

1991 147 864 01



UOVS - BIBLIOTHEK



199114786401220000019

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

**DIREKTE SINTESE VAN ISOFLAVANE EN 2-BENSIELDIHIDROBEN-
SOFURANE via α -ALKILERING VAN FENIELASYNSUURESTERS**

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

MAGISTER SCIENTIAE

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

deur

Marietjie Versteeg (neé van Pletzen)

**Studieleier: Dr. B.C.B. Bezuidenhout
Medestudieleier: Prof. D. Ferreira**

Mei 1991

DANKBETUIGINGS

Hiermee wil ek graag my opregte dank en waardering betuig aan:

Dr. B.C.B. Bezuidenhoudt en Prof. D. Ferreira as studieleier en mede-studieleier vir hulle bekwame leiding, bereidwillige hulp en hope geduld tydens hierdie studie;

Dr. B.C.B. Bezuidenhoudt vir al die moeite wat hy gedoen het met die afname van die ¹H KMR-spektra;

Dr. J.M. Steyn, Departement Farmakologie, U.O.V.S., vir sy vriendelikheid en afname van massaspektra en akkurate massabepalings;

Die Stigting van Navorsingsontwikkeling, SNO, vir finansiele ondersteuning tydens my studie;

Mede-nagraadse studente, in die besonder Pieter van Heerden, vir die aangename gees van samewerking en hulp aan my verleen tydens hierdie ondersoek;

My familie, in besonder my ma en my man Gerhard, aan wie hierdie werk opgedra word as geringe blyk van waardering vir hulle belangstelling, aanmoediging en opoffering tydens die voorbereiding van hierdie verhandeling.

Mersteeg

M. Versteeg

INHOUDSOPGAWE

	Bladsy
SAMEVATTING	(i)
HOOFSTUK 1: INLEIDING	1

LITERATUUROORSIG

HOOFSTUK 2: STRUKTUURVARIASIE ONDER ISOFLAVONOÏEDE

2.1 Inleiding	3
2.2 Isoflavone	4
2.3 Isoflavanone	8
2.4 Isoflavane	10
2.5 Pterokarpane	12
2.6 Rotenoïede	15
2.7 Biosintese van isoflavonoïede	17
2.8 Fisiologiese aktiwiteit van isoflavonoïede	23

HOOFSTUK 3: SINTESE VAN ISOFLAVONOÏEDE

3.1 Inleiding	26
3.2 Sintese van isoflavone	
3.2.1 Kombinasie van 'n C ₁ - en C ₁₄ -eenheid	26
3.2.2 1,2-Arielmigrasies	29

Universiteit van die
Oranje-Vrystaat
BLOEMFONTEIN
- 3 DEC 1991
UOVS SASOL BIBLIOTEEK

T 547.7 VER

3.3 Sintese van isoflavanone	32
3.3.1 Kombinasie van 'n C ₁₄ - en C ₁ -eenheid	33
3.3.2 Arilering van chroman-4-oon	34
3.4 Sintese van isoflavane	36
3.5 Sintese van pterokarpane	36
3.6 Sintese van rotenoïede	40

HOOFSTUK 4: BESPREKING

4.1 Inleiding	44
4.2 Verestering	48
4.3 Halogenering	55
4.4 Alkilering	63
4.5 Reduksie en siklisering	73

EKSPERIMENTEEL

HOOFSTUK 5: STANDAARD EKSPERIMENTELE METODEDES

5.1 Chromatografie	81
5.2 Sproeireagense	82
5.3 Spektrometriese en spektroskopiese metodes	
5.3.1 Kernmagnetiese resonansspektrometrie (KMR)	82
5.3.2 Massaspektrometrie (MS)	82
5.3.3 Infrarooispektroskopie (IR)	83
5.3.4 Smeltpunte	83

5.4	Afkortings	83
5.5	Droging van reagense	83
5.6	Chemiese metodes	
5.6.1	Metoksimetilering	84
5.6.2	Alkilering van fenielasynsuuresters	85
5.6.3	Reduksie van propanoate	85
5.6.4	Suurhidrolise en siklisering	86
 HOOFSTUK 6: VERESTERING		 87
 HOOFSTUK 7: HALOGENERING		 93
 HOOFSTUK 8: ALKILERING		
A:	Alkilering van mentielesters	99
B:	Alkilering van metielfenielaasetate	
I	Sintese van metiel-3-fenielpromanoate	101
II	Sintese van 3-(4-metoksifeniel)promanoate	105
III	Sintese van 3-(2"-O-metoksimetiefeniell)promanoate	109
IV	Sintese van 3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetiefeniell)promanoate	113

HOOFSTUK 9: REDUKSIE VAN PROPANOATE

I	Sintese van 3-(2"-O-metoksimetielfeniel)-1-propanole	118
II	Sintese van 3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetielfeniel)-1-propanole	122

HOOFSTUK 10: SUURHIDROLISE EN SIKLISERING VAN 1-PROPANOLE

I	Suurhidrolise en siklisering van 3-(2"-O-metoksime- tielfeniel)-1-propanole	126
II	Suurhidrolise en siklisering van 3-(4"-metoksi-2"- O-metoksimetielfeniel)-1-propanole	133

SPEKTROMETRIESE GEGEWENS

Kernmagnetiese Resonansspektra (KMR)	Plaat 1 - 68
Massaspektrometrie (MS)	Skema 1 - 11

BIBLIOGRAFIE

SAMEVATTING

Hoewel verskeie isoflavonoïede wat fisiologiese aktiwiteit vertoon opties aktief geïsoleer is, bestaan daar tans geen metode vir die stereoselektiewe sintese van hierdie groep natuurprodukte nie. Aangesien geen direkte sintese vir isoflavane eweneens bekend is nie en hierdie groep die eenvoudigste chirale isoflavonoïede verteenwoordig, is die ontwikkeling van metodologie vir die enantioselektiewe sintese van isoflavane d.m.v. elektrofile α -alkilering van fenielasetate uitgevoer.

Ten einde die propanoïedskelet van isoflavane te lewer, word bensielelektrofile met substitusiepatrone tiperend van isoflavonoïede tydens die alkileringsreaksie benodig en is 4-metoksibensielbromied (76%) m.b.v. reduktiewe halogenering (trimetielchlorosilaan/LiBr/tetrametioldisiloksaan direk van anysaldehid berei. Hierdie roete was egter onsuksesvol t.o.v. die sintese van 2-O-metoksietiel- en 4-metoksi-2-O-metoksietielbensielbromied, sodat lg. twee bensielbromiede na beskerming van die 2-hidroksigroep d.m.v. reduksie (NaBH_4) en reaksie met metaansulfonielanhidried, LiBr en 2,6-lutidien vanaf salisiel- en 2-hidroksi-anysaldehid gesintetiseer moes word (75 en 70% opbrengs).

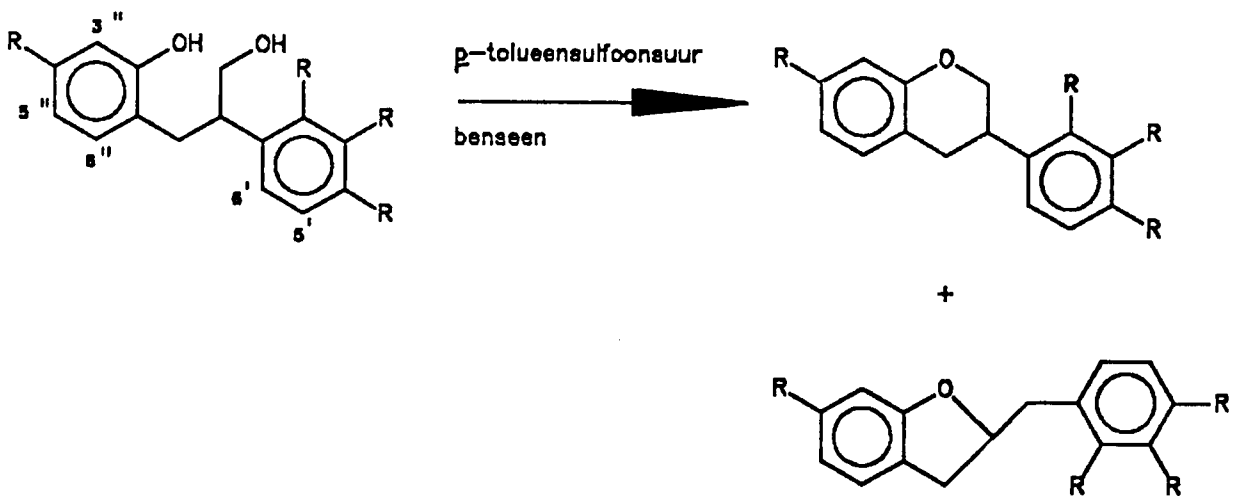
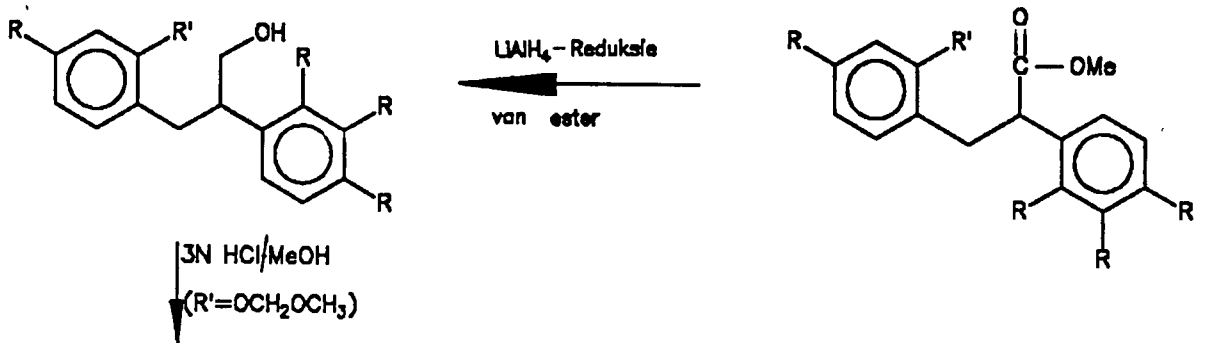
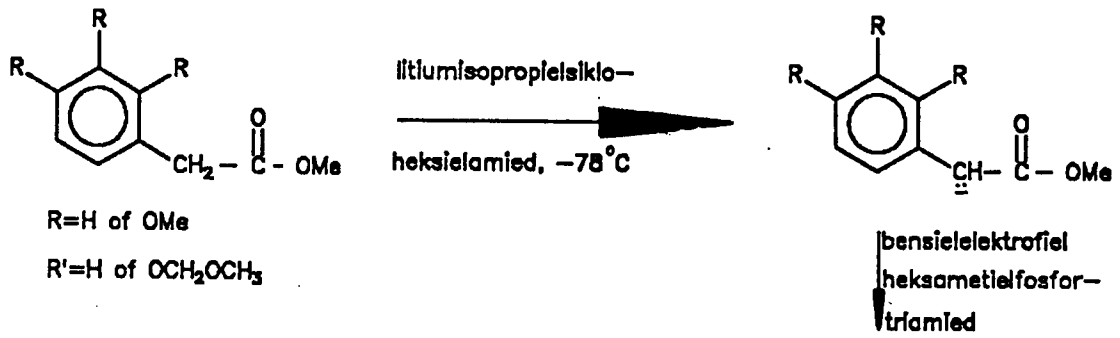
Alkilering (litiumdiisopropielamied/tetrahidrofuraan/ $-78 \rightarrow -15^\circ\text{C}$) van mentielasetaat, -propanoaat en -fenielasetaat, verkry deur reaksie van die ooreenstemmende suurchloried met (-)-mentol (60, 24 en 70%), met bensielbromied het mentiel-3-fenielpropanoaat, mentiel-3-feniel-2-metielpropanoaat en mentiel-2,3-difenielpropanoaat in 10, 16 en 50% opbrengs gelewer. Hoewel die opbrengs uit bg. reaksie onbevredigend laag was, is aangetoon dat stereoselektiwiteit m.b.v. 'n chirale alkohol wel verkry kan word en is die diastereomeriese propanoate in 'n verhouding 1.4 $\rightarrow$ 1.2 : 1 geïsoleer.

Ten einde kondisies vir die alkileringsreaksies te optimiseer en dus die opbrengs te verhoog, is m.b.v. D₂O-blussing bepaal dat die esterenolaat na 15 min by -78°C reeds volledig gevorm is (m.b.v. litiumdiisopropielamied of litiumisopropielsikloheksielamied) en dat die effektiwiteit van die proses deur die byvoeging van heksametielfosfortriamied verhoog kan word. Ten spyte van hierdie verbeterings was die opbrengs van die alkilering, waarskynlik weens basisgekataliseerde eliminasië van die suur, steeds laag en is alkilering met 'n reeks metielfeniëlasetaat voortgesit.

Reaksië van metielfeniëlasetaat, metiel-4-metoksifeniëlasetaat, metiel-2-metoksifeniëlasetaat, metiel-3,4-dimetoksifeniëlasetaat en metiel-2,4-dimetoksifeniëlasetaat met bensielbromied, 4-metoksibensielbromied, 2-O-metoksimetielbensielbromied en 4-metoksi-2-O-metoksimetielbensielbromied het die ooreenstemmende 2,3-diariëpropanoate in 20 → 86% opbrengste gelewer (Skema I)

M.b.v. LiAlH₄-reduksie (50 - 98%), gevolg deur verwydering van die metoksimetielgroep (3N HCl, MeOH) en suurgekataliseerde ringsluiting (*p*-tolueensulfoonsuur/benseen), is isoflavane vanaf die 2"-O-metoksimetielpropanoate berei (22 - 65% opbrengs). Weens die verhoogde migrasievermoë het propanole met 'n 4'-metoksi of 3',4'- of 2',4'-dimetoksi B-ring egter tot 2-bensieldihidrobensob[b]furane (18 - 70%) aanleiding gegee en is die eerste direkte sintese ook vir hierdie seldsame groep verbindings daargestel.

(iii)

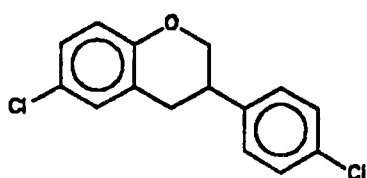


SKEMA I

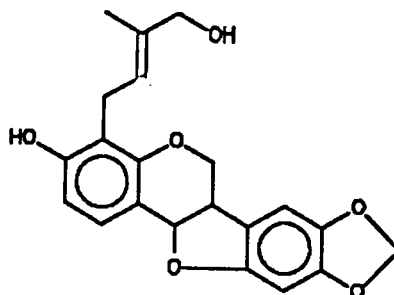
HOOFSTUK 1: INLEIDING

Hoewel geen isoflavonoïed fisiologiese aktiwiteit vertoon wat vergelykbaar is met bv. β -laktame nie, word die veelsydigheid van die groep natuurprodukte geïllustreer deur insekwerende en insekdodende eienskappe, medisinale eienskappe, estrogeniese aktiwiteit in diere en die bevordering van parasitisme.

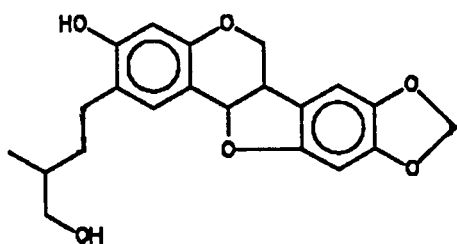
Aanvanklik is planariteit voorgehou as 'n vereiste vir fisiologiese aktiwiteit, maar verskeie nie-planere strukture is besonder reaktief bv. 4',6-dichloroisoflavan (I) wat die vermeerdering van die hepatitis A-virus inhibeer.¹⁵ Die pterokarpane, cabenegrin A-I (II) en A-(II) (III)¹ word ook algemeen in Suid-Amerika teen spinnekop- en slangbyte gebruik.



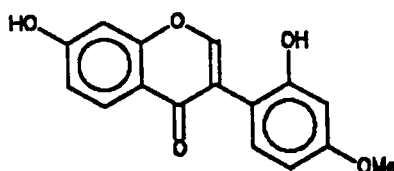
(I)



(II)



(III)



(IV)

Die fito-aleksien, 2'-hidroksi-formononetien (IV) word deur die wortels van die *Astragalus*-spesies afgeskei. Dit wil voorkom asof die parasitiese angiosperm, *Agalinis*

purpurea die fito—aleksien herken en as stimulasie vir die groei van die suigorgaan vir vashegting aan die gasheerplant gebruik.^{1,121}

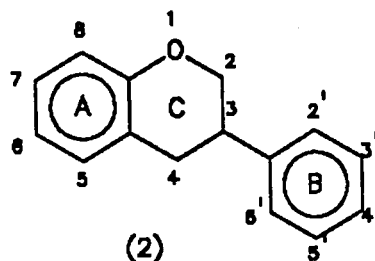
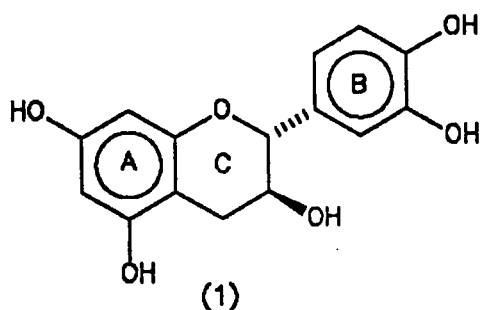
Die feit dat 'n groot aantal natuurlike isoflavonoïede opties aktief geïsoleer is en dit tans nie moontlik is om hierdie groep verbindings enantioselektief te sintetiseer nie, het as motivering gedien vir die ontwikkeling van 'n sintetiese roete in hierdie ondersoek waarin enantioselektiwiteit ingebou kan word.

LITERATUUROORSIG

HOOFSTUK 2: STRUKTUURVARIASIE ONDER ISOFLAVONOÏEDE

2.1 Inleiding

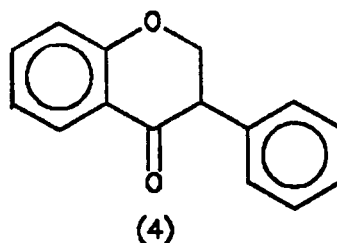
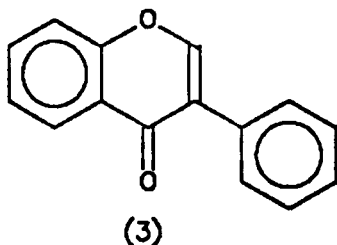
In teenstelling met flavonoïede bv. (+)-katesjien (1), het die isoflavonoïede, met 'n 3-fenielchromaanskelet (2) 'n baie beperkte verspreiding in die planteryk en kom dit hoofsaaklik in die subfamilie Papilionoideae van die Leguminosae voor.

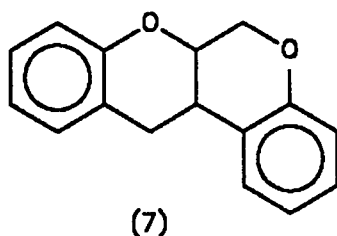
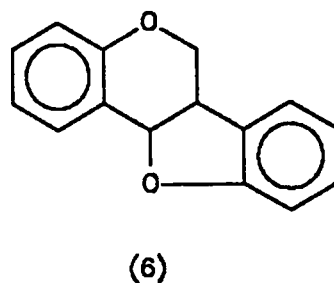
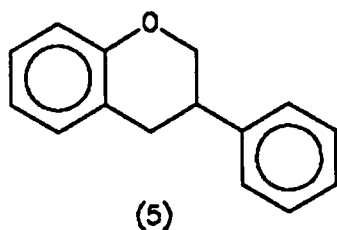


Ten spyte van die beperkte verspreiding, word geweldige struktuurvariasie tog onder isoflavonoïede aangetref. Dit word hoofsaaklik teweeggebring deur

- 1) die aantal en kompleksiteit van die substituentte op die basiese 3-fenielchromaanskelet
- 2) die verskillende oksidasievlakke in die skelet en
- 3) die teenwoordigheid van meervoudige heterosikliese ringe.¹

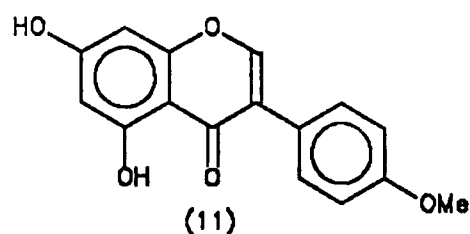
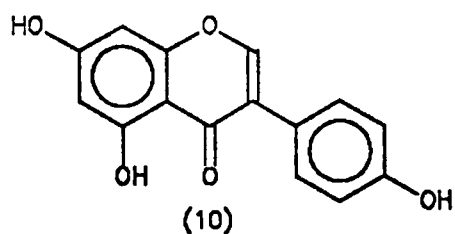
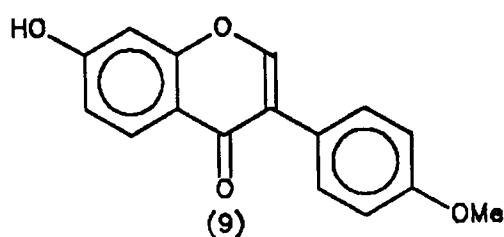
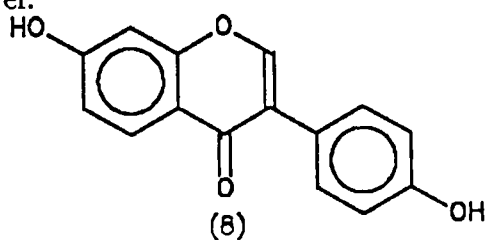
Die isoflavonoïede kan in vyf hoofgroepe verdeel word nl. isoflavone (3), isoflavanone (4), isoflavane (5), pterokarpane (6) en rotenoïede (7).





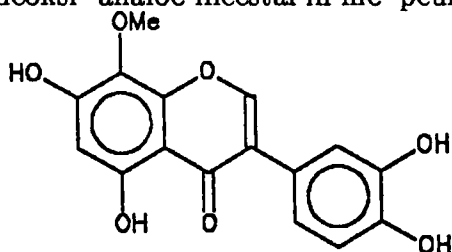
2.2 Isoflavone

Die grootste groep isoflavonoïedderivate, nl. die isoflavone byvoorbeeld daidzein (8), formononetien (9), genistein (10), en biochanien A (11), bevat 'n volledig geoksideerde C-ring en word baie wyd in die Leguminosae en enkele ander isoflavonoïedbronne aangetref.

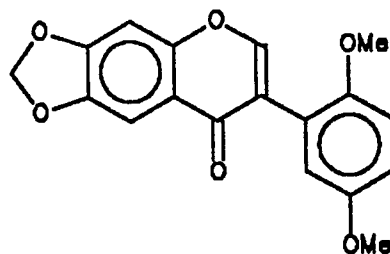


Hoewel die 4',7 en 4',5,7-oksigeneringspatrone van genoemde verbindings baie algemeen onder die isoflavone voorkom, is verbindings met hoër oksigeneringspatrone bv. 3',4',5,7-tetrahidroksi-8-metoksi-isoflavoën (12) ook reeds geïsoleer.²

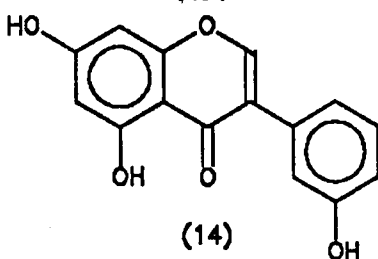
Enkele isoflavone bv. 2',5'-dimetoksi-6,7-metileendioksi-isoflavoon (13) uit die wortels van *Hemerocallis minor* (Liliaceae) en 3',5,7-trihidroksiisoflavoon (14) uit *Lupinus hirsutus* (Leguminosae) bevat geen 4'-suurstoffunksie nie. Dit is opmerklik dat hierdie 4'-deoksi-analoë¹ meestal in nie-peuldraende plante voorkom.¹



(12)

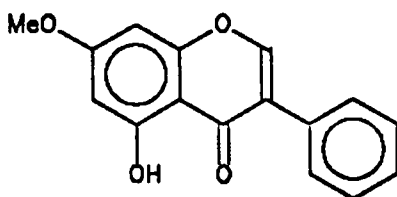


(13)

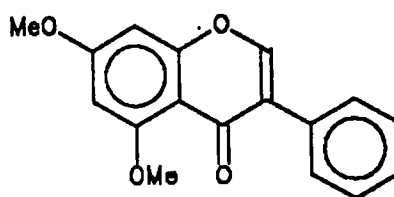


(14)

Hoewel uitsonderlik, is verbindings met geen substituent op die B-ring nie, bv. 5-hidroksi-7-metoksi-isoflavoon (15) uit die saad van *Derris robusta* en 5,7-dimetoksi-isoflavoon (16) uit *Arachis hypogaea* ook reeds gevind.²

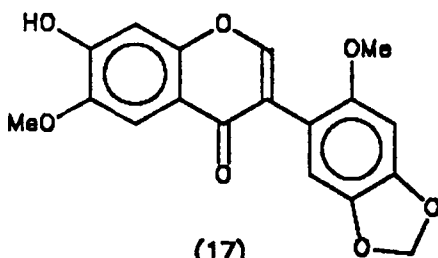


(15)

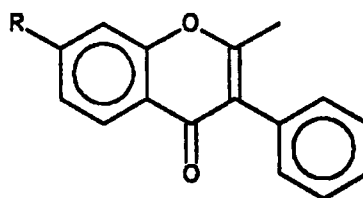


(16)

In teenstelling met flavonoïede waar verbindings meestal vry fenolies aangetref word, is metieleter- en metileendioksiderivate algemeen onder die isoflavone, bv. 2',5'-dimetoksi-6,7-metileendioksi-isoflavoon (13) en dalpatein (17).

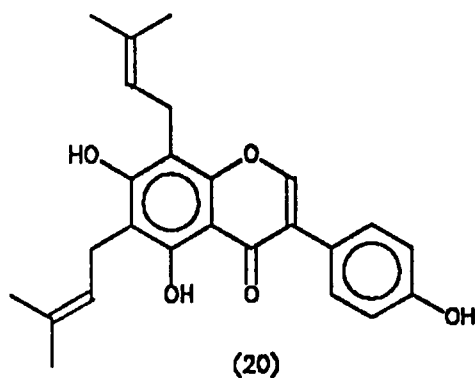
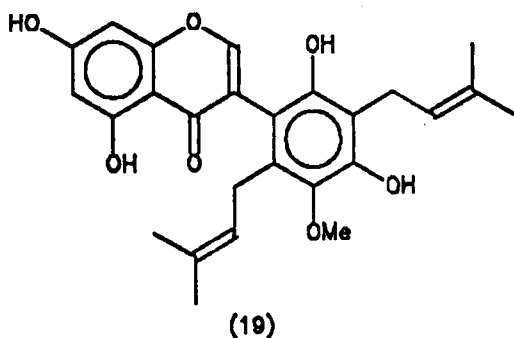


(17)

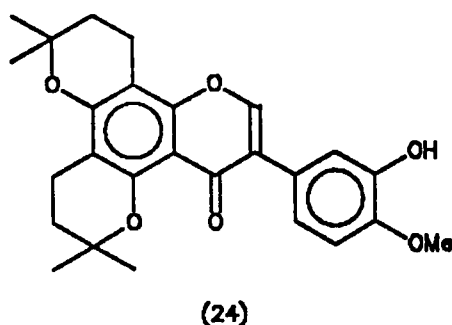
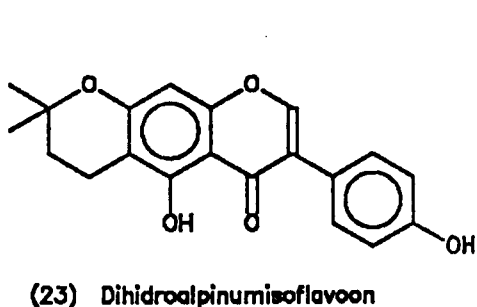
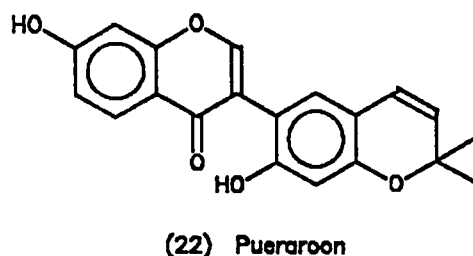
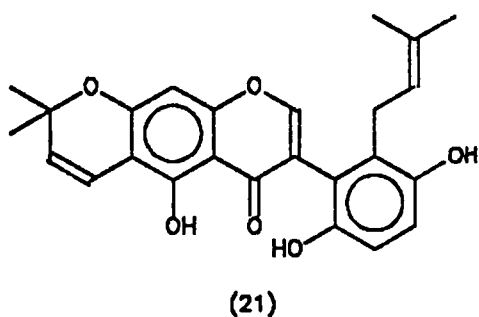


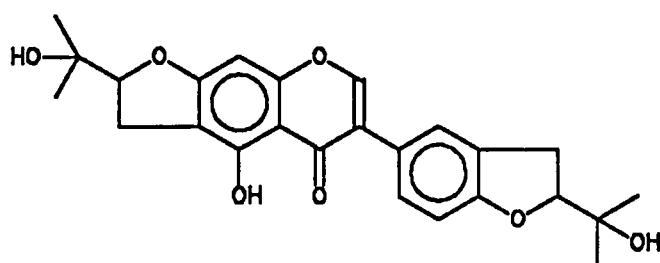
(18) R = OH, OMe of
OCOMe

Alkilering is egter nie tot die suurstoffunksies beperk nie en analoë waar alkielgroepe d.m.v. C—C—bindings aan die basiese skelet geheg is, kom algemeen voor bv. (18)². Hierdie alkielgroepe kan wissel van metiel— tot isopentenieleenhede en gee ook aanleiding tot die ontstaan van volledig gesubstitueerde A— en B—ringe bv. (19)^{3,4} en (20).¹

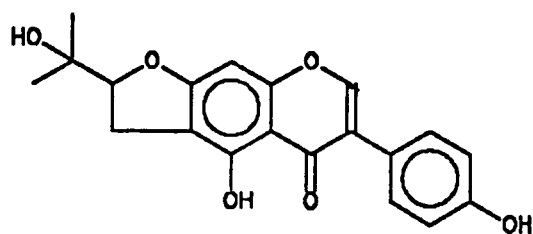


Verdere struktuurvariasie by die isoflavone word deur siklisering van die isopentenieleenhede met *o*-hidroksifunksies teweeg gebring. Afhangende van die sikliseringwyse, het hierdie heterosikliese ringe chromene bv. (21) en (22)^{5,6}, chromane bv. (23) en (24)^{1,7} of dihidrobensofurane bv. (25) en (26)¹ tot gevolg.



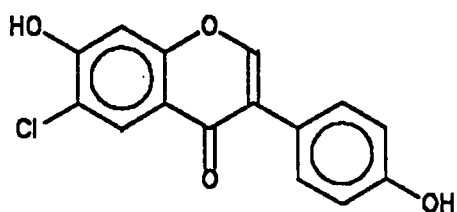


(25) Lupinisoflavoon E

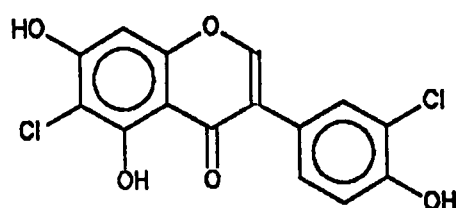


(26) Erythrinien C

Enkele halogeengesubstitueerde isoflavone bv. 6-chlorogenistein (27) en 3',6-dichlorogenistein (28) is uit die gis, *Streptomyces griseus* geïsoleer.²

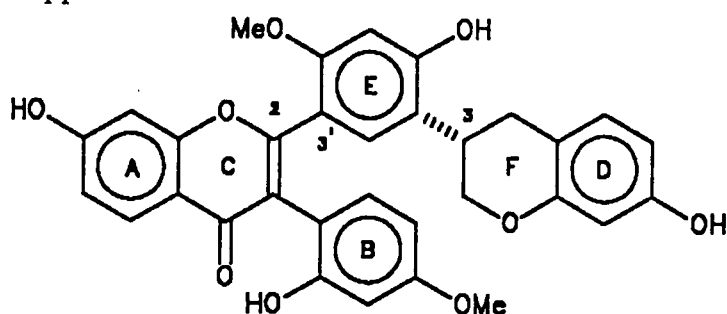


(27)

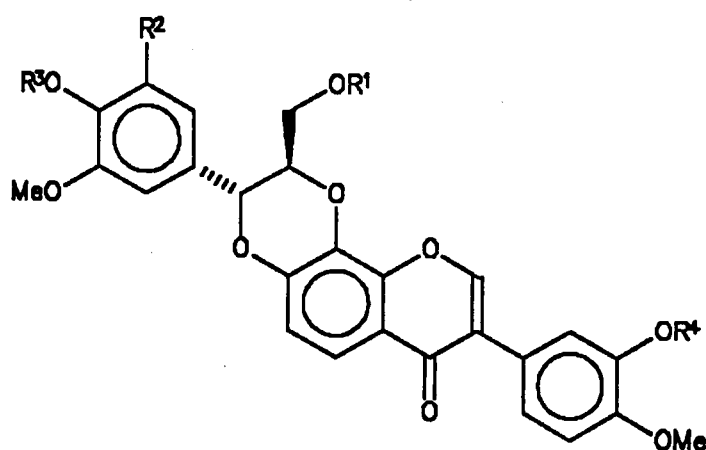


(28)

Die vlak van oligomeriese isoflavonoïede is ook onlangs vir die eerste keer betree, met die isolasie van die [2,3']-(3S)-isoflavoon-isoflawaan dimeer (29) uit *Dalbergia nitidula*⁸, terwyl verdere struktuurvariasie met die isolasie van isoflavoonlignoïede gevind is (30)⁹. Laasgenoemde verbinding is veral interessant, aangesien flavanolignane antihepatotoksiese eienskappe vertoon.



(29)



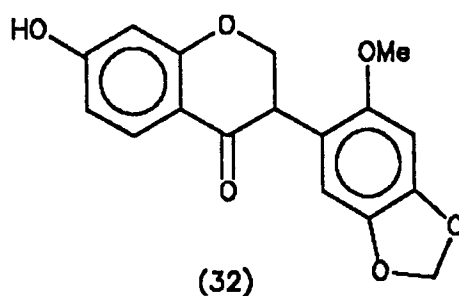
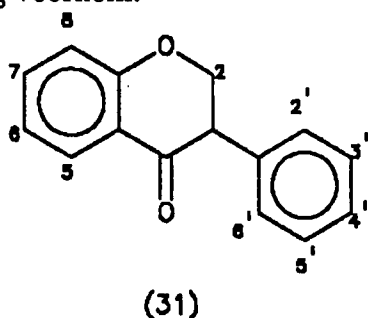
(30)

A: R¹=R³=R⁴=H, R²=OMe

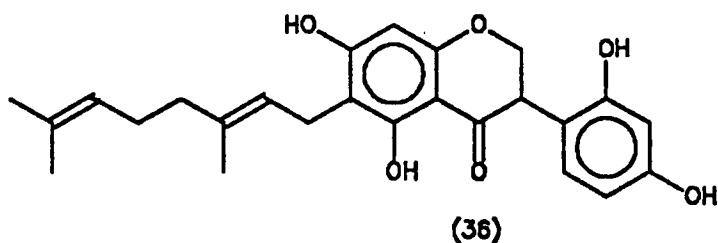
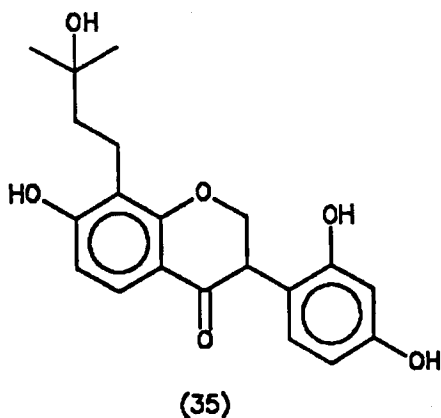
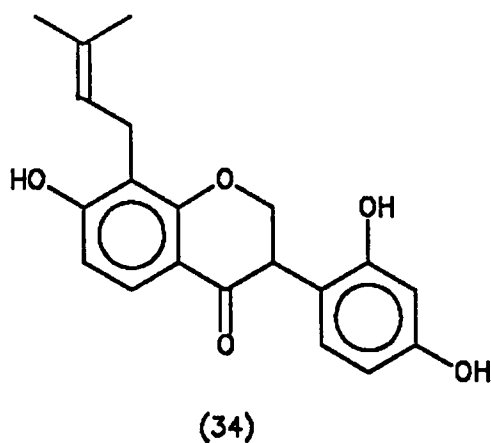
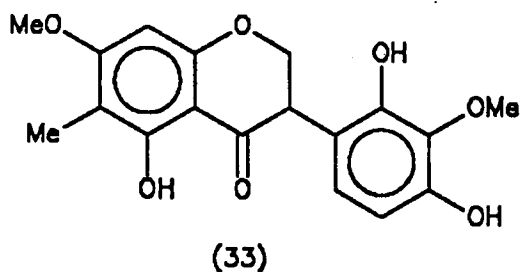
B: R¹=R²=R³=R⁴=H

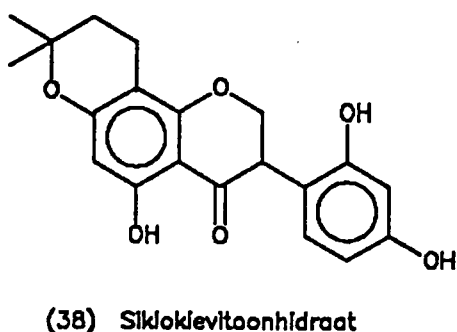
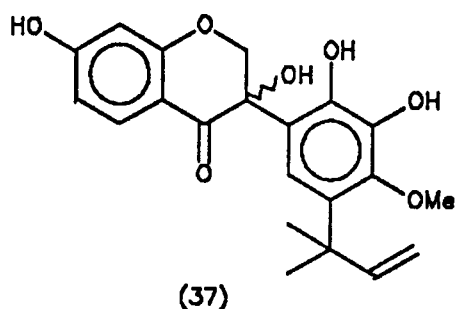
2.3 Isoflavanone

In teenstelling met die isoflavone wat tans op 'n totaal van 240 verbindings staan, is die isoflavanone (31) 'n meer beperkte groep verbindings (slegs 50) waarin 'n versadigde C-ring voorkom.

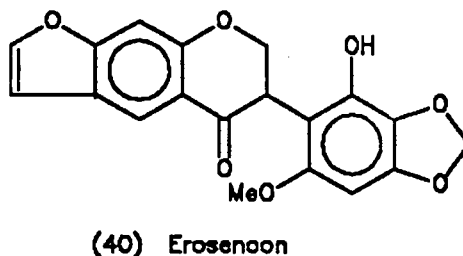
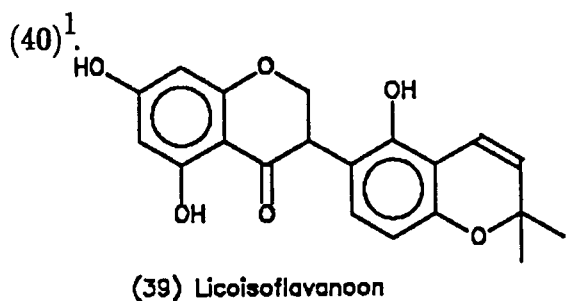


Net soos by die isoflavone kom metieleter- en metileendioksiderivate algemeen onder die isoflavanone voor bv. onogenien (32) en is alkilering nie net tot die suurstoffunksie beperk nie, maar is die alkielgroepe ook deur C-C-bindings aan die basiese isoflavanonoonskelet geheg. Alkielsubstituente varieer vanaf metiel- tot geranielgroepe bv. (33) – (36) en hoewel die isopentenieleenheide hoofsaaklik in die 3,3-dimetiellallielvorm voorkom, is verbindings met 'n ongewone 1,1-dimetiellallielsubstituent (37) ook reeds gevind.¹

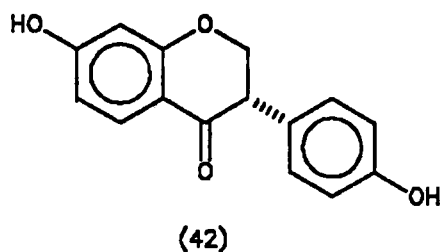
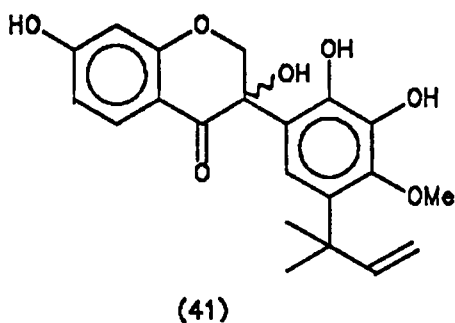




Soortgelyk aan die isoflavone word chromaan-, chromeen- en bensofuraanringe ook algemeen d.m.v. siklisering tussen hidroksifunksies en alkielsubstituentte gevorm bv. (38) –



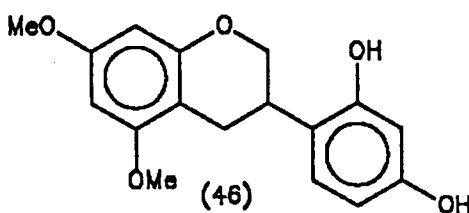
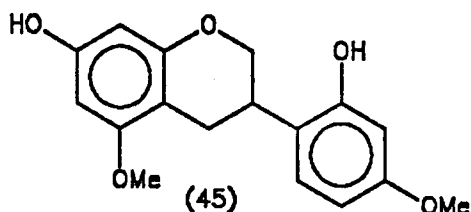
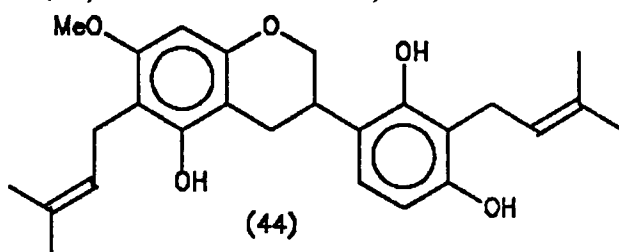
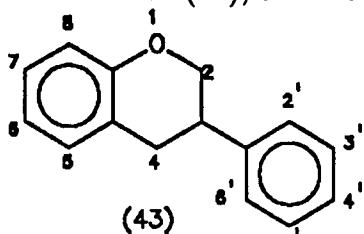
Uitsonderlik by die isoflavanone is die voorkoms van verbindings bv. (+)-bolusantien (37) en secundifloran (41)¹⁰ met 'n 3-OH substituent. Dit is opvallend dat secundifloran ook die ongewone 1,1-dimetielallieleenheid bevat.



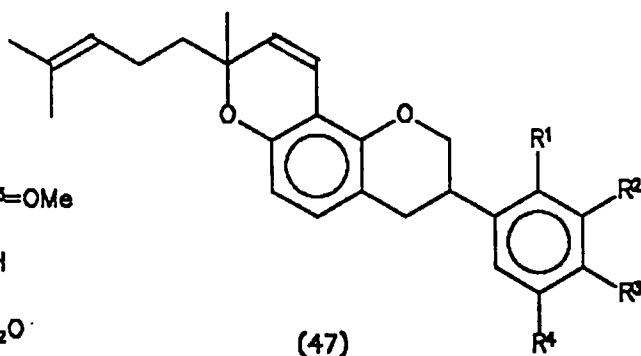
Hoewel rasemisasie baie maklik plaasvind, is verskeie isoflavanone al in opties rein vorm geïsoleer bv. (3S)-4',7-dihidroksi-isoflavanoon (42). In ORD-krommes vertoon (3S)-isoflavanone intense negatiewe Cotton effekte in die 330–350 nm. gebied.^{2,11}

2.4 Isoflavane

Isoflavane (43) verteenwoordig die trisikliese isoflavonoïede met 'n volledig gereduseerde C-ring. Meeste geïsoleerde isoflavane vertoon 2',4',7-oksigeneringspatrone, sodat oksigenering op die 5-posisie baie raar is en slegs drie analoe van hierdie tipe tans bekend is nl. licoricidien (44), 5-metoksivestitol (45) en lotisoflavan (46).^{1,2}



Analoog aan isoflavone en isoflavanone varieer die alkielsubstituent van isopenteniel- (44) tot geranieleenhede (47), terwyl chromeen- (47) en dihidrobensofuraanringe (48) weereens algemeen voorkom.

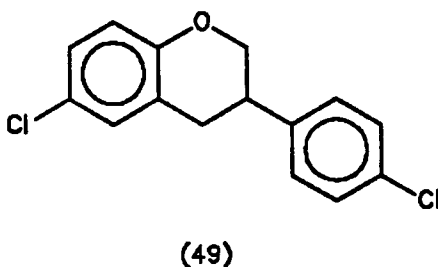
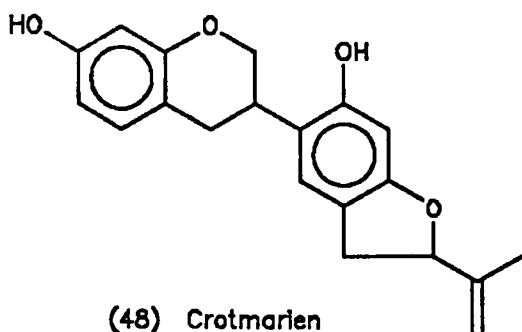


Heminitidulan: $R^1=OH$, $R^2=R^4=H$, $R^3=OMe$

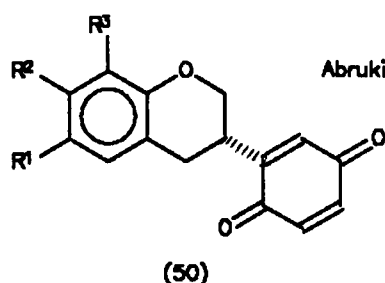
Nitidulin: $R^1=R^2=OH$, $R^3=OMe$, $R^4=H$

Nitidulan: $R^1=OH$, $R^2=H$, $R^3R^4=OCH_2O$

Fisiologiese aktiwiteit word vertoon deur die unieke halogeengesubstitueerde isoflavan, die 4',6-dichloroisoflavan.⁽⁴⁹⁾¹⁵



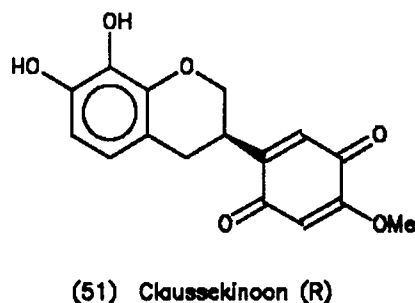
Uniek aan die isoflavane is die voorkoms van B-ring kinone bv. abrukinone A, B en C (50) en claussekinoon (51). Verspreiding van hierdie interessante verbindings is egter uiters beperk en slegs 7 bronne is tans bekend.²



Abrukinoon A: $R^1-R^2=OMe$, $R^3=H$ (S)

B: $R^1=R^2=R^3=OMe$ (S)

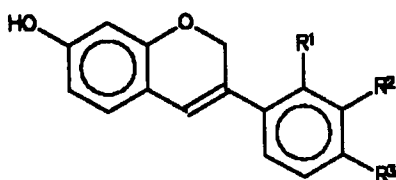
C: $R^1=OH$, $R^2=R^3=OMe$ (S)



(3S)-Isoflavane vertoon 'n negatiewe Cotton effek in die 260 – 300 nm gebied. Die ORD word egter beïnvloed deur die voorkeurkonformasie en die bepaling van die Cotton effekte in die lang golflengtegebied is nie sinvol nie.¹¹

Analoog aan isoflavane, vertoon (3S)-isoflavaankinone ook 'n negatiewe Cotton effek in die 260 – 300 nm gebied. Verbindings met dieselfde absolute konfigurasies vertoon egter enantiomeries in die 400 – 500 nm gebied, dus is die resultate weereens nie sinvol nie. Die strukture van isoflavaankinone word egter altyd bevestig deur die oksidasie van isoflavane met bekende absolute konfigurasie.

Isoflav-3-ene bv. (82) en (83) is eers gedurende die laaste dekade as natuurprodukte geïsoleer. Meer verfynde tegnieke is nodig vir die isolasie van hierdie hoogs reaktiewe verbindings.

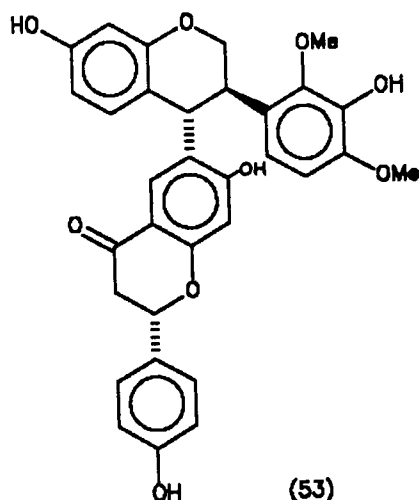
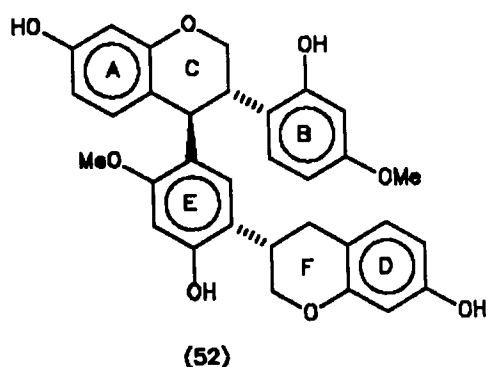


(82) Haginin C: $R^1=R^3=OH$, $R^2=OMe$

(83) Haginin D: $R^1=R^3=OH$, $R^2=H$

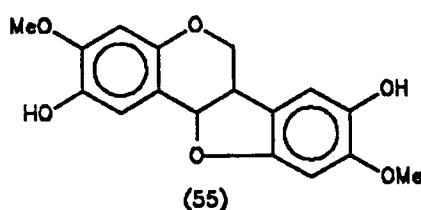
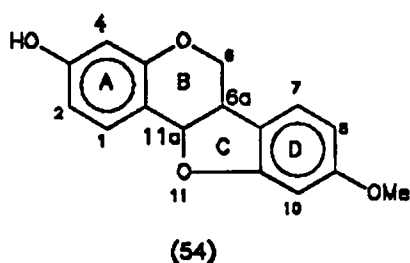
Die eerste natuurlike bi-isoflawaan nl. (+)-vestitol-(4 β ,5')-(+)-vestitol (52) is onlangs

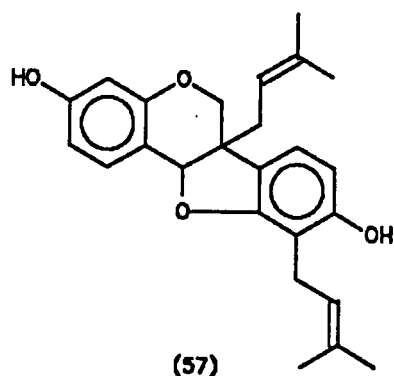
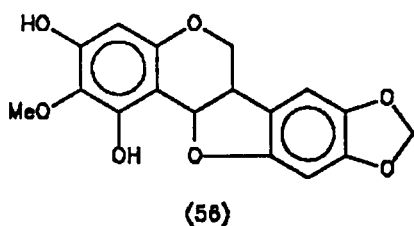
uit *Dalbergia nitidula* geïsoleer,¹² terwyl verdere dimeriese isoflavonoïede asook flavonoïed–isoflavonoïed dimere (53) uit *Dalbergia odorifera* verkry is.^{13,14}



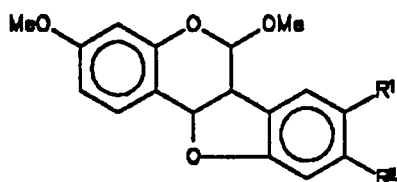
2.5 Pterokarpane

Die tweede hoofgroep isoflavonoïede wat baie wyd in die Leguminosae aangetref word, is die pterokarpane (54) met 'n tetrasikliese ringsisteem. Hierdie verbindings word gevorm vanaf die basiese isoflavonoïedskelet deur eterbinding tussen die 2'- en 4-posisies. Hoewel 'n wye verskeidenheid van substitusiepatrone voorkom, is 3,9 en 3,8,9-oksigeneringspatrone dominant (analoog aan 4',7 en 3',4',7 by isoflavone) bv. (54) en (55), terwyl 1-geoksigeneerde verbindings (56) (die analoog van posisie 5 by isoflavone) relatief seldsaam is.





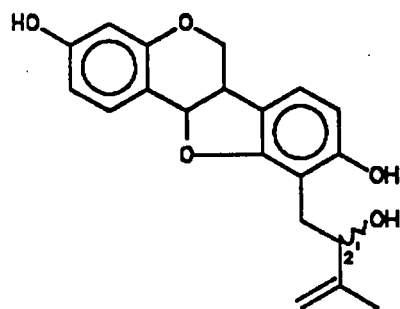
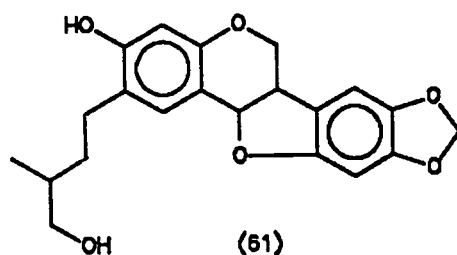
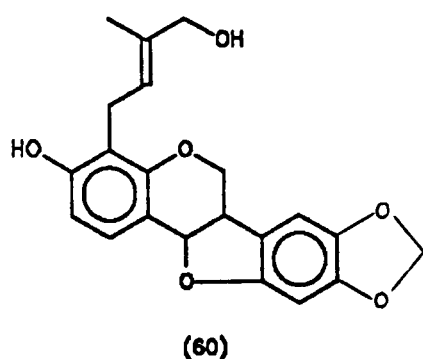
Alkielsubstituentte varieer weereens vanaf metiel- tot geranieleenhede, terwyl drie unieke 6- en 6a-gesubstitueerde pterokarpene nl. (57), (58) en (59) geïsoleer is.



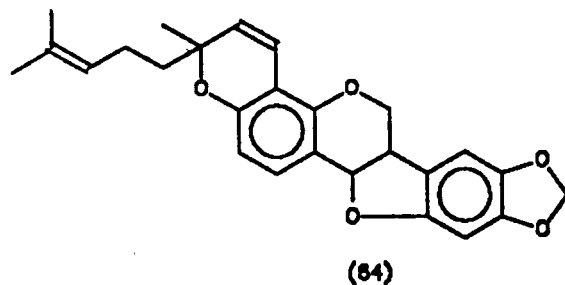
(58) 6-Metoksihomopterokarpin, $R^1=H$, $R^2=OMe$

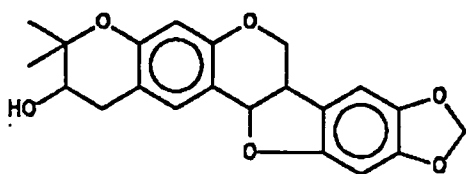
(59) 6-Metoksipterokarpin, $R^1, R^2=OCH_2O$

Behalwe vir die algemene 3,3-dimetielallielsubstituentte kom 'n ongewone hidroksi-isoprenielgroep in cabenegrin A-I (60) en cabenegrin A-II (61), asook die fitoaleksiene dolichins A (62) en dolichins B (63) voor,¹ terwyl siklisering tot chromeen- (64), dihidrobensopiraan- (65), bensofuraan- (66) en chromaanringe (67) aanleiding gee.

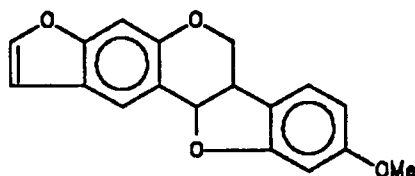


(63) 6aR, 11aR, 2'S

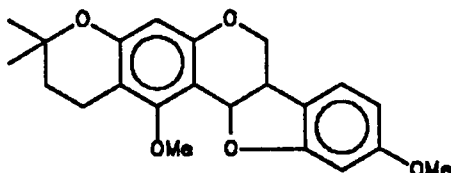




(65) (-)-Neorautanol



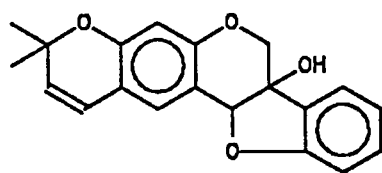
(66) 9-O-methylnesodunol



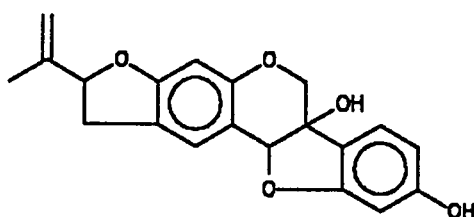
(67) (-)-Edulone

Ten spyte van die feit dat pterokarpane oor twee chirale sentra beskik, vereis die geometrie van die vyflidring 6a,11a-cis stereochemie en vertoon alle pterokarpane R,R of S,S absolute konfigurasies. Hoewel 'n mate van verwarring t.o.v. die verwantskap tussen optiese rotasie en absolute stereochemie van pterokarpane aanvanklik bestaan het, het Breytenbach¹⁶ met behulp van X-straalkristallografie aangetoon dat 'n negatiewe en positiewe optiese rotasie met 6aR, 11aR en 6aS, 11aS absolute konfigurasie respektiewelik gekorreleer kan word.

Analoog aan isoflavanone, kom hidroksilering van die heterosikliese ring ook by pterokarpane voor en is enkele 6a-hidroksipterokarpane, bv. (68) en (69) reeds gevind. Soos by die 6a-deoksianaloe¹⁷, bestaan 'n korrelasie tussen optiese rotasie en absolute konfigurasie ook by hierdie verbindings, maar aangesien die prioriteite van die groepe gebonde aan die chirale sentra verskillend is, geld die omgekeerde verband, nl. positiewe optiese rotasie vertoon 6aR,11aR konfigurasie en negatief vertoon 6aS, 11aS konfigurasie by 6a-hidroksipterokarpane. Die meerderheid natuurlike 6a-hidroksipterokarpane is as die 6aS, 11aS isomere geïsoleer.

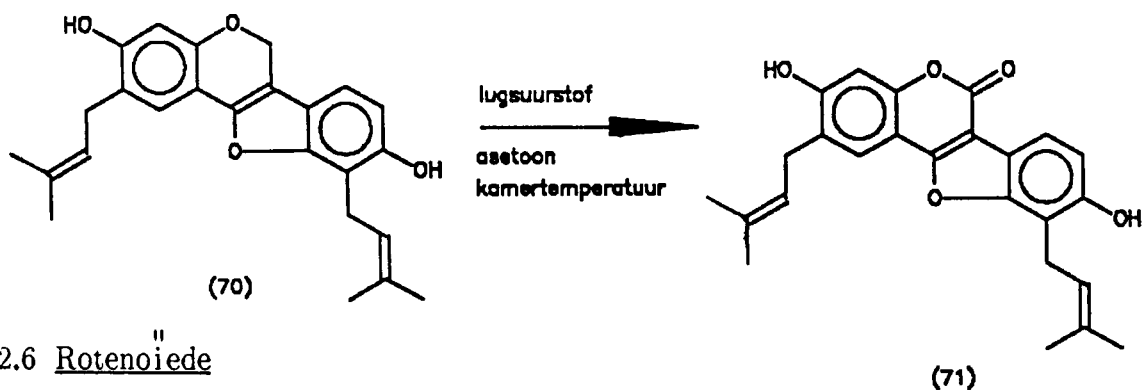


(68) 6aS, 11aS



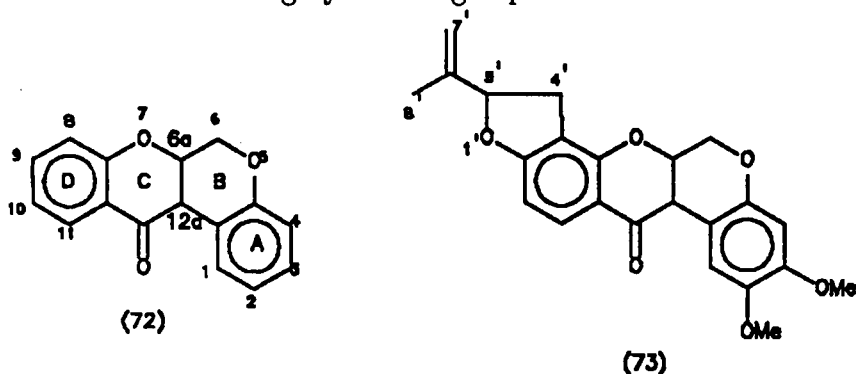
(69) 6aS, 11aS, 5'S

Hoewel seldsaam, word pterokarpanoïede met 'n onversadigde heterosikliese ring ook natuurlik aangetref (70). Aanvanklik is die pterokarpene egter as artefakte van 6a-hidroksipterokarpene beskou, maar namate die aantal geïsoleerde voorbeelde toegeneem het, is besef dat hierdie groep vry algemeen in plante bestaan. Die gemak waarmee *in vitro* oksidasie van pterokarpene na kumestane (71) plaasvind, is 'n aanduiding dat laasgenoemde eerder van artefisiele oorsprong mag wees.

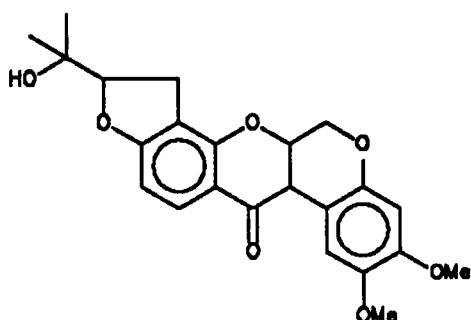


2.6 Rotenoïede

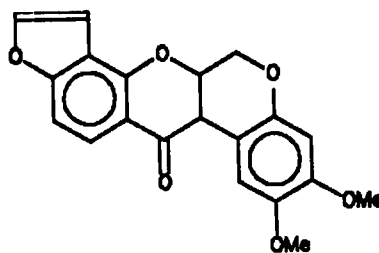
Rotenoïede (72) verskil van ander isoflavonoïede deurdat 'n ekstra C-atoom en 'n addisionele heterosikliese ring by hierdie groep voorkom.



Analoog aan rotenoon (73), die eerste geïsoleerde rotenoïed, beskik bykans alle rotenoïede oor furaan- of dihidrofuraanringe wat vanaf isoprenoïedeenhede gederivatiseer is bv. dalpanol (74) en elliptoon (75). Die absolute konfigurasie van (–)-rotenoon (73) is vasgestel as 6a*S*,12a*S*,5'*R* m.b.v. X–straalkristallografie van die 8'–broomderivaat.¹⁷ Analoog aan rotenoon besit al die natuurlike rotenoïede 'n 6a*S*,12a*S* absolute konfigurasie en 5'*R* by die dihidrofuraan syketting substituent.

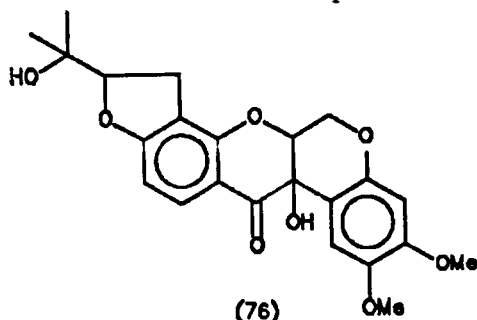


(74)

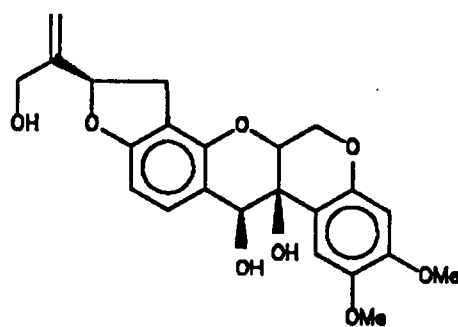


(75)

Struktuurvariasie by rotenoïede word ook teweeggebring deur verskillende oksidasievlakke in die heterosikliese ring bv. 12a–hidroksirotenoïede (76), terwyl 'n gereduseerde vorm (77) uit die sade van *Dalbergia monetaria* geïsoleer is. Aangesien die twee hidroksigroepe *cis* ten opsigte van mekaar geïntenteer is, is die konfigurasie van C–12 in 12–dihidrodalbinol (77) as *S* bepaal. Die verbinding is vergelyk met die gereduseerde vorm van dalbinol waarvan die stereochemie bekend is, ten einde die relatiewe stereochemie te bepaal.¹⁸



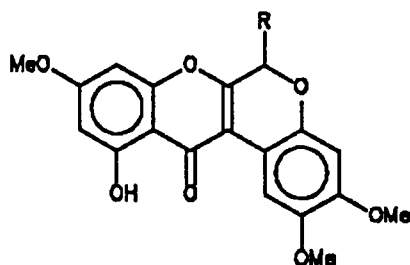
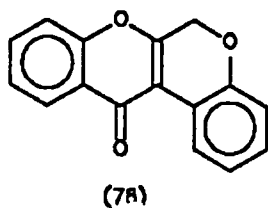
(76)



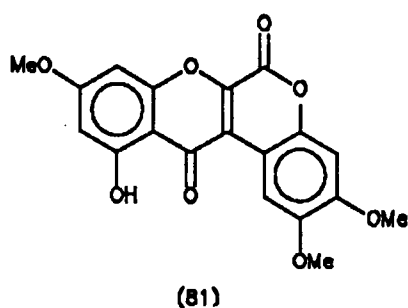
(77)

Soortgelyk aan pterokarpene, kan 6a,12a–dehidrorotenoïede gemaklik vanaf 12a–hidroksirotenoïede gevorm word en is verskeie 6a,12a–dehidrorotenoïede welgeïsoleer bv. (78), terwyl enkele uitsonderlike 6–oksiderivate bv. stemonal (79),

stemonasetaal (80) en stemonoon (81) in *Stemona collinsae* gevind is.²



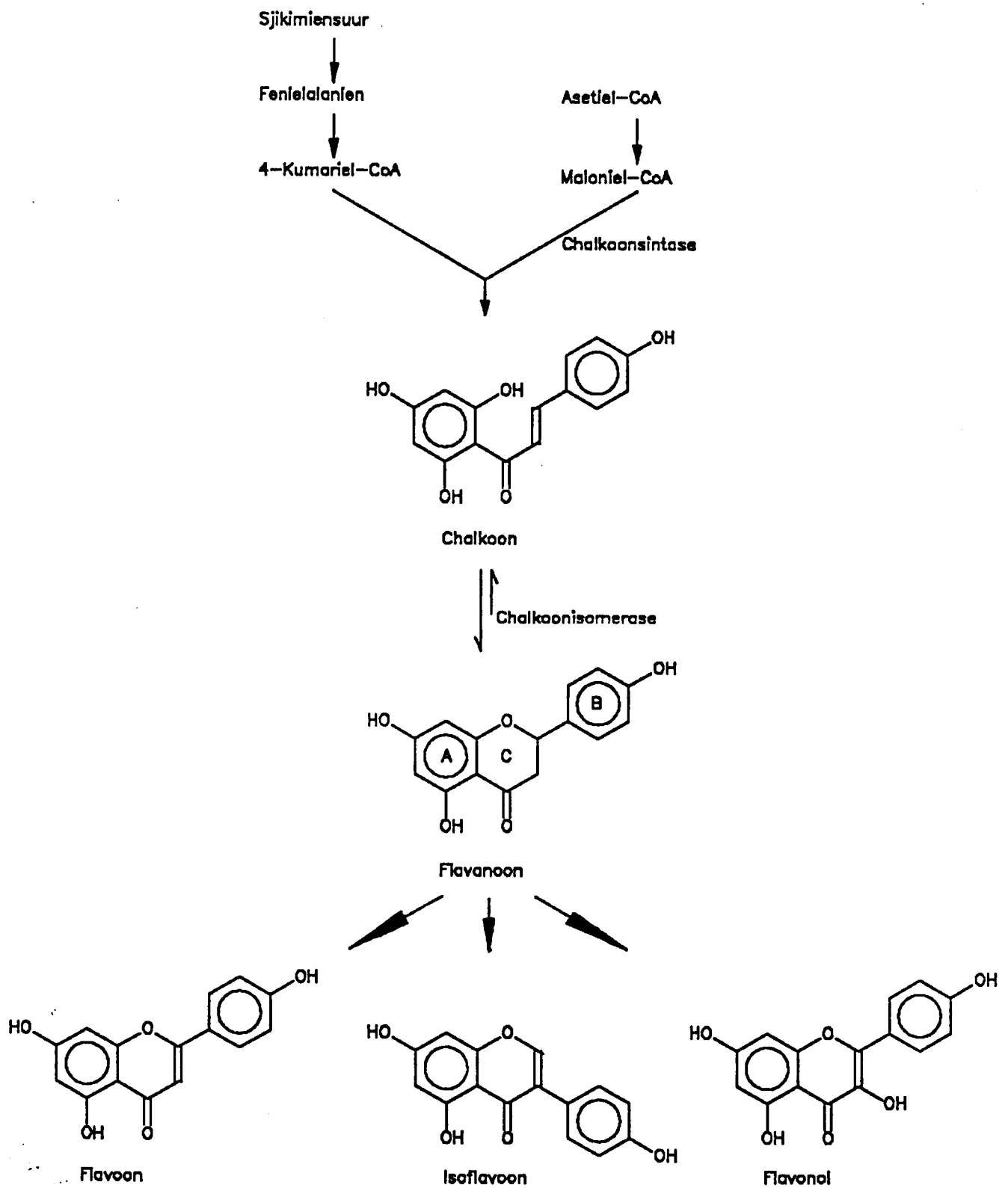
(80) R=OEt, Stemonasetaal



2.7 Biosintese van isoflavonoïede

Die studie van flavonoïed biosintese berus hoofsaaklik op twee bronne van inligting, nl. die resultate van voedingseksperimente met radioaktief gemerkte voorlopers en die *in vitro* studie van die ensieme wat die produksie van flavonoïede beheer. Terwyl vroeëre resultate veral swaar op die benutting van voedingseksperimente gesteun het en nie altyd baie betroubaar was nie, is die afgelope dekade gekenmerk deur groot vooruitgang op die gebied van ensiemologie en is die biogenetiese vorming van flavonoïede grootliks vasgelê.

Tesame met ander sekondêre metaboliete ontstaan flavonoïede d.m.v. malonielkondensasie uit die sjikimiensuur biogenetiese roete en tree die chalkoon-flavanoon paar as sentrale voorloper vir alle ander klasse flavonoïede op (Skema 1).¹

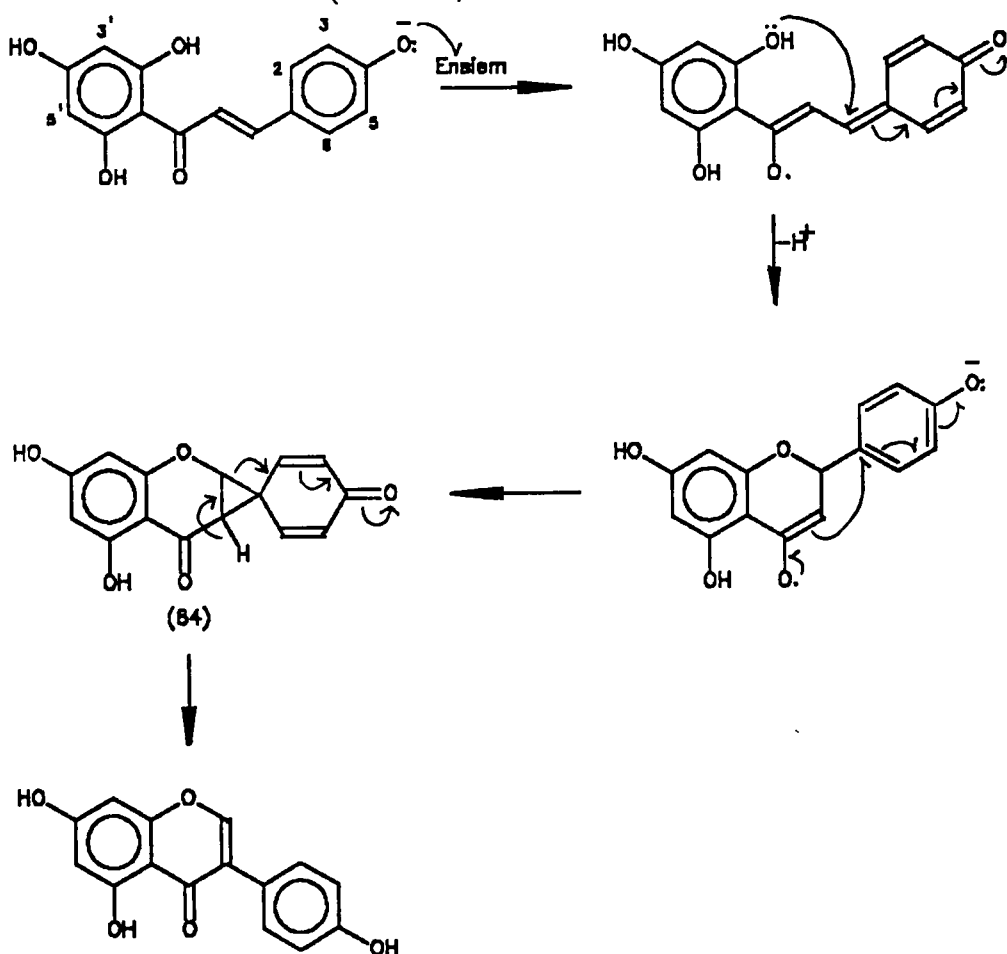


SKEMA 1

Hoewel ondubbelsinnig bepaal is dat isoflavonoïede tot by die chalkoon-flavanoon intermedier hierdie roete met flavonoïede deel, is 'n mate van onduidelikheid t.o.v. onderstaande aspekte eers onlangs uit die weg geruim:

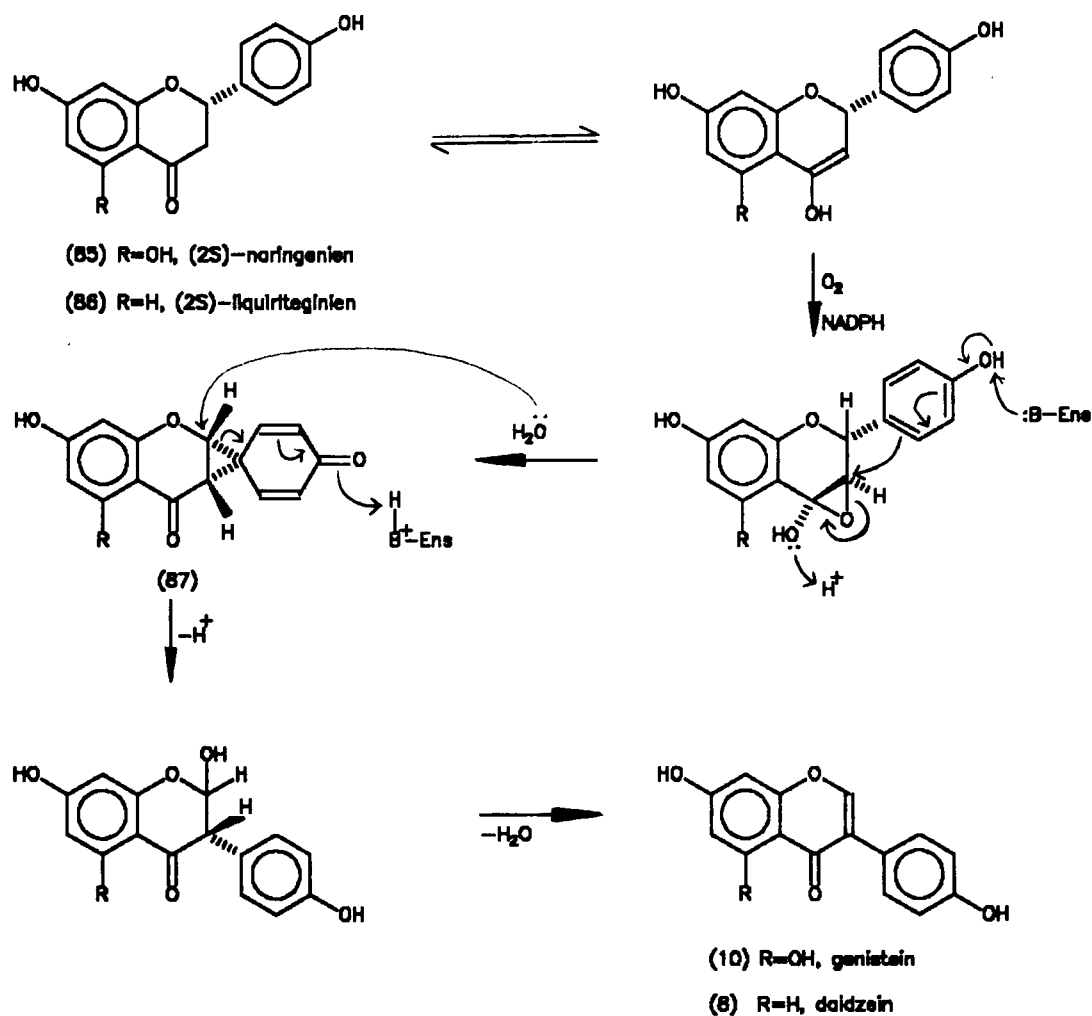
- 1) Tree die chalkoon of flavanoon as die primere voorloper op?
- 2) Watter meganisme word tydens die arielmigrasie gevolg?
- 3) Watter isoflavonoïed is die sentrale voorloper waaruit ander isoflavonoïede ontstaan en
- 4) Wat is die onderlinge verwantskap tussen die isoflavonoïede.

Volgens die Pelter-hipotese¹⁹ tree chalkone as voorlopers op en behels die reaksiemeganisme die elektronoordrag vanaf die chalkoon na 'n ensiem, gevolg deur die vorming van 'n heterosikliese C-ring en 'n verdere elektronoordrag om *via* 'n spirodienoon (84) die isoflavoon te lewer²⁰ (Skema 2).



SKEMA 2

Die isolasie van die isoflavoonsintase-ensiem deur Hagmann en Grisebach⁴⁵ uit die sojaboonkultuur, *Glycine max*, het egter hierdie meganisme weerle en aangetoon dat die flavanone, (2S)-naringenien (85) of (2S)-liquiritigenien (86), na die algemeen beskikbare 4'-hidroksi-isoflavone, genistein (10) en daidzein (8) omgeskakel word. Hierdie isoflavone kan verder as voorlopers optree vir ander isoflavonoïede met 'n meer komplekse substitusiepatroon en dit is dus nie vreemd dat bykans alle natuurlik isoflavone 'n 4'-oksi-substituent bevat nie (Skema 3).



SKEMA 3

Verdere ondersteuning vir hierdie meganisme en die sleutelrol van flavanone volg uit die volgende waarnemings:

- (a) 'n Stereospesifieke inkorporering van (2S)-naringenien (85) in biochanien A (11) is beskryf.
- (b) Slegs die (2S) enantiomeer van naringenien tree *in vitro* as substraat op.
- (c) Die ewewig van die 2',4',6'-tetrahidroksichalkoon is ten minste 1000:1 ten gunste van die flavanoon
- (d) Isolاسie van die 2,4',5,7,-tetrahidroksi-isoflavanoon intermedier wat uit karbokatioon (87) kan ontstaan en na dehidratering tot genistein (10) kan lei.

Hoewel 'n soortgelyke meganisme vir 2'-hidroksi-4'-deoksi-isoflavone voorgestel kan word en hierdie groep dus ook volgens die meganisme in Skema 3 kan ontstaan, verklaar die hipotese egter nie die bestaan van isoflavone met geen B-ringsubstituent nie.

Na vele eksperimente in verskillende plantsisteme²¹, is vasgestel dat isoflavone as sentrale voorloper vir ander tipes isoflavonoïede optree en dat verdere wysigings aan die substitusiepatroon na 1,2 arielmigrasie plaasvind. Die verwantskap tussen die verskillende klasse isoflavonoïede kan dus soos in Skema 4 voorgestel word.

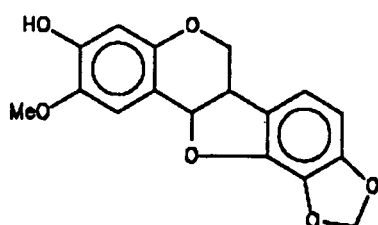
2.8 Fisiologiese aktiwiteit van isoflavonoïede

Isoflavonoïede vertoon wye fisiologiese aktiwiteit wat veral op vier terreine neerslag vind:

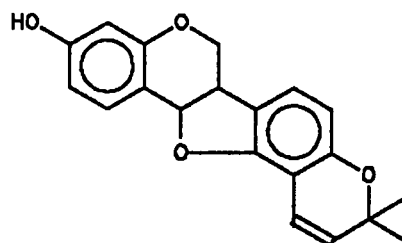
- (1) estrogeniese aktiwiteit in diere
- (2) insekwerende en insekdodende eienskappe
- (3) antibakteriese aktiwiteit
- (4) medisinale effekte

Een van die oudste bekende fisiologiese effekte van isoflavonoïede behels die estrogeniese werking van eenvoudige isoflavone. Daar is bevind dat ooie wat klaver (*Trifolium subterraneum* L.) en lusern (*Medicago sativa*) bewei, aan onvrugbaarheid ly a.g.v. die hoe konsentrasie van die isoflavone genistein (10) en formononetien (9) in die blare en stingels van hierdie plante.⁴¹

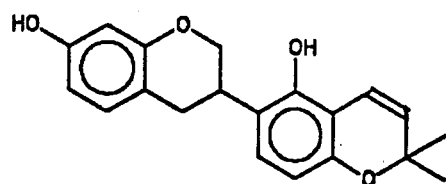
'n Tweede groep isoflavonoïede wat reeds 'n geruime tyd as fisiologies aktief bekend is, is die rotenoïede. Rotenoon (73), die mees aktiewe verbinding in hierdie groep, is reeds deur inboorlinge as visgif gebruik en vertoon ook insekwerende en insekdodende eienskappe. So is byvoorbeeld gevind dat die sade van *Lonchocarpus salvadorensis* weens die hoe rotenoon inhoud daarvan, nie deur kewers aangeval word nie, terwyl rotenoon ook baie effektief as insekdoder teen blaarkouende kewers, ruspes en kakkerlakke gebruik is.⁴³ Die uitwerking van rotenoïede op insekte kan waarskynlik aan inhibisie van die mitochondriese elektronoordragstelsel in die insek toegeskryf word.⁴² Sekere pterokarpane asook 'n isoflawaan bv. hildekarpin (88), phaseollien (89) en phaseollienisooflawaan (90) vertoon ook anti-voedingseienskappe.



(88)

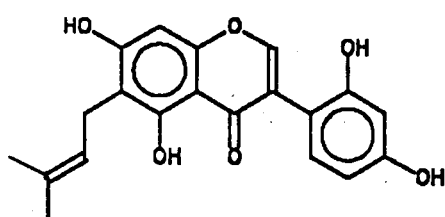


(89)

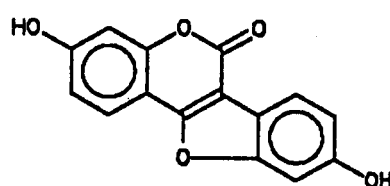


(90)

Fitoaleksiene word veral deur plante geproduseer in reaksie op fungale of bakteriese infeksie, maar 'n wye reeks abiotiese bedreigings, soos ultravioletlig, koue en swaarmetaalsoute kan ook hierdie hipersensitiewe reaksie tot gevolg hê. Die produksie van fitoaleksiene kan dus beskou word as plante se natuurlike verdedigingsmeganisme. Fitoaleksiene sluit verbindings soos pterokarpene, isoflavane, isoflavanone en in 'n mindere mate isoflavone in, sodat die anti-mikrobiese aktiwiteit moeilik met strukturele eienskappe gekorreleer kan word. Aanvanklik is geglo dat die driedimensionele vorm van molekule deurslaggewend is, maar a.g.v. die feit dat sommige planere verbindings soos die isoflavoön, luteoon (91) en die kumestaan, kumestrol (92), ook anti-patogeniese eienskappe vertoon, is hierdie teorie verwerp en bestaan geen omvattende teorie t.o.v. die struktuur vir anti-fungale aktiwiteit tans nie.



(91)

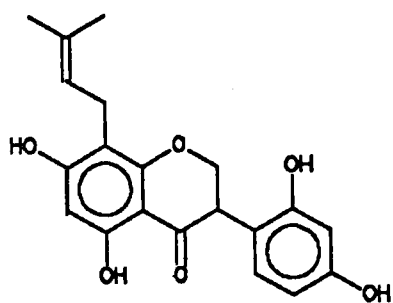


(92)

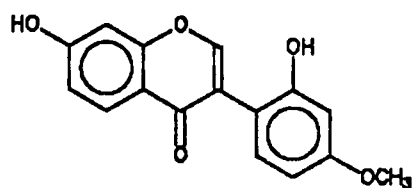
Hoewel fitoaleksiene fungi maklik inhibeer, is 'n reeks fitoaleksiene slegs selektief t.o.v. Gram-positiewe bakterieë waar kievitoon (93) die hoogste fisiologiese aktiwiteit toon. Dit kan moontlik toegeskryf word aan die lipofiliese aard van die fitoaleksien wat moontlik nie

die buitemembraan van die komplekse selwand van Gram-negatiewe bakterieë kan binnedring nie.⁴⁴

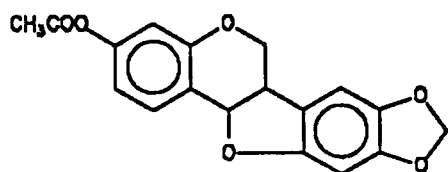
Hoewel medisinale gebruik van isoflavonoïede tans baie beperk is, inhibeer beide die 2,7-dihidroksi-4'-metoksi-isoflavoön (94)⁴⁶ en (-)-maackiainasetaat (95)⁴⁷ die sintese van karsinogeniese verbindings in die lewers van rotte en hierdie verbindings kan dus moontlik medisinale toepassing vind. Enkele isoflavonoïede bv. die isoflavoön (96) uit die wortels van *Glycyrrhiza glabra* ("licorice"), wat as spierverslapper dien⁴⁸ en die pterokarpane cabenegrin A-I (60) en A-II (61), uit die Suid-Amerikaanse wortel, "Cabeca de Negra", wat as orale teenmiddel teen die gif van die slang, *Bothrops atrox* gebruik word, word reeds as medikasie benut.⁴⁹



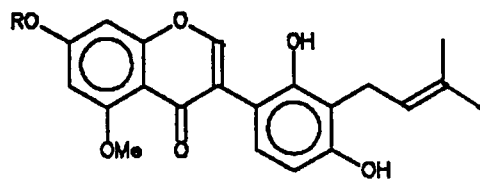
(93)



(94)



(95)



R=Me,H (96)

HOOFSTUK 3: SINTESE VAN ISOFLAVONOÏEDE

3.1 Inleiding

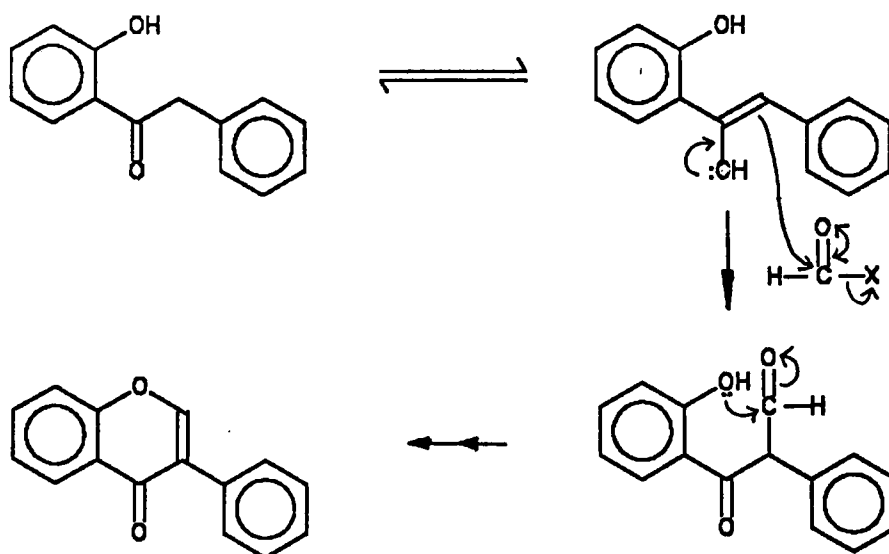
Weens die sleutelrol van isoflavone in die chemie van isoflavonoïede, het die sintese van isoflavone deur die jare wye aandag geniet.

3.2 Sintese van isoflavone

3.2.1 Kombinasie van 'n C₇-en C₁₄-eenheid¹

Die oudste metode vir die sintese van isoflavone behels die toevoeging van 'n C₁-eenheid tot die metileengroep in *o*-hidroksideoksibensoïene. 'n Wye verskeidenheid reagense, wat as 'n sinton vir die formielgroep kan dien, is met wisselende sukses as bron van C-2 gebruik bv. etielformaat; dimetielformamied (DMF)/ fosforoksichloried; etoksalielchloried; dimetielformamied/ boortrifluoried/ metaansulfonielchloried²⁶ en N-formielimidasool.

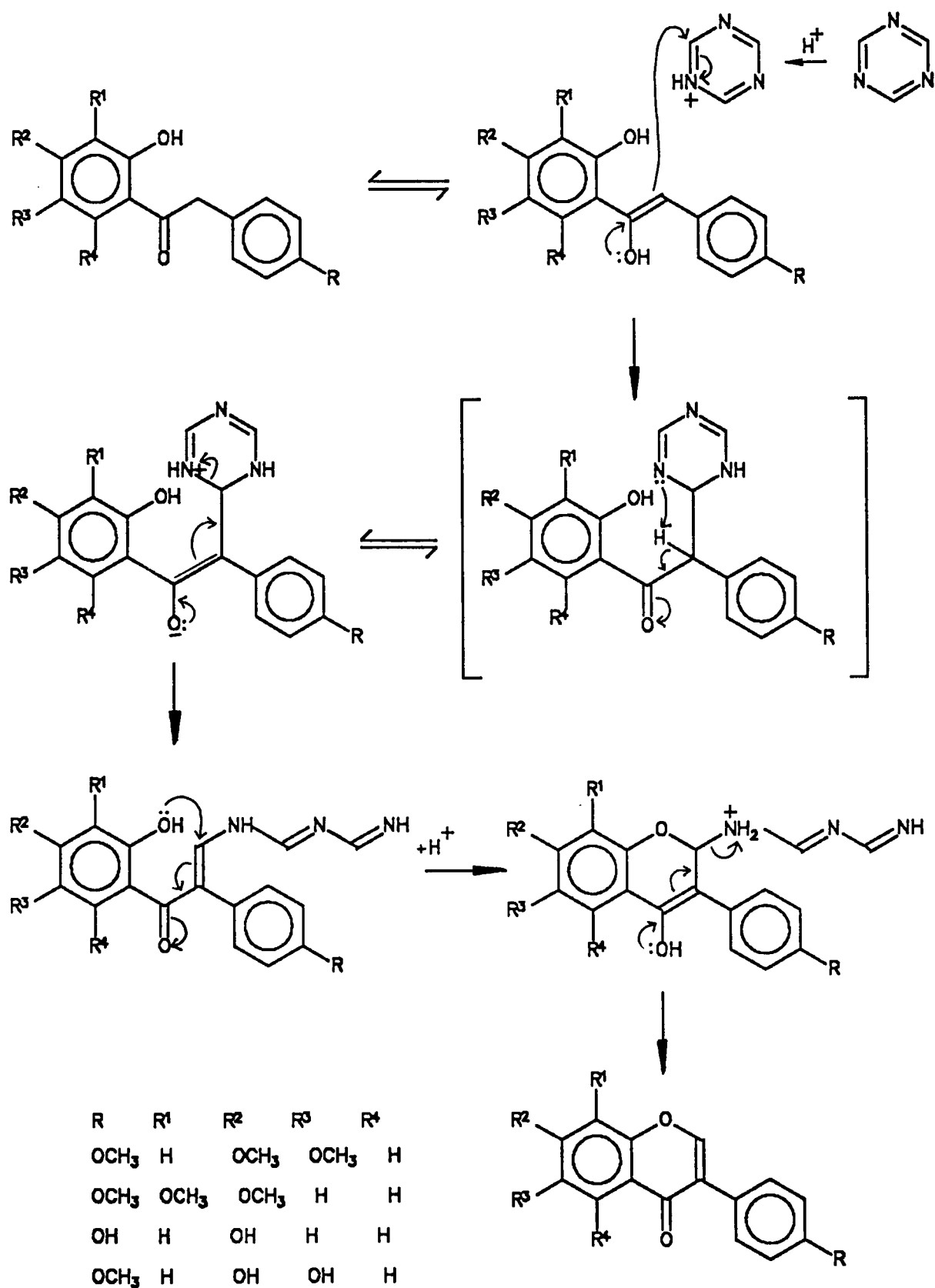
Algemene meganisme:



Van die oudste metodes, nl DMF/ POCl_3 ²² en etielformaat²³ lewer swak opbrengste (20 – 30%), aangesien ringformilering en polimerisasie by geoksigeneerde substrate as kompeterende reaksie optree. D.m.v. 'n oormaat etoksalielchloried/piridien²³, waardeur die hidroksifunksies *in situ* verester word, is die probleem oorkom, maar hierdie reagens het die nadeel dat 'n groot oormaat daarvan benodig word, terwyl die *o*-hidroksigroep wat tydens ringsluiting benut moet word, ook verestering ondergaan.

Deur gebruik van die meer moderne formileringsreagense, N-formielimidiasool²⁴ of 1,3,5-triasien/asynsuuranhidried/asynsuur²⁵ (Skema 5), is dit moontlik om vryfenoliese deoksibensoïene as substrate te benut en is opbrengste van tot 90% haalbaar.

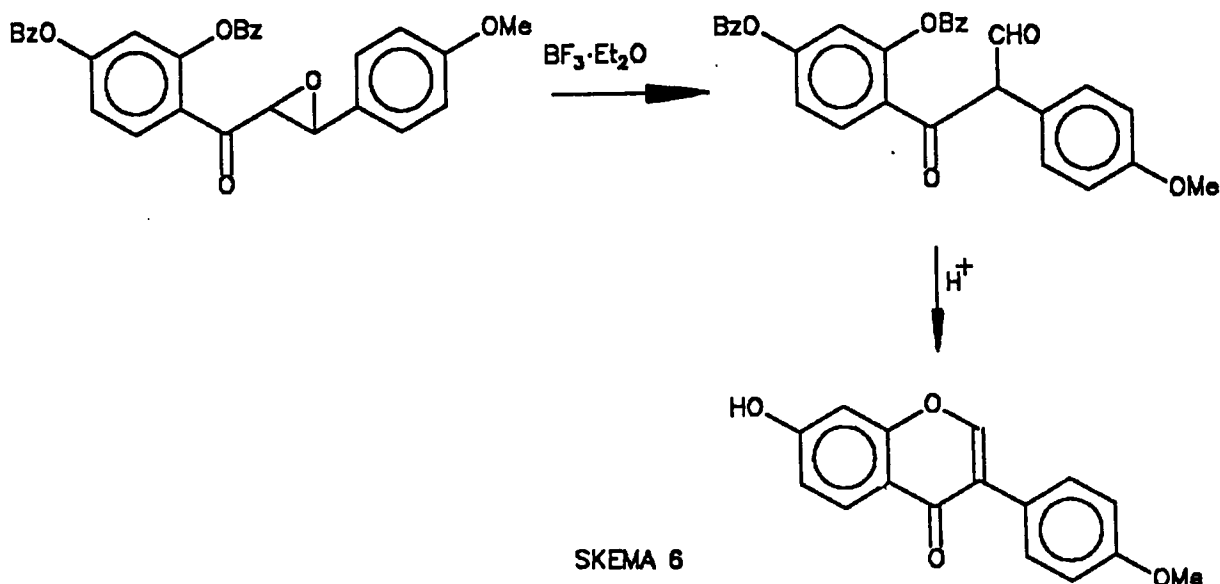
Hoewel die opbrengs van isoflavone met die latere reagense redelik gunstig is, het hierdie benadering steeds die beperking dat deoksibensoïene nie algemeen toeganklik is nie. Die standaard metode vir die bereiding van deoksibensoïene nl. Friedel–Crafts asilering van fenole met fenielasetielchloried verloop swak sodra variasie in substitusiepatroon op die fenielring benodig word.



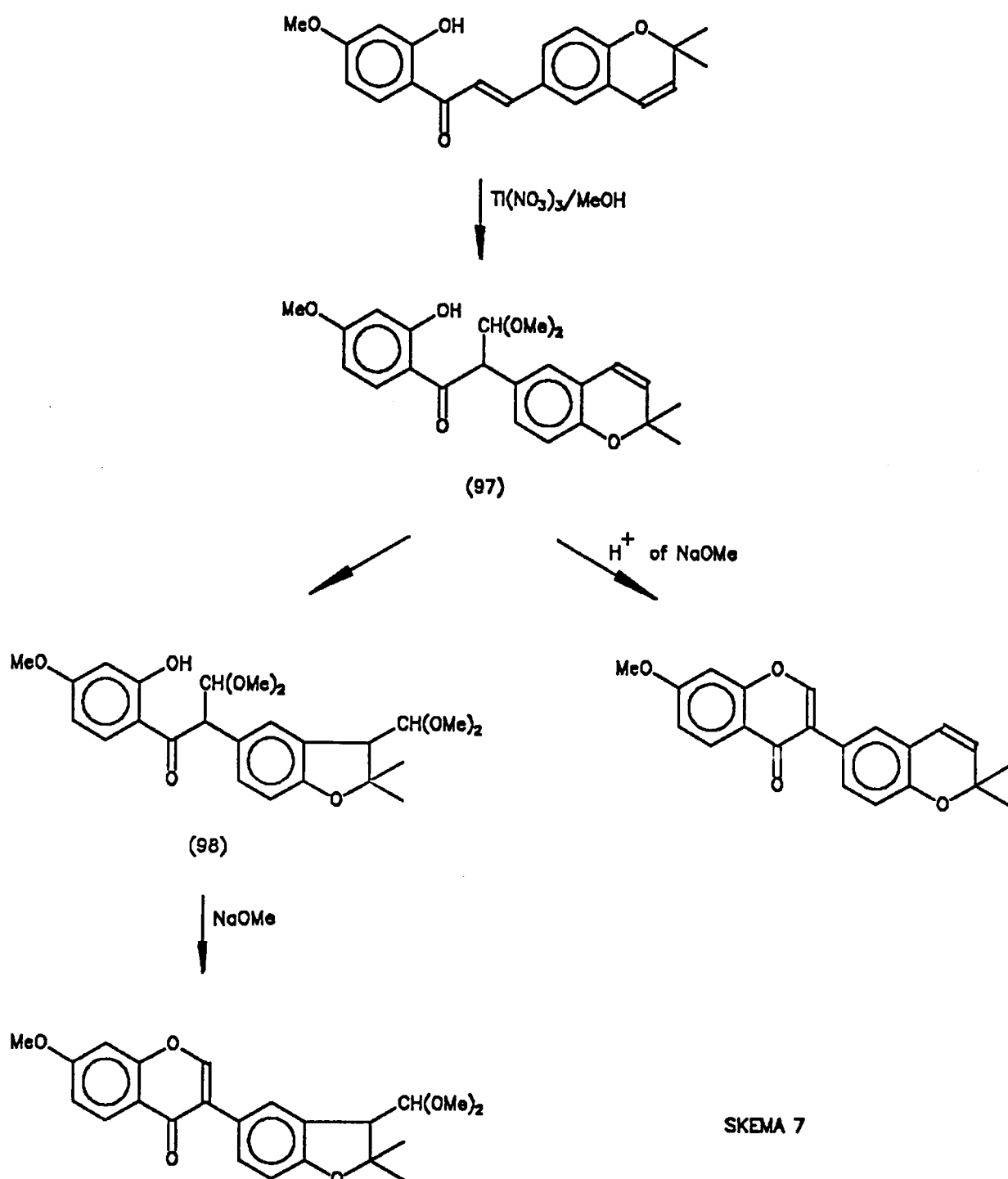
SKEMA 5

3.2.2 1,2-Arielmigrasies

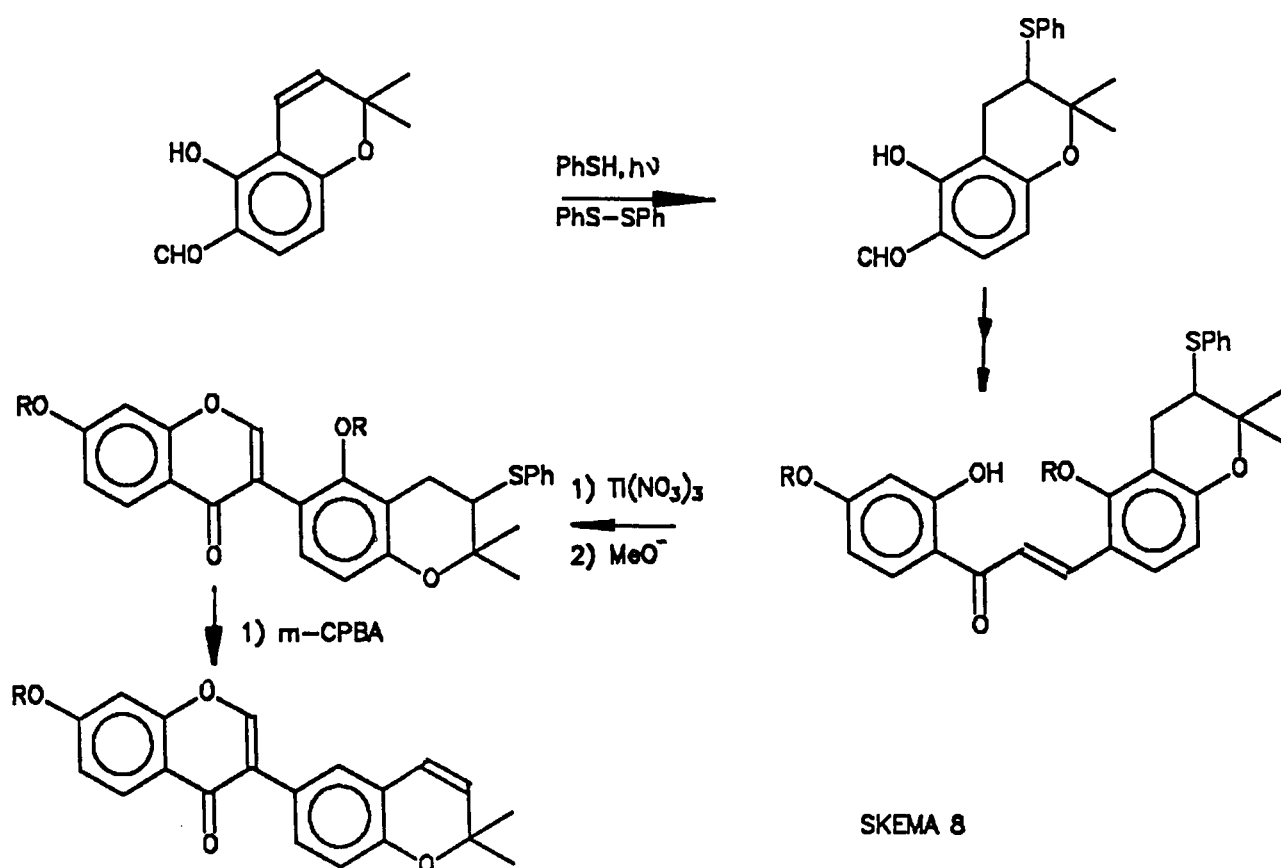
Weens die algemene beskikbaarheid van chalkone (deur die Claissen-Schmidt kondensasie tussen asetofenone en bensaldehyede), met 'n wye verskeidenheid substitusiepatrone, is migrasie van die B-ring vanaf die β na die α -posisie van die chalkoon een van die gewildste metodes by isoflavoonsintese. Hierdie proses wat aanvanklik vanaf die chalkoonepoksied deur boortrifluoried bewerkstellig is, word egter gekniehalter deur die noodsaaklikheid van 'n metoksi- en/of metileendioksi- substituent op die 4'- of 3' en 4'-posisies en het in die algemeen gemiddeld tot swak opbrengste gelewer ²⁷(Skema 6).



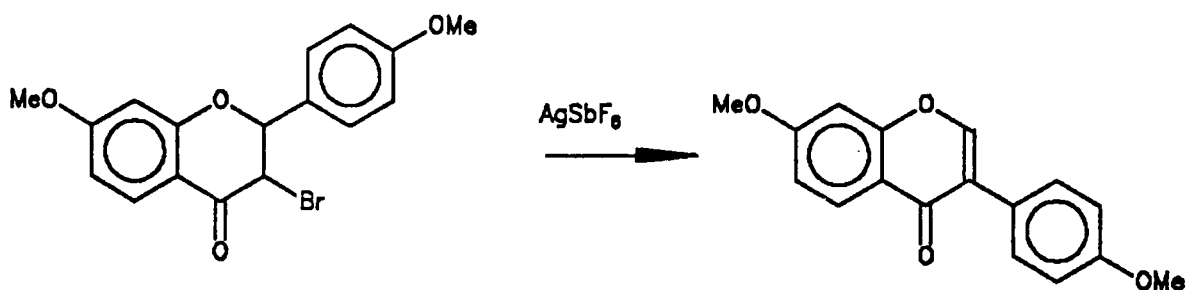
Tans is die gewildste roete tot isoflavone die talliumtrinitraatgekataliseerde oksidatiewe herrangskikking van chalkone.²⁸ Die intermediêre asetaal (97) wat d.m.v. die 1,2-arielmigrasiemeganisme gevorm word, word deur suur of basiese kondisies na die isoflafoon omgeskakel (Skema 7). Isoflavone met suurlabiele groepe kan dus op die wyse m.b.v. basis gesintetiseer word.

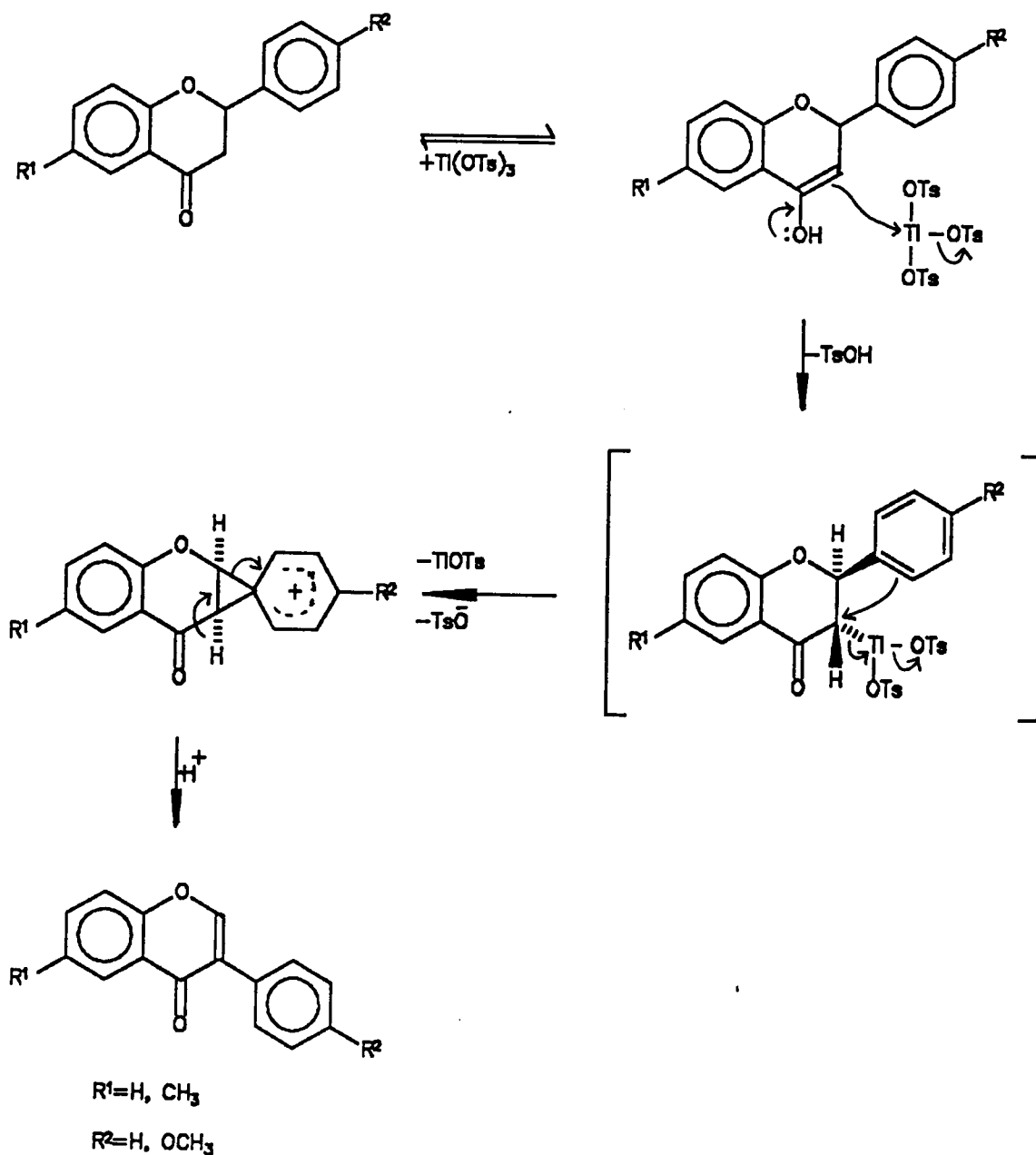


'n Nadeel van die proses is dat dimetielchromeenringe ook deur die $\text{Tl(NO}_3)_3$ geoksideer kan word om furaanderivate (98) te vorm. Deur beskerming van die dubbelbinding m.b.v. tiofenol-addisie, kan hierdie probleem egter oorkom word (Skema 8) en is 'n wye reeks isoflavone in uitstekende opbrengs gesintetiseer. Verwydering van die beskermende groep geskied *via* die gevestigde sulfoksiedeliminasië protokol.



Enkele voorbeelde waar ander substrate vir die arielmigrasie benut is, word ook in die literatuur aangetref. 1,2-Fenielmigrasie van 3-bromoflavanone met AgSbF_6 in dichloormetaan (50 – 60%) is deur Pelter bewerkstellig²⁹(Skema 9), terwyl 'n biomimetiese oksidatiewe 1,2-arielherrangskikking van flavanone m.b.v. tallium(III) *p*-tolielsulfonaat (TTS) in uitstekende opbrengste (90–96%) uitgevoer is³⁰(Skema 10).





SKEMA 10

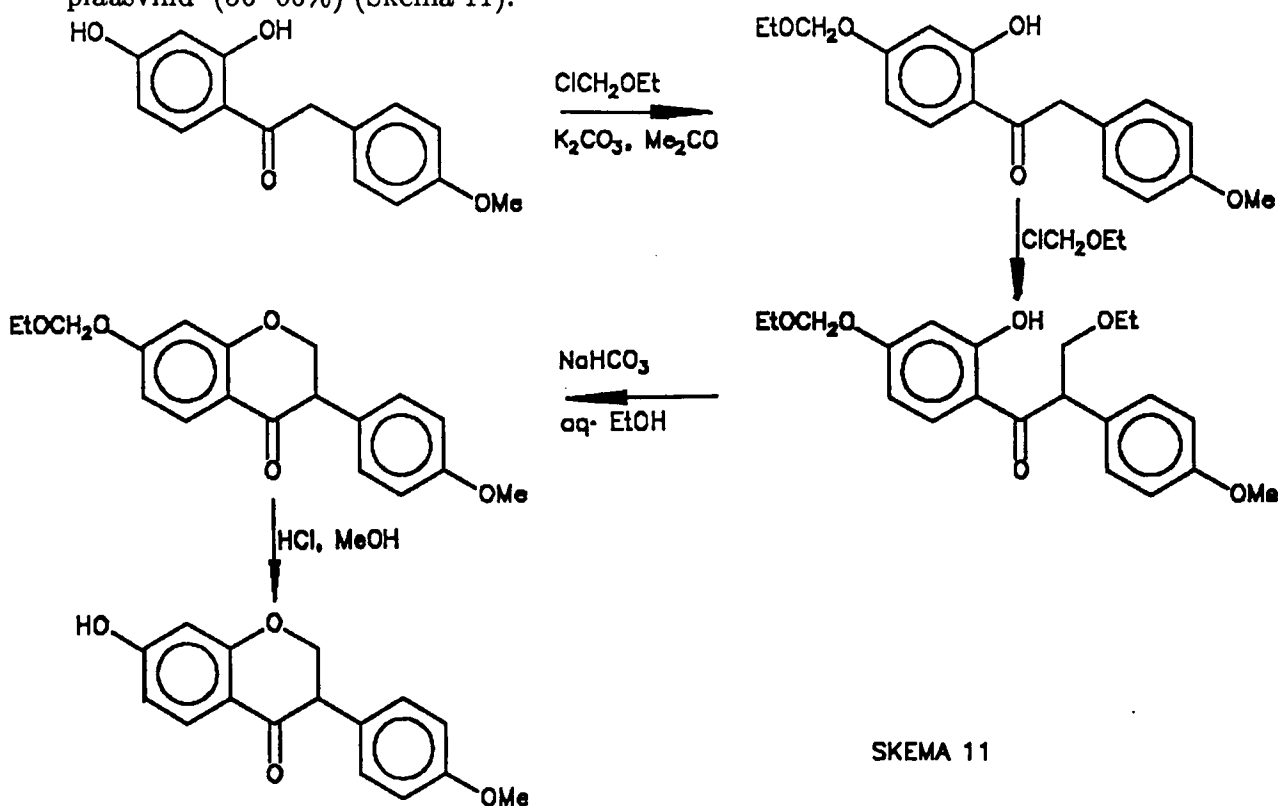
3.3 Sintese van isoflavanone

Benewens die omskakeling van isoflavone (m.b.v. di-isobutiëlaluminiumhidried; 75 – 90% opbrengs) en isoflavane (DDQ-oksidasie) na isoflavanone, bestaan 'n aantal metodes vir die direkte sintese van hierdie groep isoflavonoïede.

3.3.1 Kombinasie van 'n C₁₄- en C₁-eenheid

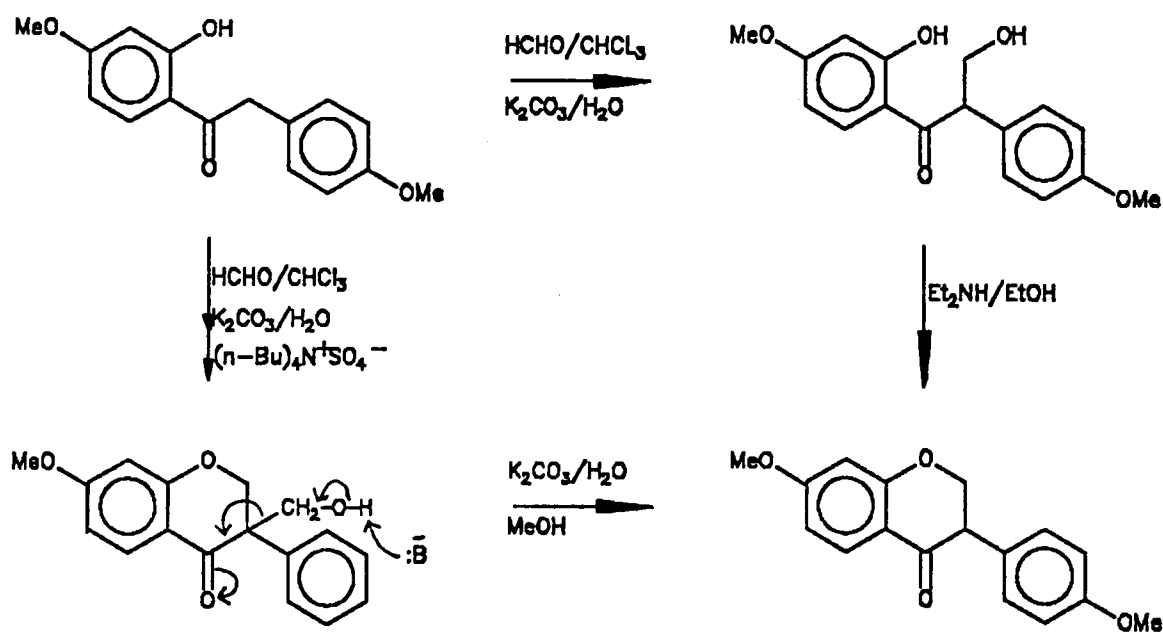
Soortgelyk aan isoflavone behels die mees algemene benadering tot die sintese van isoflavanone die toevoeging van 'n metileenekwivalent tot 'n deoksibensoïen. Hoewel 'n verskeidenheid reagense bv. metileenjodied, etoksimetielchloried, paraformaldehyd/dietielamien en formaldehyd as C₁-bron benut is, is swak tot gemiddelde opbrengste feitlik deurgaans verkry.

Metileenjodiedreaksies verloop swak, aangesien die ontstaan van jodium en gevolglike ringhalogenering tot 'n wye verskeidenheid neweprodukte lei. D.m.v. 'n tweefase reaksiesisteem en die gebruik van 'n faseoordragkatalisator (tetra-*n*-butielammonium-jodied) waarin die vrygestelde jodium m.b.v. natriumtiosulfaat vernietig word, is opbrengste van tot 70% egter wel behaal.¹ Beskerming van hidroksifunksies in geoksigeneerde substrate is egter tydens hierdie prosedure noodsaaklik. Die probleem is oorkom deur die gebruik van etoksimetielchloried waardeur alle hidroksigroepe behalwe die een wat by waterstofbinding betrokke is, *in situ* beskerm word, voordat α -alkilering plaasvind (50–60%) (Skema 11).¹



SKEMA 11

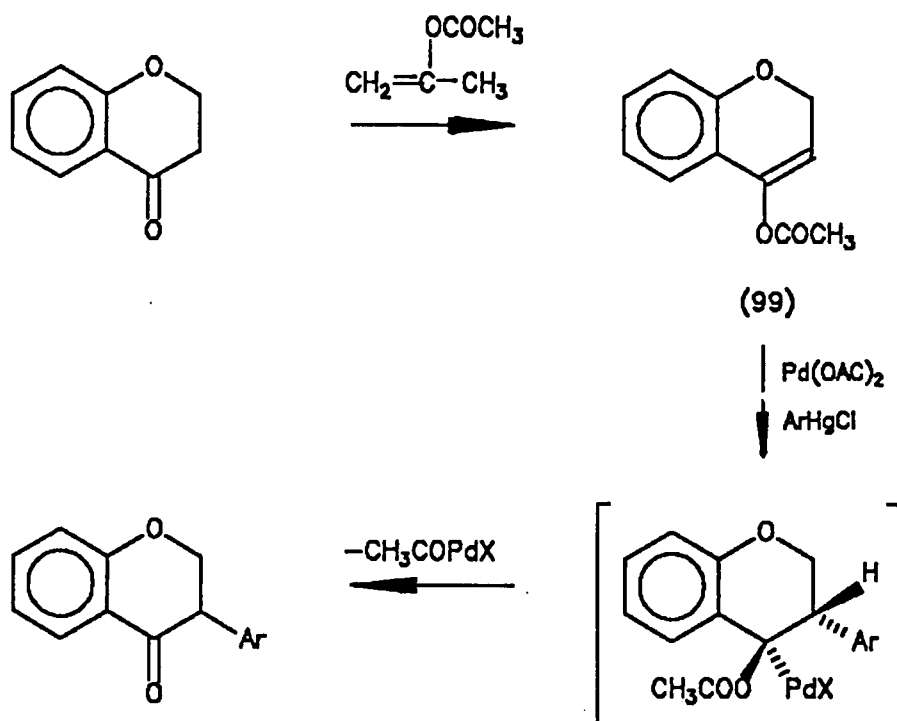
Die beste opbrengste (tot 80%) is egter met formaldehyd in 'n tweefase-sisteem verkry (Skema 12). Die teenwoordigheid van tetra-*n*-butielammoniumsulfaat as faseoordrag-katalisator is egter noodsaaklik vir die suksesvolle sintese van isoflavanone in die floroglusinol reeks, terwyl beskerming van hidroksifunksies steeds benodig word.¹



SKEMA 12

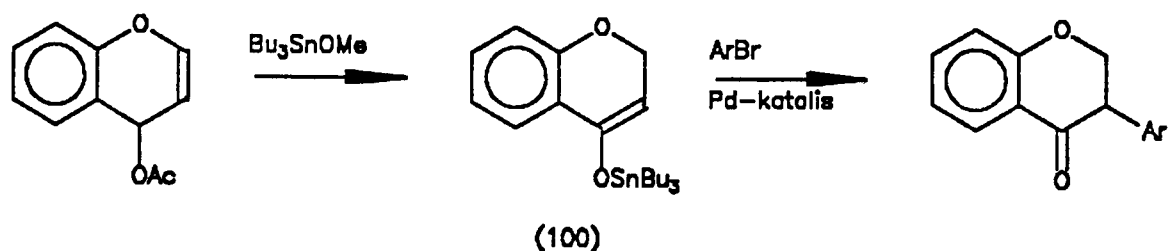
3.3.2 Arilering van chroman-4-oon

'n Tweede metode waardeur isoflavanone direk gesintetiseer kan word behels die palladiumgekataliseerde Heck arilering van chroman-4-oonenolesters (99)^{31,32}(Skema 13). Hoewel opbrengste van 60 – 75% met hierdie metodes behaal is, is die giftige ariëlkwikderivate en stoigiometriese hoeveelhede duur palladiumasetaat wat benodig word om die ariëlpalladiumreagense *in situ* te genereer, 'n groot nadeel.³²



SKEMA 13

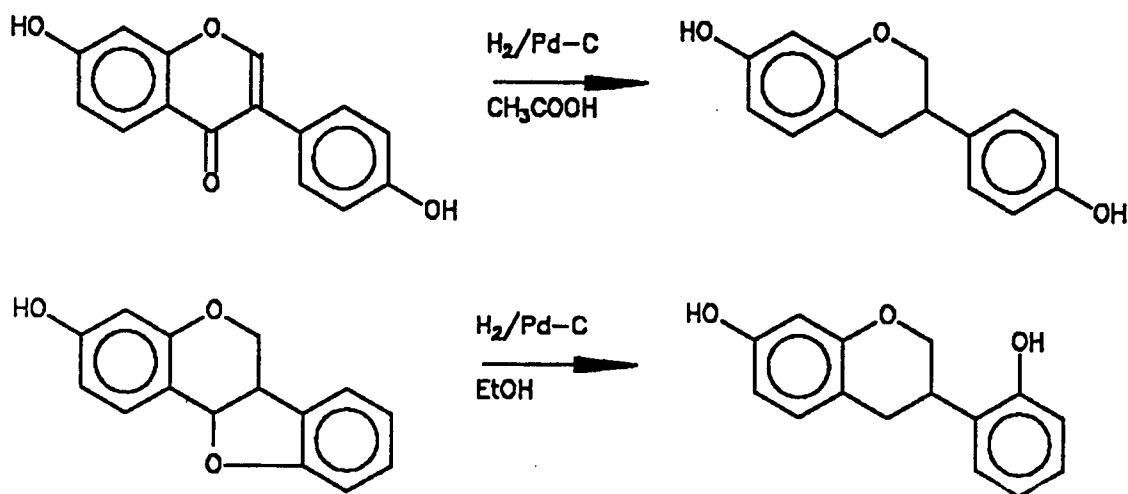
Dit kan oorkom word deur die arilering met 'n *in situ* bereide tributieltinenolaat (100) uit te voer.³³ Die tinenolaat reageer met ariëlbromiede in die teenwoordigheid van 'n dichloro-bis-(tri-*o*-tolielfosfien) palladiumkatalisator om isoflavanone te vorm³² (Skema 14). Hoewel slegs gemiddelde opbrengste met hoër gesubstitueerde verbindings verkry is (20 - 60%), verteenwoordig hierdie die eerste direkte toegang tot 2'-gesubstitueerde isoflavanone.³²



SKEMA 14

3.4 Sintese van isoflavane

Ten spyte van die feit dat 'n groot aantal isoflavane reeds bekend is, bestaan geen direkte metode vir die sintese van hierdie verbindings nie en word isoflavane steeds deur hidrogenering van isoflavone ($\text{H}_2/\text{Pd-C}/\text{asynsuur}$)³⁴ en pterokarpane ($\text{H}_2/\text{Pd-C}/\text{EtOH}$)³⁵ (Skema 15) berei.

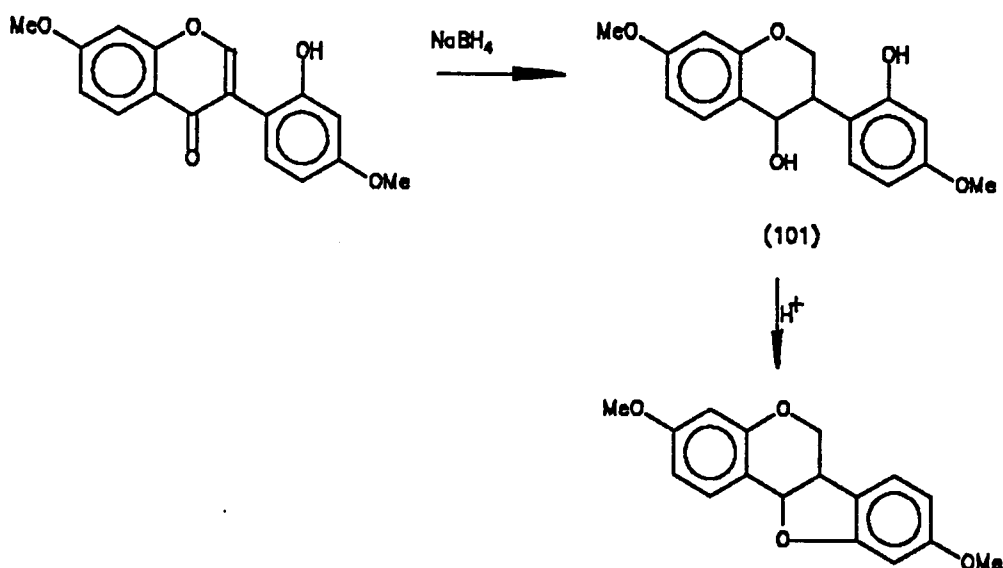


SKEMA 15

Groot hoeveelhede Pd-C word egter tydens hidrogenering van isoflavone benodig, terwyl pogings om minder katalisator te gebruik of om die katalisator te regeneer 'n mengsel van produkte, waarin o.a. hidrogenering van die A of C-ringe voorkom, lewer.³⁴

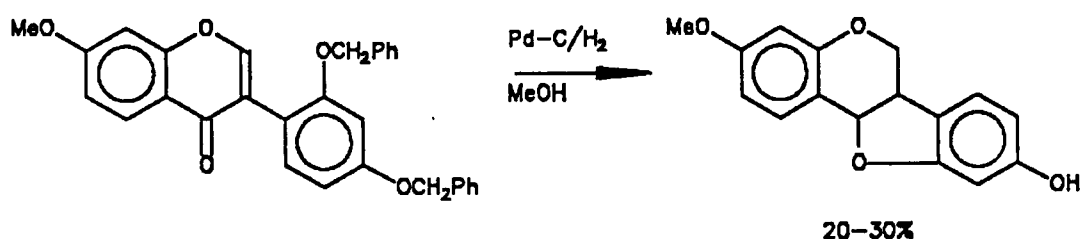
3.5 Sintese van pterokarpane

Soos vir isoflavane, dien isoflavone ook vir pterokarpane as die mees algemene uitgangstof. Reduksie met LiAlH_4 of NaBH_4 lewer die isoflavan-4-ole (101) waarna suurgekataliseerde ringsluiting tot pterokarpane lei (Skema 16)³⁶.



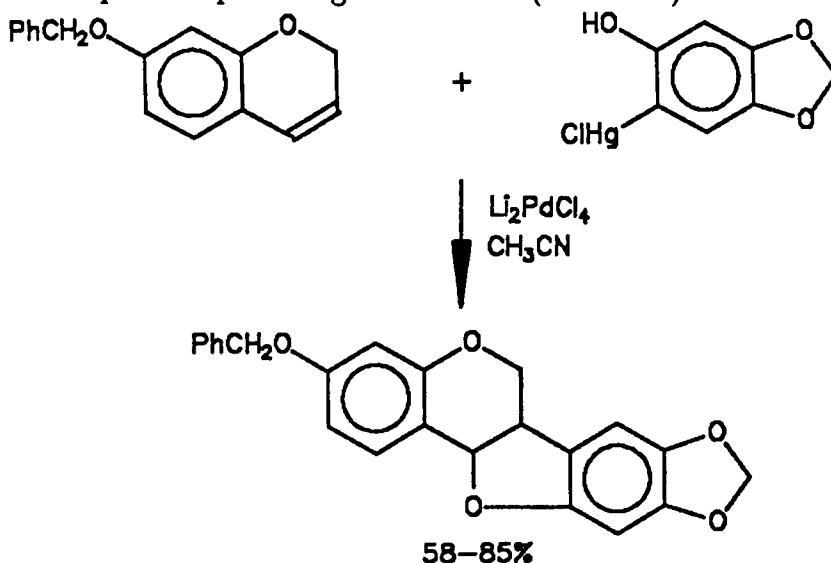
SKEMA 16

Katalitiese debensilering ($\text{H}_2/\text{Pd-C}$) van geskikte *o*-bensieleters gee spontane siklisering na reduksie van die α,β -onversadigde karbonielentiteit en word die pterokarpaan dus direk geïsoleer (Skema 17)³⁷.



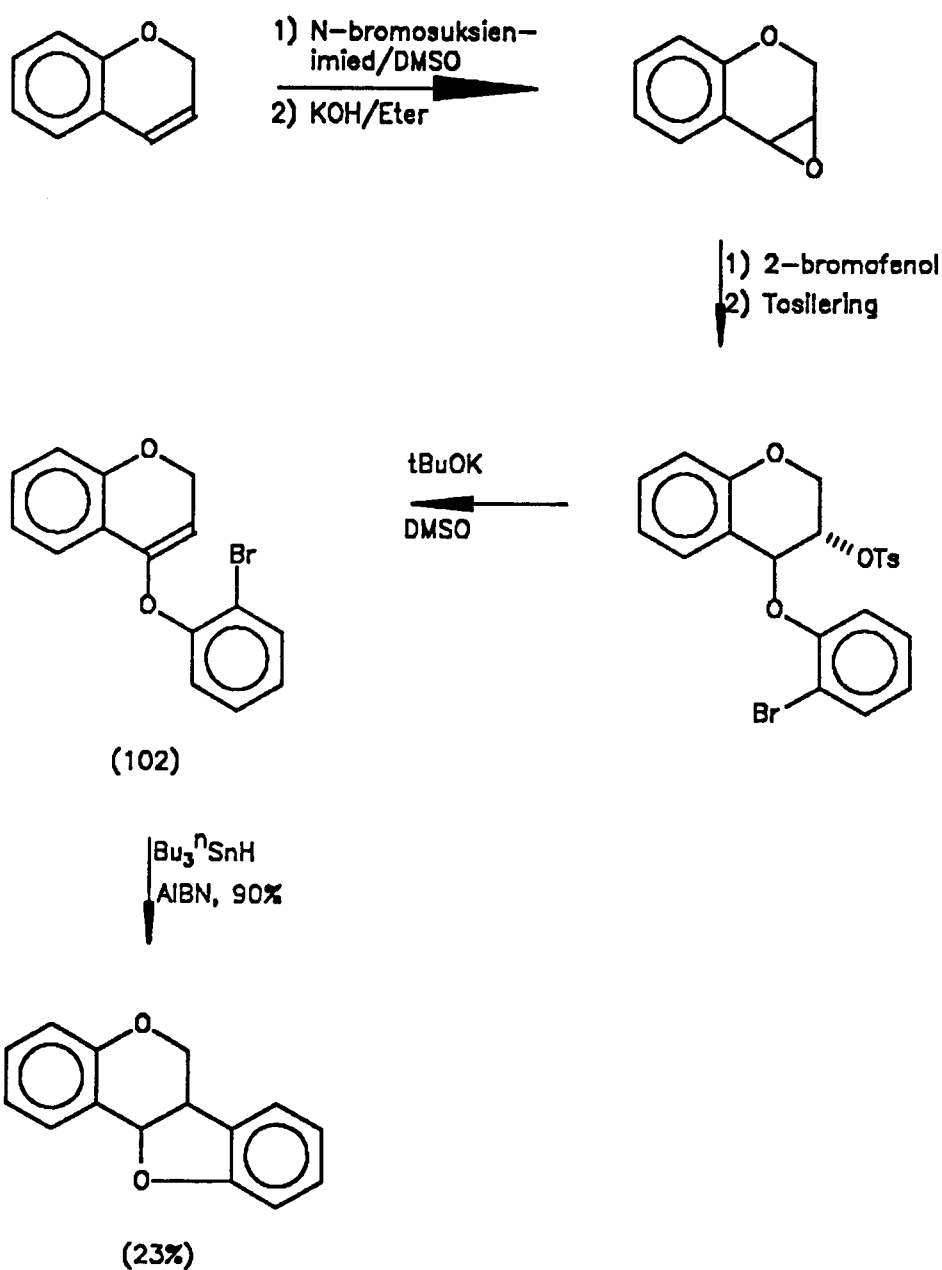
SKEMA 17

In die geval waar isoflavone ontoeganklik is, kan chromene direk d.m.v. Heck-arilering na die pterokarpane omgeskakel word (Skema 18)³⁸.



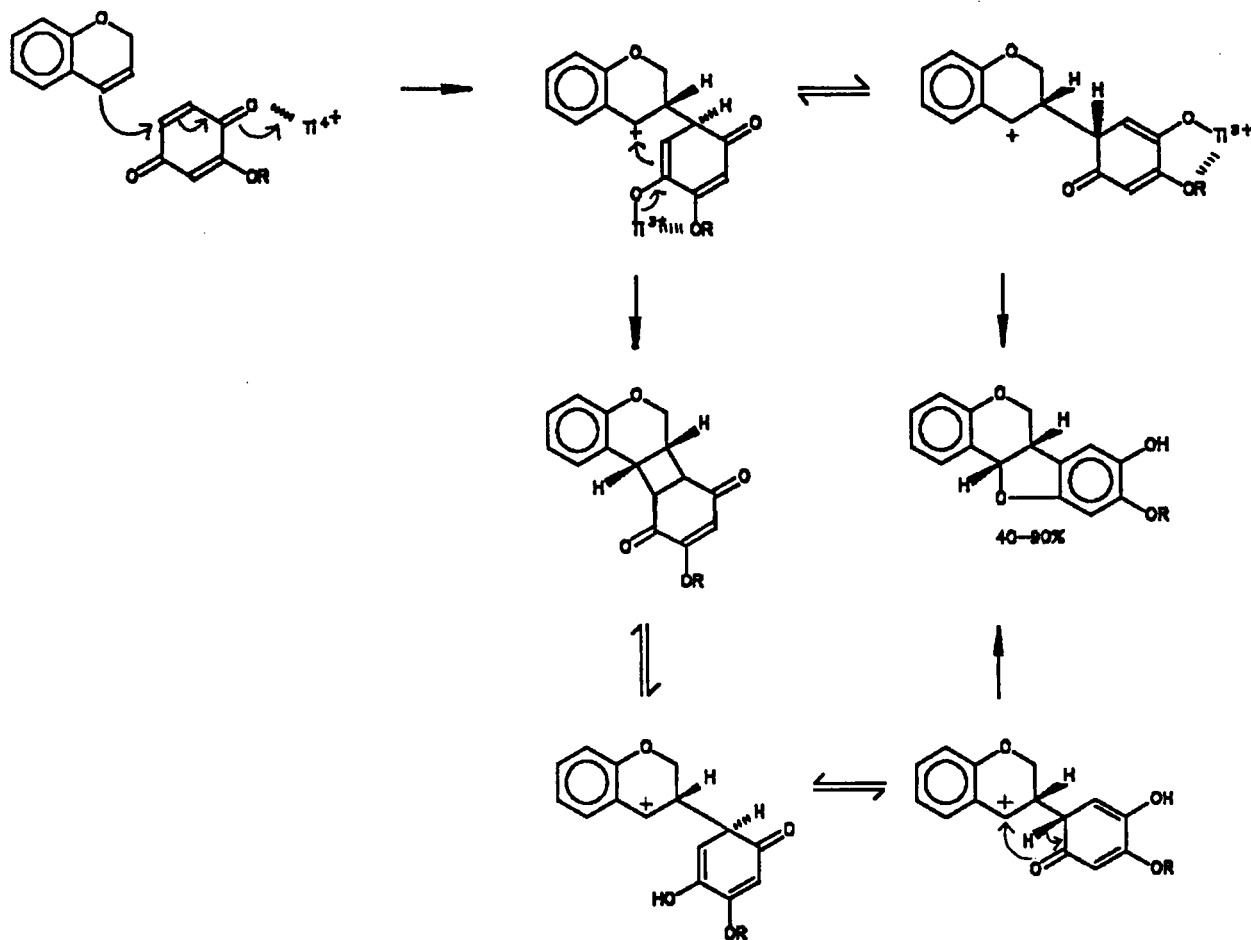
SKEMA 18

'n Tweede variasie by die direkte sintese van pterokarpane behels die vorming van die 4-arieleter (102) van die chromeen, voordat die C-ring m.b.v. radikaalsiklisering verkry word (Skema 19)³⁹. A.g.v. die groot aantal stappe is die algehele opbrengs laag, maar verteenwoordig hierdie die eerste poging wat aangewend is om die C-ring d.m.v. direkte C-C bindingsvorming te sintetiseer.



SKEMA 19

'n Derde alternatief behels die [3 + 2]-sikloaddisie reaksie tussen 2H-chromene en 2-alkoksi-1,4-bensokinone (103) met $\text{TiCl}_4/\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ as katalisator (Skema 20).⁴⁰ Deur seleksie van substituentte is 'n wye verskeidenheid pterokarpane op hierdie wyse gesintetiseer.

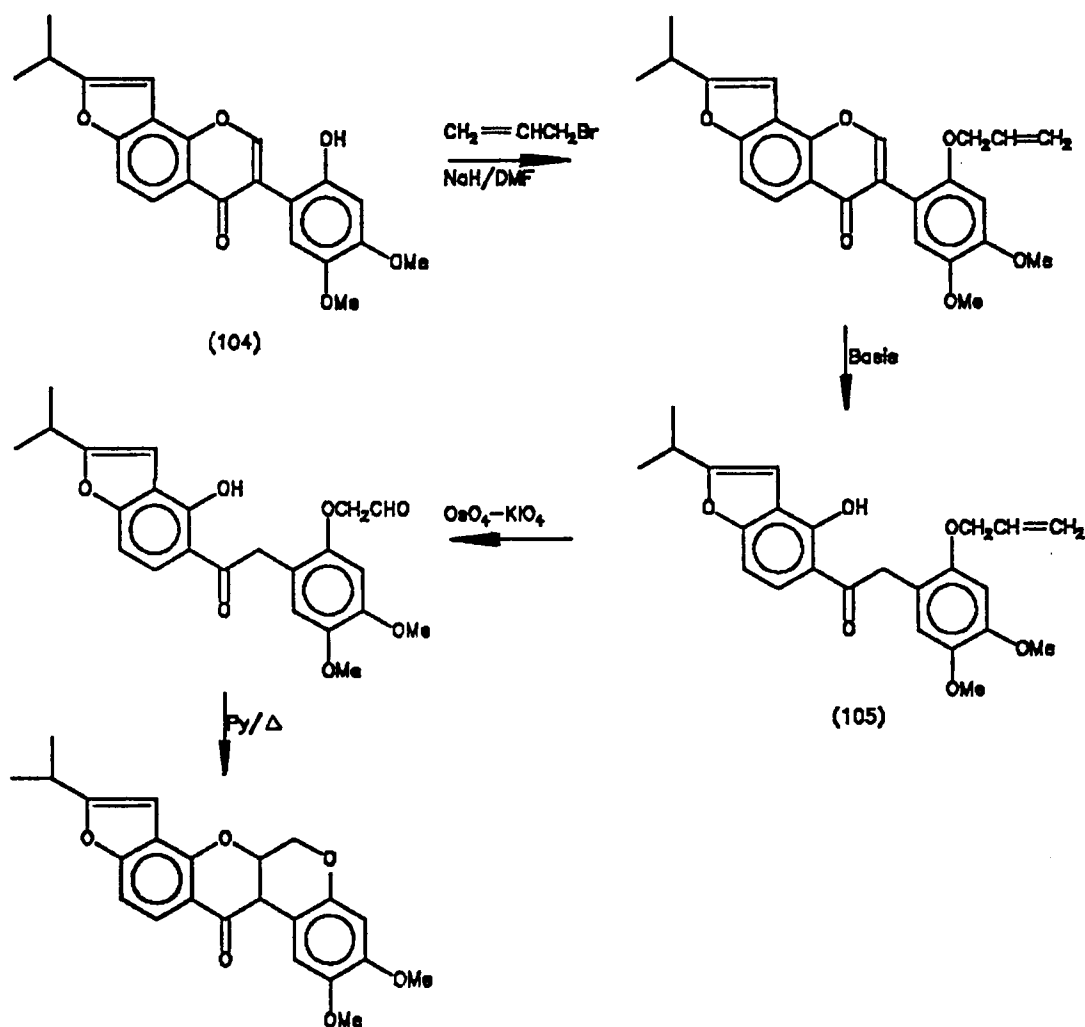


SKEMA 20

Aangesien chromene as uitgangstof by al drie hierdie metodes benodig word en dit 'n omslagtige proses is om chromene met verskillende substitusiepatrone te sintetiseer, is die bereiding van pterokarpane volgens hierdie prosesse nie baie aantreklik nie.³⁸

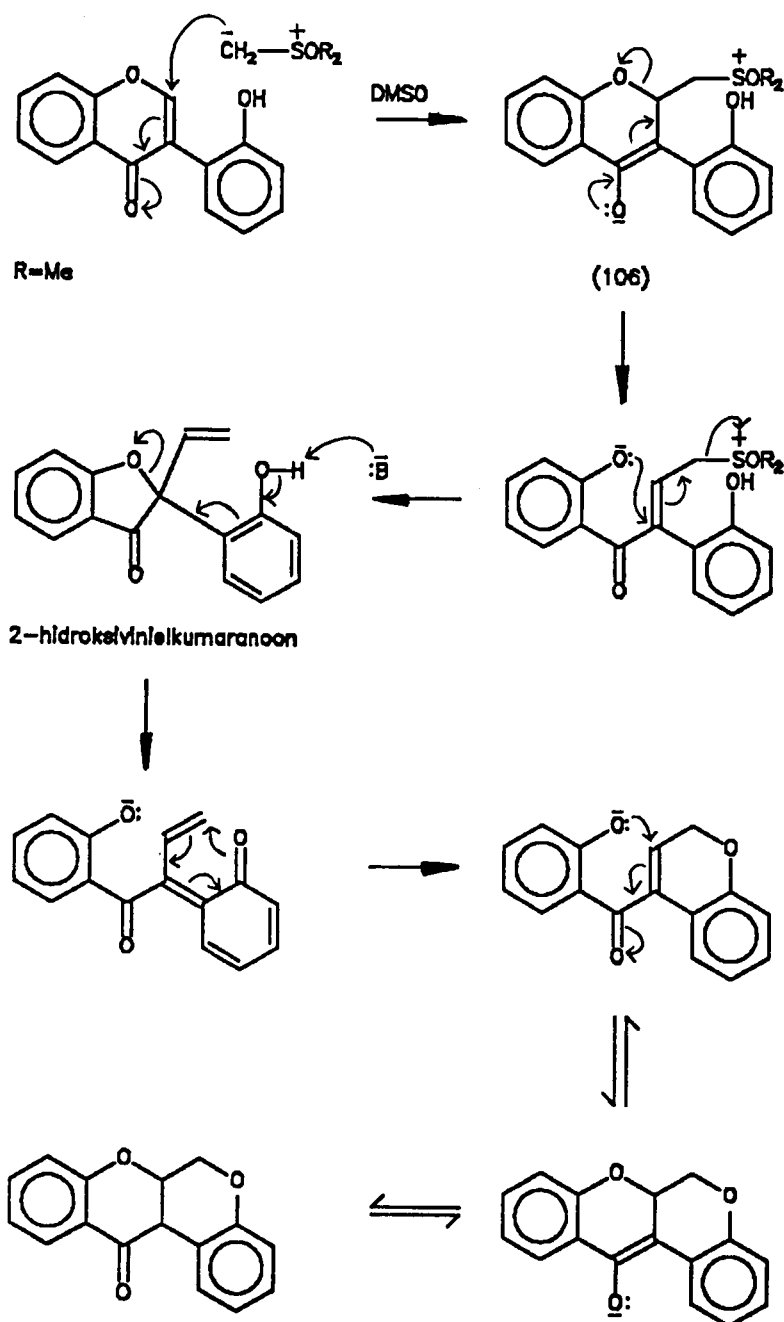
3.6 Sintese van rotenoïede

Die mees algemene metode vir die sintese van rotenoïede behels die toevoeging van 'n C_2 -eenheid tot 'n deoksibensoïen waar allielbromied as C_2 -bron gebruik word. Ten einde ongewenste A-ring en α -allilering te verhoed, word die isoflavoon (104) as primêre uitgangstof gebruik en na allilering na die verlangde deoksibensoïen (105) afgebreek⁵⁰ (Skema 21).



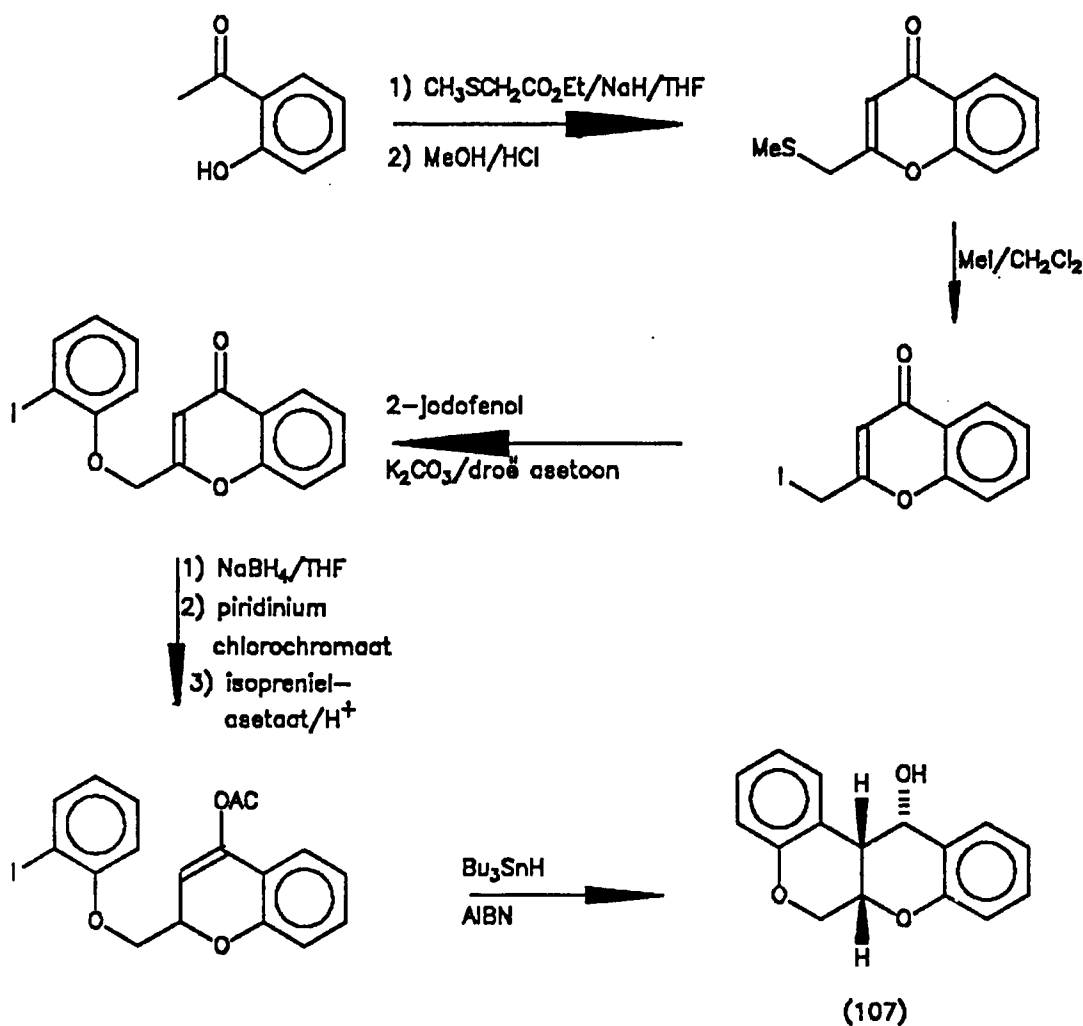
SKEMA 21

Analoog aan biogenetiese prosesse is rotenoïede ook d.m.v. 'n sulfoniumylidintermedier (106) in goeie opbrengste (>80%) vanaf 2'-hidroksi-isoflavone gesintetiseer (Skema 22).⁵¹



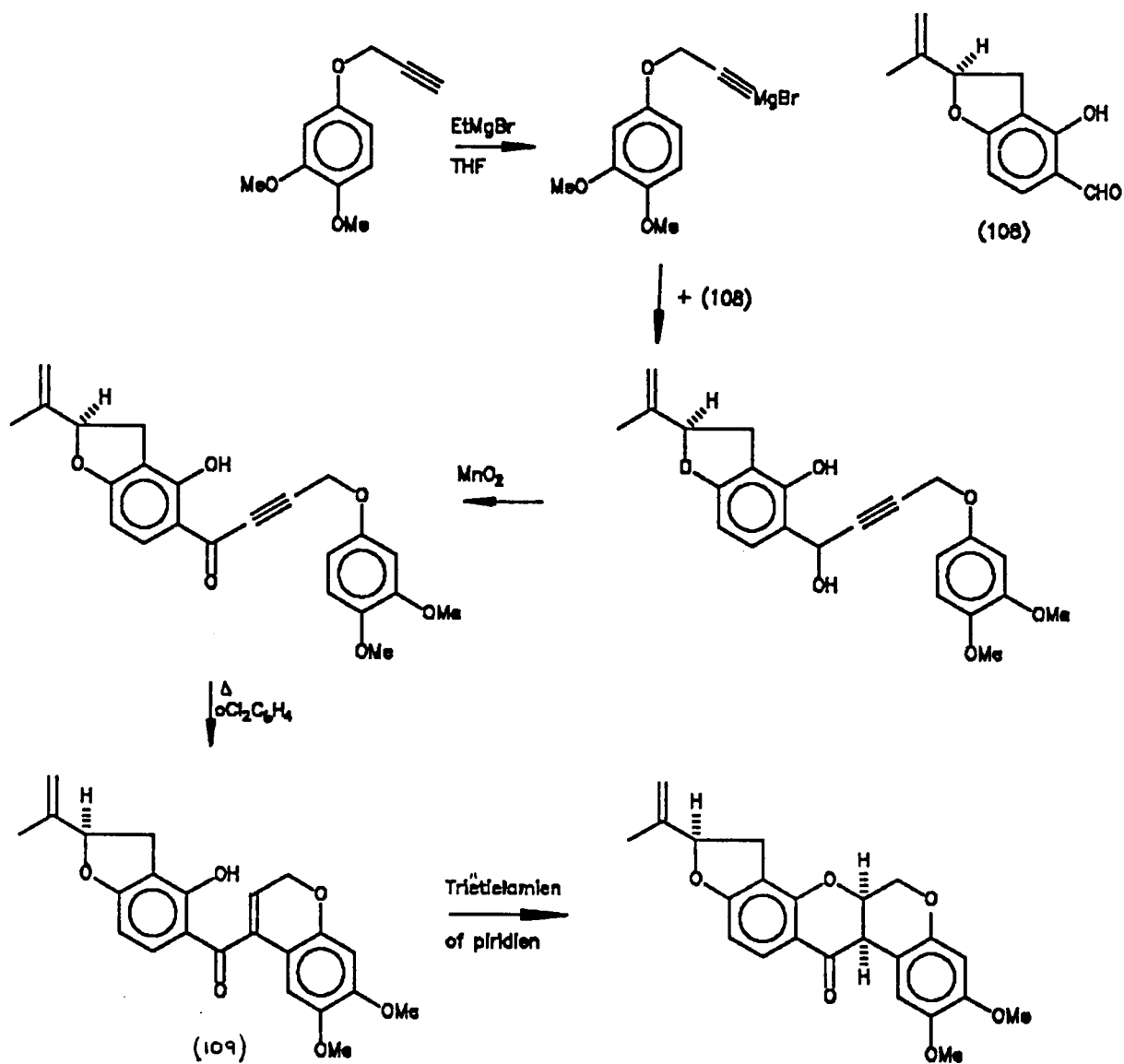
'n Verdere metode wat afwyk van die tradisionele rotenoïedsintese (siklisering van die dehidrorotenolderivaat), is die van (12S)-alcoholderivaat (107) van (-)-rotenoon waarin vorming van die A-ring - C_{12a}-binding m.b.v. 'n radikaalreaksie bewerkstellig word (Skema 23). Hierdie proses lei selektief tot 6a, 12a-*cis* siklisering en is ook voordelig

aangesien dit direk die fisiologies meer aktiewe (12S)-alkoholderivaat lewer.⁵³



SKEMA 23

Tot dusver is die enigste stereoselektiewe sintese van rotenoïede deur Sasaki en Yamashita⁵⁴ uitgevoer en behels dit die benutting van (-)-tubaaldehyd (108) as D-ring brokstuk en 'n asetileen intermedier as voorloper tot die koolstofskelet. Hoewel die sintese van opties suiwer tubaaldehyd 'n omslagtige proses (nege stappe) verteenwoordig, bied hierdie metode die voordeel dat asimmetriese induksie deur die 5'-(S)chirale sentrum van die aldehydbrokstuk stereoselektiewe siklisering van die 6a, 12a-dehidrorotenol (109) in die hand werk en word slegs (-)-rotenoon met trietielamien of piridien in etanol verkry (Skema 24).^{52,1}



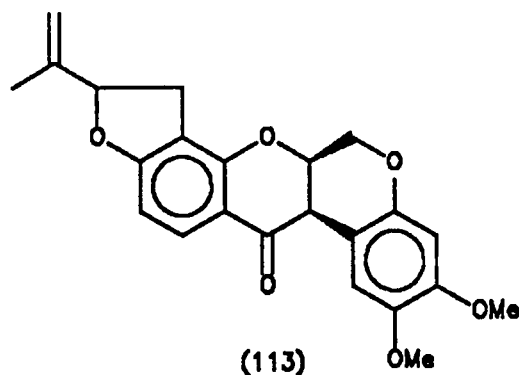
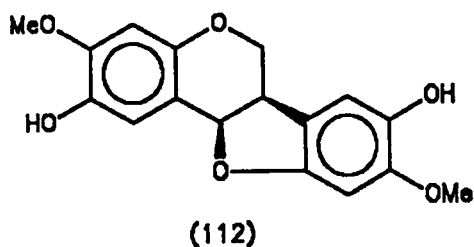
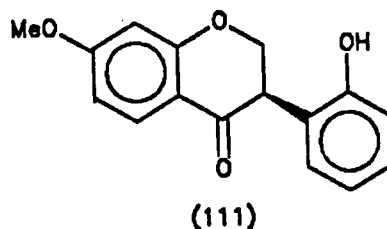
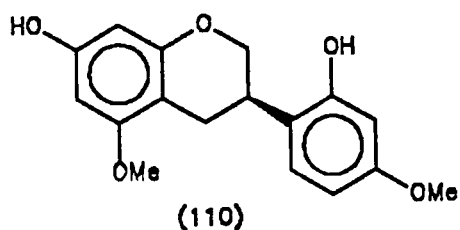
SKEMA 24

BESPREKING

HOOFSTUK 4: BESPREEKING

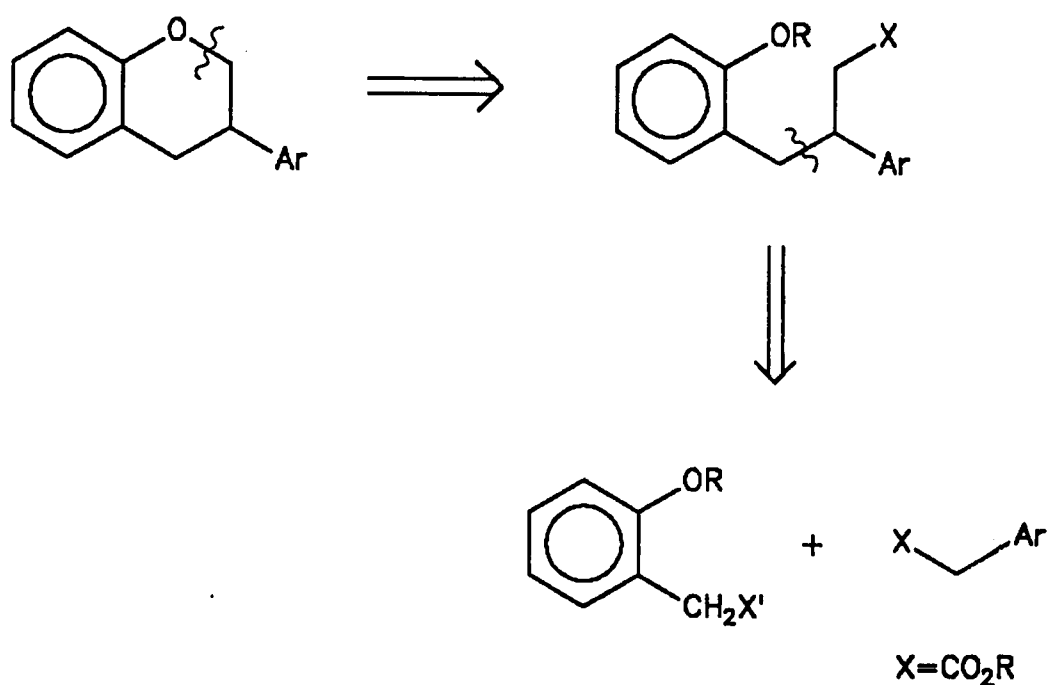
4.1 Inleiding

Hoewel isoflavonoïede 'n groot groep natuurprodukte verteenwoordig en hierdie verbindings fisiologies wye toepassing vind (*cf.* paragraaf 2.8), word, op 'n enkele uitsondering na, slegs sintetiese prosesse waarin isoflavonoïede as rasemate verkry word, in die literatuur aangetref (*cf.* hoofstuk 3). Aangesien die C-3 absolute konfigurasie van isoflavane bv. (110) of isoflavanone bv. (111) 'n sleutel rol sou speel in die stereoselektiewe bereiding van ander klasse isoflavonoïede soos pterokarpane, bv. (112) of rotenoïede bv. (113), is besluit om 'n ondersoek na die enantioselektiewe bereiding van verbindings met 'n chirale 3-koolstof uit te voer. Omdat geen direkte sintese van isoflavane bekend is nie (*cf.* paragraaf 3.4) en hierdie groep die eenvoudigste isoflavanoïede met 'n chirale 3-koolstof verteenwoordig, is gevolglik op die enantioselektiewe bereiding van isoflavane besluit.

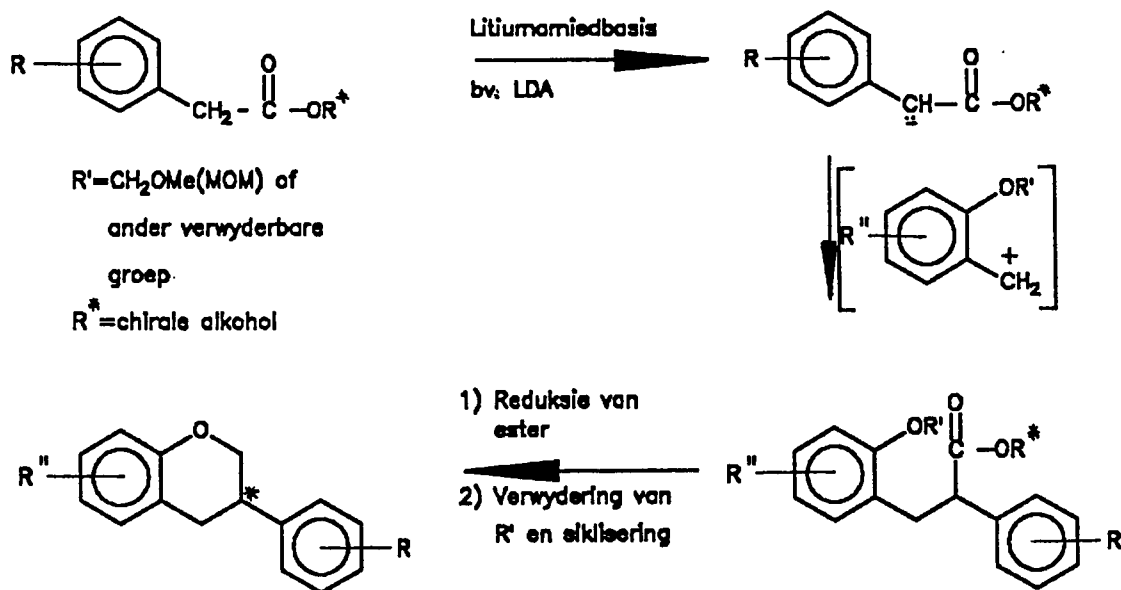


Uit 'n retro-sintetiese beskouing (Skema 25a) is dit duidelik dat α -alkilering van bv. fenielsynsuuresters tot isoflavane kan lei en is metodologie vir die stereoselektiewe alkilering van hierdie verbindings waarin 'n alkohol as chirale hulpmiddel (auxiliary) bevat is, volgens Skema 25b aangepak. Ten einde 'n suksesvolle sintetiese roete daar te stel, is aandag aan die volgende aspekte geskenk:

- (i) Bereiding van geskikte geoksigeneerde bensiliese elektrofile
- (ii) Sintese en α -alkilering van gesubstitueerde fenielsietate
- (iii) Reduktiewe siklisering van die gevormde 2,3-diarielprenoate



SKEMA 25a

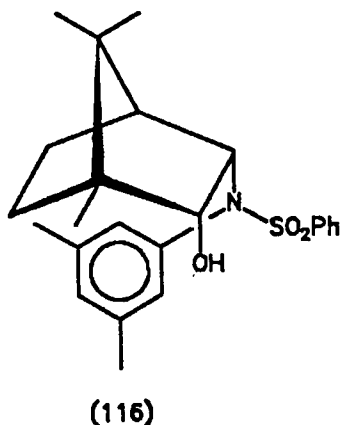
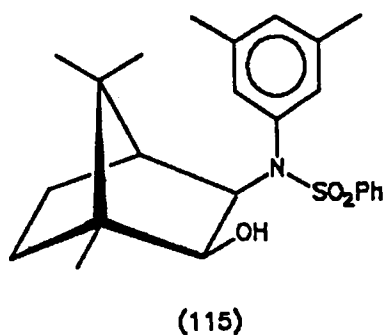
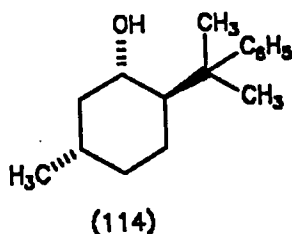


SKEMA 25b

Weens die algemene beskikbaarheid van korrek gesubstitueerde bensaldehiede, is pogings aanvanklik aangewend om hierdie verbindings direk na geskikte elektrofile om te skakel, maar a.g.v. onstabiliteit (bv. bensieltosilate), onreaktiwiteit (bv. bensieltrifluoroasetate) of reaksie met die verwyderbare beskermende groep [trimetielsielchloried(TMScI)/1,1,3,3-tetrametielsiloksaan(TMDS)] was hierdie pogings onsuksesvol. D.m.v. reduksie en reaksie van die gevormde bensielalkohole (132)–(133) met metaansulfoniel-anhidried en LiBr is egter daarin geslaag om die hoogs onstabiele geoksigeneerde bensielbromiede in goeie opbrengs en hoe suiwerheid te verkry.

Aangesien die effektiwiteit van enolaatvorming by fenielsietielesters grootliks onbekend is, is m.b.v. D₂O-blussing vasgestel dat die anioon na 15 min by –78°C volledig gevorm is [m.b.v. litiumdiisopropielamied(LDA) of litiumisopropielsikloheksielamied(LICA)] en dat die effektiwiteit van die proses deur die byvoeging van heksametielfosfortriamied (HMPA) verhoog word. α-Alkilering van 'n reeks geoksigeneerde metielfenielsietate met gesubstitueerde bensielbromiede het die 2,3-diarielpromanoate (144) – (163) in gemiddeld tot uitstekende opbrengs (20 tot 86%) gelewer, terwyl reaksie van die

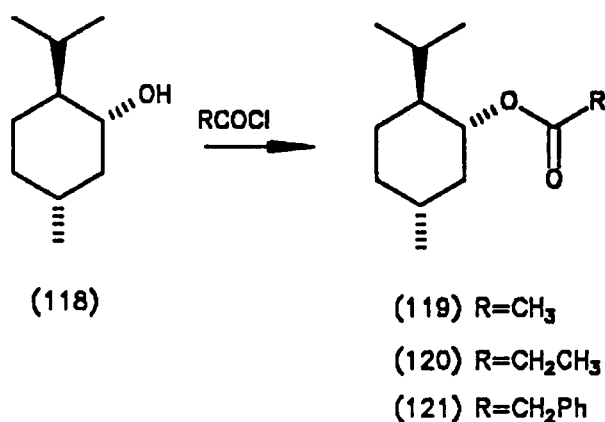
mentielesters (20 – 50%) aangetoon het dat stereoselektiwiteit (1.4 : 1) inderdaad bereik kan word. Hoewel selektiwiteit en opbrengste tydens die alkilering van die mentolesters onbevredigend was, kan die gebruik van beter chirale hulpmiddels soos (–)-8-fenielmentol (114), *cis*-3-*N*-arielsulfoonamied-borniel (115) en –isobornielesters (116)⁹⁹ moontlik verbetering hierin teweeg bring.



M.b.v. LiAlH_4 -reduksie van (154 – 163), gevolg deur verwydering van die metoksimetiel-beskermende groep en suurgekataliseerde (*p*-tolueensulfoonsuur/benseen) ringsluiting, is aangetoon dat isoflavane inderdaad volgens hierdie proses berei kan word en is verbindings (180) – (183) in 22–65% opbrengs verkry. Weens die verhoogde migrasie-vermoë van die geoksigeneerde B-ring het propanole (169, 171, 172, 174, 176 en 177) egter tot 2-bensioldihidrobensob[b]furane (190–192, 195–197) aanleiding gegee en is die eerste direkte sintese ook vir hierdie seldsame groep verbindings daargestel.

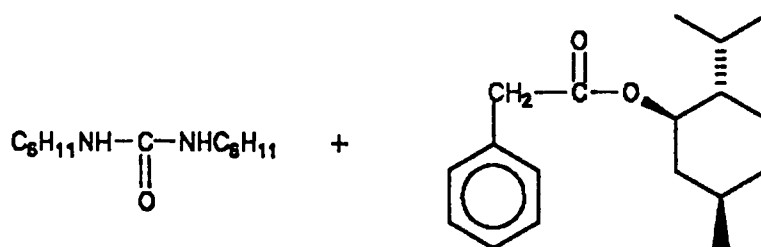
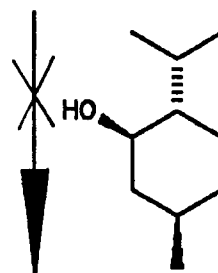
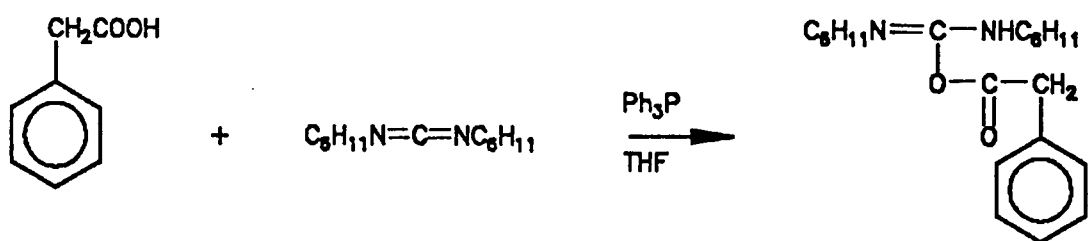
4.2 Verestering

Ten einde metodologie vir enantioselektiewe alkilering van verskillend gesubstitueerde fenielasynsuurderivate d.m.v. verestering met chirale alkohole te ontwikkel, is die verestering van (–)-mentol (118) met asietiel– (60%), propioniel– (23%) en fenielasietielchloried (70%) (119–121) (¹H KMR plate 1–3) as modelreaksies uitgevoer (Skema 26).

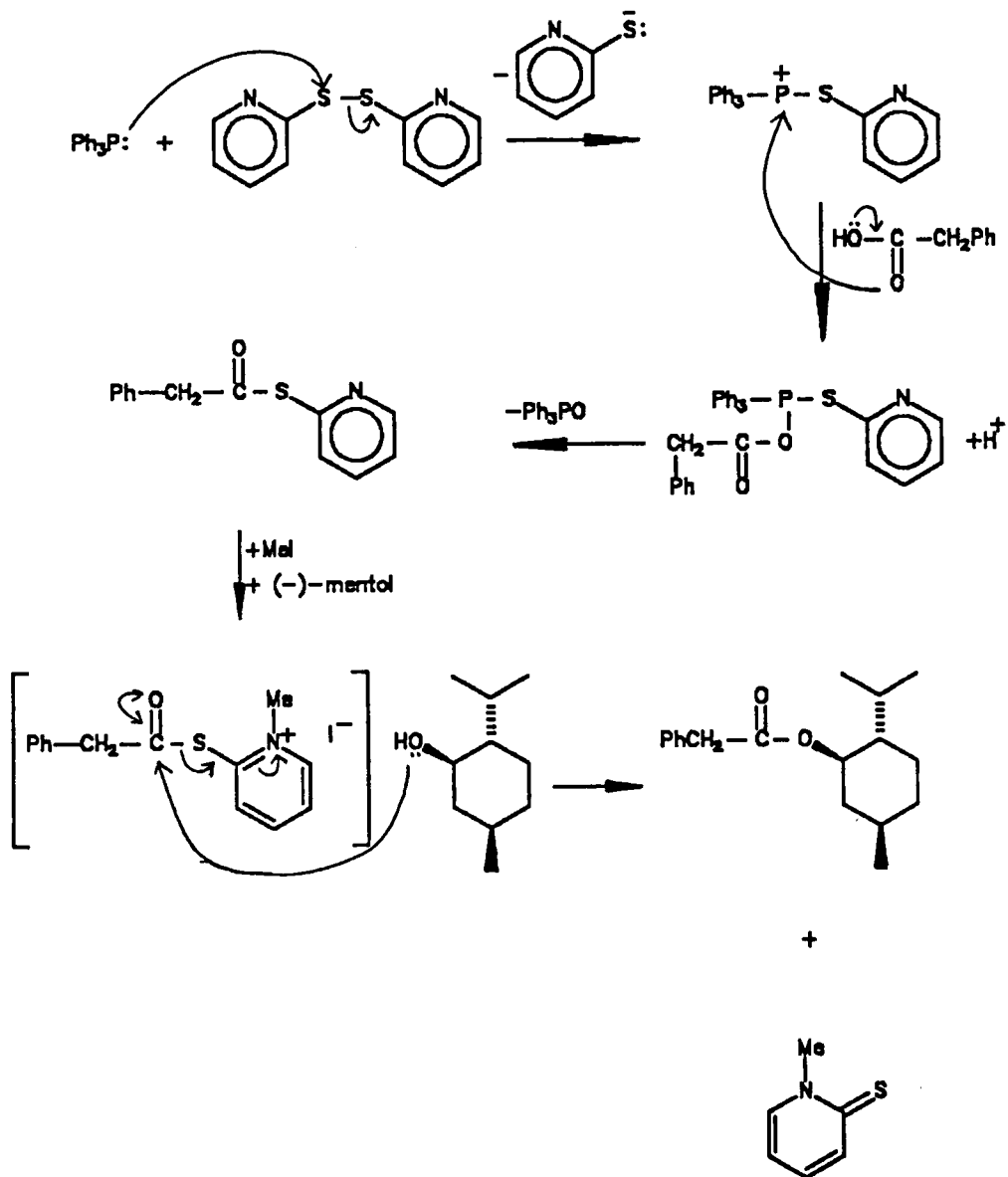


SKEMA 26

Weens die feit dat geoksigeneerde fenielasietielchloriede a.g.v. h^oe kookpunte moeilik na bereiding gesuiwer kan word, is verskeie direkte metodes vir die verestering van fenielasynsuur met (–)-mentol ondersoek. Aktivering van fenielasynsuur m.b.v. disikloheksielkarbodiimied(DCC) ⁵⁵ (Skema 27) en 2,2–dipiridieldisulfied ^{56,57} het, waarskynlik weens steriese faktore en die swak verlatende eienskappe van die tiopiridielgroep, geen mentielester gelew^er nie. Indien die gevormde tio–ester egter m.b.v. MeI geaktiveer word⁵⁸, is die mentielfenielasetaat in 78% opbrengs verkry (Skema 28).



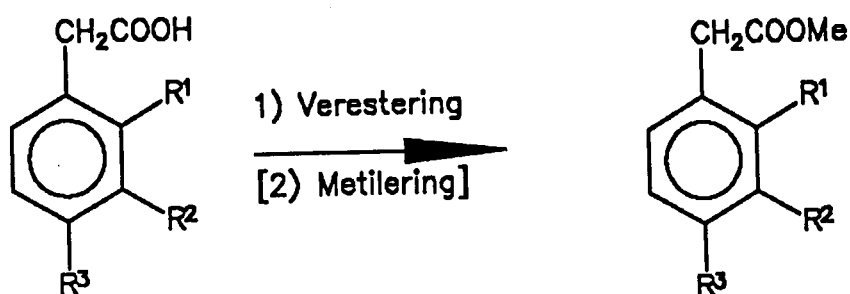
SKEMA 27



SKEMA 25

A.g.v. probleme wat tydens die latere alkileringreaksies met die mentolesters ontstaan het, (cf. paragraaf 4.4), is verestering met mentol laat vaar en is 'n reeks metielfenielasetate berei.

Gesubstitueerde metielfenielasetate (122–126) is op verskeie metodes in goeie opbrengste (Tabel 1) berei. Alle esters is gekarakteriseer deur die kenmerkende karbonielabsorpsie by $1735\text{--}1765\text{ cm}^{-1}$ in die infrarooispektra, terwyl die KMR-spektra (plate 4–8) van die verbindings telkens die COOMe en CH_2 -singulette by $\delta 3.65\text{--}3.68$ en $\delta 3.53\text{--}3.64$ respektiewelik, vertoon het.



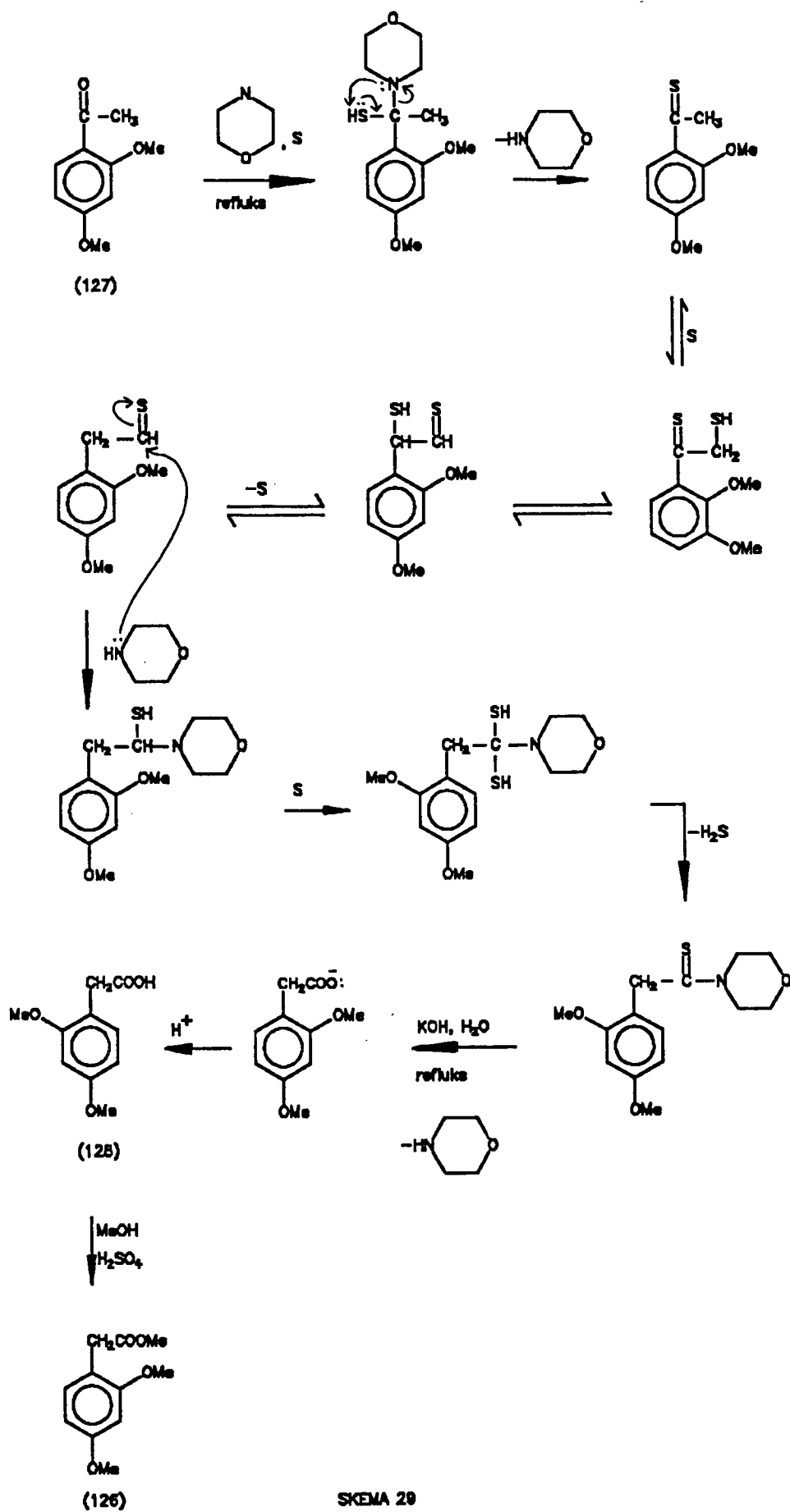
TABEL 1

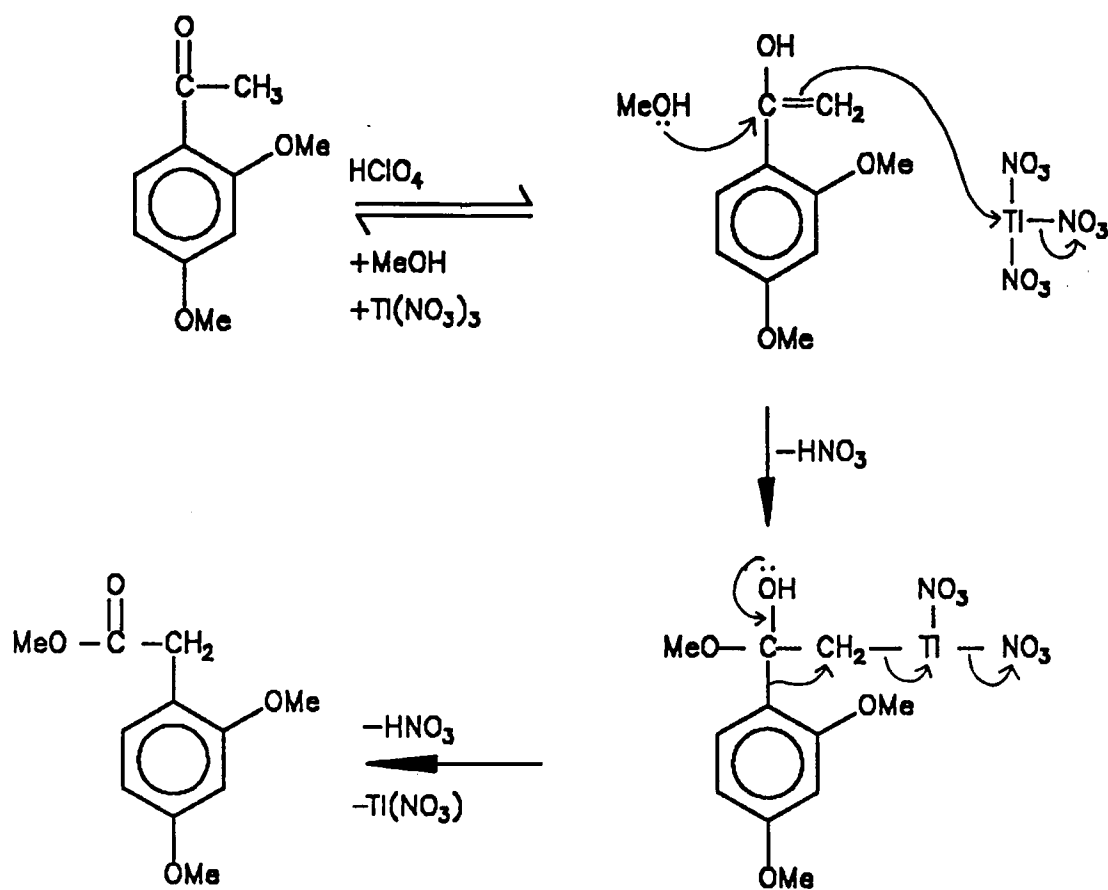
ESTER	R ¹	R ²	R ³	METODE	OPBRENGS	PLAAT
122	H	H	H	MeOH, suurchloried DCM, piridien	93	4
123	H	H	OMe	MeOH, H ₂ SO ₄	60	5
124	OMe	H	H	MeOH, H ₂ SO ₄	75	6
125	H	OMe	OMe	1) MeOH, H ₂ SO ₄ 2) MeI, K ₂ CO ₃ , droë asetoon	62	7
126	OMe	H	OMe	<u>vide infra</u>	-	8

Aangesien 2,4-dimetoksifenielasynsuur nie kommersieel beskikbaar is nie, is dit berei volgens die Wilgerodt-Kindler metode waarin die asetofenoon (127) d.m.v. swael en morfolien, gevolg deur hidrolise na die fenielasynsuur (128) (plaat 9) omgeskakel word.^{59,60} Hoewel onsekerheid omtrent die meganisme bestaan, dui die jongste gegewens daarop dat die produk d.m.v. 'n reeks oksidasie-reduksie stappe gevorm word⁶¹ en word die moontlikheid van arielmigrasie tydens die proses uitgesluit ^{62,97}(Skema 29).

Die Wilgerodt-Kindlerreaksie vereis hoë temperature en 'n omslagtige isolasieproses. A.g.v. die swak opbrengs (30%) is $Tl(III)NO_3$ -gekataliseerde herrangskikking van 2,4-dimetoksiasetofenoon as alternatiewe bereidingsmetode ondersoek⁶³(Skema 30)

Hoewel die prosedure in die literatuur met opbrengste van 60–90% op 2-, 3-, en 4-metoksi- en 3,4-dimetoksiasetofenoon toegepas is, kon slegs 20% opbrengs vir 2,4-dimetoksiasetofenoon verkry word. Ten spyte van die feit dat hierdie eenstap-sintese 'n verbetering op die omslagtige Wilgerodt-Kindlerreaksie is, is die lae opbrengs teleurstellend en kan dit moontlik aan ooroksidasie (reaksiemengsel word groen) weens die verhoogde reaktiwiteit van die substraat i.v.m. 3,4-dimetoksiasetofenoon toegeskryf word.

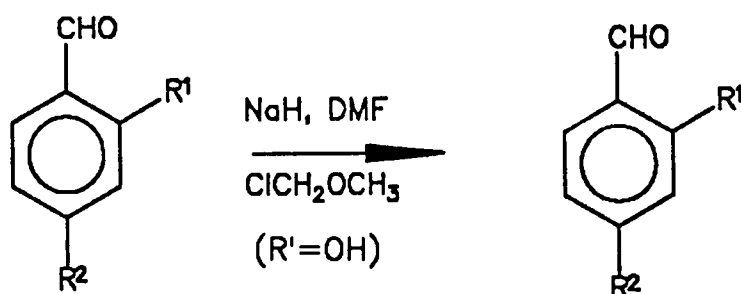




SKEMA 30

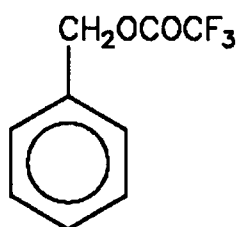
4.3 Halogenering

Hoewel bensielhaliede die elektrofiel van keuse sou wees tydens alkileringsreaksies van fenielasynsuuresters om 1,2-diarielpropanoïelesters te vorm, is geoksigeneerde analoe van hierdie tipe verbindings nie kommersieel beskikbaar nie en kan dit weens hoe reaktiwiteit en hoe kookpunte moeilik suiwer bekom word. Pogings is gevolglik aangewend om bensielalkohole wat maklik vanaf die ooreenstemmende aldehyede (algemeen beskikbaar) (Tabel 2) berei kan word (Tabel 3), na aktivering, as elektrofiel te benut.

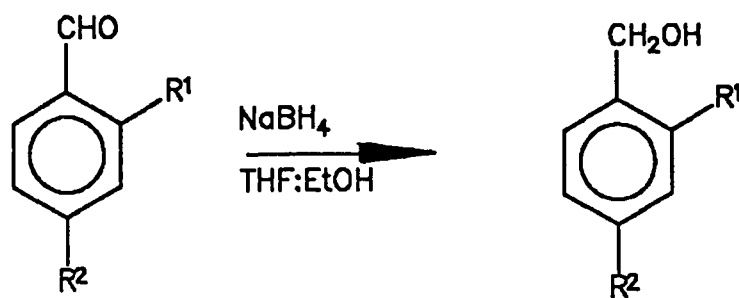


TABEL 2

ALDEHIEDE	METODE	OPBRENGS	PLAAT
$\text{R}' = \text{H}, \text{R}^2 = \text{OMe}$	Kommersieël beskikbaar	-	-
$\text{R}' = \text{OMOM}, \text{R}^2 = \text{H}$ (129)	$\text{NaH, DMF, ClCH}_2\text{OCH}_3$	66%	10
$\text{R}' = \text{OMOM}, \text{R}^2 = \text{OMe}$ (130)	$\text{NaH, DMF, ClCH}_2\text{OCH}_3$	89%	11



(134)



TABEL 3

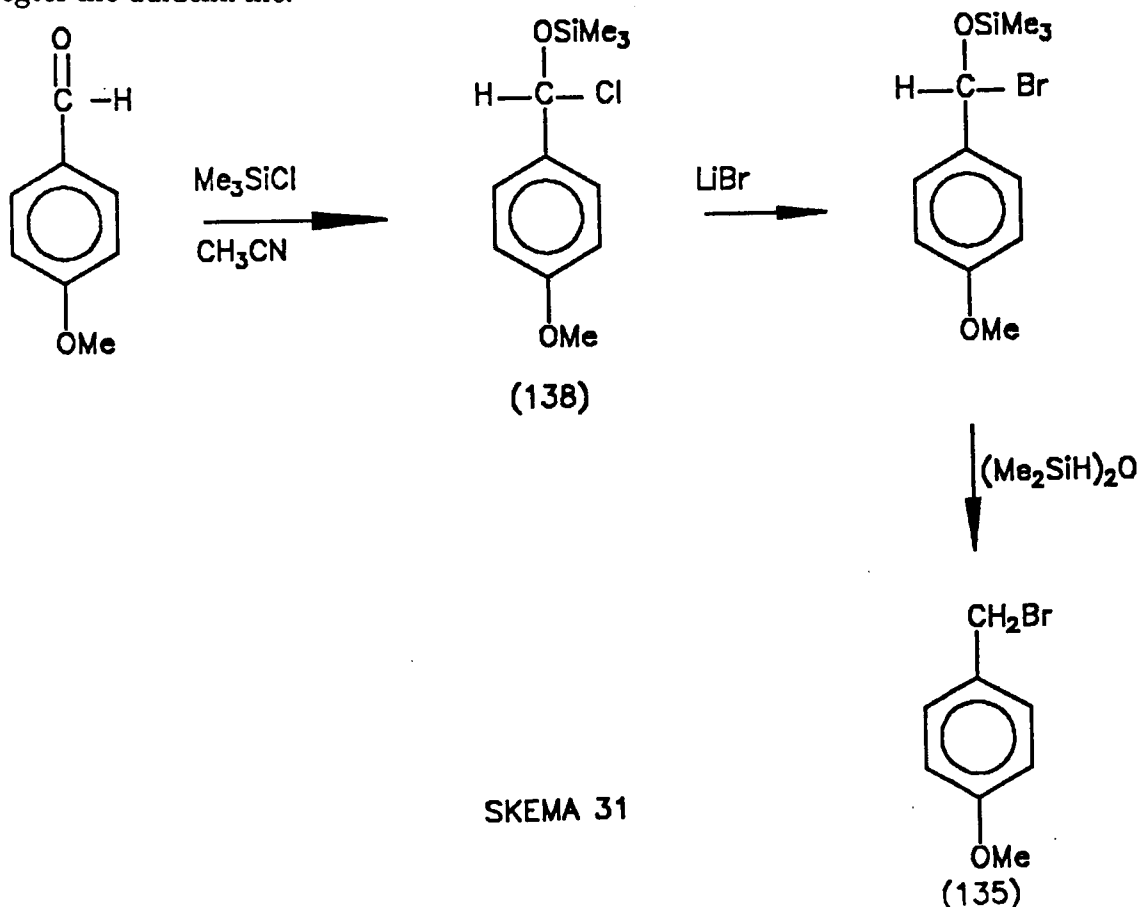
BENSIELALKOHOL	METODE	OPBRENGS	PLAAT
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{OMe}$ (131)	NaBH_4 , THF, EtOH	91%	12
$\text{R}^1 = \text{OMOM}, \text{R}^2 = \text{H}$ (132)	NaBH_4 , THF, EtOH	60%	13
$\text{R}^1 = \text{OMOM}, \text{R}^2 = \text{OMe}$ (133)	NaBH_4 , THF, EtOH	89%	14

Aangesien intermediere reaktiwiteit m.a.w. stabiel genoeg om suiwer te isoleer, maar reaktief genoeg om met gemak alkilering by -78°C te ondergaan, van die potensiele elektrofile reagense vereis word, is besluit om die bensielalkohole d.m.v. tosilering te aktiveer.

Verskeie pogings om 2-O-metoksimetielbensielalkohol deur o.a. BuLi/tetrahidrofuraan (THF)/tosielchloried(TsCl), NaH/THF/TsCl en TsCl/piridien(Py)/4-dimetielamino-piridien(DMAP) te tosileer, het egter geen produk gelewer nie en wil dit voorkom asof tosilering wel plaasgevind het, maar dat die tosilaat weens hidrolise tydens die waterige opwerkprosedure ontbind het.

Ten einde 'n meer stabiele verlatende groep te verkry, is die OH-groep van 2-O-metoksimetielbensielalkohol m.b.v. BuLi (1.2 ekw), THF en trifluoorasynsuur-anhidried (TFAA) na die trifluoroasetaat (134) (plaat 15) omgeskakel (44%). Hoewel die produk stabiel genoeg vir isolasie was, het alkilering (*cf.* paragraaf 4.4) onder standaard kondisies egter geen produk gelewer nie.

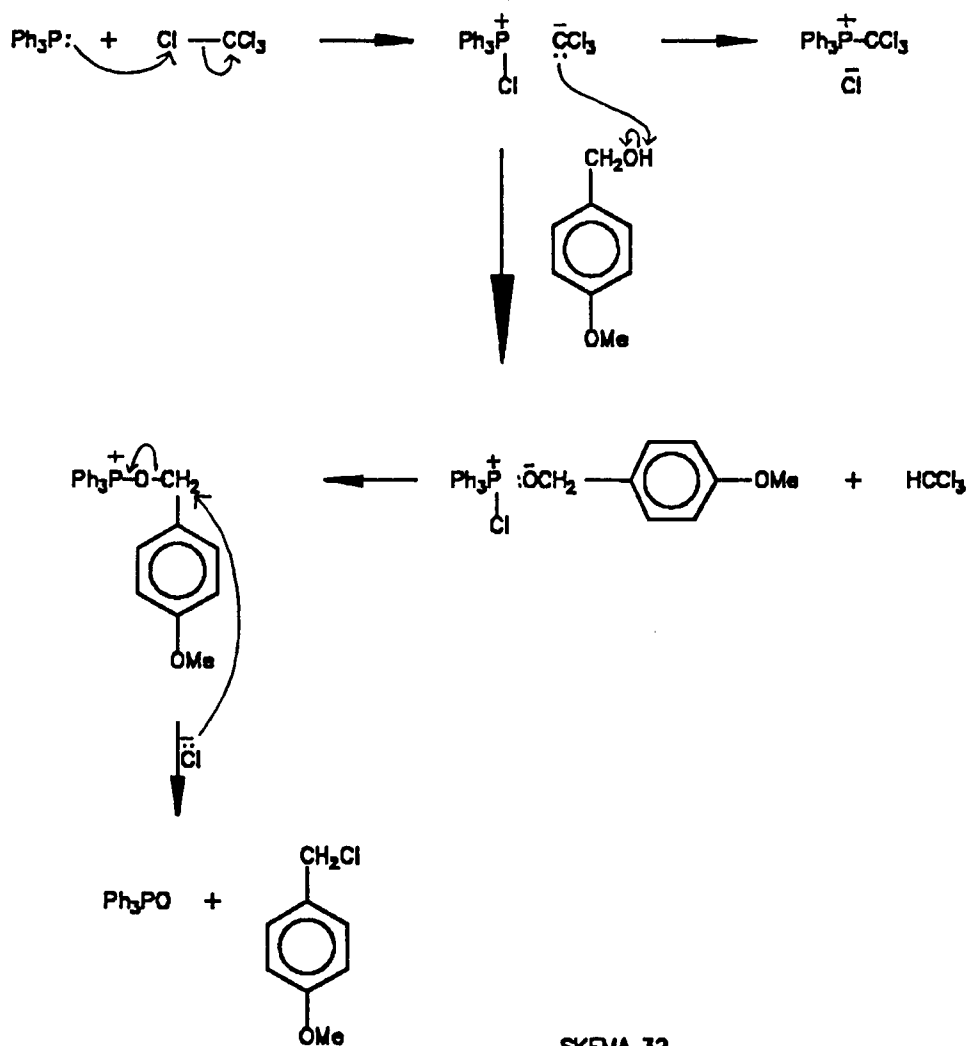
Aangesien vorige pogings misluk het, is besluit om ten spyte van reeds genoemde probleme bensielhaliede as elektrofile te benut en is aandag op die bereiding van geoksigeneerde bensielhaliede toegespits. Hierdie benadering sou verder die voordeel inhou dat die reaktiwiteit van die elektrofile reagens deur wisseling van die halogeen by behoeftes aangepas kan word. As eerste poging is die direkte omskakeling van aldehydie na bensielhaliede ondersoek en is kommersieel beskikbare anysaldehied as model in 'n reduktiewe halogeneringsreaksie met TMSCl en TMDS as reduceermiddel behandel en het hierdie milde kondisies 4-metoksibensielbromied (135) (plaat 16) in 76% opbrengs gelewer.⁶⁵ Haliedvorming kan moontlik deur die reduksie van 'n O-gesilileerde halohidrienintermedier (138) verklaar word (Skema 31)⁶⁶. Die meganisme van die laaste stap is egter nie duidelik nie.



SKEMA 31

Herhaling van die reaksie met 2-*O*-metoksimetielbensaldehyd het egter tot verlies van die metoksimetielgroep gelei en is besluit om halogeneringsmetodes vir bensielalkohole as alternatief te ondersoek.

Na aanleiding van die uitstekende vorming van bensielchloried en -bromied (96–100%) m.b.v. $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4$ ^{67,68} (Skema 32) is die meer geaktiveerde bensielalkohole, 4-metoksibensielalkohol en 2-*O*-metoksimetielbensielalkohol aan hierdie kondisies onderwerp. By 60°C is geen produk verkry nie, maar nadat die reaksiemengsels onder terugvloei verhit is, het die bensielchloriede wel gevorm. Weens die onreaktiwiteit van die bensielchloriede t.o.v. alkilering is 'n verdere poging aangewend om die bensielbromiede te sintetiseer.



SKEMA 32

Na aanleiding van die werk van Collington en Meyers⁶⁴ is 4-metoksibensielalkohol met 2,6-lutidien, LiBr, N,N-dimetielformamied(DMF) en metaansulfonielchloried by 0°C behandel en is slegs die bromied (135) na 'n droë pentaanekstraksie geïsoleer (30%). Ten einde rein isolasie van die produk onder anhidriese kondisies moontlik te maak, is die DMF met THF vervang, maar 'n mengsel van 4-metoksibensielbromied en -chloried (1 : 0.6) is verkry, nadat droë pentaan gebruik is om die anorganiese soute en polêre neweprodukte te presipiteer. (Tabel 4)

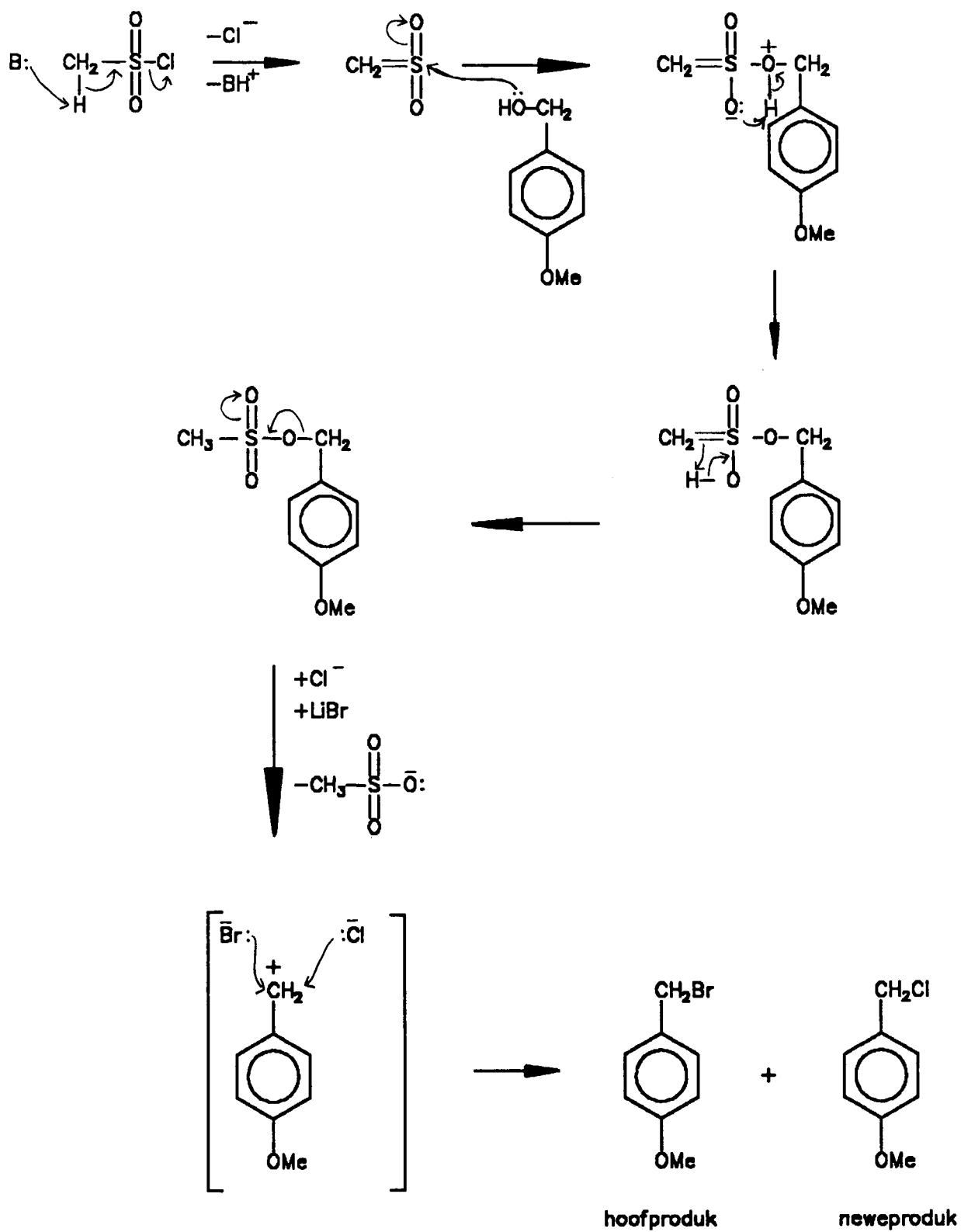
TABEL 4

BROMIEDE	OPBRENGS	PLAAT	δ_{CH_2}		
			-CH ₂ OH	-CH ₂ Br	-CH ₂ Cl
4-Metoksibensiel-bromied (135)	76%	16	4.59	4.49	4.43
2-O-Metoksimetiel-bensielbromied (136)	75%	17	4.66	4.57	4.53
4-Metoksi-2-O-metoksimetiel-bensielbromied (137)	70%	18	4.60	4.57	-

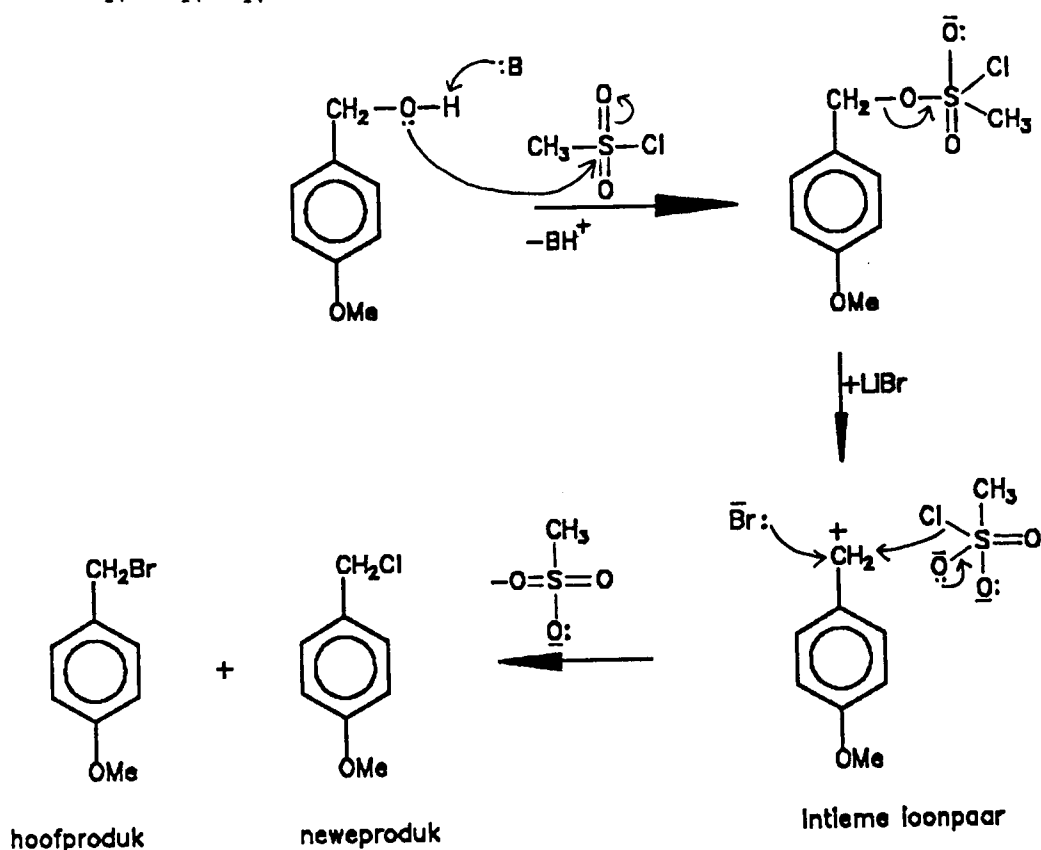
Hierdie resultaat kan waarskynlik as volg verklaar word: Twee meganismes nl. S_N1 en S_Ni word vir hierdie reaksie voorgestel (Skema 33).

Volgens 'n S_N1 ($D_N + A_N$)¹-meganisme sou die reaksie as volg verloop:^{69,71}

¹Volgens die nuwe IUPAC-nomenklatuur vir reaksiemeganismes word die volgende simbole gebruik: D = dissosiasie, A = assosiasie, N = bindingsvorming met 'n nukleofiel of bindingsbreking met verlies van die nukleofuge (verlatende groep), + = dui op aparte reaksiestappe en * = dui op 'n intermedier.



Volgens 'n S_N1 ($D_N^* A_N$)-meganisme:^{69,71}



SKEMA 33

In geval van die meer polêre oplosmiddel (DMF) word die katioon beter gestabiliseer sodat 'n gesolveerde ionpaar ontstaan, waar die groot oormaat $LiBr$ en beter nukleofiele eienskappe van die bromiedioon feitlik uitsluitlik tot brominering lei. In die geval van THF as oplosmiddel, word 'n intieme ionpaar waarskynlik gevorm en vind kompetisie tussen 'n S_N1 en S_N1 -meganisme (bromied- en chloriedioon respektiewelik) plaas.

Ten einde die bensielbromied : bensielchloried verhouding te verbeter, is die effek van halogeenuitruiling ondersoek en is die reaksiemengsel in teenwoordigheid van 'n groot oormaat $LiBr$ (5 ekw.) gelaat (vier uur). Waarskynlik weens die hoër stabiliteit van die chloried, is egter gevind dat die ewewig in der waarheid ten gunste van die chloried

verskuif en is dit dus ook moontlik dat die reaksie ook in die geval van THF volgens die S_N1 -meganisme verloop. (Skema 34)



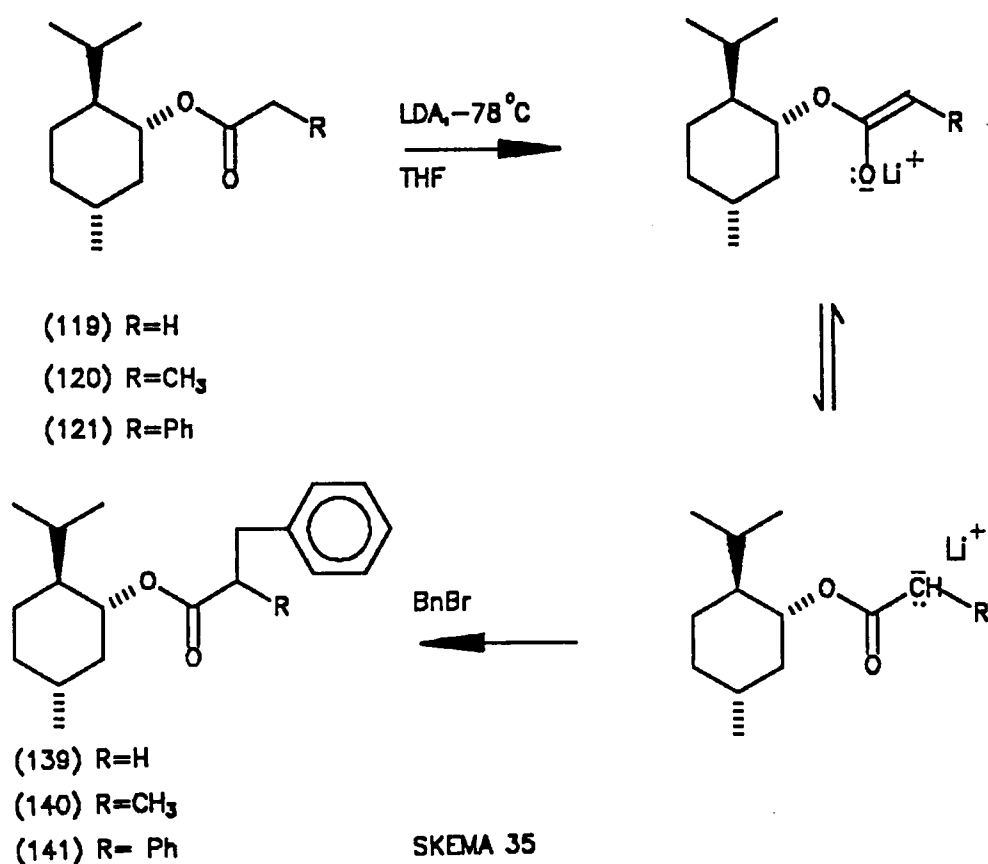
SKEMA 34

Deur gebruik van metaansulfonielanhydried i.p.v. die chloried is daarin geslaag om uitsluitlik 4-metoksibensielbromied te berei en is die metode ook uitgebrei na die 2-*O*-metoksimetielderivaat (136) (plaat 17). Weens ontbinding na 'n onidentifiseerbare pers komponent wanneer die bromied in gekonsentreerde vorm gestoor word, is die bromiede in THF-oplossing onder N_2 in die vrieskas bewaar en kon 'n voorraad vir vyf maande op hierdie wyse met goeie gevolg geberg word. 2-*O*-Metoksimetielsielbromied kristalliseer uit pentaan by -25°C en kan net so in die pentaanoplossing gestoor word.

Toepassing van die metodiek op die bereiding van 4-metoksi-2-*O*-metoksimetielsielbromied (137) (plaat 18) was egter minder suksesvol en die produk kon nie heeltemal suiwer verkry word nie. Weens die geaktiveerde ring is die bromied baie ontstabiel en het ontbinding selfs in THF-oplossing in die vrieskas na vier dae plaasgevind. Verbetering van die metode deur moontlike benutting van die bensielchloried i.p.v. die bromied in hierdie geval, word in die vooruitsig gestel.

4.4 Alkilerings

Ten einde die alkilerings vir die vorming van die propanoïedskelet te bewerkstellig, is deprotonering (30 min) van mentielasetaat (119), -propanoat (120) en -fenielasetaat (121) met LDA† (*in situ* by 0°C m.b.v BuLi en diisopropielamien berei) by -78°C¶ uitgevoer. Byvoeging van bensielbromied⁷⁶ tot die enolate * het die gealkileerde produkte (139-141) in 10 - 50% opbrengs gelewer (Skema 35).

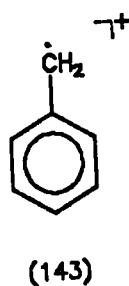
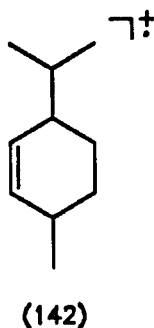


†Die LDA-oplossing moet kleurloos tot roomkleurig wees. Sodra die oplossing geel is, word onbevredigende resultate tydens alkileringsreaksies verkry.⁷²

¶Hoewel litiumenolate in die algemeen redelik stabiel is by lae temperature (<0°C)⁷³, word ontbinding van litiumenolate van esters bo -70°C om ketene te vorm tog in die literatuur aangetref.⁷⁴

*By (120) en (121) is die Z-enolate termodinamies meer stabiel^{73,75} as die E-vorms. Konjugasie met die fenielring dra addisioneel by tot stabilisasie van die enolaat.⁸⁴

Benewens mentol seine, met kenmerkende verskuiwing van 1-H na laer veld [δ 4.5 – 4.7(m)], vertoon die ^1H KMR spektrum (plaat 19) van mentiel-3-fenielpromanoaat (139) twee triplete (δ 2.60 en 2.93) afkomstig vanaf die metileengroepe, terwyl die van mentiel-3-fenielpromanoaat (140) en mentiel-2,3-difenielpromanoaat (141) (plate 20,21) twee multiplete (δ 3.05 – 2.96 en 2.78–2.60 en 3.45–3.34 en 3.05–2.95 respektiewelik) asook 'n doeplet (δ 0.81) en verdere multiplet (δ 3.86–3.78) respektiewelik bevat. Massa fragmentasiespektra (skema 1) vertoon, benewens molekulere ione m/z 288(12%), 302 (25) en 364 (15), fragmente (142) en (143) respektiewelik, terwyl die IR spektra 'n karbonielabsorpsie by 1740 – 1720 cm^{-1} kenmerkend van ester groepe bevat. Strukture (139 – 141) kan dus ondubbelsinning aan die mentielpromanoate toegeken word.



Die ^1H KMR-spektra van mentiel-3-fenielpromanoaat (140) en mentiel-2,3-difenielaetaat (141) toon ook duidelik aan dat 'n diastereomeriese mengsel van 1.4 : 1 en 1.2 : 1 respektiewelik gevorm is. Hoewel goeie diastereoselektiwiteit, weens die feit dat mentol 'n swak chirale hulpmiddel is, nie verwag is nie, was hierdie bevinding bemoedigend en kan verwag word dat uitstekende stereoselektiwiteit met beter chirale hulpmiddels soos 8-feniementol of borneolafgeleide verbindings bereik sal word. Ten spyte van die bemoedigende diastereoselektiwiteit was die opbrengste uit die reaksies onbevredigend laag en is aandag eerstens aan hierdie aspek geskenk.

Hoewel deprotonering van esters m.b.v. 'n verskeidenheid basisse in die literatuur

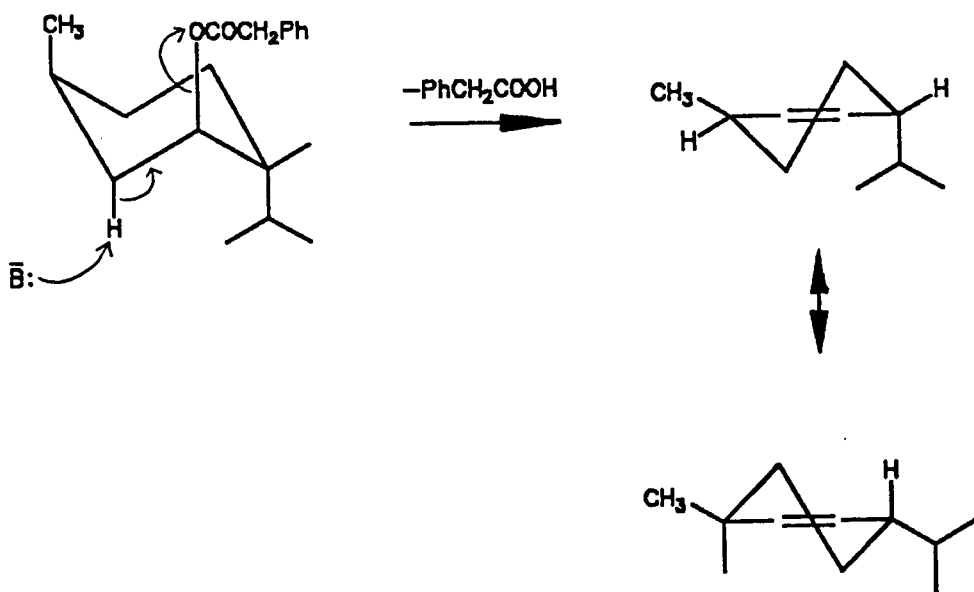
aangetref word,⁷⁷⁻⁸³ is toepassing van hierdie reaksie op fenielasynsuuresters uiters seldsaam⁸⁴ en is die moontlikheid van onvolledige enolaat vorming by -78°C en kwaliteit van die BuLi as oorsaak van die onbevredigende reaksie ondersoek. Aangesien gestandaardiseerde BuLi (m.b.v difenielasynsuur⁸⁵) steeds swak opbrengste gelewer het, is aandag vervolgens op enolaatvorming toegespits.

Ten einde te bepaal by watter temperatuur die enolaat van mentielfenielasetaat (121) volledig m.b.v. LDA gevorm is, is monsters van die reaksiemengsel by -78°C , -50°C , -30°C en -15°C onttrek en met D_2O geblus. Dit is gevind dat slegs 46% D-inkorporering (plaat 22), ongeag die temperatuur waarby die monster onttrek is, plaasgevind het. Op soortgelyke wyse is vasgestel dat daar geen toename in enolaatvorming met tyd by -78°C plaasvind nie en dat enolaatvorming na slegs 15 min. reeds optimaal is.

Aangesien goeie resultate tydens α -alkilering van esters met litiumisopropiëlsikloheksielamied(LICA) as basis gerapporteer is^{84,86} (moontlik a.g.v. die goeie oplosbaarheid van LICA in THF by lae temperature)⁸⁶, is die uitwerking van LICA op enolaatvorming ondersoek. Weereens is gevind dat die ester enolaat binne 15 min by -78°C optimaal gevorm is (74% D-inkorporering) (plaat 23), en dat ontbinding met tyd by hoër temperature plaasvind. (51% D-inkorporering na 90 minute by -50°C) (plaat 24) Hoewel 100% D-inkorporering nie gevind is nie, is dit in ooreenstemming met bevindings van Rathke⁸⁶ en andere waar D-insluiting van 20 – 75% in soortgelyke toestande waargeneem is. Die onvolledige D-insluiting kan moontlik aan 'n ongewone protoneringsmekanisme⁸⁷ tydens die blussingsproses toegeskryf word en verteenwoordig nie noodwendig onvolledige deprotonering nie, aangesien Rathke *et al*⁸⁶ gevind het dat selfkondensasie van die esters plaasvind indien enolaatvorming onvolledig is. Nadat hierdie geoptimaliseerde kondisies tydens die verestering geïmplimenteer is, was die opbrengs egter steeds 20%.

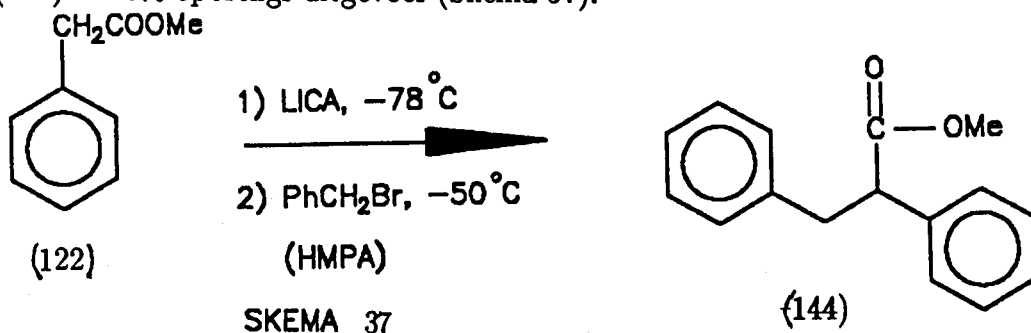
In 'n verdere poging om opbrengste te verbeter, is variasie in temperatuur waarby die alkileringsstap uitgevoer word, ondersoek en is die bensielbromied by -78°C , -50°C of -30°C bygevoeg, terwyl aandag ook aan verskillende opwerkprosedures (eter of dichlorometaanekstraksie en aansuring met versadigde ammoniumchloried of verdunde asynsuur) geskenk is. 'n Eterekstraksie na aansuring met versadigde ammoniumchloried het die beste resultate gelewer, maar opbrengste was steeds swak (20 – 30%), terwyl geen uitgangstof herwin of esterverwante neweprodukte geïsoleer kon word nie.

Aangesien keteenvorming vanaf die esterenolaat by -78°C onwaarskynlik is en slegs 50% van die ester na deprotonering en blussing herwin kon word, het die moontlikheid van vernietiging van die ester volgens 'n alternatiewe roete na vore getree en is 'n proses verwant aan die bekende eliminasie-reaksie van mentielchloried⁸⁸ waarskynlik verantwoordelik vir die swak opbrengs. Soortgelyke eliminasië by mentielfenielasetaat sou tot die vorming van 3S,6R-ment-2-een (kookpunt 55.5°C) (Skema 36) en fenielasynsuur lei wat beide tydens die isolasieproses verlore sou gaan, sodat dit die afwesigheid van neweprodukte uit die reaksie verklaar.



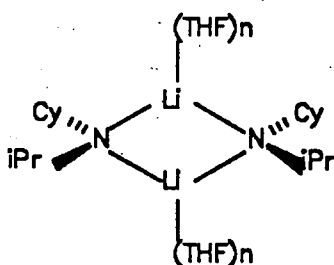
SKEMA 36

Ten einde hierdie ongewenste newereaksie uit te skakel, is besluit om die metielesters van fenielasynsuur i.p.v. die mentolderivate te benut en is alkilerings van metielfenielasetaat (122) in 70% opbrengs uitgevoer (Skema 37).

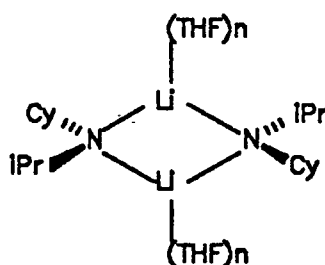


Na aanleiding van literatuurprosedures waar bevind is dat die gebruik van HMPA tot verhoging in opbrengs by alkileringsreaksies lei⁸⁹, is hierdie reagens as bymiddel bygevoeg en is die gealkileerde produk (144) (plaat 25) in 86% opbrengs verkry.

Die invloed van HMPA op alkileringsreaksie kan waarskynlik as volg verklaar word: Studies van die 'oplossingsstruktuur' van LICA toon aan dat die enigste waarneembare strukture in oplossing 'n 1 : 1 mengsel van die stereoisomeriese dimere (164) en (165) is.⁹⁰⁻⁹³



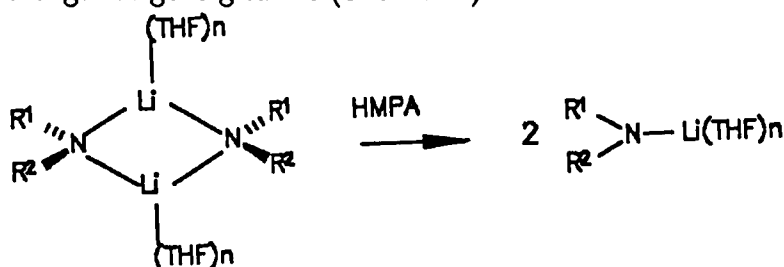
cis-(164)



trans-(165)

Dipolere, aprotiese oplosmiddels soos HMPA veroorsaak dissosiasie van ionpaaraggre-gate en die verskil in reaksies met of sonder HMPA lê dus moontlik in die aard van die 'basisspesies' wat verantwoordelik is vir waterstofabstraksie om die enolaat te vorm. Indien HMPA die aggragasie ewewig skuif sodat die basis oor die hele temperatuurge-

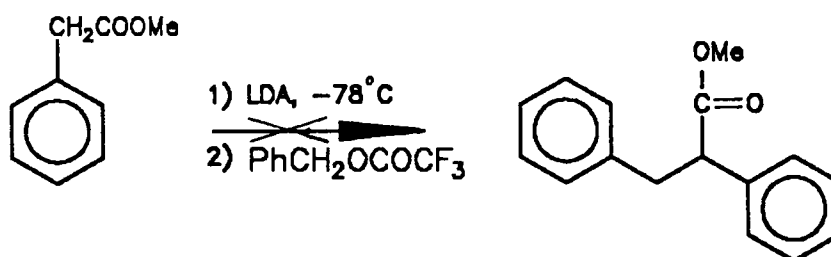
bied as monomere voorkom, kan dit lei tot beter enolaatvorming wat 'n beter reaksie en hoër opbrengs tot gevolg sal hê (Skema 38).⁹⁴⁻⁹⁶



$\text{R}^1 - \text{R}^2 - \text{Cy}$, IPr

SKEMA 38

Aangesien probleme rondom die alkileringstap oorkom is, is voortgegaan om die effek van verskillende verlatende groepe in die elektrofiel te evalueer. Weens die algemene beskikbaarheid van geoksigeneerde bensielalkohole (deur reduksie van die aldehyd), is besluit om deur aktivering van die hidroksigroep verlatende eienskappe in te bou en is gepoog om die tosielesters te vorm. A.g.v. die mislukking hiervan (*cf.* paragraaf 4.3) is die minder reaktiewe trifluoroasetatester (134) gevorm en aan alkilering onderwerp, maar geen reaksie kon by -78°C verkry word nie (Skema 39).



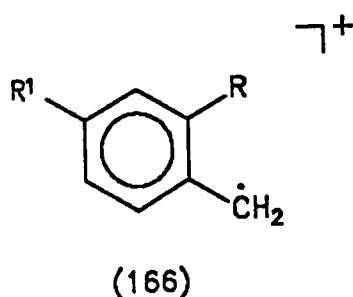
SKEMA 39

Na suksesvolle bereiding van geoksigeneerde bensielbromiede (135), (136) en (137) (*cf.* paragraaf 4.3), is hierdie verbindings as elektrofiel aangebied tydens alkileringsreaksies van 'n reeks geoksigeneerde metielfenielaetate en is die 2,3-diarielpromanoaetatesters (144 – 163) in 20 – 86% opbrengs verkry. (Tabel 5)

TABEL 5

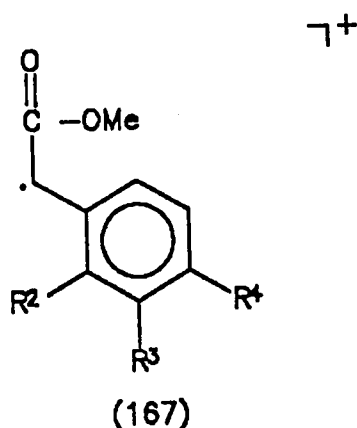
VERBINDINGS	METIELFENIELASETAAT (122)			METIEL-4-METOKSIFENIEL- ASETAAT (123)			METIEL-2-METOKSIFENIEL- ASETAAT(124)			METIEL-3',4'-DIMETOKSI- FENIELASETAAT (125)			METIEL-2',4'-DIMETOKSI- FENIELASETAAT (126)		
	KONDI- SIES	OPBRENGS	NR.	KONDI- SIES	OPBRENGS	NR.	KONDI- SIES	OPBRENGS	NR.	KONDI- SIES	OPBRENGS	NR.	KONDI- SIES	OPBRENGS	NR.
Bensielbromied	-50°C 60 min	86%	144	-50°C 30 min	74%	145	-50°C 30 min	72%	146	-78°C → -50°C 60 min	61%	147	-78°C 20 min	70%	148
4- Metoksibensiel- bromied (135)	-78°C → -50°C 50 min	70%	149	-78°C 20 min	71%	150	-78°C 15 min	80%	151	-78°C → -50°C 60 min	80%	152	-78°C 15 min	70%	153
2-O-Metoksimetiel- bensielbromied (136)	-78°C 15 min	70%	154	-78°C 30 min	60%	155	-78°C 15 min	56%	156	-78°C 30 min	75%	157	-78°C 15 min	74%	158
4-Metoksi-2-O-metoksi- metielbensielbromied (137)	-78°C 15 min	45%	159	-78°C 20 min	57%	160	-78°C 45 min	47%	161	-78°C 20 min	20%	162	-78°C 30 min	42%	163

Die ^1H KMR spektra (plate 25 – 44) van esters (144) – (163) vertoon, benewens die verwagte aromatiese en metoksi-seine telkens twee doeblette van doeblette (δ 3.47 – 3.23 en 3.15 – 2.87) afkomstig vanaf die bensiliese metileengroep (3- CH_2) asook 'n doeblet van doeblette (δ 4.43 – 3.71) vanaf die metienproton (2-H) (Tabel 6.1 en 6.2).^{††} Die massafragmentasiespektra (skemas 2–5) bevat ook, benewens die verwagte molekulêre ione, kenmerkende fragmente (166) en (167), terwyl die IR spektra absorpsie by 1730–1740 cm^{-1} (tabel 6.1 en 6.2), kenmerkend van die karbonielgroepe in esterfunksies bevat, sodat die strukture van die alkileringsprodukte ondubbelsinnig as (144) – (163) vasgestel kon word.



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{OMe}$

$\text{R} = \text{H}, \text{OMOM}$

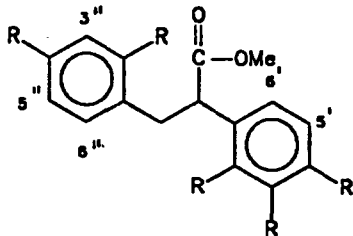


$\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ en/of OMe

Soos uit Tabel 5 blyk, is die opbrengste van alle alkilerings behalwe die waarin 4-metoksi-2-O-metoksietielbensielbromied gebruik is, hoog en wil dit voorkom asof substitusiepatroon binne eksperimentele fout geen invloed op die reaksie het nie. Hoewel die reaksies met 4-metoksi-2-O-metoksietielbensielbromied (159 – 163) gemiddeld tot lae opbrengste gelewer het, kan hierdie resultaat moontlik aan onstabiliteit en probleme met suiwering van die reagens toegeskryf word (*cf.* paragraaf 4.3) en is die laaste stap in die vorming van isoflavane nl. siklisering van die propanoatesters met vertroue aangepak.

^{††} Die nomenklatuur is deurgaans toegeken sodat die aromatiese ring wat as B-ring in isoflavane figureer, as ' (enkel aksent) aangedui is, terwyl die A-ring as '' (dubbel aksent) aangedui is.

TABEL 6.1

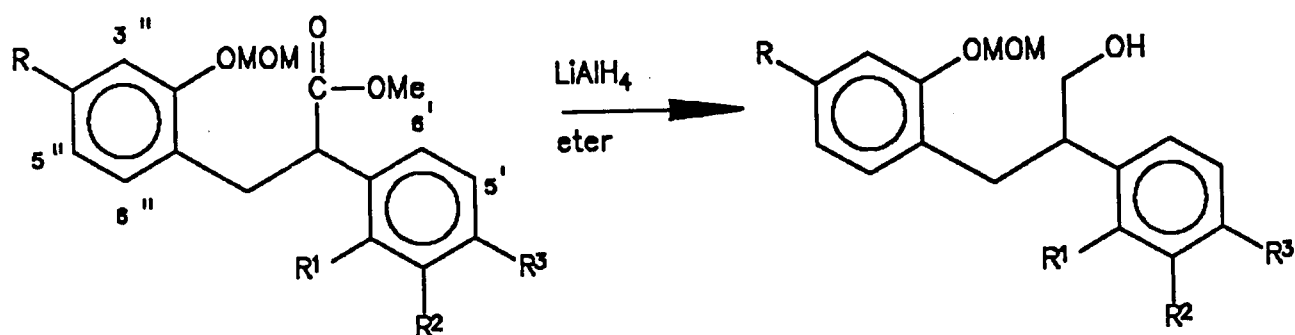
VERBINDINGS 	CHEMIESE VERSKUIWINGS VAN H ^e (δ)		ν _{MAKS} (cm ⁻¹)	PLAAT NR.
	2-H	3-CH ₂	C=O	
Metiel-(2,3-difeniel)propanoaat (144)	3.90	3.47, 3.07	1735	25
Metiel-3-feniel-2-(4'-metoksifeniel)propanoaat (145)	3.83	3.41, 3.02	1730	26
Metiel-3-feniel-2-(2'-metoksifeniel)propanoaat (146)	4.30	3.34, 2.96	1735	27
Metiel-3-feniel-2-(3', 4'-dimetoksifeniel)-propanoaat (147)	3.77	3.37, 3.00	1735	28
Metiel-3-feniel-2-(2', 4'-dimetoksifeniel)-propanoaat (148)	4.22	3.31, 2.98	1735	29
Metiel-2-feniel-3-(4''-metoksifeniel)propanoaat (149)	3.83	3.37, 2.98	1740	30
Metiel-2-(4'-metoksifeniel)-3-(4''-metoksifeniel)-propanoaat (150)	3.73	3.29, 2.91	1740	31
Metiel-2-(2'-metoksifeniel)-3-(4''-metoksifeniel)-propanoaat (151)	4.25	3.26, 2.89	1740	32
Metiel-2-(3', 4'-dimetoksifeniel)-3-(4''-metoksifeniel)-propanoaat (152)	3.71	3.29, 2.93	1740	33
Metiel-2-(2', 4'-dimetoksifeniel)-3-(4''-metoksifeniel)-propanoaat (153)	4.16	3.23, 2.87	1740	34

TABEL 6.2

VERBINDINGS	CHEMIESE VERSKUIWINGS (δ)		ν MAKS (cm ⁻¹)	PLAAT NR.
	2-H	3-CH ₃	C=O	
Metiel-2-feniel-3-(2"-O-metoksimetielfeniel)-propanoaat (154)	4.04	3.41, 3.15	1740	35
Metiel-2-(4'-metoksifeniel)-3-(2"-O-metoksimetielfeniel)-propanoaat (155)	3.94	3.34, 3.06	1740	36
Metiel-2-(2'-metoksifeniel)-3-(2"-O-metoksimetielfeniel)-propanoaat (156)	4.43	3.43, 3.03	1740	37
Metiel-2-(3', 4'-dimetoksifeniel)-3-(2"-O-metoksimetielfeniel)propanoaat (157)	3.91	3.34, 3.05	1730	38
Metiel-2-(2', 4'-dimetoksifeniel)-3-(2"-O-metoksimetielfeniel)propanoaat (158)	4.30	3.36, 2.95	1730	39
Metiel-2-feniel-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetielfeniel)propanoaat (159)	3.93	3.28, 3.01	1740	40
Metiel-2-(4'-metoksifeniel)-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetielfeniel)propanoaat (160)	3.88	3.26, 2.99	1730	41
Metiel-2-(2'-metoksifeniel)-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetielfeniel)propanoaat (161)	4.34	3.30, 2.93	1740	42
Metiel-2-(3', 4'-dimetoksifeniel)-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetielfeniel)propanoaat (162)	3.85	3.25, 2.97	1740	43
Metiel-2-(2', 4'-dimetoksifeniel)-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetielfeniel)propanoaat (163)	4.25	3.27, 2.89	1730	44

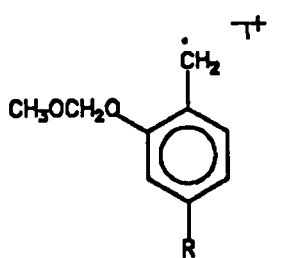
4.5 Reduksie en siklisering

Ten einde vorming van die heterosikliese ring van die isoflavane te bewerkstellig, is die esters met 2''-O-metoksimetiel- en 4''-metoksi-2''-O-metoksimetielsubstituent (154-163), wat na alkilering verkry is, as eerste stap aan LiAlH_4 -reduksie onderwerp (Skema 40) om die propanole (168-177) in goeie opbrengs te vorm [Tabel 7, MS(Skemas 6,7)].



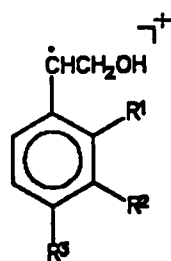
SKEMA 40

Benewens seine vanaf die metoksimetielgroep [δ 5.12 – 5.19 (s, OCH_2OCH_3) en δ 3.46 – 3.49 (s, OCH_2OCH_3)], vertoon die ^1H KMR spektra (plate 45 – 54) van die propanole twee metileengroepe asook 'n metienproton (Tabel 7), waardeur die strukture (168 – 177) ondubbelsinnig vasgestel kon word. Dit is opvallend dat in die propanole met 'n 2'-OMe-substituent (170, 172, 175 en 177) die 2-proton na laer veld resoneer in vergelyking met 2'-deoksi-analoë ($\delta \pm 3.50$ teenoor $\delta \pm 3.17 - 2.99$). Bevestiging van strukture (168 – 177) volg ook uit MS waar die verwagte molekulêre ione en kenmerkende fragmente (178) en (179) waargeneem word.



$\text{R}=\text{H}$ of OMe

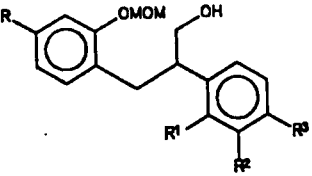
(178)



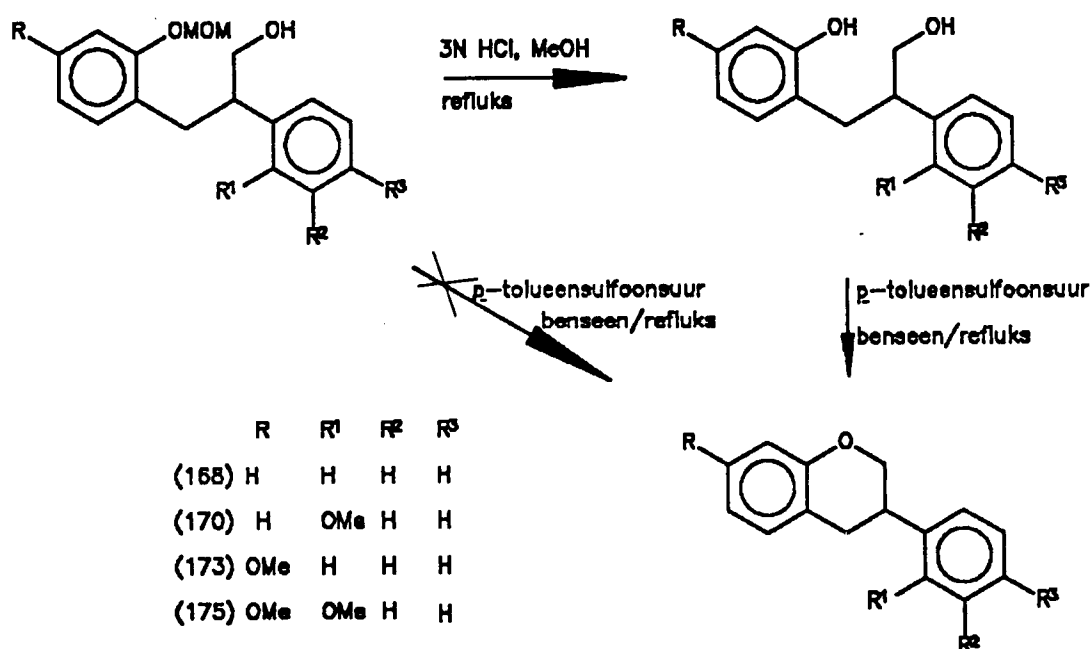
$\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$ en/of OMe

(179)

TABEL 7

SUBSTRAAT 	1-CH ₂ (MULTIPLISITEIT)	2-H (MULTIPLISITEIT)	3-CH ₁ (MULTIPLISITEIT)	OPBRENGS %	PLAAT
R=R ¹ =R ² =R ³ =H (168)	3.78-3.75 (m)	3.17-3.10 (m)	3.11-3.04 (m) 2.96-2.86 (m)	98	45
R=R ¹ =R ² =H, R ³ =OMe (169)	3.76-3.70 (m)	3.11-3.05 (m) of 3.06-2.99 (m)	3.11-3.05 (m) of 3.06-2.99 (m) 2.91-2.80 (m)	92	46
R=R ² =R ³ =H, R ¹ =OMe (170)	3.77-3.72 (m)	3.65-3.56 (m)	3.11 (dd) 2.87 (dd)	90	47
R=R ¹ =H, R ² =R ³ =OMe (171)	3.77-3.71 (m)	3.11-3.00 (m)	3.11-3.00 (m) 2.90-2.77 (m)	94	48
R=R ² =H, R ¹ =R ³ =OMe (172)	3.75-3.69 (m)	3.56-3.48 (m)	3.07 (dd) 2.84 (dd)	98	49
R=OMe, R ¹ =R ² =R ³ =H (173)	3.77-3.74 (m)	3.10-3.03 (m)	2.98 (dd) 2.83 (dd)	50	50
R=R ³ =OMe, R ¹ =R ² =H (174)	3.76-3.70 (m)	3.08-2.98 (m)	2.95 (dd) 2.79 (dd)	74	51
R=R ¹ =OMe, R ² =R ³ =H (175)	3.80-3.71 (m)	3.59-3.51 (m)	3.03 (dd) 2.81 (dd)	85	52
R=R ² =R ³ =OMe, R ¹ =H (176)	3.75-3.70 (m)	3.05-2.99 (m)	2.95 (dd) 2.78 (dd)	72	53
R=R ¹ =R ³ =OMe, R ² =H (177)	3.79-3.70 (m)	3.54-3.39 (m)	2.99 (dd) 2.78 (dd)	79	54

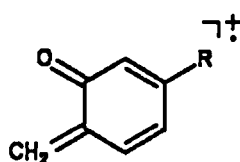
As tweede stap in die ringsluitingsproses, is aanvanklik gepoog om die 2"-O-metoksimetielgroep te verwyder en terselfdertyd siklisering te bewerkstellig. Verhitting van propanol (170) met *p*-tolueensulfoonsuur (*p*-TsOH) in benseen het egter tot 'n komplekse mengsel van produkte gelei en wil dit voorkom asof 'n nukleofiele oplosmiddel noodsaaklik is vir hidrolise van die metoksimetielgroep. Die 2"-O-metoksi-metielgroep van propanole (168 – 177) is gevolglik deur gebruik van die standaard reagense (3N HCl, MeOH) vir hidrolise van hierdie groep, verwyder, waarna suurgekataliseerde siklisering (*p*-TsOH, benseen) sonder suiwering van die tussenprodukte, uitgevoer is.



SKEMA 41

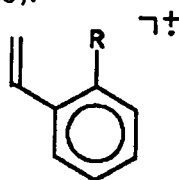
Propanole met R'=H of OMe en R²=R³=H (168, 170, 175 en 177) het dan ook hoofsaaklik in 'n verhouding vanaf 1:1 tot 3:1 die ooreenstemmende isoflavane gelewer (skema 41), terwyl die met ander substitusiepatrone slegs tot 2-bensieldihidrobensofurane aanleiding gee.

Die ^1H KMR van isoflavane (180 – 183) (Tabel 8) (plate 55 – 58) vertoon die kenmerkende seine van hierdie groep verbindings met 3-H as multiplet by δ 3.76 – 3.16, terwyl 2-H(aks) as doeblot van doeblotte (δ 4.06 – 4.03) en 2-H(ekw) as doeblot van doeblotte van doeblotte (δ 4.36 – 4.33) verskyn. Die addisionele koppeling vertoon deur 2-H(ekw), is waarskynlik te wyte aan langafstand koppeling met 4-H(ekw), weens die W-vorm waarin die twee protone m.b.t. mekaar verkeer.⁹⁸ In die spektra van (181) en (183) kom die 4-metileengroep as doeblot van doeblotte (δ 3.09 – 3.00) en 'n doeblot van doeblotte van doeblotte (δ 2.96 – 2.88) voor, terwyl hierdie seine by (180) en (182) oormekaar val en as 'n multiplet waargeneem word. Die MS fragmentasiespektra (skemas 8,10) bevestig die verbindings as isoflavane en bevat benewens molekulêre ione die kenmerkende RDA fragmente (184) en (185).



R=H of OMe

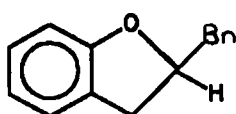
(184)



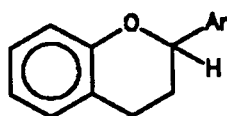
R=H of OMe

(185)

Die ^1H KMR spektra (Tabel 8)(plate 59 – 68) van die tweede groep produkte uit die sikliseringsreaksie bevat seine soortgelyk aan die van die isoflavane (een metien multiplet en twee metileen groepe), maar met kenmerkende verskil in chemiese verskuiwing [δ 5.14 – 4.91 teenoor 3.76 – 3.16] vir die multiplet (2-H) en een van die metileengroepe (δ 3.21 – 2.81 teenoor 4.36 – 4.01), terwyl die langafstandkoppeling tussen 2-H(ekw) en 4-H(ekw) ook afwesig is. Weens die laeveld posisie van die metienproton is dit duidelik dat hierdie groepe die ontskerming van 'n suurstof ondervind en kan hierdie groep verbindings as 2-bensieldihidrobensob[b]furane (186) of flavane(187) geklassifiseer word.

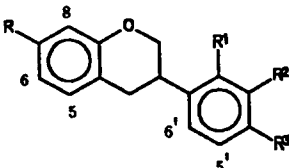
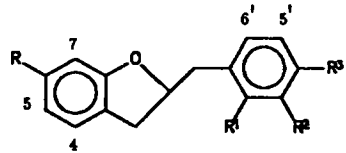


(186)



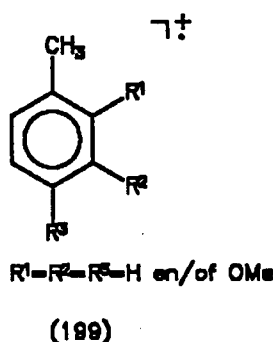
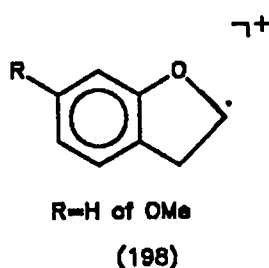
(187)

TABEL 8

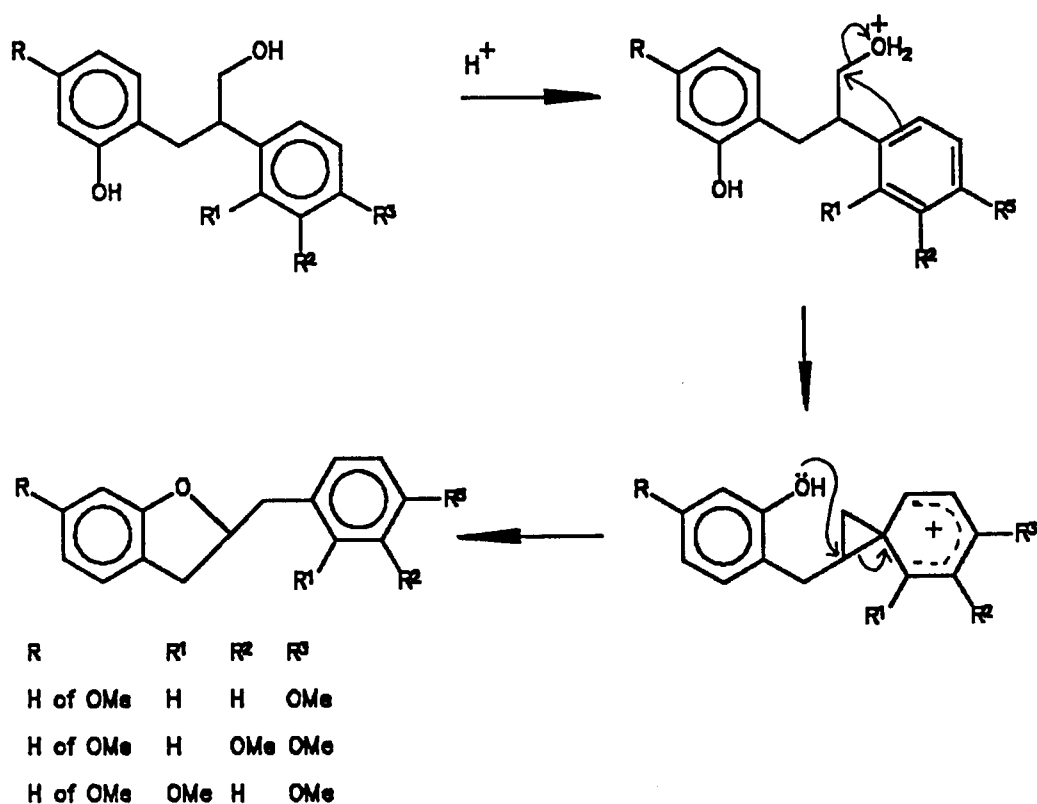
												
	NR	PLAAT NR	OPBRENGS %	2-CH ₃	3-H	4-CH ₃	NR.	PLAAT NR.	OPBRENGS	2-H	3-CH ₃	CH ₃ Ar
R=R'=R''=H	180	55	28	4.35 (ddd) 4.03 (dd)	3.30-3.19 (m)	3.12-2.95 (m)	188	59	28	5.05-4.95 (m)	3.21 (dd) 2.95 (dd)	3.18 (dd) 2.92 (dd)
R=R'=R''=H, R'=OMe	181	56	65	4.36 (ddd) 4.06 (dd)	3.76-3.64 (m)	3.09 (dd) 2.96 (ddd)	189	60	25	5.12-5.02 (m)	3.17 (dd) 2.94 (dd)	3.15 (dd) 2.96 (dd)
R=R'=R''=H, R''=OMe	-	-	-	-	-	-	190	61	60	5.01-4.91 (m)	3.19 (dd) 2.94 (dd)	3.12 (dd) 2.87 (dd)
R=R'=H, R''=R''=OMe	-	-	-	-	-	-	191	62	60	5.04-4.94 (m)	3.20 (dd) 2.94 (dd)	3.09 (dd) 2.88 (dd)
R=R''=H, R'=R''=OMe	-	-	-	-	-	-	192	63	70	5.09-4.98 (m)	3.16 (dd) 2.94 (dd)	3.09 (dd) 2.88 (dd)
R=OMe, R'=R''=R''=H	182	57	35	4.33 (ddd) 4.01 (dd)	3.26-3.16 (m)	3.00-2.91 (m)	193	64	*	-	-	-
R=R'=OMe, R''=R''=H	183	58	22	4.33 (ddd) 4.03 (dd)	3.70-3.58 (m)	3.00 (dd) 2.88 (ddd)	194	65	18	5.14-5.04 (m)	3.09 (dd) 2.85 (dd)	3.13 (dd) 2.94 (dd)
R=R''=OMe, R'=R''=H	-	-	-	-	-	-	195	66	50	5.02-4.92 (m)	3.13 (dd) 2.89-2.81 (m)	3.07 (dd) 2.89-2.81 (m)
R=R''=R''=OMe, R'=H	-	-	-	-	-	-	196	67	40	5.05-4.94 (m)	3.14 (dd) 2.85 (dd)	3.07 (dd) 2.89 (dd)
R=R'=R''=OMe, R''=H	-	-	-	-	-	-	197	68	53	5.09-4.99 (m)	3.09 (dd) 2.84 (dd)	3.06 (dd) 2.87 (dd)

* 2-Feniel-6-metoksidihiidrobensolbifuraan (193) is waargeneem (plaat 64),
maar weens te min produk kon h skoon spektrum nie verkry word nie.

Die noue ooreenstemming in chemiese verskuiwing van die metileengroepe (δ 3.12 – 2.88 en 3.18 – 2.81) dui egter op soortgelyke chemiese omgewings vir hierdie groepe, terwyl onderlinge koppeling tussen die CH_2 -groepe ook afwesig is, sodat 2-bensioldihidrobensobenzofuraanstrukture (188 – 197) aan hierdie verbindings toegeken kan word. Bevestiging hiervoor volg ook uit die MS fragmentasiespektra (skema 9,11), waar benewens molekulêre ione, fragmente (198) en (199) waargeneem word.

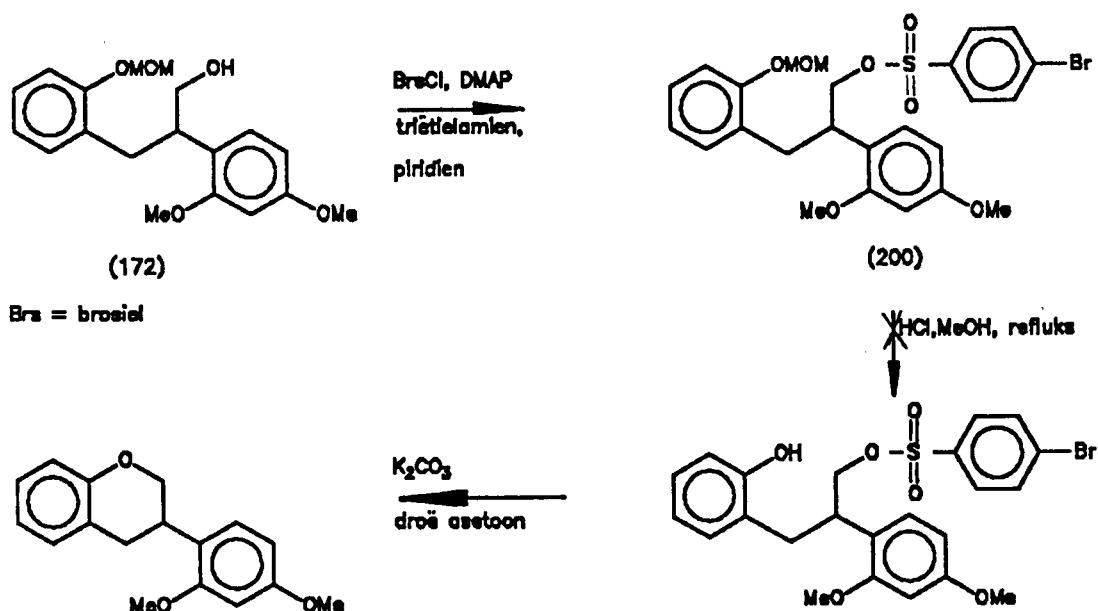


Soos uit Skema 42 blyk, kan die vorming van 2-bensioldihidrobensobenzofurane in die sikliseringsreaksie verklaar word deur 'n arielmigrasie vanaf 2-C na 1-C van die geprotoneerde propanole (168 – 177) voor te stel. Hoewel hierdie prosesse vir alle propanole moontlik is, veroorsaak oksigenering op die aromatiese ring beter migrasievermoe en verklaar dit dus die uitsluitlike vorming van 2-bensioldihidrobensobenzofurane vanaf B-ring gesubstitueerde propanole (169, 171, 172, 174, 176 en 177). In gevalle waar die B-ring geen substituent of slegs 2'-OMe groep vertoon, (168, 169, 173 en 174), kom kompetisie tussen siklisering en migrasie voor en word beide tipes produkte verkry. Hoewel 2'-oksigenering ook tot aktivering van die ring lei en dus migrasie moet bevorder, word hierdie prosesse by 2'-metoksidraende verbindings moontlik weens steriese effekte verhoed.



SKEMA 42

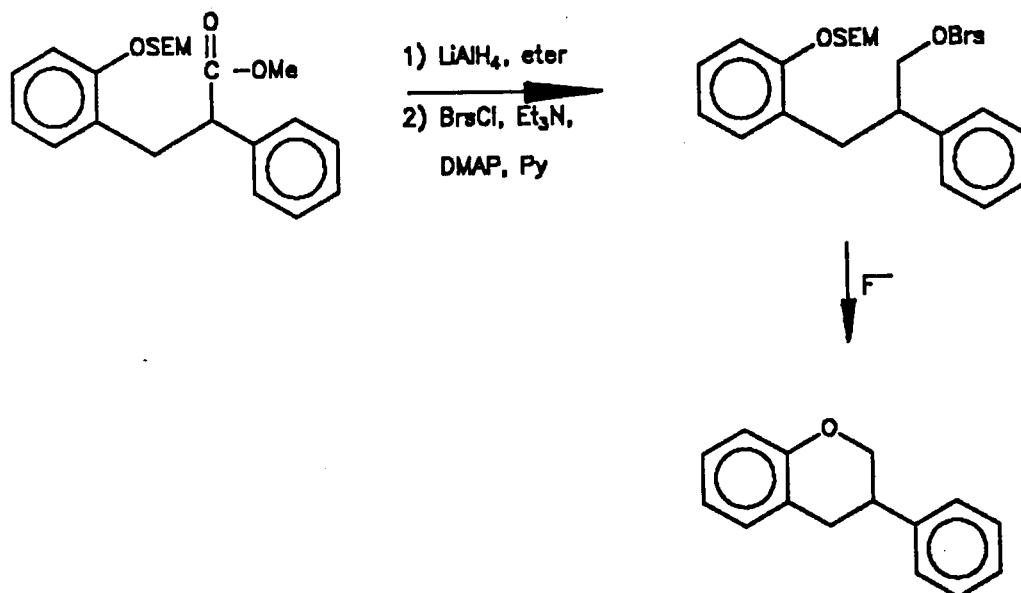
Aangesien dit bekend is dat herrangskikking met suurskatalise plaasvind, maar nie tydens basisgekataliseerde reaksie nie, is pogings tot basisgekataliseerde siklisering aangewend. Ten einde hierin te slaag is dit noodsaaklik om die hidroksigroep van die 1-propanole in 'n beter verlatende groep te omskep en is propanol (172) met brosielchloried en trietielamien behandel (skema 43).



SKEMA 43

Hoewel die brosilaat (200) in 30% opbrengs gevorm kon word, was verwydering van die suurlabiele metoksimetielgroep met behoud van die brosielgroep onsuksesvol en het migrasie om die 2-bensieldihidrobensob[furaan te vorm, weereens plaasgevind.

Aangesien sikliserings dus die swak skakel in die sintese van isoflavane volgens hierdie protokol is, sal aansienlike verbetering in hierdie stap aangebring moet word alvorens 'n lewensvatbare alternatief vir die sintese van isoflavane daargestel is. In hierdie verband word vervanging van die metoksimetielgroep in die sintese met bv. 'n silielgroep wat deur F^- -ioon verwyder kan word, gevolg deur basisgekataliseerde siklisering in die vooruitsig gestel (Skema 44).



SKEMA 44

EKSPERIMENTEEL

EKSPERIMENTEEL

HOOFSTUK 5: STANDAARD EKSPERIMENTELE METODES

5.1 Chromatografie

(a) Kwalitatiewe dunlaagchromatografiese ondersoeke is op plastiekplaatjies (5 x 3 cm), bedek met 'n laag (0.25mm) Kieselgel PF 254 (Merck), uitgevoer. Alle R_f -waardes is vanaf kwalitatiewe DLC-ondersoeke verkry.

(b) Bereidende skaal DLC is op glasplate (20 x 20cm), bedek met 'n laag (1.0mm) ongeaktiveerde kieselgel (Merck PF 254), wat by kamertemperatuur gedroog is, uitgevoer. Na ontwikkeling in 'n spesifieke elueermiddel, is die plate gedroog, die bande d.m.v. sproeireagense en UV (254nm) onderskei en afgekrap. Die silika is d.m.v. asetoon "geelueer" wat onder verminderde druk by 50 °C afgedamp is. Die belading was 10 – 15 mg per plaat.

(c) Vir "Flash" kolomchromatografie (FKC) is 'n glaskolom met 'n deursnee van 40 mm met 30 – 50 cm droë "silika (Merck 120 – 230 maas) en 'n dun lagie kwarts sand (3 mm) gevul en onder druk (m.b.v. N_2 -silinder) met die elueermiddel gepak, totdat al die lug uit die silika gepers is. Die monster is in die minimum volume elueermiddel op die oppervlak van die sand aangewend en die kolom is onder N_2 -druk ontwikkel teen 'n vloeispoed van 2–3ml/min. en fraksies is met 'n outomatiese fraksiekollekteerder versamel.

5.2 Sproeireagense

(a) Formaldehyd – swaelsuur

Dunlaagchromatogramme is liggies met 2 % (v/v) oplossing van formaldehyd (40%) in gekonsentreerde swaelsuur gesproei en by *ca.* 120 °C tot optimum kleurontwikkeling verhit.

5.3 Spektrometriese en spektroskopiese metodes

5.3.1 Kernmagnetiese resonansspektroskopie (KMR)

¹H KMR spektra is op 'n Bruker AM 300 FT-spektrometer by 296K met gedeuterieerde chloroform as oplosmiddel en interne standaard afgeneem. Chemiese verskuiwings is deurgaans uitgedruk as dele per miljoen (d.p.m.) op die δ -skaal en koppelingskonstantes word in Hz tot een desimaal noukeurig gegee. Die volgende afkortings is deurgaans gebruik: s – singulet, d – doeplet, t – triplet, k – kwartet, m – multiplet, dd – doeplet van doebllette, ddd – doeplet van doebllette van doebllette en o – onsuiwerheid.

5.3.2 Massaspektrometrie (MS)

Massaspektra en akkurate massabepalings is op 'n Kratos MS-80 massaspektrometer met dubbele fokus afgeneem en tensy anders vermeld, volgens die elektron impak (EI)-tegniek verkry.

5.3.3 Infrarooispektroskopie (IR)

Infrarooispektra is afgeneem in chloroform met 'n Unicam SP 1000 spektrofotometer.

5.3.4 Smeltpunte

'n Reichert Thermopan mikroskoop met 'n Koffler 'hot stage' is gebruik om smeltpunte te bepaal en die waardes word ongekorrigeerd aangegee.

5.4 Afkortings

Die volgende afkortings is deurgaans vir oplosmiddels gebruik.

A = aseton

THF = tetrahydrofuraan

B = benseen

DCM = dichloormetaan

H = heksaan

DMF = dimetielformamied

T = toluen

EA = etielasetaat

EtOH = etanol

5.5 Droging van reagentse

(a) Oplosmiddels

Beide THF en dietieleter is oor natrium en bensofenoon onder N_2 tot ontwikkeling van 'n donkerblou kleur gerefluks en voor gebruik vars gedistilleer.

DCM en DMF is vir 12 uur oor CaH_2 gerefluks, voordat dit onder N_2 oorgedistilleer is.

Pentaaan is onder N_2 oor natrium en bensofenoon gerefluks tot 'n liggroen kleur verkry is, waarna dit oorgedistilleer is.

(b) Heksametielfosfortriamied (HMPA)

HMPA is oor CaO onder N_2 by 'n vakuum van 4 mmHg vir 8 ure gerefluks, waarna die oplossing na afkoeling gedekanteer is. Natrium is bygevoeg en die mengsel is vir 'n verdere 4 uur onder vakuum met N_2 -atmosfeer verhit. Die HMPA is by $90^\circ\text{C}/3$ mmHg gedistilleer, oor molekulêre siwwe versamel en onder N_2 in die vrieskas gestoor.

(c) Isopropielsikloheksielamien en diisopropielamien

Isopropielsikloheksielamien en diisopropielamien is onder 'n N_2 -atmosfeer oor CaH_2 vir 8 uur gerefluks, voordat dit gedistilleer en oor molekulêre siwwe onder N_2 versamel en gestoor is.

5.6 Chemiese metodes

5.6.1 Metoksimetilering

By 'n suspensie van NaH (2 ekw., 0.072 mol) in droë DMF (100 ml), is die alkohole (0.036 mmol) stadig gevoeg waarna chlorometielmetieleter (1 ekw., 0.036 mol) bygedrup is. Nadat die reaksiemengsel vir $1/2 - 1$ uur by kamertemperatuur geroer is, is ys en 1.0 N HCl (50ml) daarby gevoeg en die produk met eter (3 x 300 ml) geëkstraheer. Die

eterekstrak is met versadigde NaHCO_3 – oplossing (100 ml) en water (100 ml) gewas, gedroog (Na_2SO_4) en na indamping is die produk m.b.v. dlc– of fkc–skeiding verkry.

5.6.2 Alkilering van fenielsynsuuresters

By 'n oplossing van isopropielsikloheksielamien (1.2 ekw., 1.2 mmol) of diisopropiel–amien (1.2 ekw., 1.2 mmol) in droë THF (2 ml) by 0°C onder N_2 , is $n\text{-BuLi}$ (15% in heksaan, 1.6M, 1.2 ekw.) gevoeg en die mengsel vir 15 min geroer om 'n roomkleurige oplossing te lewer. Die temperatuur is m.b.v. 'n droë ysbad na -78°C verlaag, waarna die esters (1.0 ekw., 1.0 mmol) in droë THF (0.5ml) onder N_2 na die reaksiemengsel oorgedra is. Die temperatuur van die mengsel is toegelaat om tot -50°C te styg of vir 30 min by -78°C geroer, voordat droë HMPA (3.0 ekw.) en die bensielbromiede (1.5 – 3.0 ekw.) bygevoeg is. Na 'n reaksietyd van 15 – 60 min. by $-78 \rightarrow -50^\circ\text{C}$, is versadigde ammoniumchloried (3 ml) by die mengsel gevoeg en met eter (3 x 5 ml) geëkstraheer. Die eterekstrak is vervolgens met versadigde NaHCO_3 –oplossing (5 ml) en water (5 ml) gewas, oor Na_2SO_4 gedroog en die eter onder verminderde druk ingedamp. Die produkte is deur dlc–skeiding verkry.

5.6.3 Reduksie van propanoate

Die propanoate (0.61 mmol) in droë eter (2 ml) is stadig by 'n suspensie van LiAlH_4 (1.5 ekw., 0.91 mmol) in droë eter (1.5 ml) onder N_2 by kamertemperatuur gedrup en die reaksiemengsel vir 10 – 30 min geroer. Die oormaat LiAlH_4 is vernietig deur eter (2 ml) gevolg deur versadigde ammoniumchloried (3 ml), by te voeg, waarna die reaksiemengsel met eter (3 x 5 ml) geëkstraheer is. Die eterekstrak is met versadigde NaHCO_3 –oplossing (5 ml) en water (5 ml) gewas, gedroog (Na_2SO_4) en die eter onder verminderde

druk ingedamp om die produkte te lewer.

5.6.4 Suurhidrolise en siklisering

Die 2-*O*-metoksimetielfeniel propanole (0.30 mmol), is vir een uur in 3N HCl (5 druppels) bevattende MeOH (2 ml) gerefluks, waarna water (2 ml) bygevoeg en die reaksiemengsel met eter (3 x 5 ml) geëkstraheer is. Die eterekstrak is met versadigde NaHCO₃-oplossing (5 ml) en water (5 ml) gewas, gedroog (Na₂SO₄) en ingedamp om die onsuier propanole te lewer.

Terugvloei-verhitting van die fenoliese propanole met *p*-tolueensulfoonsuur (10 mg) in benseen (3 ml) vir 1–3 uur het die produk gelewer, wat na byvoeging van water (3 ml), ekstraksie met eter (3 x 5 ml), neutralisasie met NaHCO₃-oplossing (5 ml) en water (5 ml) en droging (Na₂SO₄), as 'n liggeel olie verkry is. Skeiding op dlc lewer die produkte as olies of kristallyne vaste stowwe.

HOOFSTUK 6: VERESTERING

6.1 Mentielasetaat (119)¹⁰⁰

Mentol (203.5 mg, 1.2 mmol) is in 'n minimum volume piridien (20 druppels) opgelos en asynsuuranhidried (40 druppels) is bygevoeg. Die reaksiemengsel is vir 18 uur geroer, waarna ys bygevoeg en met eter (3 x 10 ml) geëkstraheer is. Die eter is met 1.0 N HCl (4 ml) gewas, geneutraliseer met versadigde NaHCO₃ (4 ml) en gedroog (Na₂SO₄) om die produk (119) (R_f 0.8, H:B 8:2) as 'n helder olie (150 mg, 60%) te lewer, MS *m/z* 174 (M⁺, 16%) (CI), 139 (14), 138 (70) en 83 (100); δ_{H} (plaat 1), 4.61 [1-H, ddd, J 11.0, 11.0 en 4.5 Hz, 1-H(mentol)], 1.96 (3-H, s, COCH₃), 1.98 – 1.89 (1H, m, mentol-H), 1.85 – 1.75 (1H, m, mentol-H), 1.66 – 1.56 (2H, m, mentol-H), 1.50 – 1.24 (2H, m, mentol-H), 1.06 – 0.85 (3H, m, mentol-H), 0.84 [3H, d, J 7.0 Hz, CH₃(mentol)], 0.83 [3H, d, J 7.0 Hz, CH₃(mentol)] en 0.70 [3H, d, J 7.0 Hz, CH₃(mentol)]; ν_{maks} 1730 (C=O), 1380, 1260 en 1030 cm⁻¹.

6.2(a) Propionielchloried

Verhitting van 'n 2:1 mengsel van bensoïelchloried en propionsuur (11:7 ml) het die propionielchloried gelewer wat d.m.v. distillasie as 'n kleurlose vloeistof (4.9 ml) suiwer verkry is; kpt: 74°C (lit.¹⁰¹ 77–79°C).

6.2(b) Mentielpropanoaat (120)¹⁰²

Propionielchloried (1.8 ml, 20.3 mmol, 1.5 ekw.) is by 'n oplossing van mentol (2.3 g, 13.5 mmol) in piridien (5 ml) gevoeg en die reaksiemengsel is met droë DCM (4 ml)

verdun waarna dit vir 4 uur geroer is. Ekstraksie met eter (3 x 50 ml), gevolg deur verwydering van die piridien met 1 N HCl (20 ml) en neutralisasie (NaHCO_3) het die onsuier ester (120) (R_f 0.7) gelewer wat d.m.v. dlc-skeiding (H:EtOH 9:1) as liggeel olie (700 mg, 24%) suiwer verkry is; MS m/z 212 (M^+ , 22%)(CI), 139 (20), 138 (68) en 83 (100); δ_H (plaat 2), 4.66 [1H, ddd, J 11.0, 11.0 en 4.0 Hz, 1-H(mentol)], 2.28 (2H, dd, J 14.0 en 7.5 Hz, COCH_2CH_3), 2.00 – 1.92 (1H, m, mentol-H), 1.89 – 1.79 (1H, m, mentol-H), 1.70 – 1.60 (2H, m, mentol-H), 1.53 – 1.40 (1H, m, mentol-H), 1.40 – 1.29 (1H, m, mentol-H), 1.12 (3H, dd, J 7.5 en 7.5 Hz, COCH_2CH_3), 1.10 – 0.80 (3H, m, mentol-H), 0.87 [3H, d, J 7.0 Hz, CH_3 (mentol)], 0.86 [3H, d, J 7.0 Hz, CH_3 (mentol)] en 0.73 [3H, d, J 7.0 Hz, CH_3 (mentol)]; ν_{maks} 1740 (C=O), 1490, 1400 en 1160 cm^{-1} .

6.3 Mentielfenielasetaat (121)

'n Suspensie van fenielasynsuur (500 mg, 3.70 mmol), trifenielfosfien (1.16 g, 4.4 mmol, 1.2 ekw.), 2,2'-dipiridiedisulfied (0.97 g, 4.4 mmol, 1.2 ekw.) en 4A molekulere siwwe (370 mg) in droë DCM (5 ml) is vir 1 uur by kamertemperatuur geroer. Metieljodied (0.9 ml, 3.7 mmol, 1.0 ekw.) is bygevoeg en die oranje reaksiemengsel is vir 10 min geroer, voordat mentol (0.69 g, 4.4 mmol, 1.2 ekw.) in droë DCM (2 ml) bygevoeg en die mengsel vir 24 uur geroer is. Die wit presipitaat is afgefiltreer en die reaksiemengsel op dlc (H:B:A 5:4:1) geskei om die ester (121) (R_f 0.9) as 'n *liggeel olie* (760 mg, 78%) te verkry; MS m/z 274 (M^+ , 24%)(CI), 139 (19), 138 (62), 91 (50) en 83 (100); δ_H (plaat 3), 7.34 – 7.20 (5H, m, Ph), 4.64 [1H, ddd, J 11.0, 11.0 en 4.5 Hz, 1-H(mentol)], 3.58 (2H, s, CH_2), 1.99 – 1.91 (1H, m, mentol-H), 1.77 – 1.69 (1H, m, mentol-H), 1.69 – 1.59 (2H, m, mentol-H), 1.51 – 1.40 (1H, m, mentol-H), 1.40 – 1.34 (1H, m, mentol-H), 1.34 – 1.28 (1H, m, mentol-H), 1.04 – 0.90 (1H, m, mentol-H), 0.90 – 0.80 (1H, m, mentol-H), 0.87 [3H, d, J 7.0 Hz, CH_3 (mentol)], 0.81 [3H, d, J 7.0 Hz, CH_3 (mentol)] en

0.67 [3H, d, J 7.0 Hz, CH₃(mentol)]; ν_{maks} 1740 (C=O), 1470, 1280, 1160 en 1000 cm⁻¹.

6.4 Metielfenielasetaat (122)¹⁰³

Fenielasetielchloried (3.3 ml) is by 'n mengsel van MeOH (2 ml) en piridien (20 druppels) in dichloormetaan (10 ml) gedrup en die reaksiemengsel vir 24 uur geroer. Ys is bygevoeg waarna die reaksiemengsel met eter ["]geekstraheer (3 x 10 ml) is. Die eterekstrak is met 1 N HCl (10 ml), versadigde NaHCO₃-oplossing (10 ml) en water (10 ml) gewas, gedroog (Na₂SO₄) en ingedamp om die ester (122) (Rf 0.6, H:B:A 8:1:1) as liggeel olie (3.48 g, 93%) te lewer; (Gevind: M⁺, 150.0684. C₉H₁₀O₂ benodig M, 150.0680); MS m/z 150 (M⁺, 48%) en 91 (98); δ_{H} (plaat 4), 7.35 – 7.24 (5H, m, 2-6-H), 3.68 (3H, s, COOMe) en 3.62 (2H, s, CH₂); ν_{maks} 1735 (C=O), 1438, 1345, 1155 en 1010 cm⁻¹.

6.5 Metiel-4-metoksifenielasetaat (123)¹⁰⁴

'n Mengsel van MeOH (2 ml), 4-metoksifenielasynsuur (4g) en H₂SO₄ (10 druppels) is vir 8 uur gerefluks waarna die organiese esterlaag verwyder en met water (5 ml), versadigde NaHCO₃-oplossing (5 ml) en weer met water (5 ml) gewas is. Die esterfase is gedroog (Na₂SO₄) en met benseen drooggedamp om metiel-4-metoksifenielasetaat (123) (Rf 0.76, B:A 9:1) as liggeel olie (2.58 g, 60%) te lewer; (Gevind: M⁺, 180.0788. C₁₀H₁₂O₃ benodig M, 180.0787); MS m/z 180 (M⁺, 11%), 121 (100) en 91 (8); δ_{H} (plaat 5), 7.18 (2H, d, J 8.5Hz, 2,6-H), 6.84 (2H, d, J 8.5 Hz, 3,5-H), 3.78 (3H, s, 4-OMe), 3.67 (3H, s, COOMe) en 3.55 (2H, s, CH₂); ν_{maks} 1750 (C=O), 1615, 1305

en 1160 cm^{-1} .

6.6 Metiel-2-metoksifenielasetaat (124)¹⁰⁵

'n Mengsel van MeOH (2 ml), 2-metoksifenielasynsuur (4 g) en H_2SO_4 (20 druppels) is vir 10 uur gerefluks, waarna die esterlaag van die waterlaag geskei is. Die esterfase is met versadigde NaHCO_3 -oplossing (5 ml) en water (5 ml) gewas, gedroog (Na_2SO_4) en drooggedamp met benseen (10 ml) om die ester (124) (Rf 0.76, B:A 9:1) as liggeel olie (3.27g, 75%) te lewer; (Gevind: M^+ , 180.0789. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$ benodig M, 180.0787); MS m/z 180 (M^+ , 4%), 121 (10) en 91 (100); δ_{H} (plaat 6), 7.25 (1H, ddd, J 1.6, 8.0 en 8.0 Hz, 4-H of 5-H), 7.17 (1H, dd, J 1.6 en 7.0 Hz, 6-H), 6.91 (1H, ddd, J 1.0, 7.0 en 7.0 Hz, 4-H of 5-H), 6.87 (1H, dd, J 1.0 en 8.0 Hz, 3-H), 3.81 (3H, s, 2-OMe), 3.68 (3H, s, COOMe) en 3.63 (2H, s, CH_2); ν_{maks} 1880, 1745 ($\text{C}=\text{O}$), 1640, 1610 en 1305 cm^{-1} .

6.7 Metiel-3,4-dimetoksifenielasetaat (125)¹⁰⁶

3,4-Dihidroksifenielasynsuur (5 g), MeOH (2 ml) en gekonsentreerde H_2SO_4 (2.5 ml) is vir 4 uur gerefluks. Yskoue water (50 ml) is bygevoeg en die produk is met eter (3 x 75 ml) geëkstraheer, met versadigde NaHCO_3 (50 ml) gewas, gedroog (Na_2SO_4) en ingedamp om metiel-3,4-dihidroksifenielasetaat (Rf 0.5, B:A 8:2) as helder olie te lewer.

By 'n suspensie van droë K_2CO_3 (8 g) in droë aseton (oor K_2CO_3 gedroog en gedistilleer) (80 ml), is die onsuier metiel-3,4-dihidroksifenielasetaat (4,92g) en MeI (3 ekw., 5 ml) gevoeg en die suspensie gerefluks (12 uur). Die kaliumkarbonaat is affiltreer en die aseton onder verminderde druk ingedamp om die ester (125) (Rf 0.5) as 'n geel

olie (2.64 g, 62%) na dlc-skeiding (B:A 9:1) te lewer; (Gevind: M^+ , 210.0896. $C_{11}H_{14}O_4$ benodig M , 210.0892); MS m/z 210 (M^+ , 21%), 151 (100) en 107 (17); δ_H (plaat 7), 6.78 (3H, s, 2,5,6-H), 3.84 (3H, s, OMe), 3.82 (3H, s, OMe), 3.65 (3H, s, COOMe) en 3.53 (2H, s, CH_2); ν_{maks} 1765 (C=O), 1620, 1490 en 1570 cm^{-1} .

6.8(a) 2,4-Dimetoksifenielasynsuur (128)

2,4-Dimetoksiasetofenoon (5.0 g, 0.028 mol), swael (1.34 g, 0.042 mol, 1.5 ekw.) en morfolien (1.10 g, 0.042 mol, 1.5 ekw.) is vir 14 uur gerefluks, waarna die reaksiemengsel met chloroform (3x100 ml) geekstraheer, met 1 N HCl (30 ml) gewas, gedroog (Na_2SO_4) en ingedamp is om die onsuier tiaoamied as 'n bruin olie te verkry. Die tiaoamied is in aq. NaOH (14g in 120 ml water) vir 14 uur gerefluks, waarna die koue reaksiemengsel tot pH 4 aangesuur (1N HCl) en die presipitaat afgefiltreer is. Herkristallisasie uit benseen : petroleum eter het fenielasynsuur (128) (Rf 0.3, H:B:A 4:5:1) as wit naalde (1.6g, 30%) gelewer; Spt. 105°C (lit.⁵⁹, smeltpunt 111°C); (Gevind M^+ , 136.0524. $C_8H_8O_2$ benodig M^+ , 136.0524); MS m/z 136 (M^+ , 3%) en 91 (100); δ_H (plaat 9), 7.07 (1H, d, J 8.5 Hz, 6-H), 6.45 (1H, d, J 2.5 Hz, 3-H), 6.44 (1H, dd, J 8.5 en 2.5 Hz, 5-H), 3.78 (2 x 3-H, elk s, 2,4-OMe) en 3.58 (2H, s, $\underline{CH_2COOH}$).

6.9(a) Metiel-2,4-dimetoksifenielasetaat (126)

2,4-Dimetoksifenielasynsuur (1.64 g, 8.4 mmol), MeOH (5 ml) en gekonsentreerde H_2SO_4 (2 ml) is vir 24 uur gerefluks, waarna die produk met eter (3 x 10 ml) geekstraheer is. Die ekstrak is met versadigde $NaHCO_3$ -oplossing (10 ml) en water (10 ml) gewas en gedroog (Na_2SO_4) om metiel-2,4-dimetoksifenielasetaat (126) (Rf 0.63) as wit naalde (80%) na dlc-skeiding (H:B:A 1:8:1) te lewer; Spt. 52°C; (Gevind: M^+ ,

210.0895. $C_{11}H_{14}O_4$ vereis M, 210.0892); MS m/z 210 (M^+ , 17%), 151 (100) en 121(50); δ_H (plaat 8), 7.06 (1H, d, J 8.5 Hz, 6-H), 6.44 (1H, d, J 2.0 Hz, 3-H), 6.43 (1H, dd, J 2.0 en 8.5 Hz, 5-H), 3.78 (3H, s, OMe), 3.77 (3H, s, OMe), 3.66 (3H, s, COOMe) en 3.55 (2H, s, CH_2); ν_{maks} 1730 (C=O), 1610, 1280 en 1150 cm^{-1} .

HOOFSTUK 7: HALOGENERING

7.1 2-O-Metoksimetielbensaldehyd (129)¹⁰⁷

By 'n suspensie van NaH (0.80 g, 24.5 mmol, 3 ekw.) in droë DMF (25 ml), is salisielaldehyd (0.87 ml, 8.19 mmol) gedrup en vir 10 min geroer, voordat chlorometielmetieleter (0.7 ml, 8.19 mmol, 1 ekw.) stadig bygedrup en vir 'n verdere halfuur geroer is. Ys en 0.1 N HCl (10 ml) is bygevoeg en die produk met eter (3 x 30 ml) geëkstraheer. Die eterekstrak is met water (2 x 20 ml) en versadigde NaHCO₃-oplossing (10 ml) gewas, gedroog (Na₂SO₄) en ingedamp om 2-O-metoksimetielbensaldehyd (129) (R_f 0.60) as liggeel olie (890 mg, 66%) na dlc-skeiding (H:A 8:2) te lewer; (Gevind: M⁺, 166.0637. C₉H₁₀O₃ benodig M⁺, 166.0632); MS m/z 136 (M⁺ -OCH₂, 64%), 106 (100) en 78 (48); δ_H (plaat 10), 10.48 (1H, s, CHO), 7.82 (1H, dd, J 8.0 en 2.0 Hz, 6-H), 7.54 – 7.47 (1H, m, 4-H), 7.19 (1H, dd, J 8.0 en 1.0 Hz, 3-H), 7.08 – 7.02 (1H, m, 5-H), 5.28 (2H, s, 2-OCH₂OCH₃) en 3.50 (3H, s, 2-OCH₂OCH₃)

7.2 4-Metoksi-2-O-metoksimetielbensaldehyd (130)

2-Hidroksi-4-metoksibensaldehyd (500 mg, 3.28 mmol) en 'n suspensie van NaH (160 mg, 6.56 mmol, 2 ekw.) in droë DMF (10 ml) is geroer tot 'n kleurverandering van groen na helderbruin plaasgevind het (±10 min), voordat chlorometielmetieleter (0.25 mmol, 1 ekw.) bygevoeg is. Die mengsel is vir 'n verdere 10 min geroer, waarna ys en 1.0 N HCl (3 ml) bygevoeg en die produk met eter (3 x 10 ml) geëkstraheer is. Die eterekstrak is geneutraliseer met versadigde NaHCO₃-oplossing (10 ml), gewas met water (10 ml) en gedroog (Na₂SO₄) om die produk (130) (R_f 0.4) as 'n geel olie (580 mg, 89%) na dlc-skeiding (H:A 8:2) te lewer; (Gevind: M⁺, 196.0736. C₁₀H₁₂O₄ benodig M⁺,

196.0736); MS m/z 196 (M^+ , 100%), 165 (45), 166 (16), 151 (61), 136 (65) en 108 (13); δ_H (plaat 11), 10.28 (1H, s, CHO), 7.77 (1H, d, J 8.5 Hz, 6-H), 6.66 (1H, d, J 2.0 Hz, 3-H), 6.57 (1H, dd, J 8.5 en 2.0 Hz, 5-H), 5.25 (2H, s, 2-OCH₂OCH₃), 3.82 (3H, s, 4-OMe) en 3.48 (3H, s, 2-OCH₂OCH₃).

7.3 4-Metoksibensielalkohol (131)¹⁰⁸

'n Mengsel van anysaldied (2g, 15 mmol) en NaBH₄ (1.1 g, 30 mmol, 2.0 ekw.) in THF-EtOH (1:1, 150 ml) is vir 16 uur by kamertemperatuur geroer, waarna aseton (100 ml) bygevoeg en die reaksiemengsel drooggedamp is. Water (50 ml) is bygevoeg en die reaksiemengsel met eter (3 x 100ml) geëkstraheer. Droging (Na₂SO₄), indamping en dlc-skeiding (H:A 8:2) het die produk (131) (R_f 0.25) as 'n liggeel olie (1.85 g, 91%) gelewer; (Gevind: M^+ , 138.0682. C₈H₁₀O₂ benodig M^+ , 138.0681); MS m/z 138 (M^+ , 20%), 107 (76) en 77 (100); δ_H (plaat 12), 7.27 (2H, d, J 8.5 Hz, 2,6-H), 6.87 (2H, d, J 8.5 Hz, 3,5-H), 4.59 (2H, s, CH₂), 3.79 (3H, s, 4-OMe) en 1.79 – 1.74 (1H, br. s, OH).

7.4 2-O-Metoksimetielbensielalkohol (132)¹⁰⁹

2-O-Metoksimetielbensaldied (220 mg, 1.32 mmol), droë THF-EtOH (1:1, 60 ml) en NaBH₄ (100 mg, 2.64 mmol, 2.0 ekw.) is by kamertemperatuur geroer (24 uur), waarna aseton (100 ml) bygevoeg en die reaksiemengsel ingedamp is. Water (50 ml) is bygevoeg en die produk is met eter geëkstraheer (3 x 40 ml). Die ekstrak is met water (30 ml) gewas, gedroog (Na₂SO₄) en ingedamp om die produk (132) (R_f 0.38) as 'n liggeel olie (132 mg, 60%) na dlc-skeiding (H:B:A 7:2:1) te lewer; (Gevind: M^+ , 168.0789. C₉H₁₂O₃ benodig M, 168.0786); MS m/z 168 (M^+ , 10%), 136 (66), 106 (100), 107 (33) en 78 (27); δ_H (plaat 13), 7.29 (1H, dd, J 7.5 en 2.0 Hz, 6-H), 7.21 (1H, ddd, J

7.5, 7.5 en 2.0 Hz, 5-H), 7.05 (1H, dd, J 7.5 en 1.5 Hz, 3-H), 6.97 (1H, ddd, J 7.5, 7.5 en 1.5 Hz, 4-H), 5.17 (2H, s, 2-OCH₂OCH₃), 4.66 (2H, s, CH₂OH), 3.44 (3H, s, 2-OCH₂OCH₃) en 2.85 – 2.81 (1H, br. s, OH).

7.5 4-Metoksi-2-O-metoksimetielbensielalkohol (133)

'n Mengsel van NaBH₄ (230 mg, 2.0 ekw.) en 4-metoksi-2-O-metoksimetielbensaldehyd (550 mg, 2.81 mmol) in THF-EtOH (1:1, 70 ml) is vir 45 min. by kamertemperatuur geroer, voordat aseton (100 ml) bygevoeg en die reaksiemengsel drooggedamp is. Water (30 ml) is bygevoeg en die mengsel met eter (3 x 30 ml) geëkstraheer, waarna die eterekstrak met water (30 ml) gewas, gedroog (Na₂SO₄) en ingedamp is. Dlc-skeiding (H:A 7:3) het die produk (133) (R_f 0.3) as 'n *liggeel olie* (536 mg, 96%) gelewer; (Gevind: M⁺, 198.0892. C₁₀H₁₄O₄ benodig M⁺, 198.0892); MS *m/z* 198 (M⁺, 22%), 136 (100) en 108 (25); δ_H (plaat 14), 7.17 (1H, d, J 8.5 Hz, 6-H), 6.67 (1H, d, J 2.5 Hz, 3-H), 6.50 (1H, dd, J 8.5 en 2.5 Hz, 5-H), 5.18 (2H, s, 2-OCH₂OCH₃), 4.60 (2H, s, CH₂OH), 3.76 (3H, s, 4-OMe), 3.46 (3H, s, 2-OCH₂OCH₃) en 2.35 – 2.29 (1H, br. s, OH).

7.6 4-Metoksibensiel-*p*-tolueensulfonaat

'n Mengsel van 4-metoksibensielalkohol (100 mg, 0.65 mmol), tosielchloried (0.21 g, 1.10 mmol, 1.5 ekw.) [geherkristalliseer uit CHCl₃ : petroleum eter (kpt. 40 – 60°C) 1:5, nadat die presipitaat affiltreer is], piridien (30 druppels) en 4,4-dimetielaminopiridien (10 mg) is 12 uur geroer. Analise met ¹H KMR het aangetoon dat die alkohol verdwyn het en 'n pentaanekstraksie (3 x 10 ml) is gedoen. Die pentaan is met versadigde CuSO₄ gewas, waarna die tosilaat ontbind het.

7.7 2-O-Metoksimetielbensieltrifluoroasetaat (134)

n-BuLi (15% oplossing in heksaan, 0.45 ml, 1–2 ekw.) is by 'n oplossing van 2-O-metoksimetielbensielalkohol (100 mg, 0.6 mmol) in THF (0.5 ml) gevoeg en vir 1 uur by -30°C geroer. Trifluoroasynsuuranhidried (0.08 ml, 0.6 mmol, 1.0 ekw.) is bygevoeg en na 15 min is die reaksiemengsel m.b.v dlc-skeiding (H:A 8:2) geskei om die produk (134) (R_f 0.63) as 'n *helder olie* (70.7mg, 44%) te lewer; MS m/z 188 (M^+ , 4%) en 91 (100); δ_H (plaat 15), 7.37 – 7.31 (2H, m, Ar. H), 7.14 (1H, dd, J 9.0 en 1.5 Hz, 3- of 6-H), 7.01 (1H, ddd, J 7.5, 7.5 en 2.0 Hz, 4- of 5-H), 5.42 (2H, s, $\text{CH}_2\text{COOCF}_3$), 5.21 (2H, s, 2-O $\underline{\text{CH}_2\text{OCH}_3}$) en 3.46 (3H, s, 2-O $\underline{\text{CH}_2\text{OCH}_3}$).

7.8 4-Metoksibensielbromied (135)¹¹⁰

'n Mengsel van anysaldehied (500 mg, 3.62 mmol), trimetielchlorosilaan (0.69 ml, 5.43 mmol, 1.5 ekw.) en LiBr (0.48 mg, 5.43 mmol, 1.5 ekw.) in droë["] asetonitriël (1.8 ml)(oor CaH_2 gerefluks vir 10 uur) is by kamertemperatuur onder N_2 geroer (10 min). Die temperatuur is verlaag na 0°C en 1,1,3,3-tetrametiëldisiloksaan (0.64 ml, 3.62 mmol, 1 ekw.) bygedrup, waarna die mengsel vir 15 min by 80°C in 'n oliebad geroer is. Na afkoeling en skeiding is die boonste disiloksaanlaag verwyder en die onderste laag met DCM (4 ml) verdun om anorganiese soute te presipiteer. Die soute is afgefiltreer en die DCM onder vakuum ingedamp om die produk (135) as 'n bruin olie (554 mg, 76%) te lewer, δ_H (plaat 16), 7.31 (2H, d, J 9.0 Hz, 2,6-H), 6.85 (2H, d, J 9.0 Hz, 3,5-H), 4.49 (2H, s, CH_2) en 3.79 (3H, s, 4-OMe).

7.9 2-O-Metoksimetielbensielbromied (136)¹⁰⁹

'n Mengsel van 2-O-metoksimetielbensielalkohol (591 mg, 3.51 mmol), LiBr (611 mg, 7.0 mmol, 2.0 ekw.) en 2,6-lutidien (0.82 ml, 7.0 mmol, 2.0 ekw.) in droë THF (3 ml) is by 0°C onder N₂ geroer tot al die LiBr opgelos is. Mesielanhidried (611 mg, 3.51 mmol, 1 ekw.) in droë THF (2 ml) is bygevoeg en die reaksiemengsel is vir 2 uur by 0°C, gevolg deur 12 uur by kamertemperatuur geroer. (verloop van die reaksie is met ¹H KMR gevolg) Na presipitasie (15 min) en filtrering van soute en polêre neweprodukte m.b.v. pentaan (5 ml) is die pentaan/THF onder vakuum afgedamp en 'n bruin olie (608 mg, 75%) verkry. Die produk (136) is na kristallisasie uit droë pentaan by -25 °C as wit naalde verkry en in droë THF-oplossing by -25°C onder N₂ bewaar; δ_H (plaat 17), 7.31 (1H, dd, J 7.5 en 2.0 Hz, 3-H), 7.29 – 7.22 (1H, m, 4- of 5-H), 7.08 (1H, dd, J 8.0 en 1.5 Hz, 6-H), 6.95 (1H, ddd, J 8.0, 8.0 en 1.0 Hz, 4- of 5-H), 5.26 (2H, s, 2-OCH₂OCH₃), 4.57 (2H, s, CH₂) en 3.51 (3H, s, 2-OCH₂OCH₃).

7.10 4-Metoksi-2-O-metoksimetielbensielbromied (137)

4-Metoksi-2-O-metoksimetielbensielalkohol (1.0 g, 5.05 mmol), LiBr (0.88 mg, 10.1 mmol, 2.0 ekw.) en 2,6-lutidien (1.18 ml, 10.1 mmol, 2.0 ekw.) in droë THF (4 ml) is by 0°C onder N₂ geroer tot al die LiBr opgelos is. Mesielanhidried (0.87 g, 5.05 mmol, 1.0 ekw.) in droë THF (2 ml) is bygevoeg en vir 30 uur by kamertemperatuur onder N₂ geroer. (Die reaksie is met ¹H KMR gevolg.) Na presipitasie (15 min) en filtrering van soute en polêre neweprodukte m.b.v. pentaan (10 ml) is die pentaan-THF afgedamp. Die 4-metoksi-2-O-metoksimetielbensielbromied (1.0 g, 70%) is met droë THF (2.2 ml) verdun (2M-oplossing) en onder N₂ in die vrieskas bewaar; δ_H (plaat 18), 7.28 (1H, d, J 8.0 Hz, 6-H), 6.70 (1H, d, J 2.0 Hz, 3-H), 6.46 (1H, dd, J 8.0 en 2.0 Hz, 5-H), 5.25 (2H,

s, 2-OCH₂OCH₃), 4.57 (2H, s, CH₂), 3.78 (3H, s, 4-OMe), 3.56 (3H, s, 2-OCH₂OCH₃) en 2.61 (s, moontlike onsuiverheid).

HOOFSTUK 8: ALKILERING

A: Alkilering van mentielesters

Die drie mentielesters (119 – 121) is soos, onder standaard prosedure uiteengesit, gealkileer. Die besonderhede van elke reaksie en die fisiese data van die verbindings word hieronder aangedui.

8.1 Mentiel-3-fenielpromanoaat (139)¹¹¹

Reagense: Diisopropielamien (0.48 ml, 3.06 mmol, 1.2 ekw.)

n-BuLi (2.0 ml, 3.10 mmol, 1.2 ekw.)

THF (0.5 ml)

Mentielasetaat (119) (500 mg, 2.55 mmol) in THF (0.5 ml)

Bensielbromied (0.42 ml, 3.06 mmol, 1.2 ekw.)

Temperatuur: $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow -20^{\circ}\text{C}$ (20 min.) $\rightarrow -78^{\circ}\text{C}$ (bensielbromied)

Die reaksie is na een en half uur opgewerk en m.b.v. dlc (H:EtOH 9:1) geskei om die produk (139) (R_f 0.60) as 'n helder olie (50 mg, 10 %) te lewer; MS (Skema 1), m/z 288 (M^+ , 12%)(CI), 150 (4), 139 (10), 138 (58), 91 (70), 83 (100) en 77(45); δ_H (plaat 19), 7.30 – 7.14 (5H, m, Ph), 4.66 [1H, ddd, J 10.5, 10.5 en 4.5 Hz, 1-H(mentol)], 2.93 (2H, dd, J 7.5 en 7.5 Hz, CH_2), 2.60 (2H, dd, J 7.5 en 7.5 Hz, CH_2), 1.96 – 1.89 (1H, m, mentol-H), 1.77 – 1.60 (3H, m, mentol-H), 1.52 – 1.38 (1H, m, mentol-H), 1.37 – 1.25 (1H, m, mentol-H), 1.10 – 0.89 (3H, m, mentol-H), 0.88 [3H, d, J 7.0 Hz, CH_3 (mentol)], 0.83 [3H, d, J 7.0 Hz, CH_3 (mentol)] en 0.69 [3H, d, J 7.0 Hz, CH_3 (mentol)]; ν_{maks} 1740 (C=O), 1470, 1390 en 1160 cm^{-1} .

8.2 Mentiel-3-feniel-2-metielpropanoaat (140)

Reagense: *i*Diisopropielamien (0.13 ml, 1.79 mmol, 1.2 ekw.)
 n-BuLi (1.28 ml, 1.79 mmol, 1.2 ekw.)
 THF (0.6 ml)
 Mentielpropanoaat (120) (300 mg, 1.49 mmol) in THF (0.5 ml)
 Bensielbromied (0.44 ml, 1.79 mmol, 1.2 ekw.)
 Temperatuur: $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow -20^{\circ}\text{C}$ (30 min.) $\rightarrow -78^{\circ}\text{C}$ (bensielbromied) $\rightarrow -20^{\circ}\text{C}$
 (30 min)

Dlc-skeiding (H:Eter 9:1) het die produk (140) (R_f 0.63) as 'n *helder olie* (67 mg, 16%) gelewer; MS (Skema 1), m/z 302 (M^+ , 25%)(CI), 164 (10), 139 (24), 138 (47), 91 (68), 83 (100), 77(38); δ_H (plaat 20), 7.30 – 7.15 (5H, m, Ph), 4.68 – 4.55 [1H, m, 1-H(mentol)], 3.05 – 2.96 (1H, m, 2-H), 2.78 – 2.60 (2H, m, CH₂), 1.96 – 1.75 (2H, m, mentol-H), 1.70 – 1.25 (5H, m, mentol-H), 1.16 [3H, d, J 7.0 Hz, CH₃(hoofisomeer)], 1.15 [3H, d, J 7.0 Hz, CH₃(newe-isomeer)], 1.08 – 0.90 (2H, m, mentol-H), 0.89 [3H, d, J 7.0 Hz, CH₃(hoof-isomeer)], 0.87 [3H, d, J 7.0 Hz, CH₃(newe-isomeer)], 0.86(3H, d, J 7.0 Hz, CH₃(newe-isomeer)], 0.79 [3H, d, J 7.0 Hz, CH₃(hoofisomeer)], 0.72 [3H, d, J 7.0 Hz, CH₃(newe-isomeer)] en 0.62 [3H, d, J 7.0 Hz, CH₃(hoofisomeer)]; ν_{maks} 1730 (C=O), 1460, 1385 en 1160 cm^{-1}).

8.3 Mentiel-2,3-difenielpropanoaat (141)

Reagense: *i*Diisopropielamien (0.1 ml, 1.19 mmol, 1.2 ekw.)
 n-BuLi (1.0 ml, 1.20 mmol, 1.2 ekw.)
 THF (15 min)
 Mentielfenielasetaat (121)(260 mg, 0.99 mmol) in THF (0.5 ml)

Bensielbromied (0.29 ml, 1.2 ekw.)

Temperatuur: $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow -15^{\circ}\text{C}$ (30 min) bensielbromied

Die produk (141) (R_f 0.72) is na dlc-skeiding (B:H 7:3) as *wit naalde* (162 mg, 50%) verkry; Spt. 70°C ; MS (Skema 1), m/z 364 (M^+ , 15%)(CI), 226 (24), 181 (19), 139 (25), 138 (48), 91 (55), 83 (100) en 77 (38); δ_H (plaat 21), 7.36 – 7.09 (10H, m, Ph), 4.61 – 4.51 [1H, m, 1-H(mentol)], 3.86 – 3.78 (1H, m, 2-H), 3.44 – 3.34 (1H, m, 3-H), 3.05 – 2.95 (1H, m, 3-H), 1.81 – 1.68 (1H, m, mentol-H), 1.64 – 1.50 (3H, m, mentol-H), 1.45 – 1.15 (3H, m, mentol-H), 1.01 – 0.86 (1H, m, mentol-H), 0.85 – 0.69 (1H, m, mentol-H), 0.84 [3H, d, J 7.0 Hz, CH_3 (newe-isomeer)], 0.79 [3H, d, J 7.0 Hz, CH_3 (hoofisomeer)], 0.69 [3H, d, J 7.0 Hz, CH_3 (hoofisomeer)], 0.63 [3H, d, J 7.0 Hz, CH_3 (newe-isomeer)], 0.50 [3H, d, J 7.0 Hz, CH_3 (hoofisomeer)], 0.44 [3H, d, J 7.0 Hz, CH_3 (newe-isomeer)]; ν_{maks} 1720 ($\text{C}=\text{O}$), 1460, 1380 en 1160 cm^{-1} .

B Alkilering van metielfenielasetate

'n Reeks propanoate (144 – 163) is vanaf die esters (122 – 126) volgens die standaard prosedure (cf. paragraaf 5.6) gesintetiseer.

I Sintese van metiel-3-fenielpropanoate (144 – 148)

8.4 Metiel-2,3-difenielpropanoat (144)¹¹²

Reagense: Isopropiëlsikloheksielamien (0.34 ml, 2.10 mmol, 1.2 ekw.)

THF (2 ml)

BuLi (1.5 ml, 2.10 mmol, 1.2 ekw.)

Metielfenielasetaat (122)(300 mg, 2.00 mmol) in THF (3 ml)

HMPA (1.0 ml, 6.0 mmol, 3 ekw.)

Bensielbromied (0.72 ml, 6 mmol, 3 ekw.)

Temperatuur: $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow -50^{\circ}\text{C}$ (HMPA) (10 min) $\rightarrow$ bensielbromied (1 uur)

Na opwerking is die produk (144) (R_f 0.4) as liggeel olie (408 mg, 86%) d.m.v. dlc-skeiding (H:B 8:2) verkry; (Gevind: M^+ , 240.1155. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$ benodig M, 240.1150); MS (Skema 2), m/z 240 (M^+ , 8%), 181 (9) en 91 (100); δ_{H} (plaat 25), 7.36 – 7.14 (10H, m, Ph), 3.90 (1H, dd, J 9.0 en 6.5 Hz, 2-H), 3.63 (3H, s, COOMe), 3.46 (1H, dd, J 13.0 en 9.0 Hz, 3-H) en 3.07 (1H, dd, J 13.0 en 6.5 Hz, 3-H); ν_{maks} 1735 (C=O), 1300 en 1165 cm^{-1} .

8.5 Metiel-3-feniel-2-(4'-metoksifeniel)propanoaat (145)

Reagense: Isopropielsikloheksielamien (0.17 ml, 1.0 mmol, 1.2 ekw.)

THF (1ml)

n-BuLi(0.75 ml, 1 mmol, 1.2 ekw.)

Metiel-4-metoksifenielasetaat (123)(120 mg, 0.67 mmol) in THF (1.5 ml)

HMPA (0.5 ml, 3.0 mmol, 1.5 ekw.)

Bensielbromied (0.36 ml, 3.0 mmol, 1.5 ekw.)

Temperatuur: $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow -50^{\circ}\text{C}$ HMPA, bensielbromied (30 min.)

Metiel-3-feniel-2-(4'-metoksifeniel)propanoaat (145) (R_f 0.6) is na dlc-skeiding (H:B:A 7:2:1) as *helder olie* (134 mg, 74%) verkry; (Gevind: M^+ , 270.1260. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$ vereis M, 270.1256); MS (Skema 2), m/z 270 (M^+ , 16%), 179 (100), 151 (62) en 91 (31); δ_{H} (plaat 26), 7.27 – 7.06 (5H, m, 2"-6"-H), 7.24 (2H, d, J 8.5 Hz, 2',6'-H), 6.86 (2H, d, J 8.5 Hz, 3',5'-H), 3.83 (1H, dd, J 8.5 en 7.0 Hz, 2-H), 3.78 (3H, s, 4'-OMe), 3.60 (3H, s,

COOMe), 3.41 (1H, dd, J 13.5 en 8.5 Hz, 3-H) en 3.02 (1H, dd, J 13.5 en 7.0 Hz, 3-H); ν_{maks} 1730 (C=O), 1295 en 1160 cm^{-1} .

8.6 Metiel-3-feniel-2-(2'-metoksifeniel)propanoaat (146)

Reagense: Isopropielsikloheksielamien (0.22 ml, 1.33 mmol, 1.2 ekw.)

THF (1.1 ml)

n-BuLi (1.4 M, 0.96 ml, 1.33 mmol, 1.2 ekw.)

Metiel-2-metoksifenielasetaat (124) (200.3mg, 1.11 mmol) in THF (1.67 ml)

HMPA (0.6 ml, 0.33 mmol, 3.0 ekw.)

Bensielbromied (0.4 ml, 0.33 mmol, 3.0 ekw.)

Temperatuur: $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow -50^{\circ}\text{C}$ (HMPA, bensielbromied) (30 min.)

Die produk (146) (R_f 0.5) is na dlc-skeiding (H:T:EA 7:2:1) as *liggeel olie* (216mg, 72%) verkry; (Gevind: M^+ , 270.1259. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$ vereis M, 270.1256); MS (Skema 2), m/z 270 (M^+ , 12%), 179 (30), 151 (18) en 91 (33); δ_{H} (plaat 27), 7.24 – 7.06 (7H, m, 2''–6''–H, 3'–H, 4'– of 5'–H), 6.89 (1H, ddd, J 7.5, 7.5 en 1.0 Hz, 4'–of 5'–H), 6.83 (1H, dd, J 8.5 en 1.0 Hz, 6'–H), 4.30 (1H, dd, J 8.0 en 6.5 Hz, 2–H), 3.74 (3H, s, 2'–OMe), 3.59 (3H, s, COOMe), 3.34 (1H, dd, J 13.5 en 8.0 Hz, 3–H) en 2.96 (1H, dd, J 13.5 en 6.5 Hz, 3–H); ν_{maks} 1735 (C=O), 1608, 1500 en 1168 cm^{-1} .

8.7 Metiel-3-feniel-2-(3',4'-dimetoksifeniel)propanoaat (147)

Reagense: Isopropielsikloheksielamien (0.2 ml, 1.2 mmol, 1.2 ekw.)

THF (1 ml)

n-BuLi (1.4 M, 0.86 ml, 1.2 mmol, 1.2 ekw.)

Metiel-3,4-dimetoksifenielasetaat (125)(200 mg, 0.95 mmol) in
 THF (1.5 ml)
 HMPA (0.55 ml, 3.0 mmol, 3.0 ekw.)
 Bensielbromied (0.36 ml, 3.0 mmol, 3.0 ekw.)
 Temperatuur: $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow -50^{\circ}\text{C}$ (1 uur)

Die reaksie is opgewerk om die produk (147) (R_f 0.45) as *liggeel olie* (165 mg, 61%) na dlc-skeiding (H:B:A 80:15:5) te lewer; (Gevind: M^+ , 300.1368. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4$ vereis M, 300.1362); MS (Skema 2), m/z 300 (M^+ , 21%), 209 (100), 181 (30) en 91 (18); δ_{H} (plaat 28), 7.25 – 7.07 (5H, m, 2''–6''–H), 6.82 (1H, dd, J 8.0 en 2.0 Hz, 6'–H), 6.80 (1H, d, J 2.0 Hz, 2'–H), 6.76 (1H, d, J 8.0 Hz, 5'–H), 3.82 (2x3–H, elk s, 3',4'–OMe), 3.77 (1H, dd, J 8.5 en 7.0 Hz, 2–H), 3.58 (3H, s, COOMe), 3.37 (1H, dd, J 13.5 en 8.5 Hz, 3–H) en 3.00 (1H, dd, J 13.5 en 7.0 Hz, 3–H); ν_{maks} 1735 (C=O), 1290 en 1145 cm^{-1} .

8.8 Metiel-3-feniel-2-(2',4'-dimetoksifeniel)propanoaat (148)

Reagense: Isopropielsikloheksielamien (0.12 ml, 0.73 mmol, 1.2 ekw.)
 THF (0.6 ml)
 n-BuLi (1.4 M, 0.53 ml, 0.73 mmol, 1.2 ekw.)
 Metiel-2,4-dimetoksifenielasetaat (126)(130 mg, 0.62 mmol) in THF (1 ml)
 HMPA (0.34 ml, 1.87 mmol, 3.0 ekw.)
 Bensielbromied (0.22 ml, 1.87 mmol, 3.0 ekw.)
 Temperatuur: -78°C (20 min)

Die produk (148) (R_f 0.5) is na dlc-skeiding (H:B:A 7:2:1) as *liggeel olie* (130 mg, 70%) verkry; (Gevind: M^+ , 300.1369. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4$ vereis M, 300.1362); MS (Skema 2), m/z 300

(M^+ , 11%), 209 (100), 181 (21) en 91 (19); δ_H (plaat 29), 7.23 – 7.08 (6H, m, 2"-6", 6'-H), 6.42 (1H, dd, J 7.5 en 2.0 Hz, 5'-H), 6.41 (1H, d, J 2.0 Hz, 3'-H), 4.22 (1H, dd, J 8.5 en 7.0 Hz, 2-H), 3.76 (3H, s, OMe), 3.70 (3H, s, OMe), 3.58 (3H, s, COOMe), 3.31 (1H, dd, J 13.0 en 8.0 Hz, 3-H) en 2.98 (1H, dd, J 13.0 en 7.0 Hz, 3-H); ν_{maks} 1735 (C=O), 1115, 1295 en 1160 cm^{-1} .

II Sintese van 3-(4-metoksifeniel)propanoate (149 – 153)

8.9 Metiel-2-feniel-3-(4"-metoksifeniel)propanoaat (149)

Reagense: Isopropielsikloheksielamien (0.23 ml, 1.39 mmol, 1.2 ekw.)

THF (2 ml)

n-BuLi (0.86 ml, 1.39 mmol, 1.2 ekw.)

Metielfenielasetaat (122) (172 mg, 1.15 mmol) in THF (1.5 ml)

HMPA (0.63 ml, 3.47 mmol, 3.0 ekw.)

4-metoksibensielbromied (2.5 ml, 3.47 mmol, 3.0 ekw.)

Temperatuur: -78°C (HMPA, bensielbromied) $\rightarrow -50^{\circ}\text{C}$ (50 min)

Die reaksie is opgewerk en m.b.v. dlc (H:B:A 8:1:1) geskei om die produk (149) (R_f 0.5) as wit naalde (215 mg, 70%) te lewer; Spt. 62°C (lit. $^{113} 57^{\circ}\text{C}$); (Gevind: M^+ , 270.1260. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$ vereis M, 270.1256); MS (Skema 3), m/z 270 (M^+ , 3%) en 121 (100); δ_H (plaat 30), 7.33 – 7.23 (5H, m, Ph), 7.05 (2H, d, J 8.5 Hz, 2",6"-H), 6.78 (2H, d, J 8.5 Hz, 3",5"-H), 3.83 (1H, dd, J 8.5 en 6.5 Hz, 2-H), 3.76 (3H, s, 4"-OMe), 3.60 (3H, s, COOMe), 3.37 (1H, dd, J 14.0 en 8.5 Hz, 3-H) en 2.98 (1H, dd, J 14.0 en 6.5 Hz, 3-H); ν_{maks} 1740 (C=O), 1615, 1305 en 1165 cm^{-1} .

8.10 Metiel-2-(4'-metoksifeniel)-3-(4"-metoksifeniel)propanoaat (150)

Reagense: Isopropielsikloheksielamien (0.38 ml, 2.31 mmol, 1.2 ekw.)
 THF (2 ml)
 n-BuLi (1.4 M, 1.6 ml, 2.31 mmol, 1.2 ekw.)
 Metiel-4-metoksifenielasetaat (123)(260 mg, 1.44 mmol) in THF (3 ml)
 HMPA (1.0 ml, 5.5 mmol, 3.5 ekw.)
 4-Metoksibensielbromied (2.0 M, 2.1 ml, 4.20 mmol, 3.0 ekw.)
 Temperatuur: -78°C (20 min.)

Die produk (150)(R_f 0.4) is na dlc-skeiding (H:B:A 7:2:1) as *wit naalde* (300 mg, 71%) verkry; Spt. 74°C ; (Gevind: M^+ , 300.1368. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4$ vereis M, 300.1362), MS (Skema 3), m/z 300 (M^+ , 4%), 151 (5) en 121 (100); δ_{H} (plaat 31), 7.19 (2H, d, J 9.0 Hz, 2', 6'-H), 7.00 (2H, d, J 9.0 Hz, 2'', 6''-H), 6.83 (2H, d, J 9.0 Hz, 3', 5'-H), 6.75 (2H, d, J 9.0 Hz, 3'', 5''-H), 3.77 (3H, s, OMe), 3.75 (3H, s, OMe), 3.73 (1H, dd, J 8.5 en 7.0 Hz, 2-H), 3.57 (3H, s, COOMe), 3.29 (1H, dd, J 13.0 en 8.5 Hz, 3-H) en 2.91 (1H, dd, J 13.0 en 7.0 Hz, 3-H); ν_{maks} 1740 (C=O), 1613 en 1170 cm^{-1} .

8.11 Metiel-2-(2'-metoksifeniel)-3-(4"-metoksifeniel)propanoaat (151)

Reagense: Isopropielsikloheksielamien (0.29 ml, 1.76 mmol, 1.2 ekw.)
 THF (1.5 ml)
 n-BuLi (1.4 M, 1.1 ml, 1.5 mmol, 1.2 ekw.)
 Metiel-2-metoksifenielasetaat (124)(260 mg, 1.44 mmol) in THF (2.0 ml)
 HMPA (0.79ml, 4.35 mmol, 3.0 ekw.)
 4-metoksibensielbromied (2.095 M, 1.5 ml, 3.0 mmol, 2.0 ekw.)

Temperatuur: -78°C (15 min)

Die produk (151)(R_f 0.5) is na dlc-skeiding (H:B:A 7:2:1) as *liggeel olie* (350 mg, 80%) verkry; (Gevind: M^+ 300.1364. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4$ vereis M, 300.1360); MS (Skema 3), m/z 300 (M^+ , 9%), 151 (15) en 121(100); δ_{H} (plaat 32), 7.23 (1H, dd, J 8.5 en 2.0 Hz, 6'-H), 7.21 (1H, ddd, J 7.5, 7.5 en 1.0 Hz, 4'- of 5'-H), 7.03 (2H, d, J 8.5 Hz, 2'', 6''-H), 6.89 (1H, ddd, J 7.5, 7.5 en 1.0 Hz, 4'- of 5'-H), 6.84 (1H, dd, J 8.5 en 1.0 Hz, 3'-H), 6.74 (2H, d, J 8.5 Hz, 3'', 5''-H), 4.25 (1H, dd, J 8.0 en 6.5 Hz, 2-H), 3.76 (3H, s, OMe), 3.74 (3H, s, OMe), 3.59 (3H, s, COOMe), 3.26 (1H, dd, J 14.0 en 8.0 Hz, 3-H) en 2.89 (1H, dd, J 14.0 en 6.5 Hz, 3-H); ν_{maks} 1740 (C=O), 1500, 1470 en 1170 cm^{-1} .

8.12 Metiel-2-(3',4'-dimetoksifeniel)-3-(4''-metoksifeniel)propanoaat (152)

Reagense: Isopropielsikloheksielamien (0.25 ml, 1.54 mmol, 1.2 ekw.)

THF (1.1 ml)

n-BuLi (1.4 M, 1.1 ml, 1.54 mmol, 1.2 ekw.)

Metiel-3,4-dimetoksifenielasetaat (125)(229 mg, 1.27 mmol) in THF (1.5 ml)

HMPA (0.63 ml, 3.47 mmol, 3.0 ekw)

4-metoksibensielbromied (2.095 M, 1.1 ml, 2.3 mmol, 2.0 ekw.)

Temperatuur: -78°C (HMPA, 4-metoksibensielbromied) $\rightarrow -50^{\circ}\text{C}$ (1 uur)

Die reaksie is opgewerk om die propanoaat (152)(R_f 0.3) as *wit naalde* (290 mg, 80%) na dlc-skeiding (H:B:A 7:2:1) te lewer; Spt. 76°C ; (Gevind: M^+ , 330. 1466. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5$ vereis M, 330.1466); MS (Skema 3), m/z 330 (M^+ , 12%), 209 (17), 181 (2) en 121 (100); δ_{H} (plaat 33), 7.00 (2H, d, J 9.0 Hz, 2'', 6''-H), 6.84 – 6.74 (3H, m, 2', 5', 6'-H), 6.75 (2H,

d, 9.0 Hz, 3'', 5''-H), 3.84 (6H, s, 2 x OMe), 3.75 (3H, s, OMe), 3.71 (1H, dd, J 9.0 en 7.0 Hz, 2-H), 3.59 (3H, s, COOMe), 3.29 (1H, dd, J 14.0 en 9.0 Hz, 3-H) en 2.93 (1H, dd, J 14.0 en 7.0 Hz, 3-H); ν_{maks} 1740 (C=O), 1470 en 1145 cm^{-1} .

8.13 Metiel-2-(2',4'-dimetoksifeniel)-3-(4''-metoksifeniel)propanoaat (153)

Reagense: Isopropielsikloheksielamien (0.19 ml, 1.16 mmol, 1.2 ekw.)

THF (1.0 ml)

n-BuLi (1.4 M, 0.73 ml, 1.10 mmol, 1.2 ekw.)

Metiel-2,4-dimetoksifenielasetaat (126)(203 mg, 0.96 mmol) in THF (1.5 ml)

HMPA (0.53 ml, 2.90 mmol, 3.0 ekw.)

4-metoksibensielbromied (2.095 M, 1.4 ml, 3.0 mmol, 3.0 ekw.)

Temperatuur: -78°C (15 min.)

Die produk (153)(R_f 0.44) is na dlc-skeiding (H:B:A 7:2:1) as *geel naalde* (220mg, 70%) verkry; Spt. 106.5°C ; (Gevind: M^+ , 330.1466. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5$ vereis M, 330.1466); MS (Skema 3), m/z 330 (M^+ , 12 %), 209 (100), 181 (11) en 121 (46); δ_{H} (plaat 34), 7.10 (1H, d, J 8.0 Hz, 6'-H), 7.01 (2H, d, J 8.5 Hz, 2'', 6''-H), 6.74 (2H, d, J 8.5 Hz, 3'', 5''-H), 6.42 (1H, dd, J 8.0 en 2.0 Hz, 5'-H), 6.41 (1H, d, J 2.0 Hz, 3'-H), 4.16 (1H, dd, J 8.0 en 7.0 Hz, 2-H), 3.77 (3H, s, OMe), 3.74 (3H, s, OMe), 3.73 (3H, s, OMe), 3.58 (3H, s, COOMe), 3.23 (1H, dd, J 14.0 en 8.0 Hz, 3-H) en 2.87 (1H, dd, J 14.0 en 7.0 Hz, 3-H); ν_{maks} 1740 (C=O), 1460 en 1140 cm^{-1} .

III Sintese van 3-(2"-O-metoksimetielfeniel)propanoate (154 – 158)

8.14 Metiel-2-feniel-3-(2"-O-metoksimetielfeniel)propanoaat (154)

Reagense: Isopropielsikloheksielamien (0.26 ml, 1.58 mmol, 1.2 ekw.)
 n-BuLi (1.0 ml, 1.60 mmol, 2.0 ekw.)
 THF (1 ml)
 Metielfenielasetaat (122)(200 mg, 1.3 mmol) in THF (1.5 ml)
 HMPA (0.8 ml, 4.4 mmol, 3.0 ekw.)
 2-O-metoksimetielbensielbromied (2.0 M, 1.4 ml, 2.0 ekw.)
 Temperatuur: -78°C (15 min)

Die produk (154)(R_f 0.60) is na dlc-skeiding (H:B:A 8:1:1) as *helder olie* (280 mg, 70 %) verkry; (Gevind: M^+ , 300.1362. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4$ vereis M, 300.1360); MS (Skema 4), m/z 300 (M^+ , 20%), 151 (100) en 121 (43); δ_{H} (plaat 35), 7.36 – 7.20 (5H, m, Ph), 7.15 (1H, ddd, J 8.0, 7.0 en 1.0 Hz, 4"- of 5"-H), 7.09 – 7.04 (2H, m, 3", 6"-H), 6.86 (1H, ddd, J 8.0, 7.0 en 1.0 Hz, 4"- of 5"-H), 5.21 (1H, d, J 6.0 Hz) en 5.18 (1H, d, J 7.0 Hz)(2"-OCH₂OCH₃) 4.04 (1H, dd, J 8.5 en 6.0 Hz, 2-H), 3.59 (3H, s, COOMe), 3.50 (3H, s, 2"-OCH₂OCH₃), 3.41 (1H, dd, J 13.5 en 8.5 Hz, 3-H), 3.15 (1H, dd, J 13.5 en 6.0 Hz, 3-H); ν_{maks} 1740 (C=O), 1500, 1160 en 1150 cm^{-1} .

8.15 Metiel-2-(4'-metoksifeniel)-3-(2"-O-metoksimetielfeniel)propanoaat(155)

Reagense: Isopropielsikloheksielamien (0.33 ml, 2.0 mmol, 1.2 ekw.)
 n-BuLi (1.40 ml, 2.2 mmol, 1.2 ekw.)
 THF (3.0 ml)

Metiel-4-metoksifenielasetaat (**123**)(300.8 mg, 1.67 mmol) in THF (2.0 ml)
 HMPA (0.87 ml, 4.78 mmol, 3.0 ekw.)
 2-O-metoksimetielbensielbromied (2M, 1.7 ml, 2.0 ekw.)
 Temperatuur: -78°C (30 min)

Metiel-2-(4'-metoksifeniel)-3-(2"-O-metoksimetielfeniel)propanoaat (**155**)(R_f 0.48) is as *liggeel olie* (331 mg, 60%) na dlc-skeiding (H:B:A 7:2:1) verkry; (Gevind: M^+ , 330.1461. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5$ vereis M, 330.1466); MS (Skema 4), m/z 330 (M^+ , 3%), 179 (99), 151 (100) en 121 (55); δ_{H} (plaat 36), 7.19 (2H, d, J 8.5 Hz, 2',6'-H), 7.13 (1H, ddd, J 8.0, 7.0 en 1.5 Hz, 4"- of 5"-H), 7.03 (1H, dd, J 8.0 en 1.5 Hz, 3"- of 6"-H), 6.99 (1H, dd, J 8.0 en 1.5 Hz, 3"- of 6"-H), 6.82 (1H, ddd, J 7.0, 7.0 en 2.0 Hz, 4"- of 5"-H), 6.82 (2H, d, J 8.5 Hz, 3',5'-H), 5.17 (2H, s, 2"-OCH₂OCH₃), 3.92 (1H, dd, J 8.5 en 7.0 Hz, 2-H), 3.76 (3H, s, 4'-OMe), 3.58 (3H, s, COOMe), 3.48 (3H, s, 2"-OCH₂OCH₃), 3.32 (1H, dd, J 13.5 en 8.0 Hz, 3-H) en 3.05 (1H, dd, J 13.0 en 6.0 Hz, 3-H); ν_{maks} 1740 (C=O), 1500, 1170 en 1150 cm^{-1} .

8.16 Metiel-2-(2'-metoksifeniel)-3-(2"-O-metoksimetielfeniel)propanoaat (**156**)

Reagense: Isopropielsikloheksielamien (0.23 ml, 1.40 mmol, 1.2 ekw.)
 n-BuLi (0.89 ml, 1.42 mmol, 1.2 ekw.)
 THF (0.8 ml)
 Metiel-2-metoksifenielasetaat (**124**)(214 mg, 1.19 mmol) in THF (1 ml)
 HMPA (0.65 ml, 3.41 mmol, 3.0 ekw.)
 2-O-metoksimetielbensielbromied (2M, 1.1 ml, 2.2 mmol, 2 ekw.)
 Temperatuur: -78°C (15 min.)

Die produk (156)(R_f 0.45) is as *liggeel olie* (220 mg, 56%) verkry na dlc-skeiding (H:B:A 7:2:1); (Gevind: M^+ , 330.1466. $C_{19}H_{22}O_5$ vereis M, 330.1466); MS (Skema 4), m/z 330 (M^+ , 15%), 179 (14), 151 (100), 121 (55) en 91(35); δ_H (plaat 37), 7.23 (1H, dd, J 7.0 en 1.5 Hz, 6'-H), 7.19 (1H, dd, J 8.0 en 2.0 Hz, 3''-H), 7.11 (1H, ddd, J 8.0, 8.0 en 2.0 Hz, 4'-H), 7.04 (1H, dd, J 8.0 en 2.0 Hz, 6''-H), 6.95 – 6.86 (2H, m, 4'',5'-H), 6.81 (1H, dd, J 8.0 en 1.0 Hz, 3'-H), 6.78 (1H, dd, J 8.0 en 1.0 Hz, 5''-H), 5.19 (1H, d, J 6.0 Hz) en 5.16 (1H, d, J 6.0 Hz)(2''-OCH₂OCH₃), 4.43 (1H, dd, J 7.0 en 7.0 Hz, 2-H), 3.69 (3H, s, 2'-OMe), 3.61 (3H, s, COOMe), 3.51 (3H, s, 2''-OCH₂OCH₃), 3.43 (1H, dd, J 13.5 en 7.0 Hz, 3-H) en 3.03 (1H, dd, J 13.5 en 7.0 Hz, 3-H); ν_{maks} 1740 (C=O), 1500, 1160 en 1150 cm^{-1} .

8.17 Metiel-2-(3',4'-dimetoksifeniel)-3-(2''-O-metoksimetielfeniel)propanoaat (157)

Reagense: Isopropielsikloheksielamien (0.3 ml, 1.82 mmol, 1.2 ekw.)
 n-BuLi (1.4M, 1.3 ml, 1.82 mmol, 1.2 ekw.)
 THF (1.5 ml)
 Metiel-3,4-dimetoksifenielasetaat (125)(320 mg, 1.50 mmol) in THF (2 ml)
 HMPA (0.83 ml, 4.56 mmol, 3.0 ekw.)
 2-O-metoksimetielfenielbromied (2M, 1.5 ml, 3.00 mmol, 2.0 ekw.)
 Temperatuur: $-78^{\circ}C$ (30 min)

Die produk (157)(R_f 0.6) is na dlc-skeiding (H:B:A 6:2:2) as *kleurlose olie* (410 mg, 75%) verkry; (Gevind: M^+ , 360.1567. $C_{20}H_{24}O_6$ vereis M, 360.1570), MS (Skema 4), m/z 360(M^+ , 35%), 209 (100), 181 (25) en 151 (81); δ_H (plaat 38), 7.15 – 7.09 (1H, m, Ar. H), 7.04 – 6.95 (2H, m, Ar. H), 6.84 – 6.73 (4H, m, Ar. H), 5.17 (3H, s, 2''-OCH₂OCH₃), 3.91 (1H, dd, J 8.0 en 6.5 Hz, 2-H), 3.82 (6H, s, 3',4'-OMe), 3.59 (3H, s, COOMe), 3.47 (3H, s,

2"-OCH₂OCH₃), 3.34 (1H, dd, J 13.0 en 8.0 Hz, 3-H) en 3.05 (1H, dd, J 13.0 en 6.5 Hz, 3-H); ν_{maks} 1730 (C=O), 1155 en 1010 cm⁻¹.

8.18 Metiel-2-(2',4'-dimetoksifeniel)-3-(2"-O-metoksimetielfeniel)propanoaat (158)

Reagense: Isopropielsikloheksielamien (0.19 ml, 1.15 mmol, 1.2 ekw.)

n-BuLi (1.4M, 0.8 ml, 1.12 mmol, 1.2 ekw.)

THF (1 ml)

Metiel-2,4-dimetoksifenielasetaat (126)(205.7 mg, 0.98 mmol) in THF (1.3 ml)

HMPA (0.53 ml, 2.92 mmol, 3.0 ekw.)

2-O-metoksimetielfenielbromied (2M, 1.0 ml, 2.0 mmol, 2 ekw.)

Temperatuur: -78°C (15 min)

Die produk (158)(R_f 0.45) is as *liggeel olie* (260 mg, 74%) verkry na dlc-skeiding (H:B:A 7:2:1); (Gevind: M⁺, 360.1572. C₂₀H₂₄O₆ vereis M, 360.1570); MS (Skema 4), *m/z* 360 (M⁺, 19%), 209 (100), 181 (36) en 151 (43); δ_{H} (plaat 39), 7.10 (1H, d, J 8.0 Hz, 6'-H), 7.08 (1H, ddd, J 7.0, 7.0 en 1.0 Hz, 4"- of 5"-H), 7.01 (1H, dd, J 8.0 en 1.0 Hz, 6"-H), 6.90 (1H, dd, J 7.5 en 1.5 Hz, 3"-H), 6.77 (1H, ddd, J 7.0, 7.0 en 1.0 Hz, 4"- of 5"-H), 6.40 (1H, dd, J 8.0 en 2.0 Hz, 5'-H), 6.36 (1H, d, J 2.0 Hz, 3'-H), 5.16 (2H, s, 2"-OCH₂OCH₃), 4.30 (1H, dd, J 7.5 en 7.5 Hz, 2-H), 3.76 (3H, s, OMe), 3.64 (3H, s, OMe), 3.58 (3H, s, COOMe), 3.48 (3H, s, 2"-OCH₂OCH₃), 3.36 (1H, dd, J 13.0 en 7.0 Hz, 3-H) en 2.95 (1H, dd, J 13.0 en 7.5 Hz, 3-H); ν_{maks} 1730 (C=O), 1610, 1150 en 1000 cm⁻¹.

IV Sintese van 3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetielfeniel)propanoate (159 – 163)8.19 Metiel-2-feniel-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetielfeniel)propanoaat (159)

Reagense: Isopropielsikloheksielamien (0.2 ml, 1.2 mmol, 1.2 ekw.)
 n-BuLi (1.4 M, 0.9 ml, 1.26 mmol, 1.2 ekw.)
 THF (1.1 ml)
 Metielfenielasetaat (122)(163 mg, 1.08 mmol) in THF (1 ml)
 HMPA (0.56 ml, 3.08 mmol, 3.0 ekw.)
 4-metoksi-2-O-metoksimetielbensielbromied (2M, 1.1 ml, 2.0 ekw.)
 Temperatuur: -78°C (15 min)

Die produk (159)(R_f 0.8) is as *liggeel olie* (160 mg, 45%) verkry na dlc-skeiding (H:B:A 6:2:2); (Gevind: M^+ , 330.1469. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5$ vereis M, 330.1466); MS (Skema 5), m/z 330 (M^+ , 4%), 181 (100), 151 (25), 149 (1) en 121 (16); δ_{H} (plaat 40) 7.29 – 7.19 (5H, m, Ph), 6.90 (1H, d, J 8.0 Hz, 6"-H), 6.65 (1H, d, J 2.0 Hz, 3"-H), 6.37 (1H, dd, J 8.0 en 2.0 Hz, 5"-H), 5.16 (1H, d, J 6.5 Hz) en 5.13 (1H, d, J 6.5 Hz) (2"-OCH₂OCH₃), 3.93 (1H, dd, J 9.0 en 6.5 Hz, 2-H), 3.74 (3H, s, 4"-OMe), 3.58 (3H, s, COOMe), 3.47 (3H, s, 2"-OCH₂OCH₃), 3.28 (1H, dd, J 13.5 en 9.0 Hz, 3-H), 3.01 (1H, dd, J 13.5 en 6.5, 3-H); ν_{maks} 1740 (C=O), 1620, 1160 en 1015 cm^{-1} .

8.20 Metiel-2-(4'-metoksifeniel)-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetielfeniel)propanoaat (160)

Reagense: Isopropielsikloheksielamien (0.17 ml, 1.03 mmol, 1.2 ekw.)
 n-BuLi (1.4M, 0.75 ml, 1.05 mmol, 1.2 ekw.)
 THF (1.5 ml)

Metiel-4-metoksifenielasetaat (**123**)(156.8 mg, 0.87 mmol) in THF (0.8 ml)

HMPA (0.44 ml, 2.42 mmol, 3.0 ekw.)

4-metoksi-2-*O*-metoksimetiellbensielbromied (2M, 1.08 ml, 2.16 mmol, 2.5 ekw.)

Temperatuur: -78°C (20 min)

Die produk (**160**)(R_f 0.4) is as *helder olie* (178 mg, 57%) verkry na dlc-skeiding (H:B:A 7:2:1); (Gevind: M^+ , 360.1567. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6$ vereis M, 360.1570); MS (Skema 5), m/z 360 (M^+ , 2%), 181 (100), 179 (2), 151 (28), 121 (15); δ_{H} (plaat 41), 7.21 (2H, d, J 8.5 Hz, 2',6'-H), 6.90 (1H, d, J 8.5 Hz, 6''-H), 6.83 (2H, d, J 8.5 Hz, 3', 5'-H), 6.66 (1H, d, J 2.0 Hz, 3''-H), 6.38 (1H, dd, J 8.5 en 2.0 Hz, 5''-H), 5.17 (1H, d, J 6.5 Hz) en 5.15 (1H, d, J 6.5 Hz,) (2''-OCH₂OCH₃), 3.89 (1H, dd, J 8.5 en 7.0 Hz, 2-H), 3.78 (3H, s, OMe), 3.75 (3H, s, OMe), 3.59 (3H, s, COOMe), 3.48 (3H, s, 2''-OCH₂OCH₃), 3.26 (1H, dd, J 13.0 en 8.5 Hz, 3-H) en 2.99 (1H, dd, J 13.0 en 7.0 Hz, 3-H); ν_{maks} 1730 (C=O), 1615, 1155 en 1005 cm^{-1} .

8.21 Metiel-2-(2'-metoksifeniel)-3-(4''-metoksi-2''-*O*-metoksimetielfeniel)propanoaat
(**161**)

Reagense: Isopropielsikloheksielamien (0.16 ml, 0.97mmol, 1.2 ekw.)

n-BuLi (1.4M, 0.7 ml, 0.98 mmol, 1.2 ekw.)

THF (1.5 ml)

Metiel-2-metoksifenielasetaat (**124**)(142.1 mg, 0.79 mmol) in THF (0.75 ml)

HMPA (0.4 ml, 2.2 mmol, 3.0 ekw.)

4-metoksi-2-*O*-metoksimetiellbensielbromied (2M, 0.8 ml, 1.6 mmol, 2.0 ekw.)

Temperatuur: -78°C (45 min)

Die produk (161)(R_f 0.6) is as *liggeel olie* (135 mg, 47%) verkry na dlc-skeiding (H:B:A 6:2:2); (Gevind: M^+ , 360.1569. $C_{20}H_{24}O_6$ vereis 360.1570), MS (Skema 5), m/z 360 (M^+ , 4 %), 181 (100), 179 (1), 151 (28) en 121 (10); δ_H (plaat 42), 7.19 (1H, d, J 7.0 Hz, 6'-H), 7.21 – 7.15 (1H, m, 4'- of 5'-H), 6.87 (1H, ddd, J 8.0, 8.0 en 1.5 Hz, 4'- of 5'-H), 6.81 (1H, d, J 8.0 Hz, 6''-H), 6.79 (1H, dd, J 8.5 en 1.5 Hz, 3'-H), 6.63 (1H, d, J 2.0 Hz, 3''-H), 6.32 (1H, dd, J 8.0 en 2.0 Hz, 5''-H), 5.14 (1H, d, J 7.0 Hz) en 5.11 (1H, d, J 7.0 Hz) (2''-OCH₂OCH₃), 4.34 (1H, dd, J 8.0 en 7.0 Hz, 2-H), 3.72 (3H, s, 4''-OMe), 3.69 (3H, s, 2'-OMe), 3.59 (3H, s, COOMe), 3.47 (3H, s, 2''-OCH₂OCH₃), 3.30 (1H, dd, J 14.0 en 7.0 Hz, 3-H) en 2.93 (1H, dd, J 14.0 en 8.0 Hz, 3-H); ν_{maks} 1740 (C=O), 1498, 1160 en 1015 cm^{-1} .

8.22 Metiel-2-(3',4'-dimetoksifeniel)-3-(4''-metoksi-2''-O-metoksimetielfeniel)-propanoaat (162)

Reagense: Isopropielsikloheksielamien (0.14 ml, 0.85 mmol, 1.2 ekw.)
 n-BuLi (1.4 M, 0.6 ml, 0.84 mmol, 1.2 ekw.)
 THF (0.7 ml)
 Metiel-3,4-dimetoksifenielasetaat (125)(130 mg, 0.62 mmol) in THF (1 ml)
 HMPA (0.4 ml, 2.2 mmol, 3.0 ekw.)
 4-metoksi-2-O-metoksimetielbensielbromied (2M, 0.7 ml, 1.4 mmol, 2.0 ekw.)
 Temperatuur: $-78^{\circ}C$ (20 min)

Die produk (162)(R_f 0.3) is as *helder olie* (48mg, 20%) na dlc-skeiding (H:B:A 7:2:1) verkry; (Gevind: M^+ , 390.1684. $C_{21}H_{26}O_7$ vereis 390.1679); MS (Skema 5), m/z 390 (M^+ , 16%), 209 (4), 181 (100), 151 (34), 149 (56) en 121 (13); δ_H (plaat 43), 6.87 (1H, d, J 8.0

Hz, 6''-H), 6.81 – 6.73 (3H, m, 2',5',6'-H), 6.64 (1H, d, J 2.0 Hz, 3''-H), 6.36 (1H, dd, J 8.0 en 2.0 Hz, 5''-H), 5.15 (2H, s, 2''-OCH₂OCH₃), 3.88 – 3.83 (1H, m, 2-H), 3.83 (2x3H, elk s, 2 x OMe), 3.73 (3H, s, OMe), 3.59 (3H, s, COOMe), 3.46 (3H, s, 2''-OCH₂OCH₃), 3.25 (1H, dd, J 13.5 en 8.0 Hz, 3-H) en 2.97 (1H, dd, J 13.5 en 7.0 Hz, 3-H); ν_{maks} 1740 (C=O), 1270, 1160 en 1150 cm⁻¹.

8.23 Metiel-2-(2',4'-dimetoksifeniel)-3-(4''metoksi-2''-O-metoksimetielfeniel)-propanoaat (163)

Reagense: Isopropielsikloheksielamien (0.14 ml, 0.85 mmol, 1.2 ekw.)

n-BuLi (1.4 M, 0.7 ml, 0.98 mmol, 1.2 ekw.)

THF (0.7 ml)

Metiel-2,4-dimetoksifenielasetaat (126)(161.2 mg, 0.77 mmol) in THF (2 ml)

HMPA (0.4 ml, 2.2 mmol, 3.0 ekw.)

4-metoksi-2-O-metoksimetielbensielbromied (2M, 0.8 ml, 1.6 mmol, 2 ekw.)

Temperatuur: -78°C (30 min)

Die produk (163)(R_f 0.5) is as *geel naalde* (124 mg, 42%) na dlc-skeiding (H:B:A 6:2:2) verkry; Spt. 98 °C; (Gevind: M⁺, 390.1674. C₂₁H₂₆O₇ vereis 390.1677); MS (Skema 5), *m/z* 390 (M⁺, 4%), 209 (14), 181 (100), 151 (28) en 121 (10); δ_{H} (plaat 44), 7.10 (1H, d, J 8.0 Hz, 6'-H), 6.81 (1H, d, J 8.0 Hz, 6''-H), 6.62 (1H, d, J 2.0 Hz, 3''-H), 6.40 (1H, dd, J 8.0 en 2.0 Hz, 5'-H), 6.36 (1H, d, J 2.0 Hz, 3'-H), 6.33 (1H, dd, J 8.0 en 2.0 Hz, 5''-H), 5.14 (1H, d, J 7.0 Hz) en 5.13 (1H, d, J 7.0 Hz) (2''-OCH₂OCH₃), 4.25 (1H, dd, J 7.5 en 7.5 Hz, 2-H), 3.76 (3H, s, OMe), 3.72 (3H, s, OMe), 3.66 (3H, s, OMe), 3.58 (3H, s,

COOMe), 3.46 (3H, s, 2"-OCH₂OCH₃), 3.27 (1H, dd, J 14.0 en 7.5 Hz, 3-H) en 2.89 (1H, dd, J 14.0 en 7.5 Hz, 3-H); ν_{maks} 1730 (C=O), 1610 en 1155 cm⁻¹.

HOOFSTUK 9: REDUKSIE VAN PROPANOATE

Propanoate (154 – 163) is volgens die standaard metode (*cf.* paragraaf 5.6.3) aan LiAlH_4 -reduksie onderwerp. Die reaksiebesonderhede asook fisiese data word vervolgens gegee.

I Sintese van 3-(2"-O-metoksimetielfeniel)-1-propanole (168 – 172)

9.1 2-Feniel-3-(2"-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (168)

Reagense: LiAlH_4 (16 mg, 0.43 mmol, 1.5 ekw.)

Eter (0.8 ml)

2-Feniel-3-(2"-O-metoksimetielfeniel)propanoaat (154) (88 mg, 0.29 mmol) in eter (2.5 ml)

Tydsduur: 10 min

Die produk (168) (R_f 0.24, H:B:A 8:1:1) is as *liggeel olie* (78 mg, 98%) verkry; (Gevind: M^+ , 272.1413. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$ vereis M, 272.1411); MS (Skema 6), m/z 272 (M^+ , 7%), 240 (56), 210 (53), 151 (65), 121 (52), 107 (71), 104 (50) en 91 (100); δ_H (plaat 45), 7.33 – 7.18 (5H, m, Ph), 7.13 (1H, ddd, J 8.0, 8.0 en 1.5 Hz, 4"- of 5"-H), 7.06 (1H, dd, J 8.0 en 1.5 Hz, 3"- of 6"-H), 6.99 (1H, dd, J 8.0 en 1.5 Hz, 3"- of 6"-H), 6.86 (1H, ddd, J 8.0, 8.0 en 1.5 Hz, 4"- of 5"-H), 5.17 (1H, d, J 6.0 Hz) en 5.14 (1H, d, J 6.0 Hz) (2"-OCH₂OCH₃), 3.76 (2H, d, J 6.0 Hz, 1-CH₂), 3.48 (3H, s, 2"-OCH₂OCH₃), 3.17 – 3.10 (1H, m, 2-H), 3.11 – 3.04 (1H, m, 3-H), 2.96 – 2.86 (1H, m, 3-H) en 1.79 – 1.65 (1H, br. s, OH).

9.2 2-(4'-Metoksifeniel)-3-(2''-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (169)

Reagense: LiAlH_4 (34.5 mg, 0.93 mmol, 1.5 ekw.)

Eter (1.5 ml)

2-(4'-Metoksifeniel)-3-(2''-O-metoksimetielfeniel)propanoaat (155)

(204.5 mg, 0.62 mmol) in eter (3 ml)

Reaksietyd: 30 min

Die produk (169) (R_f 0.15) is na dlc-skeiding (H:B:A 7:2:1) as *ligbruin olie* (172 mg, 92%) verkry; (Gevind: M^+ , 302.1520. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4$ vereis M , 302.1517); MS (Skema 6), m/z 302 (M^+ , 3%), 270 (21), 240 (43), 151 (94), 134 (30), 121 (100) en 91 (87); δ_H (plaat 46), 7.14 (2H, d, J 9.0 Hz, 2',6'-H), 7.16–7.10 (1H, m, 4''- of 5''-H), 7.04 (1H, dd, J 8.0 en 1.5 Hz, 3''- of 6''-H), 6.97 (1H, dd, J 8.0 en 1.5 Hz, 3''- of 6''-H), 6.87–6.82 (1H, m, 4''- of 5''-H), 6.83 (2H, d, J 8.5 Hz, 3',5'-H), 5.18 (1H, d, J 6.5 Hz) en 5.15 (1H, d, J 6.5 Hz) (2''-OCH₂OCH₃), 3.77 (3H, s, 4'-OMe), 3.76–3.70 (2H, m, 1-CH₂), 3.47 (3H, s, 2''-OCH₂OCH₃), 3.11–2.99 (2H, m, 2,3-H), 2.91–2.80 (1H, m, 3-H), 1.60–1.55 (1H, br. s, OH).

9.3 2-(2'-Metoksifeniel)-3-(2''-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (170)

Reagense: LiAlH_4 (28 mg, 0.47 mmol, 1.5 ekw.)

Eter (1.2 ml)

2-(2'-metoksifeniel)-3-(2''-O-metoksimetielfeniel)propanoaat (156)

(102 g, 0.31 mmol) in eter (2.4 ml)

Reaksietyd: 10 min

Die produk (170) (R_f 0.2, H:B:A 7:2:1) is as 'n *pienk olie* (84 mg, 90%) verkry; (Gevind: M^+ , 302.1517. $C_{18}H_{22}O_4$ vereis M , 302.1517); MS (Skema 6), m/z 302 (M^+ , 3%), 240 (5), 151 (100), 134 (5), 121 (38), 107 (8) en 91 (17); δ_H (plaat 47), 7.24 (1H, dd, J 7.0 en 2.0 Hz, 6'-H), 7.22–7.09 (1H, m, Ar. H), 7.05 (1H, dd, J 6.5 en 1.5 Hz, 3"-H), 7.02 (1H, dd, J 6.5 en 1.5 Hz, 6"-H), 6.94–6.87 (2H, m, Ar.H), 6.84 (1H, dd, J 7.0 en 1.5 Hz, 3'-H), 5.19 (1H, d, J 7.0 Hz) en 5.16 (1H, d, J 7.0 Hz) ($2''\text{-OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.77–3.72 (2H, m, 1-CH₂), 3.75 (3H, s, 2'-OMe), 3.65–3.56 (1H, m, 2-H), 3.49 (3H, s, $2''\text{-OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.11 (1H, dd, J 13.0 en 8.0 Hz, 3-H), 2.87 (1H, dd, J 13.0 en 6.0 Hz, 3-H) en 1.86–1.81 (1H, br. s, OH).

9.4 2-(3',4'-Dimetoksifeniel)-3-(2''-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (171)

Reagense: $LiAlH_4$ (31.7 mg, 0.81 mmol, 1.5 ekw.)

Eter (1.4 ml)

2-(3',4'-Dimetoksifeniel)-3-(2''-O-metoksimetielfeniel)propanoaat
(157) (192.7 mg, 0.54 mmol) in eter (2.7 ml)

Reaksietyd: 30 min

Die produk (171) (R_f 0.3) is na dlc-skeiding (H:B:A 6:2:2) as *helder olie* (167.2 mg, 94%) verkry; (Gevind: M^+ , 332.1628. $C_{19}H_{24}O_5$ vereis 332.1622); MS (Skema 6), m/z 332 (M^+ , 33%), 181 (100), 151 (28), 121 (22) en 91 (1), δ_H (plaat 48), 7.13 (1H, ddd, J 8.0, 6.5 en 1.5 Hz, 4"- of 5"-H), 7.05 (1H, dd, J 8.5 en 1.5 Hz, 3"- of 6"-H), 6.97 (1H, dd, J 7.5 en 1.5 Hz, 3"- of 6"-H), 6.85 (1H, ddd, J 8.0, 6.5 en 1.5 Hz, 4"- of 5"-H), 6.80 (1H, d, J 8.0 Hz, 5-H), 6.76 (1H, dd, J 8.0 en 2.0 Hz, 6'-H), 6.70 (1H, d, J 2.0 Hz, 2'-H), 5.17 (2H, s, $2''\text{-OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.84 (3H, s, OMe), 3.83 (3H, s, OMe), 3.77–3.71 (2H, m, 1-CH₂), 3.48 (3H, s, $2''\text{-OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.11–3.00 (2H, m, 2,3-H), 2.90–2.77 (1H, m,

3-H) en 1.70 – 1.63 (1H, br. s, OH).

9.5 2-(2',4'-Dimetoksifeniel)-3-(2''-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (172)

Reagense: LiAlH₄ (24 mg, 0.44 mmol, 1.5 ekw.)

Eter (1 ml)

2-(2',4'-Dimetoksifeniel)-3-(2''-O-metoksimetielfeniel)propanoaat
(158) (88 mg, 0.29 mmol) in eter (2.5 ml)

Reaksietyd: 10 min

Die produk (172)(R_f 0.24) is as *liggeel olie* (78 mg, 98%) verkry na dlc-skeiding (H:B:A 8:1:1); (Gevind: M⁺, 332.1621. C₁₉H₂₄O₅ vereis 332.1623); MS (Skema 6), *m/z* 332 (M⁺, 7%), 181 (100), 151 (27) en 121 (10); δ_H (plaat 49), 7.13 (1H, d, J 7.5 Hz, 6'-H), 7.13 (1H, dd, J 7.5 en 2.0 Hz, 3''- of 6''-H), 7.08 (1H, ddd, J 7.5, 7.5 en 1.5 Hz, 4''- of 5''-H), 7.01 (1H, dd, J 7.5 en 2.0 Hz, 3''- of 6''-H), 6.85 (1H, ddd, J 7.5, 7.5 en 1.5 Hz, 4''- of 5''-H), 6.44 (1H, dd, J 7.5 en 1.5 Hz, 5'-H), 6.42 (1H, d, J 1.5 Hz, 3'-H), 5.19 (1H, d, J 7.0 Hz) en 5.17 (1H, d, J 7.0 Hz) (2''-OCH₂OCH₃), 3.78 (3H, s, OMe), 3.73 (3H, s, OMe), 3.75 – 3.69 (2H, m, 1-CH₂), 3.56 – 3.48 (1H, m, 2-H), 3.49 (3H, s, 2''-OCH₂OCH₃), 3.07 (1H, dd, J 13.0 en 8.0 Hz, 3-H), 2.84 (1H, dd, J 13.0 en 6.5 Hz, 3-H) en 1.85 – 1.76 (1H, br. s, OH).

II Sintese van 3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol(173 – 177)

9.6 2-Feniel-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (173)

Reagense: LiAlH_4 (13.5 mg, 0.37 mmol, 1.5 ekw.)

Eter (0.7 ml)

2-Feniel-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetielfeniel)propanoaat (159)

(80.3 mg, 0.24 mmol) in eter (2 ml)

Reaksietyd: 30 min

Die produk (173)(R_f 0.4) is as 'n *liggeel olie* (36.3mg, 50%) verkry na dlc-skeiding (H:B:A 6:2:2); (Gevind: M^+ , 302.1512. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4$ vereis M, 302.1517); MS (Skema 7), m/z 302 (M^+ , 7%), 181 (100), 151 (30), 137 (24) en 121 (15); δ_H (plaat 50), 7.32 – 7.17 (5H, m, Ph), 6.87 (1H, d, J 8.5 Hz, 6"-H), 6.66 (1H, d, J 2.5 Hz, 3"-H), 6.41 (1H, dd, J 8.5 en 2.5 Hz, 5"-H), 5.14 (1H, d, J 7.0 Hz) en 5.12 (1H, d, J 7.0 Hz) (2"-OCH₂OCH₃), 3.77 – 3.74 (2H, m, 1-CH₂), 3.74 (3H, s, 4"-OMe), 3.46 (3H, s, 2"-OCH₂OCH₃), 3.10 – 3.03 (1H, m, 2-H), 2.98 (1H, dd, J 13.0 en 8.0 Hz, 3-H), 2.83 (1H, dd, J 13.0 en 6.0 Hz, 3-H) en 1.69 – 1.64 (1H, br. s, OH).

9.7 2-(4'-Metoksifeniel)-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (174)

Reagense: LiAlH_4 (20.7 mg, 0.48 mmol, 1.5 ekw.)

Eter (0.9 ml)

2-(4'-Metoksifeniel)-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetielfeniel)-propanoaat (160) (114 mg, 0.32 mmol) in eter (1.5 ml)

Reaksietyd: 15 min

Die produk (174)(R_f 0.4) is as *kleurlose olie* (77.6 mg, 74%) verkry na dlc-skeiding (H:B:A 6:2:2); (Gevind: M^+ , 332.1628. $C_{19}H_{24}O_5$ vereis 332.1624); MS (Skema 7), m/z 332 (M^+ , 16%), 181 (100), 151 (46), 137 (14) en 121 (35); δ_H (plaat 51), 7.12 (2H, d, J 9.0 Hz, 2',6'-H), 6.86 (1H, d, J 8.0 Hz, 6''-H), 6.83 (2H, d, J 9.0 Hz, 3', 5'-H), 6.66 (1H, d, J 3.0 Hz, 3''-H), 6.40 (1H, dd, J 8.0 en 3.0 Hz, 5''-H), 5.15 (1H, d, J 7.0 Hz) en 5.12 (1H, d, J 7.0 Hz) ($2''\text{-OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.77 (3H, s, OMe), 3.74 (3H, s, OMe), 3.76 – 3.70 (2H, m, 1-CH₂), 3.47 (3H, s, $2''\text{-OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.08 – 2.98 (1H, m, 2-H), 2.95 (1H, dd, J 13.0 en 8.0 Hz, 3-H), 2.79 (1H, dd, J 13.0 en 6.5 Hz, 3-H) en 1.80 – 1.74 (1H, br. s, OH).

9.8 2-(2'-Metoksifeniel)-3-(4''-metoksi-2''-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol
(175)

Reagense: LiAlH₄ (21 mg, 0.46 mmol, 2.0 ekw.)

Eter (1 ml)

2-(2'-metoksifeniel)-3-(4''-metoksi-2''-O-metoksimetielfeniel)-
propanoat (161) (84.1 mg, 0.23 mmol) in eter (3 ml)

Reaksietyd: 20 min

Die produk (175)(R_f 0.36) is as *liggeel olie* (65.7 mg, 85%) verkry na dlc-skeiding (H:B:A 6:2:2); (Gevind: M^+ , 332.1624. $C_{19}H_{24}O_5$ vereis 332.1624); MS (Skema 7), m/z 332 (M^+ , 18%), 181 (100), 151 (35), 137 (21), 121 (24) en 91 (15); δ_H (plaat 52), 7.22 (1H, dd, J 7.0 en 2.0 Hz, 3'- of 6'-H), 7.18 (1H, ddd, J 7.0, 7.0 en 1.5 Hz, 4'- of 5'-H), 6.94 – 6.83 (2H, m, Ar. H), 6.91 (1H, d, J 8.0 Hz, 6''-H), 6.66 (1H, d, J 3.0 Hz,

3''-H), 6.41 (1H, dd, J 8.0 en 3.0 Hz, 5''-H), 5.15 (2H, s, 2''-OCH₂OCH₃), 3.80 – 3.71 (2H, m, 1-CH₂), 3.76 (3H, s, OMe), 3.74 (3H, s, OMe), 3.59 – 3.51 (1H, m, 2-H), 3.47 (3H, s, 2''-OCH₂OCH₃), 3.03 (1H, dd, J 14.0 en 8.0 Hz, 3-H), 2.81 (1H, dd, J 14.0 en 6.0 Hz, 3-H), 1.89 – 1.80 (1H, br. s, OH).

9.9 2-(3',4'-Dimetoksifeniel)-3-(4''-metoksi-2''-O-metoksimetielfeniel)-
1-propanol (176)

Reagense: LiAlH₄ (13 mg, 0.26 mmol, 2.0 ekw.)

Eter (0.8 ml)

2-(3',4'-Dimetoksifeniel)-3-(4''-metoksi-2''-O-metoksimetielfeniel)-
 propanoaat (162) (50 mg, 0.13 mmol) in eter (2 ml)

Reaksietyd: 30 min

Die produk (176)(R_f 0.28) is as *liggeel olie* (30 mg, 72%) verkry na dlc-skeiding (H:B:A 6:2:2); (Gevind: M⁺, 362.1729. C₂₀H₂₆O₆ vereis 362.1729); MS (Skema 7), *m/z* 362 (M⁺, 23%), 181 (100), 151 (27), 137 (8), 121 (12) en 91 (3); δ_H (plaat 53), 6.84 (1H, d, J 8.5 Hz, 6''-H), 6.79 (1H, d, J 8.0 Hz, 5'-H), 6.77 (1H, dd, J 8.0 en 2.0 Hz, 6'-H), 6.69 (1H, d, J 2.0 Hz, 2'-H), 6.66 (1H, d, J 2.5 Hz, 3''-H), 6.36 (1H, dd, J 8.5 en 2.5 Hz, 5''-H), 5.14 (2H, s, 2''-OCH₂OCH₃), 3.84 (3H, s, OMe), 3.83 (3H, s, OMe), 3.74 (3H, s, 4''-OMe), 3.75 – 3.70 (2H, m, 1-CH₂), 3.46 (3H, s, 2''-OCH₂OCH₃), 3.05 – 2.99 (1H, m, 2-H), 2.95 (1H, dd, J 13.0 en 7.5 Hz, 3-H), 2.78 (1H, dd, J 13.0 en 6.0 Hz, 3-H) en 1.80 – 1.70 (1H, br. s, OH).

9.10 2-(2',4'-Dimetoksifeniel)-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetielfeniel)-1-propa-
nol (177)

Reagense: LiAlH₄ (35 mg, 0.68 mmol, 2.0 ekw.)

Eter (2 ml)

2-(2',4'-dimetoksifeniel)-3-(4"-metoksi-2"-metoksimetielfeniel)-
propanoaat(163) (133.2 mg, 0.34 mmol) in eter (3 ml)

Reaksietyd: 20 min

Die produk (177)(R_f 0.2) is as *liggeel olie* (97 mg, 79%) verkry na dlc-skeiding (H:B:A 7:2:1); (Gevind: M⁺, 362.1711. C₂₀H₂₆O₆ vereis 362.1729); MS (Skema 7), *m/z* 362 (M⁺, 9%), 181 (65), 151 (36), 137 (26), 121 (24), 106 (68) en 91(3); δ_H (plaat 54), 7.11 (1H, d, J 9.0 Hz, 6'-H), 6.90 (1H, d, J 9.0 Hz, 6"-H), 6.66 (1H, d, J 2.5 Hz, 3"-H), 6.45 – 6.39 (3H, m, 3', 5', 5"-H), 5.15 (2H, s, 2"-OCH₂OCH₃), 3.77 (3H, s, OMe), 3.74 (3H, s, OMe), 3.73 (3H, s, OMe), 3.79 – 3.70 (2H, m, 1-CH₂), 3.48 (3H, s, 2"-OCH₂OCH₃), 3.54 – 3.39 (1H, m, 2-H), 2.99 (1H, dd, J 14.0 en 8.5 Hz, 3-H), 2.78 (1H, dd, J 14.0 en 6.5 Hz, 3-H) en 1.86 – 1.79 (1H, br. s, OH).

HOOFSTUK 10: SUURHIDROLISE EN SIKLISERING VAN 1-PROPANOLE

1-Propanole (168 – 177) is volgens die standaard metode (*cf.* paragraaf 5.6.4) aan suurhidrolise en siklisering onderwerp. Die reaksiebesonderhede asook fisiese data word vervolgens gegee.

I Suurhidrolise en siklisering van 3-(2"-O-metoksimetielfeniel)-1-propanole (168 – 172)

10.1 Siklisering van 2-feniel-3-(2"-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (168)

(a) Suurhidrolise:

2-Feniel-3-(2"-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (168) (46 mg, 0.17 mmol)

3 N HCl (5 druppels)

MeOH (2 ml)

Reaksietyd: 1 uur

Die produk (R_f 0.3, H:B:A 7:2:1) is as liggeel olie verkry.

(b) Siklisering:

2-Feniel-3-(2"-hidroksifeniel)-1-propanol verkry uit (a)

Benseen (3 ml)

p-Tolueensulfoonsuur (20 mg, 0.12 mmol, 0.7 ekw.)

Reaksietyd: 3 uur

Dlc-skeiding het twee produkte, R_f 0.6 (10 mg) en R_f 0.5 (10 mg) (DCM:H 85:15) gelewer.

(i) Isoflavaan (180)¹¹⁴

Die eerste produk (R_f 0.6), wat as die isoflavaan (180) geïdentifiseer is, is as 'n helder olie (10 mg, 28%) verkry; (Gevind: M^+ , 210.1048. $C_{15}H_{14}O$ benodig M , 210.1045); MS (Skema 8), m/z 210 (M^+ , 85%), 119 (100), 106 (6), 104 (78) en 91 (50); δ_H (plaat 55), 7.38 – 7.21 (5H, m, Ar. H), 7.15 – 7.06 (2H, m, Ar. H), 6.90 – 6.84 (2H, m, Ar. H), 4.35 [1H, ddd, J 11.0, 3.5 en 2.0 Hz, 2-H(ekw)], 4.03 [1H, dd, J 11.0 en 11.0 Hz, 2-H(aks)], 3.30 – 3.19 (1H, m, 3-H), 3.12 – 2.95 (2H, m, 4-CH₂).

(ii) 2-Bensioldihidrobensofuraan (188)¹¹⁵

Die tweede komponent (R_f 0.5) wat as 'n helder olie (10.2 mg, 28%) verkry is, is as die titelverbinding (188) geïdentifiseer; (Gevind: M^+ , 210.1047. $C_{15}H_{14}O_1$ benodig M , 210.1045); MS (Skema 9), m/z 210 (M^+ , 65%), 119 (100), 118 (43) en 91 (81); δ_H (plaat 59), 7.35 – 7.20 (5H, m, Ar. H), 7.15 – 7.06 (2H, m, Ar. H), 6.84 – 6.75 (2H, m, Ar. H), 5.05 – 4.95 (1H, m, 2-H), 3.21 (1H, dd, J 8.0 en 8.0 Hz, 3-H), 3.18 (1H, dd, J 14.0 en 6.5 Hz) en 2.92 (1H, dd, J 14.0 en 6.5 Hz) (CH₂Ph) en 2.95 (1H, dd, J 8.0 en 8.0 Hz, 3-H).

10.2 Siklisering van 2-(4'-metoksifeniel)-3-(2''-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol
(169)

(a) Suurhidrolise:

2-(4'-metoksifeniel)-3-(2''-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (169) (79.2 mg, 0.26 mmol)

3 N HCl (5 druppels)

MeOH (2ml)

Reaksietyd: 1 uur

Die 3-(2''-hidroksifeniel)-2-(4''-metoksifeniel)-1-propanol (R_f 0.32, H:B:A 6:2:2) is na ekstraksie as 'n liggeel olie verkry.

(b) Siklisering:

Onsuiwer propanol verkry uit (a)

p-Tolueensulfoonsuur (20 mg, 0.12 mmol, 0.5 ekw.)

Benseen (3 ml)

2-(4'-Metoksibensiel)dihidrobensob[furaan (190) (R_f 0.7) is na dlc-skeiding (H:B:A 6:2:2) as 'n *helder olie* (37.8 mg, 60%) verkry; (Gevind: M^+ , 240.1160. $C_{16}H_{16}O_2$ vereis M , 240.1150); MS (Skema 7), m/z 240 (M^+ , 69%), 122 (100), 121 (79) en 91 (51); δ_H (plaat 61), 7.19 (2H, d, J 9.0 Hz, 2',6'-H), 7.20 – 7.07 (2H, m, Ar. H), 6.86 (2H, d, J 9.0 Hz, 3',5'-H), 6.91 – 6.76 (2H, m, Ar. H), 5.01 – 4.91 (1H, m, 2-H), 3.80 (3H, s, 4'-OMe), 3.19 (1H, dd, J 15.5 en 9.0 Hz, 3-H), 3.12 (1H, dd, J 14.0 en 7.0

Hz) en 2.87 (1H, dd, J 14.0 en 7.0 Hz) (CH_2Ar) en 2.94 (1H, dd, J 15.5 en 8.0 Hz, 3-H).

10.3 Siklisering van 2-(2'-metoksifeniel)-3-(2''-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (170)

(a) **Suurhidrolise:**

2-(2'-Metoksifeniel)-3-(2''-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (170) (60 mg, 0.22 mmol)

3N HCl (5 druppels)

MeOH (4 ml)

Reaksietyd: 1 uur

3-(2''-Hidroksifeniel)-2-(2'-metoksifeniel)-1-propanol (R_f 0.26, H:B:A 5:4:1) is as liggeel olie verkry.

(b) **Siklisering:**

Die onsuiwer propanol verkry uit (a)

p-Tolueensulfoonsuur (10 mg, 0.06 mmol, 0.3 ekw.)

Benseen (3 ml)

Reaksietyd: 1 uur

Dlc-skeiding het twee produkte, R_f 0.7 (32 mg) en R_f 0.6 (11 mg) (H:B 7:3) gelewer.

(i) 2'-Metoksi-isoflavaan (181)

Die eerste produk (R_f 0.7), wat as 2'-metoksi-isoflavaan (181) geïdentifiseer is, is as *helder olie* (32 mg, 65%) gelewer; (Gevind: M^+ , 240.1154. $C_{16}H_{16}O_2$ vereis M, 240.1150); MS (Skema 8), m/z 240 (M^+ , 81%), 134 (23), 121 (100), 119 (99), 106 (1) en 91 (67); δ_H (plaat 56), 7.27 – 7.21 (1H, m, Ar. H), 7.15 – 7.06 (3H, m, Ar. H), 6.96 – 6.83 (4H, m, Ar. H), 4.36 [1H, ddd, J 10.0, 3.0 en 2.0 Hz, 2-H(ekw)], 4.06 [1H, dd, J 10.0 en 10.0 Hz, 2-H(aks)], 3.84 (3H, s, 2'-OMe), 3.76 – 3.64 (1H, m, 3-H), 3.09 [1H, dd, J 16.0 en 10.5 Hz, 4-H(aks)] en 2.96 [1H, ddd, J 16.0, 5.0 en 2.0 Hz, 4-H(ekw)].

(ii) 2-(2'-Metoksibensiel)dihidrobensob[f]furaan (189)

Die tweede komponent (R_f 0.6) wat as *helder olie* (11 mg, 25%) verkry is, is as die titelverbinding (189) geïdentifiseer; (Gevind: M^+ , 240.1152. $C_{16}H_{16}O_2$ vereis M, 240.1150), MS (Skema 9), m/z 240 (M^+ , 44%), 122 (100), 119 (70) en 91 (40); δ_H (plaat 60), 7.26 – 7.05 (4H, m, Ar. H), 6.92 – 6.74 (4H, m, Ar. H), 5.12 – 5.02 (1H, m, 2-H), 3.82 (3H, s, 2'-OMe), 3.17 (1H, dd, J 9.0 en 16.0 Hz, 3-H), 3.15 (1H, dd, J 13.0 en 7.0 Hz) en 2.94 (1H, dd, J 13.0 en 7.0 Hz) ($\underline{CH_2Ar}$) en 2.98 – 2.90 (1H, m, 3-H).

10.4 Siklisering van 2-(3',4'-dimetoksifeniel)-3-(2''-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (171)

(a) Suurhidrolise:

2-(3',4'-Dimetoksifeniel)-3-(2''-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (171) (20.8 mg, 0.063 mmol)

3 N HCl (4 druppels)

MeOH (3 ml)

Reaksietyd: 1 en $\frac{1}{2}$ uur

Die 3-(2"-hidroksifeniel)-2-(3',4'-dimetoksifeniel)-1-propanol (R_f 0.22, H:B:A 6:2:2) is as liggeel olie geïsoleer.

(b) Siklisering:

Die onsuiver propanol verkry uit (a)

p-Tolueensulfoonsuur (10 mg, 0.06 mmol, 0.8 ekw.)

Benseen (3 ml)

Reaksietyd: 2 uur

2-(3',4'-Dimetoksibensiel)dihidrobensob[b]furaan (191) (R_f 0.88) is as *liggeel olie* (10 mg, 60%) na dlc-skeiding (H:B:A 6:2:2) verkry; (Gevind: M^+ , 270.1256. $C_{17}H_{18}O_3$ vereis M , 270.1256); MS (Skema 9), m/z 270 (M^+ , 75%), 137 (43), 152 (100), 119 (39) en 91 (40); δ_H (plaat 62), 7.14 – 7.05 (2H, m, Ar. H), 6.84 – 6.74 (5H, m, Ar. H), 5.04 – 4.94 (1H, m, 2-H), 3.85 (6H, elk s, 3',4'-OMe), 3.20 (1H, dd, J 15.0 en 9.0 Hz, 3-H), 3.09 (1H, dd, J 14.0 en 7.0 Hz) en 2.88 (1H, dd, J 14.0 en 7.0 Hz) ($\underline{CH_2}Ar$) en 2.93 (1H, dd, J 15.0 en 8.0 Hz, 3-H).

10.5 Siklisering van 2-(2',4'-dimetoksifeniel)-3-(2"-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (172)

(a) **Suurhidrolise:**

2-(2',4'-Dimetoksifeniel)-3-(2"-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (172) (47.0 mg, 0.14 mmol)

3 N HCl (6 druppels)

MeOH (3 ml)

Reaksietyd: 2 uur

3-(2"-Hidroksifeniel)-2-(2',4'-dimetoksifeniel)-1-propanol (R_f 0.24, H:B:A 6:2:2) is as liggeel olie verkry.

(b) **Siklisering:**

3-(2"-Hidroksifeniel)-2-(2',4'-dimetoksifeniel)-1-propanol verkry uit (a)

p-Tolueensulfoonsuur (18 mg, 0.11 mmol, 0.8 ekw.)

Benseen (4 ml)

Reaksietyd: 5 uur

Na dlc-skeiding (H:B:A 6:2:2) is 2-(2',4'-dimetoksibensiel)dihidrobensob[furaan (192) (R_f 0.76) as *wit naalde* (27,3 mg, 70%) geïsoleer; Spt. 83°C; (Gevind: M^+ , 270.1259. $C_{17}H_{18}O_3$ vereis M, 270.1256); MS (Skema 9), m/z (270 (M^+ , 44%), 152 (45), 119 (11) en 91(20); δ_H (plaat 63), 7.15 – 7.06 (3H, m, Ar. H), 6.85 – 6.75 (2H, m, Ar. H), 6.46 (1H, d, J 2.0 Hz, 3'-H), 6.44 (1H, dd, J 10.0 en 2.0 Hz, 5'-H), 5.09 – 4.98 (1H, m,

2-H), 3.81 (3H, s, OMe), 3.80 (3H, s, OMe), 3.16 (1H, dd, J 15.5 en 9.0 Hz, 3-H), 3.09 (1H, dd, J 13.5 en 7.0 Hz) en 2.88 (1H, dd, J 13.5 en 7.0 Hz) ($\text{CH}_2\text{Ar.}$) en 2.94 (1H, dd, J 15.5 en 7.0 Hz, 3-H).

II Suurhidrolise en siklisering van 3-(4"-metoksifeniel-2"-O-metoksimetielfeniel)-1-propanole (173 – 177)

10.6 Siklisering van 2-feniel-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (173)

(a) Suurhidrolise:

2-Feniel-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (173) (36 mg, 0.12 mmol)

3 N HCl (6 druppels)

MeOH (2 ml)

Reaksietyd: 1 uur

2-Feniel-3-(2"-hidroksi-4"-metoksifeniel)-1-propanol (R_f 0.3, H:B:A 6:2:2) is na ekstraksie as liggeel olie verkry.

(b) Siklisering:

Onsuiwer 2-feniel-3-(2"-hidroksi-4"-metoksifeniel)-1-propanol verkry uit (a)

p-Tolueensulfoonsuur (10 mg, 0.06 mmol, 0.8 ekw.)

Benseen (3 ml)

Reaksietyd: 2 uur

7-Metoksi-isoflawaan (182) (R_f 0.7) is as wit naalde (10 mg, 35%) na dlc-skeiding (H:B:A 6:2:2) verkry; Spt. 95°C (lit. ¹¹⁶, Spt. 98°C); (Gevind: M^+ 240.1152. $C_{16}H_{16}O_2$ benodig M , 240.1150), MS (Skema 10), m/z 240 (M^+ , 100%), 149 (28), 136 (96), 104 (50) en 91(18); δ_H (plaat 57), 7.37 – 7.21 (5H, m, Ph), 6.97 (1H, d, J 8.0 Hz, 5-H), 6.47 (1H, dd, J 8.0 en 2.5 Hz, 6-H), 6.41 (1H, d, J 2.5 Hz, 8-H), 4.33 [1H, ddd, J 11.0, 3.5 en 2.0 Hz, 2-H(ekw)], 4.01 (1H, dd, J 10.5 en 10.5 Hz, 2-H(aks)], 3.76 (3H, s, 7-OMe), 3.26 – 3.16 (1H, m, 3-H), 3.00 – 2.91 (2H, m, 4-CH₂).

10.7 Siklisering van 2-(4'-metoksifeniel)-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (174)

(a) Suurhidrolise:

2-(4'-Metoksifeniel)-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (174)

(29.4 mg, 0.088 mmol)

3 N HCl (5 druppels)

MeOH (3 ml)

Reaksietyd: 1 uur

Die produk (R_f 0.2, H:B:A 6:2:2) is as liggeel olie geïsoleer.

(b) Siklisering:

3-(2''-Hidroksi-4''-metoksifeniel)-2-(4'-metoksifeniel)-1-propanol verkry uit (a)

p-Tolueensulfoonsuur (12 mg, 0.07 mmol, 0.8 ekw.)

Benseen (3 ml)

Na dlc-skeiding (H:B:A 6:2:2) is 2-(4'-metoksibensiel)-6-metoksidihidrobenso[b]furaan (195) (R_f 0.6) as *geel olie* (11.4 mg, 50 %) geïsoleer; (Gevind: M^+ 270.1252. $C_{17}H_{18}O_3$ vereis M , 270.1256); MS (Skema 11), m/z 270 (M^+ , 66%), 149 (92), 148 (51), 122 (56) en 121 (100); δ_H (plaat 66), 7.17 (2H, d, J 9.0 Hz, 2',6'-H), 6.99 (1H, d, J 7.0 Hz, 4-H), 6.85 (2H, d, J 9.0 Hz, 3',5'-H), 6.37 (1H, d, J 2.0 Hz, 7-H), 6.36 (1H, dd, J 7.0 en 2.0 Hz, 5-H), 5.02 – 4.92 (1H, m, 2-H), 3.78 (3H, s, OMe), 3.74 (3H, s, OMe), 3.13 (1H, dd, J 7.5 en 7.5 Hz, 3-H), 3.07 (1H, dd, J 7.0 en 7.0 Hz, H van $\underline{CH_2Ar.}$) en 2.89 – 2.81 (2H, m, 3-H, H van $\underline{CH_2Ar.}$).

10.8 Siklisering van 2-(2'-metoksifeniel)-3-(4''-metoksi-2''-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (175)

(a) Suurhidrolise:

2-(2'-Metoksifeniel)-3-(4''-metoksi-2''-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (175)
(37.8 mg, 0.12 mmol)

3 N HCl (4 druppels)

MeOH (2 ml)

Reaksietyd: $1\frac{1}{4}$ uur

Die produk (R_f 0.24, H:B:A 6:2:2) is as liggeel olie verkry.

(b) **Siklisering:**

3-(2''-Hidroksi-4''-metoksifeniel)-2-(2'-metoksifeniel)-1-propanol verkry uit (a)

p-Tolueensulfoonsuur (15 mg, 0.09 mmol, 0.8 ekw.)

Benseen (3 ml)

Twee produkte, R_f 0.9 (6.6 mg) en R_f 0.8 (5.6 mg) is na dlc-skeiding (DCM:H 6:4) verkry.

(i) 2',7-Dimetoksi-isoflavaan (183)

Die eerste produk (R_f 0.9) is as 2',7-dimetoksi-isoflavaan (183) geïdentifiseer en is as wit prisma (6.6 mg, 22%) verkry; Spt. 80°C (lit.¹¹⁷ 81°C); (Gevind: M^+ , 270.1254. $C_{17}H_{18}O_3$ benodig M, 270.1256); MS (Skema 10), m/z 270 (M^+ , 76%), 149 (34), 136 (100), 121 (20) en 97 (2); δ_H (plaat 58), 7.23 (1H, ddd, J 7.0, 7.0 en 1.0 Hz, 4'- of 5'-H), 7.11 (1H, dd, J 8.0 en 2.0 Hz, 6'-H), 6.97 (1H, d, J 8.0 Hz, 5-H), 6.92 (1H, ddd, J 7.0, 7.0 en 1.0 Hz, 4'- of 5'-H), 6.88 (1H, dd, J 7.0 en 1.0 Hz, 3'-H), 6.46 (1H, dd, J 8.0 en 2.5 Hz, 6-H), 6.41 (1H, d, J 2.5 Hz, 8-H), 4.33 [1H, ddd, J 10.0, 3.5 en 2.0 Hz, 2-H(ekw)], 4.03 [1H, dd, J 10.0 en 10.0 Hz, 2-H(aks)], 3.82 (3H, s, OMe), 3.76 (3H, s, OMe), 3.70 – 3.58 (1H, m, 3-H), 3.00 [1H, dd, J 16.0 en 10.0 Hz, 4-H(aks)] en 2.88 [1H, ddd, J 16.0, 6.0 en 2.0 Hz, 4-H(ekw)].

(ii) 2-(2'-Metoksibensiel)-6-metoksidiidrobensio[b]furaan (194)

Die tweede komponent (R_f 0.8) wat as *helder olie* (5.6 mg, 18%) verkry is, is as die titelverbinding (194) geïdentifiseer; (Gevind: M^+ , 270.1255. $C_{17}H_{18}O_2$ vereis M , 270.1256); MS (Skema 11), m/z 270 (M^+ , 83%), 149 (100), 148 (69), 122 (34), 121 (63) en 91 (9); δ_H (plaat 65), 7.25 – 7.16 (2H, m, Ar. H), 6.98 (1H, d, J 9.0 Hz, 4-H), 6.92 – 6.84 (2H, m, Ar. H), 6.36 (1H, d, J 2.0 Hz, 7-H), 6.35 (1H, dd, J 9.0 en 2.0 Hz, 5-H), 5.14 – 5.04 (1H, m, 2-H), 3.82 (3H, s, OMe), 3.74 (3H, s, OMe), 3.13 (1H, dd, J 13.5 en 7.0 Hz) en 2.94 (1H, dd, J 13.5 en 7.0 Hz)($\underline{CH_2}Ar.$), 3.09 (1H, dd, J 7.5 en 7.5 Hz, 3-H) en 2.85 (1H, dd, J 7.5 en 7.5 Hz, 3-H).

10.9 Siklisering van 2-(3',4'-dimetoksifeniel)-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (176)

(a) Suurhidrolise:

2-(3',4'-dimetoksifeniel)-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (176)

(27 mg, 0.075 mmol)

3 N HCl (5 druppels)

MeOH (3 ml)

Reaksietyd: 1 uur

Die produk (R_f 0.2, H:B:A 6:2:2) is as geel olie geïsoleer.

(b) Siklisering:

3-(2"-Hidroksi-4"-metoksifeniel)-2-(3',4'-dimetoksifeniel)-1-propanol verkry in (a)
p-Tolueensulfoonsuur (10 mg, 0.06 mmol, 0.8 ekw.)

Benseen (3 ml)

Reaksietyd: 1¹/₂ uur

2-(3',4'-Dimetoksibensiel)-6-metoksidihidrobenso[b]furaan (196) (R_f 0.5) is na dlc-skeiding (H:B:A 6:2:2) as 'n *geel olie* (9 mg, 40%) geïsoleer; (Gevind: M^+ , 300.1358. $C_{18}H_{20}O_4$ vereis M , 300.1362); MS (Skema 11), m/z 300 (M^+ , 59%), 152 (100), 151 (33), 149 (75), 121 (40) en 91 (9); δ_H (plaat 67), 6.98 (1H, d, J 9.0 Hz, 4-H), 6.81 (1H, d, J 9.0 Hz, 5'-H), 6.79 (1H, d, J 2.0 Hz, 2'-H), 6.78 (1H, dd, J 9.0 en 2.0 Hz, 6'-H), 6.36 (1H, dd, J 9.0 en 2.0 Hz, 5-H), 6.37 (1H, d, J 2.0 Hz, 6-H), 5.05 – 4.94 (1H, m, 2-H), 3.86 (3H, s, OMe), 3.85 (3H, s, OMe), 3.74 (3H, s, OMe), 3.14 (1H, dd, J 15.0 en 9.0 Hz, 3-H), 3.07 (1H, dd, J 14.0 en 7.0 Hz) en 2.89 (1H, dd, J 14.0 en 7.0 Hz) ($\underline{CH_2}Ar.$) en 2.85 (1H, dd, J 15.0 en 7.0 Hz, 3-H).

10.10 Siklisering van 2-(2',4'-dimetoksifeniel)-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (177)

(a) Suurhidrolise:

2-(2',4'-Dimetoksifeniel)-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (177)
 (40.9 mg, 0.11 mmol)

3 N HCl (6 druppels)

MeOH (3 ml)

Reaksietyd: 2 uur

Die produk (R_f 0.2, H:B:A 6:2:2) is as 'n liggeel olie verkry.

(b) Siklisering:

3-(2"-Hidroksi-4"-metoksifeniel)-2-(2',4'-dimetoksifeniel)-1-propanol soos verkry uit

(a)

p-Tolueensulfoonsuur (15 mg, 0.09 mmol, 0.8 ekw.)

Benseen (3 ml)

Reaksietyd: 1 uur

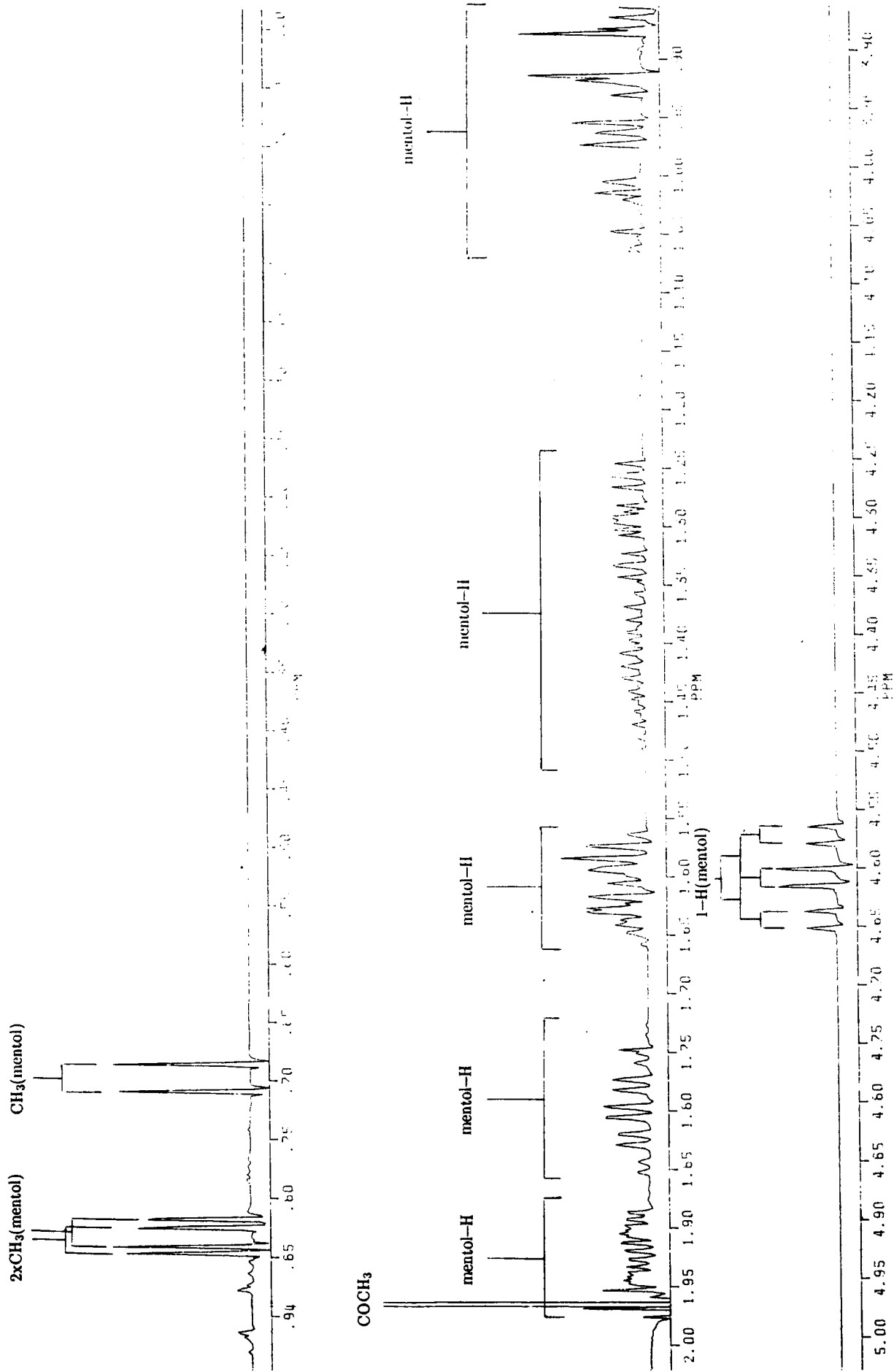
Dlc-skeiding (H:B:A 6:2:2) het 2-(2',4'-dimetoksibensiel)-6-metoksidiidrobenso[b]furaan (197) (R_f 0.64) as 'n *liggeel olie* (18 mg, 53%) gelewer; (Gevind: M^+ , 300.1364. $C_{18}H_{20}O_4$ vereis M, 300.1362), MS (Skema 11), m/z 300 (M^+ , 57%), 151 (47), 151 (100), 149 (30), 121 (26) en 91 (12); δ_H (plaat 68), 7.09 (1H, d, J 9.0 Hz, 6'-H), 7.00 (1H, d, J 9.0 Hz, 4-H), 6.45 (1H, d, J 2.0 Hz, 3'-H), 6.43 (1H, dd, J 9.0 en 2.0 Hz, 5'-H), 6.37 (1H, d, J 2.0 Hz, 7-H), 6.36 (1H, dd, J 9.0 en 2.0 Hz, 5-H), 5.09 – 4.99 (1H, m, 2-H), 3.80 (3H, s, OMe), 3.79 (3H, s, OMe), 3.74 (3H, s, OMe), 3.09 (1H, dd, J 15.0 en 9.0 Hz, 3-H), 3.06 (1H, dd, J 14.0 en 7.0 Hz) en 2.87 (1H, dd, J 14.0 en 7.0 Hz)($\underline{CH_2Ar.}$) en 2.84 (1H, dd, J 15.0 en 7.0 Hz, 3-H).

KERNMAGNETIESE RESONANSSPEKTROMETRIE

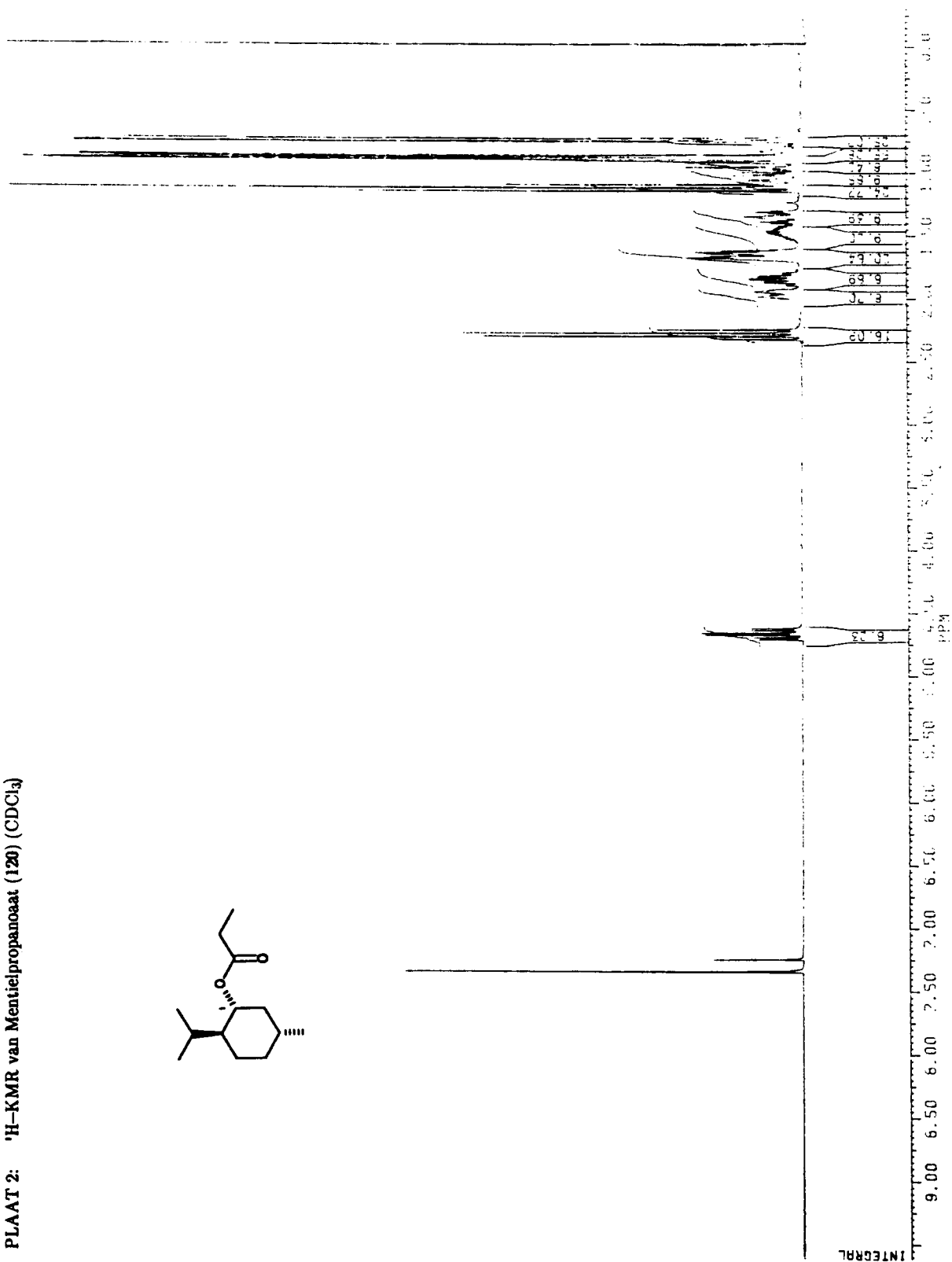
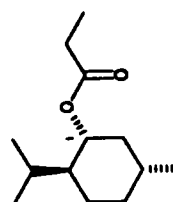
PLAAT I: ^1H -KMR van Mentielsaetaat (119) (CDCl_3)



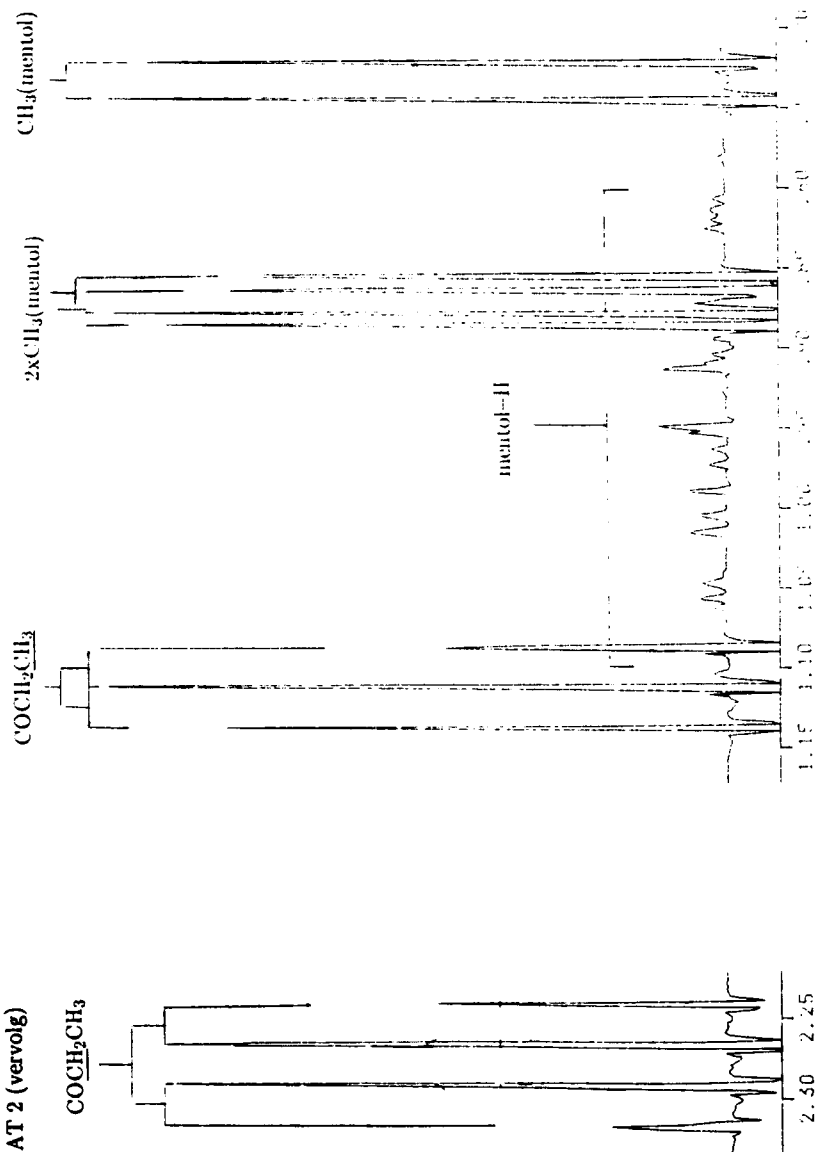
PLAAT 1 (vervolg)



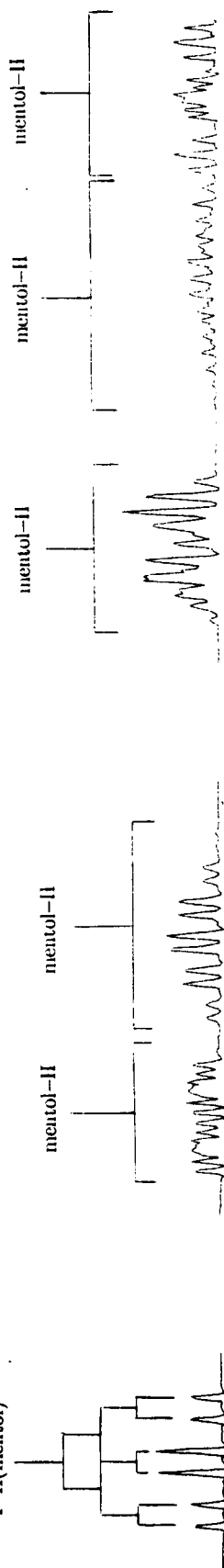
PLAAT 2: ¹H-KMR van Mentielpropanoaat (120) (CDCl₃)



PLAAT 2 (vervolg)



1-H(mentol)

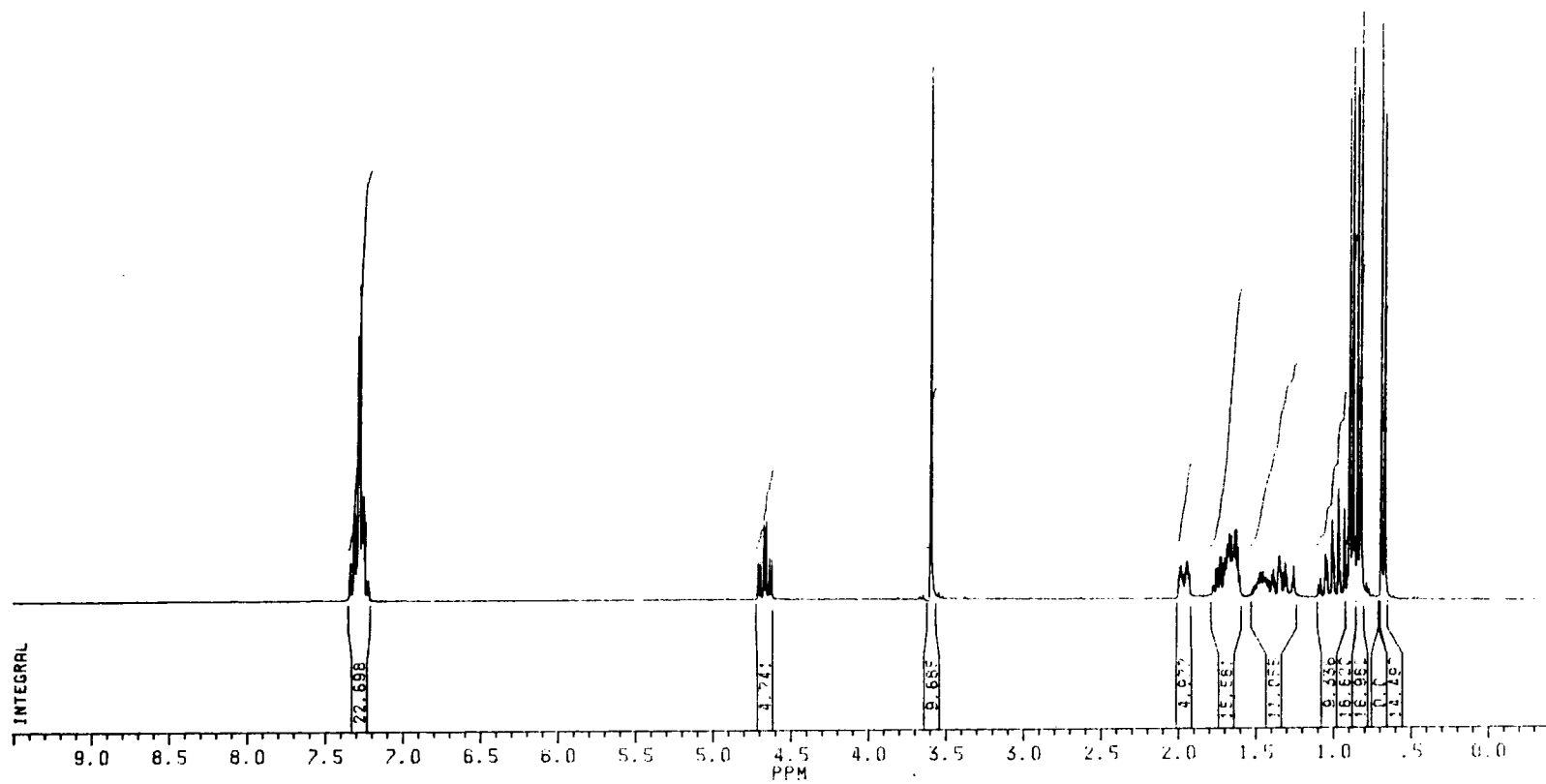
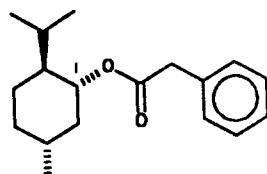


4.70 4.65 4.60

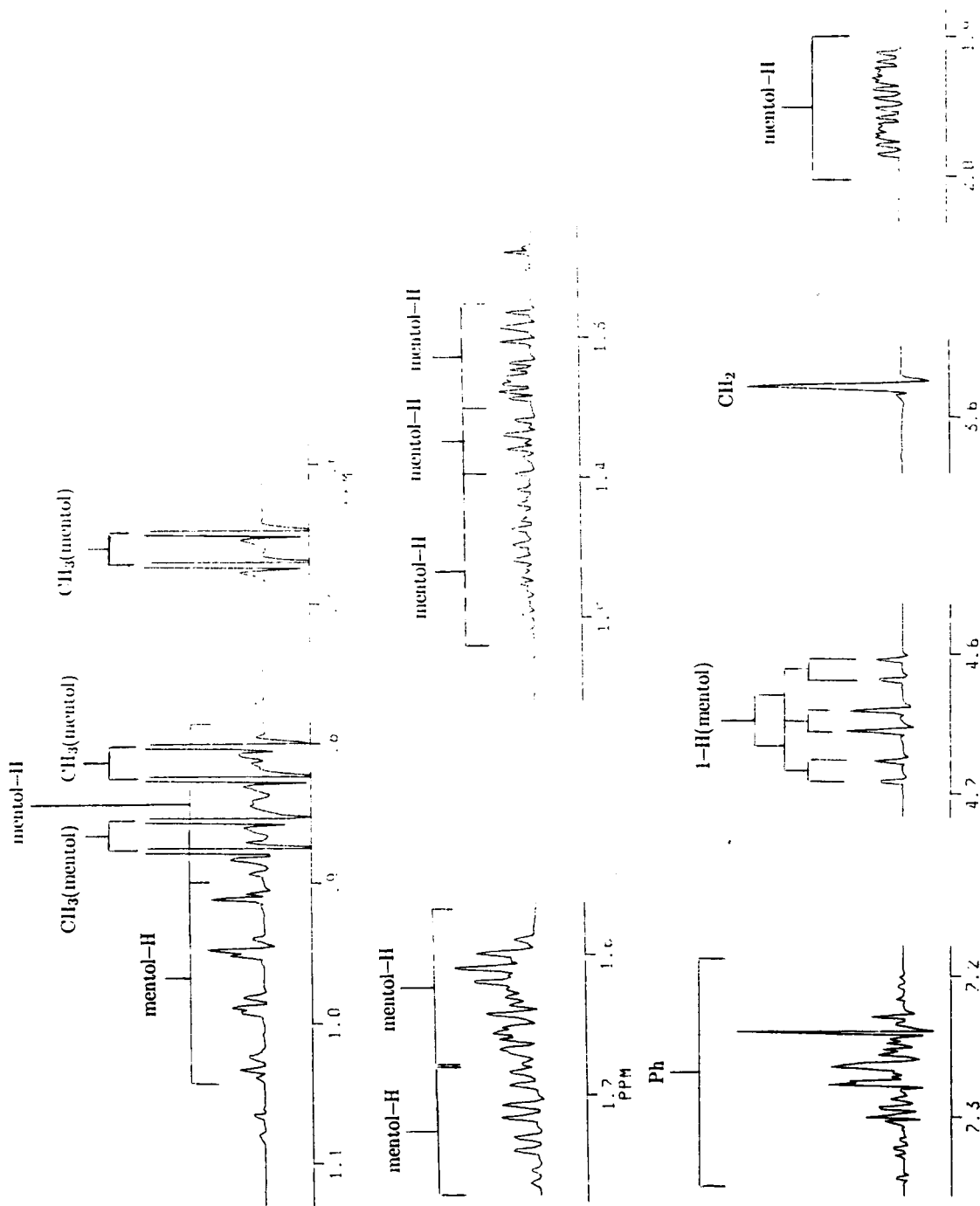
2.00 1.95 1.90 1.85 1.80 1.75 ppm

1.20 1.65 1.60 1.55 1.50 1.45 1.40 1.35 1.30

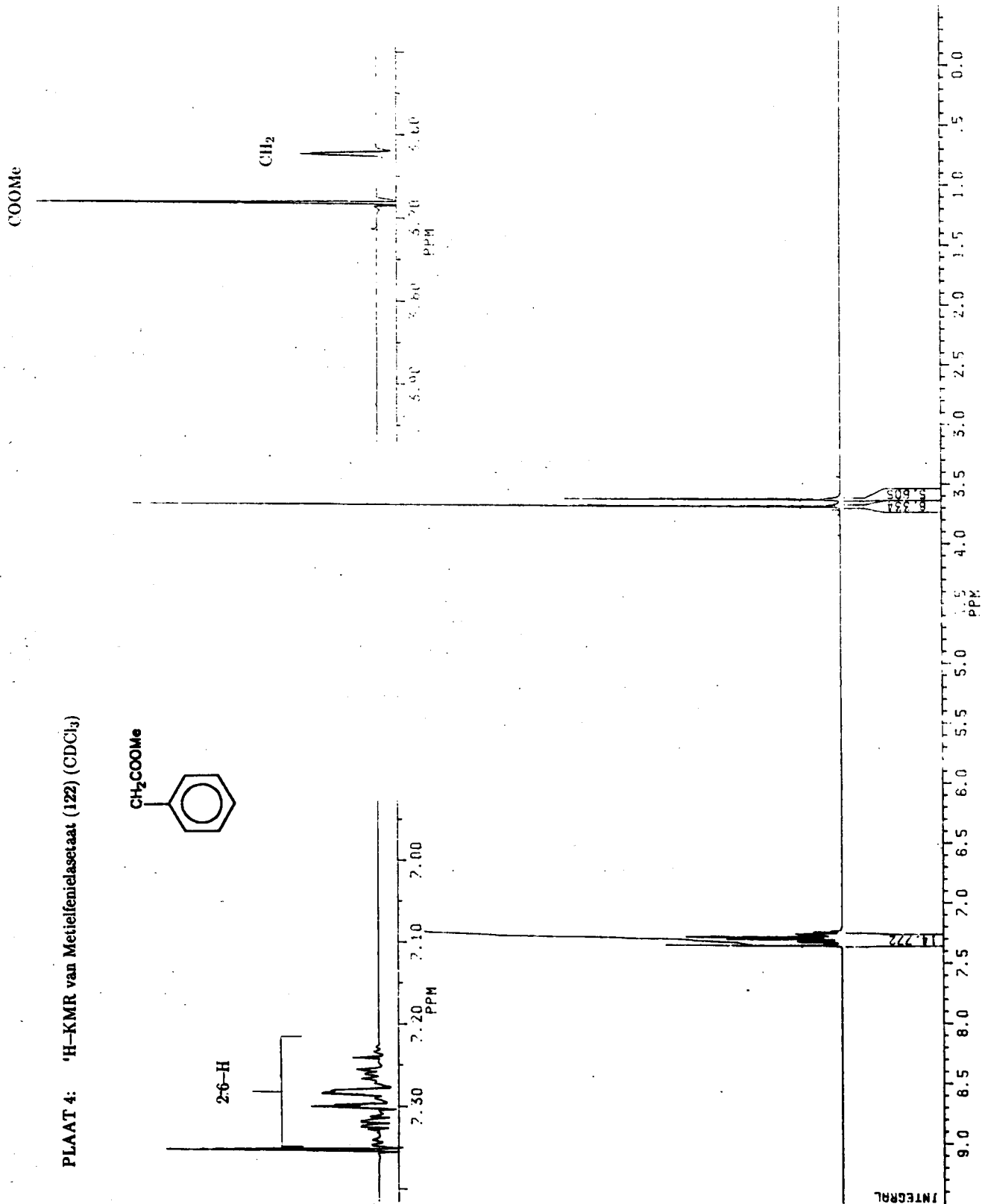
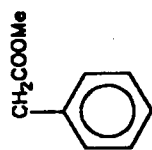
PLAAT 3: ¹H-KMR van Mentielfenielasetaat (121) (CDCl₃)



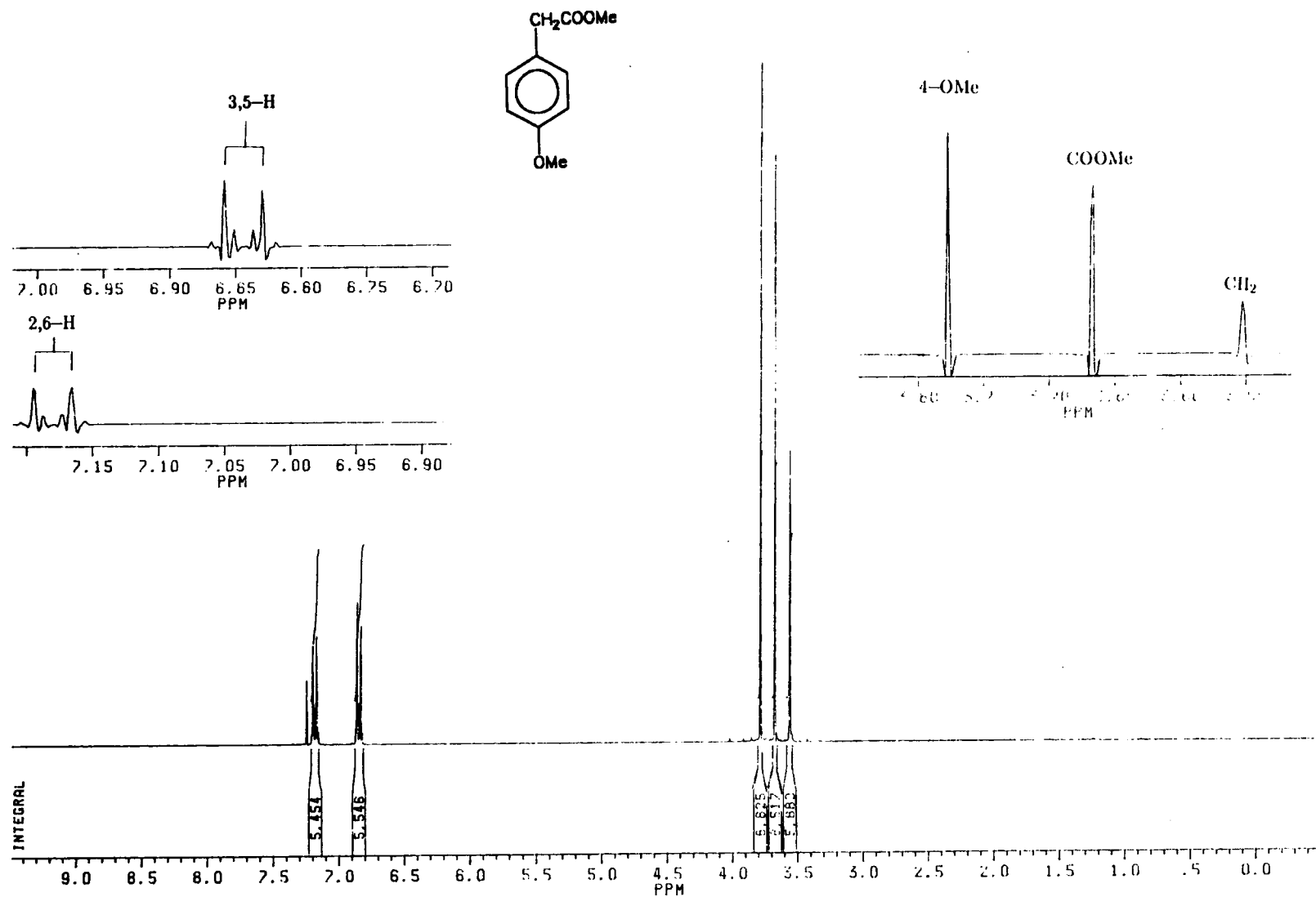
PLAAT 3 (vervolg)



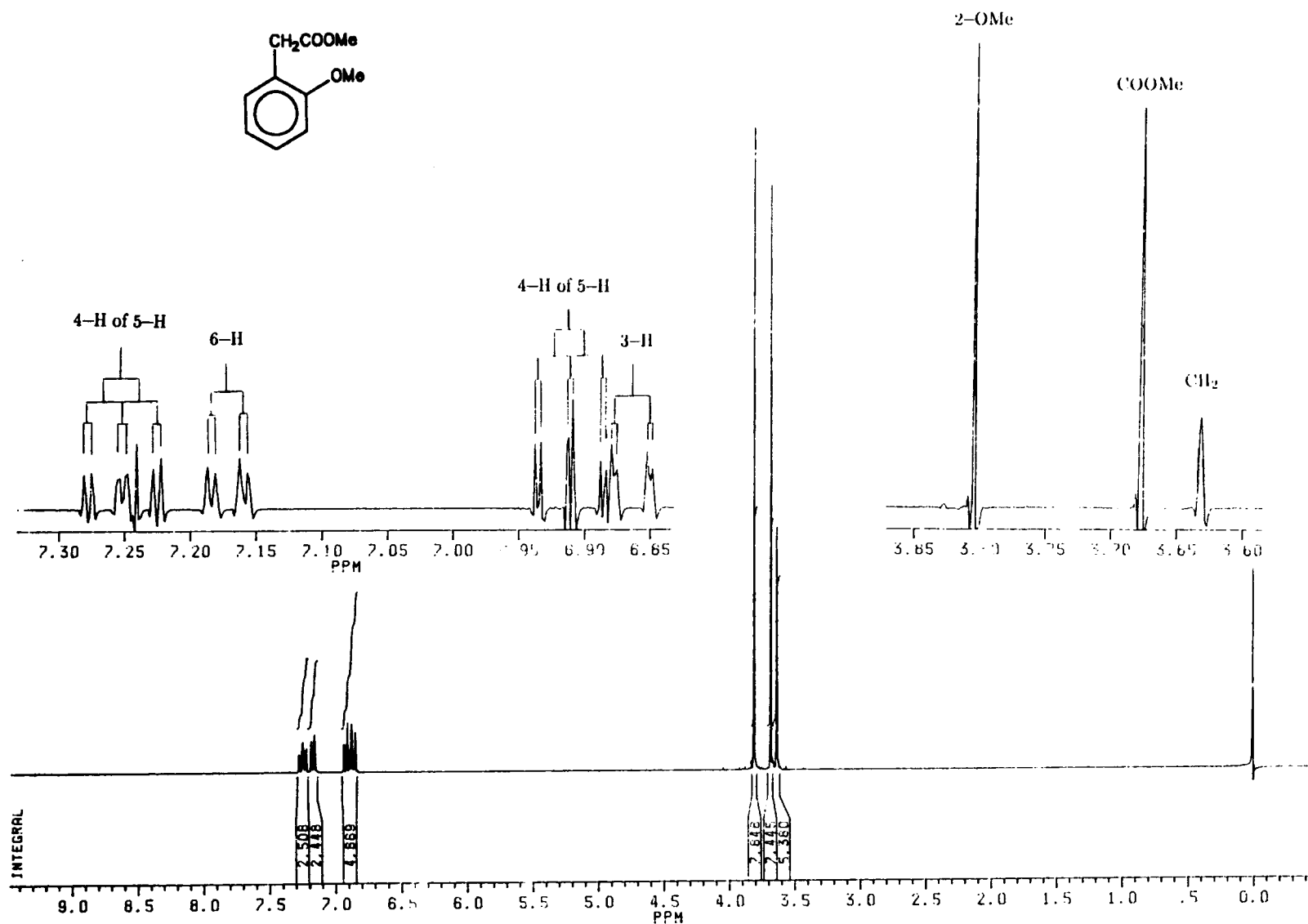
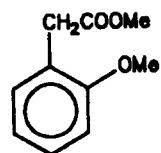
PLAAT 4: ¹H-KMR van Metiefenielasetaat (122) (CDCl₃)



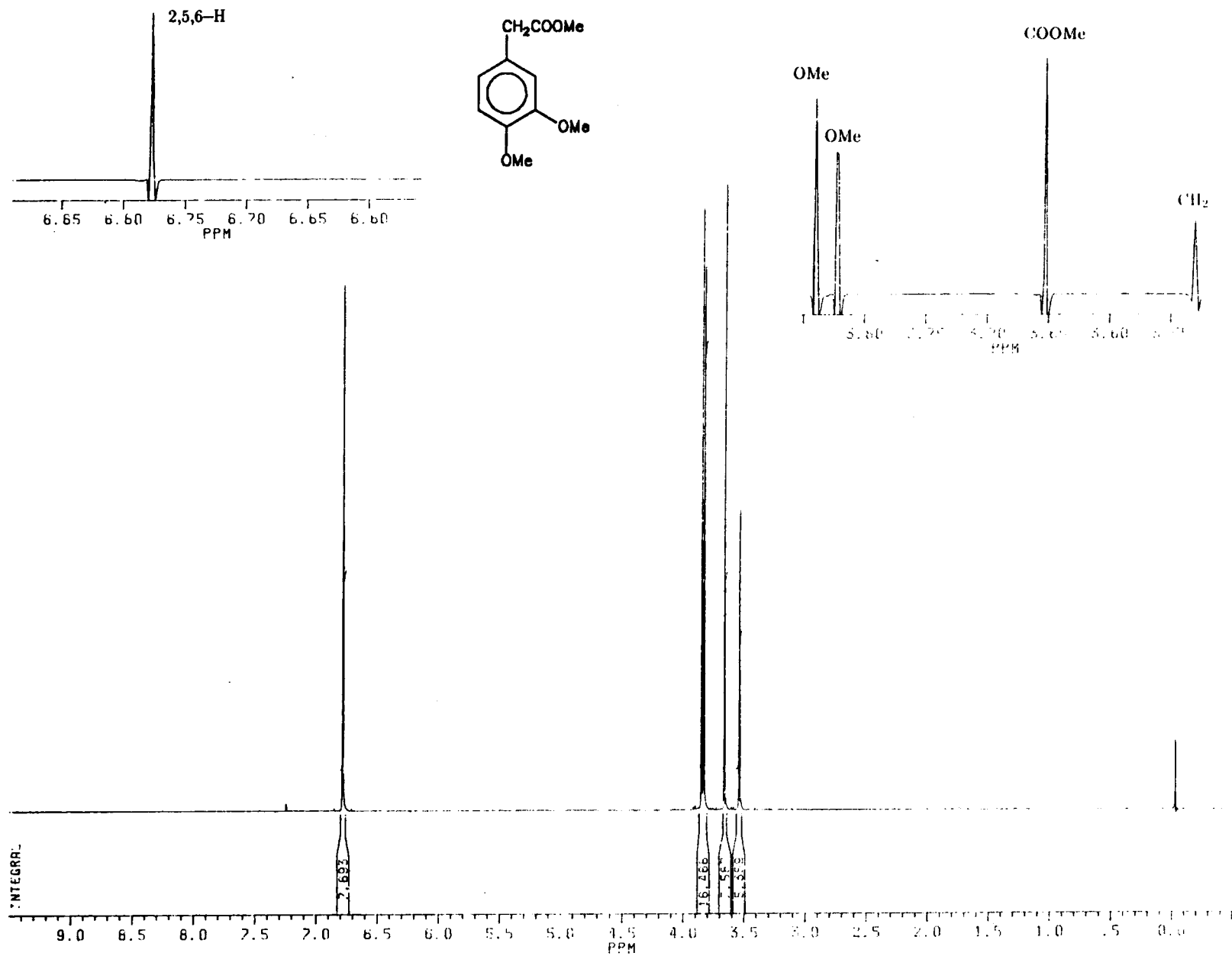
PLAAT 5: ^1H -KMR van Metiel-4-metoksifenielasetaat (123) (CDCl_3)



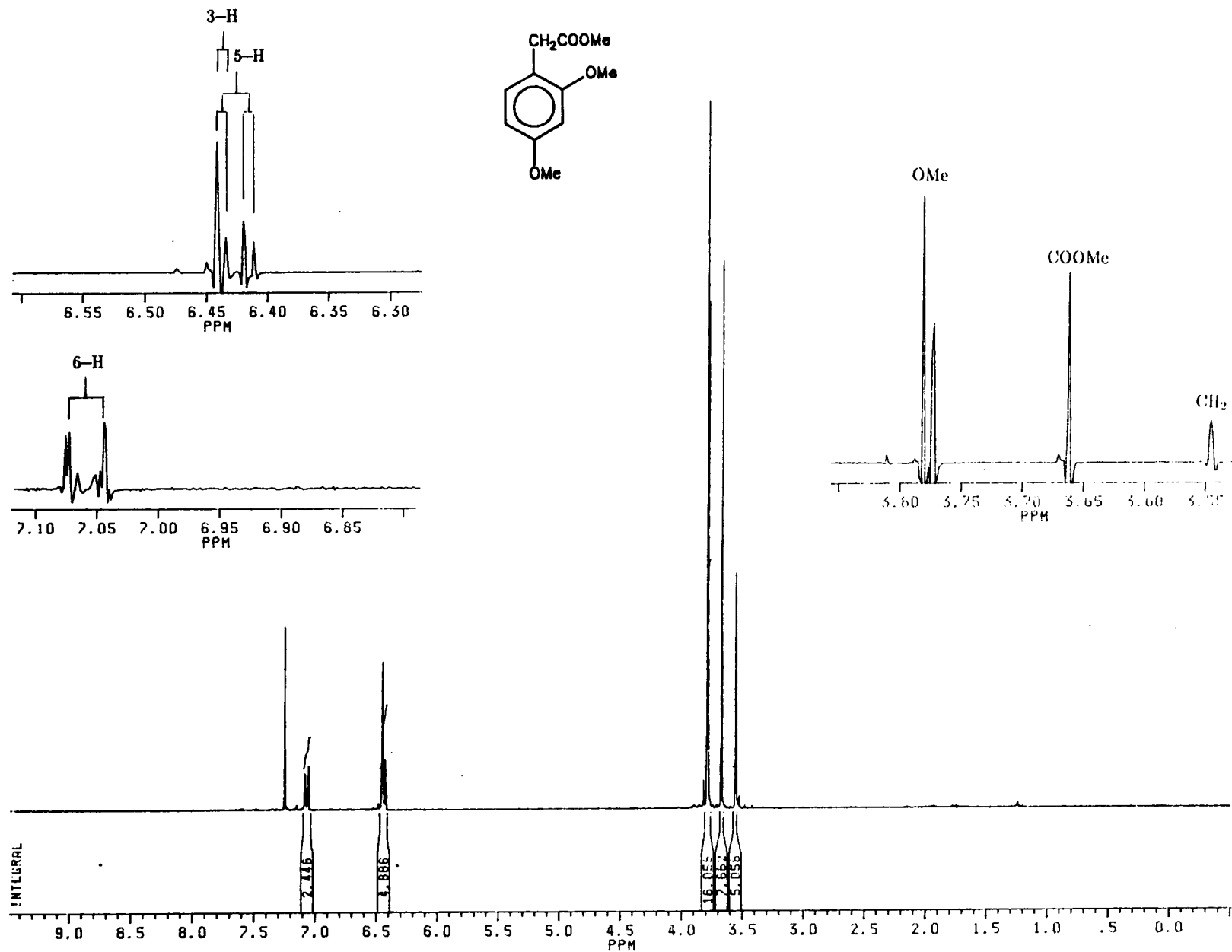
PLAAT 6: ^1H -KMR van Metiel-2-metoksifenielasetaat (124) (CDCl_3)



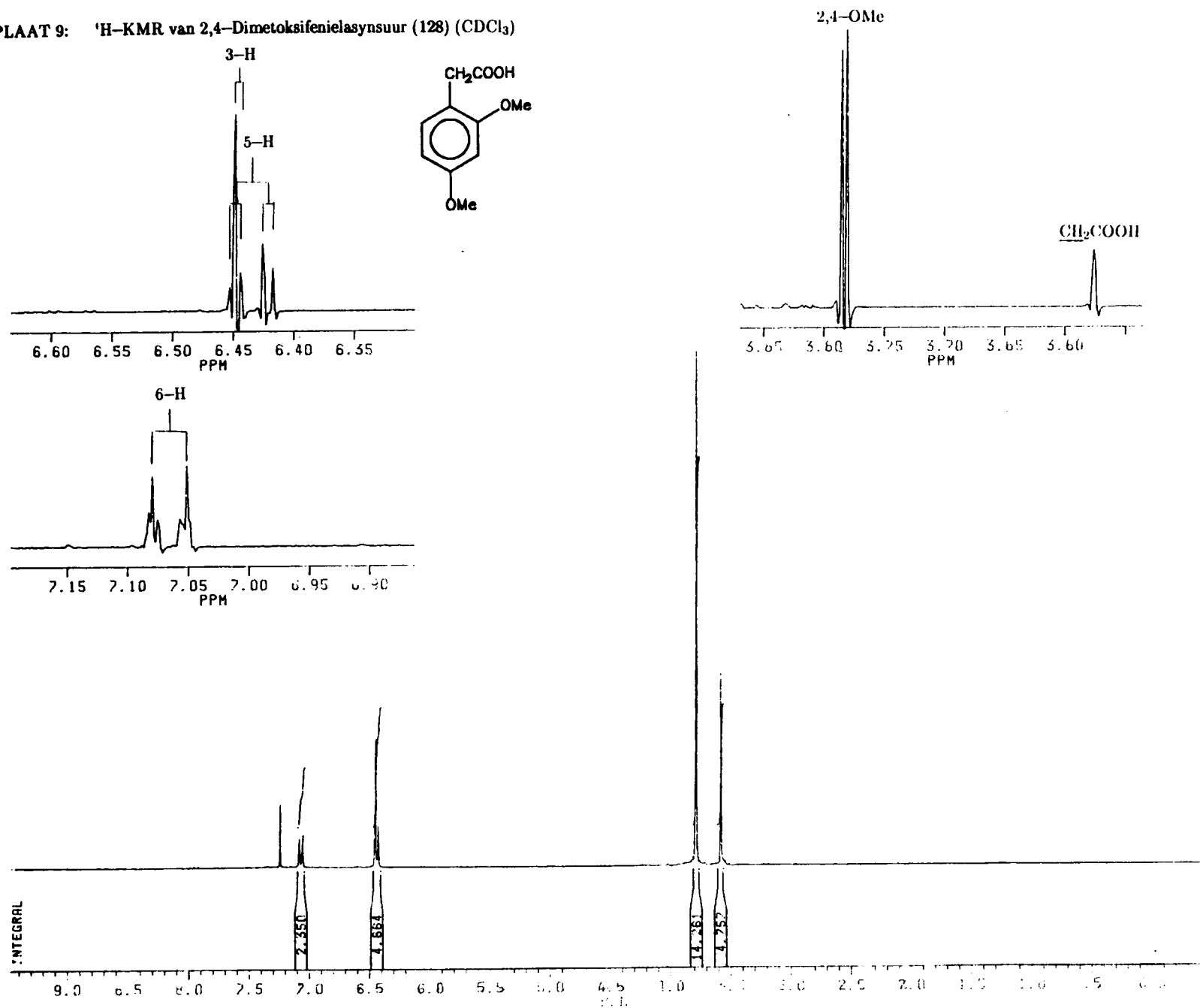
PLAAT 7: ^1H -KMR van Metiel-3,4-dimetoksifenielasetaat (125) (CDCl_3)



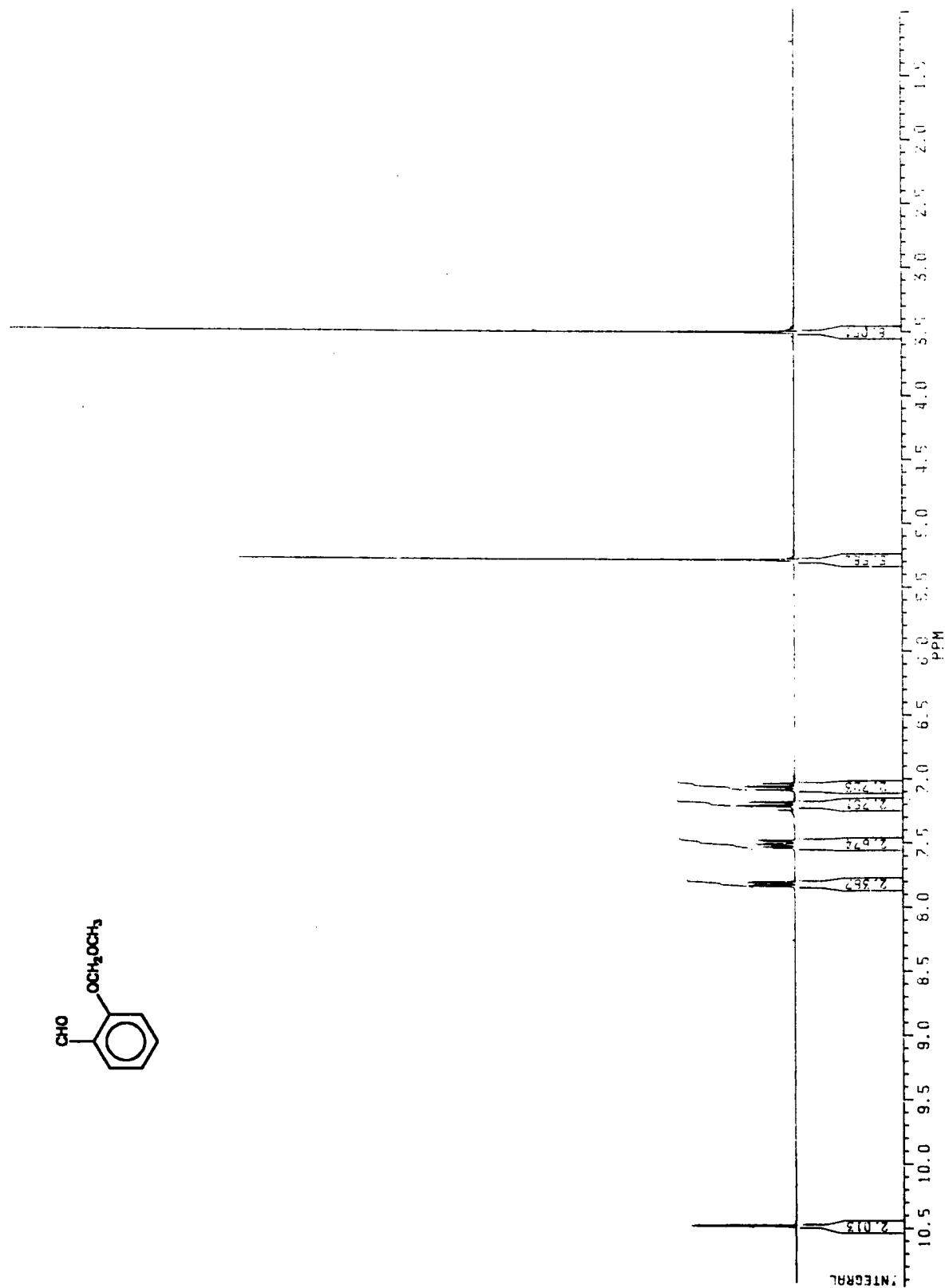
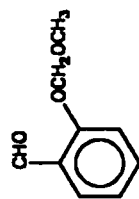
PLAAT 8: ^1H -KMR van Metiel-2,4-dimetoksifenielasetaat (126) (CDCl_3)



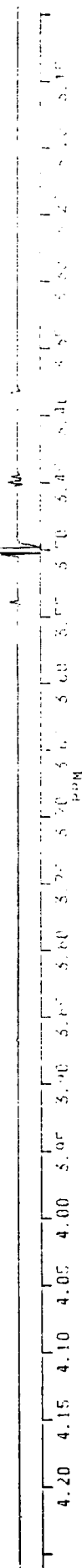
PLAAT 9: ^1H -KMR van 2,4-Dimetoksifenielasynsuur (128) (CDCl_3)



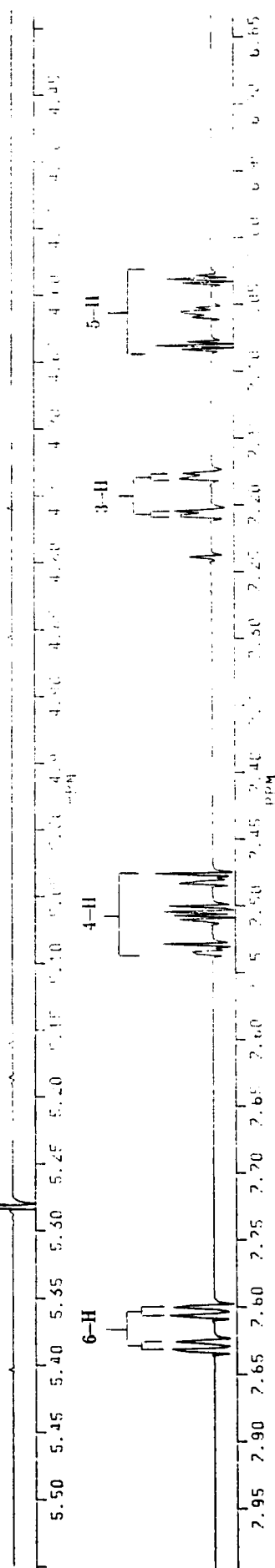
PLAAT 10: ¹H-KMR van 2-O-Metoximetielbensaldehid (129) (CDCl₃)



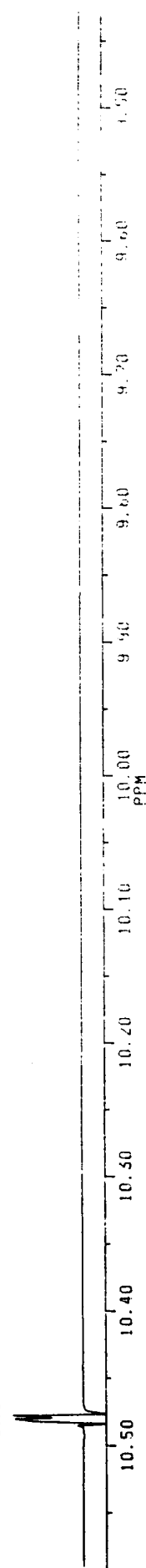
PLAAT 10 (vervolg)



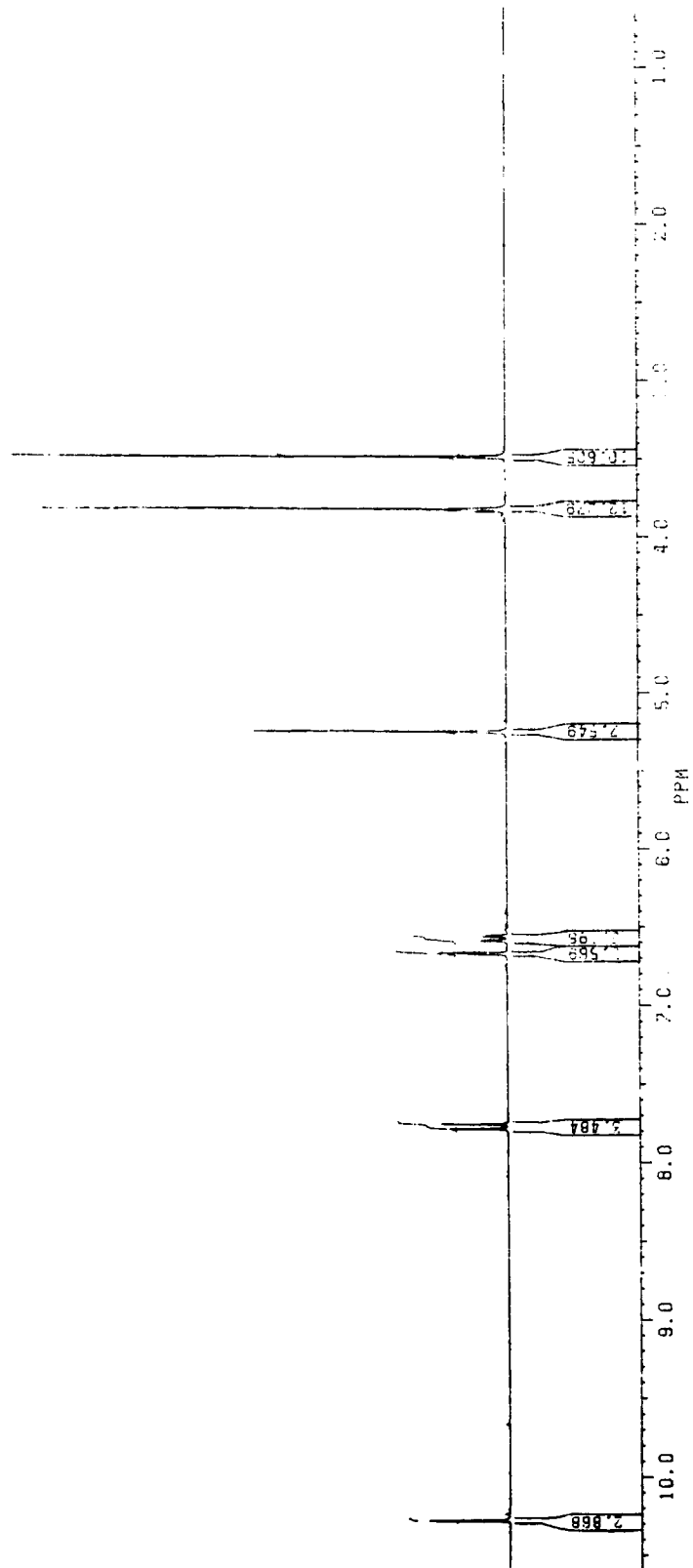
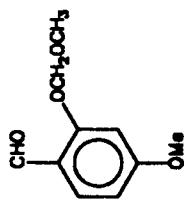
$2-OCH_2OCH_3$



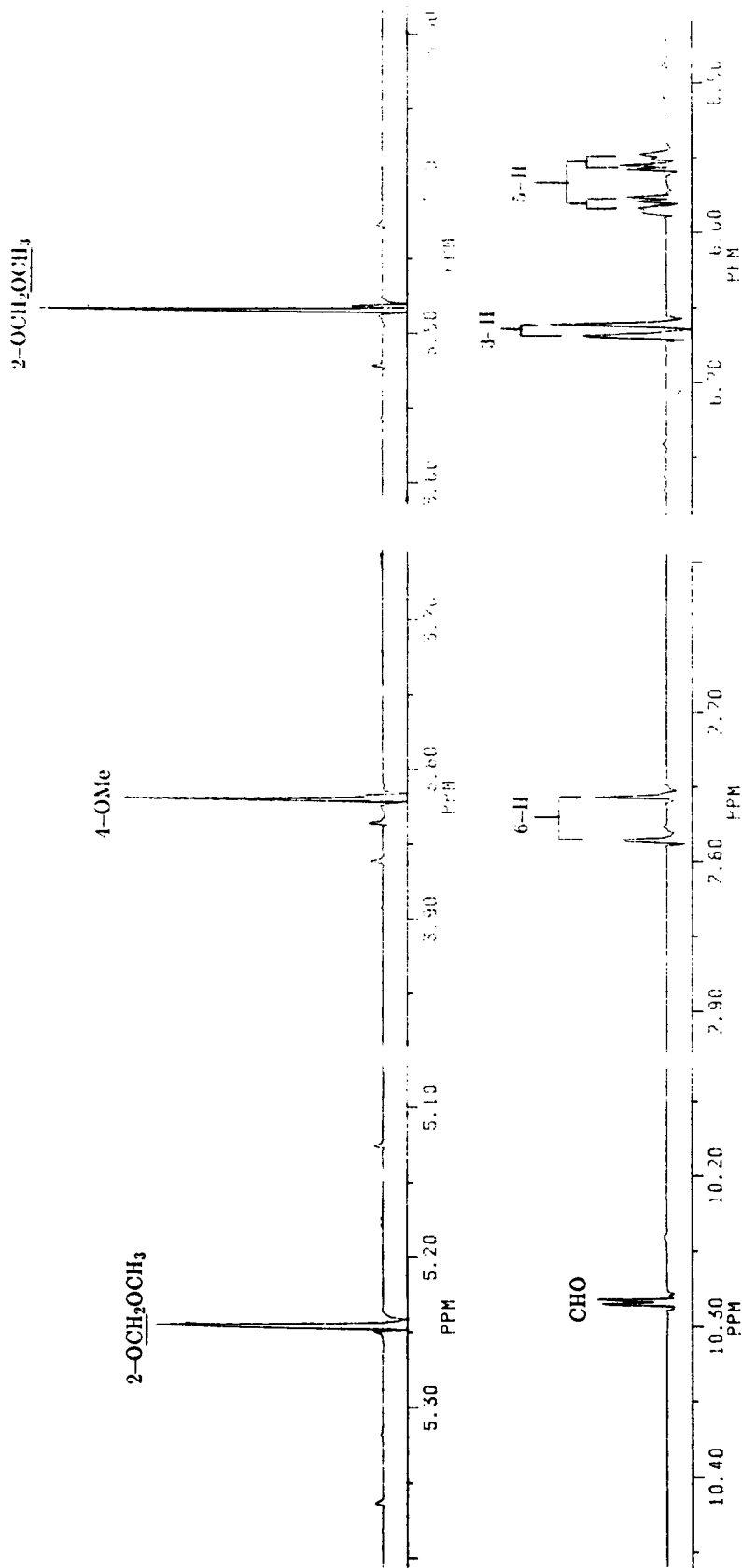
CHO



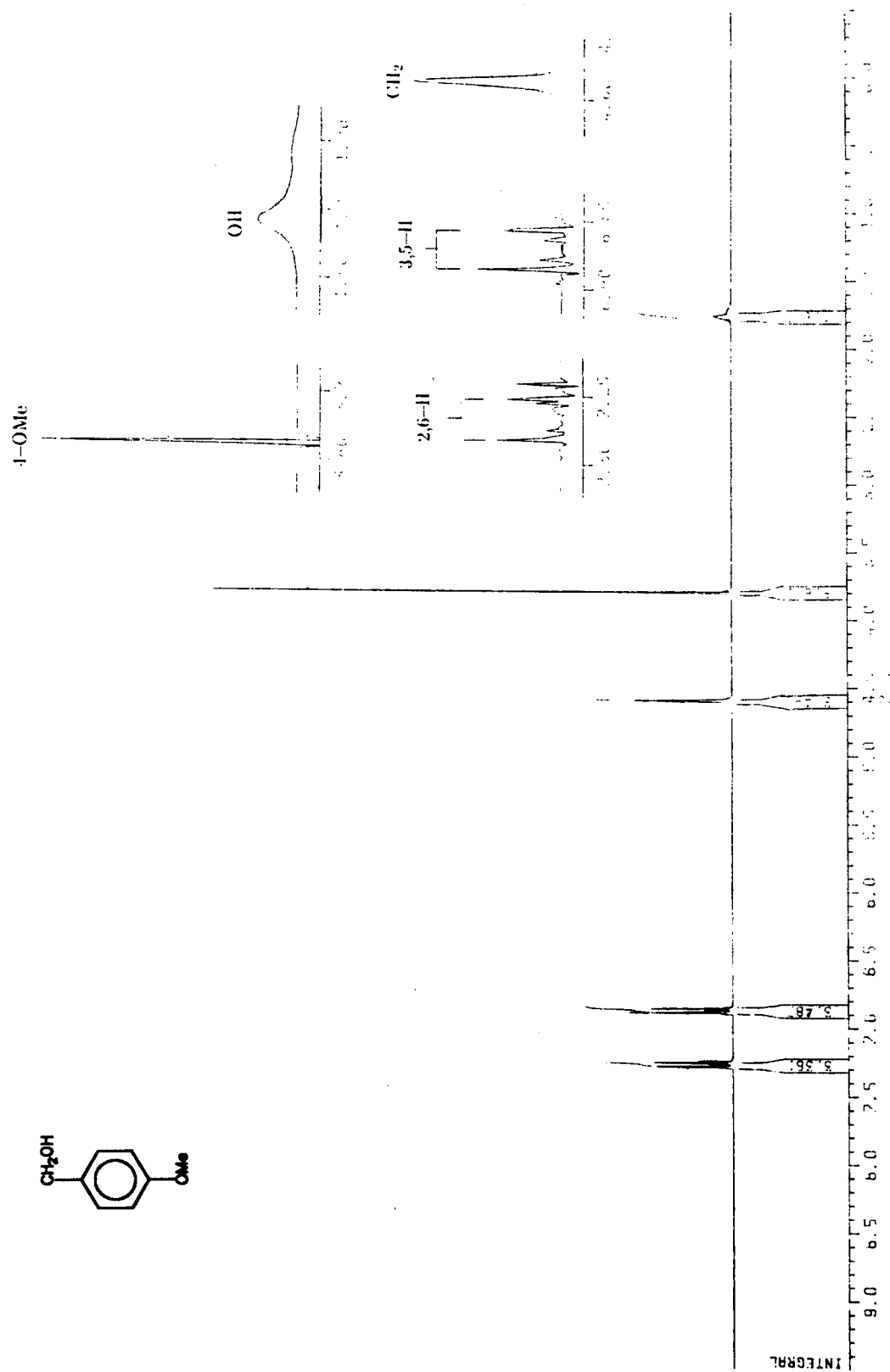
PLAAT 11: ¹H-KMR van 4-Metoksi-2-O-metoximetielbensaldehid (130) (CDCl₃)



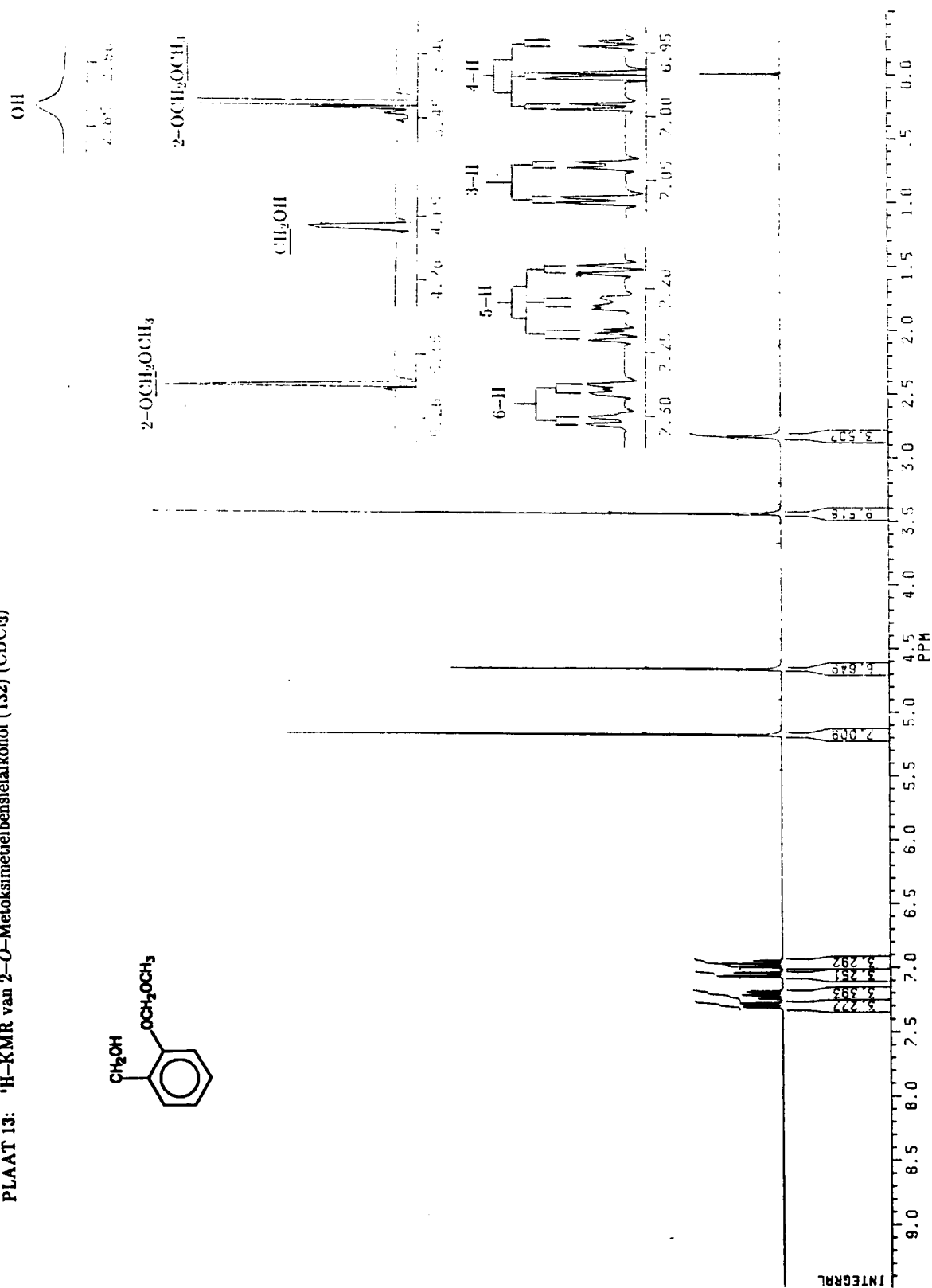
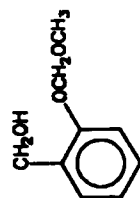
PLAAT II (vervolg)



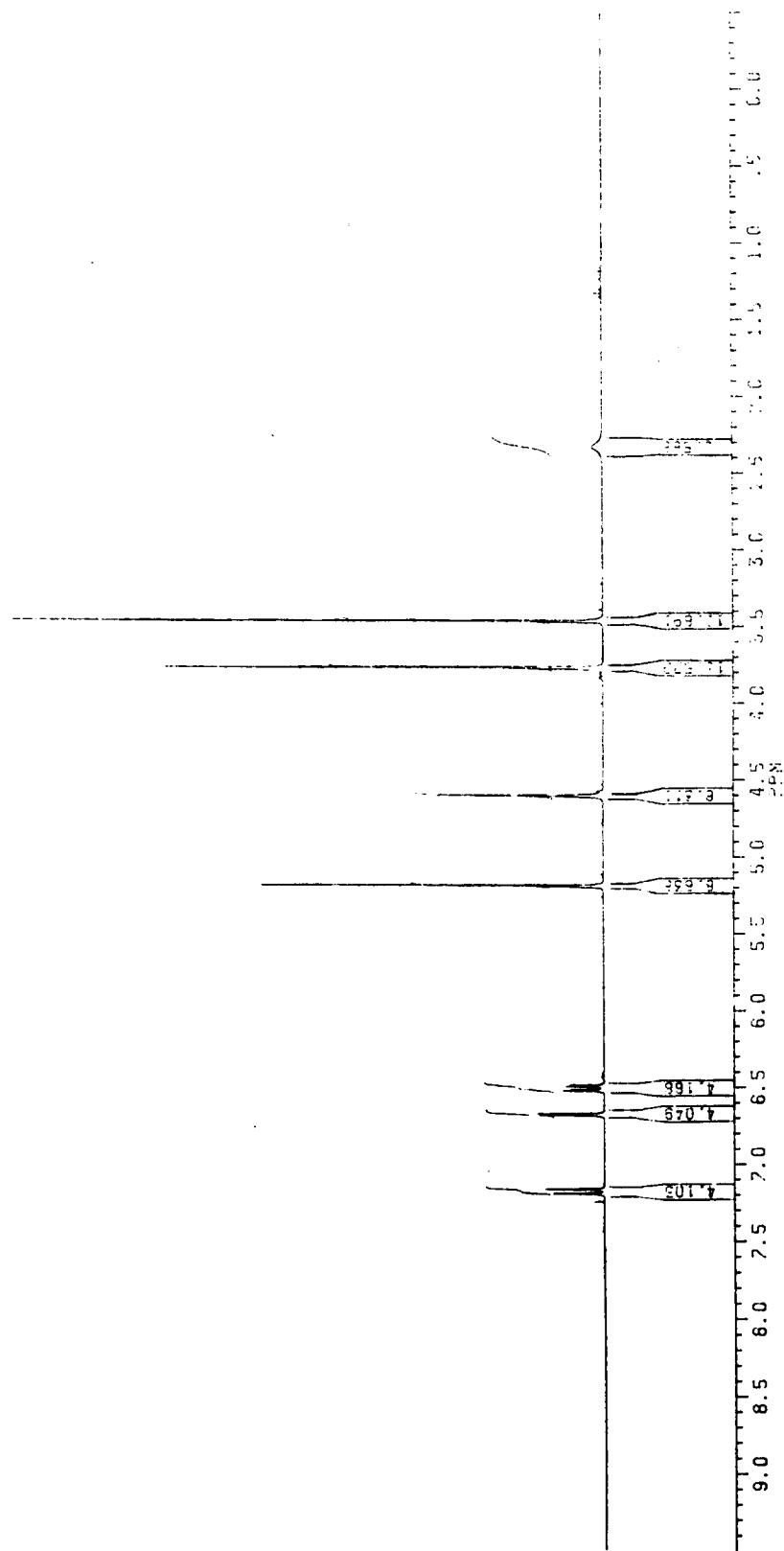
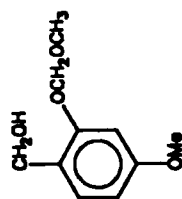
PLAAT 12: ¹H-KMR van 4-Metoksibensielalkohol (131) (CDCl₃)



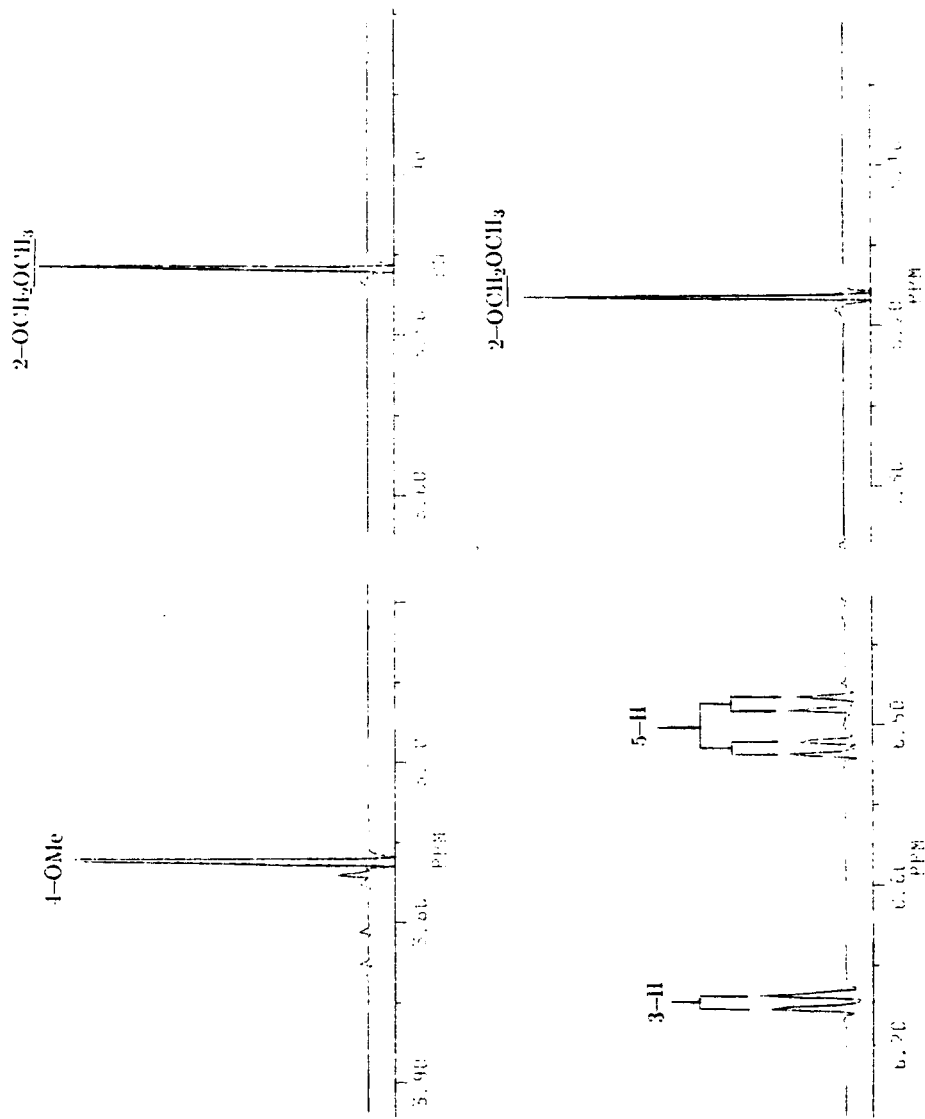
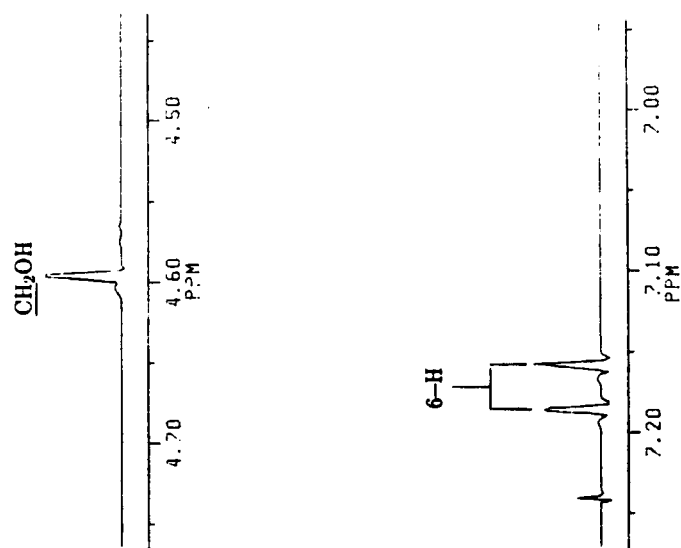
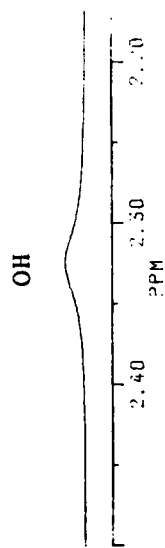
PLAAT 13: ¹H-KMR van 2-O-Metoksimeibiensielkohol (132) (CDCl₃)



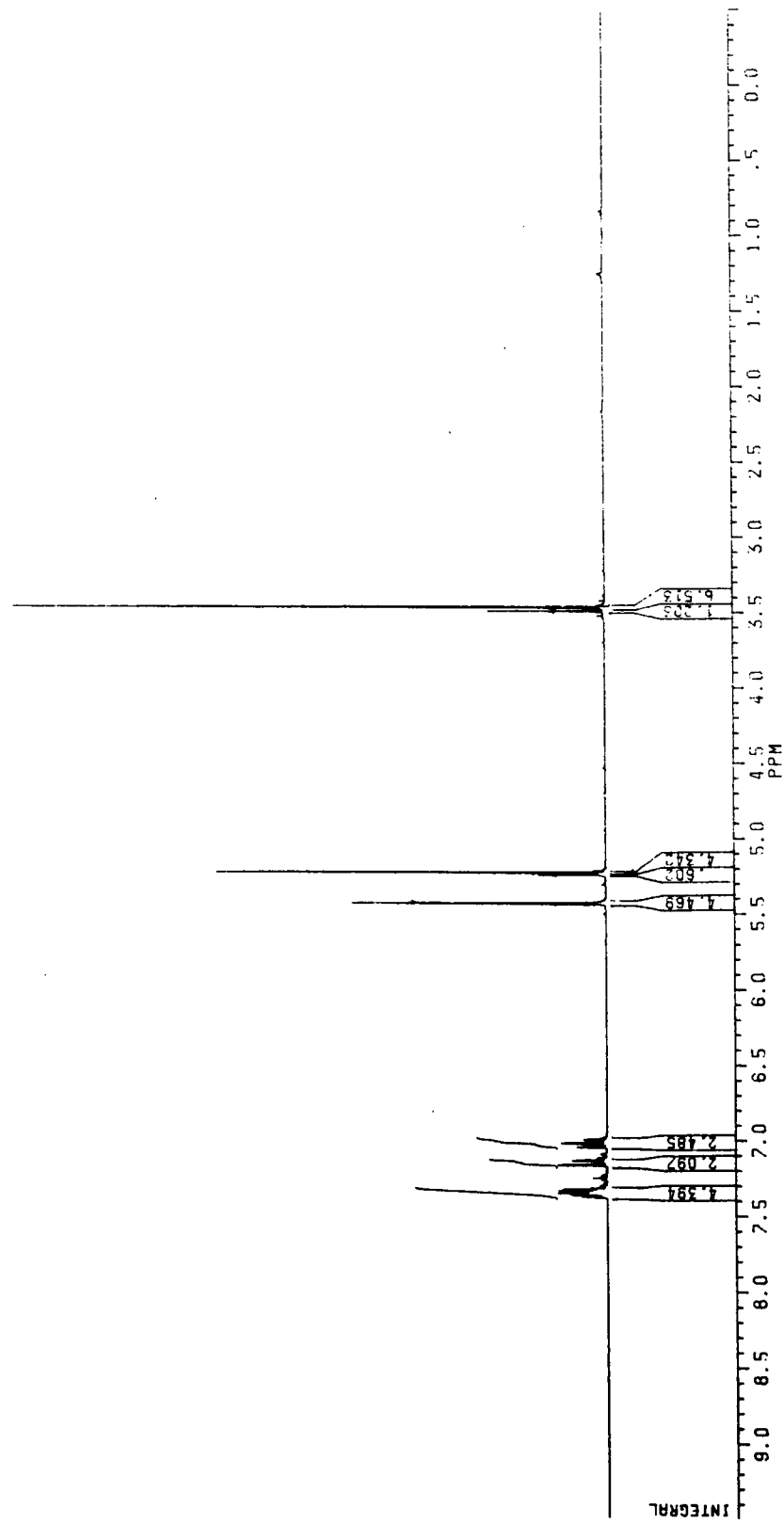
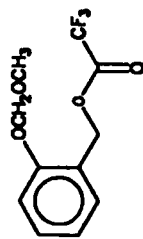
PLAAT 14: ¹H-KMR van 4-Metoksi-2-O-metoximetielbensielalkohol (133) (CDCl₃)

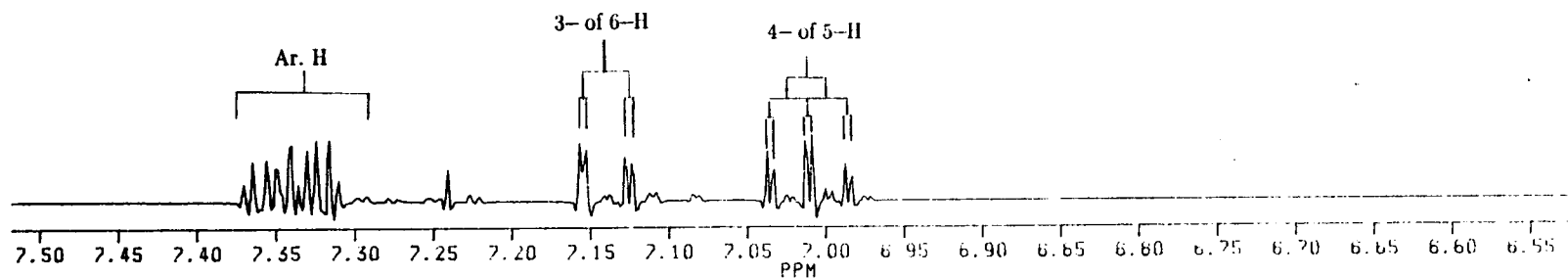
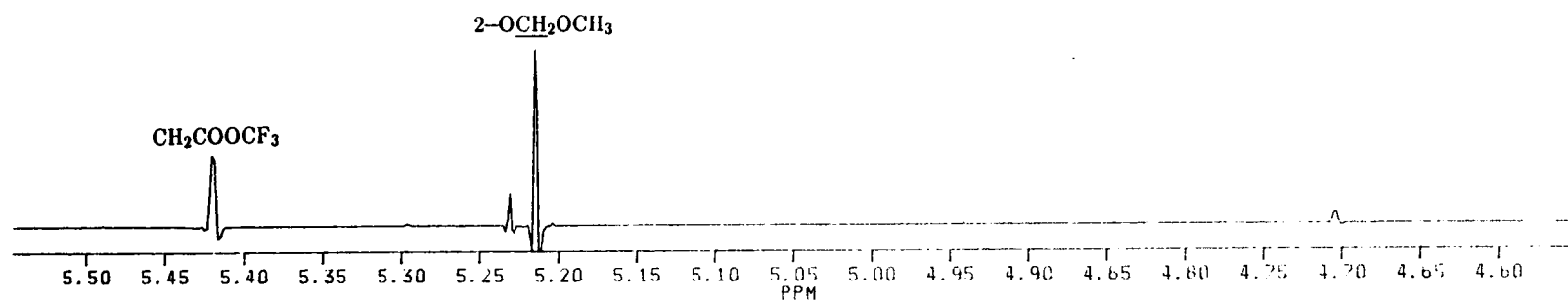
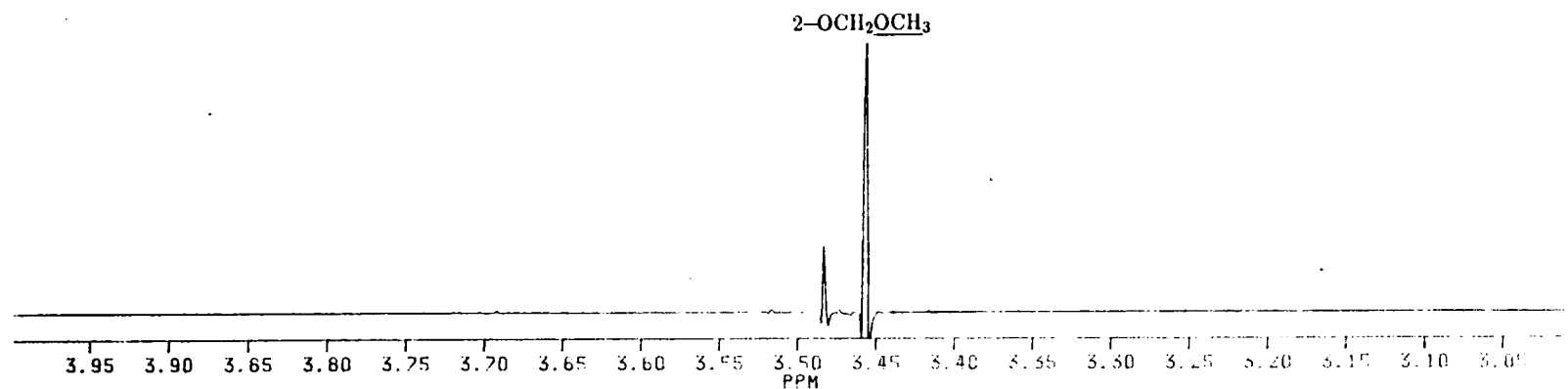


PLAAT 14 (vervolg)

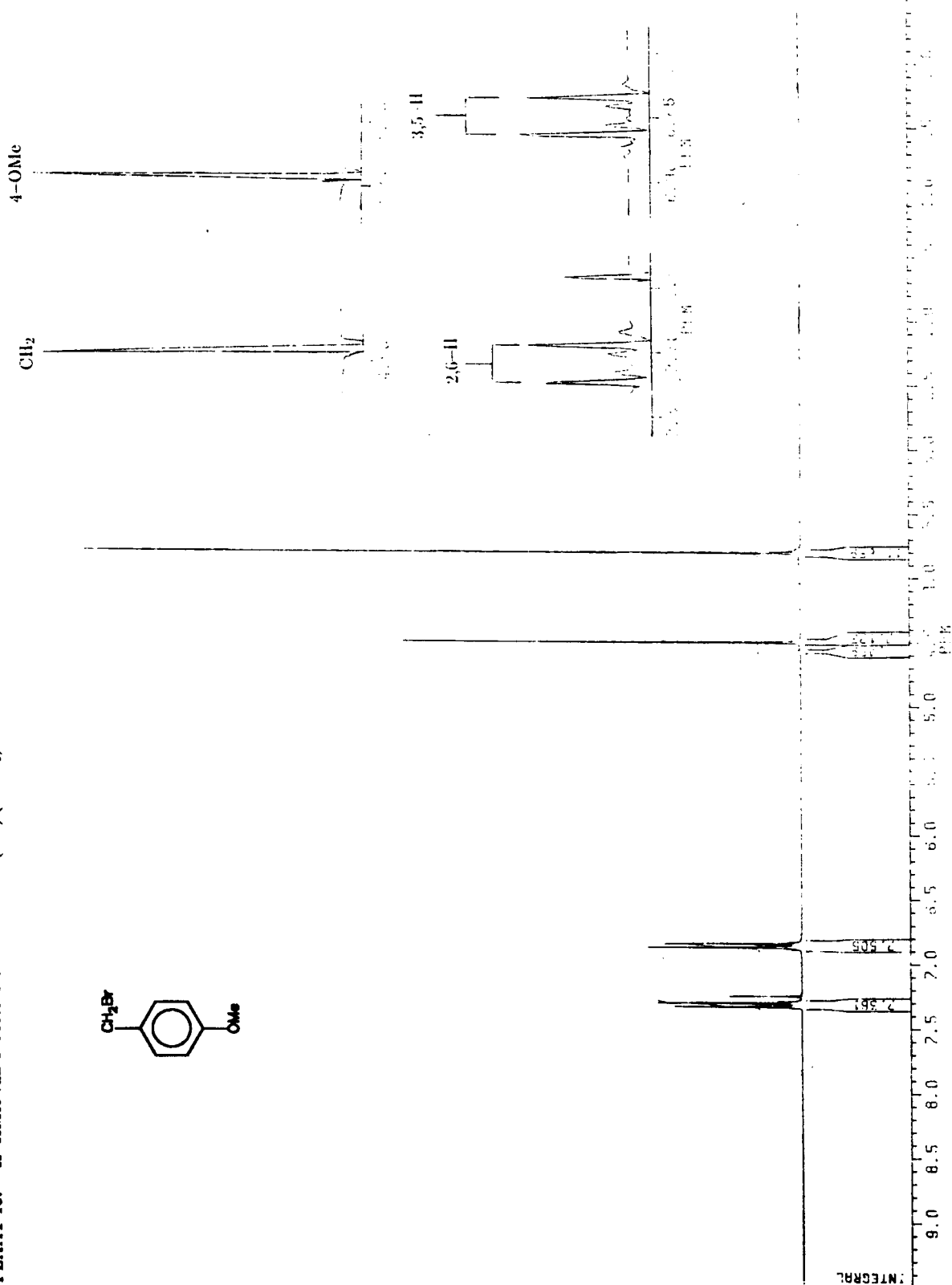


PLAAT 15: ¹H-KMR van 2-O-Metoksimetielbensieltrifluoroaetaat (134) (CDCl₃)

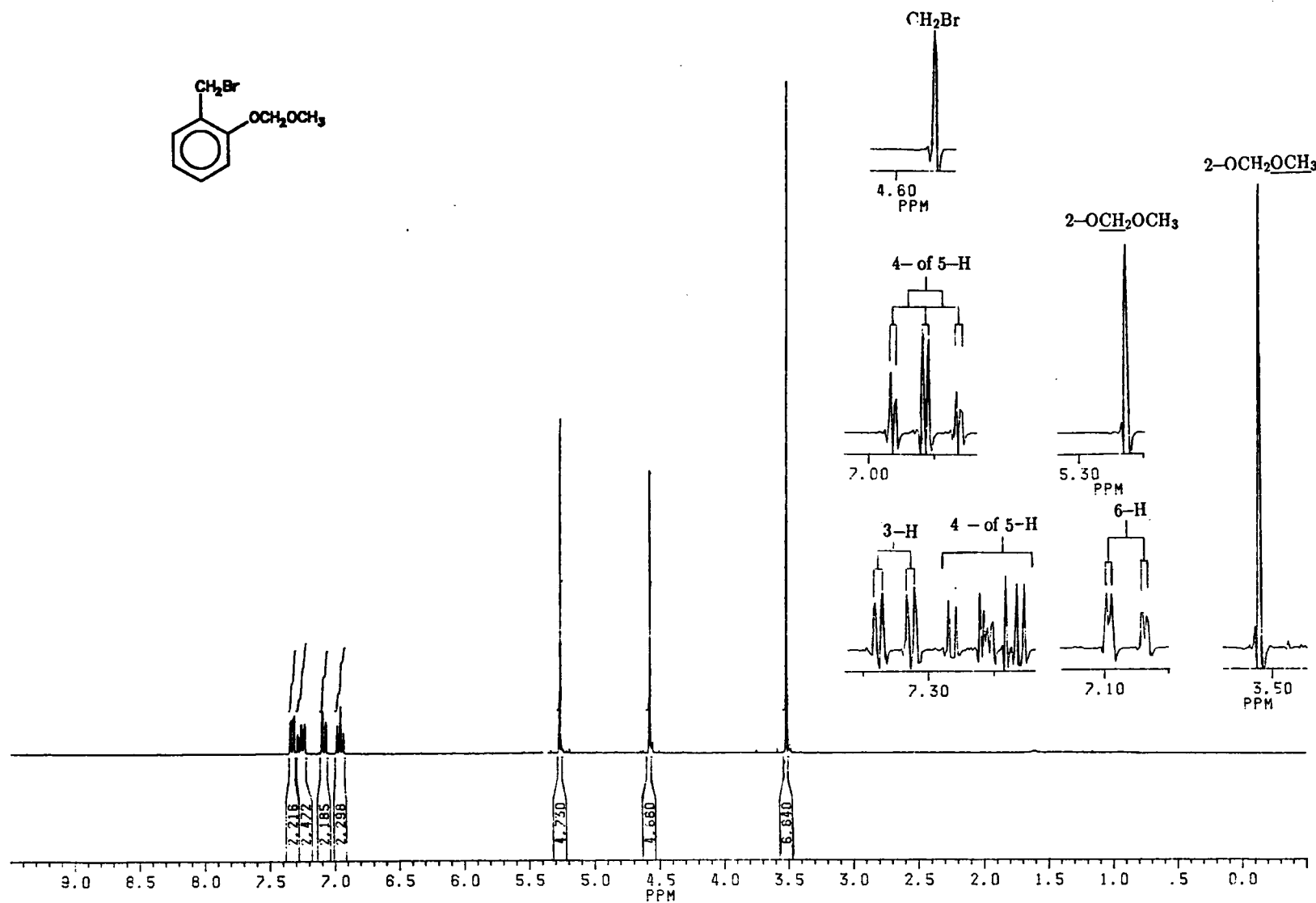




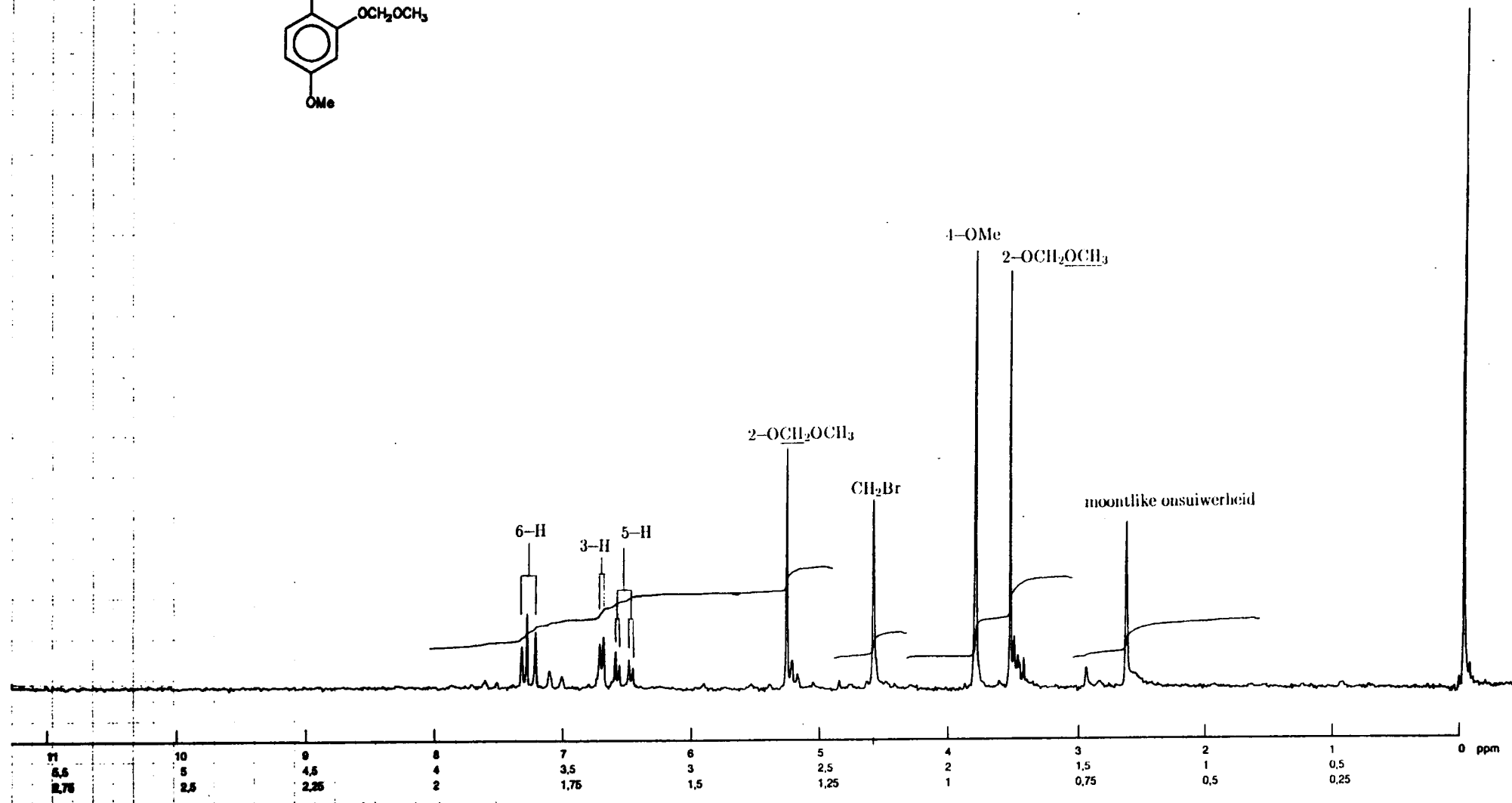
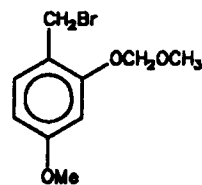
PLAAT 16: ¹H-KMR van 4-Metoksibensielbromied (135) (CDCl₃)



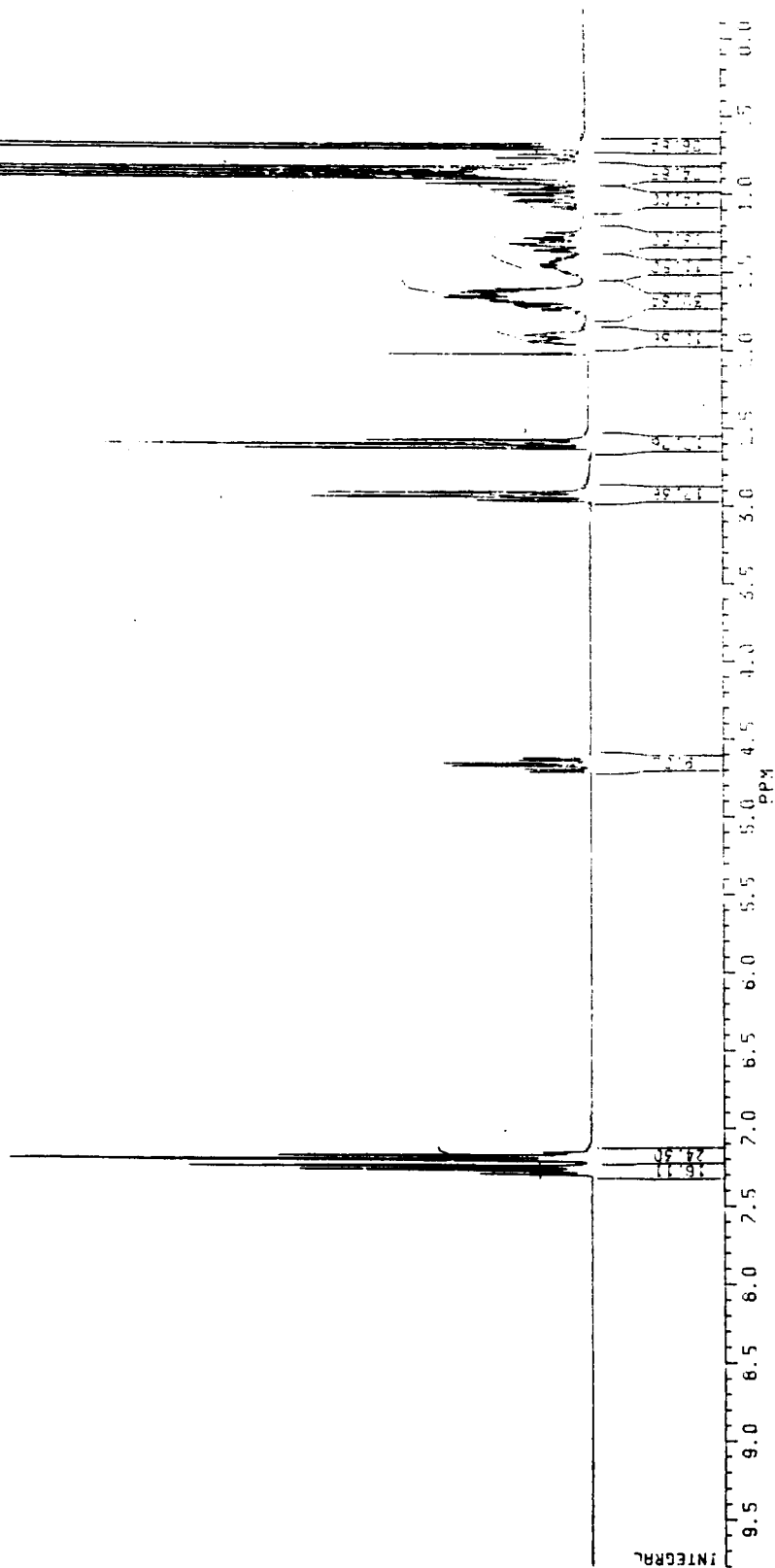
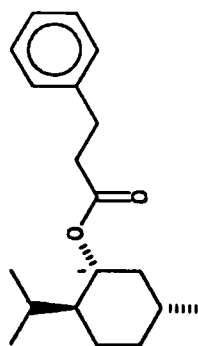
PLAAT 17: ^1H -KMR van 2-O-Metoksimetielbensiëlbromied (136) (CDCl_3)



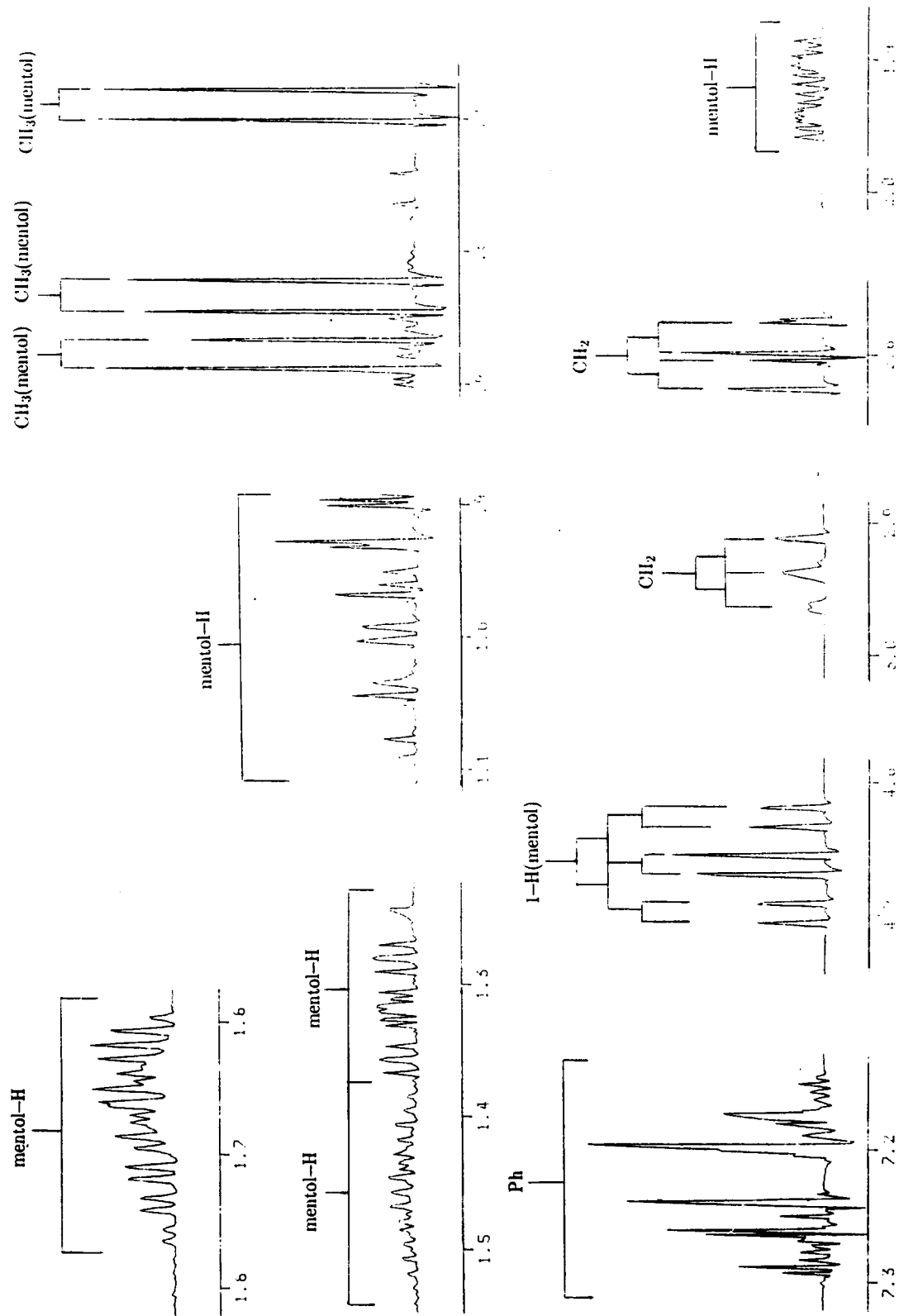
PLAAT 18: ^1H -KMR van 4-Metoksi-2-O-metoximetielbensielbromied (137) (CDCl_3)



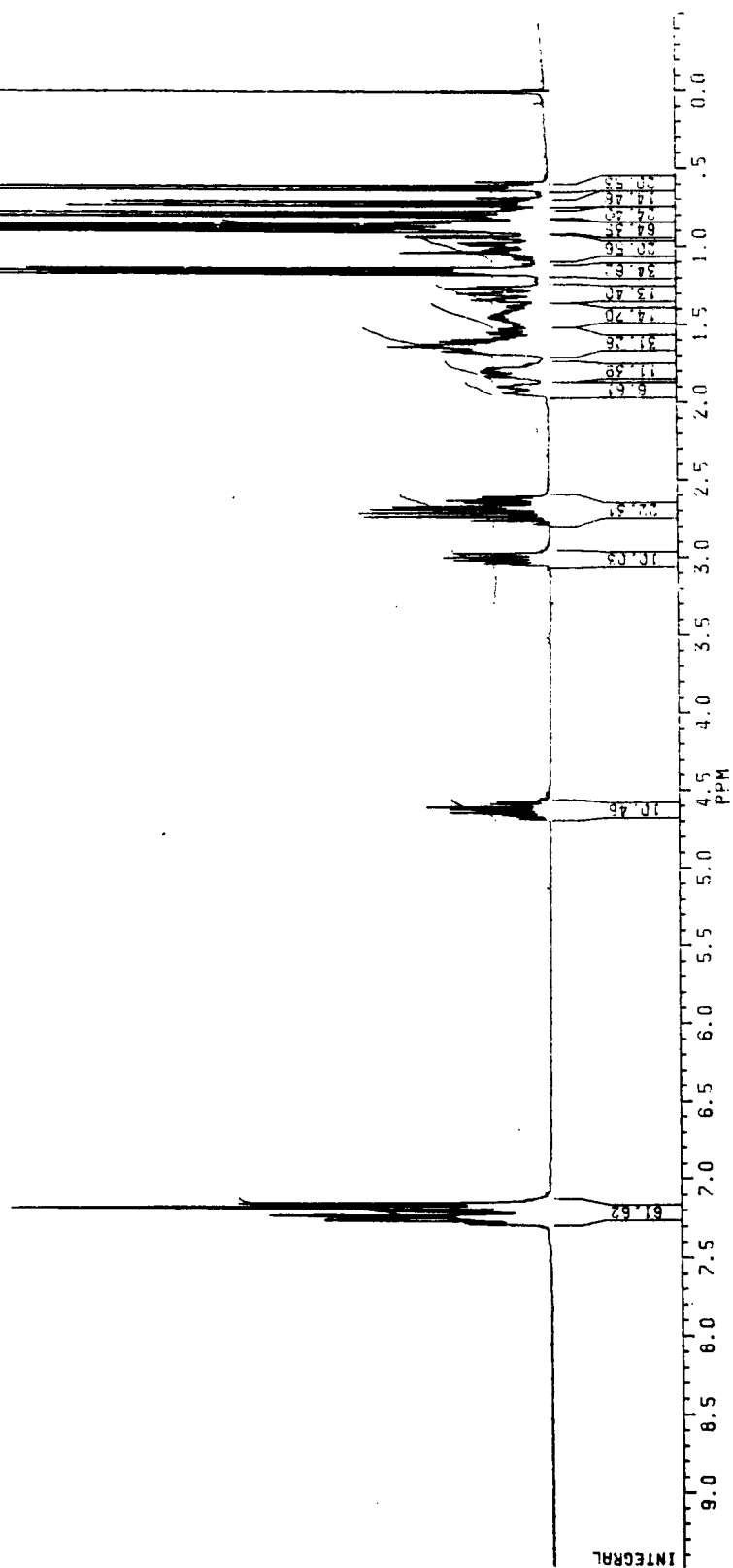
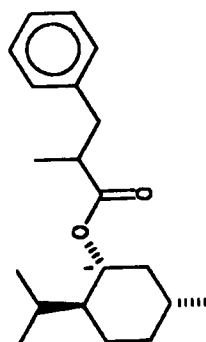
PLAAT 19: ¹H-KMR van Mentiel-3-fenielpropanoaat (139) (CDCl₃)



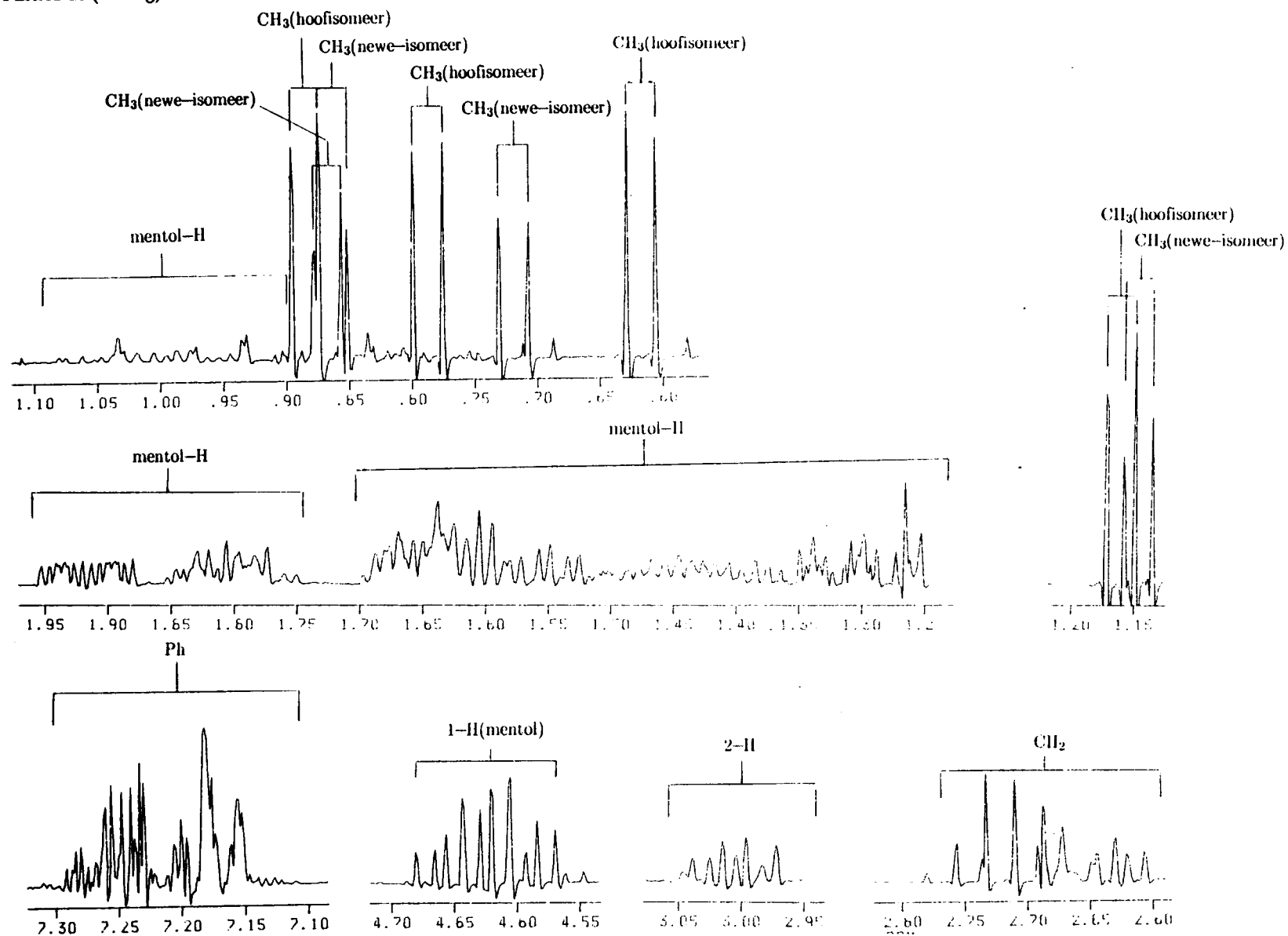
PLAAT 19 (vervolg)



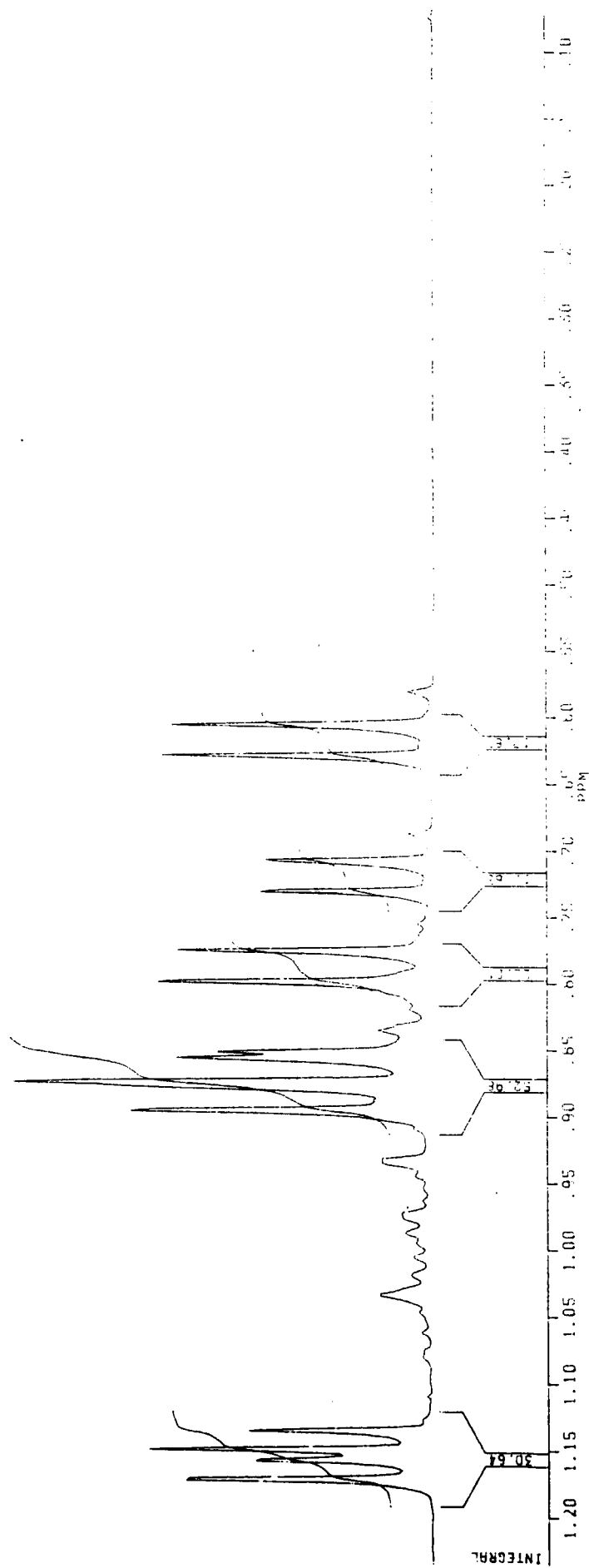
PLAAT 20: ¹H-KMR van Mentiel-2-metiel-3-fenielpropanoaat (140)(CDCl₃)



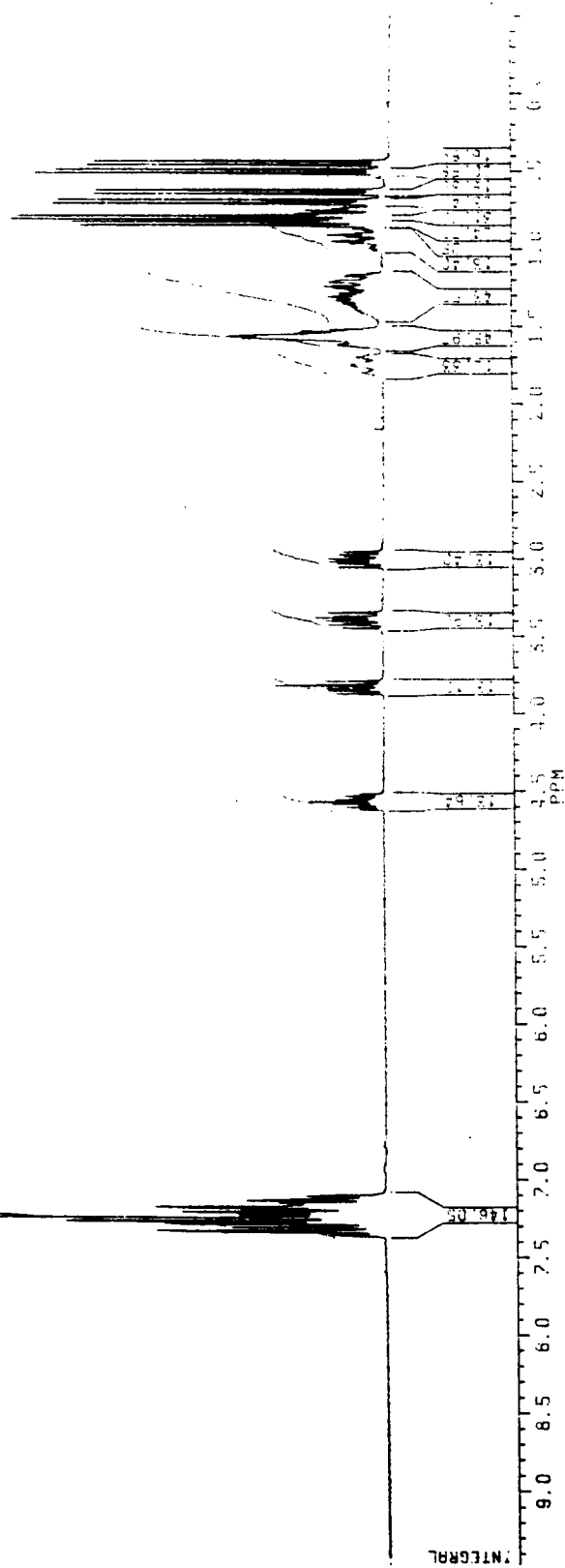
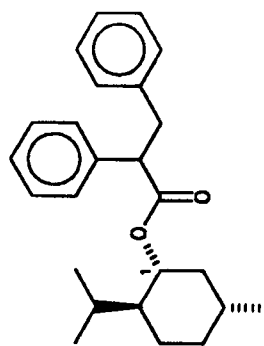
PLAAT 20 (vervolg)



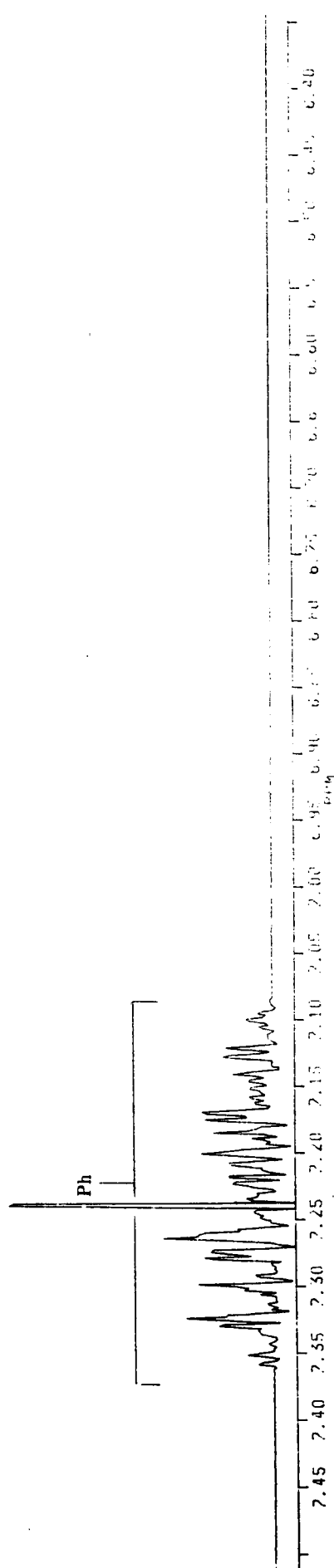
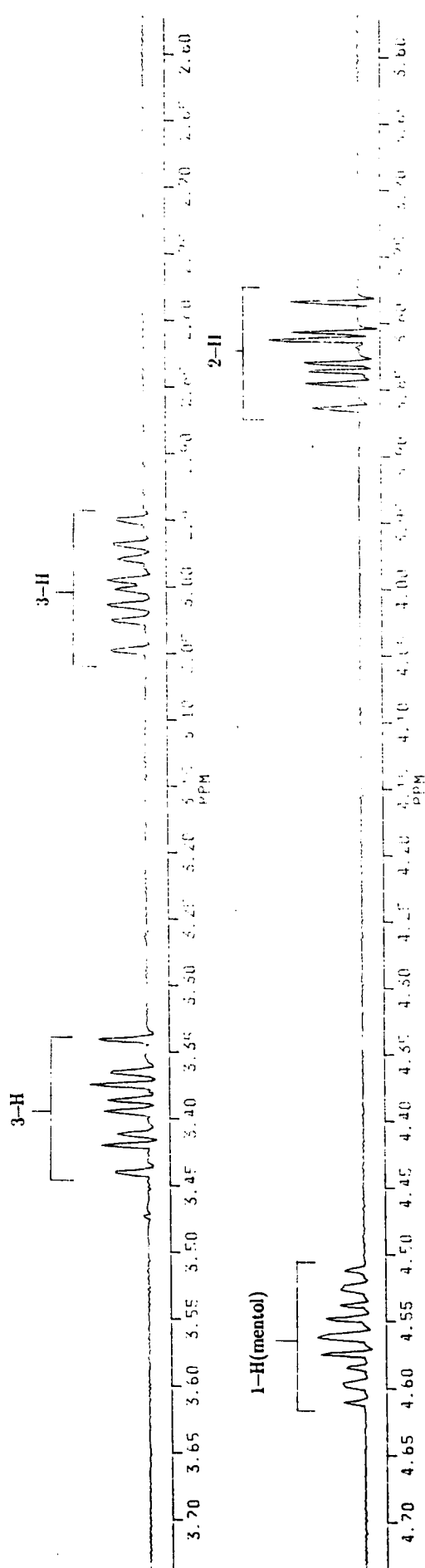
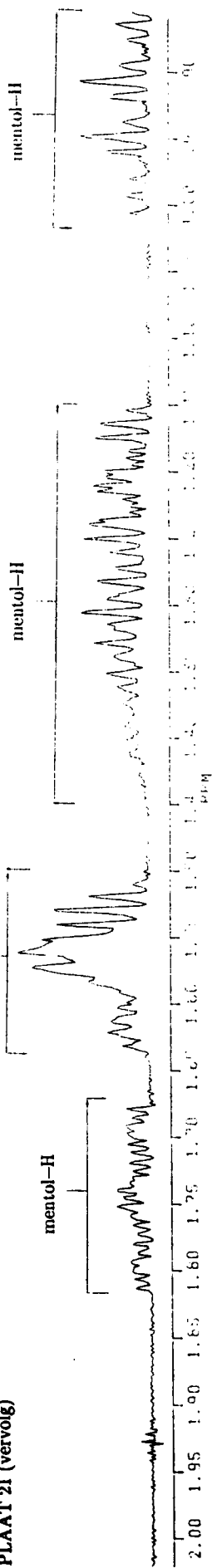
PLAAT 20 (vervolg)

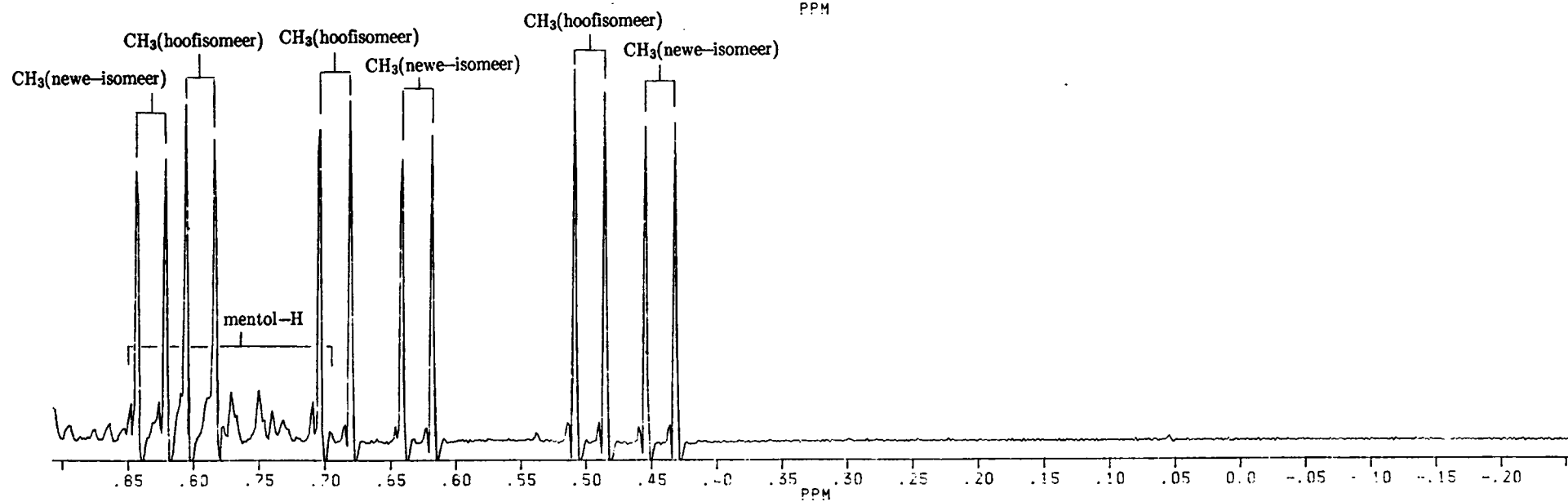
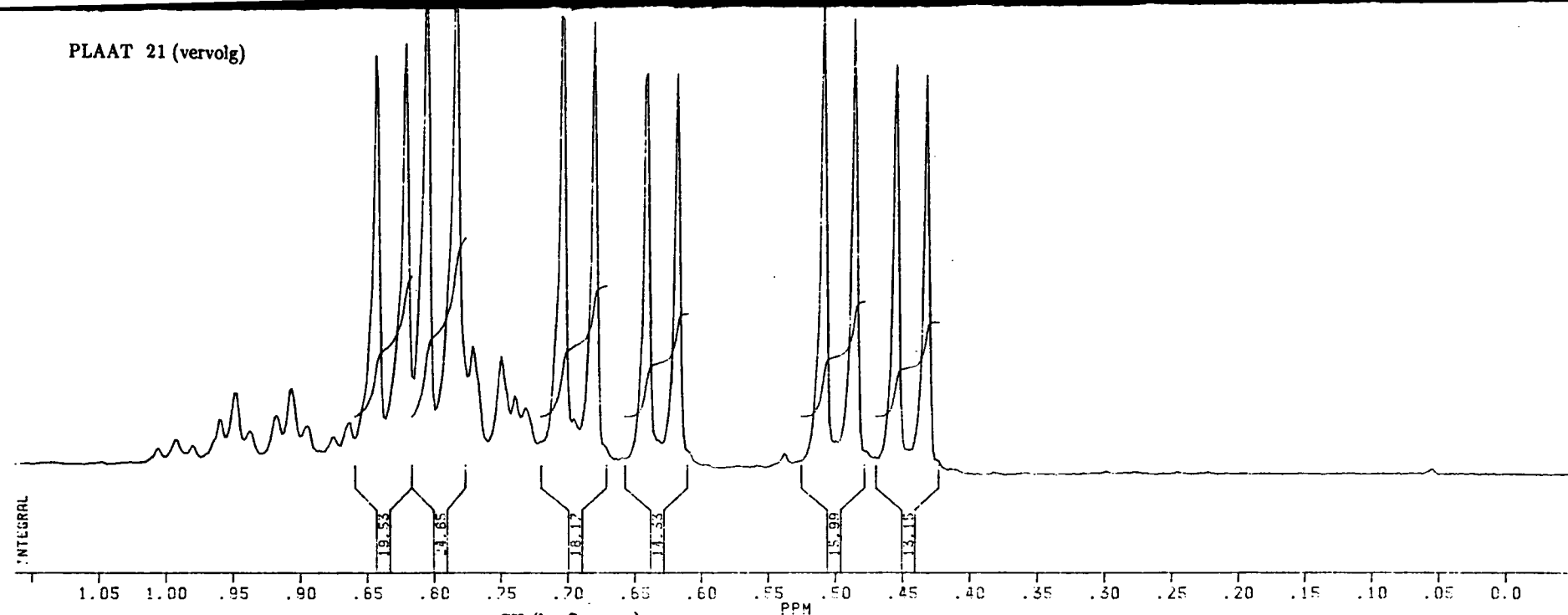


PLAAT 21: ¹H-KMR van Mentiel-2,3-difenielpropanoaat (141) (CDCl₃)

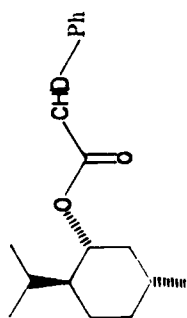


ment—II

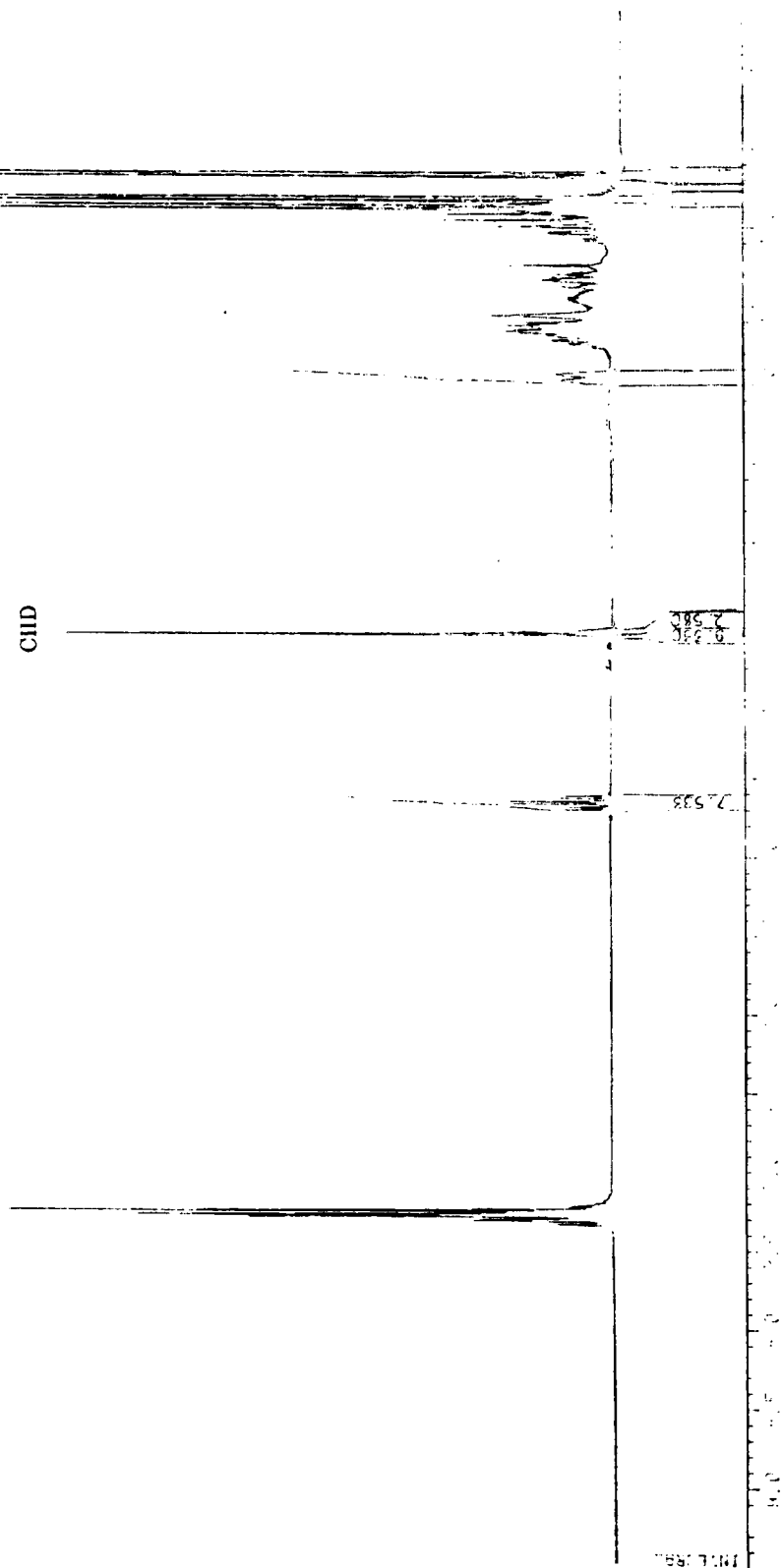




PLAAT 22: ¹H-KMR van Mentielfenilacetat (121) (CDCl₃)
(D₂O-blussing)

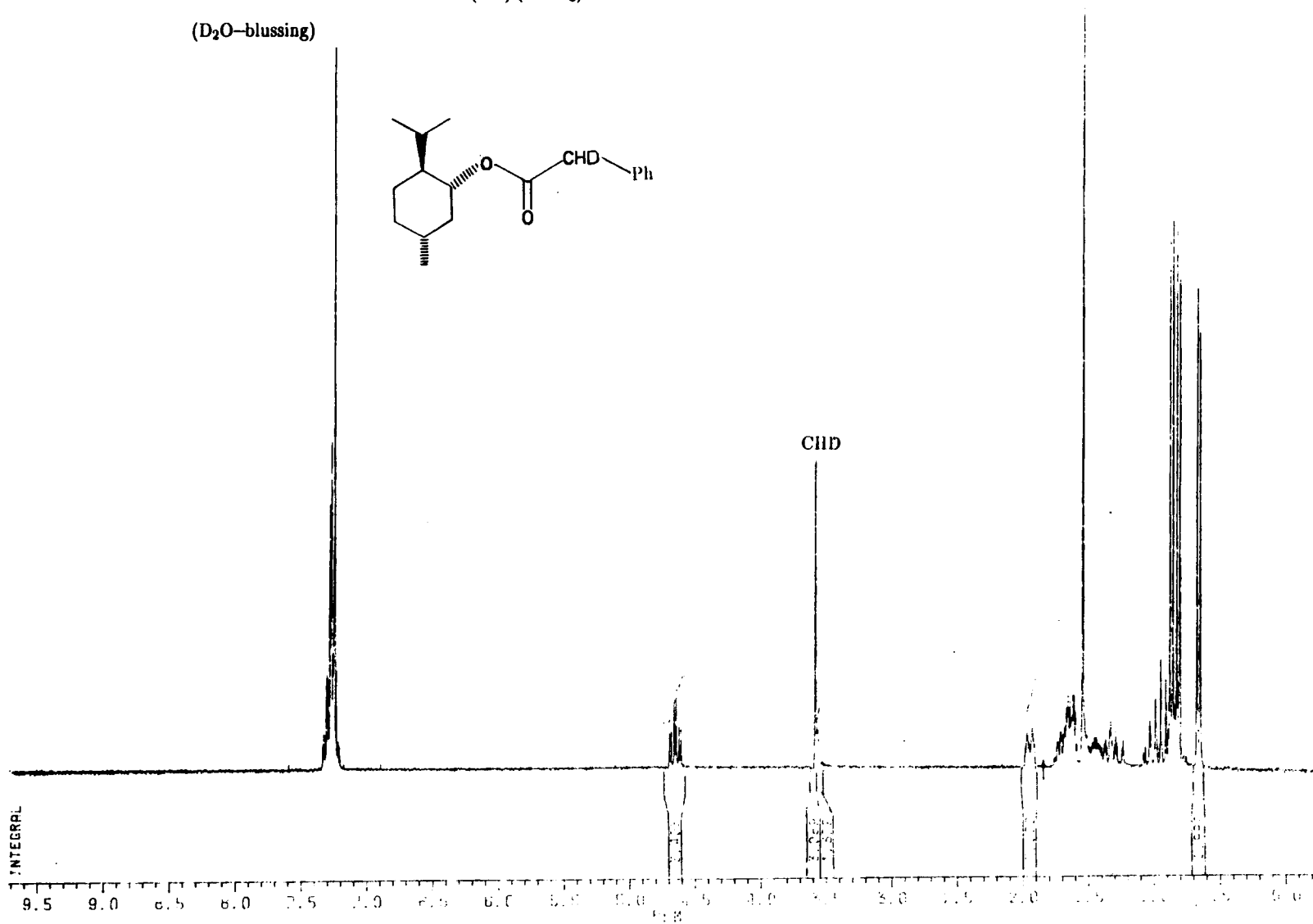
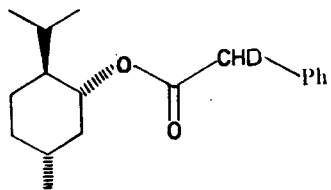


CHD

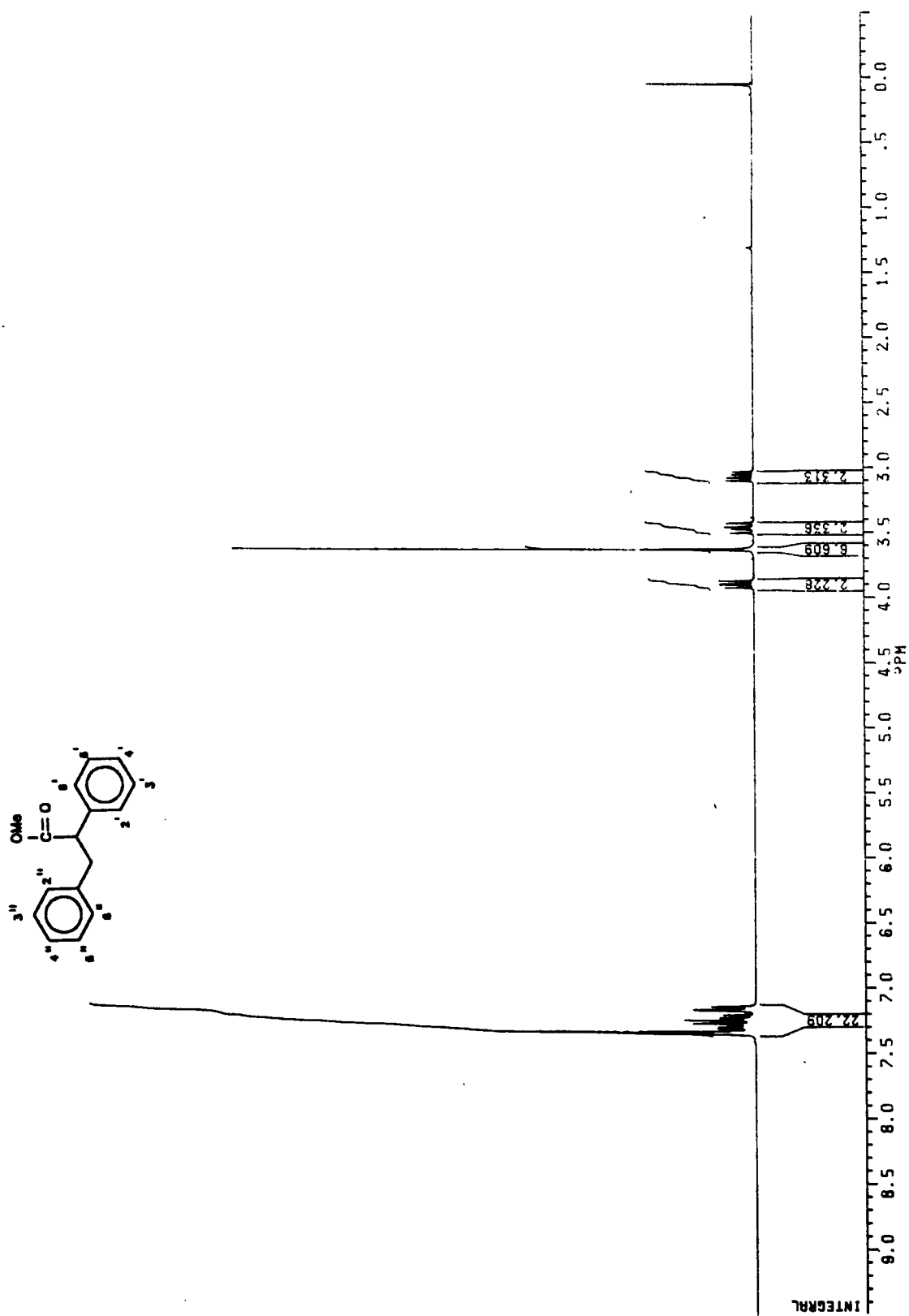


PLAAT 23: ¹H-KMR van Mentielfenielasetaat (121) (CDCl₃)

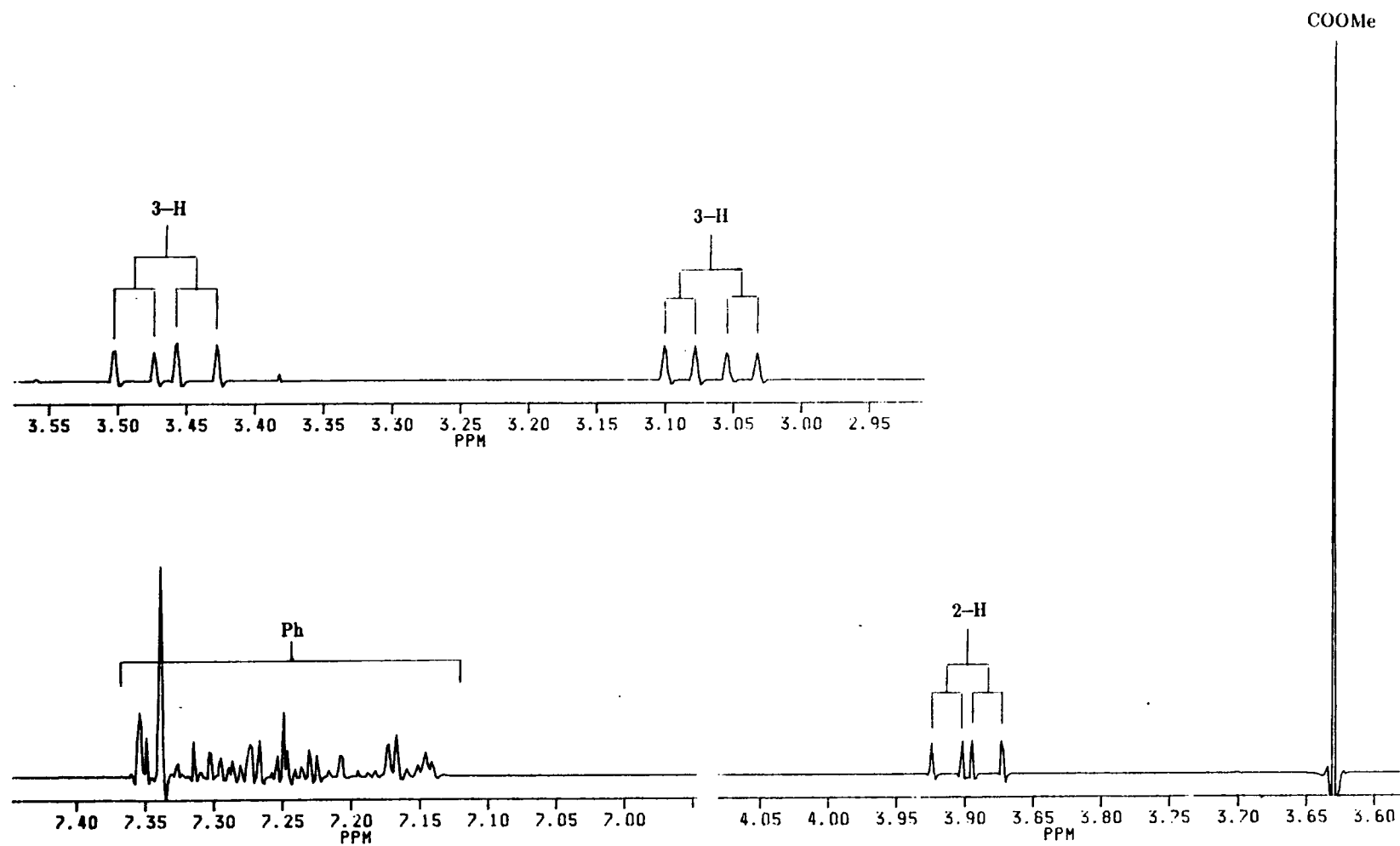
(D₂O-blussing)



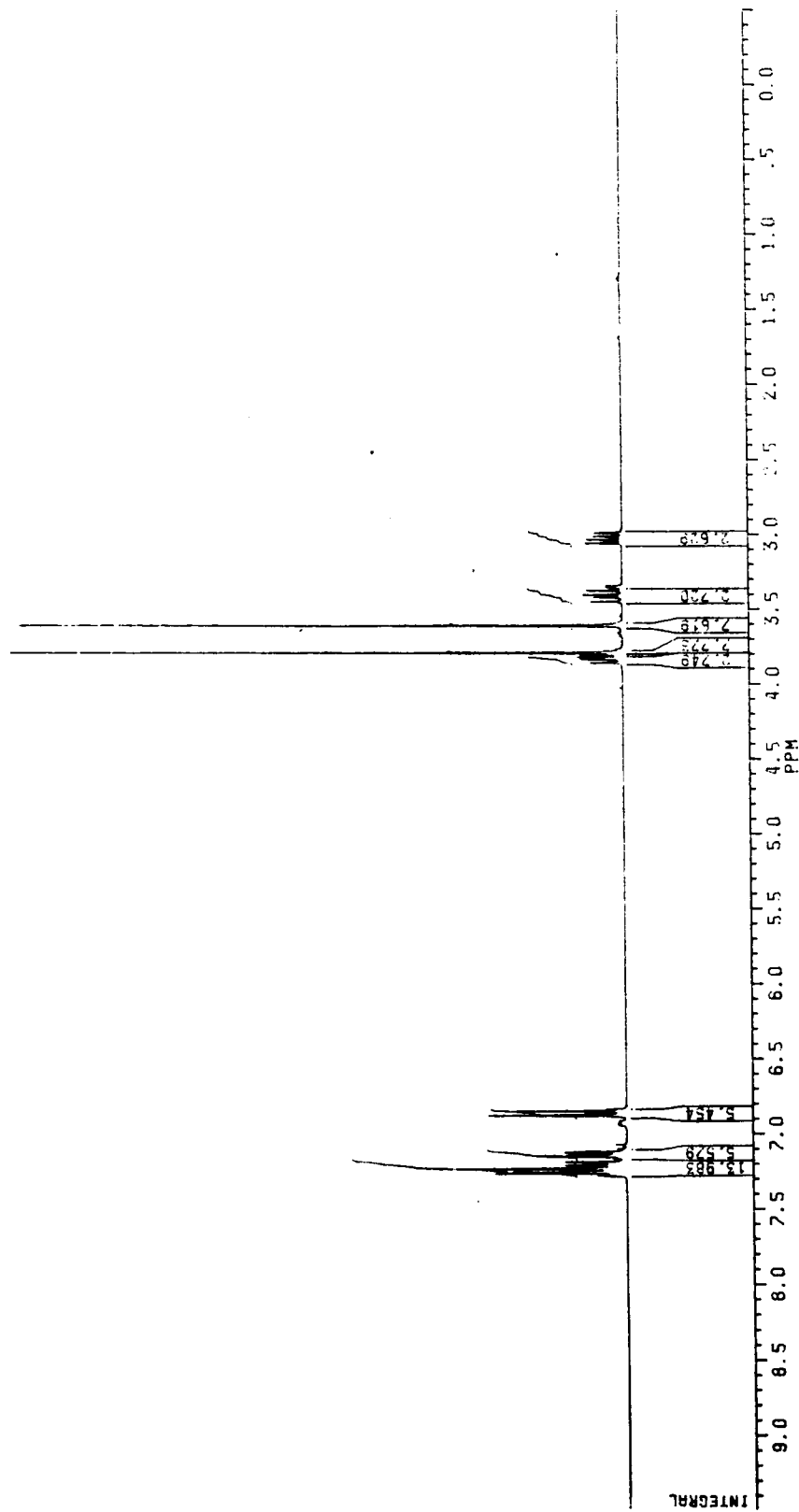
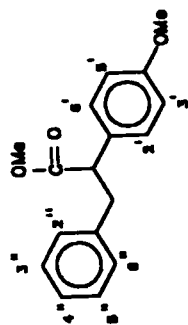
PLAAT 25: ¹H-KMR van Metiel-2,3-difenielpropanoaat (144) (CDCl₃)



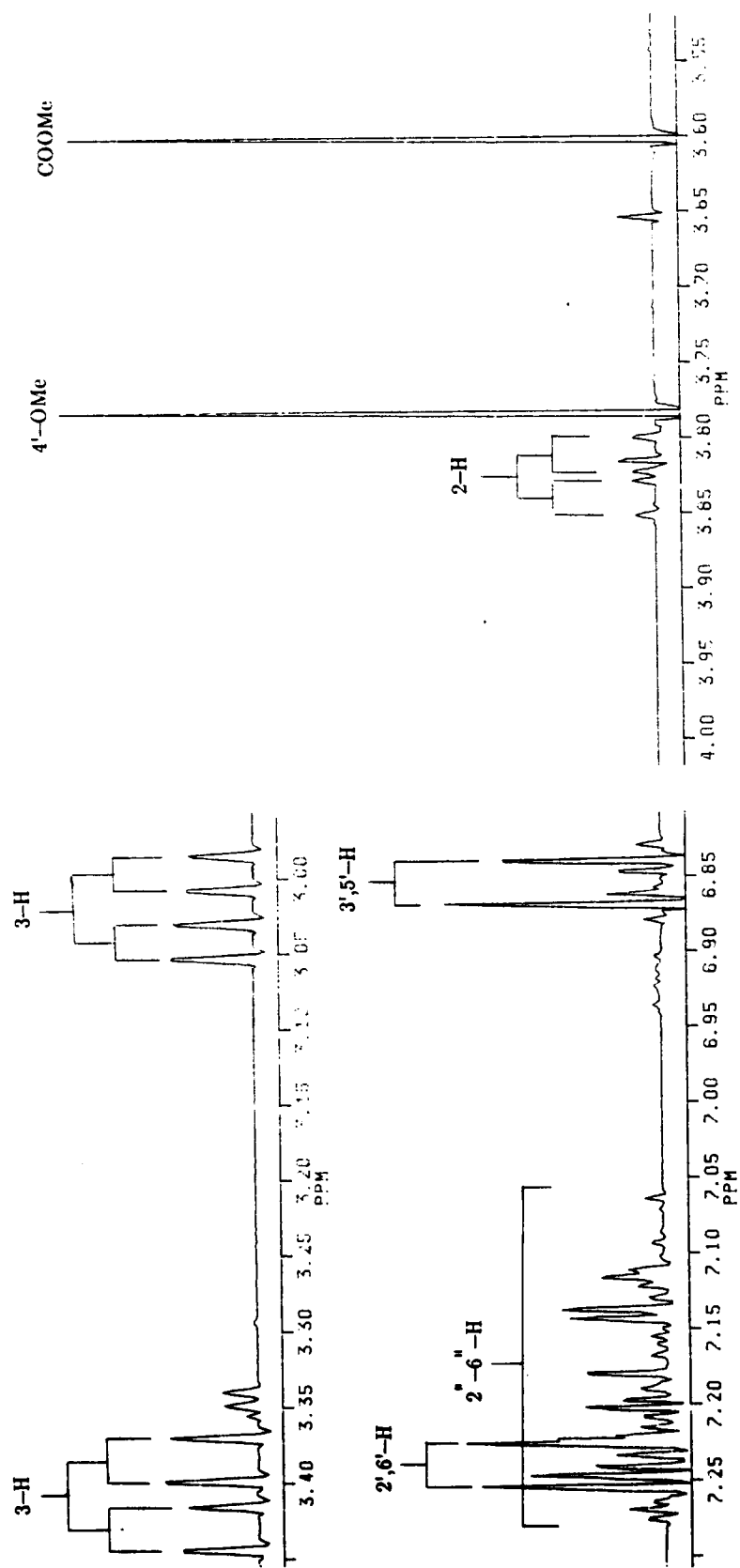
PLAAT 25 (vervolg)



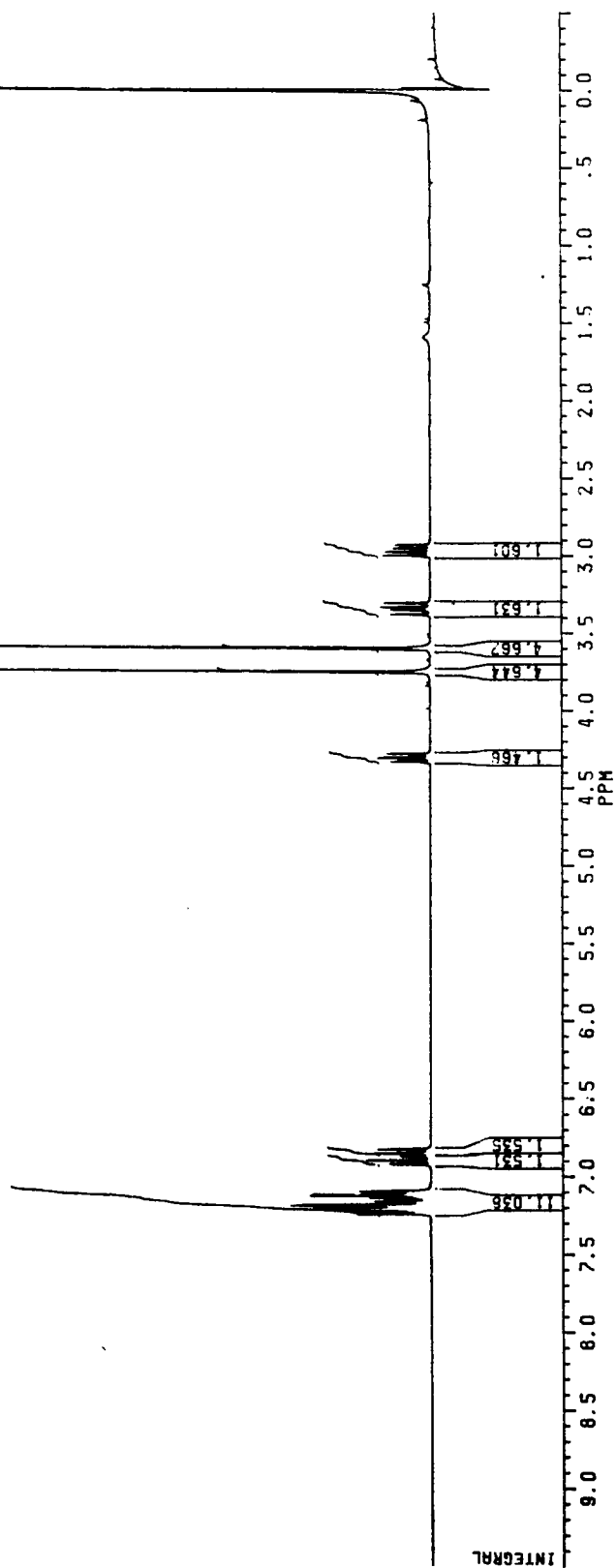
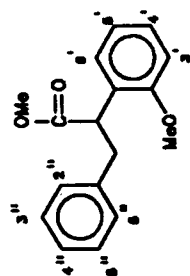
PLAAT 26: ¹H-KMR van Metiel-3-feniel-2-(4'-metoksifeniel)propanoaat (145)
(CDCl₃)



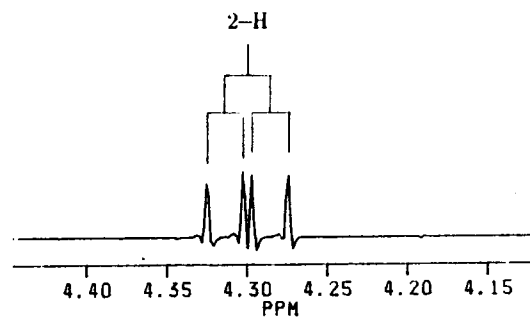
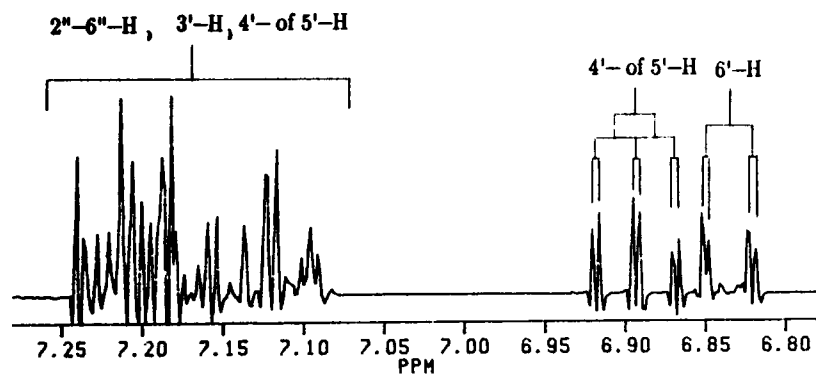
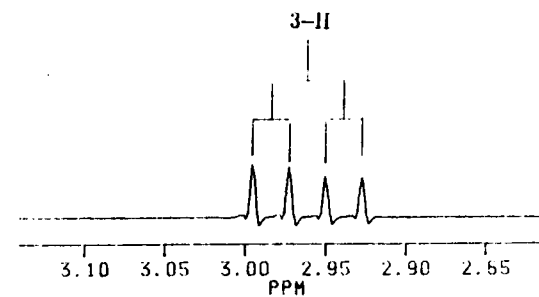
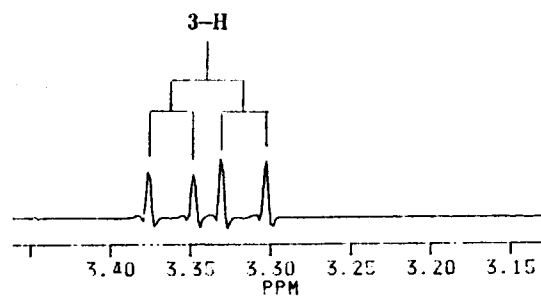
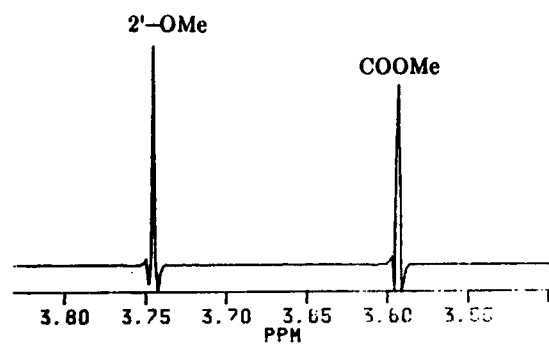
PLAAT 26 (vervolg)



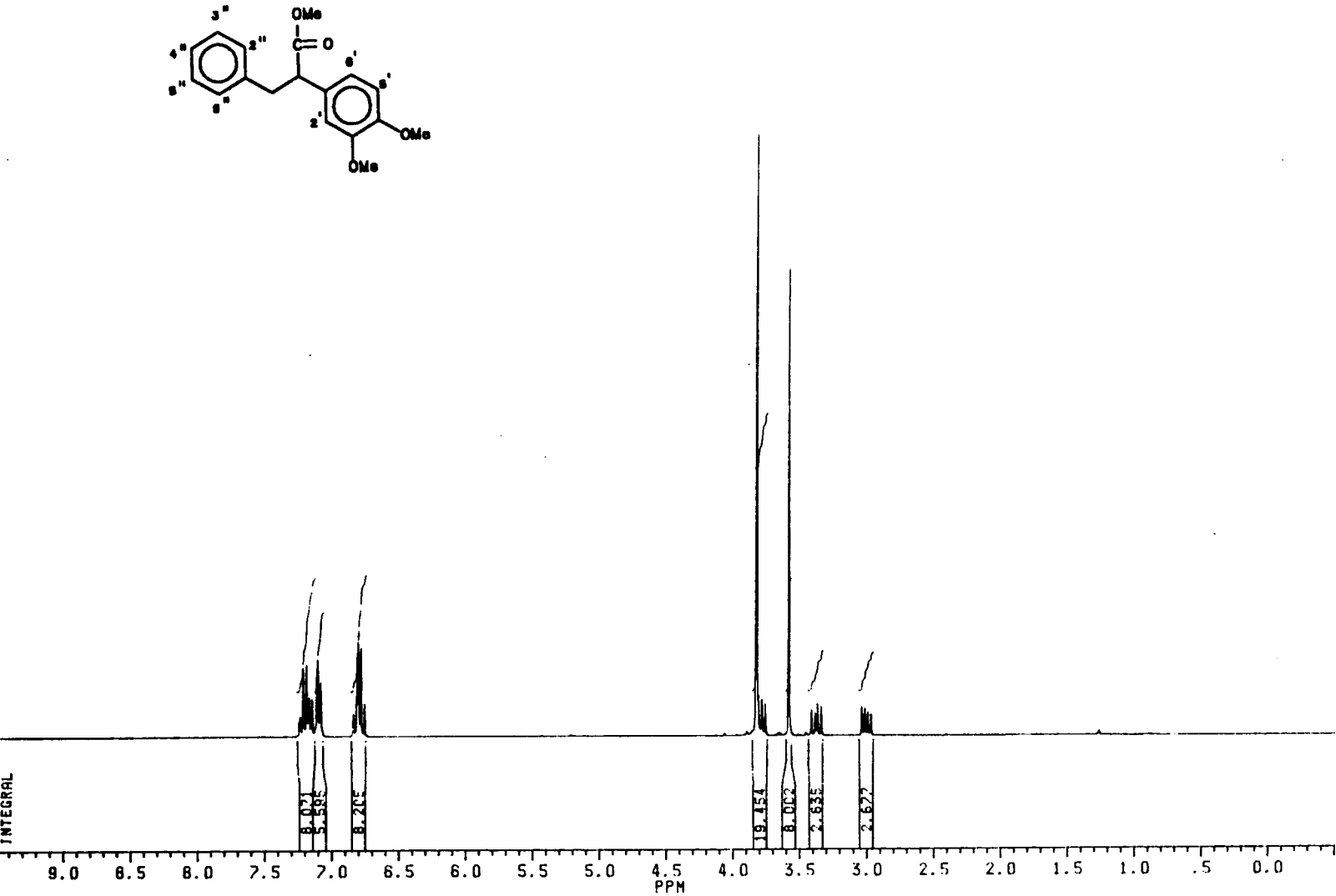
PLAAT 27: ¹H-KMR van Metiel-3-feniel-2-(2'-metoksifeniel)propanoaat (146)
(CDCl₃)

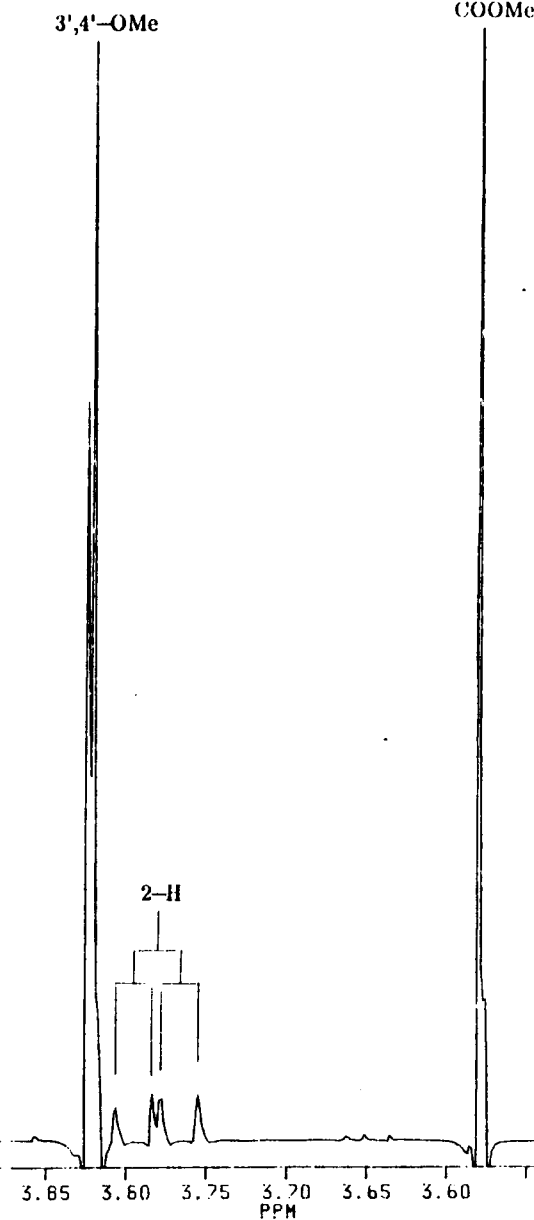
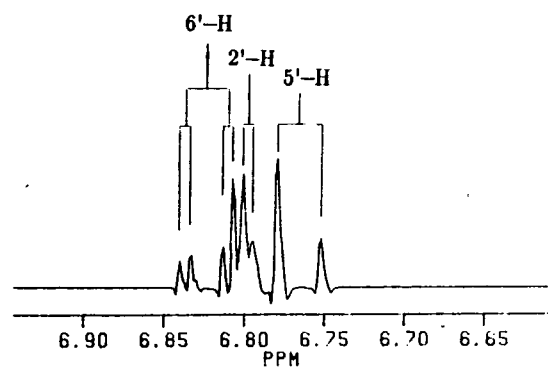
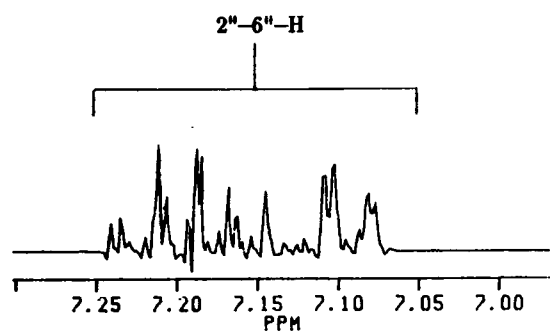
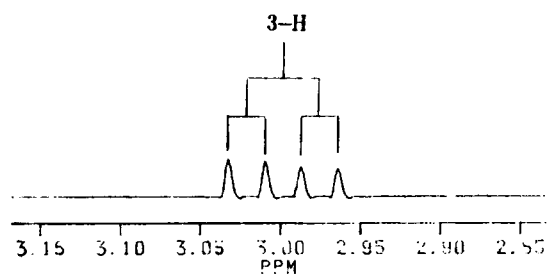
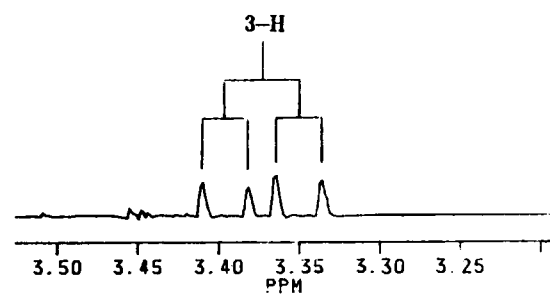


PLAAT 27 (vervolg)

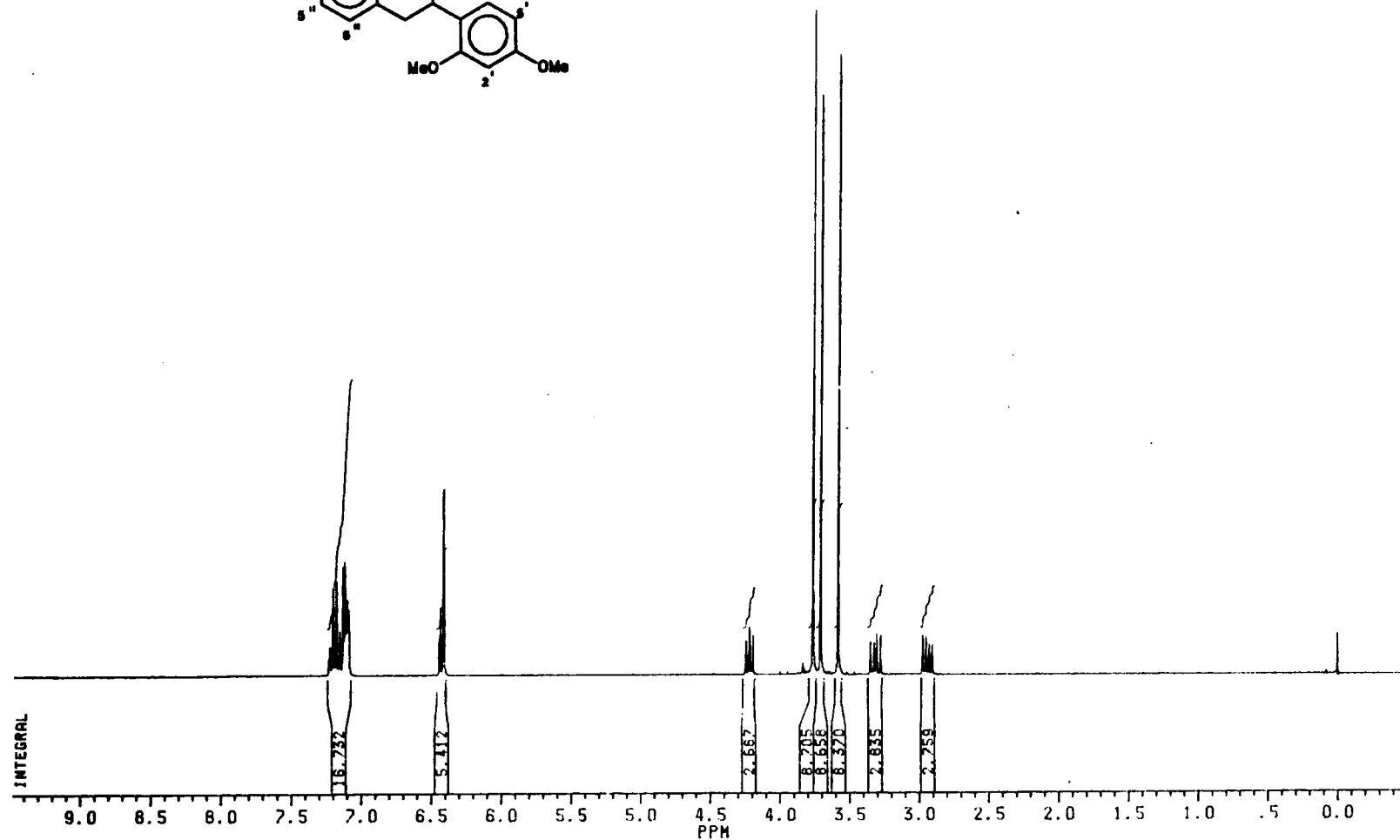
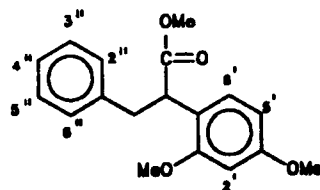


PLAAT 28: 'H-KMR van Metiel-3-feniel-2-(3',4'-dimetoksifeniel)propanoaat (147)
(CDCl₃)

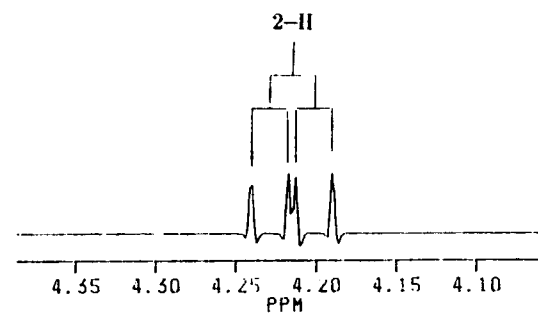
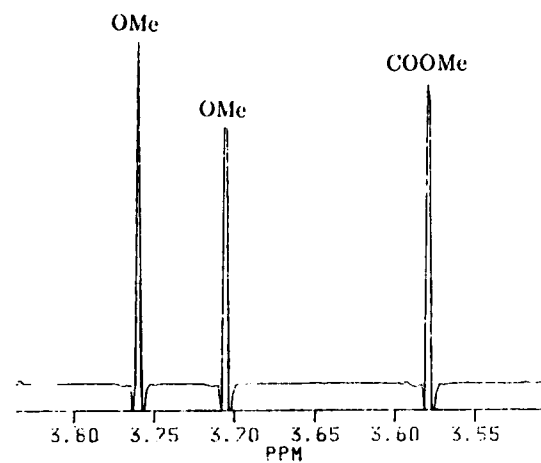
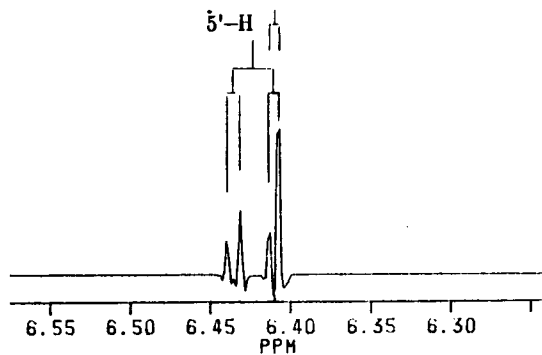
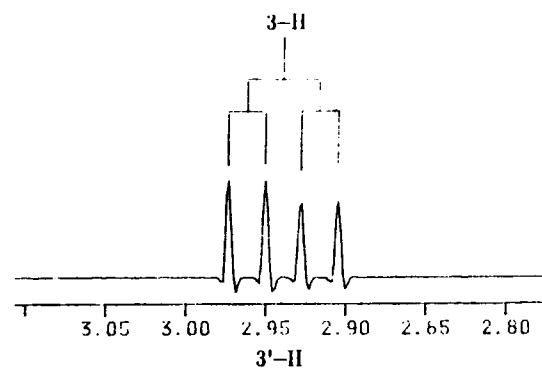
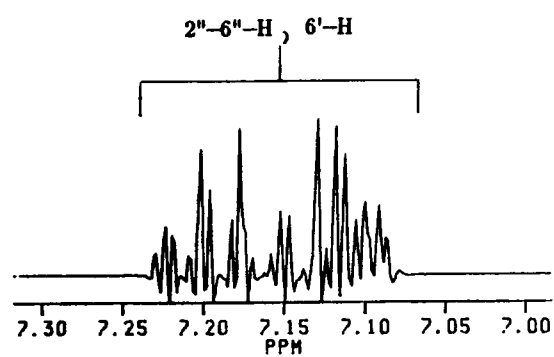
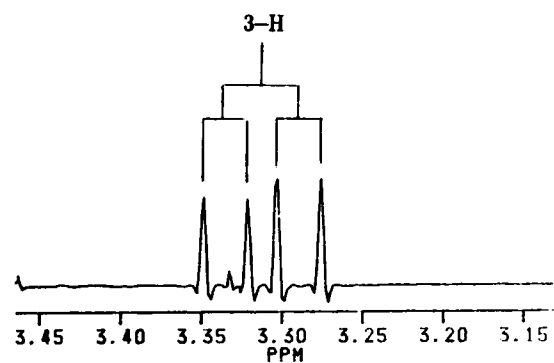




PLAAT 29: ¹H-KMR van Metiel-3-feniel-2-(2',4'-dimetoksifeniel)propanoaat (148)
(CDCl₃)

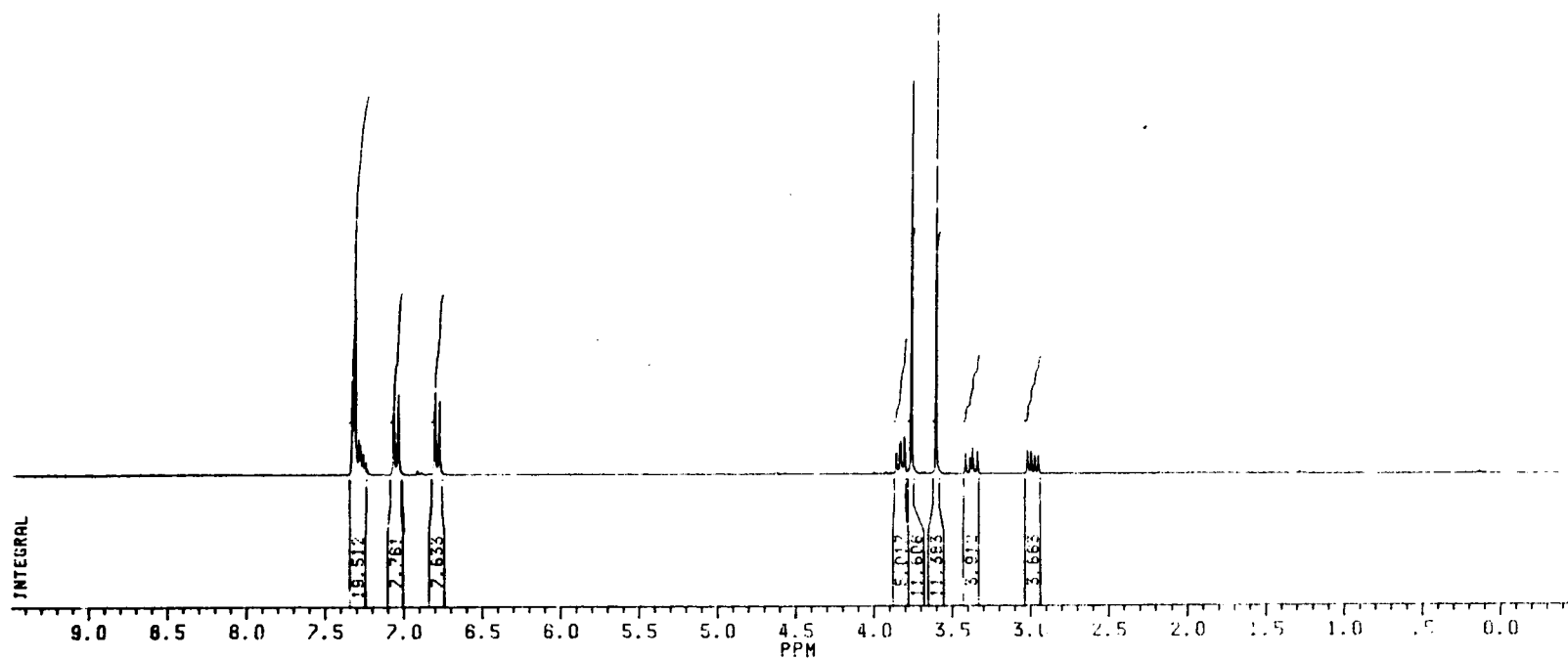
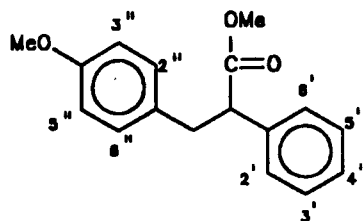


PLAAT 29 (vervolg)

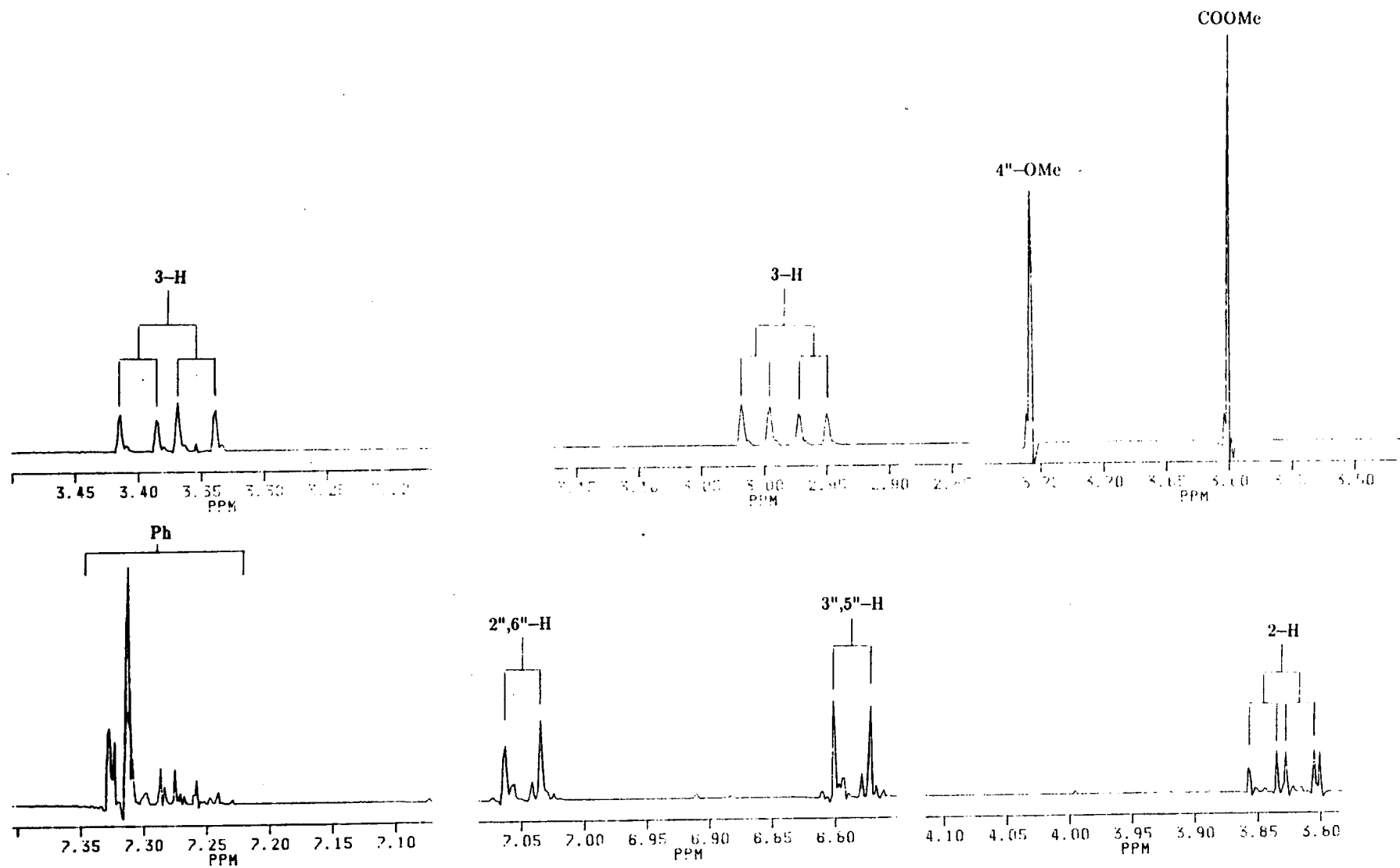


PLAAT 30: ¹H-KMR van Metiel-2-feniel-3-(4"-metoksifeniel)propanoaat (149)

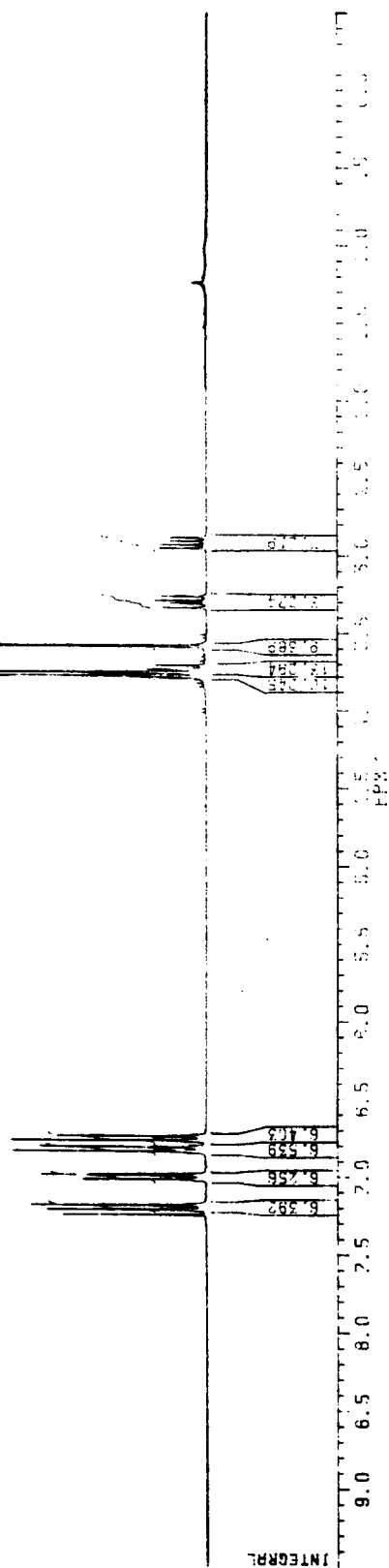
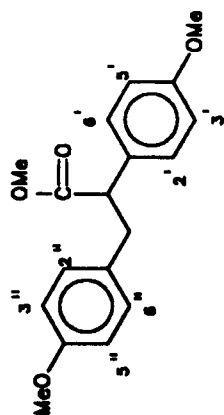
(CDCl₃)



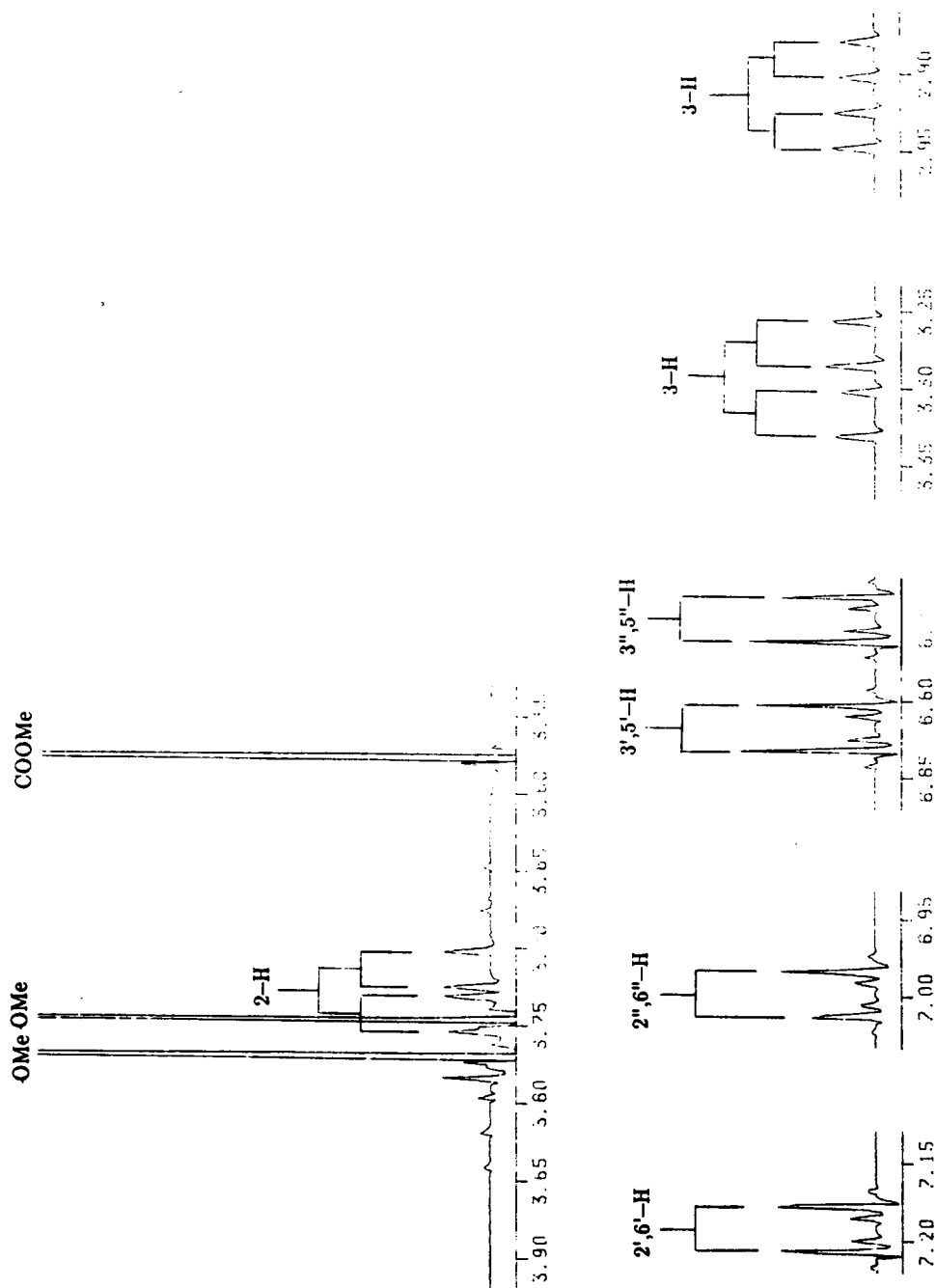
PLAAT 30 (vervolg)



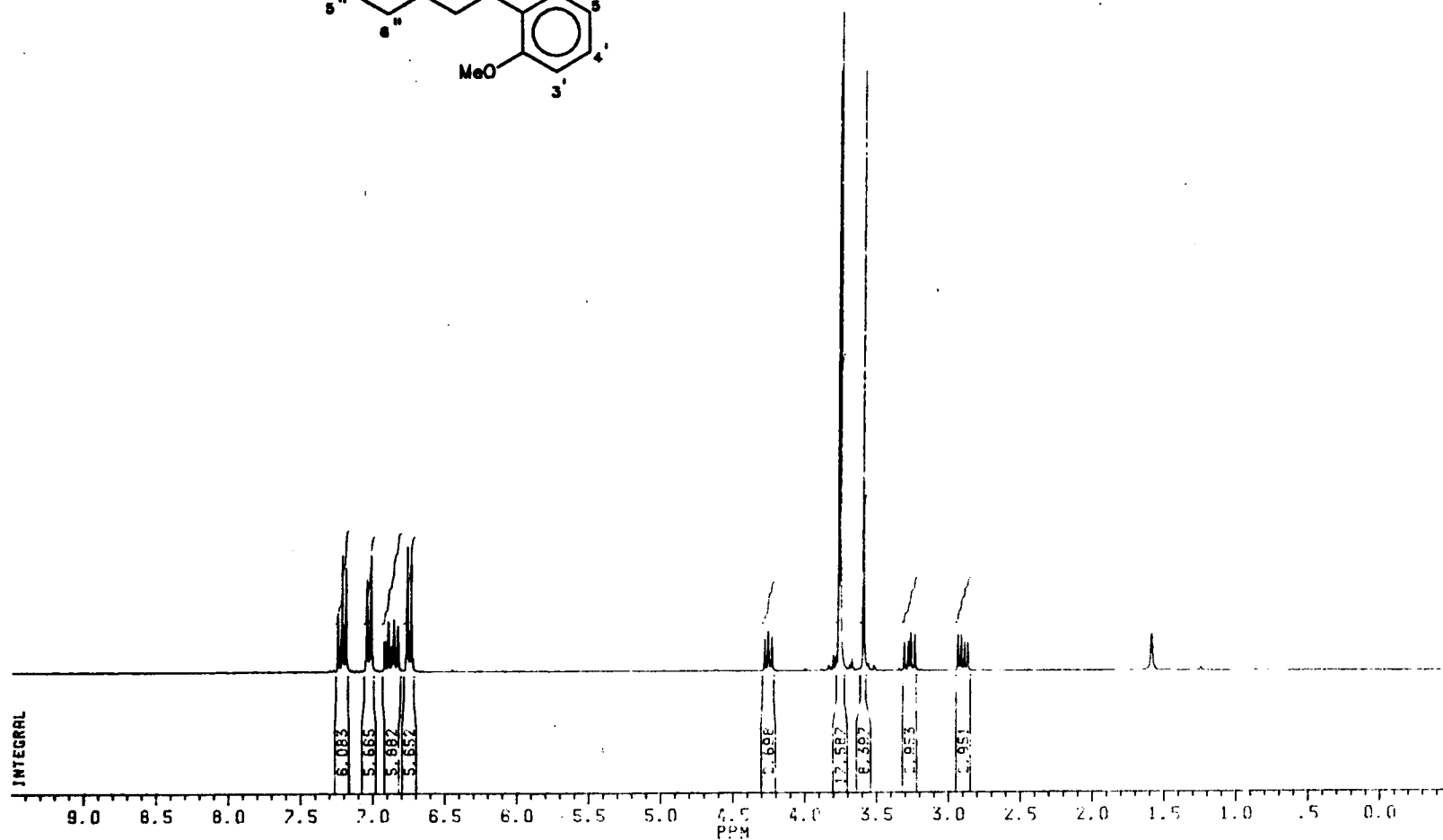
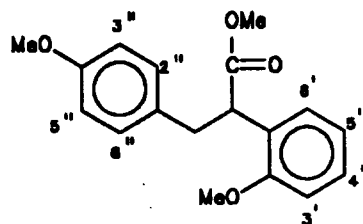
PLAAT 31: ¹H-KMR van Metiel-2-(4'-metoksifeniel)-3-(4''-metoksifeniel)propanoaat
(150) (CDCl₃)

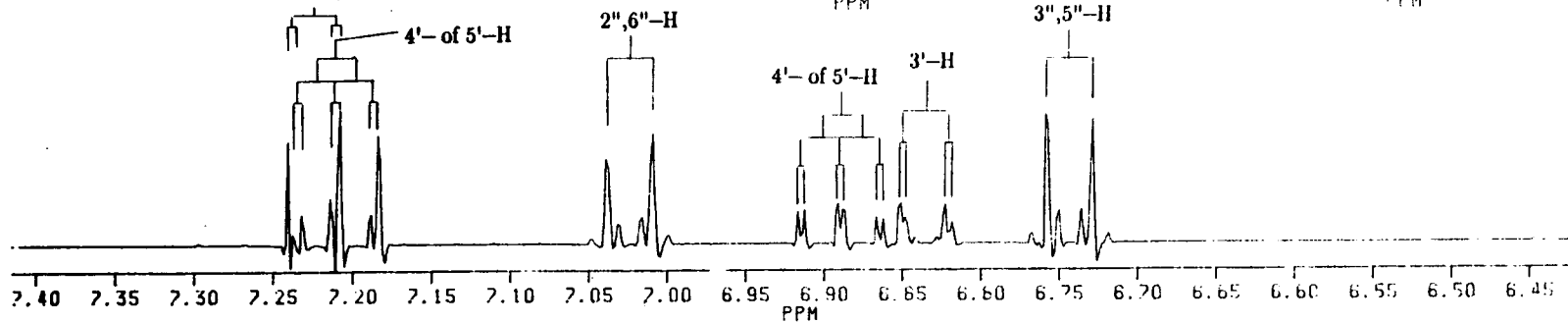
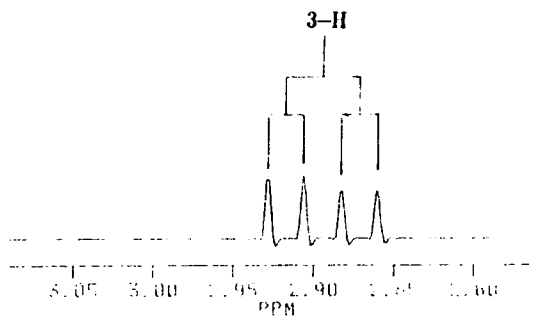
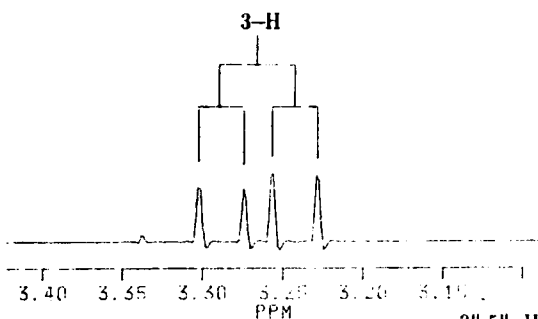
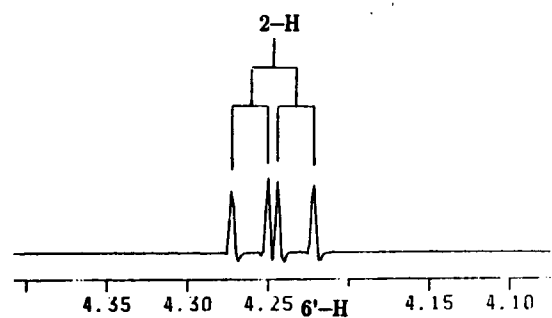
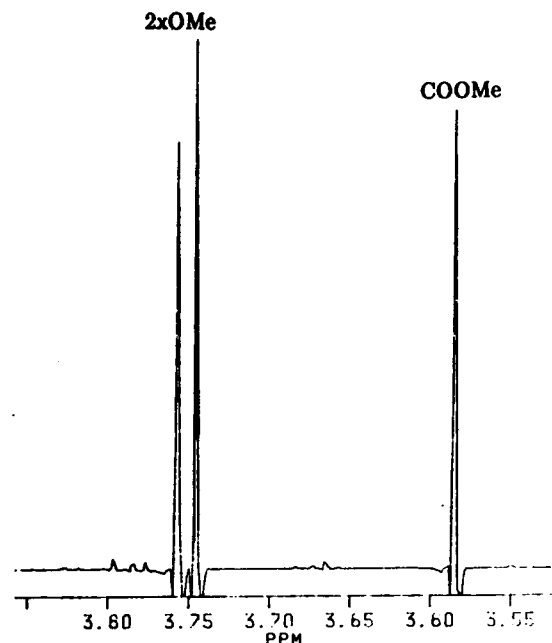


PLAAT 31 (vervolg)

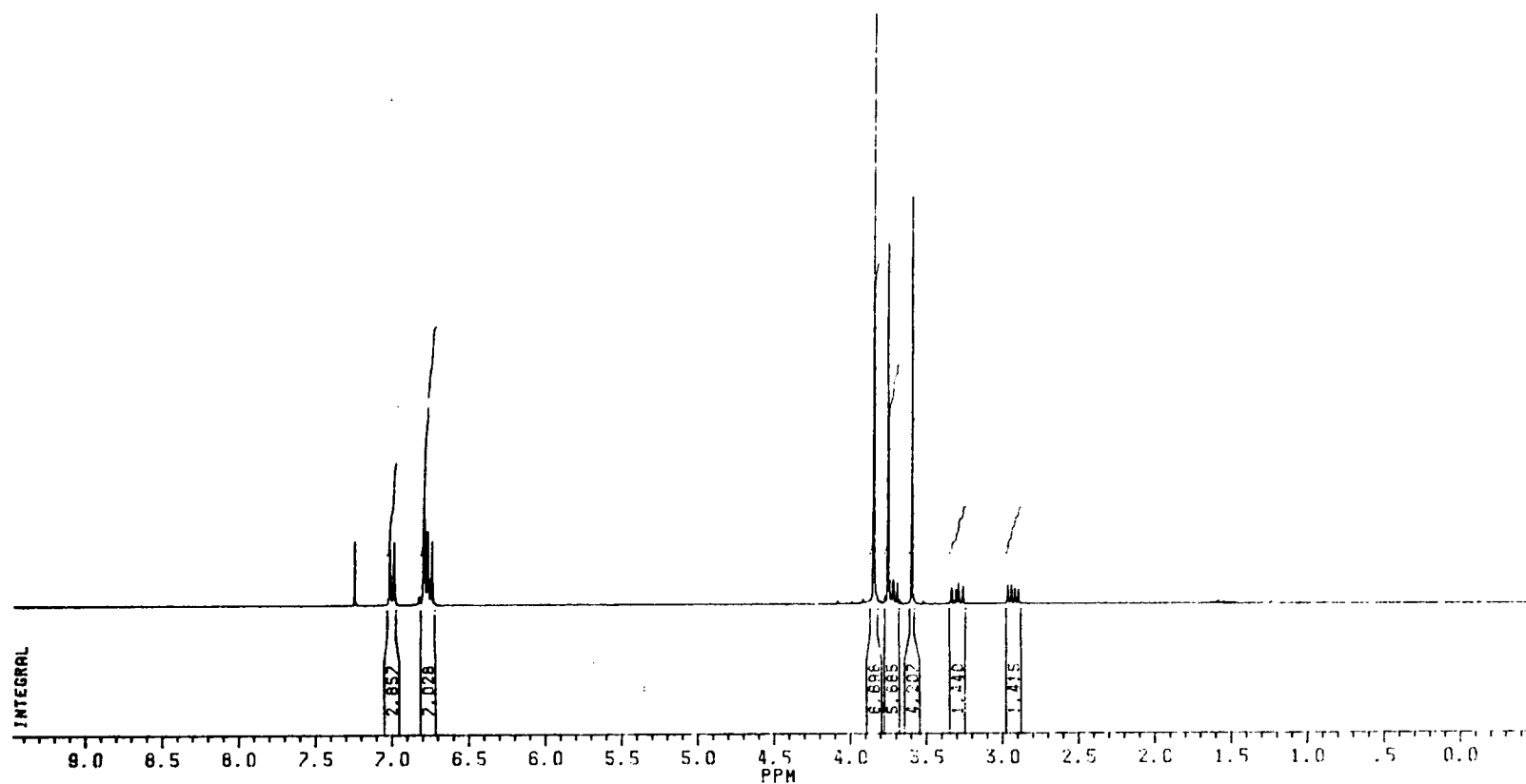
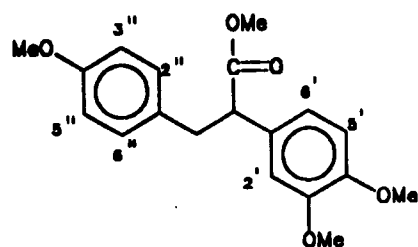


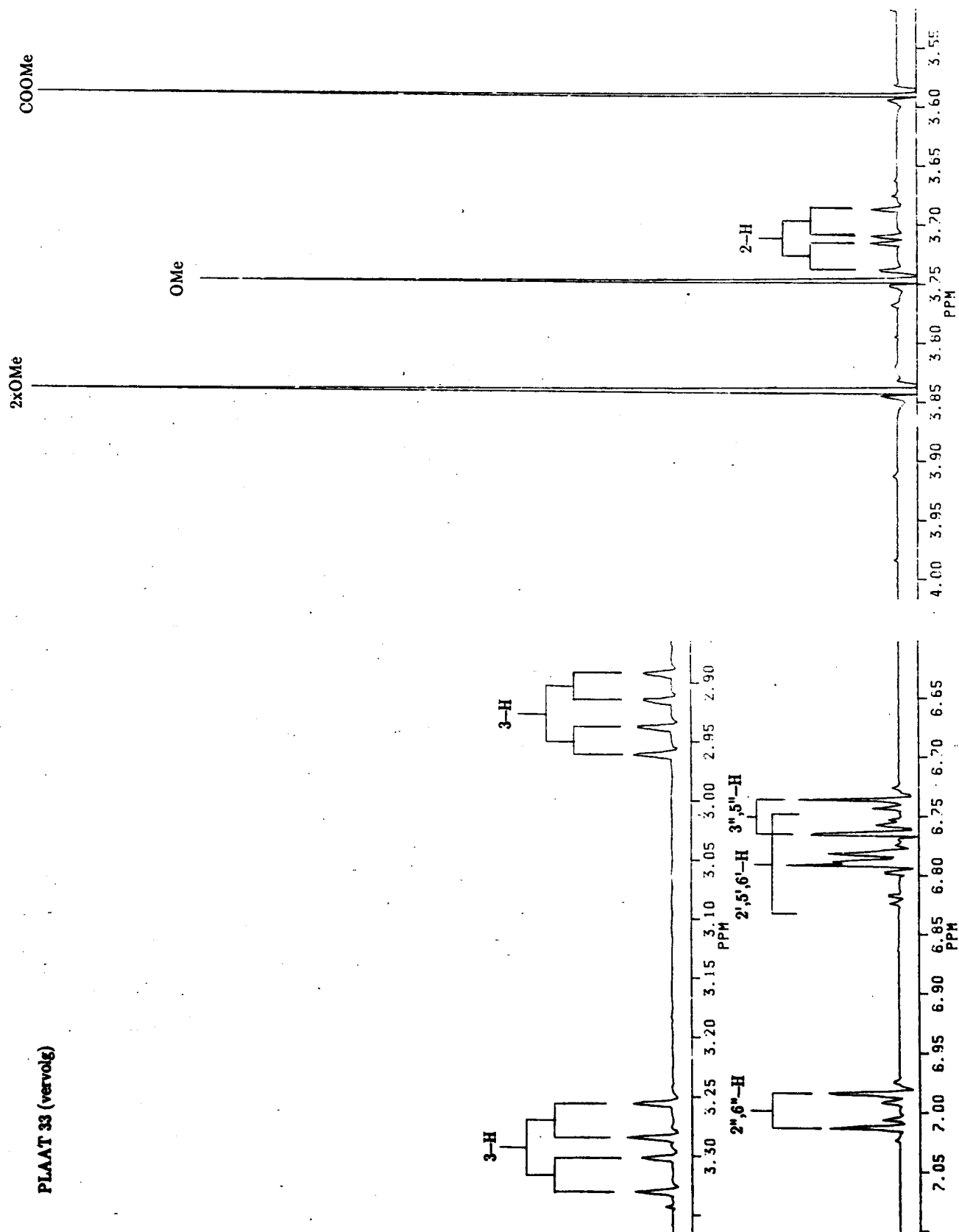
PLAAT 32: ¹H-KMR van Metiel-2-(2'-metoksifeniel)-3-(4"-metoksifeniel)propanoaat
(151) (CDCl₃)



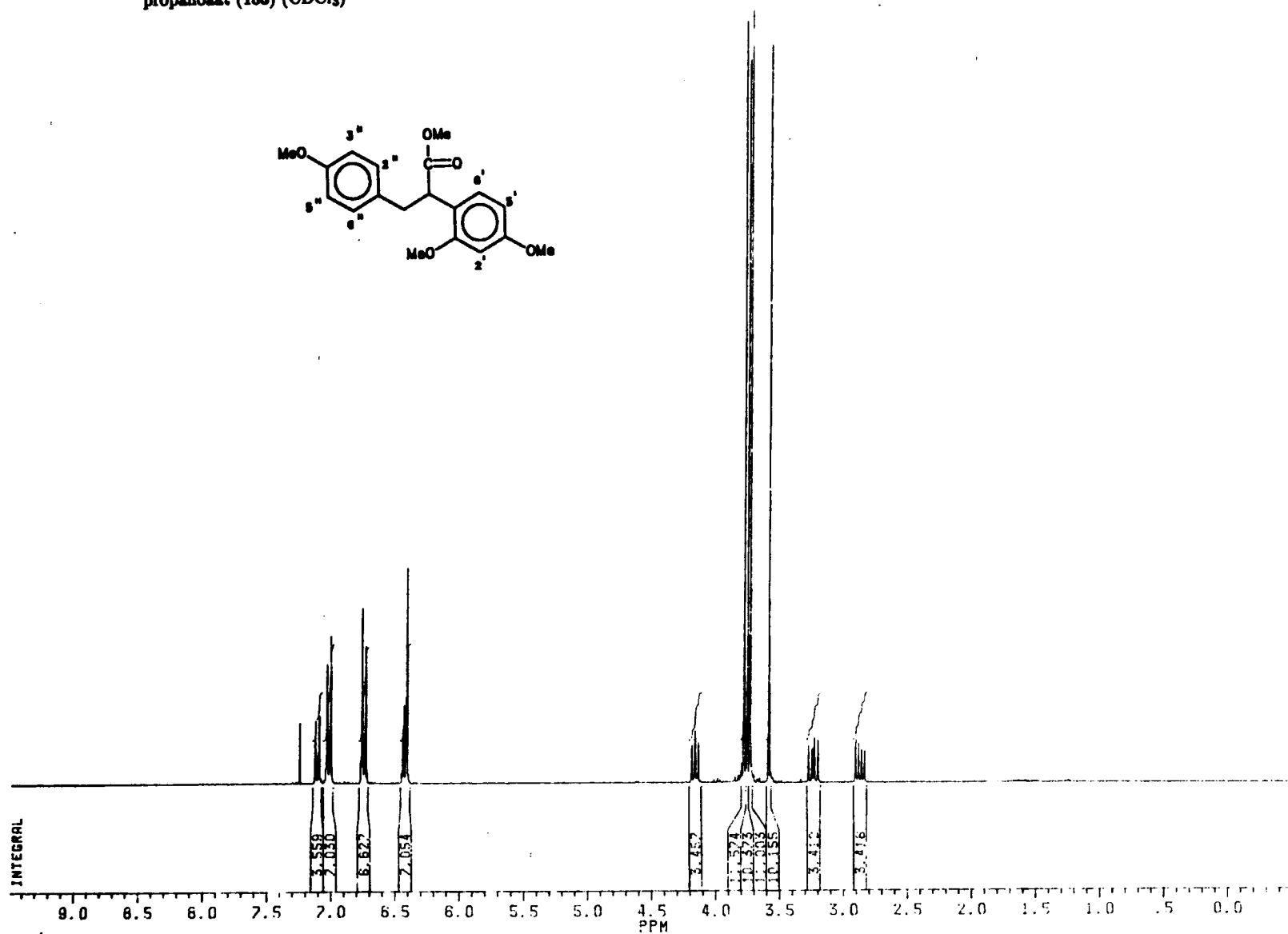
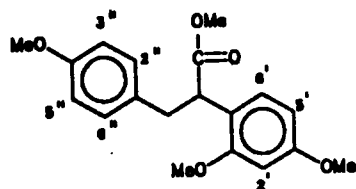


PLAAT 33: ^1H -KMR van Metiel-2-(3',4'-dimetoksifeniel)-3-(4''-metoksifeniel)-propanoaat (152) (CDCl_3)

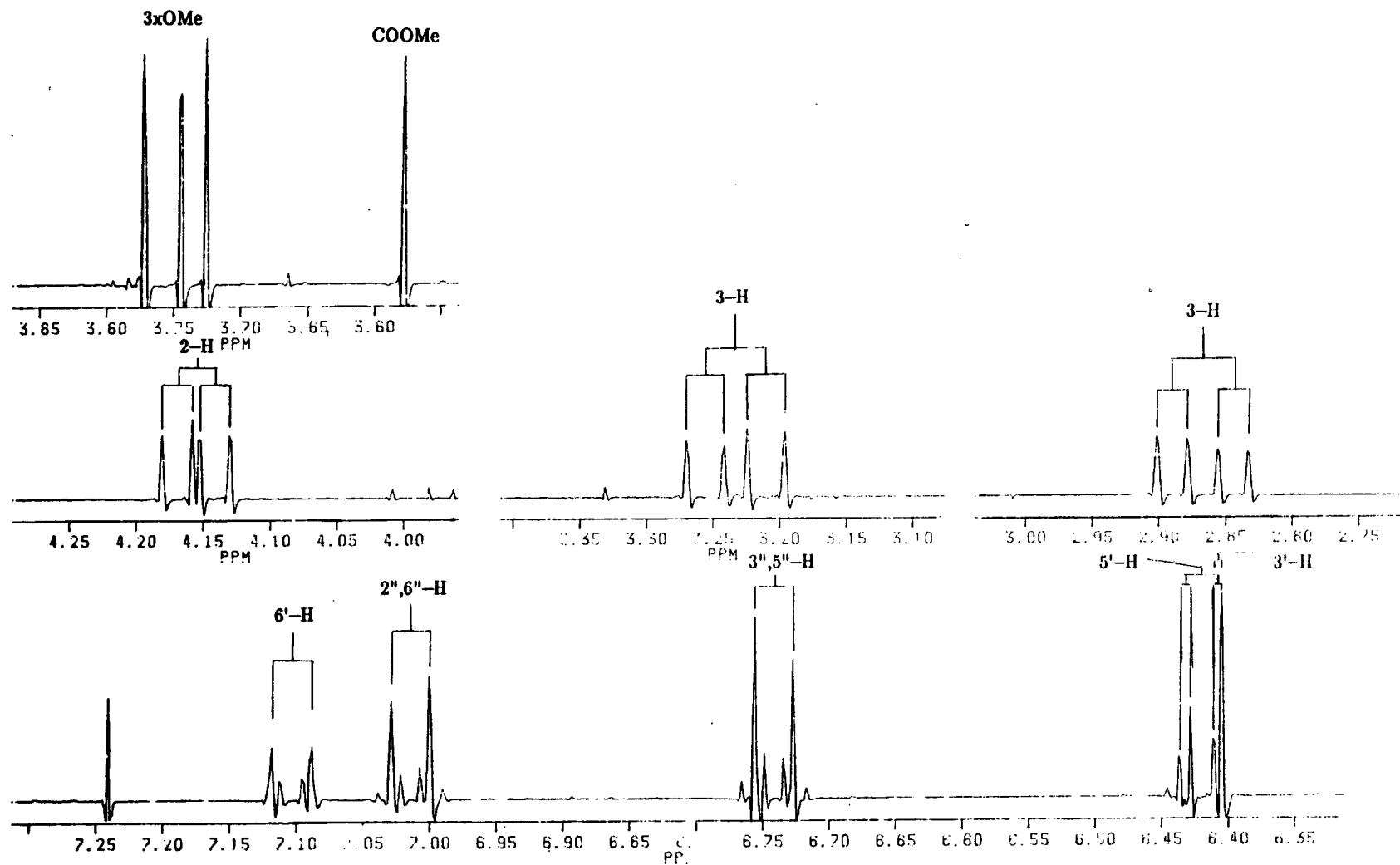




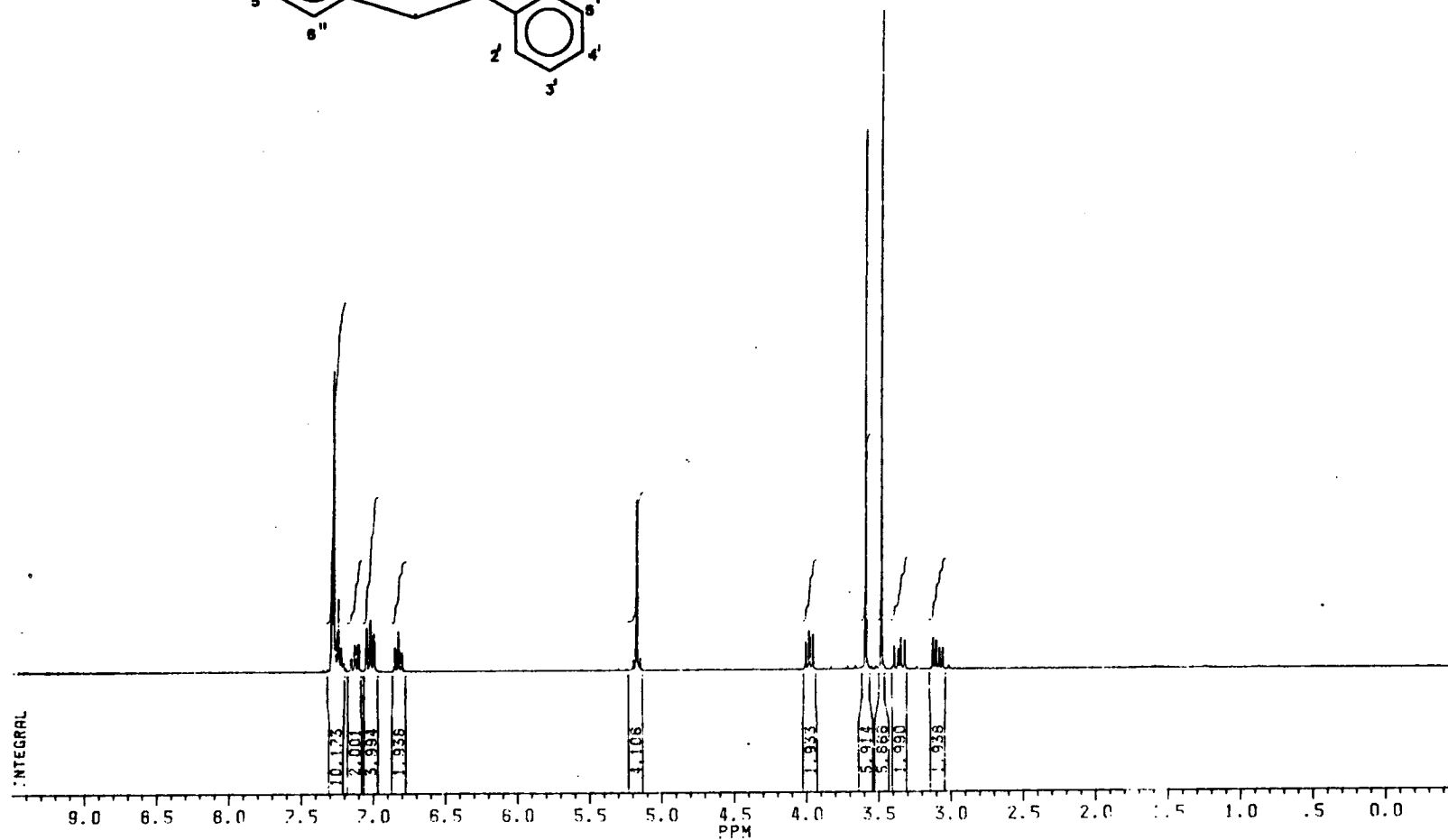
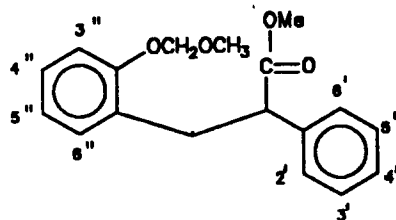
PLAAT 34: ¹H-KMR van Metiel-2-(2',4'-dimetoksifeniel)-3-(4"-metoksifeniel)-propanoaat (153) (CDCl₃)



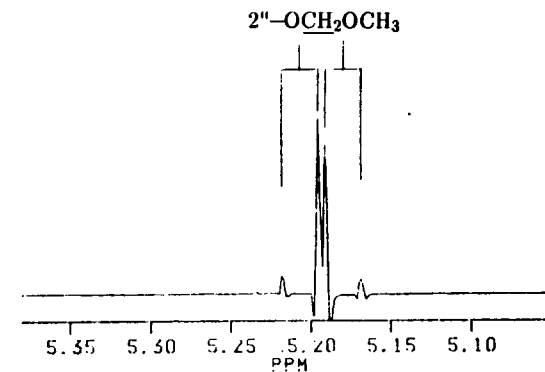
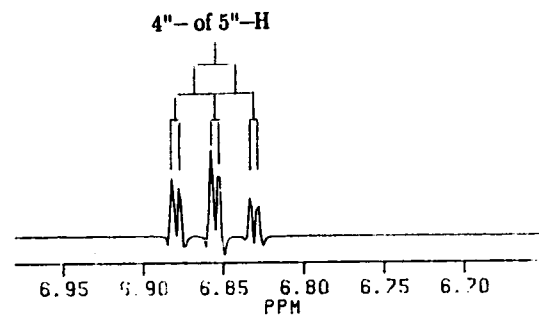
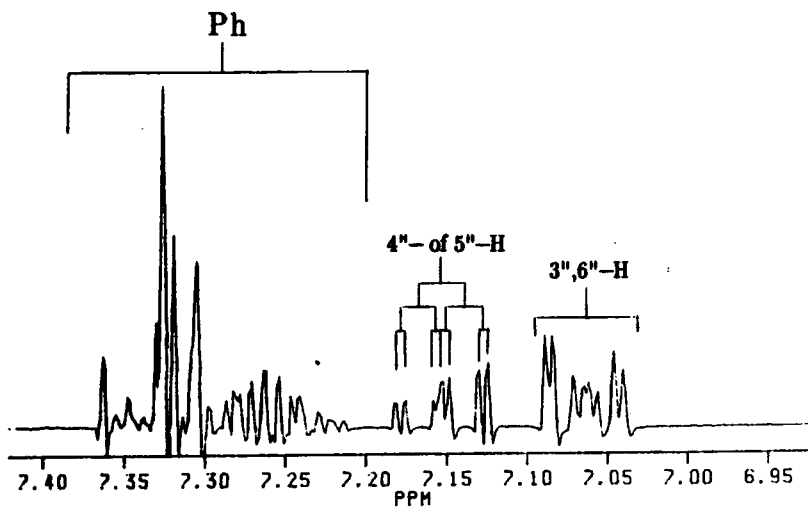
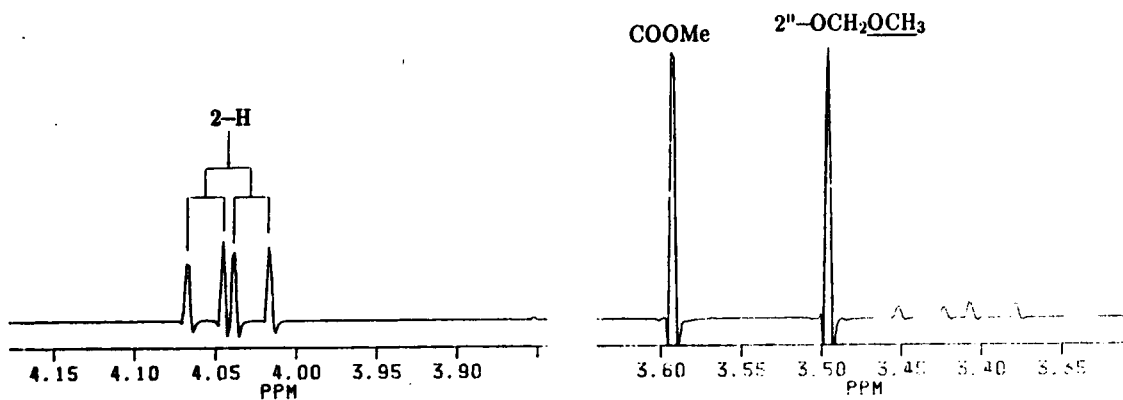
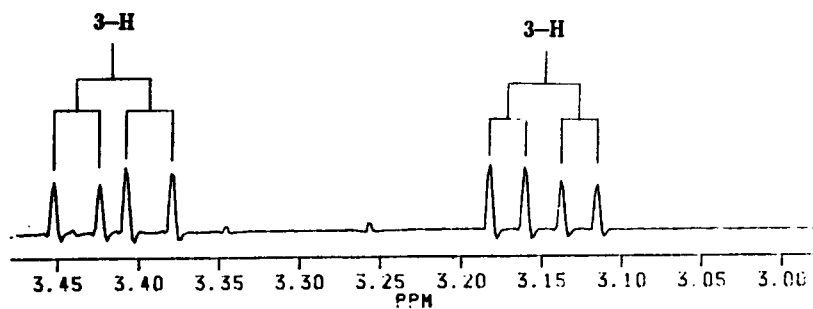
PLAAT 34 (vervolg)



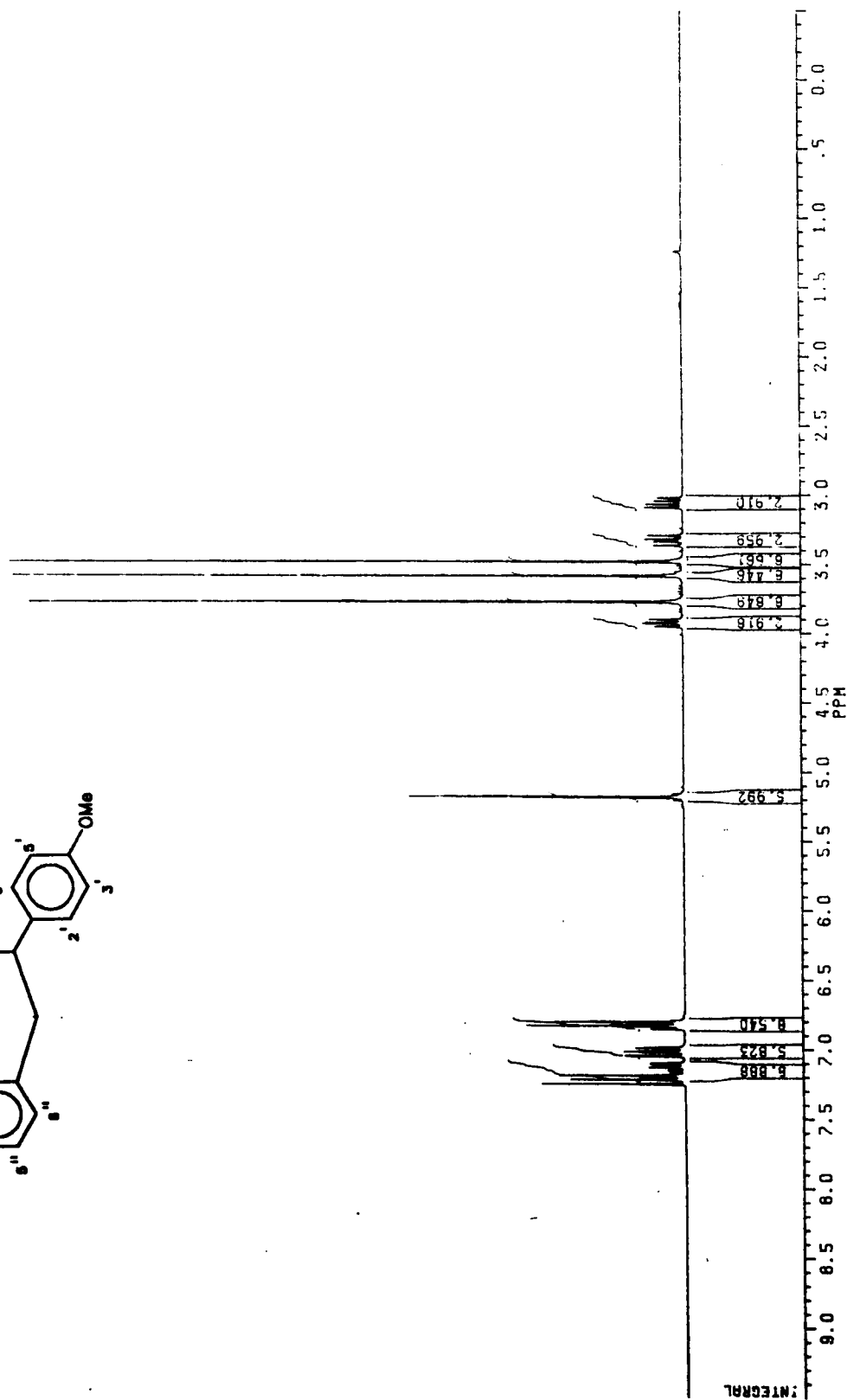
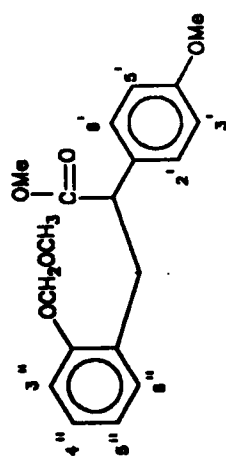
PLAAT 35: ^1H -KMR van Metiel-2-feniel-3-(2"-O-metoksimetiefeniel)propanoaat
(154) (CDCl_3)



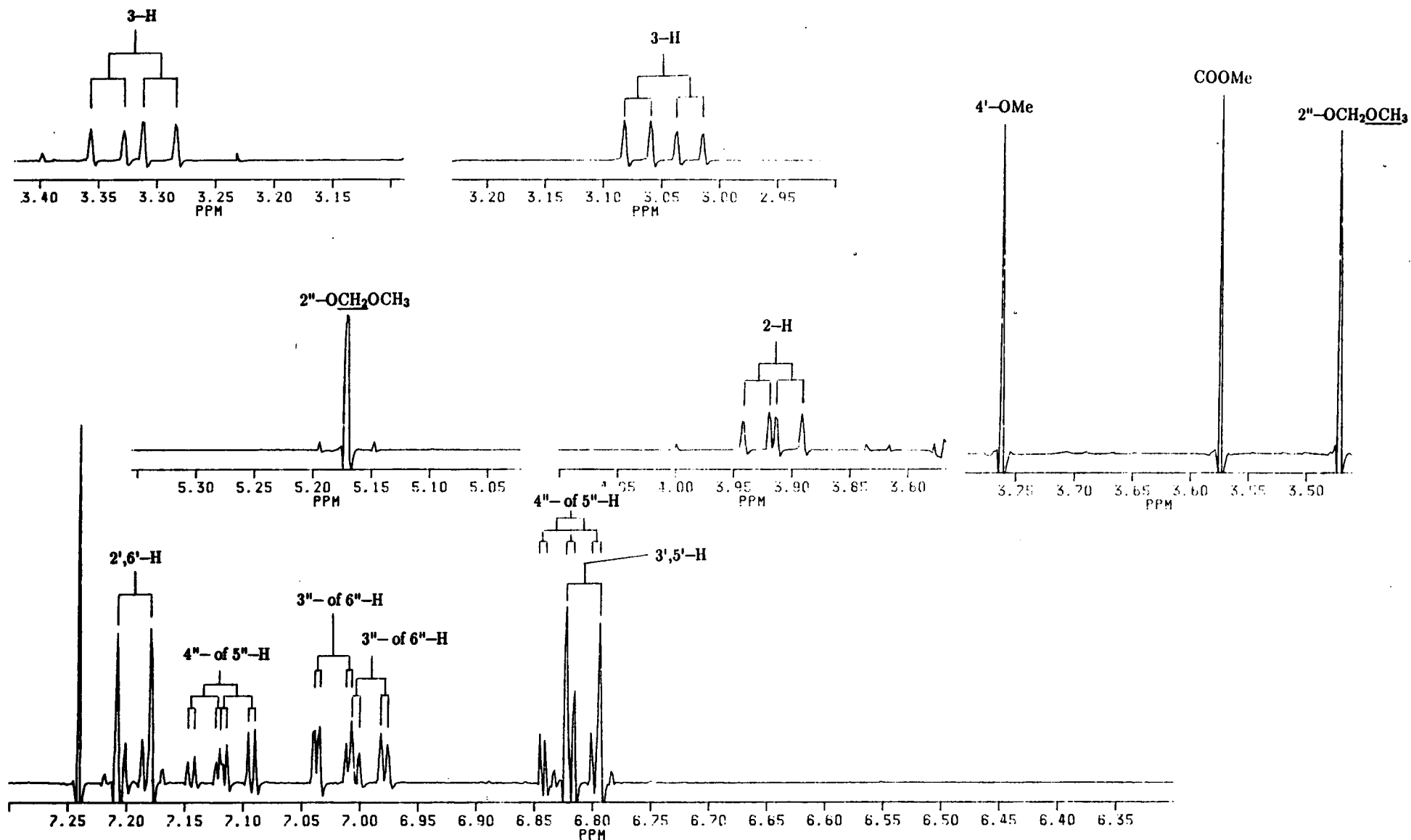
PLAAT 35 (vervolg)



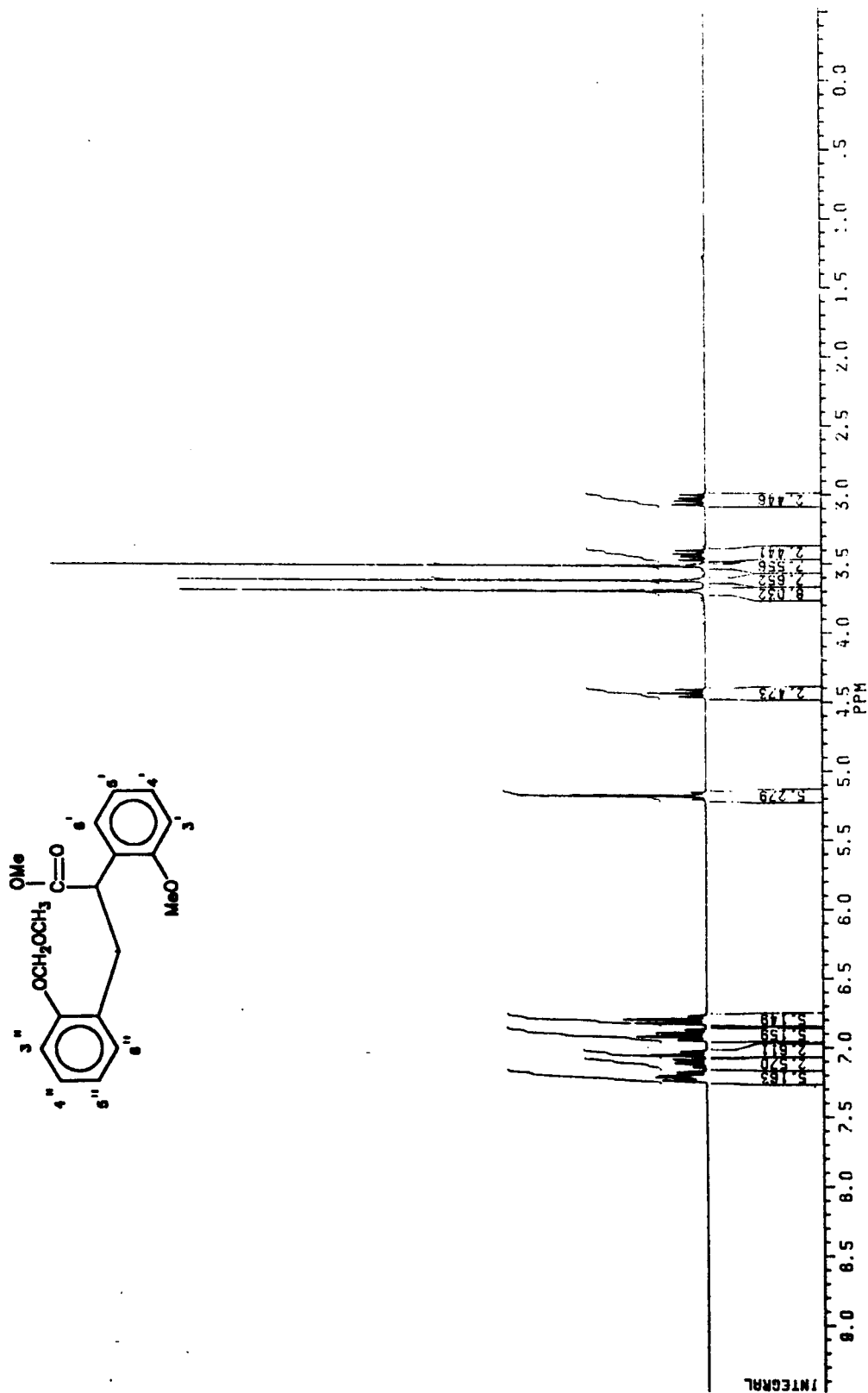
PLAAT 36: ¹H-KMR van Metiel-2-(4'-metoksifeniel)-3-(2''-O-metoksimetielfeniel)-propanoaat (155) (CDCl₃)



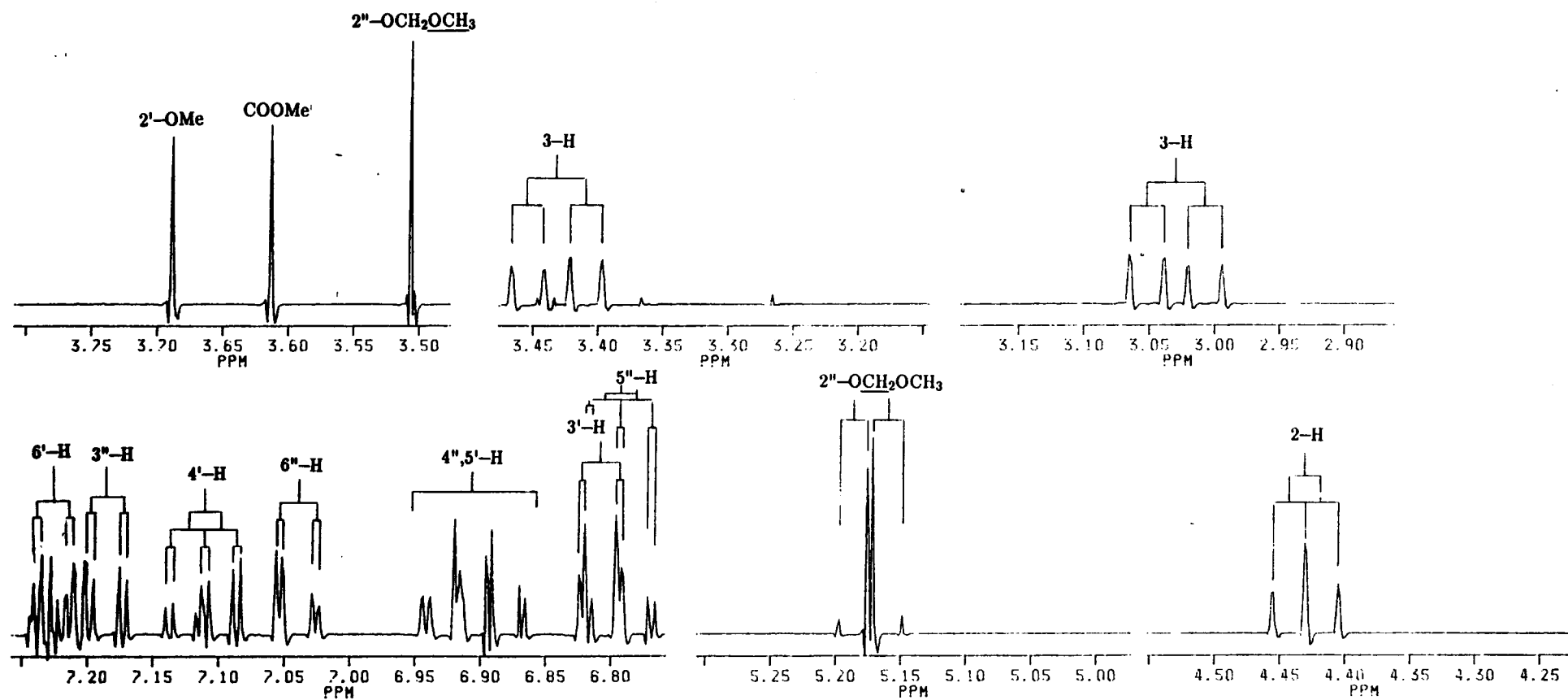
PLAAT 36 (vervolg)



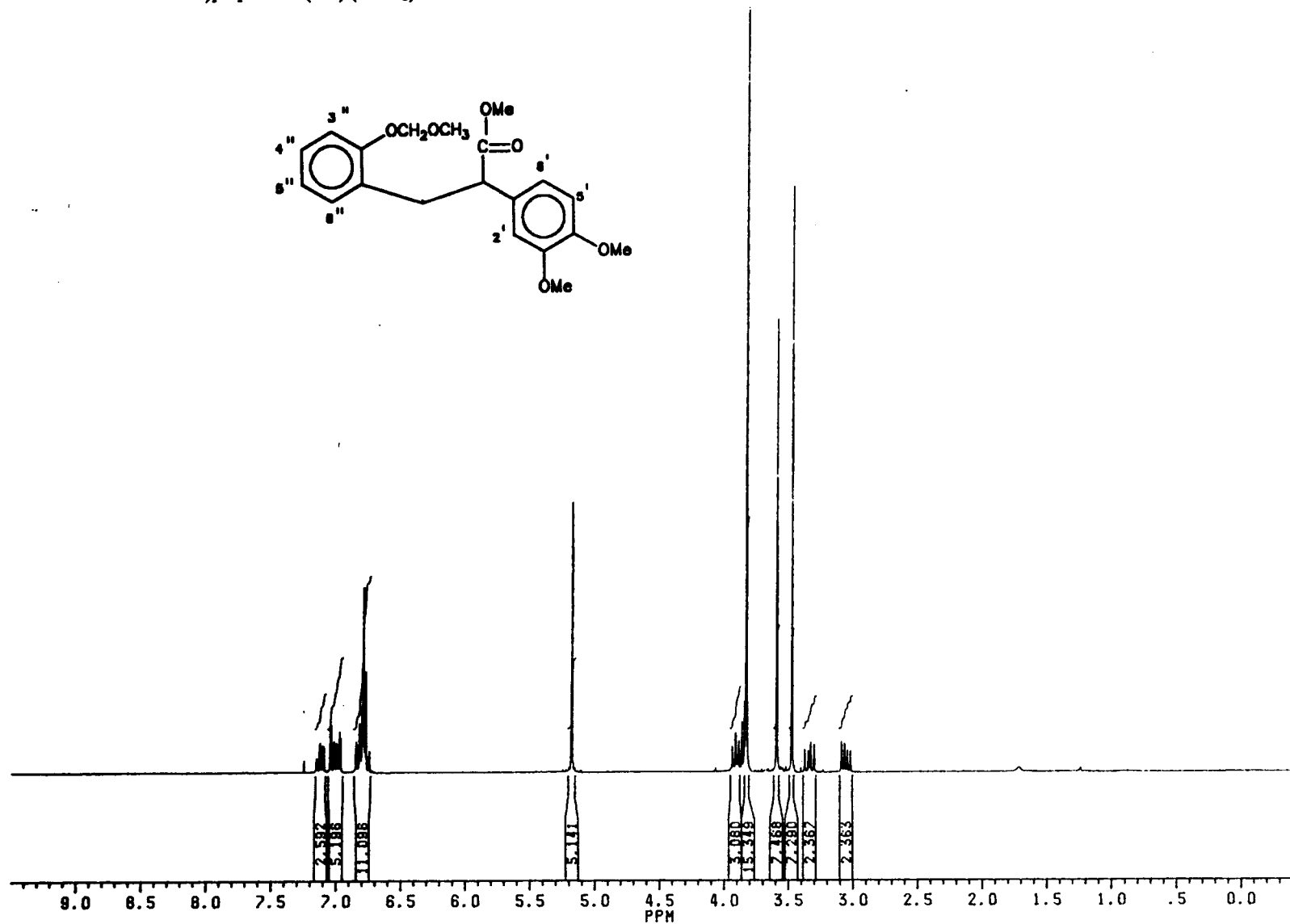
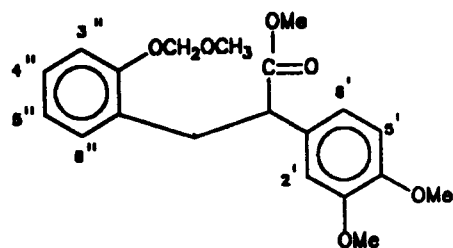
PLAAT 37: ¹H-KMR van Metiel-2-(2'-metoksifeniel)-3-(2''-O-metoksimetiefeniel)-propanoaat (156) (CDCl₃)



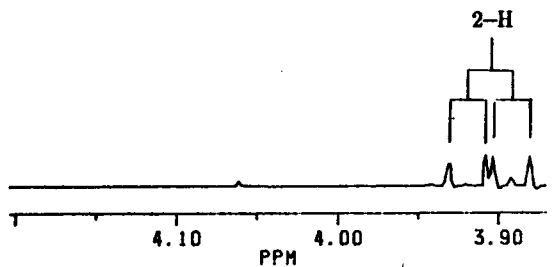
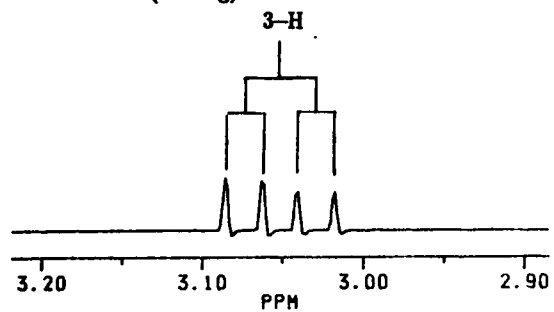
PLAAT 37 (vervolg)



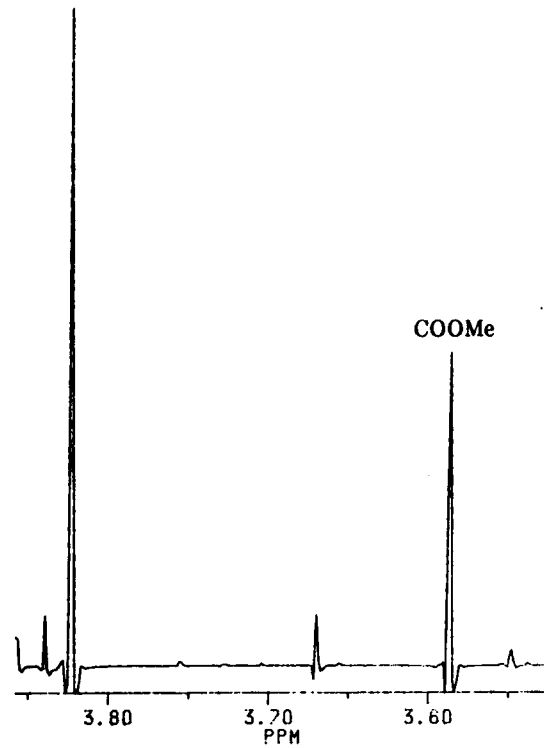
PLAAT 38: ¹H-KMR van Metiel-2-(3',4'-dimetoksifeniel)-3-(2''-O-metoksimetiel-feniel)propanoaat (157) (CDCl₃)



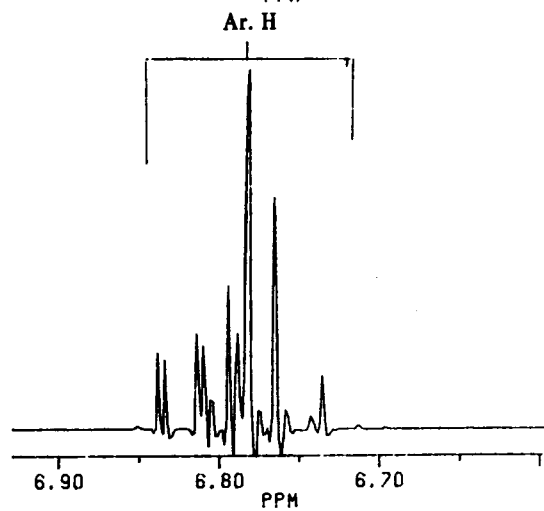
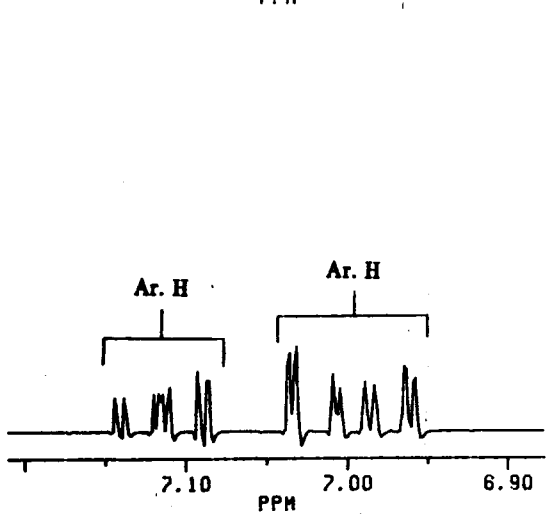
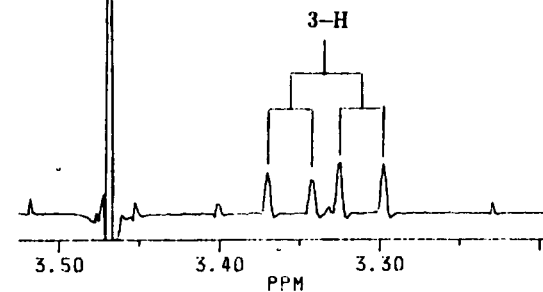
PLAAT 38 (vervolg)



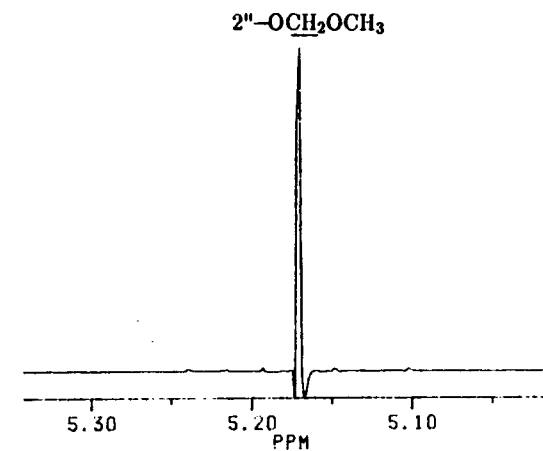
3',4'-OMe



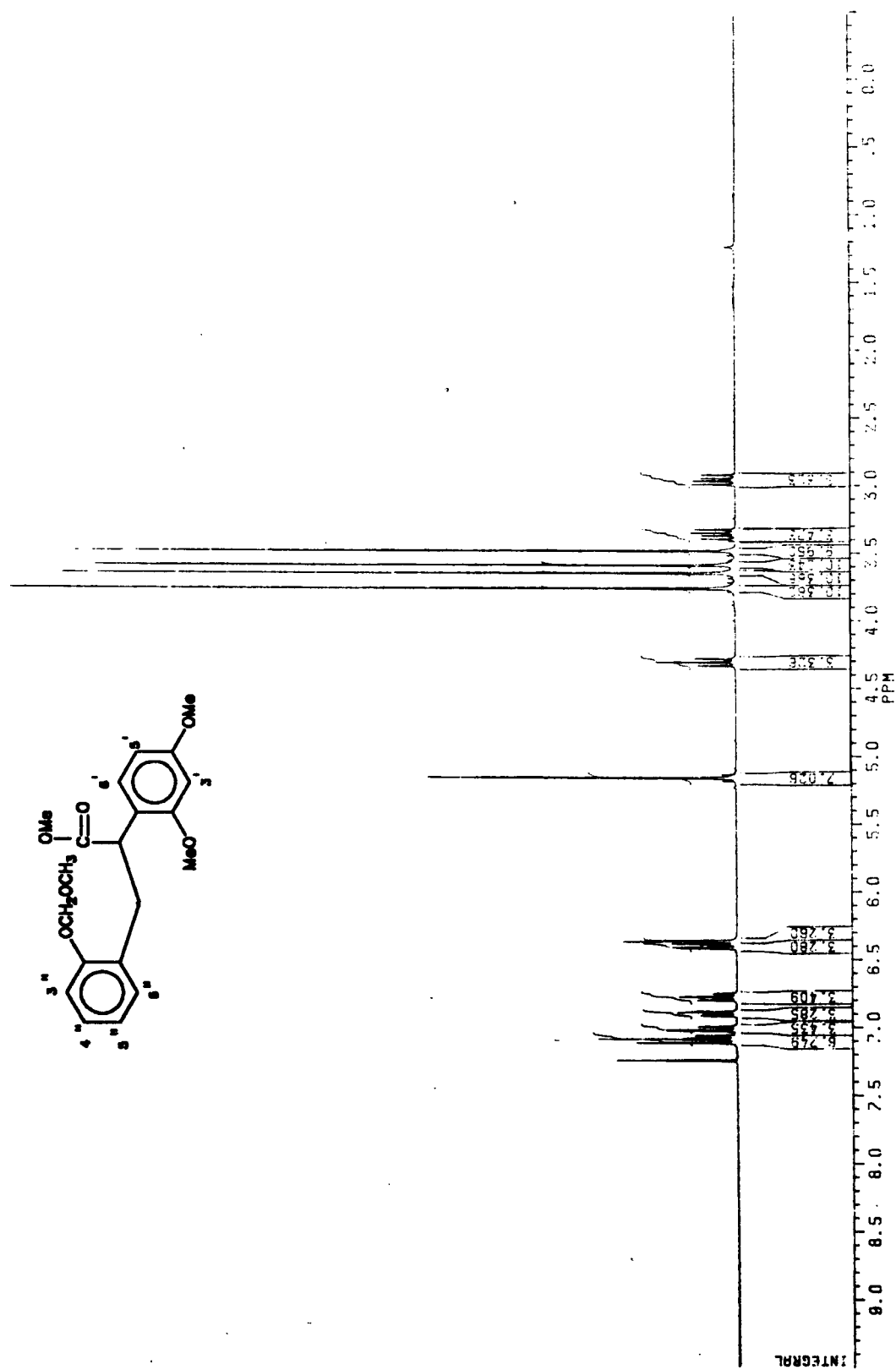
COOMe



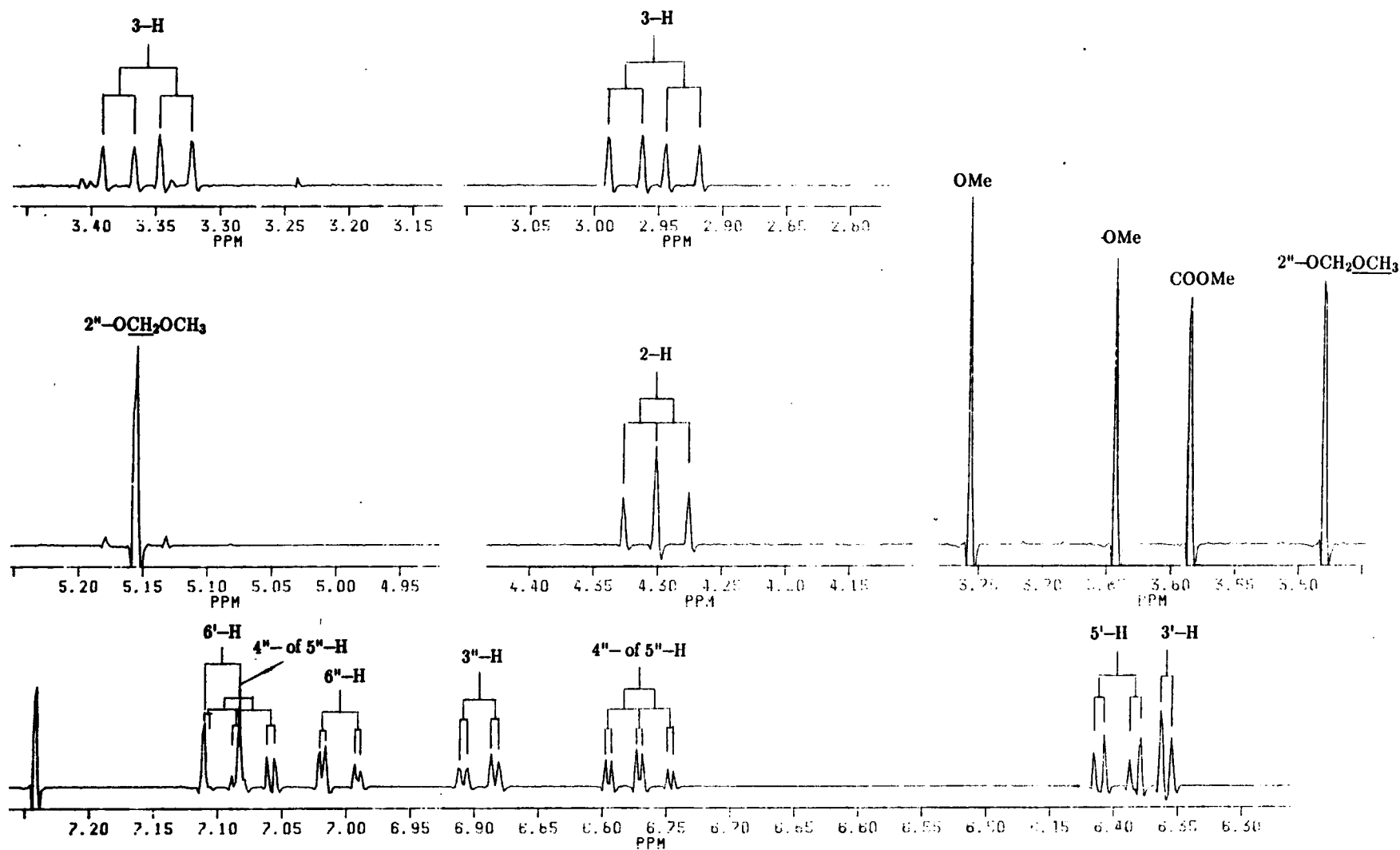
2''-OCH₂OCH₃



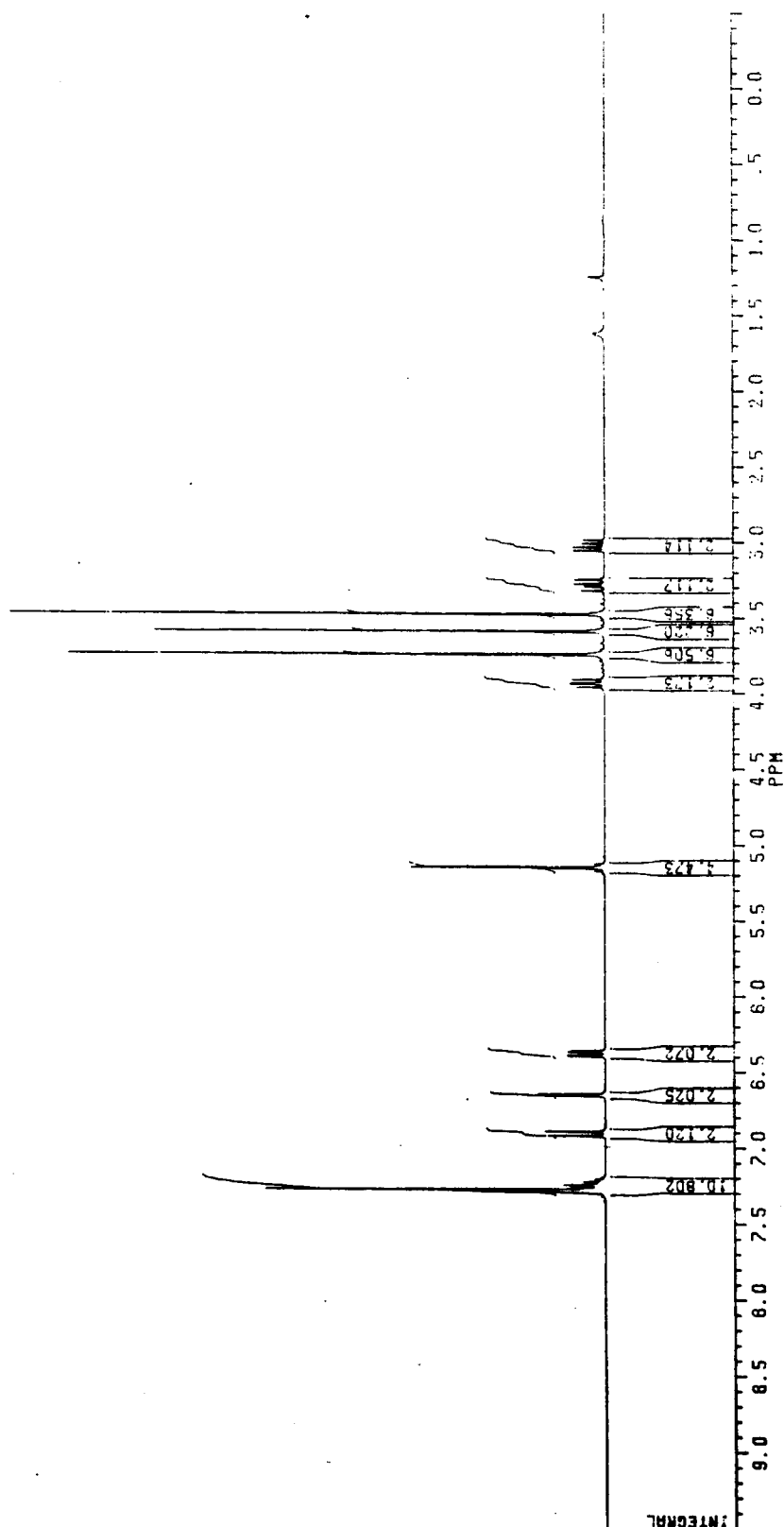
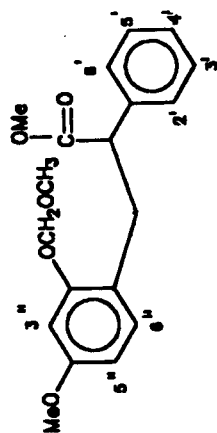
PLAAT 39: ¹H-KMR van Metiel-2-(2',4'-dimetoksifeniel)-3-(2"-O-metoksimetiel-feniel)propanoaat (158) (CDCl₃)



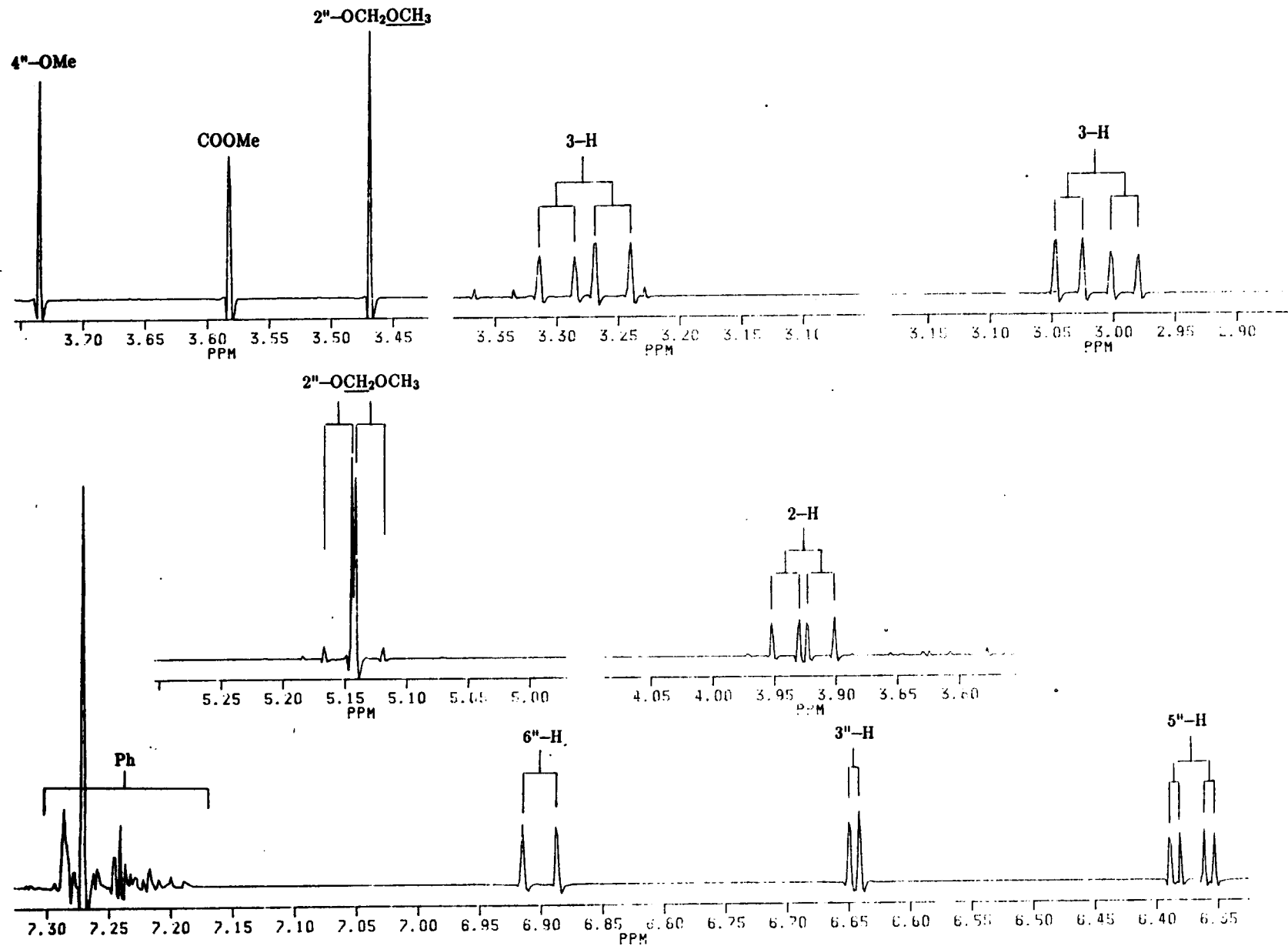
PLAAT 39 (vervolg)



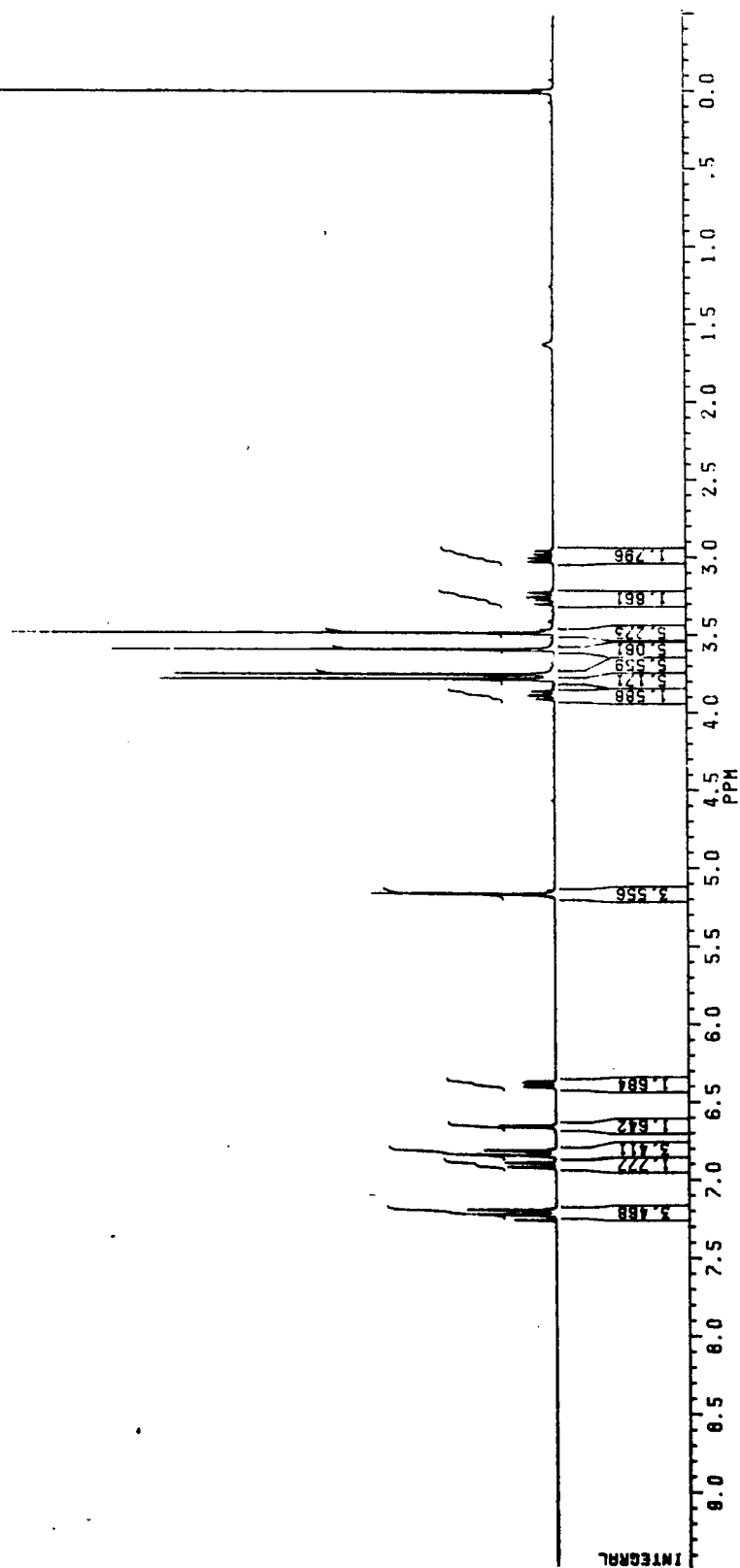
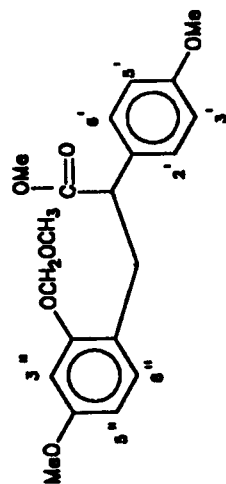
PLAAT 40: ¹H-KMR van Metiel-2-feniel-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetiel-feniel)propanoaat (159) (CDCl₃)



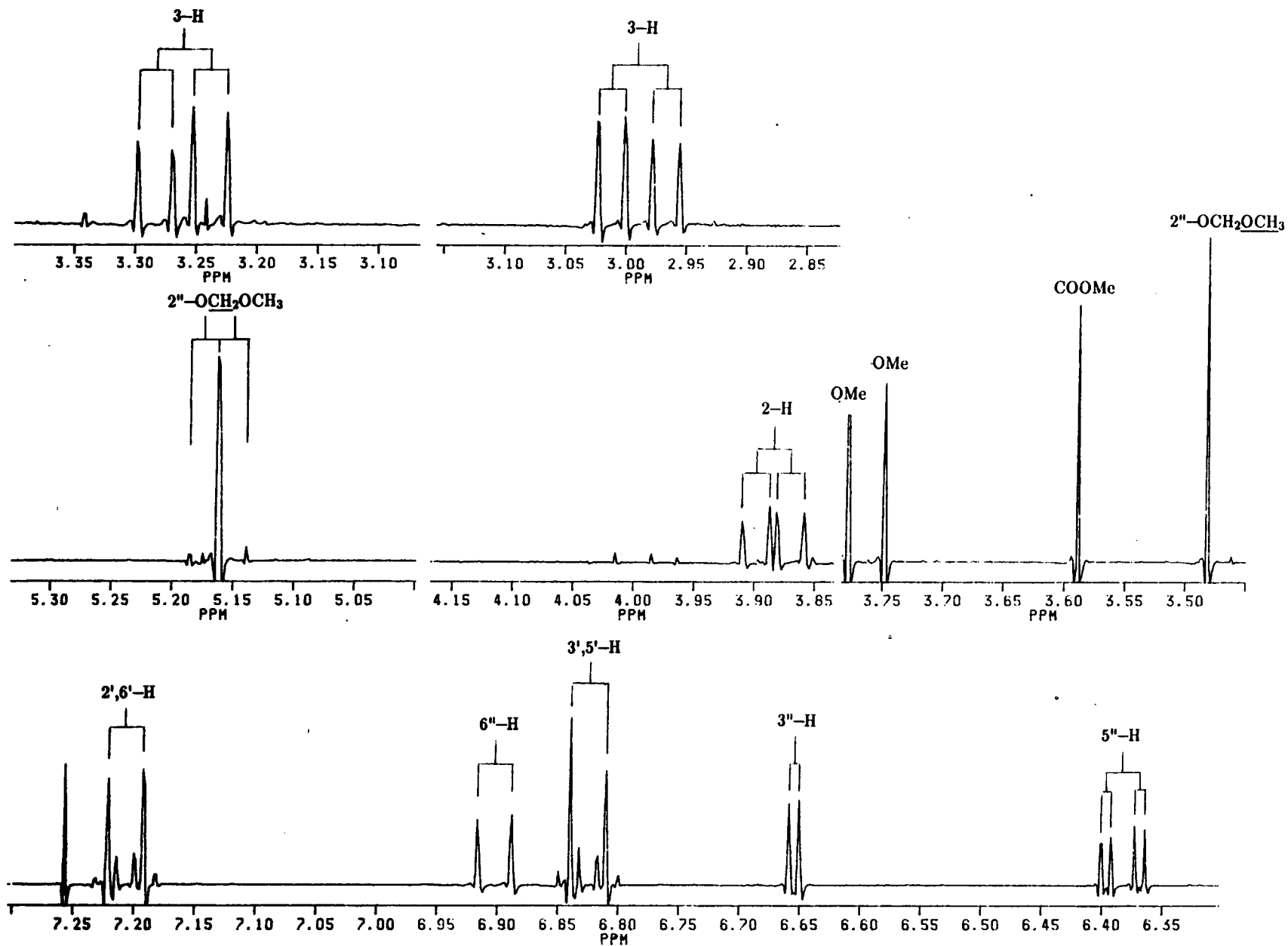
PLAAT 40 (vervolg)



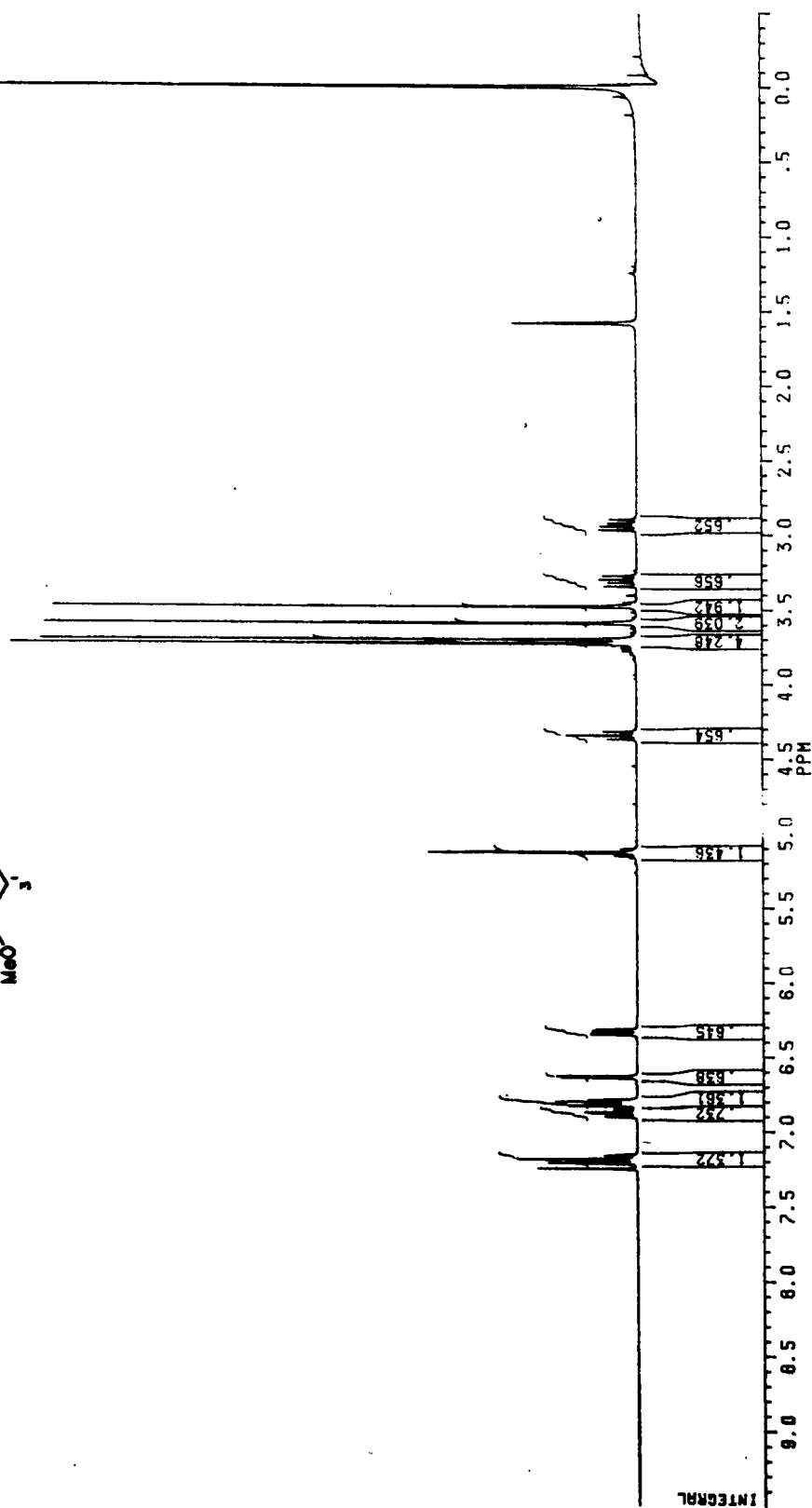
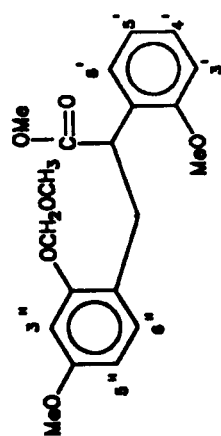
PLAAT 41: Metiel-2-(4'-metoksifeniel)-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetiel-feniel)propanoaat (160) (CDCl₃)



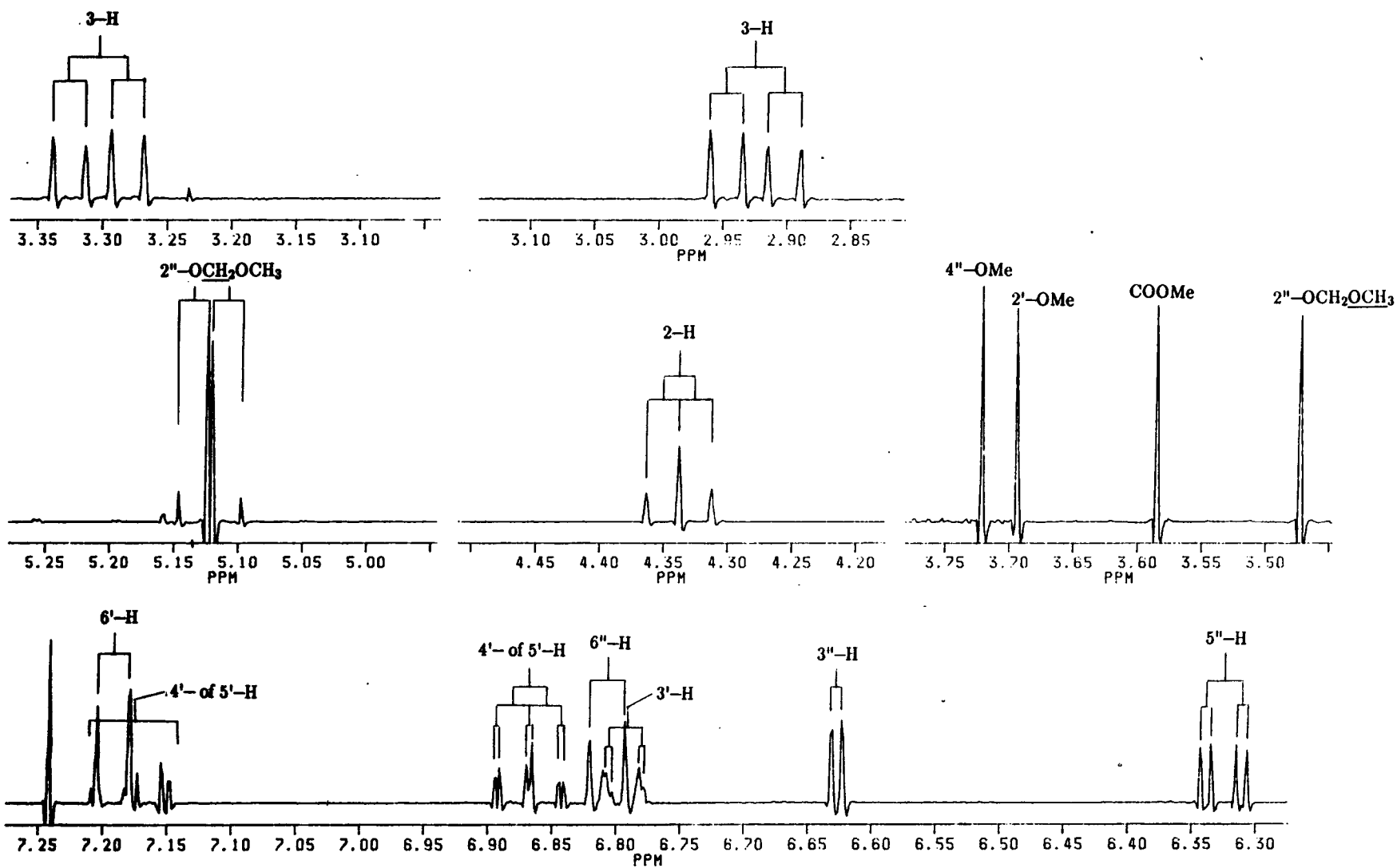
PLAAT 41 (vervolg)



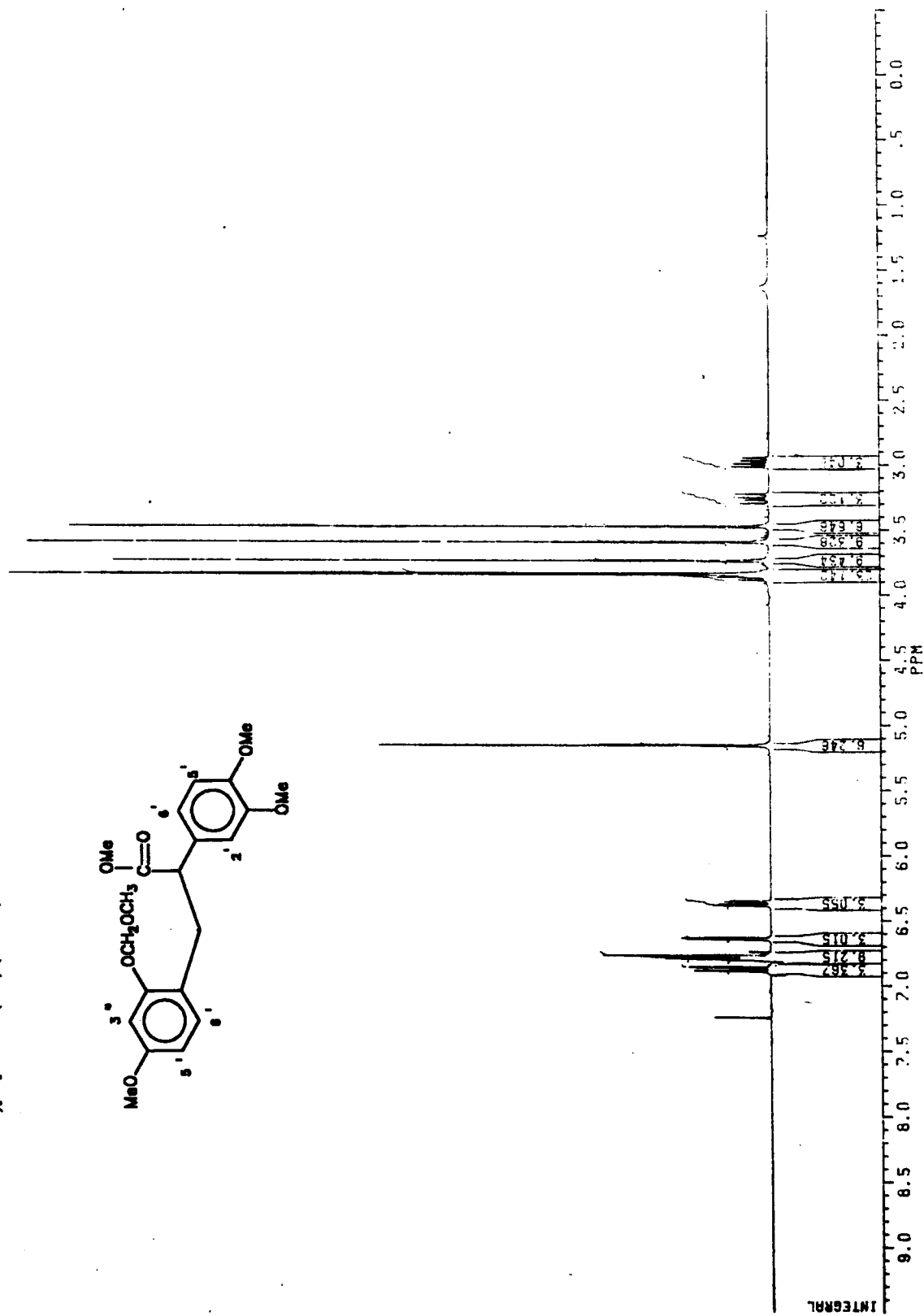
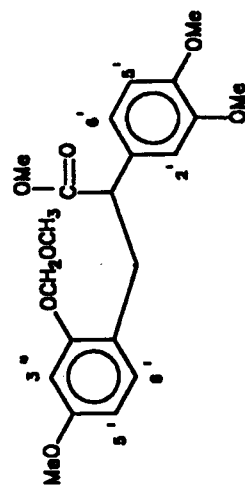
PLAAT 42: Metiel-2-(2'-metoksaifeniel)-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetiel-
feniel)propanoaat (161) (CDCl₃)

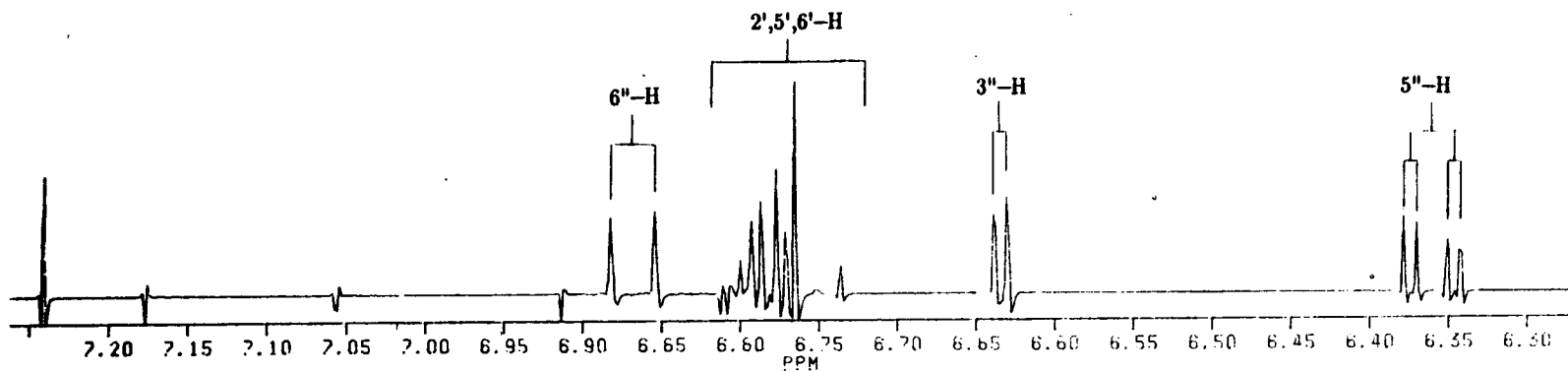
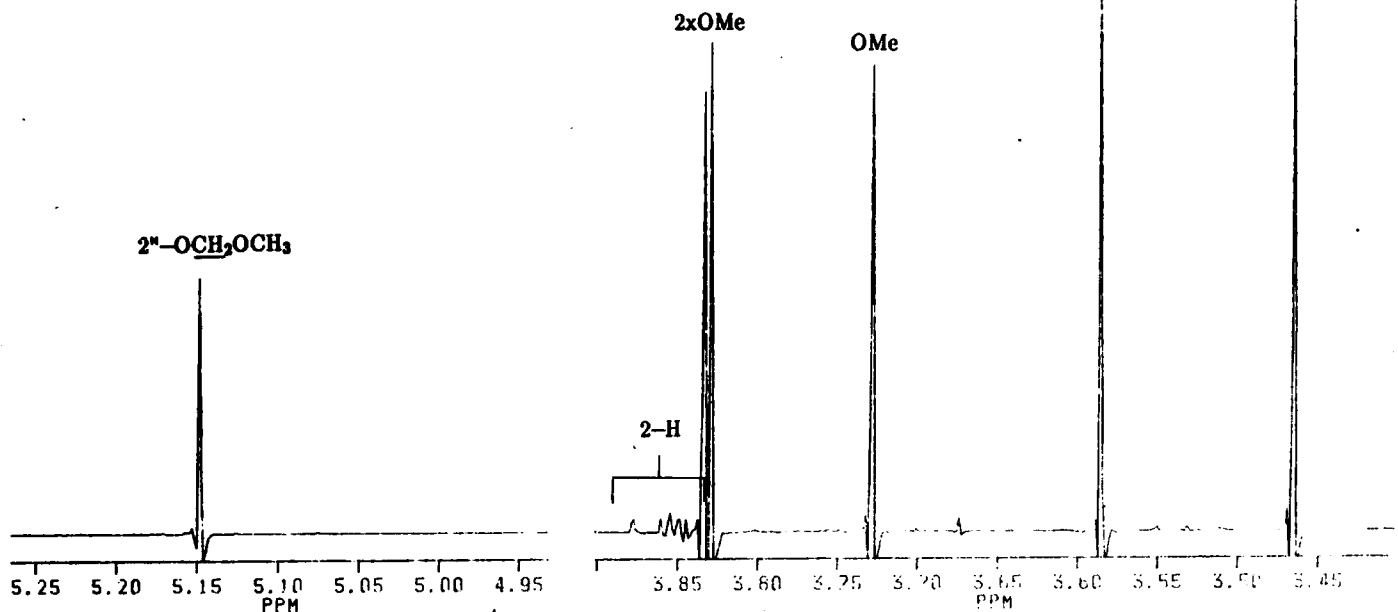
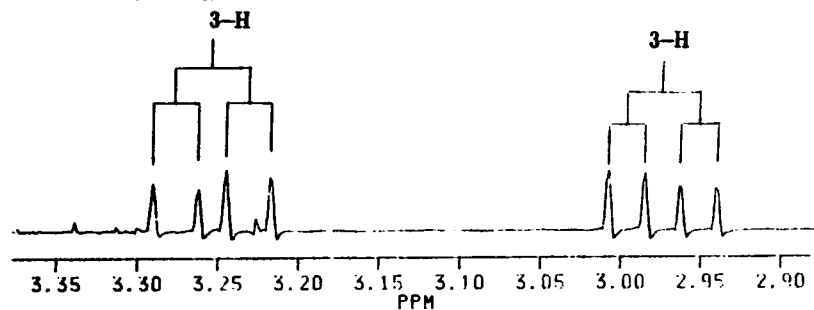


PLAAT 42 (vervolg)

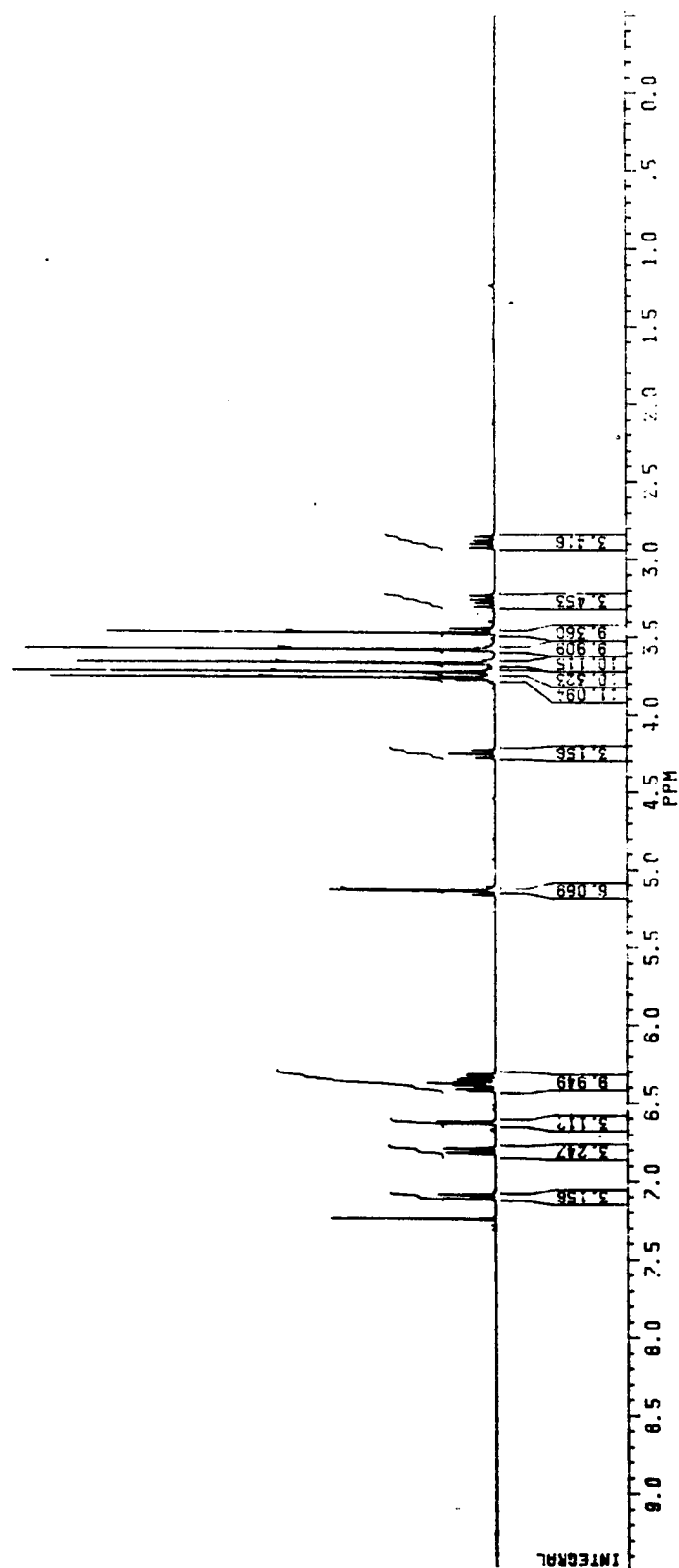
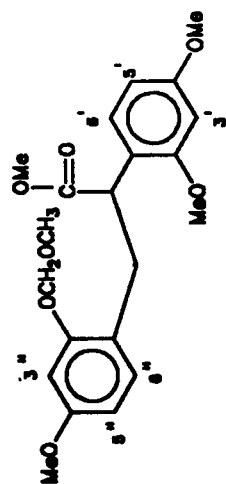


PLAAT 43: Metiel-2-(3',4'-dimetoksifeniel)-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetiel-
feniel)propanoaat (162) (CDCl₃)

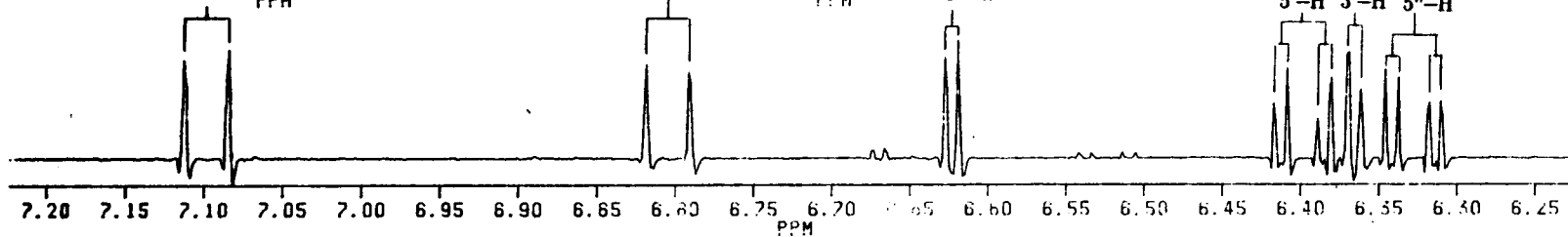
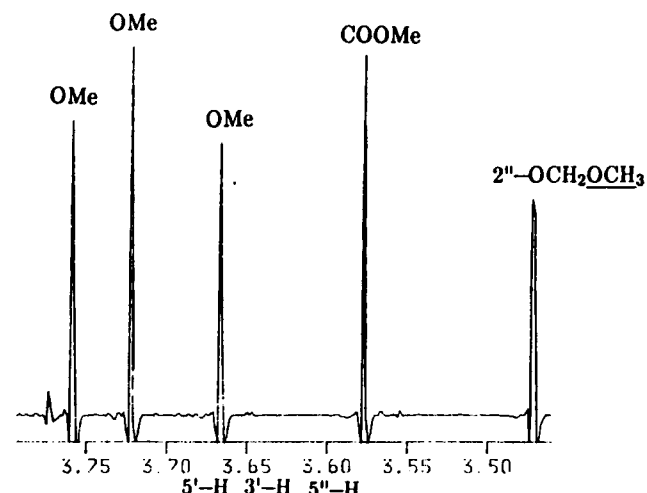
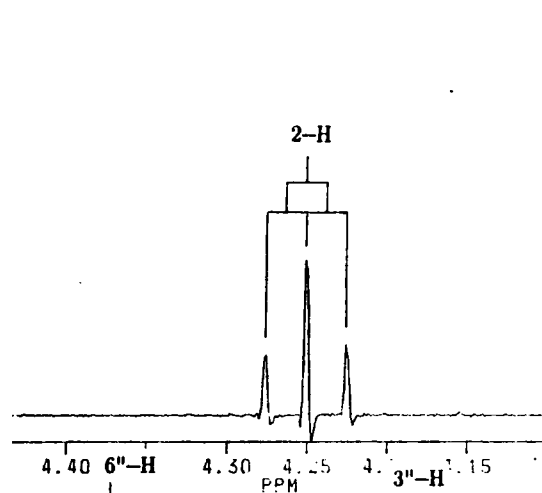
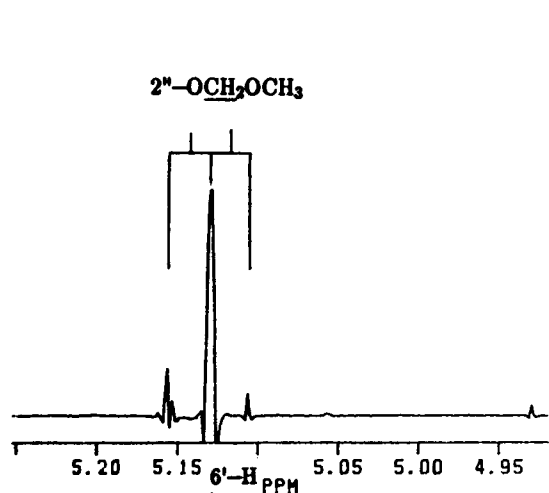
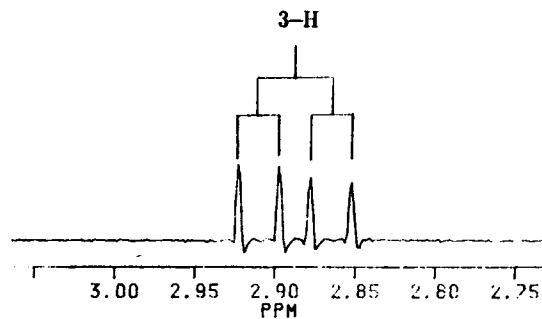
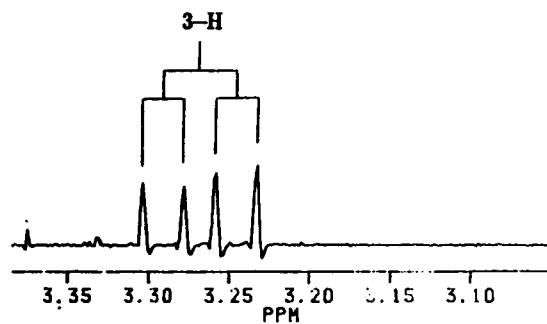




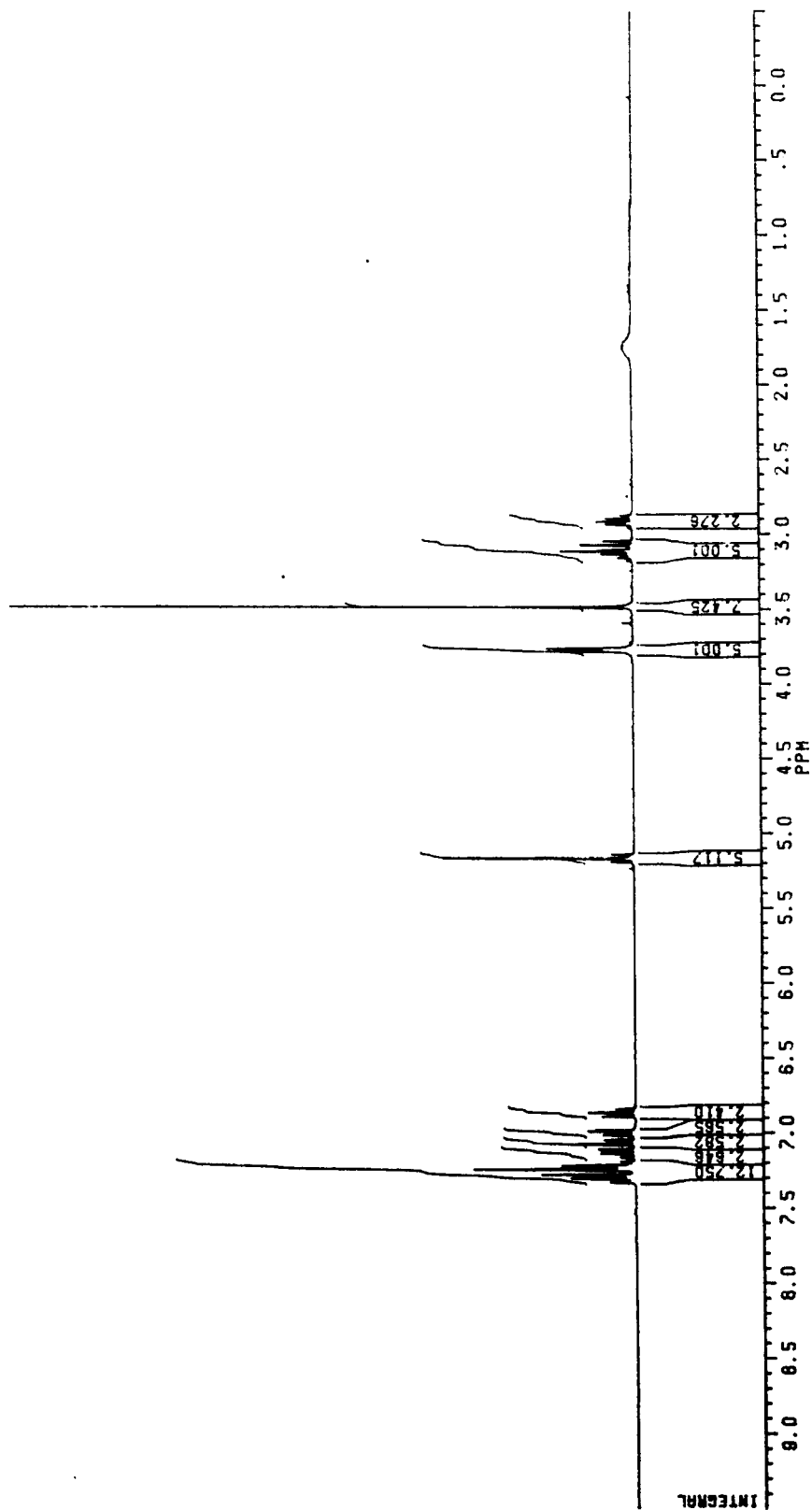
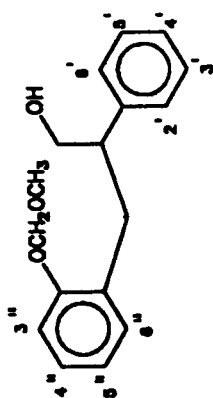
PLAAT 44: Metiel-2-(2',4'-dimetoksaifeniel)-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetiel-
feniel)propanoaat (163) (CDCl₃)



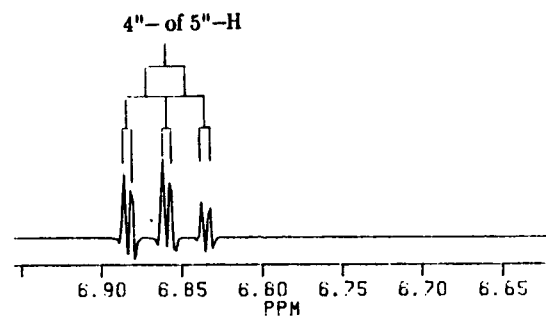
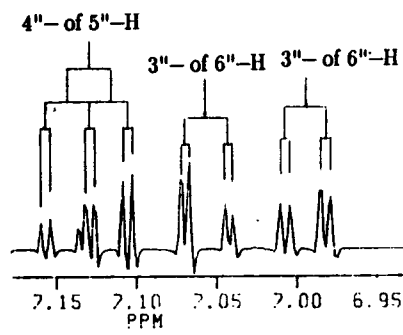
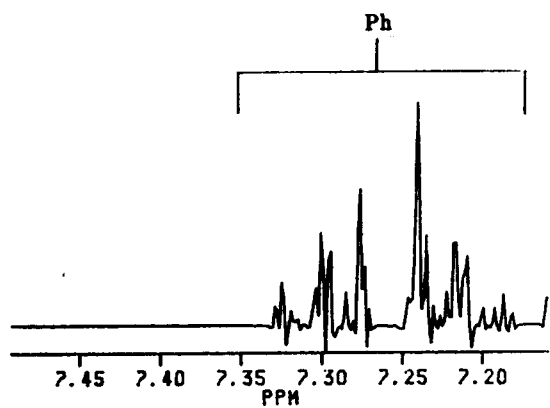
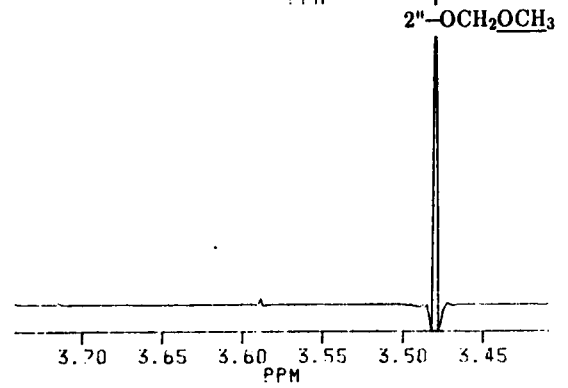
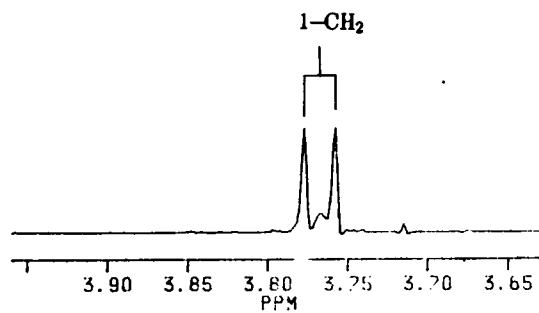
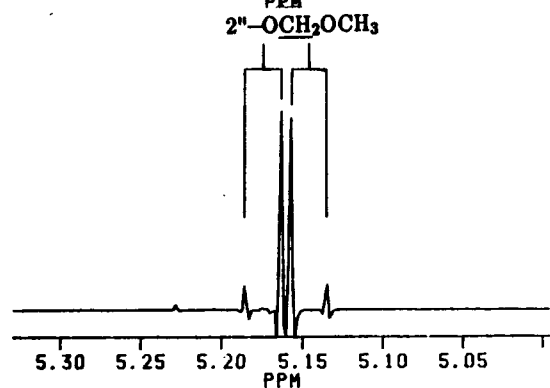
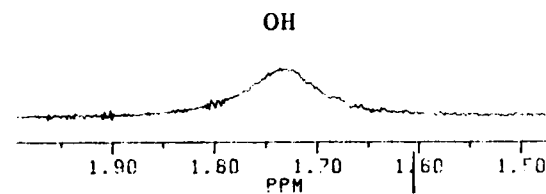
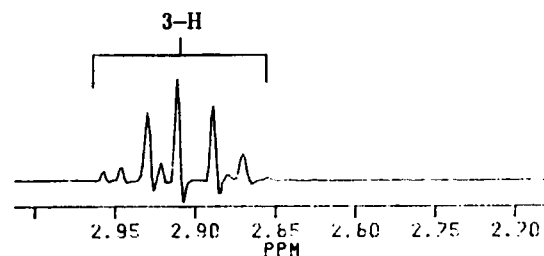
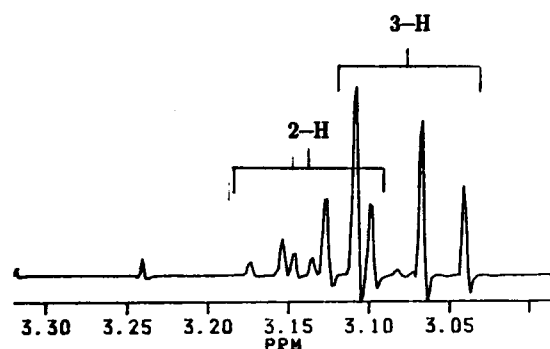
PLAAT 44 (vervolg)



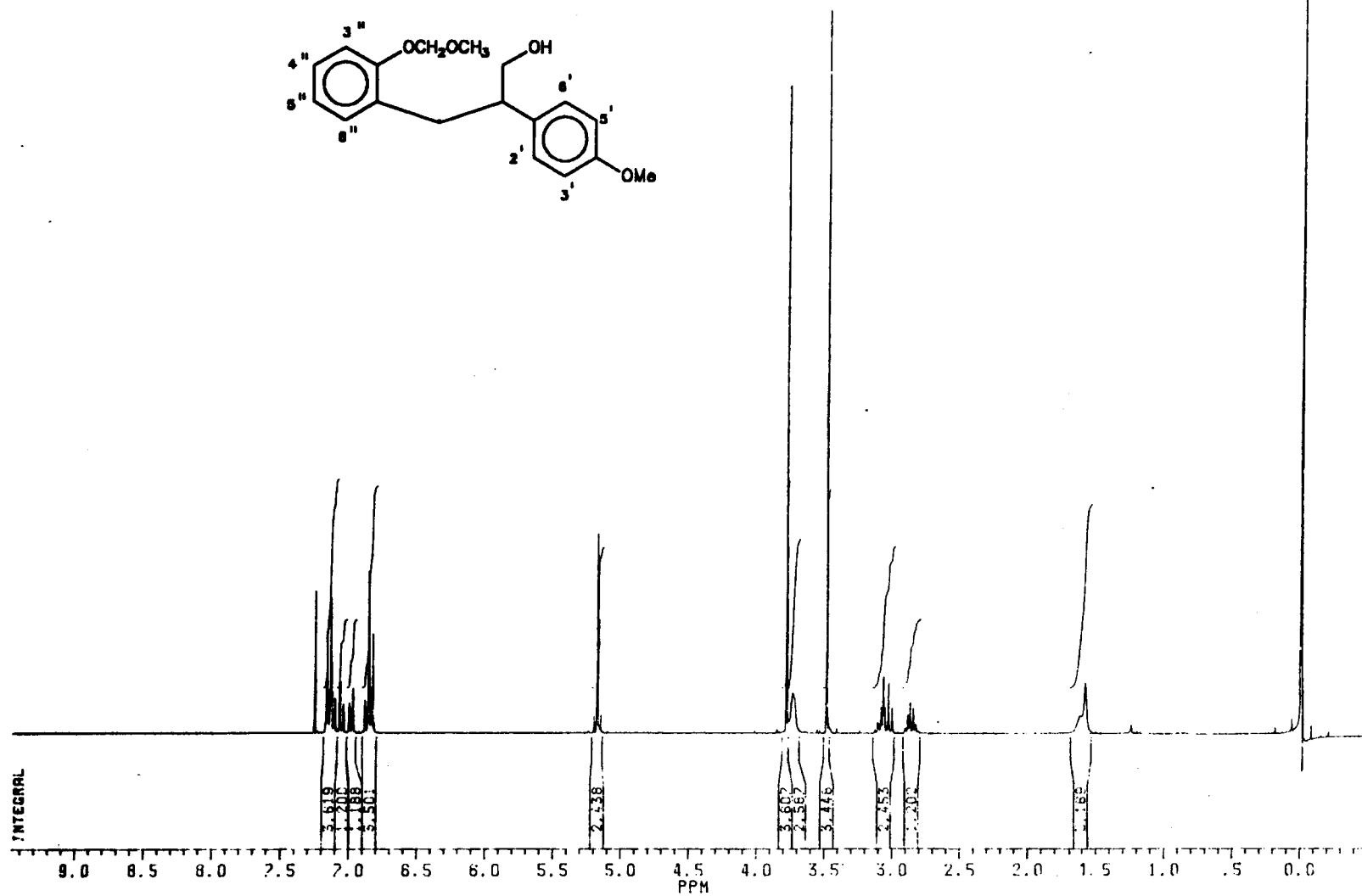
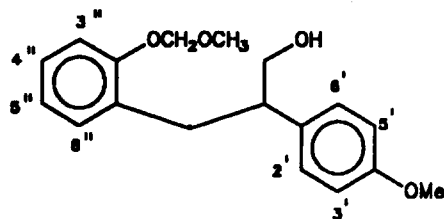
PLAAT 45: 2-Feniel-3-(2"-O-metoksimetiefeniel)-1-propanol (168) (CDCl₃)



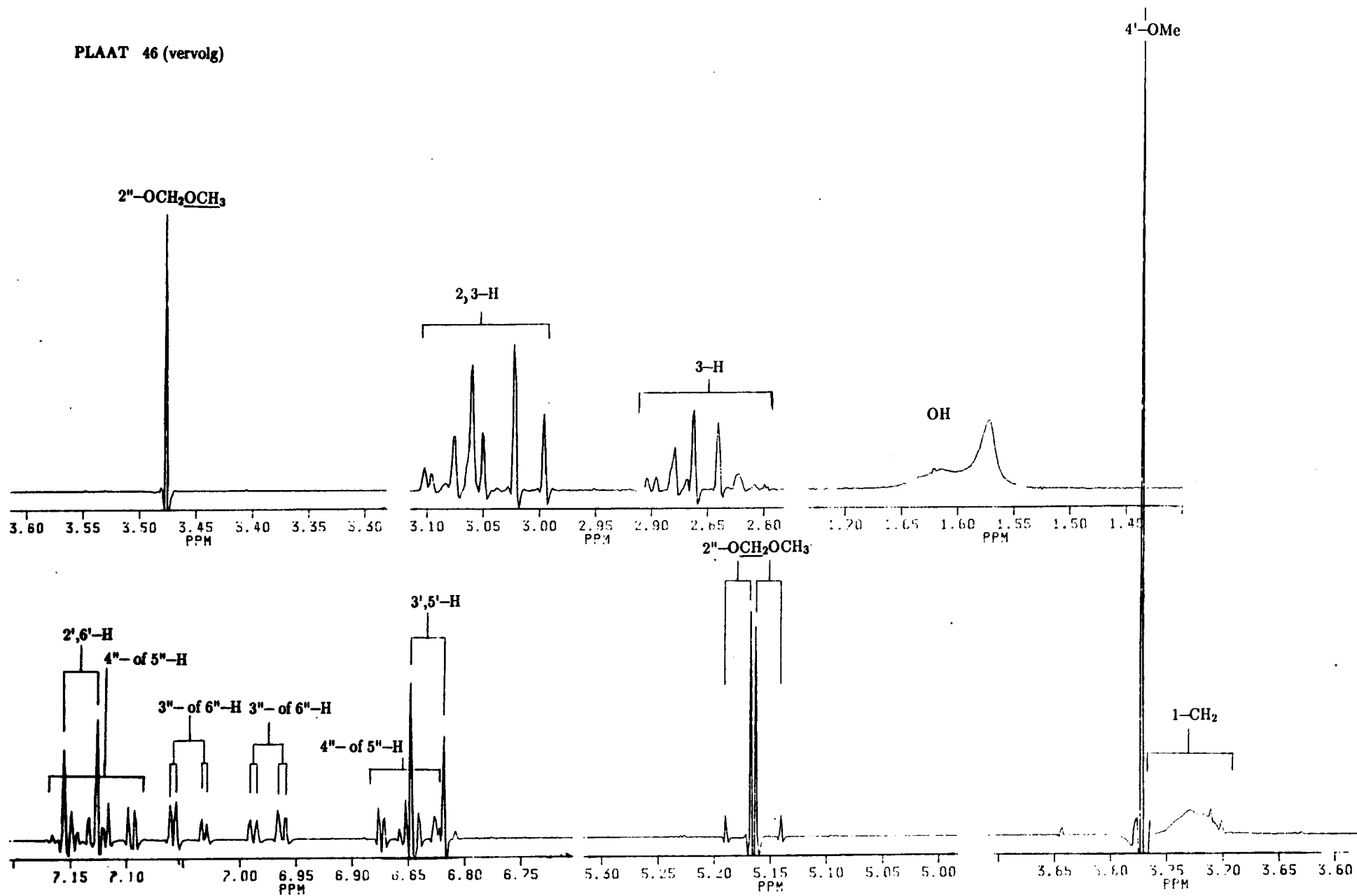
PLAAT 45 (vervolg)



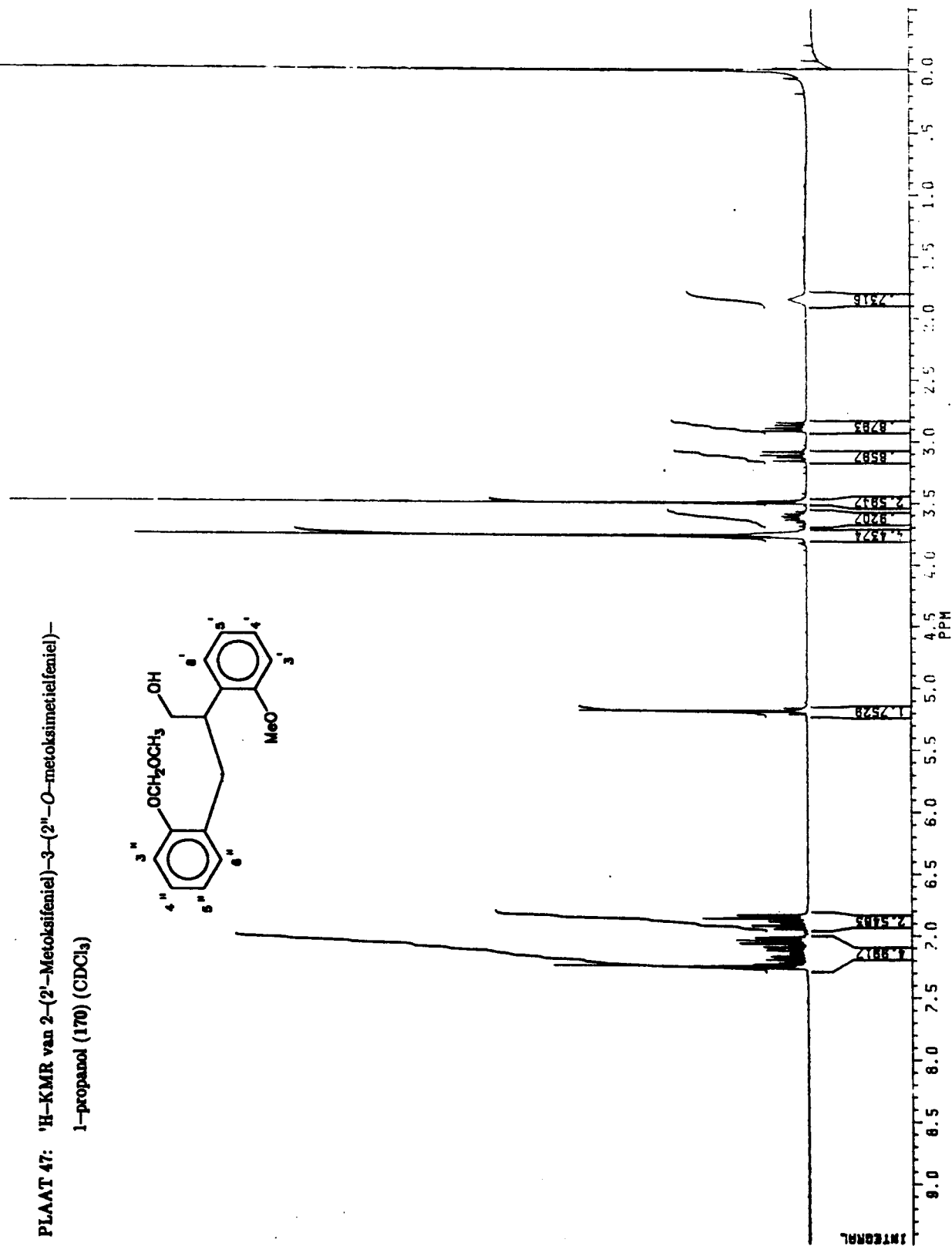
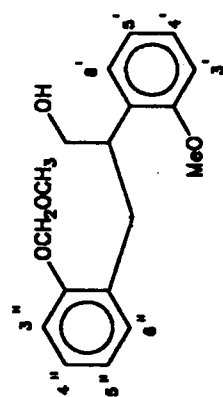
PLAAT 46: 2-(4'-Metoksifeniel)-3-(2"-O-metoksietilfeniel)-1-propanol (169)
(CDCl₃)



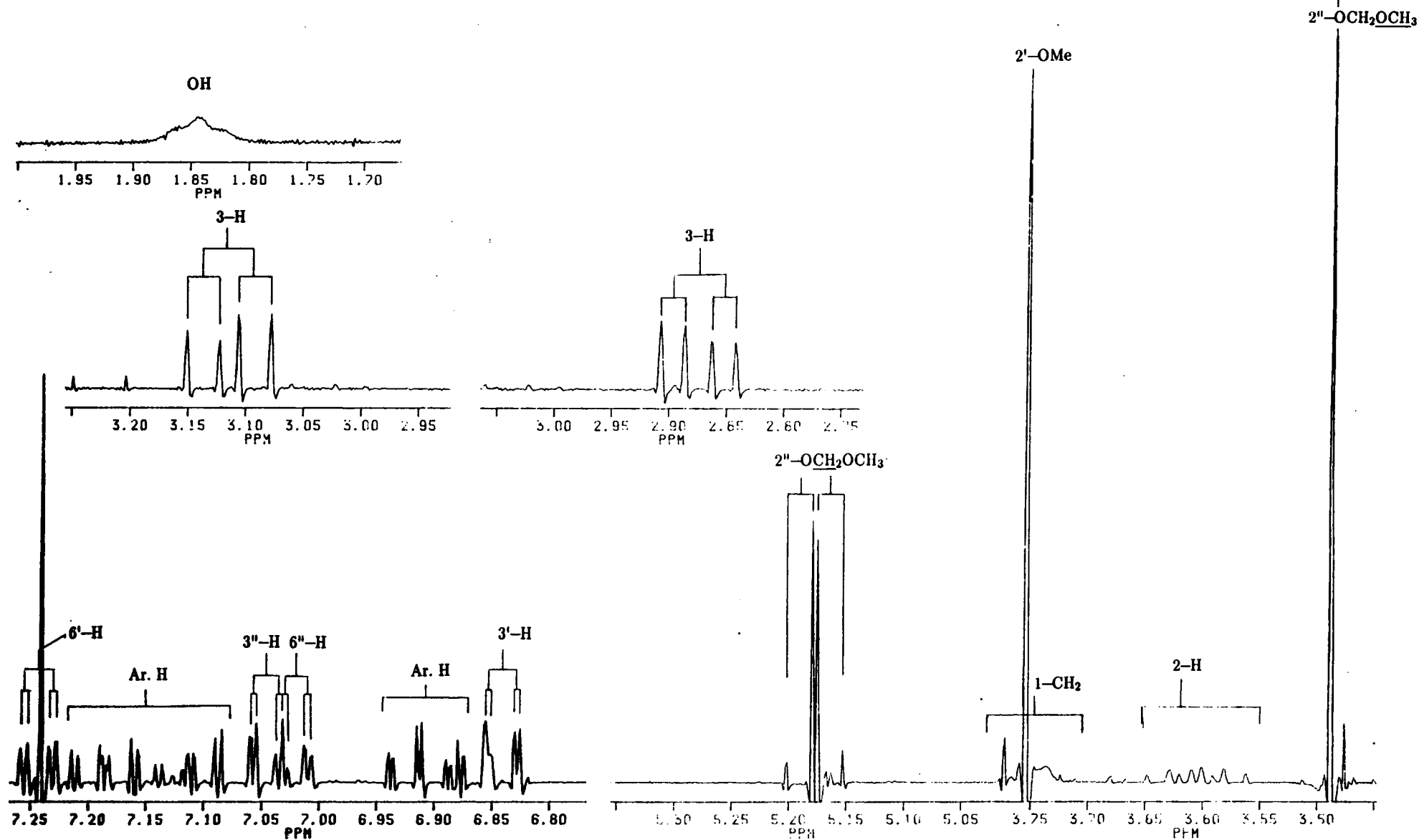
PLAAT 46 (vervolg)



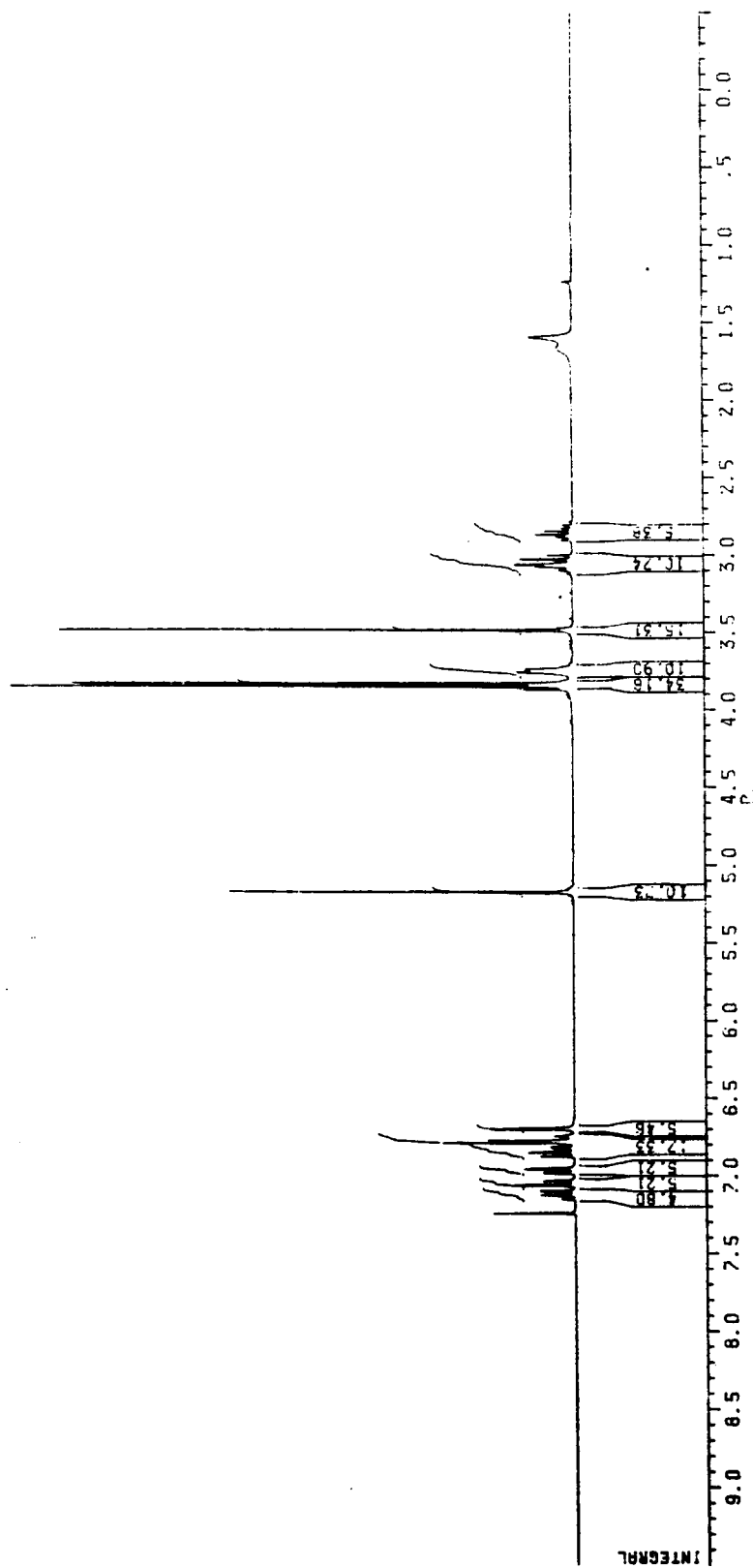
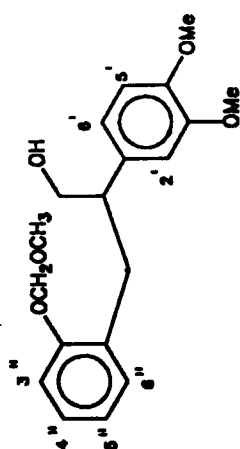
PLAAT 47: ¹H-KMR van 2-(2'-Metoksifeniel)-3-(2"-O-metoksietiefeniel)-1-propanol (170) (CDCl₃)

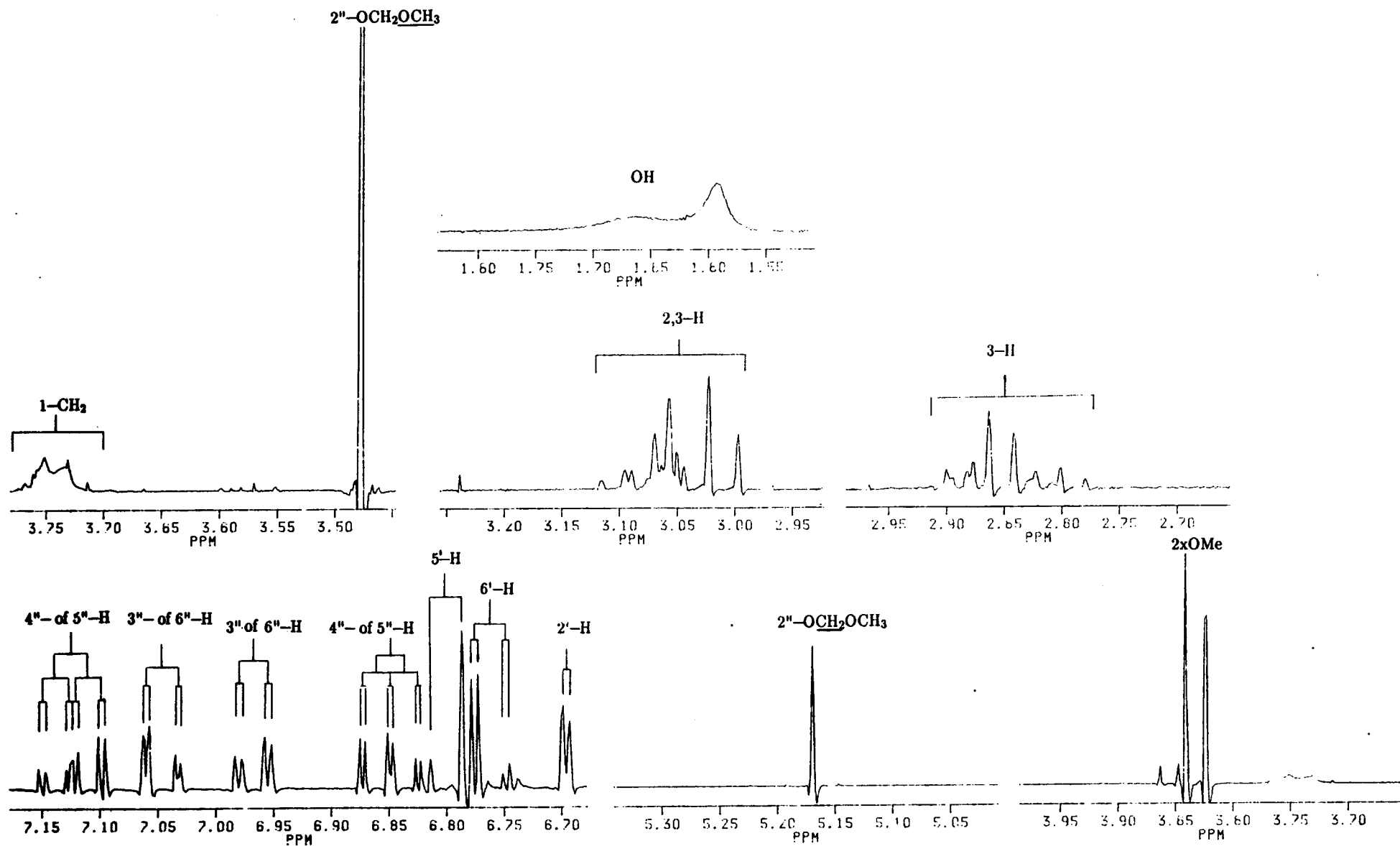


PLAAT 47 (vervolg)

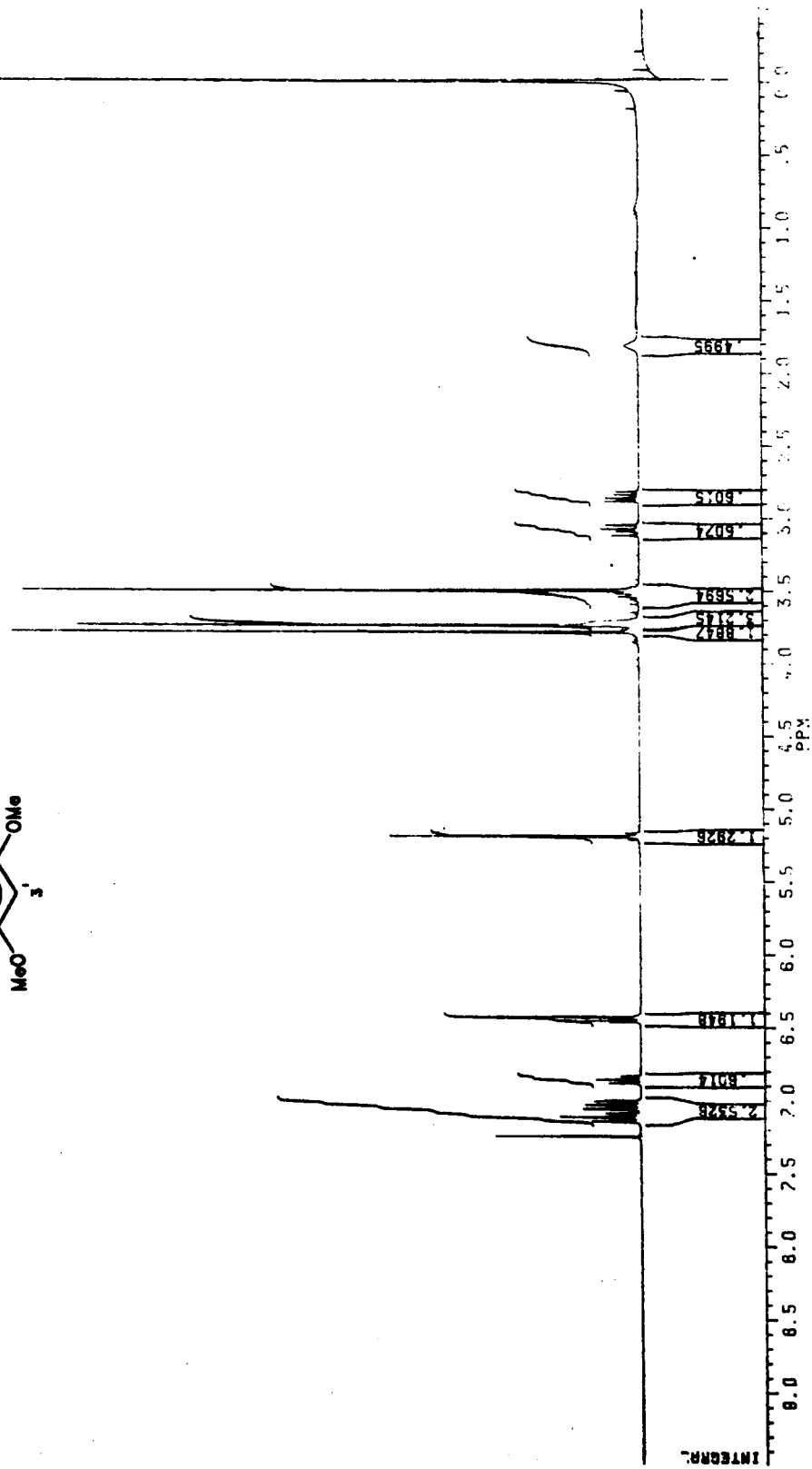
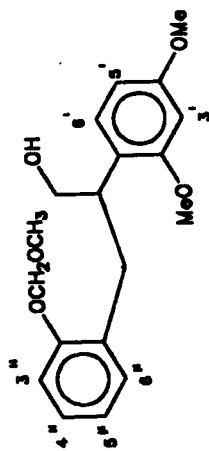


PLAAT 48: 2-(3',4'-Dimetoksaifeniel)-3-(2"-O-metoksimeetiefeniel)-1-propanol (171)
(CDCl₃)

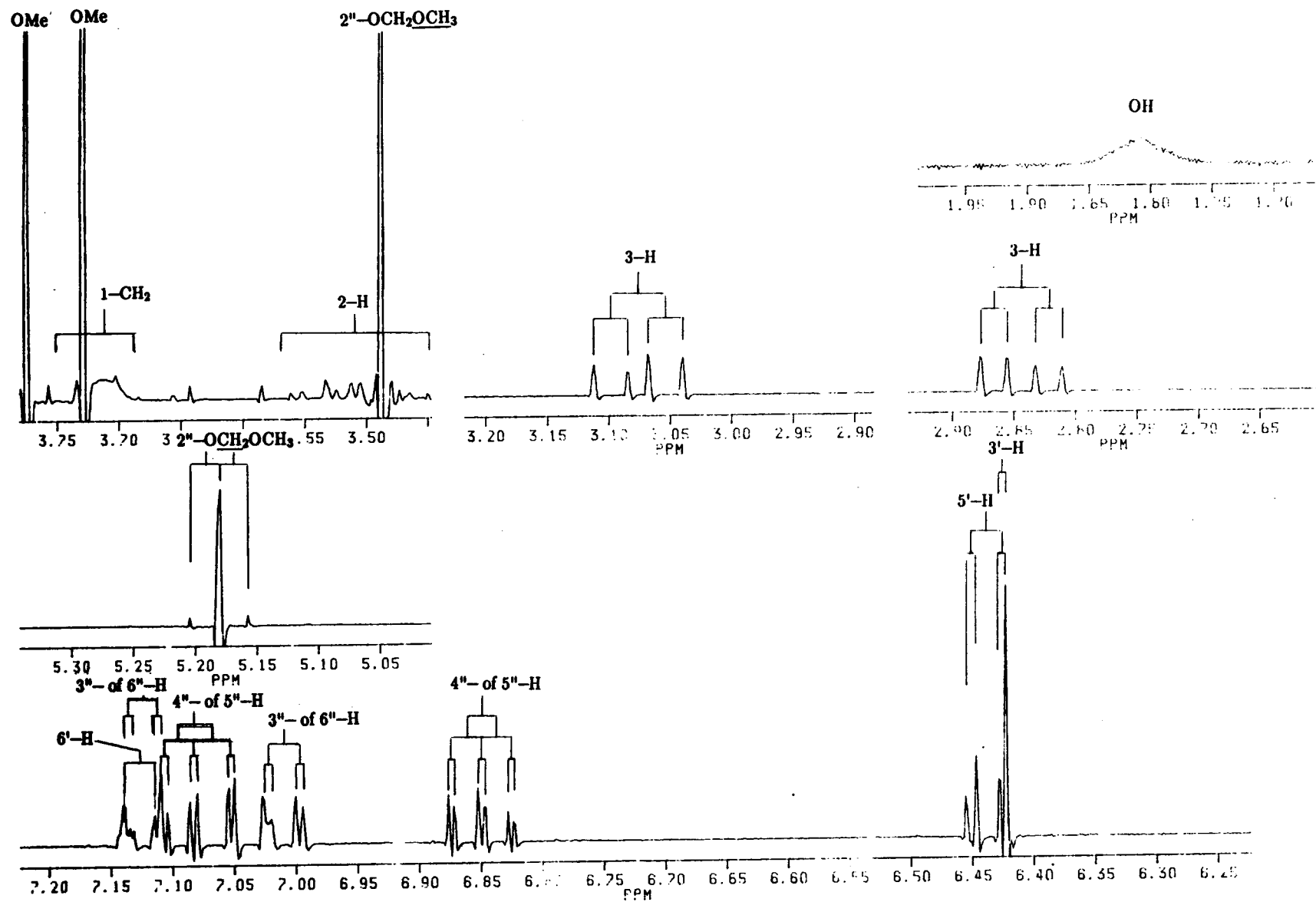




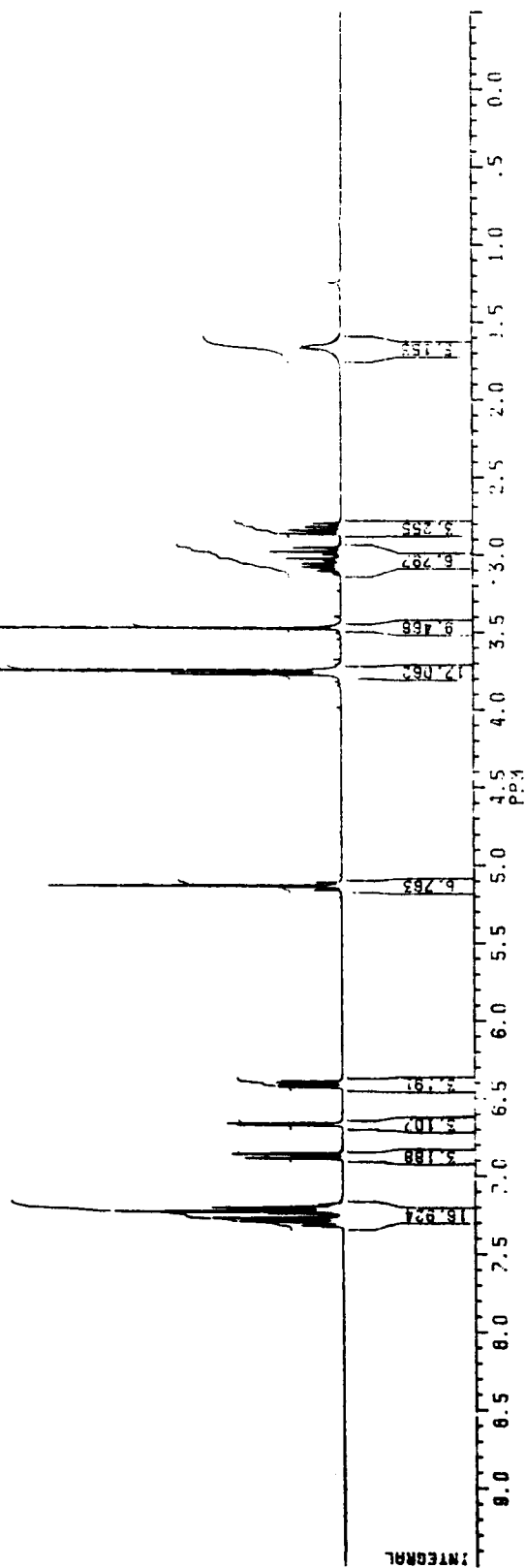
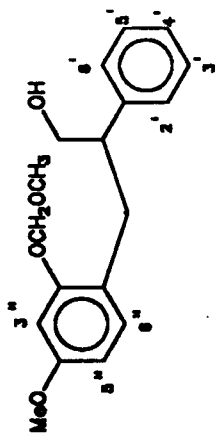
PLAAT 49: 2-(2',4'-Dimetoksaifeniel)-3-(2"-O-metoksimetiefeniel)-1-propanol (172)
(CDCl₃)



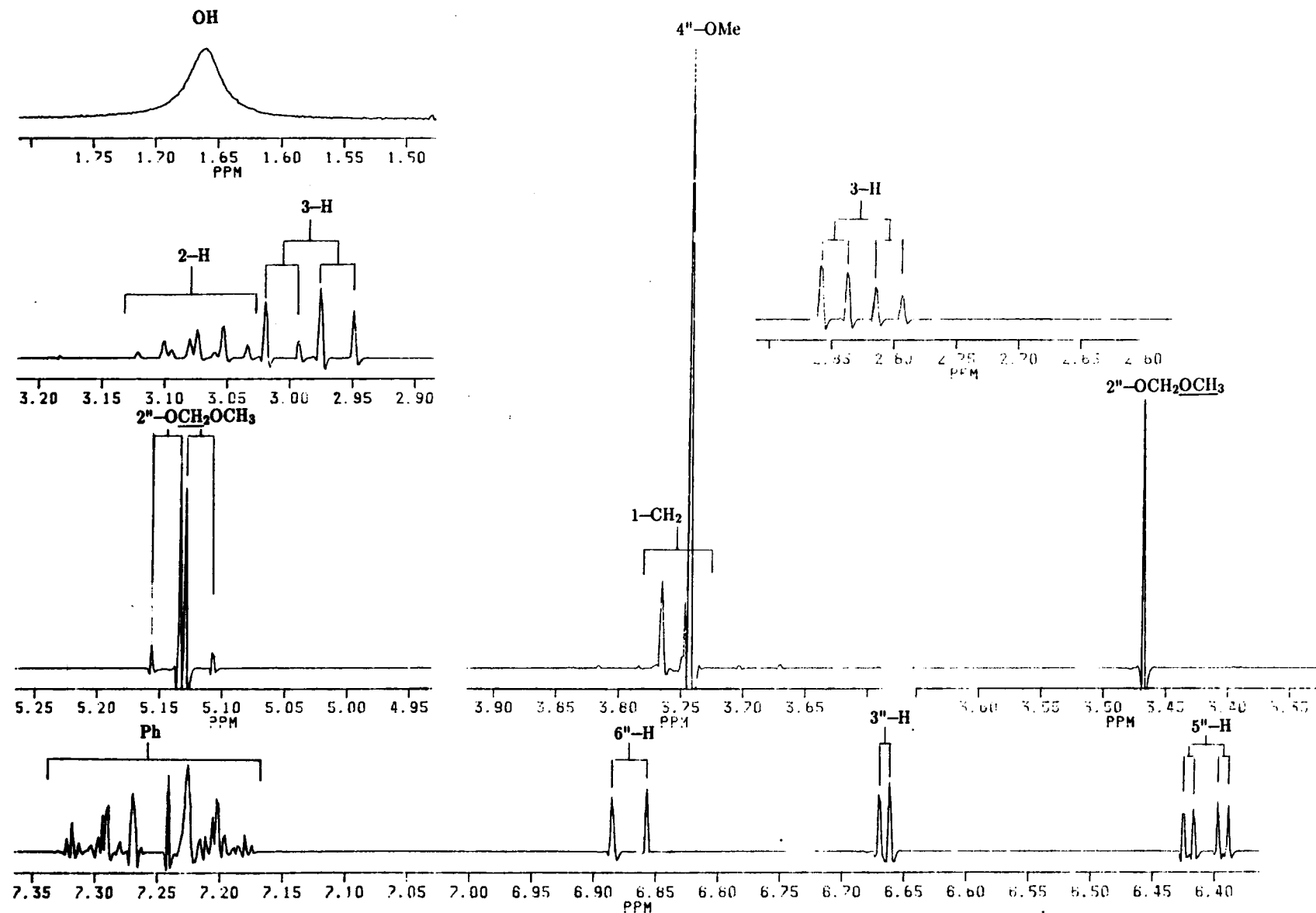
PLAAT 49 (vervolg)



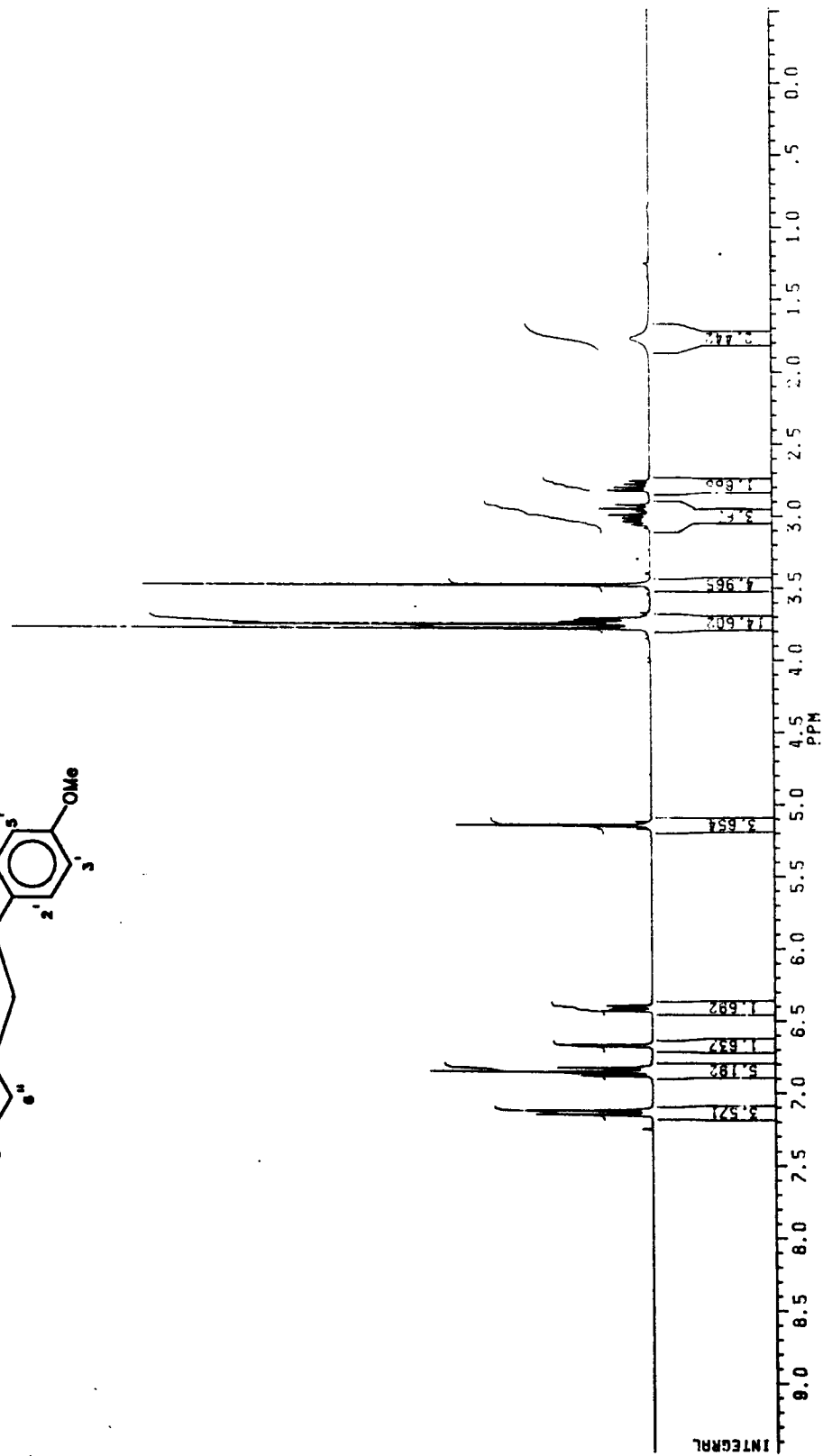
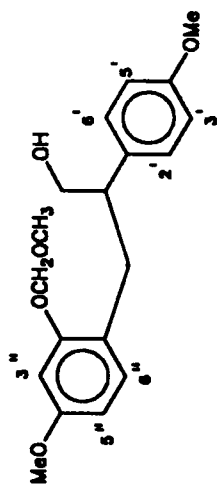
PLAAT 50: 2-Feniel-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetielfeniel)-1-propanol (173)
(CDCl₃)

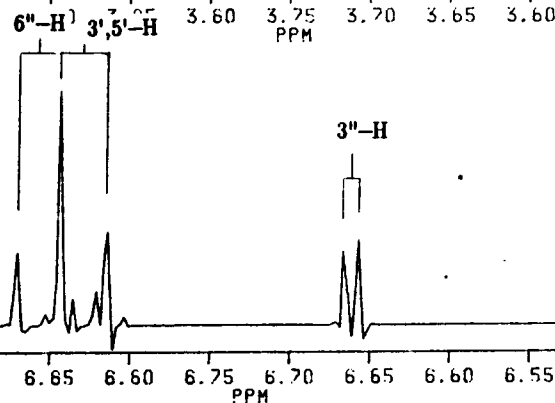
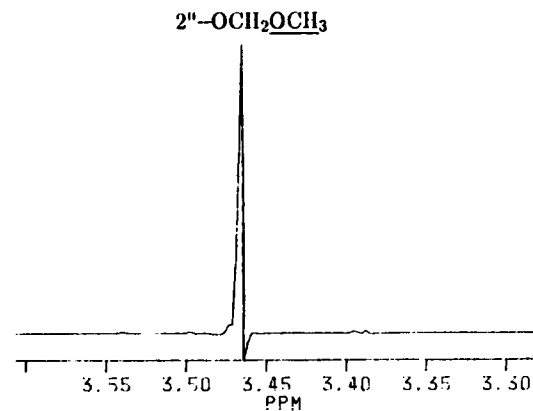
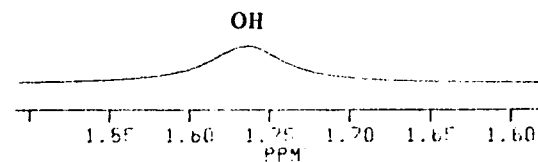
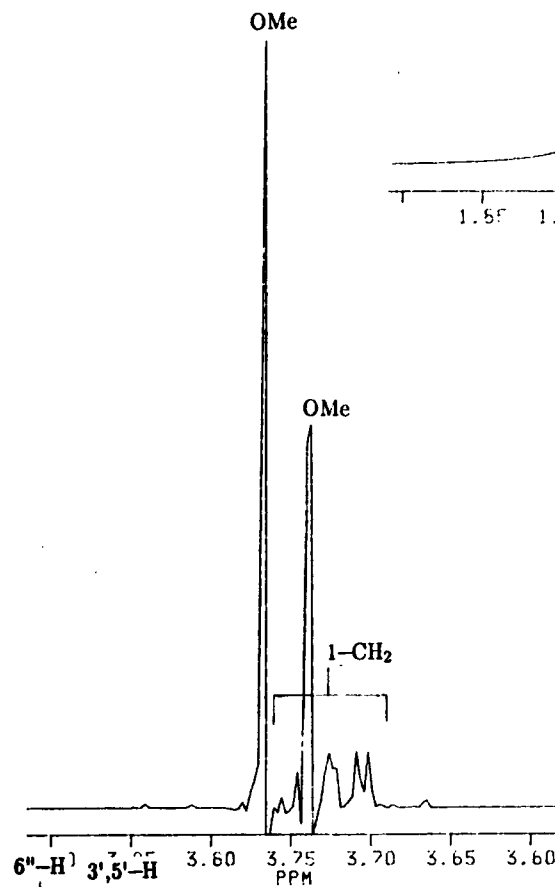
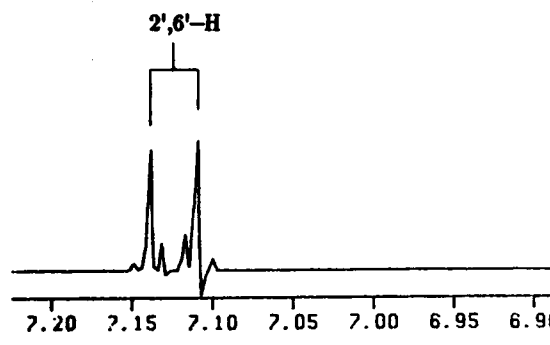
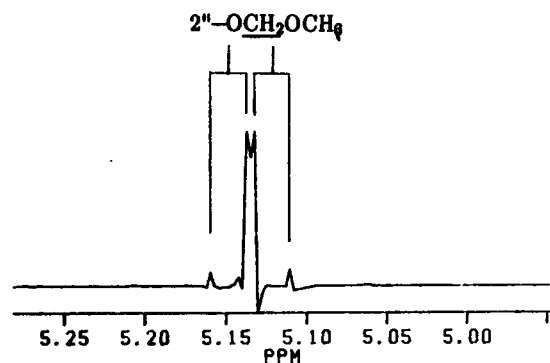
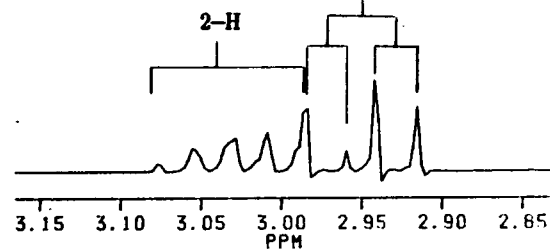
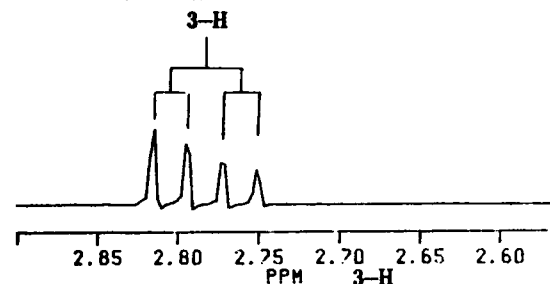


PLAAT 50 (vervolg)

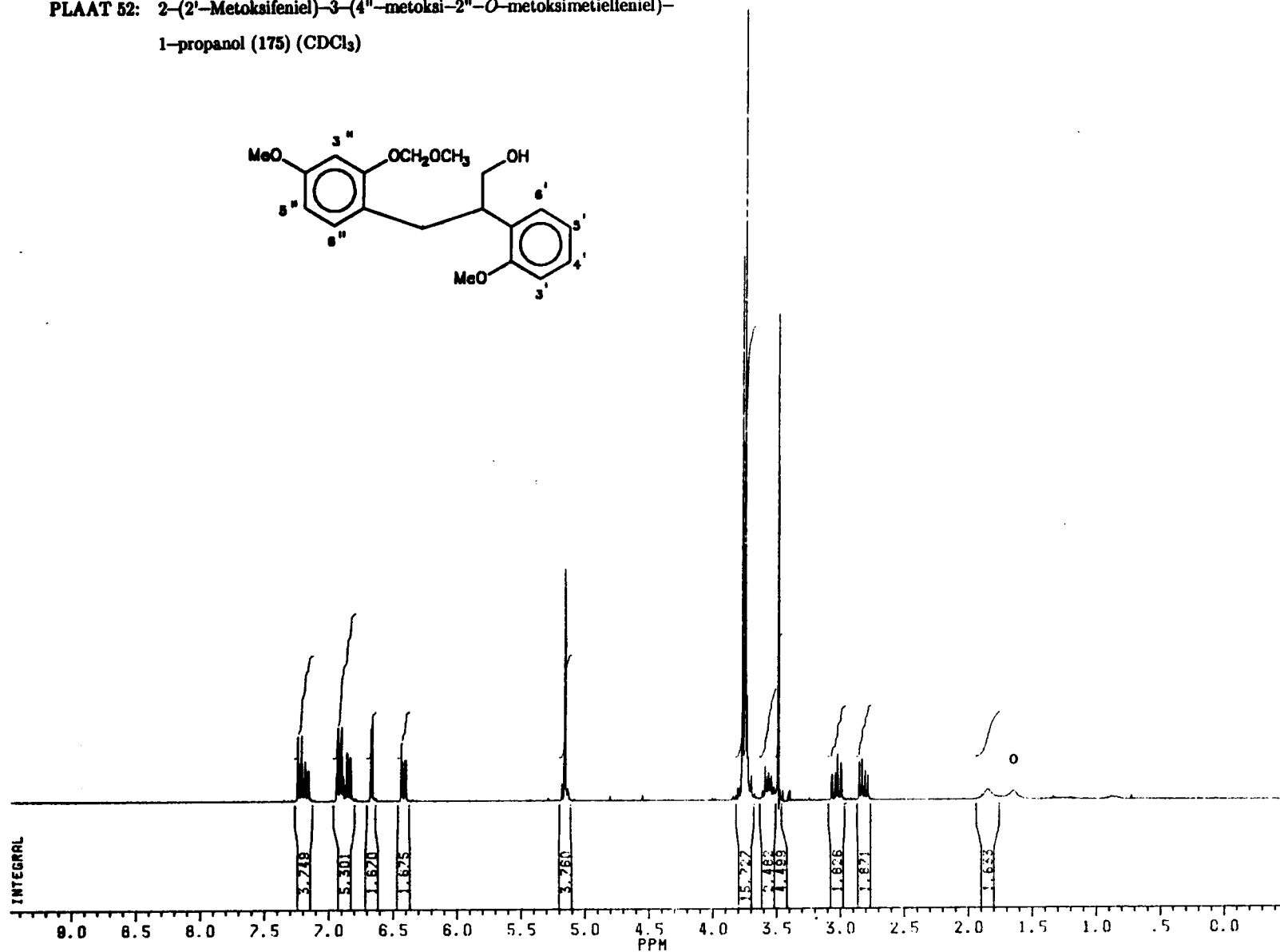
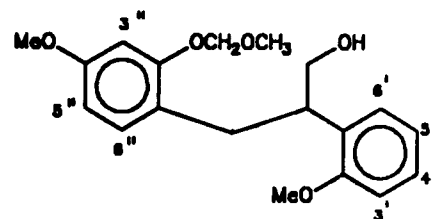


PLAAT 51: 2-(4'-Metoksaifeniel)-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetiefeniel)-
1-propanol (174) (CDCl₃)

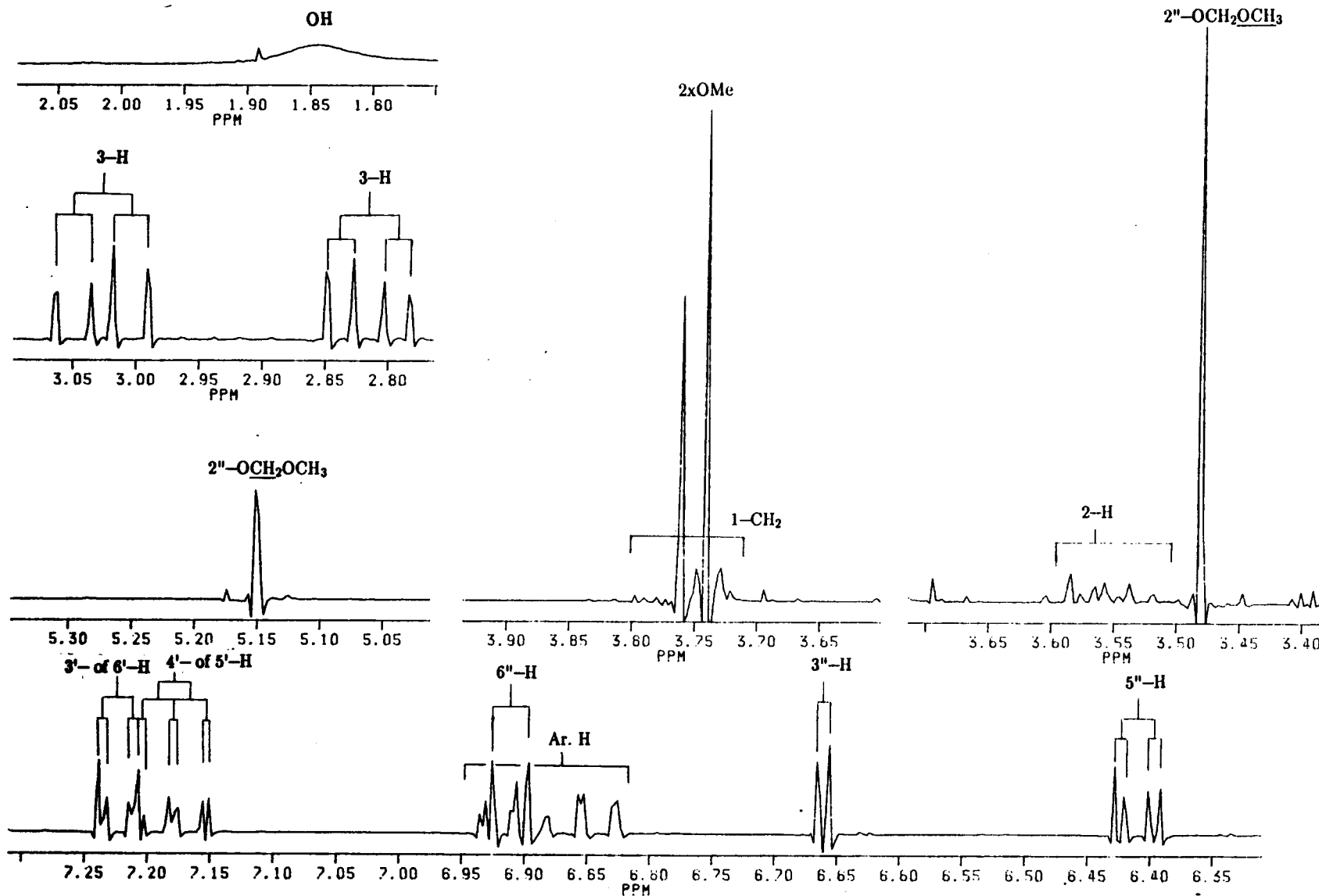




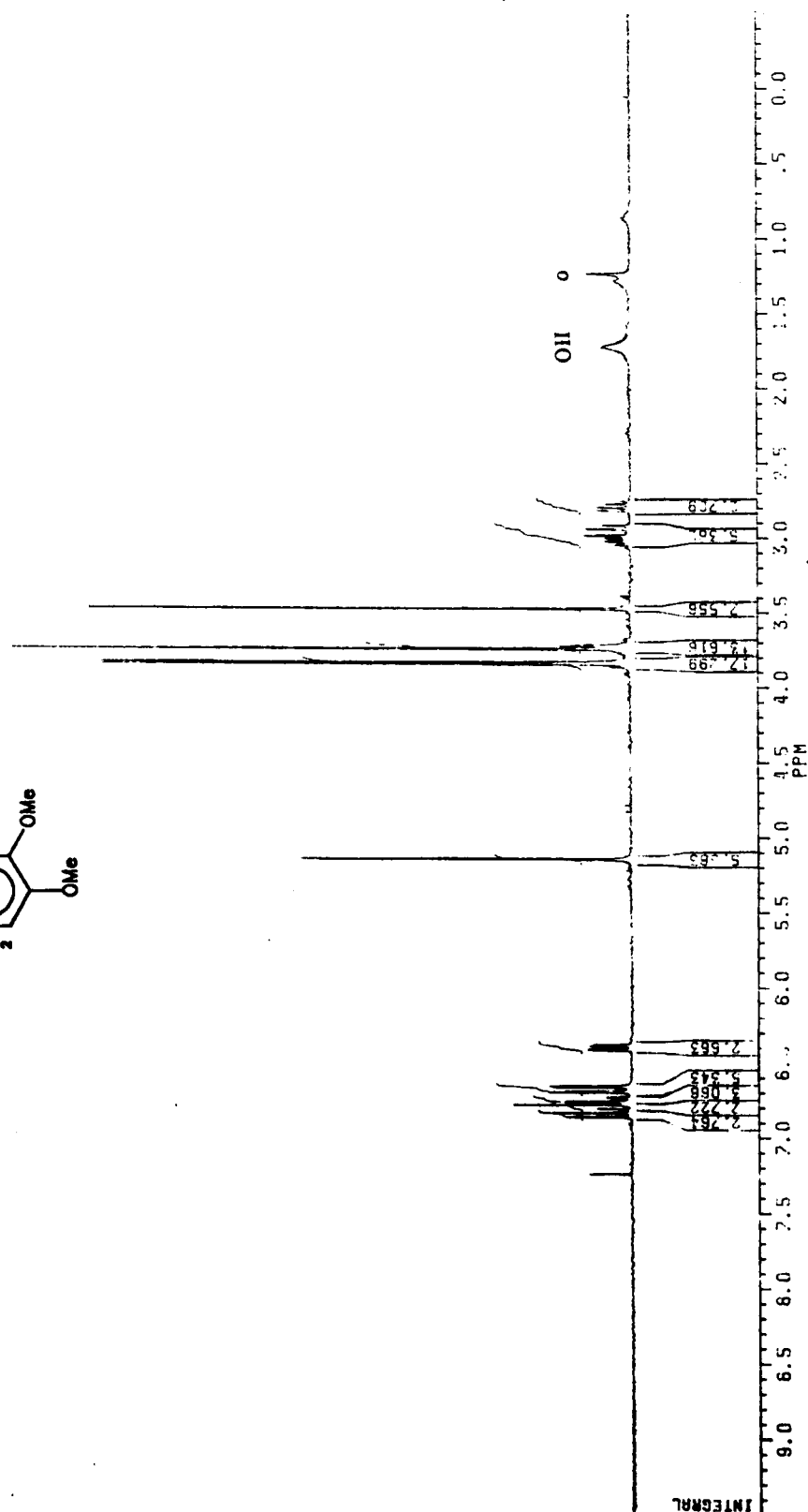
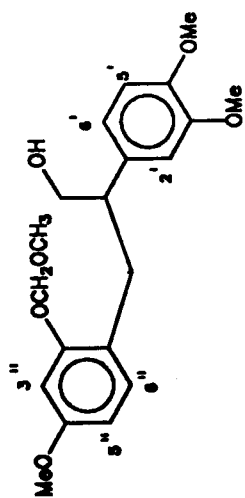
PLAAT 52: 2-(2'-Metoksifeniel)-3-(4"-metokai-2"-O-metoksietiefeniel)-
1-propanol (175) (CDCl₃)



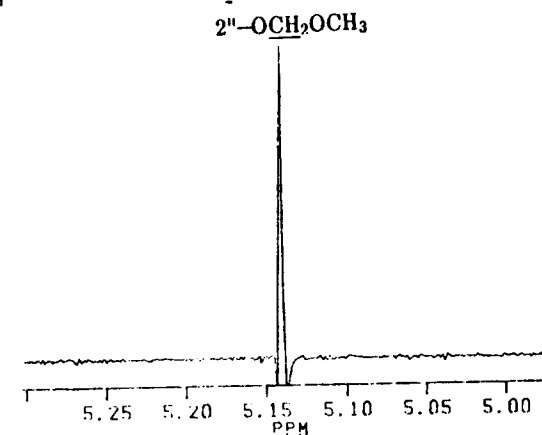
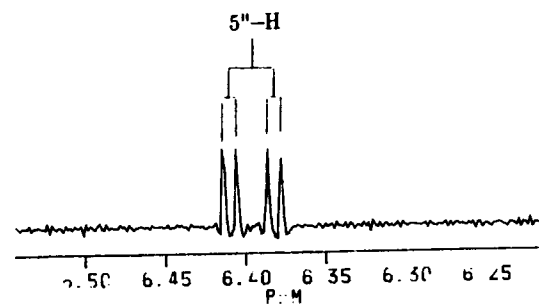
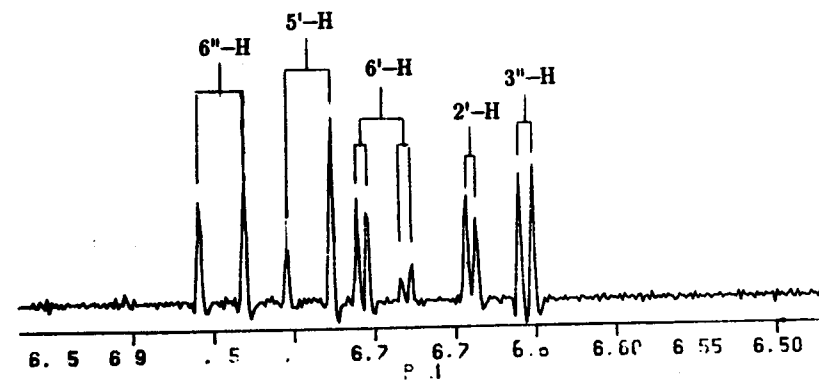
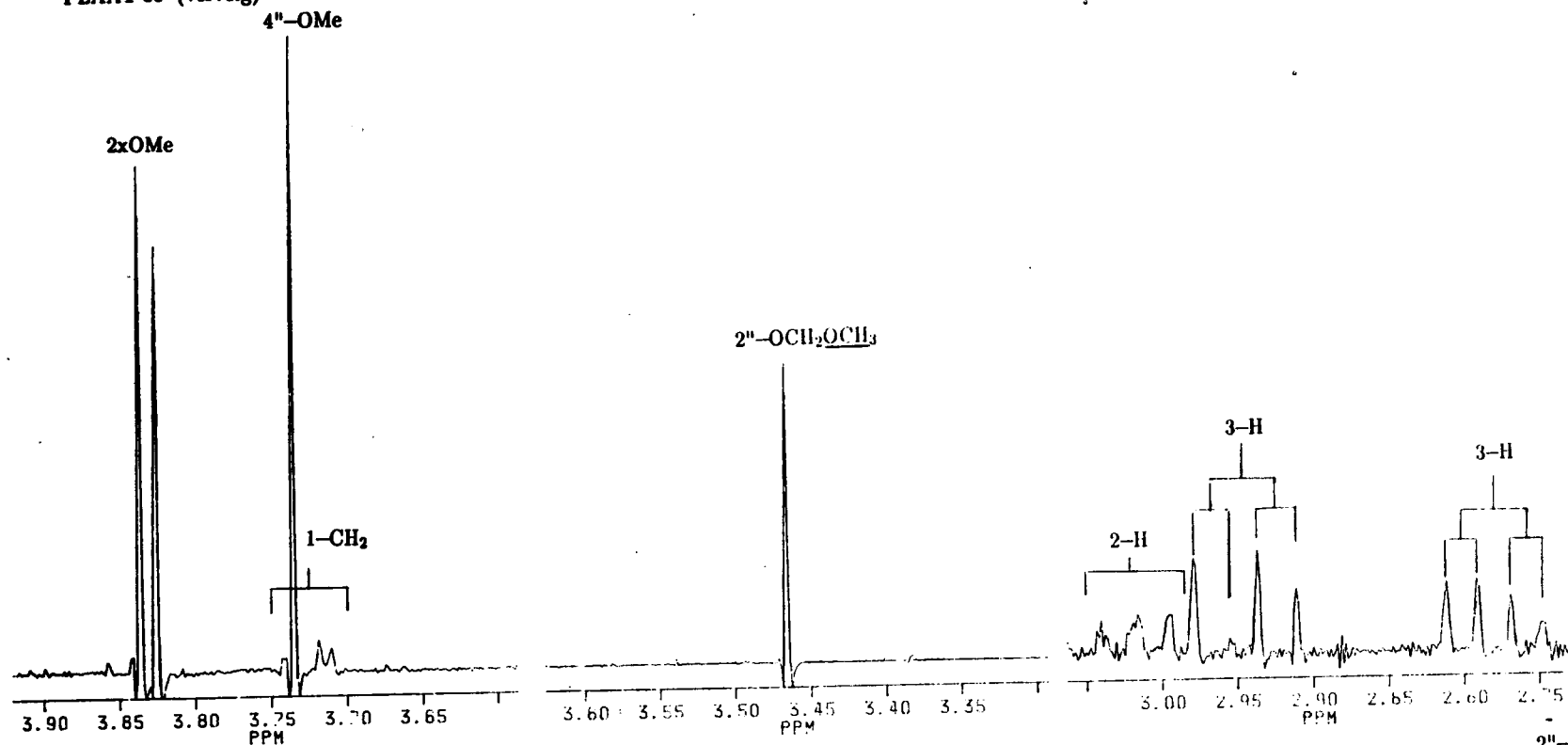
PLAAT 52 (vervolg)



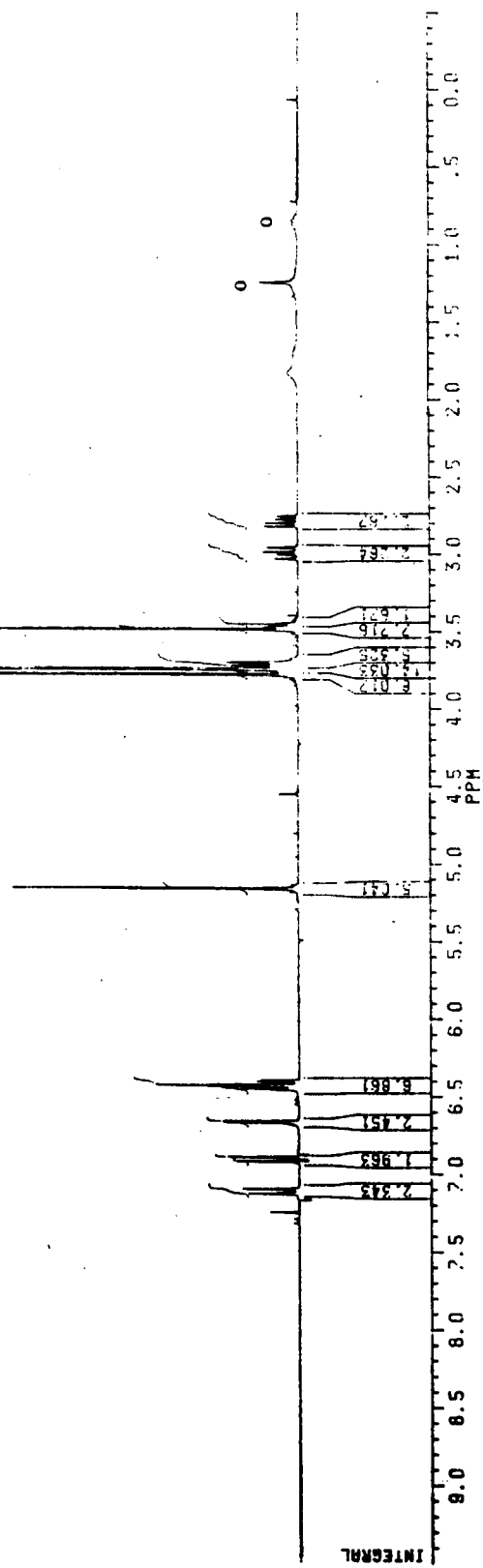
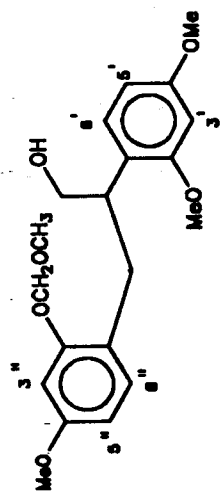
PLAAT 53: 2-(3',4'-Dimetoksifeniel)-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetiefeniel)-
1-propanol (176) (CDCl₃)



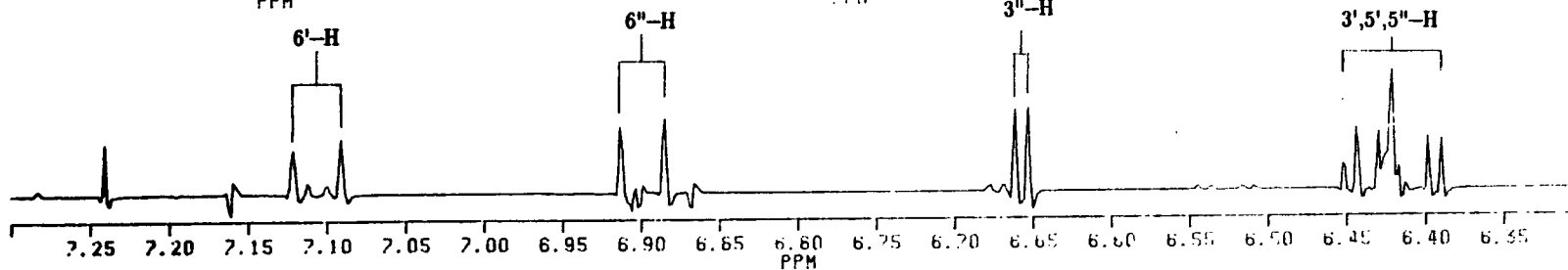
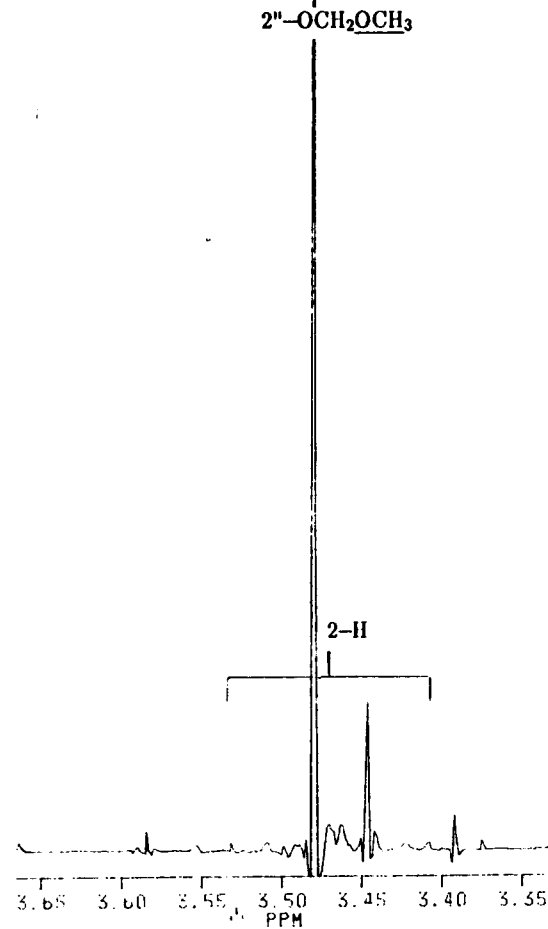
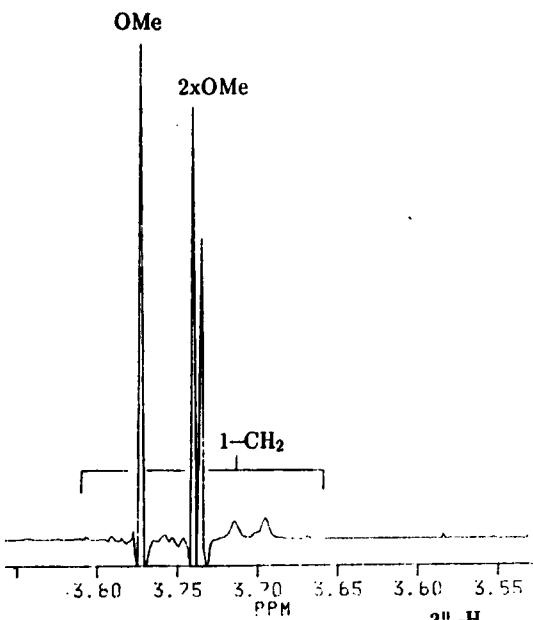
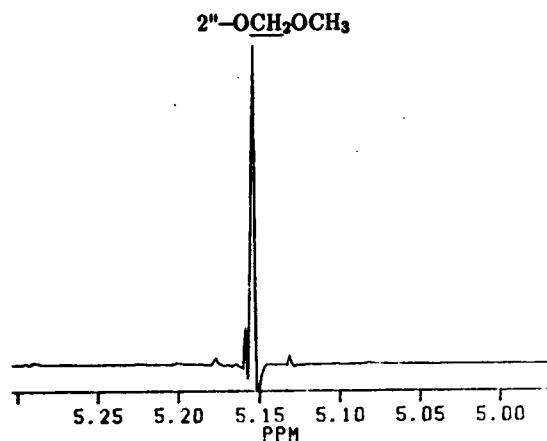
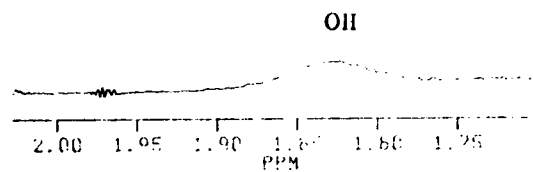
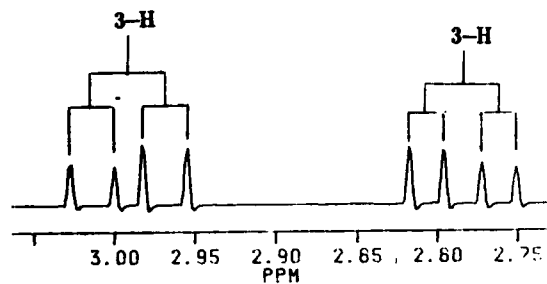
PLAAT 53 (vervolg)



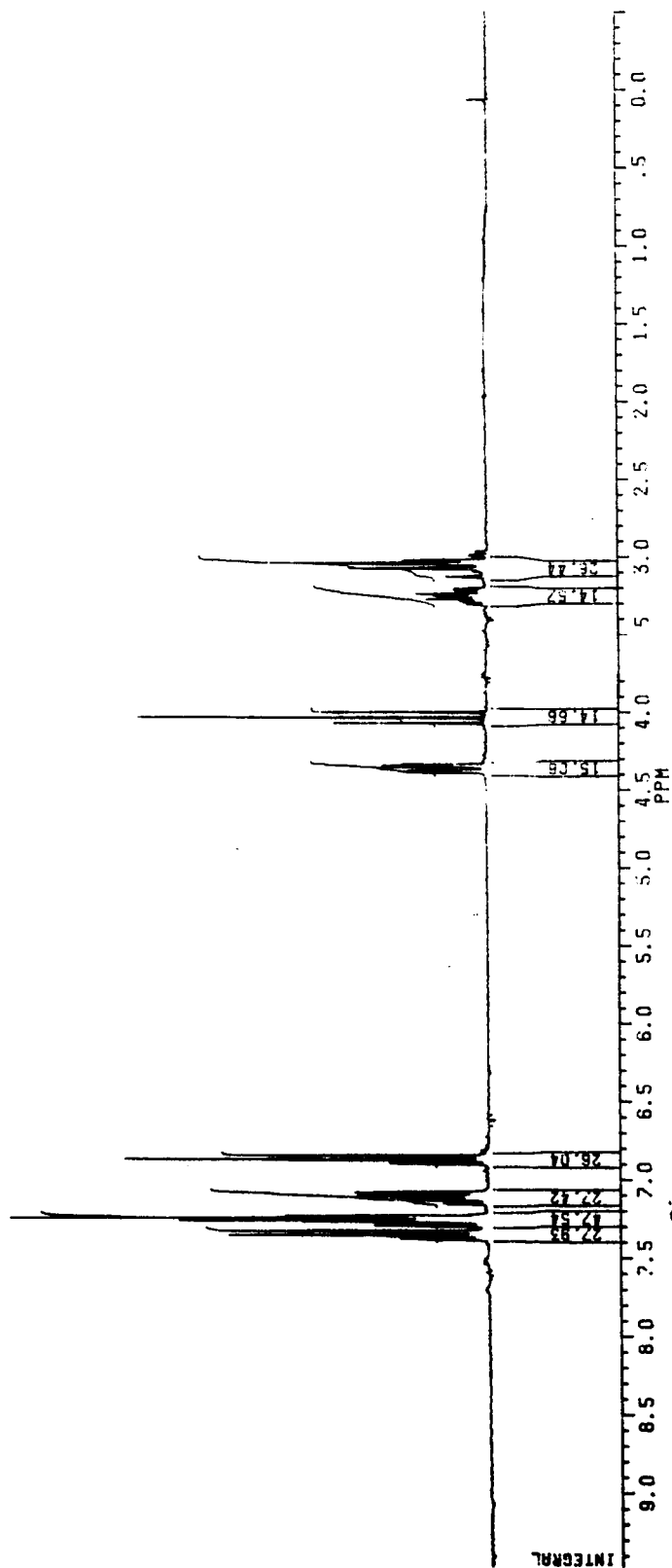
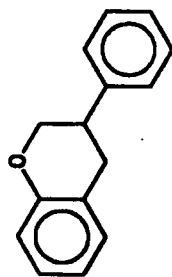
PLAAT 54: 2-(2',4'-Dimetoksifeniel)-3-(4"-metoksi-2"-O-metoksimetielfeniel)-
1-propanol (177) (CDCl₃)



PLAAT 54 (vervolg)

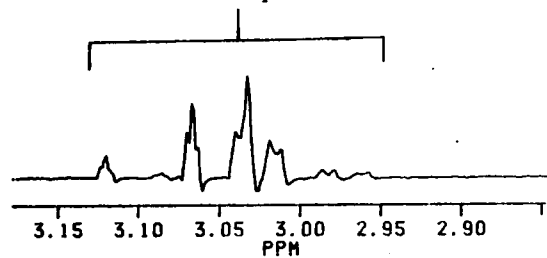


PLAAT 55: ¹H-KMR van Isolavaan (180) (CDCl₃)

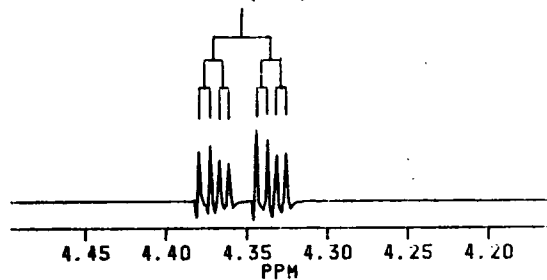


PLAAT 55 (vervolg)

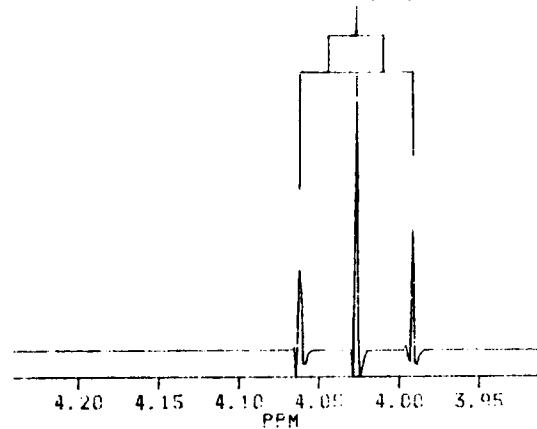
4-CH₂



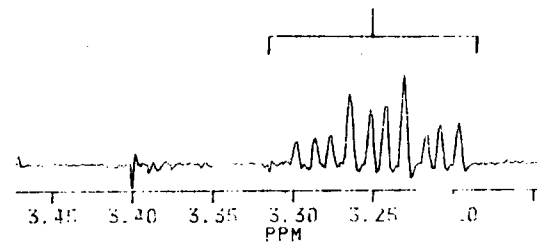
2-H(ekw.)



2-H(aks)



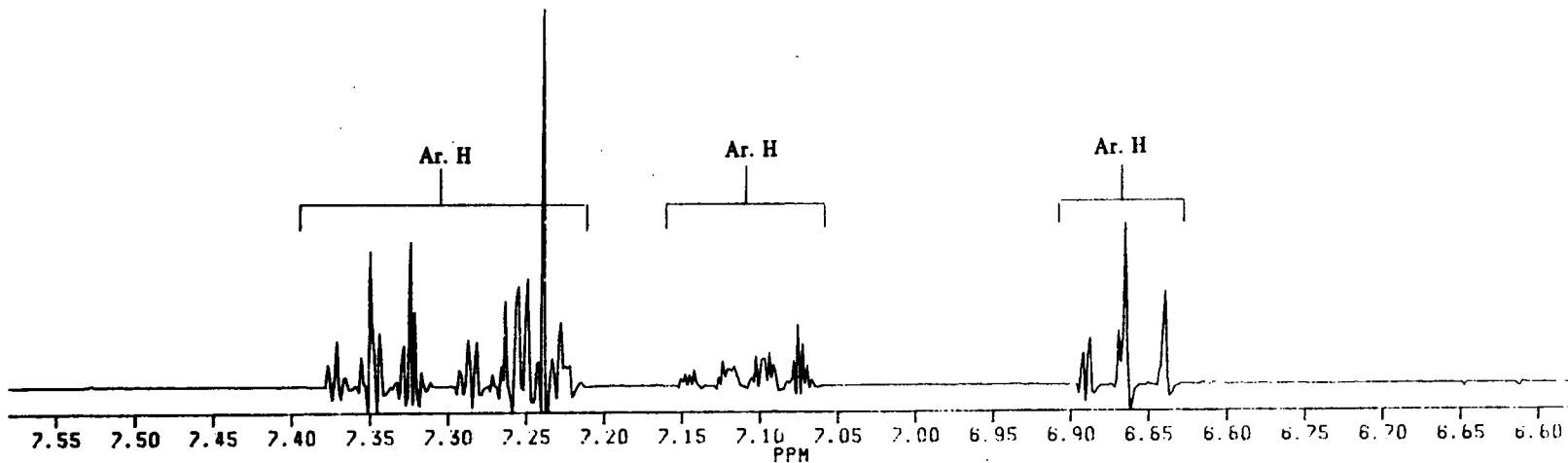
3-H



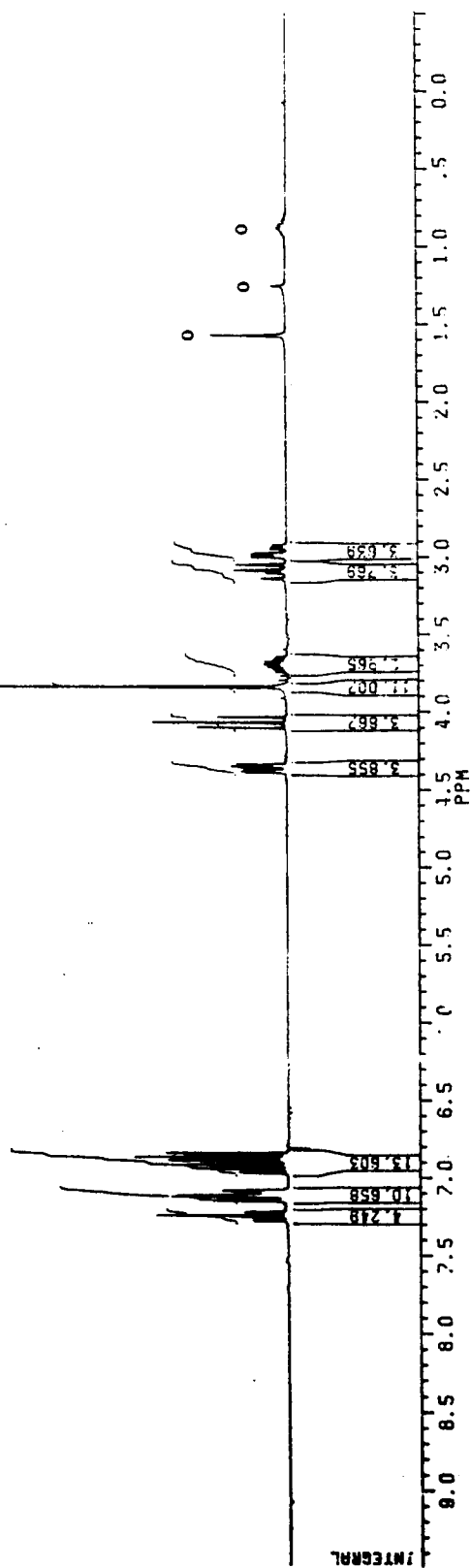
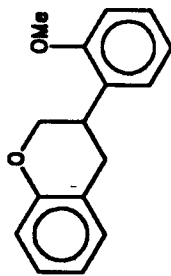
Ar. H

Ar. H

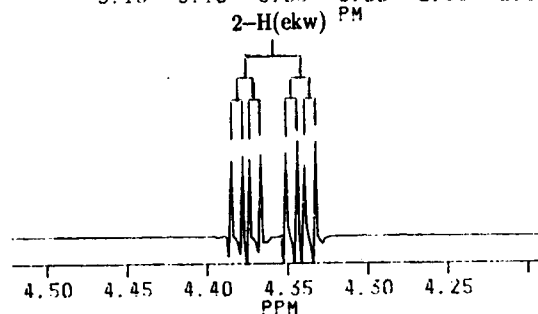
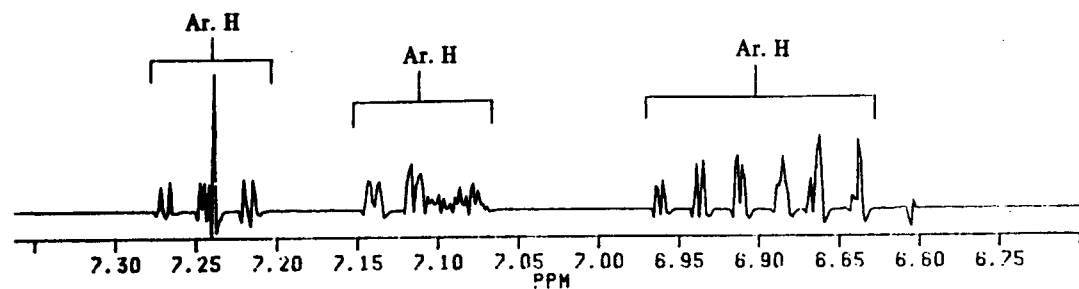
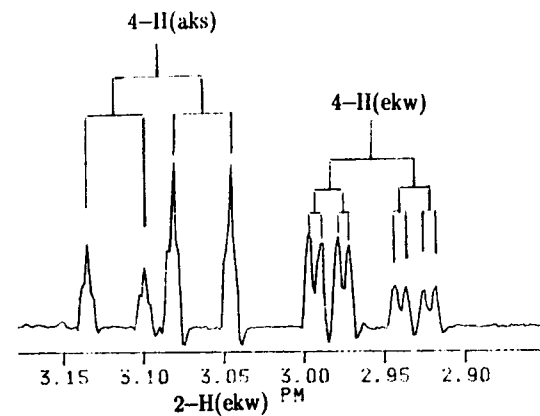
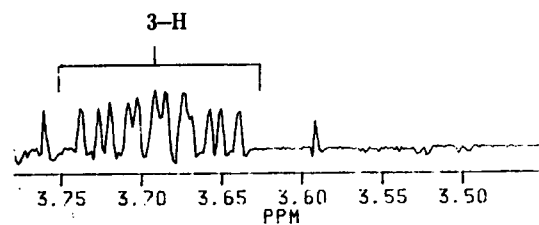
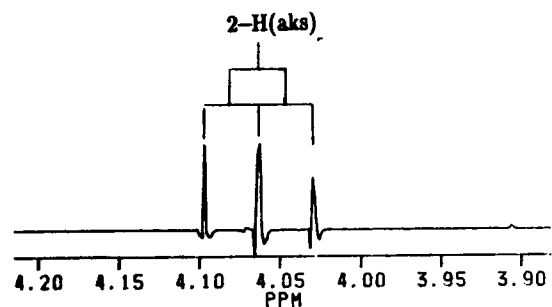
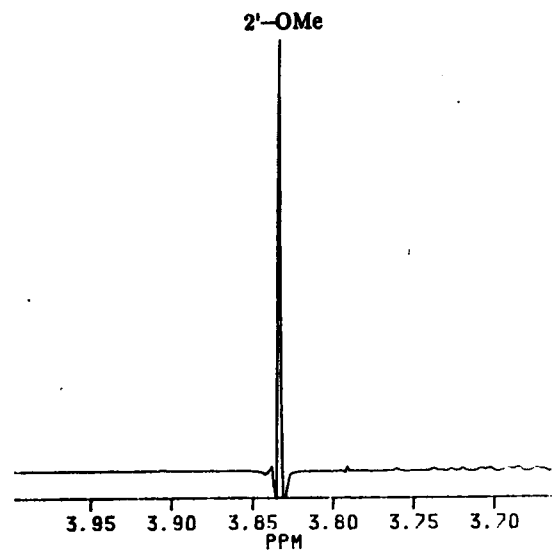
Ar. H



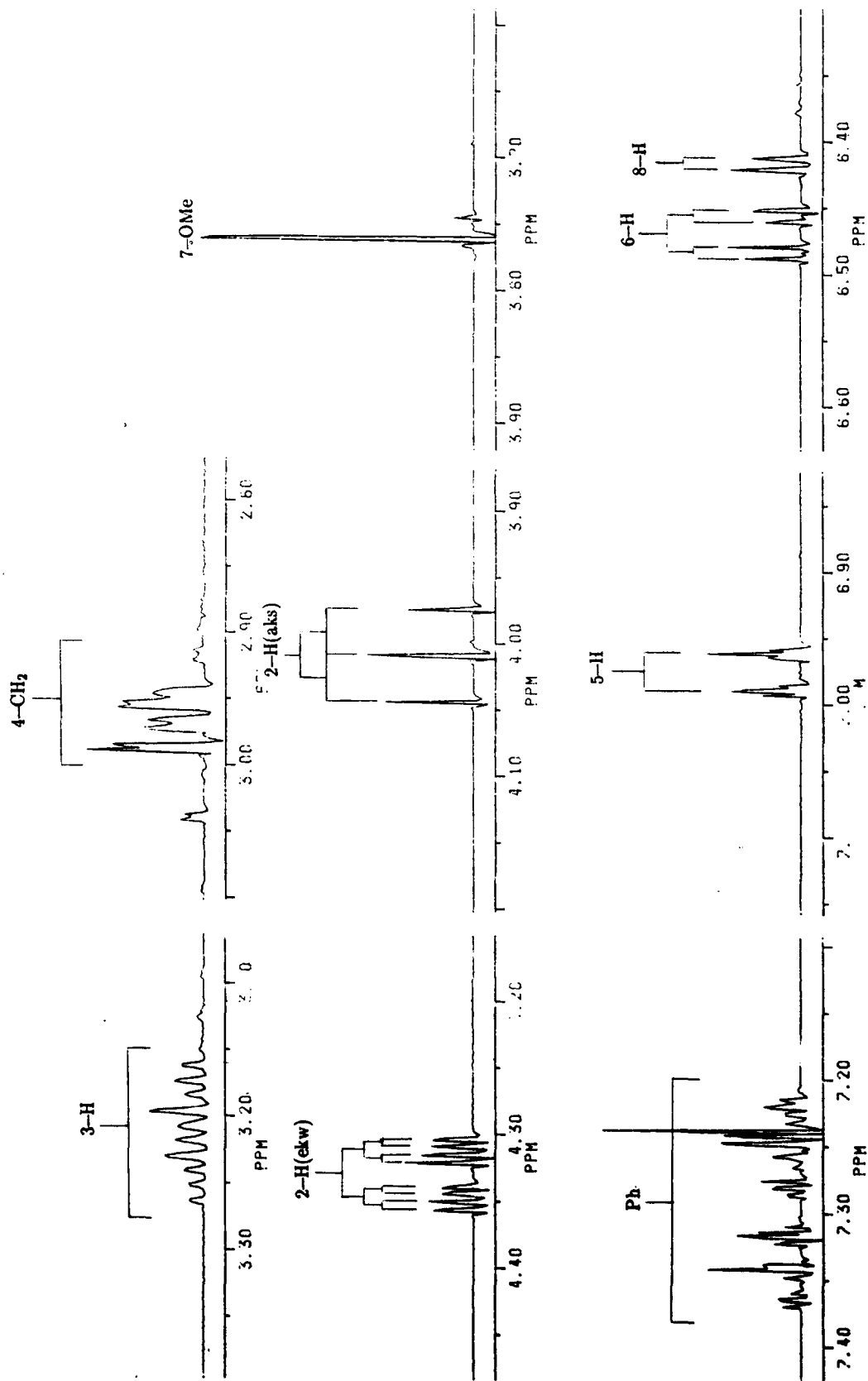
PLAAT 56: ¹H-KMR van 2'-Metoksi-isoflavan (181) (CDCl₃)



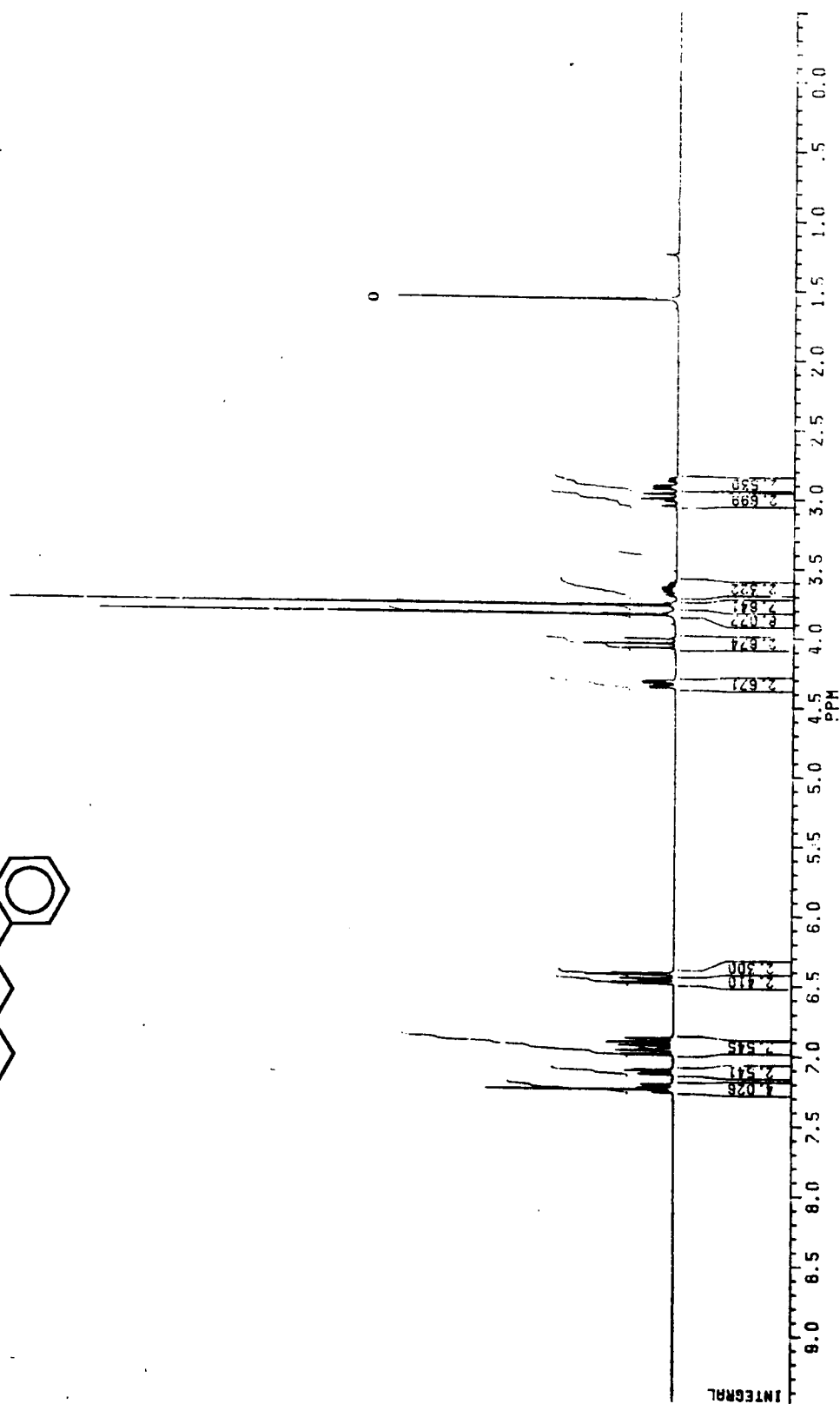
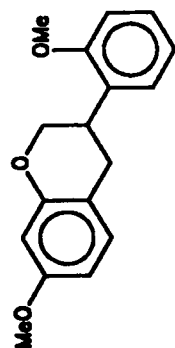
PLAAT 56 (vervolg)



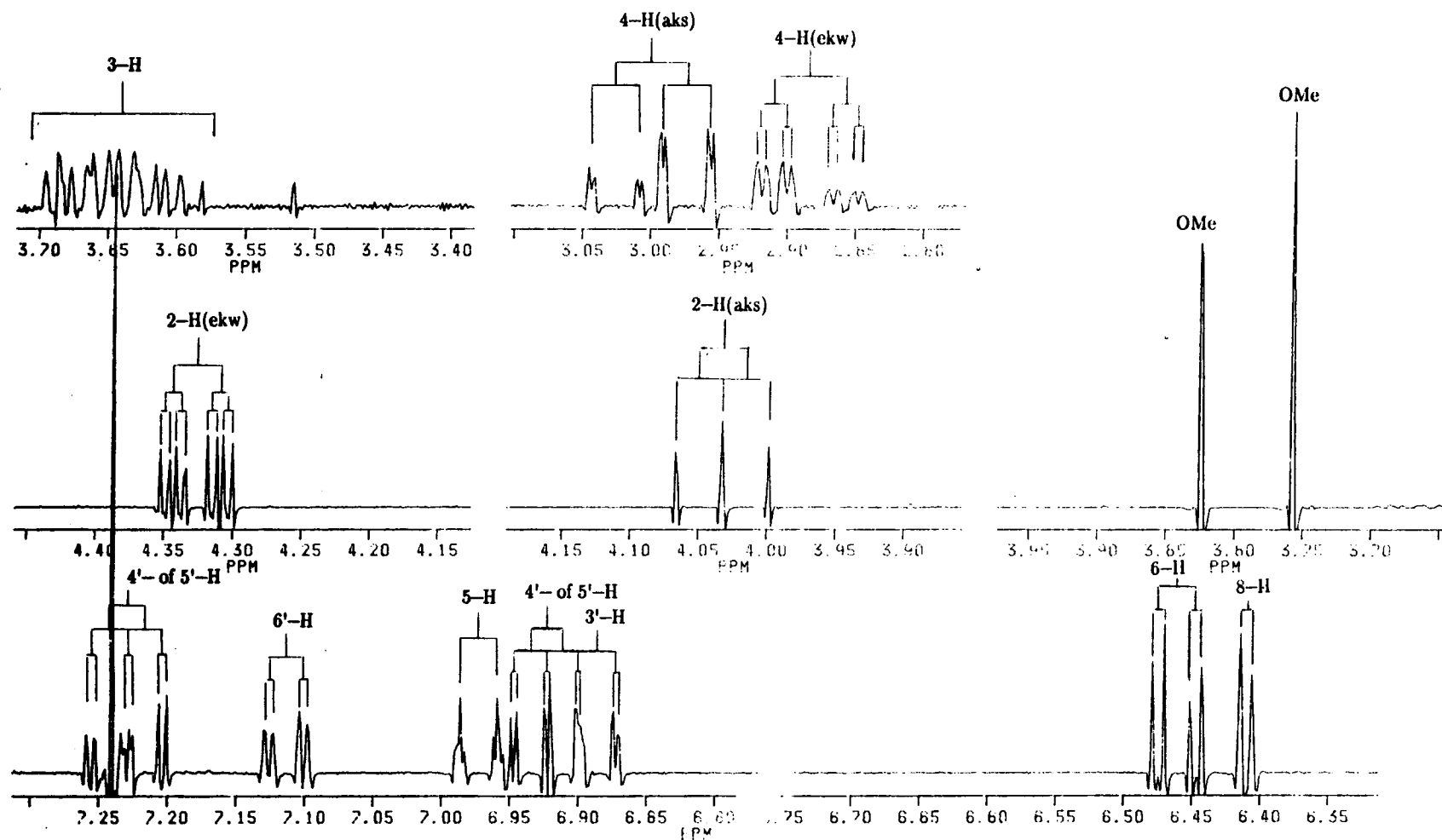
PLAAT 57 (vervolg)



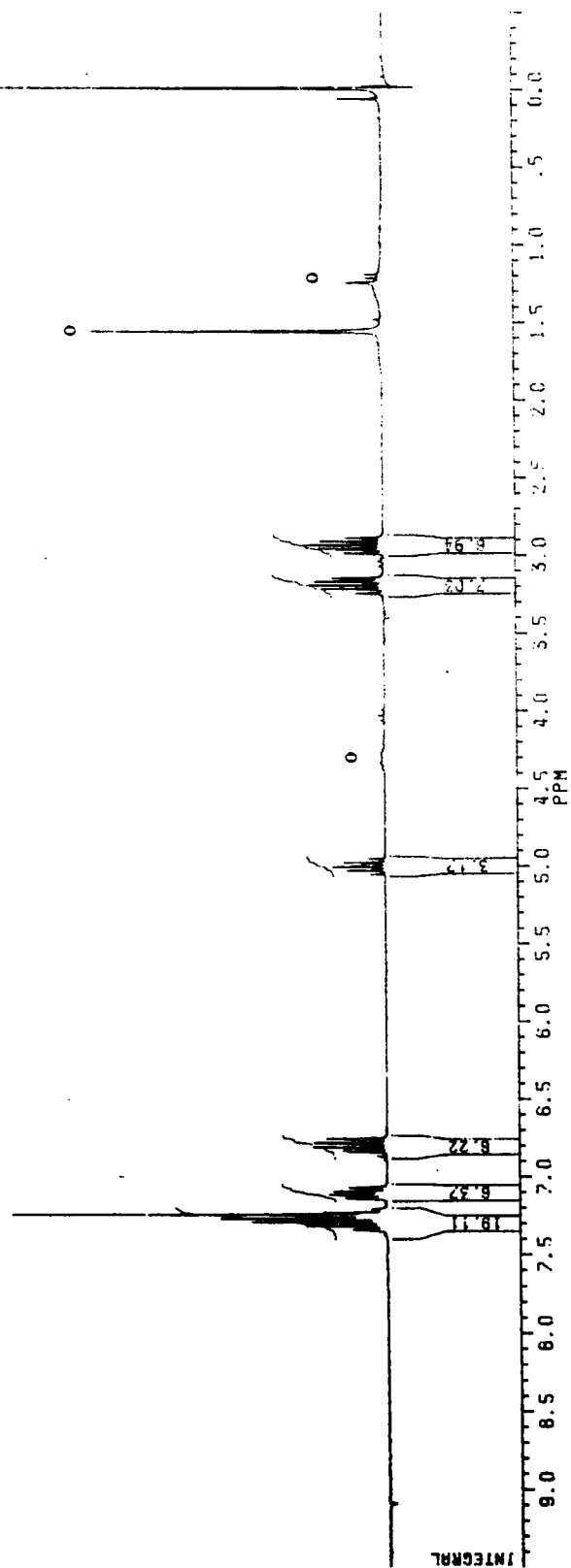
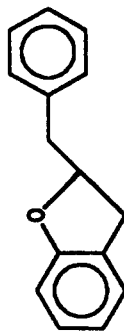
PLAAT 58: ¹H-KMR van 2',7-Dimetoksi-isoflavan (183) (CDCl₃)



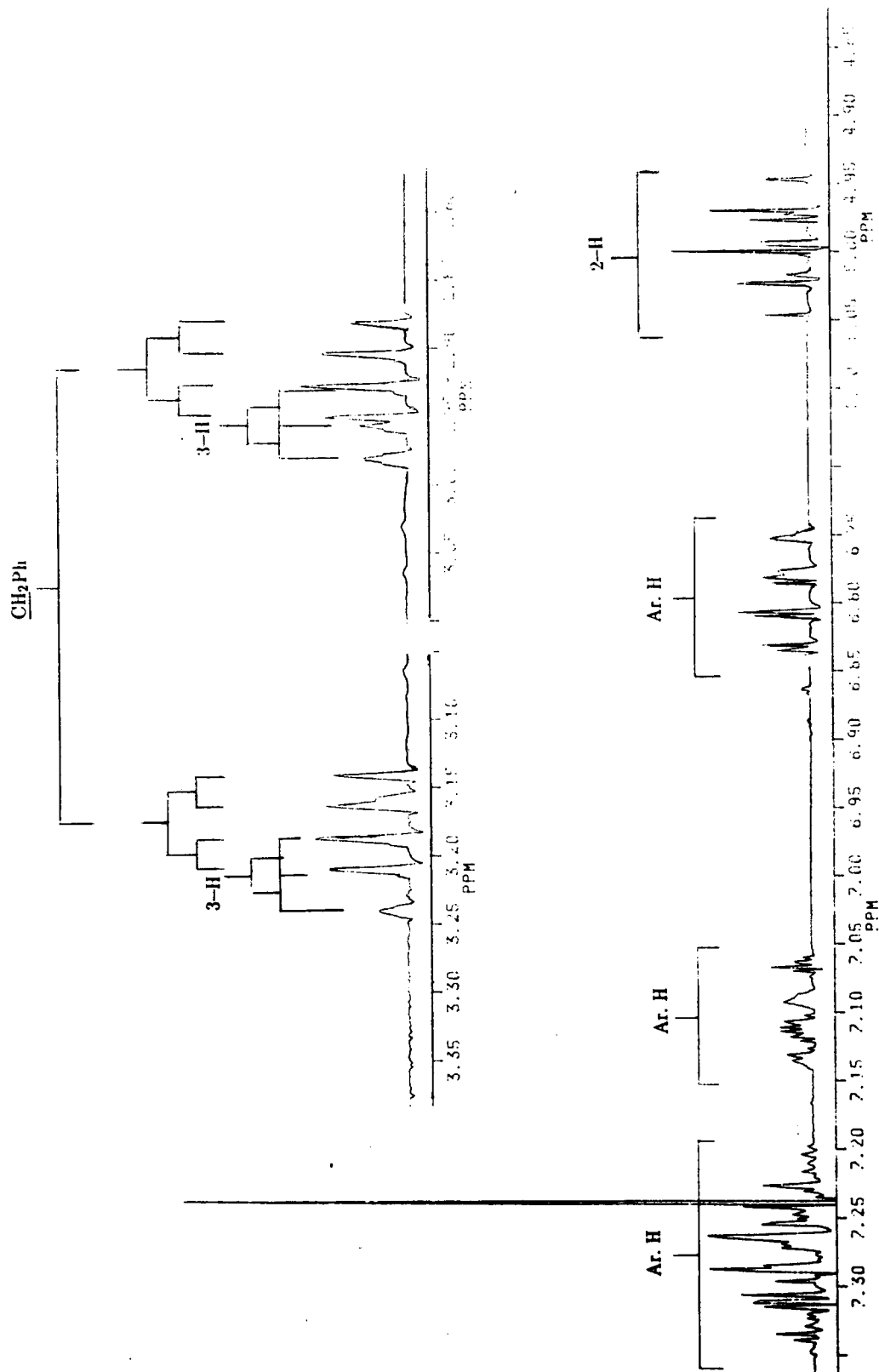
PLAAT 58 (vervolg)

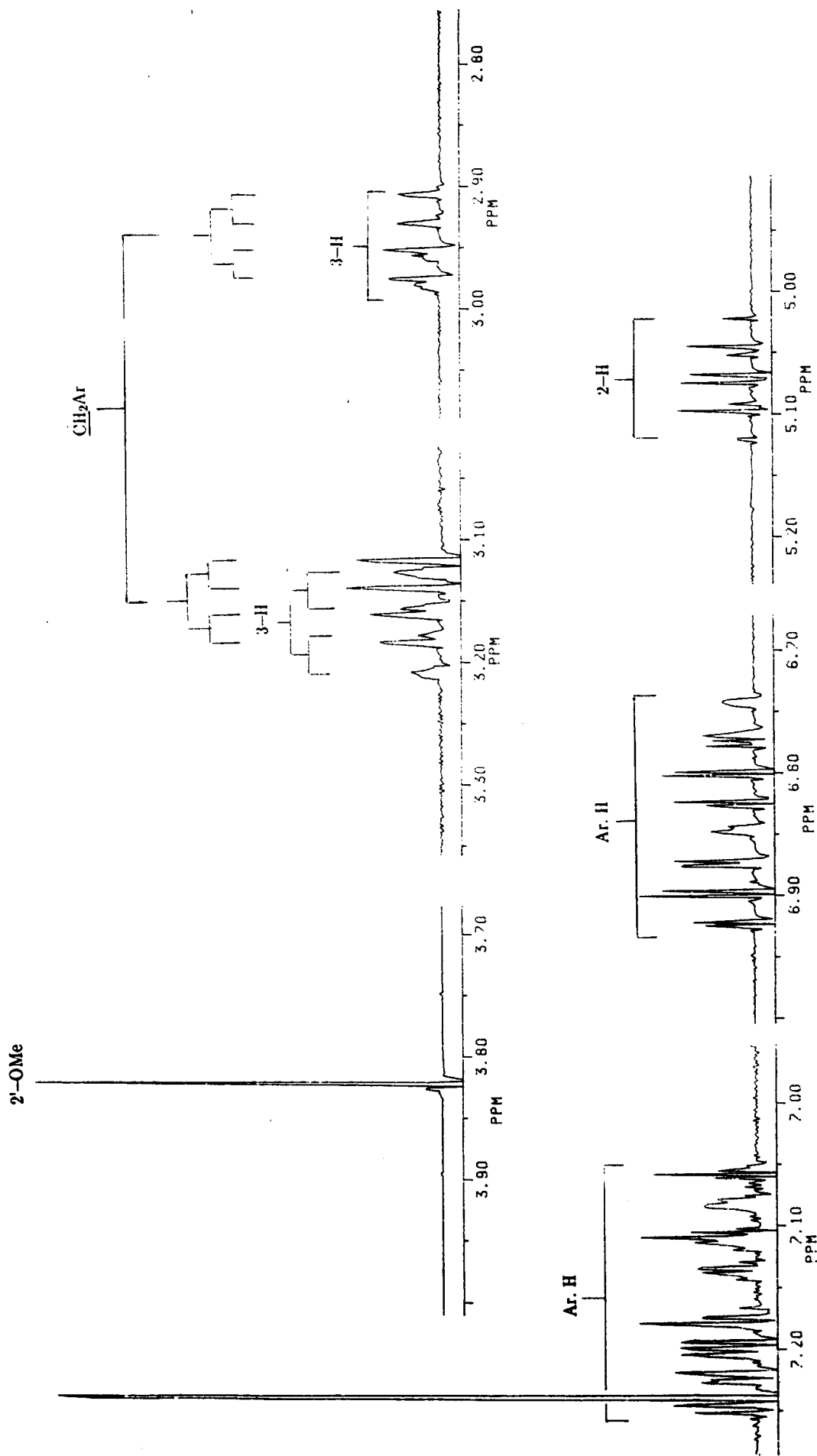


PLAAT 59: ¹H-KMR van 2-Bensieldihydrobenso[b]furaan (188) (CDCl₃)

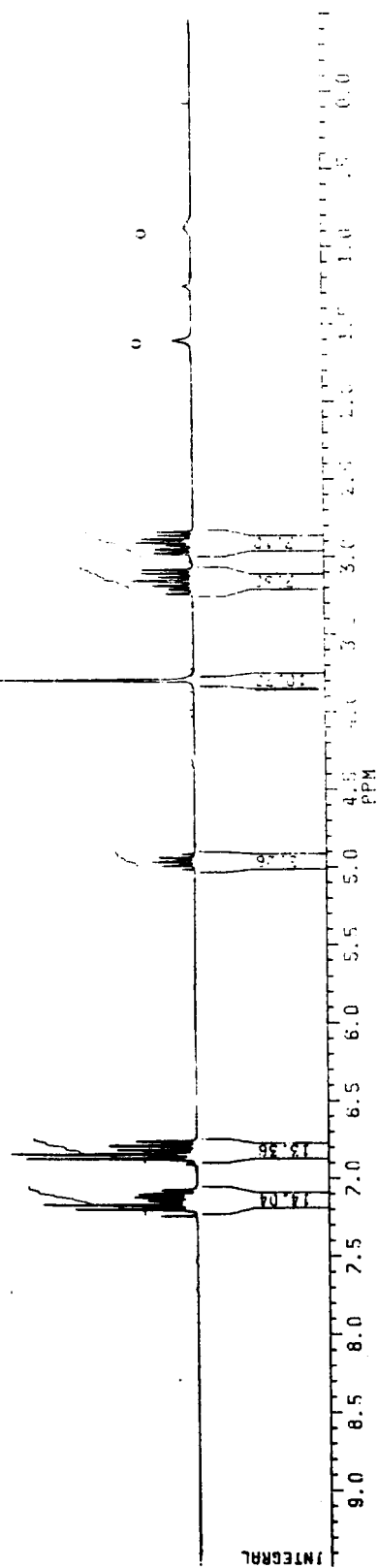
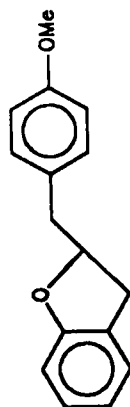


PLAAT 59 (vervolg)

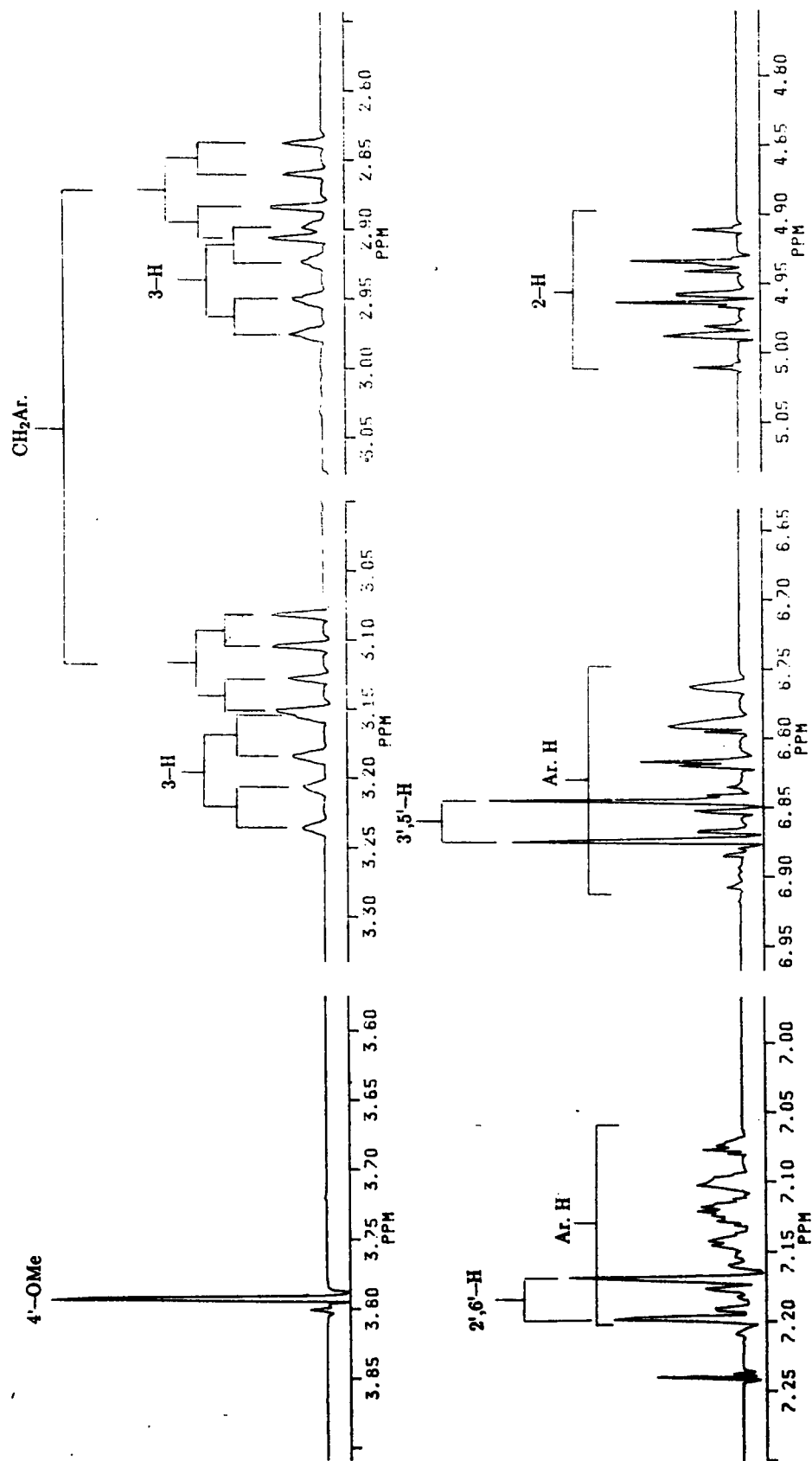




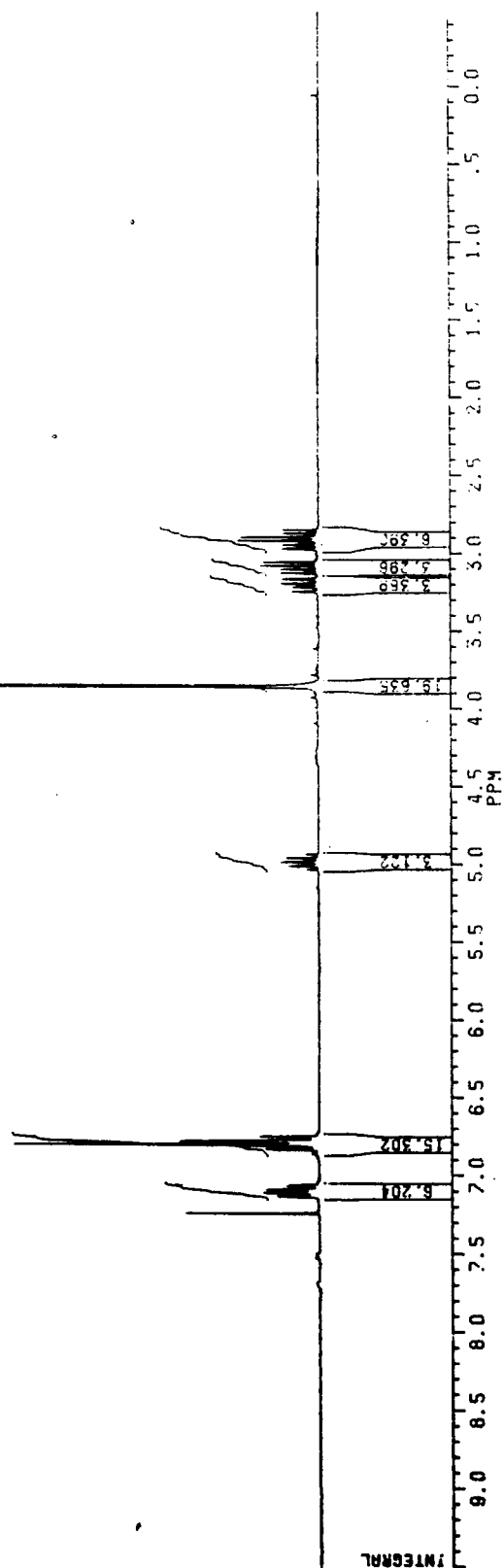
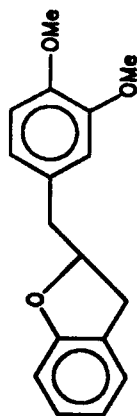
PLAAT 61: ¹H-KMR van 2-(4'-Metoksibensiel)dihydrobenso[b]furaan (190) (CDCl₃)



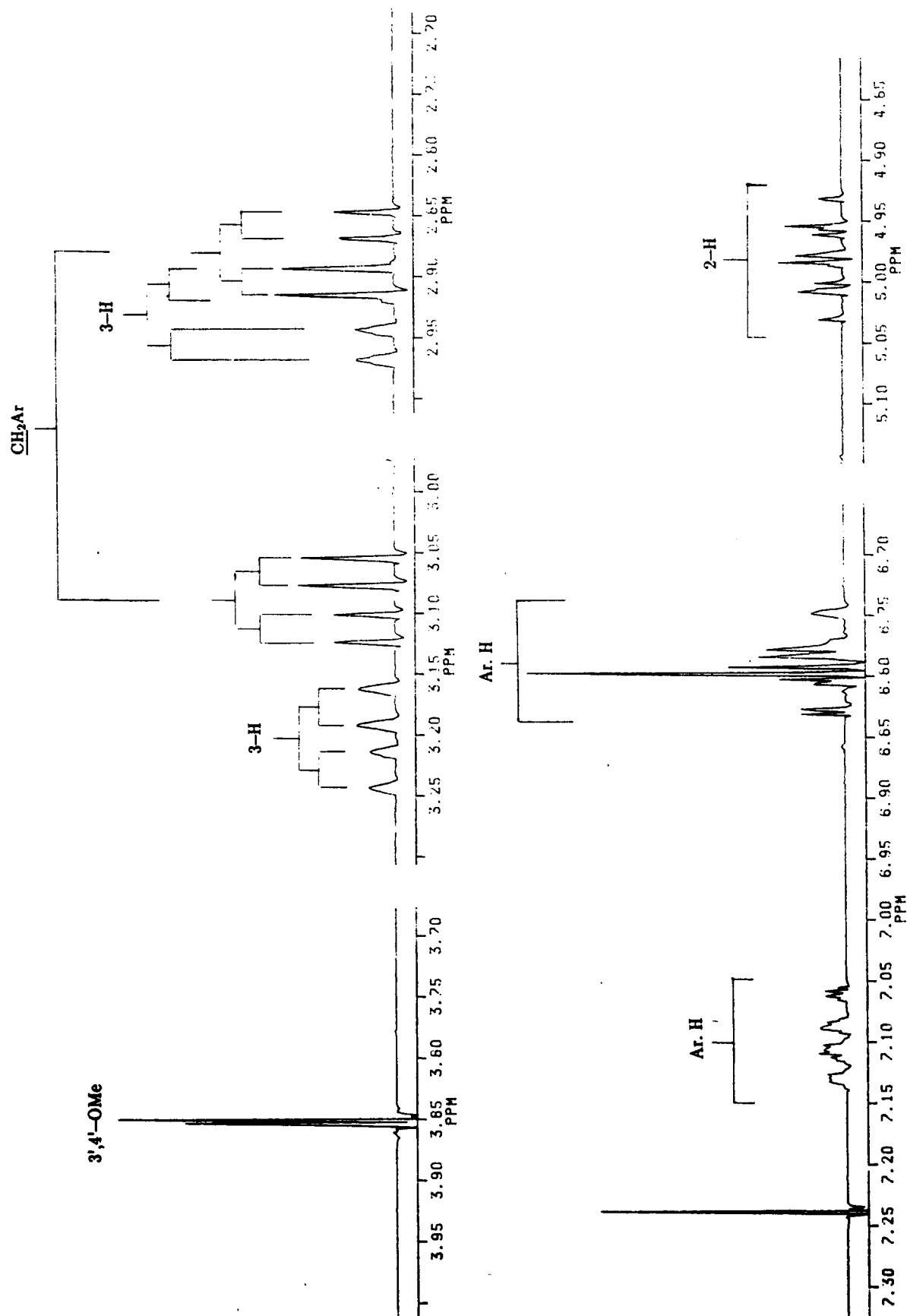
PLAAT 61 (vervolg)



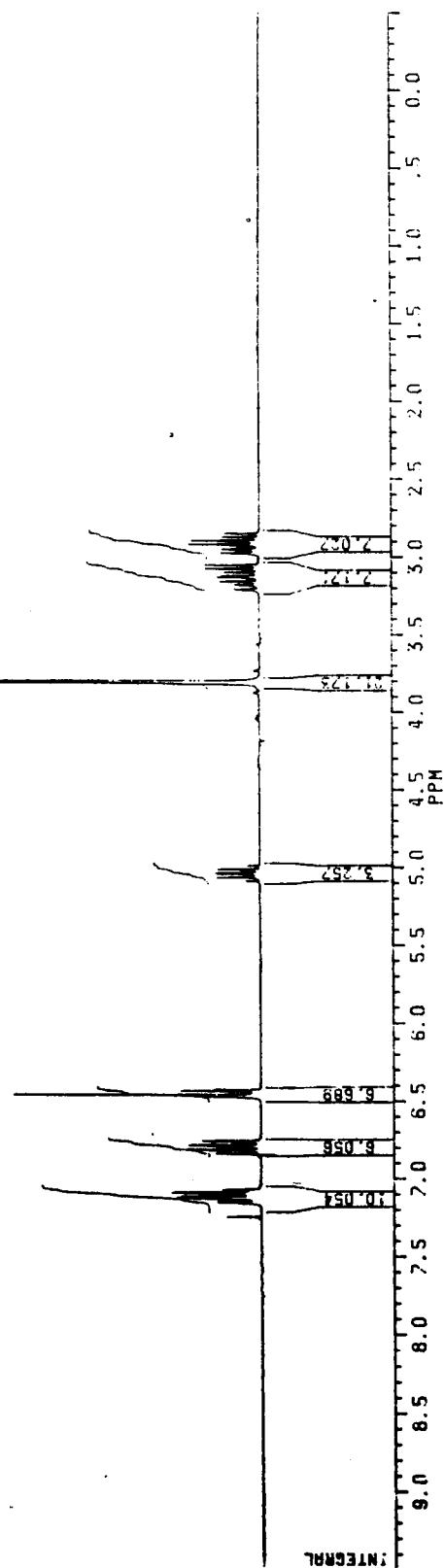
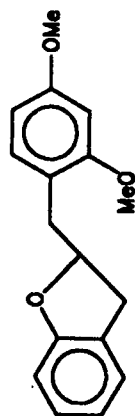
PLAAT 62: ¹H-KMR van 2-(3',4'-Dimetoksibensiel)dihydrobenso[b]furaan (191)
(CDCl₃)



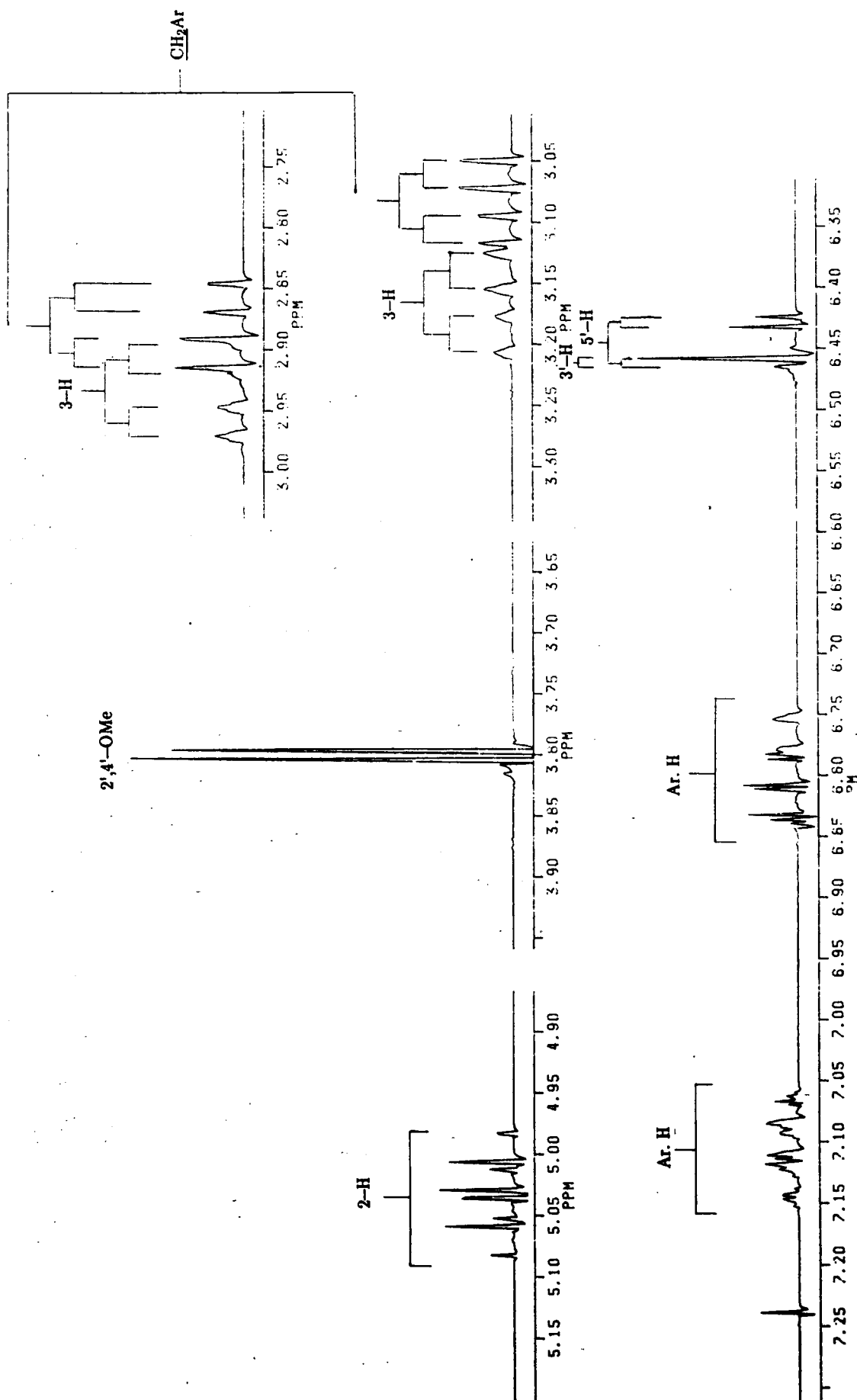
PLAAT 62 (vervolg)



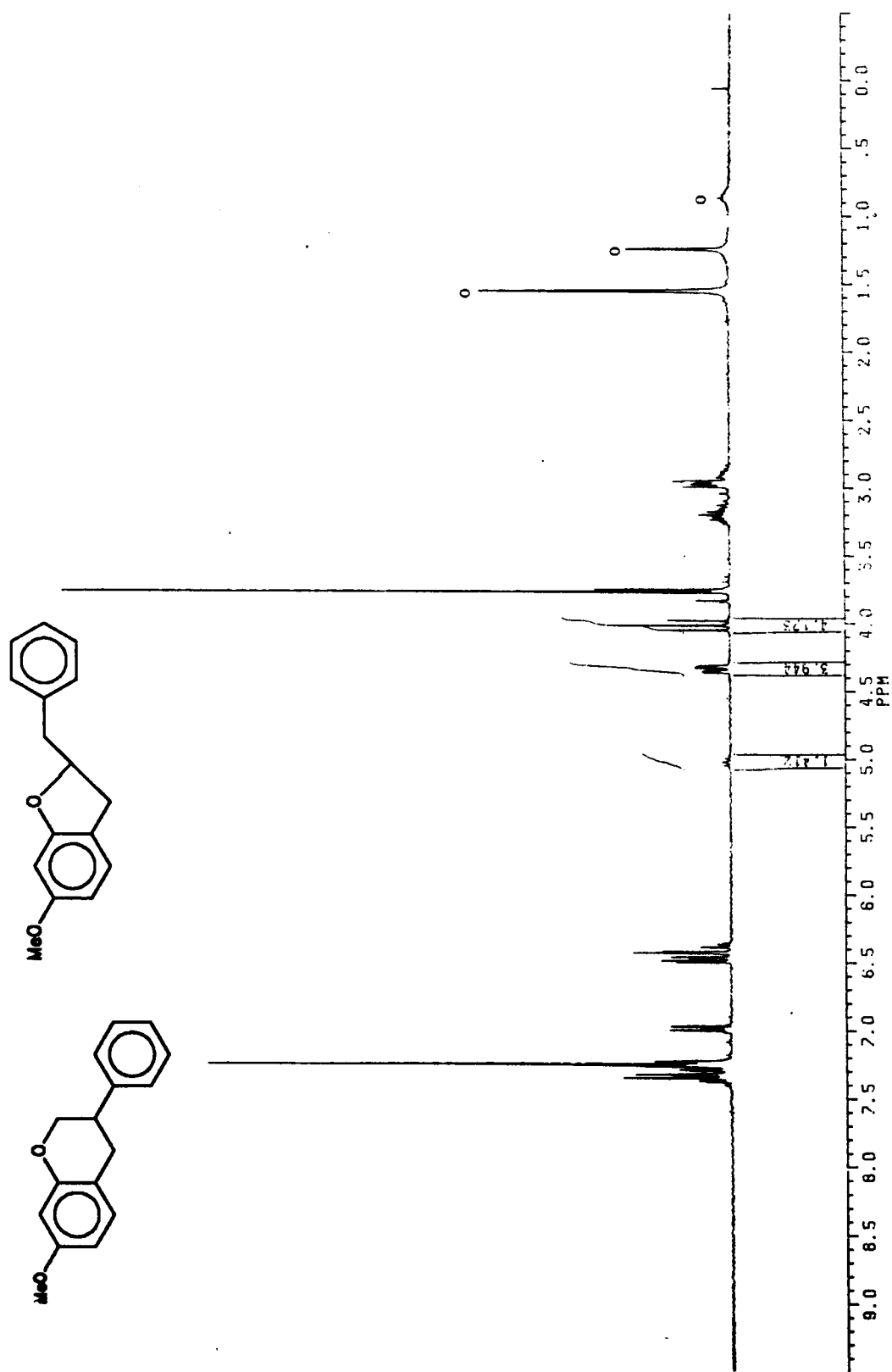
PLAAT 63: ¹H-KMR van 2-(2',4'-Dimetoksaibensiel)dihydrobenso[b]furaan (192)
(CDCl₃)



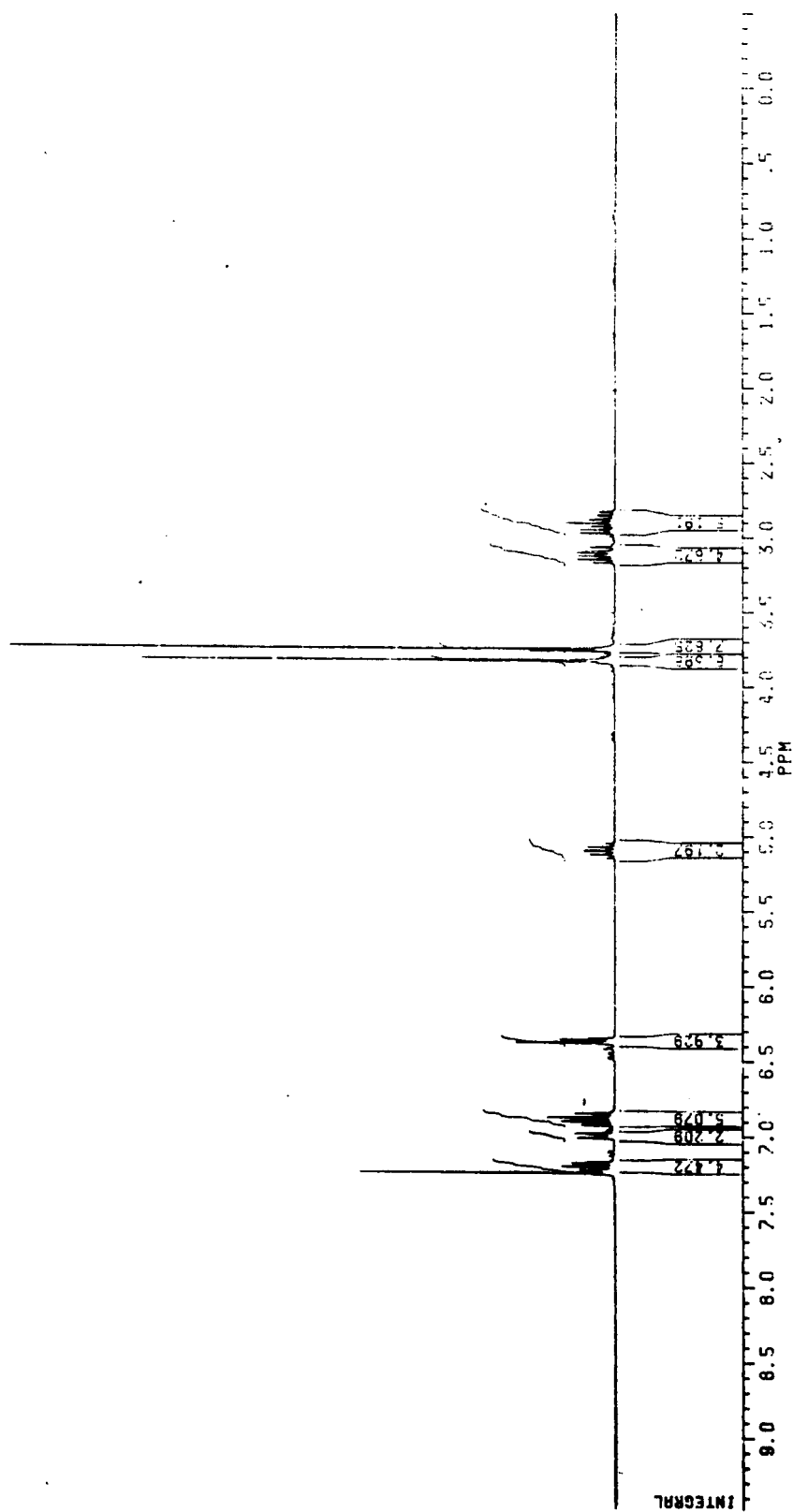
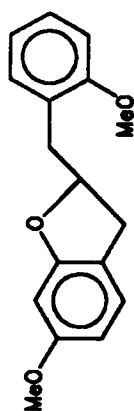
PLAAT 63 (vervolg)



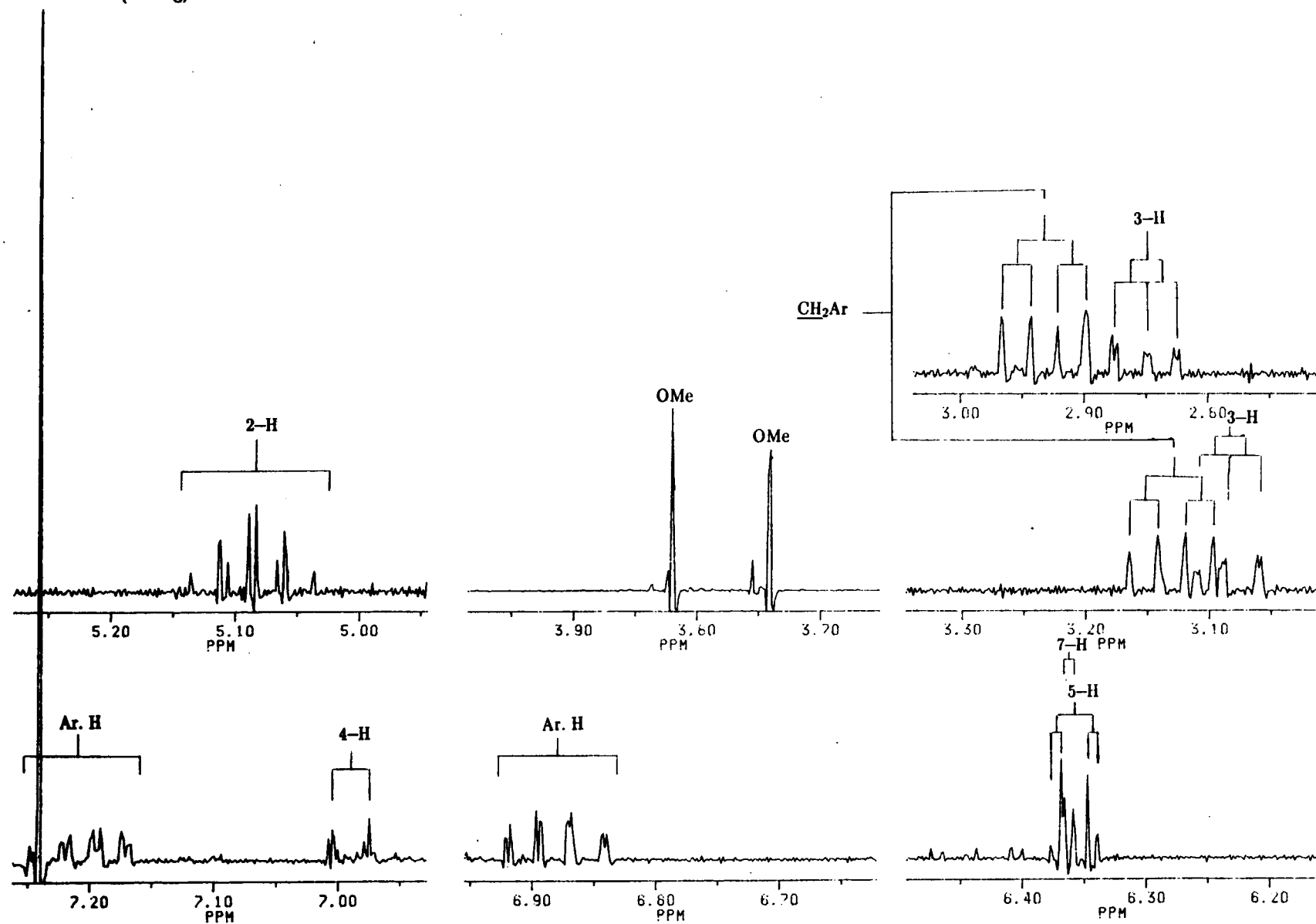
PLAAT 64: 'H-KMR van 7-Metoksi-isoflavaan (182) en 2-Bensiel-6-metoksi-dihidrobensol[b]furaan (193) (CDCI₃)



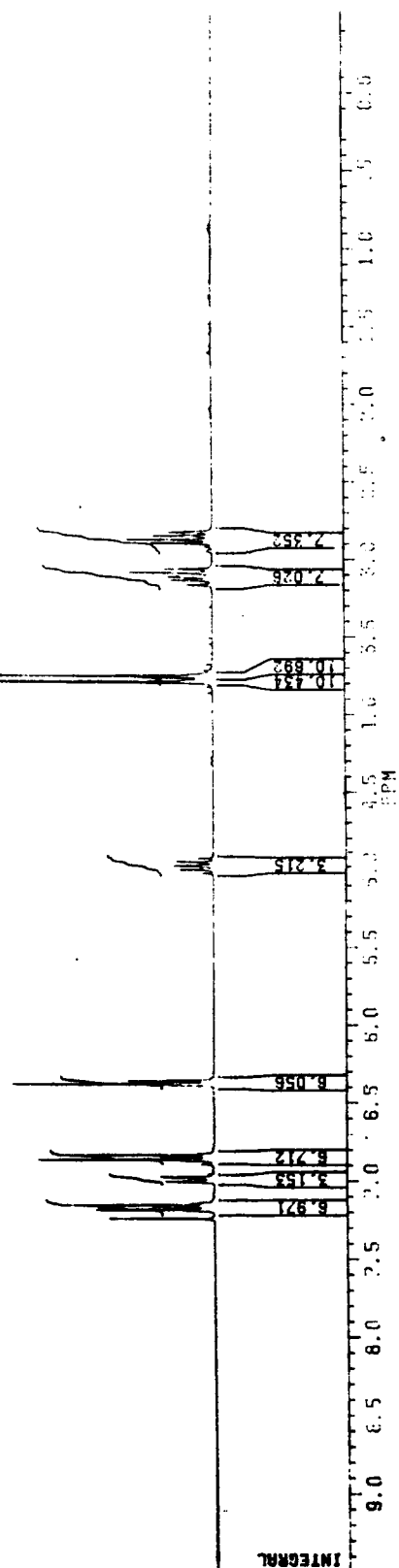
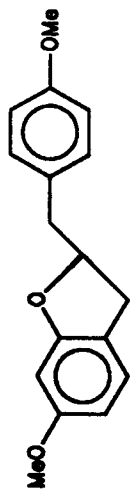
PLAAT 65: ¹H-KMR van 2-(2'-Metoksibensiel)-6-metoksidihydrobenso[b]furaan (194)
(CDCl₃)



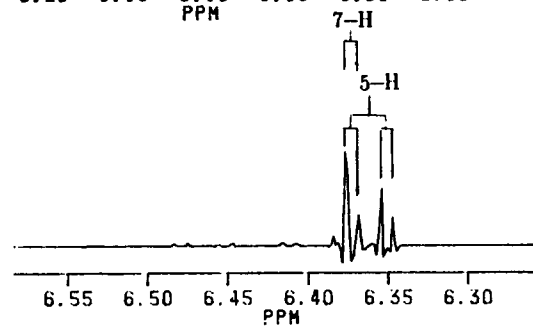
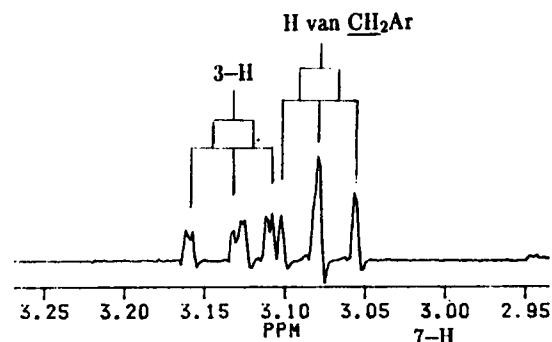
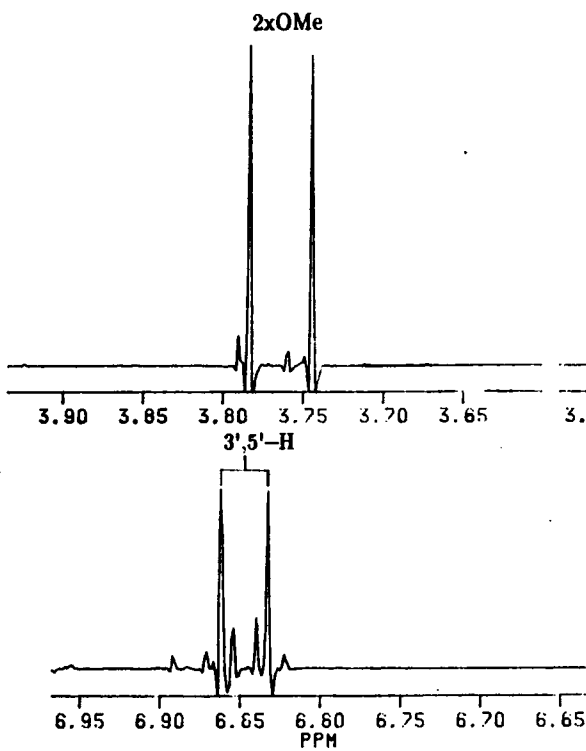
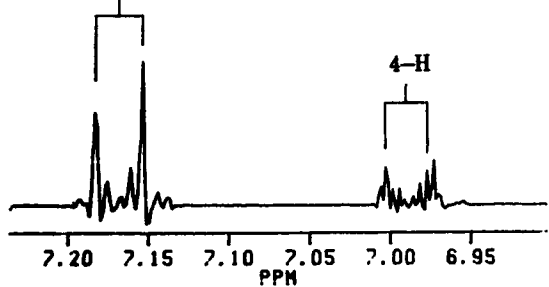
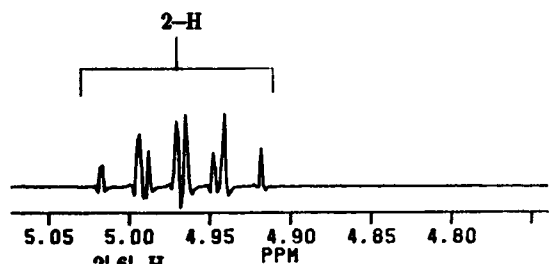
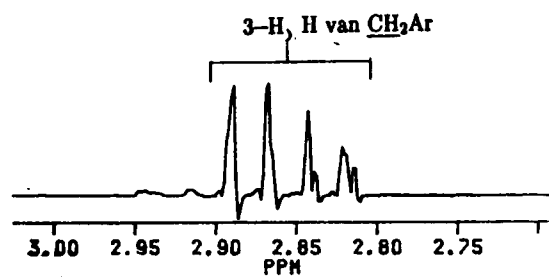
PLAAT 65 (vervolg)



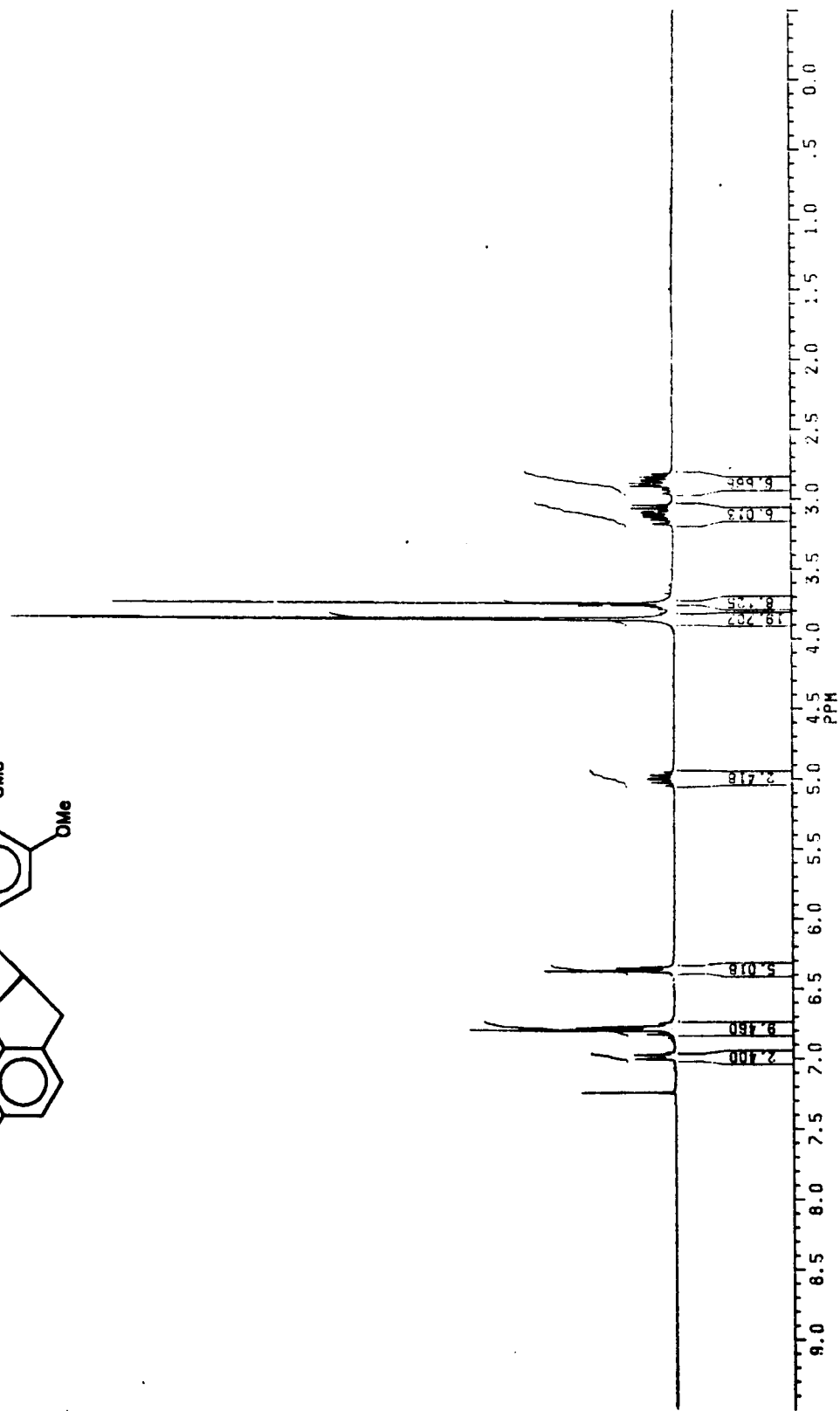
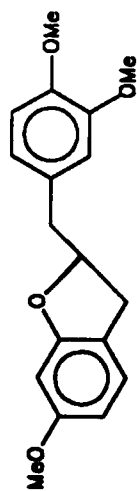
PLAAT 66: ¹H-KMR van 2-(4'-Metoksibensiel)-6-metoksidiidrobensol[furaan (195)
(CDCl₃)



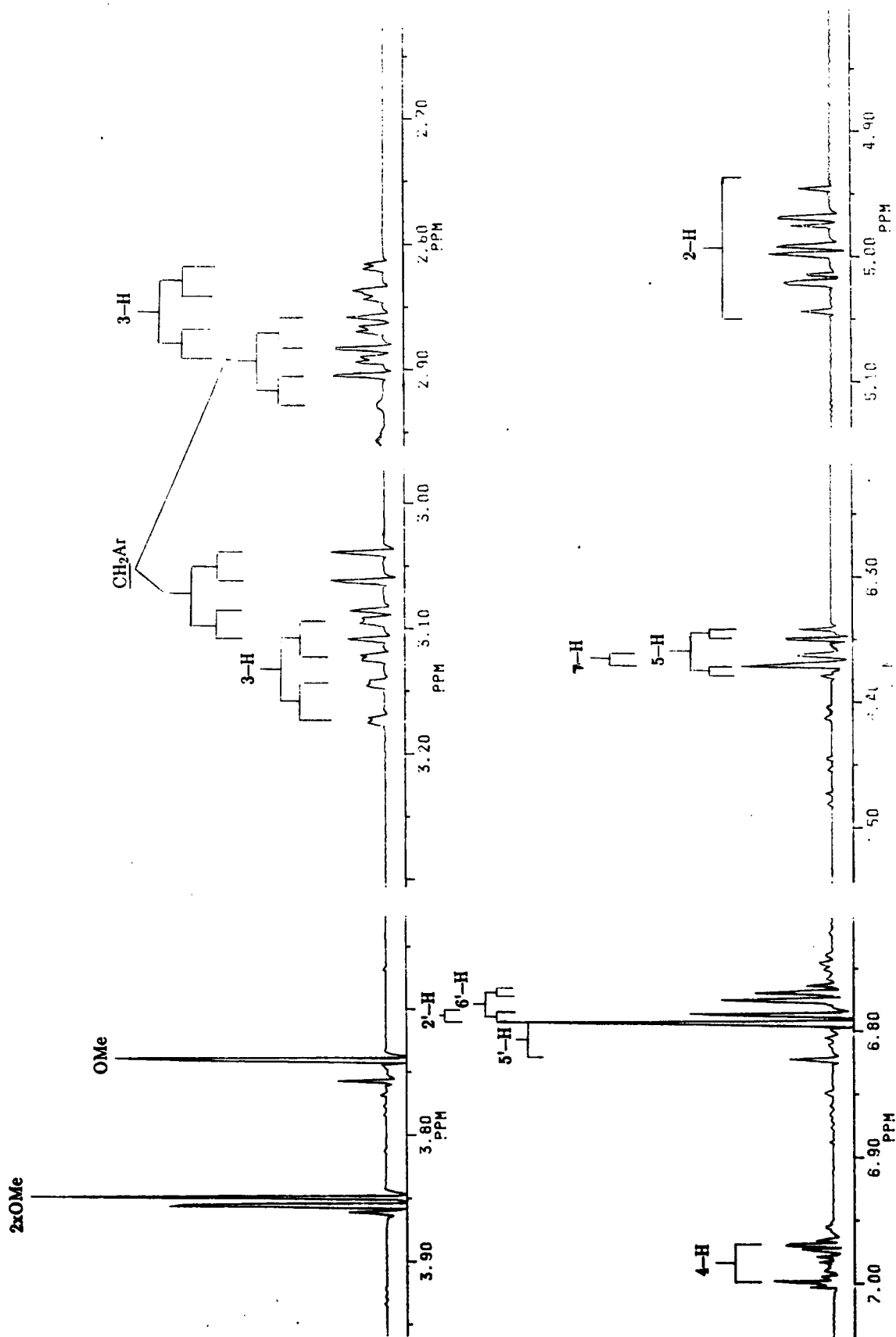
PLAAT 66 (vervolg)



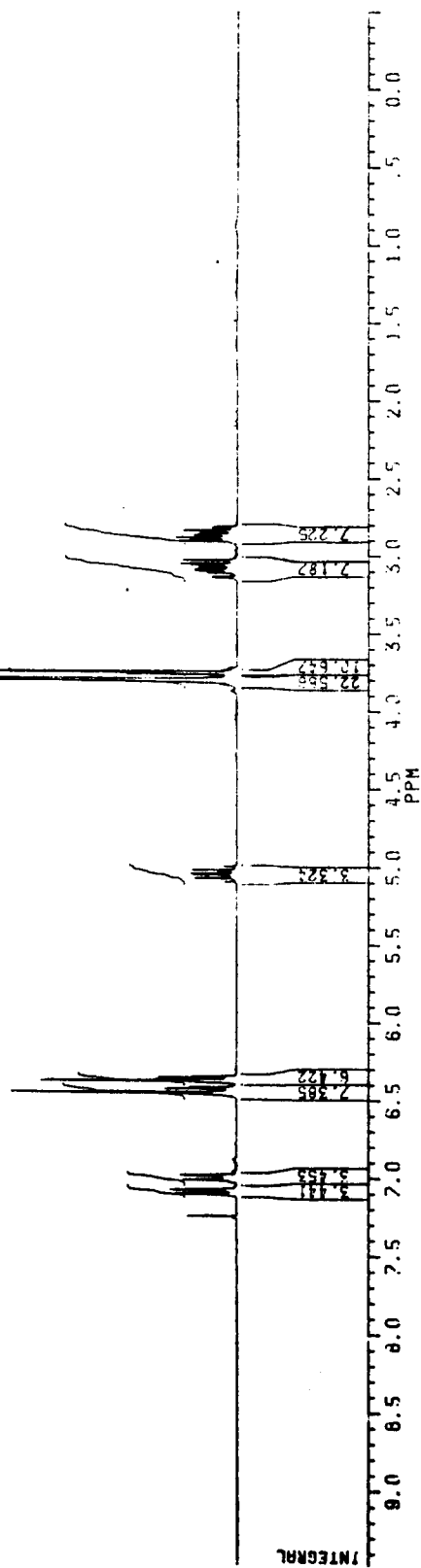
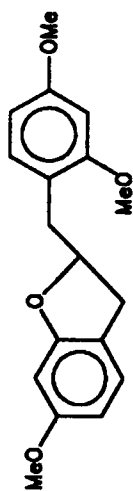
PLAAT 67: ¹H-KMR van 2-(3',4'-Dimetoksibensiel)-6-metoxidihidrobensol[furaan
(196) (CDCl₃)



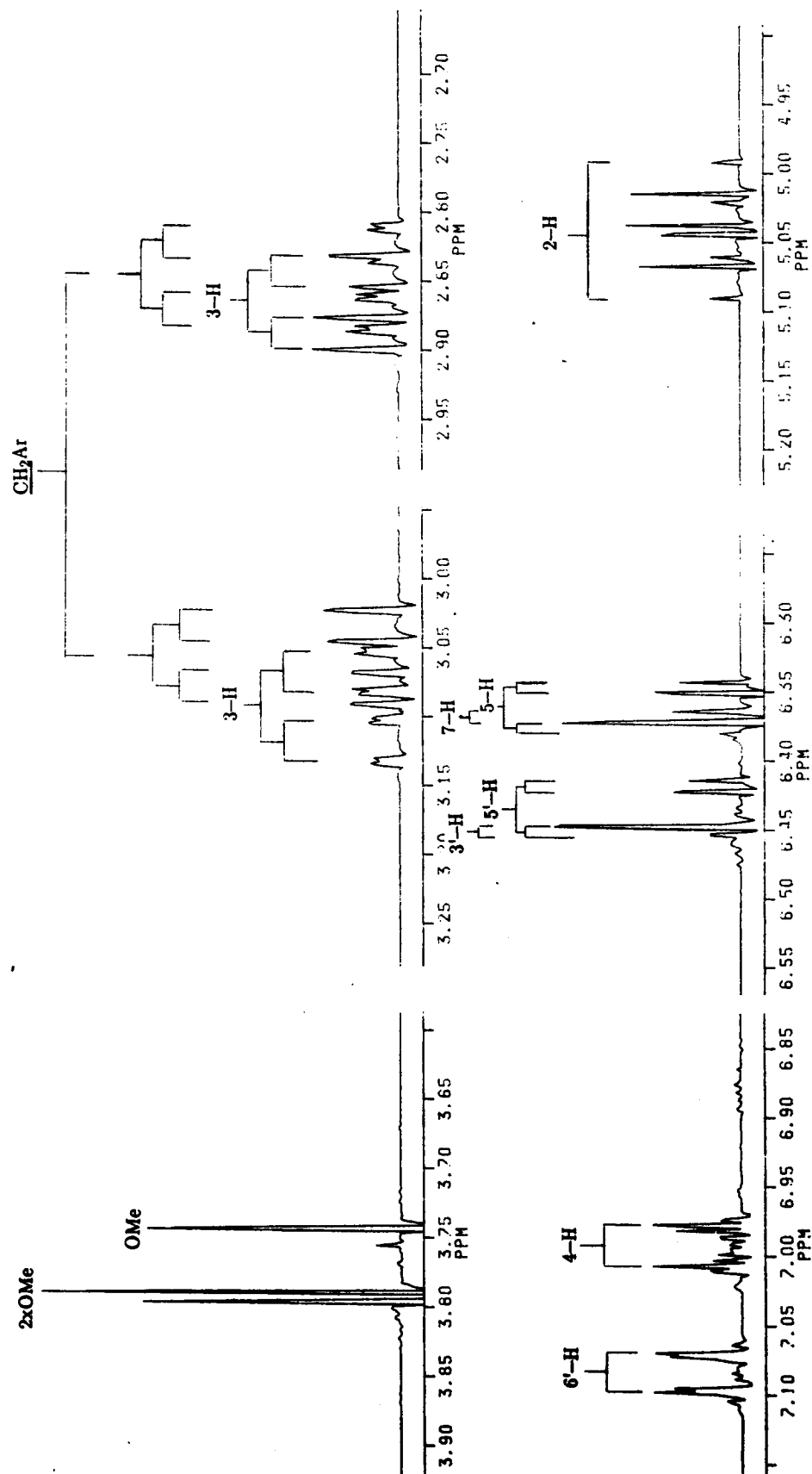
PLAAT 67 (vervolg)



PLAAT 68: ¹H-KMR van 2-(2',4'-Dimetoksibensiel)-6-metoksidiidrobensol[furaan]
(197) (CDCl₃)

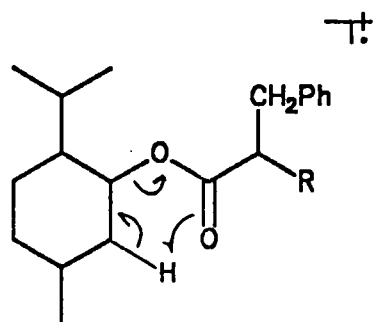


PLAAT 68 (vervolg)



MASSASPEKTROMETRIE

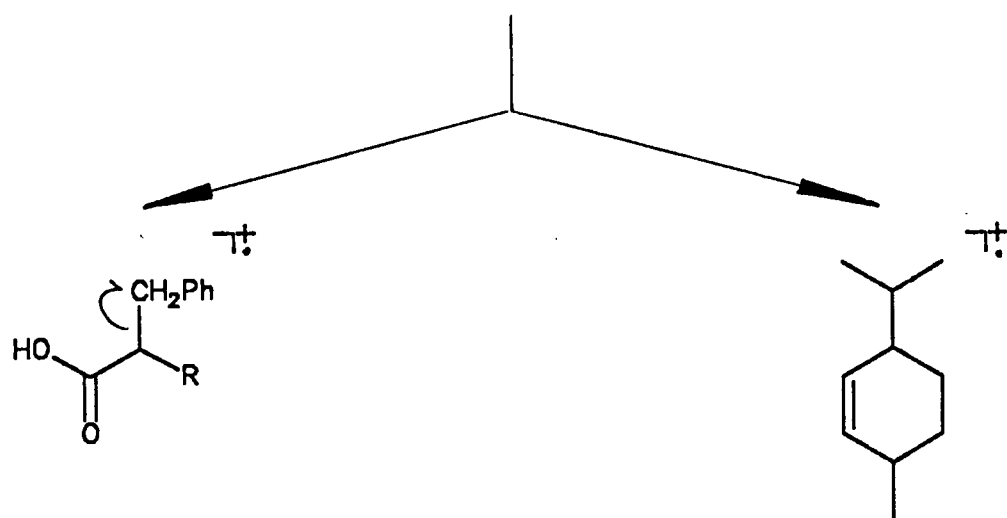
MS (SKEMA 1)



(139) R=H: m/z 288 (M^+ , 12%)

(140) R=CH₃: m/z 302 (M^+ , 25%)

(141) R=Ph: m/z 364 (M^+ , 15%)



(139) R=H: m/z 150 (4)

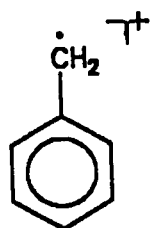
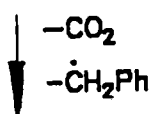
(140) R=CH₃: m/z 164 (10)

(141) R=Ph: m/z 226 (24)

(139) m/z 138 (58)

(140) m/z 138 (47)

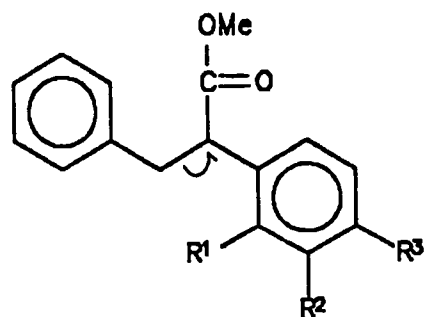
(141) m/z 138 (48)



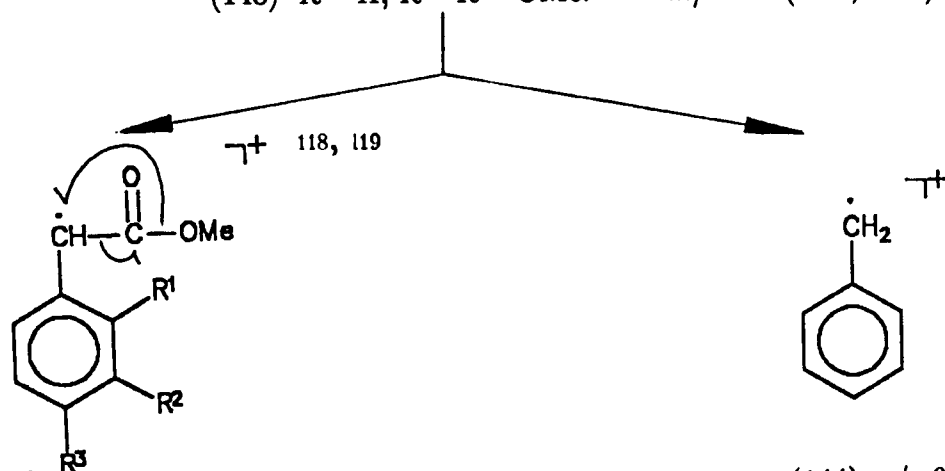
(139) m/z 91 (70)

(140) m/z 91 (68)

(141) m/z 91 (55)

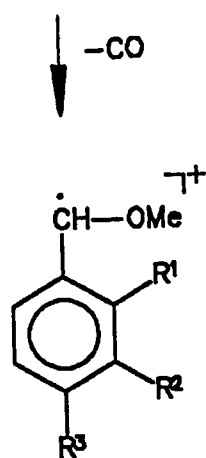


- (144) $R^1=R^2=R^3=H$: m/z 240 (M^+ , 8%)
- (145) $R^1=R^2=H$, $R^3=OMe$: m/z 270 (M^+ , 16%)
- (146) $R^2=R^3=H$, $R^1=OMe$: m/z 270 (M^+ , 12%)
- (147) $R^1=H$, $R^2=R^3=OMe$: m/z 300 (M^+ , 21%)
- (148) $R^2=H$, $R^1=R^3=OMe$: m/z 300 (M^+ , 11%)

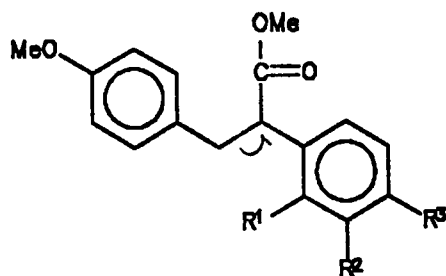


- (144) $R^1=R^2=R^3=H$: m/z 149 (3)
- (145) $R^1=R^2=H$, $R^3=OMe$: m/z 179 (100)
- (146) $R^2=R^3=H$, $R^1=OMe$: m/z 179 (30)
- (147) $R^1=H$, $R^2=R^3=OMe$: m/z 209 (100)
- (148) $R^2=H$, $R^1=R^3=OMe$: m/z 209 (100)

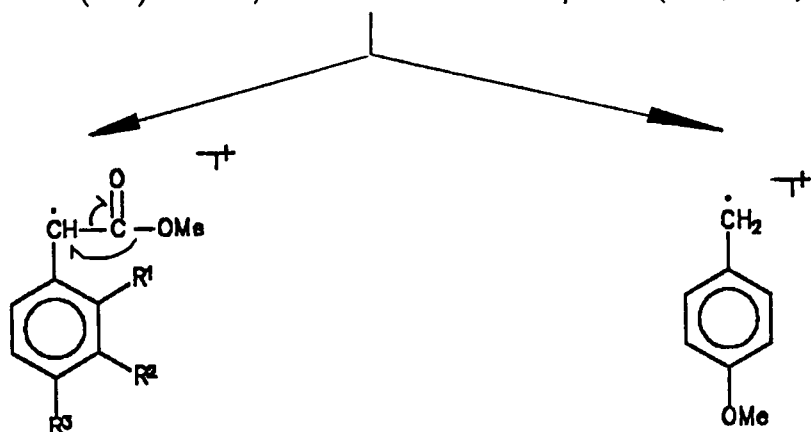
- (144) m/z 91 (100)
- (145) m/z 91 (31)
- (146) m/z 91 (33)
- (147) m/z 91 (18)
- (148) m/z 91 (19)



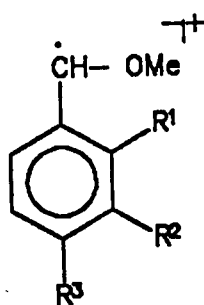
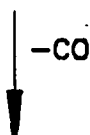
- (145) $R^1=R^2=H$, $R^3=OMe$: m/z 151 (62)
- (146) $R^2=R^3=H$, $R^1=OMe$: m/z 151 (18)
- (147) $R^1=H$, $R^2=R^3=OMe$: m/z 181 (30)
- (148) $R^2=H$, $R^1=R^3=OMe$: m/z 181 (21)



- (149) $R^1=R^2=R^3=H$: m/z 270 (M^+ , 3%)
 (150) $R^1=R^2=H$, $R^3=OMe$: m/z 300 (M^+ , 4%)
 (151) $R^2=R^3=H$, $R^1=OMe$: m/z 300 (M^+ , 9%)
 (152) $R^1=H$, $R^2=R^3=OMe$: m/z 330 (M^+ , 12%)
 (153) $R^2=H$, $R^1=R^3=OMe$: m/z 330 (M^+ , 12%)

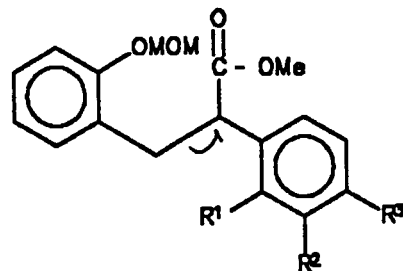


- (152) $R^1=H$, $R^2=R^3=OMe$: m/z 209 (17)
 (153) $R^2=H$, $R^1=R^3=OMe$: m/z 209 (100)



- (149) $R^1=R^2=R^3=H$: m/z 121 (100)
 (150) $R^1=R^2=H$, $R^3=OMe$: m/z 151 (5)
 (151) $R^2=R^3=H$, $R^1=OMe$: m/z 151 (15)
 (152) $R^1=H$, $R^2=R^3=OMe$: m/z 181 (2)
 (153) $R^2=H$, $R^1=R^3=OMe$: m/z 181 (11)

- (149) m/z 121 (100)
 (150) m/z 121 (100)
 (151) m/z 121 (100)
 (152) m/z 121 (100)
 (153) m/z 121 (46)



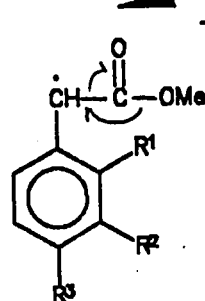
(154) $R^1=R^2=R^3=H$: m/z 300 (M^+ , 20%)

(155) $R^1=R^2=H, R^3=OMe$: m/z 330 (M^+ , 3%)

(156) $R^2=R^3=H, R^1=OMe$: m/z 330 (M^+ , 15%)

(157) $R^1=H, R^2=R^3=OMe$: m/z 360 (M^+ , 35%)

(158) $R^2=H, R^1=R^3=OMe$: m/z 360 (M^+ , 19%)

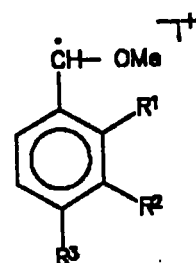
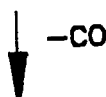


(155) $R^1=R^2=H, R^3=OMe$: m/z 179 (99)

(156) $R^2=R^3=H, R^1=OMe$: m/z 179 (14)

(157) $R^1=H, R^2=R^3=OMe$: m/z 209 (100)

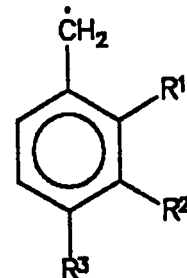
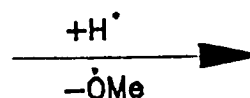
(158) $R^2=H, R^1=R^3=OMe$: m/z 209 (100)



(154) $R^1=R^2=R^3=H$: m/z 121 (43)

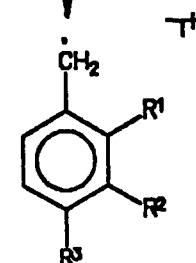
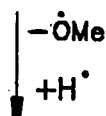
(157) $R^1=H, R^2=R^3=OMe$: m/z 181 (25)

(158) $R^2=H, R^1=R^3=OMe$: m/z 181 (36)



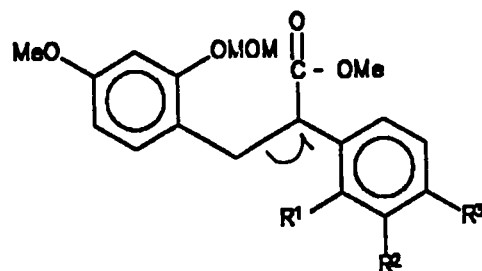
(155) $R^1=R^2=H, R^3=OMe$: m/z 121 (55)

(156) $R^2=R^3=H, R^1=OMe$: m/z 121 (55)



(156) $R^1=R^2=R^3=H$: m/z 91 (35)

MS (SKEMA 4)



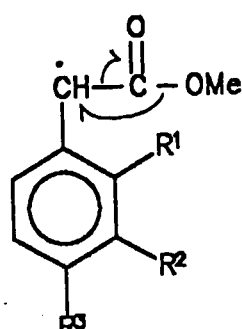
(159) $R^1=R^2=R^3=H$: m/z 330 (M^+ , 4%)

(160) $R^1=R^2=H$, $R^3=OMe$: m/z 360 (M^+ , 2%)

(161) $R^2=R^3=H$, $R^1=OMe$: m/z 360 (M^+ , 4%)

(162) $R^1=H$, $R^2=R^3=OMe$: m/z 390 (M^+ , 16%)

(163) $R^2=H$, $R^1=R^3=OMe$: m/z 390 (M^+ , 4%)



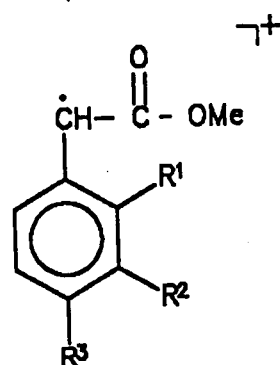
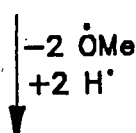
(159) $R^1=R^2=R^3=H$: m/z 149 (1)

(160) $R^1=R^2=H$, $R^3=OMe$: m/z 179 (2)

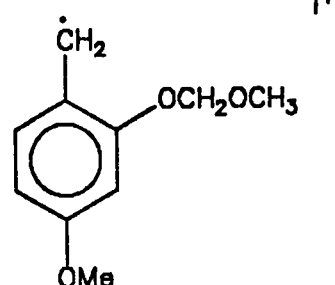
(161) $R^2=R^3=H$, $R^1=OMe$: m/z 179 (1)

(162) $R^1=H$, $R^2=R^3=OMe$: m/z 209 (4)

(163) $R^2=H$, $R^1=R^3=OMe$: m/z 209 (14)



(162) $R^1=R^2=R^3=H$: m/z 149 (56)



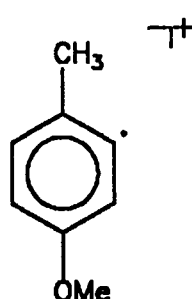
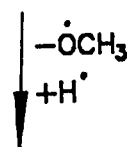
(159) m/z 181 (100)

(160) m/z 181 (100)

(161) m/z 181 (100)

(162) m/z 181 (100)

(163) m/z 181 (100)



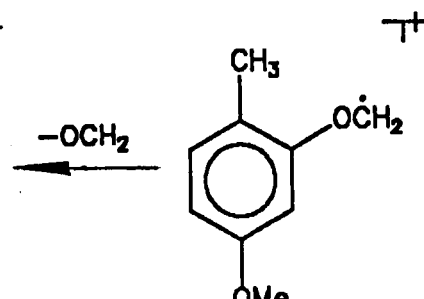
(159) m/z 121 (16)

(160) m/z 121 (15)

(161) m/z 121 (10)

(162) m/z 121 (10)

(163) m/z 121 (13)



(159) m/z 151 (25)

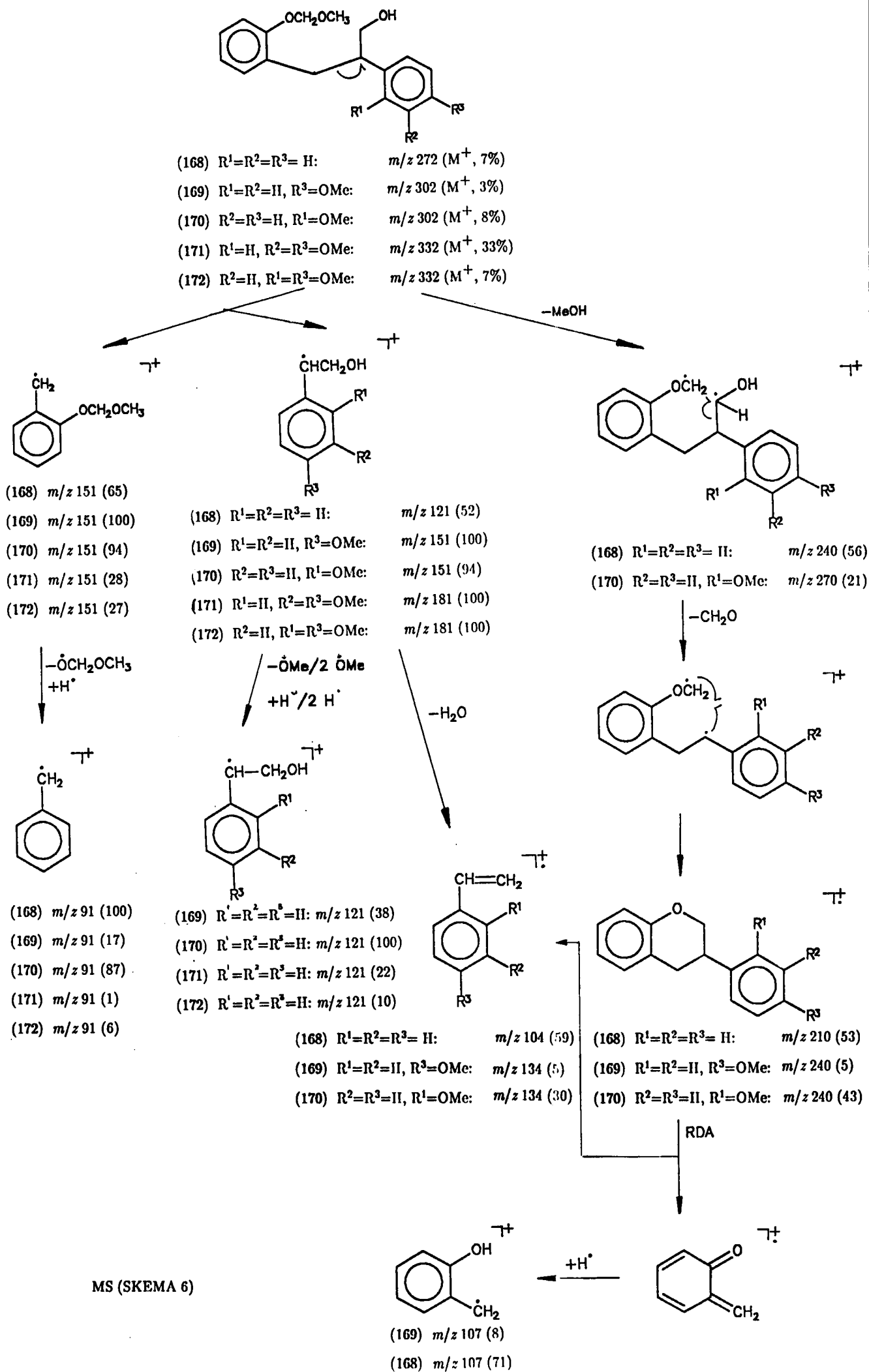
(160) m/z 151 (28)

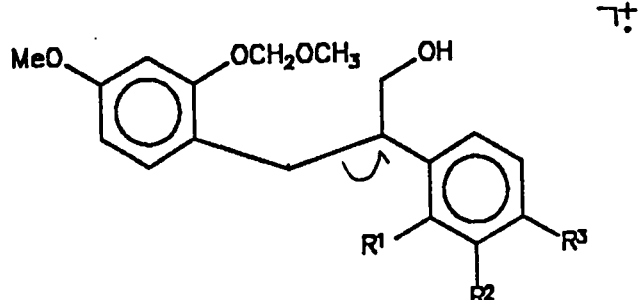
(161) m/z 151 (28)

(162) m/z 151 (28)

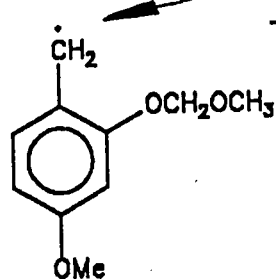
(163) m/z 151 (34)

MS (SKEMA 5)

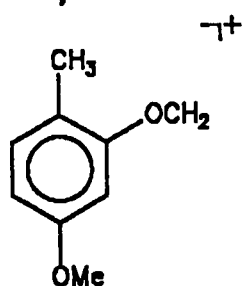
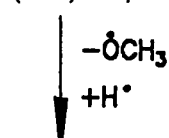




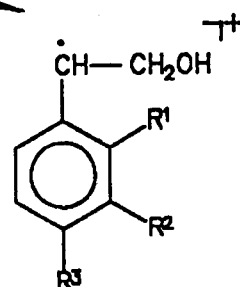
- (173) $R^1=R^2=R^3=H$: m/z 302 (M^+ , 7%)
 (174) $R^1=R^2=H$, $R^3=OMe$: m/z 332 (M^+ , 16%)
 (175) $R^2=R^3=H$, $R^1=OMe$: m/z 332 (M^+ , 18%)
 (176) $R^1=H$, $R^2=R^3=OMe$: m/z 362 (M^+ , 23%)
 (177) $R^2=H$, $R^1=R^3=OMe$: m/z 332 (M^+ , 9%)



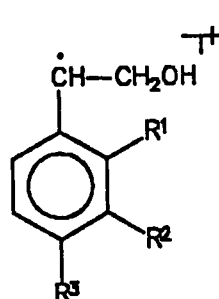
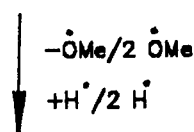
- (173) m/z 181 (100)
 (174) m/z 181 (100)
 (175) m/z 181 (100)
 (176) m/z 181 (100)
 (177) m/z 181 (65)



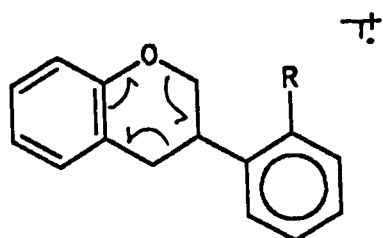
- (173) m/z 151 (30)
 (174) m/z 151 (46)
 (175) m/z 151 (35)
 (176) m/z 151 (27)
 (177) m/z 151 (36)



- (173) $R^1=R^2=R^3=H$: m/z 121 (15)
 (174) $R^1=R^2=H$, $R^3=OMe$: m/z 151 (46)
 (175) $R^2=R^3=H$, $R^1=OMe$: m/z 151 (35)
 (176) $R^1=H$, $R^2=R^3=OMe$: m/z 181 (100)
 (177) $R^2=H$, $R^1=R^3=OMe$: m/z 181 (65)

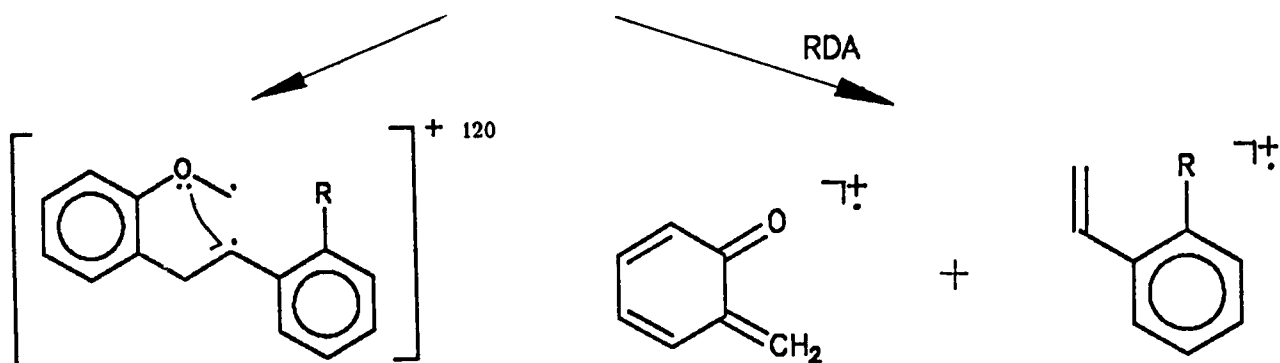


- (174) $R^1=R^2=R^3=H$: m/z 91 (10) (174) $R^1=R^2=R^3=H$: m/z 121 (35)
 (175) $R^1=R^2=R^3=H$: m/z 91 (15) (175) $R^1=R^2=R^3=H$: m/z 121 (24)
 (176) $R^1=R^2=R^3=H$: m/z 91 (3) (176) $R^1=R^2=R^3=H$: m/z 121 (12)
 (177) $R^1=R^2=R^3=H$: m/z 121 (24)



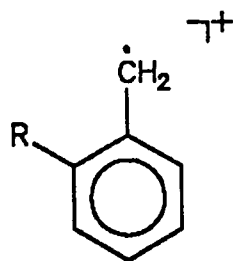
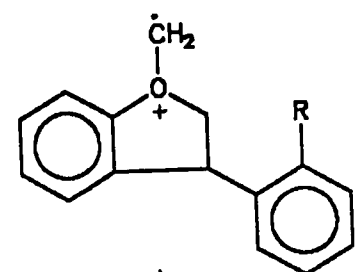
(180) R=H: m/z 210 (M^+ , 85%)

(181) R=OMe: m/z 240 (M^+ , 81%)

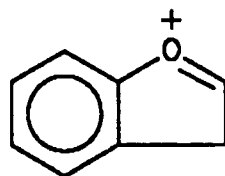


(180) R=H: m/z 106 (6) (180) R=H: m/z 104 (78)

(181) R=OMe: m/z 106 (1) (181) R=OMe: m/z 134 (23)



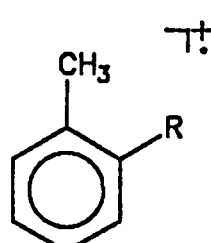
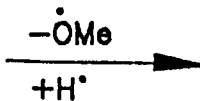
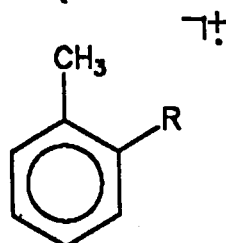
+



(180) R=H: m/z 91 (50)

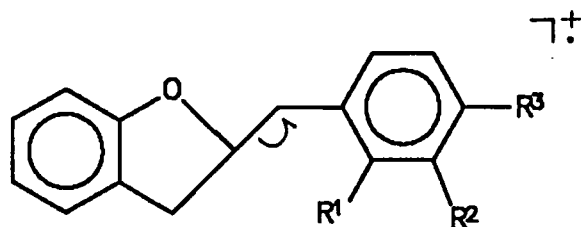
(180) R=H: m/z 119 (100)

(181) R=OMe: m/z 119 (99)



(181) R=OMe: m/z 121 (100)

(181) R=H: m/z 91 (67)



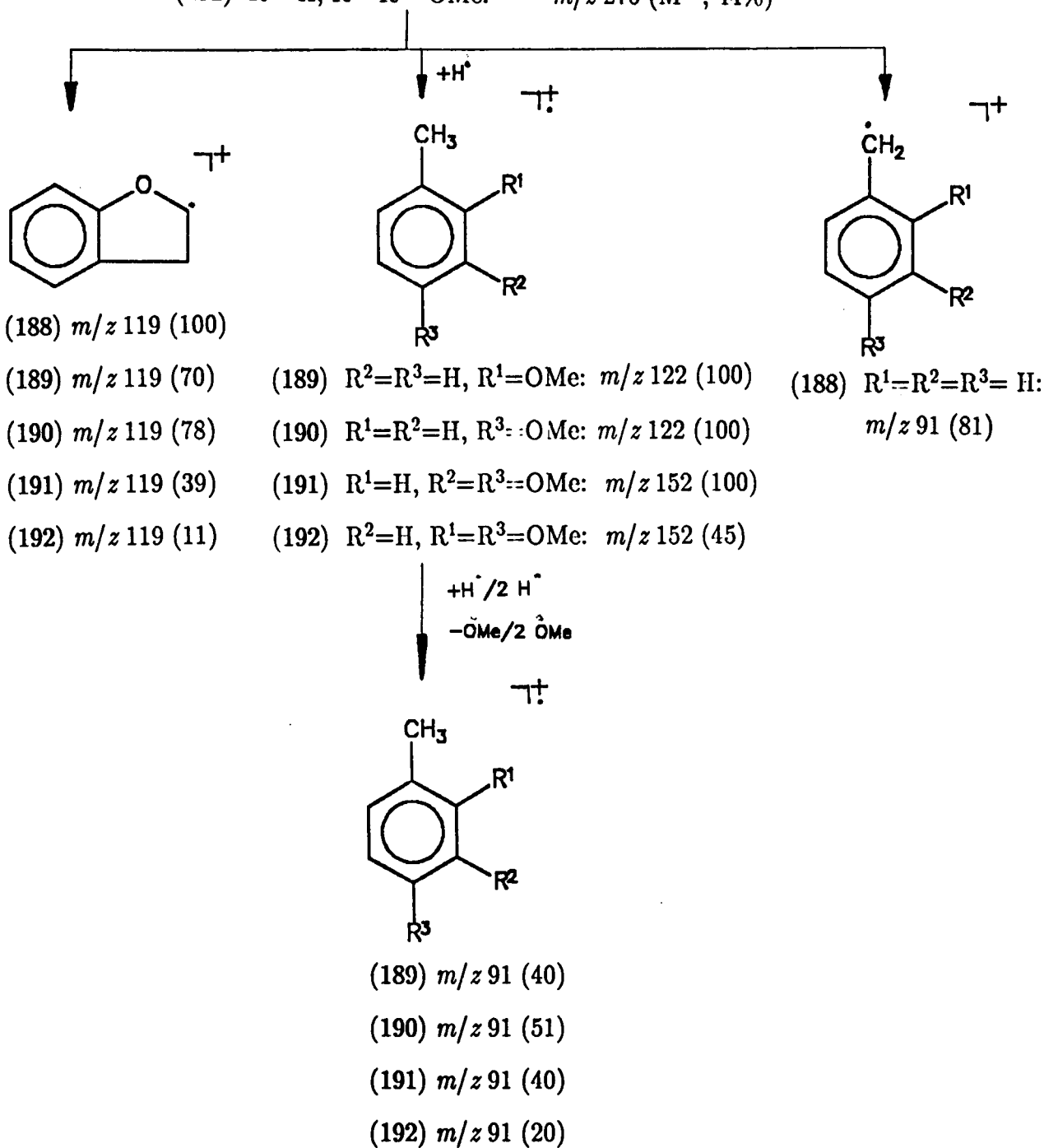
(188) $R^1=R^2=R^3=H$: m/z 210 (M^+ , 65%)

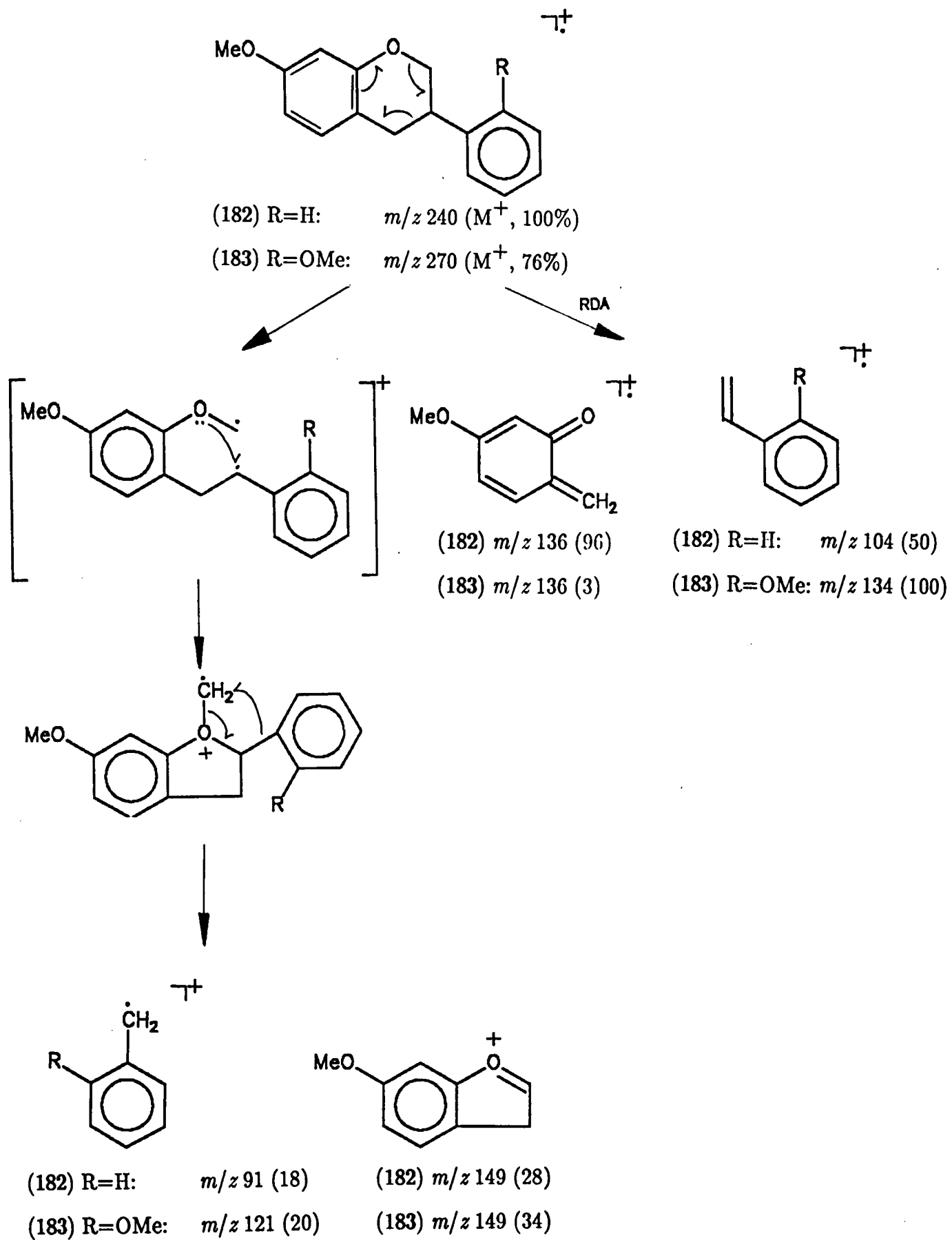
(189) $R^2=R^3=H$, $R^1=OMe$: m/z 240 (M^+ , 60%)

(190) $R^1=R^2=H$, $R^3=OMe$: m/z 240 (M^+ , 69%)

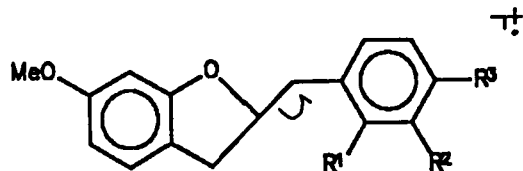
(191) $R^1=H$, $R^2=R^3=OMe$: m/z 270 (M^+ , 75%)

(192) $R^2=H$, $R^1=R^3=OMe$: m/z 270 (M^+ , 44%)





MS (Skema 10)

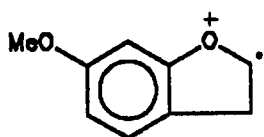
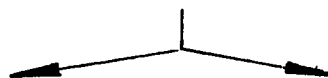


(194) $R^2=R^3=H, R^1=OMe:$ m/z 270 (M^+ , 83%)

(195) $R^1=R^2=H, R^3=OMe:$ m/z 270 (M^+ , 66%)

(196) $R^1=H, R^2=R^3=OMe:$ m/z 300 (M^+ , 59%)

(197) $R^2=H, R^1=R^3=OMe:$ m/z 300 (M^+ , 57%)

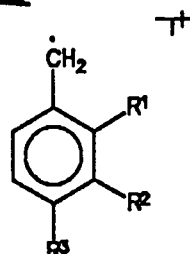


(194) m/z 149 (100)

(195) m/z 149 (92)

(196) m/z 149 (75)

(197) m/z 149 (30)

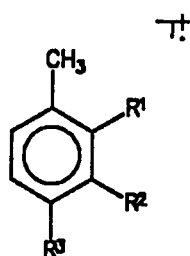
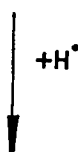


(194) $R^2=R^3=H, R^1=OMe:$ m/z 121 (63)

(195) $R^1=R^2=H, R^3=OMe:$ m/z 121 (100)

(196) $R^1=H, R^2=R^3=OMe:$ m/z 151 (33)

(197) $R^2=H, R^1=R^3=OMe:$ m/z 151 (100)



(194) $R^2=R^3=H, R^1=OMe:$ m/z 122 (56)

(195) $R^1=R^2=H, R^3=OMe:$ m/z 122 (34)

MS (Skema 11)

BIBLIOGRAFIE

1. Dewick, P.M., in *The Flavonoids – Advances in research since 1980*, (red. Harborne, J.B.), Chapman and Hall, London, 1988, 125 – 204.
2. Dewick, P.M., *The Flavonoids: Advances in Research*, (red. Harborne, J.B. en Mabry, T.J.), Chapman and Hall, London, 1982, 535.
3. Monache, F.D., Ferrari, F., Menichini, F., *Phytochemistry*, 1984, **23**, 2945.
4. Redaelli, C., Santaniello, E., *Phytochemistry*, 1984, **23**, 2976.
5. Sun, N.J., Chang, C.J., Cassady, J.M., *Phytochemistry*, 1988, **27**, 951–952.
6. Ramakrishna, K.V., Khan, R.A., Kapil, R.S., *Indian J. Chem., Sect. B*, 1988, **27**, 286. [C.A. 1988, 109: 107711d]
7. Singhal, A.K., Sharma, R.P., Madhusudanan, K.P., Gopalakrishna, T., Herz, W., Govindan, S.V., *Phytochemistry*, 1981, **20**, 803.
8. Bezuidenhoudt, B.C.B., Brandt, E.V., Steenkamp, J.A., Roux, D.G., Ferreira, D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1988, 1277 – 1235.
9. Bezuidenhout, S.C., Bezuidenhoudt, B.C.B., Brandt, E.V., Ferreira, D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1988, 1237
10. Mihaj, N., Tasneem, K., Khan, K.Z., Zaman, A., *Tetrahedron Letters*, 1977, **13**, 1145.
11. Kurosawa, K., Ollis, W.D., Redman, B.T., Sutherland, I.O., Alves, H.M., Gottlieb, O.R., *Phytochemistry*, 1978, **17**, 1423 – 1426.
12. Bezuidenhoudt, B.C.B., Brandt, E.V., Roux, D.G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1984, 2767.
13. Yahara, S., Emura, S., Feng, H., Nohara, T., *Chem. Pharm. Bull.*, 1989, **37**, 979 – 987.
14. Ogata, T., *Chem. Pharm. Bull.*, 1990, **38**, 2750 – 2755.

15. Superti, F., Seganti, L., Orsi, N., Divizia, M., Gabrieli, R., Pana, A., Stein, M.L., *Antiviral Res.*, 1989, 11, 247. [C.A., 1989, 111:166834k]
16. Breytenbach, J.C., Leipoldt, J.G., Rall, G.J.H., Roux, D.G., *S. Afr. J. Chem.*, 1983, 36, 4.
17. Begley, M.J., Crombie, L., en Whiting, D.A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1975, 850.
18. Abe, F., Donelly, D.M.X., Moretti, C., *Phytochemistry*, 1985, 24, 1071.
19. Pelter, A., Bradshaw, J., Warren, R.F., *Phytochemistry*, 1971, 10, 835.
20. Bezuidenhout, S.C., *Struktuur en sintese van die eerste isoflavonolignane*, M.Sc., UOVS, 1986, 7–9.
21. Martin, M., Dewick, P.M., *Phytochemistry*, 1980, 19, 2341.
22. Kagal, S.A., Nair, P.M., Venkataraman, K., *Tetrahedron Letters*, 1962, 14, 593.
23. Baker, W., Chadderton, J., Harborne, H.B., Ollis, W.D., *J. Chem. Soc.*, 1953, 1852.
24. Krishnamurty, H.G., Prasad, J.S., *Tetrahedron Letters*, 1977, 35, 3071 – 3072.
25. Jha, H.C., Zilliken, F., *Angew. Chemie*, 1981, 20, 102.
26. Bass, R.J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1976, 78.
27. Bhrara, S.C., Jain, A.C., *Tetrahedron.*, 1965, 21, 963 – 967.
28. Farkas, L., Gottsegen, A., Nogradi, M., *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1974, 305.
29. Pelter, A., Ward, R.S., en Balasubramanian, M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1976, 151.
30. Singh, V., Garg, C.P., Kapoor, R.P., *Tetrahedron Letters*, 1990, 31, 2747.
31. Saito, R.S., Izumi, T., Kasahara, A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1973, 46, 1776.
32. Donelly, D.M.X., Finet, J.P., Stenson, P.H., *Heterocycles*, 1989, 28, 15 – 18.

33. Kosugi, M., Hagiwara, I., Sumiya, T., Migita, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1984, **57**, 242.
34. Lamberton, J.A., Soares, H., Watson, K.G., *Austr. J. Chem.*, 1978, **31**, 455.
35. McMurry, T.B.H., Martin, E., Donnelly, D.M.X., Thompson, J.C., *Phytochemistry*, 1972, **11**, 3283.
36. Bezuidenhoudt, B.C.B., *Struktuur en sintese van die eerste natuurlike bi-isoflavanoïede*, Ph. D., UOVS, 1985, 25.
37. Prasad, A.V.K., Kapil, R.S., Popli, S.P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1986, 1561–1563.
38. Breytenbach, J.C., Rall, G.J.H., *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1980, 1804.
39. Gopalsamy, A., en Balasubramanian, K.K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, **1**, 28–29.
40. Engler, T.A., Reddy, J.P., Combrinck, R.D., Van der Velde, D., *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 1248–1254.
41. Smolenski, S.J., Kingham, A.D., Balandrin, M.F., *Econ. Bot.*, 1981, **35**, 333.
42. Birch, N., Crombie, L., Crombie, W.M.L., *Phytochemistry*, 1985, **24**, 2881.
43. Fukami, H., Nakajima, M., *Naturally occurring insecticides*, (Eds. Jacobson, M. en Crosby, D.G.), New York, 1971, 71–79.
44. Gnanamanickum, S.S., Mansfield, J.W., *Phytochemistry*, 1981, **20**, 997–1000.
45. Hagmann, M., Grisebach, H., *FEBS Letters*, 1984, **175**, 199.
46. Friedman, F.K., West, D., Dewick, P.M., Gelboin, H.V., *Pharmacology*, 1985, **31**, 289–293.
47. Gelboin, H.V., West, D., Gozukara, E., Natori, S., Nagao, M., Sugimura, T. *Nature*, 1981, **291**, 659–661.
48. Kawakami, T., Uchida, M., Wada, M., Yamamura, T., Harada, F., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63,267,773 [88,267,773] [C.A., 1989, 111:167414k.]*

49. Nakagawa, M., Nakanishi, K., *Tetrahedron Letters*, 1982, **23**, 3855.
50. Carson, D., Cass, M.W., Crombie, L., Whiting, D.A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1975, 802.
51. Crombie, L., Freeman, P.W., Whiting, D.A., *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1973, 1277 – 1285.
52. Omokawa, H., Yamashita, K., *Agr. Biol. Chem.*, 1973, **37**, 1717 – 1721.
53. Ahmad-Junan, S.A., Whiting, D.A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 1160 – 1161.
54. Sasaki, I., Yamashita, K., *Agric. Biol. Chem.*, 1979, **43**, 137 – 139.
55. Neises, B., Steglich, W., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1978, **17**, 522.
56. Ohno, M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 2405 – 2406.
57. Ohno, M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 2406 – 2407.
58. Ravi, D., Mereyala, H.B., *Tetrahedron Letters*, 1989, **30**, 6089 – 6090.
59. King, F.E., Neill, K.G., *J. Chem. Soc.*, 1952, **4**, 4752 – 4756.
60. Sandler, S.R., Karo, W., *Organic Functional Group Preparations*, 1968, **12**, 209.
61. March, J., *Advanced organic chemistry*, Wiley and Sons, USA, 1985, 209.
62. Edt. Adams, R., *Organic Reactions*, Wiley and Sons, New York, 1947, **3**, 83.
63. McKillop, A., Swann, B.P., Taylor, E.C., *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 3340 – 3344.
64. Collington, E.W., Meyers, A.I., *J. Org. Chem.*, 1971, **36**, 3044.
65. Aizpurua, J.M., Palomo, C., *Tetrahedron Letters*, 1984, **25**, 1103.
66. Olah, G.A., Narang, S.C., *Tetrahedron*, 1982, **38**, 2225.
67. Calzada, J.G., Hooz. K., *Organic Synthesis*, Wiley and Sons, London, 1974, **54**, 63 – 67.
68. Hooz, J., Gilani, S.S.H., *Canadian J. of Chem.*, 1968, **46**, 86.

69. March, J., *Advanced organic chemistry*, Wiley and Sons, USA, 1985, 259 – 268.
70. Collington, E.W., Meyers, A.J., *J. Org. Chem.*, 1971, **36**, 3044.
71. Katritzky, A.R., Brycki, B.E., *Chem. Soc. Rev.*, 1990, **19**, 83–105.
72. Cregge, R.J., Herrmann, J.L., Lee, C.S., Richman, J.E., Schlessinger, R.H., *Tetrahedron Letters*, 1973, **26**, 2425.
73. Evans, D.A., Ennis, M.D., Mathre, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 1737.
74. Kunz, H., Mohr, J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 1315.
75. Edt. Morrison, J.D., Evans, D.A., *Asymmetric synthesis*, **3**, Deel B, Wiley en Sons, 14.
76. Gennari, D., Colomno, L., Bertolini, G., Schimperna, G., *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 2754.
77. Oppolzer, W., *Tetrahedron*, 1987, **43**, 1969.
78. Helmchen, G., Schmiere, R., *Tetrahedron Letters*, 1983, **24**, 1235.
79. Dorsch, D., Kunz, E., Helmchen, G., *Tetrahedron Letters*, 1985, **26**, 3319.
80. Evans, D.A., Nelson, J.V., Taber, T.R., *Topics in Stereochemistry*, **13**, 1–115.
81. Heathcock, C.H., Buse, C.T., Kieschick, W.A., Arrung, M.C., Sohn, J.E., Lampe, J., *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 1066.
82. Evans, D.A., Nelson, J.V., Vogel, E., Taber, T.R., *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 3099.
83. Evans, D.A., Vogel, E., Nelson, J.V., *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 6120.
85. Kofohn, W.G., Baclawski, L. M., *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 1879.
84. Ireland, R.E., Mueller, R.H., Willard, A.K., *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, **98**, 2868.
86. Rathke, M.W., Lindert, A., *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 2318.
87. Creger, P.L., *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 1396.
88. Bhaha, K., Cervinka, O., Kovar, J., *Fundamentals of Stereochemistry and*

conformational analyses, Chapman and Hall, London, 1971, 172.

89. Lavielle, S., Bory, S., Moreau, B., Luche, M.J., Marquet, A., *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 1558.
90. Galiano-Roth, A.X., Collum, D.B., *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 6772.
91. Seebach, D. Bauer, W., *Helv. Chim. Acta.*, 1984, **67**, 1972.
92. Willard, P.G., Hintze, M.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 5539.
93. Galiano-Roth, A.S., Michaelides, E.M., Collum, D.B., *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 2658.
94. McGarvey, G.J., Anderson, M.W., *Tetrahedron Letters*, 1990, **31**, 4569.
95. Fuji, K., Node, M., Tanaka, F., Hosoi, S., *Tetrahedron Letters*, 1989, **30**, 2825.
96. Beutelman, H.P., Xie, L., Saunders, W.H., *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 1703.
97. Edt. Barton, D., Ollis, W.D., *Comprehensive Organic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, 1979, **1**, 1185.
98. Arnaud, C., *J. Chem. Ed.*, 1974, **51**, 819.
99. Oppolzer, W., *Tetrahedron*, 1987, **43**, 1978.
100. Sisido, K., Kumazawa, K., Nozaki, H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 125.
101. Brown, J.C., *J. Am. Chem. Soc.*, 1938, **60**, 1325.
102. Tchugaeff, L., *Chem Ber.*, 1898, **31**, 360.
103. Rising, M., Stieglitz, J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1918, **40**, 723.
104. Pschorr, P., Wolfes, O., Buckow, W., *Chem. Ber.*, 1900, **33**, 162.
105. Arora, S.K., Jain, A.C., Seshadri, T.R., *Tetrahedron*, 1962, **18**, 559.
106. Snyder, H.R., Buck, J.S., Ide, W.S., *Organic Synthesis Collect.*, Wiley, New York, 1943, **2**, 333.
107. Clinet, J.C., *Tetrahedron Letters*, 1988, **29**, 5901.
108. Grigg, R., Mitchell, T.R.B., Sutthivaiyakit, S., *Tetrahedron*, 1981, **37**, 4313.
109. Gervais, C., Anker, D., Chaire, M., en Pacheco, H., *Bull. Soc. Chim. Fr.*,

- 1978, (5-6, Pt. 2), 241-8(Fr.), [C.A. 92:180957y, 1980.]
110. Aizpurua, J.M., Palomo, D., *Tetrahedron Letters*, 1984, 25, 1104.
 111. Dazannacharya, B., *J. Am. Chem. Soc.*, 1924, 46, 1627.
 112. Sullivan, H.R., Beck, J.R., Pohland, A., *J. Org. Chem.*, 1983, 28, 2381.
 113. Sharifkanov, A.Sh., Yusupov, S.A., Starodubova, G., USSR, *Khim. Tekhnol.* 1966, 5, 164. [C.A. 1968, 69: 86787w]
 114. Conti, D., Orsi, N., Stein, M.L., *Antiviral Res.*, 1988, 10, 117.
 115. Eggler, J.F., Holland, G.F., Johnson, M.R., Volkman, R.A., *PCT Int. Appl.* WO 8607,056 (Cl. C07D417/06), 1986. [C.A.,1987, 107:39794q.]
 116. Anjaneyulu, A.S.R., Krishna, C.S., en Row, L.R., *Tetrahedron*, 1965, 21, 2677.
 117. Anirudhan, C.A., Whalley, W.B., *J. Chem. Soc., C, Org.*, 1966, 6, 629.
 118. Cooks, R.G., Williams, D.H., *Chem. Commun.*, 1967, 51.
 119. Budzikiewicz, H., *Mass spectrometry of organic compounds*, Holden-Day, USA, 1967, 204.
 120. Van Heerden, F.R., *Struktuur en sintese van pirano-isoflavonoïede*, M. Sc Tesis, UOVS, 1977.
 121. Steffens, J.C., Lynn, D.G., Kamat, V.S., Ropel, J.L., *Ann. Bot.*, 1982, 50, 1.