

1181044 01



HIERDIJ EXEMPLAAR MAG ONDER  
GEEN OMSTANDIGHEDEN UIT DE  
BIBLIOTEK VERWIJDER WORDEN.

UOVS - BIBLIOTEK



\*19890162190122000019\*

**SINTESE EN KONFORMASIE VAN NATUURLIKE  
FLOBATANNIENE. DIE MEGANISME VAN  
BASISGEKATALISEERDE PIRAANHERRANG-  
SKIKKINGS**

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

**PHILOSOPHIAE DOCTOR**

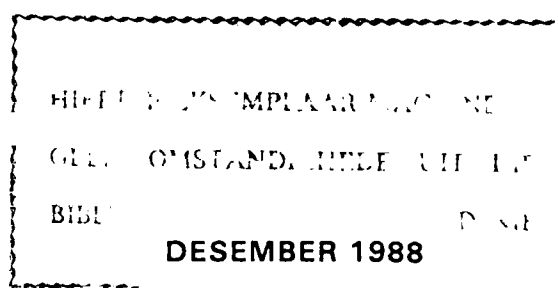
*in die Departement Chemie  
Fakulteit Natuurwetenskappe  
aan die  
Universiteit van die Oranje-Vrystaat  
Bloemfontein*

*deur*

**JAN PETRUS STEYNBERG**

**PROMOTOR: PROF. D. FERREIRA**

**MEDEPROMOTORS: PROF. E.V. BRANDT  
DR. D.A. YOUNG**



Universiteit van die Oranje-Vrystaat  
BLOEMFONTEIN

11 MAY 1989

T 547.7 STE

BIBLIOTHEEK

---

## DANKBETUIGINGS

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

My promotor, Prof D Ferreira vir sy bekwame leiding, belangstelling en bereidwillige hulp tydens hierdie studie;

Prof EV Brandt en Dr DA Young as medepromotors vir hul opbouende kritiek en hulp;

Dr JM Steyn, Departement Farmakologie, U O V S, vir die afname van massaspektra;

Personeel en nagraadse studente van die Departement Chemie vir die aangename gees van samewerking;

Mev M Havenga vir haar bekwame tikwerk;

My familie en in besonder my vrou Karin aan wie hierdie werk opgedra word as blyk van waardering vir haar belangstelling, aanmoediging en opoffering tydens die voorbereiding van hierdie proefskrif.

J.P.S.



'n Gedeelte van die werk uit hierdie proefskrif het reeds tot die volgende publikasies gelei:

- (i) Stilbene Glycosides from *Guibourtia coleosperma*: Determination of Glycosidic Connectivities by Homonuclear n.O.e. Difference Spectroscopy.

J.P. Steynberg, E.V. Brandt, J.F.W. Burger, B.C.B. Bezuidenhoudt and D. Ferreira, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 1988, 37.

- (ii) Phlobatannins: A Novel Class of Ring-Isomerized Condensed Tannins.

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

- (iii) Phlobatannins via Facile Ring Isomerizations of Profisetinidin and Prorobinetinidin Condensed Tannin Units.

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

- (iv) Oligomeric Flavanoids. Part 3. Structure and Synthesis of Phlobatannins Related to (-)-Fisetinidol-(4 $\alpha$ ,6) and (4 $\alpha$ ,8)-(+)-catechin Profisetinidins.

J.P. Steynberg, J.F.W. Burger, D.A. Young, E.V. Brandt, J.A. Steenkamp and D. Ferreira, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 1988, in the press, paper 8/00915E.

- (v) Novel Base-catalyzed Rearrangements of (-)-Fisetinidol-(+)-Catechin Profisetinidins with 2,3-*trans*-3,4-*cis*-Flavan-3-ol Constituent Units.

J.P. Steynberg, J.F.W. Burger, D.A. Young, E.V. Brandt, J.A. Steenkamp and D. Ferreira, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 1055.

- (vi) Oligomeric Flavanoids. Part 4. Base-catalyzed conversions of (-)-Fisetinidol-(+)-Catechin Profisetinidins with 2,3-*trans*-3,4-*cis*-Flavan-3-ol Constituent Units.

J.P. Steynberg, J.F.W. Burger, D.A. Young, E.V. Brandt, J.A. Steenkamp and D. Ferreira, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 1988, in the press, paper 8/00918J.

- (vii) Oligomeric Flavanoids. Part 6. Evidence Supporting the Inversion of Absolute Configuration at 3-C Associated with Base-catalyzed A-/B-ring Interchange of Precursors Having 2,3-*trans*-3,4-*cis*-Flavan-3-ol Constituent Units.

J.P. Steynberg, J.F.W. Burger, D.A. Young, E.V. Brandt and D. Ferreira, *Heterocycles*, 1988, in the press, COM-88-597.

- (viii) Oligomeric Flavanoids. Part 7. Novel Base-catalyzed Pyran Rearrangements of Procyanidins.

J.P. Steynberg, B.C.B. Bezuidenhout, J.F.W. Burger, D.A. Young and D. Ferreira, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 1988, submitted.

# I N H O U D S O P G A W E

	<u>BLADSY</u>
SAMEVATTING	(i)
LITERATUUROORSIG	
Inleiding	1
1. <u>SINTESE VAN FLAVANOÏEDE</u>	2
1.1    Suurgekataliseerde kondensasie van flavan-3,4-diole met flavan-3-ole.	2
1.2    Intermediêre kinoonmetiede tydens basisge- kataliseerde oligomeersintese.	9
2. <u>FLOBAFEENVORMING</u>	13
3. <u>KONFORMASIE-ANALISE MET BEHULP VAN MOLEKULÊRE             MEGANIKA (MM)</u>	17
3.1    Molekulêre meganika - die onderliggende filosofie.	17
3.2    Samestelling van die kragveld.	19
4. <u>KONFORMASIE-ANALISE VAN FLAVANE</u>	25
4.1    Interomskakeling tussen A- en E-konformere.	26
4.2    Verwantskap tussen die visinale C-ring proton-proton koppelingskonstantes en die ringkonformasie.	29
4.3    Faktore wat die voorkeurkonformasie van die flavaan C-ring beheer.	33
BESPREKING	
Inleiding	37
5. <u>STILBEENGLIKOSIEDE EN FLOBATANNIENE (PIRANOCHROMENE) uit GUIBOURTIA COLEOSPERMA</u>	38
5.1    Stilbeenglikosiede uit die bas-,sap- en kernhout	38

5.2	Flobatanniene uit die kernhout van <i>G. coleosperma</i> .	45
5.2.1	Piranochromene afgelei van (-)-fisetinidol-(+)-katesjien profisetinidiene.	50
5.2.2	Piranochromene afgelei van (-)-fisetinidol-(-)-epikatesjien profisetinidiene.	64
6.	<u>SINTESE VAN FLOBATANNIENE - DIE MEGANISME VAN BASISGEKATALISEERDE PIRAANHERRANGSKIKKINGS</u>	73
6.1	Basisgekataliseerde isomerisasie van (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)- en (4 $\alpha$ ,6)-(+)-katesjien profisetinidiene.	74
6.2	Basisgekataliseerde isomerisasie van (-)-fisetinidol-(4 $\beta$ ,8)- en (4 $\beta$ ,6)-(+)-katesjien profisetinidiene.	85
6.3	Basisgekataliseerde isomerisasie van die (4 $\alpha$ ,8:4 $\alpha$ ,6)-bis(-)-fisetinidol-(+)-katesjien profisetinidien.	100
7.	<u>BASISGEKATALISEERDE HERRANGSKIKKINGS VAN PROSIANIDIENE</u>	111
8.	<u>MODELREAKSIES EN KONFORMASIE-ANALISE</u>	121
8.1	Basisgekataliseerde isomerisasie van (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ )- en (4 $\beta$ )-floroglusinol profisetinidiene	122
8.2	Konformasie-analise	130
8.2.1	Die voorkeurkonformasies van die (4,8)- en (4,6)-(-)-fisetinidol-(+)-katesjien biflavanoïede	132
8.2.2	Die C-ring konformasie van flavan-3-ole en 4-arielflavan-3-ole as modelle vir flobatannien konformasie.	136
EKSPERIMENTEEL		
	Standaard eksperimentele metodes	149
9.	<u>DIE ISOLASIE VAN KOMPONENTE UIT <i>G. COLEOSPERMA</i></u>	154
9.1	Stilbeenglikosiede uit die bas-,sap- en kernhout	154

9.2	Flobatanniene uit die kernhout	157
10.	<u>SINTESE VAN FLOBATANNIENE</u>	166
10.1	Basisgekataliseerde isomerisasie van (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)- en (4 $\alpha$ ,6)-(+)-katesjien=profisetinidiene.	166
10.2	Basisgekataliseerde isomerisasie van (-)-fisetinidol (4 $\beta$ ,8)- en (4 $\beta$ ,6)-(+)-katesjiene	171
10.3	Basisgekataliseerde isomerisasie van die (4 $\alpha$ ,8:4 $\alpha$ ,6)- <i>bis</i> -(-)-fisetinidol-(+)-katesjien -O-metieleter.	178
11.	<u>BASISGEKATALISEERDE HERRANGSKIKKINGS VAN PROSIANI=DIENE</u>	181
12.	<u>MODELREAKSIES EN KONFORMASIE-ANALISE</u>	185

## SPEKTROMETRIESE GEGEWENS

Kernmagnetiese Resonansspektra (k.m.r.)  
 Sirkulêre Dichroïsme (SD)  
 Massaspektrometrie (MS)

## LITERATUURVERWYSINGS

-----

SAMEVATTING

*Guibourtia coleosperma* (Rhodesian copalwood) is bekend as 'n harde en duursame houtsoort wat opvallend weerstand teen verrotting bied. Die onlangse isolasie van unieke bi- en triflavanoïede gebaseer op leukoguibourtinidiene (4',7-dihidroksiflavan-3,4-diole) en fenoliese stilbene, bekend vir antifungiese eienskappe, het as stimulus gedien vir 'n herondersoek van die fenoliese metaboliete.

Uitgebreide verrykings- en skeidingstegnieke lewer, benewens bekende (*E*)-stilbeen monosiede, die unieke 4',5-dimetoksi- en 3',5-dihidroksi-4'-metoksi-3-[*O*- $\alpha$ -*L*-rhamnopyranosiel-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -*D*-glukopyranosieloksi] stilbeenbiosiede. Die lae konsentrasie van hierdie verbindings het 'n nuwe benadering ten opsigte van identifikasie genoodsaak. Ontwikkeling van 'n elegante metode waar die aard en posisie van interglikosidiese-sowel as glikosied-aglikoon bindings met behulp van n.o.e. tegnieke (<sup>1</sup>H k.m.r.) gekarakteriseer word, voorsien 'n waardevolle bydrae tot identifisering van glikosiede. Hierdie metode het veral meriete waar alternatiewe spektroskopiese en chemiese metodes deur die beskikbaarheid van voldoende materiaal aan bande gelê word.

Die stilbeenglikosiede word in *G. coleosperma* vergesel deur flobatanniene, 'n unieke klas van ring-geïsomereerde tanniene. Hierdie verbindings verteenwoordig die produkte van stereospesifieke ring-isomerisasie van 2,3-*trans*-3,4-*trans*- en stereoselektiewe isomerisasie van 2,3-*trans*-3,4-*cis*-(-)-fisetinidol eenhede in konvensionele (4,8)-bi- en (4,6:4,8)-triflavanoïede. Fisiese

data soos massaspektroskopie, sirkulêre dichroïsme maar veral hoë resolusie  $^1\text{H}$  k.m.r. n.O.e. tegnieke, lei, op enkele uitsonderings na, tot volledige struktuuropklaring van die gefunksioniseerde tetrahydro-2H,8H-pirano [2,3-h]-, [2,3-f]- en [2,3-g]-asook heksahidro-2H,6H,10H-dipirano[2,3-f:2',3'-h] chromene.

Eenduidige struktuurbewys vir die nuwe klas van gekondenseerde tanniene volg uit piraanherrangskikkings van die waarskynlike biflavanoïedvoorlopers onder milde basiese kondisies (pH10). Die vatbaarheid van biflavanoïede onder basiese kondisies vir epimerisasie en herrangskikking *via* kinoonmetiede kompliseer egter die reaksieverloop. Om dus newereaksies geassosieer met 'n E-ring kinoonmetied uit te skakel, is die 4-O-metieleterderivate (E-ring) van die biflavanoïede aan die basiese reaksiekondisies blootgestel. Terwyl biflavanoïede met 2,3-*trans*-3,4-*trans*-flavan-3-ol "boonste" eenhede vatbaar is vir relatief stadige maar stereospesifieke C-ring isomerisasie, ondergaan die analoë 2,3-*trans*-3,4-*cis* isomere stereoselektiewe isomerisasies teen 'n verhoogde tempo. Laasgenoemde analoë is verder vatbaar vir herrangskikkings na tetrahidropiranochromene waar die pirokatekol B- en resorsinol A-ringe omgeruil is relatief tot die posisies daarvan in die "normale" isomere. Hierdie ringomruilings geskied *via* 1,3-flavanielmigrasie in intermediêre kinoonmetiede en gaan gepaard met die inversie van die absolute konfigurasie by die ekwivalent van 3-C (C-ring) in die biflavanoïed voorloper. Opvallend is dat sommige van hierdie "ringomgeruilde" analoë ook in *Baikiaea plurijuga* aangetref is wat vermoedelik dui op die funksionering van 'n meganisme in die natuur soortgelyk as dié voorgestel in hierdie ondersoek.

Benewens die voorsiening van eenduidige struktuurbewys vir die volledige reeks natuurlike flobatanniene, is 'n aanvaarbare meganistiese verklaring vir die verloop van die basisgekataliseerde piraanherrangskikkings ontwikkel. Die benadering van selektiewe beskerming van 4-OH(E), het verder afdoende bewys verskaf dat die waargenome flavanielmigrasies by die "onbeskermd" analoë *via* 'n E-ring kinoonmetied verloop.

In teenstelling met "beskermd" biflavanoïede waar slegs die C-ring aan isomerisasie onderworpe is, kan beide die C- en I-heterosikliese ringe van 'n triflavanoïed piraanherrangskikking ondergaan. Behandeling van die (4 $\alpha$ ,8:4 $\alpha$ ,6)-*bis*-(-)-fisetinidol-(+)-katesjien as prototipe vir trimeriese profisetinidene met basis het inderdaad die heksahidro-2H,6H,10H-dipirano[2,3-f:2',3'-h] chromeen wat dui op 'n dubbele ringisomerisasie asook isomerisasie-intermediêre 6-flavaniel-[2,3-h]- en 10-flavaniel-[2,3-f] chromene waar slegs een heterosikliese ring isomerisasie ondergaan het, gelewer. Die 10-flavaniel-[2,3-f] chromeen is ook uit *G. coleosperma* geïsoleer terwyl die dipirano[2,3-f:2',3'-h] chromeen uit *Colophospermum mopane* geïsoleer is.

Ten spyte van intensiewe ondersoeke na kommersiële basisgekataliseerde reaksies van prosianidene met die oog op benutting van kommersiële ekstraksie van "loblolly pine" bas onder basiese kondisies, bestaan geen getuienis van C-ring isomerisasies by hierdie kommersieel-belangrike klas verbindings nie. Behandeling van prosianidien B-3, 'n tipiese prosianidien biflavanoïed, met milde basis lei tot 'n tetrahidropirano[2,3-h] chromeen met "omgeruilde"



floroglusinol A- en pirokatekol B-ringe asook analoë 4-ariel-2-flavaniel bensopirane d.w.s. analoë waarin die 4-C (+)-katesjien- en die 2-C pirokatekoleenheid "uitruil". Terwyl die tetrahydropiranochromeen vorm deur 1,3-flavanielmigrasie in 'n intermediêre kinoonmetied, ontstaan die 4-ariel-2-flavanielbensopirane deur 1,3-migrasie van 'n "vrygestelde" floroglusinoleenheid in dieselfde kinoonmetied intermediêr. Onder hierdie milde basiese kondisies kon geen bewyse vir omskakeling na "catechinic-acid" tipe produkte verkry word nie. Hierdie verbinding is bekend vir buitengewone suurheid en lae reaktiwiteit teenoor aldehiede en het die suksesvolle toepassing van alkaliese ekstraksie van natuurlike prosianidiene tot dusver gekortwiek. Die huidige ondersoek bewys dus dat met die versigtige seleksie van kondisies hierdie probleme grootliks oorbrug kan word.

Die afwykende  $^1\text{H}$  k.m.r. en SD data van tetrahidropiranochromene met *trans-trans* C-ring konfigurasie en die omgekeerde Cotton-effek van [2,3-*h*] chromene met 2,3-*trans* F-ring konfigurasie, het die toekenning van absolute konfigurasie by sekere verbindinge gekompliseer. So toon die SD spektra van die produkte met "omgeruilde" resorsinol A- en pirokatekol B-ringe 'n sterk negatiewe Cotton-effek in teenstelling met 'n verwagte positiewe Cotton-effek deur toepassing van die aromatiese kwadrantreël. Die teenstrydige chiroptiese gedrag word aan die konformasionele mobiliteit van die F-ring toegeskryf en is in 'n poging om die probleem te oorbrug die volgende benaderings benut. Die geredelike-beskikbare 4-arielflavan-3-ole is in modelreaksies gebruik om ondubbelsinnig te bewys dat ringomruiling tydens die isomerisasie-reaksie met inversie van die absolute konfigurasie by die

chirale sentra van die C-ring gepaard gaan. Laastens is die konformasionele gedrag van die flobatanniene teoreties met rekenaargesimuleerde molekulêre meganika bestudeer en kon deur die SD data met teoreties voorspelde voorkeurkonformasies in verband te bring die afwykende chiroptiese gedrag van sekere flobatanniene sinvol verklaar word. Uit Dreidingmodelle blyk dit duidelik dat 'n dominante A-konformasie, soos deur MM-berekenings bevestig, by tetrahidropiranochromene met alles-*trans* C-ring konfigurasie tot 'n "omgekeerde" Cotton-effek sal lei.

Die konformasionele mobiliteit van die F-ring by tetrahidropiranochromene met 2,3-*trans* F-ring konfigurasie word inderdaad deur MM-berekenings bevestig (E:A konformeerverhouding, + 50:50).

Uit die oogpunt van die kommersiële benutting van gekondenseerde tanniene is bogenoemde C-ring isomerisasie met gepaardgaande "vrystelling" van 'n resorsinoleenheid van fundamentele belang. Die vrygestelde resorsinolring behoort tot die aktivering van die basiese tannienskelet, veral vanaf die triflavanoïedvlak, vir reaksie met bv. formaldehyd te lei om aldus aanleiding te gee tot beter benutting van tanniene in die koudsettende kleefstofbedryf.

-----

LITERATUUROORSIG

LITERATUUROORSIG

INLEIDING

Flavanoïede, een van die mees algemene en wydverspreide tipes natuurprodukte, is benewens kleurpigmente in die planteryk ook bekend vir 'n beskermingsrol teen mikroorganismes<sup>1</sup>. Onlangs is aangetoon dat die vermoë van flavanoïede om met proteïen te komplekseer, 'n verdere belangrike rol in plantverdedigingsmeganismes speel<sup>2,3</sup>. Nie alleen verlaag hierdie onverteerbare komplekse die voedingswaarde van plante nie, maar word die plant teen herbivore beskerm deurdat die flavanoïedkompleks met speekselproteïen vir 'n hoogs onaangename en irriterende smaak verantwoordelik is.

Die fassinerende en veelsydige eienskappe van hierdie natuurprodukte het oor 'n periode van meer as 'n half-eeu toenemend die aandag van navorsers geprikkel. Verbeterde fisiese tegnieke soos hoë resolusie kern-magnetiese-resonansspektroskopie en sirkulêre dichroïsme het die afgelope aantal jare momentum aan hierdie navorsingsrigting verleen. Beperkings soos die verskynsel van dinamiese rotasie-isomerie om die interflavanoïedbinding het aangetoon dat 'n uitsluitlike analitiese benadering ontoereikend is sodat 'n direkte biomimetiese sintese van die oligomeriese tanniene as uitgangspunt vir die bestudering van hierdie komplekse molekule noodsaaklik geword het.

In hierdie oorsig word gepoog om kortliks die verskillende *in vitro* sintetiese studies asook onlangse konformasie-analise van die flavanoïede krities te evalueer.

## HOOFSTUK 1

### SINTESE VAN FLAVANOÏEDE

Twee voorstelle ter verklarung van die biosintetiese oorsprong van interflavanoïedbindings geniet huidiglik voorkeur naamlik:

- 1) suurgekataliseerde kondensasie tussen fenoliese flavan-3,4-diol en flavan-3-ol voorlopers en
- 2) basisgekataliseerde oligomeersintese *via* die kondensasie van 'n flavaan met 'n kinoonmetied-intermediêr.

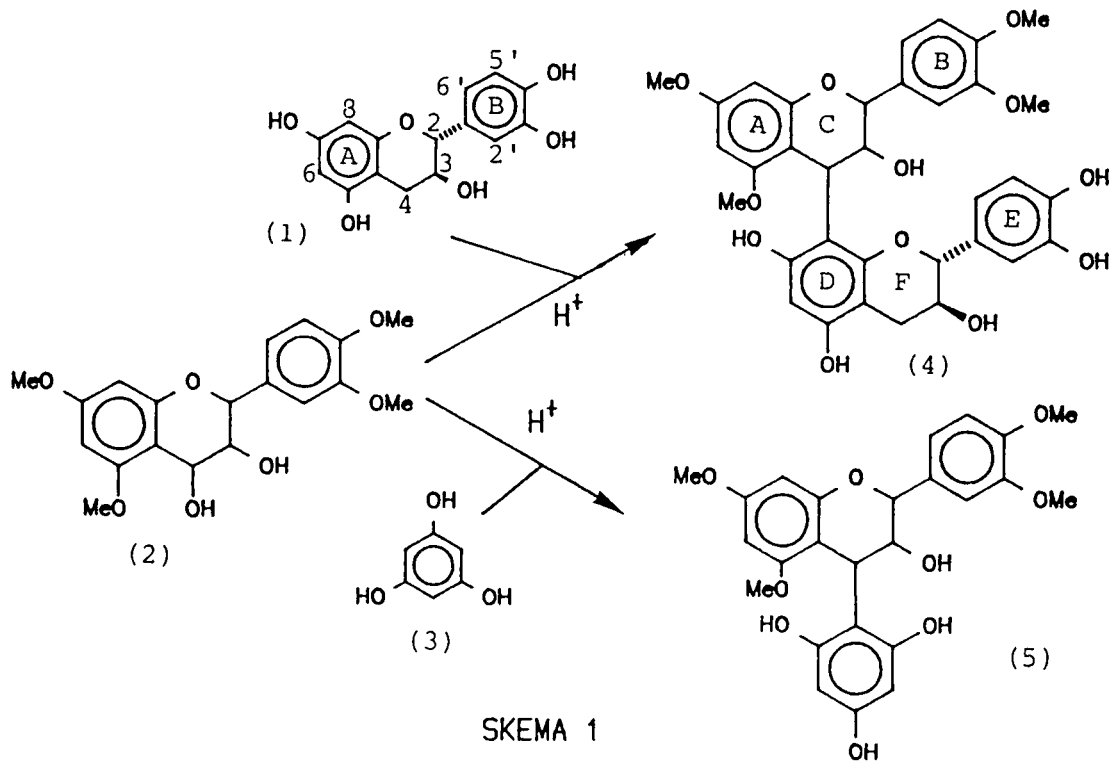
Hierdie twee benaderings dien as basis vir huidige *in vitro* sintese van oligomeriese flavanoïede.

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

Die suurlabiliteit van die *p*-hidroksibensiel C<sub>4</sub>-hidroksigroep in flavan-3,4-diole<sup>4</sup> asook 'n bewuswording van die gesamentlike natuurlike voorkoms van flavan-3,4-diole, flavan-3-ole en oligomere waarin die flavan-3-ol, afgelei van die flavan-3,4-diol eenheid as repeterende eenheid voorkom, het reeds in 1966<sup>5</sup> gelei tot die eerste sintese van 'n 4-arielflavan-3-ol [(2)+(3) → (5)] en 'n C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> gekoppelde prosianidien [(2)+(1) → (4)] ('n 3,3',4',5,7-pentahidroksi ABC-eenheid) gebaseer op nukleofiele aanval op 'n intermediêre C<sub>4</sub>-karbokatioon (Skema 1).

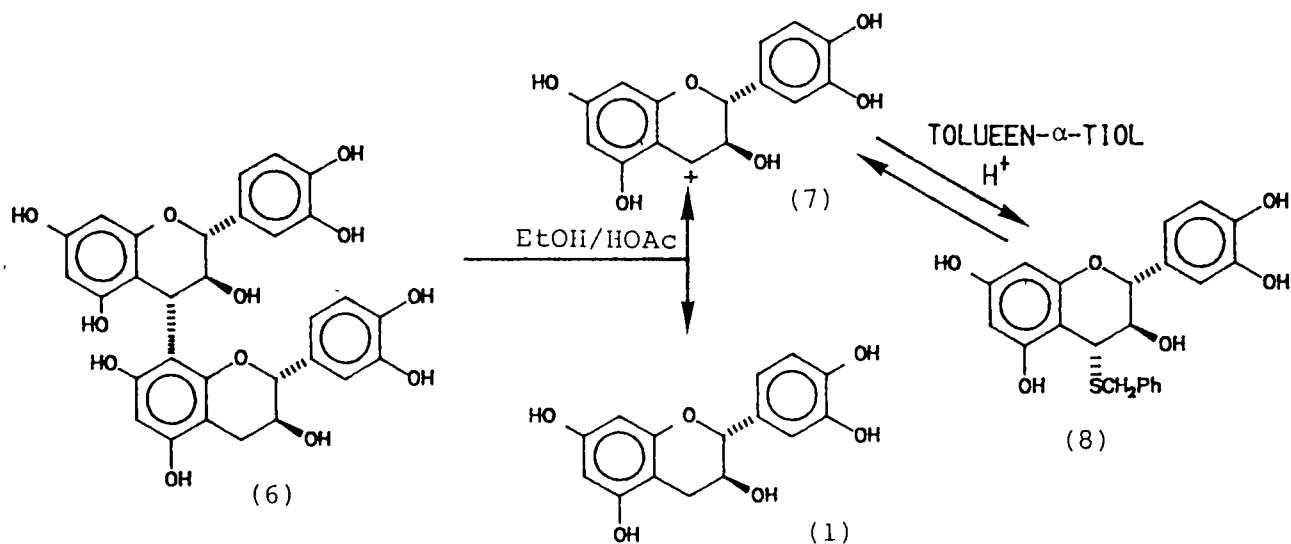
Hierdie uitgangspunt waarin flavan-3,4-diole as bron van elektrofiele flavaniel-4-karbokatione en nukleofiele flavan-3-ole optree

in 'n proses van repeterende kondensasies, is ontwikkel in 'n direkte biomimetiese sintese wat in 'n relatief kort tydperk gelei het tot die daarstelling van 'n verskeidenheid komplekse natuurprodukte.



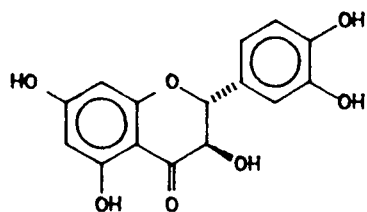
Dit is egter duidelik dat die sukses van so 'n benadering afhanklik sal wees van die beskikbaarheid van die toepaslike monomeriese voorlopers. Tydens struktuurbewys van natuurlike verbindings het Haslam *et al*<sup>6</sup> hierdie probleem omseil en op 'n elegante wyse 'n reeks prosianidien biflavanoïede gesintetiseer. Deur die betrokke biflavanoïed in 'n asynsuur/etanol mengsel in die teenwoordigheid van toluen- $\alpha$ -tiol te reflux word interflavanoïed bindingsplyting bewerkstellig om (+)-katesjien (1) [(2*R*,3*S*)-2,3-*trans*-3,3',4',5,7-pentahidroksiflawaan] en 'n C<sub>4</sub>-tiobensieleter (8) te lewer (Skema 2).

Laasgenoemde wat ontstaan uit reaksie van toluen- $\alpha$ -tiol met die vormende  $C_4$ -karbokatioon (7) dien as potensiële elektrofiel vir verdere kondensasie. Hierdie metode veronderstel dat genoegsame gekondenseerde prosianidene met die betrokke absolute stereochemie beskikbaar is. In die geval van fisetinidol-tipe analoë ('n 3,3',4',7-tetrahidroksi ABC-eenheid) waar hierdie metode minder suksesvol blyk te wees word die laer opbrengste tydens splyting toegeskryf aan 'n meer stabiele interflavanoïedbinding vanweë die 5-deoksi A-ring by hierdie tipe oligomere<sup>7</sup>.

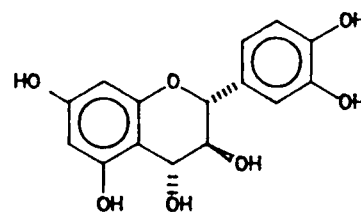


SKEMA 2

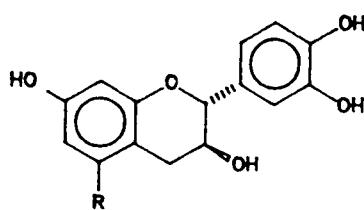
Die gereedlike beskikbaarheid van monomeriese flavan-3,4-diole en flavan-3-ole<sup>8-11</sup> (strukture 1, 10-14) het in die geval van fisetinidien-tipe analoë hierdie probleem egter grootliks oorbrug. Selfs leukosianidien (10), onbekend uit natuurlike bronne, kan berei word deur die reduksie van (+)-taksifolin (9) [(2*R*,3*R*)-2,3-*trans*-3,3',4',5,7-pentahidroksiflavanon] met NaBH<sub>4</sub> om na aansuring met 'n geskikte flavan-3-ol te reageer<sup>12</sup>.



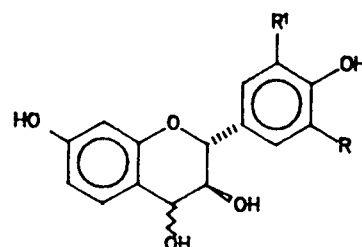
(9)



(10)



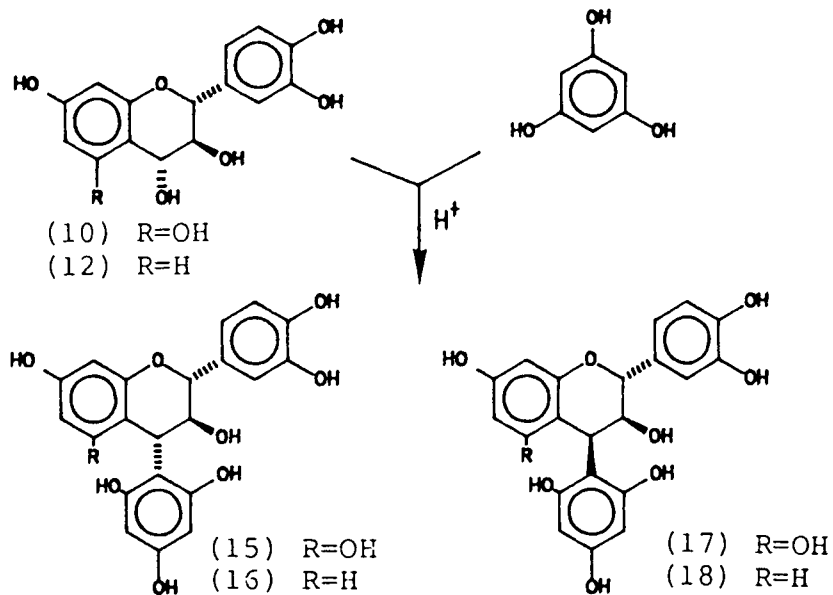
(1) R=OH  
(11) R=H



(12) R<sup>1</sup>=H, R=OH  
(13) R<sup>1</sup>=R=H  
(14) R<sup>1</sup>=R=OH

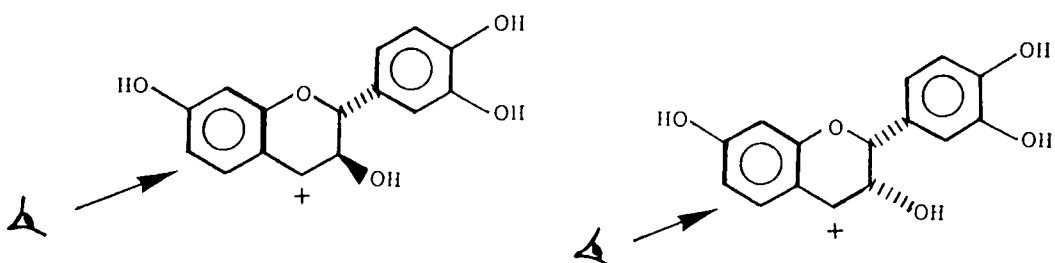
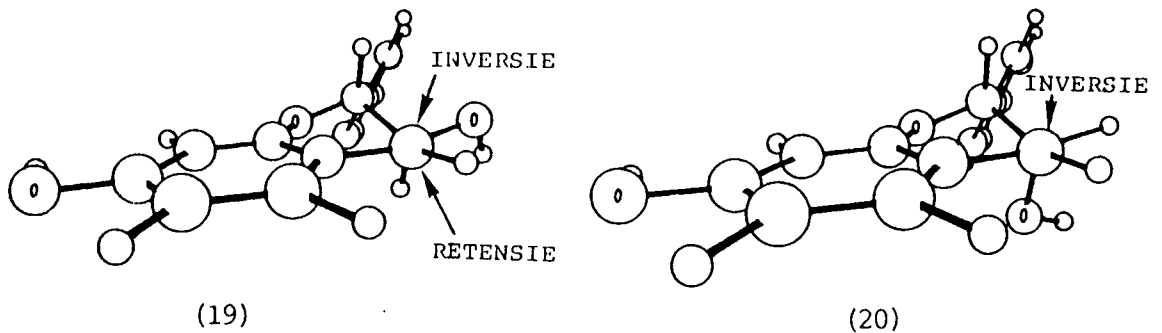
In suurmedium word 'n resonansgestabiliseerde bensiliese karbo-  
kation-tipe intermediêr (7) gevorm wat dan elektrofile substitusie  
op die nukleofiele fenoliese ringe inisieer. Die gunstige oriën-  
tasie van die sterk elektrondonerende *orto*- en *para*-hidroksigroepe  
verhoog die stabiliteit van die elektrofile intermediêr. Hier=  
die aspek word gedeeltelik bevestig deur 'n reeks reaksies uitge=  
voer deur Botha *et al*<sup>13</sup> waarvolgens dit geblyk het dat leukosiani=  
dien (10) [(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-3,3',4,4',5,7-heksa=  
hidroksiflawaan] wat na verwagting oorsprong sal gee aan 'n meer  
gestabiliseerde karbokation-tipe intermediêr vinniger as (+)-  
mollisacasidien (12) [(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-3,3',4,4',7-  
pentahidroksiflawaan] met floroglusinol reageer. (Skema 3).





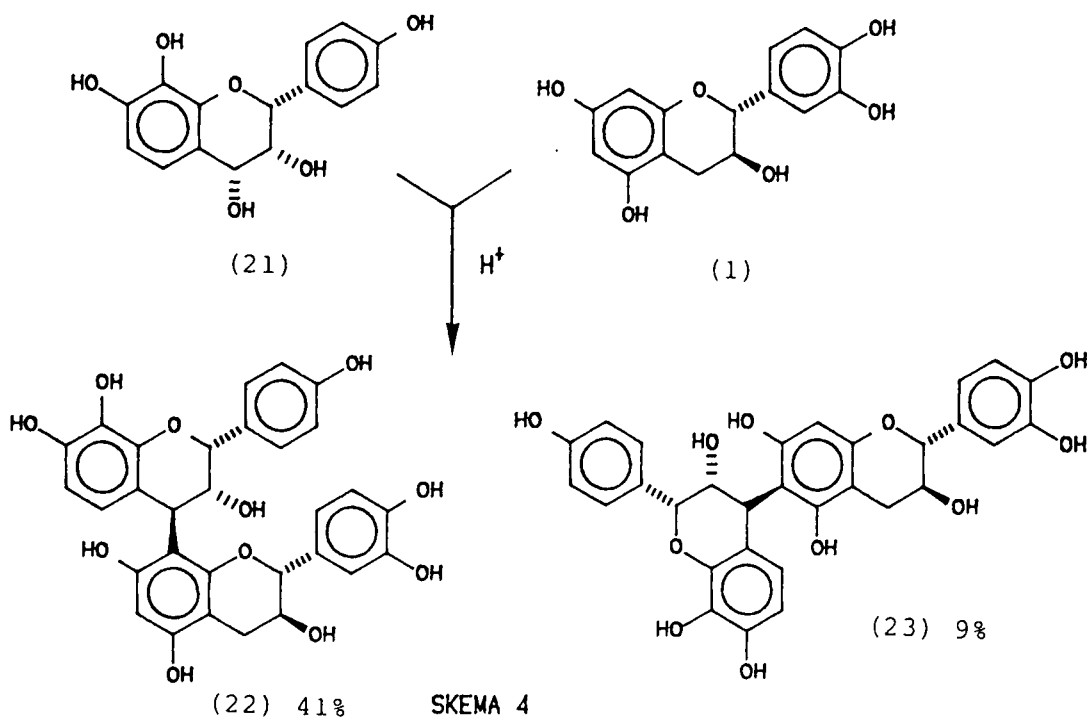
SKEMA 3

Dominasie van die 3,4-*trans* gekoppelde produkte word toegeskryf aan 'n kombinasie van 'n beperkte steriese kontrole uitgeoefen deur die ekwatoriale 3-hidroksigroep en hoofsaaklike ongunstige 1,3-diaksiale interaksie in geval van aanval vanaf die bokant van die vlak van die aromatiese A-ring in die karbokatioon-tipe intermediêr (19) (Figuur 1).

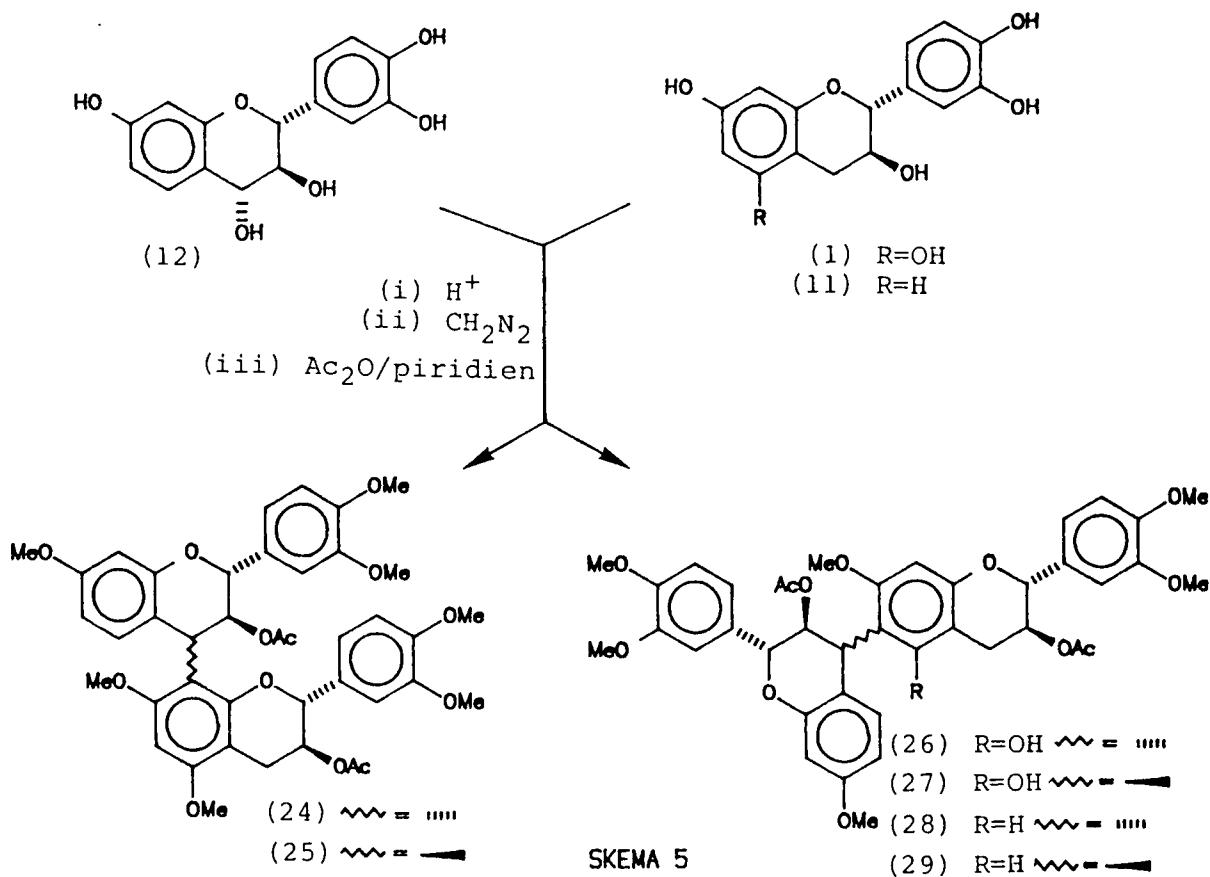


FIGUUR 1

Die steriese invloed van die 3-hidroksigroep word bevestig deur die stereospesifieke aard van die reaksie tussen (+)-katesjien (1) en (-)-teracacidiën [Skema 4, (21)] [(2*R*,3*R*,4*R*)-2,3-*cis*-3,4-*cis*-3,4,4',7,8-pentahidroksiflawaan] waar die 3-hidroksigroep aksiaal georiën= teer is [Figuur 1, (20)]<sup>14</sup>.

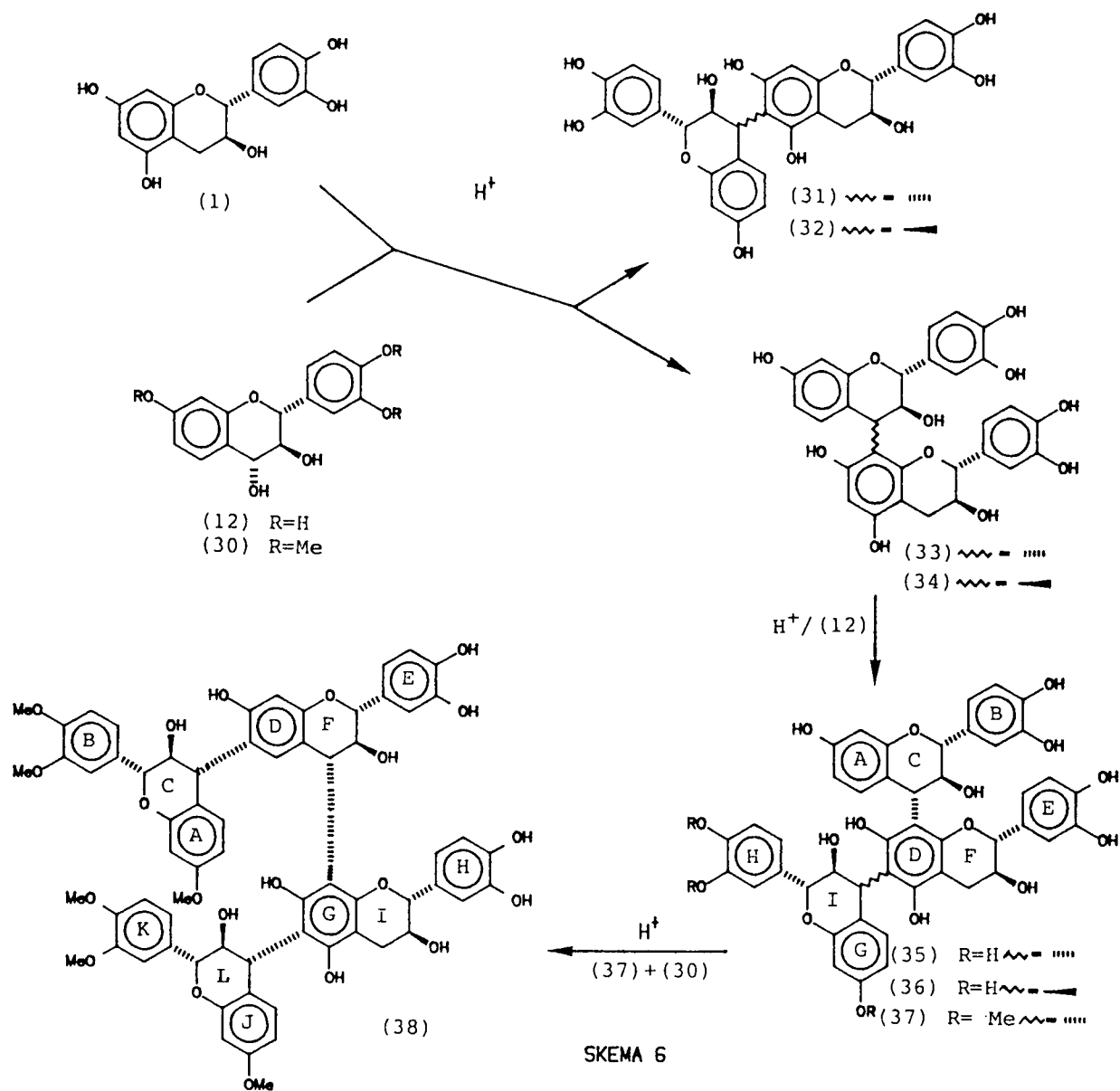


Opvallend in die reaksie van (+)-mollisacacidiën (12) met (+)-katesjien (1) en (-)-fisetinidol (11) [(2*R*,3*S*)-2,3-*trans*-3,3',4',7-tetrahidroksiflawaan] is die verskynsel dat flavan-3-ole met floro=glusinol A-ringe hoofsaaklik produkte van [4,8]-koppeling (24), (25) tesame met 'n mindere mate van [4,6]-koppeling (26), (27) lewer, terwyl die ooreenstemmende flavan-3-ole met resorsinol A-ringe oënskynlik die regiospesifieke [4,6]-gekoppelde oligomere (28), (29) tot gevolg het<sup>15,16</sup> (Skema 5).



Hoewel hierdie opvallende regioselektiwiteit aanvanklik<sup>17</sup> aan verhoogde steriese toeganklikheid van C<sub>8</sub> in vergelyking met C<sub>6</sub> posisies van die verskillende nukleofiele substrate toegeskryf is, het onlangse elektrondigtheidstudies deur Elliot *et al*<sup>18</sup> waarin die "Frontier orbital theory" van Fukui<sup>19</sup> benut is en waarvolgens dit blyk dat die C<sub>8</sub>-posisie van (+)-katesjien 'n hoër nukleofiliteit as die C<sub>6</sub>-posisie besit, nuwe perspektiewe op die aangeleentheid geplaas.

Koppeling van (+)-katesjien (1) en (+)-mollisacasidien (12) is onder milde suurkondisies (0.1N HCl) by kamertemperatuur uitgevoer om 'n reeks [4,8] en [4,6] gekoppelde biflavanoïede (31)-(34) sowel as angulêre triflavanoïede (35), (36) te lewer<sup>14</sup> (Skema 6).

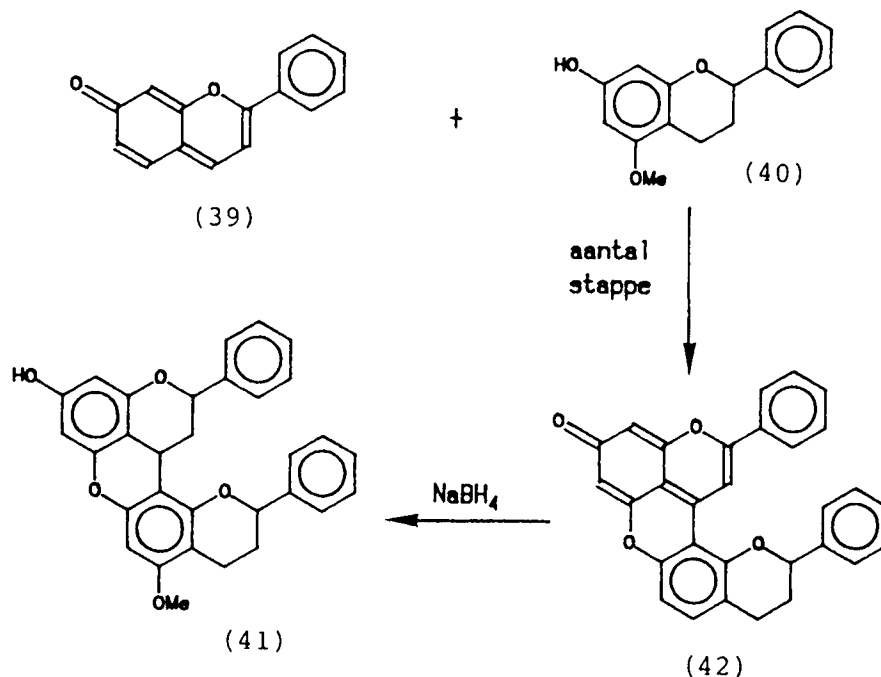


Deur verdere gekontroleerde kondensasie is oligomerisering reeds tot op tetrameer stadium gevoer en het deel van 'n onlangse strategie<sup>20</sup>, waar 'n reeks tetraflavanoïede gesintetiseer is, die verdere kondensasie van trimere met ti-*O*-metiel-(+)-mollisacasidien (30) behels (Skema 6).

### 1.2 Intermediêre kinoonmetiede tydens basisgekataliseerde oligomeersintese.

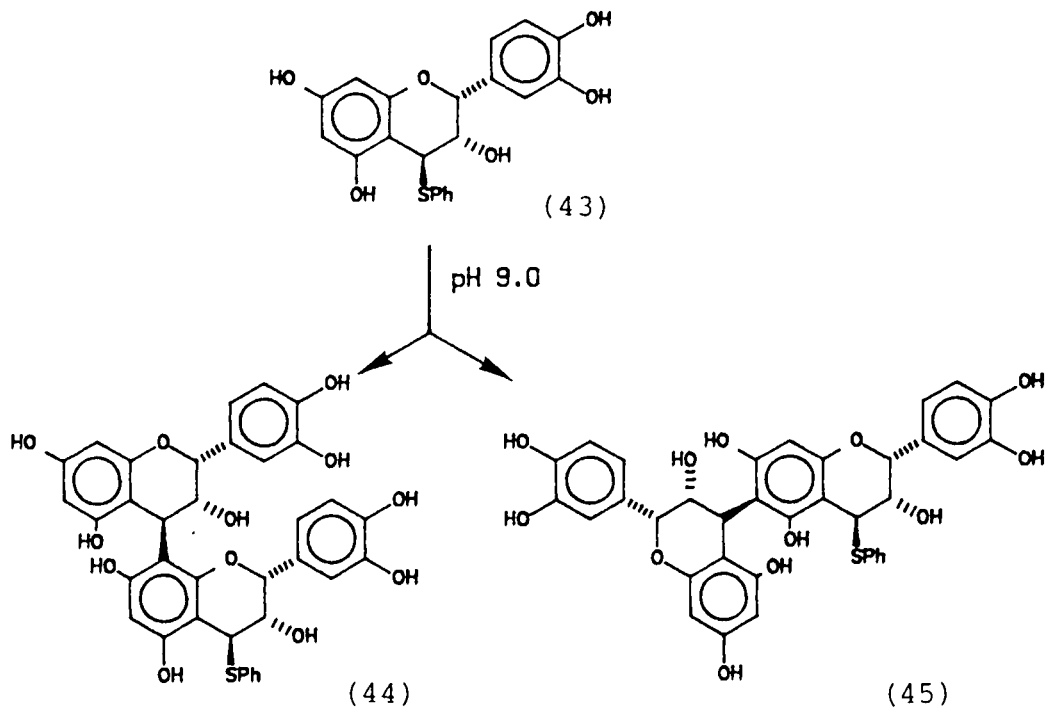
Isolasie van kinoonmetiede en verwante verbindings<sup>21</sup> in samehang

met 'n postulasie van Dean<sup>22</sup> suggereer dat verbindings van tipe (41) uit die reaksie tussen 'n kinoonmetied (39) en 'n flavaan (40) gevorm word.



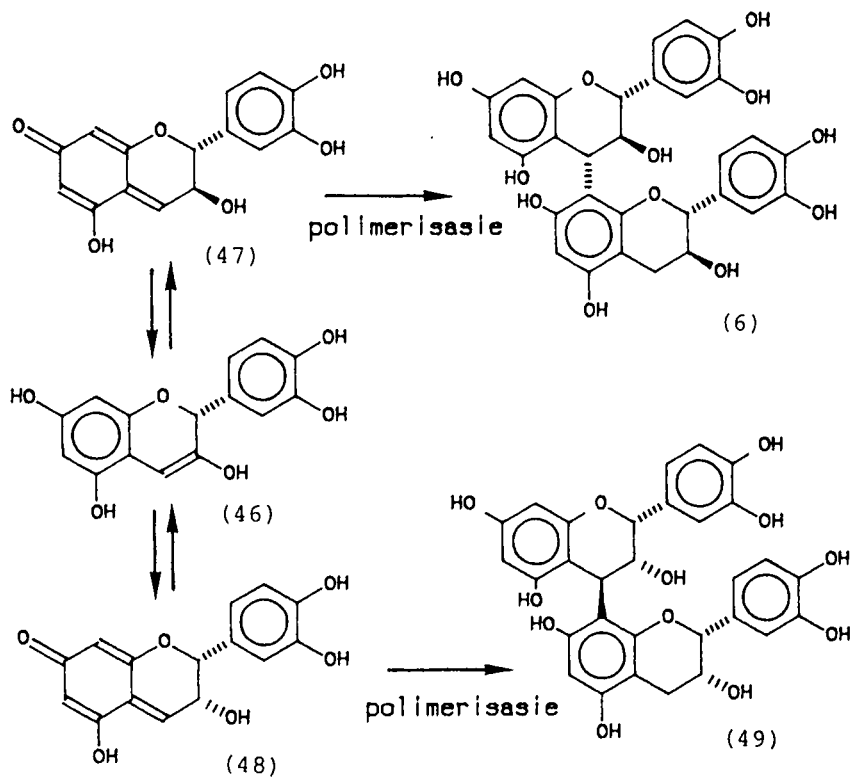
Om die moontlikheid van 'n kinoonmetied intermediêr in prosianidiensintese te ondersoek, het Hemingway *et al*<sup>23</sup> reaksies van flavaniel derivate met goeie verlatende groepe op 4-C in suur en basiese medium vergelyk (Skema 7). (-)-Epikatesjien-4 $\beta$ -feniel-sulfied (43) het na dertig minute by kamertemperatuur en pH 9 twee dimere (44), (45) tesame met hoër polimere gelewer, terwyl geen kondensasieprodukte by pH 3 na 'n reaksietyd van 8 uur gevorm het nie.

Aangesien die meeste natuurlike dihidroflavonole 'n 2,3-*trans* stereochemie besit, bevraagteken Hemingway<sup>24</sup> die verskillende biogenetiese roetes vir gekondenseerde tanniene soos voorgestel deur Roux<sup>25</sup>, Haslam<sup>26-28</sup> en Stafford<sup>29-31</sup> hoofsaaklik weens gebrek van hierdie voorstelle om vorming van die 2*R*,3*R*-(2,3-*cis*)-proantosianidiene bevredigend te verklaar.

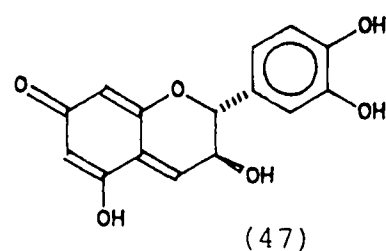
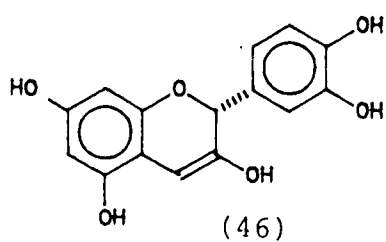
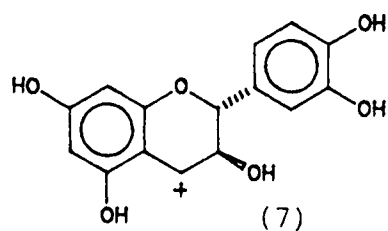


SKEMA 7

Die natuurlike bestaan van kinoonmetiede sowel as die toutome= riese verwantskap tussen flav-3-en-3-ole (46) en kinoonmetiede (47) soos deur Platt *et al*<sup>28</sup> gedemonstreer sou dan volgens Hemingway<sup>24</sup> die biogenese van 2,3-*trans* en 2,3-*cis*-prosiaanidiene vanaf (+)-taksifolin (9) (die natuurlike 2,3-*trans*-dihidroflavonol) verklaar (Skema 8).



SKEMA 8



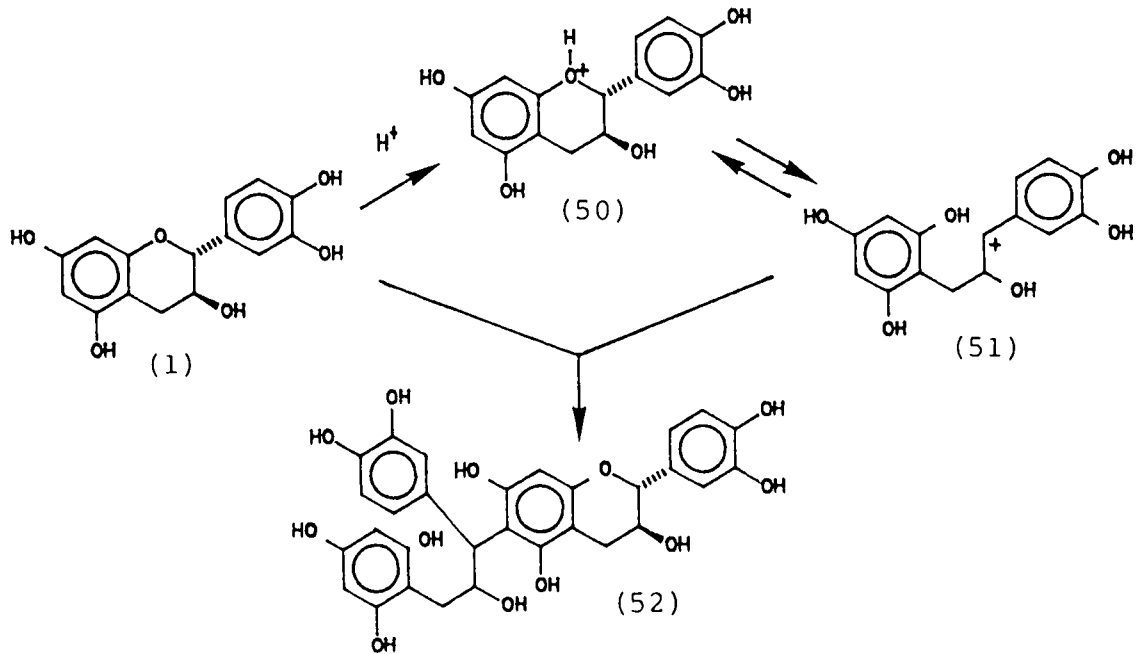
Hoewel beide voorstelle (oligomerisering onder suur en basiese kondisies) in verskillende situasies meer of minder gewig mag dra, vereis die duidelike verwantskap tussen die drie reaktiewe intermediêre (7), (46) en (47) groot omsigtigheid in die voorspelling van 'n biogenetiese roete sowel as in die beplanning van 'n *in vitro* sintese.

-----

HOOFSTUK 2

FLOBAFEENVORMING

Die vorming van 'n onoplosbare presipitaat tydens die behandeling van gekondenseerde tanniene met sterk mineraalzuur (flobafeenvorming) is 'n bekende verskynsel in die looibedryf. Freudenberg<sup>32</sup> het voorgestel dat daar 'n analogie bestaan tussen flobafeenvorming en die suurgekataliseerde polimerisasie van flavan-3-ole waar (+)-katesjien (1) kondenseer met 'n C<sub>2</sub>-karakatioon (51) wat ontstaan *via* protonering van die heterosikliese suurstof van (+)-katesjien. Herhaling van hierdie proses sou onoplosbare tanniene van hoë molekulêre massa voorsien (Skema 9).

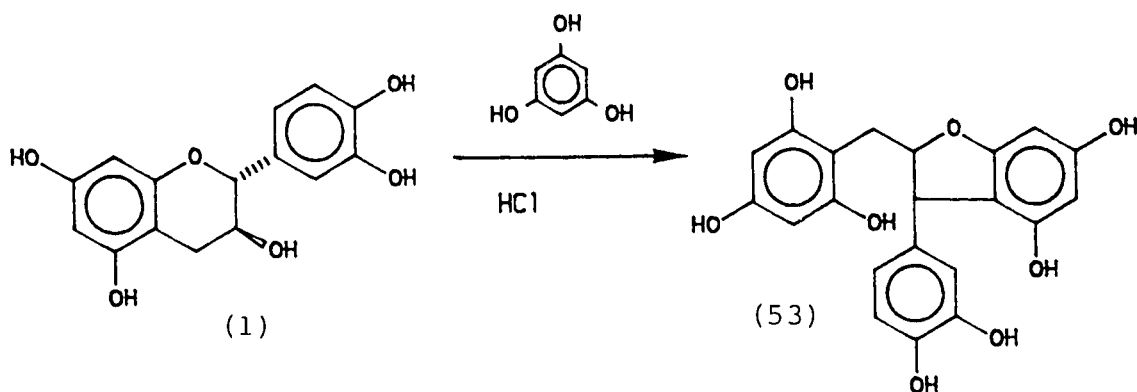


SKEMA 9

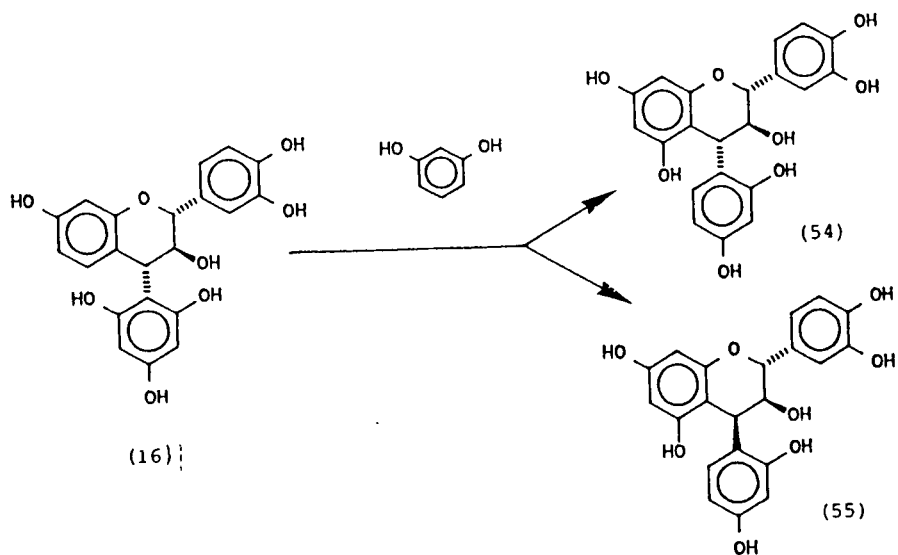
Twee bevindinge het hierdie interpretasie gerugsteun. Opening van die heterosikliese ring van (+)-katesjien met mineraalzuur



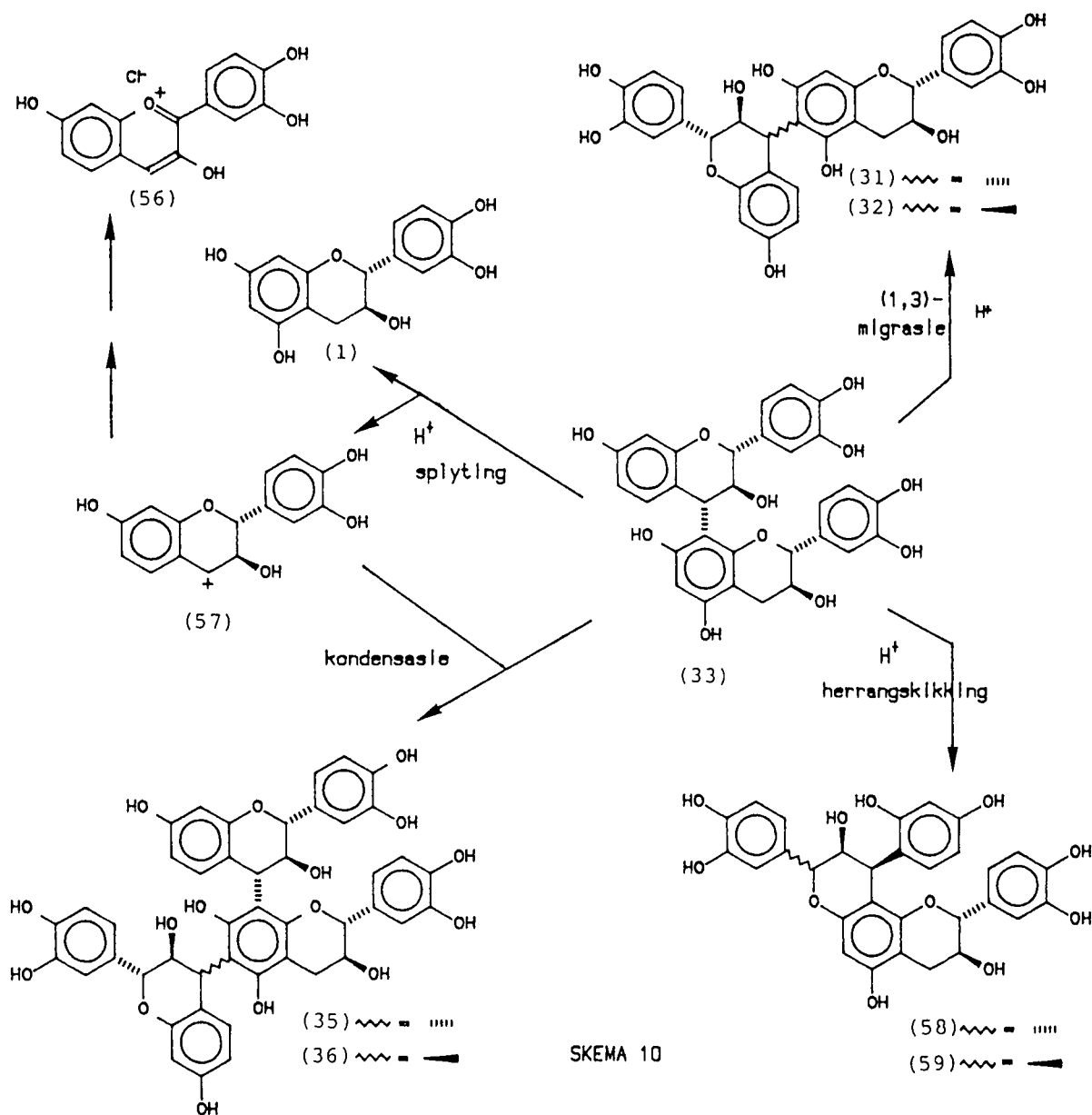
(HCl) in die teenwoordigheid van 'n oormaat floroglusinol lewer 'n enkele produk (53)<sup>33,34</sup> en selfkondensasie van (+)-katesjien onder sterk suurkondisies lei tot 'n biflavanoïed met (+)-katesjien gekoppel aan 'n 1,3-diarielpropan-2-ol (52)<sup>35</sup>.



Pogings om resorsinol aan die C<sub>2</sub>-posisie van die 4-ariel-flavan-3-ol (16) te koppel het misluk en slegs twee produkte (54), (55) is tydens hierdie reaksie geïsoleer<sup>36,37</sup>.



Hoewel die selfkondensasie van (+)-katesjien soos voorgestel deur Freudenberg en Weinges<sup>35</sup> nie uitgesluit kan word nie, het Roux *et al*<sup>38</sup> bevind dat die alles-*trans* interflavanoïedbinding fragmenteer tydens verhitting van die *trans-trans*-(-)-fisetinidol-(+)-katesjien (33) in die teenwoordigheid van monochloorasynsuur met gepaardgaande vrystelling van fisetinidienchloried (56) en (+)-katesjien (1) (Skema 10).



SKEMA 10

Die spontane omskakeling van intermediêre karbokatioon (57) na die antosianidien, voorsien waarskynlik die oorsprong van "tanners red" tydens die looiproses onder suurkondisies. Andersyds kan karbokatioon (57) kondenseer met die uitgangstof om oorsprong te gee aan angulêre trimere (35), (36) as eerste stap in polimerisasie tot hoër oligomere. Die [4,6]-biflavanoïede (31), (32) met beide 3,4-*trans* en 3,4-*cis* konfigurasie ontstaan waarskynlik *via* suurgekataliseerde 1,3-intraflavaniel migrasie.

Die strukture van produkte (58) en (59) word verklaar in terme van die hoër nukleofiliteit van 'n floroglusinol A-ring in vergelyking met 'n resorsinol ekwivalent (vergelyk analoë fotochemiese reaksie van 4-ariël flavan-3-ole)<sup>39</sup>. Opening van die C-ring *via* protonering word aldus deur hersiklisering *via* aanval van 7-OH(D) met retensie of inversie van konfigurasie gevolg. Herrangskikkingsprodukte van die heterosikliese ring van die (-)-fisetinidoleenheid gee effektief aanleiding tot die "vrystelling" van 'n resorsinoleenheid, 'n strukturele faset wat kondensasie na hoogsgekondenseerde onoplosbare oligomere (flobatanniene) sal verhaas.

-----

### HOOFSTUK 3

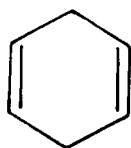
#### KONFORMASIE-ANALISE MET BEHULP VAN MOLEKULÊRE MEGANIKA (MM)

In die bestudering van strukturele aspekte in organiese chemie kan meer inligting aangaande molekulêre geometrie op twee wyses bekom word. Die betrokke molekule kan gesintetiseer word en, indien dit fisies geskik is, met behulp van X-straal kristallografie, mikrogolf- of elektrondiffraksie tegnieke ens. bestudeer word. Alternatiewelik kan so 'n molekule doeltreffend deur middel van rekenaar-gesimuleerde molekulêre meganika bestudeer word. In teenstelling met die ingewikkelde en tydrowende kwantummeganiese en molekulêre orbitaal berekeninge, kan die minder komplekse molekulêre meganiese (empiriese kragveld metode) modelle met groot sukses benut word om addisionele inligting aangaande molekulêre geometrie te bekom.

#### 3.1 Molekulêre meganika - die onderliggende filosofie<sup>40</sup>

Voorspellings aangaande molekulêre geometrie is in die verlede dikwels aan die hand van modelle byvoorbeeld die bekende Dreidingmodelle uitgevoer. Aangesien die starre struktuur van hierdie modelle nie strukturele aspekte soos bindingstrekking en -buiging verreken nie, kan dit nie as 'n getroue weergawe van die strukturele kragte in molekule beskou word nie en is onakkurate gevolgtrekkings dikwels gemaak. In teenstelling met eksperimentele bevindinge wat 'n planêre molekule aandui, voorspel Dreidingmodelle byvoorbeeld dat 1,4-sikloheksadien (60) in die planêre

vorm hoogs onstabiel is. 'n Geringe buiging van die model veroorsaak 'n verandering na die bootkonformasie



(60)

Om meer akkurate voorspellings aangaande molekulêre geometrie te maak, is 'n rekenaarmodel wat die energieverkil tussen molekule en verskillende geometrieë analiseer, gebaseer op fundamentele beginsels soos deur Westheimer<sup>41</sup> geformuleer, ontwikkel. Hoewel hierdie metode bekendstaan as molekulêre meganika (MM), word daar dikwels na verwys as empiriese kragveld berekeninge of die Westheimer metode<sup>42-45</sup>. Die korrekte voorspelling van die konformasie van 1,4-sikloheksadien (60) en verskeie ander dihidrobensene<sup>46</sup> dui op die sofistikasie van hierdie rekenaarmodel en dat molekulêre konformasie veel meer akkuraat as met Dreidingmodelle voorspel kan word.

Uit 'n molekulêre meganiese oogpunt word 'n molekule beskou as 'n versameling atome wat deur sekere elastiese kragte aanmekaar gebind word. Hierdie kragte word dan deur potensiële energie funksies van die verskillende strukturele aspekte soos bindingslengtes, -hoeke, niebindingsinteraksies ens. beskryf. Kombinasie van hierdie wiskundige funksies vorm die kragveld. Die energie,  $E$ , van die molekule in die kragveld ontstaan uit afwykings van ideale strukturele parameters (bindingslengtes, -hoeke ens.) en kan dus aangetoon word as die som van 'n reeks energiebydraes:

$$E = E_s + E_b + E_w + E_{nb} + \dots \quad [1]$$

Die relatiewe energie,  $E$ , van die molekule, dikwels ook genoem die steriese energie, kan dus as die energieverkil tussen die betrokke molekule en 'n hipotetiese analoog waar alle strukturele parameters by 'n optimum waarde verkeer, beskou word. Hoewel  $E$  dus geen fisiese betekenis het nie, kan vergelykings tussen verskillende  $E$ -waardes vir verskillende molekule en molekulêre geometrieë en eksperimenteel bepaalde parameters soos konformasiepopulasies en rotasiebepervinge getref word.

Die optimum geometrie en dus ook die optimum  $E$ -waarde, word bereken deur 'n molekule aan die kragveld bloot te stel en met behulp van 'n rekenaar en verskeie wiskundig analitiese metodes die geometrie so te optimiseer dat die inherente spanningsenergie 'n minimum bereik en eweredig oor die hele molekule versprei word. Die empiriese kragveldberekening kan dus beskou word as 'n rekenaarmodel wat alle vryheidsgrade in die molekule optimiseer en 'n potensiële energiekurwe saamstel wat so betroubaar as moontlik die beweging van atome in die molekule beskryf.

### 3.2 Samestelling van die kragveld

Hoewel verskeie kragvelde, gebaseer op die Westheimer vergelyking (vergeljking 1) reeds ontwikkel is<sup>41</sup>, word hier hoofsaaklik aandag gegee aan die beproefde MM2-kragveld deur Allinger ontwikkel<sup>44</sup>. Die totale steriese energie,  $E$ , van 'n molekule word bepaal deur die som van die verskillende energiebydraes bereken vanaf die potensiële energiefunksies. Die belangrikste parameters vervat in die Westheimer vergelyking (vergeljking 1) is die energiebydrae deur bindingstrekking of bindingskompresie ( $E_s$ ),

bindingsbuiging ( $E_b$ ) en die bydraes deur torsiespanning ( $E_\omega$ ) en niebindings interaksies ( $E_{nb}$ ). Hierdie voorstelling is slegs 'n veralgemening en word energiebydraes deur ander parameters bv. elektrostatiese interaksies en waterstofbinding in moderne kragvelde soos MM2<sup>47</sup> verreken.

Dit is bekend dat enige strekking of kompressie van die tipiese alkaan C-C binding (1.53 Å) die energie van die sisteem sal verhoog. Soortgelyk sal enige distorsie van die tipiese C-C-C alkaan bindingshoek (109°-114°) 'n energieverhoging in die sisteem teweegbring. Molekule kan dus beskou word as kerne wat bymekaar gehou word deur vere en kan deur benutting van Hooke se wet, die energie betrokke by die strekking, buiging of kompressie van 'n binding of bindingshoek deur die volgende funksies beskryf word:

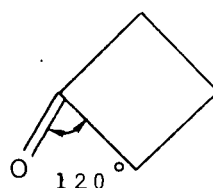
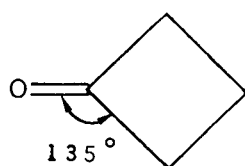
$$E_s = \sum_{i=1}^N \frac{K_i^s}{2} (\ell_i - \ell_i^0)^2 \quad [2]$$

$$E_b = \sum_{i < j}^M \frac{K_{ij}^b}{2} (\theta_{ij} - \theta_{ij}^0)^2 \quad [3]$$

N en M is onderskeidelik die totale aantal bindings en bindingshoeke in die molekule,  $K^s$  en  $K^b$  is empiriese bindingstrekking- en buigingskonstantes,  $\ell_i$  en  $\theta_{ij}$  is die spesifieke bindingslengte en bindingshoek,  $\ell_i^0$  en  $\theta_{ij}^0$  is die ideale bindingslengte en bindingshoek en i en j die twee bindings ter sprake.

Wanneer 'n C-C-C bindingshoek drasties afwyk van die normale, ooreenkomstig die  $sp^3$ -atoomorbitale heelwat swakker en moet die kragkonstante dienooreenkomstig aangepas word. Aangesien Hooke se wet

die dramatiese distorsie van 'n bindingslengte of bindingshoek oorbeklemtoon (die waardes van  $K^S$  en  $K^b$  bly konstant onafhanklik van die graad van distorsie) is addisionele terme in die vergelyking ingevoer om in die geval van molekulêre meganika dramatiese distorsie beter te beskryf. In die kragveld word verder voorsiening gemaak vir die feit dat meer energie benodig word om bindings te strek as om bindings te buig. ( $K^b < K^S$ ). Om voorsiening te maak vir buiging in die vlak sowel as buiging uit die vlak word in geval van  $sp^2$ -verbasterde koolstofatome twee kragkonstantes geformuleer. Dit is veral nodig om die struktuur van verbindings soos siklobuteen en siklobutanoon (61) waar die bindingshoeke in die ring kleiner as  $120^\circ$  is, akkuraat te beskryf. Indien die kragveld nie sou kon onderskei tussen buiging in die vlak en buiging uit die vlak nie sou die eksosikliese atoom (H of O in bogenoemde voorbeelde) skerp uit die vlak van die ring buig in 'n poging om 'n  $sp^2$ -bindingshoek van  $120^\circ$  te bewerkstellig.



Die fisiese eienskap dat die verkleining van 'n bindingshoek 'n verlenging van die twee geassosieerde bindingslengtes tot gevolg het, word ook in die kragveld verreken. In die bekende Urey-Bradley kragveld<sup>48</sup> word aan twee atome, gebind aan 'n gemeenskaplike atoom, 'n ideale afstand toegeken en hierdie geminale interaksie word dan as 'n niebindingsinteraksie ( $E_{nb}$ ) beskou. Allinger beskryf egter hierdie gesamentlike buigingstrekkingsenergie met 'n addisionele term ( $E_{sb}$ ) in vergelyking 1.



$$E_{sb} = \sum_{i < j} \frac{K_{ij}^{sb}}{2} (\ell_i - \ell_i^0 + \ell_j - \ell_j^0) (\theta_{ij} - \theta_{ij}^0) \quad [4]$$

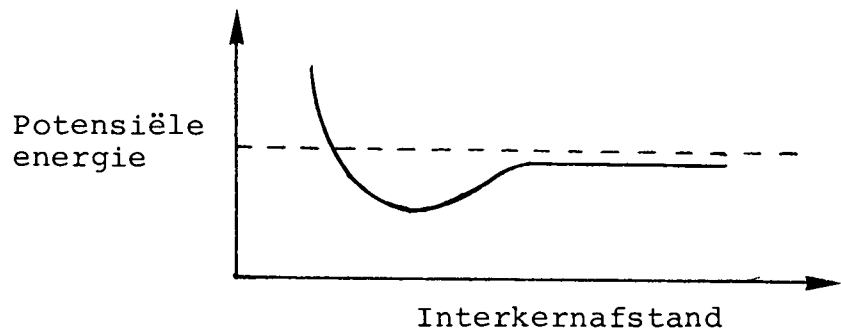
Behalwe in die geval van C-C dubbelbindings waar bindingsrotasie ook bindingsbreking vereis, word die energie wat nodig is om rotasie om 'n C-C enkelbinding te bewerkstellig (torsiespanning) nie in 'n Dreidingmodel gereflekteer nie en word dit dikwels verkeerdelik as weglaatbaar klein beskou. Interne rotasie om C-C enkelbindings word in kragveldberekeninge in terme van die dihedriese hoek (torsiehoek) uitgedruk en die wiskundige vergelyking wat in 'n molekule die veranderde energie in verband bring met 'n veranderde dihedriese hoek  $\omega$ , is die Fourier reeks:

$$E_{\omega} = \sum [\frac{1}{2}V_1 (1+\cos\omega) + \frac{1}{2}V_2 (1-\cos 2\omega) + \frac{1}{2}V_3 (1+\cos 3\omega) + \dots] \quad [5]$$

In kragveldberekeninge word die reeks normaalweg na die derde term beëindig en word die konstantes  $V_1$ ,  $V_2$  en  $V_3$  sodanig gekies dat vir toetsmolekule die voorgestelde dihedriese hoeke goed met eksperimentele waardes vergelyk. Die kragveld maak voorsiening vir die fisiese eienskap dat minder energie nodig is om 'n torsiehoek te verstel as om 'n binding te strek of te buig en sal distorsie in 'n molekule in 'n groter mate in  $E_{\omega}$  as in  $E_s$  of  $E_b$  gereflekteer word.

Die laaste belangrike parameter wat in 'n kragveld gestalte moet kry, is 'n wiskundige uitdrukking wat die niebindingsinteraksie tussen twee atome as 'n funksie van die afstand tussen die twee kerne beskryf. As twee atome mekaar nader, word die aanvanklike swak aantrekkingskragte (London dispersie kragte), wat 'n maksimum bereik by 'n interkernafstand gelyk aan die som van die

Van der Waals radii, omskep in sterk afstotende niebindings  
 Van der Waals interaksies soos deur die Morse kurwe voorgestel



Om hierdie energie wiskundig te beskryf gebruik Allinger die Hill vergelyking:

$$E_{nb} = \Sigma \epsilon^* \left[ -C_1 \left( \frac{r^*}{r} \right) + C_2 \left\{ -C_3 \left( \frac{r^*}{r} \right) \right\} \right] \quad [6]$$

waar die C's universele konstantes is en  $\epsilon^*$  en  $r^*$  parameters afhanklik van die atoomtipe.  $\epsilon^*$  word bereken deur  $\sqrt{\epsilon_k \cdot \epsilon_l}$  waar  $\epsilon_k$  en  $\epsilon_l$ , aanduidend van die helling in die hoë energie gedeelte van die Morse kurwe, kenmerkende atoomkonstantes is en  $r^*$  die som van die Van der Waals radii van die betrokke atome waartussen die interaksie bereken word.

Die konstantes in 'n kragveld maak hoofsaaklik op eksperimentele waardes of die ekstrapolasie daarvan staat. Kragvelde is met verloop van tyd sodanig toegerus dat, gemeet aan eksperimentele bevindinge, molekulêre geometrieë, relatiewe konformasionele energieë, vormingswarmtes, kristalpakingspatrone en selfs die struktuur en reaktiwiteit van oorgangsstadia akkuraat bereken kan word.

Deur die byvoeging van addisionele energierterme tot die aanvanklike Westheimervergelyking (vergelyking 1) en modernisering van konstantes, word hierdie rekenaarmodel steeds verfyn om beter aan die absolute vereiste, naamlik resultate wat strook met eksperimentele bevindinge, te voldoen.

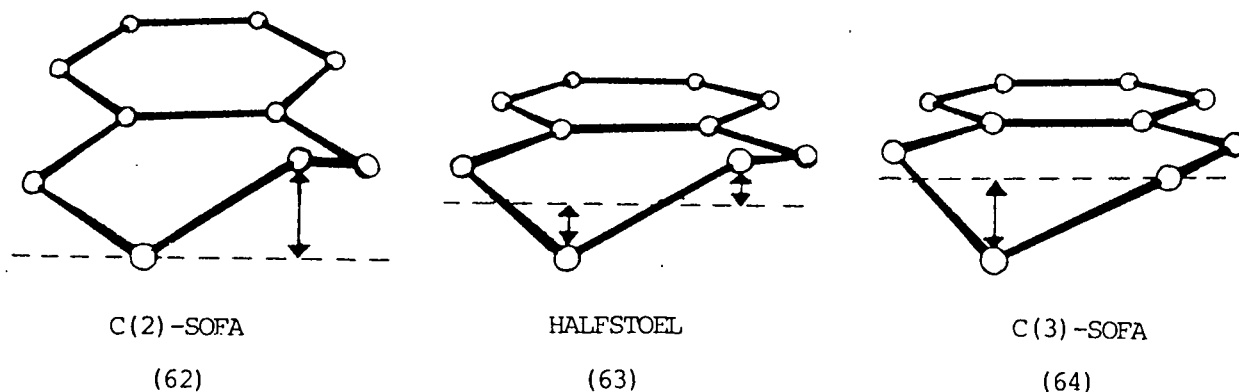
-----

## HOOFSTUK 4

## KONFORMASIE-ANALISE VAN FLAVANE

Bepaling van die konformasie van die 2,3-benspiraaring (heterosikliese- of C-ring) van flavane bied lank reeds 'n uitdaging aan navorsers. Clark-Lewis<sup>49,50</sup>, gerugsteun deur k.m.r.-data, het aangevoer dat die C-ring voorkeurkonformasie van (+)-katesjien (1) en (+)-katesjien-C<sub>4</sub>-derivate (10), (66) in oplossing 'n halfstoel (63) of 'n sofa-konformasie (62), (64) is. Hoewel swak koppeling tussen die aksiale en ekwatoriale C-ring protone in die geval van (-)-epikatesjien (67) so 'n k.m.r.-analise bemoeilik, word dit die afgelope 20 jaar algemeen aanvaar dat die C-ring in (+)-katesjien, (-)-epikatesjien en hul C<sub>4</sub>-derivate soos flavan-3,4-diole en prosianidiene, 'n sofa- of halfstoelkonformasie met die C<sub>2</sub>-arielgroep (B-ring) in 'n ekwatoriale posisie (E-konformeer) aanneem<sup>51</sup>.

Figuur 2



In twee onlangse bevindinge word hierdie aanname egter bevraagteken. Sliwa *et al*<sup>52,53</sup> het aangetoon dat flavane met 'n steriel-wige C<sub>3</sub>-substituent in oplossing sowel as in die vaste toestand

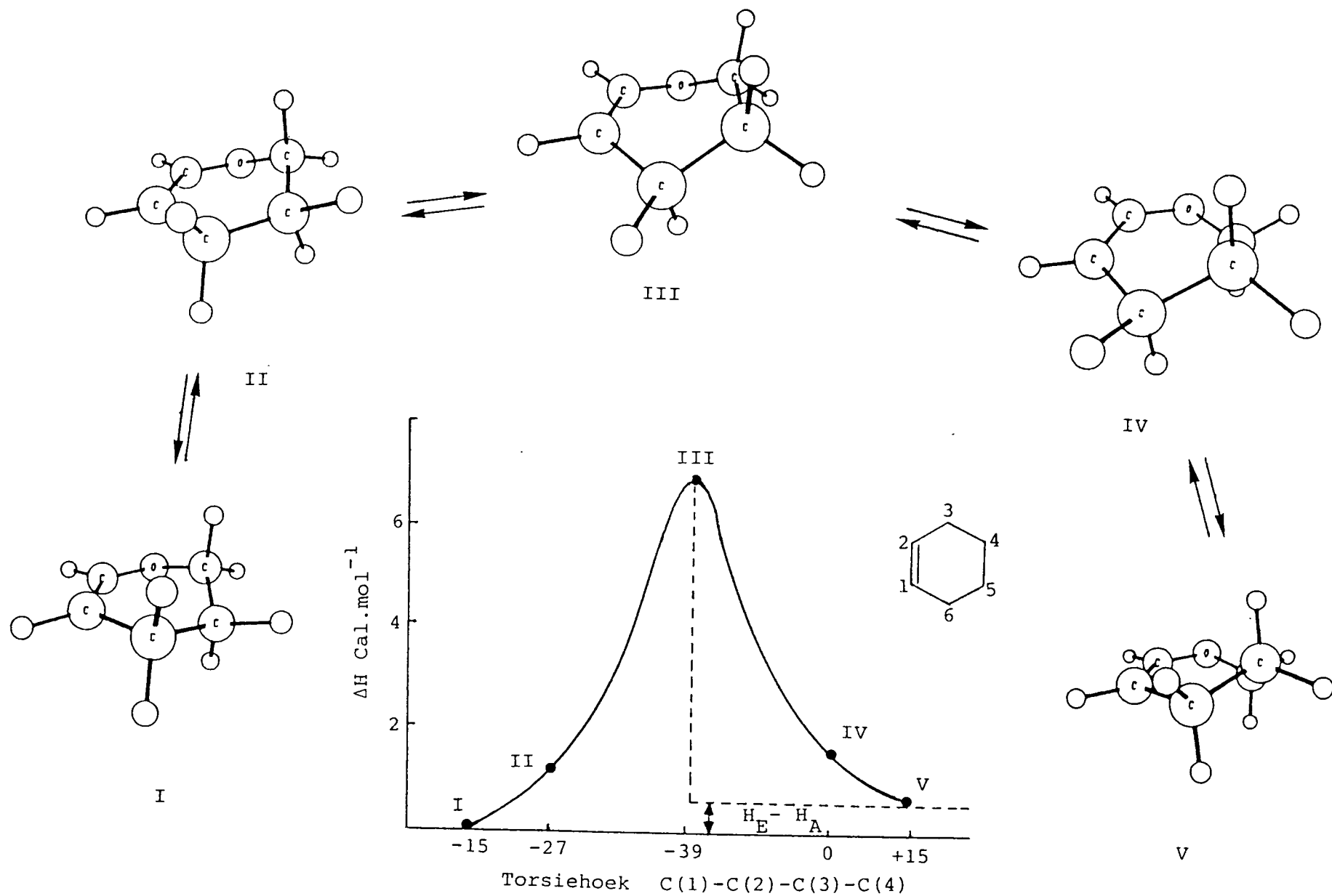
'n C-ring konformasie aanneem waarin die B-ring aksiaal georiën- teerd is, terwyl die resultate van Fronczek *et al*<sup>54</sup> aandui dat in kristallyne penta-*O*-asetiel-(+)-katesjien (65) die B-ring 'n aksiale oriëntasie (A-konformeer) beklee.

Na aanleiding van die bevindinge van Silwa en Fronczek en gerug- steun deur die kristalstrukture van verskeie flavan-3-ol-derivate<sup>54-57</sup> het Porter *et al*<sup>51</sup> met behulp van temperatuurafhanklike <sup>1</sup>H-k.m.r. eksperimente en rekenaarondersteunde konformasie-analise (MM2- benadering)<sup>58</sup> 'n sistematiese studie betreffende die konformasie van (+)-katesjien (1), (-)-epikatesjien (67) en hul derivate in oplossing onderneem.

#### 4.1 Interomskakeling tussen A- en E-konformere

Sliwa *et al*<sup>52,53</sup> het aangetoon dat siklohekseen<sup>59</sup> as sinvolle model kan dien in 'n studie van die flavaan-C-ring. Na aanleiding van hierdie model voorspel Porter *et al*<sup>51</sup> dat die C-ring konformasies wat streef na 'n sofa of 'n halfstoel as lae energie grondtoestand konformasies beskou kan word in die energieprofiel wat 'n moontlike A-, E-konformasie interomskakeling by flavane voorstel. Die pro- ses  $E \rightleftharpoons A$  (Figuur 3 I  $\rightleftharpoons$  V) vir 'n geval waar  $H_E < H_A$  soos by 'n gesubstitueerde siklohekseen verwag word, kan deur middel van 'n geïdealiseerde energieprofiel soos in Figuur 3 voor- gestel word. In teenstelling met sikloheksaan waar verdraaide bootkonformasies oorsprong gee aan 'n dubbele energiemaksimum, is die transisietoestand by siklohekseen 'n enkele energiemaksimum met die bootvorm (III) as die hoë energie oorgangskonformasie.

FIGUUR 3



Die E  $\rightleftharpoons$  A-konformasionele interomskakeling by die flavane word gerugsteun deur 'n MM2-studie van die grondtoestandkonformasies van 'n reeks gehidroksileerde verbindings (Tabel 1). Die waar-genome energieverkil tussen die E- en A-konformere ( $E_A - E_E$ ) ondersteun 'n nie-simmetriese energieprofiel soos voorgestel in Figuur 3. Aangesien 'n verskil van 1 kkal. mol<sup>-1</sup>\* benaderd beskou word as ekwivalent aan 'n 85:15 verhouding van die meer stabiele tot die minder stabiele konformeer by kamertemperatuur<sup>60</sup>, dui die klein verskille ( $\Delta E$ ) op beduidende konsentrasies van beide die E- en A-konformere in oplossing.

TABEL 1: Verskil in steriese energie van geoptimiseerde grondtoestandkonformasies soos bereken met MM2

Verbinding	$\Delta E = E_A - E_E$ KCal.mol <sup>-1</sup>
(+)-katesjien (1)	+1.5
(-)-epikatesjien (67)	+0.5
(+)-katesjienpentaasetaat (65)	+0.8
(+)-katesjien-4 $\alpha$ -ol (10)	+2.1
(+)-katesjien-4 $\beta$ -ol (66)	+0.4
(-)-epikatesjien-4 $\beta$ -ol (69)	-0.1
(-)-epikatesjien-(4 $\beta$ →2)- floroglusinol (77)	-0.9

Deur benutting van <sup>1</sup>H-k.m.r. data van verskillende verbindings en temperatuurafhanklike k.m.r.-studies, het Porter aangetoon dat dinamiese interomskakeling tussen E- en A-konformere inderdaad by

---

\*Aangesien die MM2-rekenaarprogram kkal. mol<sup>-1</sup> bereken, word hier= die eenheid deurgaans gebruik.

flavane plaasvind. Die temperatuurafhanklikheid van die  $^1\text{H}$ -k.m.r. spektra van (+)-katesjien (1), die pentaasetaat waarvan as uitsluitlike A-konformeer in die vaste toestand bestaan, (-)-epikatesjien (67) en hul pentaasetate (65) en (68) is oor die interval  $+20 \rightarrow -90^\circ\text{C}$  in asetoon- $d_6$  bepaal. Vir (+)-katesjien-pentaasetaat (65) en (-)-epikatesjien (67) is selektiewe verbreding van die heterosikliese protone  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_{4\alpha}$  en  $\text{H}_{4\beta}$  in vergelyking met die ander protone in die molekule waargeneem. Hierdie verbreding is mees opvallend by (+)-katesjienpentaasetaat. In die geval van (-)-epikatesjienpentaasetaat was die graad van verbreding egter heelwat minder. Temperature van  $-90^\circ\text{C}$  is ontoereikend om die verskillende sikloheksaankonformere waar te neem terwyl die transisietoestandenergie van sikloheksaan 40% laer is as die van sikloheksaan<sup>59</sup>. Hieruit is dit duidelik dat heelwat laer temperature benodig word om die verskillende flavaankonformere waar te neem. Die relatiewe klein 2,3-koppelingskonstante van (+)-katesjien ( $J_{2,3} = 7.4 \text{ Hz}$  in asetoon -  $d_6$ ) en bogenoemde verbreding is egter moeilik verklaarbaar anders as in terme van 'n dinamiese ewewig tussen E- en A-konformere.

#### 4.2 Verwantskap tussen die visinale C-ring proton-protonkoppelingskonstantes en die ringkonformasie

Aangesien geen direkte inligting rakende konformeerpopulasies met behulp van lae temperatuur  $^1\text{H}$ -k.m.r. studies bekom kan word nie, is sodanige verhouding vanaf eksperimenteel waargenome  $^3J_{\text{HH}}$  waardes vir die C-ring protone bereken. Hoewel die eenvoudige Karplus-verhouding<sup>61</sup> in 'n vroeëre konformasiestudie van (+)-katesjien-4 $\alpha$ -ol in oplossing, waar die E-konformeer oorheers, gebruik is,



word die elektroniese effek van substituent op die koppelingskonstante nie deur die algemene vorm verreken nie. Sterk elektronegatiewe substituent soos suurstof sal byvoorbeeld die *trans* diaksiale koppelingskonstante verklein en die *gauche* (ekwatoriaal-aksiaal of diekwatoriaal) koppelingskonstante, afhangende van die oriëntasie van die suurstof, vergroot of verklein<sup>61-64</sup>. Die eenvoudige Karplusverhouding is dus ontoereikend sodat vir berekening van akkurate waardes die meer gesofistikeerde empiriese benadering van Altona *et al*<sup>62</sup> benodig word.

Dit is gevind dat alhoewel die Altona-4-substituent vergelyking<sup>62</sup> in die geval van die flavaanskelet die effek van substituent op die koppelingskonstantes oorbeklemtoon, die 3-substituent weergawe (vergelyking 7) waardes in goeie ooreenstemming met eksperimentele bevindings lewer.

$${}^3J_{HH} = 13.22 \cos^2\phi - 0.99 \cos \phi + \sum \Delta X_i \{ 0.87 - 2.46 \cos^2 (\epsilon_i \cdot \phi + 19.9 \cdot |\Delta X_i|) \} \quad [7]$$

waar:  ${}^3J_{HH}$  die betrokke koppelingskonstante is,  $\phi$  die dihedriese hoek,

$\epsilon_i$  die teken van die nie-waterstofsubstituent soos deur Altona gedefinieer,

$\Delta X_i = X_i - X_H$  met  $X$  die Huggings elektronegatiwiteit van waterstof ( $X_H$ ) en die substituent ( $X_i$ ).

Die geldigheid van vergelyking 7 in die berekening van  $J_{2,3}$ - sowel as  $J_{3,4}$ -waardes vir flavane word bevestig deur X-straal kristallografie deur middel waarvan bepaal is dat flavane (70)

en (71) in die kristalvorm, vermoedelik as gevolg van die lywige difeniëlkarbinol C<sub>3</sub>-substituent, 'n konformasie met die B-ring in 'n aksiale oriëntasie (A-konformeer) aanneem<sup>52,53</sup>. Deur te veronderstel dat die A-konformeer vir bogenoemde twee verbindings ook in oplossing domineer, is die C-ring torsiehoeke, vanaf X-straal data, benut om die betrokke J<sub>HH</sub> waardes met behulp van vergelyking 7 te bereken. Soos uit tabel 2 blyk, is daar goeie ooreenstemming tussen die berekende en eksperimentele waardes en kan die Altonamodifikasie van die Karplusverhouding dus suksesvol op die flavaanskelet toegepas word.

TABEL 2:      Berekende en waargenome <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> waardes vir 'n reeks flavaanverbindings.

Verbinding		J <sub>2,3</sub> (Hz)	J <sub>3,4α</sub> (Hz)	J <sub>3,4β</sub> (Hz)	E:A
<i>cis</i> -difeniel-(flavan-3-iel)- metanol (71)	berek.	4.9	12.1	4.3	0:100
	waarg.	4.2	12.4	4.2	
<i>trans</i> -difeniel-(flavan-3-iel)- metanol (70)	berek.	1.7	5.6	3.6	0:100
	waarg.	1.6	4.8	4.8	
(+) -katesjien (1)	berek.	7.4*	4.4	7.2	62:38
	waarg.	7.4*	5.3	8.3	
(-) -epikatesjien (67)	berek.	1.7*	2.5	4.1	86:14
	waarg.	1.7*	3.4	4.4	
(-) -katesjienpentaasetaat (65)	berek.	6.5*	4.2	6.1	48:52
	waarg.	6.5*	5.0	7.0	
(-) -epikatesjienpentaasetaat (68)	berek.	1.4*	2.2	3.9	92:8
	waarg.	1.4*	2.0	4.5	

\*J<sub>2,3</sub> geneem as 'n maatstaf van E:A

Deur 'n soortgelyke benadering aanvaar Porter dat die twee konformasies waartussen die ewewig in oplossing ingestel word, soortgelyk is aan die twee grondtoestandkonformasies (E- en A-konformere). Hierdie MM2-geoptimiseerde konformasies word benut om  $J_{2,3}$  en  $J_{3,4}$  waardes vir die onderskeie E- en A-konformere te bereken. Indien  $J_{2,3}$  dus beskou word as 'n aanduiding van die E:A verhouding kan X, die molfraksie E konformeer, as volg bereken word:

$$J_{2,3} \text{ (waargeneem)} = E_{J_{2,3}} \cdot X + A_{J_{2,3}} \cdot (1-X) \dots [8]$$

waar  $E_{J_{2,3}}$  en  $A_{J_{2,3}}$  die teoreties berekende waardes vir die E- en A-konformere onderskeidelik is. Deur hierdie molfraksie (X) te gebruik, is die waardes van  $J_{3,4\alpha}$  en  $J_{3,4\beta}$  met behulp van vergelyking 8 bereken en met in agneming van die feit dat die H-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-H<sub>α</sub> en H-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-H<sub>β</sub> torsiehoeke sensitief vir klein konformasionele veranderinge is, is dit uit tabel 2 duidelik dat daar 'n goeie ooreenkoms tussen die berekende en waargenome  $J_{3,4}$  waardes bestaan. Die berekende E:A verhouding moet dus 'n redelike weerspieëling van die werklikheid wees.

Deur 'n soortgelyke studie van verskeie ander verbindings, kon Porter aantoon dat verbindings in die 2,3-*cis* reeks hoofsaaklik in die E-konformasie verkeer. In teenstelling lei vervanging van die C<sub>3</sub>-hidroksigroep deur 'n meer lywige substituent soos 'n asetoksi by die (+)-katesjiene dikwels tot 'n merkbare verhoging van die populasie van die A-konformeer.

4.3 Faktore wat die voorkeurkonformasie van die flavaan C-ring beheer.

By profisetinidiene en prosianidiene beskik die flavaan C-ring gewoonlik oor 'n 2,4-diariël-3-hidroksi substitusiepatroon. Die bydrae van elk van hierdie substituentte tot die C-ring konformasie asook hul onderlinge interaksie word duidelik deur vergelyking van die voorkeurkonformasies van 'n reeks gesubstitueerde chromaan analoë.

Die omvang van die groter  $^3J_{2,3}$  waardes vir eenvoudige flavane (8-10Hz)<sup>65-68</sup> dui op 'n voorkeur vir die E-konformasie van 65-85%. Soortgelyk dui die groot  $^3J_{2,3}$  koppelingskonstantes vir eenvoudige isoflavane soos vestitol<sup>69</sup> (10-10.5Hz) op 'n voorkeur van so hoog as 85% vir 'n konformasie met die C<sub>3</sub>-ariëlgroep in die ekwatoriale posisie. Analoog aan sikloheksaan<sup>70</sup> streef flavane na 'n konformasie met 'n lywige substituent op C<sub>2</sub> of C<sub>3</sub> in 'n ekwatoriale (*e*) oriëntasie in 'n poging om 1,3-diaksiale en *gauche* interaksies te verminder. In teenstelling hiermee is die verskynsel by chromaan-4-ol (72) en die asetaatderivaat sodanig dat 'n konformasie met die suurstofsubstituent in 'n kwasiaksiale (*a'*) oriëntasie, 80% van die voorkeurkonformasie uitmaak. Hierdie persentasie word verhoog deur die teenwoordigheid van 'n lywige substituent (metielgroep) op C<sub>5</sub> van die A-ring<sup>71-73</sup>. Die verskynsel, bekend as die pseudo-alliliese effek of A<sup>(1,3)</sup> spanning<sup>74</sup> word toegeskryf aan steriese interaksie tussen die substituentte op C<sub>4</sub> en C<sub>5</sub>. In die afwesigheid van ander effekte, sal 'n C<sub>4</sub>-ariëlsubstituent dus streef na 'n *a'* oriëntasie, 'n verskynsel

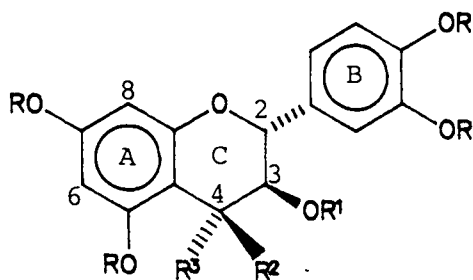
wat by 5-gehidroksileerde - meer prominent as by 5-deoksiflavanoidede sal wees.

Die invloed van 1,2-interaksies op die C-ring konformasie word duidelik uit die konformasionele gedrag van (+)-katesjien en (-)-epikatesjien. Aangesien die C-ring in flavane streef na 'n konformasie met die lywige substituent in 'n *e*-oriëntasie is die E-vorm die voorkeurkonformasie vir beide (+)-katesjien en (-)-epikatesjien. Meer prominente 1,2-steriese afstoting tussen die *e'* B-ring en die *e'* hidroksigroep in die geval van (+)-katesjien as tussen die *e'* B-ring en die *α* hidroksigroep in die geval van (-)-epikatesjien maak die E-konformasie vir (+)-katesjien minder aantreklik as vir (-)-epikatesjien. Deur die C<sub>3</sub>-hidroksigroep te vervang met 'n lywige substituent (asetoksigroep) word die 1,2-steriese interaksie sodanig beklemtoon dat (+)-katesjienpentaasetaat in die kristalvorm uitsluitlik as 'n A-konformeer voorkom<sup>54</sup>.

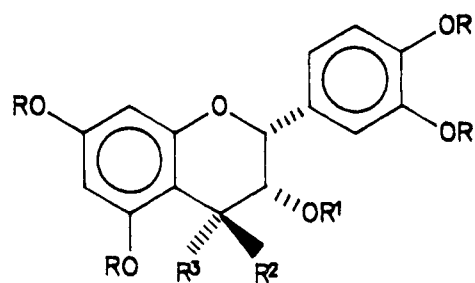
Die aard van 3,4-interaksie is, benewens die addisionele A<sup>(1,3)</sup>-spanning wat verreken moet word, soortgelyk aan dié van 1,2-interaksie. Derhalwe streef 3,4-*cis*-3-chloro-chromaan-4-ol (73)<sup>75</sup> na 'n halfstoelkonformasie, gestabiliseer deur 'n *α* 4-hidroksigroep om aldus A<sup>(1,3)</sup>-spanning te verminder en die lywige 3-chloorsubstituent in 'n *e*-oriëntasie te forseer. Dienooreenkomstig bestaan die 3,4-*trans* isomeer (74)<sup>75</sup> as 'n halfstoelkonformasie met 'n 3,4-diaksiale oriëntasie weens die teenwoordigheid van A<sup>(1,3)</sup>-spanning en 3,4-afstotende effekte.

Die effek van 1,3-interaksies word duidelik uit die konformasionele gedrag van 2,4-*cis* (75)- en *trans* (76)-flavan-4-ole<sup>71 73</sup>, 2,4-*trans*-4-fenielflavane<sup>76</sup> en die 2,4-*cis*- en *trans*-2-isopropiel (of *t*-butiel) chromaan-4-ole<sup>77</sup>. In die geval van 2,4-*trans* isomere is die twee belangrikste aspekte d.w.s. die voorkeur van 'n groot C<sub>2</sub>-substituent vir 'n *e*-oriëntasie en die vermindering van A<sup>(1,3)</sup>-spanning komplimentêr en streef sodanige isomere sonder uitsondering na die E-konformasie. In die geval van 2,4-*cis* isomere is bogenoemde aspekte egter opponerend en word die voorkeurkonformasie deur ander faktore bepaal. Die verhouding van E- tot A-konformere is byvoorbeeld - 2:1 vir 2,4-*cis*-flavan-4-ole<sup>71</sup> terwyl dit eksklusief E vir 2,4-*cis*-2-*t*-butiel-chromaan-4-ol is<sup>77</sup>.

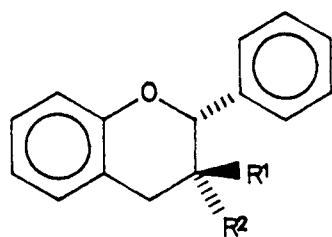
-----



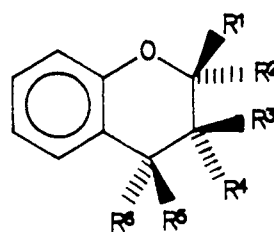
- (1)  $R=R^1=R^2=R^3=H$   
 (65)  $R=R^1=COCH_3, R^2=R^3=H$   
 (10)  $R^3=OH, R=R^1=R^2=H$   
 (66)  $R^2=OH, R=R^1=R^3=H$



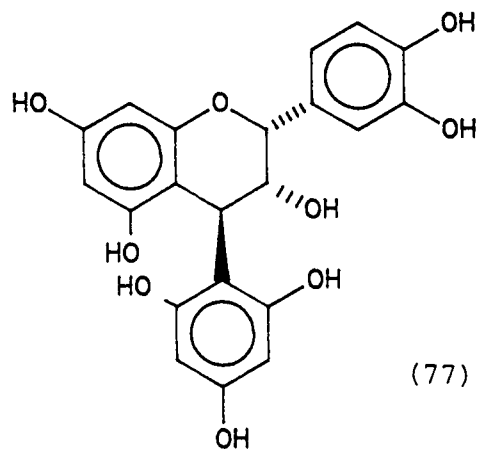
- (67)  $R=R^1=R^2=R^3=H$   
 (68)  $R=R^1=COCH_3, R^2=R^3=H$   
 (69)  $R^2=OH, R=R^1=R^3=H$



- (70)  $R^1=C(OH)Ph_2, R^2=H$   
 (71)  $R^1=H, R^2=C(OH)Ph_2$



- (72)  $R=R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=H, R^6=OH$   
 (73)  $R^1=R^2=R^3=R^5=H, R^4=Cl, R^6=OH$   
 (74)  $R^1=R^2=R^3=R^6=H, R^4=Cl, R^5=OH$   
 (75)  $R^1=R^3=R^4=R^5=H, R^2=Ph, R^6=OH$   
 (76)  $R^1=R^3=R^4=R^6=H, R^2=Ph, R^5=OH$



(77)

BESPREKING



BESPREKING

INLEIDING

Aangesien stilbene enersyds bekend is vir antifungiese eienskappe<sup>7 8-8 1</sup> en *Guibourtia coleosperma* (Rhodesian copalwood) andersyds bekend is as 'n harde en duursame houtsoort wat bestand is teen verrotting<sup>8 2</sup>, het die onlangse isolasie van unieke bi- en triflavanoïede gebaseer op (*E*)-3,4',5-trihidroksi- en 3,3',4',5-tetrahidroksistilbene as= ook 2,3-*cis*- en 2,3-*trans*-4',7-dihidroksiflavan-3,4-diole<sup>8 3</sup> 'n deeglike herondersoek van die komponente in hierdie houtsoort ge= noodsaak. Tydens hierdie ondersoek is, benewens die identifikasie van twee stilbeenbiosiede, daarin geslaag om die nuwe taksonomiese verspreiding van flobatanniene, 'n unieke tipe C-ringgeïsoeriseer= de tannien te demonstreer.

Die konvensionele metodes vir die karakterisering van interglikosi= diese - sowel as glikosied-aglikoon-bindings naamlik degradasie studies en spektroskopiese metodes wat aansienlike hoeveelhede materiaal vereis was weens die beperkte voorkoms van die stilbeen= glikosiede in *G. coleosperma* ontoereikend en is die konnektiwiteite deur middel van 'n nuwe benadering gebaseer op die kragtige <sup>1</sup>H k.m.r. n.O.e.-tegniek bepaal.

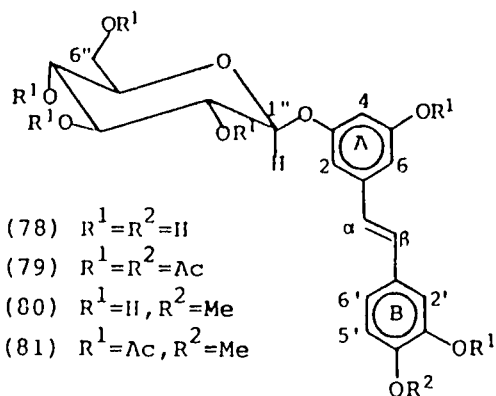
Probleme tydens die struktuurbeplanning van die natuurlike floba= tanniene m.b.v. konvensionele <sup>1</sup>H k.m.r.-tegnieke het finale struk= tuurbewys deur middel van sintese genoodsaak. Uit die reeks sin= teses gebaseer op basisgekataliseerde ringisomerisasie van flavan= oïedvoorlopers is die reeks strukture bo twyfel bevestig en is verder 'n aanvaarbare meganistiese verklaring rakende die verloop van die basisgekataliseerde piraanherrangskikkings ontwikkel. Die absolute konfigurasie van die verbindings uit die isomeri= sasiereaksies is finaal m.b.v. modelreaksies en konformasie= analyse (MM2) bevestig.

HOOFSTUK 5

STILBEENGLIKOSIEDE EN FLOBATANNIENE (PIRANO=  
CHROMENE) UIT GUIBOURTIA COLEOSPERMA

5.1 Stilbeenglikosiede uit die bas-, sap- en kernhout.

5.1.1 (E)- $\beta$ -D-glukopiranosiel-3',4',5-trihidroksistilbeen (78)  
(astringien).



Hierdie bekende stilbeenglikosied<sup>84, 85</sup> is uit die saphout van *G. coleosperma* verkry en na chromatografiese suiwing as die *O*-asetiel derivaat (79) met behulp van <sup>13</sup>C (tabel 5) en <sup>1</sup>H k.m.r. (tabel 4, plaat 1) sowel as met massaspektroskopie (MS-skema 1) geïdentifiseer. Die <sup>1</sup>H k.m.r. data dui op 'n 3,3',4',5-tetra-geoksigeneerde-[A-ring:  $\delta$ 7.06, dd, J2.0, 2.0 Hz, 2-H;  $\delta$ 6.88, dd, J2.0, 2.0 Hz, 4-H;  $\delta$ 6.97, dd, J2.0, 2.0 Hz, 6-H en 'n ABX-sisteem vir ring B:  $\delta$ 7.08, d, J8.5 Hz, 5'-H;  $\delta$ 7.02, dd, J8.5, 2.0 Hz, 6'-H;  $\delta$ 7.26, d, J2.0 Hz, 2'-H] (*E*)-stilbeen [ $\delta$ 6.73, d, J16.5 Hz, H- $\alpha$ ;  $\delta$ 6.82, d, J16.5 Hz, H- $\beta$ ] as aglikoon, en 'n *O*- $\beta$ -D-glukopiranosiel [ $\delta$ 4.90, d, J7.5 Hz, anomeriese H] suiker-eenheid.

Nie-ekwivalensie van 2- en 6-H(A)<sup>86</sup> dui op 'n 0-gesubstitueerde A-ring. Bevestiging hiervoor word verkry uit n.O.e.-assosiasie van die anomeriese proton met beide 2- en 4-H(A) (tabel 3). Prominente n.O.e.-assosiasie tussen 1"-H (anomeriese proton) en protone 3"-H en 5"-H bevestig nie net die 1,3-diaksiale verwantskap tussen hierdie protone nie, maar vergemaklik verder die toesegging van die glikosidiese spinsisteme.

Die massafragmentasiespektrum (MS-skema 1) toon die fragmente wat ontstaan uit splyting van die glikosidiese binding gevolg deur waterstofoordrag, naamlik die glukosieloksoniumioon  $m/z$  331 (12.4%) en die stilbeenfragment  $m/z$  370 (0.7%). Eersgenoemde fragmenteer verder om *via* twee agtereenvolgende asynsuurverliese en 'n keteenverlies oorsprong aan die tiperende  $m/z$  169 (76.4%) fragment te gee terwyl die stilbeengedeelte *via* agtereenvolgende keteenverliese die  $m/z$  244 (15.8%) fragment lewer.

#### 5.1.2 (E)- $\beta$ -D-glukopiranosiel-3',5-dihidroksi-4'-metoksi-stilbeen (80) (rhapontisien)

Analoog aan astringien is die bekende rhapontisien (80)<sup>84,87</sup> uit die bas en kernhout van *G. coleosperma* geïsoleer en as die 0-asetielderivaat (81) m.b.v. <sup>13</sup>C en <sup>1</sup>H k.m.r. asook massaspektroskopie geïdentifiseer (tabel 4 en 5, plaat 2, MS-skema 1). <sup>1</sup>H k.m.r. data dui op 'n 3,3',4',5-tetrageoksigineerde-(E)-stilbeen [ $\delta$ 6.74, d, J16.5 Hz, H- $\alpha$ ;  $\delta$ 6.90, d, J16.5 Hz, H- $\beta$ ] aglikoon en 'n 0- $\beta$ -D-glukopiranosiel [ $\delta$ 4.86, d, J7.5 Hz, anomeriese proton] suikereenheid. Nie-ekwivalensie van 2- en 6-H(A) en n.O.e.-assosiasie van die anomeriese proton met 2- en

4-H(A) (tabel 3) bevestig die 3-O(A) glukosidiese binding. Die 1,3-diaksiale verwantskap van 1"-H, 3"-H en 5"-H word deur n.O.e.-assosiasie bevestig en toekenning van die O-metielfunksie aan C-4' volg uit n.O.e.-assosiasie van hierdie sein ( $\delta$ 3.30,S) met 5'-H ( $\delta$ 6.54, d, J8.5 Hz).

Die massafragmentasiespektrum (MS-skema 1) bevestig die  $M^+$ -ioon ( $M^+$  672) sowel as die glukosieloksoniumioon  $m/z$  331 (14,3%) wat verder fragmenteer na die tiperende  $m/z$  169 (100%) fragmente. In teenstelling met astringien beskik die rhapontisienaglikoon oor slegs twee asetoksisubstituente. Bevestiging hiervoor word gevind in die stilbeengedeelte  $m/z$  342 (4,7%) wat twee ketene=verliese toon om die  $m/z$  258 (22,4%) fragment te lewer.

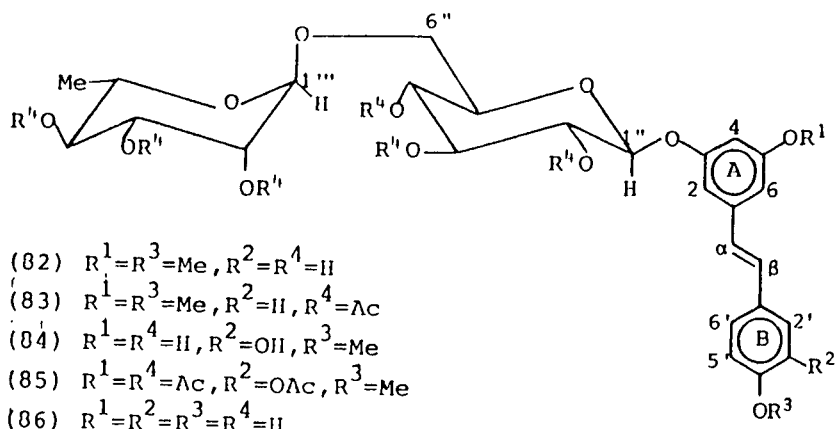
Tabel 3: Proton assosiasies soos uit n.O.e. eksperimente vir stilbeenglikosiede (79), (81), (83) en (85) in  $C_6D_6$  n.O.e.

VAN	NA	(81)	(79)	(83)	(85)
H-1" (G) *	H-2 (A)	2.44	2.44	4.84	1.22
	H-4 (A)	3.79	5.03	6.50	3.89
	H-3" (G)	2.91	3.01	4.21	4.01
	H-5" (G)	5.45	4.11	5.22	3.51
H-1''' (R) *	H-6" (G)	-	-	2.32	2.21
5-OMe (A)	H-4 (A)	-	-	6.5	-
	H-6 (A)	-	-	6.6	-
4'-OMe (B)	H-5' (B)	3.51	-	-	3.12
5'''-H (R)	3'''-H (R)	-	-	3.71	-

\* G = glukosiel R = rhamnosiel

Benewens astringien en rhapontisien is twee nuwe stilbeen=  
biosiede uit die sap- en kernhout van *G. coleosperma* geïsoleer.

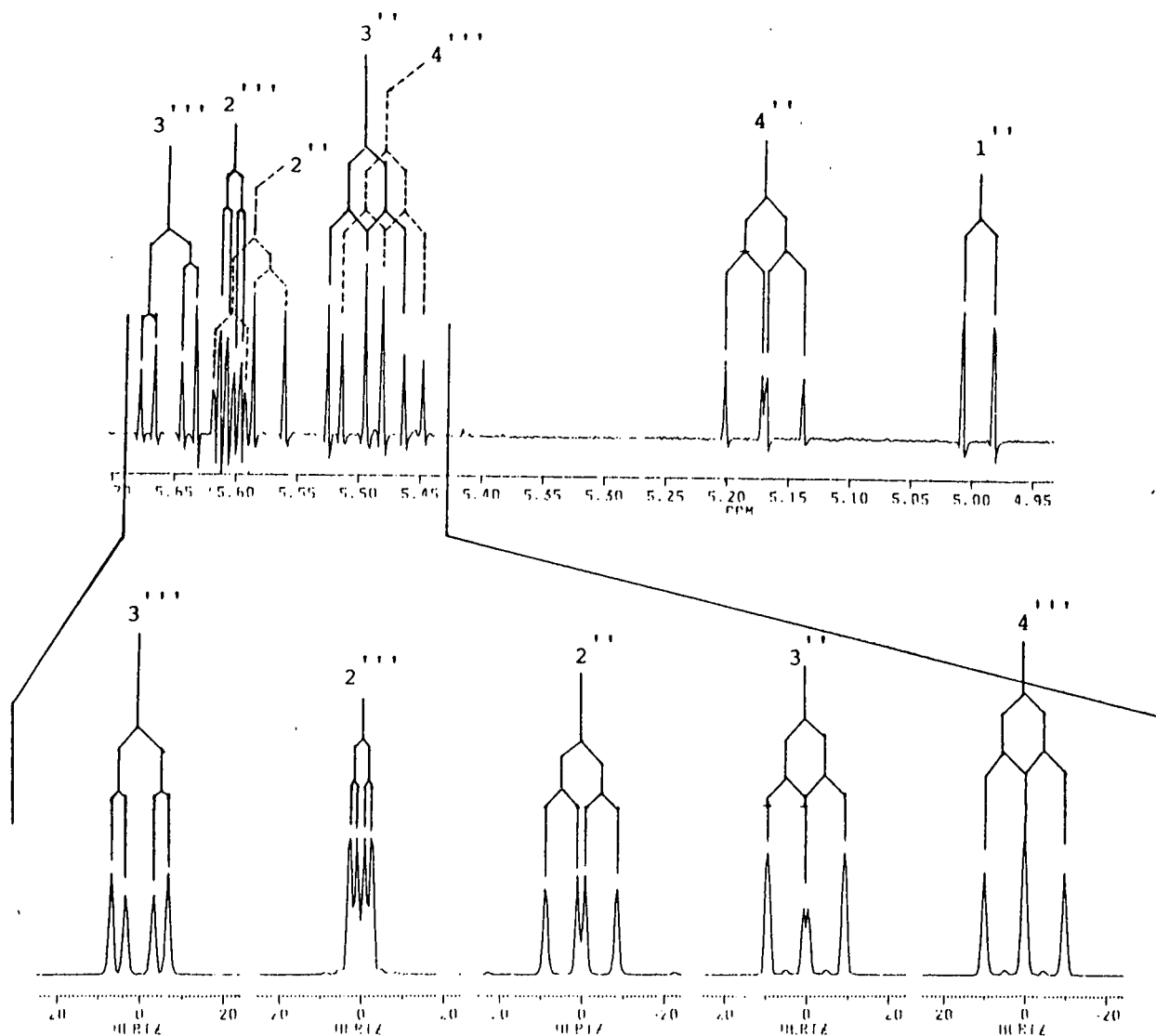
5.1.3 (E)-4',5-dimetoksi-3[O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosiel-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-glukopyranosieloksi]-stilbeen (82).



Die struktuur van die 4',5-dihidroksi-analoog (86) uit *Terminalia sericea*<sup>88</sup> is deur Bombardelli *et al* opgeklar m.b.v. degradasie studies. Sodanige benadering vereis egter heelwat materiaal en het die beperkte beskikbaarheid van (82) 'n nuwe benadering ge=  
noodsaak. Die <sup>1</sup>H k.m.r. spektrum (plaat 3) van die O-asetiel derivaat (83) toon in die aromtiese en olefiniese gebied drie doeblette van doeblette [ $\delta$ 6.96, 6.85, 6.69, elk J2.0, 2.0 Hz], 'n AA'BB'-sisteem [ $\delta$ 6.80, 7.34, beide d, J9.0 Hz] en 'n (E)-olefiniese patroon [ $\delta$ 6.95, 7.07, beide d, J16.5 Hz]. Tesame met die twee aromtiese metoksiseine [ $\delta$ 3.52, 3.31, beide s] dui boge=  
noemde data op 'n 3,4',5-trigeoksigineerde (E)-stilbeen met 'n 3-O(A) substituent en twee gemetileerde hidroksigroepe.

Die <sup>1</sup>H k.m.r. data (tabel 4) korreleer verder met die teenwoor=  
digheid van 'n O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosiel [ $\delta$ 4.68, d, J1.5 Hz, ano=  
meriese H;  $\delta$ 1.20, d, J6.5 Hz, 5'''-CH<sub>3</sub>] en 'n O- $\beta$ -D-glukopyrano=

siel eenheid. [ $\delta$ 4.99, d, J7.5 Hz, anomeriese H]. Benewens 4"-H [ $\delta$ 5.17, dd, J9.0, 10.0 Hz] resoneer die oorblywende gliko= sidiese protone op *O*-asetiel draende koolstofatome oor 'n nou gebied ( $\delta$ 5.70-5.40) en is eenduidige toeseppings as gevolg van seinoorvleueling bykans onmoontlik. Met behulp van 'n "2D-J-resolved" k.m.r. eksperiment is die verskillende multi= plisiteite egter bepaal (figuur 4) en kon eenduidige toeseppings gemaak word.



FIGUUR 4

Bewys vir 3-1" konnektiwiteite tussen suikereenheede in glikopeptiede is onlangs met behulp van 'n COLOC k.m.r. eksperiment<sup>8,9</sup> ("two-dimensional heteronuclear correlation *via* long-range coupling") bewerkstellig. As gevolg van die groot hoeveelheid materiaal wat nodig is vir so 'n eksperiment kon hierdie metode egter nie tydens hierdie studie toegepas word nie.

N.O.e.-assosiasie (tabel 3) van die rhamnosiel anomeriese proton (1"-H) met een van die nie-ekwivalente 6"-C metileen protone [ $\delta$ 3.45, dd, J6.0, 12.0 Hz] korreleer met 'n (C-1"-)-O-(C-6") interglikosied binding en dui dus op die teenwoordigheid van 'n rutinosiel eenheid. 'n 3-O(A) Rutinosielsubstituent volg uit nie-ekwivalensie van 2- en 6-H(A) en word bevestig deur n.O.e.-assosiasie (tabel 3) van die glukosiel anomeriese proton met 2- en 4-H(A) [ $\delta$ 6.96, 6.69, beide dd, J2.0, 2.0 Hz]. Seintoe-seggings m.b.v. spinontkoppelingseksperimente word onderskryf deur n.O.e. assosiasie van 1"-H met die aksiale 3"-H en 5"-H in die geval van die glukosieleenheid en van 5"-H met 3"-H in die geval van die rhamnosieleenheid (tabel 3).

Die massafragmentasiespektrum (MS-skema 2) toon die fragmente wat ontstaan uit splyting van die interglikosidiese sowel as die glikosied-aglikoon binding;  $m/z$  273,  $m/z$  289 en  $m/z$  256. Die  $m/z$  256 fragment bevestig die voorgestelde dimetoksistilbeen aglikoon. Die glukosiel- en rhamnosieloksoniumione fragmenteer verder om *via* agtereenvolgende asynsuurverliese en keteenverlies oorsprong aan die tiperende  $m/z$  111 en  $m/z$  127 fragmente te gee.

5.1.4 (E)-3',5-dihidroksi-4'-metoksi-3[0- $\alpha$ -L-rhamnopiranosiel-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-glukopiranosieloksi]-stilbeen (84).

Rhapontisien (80) word in die kernhout van *G. coleosperma* vergeesel deur die eerste tetraegeoksigineerde stilbeenbiosied (84) wat ook as die *O*-asetielderivaat (85) met behulp van  $^1\text{H}$  k.m.r. data en n.O.e. eksperimente (tabel 3) geïdentifiseer is. Benewens die vervanging van die AA'BB'-sisteem in (82) met 'n ABC-sisteem, dui  $^1\text{H}$  k.m.r. data (tabel 4, plaat 4) op 'n noue strukturele ooreenkoms met die trigeoksigineerde stilbeenbiosied (82).

N.O.e.-assosiasie van die *O*- $\alpha$ -L-rhamnopiranosiel [ $\delta$ 1.20, d, J6.5 Hz, 5" -CH<sub>3</sub>] anomeriese proton [ $\delta$ 4.73, d, J1.5 Hz] met die *O*- $\beta$ -D-glukopiranosiel [ $\delta$ 4.89, d, J7.5 Hz, anomeriese H] 6"-C metileenproton [ $\delta$ 3.49, dd, J6.0, 12.0 Hz] bevestig 'n (C-1" )-O-(C-6") konnektiwiteit van die suikereenhede. Net so dui n.O.e.-assosiasie van die glukosiel anomeriese proton met beide 2-H(A) [ $\delta$ 7.04, d, J2.0 Hz] en 4-H(A) [ $\delta$ 6.89, t, J2.0 Hz] op 'n 3-O(A) rutinosiel substituent en word die ekwivalensie van 2-H(A) en 6-H(A) soortgelyk aan die patroon vir 'n ongesubstitueerde stilbeen A-ring<sup>86</sup> in hierdie geval as blote toeval beskou. Toesegging van die *O*-metiel funksie ( $\delta$ 3.31, s) aan 4'-C(B) volg uit die n.O.e.-assosiasie (tabel 3) van hierdie protone met die 5'-H(B) doeblet [ $\delta$ 6.57, J8.5 Hz].

Net soos in die geval van die trigeoksigineerde stilbeenbiosied (82) toon die massafragmentasiespektrum van (84) (MS-skema 2) die fragmente wat ontstaan uit splyting van die interglukosidiese sowel as die glikosied-aglikoon binding;  $m/z$  273,  $m/z$  289 en



$m/z$  342. Die  $m/z$  342 fragment gee *via* agtereenvolgende ketteenverlies oorsprong aan die  $m/z$  258 fragment en bevestig dus die voorgestelde stilbeen aglikoon terwyl die glukosiel- en rhamnosieloksoniumione *via* tiperende fragmentasies<sup>104</sup> die fragmente by  $m/z$  111 en  $m/z$  127 lewer.

Met behulp van HETCOR eksperimente ("<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C heteronuclear correlation n.m.r.") is <sup>13</sup>C k.m.r. spektra van die *O*-asetiel derivate van monosiede (78) en (80) sowel as biosiede (82) en (84) eenduidig opgeklar (tabel 5). Uit sodanige data blyk die strukturele ooreenkoms tussen biosiede (83) en (85) veral duidelik. Chemiese verskuiwings van die anomeriese koolstofatome bevestig ook die aard van die interglikosidiese sowel as die glikosied-aglikoon konnektiwiteite soos voorgestel in strukture (79), (81), (83) en (85).

Ontwikkeling van hierdie benadering waar interglikosidiese sowel as glikosied-aglikoon bindings met behulp van <sup>1</sup>H k.m.r. spektroskopie en n.o.e. eksperimente gekarakteriseer word, voorsien dus 'n nuwe en waardevolle wyse vir die identifisering van glikosiede en het veral meriete waar alternatiewe benaderings deur die beskikbaarheid van materiaal gekniehalter word.

## 5.2 Flobatanniene uit die kernhout van *G. coleosperma*.

Die term "flobatannien" het sy oorsprong in die looibedryf waar dit histories met die onoplosbare fraksie wat gekondenseerde tanniene vergesel, geassosieer is. Suur-geïnduseerde onoplosbaarheid by kommersiële looi-ekstrakte gee aanleiding tot die so-

Tabel 4:  $^1\text{H}$  K.m.r. (300 MHz) seine (ppm) van stilbeenglikosiede (79), (81), (83) en (85) in  $\text{C}_6\text{D}_6$  by  $25^\circ\text{C}$ .  
(Splytingspatrone en J waardes (Hz) in hakies)

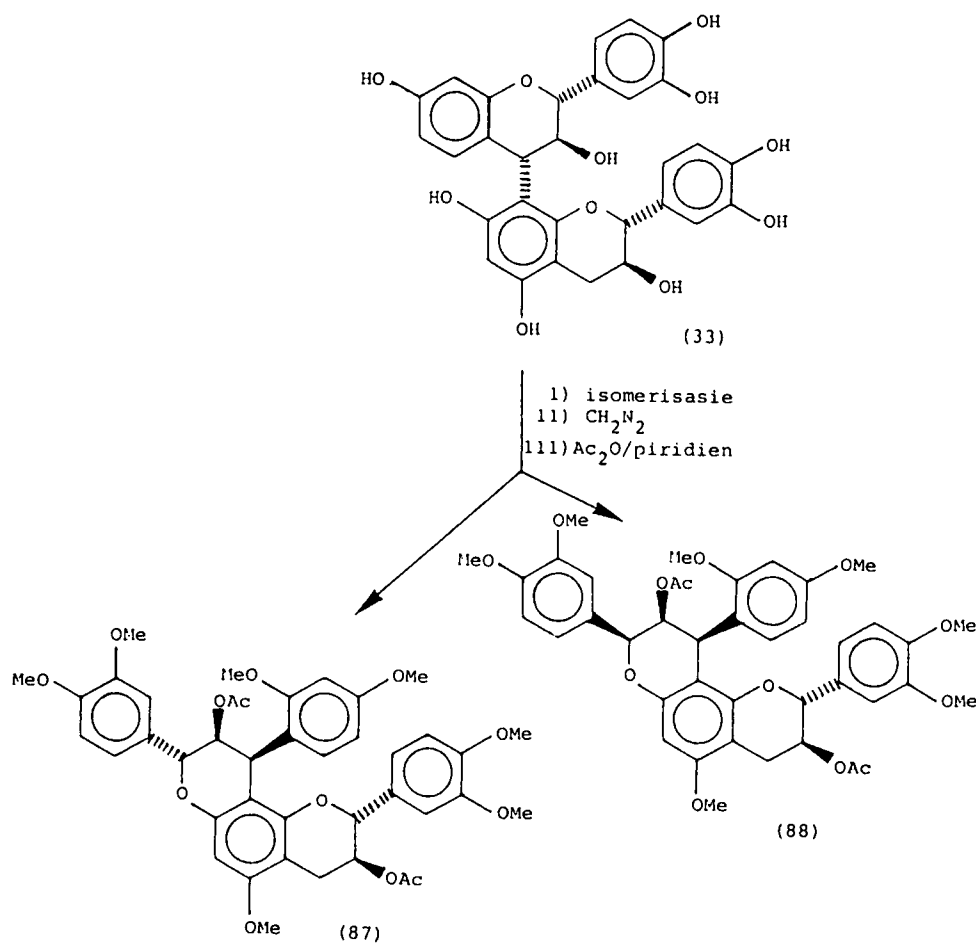
	H	(81)	(79)	(83)	(85)
Stilbeen	$\alpha$	6.74 (d, 16.5)	6.73 (d, 16.5)	6.95 (d, 16.5)	6.77 (d, 16.5)
	$\beta$	6.90 (d, 16.5)	6.82 (d, 16.5)	7.07 (d, 16.5)	6.86 (d, 16.5)
	2	7.08 (dd, 2.0, 2.0)	7.05 (dd, 2.0, 2.0)	6.96 (dd, 2.0, 2.0)	7.04 (d, 2.0)
	4	6.88 (dd, 2.0, 2.0)	6.88 (dd, 2.0, 2.0)	6.69 (dd, 2.0, 2.0)	6.89 (t, 2.0)
	6	7.00 (dd, 2.0, 2.0)	6.97 (dd, 2.0, 2.0)	6.85 (dd, 2.0, 2.0)	7.04 (d, 2.0)
	2'	7.23 (d, 2.0)	7.26 (d, 2.0)	} 6.80 (d, 9.0)	7.24 (d, 2.0)
	6'	7.07 (dd, 2.0, 8.5)	7.02 (dd, 2.0, 8.5)		7.10 (dd, 2.0, 8.5)
	3'	-	-	} 7.34 (d, 9.0)	-
	5'	6.54 (d, 8.5)	7.08 (d, 8.5)		6.57 (d, 8.5)
Glukosiel	1"	4.86 (d, 7.5)	4.90 (d, 7.5)	4.99 (d, 7.5)	4.89 (d, 7.5)
	2"	5.57 (dd, 7.5, 9.5)	5.56 (dd, 7.5, 9.5)	5.59 (dd, 7.5, 9.0)	5.55 (dd, 7.5, 9.0)
	3"	5.43 (dd, 9.5, 9.5)	5.44 (dd, 9.5, 9.5)	5.49 (dd, 9.0, 9.0)	5.46 (dd, 9.0, 9.0)
	4"	5.24 (dd, 9.5, 10.0)	5.25 (dd, 9.5, 10.0)	5.17 (dd, 9.0, 10.0)	5.14 (dd, 9.0, 10.0)
	5"	3.30 (m)	3.35 (m)	3.25 (m)	3.32 (m)
	6"	4.05 (dd, 2.5, 12.5) 4.18 (dd, 5.5, 12.5)	4.07 (dd, 2.5, 12.5) 4.19 (dd, 5.5, 12.5)	3.45 (dd, 6.0, 12.0) 3.60 (dd, 3.5, 12.0)	3.49 (dd, 6.0, 12.0) 3.62 (dd, 3.5, 12.0)
Rhamnosiel	1'''	-	-	4.68 (d, 1.5)	4.73 (d, 1.5)
	2'''	-	-	5.61 (dd, 1.5, 3.5)	5.62 (dd, 1.5, 3.5)
	3'''	-	-	5.65 (dd, 3.5, 10.0)	5.64 (dd, 3.5, 10.0)
	4'''	-	-	5.48 (dd, 10.0, 10.0)	5.47 (dd, 10.0, 10.0)
	5'''	-	-	3.96 (dq, 10.0, 6.5)	3.95 (dq, 10.0, 6.5)
	6'''-Me	-	-	1.20 (d, 6.5)	1.20 (d, 6.5)
OMe		3.30 (s)	-	3.52, 3.31 (elk s)	3.31 (s)
OAc		1.96, 1.83, 1.78, 1.74, 1.72, 1.67 (elk s)	1.87, 1.86, 1.83, 1.79, 1.75, 1.72, 1.68 (elk s)	1.83, 1.76, 1.73, 1.72, 1.65, 1.60 (elk s)	2.01, 1.99, 1.83, 1.79, 1.73, 1.72, 1.64, 1.62 (elk s)

Tabel 5:  $^{13}\text{C}$  K.m.r. (75.432 MHz) pieke (ppm) van stilbeenglikosiede (79), (81), (83) en (85) in  $\text{C}_6\text{D}_6$ .  
(toeseggings m.b.v. HETCOR eksperimente)

	c	(81)	(79)	(83)	(85)
Stilbeen	$\alpha$	126.46	128.61	126.61	126.52
	$\beta$	129.59	129.02	129.72	129.59
	1	140.28	139.78	140.59	140.39
	2	112.91	113.21	108.17	113.11*
	3	158.20	158.14	158.71	158.09 <sup>†</sup>
	4	109.72	110.14	102.68	109.09
	5	152.42	152.40	161.62	152.58 <sup>†</sup>
	6	114.94	115.12	106.85	114.67*
	1'	130.30	135.82	130.23	130.40
	2'	121.28	121.81	128.39	121.41
	3'	140.83	143.09*	114.50	140.83
	4'	151.73	142.48*	160.01	151.69
	5'	112.57	123.89	114.50	112.54
6'	125.89	124.97	128.39	125.94	
Glukosiel	1"	99.17	99.10	98.98	98.85
	2"	71.67	71.68	71.88	71.66
	3"	73.25	73.22	73.30	73.10
	4"	68.71	68.72	69.93	69.91
	5"	72.35	72.38	73.43	73.48
	6"	62.01	62.02	67.08	66.88
Rhamnosiel	1'''	-	-	98.43	98.35
	2'''	-	-	69.93	69.91
	3'''	-	-	69.84	69.91
	4'''	-	-	71.28	71.20
	5'''	-	-	67.30	67.32
	6'''-Me	-	-	17.71	17.71
OMe	55.53	-	55.25, 54.89	55.52	
OCOCH <sub>3</sub>	20.72-20.23 (6 x s)	20.25-20.73 (7 x s)	20.52-20.36 (6 x s)	20.36-20.85 (8 x s)	
OCOCH <sub>3</sub>	170.00-168.14 (6 x s)	169.99-167.49 (7 x s)	169.92-168.93 (6 x s)	169.91-168.10 (8 x s)	

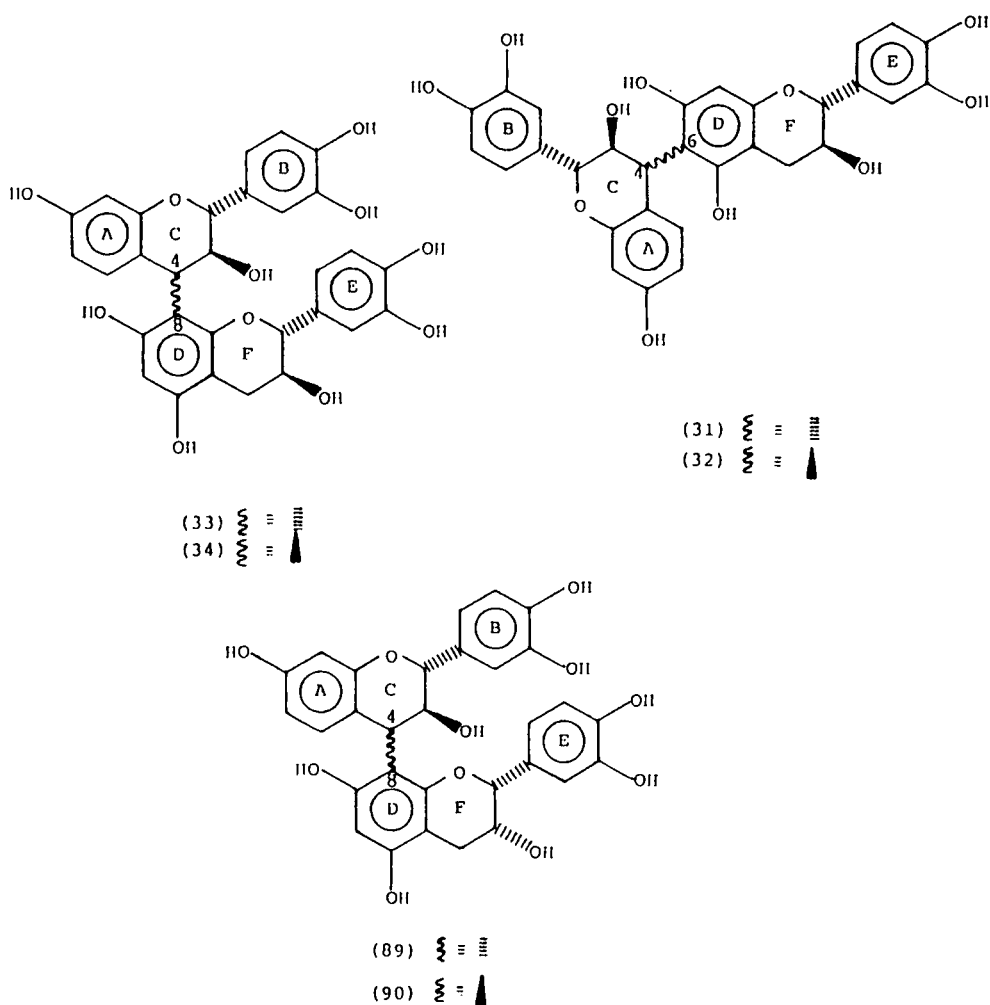
\* , <sup>†</sup> : Toeseggings mag omruil

genaamde "phlobaphenes" of "tanners reds". Na aanleiding hiervan het Roux *et al*<sup>38</sup> aangetoon dat suurbehandeling van die modelverbinding (4,8)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-(-)fisetinidol-2,3-*trans*-(+)-katesjien (33), as verteenwoordigend van kommersiële tanniene<sup>90,91</sup>, benewens ander produkte (sien literatuuroorsig hoofstuk 2) oorsprong gee aan die 8,9-*trans*-9,10-*cis*- en 8,9-*cis*-9,10-*cis*-3,4,9,10-tetrahidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromene (87) en (88) (skema 11).



Uit die oogpunt van die kommersiële benutting van gekondenseerde tanniene, is dié C-ring isomerisasie en gepaardgaande "vrystelling" van 'n resorsinoleenheid van wesenlike belang. Hierdie vrygestelde resorsinolring behoort tot die aktivering van die basiese

tannienskelet vir reaksie met byvoorbeeld formaldehyd te lei om aldus aanleiding te gee tot beter benutting van tanniene in byvoorbeeld die koud-settende kleefstofbedryf. Tydens die huidige ondersoek het isolasie van 'n reeks flobatanniene uit *G. coleosperma* en *Colophospermum mopane*<sup>105</sup>, beide lede van die *Caesalpinioideae*<sup>82</sup>, vir die eerste keer die natuurlike voorkoms van hierdie tipe verbindings geïllustreer.



Die vier konvensionele (-)-fisetinidol-(+)-katesjiene (33), (34), (31) en (32) en twee (-)-fisetinidol-(-)-epikatesjiene (89) en (90) wat uit (+)-mollisacasidien [(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-3',4',7-trihidroksiflavan-3,4-diol] en onderskeidelik (+)-katesjien

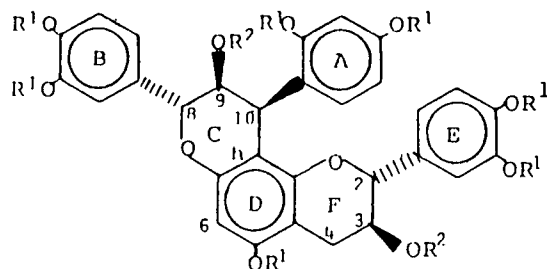
[(2*R*,3*S*)-2,3-*trans*-3',4',5,7-tetrahidroksiflavan-3-ol] en (-)-epikatesjien [(2*R*,3*R*)-2,3-*cis*-3',4',5,7-tetrahidroksiflavan-3-ol] ontstaan<sup>14</sup>, word in die kernhout van *G. coleosperma* vergesel deur 'n reeks gefunksionaliseerde tetrahidropirano[2,3-*h*], [2,3-*f*] en [2,3-*g*]chromene wat waarskynlik hul oorsprong het *via* C-ringisomerisasie van hierdie biflavanoïed voorlopers.

In teenstelling met konvensionele biflavanoïede word die <sup>1</sup>H k.m.r. spektra van die gefunksionaliseerde piranochromene (beide fenolies en as metieleter asetaat derivate) by kamertemperatuur gekenmerk deur die ooglopende afwesigheid van rotasie-isomerie<sup>9,2</sup>. Benewens verskillende C-ring koppelingskonstantes is dit opvallend dat in sommige gevalle die relatiewe chemiese verskuiwing van 2-H(C) en 4-H(C) "omruil".

Die strukture van die reeks natuurlike flobatanniene uit *G. coleosperma* is met behulp van <sup>1</sup>H k.m.r. spektroskopie, massaspektroskopie (MS) en sirkulêre dichroïsme (SD) van die heptametieleter diasetaat derivate bepaal en ondubbelsinnig bevestig deur uitgebreide n.O.e. eksperimente. As voorbeeld van die benadering wat in elke geval gevolg is, word die k.m.r. analise van die eerste lid van hierdie reeks in besonderhede bespreek waarna slegs die belangrikste aspekte beklemtoon word.

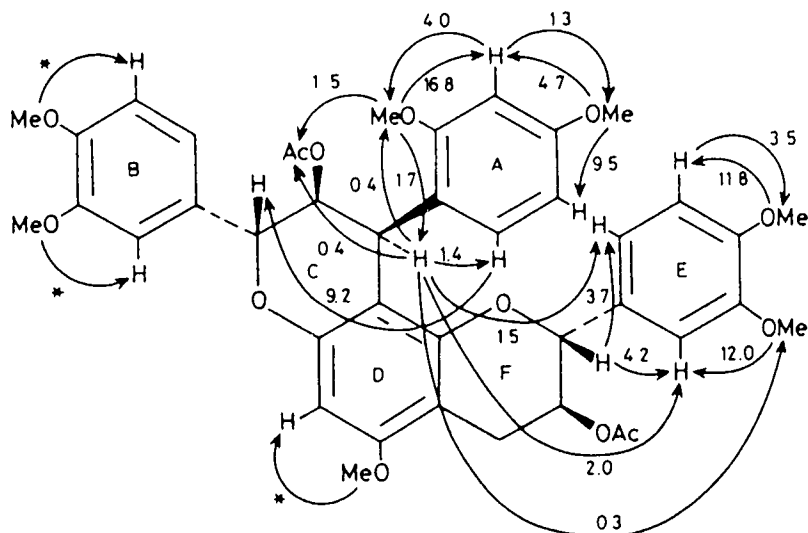
#### 5.2.1 Piranochromene afgelei van (-)-fisetinidol-(+)-katesjien profisetinidiene

5.2.1.1 (2*R*,3*S*:8*R*,9*S*,10*S*)-3,9-Diasetoksi-2,8-di(3,4-dimetoksi-feniel)-10-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-8,9-*trans*-9,10-*cis*-3,4,9,10-tetrahidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (87).

(58)  $R^1=R^2=H$ (87)  $R^1=Me, R^2=Ac$ 

Benewens bogemelde verskille [afwesigheid van die effek van rotasie-isomerie en "omruiling" van die relatiewe chemiese verskuiwing van die 2-H(C) en 4-H(C) ekwivalente naamlik, 8-H(C) en 10-H(C)] vertoon die  $^1H$  k.m.r. spektrum (plaat 5, tabel 9) twee asetoksi en sewe aromatiiese metoksiseine, drie aromatiiese ABC-sisteme en 'n singulet in die hoë-veld aromatiiese gebied. Hierdie gegewens bevestig die aromatiiese substitusie patroon en is verwant aan die van die ooreenstemmende derivaat van die oënskyndelike biogenetiese voorloper, biflavanoïed (33). In die heterosikliese gebied korreleer die relatief groot koppelingskonstantes van die AMX-sisteem (J10.0, 6.0 Hz) met 'n *trans-cis* stereochemie terwyl die ABMX-sisteem wat 'n C(4)-metileen insluit (H-4<sub>ekw.</sub>,  $\delta$ 2.89, dd, J5.5, 16.0 Hz; H-4<sub>aks.</sub>,  $\delta$ 2.58, dd, J7.0, 16.0 Hz) aanduidend is van 'n 2,3-*trans*-flavan-3-ol "onderste" eenheid.

Na identifisering van die onderskeie aromatiiese ringe (identifikasie m.b.v. spinontkoppelingseksperimente waar die aangrensende bensiliese proton [2-H(F), 8- en 10-H(C)] as verwysingsein dien) en intensiewe n.O.e. eksperimentering (figuur 5), was die verskille tussen biflavanoïed (33) en die ringgeïsoмериëerde verbinding (87) opvallend.



FIGUUR 5

N.O.e.-assosiasie van 2-OMe(A) met 3-H(A) (16.8%) en van 4-OMe(A) met beide 3-H(A) (4.7%) en 5-H(A) (9.5%) toon dat, in teenstelling met die (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)-katesjien voorloper (33), beide hidroksigroepe van die resorsinoleenheid vir metilering beskikbaar is. Hierdie verskynsel tesame met n.O.e.-bewys vir 'n enkele D-ring metoksigroep (figuur 5), dui op die "vrystelling" van 'n resorsinol ring *via* 'n moontlike C-ring isomerisasie van biflavanoïed (33) waarby 7-OH(D) betrokke is.

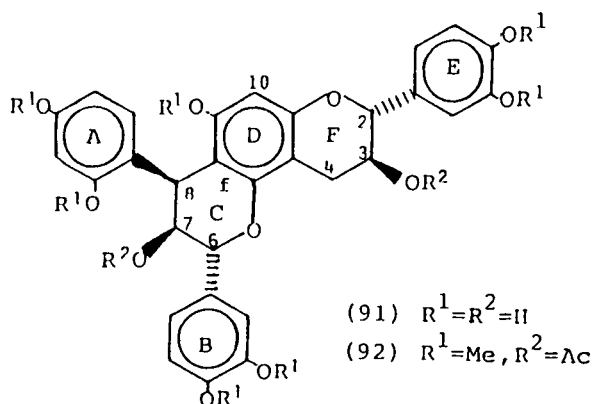
In samehang met die differensiasie van regio-isomeriese biflavanoïede<sup>93</sup>, dui die relatiewe chemiese verskuiwing van 6-H(D) ( $\delta$ 6.17) op 'n 8-C gesubstitueerde (+)-katesjien eenheid en aldus op 'n pirano[2,3-*h*]chromeen rangskikking. Hierdie aanname is bevestig deur n.O.e.-assosiasie van 10-H(C) met 2-H(E) (2.0%), 6-H(E) (1.5%) en 3-OMe(E) (0.3%) (figuur 5). N.O.e.-assosiasie van 6-H(A) met 8-H(C) (9.2%) dui op 'n moontlike sofakonformasie van die C-ring met 'n aksiale- en kwasiaksiale-oriëntasie van 8-H(C) en die resorsinol A-ring onderskeidelik en bevestig dus die 8,9-*trans*-9,10-*cis* C-ring konfigurasie toegesê op grond van koppelingskonstantes ( $J_{8,9}$  10.0,  $J_{9,10}$  6.0 Hz).



Die massafragmentasie spektrum (MS-skema 3, MS-tabel 4) vertoon benewens die  $M^+$ -ioon ( $M^+$  744,9.9%) fragmente wat korreleer met twee agtereenvolgende asynsuurverliese;  $m/z$  684 (12.2%) en  $m/z$  624 (4.7%). RDA-fragmentasie (retro Diels-Alder) lewer fragmente  $m/z$  522 (0.5%) en  $m/z$  222 (12.5%), laasgenoemde bevestigend van 'n di-*O*-gesubstitueerde B-ring. Die  $m/z$  222 fragment lewer *via* keteenverlies die tiperende  $m/z$  180 fragment (100%) terwyl die  $m/z$  522 fragment *via* verdere RDA-fragmentasie gevolg deur die verlies van 'n metoksiradikaal die  $m/z$  269 (36.7%) fragment lewer. (Sien latere bespreking aangaande massafragmentasies by flobatan=niene afdeling 6.2)

Die s.d. spektrum (SD-plaat 1) vertoon 'n intense positiewe Cotton-effek by 240 nm wat in samehang met die aromatiese kwadrantreël<sup>65</sup> 'n  $10\beta$ -substituent en aldus  $10S$  stereochemie impliseer. Met inagneming van die heterosikliese koppelingskonstantes kan die C-ring absolute konfigurasie dus as  $8R,9S,10S$  gedefinieer word. Hierdie toesegging is *via* sintese bo twyfel bevestig (afd. 6.1).

5.2.1.2 (2*R*,3*S*:6*R*,7*S*,8*S*)-3,7-Diasetoksi-2,6-di(3,4-dimetoksi-feniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-6,7-*trans*-7,8-*cis*-3,4,7,8-tetrahidro-2*H*,6*H*-pirano[2,3-*f*]chromeen (92).



Terwyl 'n (4,8)-(-)-fisetinidol-(+)-katesjien biflavanoïed vermoedelik oorsprong aan die pirano[2,3-*h*]chromeen (87) gee, ontstaan die titelverbinding (<sup>1</sup>H k.m.r. data; plaat 6 tabel 9) waarskynlik uit 'n (4,6)-analoog van tipe (31).

Soortgelyk as in die geval van die [2,3-*h*] chromeen (87) dui n.o.e.-assosiasie van 2-OMe(A) met 3-H(A) (15.26%) en van 4-OMe(A) met beide 3-H(A) (10.59%) en 5-H(A) (7.56%) op 'n "vrygestelde" resor-sinolring. Die heterosikliese koppelingskonstantes ( $J_{6,7}$  10.0,  $J_{7,8}$  5.5 Hz) dui op 'n 6,7-*trans*-7,8-*cis* C-ring konfigurasie<sup>1,08</sup> en 'n 2,3-*trans* ( $J_{2,3}$  8.0 Hz) flavan-3-ol "onderste" eenheid. N.O.e.-assosiasie van 9-OMe(D) met beide 10-H(D) (3.54%) en 8-H(C) (1.14%) bevestig die voorgestelde [2,3-*f*] chromeen rangskikking aangesien sodanige assosiasie vir [2,3-*g*] en [2,3-*h*] regio-isomere onmoontlik is. N.O.e.-assosiasie van 6-H(C) met 6-H(A) is bevestigend van 'n 6,7-*trans*-7,8-*cis* relatiewe stereochemie soos deur die koppelingskonstantes weerspieël word.

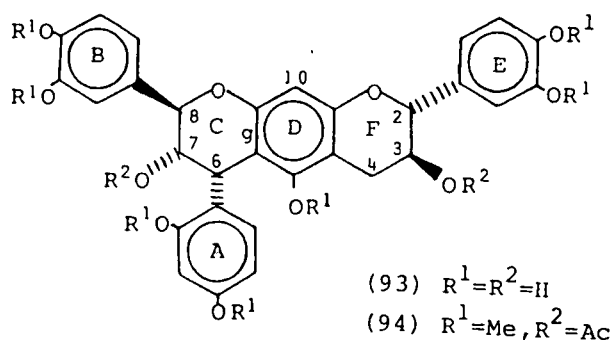
Benewens die molekulêre ioon ( $M^+$  744, 15.3%) vertoon die massa-fragmentasiespektrum (MS-skema 3 MS-tabel 4) die pieke wat geassosieer word met 'n dubbele asynsuurverlies,  $m/z$  684 (33.6%) en  $m/z$  624 (6.1%) sowel as die kenmerkende dubbele RDA gevolg deur verlies van 'n metoksiradikaal  $m/z$  269 (32.5%). Verdere fragmentasie van die  $m/z$  222 fragment (22.3%) gee aanleiding tot die prominente  $m/z$  180 (100%) en  $m/z$  151 (67.6%) fragmente.

Die intense positiewe Cotton-effek (SD-plaat 1) by 233 nm korreleer met 'n 8*S* konfigurasie en in samehang met die relatiewe

stereochemie word 'n 6*R*,7*S*,8*S* absolute konfigurasie aan die C-ring toegeken. Hierdie toesegging is tydens sintese (afdeling 6.1) bevestig.

5.2.1.3 (2*R*,3*S*:6*S*,7*S*,8*R*)-3,7-Diasetoksi-2,8-di(3,4-dimetoksi-feniel)-6-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-6,7-*cis*-7,8-*trans*-3,4,6,7-tetrahidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*g*]chromeen (94).

In teenstelling met 'n (4,8)-biflavanoïed waar slegs 7-OH(D) betrek kan word by C-ring isomerisasie, kan beide 5- en 7-OH(D) by 'n (4,6)-biflavanoïed by die piraanherrangskikking betrokke wees. Benewens die pirano[2,3-*f*] en [2,3-*h*] chromene (92) en (87), behoort 'n biflavanoïed van tipe (31) ook tot 'n [2,3-*g*] regio-isomeer aanleiding te gee. Isolاسie van die titelverbinding (94) bevestig inderdaad so 'n aanname en voltooi dit dus die reeks van natuurlike pirano [2,3-*f*], [2,3-*g*] en [2,3-*h*] chromeen regio-isomere met *trans-cis*-konfigurasie van die C-ring.



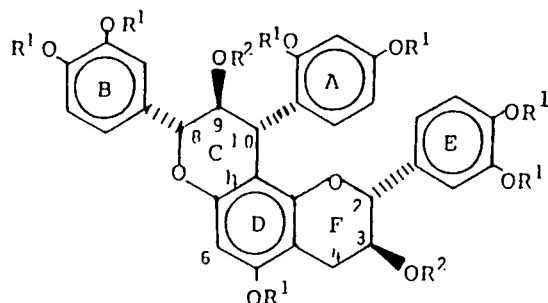
Die struktuur van verbinding (94) volg uit 300 MHz <sup>1</sup>H k.m.r. data (plaat 7, tabel 9), massaspektroskopie (MS-skema 3 MS-tabel 4) en s.d. gegewens (SD-plaat 1). N.O.e. eksperimente bevestig 'n "vrygestelde" resorsinol ring [n.O.e.-assosiasie van 2-OMe(A) met

3-H(A) (14.76%) en van 4-OMe(A) met beide 3-H(A) (6.70%) en 5-H(A) (8.62%)] en 'n enkele metileerbare D-ring hidroksigroep (alle metoksigroepe is toegeken). Heterosikliese koppelingskonstantes dui op 'n 6,7-*cis*-7,8-*trans* stereochemie van die C-ring<sup>108</sup> ( $J_{6,7}$  6.0,  $J_{7,8}$  10.5 Hz) en 'n 2,3-*trans* flavan-3-ol onderste eenheid ( $J_{2,3}$  6.0 Hz). N.O.e.-assosiasie van 8-H(C) met 6-H(A) (4.45%) dui op 'n aksiale en kwasiaksiale oriëntasie vir 8-H(C) en die resorsinol A-ring en bevestig dus die voorgestelde *trans-cis* stereochemie. Toesegging van 'n [2,3-*g*] chromeen rangskikking volg uit n.O.e.-assosiasie van 5-OMe(D) met 4-H<sub>aks.</sub> (F), 4-H<sub>ekw.</sub> (F) (1.43%) en 6-H(C) (4.21%).

Die massafragmentasie spektrum (MS-skema 3 MS-tabel 4) bevestig die molekulêre ioon ( $M^+$  744, 7.9%) en vertoon die fragmente wat ontstaan uit twee agtereenvolgende asynsuurverliese,  $m/z$  684 (31.7%),  $m/z$  624 (7.7%) asook uit die RDA-fragmentasies  $m/z$  269 (10.31%),  $m/z$  180 (52.3%) en  $m/z$  151 (56.1%).

In samehang met die relatiewe stereochemie dui 'n positiewe Cotton-effek (233 nm) in die s.d. spektrum (SD-plaat 1) van (94) op 6*S*,7*S*,8*R* absolute konfigurasie vir die C-ring. Die voorgestelde struktuur is *via* sintese bo twyfel bevestig (afdeling 6.1)

5.2.1.4 (2*R*,3*S*:8*R*,9*S*,10*R*)-3,9-Diasetoksi-2,8-di(3,4-dimetoksi-feniël)-10-(2,4-dimetoksifeniël)-2,3-*trans*-8,9-*trans*-9,10-*trans*-3,4,9,10-tetrahidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*] chromeen (96)



(95)  $R^1 = R^2 = H$

(96)  $R^1 = Me, R^2 = Ac$

Soos in bogenoemde gevalle vertoon die 300 MHz  $^1H$  k.m.r. spektrum van die 8,9-*trans*-9,10-*trans*-tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen (plaat 8, tabel 10) 'n ABMX-sisteem [2-H(F):  $\delta 4,67$ , d,  $J_{8,5}$  Hz; H-4<sub>ekw.</sub> (F):  $\delta 3,06$ , dd,  $J_{17,0}, 6,0$  Hz; H-4<sub>aks.</sub> (F):  $\delta 2,58$ , dd,  $J_{17,0}, 9,0$  Hz] tiperend van 'n 2,3-*trans*-flavan-3-ol eenheid. Die oorblywende heterosikliese AMX-sisteem vertoon abnormale klein koppelingskonstantes vir die vermoedelike 8,9-*trans*-9,10-*trans* konfigurasie<sup>108</sup> ( $J_{8,9}$  7.0 Hz,  $J_{9,10}$  6.0 Hz). Die relatief klein J-waardes vir 'n alles-*trans* C-ring konfigurasie word verklaar in terme van 'n konformasionele ewilibrum tussen A- en E-konformere waarin die A-konformeer 'n beduidende bydrae lewer (sien afdeling 8.2).

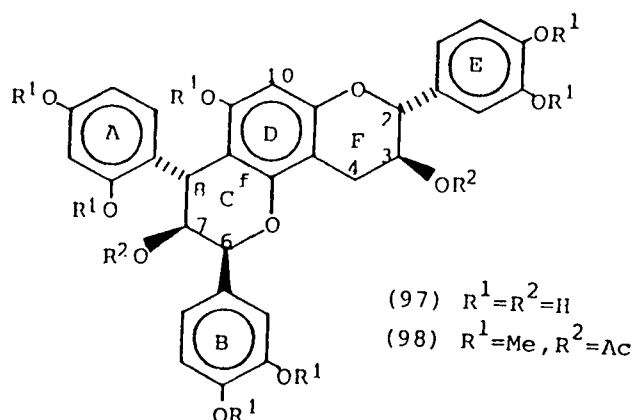
N.O.e.-assosiasie van 2-OMe(A) met 3-H(A) en van 4-OMe(A) met beide 3- en 5-H(A) bevestig die "vrygestelde" resorsinolring. Verdere n.O.e. eksperimente bevestig 'n *orto*-verwantskap tussen die D-ring metoksigroep en "residuele" singulet. Hierdie assosiasie sluit 'n tetrahidropirano[2,3-*g*]chromeen tipe struktuur uit maar voorsien nie voldoende getuienis om tussen 'n [2,3-*f*] en [2,3-*h*] chromeen te onderskei nie.

Die chemiese verskuiwing van die "residuele" D-ring singulet by die [2,3-*h*] (87) en [2,3-*g*] (94) regioisomere ( $\delta 6.17$  en  $\delta 6.45$

onderskeidelik) val binne die grense soos vir "konvensionele" (4,8) ( $\delta$ 6.10-6.22) en (4,6) ( $\delta$ 6.32-6.47) biflavanoïede bepaal<sup>93</sup>. Vir die [2,3-*f*] isomeer (92) resoneer 10-H(D) egter by  $\delta$ 6.11 en wyk die chemiese verskuiwing af van bogenoemde limiete soos vir koppeling deur 6-H(C) van 'n (+)-katesjien eenheid bepaal. Die verskillende regio-isomeriese flobatanniene kan dus nie soos by die "konvensionele" biflavanoïede m.b.v. die chemiese verskuiwing en n.O.e.-assosiasie van die D-ring singulet met metoksi-protone onderskei word nie. Hierdie probleme ten opsigte van differensiasie van die verskillende regio-isomere het dus 'n sintetiese benadering genoodsaak (sien hoofstuk 6). Die [2,3-*h*] karakter van die titelverbinding is dus op hierdie stadium tentatief en is addisioneel gebaseer op 'n verhoogde konsentrasie van (4,8) biflavanoïed voorlopers in *G. coleosperma* in vergelyking met dié van die (4,6) regio-isomere.

Die negatiewe Cotton-effek by 230 nm (SD-plaat 4) sal vir die voorgestelde [2,3-*h*] chromeen rangskikking op 'n 10*R* konfigurasie dui en tesame met die C-ring stereochemie kan die absolute konfigurasie as 8*R*,9*S*,10*R* gedefinieer word. Die massafragmentasiespektrum (MS-skema 3, MS-tabel 5) bevestig die fragmente geassosieer met 'n dubbele asynsuurverlies,  $m/z$  684 (20%),  $m/z$  624 (6.2%) asook die tiperende RDA fragmentasies,  $m/z$  269 (2.7%),  $m/z$  180 (32.2%) en  $m/z$  151 (24.7%).

5.2.1.5 (2*R*,3*S*:6*S*,7*S*,8*R*)-3,7-Diasetoksi-2,6-di(3,4-dimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-6,7-*cis*-7,8-*trans*-3,4,7,8-tetrahydro-2*H*,6*H*-pirano[2,3-*f*]chromeen (98).



Die struktuur van verbinding (98), die eerste natuurlike flavonoid met vermoedelike *cis-trans* C-ring konfigurasie, volg uit analise hoofsaaklik m.b.v. 300 MHz  $^1H$  k.m.r. spektroskopie. Benewens die tipiese 2,3-*trans* ( $J_{2,3}$  8.0 Hz) flavan-3-ol sisteem, toon die  $^1H$  k.m.r. spektrum (plaat 9, tabel 12) van (98) 'n heterosikliese spin-sisteem met klein koppelingskonstantes ( $J_{6,7}$  1.0 Hz,  $J_{7,8}$  2.0 Hz) wat 'n 6,7-*cis*-7,8-*trans* relatiewe stereochemie impliseer<sup>108</sup>. N.O.e.-assosiasie van 6-H(C) met 6-H(A) (5.26%) dui vermoedelik op 'n C-ring sofakonformasie met 'n aksiale en kwasiaksiale oriëntasie vir 6-H(C) en die resorsinol A-ring onderskeidelik en ondersteun dus die voorgestelde 6,7-*cis*-7,8-*trans* stereochemie. N.O.e. getuienis dui verder op 'n enkele metaleerbare D-ring hidroksigroep en 'n "vrygestelde" resorsinol ring [assosiasie van 2-OMe(A) met 3-H(A) (14.99%) en van 4-OMe(A) met beide 3- (3.95%) en 5-H(A) (8.80%)]. Die voorgestelde tetrahydropirano[2,3-*f*]chromeen rangskikking word ondubbelsinnig bevestig deur n.o.e.-assosiasie van 9-OMe(D) met beide 10-H(D) (16.75%) en 8-H(C). Laasgenoemde assosiasie is uiteraard onmoontlik vir 'n [2,3-*h*] isomeer. Die massafragmentasiespektrum (MS-skema 3, MS-tabel 5) bevestig die molekulêre ioon ( $M^+$  744, 3.3%) asook fragmente geassosieer met 'n dubbele asynsuurverlies,  $m/z$  684 (100%),

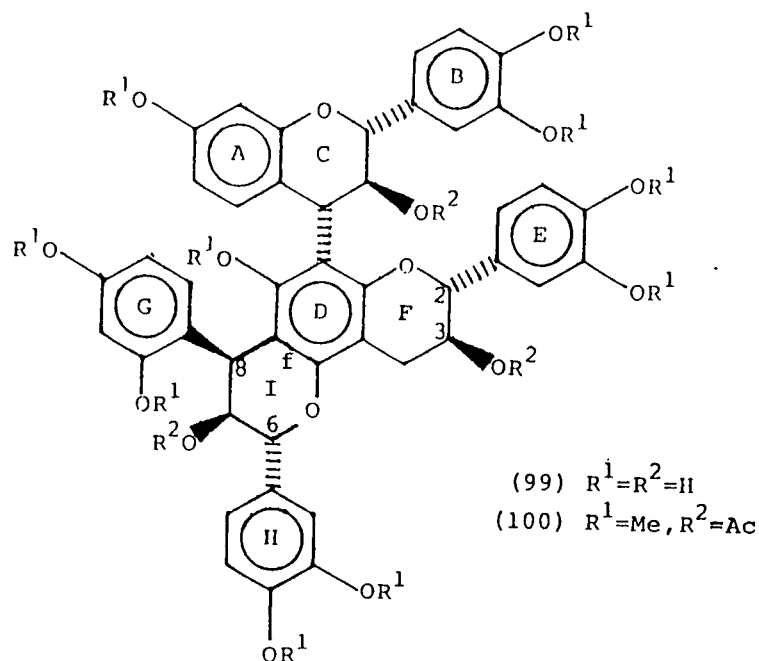
$m/z$  624 (31%) en RDA-splytings,  $m/z$  269 (22.5%),  $m/z$  180 (84.9%) en  $m/z$  151 (67.8%). Die swak negatiewe Cotton-effek by 230 nm (SD-plaat 5) (sien latere bespreking) korreleer volgens die aromatiese kwadrantreël<sup>65</sup> met 'n 8 $\alpha$ -arielsubstituent en dus met 'n 8R konfigurasie. In samehang met die voorgestelde C-ring stereochemie kan die absolute konfigurasie van die C-ring as 6S,7S,8R voorgestel word. Hierdie toeseggings is later (afdeling 6.2) deur sintese bevestig.

Isolasie van 'n reeks dimeriese flobatanniene wat vermoedelik hul oorsprong het *via* piraanherrangskikkings van konvensionele bi-flavanoïedvoorlopers impliseer die moontlike deelname van tri-flavanoïede by ringisomerisasies. Isolasie van die isomerisasie-intermediêr (99) en die dipirano[2,3-*f*: 2',3'-*h*]chromeen (101) uit die kernhout van *G. coleosperm* dui inderdaad nie net op die natuurlike voorkoms van "trimeriese" flobatanniene nie, maar reflekteer ook die moontlikheid van enkel - sowel as dubbele ringisomerisasies by natuurlike triflavanoïede.

5.2.1.6 (2R,3S:6R,7S,8S)-3,7-Diasetoksi-10-[(2R,3S,4R)-2,3-trans-3,4-trans-3',4',7-trimetoksi-3-asetoksiflavan-4-iel]-2,6-di(3,4-dimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-trans-6,7-trans-7,8-cis-3,4,7,8,-tetrahydro-2H,6H-pirano[2,3-*f*]chromeen (100).

Isolasie van die titelverbinding reflekteer 'n flobatannien-tipe verbinding wat vermoedelik ontstaan *via* 'n enkel ringisomerisasie van 'n konvensionele triflavanoïed. Die struktuur van (100) volg uit analise hoofsaaklik met behulp van 300 MHz <sup>1</sup>H k.m.r. en n.O.e. eksperimente (plaat 10, tabel 14).





Die trimeriese aard van die verbinding blyk uit die teenwoordigheid van drie asetoksi- en tien metoksiseine. Benewens die ABMX-sisteem [2-H(F):  $\delta$ 4.78, d, 9.0 Hz; 3-H(F):  $\delta$ 4.92, m; H-4<sub>aks.</sub>(F):  $\delta$ 2.68, dd, 17.0, 9.5 Hz; H-4<sub>ekw.</sub>(F):  $\delta$ 3.15, dd, 17.0, 6.5 Hz] tiperend van 'n 2,3-*trans*-flavan-3-ol eenheid, vertoon die heterosikliese gebied twee AMX-sisteme, een waarvan met spinontkoppelings gekorreleer is met dié van 'n piranochromeenskelet met 'n *trans-cis*-geïsoomeriseerde piraanring ( $J_{6,7}$  10.5 Hz,  $J_{7,8}$  5.5 Hz) [vergelyk verbinding (92), plaat 6]. Die oorblywende AMX-sisteem korreleer met die van 'n 2,3-*trans*-3,4-*trans* flavaniel eenheid. ( $J_{2,3}$  10.0 Hz,  $J_{3,4}$  10.0 Hz).

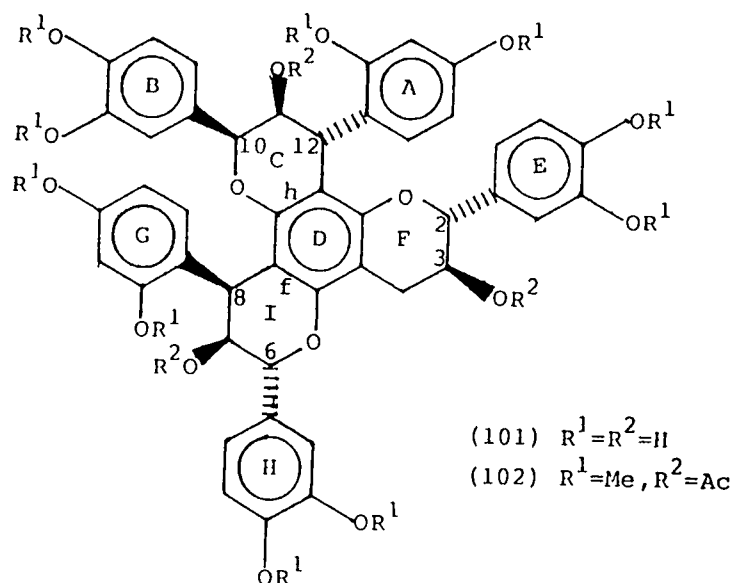
Terwyl n.o.e.-assosiasie van 2-OMe(G) met 3-H(G) en van 4-OMe(G) met beide 3- en 5-H(G) 'n "vrygestelde" resorsinolring bevestig, dui die assosiasie van 'n enkele metoksi [7-OMe(A)] met 6- en 8-H(A) op 'n resorsinolring waarvan een hidroksigroep in 'n heterosikliese ring betrek is en dus op 'n intakte (-)-fisetinidol eenheid. N.O.e.-assosiasie van 6-H(I) met 6-H(G) ondersteun 'n I-

ring sofakonformasie met 'n aksiale 6-H(I) en kwasiaksiale re= sorsinol G-ring en bevestig dus die voorgestelde 6,7-*trans*-7,8-*cis* I-ring stereochemie. Plasing van die geïsoomeriseerde I-ring ([2,3-*f*] chromeen rangskikking) volg ondubbelsinnig uit n.O.e.-assosiasie van 9-OMe(D), die enigste metoksifunksie wat nie sterk korreleer met 'n *o*-aromatiese proton nie, met beide 4-H(C) en 8-H(I).

Die massafragmentasiespektrum (MS-skema 4, MS-tabel 6) vertoon be= newens die molekulêre ioon ( $M^+$  1100) fragmente geassosieer met drie agtereenvolgende RDA-fragmentasies en metoksi en/of dime= toksibensiel verlies  $m/z$  403 en  $m/z$  287. Die voorgestelde abso= lute konfigurasie is tentatief en gegrond op die van die mees waarskynlike biogenetiese voorloper uit *G. coleosperma* asook die van die tetrahidropiranochromeen hierbo beskryf. Hierdie abso= lute konfigurasie is tydens 'n latere sintese (afdeling 6.3) be= vestig.

5.2.1.7 (2R,3S:6R,7S,8S:10S,11S,12R)-3,7,11-Triasetoksi-2,6,10-  
tri(3,4-dimetoksifeniel)-8,12-di(2,4-dimetoksifeniel)-  
2,3-*trans*-6,7-*trans*-7,8-*cis*-10,11-*cis*-11,12-*trans*-3,4,7,  
8,11,12-heksahidro-2H,6H,10H-dipirano[2,3-*f*:2',3'-*h*]  
chromeen (102).

Soos in die geval van die "isomerisasie-intermediêr" (100) volg die struktuur van die dipiranochromeen (102) hoofsaaklik uit 300 MHz  $^1H$  k.m.r. data (plaat 11, tabel 8) en n.O.e. eksperimente. Benewens die aromatiese seine, drie asetoksi- en tien metoksi= seine wat die "trimeriese" aard van die verbinding bevestig,



toon die  $^1H$  k.m.r.-spektrum in die heterosikliese gebied die tipiese ABMX-sisteem van 'n 2,3-*trans* flavan-3-ol eenheid ( $J_{2,3}$  9.0 Hz) asook twee AMX-sisteme wat onderskeidelik ooreenstem met die sisteme van 'n piranochromeenskelet met 'n *trans-cis*-( $J_{6,7}$  10.5,  $J_{7,8}$  6.0 Hz) en *cis-trans* stereochemie ( $J_{10,11}$  1.0,  $J_{11,12}$  2.0 Hz) [vergelyk die 6,7-*trans*-7,8-*cis*[2,3-*f*] en 6,7-*cis*-7,8-*trans*[2,3-*f*] chromene (92) en (98)]. N.O.e. eksperimente bevestig 'n volledige gesubstitueerde D-ring waarin beide 5- en 7-OH(D) in heterosikliese ringe betrokke is. Die "vrygestelde" resorsinol ringe word deur 'n n.O.e.-assosiasie van 2-OMe(A) met 3-H(A) en 4-OMe(A) met beide 3- en 5-H(A) asook assosiasie van 2-OMe(G) met 3-H(G) en van 4-OMe(G) met beide 3- en 5-H(G) bevestig.

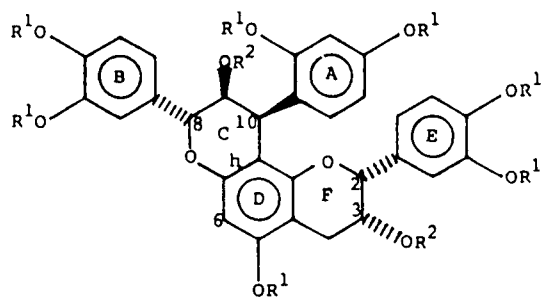
N.O.e.-assosiasie van 10-H(C) met 6-H(A) (2.6%) en van 6-H(I) met 6-H(G) (6.5%) ondersteun die onderskeie 10,11-*cis*-11,12-*trans* C-ring en 6,7-*trans*-7,8-*cis* I-ring relatiewe konfigurasies. Die posisies van ringe B en G volg uit spin-spin ontkoppelings eksperimente waar bestraling van 10-H(C) tot verskerping van 2- en 6-

H(B) lei en bestraling van 8-H(I) tot verskerping van 6-H(G). Plasing van die onderskeie C- en I-ringe volg uit n.o.e.-assosiasie van 2-OMe(G) met 2-H(B) (1.25%) en van 3-OMe(B) met 3-H(G) aangesien sodanige assosiasie slegs moontlik is in geval van die voorgestelde 6,7-*trans*-7,8-*cis*-10,11-*cis*-11,12-*trans* [2,3-*f*:2',3'-*h*] chromeen rangskikking.

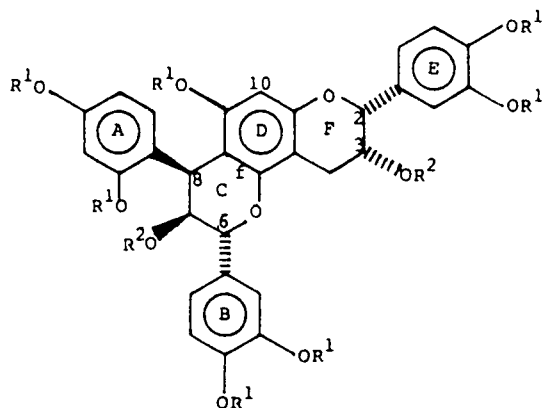
Die voorgestelde absolute konfigurasie nl. 2*R*,3*S*:6*R*,7*S*,8*S*:10*S*,11*S*,12*R* is tentatief en soos in die geval van die isomerisasie-intermediêr (100) voorgestel op grond van vergelyking met die tetrahidropiranochromene uit *G. coleosperma* met bekende absolute konfigurasie. Die massafragmentasie spektrum (MS-skema 5, MS-tabel 7) toon benewens die molekulêre ioon ( $M^+$  1100) fragmente wat verklaar word in terme van drie agtereenvolgende RDA-fragmentasies en metoksiverlies ( $m/z$  403) of die verlies van 'n dimetoksibensielmoïeteit tesame met waterstofoordrag ( $m/z$  287)

#### 5.2.2 Piranochromene afgelei van (-)-fisetinidol-(-)-epikatesjien profisetinidiene.

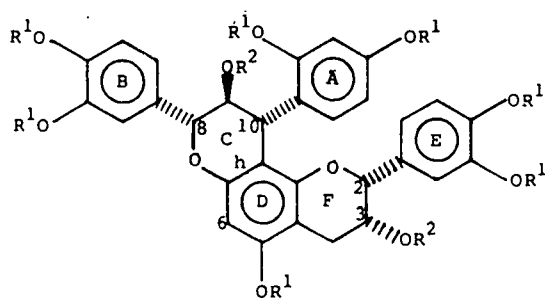
Aangesien die flobatanniene vermoedelik ontstaan *via* ringisomerisasie van geskikte biflavanoïedvoorlopers, suggereer die isolasie van (4 $\alpha$ ,8)- en (4 $\beta$ ,8)-(-)-fisetinidol-(-)-epikatesjien profisetinidiene (89) en (90) uit *G. coleosperma* die natuurlike voorkoms van verwante piranochromene in hierdie houtsoort. Isolاسie van vier tetrahidropiranochromene (103), (105), (107) en (109) en 'n heksahidrodipiranochromeen (111) met 'n 2,3-*cis*-flavan-3-ol "onderste" of "sentrale" eenheid bevestig inderdaad hierdie vermoede.



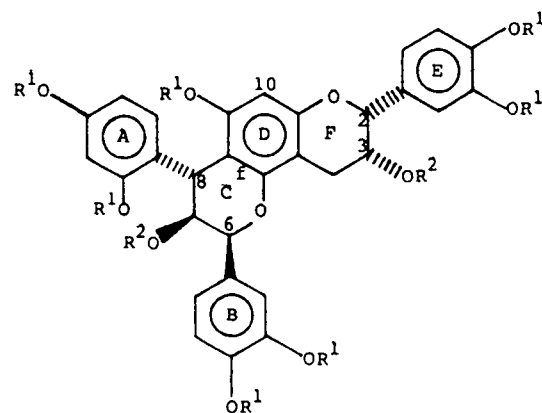
- (103)  $R^1=R^2=H$   
 (104)  $R^1=Me, R^2=Ac$



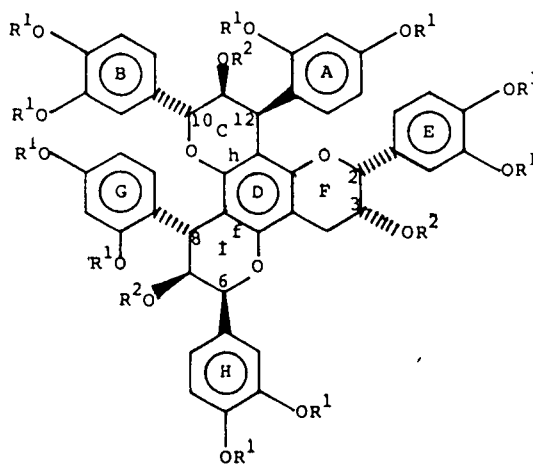
- (107)  $R^1=R^2=H$   
 (108)  $R^1=Me, R^2=Ac$



- (105)  $R^1=R^2=H$   
 (106)  $R^1=Me, R^2=Ac$



- (109)  $R^1=R^2=H$   
 (110)  $R^1=Me, R^2=Ac$



- (111)  $R^1=R^2=H$   
 (112)  $R^1=Me, R^2=Ac$

Tydens die identifikasie van hierdie verbindings m.b.v. 300 MHz  $^1H$  k.m.r. analise van die metieleter asetaat derivate (104), (106) (108), (110) en (112) (plate 12, 14, 13, 15 en 16 tabelle 7 en 8)

massaspektroskopie (MS-skemas 3 en 5 MS-tabelle 3 en 7) en sirkulêre dichroïsme (SD-plaat 3) is metodes soortgelyk aan die in die voorafgaande afdelings betreffende die 2,3-*trans*-flavan-3-ol analoë toegepas en word slegs die belangrikste aspekte kortliks uitgewys.

Die tetrahidropiranochromeen rangskikking in die geval van die dimeriese flobatanniene is telkens bevestig deur n.O.e. getuienis (tabel 6) vir 'n vrygestelde resorsinol A-ring [assosiasie van 2-OMe(A) met 3-H(A) en van 4-OMe(A) met beide 3- en 5-H(A)] en 'n enkele D-ring metoksigroep. Die <sup>1</sup>H k.m.r. spektra van die dimeriese flobatanniene (plate 12, 14, 13 en 15) vertoon verder in die heterosikliese gebied 'n ABMX-sisteem wat in elke geval korreleer met 'n 2,3-*cis*-flavan-3-ol eenheid.

Tabel 6. Proton assosiasies vanaf n.O.e. eksperimente vir tetrahidropiranochromene (104), (106), (108), (110) en (112).

VAN	NA	n.O.e.				
		(104)	(106)	(108)	(110)	(112)
2-OMe (A)	3-H (A)	17.92	10.42	12.98	7	17.36
4-OMe (A)	3-H (A)	2.68	3.56	7.74	3.95	4.84
	5-H (A)	5.80	7.32	10.32	7.76	10.82
2-OMe (G)	3-H (G)	*	*	*	*	14.50
4-OMe (G)	3-H (G)	*	*	*	*	4.35
	5-H (G)	*	*	*	*	7
5-OMe (D)	6-H (D)	18.36	10.99	*	*	*
9-OMe (D)	10-H (D)	*	*	13.53	13.84	*
8-H (C)	6-H (A)	7.45	*	*	*	*
6-H (C)	6-H (A)	*	*	6.04	5.4	*
10-H (C)	6-H (A)	*	*	*	*	4.88
6-H (I)	6-H (G)	*	*	*	*	3.6

7 kwantifisering weens seinoorvleueling nie moontlik nie.

\* nie op betrokke verbinding van toepassing nie.

Benewens die ABMX-sisteme vertoon die  $^1\text{H}$  k.m.r. spektra van die tetrahidropirano [2,3-*h*] en [2,3-*f*] chromene (104) en (108) in die heterosikliese gebied elk 'n AMX-sisteem waarvan die koppelingskonstantes [(104):  $J_{8,9}$  10.5,  $J_{9,10}$  6.0 Hz; (108):  $J_{6,7}$  10.5,  $J_{7,8}$  6.0 Hz] ooreenstem met *trans-cis* C-ring stereochemie<sup>108</sup>. N.O.e.-assosiasie (tabel 6) van 8-H(C) met 6-H(A) in die geval van die 8,9-*trans*-9,10-*cis* pirano [2,3-*h*] chromeen (104) en van 6-H(C) met 6-H(A) by die [2,3-*f*] regioisomeer (108) ondersteun hierdie relatiewe konfigurasie. N.O.e.-assosiasie van 10-H(C) met beide 2- en 6-H(E) sowel as die van die metileensein ( $\delta$ 2.87) met 5-OMe(D) (1.05%) bevestig ondubbelsinnig 'n [2,3-*h*] chromeenrangskikking vir (104). Soortgelyk bevestig n.O.e.-assosiasie van 9-OMe(D) met beide 10-H(D) en 8-H(C) (1.12%) 'n [2,3-*f*] chromeenrangskikking vir (108).

Die  $^1\text{H}$  k.m.r. spektrum van die tetrahidropirano [2,3-*h*] chromeen (106) (plaat 14) vertoon in die heterosikliese gebied 'n AMX-sisteem waarvan die koppelingskonstantes [ $J_{8,9}$  5.5,  $J_{9,10}$  4.5 Hz] 'n *trans-trans* C-ring stereochemie<sup>108</sup> aandui. Soos in die geval van die 8,9-*trans*-9,10-*trans*-tetrahidropirano [2,3-*h*] chromeen (96) word die relatief klein koppelingskonstantes toegeskryf aan 'n konformasionele ewewig met 'n beduidende bydrae deur die A-konformeer (sien latere bespreking hoofstuk 8). Die [2,3-*h*] chromeenrangskikking vir (106) volg uit n.O.e.-assosiasie van die metileenprotone ( $\delta$ 2.9) met 5-OMe(D) (0.5%).

In die geval van die tetrahidropirano [2,3-*f*] chromeen (110) dui die heterosikliese AMX-sisteem op 'n *cis-trans* relatiewe konfigurasie<sup>108</sup> [ $J_{6,7} \pm 1.0$ ,  $J_{7,8}$  2.0 Hz] (plaat 15). Die n.O.e.-

assosiasie van 6-H(C) met 6-H(A) (5.4%) impliseer 'n sofakonformasie met 'n aksiale en kwasiaksiale oriëntasie vir 6-H(C) en die resorsinol A-ring onderskeidelik en ondersteun dus die voorgestelde *cis-trans* stereochemie. Die pirano [2,3-*f*] chromeenrangskikking volg soos in die geval van die 6,7-*trans*-7,8-*cis* [2,3-*f*] stereo-isomeer (108) uit n.O.e.-assosiasie van 9-OMe(D) met beide 10-H(D) en 8-H(C) (1.65%).

N.O.e.-korrelasies vir die heksahidro-dipirano [2,3-*f*:2',3'-*h*] chromeen (112) bevestig twee "vrygestelde" resorsinol ringe asook die afwesigheid van D-ring metoksigroepe (tabel 6). Be-  
newens die ABMX-sisteem vir die 2,3-*cis*-flavan-3-ol eenheid [ $J_{2,3} \pm 1.0$  Hz] vertoon die heterosikliese gebied twee AMX-sisteme, een waarvan aanduidend is van *trans-cis* konfigurasie [ $J_{10,11}$  10.5;  $J_{11,12}$  5.5 Hz] terwyl die oorblywende sisteem op 'n *cis-trans* stereochemie dui. [ $J_{6,7} \pm 1.0$ ,  $J_{7,8}$  2.0 Hz]  
N.O.e.-assosiasie van 10-H(C) met 6-H(A) (4.88%) en van 6-H(I) met 6-H(G) (3.6%) bevestig hierdie relatiewe konfigurasies vir die onderskeie heterosikliese ringsisteme.

N.O.e.-assosiasie van 12-H(C) met 2-H(E) (1.43%) bevestig nie slegs die chemiese verskuiwing van eersgenoemde proton nie, maar maak ook die plasing van die *trans-cis* C- en *cis-trans* I-ringe moontlik. Deur benutting van die heterosikliese protone as verwysings-seine in spinontkoppelingseksperimente is die bensi-  
liese verwantskap tussen die onderskeie pirokatekol en resorsinol ringe en heterosikliese protone en aldus die plasing van hierdie ringe bevestig. Verdere ondersteuning vir die struktuur van die heksahidro-dipirano [2,3-*f*:2',3'-*h*] chromeen (112) volg



uit n.O.e.-assosiasie van 2-OMe(G) met 2- en 5-H(B) asook assosiasie van 3-OMe(B) met 3- (0.7%) en 5-H(G) wat die posisies van die pirokatekol B- en resorsinol G-ringe en dus ook indirek die posisies van ringe H en A op die dipiranochromeenskelet bevestig.

Die positiewe Cotton-effek wat die s.d. spektra van die *trans-cis* [2,3-*f*] en [2,3-*h*] chromene (108) en (104) in die 220-240 nm gebied (SD-plaat 3) toon, dui volgens die aromatiese kwadrant=<sup>reël</sup><sup>65</sup> op 8 $\beta$ - en 10 $\beta$ -arielsubstituent vir (108) en (104) onderskeidelik. Tesame met die bepaalde relatiewe stereochemie kan die absolute konfigurasie as 2*R*,3*R*:6*R*,7*S*,8*S* vir (108) en 2*R*,3*R*:8*R*,9*S*,10*S* vir (104) gedefinieer word. Die *cis-trans* [2,3-*f*] chromeen (110) toon in dieselfde gebied 'n lae intensiteit negatiewe Cotton-effek (SD-plaat 3) wat 'n 8 $\alpha$ -arielsubstituent en dus in samehang met koppelingskonstantes 'n 2*R*,3*R*:6*S*,7*S*,8*R* absolute konfigurasie impliseer. Die positiewe Cotton-effek wat die *trans-trans* [2,3-*h*] chromeen (106) in die 220-240 nm gebied vertoon (SD-plaat 3), is egter teenstrydig met die voorgestelde absolute konfigurasie vir (106). Hierdie "omgekeerde" Cotton-effek word toegeskryf aan 'n konformasionele ewewig met 'n groot bydrae deur die A-konformasie (sien latere bespreking hoofstuk 8). Die voorgestelde absolute konfigurasie vir die dipirano-chromeen (112) naamlik 2*R*,3*R*:6*S*,7*S*,8*R*,10*R*,11*S*,12*S* is tentatief en volg slegs uit 'n ekstrapolasie met dié van bekende absolute konfigurasies by die 6,7-*cis*-7,8-*trans* [2,3-*f*] en 8,9-*trans*-9,10-*cis* [2,3-*h*] chromene (104) en (110).

Massafragmentasiespektra (MS-skema 3, MS-tabel 3) van die pirano-chromene (104), (106), (108) en (110) ( $M^+$  744) word gekenmerk

deur fragmente na asynsuurverlies  $m/z$  684,  $m/z$  624 asook die kenmerkende RDA-splytings  $m/z$  522 en  $m/z$  222. Die fragmentasiespektrum van die dipiranochromeen (112) (MS-skema 5, MS-tabel 7) word gekenmerk deur fragmente wat die molekulêre ioon ( $M^+$  1100) bevestig asook prominente ione wat ontstaan na drie agtereenvolgende RDA-splytings en metoksiverlies ( $m/z$  403) of die verlies van 'n dimetoksibensielmoïeteit tesame met waterstofoordrag ( $m/z$  287).

-----

Tabel 7: <sup>1</sup>H K.m.r. (300 MHz) seine (ppm) van die tetrahidropirano[2,3-*h*]chroomeen (104), (106) en tetrahidropirano [2,3-*f*] chroomeen (108), (110) heptametieler eter diasetaat afgelei van (-)-fisetinidol (-)-epikatesjien flavanoid voorlopers in CDCl<sub>3</sub> by 23<sup>o</sup>C. (multiplisiteit en J waardes (Hz) in hakies).

Ring	Proton	(110)	(108)	(106)	(104)
A	3	6.51(d,2.5)	6.47(d,2.5)	6.29(d,2.5)	6.28(d,2.5)
	5	6.34(dd,2.5,8.5)	6.41(dd,2.5,8.5)	6.00(dd,8.5,2.5)	6.34(dd,2.5,8.5)
	6	6.63(d,8.5)	6.82(d,8.5)	6.34(d,8.5)	6.82(d,8.5)
B	2	6.81(d,2.0)	6.80(d,2.0)	6.30(d,2.0)	6.86(d,2.0)
	5	6.78(d,9.0)	6.78(d,8.5)	6.58(d,8.5)	6.78(d,8.5)
	6	6.83(dd,2.0,9.0)	6.88(dd,2.0,8.5)	6.20(dd,8.5,2.0)	6.90(dd,2.0,8.5)
C	6/8	4.97(s verb., +1.0)	4.97(d,10.5)	5.18(d,5.5)	4.99(d,10.5)
	7/9	5.46(dd,1.0,2.0)	5.34(dd,6.0,10.5)	5.75(dd,5.5,4.5)	5.51(dd,6.0,10.5)
	8/10	4.52(d,2.0)	5.07(d,6.0)	4.48(d,4.5)	5.25(d,6.0)
D		6.23	6.16	6.33	6.17
E	2	7.06(d,2.0)	7.03(d,2.0)	6.64(d,2.0)	6.84(d,2.0)
	5	6.86(d,8.5)	6.84(d,8.5)	6.62(d,8.5)	6.71(d,8.5)
	6	6.99(dd,2.0,8.5)	6.97(dd,2.0,8.5)	6.78(dd,8.5,2.0)	6.76(dd,2.0,8.5)
F	2	5.07(s verb.)	5.03(s verb.)	4.86(s verb.)	4.65(s verb.)
	3	5.50(m)	5.44(m)	5.23(m)	5.42(m)
	4	3.05-3.15	2.86-3.08	2.89-2.92	2.85
	OMe	3.60(9-D), 3.78(4-A) 3.80(3-B), 3.83(4-B), 3.88(4-E), 3.90(3-E + 2-A) elk s	3.57(9-D), 3.79(2A + 4A), 3.81(3-B), 3.85(4-B), 3.87(4-E), 3.90(3-E) elk s	3.47(3-B), 3.64(2-A), 3.67(4-A), 3.72(3-E), 3.78(4-E), 3.79(4-B), 3.84(5-D) elk s	3.61(2-A), 3.71(4-A), 3.75(5-D), 3.82(3-B + 4-E), 3.83(4-B), 3.85(3-E) elk s
	ONc	1.87,1.98, elk s	1.72,1.96, elk s	1.72,1.93, elk s	1.69,1.85, elk s

Tabel 8: <sup>1</sup>H K.m.r. (300 MHz) seine (ppm) van die heksahidrodipirano[2,3-f:2',3'-h]chromene (102) en (112) in CDCl<sub>3</sub> by 23°C. (multiplisiteit en J waardes (Hz) in hakies)

Ring	Proton	(102)	(112)
A	3	6.44 (d, 2.0)	6.31 (d, 2.5)
	5	6.45 (dd, 2.0, 8.5)	6.37 (dd, 2.5, 8.5)
	6	6.79 (d, 8.5)	6.91 (d, 8.5)
B	2	6.23 (d, 2.0)	6.31 (d, 2.0)
	5	6.51 (d, 8.5)	6.47 (d, 8.5)
	6	6.01 (dd, 2.0, 8.5)	6.12 (dd, 2.0, 8.5)
C	10	4.85 (s verb. + 1.0)	4.95 (d, 10.5)
	11	5.20 (dd, 1.0, 2.0)	5.04 (dd, 5.5, 10.5)
	12	4.42 (d, 2.0)	5.26 (d, 5.5)
E	2	6.40 (d, 2.0)	6.95 (d, 2.0)
	5	6.62 (d, 8.5)	6.74 (d, 8.5) *
	6	6.47 (dd, 8.5, 2.0)	6.78 (dd, 2.0, 8.5)
F	2	4.79 (d, 9.0)	4.77 (s verb.)
	3	4.94 (m)	5.48 (m)
	4 <i>aks</i>	2.69 (dd, 9.5, 16.0)	3.05-3.09
	4 <i>ekw</i>	3.17 (dd, 5.5, 16.0)	
G	3	6.51 (d, 2.0)	6.44 (d, 2.5)
	5	6.52 (dd, 2.0, 8.5)	6.48 (dd, 2.5, 8.5)
	6	7.05 (d, 8.5)	6.83 (d, 8.5)
H	2	6.87 (d, 2.0)	6.88 (d, 2.0)
	5	6.81 (d, 8.5)	6.76 (d, 8.5) *
	6	6.94 (dd, 8.5, 2.0)	6.77 (dd, 2.0, 8.5)
I	6	5.03 (d, 10.5)	5.06 (s verb. + 1.0)
	7	5.45 (dd, 6.0, 10.5)	5.41 (dd, 1.0, 2.0)
	8	5.14 (d, 6.0)	4.57 (d, 2.0)
	OMe	3.50 (3-E), 3.55 (2-G), 3.58 (3-B), 3.67 (2-A), 3.77 (4-B), 3.81 (4-A + 4-E), 3.83 (4-G), 3.84 (3-H), 3.86 (4-H) elk s	3.49 (3-B), 3.61 (2-A), 3.66 (2-G), 3.74 (4-A), 3.78 (4-B), 3.82 (4-C), 3.83 (3-H + 4*-H), 3.85 (4*-E), 3.88 (3-E) elk s
	OAc	1.67, 1.69, 1.85 elk s	1.69, 1.93, 1.94 elk s

\*Toeseggings mag omruil

HOOFSTUK 6

SINTESE VAN FLOBATANNIENE - DIE MEGANISME VAN  
BASISGEKATALISEERDE PIRAANHERRANGSKIKKINGS

Differensiasie tussen verskillende regio-isomere gebaseer op die relatiewe chemiese verskuiwing van residuele D-ring protone sowel as n.O.e.-assosiasie van hierdie protone met D-ring metoksigroepe, met groot sukses toegepas om tussen (4,6)- en (4,8)-biflavanoïede te onderskei<sup>93</sup>, is in die geval van flobatanniene ontoereikend. Aangesien sodanige onderskeid gewoonlik berus op moeilik waarneembare langafstand n.O.e.-assosiasies en "abnormale" konformasies toekenning van absolute konfigurasie m.b.v. sirkulêre dichroïsme bemoeilik, was dit nodig om die strukture van hierdie unieke reeks tetrahidropiranochromene bo alle redelike twyfel met sintese te bevestig.

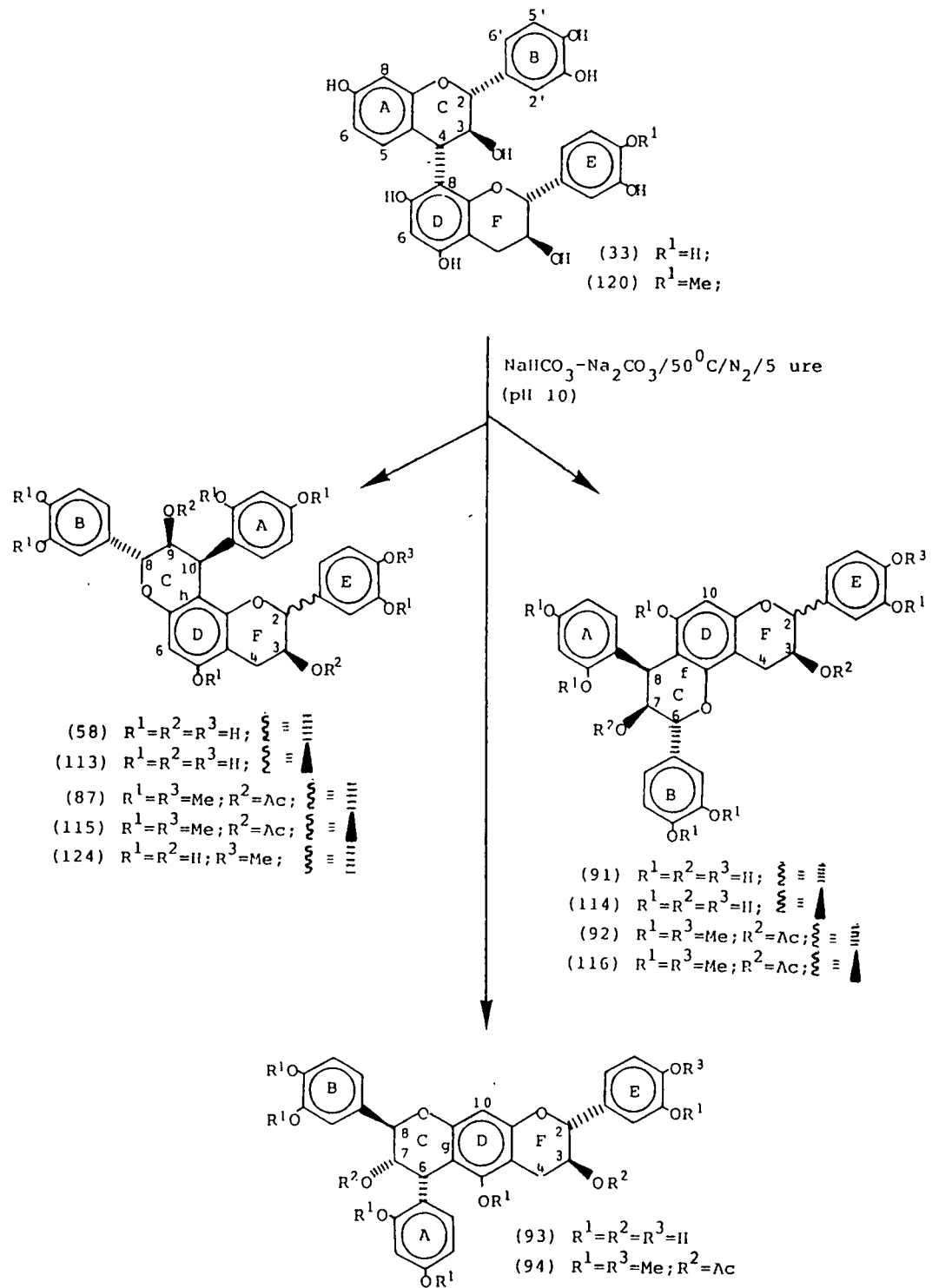
Aangesien die flobatanniene vermoedelik vanuit biflavanoïedvoorlopers ontstaan, berus die beplanning van 'n biomimetiese sintese vir hierdie nuwe klas van oligoflavanoïede op C-ring isomerisasie van konvensionele biflavanoïede. Roux *et al*<sup>38</sup> het wel daarin geslaag om C-ringisomerisasie by 'n biflavanoïed onder suurkondisies te inisieer (skema 10) maar die lae opbrengs waarin die flobatannienanaloeë tesame met 'n reeks ander produkte gevorm het, het die oorweging van ander moontlikhede genoodsaak. Deur benutting van die kondisies ontwikkel deur Freudenberg en Purmann<sup>94,95</sup> vir die epimerisasie van (+)-katesjien by C-2, is flobatanniene tydens hierdie studie met groot sukses *via* basisgekataliseerde isomerisasie van biflavanoïedvoorlopers gesintetiseer.

6.1 Basisgekataliseerde isomerisasie van (-)-fisetinidol-  
(4 $\alpha$ ,8)- en (4 $\alpha$ ,6)-(+)-katesjien profisetinidiene

Blootstelling van (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)-katesjien (33) vir 5 uur aan 0.025M NaHCO<sub>3</sub>-0.025M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> buffer (pH10)<sup>96</sup> by 50°C onder 'n stikstofatmosfeer, lewer 'n komplekse mengsel waaruit 5 produkte (58), (91), (93), (113) en (114) geïsoleer is (skema 12).

Die verwagte 8,9-*trans*-9,10-*cis* tetrahidropirano [2,3-*h*] chromeen (58) [ $J_{2,3}$  7.0 Hz] word vergesel deur die 2-C(F) epimeer (113) [ $J_{2,3} \pm 1.0$  Hz]. 'n Soortgelyke isomeriese paar (91) [ $J_{2,3}$  8.0 Hz] en (114) [ $J_{2,3} \pm 1.0$  Hz] suggereer 'n posisionele isomerisasie van die (-)-fisetinidol eenheid na 6-C van die (+)-katesjien eenheid gevolg deur ringisomerisasie *via* 5-OH(D) om die 2,3-*trans*-6,7-*trans*-7,8-*cis*-tetrahidropirano [2,3-*f*] chromeen (91) te vorm en epimerisasie by 2-C(F) om die 2,3-*cis*-6,7-*trans*-7,8-*cis* analoog (114) te vorm. Die vyfde produk [2,3-*trans*-6,7-*cis*-7,8-*trans* tetrahidropirano [2,3-*g*] chromeen (93)] korreleer ook met 'n posisionele isomerisasie van die (-)-fisetinidol eenheid maar 'n ringisomerisasie waarby 7-OH(D) betrek is.

Die strukture van verbindings (58), (91) en (93) volg uit fisiese en spektroskopiese data van die heptametieleter diasetate (87), (92) en (94) wat identies is aan dieselfde derivate van die ooreenstemmende natuurprodukte (plate 5, 6 en 7, tabel 9). Analoog aan die 6,7-*trans*-7,8-*cis* tetrahidropirano [2,3-*f*] chromeen van natuurlike oorsprong (92) [ $J_{2,3}$  8.0 Hz] word in die geval van die 2-C(F) epimeer [ $J_{2,3} \pm 1.0$  Hz] (116) die [2,3-*f*] chromeen rang-



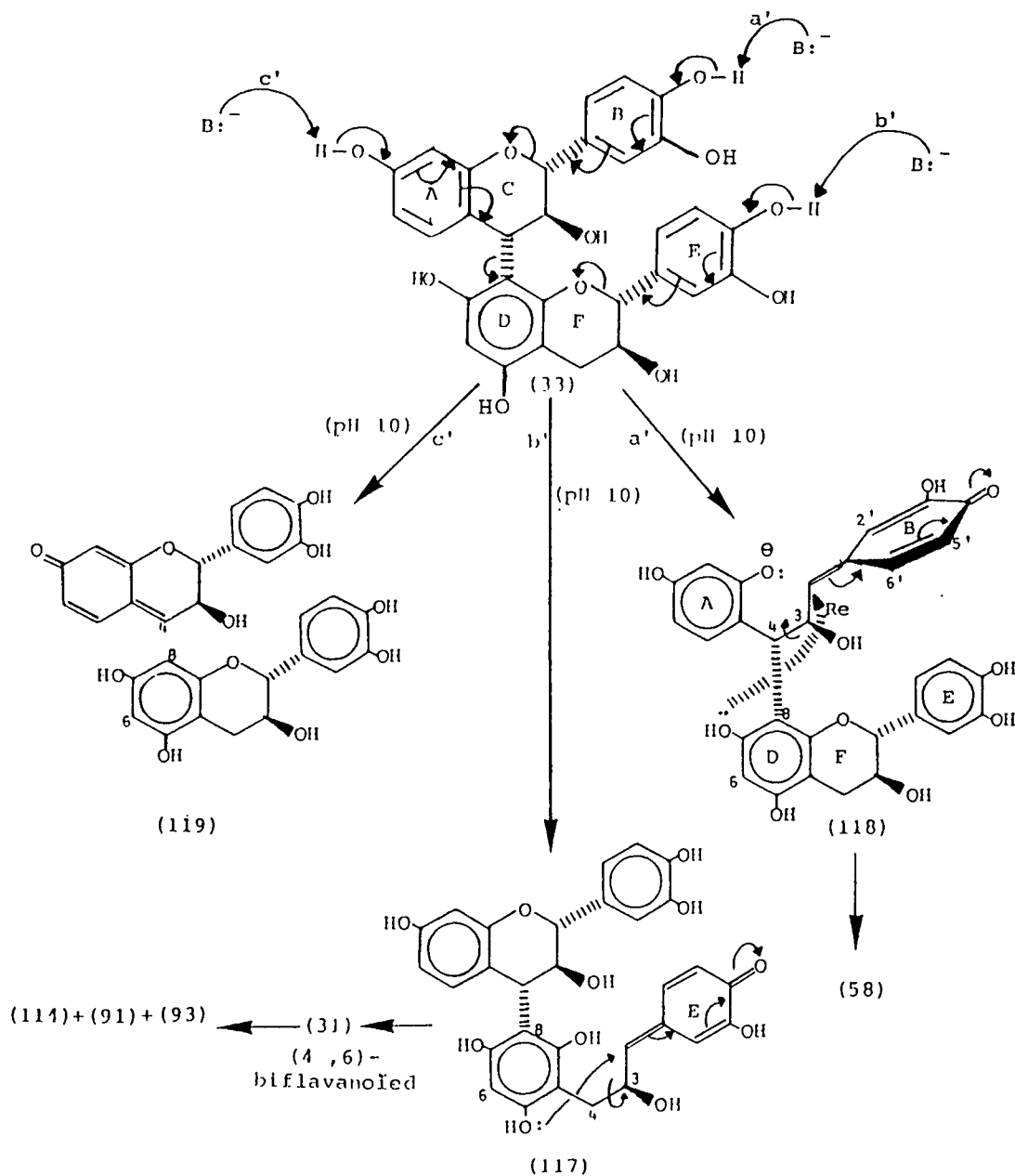
Skema 12: Flobataniene uit die (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)-katesjien biflavanoïed voorloper.

skikking deur n.O.e.-assosiasie van 9-OMe(D) met 10-H(D) (18.75%) sowel as met 8-H(C) (1.89%) bevestig. As gevolg van epimerisasie by 2-C(F) is die kenmerkende n.O.e.-assosiasie waarop die [2,3-*h*] chromeen rangskikking by die 8,9-*trans*-9,10-*cis* chromeen van natuurlike oorsprong (87) gebaseer is, naamlik assosiasie van 10-H(C) met 2- en 6-H(E) in die geval van die 2-C(F) epimeer (115) nie moontlik nie, en volg laasgenoemde se struktuur tentatief uit die noue ooreenkoms in die chemiese verskuiwing van die heterosieliese protone van (87) en (115) [8-H(C):  $\delta$ 4.96, 4.96; 9-H(C):  $\delta$ 5.50, 5.51; 10-H(C):  $\delta$ 5.08, 5.04]. 'n Soortgelyke ooreenkoms geld vir die [2,3-*f*] chromeenpaar (92) en (116) [8-H(C):  $\delta$ 4.95, 4.95; 9-H(C):  $\delta$ 5.31, 5.34; 10-H(C):  $\delta$ 5.06, 5.08]. Die positiewe Cotton-effek wat flobatanniene (115) en (116) in die 220-240 nm gebied van hul s.d. spektra vertoon (SD-plaat 2), korreleer volgens die aromatiese kwadrantreël met 'n 10*S* absolute konfigurasie vir (115) en 8*S* vir (116) en tesame met die koppelingskonstantes en bekende absolute konfigurasie van biflavanoïed (33) kan die absolute stereochemie as 8*R*,9*S*,10*S* vir (115) en 6*R*,7*S*,8*S* vir (116) gedefinieer word. Die strukture van (113) en (114) volg dus hoofsaaklik uit 300 MHz <sup>1</sup>H k.m.r. analise van die heptameteleter diasetaat derivate (115) en (116) (plate 17, 18, tabel 9).

Die ontstaan van die reeks tetrahidropiranochromene (58), (91), (93), (113) en (114) uit 'n enkele biflavanoïed (33) onder milde basiese kondisies vereis 'n meganistiese verklaring vir die C-ring isomerisasies en die waargenome "migrasies" en epimerisasies (skema 13). Substitusie van 'n resorsinol A-ring deur 'n floro-



glusinol D-ring funksionaliteit geskied waarskynlik *via* die ontstaan van 'n B-ring kinoonmetied (118)<sup>97</sup> gevolg deur 'n hersiklisering waarby 7-OH(D) betrek word. Aangesien sodanige hersiklisering rotasie om die C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> bindingsas vereis, sal bi-flavanoïede met 3,4-*trans* stereochemie dus lei tot 'n 3,4-*cis* konfigurasie in die geïsomriseerde produk. Voorkeuraanval van 7-OH(D) op die "Re-face" by die prochirale 2-C in kinoonmetied (118) (Dreidingmodelle) impliseer behoud van absolute konfigurasie by 2-C(C) [8-C(C) in flobatannien (87)] vir bi-flavanoïede met 3,4-*trans* stereochemie bv. (33).



Skema 13: Voorgestelde meganisme vir die ontstaan van flobatanniene asook die oorsprong van die migrerende flavanool eenheid.

'n A-ring kinoonmetied<sup>97,98,21</sup> (119) soortgelyk aan dié deur Whalley voorgestel in die biosintese van dracorubins en deur Hemingway<sup>23,99,100</sup> gepostuleer vir interflavaniel kondensasies onder alkaliese kondisies by die prosianidiene, is egter onder alkaliese reaksiekondisies moontlik. 1,6-Michael addisie *via* 6-C van die vrygestelde katesjien eenheid\* en die A-ring kinoonmetied (119) mag die waargenome regio-isomerisasie verklaar. Alternatiewelik en waarskynlik meer aanvaarbaar kan 'n E-ring kinoonmetied (117) na rotasie om die C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> bindingsas *via* 5-OH(D) en beide die *Re*- en *Si*-vlakke hersikliseer om beide die vorming van regio-isomere (91) en (93) en die waargenome epimerisasie by 2-C(F) in (113) en (114) te verklaar. Hierdie afleiding is gegrond op die relatiewe stabiliteit van die interflavanielbinding in profisetinidiene van tipe (33) onder alkaliese toestande asook die feit dat geen (4 $\beta$ ,8) of (4 $\beta$ ,6) afgeleide derivate verkry is nie.

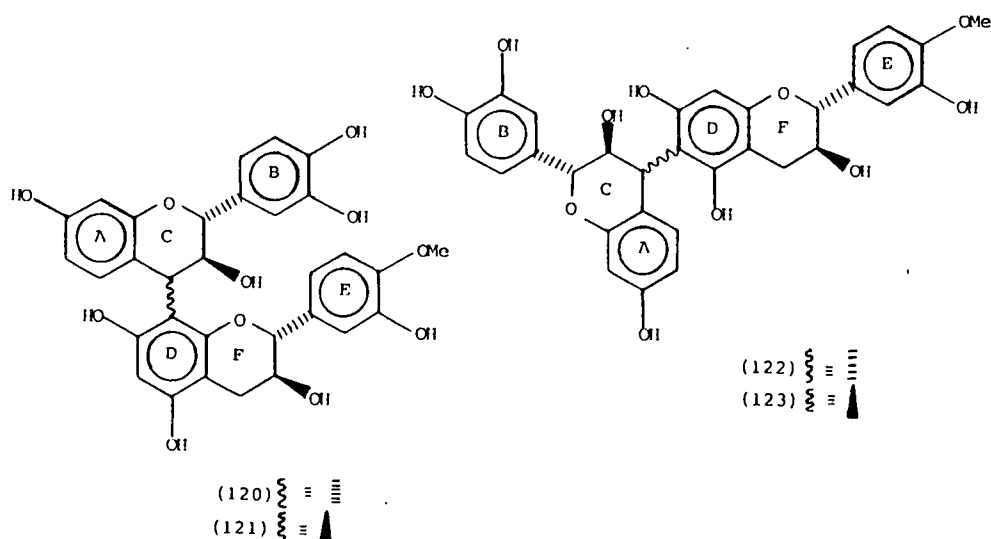
Onder identiese kondisies is die reaksiemengsel met (-)-fisetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(+)-katesjien (34) selfs meer kompleks as in die geval van die (4 $\alpha$ ,8)-biflavanoïed. Hierdie mengsel is nie verder ondersoek nie. Hierdie mislukte pogings om die strukture van die natuurlike flobatanniene eenduidig met behulp van sintese te bewys, het dus 'n alternatiewe benadering genoodsaak. Aangesien die newereaksies in skema 13 waarskynlik plaasvind as gevolg van 'n E-ring kinoonmetied van tipe (117), is die C-4(B) hidroksigroep van katesjien selektief gemetileer alvorens dit as nukleofiel in die sintese van 'n reeks (4,6)- en (4,8)-(-)-fisetinidol-

---

\*DLC dui inderdaad op die teenwoordigheid van (+)-katesjien in die reaksiemengsel.

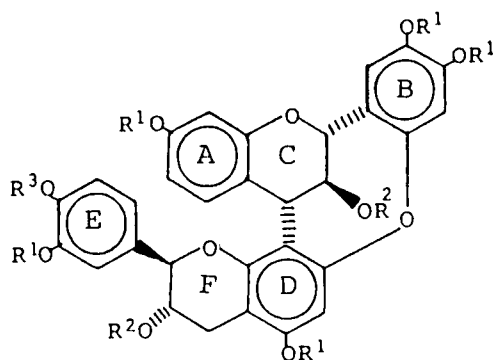
(+)-katesjien mono-*O*-metiel eters (120), (121), (122) en (123) (suurgekataliseerde kondensasie) gebruik is.

Metilering van (+)-katesjien met metieljodied (molverhouding 1:1)  $K_2CO_3$  in asetoon onder watervrye kondisies lewer 'n 1:1 mengsel van die 3'-*O*- en 4'-*O*-metieleters. Suurgekataliseerde kondensasie van laasgenoemde met (+)-mollisacasidien gevolg deur jelchromatografie op Sephadex LH-20 en Fractogel TSK HW-40 (S) het die vier beskermd (-)-fisetinidol-(+)-katesjien biflavanoïede (120), (121), (122) en (123) gelewer. Die strukture van hierdie dimere is bevestig deur vergelyking van die  $^1H$  k.m.r. data van die heptameteleter diasetate met dieselfde derivate van die reeds bekende (4,6)- en (4,8)-(-)-fisetinidol-(+)-katesjien biflavanoïede.



Reaksie van die (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)-katesjien-*O*-metiel=eter (120) met basis (pH10) vir 5 uur by 50°C onder 'n stikstof=atmosfeer lewer die verwagte 8,9-*trans*-9,10-*cis*-tetrahidropirano

[2,3-*h*] chromeen (124) in 58% opbrengs. Vergelyking van die fisiese data van die heptameteleter diasetaat (87) met dieselfde derivaat van die natuurprodukt en uit die "onbeskermd" sintese bevestig die struktuur. Flobatannien (124) wat ontstaan uit (120) *via* 'n stereospesifieke ringisomerisasie met behoud van konfigurasie by C-2 word vergesel deur 'n klein hoeveelheid van 'n dehidro(-)-fisetinidol-(+)-katesjien (125). Hierdie verbinding ontstaan deur hersiklisering *via* 6-C(B) in kinoonmetied (118) (skema 13) gevolg deur oksidatiewe verwydering van 'n hidriedioon tydens die opwerkprosedure.



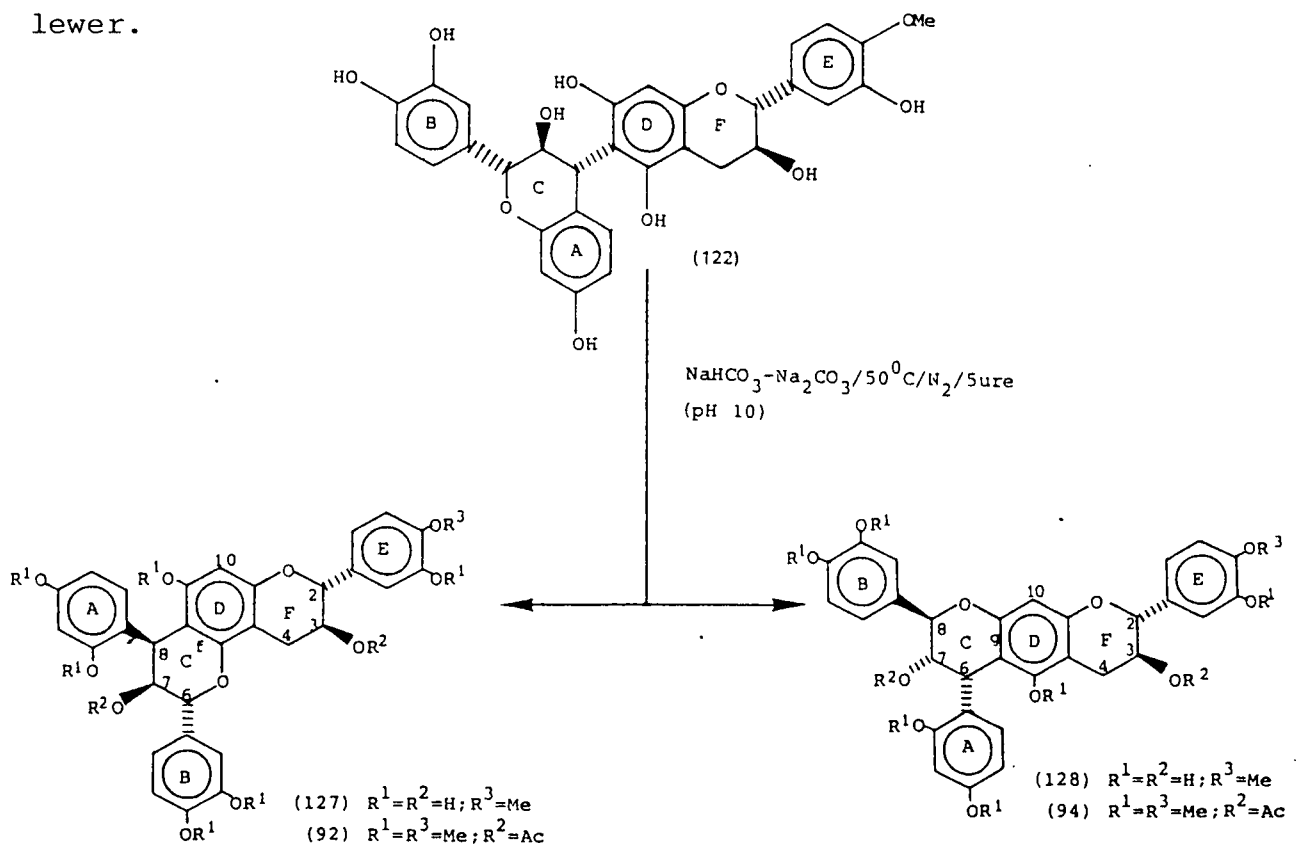
(125)  $R^1=R^2=H; R^3=Me$

(126)  $R^1=R^3=Me; R^2=Ac$

Die  $^1H$  k.m.r. spektrum van die metieleter asetaat derivaat (126) (plaat 27) vertoon eenproton singulette [6-H(B):  $\delta$ 6.19, S; 3-H(B):  $\delta$ 6.82, S] wat korreleer met substitusie by 6-C(B) in die biflavanoïed voorloper (120). Die klein koppelingskonstantes van die C-ring protone [ $J_{2,3}$  2.5,  $J_{3,4}$  3.0 Hz] korreleer met dihedriese hoeke wat streef na  $90^\circ$  en word toegeskryf aan konformasionele spanning in die C-ring as gevolg van die addisio-

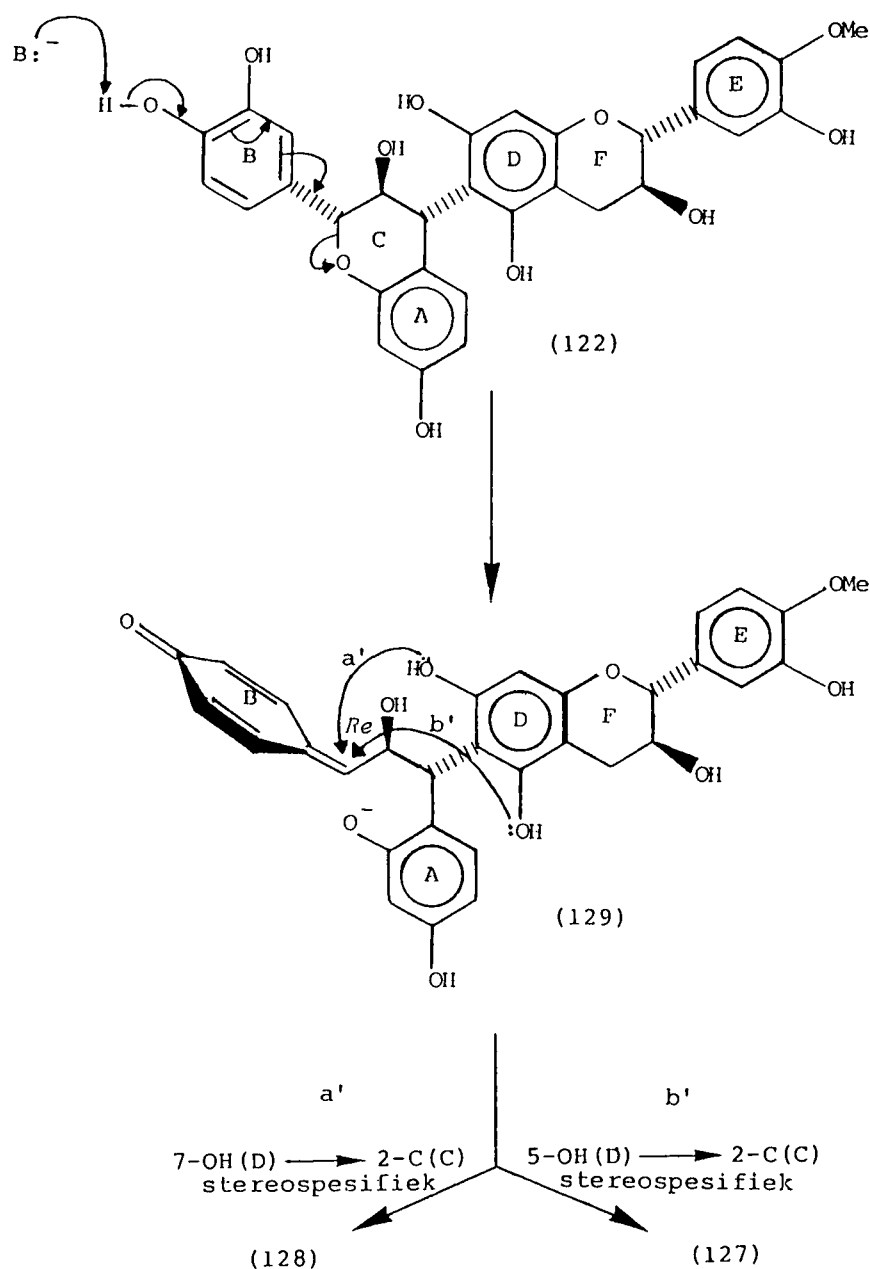
nele agtlied heterosikliese ring. Hoewel alle pogings om die intermediêre kinoonmetied (118) met sterk nukleofiele soos fenielsulfied- en seleniedione intermolekulêr vas te vang misluk het, dien die teenwoordigheid van (125) as 'n indirekte bewys vir die voorgestelde kinoonmetied meganisme. Die afwesigheid van enige produkte geassosieer met 'n "migrerende" flavaniel eenheid bewys die meganistiese voorstelling (skema 13) vir so 'n "migrasie" tydens die "onbeskermd" sintese.

Reaksie van die (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,6)-(+)-katesjien-0-metiel-eter (122) met basis onder soortgelyke kondisies lewer die verwagte stereospesifieke C-ring isomerisasie (skema 14) met behoud van die C-2 absolute konfigurasie om die 6,7-*trans*-7,8-*cis*-tetrahidropirano[2,3-*f*]chromeen (127) [ $J_{6,7}$  10.0,  $J_{7,8}$  5.5 Hz vir heptametrieleter diasetaat (92)] en die [2,3-*g*] regio-isomeer (128) [ $J_{7,8}$  10.5,  $J_{6,7}$  6.0 Hz vir (94)] as mindere komponente te lewer.



Skema 14: Flobatarniene uit die (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,6)-(+)-katesjien bivlavanofed voorloper.

Analoog aan die natuurprodukte en die verbindings uit die "onbeskermd" sintese onderskei n.o.e.-assosiasie van 10-H(D) ( $\delta 6.11$ ) met 9-OMe(D) ( $\delta 3.54$ ) by die [2,3-*f*] chromeen (92) en die afwesigheid van soortgelyke assosiasies met 5-OMe(D) ( $\delta 3.27$ ) in die geval van die [2,3-*g*] isomeer (94) hierdie regio-isomere. Hierdie afleiding word verder deur n.o.e.-assosiasie van 9-OMe (D) met 8-H(C) in die geval van die [2,3-*f*] chromeen bevestig.



Skema 15: Voorgestelde meganisme vir die ontstaan van flobatanniene uit die (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,6)-(+)-katesjien-O-metieleter.

Die verhouding van *ca* 2:1 waarin die [2,3-*f*] en [2,3-*g*] flobatanniene in die reaksie vorm, dui op 'n definitiewe voorkeur vir hersiklisering *via* 5-OH(D) en 2-C in kinoonmetied (129) (skema 15). Sodanige voorkeur reflekteer waarskynlik 'n verkose konformasie om die interflavaniel bindingsas wat hersiklisering *via* 5-OH(D) bevoordeel en is in ooreenstemming met bevindings vanaf MM2-studies by die prosianidiene<sup>109</sup> wat aandui dat die ekstreme lae-energie konformasies nie ewe waarskynlik is nie.

Met behulp van die benadering waar die 4'-OH funksie van die (+)-katesjieneenheid beskerm word om ongewenste basisgekataliseerde transformasies geassosieer met 'n E-ring kinoonmetied van tipe (117) uit te skakel en waar die volledige reeks van flobatanniene afgelei van (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)- en (4 $\alpha$ ,6)-(+)-katesjien profisetinidiene gesintetiseer is, kon die strukture van die natuurlike analoë (87), (92) en (94) eenduidig bevestig word.

Tabel 9:  $^1\text{H}$  K.m.r. pieke (ppm) van die tetrahidropiranochromeen heptametrieleter diasetate (87), (115), (92), (116) en (94) in  $\text{CDCl}_3$  ( $23^\circ\text{C}$ ) by 300 MHz.  
(Multiplisiteite en J waardes (Hz) in hakies)

Ring	Proton	(87)	(115)	(92)	(116)	(94)
A	3	6.32 (d, 2.5)	6.49 (d, 2.5)	6.46 (d, 2.5)	6.46 (d, 2.5)	6.47 (d, 2.5)
	5	6.37 (dd, 2.5, 8.5)	6.44 (dd, 2.5, 8.5)	6.42 (dd, 2.5, 8.5)	6.40 (dd, 2.5, 8.5)	6.41 (dd, 2.5, 8.5)
	6	6.82 (d, 8.5)	6.91 (d, 8.5)	6.82 (d, 8.5)	6.82 (d, 8.5)	6.81 (d, 8.5)
B	2	6.89 (d, 2.0)	6.86 (d, 2.0)	6.79 (d, 2.0)	6.81 (d, 2.0)	6.89 (d, 2.0)
	5	6.79 (d, 8.5)	6.79 (d, 8.5)	6.77 (d, 8.5)	6.77 (d, 8.5)	6.78 <sup>b</sup> (d, 8.0)
	6	6.91 (dd, 2.0, 8.5)	6.90 (dd, 2.0, 8.5)	6.86 (dd, 2.0, 8.5)	6.87 (dd, 2.0, 8.5)	6.85 (dd, 2.0, 8.0)
C	8/6	4.96 (d, 10.0)	4.96 (d, 10.0)	4.95 (d, 10.0)	4.95 (d, 10.0)	4.99 (d, 10.5)
	9/7	5.50 (dd, 6.0, 10.0)	5.51 (dd, 6.0, 10.0)	5.31 (dd, 5.5, 10.0)	5.34 (dd, 5.5, 10.0)	5.42 (dd, 6.0, 10.5)
	10/8/6	5.08 (d, 6.0)	5.04 (d, 6.0)	5.06 (d, 5.5)	5.08 (d, 5.5)	5.13 (d, 6.0)
D		6.17 (s)	6.19 (s)	6.11 (s)	6.17 (s)	6.45 (s)
E	2	6.72 (d, 2.0)	6.42 (d, 2.0)	6.91 (d, 2.0)	7.04 (d, 2.0)	6.87 (d, 2.0)
	5	6.75 (d, 8.0)	6.61 (d, 8.5)	6.84 (d, 8.0)	6.84 (d, 8.5)	6.82 <sup>b</sup> (d, 8.0)
	6	6.68 (dd, 2.0, 8.0)	6.26 (dd, 2.0, 8.5)	6.94 (dd, 2.0, 8.0)	6.95 (dd, 2.0, 8.5)	6.90 (dd, 2.0, 8.0)
F	2	4.63 (d, 7.0)	4.90 (br. s., ca 1.0)	4.96 (d, 8.0)	5.04 (br. s., ca 1.0)	5.07 (d, 6.0)
	3	5.21 (m)	5.20 (m)	5.37 (m)	5.41 (m)	5.31 (m)
	4	2.58 (dd, 7.0, 16.0)	2.88 (m)	2.69 (dd, 8.0, 16.5)	2.92 (dd, 6.5, 16.0)	2.78 (dd, 6.0, 16.5)
	4 <sup>aks.</sup>	2.89 (dd, 5.5, 16.0)		3.00 (dd, 5.5, 16.5)	3.02 (dd, 5.0, 16.0)	2.83 (dd, 5.0, 16.5)
	4 <sup>ekw.</sup>	3.52 (2-A), 3.75 (5-D),	3.58 (2-A), 3.69, 3.77	3.54 (9-D), 3.79 (2-A),	3.57 (9-D), 3.78 (2-A),	3.27 (5-D), 3.78 (4-A),
	OH	3.76 (4-A), 3.83 (x2),	(5-D), 3.81 (4-A),	3.80 (4-A), 3.81, 3.84,	3.79 (4-A), 3.83, 3.85,	3.80 (2-A), 3.83 (x2),
		3.84, 3.85, elk s	3.82, 3.83, 3.84, elk s	3.87 (x2), elk s	3.87, 3.88, elk s	3.84, 3.85, elk s
OAc	1.66, 1.86, elk s	1.66, 1.68, elk s	1.71, 1.90, elk s	1.71, 1.95, elk s	1.71, 1.95, elk s	

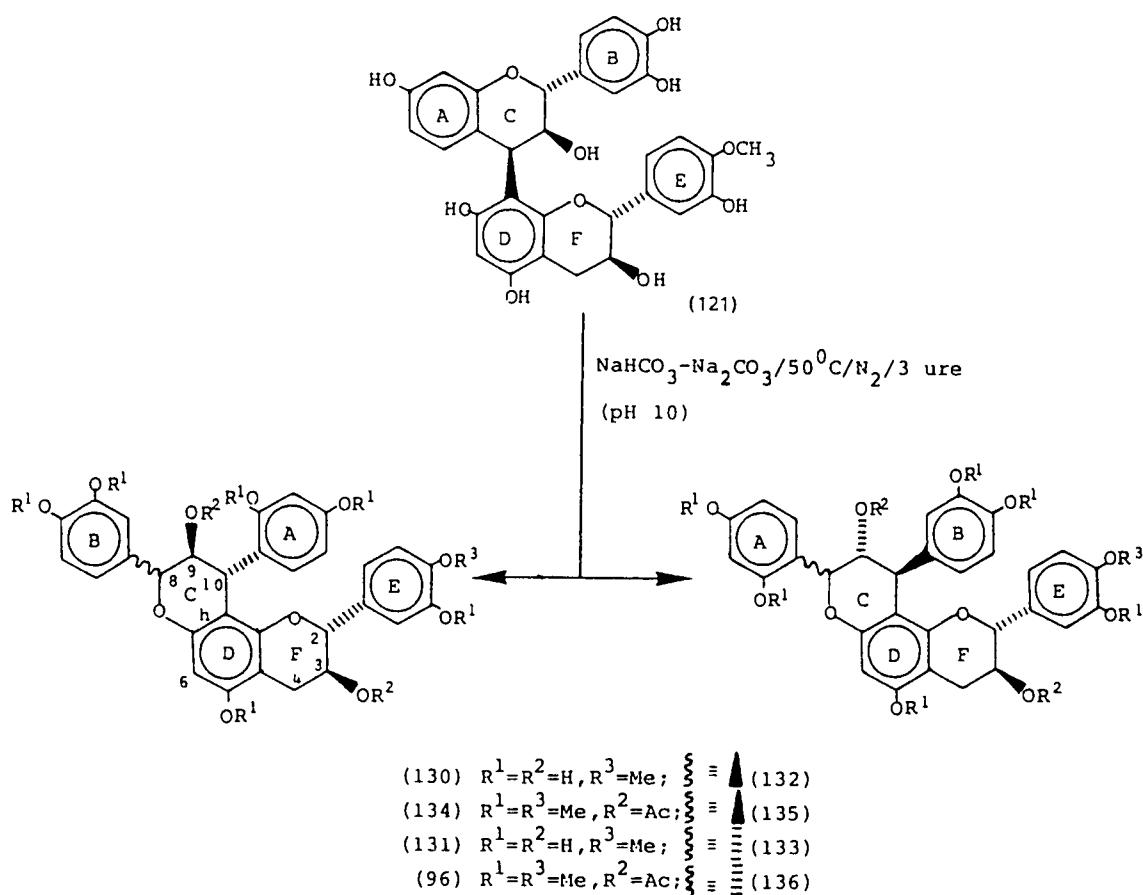
<sup>b</sup>Toekennings mag omruil



6.2 Basisgekataliseerde isomerisasie van (-)-fisetinidol-(4 $\beta$ ,8)- en (4 $\beta$ ,6)-(+)-katesjien profisetinidiene

Die flobatanniene met 'n *trans-cis* C-ring konfigurasie (58), (91) en (93) afgelei van die (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,6)- en (4 $\alpha$ ,8)-(+)-katesjien profisetinidiene, word in die kernhout van *G. coleosperma* vergesel deur flobatanniene met *cis-trans* (58) en *trans-trans* (96) C-ring konfigurasie. Met die meganisme in skema 13 as basis ontstaan hierdie verbindings waarskynlik *via* 'n C-ring-isomerisasie van die (-)-fisetinidol-(4 $\beta$ ,6)- en (4 $\beta$ ,8)-(+)-katesjien biflavanoïede (32) en (34). Die sukses van die benadering van selektiewe beskerming van die 4'-OH van katesjien om newereaksies te voorkom open dus die weg om die (4 $\beta$ ,6) en (4 $\beta$ ,8) analoë aan dieselfde kondisies bloot te stel en aldus sintetiese bevestiging van die flobatanniene afgelei van hierdie biflavanoïede te verkry.

Behandeling van die (-)-fisetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(+)-katesjien-*o*-metieleter (121) by pH10 vir 3 uur by 50°C onder 'n stikstof-atmosfeer lei tot volledige omsetting na 'n reaksiemengsel waaruit vier ring-geïsomereerde produkte geïsoleer en as die heptametieleter diasetaat derivate gekarakteriseer is (plate 8, 19, 20 en 21, tabel 10) (skema 16). Hierdie verbindings sluit die 8,9-*cis*-9,10-*trans*- en 8,9-*trans*-9,10-*trans*-tetrahidropirano[2,3-*h*]chromene (130) en (131) [ $J_{8,9} \pm 1.0, 7.0$ ;  $J_{9,10} 2.0, 6.0$  Hz vir die heptametieleter diasetaat (134) en (96)] asook 'n addisionele paar *cis-trans* en *trans-trans* analoë (133) en (132) [ $J_{8,9} \pm 1.0, 7.0$ ;  $J_{9,10} 2.0, 6.0$  Hz vir (136) en (135)] in.



Skema 16: Basisgekataliseerde vorming van flobatanniene uit (-)-fisetinidol-(48,8) -(+)-katesjien-*O*-metieleter

N.O.e. getuienis bevestig in elke geval 'n "vrygestelde" resorsinol eenheid en 'n *o*-verwantskap tussen die D-ring proton en metoksigroep. Die n.O.e.-assosiasie van 8-H(C) ( $\delta$ 4.90) met 6-H(A) ( $\delta$ 6.73, 5.6%) in die geval van (134) bevestig 'n *cis-trans* stereochemie [ $J_{8,9} \pm 1.0, J_{9,10} 2.0$  Hz] en differensieer hierdie konfigurasie eenduidig van 'n *cis-cis* konfigurasie. Soos by die flobatanniene van natuurlike oorsprong, word die relatief klein koppelingskonstantes by die alles *trans* [2,3-*h*] chromeen (96) [ $J_{8,9} 6.0, J_{9,10} 7.0$  Hz] toegeskryf aan 'n konformasionele ewewig waarin die A-konformeer 'n beduidende bydrae lewer. Aangesien die sintetiese ekwivalent (96) identiese spektrometriese data as die *trans-trans* verbinding uit *G. coleo*=

*sperma* vertoon, en verder uit 'n "beskernde" (4,8)-biflavanoïed ontstaan, word die [2,3-*h*] chromeen rangskikking van die natuur=produkt eenduidig bevestig.

Die addisionele paar 8,9-*cis*-9,10-*trans*- en 8,9-*trans*-9,10-*trans* [2,3-*h*] chromene (136) en (135) vertoon koppelingskonstantes identies aan die van (134) en (96) [ $J_{8,9} \pm 1.0, 7.0$ ;  $J_{9,10} 2.0, 6.0$  Hz]. In teenstelling met (134) waar 'n sterk n.O.e.-assosiasie tussen 8-H(C) en 6-H(A) van die resorsinol A-ring waargeneem word, vertoon 8-H(C) in (136) beduidende n.O.e.-assosiasie met 2- en 6-H van die pirokatekol B-ring. Deur van 8-H(C) en 10-H(C) as verwysingseine gebruik te maak, dui spinontkoppelings=eksperimente by (136) en (135) op 'n bensiliese verwantskap van hierdie protone met die resorsinol A- en pirokatekol B-ring onderskeidelik. Hierdie waarneming is in teenstelling met dié by (134) en (96) waar spinontkoppelingseksperimente, soos by die flobatanniene van natuurlike oorsprong, op 'n 8-(C) pirokatekol B-ring en 'n 10-(C) resorsinol A-ring dui. Onderhewig aan die korrekte toesegging van die 8- en 10-H(C) resonanse, dui bogenoemde waarneming daarop dat die pirokatekol B- en resorsinol A-ringe in (136) en (135) omgeruil het relatief tot hul posisies in isomere (134) en (96) onderskeidelik. Die chemiese verskuiwings van 8- en 10-H(C) en dus ondubbelsinnige bewys vir die voorgestelde A-/B-ringomruiling by (136) en (135) volg uit 'n 2D k.m.r. eksperiment ("2D-heteronuclear correlation") wat hierdie protone met 8- en 10-C [ $\delta 73.3, 35.8$  vir (136) en  $\delta 78.9, 29.8$  vir (135)] onderskeidelik korreleer. 'n Soortgelyke eksperiment het die 8- en 10-H(C) resonanse en dus ook die posisies van die A- en B-ringe by die "normale" flobatanniene (134) en (96) bevestig.

Opvallend in die  $^1\text{H}$  k.m.r. spektra van die groepe (134), (96) en (136), (135) (tabel 10) is die beduidende ontskerming van 6-H(A) [ $\Delta$ -0.74 en -0.80 vir (136) en (135) onderskeidelik] by die ring-omgeruilde verbindings relatief tot die chemiese verskuiwing by die "normale" *cis-trans* en *trans-trans* isomere (134) en (96). Hierdie verskynsel is waarskynlik karakteristiek van flobatanniene waar A-/B-ringomruiling plaasgevind het<sup>106</sup>.

Ten einde die volgorde waarin flobatanniene (130), (131), (132) en (133) vorm te bepaal, is die ring-isomerisasie herhaal (pH10, 50°C, N<sub>2</sub>) en monsters met gereelde tydsintervalle onttrek en volledig met behulp van kolomchromatografie (Sephadex LH-20/ etanol) geanaliseer. Na 30 minute word die (4 $\beta$ ,8) biflavanoïed vergesel deur 'n lae konsentrasie van die *cis-trans* isomeer met omgeruilde A-/B-ringe (133) terwyl na 90 minute beide die *cis-trans* isomere (133) en (130) in groter konsentrasies relatief tot die normale *trans-trans* isomeer (131) teenwoordig is. Na 3 ure word hierdie drie verbindings vergesel deur klein hoeveelhede van die *alles-trans* isomeer met omgeruilde A-/B-ringe (132). Weens lae opbrengste en probleme om die verbinding chromatografies te suiwer, is (132) as die heptametieleter diasetaat geïdentifiseer. Hoewel verbindings (130), (131) en (133) ook ondubbel-sinnig as heptametieleter diasetaat met behulp van  $^1\text{H}$  k.m.r. geïdentifiseer is (tabel 10), is hierdie verbindings as fenole chromatografies sodanig gesuiwer dat 'n volledige  $^1\text{H}$  k.m.r. analise op die fenole gedoen kon word. Die data in tabel 11 verteenwoordig die eerste volledige  $^1\text{H}$  k.m.r. analise van fenoliese oligoflavanoïede op dimeervlak en demonstreer die kragtige poten-

siaal van Sephadex LH-20 en Fractogel TSK HW-40(S) as statio-  
nêre fases tydens chromatografie van hierdie klas natuurprodukte.

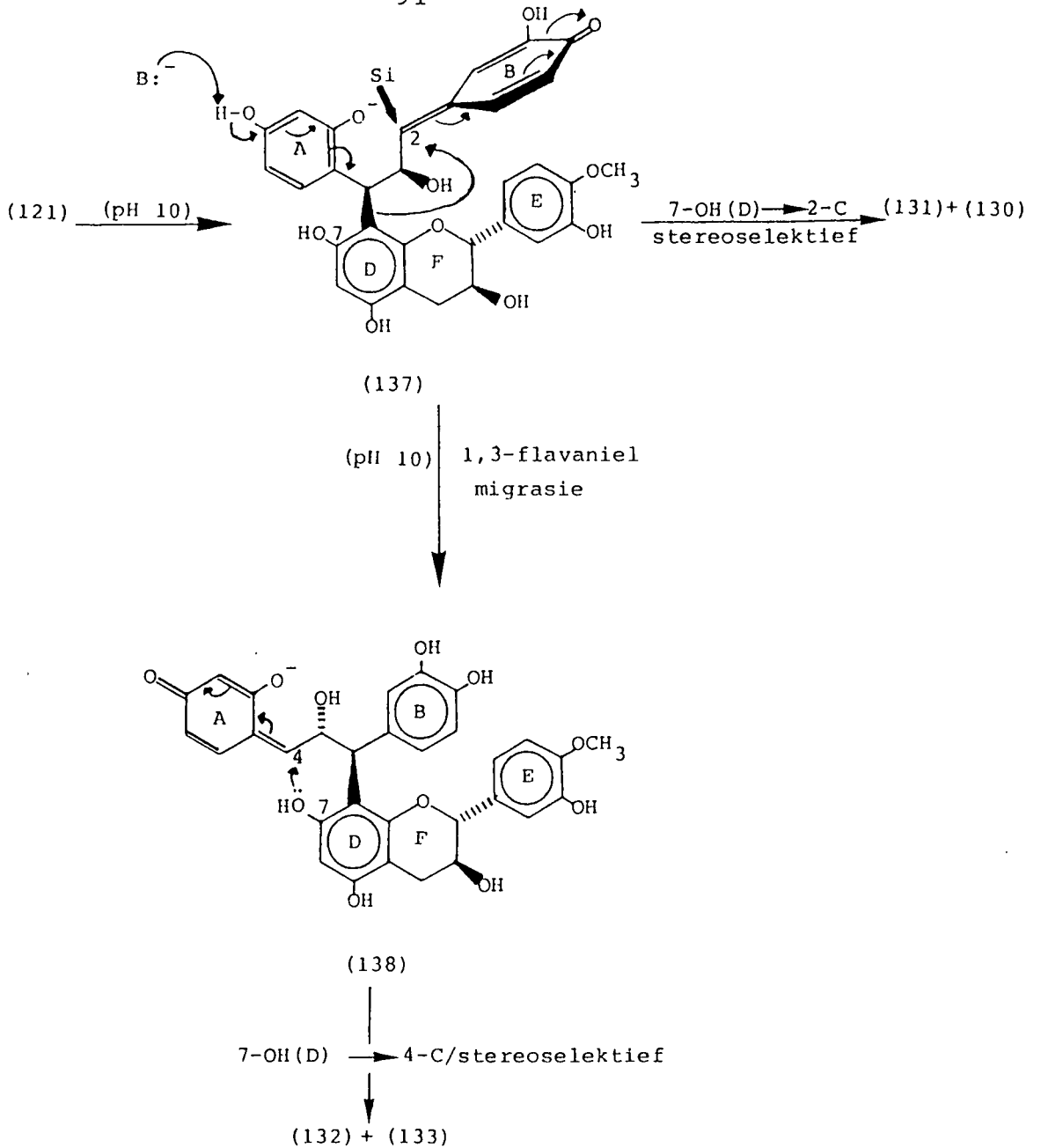
'n Voorkeur sofakonformasie<sup>51</sup> by die *cis-trans* isomeer (130)  
impliseer 'n aksiale A- of B-ring en aangesien hierdie konfigu-  
rasie dus moontlik termodinamies minder stabiel as die 8,9-*trans*-  
9,10-*trans* analoog (131) met beide ringe in 'n ekwatoriale  
oriëntasie kan wees, bestaan die moontlikheid dat laasgenoemde  
isomeer tydens die reaksie *via* epimerisasie by C-8 uit die *cis*-  
*trans* isomeer kan ontstaan. Blootstelling van die *cis-trans*  
isomeer (130) aan die reaksiekondisies (pH10, 50°C, N<sub>2</sub>) het egter  
geen epimerisasie tot gevolg gehad nie. Hierdie waarneming dui  
op gelyktydige ontstaan van beide isomere uit die (4 $\beta$ ,8) biflavan-  
oïed. Sodanige stereoselektiwiteit kontrasteer met die stereo-  
spesifieke ringisomerisasie soos waargeneem by die (-)-fisetinidol  
(4 $\alpha$ ,8)-(+)-katesjien biflavanoïed onder soortgelyke kondisies.  
(sien onder).

Die s.d. spektra van (134), (96), (135) en (136) (plaat 4) toon  
in elke geval in die 220-240 nm gebied 'n intense negatiewe  
Cotton-effek wat in samehang met die aromatiese kwadrantreël op  
'n 10 $\alpha$ -arielsubstituent dui. Die 10 $\alpha$ -ariel oriëntering is  
egter teenstrydig met die waargenome swak, dog ondubbelsinnige  
n.O.e.-assosiasie van 10-H(C) met 2- en 6-H(E) (<2%) by die  
flobatanniene waar ringomruiling plaasgevind het (135) en (136).  
Soortgelyke n.O.e.-assosiasies is by die normale isomere (96)  
en (134) ooglopend afwesig. Aangesien (+)-katesjien (2R,3S)  
die flavan-3-ol "onderste" eenheid in die (4 $\beta$ ,8) biflavanoïed

is, impliseer sodanige n.O.e., teenstrydig met s.d. data, 'n 10-arielsubstituent bo die vlak van die C-/D-ringsisteem by (135) en (136).

Stereoselektiewe piraanhersiklisering *via* 7-OH(D) en beide *Re*- en *Si*-vlakke by 2-C in kinoonmetied (137) (skema 17) verklaar die vorming van isomere (130) en (131). Die ontstaan van die ringomgeruilde paar tetrahidropirano [2,3-*h*] chromene (132) en (133) kan verklaar word in terme van 'n aanvanklike stereospesifieke flavaniel migrasie vanaf 4-C na die 2-C *Re*-vlak in kinoonmetied (137). Die intermediêre kinoonmetied (138) gee deur stereoselektiewe piraanhersiklisering *via* 7-OH(D) en 4-C oorsprong aan flobatanniene (132) en (133) met omruiling van die resorsinol A- en pirokatekol B-ringe relatief tot die posisies daarvan in die "normale" verbindings (130) en (131).

Die meganisme waarvolgens die flobatanniene met omgeruilde A-/B-ringe ontstaan (skema 17), vereis inversie van absolute konfigurasie by 3-C. Hierdie verbindings is dus ten opsigte van die absolute konfigurasie van die C-ring enantiomeries verwant aan die "normale" flobatanniene. N.O.e.-assosiasie van 10-H(C) met 2- en 6-H(E) in die geval van eersgenoemde paar en die ooglopende afwesigheid van soortgelyke assosiasies by laasgenoemde bevestig hierdie aanname. Die teenstrydige s.d. gegewens word toegeskryf aan konformasionele ewewigte waar groot bydraes deur A-konformasies die teken van die lae golflengte Cotton-effek by 8,9-*cis*-9,10-*trans*- en 8,9-*trans*-9,10-*trans*-tetrahidropirano [2,3-*h*] chromene met 'n 10 $\beta$ -arielsubstituent omkeer (sien latere bespreking hoofstuk 8). Na aanleiding van bogenoemde waarnemings en



Skema 17: Voorgestelde meganisme vir die ontstaan van flobatanniene waar omruiling van die A-/B-ringe plaasgevind het.

met inagneming van die meganistiese verloop van die ringisomerisasie, word die absolute konfigurasie van die "normale" flobatannien paar as  $2R,3S:8S,9S,10R$  vir (134) en  $2R,3S:8R,9S,10R$  vir (96) gedefinieer en die van die enantiomeries verwante analoë waarby ringomruiling plaasgevind het as  $2R,3S:8R,9R,10S$  vir (136) en  $2R,3S:8S,9R,10S$  vir (135). Hierdie toeseggings is later met behulp van modelreaksies (hoofstuk 8) bo twyfel bewys.

Tabel 10: <sup>1</sup>H K.m.r. pieke (ppm) van die tetrahidropirano [2,3-*h*] chromeen heptameteleter diasetate (96), (134), (135) en (136) in CDCl<sub>3</sub> (23<sup>0</sup>C) by 300 MHz.  
(Multiplisiteite en J waardes (Hz) in hakies)

Ring	Proton	(96)	(134)	(135)	(136)
A	3	6.19 (d, 2.5)	6.44 (d, 2.0)	6.19 (d, 2.5)	6.31 (d, 2.0)
	5	6.12 (dd, 2.5, 8.5)	6.41 (dd, 2.0, 8.5)	6.37 (dd, 2.5, 8.5)	6.47 (dd, 2.0, 8.5)
	6	6.46 (d, 8.5)	6.73 (d, 8.5)	7.26 (d, 8.5)	7.47 (d, 8.5)
B	2	6.76 (d, 2.0)	6.90 (d, 2.0)	} 6.40-6.45 <sup>a</sup>	6.82 (d, 2.0)
	5	6.68 (d, 8.0)	6.76 (d, 8.5)		6.72 <sup>b</sup> (d, 8.5)
	6	6.83 (dd, 2.0, 8.0)	6.79 (dd, 2.0, 8.5)		6.66 (dd, 2.0, 8.5)
C	8	5.03 (d, 7.0)	4.90 (br. s, ca 1.0)	5.36 (d, 7.0)	5.31 (d, 2.0)
	9	5.62 (dd, 6.0, 7.0)	5.38 (dd, 1.0, 2.0)	5.79 (dd, 6.0, 7.0)	5.33 (dd, 1.0, 2.0)
	10	4.47 (d, 6.0)	4.48 (d, 2.0)	4.14 (d, 6.0)	4.30 (br. s, ca 1.0)
D	6	6.27 (s)	6.28 (s)	6.26 (s)	6.27 (s)
E	2	6.35 (d, 2.0)	6.39 (d, 2.0)	6.57 (d, 2.0)	6.62 (d, 2.0)
	5	6.58 (d, 8.5)	6.59 (d, 8.5)	6.71 (d, 8.0)	6.75 <sup>b</sup> (d, 8.5)
	6	6.21 (dd, 2.0, 8.5)	6.40 (dd, 2.0, 8.5)	6.54 (dd, 2.0, 8.0)	6.64 (dd, 2.0, 8.5)
F	2	4.67 (d, 8.5)	4.81 (d, 8.5)	4.47 (d, 7.0)	4.84 (d, 6.0)
	3	4.88 (m)	4.93 (m)	5.27 (m)	5.33 (m)
	4 <sup>aks.</sup>	2.58 (dd, 9.0, 17.0)	2.64 (dd, 8.0, 16.0)	2.60 (dd, 7.0, 17.0)	2.67 (dd, 6.0, 17.0)
	4 <sup>ekw.</sup>	3.06 (dd, 6.0, 17.0)	3.06 (dd, 5.0, 16.0)	2.90 (dd, 6.0, 17.0)	2.84 (5.0, 17.0)
	OMe	3.49 (2-A), 3.58, 3.68 (4-A), 3.77, 3.79 (5-D), 3.80, 3.81, elk s	3.54, 3.72 (2-A), 3.79 (4-A), 3.82 (5-D), 3.80, 3.83, 3.84, elk s	3.59, 3.70 (2-A), 3.71, 3.72 (4-A), 3.76, 3.80 (5-D), 3.84, elk s	3.50 (2-A), 3.74, 3.76 (4-A), 3.78, 3.80 (5-D), 3.82, 3.84, elk s
OAc	2.32, 2.34, elk s	1.89, 1.90, elk s	1.83, 1.86, elk s	1.88, 1.92, elk s	

<sup>a</sup>Tweedeorde

<sup>b</sup>Toeseggings mag omruil



Tabel 11: <sup>1</sup>H K.m.r. pieke (ppm) van die tetrahidropirano [2,3-*h*] chroomen mono-*O*-metieleters (130), (131) en (133) in (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO (23<sup>0</sup>C) by 300 MHz. (multiplisiteite en J waardes (Hz) in hakies)

Ring	Proton	(130)	(131)	(133)
A	3	6.42 (d, 2.5)	6.37 (d, 2.5)	6.28 (d, 2.5)
	5	6.32 (dd, 2.5, 8.0)	6.32 (dd, 2.5, 8.5)	6.24 (dd, 2.5, 8.5)
	6	6.60 (d, 8.0)	6.55 (d, 8.5)	6.92 (d, 8.5)
B	2	6.93 (d, 2.0)	] 6.76 <sup>b</sup> , 6.90 <sup>b</sup>	6.56 (d, 2.0)
	5	6.73 (d, 8.0)		6.66 (d, 8.0)
	6	6.63 (dd, 2.0, 8.0)		6.44 (dd, 2.0, 8.0)
C	8	4.77 (br. s, ca 1.0)	4.43 (d, 9.5)	4.91 (br. s, ca 1.0)
	9	4.03 (dd, 1.0, 2.5)	3.90 (dd, 8.0, 9.5)	4.16 (dd, 1.0, 2.0)
	10	4.52 (d, 2.5)	4.23 (d, 8.0)	4.27 (d, 2.0)
D	6	6.14 (s)	6.10 (s)	6.10 (s)
E	2	6.60 (d, 2.0)	6.48 (d, 2.0)	6.81 (d, 2.0)
	5	6.64 (d, 8.5)	6.64 (d, 8.5)	6.79 (d, 8.0)
	6	6.29 (dd, 2.0, 8.5)	5.93 (dd, 2.0, 8.5)	6.68 (dd, 2.0, 8.0)
F	2	4.62 (d, 7.5)	4.42 (d, 8.5)	4.47 (d, 7.5)
	3	3.73 (m)	3.52 (m)	3.94 (m)
	4 <sub>aks.</sub>	a	a	2.57 (dd, 8.0, 16.0)
	4 <sub>ekw.</sub>	a	a	2.90 (dd, 5.5, 16.0)
OMe		3.76 (s)	3.77 (s)	3.78 (s)

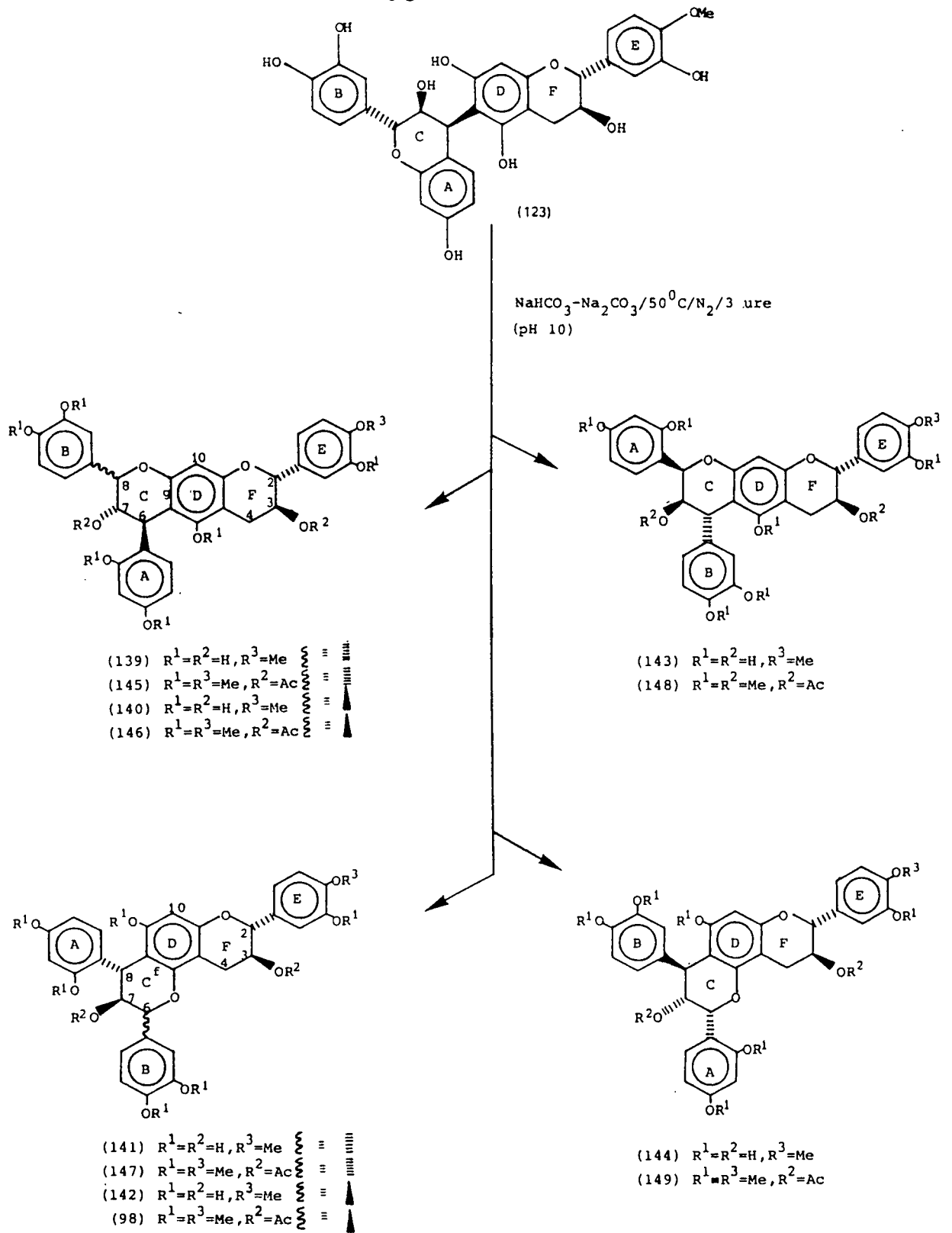
<sup>a</sup>Oorvleuel met DOH piek

<sup>b</sup>Tweedeorde

Blootstelling van die ringomgeruilde *cis-trans* isomeer (133) aan die reaksiekondisies (pH10, 50°C, N<sub>2</sub>) het nie oorsprong aan enige ander flobatannien gegee nie en bevestig dus die vermoede dat (-)-fisetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(+)-katesjien as direkte voorloper van beide groepe flobatanniene (130), (131) en (132), (133) dien.

Reaksie van die (-)-fisetinidol-(4 $\beta$ ,6)-(+)-katesjien-*O*-metieleter (123) onder bogenoemde reaksiekondisies lewer 'n mengsel waaruit ses ringgeïsomereerde produkte (139), (140), (141), (142), (143) en (144) geïsoleer is (skema 18). Aangesien biflavanoïed (123) in laagste opbrengs tydens die koppeling van (+)-mollisacasidien en die 4'-*O*-metieleter van (+)-katesjien vorm, noodsaak 'n gebrek aan materiaal die karakterisering van hierdie flobatanniene as die heptametieleter diasetate (145), (146), (147), (98), (148) en (149). (<sup>1</sup>H k.m.r. data, plate 9, 22, 23, 24, 25, 26, tabel 12, 13).

Die ringgeïsomereerde karakter van die produkte word in elke geval bevestig deur n.o.e.-assosiasie van 2-OMe(A) met 3-H(A) en van 4-OMe(A) met beide 3- en 5-H(A) asook n.o.e.-getuienis vir 'n enkele D-ring metoksigrp. Die ringgeïsomereerde produkte sluit die verwagte 6,7-*cis*-7,8-*trans*-tetrahidropirano [2,3-*f*] chromeen (142) [ $J_{6,7} \pm 1.0$ ,  $J_{7,8} 2.0$  Hz vir (98)] en teen dieselfde relatiewe konsentrasie die 7,8-*cis*-6,7-*trans* [2,3-*g*] regiomeer (139) in. Selektiewe n.o.e.-assosiasie van 10-H(D) ( $\delta 6.18$ ) met 9-OMe(D) ( $\delta 3.57$ , 16.1%) by die [2,3-*f*] chromeen (98) en die afwesigheid van sodanige assosiasies by die [2,3-*g*] chromeen (145) onderskei hierdie regiomere eenduidig.



Skema 18: Basisgekataliseerde vorming van flobatanniene uit (-)-fisetinidol-(48,6)  
-(+)-katesjien-O-metieleter.

Bevestiging vir die [2,3-f] chromeen rangskikking by (98) volg verder uit n.O.e.-assosiasie van 9-OMe(D) met 8-H(C) (1.12%). Die kenmerkende n.O.e. van 8-H(C) [by (145)] of 6-H(C) [by (98)]

met 6-H(A), tiperend van onder andere *cis-trans* konfigurasies, ondersteun die voorgestelde relatiewe konfigurasies. Die 6,7-*cis*-7,8-*trans*-[2,3-*f*] chromeen (98) vertoon spektrometriese data identies aan dié van die natuurlike analoog uit *G. coleosperma*. Soortgelyk word op grond van n.O.e.-assosiasies onderskeid getref tussen die alles-*trans* [2,3-*f*]-[ $J_{6,7}$  6.0,  $J_{7,8}$  5.0 Hz vir (147)] en [2,3-*g*]-[ $J_{7,8}$  8.0,  $J_{6,7}$  7.0 Hz vir (146)] regio-isomere.

<sup>1</sup>H K.m.r. data van die oorblywende paar *cis-trans* tetrahidropirano [2,3-*f*]-[ $J_{6,7} \pm 1.0$ ,  $J_{7,8}$  2.0 Hz vir (149) en [2,3-*g*]-[ $J_{7,8} \pm 1.0$ ,  $J_{6,7}$  2.0 Hz vir (148)] chromene wat met bogenoemde n.O.e.-eksperimente onderskei is, toon die tipiese ontskerming van 6-H(A) [ $\Delta\delta$  -0.84, -0.71 vir (149) en (148) onderskeidelik relatief tot die verskuiwing in die "normale" *cis-trans* paar (98) en (145)] wat met flobatanniene waar ringomruiling plaasgevind het, geassosieer word. So 'n ringomruiling is weereens met die relevante spinontkoppelings- en HETCOR-eksperimente bevestig. Die klein skaal waarop die reaksie met die (-)-fisetinidol-(4 $\beta$ ,6)-(+)-katesjien-O-metieleter (123) uitgevoer is, het waarskynlik veroorsaak dat die *trans-trans* regiomere met omgeruilde A- en B-ringe wat na verwagting as mindere komponente vorm, oor die hoof gesien is.

Die negatiewe Cotton-effek wat die s.d. spektra van die heptametieler diasetaat derivate van die *cis-trans* tetrahidropirano [2,3-*f*] en [2,3-*g*] chromene (98) en (145) in die 220-240 nm gebied vertoon (SD-plaat 5 en 6) korreleer volgens die aromatiese kwadrant=

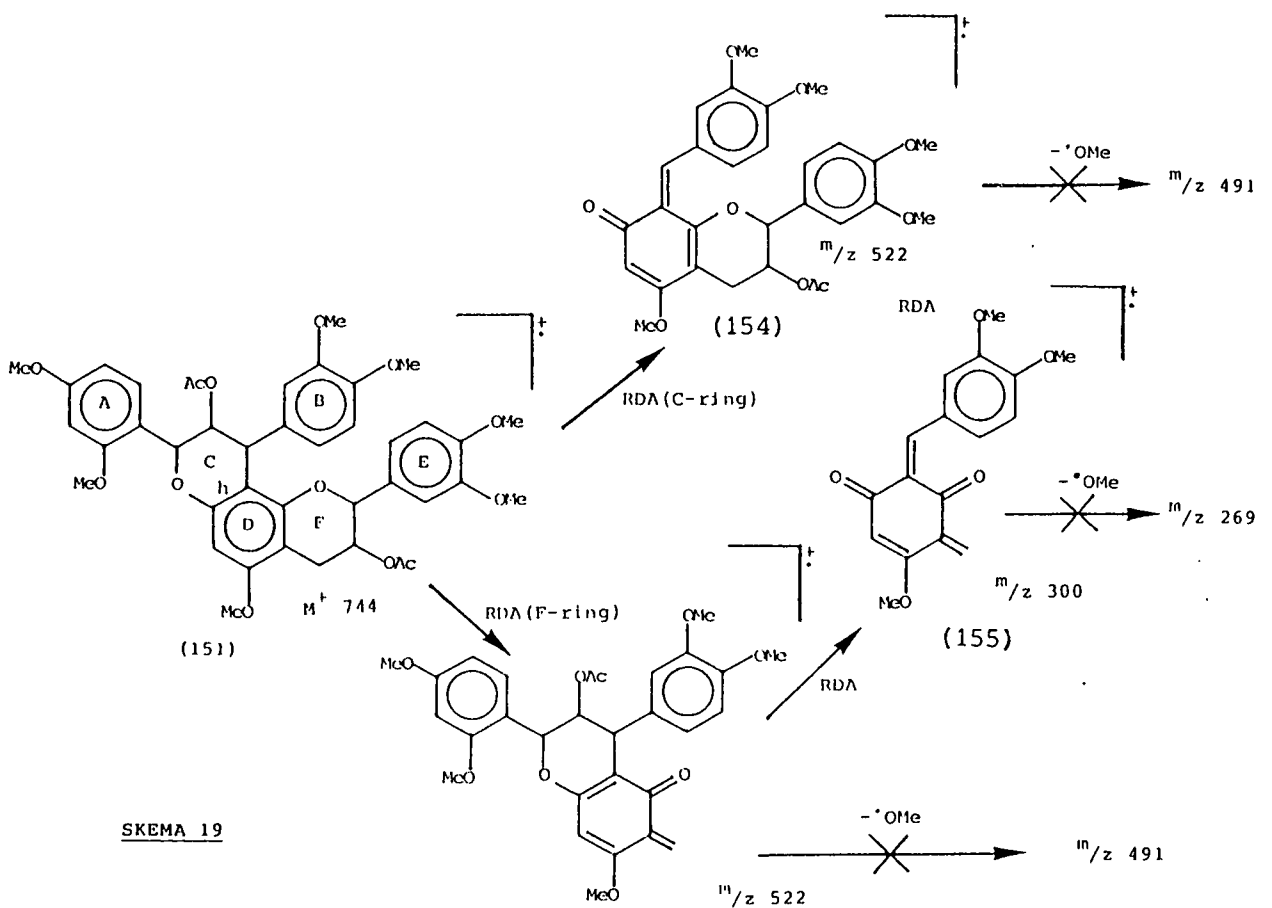
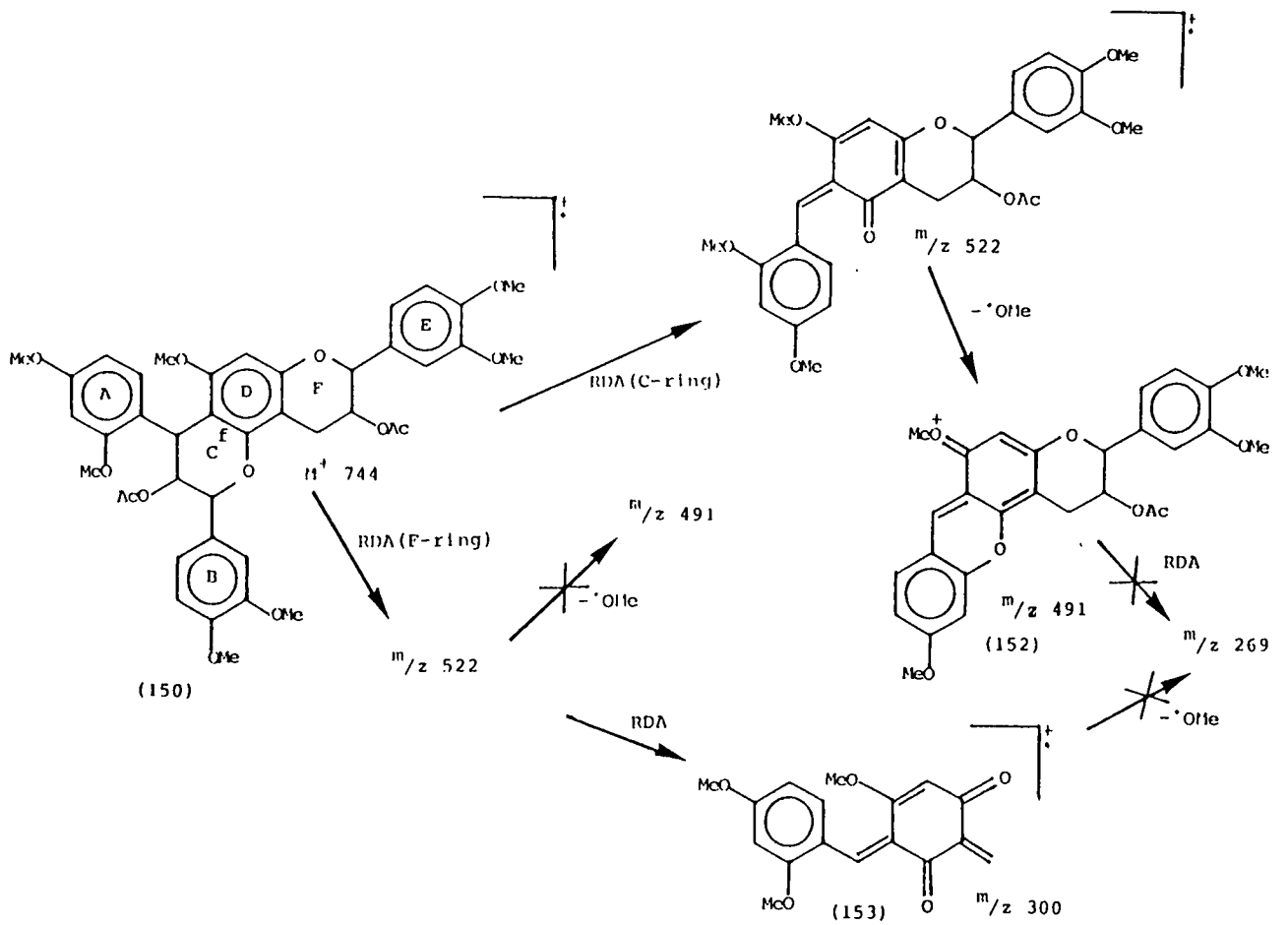
reël met 'n  $2R,3S:6S,7S,8R$  absolute konfigurasie vir die [2,3-*f*] chromeen (98) en  $2R,3S:6R,7S,8S$  vir die [2,3-*g*] analoog (145). Die lae amplitude van hierdie Cotton-effek word toegeskryf aan 'n 8-C arielsubstituent wat streef na 'n oriëntasie loodreg tot die vlak van die D-ring en aldus swak definisie van die Cotton-effek. Die positiewe Cotton-effekte vir die ringomgeruilde [2,3-*g*] en [2,3-*f*] regiomere (SD-plaat 5 en 6) (148) en (149) in dieselfde gebied maak nie slegs definisie van die absolute konfigurasie as  $2R,3S:6S,7R,8R$  vir (148) en  $2R,3S:6R,7R,8S$  vir (149) moontlik nie, maar staaf die suggestie dat ringomruiling met inversie van konfigurasie by die ekwivalent van 3-C(C) in biflavanoïed (123) gepaard gaan. Die positiewe Cotton-effekte vir die *trans-trans* [2,3-*f*] en [2,3-*g*] chromene (147) en (146) (SD-plaat 5 en 6) in die 220-240 nm gebied is egter teenstrydig met die absolute konfigurasies naamlik  $2R,3S:6R,7S,8R$  vir (146) en  $2R,3S:6R,7S,8R$  vir (147) gebaseer op koppelingskonstantes en die aanname van retensie van konfigurasie by 3-C(C) in biflavanoïed (123) tydens vorming van (146) en (147). Hierdie verskynsel word toegeskryf aan konformasionele ewewigte waar groot bydraes deur A-konformere weerspieël word in 'n omgekeerde Cotton-effek (sien latere bespreking hoofstuk 8).

Die massafragmentasiespektra (skema 3 tabel 5) van die sintetiese flobatanniene (98), (145), (146), (147), (148) en (149) word deurgaans gekenmerk deur waarneming van die molekulêre ioon ( $M^+$  744), fragmente wat ontstaan uit asynsuurverlies ( $m/z$  684 en  $m/z$  624), RDA-splytings met of sonder waterstofoordrag ( $m/z$  522,  $m/z$  300 en  $m/z$  301) asook die tipiese verlies van 'n metoksi-

radikaal deur Pelter vir biflavanoïede gepostuleer<sup>107</sup> ( $m/z$  491 en  $m/z$  269). Laasgenoemde fragmentasies (RDA en  $\cdot$ OMe-verlies) sou moontlik kon dien om m.b.v. massaspektroskopie onderskeid tussen verskillende regio-isomeriese flobatanniene te tref.

Die ontstaan van die  $m/z$  269 fragment hetsy uit  $m/z$  491 (152) *via* 'n RDA-fragmentasie of uit  $m/z$  300 (153) *via* die verlies van 'n metoksiradikaal, behoort as gevolg van die aard van laasgenoemde fragmente (152), (153) vir 'n [2,3-*f*] chromeen in teenstelling met [2,3-*h*] en [2,3-*g*] chromene nie moontlik te wees nie (skema 19) (vergelyk massaskema 3 vir [2,3-*h*] chromeen). Die afwesigheid van 'n  $m/z$  269 piek sou dus op 'n [2,3-*f*] chromeenrangskikking dui. Soortgelyk sou die substitusiepatroon van die pirokatekol B-ring by flobatanniene waar ringomruiling plaasgevind het die verlies van 'n metoksiradikaal by fragmente  $m/z$  522 (154) en  $m/z$  300 (155) onwaarskynlik maak (skema 19) en sou die afwesigheid van bogenoemde fragmente op 'n flobatannien waar ringomruiling plaasgevind het dui. Bogenoemde fragmente was egter by al die flobatanniene deurgaans teenwoordig en het die verwagtings wat van massaspektroskopie gekoester is ten opsigte van die moontlike differensiasie tussen flobatannien regio-isomere, nie gerealiseer nie.

Die resultate uit hierdie sinteses toon dat terwyl biflavanoïede met 2,3-*trans*-3,4-*trans*-flavan-3-ol "boonste" eenhede vatbaar is vir relatief stadige stereospesifieke C-ring isomerisasie onder basiese kondisies, die biflavanoïed analoë met 2,3-*trans*-3,4-*cis* relatiewe konfigurasie vinniger maar stereoselektiewe isomeri-



SKEMA 19

sasies asook herrangskikkings waar die pirokatekol B- en resorsinol A-ringe omruil, ondergaan.

Die tempobepalende stap in hierdie C-ring isomerisasies behels waarskynlik die ontstaan van die intermediêre B-ring kinoonmetied [skema 13, (118) en skema 17, (137)]. In 3,4-*cis* biflavanoïede (121) is 7-OH(D) gunstig georiënteer (Dreiding modelle) om by te dra tot die splyting van die O-C<sub>2</sub> binding ("anchimerically assisted") en dus die tempo waarteen die kinoonmetied vorm. In biflavanoïede met 3,4-*trans*-flavan-3-ol "boonste" eenhede (121) is die oriëntasie sodanig dat die tempobepalende vorming van die intermediêre kinoonmetied gevolg word deur vinnige stereospesifieke hersiklisering *via* 7-OH(D) (skema 13). Die naby-aksiale (+)-katesjien eenheid in 3,4-*cis* kinoonmetiede [skema 17, (137)] sal na ringopening waarskynlik "ontspan" na 'n meer ekwatoriale oriëntasie om dan stereoselektief *via* 7-OH(D) en hoofsaaklik die *Si*-vlak te hersikliseer. Hierdie langer leeftyd van die kinoonmetied-intermediêr begunstig sekondêre herrangskikkings wat die vorming van produkte met omgeruilde A- en B-ringe waarskynlik verklaar.

### 6.3 Basisgekataliseerde isomerisasie van die (4 $\alpha$ ,8:4 $\alpha$ ,6)-bis-(-)-fisetinidol-(+)-katesjien profisetinidien

In teenstelling met biflavanoïed voorlopers waar slegs die C-ring aan isomerisasie onderworpe is, kan beide die C- en I-heterosikliese ringe van 'n triflavanoïed piraanherrangskikking ondergaan. Isolاسie van die "trimeriese" flobatanniene (102), (112) en die "isomerisasie-intermediêr"<sup>100</sup> uit *G. coleosperma*



Tabel 12:  $^1\text{H}$  K.m.r. pieke (ppm) van die tetrahidropirano [2,3-*f*] chromeen heptameteleter diasetate (147), (98) en (149) in  $\text{CDCl}_3$  ( $23^\circ\text{C}$ ) by 300 MHz.  
(Multiplisiteite en J waardes (Hz) in hakies)

Ring	Proton	(147)	(98)	(149)
A	3	6.30 (d, 2.5)	6.50 (d, 2.5)	6.30 (d, 2.0)
	5	5.98 (dd, 2.5, 8.5)	6.34 (dd, 2.5, 8.5)	6.46 (dd, 2.0, 8.5)
	6	6.23 (d, 8.5)	6.59 (d, 8.5)	7.43 (d, 8.5)
B	2	6.63 (d, 2.0)	6.83 (d, 2.0)	6.89 (d, 2.0)
	5	6.60 (d, 8.0)	6.76 (d, 8.0)	6.78 (d, 8.0)
	6	6.69 (dd, 2.0, 8.0)	6.80 (dd, 2.0, 8.0)	6.64 (dd, 2.0, 8.0)
C	6	5.12 (d, 6.0)	4.93 (br. s, ca 1.0)	5.28 (br. s, ca 1.0)
	7	5.65 (dd, 5.0, 6.0)	5.43 (dd, 1.0, 2.0)	5.32 (dd, 1.0, 2.0)
	8	4.46 (d, 5.0)	4.51 (d, 2.0)	4.29 (d, 2.0)
D	10	6.15 (s)	6.18 (s)	6.18 (s)
E	2	6.93 (d, 2.0)	6.95 (d, 2.0)	6.95 (d, 2.0)
	5	6.85 (d, 8.0)	6.85 (d, 8.0)	6.86 (d, 8.0)
	6	6.96 (dd, 2.0, 8.0)	6.97 (dd, 2.0, 8.0)	6.99 (dd, 2.0, 8.0)
F	2	5.02 (d, 7.5)	5.00 (d, 8.0)	4.97 (d, 8.0)
	3	5.48 (m)	5.40 (m)	5.43 (m)
	4 <sub>aks.</sub>	2.80 (dd, 7.5, 16.0)	2.80 (dd, 8.0, 16.0)	2.76 (dd, 8.0, 16.0)
	4 <sub>ekw.</sub>	3.13 (dd, 5.5, 16.0)	3.18 (dd, 5.5, 16.0)	3.21 (dd, 6.0, 16.0)
	OMe	3.43 (9-D), 3.67 (4-A), 3.69, 3.78, 3.80 (2-A), 3.86, 3.88, elk s	3.57 (9-D), 3.79 (4-A), 3.82, 3.83, 3.87, 3.88, 3.89 (2-A), elk s	3.49 (2-A), 3.59 (9-D), 3.75 (4-A), 3.85, 3.86, 3.87, 3.88, elk s
	OAc	1.92, 1.93, elk s	1.90, 1.92, elk s	1.86, 1.92, elk s

Tabel 13: <sup>1</sup>H K.m.r. pieke (ppm) van die tetrahidropirano [2,3-g] chroomeen heptameteleter diasetate (145), (146) en (148) in CDCl<sub>3</sub> (23<sup>0</sup>C) by 300 MHz.  
(Multiplisiteite en J waardes (Hz) in hakies)

Ring	Proton	(145)	(146)	(148)
A	3	6.51 (d, 2.0)	6.37 (d, 2.5)	6.30 (d, 2.5)
	5	6.39 (dd, 2.0, 8.5)	6.25 (dd, 2.5, 8.5)	6.47 (dd, 2.5, 8.5)
	6	6.72 (d, 8.5)	6.67 (d, 8.5)	7.43 (d, 8.5)
B	2	a	6.82 (d, 2.0) <sup>b</sup>	6.89 (d, 2.0)
	5	6.76-6.77	6.73 (d, 8.5) <sup>b</sup>	6.78, (d, 8.5)
	6	6.83-6.87	6.88 (dd, 2.0, 8.5) <sup>b</sup>	6.63 (dd, 2.0, 8.5)
C	6	4.66 (d, 2.0)	4.63 (d, 7.0)	4.36 (d, 2.0)
	7	5.35 (dd, 1.0, 2.0)	5.56 (dd, 7.0, 8.0)	5.26 (dd, 1.0, 2.0)
	8	5.05 (br. s, ca 1.0)	4.92 (d, 8.0)	5.41 (br. s, ca 1.0)
D	10	6.52 (s)	6.47 (s)	6.54 (s)
E	2	6.93 (d, 2.0)	6.89 (d, 2.0) <sup>b</sup>	6.92 (d, 2.0)
	5	6.85 (d, 8.0)	6.83 (d, 8.0) <sup>b</sup>	6.88 (d, 8.0)
	6	6.96 (dd, 2.0, 8.0)	6.93 (dd, 2.0, 8.0) <sup>b</sup>	6.93 (dd, 2.0, 8.0)
F	2	4.95 (d, 8.0)	4.93 (d, 8.0)	5.08 (d, 6.5)
	3	5.30 (m)	5.26 (m)	5.37 (m)
	4 <sub>aks.</sub>	2.74 (dd, 8.0, 15.0)	2.72 (dd, 8.0, 16.0)	2.77 (dd, 6.5, 16.0)
	4 <sub>ekw.</sub>	3.11 (dd, 5.5, 15.0)	2.96 (dd, 5.5, 16.0)	2.93 (dd, 5.0, 16.0)
	OMe	3.30 (5-D), 3.79 (4-A), 3.82, 3.83, 3.87 (x2) 3.89 (2-A), elk s	3.25 (5-D), 3.71 (4-A), 3.80 (x2), 3.82, 3.85, 3.86, elk s	3.33 (5-D), 3.50, (2-A), 3.76 (4-A), 3.84, 3.85 3.86 (x2), elk s
	OAc	1.89, 1.90, elk s	1.79, 1.88, elk s	1.87, 1.96, elk s

<sup>a</sup>Tweedeorde

<sup>b</sup>Aangesien die 8-H(C) en 2-H(F) resonanse oorvleuel, mag die spinsisteme van die B- en E-ringe omruil.

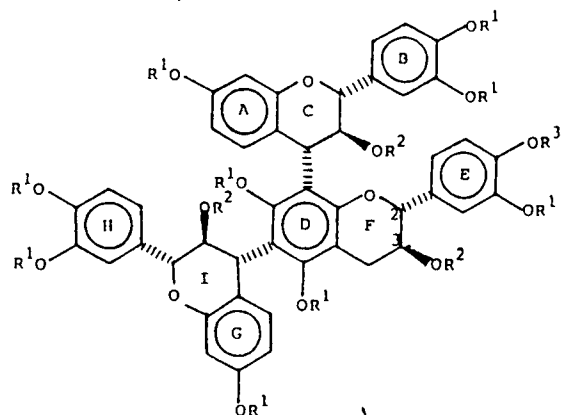
noodsaak 'n ondersoek na die gedrag van 'n tipiese triflavanoïed onder die basiese kondisies waarmee ringisomerisasie by die biflavanoïed geïnisieer is.

Ten einde die newereaksies geassosieer met 'n E-ring kinoonmetied te voorkom, is die 4'-OH funksie van die sentrale flavan-3-ol eenheid selektief beskerm. Weens die geredelike beskikbaarheid van die (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)-katesjienmono-*O*-metieleter (120) en indirek dus van die (4 $\alpha$ ,6:4 $\alpha$ ,8)-*bis*-(-)-fisetinidol-(+)-katesjien (156) asook die feit dat die isomerisasie-intermediêr (100) waarskynlik vanaf hierdie triflavanoïed ontstaan, is (156) as model vir die bestudering van die gedrag van profisetinidien-tipe triflavanoïede onder alkaliese toestande gekies.

Suurgekataliseerde kondensasie van die (4 $\alpha$ ,8)-(-)-fisetinidol-(+)-katesjien-*O*-metieleter (120) met (+)-mollisacasidien gevolg deur jelchromatografiese skeiding van die (4 $\alpha$ ,8:4 $\alpha$ ,6)- en (4 $\alpha$ ,8:4 $\beta$ ,6)-*bis*-(-)-fisetinidol-(+)-katesjiene op Fractogel TSK HW-40(S) en Sephadex LH-20 lewer 'n suiwer monster van (156). Verbinding (156) is geïdentifiseer deur vergelyking van die dekametieleter triasetaat derivaat met die ooreenstemmende derivaat van 'n outentieke monster<sup>112</sup>.

Reaksie van die (4 $\alpha$ ,8:4 $\alpha$ ,6)-*bis*-(-)-fisetinidol-(+)-katesjien-*O*-metieleter (156) by 50°C vir 5 uur by pH10 onder 'n stikstof-atmosfeer lei tot volledige omskakeling na 'n mengsel waaruit die tetrahidropirano [2,3-*f*] en [2,3-*h*] chromene (160) en (161) asook die dipirano [2,3-*f*:2',3'-*h*] chromeen (158) verkry is (skema 20).

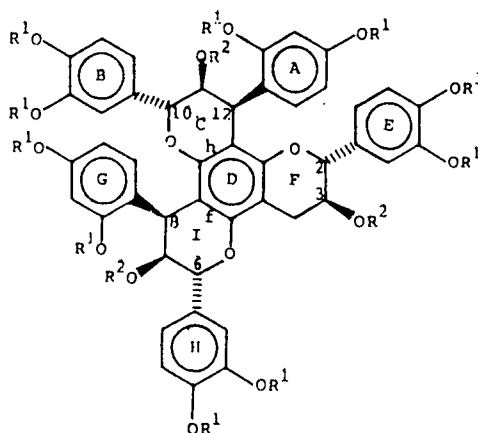
Die verbinding is geïdentifiseer m.b.v. 300 MHz <sup>1</sup>H k.m.r. analyse van die dekametieleter triasetaat derivate (100), (162) en (159) en uitgebreide n.O.e. eksperimente (plate 28, 29 en 10 tabel 14).



(156) R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=Me

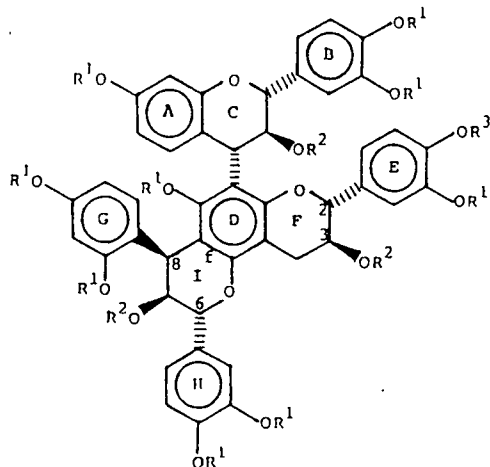
(157) R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=Me, R<sup>2</sup>=Ac

0.025M NaHCO<sub>3</sub>-0.025M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>  
50 °C/5 uur/N<sub>2</sub>/pH 10



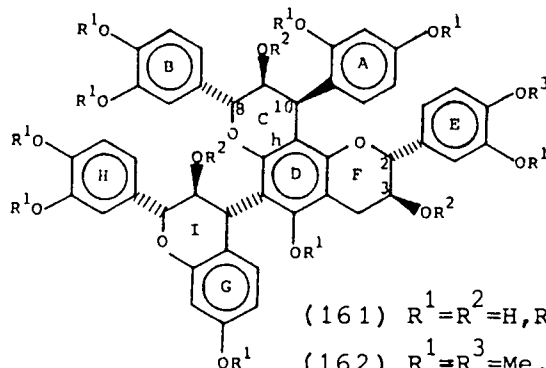
(158) R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=Me

(159) R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=Me, R<sup>2</sup>=Ac



(160) R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=Me

(100) R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=Me, R<sup>2</sup>=Ac



(161) R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=Me

(162) R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=Me, R<sup>2</sup>=Ac

Skema 20: Basisgekataliseerde vorming van flobatanniene uit die (4*α*,8:4*α*,6)-bis-(-)-fisetinidol-(+)-katesjien profisetinidien

In teenstelling met die ooreenkomstige derivaat van die tri-flavanoïed voorloper (157) is die  $^1\text{H}$  k.m.r. spektrum van die dekametieleter triasetaat van die dipirano [2,3-*f*:2',3'-*h*] chromeen (159) by kamertemperatuur goed gedefinieerd met geen aanduiding van rotasie-isomerie nie. N.O.e.-getuienis vir twee "vrygestelde" resorsinolringe [assosiasie van 2-OMe(A) met 3-H(A) (0.3%) en van 4-OMe(A) met 3- (0.1%) en 5-H(A) (6.2%) asook van 2-OMe(G) met 3-H(G) (0.3%) en van 4-OMe(G) met 3- (0.1%) en 5-H(G) (5.9%)] bevestig die dipirano [2,3-*f*:2',3'-*h*] chromeen rangskikking en dus deelname van beide C- en I-ringe tydens piraanherrangskikking. Met spinontkoppelingseksperimente is in die heterosikliese gebied, benewens die ABMX-sisteen [2-H(C):  $\delta$ 4,57, d, 7.5 Hz; 3-H(C):  $\delta$ 5.23, m; 4-H(C)<sub>aks</sub>:  $\delta$ 2,64, dd, 8.0, 17.0 Hz; 4-H(C)<sub>ekw</sub>:  $\delta$ 3.04, dd, 5.5, 17.0 Hz] van die 2,3-*trans*-(+)-katesjien eenheid, twee identiese AMX-sisteme geïdentifiseer. Die orde van die koppelingskonstantes ( $J_{6,7} = J_{10,11} = 10.5$  Hz;  $J_{7,8} = J_{11,12} = 6.0$  Hz) dui op 'n *trans-cis* relatiewe stereochemie vir beide die C- en I-ringe. N.O.e.-assosiasie van 10-H(C) met 6-H(A) (5.0%) en van 6-H(I) met 6-H(G) (5.5%) bevestig die *trans-cis* relatiewe stereochemie {sien tetrahidropirano [2,3-*h*] en [2,3-*f*] chromene (87) en (92)}.

Differensiasie van die identiese C- en I-ringe volg uit n.O.e.-assosiasie van 12-H(C) met 2- en 6-H(E), tipies van 'n 8,9-*trans*-9,10-*cis* tetrahidropirano [2,3-*h*] chromeen bv. (87), wat die chemiese verskuiwing van 12-H(C) bevestig. Daaropvolgende spinontkoppelingseksperimente met die bensiliese protone as verwysingsseine definieer die posisies van die resorsinol- en pirokatekol-

ringe. Bevestiging vir sodanige toesegging word verkry uit 'n n.O.e.-assosiasie van 2-OMe(G) met 6-H(B) wat die relatiewe posisie van die pirokatekol B- en resorsinol G-ringe op die dipiranochromeenskelet vaspen asook 'n swak dog beduidende assosiasie van 8-H(I) met 2- en 6-H(B) wat die chemiese verskuiwing van eersgenoemde proton bevestig.

Hoewel die positiewe Cotton-effek in die s.d. spektrum van (159) by 240 nm die voorgestelde 8*S* en 12*S* konfigurasie ondersteun, is eenduidige toesegging van absolute konfigurasie by trimeriese verbindings (twee dubbel-bensiliese chromofore) met behulp van s.d. egter riskant. In samehang met kennis van die absolute konfigurasie van die (+)-katesjien eenheid in triflavanoïed (156) (2*R*, 3*S*), impliseer die n.O.e.-assosiasie van 12-H(C) met 2- en 6-H(E) 'n 12β-arielsubstituent. Bevestiging vir die *trans-cis* relatiewe konfigurasie van die C-ring en aldus 'n 10α-arielsubstituent volg uit n.O.e.-assosiasie van 10-H(C) met 6-H(A) (5.0%). Soortgelyk dui n.O.e.-assosiasie van 8-H(I) met 2- en 6-H(B) en assosiasie van 6-H(I) met 6-H(G) op 8β- en 6α-arielsubstituent. Vanaf hierdie n.O.e.-gegewens en in samehang met die koppelingskonstantes en bekende absolute konfigurasie van triflavanoïed (156), kan die absolute konfigurasie van (159) dus as 2*R*,3*S*:6*R*,7*S*,8*S*:10*R*,11*S*,12*S* gedefinieer word.

Benewens die molekulêre ioon  $M^+$  1100 (4.5%) toon die massafragmentasiespektrum van (159) (MS-skema 5, tabel 7) prominente fragmente  $m/z$  403 (14%),  $m/z$  287 (47%) wat onderskeidelik gerasionaliseer word in terme van drie agtereenvolgende RDA fragmentasies gevolg deur 'n metoksiverlies ( $m/z$  403) of die verlies van 'n

dimetoksibensielmoëteit tesame met waterstofoordrag ( $m/z$  287).

In teenstelling met die heterosikliese spinsisteme van (159) tipierend van 'n dipirano [2,3-*f*, 2',3'-*h*] chromeen rangskikking, vertoon die  $^1\text{H}$  k.m.r. spektra van die metieleter asetaat derivate van die isomerisasie-intermediëre (100) en (162) (plate 10, 29; tabel 14) in die heterosikliese gebied beide 'n AMX-sisteam ( $J_{2,3}$  10.0 Hz) aanduidend van 'n intakte 2,3-*trans*-3,4-*trans* flavaniel eenheid. Hierdie afleiding word bevestig deur n.o.e.-assosiasie van 2-OMe(A) met 3-H(A) en van 4-OMe(A) met 3- en 5-H(A) wat op die vrystelling van 'n enkele resorsinolring dui terwyl assosiasie van 7-OMe(G) met 6-H(G) en slegs van 7-OMe(G) met 8-H(G) 'n intakte resorsinol A-ring by (162) impliseer. Soortgelyke n.o.e.-assosiasies dui ook by (100) op 'n vrygestelde resorsinolring sowel as 'n "intakte" flavaniel eenheid. Die posisies van die "intakte" flavaniel eenhede en aldus tipering van (100) as 'n 10-flavaniel-tetrahidropirano [2,3-*f*] chromeen en van (162) as 'n 6-flavaniel-tetrahidropirano [2,3-*h*] chromeen volg uit n.o.e.-assosiasie van 9-OMe(D) met beide 4-H(C) en 8-H(I) vir (100) en van 5-OMe(D) met beide 5-H(G) en 4-H(I) vir (162). Die 6-flavaniel-tetrahidropirano [2,3-*h*] chromeen rangskikking vir (162) word verder deur 'n tiperende n.o.e.-assosiasie vir 'n 8,9-*trans*-9,10-*cis* [2,3-*h*] chromeen naamlik van 2-H(E) met C-ring heterosikliese protone bevestig. N.o.e.-assosiasie van 6-H(I) met 6-H(G) ondersteun by (100) 'n I-ring sofakonformasie met 'n aksiale 6-H(I) en kwasiaksiale resorsinol G-ring en bevestig dus die voorgestelde 6,7-*trans*-7,8-*cis* I-ring stereochemie soos gebaseer op koppelingskonstantes. Aangesien die heterosikliese AMX-sis=

teem van die C-ring by (162) 'n tweedeorde karakter vertoon, volg die voorgestelde 8,9-*trans*-9,10-*cis* C-ring stereochemie by (162) uit die meganisme van ringisomerisasie.

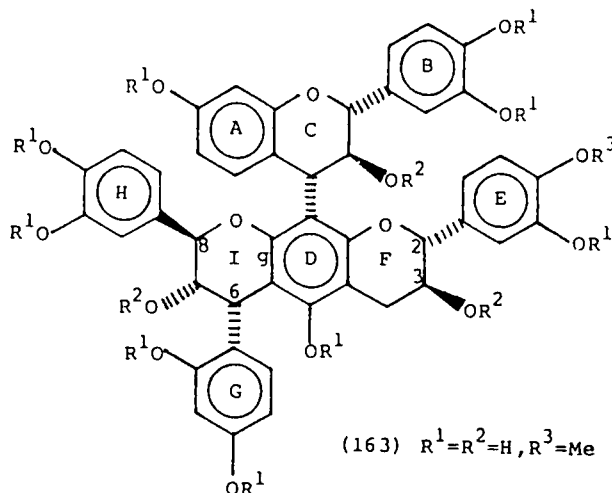
Benewens die molekulêre ione  $M^+$  1100,  $M^+$  1100 toon die massaspektra van (100) en (162) (MS-skema 4, tabel 6) analoog aan die dipiranochromeen die kenmerkende fragmente geassosieer met drie agtereenvolgende RDA fragmentasies gevolg deur metoksiverlies of die verlies van 'n dimetoksibensielmoëteit tesame met waterstofdrag  $m/z$  403 en  $m/z$  287.

Die 10-flavaniel-tetrahidropirano [2,3-*f*] chromeen (100) vertoon fisiese en spektroskopiese data identies met die natuurprodukt uit *G. coleosperma* en definieer die struktuur van die natuurprodukt dus eenduidig.

Uit die gevormde produkte is dit duidelik dat die ringisomerisasies by die triflavanoïed, soortgelyk as by die biflavanoïede met 2,3-*trans*-3,4-*trans* konfigurasie, *via* 'n B- en/of H-ringkinoonmetied gevolg deur stereospesifieke *Re*-vlak aanval van 5- en/of 7-OH(D) verloop (vergelyk skema 13). Sodanige stereospesifieke hersiklisering impliseer behoud van absolute konfigurasie by 2-C(C) en/of 2-C(I) en vereis rotasie om die C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> bindingsas. Na aanleiding van hierdie meganisme en met inagneming van die absolute konfigurasie in triflavanoïed (156) en koppelingskonstantes, word die absolute konfigurasie van (100) as 2*R*,3*S*,4*R*, (flavanieleenheid): 2*R*,3*S*:6*R*,7*S*,8*S* en die van (162) as 2*R*,3*S*,4*R* (flavanieleenheid): 2*R*,3*S*:8*R*,9*S*,10*S* gedefinieer. Die oorblywende isomerisasie-*intermediêr* (163) is waarskynlik as gevolg van lae konsentrasie



tydens die huidige ondersoek oor die hoof gesien.



Op trimeriese vlak waar beide die C-6 en C-8 nukleofiele posisies van die (+)-katesjieneenheid gesubstitueer is [verwys struktuur (156)], vertolk aktivering van die tannien prototipe deur "vrystelling" van resorsinoleenhede beduidend 'n meer prominente rol. Hierdie resorsinolringe [verwys struktuur (158)] behoort tot 'n aansienlike mate ten opsigte van nukleofiliteit in reaksies met formaldehyd vir toepassing in die koudsettende kleefstofbedryf te kompenseer vir die "verwydering" van die nukleofiele karakter van die floroglusinol A-ring van die (+)-katesjieneenheid.

-----

Tabel 14: <sup>1</sup>H K.m.r. (300 MHz) seine (ppm) van die heksahidrodipirano [2,3-f:2',3'-h] tetrahidropirano [2,3-h] en tetrahidropirano [2,3-f] chromene (159), (162) en (100) in CDCl<sub>3</sub> by 23°C.  
(multiplisiteite en J-waardes (Hz) in hakies)

Ring	Proton	(159)	(162)	(100)
A	3/8	6.28(d,2.5)	6.24(d,2.5)	6.38(d,2.5)
	5/6	6.33(dd,8.5,2.5)	6.37(dd,8.5,2.5)	6.48(dd,8.5,2.5)
	6/5	6.58(d,8.5)	6.87(d,8.5)	6.81(d,8.5)
B	2	6.69(d,2.0)	6.36(d,2.0)	6.63-6.68 + 6.46-6.55
	5	6.70(d,8.5)	6.54(d,8.5)	
	6	6.69(dd,8.5,2.0)	6.23(dd,8.5,2.0)	
C	10/8/2	4.59(d,10.5)	5.03-5.06	4.78(d,10.0)
	11/9/3	5.29(dd,10.5,6.0)		6.01(t,10.0)
	12/10/4	5.08(d,6.0)		4.54(d,10.0)
E	2	6.76(d,2.0)	6.76(d,2.0)	6.63-6.68 + 6.46-6.65
	5	6.76(d,8.5)	6.77(d,8.5)*	
	6	6.71(dd,8.5,2.0)	6.71(dd,8.5,2.0)	
F	2	4.57(d,7.5)	4.56(d,8.0)	4.78(d,9.0)
	3	5.23(m)	5.17(m)	4.92(m)
	4	2.64(dd,8.0,17.0)	2.73(dd,16.0,8.5)	2.68(dd,17.0,9.5)
	4 <sup>aks</sup> 4 <sup>ekw</sup>	3.04(dd,5.5,17.0)	3.15(dd,16.0,5.5)	3.15(dd,17.0,6.5)
G	3/8	6.34(d,2.5)	6.34(d,2.5)	6.47(d,2.5)
	5/6	6.52(dd,8.5,2.5)	6.49(dd,8.5,2.5)	6.34(dd,8.5,2.5)
	6/5	7.01(d,8.5)	6.77(d,8.5)	6.72(d,8.5)
H	2	6.83(d,2.0)	6.67(d,2.0)	6.83(d,2.0)
	5	6.79(d,8.5)	6.74(d,8.5)*	6.79(d,8.5)
	6	6.89(dd,8.5,2.0)	6.81(dd,8.5,2.0)	6.89(dd,8.5,2.0)
I	6/2	5.01(d,10.5)	4.88(d,10.0)	4.97(d,10.5)
	7/3	5.41(dd,10.5,6.0)	6.21(t,10.0)	5.42(dd,10.5,6.0)
	8/4	5.12(d,6.0)	4.71(d,10.0)	5.17(d,6.0)
	OMe	3.42(2-G), 3.47(2-λ) 3.75, 3.81, 3.82(3x), 3.84, 3.85, 3.86, elk s	3.41(2-λ), 3.62(3-II), 3.64 3-B), 3.74(4-A), 3.75(7-G), 3.77(5-D), 3.80(4-B), 3.82 (4-H), 3.85(3-E + 4-E)* elk s	3.51, 3.55(7-D), 3.69, 3.74 (7-A), 3.75(4-G), 3.80, 3.82, (2-G), 3.84(3-II + ) 3.85 (4-II) elk s
	OLc	1.87, 1.67(x2), elk s	1.63, 1.68, 1.86, elk s	1.42, 1.74, 1.81, elk s

\*toekennings mag omruil

HOOFSTUK 7

BASISGEKATALISEERDE HERRANGSKIKKINGS

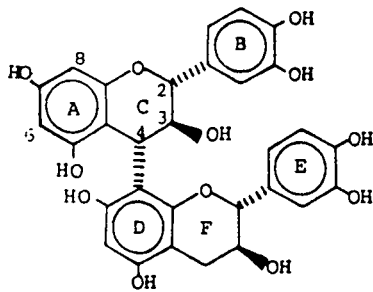
VAN PROSIANIDIENE

Die verskynsel dat prosianidiene wat onder basiese kondisies uit plantmateriaal geëkstraheer of behandel word 'n laer reaktiwiteit teenoor aldehiede en 'n toename in suurheid in vergelyking met dié wat onder neutrale kondisies verkry word vertoon<sup>102,103,111</sup>, het tot 'n intensiewe ondersoek na basisgekataliseerde reaksies van hierdie klas natuurprodukte gelei<sup>99,100</sup>. Ongeag hierdie pogings is daar geen getuienis dat die C-ring isomerisasie onder milde kondisies by profisetinidiene, by die prosianidiene aangetref word nie. Blootstelling van 'n tipiese prosianidien biflavanoïed aan die reaksiekondisies waaronder die (-)-fisetinidol-(+)-katesjien verwante tetrahidropiranochromene (flobatanniene) met sukses gesintetiseer is, het egter die vatbaarheid van hierdie klas verbindings vir basisgekataliseerde herrangskikking na flobatanniene sowel as unieke 4-ariël-2-flavaniëlbensopirane bevestig.

Die (4 $\alpha$ ,8)-*bis*-(+)-katesjien (6) (prospanidien B<sub>3</sub>) verkry uit 'n suurgekataliseerde kondensasie van die produk uit 'n NaBH<sub>4</sub>-reduksie van (+)-taksifolin [(2*R*,3*R*)-2,3-*trans*-3,3',4',5,7-penta-hidroksiflavanoon] en (+)-katesjien, lei na blootstelling vir 1,5 uur aan die basiese reaksiekondisies (pH10, 45°C, N<sub>2</sub>) tot volledige omskakeling van die uitgangstof. Chromatografie op Sephadex LH-20/etanol het vier mobiele fraksies (± 70% van totaal) tesame

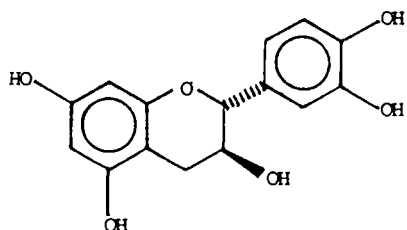
met lae- $R_f$  gekondenseerde prosianidiende ( $\pm$  30%) gelewer. Be-  
newens (+)-katesjien ( $\pm$  9%) het die mobiele fraksie vier ver-  
bindings met gemodifiseerde C-ringe gelewer (skema 21). Hierdie  
verbindings verteenwoordig die 8,9-*cis*-9,10-*trans*-tetrahidropirano  
[2,3-*h*] chromeen (164) asook drie 2,3-*cis*-3,4-*trans*-4-ariel-2-  
flavaniel bensopirane (166), (168) en (169). Identifikasie berus  
hoofsaaklik op  $^1\text{H}$  k.m.r. analise (300 MHz) van die oktametieleter  
diasetate (165), (167), (170) en (171) (plate 30, 31, 32 en 33  
tabel 16) en gedetailleerde n.O.e. eksperimente.

N.O.e.-assosiasie van 'n tweeprotonsingulet in die hoë-veld  
aromatiesegebied ( $\delta$ 6.03) met drie metoksigroepe impliseer 'n vry-  
gestelde floroglusinol ring by (165) terwyl assosiasie van die oor-  
blywende eenprotonsingulet ( $\delta$ 6.25) met slegs een metoksigroep  
(15.5%) die ringgeïsoomiseerde karakter van die verbinding aandui.  
Die *cis-trans* relatiewe konfigurasie van die C-ring afgelei vanaf  
koppelingskonstantes [ $J_{8,9} \pm 1.0$ ,  $J_{9,10} 2.0$  Hz] word deur n.O.e.-  
assosiasie van 8-H(C) ( $\delta$ 5.58) met 2- en 6-H(B) (tabel 15) bevestig.  
Terwyl spinontkoppelingseksperimente op 'n bensiliese verwantskap  
tussen 10-H(C) ( $\delta$ 4.28) en die pirokatekol B-ring dui, korreleer  
die afwesigheid van enige langafstand bensiliese koppeling by  
8-H(C) met 'n 8-O-digesubstitueerde arielsubstituent. Onderhewig  
aan die korrekte toekenning van die 8-H(C) en 10-H(C) resonanse  
(die chemiese verskuiwing van 8- en 10-H(C) is in ooreenstemming  
met analoë derivate by die profisetinidiene) dui hierdie gegewens  
op 'n tetrahidropirano [2,3-*h*] chromeen met floroglusinol 8-C en  
pirokatekol 10-C substituent onderskeidelik. Beduidende n.O.e.-

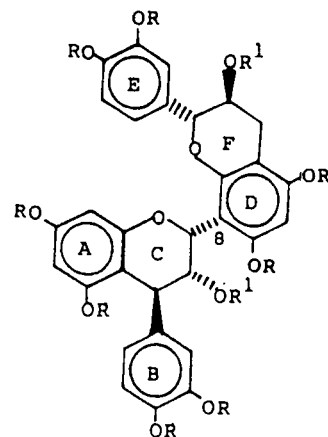


(6)

0.025M NaHCO<sub>3</sub>-0.025M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>  
N<sub>2</sub>/45<sup>0</sup>C/1.5 uur/pH 10

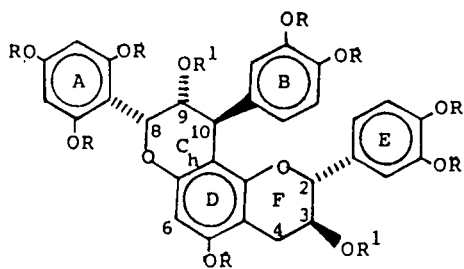


(1)



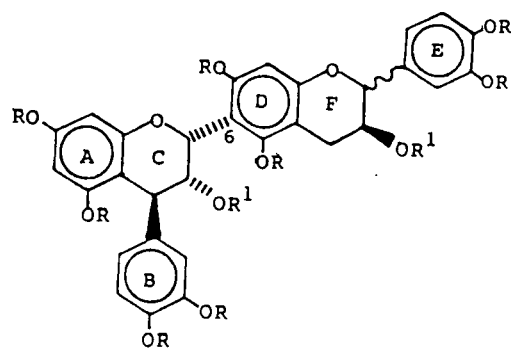
(166) R=R<sup>1</sup>=H

(167) R=Me, R<sup>1</sup>=Ac



(164) R=R<sup>1</sup>=H

(165) R=Me, R<sup>1</sup>=Ac



(168) R=R<sup>1</sup>=H,  $\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix}$

(169) R=R<sup>1</sup>=H,  $\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \\ \blacktriangle \end{matrix}$

(170) R=Me, R<sup>1</sup>=Ac,  $\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix}$

(171) R=Me, R<sup>1</sup>=Ac,  $\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \\ \blacktriangle \end{matrix}$

assosiasie van 10-H(C) met 2- en 6-H(E) bevestig die chemiese verskuiwing van 10-H(C) asook die voorgestelde [2,3-*h*] chromeen rangskikking.

N.O.e.-assosiasie van een van die *m*-doeblette in die hoëveld aromatiese gebied [ $\delta$ 5.92, 6.21 en 6.21 vir (167), (170) en (171) onderskeidelik] met 'n enkele metoksigroep en van die oorblywende *m*-doeblet [ $\delta$ 6.02, 6.11 en 6.11 vir (167), (170) en (171) onderskeidelik] met hierdie sowel as 'n tweede metoksigroep is aanduidend van 'n intakte floroglusinol A-/C-ringsisteem by die oktametiel-eter diasetaat derivate (167), (170) en (171). Soortgelyk korreleer n.O.e.-assosiasie van die eenproton singulet in hierdie gebied [ $\delta$ 6.26, 6.28 vir (170) en (171)] met 'n enkele metoksigroep by (170) en (171) en assosiasie van die singulet ( $\delta$ 6.04) met twee metoksigroepe by (167) met 'n 5,7-dimetoksiflavan-3-ol eenheid wat by 6-C(D) vir (170) en (171) en by 8-C(D) vir (167) onderskeidelik gesubstitueerd is. Hierdie flavan-3-ol eenhede word op grond van koppelingskonstantes onderskei as (+)-katesjien [ $J_{2,3}$  5.5 en 8.0 Hz vir (170) en (167)] by (170) en (167) en as (+)-epikatesjien  $J_{2,3} \pm 1.0$  Hz by (171). Die voorgestelde *cis-trans* C-ring relatiewe konfigurasies soos vanaf koppelingskonstantes [ $J_{2,3} \pm 1.0$ ;  $J_{3,4}$  2.0 Hz vir (167), (170) en (171)] afgelei, word deur n.O.e.-assosiasies van 2-H(C) met 6- en 2-H(B) (tabel 15) bevestig.

Die waargenome bensiliese koppeling van 4-H(C) ( $\delta$ 4.77) met 2- en 6-H(B), in samehang met die afwesigheid van enige soortgelyke langafstand bensiliese koppeling met 2-H(C), suggereer 'n 4-C pirokatekol B-ring en 'n 2-*O*-digesubstitueerde arielsubstituent vir

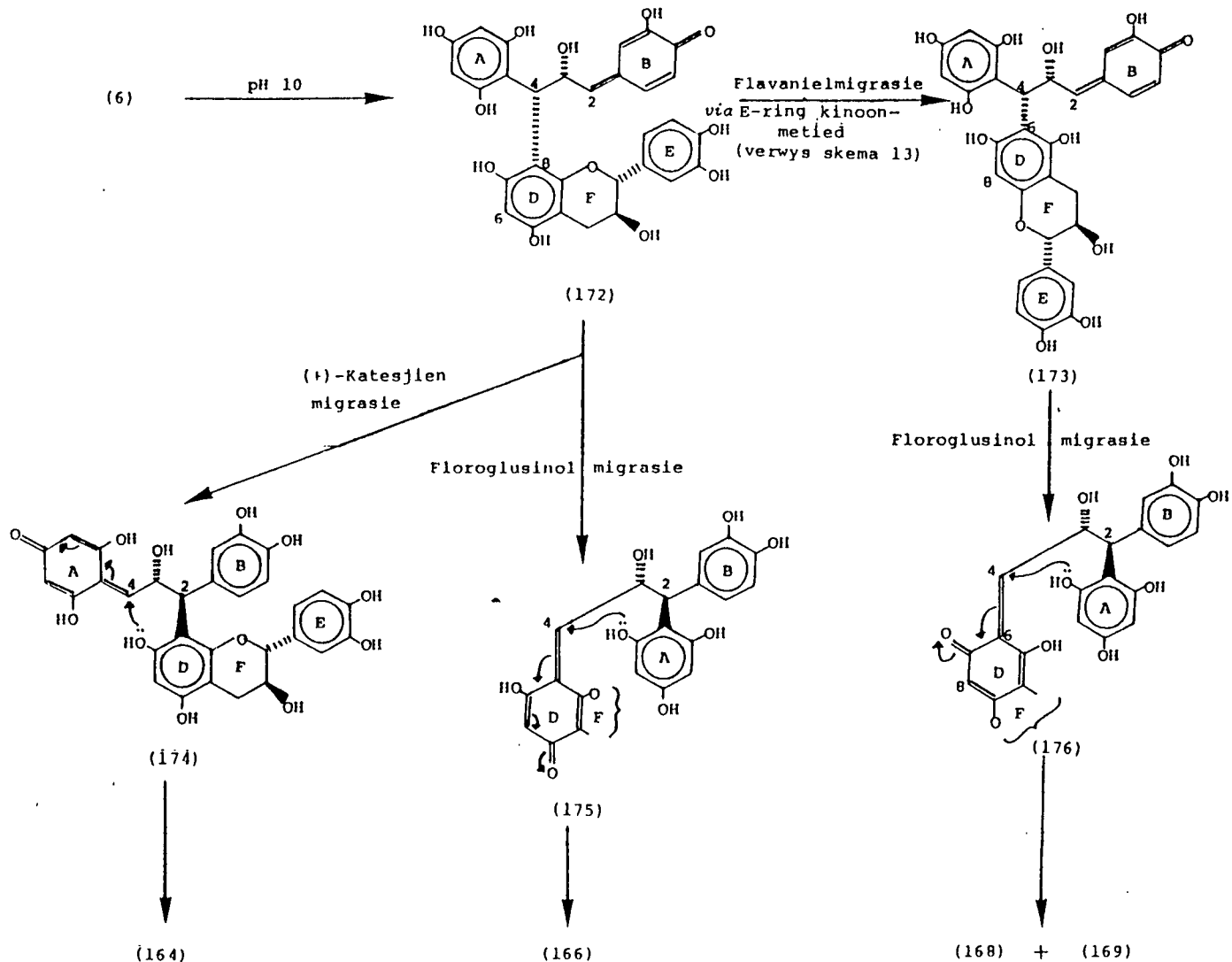
Tabel 15: NOE getuigenis ter ondersteuning van 'n *cis-trans*-C-ring stereochemie

Verbinding	Van	Na	% NOE
(147)	8-H(C) →	2-H(B)	2.32%
		6-H(B)	3.22%
(149)	2-H(C) →	2-H(B)	≠
		6-H(B)	≠
(152)	2-H(C) →	2-H(B)	1.03%
		6-H(B)	2.38%
(153)	2-H(C) →	2-H(B)	1.26%
		6-H(B)	2.71%

≠ nie kwantifiseerbaar weens oorvleueling van seine

(170). Bevestiging hiervoor volg uit n.o.e.-assosiasie van 5- en 7-OMe(D) met 2-H(C) ( $\delta$ 5.54). Die chemiese verskuiwings van 2- en 4-H(C) en dus ook ondubbelsinnige bewys vir die relatiewe posisies van die pirokatekol en (+)-katesjien substituentte volg uit 'n HETCOR eksperiment ("2D-heteronuclear correlation") wat hierdie protone met 2- en 4-C ( $\delta$ 68.1, 41.9) onderskeidelik assosieer. Met 'n soortgelyke benadering is die relatiewe posisies van die pirokatekol en flavan-3-ol substituentte vir (167) en (171) bepaal.

Die intermediêre kinoonmetied (172) (skema 22) dien waarskynlik as voorloper waaruit die tetrahidropiranochromeen (164) sowel as



**Skema 22:** Voorgestelde meganisme vir die vorming van die tetrahidropirano [2,3-*h*] chromeen (164) en die 4-ariel-2-flavanielbensopirane (166), (168) en (169).

die 4-ariel-2-flavanielbensopirane (166), (168) en (169) ontstaan. Migrasie van die 4-C (+)-katesjien eenheid na die *Re*-vlak by 2-C in (172) gevolg deur piraan hersiklisering *via* 7-OH(D) en die *Re*-vlak in kinoonmetied (174) met gevolglike inversie van absolute konfigurasie by 9-C (die ekwivalent van 3-C in prosianidien B<sub>3</sub>), lewer die tetrahidropirano [2,3-*h*] chromeen (164) (vergelyk skema 17).

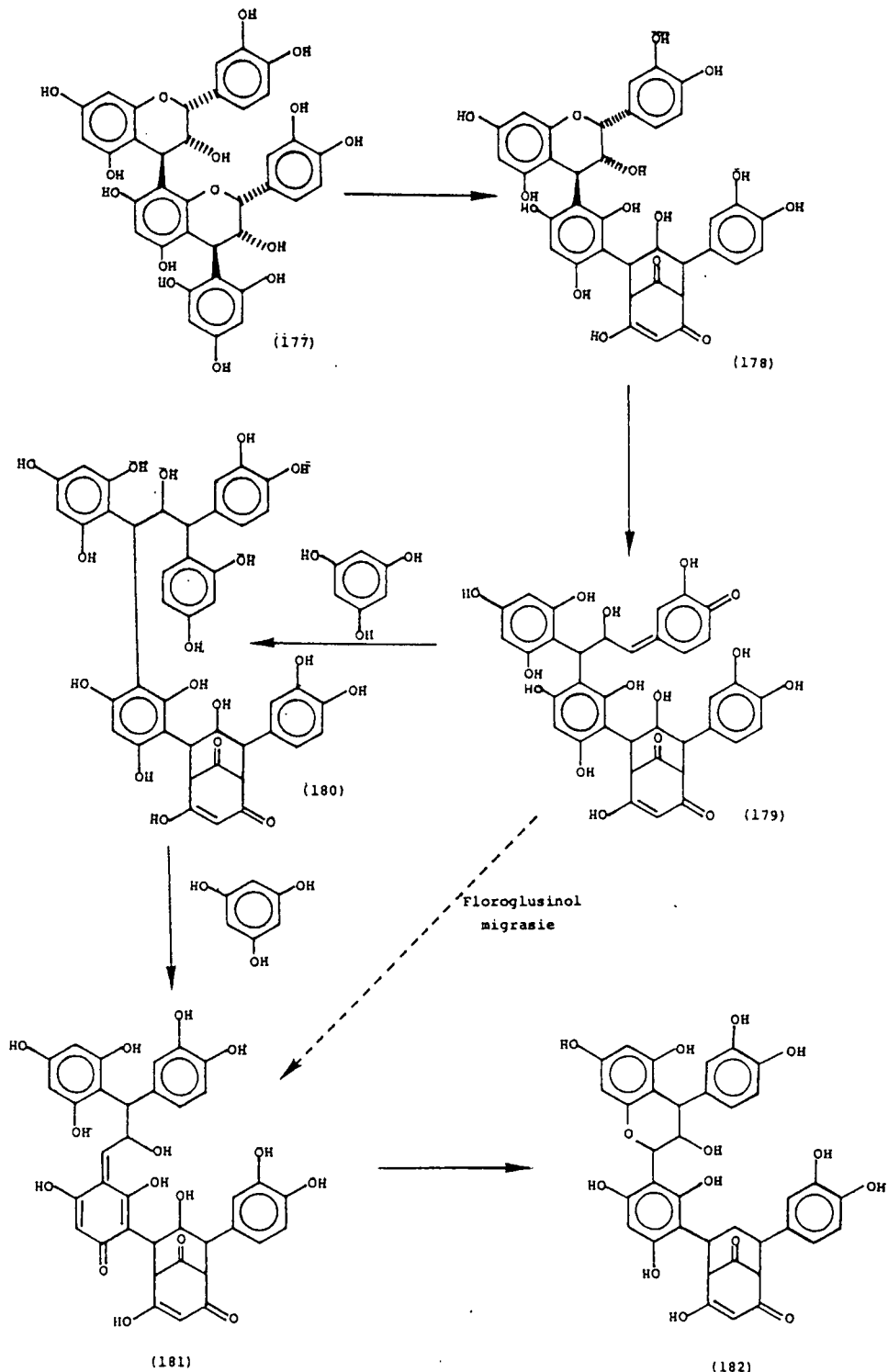


As gevolg van die verhoogde migreringsvermoë<sup>110</sup> ("enhanced migratory aptitude") vind migrasie van die "vry" floroglusinoleenheid vanaf 4-C na die *Re*-vlak by 2-C in kinoonmetiede (172) en (173) om die intermediêre (175) en (176) onderskeidelik te lewer by voorkeur plaas. [Kinoonmetied (173) ontstaan deur hersiklisering *via* 5-OH(D) en 'n E-ring kinoonmetied (vergelyk skema 13)]. Hersiklisering *via* 2-OH(A) en die *Re*-vlak in intermediêre (175) en (176) het die meer prominente 4-ariel-2-flavanielbensopirane (166), (168) en (169) met inversie van absolute konfigurasie by 3-C, tot gevolg. Hersiklisering *via* 7-OH(D) en die *Si*-vlak in 'n E-ring kinoonmetied het die epimerisasie by 2-C(F) om (169) te lewer, tot gevolg.

Die intense positiewe Cotton-effekte in die s.d. spektra van (165), (170) en (171) in die 220-240 nm gebied (SD-plaat 7) korreleer met 4 $\beta$ - en 10 $\beta$ -arielsubstituente en dui dus soos by die profisetinidien op inversie van konfigurasie by die ekwivalent van 3-C in prosianidien B<sub>3</sub> (6) (vergelyk skema 16). In samehang met die C-ring koppelingskonstantes word die absolute konfigurasie as 2*R*,3*S*:8*R*,9*R*,10*S* vir (165), 2*R*,3*S*:2*R*,3*R*,4*S* vir (170) en as 2*S*,3*S*:2*R*,3*R*,4*S* vir (171) gedefinieer. Die absolute konfigurasie van (167) (2*R*,3*S*:2*R*,3*R*,4*S*) volg uit die voorgestelde meganisme (skema 22) en is die negatiewe Cotton-effek (SD-plaat 7) waarskynlik die gevolg van 'n "abnormale" konformasie.

Tydens die basisgekataliseerde herrangskikking van 'n dimeriese prosianidien-floroglusinol derivaat (177) stel Hemingway<sup>100</sup> 'n roete voor vir die vorming van 'n produk (182) soortgelyk aan

die 4-ariel-2-flavanielbensopirane uit prosianidien B<sub>3</sub>. (Skema 23) Na verwagting kan die migrasies wat oorsprong gee aan bogenoemde 4-ariel-2-flavaniel bensopirane (skema 22) ook tydens hierdie reaksie figureer. So sal 'n intermediêre floroglusinol migrasie in kinoonmetied (179) direk oorsprong aan verbinding (181) gee om die agtereenvolgende addisie en eliminisie van floroglusinol en dus ook intermediêr (180) oorbodig te maak.



Skema 23

Merkbaar tydens die basisgekataliseerde isomerisasie van prosianidien B<sub>3</sub> is dat slegs produkte geassosieer met 1,3-arielmigrasies van hoofsaaklik die floroglusinol eenheid en in 'n mindere mate die (+)-katesjieneenheid in intermediêre kinoonmetied (172) vorm. Hierdie verskynsel kontrasteer met die profisetinidiene waar soortgelyke migrasies minder prominent voorkom en beperk is tot migrasie van die (+)-katesjieneenheid in analoë met 2,3-*trans*-3,4-*cis*-fisetinidol "boonste" eenhede. Hierdie waarneming word verklaar in terme van die verhoogde migreringsvermoë ("enhanced migratory aptitude")<sup>110</sup> van vrygestelde floroglusinol A-ringe by kinoonmetiede van tipe (172) in vergelyking met dié van resorsinol A-ringe sowel as (+)-katesjieneenhede in die profisetinidien afgeleide kinoonmetiede (137).

Die relatief groot hoeveelhede (+)-katesjien wat tydens die behandeling van prosianidien B<sub>3</sub> met basis vorm, dui op die gemak waarmee die interflavanielbinding *via* 'n A-ring kinoonmetied splyt. Vinnige herkombinasie van biflavanoïed (6) met die hoogs reaktiewe A-ring kinoonmetied gee waarskynlik oorsprong aan die aansienlike konsentrasie van hoër gekondenseerde lae-R<sub>f</sub> materiaal.

Die toename in suurheid en laer reaktiwiteit teenoor aldehyede wat prosianidiene wat onder basiese kondisies uit plantmateriaal geëkstraheer word vertoon, is toegeskryf aan die vorming van katesjiensuur derivate<sup>111</sup>. Die afwesigheid van enige sodanige herangskikkingsprodukte tydens die blootstelling van prosianidien B<sub>3</sub> aan die milde basiese kondisies tydens hierdie studie suggereer die moontlikheid dat prosianidiene onder versigtig gekose kondisies by alkaliese pH met sukses uit plantmateriaal geëkstraheer kan word.

**Tabel 16:**  $^1\text{H}$  K.m.r. (300 MHz) pieke (ppm) van die tetrahidropirano [2,3-*h*] chromeen oktametieleter diasetaat (165) en die 4-ariel-2-flavaniel=bensopiraan oktametieleter diasetate (167), (170) en (171) in  $\text{CDCl}_3$  by  $23^\circ\text{C}$  (multiplisiteite en J-waardes (Hz) in hakies)

Ring	Proton	(165)	(167)	(170)	(171)
A	3/6	6.03(s)	6.02(d, 2.5)	6.11(d, 2.5)	6.11(d, 2.5)
	5/8		5.92(d, 2.5)	6.21(d, 2.5)	6.21(d, 2.5)
B	2	6.82(d, 2.0)	6.74(d, 2.0)	6.86(d, 2.0)	6.86(d, 2.0)
	5	6.72(d, 9.0)	6.58(m)	6.78(d, 8.5)	6.78(d, 8.5)
	6	6.67(dd, 2.0, 9.0)		6.66(dd, 8.5, 2.0)	6.65(dd, 8.5, 2.0)
C	8/2	5.58(s verb.)	5.63(d, 2.0)	5.54(s verb.)	5.57(s verb.)
	9/3	5.20(dd, 2.0, 1.5)	5.32(t, 4.0)	5.24(dd, 2.0, 1.0)	5.24(dd, 2.0, 1.0)
	10/4	4.28(d, 1.5)	4.26(d, 2.0)	4.27(d, 2.0)	4.26(d, 2.0)
D	6/8	6.25(s)	6.04(s)	6.26(s)	6.28(s)
E	2	6.64(d, 2.0)	6.79(d, 2.0)	6.82(d, verb.)	6.98(d, 2.0)
	5	6.74(d, 8.0)	6.70(d, 8.5)	6.80(d, 8.5)	6.84(d, 8.5)
	6	6.65(dd, 2.0, 8.0)	6.76(dd, 2.0, 8.5)	6.86(dd, 8.5, 2.0)	6.93(dd, 8.5, 2.0)
F	2	4.83(d, 6.0)	4.75(d, 8.0)	5.08(d, 5.5)	5.03(s verb.)
	3	5.33(m)	4.98(m)	5.30(m)	5.37(m)
	4 <sub>aks</sub>	2.67(dd, 6.0, 17.0)	3.01(dd, 6.0, 17.0)	2.71(dd, 16.0, 6.0)	2.98
	4 <sub>ekw</sub>	2.83(dd, 5.0, 17.0)	2.60(dd, 8.0, 17.0)	2.79(dd, 16.0, 5.0)	
	OMe	3.60(2-A, 6-A), 3.75, 3.76, 3.77, 3.78, (5-A), 3.82, 3.83, (elk s)	3.85, 3.77, 3.76, 3.71, 3.66, 3.60, 3.59, 3.58(elk s)	3.46(5-D), 3.54(7-D), 3.62(5-A), 3.80(7-A), 3.83x2, 3.84, 3.85, (elk s)	3.51(5-D), 3.54(7-D), 3.63(5-A), 3.81(7-A), 3.83, 3.85, 3.87, 3.88, (elk s)
OHc	1.91, 1.97(elk s)	1.94, 1.93(elk s)	1.94, 1.97(elk s)	1.88, 1.94(elk s)	

HOOFSTUK 8

MODELREAKSIES EN KONFORMASIE-ANALISE

Uit die voorafgaande bespreking is dit duidelik dat die toekenning van absolute konfigurasie met behulp van SD by sommige flobatanniene riskant is. Die SD-spektra van die produkte uit die isomerisasie=reaksie van 2,3-*trans*-3,4-*cis* profisetinidiene [(121)  $\longrightarrow$  (130)-(133), skema 16] toon almal 'n sterk negatiewe Cotton-effek in die 220-240 nm gebied (SD-plaat 4). Die voorgestelde meganisme vir die vorming van die ringomgeruilde derivate [(132) en (133)] vereis egter dat sodanige ringomruiling met inversie van konfigurasie by 9(C) [3(C) in biflavanoïed (121)] gepaard gaan. Hierdie teenstrydige chiroptiese gedrag word aan die konformasionele mobiliteit van die F-ring toegeskryf wat *via* A-konformasies van die flavan-3-ol eenheid die Cotton-effek beïnvloed en dus interpretasie bemoeilik en onbetroubaar maak.

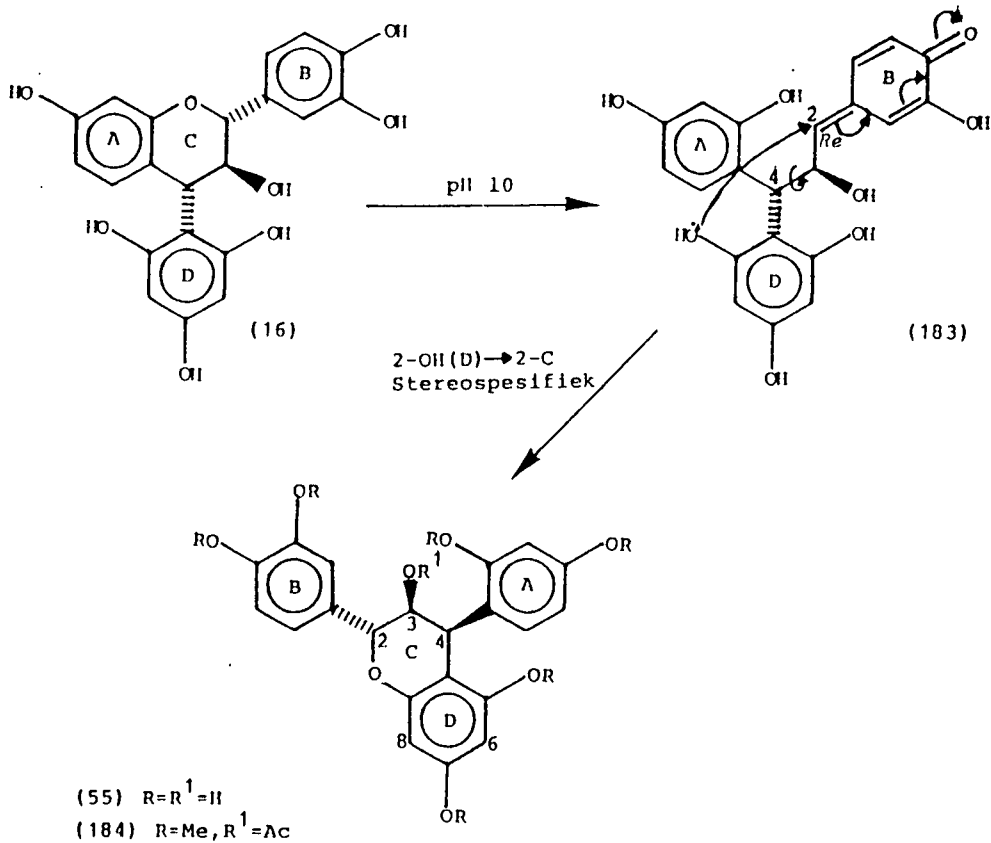
Om hierdie probleem die hoof te bied, is van die volgende strategieë gebruik gemaak. Eerstens is die geredelik beskikbare 4-arielflavan-3-ole (16) en (17)<sup>113</sup> as modelle gekies om ondubbel-sinnig te bewys dat ringomruiling tydens die isomerisasiereaksie met inversie van die absolute konfigurasie by die chirale sentra van die C-ring gepaard gaan. Tweedens is die konformasionele gedrag van die flobatanniene teoreties met molekulêre meganika bestudeer en kon deur die SD-spektra met teoreties voorspelde voorkeurkonformasies in verband te bring die afwykende chiroptiese gedrag van sekere flobatanniene sinvol verklaar word. Die

4-arielflavan-3-ole as modelle bied verder die moontlikheid dat die produkte wat tydens 'n ringisomerisasie vorm vergelyk kan word met outentieke analoë wat ondubbelsinnig uit die suurge=kataliseerde kondensasie van floroglusinol en 'n gepaste flavan-3,4-diol verkry word.

#### 8.1 Basisgekataliseerde isomerisasie van (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ )- en (4 $\beta$ )-floroglusinol profisetinidie

Behandeling van die 2,3-*trans*-3,4-*trans*-4-arielflavan-3-ol (16) met 'n 0.025M NaHCO<sub>3</sub>-0.025M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> buffer (pH10) vir 8 uur by 50°C onder 'n stikstofatmosfeer het die verwagte stereospesifieke isomerisasie *via* intermediêre kinoonmetied (183) met die 2,3-*trans*-3,4-*cis*-4-arielflavan-3-ol (55) as enigste produk tot gevolg (skema 24). Hierdie verbinding is as die heksametieleter ase=taat (184) geïdentifiseer. N.O.e.-assosiasie van 2-OMe(A) met 3-H(A), 4-OMe(A) met beide 3- en 5-H(A), 5-OMe(D) met 6-H(D) en van 7-OMe(D) met beide 6- en 8-H(D) bevestig by (184) die vry=stelling van 'n resorsinolring *via* 'n piraanheriklisering waar een van dië floroglusinol hidroksigroepe by die vorming van die heterosikliese ring betrek word. Die 2,3-*trans*-3,4-*cis* stereo=chemie soos gebaseer op koppelingskonstantes ( $J_{2,3}$  10.5 en  $J_{3,4}$  6.0 Hz) (plaat 34) word ondersteun deur n.O.e.-assosiasie van 2-H(C) met 6-H(A) (4.8%).

Die positiewe Cotton-effek wat die SD-spektrum van (184) in die 220-240 nm gebied vertoon (SD-plaat 8) korreleer met 'n 4 $\beta$ -ariel= substituent en in samehang met die koppelingskonstantes word die absolute konfigurasie van (184) as 2*R*,3*S*,4*S* gedefinieer. Verge=



SKEMA 24

lyking van die <sup>1</sup>H k.m.r. en SD data van (184) met die ooreenkomstige derivaat van die produk uit 'n suurgekataliseerde kondensasie van (+)-leukosianidien met resorsinol<sup>113</sup> staaf die voorgestelde struktuur ondubbelsinnig.

Soortgelyke behandeling van die 2,3-trans-3,4-cis-4-arielflavan-3-ol (17) lewer 'n reaksiemengsel waaruit die 2,3-cis-3,4-cis- (185), 2,3-cis-3,4-trans- (188), 2,3-trans-3,4-trans- (54) 4-arielflavan-3-ole asook die cis-trans- (189) en alles-trans- (190) analoë waar die resorsinol A- en pirokatekol B-ringe omgeruil is relatief ten opsigte van die posisies daarvan in verbindings (188) en (54) geïsoleer is (skema 25). Die kompleksiteit van die reaksiemengsel noodsaak identifikasie van die verbindings as die heksametieleter asetaat.

$^1\text{H}$  K.m.r. koppelingskonstantes van die C-ring (plaat 35, tabel 17) ( $J_{2,3} \pm 1.0$ ;  $J_{3,4} 5.0$  Hz) van (195) korreleer met 'n 2,3-*cis*-3,4-*cis* relatiewe konfigurasie<sup>108</sup>. Hierdie verbinding komplementeer dus die unieke reeks sintetiese 2,3-*cis*-3,4-*cis*-4-arielflavan-3-ole<sup>65</sup>. N.O.e.-assosiasie van elk van die twee hoëveld aromatiese doeblette ( $\delta 6.15$ ,  $6.07$ , beide  $J 2.0$  Hz) met twee metoksigroepe korreleer met 'n ongesubstitueerde floroglusinol ring. Deur van 2- en 4-H(C) ( $\delta 5.20$  en  $5.51$  onderskeidelik) as verwysingsresonanse gebruik te maak is die posisies van die 2-C pirokatekol en 4-C floroglusinol substituentte ondubbelsinnig met spinontkoppelingseksperimente bevestig. Spinontkoppelingseksperimente dui ook op bensiliese koppeling tussen 5-H(A) ( $\delta 6.87$ ) en 4-H(C) ( $\delta 5.51$ ) en bevestig dus die chemiese verskuiwing van laasgenoemde proton. Die positiewe Cotton-effek in die SD-spektrum van (195) (SD-plaat 8) by 236 nm korreleer met 'n 4 $\beta$ -arielsubstituent en in samehang met die heterosikliese koppelingskonstantes word die absolute konfigurasie van (195) as 2*S*,3*S*,4*R* gedefinieer.

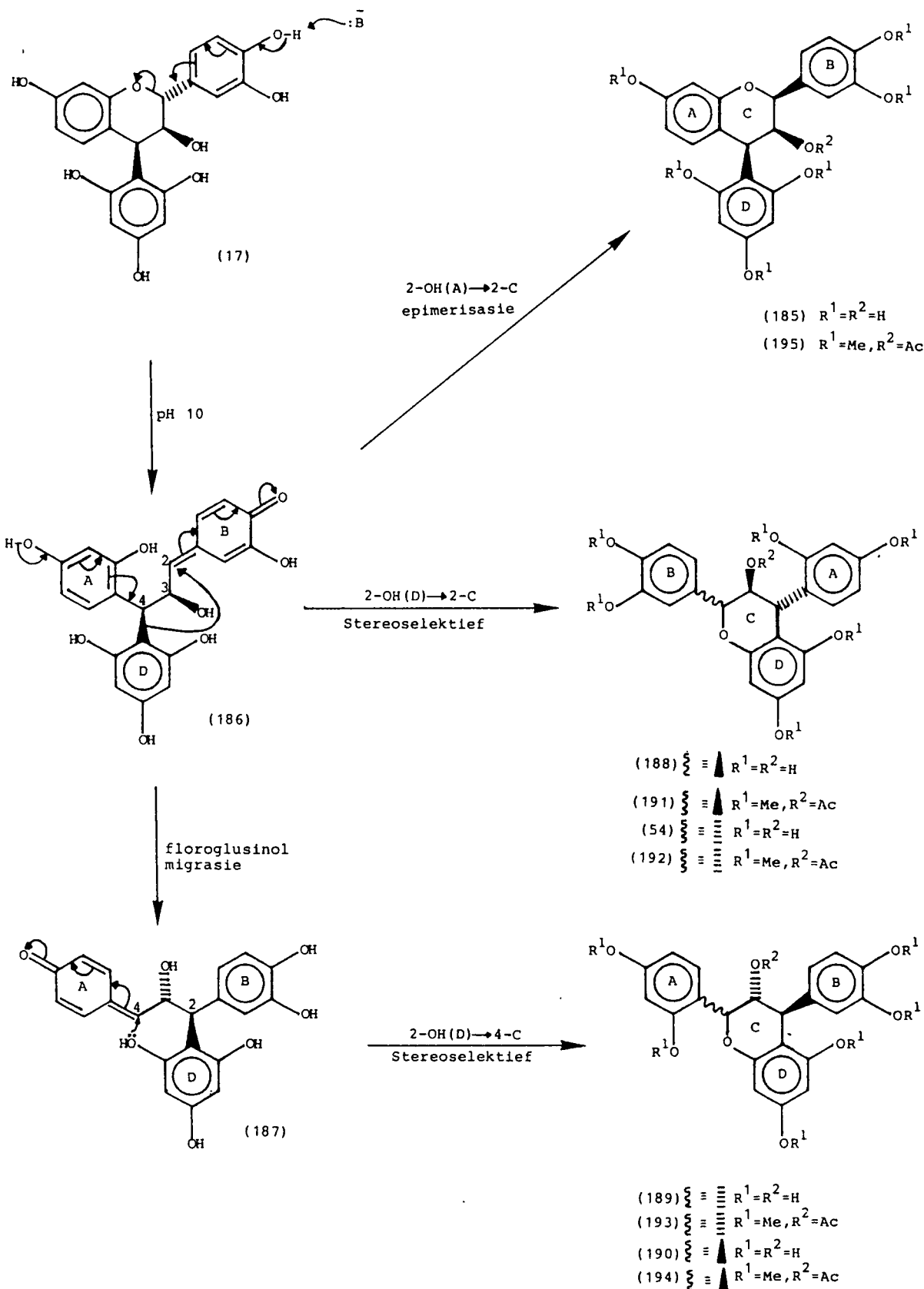
Die relatiewe konfigurasie van die 2,3-*cis*-3,4-*trans* verbinding (191) word deur  $^1\text{H}$  k.m.r. koppelingskonstantes (plaat 36, tabel 17) ( $J_{2,3} \pm 1.0$ ,  $J_{3,4} 2.0$  Hz) en n.O.e.-assosiasie van 2-H(C) ( $\delta 4.94$ ) met 6-H(A) ( $\delta 6.62$ ) ( $6.08\%$ ) bevestig. N.O.e.-assosiasie van 2-OMe(A) met 3-H(A) en van 4-OMe(A) met 3- en 5-H(A) asook assosiasie van 5-OMe(D) met 6-H(D) en van 7-OMe(D) met 6- en 8-H(D) bevestig die ringeïsoomeriseerde karakter van (191).<sup>‡</sup> Beduidende n.O.e.-assosiasie van 5-OMe(D) ( $\delta 3.59$ ) met 4-H(C)

---

<sup>‡</sup>Tydens die identifikasie van die ringeïsoomeriseerde 4-arielflavan-3-ole is hierdie n.O.e. metodologie telkens gevolg.



(δ4.48) (1.05%) bevestig die chemiese verskuiwing van laasgenoemde proton en dus ook die 2-C pirokatekol en 4-C resorsinol substituentte.



Die lae amplitude negatiewe Cotton-effek wat die SD spektrum van (191) (SD-plaat 9) in die 220-240 nm gebied vertoon, dui op 'n 4 $\alpha$ -arielsubstituent en in samehang met die heterosikliese koppelingskonstantes op 'n 2*S*,3*S*,4*R* absolute konfigurasie. Opvallend is die lae amplitude van die Cotton-effek by (191) in teenstelling met die intense negatiewe Cotton-effek wat die 8,9-*cis*-9,10-*trans* [2,3-*h*] chromeen met identiese absolute konfigurasie van die C-ring (134) in dieselfde gebied vertoon (SD-plaat 4). Wat intensiteit betref, toon die Cotton-effek van die 4-arielflavan-3-ol (191) in die 220-240 nm gebied egter 'n noue ooreenkoms met die lae amplitude negatiewe Cotton-effek van die *cis-trans* [2,3-*f*] en [2,3-*g*] chromene (98) en (145) (SD-plate 5 en 6) in dieselfde gebied. Hierdie waarneming ondersteun die suggestie dat 'n konformasioneel mobiele E-ring *via* A-konformasies van die F-ring die Cotton-effek by [2,3-*h*] chromene in die 220-240 nm gebied beïnvloed. Die swak Cotton-effekte by die verbindings waar "inmenging" van die mobiele E-ring nie moontlik is nie naamlik die 4-arielflavan-3-ol (191) asook die [2,3-*f*] en [2,3-*g*] chromene (98) en (145), word aan 'n 4-arielsubstituent in die onmiddellike omgewing van 'n vlak deur die bensiliese C-4' loodreg op die D-ring toegeskryf.

Die ringeïsomeraseerde karakter van die *trans-trans*-4-arielflavan-3-ol (192) word deur die waargenome n.o.e.-assosiasies bevestig. Soos by die alles-*trans* [2,3-*f*], [2,3-*g*] en [2,3-*h*] chromene (147), (146) en (96) is die orde van die heterosikliese koppelingskonstantes ( $J_{2,3}$  5.5 Hz,  $J_{3,4}$  4.5 Hz) klein in vergelyking met dié vir 'n alles-*trans* stereochemie<sup>108</sup>. Vergelyking met bekende 4-arielflavan-3-ole toon egter dat hierdie waardes karakteristiek

is van 5-geoksigineerde analoë met 'n 4-C resorsinol tipe substituent<sup>50,76,114</sup>. Die orde van die koppelingskonstantes by hierdie verbindings word verklaar in terme van konformasionele  $E \rightleftharpoons A$  ewewigte waar aansienlike bydraes deur die A-konformere in kleiner gemiddeldes vir die dihedriese hoeke en aldus kleiner koppelingskonstantes weerspieël word.

In teenstelling met 'n sterk negatiewe Cotton-effek by die ooreenkomstige 8,9-*trans*-9,10-*trans* [2,3-*h*] chromeen (96) (SD-plaat 4), vertoon die SD-spektrum van die alles-*trans* 4-arielflavan-3-ol (192) (SD-plaat 9) 'n positiewe Cotton-effek in die 220-240 nm gebied. Hierdie waarneming is egter in ooreenstemming met die Cotton-effekte van die alles-*trans* [2,3-*f*] en [2,3-*g*] chromene (147) en (146) (beide positief) en dien dus as verdere ondersteuning vir die voorstel dat die E-ring *via* A-konformasies van die F-ring die teken van die Cotton-effek by [2,3-*h*] chromene met 'n 4 $\beta$ -arielsubstituent beïnvloed. Die positiewe Cotton-effek is egter omgekeerd aan die van 'n verbinding met 'n 4 $\beta$ -arielsubstituent {4-arielflavan-3-ol (192) asook alles-*trans* [2,3-*f*] en [2,3-*g*] chromene (147) en (146)}. Vergelyking van die <sup>1</sup>H k.m.r. en SD-data van die heksametieleter asetaat (192) met die ooreenkomstige derivaat van 'n outentieke monster uit die suurgekataliseerde kondensasie van (+)-leukosianidien en resorsinol<sup>113</sup>, plaas egter die voorgestelde struktuur vir (192) [(2*R*,3*S*,4*R*)-3-asetoksi-4(2,4-dimetoksifeniel)-3',4',5,7-tetrametoksiflavaan] bo verdenking en word die omgekeerde Cotton-effek waarsynlik deur 'n konformasionele ewewig met groot bydraes deur die A-konformeer veroorsaak (sien latere bespreking).

Vergelyking van die  $^1\text{H}$  k.m.r. data van die 2,3-*cis*-3,4-*trans* derivate (191) en (193) ( $J_{2,3} \pm 1.0$ ,  $J_{3,4} 2.0$  Hz) toon by (193) die kenmerkende ontskerming van 6-H(A) ( $\Delta\delta -0.84$ ) wat met ring=omruiling van die resorsinol A- en pirokatekol B-ringe geasso= sieer word. N.O.e.-assosiasie van 4-H(C) met 5-OMe(D) ( $\delta 3.62$ ) (0.9%) bevestig die chemiese verskuiwing van 2- en 4-H(C) ( $\delta 5.29$ , 4.27 onderskeidelik). Plasing van die resorsinol en pirokatekol ringe op 2- en 4-C onderskeidelik volg uit spinontkoppelingsek= sperimente wat die bensiliese verwantskap tussen 2-H(C) en 4-H(C) met die *o*-protone van die aangrensende ariëring bevestig. N.O.e.- assosiasie van 2-H(C) met 2- en 6-H(B) bevestig die 2,3-*cis*-3,4-*trans* relatiewe konfigurasie soos afgelei vanaf koppelingskonstan= tes. Met 'n soortgelyke kombinasie van n.O.e.- en spinontkoppe= lingseksperimente is die struktuur van die alles-*trans* analoog met omgeruilde resorsinol A- en pirokatekol B-ringe (194) vasgepen.

Die B-ring kinoonmetied (186) (skema 25) dien waarskynlik as voor= looper vir die C-ring geïsomriseerde 4-ariëflavan-3-ole (185), (188), (54), (189) en (190). Hersiklisering *via* 2-OH(A) en die *Si*- vlak by 2-C lewer die 2,3-*cis*-3,4-*cis* analoog (185) terwyl stereo= selektiewe aanval van 2-OH(D) op 2-C die 2,3-*cis*-3,4-*trans*- en 2,3-*trans*-3,4-*trans*-4-ariëflavan-3-ole (188) en (54) tot gevolg het. Kinoonmetied (186) is egter *via* 1,3-migrasie van die floro= glusinoleenheid na die *Re*-vlak by 2-C vatbaar vir basisgekatali= seerde herrangskikking na intermediêr (187). Stereoselektiewe piraanhersiklisering by kinoonmetied (187) *via* 2-OH(D) en beide die *Si*- en *Re*-vlakke by 4-C lewer die *cis-trans*- en alles-*trans* isomere (189) en (190) met omgeruilde resorsinol A- en pirokate= kol B-ringe.

Soortgelyk as by die *cis-trans*- en *alles-trans* flobatanniene (vergelyk skema 17) vereis die voorgestelde meganisme vir die vorming van die ringomgeruilde analoë (189) en (190) inversie van die absolute konfigurasie by 3-C relatief tot die uitgangstof (17) en die "normale" isomere (188) en (54). Die sterk positiewe Cotton-effek wat die SD-spektrum van (193) in die 220-240 nm gebied vertoon, (SD-plaat 9) korreleer met 'n 4 $\beta$ -ariel-substituent en in samehang met die heterosikliese koppelingskonstantes kan die absolute konfigurasie van (193) as 2*R*,3*R*,4*S* gedefinieer word. Dit is dus duidelik dat ringomruiling met inversie van konfigurasie gepaard gaan [vergelyk 2*S*,3*S*,4*R* by (191)].

Hoewel die waargenome Cotton-effekte by die *alles-trans* paar (192) en (194) (SD-plaat 9) die omgekeerde is van wat verwag word, is dit opmerklik dat die "normale" (192) en ringomgeruilde verbinding (194) teenoorgestelde Cotton-effekte in die 220-240 nm gebied vertoon. Aangesien die absolute konfigurasie van (192) (2*R*,3*S*,4*R*) deur vergelyking van <sup>1</sup>H k.m.r. en SD data met 'n outentieke monster uit 'n suurgekataliseerde kondensasie ondubbel-sinnig bevestig is, word die absolute konfigurasie van die ringomgeruilde kwasi-enantiomeriese analoog (194) as 2*S*,3*R*,4*S* gedefinieer. Die "omgekeerde" Cotton-effekte by die *alles-trans* 4-arielflavan-3-ole word aan groot bydraes deur die A-konformeer tot die konformasionele ewewig toegeskryf.

Die duidelike kwasi-enantiomeriese verwantskap wat by die *cis-trans* [(191) en (193)] sowel as die *alles-trans* [(192) en (194)] 4-arielflavan-3-ol pare bestaan asook die SD data van die ringomgeruilde [2,3-*f*] en [2,3-*g*] flobatanniene (148) en (149) waar

A-konformasies van die F-ring nie die Cotton-effek kan beïnvloed nie, lewer dus voldoende bewys dat ringomruiling tydens die basisgekatalseerde piraanherrangskikkings, soos deur die voorgestelde meganisme vereis (skemas 17 en 25), met inversie van absolute konfigurasie by 3-C gepaard gaan.

Tabel 17:  $^1\text{H}$  K.m.r pieke (ppm) van die 4-arielflavan-3-ol heksametieleter asetate (195), (191), (193) en (194) by 300 MHz (23°C).

Multiplisiteite en J-waardes (Hz) in hakies.

Ring	Proton	(195) - $\text{C}_6\text{D}_6$	(191) - $\text{CDCl}_3$	(193)	(194)
A	3	7.01 (d, 8.5), 5-H	6.49 (d, 2.5)	6.30 (d, 2.5)	6.07 (d, 2.5)
	5	6.63 (dd, 2.5, 8.5), 6-H	6.33 (dd, 2.5, 8.5)	6.47 (dd, 2.5, 8.5)	6.29 (dd, 2.5, 8.5)
	6	6.87 (d, 2.5), 8-H	6.62 (d, 8.5)	7.46 (d, 8.5)	7.13 (dd, 1.0, 8.5)
B	2	7.21 (d, 2.0)		6.86 (d, 2.0)	6.48 (d, 2.0)
	5	6.59 (d, 8.0)	6.75-6.77, 6.87-6.89*	6.77 (d, 8.5)	6.44 (d, 8.5)
	6	7.00 (dd, 2.0, 8.0)		6.64 (dd, 2.0, 8.5)	6.33 (dd, 2.0, 8.5)
C	2	5.20 (br.s)	4.94 (br.s)	5.29 (br.s)	5.36 (d, 5.5)
	3	6.03 (dd, 1.0, 5.0)	5.40 (dd, 1.0, 2.0)	5.28 (dd, 1.0, 2.0)	5.92 (dd, 4.5, 5.5)
	4	5.51 (d, 5.0)	4.48 (d, 2.0)	4.27 (d, 2.0)	4.11 (d, 4.5)
D	6	6.07, 6.15 (elk d 2.0), 3/5-H	6.11 (d, 2.5)	6.11 (d, 2.5)	6.08 (d, 2.5)
	8		6.27 (d, 2.5)	6.26 (d, 2.5)	6.30 (d, 2.5)
OMe		3.05 (2/6-D), 3.33 (4-B), 3.36 (7-A), 3.37 (4D), 3.41 (x2), elk s	3.59 (5-D), 3.78 (4-A), 3.82 (7-D), 3.83, 3.84, 3.88 (2-A), elk s	3.48 (2-A), 3.62 (5-D), 3.76 (4-A), 3.82 (7-D), 3.84 (3-B), 3.85 (4-B), elk s	3.47 (5-D), 3.63 (2-A), 3.67 (4-A), 3.70 (3-B), 3.74 (4-B), 3.82 (7-D), elk s
OAc		1.54 (s)	1.90 (s)	1.87 (s)	1.95 (s)

\*Tweede orde

## 8.2 Konformasie-analise

Die MM2 algoritme deur Allinger ontwikkel<sup>58</sup> voorspel by flavanoïede optimum konformasies wat goed korreleer met eksperimentele bevindinge. So byvoorbeeld stem geoptimeerde strukture vir (-)-epikatesjien (67) en (+)-katesjien (4 $\alpha$ ,2)-floroglusinol heptametieleter (200) nou ooreen met die konformasies in die kristallyne toestand<sup>51</sup> en is die metode reeds met sukses gebruik

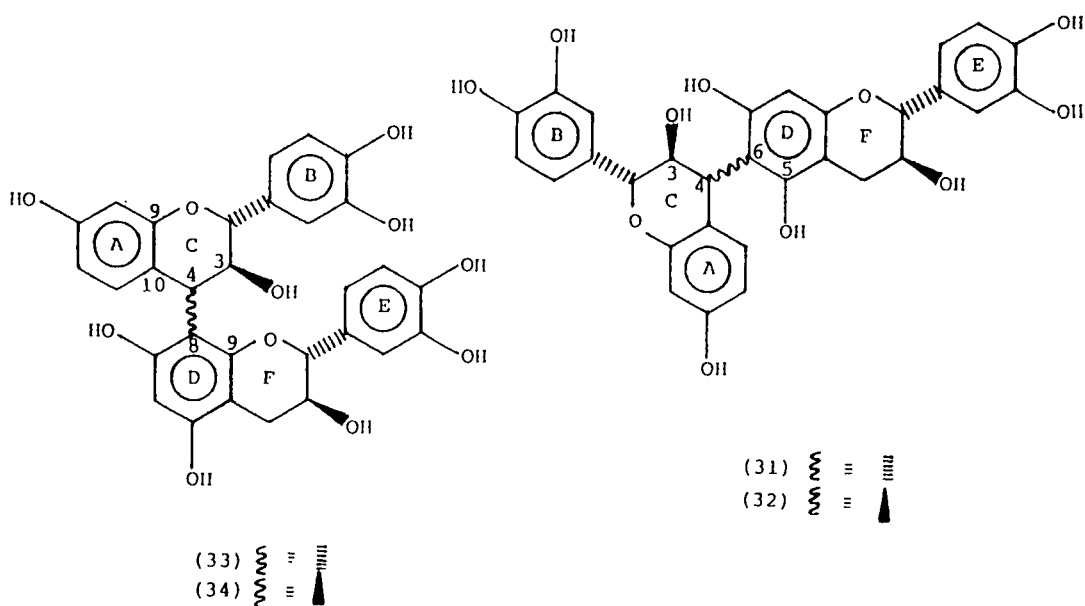
om die konformasionele gedrag van die flavaanskelet teoreties te bestudeer. Terwyl Porter *et al*<sup>51</sup> die voorkeurkonformasies van die heterosikliese ring by flavane bestudeer het benut Mattice *et al*<sup>109</sup> die MM2 kragveld om rotasie om die interflavanielbinding by prosianidiene te bestudeer.

Hoewel MM2 berekenings die voorkeurkonformasies vir flavane in oplossing baie betroubaar weerspieël, word gevind<sup>51</sup> dat die omvang van die relatiewe energieë soos deur die kragveld vir verskillende konformasies bereken, veral in gevalle waar die energieverkil tussen konformere laag is, met groot omsigtigheid hanteer moet word. Aangesien die energieë uit die som van sewe of meer bydraende energiet Terme bereken word (sien literatuuroorsig), is dit duidelik dat geringe afwykings in byvoorbeeld kragveldkonstantes gemaklik kan akkumuleer tot 'n  $\pm 1$  kkal/mol fout in die berekende energie. Nietemin is die noue ooreenkoms tussen geoptimiseerde konformasies en eksperimenteel waargenome parameters opvallend en is die gebruik van die MM2 kragveld vir die teoretiese analise van flavane ongetwyfeld gepas.

In teenstelling met 'n geïdealiseerde aanname<sup>51</sup> is dit uit bogenoemde kristalstrukture duidelik dat die torsiehoek om die C(9)-C(10) dubbelbinding klein maar definitiewe nie-nul waardes vertoon. Hierdie aspek is in berekening gebring en deur verskeie konstantes wat die beweging geassosieer met aromatiese ringe beter beskryf<sup>51,109</sup> in te voer, is die MM2 kragveld selfs verder vir toepassing op die flavaanskelet verfyn. (sien 12.4). In 'n poging om eksperimentele waarnemings en veral die chiroptiese gedrag van sekere flobatanniene sinvol te verklaar, is daar

tydens hierdie studie gepoog om met behulp van die MM2 kragveld meer kennis aangaande die konformasionele gedrag van die biflavanoïed voorlopers sowel as die ringgeïsoomiseerde flobatanniene te bekom.

8.2.1 Die voorkeurkonformasies van die (4,8)- en (4,6)-(-)-fisetinidol-(+)-katesjien biflavanoïede.



Tydens basisgekataliseerde herrangskikking van die (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,6)-(+)-katesjien-0-metieleter (123) (skema 14), is die verhouding (2:1) waarin die *trans-cis* [2,3-*f*] en [2,3-*g*] chromene (127) en (128) vorm aanvanklik aan 'n voorkeur oriëntasie om die interflavanielbinding sodanig dat 5-OH(D) meer gunstig as 7-OH(D) vir hersiklisering georiënteer is, toegeskryf. Die relatiewe gemak waarmee die (4 $\beta$ ,6)- en (4 $\beta$ ,8)-biflavanoïede (32) en (34) in vergelyking met die (4 $\alpha$ ,6)- en (4 $\alpha$ ,8)-analoë (31) en (33) ringisomerisasie ondergaan, is verder toegeskryf aan 'n oriëntasie



in die biflavanoïede sodanig dat in geval van die (4 $\beta$ ,6)- en (4 $\beta$ ,8)-biflavanoïede 5- of 7-OH(D) die aanvanklike tempobepalende ringopening (skema 13) versnel ("anchimeric assistance"). Hierdie verskynsels noodsaak dus 'n deeglike ondersoek na die voorkeurkonformasies om die interflavaniel bindingsas by biflavanoïede (31), (32), (33) en (34).

Die 300 MHz <sup>1</sup>H k.m.r. spektrum van die (4 $\alpha$ ,8)-(-)-fisetinidol-(+)-katesjien biflavanoïed (33) (plaat 40) vertoon by kamertemperatuur twee rotameriese vorms in 'n 1:1 verhouding. Met 'n MM2 studie kon twee lae-energie oriëntasies om die interflavanielbinding geïdentifiseer word. Deur vir 'n reeds geoptimiseerde struktuur die interflavaniel torsiehoek met 10 grade intervalle te wissel en telkens die relatiewe energie vir die betrokke oriëntasie te bereken, is met behulp van die "dihedral driver" fasiliteit in die MM2 program, 'n ruwe estimasie van die verwantskap tussen die relatiewe energie en die interflavanieltorsiehoek\* verkry (figuur 6).

Uit figuur 6 is die lae-energie oriëntasies geïdentifiseer en na 'n verfynde heroptimisering is die relatiewe energie van hierdie twee rotameriese vorme bereken (tabel 18). Met 'n soortgelyke benadering is die lae energie oriëntasies om die interflavanielbindingsas ook vir die (4 $\alpha$ ,6)-, (4 $\beta$ ,8)- en (4 $\beta$ ,6)-biflavanoïede (31), (34) en (32) bepaal (tabel 18).

---

\*Sien tabel 18 vir definisie van die teken (+ of -) van 'n torsiehoek.

Tabel 18: Lae-energie oriëntasies om die interflavanielbin-  
dingsas vir die (4 $\alpha$ ,6)-, (4 $\alpha$ ,8)-, (4 $\beta$ ,6)- en (4 $\beta$ ,8)-  
(-)-fisetinidol-(+)-katesjien biflavanoïede (31), (33),  
(32) en (34).

Verbinding	Interflavaniel Torsiehoek $\phi^a$	Afstande <sup>b</sup>		Relatiewe energie <sup>c</sup>	Energie= verskil <sup>c</sup>
		C(2)	C(3)		
4 $\alpha$ ,8 (33)	96.54	0.54	-0.26	-12.49	2.40
		0.22	-0.56		
	-80.33	0.56	-0.24	-14.89	
4 $\alpha$ ,6 (31)	100.89	0.25	-0.52		0.95
		0.56	-0.20	-11.35	
	-74.38	0.34	-0.42	-12.30	
4 $\beta$ ,8 (34)	92.76	0.55	-0.20	-12.30	2.86
		0.45	-0.37		
	-86.78	0.41	-0.36	-14.59	
4 $\beta$ ,6 (32)	100.52	0.38	-0.43		2.10
		0.37	-0.40	-11.73	
	-83.44	0.37	-0.40	-12.98	
		0.55	-0.23		
		0.36	-0.44	-10.88	
		0.26	-0.48		

<sup>a</sup>Die teken van 'n torsiehoek ABCD is positief as deur B in die ringting van C gekyk word en D is kloksgewys van A.

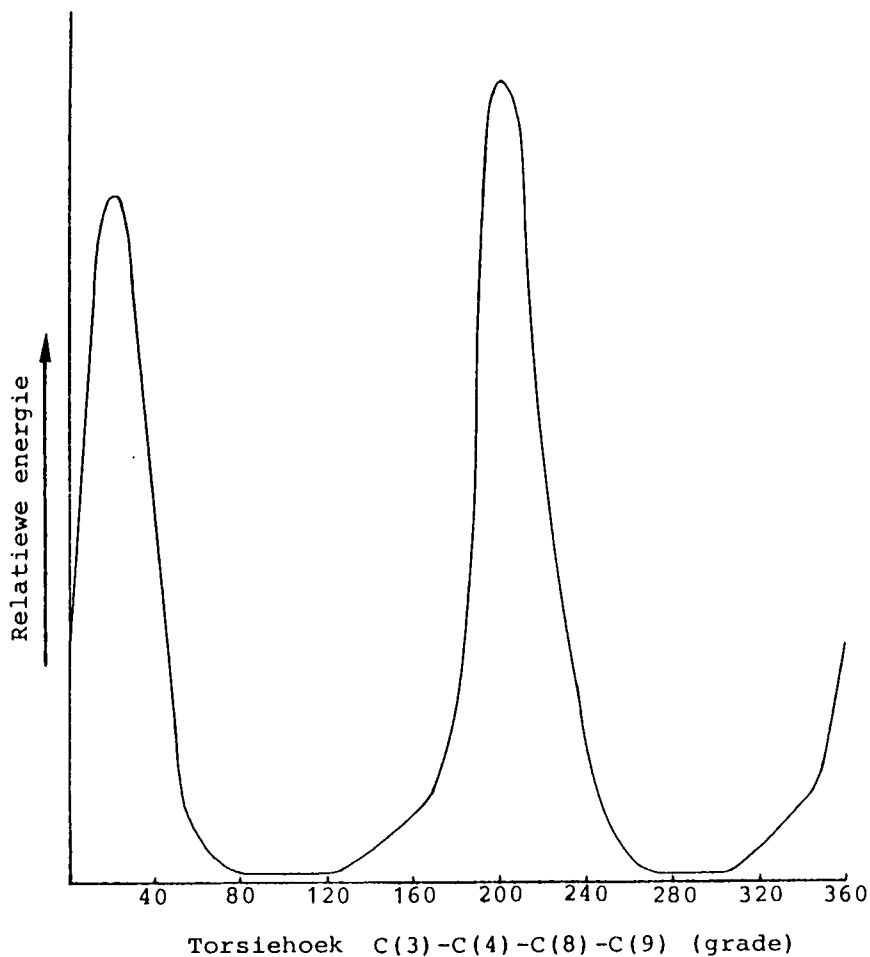
Interflavanieltorsiehoeke vir 4,8-biflavanoïede: C(3)-C(4)-C(8)-C(9) en vir 4,6-biflavanoïede: C(3)-C(4)-C(6)-C(5).

<sup>b</sup>Afstande (pm) van C(2) en C(3) bo (positief) of onder (negatief) die vlakke van die A- en D-ringe: Eerste stel data vir die monomeer deur C(4) gebind en die tweede stel vir die monomeer deur C(6) of C(8) gebind.

<sup>c</sup>Relatiewe energieë in kkal/mol.

FIGUUR 6

Verwantskap tussen die relatiewe energie en die interflavanieltorsiehoek vir die (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)-katesjien biflavanoïed (33).



Uit tabel 18 blyk dit duidelik dat twee lae-energie oriëntasies vir al die biflavanoïede geïdentifiseer kan word. Die energieverkil tussen die lae-energie oriëntasies is relatief klein en sal beide rotamere in beduidende konsentrasies by kamertemperatuur verwag word. Analise van die MM2 data toon dat van der Waals interaksies hoofsaaklik bydra tot die energieverkil tussen die twee rotameriese vorme. In die lae-energie oriëntasies streef die D-ring na 'n eklips oriëntasie met die C(4)-H binding en dus na die vlak met die minste steriese interaksies. Uit tabel 18

is dit verder duidelik dat in die lae-energie oriëntasies die heterosikliese ringe van die "boonste" en "onderste" flavaniël eenhede 'n halfstoelkarakter met geringe distorsie na 'n C(2)- of C(3)-sofa vertoon.

Die klein verskil in relatiewe energie ( $0.95 \text{ kkal. mol}^{-1}$ ) tussen die lae-energie oriëntasies suggereer beduidende konsentrasies van beide rotameriese vorme by die (4 $\alpha$ ,6)-biflavanoïed (3). Integrasie van die 300 MHz  $^1\text{H}$  k.m.r. spektrum van die (4 $\alpha$ ,6)-(-)-fisetinidol-(+)-katesjien biflavanoïed (31) (plaat 41) dui op 'n 50:50 verhouding van die twee rotamere. Faktore anders as 'n voorkeuriëntasie om die interflavaniëlbindingsas is dus waarskynlik instrumenteel in die voorkeurvorming van [2,3-*f*] chromene tydens die basisgekataliseerde ringisomerisasie van bogenoemde biflavanoïed.

By die (4 $\beta$ ,8)- en (4 $\beta$ ,6)-biflavanoïede (34) en (32) sal "ontspanning" van die 4 $\beta$ -flavaniëlsubstituent na 'n meer ekwatoriale oriëntasie in distorsie van die C-ring na 'n C(2)-sofa weerspieël word. Die data in tabel 18 wat die posisie van C(3) onder die vlak van die A-ring bevestig, dui egter op die teendeel en suggereer hoofsaaklike halfstoel karakter vir die C-ring by beide die (4 $\beta$ ,8)- en (4 $\beta$ ,6)-biflavanoïede. Sodanige halfstoel konformasies impliseer 'n 4 $\beta$ -flavaniël substituent wat aksiaal neig en dus 'n oriëntasie geskik vir die versnelling van die tempobepalende ringopening by die (4 $\beta$ ,8)- en (4 $\beta$ ,6)-biflavanoïede.

Die MM2 data soos bepaal vir profisetinidien biflavanoïede tydens

hierdie studie stem nou ooreen met data verkry deur Mattice *et al*<sup>109</sup> tydens 'n soortgelyke studie van prosianidien analoë.

#### 8.2.2 Die C-ring konformasie van flavan-3-ole en 4-arielflavan-3-ole as modelle vir flobatannienkonformasie.

Tydens hierdie studie is die flobatanniene hoofsaaklik as die heptameteleter diasetaat derivate gekarakteriseer en is die beskikbare <sup>1</sup>H k.m.r. en s.d. data dus die van sodanige derivate. Die MM2 rekenaarmodel kan slegs 100 atome (suurstof-alleenpare ingesluit) hanteer en val die heptameteleter diasetaat derivaat van 'n flobatannien dus buite die verwerkingsvermoë van hierdie program. Die probleem is oorkom deur vanaf modelle te ekstrapoleer. Deur (+)-katesjien en (-)-epikatesjien as die tetrameteleter asetaat derivate te bestudeer, kon meer inligting aangaande die analoë F-ring by flobatanniene bekom word. Op soortgelyke wyse is die konformasionele gedrag van die flobatannien C-ring voorspel uit MM2 studies van die heksameteleter asetaat derivate van 4-arielflavan-3-ole.

Aangesien die chiroptiese gedrag van sekere 4-arielflavan-3-ole van E-/A-konformasionele omskakeling afhanklik blyk te wees, is daar tydens die MM2 studie veral aandag aan hierdie aspek gegee. Om die verhouding waarin die E- en die A-konformere voorkom te voorspel, is van 'n reeds beproefde metode<sup>51</sup> (sien afdeling 4.2) gebruik gemaak. Na MM2-optimisering van die A- sowel as die E-konformere vir 'n sekere verbinding is waarskynlike koppelingskonstantes vir beide konformere met behulp van die gemodifiseerde

Karplusvergelyking (vergelyking 7) bereken deur van die berekende torsiehoeke in die geoptimiseerde geometrieë gebruik te maak:

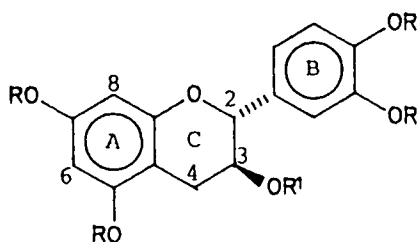
$${}^3J_{HH} = 13.22 \cos^2 \phi - 0.99 \cos \phi + \sum \Delta x_i \{0.87 - 2.46 \cos (\epsilon_i \cdot \phi + 19.9 \cdot |\Delta x_i|)\} \dots \dots [7]$$

$\epsilon_i$  is die teken (+/-) van die nie-waterstof substituent  $i$ <sup>62</sup>  
 $\Delta x_i = x_i - x_H$  waar  $x$  die Huggins<sup>115</sup> elektronegatiwiteit van waterstof (H) en die substituent  $i$  is.

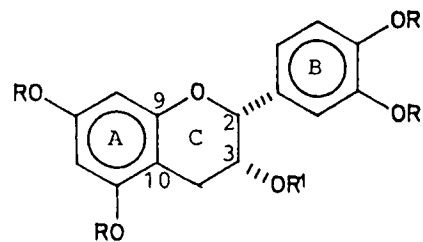
Uit die waargenome en teoreties berekende koppelingskonstantes is die molfraksie ( $x$ ) van die E-konformeer as volg bereken:

$$J_{2,3}(\text{waargeneem}) = E_{J_{2,3}} \cdot x + A_{J_{2,3}} \cdot (1-x) \dots \dots [8]$$

waar  $E_{J_{2,3}}$  en  $A_{J_{2,3}}$  die teoreties berekende koppelingskonstantes vir die E- en A-konformere onderskeidelik is.



(1)  $R=R^1=H$   
 (196)  $R=Me, R^1=Ac$



(67)  $R=R^1=H$   
 (197)  $R=Me, R^1=Ac$

(+)-Katesjien (1) en (-)-epikatesjien (67) is diastereoisomere wat slegs ten opsigte van die absolute konfigurasie van C(3) verskil. In die geval van (+)-katesjien sal beide die C(2)-ariël en die C(3)-hidroksisubstituente ekwatoriale oriëntasies in 'n E-konformasie en beide aksiaal in 'n A-konformasie inneem.

In teenstelling hiermee bly die relatiewe konfigurasie van hierdie groepe by (-)-epikatesjien onveranderd indien verstelling van 'n E- na 'n A-konformasie plaasvind (ekwatoriaal/aksiaal  $\longrightarrow$  aksiaal/ekwatoriaal). Beide (+)-katesjien en (-)-epikatesjien streef hoofsaaklik na 'n E-konformasie met die lywige C(2)-arielsubstituent in 'n ekwatoriale oriëntasie (tabel 19). 1,2-Steriese afstoting tussen die ekwatoriale B-ring en C(3)-hidroksigroep behoort egter die E-konformasie by (+)-katesjien minder voordelig as by (-)-epikatesjien te maak.

Tabel 19: Voorkeurkonformasies van flavan-3-ole

Verbinding	Konfor=masie	Afstande <sup>a</sup>		Energie <sup>b</sup>	Energie=verskil	J <sub>2,3</sub> bereken (Hz)	J <sub>2,3</sub> waar=geneem (Hz)	Verhou=ding E:A
		C(2)	C(3)					
(+) -katesjien (1)	E	0.40	-0.39	-7.41		9.98		
	A	-0.21	0.52	-6.20	1.21	2.87	7.4	63:37
(-) -epikatesjien (67)	E	0.41	-0.36	-7.25		0.83		
	A	-0.23	0.52	-6.04	1.21	5.60	1.7	82:18
(+) -katesjien metieleter ase=taat (196)	E	0.37	-0.42	19.34		9.94		
	A	-0.28	0.48	20.42	1.08	2.84	6.70	54:46
(-) -epikatesjien metieleter ase=taat (197)	E	0.34	-0.40	19.51		0.93		
	A	-0.27	0.50	20.77	1.26	5.41	1.30	92:8

<sup>a</sup> Afstande (pm) van C(2) en C(3) bo (positief) en onder (negatief) die vlak van die A-ring.

<sup>b</sup> Energieë in kkal/mol.

Uit die afstande in tabel 19 is dit duidelik dat die 2,3-*trans* en 2,3-*cis*-flavan-3-ole, (+)-katesjien (1) en (-)-epikatesjien (67) by voorkeur 'n E-konformasie, met die heterosikliese C-ring wat streef na 'n halfstoel oriëntasie, aanneem. Uit die berekende verhoudings (tabel 19) blyk dit verder dat die E-konformasie, soos

verwag, by (+)-katesjien minder gesog as by (-)-epikatesjien is. Hierdie interaksie word met asetilering sodanig beklemtoon dat in die geval van die tetrametieleter asetaat derivaat van (+)-katesjien (196) die A- en E-konformere in 'n feitlik 1:1 verhouding voorkom. In teenstelling hiermee sal die ooreenkomstige derivaat van (-)-epikatesjien (197) feitlik eksklusief in die E-konformasie voorkom. Hierdie resultate toon 'n noue ooreenkoms met bevindinge deur Porter *et al*<sup>51</sup> wat die E:A konformeerverhouding by (-)-epikatesjien pentaasetaat as 92:8 en by die ooreenkomstige derivaat van (+)-katesjien as 48:52 voorspel. Daar kan dus met redelike sekerheid voorspel word dat die F-ring by die heptametieleter diasetaat derivate van flobatanniene met 2,3-*cis*-konfigurasie sal streef na 'n voorkeur E-konformasie terwyl die A-konformeer by analoë met 2,3-*trans* konfigurasie meer prominent (tot so hoog as 50%) sal wees.

Soos reeds gemeld (literatuuroorsig, hoofstuk 4) is die halfstoel-oriëntasie die lae-energie konformasie vir die heterosikliese C-ring by die flavane. Bevestiging hiervoor volg uit tabelle 18, 19 en 20 waaruit duidelik blyk dat die C-ring vir die lae-energie konformasies by al die gevalle oor 'n halfstoel karakter met geringe distorsie na 'n C(2)- of C(3)-sofa beskik. Die heterosikliese C-ring by die 4-arielflavan-3-ole en dus ook by die flobatannien analoë, het 'n 2,4- diariël-3-hidroksisubstitusiepatroon. Die mate waartoe die C-ring distorsie na 'n C(2)- of C(3)-sofa sal ondergaan en watter konformeer (E of A) voorkeur sal geniet, word direk deur interaksies van hierdie substituentte bepaal. Die interaksies wat die mees beduidende rol speel is 1,2-interaksies, A<sup>1,3</sup>-spanning en 1,3-diaksiale interaksies (literatuur=



oorsig, hoofstuk 4).

In 'n poging om *gauche*- en 1,3-diaksiale interaksies te verminder, behoort die lywige 2-arielsubstituent by die 4-arielflavan-3-ol verbindings 'n definitiewe voorkeur vir 'n ekwatoriale (*e*) oriëntasie te openbaar. In 'n poging om die  $A^{1,3}$ -spanning met die 5-oksisubstituent op die A-ring te verlig sal die 4-arielsubstituent na verwagting na 'n kwasiaksiale (*a'*) oriëntasie neig. Aangesien die voorkeur van die 2- en 4-arielsubstituentte om *e*- en *a'*-oriëntasies onderskeidelik te beklee dan komplimentêr sal meewerk om die E-konformasie te bevoordeel, behoort hierdie konformasie by die 2,4-*trans* gesubstitueerde verbindings te domineer. By 'n 2,4-*cis* substitusiepatroon is die situasie meer kompleks en word die voorkeurkonformasie deur ander faktore soos 1,2-interaksies bepaal. Vervolgens word die bevindinge by die onderskeie relatiewe konfigurasies van die 4-arielflavan-3-ol modelverbindings bespreek waarna deur middel van ekstrapolasie voorspellings aangaande die voorkeurkonformasie by die flobatanien analoë gemaak word.

#### 2,3-*trans*-3,4-*cis* konfigurasies (184)

By 'n 4-arielflavan-3-ol verbinding met *trans-cis* relatiewe konformasie impliseer 'n E-konformasie *e*-, *e*- en *a'*-oriëntasies vir die 2-ariel-, 3-asetoksi- en 4-arielsubstituentte onderskeidelik. Hoewel die 1,2-interaksie tussen die 2-ariel- en 3-asetoksisubstituentte die E-konformasie benadeel, is die *e*- en *a'*-oriëntasies van die 2- en 4-arielsubstituentte hoogs voordelig en behoort die E-konfor-

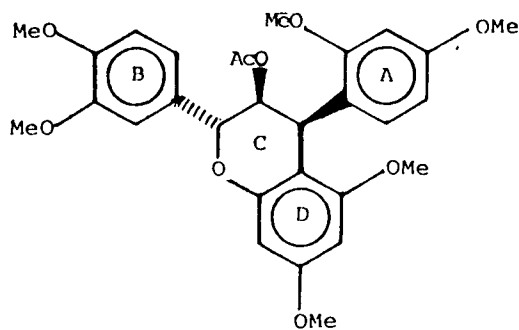
Tabel 20: Voorkeurkonformasies van 4-arielflavan-3-ole

Verbinding (OMe-OAc derivate)	Konfor= masie	Afstande <sup>a</sup>		Energie <sup>b</sup>	Energie= verskil	J <sub>2,3</sub> bereken (Hz)	J <sub>2,3</sub> waarge= neem (Hz)	Verhou= ding E:A
		C(2)	C(3)					
(+)-katesjien-(4β	E	0.42	-0.35	24.77		10.01		
→2)-resorsinol	A	-0.58	0.24	25.01	0.24	3.25	10.0	99:1
(184)								
(+)-katesjien-(4α	E	0.57	-0.23	23.44		10.01		
→2)-resorsinol	A	-0.47	0.24	22.67	0.77	3.10	5.5	35:65
(192)								
(+)-epikatesjien-	E	-0.44	0.31	24.89		0.93		
(4α→2)-resorsi= nol (191)	A	0.52	-0.22	25.27	0.38	6.10	1.0	98:2
(+)-katesjien-(4α	E	0.54	-0.26	27.85		10.04		
→2)-floroglusi= nol (199)	A	-0.46	0.25	28.35	0.50	3.01	10.0	99:1
(-)-fisetinidol-(4α	E	0.55	-0.22	18.11		10.03		
→2)-resorsinol	A	-0.38	0.33	18.78	0.67	3.10	10.0	99:1
(198)								
(194)	E	-0.38	0.42	23.94		9.96		
	A	0.43	-0.30	23.14	0.80	3.34	5.5	33:67
(193)	E	0.48	-0.26	24.19		0.89		
	A	-0.42	0.41	26.36	2.17	5.59	1.0	98:2
(vry-OH derivaat)								
(+)-katesjien-(4α	E	0.55	-0.24	-12.99		10.04		
→2)-resorsinol	A	-0.41	0.30	-12.11	0.88	3.32	9.5	92:8
(54)								

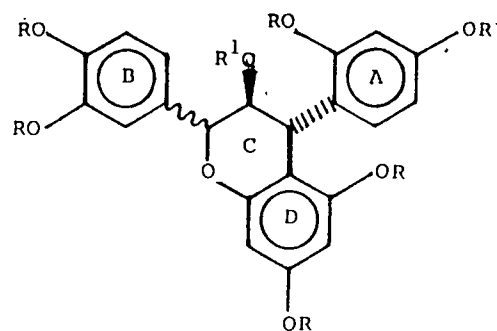
<sup>a</sup>Afstande (pm) van C(2) en C(3) bo (positief) en onder (negatief) die vlak van die A-ring

<sup>b</sup>Relatiewe energie in kkal.mol<sup>-1</sup>.

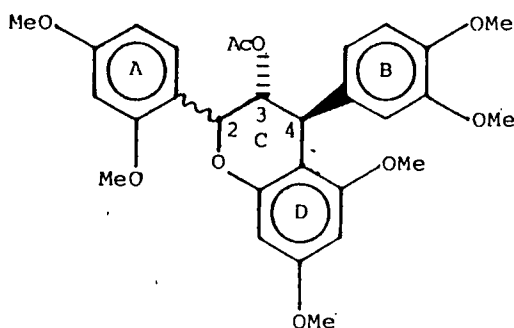
masie by verbindings met *trans-cis* konfigurasie van die C-ring te domineer.



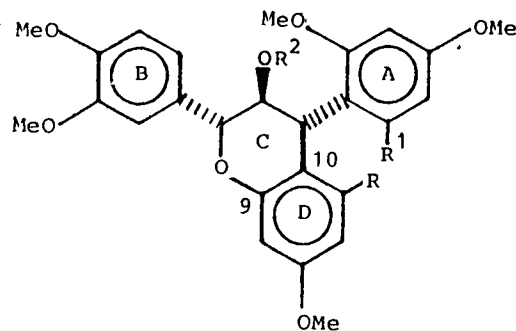
(184)



- (191)  $R=Me, R^1=Ac$   $\equiv$
- (192)  $R=Me, R^1=Ac$   $\equiv$
- (54)  $R=R^1=H$   $\equiv$



- (193)  $\equiv$
- (194)  $\equiv$



- (198)  $R=R^1=H, R^2=Ac$
- (199)  $R=R^1=OMe, R^2=Ac$
- (200)  $R=R^1=OMe, R^2=H$

Groter stabiliteit van die E-relatief tot die A-konformeer word inderdaad deur MM2 berekenings (tabel 20) voorspel. Verdere berekenings gebaseer op die MM2 bevindinge en die waargenome koppelingskonstantes suggereer 'n E:A verhouding van 99:1 vir die metieleter asetaat derivaat van die 2,3-*trans*-3,4-*cis*-4-ariel-flavan-3-ol (184). Relatief groot koppelingskonstantes ( $J_{6,7}$ ;  $J_{8,7}$  en  $J_{8,9} = \pm 10$  Hz) wat dui op 'n hoofsaaklike E-konformasie vir die C-ring word ook by die flobatanniene met ooreenkomstige *trans-cis* C-ring konfigurasie aangetref. Oorheersing van die E-konformasie by (184) verklaar die sterk n.o.e.-assosiasies van 2-H(C) met 6-H(A) en die ooglopend afwesigheid van enige asso=

siasie van 4-H(C) met 2- en 6-H(B) wat van die A-konformasie verwag sou word. Soortgelyke n.O.e.-assosiasies bevestig 'n dominante E-konformasie van die C-ring by die [2,3-*f*], [2,3-*g*] en [2,3-*h*] chromene met *trans-cis* relatiewe C-ring konfigurasie.

2,3-*cis*-3,4-*trans* konfigurasies (191) en (193)

'n E-konformasie van die C-ring by modelverbindings met 'n 2,3-*cis*-3,4-*trans* relatiewe konfigurasie (191), (193) impliseer 'n *e*-, *a*- en *a'*-oriëntasie van die 2-ariel-, 3-asetoksi- en 4-ariel= substituentte. Die C(2) en C(4) substituentte is dus in die minimum-energie oriëntasie (*e* en *a'* onderskeidelik) met die aksiale C(3)-asetoksigrup passief en behoort die E-konformasie ook by hierdie klas verbindings te domineer.

MM2 berekeninge bevestig 'n meer stabiele E-konformasie (tabel 20) en dui by die metieleter asetaat derivaat van (+)-epikatesjien (4 $\alpha$ →2) resorsinol (191) op 'n E:A konformeerverhouding van 98:2. Sterk n.O.e.-assosiasie van 2-H(C) met 6-H(A) aanduidend van onderskeidelik die aksiale en kwasiaksiale oriëntasies van 2-H(C) en die C(4) resorsinolring tesame met die ooglopende afwesigheid van enige assosiasie van 4-H(C) met die B-ring wat van die A-konformeer verwag sou word, korreleer by (191) met 'n oorheersende E-konformasie. Soortgelyke n.O.e.-assosiasies asook die orde van die C-ring koppelingskonstantes ( $J_{6,7}$ ;  $J_{8,7}$  en  $J_{8,9} = \pm 1.0$  Hz) bevestig ook by die tetrahidropirano[2,3-*f*], [2,3-*g*] en [2,3-*h*] chromene met *cis-trans* relatiewe konfigurasie van die C-ring 'n voorkeur E-konformasie.

MM2 berekeninge suggereer ook by die 2,3-*cis*-3,4-*trans* modelverbinding waar ringomruiling plaasgevind het (193), 'n meer stabiele E-konformeer en 'n E:A konformeerverhouding van 98:2 vir (193). Die orde van die C-ring koppelingskonstantes en n.O.e.-assosiasies bevestig net soos in die geval van (191) by die ringomgeruilde 4-arielflavan-3-ol (193) en die ringomgeruilde flobatanniene met *cis-trans* C-ring stereochemie 'n voorkeur vir 'n C-ring E-konformasie.

2,3-*trans*-3,4-*trans* konfigurasies (192), (199), (198), (194) en (188).

In teenstelling met bogenoemde verbindings [2,4-*trans* (C-ring)] besit modelverbindings en flobatanniene met *trans-trans* konfigurasie 'n 2,4-*cis* gesubstitueerde C-ring en word die E:A konformeerverhouding soos reeds gemeld deur 'n kombinasie van ander faktore bepaal.

'n E-konformasie by 'n 4-arielflavan-3-ol met 2,3-*trans*-3,4-*trans*-C-ring konfigurasie impliseer 'n *e*-, *e*- en *e*'-oriëntasie vir die 2-ariel, 3-hidroksi en 4-arielsubstituente onderskeidelik. Met 'n eerste oogopslag dui dit daarop dat die voorkeur vir 'n *e*-oriëntasie van die 2(C)-arielsubstituent voldoende is om die destabiliserende A<sup>1,3</sup>-spanning en 1,2-interaksies te werk. Aan die ander kant sal sterk afstotende 1,3-diaksiale interaksies 'n moontlike A-konformasie destabiliseer. 'n Voorkeurkonformasie by die verbindings met *trans-trans* C-ring konfigurasie kan dus moeilik voorspel word.

MM2 berekeninge (tabel 20) dui by die (+)-katesjien ( $4\alpha \rightarrow 2$ ) resorsinol (54) op 'n E:A verhouding van 92:8 en dus op 'n bepreke voorkeur vir die E-konformasie. In teenstelling hiermee dui berekeninge by die metieleter asetaat derivaat (192) op 'n E:A verhouding van 35:65 en dus op 'n voorkeur vir die A-konformasie. Die metieleter asetaat derivaat van die (-)-fisetinidol ( $4\alpha \rightarrow 2$ ) resorsinol (5-deoksi) (198) vertoon egter, soos by (188), voorkeur vir die E-konformasie (E:A=99:1) (tabel 20). Die voorkeur vir 'n A-konformasie by (192) is moontlik te wyte aan 'n kombinasie van 1,2-steriese afstotings en  $A^{1,3}$ -spanning [5-deoksiverbinding (198) verkies E-konformasie] wat by die metieleter asetaat derivaat (192) so prominent word dat waarskynlike 1,3-diaksiale interaksie tussen die 2(C)- en 4(C)-arielsubstituentte oorheers word en verstelling na die A-konformere plaasvind. Beduidende konsentrasies van die A-konformere by verbindings met *trans-trans* C-ring konfigurasie is egter slegs moontlik mits die C(4)-arielsubstituent oor minstens een ongesubstitueerde *o*-posisie beskik (192) en (194). By die analoë derivaat van die (+)-katesjien ( $4\alpha \rightarrow 2$ ) floroglusinol (199) word die A-konformasie deur steriese interaksies tussen die 2- en 6-metoksigroepe van die 4(C)-arielsubstituent en die B-ring sodanig gedestabiliseer dat hierdie verbinding 'n dominante E-konformasie van die C-ring verkies (E:A=99:1, tabel 20).

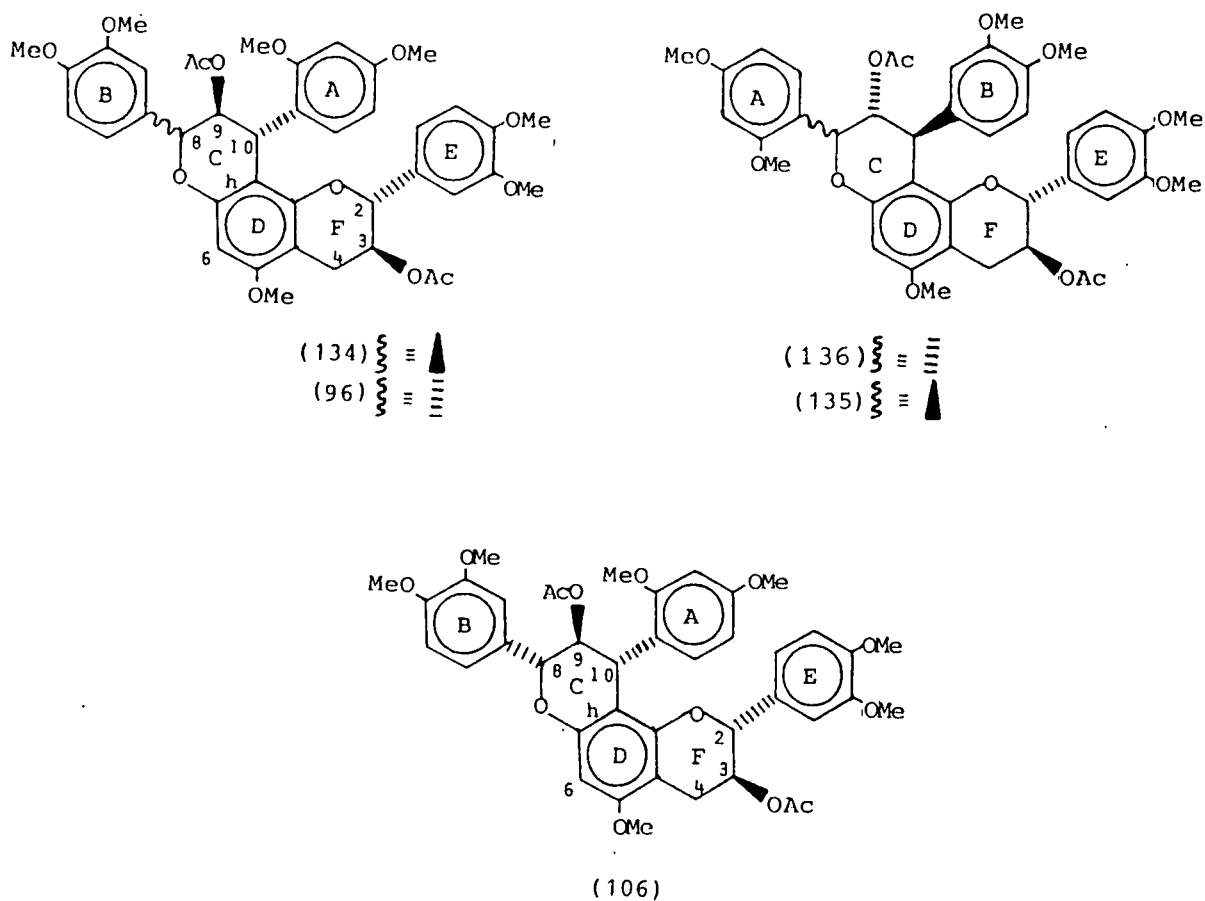
Die afwykende  $^1\text{H}$  k.m.r. en s.d. data van (192) is vroeër deur Roux *et al*<sup>65</sup> aan 'n C-ring bootkonformasie toegeskryf. Uit die voorafgaande (literatuuroorsig hoofstuk 4) is dit egter duidelik dat die bootkonformasie die hoë-energie oorgangstoe-

stand in die  $E \rightleftharpoons A$  energieprofiel verteenwoordig en dus uit energie oorwegings hoogs onwaarskynlik is. Hierdie abnormale data kan egter sinvol verklaar word in terme van 'n  $E \rightleftharpoons A$  konformasionele ewewig waar beduidende bydraes deur die A-konformeer weerspieël word in relatief klein C-ring koppelingskonstantes (tabel 20) en 'n "omgekeerde" Cotton-effek wat volg vanaf 'n  $E \rightarrow A$  "flip" van die C-ring.

Tesame met die MM2 data wat voorkeur E-konformasies vir dié verbindings voorspel, kan die "normale" C-ring koppelingskonstantes en Cotton-effekte van (199) en (198) dus ook sinvol verklaar word. Die metieleter asetaat derivaat van die 4-arielflavan-3-ol (194) waar ringomruiling van die resorsinol A- en pirokatekol B-ringe plaasgevind het kom ook hoofsaaklik in 'n A-konformasie voor (E:A=33:67) (tabel 20) soos weerspieël in soortgelyke klein C-ring koppelingskonstantes en 'n "omgekeerde" Cotton-effek.

Soortgelyke klein koppelingskonstantes ( $J_{6,7}$ ;  $J_{8,7}$  en  $J_{8,9} = 4.5-6.0$  Hz) dui by die heptametieleter diasetaat derivate van die "normale" sowel as "ringomgeruilde" flobatanniene met *trans-trans* C-ring konfigurasie ook op voorkeur vir A-konformasie van die C-ring en vertoon hierdie verbindings dus, analoog aan die ooreenkomstige derivate van die 4-arielflavan-3-ol modelle, "omgekeerde" Cotton-effekte.

In teenstelling met die voorgestelde meganisme (skema 17) wat 'n kwasi-enantiomeriese verwantskap (C-ringe) tussen die "normale" (134) en (96) en die ringomgeruilde (136) en (135) tetrahydro=



pirano[2,3-*h*] chromene uit die (-)-fisetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(+) -katesjien-*O*-metieleter vereis {die [2,3-*f*] en [2,3-*g*] chromene uit die (4 $\beta$ ,6) biflavanoïed voorloper (skema 18) toon inderdaad so 'n verwantskap}, vertoon verbindings (134), (96), (136) en (135) intense negatiewe Cotton-effekte in die 220-240 nm gebied. By die flobatanniene met 2,3-*trans* F-ring konfigurasie, word 'n F-ring konformasie met groot bydraes deur die A-konformeer verwag (vergelyk tetrametieleter asetaat derivaat van (+)-katesjien in tabel 19). Sulke F-ring A-konformasies word inderdaad beves-



tig deur sterk n.O.e.-assosiasies van 2- en 6-H(E) met 10-H(C) vir [2,3-*h*] chromene met 'n 10 $\beta$ -arielsubstituent en 'n 2,3-*trans* F-ring konfigurasie. Die abnormale chiroptiese gedrag van die [2,3-*h*] chromene met 'n 10 $\beta$ -arielsubstituent kan dus waarskynlik toegeskryf word aan die mobiele E-ring wat *via* 'n A-konformasie van die F-ring die teken van die Cotton-effek beïnvloed.

Terwyl A-konformasies van die F-ring in die geval van 'n [2,3-*h*] chromeen met 'n 10 $\beta$ -arielsubstituent moontlik is, sal 'n 10 $\alpha$  substituent die  $\alpha$ -vlak blokkeer en sal steriese interaksie tussen die 10 $\alpha$ -arielsubstituent en die E-ring die vorming van 'n F-ring A-konformasie verhinder. Hierdie hipotese word bevestig deur die relatief groot 2-H(F) koppelingskonstantes (tabel 21) wat in geval van die [2,3-*h*] chromene met 10 $\alpha$ -arielsubstituent (134) en (96) die hoofsaaklike E-karakter van die F-ring bevestig en die relatiewe klein waardes wat by die [2,3-*h*] chromene met 10 $\beta$ -arielsubstituent (118) en (135) dui op groot bydraes van A-konformasies vir die F-ring.

Tabel 21: 2-H(F) Koppelingskonstantes (Hz) van die 8,9-*cis*-9,10-*trans*- en alles-*trans* [2,3-*h*] chromene (134), (136), (96) en (135)

Verbinding	J 2-H(F) (Hz)
cis-trans (134)	8.5
cis-trans (RiC)* (136)	6.0
trans-trans (96)	8.5
trans-trans (RiC)* (135)	7.0

\*RiC dui op verbindings waar ringomruiling plaasgevind het.

Die voorstel dat 'n mobiele E-ring die teken van die Cotton-effek by [2,3-*h*] chromene met 10 $\beta$ -arielsubstituenten beïnvloed, word deur die chiroptiese gedrag van die alles-*trans* [2,3-*h*] chromeen met 'n 2,3-*cis*-flavan-3-ol "onderste" eenheid (106) bevestig. In teenstelling met die negatiewe Cotton-effek van die alles-*trans* [2,3-*h*] chromeen (96) in die 220-240 nm gebied, vertoon bogenoemde analoog met 2,3-*cis* F-ring konfigurasie 'n positiewe Cotton-effek in dieselfde gebied. Aangesien die 2,3-*cis* F-ring in die metieleter asetaat derivaat (106) vermoedelik 'n voorkeur E-konformasie sal verkies (vergelyk ooreenkomstige derivaat van (-)-epikatesjien, tabel 19), word die Cotton-effek nie deur die E-ring *via* 'n F-ring A-konformasie beïnvloed nie, en word die verwagte positiewe Cotton-effek (alles-*trans* C-ring konfigurasie) waargeneem.

Uit die voorafgaande bespreking is dit duidelik dat waar die F-ring by die heptametieleter diasetate van flobatanniene met 2,3-*cis* konfigurasie 'n voorkeur E-konformasie sal vertoon, A-konformasies van die F-ring, afhangende van die geometrie in die res van die molekule, 'n beduidende rol by die analoë met 2,3-*trans* konfigurasie sal speel. Soortgelyk vertoon flobatanniene met 'n 2,4-*trans* C-ring rangskikking (*trans-cis* en *cis-trans* relatiewe C-ring konfigurasie) deurgaans 'n voorkeur E-konformasie vir die C-ring inteenstelling met die analoë met 'n 2,4-*cis* C-ring rangskikking (*trans-trans* relatiewe C-ring konfigurasie) waar die konformasionele gedrag van die C-ring deur addisionele faktore soos 1,2-interaksies, A<sup>1,3</sup>-spanning en 1,3-diaksiale interaksies bepaal word.

-----

EKSPERIMENTEEL

EKSPERIMENTEEL

STANDAARD EKSPERIMENTELE METODEDES

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

1. CHROMATOGRAFIESE METODEDES

1.1 Papierchromatografie<sup>116</sup>

Twee-dimensionele papierchromatogramme is op Whatman nr. 1 papier (28,5 x 46 cm) agtereenvolgens met waterversadigde butan-2-ol (eerste rigting) en 2% (v/v) asynsuuroplossing (tweede rigting) ontwikkel.

1.2 Dunlaagchromatografie (DLC)

Kwalitatiewe dunlaagchromatografiese ondersoeke is op plastiekplaatjies (5 x 4 cm), bedek met 'n laag (0,25 mm) Kieselgel PF<sub>254</sub> (Merck), uitgevoer. Bereidende skaal dunlaagchromatografie is uitgevoer op glasplate (20 x 20 cm) bedek met 'n laag (1.0 mm) Kieselgel PF<sub>254</sub> (Merck) (100 g Kieselgel in 230 ml gedistilleerde water per vyf plate). In laasgenoemde geval is die plate by kamertemperatuur gedroog en ongeaktiveerd gebruik. Mikroskeidings is op "Merck precoated TLC plates: Silica gel 60 PF<sub>254</sub> 0.25 mm" met 'n belading van 1-2,5 mg per plaat uitgevoer. Na skeiding is die plate by kamertemperatuur in 'n vinnige lugstroom gedroog en bande onderskei deur middel van formaldehied-swaelsuur as sproei-reagens en UV (254 nm). Die gemerkte bande is afgeskraap en met

asetoon geëlueer.

### 1.3 Kolom- (KC) en mediumdrukchromatografie (MPLC)

Kolomchromatografiese skeidings op Sephadex LH-20 en Fractogel TSK HW-40 (S) is op verskillende kolomgroottes en teen verskillende vloeitempo's (in elke geval gespesifiseer) in etanol gedoen. Mediumdruk kolomchromatografie is met 'n Büchi mediumdruksistiem uitgevoer (druk in elke geval gespesifiseer). Fraksies is met 'n ISCO (model 273) outomatiese fraksieversamelaar versamel.

### 1.4 Sproeireagense

#### 1.4.1 Ammonialkaliese silwernitraat<sup>117</sup>

Ammonialkaliese silwernitraat is berei deur 'n gekonsentreerde ammoniakoplossing by 'n silwernitraatoplossing (4 g in 50 ml gedistilleerde water) te voeg tot die gevormde silweroksied net oplos. Nadat die twee-dimensionele papierchromatogramme liggies gesproei is, is dit met gedistilleerde water (3x) gewas en die oormaat reagens met behulp van 1% (g/v) natriumtiosulfaatoplossing vernietig. Oormaat chemikalieë is verwyder deur die chromatogram vir *ca.* 1 uur onder lopende kraanwater te speel.

#### 1.4.2 Bis-gediasoteerde bensidien<sup>118 119</sup>.

Bensidien (5 g) is in gekonsentreerde soutsuur (14 ml) opgelos en by gedistilleerde water (980 ml) gevoeg. Papierchromatogramme is liggies gesproei met 'n varsbereide mengsel van bensidien en

10% (g/v) natriumnitrietoplossing (3:2, v/v) en vir *ca.* 1 uur onder lopende kraanwater gewas.

#### 1.4.3 Formaldehyd-swaelsuur<sup>120</sup>

Dunlaagchromatogramme is liggies met 'n 2% (v/v) oplossing van formaldehyd (40%) in gekonsentreerde swaelsuur gesproei en met behulp van 'n bunsenbrander liggies tot optimum kleurontwikkeling verhit.

## 2. CHEMIESE METODES

### 2.1 Metilering met diasometaan<sup>8</sup>

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

### 2.2 Asetilering<sup>121</sup>

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

### 3. SPEKTROMETRIESE METODEDES

#### 3.1 Kernmagnetiese resonansspektrometrie (k.m.r.)

<sup>1</sup>H K.m.r. spektra is afgeneem op 'n Bruker AM-300 FT spektrometer met tetrametielsilaan (TMS) as interne standaard. Deuteriochloroform (CDCl<sub>3</sub>), deuteriobenseen (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>), deuterioasetoon [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO], deuteriometanol (CD<sub>3</sub>OD) en deuteriodimetielsulfoksied (DMSO) is as oplosmiddels gebruik. Chemiese verskuiwings is deurgaans uitgedruk in dele per miljoen op die δ-skaal en koppelingskonstantes word in Hz gegee. Die volgende afkortings is deurgaans gebruik:

s = singulet

d = doeblet

dd = doeblet van doeblette

t = triplet

m = multiplet

br. = verbreed

arom. prot. = aromatiese protone

<sup>1</sup>H K.m.r. spektra is, tensy anders vermeld, deurgaans by 296<sup>o</sup>K (23<sup>o</sup>C) afgeneem.

#### 3.2 Massaspektroskopie (MS)

Massaspektra en akkurate massabepalings is op 'n Kratos MS-80 massaspektrometer afgeneem.

#### 3.3 Sirkulêre dichroïsme (s.d.)

SD-krommes is in metanol met 'n Jasco J-20 spektropolarimeter

afgeneem. Die molekulêre elliptisiteit ( $[\theta]$ ) is bereken volgens die formule:

$$[\theta] = \frac{L \times \text{skaalinstelling} \times \text{molekulêre massa} \times 100}{\text{buislengte in cm} \times \text{konsentrasie in g/l}}$$

waar L = verskil in lesing tussen dié van die verbinding  
in oplossing en dié van die oplosmiddel (in cm).

#### 4. AFKORTINGS

Die volgende afkortings word deurgaans vir oplosmiddels gebruik tydens beskrywing van ontwikkelingsisteme vir DLC-skeidings:

A = asetoon

B = benseen

C = trichlormetaan

DCM = dichloormetaan

DCE = dichlooretaan

EA = etielasetaat

H = heksaan

M = metanol

-----



HOOFSTUK 9

DIE ISOLASIE VAN KOMPONENTE UIT *GUIBOURTIA COLEOSPERMA*

9.1 Stilbeenglikosiede uit die bas-, sap- en kernhout.

Die bas van *Guibourtia coleosperma* (2 kg) is fynemaal en met metanol (4 x 2 l) geëkstraheer waarna vette en wasse uit die gekombineerde ekstrakte met *n*-heksaan (3 x 300 ml) verwyder is. Indamping van die metanol onder verminderde druk lewer 'n bruin poeier (140 g) waarvan 15 g verder verryk is deur dit te onderwerp aan kolomchromatografie op Sephadex LH-20 met etanol as elueermiddel (kolom = 5 x 150 cm). Die eerste 1,5 l elueermiddel is verwyder en buise 25-100 (24 ml/buis) gekombineer. DLC-skeiding van hierdie fraksie (B:A:M, 11:6:3) lewer 'n hoofband by  $R_f$  0.45 (580 mg).

9.1.1 (E)-3',5-diasetoksi-4'-metoksi-3-(2,3,4,6-tetra-O-asetiel- $\beta$ -D-glukopiranosieloksi)stilbeen (81).

Asetilering van die  $R_f$  0.45 fraksie (580 mg) gevolg deur DLC-skeiding (B:A, 9:1) lewer die titelverbinding ( $R_f$  0.35) as 'n liggeel olie (380 mg)  $^1H$  en  $^{13}C$  k.m.r. data, plaat 2, tabelle 4 en 5. MS-skema 1, MS-tabel 1.

Op 'n soortgelyke wyse is saphoutboorsels (4 kg) met metanol geëkstraheer en die gekombineerde ekstrakte met *n*-heksaan behandel om vette en wasse te verwyder. Indamping van die metanol onder verminderde druk lewer 'n ligbruin poeier (90 g) waarvan 20 g

met KC (Sephadex LH-20, etanol, kolom = 5 x 150 cm) geskei is. Die eerste 1.5 l eluant is verwyder en verdere fraksies (24 ml/buis) as volg gekombineer:

Fraksie 1: buise 134 - 146; 253 mg

Fraksie 2: buise 186 - 248; 460 mg

Fraksie 3: buise 249 - 305; 246 mg

9.1.2 (E)-3',4',5-triasetoksi-3-(2,3,4,6-tetra-O-asetiel-β-D-glukopiranosieloksi)stilbeen (79).

DLC-skeiding van fraksie 3 (246 mg) (B:A:M, 6:3:1) lewer 'n enkele band by  $R_f$  0.19 (176 mg). Asetilering van die  $R_f$  0.19 band lewer die titelverbinding as 'n liggeel olie.

$^1H$  en  $^{13}C$  k.m.r. data, plaat 1, tabelle 4 en 5.

MS-skema 1, MS-tabel 1.

DLC-skeiding van fraksie 2 (460 mg) (B:A:M, 6:3:1) lewer 'n enkele band by  $R_f$  0.15 (350 mg). Asetilering van hierdie band gevolg deur DLC-skeiding (B:A, 9:1) lewer stilbeenglikosied (81) (275 mg,  $R_f$  0.33) identies aan die verbinding uit die bas.

9.1.3 (E)-4',5-dimetoksi-3-[2,3,4-tri-O-asetiel-6-O-(2,3,4-tri-O-asetiel-α-L-rhamnopyranosiel)-β-D-glukopiranosieloksi]-stilbeen (83).

DLC-skeiding van fraksie 1 (253 mg) (B:A:M, 6:3:1) lewer 'n hoofband by  $R_f$  0.2 (189 mg). Asetilering van hierdie band gevolg deur DLC-skeiding (DCE:A, 19:1) lewer die titelverbinding (70 mg,  $R_f$  0.40) as 'n wit amorfe stof.

Gevind: C 58.9%, H 6.0%: C<sub>40</sub>H<sub>48</sub>O<sub>18</sub> vereis C 58.8%, H 5.9%

<sup>1</sup>H en <sup>13</sup>C k.m.r. data, plaat 3, tabelle 4 en 5.

MS-skema 2, MS-tabel 2.

Lugdroog kernhoutboorsels (3 kg) is liggies aangeklam en met etielasetaat (4 x 2 l) geëkstraheer. Nadat die etielasetaat onder vakuüm afgedamp is, is die ru-ekstrak in metanol opgelos en alle wasse en vette met *n*-heksaan (3 x 150 ml) verwyder. Indamping onder vakuüm lewer 'n donkerbruin poeier (100 g) waarvan 20 g verder met KC (Sephadex LH-20, etanol, kolom = 5 x 150 cm) verryk is. Die inhoud van buise 153 - 191 (400 mg) (eerste 1.5 l eluant is verwyder 24 ml/buis) is onderwerp aan DLC-skeiding (B:A:M, 11:6:3) en lewer twee bande by R<sub>f</sub> 0.41 (55 mg) en R<sub>f</sub> 0.17 (106 mg). Asetilering van die R<sub>f</sub> 0.17 band (106 mg) gevolg deur DLC-skeiding (B:A, 9:1) lewer stilbeenglukosied (81) (80 mg, R<sub>f</sub> 0.33), identies aan die verbindings uit die bas en saphout.

9.1.4 (E)-3',5-diasetoksi-4'-metoksi-3-[2,3,4-tri-O-asetiel-6-O-(2,3,4-tri-O-asetiel- $\alpha$ -L-rhamnopyranosiel)- $\beta$ -D-glukopiranosieloksi]stilbeen (85).

Asetilering van die R<sub>f</sub> 0.41 band (55 mg) gevolg deur DLC-skeiding (B:A, 9:1) lewer die titelverbinding (25 mg, R<sub>f</sub> 0.36) as 'n *wit amorfe stof*.

Gevind: C 57.3%, H 5.6%: C<sub>43</sub>H<sub>50</sub>O<sub>21</sub> vereis C 57.2%, H 5.6%.

<sup>1</sup>H en <sup>13</sup>C k.m.r. data, plaat 4, tabelle 4 en 5.

MS-skema 2, MS-tabel 2.

9.2 Flobatanniene uit die kernhout

Lugdroog kernhoutboorsels (6 kg) van *Guibourtia coleosperma* is liggies aangeklam en met etielasetaat (3 x 3 l) by kamertemperatuur geëkstraheer. Afdamping van die oplosmiddel onder vakuum lewer 'n bruin poeier (240 g) wat in metanol (300 ml) opgelos is en met *n*-heksaan (3 x 300 ml) ontvet is. Indamping van die metanol lewer 'n bruin poeier (210 g) wat (4 x 50 g porsies) in 'n Craig teenstroomopstelling (100 ml onderfase) tussen 'n butan-2-ol: water: *n*-heksaan (4:5:1 v/v) mengsel oor twintig buise verdeel is. (19 boonste fase oordragte in 'n teenstroomverdeling). Volgens kwalitatiewe papierchromatografie is fraksies as volg versamel:

Fraksie 1: buise 1 - 8; 72.5 g  
Fraksie 2: buise 9 - 14; 62.4 g  
Fraksie 3: buise 15 - 20; 60.5 g

Na verdere skeiding van fraksie 2 (62.4 g) met behulp van KC (Sephadex LH-20, etanol, kolom = 5 x 150 cm, 20 g/kolom) is die volgende fraksies gekombineer: (eerste 1.5 l elueermiddel verwyder) (24 ml/buis).

Fraksie 2A: buise 8 - 28; 0.5 g  
Fraksie 2B: buise 55 - 75; 1.2 g  
Fraksie 2C: buise 83 - 120; 3.3 g  
Fraksie 2D: buise 138 - 186; 2.54 g  
Fraksie 2E: buise 187 - 306; 10.89 g  
Fraksie 2F: buise 307 - 420; 5.19 g  
Fraksie 2G: buise 421 - 468; 4.49 g  
Fraksie 2H: buise 468 - 600; 15.3 g

Aangesien die flobatanniene op DLC 'n kernmerkende rooi-pers kleur met die formaldehyd-swaelsuur sproeireagens ontwikkel, is fraksies vir verdere ondersoek met behulp van hierdie kleurreaksie geselekteer.

Metilering van fraksie 2D (2.54 g) gevolg deur DLC-skeiding (B:A, 9:1, x3) lewer vyf bande, 2D<sub>1</sub> (R<sub>f</sub> 0.5, 152 mg), 2D<sub>2</sub> (R<sub>f</sub> 0.42, 69 mg), 2D<sub>3</sub> (R<sub>f</sub> 0.33, 120 mg), 2D<sub>4</sub> (R<sub>f</sub> 0.23, 630 mg) en 2D<sub>5</sub> (R<sub>f</sub> 0.20, 454 mg).

9.2.1 (2R,3S:8R,9S,10S)-3,9-diasetoksi-2,8-di(3,4-dimetoksifeniel)-10-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-trans-8,9-trans-9,10-cis-3,4,9,10-tetrahidro-2H,8H-pirano[2,3-h] chromeen (87).

Asetilering van fraksie 2D<sub>4</sub> (630 mg) gevolg deur DLC-skeiding (B:A, 19:1 x 2) lewer 'n hoofband by R<sub>f</sub> 0.23 (74 mg). Verdere DLC-skeiding (H:A:EA, 65:20:15, x 4) lewer die titelverbinding (R<sub>f</sub> 0.44, 39 mg) as 'n wit amorfe stof.

Gevind: C 66.2%, H 6.1%: C<sub>41</sub>H<sub>44</sub>O<sub>13</sub> vereis C 66.1%, H 5.95%.

<sup>1</sup>H k.m.r. data, plaat 5, tabel 9.

MS-skema 3, MS-tabel 4.

SD-plaat 1, [θ]<sub>286</sub> 0, [θ]<sub>279</sub> 4.1x10<sup>4</sup>, [θ]<sub>273</sub> 0, [θ]<sub>262</sub> -8.3x10<sup>4</sup>,  
[θ]<sub>249</sub> 0, [θ]<sub>238</sub> 2.05x10<sup>5</sup>, [θ]<sub>228</sub> 0, [θ]<sub>214</sub> -3.5x10<sup>5</sup>  
en [θ]<sub>210</sub> 0.

Na asetilering toon vergelyking van die fisiese data van fraksie 2D<sub>5</sub> met die van 'n outentieke monster<sup>14</sup> dat hierdie fraksie in hoofsaak uit (-)-fisetinidol-(4β,8)-(+)-katesjien (34) bestaan.

Metilering van 'n gedeelte van fraksie 2E (4 g) gevolg deur DLC-skeiding (B:A, 8:2, x 2) lewer ses bande, 2E<sub>1</sub> (R<sub>f</sub> 0.62, 186 mg), 2E<sub>2</sub> (R<sub>f</sub> 0.58, 253 mg), 2E<sub>3</sub> (R<sub>f</sub> 0.54, 222 mg), 2E<sub>4</sub> (R<sub>f</sub> 0.48, 268 mg), 2E<sub>5</sub> (R<sub>f</sub> 0.45, 251 mg) en 2E<sub>6</sub> (R<sub>f</sub> 0.36, 678 mg).

9.2.2 (2R,3S:6R,7S,8S)-3,7-diasetoksi-2,6-di(3,4-dimetoksi-feniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-trans-6,7-trans-7,8-cis-3,4,7,8,-tetrahydro-2H,6H-pirano[2,3-f] chromeen (92).

Asetilering van fraksie 2E<sub>3</sub> (222 mg) gevolg deur DLC-skeiding (B:A, 93:7) lewer die titelverbinding (R<sub>f</sub> 0.46, 80 mg) as 'n *wit amorfe stof*.

Gevind M<sup>+</sup>, 744.2733: C<sub>41</sub>H<sub>44</sub>O<sub>13</sub> vereis M, 744.2782.

<sup>1</sup>H k.m.r. data, plaat 6, tabel 9.

MS-skema 3, MS-tabel 4

SD-plaat 1, [θ]<sub>271</sub> 0, [θ]<sub>261</sub> -2.8x10<sup>4</sup>, [θ]<sub>254</sub> 0, [θ]<sub>233</sub> 4.4x10<sup>5</sup>  
en [θ]<sub>214</sub> 0.

9.2.3 (2R,3R:8R,9S,10S)-3,9-diasetoksi-2,8-di(3,4-dimetoksi-feniel)-10-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-cis-8,9-trans-9,10-cis-3,4,9,10-tetrahydro-2H,8H-pirano[2,3-h] chromeen (104).

Asetilering van fraksie 2E<sub>4</sub> (268 mg) gevolg deur DLC-skeiding (B:A:M, 95:4:1, x 3) lewer 'n hoofband by R<sub>f</sub> 0.32 (105 mg). Verdere DLC-skeiding van hierdie band (H:A:EA, 65:20:15) lewer die titelverbinding (R<sub>f</sub> 0.29, 67 mg) as 'n *wit amorfe stof*.

Gevind M<sup>+</sup>, 744.2743: C<sub>41</sub>H<sub>44</sub>O<sub>13</sub> vereis M, 744.2782.

<sup>1</sup>H k.m.r. data, plaat 12, tabel 7.

MS-skema 3, MS-tabel 3.

SD-plaat 3,  $[\Theta]_{287} 0$ ,  $[\Theta]_{278} 6.36 \times 10^4$ ,  $[\Theta]_{260} -3.43 \times 10^4$ ,  
 $[\Theta]_{237} 12.24 \times 10^4$  en  $[\Theta]_{233} 0$ .

Vergelyking van die fisiese data van die asetaat van fraksie 2E<sub>5</sub> met die van 'n outentieke monster<sup>14</sup>, toon dat hierdie fraksie uit (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)-katesjien (33) bestaan. Asetilering van fraksie 2E<sub>6</sub> (678 mg) gevolg deur DLC-skeiding (B:A, 9:1) lewer twee hoofbande by R<sub>f</sub> 0.62 (120 mg) en R<sub>f</sub> 0.50 (90 mg).

Na vergelyking van die fisiese data met die van outentieke monsters<sup>14</sup> is hierdie verbindings as die (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(-)-epikatesjien (89) en (-)-fisetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(-)-epikatesjien (90) onderskeidelik geïdentifiseer.

Metilering van fraksie 2F (5.19 g) gevolg deur DLC-skeiding (B:A, 8:2, x 2) lewer nege bande, 2F<sub>1</sub> (R<sub>f</sub> 0.60, 130 mg), 2F<sub>2</sub> (R<sub>f</sub> 0.52, 300 mg), 2F<sub>3</sub> (R<sub>f</sub> 0.45, 286 mg), 2F<sub>4</sub> (R<sub>f</sub> 0.41, 704 mg), 2F<sub>5</sub> (R<sub>f</sub> 0.34, 886 mg), 2F<sub>6</sub> (R<sub>f</sub> 0.28, 490 mg), 2F<sub>7</sub> (R<sub>f</sub> 0.21, 474 mg), 2F<sub>8</sub> (R<sub>f</sub> 0.14, 510 mg) en 2F<sub>9</sub> (R<sub>f</sub> 0.10, 393 mg). Verdere DLC-skeiding van band 2F<sub>2</sub> (C:H:A, 90:6:4, x 3) lewer vier bande, R<sub>f</sub> 0.69 (41 mg), R<sub>f</sub> 0.64 (55 mg), R<sub>f</sub> 0.59 (41 mg) en R<sub>f</sub> 0.56 (38 mg). Vergelyking met 'n outentieke monster<sup>14</sup> toon dat die R<sub>f</sub> 0.64 band hoofsaaklik uit die heptametieseleter van (-)-fisetinidol-(4 $\beta$ ,6)-(+)-katesjien (32) bestaan.

9.2.4 (2R,3R:8R,9S,10R)-3,9-diasetoksi-2,8-di(3,4-dimetoksi-  
feniël)-10-(2,4-dimetoksisfeniël)-2,3-cis-8,9-trans-9,10-  
trans-3,4,9,10-tetrahidro-2H,8H-pirano [2,3-h] chromeen  
(106).

Asetilering van die  $R_f$  0.69 band (41 mg) lewer die titelverbinding as 'n wit amorfe stof.

Gevind  $M^+$  - HOAC, 684.2589:  $C_{39}H_{40}O_{11}$  vereis M, 684.2571.

$^1H$  k.m.r. data, plaat 14, tabel 7.

MS-skema 3, MS-tabel 3.

SD-plaat 3,  $[\theta]_{305}$  0,  $[\theta]_{284}$   $9.55 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{260}$   $2.91 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{245}$   $21.37 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{235}$   $2.42 \times 10^4$ .

9.2.5 (2R,3R:6R,7S,8S)-3,7-diasetoksi-2,6-di(3,4-dimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-cis-6,7-trans-7,8-cis-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-pirano[2,3-f] chromeen (108).

Asetilering van die  $R_f$  0.59 band (41 mg) gevolg deur DLC-skeiding (H:EA:A:M, 60:22:15:3, x 4) lewer die titelverbinding ( $R_f$  0.36, 15 mg) as 'n wit amorfe stof.

Gevind  $M^+$ , 744.2802:  $C_{41}H_{44}O_{13}$  vereis M, 744.2782.

$^1H$  k.m.r. data, plaat 13, tabel 7.

MS-skema 3, MS-tabel 3.

SD-plaat 3,  $[\theta]_{298}$  0,  $[\theta]_{280}$   $1.98 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{258}$   $0.23 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{242}$   $2.90 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{237}$   $0.38 \times 10^4$ .

Vergelyking van fisiese en spektroskopiese data met dié van 'n outentieke monster<sup>14</sup> toon dat fraksie 2F<sub>3</sub> in hoofsaak uit die heptameteleter van (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,6)-(+)-katesjien (31) bestaan.

DLC-verryking van fraksie 2F<sub>4</sub> (704 mg) (H:A:EA, 5:3:2, x 3) lewer 'n band  $R_f$  0.52 (267 mg) wat na verdere DLC-suiwering (DCE:A, 9:1) 'n hoofband by  $R_f$  0.47 (104 mg) lewer. Hierdie fraksie (104 mg) is deur DLC-skeiding (H:A:EA, 5:3:2) in twee bande by  $R_f$  0.50 (41 mg) en  $R_f$  0.46 (18 mg) geskei.



9.2.6 (2R,3S:8R,9S,10R)-3,9-diasetoksi-2,8-di(3,4-dimetoksi=  
feniel)-10-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-trans-8,9-trans-  
9,10-trans-3,4,9,10-tetrahydro-2H,8H-pirano[2,3-h]  
chromeen (96).

Asetilering van die  $R_f$  0.50 band (41 mg) lewer die titelverbinding as 'n wit amorfe stof.

Gevind  $M^+$ , 744.2785:  $C_{41}H_{44}O_{13}$  vereis M, 744.2782.

$^1H$  k.m.r. data, plaat 8, tabel 10.

MS-skema 3, MS-tabel 5.

SD-plaat 4,  $[\theta]_{290}$  0,  $[\theta]_{264}$   $3.8 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{248}$  0,  $[\theta]_{230}$   $-1.2 \times 10^5$ ,  
 $[\theta]_{223}$   $-2.6 \times 10^5$  en  $[\theta]_{217}$  0.

9.2.7 (2R,3S:6S,7S,8R)-3,7-diasetoksi-2,8-di(3,4-dimetoksifeniel)-  
6-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-trans-6,7-cis-7,8-trans-3,4,6,7-  
tetrahydro-2H,8H-pirano[2,3-g] chromeen (94).

Asetilering van die  $R_f$  0.46 band (18 mg) lewer die titelverbinding as 'n wit amorfe stof.

Gevind  $M^+$ , 744.2738:  $C_{41}H_{44}O_{13}$  vereis M, 744.2782.

$^1H$  k.m.r. data, plaat 7, tabel 9.

MS-skema 3, MS-tabel 4.

SD-plaat 1,  $[\theta]_{283}$  0,  $[\theta]_{248}$   $1.86 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{233}$   $2.42 \times 10^5$  en  $[\theta]_{220}$  0.

Verdere DLC-verryking van die metieleterderivate in fraksie 2F<sub>5</sub> (886 mg) (H:A:EA, 5:3:1, x 4) lewer vyf bande, 2F<sub>5</sub>A ( $R_f$  0.60, 39 mg), 2F<sub>5</sub>B ( $R_f$  0.54, 79 mg), 2F<sub>5</sub>C ( $R_f$  0.50, 100 mg), 2F<sub>5</sub>D ( $R_f$  0.48, 160 mg) en 2F<sub>5</sub>E ( $R_f$  0.45, 185 mg). DLC-skeiding van fraksie 2F<sub>5</sub>B (79 mg) (DCE:A, 8.5:1.5, x 3) lewer drie bande,  $R_f$  0.47 (9 mg),  $R_f$  0.43 (25 mg) en  $R_f$  0.34 (13 mg).

9.2.8 (2R,3S:6S,7S,8R)-3,7-diasetoksi-2,6-di(3,4-dimetoksi=  
feniël)-8-(2,4-dimetoksifeniël)-2,3-trans-6,7-cis-7,8-  
trans-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pirano[2,3-f] chromeen  
(98).

Asetilering van die  $R_f$  0.43 band (25 mg) gevolg deur DLC-skeiding (DCE:A, 9:1, x 2) lewer die titelverbinding ( $R_f$  0.63, 18 mg) as 'n wit amorfe stof.

Gevind  $M^+$ , 744.2778:  $C_{41}H_{44}O_{13}$  vereis M, 744.2782.

$^1H$  k.m.r. data, plaat 9, tabel 12.

MS-skema 3, MS-tabel 5.

SD-plaat 5,  $[\theta]_{280}$  0,  $[\theta]_{265}$   $8.68 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{235}$  0,  $[\theta]_{230}$   $-3.72 \times 10^4$   
en  $[\theta]_{228}$  0.

9.2.9 (2R,3R:6S,7S,8R)-3,7-diasetoksi-2,6-di(3,4-dimetoksi=  
feniël)-8-(2,4-dimetoksifeniël)-2,3-cis-6,7-cis-7,8-  
trans-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pirano[2,3-f] chromeen  
(110).

Asetilering van die  $R_f$  0.34 band (13 mg) lewer die titelverbinding as 'n wit amorfe stof.

Gevind  $M^+$  - HOAC, 684.2588:  $C_{39}H_{40}O_{11}$  vereis M, 684.2571.

$^1H$  k.m.r. data, plaat 15, tabel 7.

MS-skema 3, MS-tabel 3.

SD-plaat 3,  $[\theta]_{280}$  0,  $[\theta]_{266}$   $5.41 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{244}$  0,  $[\theta]_{237}$   $-4.40 \times 10^4$   
en  $[\theta]_{235}$  0.

9.2.10 (2R,3S:6R,7S,8S)-3,7-diasetoksi-10-[(2R,3S,4R)-2,3-trans-3,4-trans-3',4',7-trimetoksi-3-asetoksiflavan-4-iel]-2,6-di(3,4-dimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-trans-6,7-trans-7,8-cis-3,4,7,8,-tetrahydro-2H,6H-pirano[2,3-f] chromeen (100).

DLC-skeiding (C:H:A, 85:8:7, x 3) van fraksie 2F<sub>5</sub>D (160 mg) lewer 'n hoofband by R<sub>f</sub> 0.36 (50 mg). Asetilering van hierdie band gevolg deur DLC-suiwering (B:A, 9:1) lewer die titelverbinding (R<sub>f</sub> 0.5, 15 mg) as 'n *wit amorfe stof*.

Gevind C, 66.53%; H, 5.81%; C<sub>61</sub>H<sub>64</sub>O<sub>19</sub> vereis C, 66.54%; H, 5.86%.

<sup>1</sup>H k.m.r. data, plaat 10, tabel 14.

MS-skema 4, MS-tabel 6.

SD-plaat\*

Verdere DLC-skeiding van fraksie 2F<sub>5</sub>E (185 mg) (DCE:A, 8.5:1.5, x 2) lewer twee bande, R<sub>f</sub> 0.40 (39 mg) en R<sub>f</sub> 0.31 (54 mg).

---

\*Aangesien geen gevolgtrekkings van die SD-spektra van die trimeriese verbindings (100), (102) en (112) op die Jasco J-20 spektropolarimeter gemaak kan word nie, word hierdie data nie gemeld nie. Die chiroptiese gedrag van hierdie verbindings sal in 1989 in samewerking met prof WL Mattice, "Department of Polymer Science, University of Akron, Akron, OH, USA" op 'n meer gesofistikeerde apparaat bestudeer word.

9.2.11 (2R,3R:6S,7S,8R:10R,11S,12S)-3,7,11-Triasetoksi-2,6,10-tri(3,4-dimetoksifeniel)-8,12-di(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-cis-6,7-cis-7,8-trans-10,11-trans-11,12-cis-3,4,7,8,11,12-heksahidro-2H,6H,10H-dipirano[2,3-f:2',3'-h]  
chromeen (112).

Asetilering van die  $R_f$  0.40 band (39 mg) gevolg deur DLC-skeiding (B:A. 9:1, x 3) lewer die titelverbinding ( $R_f$  0.34, 17 mg) as 'n *wit amorfe stof*.

Gevind C, 66.62%; H, 5.86%:  $C_{61}H_{64}O_{19}$  vereis C, 66.54%; H, 5.86%.

$^1H$  k.m.r. data, plaat 16, tabel 8.

MS-skema 5, MS-tabel 7.

9.2.12 (2R,3S:6R,7S,8S:10S,11S,12R)-3,7,11-Triasetoksi-2,6,10-tri(3,4-dimetoksifeniel)-8,12-di(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-trans-6,7-trans-7,8-cis-10,11-cis-11,12-trans-3,4,7,8,11,12-heksahidro-2H,6H,10H-dipirano[2,3-f:2',3'-h] chromeen (102).

Asetilering van die  $R_f$  0.31 band (54 mg) en opeenvolgende DLC-skeiding in benseen-asetoon (9:1, x 3,  $R_f$  0.37, 24 mg) en 1,2-dichlormetaan-asetoon (96:4, x 6,  $R_f$  0.65, 15 mg) lewer die titelverbinding as 'n *wit amorfe stof*.

Gevind C, 66.50%; H, 5.89%:  $C_{61}H_{64}O_{19}$  vereis C, 66.54%; H, 5.86%.

$^1H$  k.m.r. data, plaat 11, tabel 8.

MS-skema 5, MS-tabel 7.

-----

HOOFSTUK 10

SINTESE VAN FLOBATANNIENE

10.1 Basisgekataliseerde isomerisasie van (-)-fisetinidol-  
(4 $\alpha$ ,8)- en (4 $\alpha$ ,6)-(+)-katesjienprofisetinidiene

10.1.1 "Onbeskermd" sintese

Die (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)-katesjien (33) (450 mg) is in 200 ml van 'n 0.025M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-0.025M NaHCO<sub>3</sub> buffer (pH10) opgelos en vir 5 uur by 50°C onder 'n stikstofatmosfeer geroer waarna die mengsel tot 0°C afgekoel, met 0.1M HCl aangesuur en met etielasetaat (4x 250 ml) geëkstraheer is. Droging (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) van die ekstrak en indamping onder vakuum lewer 'n ligbruin poeier (390 mg). Metilering van 'n porsie hiervan (300 mg) gevolg deur DLC-skeiding (B:A, 8.5:1.5, x 2) lewer vyf bande: 1 (R<sub>f</sub> 0.56, 21 mg), 2 (R<sub>f</sub> 0.49, 26 mg), 3 (R<sub>f</sub> 0.41, 45 mg), 4 (R<sub>f</sub> 0.27, 23 mg) en 5 (R<sub>f</sub> 0.17, 30 mg).

Asetilering van band 1 gevolg deur opeenvolgende DLC-skeiding (B:A, 9:1, x 2, R<sub>f</sub> 0.42, 13 mg); (H:A:EA, 13:4:3, x 3, R<sub>f</sub> 0.55, 5 mg) lewer die (2*S*,3*S*:6*R*,7*S*,8*S*)-3,7-diasetoksi-2,6-di(3,4-dimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel),2-3-*cis*-6,7-*trans*-7,8-*cis*-3,4,7,8-tetrahidro-2*H*,6*H*-pirano[2,3-*f*] chromeen (116) as 'n wit amorfe stof; Gevind M<sup>+</sup>, 744.2783: C<sub>41</sub>H<sub>44</sub>O<sub>13</sub> vereis M, 744,2782; <sup>1</sup>H k.m.r. data plaat 18, tabel 9; MS-skema 3, MS-tabel 4; SD-plaat 2, [θ]<sub>275</sub> 0, [θ]<sub>265</sub> -4.0x10<sup>4</sup>, [θ]<sub>246</sub> 0, [θ]<sub>228</sub> 1.9x10<sup>5</sup>, [θ]<sub>225</sub> 4.5x10<sup>4</sup>, [θ]<sub>221</sub> 1.4x10<sup>5</sup> en [θ]<sub>220</sub> 0.

Band 2 (26 mg) lewer na asetilering en DLC-skeiding (B:A. 9:1, x 2) die (2*S*,3*S*:8*R*,9*S*,10*S*)-3,9-diasetoksi-2,8-di(3,4-dimetoksifeniel)-10-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*cis*-8,9-*trans*-9,10-*cis*-3,4,9,10-tetrahydro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*] chromeen (115) ( $R_f$  0.45, 12 mg) as 'n wit amorfe stof; Gevind  $M^+$ , 744.2759:  $C_{41}H_{44}O_{13}$  vereis  $M$ , 744.2782;  $^1H$  k.m.r. data plaat 17, tabel 9; MS-skema 3, MS-tabel 4; SD-plaat 2,  $[\theta]_{270}$  0,  $[\theta]_{264}$   $-3.1 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{248}$  0,  $[\theta]_{227}$   $5.4 \times 10^4$  en  $[\theta]_{222}$   $4.6 \times 10^5$ .

Asetilering van band 3 (45 mg) gevolg deur DLC-skeiding (B:A, 9:1, x 2) lewer twee fraksies by  $R_f$  0.54 (11 mg) en  $R_f$  0.44 (15 mg). Die  $R_f$  0.54 fraksie bevat die *trans-cis*-tetrahidropirano [2,3-*f*] chromeen (92) terwyl die  $R_f$  0.44 fraksie as die *trans-cis*-tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen (87) geïdentifiseer is. Beide verbindings toon spektroskopiese data ( $^1H$  k.m.r., SD en MS) identies aan dié van die ooreenkomstige derivate van die natuurprodukte uit *Guibourtia coleosperma*.

Asetilering en DLC-skeiding (B:A, 9:1, x 2) van band 4 (23 mg) lewer die 7,8-*trans*-6,7-*cis*-tetrahidropirano[2,3-*g*] chromeen (94) ( $R_f$  0.53, 11 mg) met spektroskopiese data identies aan die ooreenkomstige derivaat van die natuurprodukt uit *G. coleosperma*.

Band 5 (30 mg) bestaan uit ongereageerde uitgangsmateriaal.

#### 10.1.2 "Beskernde" sintese

##### 10.1.2.1 Selektiewe metilering van (+)-katesjien

Droë (+)-katesjien (2x10 g porsies) is in droë asetoon met metiel=

jodied (5.88 g) in die teenwoordigheid van watervrye  $K_2CO_3$  (23.8 g) vir 36 uur onder reflux verhit waarna die reaksiemengsel gefiltreer en die oplosmiddel onder vakuüm afgedamp is. Kolomchromatografiese skeiding (KC) van die reaksiemengsel (Sephadex LH-20, 5x150 cm kolom, 24 ml eluant/buis, eerste 1.5 l eluant verwyder) lewer die volgende fraksies: 1 (buis 5-38, 600 mg), 2 (39-85, 8.5 g) en 3 (85-120, 9.0 g). Fraksie 1 bevat die di-, tri- en tetra-*O*-metiel-eters en fraksie 3 ongereageerde (+)-katesjien. Fraksie 2, saamgestel uit die 3'-*O*- en 4'-*O*-metieleters is in 'n metanol-chloroform mengsel (3:1 v/v) opgelos waartydens die 4'-*O*-metiel-(+)-katesjien selektief as 'n fyn wit poeier (4.0 g) kristalliseer; smeltpunt  $228.4^\circ C$  - literatuur smeltpunt<sup>122</sup>  $228-230^\circ C$ ; Gevind  $M^+$ , 304.0941:  $C_{16}H_{16}O_6$  vereis  $M$ , 304.0947.

10.1.2.2 Sintese van die "beskernde" biflavanoïede (120), (121), (122) en (123).

'n Oplossing van 4'-*O*-metiel-(+)-katesjien (4.0 g) in etanol (20 ml) is opgeneem in 0.1M HCl (500 ml). Terwyl die mengsel by kamertemperatuur geroer is, is 'n oplossing van (+)-mollisacasidien (2 g) in 0.1M HCl (100 ml) oor 'n periode van 3 uur bygedrup. Na 12 uur is 'n verdere porsie (+)-mollisacasidien (1 g) in 0.1M HCl (50 ml) bygedrup en is die reaksiemengsel vir 'n verdere 12 uur geroer. Die mengsel is met etielasetaat (4x250 ml) geëkstraheer, oor watervrye natriumsulfaat gedroog en onder vakuüm ingedamp. Die ligbruin residu (7 g) is met MPLC (5x150 cm kolom, 0.6-0.8 bar, 8ml/min vloeitempo, 24 ml eluant/buis, eerste 1.5 l eluant verwyder) op Sephadex LH-20 met etanol as elueermiddel geskei en die volgende fraksies is gekombineer: 1 (buis 3-18, 1.54 g),

2 (36-61, 1.44 g), 3 (73-110, 1.96 g), 4 (120-146, 250 mg) en 5 (205-234, 708 mg). Fraksie 1 bestaan uit die 4'-*O*-metiel-(+)-katesjien, fraksie 2 uit die (-)-fisetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(+) -katesjien-*O*-metieleter (121), fraksie 3 uit die (4 $\alpha$ ,8) dimeer (120), fraksie 4 uit die (4 $\beta$ ,6)-biflavanoïed (123) en fraksie 5 uit 'n mengsel van die (4 $\alpha$ ,6) analoog (122) en klein hoeveelhede trimeriese verbindings. Verdere skeiding van fraksie 5 deur MPLC (3x100 cm kolom, 2.7 bar, 3 ml/min vloeitempo, 24 ml eluant/buis, eerste 250 ml eluant geïgnoreer) op Fractogel TSK HW-40(S) met etanol as elueermiddel lewer (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,6)-(+) -katesjien-*O*-metieleter (122) (buis 2-35, 412 mg) en 'n trimeriese fraksie (buis 40-73, 380 mg) wat nie verder ondersoek is nie. Die "beskermd" biflavanoïede (120), (121), (122) en (123) is geïdentifiseer deur vergelyking van die <sup>1</sup>H k.m.r. data van die heptameteleter diasetate met die van ooreenkomstige derivate van outentieke monsters<sup>14</sup>.

10.1.2.3 Basisgekataliseerde isomerisasie van (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+) -katesjien-*O*-metieleter (120).

Die titelverbinding (120) (800 mg) is aan reaksiekondisies identies aan die vir (33) tydens die "onbeskermd" sintese blootgestel en die reaksiemengsel met kolomchromatografie (3x85 cm kolom, 1.2 ml/min vloeitempo, 20 ml eluant/buis; eerste 200 ml eluant geïgnoreer) op Sephadex LH-20/etanol geskei om die volgende fraksies te lewer: 1 (buis 11-17, 38 mg), 2 (34-53, 280 mg) en 3 (54-74, 325 mg).

Metilering van fraksie 1 (38 mg) gevolg deur DLC-skeiding B:A:M, 70:28:2) lewer twee bande by  $R_f$  0.70 (12 mg) en  $R_f$  0.28 (5 mg).



Die  $R_f$  0.70 band bestaan uit 3',4',5,7-tetra-*O*-metiel-(+)-katesjien. Asetilering van die  $R_f$  0.28 band lewer die dehidro(-)-fisetinidol-(+)-katesjien (126) as 'n wit amorfe stof (6.4 mg); Gevind  $M^+$ , 728.2458:  $C_{40}H_{40}O_{13}$  vereis  $M$ , 728.2469;  $^1H$  k.m.r. ( $CDCl_3$ , 300 MHz,  $23^\circ C$ ),  $\delta$  6.81 [d, J2.5 Hz, 3-H(A)], 6.49 [dd, J2.5, 8.5, 5-H(A)], 6.15 [d, J8.5, 6-H(A)], 6.19 [s, 2-H(B)], 6.82 [s, 5-H(B)], 5.17 [dd, J2.5, 3.0, 2-H(C)], 6.09 [dd, J3.0, 3.0, 3-H(C)], 3.36 [dd, J2.5, 3.0, 4-H(C)], 5.61 [s, 6-H(D)], 6.06 [d, J2.0, 2-H(E)], 6.51 [d, J8.5, 5-H(E)], 5.88 [dd, J2.0, 8.5, 6-H(E)], 4.08 [d, J10.0, 2-H(F)], 4.97 [m, 3-H(F)], 3.15 [dd, J6.5, 17.0, 4-H<sub>ekw</sub>(F)], 2.36 [dd, J9.5, 17.0, 4-H<sub>aks</sub>(F)], 3.65, 3.67, 3.72, 3.73, 3.77, 3.87 (elk s, 6xOMe), 1.80 en 1.95 (elk s, 2xOAc).

Metilering van 'n gedeelte van fraksie 2 (100 mg) gevolg deur DLC-skeiding (B:A, 8:2, x 2) lewer 'n enkele band by  $R_f$  0.5 (38 mg). Na asetilering is hierdie band geïdentifiseer as die 8,9-*trans*-9,10-*cis*-tetrahidropirano[2,3-*h*] chromeen (87) met spektroskopiese data identies aan die van die ooreenkomstige derivaat van die natuurprodukt.

Na metilering (50 mg porsie), DLC-skeiding (B:A:M, 90:9:1,  $R_f$  0.24, 35 mg) en asetilering is fraksie 3 geïdentifiseer as ongereageerde uitgangstof.

#### 10.1.2.4 Basisgekataliseerde isomerisasie van (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,6)-(+)-katesjien-*O*-metieleter (122).

Blootstelling van biflavanoïed (122) aan basiese medium onder reaksiekondisies en opwerkprosedures soortgelyk aan dié vir die

(4 $\alpha$ ,8) biflavanoïed, lewer 'n ligbruin poeier wat na kolomchromatografie (KC) (3x85 cm kolom, 1.2 ml/min vloeitempo, 20 ml eluant/buis, eerste 200 ml eluant verwyder) op Sephadex LH-20/etanol die volgende fraksies lewer: 1 (buis 8-29, 165 mg), 2 (36-56, 86 mg) en 3 (78-99, 27 mg). Fraksie 3 bestaan uit ongereageerde uitgangstof.

Metilering van fraksie 1 (165 mg) gevolg deur DLC-skeiding (B:A:M, 90:9:1) lewer 'n band ( $R_f$  0.28, 100 mg) wat na asetilering as die 6,7-*trans*-7,8-*cis*-tetrahidropirano[2,3-*f*] chromeen (92) met spektroskopiese data identies aan die van die natuurprodukt asook die analoog uit die "onbeskermd" sintese geïdentifiseer is.

Fraksie 2 (86 mg) lewer na metilering en DLC-skeiding (B:A, 8:2, x 2) 'n metieleter band by  $R_f$  0.41 (34 mg). Asetilering van hierdie band lewer die 6,7-*cis*-7,8-*trans*-tetrahidropirano[2,3-*g*] chromeen (94). Hierdie verbinding vertoon spektroskopiese data identies aan dié van die natuurprodukt en die ooreenkomstige verbinding uit die "onbeskermd" sintese.

## 10.2 Basisgekataliseerde isomerisasie van (-)-fisetinidol-(4 $\beta$ ,8)- en (4 $\beta$ ,6)-(+)-katesjiene.

### 10.2.1 Basisgekataliseerde isomerisasie van (-)-fisetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(+)-katesjien-*O*-metieleter (121).

Biflavanoïed (121) (718 mg) is in 200 ml van 'n 0.025M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-0.025M NaHCO<sub>3</sub> buffer (pH10) opgelos waarna die reaksiemengsel

vir 3 uur by  $50^{\circ}\text{C}$  onder 'n stikstofatmosfeer geroer is. Die reaksiemengsel is tot  $0^{\circ}\text{C}$  afgekoel, aangesuur ( $0.1\text{M HCl}$ ), met etielasetaat geëkstraheer ( $4 \times 250$  ml), gedroog ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) en die oplosmiddel onder vakuüm afgedamp om 'n ligbruin poeier (660 mg) te lewer. Skeiding van die reaksiemengsel met kolomchromatografie ( $3 \times 85$  cm kolom,  $1.2$  ml/min vloeitempo,  $20$  ml eluant/buis, eerste  $200$  ml eluant geïgnoreer) op Sephadex LH-20/etanol lewer die volgende fraksies: 1 (buis 3-8,  $50$  mg), 2 (12-42,  $159$  mg), 3 (43-53,  $88$  mg) en 4 (54-87,  $318$  mg).

Fraksie 1 bestaan uit komplekse verbindings waarvan die stukture op hierdie stadium onbekend is.

Metilering en DLC-skeiding van fraksie 2 ( $159$  mg) (B:A,  $8:2$ , x 2) lewer bande by  $R_f$   $0.58$  ( $4$  mg) en  $R_f$   $0.50$  ( $45$  mg). Die  $R_f$   $0.58$  band is geïdentifiseer as 3',4',5,7-tetra-*O*-metiel-(+)-katesjien. Asetilering van die  $R_f$   $0.50$  band lewer die (2*R*,3*S*:8*R*,9*R*,10*S*)-3,9-diasetoksi-2,10-di(3,4-dimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-8,9-*cis*-9,10-*trans*-3,4,9,10-tetrahydro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*] chromeen (136) as 'n wit amorfe stof; Gevind  $M^+$ ,  $744.2769$ :  $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{O}_{13}$  vereis  $M$ ,  $744.2782$ ;  $^1\text{H}$  k.m.r. data plaat 20, tabel 10; MS-skema 3, MS-tabel 5; SD-plaat 4,  $[\theta]_{286}$   $0$ ,  $[\theta]_{274}$   $-4.7 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{248}$   $0$ ,  $[\theta]_{239}$   $6.8 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{233}$   $0$ ,  $[\theta]_{222}$   $-7.0 \times 10^5$ ,  $[\theta]_{219}$   $-4.6 \times 10^5$ ,  $[\theta]_{216}$   $-7.5 \times 10^5$  en  $[\theta]_{206}$   $0$ .

Metilering van fraksie 3 ( $88$  mg) gevolg deur DLC-skeiding (B:A,  $85:15$ , x 2) lewer 'n metieleterband by  $R_f$   $0.29$  ( $15$  mg). Asetilering lewer die (2*R*,3*S*:8*S*,9*R*,10*S*)-3,9 diasetoksi-2,10-di(3,4-dimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-8,9-*trans*-

9,10-*trans*-3,4,9,10-tetrahydro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*] chromeen (135) as 'n *wit amorfe stof*; Gevind  $M^+$ . 744.2776:  $C_{41}H_{44}O_{13}$  vereis M, 744.2782;  $^1H$  k.m.r. data plaat 21, tabel 10; MS-skema 3, MS-tabel 5; SD-plaat 4,  $[\theta]_{290} 0$ ,  $[\theta]_{285} 3.9 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{265} 2.2 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{240} 0$ ,  $[\theta]_{227} -3.1 \times 10^5$  en  $[\theta]_{218} -7.2 \times 10^4$ .

Na metilering van 'n gedeelte van fraksie 4 (150 mg porsie) lewer DLC-skeiding (C:EA, 7:3, x 2) bande by  $R_f$  0.49 (15 mg) en  $R_f$  0.40 (55 mg). Asetilering van die  $R_f$  0.49 band (15 mg) lewer die 8,9-*trans*-9,10-*trans*-tetrahidropirano[2,3-*h*] chromeen (96) as 'n *wit amorfe stof* (17 mg). Hierdie verbinding vertoon spektroskopiese data identies aan die van die ooreenkomstige derivaat van die natuurprodukt uit *G. coleosperma*.

Asetilering van die  $R_f$  0.40 band (55 mg) lewer die (2*R*,3*S*:8*S*,9*S*,10*R*)-3,9-diasetoksi-2,8-di(3,4-dimetoksifeniel)-10-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-8,9-*cis*-9,10-*trans*-3,4,9,10-tetrahydro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*] chromeen (134) as 'n *wit amorfe stof*; Gevind  $M^+$ , 744.2771:  $C_{41}H_{44}O_{13}$  vereis M, 744.2782;  $^1H$  k.m.r. data plaat 19, tabel 10; MS-skema 3, MS-tabel 5; SD-plaat 4,  $[\theta]_{276} 0$ ,  $[\theta]_{265} 6.0 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{245} 0$ ,  $[\theta]_{226} -4.1 \times 10^5$ ,  $[\theta]_{217} -5.4 \times 10^5$  en  $[\theta]_{209} 0$ .

10.2.2 Bepaling van die volgorde waarin flobatanniene (134), (136), (96) en (135) tydens die basisgekataliseerde reaksie vorm.

Die (-)-fisetinidol-(4*B*,8)-(+)-katesjien-*O*-metieleter (121) (700 mg) is in 180 ml van die bufferoplossing opgelos en by 50°C onder 'n stikstofatmosfeer geroer. Na 30 minute is 60 ml van

die reaksiemengsel onttrek en soos bo opgewerk om 214 mg ligbruin poeier te lewer. KC-skeiding op Sephadex LH-20/etanol (3x85 cm kolom, 1.2 ml/min vloeitempo, 20 ml eluant/buis, eerste 200 ml eluant verwyder) lewer drie fraksie: 1 (buis 1-12, 96 mg), 2 (13-16, 10 mg) en 3 (17-24, 85 mg). Met  $^1\text{H}$  k.m.r. is fraksie 1 as uitgangstof en fraksie 2 as 'n mengsel van uitgangstof en die 8,9-*cis*-9,10-*trans*-tetrahidropirano[2,3-*h*] chromeen met omgeruilde resorsinol A- en pirokatekol B-ringe (133) geïdentifiseer. Fraksie 3 lewer 'n suiwer monster van flobatannien (133) [sien tabel 11 vir  $^1\text{H}$  k.m.r. data van (133)]. Op DLC (B:A:M, 6:3:1) oorvleuel flobatannien (133) en die uitgangstof.

Na 1.5 uur is 'n verdere porsie (60 ml) uit die reaksiemengsel onttrek en soos bo met kolomchromatografie op Sephadex LH-20/etanol in twee fraksie geskei: 1 (buis 8-20, 53 mg), 2 (30-60, 68 mg). Fraksie 1 bestaan uit die flobatannien (133). Ondubbel-sinnige bevestiging vir die struktuur van (133) volg uit vergelyking van die spektroskopiese data van die metieleter diasetaat (136). DLC-skeiding van 'n gedeelte van fraksie 2 (26 mg porsie) (B:A:M, 6:3:1, x 2) lewer bande by  $R_f$  0.42 (5 mg) en  $R_f$  0.33 (12 mg). Met  $^1\text{H}$  k.m.r. is die  $R_f$  0.42 band as die 8,9-*trans*-9,10-*trans*-tetrahidropirano[2,3-*h*] chromeen (131) en die  $R_f$  0.33 band as die 8,9-*cis*-9,10-*trans* isomeer (130) geïdentifiseer [sien tabel 11 vir die  $^1\text{H}$  k.m.r. data van (131) en (130)]. Hierdie toesegging word bevestig deur metilering van die oorblywende gedeelte van fraksie 2 (42 mg). DLC-skeiding (B:A, 9:1) lewer bande by  $R_f$  0.45 (5 mg) en  $R_f$  0.40 (16 mg). Asetilering van die  $R_f$  0.45 band lewer die alles-*trans*-heptametieleter diasetaat (96) terwyl asetilering van die  $R_f$  0.40 band die *cis-trans* isomeer (134) lewer.

Die res van die reaksiemengsel (60 ml) is na 3 uur op 'n soortgelyke wyse opgewerk en met kolomchromatografie op Sephadex LH-20/ etanol in die volgende fraksies geskei: 1 (buis 10-17, 25 mg), 2 (18-22, 15 mg), 3 (25-28, 6 mg), 4 (29-32, 10 mg), 5 (33-38, 23.6 mg) en 6 (39-46, 13 mg). Fraksie 1 bestaan uit die "ringomgeruilde" 8,9-*cis*-9,10-*trans*-flobatannien (133). In fraksie 2 word hierdie verbinding vergesel deur 'n lae konsentrasie van die alles-*trans* flobatannien (132) waar omruiling van die resorsinol A- en pirokatekol B-ringe plaasgevind het. Flobatannien (132) is ondubbelsinnig geïdentifiseer deur die <sup>1</sup>H k.m.r. data van die heptametieleter diasetaat (135) te vergelyk met dié van 'n outentieke monster. Fraksie 3 bestaan uit 'n mengsel van flobatannien (133) en die *cis-trans*-isomeer (130) wat as fenole nie verder geskei kon word nie. Fraksie 4 bestaan uit suiwer 8,9-*cis*-9,10-*trans* flobatannien (130) (sien tabel 11 vir <sup>1</sup>H k.m.r. data), fraksie 5 uit 'n mengsel van die *cis-trans*- en *trans-trans* flobatanniene (130) en (131) en fraksie 6 uit 'n suiwer monster van die *trans-trans*-isomeer (131). Allokasies is deurgaans bevestig deur vergelyking van die <sup>1</sup>H k.m.r. data van die heptametieleter diasetaat derivate met die soos reeds gerapporteer.

### 10.2.3 Bepaling van die stabiliteit van die *cis-trans*-flobatanniene (130) en (133) teenoor basiese kondisies.

Nadat flobatanniene (130) en (133) (20 mg elk) vir 3 uur by 50°C onder 'n stikstofatmosfeer aan die basiese reaksiekondisies blootgestel is, is die reaksies soos hierbo opgewerk. <sup>1</sup>H K.m.r. analise toon dat beide verbindings stabiel is onder die gemelde kondisies en dat geen interomskakeling of isomerisasiena die alles-

*trans*-isomere (131) en (132) voorkom nie. Verbinding (133) is egter vatbaar vir omsetting na 'n klein hoeveelheid van 'n lae- $R_f$  materiaal (B:A:M, 6:3:1) wat vermoedelik verwant is aan die komplekse verbindings wat in lae konsentrasie vorm tydens die blootstelling van biflavanoïed (121) aan die basiese reaksie-kondisies.

10.2.4 Basisgekataliseerde isomerisasie van (-)-fisetinidol-(4 $\beta$ ,6)-(+)-katesjien-*O*-metieleter (123).

Biflavanoïed (123) is in die buffersisteem (200 ml) opgelos en vir 3 uur by 50°C onder 'n stikstofatmosfeer geroer. Die reaksie-mengsel is soortgelyk as tydens reaksie van die (4 $\beta$ ,8)-isomeer (121) opgewerk en met kolomchromatografie op Sephadex LH-20 geskei. Die volgende fraksies is versamel: 1 (buis 2-18, 266 mg), 2 (19-54, 364 mg) en 3 (55-75, 52 mg).

'n Porsie van fraksie 1 (100 mg) is gemetileer en die mengsel met DLC geskei (B:A, 8:2, x 2) om 'n enkele metieleterband by  $R_f$  0.42 (31 mg) te lewer. Asetilering van hierdie band lewer die (2*R*, 3*S*:6*R*, 7*R*, 8*S*)-3,7-diasetoksi-2,8-di(3,4-dimetoksifeniel)-6-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-6,7-*cis*-7,8-*trans*-3,4,7,8-tetrahidro-2*H*,6*H*-pirano[2,3-*f*] chromeen (149) as 'n wit amorfe stof (35 mg); Gevind  $M^+$ , 744.2774:  $C_{41}H_{44}O_{13}$  vereis  $M$ , 744,2782;  $^1H$  k.m.r. data plaat 22, tabel 12; MS-skema 3, MS-tabel 5; SD-plaat 5,  $[\theta]_{285}$  0,  $[\theta]_{275}$   $-3.77 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{270}$   $-4.40 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{260}$   $-3.14 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{245}$  0,  $[\theta]_{232}$   $39.59 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{225}$  0.

Metilering van 'n porsie (200 mg) van fraksie 2 gevolg deur DLC-skeiding (B:A, 8:2, x 3) lewer drie bande by  $R_f$  0.50 (50 mg),

R<sub>f</sub> 0.46 (55 mg) en R<sub>f</sub> 0.39 (31 mg) onderskeidelik. Asetilering van die R<sub>f</sub> 0.50 band lewer die (2*R*,3*S*:6*R*,7*S*,8*R*)-3,7-diasetoksi-2,6-di(3,4-dimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-6,7-*trans*-7,8-*trans*-3,4,7,8-tetrahydro-2*H*,6*H*-pirano[2,3-*f*] chromeen (147) as 'n wit amorfe stof (53 mg); Gevind M<sup>+</sup>, 744.2779: C<sub>41</sub>H<sub>44</sub>O<sub>13</sub> vereis M, 744.2782; <sup>1</sup>H k.m.r. data plaat 25, tabel 12; MS-skema 3, MS-tabel 5; SD-plaat 5, [θ]<sub>300</sub> 0, [θ]<sub>285</sub> 3.99x10<sup>4</sup>, [θ]<sub>260</sub> 2.39x10<sup>4</sup>, [θ]<sub>240</sub> 12.49x10<sup>4</sup> en [θ]<sub>232</sub> 0.

Asetilering van die R<sub>f</sub> 0.46 band (55 mg) gevolg deur DLC-skeiding (B:A, 9:1, x 2) lewer twee bande by R<sub>f</sub> 0.56 (18 mg) en R<sub>f</sub> 0.49 (21 mg). Die R<sub>f</sub> 0.56 band is geïdentifiseer as die 6,7-*cis*-7,8-*trans*-tetrahydropirano[2,3-*f*] chromeen (98) met spektroskopiese data identies aan die van die ooreenkomstige derivaat van die natuurprodukt uit *G. coleosperma*. Die R<sub>f</sub> 0.49 band lewer die (2*R*,3*S*:6*R*,7*S*,8*R*)-3,7-diasetoksi-2,8-di(3,4-dimetoksifeniel)-6-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-6,7-*trans*-7,8-*trans*-3,4,6,7-tetrahydro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*g*] chromeen (146) as 'n wit amorfe stof; Gevind M<sup>+</sup>, 744.2764: C<sub>41</sub>H<sub>44</sub>O<sub>13</sub> vereis M, 744.2782; <sup>1</sup>H k.m.r. data plaat 26, tabel 13; MS-skema 3, MS-tabel 5; SD-plaat 6, [θ]<sub>290</sub> 0, [θ]<sub>280</sub> -6.5x10<sup>4</sup>, [θ]<sub>258</sub> 0, [θ]<sub>242</sub> 1.0x10<sup>4</sup>, [θ]<sub>233</sub> 0, [θ]<sub>216</sub> -4.5x10<sup>5</sup> en [θ]<sub>206</sub> 0.

Asetilering van bogemelde R<sub>f</sub> 0.39 band (31 mg) lewer die (2*R*,3*S*:6*S*,7*R*,8*R*)-3,7-diasetoksi-2,6-di(3,4-dimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-6,7-*trans*-7,8-*cis*-3,4,6,7-tetrahydro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*g*] chromeen (148) as 'n wit amorfe stof (33 mg); Gevind M<sup>+</sup>, 744.2770: C<sub>41</sub>H<sub>44</sub>O<sub>13</sub> vereis M, 744.2782; <sup>1</sup>H k.m.r. data plaat 24, tabel 13; MS-skema 3, MS-tabel 5; SD-plaat 6,



$[\theta]_{292} 0$ ,  $[\theta]_{283} -4.5 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{272} 0$ ,  $[\theta]_{241} 1.9 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{235} 1.3 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{225} 0$ ,  $[\theta]_{220} -2.4 \times 10^5$  en  $[\theta]_{211} 0$ .

Metilering van fraksie 3 (52 mg) gevolg deur DLC-skeiding (B:A, 8:2, x 2) lewer 'n metieleterband by  $R_f$  0.41 (36 mg). Asetilering van hierdie band lewer die (2R,3S:6R,7S,8S)-3,7-diasetoksi-2,8-di(3,4-dimetoksifeniel)-6-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-trans-6,7-trans-7,8-cis-3,4,6,7,-tetrahydro-2H,8H-pirano[2,3-g] chroomeen (145) as 'n wit amorge stof (38 mg); Gevind  $M^+$ , 744.2778:  $C_{41}H_{44}O_{13}$  vereis M, 744.2782;  $^1H$  k.m.r. data plaat 23, tabel 13; MS-skema 3, MS-tabel 5; SD-plaat 6,  $[\theta]_{294} 0$ ,  $[\theta]_{280} -8.0 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{269} 0$ ,  $[\theta]_{260} 2.5 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{248} 1.8 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{237} 3.6 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{231} 0$ ,  $[\theta]_{226} -5.1 \times 10^4$  en  $[\theta]_{224} 0$ .

10.3 Basisgekataliseerde isomerisasie van die (4 $\alpha$ ,8:4 $\alpha$ ,6)-bis-(-)-fisetinidol-(+)-katesjien-0-metieleter (156).

10.3.1 Sintese van die beskermde triflavanoïed (156).

'n Oplossing van (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)-katesjien-0-metieleter (120) (2 g) en etanol (10 ml) is opgeneem in 0.1M HCl (250 ml). Terwyl die reaksiemengsel by kamertemperatuur geroer is, is 'n oplossing van (+)-mollisacasidien (1 g) in 0.1M HCl (50 ml) oor 'n bestek van 1 uur bygedrup. Na 15 uur by kamertemperatuur is die reaksiemengsel met etielasetaat (4x150 ml) geëkstraheer, die ekstrak oor watervrye natriumsulfaat gedroog en die oplosmiddel onder vakuum afgedamp. Kolomchromatografiese skeiding (3x150 cm kolom, 1.5 ml/min vloeitempo, 24 ml eluant/buis, eerste 1 l eluant geïgnoreer) van die reaksiemengsel (2.8 g) op Sephadex LH-20/etanol

lewer die volgende fraksies: 1 (buisse 67-114, 677 mg), 2 (220-290, 580 mg), 3 (291-310, 270 mg) en 4 (310-376, 736 mg). Met 300 MHz  $^1\text{H}$  k.m.r. analise is fraksie 1 as ongereageerde (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)-katesjien-*O*-metieleter, fraksie 2 as die (4 $\alpha$ ,8:4 $\beta$ ,6)-*bis*-(-)-fisetinidol-(+)-katesjien-*O*-metieleter, fraksie 4 as die (4 $\alpha$ ,8:4 $\alpha$ ,6)-*bis*-(-)-fisetinidol-(+)-katesjien-*O*-metieleter en fraksie 3 as 'n mengsel van die (4 $\alpha$ ,8:4 $\beta$ ,6)- en (4 $\alpha$ ,8:4 $\alpha$ ,6)-triflavanoïede geïdentifiseer. Die identiteit van bogenoemde triflavanoïede is ondubbelsinnig bevestig deur die  $^1\text{H}$  k.m.r. data van die dekametieleter triasetaatderivate met dié van outentieke monsters<sup>112</sup> te vergelyk.

10.3.2 Basisgekataliseerde omskakeling van die (4 $\alpha$ ,8:4 $\alpha$ ,6)-*bis*-(-)-fisetinidol-(+)-katesjien-*O*-metieleter (156).

Triflavanoïed (156) (500 mg) is in 200 ml van 'n 0.025M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-0.025M NaHCO<sub>3</sub> buffer (pH10) opgelos en vir 5 uur by 50°C onder 'n stikstofatmosfeer geroer waarna die mengsel tot 0°C afgekoel, met 0.1M HCl aangesuur en met etielasetaat (4x250 ml) geëkstraheer is. Droging (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) van die ekstrak en afdamping van die oplosmiddel onder vakuum lewer 'n ligbruin poeier (439 mg). Skeiding van die reaksiemengsel met kolomchromatografie (3x90 cm kolom, 1 ml/min vloeitempo, 16 ml eluant/buis, eerste 800 ml eluant geïgnoreer) op Sephadex LH-20/etanol lewer 2 fraksies: 1 (buisse 17-52, 195 mg) en 2 (53-75, 87 mg).

Metilering van fraksie 1 gevolg deur DLC-skeiding (B:A, 8:2, x 2) lewer 'n metieleterband by R<sub>f</sub> 0.37 (34 mg). Asetilering van hierdie band lewer die (2R,3S:6R,7S,8S:10R,11S,12S)-3,7,11-tri=

asetoksi-2,6,10-tri(3,4-dimetoksifeniel)-8,12-di(2,4-dimetoksi-  
feniel)-2,3-*trans*-6,7-*trans*-7,8-*cis*-10,11-*trans*-11,12-*cis*-3,4,7,8,  
11,12-heksahidro-2*H*,6*H*,10*H*-dipirano[2,3-*f*;2',3'-*h*] chromeen (159)  
as 'n wit amorfe stof; Gevind C, 66.64%; H, 5.82%: C<sub>61</sub>H<sub>64</sub>O<sub>19</sub>  
vereis C, 66.54%; H, 5.86%; <sup>1</sup>H k.m.r. data plaat 28, tabel 14;  
MS-skema 5, MS-tabel 7.

Metilering van fraksie 2 gevolg deur DLC-skeiding (B:A:M, 95:13:2,  
x 3) lewer twee bande by R<sub>f</sub> 0.34 (14 mg) en R<sub>f</sub> 0.31 (9 mg). Ase=  
tilering van die R<sub>f</sub> 0.34 band lewer die (2*R*,3*S*:6*R*,7*S*,8*S*)-3,7-di=  
asetoksi-10-[(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-3',4',7-trimetoksi-  
3-asetoksiflavan-4-iel]-2,6-di(3,4-dimetoksifeniel)-8-(2,4-dime=  
toksifeniel)-2,3-*trans*-6,7-*trans*-7,8-*cis*-3,4,7,8-tetrahidro-2*H*,6*H*-  
pirano[2,3-*f*] chromeen (100) as 'n wit amorfe stof; Gevind C,  
66.59%; H, 5.84%: C<sub>61</sub>H<sub>64</sub>O<sub>19</sub> vereis C, 66.54%; H, 5.86%; <sup>1</sup>H k.m.r.  
data plaat 10, tabel 14; MS-skema 4, MS-tabel 6. Asetilering  
van die R<sub>f</sub> 0.31 band lewer die (2*R*,3*S*:8*R*,9*S*,10*S*)-3,9-diasetoksi-  
6-[(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-3',4',7-trimetoksi-3-asetoksi=  
flavan-4-iel]-2,8-di(3,4-dimetoksifeniel)-10-(2,4-dimetoksifeniel)-  
2,3-*trans*-8,9-*trans*-9,10-*cis*-3,4,9,10-tetrahidro-2*H*,8*H*-pirano  
[2,3-*h*] chromeen (162) as 'n wit amorfe stof; Gevind C, 66.62%;  
H, 5.83%: C<sub>61</sub>H<sub>64</sub>O<sub>19</sub> vereis C, 66.54%; H, 5.86%; <sup>1</sup>H k.m.r. data  
plaat 29, tabel 14; MS-skema 4, MS-tabel 6.

-----

HOOFSTUK 11

BASISGEKATALISEERDE HERRANGSKIKKINGS VAN PROSIANIDIENE

11.1 Sintese van die (4 $\alpha$ ,8)-bis-(+)-katesjien (6) (prosiani= dien B-3)

(+)-Dihidrokwersitien (1 g) en (+)-katesjien (5 g) is in 200 ml etanol opgelos waarna 'n oplossing van natriumboorhidried (800 mg) in etanol (50 ml) by kamertemperatuur (20°C) oor 'n periode van 30 minute onder 'n stikstofatmosfeer by die reaksiemengsel gedrup is. Na byvoeging van water (150 ml) is die pH met 'n 0,15M asynsuuroplossing by pH 5,0 ingestel. Na 1 uur by kamertempera= tuur (ca. 20°C) onder 'n stikstofatmosfeer is die reaksiemengsel tot 600 ml met water verdun en met etielasetaat (6x250 ml) geëk= straheer. Droging van die ekstrak (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) en afdamping van die oplosmiddel onder vakuum lewer 'n ligbruin poeier (5,7 g) wat aan kolomchromatografiese skeiding op Sephadex LH-20 (3x150 cm kolom) met etanol as elueermiddel onderwerp is. Na die eerste 600 ml eluant is die volgende fraksies (21 ml/buis) gekombineer: 1 (buis 27-40, 4.0 g), 2 (41-48, 10 mg), 3 (50-100, 1.1 g), 4 (101-114, 50 mg) en 5 (117-160, 150 mg). Fraksies 1 en 2 is as onge= reageerde (+)-katesjien en (+)-dihidrokwersitien onderskeidelik geïdentifiseer. Deur vergelyking met outentieke monsters is fraksie 3 as die (4 $\alpha$ ,8)-bis-(+)-katesjien en fraksie 5 as die (4 $\alpha$ ,6)-bis-(+)-katesjien geïdentifiseer. Fraksie 4 bestaan uit 'n mengsel van die (4 $\alpha$ ,8)- en (4 $\alpha$ ,6)-bis-(+)-katesjien prosiani= diene.

11.2 Basisgekataliseerde isomerisasie van die (4 $\alpha$ ,8)-bis-(+)-katesjien (6).

Die titelverbinding (300 mg) is in 200 ml van 'n 0.025M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-0.025M NaHCO<sub>3</sub> buffer (pH10) opgelos en vir 1,5 uur by 45°C onder 'n stikstofatmosfeer geroer waarna die mengsel tot 0°C afgekoel, met 0.1M HCl aangesuur en met etielasetaat (4x250 ml) geëkstraheer is. Droging van die ekstrak (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) en afdamping van die oplosmiddel onder vakuum lewer 'n ligbruin poeier (250 mg).

Kolomchromatografiese skeiding (Sephadex LH-20/etanol, 3x90 cm kolom, 16 ml/buis, eerste 300 ml eluant geïgnoreer) van die reaksiemengsel/250 mg lewer die volgende fraksies: 1 (buis 9-13, 29 mg), 2 (24-28, 27 mg), 3 (29-33, 30 mg), 4 (42-65, 30 mg) en 5 (66-150, 93 mg).

Fraksie 1 is met behulp van 300 MHz <sup>1</sup>H k.m.r. as (+)-katesjien geïdentifiseer.

Metilering van fraksie 2 (27 mg) gevolg deur DLC-skeiding (B:A, 8:2, x 2) lewer 'n prominente band by R<sub>f</sub> 0.52. Asetilering van hierdie band (6 mg) lewer die (2R,3R,4S)-2,3-cis-3,4-trans-3-asetoksi-2-[(2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-3',4',5,7-tetrametoksi-flavan-8-iel]-4-(3,4-dimetoksifeniel)-5,7-dimetoksibensopiraan (167) as 'n wit amorfe stof; Gevind M<sup>+</sup>, 744.2873; C<sub>41</sub>H<sub>46</sub>O<sub>14</sub> vereis M, 774.2888; <sup>1</sup>H k.m.r. data plaat 31 tabel 16; SD-plaat 7, [θ]<sub>290</sub> 0, [θ]<sub>280</sub> -0.41x10<sup>4</sup>, [θ]<sub>270</sub> 0, [θ]<sub>250</sub> -0.23x10<sup>4</sup>, [θ]<sub>240</sub> -1.39x10<sup>4</sup>, [θ]<sub>235</sub> -5.30x10<sup>4</sup>, [θ]<sub>230</sub> -6.90x10<sup>4</sup> en [θ]<sub>220</sub> 0.

Metilering van fraksie 3 (30 mg) gevolg deur DLC-skeiding (B:A:M,

80:19:1) lewer twee bande by  $R_f$  0.42 (1 mg) en  $R_f$  0.30 (7 mg). Asetilering van die  $R_f$  0.42 band lewer die (2R,3S:8R,9R,10S)-3,9-diasetoksi-2,10-di(3,4-dimetoksifeniel)-8-(2,4,6-trimetoksifeniel)-2,3-trans-8,9-cis-9,10-trans-3,4,9,10-tetrahidro-2H,8H-pirano[2,3-h] chromeen (165) as 'n wit amorfe stof; Gevind  $M^+$ , 744.2869:  $C_{42}H_{46}O_{14}$  vereis M, 774.2888;  $^1H$  k.m.r. data plaat 30 tabel 16; SD-plaat 7,  $[\theta]_{330}$   $1.94 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{300}$   $1.94 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{288}$  0,  $[\theta]_{278}$   $-10.45 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{260}$  0,  $[\theta]_{250}$   $5.81 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{245}$   $25.16 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{242}$   $41.41 \times 10^4$  en  $[\theta]_{235}$  0.

Deur vergelyking met 'n outentieke monster is die  $R_f$  0.30 band as ongereageerde (4 $\alpha$ ,8)-bis-(+)-katesjien (prosianidien B-3) geïdentifiseer.

Metilering van fraksie 4 (30 mg) gevolg deur DLC-skeiding (B:A:M, 80:19:1) lewer twee bande by  $R_f$  0.45 (4 mg) en  $R_f$  0.36 (9 mg). Asetilering van die  $R_f$  0.45 band lewer die (2R,3R,4S)-2,3-cis-3,4-trans-3-asetoksi-2-[(2S,3S)-2,3-cis-3-asetoksi-3',4',5,7-tetrametoksiflavan-6-iel]-4-(3,4-dimetoksifeniel)-5,7-dimetoksibensopiraan (171) as 'n wit amorfe stof; Gevind  $M^+$ , 774.2871:  $C_{42}H_{46}O_{14}$  vereis M, 774.2888;  $^1H$  k.m.r. data plaat 33 tabel 16; SD-plaat 7,  $[\theta]_{320}$   $0.85 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{305}$   $0.80 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{280}$  0,  $[\theta]_{275}$   $-1.8 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{260}$  0,  $[\theta]_{250}$   $0.81 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{245}$   $5.57 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{240}$   $15.57 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{235}$   $21.05 \times 10^4$  en  $[\theta]_{227}$  0.

Asetilering van die  $R_f$  0.36 band lewer die (2R,3R,4S)-2,3-cis-3,4-trans-3-asetoksi-2-[(2R,3S)-2,3-trans-3-asetoksi-3',4',5,7-tetrametoksiflavan-6-iel]-4-(3,4-dimetoksifeniel)-5,7-dimetoksibensopiraan (170) as 'n wit amorfe stof; Gevind  $M^+$ , 774.2876:  $C_{42}H_{46}O_{14}$  vereis, M 774.2888;  $^1H$  k.m.r. data plaat 32 tabel 16;

SD-plaat 7,  $[\theta]_{320} 0.7 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{300} 0.71 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{289} 0$ ,  $[\theta]_{280}$   
 $-2.38 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{265} 0$ ,  $[\theta]_{260} 0.48 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{245} 3.57 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{235}$   
 $19.05 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{230} 10.72 \times 10^4$  en  $[\theta]_{225} 0$ .

Fraksie 5 (93 mg) bestaan uit 'n komplekse mengsel van gekonden=  
seerde prosianidiene wat nie verder ondersoek is nie.

-----

HOOFSTUK 12

MODELREAKSIES EN KONFORMASIE-ANALISE

12.1 Sintese van 4-arielflavan-3-ole via suurgekataliseerde kondensasiereaksies.

Floroglusinol (4.5 g) en (+)-mollisacasidien (2 g) is in 0.1M HCl (500 ml) opgelos en vir 5 uur by kamertemperatuur geroer. Die reaksiemengsel is met etielasetaat (4x200 ml) geëkstraheer, die ekstrak oor watervrye natriumsulfaat gedroog en die oplosmiddel onder vakuum afgedamp om 'n ligbruin poeier (6.3 g) te lewer. Skeiding van die reaksiemengsel met MPLC (Sephadex LH-20/etanol, 0.6-0.8 bar, 5x130 cm kolom, 7.5 ml/min vloeitempo, 30 ml eluant/buis, eerste 2 x eluant geïgnoreer) lewer drie fraksies: 1 (buis 45-70, 3.5 g) 2 (166-216, 431 mg) en 3 (274-340, 1.3 g). Met 300 MHz <sup>1</sup>H k.m.r. is fraksie 1 as ongereageerde floroglusinol, fraksie 2 as die (2*R*,3*S*,4*R*)-4-(2,4,6-trihidroksifeniel)-2,3-*trans*-3,4-*cis*-flavan-3,3',4',7-tetraol (17) en fraksie 3 as die (2*R*,3*S*,4*S*)-4-(2,4,6-trihidroksifeniel)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-flavan-3,3',4',7-tetraol (16) geïdentifiseer. Beide 4-arielflavan-3-ole is geïdentifiseer deur die <sup>1</sup>H k.m.r. data van die heksametieleter asetaat derivate met die van outentieke monsters<sup>113</sup> te vergelyk.

12.2 Basisgekataliseerde isomerisasie van die (2*R*,3*S*,4*S*)-4-(2,4,6-trihidroksifeniel)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-flavan-3,3',4',7-tetraol (16).

Die 4-arielflavan-3-ol (16) (600 mg) is in 200 ml van 'n 0.025M



Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-0.025M NaHCO<sub>3</sub> buffer (pH10) opgelos en by 50°C onder 'n stikstofatmosfeer geroer. Na 8 uur is die reaksiemengsel tot 0°C afgekoel, aangesuur (0.1M HCl) en met etielasetaat (6x200 ml) geëkstraheer. Na droging van die ekstrak (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) en afdamping van die oplosmiddel onder vakuum, is die ligbruin poeier (550 mg) met kolomchromatografie (3x45 cm kolom, 1.2 ml/min vloeitempo, 19 ml eluant/buis, eerste 250 ml eluant geïgnoreer) op Sephadex LH-20/etanol geskei. Die volgende fraksies is gekombineer: 1 (buis 11-15, 23 mg), 2 (36-49, 120 mg) en 3 (64-83, 98 mg).

Fraksie 1 bevat komplekse verbindings wat nie verder ondersoek is nie. Fraksie 3 bestaan uit ongereageerde uitgangstof.

Metilering van fraksie 2 (120 mg) gevolg deur DLC-skeiding (H:B:A:M, 40:40:15:5) lewer 'n metieleterband by R<sub>f</sub> 0.51 (26 mg). Asetilering lewer die (2*R*,3*S*,4*R*)-3-asetoksi-3',4',5,7-tetrametoksi-4-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-3,4-*cis*-flavaan (184) met fisiese data identies aan die in die literatuur<sup>113</sup>

12.3 Basisgekataliseerde isomerisasie van die (2*R*,3*S*,4*R*)-4-(2,4,6-trihidroksifeniel)-2,3-*trans*-3,4-*cis*-flavan-3,3',4',7-tetraol (17).

Die 2,3-*trans*-3,4-*cis*-4-arielflavan-3-ol (17) (430 mg) is in 200 ml van 'n 0.025M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-0.025M NaHCO<sub>3</sub> buffer (pH10) opgelos en by 50°C onder 'n stikstofatmosfeer geroer. Na 4 uur is die reaksiemengsel soos in afdeling 12.2 opgewerk en die ligbruin poeier (350 mg) met kolomchromatografie (3x90 cm kolom, 1 ml/min vloeitempo, 16 ml eluant/buis, eerste 600 ml eluant geïgnoreer)

op Sephadex LH-20/etanol geskei. Die volgende fraksies is gekombineer: 1 (buis 25-48, 31 mg), 2 (58-62, 46 mg), 3 (63-71, 86 mg), 4 (72-74, 10 mg) en 5 (78-98, 150 mg).

Fraksie 1 bevat komplekse verbindings wat nie verder ondersoek is nie. Fraksie 2 bestaan uit ongereageerde uitgangstof.

Metilering van fraksie 3 (86 mg) gevolg deur DLC-skeiding (B:A, 9:1) lewer 'n metieleterband (37 mg) by  $R_f$  0.45. Asetilering en DLC-skeiding (B:A, 19:1) lewer twee bande by  $R_f$  0.45 (12 mg) en  $R_f$  0.33 (16.2 mg). Die  $R_f$  0.45 band (12 mg) lewer die (2R,3R,4S)-3-asetoksi-2',4',5,7-tetrametoksi-4 $\beta$ -(3,4-dimetoksifeniel) flavaan (193) as 'n wit amorfe stof; Gevind  $M^+$ , 524.2057:  $C_{29}H_{32}O_9$  vereis M, 524.2046;  $^1H$  k.m.r. data plaat 37 tabel 17; SD-plaat 9,  $[\theta]_{267} -1.36 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{242} -1.94 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{234} 9.71 \times 10^4$ , Die  $R_f$  0.33 komponent is as uitgangstof geïdentifiseer.

Fraksie 4 bestaan uit 'n suiwer monster van die 4-arielflavan-3-ol (193) met omgeruilde resorsinol- en pirokatekolringe.

Metilering van 'n gedeelte van fraksie 5 (130 mg) gevolg deur DLC-skeiding (B:A, 9:1) lewer twee metieleterbande by  $R_f$  0.49 (40 mg) en  $R_f$  0.40 (25 mg). Asetilering en DLC-skeiding (B:A, 19:1) van die  $R_f$  0.49 band lewer die (2S,3S,4R)-3-asetoksi-3',4',7-trimetoksi-4 $\beta$ -(2,4,6-trimetoksifeniel) flavaan (195) ( $R_f$  0.36, 30 mg) as 'n wit amorfe stof; Gevind  $M^+$ , 524.2018:  $C_{29}H_{32}O_9$  vereis M, 524.2046;  $^1H$  k.m.r. data plaat 35 tabel 17; SD-plaat 8,  $[\theta]_{280} 2.04 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{265} -7.30 \times 10^4$  en  $[\theta]_{236} 22.43 \times 10^4$ . Verdere DLC-skeiding (C:H:A, 85:16:4, x 2) van die  $R_f$  0.40 metiel=

eterband (25 mg) lewer twee bande by  $R_f$  0.50 (4 mg) en  $R_f$  0.42 (16 mg). Asetilering van die  $R_f$  0.50 band (4 mg) lewer die (2*R*,3*S*,4*R*)-3-asetoksi-3',4',5,7-tetrametoksi-4 $\alpha$ -(2,4-dimetoksi=feniel) flavaan (192) met fisiese data identies aan die van 'n outentieke monster<sup>113</sup>. Asetilering van die  $R_f$  0.42 band gevolg deur DLC-skeiding (B:A, 19:1) lewer twee fraksies by  $R_f$  0.50 (11 mg) en  $R_f$  0.43 (1.5 mg). Die  $R_f$  0.50 fraksie (11 mg) lewer die (2*S*,3*S*,4*R*)-3-asetoksi-3',4',5,7-tetrametoksi-4 $\alpha$ -(2,4-dimetok=sifeniel) flavaan (191) as 'n wit amorfe stof; Gevind  $M^+$ -HOAC, 464.1842:  $C_{27}H_{28}O_7$  vereis M-HOAC, 464.1835; <sup>1</sup>H k.m.r. data plaat 36 tabel 17; SD-plaat 9,  $[\theta]_{263}$   $1.88 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{240}$   $1.10 \times 10^4$  en  $[\theta]_{230}$   $-0.33 \times 10^4$ . Die  $R_f$  0.43 fraksie bestaan uit die (2*S*,3*R*,4*S*)-3-asetoksi-2',4',5,7-tetrametoksi-4 $\beta$ -(3,4-dimetoksi=feniel) flavaan (194) as 'n wit amorfe stof; Gevind  $M^+$ , 524.2039:  $C_{29}H_{32}O_9$  vereis M, 524.2046; <sup>1</sup>H k.m.r. data plaat 39 tabel 17; SD-plaat 9,  $[\theta]_{283}$   $5.52 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{265}$   $10.18 \times 10^4$  en  $[\theta]_{241}$   $-5.87 \times 10^4$ .

#### 12.4 Konformasie-analise

Om die beweging geassosieer met aromatiese ringe beter te beskryf, is die volgende konstantes in die MM2 kragveld ingevoer<sup>51</sup>:

C(Ar)-C(Ar) strekkingsparameters  $K(S)=8.067$  en  $L(O)=1.391$   
 C(Ar)-O-alleenpaar buigingsparameters  $K(B)=0.350$  en  $\theta(O)=108.00$  en die volgende torsieparameters:

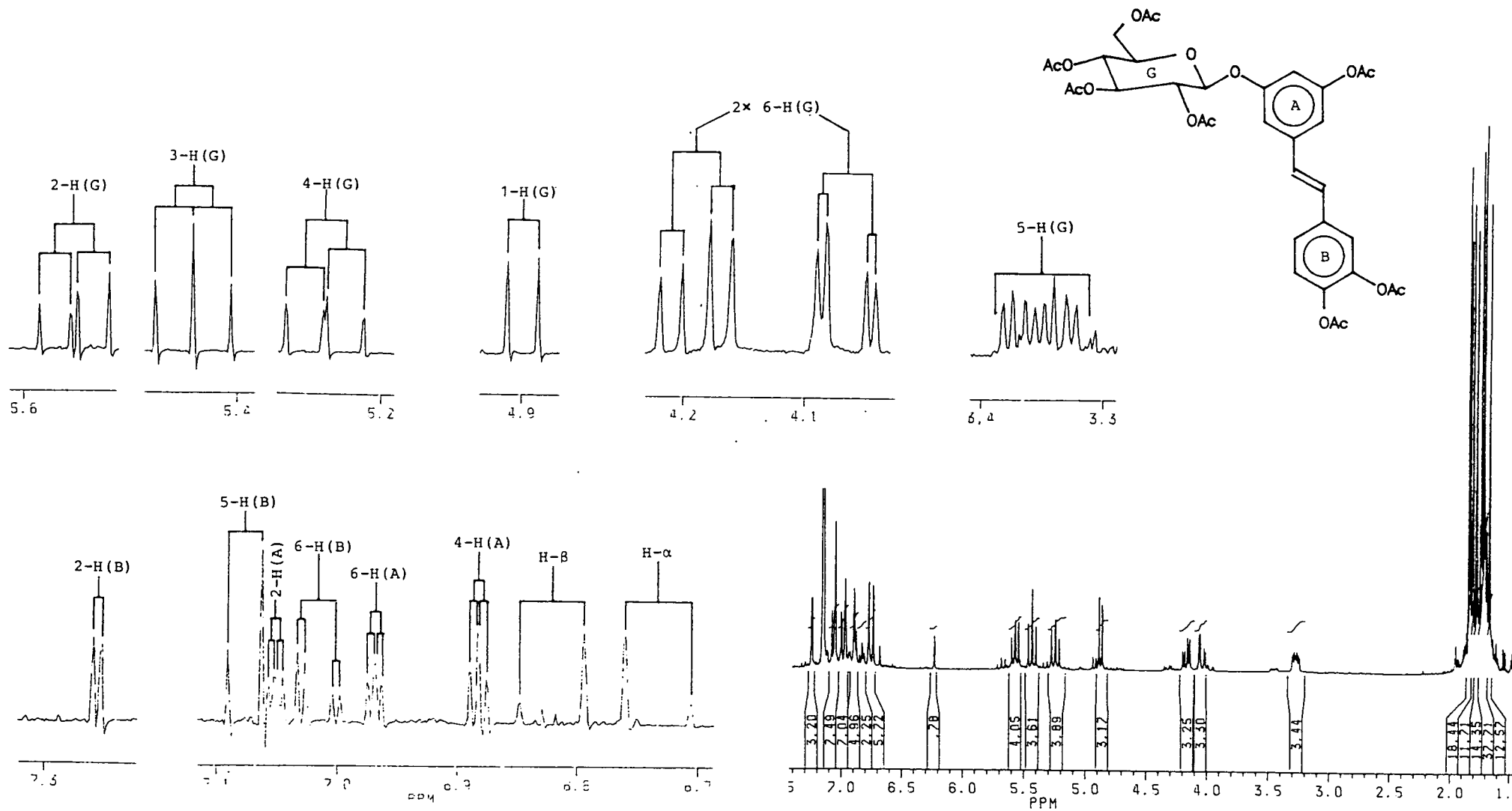
C(Ar)-C(Ar)-C(Ar)-C(Ar)	$V_1 = -0.93$ , $V_2 = 9.0$ , $V_3 = 0.0$
H-C(Ar)-C(Ar)-H	$V_1 = -0.93$ , $V_2 = 9.0$ , $V_3 = 0.0$
C(Ar)-C(Ar)-C(Ar)-H	$V_1 = -0.93$ , $V_2 = 9.0$ , $V_3 = -1.06$

H-C(Ar)-C(Ar)-O	$V_1 = -0.93, V_2 = 9.0, V_3 = 0.0$
C(Ar)-C(Ar)-C(Ar)-O	$V_1 = -0.93, V_2 = 9.0, V_3 = 0.0$
C(Ar)-O-C(sp <sup>3</sup> )-C(Ar)	$V_1 = 0.0, V_2 = 0.0, V_3 = 0.403$

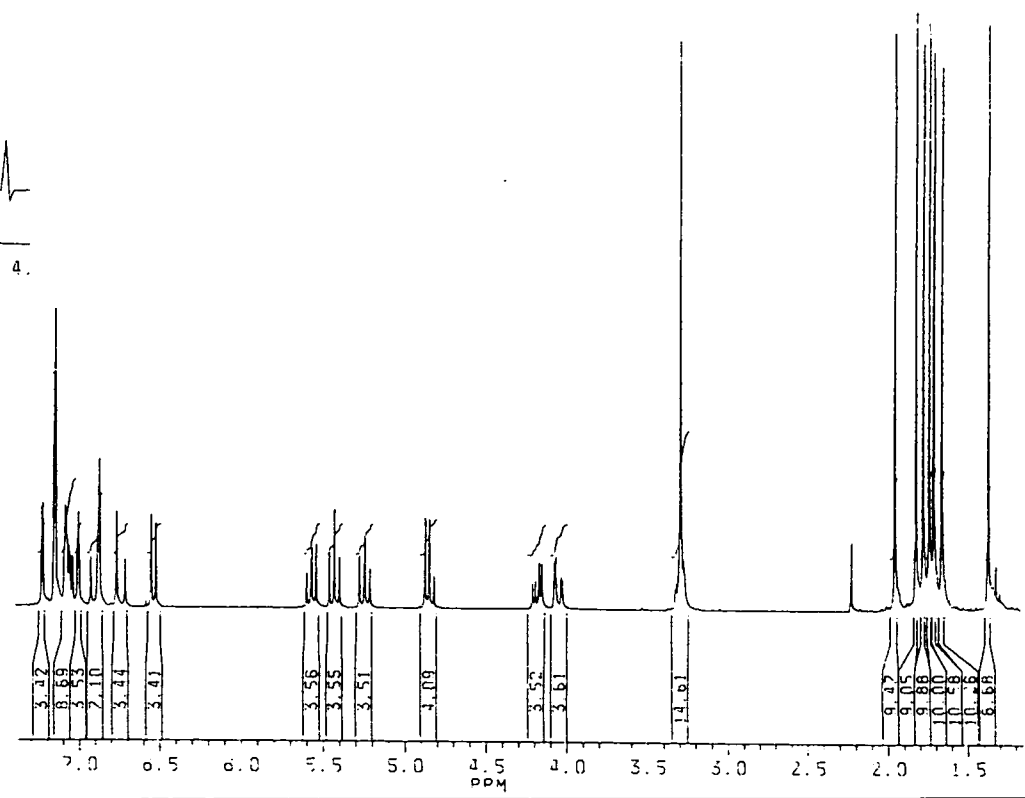
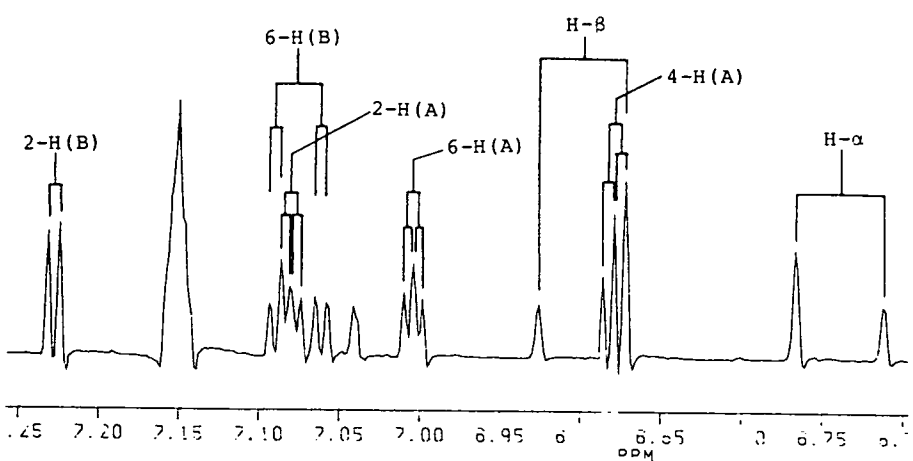
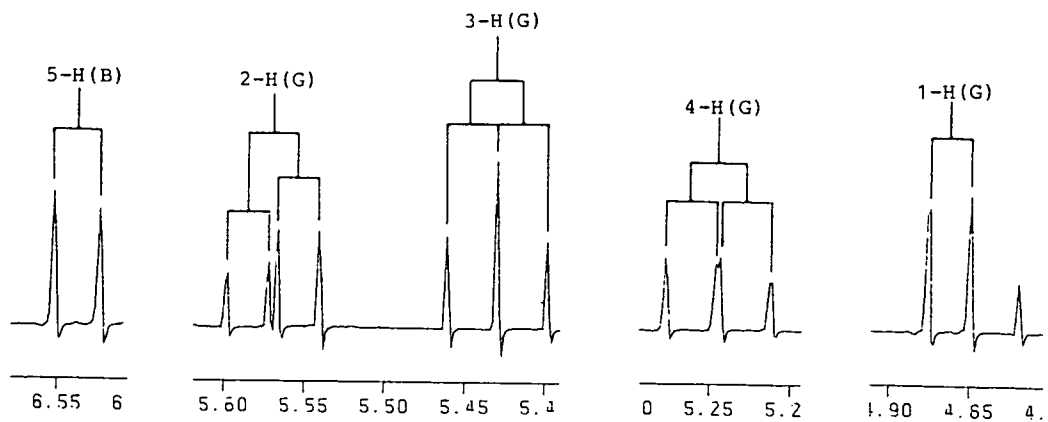
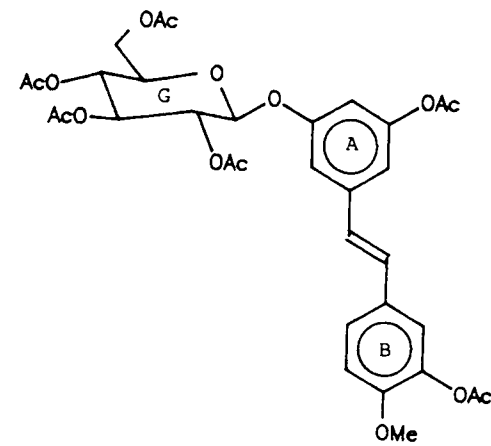
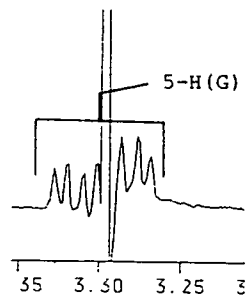
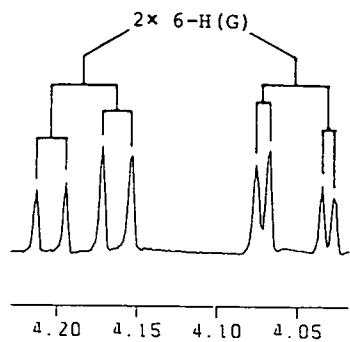
-----

KERNMAGNETIESE RESONANSSPEKTROMETRIE

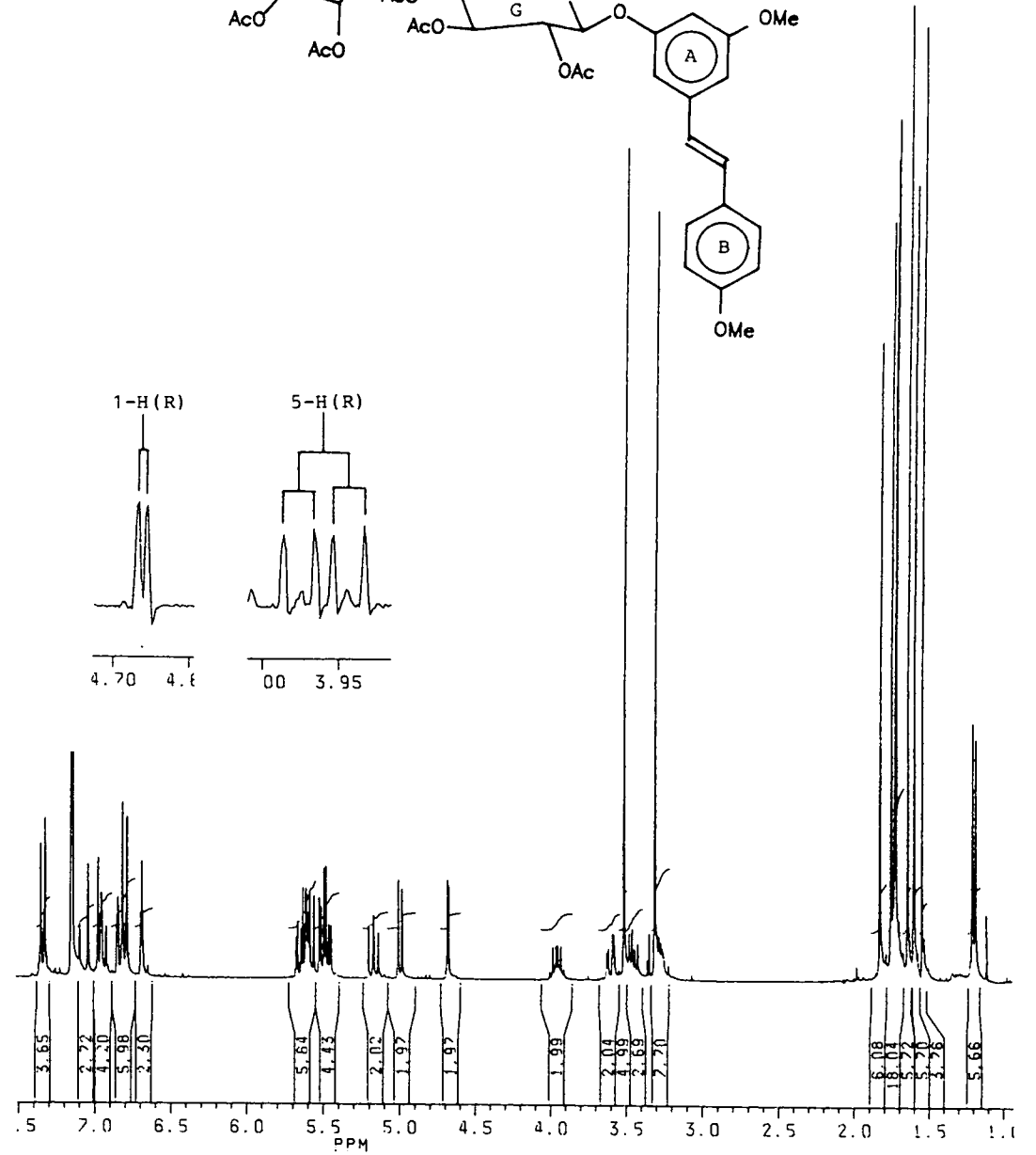
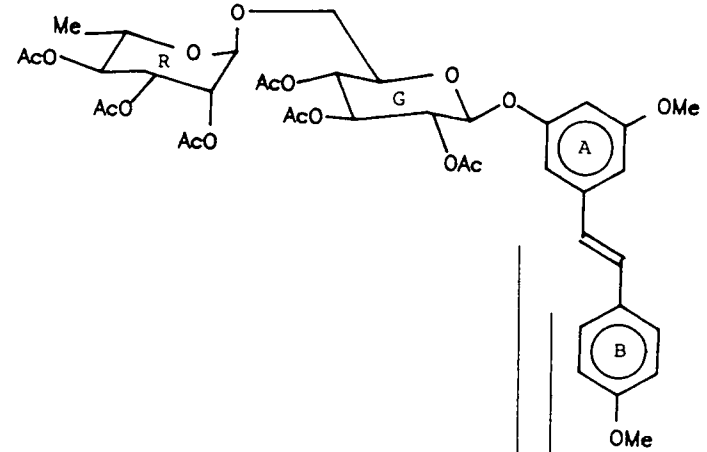
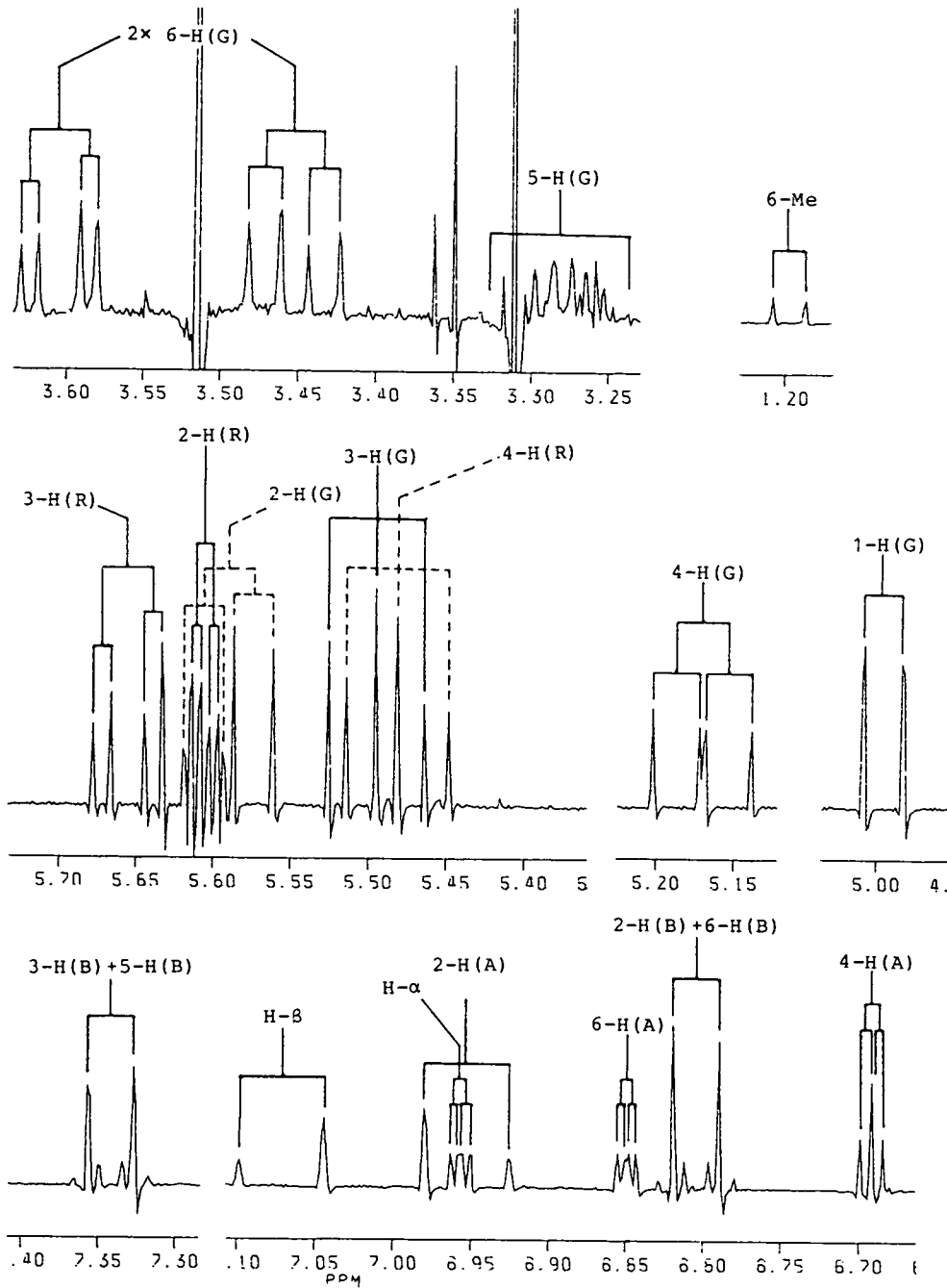
PLAAT 1



PLAAT 2

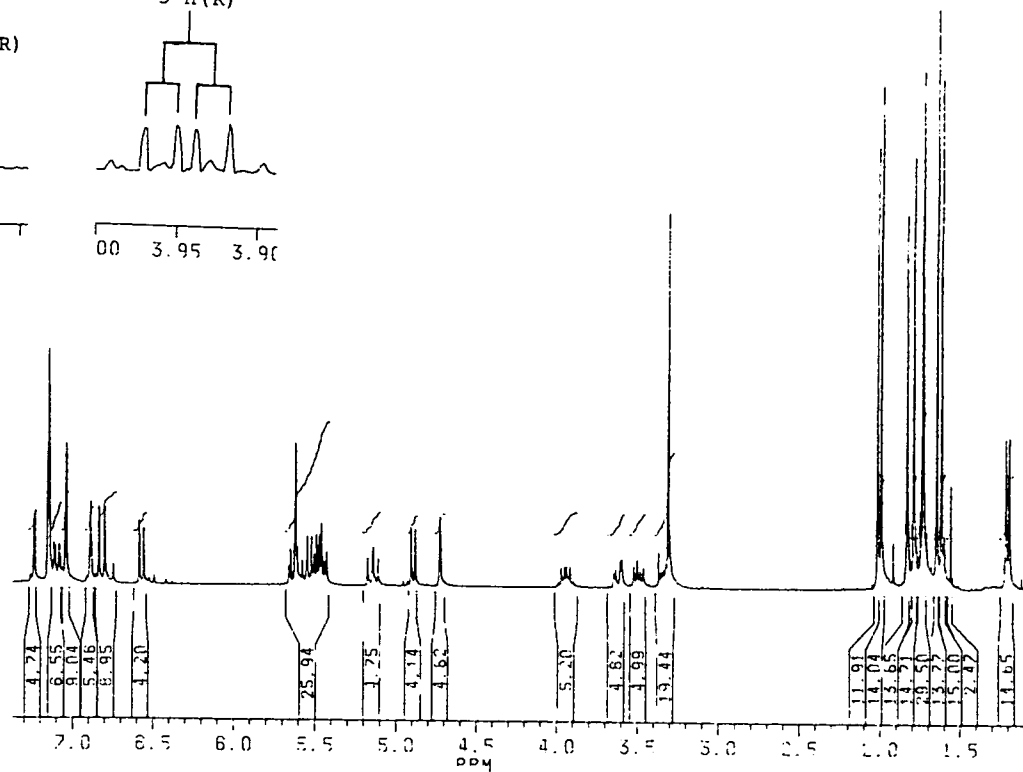
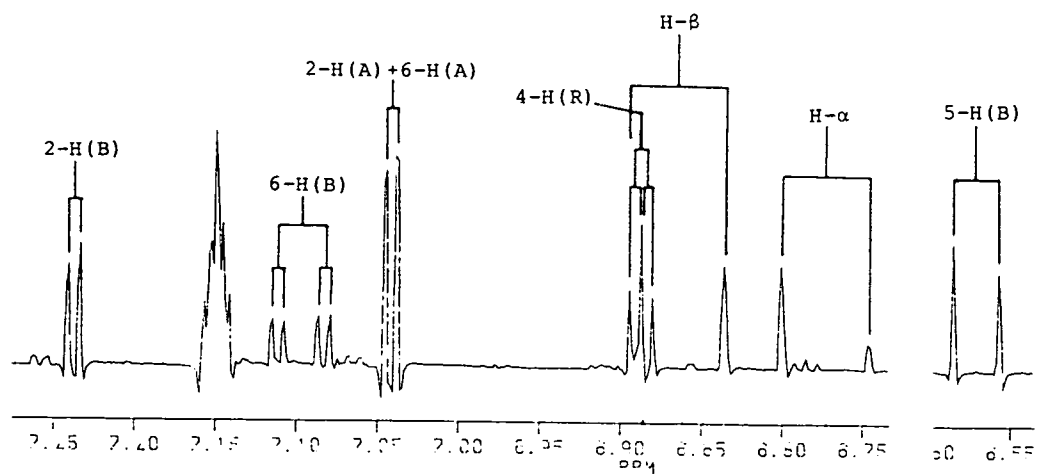
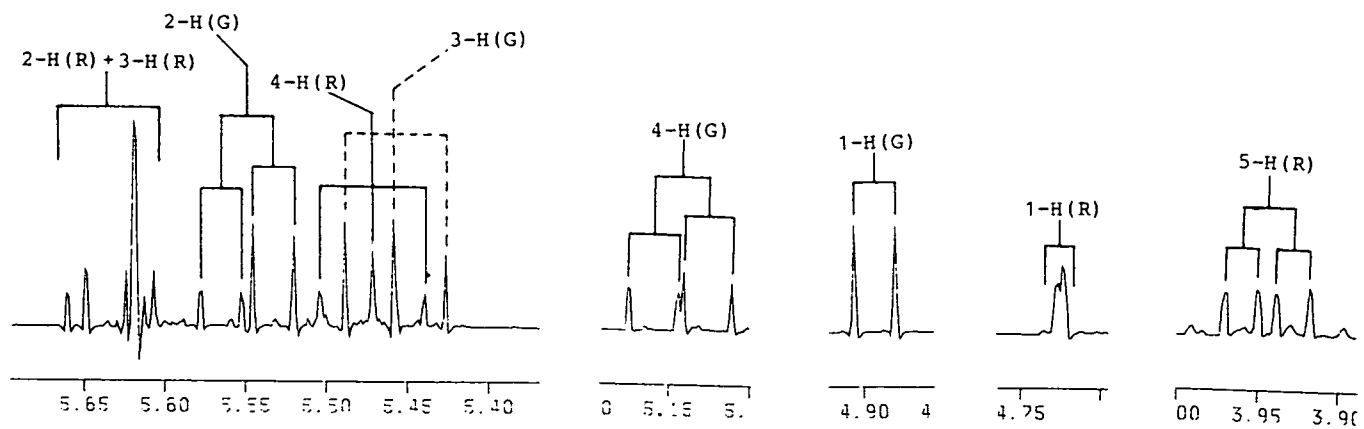
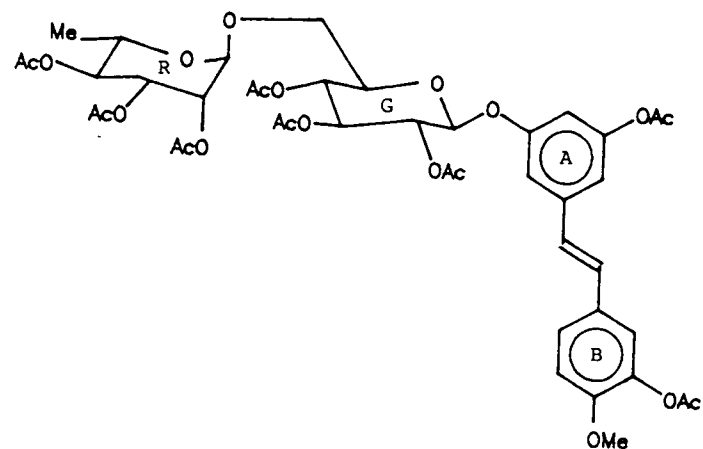
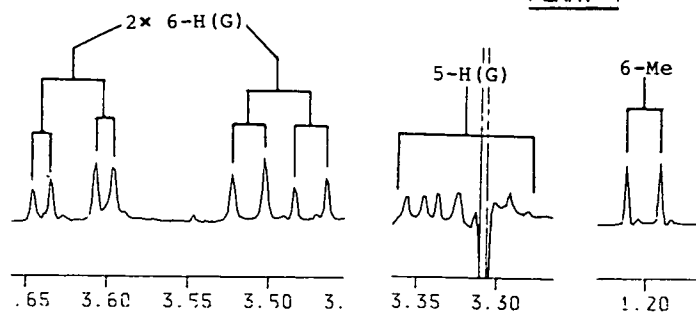


PLAAT 3

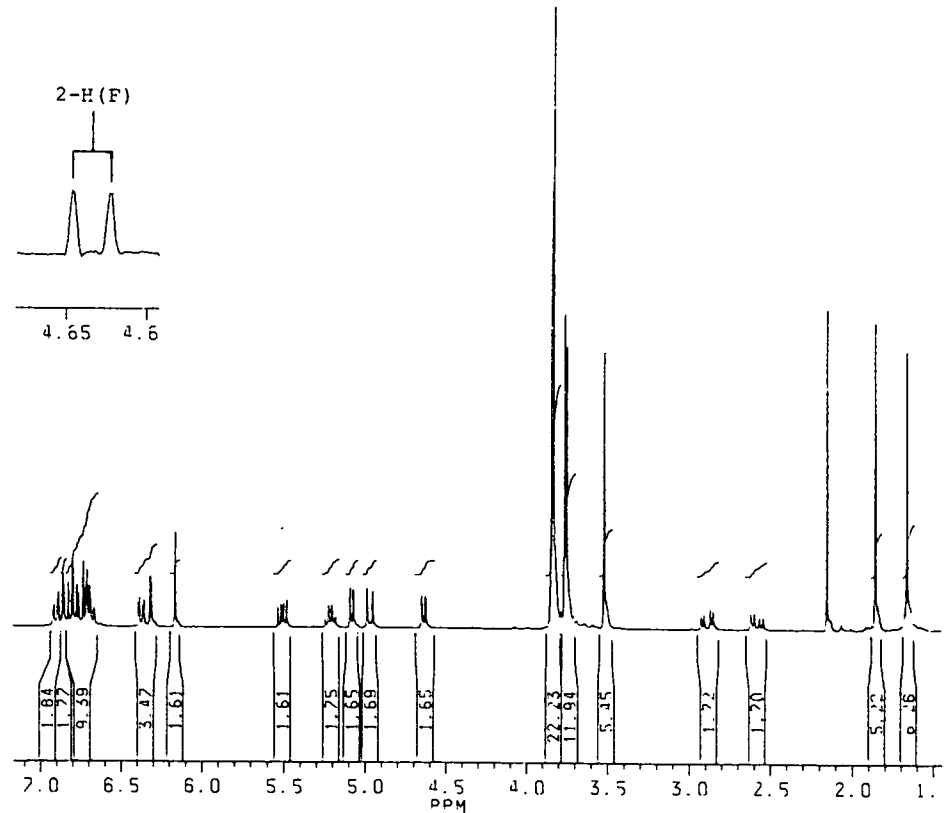
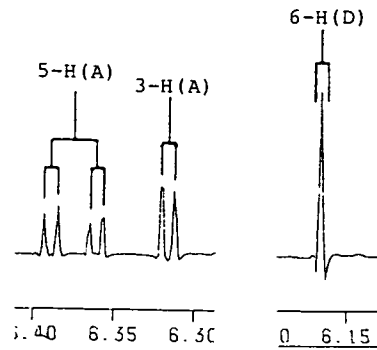
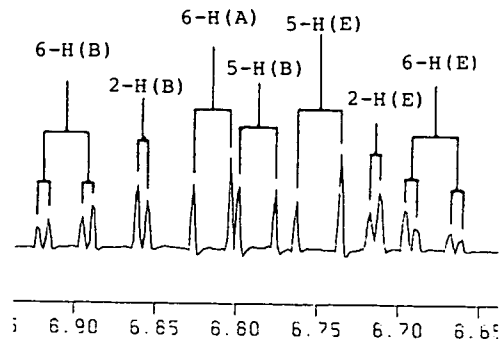
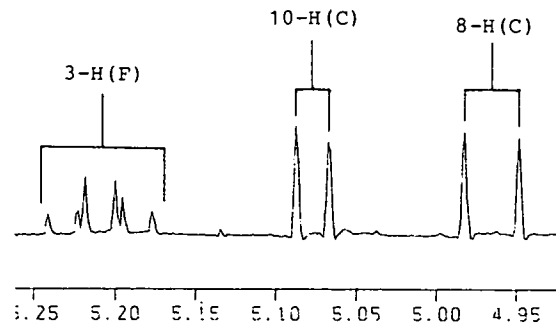
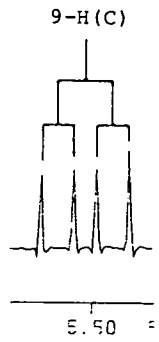
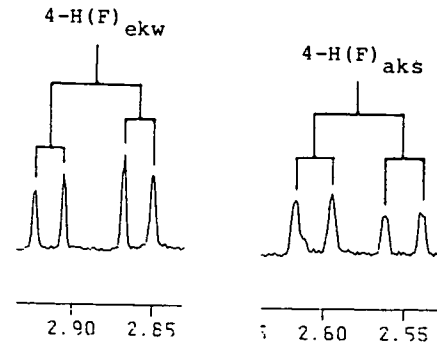
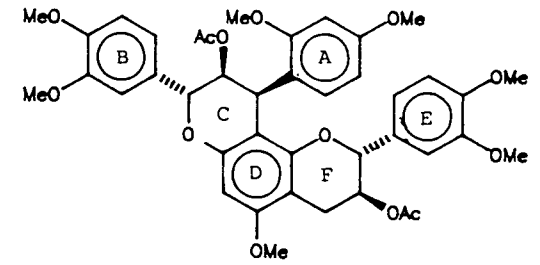




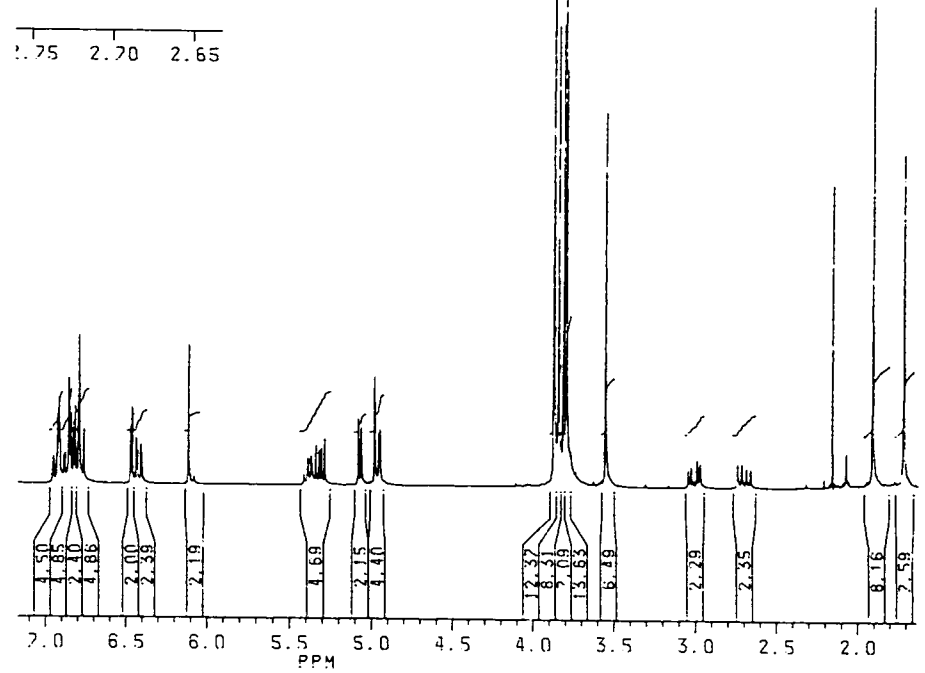
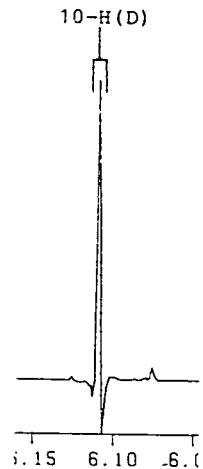
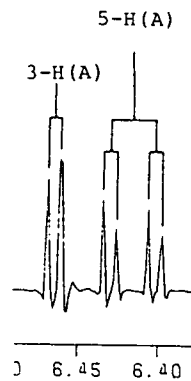
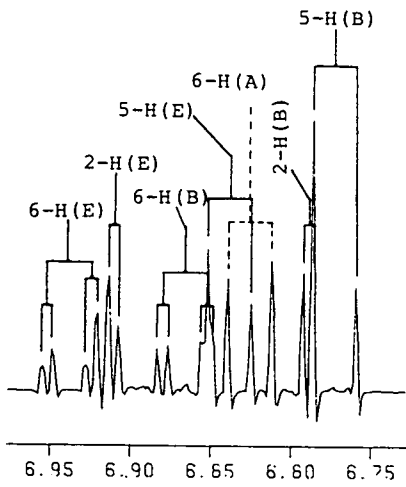
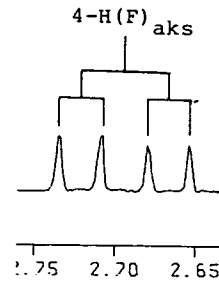
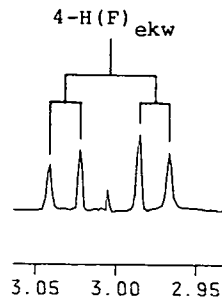
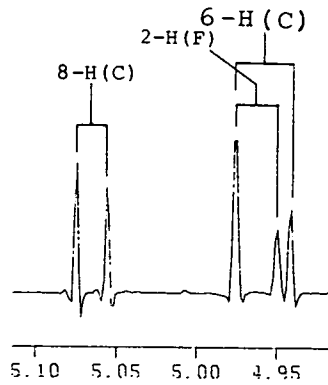
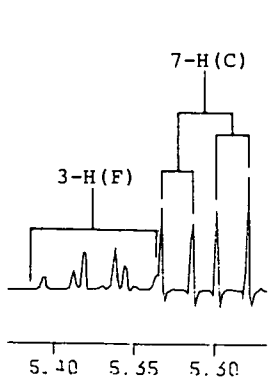
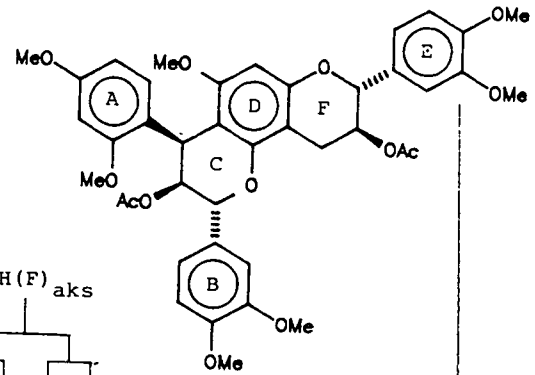
PLAAT 4



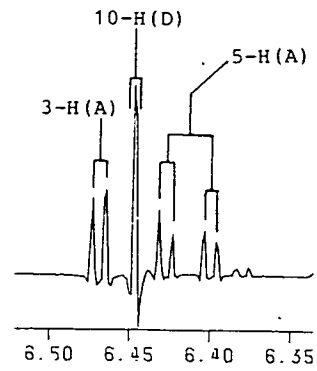
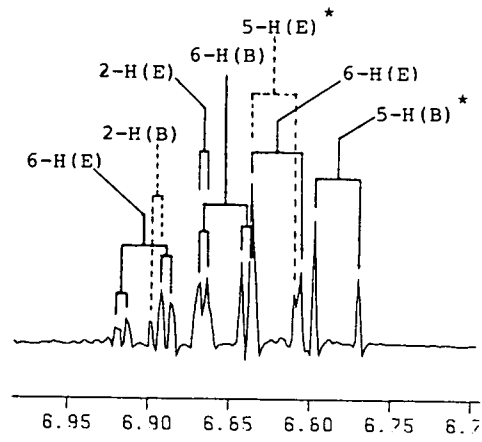
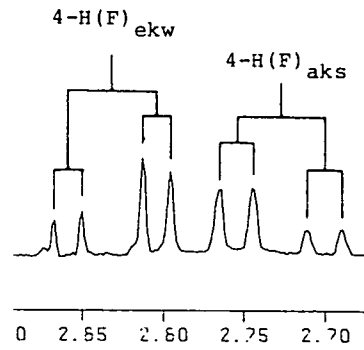
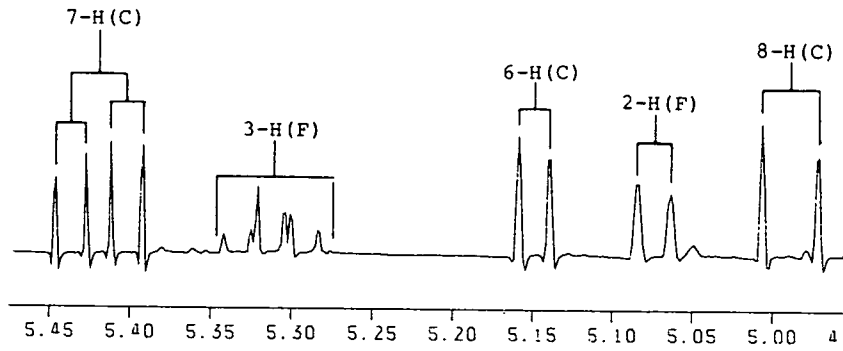
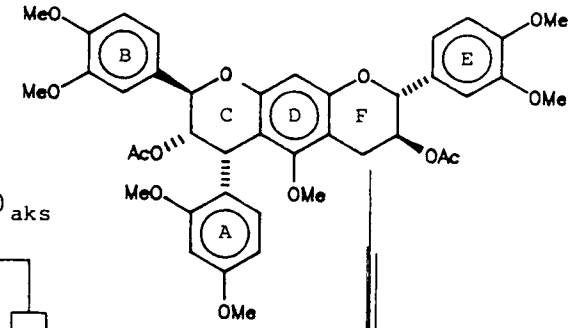
PLAAT 5



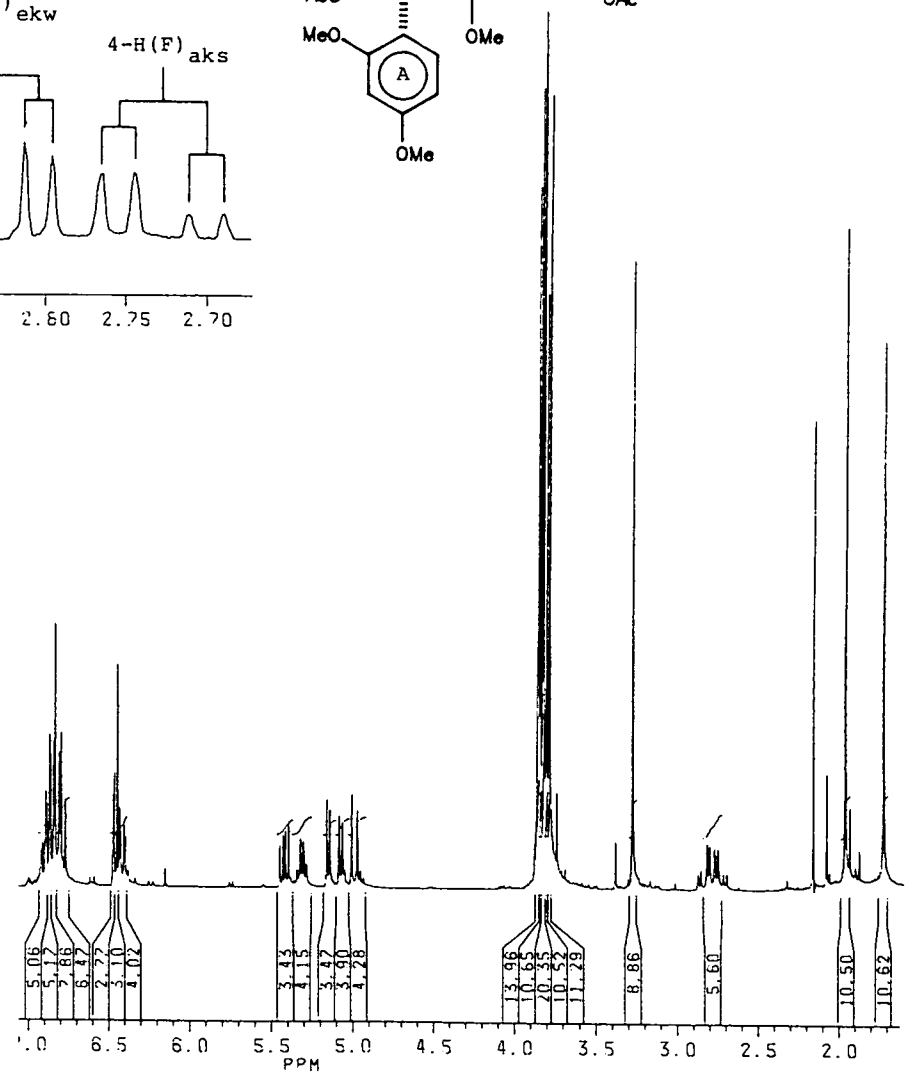
PLAAT 6



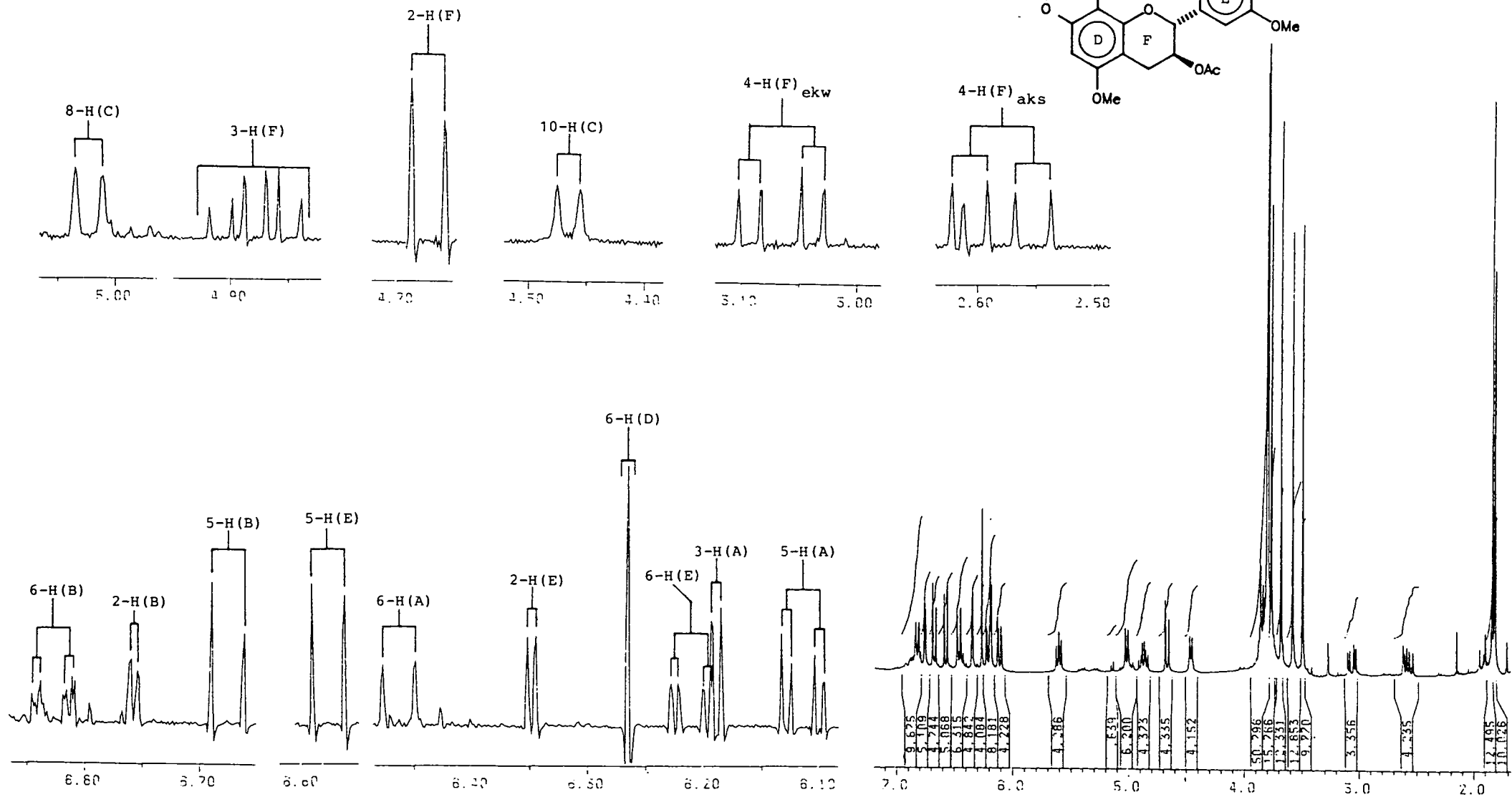
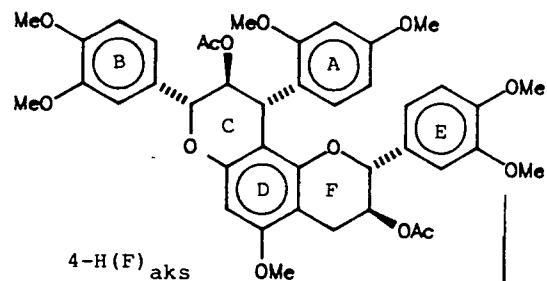
PLAAT 7



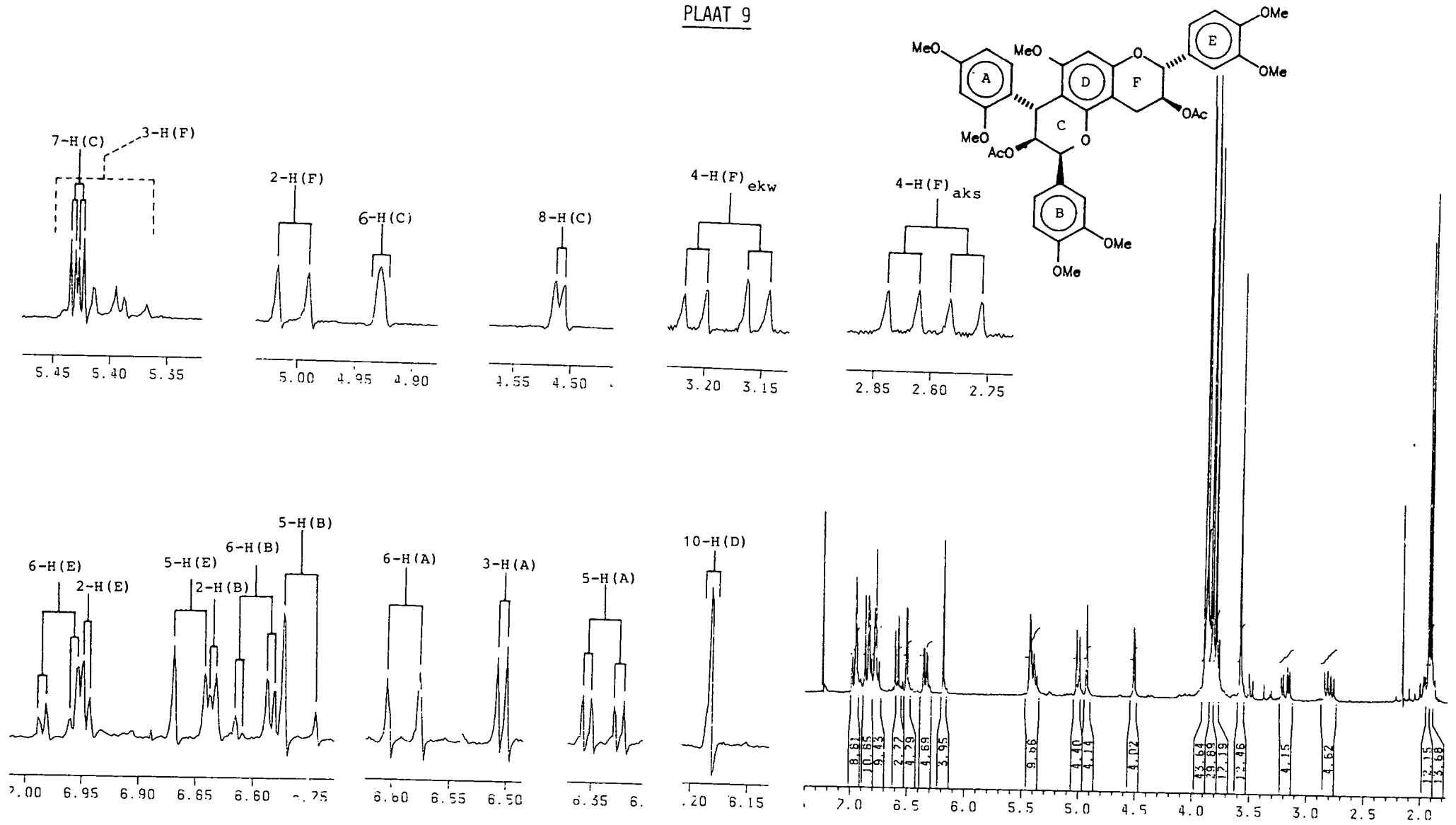
\*Toeseggings mag omruil.



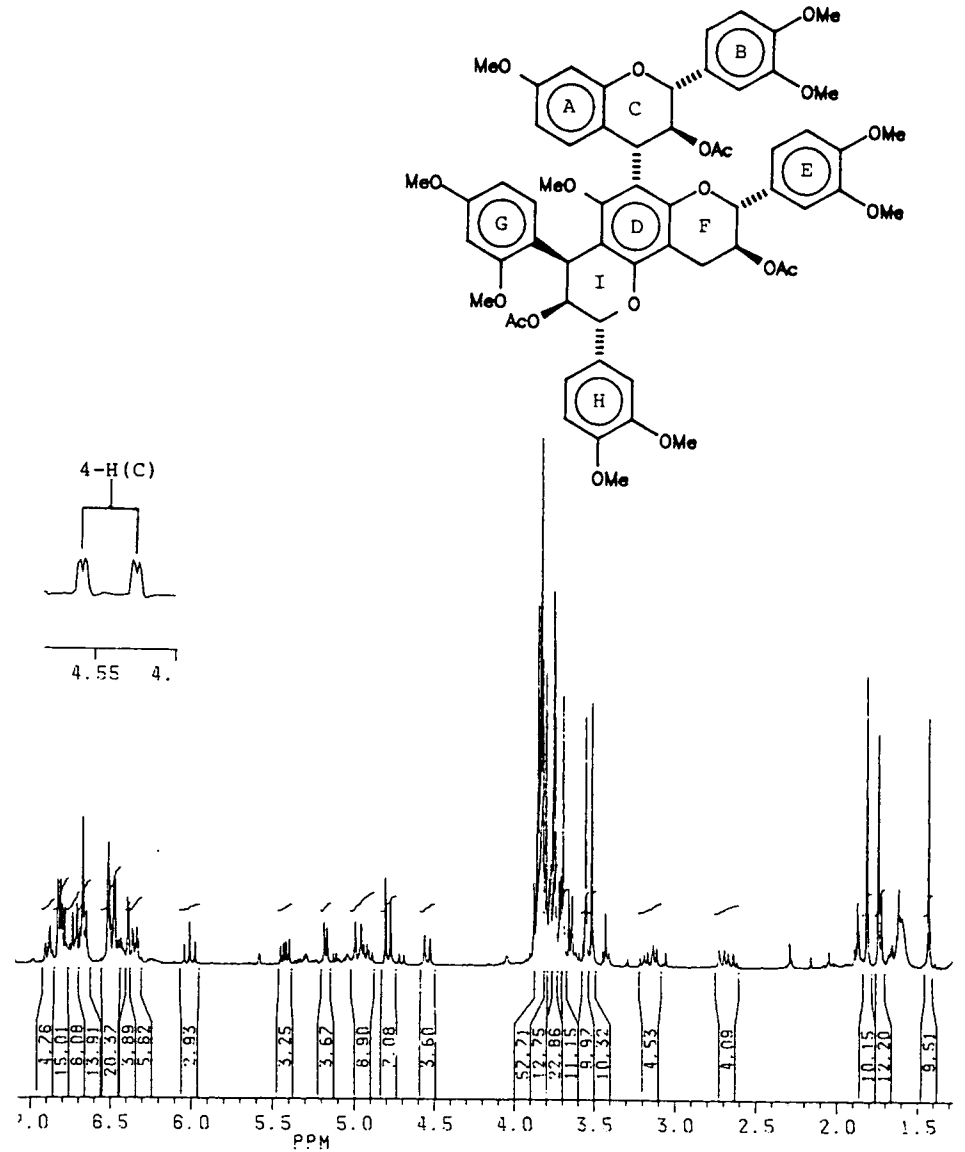
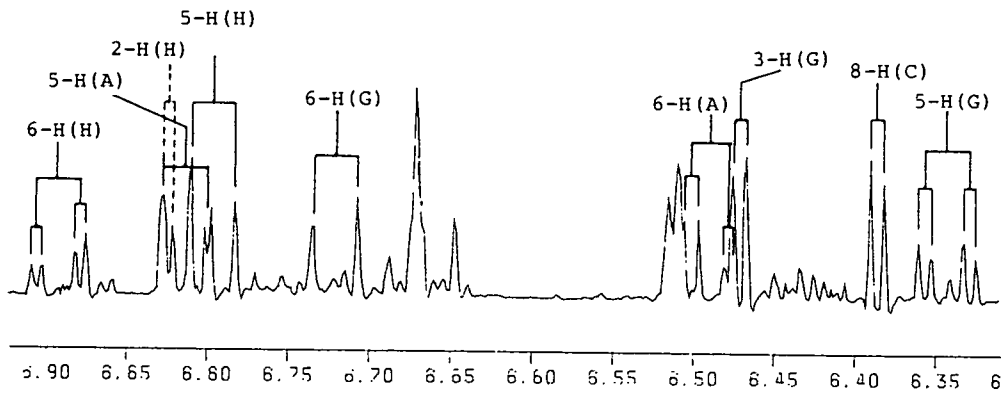
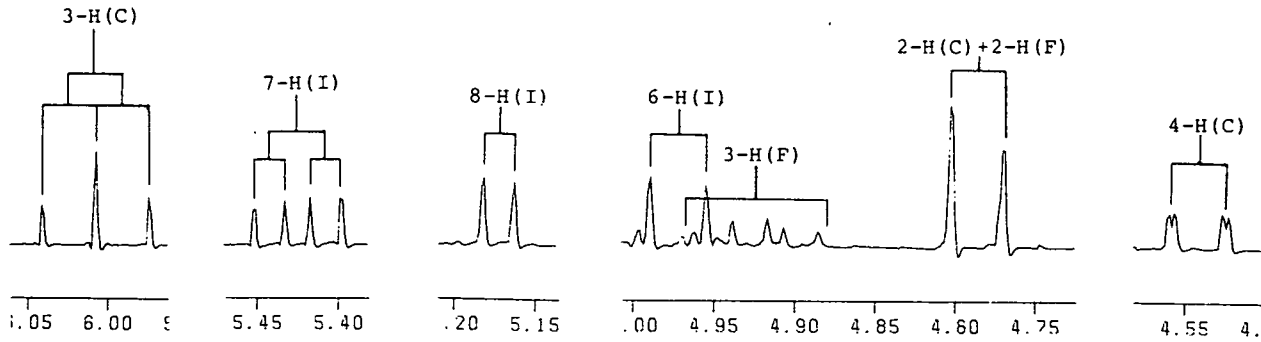
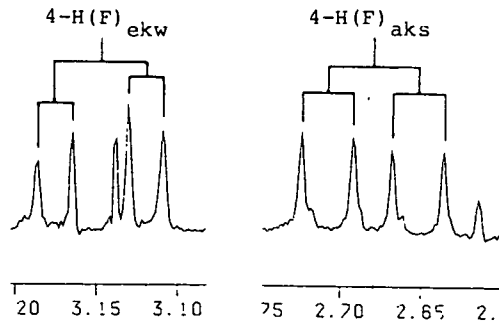
PLAAT 8



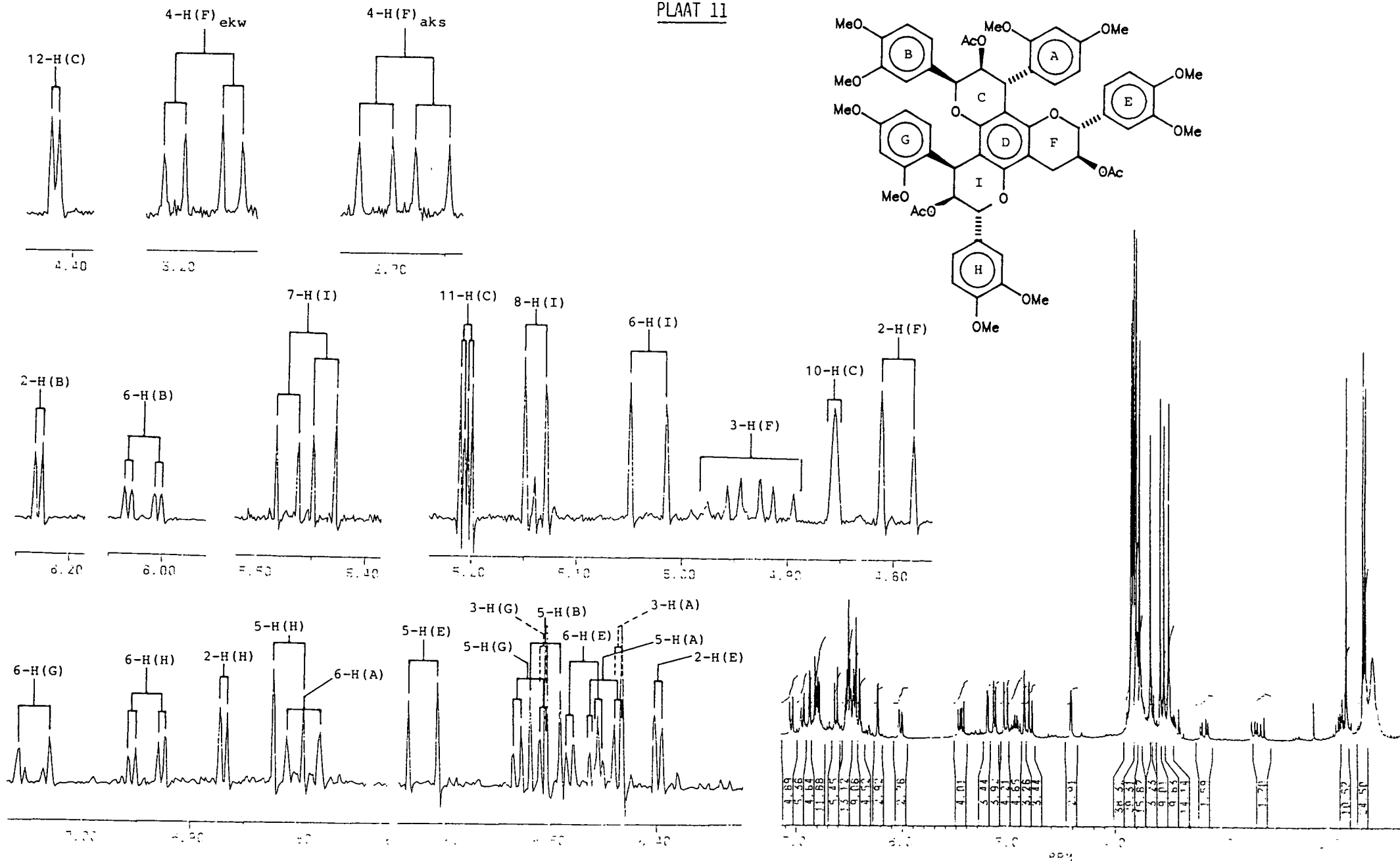
PLAAT 9



PLAAT 10

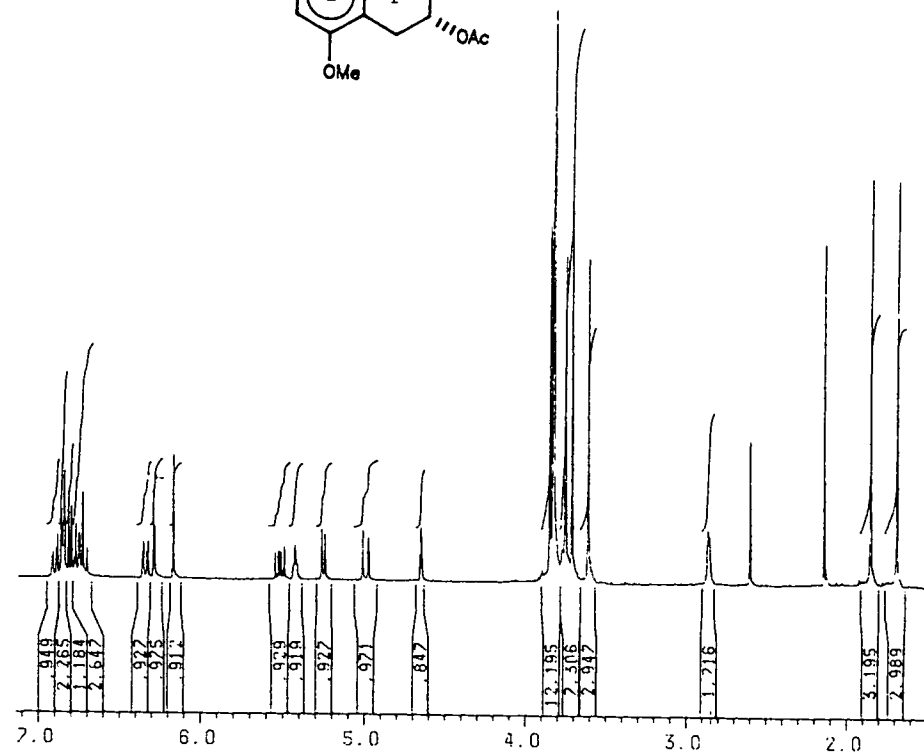
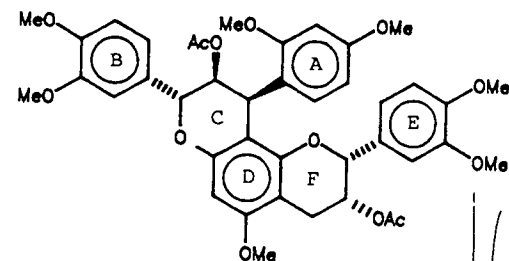
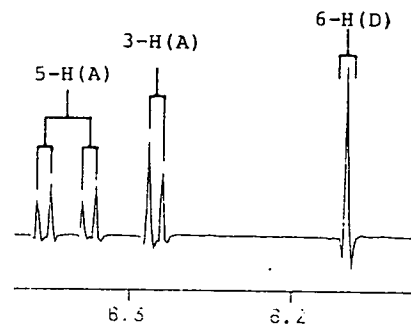
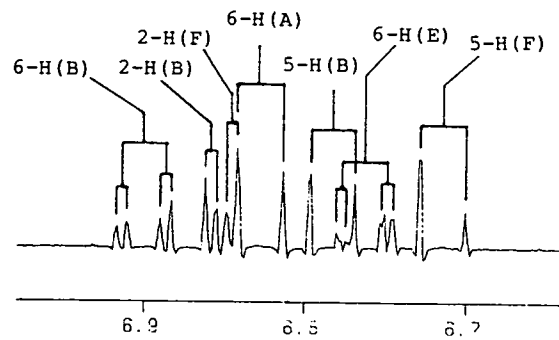
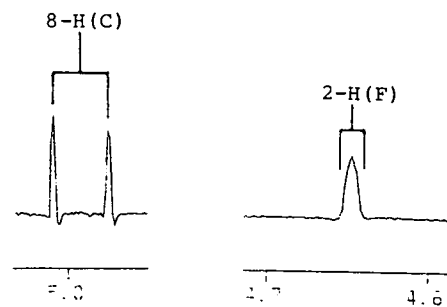
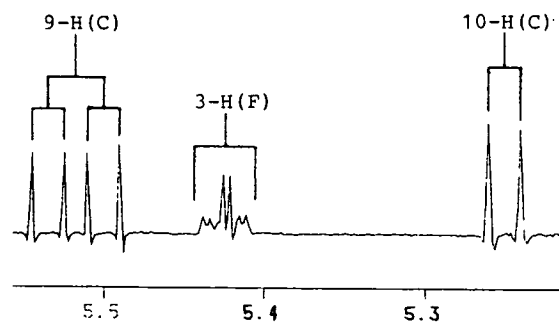


PLAAT 11

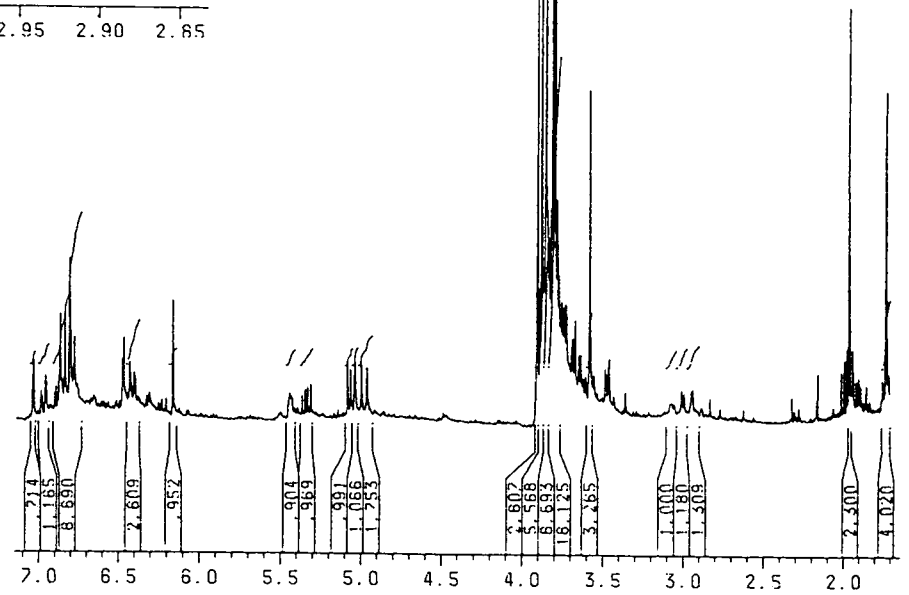
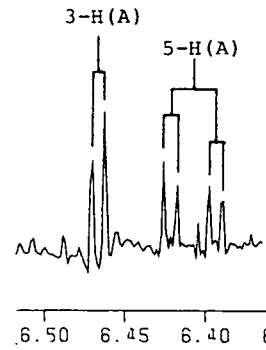
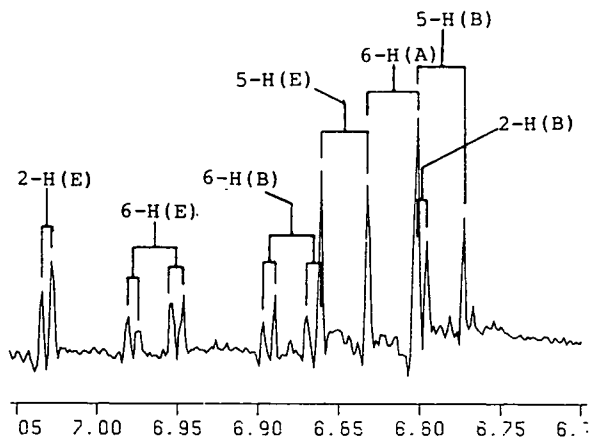
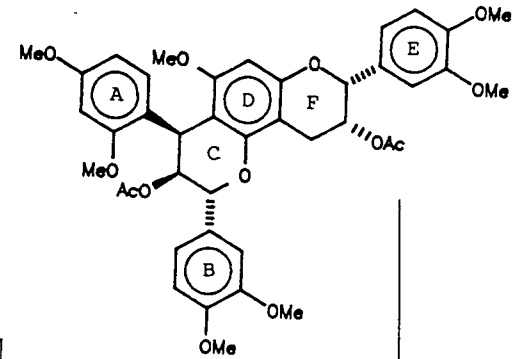
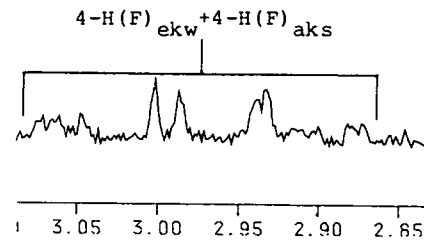
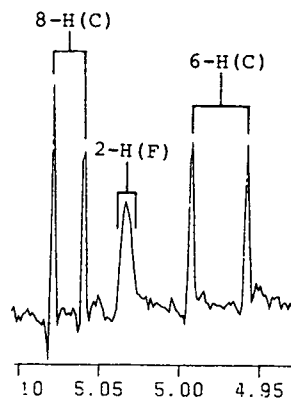
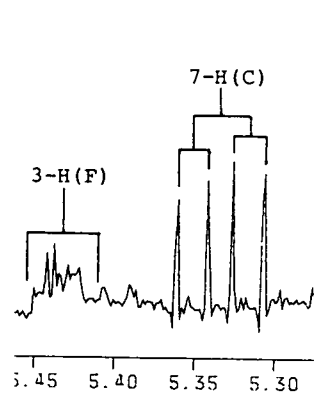




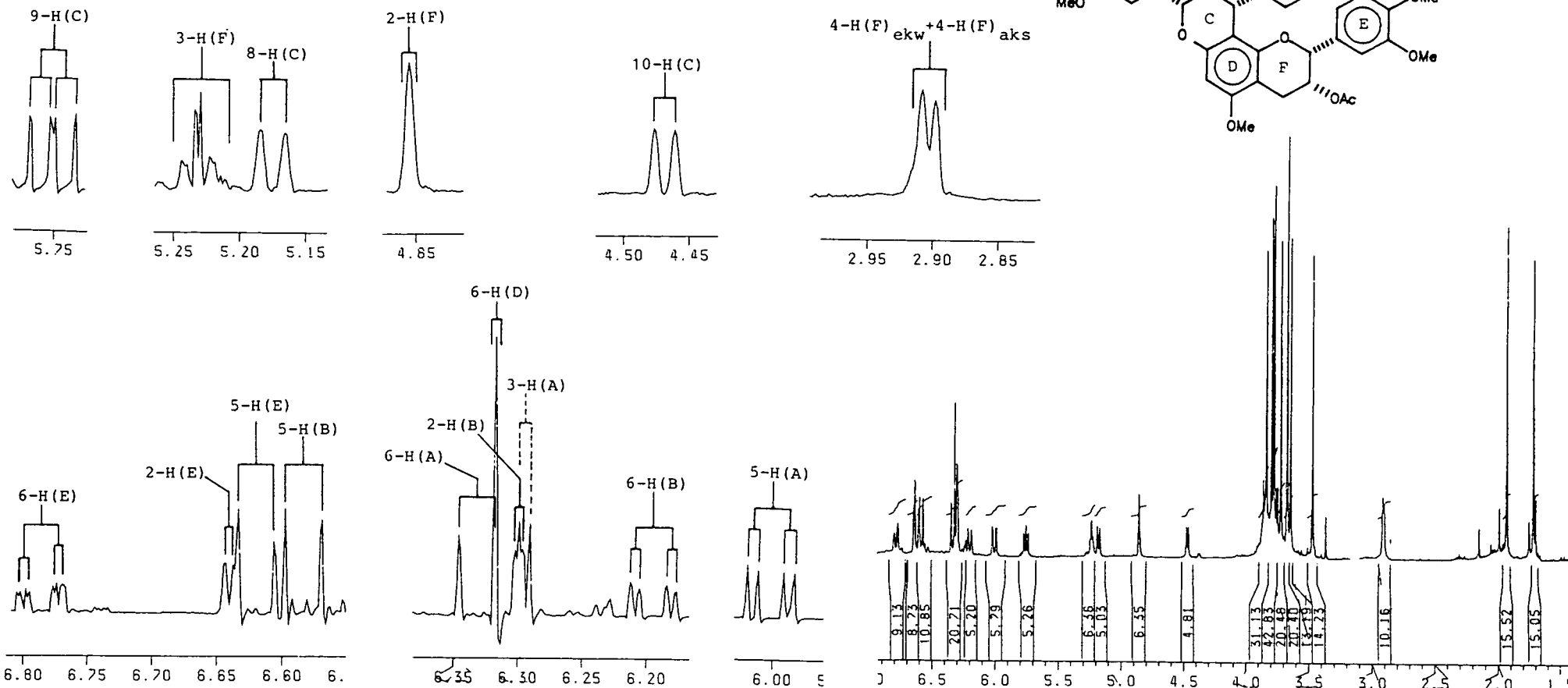
PLAAT 12



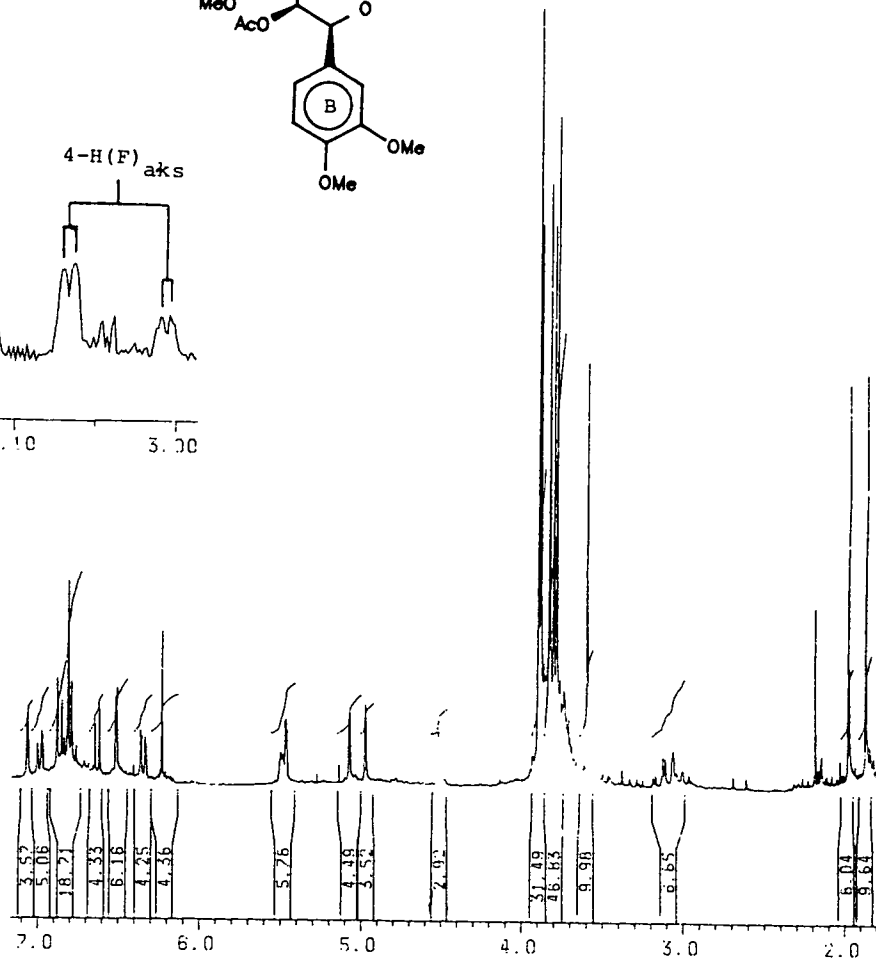
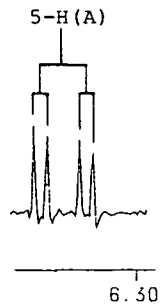
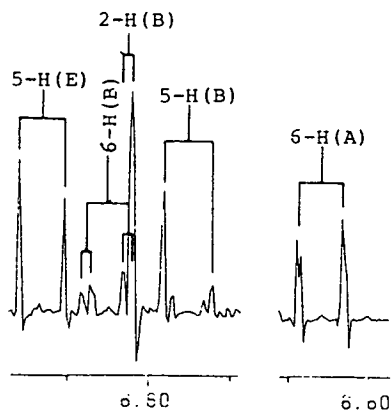
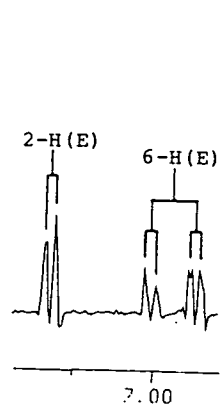
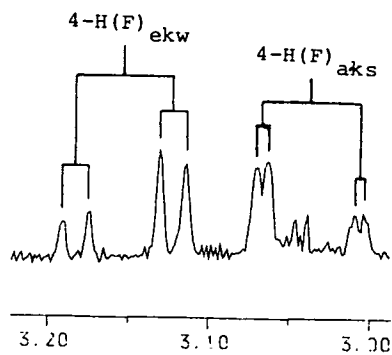
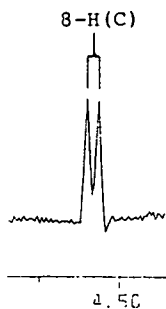
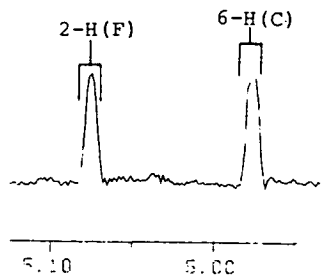
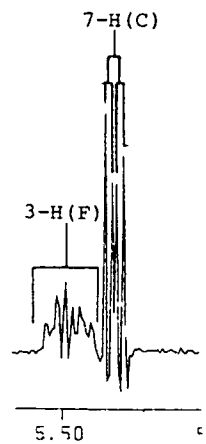
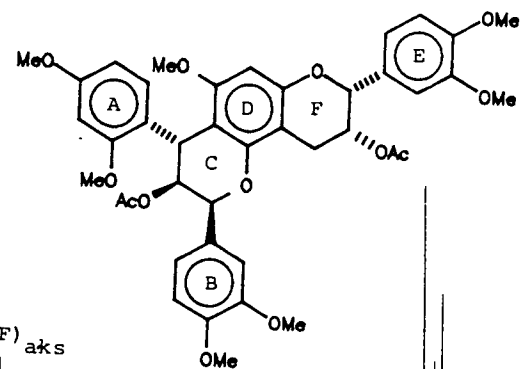
PLAAT 13



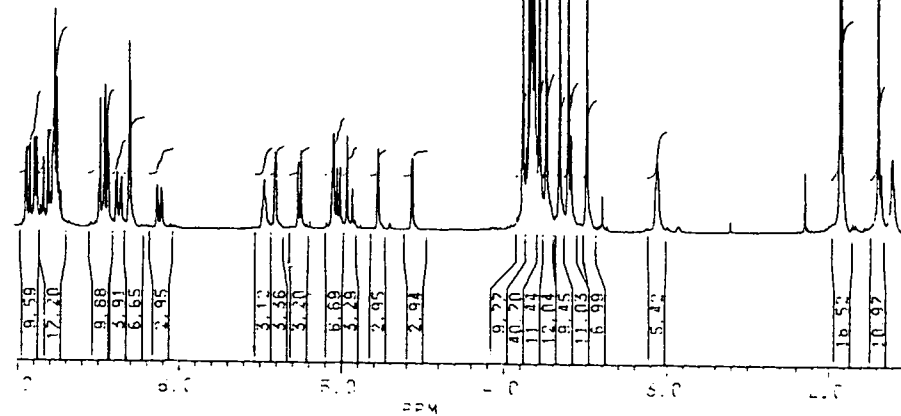
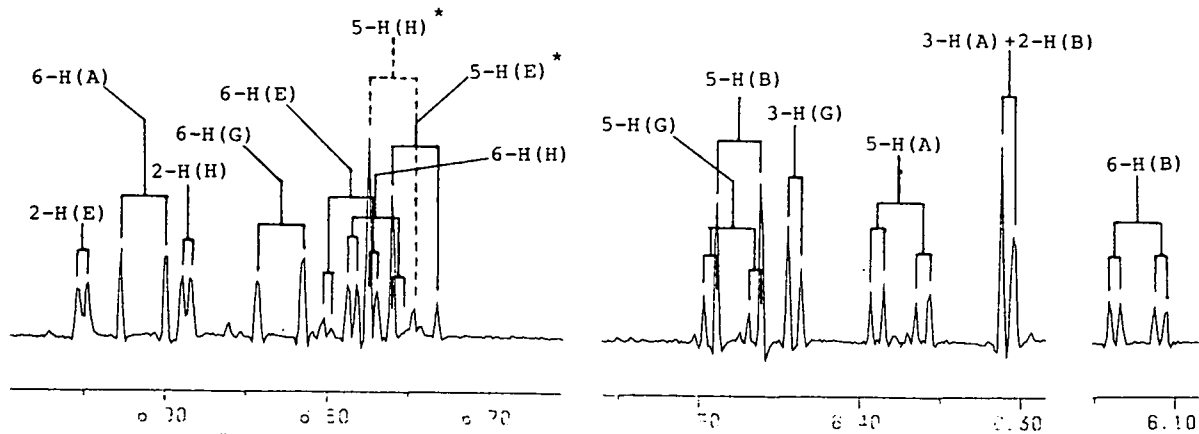
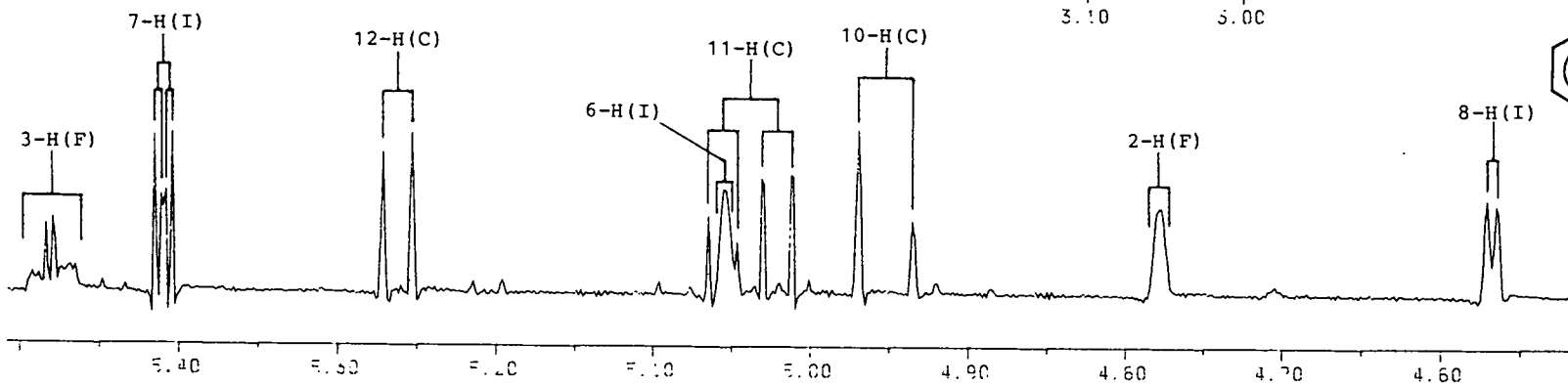
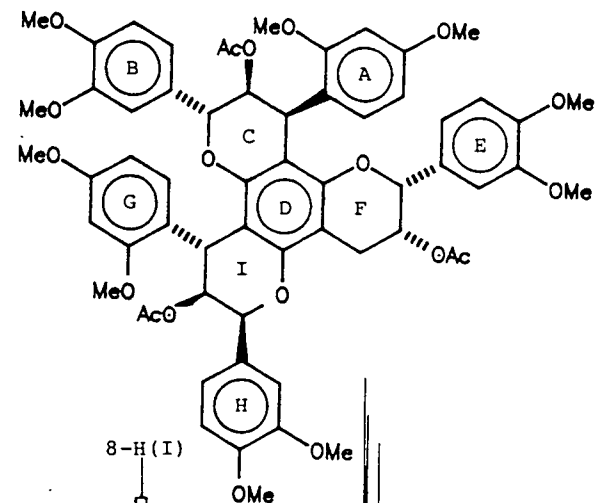
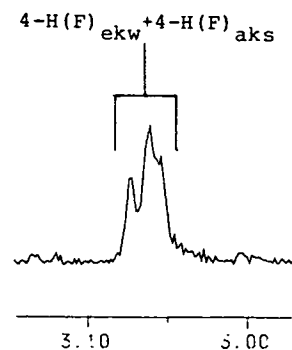
PLAAT 14



PLAAT 15

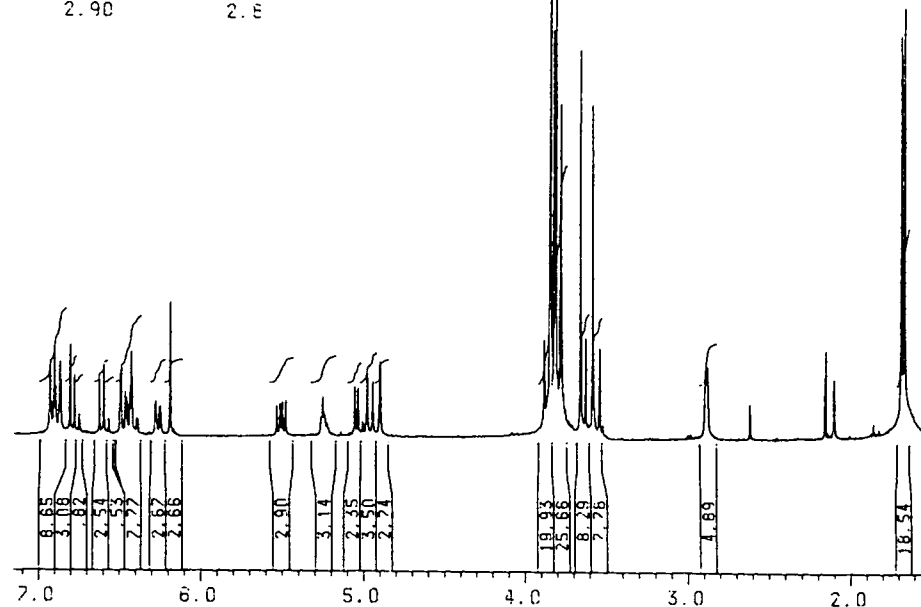
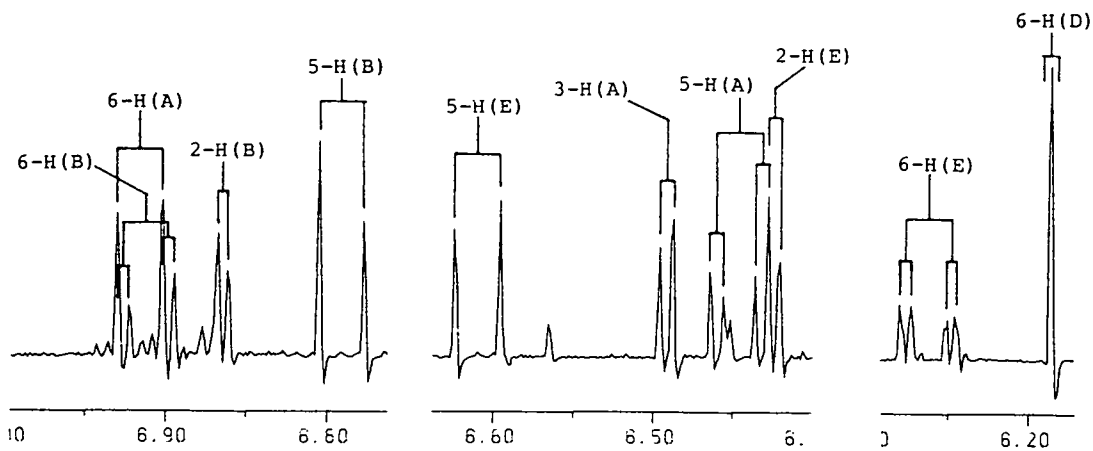
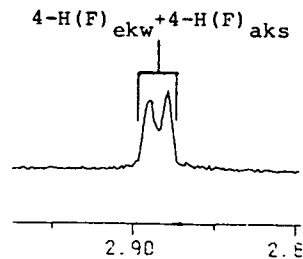
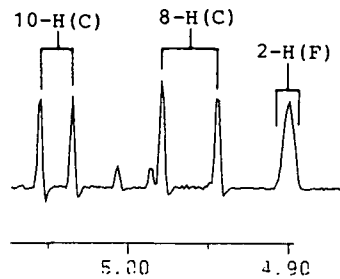
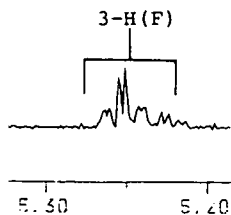
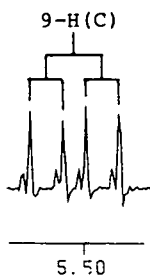
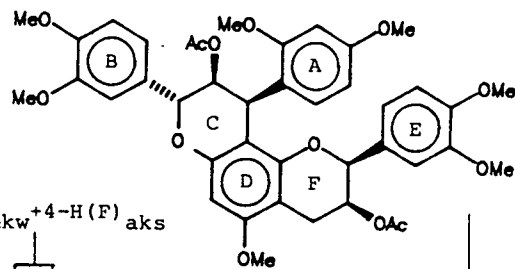


PLAAT 16

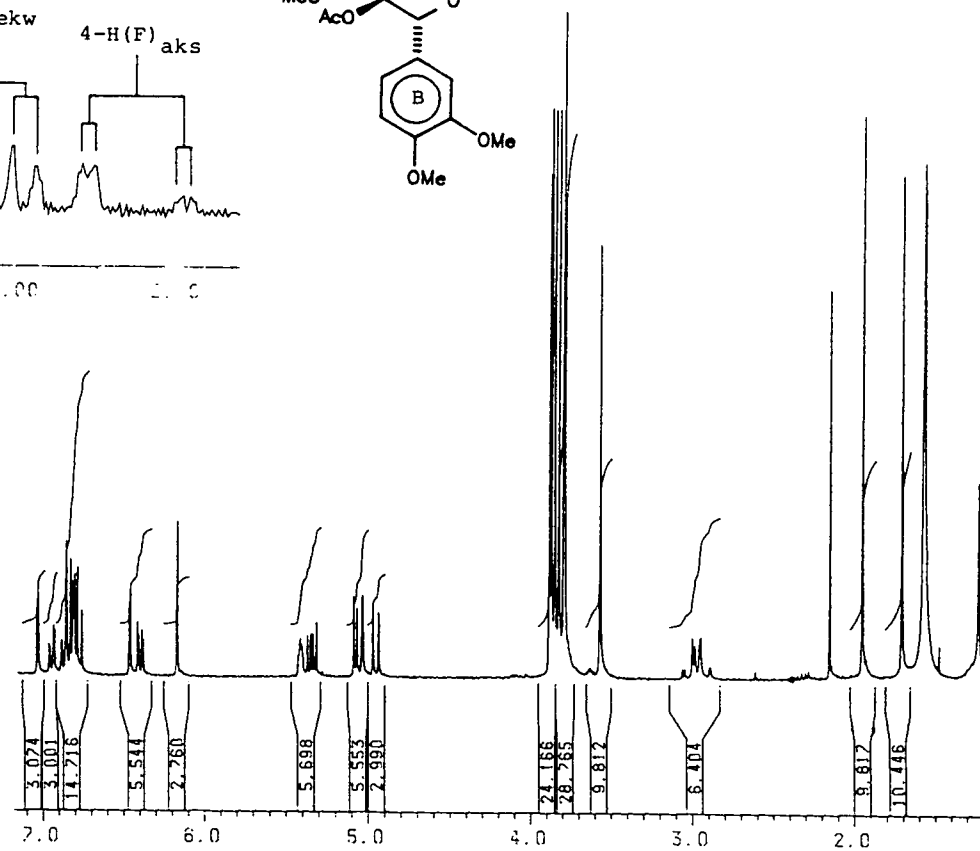
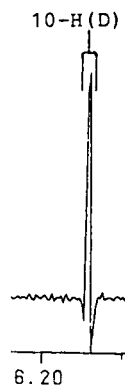
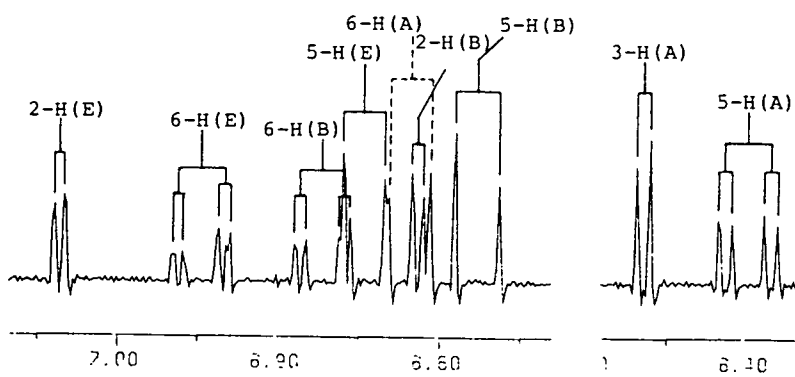
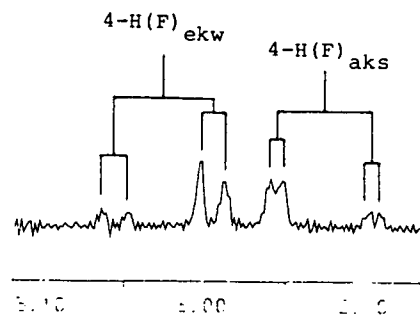
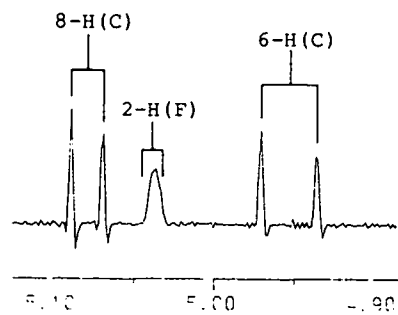
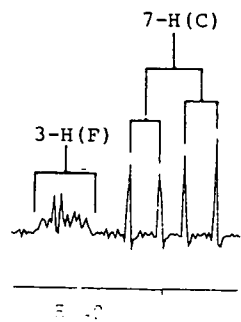
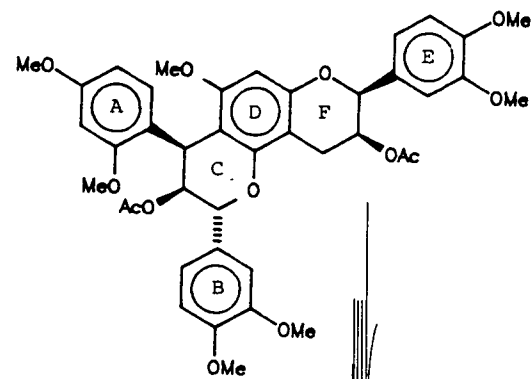


\*Toeseggings mag omruil

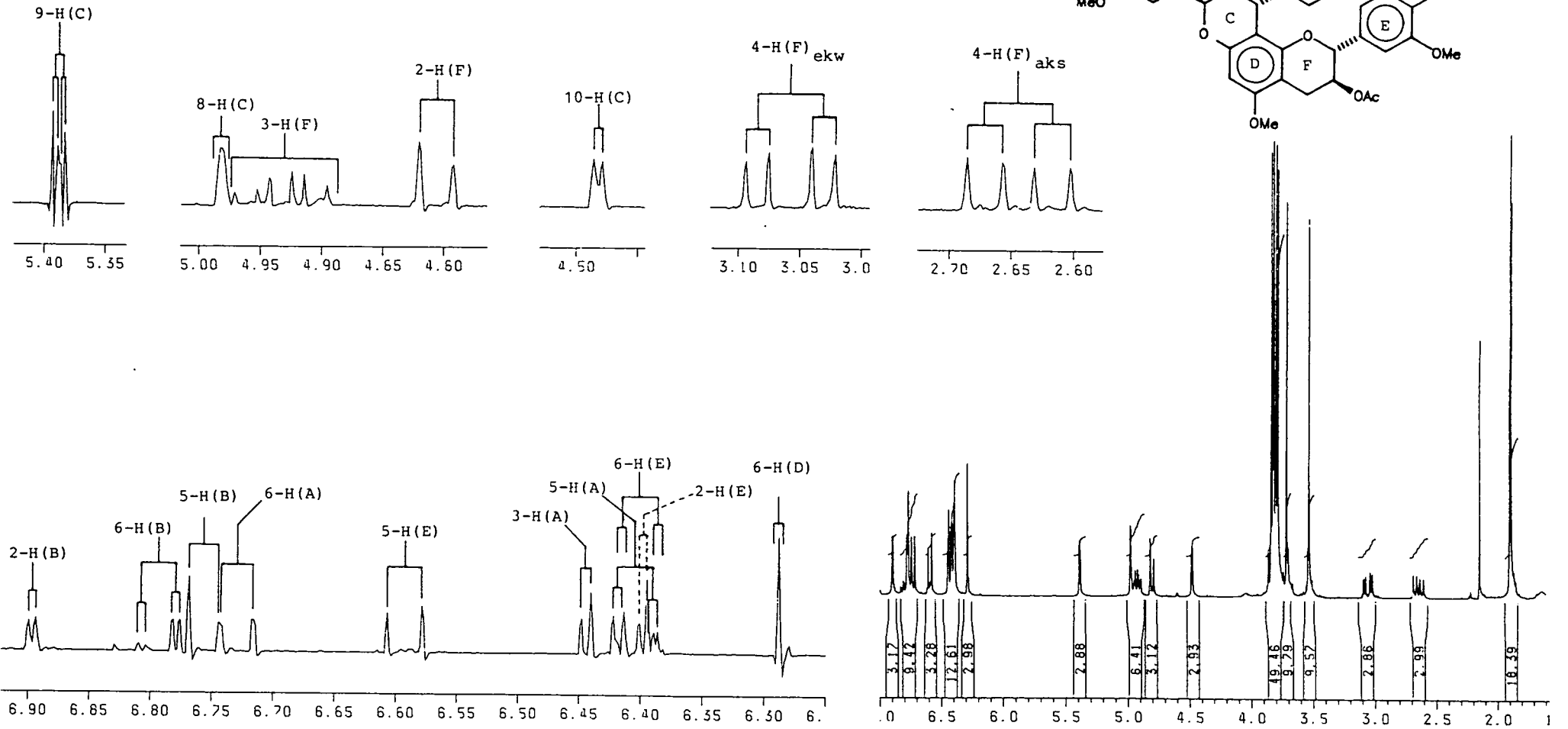
PLAAT 17



PLAAT 18

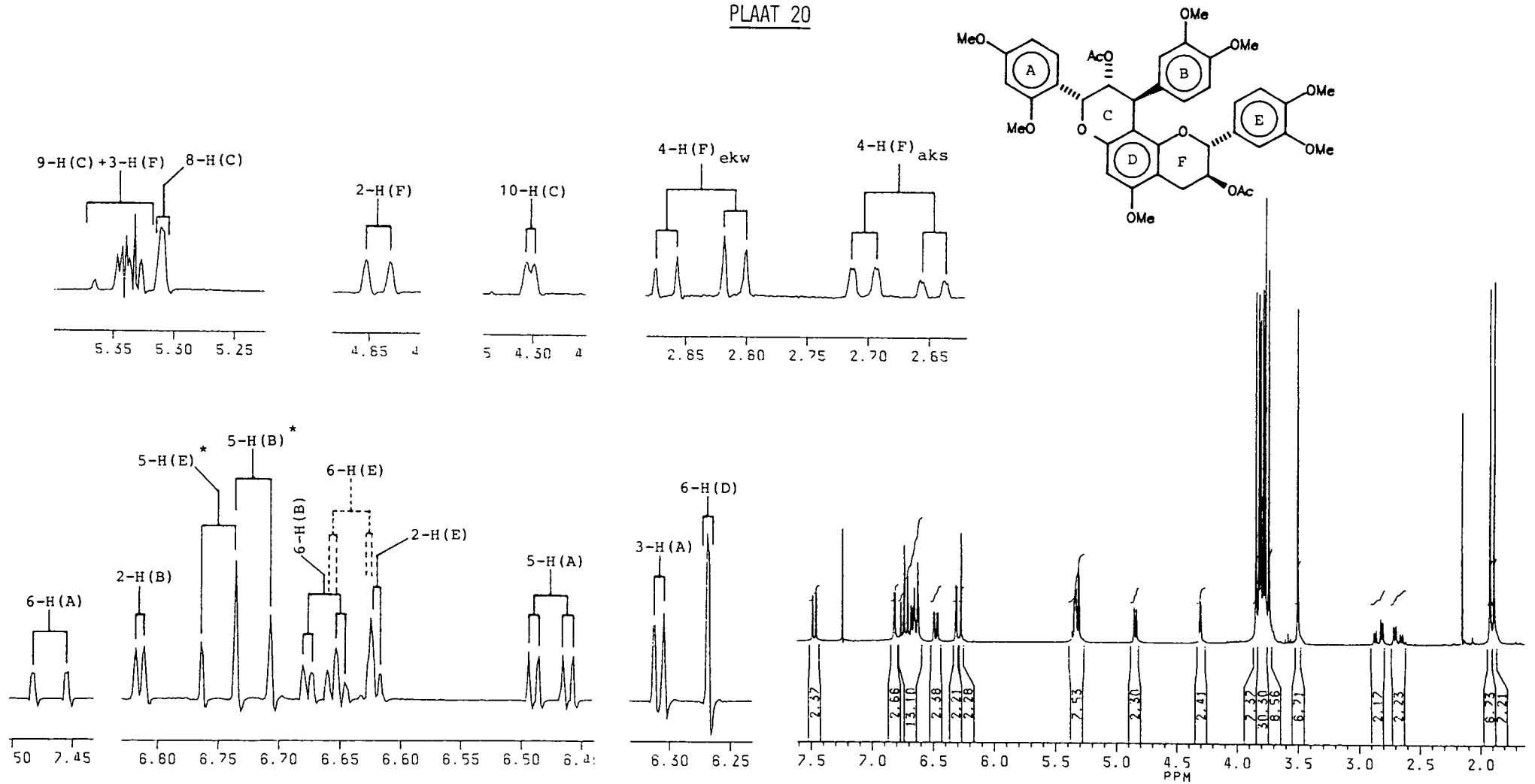


PLAAT 19



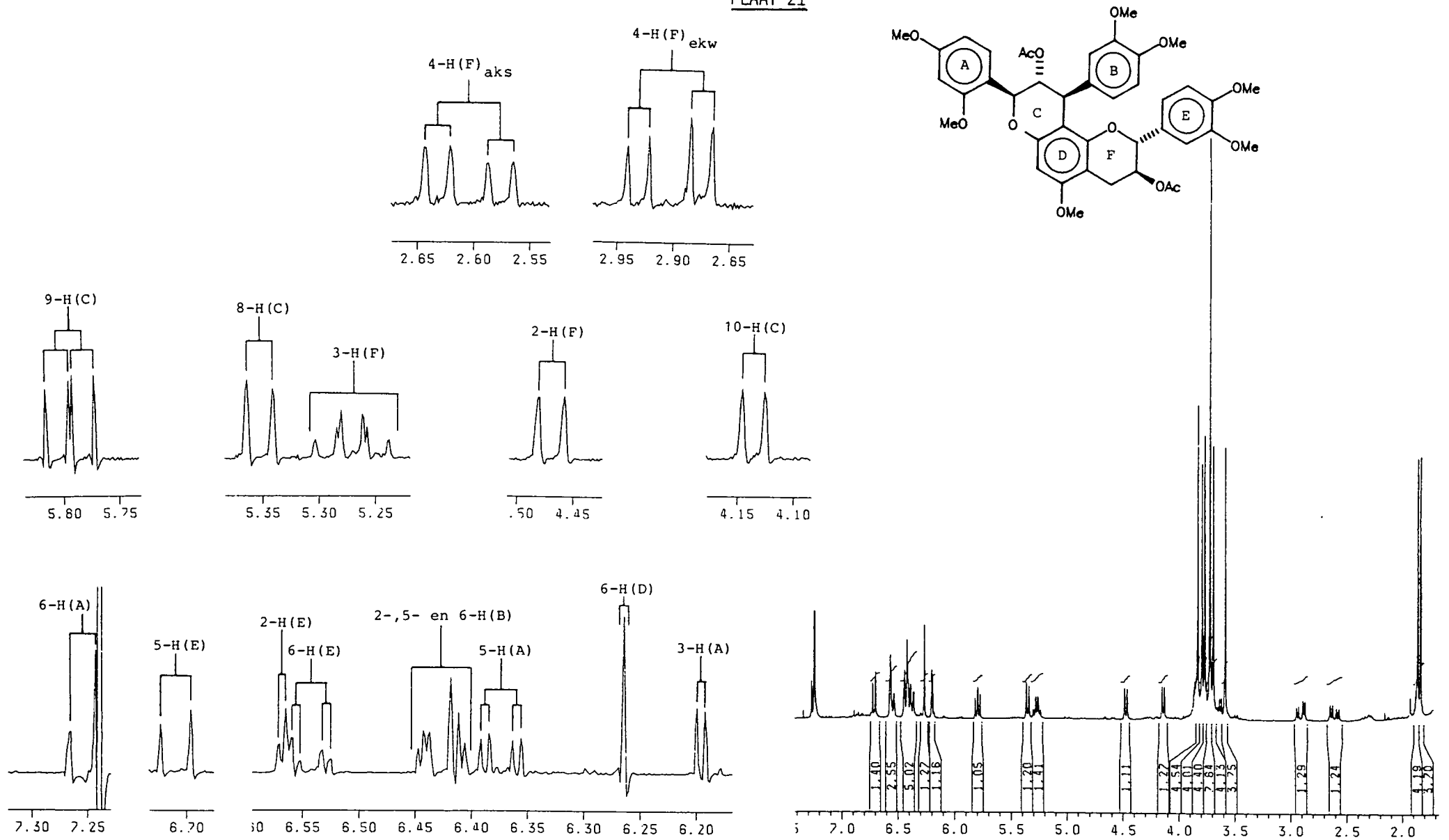


PLAAT 20

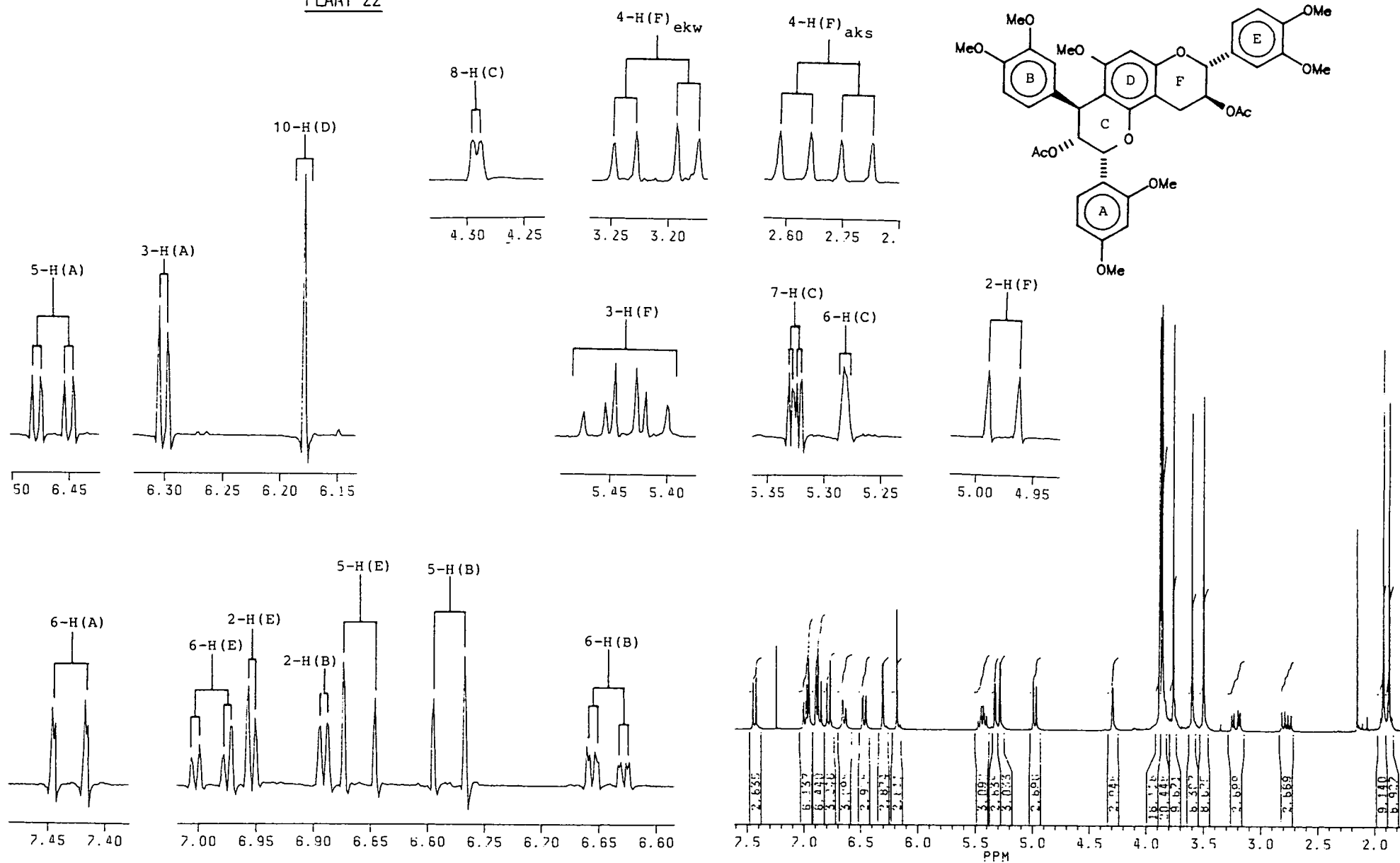


\*Toeseggings mag omruil.

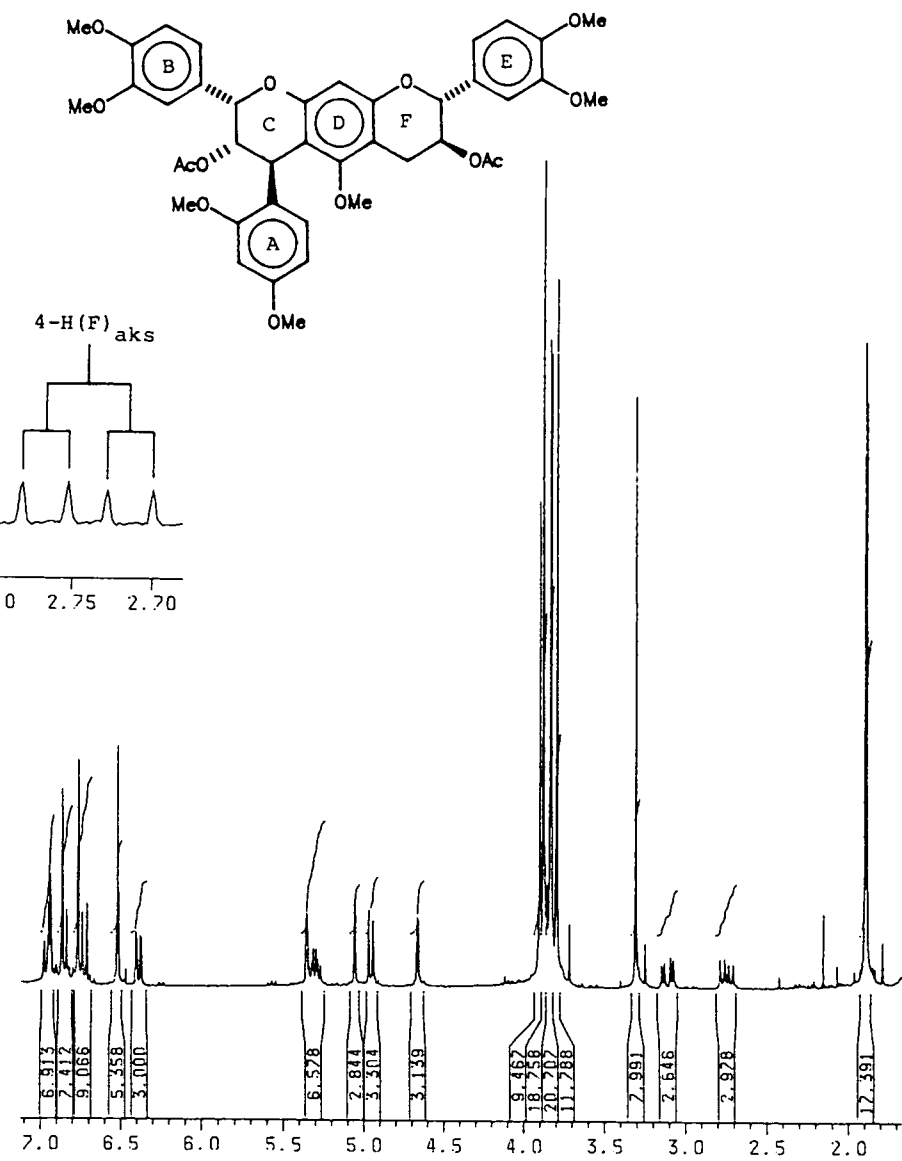
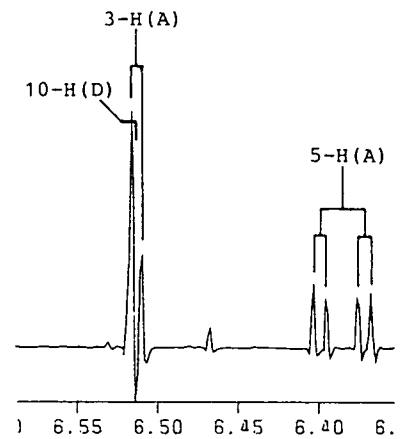
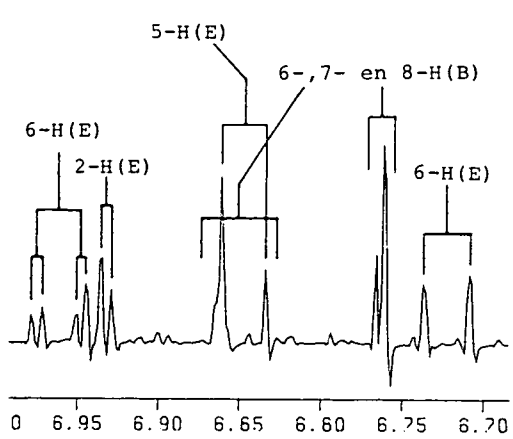
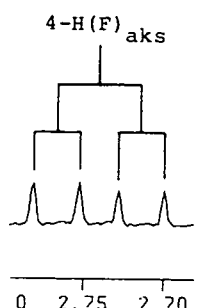
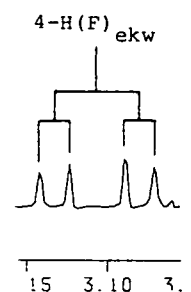
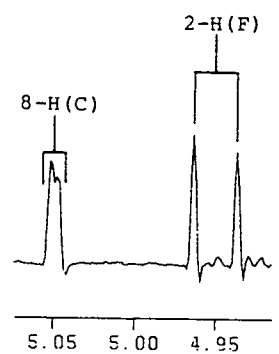
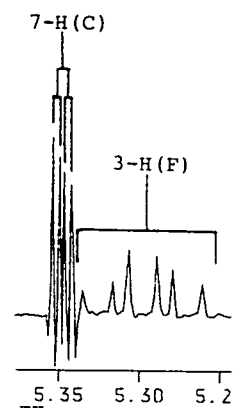
PLAAT 21



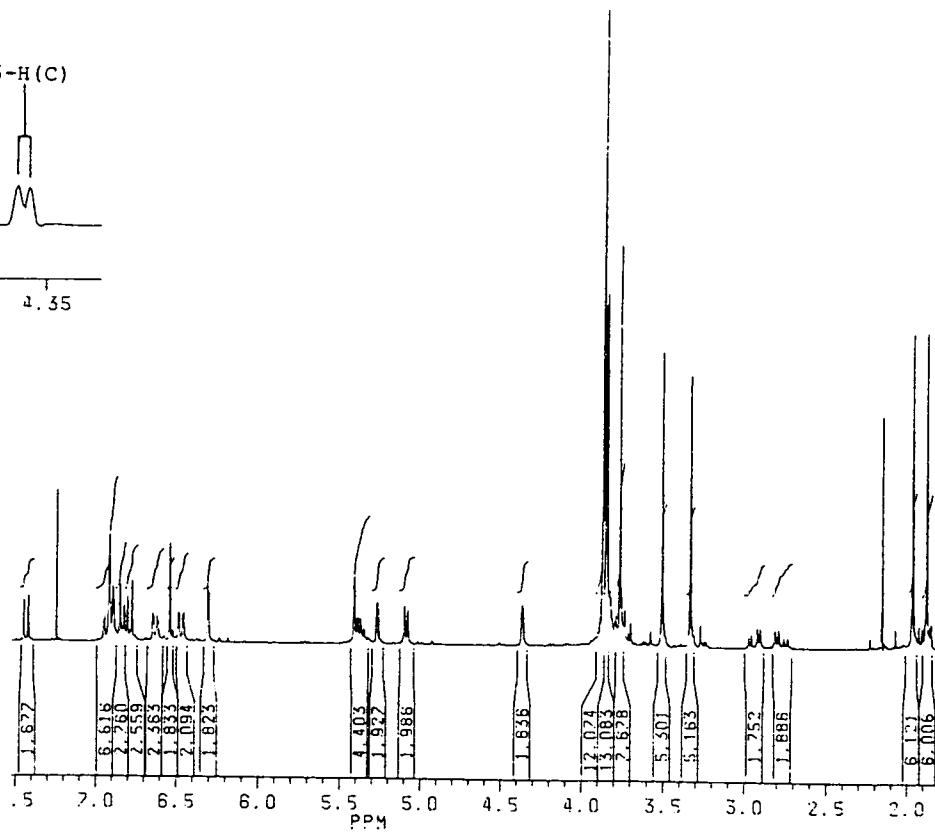
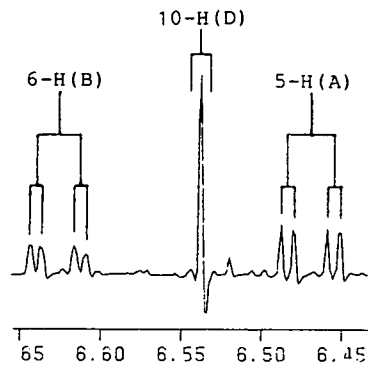
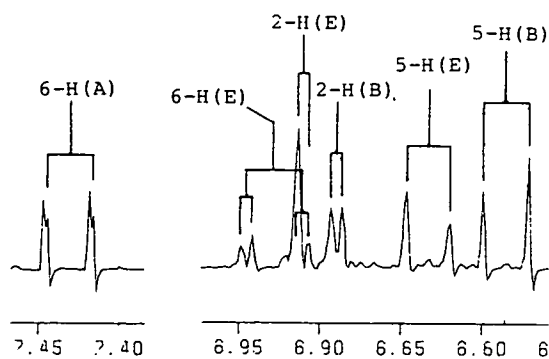
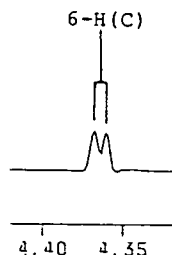
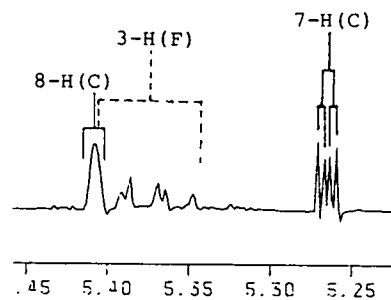
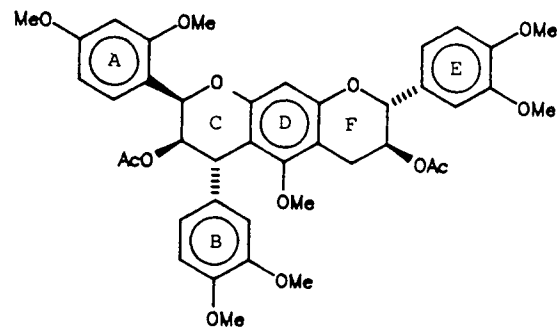
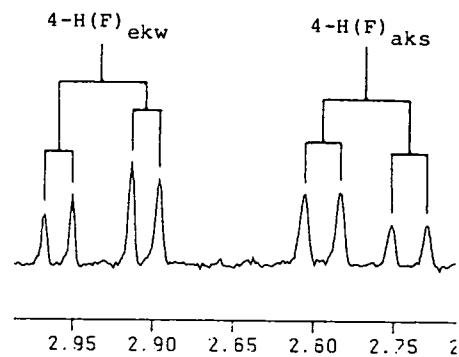
PLAAT 22



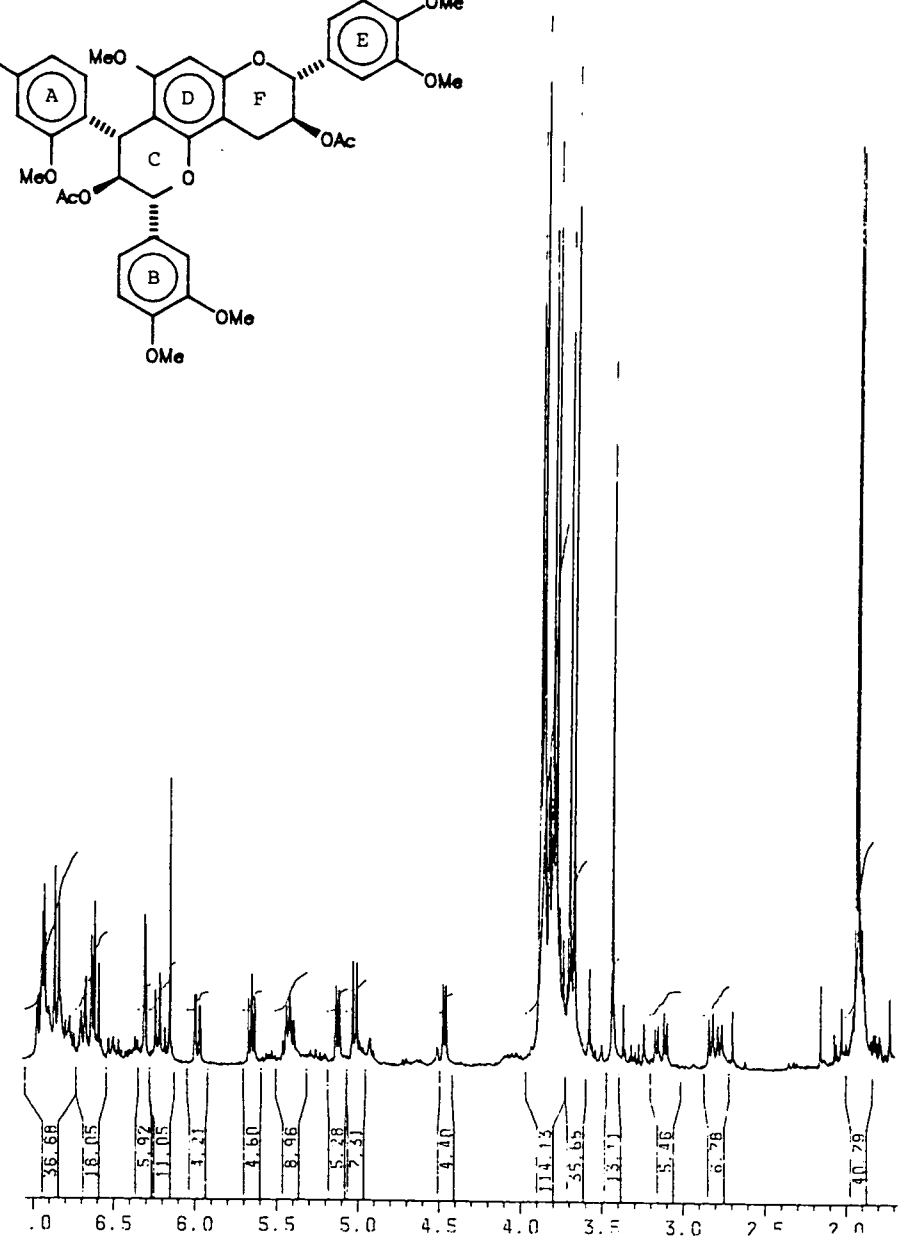
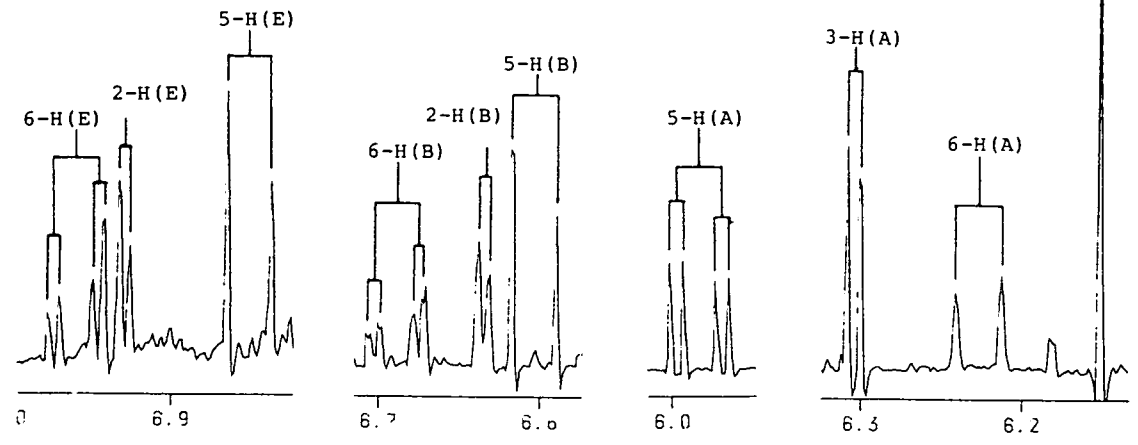
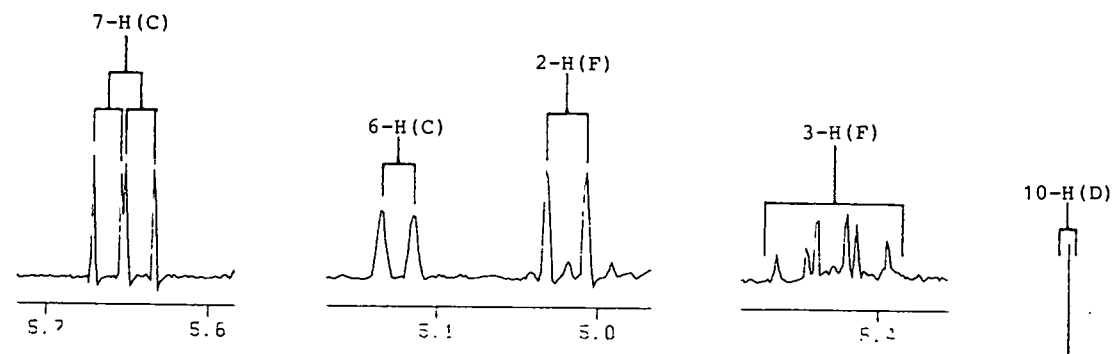
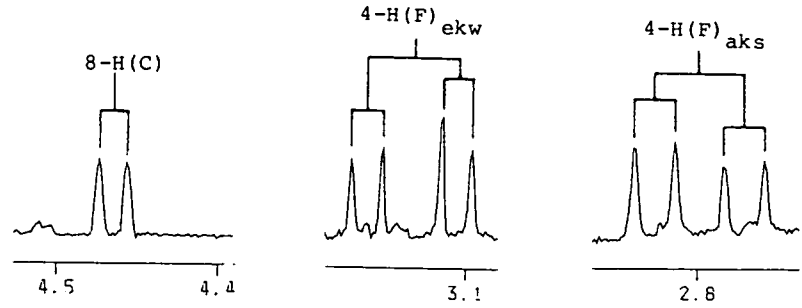
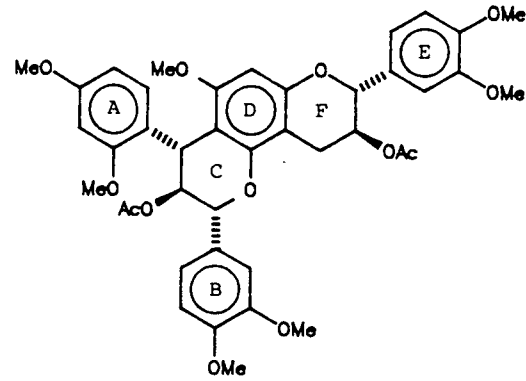
PLAAT 23



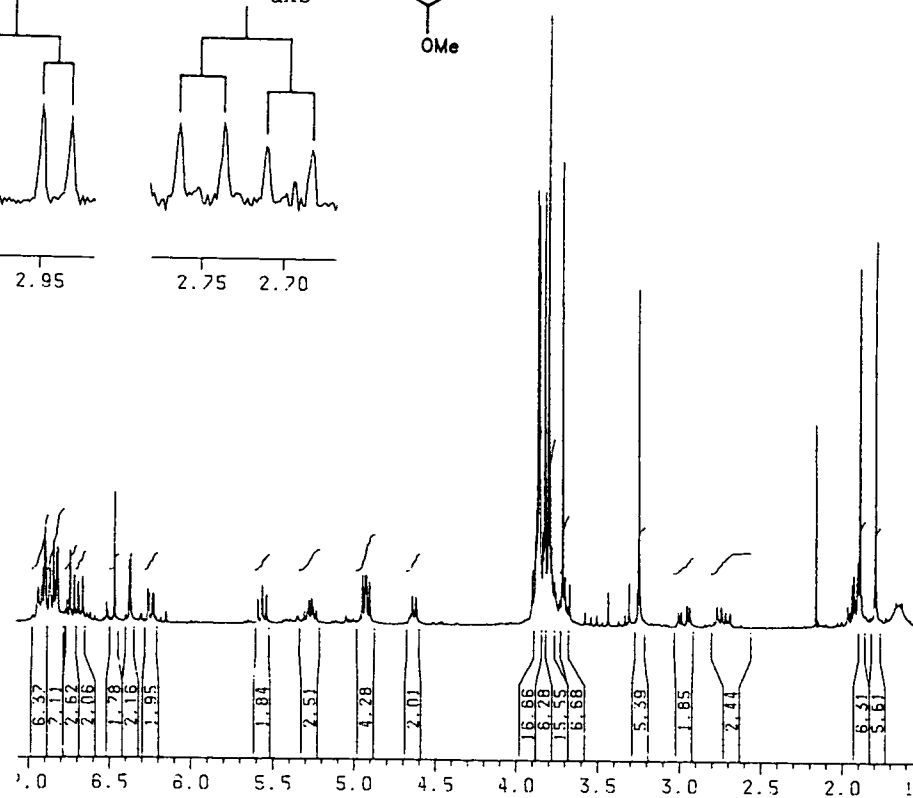
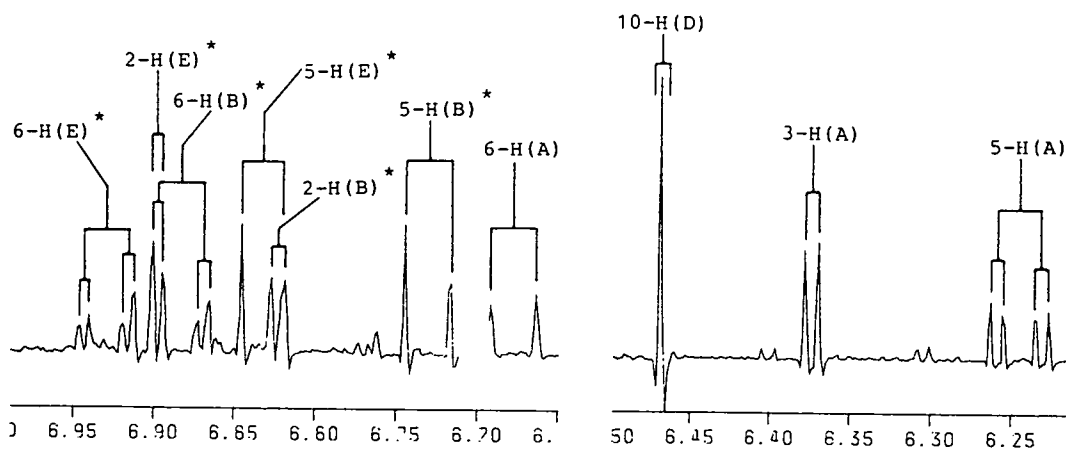
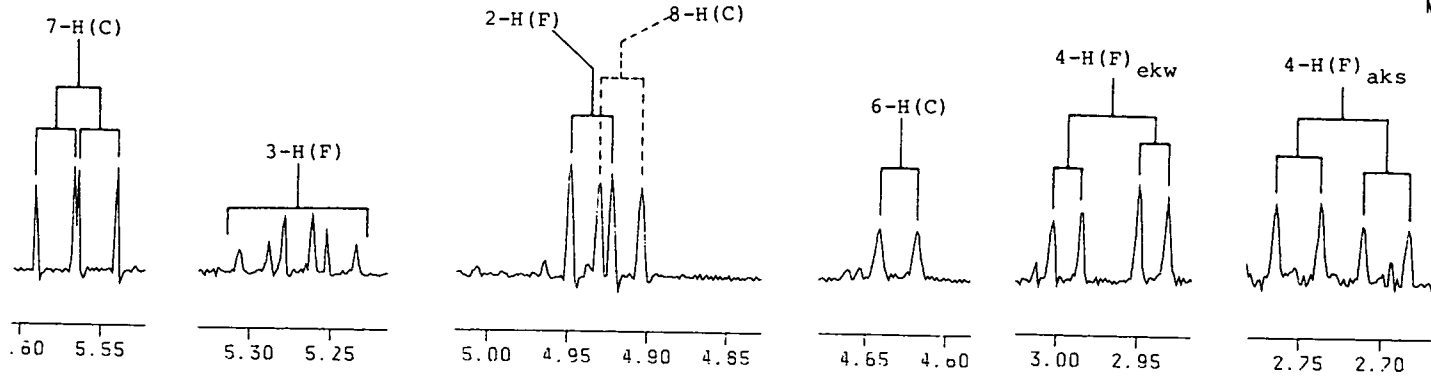
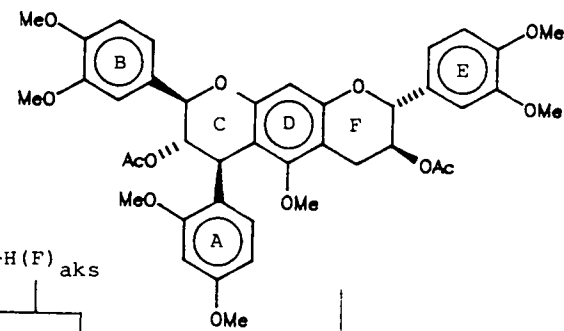
PLAAT 24



PLAAT 25

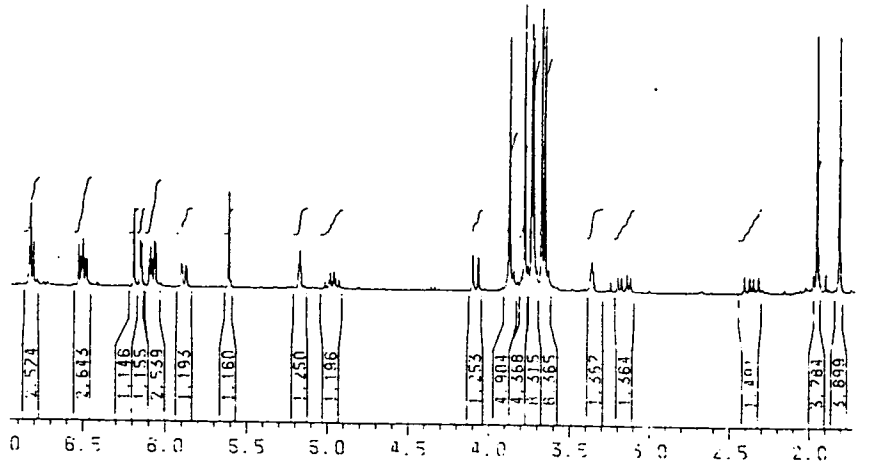
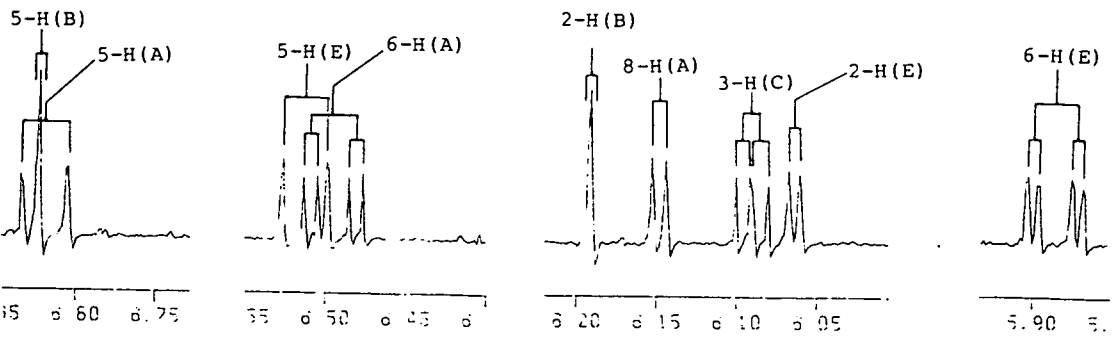
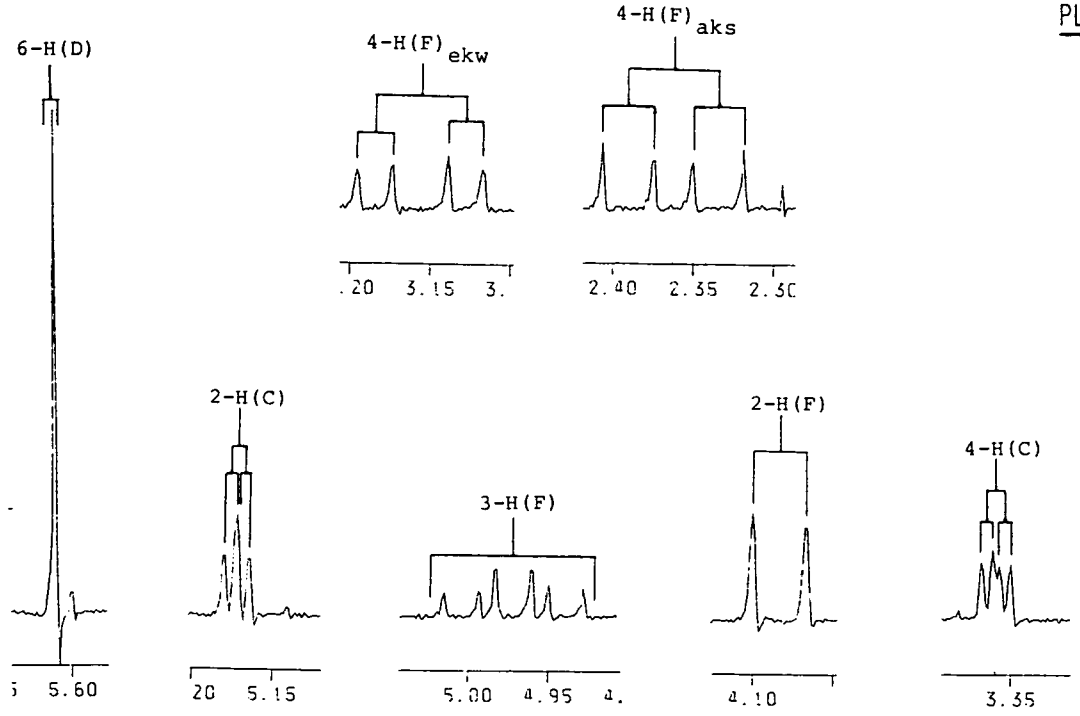
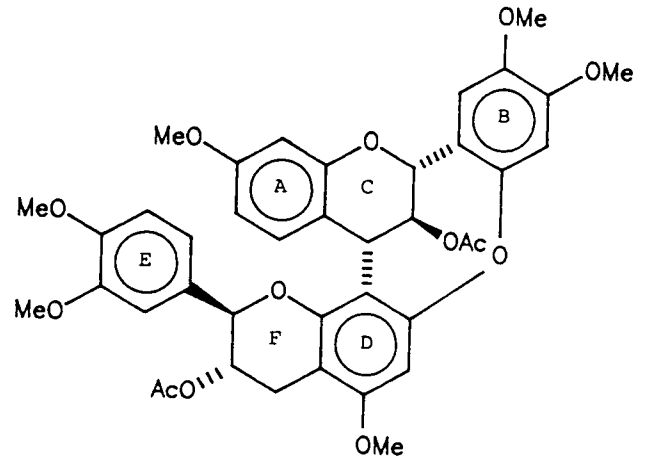


PLAAT 26



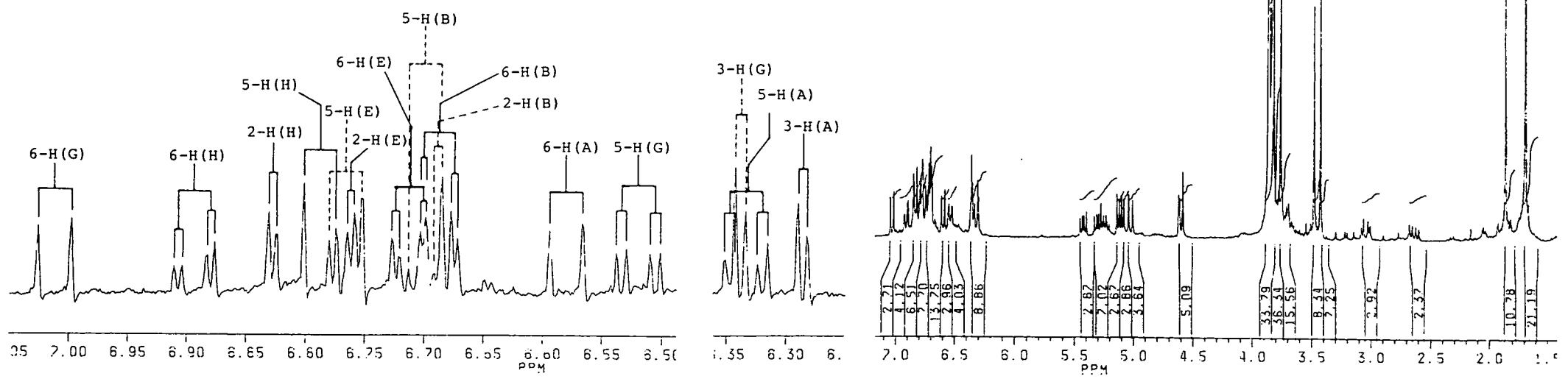
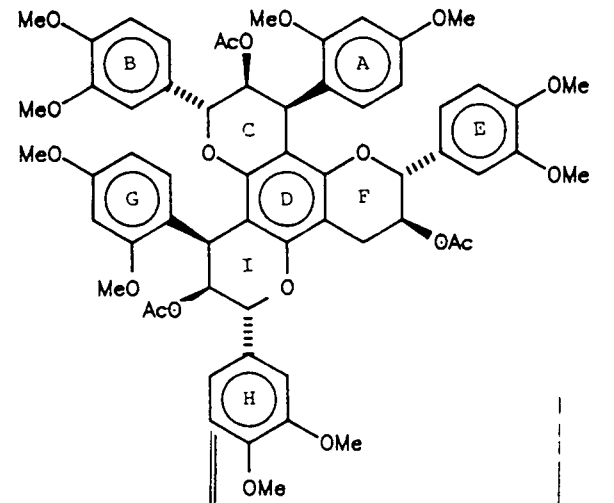
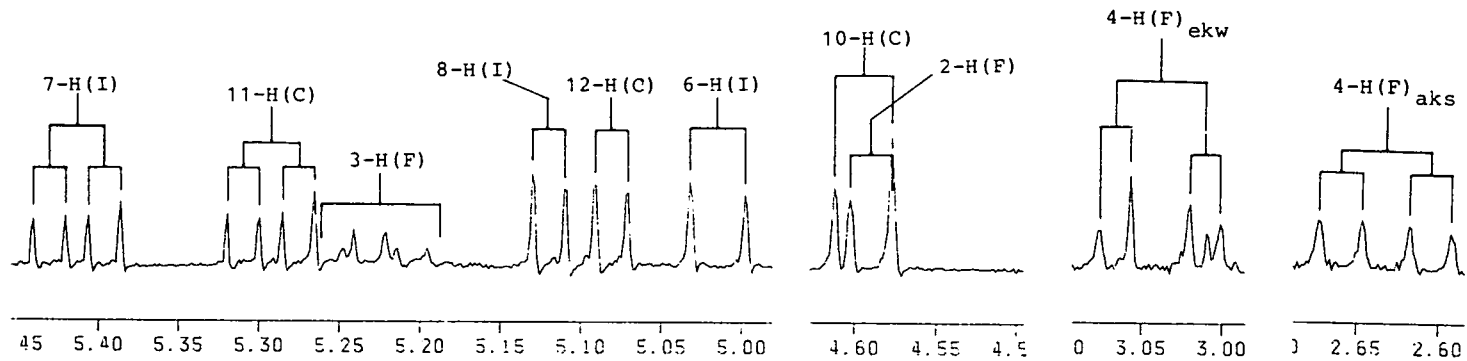
\*Toeseggings vir B- en E-ringe mag omruil

PLAAT 27

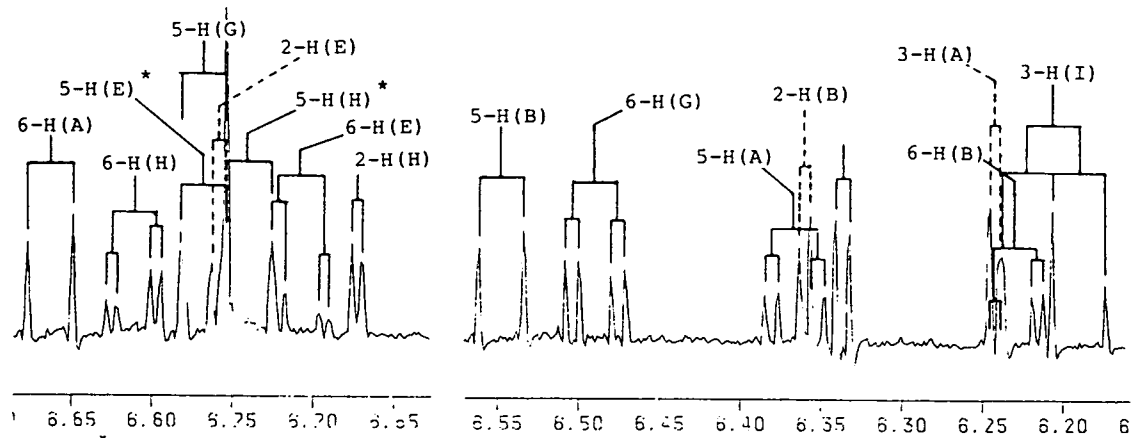
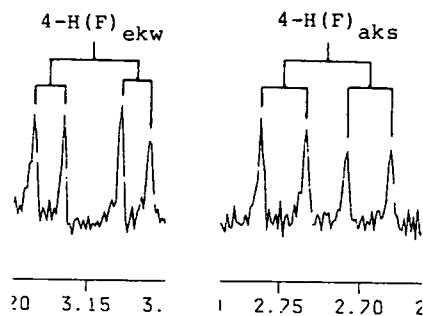
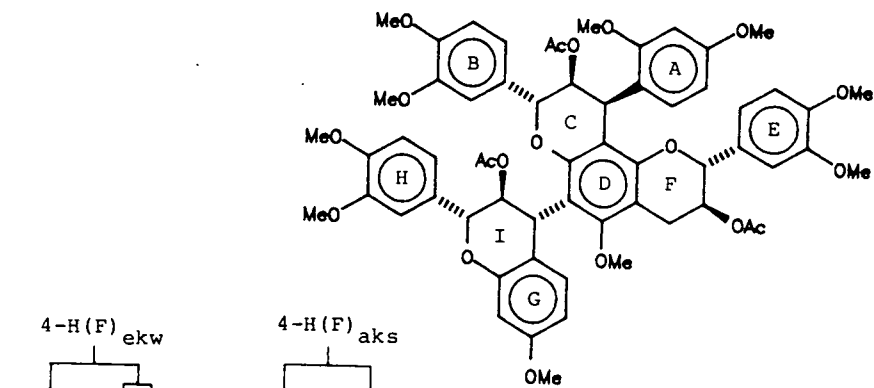
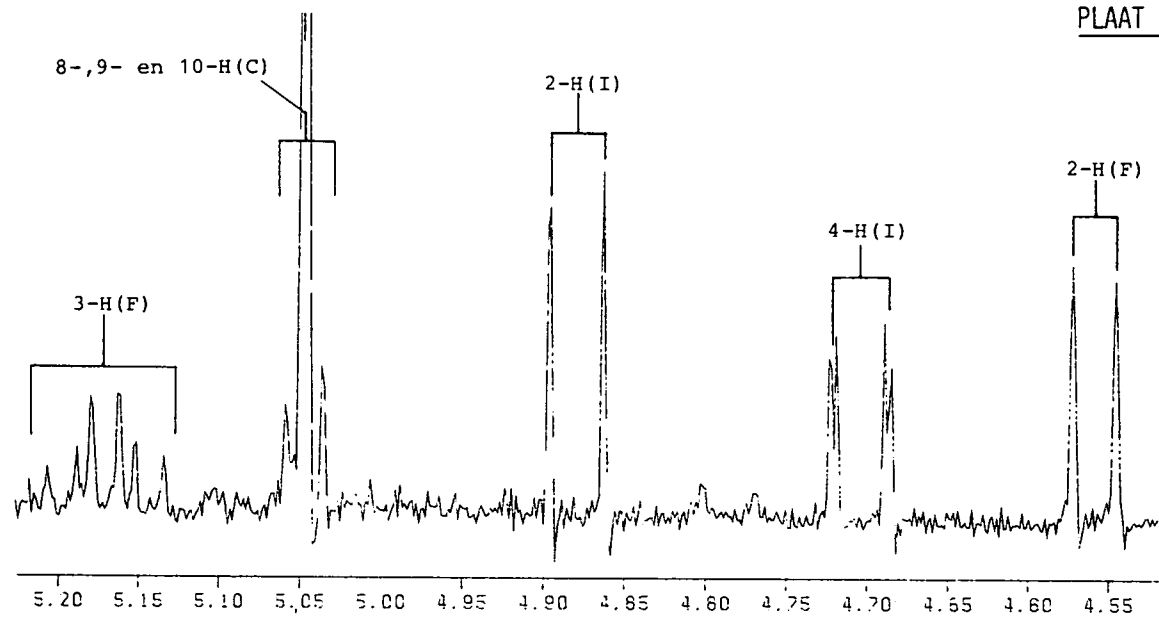




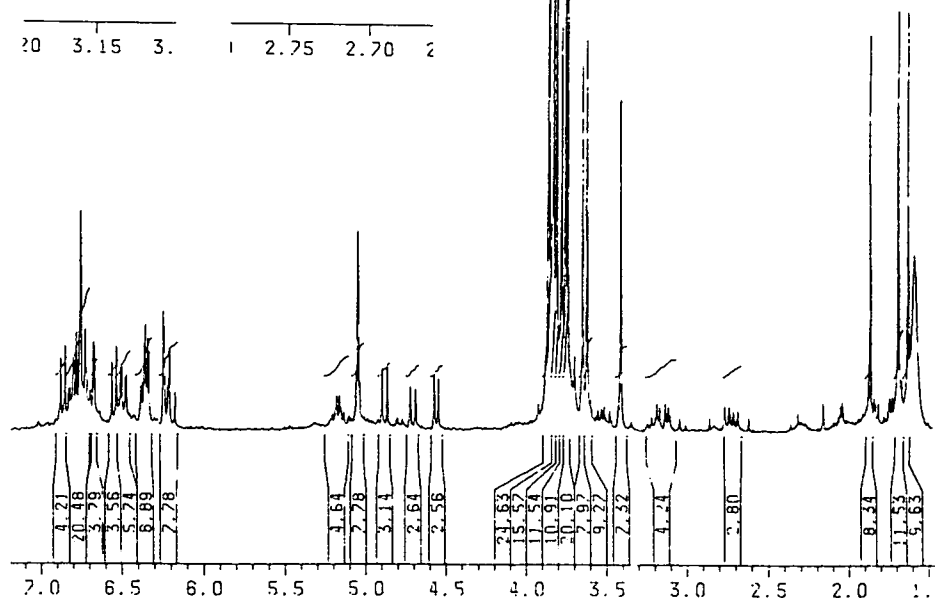
PLAAT 28



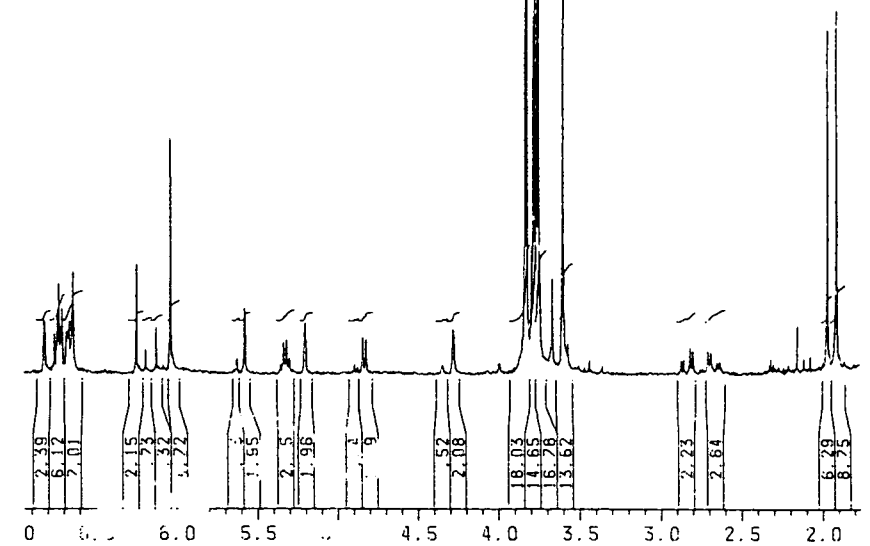
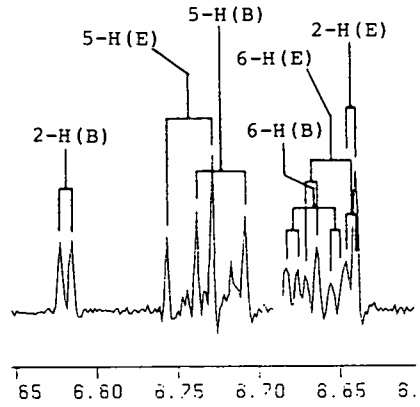
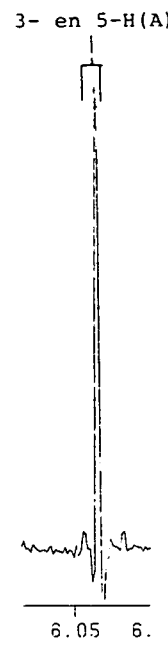
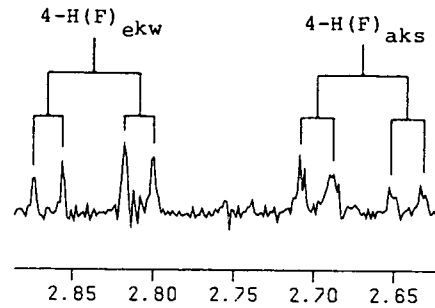
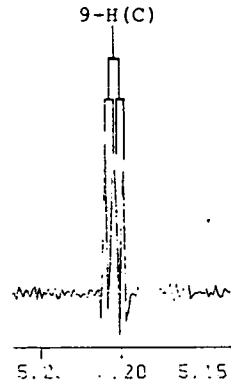
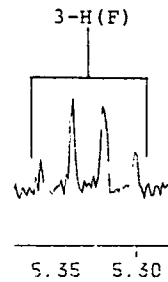
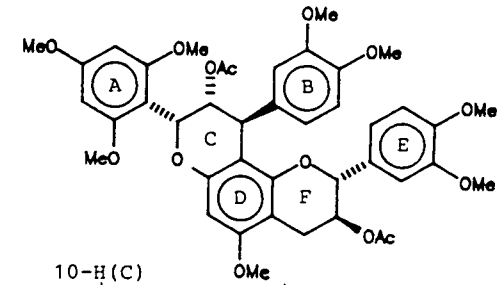
PLAAT 29



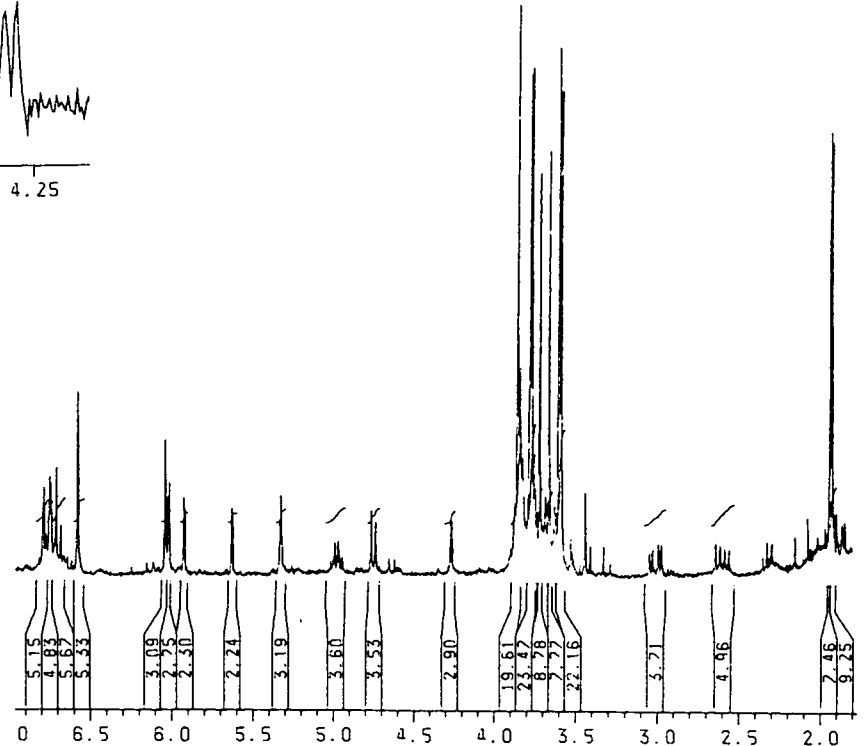
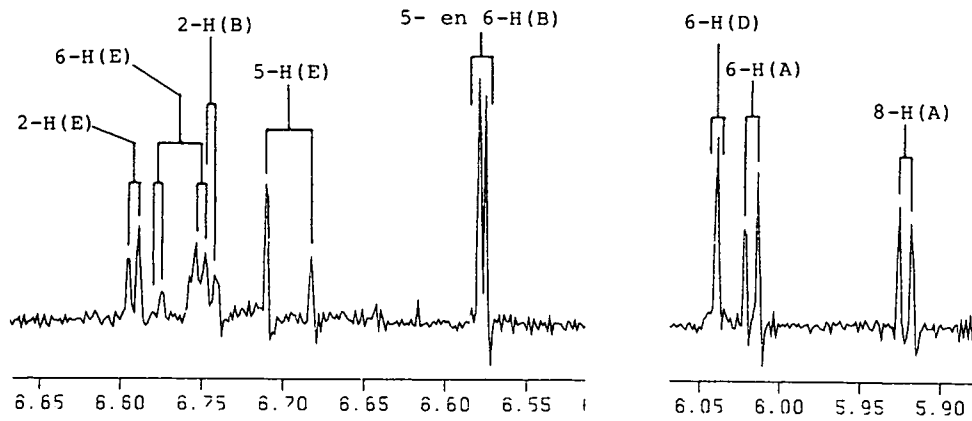
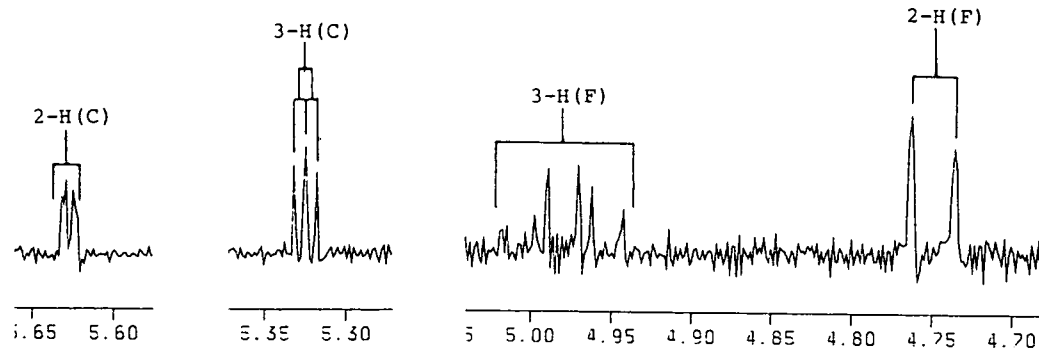
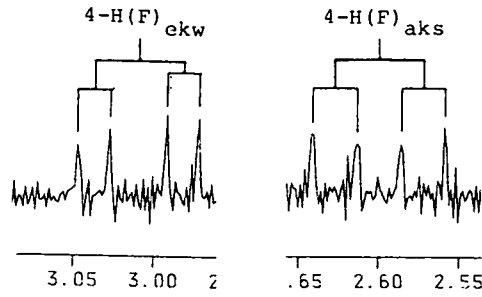
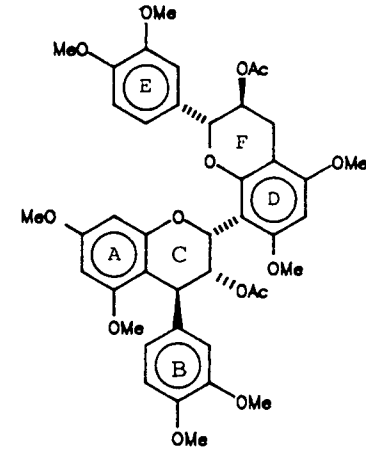
\*Toeseggings mag omruil



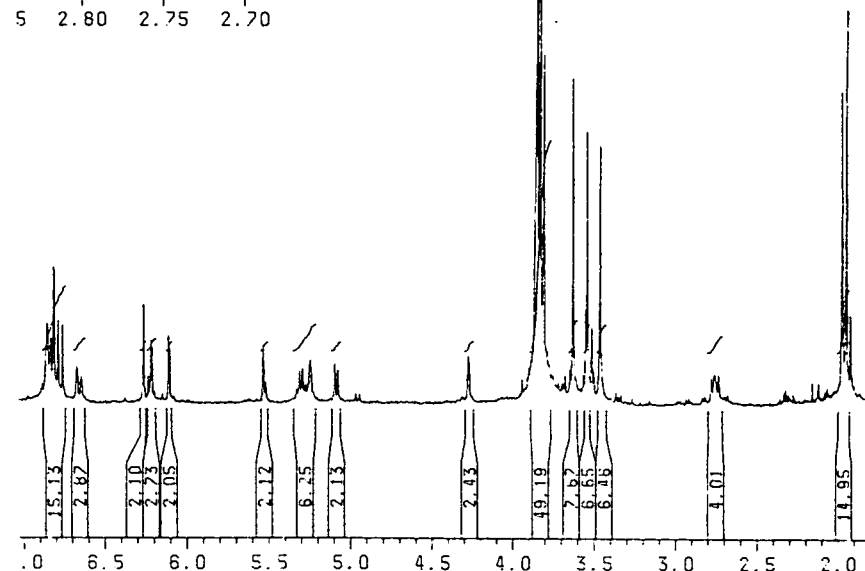
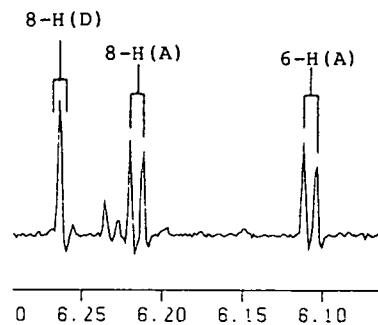
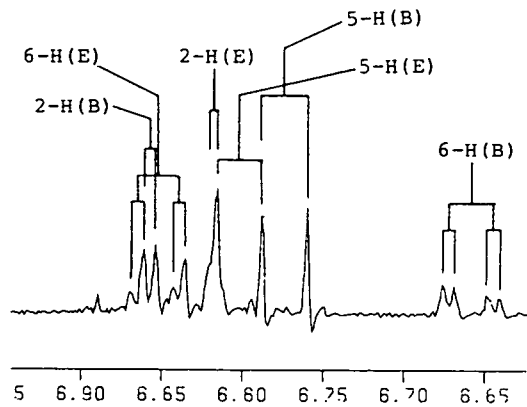
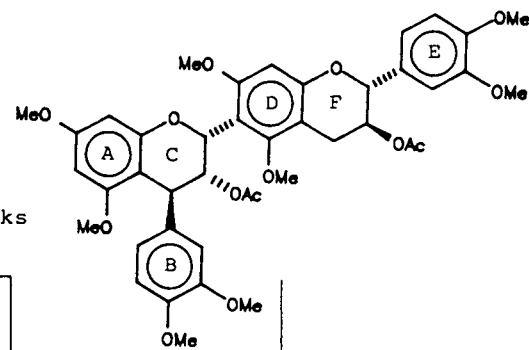
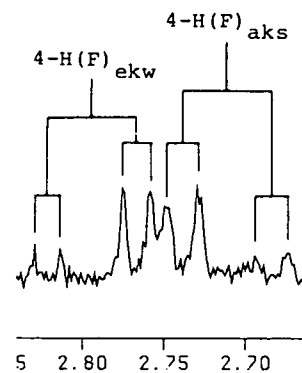
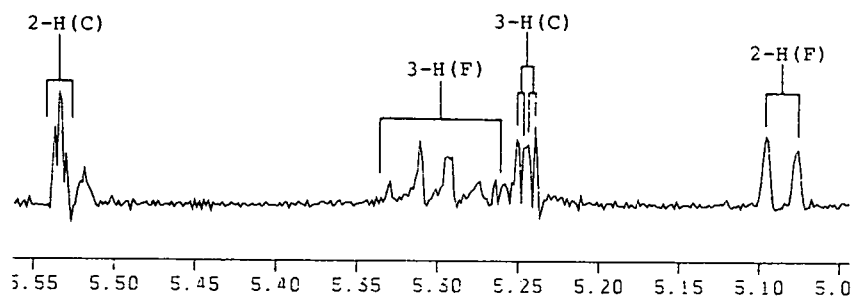
PLAAT 30



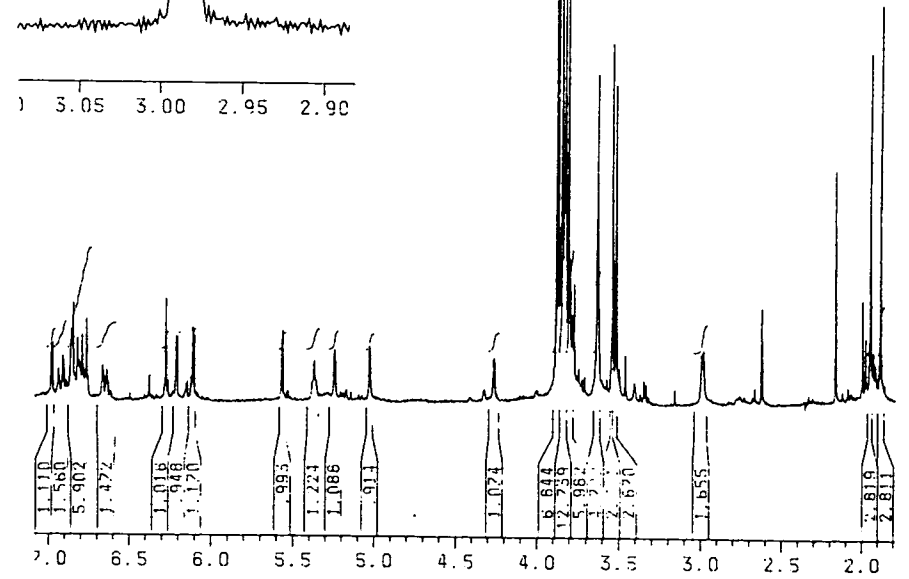
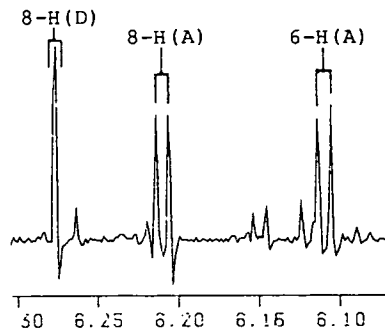
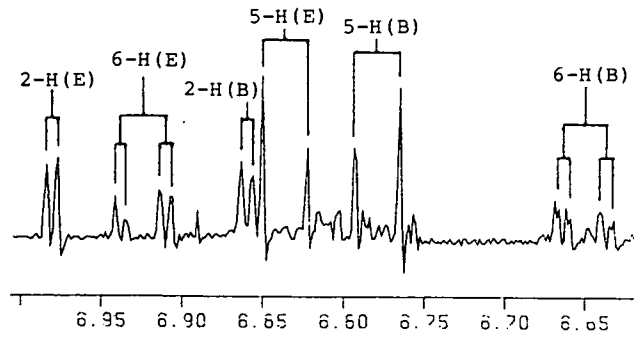
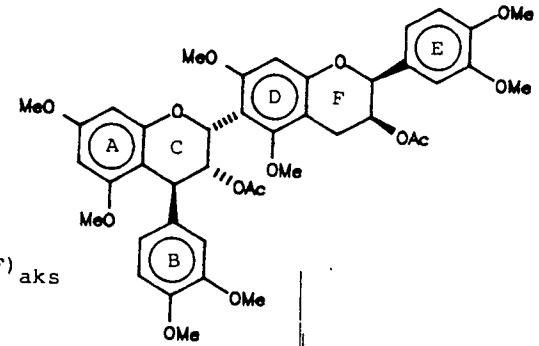
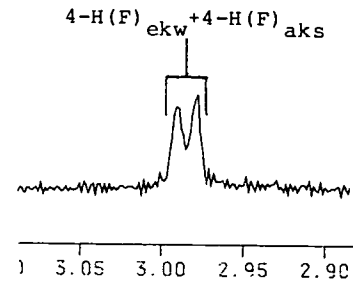
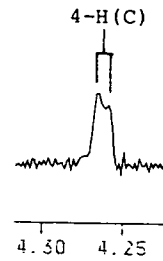
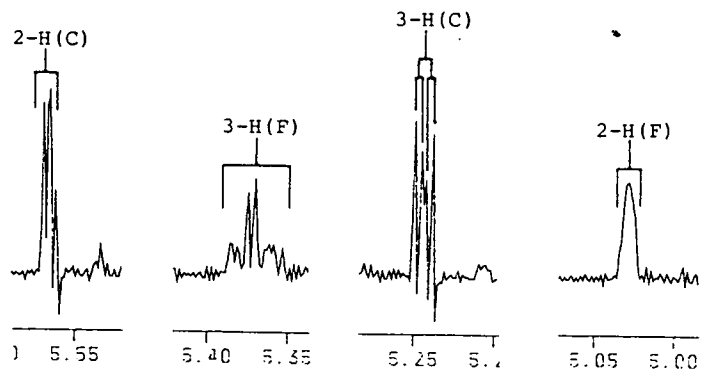
PLAAT 31



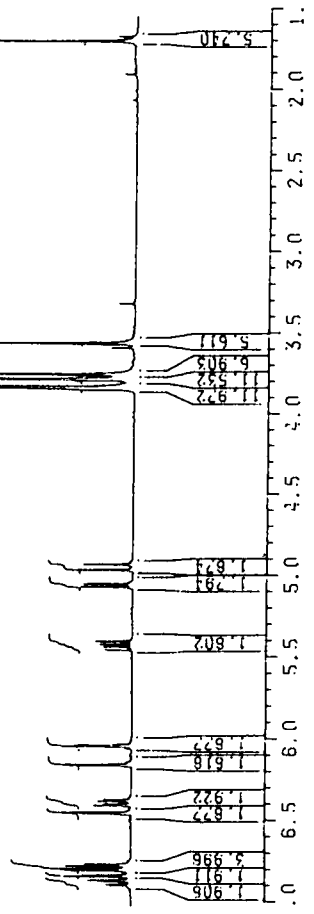
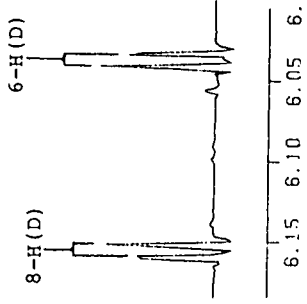
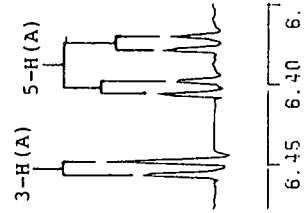
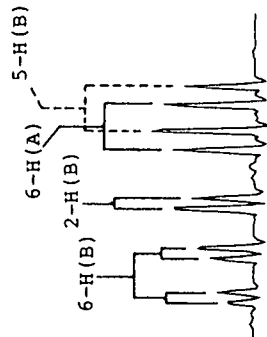
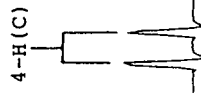
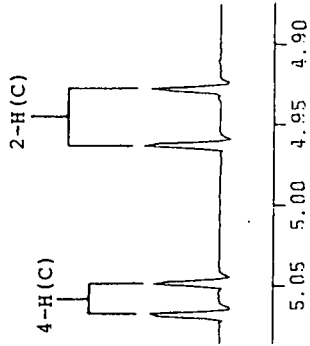
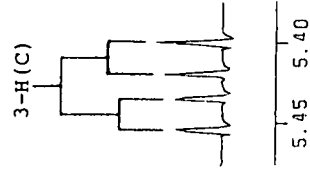
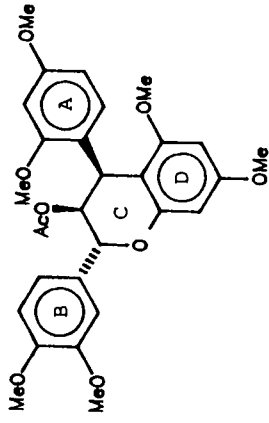
PLAAT 32



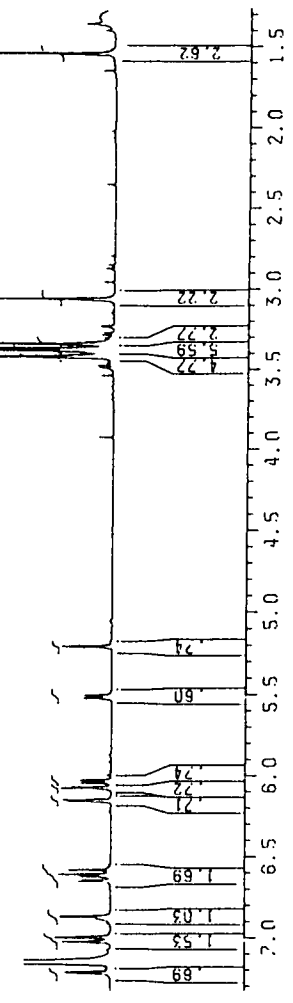
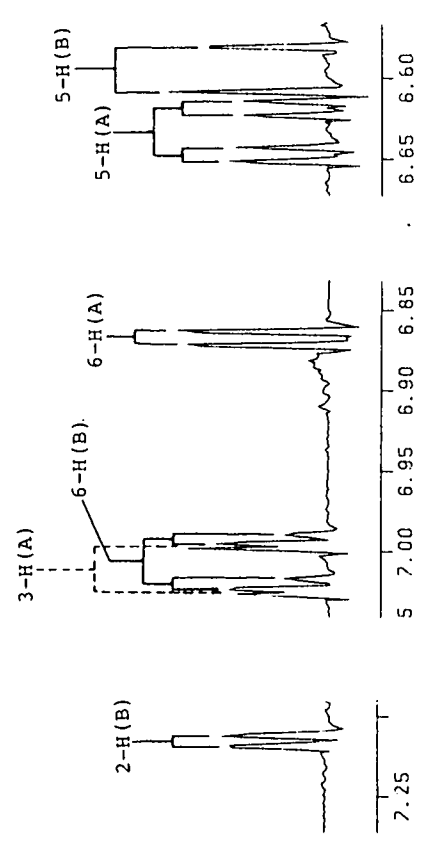
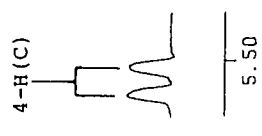
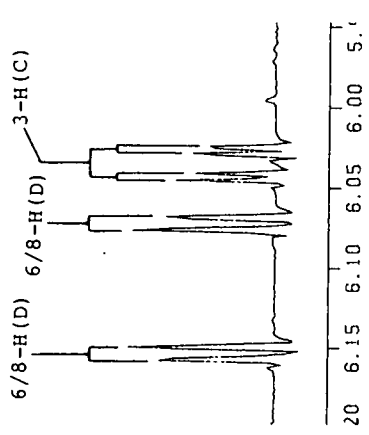
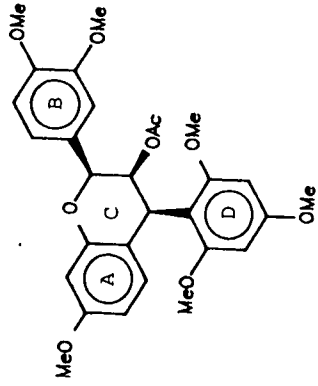
PLAAT 33



PLAAT 34

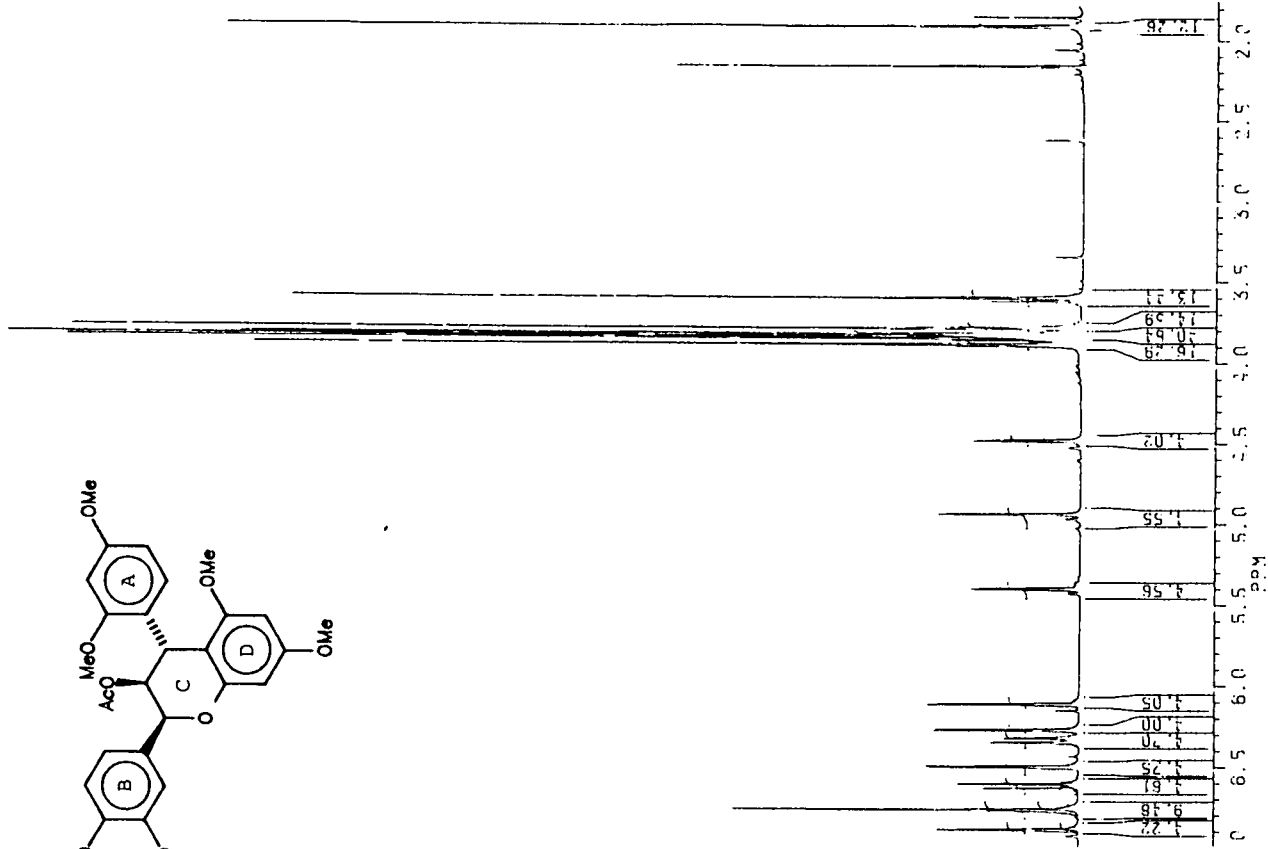
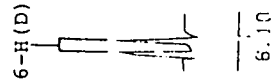
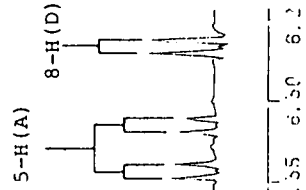
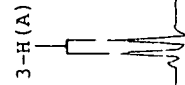
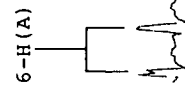
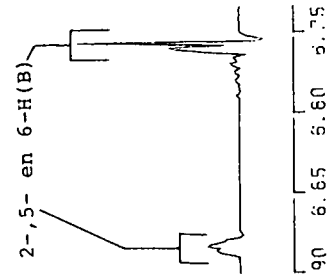
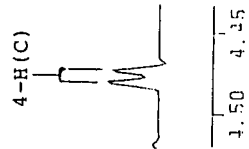
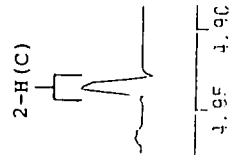
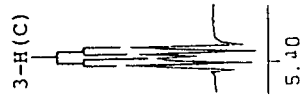
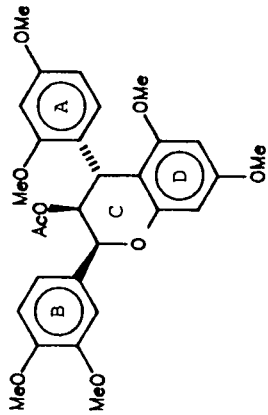


PLAAT 35

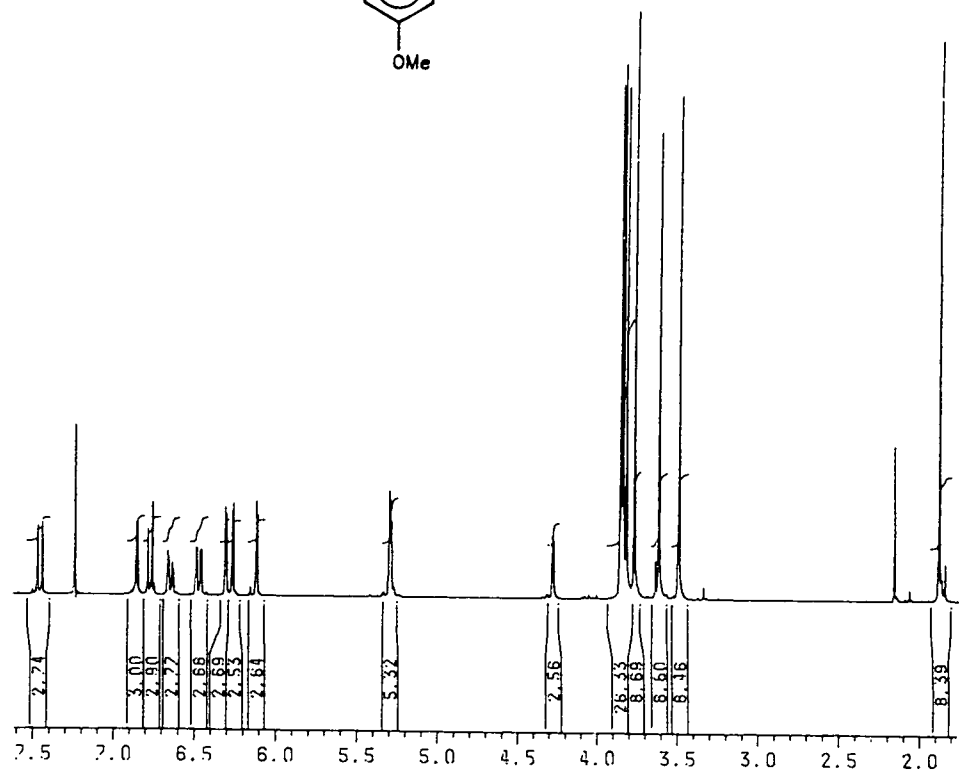
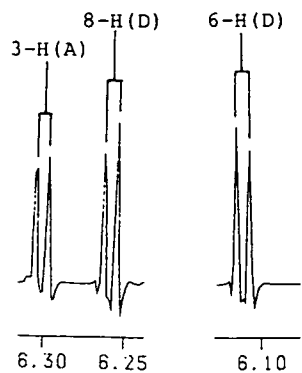
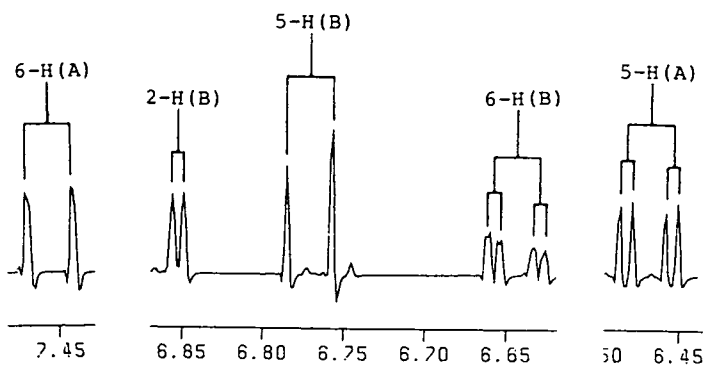
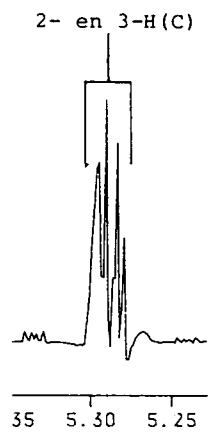
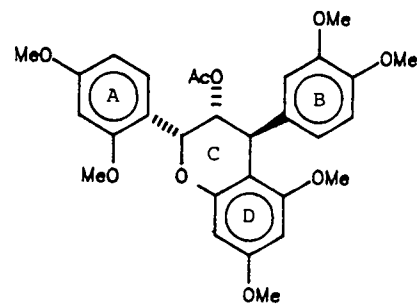




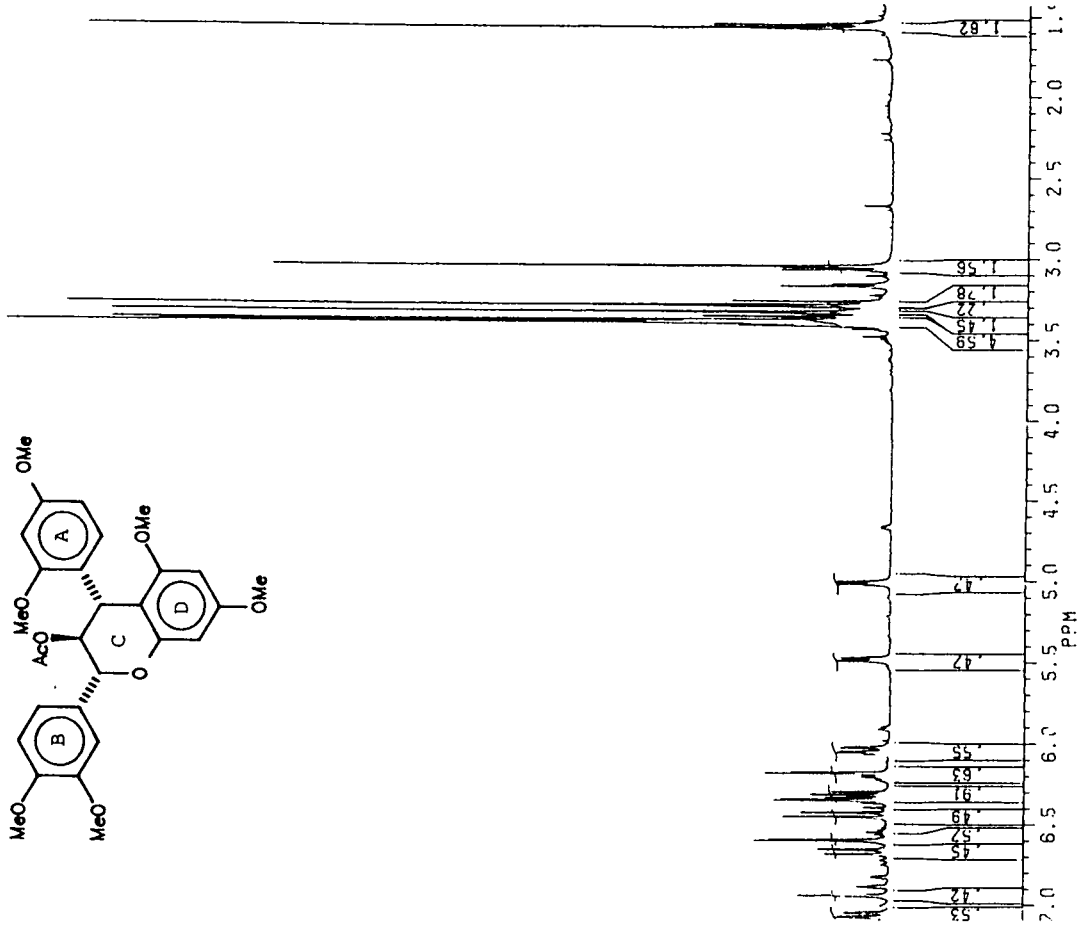
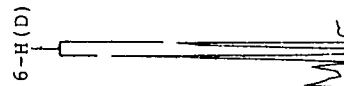
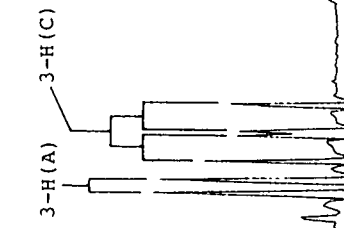
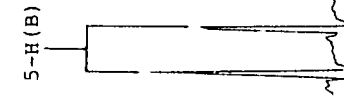
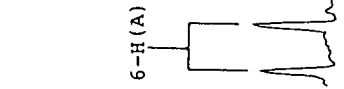
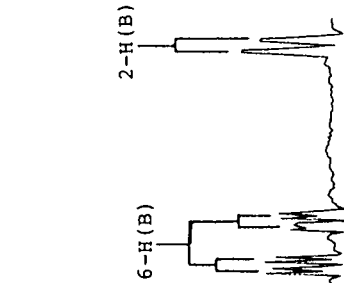
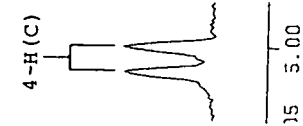
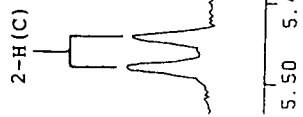
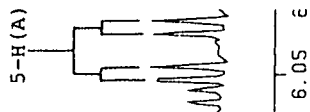
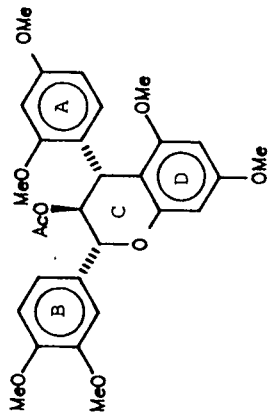
PLAAT 36



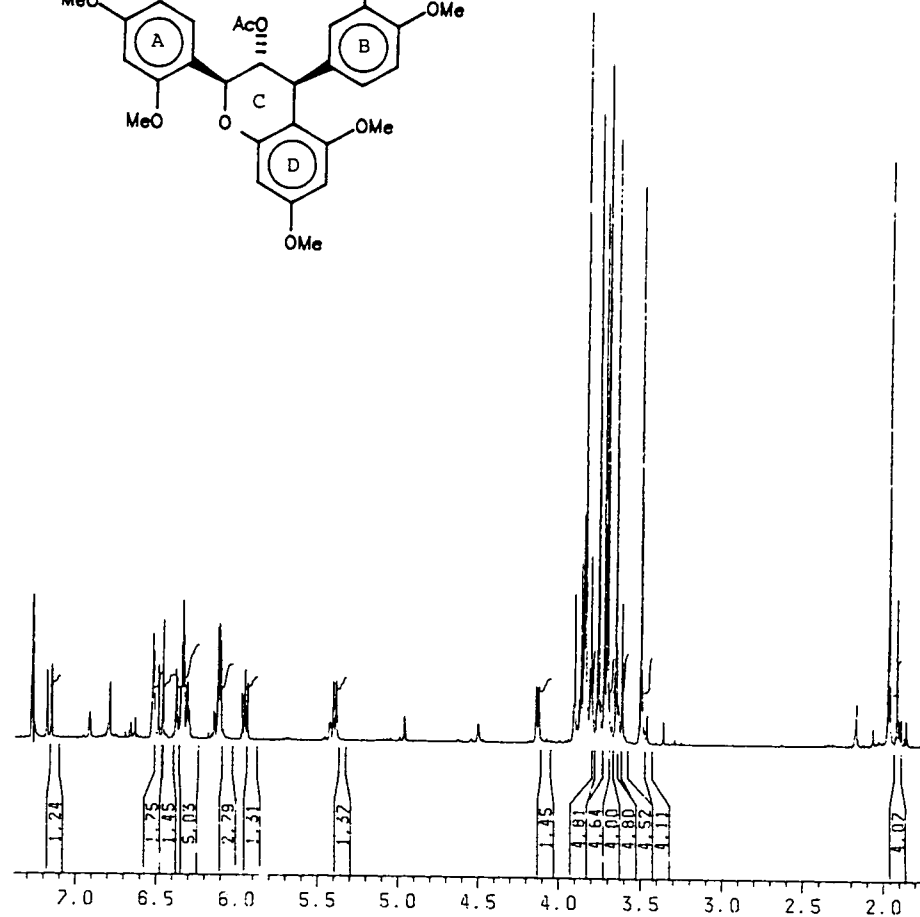
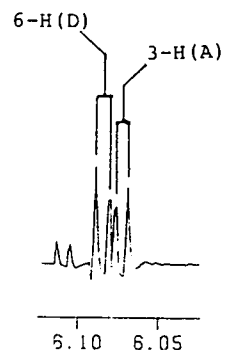
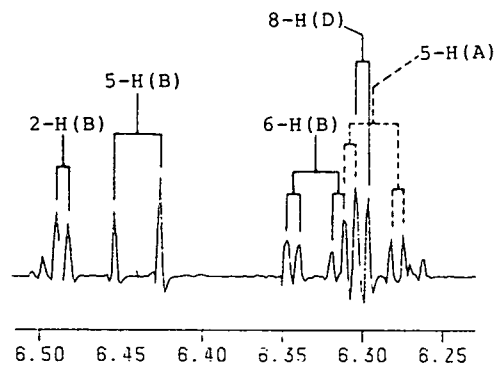
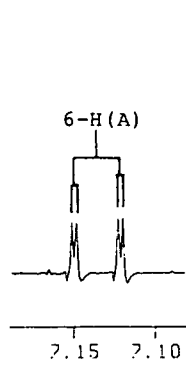
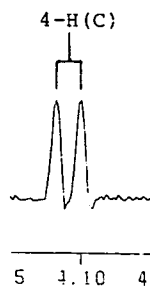
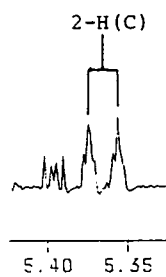
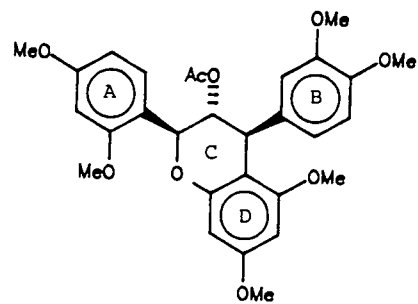
PLAAT 37



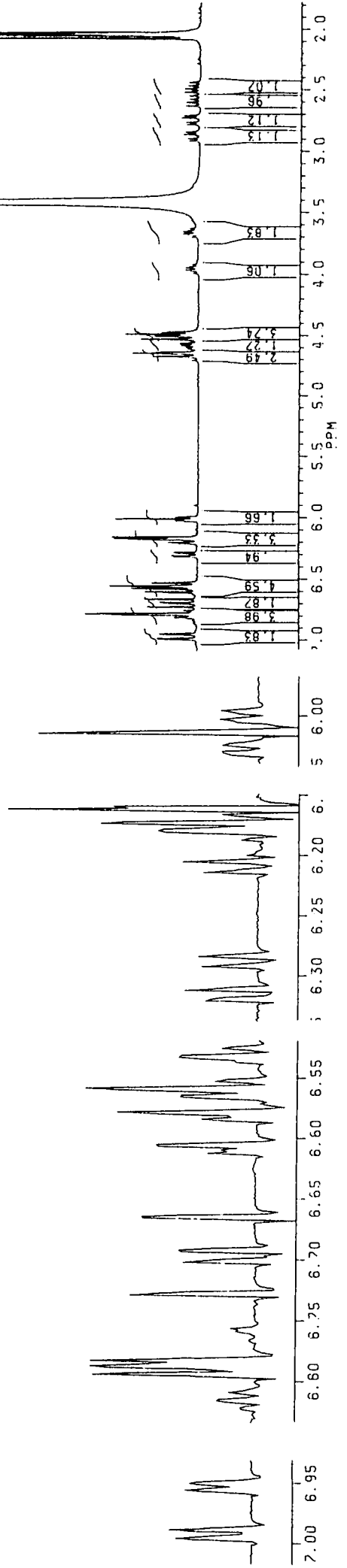
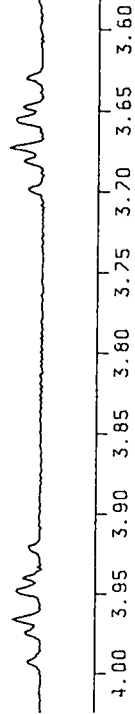
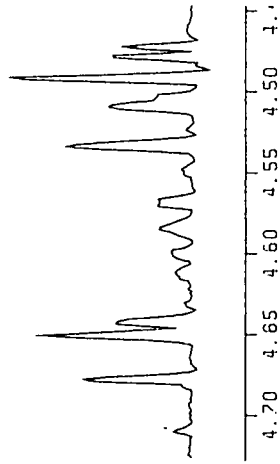
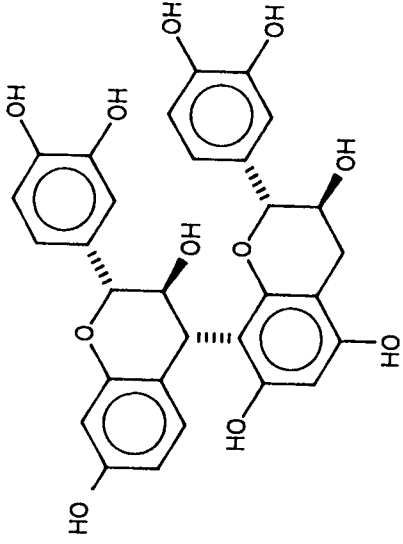
PLAAT 38



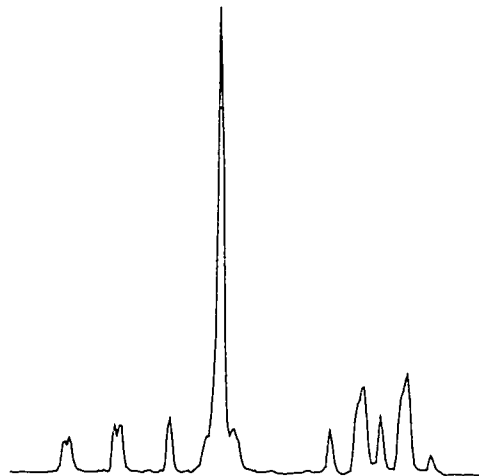
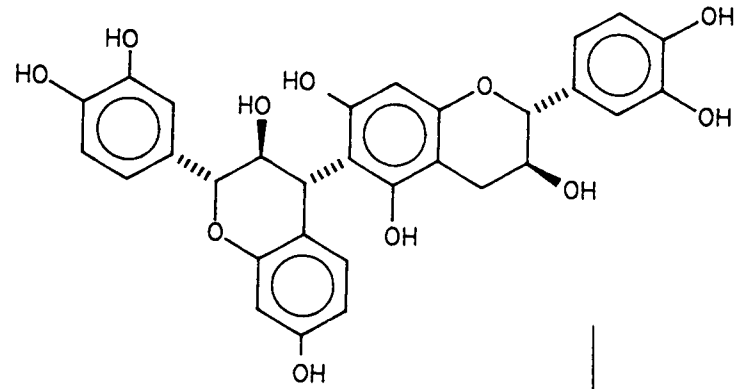
PLAAT 39



PLAAT 40



PLAAT 41



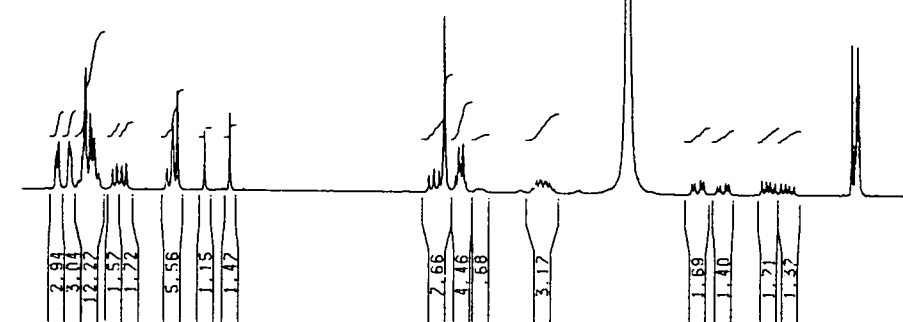
4.70 4.65 4.60 4.55 4.50 4.45



3.05 3.00 2.95 2.90 2.85 2.80 2.75 2.70 2.65 2.60 2.55 2.50 2.45



6.95 6.90 6.65 6.60 6.75 6.70 6.65 6.60 6.55 6.30 6.25 6.05 6.00 5.95 5



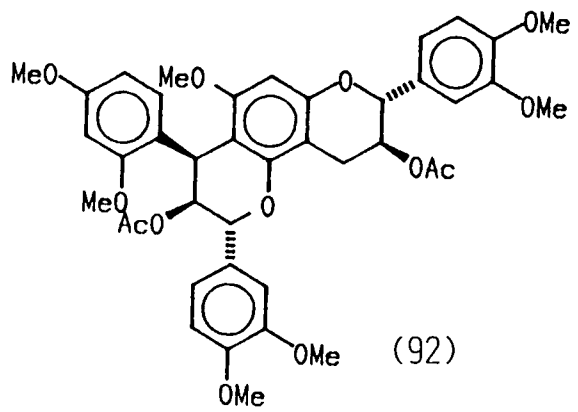
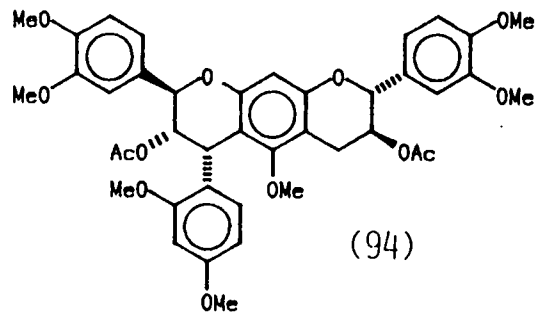
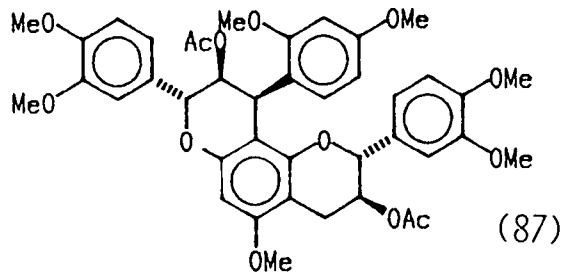
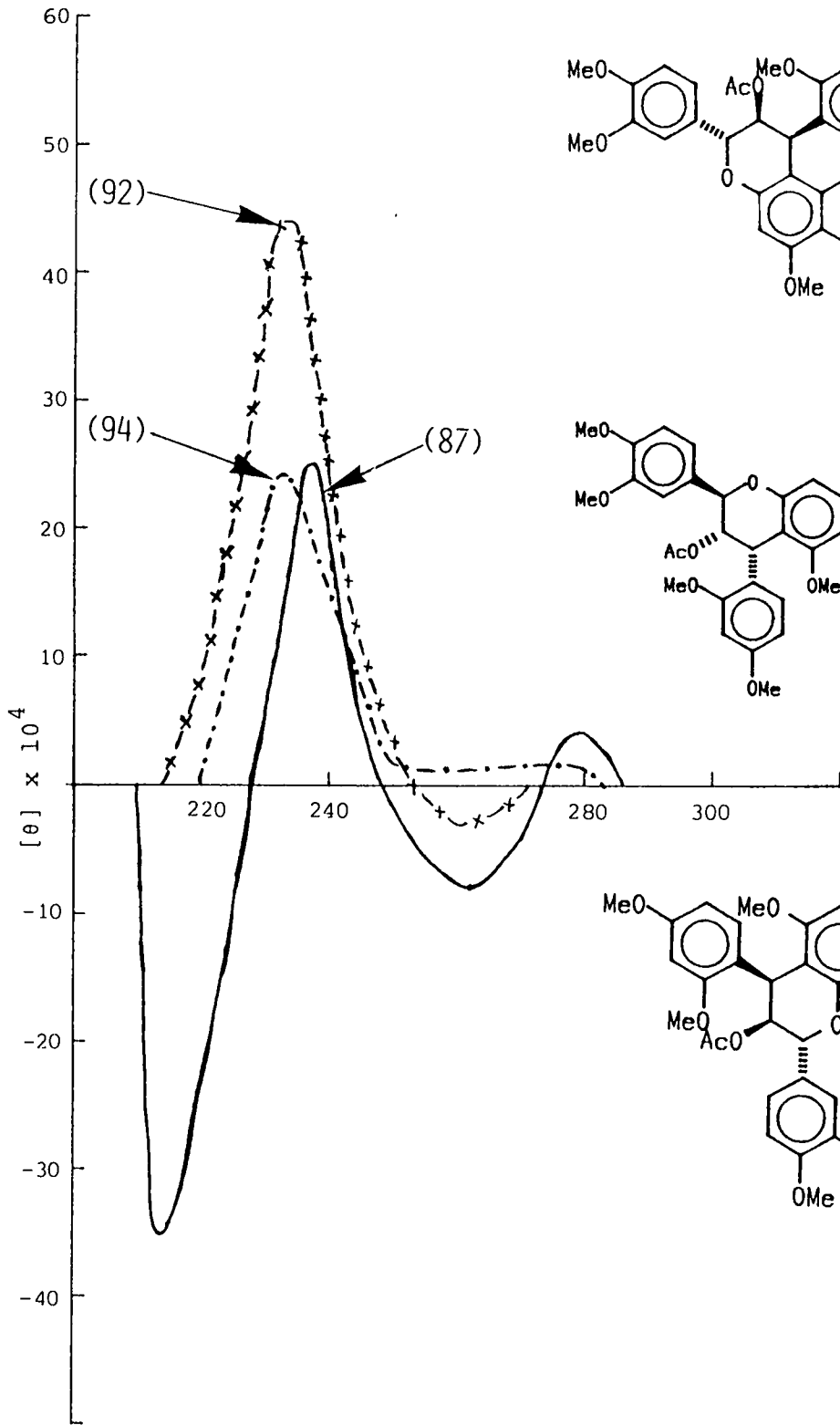
7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0

Integration values: 2.91, 3.04, 12.72, 1.57, 1.72, 5.56, 1.13, 1.47, 2.66, 4.46, .68, 3.17, 1.69, 1.40, 1.71, 1.32

PPM

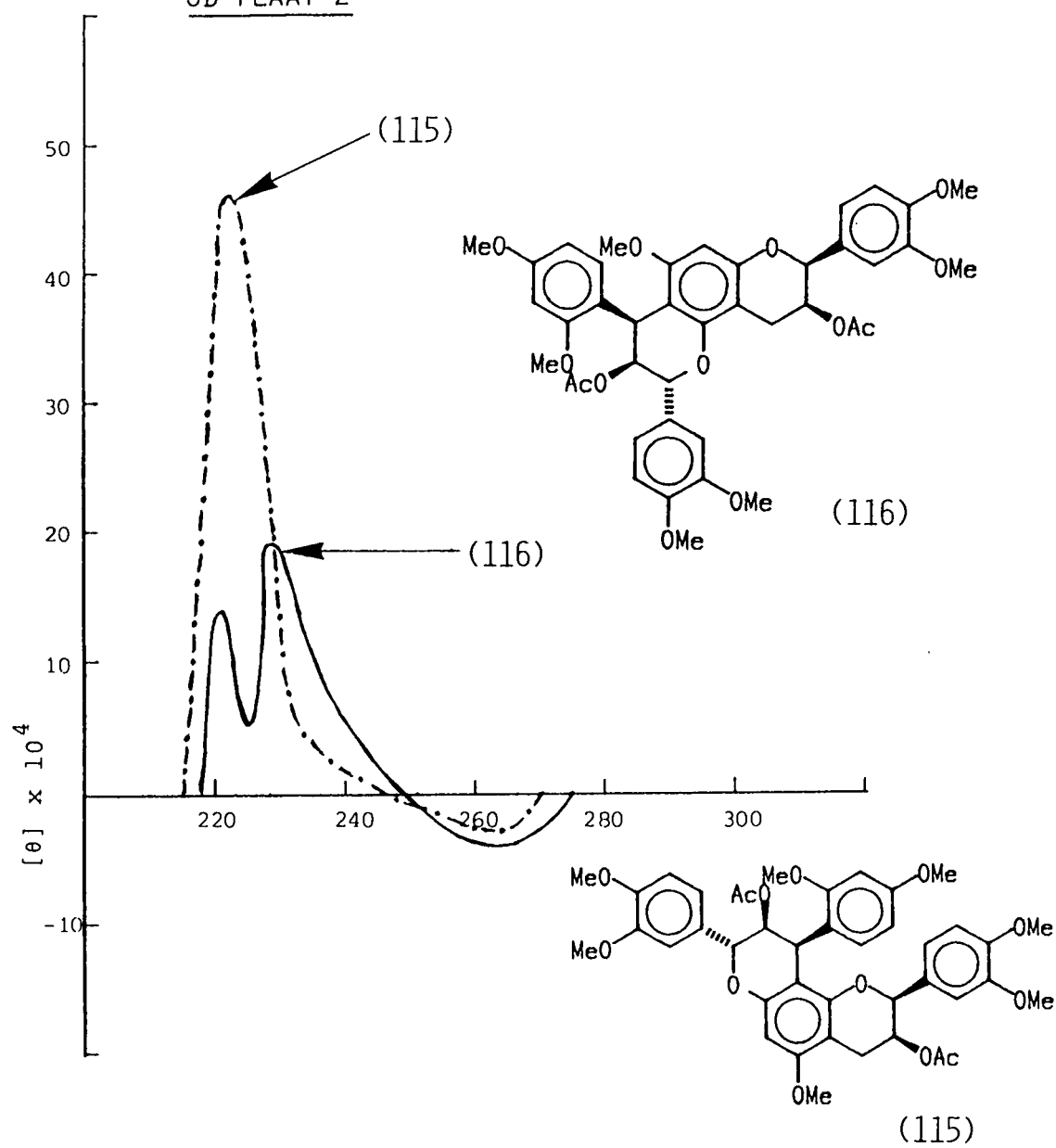
SIRKULÊRE DICHROÏSME

SD-PLAAT 1

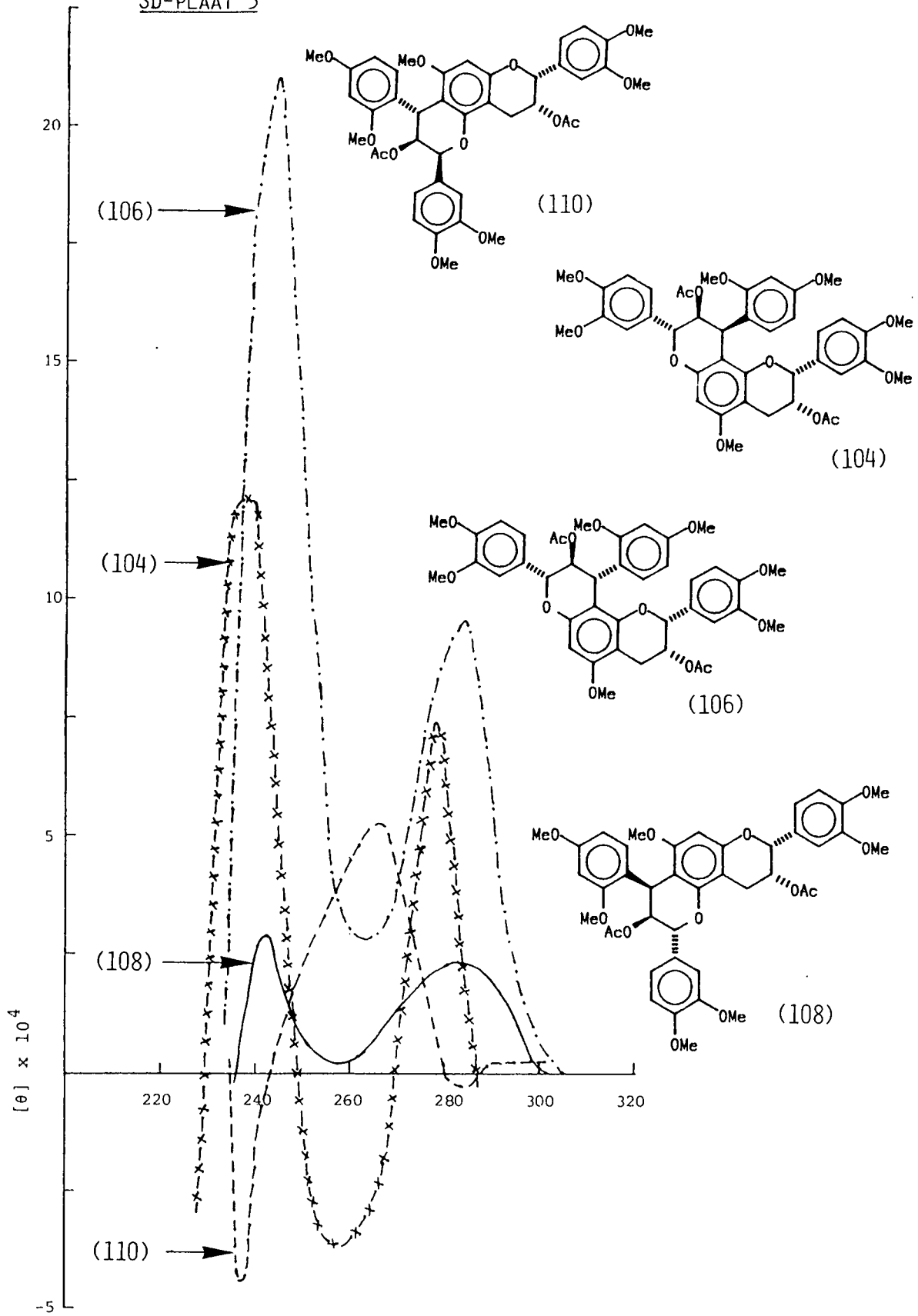




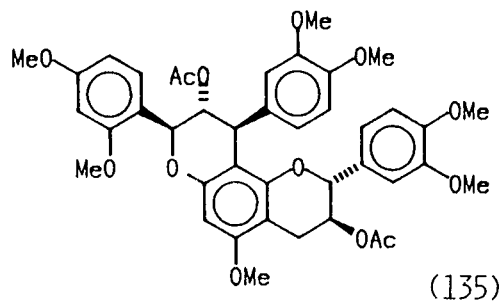
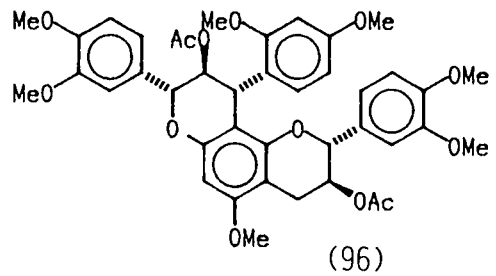
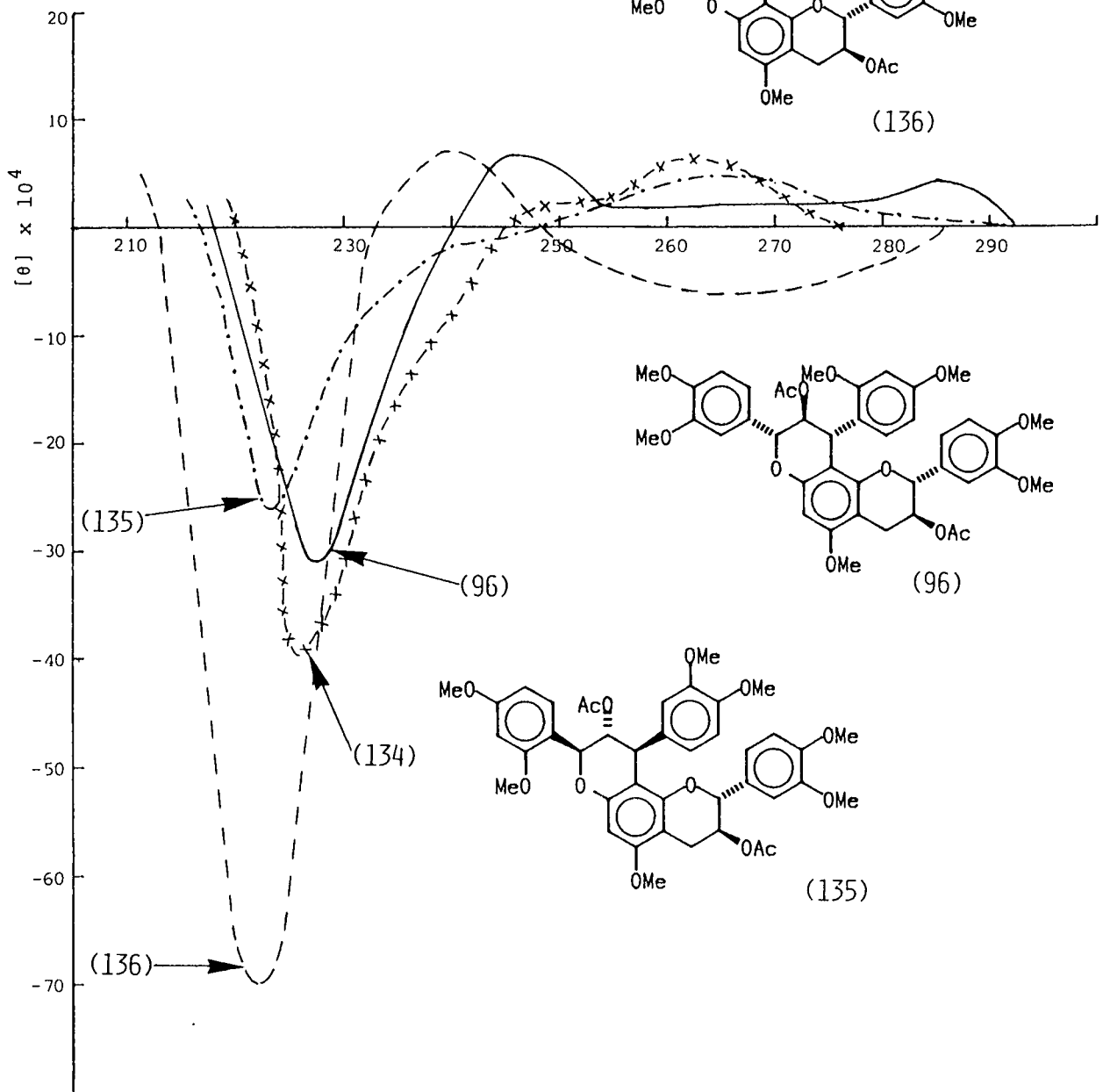
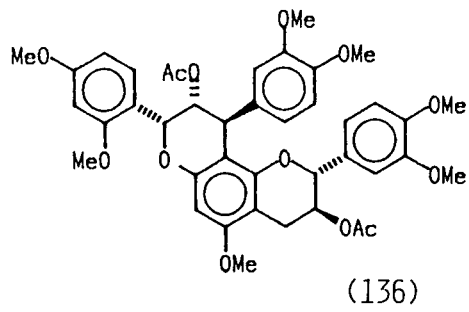
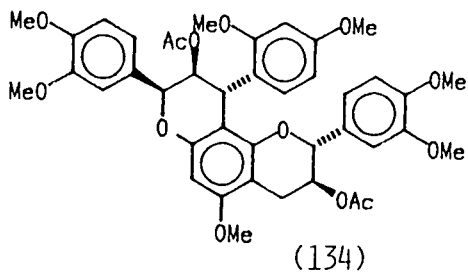
SD-PLAAT 2



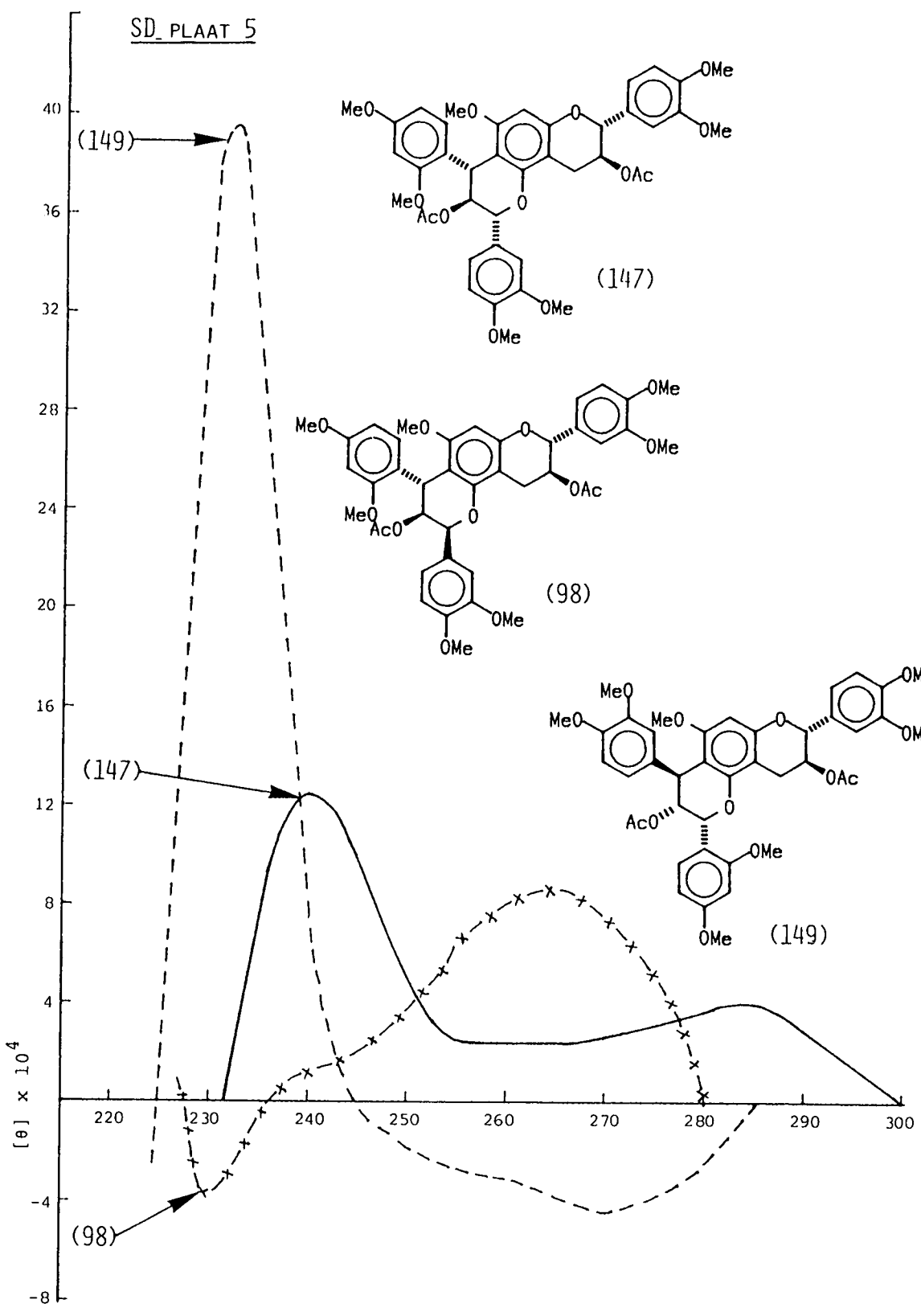
SD-PLAAT 3

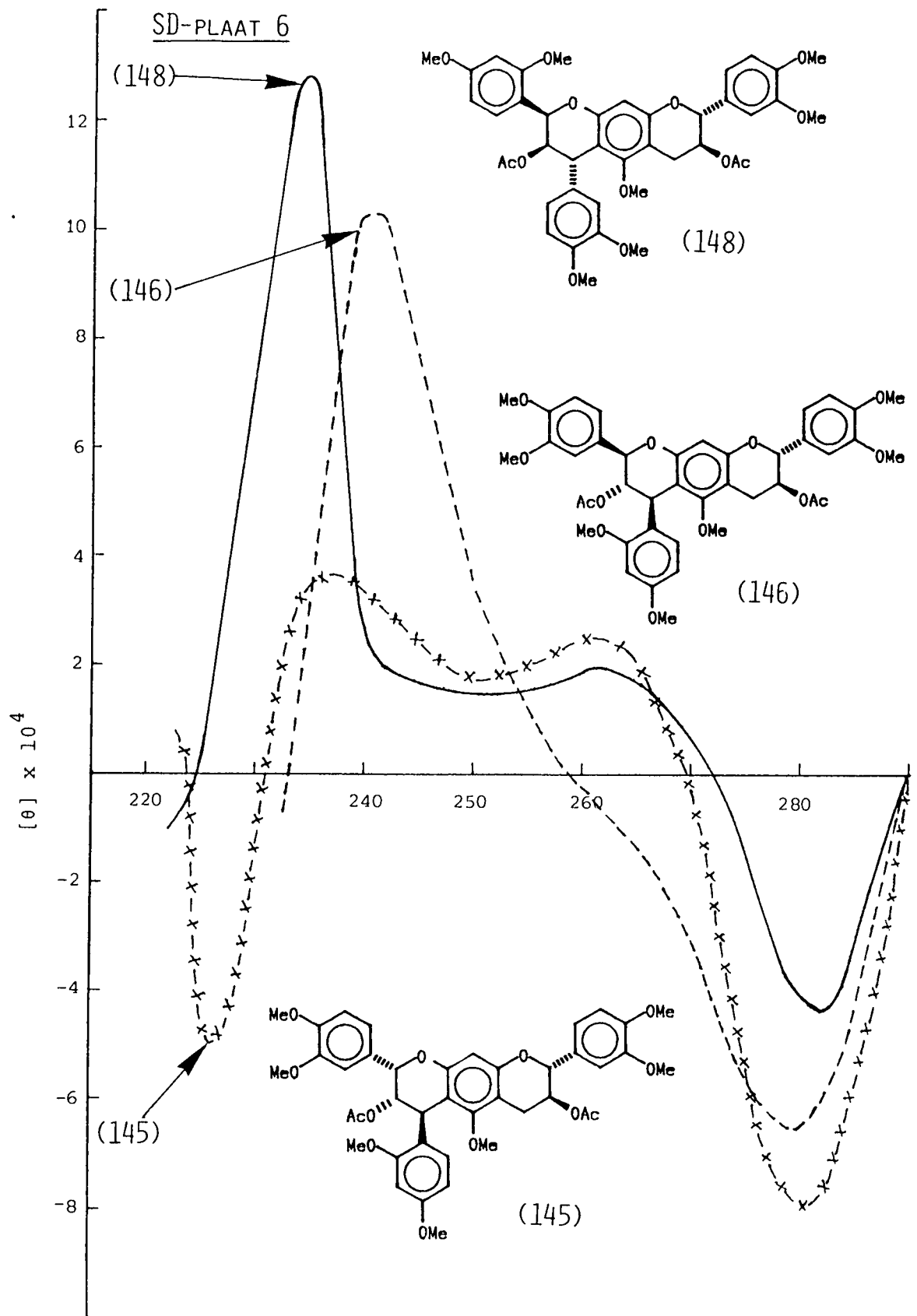


SD-PLAAT 4

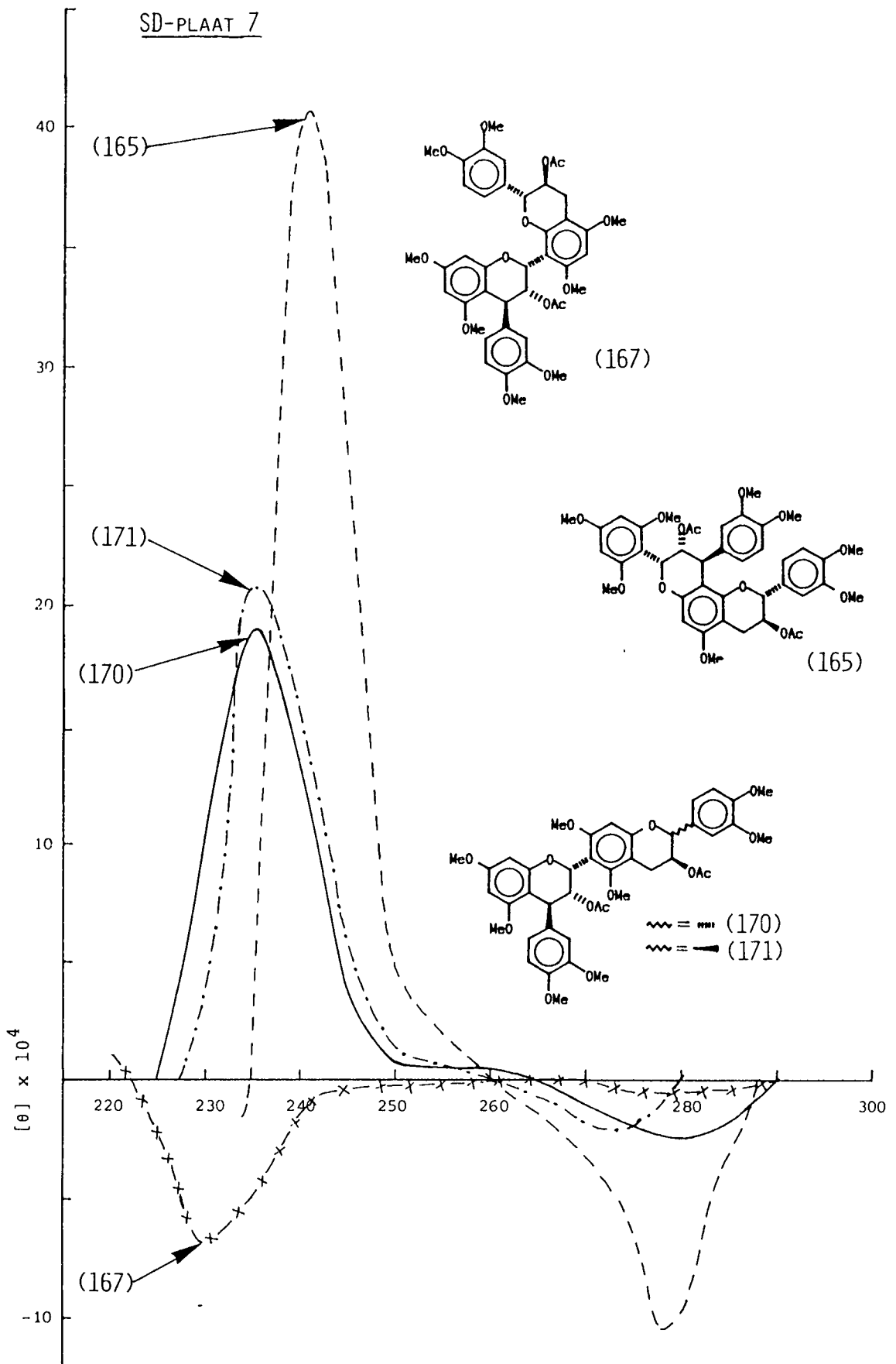


SD\_PLAAT 5

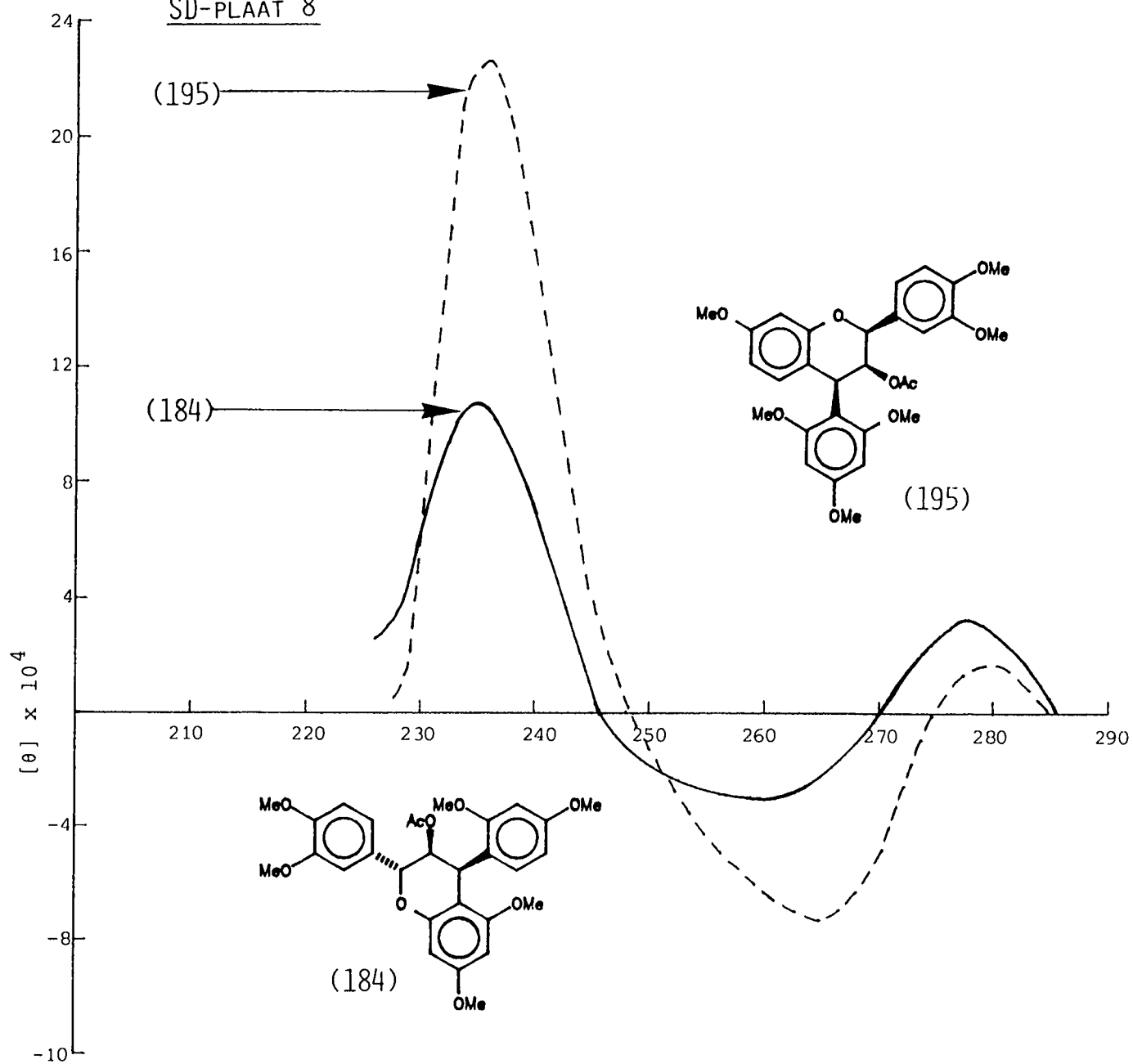




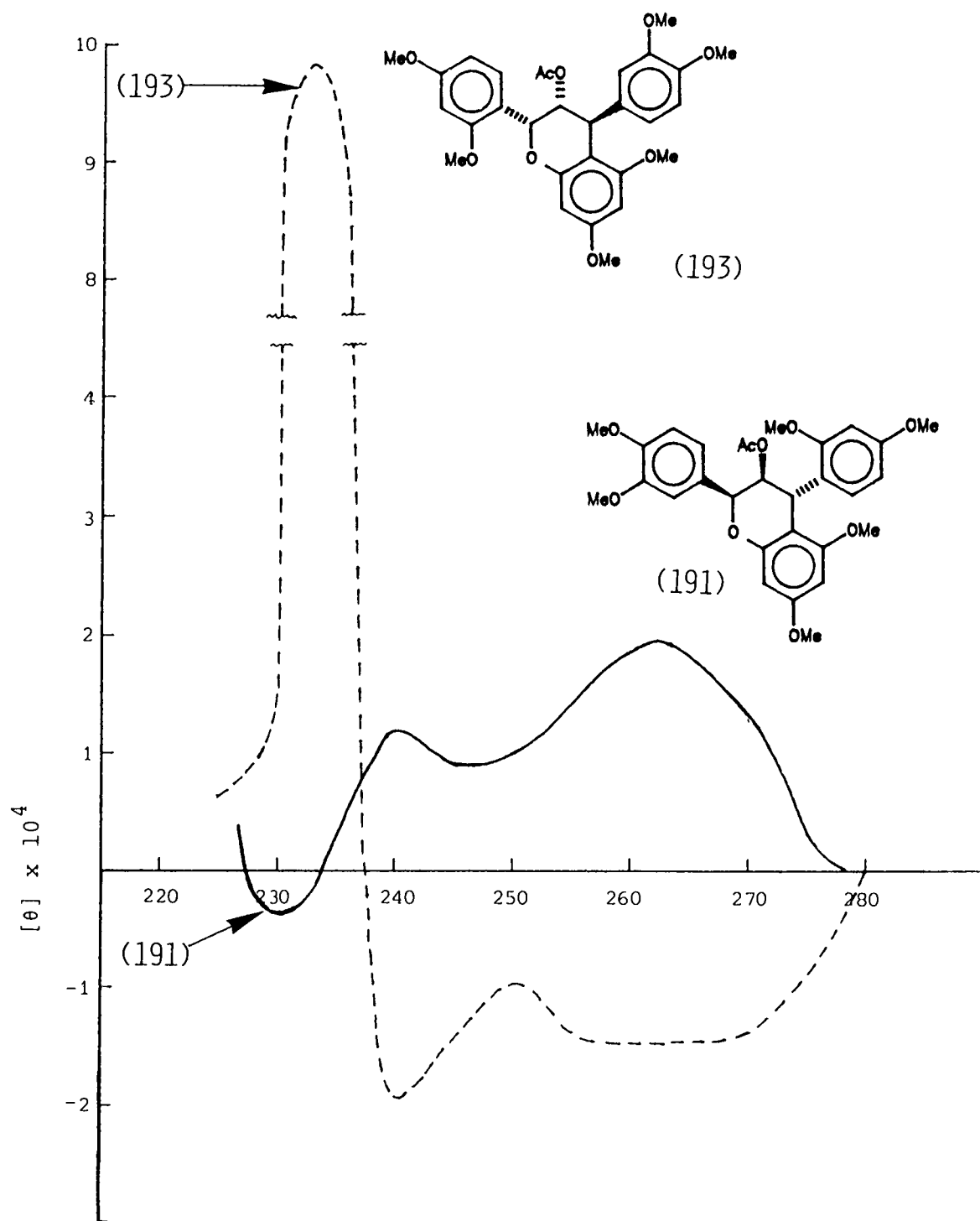
SD-PLAAT 7



SD-PLAAT 8

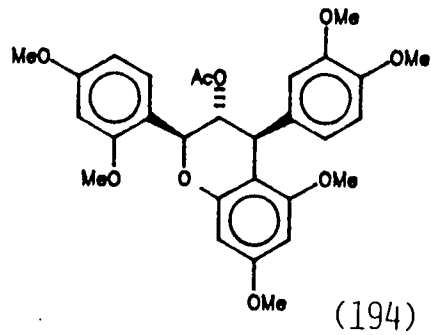
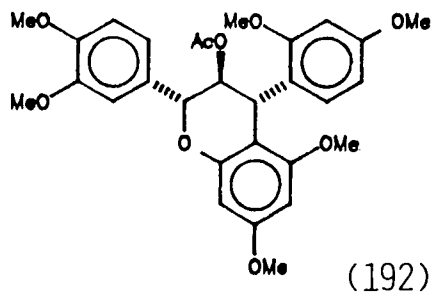
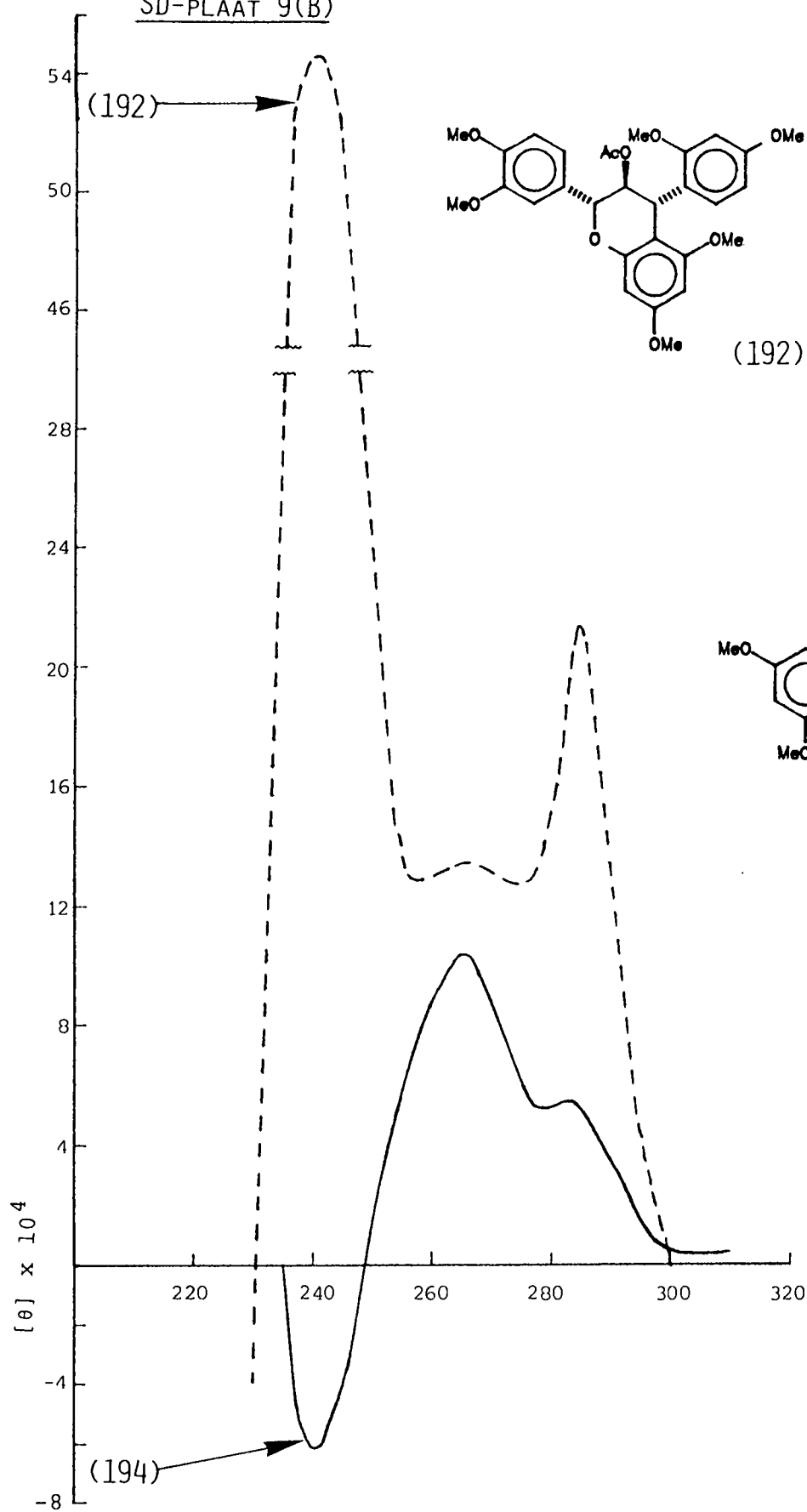


SD-PLAAT 9(A)



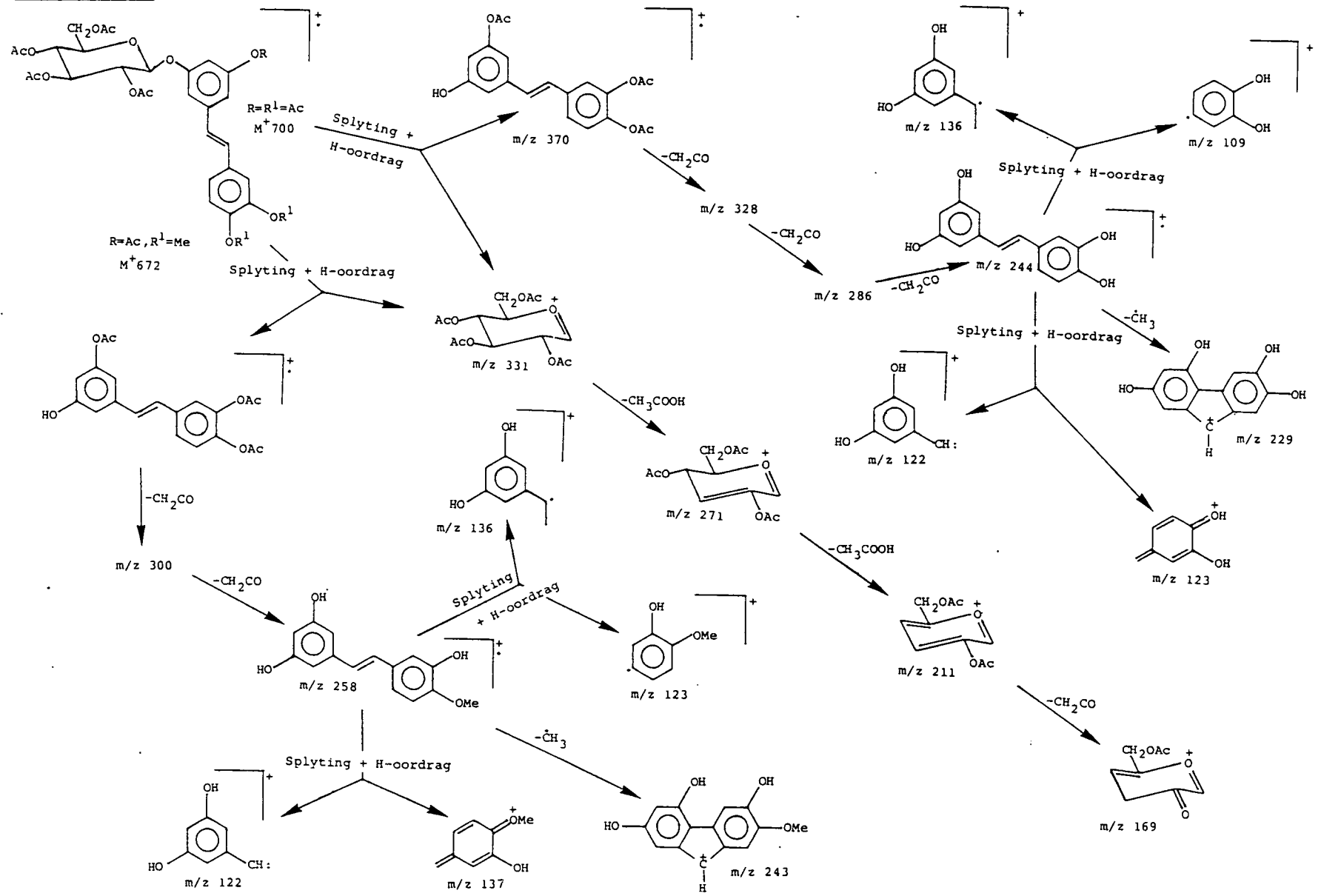


SD-PLAAT 9(B)

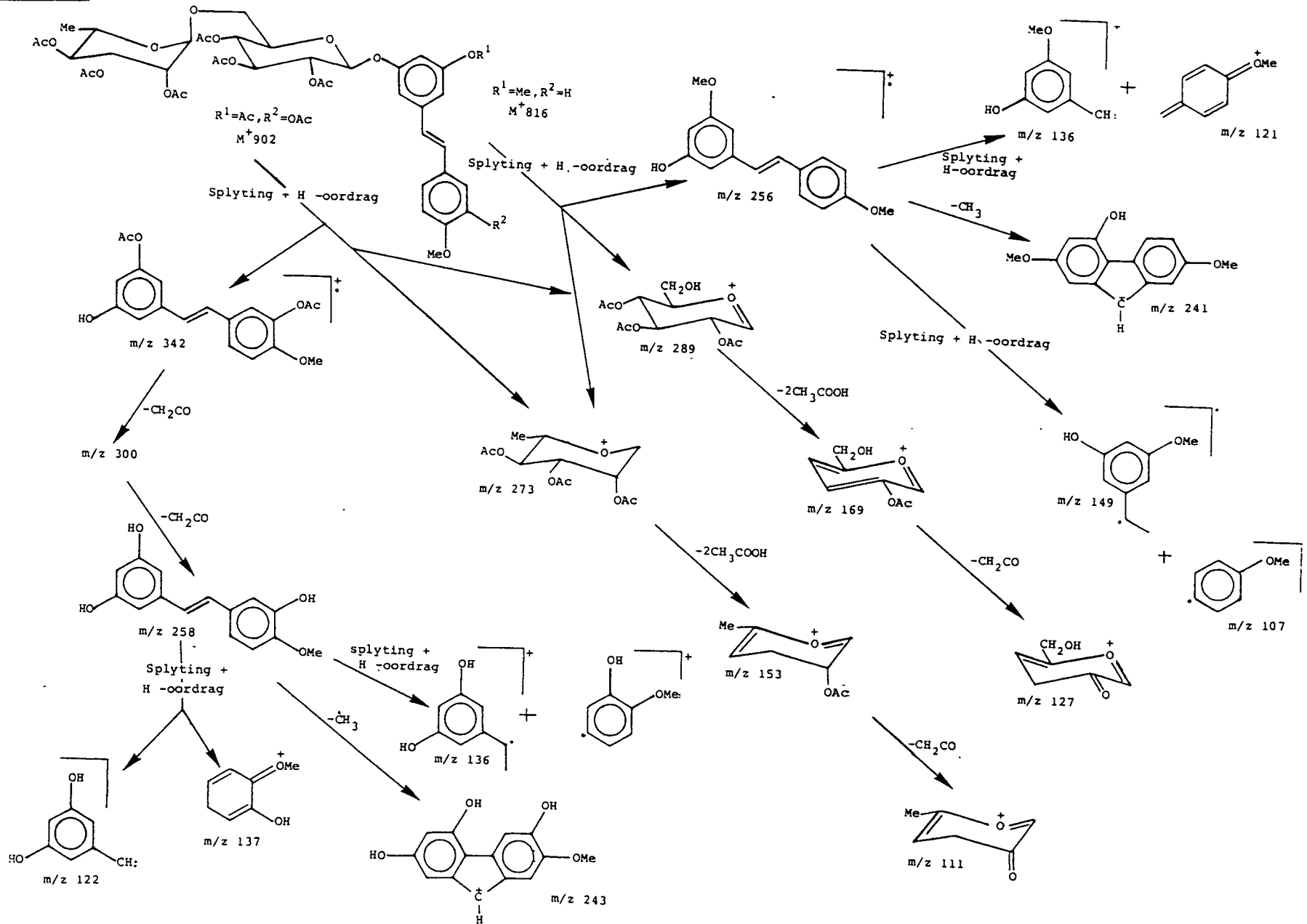


MASSASPEKTROMETRIE

# MS-SKEMA 1



MS-SKEMA 2



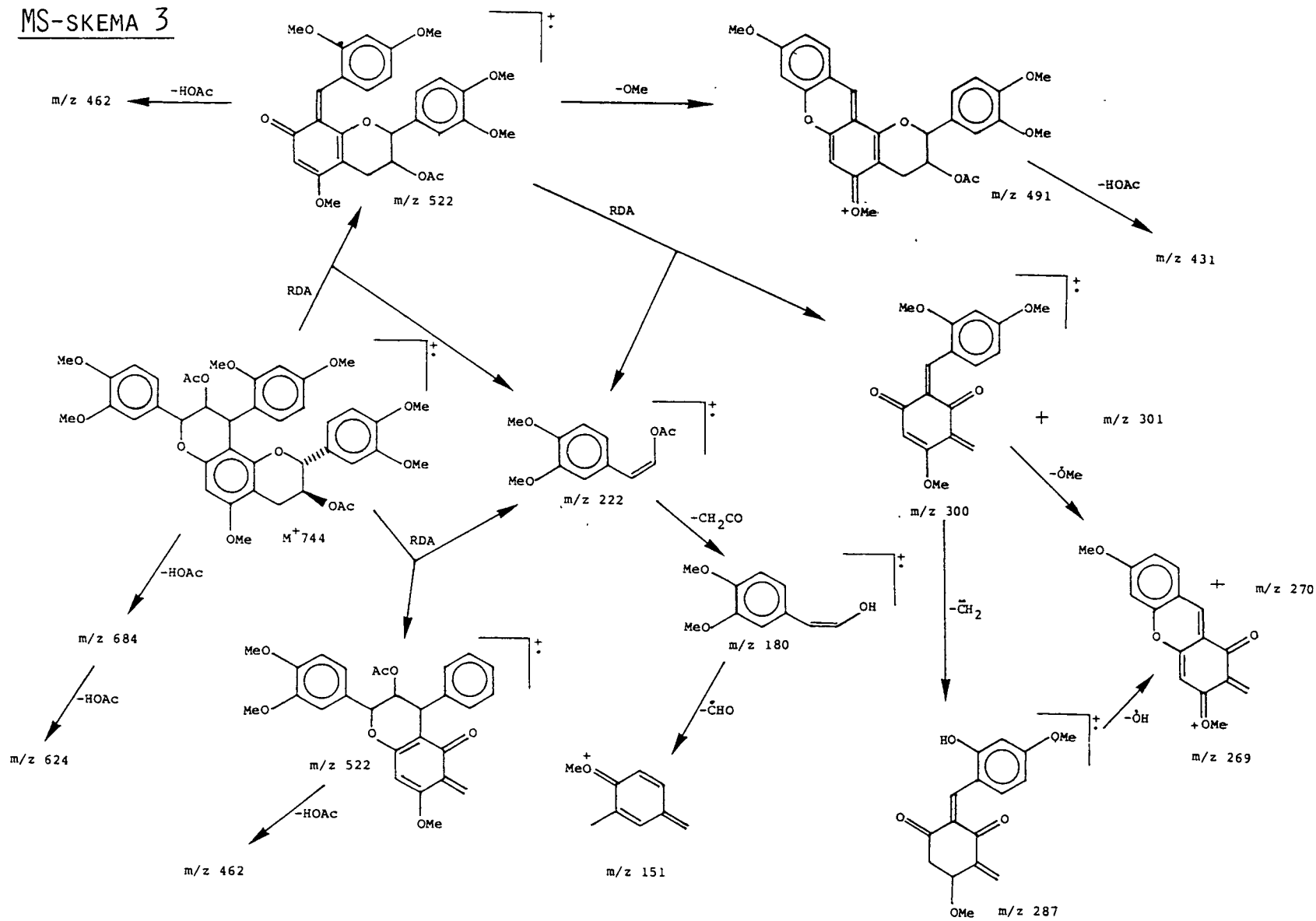
MS-TABEL 1

(79)		(81)	
Fragment $m/z$	%	Fragment $m/z$	%
700 ( $M^+$ )	-	672 ( $M^+$ )	1.3
370	0.7	342	4.7
331	12.4	331	14.3
271	4.5	271	4.2
211	3.8	211	4.3
169	76.4	169	100.0
328	4.4	300	15.6
286	8.8	258	22.4
244	15.8	136	5.6
136	14.8	123	2.1
109	62.7	122	10.8
122	6.2	137	1.8
123	50.2	243	1.6
229	5.2		

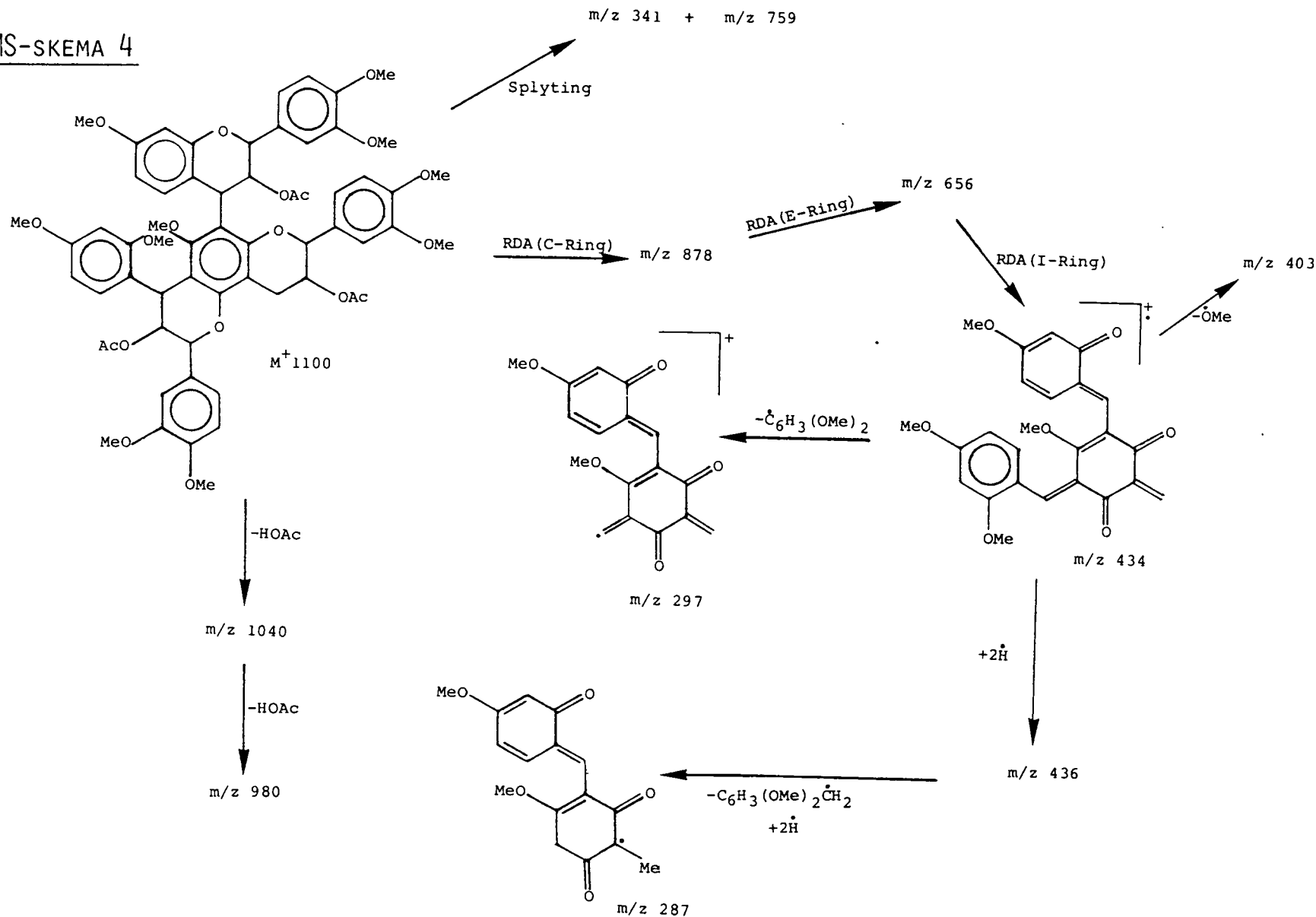
MS-TABEL 2

(83)		(85)	
Fragment $m/z$	%	Fragment $m/z$	%
816 ( $M^+$ )	-	902 ( $M^+$ )	-
273	56.5	273	52.0
289	2.0	289	3.6
256	100.0	342	34.2
241	7.9	243	5.3
229	5.7	229	8.4
213	12.0	213	16.2
169	16.6	169	14.1
153	57.6	153	60.1
149	1.9	300	2.3
136	3.8	258	64.4
127	21.7	127	25.5
121	29.3	122	12.6
111	54.1	111	48.2
108	5.7	137	6.3

MS-SKEMA 3



MS-SKEMA 4



MS-TABEL 3

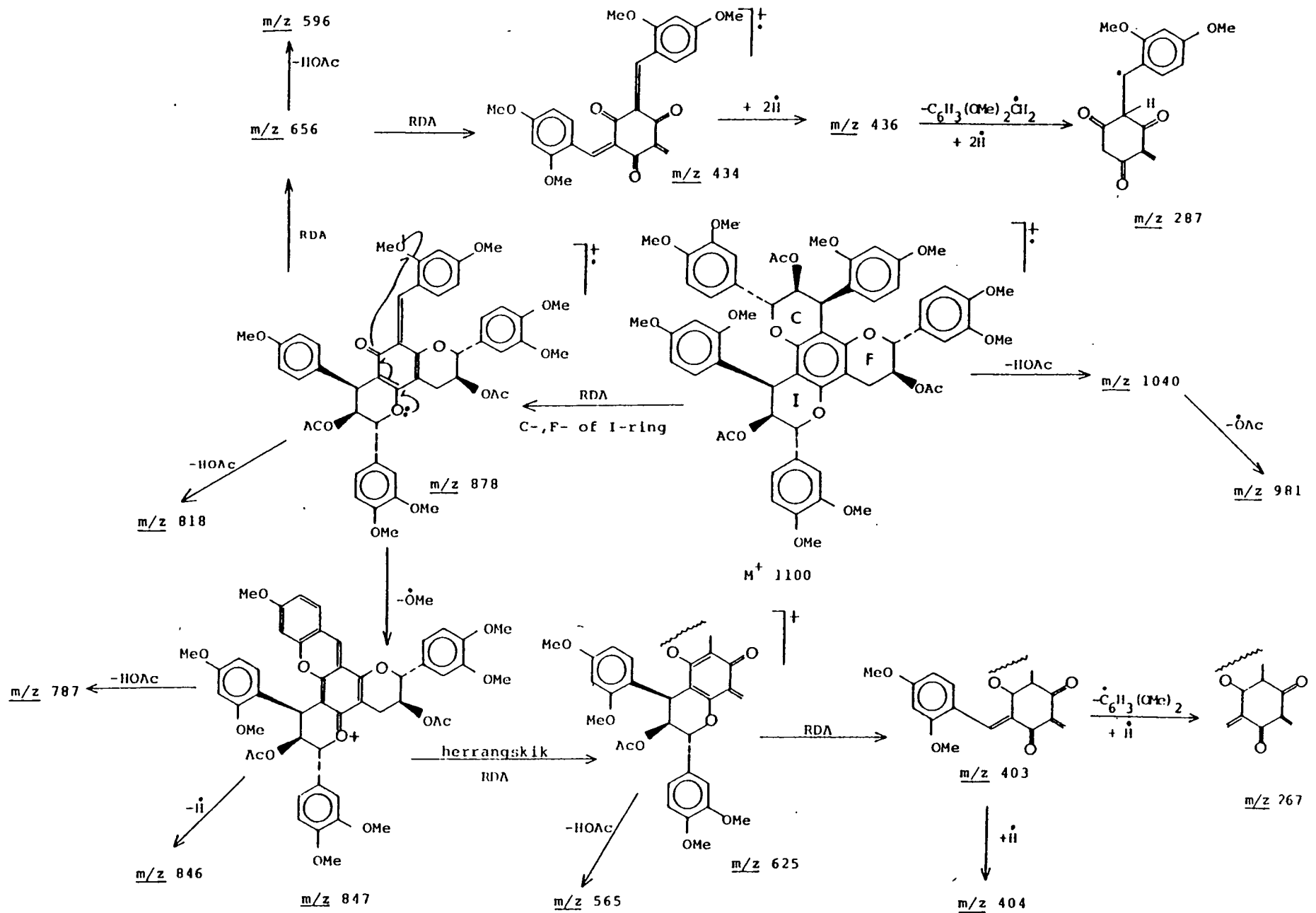
Fragment $m/z$	Persentasie voorkoms %			
	Verbinding			
	(104)	(106)	(108)	(110)
744 ( $M^+$ )	6.0	0.8	20.5	1.8
685	9.8	36.9	21.7	33.0
684	21.9	87.8	37.0	73.7
624	9.2	31.5	8.7	23.5
522	-	0.8	1.0	0.9
491	38.1	18.4	31.2	5.5
462	10.4	40.7	13.6	30.1
431	40.0	24.3	22.1	11.1
300	11.8	4.7	14.1	5.1
269	45.8	41.8	34.3	26.5
222	12.4	6.9	17.2	14.8
180	100.0	100.0	100.0	100.0
151	83.4	97.2	86.5	96.8
301	10.9	8.6	10.6	7.2
287	65.6	11.0	45.4	5.3

MS-TABEL 4

Fragment $m/z$	Persentasie voorkoms %				
	Verbinding				
	(87)	(92)	(94)	(116)	(115)
744 ( $M^+$ )	9.9	15.3	7.9	7.0	3.2
685	4.8	14.0	14.3	6.0	5.0
684	12.2	33.6	31.7	15.3	10.6
624	4.7	6.1	7.7	2.9	10.6
522	0.5	-	0.5	-	0.6
491	25.3	36.8	28.8	16.1	14.6
462	7.1	10.4	5.2	5.1	5.0
431	22.3	21.4	21.7	9.9	11.9
300	7.8	12.8	14.1	5.6	3.0
269	36.9	32.5	10.3	16.6	14.3
222	12.5	22.3	8.1	10.2	5.2
180	100.0	100.0	52.3	47.2	35.1
151	76.5	67.6	56.1	34.3	23.8
301	8.1	10.6	6.6	4.2	4.3
287	45.8	57.1	23.9	24.8	19.7



MS-SKEMA 5



MS-TABEL 5

Fragment $m/z$	Persentasie voorkoms %									
	Verbinding									
	(96)	(98)	(134)	(145)	(135)	(146)	(136)	(147)	(149)	(148)
744 ( $M^+$ )	-	3.3	3.5	3.3	1.7	1.4	1.0	3.3	4.4	1.5
685	10.1	41.0	16.2	42.7	10.5	42.9	43.0	44.8	42.4	55.0
684	20.6	100.0	37.8	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
624	6.2	31.0	14.3	23.4	6.7	16.0	29.3	18.5	22.6	15.7
522	-	-	-	0.5	0.6	-	-	-	1.6	0.4
491	1.5	5.7	12.0	10.0	9.8	10.4	11.6	12.7	4.9	9.3
462	11.8	35.0	15.3	18.3	34.0	18.9	35.6	30.5	33.3	16.4
431	2.3	11.6	15.3	10.3	5.4	8.1	14.7	10.1	5.1	6.5
300	2.6	2.4	5.4	3.3	2.6	2.6	2.2	3.5	5.2	3.4
269	2.7	22.5	20.4	6.7	8.3	8.7	25.4	21.9	8.0	7.4
222	4.6	13.1	7.9	4.5	12.3	6.4	3.7	9.5	12.8	4.1
180	32.2	84.9	56.5	41.2	65.1	53.2	54.7	65.6	82.0	35.7
151	24.7	67.8	50.6	63.0	50.4	73.7	52.9	60.3	62.8	56.8
301	4.3	5.9	6.1	3.4	6.3	1.8	3.4	4.4	8.3	2.5
287	2.7	3.7	12.6	3.6	2.9	3.1	5.1	4.1	4.7	3.1

MS-TABEL 7

Fragment $m/z$	Persentasie voorkoms %		
	Verbinding		
	(159)	(102)	(112)
1100 ( $M^+$ )	4.5	1.2	0.9
1040	5.0	7.2	4.5
980	3.0	6.0	6.5
878	2.3	0.1	1.4
818	8.2	7.5	4.3
656	4.2	3.1	6.2
434	5.1	2.2	0.9
287	47.0	32.0	28.7
847	2.0	3.2	0.5
625	0.2	3.4	1.1
403	14.0	17.2	9.1
222	15.8	10.2	9.8
180	100.0	98.0	100.0
151	82.0	78.4	91.2

MS-TABEL 6

Fragment $m/z$	Persentasie voorkoms %	
	Verbinding	
	(100)	(162)
1100 ( $M^+$ )	1.2	0.9
1040	22.1	19.8
980	31.0	32.0
341	2.3	4.3
759	1.9	2.5
878	12.3	9.8
656	14.8	15.2
434	8.5	9.1
403	25.6	19.0
436	12.3	14.2
287	21.3	25.4
297	15.2	16.8
222	12.7	18.1
180	100.0	100.0
151	97.1	88.5

LITERATUURVERWYSINGS

## LITERATUURVERWYSINGS

1. P.P. Feeney, *Recent Adv. Phytochem.*, 1976, 10, 1.
2. E.C. Bate-Smith, *Food*, 1954, 23, 124.
3. T. Swain, *Annu. Rev. Plant Physiol.*, 1977, 28, 479.
4. J.W. Clark-Lewis en P.I. Mortimer, *J. Chem. Soc.*, 1960, 4106.
5. T.A. Geissman en N.N. Yoshimura, *Tetrahedron Lett.*, 1966, 2669.
6. R.S. Thompson, D. Jacques, E. Haslam en R.J.N. Tanner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1972, 1387.
7. A.L. Botes, M.Sc.-verhandeling, U O V S, 1984.
8. King en Bottomley, *Chem. and Ind.*, 1953, 1368.
9. Hathway, *Biochem J.*, 1958, 70, 34.
10. Keppler, *Chem. and Ind.*, 1956, 380.
11. D.G. Roux, *Chem. and Ind.*, 1958, 161.
12. J.J. Botha, D.A. Young, D. Ferreira and D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1982, 535.
13. J.J. Botha, D.A. Young, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1981, 1213.
14. J.J. Botha, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1981, 1235.
15. J.J. Botha, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 700.
16. J.A. Steenkamp, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1983, 23.
17. D. Ferreira en D.G. Roux, *Pure and Applied Chem.*, 1982, 54, 2469.

18. R.J. Elliot, C. Sackwild en W.G. Richards, *J. Molecular Structure*, 1982, 86, 301.
19. K. Fukai, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, New York, 1971.
20. D.A. Young, D. Ferreira, W.E. Hull en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1985, 2529.
21. G. Cardillo, L. Merlini, G. Nasini en P. Salvadosi, *J. Chem. Soc. (C)*, 1971, 3967.
22. F.M. Dean, *Naturally Occuring Oxygen Ring Compounds*, Butterworths, London, 412 en 419.
23. R.W. Hemingway en L.Y. Foo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 1035.
24. R.W. Hemingway en P.E. Laks, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 746.
25. D.G. Roux en D. Ferreira, *Phytochemistry*, 1974, 13, 2039.
26. D. Jacques, C.T. Opie, L.J. Porter en E. Haslam, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1977, 1637.
27. E. Haslam, *Phytochemistry*, 1977, 16, 1625.
28. R.V. Platt, C.T. Opie en Haslam, *Phytochemistry*, 1984, 23, 221.
29. H.A. Stafford en H.H. Lester, *Plant Physiol.*, 1981, 68, 1035.
30. H.A. Stafford, *Phytochemistry*, 1983, 22, 2643.
31. H.A. Stafford en H.H. Lester, *Plant Physiol.*, 1984, 76, 184.
32. K. Freudenberg, *Die Chemie der Naturlischen Gerbstoffe*, Berlin, Springer-Verlag, 1970.
33. W. Mayer en F. Merger, *Chem. and Ind.*, 1959, 485.
34. W. Mayer, F. Merger, G. Frank, R. Heyns en H.F. Grutzmacker, *Naturwissenschaften*, 1963, 50, 152.

35. K. Freudenberg en K. Weinges, *Chem. and Ind.*, 1959, 486.
36. J.J. Botha, M.Sc.-verhandeling, U O V S, 1976.
37. J.J. Botha, Ph.D.-thesis, U O V S, 1978.
38. D.A. Young, A. Cronjé, A.L. Botes, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1985, 2521.
39. J.H. van der Westhuizen, Ph.D-thesis, U O V S, 1979.
40. D.B. Boyd en K.B. Lipkowitz, *J. Chem. Educ.*, 1982, 269.
41. F.H. Westheimer, *Steric Effect in Organic Chemistry*, Wiley, New York, 1956, Hoofstuk 12.
42. J.E. Williams, P.J. Stang en P.v.R. Schleyer, *Annu. Rev. Phys. Chem.*, 1968, 19, 531.
43. P.J. Cox, *J. Chem. Educ.*, 1982, 59, 275.
44. N.L. Allinger, *Adv. Phys. Org. Chem.*, 1976, 13, 1.
45. E. Osawa en H. Musso, *Top. Stereochem.*, 1982, 13, 117.
46. K.B. Lipkowitz, P.W. Rabideaum D.J. Raber, P.v.R. Schleyer, A.J. Kos en R.A. Kahn, *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 1002.
47. N.L. Allinger, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1977, 99, 8127.
48. F. Fitzwater en L.S. Bartell, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1976, 98, 5107.
49. J.W. Clark-Lewis, L.M. Jackman en T.M. Spotswood, *Aust. J. Chem.*, 1964, 17, 632.
50. J.W. Clark-Lewis, *Aust. J. Chem.*, 1968, 21, 2059.
51. L.J. Porter, R.Y. Wong, M. Benson, B.G. Chan, V.N. Vishwanadhan, R.D. Gandour en W.L. Mattice, *J. Chem. Res. (M)*, 1986, 830.
52. F. Baert, R. Fouret, M. Sliwa en H. Sliwa, *Tetrahedron*, 1980, 36, 2765.

53. F. Baert, R. Fouret, H. Sliwa, en M. Sliwa, *Acta Cryst.*, 1983, B39, 444.
54. F.R. Fronczek, G. Gannuch, W.L. Mattice, R.W. Hemingway, G. Chiari, F.L. Tobiason, K. Houglum en A. Shanafelt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1985, 1383.
55. D.W. Engel, M. Hatting, H.K.L. Hundt en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 695.
56. F.R. Fronczek, G. Gannuch, W.L. Mattice, F.L. Tobiason, J.L. Broeker en R.W. Hemingway, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1984, 1611.
57. A.L. Spek, B. Kojic-Prodic en R.P. Soladie, *Acta Cryst.*, 1984, C40, 2068.
58. N.L. Allinger en Y.H. Yuh, *Quantum Chemistry Program Exchange*, 1980, 12, 395.
59. R. Bucourt, *Topics in Stereochemistry*, ed. E.L. Eliel en N.L. Allinger, Interscience, 8, 1974, 159.
60. H. Booth, *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, ed. J.W. Emsley, J. Feeney en L.H. Sutcliffe, Pergamon, Oxford, 1969, 5, 149.
61. L.M. Jackman en S. Sternhell, *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, 1969, 283.
62. C.A.G. Haasnoot, F.A.A.M. de Leeuw en C. Altona, *Tetrahedron*, 1980, 36, 2783.
63. R.J. Abraham en G. Gatti, *J. Chem. Soc. (B)*, 1969, 961.
64. L. Phillips en V. Wray, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1972, 536.



65. J.H. van der Westhuizen, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1981, 1220.
66. R. Sakai, S.K. Agarawal en R.P. Rastogi, *Phytochemistry*, 1980, 19, 1560.
67. R. Braz Filho, P.P. Diaz Diaz en O.R. Gottlieb, *Phytochemistry*, 1980, 19, 455.
68. S. Ghosal, S.K. Lingh en L. Srivastava, *Phytochemistry*, 1985, 24, 151.
69. K. Kurosawa, W.D. Ollis, B.T. Redman, I.O. Sutherland, H.M. Alves en O.R. Gottlieb, *Phytochemistry*, 1978, 17, 1423.
70. E.L. Eliel, N.L. Allinger, S.J. Angyal en G.A. Morrison, *Conformational Analysis*, Wiley, New York, 1965.
71. G.F. Katekar en A.G. Moritz, *Aust. J. Chem.*, 1969, 22, 2337.
72. S. Yamaguchi, K. Kabuto, Y. Ninomiya en N. Inoue, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1970, 43, 3952.
73. K. Hanaya, S. Onodera, S. Awano en H. Kudo, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1974, 47, 509.
74. F. Johnson, *Chem. Rev.*, 1968, 68, 375.
75. W.D. Cotterile, J. Cotram en R. Livingstone, *J. Chem. Soc. (C)*, 1970, 1006.
76. A.C. Fletcher, L.J. Porter, E. Haslam en R.K. Gupta, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1977, 1628.
77. K. Kabuto, Y. Kikuchi, S. Yamaguchi en N. Inoue, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1973, 46, 1839.
78. H. Erdtman en E. Rennerfelt *Sven. Papperstidn.*, 1974, 47, 45.
79. E. Rennerfelt en G. Nacht, *Sven. Bot. Tidskr.*, 1955, 49, 419.
80. R.A. Barnes en N.N. Gerber, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, 77, 3259.

81. F.F. King, C.B. Cotteril, D.H. Godson, L. Jard en T.J. King, *J. Chem. Soc.*, 1953, 3693.
82. K.C. Palgrave, *Trees of Southern Africa*, C. Struik, Kaapstad, 1983, 267.
83. J.P. Steynberg, D. Ferreira en D.G. Roux, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 4147.
84. Y. Kashiwada, G-I. Nonaka en Y. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.*, 1984, 32, 3501.
85. W.E. Hillis en K. Isoi, *Phytochemistry*, 1965, 4, 541.
86. J.P. Steynberg, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1987, 1705.
87. O. Hesse, *Liebigs Ann. Chem.*, 1899, 309, 32.
88. E. Bombardelli, E.M. Martinelli en G. Mustich, *Fitoterapia*, 1975, 46, 199.
89. H. Kessler, W. Bermel, C. Griesinger en C. Kolar, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1986, 25, 342.
90. P.M. Viviers, J.J. Botha, D. Ferreira, D.G. Roux en H.M. Saayman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1983, 17.
91. P.M. Viviers, H. Kolodziej, D.A. Young, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1983, 2555.
92. I.C. du Preez, A.C. Rowan, D.G. Roux en J. Feeney, *Chem. Commun.*, 1971, 315.
93. H.K.L. Hundt en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1981, 1227.
94. K. Freudenberg en L. Purrman, *Chem. Ber.*, 1923, 56, 1185.
95. K. Freudenberg en L. Purrman, *Liebigs Ann. Chem.*, 1924, 437, 274.
96. Vogel's Textbook of Quantitative Inorganic Analyses, eds. J. Basset, R.C. Denney, G.H. Jeffery en J. Mendham, Longman, London, 1978, Appendix IX.

97. W.B. Whalley, *The Chemistry of Flavanoid Compounds*, ed. T.A. Geissmann, Pergamon, Oxford, 1962, 446.
98. W.B. Whalley, *Recent Developments in the Chemistry of Natural Phenolic Compounds*, ed. W.D. Ollis en I.O. Sutherland, Pergamon, London, 1961, 26.
99. P.E. Laks en R.W. Hemingway, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1987, 465.
100. P.E. Laks, R.W. Hemingway en A.H. Conner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1987, 1875.
101. K.D. Sears, R.L. Casebier, H.L. Hergert, G.H. Stout en L.E. MacCandlish, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 3244.
102. F.H. Herrick, *J. Agric. Food Chem.*, 1980, 28, 228.
103. P. Kiatgrajai, J.D. Wellons, L. Gollub en J.D. White, *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 2910.
104. J.F.W. Burger, M.Sc.-verhandeling, U O V S, 1984.
105. J.A. Steenkamp, J.P. Steynberg, E.V. Brandt, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 1678.
106. J.F.W. Burger, J.P. Steynberg, D.A. Young, E.V. Brandt en D. Ferreira *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1988, in druk, manuskrip 8/393.
107. A. Pelter, P.I. Amenechi, R. Warren en S.H. Harper, *J. Chem. Soc., C.*, 1969, 2572.
108. J.W. Clark-Lewis en M.J. Thompson, *Aust. J. Chem.*, 1969, 22, 2645 en verwysings daarin.
109. V.N. Viswanadhan en W.L. Mattice, *J. Comput. Chem.*, 1986, 7, 711.
110. J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 2de uitgawe, McGraw-Hill, 949.
111. P. Courbat, A. Weith, A. Albert en A. Pelter, *Helv. Chim. Acta*, 1977, 60, 1665.

112. J.J. Botha, P.M. Viviers, D.A. Young, I.C. du Preez, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1982, 527.
113. J.J. Botha, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1981, 1213.
114. K. Weinges, H-D. Marx en K. Göritz, *Chem. Ber.*, 1970, 103, 2336.
115. M.L. Huggins, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, 75, 4123.
116. E.C. Bate-Smith, *Nature*, 1948, 161, 835.
117. S.M. Partridge, *Biochem. J.*, 1948, 42, 238.
118. G. Lindstedt, *Acta Chem. Scand.*, 1940, 4, 65.
119. D.G. Roux en E.A. Maihs, *J. Chromatog.*, 1960, 4, 65.
120. H.M. Saayman en D.G. Roux, *Biochem. J.*, 1965, 96, 36.
121. T. Kametani en S. Kano, *J. Pharmac. Soc. Jpn.*, 1962, 82, 1059.
122. G.J. Sweeney en G.A. Iacobucci, *J. Org. Chem.*, 1979, 44 2298.
-