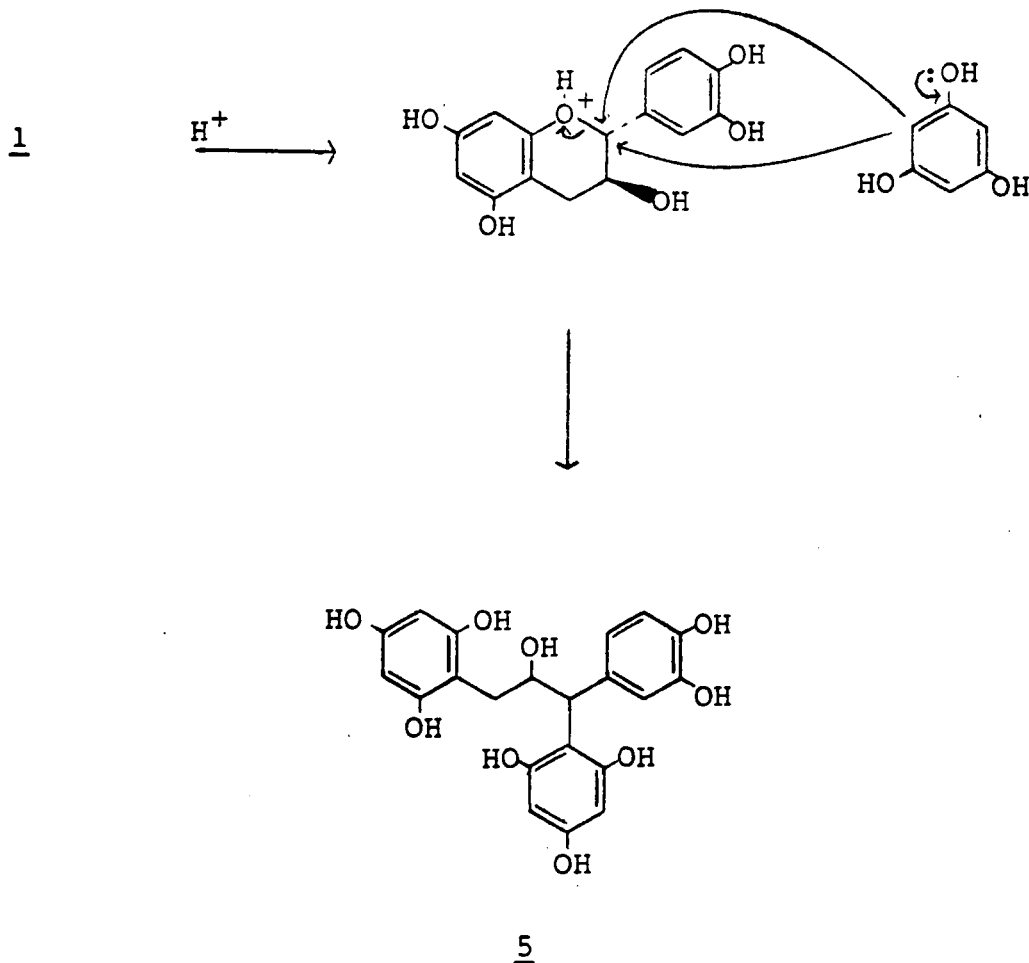
4 (a) R=Me

1.1 Suurgekataliseerde kondensasiereaksies

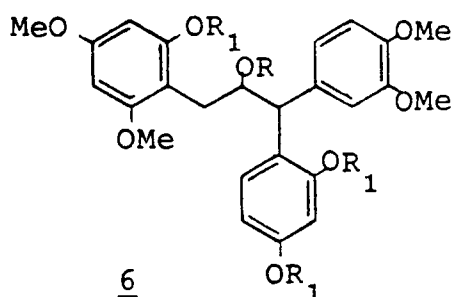
Uit ondersoek van Freudenberg en Weinges⁴⁾ na die faktore wat selfkondensasie van (+)-katesjien bepaal, het dit geblyk dat suurkonsentrasie en temperatuur die beherende faktore is. Die

aanvanklike stap behels suurgekataliseerde ringopening van die heterosikliese ring gevolg deur koppeling van die nukleofiele eenheid met die resultante C_2 -karboniumioon en sekondêre ringsluiting, waarskynlik as gevolg van die hoër temperatuur.

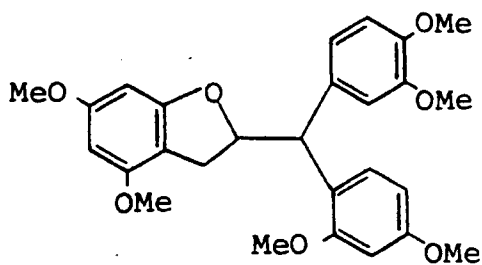
Weinges *et. al.*⁵⁾ stel hieruit voor dat alle suurgekataliseerde kondensasiereaksies van polihidroksiflavane en -flavan-3-ole (selfkondensasie sowel as kondensasie met floroglusinol) volgens dieselfde meganisme verloop. Dit behels dus elektrofile reaksie van C_2 (met opening van die piraanring) met C_6 of C_8 van 'n tweede molekule of met 'n C-atoom van 'n ander fenol bv. floroglusinol.



In teenstelling met die kondensasie van (+)-tetra-*o*-metielkatesjien met floroglusinol in suurmedium¹⁾, waar na metilering slegs een produk, 3(c), verkry is, het Weinges en Toribio⁶⁾ bevind dat kondensasie van (+)-tetra-*o*-metielkatesjien en resorsinol in dioksaanmedium, na metilering, twee produkte 6(a) en 7 lewer.



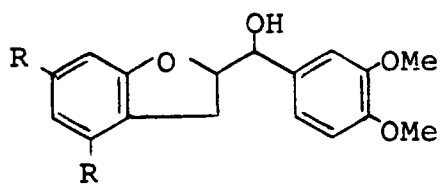
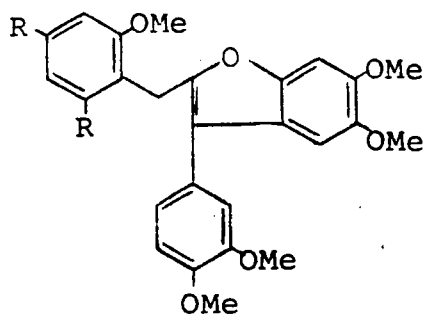
- (a) $R_1 = R = H$
 (b) $R_1 = Me; R = H$
 (c) $R_1 = Me; R = Ac$



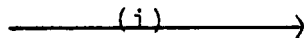
Struktuurbewyse vir 6(b), 6(c) en 7 is gedoen met behulp van KMR en massaspektrometrie.

Aangesien die 2-(difenielmetiel)-dihidrobensofuraan, 7, as hoofproduk verkry is, het Weinges en Toribio⁶⁾ gepostuleer dat 6(a) 'n tussenproduk vir die vorming van 7 is. 'n Vergelyking tussen die gemetileerde (+)-katesjien-resorsinolkondensaat 7 en die (+)-katesjien-floroglusinkondensaat 3(c), dui daarop dat beide ontstaan het deur 'n wateruitsplitsing. Die totaal verskillende produkte wat verkry word (7 en 3(c)), word deur Weinges toegeskryf aan die konformasie van die onderskeie tussenprodukte (propan-2-ole) en die stabiliteit van die gevormde eindprodukte (7 en 3(c)).

Analoog hieraan verloop die kondensasie van floroglusinol en resorsinol met die kumaronielkarbinol 8(a) onderskeidelik, verskillend.

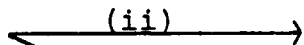
89

a) R=-OMe

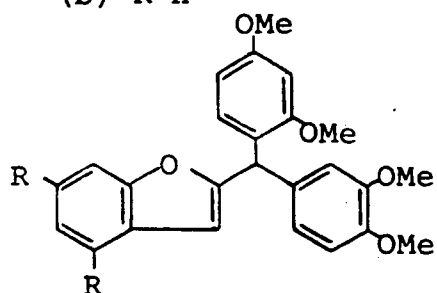
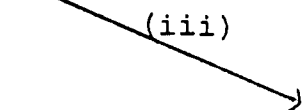


(a) R=-OMe

b) R=H



(b) R=H

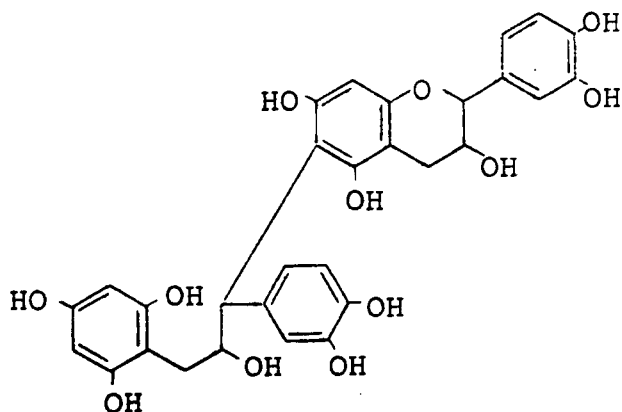
10

(i)+(ii): HCl/floroglusinol

(iii) : HCl/resorsinol

Hier word bevestiging verkry dat die "ometering" slegs in die geval van die floroglusinolkondensasie plaasvind.

Die waarneming van Mayer en Merger¹⁾ dat die kondensasie van (+)-katesjien met floroglusinol gepaard gaan met wateruitsplitsing, het gelei tot 'n herondersoek na die intermolekulêre kondensasie van (+)-katesjien deur Freudenberg en Weinges⁷⁾. Die kondensasieprodukt 11 is egter wel die van twee molekule katesjien sonder die verlies van water.

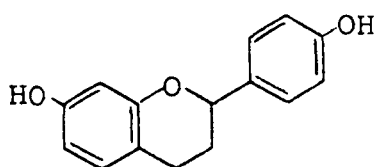
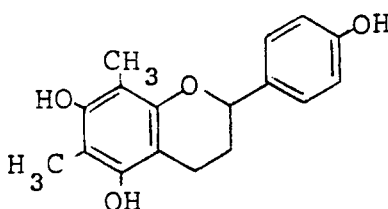


11

Aangesien dit egter slegs sowat 10% van die totale opbrengs verteenwoordig, kan die bestaan van gedehidreerde produkte nie uitgesluit word nie.

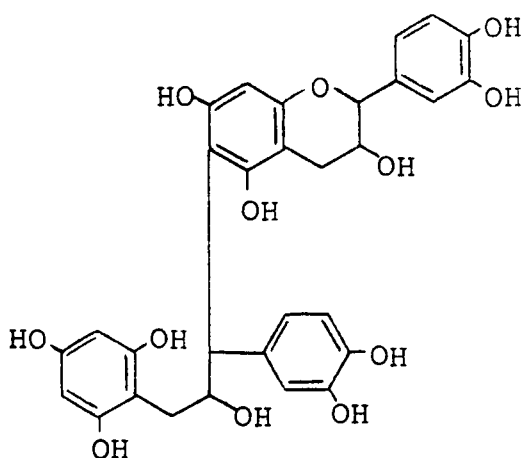
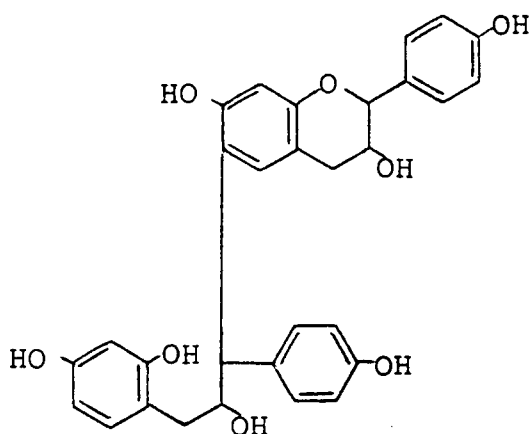
1.2 Beherende faktore en meganisme van kondensasiereaksies

Die suurgekataliseerde intermolekulêre kondensasie van flavan-3-ole word tot 'n groot mate beïnvloed deur die aanbod en posisies van hidroksigroepe. Dit is bevind dat 7,4'-dihidroksifla-
vaan, 12, die eenvoudigste flavonoïed is wat kondensasie kan ondergaan⁸⁾.

1213

Indien posisies 6 en 8 blokkeer word soos by 13, vind geen self-kondensasie onder suurkondisies plaas nie. Aangesien die aantal hidroksigroepe vermeerder tydens polimerisasie, impli-
seer dit opening van die piraanring en gevolglike deelname van C_2 . Flavan-3-ole reageer dus op tweërlei wyse gedurende suur-
gekataliseerde intermolekulêre kondensasie nl. enersyds elek-
trofilies op C_2 en andersyds nukleofilies by C_6 of C_8 ⁹⁾.

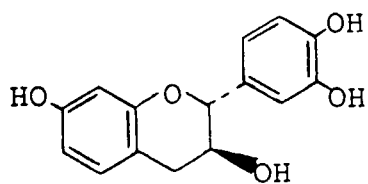
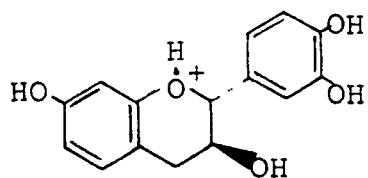
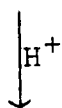
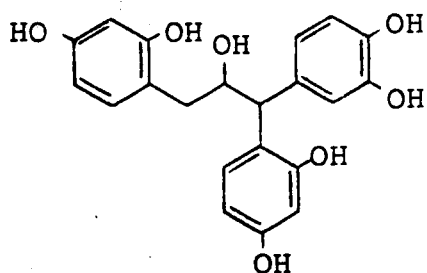
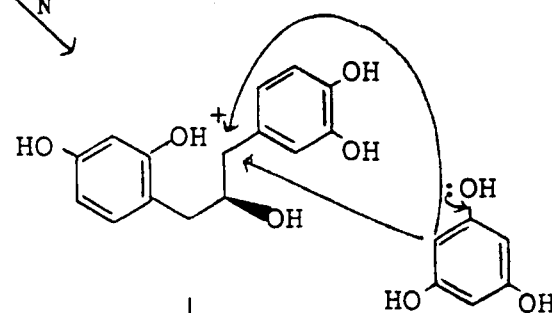
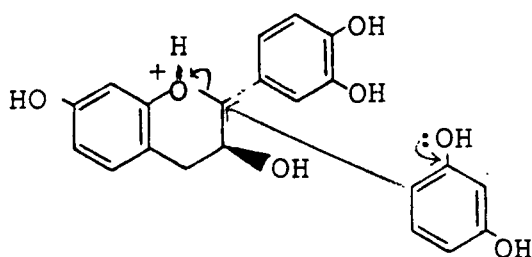
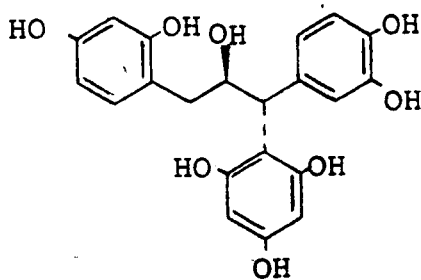
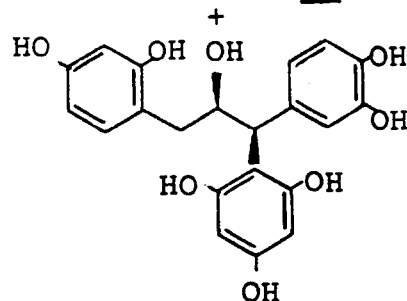
Die dimeriese voorlopers van tanniene, gevorm uit 1 en 12 sal dus strukture 14 en 15 onderskeidelik hê.

1415

Hierdie tipe strukture is reeds in 1935 deur Freudenberg en Maitland¹⁰⁾ voorgestel. Die meganistiese verloop van die splyting van die heterosikliese ring en daaropvolgende koppeling van die bensiliese karbokatioon met die nukleofiele eenheid kan dan as volg voorgestel word: (Sien bls. 10).

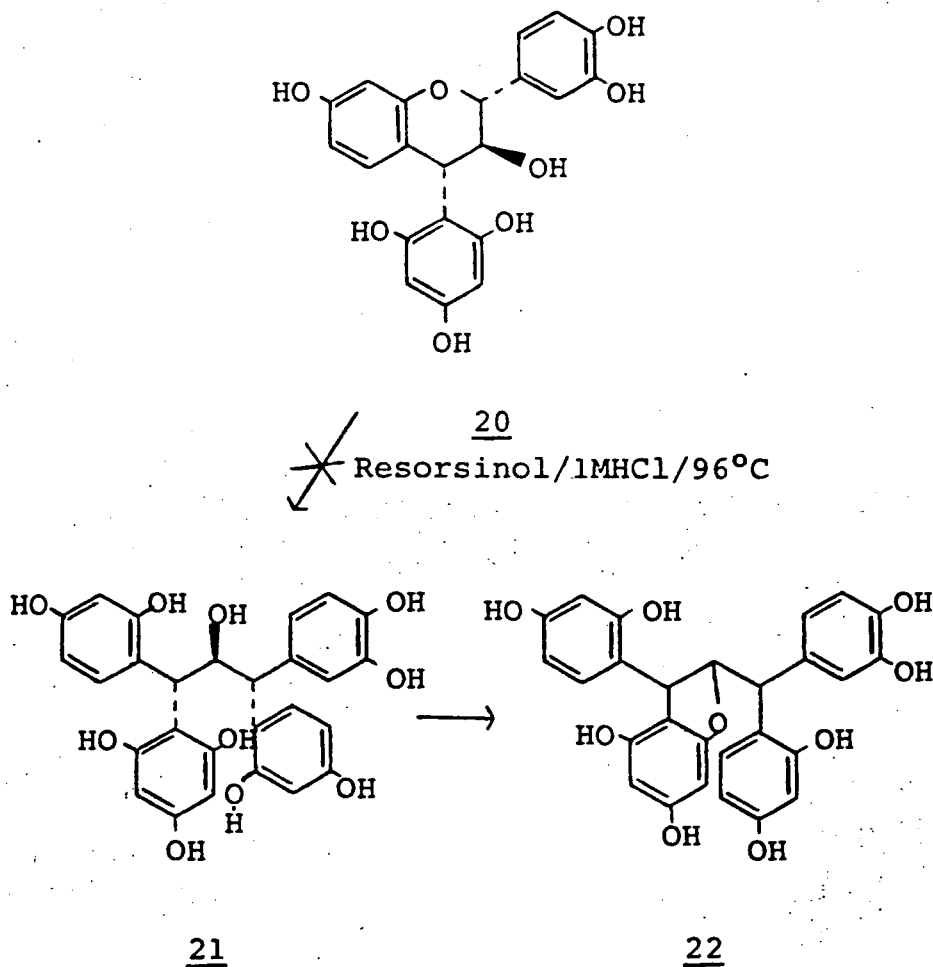
Die reaksieverloop word die beste verklaar deur die meganisme te karakteriseer as oorwegend S_N2cA met 'n geringe S_N1cA komponent¹¹⁾.

Die effek van verhoogde reaksiesnelheid wat ondervind word met sterker nukleofiele karakter van die fenol verklaar ook die produkte van sekondêre ringsluiting. Sodanige intramolekulêre siklisering vind slegs plaas waar die sterker nukleofiel floroglusinol teenwoordig is, maar nie in die geval van resorsinol nie. Die siklisering is uiteraard ook afhanklik van die suursterkte aangesien die sterker suur die protoneringstap bevorder.

16 $\text{S}_{\text{N}}2\text{CA}$ $\text{S}_{\text{N}}1\text{CA}$ 171819

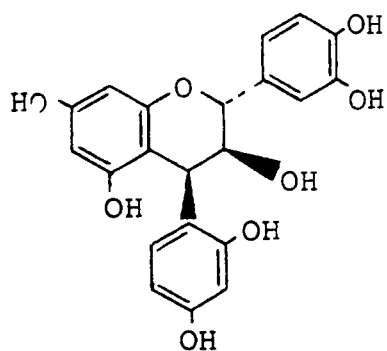
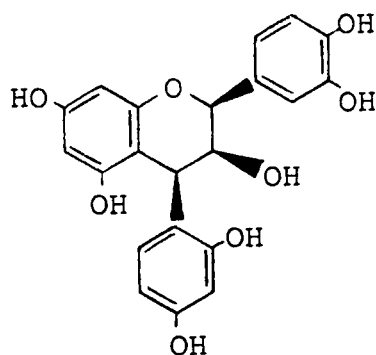
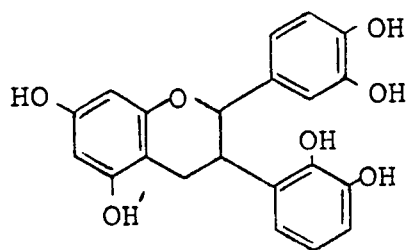
1.3 Heterosikliese ringopening van 4-arielflavan-3-ole

Na aanleiding van die ontwikkeling van die eenvoudige sintetiese metode vir die daarstelling van beide 4-arielflavan-3-ole en biflavonoïede in die vryfenoliese vorm, is bogenoemde tipe reaksie deur Botha^{11,12)} op 4-(2,4,6-trihidroksifeniel)-fisetinidol 20 in teenwoordigheid van resorsinol uitgevoer.



In stede van die verwagte 1,1,3,3-tetraarielproman-2-ol 21 en hoofsaaklik 3-feniel-2-difenielmetiel-2,3-dihidrobensofuraan 22, is uitgangstof 20, 'n C₄-inversieproduk 23, 'n C₂, C₄-

inversieproduk 24 ná 'n tipe Wessley-Moser herrangskikking en 'n produk waaraan tentatief struktuur 25 toegeken is, verkry¹²⁾.

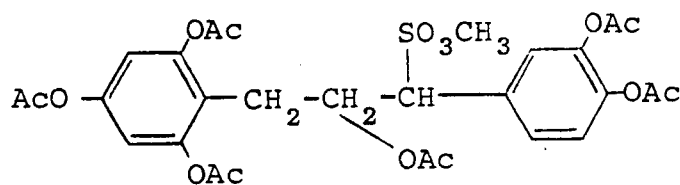
232425

Die aanvanklike belofte wat bogenoemde tipe reaksie ingehou het ter aktivering van tanniene vir kondensasie met formaldehid blyk dus beperk te wees tot die terminale flavan-3-ol "onderste" eenheid.

1.4 Flavonoïed-sulfiëttipe kondensasies

Sears¹³⁾ het (+)-katesjien (1), aan 'n sulfoneringsreaksie waartydens die kondisies feitlik dieselfde is as tydens die ekstraksie van poliflavonoïede uit die bas van *Tsuga heterophylla* met aq. natriumsulfië-bisulfië-oplossing, onderwerp.

Na 30 minute by 170°C gevolg deur die metode van Gellerstedt en Gierer¹⁴⁾ vir die bereiding van geasetileerde metielsulfonate, is die hoofproduk as derivaat 26 met behulp van spektrometriese data geïdentifiseer.

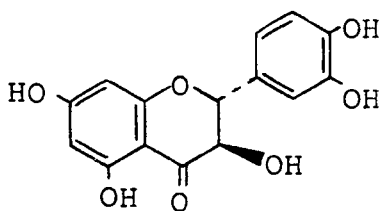


26

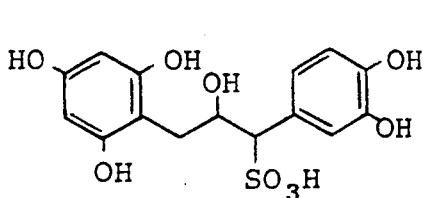
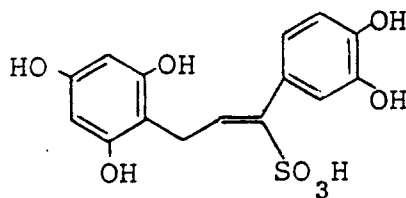
Die ontstaan van 'n produk van die tipe 26 is verklaar deur nukleofiele aanval van die sulfonaatgroep op die geaktiveerde bensiliese C₂ koolstof. Metilering van die aktiverende *p*-hidroksifunksie op die B-ring inhibeer of vertraag die reaksie.

Botha¹¹⁾ het die reaksie tussen waterige Na₂SO₃ en (+)-katesjien (1) sowel as die dihidroflavonol, (+)-taksifolien (27) ondersoek.

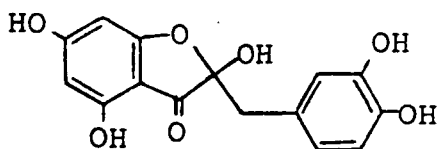
(+)-Katesjien ondergaan in waterige natriumsulfiëtoplossing, analoog aan die suurgekataliseerde flavan-3-ol/fenolkondensasies,

27

opening van die C-ring gevolg deur 'n verwagte koppeling van sulfiet aan C₂ om, na 'n ioonuitruilingstap, sulfoonsuurtype verbindings bv. 28 en 29 te lewer.

2829

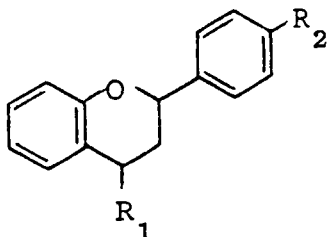
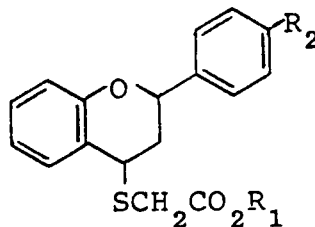
Die reaksie tussen (+)-taksifolien (27) en waterige Na₂SO₃ het afgewyk van die verwagte C-ring opening en in plaas daarvan 'n ringverkleining tot gevolg gehad om produkte soos 28 te lewer.

28

1.5 Reaksie van flavonoïede met merkaptoverbindings

Die reaksie van sekere flavonoïede met merkaptoasynsuur is ondersoek¹⁵⁾ aangesien hierdie tipe reaksie 'n groot bydrae kan lewer ter bepaling van struktuur en stereochemie van gekondenseerde flavonoïede.

Merkaptoasynsuur as nukleofiel, reageer met bensielalkohole en bensiliese eters om (bensieltio)asynsure te lewer¹⁶⁾. Daar kan dus verwag word dat gesubstitueerde flavonoïede (bv. 29(a)) in staat sal wees om twee tipes reaksies met merkaptoasynsuur te ondergaan.

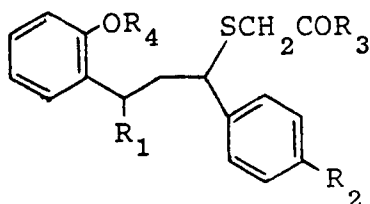
2930

(a) $R_1 = \text{OH}; R_2 = \text{H}$

(b) $R_1 = \text{H}; R_2 = \text{OMe}$

(a) $R_1 = R_2 = \text{H}$

Eerstens by C_4 om 'n (flavan-4-ieltio) asynsuur (30(a)), te lewer, en, tweedens by C_2 van 29b met opening van die heterosikliese ring om 31(a) te lewer.

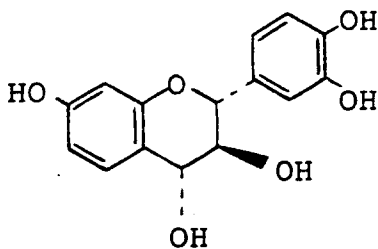
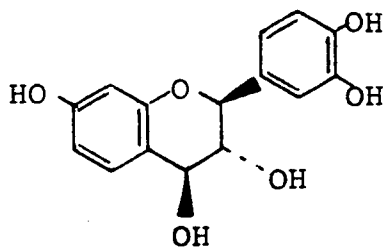
31

(a) $R_1=R_3=R_4=H$; $R_2=OMe$

Desulfurisering met Raney-nikkel het 'n nuwe metode daargestel vir beide die verwydering van 'n C_4 -hidroksisubstituent sowel as vir reduktiewe splyting van die heterosikliese ring.

2 Kondensasiereaksies van flavan-3,4-diole met fenoliese eenhede bv. floriglusinol/resorsinol en nukleofiele flavan-3-ole

Aangesien flavan-3,4-diole bv. (+)- en (-)-mollisacacidien, 32 en 33,

3233

vandag redelik algemeen aanvaar word as een van die sleutelvoorlopers tydens poliflavonoïed biogenese, is heelwat navorsing

toegespits op die verkryging van *in vitro* getuienis vir bogenoemde hipotese. Hierdie pogings behels in hoofsaak skepping van 'n C₄-karbokatioon hetsy direk van 'n flavan-3,4-diol^{17,18)} of vanaf leukosianidien-tipe biflavonoïede¹⁹⁾ deur splyting met toluen- α -tiol, gevolg deur reaksie met 'n sterk nukleofiliese fenoliese eenheid.

Onderstaande behels dus 'n kort oorsig rakende sommige belangrike aspekte van hierdie benadering.

2.1 Suurgekataliseerde kondensasies

Volgens Geissman¹⁷⁾ kondenseer beide floroglusinol en (+)-katesjien met flavan-3,4-diole om produkte te lewer wat gebind is deur 'n koolstof-koolstof binding deur verplasing van die 4-hidroksielgroep van die flavan-3,4-diol.

Onder identiese suurkondisies het tetra-o-3',4',5,7-

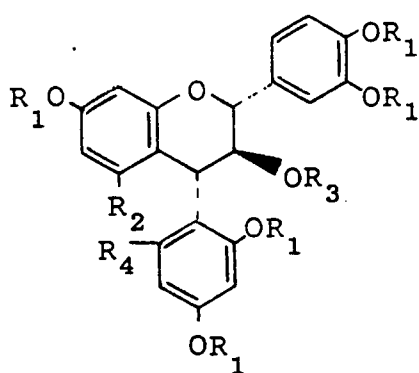
metielflavan-3,4-diol en (+)-katesjien ook twee proantosianidien-tipe produkte gelewer hoewel geen afleiding gemaak kon word rakende die meganisme van die reaksies en die stereochemie van die produkte nie.

Vryfenoliese 4-arielflavan-3-ole is egter in goeie opbrengs deur Botha *et. al.*²⁰⁾ via suurgekataliseerde kondensasie van flavan-3,4-diole en sterk nukleofiliese eenhede berei. Hierdie reaksies is van uiterste belang as voorlopers vir die sintese van biflavonoïede en hoër oligomere.

2.2 Stereochemiese verloop van kondensasiereaksies

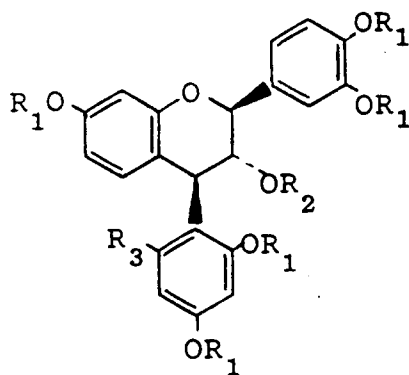
Milde suurgekataliseerde (0,1M HCl) stereoselektiewe kondensasie van beide (+)- en (-)-leukofisetinidien (32) (2R:3S:4R) en 33

(2S:3R:4S) met floroglusinol lewer vryfenoliese 2,3-*trans*-3,4-*trans*-4-arielflavan-3-ole 34(a) (2R:3S:4S) en 35(a) (2S:3R:4R) en hul 2,3-*trans*-3,4-*cis*-isomere, 36(a) (2R:3S:4R) en 37(a) (2S:3R:4S) in 'n verhouding van 2:1 as enigste produkte²¹⁾.

34

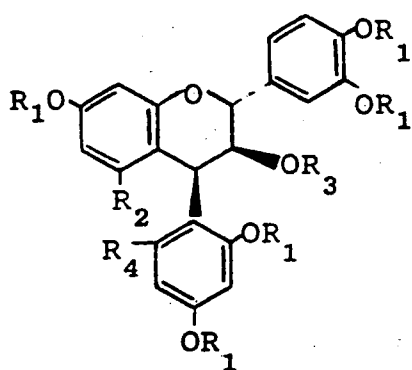
(a) $R_1=R_2=R_3=H$; $R_4=OH$

(b) $R_1=R_2=R_3=R_4=H$

35

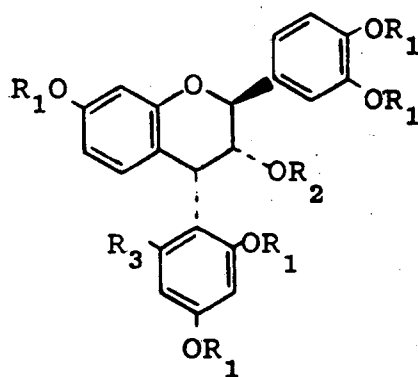
(a) $R_1=R_2=H$; $R_3=OH$

(b) $R_1=R_2=R_3=H$

36

(a) $R_1=R_2=R_3=H$; $R_4=OH$

(b) $R_1=R_2=R_3=R_4=H$

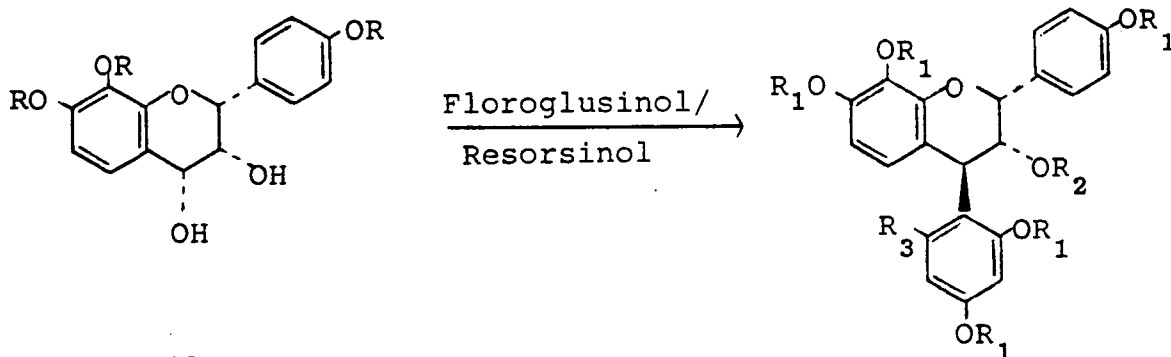
37

(a) $R_1=R_2=H$; $R_3=OH$

(b) $R_1=R_2=R_3=H$

Soortgelyke reaksies met resorsinol verloop ook stereoselektief om beide 2,3-*trans*-3,4-*trans*, 34(b) (2R:3S:4R) en 35(b) (2S:3R:4S), asook 2,3-*trans*-3,4-*cis* 36(b) (2R:3S:4S) en 37(b) (2S:3R:4R) in goeie opbrengs (ca. 60%) te lewer²¹⁾.

In teenstelling hiermee lewer die 2,3-*cis*-3,4-*cis*-flavan-3,4-diol, (-)-teracacidien, 38(a) (2R:3R:4R) stereospesifiek die 2,3-*cis*-3,4-*trans*-4-arielflavan-3-ol derivate, 39(a) (2R:3R:4R) en 39(b) (2R:3R:4S) met floroglusinol sowel as resorsinol, dit wil sê met inversie van konfigurasie.

3839

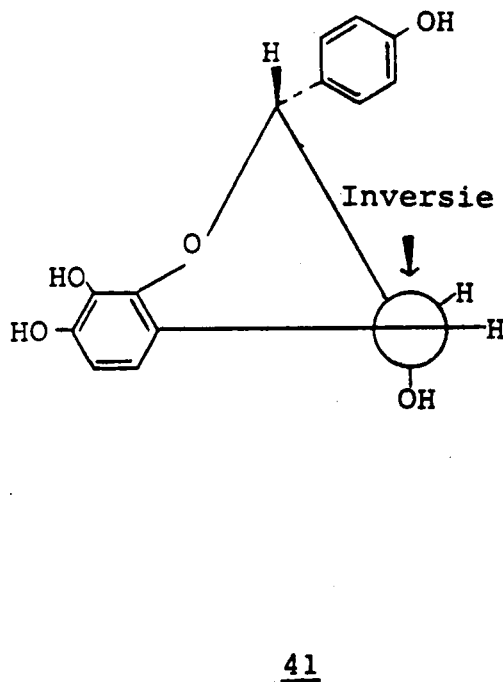
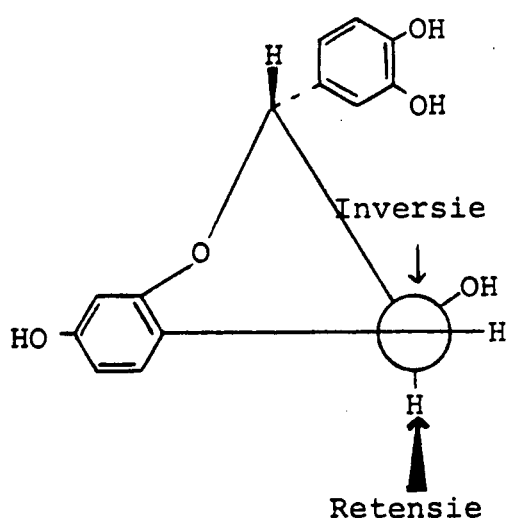
(a) R=H

(a) $R_1=R_2=H$; $R_3=OH$ (b) $R_1=R_2=R_3=H$

Hierdie waargenome oriëntasie van die 4-arielgroep in bogenoemde reeks 4-arielflavan-3-ole, voortspruitend uit die feit dat reaksie plaasvind met gedeeltelike retensie van konfigurasie by C_4 vir beide floroglusinol en resorsinol in die geval van 2,3-*trans*-flavan-3,4-diole maar met inversie van konfigurasie by C_4 vir

2,3-*cis*-flavan-3,4-diole, impliseer dat die stereochemiese verloop van koppeling bepaal word hoofsaaklik deur die 2,3-stereochemie van die flavan-3,4-diol.

'n Verklaring hiervoor is gesetel in die feit dat die heterosikliese ringe van die karbokatione, gevorm uit 32 en 38(a) (40 en 41 onderskeidelik) verkieslik 'n sofakonformasie inneem.



Nukleofiele aanval op die 2,3-*cis*-karakatoom (41) (aksiale 3-OH) vind vanaf die mins verhinderde "bokant" plaas met bydraende buurgroep-deelname om inversie van konfigurasie tot gevolg te hê.

In die geval van die 2,3-*trans*-karakatoom, 40, sal die ekwatoriale C₃-hidroksifunksie slegs 'n beperkte mate van steriese beheer uitoefen. Ongunstige 1,3-diaksiale interaksie tussen die nukleofiel en die aksiale C₂-waterstof sal dus 'n hoë mate van retensie van konfigurasie by C₄ veroorsaak.

Die milde reaksiekondisies en opwerkprosedure behoort nie omskakeling van die 3,4-*trans*-4-arielflavan-3-ole na die termodinamies meer stabiele 3,4-*cis* vorms te veroorsaak nie. Die verloop van die reaksie word dus vermoedelik kineties beheer²¹⁾ in teenstelling met die voorstel van termodinamiese beheer deur Haslam *et. al.*¹⁹⁾ tydens die sintese van sianidientipe 4-arielflavan-3-ole.

2.3 Bepaling van die absolute konfigurasie

Aangesien flavan-3,4-diole biogenetiese voorlopers is vir, en feitlik sonder uitsondering saam met gekondenseerde tanniene voorkom, stel Roux en medewerkers²¹⁾ voor dat bogenoemde meganisme ook gebruik kan word in 'n voorspelling van die absolute konfigurasie by C₄ van daardie 2,3-*trans*- en 2,3-*cis*-flavan-3-ol eenhede waaruit natuurlike gekondenseerde tanniene opgebou word.

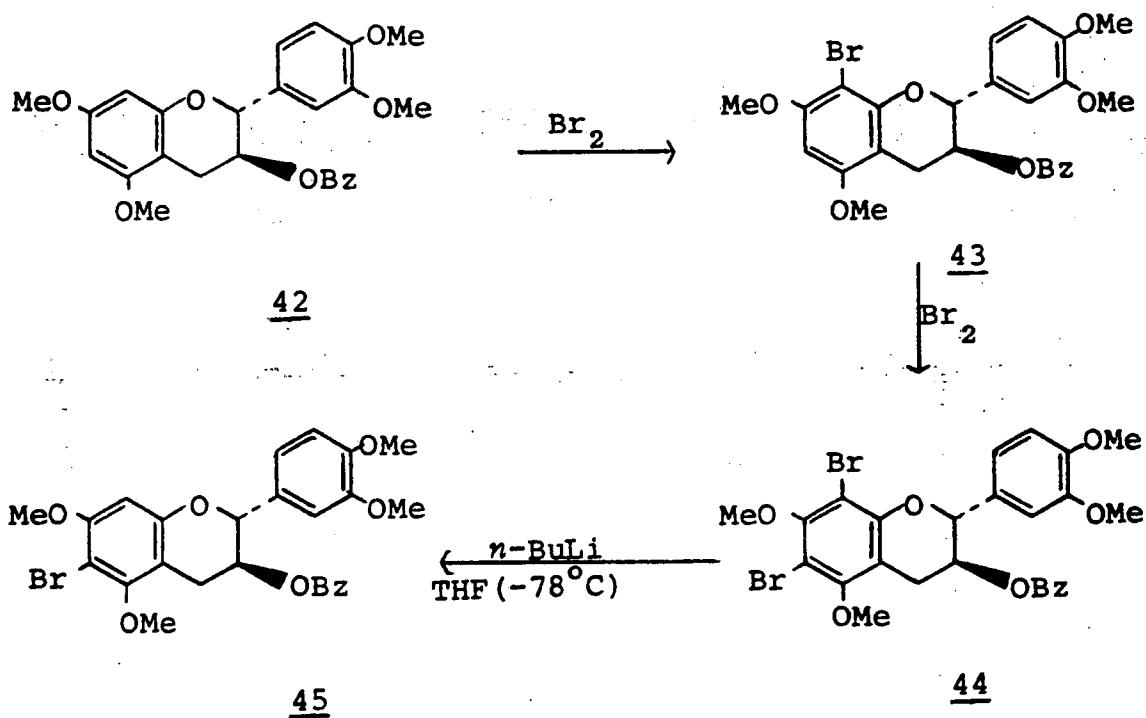
Vergelyking van die SD-spektra van bogenoemde 4-arielflavan-3-ole dui daarop dat Cotton-effekte as gevolg van kiraliteit by C₂ en C₃ geheel en al oorheers word deur dié as gevolg van die feniel chromofore op C₄²⁰⁾. Die teken van die sein van hoë amplitude by lae veld (220-240 nm) is gekorreleer met die absolute konfigurasie by C₄, d.i. 'n positiewe effek korreleer met 4S en 'n negatiewe effek met 4R. 'n Positiewe Cotton-effek dui op 'n kwasi-aksiale (bokant die vlak van die A-ring) C₄-ariel substituent terwyl 'n negatiewe Cotton-effek dui op 'n kwasi-ekwatoriale (onderkant die vlak van die A-ring) C₄-ariel substituent. Hierdie reël is later bevestig deur Haslam *et. al.*²²⁾ vir leukosianidientipe biflavonoïede.

Daar is egter afwykings van bogenoemde as gevolg van afwyking van die verwagte halfstoelkonformasie en dus is deeglike kennis van die konformasie van die heterosikliese ring nodig ten einde absolute stereochemie by C_4 deur middel van SD te bepaal²³⁾.

2.4 Bepaling van die koppelingsposisie in biflavonoïede

Die bepaling van die posisie van koppeling aan die floroglusi-nol-tipe A-ring van die terminale eenheid het 'n ernstige stremmende invloed op die ontwikkeling van die chemie van gekondenseerde tanniene uitgeoefen. Hierdie probleem is onlangs deur Roux *et. al.*²⁴⁾ opgelos tydens die eerste sintese van 8-bromo- en 6-bromo derivate van katesjien.

Hierdie verbindings 43 en 45 met 'n bepaalde bromineringspatroon sou 'n goeie basis vir die sintese van 4,8- en 4,6-gekoppelde biflavonoïede op die sinton van Weinges *et. al.*²⁵⁾ daarstel:

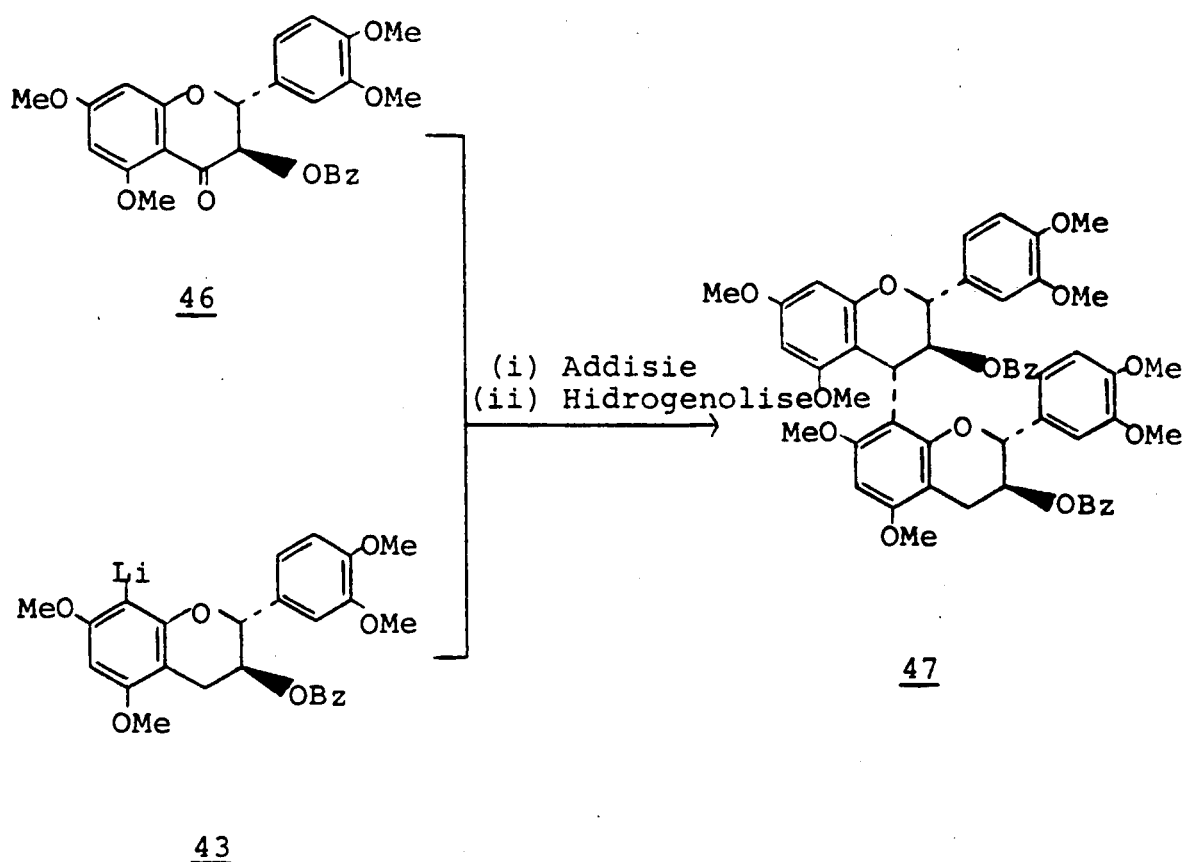


Monobrominerings van 3-*o*-bensiel-tetra-*o*-metiel-(+)-katesjien (42) het aanvanklik slegs die 8-bromo derivaat (43) gelewer. Reaksie met 2 mol broom lewer slegs die 8,6-dibroomkatesjien derivaat (44). Gedeeltelike debrominerings van 44 met *n*-butiellitium lewer egter vir die eerste keer die (+)-6-broomkatesjien (45) en open die weg na die sintese van 'n hele reeks 6- en 8-gesubstitueerde katesjiene. Koppelingsposisies is deur Engel *et. al.*²⁶⁾ met behulp van X-straaldiffraksie vasgestel.

Die KMR-spektra van hierdie pare van 8- en 6-gesubstitueerde (+)-katesjiene toon aan dat die A-ring protone in twee nou gebiede wat nie oorvleuel nie, [$\tau(\text{CDCl}_3)$ 3,51 - 3,70 (H8) en 3,76 - 3,93 (H6)] voorkom. Hierdie parameters blyk van onskatbare waarde in die bepaling van die bindingsposisie van die terminale eenheid van natuurlike sowel as sintetiese biflavonoïede, te wees.

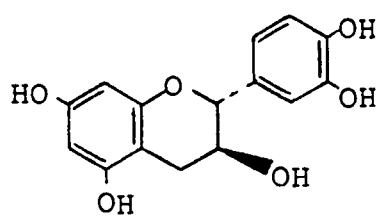
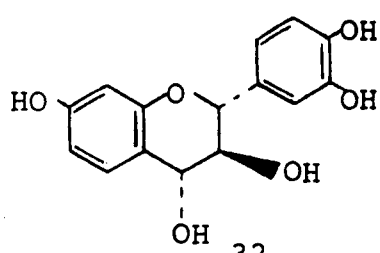
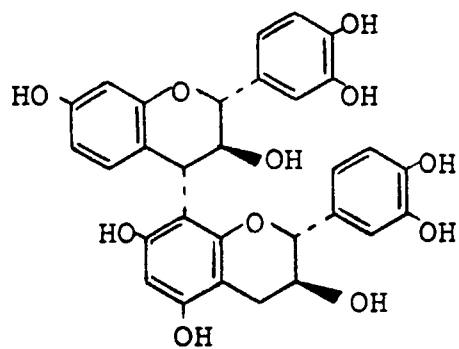
Weinges en medewerkers²⁵⁾ het reeds in 1968 'n 4,8-gekoppelde biflavonoïed 47, berei deur 'n Grignard-tipe reaksie uit te voer tussen 'n derivaat van (+)-taksifolien 46 en 'n (+)-8-litio-katesjien derivaat, 43.

Deur benutting egter van die sintetiese proses via 'n C₄-karboniumioon vir die bereiding van 4-arielflavan-3-ole, is (+)-katesjien (1) aan (+)-mollisacacidien (32) gekoppel om drie biflavonoïede 48, 49 en 50 te lewer: (Sien bls. 25).

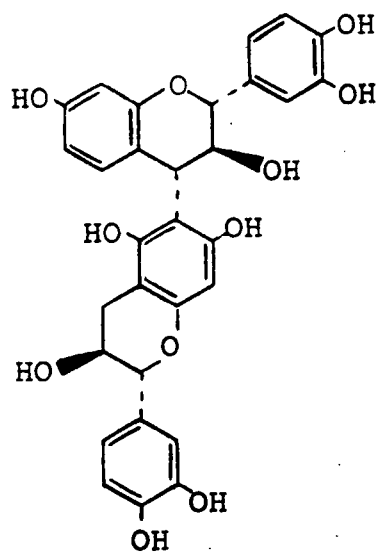
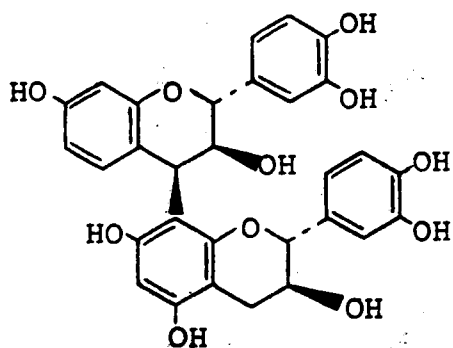


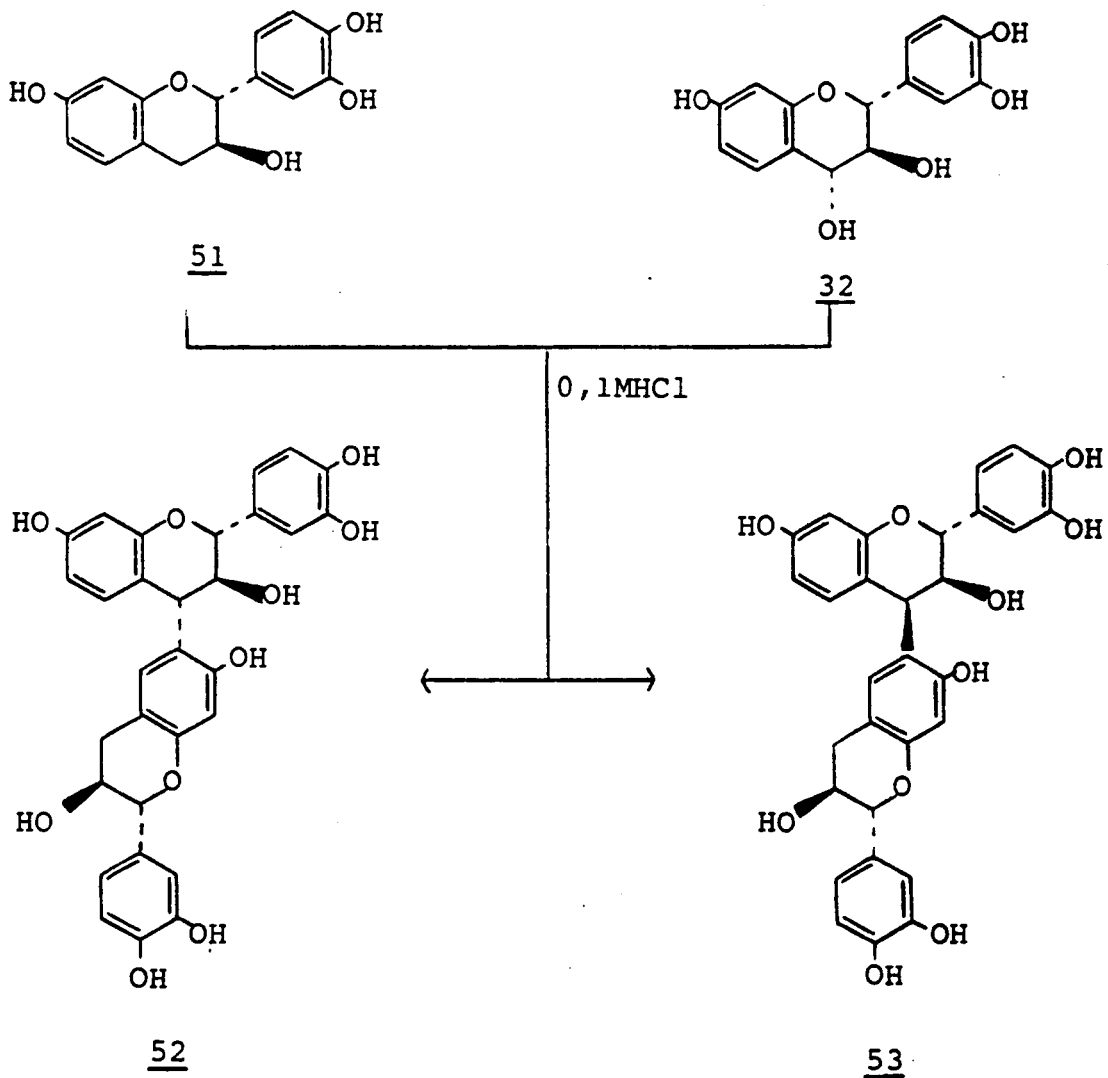
Hierdie reaksie het dieselfde mate van stereoselektiwiteit as in die geval met resorsinol as nukleofiel, getoon, met die vorming van die 4,8- alles *trans* (48), 2,3-*trans*-3,4-*cis*-2',3'-*trans* (49) asook die 4,6-gekoppelde alles *trans* (50) produkte. Die reaksie is dus gedeeltelik regioselektief, waarskynlik as gevolg van steriese faktore. Die absolute konfigurasie by C₄ is met SD-spektra bevestig²⁰).

Met (-)-fisetinidol (51) as nukleofiel in plaas van (+)-kate-sjien, vind regioselektiewe koppeling by C₆ van die resorsinol tipe A-ring plaas om die verwagte alles-*trans* (52) en die 2,3-*trans*-3,4-*cis*-2',3'-*trans*-biflavonoïede (53) te lewer.

13248

0, 1M HCl

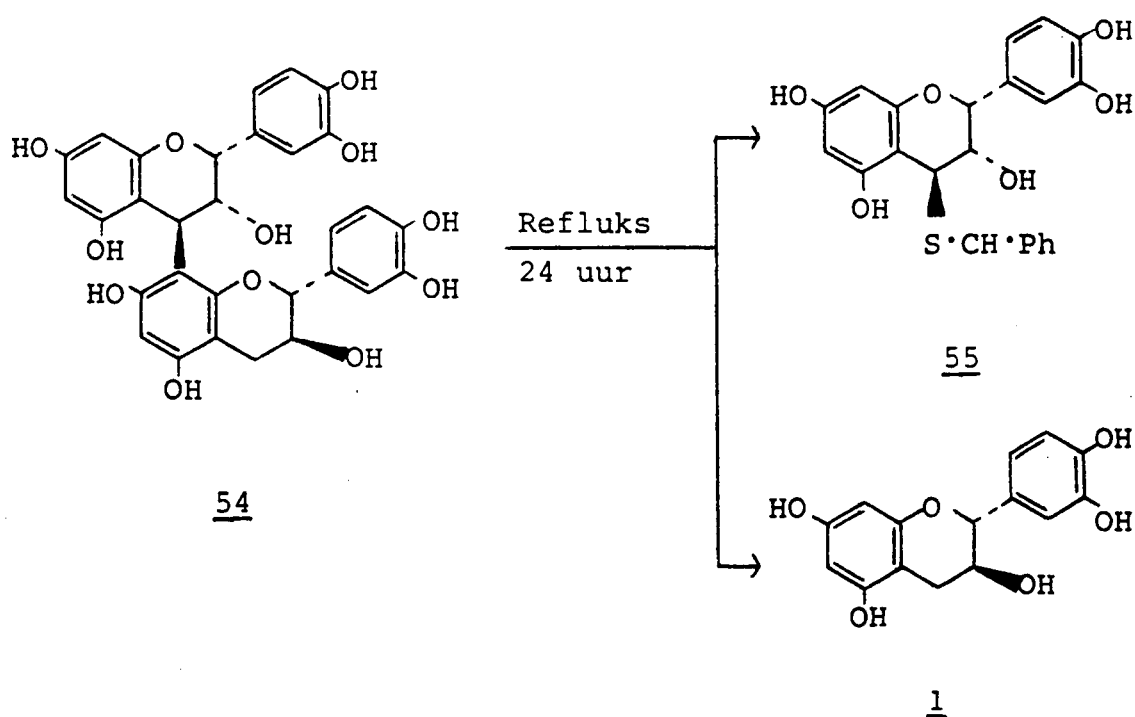
5049



Dit blyk dus dat biochemiese kondensasie van natuurlike tan= niene, na aanleiding van bogenoemde eksperimentele bevindings ook berus op die nukleofiele aard van die benseenringe, be= perkings as gevolg van steriese faktore en die beskikbaarheid van geskikte voorlopers.

2.5 Splyting van die interflavonoïedbinding

Haslam¹⁹⁾ het die interflavonoïedbinding in biflavonoïede van tipe 54 onder relatief drastiese toestande met toluen- α -tiol en asynsuur gesplyt om produkte 55 en 1 te lewer.



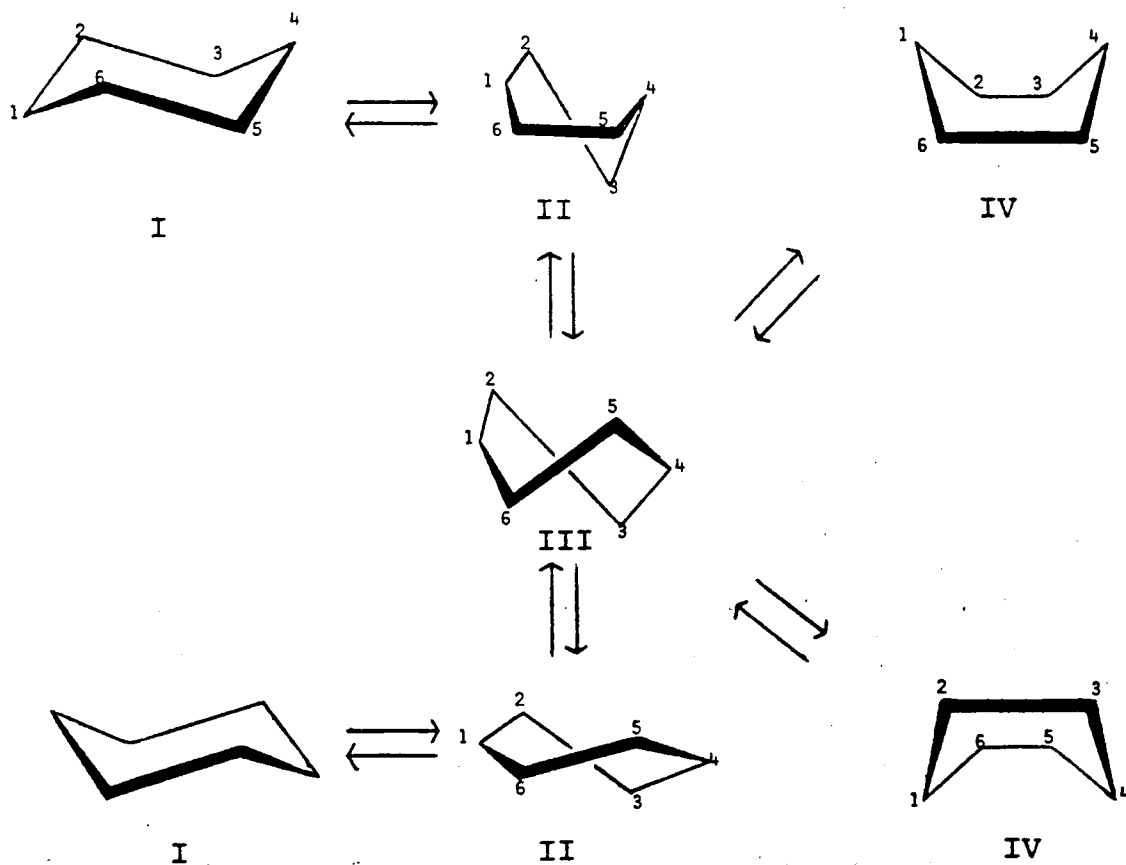
Uit produk 55 blyk dit dat die stereochemiese verloop van die reaksie soos by koppeling van fenoliese eenhede aan C_4 -karbokatione vanaf flavan-3,4-diole beheer word deur die oriëntasie van die naasliggende hidroksielgroep. Hierdie tipe reaksies blyk egter onsuksesvol te wees vir biflavonoïede en hoër oligomere met 'n resorsinol tipe A-ring.

3 Rotasie isomerie en konformasie van gesubstitueerde flavonoïede en biflavonoïede

Konformasie analise is 'n belangrike faset in organiese stereochemie en daar kan 'n groot hoeveelheid inligting omtrent konfigurasie en konformasie uit koppelingskonstantes en chemiese verskuiwings van die KMR-spektra van molekule, afgelei word.

Voorkeurkonformasies van verbinding is tot 'n groot mate afhanklik van die verskil in energie van moontlike rotameriese kon-

formasies. KMR-gegevens is baie algemeen in gebruik ten einde ring-inversie prosesse te ondersoek aangesien die vrye aktiveringsenergie hiervoor dikwels binne die geskikte grense val. Daar is bv. gevind dat die inversie proses van sikloheksaan tussen die lae-energiestoel konformasies (I), halfstoel (II) gevolg deur verdraaide boot- (III) en boot (IV) konformasies wissel²⁷⁾.



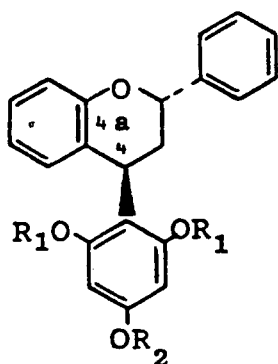
3.1 Rotasie-isomerie en konformasie van 4-arielflavan-3-ole

Roux⁶³⁾ en later ook Weinges²⁹⁾ dui op die moontlikheid van konformasie isomerie in natuurlike proantosianidiene. In elke

geval is die waargenome KMR-bevinding, hoofsaaklik van verdubbelde seine, toegeskryf aan beperkte rotasie om die C₄-ariël (sp³-sp²) koolstof-koolstofbinding.

Dieselfde probleme is deur Haslam *et. al.*¹⁹⁾ ondervind hoewel dit nie duidelik was of die konformasie isomerie die gevolg van beperkte rotasie om die interflavonoïedbinding of omskakeling van die konformasie van die heterosikliese ring was nie. Hierdie eienskappe dra beslis ook by tot die probleme wat met kristallisering van die normale derivate van proantosianidiene ondervind word.

'n Sistematiese ondersoek na die verskynsel van rotasie-isomerie is begin deur studies³⁰⁾ op model 4-(2,4,6-tri-o-asetiel)-flavane, 56(a) en 56(b).



56

(a) R₁=R₂=Ac

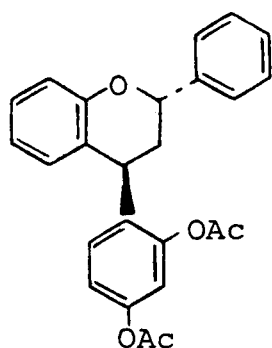
(b) R₁=Ac; R₂=Et

KMR-gegevens van die asetate het ooreengestem met 'n halfstoelkonformasie vir die heterosikliese ring met die florogluosinol substituent by C₄ in 'n kwasi-aksiale posisie²⁷⁾. By

kamertemperatuur het beide asetaat KMR-spektra gegee wat ooreenstem met beperkte rotasie in die molekule. So het die triasetaat 56(a) in [$^2\text{H}_5$] piridien by -10°C drie asetoksisieine getoon wat by 80°C saamsmelt tot twee singulette. Oor die hele temperatuurgebied het die seine van protone op die heterosikliese ring onveranderd gebly - 'n aanduiding dat die konformasie van die ring nie verander nie. Hierdie waarnemings is dus geïnterpreteer in terme van die beperking op vryrotasie om die flavan C_4 -floroglusinol binding. Modelle dui daarop dat dit hoofsaaklik veroorsaak word deur steriese interaksie tussen die proton op C_2 , die π -sisteem van die A-ring en substitusie (asetoksi) in 'n *orto*-posisie ten opsigte van die bindingspunt op die floroglusinol ring.

Soortgelyke waarnemings is ook vir die asetaat in deuteriochloroform gedoen²⁷⁾.

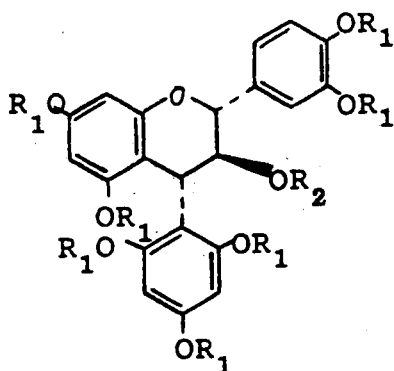
Die lae-temperatuur KMR-spektrum van 56(a) het 'n metielsein van 'n fenoliese asetaat by abnormale hoë veld ($\delta 1,25$) vertoon. Dit dui daarop dat die voorkeurkonformasie van die molekule by dié temperatuur een is waarin die vlak van die floroglusinolring in lyn is met die flavaan C_4 - C_4^a binding en reghoekig met die flavaankern. Onder hierdie kondisies verkeer een van die *orto*-asetoksigroepe in die anisotropiese area van die aromatiese A-ring. Soortgelyke waarnemings is vir die diasetaat 56(b) gemaak. Dit blyk dus dat die mees stabiele konformasie van die heterosikliese ring in *2,4-trans-4-arielflavane* van so 'n aard is dat die 2-feniël- en 4-arielgroepe onderskeidelik *kwasi*-ekwatoriaal en *kwasi*-aksiaal gerangskik is.

57

Die resorsinol-derivaat, 57, toon nie konformasie isomerie nie en dus word twee substituenten *ortho* tot die bindingspunt as strukturele vereiste gestel ten einde beperkte rotasie te vertoon.

'n Breë veralgemening van bogenoemde data dui daarop dat konformasie isomerie vir metoksi- en asetoksiderivate by kamertemperatuur waargeneem sal word terwyl dit vir die minder verhinderde fenole eers by laer temperature waarneembaar word.

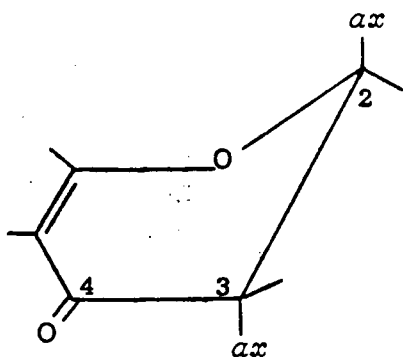
Die 4-arielflawaan (58) kan beskou word as 'n model vir natuurlike sianidientipe dimere.

58

- (a) $R_1 = R_2 = H$
 (b) $R_1 = R_2 = Ac$
 (c) $R_1 = Me; R_2 = H$

Die vry fenol, 58(a), asetaat 58(b), sowel as die metieleter 58(c), vertoon temperatuur-afhanklike KMR-spektra. In elke geval kom die seine vir die aromatiese protone van die floro-glusinolring (op C₄) voor as 'n AB kwartet by kamertemperatuur wat verval na 'n singulet namate die temperatuur styg. Weereens bly die seine van die heterosikliese ring konstant wat 'n verdere bewys is dat die beperking op rotasie om die flavan-ariëlbinding die bepalende faktor is.

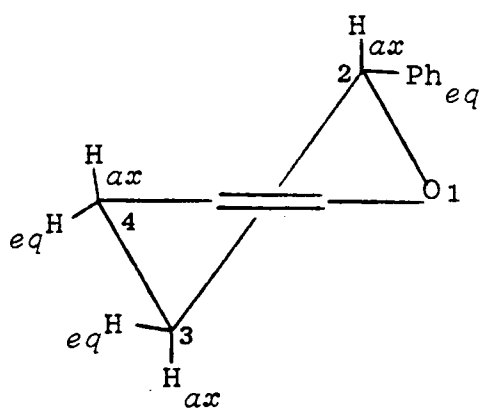
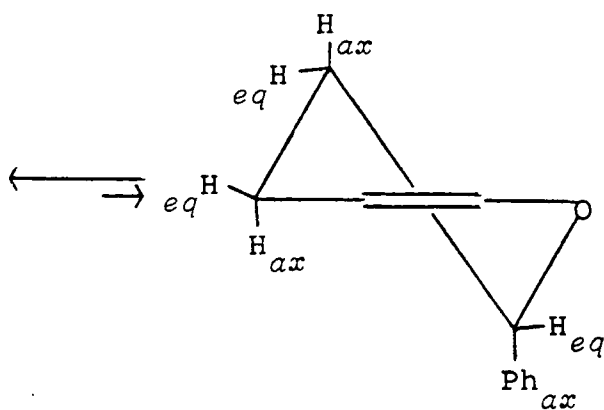
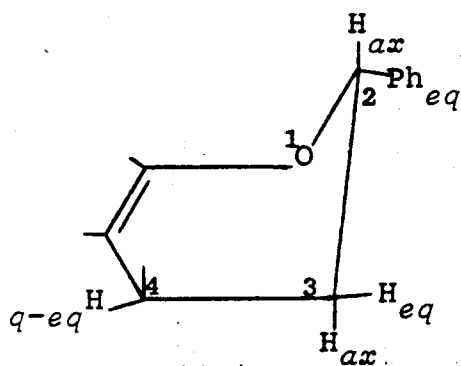
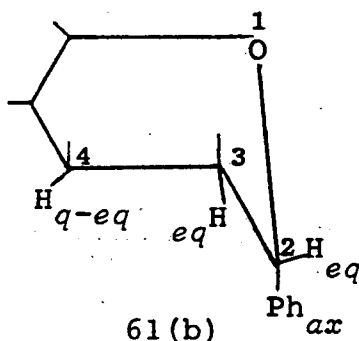
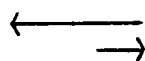
Betreffende die konformasie van die heterosikliese ring, is dit duidelik uit werk van Clark-Lewis *et. al.*³¹⁾ dat 'n hele reeks gesubstitueerde dihidroflavonole dieselfde relatiewe konfigurasie het. Dit is die termodinamies meer stabiele isomere en die waarde van die 2,3-koppelingskonstante lê naby die waargenome³²⁾ boonste grens vir 'n 1,2-diaksiale interaksie. Gesien in die lig van hierdie hoë waarde van J_{2,3} kan aanvaar word dat hierdie *trans*-verbinding feitlik eksklusief in 'n konformasie met die 2,3-substituent ekwatoriaal voorkom. Die verkose geometrie, 59, is soos voorgestel deur Philbin en Wheeler³³⁾,



59

met die dihedriese hoek tussen die 1,2-diaksiale substituent naby 180° en die karbonielgroep koplânêr met die A-ring.

Die feit dat die karbonielfunksie wel koplânêr met die A-ring is, word bevestig deur die feit dat $J_{2,3}$ onveranderd bly nã die inbring van 'n 5-OH substituent ten spyte daarvan dat 'n hidroksielgroep in daardie posisie sterk waterstofbinding veroorsaak wat bogenoemde koplânariteit noodsaak. Konformasies 60 en 61 word algemeen voorgestel vir die heterosikliese ring van flavane³⁴).

60(a)60(b)61(a)61(b)

Alhoewel die dihedriese hoek vir die konformere bepaal is³⁵ en die Karplus verhouding gebruik kan word om koppelingskonstantes te voorspel, is die metode nie akkuraat genoeg om voorkeurkonformasie toe te sê nie, veral aangesien die waar-

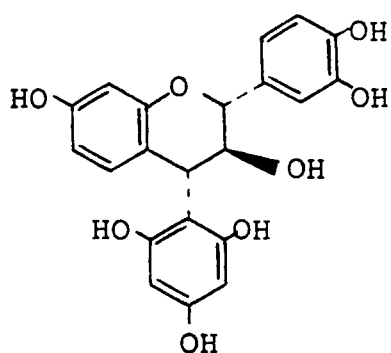
genome waardes 'n gemiddelde tussen twee of meer konformere kan aandui.

Uit waarnemings van Conroy³⁴⁾ blyk dit dat 'n konformasie met 'n ekwatoriale 2-arielgroep sterk ondersteun word hoewel daar nie duidelik onderskei kan word tussen 60(a) en 61(a) nie.

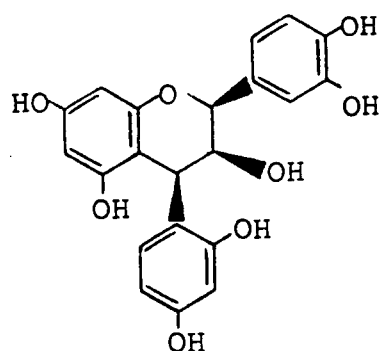
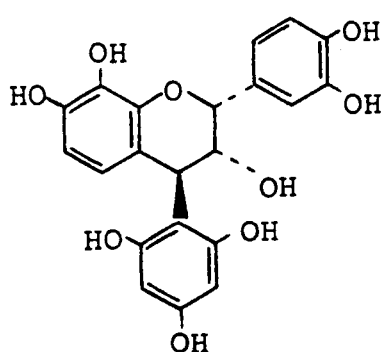
Data vir 2,3-*cis*-verbindings stem nie goed ooreen met berekende waardes van 60(a) en 61(a) nie, waarskynlik as gevolg van 'n distorsie van die konformasie óf die teenwoordigheid van 'n groot hoeveelheid van 60(b) en 61(b) waarin die 2-ariel substituent aksiaal is. Soortgelyke vergelykings van *cis*- en *trans*-flavan-4-ole deur Roux en medewerkers³⁶⁾ dui op 'n oorheersing van konformasies met ekwatoriale C₂-arielsubstituent in flavan-4-ole.

Afgesien van klein verskille is die koppelingskonstantes van 3-gesubstitueerde en 3,4-digesubstitueerde flavane baie dieselfde³¹⁾. Die heterosikliese ring van digesubstitueerde flavane kom voor in konformasies met 'n ekwatoriale 2-arielgroep terwyl 2,3-*cis* derivate koppelingskonstantes toon wat afwyk van die verwagte waardes, op dieselfde wyse as die flavan-3-ole, hierbo bespreek.

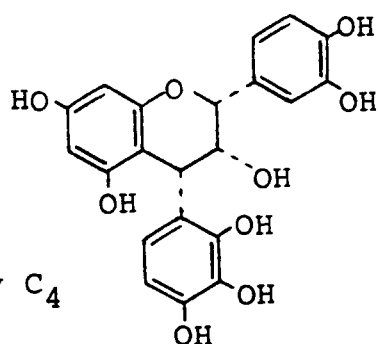
Gesensitiseerde fotolise (0,05M bensofenoon) van die 2,3-*trans*-3,4-*trans*- (62) en 2,3-*cis*-3,4-*trans*-4-arielflavan-3-ole (63) in asetoon lei tot die isolasie van die 2,3-*cis*-3,4-*cis*-analoë (64) en (65)⁵³⁾.

62

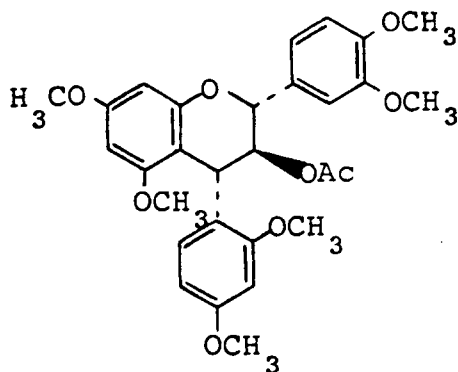
Inversie
by C_2 en C_4

6463

Retensie
by C_2 /
inversie by C_4

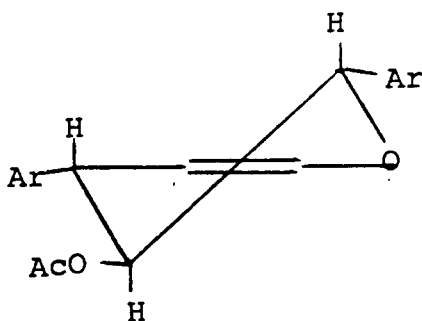
65

SD-gegevens van hierdie verbindings (64, 65) sowel as van 66 wyk af van die verwagte soos gepostuleer deur Botha¹²).
Verbinding 64 lewer 'n negatiewe, 65 'n positiewe en 66 'n positiewe Cotton-effek terwyl die teenoorgestelde voorspel is.



66

Hierdie afwykings is verklaar op grond van 'n verandering van die verwagte halfstoel konformasie (67).



67

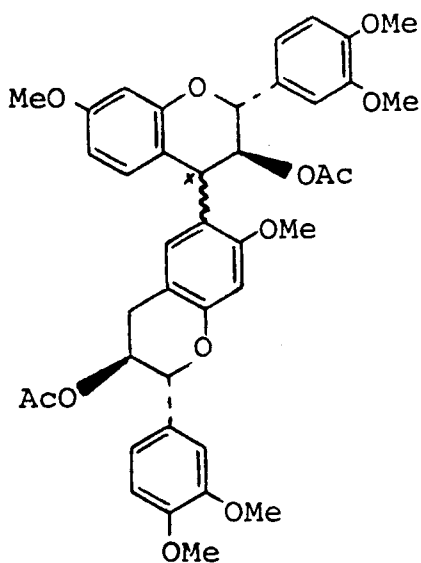
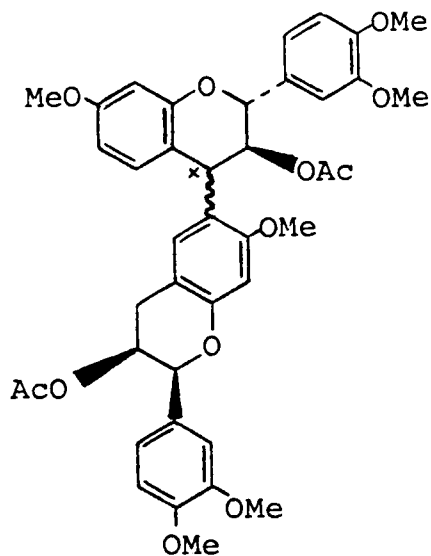
Hierdie afwykings verklaar ook die afwykings in koppelingskonstantes wat op die KMR-spektra waargeneem word⁵³).

3.2 Beperking op vryrotasie in biflavonoïede

Biflavonoïede voldoen in die algemeen aan die vereistes wat gestel word vir beperking van vryrotasie en lewer dus komplekse spektra¹²).

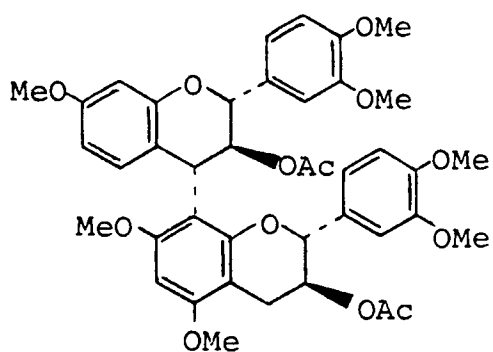
Biflavonoïede met resorsinoltipe A- en D-ringe, 68(a), 68(b),

69(a) en 69(b), besit uiteraard nie die nodige substitusie vir 'n beperking van die vryrotasie by kamertemperatuur nie en gevolglik word skerp seine in die KMR-spektra by 37°C waargeneem.

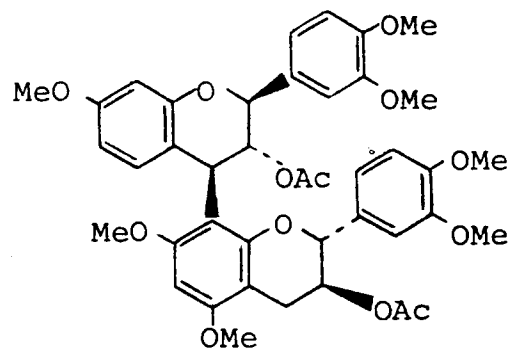
68(a) 4R^x(b) 4S^x69(a) 4R^x(b) 4S^x

Modelle toon wel dat nie-bindende steriese interaksie tussen die 7-metoksigroep op die D-ring tydens rotasie om die bindingsas wel bestaan, hoewel dit nie voldoende is om 'n verdubbeling in seine te veroorsaak nie.

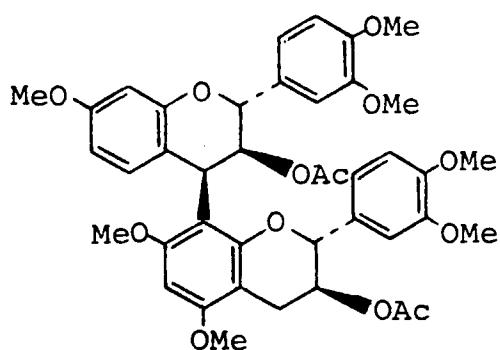
In teenstelling hiermee besit biflavonoïede met 'n floroglusinol tipe D-ring twee substituentte *orto* tot die bindingsas, hetsy 4,6- of 4,8 gekoppel wat 'n beperking van die vryrotasie om die bindingsas veroorsaak. Biflavonoïede deur Botha¹²⁾ tydens sy ondersoek verkry, (70, 71, 72, 73, 74, 75), besit 'n resorsinol tipe A-ring sodat verbreding en verdubbeling van seine in die

70

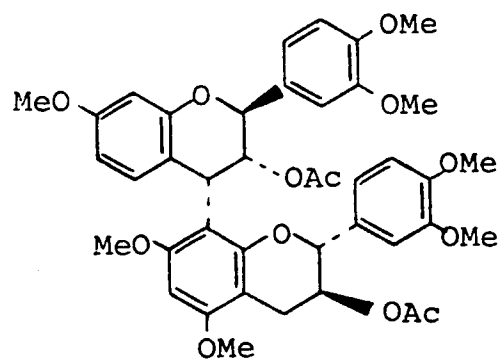
2R: 3S: 4S-2R: 3S

71

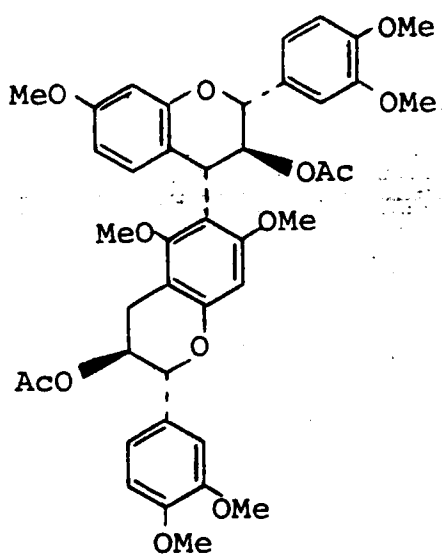
2S: 3R: 4R-2R: 3S

72

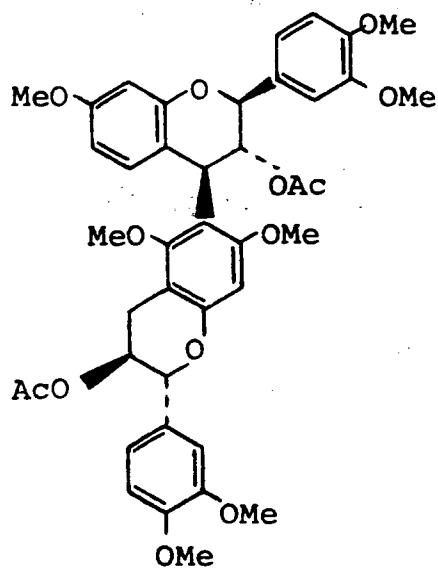
2R: 3S: 4R-2R: 3S

73

2S: 3R: 4S/2R: 3S

74

2R: 3S: 4S-2R: 3S

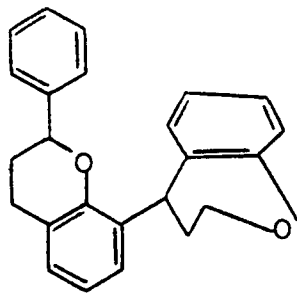
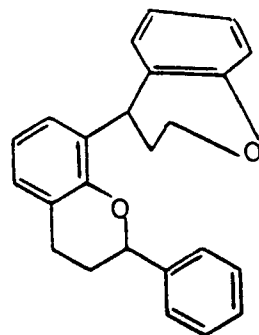
75

2S: 3R: 4R-2R: 3S

KMR-spektra hoofsaaklik toegeskryf kan word aan interaksie tussen die twee suurstof substituenten op die D-ring en die C₃-asetoksi op die C-ring.

Die KMR-spektrum (CDCl₃) van die 4,8-gekoppelde 3,4-*trans*-(4S)-derivaat (70) toon by 37° duidelik verbrede seine en 'n duplisering van asetoksiseine wat verval tydens stapsgewyse temperatuurverhoging.

Soortgelyke verskynsels is deur Haslam *et. al.*^{30,37} verklaar aan die hand van die inname van 'n voorkeur 76 en nie-voorkeurkonformasie 77.

7677

Die prominente en minder prominente pieke sou hiervolgens onderskeidelik aan molekule in die voorkeur- (76) en nie-voorkeurkonformasies (77) toegeskryf kon word. Toediening van eksterne energie veroorsaak vryrotasie en die resultante singulette besit 'n gemiddelde chemiese verskuiwing tussen die twee singulette van 'n gedupliseerde sein.

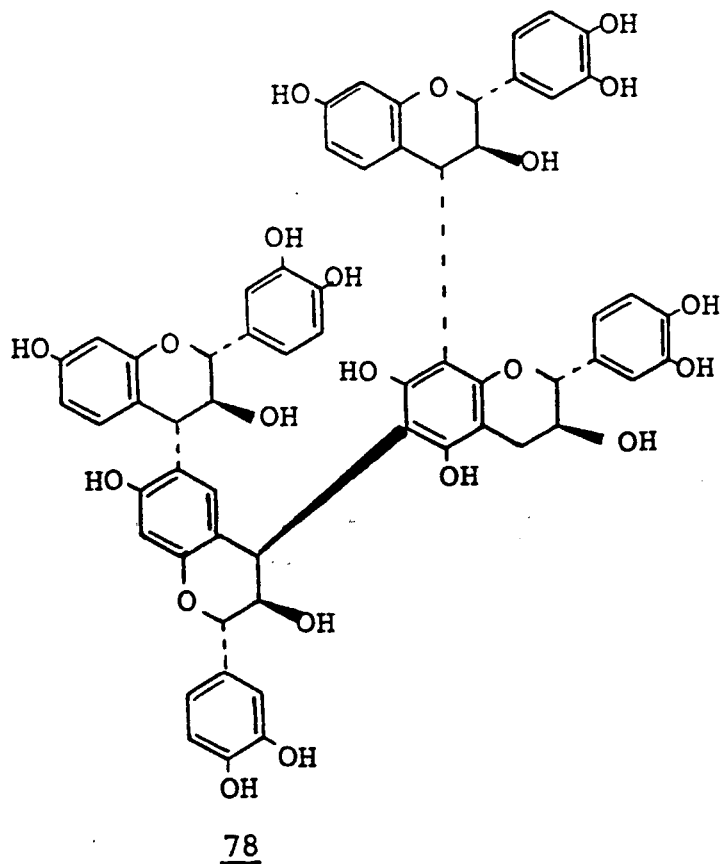
Dit is egter opvallend dat Botha¹²⁾ bevind het dat waar 'n asetoksigroep deur twee singulette verteenwoordig word, een geen verskuiwing maar slegs verskerping met temperatuurverhoging ondergaan. Hier is dus behoefte aan 'n meer dinamiese beskouing van die verskynsel van rotasieisomerie. Hy stel dus voor dat die minder prominente asetoksisingulet verteenwoordigend is van die persentasie molekule met onvoldoende energie om die nie-bindende intramolekulêre steriese interaksies te oorkom en dus vry te roteer. Daarenteen verteenwoordig die skerper en meer prominente asetoksisingulette die persentasie molekule met voldoende energie vir vryrotasie. Laasgenoemde ondergaan dus net verskerping maar geen verskuiwing met temperatuurverhoging nie terwyl eersgenoemde genoeg energie ontvang om vry te roteer en saam te smelt met die meer prominente singulette.

Die verskynsel is soortgelyk vir die oorblywende biflavonoïede (70 - 75) en dit kan op soortgelyke wyse verklaar word.

-----ooOoo-----

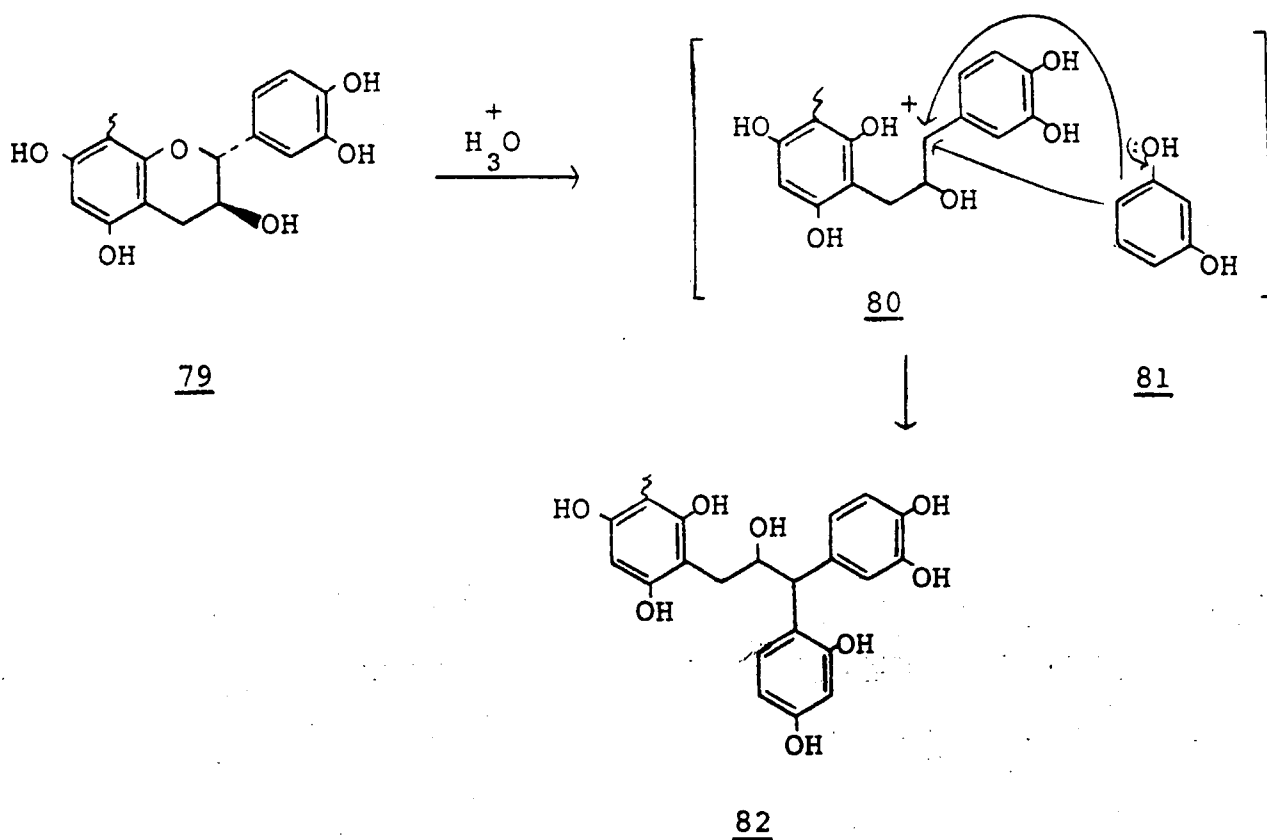
HOOFSTUK 2BESPREKING

Alhoewel 'n tipiese tannienmolekuul bv. 78 die polifenoliese eenhede met aktiewe nukleofiele sentra vir kondensasie met formaldehyd besit, is die reaksiesnelheid in neutrale medium by kamertemperatuur te laag vir toepassing as proses vir die vervaardiging van koudsettende kleefstowwe⁵⁸⁾.



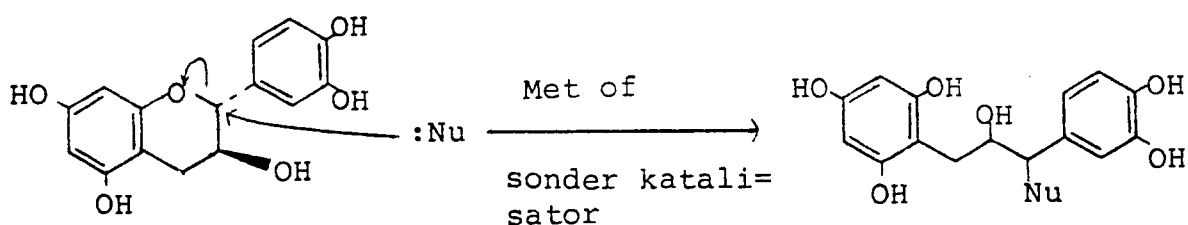
Laasgenoemde feit het aldus verskeie pogings^{5,11,12)} ter akti=

vering van die basiese tannienskelet geïnisieer. Hierdie aktiveringsprosesse behels gemeenskaplike heterosikliese ringopening van die samestellende flavan-3-ol eenhede (79) gevolg deur enting van 'n nukleofiele eenheid bv. (81) op die intermediêre karboniumioon (80). So 'n benadering voorsien dus enersyds nuwe nukleofiele posisies op die geënte eenheid en dien andersyds om die heterosikliese vereterde fenoliese hidroksielgroep "vry" te stel en sodoende nukleofiliteit van die resorsinol A-ring funksionaliteit te verhoog.



Die algemene bruikbaarheid van hierdie metode word egter streng beperk deur die verwagte hoë oplosbaarheid van die gevormde triarielproman-2-ol eenhede van tipe 82 asook die hoë koste verbonde aan die proses.

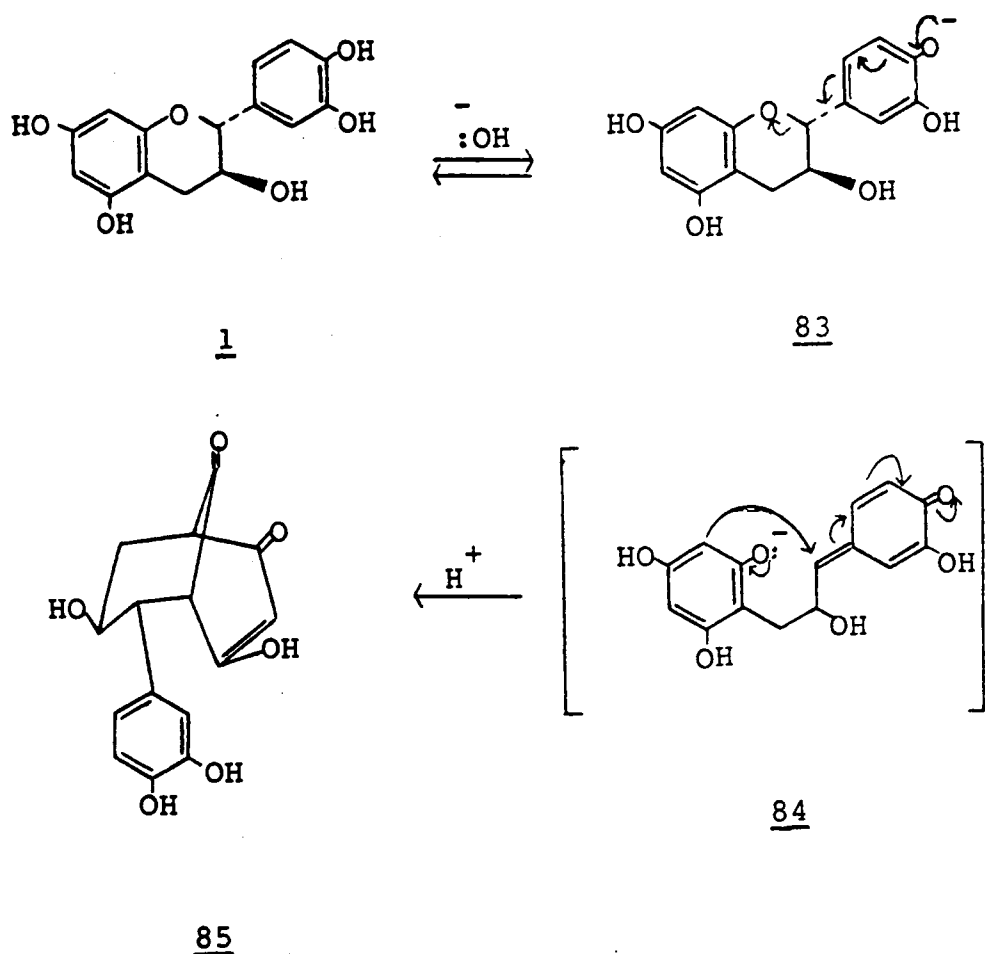
Hierdie ondersoek behels dus 'n alternatiewe benadering tot vrystelling van die etergebonde fenoliese hidroksielgroep en enting van 'n relatief "goedkoop" hidrofobiese tipe nukleofiel, dit wil sê een wat die oplosbaarheid nie noemenswaardig behoort te beïnvloed nie.



1.1 Die reaksie tussen (+)-katesjien en waterige NaCN

(+)-Katesjien reageer gemaklik met waterige NaCN om, teen die verwagting in, katesjiensuur (85) te lewer. Hierdie verbinding is soortgelyk aan dié deur Sears *et. al.*⁴⁹⁾ verkry tydens reaksie van (+)-katesjien in waterige alkaliese medium.

Dieselfde basiese meganisme (sien bl. 44) as dié deur Sears⁴⁹⁾ voorgestel geld waarskynlik. Die hoë pH (*ca.* 12) van die reaksiemengsel veroorsaak dissosiasie van die fenoliese hidroksielgroepe. (Slegs dissosiasie van die *p*-OH van die B-ring word gerieflikheidshalwe aangedui). Elektronvrystelling van die *p*-fenoksifunksie van die B-ring is oënskynlik kragtig genoeg om die heterosikliese ring volgens 'n tipe intramolekulêre nukleofiele proses wat die intermolekulêre ringopening

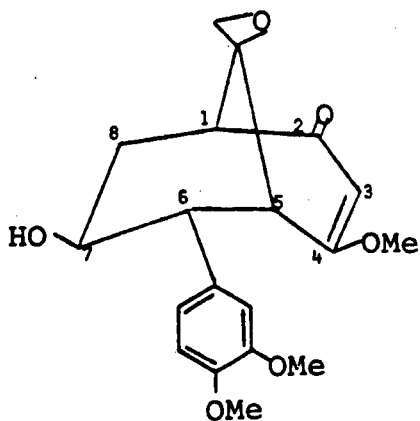


deur sianied domineer, te open, met lewering van 'n kinoonmetied tipe intermediêr (84). Opvallend is dat na ringopening die intramolekulêre sikliseringsproses van die kinoonmetied (84) die intermolekulêre reaksie met sianiedioon, ten spyte van die groot oormaat daarvan, heeltemal oorheers.

Daar kan met 'n hoë mate van sekerheid aanvaar word dat hersiklisering van die kinoonmetied (84) via die vrygestelde A-ring fenoksiedioon met bogenoemde proses sal kompeteer om katesjien, gerasemiseer op C_2 te lewer. Hierdie gerasemiseerde vorm behoort egter vatbaar te wees vir verdere ringopening om uiteindelik volledig omgeskakel te word na katesjiensuur (85). Aangesien die reaksie egter volledig plaas=

vind en dus geen uitgangstof agterlaat nie, is dit moeilik om te toets in hoeverre die spekulatiewe O-C-siklisering kompeteer met die waargenome C-C-koppeling.

Die KMR-spektra (Plate 1 en 2) van die trimetieleter (86) toon slegs drie aromtiese protone as multiplet (δ 5,16-6,78).



86

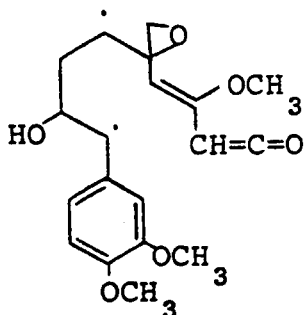
Hierdie waarneming tesame met die voorkoms van twee metoksi-seine (δ 3,75) in die normale aromtiese eter gebied dien as bewys dat die 3,4-dihidroksifenielring onveranderd gebly het maar dat die oorspronklike floroglusinolring nou nie-aromties is.

Metilering met diasmetaan lei tot 'n metileeninsersie en vorming van die oksiraanbevattende sogenaamde permetielkatesjiensuur⁴⁹) (86). Vanweë sy enoliseerbaarheid is die α,β -onversadigde ketooneenheid nie vatbaar vir 'n metileeninsersie nie.

Die enkele proton (H_7), α tot die hidroksielgroep kom in die KMR-spektrum van die trimetieleter (86) voor as 'n komplekse

sein, ($\delta 4,19$), bestaande uit 'n triplet en 'n doeblet ($J_{15,75}$ en $10,25\text{Hz}$). Hierdie koppelingskonstantes kom ooreen met die teenwoordigheid van een naasliggende ekwatoriale- en twee aksiale protone. H_6 kom dan ook as doeblet van doeblette ($J_{10,25}$ en $4,0\text{Hz}$) na hoër veld ($\delta 3,09$) voor. Die relatief laer veld waarby H_6 resoneer, bevestig die bensiliese aard daarvan.

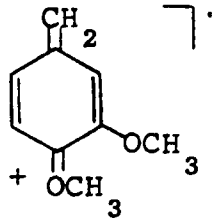
Die fragmentasiespektrum van 86 toon 'n M^+ piek van 48% (Skema 1) wat ringopening ondergaan om 87 (48%) te lewer.



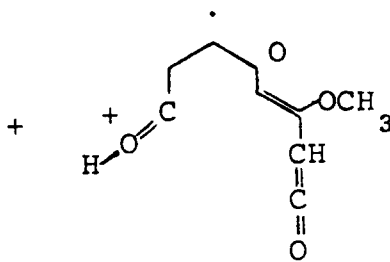
87

Verdere splyting van 87 met gepaardgaande H^+ oordrag lewer fragmente 88 (100%) en 89 (8%).

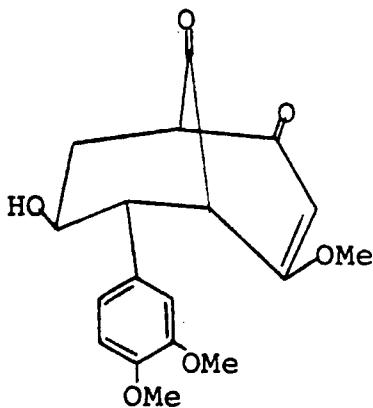
Sears *et. al.*⁴⁹⁾ het die struktuur van trimetielkatesjiensuur (90) bo redelike twyfel met behulp van X-straalkristallografie bevestig.



88 ($\frac{m}{e}$ 151)



89 ($\frac{m}{e}$ 195)



90

Dit het getoon dat die fenielring in dieselfde vlak as die sikloheksanoonring lê met die enoleter bokant die vlak van die sikloheksanoonring.⁴⁹⁾

Benewens die feit dat die *o*-dihidroksi B-ring van flavan-3-ole onder alkaliese toestande outoksidasie kan ondergaan, toon bogenoemde resultaat dat selfs redelik swak alkaliese oplossings tot opening van die heterosikliese ring en aldus sekondêre siklisering mag lei. Tesame hiermee mag moontlike

C₂ rasemisering, soos hierbo uitgewys, ernstige beperkings plaas op enige proses binne hierdie konteks wat basiese/alkaliese katalise vereis. Samevattend kan dus gesê word dat die alkaliese toestande (dit wil sê -OH) die reaksieverloop bepaal en sodoende die effek van -CN uitskakel

Dit sou wys wees om dieselfde reaksie uit te voer op (-)-fisetmidol (16) waarvan die nukleofiliteit van C₈ heelwat laer is.

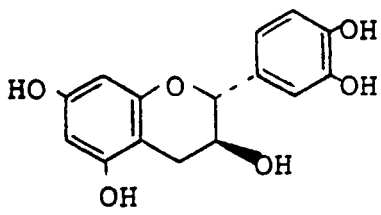
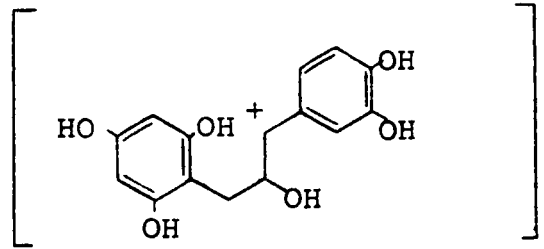
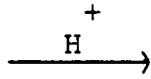
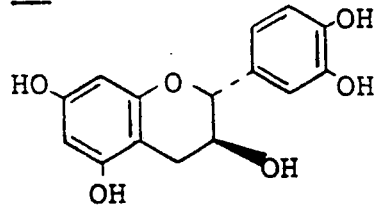
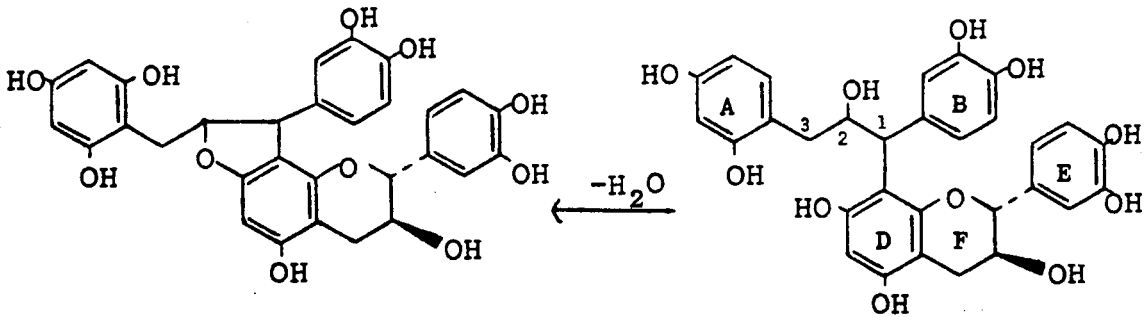
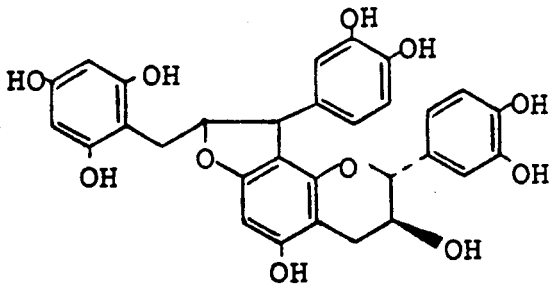
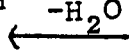
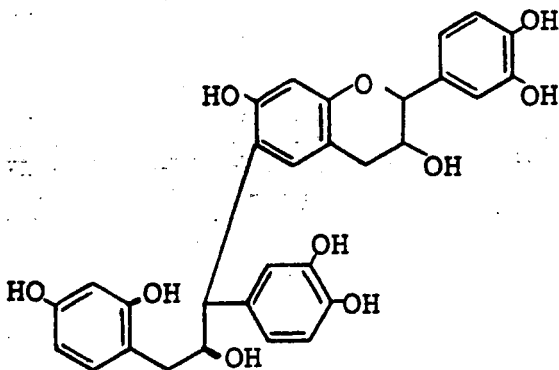
1.2 Die reaksie van (+)-katesjien met SO₂

Reaksie van (+)-katesjien met waterige SO₂ (pH ca. 1) en 'n druk van 0,35 MPa lewer 'n produk (ca. 12% opbrengs) wat geen swael bevat nie en waaraan met behulp van spektroskopiese metodes struktuur 93 toegeken is.

SO₂ los op in water en vorm swaeligsuur ($k_a = 1,72 \times 10^{-2}$) wat ringopening van die heterosikliese ring van (+)-katesjien kataliseer. Die resultante karboniumioon (91) reageer by voorkeur met (+)-katesjien om 'n dimeriese produk van tipe (92) te vorm, waarskynlik as gevolg van die hoër nukleofiliteit daarvan in vergelyking met die bisulfietioon (estervorming) wat in groot oormaat teenwoordig is.

Verwante struktuur (94) is reeds in 1935 deur Freudenberg¹⁰⁾ voorgestel vir die kondensaat gevorm uit (-)-fisetinidol (3',4',7-trihidroksiflavonol (16)).

49

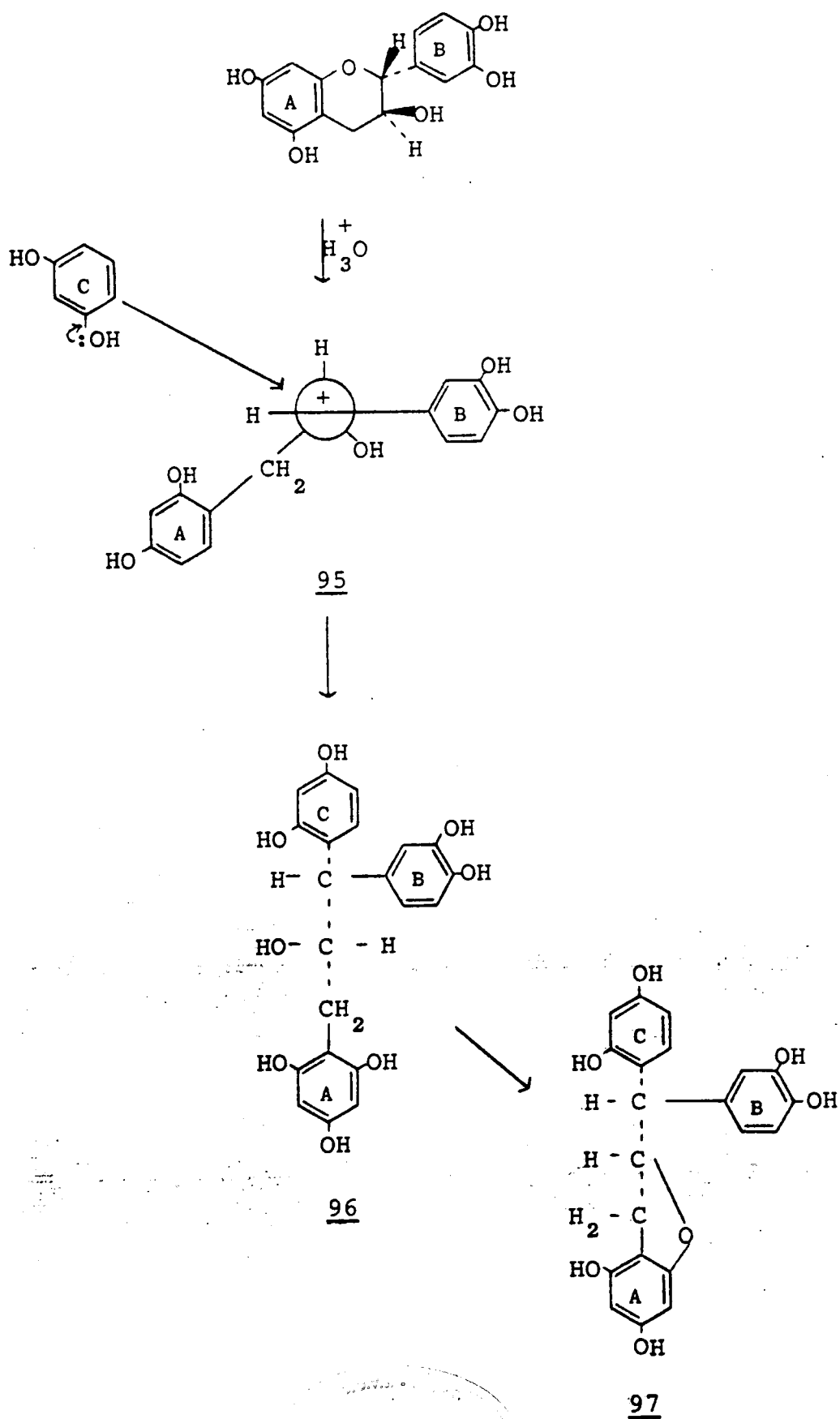
1911929394

Koppeling met die intermediêre karbokatioon geskied *via* C_8 van die (+)-katesjieneenheid. Die singulet ($\delta 6,03$) in die KMR-spektrum van die oktametieletermonoasetaat (98) (Plaat 4) is kenmerkend vir die resulterende C_6 -proton soos onlangs bevind is deur Hundt *et. al.*²⁴⁾. Dit impliseer dat C_8 steries waarskynlik meer toeganklik is tydens elektrofiele aanval deur die relatief groot elektrofiel (91).

Die gevormde intermediêre propan-2-ol (92) ondergaan sekondêre siklisering *via* 'n intramolekulêre watereliminasië om die bensfuraan (93) te vorm. Aangesien watereliminasië 'n *trans*-diaksiale oriëntasie van die H en -OH vereis⁵⁹⁾ en so 'n rangskikking in die F-ring onmoontlik is, vind die waargenome intramolekulêre dehidratering tussen die fenoliese D-ring hidroksiel en C_2 -OH plaas.

Die planêre karboniumioon (91) behoort uiteraard tot die vorming van twee diasterioisomeriese vorms van die dikatesjien te lei. Verbinding 93 word egter stereoselektief gevorm. Die stereoselektiewe reaksieverloop van kondensasie tussen katesjien en floroglusinol/resorsinol is deur verskeie navorsingsgroepe ondersoek^{1, 3, 6, 9, 51, 52)} en dien as model ter verklaring van die stereochemiese verloop van die reaksie vir die vorming van die dikatesjien.

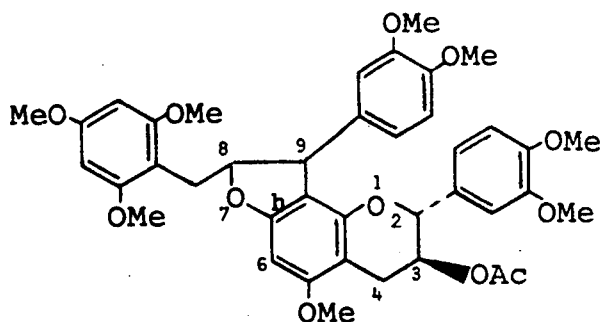
Volgens Weinges⁹⁾ kan die uitsluitlike vorming van die 1,1,3-triarielproman-2-ol (96) slegs gerasionaliseer word indien aanvaar word dat nukleofiele aanval op die planêre karbokatioon (95) vanaf die mins verhinderde kant, soos aangedui, geskied. Die tydsverloop tussen vorming van die karboniumioon (95) en



nukleofiele aanval moet uiteraard kleiner wees as die tyd benodig vir rotasie om die C₂-C₃ bindingsas. Enige ander roete sou lei tot diastereoisomeriese produkte. Die sekondêre watereliminasië in die gepostuleerde tannienvorming, waarvoor bogenoemde 'n model is, geskied ook onafhanklik van die konfigurasie.

Die KMR-spektrum van die oktametiël eterasetaat (98)

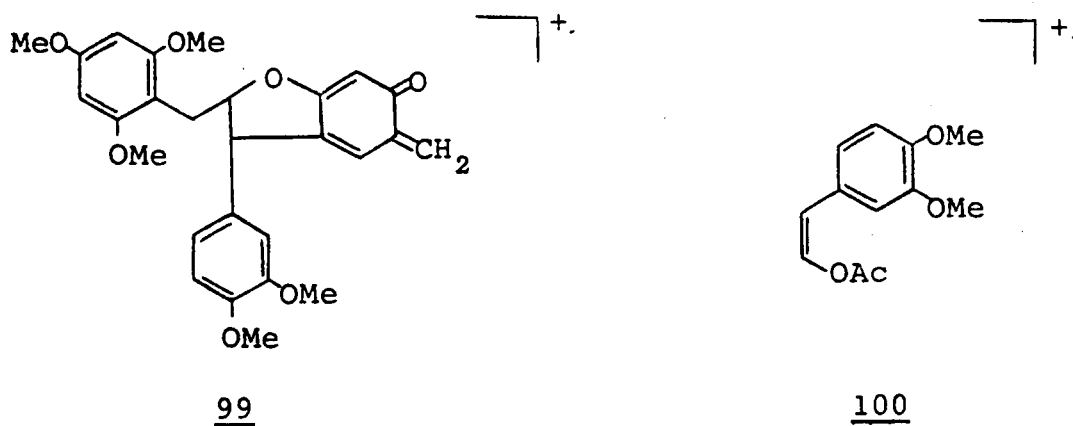
(Plaat 4),



98

toon duidelik die onveranderde 2,3-*trans*-stereochemie van die katesjieneenheid (H₂; δ4,86; d; J_{2,3} 7,25Hz) asook die tipiese twee doeblette van doeblette vir die metileenfunksie in posisie 4 (δ2,57 en 2,96 vir H₄(a) en H₄(e) onderskeidelik en met J_{16,0} en 5,25Hz en 7,00Hz).

Die fragmentasiespektrum (Skema 2) van die oktametiëlasetaat (98) toon benewens 'n prominente molekulêre ioon (M⁺716; 50%) die verwagte RDA-splyting om brokstuk 99 en 100 te lewer sowel as 'n asynsuurverlies (M⁺-60; 51%).


 $\frac{m}{e}$ 494 (2,6)

 $\frac{m}{e}$ 222 (4,7)

Die SD-spektrum van 98 toon 'n prominente negatiewe Cotton-effek met maksimum by 242 nm en 'n minder prominente negatiewe Cotton-effek by 276 nm. Laasgenoemde piek toon 'n groot ooreenkoms met die kurwe verkry vir die tetrametiel-eterasetaat van (+)-katesjien¹¹⁾ en word toegesê aan die fenielchromofoor op C₂ van die katesjieneenheid. Die meer prominente piek by 242 nm behoort dus die effek van kirali-teit by C₈ en C₉ te verteenwoordig. Hierdie effek van die 1,1-diarielgroepering is analoog aan die van die C₄-diariel-groepering by 4-ariel- en flavaniel-flavan-3-ole¹²⁾. Die verkryging van hierdie enkele optiese aktiewe produk (93) dien as bewys vir die stereoselektiwiteit van die reaksie en ondersteun die meganisme soos vroeër voorgestel.

Die verkryging van produk 93 en bereiding van die derivaat 98 bevestig vir die eerste keer die genoemde postulaat van Freudenberg¹⁰⁾ aangaande die struktuur van flavonoïed-

kondensate.

Gesien in die lig van die lae opbrengs (ca. 12%) en drasiese kondisies van bogenoemde selfkondensasie van (+)-katesjien in samehang met die gemak en goeie opbrengs van suurgekataliseerde (later bespreek) koppeling van fenoliese eenhede aan die 4-posisie van flavan-3,4-diole, moet die langekoesterde idee van Freudenberg^{5,50,55} ten opsigte van die selfkondensasie van katesjien as model vir tannien-sintese dus finaal verwerp word.

Die lae opbrengs van selfkondensasie relatief tot kondensasie met 'n ander nukleofiel bv. resorsinol of floroglusinol kan daaraan toegeskryf word dat laasgenoemde fenole meer effektiewe nukleofiele is.

1.3 Alternatiewe pogings tot ringopening van (+)-katesjien en die koppeling van 'n aantal nukleofiele

Afgesien van die voorafgaande pogings tot koppeling van nukleofiele reagense aan 'n C₂-karboniumioon of vormende karboniumioon van (+)-katesjien, is verskeie ander nukleofiele getoets.

(+)-Katesjien is met p-tolueensulfoonsuur sowel as met die natriumsout daarvan en van benseentiol in waterige medium by verskillende temperature behandel. Geen reaksie is verkry nie, selfs nie by verhoogde temperatuur (ca. 64°C) nie.

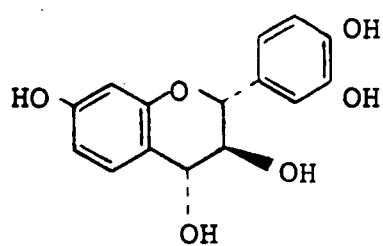
Ten spyte van die suksesvolle reaksie tussen flavonoïede bv.

29(a) en merkaptosynsuur in sterk suurmedium (2M HCl) deur Brown *et. al.*¹⁵⁾ (sien literatuuroorsig) kon onder drastiese toestande (96°C; 0,4 MPa) geen koppeling met die bensiliese C₂-posisie van (+)-katesjien verkry word nie. As gevolg van die mislukking, waarskynlik toe te skryf aan onverfynde reaksiekondisies, sowel as die beperking wat drastiese kondisies uiteraard op die toepasbaarheid van so 'n proses sou uitoefen, is hierdie benadering gestaak.

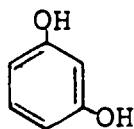
1.4 Koppeling van (+)-mollisacacidien en floroasetofe=
noon en (+)-3',4',5,7-tetrahidroksi-2,3-trans-dihydroflavonol (27) [(+)-taksifolien].

Geoptimiseerde reaksiekondisies vir die vorming van 'n C₄⁻ karboniumioon in die flavan-3,4-diol, (+)-mollisacacidien (32), en reaksie daarvan met 'n fenoliese eenheid vereis milder reaksiekondisies (0,1M HCl; kamertemperatuur), maar langer reaksietye (*ca.* 60 minute) as die ooreenstemmende skepping van en nukleofiele reaksie met die C₂-karboniumioon by flavan-3-ole^{11,12)}.

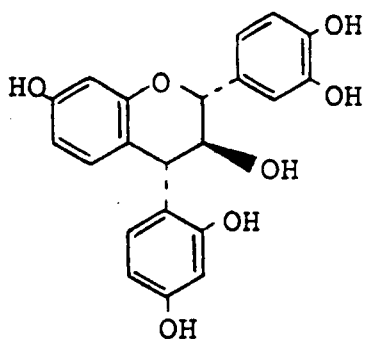
Eersgenoemde reaksie is dus in die jongste tyd ekstensief in hierdie laboratoriums ondersoek en het hierdie ondersoek gelei tot 'n uiters doeltreffende sinton vir 4-ariel- (bv. 101, 102) 4-flavaniel (bv. 48, 49, 50) en 4-biflavaniel (bv. 103, 104) flavan-3-ole. Dit blyk dus dat die *in vivo* reaksies wat aanleiding gee tot bi- en triflavonoïede asook tot hoër oligomere hoogs suksesvol *in vitro* gesimuleer kan word:



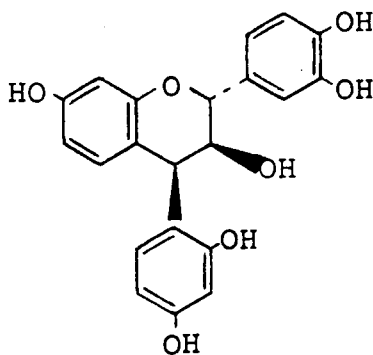
56



+

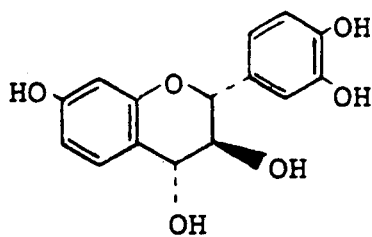


+

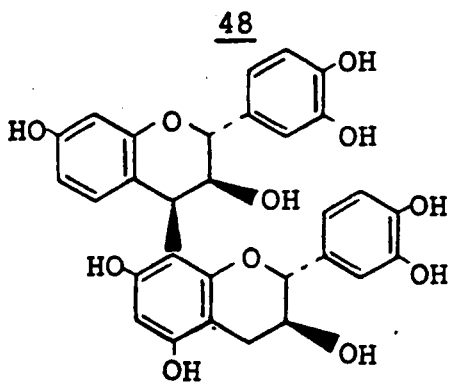
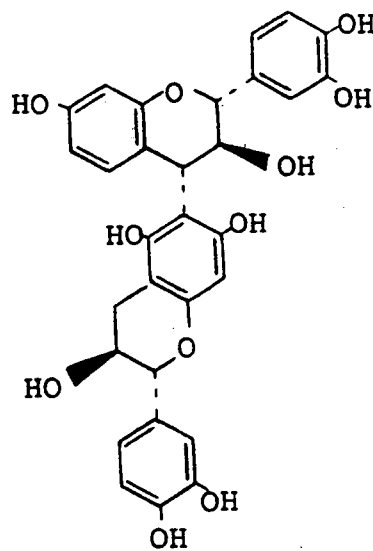
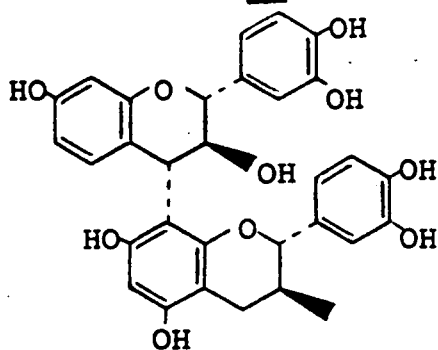
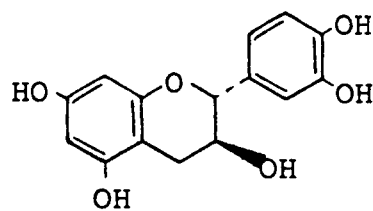


101

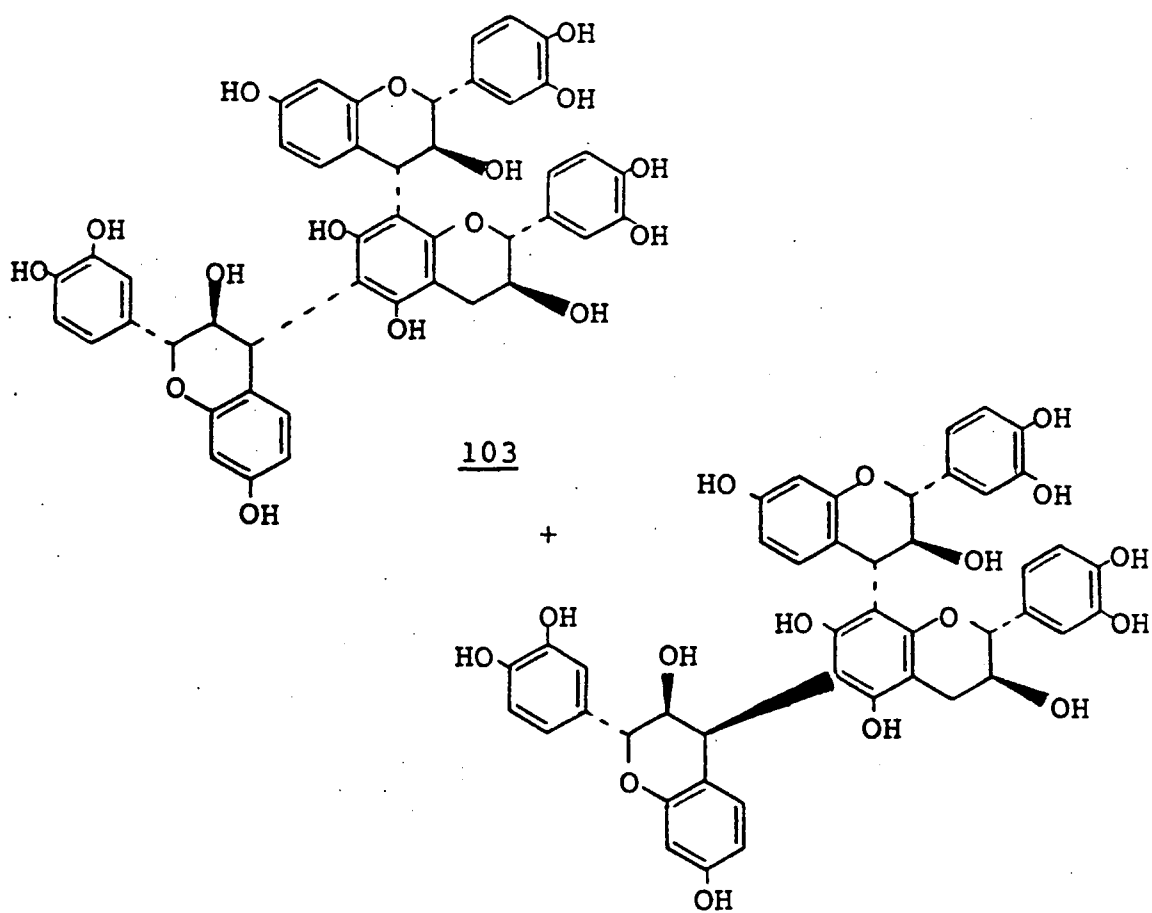
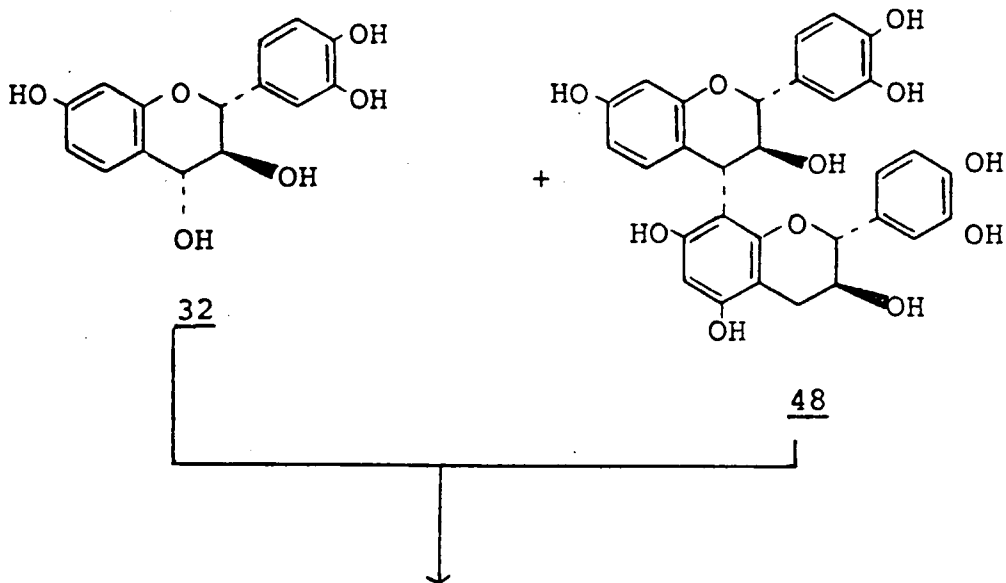
102



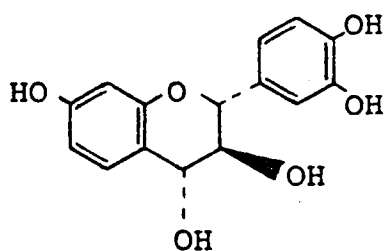
+



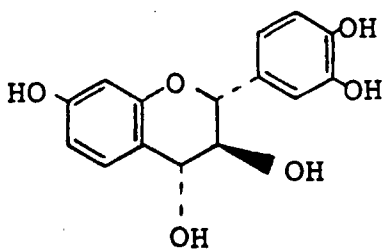
49

104

Hierdie metode kon egter nog nie suksesvol toegepas word met nukleofiele bevattende C₄-oksifunksionaliteit nie, dit wil sê die sintese van die unieke reeks biflavonoïede met terminale diolfunksie, geïsoleer uit *Acacia mearnsii*⁶⁴⁾, bly uitstaande.



32

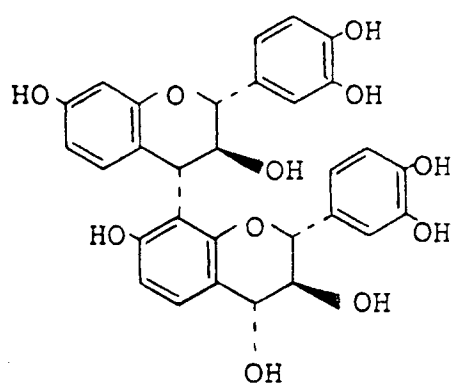


32

Geen gekontroleerde reaksie

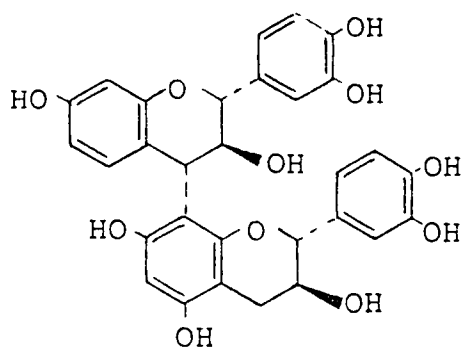
Die induktiewe elektrononttrekkende effek van die 'C₄ -OH' verswak die nukleofiliteit van die A-ring en verhoed reaksie onder milde kondisies. Aangesien beskikbaarheid van hierdie tipe biflavonoïede van kardinale belang vir die sintese van tetraflavonoïede en hoër oligomere is, is gepoog om bogenoemde benadering uit te brei na die koppeling van C₄-suurstofbevattende nukleofiele eenhede óf die ekwivalent daarvan.

59

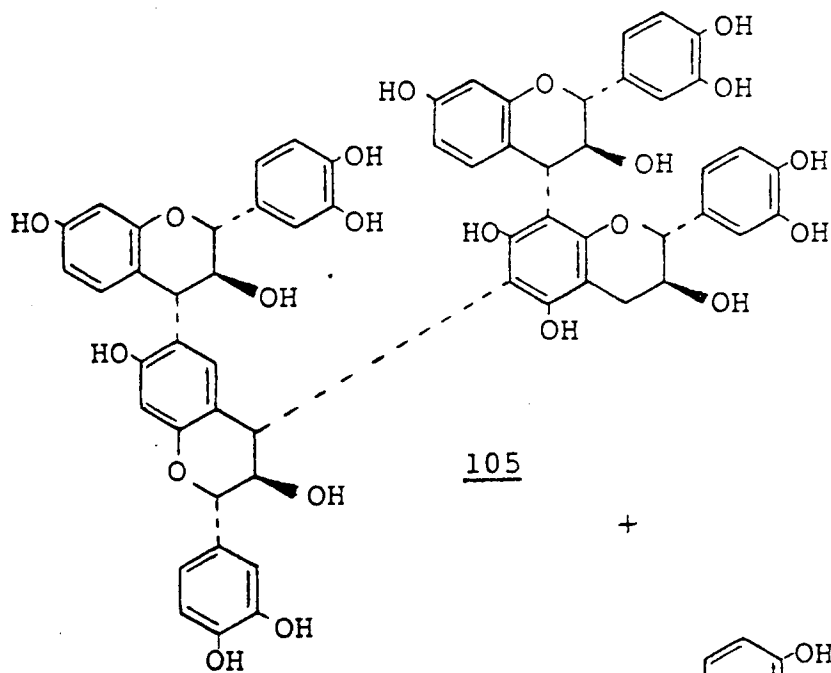


48

+

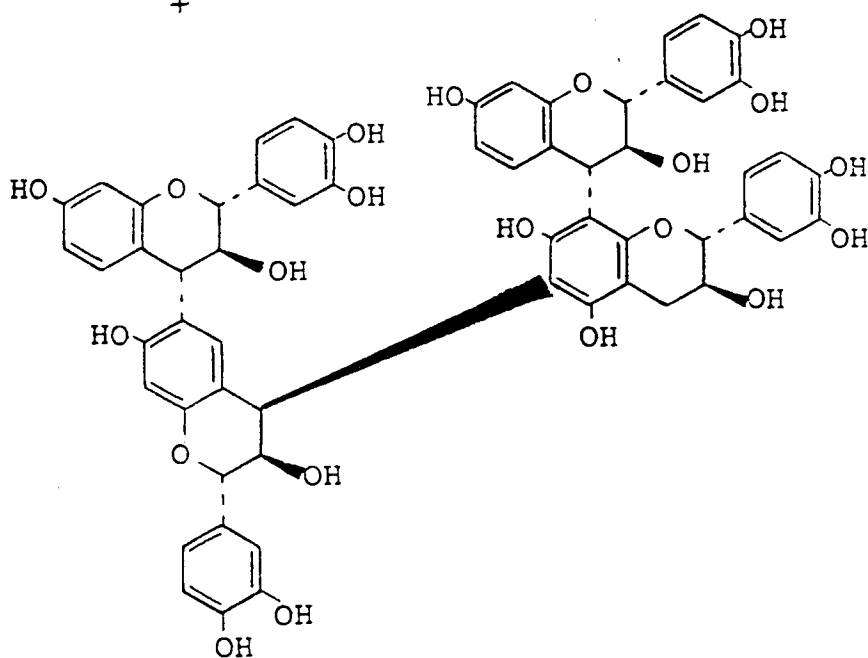


48



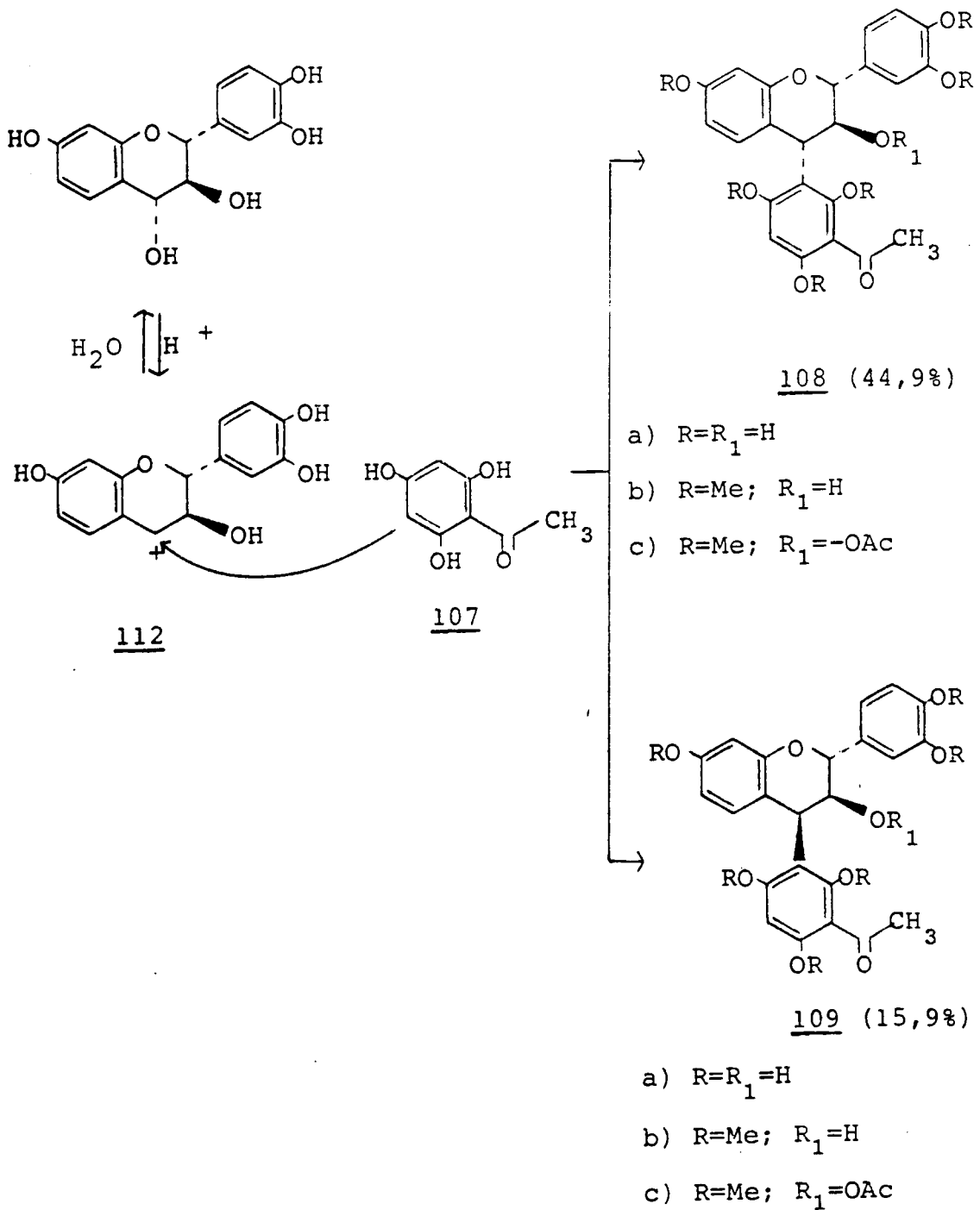
105

+



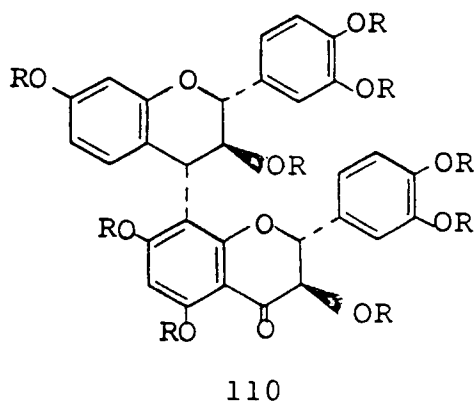
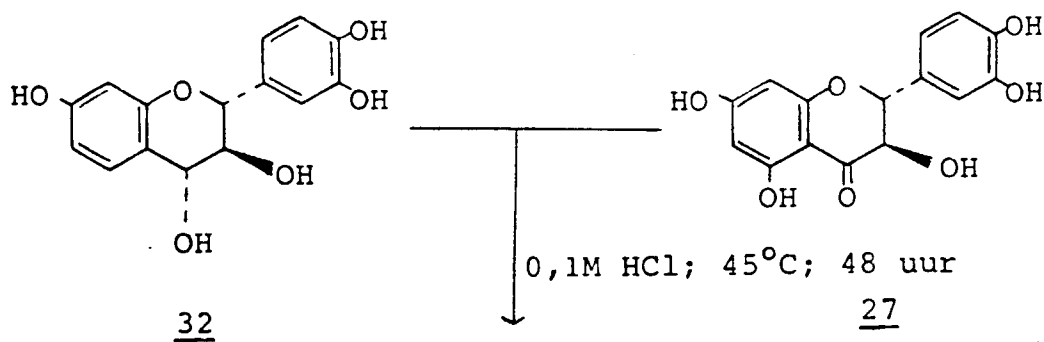
106

In 'n modelreaksie is floroasetofenoon (107) dus met (+)-mol= lisacacidien (32) gekondenseer om beide die 3,4-*trans*-(108(a)) en 3,4-*cis*-isomere (109(a)) in 'n goeie opbrengs (*ca.* 60%) te lewer.



Floroasetofenoon koppel egter onder meer drastiese toestande (0,1M HCl; 45°C; 1,5 uur) met (+)-mollisacacidien (32) as in die geval van floroglusinol (0,1M HCl; kamertemperatuur; 2 uur)¹²). Hierdie waarneming kan toegeskryf word aan die elektrononttrekkende eienskappe van die karbonielfunksie in die asetofenoon met gevolglike verlagings van nukleofiliteit.

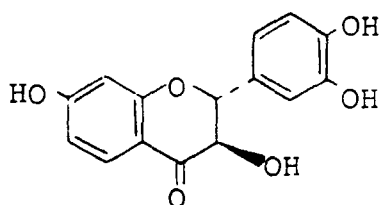
Soortgelyk het die suurgekataliseerde koppeling van (+)-tak-sifolien (27) aan (+)-mollisacacidien (32) selfs na 'n langer reaksietyd (48 uur) onder dieselfde reaksiekondisies as koppeling van floroasetofenoon, slegs tot isolasie van die alles *trans*-koppelingprodukt (110(a)) in 'n uiters lae opbrengs, (3,2%) gelei.



a) R = H

b) R = Ac

Geen koppeling kon tussen (+)-mollisacacidien (32) en (+)-fustien (111) onder milde, suurgekataliseerde reaksiekondisies verkry word nie.



111

Daar kan dus aanvaar word dat waterstofbinding tussen die C₅-OH en die C₄-karbonielfunksie in (+)-taksifolien (27) die elektrononttrekkende effek van laasgenoemde karbonielfunksie tot so 'n mate beperk dat die nukleofiliteit van die A-ring voldoende is ten einde 'n aanval op die gevormde karbokation (112) van (+)-mollisacacidien te doen. In die geval van (+)-fustien (111) word die nukleofiliteit van die A-ring tot so 'n mate beperk deur elektrononttrekking van die karbonielfunksie dat geen nukleofiele aanval plaasvind nie.

Geen direkte, gekontroleerde selfkondensasie van (+)-mollisacacidien (32) kon in 'n verskeidenheid organiese oplosmiddels (THF, dioksaan, etanol, metanol) verkry word nie. Verhoging van suurkonsentrasie en reaksietemperatuur lei wel tot 'n mate van selfkondensasie, maar terselfdertyd tot 'n onaanvaarbaar hoë mate van antosianidienvorming en polimerisasie wat die sintetiese potensiaal van die proses totaal vernietig. 'n

Soortgelyke poging tot koppeling van (+)-taksifolien (27) aan (+)-mollisacacidien (32) in dieselfde organiese oplosmiddels het ook gefaal.

1.4.1 Struktuurbewyse vir die koppelingsprodukte van (+)-mollisacacidien en floroasetofenoon

Die KMR-spektra van die onderskeie 3,4-*trans*-(108) en 3,4-*cis*-isomere (109) toon dramatiese verskille.

Die spektra (Plate 9-9(f)) van die vryfenoliese 2,3-*trans*-3,4-*trans*-4-arielflavan-3-ol (108(a)) dui op 'n beperking van die vryrotasie wat weerspieël word in die vorm van twee singulette (δ 2,53 en 2,59) vir die asetielprotone. Hierdie doeblet smelt saam as verbrede singulet by 60°C wat geleidelik verskerp tydens stapsgewyse temperatuurverhoging. In teenstelling hiermee kom die asetielprotone van die 3,4-*cis*-analoog voor as 'n skerp singulet (δ 2,53).

Die heterosikliese protone van die 3,4-*cis*-isomeer (109(a)) resoneer as 'n eerste orde ABC sisteem ($J_{2,3} = J_{3,4} = 2,5\text{Hz}$), die seine waarvan aansienlik verskerp met temperatuurverhoging. Hierteenoor val die seine vir die heterosikliese protone van die 3,4-*trans*-isomeer (108(a)) oormekaar as 'n verbrede multiplet. Temperatuurverhoging en wisseling in oplosmiddels is nie voldoende om by die magneetveld (80 MHz) enige interpretasie moontlik te maak nie.

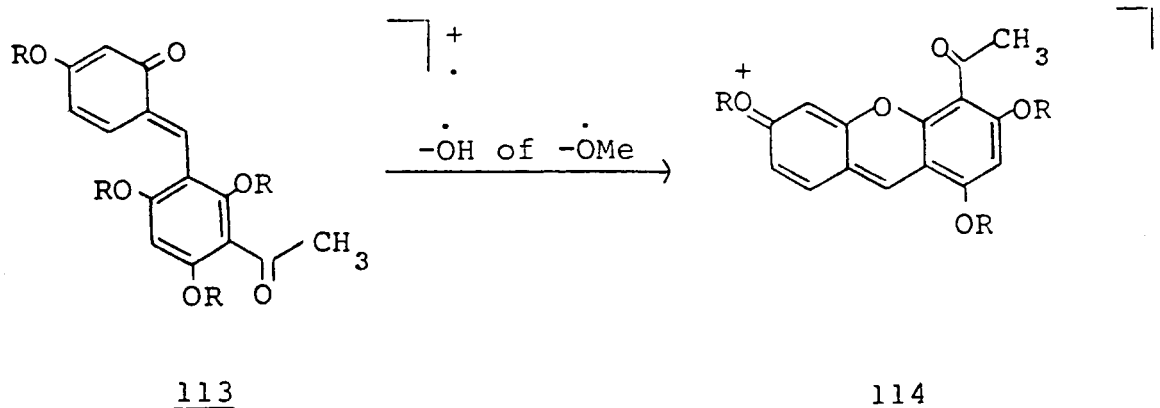
Die KMR-spektra van die heksametieleters vertoon egter die teenoorgestelde situasie; die spektrum (Plaat 7) van die 3,4-*cis*-heksametieleter (109(b)) toon die asetielprotone resonans

as twee skerp singulette (δ 2,09 en 2,34), verbreding van die D-ring metoksiseine sowel as 'n verbreding van die seine vir die heterosikliese protone. In teenstelling hiermee weerspieël die spektrum van die 3,4-*trans*-derivaat (108(b)) (Plaat 10) feitlik geen beperking op vryrotasie nie, soos weerspieël deur die relatief skerp seine oor die hele spektrum.

Hierdie verandering word deurgevoer na die heksametieleterasetate, 108(c) en 109(c), (Plate 11 en 8-8(g) onderskeidelik). In die geval van die 3,4-*trans*-derivaat word geen verdubbeling van seine by 35°C waargeneem nie. By die 3,4-*cis*-heksametieleterasetaat (109(c)) (Plaat 8) word alle seine egter verdubbel by 37°C terwyl temperatuurverhoging (Plate 8(a)-8(g)) hierdie rotasiebeperking ophef. Dit kan slegs toegeskryf word aan interaksie van die groter metoksisubstituente met die 4-OAc groep, waarskynlik as gevolg van die effek van waterstofbinding.

Geen noemenswaardige verskille word na verwagting in die fragmentasiespektra van die vry fenole (108(a)) en (109(a)) óf die heksametieleterasetate (108(c)) en (109(c)) aangetref nie (Skemas 3, 4, 5 en 6). In elke geval word die verwagte RDA en horisontale splytings waargeneem, die RDA splyting word gevolg deur die verlies van $\text{-}\dot{\text{O}}\text{H}$ (vanaf 19(a)) óf $\text{-}\dot{\text{O}}\text{Me}$ soos uitgewys deur Pelter *et. al.*^{60,61}) (vanaf 19(c)) om onderskeidelik die gesikliseerde fragmente 114(a) en 114(b) te lewer.

Die SD-spektra (Figuur 3) van 108(c) en 109(c) is in ooreenstemming met dié van meeste ander 4-arielflavan-3-ole. Die kiraliteit by C₂ word ook hier oorheers deur die effek van die



a) R=H

a) R=H

b) R=Me

b) R=Me

diarielchromofoor op C_4 . Die 3,4-*trans*-isomeer (108(c)) toon 'n sterk negatiewe Cotton-effek met maksimum by 237 nm terwyl die spektrum van die 3,4-*cis*-isomeer (109(c)) feitlik 'n spieëlbeeld van 108(c) is met 'n sterk positiewe Cotton-effek (maksimum by 236 nm).

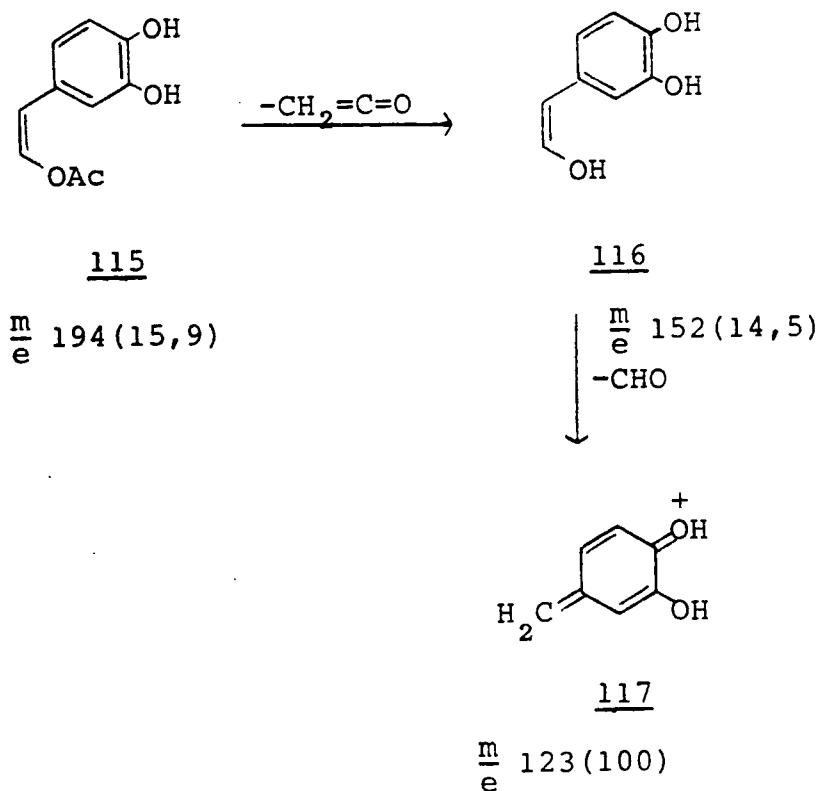
1.4.2 Struktuurbewyse vir die koppelingsproduk
van (+)-mollisacacidien en (+)-taksifolien
(27)

KMR-spektra van die volle asetaat van die dimeer (110(b)) toon geen beperking op vryrotasie by kamertemperatuur nie (Plaat 19(a)).
 Temperatuurverhoging het ook geen effek nie (Plaat 19(b)).

Geen verbindings is beskikbaar ter vergelyking vir die toesegging van δf C_4 - C_8 δf C_4 - C_6 koppeling nie. Toesegging word beïnvloed deur 'n naasliggende karbonielfunksie en asetoksigroepe wat die chemiese verskuiwing van C_6 en C_8 verander. Uit vorige waarnemings^{11,12)} blyk dit dat C_8 meer beskikbaar is vir koppeling en word vermoed dat dit ook in hierdie geval geldig is.

Uit groot koppelingskonstantes vir die C-ring ($J_{3,4} 9,0\text{Hz}$) (Plaat 19(a) en (b)), word 'n 3,4-*trans* stereochemie vir die "boonste" eenheid van die dimeer toegesê. As gevolg van die lae opbrengs is dit moontlik dat 'n 3,4-*cis*-isomeer wel vorm maar oor die hoof gesien is, hoewel die verkryging van slegs die 3,4-*trans*-isomeer (110(a)) in ooreenstemming is met die verkryging van 'n hfsk. 'n 3,4-*trans*-produk vir C_4-C_6 gekoppelde dimere¹²).

Die massa fragmentasiespektrum toon geen molekulêre ioon ($\frac{m}{e} 954$) nie. Die enigste prominente pieke wat waargeneem kan word (115, 116, 117) stem ooreen aan klein fragmente wat na 'n RDA van een van die eenhede verskyn.



Die ooreenstemmende fragmente van hoër massa word nie waargeneem nie.

Die SD-spektrum (Figuur 4) word nou nie meer geheel en al oorheers deur die Cotton-effek as gevolg van twee C_4 -fenielgroepe nie. Afgesien van die sterk positiewe Cotton-effek wat wel by 216 nm waargeneem word, word 'n sterk negatiewe- (305 nm) en sterk positiewe Cotton-effek (337 nm) ook in die spektrum gevind. Dit blyk dus dat die karbonielchromofoor 'n prominente effek het.

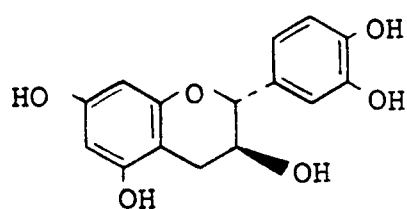
1.5 Die konformasie van vryfenoliese eenhede

Konformasie-analise van flavonoïede met behulp van KMR is voorheen³¹⁾ feitlik sonder uitsondering op derivate uitgevoer met dié van vry fenole op hierdie stadium bloot spekulasie en in hoofsaak gebaseer op ekstrapolasie van bogenoemde.

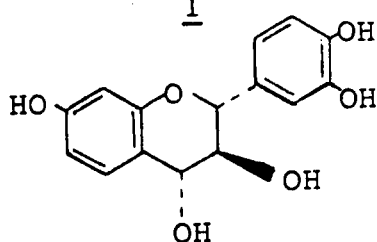
Hoewel die aanvanklike belofte van voorafgaande sintetiese benadering dus uiteindelik in hierdie stadium nie gerealiseer kon word nie, open die interpreteerbaarheid van die KMR-spektra van vryfenoliese produkte (veral dié van die 3,4-*cis*-analoë) van koppeling van fenoliese eenhede met (+)-mollisacacidien 'n ondersoek na die konformasie van vryfenoliese 4-ariel- en aldus 4-flavaniel-flavan-3-ole. Die belang van kennis van die konformasie van die vry fenol is gesetel in die feit dat die natuurlike voorkoms van flavonoïede dominant vryfenolies is.

'n Opvallende verskynsel uit tabel I is die dramatiese afwyking van die koppelingskonstantes vir die heterosikliese ring protone in sekere 4-arielflavan-3-ole.

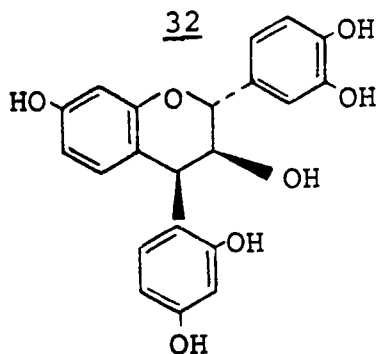
Tabel I. Koppelingskonstantes vir heterosikliese protone
van vryfenoliese eenhede



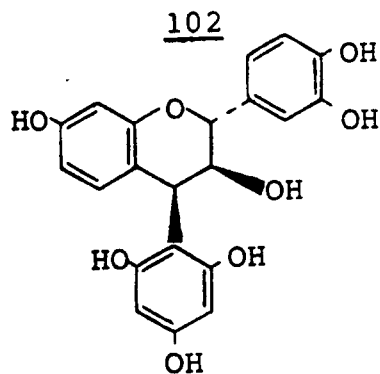
$J_{2,3}$	7,50 Hz
$J_{3,4(a)}$	8,00 Hz
$J_{3,4(e)}$	5,50 Hz



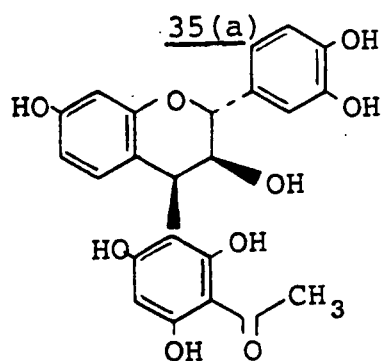
$J_{2,3}$	9,50 Hz
$J_{3,4}$	7,75 Hz



$J_{2,3}$	8,75 Hz
$J_{3,4}$	8,75 Hz



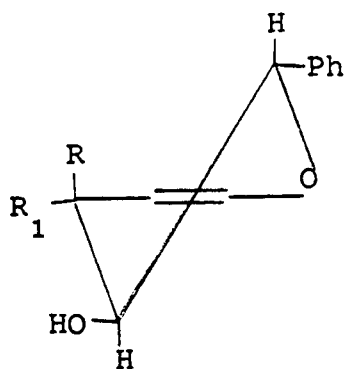
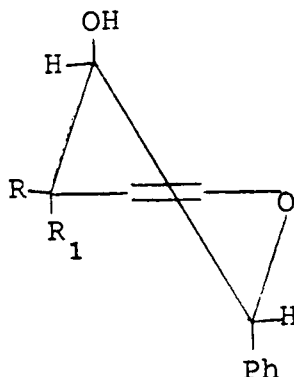
$J_{2,3}$	3,00 Hz
$J_{3,4}$	3,00 Hz



$J_{2,3}$	3,00 Hz
$J_{3,4}$	3,00 Hz

109

Met verwysing na bevindinge van Clark-Lewis *et. al.*³¹⁾ kan redelikerwys aanvaar word dat koppelingskonstantes van (+)-katesjien (1), (+)-mollisacacidien (32), en 2,3-*trans*-3,4-*cis*-3,3',4',7-tetrahidroksi-4-[2,4-dihidroksifeniel]-flavaan (102) normaal is vir die inname van 'n vyfpunt koplânêre konformasie van die heterosikliese ring. Hierdie verbindings (1, 32, 102) neem dus 'n halfstoel konformasie (vyfpunt koplânêr) (118) in.

118119

1 : R=H R₁=H

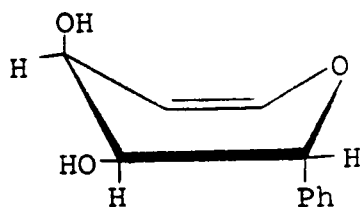
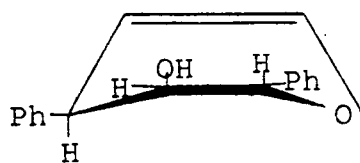
32 : R=H R₁=OH

102 : R=Ph R₁=H

In die geval van 2,3-*trans*-3,4-*cis*-3,3',4',7-tetrahidroksi-4-(2,4,6-trihidroksifeniel)-flavaan (35(a)) sowel as 2,3-*trans*-3,4-*cis*-3,3',4',7-tetrahidroksi-4-(3-asetiel-2,4,6-trihidroksifeniel)-flavaan (109(a)) word abnormale koppelingskonstantes waargeneem vir die heterosikliese ring protone. Vir 35(a) is $J_{2,3}=J_{3,4}=3,00\text{Hz}$ en vir 109(a) is $J_{2,3}=J_{3,4}=2,50\text{Hz}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$] wat verhoog na $J_{2,3}=J_{3,4}=3,00\text{Hz}$ (DMSO).

Volgens modelle kan verwingde bootkonformasies (116) en (117)

ingeneem word wat aanleiding sou gee tot dihedriese hoeke van ca. 125° en 45° vir $H_{2,3}$ en $H_{3,4}$ onderskeidelik.

116117

Aangesien daar groot stremming op die molekule is vir die inneem van so 'n konformasie, kan hierdie dihedriese hoeke heelwaarskynlik 'n gemiddelde waarde tussen twee konformasies verteenwoordig. So 'n dinamiese ewewig gee dan aanleiding tot gemiddelde koppelingskonstantes.

In die lig van bogenoemde getuienis wil dit voorkom asof die abnormale koppelingskonstantes van heterosikliese protone van vryfenoliese 3,4-*cis*-4-arielflavan-3-ole dus toegeskryf kan word aan 'n verwringskonformasie van die heterosikliese ring. Hierdie verwringskonformasie word waarskynlik veroorsaak deur die neiging van die groot C_4 -fenielsubstituent om by voorkeur 'n ekwatoriale oriëntasie in te neem en sodoende die heterosikliese ring in 'n verdraaide *boat*-konformasie in te forseer. Dit sou egter wenslik wees om verdere KMR ondersoek op 'n groter reeks vryfenoliese, 4-gesubstitueerde flavonoïede by hoër magnetiesveld uit te voer ten einde die konformasie van hierdie tipe vry fenole finaal vas te stel.

HOOFSTUK 3EKSPERIMENTEEL1 Standaard eksperimentele metodes

Tensy anders vermeld, is die volgende eksperimentele tegnieke algemeen tydens die ondersoek toegepas.

1.1 Chromatografiese metodes(a) Dunlaagchromatografie (DLC)

(i) Kwalitatiewe dunlaagchromatografiese ondersoek is op plastiekplaatjies (6 x 4 cm), bedek met 'n laag (0,25 mm) Kieselgel PF₂₅₄ (Merck), uitgevoer.

(ii) Bereidende-skaal dunlaagchromatografiese skeiding van mengsels is op glasplate (20 x 20 cm), bedek met 'n laag (1,0 mm) Kieselgel P₂₅₄ (100 g Kieselgel in 230 cm³ gedistilleerde water/vyf plate), uitgevoer. Die plate is by kamertemperatuur gedroog en ongeaktiveerd gebruik. Na skeiding is die plate by kamertemperatuur in 'n vinnige lugstroom gedroog en bande is onderskei deur middel van 'n formaldehyd-swaelsuur sproeireagens en UV (254 nm).

(b) Kolomchromatografie

Glaskolomme met 'n binnedeursnee van ca. 2,5 cm is in die ontwikkelingssisteem met ongeaktiveerde Kieselgel 60 (Merck: 230 - 400 maas), gepak. Die mengsel van verbindings is in die minimum volume van die ontwikkelingssisteem opgelos en

op die kolom oorgebring. Eluering is teen 'n spoed van een druppel elke tien sekondes gedoen. Verskillende fraksies is met tussenposes van 32 minute in 'n fraksieversamelaar opgevang.

(c) Sproeireagense

(i) Ammoniakaliese silwernittraat³⁸⁾

Ammoniakaliese silwernittraat is berei deur 'n gekonsentreerde ammoniakoplossing by 'n silwernittraatoplossing (4g in 50 cm³ gedistilleerde water) te voeg tot die gevormde silweroksied net oplos. Nadat die tweedimensionele papierchromatogramme liggies gesproei is, is dit met gedistilleerde water (3x) gewas en die oormaat reagens met behulp van 1% (m/v) natriumtiosulfaatoplossing vernietig. Oormaat chemikalieë is verwyder deur die chromatogram vir ca. 1 uur onder lopende kraanwater te spoel.

(ii) p-Tolueensulfoonsuur³⁹⁾

Papierchromatogramme is swaar gesproei met 'n varsbereide oplossing van p-tolueensulfoonsuur (5 g) in etanol (50 cm³) en by 110°C tot optimum kleurontwikkeling verhit.

(iii) Bis-gediasoteerde bensidien^{40,41)}

Bensidien (5 g) is in gekonsentreerde soutsuur (14 cm³) opgelos en by gedistilleerde water (980 cm³) gevoeg. Papierchromatogramme is liggies gesproei met 'n varsbereide mengsel van bensidien en 10% (m/v) natriumnitrietoplossing (3:2 v/v) en vir ca. 1 uur onder lopende kraanwater gewas.

(iv) Formaldehyd-swaelsuur⁴²⁾

Alle dunlaagchromatogramme is liggies met 'n 2% (v/v) oplossing van formaldehyd (40%) in gekonsentreerde swaelsuur gesproei en met behulp van 'n bunsenbrander tot optimum kleurontwikkeling verhit. Die vryfenoliese verbindings ontwikkel bruinswart terwyl fenoliese metieleters en metieleterasetate 'n rooi-violet kleurreaksie met die sproeireagens lewer.

1.2 Chemiese metodes(a) Antosianidientoets^{43,44)}

Fenoliese materiaal (2 mg) is in *ca.* 5 cm³ propanol - 3N soutsuur (4:1 v/v) opgelos en vir *ca.* 30 minute by 96°C onder druk verhit. Die ontwikkelde kleurstof is teen 'n hoë konsentrasie op 'n strook Whatman nr. 1 papier (6 x 46 cm) aangewend en die chromatogram is afwaarts ontwikkel met mieresuur - 3N soutsuur (1:1 v/v).

(b) Metilering met diasometaan⁴⁵⁾

Fenoliese materiaal (250 mg) is in metanol (*ca.* 50 cm³) opgelos en afgekoel tot -10°C. Diasometaan ontwikkel deur die reaksie van kaliumhidroksied (5 g) in 'n 95% (v/v) etanoloplossing met N-metiel-N-nitroso-*p*-tolueensulfonamied (15 g) in eter (100 cm³), is as 'n eterige oplossing stadig in die voorafbereide monsteroplossing gestook. Die reaksiemengsel is vir 48 uur by -15°C gelaat en die oormaat diasometaan en oplosmiddel daarna in 'n vinnige lugstroom by kamertemperatuur verwyder.

(c) Metilering met dimetielsulfaat⁴⁶⁾

Droë fenoliese materiaal (100 mg) is in droë asetoon (20 cm³)

opgelos en saam met watervrye kaliumkarbonaat (met meganiese roering) gerefluks (ca. 60°C). Dimetielsulfaat is drupsgewys bygevoeg terwyl die reaksie met behulp van DLC gevolg is. Die mengsel is filtreer, onder verminderde druk by 60°C ingedamp en die oormaat dimetielsulfaat vernietig deur 50% ys/ammoniumhidroksied by te voeg. Na filtrering is die oormaat alkali met gedistilleerde water (3 x 100 cm³) uitgewas.

(d) Asetilering⁴⁷⁾

Droë fenoliese materiaal is in die minimum hoeveelheid piridien opgelos, asynsuuranhidried (3 druppels/druppel piridien) bygevoeg en vir ca. 15 uur by kamertemperatuur gelaat. Die reaksie is beëindig deur die byvoeging van verkrummelde ys, en die oormaat piridien verwyder deur herhaaldelik met gedistilleerde water te was.

(e) *Koppeling van nukleofiele aan C₄ van flavan-3,4-diole*
 Flavan-3,4-diol en die nukleofiel (ca. 3-6x oormaat) is in 0,1M HCl (ca. 250 cm³) opgelos en by die gespesifiseerde temperatuur geroer. Die reaksie is met etielasetaat (3 x 200 cm³) geëkstraheer, laasgenoemde gekombineerde fraksies oor natriumsulfaat gedroog en onder verminderde druk by 50°C drooggedamp.

1.3 Spektrometriese en Spektroskopiese metodes

(a) Kernmagnetiese resonanspektrometrie (KMR)

KMR-spektra is tensy anders vermeld afgeneem op 'n Bruker WP-80 spektrometer met tetrametielsilaan (TMS) as inter=

ne standaard. Deuteriochloroform (CDCl_3), deuterioasetoon ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), deuterioasetonitriël (CD_3CN), deuteriodimetiel=sulfoksied (DMSO) is oorwegend as oplosmiddels gebruik.

Chemies verskuiwings is aangegee op die δ -skaal en koppelingskonstantes (J) akkuraat gemeet tot ca. 0,2 Hz deur skaaluitbreiding. Die volgende afkortings is gebruik:

s	=	singulet	o	=	onsuiwerhede
d	=	doeblet	ss	=	spinnende sybande
dd	=	doeblet van doeblette	m	=	multiplet
t	=	triplet	verb.	=	verbreed
kw	=	kwartet	H-Ar	=	Aromatiese protone

Die rotasie-energieversperring ($\Delta G^\ddagger_{\text{rot.}}$) is bereken volgens die formules⁴⁸):

$$K_r = \tau \Delta v / \sqrt{2}$$

K_r = snelheidskonstant

Δv = lynskeidingsafstand
in Hz.

en

$$\Delta G^\ddagger_{\text{rot.}} = 4,57T \left(10,32 + \text{Log} \frac{T}{K_r} \right)$$

T = Temperatuur in K

(b) Massaspektrometrie (MS)

Massaspektra is afgeneem op AEI-9 en Varian CH-5 massaspektrometers, beide met dubbele fokus. In die massatabelle is die m/e waardes deurgaans aangedui sonder die gebruikelike "m/e" (vooraan) met die syfer tussen hakies die fragmentasieintensiteit as persentasie.

(c) Sirkulêre dichroïsme (SD)

SD-kurwes is bepaal met behulp van 'n Jasco J20 spektropolarimeter. Molekulêre elliptisiteit $[\theta]$ is bereken volgens die vergelyking:

$$[\theta] = \frac{(L) (\text{Skaalinstelling}) (\text{Molekulêre massa}) (100)}{(\text{Buislengte in cm}) (\text{Konsentrasie in g/l})}$$

L = Verskil in lesing tussen die van die verbin=
ding in oplossing en die van die oplossing.

1.4 Smeltpunte

Smeltpunte is bepaal in 'n Reichert smeltpunt apparaat en is ongekorrigeerd.

2 Suurgekataliseerde ringopening- en koppelingsreaksies

Poging tot ringopening van (+)-3',4',5,7-tetrahidroksi-
2,3-trans-flavan-3-ol (1) [(+)-Katesjien] met gelyktydige
koppeling van sianiedioon

(+)-Katesjien (1,00 g; 0,0034 mol) en NaCN (1,4900 g; 0,0306 mol), opgelos in water (30 cm³), is vir 1,5 uur by 80°C verhit.

4,7-Dihidroksi-6-(3,4-dihidroksifeniel)-disiklo[3.3.1]-
non-3-en-2,9-dioon (85) [Katesjiensuur⁴⁹]

Die vry fenol (85) is as enigste produk (R_f 0,17; 87,0 mg; 0,87%) in die vorm van 'n bruin amorfe vaste stof geïsoleer na DLC skeiding in benseen:asetoon:metanol 5:3:2.

6-(3,4-Dimetoksifeniel)-7-hidroksi-4-metoksi-9-spiro-
oksiraan-disiklo[3.3.1]-3-en-2-oon (86)

Metilering met diasometaan van die vry fenol (85; 48 mg) vir 18 uur lewer die trimetieleter (R_f 0,20; 20,6 mg; 38,7%) as 'n liggeel amorfe vaste stof (86) (Benseen:Asetoon 9:1)

KMR: (Plaat 1) δ (CDCl₃) (31°C): 2,13-2,40(m; 2xH₈, H1, H5), 2,79(s; -CH₂-), 3.09(dd; J10,25 en 4,0; H6), 3,44(s; -OCH₃), 3,75(s; 2xAr-OCH₃), 4,19(td; J15,75 en 10,25; H7), 5,47(s; H3), 5,16-6,78(m; 3xH-Ar).

(Plaat 2) (CDCl_3) (80°C): 2,13-2,40(m;
 $2\times\text{H}_8$, H1, H5), 2,79(s; $-\text{CH}_2-$), 3,09(dd;
 J10,25 en 4,0; H6), 3,44(s; $-\text{OCH}_3$),
 3,75(s; $2\times\text{Ar}-\text{OCH}_3$), 4,19(td; J15,75 en
 10,25; H7), 5,47(s; H3), 5,16-6,78(m;
 $3\times\text{H}-\text{Ar}$).

Massa : (Skema 1) $\frac{m}{e}$ 346(M^+ , 48%), 274(3), 195(8),
 194(7), 193(29), 180(30), 167(53),
 165(27), 151(100), 162(31); Gevind:
 M^+ , 347,141 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_6$ vereis 346,141

SD (MeOH) (Figuur 1) $[\theta]_{350} 0$; $[\theta]_{310} +11 175$;
 $[\theta]_{290} +214 906$; $[\theta]_{280} +270 782$;
 $[\theta]_{253} 0$; $[\theta]_{240} -137 540$; $[\theta]_{230} -8 596$;
 $[\theta]_{225} -38 683$; $[\theta]_{210} -4 298$.

Gevind : C, 65,7; H, 6,3; $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_6$ vereis: C,
 65,9; H, 6,4%.

Poging tot die ringopening van (+)-3',4',5,7-tetrahidrok-
si-2,3-trans-flavan-3-ol(1) [(+)-katesjien] gevolg deur
koppeling van swaeldioksied.

Katesjien (500 mg), opgelos in water (25 cm^3) is toegelaat om
 vir 2,5 uur met 'n oormaat SO_2 te reageer by 110°C en 'n druk
 van 0,35 MPa.

3,5-Dihidroksi-2,9-di-(3,4-dihidroksifeniel)-2,3,8,9-tetrahydro-8-(2,4,6-trihidroksibensiel) [2,3-h]-furo-4H-[1]-benspiraam (93)

Die vryfenoliese dikatesjien (R_f 0,23; 57 mg; 11,8%) is as donkerbruin amorfe vaste stof geïsoleer na DLC skeiding in benseen:asetoon:metanol 5:3:2.

2,9-Di-(3,4-dimetoksifeniel)-3-hidroksi-5-metoksi-2,3,8,9-tetrahydro-8-(2,4,6-trimetoksibensiel) [2,3-h]-furo-4H-[1]-benspiraam

Diasmetaanmetilering van die vry fenol (93; 57 mg) lewer die oktametieleter (R_f 0,48; 15 mg; 18,1%) as 'n geel vaste stof na DLC skeiding in benseen:asetoon 8:2.

3-Asetoksi-2,9-di-(3,4-dimetoksifeniel)-5-metoksi-2,3,8,9-tetrahydro-8-(2,4,6-trimetoksibensiel) [2,3-h]-furo-4H-[1]-benspiraam (98)

Asetilering van die 3-hidroksi-oktametieleter (15 mg), gevolg deur DLC skeiding in benseen:asetoon 8:2 lewer die monoasetaat (R_f 0,61; 5 mg; 31,3%) as 'n wit vaste stof. Herkristallasie uit etanol gee fyn wit naaldjies, spt. 135,5°-137°C.

KMR : (Plaat 4) δ (CDCl₃) (38°C): 1,90(s; -OAc), 2,57(dd; J16,0 en 7,0; H4(a)), 2,96(dd; J16,0 en 5,25; H4(e)), 3,00(d;

J7,25; -CH₂-), 3,49-3,73(s; 8x-OCH₃);
 4,16(d; J4,25; H9), 4,80(d; J7,25;
 H2), 4,50-5,13(m; H3 en H8), 5,96-
 6,59(m; 9xH-Ar), 6,03(s; H6).

Massa : (Skema 2): $\frac{m}{e}$ 716(M⁺, 50,4), 656(50,9),
 579(1,2), 549(4,7), 535(30,6), 494(2,6),
 475(49,8), 474(29,9), 337(19,8),
 313(57,6), 181(100), 180(44,3), 222(4,7),
 151(51,7), 137(15,5), 136(39,6), 121(56,7).

SD (MeOH) (Figuur 2) [θ]₃₀₀ 0; [θ]₂₇₆ -26 800;
 [θ]₂₅₈ -14 400; [θ]₂₄₂ -80 800;
 [θ]₂₃₀ -17 600; [θ]₂₁₀ -8 400.

Gevind : C, 66,9; H, 6,0; C₄₀H₄₄O₁₂ vereis:
 C, 67,0; H, 6,2.

Die reaksie was ook suksesvol onder die volgende kondisies, hoe=
 wel opbrengste laer was: 108°C, 0,09 MPa; 120°C, 0,18 MPa;
 80°C, 0,40 MPa.

Onsuksesvolle pogings om reaksie tussen (+)-3',4',5,7-
 tetrahidroksi-2,3-trans-flavan-3-ol[(+)-katesjien] en
 swaeldioksied teweeg te bring.

(+)-Katesjien (50 mg) is onderskeidelik in water (25 cm³) en
 metanol (20 cm³) opgelos en vir 24 uur gerefluks terwyl SO₂

stadig deurgeborrel is.

(+)-Katesjien (50 mg), opgelos in mengsels (25 cm) van water: metanol, onderskeidelik 1:2 en 1:3, is toegelaat om onder die volgende kondisies met 'n oormaat SO₂ te reageer:

<u>Temperatuur</u>	<u>Druk</u>
95,5°C	0,30 MPa
	0,32 MPa
110,0°C	0,40 MPa
	0,45 MPa
147,0°C	0,52 MPa
	0,60 MPa

Poging tot ringopening van (+)-3',4',5,7-tetrahidroksi-2,3-trans-flavan-3-ol (1) [(+)-katesjien] en koppeling van p-tolueensulfoonsuur

(+)-Katesjien (50 mg) en p-tolueensulfoonsuur (197 mg) in water (25 cm³) en THF (25 cm³) opgelos en vir 3 uur gerefluks. Slegs uitgangstowwe word waargeneem.

Poging tot ringopening van (+)3',4',5,7-tetrahidroksi-2,3-trans-flavan-3-ol (1) [(+)-katesjien] en koppeling van natrium-p-tolueensulfonaat

(+)-Katesjien (50 mg) en natrium-p-tolueensulfonaat (220 mg) is opgelos in water (25 cm³) en onderskeidelik by 22°, 24°, 46°, 58° en 64°C vir 1 uur geroer. Geen reaksie vind plaas nie.

Poging tot ringopening van (+)-3',4',5,7-tetrahidroksi-
2,3-trans-flavan-3-ol (1) [(+)-katesjien] en koppeling
van fenielsulfiedioon

Difenioldisulfied (112,8 mg) is met NaBH_4 (5 mg) in etanol (50 cm^3) gereduseer. (+)-Katesjien (50 mg) is by die reaksiemengsel gevoeg en vir 2 uur by kamertemperatuur geroer. Geen koppeling vind plaas nie.

Poging tot die ringopening van (+)-3',4',5,7-tetrahidroksi-
2,3-trans-flavan-3-ol (1) [(+)-katesjien] en koppeling
van 'n asetaatgroep.

(+)-Katesjien (58 mg) en NaOAc (108 mg) is opgelos in water (25 cm^3) en vir 5 uur gerefluks. Slegs uitgangstof is waarneembaar.

Poging tot die ringopening van (+)-3',4',5,7-tetrahidroksi-
2,3-trans-flavan-3-ol (1) [(+)-katesjien] en enting van
fluoried.

(+)-Katesjien (58 mg) en KF (11,6 mg) is opgelos in water (25 cm^3) en in die teenwoordigheid van 18-Crown-6 vir 2 uur by kamertemperatuur geroer. Geen omskakeling is verkry nie.

Poging tot ringopening van (+)-3',4',5,7-tetrahidroksi-
2,3-trans-flavan-3-ol (1) [(+)-katesjien] en koppeling
van merkptoasynsuur.

(+)-Katesjien (50 mg) en merkptoasynsuur (96 mg) is opgelos

in water (10 cm³) en in 'n outoklaaf by 96°C en 'n druk van 0,40 MPa vir 0,5 uur verhit. Geen reaksie vind plaas nie.

(+)-Katesjien (50 mg) en merkaptواسynsuur (96 mg) is onderskeidelik in water (25 cm³) en etanol (20 cm³) opgelos en met 'n groot oormaat SO₂ in 'n outoklaaf by 95°C en 0,18 MPa gelaat vir 1 uur. Geen reaksie kon waargeneem word nie.

Poging tot die ringopening van (+)-3',4',5,7-tetrahidroksi-2,3-trans-flavan-3-ol (1) [(+)-katesjien] en koppeling van p-chlorobensielmerkaptaan.

(+)-Katesjien (50 mg) en p-chlorobensielmerkaptaan (163 mg) is opgelos in metanol (20 cm³) en met 'n oormaat SO₂ in 'n outoklaaf by 100°C en 0,30 MPa vir 4,5 uur gelaat. Geen reaksie vind plaas nie.

3 Suurgekataliseerde koppelingsreaksies van flavan-3,4-diole

Suurgekataliseerde (0,1M HCl) koppeling van (2R:3S:4R)-2,3-trans-3,4-trans-3,3',4,4',7-pentahidroksiflavaan (32) [(+)-mollisacacidien] met floroasetofenoon.

(+)-Mollisacacidien (290 mg; 0,001 mol) en floroasetofenoon (1,3440 g; 0,008 mol) is vir 1,5 uur by 45°C in aq. 0,1M HCl (250 cm³) gekondenseer. Twee produkte, R_f 0,60 en 0,50 is gevorm.

(2R:3S:4S)-2,3-trans-3,4-cis-3,3',4',7-tetrahidroksi-4-[3-asetiel-2,4,6-trihidroksifeniel]-flavaan (109(a))

Die vryfenoliese 4-arielflavan-3-ol is as *ligbruin amorfe vaste stof* (R_f 0,60; 70,0 mg; 15,9%) geïsoleer na DLC skeiding in benseen:asetoon:metanol 6:3:1.

KMR : (Plaat 5) $\delta(\text{CD}_3)_2\text{CO}(32^\circ\text{C})$: 2,53(s; -CH₃),
4,37(t; J2,50; H3), 4,68(d; J2,50; H4),
5,29(d; J2,50; H2), 5,83(s; H5(D)),
6,06-6,73(m; 6xH-Ar).

(Plaat 6) $\delta(\text{DMSO-d}_6)(160^\circ\text{C})$: 247(s; -CH₃),
4,16(t, J3,00; H3), 4,56(d; J3,00; H4),
5,11(dd; J3,00 en 0,50; H2), 5,81(s;
H5(D)), 5,94-6,69(m; 6xH-Ar).

Massa : (Skema 3) $\frac{m}{e}$ 440(M⁺, 0%), 273(18,2), 167(10,1),
422(15,8), 168(82,0), 270(23,9), 152(12,0),
271(11,5), 256(100), 125(5,4).

Gevind : C, 60,1; H, 4,7; C₂₃H₂₀O₉ vereis C, 62,7;
H, 4,6; C₂₃H₂₀O₉ · H₂O vereis C, 60,3;
H, 4,8%.

(2R:3S:4S)-2,3-trans-3,4-cis-3-hidroksi-3',4',7-trimetoksi-
4[3-asetiel-2,4,6-trimetoksifeniel]-flavaan (109(b))

Diasmetaanmetilering van die vry fenol (109(a); 70,0 mg), gevolg deur DLC skeiding in benseen:asetoon 9:1 lewer die heksametiel-eter (R_f 0,25; 28,8 mg; 34,7%) as 'n *liggeel amorfe vaste stof*.

KMR : (Plaat 7) δ (CDCl₃) (41°C): 2,09 en 2,34(s; -CH₃), 3,25-3,84(s; 6x-OCH₃), 4,20(dd; J_{9,0} en 4,10; H₃), 4,38-4,79(m; H₄), 5,25(d; J_{4,10}; H₂), 6,19(s; H₅(D)), 6,21-6,94(m; 6xH-Ar).

(2R:3S:4S)-2,3-trans-3,4-cis-3-asetoksi-3',4',7-trime-
toksi-4[3-asetiel-2,4,6-trimetoksifeniel]-flavaan (109(c))

Asetilering van die 3-hidroksi-metieleter (109b; 28,8 mg) lewer die monoasetaat (R_f 0,38; 24,1 mg; 77,5%) as 'n *kleurlose vaste stof* na DLC skeiding (benseen:asetoon 9:1).

KMR : (Plaat 8(g)) δ (DMSO-d₆) (160°C): 1,61(s; -OAc),

2,34(s; -CH₃), 3,25-3,78(s; 6xOCH₃),
 4,71(d; J_{6,25}; H₄), 5,11(d; J_{8,0}; H₂),
 5,36(dd; J_{8,0} en 6,25; H₃), 6,19-6,84(m;
 7xH-Ar).

Massa : (Skema 4) $\frac{m}{e}$ 566(M⁺, 5,8%), 209(5,0),
 357(22,3), 344(0,8), 222(12,7), 207(1,3),
 137(10,9), 313(32,5), 283(27,4),
 180(27,1), 165(17,6), 151(42,2), 506(100),
 491(79,5), 475(23,7), 463(12,0), 137(10,9),
 369(6,4), 327(11,5); Gevind M⁺, 566,22;
 C₃₁H₃₄O₁₀ vereis M⁺566,22.

SD (MeOH) : (Figuur 3) [α]₃₄₀ 0; [α]₃₁₀ -4 400;
 [α]₂₈₇ 0; [α]₂₅₀ +8 800; [α]₂₃₅ +28 800;
 [α]₂₁₆ 0; [α]₂₀₅ -2 400; [α]₂₀₀ 0.

(2R:3S:4R) 2,3-trans-3,4-trans-3,3',4',7-tetrahidroksi-
4[-3-asetiel-2,4,6-trihidroksifeniel]-flavaan (108(a))

Die vry fenol is as *ligbruin vaste stof* (R_f 0,50; 197,7 mg;
 44,9%) verkry na DLC skeiding (benseen:asetoon:metanol 6:3:1).
 Herkristallasie uit water lewer *baie fyn, wit naaldjies*,
 spt. 222,5-223,5°C.

KMR : (Plaat 9) δ(CD₃)₂CO(41°C): 2,53 en 2,59(s;
 -CH₃), 4,41-4,69(m; H₂, H₃, H₄), 5,88-6,78(m;
 7xH-Ar).

Massa : (Skema 5) $\frac{m}{e}$ 440(M⁺, 0%), 288(0), 152(8,7),
270(23,9), 256(100), 273(9,2), 167(8,2),
125(5,2), 168(67,8), 153(12,8). 422(15,8).

Gevind : C, 58,0; H, 4,8; C₂₃H₂₀O₉ vereis C, 62,7;
H, 4,6; C₂₃H₂₀O₉ · 2H₂O vereis C, 58,0;
H, 5,1.

(2R:3S:4R)2,3-trans-3,4-trans-3-hidroksi-3',4',7-tri=
metoksi-4[-3-asetiel-2,4,6-trimetoksifeniel]-flavaan
(108(b))

Diasmetaanmetilering van die vry fenol 108a; 197,7 mg) ge=
volg deur DLC skeiding in benseen:asetoon 9:1, lewer die
heksametieleter, (R_f 0,23; 77,2 mg; 32,8%), as 'n *geel*,
amorfe vaste stof.

KMR : (Plaat 10) δ(CDCl₃) (41°C): 2,35-2,63(m; -CH₃),
3,44-3,90(s; 6x-OCH₃), 4,21-4,50(m; H3),
4,50-4,88(m; H2, H4), 6,10-7,09(m; 7xH-Ar).

(2R:3S:4R)2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-3',4',7-tri=
metoksi-4[-3-asetiel-2,4,6-trimetoksifeniel]-flavaan
(108(c))

Asetilering van die 3-hidroksi-heksametieleter(108b; 77,0 mg)
lewer die monoasetaat (R_f 0,50; 19,4 mg; 23,3%) as 'n *liggeel*
vaste stof na DLC skeiding in benseen:asetoon 9:1.

KMR : (Plaat 11) $\delta(\text{CDCl}_3)$ (35°C): 1,60(s; -OAc),
 2,48(s; -CH₃), 3,56-3,90(s; 6x-OCH₃),
 4,62(d; J_{9,50}; H₄), 4,86(d; J_{9,50}; H₂),
 5,94(t; J_{9,50}; H₃), 6,09-7,03(m; 7xH-Ar).

Massa : (Skema 6) $\frac{m}{e}$ 566(M⁺, 0,8%), 506(60,3),
 490(100), 474(23,7), 463(4,3), 469(4,1),
 357(5,5), 344(0,8), 327(3,5), 313(32,5),
 282(13,4), 222(3,6), 209(2,4), 207(1,7),
 180(27,1), 165(11,4), 151(42,2), 137(6,2);

Gevind : M⁺ 566,217C₃₁H₃₄O₁₀ vereis M⁺,566,215

SD (MeOH) (Figuur 3) $[\theta]_{340}^0$; $[\theta]_{310}^{+4\ 400}$;
 $[\theta]_{290}^0$; $[\theta]_{250}^{-4\ 800}$; $[\theta]_{238}^{-28\ 000}$;
 $[\theta]_{218}^0$; $[\theta]_{206}^{+6\ 000}$; $[\theta]_{200}^0$.

Poging tot die koppeling van (2R:3S:4R)-2,3-trans-3,4-trans-3,3',4,4',7-pentahidroksiflavaan (32) [(+)-mollisacacidien] en (+)-3',4',5,7-tetrahidroksi-2,3-trans-dihydroflavonol (27) [(+)-taksifolien] in 'n organiese oplosmiddelsisteem.

(+)-Mollisacacidien (20 mg) en (+)-taksifolien (40 mg) is opgelos in aq. 75% THF (5,0 cm³; 0,1M HCl en 1,0M HCl) en vir 22 uur by 25°, 52° en 75°C afsonderlik gelaat om te reageer.

(+)-Mollisacacidien (20 mg) en (+)-taksifolien (40 mg) is opgelos in aq. 75% dioksaan (5,0 cm³; 0,1M HCl en 1,0M HCl)

en vir 22 uur by 25°, 52° en 75°C afsonderlik gelaat om te reageer.

(+)-Mollisacacidien (20 mg) en (+)-taksifolien (40 mg) is opgelos in droë THF (5,0 cm³; 0,018M HCl en 0,32M HCl) en toegelaat om vir 24 uur by kamertemperatuur te reageer.

(+)-Mollisacacidien (20 mg) en (+)-taksifolien (40 mg) is opgelos in droë dioksaan (5,0 cm³; 0,019M HCl en 0,26M HCl) en vir 24 uur by kamertemperatuur gelaat om te reageer.

Bogenoemde pogings tot koppeling tussen (+)-mollisacacidien en (+)-taksifolien is met DLC (benseen:asetoon:metanol 6:3:1) gevolg en geen reaksie kon waargeneem word nie.

Poging tot die selfkondensasie van (2R:3S:4R)-2,3-trans-3,4-trans-3,3',4,4',7-pentahidroksiflawaan (32) [(+)-mollisacacidien] in 'n organiese oplosmiddelsisteen.

(+)-Mollisacacidien (29 mg), opgelos in aq. 75% THF (2,0 cm³; 0,1M HCl en 1,0M HCl) is vir 24 uur by kamertemperatuur gelaat.

(+)-Mollisacacidien (29 mg), opgelos in aq. 75% dioksaan (2,0 cm³; 0,1M HCl en 1,0M HCl) is vir 24 uur by kamertemperatuur gelaat.

(+)-Mollisacacidien (29 mg), opgelos in droë THF (2,0 cm³; 0,018M HCl en 0,32M HCl) is vir 24 uur gelaat.

(+)-Mollisacacidien (29 mg), opgelos in droë dioksaan (2,0 cm³; 0,019M HCl en 0,26M HCl) is vir 24 uur by kamer=temperatuur gelaat.

Bogenoemde pogings tot koppeling is met DLC (benseen:asetoon:metanol 6:3:1) gevolg en geen reaksie kon waargeneem word nie.

KMR-gegevens en sintese van vryfenoliese eenhede

(+)-3',4',5,7-Tetrahidroksi-2,3-trans-flavan-3-ol (1)

[(+)-katesjien]

KMR : (Plaat 12) (CD₃CN/D₂O) (60°C): 2,36(dd; J15,5 en 8,0; H4(a)), 2,75(dd; J15,5 en 5,5; H4(e)), 4,04(m; H3), 4,50(d; J7,5; H2), 5,73(d; J2,5; H8), 5,81(d; J2,5; H6), 6,50-6,75(m; H2', H5', H6').

(+)-3',4',5,7-Tetrahidroksi-2,3-cis-flavan-3-ol

[(+)-epikatesjien].

KMR : (Plaat 13) (CD₃CN/D₂O) (100°C): 2,56-2,78(m; 2xH4), 3,97-4,15(m; H3), 4,72(s; H2), 5,85(s; H6, H8), 6,56-6,63(m; H2', H5', H6').

(2R:3S:4R)-2,3-trans-3,4-trans-3,3',4,4',7-pentahidrok=siflavaan (32) [(+)-mollisacacidien].

KMR : (Plaat 14) (CD₃CN/D₂O) (31°C): 3,60(dd; J9,50 en 7,75; H3), 4,50(d; J7,75; H4), 4,51(d;

J9,50; H2), 6,06(d; J2,25; H8), 6,28(dd;
 J8,00 en 2,25; H6), 6,60-6,81(m; H2',
 H5', H6'), 7,09(d; J8,00; H5).

Suurgekataliseerde (0,1M HCl) kondensasie van (2R:3S:4R)-
 2,3-trans-3,4-trans-3,3',4,4',7-pentahidroksiflavaan (32)
 [(+)-mollisacacidien] met floroglusinol²¹).

Die reaksie tussen (+)-mollisacacidien (435 mg; 0,0015 mol) en
 floroglusinol (1,5120 g; 0,012 mol) in 0,1M HCl (250 cm³) vir
 2 uur lewer twee produkte, R_f 0,48 en 0,42 na DLC skeiding in
 benseen:asetoon:metanol 6:3:1.

(2R:3S:4R)-2,3-trans-3,4-trans-3,3',4',7-tetrahidroksi-4-
 [2,4,6-trihidroksifeniel]-flavaan (20).

Die vryfenolie 4-arielflavan-3-ol (R_f 0,42; 321 mg; 53%) is
 as ligbruin vaste stof geïsoleer.

KMR : (Plaat 15) δ (CD₃CN/D₂O) (31°C): 4,28-4,63(m;
 H2, H3, H4), 5,70 en 5,83(2xd; J2,5; H3(D),
 H5(D)), 6,03-6,81(m; 6xH-Ar).

(Plaat 15(b)) δ (CD₃CN/D₂O) (100°C): 4,10-4,61(m;
 H2, H3, H4), 5,70 en 5,83(2xd; J2,5; H3(D),
 H5(D)), 6,03-6,81(m; 6xH-Ar).

(2R:3S:4S)-2,3-trans-3,4-cis-3,3',4',7-tetrahidroksi-4-(2,4,6-trihidroksifeniel)-flavaan (35(a))

Die vryfenoliese 4-arielflavan-3-ol (R_f 0,48; 150 mg; 24,8%) is as 'n ligbruin vaste stof geïsoleer.

KMR : (Plaat 16) δ (CD₃CN/D₂O) (31°C): 4,20(t; J3,0; H3), 4,43(d; J3,0; H4), 5,15(d; J3,0; H2), 5,72-6,72(m; 8xH-Ar).

(Plaat 16(b)) δ (CD₃CN/D₂O) (100°C): 4,20(t; J3,0; H3), 4,43(d, J3,0; H4), 5,15(d; J3,0; H2), 5,72-6,72(m; 8xH-Ar).

Suurgekataliseerde (0,1M HCl) kondensasie van (2R:3S:4R)-2,3-trans-3,4-trans-3,3',4,4',7-pentahidroksiflavaan (32) [(+)-mollisacacidien] met resorsinol²¹.

(+)-Mollisacacidien (300 mg; 0,001 mol) en resorsinol (912 mg; 0,008 mol) is opgelos in 0,1M HCl (250 cm³) by kamertemperatuur geroer om na DLC skeiding (benseen:asetoon:metanol 6:3:1) twee produkte, R_f 0,35 en 0,27 te lewer.

(2R:3S:4R)-2,3-trans-3,4-trans-3,3',4',7-tetrahidroksi-4(-2,4-dihidroksifeniel)-flavaan (101).

Die vryfenoliese 4-arielflavan-3-ol (R_f 0,27; 153 mg; 38%) is as ligbruin vaste stof geïsoleer.

KMR : (Plaat 17(b)) δ (CD₃CN/D₂O)(100°C): 3,69-4,22(m; H3, H4), 4,38-4,75(m; H2), 5,94-6,81(m; 9xH-Ar).

(2R:3S:4S)-2,3-trans-3,4-cis-3,3',4',7-tetrahidroksi-4-[2,4-dihidroksifeniel]-flavaan (102).

Die 4-arielflavaan (R_f 0,35; 87 mg; 22%) is as ligbruin vaste stof geïsoleer.

KMR : (Plaat 18(a)) δ (CD₃CN/D₂O)(100°C): 3,93(t; J8,75; H3), 4,22(d; J8,75; H4), 4,54(d; J8,75; H2), 6,03-6,83(m; 9xH-Ar).

Suurgekataliseerde (0,1M HCl) kondensasie tussen (2R:3S:4R)-2,3-trans-3,4-trans-3,3',4,4',7-pentahidroksiflavaan (32) [(+)-mollisacacidien] en (+)-3',4',5,7-tetrahidroksi-2,3-trans-dihydroflavonol (27) [(+)-taksifolien].

(+)-Mollisacacidien (870 mg; 0,003 mol) en (+)-taksifolien (2,7360 g; 0,009 mol), opgelos in aq. 0,1M HCl (250 cm³) is vir 45 uur by 48°C geroer om na DLC skeiding (benseen:asetoon:metanol 6:3:1) 'n enkele produk R_f 0,55, te lewer.

(2R:3S:4R)-2,3-trans-3,4-trans-3,3',4',7-tetrahidroksi-4[(2R:3S)-2,3-trans-3,3',4',5,7-pentahidroksiflavonol]-flavaan (110(a)).

Die vry fenol is as bruin vaste stof geïsoleer (R_f 0,55; 55 mg;

3,2%.

(2R:3S:4R)-2,3-trans-3,4-trans-3,3',4',7-tetraasetoksi-
4[(2R:3S)-2,3-trans-3,3',4',5,7-pentaasetoksiflavonol]-
flavaan (110(b))

Asetilering van die vryfenoliese materiaal (55 mg) lewer die monoasetaat as 'n wit vaste stof (R_f 0,58; 41 mg; 45%) na DLC skeiding in benseen:asetoon 8:2.

KMR : (Plaat 19) δ (CDCl₃) (32°C): 1,56-2,21(s, 9x -OAc), 4,41(d; J9,0; H4(C)), 4,72(d; J9,0; H2(C)), 5,16(d; J11,75; H2(F)), 5,38(d; J11,75; H3(F)), 5,53(t; J9,0; H3(C)), 6,38-7,19(m; H(10xAr)).

KMR : (Plaat 19b) δ (DMSO-d₆) (170°C): 1,54-2,19(s; 9x-OAc), 4,55(d; J9,0; H4(C)), 4,92(d; J9,0; H2(C)), 5,28-5,45(m; H2(F), H3(F)); 5,61(t; J9,0; H3(C)), 6,15-7,21(m; H(10xAr)).

SD(MeOH) (Figuur 4) $[\alpha]_{380}$ 0,00; $[\alpha]_{337}$ +11 300;
 $[\alpha]_{322}$ 0,00; $[\alpha]_{305}$ -10 100; $[\alpha]_{285}$ -4 700;
 $[\alpha]_{278}$ -5 100; $[\alpha]_{265}$ 0,00; $[\alpha]_{253}$ +3 500;
 $[\alpha]_{238}$ 0,00; $[\alpha]_{223}$ -6 300; $[\alpha]_{216}$ +23 400;
 $[\alpha]_{210}$ -16 400; $[\alpha]_{200}$ 0,00.

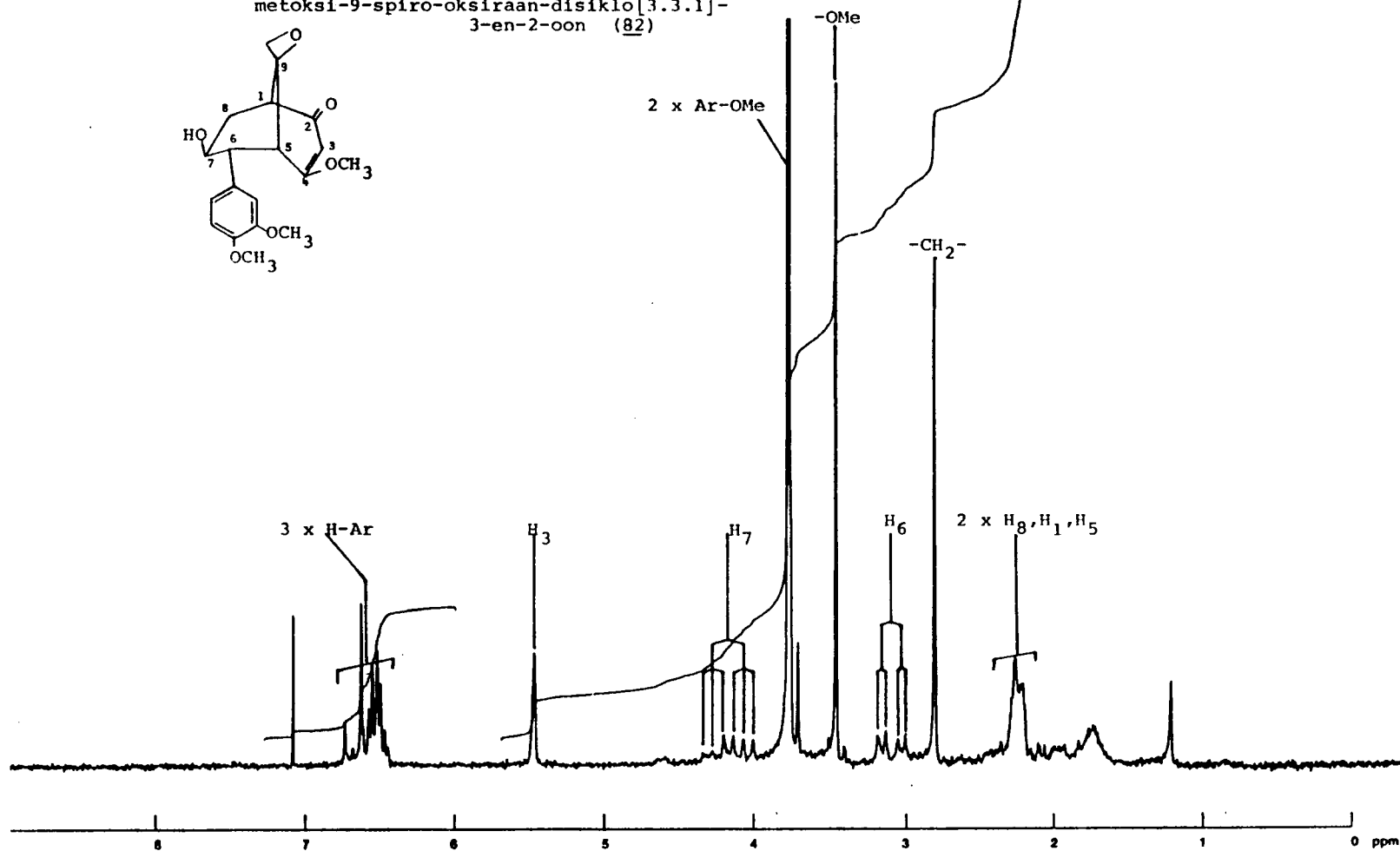
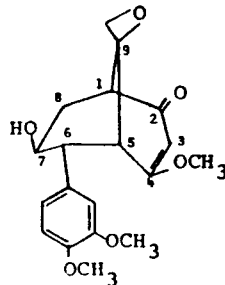
Poging tot die suurgekataliseerde koppeling van (+)-mollisacacidien en 3,3',4',7-tetrahydroksi-2,3-trans-flavanoon [(+)-fustien].

(+)-Mollisacacidien (435 mg; 0,0015 mol) en (+)-fustien (1,30 g; 0,0045 mol), opgelos in *aq.* 0,1M HCl (200 cm³) is vir 48 uur by 50°C geroer. Geen reaksie is waargeneem nie.

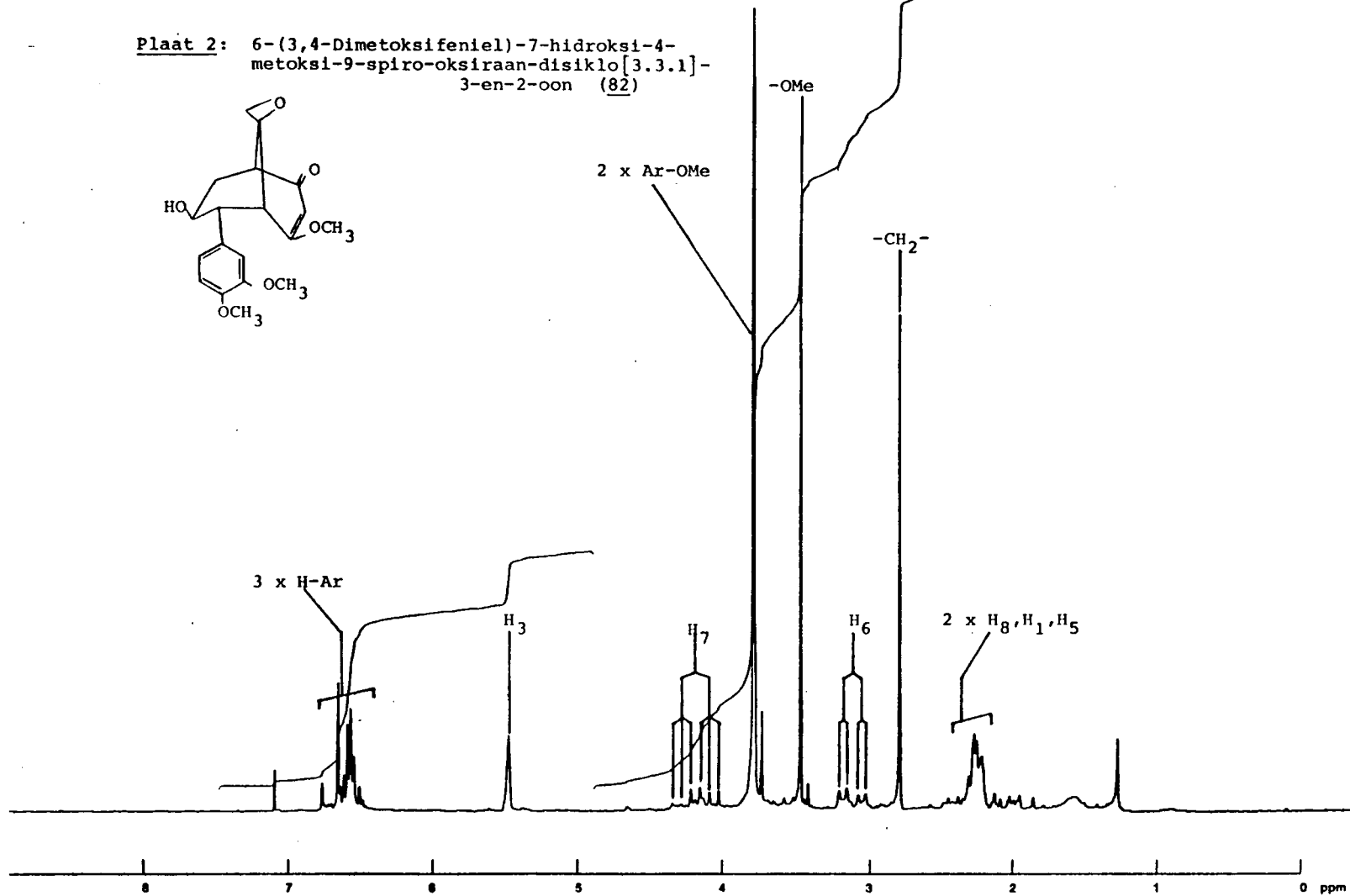
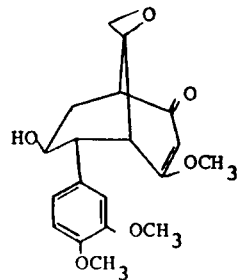
-----ooOoo-----

KERNMAGNETISCHE RESONANSSPEKTROMETRIE

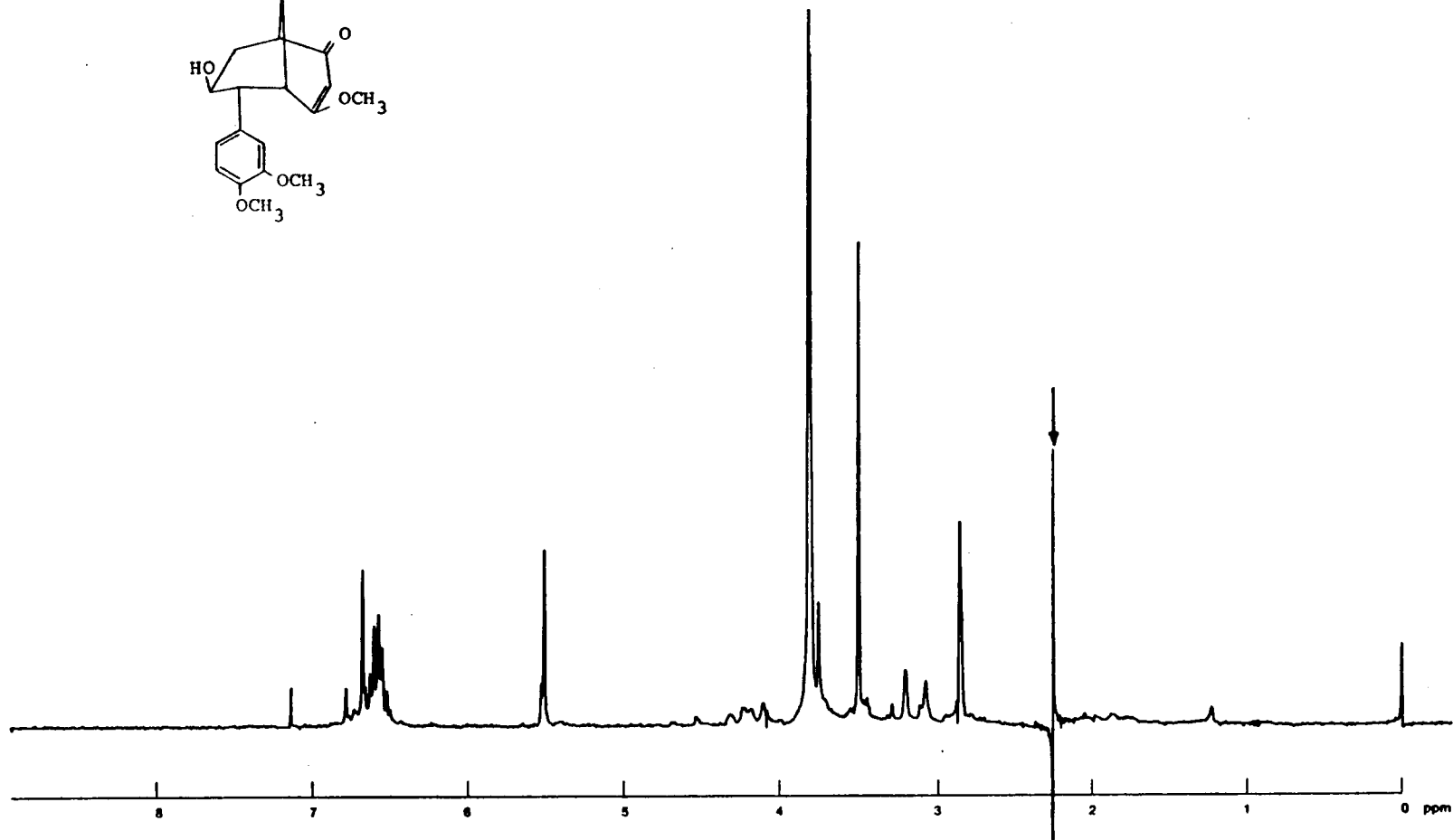
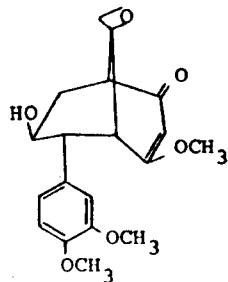
Plaat 1: 6-(3,4-Dimetoksifeniel)-7-hidroksi-4-metoksi-9-spiro-oksiraan-disiklo[3.3.1]-3-en-2-oon (82)



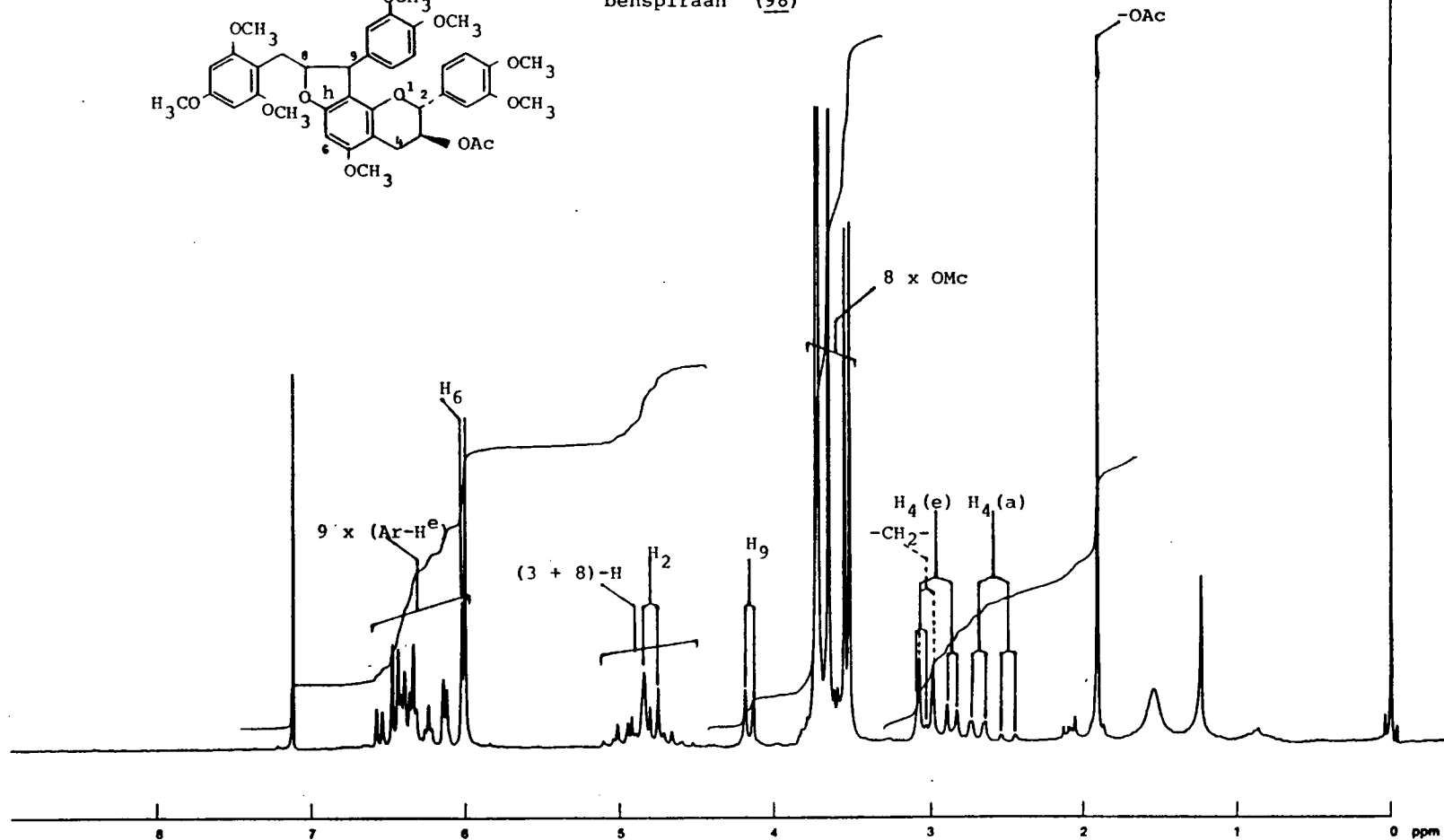
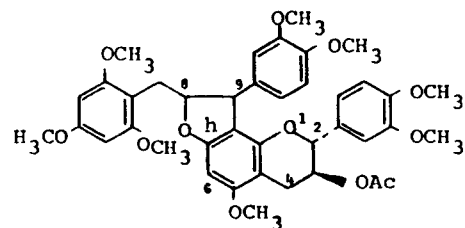
Plaat 2: 6-(3,4-Dimetoksifeniel)-7-hidroksi-4-metoksi-9-spiro-oksiraan-disiklo[3.3.1]-3-en-2-oon (82)



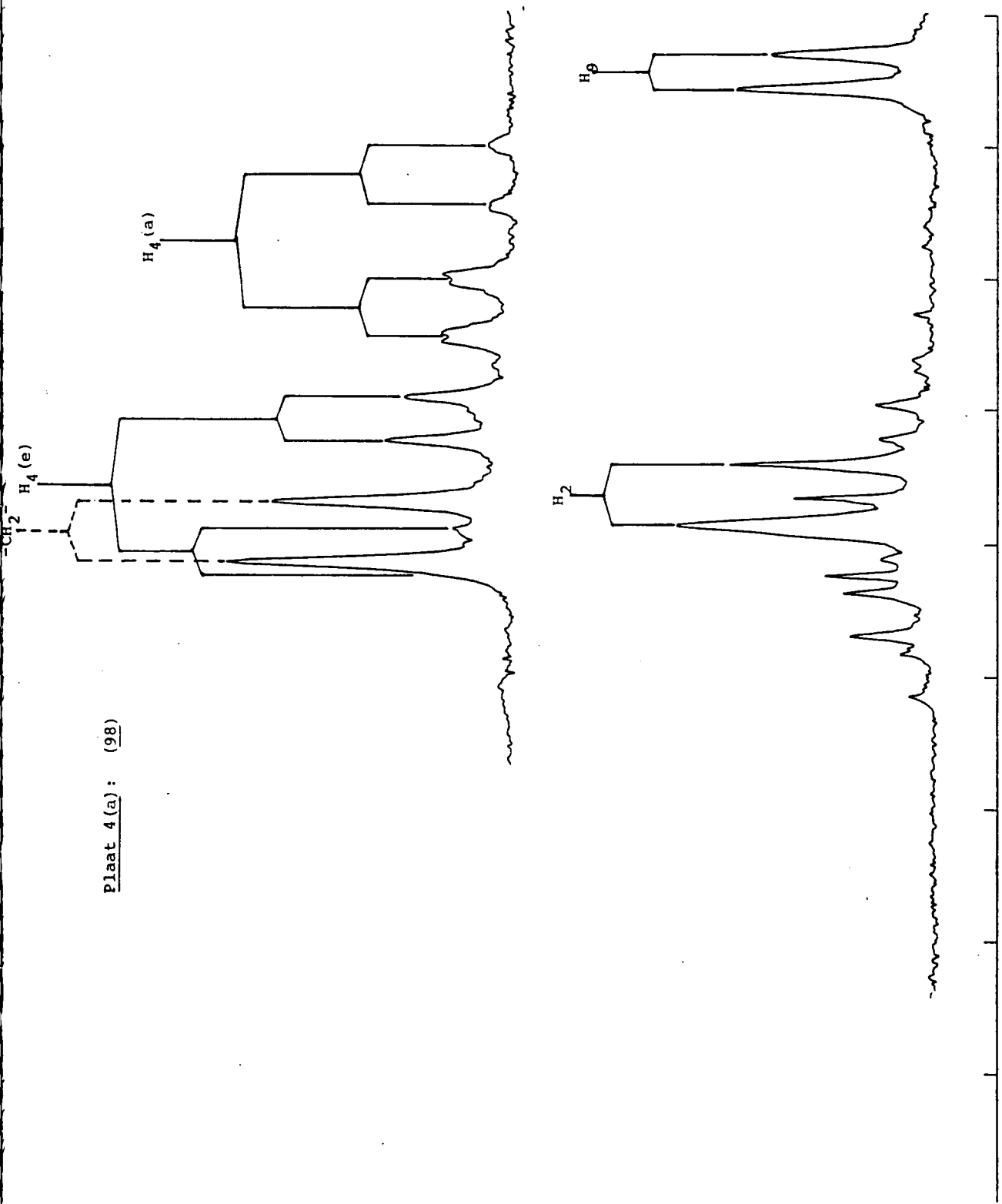
Plaat 3: 6-(3,4-Dimetoksifeniel)-7-hidroksi-4-metoksi-9-spiro-oksiraan-disiklo[3.3.1]-3-en-2-oon (82)



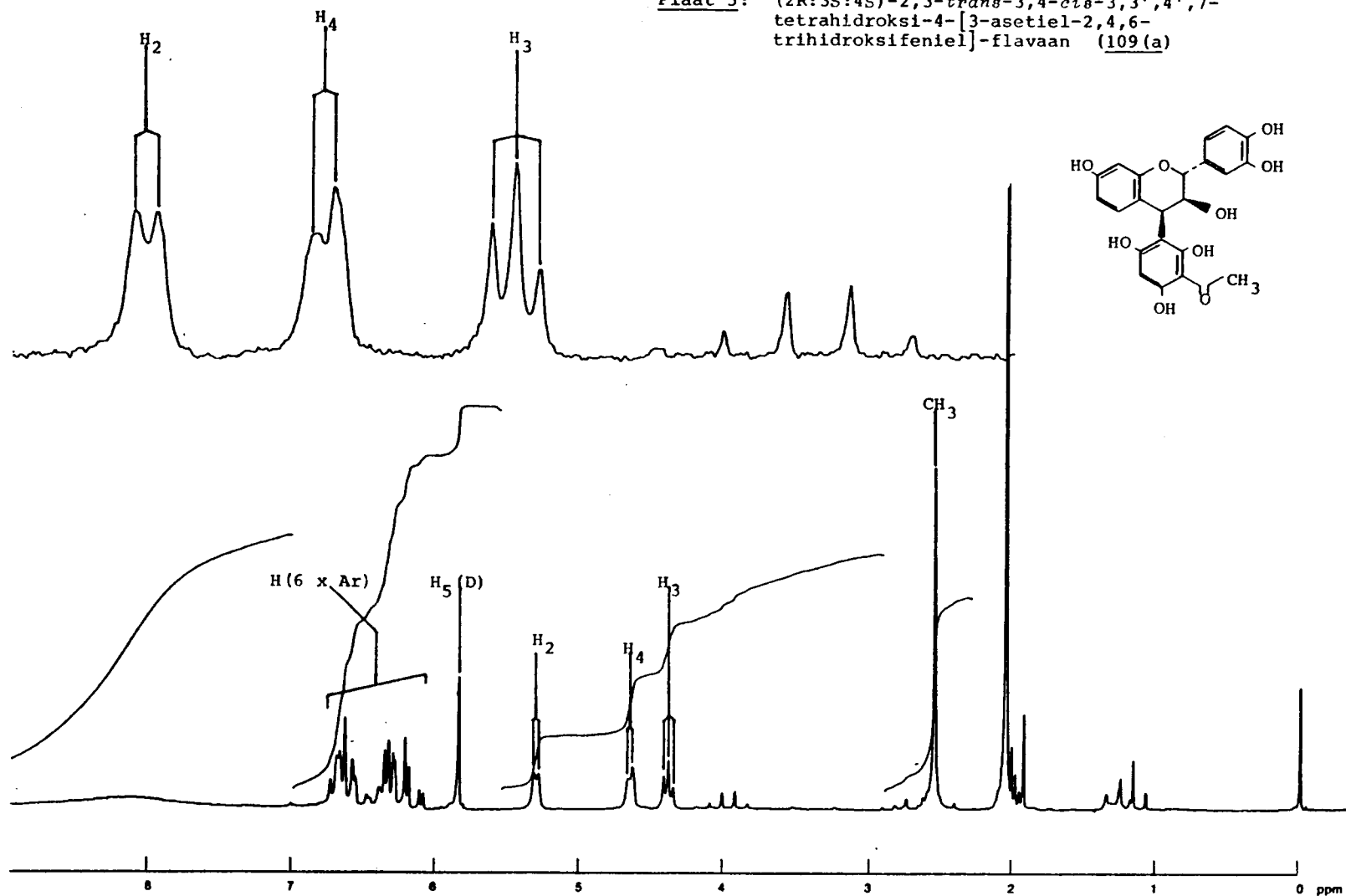
Plaat 4: 3-Asetoksi-2,9-di-(3,4-dimetoksifeniel)
 -5-metoksi-2,3,8,9-tetrahydro-8-(2,4,6-
 trimetoksibensiel) [2,3-h]-furo-8H-[1]-
 benspiraen (98)

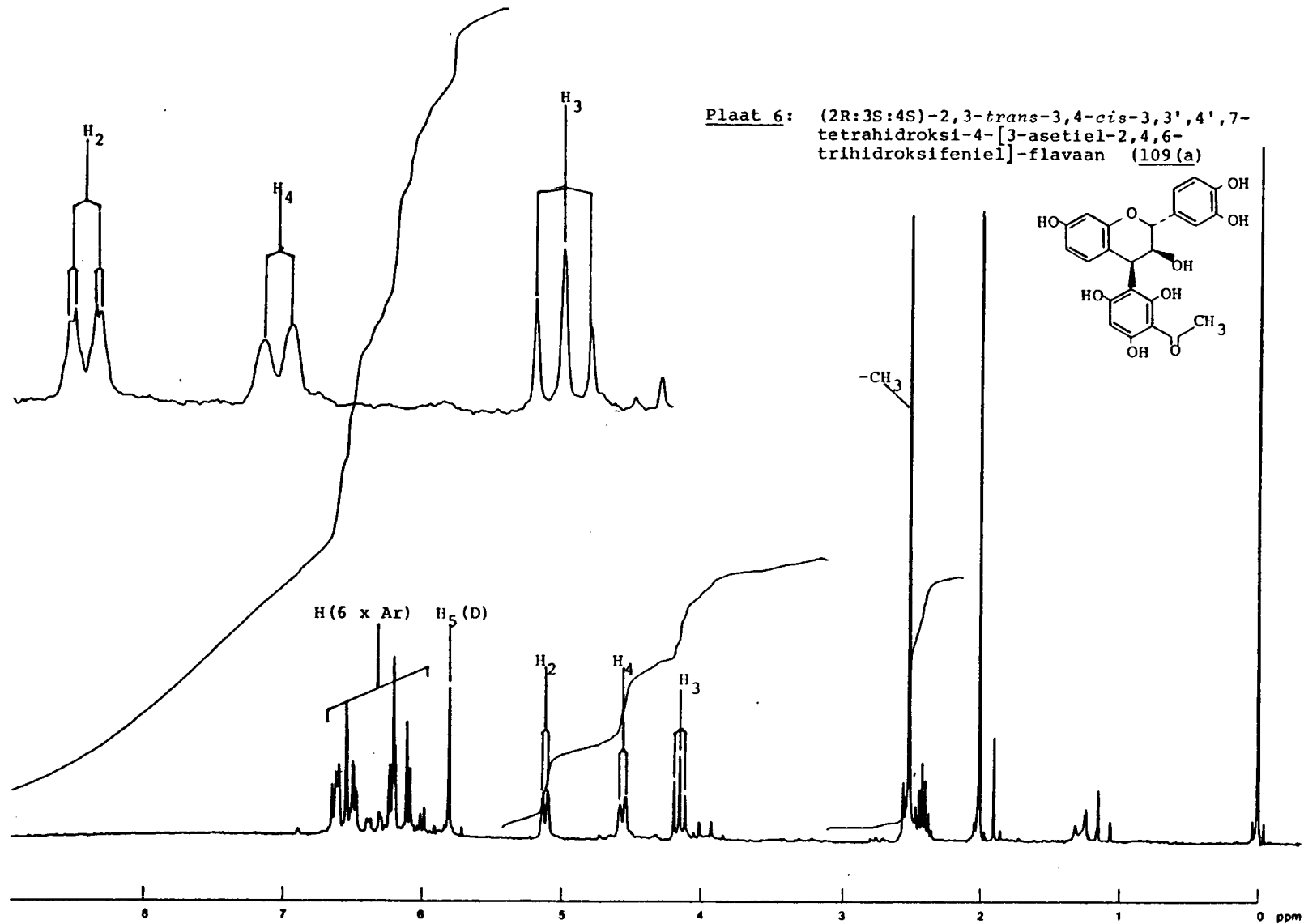


Plaat 4(a) : (98)

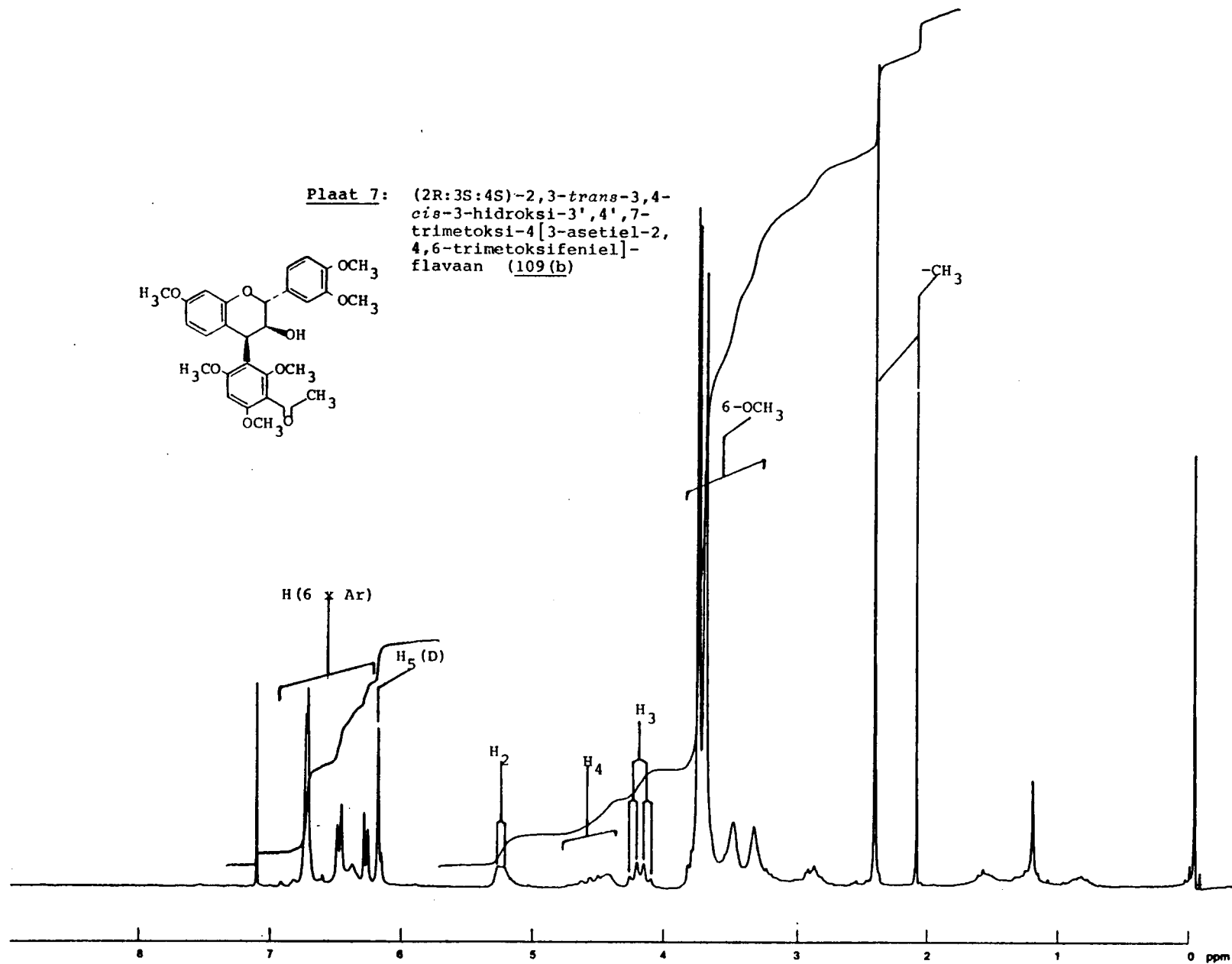
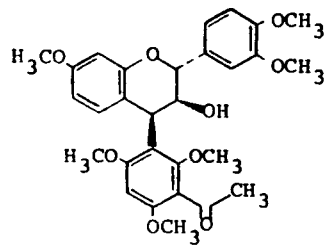


Plaat 5: (2R:3S:4S)-2,3-trans-3,4-cis-3,3',4',7-tetrahydroksi-4-[3-asetiel-2,4,6-trihidroksifeniel]-flavaan (109(a))

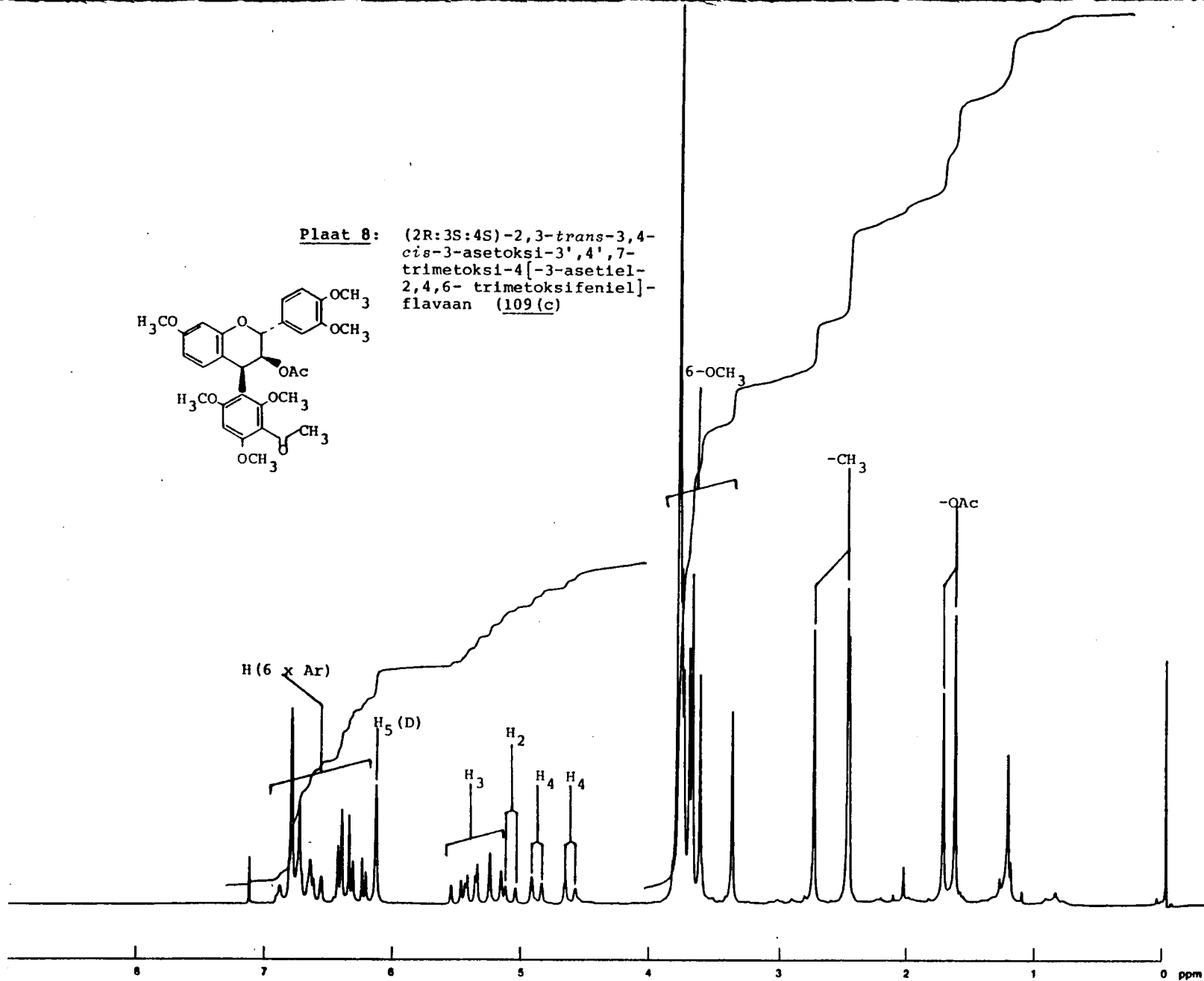
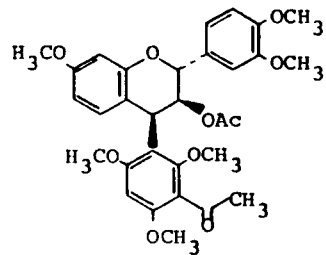




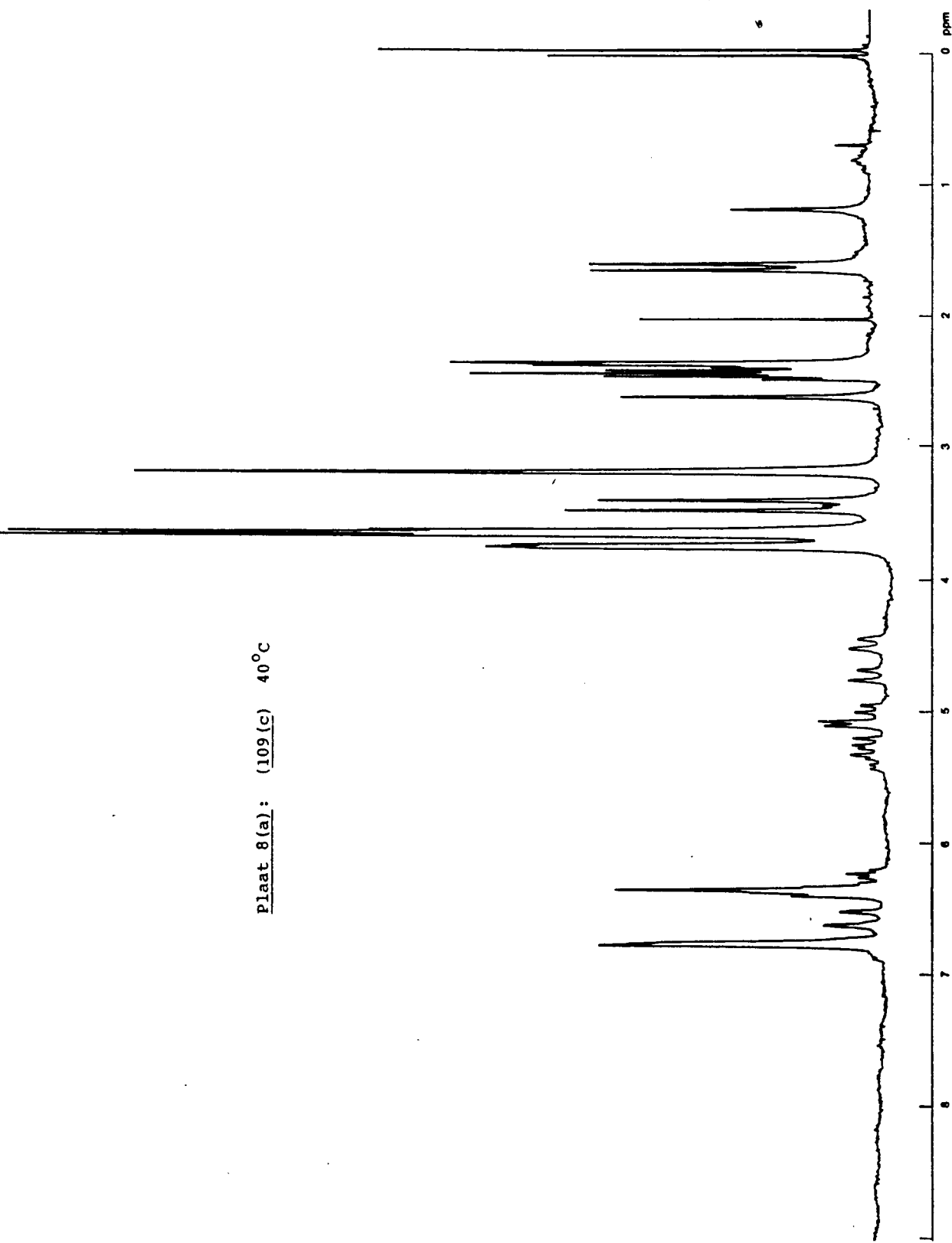
Plaat 7: (2R:3S:4S)-2,3-trans-3,4-cis-3-hidroksi-3',4',7-trimetoksi-4[3-asetiel-2,4,6-trimetoksifeniel]-flavaan (109(b))



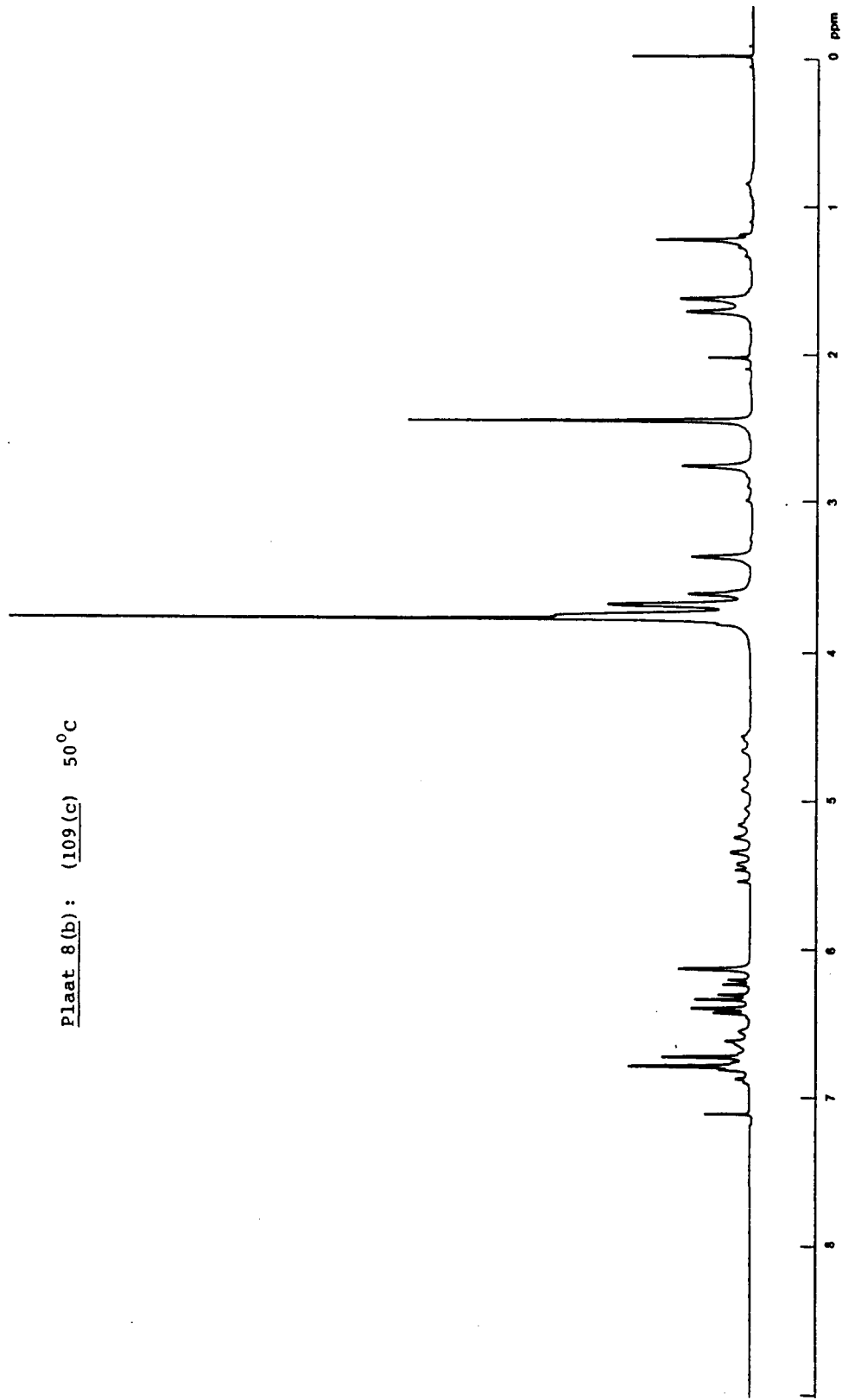
Plaat 8: (2R:3S:4S)-2,3-*trans*-3,4-*cis*-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksi-4[-3-asetiel-2,4,6-trimetoksifeniel]-flavaan (109(c))



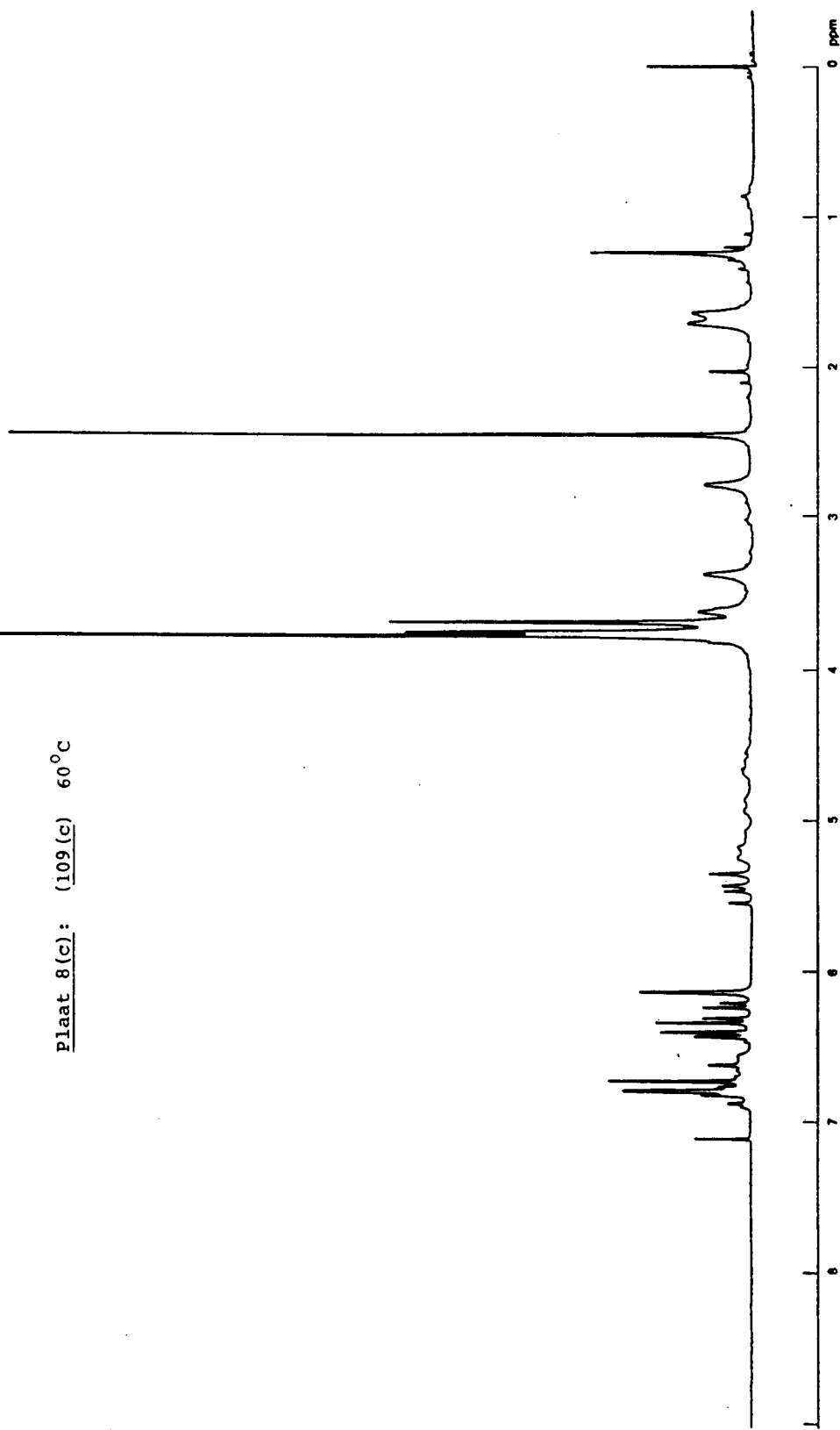
Plaat 8(a): (109(c)) 40°C



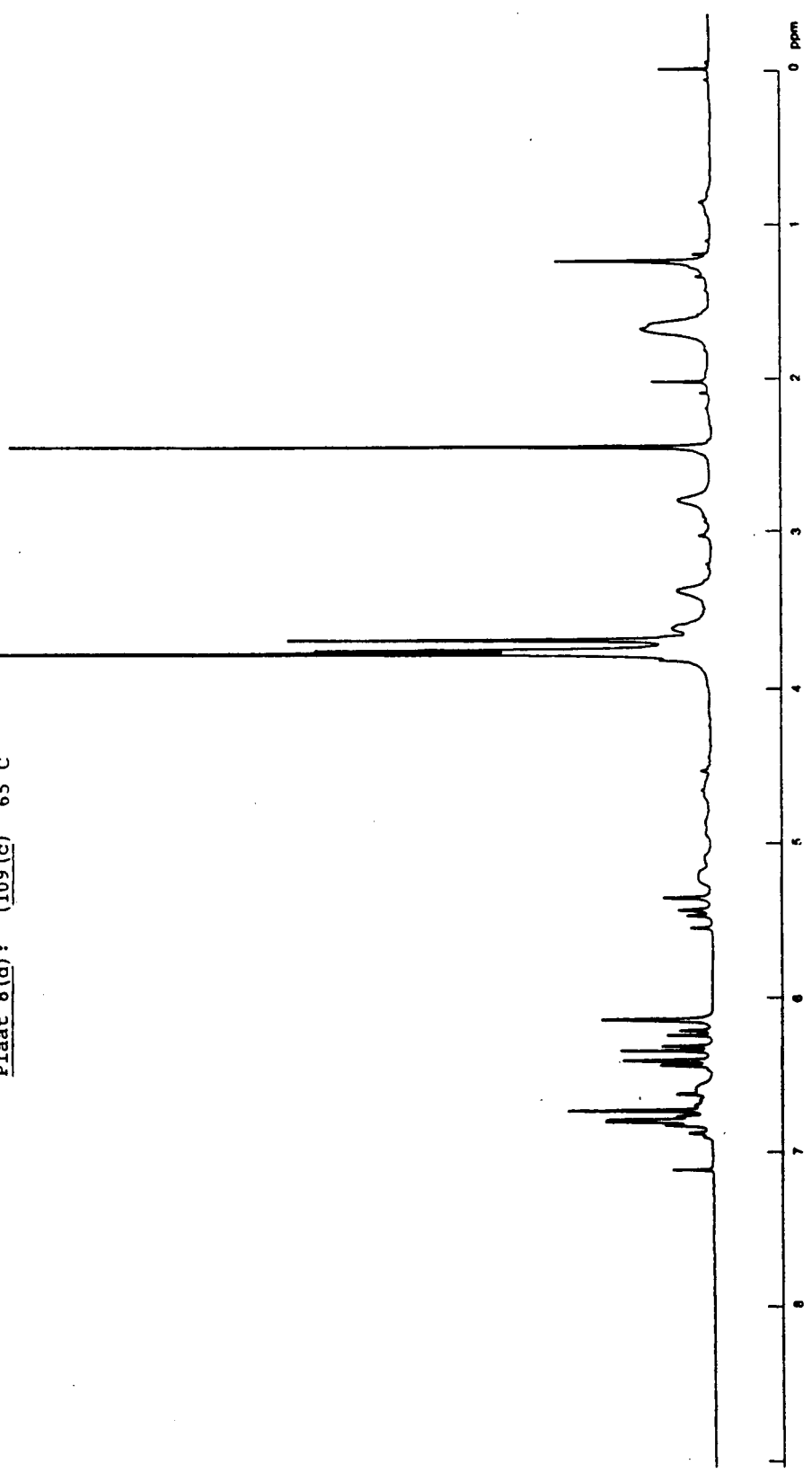
Plaat 8(b) : (109(c)) 50°C



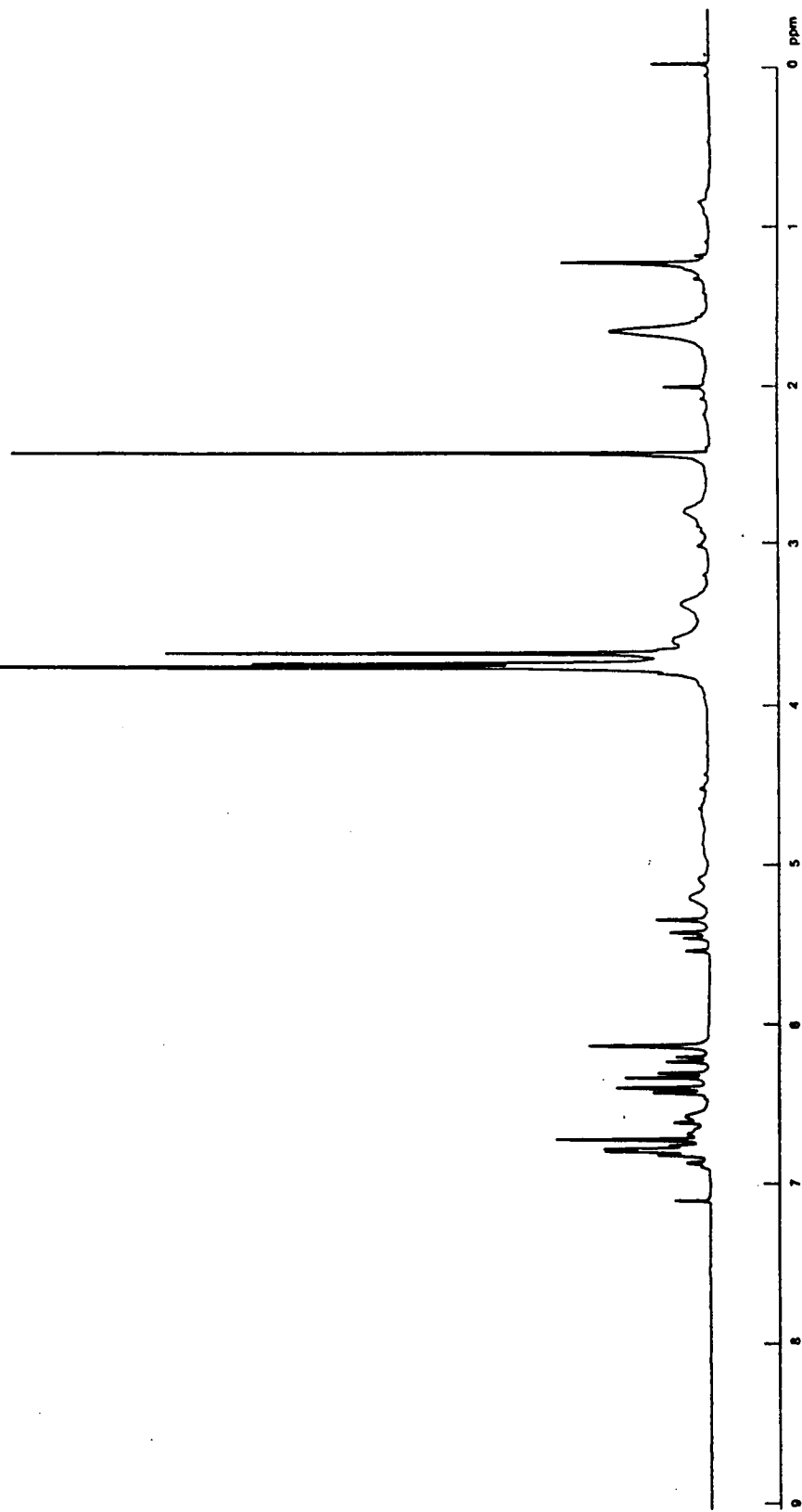
Plaat 8(c): (109(c) 60°C



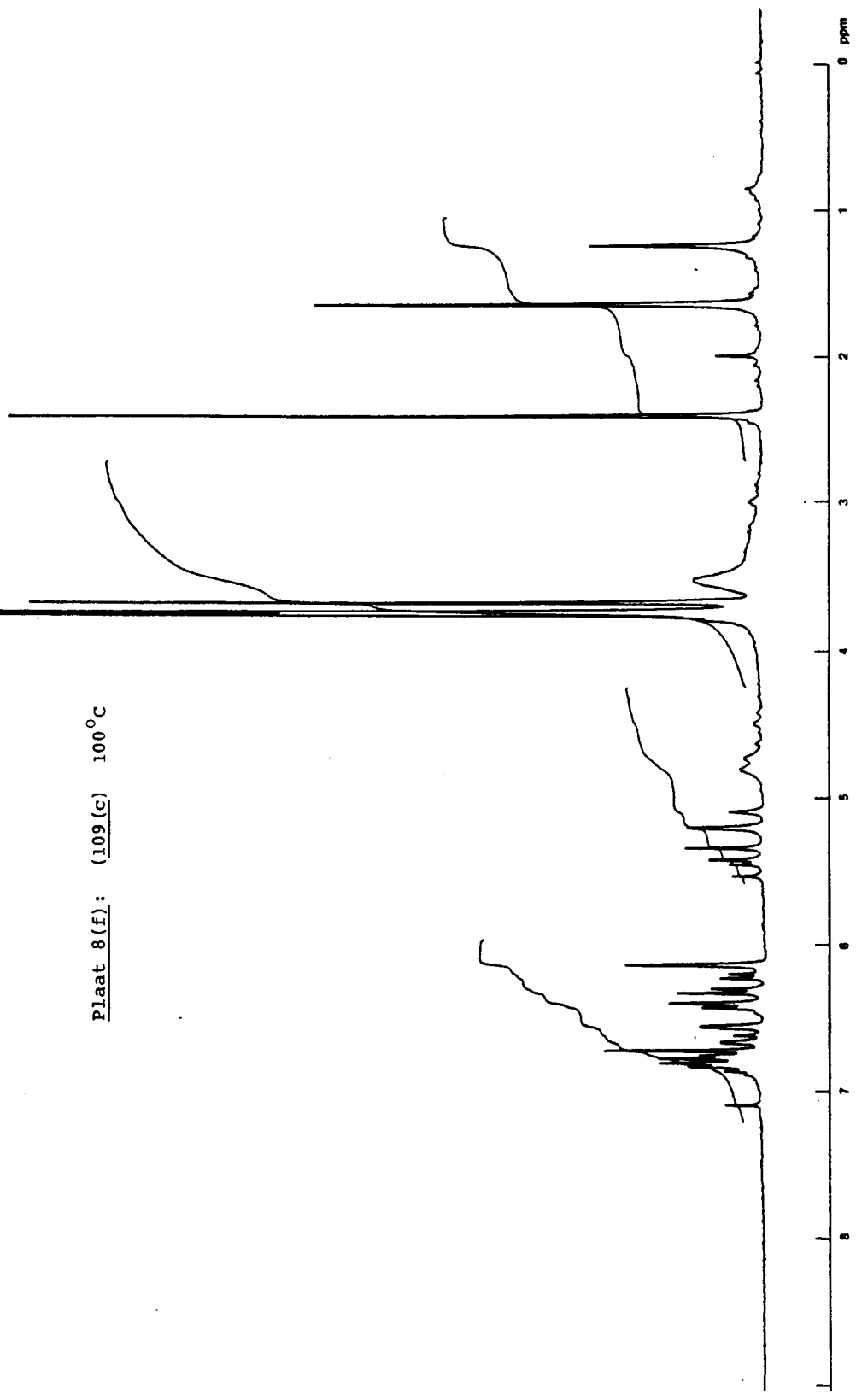
Plaat 8(d): (109(c)) 65°C

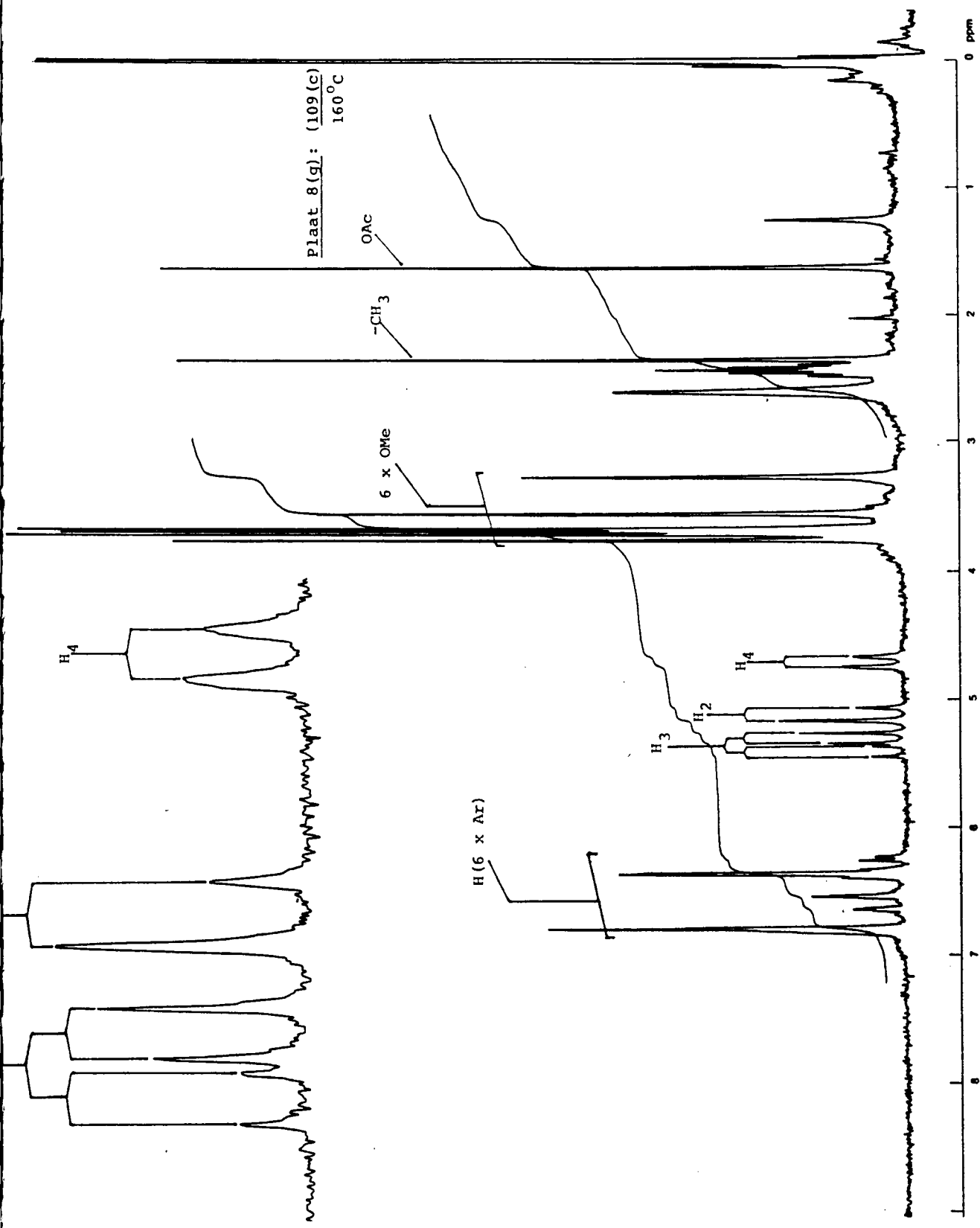


Plaat 8(e): (109(c)) 70°C

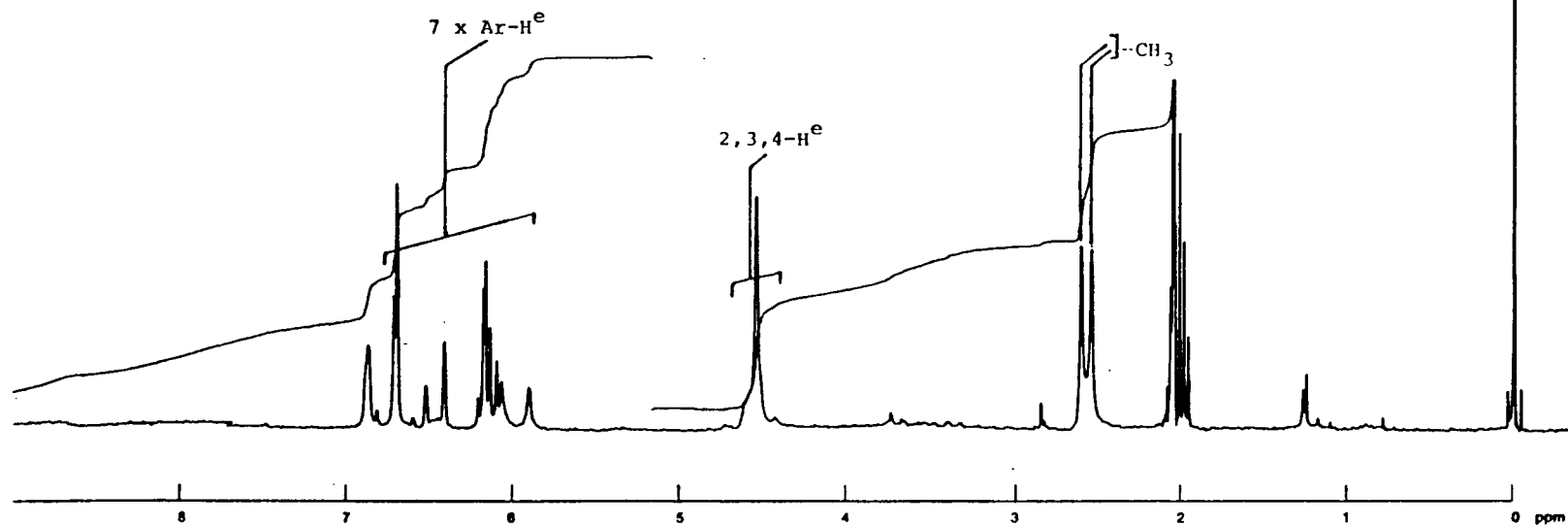
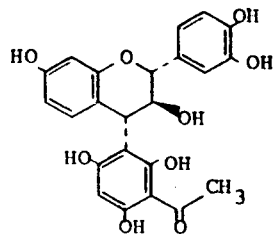


Plaat 8 (F): (109 (c)) 100°C

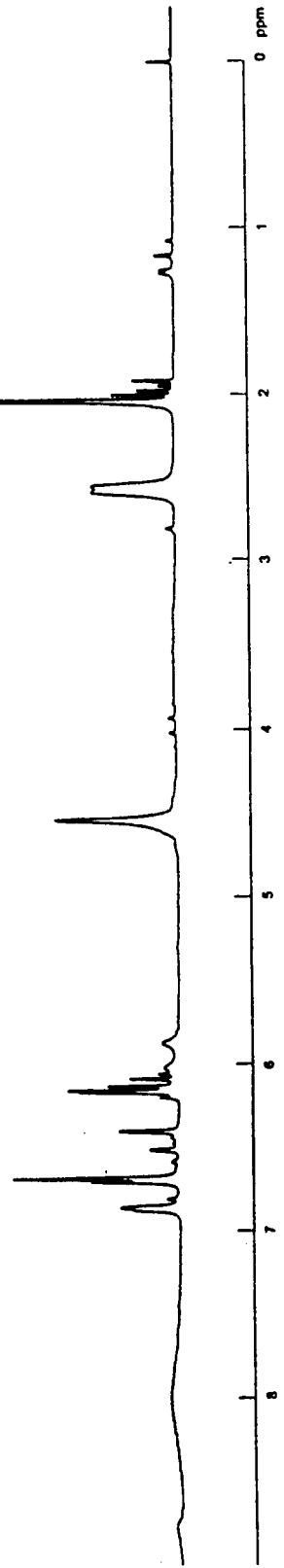




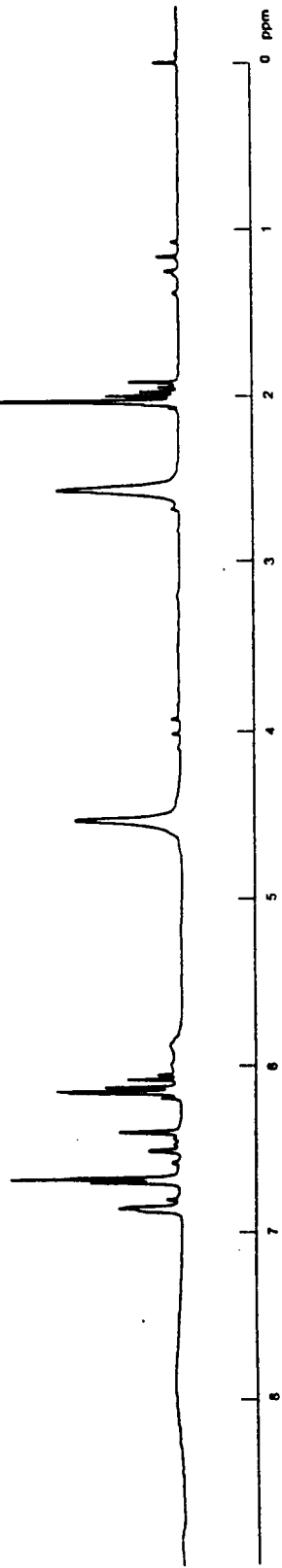
Plaat 9: (2R:3S:4R)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-3,3',4',7-tetrahydroksi-4[-3-asetiel-2,4,6-trihidroksifeniel]-flavaan (108(a))



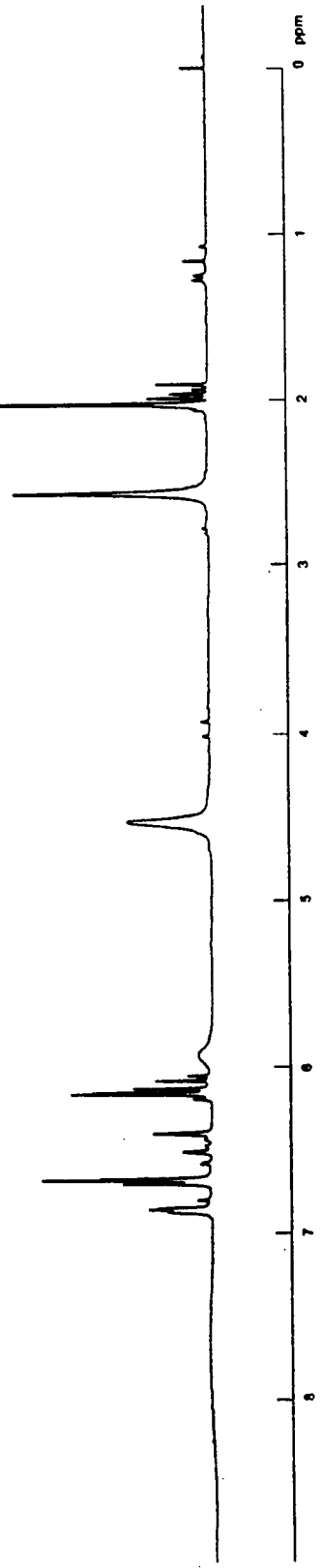
Plaat 9(a): (108(a)) 52°C



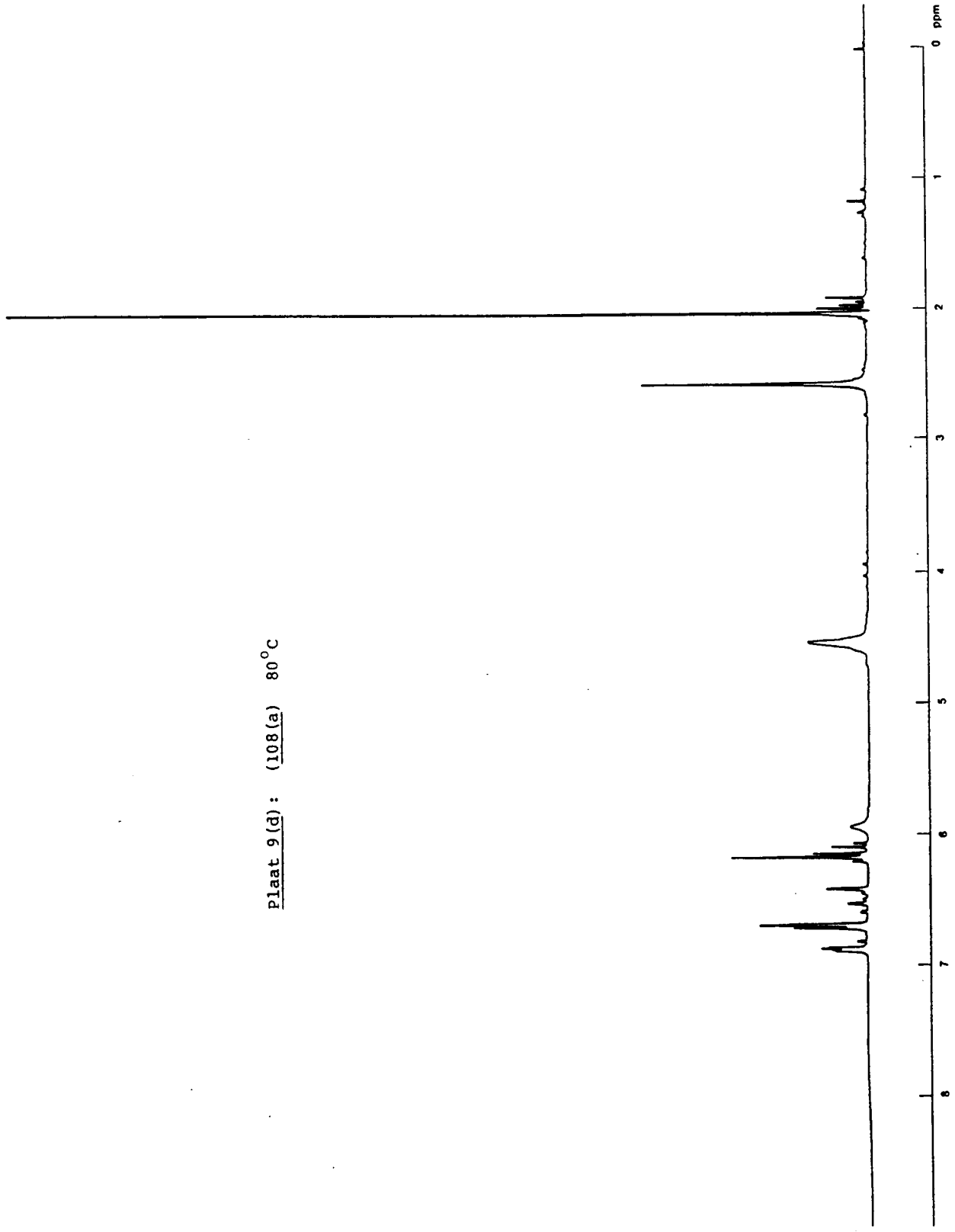
Plaat 9 (b): (108(a)) 60°C



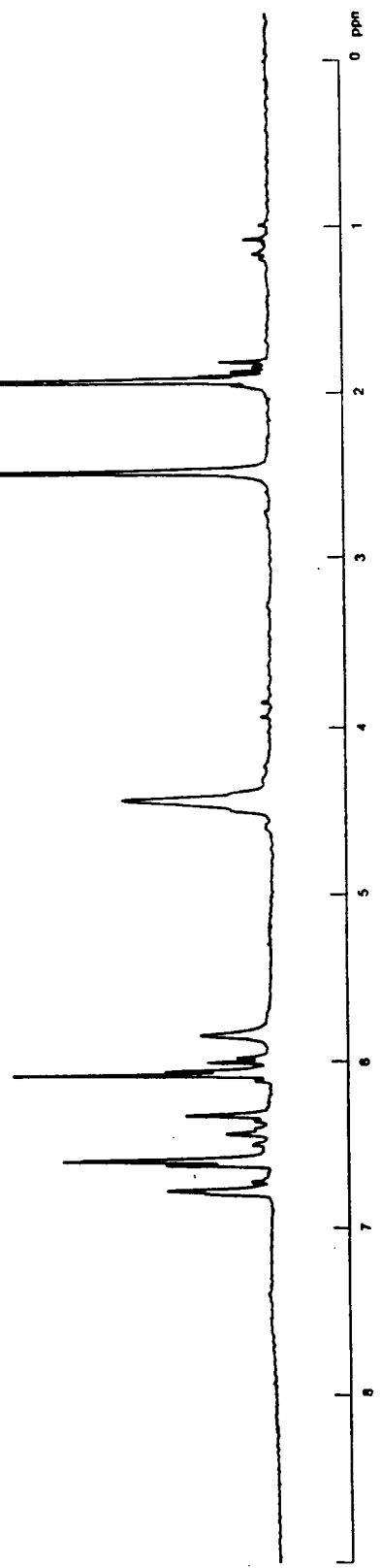
Plaat 9(c): (108(a)) 70°C



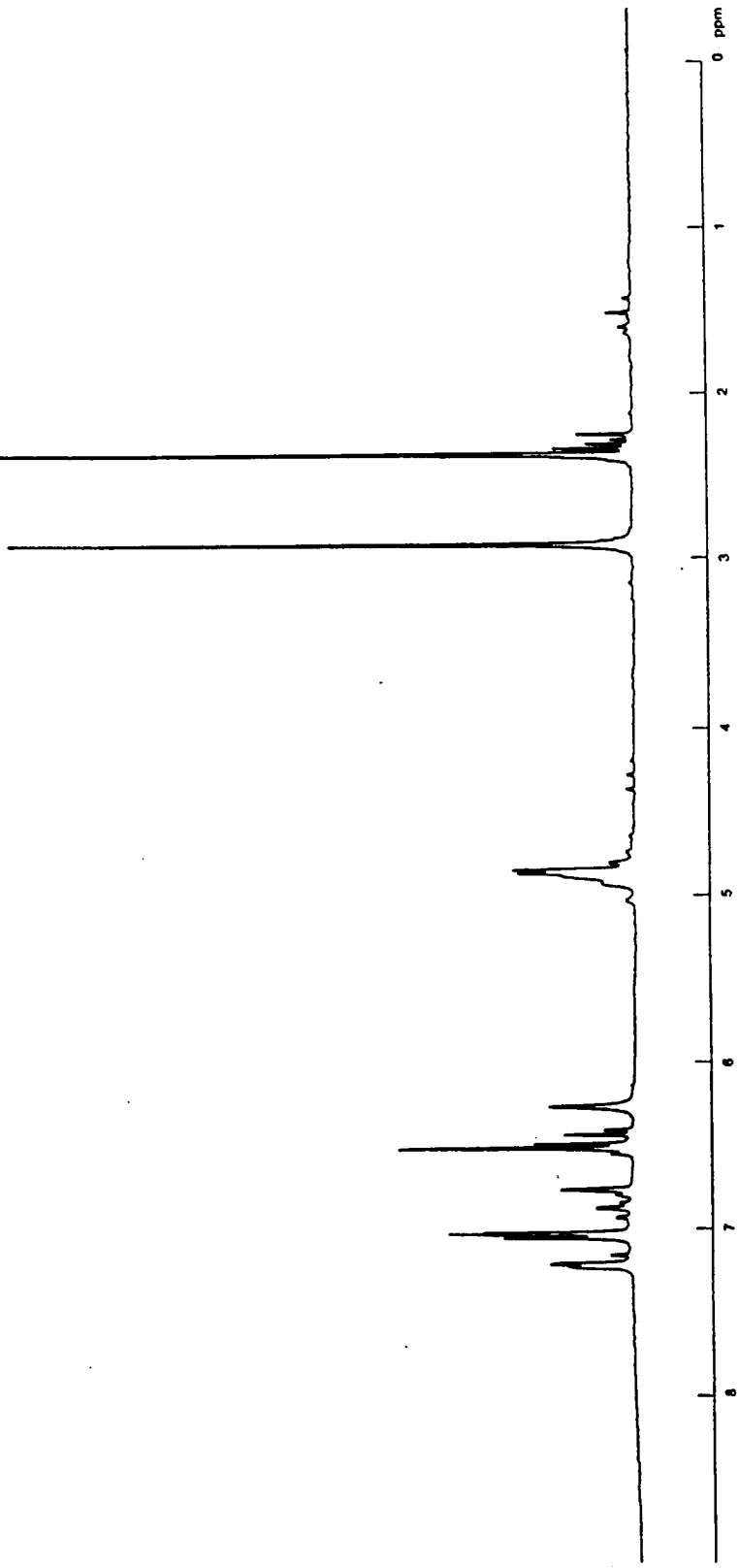
Plaat 9 (d): (108(a)) 80°C



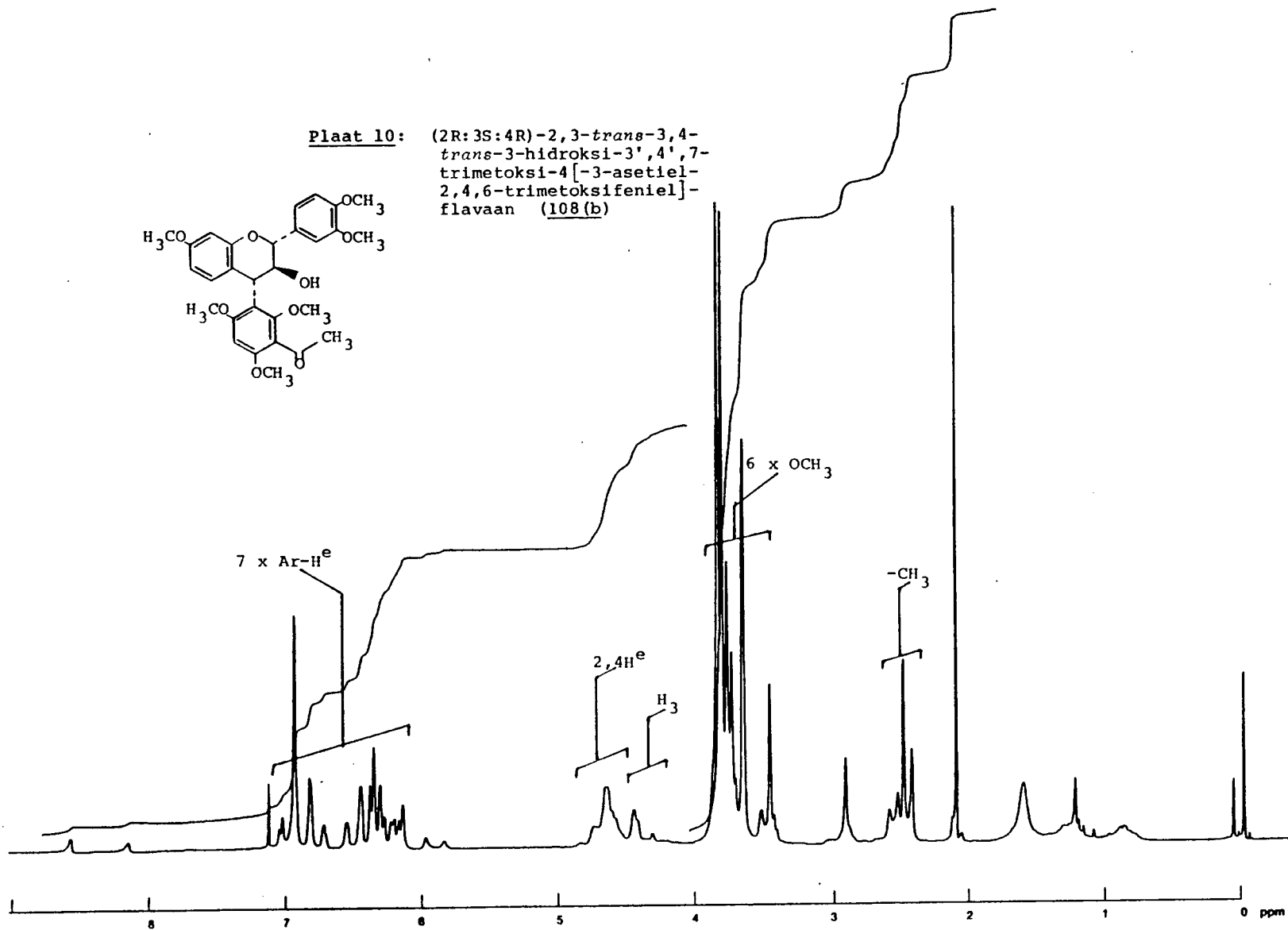
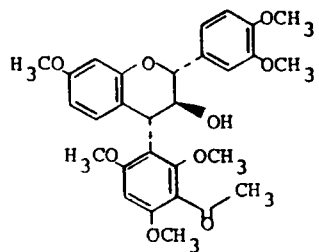
Plaat 9 (e): (108(a)) 90°C



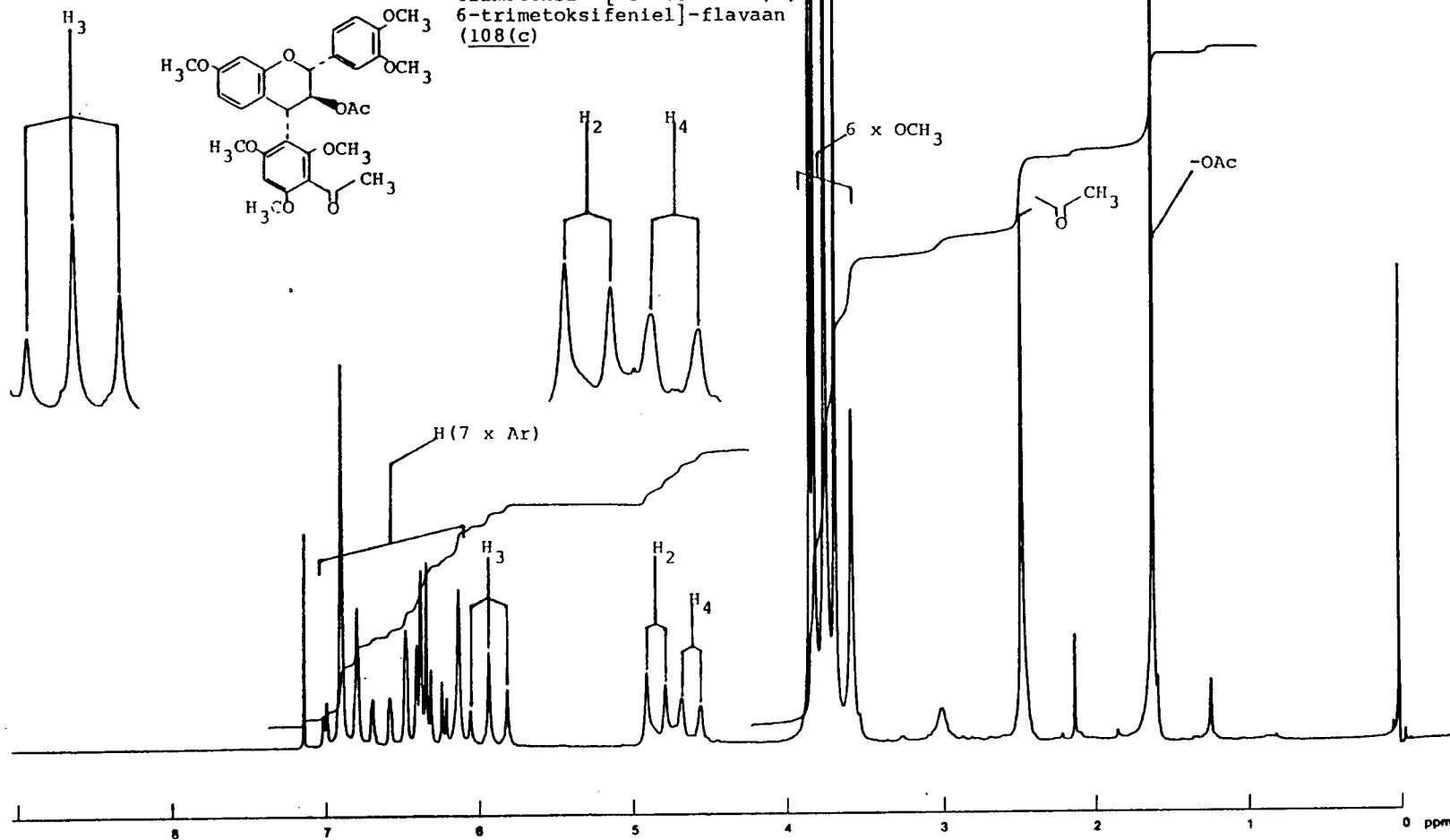
Plaat 9 (F): (108(a) 100 °C



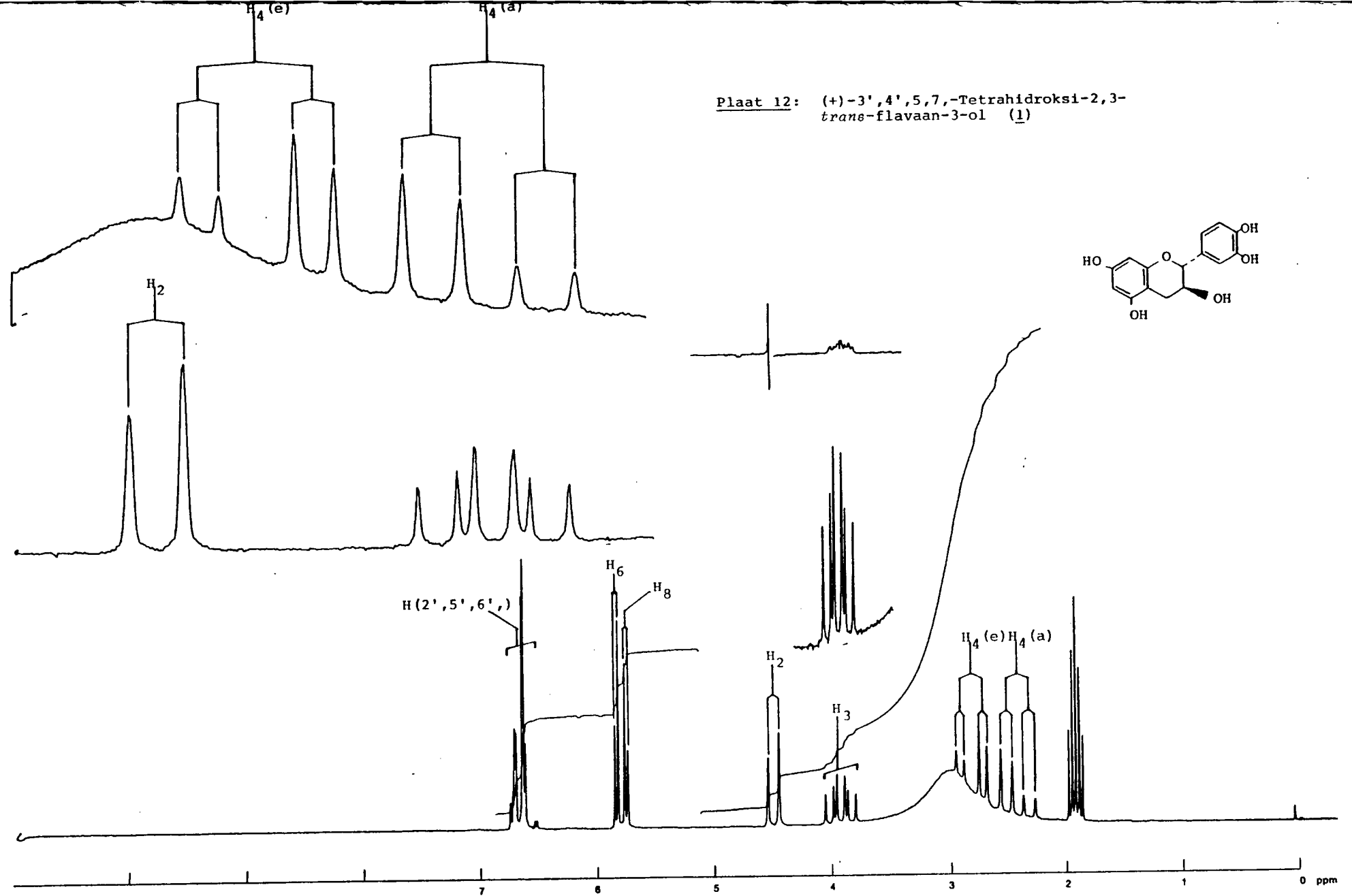
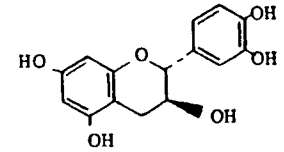
Plaat 10: (2R:3S:4R)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-3-hidroksi-3',4',7-trimetoksi-4[-3-asetiel-2,4,6-trimetoksifeniel]-flavaan (108(b))



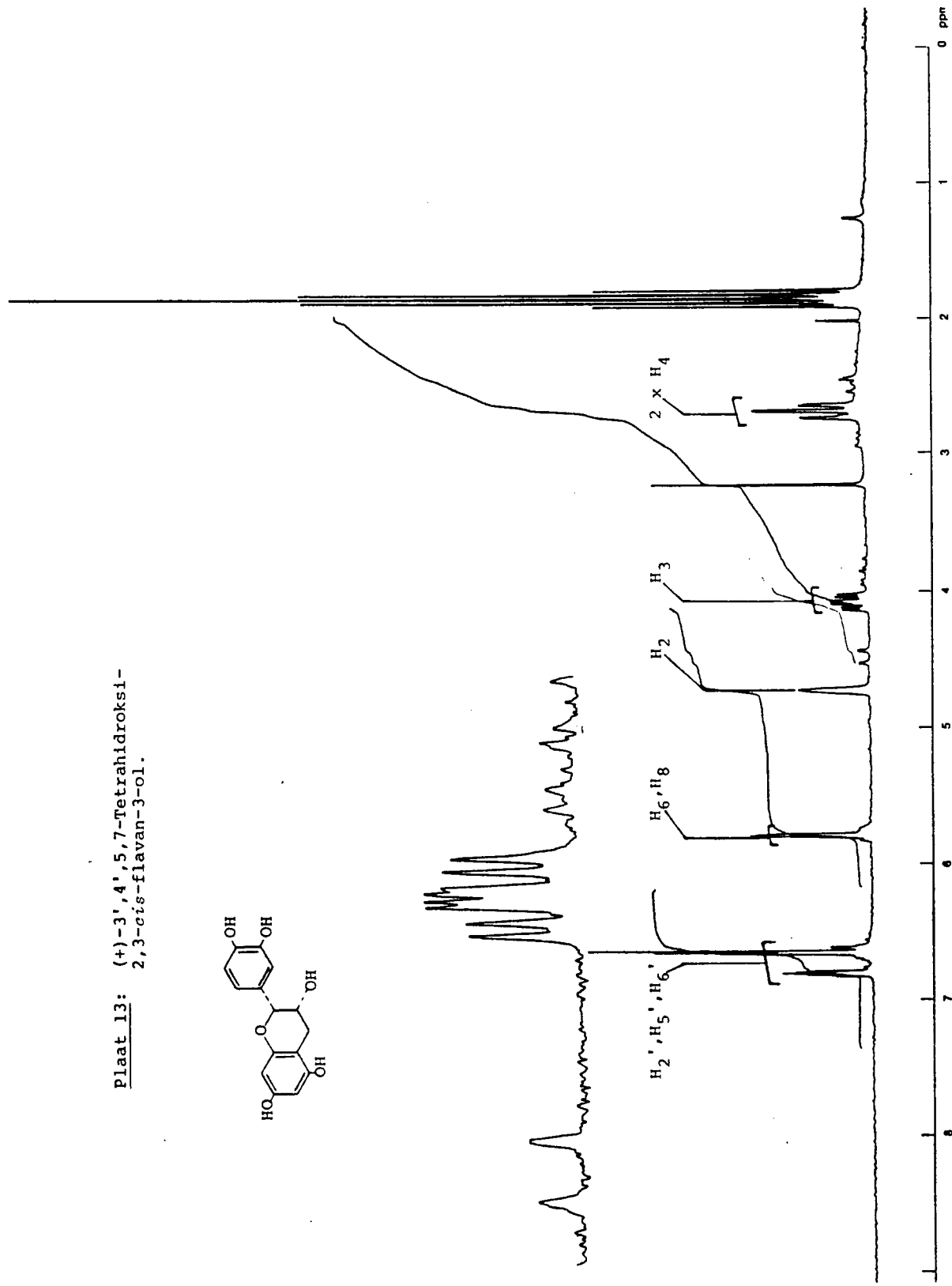
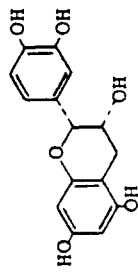
Plaat 11: (2R:3S:4R)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksi-4[-3-asetiel-2,4,6-trimetoksi-feniel]-flavaan (108(c))



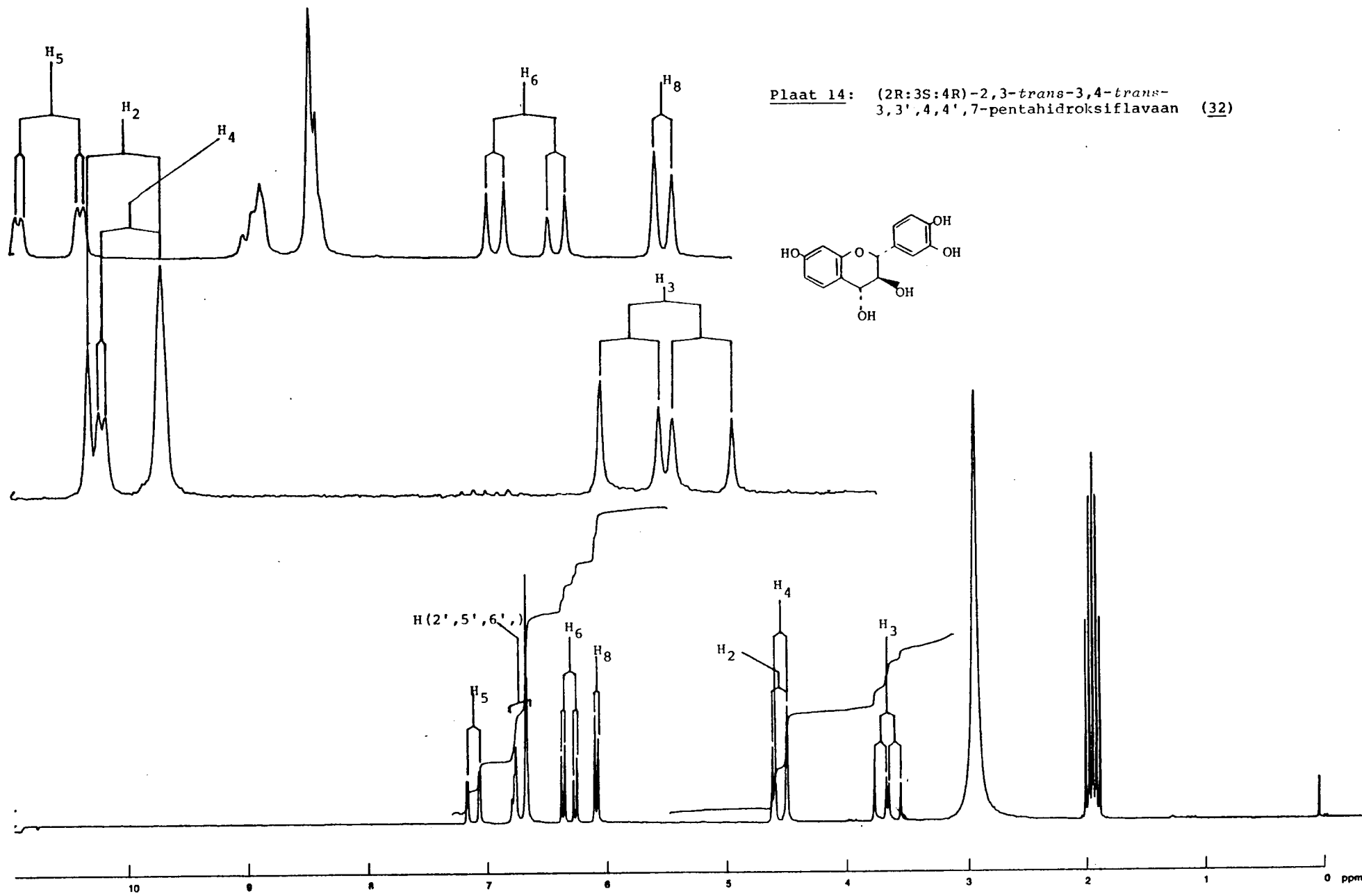
Plaat 12: (+)-3',4',5,7,-Tetrahydroksi-2,3-
trans-flavaan-3-ol (1)



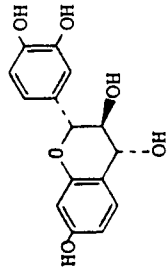
Plaat 13: (+)-3',4',5,7-Tetrahydroksi-
2,3-cis-flavan-3-ol.



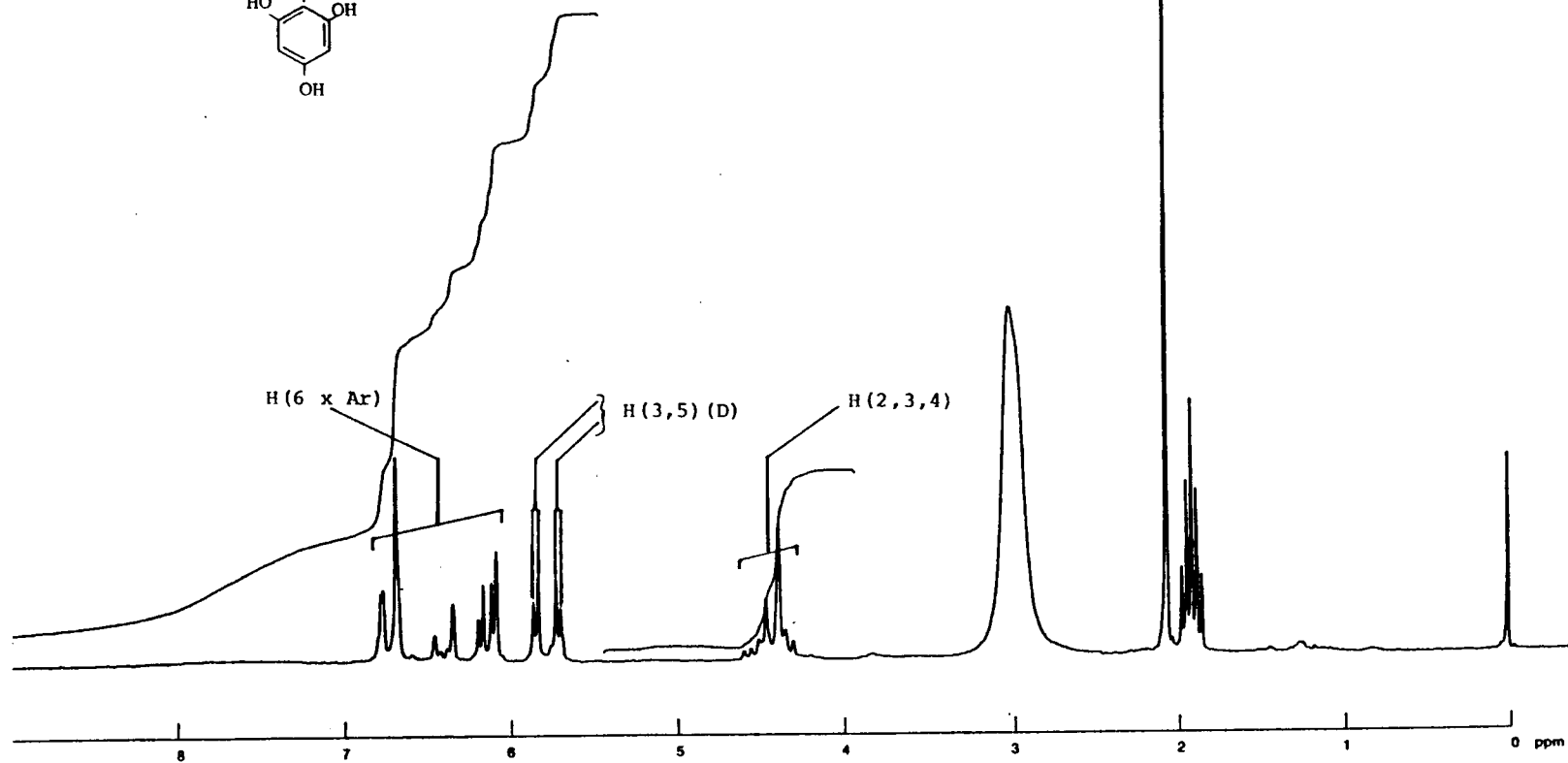
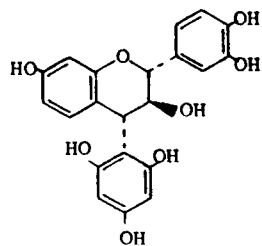
Plaat 14: (2R:3S:4R)-2,3-trans-3,4-trans-3,3',4,4',7-pentahydroksiflavaan (32)



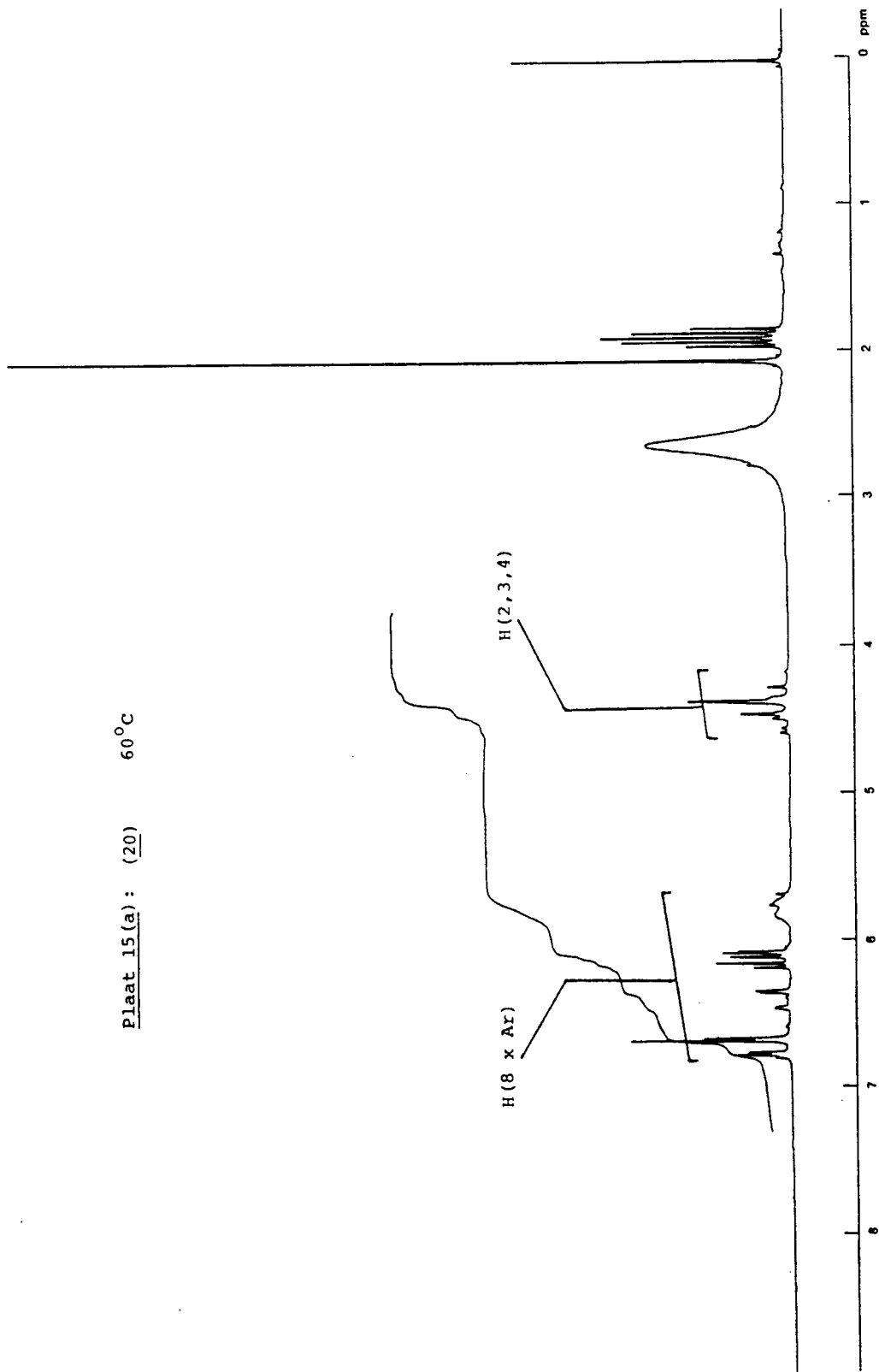
Plaat 14(a): (32) 60°C



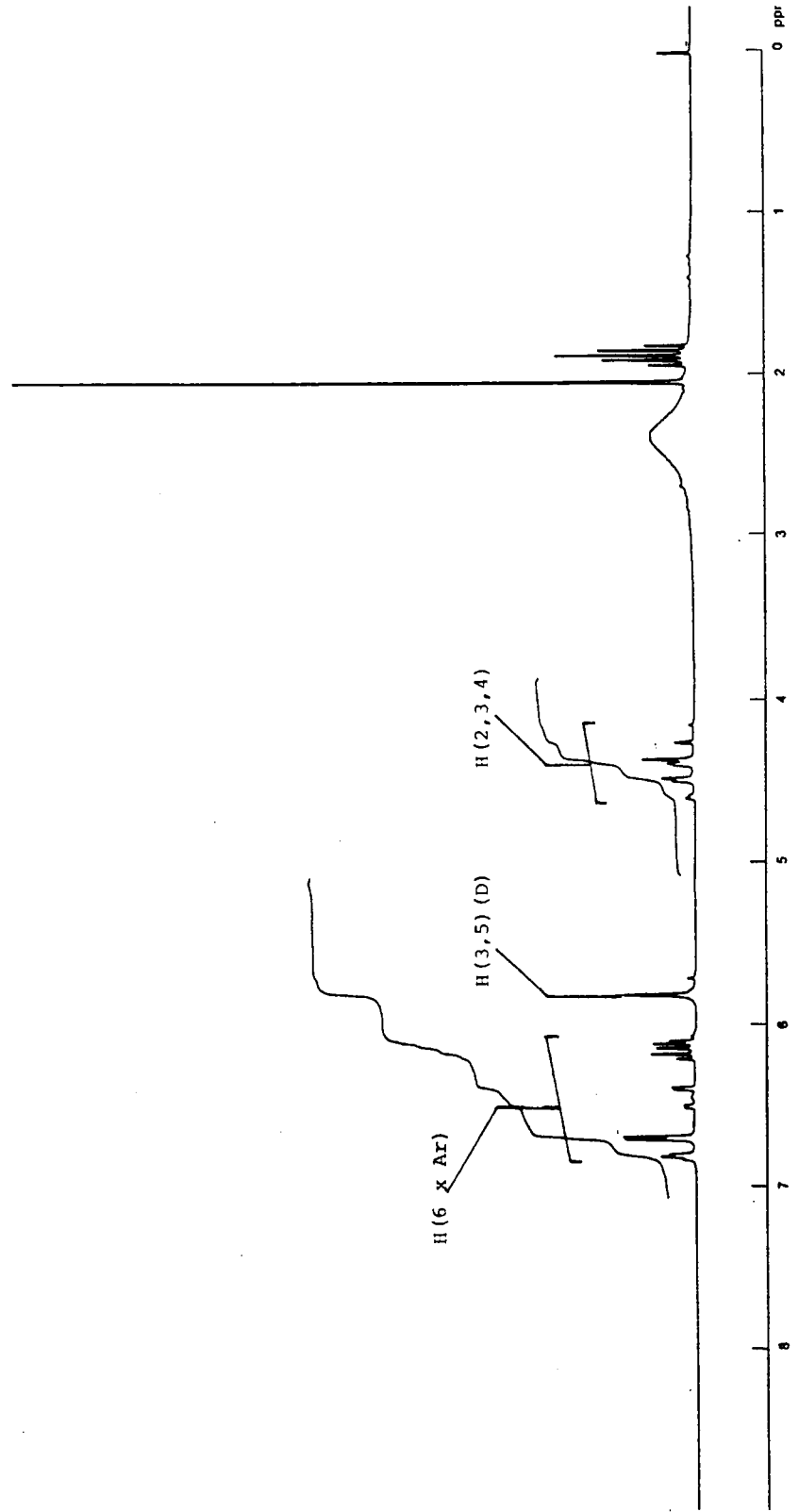
Plaat 15: (2R:3S:4R)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-3,4',4',7-tetrahydroksi-4-[2,4,6-trihidroksifeniel]-flavaan (20)

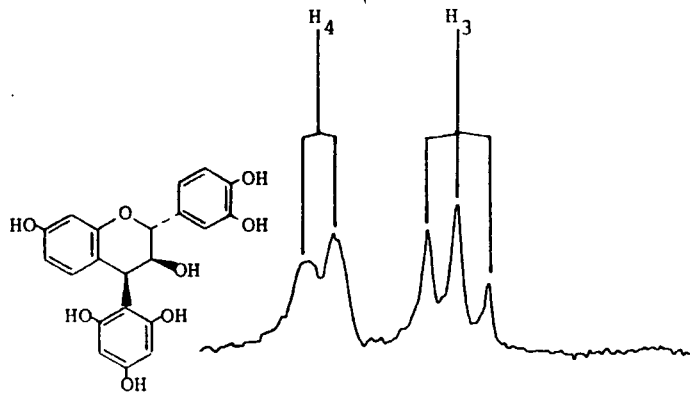
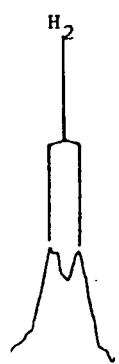


Plaat 15(a): (20) 60°C

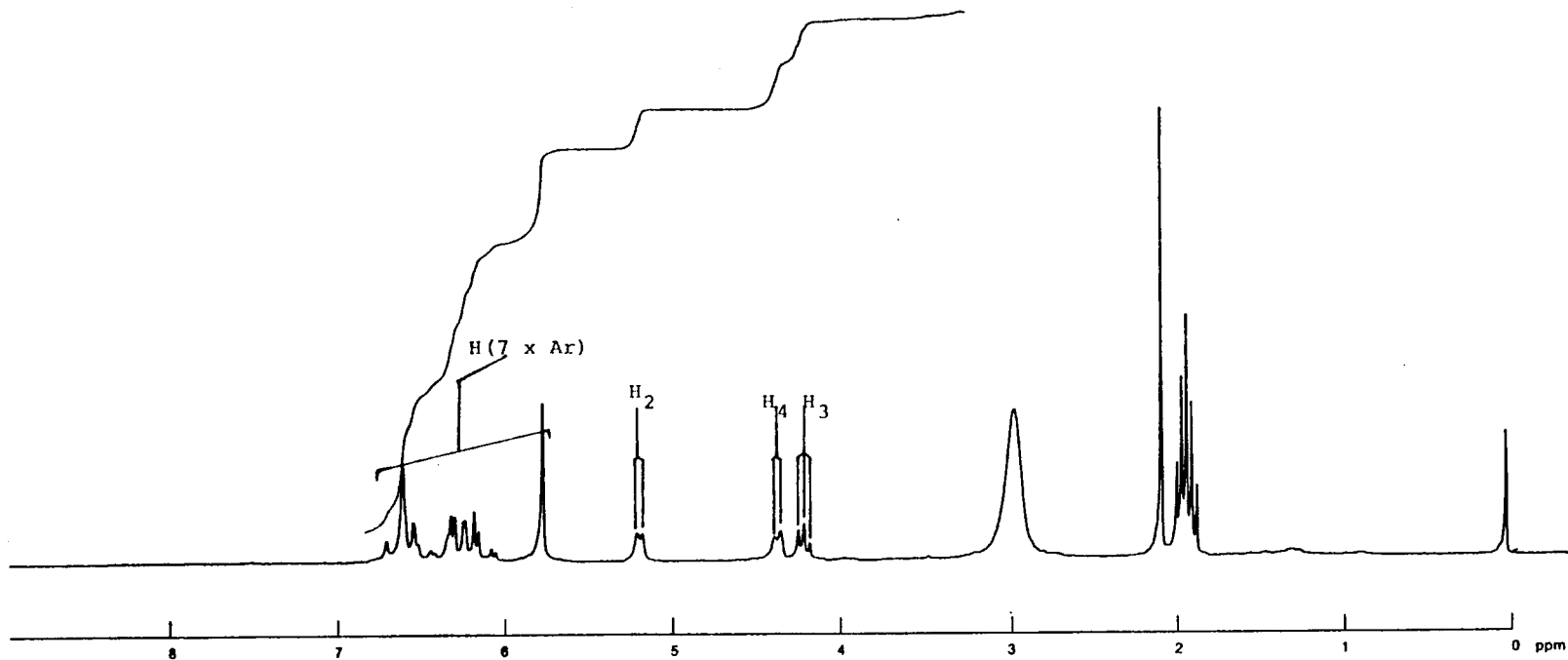


Plaat 15 (b): (20) 100°C

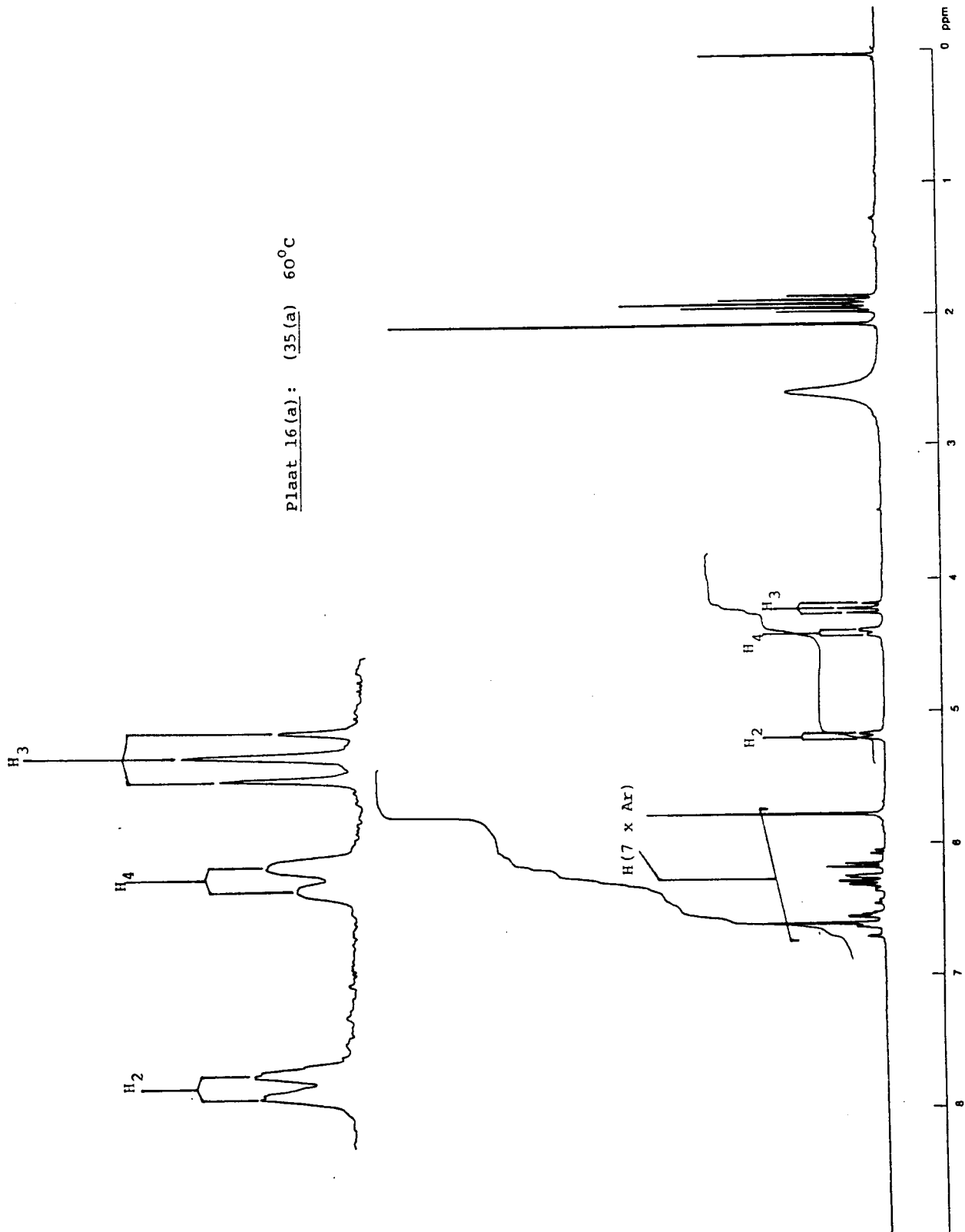




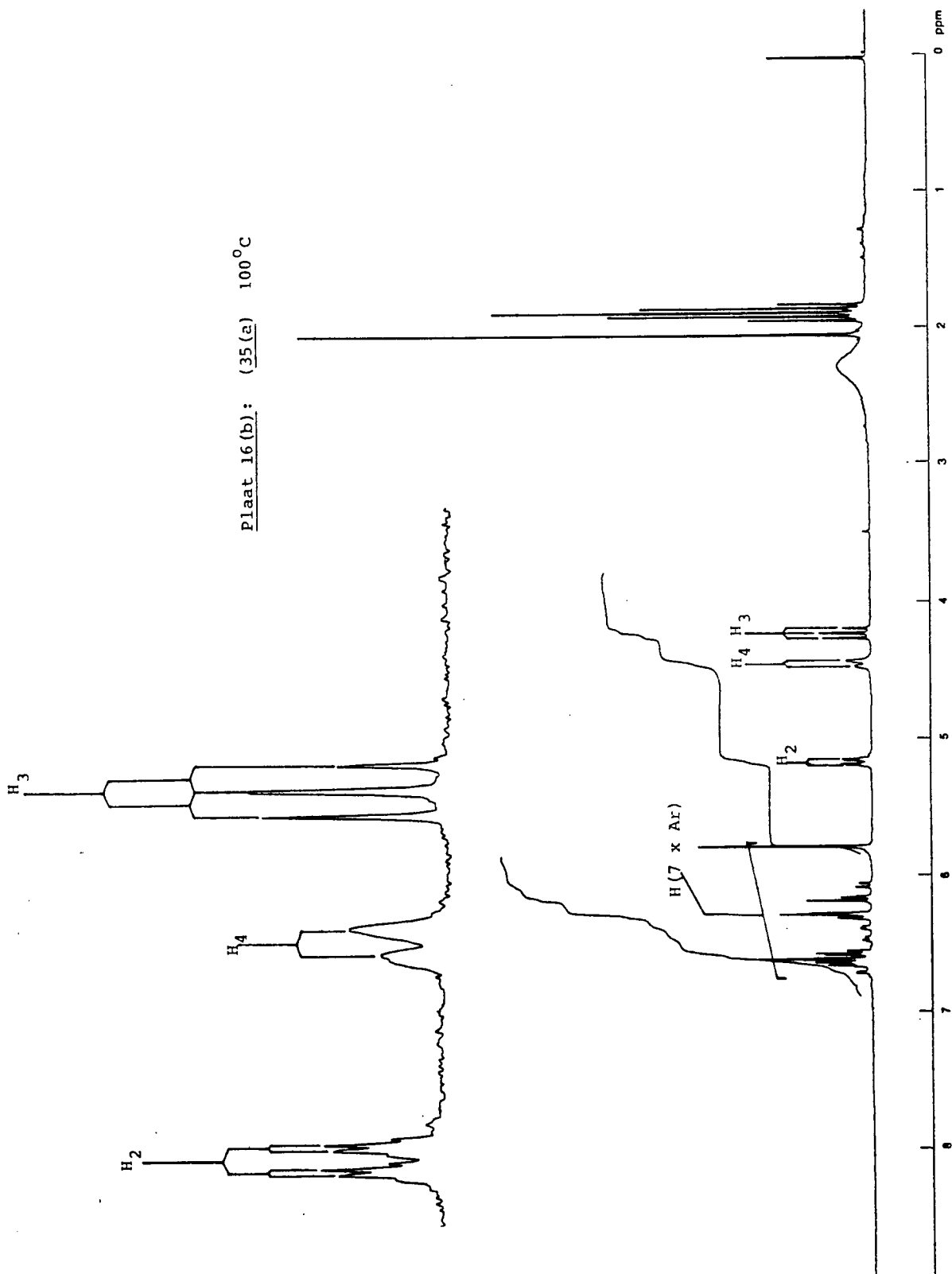
Plaat 16: (2R:3S:4S)- 2,3-*trans*-3,4-*cis*-
3,3',4',7-tetrahydroksi-4-[2,4,6-
trihidroksifenil]-flavaan (35(a))



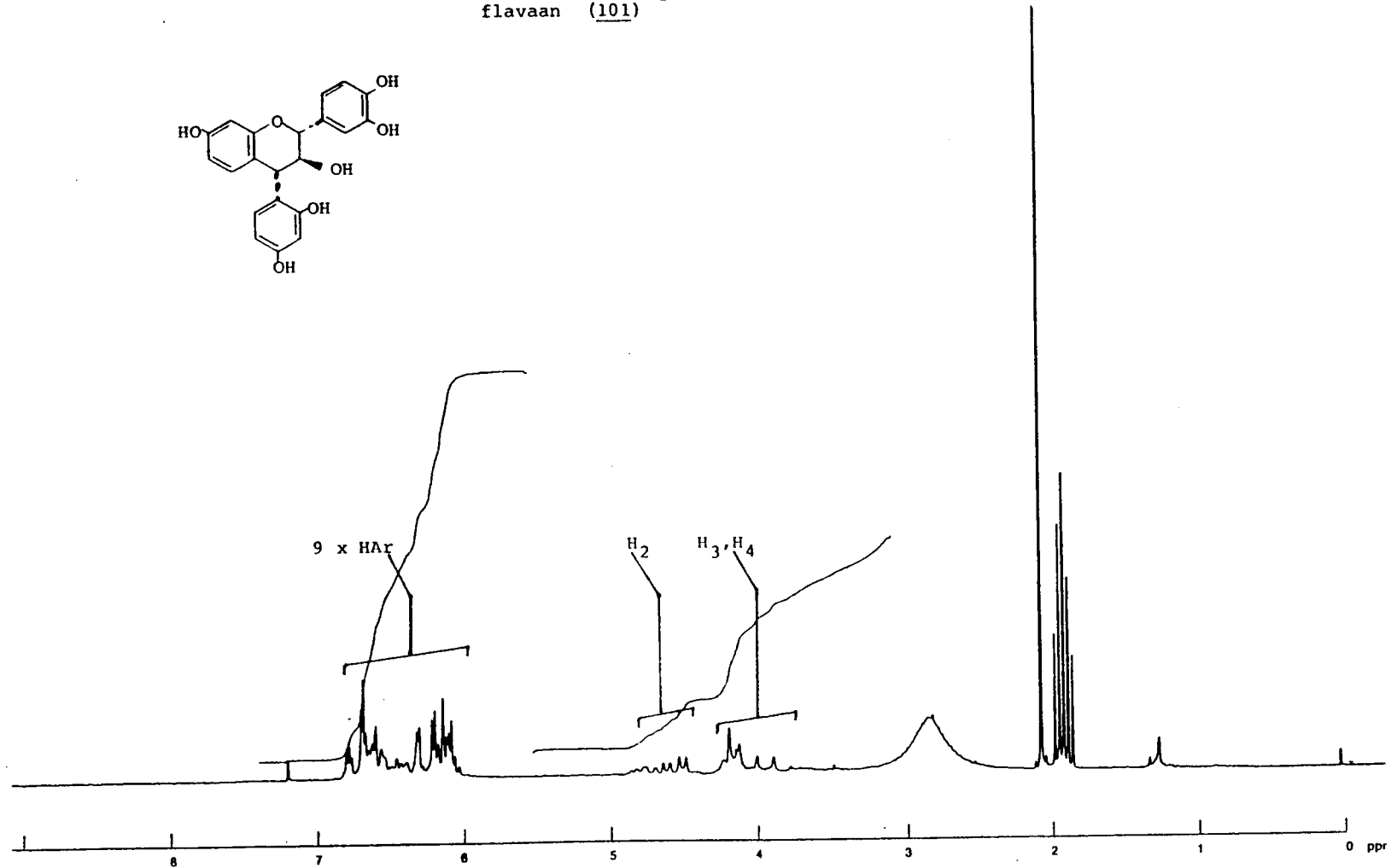
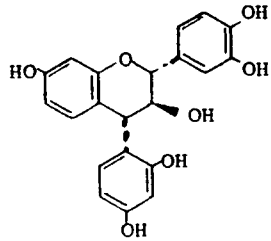
Plaat 16(a): (35(a) 60°C



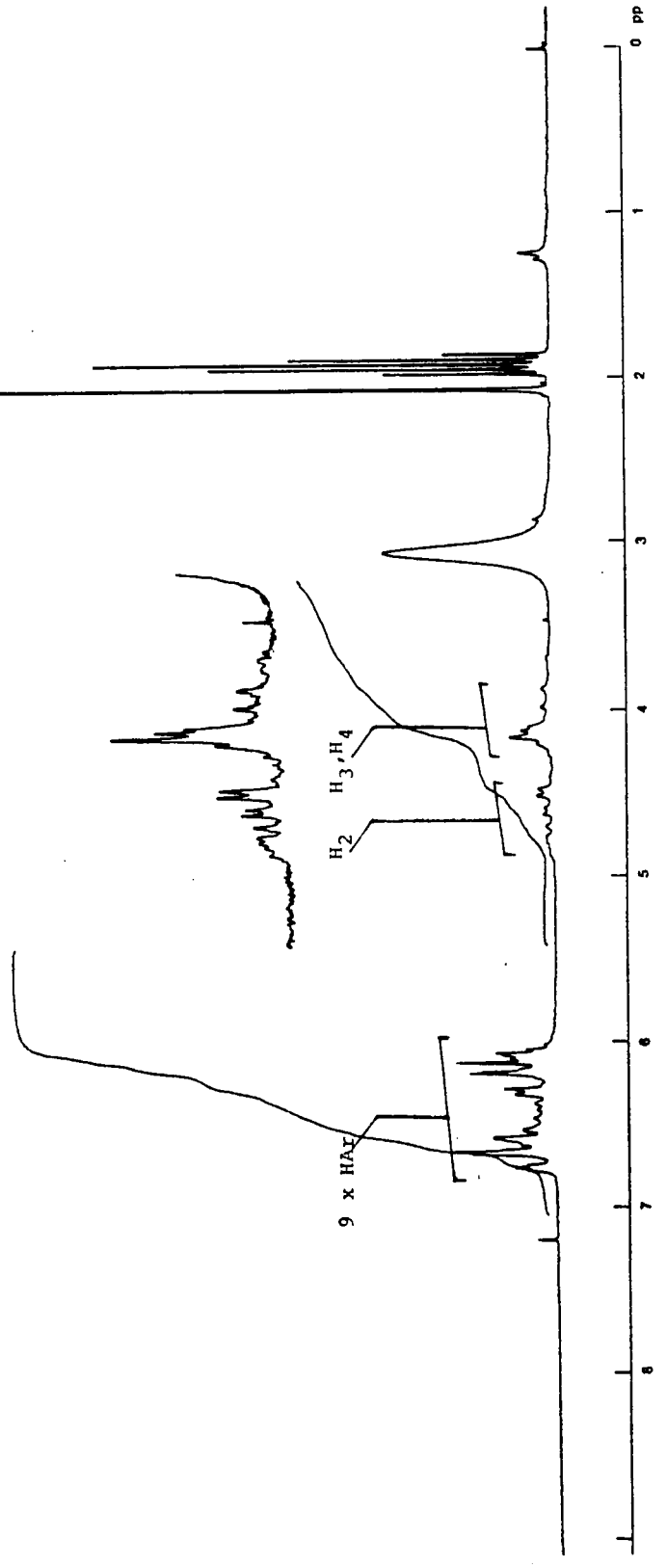
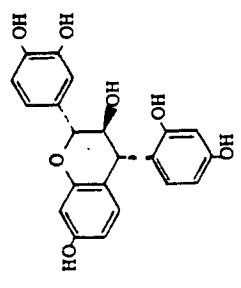
Plaat 16 (b): (35(a) 100°C



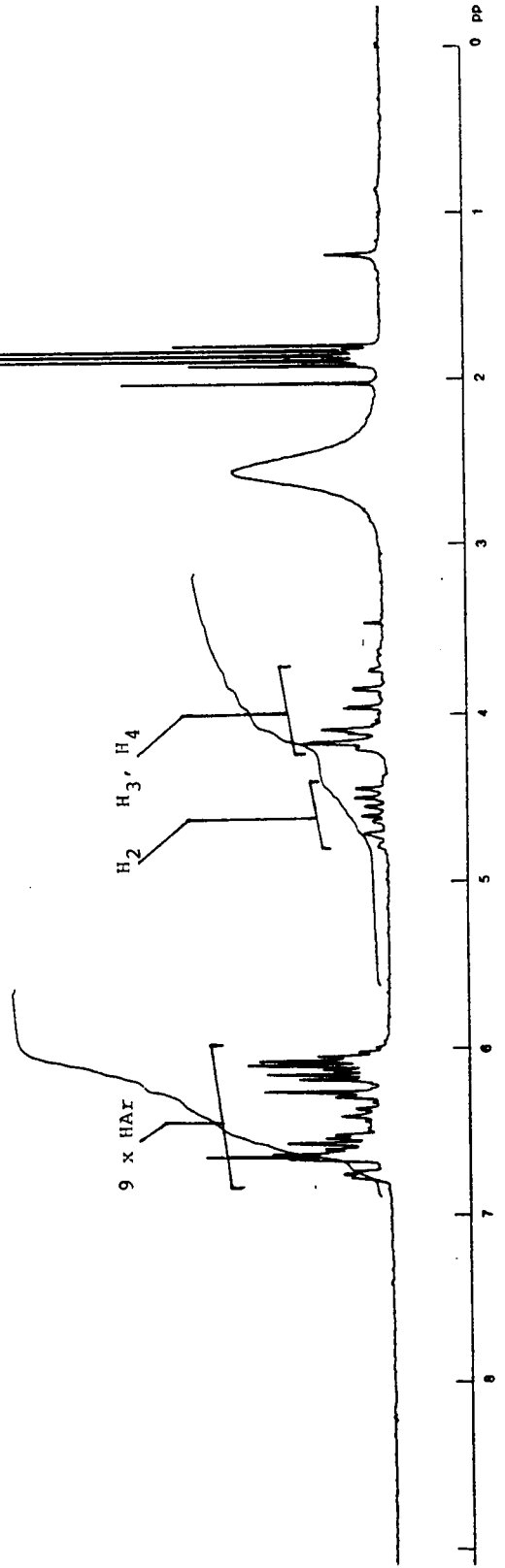
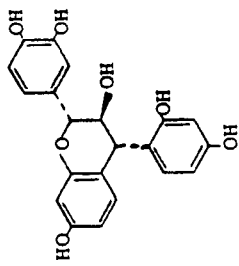
Plaat 17: (2R:3S:4R)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-3,3',4',7-tetrahydroksi-4[-2,4-dihydroksifeniel]-flavaan (101)



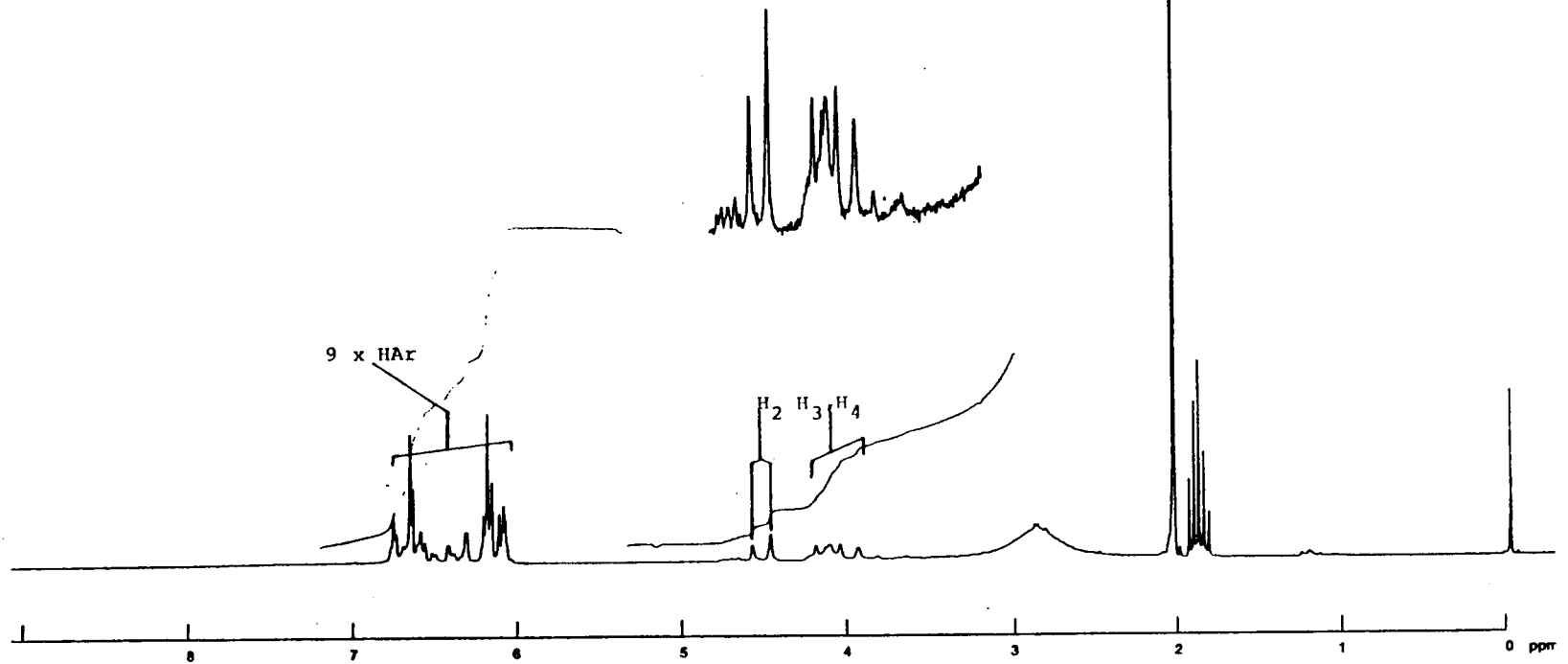
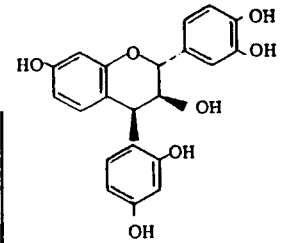
Plaat 17(a): (101) 60°C



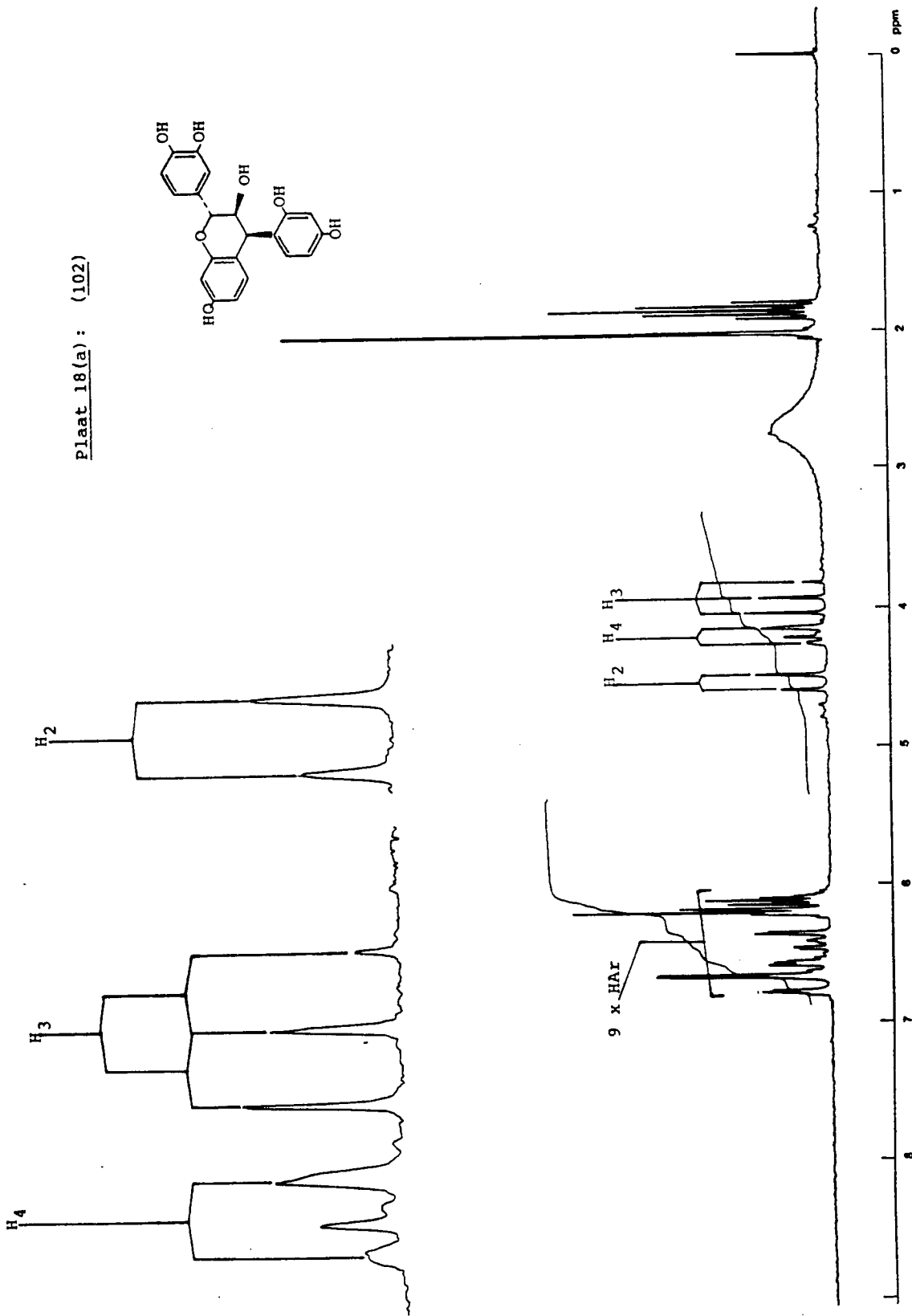
Plaat 17(b): (101) 100°C



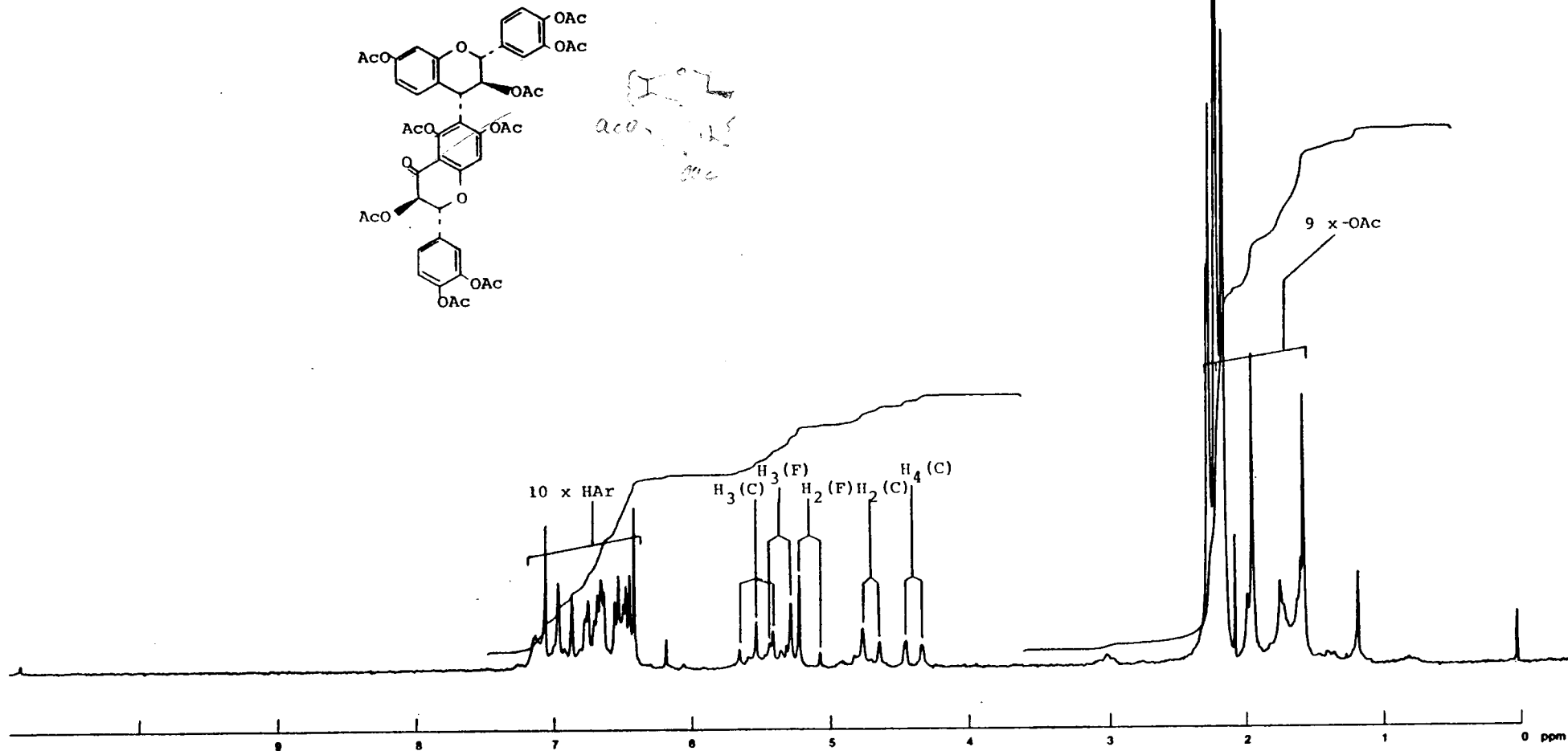
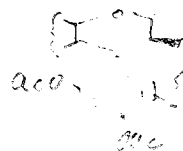
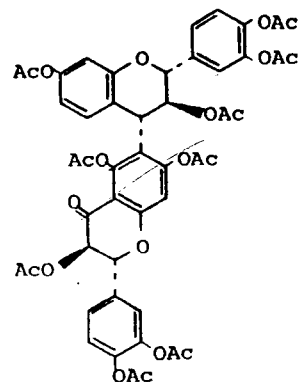
Plaat 18: (2R:3S:4S)-2,3-*trans*-3,4-*cis*-3,3',4',7-tetrahydroksi-4-[2,4-dihydroksifeniel]-flavaan (102)



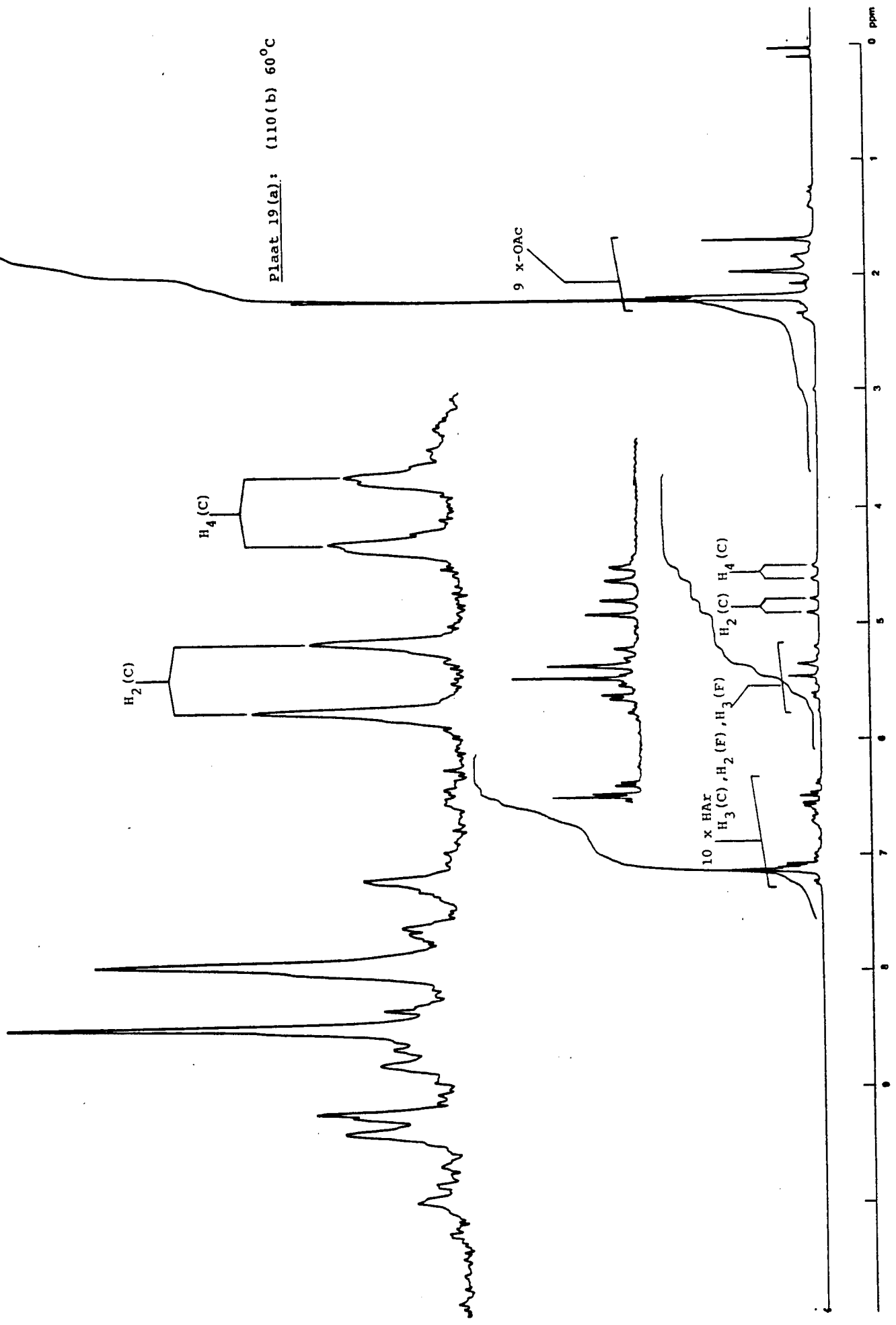
Plaat 18(a): (102)



Plaat 19: (2R:3S:4R)-2,3-trans-3,4-trans-3,3',4',7-tetraasetoksi-
 4[(2R:3S)-2,3-trans-3,3',4',5,7-pentaasetoksiflavonol]-
 flavaan (110 (b))



Plaat 19(a): (110(b) 60°C



H₂(C)

H₄(C)

10 x HAF

H₃(C), H₂(F), H₃(F)

H₂(C)

H₄(C)

9 x OAC

0 ppm

Plaat 19(b): (110(b))
100°C

9 x OAC

H₃ (C)

H₂ (C)

H₄ (C)

H₂ (F), 3 (F)

10 x HAF

H₃ (C)

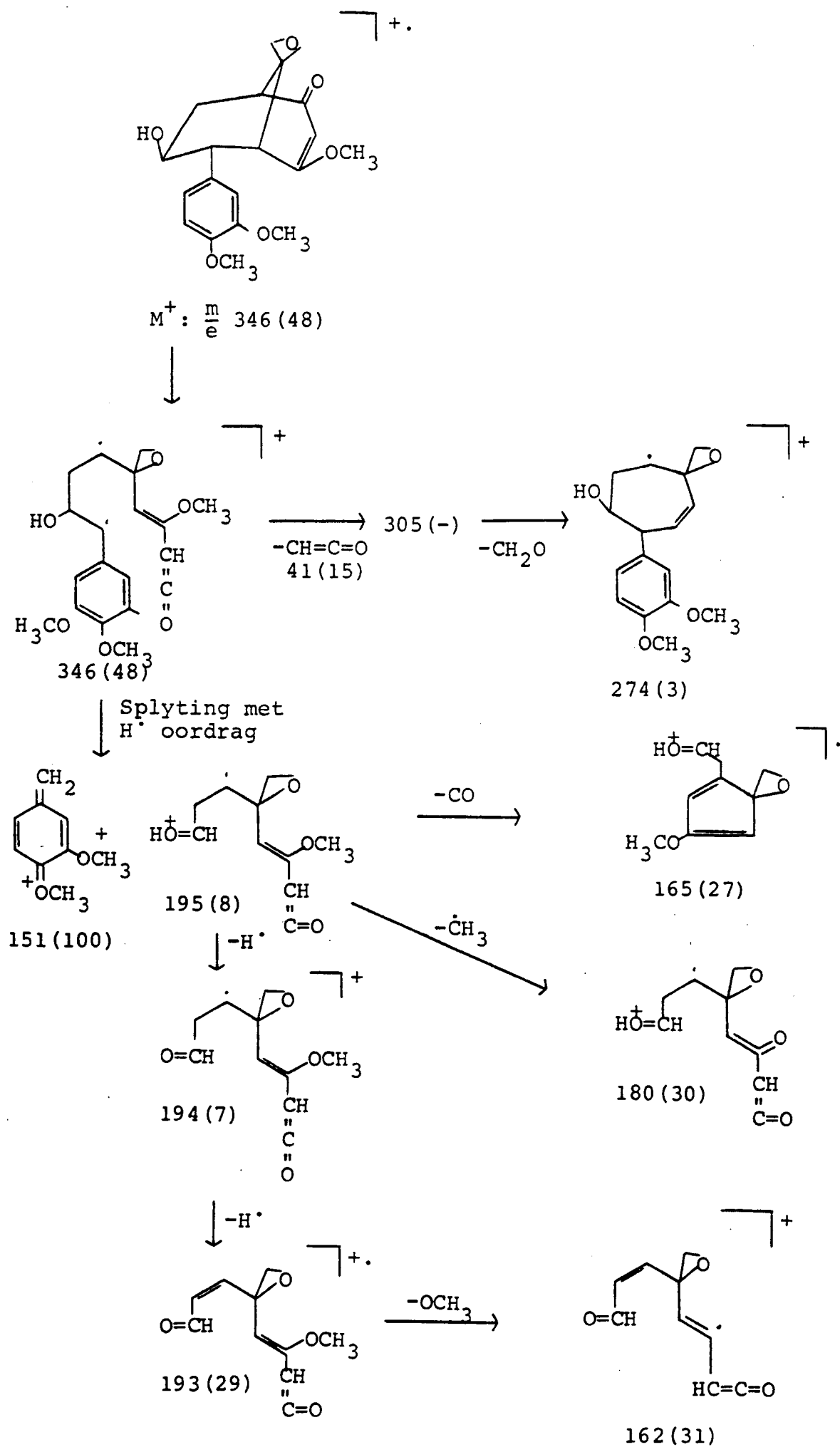
H₂ (C)

H₄ (C)

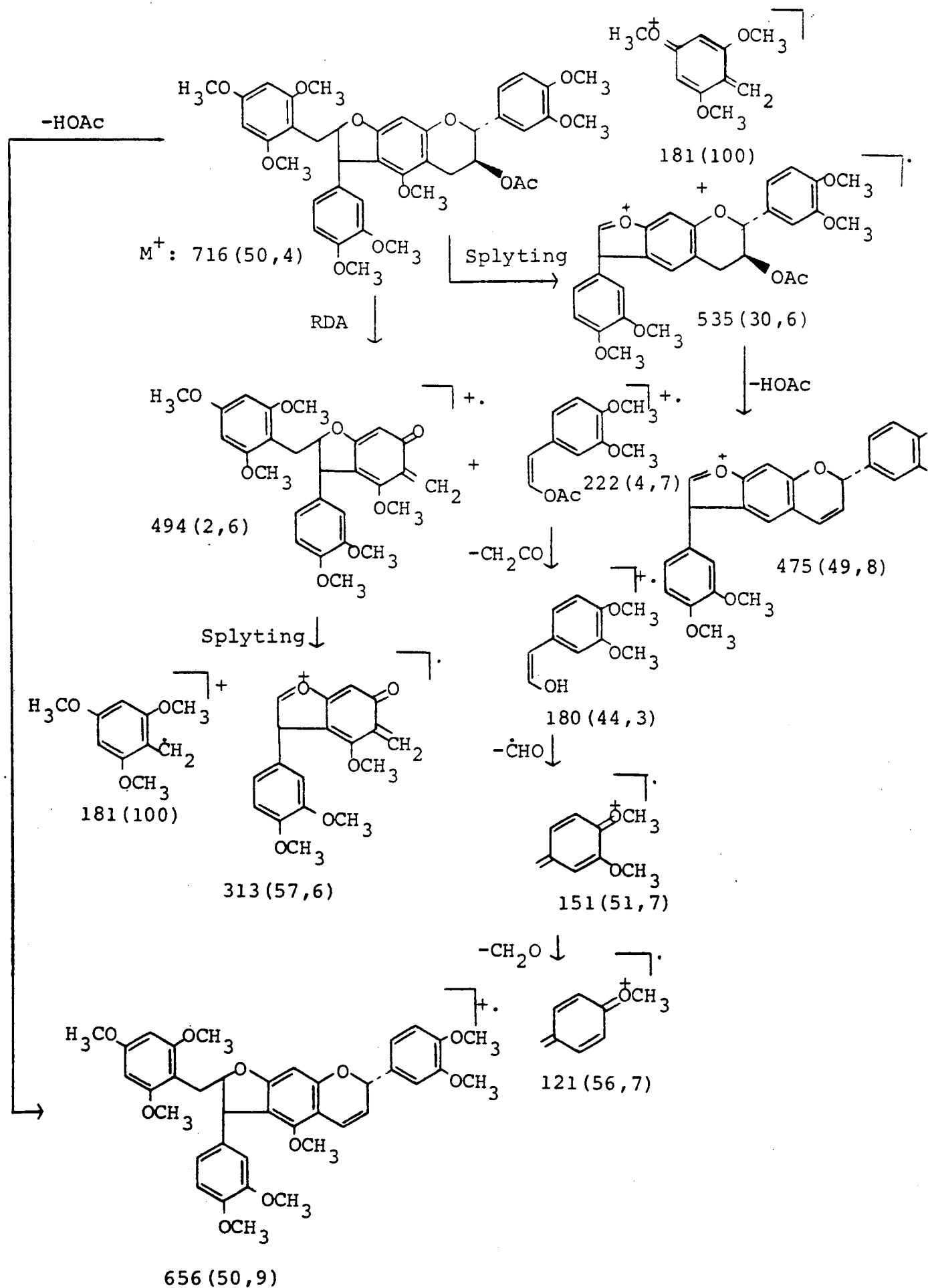


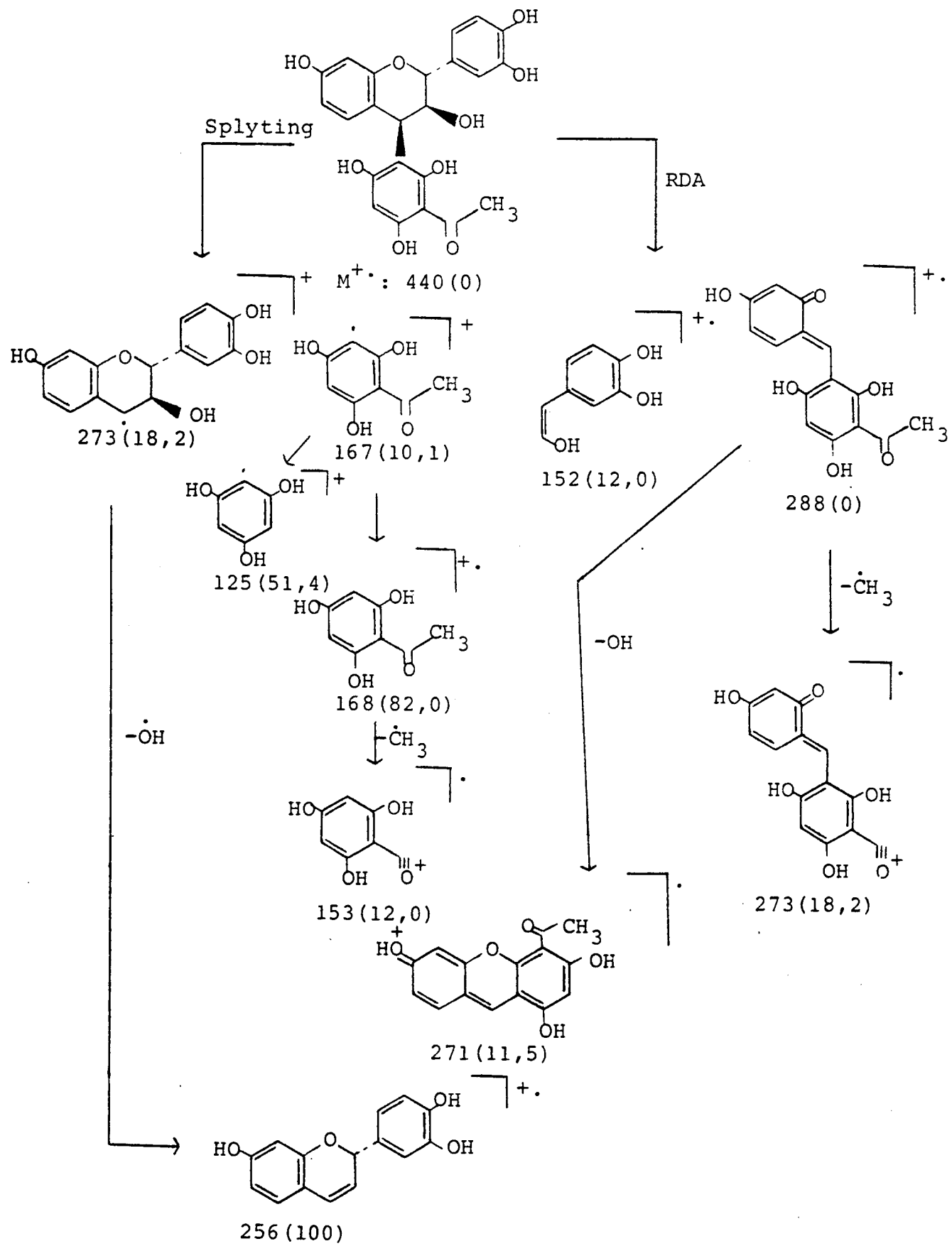
MASSASPEKTROMETRIE

Skema 1



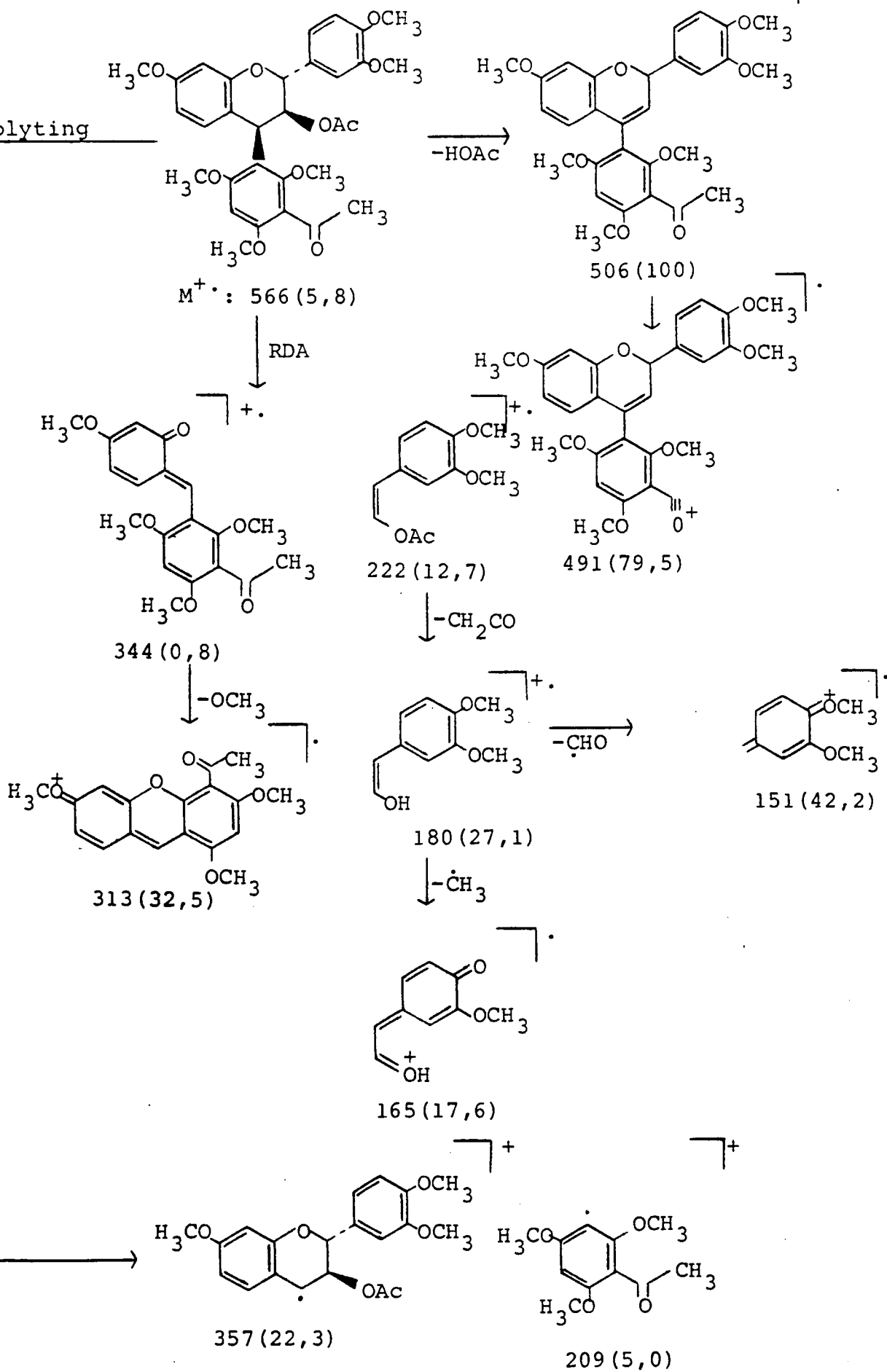
Skema 2

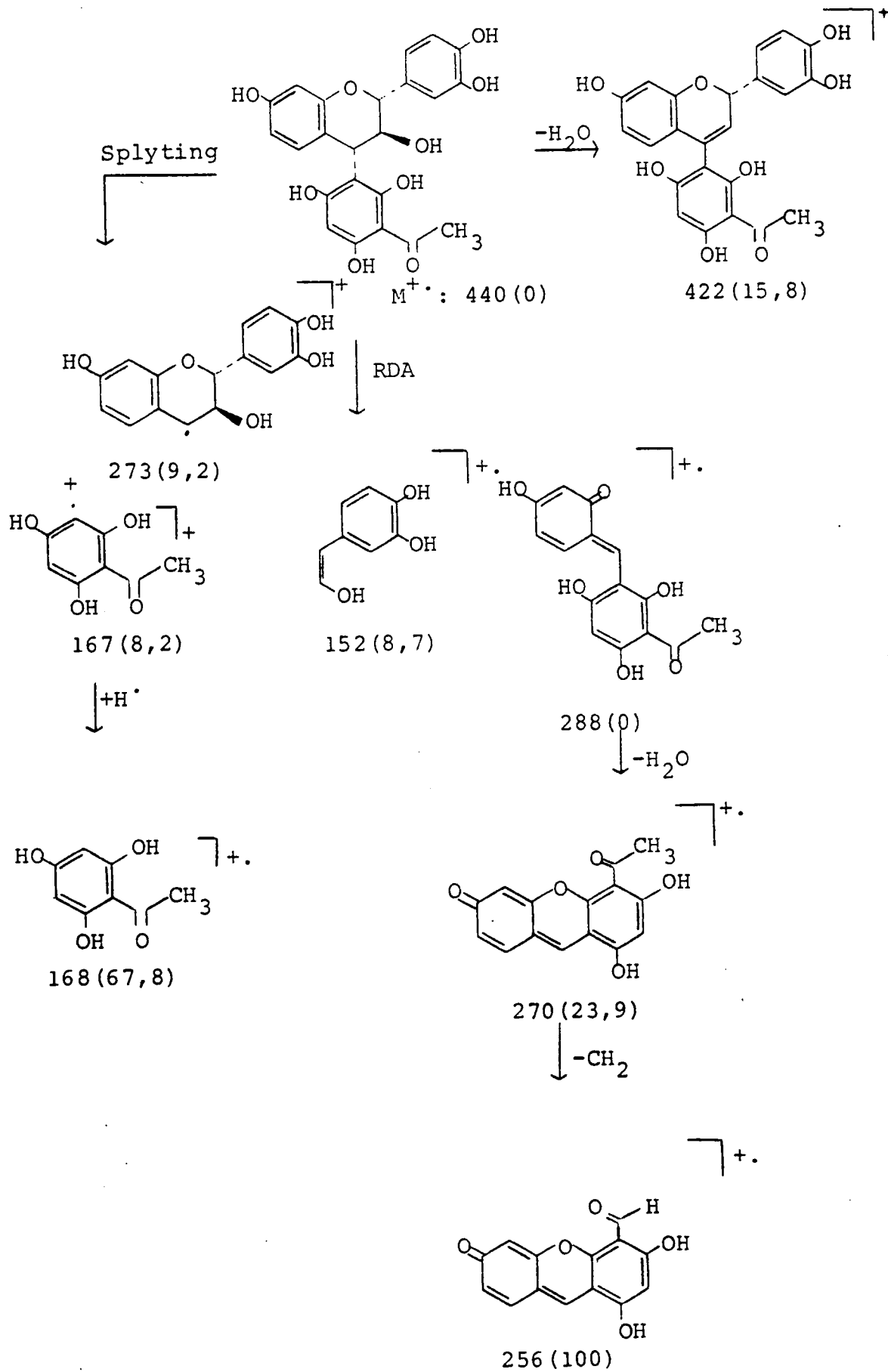


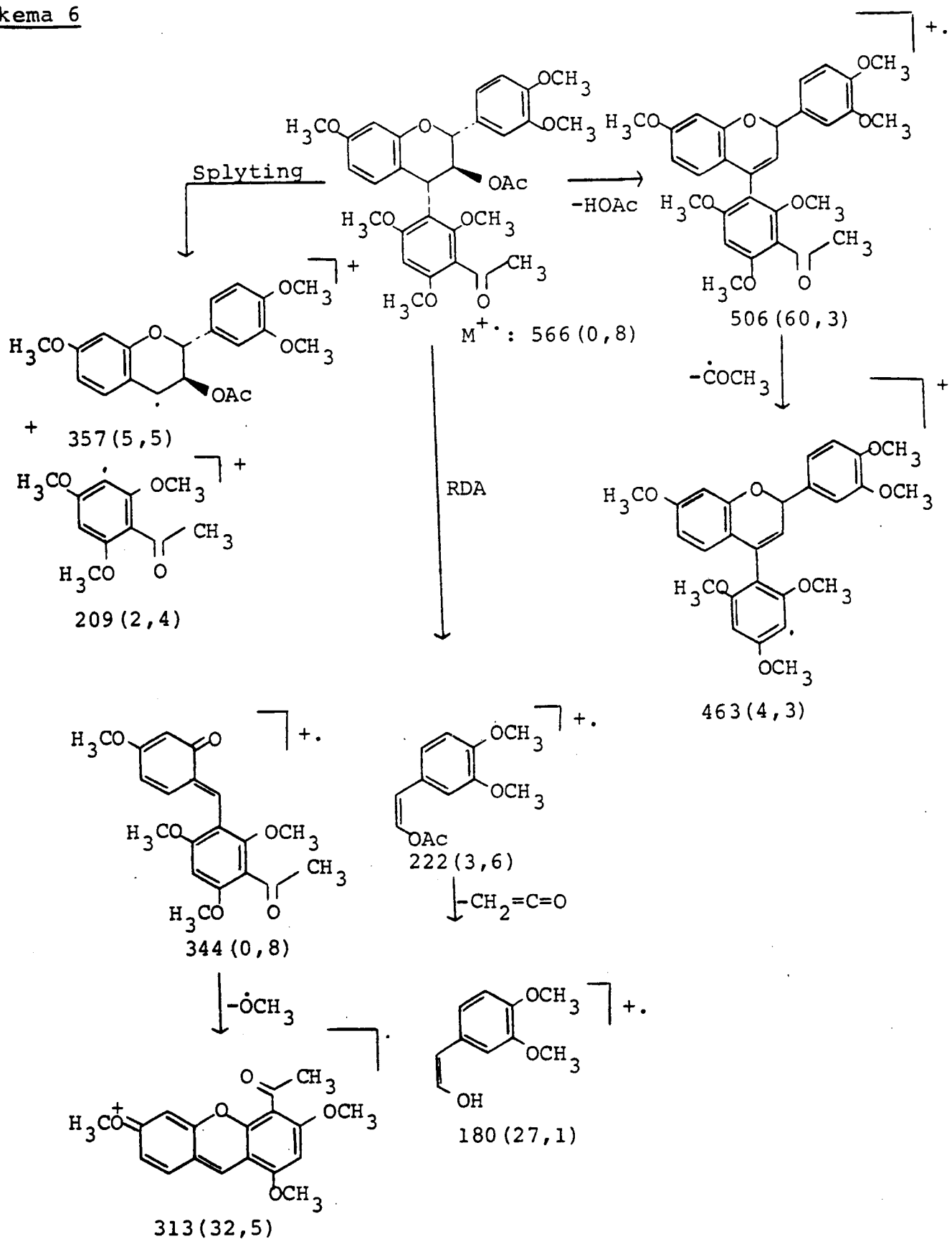


Skema 4

Splyting



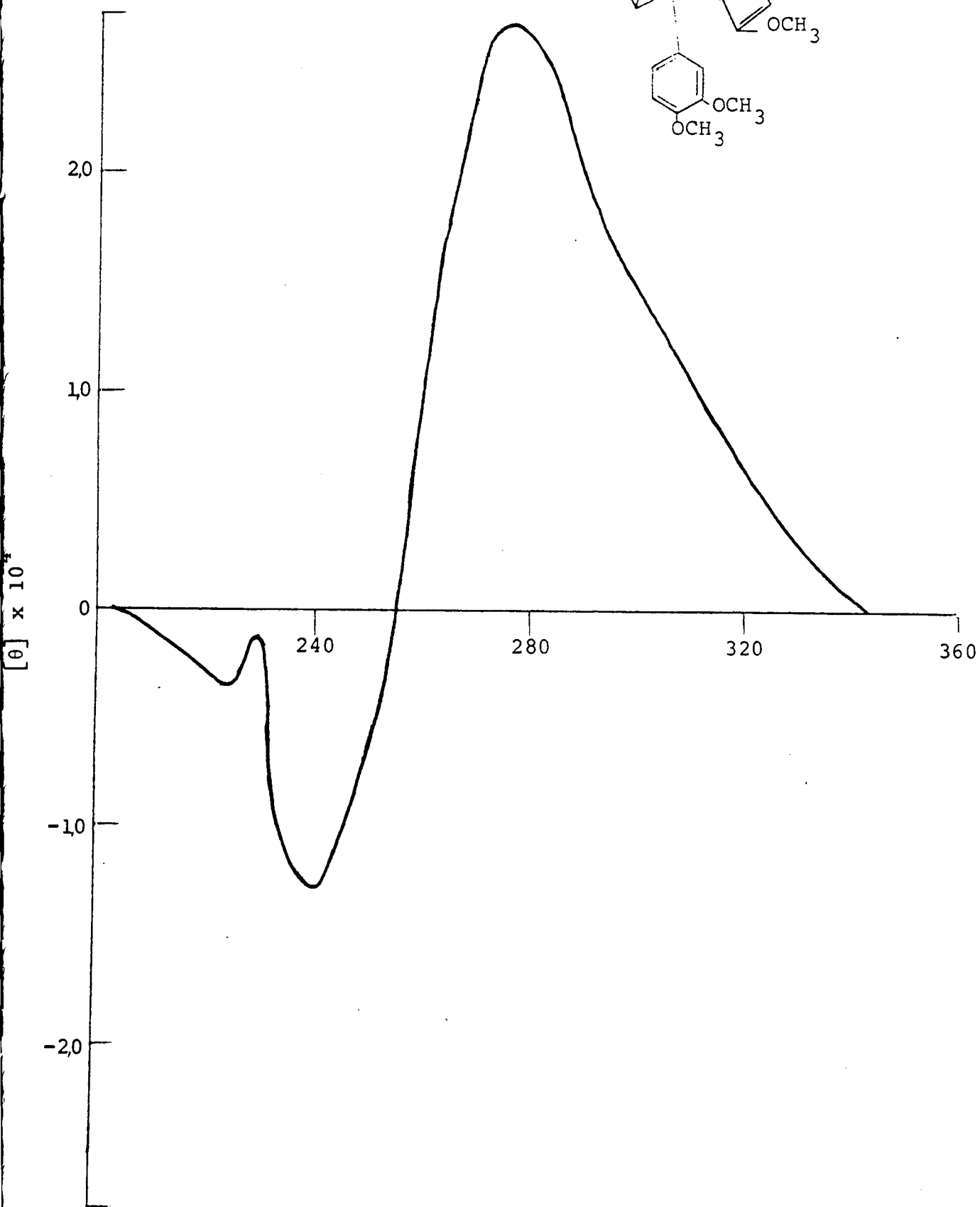
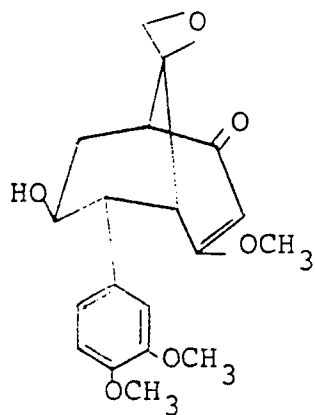




SIRKULÊRE DICHROÏSME

Figuur 1

(86)



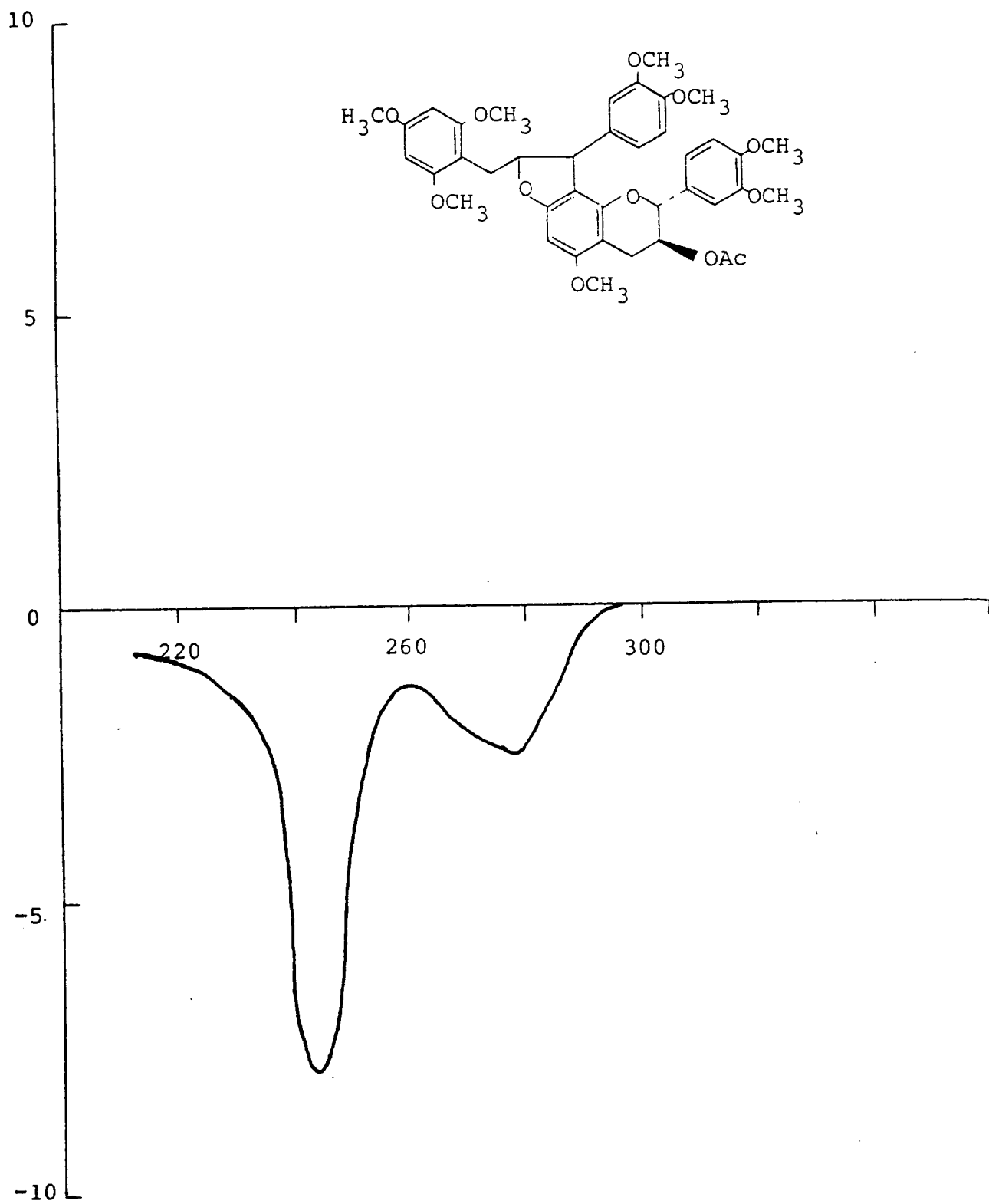
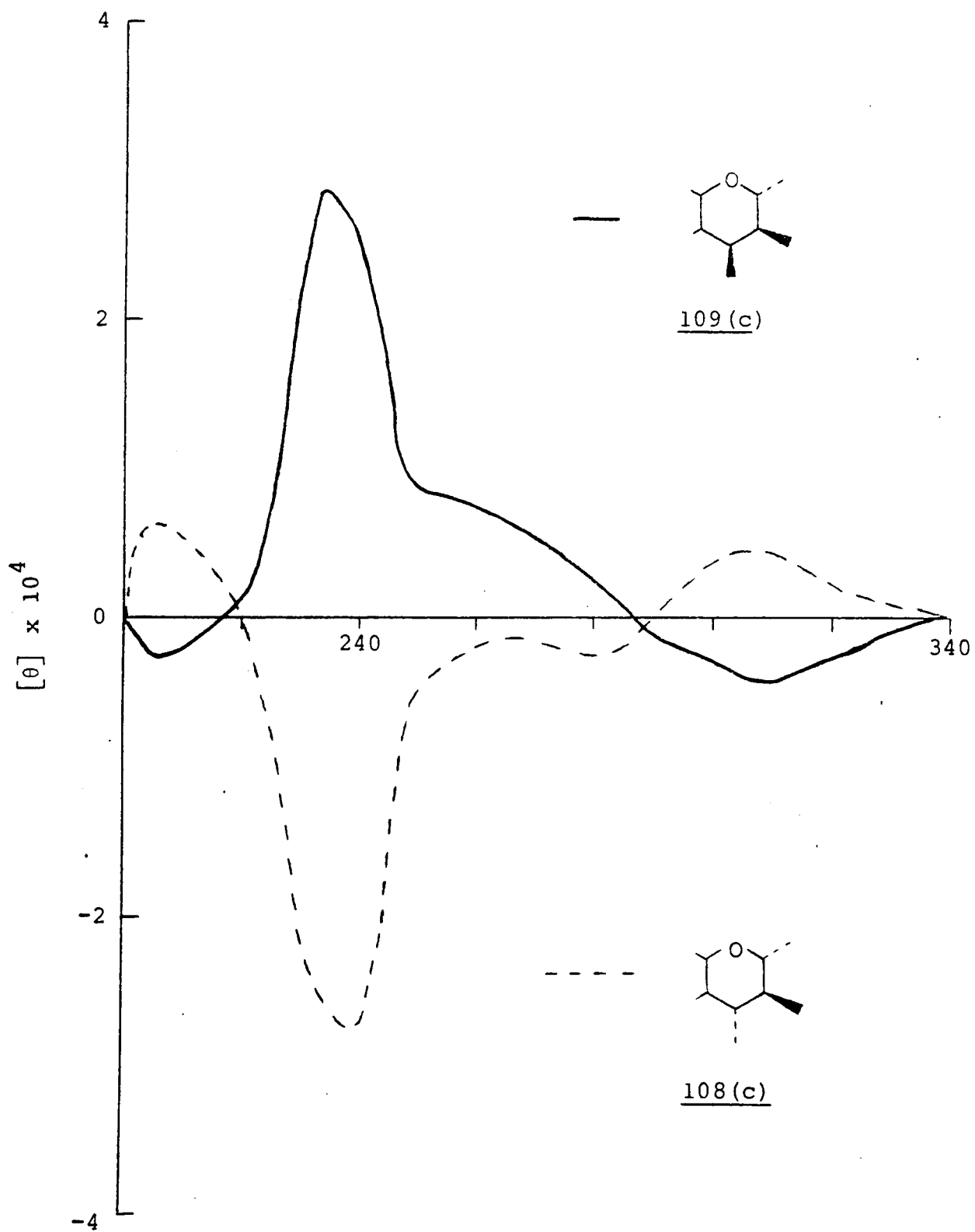


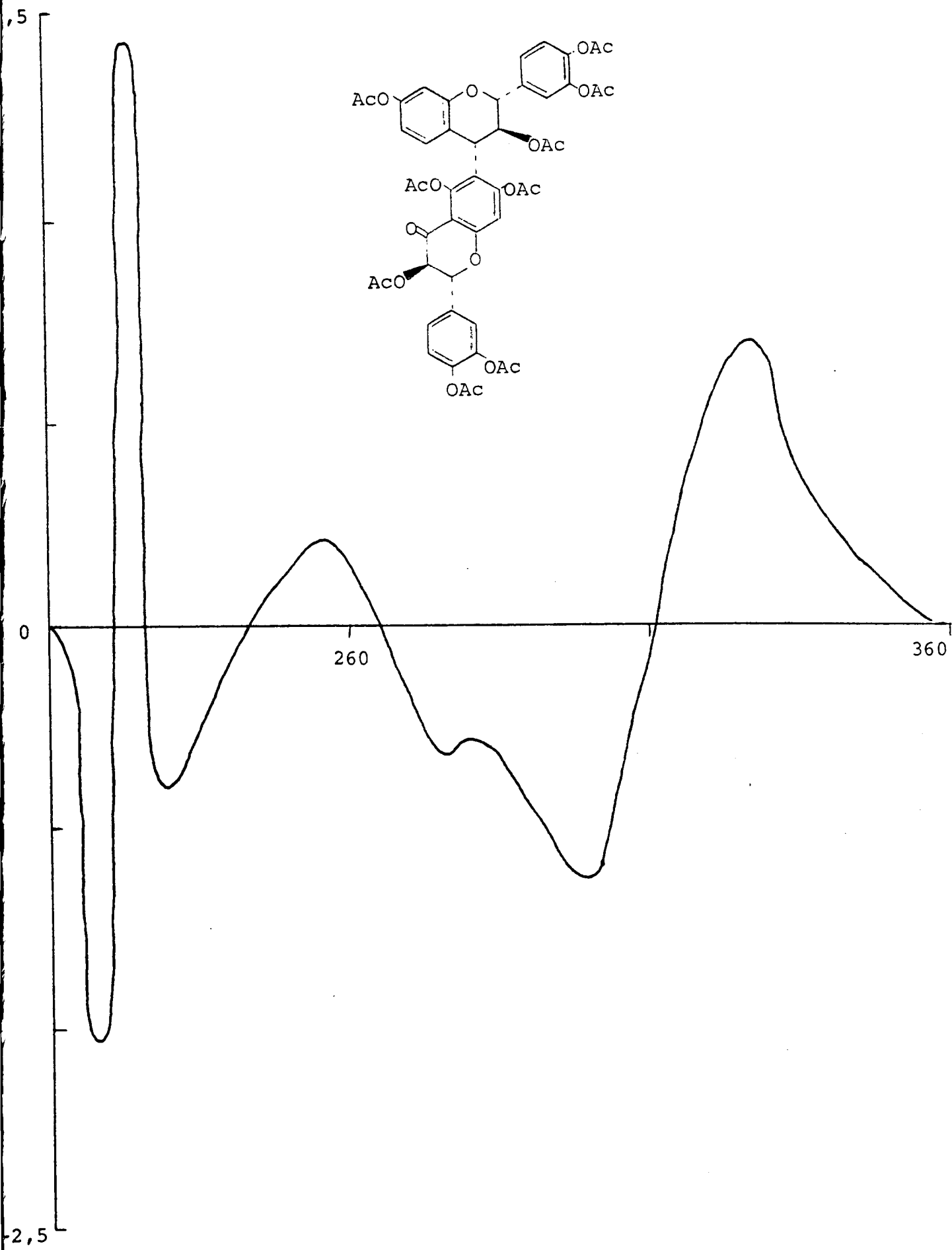
Figure 3

(108(c)) (109(c))



Figuur 4

(110 (b))



VERWYSINGS

1. W. Mayer, F. Merger, *Chem. and Ind.*, 485-6, (1959).
2. W. Mayer, F. Merger, G. Frank, R. Heyns, H.F. Grützmacher, *Naturwissenschaften*, 50, 152-3, (1963).
3. W. Mayer, R. Lemke, *Naturwissenschaften*, 50, 644, (1963).
4. K. Freudenberg, K. Weinges, *Tetrahedron Letters*, 23, 1073-6, (1962).
5. K. Weinges, T. Naya, F. Toribio, *Chem. Ber.*, 96, (11), 2870-8, (1963).
6. K. Weinges, F. Toribio, *Ann.* 681, 161-9, (1965).
7. K. Freudenberg, K. Weinges, *Chem. and Ind.*, 486-7, (1959).
8. K. Freudenberg, K. Weinges, *Liebigs Ann. Chem.*, 590, 140, (1954).
9. K. Weinges, *J. Pol. Sc.*, Part C, 16, 3625-33, (1968).
10. K. Freudenberg, P. Maitland, *Liebigs Ann. Chem.*, 510, 193, (1935).
11. J.J. Botha, *M.Sc.*, Universiteit van die Oranje-Vrystaat, Bloemfontein, (1976).
12. J.J. Botha, *Ph.D.*, Universiteit van die Oranje-Vrystaat, Bloemfontein, (1978).
13. K.D. Sears, *J. Org. Chem.*, Vol. 37, 22, 2546-7, (1972).
14. G. Gellerstedt, J. Gierer, *Sv. Papperstidn*, 15, 117, (1971).
15. M.J. Betts, B.R. Brown, M.R. Shaw, *J. Chem. Soc.*, (C), 1178-84, (1969).
16. B.O. Lindgren, *Acta Chem. Scand.*, 4, 1365, (1950).
17. T.A. Geissman, N.N. Yoshimura, *Tetrahedron Letters*, 24, 2669-73, (1966).
18. J.J. Botha, D. Ferreira, D.G. Roux, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 700-701, (1978).

19. R.S. Thompson, D. Jacques, E. Haslam, R.J.N. Tanner, *J. Chem. Soc.*, Perkin I, 1387-1399, (1972).
20. J.J. Botha, D. Ferreira, D.G. Roux, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 698-700, (1978).
21. J.J. Botha, D.A. Young, D. Ferreira, D.G. Roux, *J. Chem. Soc.*, Perkin I, (Voorgelê vir publikasie - 1980) - Deel I.
22. M.W. Barret, W. Klyne, P.M. Scopes, A.C. Fletcher, L.J. Porter, E. Haslam, *J. Chem. Soc.*, Perkin I, 2375-7, (1979).
23. J.H. van der Westhuizen, D. Ferreira, D.G. Roux, *J. Chem. Soc.*, Perkin I, (Voorgelê vir publikasie - 1980) Deel 2.
24. H.K.L. Hundt, D.G. Roux, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 696-7, (1978).
25. K. Weinges, W. Kaltenhauser, H.D. Marx, E. Nader, F. Nader, J. Perner, D. Sieber, *Liebigs Ann. Chem.*, 711, 184, (1968).
26. D.W. Engel, M. Hattingh, H.K.L. Hundt, D.G. Roux, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 695, (1978).
27. I.O. Sutherland, *Ann. Reports N.M.R.-Spectroscopy*, 4, 71, (1971).
28. I.C. du Preez, A.C. Rowan, D.G. Roux, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 315-6, (1971).
29. K. Weinges, H.D. Marx, K. Goritz, *Chem. Ber.*, 103, 2336, (1970).
30. A.C. Fletcher, L.J. Porter, E. Haslam, R.K. Gupta, *J. Chem. Soc.*, Perkin I, 1628, (1977).
31. J.W. Clark-Lewis, L.M. Jackman, T.M. Spotswood, *Aust. J. Chem.*, 17, 632-48, (1964).

32. K.L. Williams, W.S. Johnson, *J. Amer. Chem. Soc.*, 83, 4625, (1961).
33. E.M. Philbin, T.S. Wheeler, *Proc. Chem. Soc.*, 167, (1958).
34. H. Conroy, *Advanc. Org. Chem.*, 2, 265, (1960).
35. J.W. Clark-Lewis, E.J. Wigley, *Chem. and Ind.*, 1419, (1962).
36. C.P. Lillya, S.E. Drewes, D.G. Roux, *Chem. and Ind.*, 783, (1963).
37. A.C. Fletcher, L.J. Porter, E. Haslam, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 627, (1976).
38. S.M. Partridge, *Biochem. J.*, 42, 238, (1948).
39. D.G. Roux, *Nature*, 180, 973, (1957).
40. G. Linstedt, *Acta. Chem. Scand.*, 4, 65, (1940).
41. D.G. Roux, E.A. Maihs, *J. Chromatog.*, 4, 65, (1940).
42. D.G. Roux, H.M. Saayman, *Biochem. J.*, 96, 36, (1965).
43. M. Tsett, *Biochem. J.*, 58, 225, (1914).
44. W. Pigman, B. Anderson, R. Fisher, M.A. Buchanan, B.L. Browning, *Tappi*, 36, 4, (1954).
45. I.A. Vogel, "A textbook of Practical Organic Chemistry", Longmans, London, 971, (1967).
46. H.L. Hergert, P. Coad, A.V. Logan, *J. Org. Chem.*, 21, 304, (1953).
47. F.E. King, W. Bottomley, *Chem. and Ind.*, 1368, (1953).
48. H. Kessler, *Ongew. Chem. Internat. Edn.*, 9, 219, (1970).
49. K.D. Sears, R.L. Casebier, H.L. Hergert, *J. Org. Chem.*, 39, No. 22, 3244-47, (1974).
50. K. Freudenberg, H.J. Stocker, J. Porter, *Chem. Ber.*, 90, 957, (1957).
51. B.R. Brown, W. Cummings, G.A. Somerfield, *J. Chem. Soc.*, 3757, (1957).

52. B.R. Brown, W. Cummings, *J. Chem. Soc.*, 4302, (1958).
53. J.H. van der Westhuizen, *Ph.D.*, Universiteit van die Oranje-Vrystaat, Bloemfontein, (1979).
54. T.G. Fourie, D. Ferreira, D.G. Roux, *J. Chem. Soc.*, *Perkin I*, 125, (1977).
55. K. Freudenberg, *Experientia*, Vol. XVI/3, 101, (1960).
56. D. Ferreira, *Reactions of relevance to the chemistry of aminoglycoside antibiotics. New reagents for the amination of the ethylenic linkage*, Thesis for the award of the *Diploma of Imperial College*, (1977).
57. D.A. Young, *M.Sc.*, Universiteit van die Oranje-Vrystaat, Bloemfontein, (1981).
58. Persoonlike mededeling, Prof. D.G. Roux, Dept. Chemie, U.O.V.S., Bloemfontein.
59. J. March, *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and Structure*, 2nd ed., McGraw-Hill, pg. 895-922.
60. A. Pelter, P.I. Amenechi, *J. Chem. Soc.*, C, 887, (1969).
61. A. Pelter P.I. Amenechi, R. Warren, S.H. Harper, *J. Chem. Soc.*, C, 2572, (1969).
62. A.J. du Plessis, *M. Sc.*, Universiteit van die Oranje-Vrystaat, Bloemfontein, (1977).
63. D.G. Roux, *etal.*, *J. Chem. Soc.*, C, 1217, 1302, (1967).
64. S.E. Drewes, D.G. Roux, J. Feeney, S.H. Eggers, *J. Chem. Soc.*, *Chem. Comm.*, 368, (1966).

ADDENDUM

Bladsy 66 paragraaf 2: Voeg by:

Velddesorpsie toon 'n prominente piek by 955 en aangesien die apparaat 'n fout van 1,5 - 2,0 a. m. e. getoon het, kan aanvaar word dat hierdie piek ooreenstem met M^+ (954).

Die skrywer bedank die WNNR en sy personeel vir die afneem van die spektrum.