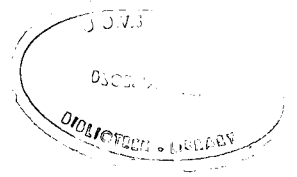


1992 093 784 01



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

UOVS - SASOL-BIBLIOTEK



19920937840122000019

**STRUKTUUR EN SINTESE VAN  
PROROBINETINIDIEN- EN PROSIANIDIEN-TIPE  
GEKONDENSEERDE TANNIENE**

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

**PHILOSOPHIAE DOCTOR**

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

*deur*

**ANNEMARIE CRONJÉ**

**Promotor: Dr J P Steynberg**  
**Medepromotors: Prof D Ferreira**  
**Prof E V Brandt**

Februarie 1992

Universiteit van die  
Oranje-Vrystaat  
BLUFONTEIN  
11 MAR 1993  
UOVS SASOL BIBLIOTEEK

T 547.783 CRO

## DANKBETUIGINGS

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

Dr. J.P. Steynberg, as promotor vir sy bekwame en waardevolle leiding, bereidwillige hulp en belangstelling tydens hierdie studie;

Proff. D. Ferreira en E.V. Brandt as medepromotors vir hul opbouende kritiek, hulp en leiding;

Dr. D.A. Young, Sastech, Sasolburg vir sy hulp en belangstelling;

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

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

Die Sentrale Navorsingsfonds van die Universiteit en die Stigting van Navorsings-ontwikkeling (SNO), Pretoria vir finansiële ondersteuning;

Mev. M. Versteeg en mej. V. van Straaten vir hul bereidwillige hulp en bekwame tikwerk;

My vriende en familie vir hul ondersteuning en belangstelling;

My ouers, Hennie en Annarisa aan wie hierdie werk opgedra word as blyk van waardering vir hul opregte belangstelling, ondersteuning, aanmoediging en liefde.

*Abronjé*

A.C.

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

- i) Natural (-)-Fisetinidol-(4,8)-(-)-Epicatechin Profisetinidins.  
J.P. Steynberg, J.F.W. Burger, J.C.S. Malan, A. Cronje, D.A. Young and D. Ferreira, *Phytochemistry*, 1990, **29**, 275.
  
- ii) Oligomeric Flavanoids. Part 12. Structure and Synthesis of Phlobatannins related to (-)-Fisetinidol-(-)-Epicatechin Profisetinidins.  
J.P. Steynberg, J.F.W. Burger, A. Cronje, S.L. Bonnet, J.C.S. Malan, D.A. Young and D. Ferreira, *Phytochemistry*, 1990, **29**, 2979.
  
- iii) Assessment of 3,4-*trans* and 3,4-*cis* Relative Configuration in the A-series of (4,8)-linked Proanthocyanidins.  
A. Cronje, J.F.W. Burger, E.V. Brandt, H. Kolodziej and D. Ferreira, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 3789.

# INHOUDSOPGAWE

BLADSY

SAMEVATTING

i

## LITERATUUROORSIG

HOOFSTUK 1: ISOLASIE EN SINTESE VAN FLAVANOIEDE UIT  
*ACACIA MEARNSII*

- |     |   |    |
|-----|---|----|
| 1.1 | Inleiding                                   | 1  |
| 1.2 | Isolasie en struktuurbe­paling              | 2  |
| 1.3 | Biomimetiese sintese van proantosianidienne | 15 |

HOOFSTUK 2: A-TIPE PROANTOSIANIDIENE

- |     |  |    |
|-----|--|----|
| 2.1 | Inleiding  | 34 |
| 2.2 | Natuurlike voorkoms en struktuurbe­paling deur middel<br>van spektroskopiese en chemiese metodes | 35 |
| 2.3 | Biosintese   | 47 |

## BESPREKING

INLEIDING

49

HOOFSTUK 3: ISOLASIE VAN METABOLIE TE UIT DIE NYWERHEIDS-  
GEDROOGDE BAS VAN *ACACIA MEARNsii*

3.1	Inleiding	51
3.1.1 – 3.1.11	Metaboliete uit bas van <i>A. mearnsii</i>	52

HOOFSTUK 4: SINTESE VAN FLOBATANNIENE VERWANT AAN  
PROROBINETINIDIEN OLIGOFLAVANO<sup>ii</sup>IEDE

4.1	Basisgekataliseerde isomerisasie van (–)-robine- tinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)–katesjien–O–metieleter	75
4.2	Basisgekataliseerde isomerisasie van (–)-robine- tinidol-(4 $\beta$ ,8)-(+)–katesjien–O–metieleter	77
4.3	Bepaling van die relatiewe konfigurasie (C–ring) van A–tipe proantosianidie	78
4.4	Basisgekataliseerde isomerisasie van (–)-robine- tinidol-(4 $\beta$ ,8)-(+)–katesjien–di–O–metieleter onder 'suurstofvrye' kondisies	80
4.5	Basisgekataliseerde piraanherrangskikking van (4 $\alpha$ ,8: 4 $\alpha$ ,6)–bis–(–)–robinetinidol–(+)-katesjien– di–O–metieleter	85

HOOFSTUK 5:       SINTESE VAN FLOBATANNIENE VERWANT AAN  
                  (-)-FISETINIDOL-(-)-EPIKATESJEN  
                  PROFISETINIDIENE

5.1	Inleiding	89
5.2	Sintese van (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(-)-epikatesjien- profisetinidiene	90
5.3	Basisgekataliseerde isomerisasie van (-)-fisetinidol- (4 $\alpha$ ,8)-(-)-epikatesjien	92
5.4	Basisgekataliseerde isomerisasie van (-)-fisetinidol- (4 $\beta$ ,8)-(-)-epikatesjien	94

HOOFSTUK 6:       REDUKTIEWE SPLYTING VAN DIE PIRAANRINGE  
                  IN A-TIPE PROANTOSIANIDIENE

6.1	Inleiding	99
6.2	Reduksies met diisobutielaluminiumhidried (DIBAL)	100
6.3	Reduksies met natriumsianoboorhidried (NaBH <sub>3</sub> CN) in CF <sub>3</sub> COOH	107
6.4	Bepaling van die effek van CF <sub>3</sub> COOH op die struktuur van 'n A-tipe proantosianidien	119

EKSPERIMENTEEL

HOOFSTUK 7:	STANDAARD EKSPERIMENTELE METODEDES	121
-------------	------------------------------------	-----

HOOFSTUK 8: ISOLASIE VAN METABOLIE TE UIT NYWERHEIDS-  
GEDROOGDE *ACACIA MEARNSII*-BAS

- 8.1 Ekstraksie van baskomponente 126  
8.2 Fraksionering van die ekstrak 126

HOOFSTUK 9: SINTESE VAN FLOBATANNIENE VERWANT AAN  
PROROBINETINIDIEN OLIGOFLAVANOÏEDE

- 9.1 Selektiewe metilering van (+)-katesjien 139  
9.2 Sintese van 'beskermd' biflavanoïede 139  
9.3 Basisgekataliseerde isomerisasie van (-)-robineti-  
nidol-(4 $\alpha$ ,8)- en (4 $\beta$ ,8)-(+)-katesjien-O-metieleter 140  
9.4 Selektiewe metilering van (+)-katesjien *via* bensiel-  
karbonate 142  
9.5 Sintese van 'beskermd' (-)-robinetinidol-(+)-  
katesjien biflavanoïede 143  
9.6 Basisgekataliseerde isomerisasie van (-)-robine-  
tinidol-(4 $\beta$ ,8)-(+)-katesjien-di-O-metieleter 145  
9.7 Basisgekataliseerde piraanherrangskikking van (4 $\alpha$ ,8:  
4 $\alpha$ ,6)-*bis*-(-)-robinetinidol-(+)-katesjien-di-O-  
metieleter 146  
9.8 Sintese van (-)-robinetinidol-(+)-katesjien  
biflavanoïede 147

HOOFSTUK 10:     SINTESE VAN FLOBATANNIENE VERWANT AAN  
                  (-)-FISETINIDOL-(-)-EPIKATESJEN  
                  PROFISETINIDIENE

- 10.1    Sintese van (-)-fisetinidol-(-)-epikatesjien  
          biflavanoïede 149
- 10.2    Basisgekataliseerde isomerisasies van (-)-fiseti-  
          nidol-(4 $\alpha$ ,8)- en (4 $\beta$ ,8)-(-)-epikatesjien  
          ('onbeskermd sintese') 150

HOOFSTUK 11:     REDUKTIEWE SPLYTING VAN DIE PIRAANRINGE IN  
                  'N A-TIPE PROANTOSIANIDIEN

- 11.1    Isolاسie van A-tipe prosianidiene uit *Arachis*  
          *hypogea* L. 155
- 11.2    Derivatisering van A-tipe prosianidiene 155
- 11.3    Reduksie van die heptameteleter van (+)-epikate-  
          sjien-(2 $\alpha$   $\rightarrow$  7; 4 $\alpha$   $\rightarrow$  8)-(+)-katesjien 157
- 11.3.1    Diisobutielaluminiumhidried (DIBAL) 157
- 11.3.2    Natriumsianoboorhidried (NaBH<sub>3</sub>CN) in CF<sub>3</sub>COOH 158
- 11.3.2.1    Bepaling van die effek van CF<sub>3</sub>COOH op die  
          struktuur van die heptameteleter van  
          (+)-epikatesjien-(2 $\alpha$   $\rightarrow$  7; 4 $\alpha$   $\rightarrow$  8)-(+)-katesjien 162

## SPEKTROMETRIESE GEGEWENS

KERNMAGNETIESE RESONANSDATA (KMR):	Plaat 1 – 45 Tabel 1 – 12
SIRKULêRE DICHROÏSME (SD):	SD-plaat 1 – 13
MASSASPEKTROMETRIE (MS):	MS-skema 1 – 14. MS-tabel 1 – 7

LITERATUURVERWYSINGS

## SAMEVATTING

Die wye kommersiële toepassing van die 'Mimosa' ekstrak van die tannienryke bas van *Acacia mearnsii* het as stimulus vir die eerste fitochemiese ondersoek van die fenoliese komponente in die nywerheidsgedroogde bas gedien.

Toepassing van uitgebreide verrykings- en skeidingstegnieke lewer benewens die bekende mono-, di- en trimeriese voorlopers, die flavan-3-ol, epirobinetinidol, prorobinetinidien biflavanoïede met 3,4-*cis* relatiewe konfigurasie, (-)-robinetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(+)gallo-katesjien en (-)-robinetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(+)katesjien, 'n A-tipe prorobinetinidien, (-)-robinetinidol-(2 $\beta$   $\rightarrow$  7; 4 $\beta$   $\rightarrow$  8)-(+)katesjien en 'n C-gealkileerde profisetinidien, (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-6-metiel-(+)katesjien. Hierdie metaboliëte word deur 'n reeks unieke prorobinetinidienverwante ringgeïsomereerde tanniene vergesel. Struktuurbeplanning is gedoen deur benutting van hoë resolusie 'H k.m.r. n.O.e. tegnieke, sirkulêre dichroïsme (SD), massaspektrometrie (MS) en is waar moontlik deur sintese, d.i. die basisgekataliseerde omskakeling (pH 10) van biflavanoïedvoorlopers, bevestig.

Weens die vatbaarheid van biflavanoïede vir C-2-epimerisasie en herrangskikking *via* kinoonmetiede onder basiese kondisies is die 3',4'- en 4'-O-metieleterderivate (E-ring) van die biflavanoïedvoorlopers geselekteer vir 'n studie van hul basisgekataliseerde herrangskikking. Die piraanherrangskikkingsreaksie van (-)-robinetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(+)katesjien mono-O-metieleter lewer 'n A-tipe prorobinetinidien, (-)-robinetinidol-(2 $\beta$   $\rightarrow$  7; 4 $\beta$   $\rightarrow$  8)-(+)katesjien, met spektroskopiese data identies aan die van die natuurprodukt. Hierdie verteenwoordig nie slegs die eerste A-tipe van die 5-deoksi (A-ring) oligoflavanoïede nie, maar ook die eerste in die klas van proantosianidien met 'n 3,4-*cis* relatiewe konfigurasie van die C-ring. Die omskakeling van 'n B-tipe

proantosianidien na 'n A-tipe analoog word in terme van die oksidatiewe verwydering van 'n hidriedioon by C-2(C) verklaar. Die rol van atmosferiese suurstof in hierdie oksidatiewe transformasie blyk duidelik uit 'n vergelykende basisgekataliseerde reaksie waarin spesiale voorsorgmaatreëls getref is om suurstofvrye kondisies te skep. Stereoselektiewe isomerisasies asook herrangskikking waartydens die pirogallol B- en A-ringe omruil t.o.v. die posisies in die 'normale' isomere, lewer die verwagte ringeïsomriseerde produkte en slegs klein hoeveelhede van die A-tipe analoog.

Die <sup>1</sup>H k.m.r. spektrum van die A-tipe proantosianidien met 3,4-*cis* relatiewe konfigurasie (C-ring) toon identiese koppelingskonstantes ( $J_{3,4}$  3.5 Hz) in vergelyking met die van analoë met 3,4-*trans* stereochemie. Hierdie waarneming kan aan die konformasionele starheid van die bisikliese sisteem wat tot identiese dihedriese hoeke tussen 3-H(C) en 4-H(C) aanleiding gee, toegeskryf word. 'n Metode gebaseer op die hoogs selektiewe <sup>1</sup>H n.O.e. assosiasie van 3-H(C) is ontwikkel waarvolgens die 3,4-*trans* en 3,4-*cis* isomere ondubbelsinnig onderskei kan word.

Die basisgekataliseerde piraanherrangskikkingsreaksie van die 'beskermd' triflavanoïedvoorloper, (4 $\alpha$ ,8: 4 $\alpha$ ,6)-*bis*-(-)-robinetinidol-(+)-katesjien di-O-metiel-eter lewer na 'n kort reaksietyd slegs die intermediere, 10-flavaniel[2,3-*f*]-chromeen. Hierdie flobatannien is uit die kommersiele *A. mearnsii*-ekstrak geïsoleer en ontstaan *via* 'n enkele hoogs stereoselektiewe ringisomerisasie.

Die basisgekataliseerde C-ring isomerisasies is ook uitgebrei om 'n reeks piranochromene verwant aan (-)-fisetinidol-(-)-epikatesjien biflavanoïede in te sluit. Die natuurlike voorkoms van 'n reeks flobatanniene met beide (+)- en (-)-epikatesjien sowel as (+)- en (-)-katesjien as terminale eenhede, tesame met die waarneming dat die koppelings-

konstantes ( $J_{2,3}$  ca. 1.0 en ca. 7.0 Hz onderskeidelik) vir die heterosikliese protone differensiasie bemoeilik, het die noodsaaklikheid van sintese beklemtoon. Die strukture van 'n reeks natuurprodukte uit *Guibourtia coleosperma*, *Colophospermum mopane* en *Baikiaea plurijuga* is aldus volgens hierdie protokol bevestig.

Onderzoek is verder ingestel na reduktiewe degradasietegnieke ten einde die probleme rakende die struktuurbeplanning van A-tipe proantosianidene en veral die bepaling van die stereochemie van die terminale flavan-3-ol eenhede van hierdie klas van proantosianidene uit te klaar. Vanweë verskeie kompliserende faktore byvoorbeeld die reduksie van die vry fenol, sou die geredelik beskikbare A-tipe proantosianidien uit *Arachis hypogea* L., (+)-epikatesjien-( $2\alpha \rightarrow 7$ ;  $4\alpha \rightarrow 8$ )-(+)—katesjien verkieslik as fenoliese metieleter aan die reduktiewe reaksiekondisies blootgestel word. Metilering met diasometaan lewer gevolglik 'n mengsel van die heksametiel- en heptametieleter-derivate. Die beperkte toeganklikheid van diasometaan by 5-OH(A) kan aan die waterstofbinding tussen die betrokke hidroksisubstituent en O-1(F-ring) toegeskryf word.

Blootstelling van die heptametieleter van (+)-epikatesjien-( $2\alpha \rightarrow 7$ ;  $4\alpha \rightarrow 8$ )-(+)—katesjien aan diisobutielaluminiumhidried (DIBAL) lewer twee produkte wat as gevolg van splyting van aromatiese metieleterbindings op die 4-posisie van die B- en E-ringe onderskeidelik, ontstaan. Die benutting van natriumsianoboorhidried in trifluoroasynsuur ( $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{CF}_3\text{COOH}$ ) het egter tot die suksesvolle bepaling van die stereochemie van die terminale eenheid in die A-tipe proantosianidien gelei. Die reeks produkte wat *via* piraanring- en interflavanielbindingsplyting ontstaan, kan meganisties verklaar word in terme van die suurgekataliseerde vorming van 'n karbokatioon wat herrangskikking na 'n intermediere kinoonmetied ondergaan. Nukleofiele aanval van die hidriedioon lewer die

tetrahidropirano[2,3-*h*]chromene en brokstukke afkomstig vanaf beide die 'boonste' en 'terminale' eenhede. Bevestiging vir die voorgestelde meganisme volg uit die reaksie van die heptameteleterderivaat van die A-tipe proantosianidien met  $\text{CF}_3\text{COOH}$ . In die afwesigheid van 'n hidrieddonor word slegs klein hoeveelhede (+)-katesjien, <sup>"</sup>geepimeriseerde uitgangstof en hoofsaaklik polimeriese materiaal verkry.

Die voorkoms van die reeks C-ring <sup>"</sup>geïsomriseerde verbindings in nywerheidsgedroogde *A. mearnsii*-bas, dra waarskynlik by tot die kommersiele sukses van wattelbasekstrak. Die 'vrystelling' van 'n nukleofiele resorsinolring in flobatanniene verhoog waarskynlik die reaktiwiteit teenoor formaldehid en dra aldus by tot die suksesvolle benutting van wattelbasekstrak in die koudsettende kleefstofbedryf. Die relatief planere sentrale CDF trisikliese sisteme in die dimeriese en CDFI tetrasikliese sisteme in trimeriese C-ring <sup>"</sup>geïsomriseerde verbindings, behoort verder tot verhoogde affiniteit vir kollageensubstrate by te dra en verklaar waarskynlik die uitgebreide benutting van wattelbasekstrak in die leerlooibedryf.

LITERATUUROORSIG

## HOOFSTUK 1

### ISOLASIE EN SINTESE VAN FLAVANOÏEDE UIT *ACACIA MEARNSII*

#### 1.1 Inleiding

Een van die omvangrykste chemiese ondersoeke is reeds op die kernhoutflavanoïede van die plantfamilie Leguminosae uitgevoer. Die *Acacia* (subfamilie: Mimosoideae) is een van die genera van hierdie groot familie wat deeglik vir taksonomiese doeleindes bestudeer is. Dit is veral die studie van spesies wat in die tannienindustrie gebruik word, naamlik *Acacia mearnsii* (vroeger *A. mollissima*<sup>1</sup>), *A. decurrens* en *A. pycnantha* wat 'n groot bydrae tot die aanvanklike kennis van flavanoïede gelewer het.

Beide die kernhout en bas van meer as 400 van die 750 bekende *Acacia*-spesies is tot dusver ondersoek<sup>2,3</sup> en hierdie studies dui daarop dat die genus die rykste bron van 5-deoksi (A-ring) proantosianidiene is. Hierdie groep verbindings sluit in die geval van *Acacia*-spesies die proguibourtinidiene, prorobinetinidiene en profisetinidiene in wat in die kernhout voorkom en in die bas deur prosianidiene en prodelfinidiene vergesel word. Die verspreiding van die flavan-3,4-diole wat as boustene van die verskillende klasse proantosianidiene dien, word as waardevolle taksonomiese kriterium in die *Acacia* aangewend en is reeds gebruik om die groot genus in afdelings en subafdelings te verdeel<sup>2,3</sup>.

Die bas- en kernhoutekstrakte van *Acacia mearnsii* ('black wattle') bevat 'n wye verskeidenheid van komplekse fenoliese verbindings waarvan die molekule massas in

die reeks 300 – 3000 val. Die 70% tannieninhoud van die bas dra by tot die kommersiële benutting daarvan. Aanvanklik is die 'Mimosa'-ekstrak in die looibedryf gebruik, maar die toepassingsveld is verder uitgebrei en sluit ook die volgende in: as flokkuleermiddel by waterbehandelings, as koudsettende houtkleefstowwe en as verpakkingskleefstowwe<sup>4</sup>.

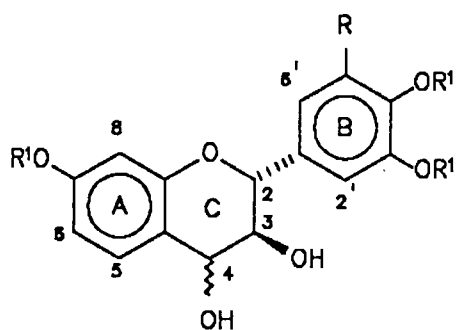
## 1.2 Isolasie en struktuurbeplating

### 1.2.1 Flavan-3-ole en flavan-3,4-diole

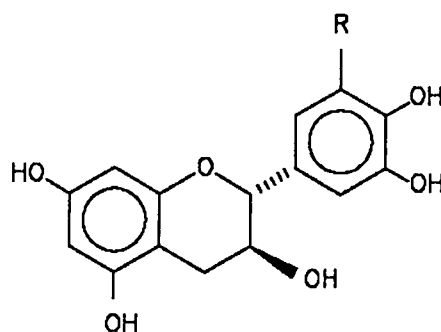
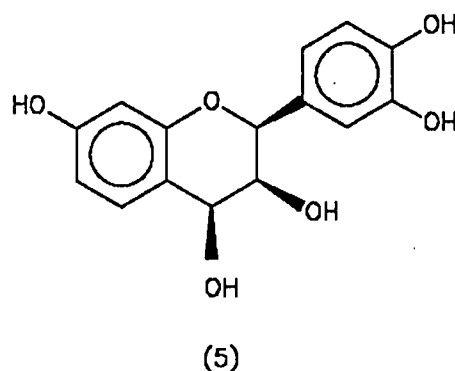
Die monomeriese flavanoïede verteenwoordig 'n relatief lae persentasie van die fenoliese fraksie in *Acacia mearnsii*. Die gebrekkige voorkoms kan aan die hand van die uitgangspunt dat flavan-3,4-diole as elektrofile en flavan-3-ole as nukleofiele voorlopers in die biogenese van gekondenseerde proantosianidene verbruik word, verklaar word<sup>5</sup>. Die strukture van die eenvoudige monomeriese verbindings is dus handige modelle in die studie van die komplekse oligomere wat algemeen in die bas en kernhout voorkom.

(+)-Mollisacacidien (1) [(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-flavan-3,3',4,4',7-pentaol], die eerste kristallyne leukoantosianidien (flavan-3,4-diol) uit 'n natuurlike bron, is deur Keppler<sup>6</sup> uit die kernhout van *A. mearnsii* geïsoleer. Aanvanklik is 'n 3,4-*cis* konfigurasie (3) aan hierdie verbinding toegeken op grond van die feit dat die alifatiese hidroksigroepe tiperend van 'n *cis*-orientasie, in staat was om boraatkomplekse en isopropilideenderivate te vorm<sup>7</sup>. Verdere ondersoek op die kernhout het tot die isolasie van beide isomere, (1) en (3), asook lae konsentrasies van (2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-*cis*-3,4-*cis*-flavan-3,3',4,4',7-pentaol (5) gelei<sup>8</sup>.

Beide die resorsinol A-ring: katesjol B-ring flavan-3,4-diol, (+)-mollisacacidiën (1), en die resorsinol: pirogallol analog, (+)-leukorobinetinidien (4) [(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-flavan-3,3',4,4',5',7-heksaol], kom in die bas van *A. mearnsii* voor<sup>9</sup>. Dit is 'n algemene biosintetiese verskynsel dat die basflavanoïede 'n verhoogde hidroksileringspatroon vertoon en uit meer komplekse mengsels as die ooreenstemmende kernhoutkomponente bestaan.



- (1)  $R = R' = H$  ;  $\sim = \text{|||||}$   
 (2)  $R = H; R' = Me$ ;  $\sim = \text{|||||}$   
 (3)  $R = R' = H$ ;  $\sim = \text{—}$   
 (4)  $R = OH; R' = H$ ;  $\sim = \text{|||||}$

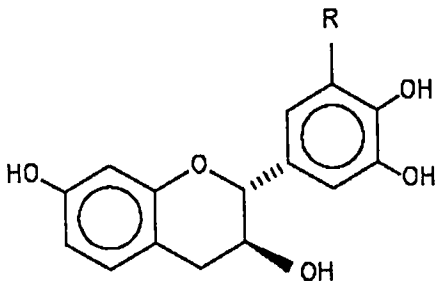


(6)  $R = H$

(7)  $R = OH$

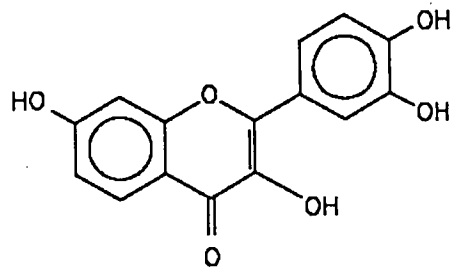
Die floriglusinol A-ring: katesjol B-ring flavan-3-ol, (+)-katesjien (6) [(2*R*,3*S*)-2,3-*trans*-flavan-3,3',4',5,7-pentaol], die floriglusinol: pirogallol tipe, (+)-gallo-

katesjien (7) [(2*R*,3*S*)-2,3-*trans*-flavan-3,3',4',5,5',7-*heksaol*], asook die resorsinol: pirogallol tipe, (-)-robinetinidol (8) [(2*R*,3*S*)-2,3-*trans*-flavan-3,3',4',5',7-*pentaol*], kom in die bas van *A. mearnsii* voor<sup>10</sup>, terwyl slegs (-)-fisetinidol (9) [(2*R*,3*S*)-2,3-*trans*-flavan-3,3',4',7-*tetraol*] in die kernhout aangetref word<sup>11</sup>. Die metaboliese poel in die kernhout van *A. mearnsii* is uniek in die opsig dat daar 'n oormaat flavan-3,4-diol, (+)-mollisacacidiene (1) voorkom, maar dat die flavan-3-ol, (+)-katesjien (6) wat as nukleofiel in die kondensasie van oligoflavanoïede optree, oenskynlik afwesig is.

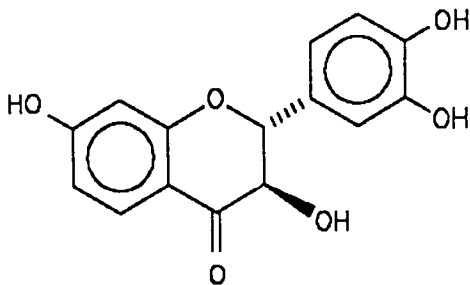


(8) R = OH

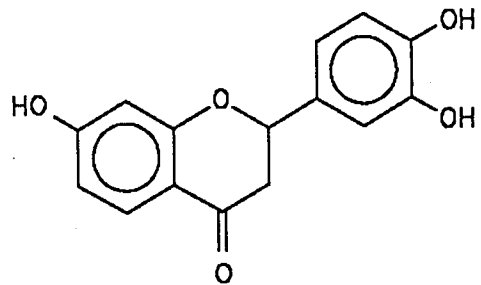
(9) R = H



(10)



(11)



(12)

Die oorblywende monomeriese verbindings in wattel besit 'n 4-karbonielfunksie wat nie net kondensasie by hierdie posisie onmoontlik maak nie, maar ook die resorsinol A-ring teenoor elektrofiele aanval deaktiveer<sup>12</sup>. Hierdie verbindings sluit die flavonol, fisetien (10), die dihidroflavonol, (+)-fustien (11) en die flavanoon, butien (12) in<sup>11</sup>.

### 1.2.2 Oligomeriese proantosianidiene

Die bi-, tri- en tetraflavanoïede wat uit die kernhout en bas van *A. mearnsii* geïsoleer is, resorteer onder twee klasse proantosianidiene, naamlik profisetinidiene en prorobinetinidiene. Benaming van die 5-deoksi analoë is van die ooreenstemmende flavan-3,4-diole, (+)-mollisacacidien (1) en (+)-leukorobinetinidien (4) afgelei.

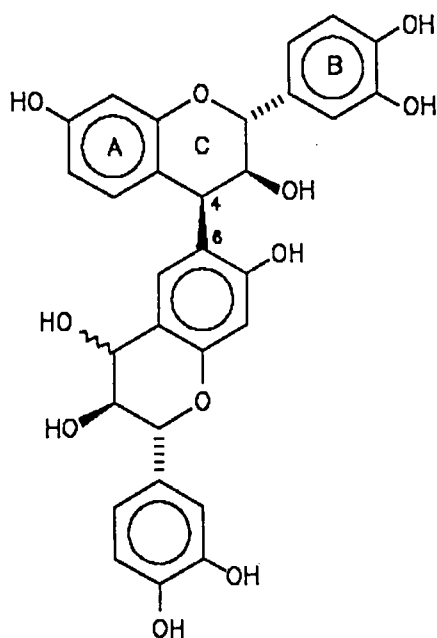
Die struktuurvariasie en kompleksiteit van die proantosianidiene in *A. mearnsii* word bepaal deur die tipe en aantal flavan-3-ol kettingverlengingseenhede, die stereochemie op die stereogeniese (chirale) sentra van die heterosikliese ringe, die tipe en posisie van interflavanoïedbindings en die struktuur van die terminale eenhede.

Struktuurbevestigings op die eerste oligoflavanoïede uit hierdie bron is uitsluitlik met behulp van analitiese metodes, naamlik <sup>1</sup>H k.m.r.-spektroskopie, massaspektrometrie (MS), sirkulêre dichroïsme (SD) en degradasietegnieke gedoen. Beperkings in hierdie metodes het tot die ontwikkeling van 'n biomimetiese sintetiese metode, wat die strukture van geïsoleerde proantosianidiene bevestig, gelei<sup>13-15</sup> (sien afdeling 1.3.1).

### 1.2.2.1 Profisetinidiene

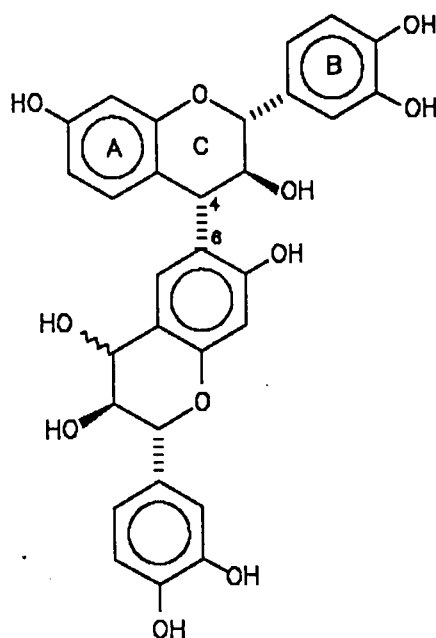
Profisetinidiene in *A. mearnsii* bestaan uit 'n kombinasie van een of meer (-)-fisetinidoleenhede (9), gewoonlik as repeterende flavan-3-ol eenheid, terwyl (+)-katesjien (6) en die flavan-3,4-diol, (+)-mollisacacidien (1), in enkele gevalle, as terminale eenhede fungeer.

Die eerste suksesvolle ondersoek ten opsigte van die stereochemie en koppelingsposisies van die biflavanoïede uit die kernhout en bas van *A. mearnsii*, is deur Roux en medewerkers<sup>16-20</sup> gelewer tydens die isolering van die eerste dimere met 'n terminale flavan-3,4-diol eenheid, (13) - (15), en die [4,6]- en [4,8]-gekoppelde produkte



(13) ~~~ = - - - -

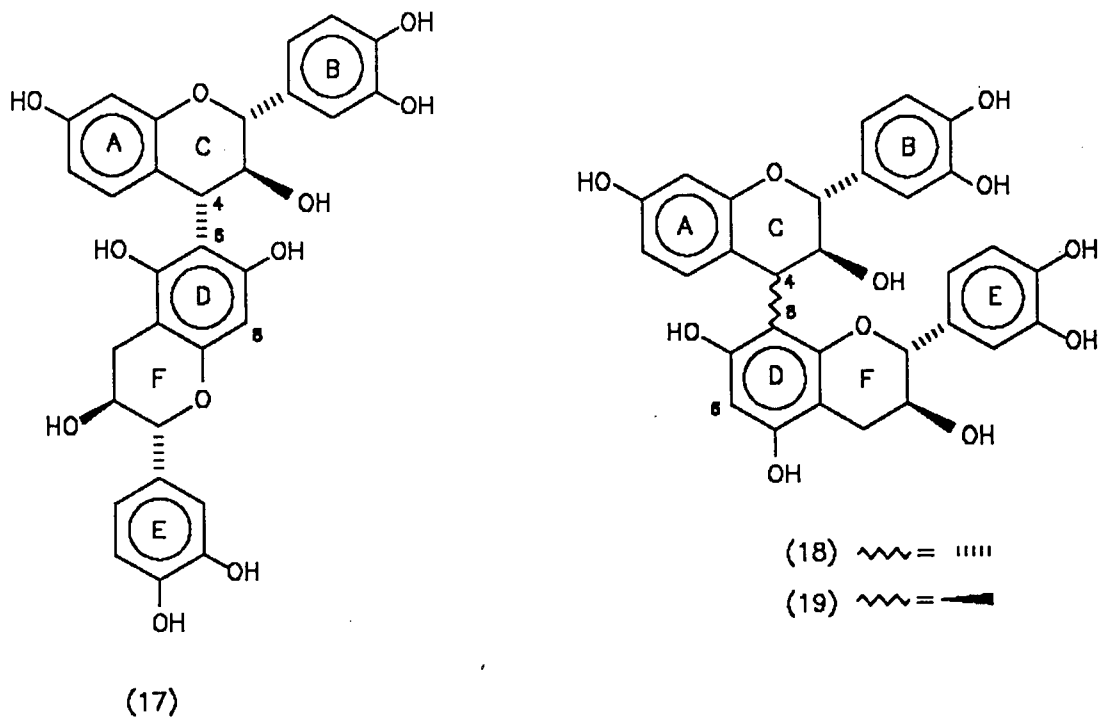
(14) ~~~ = -



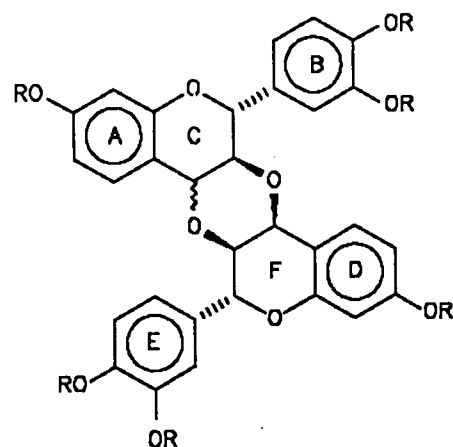
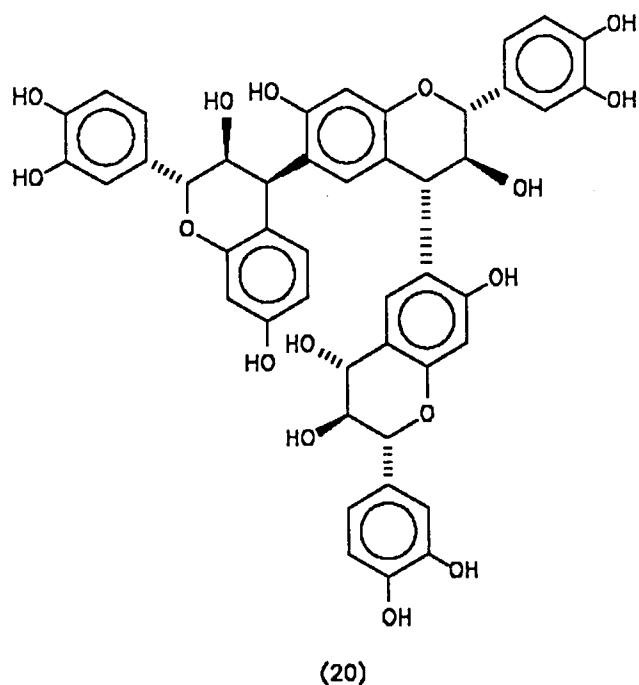
(15) ~~~ = - - - -

(16) ~~~ = -

[(17), (18) en (19) onderskeidelik] met (+)-katesjien (6) as terminale eenheid. 'n Metode gebaseer op die absolute waardes van die chemiese verskuiwings van die residuele 6-H(D) of 8-H(D) van die [4,8]- en [4,6]-gekoppelde dimere [bv. (18) en (17)] onderskeidelik, is deur Hundt en Roux<sup>21</sup> ontwikkel om tussen die regio-isomere te onderskei.



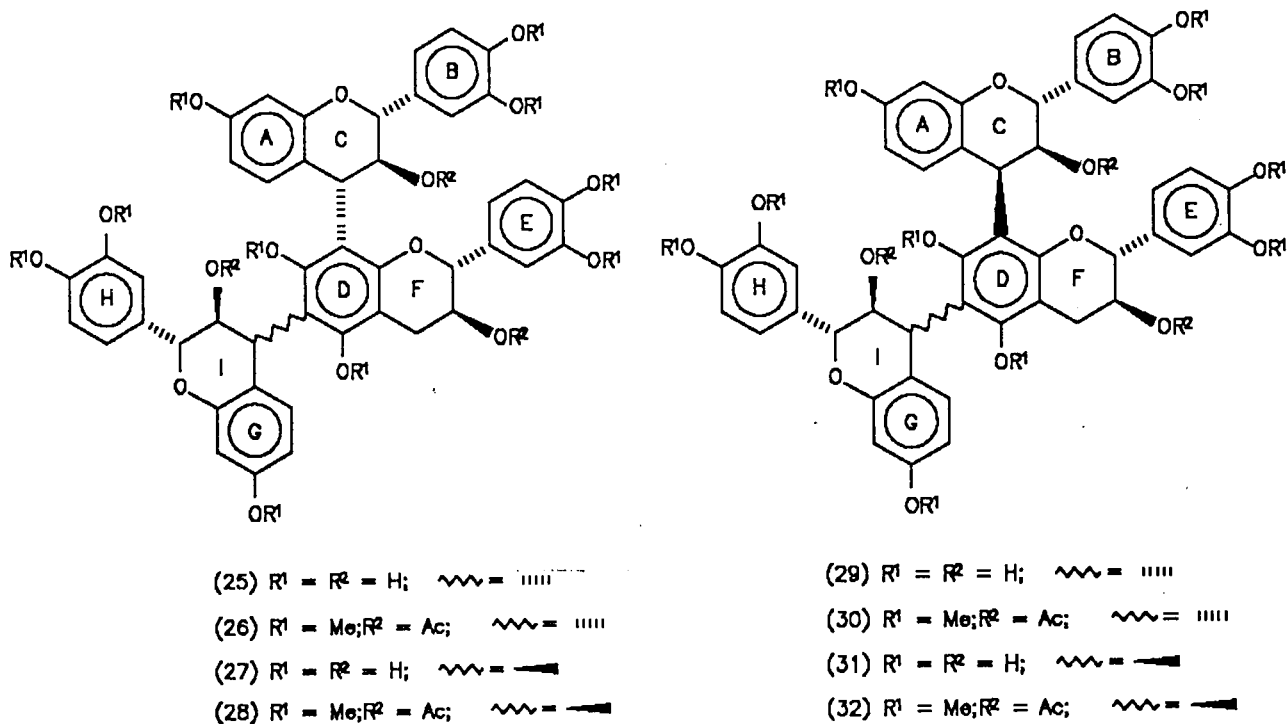
Herondersoek van die kernhout het die diastereoïseriese homolog van (13) – (15), naamlik (16) en die eerste lineêre triflavanoïed met 'n terminale 3,4-diolfunksie, (-)-fisetinidol-(4 $\beta$ ,6)-(-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,6)-(+)-mollisacacidien (20), gelewer<sup>22</sup>. Verbindings (13) – (16) en (20) ontstaan waarskynlik as gevolg van die selfkondensasie van die oormaat (+)-mollisacacidien (1) in die metaboliese poel van die kernhout.



- (21) R = H; ~~~~~ = ———  
 (22) R = Me; ~~~~~ = ———  
 (23) R = H; ~~~~~ = |||||  
 (24) R = Me; ~~~~~ = |||||

Twee dioksaan-gekoppelde profisetinidene, die struktureel simmetriese (21) en die asimmetriese (23), is uit die kernhout van *A. mearnsii* geïsoleer en as die metieleter derivate, (22) en (24), deur middel van boortrifluoried-gekataliseerde selfkondensasie van tri-*O*-metiel-(+)-mollisacacidien (2), gesintetiseer<sup>23,24</sup>.

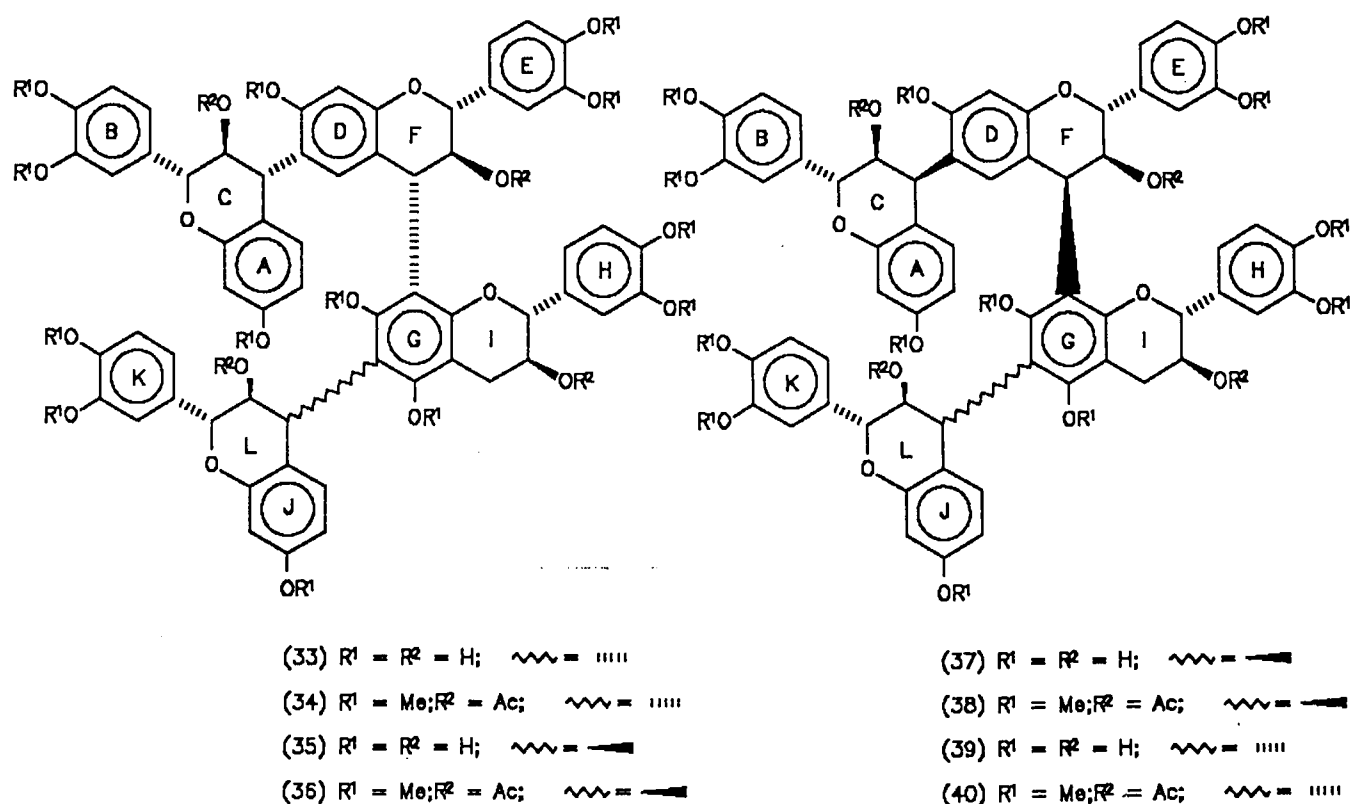
Vier angulêre [4,6:4,8]-gekoppelde profisetinidien triflavanoïede<sup>25</sup> [(25), (27), (29), (31)] en vier angulêre tetraflavanoïede<sup>26</sup> [(33), (35), (37), (39)] is uit die kernhout van die wattel geïsoleer. Die voorkoms van beide hierdie tipe oligomere in dieselfde bron dui daarop dat die angulêre triflavanoïede as intermediere vir verdere struktuuruitbreiding na die hoër gekondenseerde tanniene dien.



Struktuurbevestigings van die oligomere met behulp van  $^1H$  k.m.r. spektroskopie (80 MHz) by kamertemperatuur is bemoelijk as gevolg van rotasie-isomerie wat tot die kompleksiteit van spektra bydra. Hierdie verskynsel is deur Roux en medewerkers<sup>18</sup> tydens die isolasie van profisetinidien biflavanoïede aangetoon. Temperatuurverhoging tot 177 °C en 167 °C onderskeidelik, word benodig om die relatief hoë aktiveringsenergie vir vinnige rotasie (op die k.m.r. tydskaal) om beide interflavanoïedbindings in die dekametieleter triasetaatderivate, (26) en (28), te voorsien en tot goed gedefinieerde spektra te lei<sup>25</sup>.

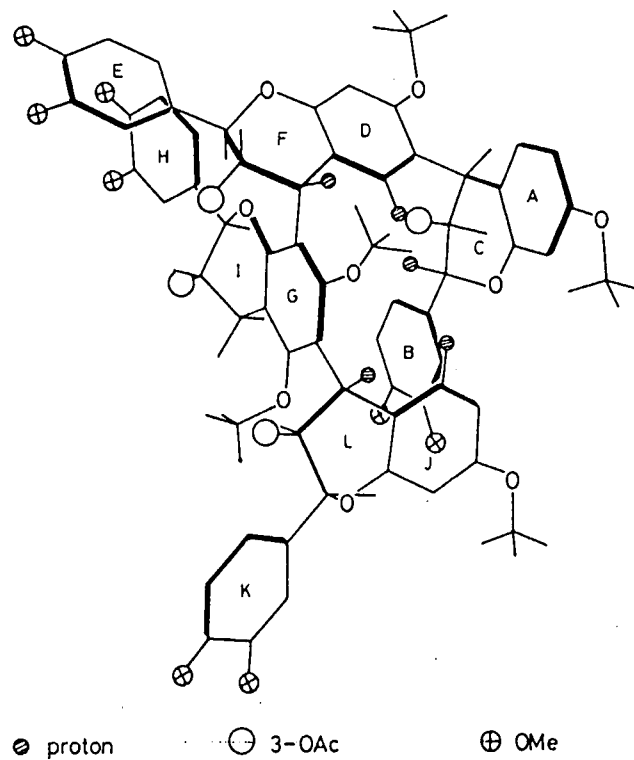
Die  $^1H$  k.m.r. spektra van die tetraflavanoïedderivate, (34), (36) en (38), het lynverbreding en seinverdubbeling oor 'n wye temperatuurgebied getoon en bepaling van die bindingsposisies, stereochemie op C-4 van elke flavanoïedeenhed, volgorde van die

eenhede en dus die posisie van die biflavanoïedeenheid by of die 6- of die 8- posisie van die (+)-katesjieneenheid, was slegs moontlik deur die *in vitro* kondensasie van mono- en biflavanieleenhede met bekende stereochemie. Die 500 MHz  $^1\text{H}$  k.m.r. spektrum by  $31^\circ\text{C}$  van die tridekametieleter triasetaat (40) het egter skerp gedefinieerde resonanse getoon wat op 'n besondere konformasionele stabiliteit van die dominante konformeer dui. Temperatuurverhoging lei tot toenemende lynverbreding wat aandui dat hierdie diastereoïsoomeer hoë aktiveringsenergie vir rotasie om die interflavanoïedbindings benodig ( $\Delta G^\ddagger_{\text{rot.}} > 20 \text{ kkal. mol}^{-1}$ )<sup>26</sup>.



Verbinding (40), asook 'n diastereoïsoomeer uit *Rhus lancea*<sup>27</sup>, is gebruik om die eerste konformasie-analise van hoë molekuleêre massa gekondenseerde tanniene en dus die

bepaling van die absolute konfigurasies om elk van die drie  $sp^2-sp^3$  C-C-interflavanoïedbindings, uit te voer<sup>28</sup>. Analise van die 'nuclear' Overhauser-effek (n.O.e.) met 'H k.m.r. spektroskopie, het 'n 'sikliese' rangskikking van die flavanieeenhede met gedeeltelike oorvleueling aangedui (Figuur 1.1).

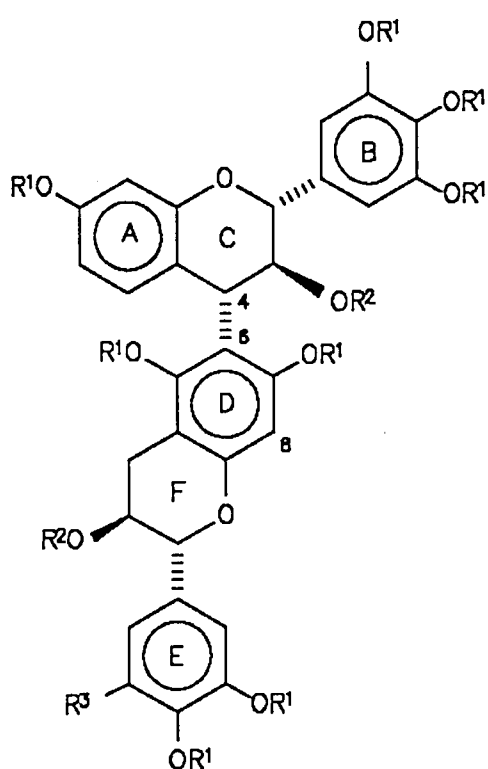


Figuur 1.1

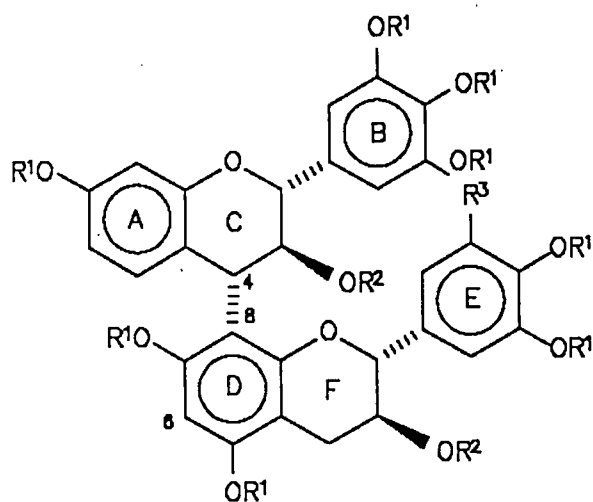
#### 1.2.2.2 Prorobinetinidiene

Benewens die teenwoordigheid van lae konsentrasies profisetinidiene, bestaan die basestrak van *A. mearnsii* hoofsaaklik uit prorobinetinidientipe oligoflavanoïede. Hierdie metaboliete is op (+)-katesjien (6) of (+)-gallokatesjien (7) as terminale eenhede en (-)-robinetinidol (8) as flavan-3-ol verlengingseenheid, gebaseer.

Die [4,6]-gekoppelde biflavanoïede, (41) en (43), is deur Drewes en medewerkers<sup>17</sup>, en die regio-isomere, (45) en (47), deur Botha *et al.*<sup>29</sup>, uit die kommersieel belangrike 'Mimosa'-ekstrak (basekstrak van *A. mearnsii*) geïsoleer. Hierdie verbindings word oënskynlik nie deur die 3,4-*cis* diastereoïsomere vergesel nie en besit almal dieselfde absolute konfigurasie [(2*R*, 3*S*, 4*S*: 2*R*, 3*S*)] as die profisetinidienanalooë (18), soos deur 'n vergelykende studie van die SD-data aangetoon is<sup>29</sup>.

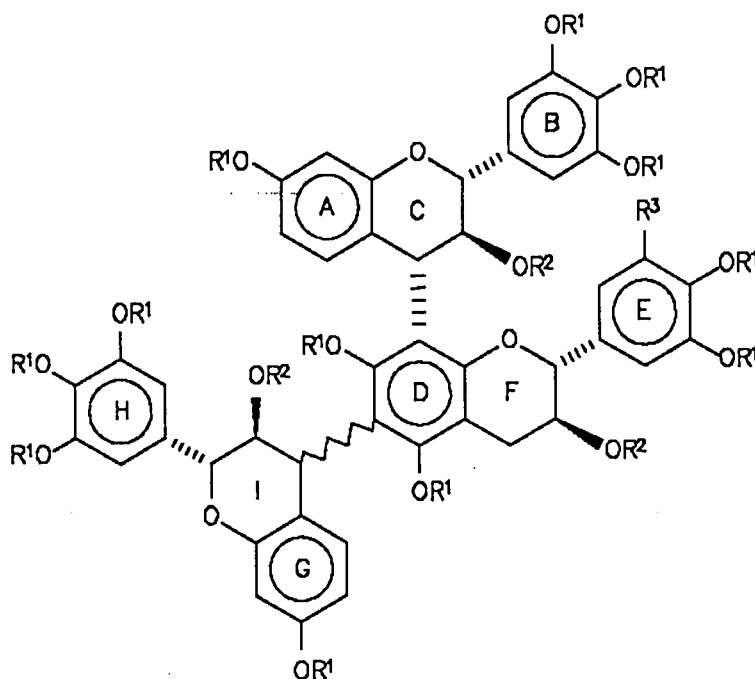


- (41)  $R^1 = R^2 = R^3 = H$   
 (42)  $R^1 = Me; R^2 = Ac; R^3 = H$   
 (43)  $R^1 = R^2 = H; R^3 = OH$   
 (44)  $R^1 = Me; R^2 = Ac; R^3 = OMe$



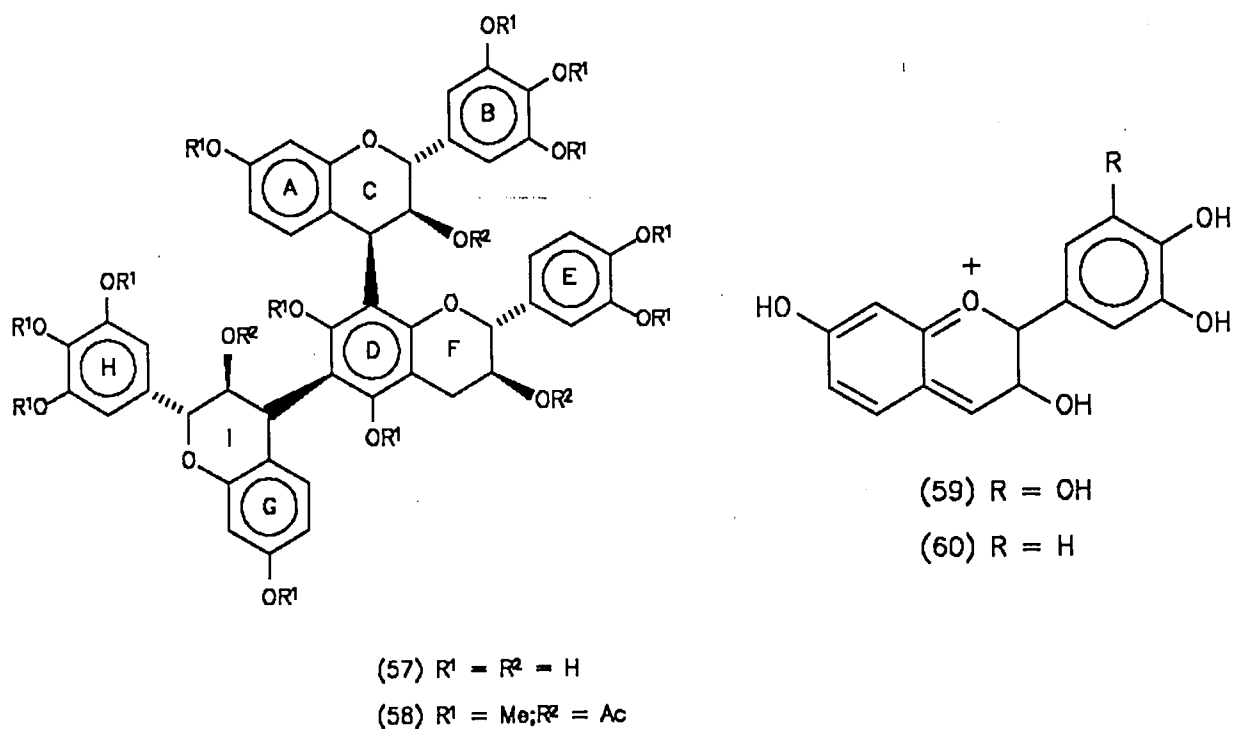
- (45)  $R^1 = R^2 = R^3 = H$   
 (46)  $R^1 = Me; R^2 = Ac; R^3 = H$   
 (47)  $R^1 = R^2 = H; R^3 = OH$   
 (48)  $R^1 = Me; R^2 = Ac; R^3 = OMe$

Die triflavanoïedfraksie uit wattelbas bestaan uit vyf angulêre prorobinetindiene, (49), (51), (53), (55) en (57), wat as metieleterasetaatderivate gesuiwer is en met behulp van  $^1\text{H}$  k.m.r. spektroskopie, sirkulêre dichroïsme, massaspektrometrie en sintese<sup>30</sup> gekarakteriseer is.



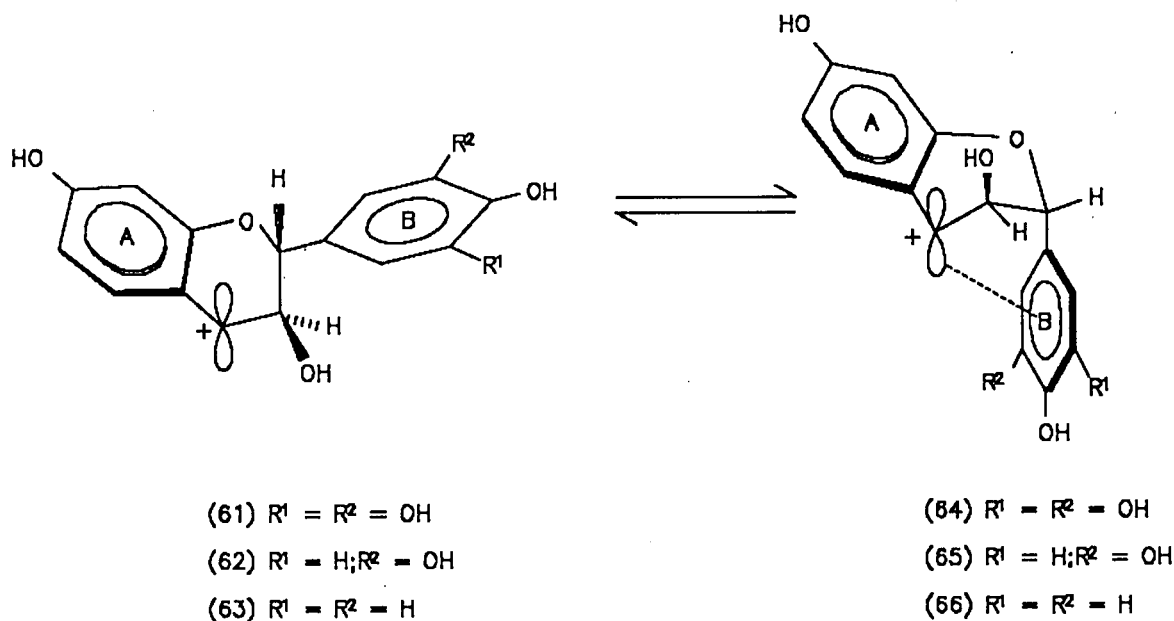
- (49)  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ ;  $\sim = \text{||||}$   
 (50)  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Ac}$ ;  $\text{R}^3 = \text{H}$ ;  $\sim = \text{||||}$   
 (51)  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{R}^3 = \text{OH}$ ;  $\sim = \text{||||}$   
 (52)  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Ac}$ ;  $\text{R}^3 = \text{OMe}$ ;  $\sim = \text{||||}$   
 (53)  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ ;  $\sim = \text{—}$   
 (54)  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Ac}$ ;  $\text{R}^3 = \text{H}$ ;  $\sim = \text{—}$   
 (55)  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{R}^3 = \text{OH}$ ;  $\sim = \text{—}$   
 (56)  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Ac}$ ;  $\text{R}^3 = \text{OMe}$ ;  $\sim = \text{—}$

Die volledige oorheersing van die prorobinetinidiene in die hoër oligomeriese fraksies van die basekstrak korreleer met die waarneming, tydens die biomimetiese sintese van (49) – (57), dat die kondensasiestempo tussen (+)-leukorobinetinidien (4) en die nukleofiele substrate in die metaboliese poel, byna tweevoudig die van (+)-mollisacacidiene (1) is. Hierdie B-ring afhanklike verskynsel is aanvanklik in terme van die beter stabiliseringsvermoë van die pirogallolfunksie *versus* die katesjolfunksie in die kanoniese vorms van die suur-gegenereerde C-4 karbokatione [(59) en (60) onderskeidelik] verklaar<sup>30</sup>.



Die vermoë van die B-ring om *via* 'n A-konformasie (65) tot die stabilisering van die C-4 karbokation van tipe (62) by te dra, is vir 'n geruime tyd oor die hoof gesien. In 'n A-konformeer neem die piraanring 'n halfstoel/sofakonformasie in met die 2-arielgroep in 'n *aksiale* posisie (65), in teenstelling met die *ekwatoriale* orientasie in die

E-konformeer (62)<sup>31</sup>. Die elektronryke pirogallol B-ring van die (+)-leukorobinetinidien karbokatioon (64), is in staat om die bensiliese karbokatioon deur ladingdonering te stabiliseer. Die swakker stabiliseringsvermoë van die katesjol- en mono-geoksigeneerde funksionaliteite vir die (+)-mollisacacidien- (65) en (+)-guibourtacacidienione (66), word in die afname van die onderskeie kondensasiestempo's weerspieël: (64) > (65) > (66)<sup>30,32</sup>.



### 1.3 Biomimetiese sintese van proantosianidene

#### 1.3.1 'Konvensionele' profisetinidien- en prorobinetinidien oligoflavanoïede

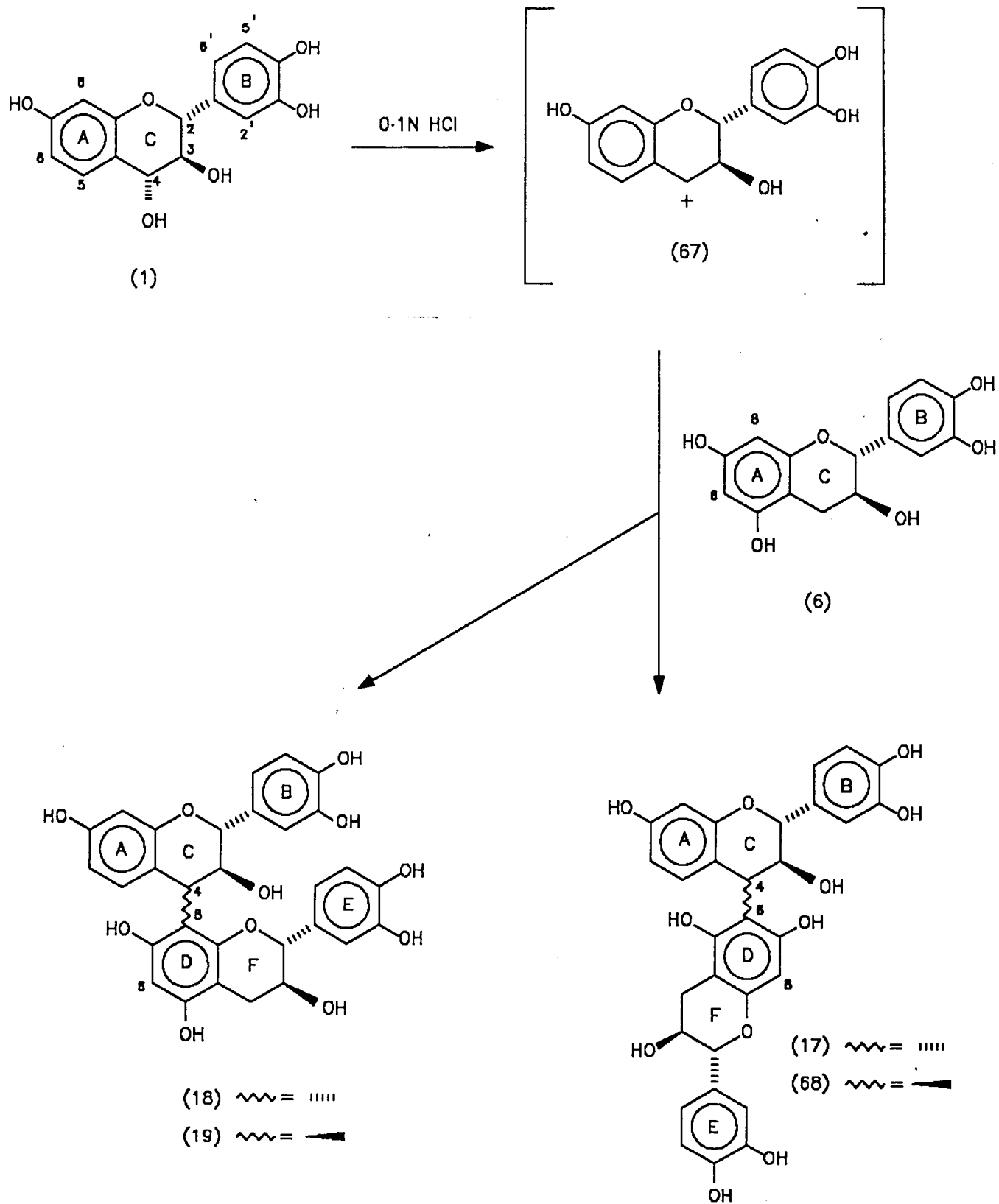
Weens beperkinge in die voorafgenoemde analitiese metodes was dit noodsaaklik om 'n algemene metode van sintese te ontwikkel ten einde beide die struktuur en absolute konfigurasie van flavanoïede op hoër oligomeriese vlak ondubbelsinnig te bepaal.

Die beginsel van hierdie biomimetiese sintese berus daarop dat flavan-3,4-diole as *p*-hidroksi-bensielalkohole<sup>5</sup>, strukturele eenhede in die metaboliese poel verteenwoordig wat onder milde suurkondisies (0.1 N HCl) C-4-karbokatione kan genereer en as potensiele elektrofile kan optree, terwyl flavan-3-ole as nukleofiele kan fungeer.

Die vrye assosiasie van flavan-3,4-diole en flavan-3-ole in die metaboliese poel van *A. mearnsii* het tot die ontwikkeling van eksperimentele kondisies wat tot C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>- of C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-interflavanoïedbindingsvorming aanleiding gee, gelei en het die eerste reeks sintetiese dimere gelewer <sup>20</sup>(Skema 1.1). Kondensasie van (+)-mollisacacidien (1) met (+)-katesjien (6) in 'n 1:1 molverhouding lewer beide die [4,8] - [(18) en (19)] en die [4,6]-gekoppelde biflavanoïede [(17) en (68)] in 'n verhouding van 4:1 en 3,4-*trans* relatief tot 3,4-*cis* in 'n 3:2-verhouding. Die verhoudings is vanaf die geïsoleerde heptameteleter diasetate bepaal.

Die C<sub>4</sub>-karbokationiese intermedier (67) van die flavan-3,4-diol met 'n resorsinoltipe A-ring, is minder stabiel as die van die floriglusionoltipe en gevolglik word 'n afname in die regio- en stereoselektiwiteit in die kondensasie van (+)-mollisacacidien (1) met (+)-katesjien (6) verwag. Geïsoleerde tanniene uit *A. mearnsii*<sup>30</sup> dui egter daarop dat die aanvanklike *in vivo* kondensasie verwant aan bogenoemde, hoogs regioselektief [C-8 van (+)-katesjien (6)] en stereoselektief (hoofsaaklik 3,4-*trans* profisetinidien- en prorobinetinidiensubstituent) verloop. Hierdie betekenisvolle verskille kan waarskynlik aan die ensimatiese beheer in die *in vivo* kondensasies toegeskryf word.

SKEMA 1-1

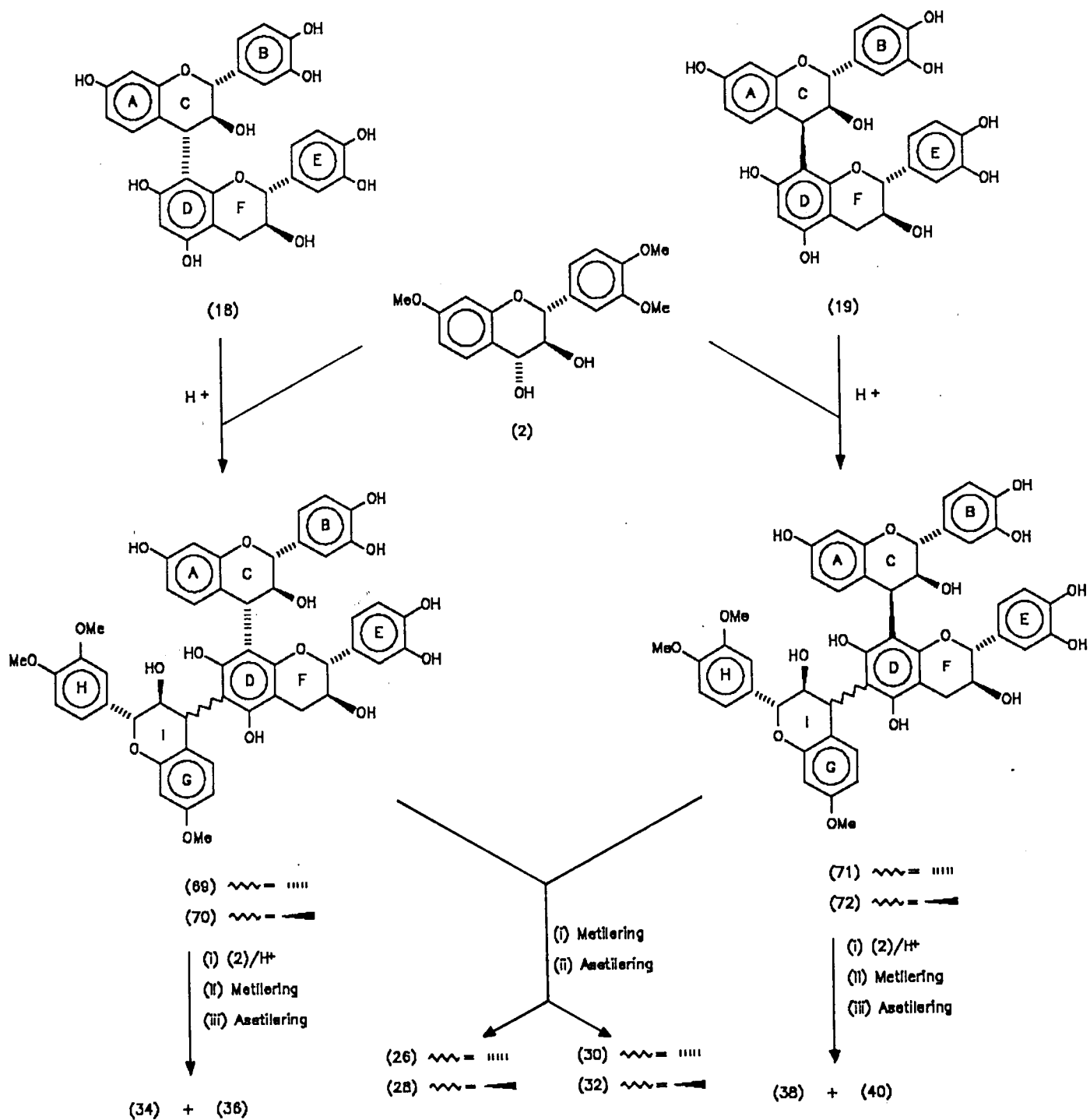


Die biflavanoïede, (18) en (19), is verder as uitgangstowwe in die biomimetiese sintese van triflavanoïede, (26), (28), (30) en (32), gebruik<sup>25</sup> (Skema 1.2). Die verlengde reaksietyd (24h) vir hierdie kondensasies in vergelyking met die van die biflavanoïede (2h), asook die laer opbrengste ( $\approx 12\%$  versus  $50\%$ ) word aan die verhoogde steriese verhinderings as gevolg van die toenemende kompleksiteit van die nukleofiele substrate, toegeskryf. Die koppeling van tri-*O*-metiel-(+)-mollisacacidiën (2) aan die onderskeie biflavanoïede, (18) en (19), verloop regiospesifiek by C-6 (D-ring) om die diastereoïso-meriese angulêre triflavanoïede [(69) – (72)] te lewer<sup>26</sup>. Die gesamentlike voorkoms van die [4,8]-biflavanoïede en die angulêre triflavanoïede in *A. mearnsii* dui daarop dat die *in vivo* reaksie waarskynlik volgens hierdie sintetiese roete verloop waar (+)-katesjien (6) as bifunksionele nukleofiel optree en die substitusie [4,8] gevolg deur [4,6] is.

Die volgende stap in die sintese van die vier angulêre tetraflavanoïede, (34), (36), (38) en (40), behels koppeling by die swakker nukleofiele C-6-posisie van die (-)-fisetinidol-eenhede, aangesien beide die 'sterk' nukleofiele posisies op die A-ring van die flavan-3-ol in die ooreenstemmende triflavanoïede, reeds gesubstitueer is (Skema 1.2). Die hoë mate van regioselektiwiteit by C-6 van die 'boonste' [4,8]-(-)-fisetinidolsubstituent in die finale kondensasiestap kan aan die asimmetriese induksie van die 'nukleofiele' triflavanoïedsubstraat toegeskryf word. Vergelyking van <sup>1</sup>H k.m.r. spektroskopiese data teen 500 MHz van die sintetiese tetraflavanoïede en die ooreenstemmende natuurprodukte uit *A. mearnsii*, lei tot die ondubbelsinnige bevestiging van hierdie komplekse oligoflavanoïedstrukture.

Die biomimetiese sintese van prorobinetinidientipe oligoflavanoïede is op soortgelyke wyse deur Viviers *et al.*<sup>30</sup> uitgevoer en die strukture van drie triflavanoïede, (50), (54) en (58), aldus bevestig.

SKEMA 1-2



### 1.3.2 C-ring geïsomriseerde gekondenseerde tanniene (flobatanniene)

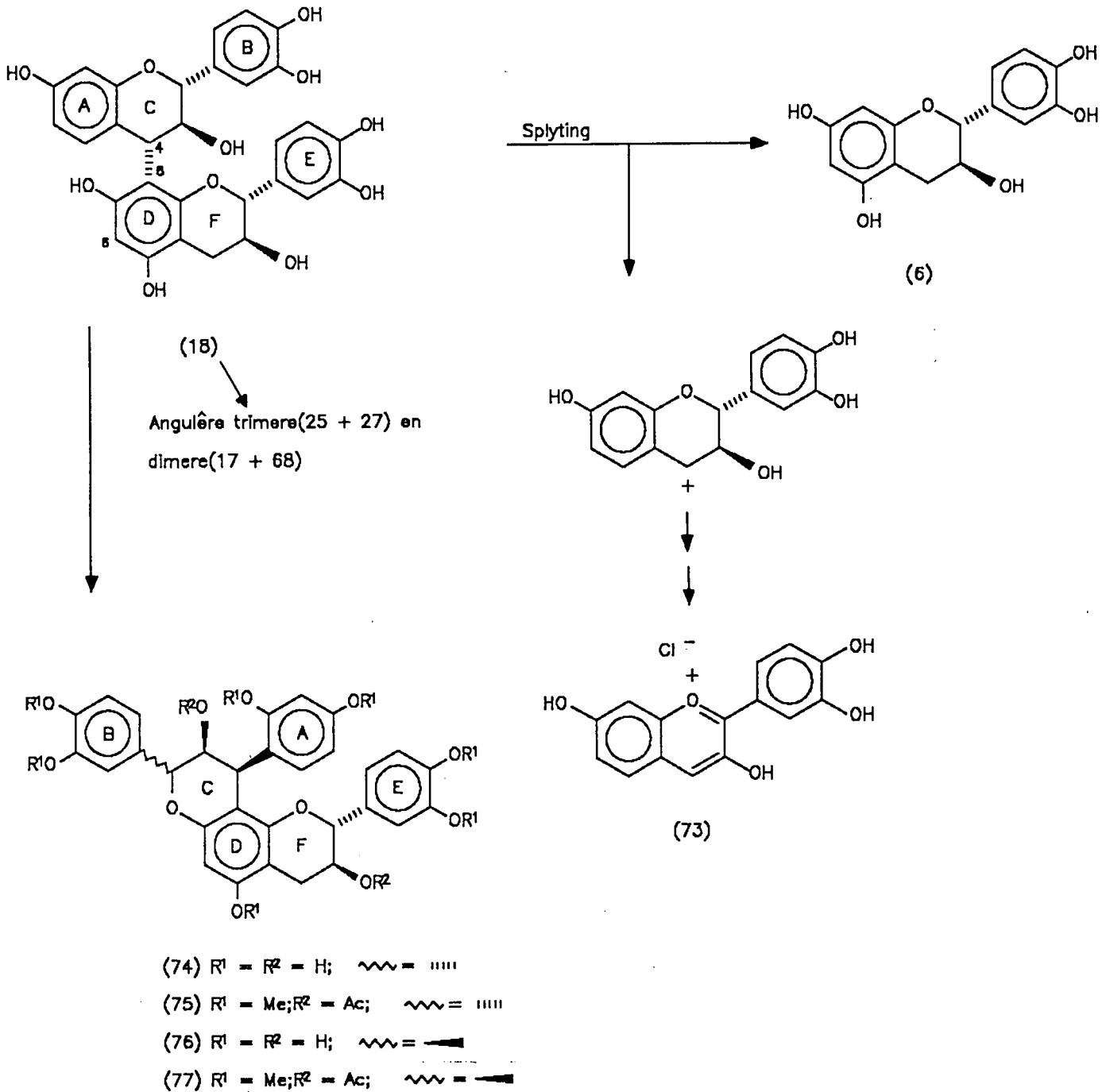
Die term flobatanniene word in die looibedryf geassosieer met die onoplosbare presipitaat (genoem 'phlobaphenes' of 'tanner's reds')<sup>33</sup> wat tydens die behandeling van gekondenseerde tanniene met sterk mineraalsuur vorm.

Die biflavanoïed, (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)-katesjien (18) [verteenwoordigend van die biflavanoïede in kommersiele wattelbas] is deur Roux *et al.*<sup>34</sup> as model gebruik in 'n ondersoek na die moontlike reaksies wat tydens die suur-geïnduseerde generering van 'tanner's reds' plaasvind. Die biflavanoïed (18) is met swak tot medium sterkte suur (asyn- en monochloorasynsuur) gerefluks en lewer benewens fisetinidienchloried (73) en (+)-katesjien (6), wat as gevolg van interflavanoïedbindingsplyting ontstaan, ook hoer oligomere en lae konsentrasies van 'n nuwe klas van C-ring geïsomriseerde verbindings, (74) en (76) (Skema 1.3).

Die natuurlike voorkoms van hierdie klas verbindings, genoem flobatanniene, is vir die eerste keer met die isolasie van prototipes uit *Colophospermum mopane*, *Guibourtia coleosperma* en *Baikia plurijuga*, geïllustreer<sup>35-38</sup>.

Struktuurbevestigings op die C-ring geïsomriseerde profisetinidene, naamlik 8,9-*trans*-9,10-*cis*-3,4,9,10-tetrahidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (74) en verwante analoe is deur toepassing van n.O.e.-k.m.r. tegnieke op die metieleterasetaatderivate [bv. (75)] uitgevoer. Duidelike verskille in die <sup>1</sup>H k.m.r. spektra van die geassosieerde isomere [metieleterasetaatderivate van bv. (74) en (18)] is waargeneem, waarvan die afwesigheid van kamertemperatuur rotasie-isomerie by die C-ring geïsomriseerde verbinding en die

SKEMA 1-3



omruiling van die relatiewe chemiese verskuiwings van die 4-H(C)- en 2-H(C)-resonanse, die opvallendste is. N.O.e.-assosiasies (<sup>1</sup>H k.m.r.) van 2-OMe(A) met 3-H(A) en van 4-OMe(A) met beide 3H(A) en 5-H(A) in bv. (75), bevestig die vrystelling van 'n resorsinoleenheid tydens ringisomerisasie.

Die bestaande <sup>1</sup>H k.m.r. parameters wat gebruik word om tussen regio-isomere van 'konvensionele' biflavanoïede te onderskei, naamlik die absolute chemiese verskuiwings van residuele D-ring singulette van metieleterasetaatderivate in CDCl<sub>3</sub> by kamertemperatuur<sup>21</sup> en die waarneming van n.O.e.-assosiasies tussen die residuele proton en metoksigroep van die D-ring<sup>39</sup>, is nie geskik om onderskeid tussen die regio-isomeriese [2,3-*f*]- en [2,3-*h*]chromene te tref nie.

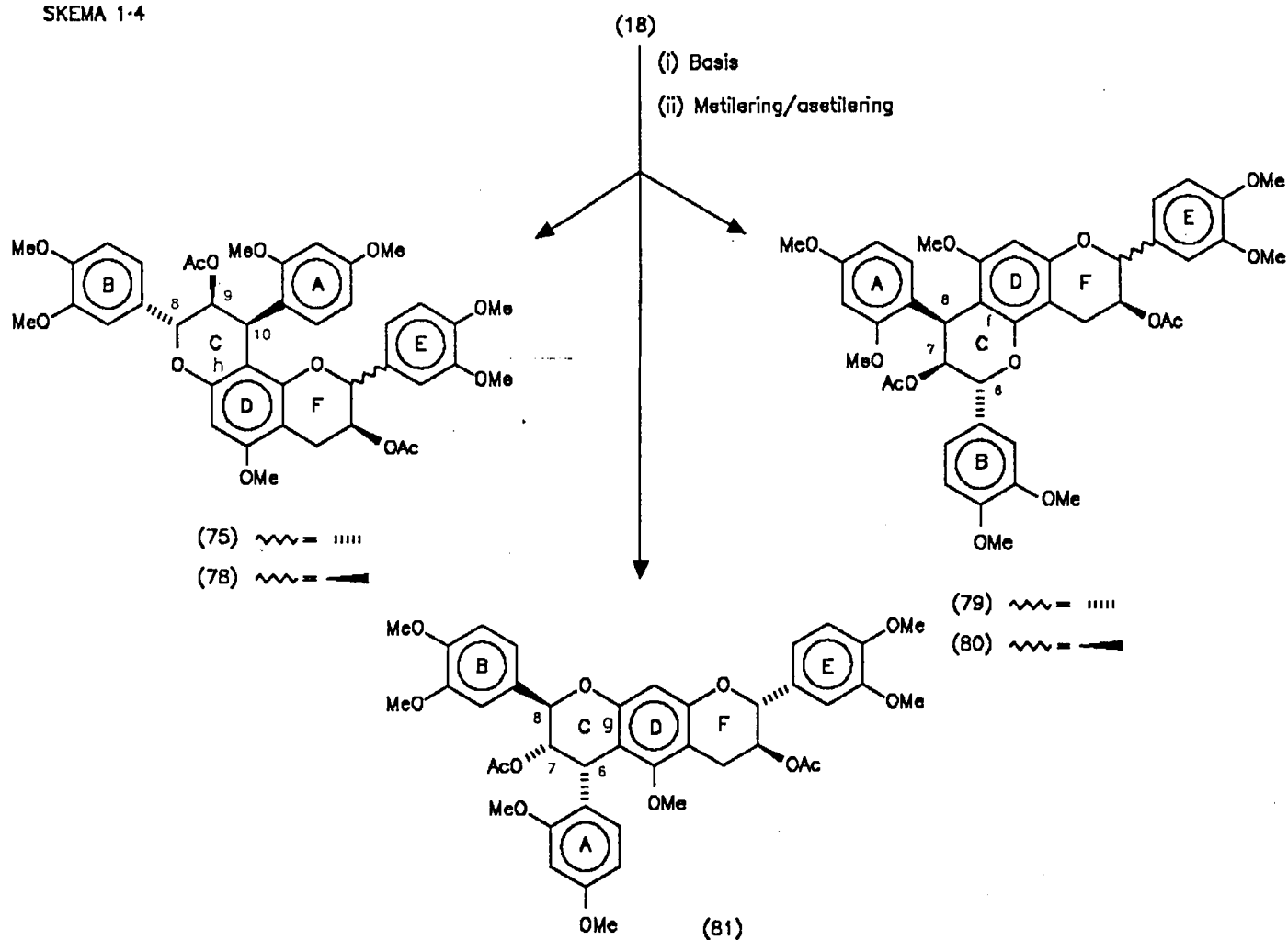
Die konformasionele stabiliteit van die C-ring geïsomereerde verbindings en die relatiewe planariteit van die sentrale CDF-ringsisteam dra waarskynlik by tot die verlaagde oplosbaarheid in waterige media en aldus 'n verhoging in die affiniteit vir kollageensubstrate<sup>34</sup>. Die nukleofiele resorsinoleenheid wat tydens ringisomerisasie vrygestel word, kan tot aktivering van 5-deoksi tanniene vir die gebruik in die houtlymbedryf dien.

Die potensiele industriële toepassings van gekondenseerde tanniene *via* C-ring geïsomereerde verbindings, het tot die daarstelling van 'n sintetiese metode om eenduidige struktuurtoekennings aan hierdie metaboliene te maak, gelei.

### 1.3.2.1 Sintese van flobatanniene *via* basisgekataliseerde omskakelings

Aangesien die meeste industriële toepassings van gekondenseerde tanniene by alkaliese pH plaasvind<sup>40</sup> en die suur-geïnduseerde omskakeling van (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)-katesjien (18)<sup>34</sup>, slegs lae opbrengste flobatanniene lewer, is aandag aan die sintese van C-ring geïsomereerde produkte onder basiese kondisies gegee.

SKEMA 1·4

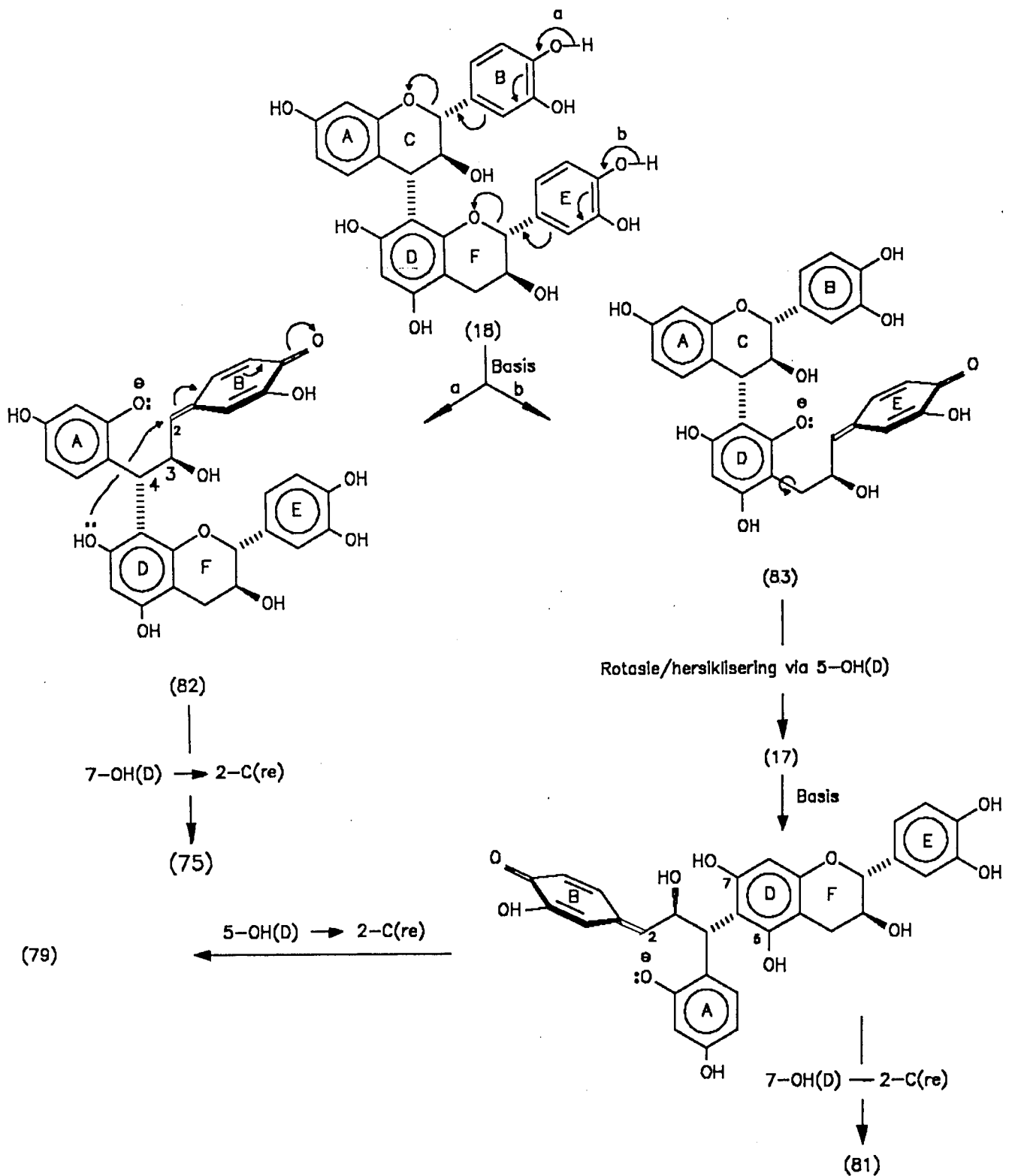


Deur benutting van reaksiekondisies deur Freudenberg en Purrmann<sup>41,42</sup> ontwikkel vir die epimerisasie by C-2 van (+)-katesjien, het Steynberg *et al.*<sup>37,43</sup> daarin geslaag om C-ring isomerisasies van biflavanoïede in goeie opbrengste te bewerkstellig.

Blootstelling van (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)-katesjien (18) aan 0.025 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-0.025 M NaHCO<sub>3</sub> buffer (pH 10) vir 5h by 50°C onder stikstof, lewer na derivatisering 'n komplekse mengsel van vyf C-ring geïsoomiseerde produkte, (75), (78), (79), (80) en (81) (Skema 1.4).

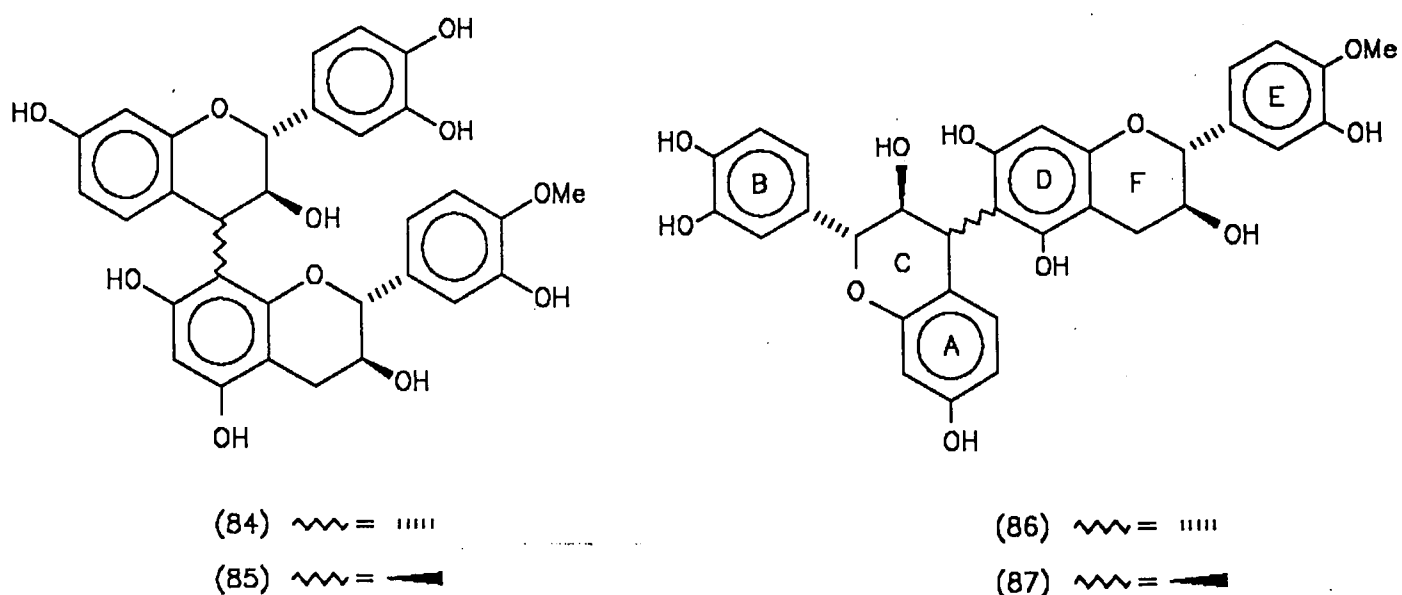
Die meganistiese verloop van hierdie reaksie (Skema 1.5) kan verklaar word in terme van die vorming van 'n B-ring kinoonmetied (82), gevolg deur hersiklisering waarby 7-OH(D) betrokke is en wat aanleiding gee tot die substitusie van 'n resorsinol A-ring deur 'n floroglusinol D-ring funksionaliteit. Hersiklisering vereis egter rotasie om die C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-bindingsas wat meebring dat 'n 3,4-*trans* biflavanoïed sonder uitsondering, 'n flobatannien met 3,4-*cis* konfigurasie sal lewer. Dreiding-modelle toon dat nukleofiele aanval van 7-OH(D) stereoselektief op die *Re*-vlak van die kinoonmetied (82) plaasvind en bydra tot behoud van die absolute konfigurasie by 2-C(C) [8-C(C) in flobatannien (75)] vir biflavanoïede met 3,4-*trans* stereochemie.

Die vorming van die regio-isomere, (79) en (81), en die waargenome epimerisasie by C-2(F) in (78) en (80), kan in terme van die vorming van 'n E-ring kinoonmetied (83), wat rotasie om die C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-bindingsas ondergaan en hersikliseer *via* 5-OH(D) of 7-OH(D), verklaar word.



SKEMA 1.5: Voorgestelde meganisme vir die vorming van flobatanniene en die oorsprong van die migrerende flavanieleenheid

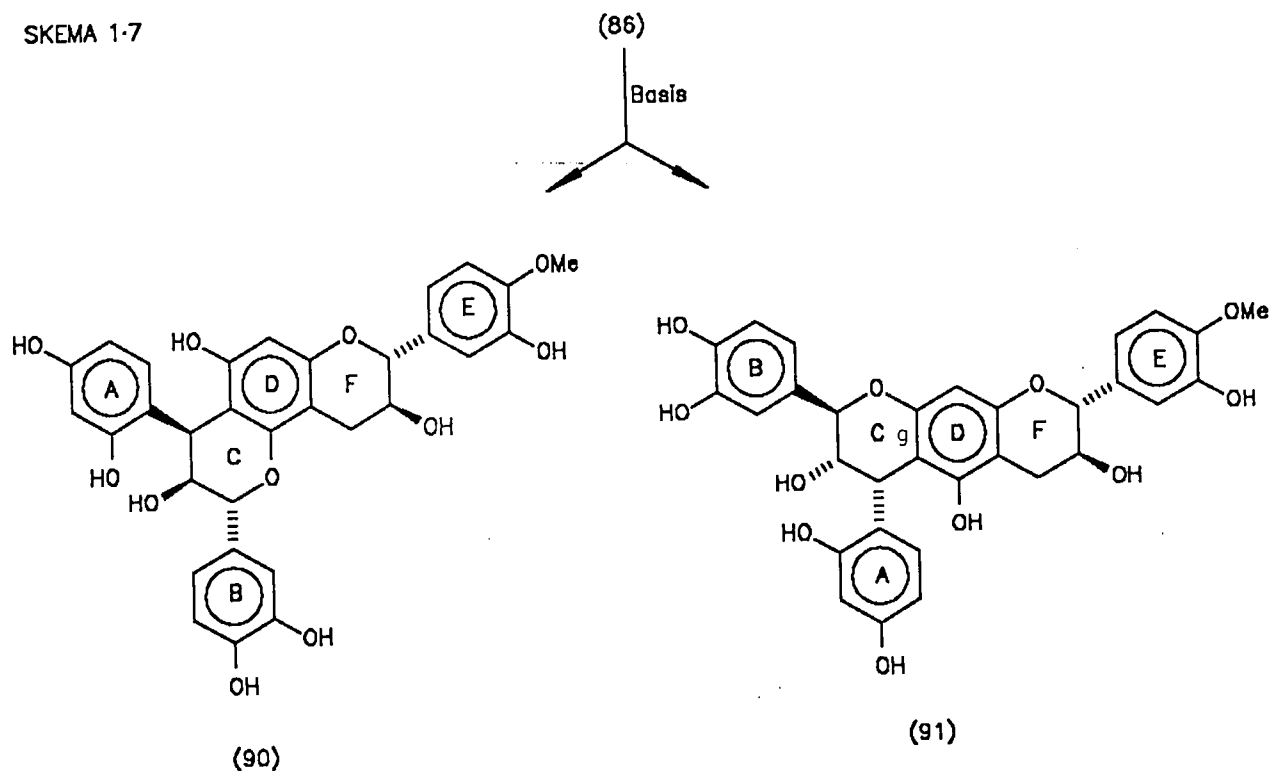
Ten einde die kompliserende newereaksies as gevolg van die E-ring kinoonmetied (83) uit te skakel, is die sintetiese benadering gewysig deur die gebruik van selektief beskermde [4-OH(E)] biflavanoïedvoorlopers. Selektiewe metilering<sup>44</sup> van (+)-katesjien met metieljodied en die opeenvolgende suurgekataliseerde kondensasie van 4'-O-metiel-(+)-katesjien met (+)-mollisacacidien (1) lewer die [4,8]- en [4,6]-(-)-fisetinidol-(+)-katesjien-4'-O-metieleters, (84) – (87)<sup>37</sup>.



Blotstelling van (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)-katesjien-O-metieleter (84) aan die basiese kondisies lewer die verwagte 8,9-*trans*-9,10-*cis*-tetrahidropirano[2,3-*h*]-chromeen (88) [58%]<sup>37</sup>(Skema 1.6). Flobatannien (88) word vergesel deur klein hoeveelhede dehidro-(-)-fisetinidol-(+)-katesjien (89), wat verteenwoordigend is van alternatiewe hersiklisering *via* C-6(B) in 'n kinoonmetied van tipe (82), gevolg deur oksidatiewe verwydering van 'n hidriedioon.

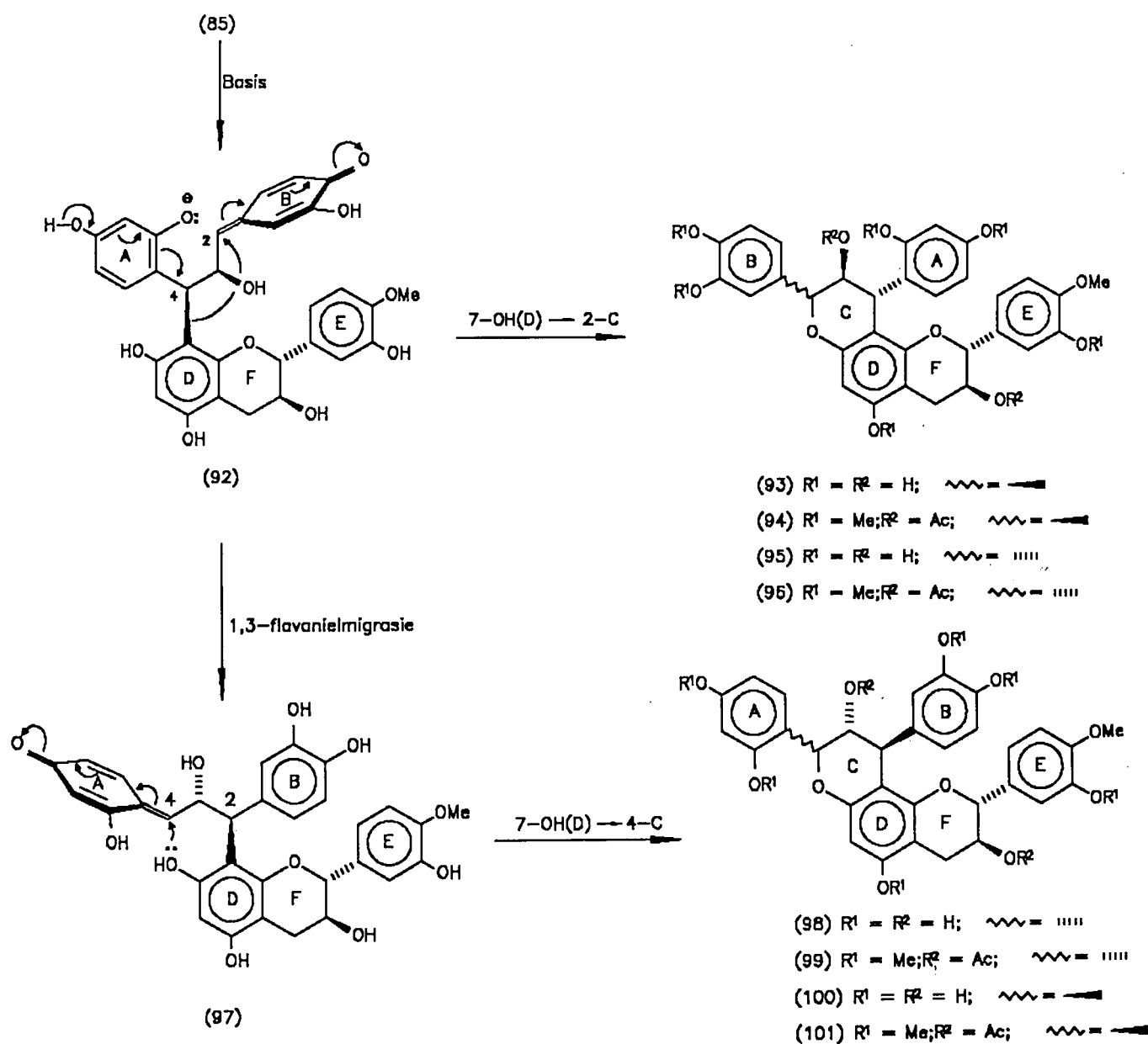


SKEMA 1-7



Die ringisomerisasie van (86) vind by voorkeur *via* hersiklisering van 5-OH(D) en C-2 in die intermediere kinoonnctied van tipe (82) plaas. Hierdie verskynsel word verklaar in terme van 'n oplosmiddelaafhanklike voorkeurkonformasie om die interflavanielbindingsas wat aanleiding gee tot die gunstige deelname van 5-OH(D) aan die hersikliseringstap. Die verklaring is in ooreenstemming met die voorkeur lae energie konformasie van prosianidiene<sup>45</sup>.

Die basis-gekataliseerde omskakeling van (-)-fisetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(+)-katesjien-O-metieleter (85) lewer vier ring-geïsoomiseerde produkte, (93), (95), (98) en (100)<sup>38</sup> (Skema 1.8). Die verwagte 8,9-*cis*-9,10-*trans*- en 8,9-*trans*-9,10-*trans*-tetrahidropirano[2,3-*h*]chromene, (93) en (95), word deur 'n addisionele paar *cis-trans*-(98) en *alles-trans*-analoog (100) vergesel.



SKEMA 1-8: Voorgestelde meganisme vir die ontstaan van flobataniene waar A-/B-ringomruiling plaasgevind het

Uitgebreide  $^1H$  k.m.r. eksperimente (n.O.e., spinontkoppelings en 2D-HETCORR) is op verbindinge, (94), (96), (99) en (101), uitgevoer ten einde struktuurtoekennings te maak. Die prominente n.O.e.-assosiasie tussen 8-H(C) en 6-H(A) in (94) bevestig nie net die

*cis-trans*-konfigurasie nie, maar dui ook op 'n voorkeur sofakonformasie van die C-ring waarin die resorsinoleenheid by C-10 'n byna  $\alpha$ -aksiale posisie inneem. Hierdie eksperimente het ook duidelik aangetoon dat die resorsinol A- en katesjol B-ringe in (99) en (101) relatief tot hul posisies in die 'normale' isomere, (94) en (96), omgeruil het.

'n Belangrike onderskeidende kenmerk van die <sup>1</sup>H k.m.r. spektra (metieleterasetate) van die ringomgeruilde produkte, (99) en (101), is die aansienlike ontskerming van 6-H(A) [ $\Delta\delta$  -0.74 en -0.80 vir die heptameteleter diasetate (99) en (101) onderskeidelik] relatief tot die chemiese verskuiwing daarvan in die isomere, (94) en (96).

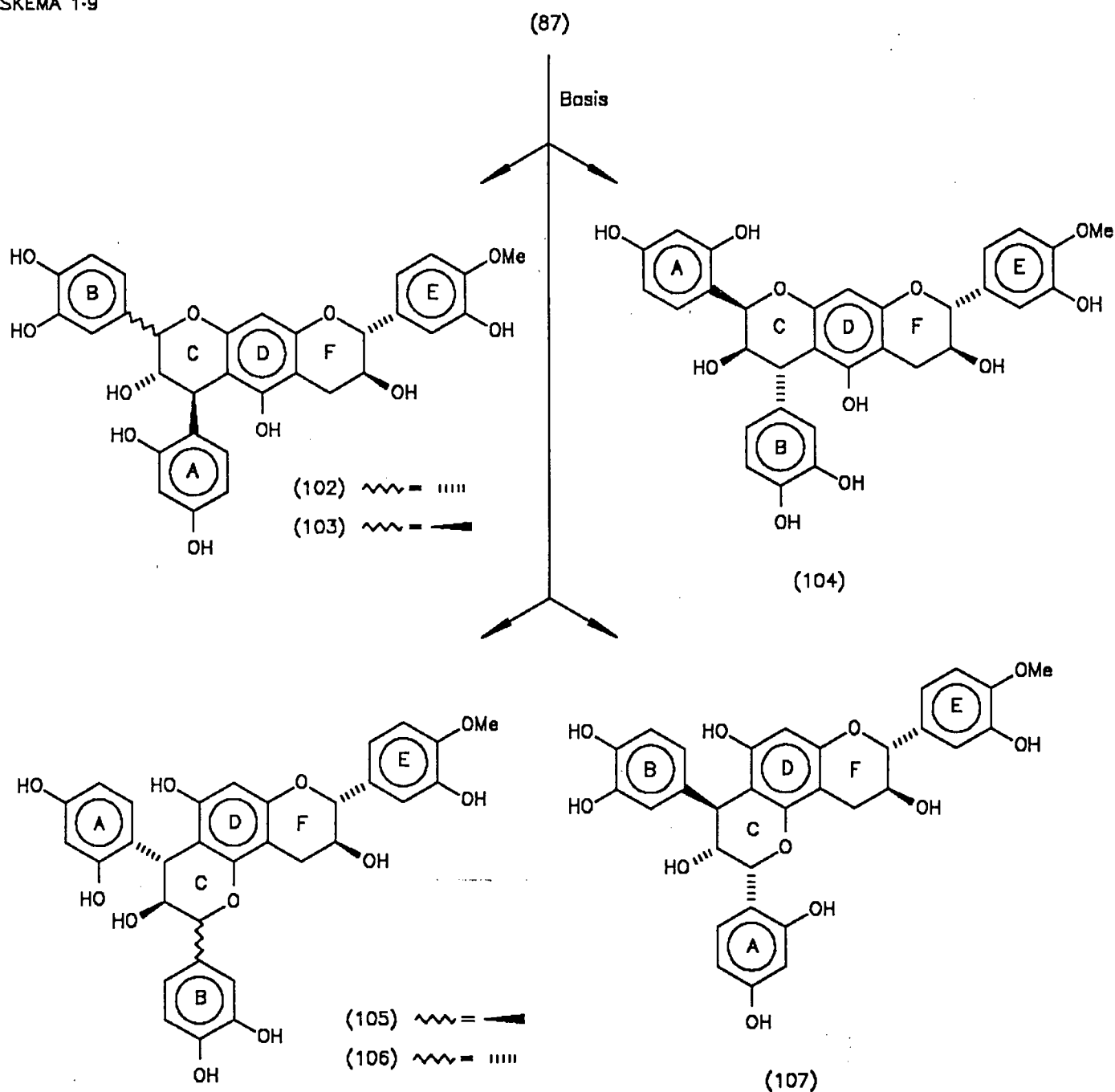
Die vorming van (93) en (95) word gerasionaliseer in terme van die stereoselektiewe hersiklisering *via* 7-OH(D) en beide die *Re*- en *Si*-vlakke in kinoonmetied (92), terwyl die ringomgeruilde produkte, (98) en (100), as gevolg van die aanvanklike stereospesifieke migrasie van die (+)-katesjieneenheid na die *Re*-vlak by C-2 in die intermedier (97) vorm, gevolg deur stereoselektiewe hersiklisering *via* 7-OH(D) [Skema 1.8].

Bewyse vir die  $10\alpha$ -arielsubstituent en *R*-konfigurasie in (93) en (95), volg uit die intense negatiewe Cotton-effekte in die SD-spektra van die metieleterasetaatderivate, (94) en (96)<sup>15,46</sup>. Die analoë derivate van die ringomgeruilde produkte, (99) en (101), toon egter soortgelyke Cotton-effekte wat ook op *9S,10R* absolute konfigurasie vir die C-ring dui. Hierdie teenstrydigheid volg waarskynlik as gevolg van die betekenisvolle bydraes van A-konformere (F-ring)<sup>31</sup> in verbindings met  $10\beta$ -arielgroepe wat die teken van die Cotton-effek in die lae golflengtegebied omkeer. Vergelykende studies met toepaslike 4-arielflavan-3-ol modelverbindings waar hierdie kompliserende faktor

uitgesluit word<sup>47</sup>, het die voorgestelde meganisme, d.i. die gepaardgaande inversie van die absolute konfigurasie by C-9 in die ringomgeruilde produkte bevestig.

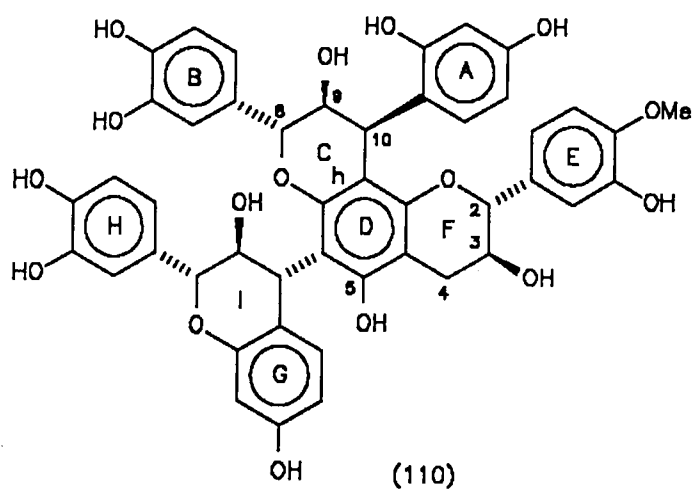
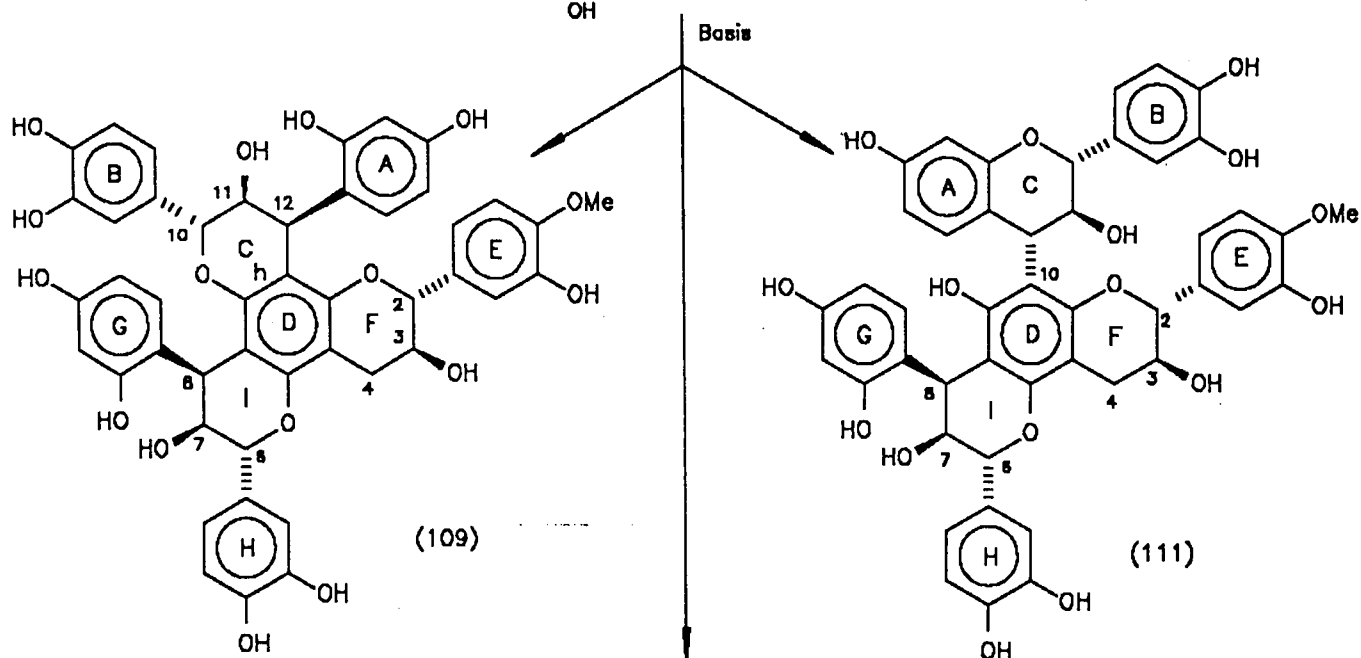
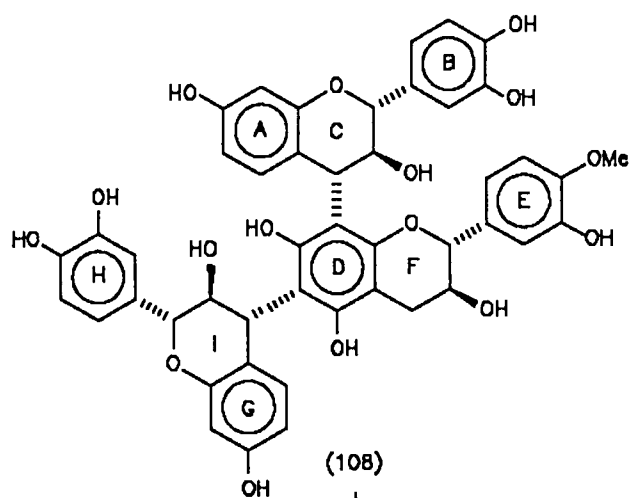
Bogenoemde beginsels is ook van toepassing op die basisgekataliseerde omskakeling van (-)-fisetinidol-(4 $\beta$ ,6)-(+)-katesjien-O-metieleter (87) [Skema 1.9].

SKEMA 1-9



Die verskeidenheid flobatanniene is verder uitgebrei met die isolasie van die eerste 'trimeriese' analoë uit *Guibourtia coleosperma* en *Colophospermum mopane*<sup>48</sup>. 'n Basisgekataliseerde omskakelingsreaksie is in die sintese van die natuurlike heksahidropiranochromene en 'isomerisasie-intermediêre' vanaf die profisetinidien triflavanoïedvoorloper, (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)-katesjien-(6,4 $\alpha$ )-(-)-fisetinidol, gebruik. Blootstelling van die selektief beskernde triflavanoïed, (108), aan basiese kondisies (pH 10) lewer 'n mengsel bestaande uit die heksahidropirano[2,3-*f*:2',3'-*h*]-chromeen (109), (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,10)-tetrahidropirano[2,3-*f*]chromeen, (111) en (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,6)-tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen (110)<sup>48</sup> [Skema 1.10].

SKEMA 1-10



## HOOFSTUK 2

### A-TIPE PROANTOSIANIDIENE

#### 2.1 Inleiding

'n Groot verskeidenheid oligoflavanoïede met beide 'n C-C- en 'n eterbinding tussen die samestellende flavanieleenhede, is bekend. Die dimere in hierdie klas staan as A-tipe proantosianidiene bekend, terwyl die ooreenstemmende enkel C-C-gebonde verbindings, B-tipes genoem word.

Die A-tipe proantosianidiene kom in teenstelling met die B-tipes slegs in beperkte families, byvoorbeeld Lauraceae<sup>49</sup>, Hippocastanaceae<sup>50</sup>, Ericaceae<sup>51</sup>, Rosaceae<sup>52</sup> en Rubiaceae<sup>53</sup>, voor. Farmakologiese ondersoeke het aangetoon dat die A-tipe proantosianidiene as aktiewe bestanddele optree en onder andere tot die anti-inflammatoriese<sup>54</sup> en antibakteriese<sup>55</sup> aktiwiteit van verskeie plantekstrakte bydra.

Alhoewel die A-tipe oligoflavanoïede sedert die sestigerjare bekend is, is die ontwikkeling op hierdie gebied bemoelijk as gevolg van veral twee fundamentele probleme, naamlik die ondubbelsinnige bewys van die bindingsposisies en die bepaling van die absolute konfigurasie by die onderskeie chirale sentra van die samestellende flavanieleenhede.

'n Verskeidenheid sisteme waaronder die triviale notasie bv. A-1, A-2, ens. en 'n IUPAC-sisteem analoog aan die koolhidraatnomenklatuur, word gebruik om die A-tipe verbindings te benoem. Porter<sup>55</sup> het 'n vereenvoudigde koolhidraatnomenklatuur vir

hierdie verbindings voorgestel, naamlik die gebruik van byvoorbeeld (-)-epikatesjien-( $2\beta \rightarrow 7$ ;  $4\beta \rightarrow 8$ )-(+)katesjien in plaas van (-)-epikatesjien-( $4\beta \rightarrow 8$ ;  $2\beta \rightarrow O \rightarrow 7$ )-(+)katesjien vir A-1 (112).

Die belangrikste onderskeidende kenmerk in die  $^1\text{H}$  k.m.r. spektra van die A-tipe proantosianidiene is die karakteristieke AB-sisteem van die heterosikliese C-ring protone.

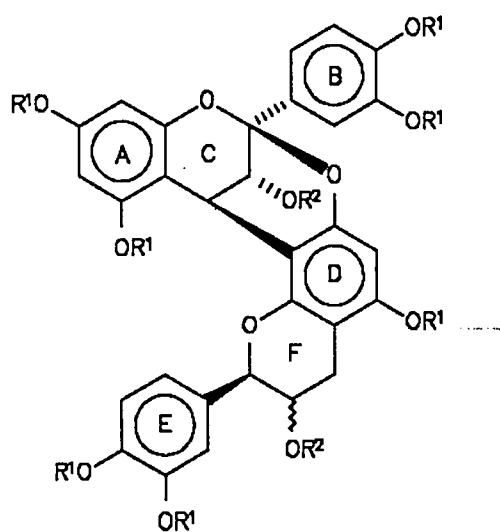
## 2.2 Natuurlike voorkoms en struktuurbevestigings deur middel van spektroskopiese en chemiese metodes

Proantosianidien A-2 [(-)-epikatesjien-( $2\beta \rightarrow 7$ ;  $4\beta \rightarrow 8$ )-(-)-epikatesjien](115) is deur Mayer *et al.*<sup>50</sup> uit die saad van *Aesculus hippocastanum* en deur Weinges en medewerkers<sup>51</sup> uit *Vaccinium vitis-idaea* geïsoleer. Haslam en medewerkers<sup>56</sup> het die struktuur van A-2 met behulp van spektroskopiese ( $^{13}\text{C}$ - en  $^1\text{H}$ -k.m.r.) en chemiese metodes bepaal.

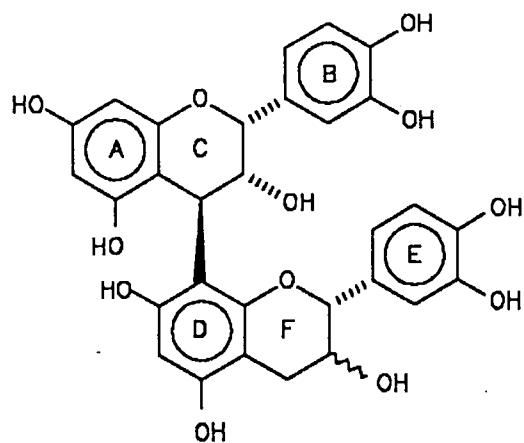
Die  $^1\text{H}$  k.m.r. spektrum van A-2 (115) by kamertemperatuur word gekenmerk deur die opvallende afwesigheid van effekte te wyte aan rotasie-isomerie. Die moontlikheid van rotamere geassosieer met B-tipe prosianidiene, is by die A-tipes uitgesluit as gevolg van die addisionele binding tussen C-2 van die boonste eenheid en die suurstof van C-7 in die onderste eenheid, wat tot 'n 'star' seslidring aanleiding gee<sup>57</sup>.

Die  $^1\text{H}$  k.m.r. spektrum van A-2 (113) vertoon ook 'n hoe veld metoksisein wat deur middel van n.O.e. eksperimente aan 5-OMe(A) toegeken is<sup>58</sup>. Hierdie diamagnetiese verskuiwing kan in terme van die ruimtelike, anisotropiese skermingsinteraksie van die

E-ring op die betrokke metoksisubstituent gerasionaliseer word en dien as ondersteuning vir die voorgestelde [4,8]-interflavanoïedbinding. Dit is uit modelle duidelik dat hierdie interaksie nie in 'n [4,6]-gekoppelde A-tipe proantosianidien moontlik is nie.

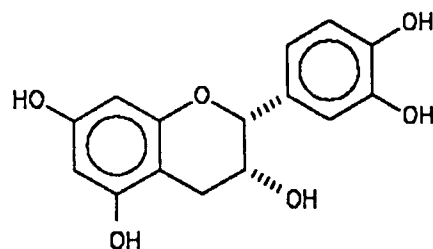


- (112)  $R^1 = R^2 = H$ ;  $\sim = \text{||||}$   
 (113)  $R^1 = Me; R^2 = H$ ;  $\sim = \text{||||}$   
 (114)  $R^1 = Me; R^2 = Ac$ ;  $\sim = \text{||||}$   
 (115)  $R^1 = R^2 = H$ ;  $\sim = \text{—}$   
 (116)  $R^1 = Me; R^2 = H$ ;  $\sim = \text{—}$   
 (117)  $R^1 = Me; R^2 = Ac$ ;  $\sim = \text{—}$   
 (118)  $R^1 = R^2 = Ac$ ;  $\sim = \text{—}$



(119)  $\sim = \text{||||}$

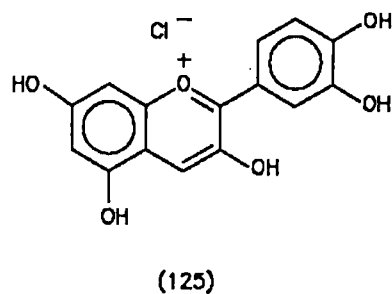
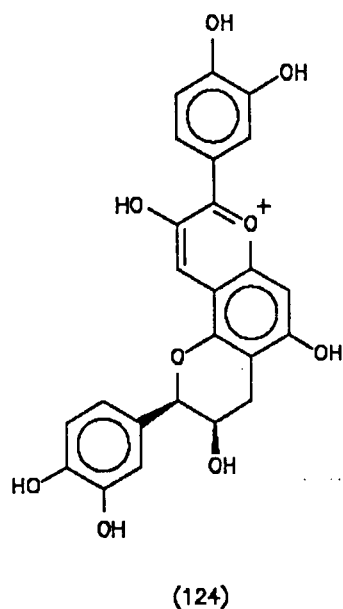
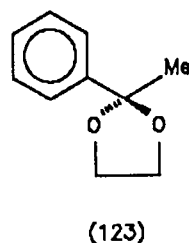
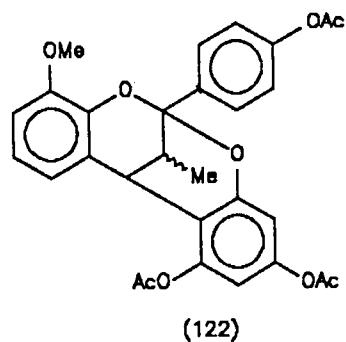
(120)  $\sim = \text{—}$



(121)

Die  $^{13}C$  k.m.r. spektrum van A-2 (115) toon verskeie ooreenkomste met die van proasianidien B-2 [(–)-epikatesjien-(4 $\beta$  → 8)-(–)-epikatesjien] (119) en gevolglik kon toekennings van die individuele resonanse van A-2 deur benutting van die  $^{13}C$ -data van die B-tipe asook (–)-epikatesjien (121) en die modelverbindings, (122) en (123), gemaak word<sup>56</sup>.

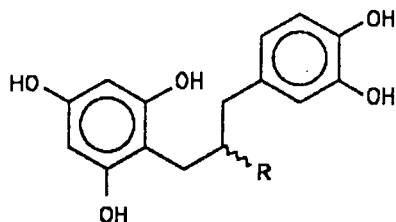
Die suurgekataliseerde degradasie van A-2 (115) het as hoofhidroliseprodukt, 'n antosianidien (124) gelever wat waarskynlik *via* splyting van die C-ring vorm, terwyl slegs lae konsentrasies sianidienchloried (125) en (-)-epikatesjien (121) voorkom<sup>56</sup>.



Die voorkeur splyting van die heterosikliese C-ring kan waarskynlik aan die protonering van die meer basiese mono-alkiel floroglusinoltipe A-ring in vergelyking met die dialkiel floroglusinoltipe D-ring, toegeskryf word.

In teenstelling met B-tipe prosianidiene, is proantosianidien A-2 (115) bestand teen suurgekataliseerde splyting met toluen- $\alpha$ -tol<sup>59</sup>. Die katalitiese hidrogenering van A-2

(115) met palladium–koolstof (10%) in etanol het egter splyting van die C–O–bindings, asook die ongewone splyting van 'n C sp<sup>2</sup>– C sp<sup>3</sup>–binding tot gevolg om die diarielpropaan (126) en die alkohol (127) te lewer<sup>56</sup>.



(126) R = H

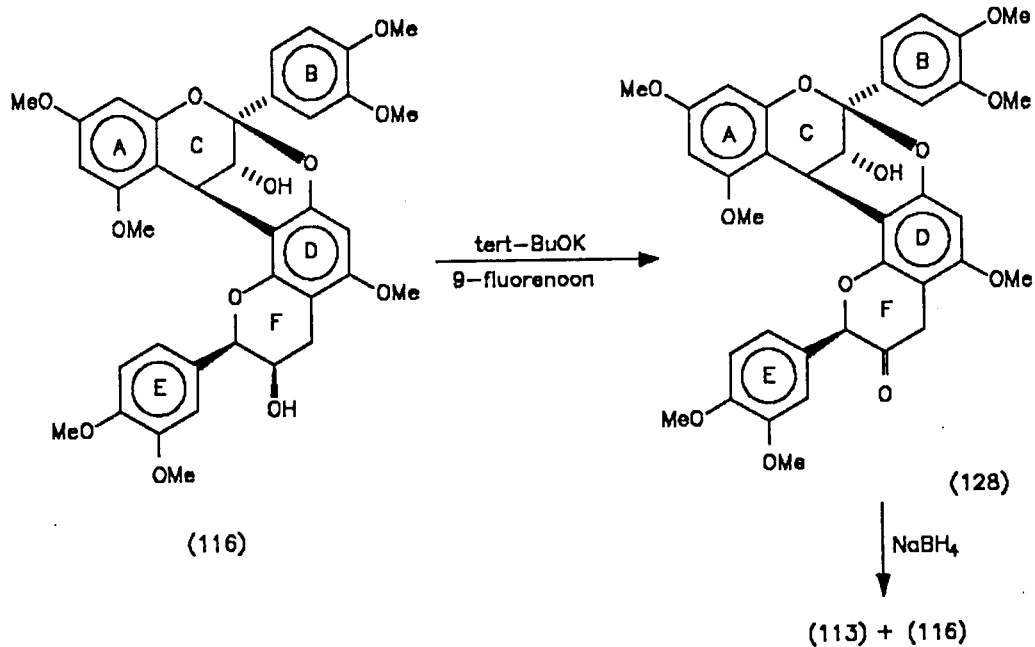
(127) R = OH

Die finale en ondubbelsinnige struktuurbevestiging van proantosianidien A–2 (115) is deur Otsuka *et al.*<sup>54</sup> met behulp van X–straalkristallografie gedoen.

Definisie van die struktuur van A–1 (112) as (–)–epikatesjien–(2β → 7; 4β → 8)–(+)–katesjien, is aanvanklik gebaseer op die ooreenstemming van die spektroskopiese eienskappe daarvan met die van A–2 (115) en die vrystelling van (+)–katesjien (6) tydens suurhidrolise. Nonaka *et al.*<sup>58</sup> het die struktuur van A–1 (112) ondubbelsinnig bevestig deur middel van chemiese korrelasies met proantosianidien A–2 (115). Die sintetiese derivatiseringsmetode behels die selektiewe oksidasie van die heptameteleter van A–2 (116) deur middel van 'n gewysigde Oppenauer metode<sup>60</sup> om 'n mono–ketoon (128) te lewer, gevolg deur reduksie met NaBH<sub>4</sub> om verbindings (113) en (116) te lewer (Skema 2.1).

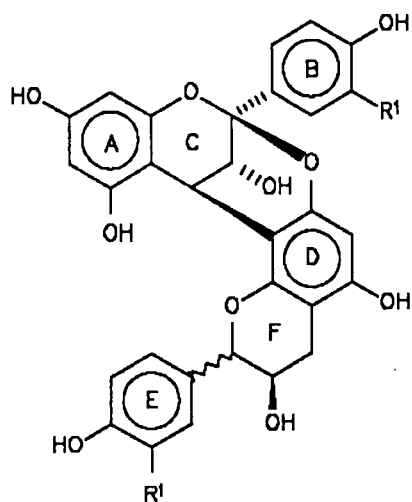
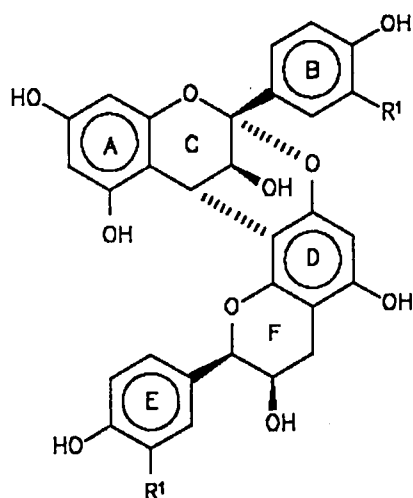
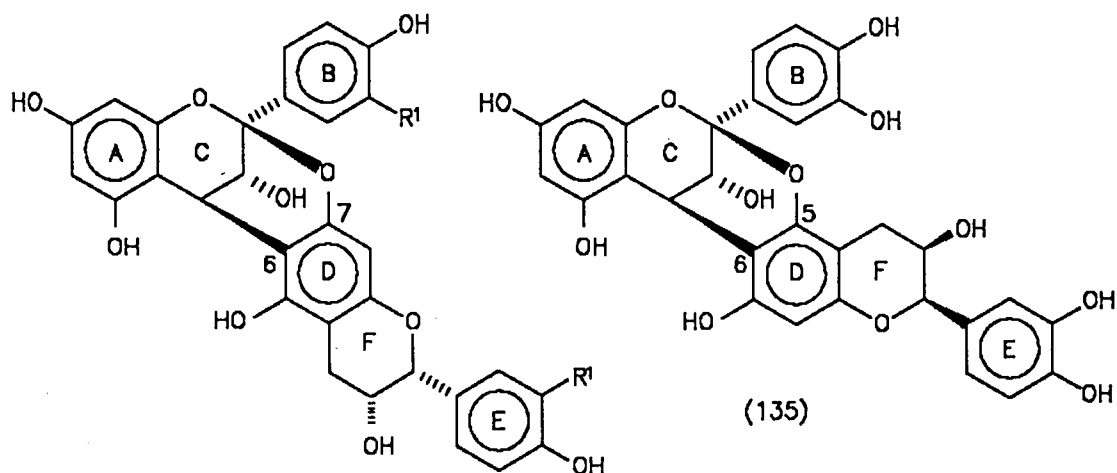
Die oksidatiewe omskakelingsreaksie van die struktureel bekende prosianidien B–1 (120) met H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in 'n swak alkaliese medium (NaHCO<sub>3</sub>), het ook verbinding (116) gelewer en is as alternatiewe bevestiging vir die absolute konfigurasie van A–1 (112) gebruik<sup>58</sup>.

SKEMA 2-1



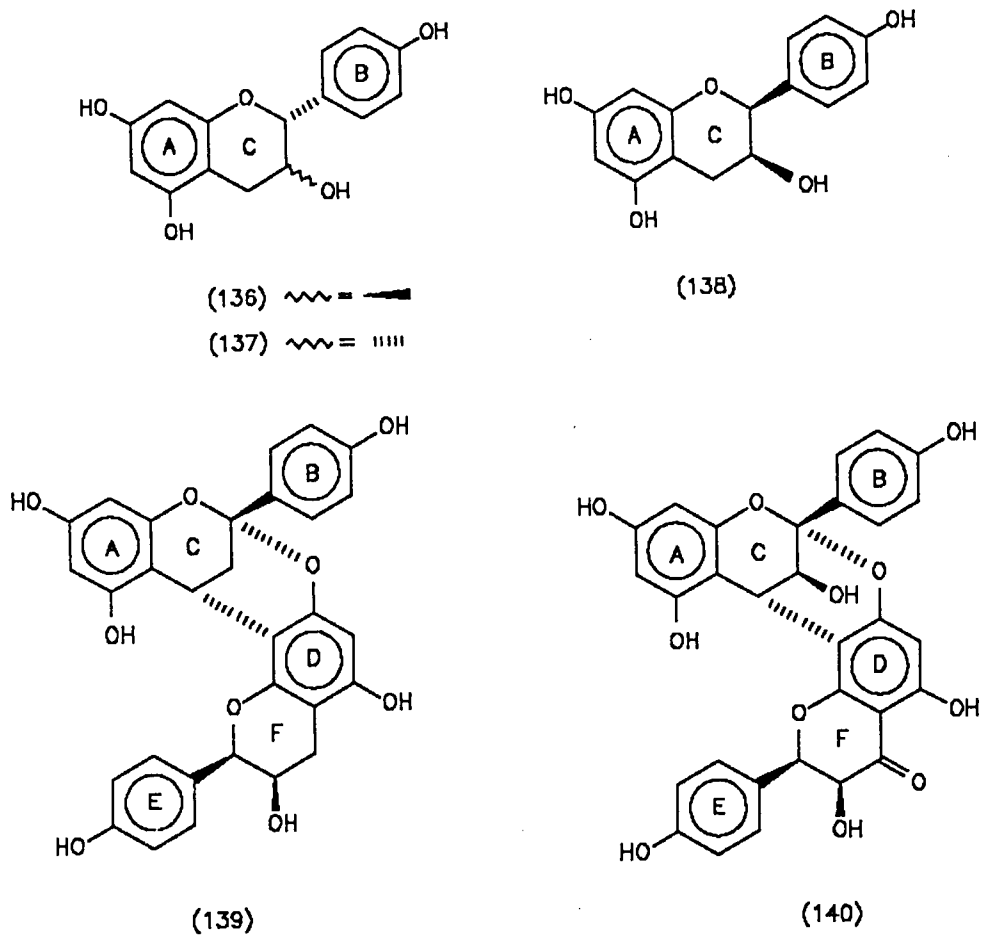
Die strukture van verwante A-tipe proantosianidiene, nl. A-4 [epikatesjien-(2 $\beta$   $\rightarrow$  7; 4 $\beta$   $\rightarrow$  8)-*ent*-katesjien] (129)<sup>58</sup>, A-5' [*ent*-epikatesjien-(2 $\alpha$   $\rightarrow$  7; 4 $\alpha$   $\rightarrow$  8)-epikatesjien] (131)<sup>58</sup>, A-6 [epikatesjien-(2 $\beta$   $\rightarrow$  7; 4 $\beta$   $\rightarrow$  6)-epikatesjien] (133)<sup>61</sup> en A-7 [epikatesjien-(2 $\beta$   $\rightarrow$  5; 4 $\beta$   $\rightarrow$  6)-epikatesjien] (135)<sup>61</sup>, is met die chemiese en spektroskopiese metodes wat vir die karakterisering van A-1 (112) en A-2 (115) ontwikkel is, bepaal.

Die strukturele verskeidenheid van die A-tipe oligoflavanoïede word deur die hidroksileringspatroon (A- en B-ringe) en die stereochemie van die samestellende eenhede, die interflavanoïedbindingsposisies, die stereochemie by die C-2/C-4 bindingspunte en die aantal monomeriese eenhede bepaal. A-tipe oligoflavanoïede bestaande uit twee tot vyf monomeriese eenhede en wat tot die proasianidienklas behoort, word mees algemeen aangetref. Slegs enkele propelargonidien-, prodelfinidien- en proapigenidienklas A-tipes is egter bekend.

(129)  $R^1 = OH$ ;  $\sim = \text{||||}$ (130)  $R^1 = H$ ;  $\sim = \text{—}$ (131)  $R^1 = OH$ (132)  $R^1 = H$ (133)  $R^1 = OH$ (134)  $R^1 = H$ 

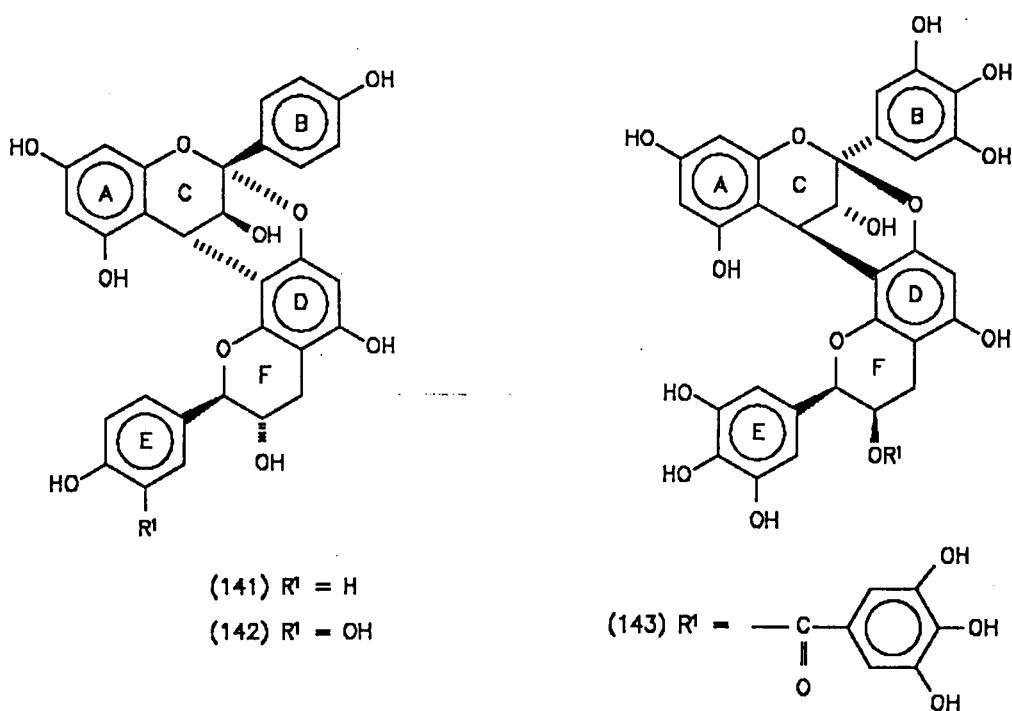
Hikino en medewerkers<sup>62-64</sup> het 'n interessante reeks A-tipe dimere met ander samestellende eenhede as (+)-katesjien en (-)-epikatesjien met beide ( $2\alpha, 4\alpha$ )- en ( $2\beta, 4\beta$ )-konfigurasies uit die wortels van *Ephedra*-spesies geïsoleer. Die struktuurtoekennings is met behulp van  $^1H$ -,  $^{13}C$  k.m.r. spektroskopie en n.O.e. eksperimente gedoen, terwyl die absolute stereochemie met behulp van SD-gegewens<sup>65</sup> bevestig is.

Hierdie verbindings sluit die groei-inhiberende propelargonidiene bestaande uit mengsels van (+)-afzelesjien-(136), (-)-epiafzelesjien-(137) en *ent*-epiafzelesjieneenhede (138), naamlik *ent*-epiafzelesjien-( $2\alpha \rightarrow 7$ ;  $4\alpha \rightarrow 8$ )-epiafzelesjien (mahuannin A) (132)<sup>62</sup>, epiafzelesjien-( $2\beta \rightarrow 7$ ;  $4\beta \rightarrow 8$ )-epiafzelesjien (mahuannin B) (130)<sup>62</sup> en epiafzelesjien-( $2\beta \rightarrow 7$ ;  $4\beta \rightarrow 6$ )-epiafzelesjien (mahuannin C) (134)<sup>64</sup> asook die eerste proantosianidien met 'n 3-deoksiflawaan C-ring, die proapigenidien, *ent*-apigeninflawaan-( $2\alpha \rightarrow 7$ ;  $4\alpha \rightarrow 8$ )-epiafzelesjien (mahuannin D) (139)<sup>64</sup> in.



Ephedrannin A [*ent*-epiafzelesjien-( $2\alpha \rightarrow 7$ ;  $4\alpha \rightarrow 8$ )-kaempferol] (140)<sup>62</sup> verteenwoordig die eerste A-tipe proantosianidien bestaande uit 'n dihydroflavonoleenheid en gevolglik ook die eerste A-tipe biflavanoïed wat uit verskillende tipes monomeriese molekule saamgestel is.

'n Paar propelargonidene waaraan die strukture afzelesjien-( $2\beta \rightarrow 7$ ;  $4\beta \rightarrow 8$ )-afzelesjien en -katesjien op grond van k.m.r. metings en die absolute konfigurasie by C-3 as *S*, volgens die Horeau Brooks metode<sup>66</sup> toegeken is, is uit die wortels van *Prunus persica* geïsoleer<sup>67</sup>. Na waarneming van 'n negatiewe Cotton-effek<sup>68</sup> by 'n lae golflengtegebied in die SD-spektrum wat op 'n  $4\alpha$ -konfigurasie dui, is die struktuurtoekennings na *ent*-epiafzelesjien-( $2\alpha \rightarrow 7$ ;  $4\alpha \rightarrow 8$ )-afzelesjien (141) en -katesjien (142) gewysig.



Die eerste prodelfinidien A-tipe dimeer, epigallokatesjien-( $2\beta \rightarrow 7$ ;  $4\beta \rightarrow 8$ )-epigallokatesjiengallaat (143), is tydens 'n chemiese ondersoek van die polifenoliese verbindings uit kommersieel oolong-tee, geïsoleer<sup>69</sup>.

'n Reeks prosianidien tri-, tetra- en pentamere met beide A- en B-tipe bindings, is uit 'n verskeidenheid bronne onder andere *Cinnamomum zeylanicum*<sup>70</sup>, *C. sieboldii*<sup>71</sup>, *Aesculus hippocastanum*<sup>61</sup> en *Lindera umbellata*<sup>72</sup> geïsoleer. Die struktuurbevestigings van

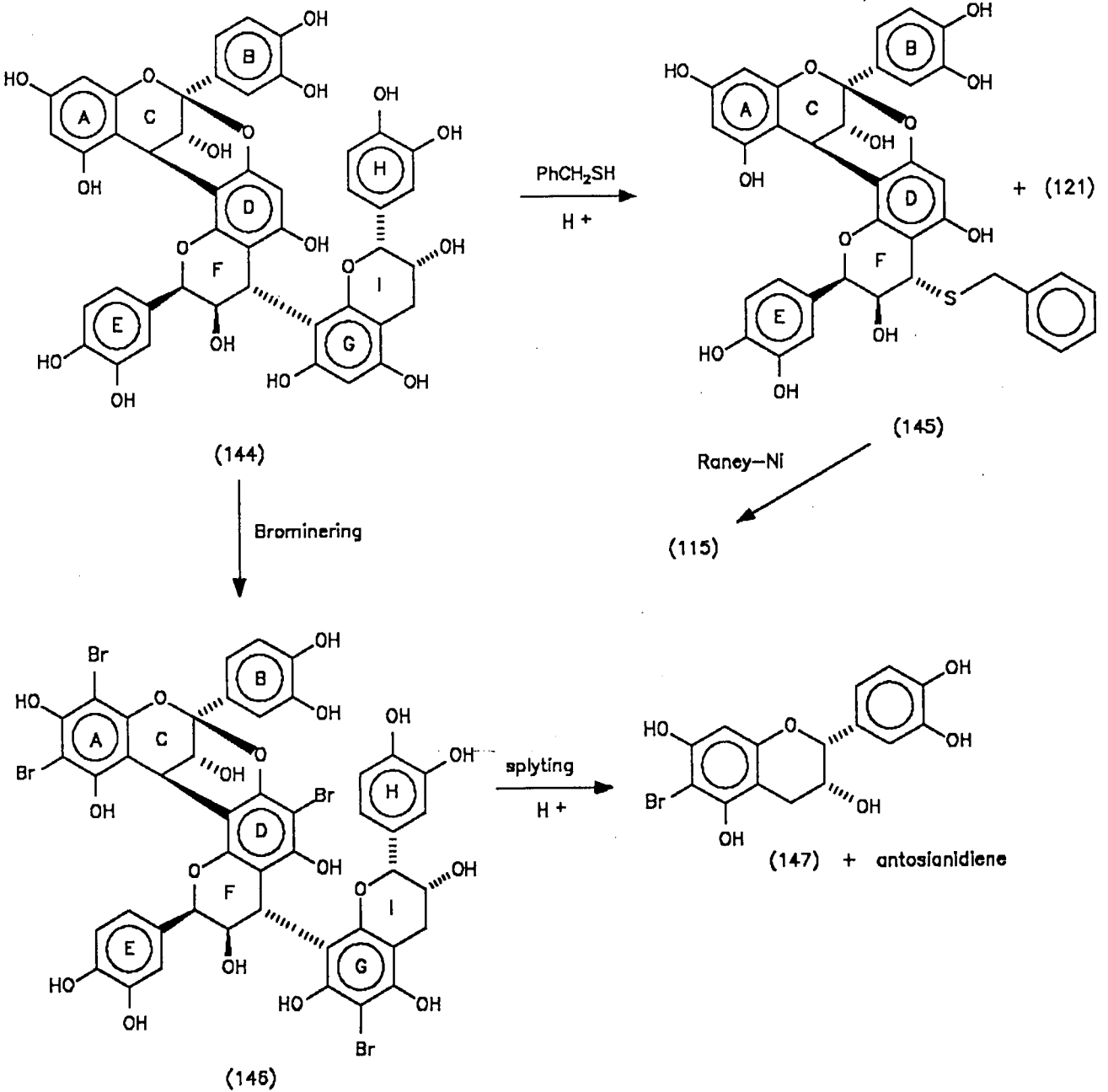
hierdie verbindings is hoofsaaklik op die hidroliseprodukte met toluen- $\alpha$ -tiol gebaseer.

Die trimeriese prosianidien, epikatesjien-( $2\beta \rightarrow 7$ ;  $4\beta \rightarrow 8$ )-epikatesjien-( $4\alpha \rightarrow 8$ )-epikatesjien (144) lewer tydens suurgekataliseerde degradasie met toluen- $\alpha$ -tiol, (-)-epikatesjien (121) en 4'-bensieltioprosianidien A-2 (145)<sup>70</sup>. Die struktuur van (145) is met behulp van <sup>1</sup>H k.m.r. analise en deur chemiese korrelasie met proantosianidien A-2 (115) wat d.m.v. omskakeling van (145) met Raney-Ni verkry is, bevestig (Skema 2.2).

Hierdie metode bied egter nie uitsluitel oor die bindingsposisie van die terminale flavanieleenheid nie en gevolglik is 'n brominerings/splytingsmetode daargestel om hierdie onduidelikheid aan te spreek. Die selektiewe brominering van die trimeer (144) met piridiniumhidrobromied-perbromied (PHPB)<sup>73,74</sup> in asetonitriël om die tetrabromoderivaat (146) [substitusie van al die beskikbare A-ring protone] te lewer, gevolg deur suurgekataliseerde splyting en die vorming van (147), het tot die bevestiging van die [4,8]-B-tipe terminale interflavanielbinding gelei (Skema 2.2). Hierdie benadering het egter beperkte bruikbaarheid aangesien debrominering in die teenwoordigheid van toluen- $\alpha$ -tiol/ $H^+$  plaasvind.

Die probleem rakende die onderskeid tussen regio-isomeriese A-tipe proantosianidienne is gedeeltelik deur Nonaka en medewerkers<sup>61</sup> *via* toepassing van n.O.e. eksperimente aangespreek. Hoewel die n.O.e. assosiasies van die residuele D-ring metoksi met of die F-ring metileen of die D-ring singulet onderskeid tussen die ( $2 \rightarrow 7$ ;  $4 \rightarrow 6$ ) en ( $2 \rightarrow 5$ ;  $4 \rightarrow 6$ ) regio-isomere moontlik maak, is sintetiese manipulasie van bekende B-tipe uitgangstowwe egter nodig om die koolstof-koolstof interflavanoiedbindingsposisie ondubbelsinnig te bepaal.

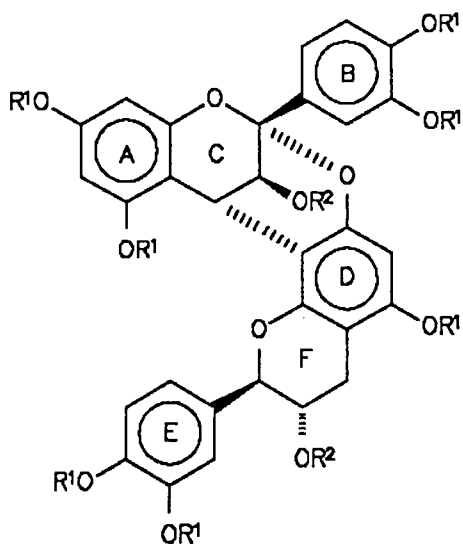
SKEMA 2-2



Kolodziej *et al.*<sup>75</sup> het die potensiaal van die n.O.e. tegniek by die oplos van fundamentele strukturele probleme by die A-tipe proantosianidien ten volle benut en 'n universele metode van analise daargestel. Die [4,8]-interflavanoïedbindingsposisie in

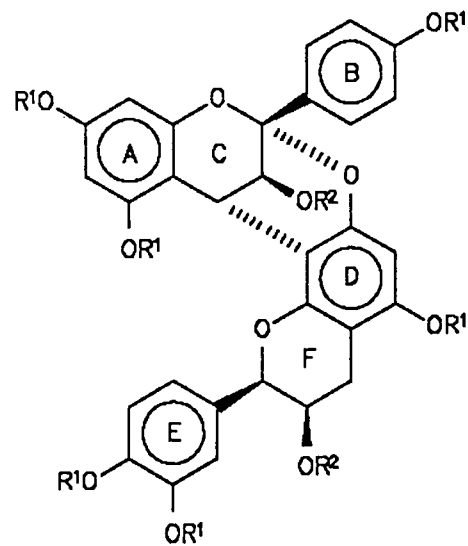
*ent*-epikatesjien-(2 $\alpha$   $\rightarrow$  7; 4 $\alpha$   $\rightarrow$  8)-katesjien (148) en *ent*-epiafzelesjien-(2 $\alpha$   $\rightarrow$  7; 4 $\alpha$   $\rightarrow$  8)-epikatesjien (150) is met behulp van uitgebreide n.O.e. eksperimente met 4-H(C) en 5-OMe(A) as verwysingsresonanse bevestig.

Die waargenome n.O.e. assosiasie van 4-H(C) met 2-H(E) en 6-H(E) [elk 0.9%] en van 5-OMe(A) met 2-H(F) [2.2%] in die metieleterasetaatderivaat (149) dui op die nabyheid van die A- en E-ringe en voorsien bevestigende getuienis vir 'n [4,8]-interflavanoïedbinding. Addisionele bevestiging vir die [4,8]-bindingsposisies in isomere, (149) en (151), is vanaf die selektiewe n.O.e. assosiasie van 6-H(D) met 5-OMe(D), 2-H(B) en 6-H(B) verkry<sup>75</sup>.



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

(149)  $R^1 = Me; R^2 = Ac$

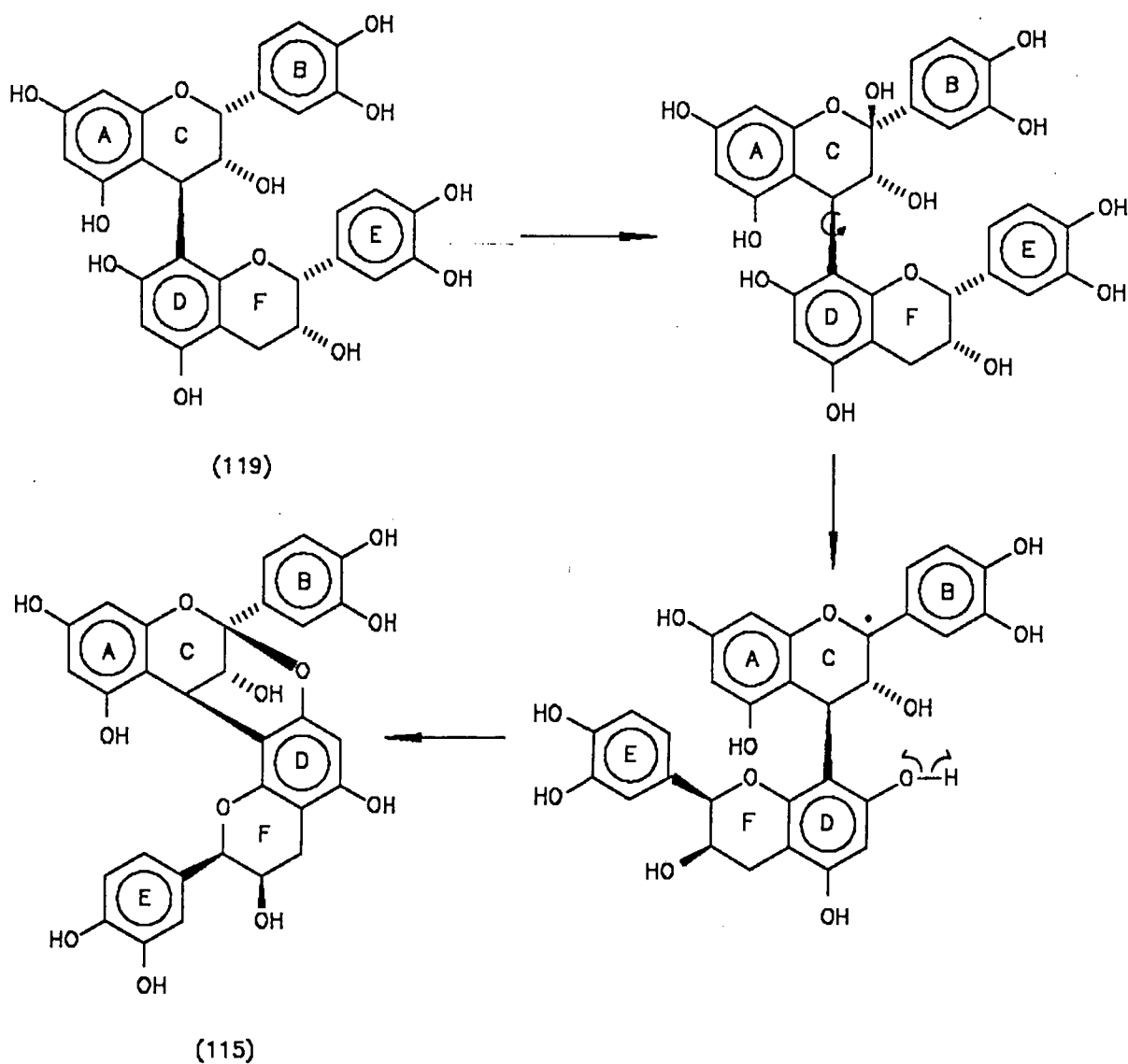


(150)  $R^1 = R^2 = H$

(151)  $R^1 = Me; R^2 = Ac$

Die n.O.e tegniek is ook aangewend om die probleem rakende die bepaling van die absolute konfigurasies van die terminale eenhede in (149) en (151) op te los. Die voorkoms van natuurlike gekondenseerde tanniene met *ent*-katesjien<sup>76</sup> en *ent*-epikatesjien<sup>77,78</sup> as terminale eenhede het aangetoon dat tiperende 'H k.m.r.

koppelingskonstantes vir die heterosikliese protone ( $J_{2,3}$  *ca.* 7.0 – 9.0 en *ca.* 1.0 Hz onderskeidelik) nie sonder meer as aanduiding van katesjien- en epikatesjien terminale eenhede gebruik kan word nie. Konformasie-analise met Dreiding-modelle bevestig dat n.O.e. assosiasie van 5-OMe(A) met 2-H(F) tesame met die afwesigheid van enige sodanige effek tussen 4-H(C) en 2-H(F), dui op 2*R* absolute konfigurasie van die terminale eenheid in (149)<sup>75</sup>.

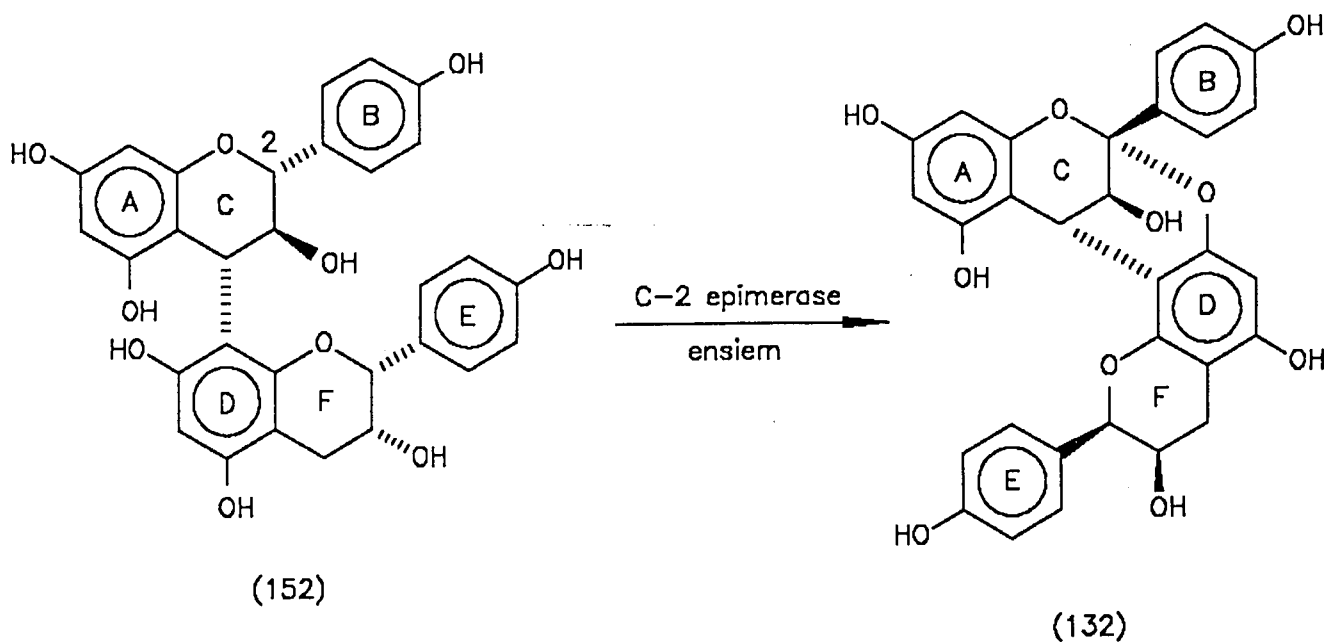


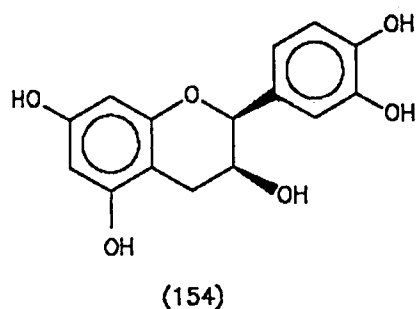
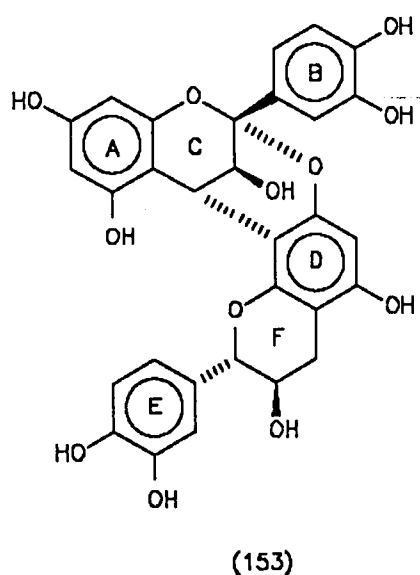
SKEMA 2-3: Biomimetiese omskakeling van B- na A-tipe proantosianidiene

### 2.3 Biosintese

'n Biosintetiese roete vir die omskakeling van B- na A-tipe proantosianidene is deur Porter<sup>55</sup> voorgestel op grond van die strukturele verwantskap tussen proantosianidien A-2 (115) en prosianidien B-2 (119). Die omskakeling geskied waarskynlik *via* 'n ensiem-beheerde hidroksilering by C-2 (C-ring) van (119) (Skema 2.3). Die terminale eenheid in een van die voorkeurkonformasies van B-2, is ideaal georiënteer vir die omskakelingsreaksie aangesien dit ortogonaal ten opsigte van die C-ringvlak geplaas is met O-7 bokant C-2.

Die biosintese van die enantiomeriese verbindings, byvoorbeeld mahuannin A (132), vind waarskynlik vanaf die dimeer afzelesjien-(4 $\alpha$   $\rightarrow$  8)-epiafzelesjien (152) plaas volgens die ensiempostulaat, maar met gepaardgaande inversie van die B-ringkonfigurasië (boonste eenheid) aangesien etervorming in hierdie geval vanaf die  $\alpha$ -vlak gerig word.





Die gesamentlike voorkoms van 'n  $(2\alpha, 4\alpha)$  A-tipe proantosianidien, *ent*-epikatesjien- $(2\alpha \rightarrow 7; 4\alpha \rightarrow 8)$ -*ent*-katesjien [pavetannien A1] (153) met beide (-)-epikatesjien (121) en *ent*-epikatesjien (154) in *Pavetta owariensis*<sup>53</sup>, dui op die moontlikheid dat in toevoeging tot die C-2 epimerase ensiempostulaat, laasgenoemde verbinding, (154), as direkte voorloper van die *ent* verbinding kan optree.

BESPREKING

## INLEIDING

Die eerste fitochemiese ondersoek van nywerheidsgedroogde *Acacia mearnsii*-bas is uitgevoer ten einde die verskeidenheid en tipe metaboliete in die kommersieel belangrike ekstrak te bepaal. Vorige ondersoeke<sup>20,30</sup> van die natuurlike basekstrak het aangetoon dat profisetinidiene en hoofsaaklik prorobinetinidiene aangetref word. Tydens hierdie ondersoek is die natuurlike voorkoms van 'n unieke flavan-3-ol, epirobinetinidol (155), die eerste prorobinetinidien biflavanoïed met 3,4-*cis* stereochemie, (-)-robinetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(+)-gallokatesjien (160), die eerste A-tipe proantosianidien van die 5-deoksi (A-ring) oligoflavanoïede, (164), 'n C-gealkileerde profisetinidien, (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-6-metiel-(+)-katesjien (157) en die eerste prorobinetinidienverwante C-ring geïsoomiseerde bi- en triflavanoïede, aangetoon. Die isolasie van die C-ring geïsoomiseerde verbindings gebaseer op (+)-gallokatesjien, (+)-katesjien en (-)-robinetinidol uit 'n *Acacia*-spesie, lei tot die uitbreiding van die taksonomiese verspreiding van die klas verbindings.

Eenduidige struktuurtoekennings van die C-ring geïsoomiseerde verbindings uit *A. mearnsii* is deur middel van basisgekataliseerde ringisomerisasiereaksies van biflavanoïedvoorlopers gedoen. Die omskakeling van 'n 'B-tipe' prorobinetinidien na die eerste A-tipe proantosianidien met 3,4-*cis* C-ring konfigurasie (165), is onder die basiese kondisies bewerkstellig en die rol van suurstof in hierdie transformasie is aangetoon.

Die sintetiese protokol is verder uitgebrei om 'n reeks piranochromene verwant aan (-)-fisetinidol-(-)-epikatesjien profisetinidienbiflavanoïede in te sluit en sodoende die

strukture van 'n reeks natuurprodukte uit verwante spesies van die Caesalpiniodeae te bevestig.

Probleme rakende die struktuurbeplating van A-tipe proantosianidene het 'n studie van die reduktiewe omskakeling ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$  in  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ) van A-tipe prosianidene geïnisieer met die oog op die moontlike vorming van B-tipe prosianidene waarvan die strukture met standaardmetodes bepaal kan word.

## HOOFSTUK 3

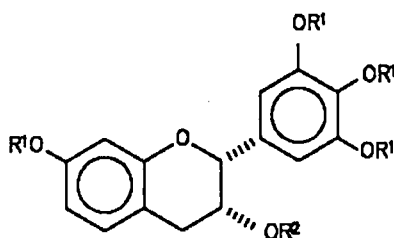
### ISOLASIE VAN METABOLIETE UIT DIE NYWERHEIDSGEDROOGDE BAS VAN *ACACIA MEARNSII*

#### 3.1 Inleiding

Fitochemiese ondersoek<sup>19,20,30</sup> het aangetoon dat die bas van *A. mearnsii* 'n komplekse mengsel van proantosianidiene bestaande uit lae konsentrasies profisetinidiene en hoofsaaklik prorobinetinidienverwante oligoflavanoïede bevat. Toepassing van 'n verskeidenheid verrykingstegnieke op die metanolekstrak van nywerheidsgedroogde wattelbas, lewer die bekende monomeriese verbindings (+)-katesjien (6), (+)-gallo-katesjien (7), (-)-robinetinidol (8) en (-)-epikatesjien (121). Alhoewel die natuurlike voorkoms van laasgenoemde flavan-3-ol (121) in *A. mearnsii*-bas vir die eerste keer tydens hierdie ondersoek aangetoon word, is dit opvallend dat geen oligoflavanoïede met (-)-epikatesjien as terminale eenheid tydens hierdie ondersoek geïsoleer is nie. Die afwesigheid van flavan-3,4-diole in die nywerheidsbas, kan waarskynlik soos die lae konsentrasie van hierdie monomere in die natuurlike bas, aan polimerisasie van die metaboliete toegeskryf word<sup>29</sup>. Die monomere word vergesel van die bekende profisetinidien biflavanoïede, (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)- (18), en (4 $\beta$ ,8)-(+)-katesjien (19), die prorobinetinidien biflavanoïede, (-)-robinetinidol-(4 $\alpha$ ,8)- (47) en (4 $\alpha$ ,6)-(+)-gallo-katesjien (43), (-)-robinetinidol-(4 $\alpha$ ,6)- (41) en (4 $\beta$ ,8)-(+)-katesjien (159) en die prorobinetinidien triflavanoïede, (4 $\alpha$ ,8: 4 $\alpha$ ,6)-bis-(-)-robinetinidol-(+)-katesjien (49), (4 $\alpha$ ,8: 4 $\beta$ ,6)-bis-(-)-robinetinidol-(+)-katesjien (53) en (4 $\alpha$ ,8: 4 $\alpha$ ,6)-bis-(-)-robinetinidol-(+)-gallo-katesjien (51). Alhoewel (-)-robinetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(+)-

katesjien (159) uit sintese<sup>20</sup> bekend is, verteenwoordig hierdie die eerste demonstrasie van natuurlike voorkoms van hierdie prorobinetinidien.

### 3.1.1 (2*R*, 3*R*)-2,3-*cis*-3-Asetoksi-3',4',5',7-tetrametoksiflavaan (156)



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

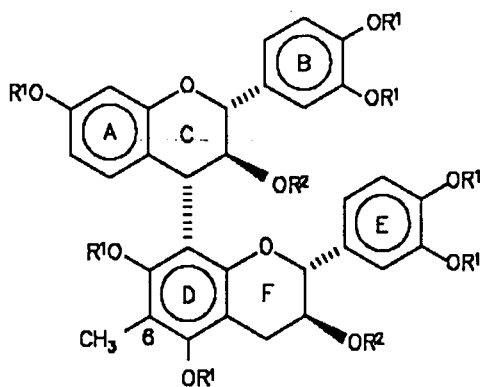
(156)  $R^1 = Me; R^2 = Ac$

Die <sup>1</sup>H k.m.r. spektrum (plaat 1) van die unieke epirobinetinidol tetrametieleter monoasetaat (156) vertoon 'n aromtiese ABX-sisteem, 'n tweeproton singulet ( $\delta$  6.74) en 'n heterosikliese ABMX-sisteem aanduidend van 'n monomeriese flavan-3-ol met die 3',4',5',7-tetrametoksi aromtiese substitusiepatroon. Koppelingskonstantes ( $J_{2,3}$  ca.1.0 Hz) bevestig die 2,3-*cis* relatiewe konfigurasie.

Die SD-spektrum (SD-plaat 1) toon 'n positiewe Cotton-effek ( $[\theta]_{228}$   $1.5 \times 10^3$ ) wat in samehang met die SD-data van (-)-epikatesjien (121) [positiewe Cotton-effek by 240 nm]<sup>79</sup>, tot definisie van die absolute konfigurasie as 2*R*, 3*R* lei.

Isolasie van die flavan-3-ol (155) uit kommersiele wattelbas, verteenwoordig die eerste natuurlike voorkoms van epirobinetinidol.

3.1.2 (2*R*, 3*S*, 4*S*)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-3-Asetoksi-4-[(2*R*, 3*S*)-2,3-*trans*-3-asetoksi-6-metiel-3',4',5,7-tetrametoksiflavan-8-iel]-3',4',7-trimetoksiflavaan  
(158)



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

(158)  $R^1 = Me; R^2 = Ac$

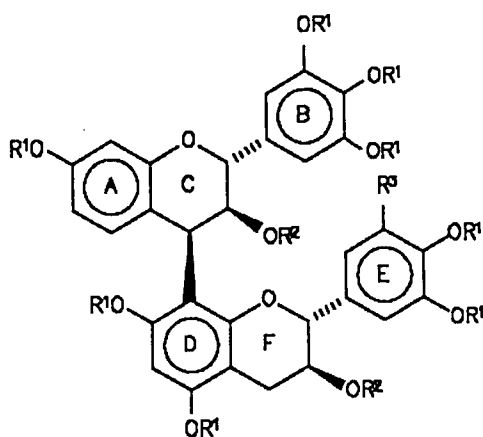
'n Verskeidenheid C-gealkileerde monomeriese flavonoïede word in die natuur aangetref<sup>80-82</sup>, terwyl slegs enkele biflavonoïede van hierdie tipe bekend is<sup>83</sup>. Die seldsame groep oligomere is tydens hierdie ondersoek uitgebrei met die isolasie van die eerste C-gealkileerde profisetinidien (157).

Struktuuridentifikasie van verbinding (157) berus op 300 MHz <sup>1</sup>H k.m.r. analise van die heptametrieleter diasetaatderivaat (158) tesame met MS- en SD-data (MS-skema 1, MS-tabel 1; SD-plaat 2). Die <sup>1</sup>H k.m.r. spektrum (plaat 2, tabel 6) vertoon die kenmerkende spinpatrone van 'n profisetinidien biflavonoïed, naamlik drie aromatiese ABX-sisteme en heterosikliese AMX- ( $J_{2,3}$  en  $J_{3,4}$  10.0 Hz, aanduidend van 'n 2,3-*trans*-3,4-*trans*-konfigurasië) en ABMX-sisteme ( $J_{2,3}$  8.5 Hz). Die vervanging van 'n lae veld residuele singulet deur 'n hoe veld metielresonans ( $\delta$  2.21) dui op die moontlike alkilering van hierdie posisie.

N.O.e. assosiasies van beide 7-OMe(D) [ $\delta$  3.76] en 5-OMe(D) [ $\delta$  3.71] met 6-CH<sub>3</sub>(D) [ $\delta$  2.21 (3.0 en 2.4% onderskeidelik)] lei tot definisie van die [4,8]-interflavanoïedbinding. Verdere ondersteuning vir die C-8 gesubstitueerde (+)-katesjieneenheid sowel as eenduidige toesegging van die D-ring metoksiresonanse word in die n.O.e assosiasie van 7-OMe(D) met 4-H(C) [ $\delta$  4.72] en 5-H(A) [ $\delta$  6.66] gevind.

Die 4 $\alpha$ -flavanieleenheid word deur 'n hoë amplitude negatiewe Cotton-effek in die 220 – 240 nm gebied in die SD-spektrum (SD-plaat 2) bevestig. Die massafragmentasiespektrum van (158) [MS-skema 1, MS-tabel 1] toon benewens die molekulêre ioon (M<sup>+</sup>, 758), fragmente as gevolg van asynsuurverlies ( $m/z$  698,  $m/z$  638), RDA- en interflavanielbindingsplyting.

3.1.3 (2*R*, 3*S*, 4*R*)-2,3-*trans*-3,4-*cis*-3-Asetoksi-4-[(2*R*, 3*S*)-2,3-*trans*-3-asetoksi-3',4',5,5',7-pentametoksiflavan-8-iel]-3',4',5',7-tetrametoksiflavaan (161)



(159) R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H

(160) R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = OH

(161) R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Ac; R<sup>3</sup> = OMe

Al die bekende prorobinetinidien biflavanoïede uit wattelbas<sup>17,20</sup> besit 'n 3,4-*trans* relatiewe konfigurasie met die gevolg dat isolasie van (159) en (160), die eerste

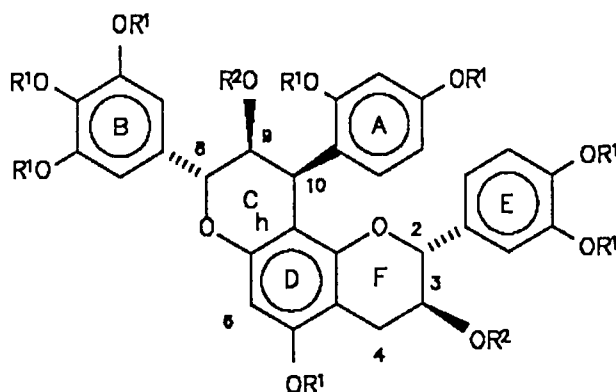
natuurlike 3,4-*cis* gekoppelde prorobinetinidien dimere verteenwoordig.

Die relatiewe konfigurasie van die boonste eenheid van die nonametieseleter diasetaat-derivaat (161), volg uit die orde van die koppelingskonstantes ( $J_{2,3}$  9.5 Hz,  $J_{3,4}$  6.5 Hz) in die  $^1\text{H}$  k.m.r. spektrum (plaat 3, tabel 4). Die [4,8]-interflavaniëlbindingsposisie is op grond van die absolute chemiese verskuiwing van die D-ring residuele proton ( $\delta$  6.16)<sup>21</sup> toegeken. N.O.e assosiasie van twee metoksiresonanse ( $\delta$  3.80 en 3.84) met 6-H(D) [ $\delta$  6.16] ondersteun 'n (4,8)-interflavaniëlbinding.

Die  $^1\text{H}$  k.m.r. spektrum van verbinding (161) vertoon by kamertemperatuur (298 K) in  $\text{CDCl}_3$  die effekte van dinamiese rotasie-isomerie (rotameerverhouding *ca.* 78:22). Die bensiliese verwantskap tussen 2-H(C) [ $\delta$  5.28] en 2,6-H(B) [ $\delta$  6.54] en tussen 2-H(F) [ $\delta$  4.07] en 2,6-H(E) [ $\delta$  6.30], is deur middel van spinontkoppelingseksperimente bevestig.

'n Intense positiewe Cotton-effek in die 220 – 240 nm gebied ( $[\theta]_{228}$   $1.9 \times 10^4$ ) van die SD-spektrum van biflavanoïed (161) [SD-plaat 2] in samehang met die aromatiese kwadrantreeël<sup>46</sup>, korreleer met 'n  $4\beta$ -flavaniëlsubstituent. Vergelyking van die MS-data van (161) [MS-skema 2, MS-tabel 1] met die van die ooreenstemmende [4,8]-3,4-*trans* derivaat (47)<sup>19</sup>, ondersteun die struktuurvoorstelling. Vergelyking van die fisiese data ( $^1\text{H}$  k.m.r., MS en SD) van die metieleterasetaat derivaat van die 4,8-*cis* biflavanoïed, (159), toon dat dit identies aan die van 'n outentieke monster<sup>20</sup> is.

3.1.4 (2*R*, 3*S*: 8*R*, 9*S*, 10*S*)-3,9-Diasetoksi-5-metoksi-2-(3,4-dimetoksifeniel)-8-(3,4,5-trimetoksifeniel)-10-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-8,9-*trans*-9,10-*cis*-3,4,9,10-tetrahydro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (163)



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

(163)  $R^1 = Me; R^2 = Ac$

Die <sup>1</sup>H k.m.r. spektrum van die metieleterasetaat derivaat (163) (plaat 4, tabel 1) toon die tipiese 'omruiling' van die relatiewe chemiese verskuiwings van die 2-H(C) en 4-H(C) ekwivalente in konvensionele biflavanoïede, naamlik 8-H(C) [ $\delta$  5.50] en 10-H(C) [ $\delta$  5.75] en vertoon verder geen effek van rotasie-isomerie nie.

Die relatief groot koppelingkonstantes van die AMX-sisteem ( $J_{8,9}$  10.0 en  $J_{9,10}$  6.0 Hz) korreleer met 'n *trans-cis* relatiewe konfigurasie<sup>37</sup>. Die bensiliese verwantskap van 8-H(C) en 10-H(C) met die pirogallol B- en resorsinol A-ring onderskeidelik, is met behulp van spinontkoppelingseksperimente bepaal.

N.O.e assosiasie van 2-OMe(A) met 3-H(A) [15.6%] en van 4-OMe(A) met beide 3-H(A) [4.0 %] en 5-H(A) [6.3%] dui op die teenwoordigheid van 'n 'vrygestelde'

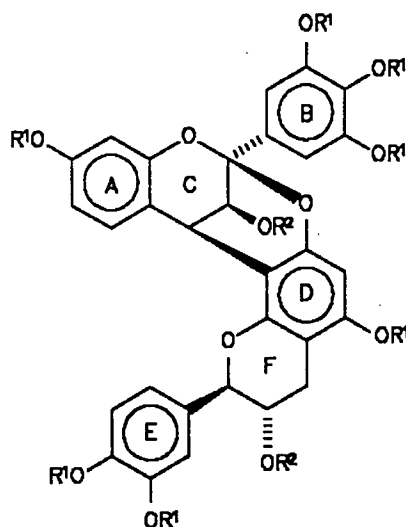
resorsinol A-ring. Die voorgestelde 2,4-*trans* relatiewe konfigurasie van die C-ring, word verder deur n.O.e. assosiasie van 6-H(A) met 8-H(C) bevestig. Hierdie assosiasie dui op 'n moontlike sofakonformasie van die C-ring waarin 8-H(C) en die resorsinol A-ring onderskeidelik 'n *aksiale* en kwasi-*aksiale* orientasie inneem.

In samehang met die relatiewe konfigurasie gebaseer op die waargenome koppelingskonstantes, dui die positiewe Cotton-effek in die 220 – 240 nm gebied ( $[\theta]_{240} 1.9 \times 10^4$ ) van die SD-spektrum (SD-plaat 3), op 'n 10*S* absolute konfigurasie.

Die massafragmentasiespektrum (MS-skema 3, MS-tabel 2) vertoon benewens die molekulêre ioon ( $M^+$  774, 42.7%), dogterione geassosieer met agtereenvolgende asynsuurverlies,  $m/z$  714 (51.7%) en  $m/z$  654 (19.9%). RDA-splyting lewer fragmente,  $m/z$  552 (1.2%) en  $m/z$  222 (8.9%).

Die voorgestelde struktuur is eenduidig *via* sintese vanaf die geskikte voorloper bevestig (sien hoofstuk 4, paragraaf 4.1).

### 3.1.5 (-)-Robinetinidol-(2 $\beta$ → 7; 4 $\beta$ → 8)-(+)-katesjiën (164)



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

(165)  $R^1 = Me; R^2 = Ac$

Die reeks A-tipe proantosianidiene word verder uitgebrei met die isolasie van verbinding (164), die eerste natuurlike A-tipe analoog van die 5-deoksi (A-ring) oligoflavanoïede.

Die <sup>1</sup>H k.m.r. spektrum van die heptametrieleter diasetaatderivaat (165) [plaat 5, tabel 1] toon die diagnostiese heterosikliese AB-sisteem<sup>56</sup> ( $\delta$  5.47, 3-H(C);  $\delta$  4.44, 4-H(C),  $J_{3,4}$  3.5 Hz) en die afwesigheid van die effekte van rotasie-isomerie. Die aromatiese substitusiepatrone volg uit die teenwoordigheid van twee ABX-sisteme, 'n eenproton residuele singulet ( $\delta$  6.31) en 'n tweeproton singulet ( $\delta$  6.93). Laasgenoemde resonans is aanduidend van 'n pirogallol B-ring en bevestig die voorgestelde prorobinetinidientipe struktuur. Die aromatiese ABX-sisteem van die E-ring is deur middel van langafstand-ontkoppeling met 2-H(F) [ $\delta$  5.11] as verwysingsresonans gekorreleer. Ontkoppeling van die hoe veld doeblet ( $\delta$  4.44) van die heterosikliese AB-sisteem lei tot verskerping van 5-H(A) [ $\delta$  7.13] wat as bevestiging vir die chemiese verskuiwing van 4-H(C) dien.

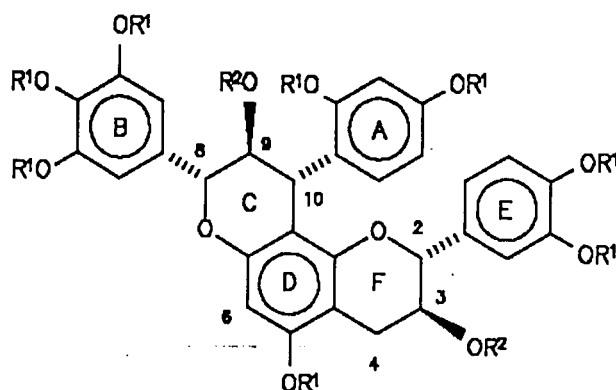
Die bindingsposisies en die relatiewe konfigurasie van die samestellende eenhede in die voorgestelde struktuur (165) word deur ooreenstemmende <sup>1</sup>H k.m.r. data van 'n sintese-produk (sien hoofstuk 4, paragraaf 4.2) ondersteun. Die ( $2\beta$ ,  $4\beta$ )-orientasie en aldus die absolute konfigurasie van die samestellende eenhede in die natuurprodukt is egter tentatief aangesien geen uitsluitel oor die moontlike enantiomeriese verwantskap tussen die natuur- en sintese-produkt, weens uitstaande SD-data vir die natuurprodukt, gegee kan word nie.

Die afwesigheid van die monomeriese voorlopers, (-)-leukorobinetinidien en (-)-katesjien en verwante oligoflavanoïede in kommersiele wattelbas, dien egter as indirekte ondersteuning vir die voorgestelde struktuur (164) wat waarskynlik *in vivo*

vanaf (+)-leukorobinetinidien en (+)-katesjien vorm.

Die massafragmentasiespektrum (MS-skema 7, MS-tabel 5) bevestig die molekulêre ioon ( $M^+$  758, 57%) en vertoon fragmente wat deur twee agtereenvolgende asynsuurverliese,  $m/z$  698 (86.6%) en  $m/z$  638 (6.1%), asook uit RDA-splyting ( $m/z$  536, 4.9 %,  $m/z$  222, 7.6%,  $m/z$  180, 53.9% en  $m/z$  151, 47.6%) ontstaan.

3.1.6 (2*R*, 3*S*: 8*R*, 9*S*, 10*R*)-3,9-Diasetoksi-5-metoksi-2-(3,4-dimetoksifeniel)-8-(3,4,5-trimetoksifeniel)-10-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-8,9-*trans*-9,10-*trans*-3,4,9,10-tetrahidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (167)



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

(167)  $R^1 = Me; R^2 = Ac$

Analise van die  $^1H$  k.m.r. data (plaat 6, tabel 1) van die metieleterasetaatderivaat (167) dui op 'n 8,9-*trans*-9,10-*trans*<sup>38</sup> relatiewe konfigurasie vir die heterosikliese C-ring ( $J_{8,9}$  6.0 Hz;  $J_{9,10}$  5.0 Hz). Die relatief klein koppelingskonstantes vir die alles-*trans* C-ring konfigurasie word in terme van 'n konformasionele ewewig tussen A- en E-konformere waarin die A-konformeer 'n beduidende bydrae lewer, verklaar<sup>31</sup>.

Die orde van die koppelingskonstantes van die F-ring ( $J_{2,3}$  9.0 Hz) dui op 'n dominante

E-konformasie vir die betrokke heterosikliese ring<sup>31</sup>. Die 2,4-*cis* relatiewe konfigurasie van die C-ring word deur n.O.e. assosiasie/'W-effek'<sup>184</sup> tussen 8-H(C) [ $\delta$  5.11] en 10-H(C) [ $\delta$  4.43] ondersteun.

Die 'vrygestelde' resorsinoleenheid in die voorgestelde struktuur (167) word deur n.O.e. assosiasie van 2-OMe(A) met 3-H(A) [ $\delta$  6.19, 17.1%] en van 4-OMe(A) met beide 3-H(A) [5.4%] en 5-H(A) [ $\delta$  6.09, 10.9%] ondersteun. Die bensiliese verwantskap tussen 8-H(C) [ $\delta$  5.11] en 2,6-H(B) [singuletresonans by  $\delta$  6.44] sowel as die van 10-H(C) [ $\delta$  4.43] met die aangrensende resorsinol A-ring protone, volg uit spin-spinontkoppeling van 8- en 10-H(C) wat die posisies van die A- en B-ringe bevestig. Bevestiging van die relatiewe chemiese verskuiwings van 8- en 10-H(C) kon weens 'n gebrek aan materiaal nie d.m.v. 2D <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-korrelasie (HETCORR) verkry word nie, maar word deur vergelyking met die data van 'n analoë profisetinidienderivaat<sup>38</sup> ondersteun.

N.O.e assosiasie van 5-OMe(D) met die residuele singulet (6-H(D),  $\delta$  6.30) sluit die moontlikheid van 'n tetrahidropirano[3,2-*g*]chromeen uit, maar voorsien nie voldoende getuienis om tussen 'n [2,3-*f*]- en [2,3-*h*]chromeenrangskikking te onderskei nie. Aangesien hierdie verbinding nie eenduidig *via* sintese bevestig is nie, is uitgebreide n.O.e. eksperimente gedoen ten einde die struktuurvoorstelling te bevestig.

Die afwesigheid van die redelik betroubare n.O.e. assosiasie van 9-OMe(D) met 8-H(C)\* wat ter onderskeiding van 'n [2,3-*f*]chromeen gebruik word<sup>38</sup>, dui waarskynlik op die voorgestelde [2,3-*h*]chromeenrangskikking (167). N.O.e. assosiasie tussen die A- en E-ring protone in die voorgestelde struktuur (167), behoort tot verdere ondersteuning

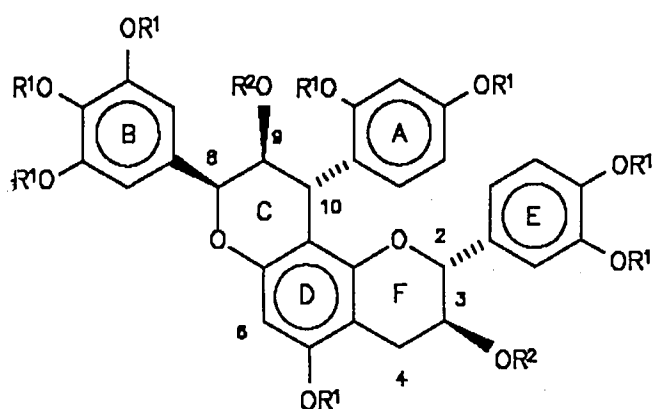
---

\*Sien struktuur (79) vir die korrekte nommering van 'n [2,3-*f*]chromeen, (afdeling 1.3.2.1)

van die [2,3-*h*]chromeenrangskikking te lei. Die relatief swak, maar beduidende n.O.e. assosiasie van 3-H(A) [ $\delta$  6.19] met 3-OMe(E) [ $\delta$  3.53, 0.3%], dui inderdaad op die voorgestelde pirano[2,3-*h*]chromeen (167) met die F-ring by voorkeur in 'n E-konformasie. N.O.e assosiasie van 3-H(A) met 3- en 5-OMe(B) [ $\delta$  3.73, 0.2%] dui op die oorheersing van die A-konformasie van die C-ring en aldus die waargenome klein koppelingskonstantes. Dit dien verder as ondersteuning van die 2,4-*cis* relatiewe konfigurasie.

Die swak negatiewe Cotton-effek by 234 nm (SD-plaat 3) korreleer volgens die aromatiese kwadrantree<sup>46</sup> met 'n 10 $\alpha$ -arielsubstituent en tesame met die C-ring stereochemie kan die absolute konfigurasie as 8*R*, 9*S*, 10*R* gedefinieer word. Die massafragmentasiespektrum (MS-skema 3, MS-tabel 2) toon fragmente as gevolg van dubbele asynsuurverlies ( $m/z$  714 en  $m/z$  654) en die kenmerkende RDA-splyting ( $m/z$  222 en  $m/z$  552).

3.1.7 (2*R*, 3*S*: 8*S*, 9*S*, 10*R*)-3,9-Diasetoksi-5-metoksi-2-(3,4-dimetoksifeniel)-8-(3,4,5-trimetoksifeniel)-10-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-8,9-*cis*-9,10-*trans*-3,4,9,10-tetrahidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (169)



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

(169)  $R^1 = Me; R^2 = Ac$

Die 300 MHz  $^1\text{H}$  k.m.r. spektrum ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 296 K) van die metieleterasetaatderivaat (169) [plaat 7, tabel 1] toon, benewens die 2,3-*trans* ( $J_{2,3}$  7.5 Hz) flavan-3-ol sisteem, 'n heterosikliese sisteem met klein koppelingskonstantes ( $J_{8,9}$  ca.1.0 Hz,  $J_{9,10}$  2.0 Hz) aanduidend van 'n 8,9-*cis*-9,10-*trans* relatiewe konfigurasie<sup>38</sup>.

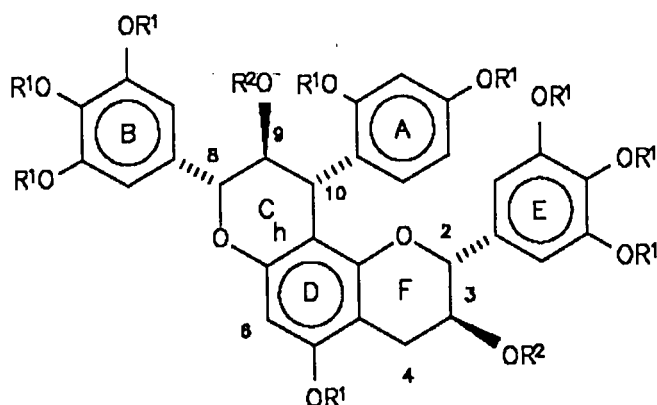
Toesegging van die 8- en 10-H(C) resonanse volg uit korrelasie met die ooreenstemmende HETCORR-bevestigde resonanse in profisetinidienafgeleide chromene<sup>38</sup>. Die bensiliese verwantskap van 8-H(C) [ $\delta$  5.54] en 10-H(C) [ $\delta$  5.23] met die pirogallol B- en resorsinol A-ring onderskeidelik, is met behulp van spinontkoppelingseksperimente bepaal.

N.O.e assosiasie van 8-H(C) [ $\delta$  5.54] met 6-H(A) [ $\delta$  7.12 - 7.16, 4.0%] bevestig die voorgestelde 2,4-*trans* relatiewe konfigurasie en dui op 'n moontlike C-ring sofakonformasie waarin die resorsinol A-ring 'n kwasi-*aksiale* orientasie ( $\alpha$ ) inneem. N.O.e. getuienis, naamlik assosiasie van 2-OMe(A) met 3-H(A) en van 4-OMe(A) met beide 3- en 5-H(A), dui op 'n 'vrygestelde' resorsinoleenheid, terwyl n.O.e. assosiasie van 'n D-ring metoksigrp met 'n residuele singulet, die *orto*-verwantskap tussen die betrokke resonanse aandui. Hierdie assosiasie sluit die tetrahidropirano[3,2-*g*]chromeen tipe struktuur uit, maar is onvoldoende getuienis om tussen die [2,3-*f*] en [2,3-*h*]chromeenstrukture te onderskei. Eenduidige toesegging van die voorgestelde [2,3-*h*]-karakter van chromeen (168) volg uit sintese vanaf 'n geskikte voorloper (sien hoofstuk 4, paragraaf 4.4).

Massafragmentasiepatrone (MS-skema 3, MS-tabel 2) dui benewens die molekulere ioon ( $\text{M}^+$  774, 6.1%), ook fragmente  $m/z$  714 (100%) en  $m/z$  654 (36.2%) as gevolg van agtereenvolgende asynsuurverlies, aan. Die negatiewe Cotton-effek ( $[\theta]_{235} -2.5 \times 10^3$ ) in

die SD-spektrum (SD-plaat 1) korreleer volgens die aromatiese kwadrantreeël<sup>46</sup> met 'n 10 $\alpha$ -arielsubstituent en dus 'n 10*R* konfigurasie.

3.1.8 (2*R*, 3*S*: 8*R*, 9*S*, 10*R*)-3,9-Diasetoksi-5-metoksi-2,8-bis(3,4,5-trimetoksifeniel)-10-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-8,9-*trans*-9,10-*trans*-3,4,9,10-tetrahidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (171)



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

(171)  $R^1 = Me; R^2 = Ac$

Die 300 MHz <sup>1</sup>H k.m.r. spektrum van die 8,9-*trans*-9,10-*trans*-tetrahidropirano-[2,3-*h*]chromeen (171) [plaat 8, tabel 2] vertoon soortgelyk aan analoog (167) [plaat 6, tabel 1], 'n ABMX-sisteem ( $J_{2,3}$  9.0 Hz) tiperend van 'n 2,3-*trans* flavan-3-ol eenheid en 'n AMX-sisteem kenmerkend van 'n alles-*trans* C-ring geïsoomiseerde produk ( $J_{8,9}$  5.0 Hz;  $J_{9,10}$  4.0 Hz)<sup>38</sup>. Die ringgeïsoomiseerde karakter word verder deur die kenmerkende n.O.e. assosiasie van 2-OMe(A) met 3-H(A) [ $\delta$  6.15, 19.1%] en van 4-OMe(A) met beide 3-H(A) [5.7%] en 5-H(A) [ $\delta$  5.99, 10.1%] bevestig.

Toekenning van die singuletresonanse ( $\delta$  6.10 en 6.37) aan 2,6-H(E) en 2,6-H(B) onderskeidelik, is met behulp van spinontkoppelingseksperimente met 8-H(C) en 2-H(F) as verwysingseine gedoen, terwyl die posisies van die A- en B-ringe deur

spinontkoppelings met 8-H(C) en 10-H(C) as verwysing, bepaal is.

Die prominente n.O.e. assosiasie van 5-OMe(D) met 6-H(D) [ $\delta$  6.34, 17.8%] sluit die moontlikheid van 'n [3,2-*g*]chromeen uit, maar differensieer nie tussen 'n [2,3-*f*]- of [2,3-*h*]chromeenrangskikking nie.

Die afwesigheid van die onderskeidende n.O.e. assosiasie vir 'n [2,3-*f*]chromeen, naamlik assosiasie van 9-OMe(D) met 8-H(C) kan nie as motivering vir die [2,3-*h*] karakter van (170) dien nie. Verder kan die afwesigheid van assosiasie tussen A- en E-ring protone soos verwag vir die alles-*trans* [2,3-*h*]chromeen (170), ook aanduidend van 'n (-)-katesjien 'terminale' eenheid wees. Motivering vir die voorgestelde struktuur berus in hierdie stadium op die relatiewe chemiese verskuiwing van die residuele singulet [ $\delta$  6.34, 6-H(D)] en is slegs tentatief aangesien eenduidige bevestiging slegs d.m.v. sintese gegee kan word.

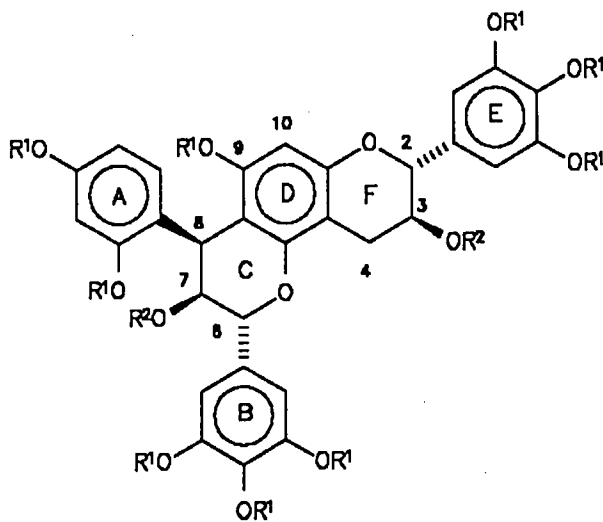
Vergelyking van die chemiese verskuiwing van 6-H(D) in CDCl<sub>3</sub> by die prorobinetini-dien afgeleide [2,3-*h*]chromene [(200),  $\delta$  6.26; (202),  $\delta$  6.30; (167),  $\delta$  6.30 en (169),  $\delta$  6.30] toon die ooreenkoms in waardes. Ondersoek na die relatiewe chemiese verskuiwings van 10-H(D) en 6-H(D) onderskeidelik, in [2,3-*f*]- en [2,3-*h*]chromene verwant aan (+)-fisetinidol-(+)-katesjien<sup>85</sup>, (-)-fisetinidol-(+)-katesjien<sup>37</sup> en (-)-fisetinidol-(-)-epikatesjien profisetinidien<sup>86</sup> dui verder op die vergelykbaarheid van die verskuiwing van die residuele resonans in chromene met 'n bepaalde karakter.

Die afwesigheid van n.O.e. assosiasie tussen die A- en E-ring protone in verbinding (171) kan verder in terme van die dominante E-konformasie in die DEF-sisteem ( $J_{2,3}$  9.0 Hz) en die voorkeur A-konformasie in die ABC-sisteem (soos weerspieël deur

relatiewe klein C-ring koppelingskonstantes) gerasionaliseer word. Die swak n.O.e. assosiasie van 3-H(A) met 3-OMe(E) [0.3%] in die ooreenstemmende (167), dui daarop dat die betrokke ringe van mekaar verwyderd is.

Die negatiewe Cotton-effek wat die SD-spektrum van verbinding (171) in die 220 – 240 nm gebied toon (SD-plaat 4), dui op 'n 10*R* konfigurasie en word die absolute konfigurasie in samehang met die relatiewe stereochemie, as 2*R*, 3*S*: 8*R*, 9*S*, 10*R* gedefinieer. Die empiriese formule, C<sub>43</sub>H<sub>48</sub>O<sub>15</sub>, word deur die akkurate massabepaling (M<sup>+</sup>, 804.2950) ondersteun. Die massafragmentasiespektrum (MS-skema 4, MS-tabel 1) toon die kenmerkende fragmente as gevolg van dubbele asynsuurverlies (*m/z* 744, 100% en *m/z* 684, 21.5%) en RDA-splyting (*m/z* 252 en *m/z* 552).

3.1.9 (2*R*, 3*S*: 6*R*, 7*S*, 8*S*)-3,7-Diasetoksi-9-metoksi-2,6-bis(3,4,5-trimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-6,7-*trans*-7,8-*cis*-3,4,7,8-tetrahidro-2*H*,6*H*-pirano[2,3-*f*]chromeen (173)



(172) R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H

(173) R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Ac

Die heterosikliese koppelingskonstantes in die 300 MHz  $^1\text{H}$  k.m.r. spektrum van die metieleterasetaatderivaat (173) [plaat 9, tabel 2] dui op 'n 6,7-*trans*-7,8-*cis* C-ring konfigurasie ( $J_{6,7}$  10.0 Hz;  $J_{7,8}$  6.0 Hz)<sup>37</sup> en 'n 2,3-*trans* relatiewe konfigurasie vir die F-ring ( $J_{2,3}$  8.0 Hz). Die onderskeie aromatiese spinsisteme is met behulp van langafstandontkoppellings met die ooreenstemmende C- en F-ring protone gekorreleer. Toekenning van 6-H(C) en 8-H(C) is gedoen na vergelyking van die relatiewe chemiese verskuiwings van hierdie protone in die ooreenstemmende profisetinidienverwante [2,3-*f*]chromene wat met behulp van 2D  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  korrelasies vasgestel is<sup>38</sup>.

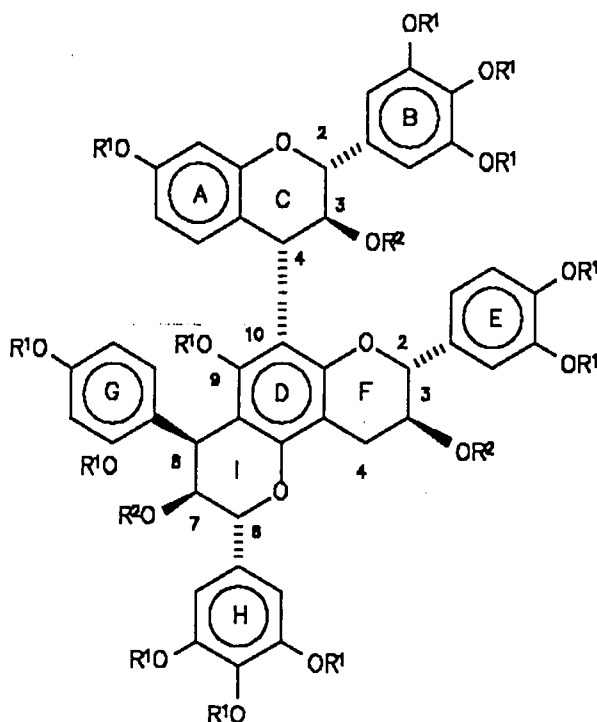
Die teenwoordigheid van 'n 'vrygestelde' resorsinoleenheid word soos in die geval van die [2,3-*h*]chromene, (167), (169) en (171), deur n.O.e. assosiasie van 2-OMe(A) met 3-H(A) [ $\delta$  6.48, 19.1%] en van 4-OMe(A) met beide 3-H(A) [18.1%] en 5-H(A) [ $\delta$  6.42, 10.8%] bevestig. N.O.e. assosiasie van 8-H(C) [ $\delta$  5.08] met 3- en 5-OMe(B) [0.4%] bevestig die 2,4-*cis* relatiewe stereochemie van die heterosikliese C-ring.

Soos in die geval van analoog (171), (*vide supra*) bied die afwesigheid van die verwagte n.O.e. assosiasie van 9-OMe(D) met 8-H(C) tesame met die afwesigheid van n.O.e. assosiasie van 10-H(C) met die E-ring protone in 'n moontlike [2,3-*h*]chromeen, geen uitsluitel oor die regio-isomeriese aard of die absolute konfigurasie van die 'terminale' eenheid nie. Eenduidige onderskeid tussen [2,3-*f*]/[2,3-*h*]chromene en 'n [3,2-*g*]-chromeen volg weereens uit die waargenome n.O.e. assosiasie van 9-OMe(D) met die residuele singulet, 10-H(D). Die probleem rakende die differensiasie van die [2,3-*f*]- en [2,3-*h*]regio-isomere is, soos reeds in die geval van verbinding (171) gemeld (paragraaf 3.1.8), deur die relatiewe chemiese verskuiwing van die residuele singulet aangespreek. 'n Soortgelyke protokol is vir etlike jare met sukses by [4,8]- en [4,6]-gekoppelde biflavanoïede toegepas<sup>21</sup>. Alhoewel die residuele D-ring singulet van die verskillende

regio-isomeriese profisetinidien verwante piranochromene<sup>37</sup> nie binne die grense soos van toepassing op die 'konvensionele' biflavanoïede val nie, is dit uit 'n vergelykende studie van prorobinetinidien afgeleide chromene duidelik dat 6-H(D) in die geval van pirano[2,3-*h*]chromene, in die gebied  $\delta$  6.26 –  $\delta$  6.30 (CDCl<sub>3</sub>) resoneer. Aangesien die residuele singulet [10-H(D),  $\delta$  6.12] van piranochromeen (173) buite genoemde limiete resoneer, is 'n [2,3-*f*] rangskikking voorgestel.

Die massafragsentasiespektrum (MS-skema 4, MS-tabel 1) bevestig die molekulêre ioon ( $M^+$  804, 5.6%) asook fragmente geassosieer met asynsuurverlies ( $m/z$  744 en  $m/z$  684) en RDA-splyting ( $m/z$  252 en  $m/z$  552).

3.1.10 (2*R*, 3*S*: 6*R*, 7*S*, 8*S*)-3,7-Diasetoksi-9-metoksi-10-[(2*R*, 3*S*, 4*S*)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-3-asetoksi-3',4',5',7-tetrametoksiflavan-4-iel]-2-(3,4-dimetoksifeniel)-6-(3,4,5-trimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-6,7-*trans*-7,8-*cis*-3,4,7,8-tetrahydro-2*H*,6*H*-pirano[2,3-*f*]chromeen (175)



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

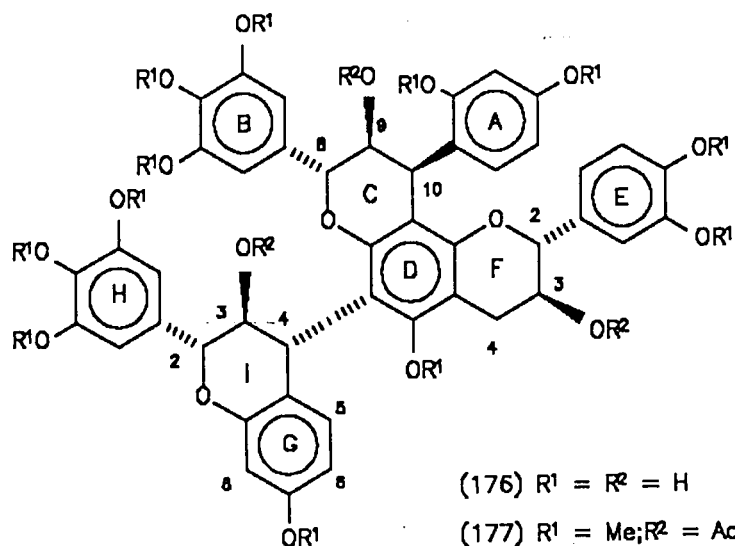
(175)  $R^1 = Me; R^2 = Ac$

Die unieke prorobinetinidienverwante trimeriese flobatannien (174) vorm waarskynlik *in vivo* deur 'n enkel ringisomerisasie (I-ring) van 'n konvensionele triflavanoïedvoorloper. Die struktuurvoorstelling van die isomerisasie-intermediër (174) berus hoofsaaklik op 'H k.m.r. analise van die metieleterasetaatderivaat (175) [plaat 10, tabel 3].

Die trimeriese aard van verbinding (175) blyk duidelik uit die teenwoordigheid van drie asetoksi- en twaalf metoksiseine, twee heterosikliese AMX- en een ABMX-sisteem. Een AMX-sisteem is volgens die orde van die koppelingskonstantes ( $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$  Hz) aan 'n 'intakte' 2,3-*trans*-3,4-*trans* flavanieleenheid toegeken, terwyl die tweede AMX-sisteem ( $J_{6,7} 10.0$  Hz en  $J_{7,8} 6.0$  Hz) met 'n *trans-cis* geïsoomereerde piraanring korreleer. Hierdie afleiding word in beide gevalle bevestig deur n.O.e. assosiasie van 2-OMe(G) met 3-H(G) en van 4-OMe(G) met beide 3- en 5-H(G) wat op 'n enkel 'vrygestelde' resorsinolring dui, terwyl assosiasie van 7-OMe(A) met 6-H(A) en slegs van 7-OMe(A) met 8-H(A) op 'n 'intakte' ABC-moïeteit dui. Bevestiging vir die voorgestelde 10-flavanieltetrahidropirano[2,3-*f*]chromeenrangskikking vir (175) volg uit n.O.e. assosiasie van 9-OMe(D) met 4-H(C), 8-H(I) en 5-H(A).

Die massafragmentasiespektrum (MS-skema 5, MS-tabel 3) toon die molekulêre ioon ( $m/z$  1160, 4.5%) en fragmente geassosieer met asynsuurverlies ( $m/z$  1100 en  $m/z$  980), RDA-splyting ( $m/z$  848 en  $m/z$  252) en horisontale splyting van die interflavaniel-binding ( $m/z$  713 en  $m/z$  387). Alhoewel SD-data (SD-plaat 4) geen eenduidige uitsluitel in verband met die absolute stereochemie gee nie, is die struktuurvoorstelling vir (174) deur middel van sintese (sien hoofstuk 4, paragraaf 4.5) bevestig.

3.1.11 (2*R*, 3*S*: 8*R*, 9*S*, 10*S*)-3,9-Diasetoksi-6-[(2*R*, 3*S*, 4*S*)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-3-asetoksi-3',4',5',7-tetrametoksiflavan-4-iel]-2-(3,4-dimetoksifeniel)-8-(3,4,5-trimetoksifeniel)-10-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-8,9-*trans*-9,10-*cis*-3,4,9,10-tetrahydro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (177)



Die 'H k.m.r. spektrum van die metieleterasetaatderivaat (177) [plaat 11, tabel 3] vertoon 'n heterosikliese AMX-spinsisteem ( $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$  Hz) kenmerkend van 'n 'intakte' 2,3-*trans*-3,4-*trans*  $C_4$ -gesubstitueerde flavanieleenheid. Die orde van die koppelingskonstantes ( $J_{8,9} 10.0$  Hz en  $J_{9,10} 6.0$  Hz) van 'n tweede AMX-sisteem dui op die 8,9-*trans*-9,10-*cis* relatiewe konfigurasie van 'n piranochromeenskelet. Die bensiliese verwantskap van 8-H(C) en 10-H(C) met die pirogallol B- en resorsinol A-ring onderskeidelik, volg uit spinontkoppelingseksperimente. Eenduidige toekenning van die twee pirogalloleenheede volg uit ont koppelingseksperimente met 2-H(I) en 8-H(C) as verwysingseine.

N.O.e assosiasie van 7-OMe(G) met 6-H(G) [ $\delta$  6.51] en van slegs hierdie metoksiresonans met 8-H(G) [ $\delta$  6.55, 10.6%] bevestig die teenwoordigheid van 'n 'intakte' GHI-moieteit. N.O.e. eksperimente dui verder op die vrystelling van 'n enkele

resorsinoleenheid, waarvolgens 2-OMe(A) met 3-H(A) [ $\delta$  6.35, 14.4%] en 4-OMe(A) met beide 3-H(A) [3.4%] en 5-H(A) [ $\delta$  6.69, 8.6%] assosiasie toon.

Onderskeid tussen verbinding (177) en die struktureelverwante 10-( $\text{--}$ )-robinetinidol-tetrahidropirano[2,3-*f*]chromeen (175) volg uit n.O.e. assosiasie van 5-OMe(D) met 4-H(I) [ $\delta$  5.06, 5.5%] en 5-H(G) [ $\delta$  7.06, 2.2%]. Die betrokke assosiasies van 5-OMe(D) lei ook tot eenduidige eliminasië van 'n moontlike 10-flavaniel-[3,2-*g*] chromeen-rangskikking.

Die massafragmentasiespektrum (MS-skema 5, MS-tabel 3) ondersteun die voorgestelde struktuur. Die ooreenstemmende fragmente van verbinding (177) en (175) toon egter dat massaspektrometrie nie diagnosties vir die 10- en 6-flavanielpiranochrome is nie.

Die voorkoms van 'n verskeidenheid C-ring geïsomereerde verbindinge in die nywerheidsgedroogde wattelbas, het wye implikasie vir die kommersiële benutting van die ekstrak. Die 'vrystelling' van 'n reaktiewe nukleofiele resorsinolring in hierdie klas van verbindinge, dra waarskynlik onder andere by tot die aktivering teenoor formaldehyd en verklaar die suksesvolle gebruik van wattelbasekstrak in die koudsettende kleefstofbedryf. Die relatief planêre sentrale CDF-trisikliese sisteme in die dimeriese flobatanniene behoort verder by te dra tot 'n verhoogde affiniteit vir kollageensubstrate en aldus tot die sukses van wattelbasekstrak in die leerlooibedryf. Die moontlikheid bestaan egter dat die flobatanniene in die geval van die nywerheidskstrak, artefakte is wat tydens die sproeidrogingsproses vorm. Desnieteenstaande vervul hierdie verbindinge 'n belangrike rol in die kommersiële benutting van wattelbas.

## HOOFSTUK 4

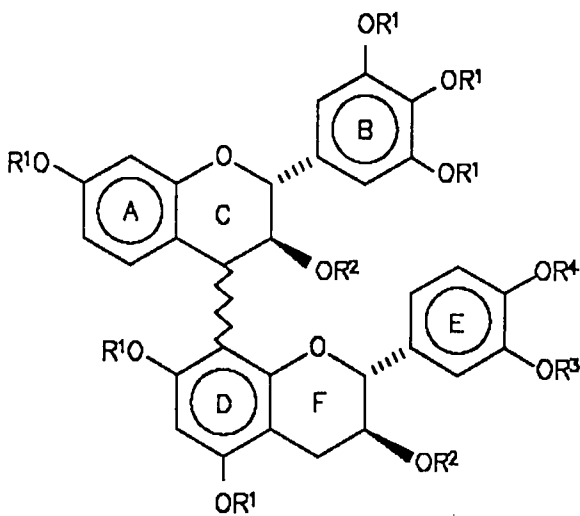
### SINTESE VAN FLOBATANNIENE VERWANT AAN PROROBINETINIDIEN OLIGOFLAVANOÏEDE

Die strukture van die unieke reeks prorobinetinidienverwante tetrahidropiranochromene uit die kommersieel belangrike *Acacia mearnsii*-bas (sien hoofstuk 3), kan slegs eenduidig deur middel van sintese bevestig word. Weens die beperkte natuurlike voorkoms van die monomeriese uitgangstof, (+)-gallokatesjien (7) [ $\approx$  1% in groen teeblare], is die sintese van die pirogallol tipe tetrahidropiranochromene beperk tot die basisgekataliseerde omskakeling van bi- en triflavanoïedvoorlopers gebaseer op (+)-katesjien, naamlik (-)-robinetinidol-(4 $\alpha$ ,8)- en (4 $\beta$ ,8)-(+)-katesjien en (4 $\alpha$ ,8:4 $\alpha$ ,6)-bis-(-)-robinetinidol-(+)-katesjien. Soos in die geval van die basisgekataliseerde isomerisasiereaksies van profisetinidien<sup>37,38</sup>, word newereaksies geassosieer met die vorming van 'n intermediere E-ring kinoonmetied (vir bespreking, sien afdeling 1.3.2) ook in die geval van 'onbeskermd' prorobinetinidienvoorlopers verkry<sup>43</sup>. Sodanige voorlopers is gevolglik as E-ring gederivatiseerde analoe (beide 4'-O-metieleter en 3',4'-di-O-metieleter) in hierdie studie benut.

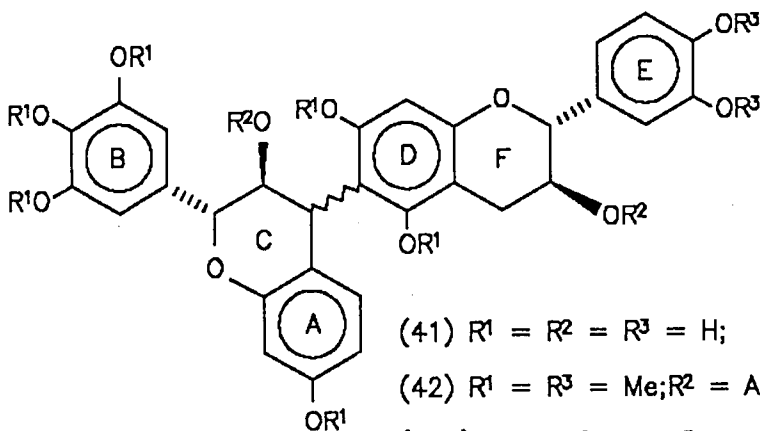
Die beskermd biflavanoïede, (178) en (180), is verkry *via* die suurgekataliseerde kondensasie van (+)-leukorobinetinidien (4) [geïsoleer uit die kernhout van *Robinia pseudacacia*<sup>87</sup>] met 4'-O-metiel-(+)-katesjien (6a)<sup>37</sup> en daaropvolgende kolomchromatografiese skeiding op Sephadex LH-20 in etanol. Soortgelyke kondensasie van (+)-leukorobinetinidien (4) met 3',4'-di-O-metiel-(+)-katesjien (6b) [verkry deur selektiewe O-metilering *via* bensielkarbonate<sup>88</sup>] lewer die vier selektief beskermd biflavanoïede (179), (181), (183) en (186). Die [4,6]-gekoppelde biflavanoïede is

waarskynlik in die eerste sintese oor die hoof gesien vanweë lae konsentrasie.

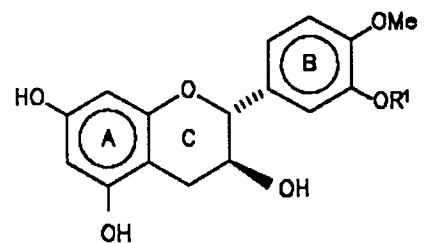
Karakterisering van die 'beskermd' biflavanoïede is met behulp van 300 MHz  $^1\text{H}$  k.m.r. analise (COSY-eksperimente) van die oktameteleter diasetaat derivate (46), (182), (42) en (185) [plaat 12, tabel 4; plaat 13, tabel 4; plaat 14, tabel 5 en plaat 15, tabel 5 onderskeidelik] uitgevoer. Die spektroskopiese data (MS en SD) van (46), (182) en (42) is identies aan die van outentieke monsters<sup>20</sup>.



- (45)  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$ ;  $\sim = \text{||||}$   
 (178)  $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}; R^4 = \text{Me}$ ;  $\sim = \text{||||}$   
 (179)  $R^1 = R^2 = \text{H}; R^3 = R^4 = \text{Me}$ ;  $\sim = \text{||||}$   
 (46)  $R^1 = R^3 = R^4 = \text{Me}; R^2 = \text{Ac}$ ;  $\sim = \text{||||}$   
 (159)  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$ ;  $\sim = \text{—}$   
 (180)  $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}; R^4 = \text{Me}$ ;  $\sim = \text{—}$   
 (181)  $R^1 = R^2 = \text{H}; R^3 = R^4 = \text{Me}$ ;  $\sim = \text{—}$   
 (182)  $R^1 = R^3 = R^4 = \text{Me}; R^2 = \text{Ac}$ ;  $\sim = \text{—}$



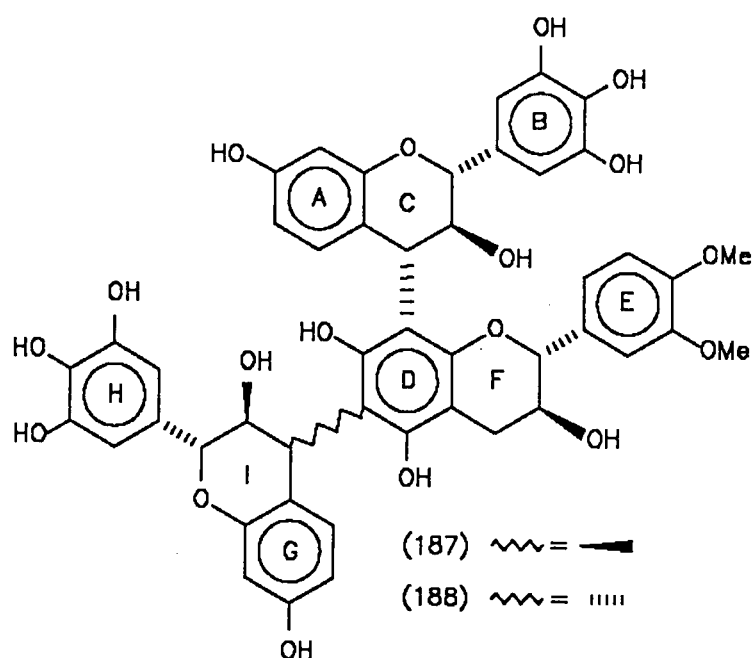
- (41)  $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$ ;  $\sim = \text{||||}$   
 (42)  $R^1 = R^3 = \text{Me}; R^2 = \text{Ac}$ ;  $\sim = \text{||||}$   
 (183)  $R^1 = R^2 = \text{H}; R^3 = \text{Me}$ ;  $\sim = \text{||||}$   
 (184)  $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$ ;  $\sim = \text{—}$   
 (185)  $R^1 = R^3 = \text{Me}; R^2 = \text{Ac}$ ;  $\sim = \text{—}$   
 (186)  $R^1 = R^2 = \text{H}; R^3 = \text{Me}$ ;  $\sim = \text{—}$



(6a)  $R^1 = \text{H}$

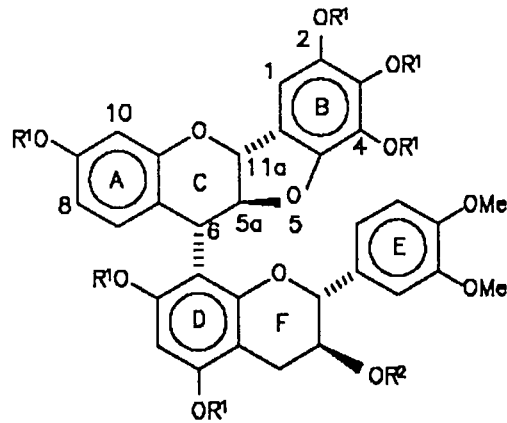
(6b)  $R^1 = \text{Me}$

Suurgekataliseerde kondensasie van (-)-robinetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)–katesjien-di-O–metieleter (179) met (+)–leukorobinetinidien (4) en daaropvolgende kolomchromatografiese skeiding (Sephadex LH–20 in etanol) lewer (4 $\alpha$ ,8: 4 $\beta$ ,6)–bis–(-)–robinetinidol-(+)–katesjien-di-O–metieleter (187) en (4 $\alpha$ ,8: 4 $\alpha$ ,6)–bis–(-)–robinetinidol-(+)–katesjien-di-O–metieleter (188). Triflavanoïede (187) en (188) is geïdentifiseer deur vergelyking van die spektroskopiese data van die dodekametieleter triasetaatderivate met die van outentieke monsters<sup>30</sup>.



Die lae redokspotensiaal van die pirogallol (1,2,3–trihidroksibenseen) funksionaliteit in vergelyking met die van katesjol (1,2–dihidroksibenseen)<sup>89</sup>, maak prorobinetinidene beduidend meer reaktief vir lugoksidasie as die ooreenstemmende profisetinidien en prosianidien analoë. Die pirogallol B–ringe in eersgenoemde oksideer gemaklik na hoogs reaktiewe  $\sigma$ –kinone wat aanleiding gee tot polimerisasie en selfs oksidatiewe degradasie. Die lae opbrengste wat deurgaans tydens die biomimetiese sinteses van prorobinetinidene waargeneem is, kan waarskynlik aan kompeterende lugoksidasie

toegeskryf word. Die isolasie van 'n dehidro-(–)-robinetinidol-(+)-katesjienanaloo (189) in die sintese van die biflavanoïede, (179), (181), (183) en (186), bevestig inderdaad die vorming van oksidasieprodukte.



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

(190)  $R^1 = Me; R^2 = Ac$

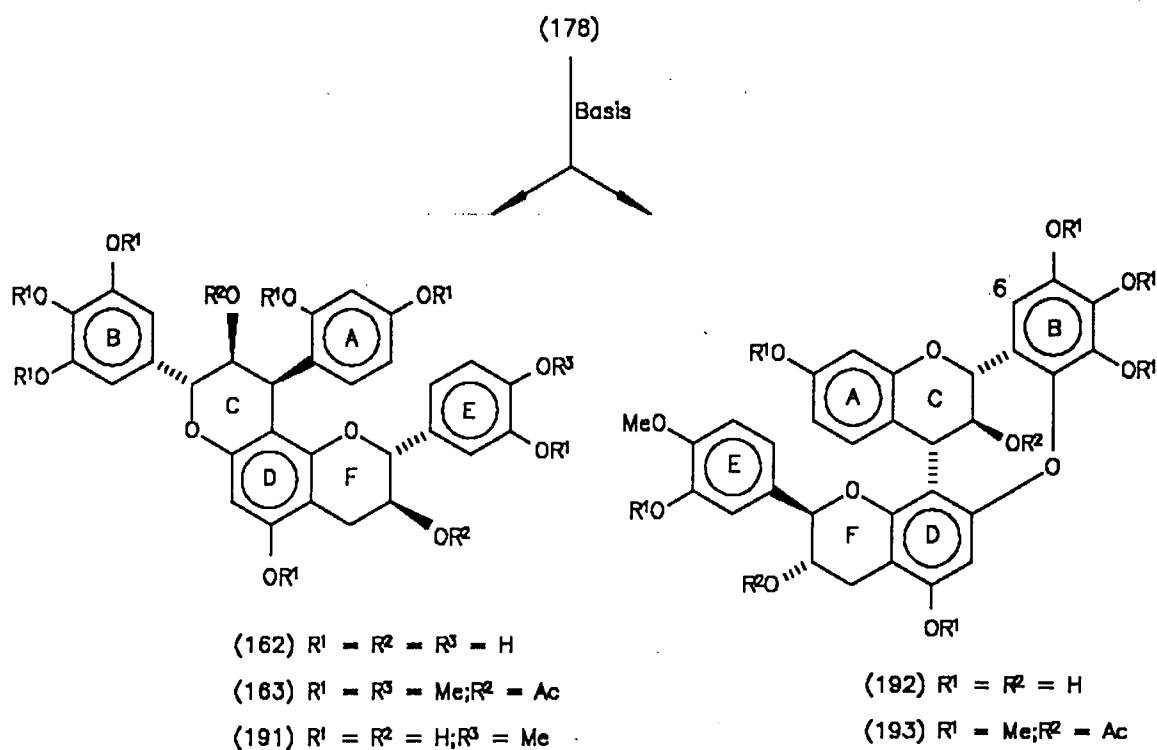
Die  $^1H$  k.m.r. spektrum van die (5a*S*, 6*S*, 11a*R*)-2,3,4,9-tetrametoksi-6-[(2*R*,3*S*)-2,3-*trans*-3-asetoksi-3',4',5,7-tetrametoksiflavan-8-iel]-5a,11a-*trans*-5a,6-*trans*-5a,6-dihidro-11a*H*-bensofuro[3,2-*b*]bensopiraan (190) [plaat 16] toon 'n heterosikliese AMX- en AMXY-sisteem wat die dimeriese aard van die verbinding bevestig. Koppelingskonstantes van die C-ring protone ( $J_{11a,5a} = J_{5a,6} = 9.5$  Hz) dui op 'n alles-*trans* (C-ring) relatiewe konfigurasie. Die n.O.e. assosiasie van slegs een metoksigrp [ $\delta$  3.91, 2-OMe(B)] met 'n eenproton singulet [ $\delta$  6.99, 1-H(B); 11.9%] korreleer met substitusie by of 2-C(B) of 6-C(B) in die biflavanoïedvoorloper (178). Die nie-ekwivalensie van die 2- en 4-OMe(B)-resonanse tesame met die toenemende skerming van 5a-H(C) [ $\delta$  4.68] ondersteun verder die posisie van die eterbinding en aldus die dihidrobensofuraanrangskikking (190) vir hierdie verbinding.

Die dehidro-(–)-robinetinidol-(+)-katesjien derivaat (189) vorm waarskynlik *via*

oksidasie van die biflavanoïed (179) na 'n B-ring *o*-kinoon gevolg deur 1,4-Michael addisie van 3-OH(C) en daaropvolgende aromatisering.

#### 4.1 Basisgekataliseerde isomerisasie van (-)-robinetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)-katesjien-O-metieleter (178)

Blootstelling van die titelverbinding (178) vir 4.5 h aan 0.025 M NaHCO<sub>3</sub>-0.025 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bufferoplossing by 50°C onder N<sub>2</sub> lewer die verwagte 8,9-*trans*-9,10-*cis*-tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen (191) en 'n dehidro-(-)-robinetinidol-(+)-katesjien-analoog (192) [Skema 4.1].

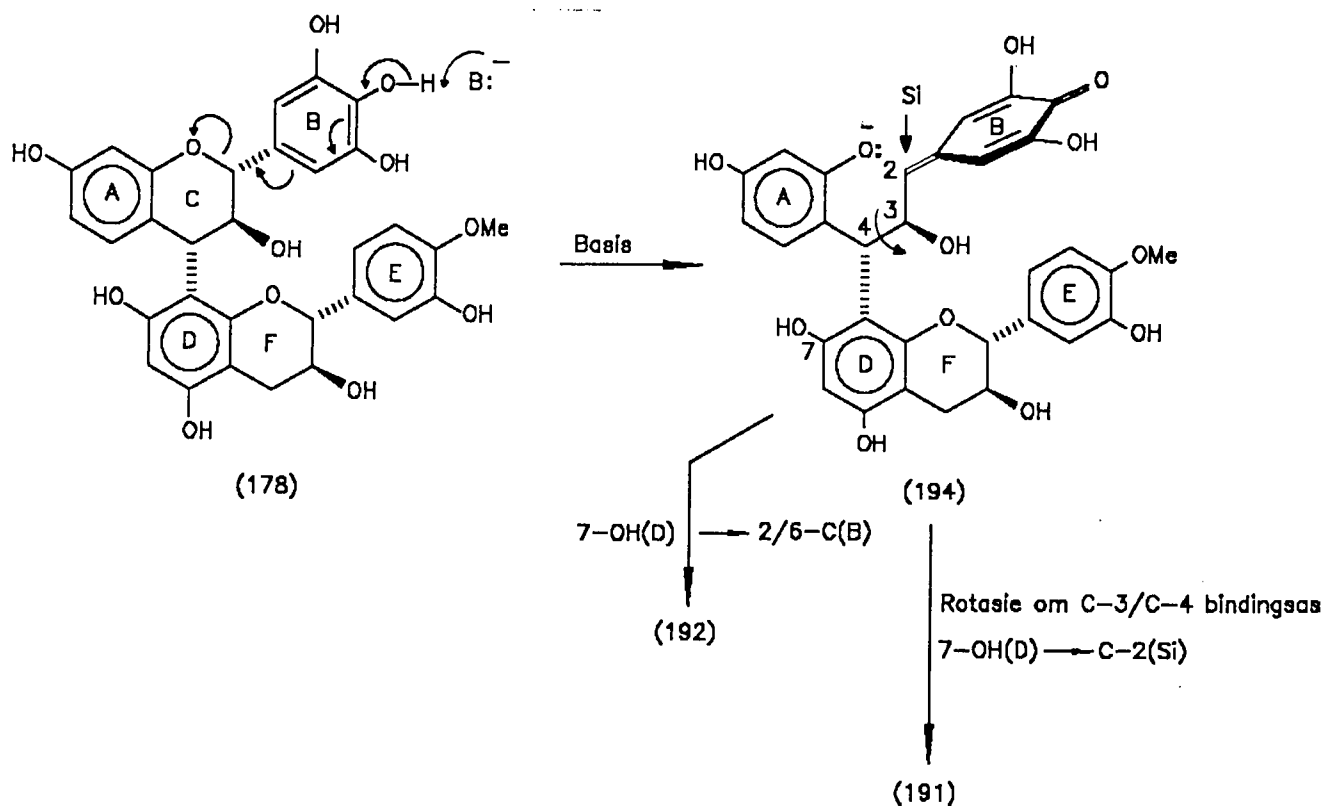


SKEMA 4-1: Basisgekataliseerde omkakeling van (-)-robinetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)-katesjien-O-metieleter (178)

Vergelyking van die spektroskopiese data ( $^1\text{H}$  k.m.r. plaat 4, tabel 1; SD-plaat 3; MS-skema 3, MS-tabel 2) van die oktameteleter diasetaatderivaat van die 2,3-*trans*-8,9-*trans*-9,10-*cis*-tetrahidropiranochromeen (163) toon dat dit identies aan die natuurprodukt uit *A. mearnsii* (sien hoofstuk 3, paragraaf 3.1.4) is. Hiervolgens word die struktuur van die natuurlike C-ring geïsoomereerde verbinding (162) uit kommersieel *A. mearnsii*-bas ondubbelsinnig bevestig.

Die  $^1\text{H}$  k.m.r. spektrum van die dehidro(-)-robinetinidol-(+)-katesjenderivaat (193) [plaat 17] vertoon 'n eenproton singulet [ $\delta$  6.66, 6-H(B)] wat korreleer met substitusie op die B-ring in die biflavanoïedvoorloper (178). Klein koppelingskonstantes van die C-ring protone ( $J_{2,3} = J_{3,4} = 3.0$  Hz) korreleer met dihedriese hoeke wat streef na  $90^\circ$ . Langafstandkoppeling tussen 2-H(C) [ $\delta$  5.16] en 4-H(C) [ $\delta$  3.30;  $J_{2,4} = 2.0$  Hz] deur 'n 'W-effek' <sup>84</sup> bevestig verder die konformasionele verandering wat deur die vorming van 'n addisionele agtled heterosikliese ring, in die C-ring veroorsaak word.

Meganisties verloop die reaksie waarskynlik *via* die intermediere kinoonmetied (194) wat na rotasie om die C-3/C-4 bindingsas deur stereoselektiewe hersiklisering van 7-OH(D) op die *Si*-aansig van C-2, tot vorming van tetrahidropiranochromeen (191) aanleiding gee (Skema 4.2). Die ontstaan van dehidro(-)-robinetinidol-(+)-katesjien (192) kan verklaar word in terme van 'n alternatiewe hersiklisering *via* aanval van 7-OH(D) op C-2/6-(B), gevolg deur oksidatiewe verwydering van 'n hidriedioon of as direkte aanval van 7-OH(D) op 'n B-ring *o*-kinoon. Vorming van (192) vanaf die prorobinetinidien-voorloper (178) onder die basiese kondisies, is in ooreenstemming met resultate verkry vir profisetinidienbiflavanoïede met 2,4-*cis* (C-ring) relatiewe konfigurasie<sup>37,85</sup>. Die opbrengs van die oksidasieprodukt (192) relatief tot die C-ring geïsoomereerde produk (191) [11%: 4%] is egter hoër as in die geval van profisetinidien en dui weer eens op die oksideerbaarheid van die pirogallol tipe verbindings.



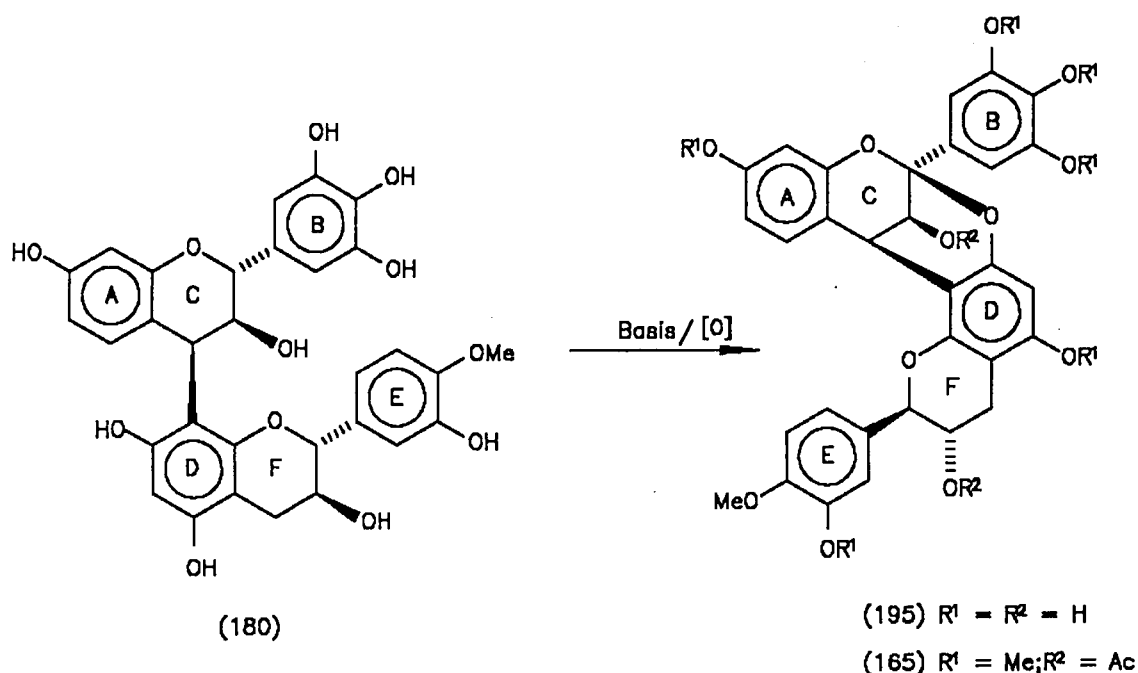
SKEMA 4-2: Voorgestelde meganisme vir vorming van tetrahidropirano[2,3-h]chromeen(191) en die dehidro-(-)-robinetinidol-(+)-katesjien(192)

#### 4.2 Basisgekataliseerde isomerisasie van (-)-robinetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(+)katesjien-O-metieleter (180)

Reaksie van die titelverbinding (180) met basis onder soortgelyke kondisies as hierbo beskryf, lewer (-)-robinetinidol-(2 $\beta$   $\rightarrow$  7; 4 $\beta$   $\rightarrow$  8)-(+)katesjien-O-metieleter (195) (Skema 4.3).

Die  $^1\text{H}$  k.m.r. spektrum (300 MHz) van verbinding (195) in  $(\text{CD}_3)_2\text{CO} + \text{D}_2\text{O}$  [plaat 18] toon die karakteristieke AB-sisteem ( $\delta$  4.07, 4.15 beide J 3.5 Hz; 3- en 4-H(C) onderskeidelik) geassosieer met A-tipe proantosianidien<sup>56</sup>. Toekenning van die doeblet by  $\delta$  4.07 aan 3-H(C) volg uit prominente n.O.e. assosiasie met 2- en 6-H(B) [singulet  $\delta$

6.75; 6.6%]. Die  $(2\beta, 4\beta)$ -orientasie van die voorgestelde struktuur, (195), word deur 'n positiewe Cotton-effek in die 220 – 240 nm gebied (SD-plaat 5) bevestig. Die spektroskopiese data van die heptameteleter diasetaatderivaat (165) is identies aan die ooreenstemmende derivaat van die natuurprodukt uit *Acacia mearnsii* (hoofstuk 3, paragraaf 3.1.5).



SKEMA 4-3: Basisgekataliseerde omskakeling van  $(-)$ -robinetinidol- $(4\beta, B)$ - $(+)$ -katesjien-O-meteleter (179)

Die voorgestelde meganistiese verloop van hierdie reaksie is vervat in skema 4.4 (vir bespreking, sien paragraaf 4.4).

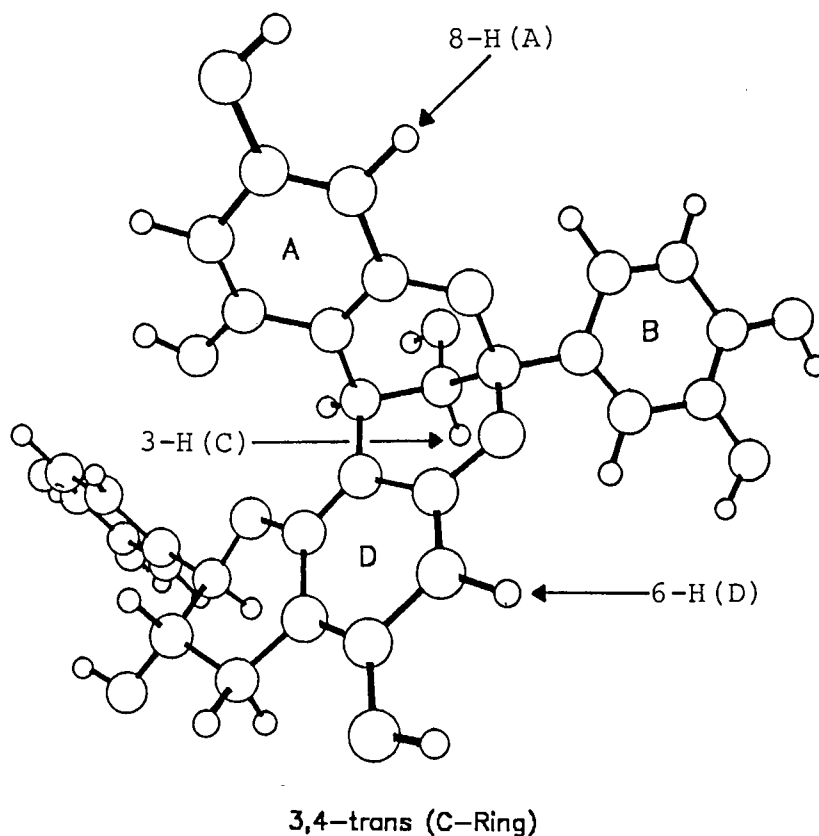
#### 4.3 Bepaling van die relatiewe konfigurasie (C-ring) van die 4,8-gekoppelde A-tipe proantosianidiene

Sedert die isolasie<sup>50</sup> en struktuurbepling<sup>54,55</sup> van proantosianidien A-2 (115), is 'n verskeidenheid A-tipe analoe met beide  $(2\beta, 4\beta)$ - en  $(2\alpha, 4\alpha)$ -orientasies geïsoleer (sien

hoofstuk 2). Die  $^1\text{H}$  k.m.r. spektra van hierdie verbindings vertoon koppelingskonstantes vir die C-ring protone in die orde van 3–4 Hz wat op grond van vergelykende  $^{13}\text{C}$  k.m.r. data en deur verwysing na die X-straal data vir A-2 (115), as aanduidend van 3,4-*trans* relatiewe konfigurasie aanvaar word.

Die isolasie en sintese van die eerste A-tipe proantosianidien met 'n 3,4-*cis* C-ring konfigurasie (165) [ $J_{3,4}$  3.5 Hz] dui egter daarop dat koppelingskonstantes nie as onderskeidende parameter in die bepaling van die 3,4-*cis* of 3,4-*trans* relatiewe konfigurasies gebruik kan word nie (sien hoofstuk 6). Dreiding-modelle toon dat A-tipe verbindings met 3,4-*trans* en 3,4-*cis* relatiewe konfigurasies soortgelyke koppelingskonstantes sal vertoon as gevolg van ooreenstemmende dihedriese hoeke tussen 3- en 4-H(C) wat aan die konformasionele starheid wat deur die bisikliese sisteem veroorsaak word, toegeskryf kan word.

Toepassing van die kragtige  $^1\text{H}$  n.O.e. tegniek op die A-tipe prorobinetinidien (195) en die perasetaat van A-2 (118) toon dat selektiewe n.O.e. assosiasie van 3-H(C) tot ondubbelsinnige onderskeid tussen die 3,4-*cis* en 3,4-*trans* relatiewe konfigurasies lei. In die geval van verbinding (195), met 3,4-*cis* relatiewe konfigurasie, vertoon 3-H(C) selektiewe assosiasie met beide 5- en 8-H(A) [ $\delta$  7.07, 6.33; 1.0 en 1.3% onderskeidelik], terwyl 3-H(C) in analoog (118) assosiasie met 6-H(D) toon. Hierdie hoogs selektiewe n.O.e. assosiasie van 3-H(C) is slegs moontlik vir 'n *aksiale* 3-proton in (195) en 'n *ekwatoriale* 3-proton in die 3,4-*trans* analoog (118) soos deur 'n rekenaargesimuleerde driedimensionele perspektief geïllustreer word (figuur 4.1).



Figuur 4.1

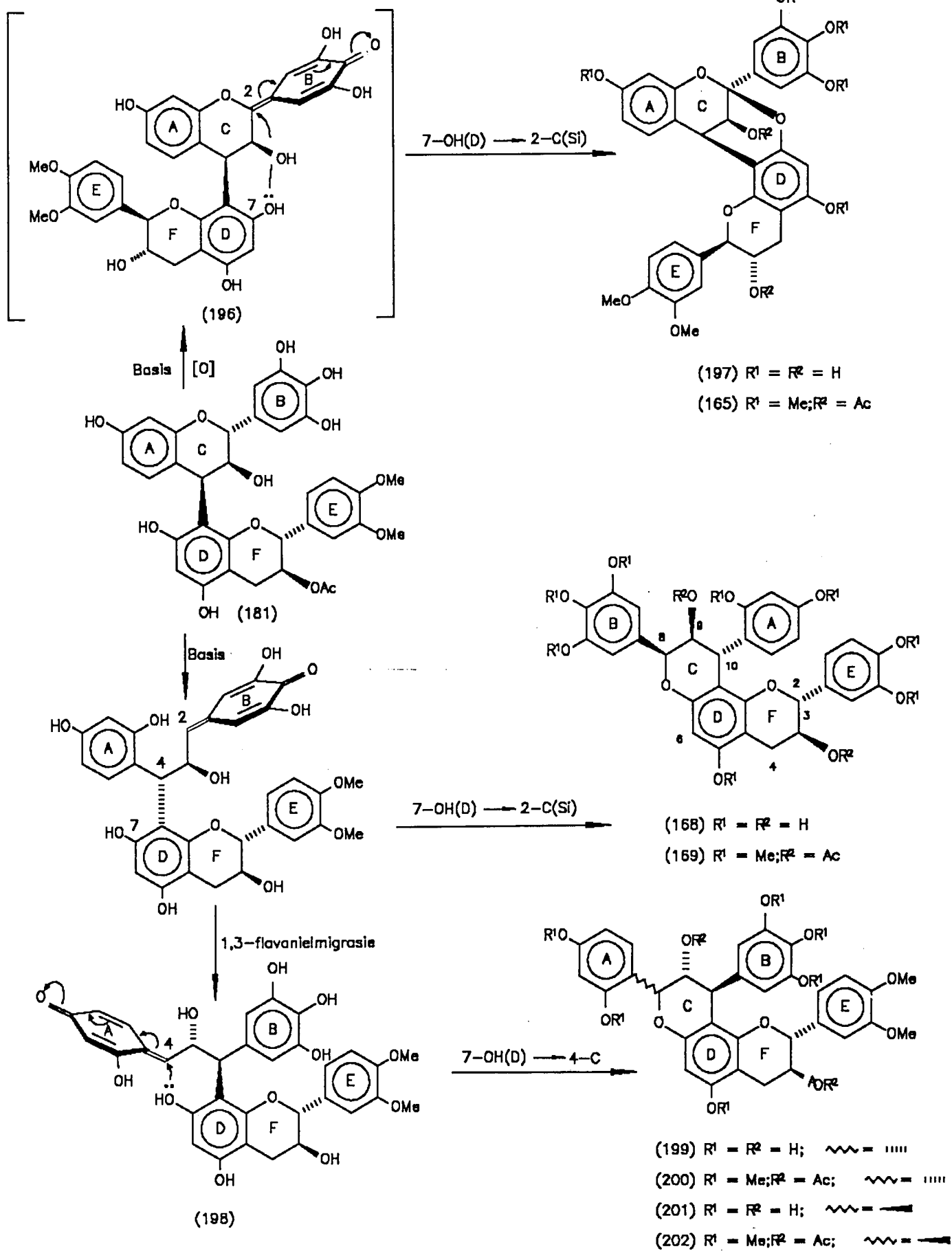
4.4 Basisgekataliseerde isomerisasie van (-)-robinetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(+)katesjien-di-O-metieleter (181) onder 'suurstofvrye' kondisies

Die voorafgaande reaksiekondisies is deur die toepassing van spesiale voorsorgmaatreëls om suurstofvrye kondisies te skep, gewysig. Die titelverbinding (181) is dus met 'n buffersisteem wat ontgas is met stikstof, behandel en vir 3 h by 50°C onder N<sub>2</sub> geroer om 'n mengsel waaruit vier verbindings geïsoleer is, te lewer. Hierdie verbindings verteenwoordig die C-ring geïsoleerde produkte, 8,9-*cis*-9,10-*trans*-tetrahydro-[2,3-*h*]chromeen (168), 'n paar *cis-trans*- (199) en alles-*trans* analoë (201) met omgeruilde resorsinol A- en pirogallol B-ringe en die A-tipe prorobinetinidien, (-)-robinetinidol-(2 $\beta$  → 7; 4 $\beta$  → 8)-(+)katesjien (197) [skema 4.4]. Karakterisering van

produkte (197), (168), (199) en (201) is op grond van die fisiese data van die ooreenstemmende metieleterasetaatderivate, (165), (169), (200) en (202), gedoen.

Analise van die <sup>1</sup>H k.m.r. data van die metieleterasetaatderivaat van (197) [plaat 5] toon dat dit identies aan die produk uit die basisgekataliseerde isomerisasie van (180) (sien paragraaf 4.2) en gevolglik ook die natuurproduk uit *A. mearnsii* (sien hoofstuk 3, paragraaf 3.1.5) is.

Die omskakeling van (-)-robinetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(+)-katesjien-di-O-metieleter (181) na die A-tipe prorobinetinidien (197) [(195) in die geval van uitgangstof (180)] behels waarskynlik die aanvanklike oksidatiewe verwydering van 'n hidriedioon by C-2 om (196) te lewer (skema 4.4), analoog aan die voorgestelde meganisme vir die omskakeling van prosianidien B-2 na prosianidien A-4<sup>90</sup>. Alhoewel twyfel oor die aard van die oksideermiddel bestaan, toon die resultate van die basis-gekataliseerde isomerisasie-reaksies van uitgangstof (180) en die van (181) (beperkte suurstofkondisies), dat suurstof waarskynlik as oksideermiddel in eersgenoemde reaksie optree. Die afwesigheid van C-ring geïsomereerde produkte in die geval van verbinding (180), bevestig waarskynlik dat die teenwoordigheid van suurstof in die reaksiemengsel tot volledige oksidasie van die uitgangstof (180) na die intermediere kinoonmetied van tipe (196) lei om slegs 'n A-tipe verbinding (197) te lewer. Die waarneming dat die A-tipe produk (197) in lae konsentrasies in die geval van die 'suurstofvrye' basisgekataliseerde isomerisasiereaksie van uitgangstof (181) vorm, kan waarskynlik aan spoorhoeveelhede suurstof toegeskryf word. Die moontlikheid van oksidasie, onder die betrokke reaksiekondisies, van die *ortho*-dihidroksifunksionaliteit van die pirogallol B-ring na 'n *ortho*-kinoon<sup>89</sup> wat as oksideermiddel in die omskakeling van (181) na (196) optree, is egter nie uitgesluit nie.



SKEMA 4-4: Voorgestelde meganisme vir die vorming van flobatanniene (168),(199),(201) en A-tipe proprocinetindien (197)

Die  $^1\text{H}$  k.m.r. spektrum van tetrahidropiranochromeen (169) [plaat 7, tabel 1] toon klein koppelingskonstantes vir die heterosikliese C-ring protone ( $J_{8,9}$  ca. 1.0 Hz en  $J_{9,10}$  2.0 Hz) wat in ooreenstemming met 'n *cis-trans* konfigurasie<sup>38</sup> is. Vergelyking van die spektroskopiese data ( $^1\text{H}$  k.m.r. plaat 7, tabel 1; SD-plaat 1; MS-skema 3, MS-tabel 2) van die 2,3-*trans*-8,9-*cis*-9,10-*trans*-tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen (169) toon dat dit identies aan die ooreenstemmende derivaat uit *A. mearnsii* is (hoofstuk 3, paragraaf 3.1.7). Aangesien verbinding (168) uit die 'beskernde' 4,8-biflavanoïed (181) ontstaan, word die [2,3-*h*]chromeenrangskikking van die natuurprodukt eenduidig deur die sintese bevestig.

Die ringeïsomriseerde karakter van produkte (199) en (201) [plaat 19 en 20 onderskeidelik] word in beide gevalle bevestig deur n.O.e. assosiasie (in die metieleterasetaatderivate) van 2-OMe(A) [ $\delta$  3.52 en 3.66 vir (200) en (202) onderskeidelik] met 3-H(A) [ $\delta$  6.32 en 6.14 onderskeidelik] en van 4-OMe(A) [ $\delta$  3.77 en 3.71 onderskeidelik] met beide 3- en 5-H(A) [ $\delta$  6.32 en 6.48 vir (200);  $\delta$  6.14 en 6.34 vir (202)] tesame met die afwesigheid van die effekte van dinamiese rotasie-isomerie.

Die orde van die koppelingskonstantes vir die heterosikliese C-ring protone van die oktamieteler diasetate (200) en (202) [ $J_{8,9}$  ca. 1.0, 6.0 Hz;  $J_{9,10}$  2.0, 5.0 Hz onderskeidelik] dui op 'n *cis-trans* en *trans-trans* relatiewe konfigurasie vir (199) en (201) onderskeidelik. Die relatief klein koppelingskonstantes by die *alles-trans* [2,3-*h*]chromeen (202) word aan 'n konformasionele ewewig vir die C-ring waarin die A-konformeer 'n beduidende bydrae lewer, toegeskryf<sup>31</sup>.

N.O.e assosiasie van 10-H(C) [ $\delta$  4.14] met 8-H(C) [ $\delta$  5.37\*] in verbinding (202) bevestig

\* Kwantisering a.g.v. seinoorvleueling onmoontlik.

die 2,4-*cis* relatiewe konfigurasie, terwyl n.O.e. assosiasie van 8-H(C) [ $\delta$  5.35] met 2,6-H(B) [ $\delta$  6.44]<sup>\*</sup> in (200) nie net die *cis-trans* relatiewe konfigurasie bevestig nie, maar ook op die ringomgeruilde karakter van (200) dui. Spinontkoppelingseksperimente met 8- en 10-H(C) as verwysingseine in beide (200) en (202) bevestig die bensiliese verwantskap van hierdie protone met die resorsinol A- en pirogallol B-ring onderskeidelik, maar onteenseglike bewys vir die ringomgeruilde karakter van (200) en (202) berus op die korrekte toesegging van 8-H(C) en 10-H(C). Die chemiese verskuiwings van 8-H(C) en 10-H(C) is in die geval van profisetinidienafgeleide ringomgeruilde tetrahidropiranochromene vanaf 2-D <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C korrelasie (HETCORR) eksperimente verkry<sup>38,85</sup> wat aandui dat 8-H(C) by laer veld as 10-H(C) resoneer (CDCl<sub>3</sub> as oplosmiddel). Toekenning van die betrokke protone in die geval van verbindings (200) en (202) is gebaseer op hierdie resultate. Die n.O.e. assosiasie van 10-H(C) [ $\delta$  4.29 en 4.14 vir (200) en (202) onderskeidelik] met beide 2- en 6-H(E) [ $\delta$  6.66<sup>\*</sup> en  $\delta$  6.64<sup>\*</sup> vir (200);  $\delta$  6.59 en 6.55, 4.1 en 8.3% onderskeidelik vir (202)] ondersteun die voorgestelde absolute konfigurasies van (200) en (202) en bevestig ook die korrekte toesegging van 10-H(C).

Die 300 MHz <sup>1</sup>H k.m.r. spektra van tetrahidropiranochromene (200) en (202) [plaat 19 en 20 onderskeidelik; tabel 2] vertoon die kenmerkende *orto*-doeblet in die lae-veld aromatiese gebied ( $\delta$  7.47 en 7.21 vir (200) en (202) onderskeidelik) wat diagnosties van die tetrahidropiranochromene met 'omgeruilde' A/B-ringsisteme is (sien hoofstuk 1, paragraaf 1.3.2.1).

---

\* Kwantisering a.g.v. seinoorvleueling onmoontlik.

Soos in die geval van profisetinidienafgeleide tetrahidropiranochromene met 'n  $10\beta$ -arielsubstituent (sien hoofstuk 1, paragraaf 1.3.2.1), korreleer die intense negatiewe Cotton-effekte in die SD-spektra van (200) en (202) [SD-plaat 5] nie met 'n  $10R$  absolute konfigurasie nie. Met inagnome van die teenstrydige chiroptiese gedrag, die  $^1H$  k.m.r. data en die voorgestelde meganistiese verloop van die reaksie (skema 4.4) word die absolute konfigurasie as  $2R, 3S: 8R, 9R, 10S$  en  $2R, 3S: 8S, 9R, 10S$  vir (200) en (202) onderskeidelik, toegeken.

Die massafragmentasiespektra [MS-skema 3, MS-tabel 2 vir (200) en (202)] word gekenmerk deur waarneming van die molekulêre ioon,  $M^+$  774 en dogterione,  $m/z$  714 en  $m/z$  654, geassosieer met asynsuurverlies.

Die meganistiese verklaring vir die vorming van tetrahidropiranochromene, (168), (199) en (201), word in skema 4.4 uiteengesit en is in noue analogie met die voorgestelde meganisme vir die ooreenstemmende profisetinidientipe flobatanniene (vir bespreking, sien hoofstuk 1, paragraaf 1.3.2.1).

#### 4.5 Basisgekataliseerde piraanherrangskikking van $(4\alpha,8: 4\alpha,6)$ -bis-(-)-robine-tinidol-(+)-katesjien-di-O-metieleter (188)

Isolasie van trimeriese flobatanniene uit *A. mearnsii*-bas (sien hoofstuk 3) impliseer die moontlike deelname van triflavanoïedvoorlopers aan ringisomerisasies soortgelyk aan die van biflavanoïedvoorlopers. In teenstelling met die biflavanoïede waar slegs C-ring isomerisasies moontlik is, kan beide C- en I-heterosiklises ringe in die geval van die triflavanoïede, piraanherrangskikking ondergaan.

Die basisgekataliseerde isomerisasiereaksie van die betrokke triflavanoïed (188) is onderneem met die doel om die strukture van prorobinetinidienverwante 'isomerisasie-intermediere', (175) en (177) uit *A. mearnsii* eenduidig deur sintese te bevestig. Aangesien hierdie intermediere produkte waarskynlik *via* enkele ringisomerisasies van die 'konvensionele' triflavanoïedvoorloper ontstaan, is die reaksietyd beperk ten einde dubbele ringisomerisasie te verhoed.

Blootstelling van die (4 $\alpha$ ,8: 4 $\alpha$ ,6)-*bis*-( $-$ )-robinetinidol-( $+$ )-katesjien-di-*O*-metieleter (188) by 50°C vir slegs 2.5 h aan die buffersisteem (0.025 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> - 0.025 M NaHCO<sub>3</sub>) onder 'n stikstofatmosfeer, lewer die tetrahidropirano[2,3-*f*]chromeen (204) [Skema 4.5].

Struktuurbepaling van (204) is met behulp van 300 MHz <sup>1</sup>H k.m.r. analise van die dodekametieleter triasetaatderivaat (175) en uitgebreide n.O.e. eksperimente gedoen. Vergelyking van die spektroskopiese data (<sup>1</sup>H k.m.r. plaat 10, tabel 3; SD-plaat 4; MS-skema 5, MS-tabel 3) van die metieleterasetaatderivaat (175) toon dat dit identies aan die ooreenstemmende derivaat van die natuurprduk uit *A. mearnsii* (hoofstuk 3, paragraaf 3.1.10) is.

N.O.e assosiasie van 2-OMe(G) [ $\delta$  3.91] met 3-H(G) [ $\delta$  6.63, 9.4%\*] en van 4-OMe(G) [ $\delta$  3.77] met beide 3- en 5-H(G) [ $\delta$  6.63 en 6.47; 2.1\* en 6.8% onderskeidelik] dui op 'n enkele vrygestelde resorsinoleenheid, terwyl n.O.e assosiasie van slegs 7-OMe(A) [ $\delta$  3.79] met 8-H(A) [ $\delta$  6.41], op 'n 'intakte' A-ring dui. Bevestiging vir die posisie van die flavanieleenheid en die [2,3-*f*]chromeenrangskikking (m.a.w. deelname van I-ring aan

\* Benaderde waarde a.g.v. seinoorvleueling.

ringisomerisasie) volg uit n.O.e. assosiasie van 9-OMe(D) [ $\delta$  3.45] met 4-H(C) [ $\delta$  4.57, 8.8%], 8-H(I) [ $\delta$  5.23, 5.6%] en 5-H(A) [ $\delta$  6.79].

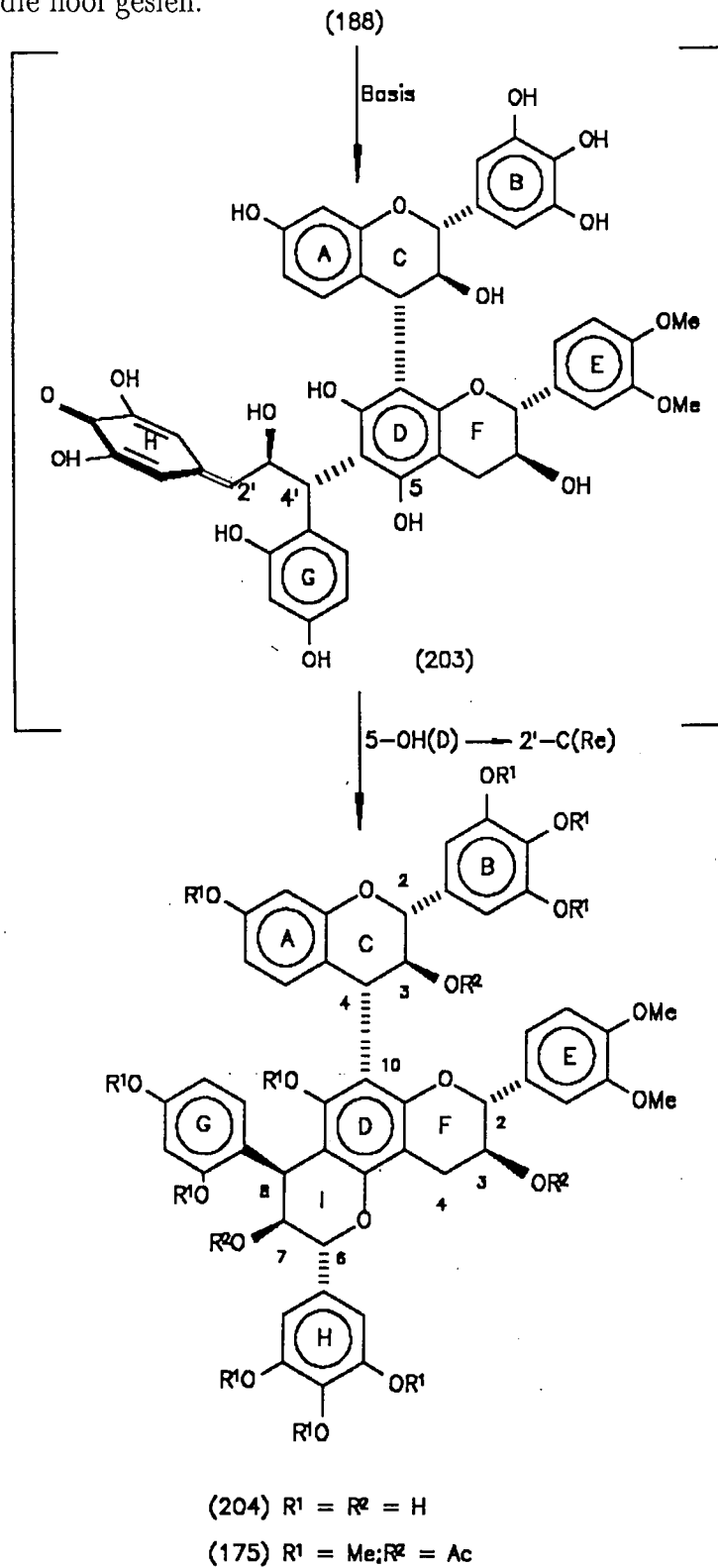
Die orde van die koppelingskonstantes van een AMX-sisteem ( $J_{2,3} = J_{3,4} = 10$  Hz) dui op 'n 'intakte' flavanieleenheid met 2,3-*trans*-3,4-*trans* relatiewe konfigurasie, terwyl die koppelingskonstantes van die tweede AMX-sisteem ( $J_{6,7}$  10.0 Hz en  $J_{7,8}$  6.0 Hz) op 'n *trans*-*cis* relatiewe konfigurasie van 'n ringgeïsomereerde sisteem dui<sup>37,38</sup>. N.O.e assosiasie van 2,6-H(H) [ $\delta$  6.73] met 7-H(I) [ $\delta$  5.36, 10.2%] bevestig verder die 6,7-*trans* relatiewe konfigurasie. Toekenning van die onderskeie aromatiesse spinsisteme is op grond van spinontkoppelingseksperimente met die heterosikliese protone as verwysingseine, gemaak.

Die absolute konfigurasie kan in die geval van die trimeriese verbinding (175) nie eenduidig deur middel van SD-data bepaal word nie, maar met inagnome van die absolute konfigurasie van uitgangstof (188), die koppelingskonstantes van (175) en die voorgestelde meganisme (Skema 4.5), word die absolute konfigurasie vir verbinding (175) as 2*R*, 3*S*, 4*R* (C-ring): 2*R*, 3*S*: 6*R*, 7*S*, 8*S*, gedefinieer.

Die meganistiese verloop van hierdie ringisomerisasiereaksie is soortgelyk aan die van biflavanoïede met 2,3-*trans*-3,4-*trans* konfigurasie (sien hoofstuk 1, paragraaf 1.3.2.1), naamlik die vorming van 'n H-ring kinoonmetied (203) gevolg deur hoogs stereoselektiewe aanval op die *Re*-vlak (C-2') deur 5-OH(D) [Skema 4.5].

Ringisomerisasie van slegs die I-ring dui op die voorkeurvorming van 'n H-ring kinoonmetied indien die prorobinetindien triflavanoïed (188) aan basiese kondisies blootgestel word. Analoe gebaseer op C-ringisomerisasie *via* 'n B-ring kinoonmetied

wat tydens hierdie verkorte reaksietyd in baie lae konsentrasies behoort te vorm, is waarskynlik oor die hoof gesien.



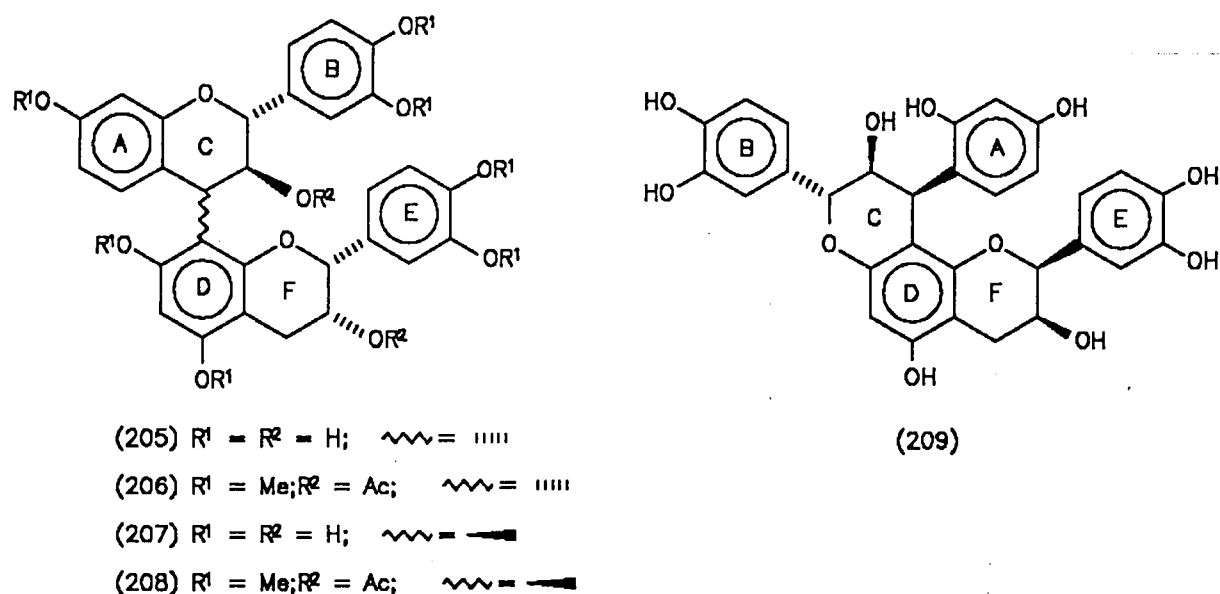
SKEMA 4-5: Voorgestelde meganisme vir die vorming van (204) uit (4 $\alpha$ ,8:4 $\alpha$ ,6)-bis-( $-$ )-robnetinidol-( $+$ )-katesjien- di-O-metieleter (188)

## HOOFSTUK 5

### SINTESE VAN FLOBATANNIENE VERWANT AAN (-)-FISETINIDOL-(-)-EPIKATESJEN PROFISETINIDIENE

#### 5.1 Inleiding

In teenstelling met die wyd verspreide voorkoms van (-)-fisetinidol-(+)-katesjien profisetinidiene<sup>20,25</sup>, is die voorkoms van hierdie klas gekondenseerde tanniene met (-)-epikatesjien [2*R*, 3*R*]-2,3-*cis*-flavan-3,3',4',5,7-pentaol] as terminale eenheid, eers onlangs aangetoon.<sup>91</sup> Tydens ondersoek na die tannienprototipes in die flora van Suidelike Afrika, is die 'konvensionele' biflavanoïede, (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)- en -(4 $\beta$ ,8)-(-)-epikatesjien, (205) en (207), vergesel deur 'n reeks analoe gefunksionaliseerde tetrahidropirano[2,3-*h*]-, [2,3-*f*]- en [3,2-*g*]chromene, uit die kernhout van drie verwante spesies van Caesalpinioideae, *Guibourtia coleosperma*<sup>92</sup> (vals mopanie), *Colophospermum mopane*<sup>92</sup> (mopanie) en *Baikiaea plurijuga*<sup>92</sup> (Rhodesiese kiaal), geïsoleer<sup>86</sup>.



Die natuurlike voorkoms van die 2,3-*trans*-8,9-*trans*-9,10-*cis* (213) en 2,3-*cis*-8,9-*trans*-9,10-*cis*-tetrahidropirano[2,3-*h*]chromene (209) gebaseer op (-)-katesjien en (+)-epikatesjien onderskeidelik, in *B. plurijuga*<sup>37,38</sup>, illustreer die risiko om die identiteit van terminale eenhede bloot op grond van koppelingskonstantes te bepaal. Daar word algemeen aanvaar dat koppelingskonstantes vir die heterosikliese protone (F-ring), *i.e.*  $J_{2,3}$  *ca.* 7.0 en *ca.* 1.0 Hz, aanduidend van (+)-katesjien en (-)-epikatesjien terminale eenhede, onderskeidelik is. Hierdie onduidelikhede dien as motivering vir die sintese van tetrahidropiranochromene verwant aan (-)-fisetinidol-(-)-epikatesjien profisetinidienene ten einde ondubbelsinnige struktuurtoekennings te maak. Benewens struktuurbevestiging, dien die sintetiese benadering ook as model om inligting aangaande die gedrag van die (-)-epikatesjieneenheid onder basiese kondisies te verkry.

Volgens die sintetiese protokol ontwikkel vir flobatanniene<sup>36-38</sup>, behoort die biflavanoïeds<sup>"</sup>substrate (205) en (207), by voorkeur as 4'-*O*-metieleters (E-ring) aan die basiese isomerisatiekondisies blootgestel te word om sodoende die kompliserende regio-isomerisasie en epimerisasie *via* 'n E-ring kinoonmetied uit te skakel. Die selektiewe metilering van (-)-epikatesjien onder soortgelyke kondisies as vir (+)-katesjien<sup>37,38</sup>, lewer egter lae opbrengste van die 3'-*O*-metieleter as hoofproduk. Die verskille in die gedrag van (+)-katesjien en (-)-epikatesjien kan waarskynlik aan 'n afname in die pKa van 3'-OH relatief tot 4'-OH in laasgenoemde toegeskryf word<sup>93</sup>.

## 5.2 Sintese van (-)-fisetinidol-(4,8)-(-)-epikatesjien profisetinidienene

Die (4 $\alpha$ ,8)- en (4 $\beta$ ,8)-(-)-fisetinidol-(-)-epikatesjien biflavanoïede<sup>"</sup>, (205) en (207), is *via* die suurgekataliseerde kondensasie<sup>20</sup> van (+)-mollisacacidien (1) en (-)-epikatesjien (121) berei. Die vorming van die [4,6]-analoe<sup>"</sup> is onbeduidend en word waarskynlik

weerspieël in soortgelyke lae konsentrasies in natuurlike bronne. Poging om die [4,6]-isomere uit genoemde bronne te isoleer, was tot dusver onsuksesvol. Dit blyk dus dat die reeds gemelde 'ongewenste' regio-isomerisasie huidiglik die enigste biomimetiese weg tot die natuurlike tetrahidropirano[2,3-*f*] en [3,2-*g*] chromene bied.

Aangesien die <sup>1</sup>H k.m.r. spektra by 80 MHz van identiese sintetiese produkte<sup>20</sup> slegs tot gedeeltelike toekennings gelei het, is volledige karakterisering van (205) en (207) met behulp van 300 MHz <sup>1</sup>H k.m.r. analise van die heptameteleterdiasetaatderivate, (206) en (208), gedoen. Die <sup>1</sup>H k.m.r. spektra by kamertemperatuur [plaat 21; tabel 6 vir (206); plaat 22; tabel 6 vir (208)] toon seinverdubbeling, tiperend van dinamiese rotasie-isomerie. Deur integrasie van geskikte resonanse is die rotameerverhoudings as 41:9 en 39:11 vir (206) en (208) onderskeidelik bepaal. Die AMX- [ $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$  Hz vir (206) en  $J_{2,3} = 7.0$ ,  $J_{3,4} = 5.5$  Hz vir (208)] en ABMX-sisteme [ $J_{2,3} = ca. 1.0$  Hz vir (206) en (208)] wat die dominante rotamere van beide verbindings in die heterosikliese gebied vertoon, bevestig die voorgestelde 2,3-*trans*-3,4-*trans*: 2,3-*cis* en 2,3-*trans*-3,4-*cis*(C-ring): 2,3-*cis*(F-ring) relatiewe konfigurasie vir (206) en (208) onderskeidelik. Die chemiese verskuiwing van die eenproton singulet wat beide verbindings in die aromatiese gebied vertoon [ $\delta$  6.18 en  $\delta$  6.15 vir (206) en (208) onderskeidelik, dui op 'n C<sub>8</sub>-gesubstitueerde (-)-epikatesjien terminale eenheid<sup>20,73</sup>. N.O.e assosiasie van die 'residuele' proton met 5- sowel as 7-OMe(D), dien as bevestiging vir 'n C-4 → C-8 interflavanielbinding vir beide verbindings.

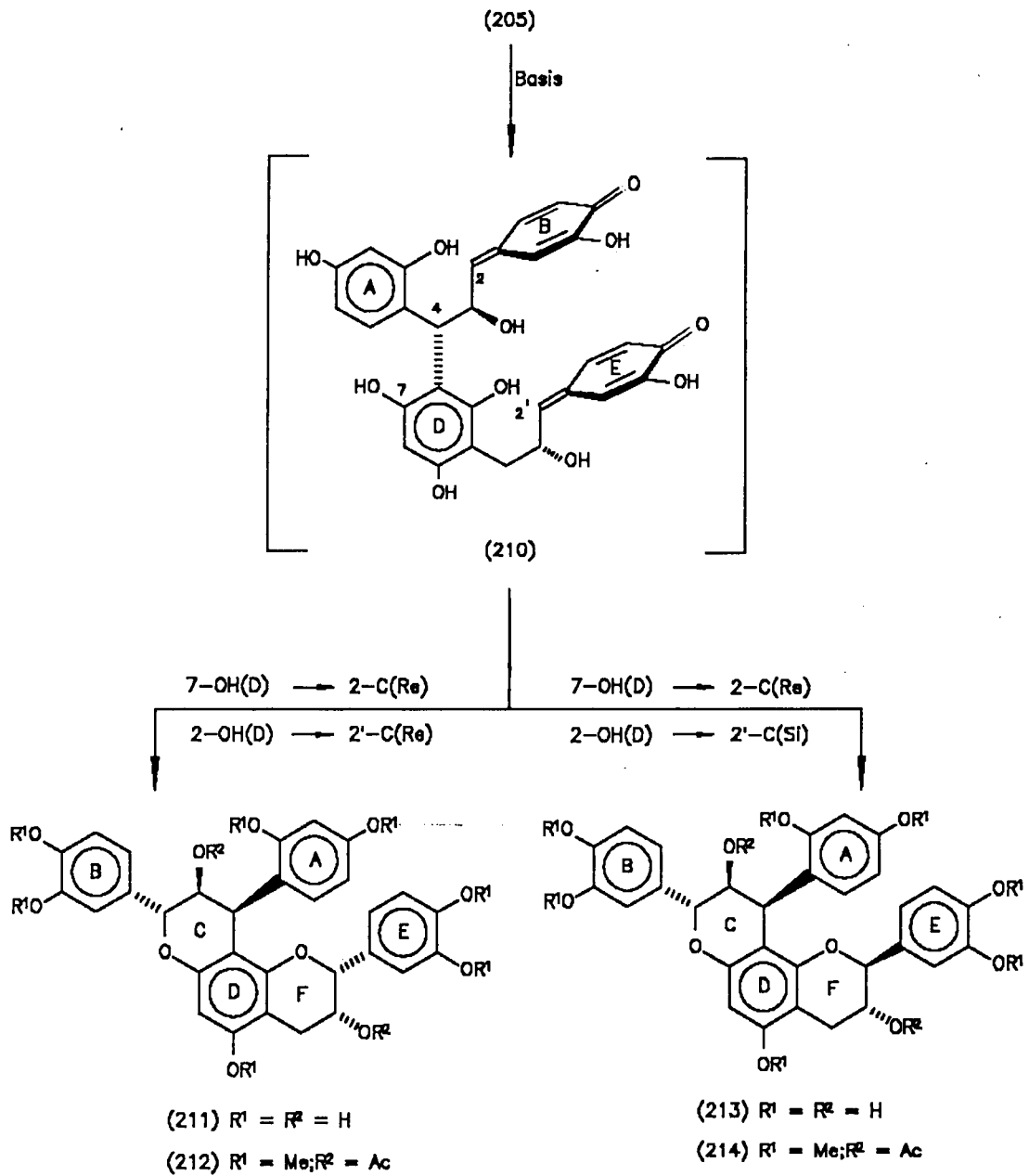
In kontras met die isomeriese (-)-fisetinidol-(+)-katesjien paar<sup>20</sup> waar slegs die (4 $\beta$ ,8) verbinding beduidende rotasiebeperving toon, is die omvang van rotasiebeperving in die geval van die (-)-epikatesjienanaloe (206) en (208) sodanig dat die <sup>1</sup>H k.m.r. spektra in DMSO-*d*<sub>6</sub> by 453 K (die temperatuurlimiet van die Bruker AM-300 apparaat) steeds

gekenmerk word deur 'n groot mate van seinverbreding. Hierdie verskynsel kan waarskynlik aan die aksiale orientasie van 3-OAc(F) in profisetinidiene met 'n (-)-epikatesjien terminale eenheid toegeskryf word. Ten spyte van betekenisvolle rotasiebeperkinge vind rotameeruitruiling steeds vinnig in terme van die k.m.r. tydskaal plaas en was dit dus nie moontlik om die voorkeur orientasie om die interflavaniël-binding m.b.v. k.m.r. tegnieke te bepaal nie.

### 5.3 Basisgekataliseerde isomerisasie van (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(-)-epikatesjien (205)

Behandeling van die titelverbinding (205) met 0.025M NaHCO<sub>3</sub> - 0.025 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> buffer (pH 10) vir 5 h by 50°C onder N<sub>2</sub>, lewer 'n mengsel van verbindings bestaande uit die C-2(F) epimeer van biflavanoïed (205), i.e. (-)-fisetinidol-(-)-katesjien<sup>94</sup>, die 8,9-*trans*-9,10-*cis*-tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen (211) en die ooreenstemmende C-2(F) epimeer van (211), naamlik (213) [Skema 5.1].

Gedurende kolomchromatografiese skeiding op Sephadex LH-20 (etanol), migreer hierdie verbindings in 'n nou band wat identifikasie in vry fenoliese vorm kompliseer. Opeenvolgende metilering/DLC-skeiding en asetilering/DLC-skeiding van die mengsel lei tot die isolasie van die heptameteleter diasetate (212) en (214). Vergelyking van die spektroskopiese data (<sup>1</sup>H k.m.r. plaat 23, tabel 7; SD plaat 6; MS-skema 6, MS-tabel 4) van die 2,3-*cis*-8,9-*trans*-9,10-*cis*-tetrahydro[2,3-*h*]chromeen derivaat (212) toon dat dit identies aan die ooreenstemmende derivaat van die natuurprodukte uit *Guibourtia coleosperma*, *Baikiaea plurijuga* en *Colophospermum mopane*<sup>86</sup> is en bevestig die (2*R*, 3*R*)-(-)-epikatesjien DEF-eenheid van die geïsoleerde produkte. Soortgelyk word die absolute konfigurasie van 'n natuurprodukt uit *B. plurijuga* (2*S*, 3*R*: 8*R*, 9*S*, 10*S*) bevestig deurdat dit spektroskopiese data identies aan die van (214) [<sup>1</sup>H k.m.r. plaat 24, tabel 7;



SKEMA 5-1: Basisgekataliseerde vorming van flobatannone uit (-)-flaetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(-)-epikatesjien (205)

MS-skema 6, MS-tabel 4; SD-plaat 6] vertoon.

Die intense positiewe Cotton-effekte in die SD-spektra van verbindings (212) en (214) [SD-plaat 6] bevestig die 10 $\beta$ -orientasie van die ariëlgroep en lei tot definisie van 8*R*, 9*S*, 10*S* absolute konfigurasie vir die verbindings.

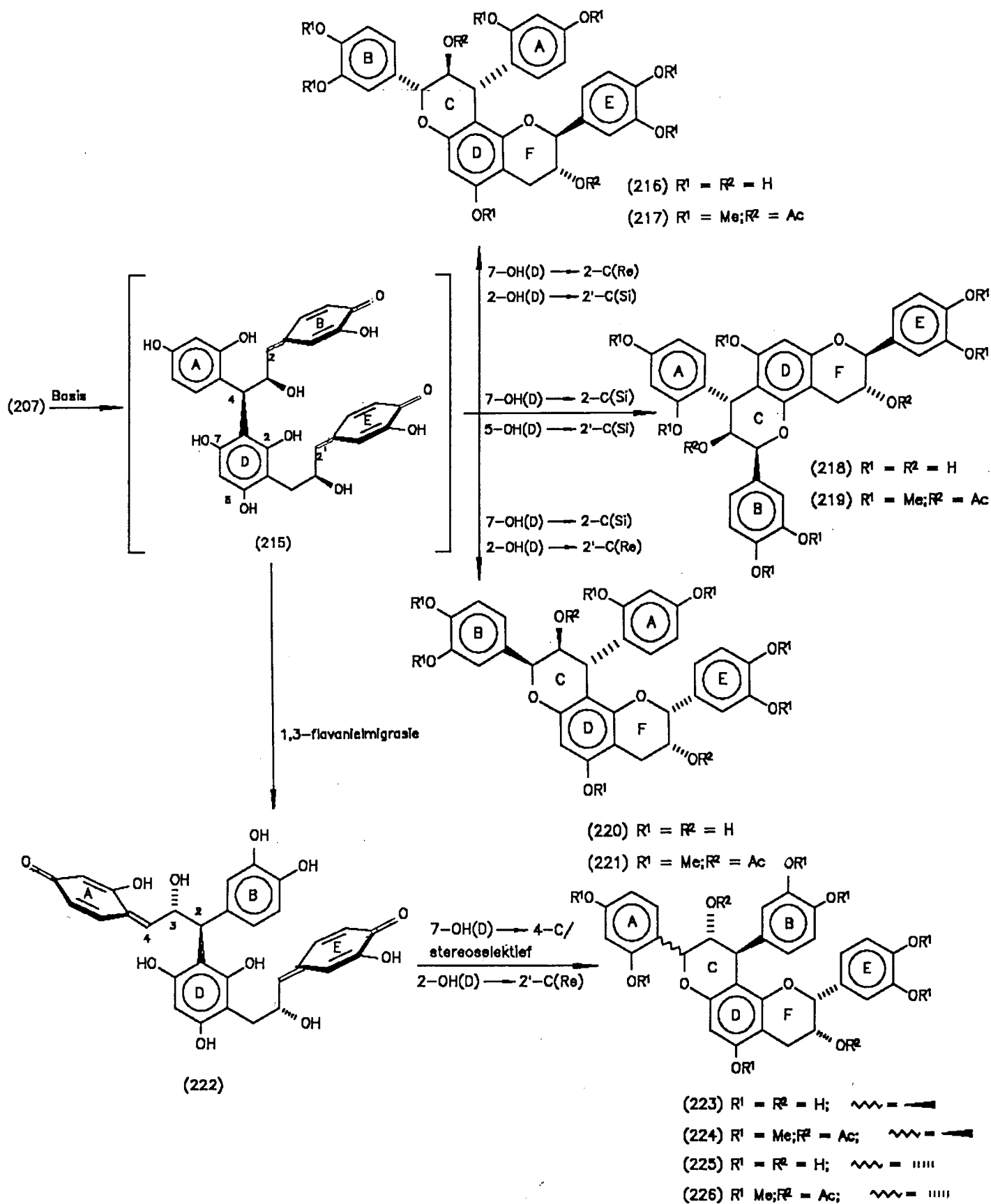
Meganisties verloop die reaksie waarskynlik *via* die intermediere kinoonmetied (210), waarby beide die B- en E-ringe betrokke is. Hoogs stereoselektiewe hersiklisering van (210) met deelname van 7-OH(D) en C-2, en stereoselektiewe regenerering van die F-ring *via* 2-OH(D) en C-2' by die aansigte aangedui (Skema 5.1), verklaar die vorming van die C-2(F) epimeriese paar 8,9-*trans*-9,10-*cis*-tetrahidro[2,3-*h*]chromene, (211) en (213).

#### 5.4 Basisgekataliseerde isomerisasie van (-)-fisetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(-)-epikatesjien (207)

Soortgelyke behandeling van die titelverbinding (207) met buffer (pH 10) onder N<sub>2</sub> (3.5 h) lewer sewe C-ring geïsoomeriseerde produkte (Skema 5.2).

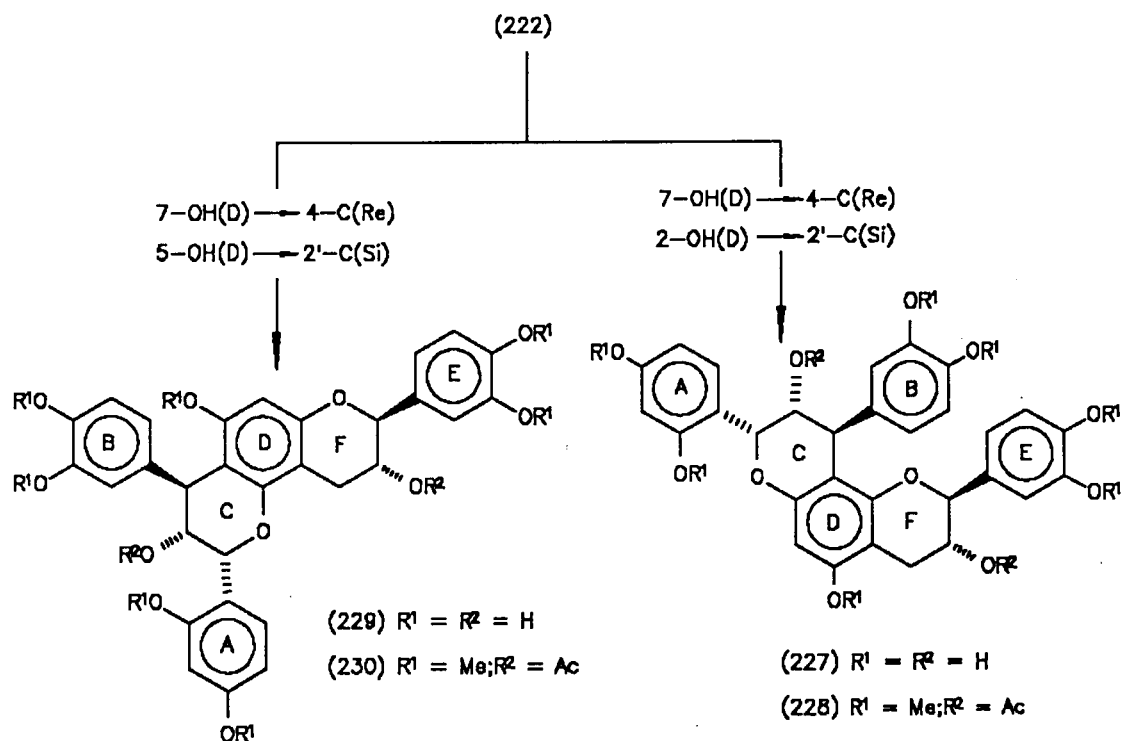
Twee van die produkte, (218) en (220), is na derivatisering en vergelyking van die <sup>1</sup>H k.m.r.- [plaat 26, tabel 9 vir (219) en plaat 27, tabel 8 vir (221)] en SD-data (plaat 7), identies aan natuurprodukte<sup>86</sup> bevind. Die SD-spektrum van (221) [plaat 7] toon 'n intense negatiewe Cotton-effek by 234 nm wat met 'n 10 $\alpha$ -arielgroep en dus 'n 2*R*, 3*R*: 8*S*, 9*S*, 10*R* absolute konfigurasie ooreenstem. Die SD-spektrum van die tetrahidropirano-[2,3-*f*]-chromeen (219) [plaat 7] toon 'n positiewe Cotton-effek by 236 nm wat oenskynlik op 'n 8 $\beta$ -orientasie dui. Die tetrahidropirano[2,3-*f*]chromene toon egter teenstrydige chiroptiese effekte in die 220 - 240 nm gebied<sup>37,38</sup> en die voorgestelde 6*S*, 7*S*, 8*R* absolute konfigurasie is op grond van <sup>1</sup>H k.m.r. koppelingskonstantes ( $J_{6,7}$  ca. 1.0 en  $J_{7,8}$  ca. 2.0 Hz) en aanname van die voorgestelde meganisme (Skema 5.2) wat retensie van konfigurasie by C-3(C) van die biflavanoïed (207) vereis, gebaseer.

Strukturvoorstelling van die 8,9-*trans*-9,10-*trans*-tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen (217) [gebaseer op (-)-katesjien] berus op <sup>1</sup>H k.m.r. data ( $J_{2,3}$  ca. 7.0,  $J_{8,9}$  ca. 8.0 en



SKEMA 5-2: Voorgestelde meganisme vir vorming van flavobataniene vanaf (-)-fisetinidol-(4 $\beta$ ,8) - (-)-epikatesjien (207)

.....SKEMA 5.2(vervolg)



$J_{9,10}$  ca. 7.0 Hz [plaat 25, tabel 7], die hoe amplitude positiewe Cotton-effek by 238 nm (plaat 8) en die n.O.e.-assosiasie van 10-H(C) met 2- en 6-H(E).

Die <sup>1</sup>H k.m.r. spektra van die oorblywende piraanherrangskikkingsprodukte, (224) [plaat 28, tabel 8], (226) [plaat 29, tabel 8], (228) [plaat 30, tabel 9] en (230) [plaat 31, tabel 9] toon deurgaans 'n ontskernde 6-H(A), kenmerkend van flobatanniene waar 'omruiling' van die resorsinol A-ring en katesjol B-ringe relatief tot die meer algemene isomeer plaasgevind het<sup>37,38</sup>. Die struktuurvoorstellings vir die ringomgeruilde produkte, naamlik die 8,9-*trans*-9,10-*trans*- en die 8,9-*cis*-9,10-*trans*-tetrahidropirano-[2,3-*h*]chromene, (223) en (225), die C-2(F) epimeer van laasgenoemde, (227), en die 6,7-*cis*-7,8-*trans*[2,3-*f*] regio-isomeer, (229), met 'n (-)-katesjien DEF-eenheid berus op die 300 MHz <sup>1</sup>H k.m.r. analise gebaseer op reeds genoemde kriteria (sien afdeling 1.3.2

en 4.4) sowel as SD- en MS-data van die ooreenstemmende heptameteleter diasetaat derivate, (224), (226), (228) en (230) [SD: plate 7, 8 en 6 onderskeidelik, MS-skema 6, MS-tabel 4].

Die vorming van die reeks tetrahidropiranochromene, (216), (218), (220), (223), (225), (227) en (229), uit die (4 $\beta$ ,8)-biflavanoïed (207) kan in terme van die voorgestelde intermediere kinoonmetied (215) verklaar word. Hersiklisering in die geval van die 3,4-*cis* intermedier (215), verloop stereoselektief <sup>36-38</sup> om die 8,9-*trans*-9,10-*trans* en die 8,9-*cis*-9,10-*trans*-tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen C-2(F) epimere, (216) en (220), te lewer. Die 6,7-*cis*-7,8-*trans*[2,3-*f*]analoog, (218), met 'n (-)-katesjien DEF-eenheid, word op soortgelyke wyse vanaf (215) *via* hersiklisering van 5-OH(D) met C-2' vanaf die *Si*-aansig, gevorm. Die ontstaan van die ringomgeruilde analoë bv. (223), kan in terme van 'n aanvanklike hoogs selektiewe 1,3-flavanielmigrasie vanaf 4-C na die 2-C *Re*-vlak in kinoonmetied (215) verklaar word. Die intermediere kinoonmetied (222) gee deur piraansiklisering *via* die voorgestelde stereochemiese roetes (Skema 5.2), oorsprong aan die ringomgeruilde tetrahidropirano[2,3-*h*]chromene (223), (225) en (227), en die [2,3-*f*] regio-isomeer, (229). Laasgenoemde meganisme vereis inversie van absolute konfigurasie by C-3(C) van die biflavanoïedvoorloper (207) in vergelyking met die van 'normale isomere'. Die SD-spektra van die heptameteleter diasetate (226), (228) en (230) [plate 8 en 6 onderskeidelik] toon almal positiewe Cotton-effekte in die 225 - 240 nm gebied wat korreleer met 'n  $\beta$ -orientasie van die katesjol-B-ring en tot definisie van 8*R*, 9*R*, 10*S* absolute konfigurasie vir verbinding (226) en (228), en 6*R*, 7*R*, 8*S* vir (230) lei. Die 8,9-*trans*-9,10-*trans* analoog, (224), vertoon egter 'n negatiewe Cotton-effek in dieselfde golflengtegebied (SD-plaat 7) wat, in samehang met die aromatiese kwadrantree<sup>46</sup>, oenskynlik op 'n 10 $\alpha$ -arielsubstituent dui. Hierdie teenstrydigheid korreleer met soortgelyke waarnemings by isomere met 'n

DEF (+)-katesjieneenheid <sup>36-38</sup> en gevolglik is 'n 8*S*, 9*R*, 10*S* absolute konfigurasie vir (224) voorgestel.

'n Volledige analise van die reeks flobatanniene vanuit biflavanoïede (205) en (207) is vanweë die skynbare onvermoë van Sephadex LH-20 om die mengsels te skei en die gevolglike gebruik van DLC op silika, nie bereik nie. Die oorheersing van die tetrahidropirano[2,3-*h*]chromene is egter duidelik uit die resultate en dui waarskynlik op voorkeur piraanherrangskikking *via* 7-OH(D) en C-2 in plaas van regio-isomerisasie *via* 5-OH(D) en C-2' in kinoonmetied (215). Die afwesigheid van [3,2-*g*] regio-isomere wat deur opeenvolgende C-ring- en regio-isomerisasie behoort te vorm<sup>37</sup>, toon waarskynlik dat eersgenoemde proses die piraanherrangskikking na [2,3-*f*] en [3,2-*g*]chromene oorheers. Hierdie verklaring is slegs van toepassing op biflavanoïede met identiese B- en E-ringe waar die tempo waarteen kinoonmetiede wat hierdie ringe insluit vorm, vergelykbaar is.

## HOOFSTUK 6

### REDUKTIEWE SPLYTING VAN DIE PIRAANRINGE IN A-TIPE PROANTOSIANIDIENE

#### 6.1 Inleiding

Struktuurbeplating van komplekse tannienpolimere *via* chemiese degradasie asook die kommersiële belang van lae molekulêre massa fenole, kan beskou word as die dryfveer van alle onlangse pogings om die interflavanielbinding en piraanringe in oligomeriese proantosianidiene te splyt. Suurgekataliseerde tiolise met toluen- $\alpha$ -tiol bly steeds die belangrikste analitiese metode vir die karakterisering van polimere met B-tipe interflavanoïedbindings. Die gemak waarmee die identifiseerbare flavan-4-tioeter brokstukke vorm, asook die feit dat die C-2 en C-3 stereochemie van die kettingverlengers in die polimeer behoue bly, dra by tot die sukses van hierdie benadering. Die vorming van komplekse mengsels en reaktiewe brokstukke tydens die blootstelling van A-tipe proantosianidiene aan tiolitiese mengsels, maak hierdie metode egter minder suksesvol vir die studie van oligomere met (4  $\rightarrow$  8/6; 2  $\rightarrow$  O  $\rightarrow$  7/5) interflavanielbindings.

As alternatief toon Haslam *et al.*<sup>56</sup> dat die interflavanoïedbindings van beide A- en B-tipe proantosianidiene onder milde reduktiewe kondisies (palladium-koolstof in etanol) splyt om diarielpropanoïedderivate as hoofprodukte, soortgelyk aan die verkry uit die natrium/etanol reduksie van tetra-O-metiel-(-)-epikatesjien te lewer<sup>95</sup>. Sarnestellende eenhede [bv. (+)-katesjien en (-)-epikatesjien vir prosianidien B-4] is egter net vir B-tipe prosianidiene in die vroeë stadia van die reaksies waarneembaar en bied sodanige metode dus min inligting rakende die struktuur van A-tipe oligomere.

Nieteenstaande die moontlikhede wat moderne k.m.r. tegnieke bied, bly struktuur-bepaling van A-tipe proantosianidene steeds problematies. Hoewel aspekte soos die relatiewe stereochemie van die boonste eenheid<sup>96</sup> (sien hoofstuk 4, afdeling 4.3) en die interflavanielbindingsposisie<sup>75</sup> ( $C-4 \rightarrow C-8/6$ ;  $C-2 \rightarrow O \rightarrow C-7/5$ ) met tydrowende en soms uiters gesofistikeerde k.m.r. eksperimente bepaal kan word, bly die absolute stereochemie van die terminale eenheid steeds ontoeganklik (*vide infra*). Onlangse bewys<sup>76</sup> vir die bestaan van proantosianidene gebaseer op (-)-katesjien en (+)-epikatesjien noodsaak juis ondubbelsinnige bepaling van die terminale stereochemie.

Dubbelsinnige resultate in die literatuur (*vide infra*) is 'n manifestasie van die kompleksiteit van hierdie probleem en demonstreer die behoefte aan meer bevredigende metodes vir struktuur-bepaling van A-tipe proantosianidene.

Die bestaan van verskeie metodes vir die selektiewe reduksie van asetale, asook die selektiewe splyting van die  $C-2 \rightarrow O \rightarrow C-5/7$  binding in 'n onbekende A-tipe om waarskynlik 'n bekende B-tipe proantosianidien te lewer, regverdig sodanige ondersoek as 'n potensieel sinvolle strategie vir die ondubbelsinnige struktuur-bepaling van A-tipe proantosianidene.

## 6.2 Reduksies met diisobutielaluminiumhidried (DIBAL)

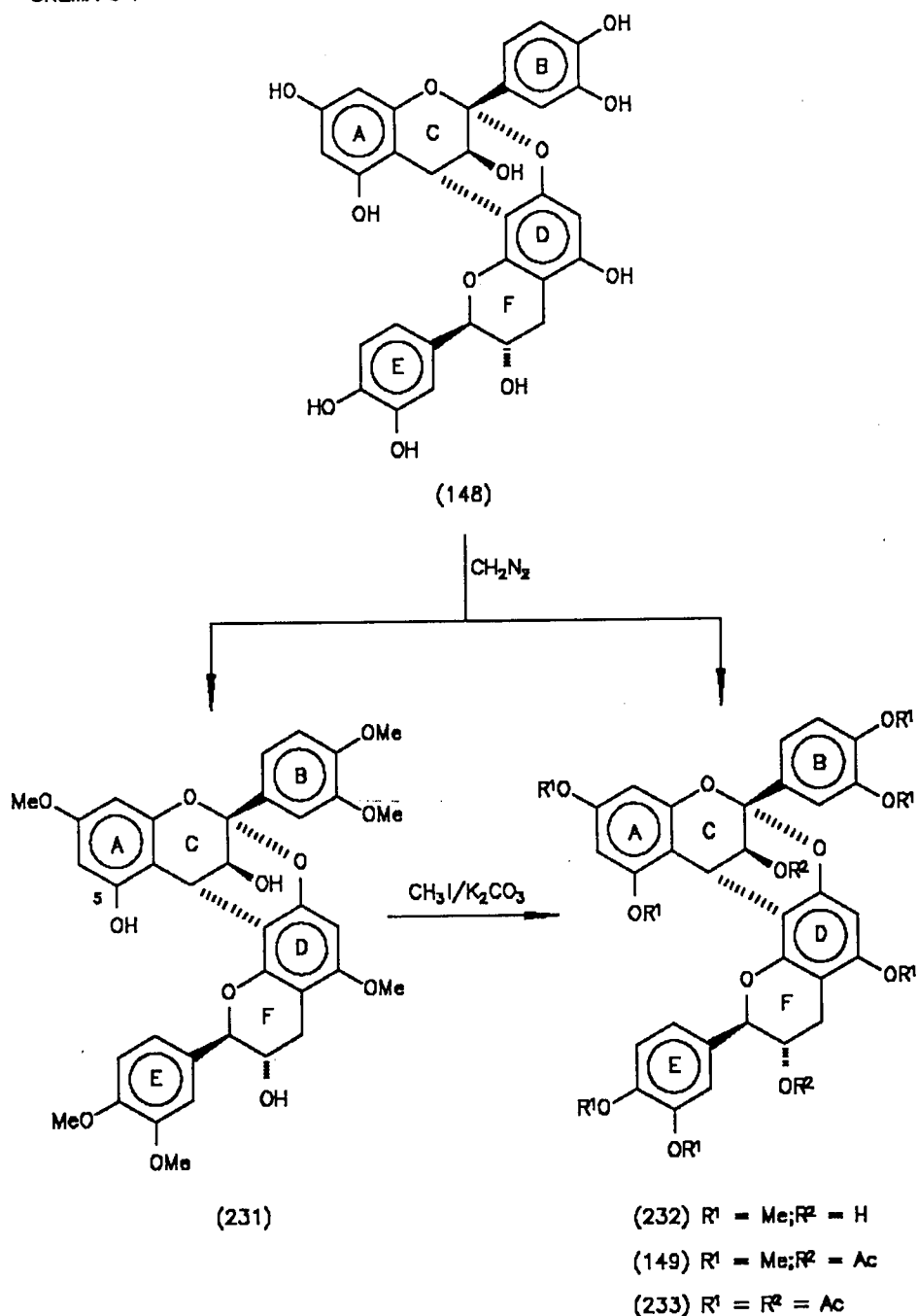
Hidriede met 'n Lewissuurkarakter, bv. die organo-aluminiumhidried<sup>97,98</sup>, word algemeen in die splyting van asetale gebruik om stereoselektief gereduseerde produkte te lewer, veral diisobutielaluminiumhidried (DIBAL) is suksesvol deur Yamamoto en medewerkers<sup>99,100</sup> toegepas.

Die A-tipe proantosianidien, (+)-epikatesjien-( $2\alpha \rightarrow 7$ ;  $4\alpha \rightarrow 8$ )-(+)—katesjien (148) uit *Arachis hypogea* L., is op grond van die volgende oorwegings gederivatiseer (gemetileer) alvorens die substraat aan die reduseermiddel, DIBAL in heksaan (1 M-oplossing), blootgestel is:

- i) verbeterde oplosbaarheid van die substraat in 'n nie-polêre oplosmiddel bv. dichlorometaan (oplosmiddels soos tetrahydrofuraan en dioksaan waarin die vryfenol wel oplosbaar is, komplekseer die alkielaluminiumhidried en verlaag die reduserende vermoë),
- ii) weens die Lewissuureienskappe van die metaalhidried vorm dit donor/akseptorkomplekse met vry hidroksigroepe op die substraat, terwyl
- iii) metoksisubstituentte as nuttige k.m.r. verwysingsseine tydens die struktuurbeplating van reaksieprodukte dien.

Metilering van (+)-epikatesjien-( $2\alpha \rightarrow 7$ ;  $4\alpha \rightarrow 8$ )-(+)—katesjien (148) met diasometaan (48 h) lewer 'n mengsel van die heksametiel (231) en heptametieleter (232)-derivate (Skema 6.1). Die <sup>1</sup>H k.m.r. data (plaat 32, tabel 10) van die heksametieleterderivaat (231) toon ses metoksiseine wat deur middel van n.O.e assosiasies met aromatiese protone (ABX—sisteme deur middel van spinontkoppelingseksperimente gekorreleer) geïdentifiseer is. Die groot persentasie 5-OH (A) wat metilering weerstaan, word deur n.O.e. assosiasie van 'n hidroksiresonans (singulet by  $\delta$  6.67) met 6-H(A) [ $\delta$  6.12, 1.3 %] en van slegs een metoksiresonans [7-OMe(A)] met beide *meta*-gekoppelde doeblette bevestig [ $\delta$  6.12, 6-H(A);  $\delta$  6.28, 8-H(A)]. Die posisie van die aromatiese hidroksigroep word verder deur prominente n.O.e. assosiasie van 5-OH(A) met 4-H(C) [ $\delta$  4.33, 12.7 %] ondersteun. Die waargenome n.O.e. assosiasie van 5-OH(A) met 2-H(F) [ $\delta$  4.70, 0.6%] in die heksametieleterderivaat (231), waarin die F-ring hoofsaaklik in 'n voorkeur

SKEMA 6-1



E-konformasie ( $J_{2,3}$  9.0 Hz) verkeer<sup>31</sup>, bevestig die voorgestelde (C-4 → C-8; C-2 → O → C-7) interflavanoïedbinding asook 2*R* stereochemie vir die terminale eenheid<sup>75</sup>. Die 4*S* stereochemie vir die boonste eenheid volg uit SD data. Oënskynlik beperkte toegang van diasometaan by 5-OH(A) is onlangs vir verbindings met (-)-epikatesjien as terminale eenheid aangetoon<sup>75</sup>. Konformasie analise met Dreidingmodelle suggereer dat

sterk waterstofbinding tussen 5-OH(A) en O-1 (F-ring) vir hierdie verskynsel by A-tipe prosianidene verantwoordelik kan wees.

Die empiriese formule vir die heksametieleter van A-tipe prosianidien (231),  $C_{36}H_{36}O_{12}$ , word deur akkurate massabepaling ( $M^+$ , 660.2203) gerugsteun en bevestig die voorgestelde struktuur.

Selektiewe metilering van A-tipe prosianidien (231) met  $CH_3I/K_2CO_3$  in aseton onder watervrye kondisies lewer die heptametieleterderivaat (232) (Skema 6.1). Die 300 MHz  $^1H$  k.m.r. spektrum van die heptametieleter diasetaat (149) [plaat 33, tabel 10] toon die kenmerkende afwesigheid van die effek van dinamiese rotasie-isomerie en die diagnostiese AB-sisteem vir die C-ring protone ( $\delta$  5.57 en 4.89,  $J_{3,4}$  4.0 Hz)<sup>56</sup>.

Toekennings van die aromatiese protone en sewe metoksisubstituent is op grond van n.O.e.-assosiasies en spinontkoppelingseksperimente gebaseer. Bevestiging vir 'n (4,8)-interflavanielbinding volg uit n.O.e.-assosiasie\* van 5-OMe(A) [ $\delta$  3.19] met 2-H(F) [ $\delta$  5.35]. Die relatief klein koppelingskonstantes van 2-H(F) [ $\delta$  4.97,  $J_{2,3}$  6.0 Hz] in die  $^1H$  k.m.r. spektrum ( $CDCl_3$ ) van die heptametieleter van (+)-epikatesjien-( $2\alpha \rightarrow 7$ ;  $4\alpha \rightarrow 8$ )-(+) -katesjien, (232), dui op 'n beduidende bydrae van 'n A-konformeer<sup>31</sup> [vergelyk met  $J_{2,3}$  9.0 Hz in (231), plaat 32]. Die voorkeur *aksiale* posisie van die arielsubstituent op C-2 (F-ring) word ondersteun deur die langafstandkoppeling deur 'n  $^1W$ -effek<sup>184</sup> tussen  $4\alpha$ -H(F) [ $\delta$  2.71] en 2-H(F) [ $\delta$  5.35]. Verstelling van die  $A \rightleftharpoons E$  ekwilibrium (F-ring) in die rigting van die A-konformeer, minimiseer die afstotende interaksies tussen die lywige 5-OMe(A) en 2-H(F) sowel as die F-ring en is dus verantwoordelik vir hierdie waarneming.

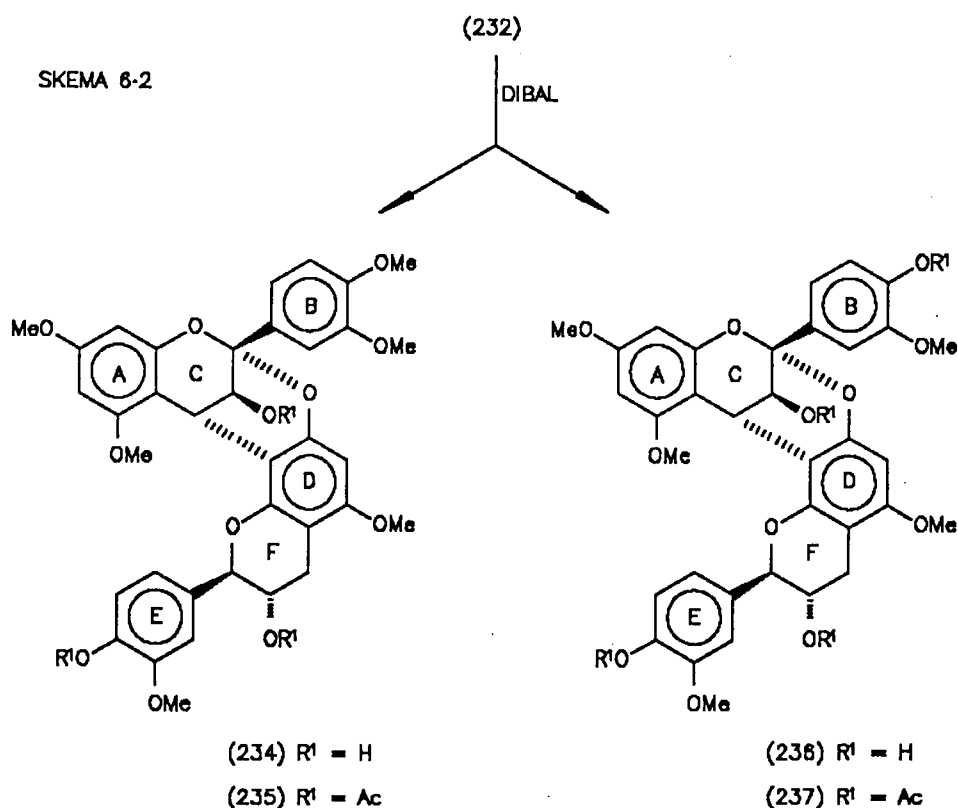
\*Kwantifisering a.g.v. tweede orde aromatiese resonanse onmoontlik.

Die massafragmentasiespektrum, (MS-skema 7, MS-tabel 5) vir verbinding (149) toon benewens die molekulêre ioon ( $M^+$ , 758), fragmente ( $m/z$  698 en 715) wat uit die moederioon deur H-oordrag herrangskik, ontstaan. Homolitiese splyting en RDA-splyting van fragmente  $m/z$  698 en  $m/z$  715 lewer fragmente  $m/z$  385 en 313 en  $m/z$  493 en 222, onderskeidelik.

Die hoe amplitude negatiewe Cotton-effek in die diagnostiese golflengtegebied<sup>65</sup> (220 – 240 nm) in die SD-spektrum van (149) [SD-plaat 9], dui op 'n ( $2\alpha$ ,  $4\alpha$ )-konfigurasie en weerle die toekenning van (–)-epikatesjien-( $2\beta \rightarrow 7$ ;  $4\beta \rightarrow 8$ )-(+)–katesjien (112) deur Karchesy *et al.*<sup>101</sup> aan hierdie A-tipe proantosianidien uit *Arachis hypogea* L. Spektroskopiese data van die struktuur soos voorgestel vir die A-tipe uit *Arachis hypogea* L. (149) behoort identies aan die van 'n verbinding geïsoleer uit *Prunus spinosa*<sup>75</sup> te wees. Hoewel daar 'n groot mate van ooreenkoms tussen die <sup>1</sup>H k.m.r. spektra van die onderskeie perasetate (233) bestaan, is die spektra nie identies nie en suggereer die verskuiwings t.o.v. E- en F-ring resonanse moontlike verskille in die absolute stereochemie van die onderskeie terminale eenhede. Die bepaling van die absolute stereochemie van die terminale eenhede in verskeie A-tipe prosianidienne berus op 'n diagnostiese n.O.e. tussen 2-H(F) en hetsy 4-H(C) of 5-OMe(A) soos voorgestel deur Kolodziej *et al.*<sup>75</sup>. Hierdie dubbelsinnige resultate demonstreer addisioneel die behoefte aan meer bevredigende metodes vir struktuurbeplanning van A-tipe proantosianidienne *via* bv. reduktiewe splyting van die asetaalfunksionaliteit.

Reduksie van die heptameteleter van (+)-epikatesjien-( $2\alpha \rightarrow 7$ ;  $4\alpha \rightarrow 8$ )-(+)–katesjien (232) in  $CH_2Cl_2$  met DIBAL in heksaan (1M-oplossing) lewer twee produkte, tetra-O-metiel-(+)–epikatesjien-( $2\alpha \rightarrow 7$ ;  $4\alpha \rightarrow 8$ )-3',5-di-O-metiel-(+)–katesjien

(234) en 3',5,7-tri-*O*-metiel-(+)-epikatesjien ( $2\alpha \rightarrow 7$ ;  $4\alpha \rightarrow 8$ )-3',5-di-*O*-metiel-(+)-katesjien (236) [skema 6.2].



Vergelyking van die 300 MHz <sup>1</sup>H k.m.r. spektrum van die metieleterasetaatderivaat (235) [plaat 34, tabel 10] met die ooreenstemmende derivaat van die uitgangstof, (149) [plaat 33, tabel 10], toon identiese aromatiese substitusiepatrone, naamlik 'n residuele singulet, 'n AB-sisteem en twee ABX-sisteme. Die <sup>1</sup>H k.m.r. spektrum van die metieleterasetaatderivaat (235) vertoon egter ses aromatiese metoksiseine en drie asetoksiseine. N.O.e. korrelasie van die metoksistituente en die aromatiese protone (toegeken m.b.v. spinontkoppelingseksperimente) in verbinding (235), dui op die afwesigheid van 4-OMe(E). Die asetoksigroep op C-4(E) in die A-tipe prosianidien (235) veroorsaak toenemende ontskerming van die aromatiese E-ring protone en gevolglik resoneer 2-H(E), 5-H(E) en 6-H(E) by laer veld as die ooreenstemmende

protone in (149) [bv.  $\delta$  6.86 en 6.69 vir 5-H(E), plaat 34 vir (235) en plaat 33 vir (149) onderskeidelik].

Die voorkoms van drie asetoksiseine in die heptameteleter triasetaat (235) [ $\delta$  1.72, 2.10 en 2.26] kan in terme van reduktiewe splyting van die metieletersubstituent op C-4(E) van die uitgangstof (232), gerasionaliseer word.

Benewens die molekulêre ioon ( $M^+$  786, 18.7%) vertoon die massafragmentasiespektrum (MS-skema 8, tabel 5) fragmente geassosieer met RDA- ( $m/z$  208 en 493) en homolitiese splyting ( $m/z$  385 en 341) van die interflavanielbindings.

Die struktuurtoekenning van 3,4'-di-O-asetiel-3',5,7-tri-O-metiel-(+)-epikatesjien- ( $2\alpha \rightarrow 7$ ;  $4\alpha \rightarrow 8$ )-3,4'-di-O-asetiel-3',5-di-O-metiel-(+)-katesjien aan verbinding (237) is gebaseer op die vergelyking van die 300 MHz  $^1\text{H}$  k.m.r. spektra van hierdie verbinding (plaat 35, tabel 10) met die van (235) [plaat 34, tabel 10]. Die belangrikste verskille in die  $^1\text{H}$  k.m.r. data van verbindings (237) en (235) is die teenwoordigheid van vyf metoksi- en vier asetoksiseine en die verskuiwing van die B-ring resonanse na laer veld by eersgenoemde (bv.  $\delta$  7.06 *versus*  $\delta$  6.88 vir 5-H(B) in (237) en (235) onderskeidelik). Korrelasie van die aromatiese protone met 2-H(F) as verwysingsein *via* spinontkoppelingseksperimente en daaropvolgende n.O.e.-assosiasies van die metoksisubstituent met die toegekende aromatiese spinsisteme, bevestig die addisionele aromatiese asetoksisubstituent ( $\delta$  2.31) op C-4(B).

Die massafragmentasiespektrum (MS-skema 9, MS-tabel 5) bevestig die molekulêre ioon ( $M^+$  814, 19.9%) en die voorgestelde struktuur.

Die vorming van gedemetileerde produkte, (235) en (237), kan in terme van die reduktiewe splyting van die aromatiese eterbindings op C-4(E) [(235)] en C-4(E) en C-4(B) [(237)] verklaar word. Splyting van die aromatiese metieleterbindings op die 4-posisie van die B- en E-ringe is in ooreenstemming met die laer pKa-waarde van die OH-groepe in die betrokke posisies in flavanoïede<sup>93</sup> wat waarskynlik tot die stabiliteit van die gevormde donor-akseptorkomplekse bydra.

Die demetilerings is in ooreenstemming met waargenome reduktiewe splytingsreaksies van aromatiese eters met DIBAL waaronder die splyting van anisool met alkielaluminiumderivate by kamertemperatuur<sup>102</sup> en die reduksie van etoksibenseen met DIBAL om 87.5% fenol te lewer<sup>103</sup>. 'n Belangrike toepassing van die reaksie is die splyting van aromatiese steroïedeters van die estroonreeks<sup>102</sup>.

Alhoewel die selektiewe splyting van die asetaalbinding in (232) nie m.b.v. DIBAL bewerkstellig is nie, bestaan die moontlikheid dat bogenoemde resultate wel toepassing in die demetilering van flavanoïede kan vind.

### 6.3 Reduksies met natriumsianoboorhidried (NaBH<sub>3</sub>CN) in CF<sub>3</sub>COOH

Na die ontdekking van die reduserende vermoë<sup>104</sup> en suurstabiliteit tot pH  $\approx$  3<sup>105</sup> van die gewysigde boorhidried, litiumsianoboorhidried, is uitgebreide ondersoeke na die reduserende eienskappe van die sianohidridoboraatanioon (BH<sub>3</sub>CN<sup>-</sup>) in organiese sisteme gedoen<sup>106</sup>. Die groter stabiliteit van NaBH<sub>3</sub>CN in vergelyking met die van NaBH<sub>4</sub> in suurmedia kan waarskynlik aan die elektrononttrekkende karakter van die CN-groep relatief tot die H van BH<sub>4</sub><sup>-</sup> toegeskryf word en dra ook tot die groter selektiwiteit van eersgenoemde reduseermiddel by.<sup>106</sup> Natriumsianoboorhidried

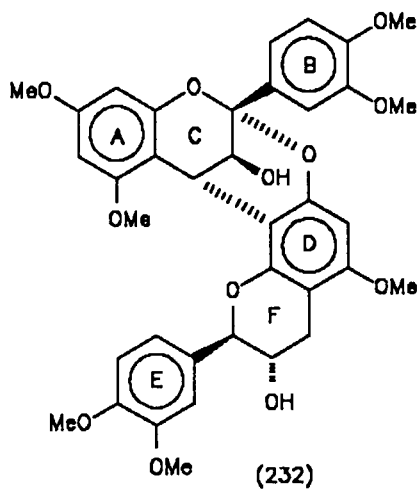
( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ) in suurmedia, is reeds met sukses in die reduksie van flavanone toegepas. Lewin *et al.*<sup>107</sup> het aangetoon dat die reduksie van 'n reeks natuurlike flavanone met  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  in  $\text{CF}_3\text{COOH}$ , of flavane of 1,3-diarielp propane, afhangende van die 7 en 4'-substitusiepatrone lewer.

Verdere motivering vir die gebruik van  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  en  $\text{CF}_3\text{COOH}$  in hierdie studie, volg uit die suksesvolle reduksie van asetale van heksapiranosiede<sup>108</sup> en die splyting van die dimetielasetaal van bensaldehyd na die ooreenstemmende metieleter (76% opbrengs)<sup>109</sup>.

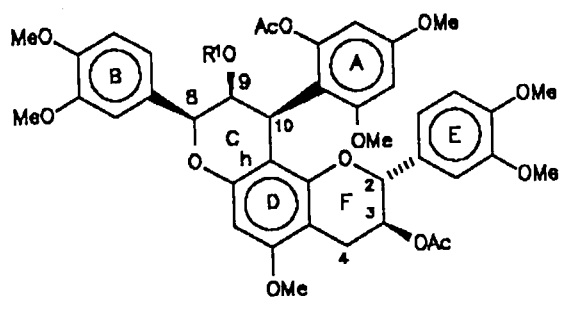
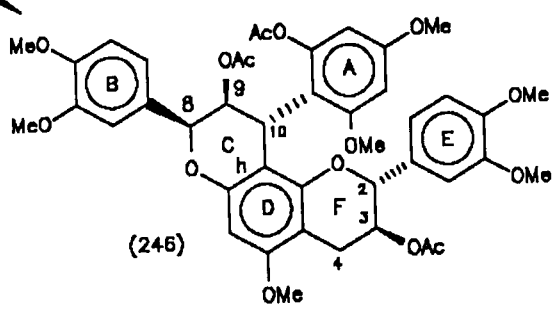
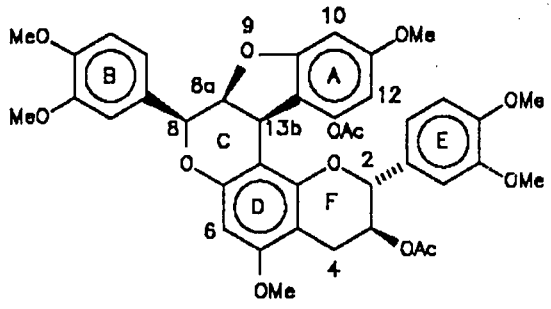
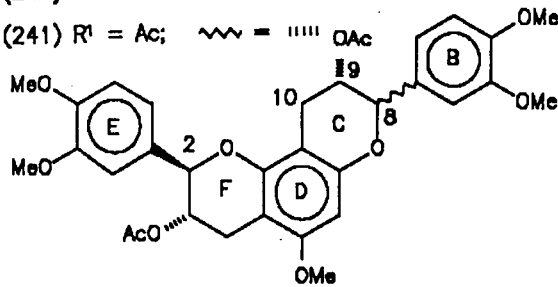
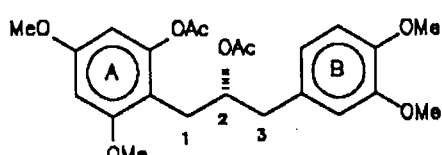
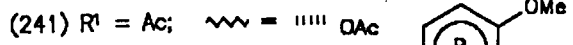
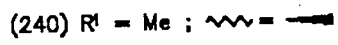
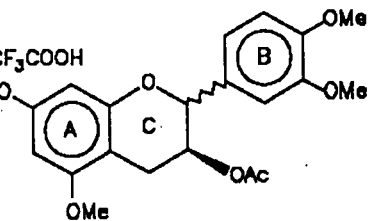
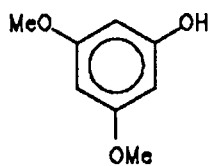
Blootstelling van die heptametieleter van (+)-epikatesjien-( $2\alpha \rightarrow 7$ ;  $4\alpha \rightarrow 8$ )-(+)katesjien (232) aan  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  in  $\text{CF}_3\text{COOH}$ , lewer 'n komplekse mengsel van verbindings (skema 6.3) wat deur middel van dunlaagchromatografie (silika) geskei en as metieleterasetaatderivate gekarakteriseer is.

Verbinding (238) is as metieleterderivaat gekarakteriseer deur vergelyking van die  $^1\text{H}$  k.m.r. data met die van 'n outentieke monster van 3,5-dimetoksifenol (Merck), terwyl die monomeriese produkte, (239) en (240), as die metieleterasetaatderivate van (+)-katesjien en (+)-epikatesjien deur vergelyking van hul spektroskopiese data ( $^1\text{H}$  k.m.r. en SD) met die van outentieke monsters<sup>20,79</sup>, geïdentifiseer is.

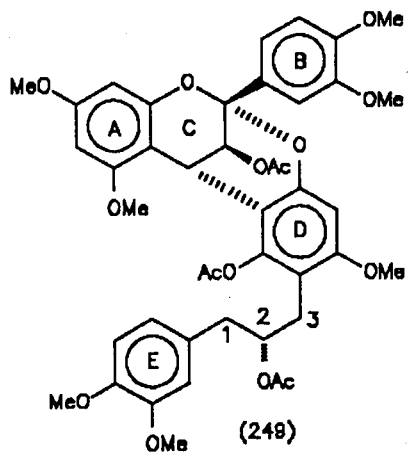
Vergelyking van die  $^1\text{H}$  k.m.r. data van 3,7-di-O-asetiel-3',4',5-tri-O-metiel-(+)katesjien (241) [plaat 36] met die van die metieleterasetaatderivaat van (+)-katesjien (239)<sup>20</sup>, dui op vervanging van 'n aromatiese metoksigrp met 'n asetoksisubstituent ( $\delta$  2.27). Bevestiging van die metoksiresonanse en aldus die posisie van die addisionele aromatiese asetoksigroep [7-C(A)], is vanaf n.O.e-assosiasies van die metoksiseine met die onderskeie protone van die AB- en ABX-spinsisteme, verkry.



NaBH<sub>3</sub>CN/CF<sub>3</sub>COOH



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



Hieruit blyk dit dat die A-ring metoksigroep ( $\delta$  3.75) assosiasie met slegs een *meta*-gekoppelde doeblet [ $\delta$  6.20, 6-H(A)] toon. Koppelingskonstantes ( $J_{2,3}$  7.0 Hz) van die heterosikliese ABMX-sisteem dui op 'n 2,3-*trans* relatiewe konfigurasie, terwyl die negatiewe Cotton-effek ( $-7.7 \times 10^2$ ) by 244 nm in die SD-spektrum (SD-plaat 10) die 2*R*, 3*S* absolute konfigurasie bevestig<sup>79</sup>.

Vorming van produkte (239) – (241) is van besondere belang aangesien dit die samestellende eenhede van die A-tipe proantosianidien (232) verteenwoordig en gevolglik tot bevestiging van die absolute stereochemie by sekere probleemsentra in die voorgestelde struktuur kan lei. Brokstukke (239) en (240) is waarskynlik vanaf die boonste eenheid van uitgangstof (232) afkomstig en kan in terme van die reduktiewe splyting van die bensiliese C-4 (C-ring) → feniel (D-ring) binding en die C-2 → O-7-asetaalbinding verklaar word. In die geval van die monomeer (239) word die hidriedioon na suurgekataliseerde splyting van die asetaalbinding, met gepaardgaande inversie van konfigurasie op C-2 gelewer, terwyl retensie van konfigurasie tot die (+)-epikatesjienderivaat (240) lei.

Reduktiewe splyting van genoemde interflavanielbindings, gevolg deur asetilering, lewer waarskynlik verbinding (241). Hierdie brokstuk is vanaf die terminale eenheid van uitgangstof (232) afkomstig soos deur die betrokke derivatiseringspatroon van die A-ring in die <sup>1</sup>H k.m.r. spektrum (plaat 36) aangetoon word. Die absolute konfigurasie van die terminale eenheid van uitgangstof (232) kan dus in samehang met die spektroskopiese data van (241) en die voorgestelde meganisme vir die reduktiewe interflavaniel-bindingssplyting, as 2*R*, 3*S* [(+)-katesjien] bevestig word.

Die 1,3-diariël-gesubstitueerde propan-2-ol struktuurvoorstelling van

(2*R*)-1-(2-asetoksi-4,6-dimetoksifeniel)-3-(3,4-dimetoksifeniel)-2-asetoksipropaan

(242) volg uit die <sup>1</sup>H k.m.r. spektrum van die metieleterasetaat (plaat 37) wat 'n multiplet in die heterosikliese gebied ( $\delta$  5.64), twee metileenresonanse (2 x CH<sub>2</sub>,  $\delta$  2.95 en 3.12) en 'n aromatiese AB- en ABX-sisteem vertoon.

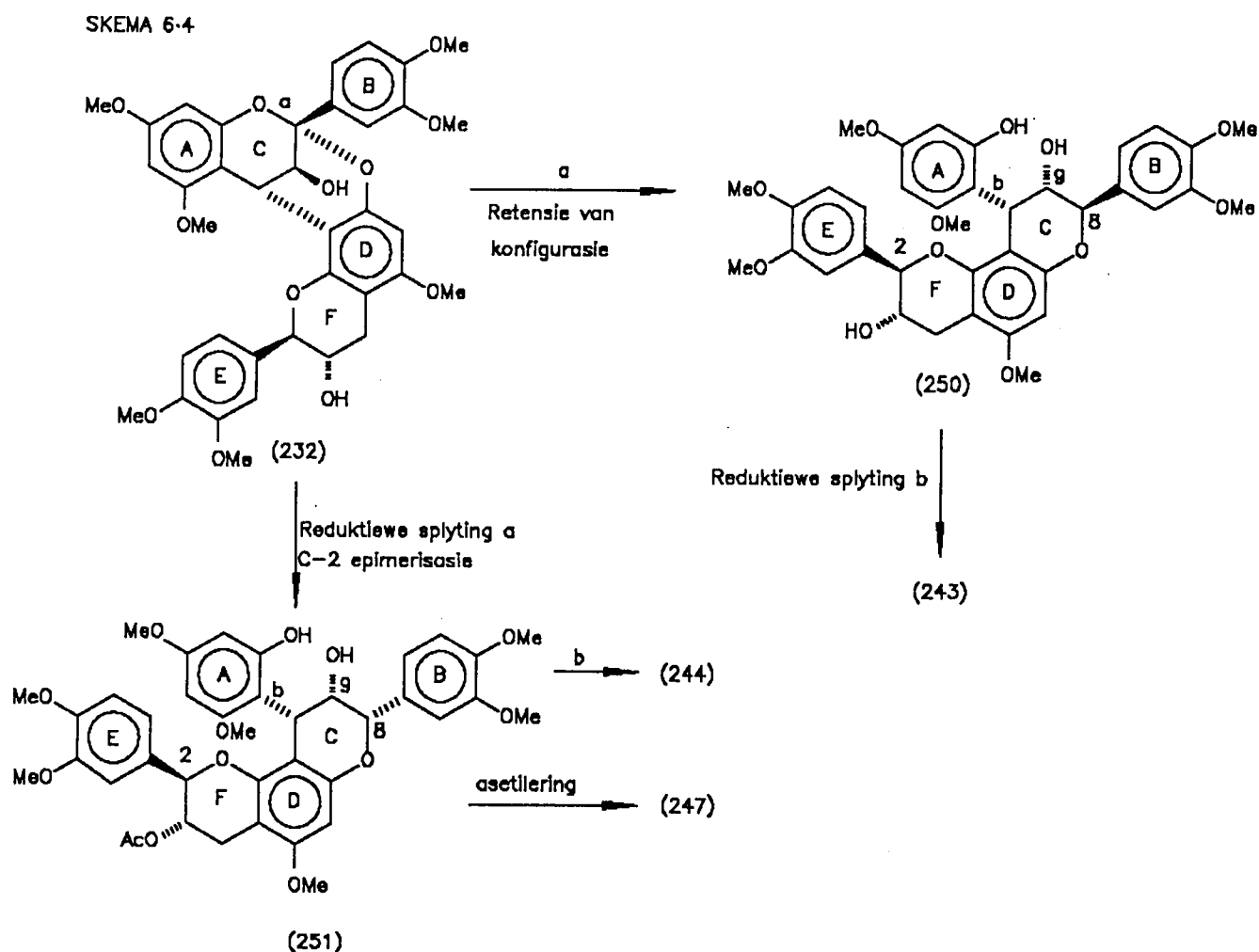
Verbinding (242) ontstaan waarskynlik as gevolg van reduktiewe splyting van die heterosikliese ring van brokstukke (239) en/of (240) (Sien skema 6.5) en verklaar gevolglik die aromatiese asetoksigroep op 2-C(A). Die 'vrygestelde' floroglusinolring vanaf die A/C-ringsisteem word deur n.O.e.-assosiasies van die ontskernde 2-OAc(A) [ $\delta$  2.08] met 3-H(A) [0.7%], 4-OMe(A) met beide 3-H(A) en 5-H(A) [9.4 en 2.8% onderskeidelik] en 6-OMe(A) met 5-H(A) [6.5%] bevestig.

Die voorgestelde 2*R*-absolute konfigurasie vir (242) volg direk uit die absolute konfigurasie van die voorlopers, (239) en (240) [beide 3*S*].

Die massafragmentasiespektrum (MS-skema 10) word gekenmerk deur waarneming van die molekulêre ioon ( $M^+$ , 432) en fragmente wat uit homolitiese splytings ontstaan ( $m/z$  151, 239, 181 en 167). Die empiriese formule, C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>, word deur akkurate massabepaling ( $M^+$ , 432.1771) bevestig.

Onder die betrokke reaksiekondisies lewer splyting van die heterosikliese C-ring (posisie a), gepaardgaande met C-2 epimerisasie, twee C-ring geïsoleerde diastereoïsomere, (250) en (251) [skema 6.4]. Die 8,9-*cis*-9,10-*cis*-tetrahidropiranochromeen (247), is na derivatisering van (251) as reduksieprodukt geïsoleer. Alhoewel verbinding (250) nie as sodanig verkry is nie, lewer reduktiewe splyting van die C<sub>10</sub>-fenielbinding (posisie b), egter 'n analoë produk, (2*R*, 3*S*: 8*R*, 9*S*)-3,9-diasetoksi-5-metoksi-2,8-*bis*(3,4-dime-

toksifeniel)-2,3-*trans*-8,9-*trans*-3,4,9,10-tetrahidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (243). Soortgelyke flavanielbindingsplyting in tetrahidropiranochromeen (251) lewer die epimeer van (243), naamlik (2*R*, 3*S*: 8*S*, 9*S*)-3,9-diasetoksi-5-metoksi-2,8-bis(3,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-8,9-*cis*-3,4,9,10-tetrahidro-2*H*, 8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (244).



Die <sup>1</sup>H k.m.r. spektra van die unieke tetrahidropiranochromeen (243) [plaat 38, tabel 11], word gekenmerk deur vyf aromatiese metoksiseine, twee alifatiese asetoksiseine, 'n residuele D-ring singulet, twee ABX-sisteme en twee ABMX-sisteme (vier metileenprotone). Koppelingskonstantes van die ABMX-sisteme ( $J_{2,3}$  6.5 en 7.0 Hz) in

verbinding (243), is aanduidend van 'n 2,3-*trans* relatiewe konfigurasie vir beide C- en F-ringe met beduidende bydraes van A-konformere<sup>31</sup>. Die ooreenstemmende orde van die heterosikliese koppelingskonstantes tesame met die afwesigheid van die verwagte n.O.e. assosiasie van 5-OMe(D) met 4-H(F), bring mee dat spinontkoppelings-eksperimente met die heterosikliese protone as verwysingresonanse, nie tot eenduidige toesegging van die aromatiese en heterosikliese protone in die voorgestelde struktuur (243) kan lei nie. Die orde van koppelingskonstantes in produk (244) [ $J_{2,3}$  6.0 Hz (F-ring) en *ca.* 1.0 Hz (C-ring)] (plaat 39, tabel 11) ondersteun die voorgestelde C-2 epimerisasie wat die C-ring onder die reduktiewe reaksiekondisies ondergaan.

Die SD-data vir verbindings (243) en (244) [SD-plaat 11] toon vir beide verbindings negatiewe Cotton-effekte ( $\lambda$  240 nm), maar geen eenduidige gevolgtrekking aangaande die absolute stereochemie kan hiervolgens gemaak word nie.

Massaspektrometriese data (MS-skema 11, MS-tabel 6) bevestig die struktuurvoorstelings vir (243) en (244).

Die <sup>1</sup>H k.m.r. spektrum (plaat 40, tabel 12) van (2*R*, 3*S*: 8*S*, 9*S*, 10*S*)-3,9-diasetoksi-5-metoksi-2,8-*bis*(3,4-dimetoksifeniel)-10-(2-asetoksi-4,6-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-8,9-*cis*-9,10-*cis*-3,4,9,10-tetrahidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (247) vertoon geen effek van rotasie-isomerie, wat kenmerkend van 'n C-ring geïsoomiseerde verbinding is nie. Benewens sewe aromatiese metoksiseine en drie asetoksiseine, 'n residuele singulet, twee ABX- en 'n AB-sisteem, word 'n ABMX- en AMX-sisteem in die heterosikliese gebied waargeneem. Koppelingskonstantes vir die AMX-sisteem ( $J_{8,9}$  *ca.* 1.0 en  $J_{9,10}$  6.0 Hz) is aanduidend van 'n alles-*cis* relatiewe konfigurasie vir die C-ring, terwyl  $J_{2,3}$  9.0 Hz van die ABMX-sisteem op 'n 2,3-*trans* relatiewe konfigurasie dui.

Spinontkoppelingseksperimente dui op die bensiliese verwantskap tussen 8-H(C) ( $\delta$  5.07) en die katesjol B-ring, en indirek van 10-H(C) ( $\delta$  5.48) met die floroglusinol A-ring. Toepassing van die n.O.e tegniek dui op die vrystelling van 'n floroglusinoleenheid in die molekule deur assosiasie van 4-OMe(A) met beide *meta*-gekoppelde doeblette, 3-H(A) [7.6%] en 5-H(A) [4.3%] en van 6-OMe(A) met slegs 5-H(A) [10.4%]. N.O.e assosiasie van 8-H(C) [ $\delta$  5.07] met 10-H(C) [ $\delta$  5.48, 4.5%] bevestig die 2,4-*cis* relatiewe konfigurasie.

Die SD-spektrum (SD-plaat 13) van tetrahidropiranochromeen (247) vertoon 'n negatiewe Cotton-effek in die 220 – 240 nm gebied ( $[\theta]_{240} -3.9 \times 10^3$ ) wat volgens die aromatiese kwadrantree<sup>46</sup> op 'n 10 $\alpha$ -arielsubstituent dui. Die absolute konfigurasie van verbinding (247) is egter as 2*R*,3*S*: 8*S*,9*S*,10*S* gedefinieer op grond van die 3*S*-konfigurasie (C-ring) van die uitgangstof (232), wat tydens reduksie behoue bly soos deur die SD-data van die brokstukke, (239) en (240)<sup>20,79</sup>, aangetoon word. Hierdie teenstrydige waarneming is in ooreenstemming met SD-resultate van tetrahidropirano-[2,3-*h*]chromene met 10 $\beta$ -arielsubstituent waar die konformasioneel-mobiele E-ring, die Cotton-effek in die lae golflengtegebied (220–240 nm) omkeer<sup>36,38</sup>.

Die massafragmentasiespektrum (MS-skema 12, MS-tabel 7) toon benewens die molekulere ioon ( $M^+$ , 802), fragmente geassosieer met asynuurverlies ( $m/z$  742,  $m/z$  682) en die kenmerkende RDA-splyting ( $m/z$  580 en  $m/z$  222).

Vergelyking van die <sup>1</sup>H k.m.r. spektra van verbinding (247) en (2*R*, 3*S*: 8*S*, 9*S*, 10*S*)-3-asetoksi-9-hidroksi-5-metoksi-2,8-*bis*(3,4-dimetoksifeniel)-10-(2-asetoksi-4,6-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-8,9-*cis*-9,10-*cis*-3,4,9,10-tetrahidro-2*H*, 8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (248) [plate 40 en 41 onderskeidelik, tabel 12] toon

ooreenstemmende spinpatrone en bevestig aldus die noue strukturele verwantskap tussen hierdie verbindings. Die  $^1\text{H}$  k.m.r. spektrum van produk (248) vertoon twee asetoksiseine [vergelyk met die drie asetoksiseine van (247)] asook toenemende skerming van 9-H(C) [ $\delta$  4.15 vir (248) teenoor  $\delta$  5.60 vir (247) in  $\text{CDCl}_3$ ]. Die struktuurvoorstelling van verbinding (248) is verder gegrond op spin-spinkoppeling van 3-OH(C) met 9-H(C) wat deur  $\text{D}_2\text{O}$ -uitruiling opgehef word. Die waarneming dat 3-OH(C) in die 8,9-*cis*-9,10-*cis*-tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen ongeasetileerd voorkom, is in ooreenstemming met resultate verkry vir die alles-*cis* 4-arielflavan-3-ol modelverbindings\* waar die 3-posisie soortgelyke beperkte toeganklikheid vir 'n asetoksigrup vertoon.

Die  $^1\text{H}$  k.m.r. spektrum van (2*R*, 3*S*: 8*S*, 8*aS*, 13*bS*)-3,13-diasetoksi-5,11-dimetoksi-2,8-*bis*-(3,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-8,8*a-cis*-8*a*,13*b-cis*-3,4,8*a*,13*b*-tetrahydro-2*H*, 8*H*-benso[*b*]furo[2,3-*c*]pirano[2,3-*h*]chromeen (245) [plaat 42, tabel 12] toon dieselfde aromatiese en heterosikliese spinsisteme as verbindings (247) en (248) [plaat 40 en 41 onderskeidelik], maar vertoon slegs ses metoksi- en twee asetoksiseine ( $\delta$  2.03, 2.13). N.O.e assosiasie van slegs een metoksisubstituent ( $\delta$  3.64) met beide 3-H(A) [ $\delta$  6.23, 5.8%] en 5-H(A) [ $\delta$  5.83, 8.9%] en die teenwoordigheid van een aromatiese asetoksigrup, bevestig die voorgestelde substitusiepatroon vir die A-ring. Vergelyking van die heterosikliese C-ring koppelingskonstantes van produkte (245) en (247) [ $J_{8,9}$  2.0 en *ca.* 1.0 Hz,  $J_{9,10}$  8.0 en 6.0 Hz onderskeidelik] toon dat vorming van 'n star bensofuraansisteam nie drastiese konformasionele veranderinge tot gevolg het nie.

\*Persoonlike mededeling, J.P. Steynberg

\*\*Nie-sistematiese nommering in  $^1\text{H}$  k.m.r. gebruik om vergelyking met tetrahidropiranochromene te vergemaklik.

Alhoewel die SD-data (SD-plaat 12) op 'n 13bR-konfigurasië dui, is die absolute konfigurasie as 2R, 3S: 8S, 8aS, 13bS op grond van dieselfde oorwegings as vir tetrahidropiranochrome (247) en (248) toegeken. Die massafragmentasiespektrum (MS-skema 13, MS-tabel 7) bevestig verder die voorgestelde struktuur.

Suurgekataliseerde dehidrering tussen 9-OH(C) en 2-OH(A) van die 8,9-cis-9,10-cis-tetrahidropiranochromeen (251) kan as moontlike verklaring vir die vorming van die unieke bensofuropiranochromeen (245) dien. Die voorgestelde A-ring substitusiepatroon van verbinding (245), dui egter op demetilering van 6-OMe(A) [5-OMe(A) in uitgangstof (232)] met die moontlike deelname van of 2-OH(A) of 6-OH(A) aan intramolekulêre siklisering. Die natuurlike voorkoms van soortgelyke anhidroverbindings is met die isolasie van 'n reeks chalkaan-dimere uit *Uncaria gambir*<sup>110</sup> geïllustreer.

Die 300 MHz <sup>1</sup>H k.m.r. spektrum van (2R, 3S: 8S, 9S, 10R)-3,9-diasetoksi-5-metoksi-2,8-bis-(3,4-dimetoksifeniel)-10-(2-asetoksi-4,6-dimetoksifeniel)-2,3-trans-8,9-cis-9,10-trans-3,4,9,10-tetrahidro-2H, 8H-pirano[2,3-h]chromeen (246) [plaat 43, tabel 12] vertoon koppelingskonstantes ( $J_{8,9}$  ca. 1.5 en  $J_{9,10}$  2.0 Hz) vir die heterosikliese C-ring protone [ $\delta$  5.59, 8-H(C);  $\delta$  4.20, 10-H(C)] karakteristiek van 'n C-ringgeïsomereerde verbinding met 8,9-cis-9,10-trans relatiewe konfigurasie. Prominente n.O.e. assosiasie van 10-H(C) met die B-ring protone ( $\delta$  6.60 - 6.62,  $\delta$  6.40 - 6.44<sup>\*</sup>) bevestig die cis-trans stereochemie en differensieer hierdie konfigurasie eenduidig van die cis-cis konfigurasie van (247). Verdere toepassing van die n.O.e. tegniek in samehang met 'n ontskernde aromatiese asetoksisein ( $\delta$  2.20), dui op die teenwoordigheid van 'n 'vry-

\* Kwantisering a.g.v. tweede orde aromatiese resonansie onmoontlik.

gestelde' floroglusinoleenheid deur assosiasie van 4-OMe(A) [ $\delta$  3.77] met 3-H(A) [ $\delta$  6.10, 10.6%] en 5-H(A) [ $\delta$  6.08, 2.9%] en van 6-OMe(A) [ $\delta$  3.58] met 5-OMe(A) [1.3%].

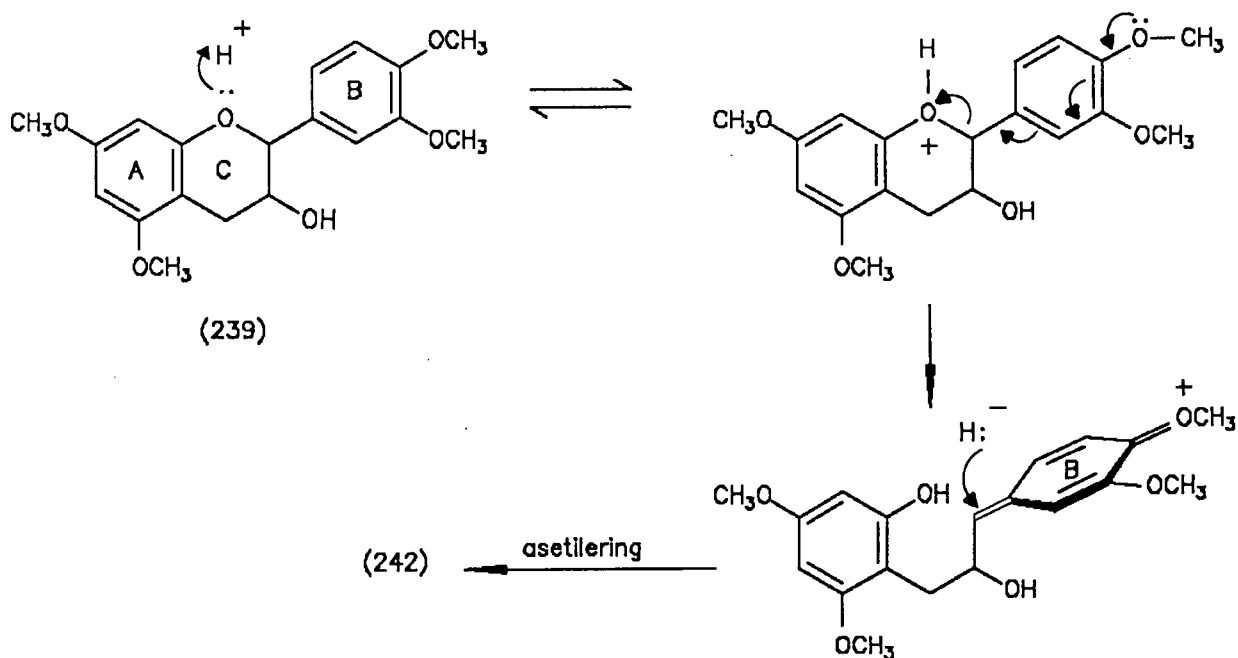
Die negatiewe Cotton-effek ( $[\theta]_{236} -5.2 \times 10^3$ ) in die SD-kurwe (SD-plaat 12) dui op 'n  $10\alpha$ -arielsubstituent en die absolute konfigurasie word dus as  $2R, 3S: 8S, 9S, 10R$  gedefinieer. Die struktuurvoorstelling vir tetrahidropiranochromeen (246) word deur die massafragmentasie data (MS-skema 12, MS-tabel 7) ondersteun.

Dit is duidelik uit die absolute konfigurasie van die uitgangstof (232) en die voorgestelde roete tot vorming van C-ringgeïsoomereerde produkte bv. (247) [skema 6.4], dat reduktiewe splyting van die piraanring met retensie van konfigurasie op C-2 [C-ring van (232)] gepaard gaan. Die voorgestelde struktuur van verbinding (246), toon egter dat inversie van konfigurasie op hierdie posisie plaasgevind het en word eenduidig deur die intense negatiewe Cotton-effek (SD-plaat 12) bevestig.

Kenmerkend van die  $^1\text{H}$  k.m.r. spektrum van (2*S*, 3*S*)-3-asetoksi-3',4',5,7-tetra-metoksi-flavaan-( $2\alpha \rightarrow 1$ ;  $4\alpha \rightarrow 2$ )-3-asetoksi-5-metoksi-4[(2*R*)-2-asetoksi-1-(3,4-dimetoksifeniel)propiel]-fenol (249) is die voorkoms van seinverbreding by kamertemperatuur as gevolg van rotasie-isomerie. Temperatuurverhoging na 120°C (393K) lewer 'n goed gedefinieerde spektrum (plaat 44) wat twee aromatiese ABX-sisteme, 'n aromatiese en heterosikliese AB-sisteem, 'n residuele singulet en twee multiplette vertoon. Die voorgestelde onveranderde A-tipe eenheid [ $\delta$  5.73, 3-H(C);  $\delta$  4.89, 4-H(C);  $J_{3,4}$  3.5 Hz] en 'n 1,3-diariël-propan-2-ol-eenheid (vier metileenprotone  $\delta$  2.96 - 3.15) volg uit hierdie spinpatrone en die sewe metoksi- en drie asetoksisiese. Die ontskermdede aromatiese asetoksiresonans [3-OAc(D),  $\delta$  2.58] dui op splyting van die heterosikliese F-ring en daaropvolgende vorming van 'n floroglusinol D-ring.

Die SD-spektrum van verbinding (249) [SD-plaat 13] toon 'n hoë amplitude negatiewe Cotton-effek by 240 nm wat in ooreenstemming met die SD-data van die metieleterasetaatderivaat van die uitgangstof (149) [SD-plaat 9] is. Die massafragsentasiespektrum (MS-skema 14, MS-tabel 5) vertoon die molekulere ioon ( $M^+$  802, 15.8%) en ondersteun die voorgestelde struktuur.

Splyting van die onderskeie piraanringe en interflavanielbindings met gepaardgaande vorming van produkte (238) – (249), geskied waarskynlik *via* die suurgekataliseerde vorming van 'n karbokatioon wat herrangskikking ondergaan om 'n intermediêre kinoonmetied te vorm, gevolg deur nukleofiele aanval van 'n hidriedioon (skema 6.5).



SKEMA 6-5: Voorgestelde meganisme vir die vorming van 1,3-diacetylpropan-2-ol (242) vanaf brokstuk (239)

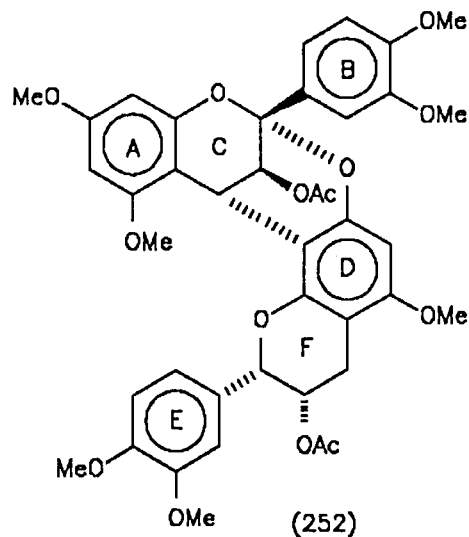
Die vorming van 8,9-*cis*-9,10-*trans*-tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen (246) kan egter verklaar word in terme van piraanringsplyting sowel as C10(C-ring)-C2(A-ring)-interflavanoïedbindingsplyting (skema 6.4), waar die gevormde karbokatioon in laasgenoemde geval deur nukleofiele aanval van 'n floroglusinol A-ring op die mins verhinderde vlak ( $\alpha$ ) onderskep word.

Daar word algemeen aanvaar dat die reduksie van asetale met 'n suurstabiele reduseermiddel soos  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  by lae pH *via* die aanvanklike vorming van 'n karbokatioon verloop<sup>111</sup>. Bewyse vir die bestaan van 'n intermediere kinoonmetied volg uit die  $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{HCl}$  reduksie van aldehiede en ketone, met *ortho*- of *para* elektron-donerende substituentte, na die ooreenstemmende metileenverbindinge<sup>112</sup>. Die invloed van elektron-donerende/elektron-onttrekkende substituentte op die 4-posisie (B-ring) in die  $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{CF}_3\text{COOH}$  reduksie van flavanone na 1,3-diarielpropane<sup>107</sup> dien as verdere ondersteuning vir die voorgestelde meganisme.

Uit bogenoemde resultate is dit duidelik dat splyting van die C-C-interflavanoïed-bindings en die nie-selektiewe splyting van die heterosikliese ringe, kompliserende faktore in hierdie reduksiemetode verteenwoordig. Alhoewel die selektiewe splyting van die asetaalbinding om 'n bekende B-tipe prosianidien te lewer, nie bereik is nie, kan die absolute konfigurasie van die samestellende eenhede van die A-tipe proantosianidien nogtans eenduidig uit die relevante brokstukke bepaal word en is daar gevolglik in die aanvanklike doel van die reaksie geslaag.

#### 6.4 Bepaling van die effek van $\text{CF}_3\text{COOH}$ op die struktuur van 'n A-tipe proantosianidien (232)

Hierdie ondersoek is uitgevoer na aanleiding van die suurlabiliteit van interflavanielbindings en die opening wat die heterosikliese ringe van gekondenseerde tanniene in medium sterk sure<sup>34,113</sup> ondergaan. Behandeling van die uitgangstof (232) met  $\text{CF}_3\text{COOH}$  lewer na derivatisering slegs klein hoeveelhede (+)-katesjien (239) [0.8%], verbinding (149) [10%] en geepimeriseerde uitgangstof (252) [(+)-epikatesjien-( $2\alpha \rightarrow 7$ ;  $4\alpha \rightarrow 8$ )-(+)epikatesjien, 2%] (plaat 45). Die res van die massa kan in terme



van gepolimeriseerde materiaal (lae  $R_f$  op silika) gerasionaliseer word. Dit is duidelik uit die resultate dat karbokationvorming onder die suurkondisies plaasvind, maar met die afwesigheid van 'n hidrieddonor,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , slegs epimerisasie en hoofsaaklik polimerisasie plaasvind. Hierdie resultate bevestig dus inderdaad die vorming van karbokatione soos voorgestel in die meganisme van die  $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{CF}_3\text{COOH}$  reduksiereaksie (skema 6.5).

EKSPERIMENTEEL

## HOOFSTUK 7

### STANDAARD EKSPERIMENTELE METODEDES

#### 7.1 Chromatografiese metodes

##### 7.1.1 Dunlaagchromatografie (DLC)

Kwalitatiewe dunlaagchromatografie is op plastiekplaatjies (4 cm x 5 cm) bedek met 'n laag (0.25 mm) Kieselgel PF<sub>254</sub> (Merck), uitgevoer.

Bereidende skaal dunlaagchromatografie is op glasplate (20 cm x 20 cm) bedek met 'n laag (1.0 mm) Kieselgel PF<sub>254</sub> (Merck) [100 g Kieselgel in 230 ml gedistilleerde water per 5 plate] uitgevoer. Die plate is by kamertemperatuur gedroog en ongeaktiveerd gebruik. Mikroskeidings is op 'Merck precoated TLC plates (20 cm x 20 cm): Silica Gel PF<sub>254</sub> (0.25 mm)' met 'n belading van 1.0 – 5.0 mg per plaat, uitgevoer. Na ontwikkeling is die plate by kamertemperatuur in 'n vinnige lugstroom gedroog en die bande deur middel van sproeireagense en U.V.-lig (254 nm) onderskei. Die gemerkte bande is afgeskraap, met aseton <sup>''</sup>geelueer en die oplosmiddel onder verminderde druk by 50°C ingedamp.

##### 7.1.2 Kolom- (KC) en mediumdrukkolomchromatografie (MDKC)

Kolomchromatografiese skeidings op Sephadex LH-20 en Fractogel TSK HW-40(S) is op verskillende kolomgroottes teen verskillende vloeitempo's (soos aangedui) in etanol of 'n etanol: metanol-mengsel (samestellende verhouding telkens gegee waar nodig),

gedoen. Mediumdrukkolomchromatografie is met 'n Buchi mediumdruksisteem (druk gespesifiseer in elke geval) uitgevoer. Fraksies is met 'n ISCO (model 273) outomatiese fraksiekollekteerder versamel.

### 7.1.3 Sproeireagense

#### 7.1.3.1 Formaldehied-swaelsuur<sup>114</sup>

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

### 7.2 Chemiese metodes

#### 7.2.1 Metilering met diasometaan<sup>115</sup>

Fenoliese materiaal (200 mg) is in metanol (*ca.* 50 ml) opgelos en tot  $-10^{\circ}\text{C}$  afgekoel. Diasometaan, ontwikkel deur die reaksie van kaliumhidroksied (5 g) in 'n 95% (v/v) etanoloplossing met *N*-metiel-*N*-nitroso-*p*-tolueensulfoonamied (15 g) in eter (120 ml), is stadig in die voorafverkoelde monsteroplossing gestook. Die reaksiemengsel is vir 48 h by  $-15^{\circ}\text{C}$  gelaat en die oormaat diasometaan en oplosmiddel is daarna in 'n vinnige lugstroom by kamertemperatuur verwyder.

#### 7.2.2 Asetilering<sup>116</sup>

Droë fenoliese materiaal is in 'n minimum hoeveelheid piridien opgelos, asynsuur-anhidried (*ca.* 2 druppels per druppel piridien) is bygevoeg en die reaksiemengsel is vir

ca. 8 h by kamertemperatuur gelaat. Die reaksie is beëindig deur byvoeging van verkrummelde ys en die oormaat piridien is verwyder deur herhaaldelik met gedistilleerde water te was.

### 7.3 Spektrometriese metodes

#### 7.3.1 Kernmagnetiese resonansspektroskopie (k.m.r.)

K.m.r.-spektra is met 'n Bruker AM-300 FT spektrometer met tetrametielsilaan (TMS) as interne standaard, afgeneem. Deuteriochloroform ( $\text{CDCl}_3$ ), deuteriobenseen ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ) en deuterio-asetoon [ $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ] is as oplosmiddels gebruik. Chemiese verskuiwings is in dele per miljoen (d.p.m.) op die  $\delta$ -skaal uitgedruk en koppelingskonstantes (J) word in Hz aangegee. Die spektra is, tensy anders vermeld, deurgaans by 296 K ( $23^\circ\text{C}$ ) afgeneem. Die volgende afkortings word gebruik:

s	=	singulet
d	=	doeplet
dd	=	doeplet van doeblette
t	=	triplet
m	=	multiplet
br	=	verbreed
aks.	=	aksiaal
ekw.	=	ekwatoriaal
OMe	=	metoksigroep
OAc	=	asetoksigroep

### 7.3.2 Massaspektrometrie (MS)

Massaspektra en akkurate massabepalings is met 'n Kratos MS-80 RF [elektron-impak ionisasie (70 eV); perfluorokeroseen as verwysingsverbinding] massaspektrometer afgeneem.

### 7.3.3 Sirkulêre dichroïsme (SD)

SD-krommes is in metanol met 'n Jasco J-20 spektropolarimeter afgeneem. Die molekulêre elliptisiteit ( $[\theta]$ ) is as volg bereken:

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

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

### 7.4 Vriesdroging

Water-oplosbare fenoliese materiaal is met 'n Virtis Freezemobile 12SL (40 millitorr) gedroog.

## 7.5 Afkortings

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

A = aseton

B = benseen

C = chloroform

H = heksaan

M = metanol

T = tolueen

EA = etielasetaat

DCE = 1,2-dichoro-etaan

## HOOFSTUK 8

### ISOLASIE VAN METABOLIE TE UIT NYWERHEIDSGEDROOGDE ACACIA MEARNSII-BAS

#### 8.1 Ekstraksie van baskomponente

Nywerheidsgedroogde wattelbasekstrak (10 x 30 g) is herhaaldelik met metanol (5 x 300 ml elk) by kamertemperatuur vir 24 h geëkstraheer. Die oplosmiddel is *in vacuo* verwyder om 'n rooibrui poeier (250 g) te lewer.

#### 8.2 Fraksionering van die ekstrak

Die metanolekstrak (56 g) is met behulp van kolomchromatografie met Sephadex LH-20 as stasionêre fase (5 cm x 105 cm; 28 g/kolom; 18 ml/buis) in nege fraksies geskei:

Fraksie A:	buisse	150 – 185	680 mg
Fraksie B:		230 – 285	500 mg
Fraksie C:		296 – 349	531 mg
Fraksie D:		350 – 405	515 mg
Fraksie E:		406 – 475	622 mg
Fraksie F:		510 – 645	2.52 g
Fraksie G:		646 – 879	3.82 g
Fraksie H:		880 – 1124	3.33 g
Fraksie I:		1125 – 1420	4.50 g

### 8.2.1 Metaboliëte van fraksie A

Metilering van hierdie fraksie (680 mg), gevolg deur DLC-skeiding (B:A, 9:1, v/v, x2) lewer twee bande: A 1 ( $R_f$  0.47, 85 mg) en A 2 ( $R_f$  0.42, 73 mg).

Asetilering van A 1, gevolg deur DLC-skeiding (H:A:EA, 7:1:2, v/v, x2) lewer twee komponente: (+)-katesjien metieleterasetaat\* ( $R_f$  0.47, 36 mg), identies aan 'n outentieke monster<sup>20</sup>, en (-)-epikatesjienmetieleterasetaat\*\* ( $R_f$  0.41, 6 mg) met fisiese data identies aan 'n outentieke monster.<sup>117</sup>

Asetilering en DLC-skeiding (H:A:EA, 7:1:2, v/v) van fraksie A 2, lewer twee komponente A 2.1 ( $R_f$  0.41, 45 mg) en A 2.2 ( $R_f$  0.34, 8 mg). A 2.1 (45 mg) is op grond van fisiese data identies aan (-)-robinetinidol metieleterasetaat\*\*\* bevind.<sup>10</sup>

#### 8.2.1.1 (2R, 3R)-2,3-cis-3-Asetoksi-3',4',5',7-tetrametoksiflawaan (156)

Die  $R_f$  0.34 band lewer die titelverbinding as *wit amorfe stof*, gevind:  $M^+$ , 388.1522.  $C_{21}H_{24}O_7$  vereis M, 388.1522;  $^1H$  k.m.r. data: plaat 1 (300 MHz,  $C_6D_6$ , 296 K),  $\delta$  6.81 [d, J 8.5 Hz, 5-H(A)], 6.60 [dd, J 2.5 en 8.5 Hz, 6-H(A)], 6.79 [d, J 2.5 Hz, 8-H(A)], 6.74 [s, 2,6-H(B)], 4.70 [br. s, J ca. 1.0 Hz, 2-H(C)], 5.42 [m, 3-H(C)], 2.87 [m, 4-H(F)<sub>aks</sub> en 4-H(F)<sub>ekw.</sub>], 3.28 (7-D), 3.45 (3-B en 5-B), 3.85 (4-B) [4 x OMe, 3 x s] en 1.43 [s, 3-OAc (C)].

SD: plaat 1,  $[\theta]_{244}$  0,  $[\theta]_{228}$   $1.5 \times 10^3$  en  $[\theta]_{200}$   $2.4 \times 10^2$ .

\* (+)-Katesjien (6) is (2R,3S)-2,3-trans-flavan-3,3',4',5',7-pentaol

\*\* (-)-Epikatesjien (121) is (2R, 3R)-2,3-cis-flavan-3,3',4',5',7-pentaol

\*\*\* (-)-Robinetinidol (8) is (2R, 3S)-2,3-trans-flavan-3,3',4',5',7-pentaol

### 8.2.2 Metaboliëte van fraksie B

Metilering en daaropvolgende DLC-skeiding (B:A, 8:2, v/v) van fraksie B (500 mg) lewer twee bande: B 1 ( $R_f$  0.49, 70 mg) en B 2 ( $R_f$  0.28, 56 mg).

Asetilering, DLC-skeiding (H:A:EA, 60:25:15, v/v) van die  $R_f$  0.49 band (70 mg) en vergelyking van die fisiese data met die van 'n outentieke monster<sup>10</sup>, toon dat hierdie verbinding (+)-gallokatesjien metieleterasetaat\* ( $R_f$  0.53, 38 mg) is.

Asetilering en DLC-skeiding (H:A:EA, 60:25:15, v/v) van B 2 ( $R_f$  0.28, 56 mg) lewer een komponent ( $R_f$  0.25, 34 mg). Vergelyking met 'n outentieke monster<sup>20</sup>, toon dat hierdie verbinding die metieleterdiasetaat van (-)-fisetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(+)-katesjien (19) is.

### 8.2.3 Metaboliëte van fraksie C

Metilering van hierdie fraksie (531 mg) gevolg deur DLC-skeiding (B:A, 8:2, v/v) lewer 'n hoofband by  $R_f$  0.39 (177 mg). Asetilering en daaropvolgende DLC-skeiding (H:A:EA, 60:25:15, v/v) van die  $R_f$  0.39 band lewer die metieleterasetaatderivaat ( $R_f$  0.25, 113 mg) met spektroskopiese data wat identies aan 'n outentieke monster<sup>20</sup> (-)-robinetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(+)-katesjien (159) is.

### 8.2.4 Metaboliëte van fraksie D

Metilering van fraksie D (515 mg) gevolg deur DLC-skeiding (B:A, 8:2, v/v) lewer een

---

\*(+)-Gallokatesjien (7) is (2*R*, 3*S*)-2,3-*trans*-flavan-3,3',4',5,5',7-*heksaol*

hoofband: D 1 ( $R_f$  0.26, 136 mg).

Asetilering van fraksie D 1 (136 mg) en DLC-skeiding (H:A:EA, 60:25:15, v/v, x 2)  
lewer twee bande: D 1.1 ( $R_f$  0.47, 23 mg) en D 1.2 ( $R_f$  0.42, 76 mg).

8.2.4.1 (2R, 3S, 4S)-2,3-trans-3,4-trans-3-Asetoksi-4-[(2R, 3S)-2,3-trans-3-asetoksi-6-metiel-3',4',5,7-tetrametoksiflavan-8-iel]-3',4',7-trimetoksiflavaan (158)

Die komponent D 1.1 ( $R_f$  0.47) verteenwoordig die titelverbinding as 'n *wit amorfe stof* (23 mg).

Gevind:  $M^+$ , 758.2921.  $C_{42}H_{46}O_{13}$  vereis  $M$ , 758.2939.

<sup>1</sup>H k.m.r. data: plaat 2, tabel 6.

MS-skema 1, MS-tabel 1

SD: plaat 2,  $[\theta]_{292}$  0,  $[\theta]_{277}$   $-4.0 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{255}$   $-4.5 \times 10^2$ ,  $[\theta]_{234}$   $-1.8 \times 10^4$  en  $[\theta]_{200}$   $-4.2 \times 10^3$ .

Vergelyking van die fisiese en spektroskopiese data van verbinding D 1.2 ( $R_f$  0.42) met die van 'n outentieke monster<sup>20</sup>, toon dat dit die metieleterasetaatderivaat van (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)-katesjien (18) is.

### 8.2.5 Metaboliete van fraksie E

Metilering van hierdie fraksie (622 mg) gevolg deur DLC-skeiding (DCE:A, 8:2, v/v)  
lewer twee bande: E 1 ( $R_f$  0.52, 46 mg) en E 2 ( $R_f$  0.44, 93 mg).

8.2.5.1 (2R, 3S: 8R, 9S, 10S)-3,9-Diasetoksi-5-metoksi-2-(3,4-dimetoksifeniel)-8-(3,4,5-trimetoksifeniel)-10-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-trans-8,9-trans-9,10-cis-3,4,9,10-tetrahydro-2H,8H-pirano[2,3-h]chromeen (163)

Asetilering en DLC-skeiding (H:A:EA, 60:25:15, v/v, x2) van band E 1 ( $R_f$  0.52) lewer die titelverbinding ( $R_f$  0.46, 5 mg) as 'n *wit amorfe stof*.

Gevind:  $M^+$ , 774.2891.  $C_{42}H_{46}O_{14}$  vereis M, 774.2888.

<sup>1</sup>H k.m.r. data: plaat 4, tabel 1.

MS-skema 3, MS-tabel 2.

SD: plaat 3,  $[\theta]_{276}$  0,  $[\theta]_{264} - 5.6 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{250}$  0,  $[\theta]_{240} 1.9 \times 10^4$  en  $[\theta]_{210}$  0.

8.2.5.2 (2R, 3S, 4R)-2,3-trans-3,4-cis-3-Asetoksi-4-[(2R, 3S)-2,3-trans-3-asetoksi-3',4',5,5',7-pentametoksiflavan-8-iel]-3',4',5',7-tetrametoksi-flavaan (161)

Asetilering van fraksie E 2 ( $R_f$  0.44) en DLC-skeiding (H:A:EA, 60:25:15, v/v, x2) lewer een band ( $R_f$  0.48, 40 mg). Verdere DLC-suiwering (B:A, 9:1, v/v, x2) lewer die titelverbinding as 'n *wit amorfe stof* ( $R_f$  0.43, 21 mg).

Gevind:  $M^+$ , 804.2996.  $C_{43}H_{48}O_{15}$  vereis M, 804,2993.

<sup>1</sup>H k.m.r. data: plaat 3, tabel 4.

MS-skema 2, MS-tabel 1.

SD: plaat 2,  $[\theta]_{252}$  0,  $[\theta]_{228} 1.9 \times 10^4$  en  $[\theta]_{200} 5.1 \times 10^3$ .

### 8.2.6 Metaboliete van fraksie F

'n Porsie (522 mg) van fraksie F (2.52 g) lewer na metilering en DLC-skeiding (DCE:A, 8:2, v/v) een hoofband ( $R_f$  0.36, 189 mg). Asetilering en daaropvolgende DLC-skeiding (B:A, 9:1, v/v, x2) lewer die metieleterasetaatderivaat ( $R_f$  0.49, 91 mg) wat in alle opsigte identies aan 'n outentieke mōnster<sup>20</sup> (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)-katesjien (18) is.

### 8.2.7 Metaboliete van fraksie G

Fraksie G (3.82 g) is verder met behulp van KC (Fractogel TSK HW-40(S) in etanol, 3 x 50 cm kolom, 15 ml/buis, eerste 500 ml elueermiddel verwyder) gefraksioneer:

G 1	buisse	99 – 170	104 mg
G 2		171 – 251	337 mg
G 3		296 – 344	328 mg

Fraksie G 1 (104 mg) is gemetileer en die mengsel met behulp van DLC (B:A, 8:2, v/v) geskei om een band ( $R_f$  0.29, 19 mg) te lewer. Asetilering en daaropvolgende DLC-skeiding (H:A:EA, 60:25:15, v/v) lewer twee bande met  $R_f$  0.32 (2 mg) en  $R_f$  0.26 (9 mg).

8.2.7.1 3-O-Asetiel-3',4',5',7-tetra-O-metiel-(-)-robinetinidol-(2 $\beta$  → 7; 4 $\beta$  → 8)-3-O-asetiel-3',4',5-tri-O-metiel-(+)-katesjien (165)

Die  $R_f$  0.32 band lewer die titelverbinding as 'n *wit amorfe stof* (2 mg).

Gevind:  $M^+$ , 758.2574.  $C_{41}H_{42}O_{14}$  vereis M, 758,2575.

$^1H$  k.m.r. data: plaat 5, tabel 1.

MS-skema 7, MS-tabel 5.

8.2.7.2      (2R, 3S: 8R, 9S, 10R)-3,9-Diasetoksi-5-metoksi-2-(3,4-dimetoksi-feniel)-8-(3,4,5-trimetoksifeniel)-10-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-trans-8,9-trans-9,10-trans-3,4,9,10-tetrahydro-2H,8H-pirano[2,3-h]chromeen  
(167)

Die  $R_f$  0.26 band lewer die titelverbinding as 'n *wit amorfe stof* (9 mg).

Gevind:  $M^+$  -HOAc, 714.2677.  $C_{42}H_{46}O_{14}$  -HOAc vereis M, 714.2676.

$^1H$  k.m.r. data: plaat 6, tabel 1.

MS-skema 3, MS-tabel 2

SD: plaat 3,  $[\theta]_{294}$  0,  $[\theta]_{247}$   $1.7 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{239}$  0,  $[\theta]_{234}$   $-7.2 \times 10^3$  en  $[\theta]_{210}$  0.

Metilering van fraksie G 2 (337 mg) en daaropvolgende DLC-skeiding (B:A, 8:2, v/v) lewer een band: G 2.1 ( $R_f$  0.33, 38 mg). Asetilering en DLC-skeiding (H:A:EA, 60:25:15, v/v, x2) van hierdie band lewer twee bande: G 2.1.1 ( $R_f$  0.45, 11 mg) en G 2.1.2 ( $R_f$  0.43, 23 mg).

Verdere DLC-skeiding (DCE:A, 95:5, v/v, x2) van die G 2.1.1-fraksie ( $R_f$  0.45) lewer twee verbindings met  $R_f$  0.36 (4 mg) en  $R_f$  0.23 (4 mg).

8.2.7.3 (2R, 3S: 8S, 9S, 10R)-3,9-Diasetoksi-5-metoksi-2-(3,4-dimetoksifeniel)-8-(3,4,5-trimetoksifeniel)-10-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-trans-8,9-cis-9,10-trans-3,4,9,10-tetrahydro-2H,8H-pirano[2,3-h]chromeen (169)

Die komponent met  $R_f$  0.36 (4 mg) verteenwoordig die titelverbinding as 'n *wit amorfe stof*.

Gevind:  $M^+$ , 774. 2882.  $C_{42}H_{46}O_{14}$  vereis M, 774, 2888.

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

MS-skema 3, MS-tabel 2.

SD: plaat 1,  $[\theta]_{324}$  0,  $[\theta]_{278}$   $-4.0 \times 10^2$ ,  $[\theta]_{274}$  0,  $[\theta]_{257}$   $2.3 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{242}$  0,  $[\theta]_{235}$   $-2.5 \times 10^3$  en  $[\theta]_{200}$   $-5.9 \times 10^2$ .

8.2.7.4 (2R, 3S: 8R, 9S, 10R)-3,9-Diasetoksi-5-metoksi-2,8-bis-(3,4,5-trimetoksifeniel)-10-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-trans-8,9-trans-9,10-trans-3,4,9,10-tetrahydro-2H,8H-pirano[2,3-h]chromeen (171)

Die band met  $R_f$  0.23 lewer die titelverbinding as 'n *wit amorfe stof* (4 mg).

Gevind:  $M^+$ , 804. 2950.  $C_{43}H_{48}O_{15}$  vereis M, 804, 2993.

<sup>1</sup>H k.m.r. data: plaat 8, tabel 2.

MS-skema 4, MS-tabel 1.

SD: plaat 4,  $[\theta]_{292}$  0,  $[\theta]_{246}$   $9.5 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{239}$  0,  $[\theta]_{214}$   $-3.7 \times 10^4$ , en  $[\theta]_{200}$  0.

Fraksie G 2.1.2 ( $R_f$  0.43, 23 mg) lewer na DLC-skeiding (DCE:A, 9:1, v/v, x2) die metieleterasetaatderivaat ( $R_f$  0.46, 2 mg) van (-)-robinetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)-gallo-

katesjien (47) met fisiese data identies aan 'n outentieke monster<sup>29</sup>.

Fraksie G 3 (328 mg) is gemetileer en daaropvolgende DLC-skeiding (B:A, 8:2, v/v) lewer twee bande: G 3.1 ( $R_f$  0.47, 25 mg) en G 3.2 ( $R_f$  0.25, 53 mg).

Asetilering en DLC-skeiding (DCE:A, 9:1, v/v, x2) van die fraksie G 3.1 ( $R_f$  0.47) lewer twee bande: G 3.1.1 ( $R_f$  0.58, 5 mg) en G 3.1.2 ( $R_f$  0.54, 3 mg).

Fraksie G 3.1.1 ( $R_f$  0.58) lewer 'n mengsel bestaande uit verbindings waar die sekondere hidroksifunksies gedeeltelik gemetileer is en is nie verder ondersoek nie.

8.2.7.5      (2*R*, 3*S*: 6*R*, 7*S*, 8*S*)-3,7-Diasetoksi-9-metoksi-2,6-bis-(3,4,5-trimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-trans-6,7-trans-7,8-cis-3,4,7,8-tetrahydro-2*H*,6*H*-pirano[2,3-*f*]chromeen (173)

Fraksie G 3.1.2 ( $R_f$  0.54) lewer die titelverbinding as 'n *wit amorfe stof* (3 mg).

Gevind:  $M^+$ , 804.2990.  $C_{43}H_{48}O_{15}$  vereis  $M$ , 804.2993.

<sup>1</sup>H k.m.r. data: plaat 9, tabel 2.

MS-skema 4, MS-tabel 1.

Verdere DLC-skeiding (H:A:EA, 60:25:15, v/v) van fraksie G 3.1.2 ( $R_f$  0.54) lewer weer (-)-robinetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)-gallokatesjien (47).

### 8.2.8 Metaboliëte van fraksie H

'n Gedeelte (3.0 g) van fraksie H (3.33 g) is met KC[Fractogel TSK HW-40(S), etanol, 3 x 47 cm kolom, 15 ml/buis, eerste 500 ml elueermiddel verwyder) in drie fraksies geskei:

H 1	buisse	120 – 175	86 mg
H 2		180 – 320	390 mg
H 3		321 – 480	386 mg

Metilering van fraksie H 1 (86 mg) gevolg deur DLC-skeiding (B:A, 8:2, v/v) lewer twee bande: H 1.1 ( $R_f$  0.30, 7 mg) en H1.2 ( $R_f$  0.26, 28 mg).

Asetilering en DLC-skeiding (DCE:A, 9:1, v/v) van band H1.1 ( $R_f$  0.30) lewer 'n komponent ( $R_f$  0.40, 1 mg) identies aan 2,3-*trans*-8,9-*trans*-9,10-*trans*-tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen (171) (*cf.* afdeling 8.2.7.4).

Asetilering van fraksie H 1.2 ( $R_f$  0.26) lewer die metieleterasetaatderivaat wat in alle opsigte identies aan 'n outentieke monster<sup>17</sup> (-)-robinetinidol-(4 $\alpha$ ,6)-(+)–katesjien (41) is.

Metilering en DLC-skeiding (B:A, 8:2, v/v, x2) van fraksie H 2 (390 mg), lewer een band ( $R_f$  0.38, 46 mg). Asetilering en DLC-skeiding (B:DCE:A, 5:4:1, v/v, x2) lewer weer die metieleterdiasetaat van (-)-robinetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)–gallokatesjien (47) [ $R_f$  0.47, 3 mg].

Fraksie H 3 (386 mg) lewer na metilering en DLC-skeiding (B:A, 8:2, v/v, x2) vier bande: H 3.1 ( $R_f$  0.41, 34 mg), H 3.2 ( $R_f$  0.35, 34 mg), H 3.3 ( $R_f$  0.30, 29 mg) en H 3.4 ( $R_f$  0.18, 32 mg).

Asetilering en daaropvolgende DLC-skeiding (B:DCE:A, 5:4:1, v/v, x3) van fraksie H 3.1 ( $R_f$  0.41) lewer die metieleterasetaat met fisiese data identies aan 'n outentieke monster<sup>17</sup> van (-)-robinetinidol-(4 $\alpha$ ,6)-(+)-gallokatesjien (43).

Asetilering van fraksie H 3.2 ( $R_f$  0.35, 34 mg) gevolg deur DLC-skeiding (DCE:A. 9:1, v/v, x3) lewer een band ( $R_f$  0.47, 5 mg).

8.2.8.1      (2R, 3S: 6R, 7S, 8S)-3,7-Diasetoksi-9-metoksi-10-[(2R, 3S, 4S)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-3',4',5',7-tetrametoksiflavan-4-iel]-2-(3,4-dimetoksifeniel)-6-(3,4,5-trimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-trans-6,7-trans-7,8-cis-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pirano-[2,3-f]chromeen (175)

Die komponent ( $R_f$  0.47) verteenwoordig die titelverbinding as 'n *wit amorfe stof* (5 mg).

Gevind:  $M^+$ , 1160.4252 . $C_{63}H_{68}O_{21}$  vereis M, 1160.4253.

<sup>1</sup>H k.m.r. data: plaat 10, tabel 3.

MS-skema 5, MS-tabel 3.

SD: plaat 4,  $[\theta]_{298}$  0,  $[\theta]_{274}$   $5.8 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{250}$   $2.2 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{242}$   $4.2 \times 10^3$  en  $[\theta]_{200}$   $6.9 \times 10^2$ .

8.2.8.2 (2R, 3S: 8R, 9S, 10S)-3,9-Diasetoksi-6-[(2R, 3S,4S)-2,3-*trans*-3,4-*trans*-3-asetoksi-3',4',5',7-tetrametoksiflavan-4-iel]-2-(3,4-dimetoksifeniel)-8-(3,4,5-trimetoksifeniel)-10-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-8,9-*trans*-9,10-*cis*-3,4,9,10-tetrahydro-2H,8H-pirano[2,3-*h*]chromeen (177)

Fraksie H 3.3 ( $R_f$  0.30, 29 mg) is na asetilering met behulp van DLC (DCE:A, 9:1, v/v, x2) geskei om die titelverbinding ( $R_f$  0.39, 6 mg) as 'n *wit amorfe stof* te lewer.

Gevind:  $M^+$ , 1160.4246 . $C_{63}H_{68}O_{21}$  vereis M, 1160.4253.

<sup>1</sup>H k.m.r. data: plaat 11, tabel 3.

MS-skema 5, MS-tabel 3.

Asetilering en DLC-skeiding (DCE:A, 9:1, v/v, x2) van fraksie H 3.4 ( $R_f$  0.18, 32 mg) lewer die metieleterasetaat van (4 $\alpha$ ,8:4 $\beta$ ,6)-*bis*-(*-*)-robinetinidol-(*+*)-katesjien (53) ( $R_f$  0.39, 4 mg) wat in alle opsigte identies aan 'n outentieke monster<sup>30</sup> is.

### 8.2.9 Metaboliete van fraksie I

'n Porsie (503 mg) van fraksie I (4.50 g) lewer na metilering en DLC-skeiding (B:A, 8:2, v/v) een band: I 1 ( $R_f$  0.18, 113 mg).

Asetilering en DLC-skeiding (B:A, 8:2, v/v, x2) van fraksie I 1 ( $R_f$  0.18) lewer twee bande. I 1.1 ( $R_f$  0.61, 16 mg) en I 1.2 ( $R_f$  0.54, 22 mg).

DLC-skeiding (DCE:A, 9:1, v/v, x2) van fraksie I 1.1 ( $R_f$  0.61) lewer 'n band ( $R_f$  0.43, 3 mg) wat na vergelyking van die spektroskopiese data identies aan die metiel-eterasetaatderivaat van  $(4\alpha,8:4\alpha,6)$ -bis(-)-robinetinidol-(+)-gallokatesjien (51)<sup>30</sup> bevind is.

DLC-skeiding (DCE:A, 9:1, v/v, x2) van fraksie I 1.2 ( $R_f$  0.54, 22 mg) lewer die metieleterasetaatderivaat ( $R_f$  0.40, 3 mg) wat in alle opsigte identies aan 'n outentieke monster<sup>30</sup>  $(4\alpha,8:4\alpha,6)$ -bis(-)-robinetinidol-(+)-katesjien (49) is.

## HOOFSTUK 9

### SINTESE VAN FLOBATANNIENE VERWANT AAN PROROBINETINIDIEN OLIGOFLAVANOÏEDE

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

Droë (+)-katesjien (6) (2 x 12 g porsies; 48.2 mmol/porsie) is in droë aseton (200 ml) opgelos en in die teenwoordigheid van watervrye  $K_2CO_3$  (13.3 g; 96.4 mmol) en metieljodied (9.12 g; 64.3 mmol) onder  $N_2$  vir 26 h gerefluks. Die reaksiemengsel is gefiltreer en die oplosmiddel onder verminderde druk verwyder.

Kolomchromatografie (KC) van die reaksiemengsel (Sephadex LH-20 in etanol, 3.5 x 100 cm kolom, 20 ml/buis, eerste 1.5 l eluant verwyder) lewer die volgende fraksies: 1 (buis 35 – 51, 700 mg), 2 (buis 52 – 76, 6.0 g) en 3 (buis 77 – 110, 8.0 g). Fraksie 1 bestaan uit die di-, tri- en tetra-*O*-metieleters en fraksie 3 uit ongereageerde (+)-katesjien. Fraksie 2, bestaande uit die 3'- en 4'-*O*-metieleters, is in 'n metanol-chloroform mengsel (3:1, v/v) opgelos waartydens 4'-*O*-metiel-(+)-katesjien (6a) selektief as wit naalde (3.0 g) kristalliseer. Die identiteit van verbinding (6a) is na vergelyking van fisiese data met die van 'n outentieke monster<sup>37</sup>, bevestig.

#### 9.2 Sintese van biflavanoïede (178) en (180)

4'-*O*-Metiel-(+)-katesjien (6a) [3.71 g; 12.2 mmol] in etanol (20 ml) is in 0.1 N HCl (800 ml) opgeneem en (+)-leukorobinetinidien (4) [1.86 g, 6.1 mmol], uit die kernhout van *Robinia pseudacacia*<sup>87</sup> geïsoleer, is porsiegewys oor 'n periode van 12 h bygevoeg.

Die reaksiemengsel is vir 48 h by kamertemperatuur geroer, waarna die mengsel met etielasetaat (6 x 200 ml) geëkstraheer, die ekstrak gedroog ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) en die oplosmiddel onder verminderde druk ingedamp is. Die ligbruin residu (4.8 g) is aan KC (Sephadex LH-20 in etanol, 3.5 x 80 cm, 0.8 ml/min vloeitempo, 26 ml/buis, eerste 1.5 l eluant verwyder) onderwerp om drie fraksies te lewer: 1 (buis 10 – 25, 1.7 g), 2 (buis 90 – 111, 440 mg) en 3 (buis 170 – 200, 675 mg).

Fraksie 1 bestaan uit ongereageerde 4'-*O*-metiel-(+)-katesjien (**6a**), fraksie 2 verteenwoordig (-)-robinetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(+)-katesjien-*O*-metieleter (**180**) en fraksie 3, (-)-robinetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)-katesjien-*O*-metieleter (**178**). Die biflavanoïede is geïdentifiseer met behulp van 300 MHz <sup>1</sup>H k.m.r. analise (COSY-eksperimente) van die oktametieleter diasetaat, (**182**) en (**46**) [plaat 13, tabel 4 en plaat 12, tabel 4 onderskeidelik]. Die MS- en SD-data stem ooreen met die van outentieke monsters<sup>20</sup>.

### 9.3 Basisgekataliseerde isomerisasie van (-)-robinetinidol-(4 $\alpha$ ,8)- en (4 $\beta$ ,8)-(+)-katesjien-*O*-metieleter

#### 9.3.1 (-)-Robinetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)-katesjien-*O*-metieleter (**178**)

Die titelverbinding (**178**) [675 mg, 1.1 mmol] is in 0.025 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -0.025 M  $\text{NaHCO}_3$  buffer (250 ml) [pH 10] opgelos en vir 4.5 h by 50°C onder 'n stifstofatmosfeer geroer. Die reaksiemengsel is afgekoel (0°C), met 0.1 N HCl aangesuur en met etielasetaat (6 x 200 ml) geëkstraheer. Die gekombineerde organiese fases is gedroog ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) en die oplosmiddel onder vakuum ingedamp om 'n ligbruin poeier (410 mg) te lewer. KC (Sephadex LH-20 in etanol, 3 x 40 cm kolom, 0.3 ml/min vloeitempo, 10 ml/buis, eerste 1 l eluant verwyder) lewer drie fraksies: 1 (buis 18 – 30, 55 mg), 2 (buis 40 –

42, 18 mg) en 3 (buis 52 – 68, 180 mg).

Metilering van fraksie 1 (55 mg) gevolg deur asetilering en DLC-skeiding (DCE:A, 8:2, v/v) lewer 'n band by  $R_f$  0.43 (3 mg). Die  $R_f$  0.43 band lewer die dehidro-(–)-robinetinidol-(+)-katesjien (193) as 'n *wit amorfe stof*;  $^1\text{H}$  k.m.r. data: plaat 17 (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 296K):  $\delta$  6.91 [d, J 8.5 Hz, 5-H(A)], 6.57 [dd, J 2.5, 8.5 Hz, 6-H(A)], 6.27 [d, J 2.5 Hz, 8-H(A)], 6.66 [s, 6-H(B)], 5.16 [dd, J 2.0, 3.0 Hz, 2-H(C)], 5.97 [t, J 3.0, 3H(C)], 3.30 [dd, J 2.0, 3.0 Hz, 4-H(C)], 5.62 [s, 6-H(D)], 6.66 [d, J 2.0 Hz, 2-H(E)], 6.50 [d, J 8.0 Hz, 5-H(E)], 6.00 [dd, J 2.0, 8.0 Hz, 6-H(E)], 4.26 [d, J 10.0 Hz, 2-H(F)], 4.95 [m, 3-H(F)], 2.49 [dd, J 10.0, 16.5 Hz, 4-H(F)<sub>aks</sub>], 3.13 [dd, J 6.5, 16.5 Hz, 4-H(F)<sub>ekw</sub>], 3.55, 3.62, 3.64, 3.71, 3.72, 3.76, 3.84 (elk s, 7 x OMe) en 1.77, 1.96 (elk s, 2 x OAc).

Metilering, asetilering en daaropvolgende DLC-skeiding (H:A:EA, 60:25:15, v/v) van fraksie 2 (18 mg) lewer een band ( $R_f$  0.4, 2 mg) wat as die 8,9-*trans*-9,10-*cis*-tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen (163) geïdentifiseer is na vergelyking van die spektroskopiese data met die van die natuurprodukt.

Metilering van fraksie 3 en DLC-skeiding (B:A, 8:2, v/v) lewer een hoofband ( $R_f$  0.33, 18 mg). Verdere DLC-suiwering (B:DCE:A, 5:4:1, 2x, v/v) van hierdie fraksie, lewer 'n subfraksie ( $R_f$  0.14, 9 mg) wat na asetilering as die metieleterasetaatderivaat van die titelverbinding, (–)-robinetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)–katesjien (178), geïdentifiseer is.

### 9.3.2 (-)-Robinetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(+)-katesjien-O-metieleter(180)

Biflavanoïed (180) [440 mg, 0.7 mmol] is in die buffersisteem (100 ml) opgelos en vir 3 h by 50°C onder N<sub>2</sub> geroer. Die reaksiemengsel is soos bogenoemde reaksie opgewerk om 'n ligbruin poeier (350 mg) te lewer. KC(Sephadex LH-20 in etanol, 3.5 x 35 cm kolom, vloeitempo 0.3 ml/min, 10 ml/buis, eerste 400 ml eluant verwyder) lewer een fraksie (buis 67 - 98, 71 mg). Hierdie fraksie bevat (-)-robinetinidol-(2 $\beta$  → 7, 4 $\beta$  → 8)-(+)-katesjien-O-metieleter (195) as 'n *ligbruin vaste stof*, gevind: <sup>1</sup>H k.m.r. data: plaat 18 [300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO + D<sub>2</sub>O, 296 K],  $\delta$  7.07 [d, J 8.5 Hz, 5-H(A)], 6.38 [dd, J 2.5, 8.5 Hz, 6-H(A)], 6.33 [d, J 2.5 Hz, 8-H(A)], 6.74 [s, 2- en 6-H(B)], 4.07 [d, J 3.5 Hz, 3-H(C)], 4.15 [d, J 3.5 Hz, 4-H(C)], 6.15 [s, 6-H(D)], 6.99 [d, J 2.0 Hz, 2-H(E)], 6.96 [d, J 8.0 Hz, 5-H(E)], 6.91 [dd, J 2.0, 8.0 Hz, 6-H(E)], 4.66 [d, J 8.0 Hz, 2-H(F)], 3.93 [m, 3-H(F)], 2.54 [dd, J 9.0, 16.0 Hz, 4-H(F)<sub>aks</sub>], 2.95 [dd, J 5.5, 16.0 Hz, 4-H(F)<sub>ekw</sub>], 3.86 [s, 4-OMe (E)]; SD: plaat 5, [ $\theta$ ]<sub>280</sub> 0, [ $\theta$ ]<sub>266</sub> 6.6 x 10<sup>3</sup>, [ $\theta$ ]<sub>250</sub> 3.3 x 10<sup>3</sup>, [ $\theta$ ]<sub>242</sub> 4.8 x 10<sup>3</sup>, [ $\theta$ ]<sub>238</sub> 2.8 x 10<sup>3</sup>, [ $\theta$ ]<sub>236</sub> 3.6 x 10<sup>3</sup> en [ $\theta$ ]<sub>220</sub> 0.

Metilering en daaropvolgende asetilering van 'n porsie (20 mg) van fraksie 1 (buis 67 - 98), lewer na DLC-skeiding (H:A:EA, 6:3:1, v/v) die heptametieleter diasetaatderivaat (R<sub>f</sub> 0.41, 17 mg) wat na vergelyking van die spektroskopiese data identies aan die (-)-robinetinidol-(2 $\beta$  → 7, 4 $\beta$  → 8)-(+)-katesjien (165), geïsoleer uit *A. mearnsii*, bevind is. (sien afdeling 8.2.7.1)

### 9.4 Selektiewe metilering van (+)-katesjien via bensielkarbonate

'n Boraatbuffer is as volg berei: H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> (6.0 g) is in waterige NaOH (3.0 g/300 ml) opgelos waarna die pH van die oplossing met behulp van 10 N HCl tot 9 verlaag is.

(+)-Katesjien (6) [23 x 600 mg porsies] is in die buffersisteem opgelos en 'n 50%-oplossing van bensielchloroformaat (2 molare ekwivalente, 1.7 g) in toluen oor 'n tydperk van 0.5 h bygedrup, terwyl sterk geroer is. Na 'n verdere 1 h is die reaksiemengsel met behulp van 3 N HCl tot 'n pH van 3-4 verlaag en met etielasetaat (5 x 100 ml) geëkstraheer. Die gekombineerde organiese fases is gedroog ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) en ingedamp waarna dit met behulp van KC [Silika, 1.9 x 70 cm kolom, 4-6 bar, elueermiddel EA:H (11:10)] geskei is om di-O-bensieloksikarboniel-(+)-katesjien (45% opbrengs) te lewer. Die beskermde (+)-katesjien (1-3 g) is met behulp van diasometaan gemetileer ( $-15^\circ\text{C}$ ; ca 4 h), waarna die residu in aseton opgelos, gedroog ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) en die oplosmiddel onder verminderde druk verwyder is. Die 5,7-di-O-bensieloksi-karboniel-3',4'-di-O-metiel-(+)-katesjien (3 x 3.8 g porsies) is in aseton (6 ml) en metanol (130 ml) opgelos en vir ca. 12 h met behulp van 10% Pd/C katalisator gehidrogeneer om die 3',4'-di-O-metiel-(+)-katesjien (6b) (6.2 g) na filtrasie en indamping te lewer. Vergelyking van die  $^1\text{H}$  k.m.r. data van (6b)- met die van 'n outentieke monster<sup>88</sup> bevestig die identiteit daarvan.

#### 9.5 Sintese van biflavanoïede (179), (181), (183) en (186)

'n Oplossing van 3',4'-di-O-metiel-(+)-katesjien (6b) [7.4 g, 23.3 mmol] in metanol (150 ml) is in 0.1 N HCl (500 ml) opgeneem en (+)-leukorobinetinidien (4) [2.37 g, 7.76 mmol] is porsiegewys oor 3 h bygevoeg, terwyl die mengsel by kamertemperatuur onder 'n  $\text{N}_2$ -atmosfeer geroer is. Die reaksie is na 25 h met etielasetaat (6 x 300 ml) geëkstraheer, die gekombineerde organiese fases oor watervrye  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  gedroog en die oplosmiddel onder verminderde druk verwyder. Die gevriesdroogde liggeel ekstrak (10.3 g) is met KC (Sephadex LH-20 in etanol, 4 x 150 cm kolom, 0.8 ml/min vloeitempo, 13 ml/buis, eerste 2 l eluant verwyder) geskei om ses fraksies te lewer: 1 (buis 56 - 85, 3.8

g), 2 (buisse 206 – 244, 692 mg), 3 (buisse 245 – 328, 470 mg), 4 (buisse 330 – 394, 900 mg), 5 (buisse 425 – 486, 250 mg) en 6 (buisse 713 – 778, 143 mg).

Fraksie 1 bestaan uit die 3',4'-di-*O*-metiel-(+)-katesjien (6b), fraksie 2 uit die (-)-robinetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(+)–katesjien-di-*O*-metieleter (181), fraksie 4 uit die (4 $\alpha$ ,8)–analoog (179), fraksie 5 uit die (4 $\beta$ ,6)–biflavanoïed (186) en fraksie 6 uit die (4 $\alpha$ ,6)–analoog (183).

Metilering van 'n gedeelte (100 mg) van fraksie 3 en DLC-skeiding (B:A, 8:2, v/v) lewer 'n band by  $R_f$  0.54 (9 mg). Na asetilering is (5a*S*, 6*S*, 11a*R*)-2,3,4,9-tetrametoksi-6[(2*R*,3*S*)-2,3-*trans*-3-asetoksi-3',4',5,7-tetrametoksiflavan-8-iel]-5a,11a-*trans*-5a,6-*trans*-5a,6-dihidro-11a*H*-bensofuro[3,2-*b*]bensopiraan (190) as 'n wit amorfe stof verkry, gevind:  $M^+$ , 730.2623,  $C_{40}H_{42}O_{13}$  vereis  $M$ , 730.2626;  $^1H$  k.m.r. data: plaat 16 (300 MHz,  $CDCl_3$ , 296K):  $\delta$  6.70 [d,  $J$  8.5 Hz, 7-H(A)], 6.41 [dd,  $J$  2.5, 8.5 Hz, 8-H(A)], 6.41 [d,  $J$  2.5 Hz, 10-H(A)], 6.99 [s, 1-H(B)], 4.76 [d,  $J$  9.5 Hz, 11a-H(C)], 4.68 [t,  $J$  9.5 Hz, 5a-H(C)], 4.81 [d,  $J$  9.5 Hz, 6-H(C)], 6.25 [s, 6-H(D)], 6.38 [d,  $J$  2.0 Hz, 2-H(E)], 6.43 [d,  $J$  8.5 Hz, 5-H(E)], 5.94 [dd,  $J$  2.0, 8.5 Hz, 6-H(E)], 4.92 [d,  $J$  5.5 Hz, 2-H(F)], 5.11 [m, 3-H(F)], 2.62 [dd,  $J$  5.0, 16.5 Hz, 4-H(F)<sub>aks</sub>], 2.71 [dd,  $J$  5.0, 16.5 Hz, 4-H(F)<sub>ekw</sub>], 3.65 (3-E), 3.71 (9-A), 3.75 (4-E), 3.82, 3.83, 3.88, 3.90, 3.91 (2-B)[elk s, 7 x OMe], 1.88 (s, 1 x OAc).

Biflavanoïede (179), (181), (183) en (186) is geïdentifiseer deur  $^1H$  k.m.r. analise (COSY-eksperimente) van die metieleterasetaatderivate [plaat 12, tabel 4; plaat 13, tabel 4; plaat 14, tabel 5 en plaat 15, tabel 5 onderskeidelik]..

9.6 Basisgekataliseerde isomerisasie van (-)-robinetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(+)–katesjien–di–O–metieleter (181)

Dubbelgedistilleerde water (100 ml) is deur herhaalde evakuering en ontspanning onder 'n N<sub>2</sub>–atmosfeer ontgas en daarna vir 6 h onder N<sub>2</sub> gerefluks. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (265 mg) en NaHCO<sub>3</sub> (210 mg) is in die ontgaste water opgelos waarna die titelverbinding (181) [391 mg, 0.6 mmol] aan die basiese medium onder soortgelyke reaksiekondisies en opwerk–prosedure as die vir (180) [sien paragraaf 9.3.2] blootgestel is. Voorsorgmaatreels is deurgaans getref om suurstof uit te sluit. Skeiding van die reaksiemengsel (370 mg) met KC (Sephadex LH–20 in etanol, 3 x 80 cm kolom, 0.3 ml/min vloeitempo, 10 ml/buis, eerste 500 ml eluant verwyder) lewer die volgende fraksies: 1 (buis 119 – 132, 37 mg), 2 (buis 134 – 144, 13 mg) en 3 (buis 151 – 168, 64 mg).

Metilering en daaropvolgende DLC–skeiding (H:A:EA, 6:3:1, v/v) van fraksie 1 (37 mg) lewer 'n band by R<sub>f</sub> 0.41 (11 mg). Asetilering lewer die (2R, 3S: 8R, 9R, 10S)–3,9–diasetoksi–5–metoksi–2–(3,4–dimetoksifeniel)–8–(2,4–dimetoksifeniel)–10–(3,4,5–trimetoksifeniel)–2,3–*trans*–8,9–*cis*–9,10–*trans*–3,4,9,10–tetrahydro–2H,8H–pirano[2,3–*h*]chromeen (200) as 'n *wit amorfe stof*, gevind: M<sup>+</sup>, 774. 2889. C<sub>42</sub>H<sub>46</sub>O<sub>14</sub> vereis M, 774.2888, MS–skema 3, MS–tabel 2; 'H k.m.r. data: plaat 19, tabel 2; SD: plaat 5, [ $\theta$ ]<sub>294</sub> 0, [ $\theta$ ]<sub>263</sub> –4.9 x 10<sup>3</sup>, [ $\theta$ ]<sub>243</sub> 0, [ $\theta$ ]<sub>240</sub> 1.6 x 10<sup>3</sup>, [ $\theta$ ]<sub>236</sub> 0, [ $\theta$ ]<sub>219</sub> –2.9 x 10<sup>4</sup> en [ $\theta$ ]<sub>200</sub> –1.5 x 10<sup>4</sup>.

Metilering, asetilering en DLC–skeiding (H:A:EA, 6:3:1, v/v) van fraksie 2 (13 mg) lewer 'n enkele produk (R<sub>f</sub> 0.,35, 4 mg). Die *wit amorfe stof* se identiteit is as (2R, 3S: 8S, 9R, 10S)–3,9–diasetoksi–5–metoksi–2–(3,4–dimetoksifeniel)–8–(2,4–dimetoksifeniel)–10–(3,4,5–trimetoksifeniel)–2,3–*trans*–8,9–*trans*–9,10–*trans*–3,4,9,10–tetra–hydro–2H,8H–pirano[2,3–*h*]chromeen (202) bevestig, gevind: M<sup>+</sup>, 774.2877. C<sub>42</sub>H<sub>46</sub>O<sub>14</sub>

vereis M, 774.2888, MS-skema 3, MS-tabel 2; <sup>1</sup>H k.m.r. data: plaat 20, tabel 2; SD: plaat 5,  $[\theta]_{248} 0$ ,  $[\theta]_{212} -2.7 \times 10^4$  en  $[\theta]_{200} -1.3 \times 10^4$ .

Fraksie 3 (64 mg) lewer na metilering, asetilering en daaropvolgende DLC-skeiding (H:A:EA, 6:3:1, v/v) twee komponente,  $R_F$  0.41 (29 mg) en  $R_F$  0.34 (13 mg). Die band ( $R_F$  0.41) is identies aan die A-tipe prorobinetinidien (165) [afdeling 9.3.2] bevind. Die  $R_F$  0.34-fraksie lewer die 8,9-*cis*-9,10-*trans*-tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen (169) as 'n *wit amorfe stof* met spektroskopiese data identies aan die ooreenkomstige derivaat van die natuurprodukt (168) uit *A. mearnsii*-bas (sien hoofstuk 8, paragraaf 8.2.7.3).

#### 9.7 Basisgekataliseerde piraanherrangskikking van (4 $\alpha$ ,8: 4 $\alpha$ ,6)-bis(-)-robinetinidol-(+)-katesjien-di-O-metieleter (188)

##### 9.7.1 Sintese van triflavanoïed (188)

'n Oplossing van (-)-robinetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)-katesjien-di-O-metieleter (179) [890 mg, 1.47 mmol] in etanol (15 ml) is in 0.1 N HCl (300 ml) opgeneem. Terwyl die reaksiemengsel onder N<sub>2</sub> geroer is, is (+)-leukorobinetinidien (4) [675 mg; 2.2 mmol] porsiegewys bygevoeg. Na 20 h by kamertemperatuur is die reaksiemengsel geëkstraheer (3 x 400 ml), die organiese fase gedroog (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) en die oplosmiddel *in vacuo* verwyder. KC (Sephadex LH-20 in etanol, 3.5 x 100 cm kolom, 2 ml/min vloeitempo, eerste 1 l eluant verwyder) van die gevriesdroogde liggeel ekstrakt (900 mg) lewer vier fraksies: 1 (buis 102 - 112, 124 mg), 2 (buis 164 - 198, 216 mg), 3 (buis 552 - 659, 62 mg) en 4 (buis 705 - 809, 105 mg).

Fraksie 1 bevat (+)-leukorobinetinidien (4) en fraksie 2 biflavanoïed (179). Na

derivatisering (metilering en asetilering) van fraksie 3 en 4, en vergelyking van die  $^1\text{H}$ -k.m.r. data van die dodekametieleter triasetaat derivate met die van outentieke monsters<sup>30</sup>, is die identiteit as  $(4\alpha,8:4\beta,6)$ -bis-(-)-robinetinidol-(+)-katesjien (54) en  $(4\alpha,8:4\alpha,6)$ -bis-(-)-robinetinidol-(+)-katesjien (50), onderskeidelik bevestig.

### 9.7.2 Basisgekataliseerde isomerisasie van (188)

Triflavanoïed (188) [90 mg, 0.1 mmol] is in die buffersisteem (50 ml, pH 10) opgeneem en onder  $\text{N}_2$  by  $50^\circ\text{C}$  vir 2.5 h geroer. Die mengsel is afgekoel ( $0^\circ\text{C}$ ) met 0.1 N HCl aangesuur (pH 3–4) en met etielasetaat (4 x 200 ml) geëkstraheer. Droging van die ekstrak ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), indamping van die oplosmiddel onder verminderde druk en vriesdroging lewer 'n liggeel poeier (66 mg).

Metilering van die mengsel en DLC-skeiding (H:C:M:A, 50:40:5:5, v/v, x3) lewer een komponent ( $R_f$  0.32, 7 mg). Asetilering van die  $R_f$  0.32 band lewer die  $(2R,3S:6R,7S,8S)$ -3,7-diasetoksi-9-metoksi-10-[(2R, 3S, 4S)-2,3-trans-3,4-trans-3-asetoksi-3',4',5',7-tetrametoksiflavan-4-iel]-2-(3,4-dimetoksifeniel)-6-(3,4,5-trimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-trans-6,7-trans-7,8-cis-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pirano[2,3-f]chromeen (175) as 'n wit amorfe stof met spektroskopiese data identies aan die natuurprodukt uit *A. mearnsii*-bas (sien hoofstuk 8, afdeling 8.2.8.1).

### 9.8 Sintese van die biflavanoïede, (-)-robinetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-, (4 $\beta$ ,8)-, (4 $\alpha$ ,6)- en (4 $\beta$ ,6)-(+)-katesjien, (45), (159), (41) en (184)

(+)-Katesjien (6) [6.54 g, 22.6 mmol] en (+)-leukorobinetinidien (4) [2.3 g, 7.5 mmol] is in 0.1 N HCl (450 ml) opgelos en by ca.  $25^\circ\text{C}$  onder 'n  $\text{N}_2$ -atmosfeer vir 40 h geroer. Die

reaksiemengsel is geëkstraheer met etielasetaat (6 x 300 ml), die organiese fase gedroog ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) en onder verminderde druk ingedamp. Die gevriesdroogde liggeel ekstrak (7.7 g) is met behulp van KC (Sephadex LH-20 in etanol, 4.0 x 120 cm, 10ml/buis, eerste 2.5 l eluant verwyder) in die volgende fraksies geskei: 1 (buis 48 - 84, 2.94 g), 2 (buis 232 - 284, 398 mg), 3 (buis 470- 568, 920 mg) en 4 (buis 940 - 1060, 240 mg).

Fraksie 1 bestaan uit ongereageerde (+)-katesjien (6). Metilering en DLC-skeiding (B:A, 8:2, v/v) van 'n porsie (50 mg) van fraksie 2 lewer 'n band by  $R_f$  0.37 (19 mg). Daaropvolgende asetilering lewer die oktameteleter diasetaat van (-)-robinetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(+)-katesjien (46) [ $^1\text{H}$  k.m.r. data: plaat 12, tabel 4].

Metilering van 'n porsie (200 mg) van fraksie 3 en daaropvolgende DLC-skeiding (H:C:M:A, 50:40:5:5, 2x, v/v) lewer twee bande,  $R_f$  0.35 (21 mg) en  $R_f$  0.27 (84 mg). Asetilering van die  $R_f$  0.27 fraksie lewer die metieleterasetaatderivaat van (-)-robinetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(+)-katesjien (182) [ $^1\text{H}$  k.m.r. data: plaat 13, tabel 4]. Asetilering van die  $R_f$  0.35 (21 mg) band met opeenvolgende DLC-skeiding (H:A:EA, 6:3:1, v/v) lewer die metieleterasetaat ( $R_f$  0.31, 5 mg) van (-)-robinetinidol-(4 $\beta$ ,6)-(+)-katesjien (185) [ $^1\text{H}$  k.m.r. data: plaat 15, tabel 5].

Metilering, DLC-skeiding (B:A, 8:2, v/v) en daaropvolgende asetilering van fraksie 4, lewer die oktameteleter diasetaat van (-)-robinetinidol-(4 $\alpha$ ,6)-(+)-katesjien (42) [ $^1\text{H}$  k.m.r. data: plaat 14, tabel 5].

## HOOFSTUK 10

### SINTESE VAN FLOBATANNIENE VERWANT AAN (-)-FISSETINIDOL-(-)- EPIKATESJEN PROFISSETINIDIENE

#### 10.1 Sintese van (-)-fisetinidol-(-)-epikatesjien biflavanoïede (205) en (207)

(+)-Mollisacaciden (1) (4.22 g, 14.5 mmol) is porsiegewys oor 1h by 'n oplossing van (-)-epikatesjien (121) (8.47 g, 29.2 mmol) in 0.1 N HCl (200 ml) gevoeg. Die reaksiemengsel is vir 48h by kamertemperatuur geroer, met etielasetaat (5 x 200 ml) geekstraheer, gedroog ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) en die oplosmiddel onder verminderde druk verwyder om 'n ligbruin residu (12.26 g) te lewer. KC (Sephadex LH-20 in etanol, 4 x 120 cm kolom, 9 ml/min vloeitempo, 18 ml/buis) lewer die volgende fraksies: 1 (buis 35 – 90, 3.3 g), 2 (buis 120 – 174, 2.26 g) en 3 (buis 195 – 200, 2.56 g).

Fraksie 1 bevat ongereageerde (-)-epikatesjien (121), fraksie 2 (-)-fisetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(-)-epikatesjien (207) en fraksie 3 die (4 $\alpha$ ,8)-dimeer (205). Die biflavanoïede (205) en (207) is geïdentifiseer na vergelyking van die  $^1\text{H}$  k.m.r. data van die heptametieleter diasetate [(206),  $^1\text{H}$  k.m.r. data, plaat 21, tabel 6, en (208), plaat 22, tabel 6, onderskeidelik] en die fisiese data (MS en SD) van ooreenkomstige derivate van outentieke monsters<sup>20</sup>.

10.2 Basisgekataliseerde isomerisasies van (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)- en (4 $\beta$ ,8)-(-)-epikatesjien ('onbeskermd sintese')

10.2.1 (-)-Fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(-)-epikatesjien (205)

Biflavanoïed (205) [798 mg, 1.42 mmol] is in 0.025 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> – 0.025M NaHCO<sub>3</sub> buffer (pH 10, 100 ml) opgelos en die mengsel onder N<sub>2</sub> vir 5h by 50°C geroer. Die reaksiemengsel is afgekoel (0°C), aangesuur (0.1 N HCl) en met etielasetaat (6 x 100 ml) geekstraheer. Die organiese fases is gedroog (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) en die oplosmiddel *in vacuo* verwyder om 'n ligbruin poeier (605 mg) te lewer. Metilering en daaropvolgende DLC-skeiding (B:A, 8:2, v/v) lewer vyf bande: 1 (R<sub>f</sub> 0.61, 7 mg), 2 (R<sub>f</sub> 0.51, 21 mg), 3 (R<sub>f</sub> 0.44, 21 mg), 4 (R<sub>f</sub> 0.38, 32 mg) en 5 (R<sub>f</sub> 0.29, 64 mg).

Die R<sub>f</sub> 0.61 en R<sub>f</sub> 0.51 fraksies bestaan uit die 3-O-metieleterderivate van die heptametieleter van (205) en is nie verder ondersoek nie.

DLC-skeiding (B:DCE:A, 5:4:1, v/v) van fraksie 3 (R<sub>f</sub> 0.44, 21 mg) lewer 'n hoofband by R<sub>f</sub> 0.37 (2 mg). Asetilering lewer die (2*S*, 3*R*: 8*R*, 9*S*, 10*S*)-3,9-diasetoksi-5-metoksi-2,8-bis(3,4-dimetoksifeniel)-10-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-8,9-*trans*-9,10-*cis*-3,4,9,10-tetrahydro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (214) as 'n *wit amorfe stof* (2.5 mg), gevind: M<sup>+</sup>, 744.2773. C<sub>41</sub>H<sub>44</sub>O<sub>13</sub> vereis M, 744.2782, MS-skema 6, MS-tabel 4; <sup>1</sup>H k.m.r. data: plaat 24, tabel 7; SD: plaat 6, [ $\theta$ ]<sub>287</sub> 0, [ $\theta$ ]<sub>277</sub> 0.8 x 10<sup>5</sup>, [ $\theta$ ]<sub>265</sub> 0, [ $\theta$ ]<sub>230</sub> 6.9 x 10<sup>5</sup>, [ $\theta$ ]<sub>225</sub> 6.6 x 10<sup>5</sup>, [ $\theta$ ]<sub>222</sub> 6.8 x 10<sup>5</sup>, [ $\theta$ ]<sub>218</sub> 4.4 x 10<sup>5</sup> en [ $\theta$ ]<sub>202</sub> 0.

Asetilering van fraksie 4 ( $R_f$  0.38, 32 mg) en daaropvolgende DLC-skeiding (H:A:EA, 60:25:15, v/v, x2) lewer die (2R, 3R: 8R, 9S, 10S)-3,9-diasetoksi-5-metoksi-2,8-bis(3,4-dimetoksifeniel)-10-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-cis-8,9-trans-9,10-cis-3,4,9,10-tetrahydro-2H,8H-pirano[2,3-h]chromeen (212) as 'n *wit amorfe stof* ( $R_f$  0.31, 16 mg), gevind:  $M^+$ , 744.2743.  $C_{41}H_{44}O_{13}$  vereis M, 744.2782, MS-skema 6, MS-tabel 4; 'H k.m.r. data: plaat 23, tabel 7; SD: plaat 6,  $[\theta]_{287}$  0,  $[\theta]_{278}$   $6.4 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{270}$  0,  $[\theta]_{260}$   $-3.4 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{248}$  0,  $[\theta]_{237}$   $12.2 \times 10^4$  en  $[\theta]_{233}$  0.

DLC-skeiding (DCE:A, 9:1, v/v, x2) van fraksie 5 ( $R_f$  0.29, 64 mg) lewer twee bande by  $R_f$  0.29 (2 mg) en  $R_f$  0.21 (42 mg). Die band ( $R_f$  0.29) lewer na asetilering 'n komponent identies aan (212) [2 mg]. Asetilering en daaropvolgende DLC-skeiding (H:A:EA, 60:25:15, v/v, x2) van die  $R_f$  0.21 band lewer twee fraksies by  $R_f$  0.36 (9 mg) en  $R_f$  0.32 (22 mg). Die  $R_f$  0.36 band is as die heptameteleter diasetaat van die C-2(F)epimeer, (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)-(-)-katesjien, geïdentifiseer na vergelyking van die spektroskopiese data met die van 'n outentieke monster<sup>94</sup>. Die  $R_f$  0.32 band is as ongereageerde uitgangsmateriaal (205) geïdentifiseer.

#### 10.2.2 (-)-Fisetinidol-(4 $\beta$ ,8)-(-)-epikatesjien (207)

Biflavanoïed (207) [850 mg, 1.51 mmol] is onder  $N_2$  by  $50^\circ C$  vir 3.5h in bufferoplossing (100 ml) geroer. Na 'n opwerkprosedure soortgelyk aan hierbo (*cf.* afdeling 10.2.1), is 'n ligbruin residu (677 mg) verkry. Metilering en daaropvolgende DLC-skeiding (B:A, 8:2, v/v) van 'n porsie (478 mg) van die gemetileerde ekstrak, lewer drie fraksies: 1 ( $R_f$  0.51, 90 mg), 2 ( $R_f$  0.39, 119 mg) en 3 ( $R_f$  0.29, 43 mg).

DLC-skeiding (C:H:A, 90:6:4, v/v) van fraksie 1 ( $R_f$  0.51) lewer 'n hoofband by  $R_f$  0.59 (13 mg). Asetilering en opeenvolgende DLC-skeiding (H:A:EA, 60:25:15, en B:A, 9:1, v/v) lewer die (2*R*, 3*R*: 8*S*, 9*S*, 10*R*)-3,9-diasetoksi-5-metoksi-2,8-bis(3,4-dimetoksifeniel)-10-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*cis*-8,9-*cis*-9,10-*trans*-3,4,9,10-tetrahydro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (221) as 'n wit amorfe stof (12 mg), gevind:  $M^+$ , 744.2771.  $C_{41}H_{44}O_{13}$  vereis M, 744.2782, MS-skema 6, MS-tabel 4;  $^1H$  k.m.r. data: plaat 27, tabel 8; SD: plaat 7,  $[\theta]_{288}$  0,  $[\theta]_{264}$   $4.2 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{248}$   $1.9 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{239}$  0,  $[\theta]_{234}$   $-5.4 \times 10^4$  en  $[\theta]_{232}$  0.

DLC-skeiding (C:H:A, 90:6:4, v/v) van fraksie 2 ( $R_f$  0.39, 119 mg) lewer drie bande by  $R_f$  0.47 (4 mg),  $R_f$  0.42 (17 mg) en  $R_f$  0.35 (28 mg). Asetilering van die band ( $R_f$  0.47) lewer die (2*S*, 3*R*: 8*R*, 9*S*, 10*R*)-3,9-diasetoksi-5-metoksi-2,8-bis(3,4-dimetoksifeniel)-10-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-8,9-*trans*-9,10-*trans*-3,4,9,10-tetrahydro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (217) as 'n wit amorfe stof (4.5 mg), gevind:  $M^+$ , 744.2773.  $C_{41}H_{44}O_{13}$  vereis M, 744.2782, MS-skema 6, MS-tabel 4;  $^1H$  k.m.r. data: plaat 25, tabel 7; SD: plaat 8,  $[\theta]_{298}$  0,  $[\theta]_{285}$   $3.1 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{255}$   $4.3 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{250}$   $6.9 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{238}$   $12.8 \times 10^3$  en  $[\theta]_{233}$  0.

Asetilering van die  $R_f$  0.42 band lewer 'n komplekse mengsel bestaande uit verbindings waar die sekondere hidroksifunksies gedeeltelik gemetileer is en is derhalwe nie verder ondersoek nie.

Asetilering van die  $R_f$  0.35 band (28 mg) en daaropvolgende DLC-skeiding (B:A, 9:1, v/v) lewer vier subfraksies by  $R_f$  0.46 (4 mg),  $R_f$  0.41 (5 mg),  $R_f$  0.35 (6 mg) en  $R_f$  0.31 (11 mg). Laasgenoemde fraksie ( $R_f$  0.31) is as die heptametieseleter diasetaatderivaat van

die uitgangstof (207) geïdentifiseer. Die  $R_f$  0.46 band lewer die (2*S*, 3*R*: 8*R*, 9*R*, 10*S*)-3,9-diasetoksi-5-metoksi-2,10-bis(3,4-dimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-8,9-*cis*-9,10-*trans*-3,4,9,10-tetrahydro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]-chromeen (228) as 'n *wit amorfe stof* (4 mg), gevind:  $M^+$ , 744.2771.  $C_{41}H_{44}O_{13}$  vereis  $M$ , 744.2782, MS-skema 6, MS-tabel 4;  $^1H$  k.m.r. data: plaat 30, tabel 9; SD: plaat 8,  $[\theta]_{289} 0$ ,  $[\theta]_{285} 0.7 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{277} 0$ ,  $[\theta]_{265} -0.8 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{244} -1.4 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{240} 0$ ,  $[\theta]_{238} 2.8 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{234} 7.0 \times 10^3$  en  $[\theta]_{231} 0$ .

Die fraksie ( $R_f$  0.41, 5 mg) lewer die (2*S*, 3*R*: 6*S*, 7*S*, 8*R*)-3,7-diasetoksi-9-metoksi-2,6-bis(3,4-dimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-6,7-*cis*-7,8-*trans*-3,4,7,8-tetrahydro-2*H*,6*H*-pirano[2,3-*f*]chromeen (219) as 'n *wit amorfe stof* (5 mg), gevind:  $M^+$ , 744.2751.  $C_{41}H_{44}O_{13}$  vereis  $M$ , 744.2782, MS-skema 6, MS-tabel 4;  $^1H$  k.m.r. data: plaat 26, tabel 9; SD: plaat 7,  $[\theta]_{298} 0$ ,  $[\theta]_{284} 0.9 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{280} 0.8 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{264} 3.8 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{249} 2.7 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{240} 0.5 \times 10^4$ ,  $[\theta]_{236} 3.1 \times 10^4$  en  $[\theta]_{232} 0$ .

Die  $R_f$  0.35 band (6 mg) lewer die (2*S*, 3*R*: 6*R*, 7*R*, 8*S*)-3,7-diasetoksi-9-metoksi-2,8-bis(3,4-dimetoksifeniel)-6-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-6,7-*cis*-7,8-tetrahydro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*f*]chromeen (230) as 'n *wit amorfe stof* (6 mg), gevind:  $M^+$ , 744.2791.  $C_{41}H_{44}O_{13}$  vereis  $M$ , 744.2782, MS-skema 6, MS-tabel 4;  $^1H$  k.m.r. data: plaat 31, tabel 9; SD: plaat 6,  $[\theta]_{280} 0$ ,  $[\theta]_{265} 1.4 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{250} 0.9 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{233} 25.8 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{225} 30.4 \times 10^4$  en  $[\theta]_{220} 0$ .

Fraksie 3 ( $R_f$  0.29, 43 mg) is geasetileer en die mengsel met behulp van DLC (B:A, 9:1, v/v) in twee bande,  $R_f$  0.52 (18 mg) en  $R_f$  0.42 (5 mg) geskei. Die  $R_f$  0.52 band (18 mg) lewer die (2*R*, 3*R*: 8*R*, 9*R*, 10*S*)-3,9-diasetoksi-5-metoksi-2,10-bis(3,4-dimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*cis*-8,9-*cis*-9,10-*trans*-3,4,9,10-tetrahydro-2*H*,8*H*-

pirano[2,3-*h*]chromeen (226) as 'n *wit amorf*e stof (18 mg), gevind:  $M^+$ , 744.2789.  $C_{41}H_{44}O_{13}$  vereis M, 744.2782, MS-skema 6, MS-tabel 4; 'H k.m.r. data: plaat 29, tabel 8; SD: plaat 8,  $[\theta]_{288} 0$ ,  $[\theta]_{275} -2.9 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{244} 0$ ,  $[\theta]_{240} 1.8 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{237} 0$ ,  $[\theta]_{236} -2.9 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{235} 0$ ,  $[\theta]_{234} 9.0 \times 10^3$  en  $[\theta]_{230} 0$ .

DLC-skeiding (C:H:A, 90:6:4, v/v) van die  $R_f$  0.42 band (5 mg) lewer twee fraksies by  $R_f$  0.72 (3 mg) en  $R_f$  0.65 (2 mg). Die  $R_f$  0.72 band is identies aan die 2,3-*cis*-8,9-*cis*-9,10-*trans*-3,4,9,10-tetrahydro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (226) bevind. Die  $R_f$  0.65 band (2 mg) lewer die (2*R*, 3*R*: 8*S*, 9*R*, 10*S*)-3,9-diasetoksi-5-metoksi-2,10-*bis*(3,4-dimetoksifeniel)-8-(2,4-dimetoksifeniel)-2,3-*cis*-8,9-*trans*-9,10-*trans*-3,4,9,10-tetrahydro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (224) as 'n *wit amorf*e stof (2 mg), gevind:  $M^+$ , 744.2791.  $C_{41}H_{44}O_{13}$  vereis M, 744.2782, MS-skema 6, MS-tabel 4; 'H k.m.r. data: plaat 28, tabel 8; SD: plaat 7,  $[\theta]_{295} 0$ ,  $[\theta]_{265} 5.5 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{251} 0$ ,  $[\theta]_{234} -8.6 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{225} -15.9 \times 10^3$  en  $[\theta]_{218} 0$ .

## HOOFSTUK 11

### REDUKTIEWE SPLYTING VAN DIE PIRAANRINGE IN A-TIPE PROANTOSIANIDIENE

#### 11.1 Isolasie van A-tipe prosianidiene uit *Arachis hypogea* L.

Die saadhuid (testa) van grondbone (*Arachis hypogea* L.) (6 x 0.5 kg) is herhaaldelik met aseton (3 x 3 ℓ) vir 3 dae by kamertemperatuur geëkstraheer. Die oplosmiddel is *in vacuo* verwyder, die ekstrak in metanol opgelos en met heksaan (6 x 1 ℓ) ontvet. Die metanol is onder verminderde druk verwyder om 'n rooibruin ekstrak (122 g) te lêwer.

'n Porsie (72 g) van die ekstrak is in water opgelos, waarna die suspensie met etielasetaat (4 x 400 ml) geëkstraheer is. Indamping van die oplosmiddel lewer 'n ligbruin poeier (41 g). Die residu is met MDKC [Sephadex LH-20, etanol:metanol (1:1, v/v) as elueermiddel, 3.5 x 100 cm kolom, vloeitempo 3 ml/min, eerste 1 ℓ eluant verwyder, druk 0.6 bar] geskei. Buise 150 - 185 (3.1 g) bevat 'n mengsel van (-)-epikatesjien-(2β → 7; 4β → 8)-(+) - katesjien (112) [A-1] en (-)-epikatesjien-(2β → 7; 4β → 8)-(-)-epikatesjien (108) [A-2]<sup>101</sup>.

#### 11.2 Derivatisering van A-tipe prosianidiene

'n Mengsel van A-1 (112) en A-2 (115) [1.85 g; 70 en 30% onderskeidelik] is met 'n oormaat diasometaan vir 48h gemetileer. DLC-skeiding (T:A, 7:3, v/v) lewer twee bande, R<sub>f</sub> 0.5 (568 mg) en R<sub>f</sub> 0.42 (1.2 g). Asetilering van die band (R<sub>f</sub> 0.5) lewer die heptametieseleter diasetaat van A-2 (117) na vergelyking van die 'H k.m.r.-data met die

van 'n outentieke monster<sup>56</sup>. DLC-skeiding (B:EA:A, 7:2:1, v/v, x2) van 'n porsie (35 mg) van die  $R_f$  0.42 fraksie lewer twee bande met  $R_f$  0.29 (12 mg) en  $R_f$  0.22 (6 mg). Asetilering van die  $R_f$  0.22 band lewer egter teenstrydig met gepubliseerde resultate<sup>101</sup>, die heptameteleter diasetaat van (+)-epikatesjien-( $2\alpha \rightarrow 7$ ;  $4\alpha \rightarrow 8$ )-(+)katesjien (149), gevind:  $M^+$ , 758.2575.  $C_{41}H_{42}O_{14}$  vereis M, 758.2574, MS-skema 7, MS-tabel 5; 'H k.m.r. data: plaat 33, tabel 10; SD: plaat 9,  $[\theta]_{280}^D$  0,  $[\theta]_{234}^D$   $-2.2 \times 10^4$  en  $[\theta]_{200}^D$   $-6.0 \times 10^3$ .

Die  $R_f$  0.29 (12 mg) fraksie verteenwoordig 3',4',7-tri-*O*-metiel-(+)-epikatesjien-( $2\alpha \rightarrow 7$ ;  $4\alpha \rightarrow 8$ )-3',4',5-tri-*O*-metiel-(+)katesjien (231), gevind:  $M^+$ , 660.2203.  $C_{36}H_{36}O_{12}$  vereis M, 660.2207; 'H k.m.r. data: plaat 32, tabel 10.

#### 11.2.1 Selektiewe metilering van die heksameteleter van (+)-epikatesjien-( $2\alpha \rightarrow 7$ ; $4\alpha \rightarrow 8$ )-(+)katesjien (231)

'n Droë mengsel van die heksameteleter (231) en heptameteleter van (+)-epikatesjien-( $2\alpha \rightarrow 7$ ;  $4\alpha \rightarrow 8$ )-(+)katesjien (232) [6 x 300 mg porsies] is in droë aseton (40 ml) met metieljodied (85 mg) in die teenwoordigheid van watervrye  $K_2CO_3$  (0.19 g) onder 'n  $N_2$ -atmosfeer gerefluks. Na 12 h is nog metieljodied (0.2 g) bygevoeg, waarna die reaksie vir 'n verder 36h geroer is. Die reaksieverloop is met behulp van DLC (B:EA:A, 7:2:1, v/v) gemonitor. Die reaksiemengsel is gefiltreer en die oplosmiddel *in vacuo* verwyder om die heptameteleter van (+)-epikatesjien-( $2\alpha \rightarrow 7$ ;  $4\alpha \rightarrow 8$ )-(+)katesjien (232) te lewer.

11.3 Reduksie van die heptameteleter van (+)-epikatesjien-(2 $\alpha$   $\rightarrow$  7; 4 $\alpha$   $\rightarrow$  8)-(+)-katesjien (232)

11.3.1 Diisobutiëlaluminiumhidried (DIBAL)

Droë heptameteleter van (+)-epikatesjien-(2 $\alpha$   $\rightarrow$  7; 4 $\alpha$   $\rightarrow$  8)-(+)-katesjien (232) [100 mg, 0.145 mmol] is in droë CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) opgelos. Diisobutiëlaluminiumhidried (DIBAL) in hekasaan (1M) [0.58 ml; 0.6 mmol] is bygedrup terwyl die reaksiemengsel onder 'n N<sub>2</sub>-atmosfeer by 0°C geroer is. Na 5.5 h is nog 'n porsie DIBAL (0.58 ml) bygevoeg, terwyl die reaksie tot by kamertemperatuur gebring is. Na 20 h is die oormaat DIBAL met etielasetaat vernietig, water (50 ml) is bygevoeg en die reaksiemengsel met asynsuur tot pH 4 aangesuur. Die mengsel is met etielasetaat (3 x 100 ml) geëkstraheer, die gekombineerde organiese fases gedroog (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) en die oplosmiddel onder verminderde druk verwyder om 'n geel poeier (59 mg) te lewer.

DLC-skeiding (B:EA:A, 7:2:1, v/v, x2) lewer twee bande by R<sub>f</sub> 0.41 (5 mg) en R<sub>f</sub> 0.34 (10 mg). Asetilering van die R<sub>f</sub> 0.41 band lewer 3-O-asetiel-3',4',5,7-tetra-O-metiel-(+)-epikatesjien-(2 $\alpha$   $\rightarrow$  7; 4 $\alpha$   $\rightarrow$  8)-3,4'-di-O-asetiel-3',5'-di-O-metiel-(+)-katesjien (235) as 'n wit amorfte stof, gevind: M<sup>+</sup> 786.2512. C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>O<sub>15</sub> vereis M, 786.2524, MS-skema 8, MS-tabel 5; 'H k.m.r. data: plaat 34, tabel 10; SD: plaat 9, [ $\theta$ ]<sub>278</sub> 0, [ $\theta$ ]<sub>234</sub> -3.2 x 10<sup>4</sup> en [ $\theta$ ]<sub>200</sub> -7.9 x 10<sup>3</sup>.

Die R<sub>f</sub> 0.34 fraksie lewer na asetilering 3,4'-di-O-asetiel-3',5,7-tri-O-metiel-(+)-epikatesjien-(2 $\alpha$   $\rightarrow$  7; 4 $\alpha$   $\rightarrow$  8)-3,4'-di-O-asetiel-3',5'-di-O-metiel-(+)-katesjien (237) as 'n wit amorfte stof, gevind: M<sup>+</sup> 814.2474. C<sub>43</sub>H<sub>42</sub>O<sub>16</sub> vereis M, 814.2473, MS-skema 9, MS-tabel 5; 'H k.m.r. data: plaat 35, tabel 10.

### 11.3.2 Natriumsianoboorhidried ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ) in trifluoroasynsuur ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ )

Die heptametieseleter van (+)-epikatesjien-( $2\alpha \rightarrow 7$ ;  $4\alpha \rightarrow 8$ )-(+)-katesjien (**232**) [300 mg, 0.436 mmol] is in koue  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (4.4 ml) opgelos, waarna  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (137 mg, 2.18 mmol) porsiegewys oor 20 min bygevoeg is, terwyl die reaksiemengsel by  $0^\circ\text{C}$  geroer is. Na 2 h is yswater by die reaksiemengsel gevoeg, waarna dit met etielasetaat (4 x 200 ml) geëkstraheer is. Die gekombineerde organiese fases is met 'n versadigde  $\text{NaHCO}_3$ -oplossing (2 x 100 ml) gewas, gedroog ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) en die oplosmiddel onder verminderde druk verwyder om 'n geel poeier (449 mg) te lewer.

DLC-skeiding (B:EA:A, 80:15:5, v/v, x2) lewer ses fraksies: 1 ( $R_f$  0.81, 3 mg), 2 ( $R_f$  0.64, 41 mg), 3 ( $R_f$  0.51, 8 mg), 4 ( $R_f$  0.43, 26 mg), 5 ( $R_f$  0.30, 21 mg) en 6 ( $R_f$  0.22, 15 mg).

Fraksie 1 (3 mg) is op grond van  $^1\text{H}$  k.m.r. data identies aan 'n outentieke monster (Merck) van 3,5-dimetoksifenol (**238**) bevind.

Na asetilering van fraksie 2 ( $R_f$  0.64, 41 mg) en daaropvolgende DLC-skeiding (B:EA:A, 80:15:5, v/v) is twee bande verkry: 2.1 ( $R_f$  0.71, 20 mg) en 2.2 ( $R_f$  0.57, 18 mg). Verdere DLC-suiwering (H:A:EA, 80:15:5, v/v, x2) van die  $R_f$  0.71 band (20 mg), lewer twee subfraksies: 2.1.1 ( $R_f$  0.32, 10 mg) en 2.1.2 ( $R_f$  0.26, 1 mg). Fraksie 2.1.1 ( $R_f$  0.32) is op grond van fisiese data identies aan (+)-katesjien metieleterasetaat (**239**)<sup>20</sup> bevind. Vergelyking van die spektroskopiese data van fraksie 2.1.2 ( $R_f$  0.26) met die van 'n outentieke monster, toon dat hierdie verbinding die metieleterasetaatderivaat van (+)-epikatesjien (**240**)<sup>79</sup> is.

Fraksie 2.2 ( $R_f$  0.57) lewer die (2*R*)-1-(2-asetoksi-4,6-dimetoksifeniel)-3-(3,4-dimetoksifeniel)-2-asetoksiopropaan (242) as 'n *wit amorfe stof*, gevind:  $M^+$ , 432.1771.  $C_{23}H_{28}O_8$  vereis  $M$ , 432.1784, MS-skema 10, 432 ( $M^+$ , 19.4%),  $m/z$  372 (67.7), 209 (8.1), 181 (4.0), 179 (20.4), 167 (100.0), 152 (16.4) en 151 (81.6);  $^1H$  k.m.r. data: plaat 37, (300 MHz,  $C_6D_6$ , 296 K):  $\delta$  6.37 [d, J 2.5 Hz, 3-H(A)], 6.26 [d, J 2.5 Hz, 5-H(A)], 6.78 [d, J 2.0 Hz, 2-H(B)], 6.55 [d, J 8.5 Hz, 5-H(B)], 6.78 [dd, J 2.0 en 8.5 Hz, 6-H(B)], 2.95 [m, 1-CH<sub>2</sub>], 5.64 [m, 2-H], 3.12 [m, 3-CH<sub>2</sub>], 3.22 (6-A), 3.25 (4-A), 3.37 (4-B), 3.44 (3-B) [4 x OMe, 4 x s], 1.67 en 2.08 (2 x OAc, 2 x s); SD: plaat 10,  $[\theta]_{286} 0$ ,  $[\theta]_{256} 2.2 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{242} 2.1 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{238} 2.5 \times 10^3$  en  $[\theta]_{200} 3.8 \times 10^2$ .

Asetilering en DLC-skeiding (B:EA:A, 80:15:5, v/v) van fraksie 3 ( $R_f$  0.51, 8 mg) lewer (2*R*, 3*S*: 8*S*, 8*aS*, 13*bS*)-3,13-diasetoksi-5,11-dimetoksi-2,8-*bis*(3,4-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-8,8*a-cis*-8*a*,13*b-cis*-3,4,8*a*,13*b*-tetrahydro-2*H*,8*H*-benso[*b*]furo[2,3-*c*]pirano[2,3-*h*]chromeen (245) as 'n *wit amorfe stof*, gevind:  $M^+$ , 728.2493.  $C_{40}H_{40}O_{13}$  vereis  $M$ , 728.2469, MS-skema 13, MS-tabel 7:  $^1H$  k.m.r. data: plaat 42, tabel 12; SD: plaat 12,  $[\theta]_{294} 0$ ,  $[\theta]_{266} 1.6 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{244} 0$ ,  $[\theta]_{230} -4.0 \times 10^2$  en  $[\theta]_{200} -3.5 \times 10^2$ .

Asetilering van fraksie 4 ( $R_f$  0.43, 26 mg) lewer 3,7-di-*O*-asetiel-3',4',5-tri-*O*-metiel-(+)-katesjien (241) as 'n *wit amorfe stof*, gevind:  $M^+$ , 416.1453.  $C_{22}H_{24}O_8$  vereis  $M$ , 416.1471;  $^1H$  k.m.r. data: plaat 36 (300 MHz,  $CDCl_3$ , 296 K):  $\delta$  6.20 [d, J 2.0 Hz, 6-H(A)], 6.35 [d, J 2.0 Hz, 8-H(A)], 6.85 [d, J 2.0 Hz, 2-H(B)], 6.80 [d, J 8.0 Hz, 5-H(B)], 6.87 [dd, J 2.0 en 8.0 Hz, 6-H(B)], 5.02 [d, J 7.0 Hz, 2-H(C)], 5.33 [m, 3-H(C)], 2.67 [dd, J 7.0 en 17.0 Hz, 4-H(C)<sub>aks</sub>], 2.90 [dd, J 5.5 en 17.0 Hz, 4-H(C)<sub>ekw</sub>], 3.75 (5-A), 3.82 (3-B), 3.84 (4-B) [3 x OMe, 3 x s], 1.94 (3-C) en 2.27 (7-A) [2 x OAc, 2 x s]; SD: plaat 10,  $[\theta]_{276} 0$ ,  $[\theta]_{244} -7.7 \times 10^2$  en  $[\theta]_{200} -5.4 \times 10^2$ .

Asetilering van fraksie 5 ( $R_f$  0.30, 21 mg) gevolg deur DLC-skeiding (B:EA:A, 80:15:5, v/v) lewer vyf bande by  $R_f$  0.47 (4 mg),  $R_f$  0.42 (4 mg),  $R_f$  0.29 (3 mg),  $R_f$  0.21 (5 mg) en  $R_f$  0.13 (3 mg). Die  $R_f$  0.47 band lewer die (2*R*,3*S*: 8*R*,9*S*)-3,9-diasetoksi-5-metoksi-2,8-bis(3,4-dimetoksifeniel)-2,3-trans-8,9-trans-3,4,9,10-tetrahidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (243) as 'n wit amorfe stof, gevind:  $M^+$ , 608.2288.  $C_{33}H_{36}O_{11}$  vereis M, 608.2258, MS-skema 11, MS-tabel 6;  $^1H$  k.m.r. data: plaat 38, tabel 11; SD: plaat 11,  $[\theta]_{292}$  0,  $[\theta]_{240}$   $-4.5 \times 10^3$  en  $[\theta]_{200}$   $1.3 \times 10^3$ .

Die  $R_f$  0.42 band (4 mg) lewer die (2*R*,3*S*: 8*S*,9*S*)-3,9-diasetoksi-5-metoksi-2,8-bis(3,4-dimetoksifeniel)-2,3-trans-8,9-cis-3,4,9,10-tetrahidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]-chromeen (244) as 'n wit amorfe stof, gevind:  $M^+$ , 608.2252.  $C_{33}H_{36}O_{11}$  vereis M, 608.2258, MS-skema 11, MS-tabel 6;  $^1H$  k.m.r. data: plaat 39, tabel 11; SD: plaat 11,  $[\theta]_{302}$  0,  $[\theta]_{260}$   $-1.4 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{244}$   $-9.1 \times 10^2$ ,  $[\theta]_{235}$   $-1.5 \times 10^3$  en  $[\theta]_{200}$  0.

Asetilering van die  $R_f$  0.29 (3 mg) band en daaropvolgende DLC-skeiding (H:A:EA, 6:3:1, v/v) lewer die (2*R*,3*S*: 8*S*,9*S*, 10*R*)-3,9-diasetoksi-5-metoksi-2,8-bis(3,4-dimetoksifeniel)-10-(2-asetoksi-4,6-dimetoksifeniel)-2,3-trans-8,9-cis-9,10-trans-3,4,9,10-tetrahidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (246) as 'n wit amorfe stof ( $R_f$  0.34, 1 mg), gevind:  $M^+$ , 802.2818.  $C_{43}H_{46}O_{15}$  vereis M, 802.2837, MS-skema 12, MS-tabel 7;  $^1H$  k.m.r. data: plaat 43, tabel 12; SD: plaat 12,  $[\theta]_{292}$  0,  $[\theta]_{250}$   $-1.5 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{236}$   $-5.2 \times 10^3$  en  $[\theta]_{200}$   $-8.7 \times 10^2$ .

Asetilering van die  $R_f$  0.21 (5 mg) band lewer die (2*R*,3*S*: 8*S*,9*S*, 10*S*)-3,9-diasetoksi-5-metoksi-2,8-bis(3,4-dimetoksifeniel)-10-(2-asetoksi-4,6-dimetoksifeniel)-2,3-trans-8,9-cis-9,10-cis-3,4,9,10-tetrahidro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (247) as 'n wit amorfe stof, gevind:  $M^+$ , 802.2801.  $C_{43}H_{46}O_{15}$  vereis M, 802.2837, MS-skema 12,

MS-tabel 7; <sup>1</sup>H k.m.r. data: plaat 40, tabel 12: SD: plaat 13,  $[\theta]_{288} 0$ ,  $[\theta]_{263} 3.2 \times 10^3$ ,  $[\theta]_{247} 0$ ,  $[\theta]_{240} -3.9 \times 10^3$  en  $[\theta]_{200} -2.8 \times 10^2$ .

Asetilering van die  $R_f$  0.13 (3 mg) band lewer (2*R*,3*S*: 8*S*,9*S*, 10*S*)-3-asetoksi-9-hidroksi-5-metoksi-2,8-*bis*(3,4-dimetoksifeniel)-10-(2-asetoksi-4,6-dimetoksifeniel)-2,3-*trans*-8,9-*cis*-9,10-*cis*-3,4,9,10-tetrahydro-2*H*,8*H*-pirano[2,3-*h*]chromeen (248) as 'n *wit amorfe stof*, gevind:  $M^+$ , 760.2715.  $C_{41}H_{44}O_{14}$  vereis  $M$ , 760.2731; <sup>1</sup>H k.m.r. data: plaat 41, tabel 12: SD: plaat 13,  $[\theta]_{282} 0$ ,  $[\theta]_{266} 8.4 \times 10^2$ ,  $[\theta]_{250} 0$ ,  $[\theta]_{237} -6.4 \times 10^3$  en  $[\theta]_{200} -1.3 \times 10^3$ .

Asetilering van fraksie 6 ( $R_f$  0.22, 15 mg) en daaropvolgende DLC-skeiding (B:EA:A, 7:2:1, v/v) lewer twee bande by  $R_f$  0.82 (1 mg) en  $R_f$  0.72 (11 mg). Die  $R_f$  0.82 band lewer die heptameteleter diasetaat derivaat van die uitgangstof (149)

Die  $R_f$  0.72 (11 mg) band lewer die (2*S*,3*S*)-3-asetoksi-3',4',5,7-tetrametoksiflavaan-(2 $\alpha$  → 1; 4 $\alpha$  → 2)-3-asetoksi-5-metoksi-4[(2*R*)-2-asetoksi-1-(3,4-dimetoksifeniel)-propiel]fenol (249) as 'n *wit amorfe stof*, gevind:  $M^+$ , 802.2839.  $C_{43}H_{46}O_{15}$  vereis  $M$ , 802.2837; MS-skema 14, MS-tabel 5; <sup>1</sup>H k.m.r. data: plaat 44, (300 MHz,  $C_6D_5-NO_2$ , 393 K):  $\delta$  6.29 [d, J 2.5 Hz, 6-H(A)], 6.48 [d, J 2.5 Hz, 8-H(A)], 7.50 [d, J 2.0 Hz, 2-H(B)], 7.04 [d, J 8.5 Hz, 5-H(B)], 7.41 [dd, J 2.0 en 8.5 Hz, 6-H(B)], 5.73 [d, J 3.5 Hz, 3-H(C)], 4.89 [d, J 3.5 Hz, 4-H(C)], 6.67 [s, 6-H(D)], 6.93 [d, J 2.0 Hz, 2-H(E)], 6.86 [d, J 8.0 Hz, 5-H(E)], 6.82 [dd, J 2.0 en 8.0 Hz, 6-H(E)], 2.96 – 3.15 [m, 1-CH<sub>2</sub> en 3-CH<sub>2</sub>], 5.50– 5.62 [m, 2-H], 3.76, 3.82, 3.86, 3.87, 3.89, 3.90, 3.99 (7 x s, 7 x OMe), 1.73, 1.97 en 2.58 (3 x s, 3 x OAc); SD: plaat 13,  $[\theta]_{286} 0$ ,  $[\theta]_{280} 5.7 \times 10^2$ ,  $[\theta]_{275} 0$ ,  $[\theta]_{240} -2.3 \times 10^4$  en  $[\theta]_{200} -4.8 \times 10^3$ .

11.3.2.1 Bepaling van die effek van  $\text{CF}_3\text{COOH}$  op die struktuur van die heptameteleter van (+)-epikatesjien-( $2\alpha \rightarrow 7$ ;  $4\alpha \rightarrow 8$ )-(+)katesjien (232)

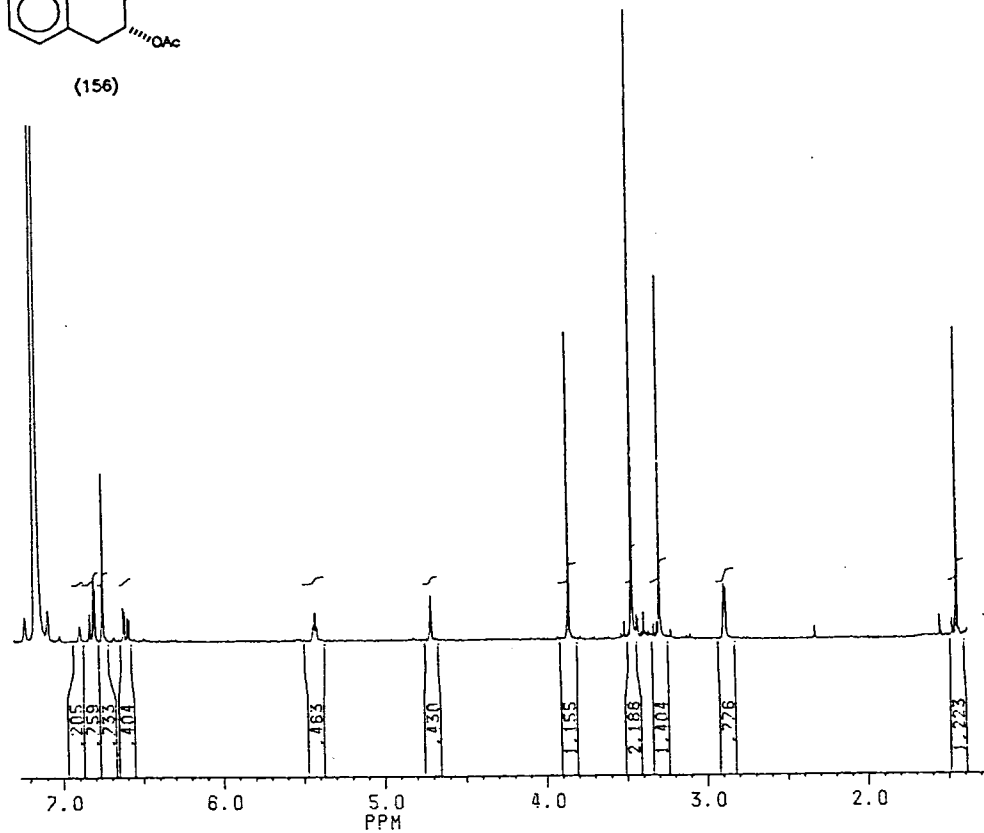
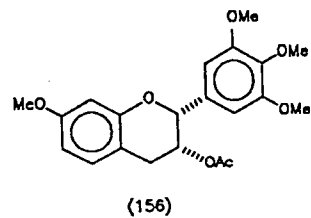
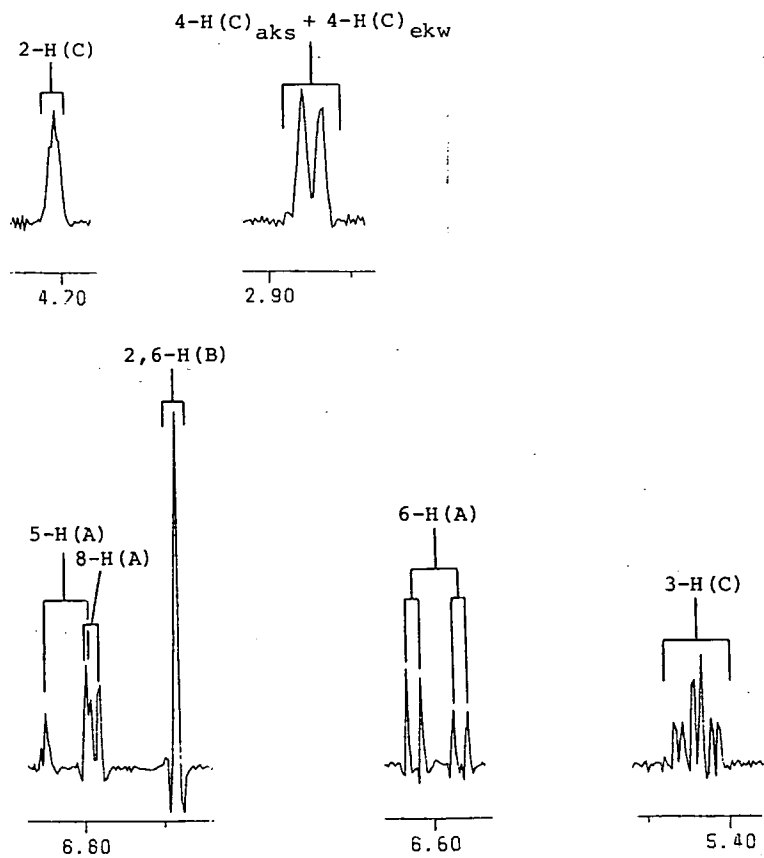
Die heptameteleter van (+)-epikatesjien-( $2\alpha \rightarrow 7$ ;  $4\alpha \rightarrow 8$ )-(+)katesjien (232) [132 mg; 0.19 mmol] is in koue  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (1.9 ml) opgelos en die reaksiemengsel vir 4 h by  $0^\circ\text{C}$  geroer waarna die suur met 'n versadigde  $\text{NaHCO}_3$ -oplossing geblus en die reaksiemengsel met etielasetaat (3 x 200 ml) geëkstraheer is. Die gekombineerde organiese fases is opeenvolgend met water gewas, waarna dit gedroog ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) en die oplosmiddel *in vacuo* verwyder is om 'n ligbruin ekstrak (132 mg) te lewer. DLC-skeiding (B:EA:A, 7:2:1, v/v) lewer vier bande by  $R_f$  0.57 (1 mg),  $R_f$  0.34 (4 mg),  $R_f$  0.28 (11 mg) en  $R_f$  0.07 (37 mg). Asetilering van die  $R_f$  0.57 fraksie lewer die metieleterasetaatderivaat van (+)-katesjien (239)<sup>20</sup>. Die  $R_f$  0.28 fraksie bevat ongereageerde uitgangstof (149).

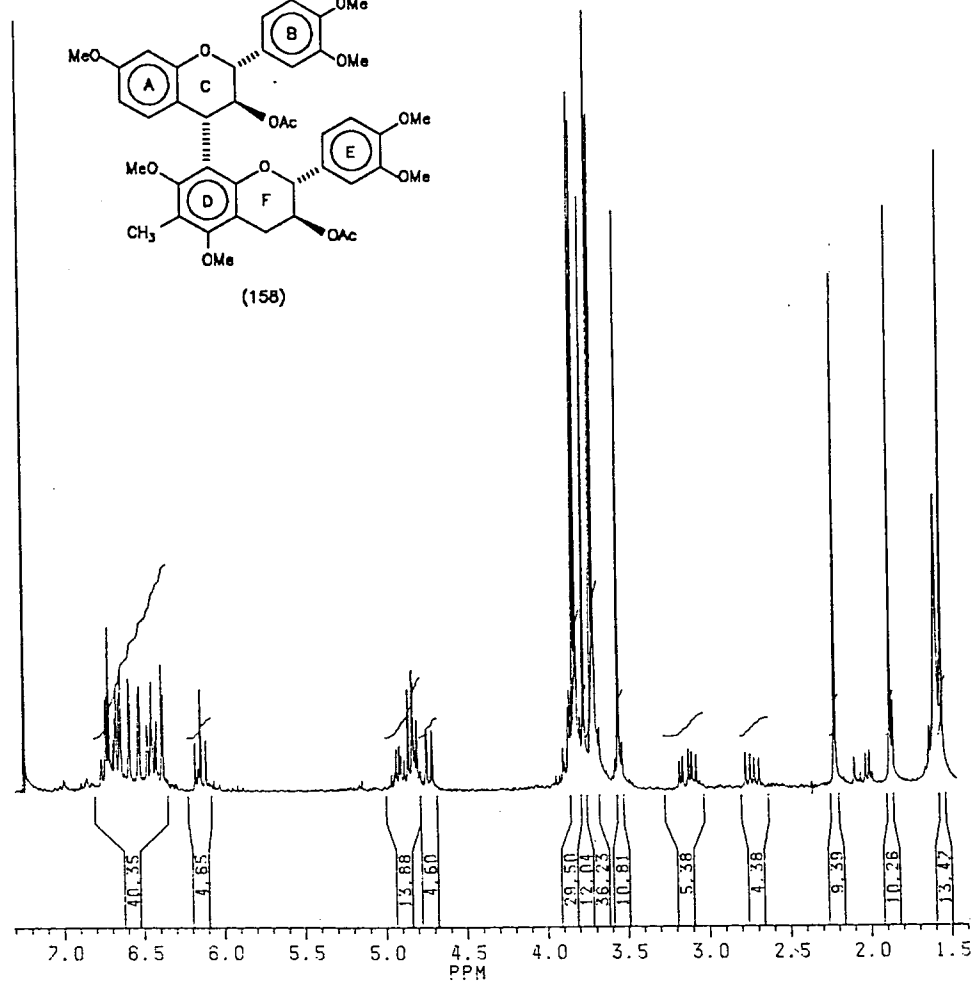
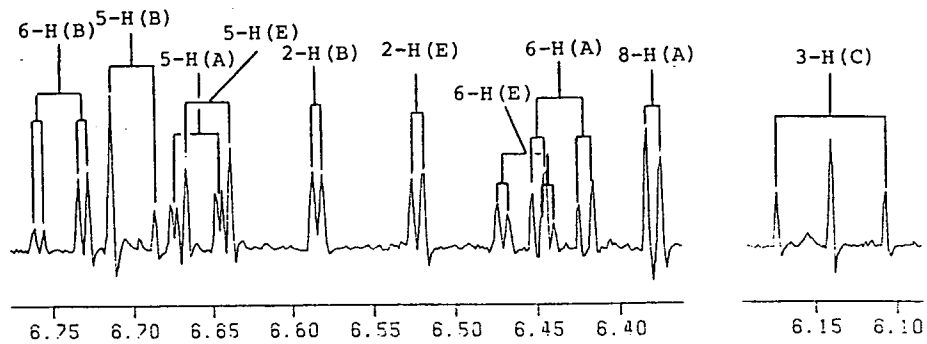
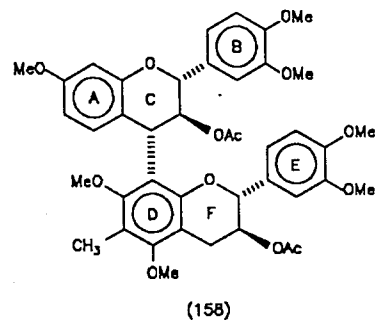
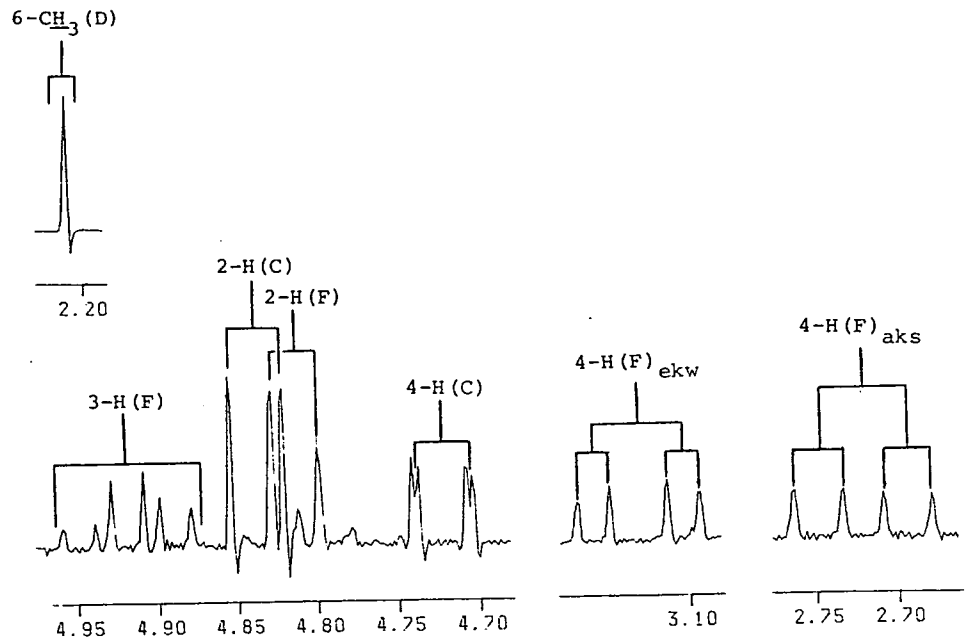
Asetilering en DLC-skeiding (H:A:EA, 6:3:1, v/v) van die  $R_f$  0.34 (4 mg) fraksie lewer twee bande by  $R_f$  0.35 (2 mg) en  $R_f$  0.29 (3 mg). Die  $R_f$  0.35 band bevat ongereageerde uitgangstof (149). Die  $R_f$  0.29 (3 mg) fraksie lewer die metieleterasetaatderivaat van (+)-epikatesjien-( $2\alpha \rightarrow 7$ ;  $4\alpha \rightarrow 8$ )-(+)epikatesjien (252) as 'n *wit amorfte stof*, gevind: ( $^1\text{H}$  k.m.r. data: plaat 45 (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 296 K),  $\delta$  5.95 [d, J 2.5 Hz, 6-H(A)], 6.25 [d, J 2.5 Hz, 8-H(A)], 7.20 [d, J 2.0 Hz, 2-H(B)], 6.89 [d, J 8.5 Hz, 5-H(B)], 7.27 [dd, J 2.0 en 8.5 Hz, 6-H(B)], 5.58 [d, J 4.0 Hz, 3-H(C)], 4.92 [d, J 4.0 Hz, 4-H(C)], 6.19 [s, 6-H(D)], 7.12 [d, J 2.0 Hz, 2-H(E)], 6.90 [d, J 8.5 Hz, 5-H(E)], 7.06 [dd, J 2.0 en 8.5 Hz, 6-H(E)], 4.93 [br. s, 2-H(F)], 5.41 [m., 3-H(F)], 2.91 [m, 4-H(F)], 3.08 [s, 5-OMe(A)], 3.72 [s, 5-OMe(D)], 3.73 [s, 7-OMe(A)], 3.90 (x3), 3.92 [s, 3-OMe(E)], 1.76 en 1.94 (2 x s, 2 x OAc).

Die hoer gekondenseerde produkte met lae mobiliteit ( $R_f$  0.07, 37 mg) is nie verder ondersoek nie..

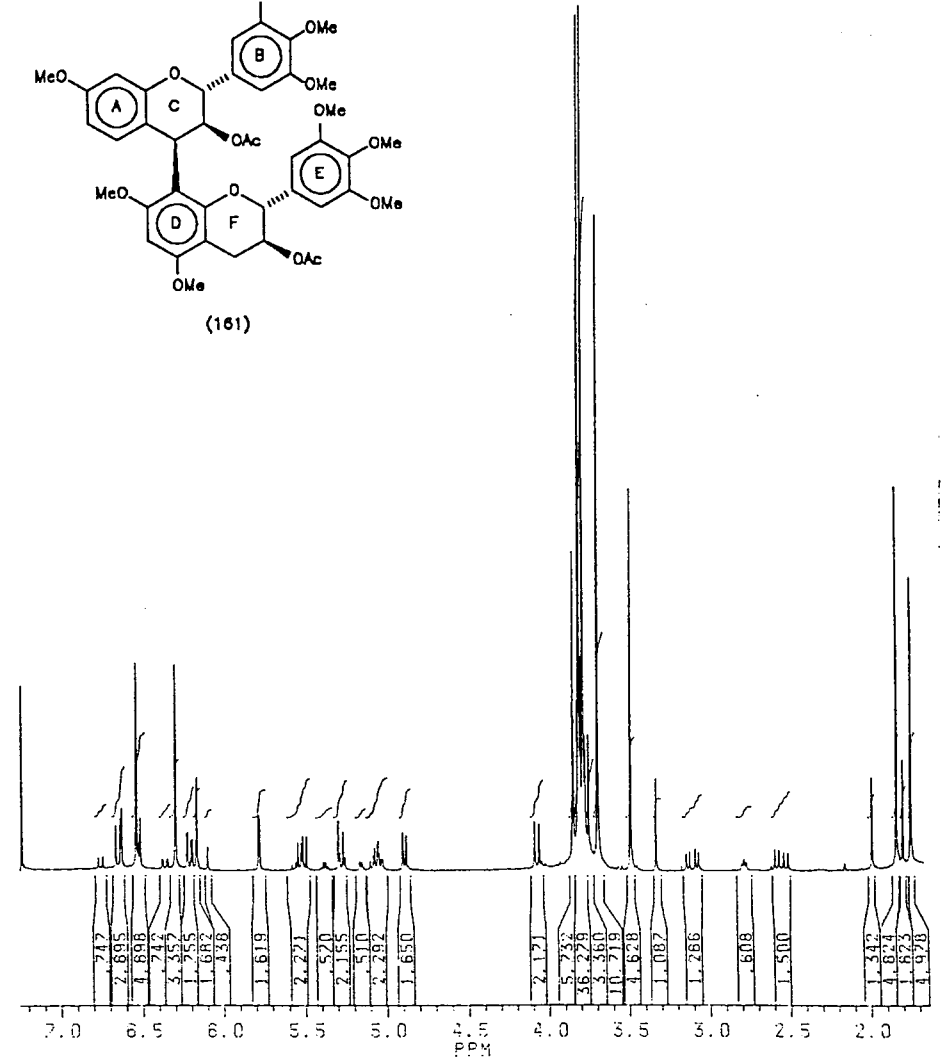
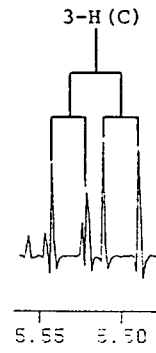
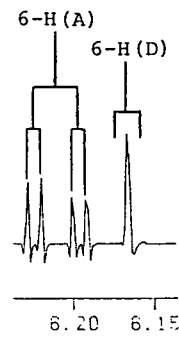
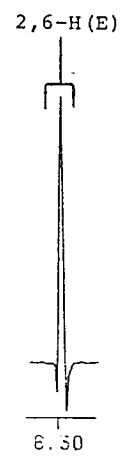
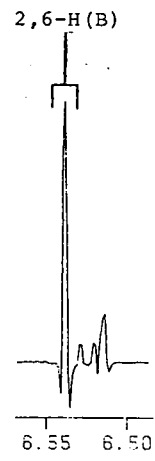
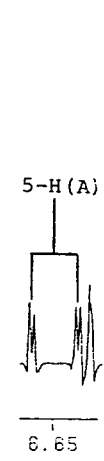
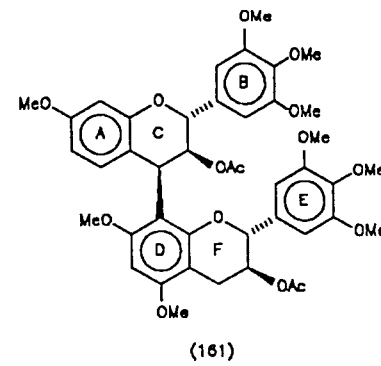
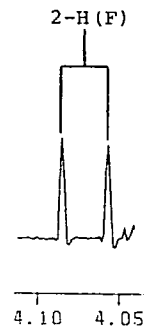
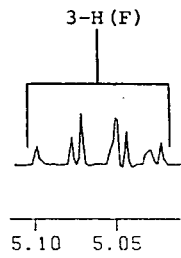
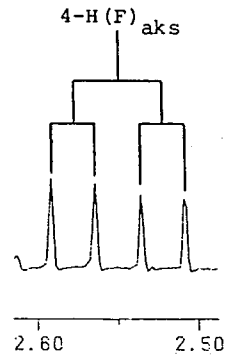
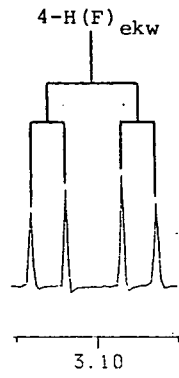
KERNMAGNETIESE RESONANSSPEKTROSKOPIE

PLAAT 1

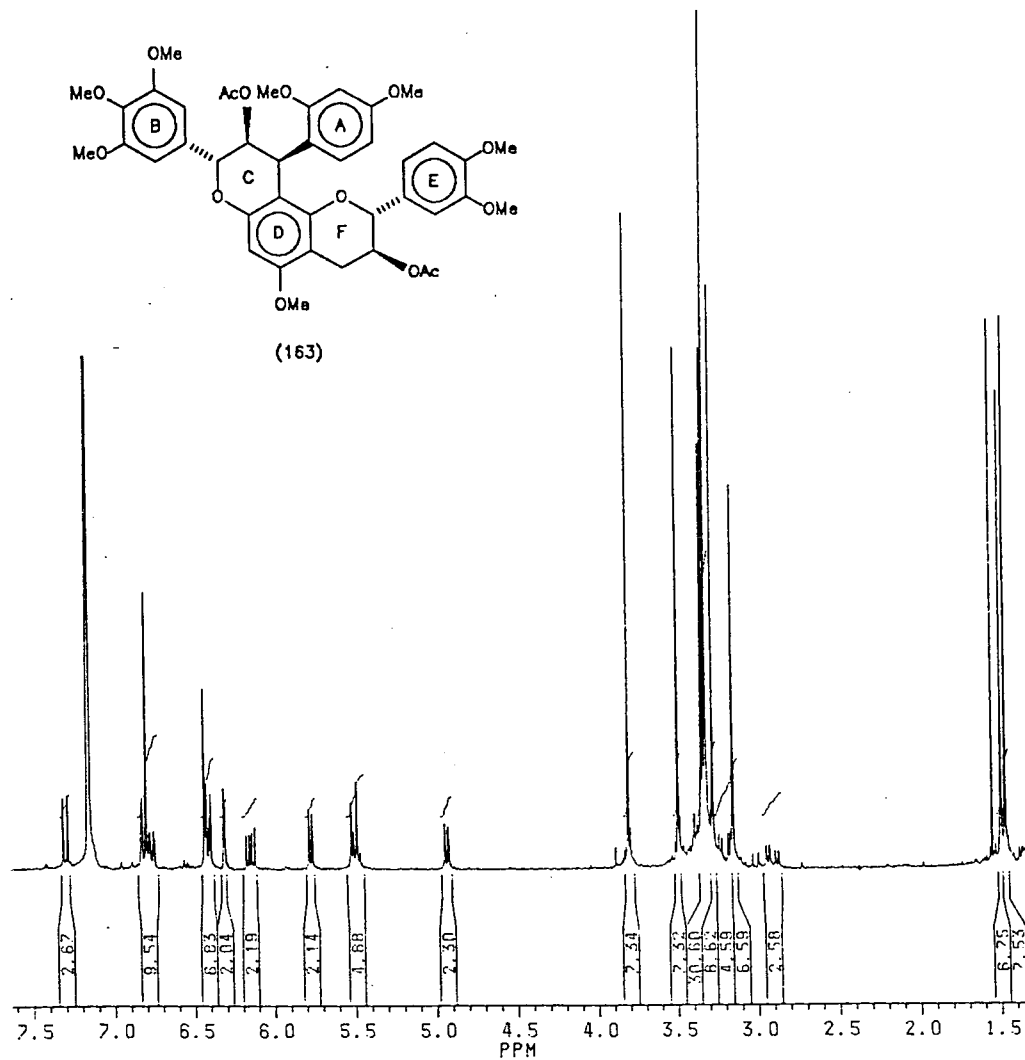
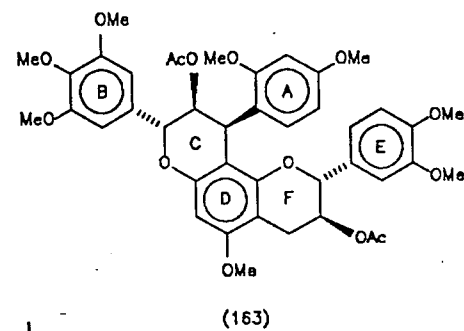
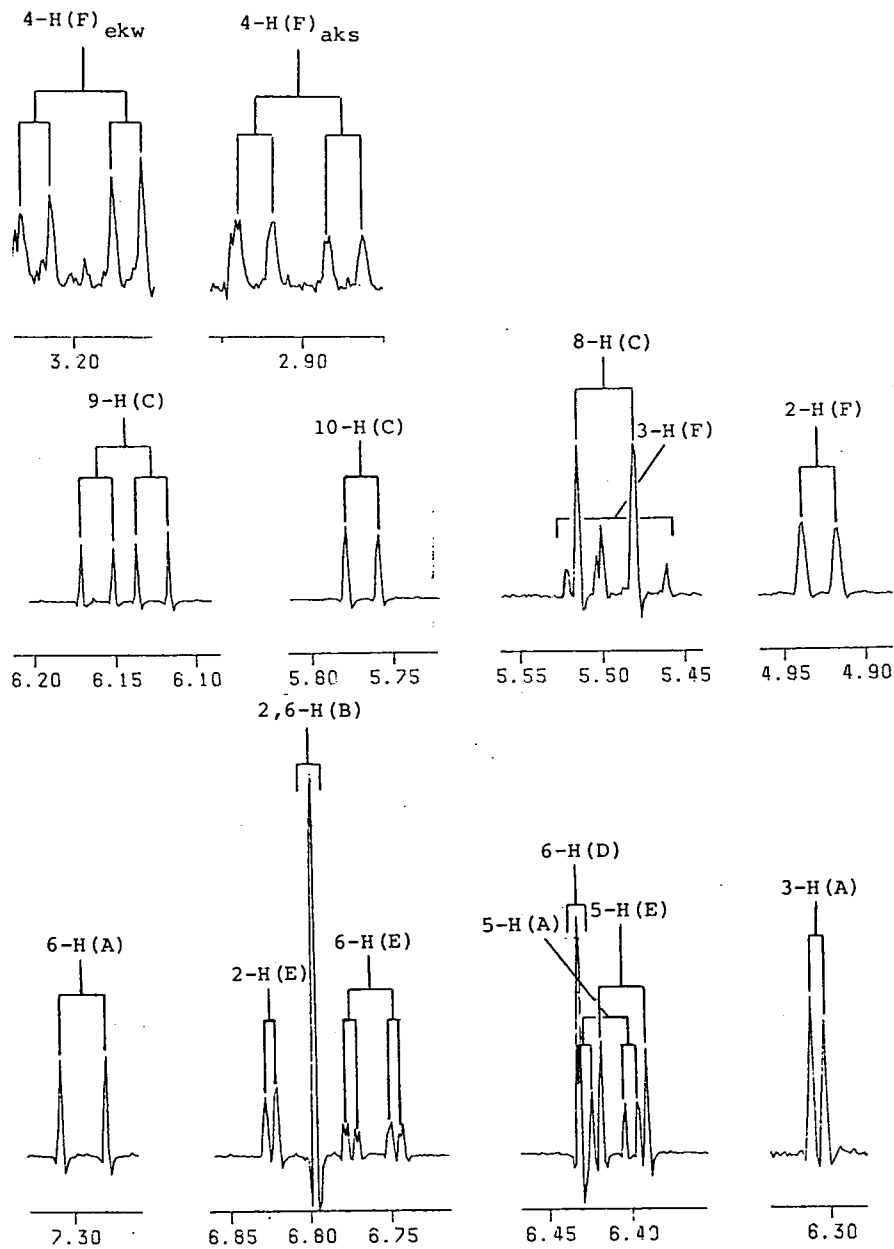




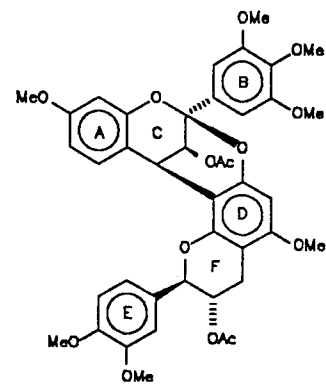
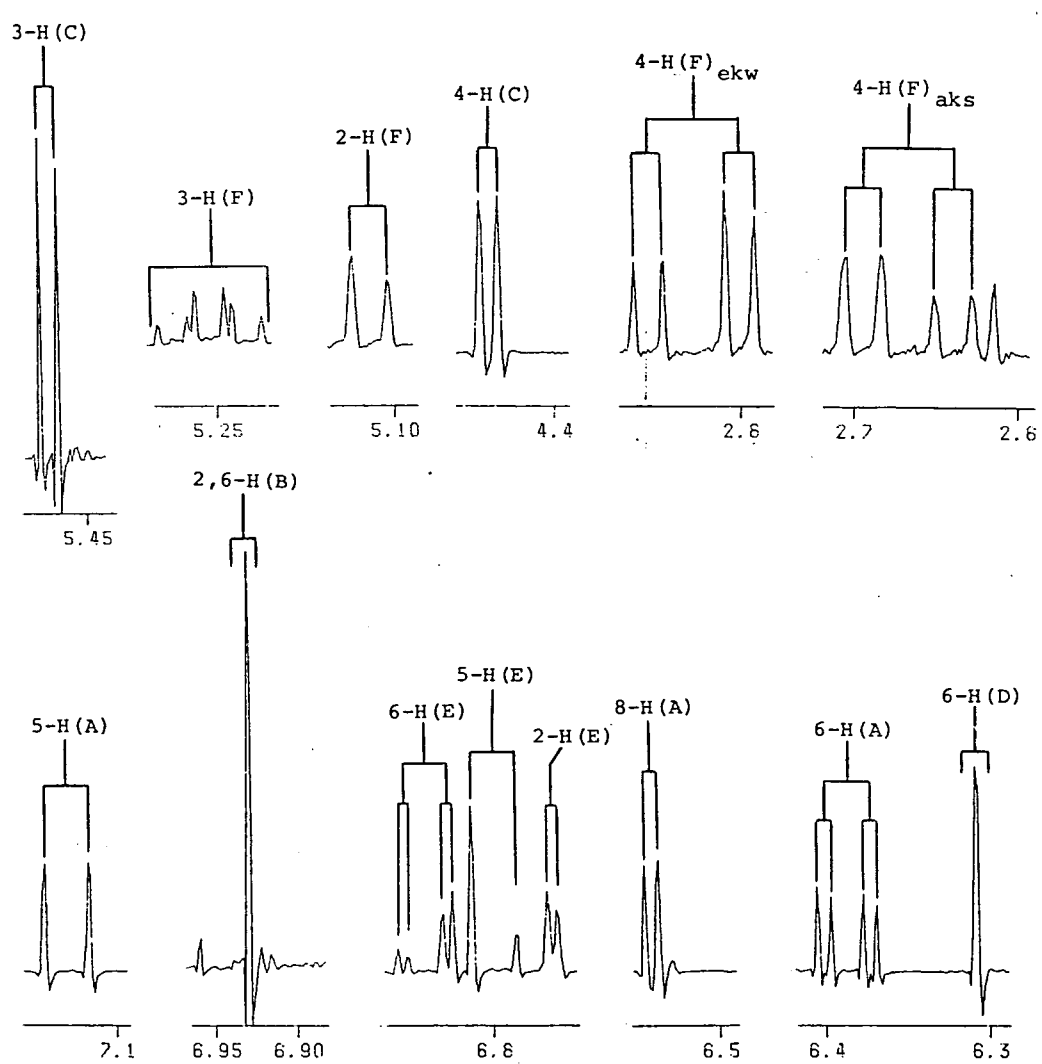
PLAAT 3



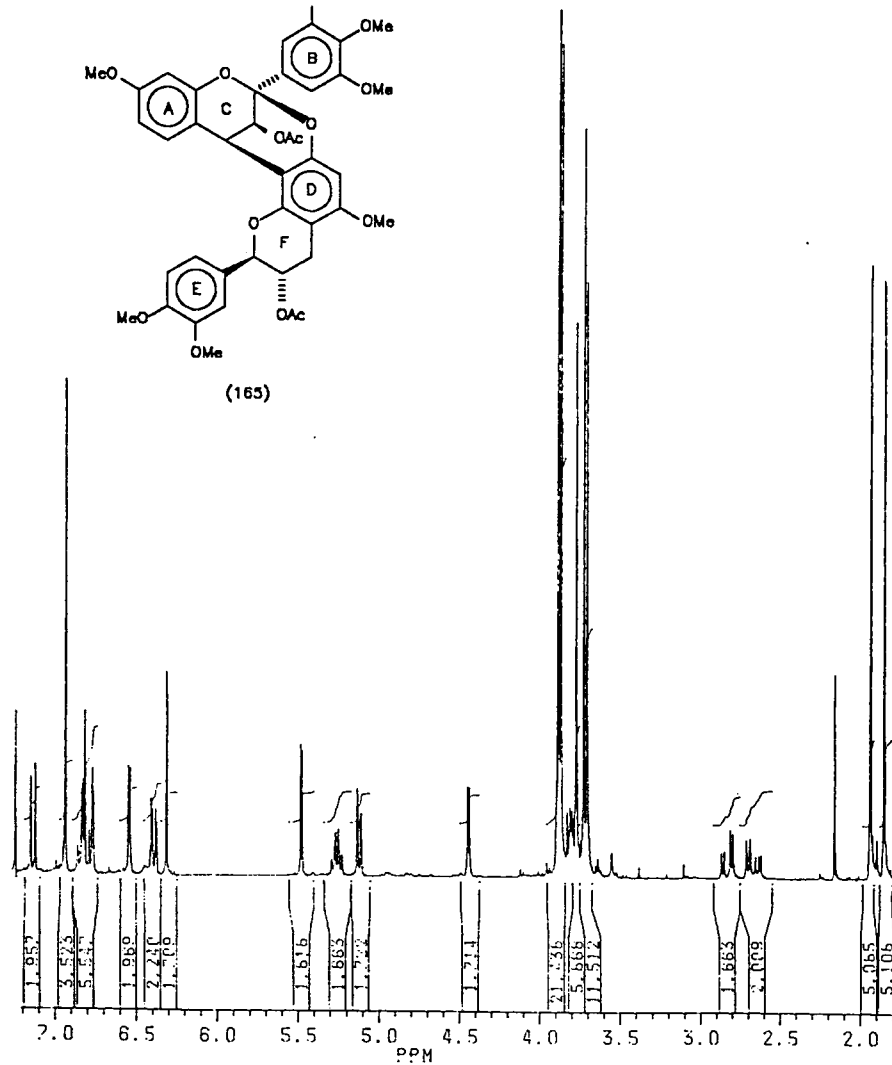
PLAAT 4



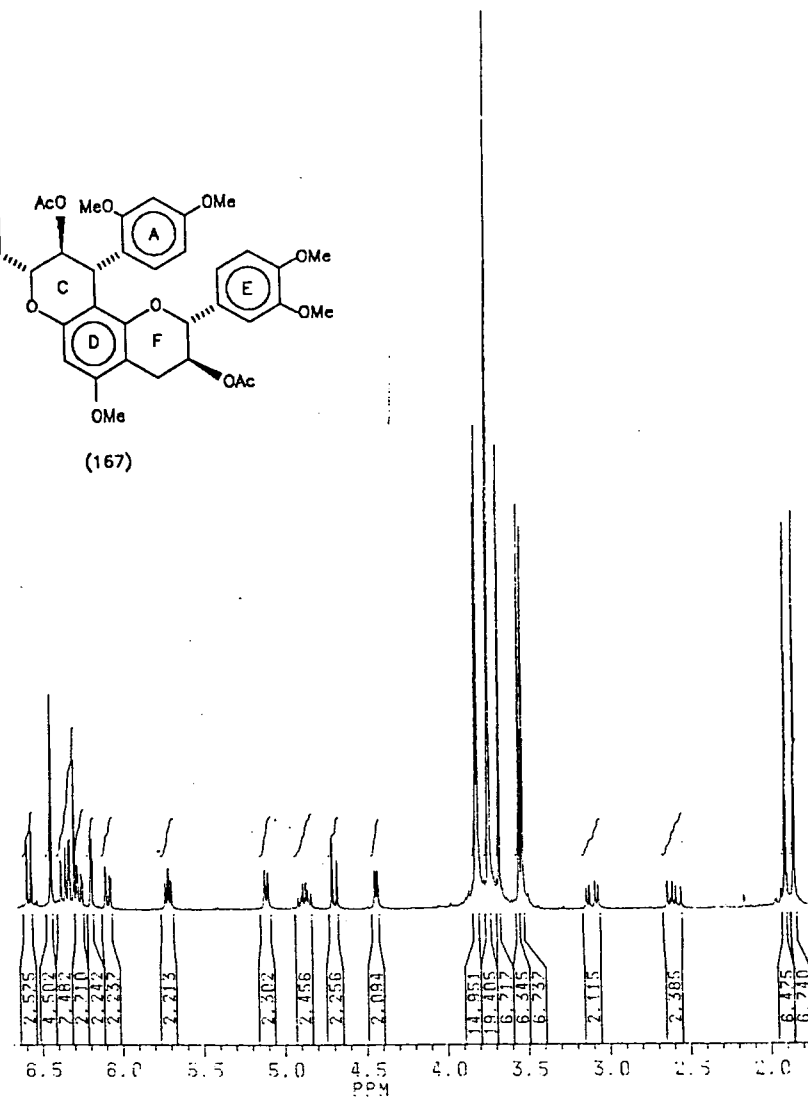
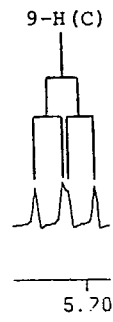
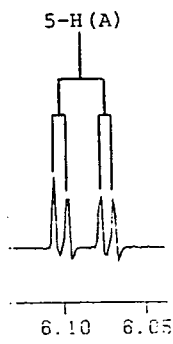
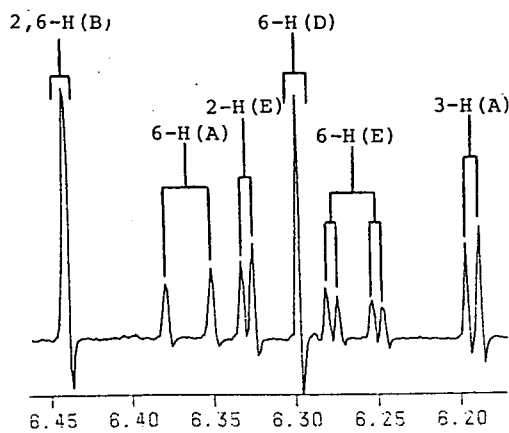
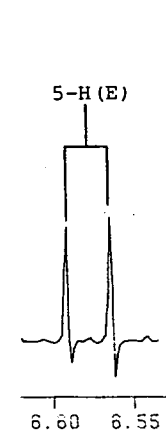
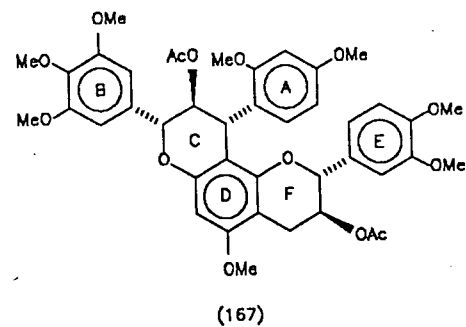
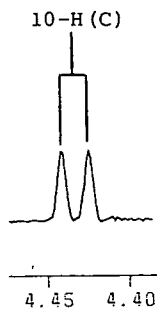
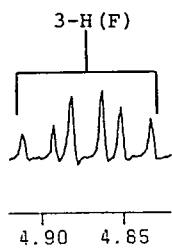
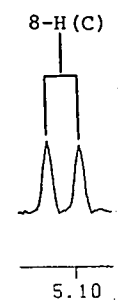
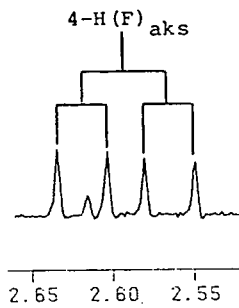
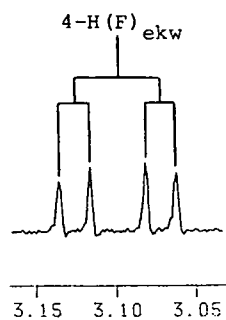
PLAAT 5



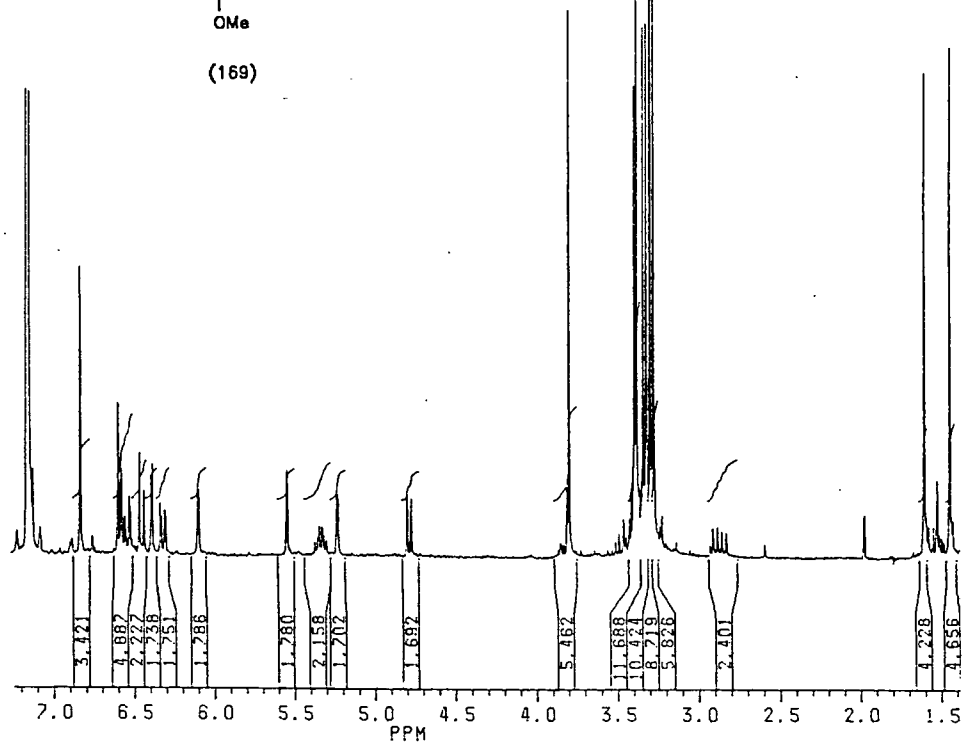
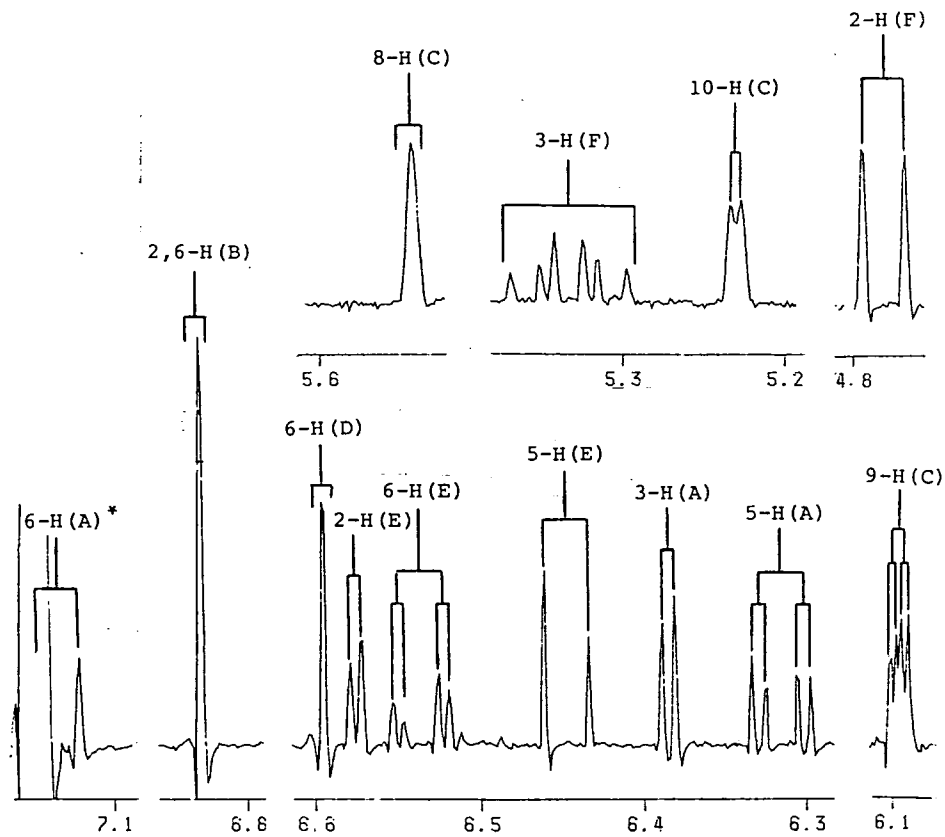
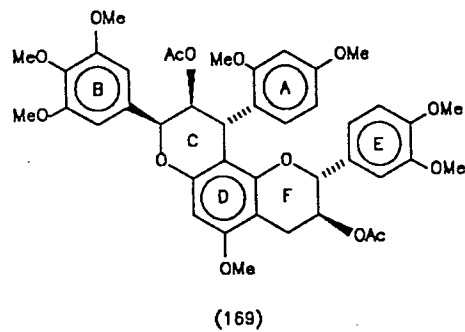
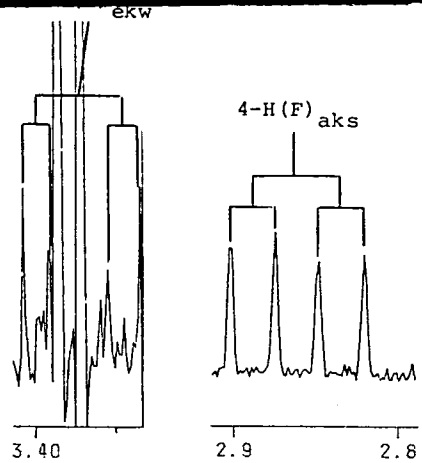
(165)



PLAAT 6

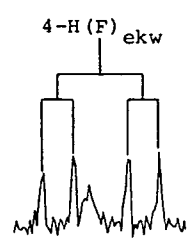


PLAAT 7

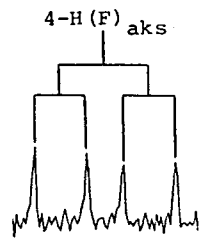


\*Oorvleuel deur  $C_6D_6$

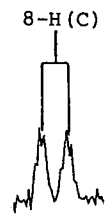
PLAAT 8



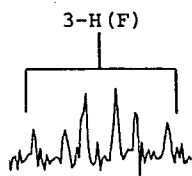
3.20



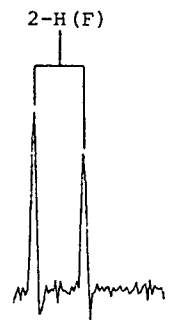
2.60



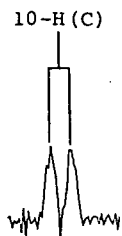
5.20



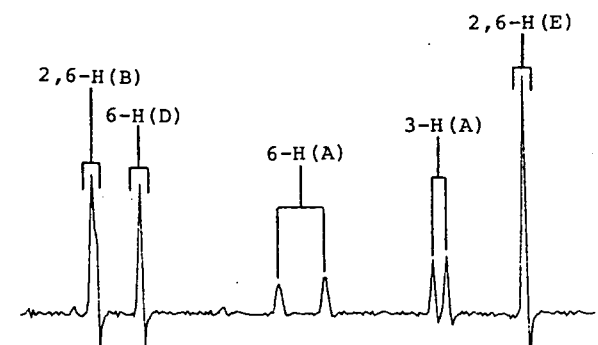
4.90



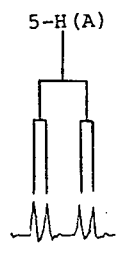
4.60



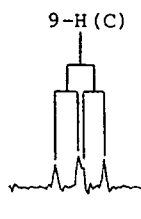
4.40



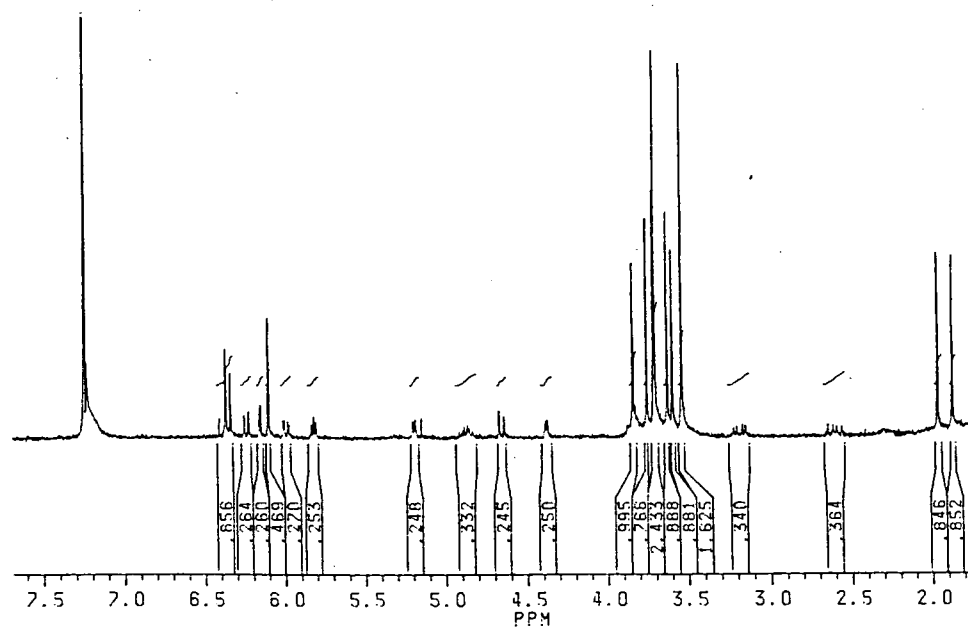
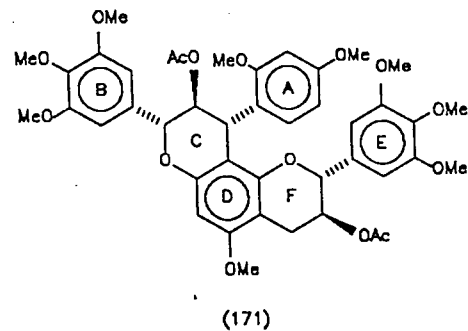
6.40 6.30 6.20 6.10



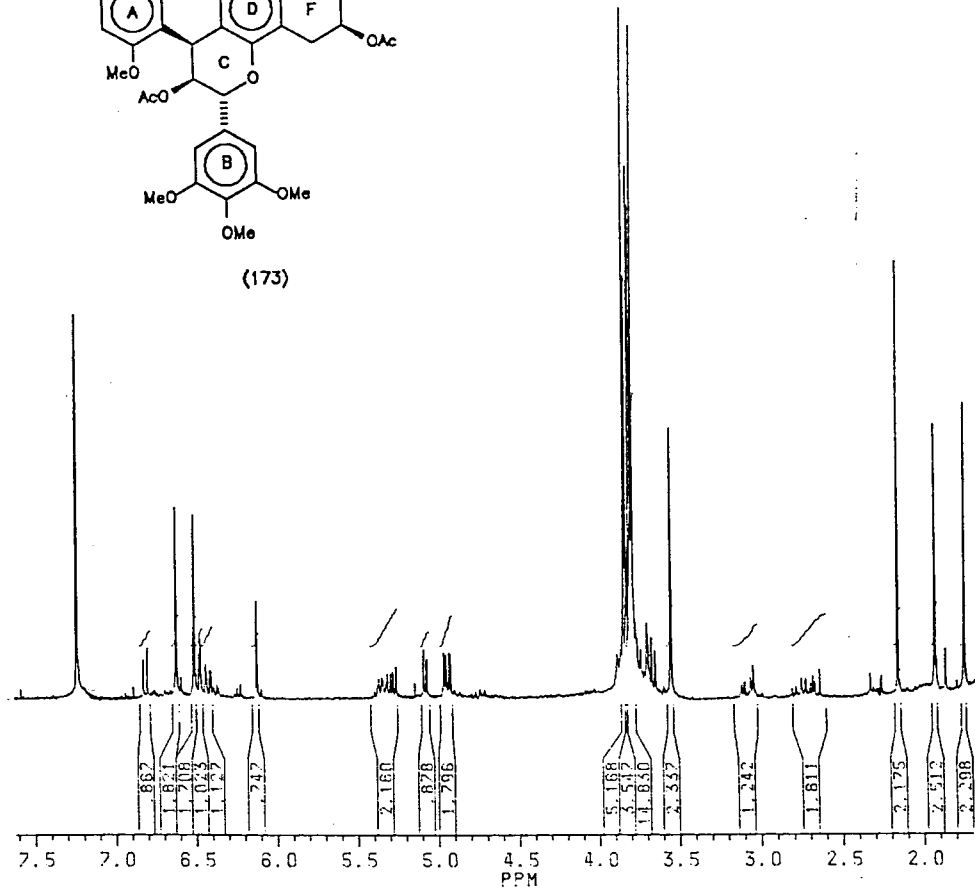
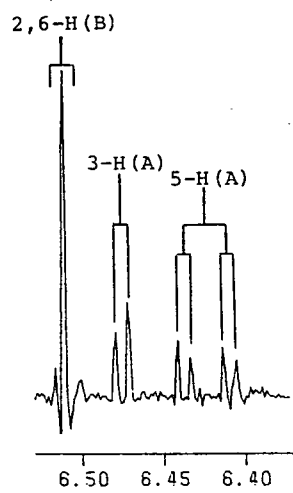
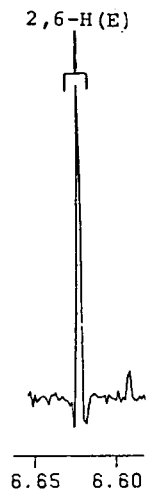
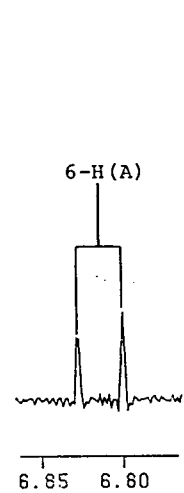
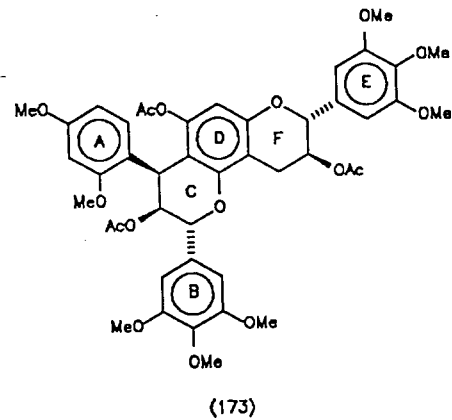
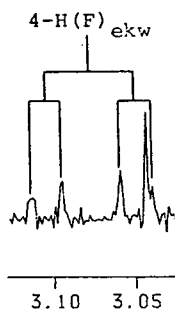
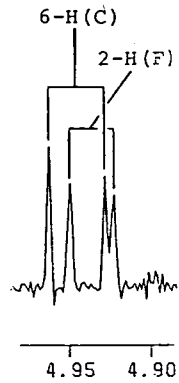
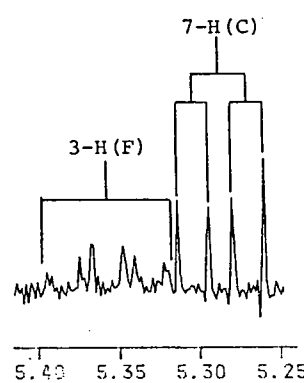
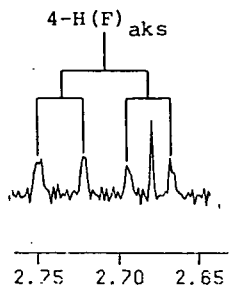
6.00

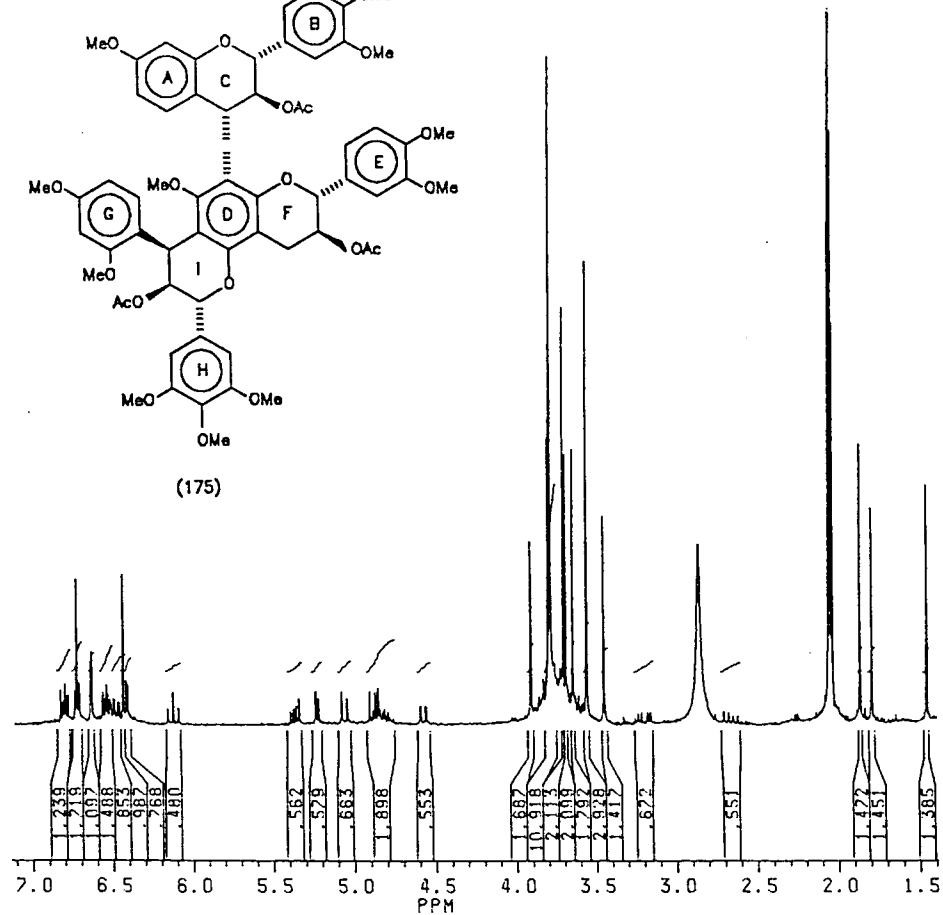
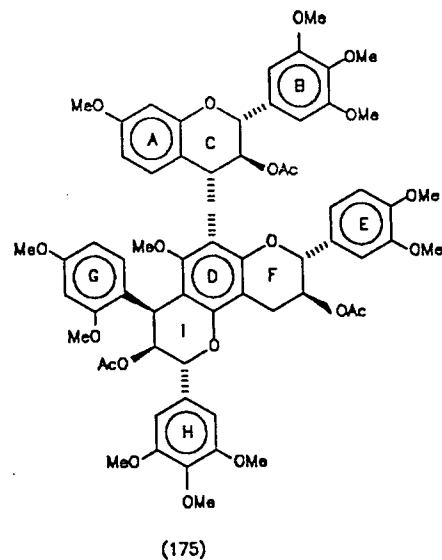
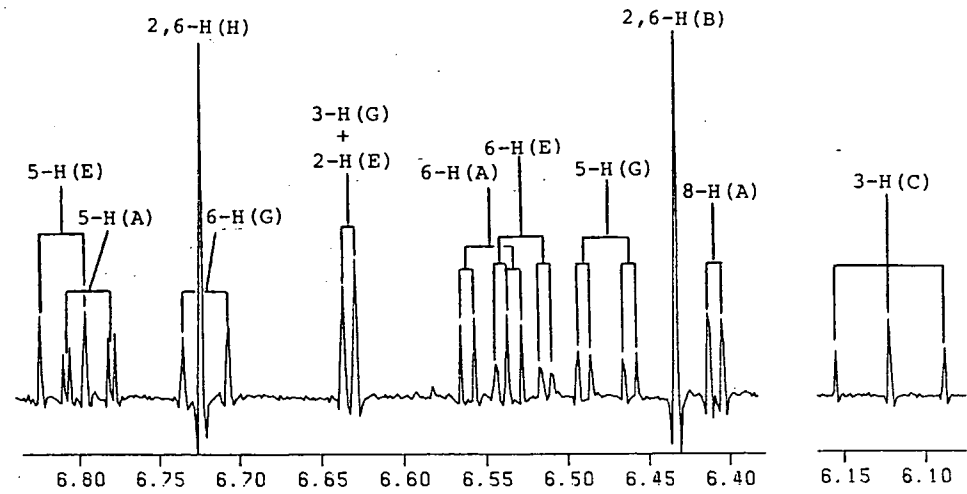
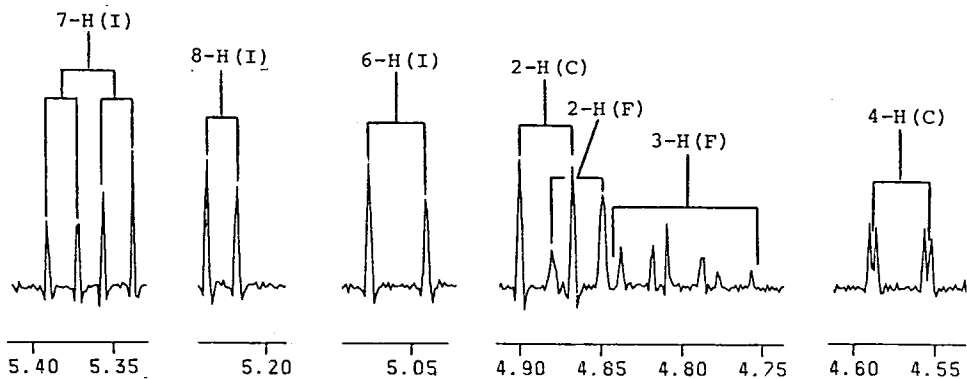
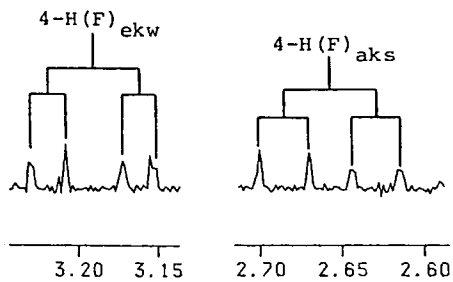


5.60

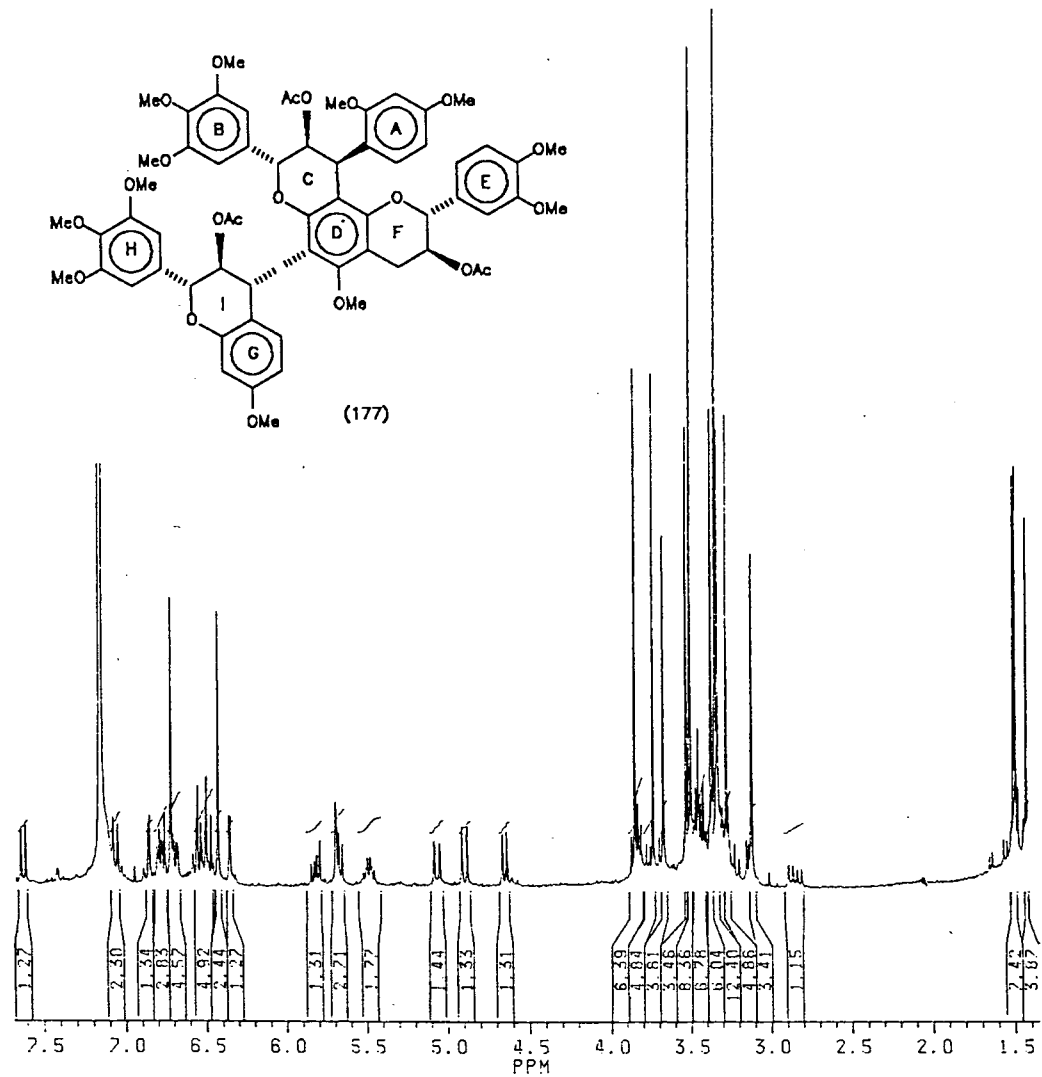
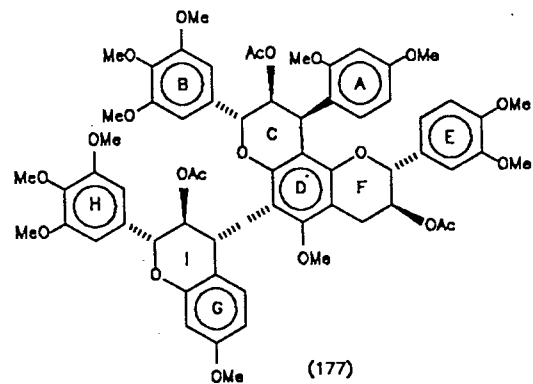
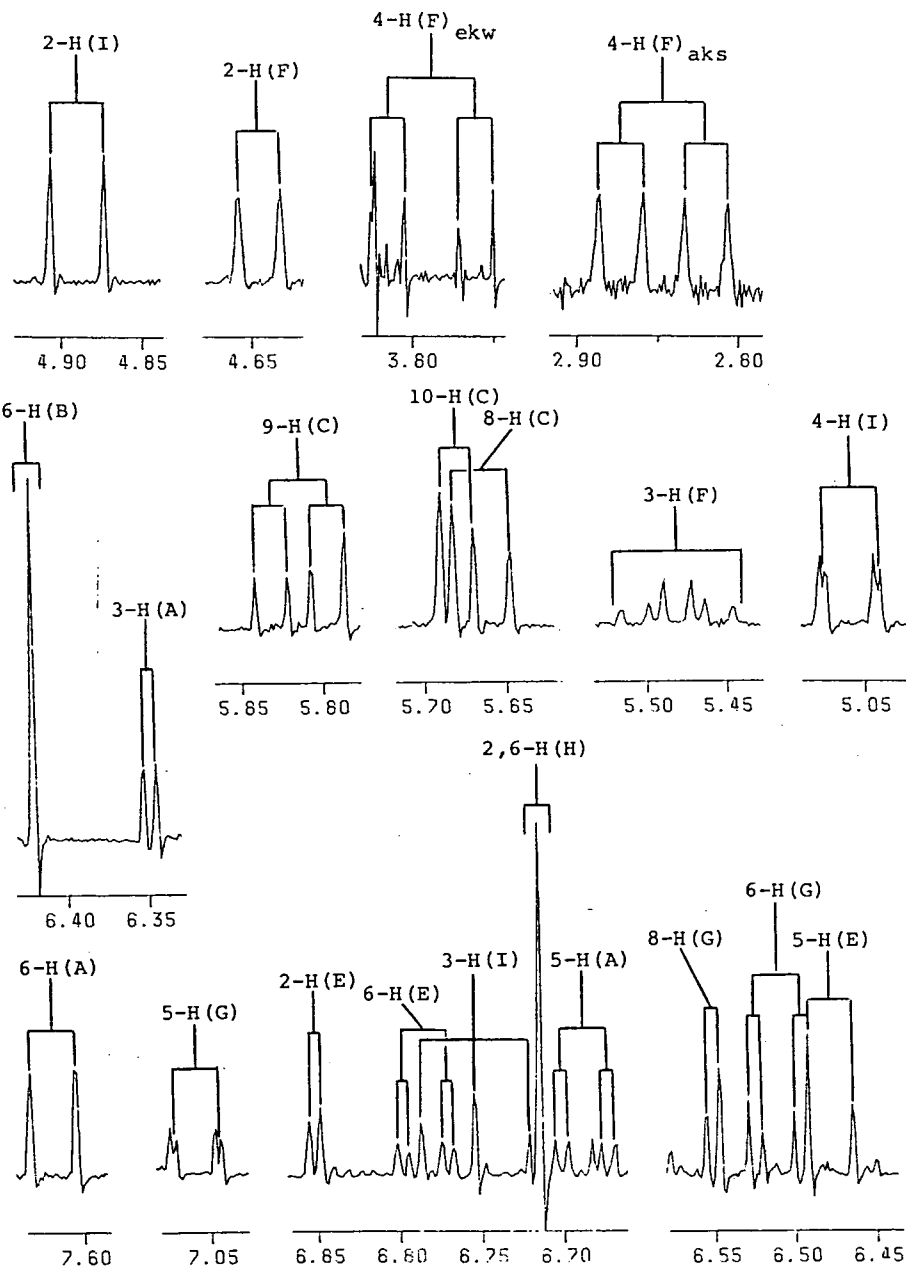


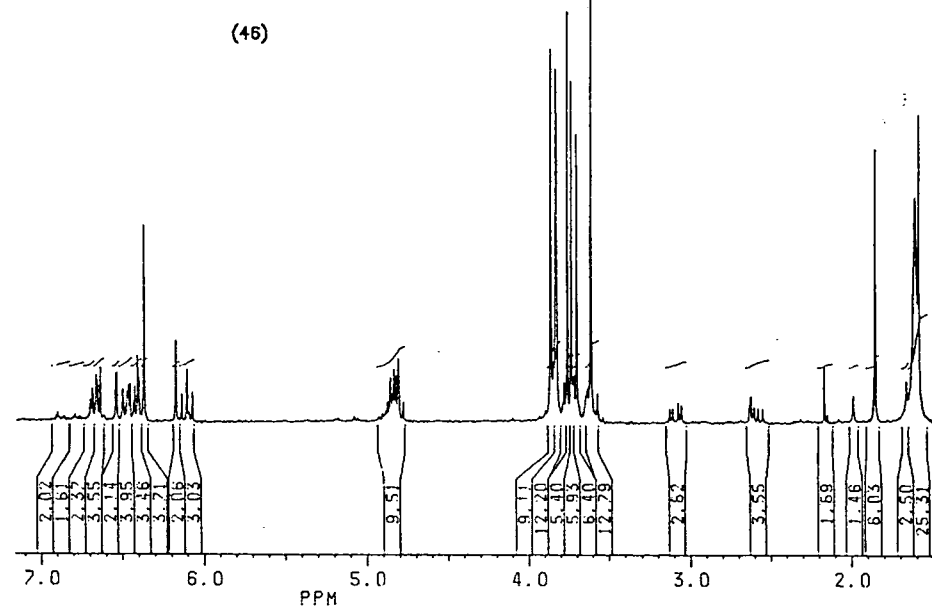
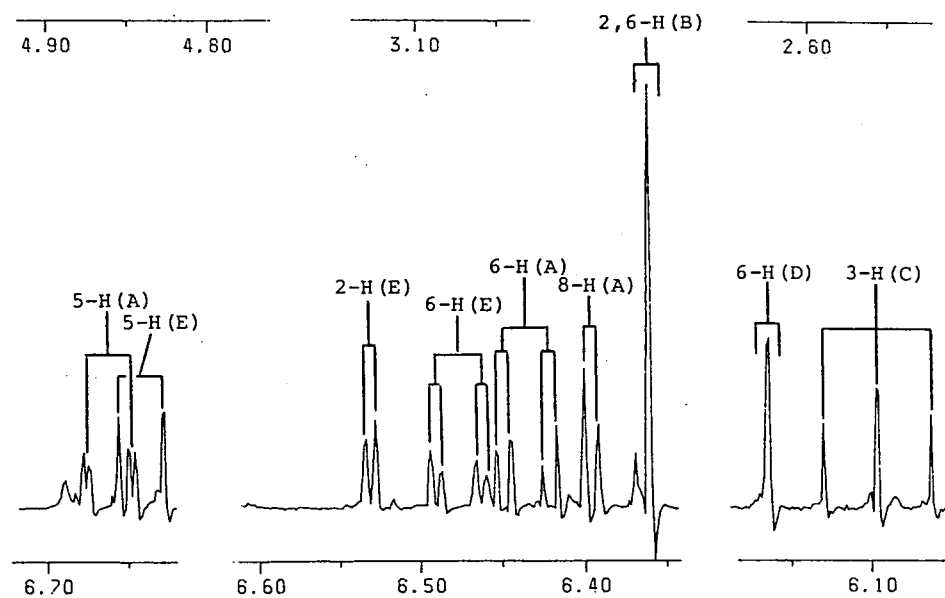
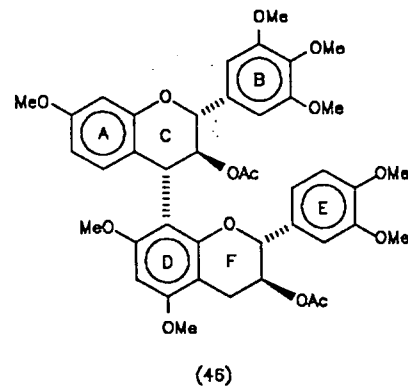
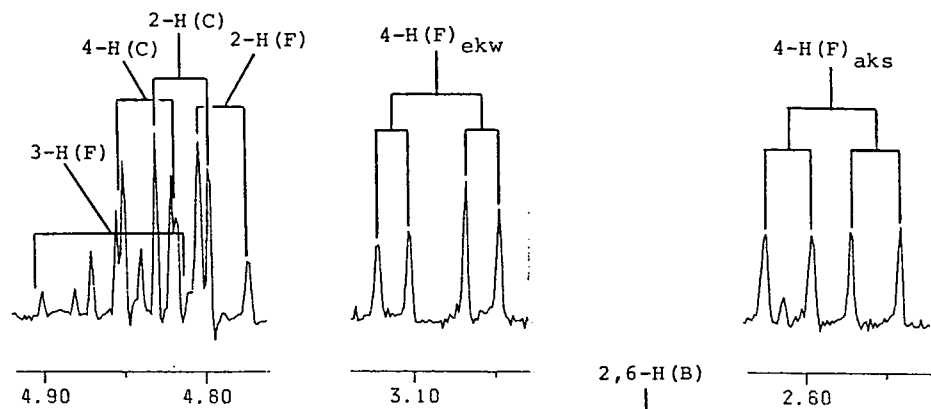
PLAAT 9

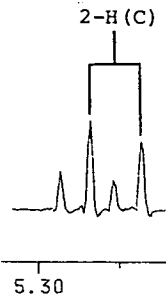
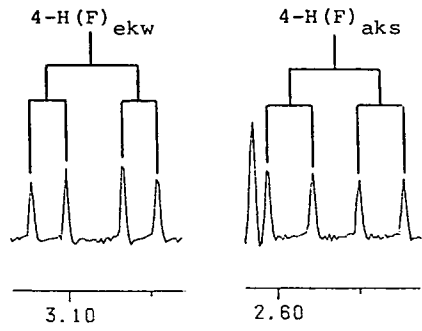




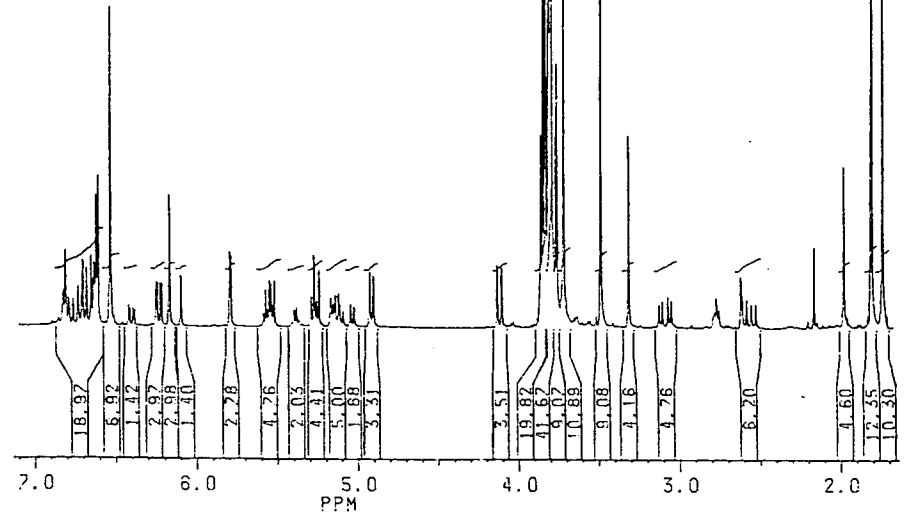
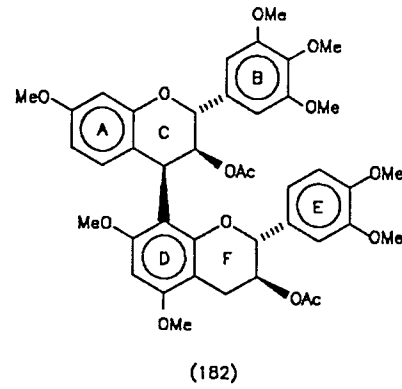
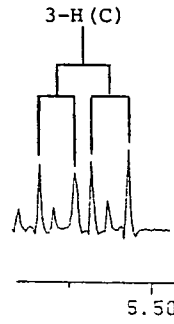
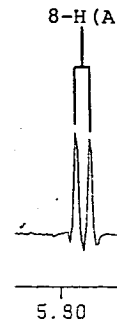
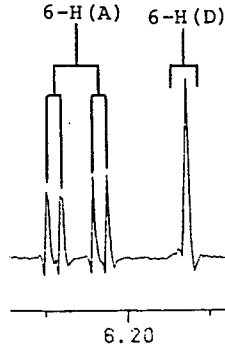
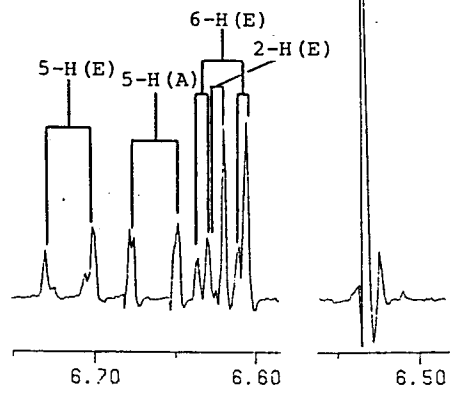
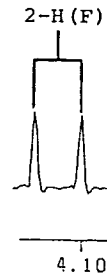
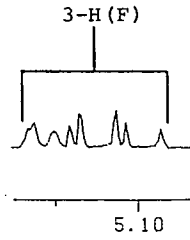
PLAAT 11



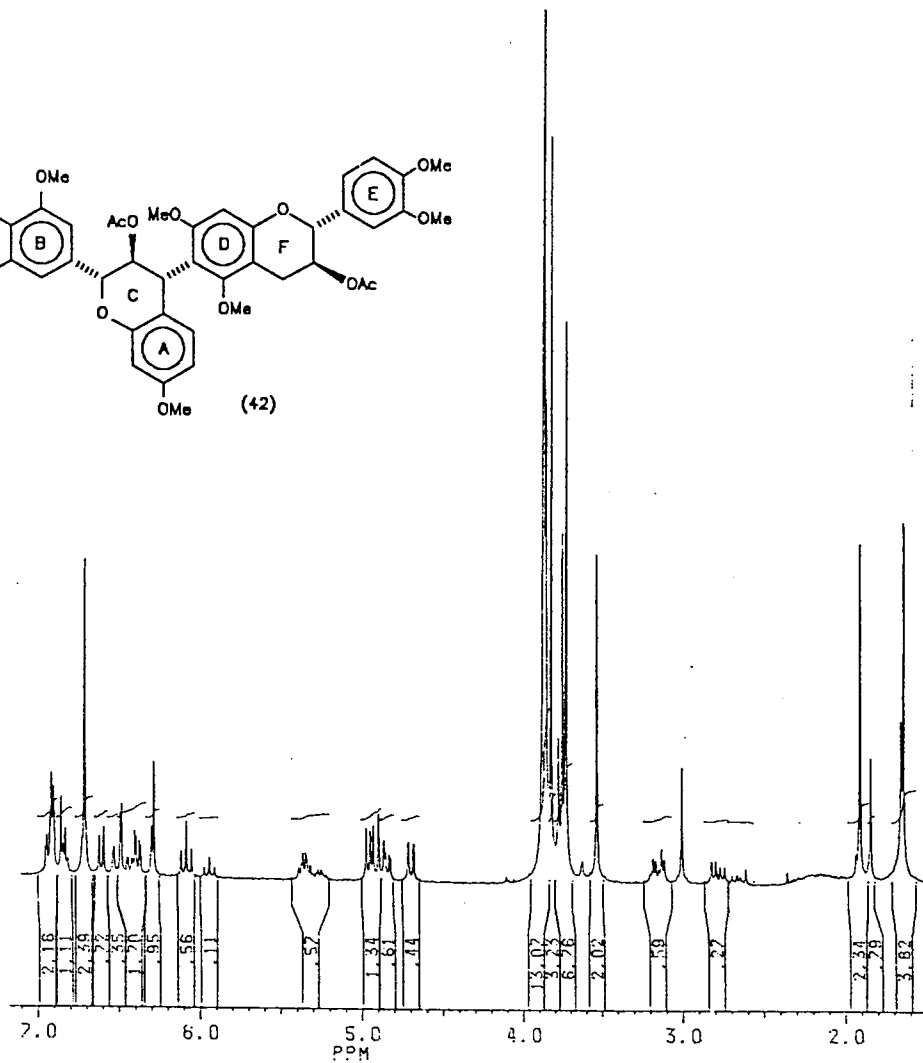
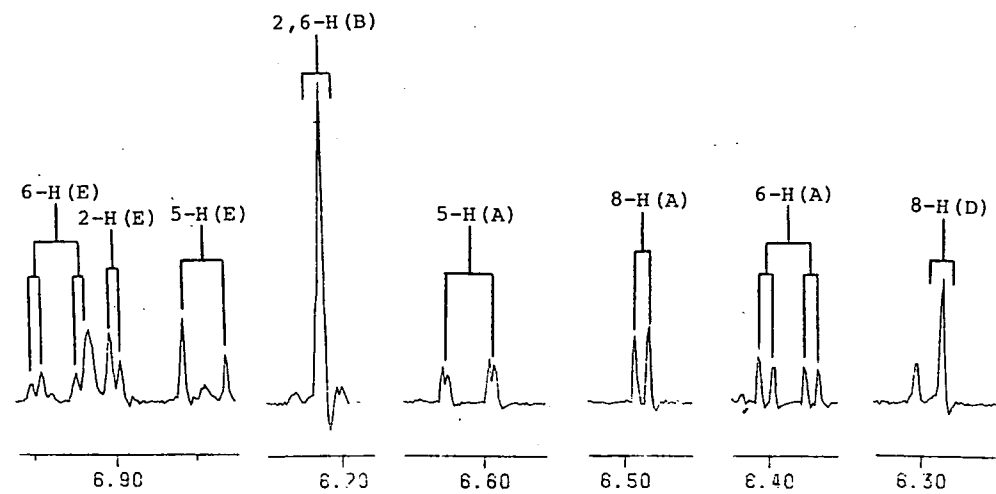
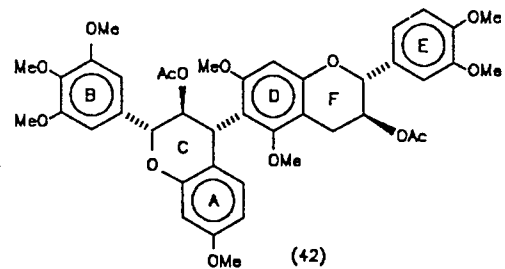
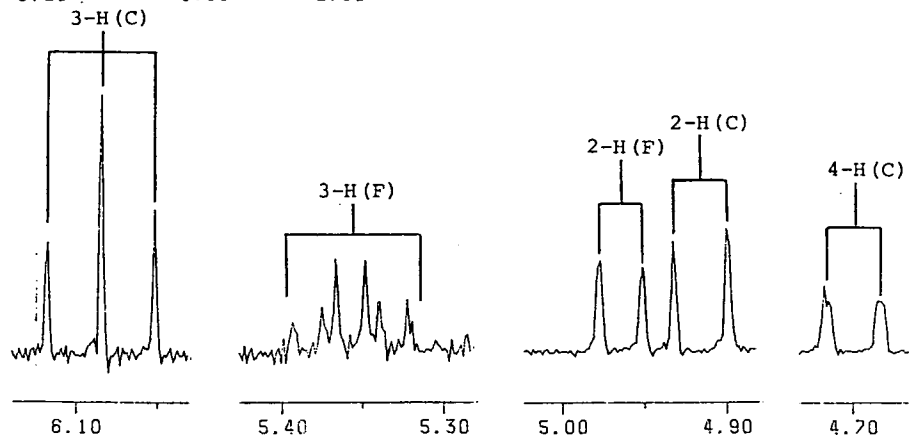
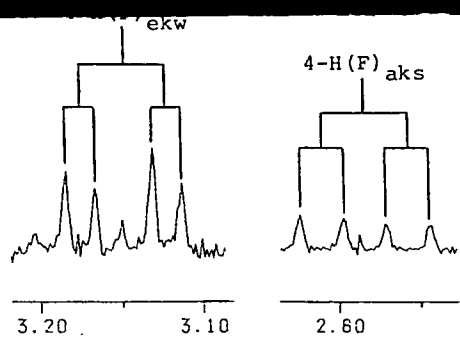




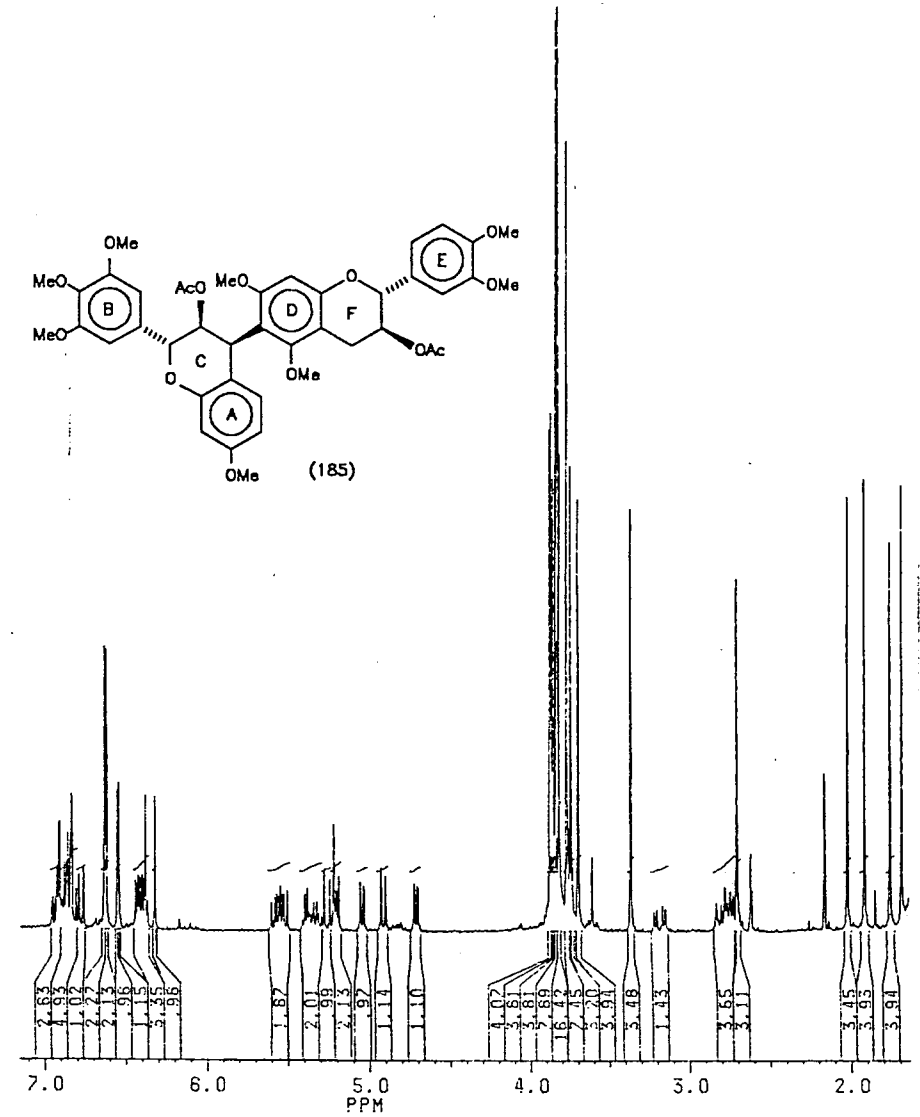
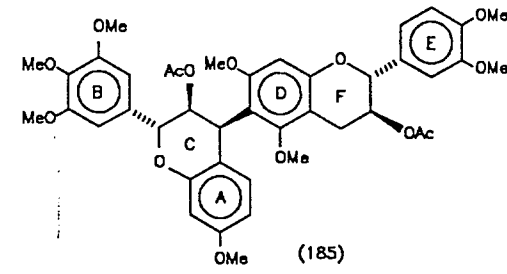
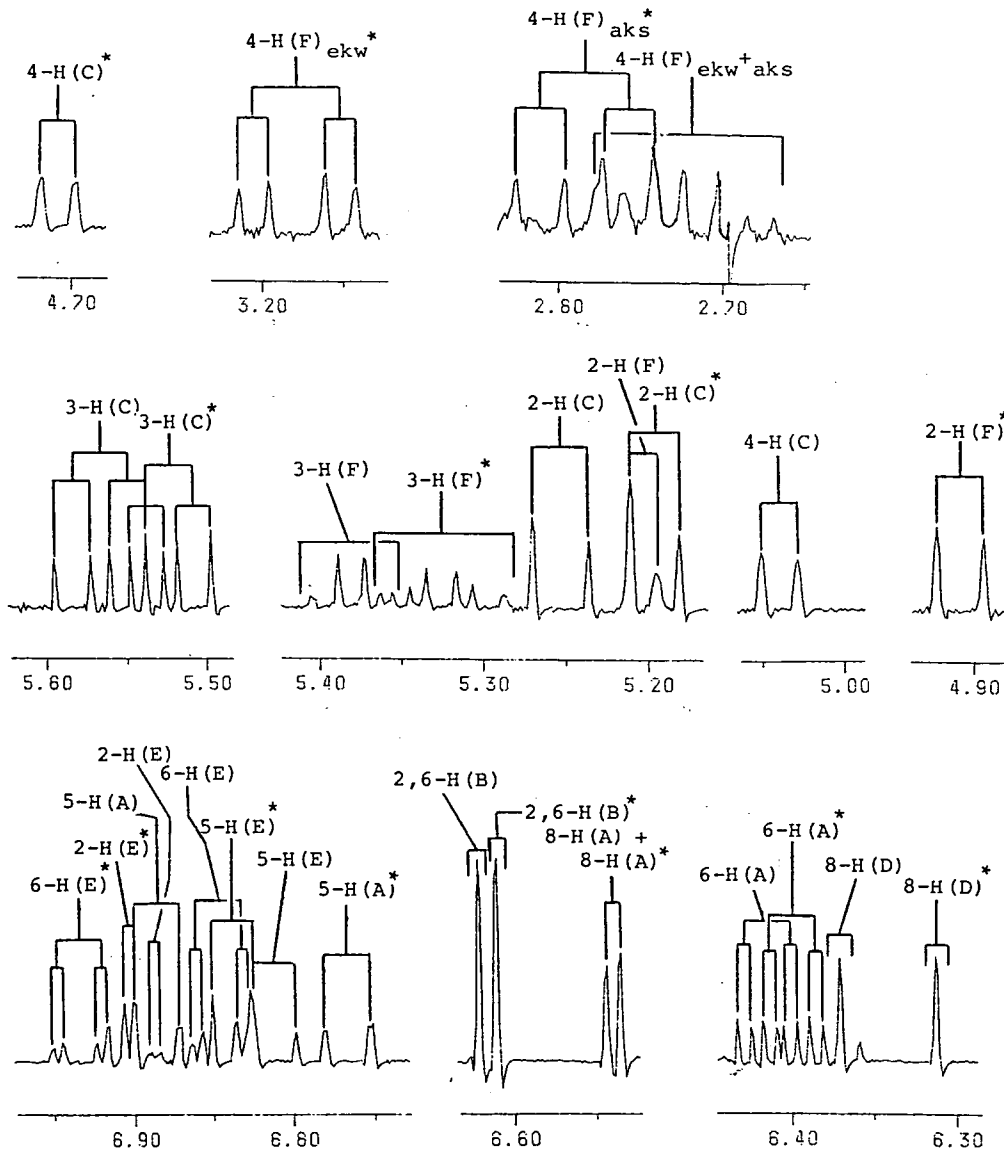
2,6-H (B)



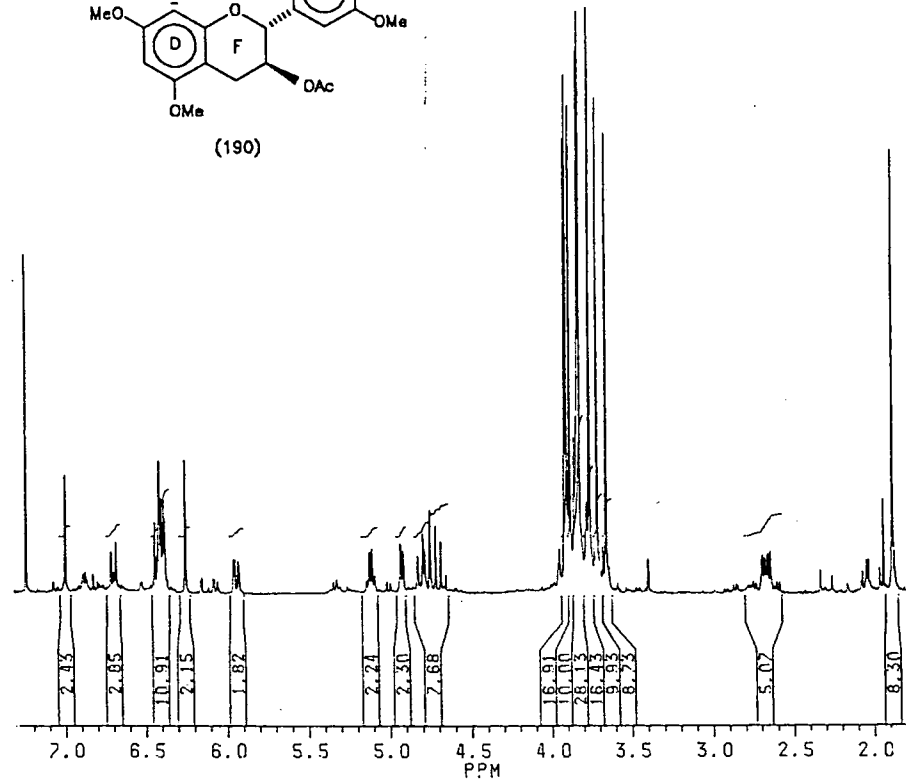
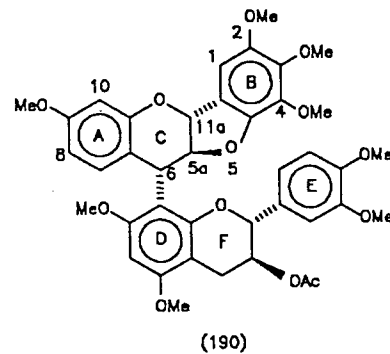
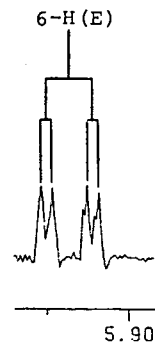
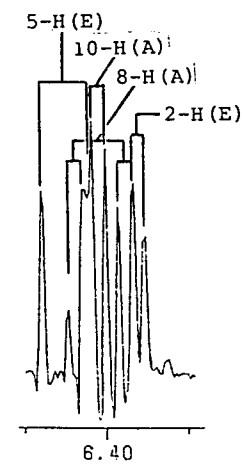
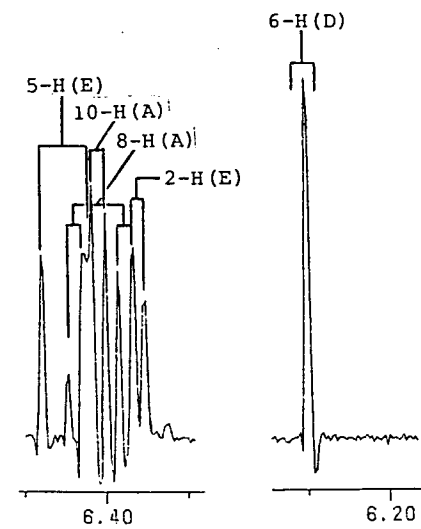
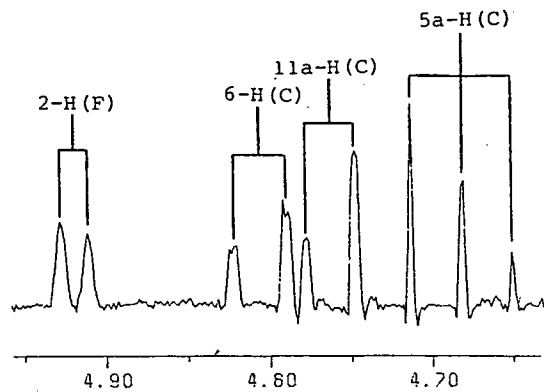
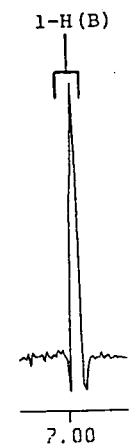
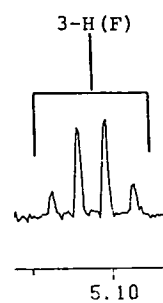
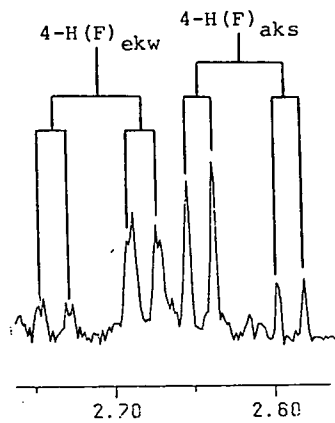
\*Pieke van hoofrotameer

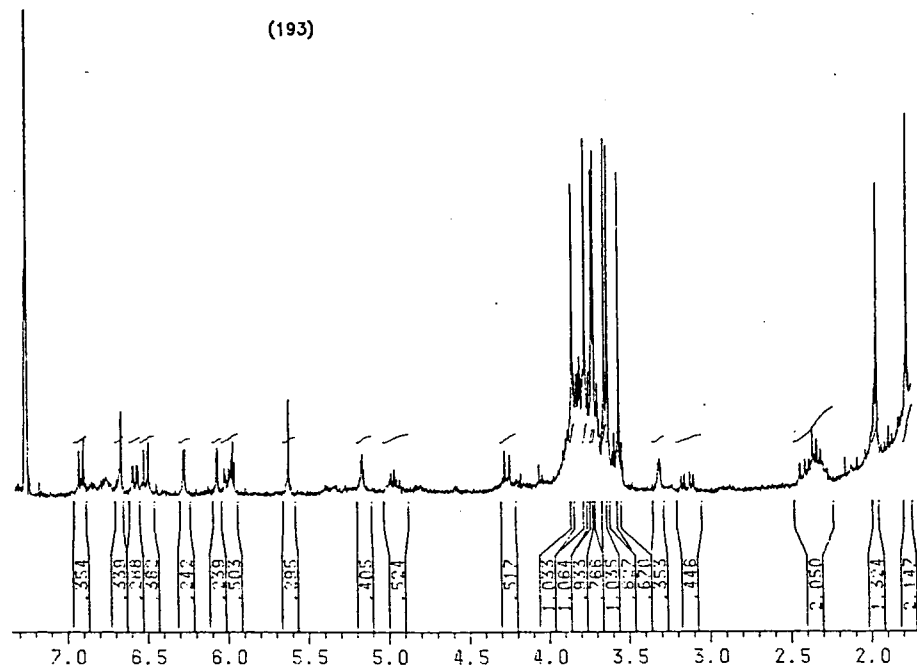
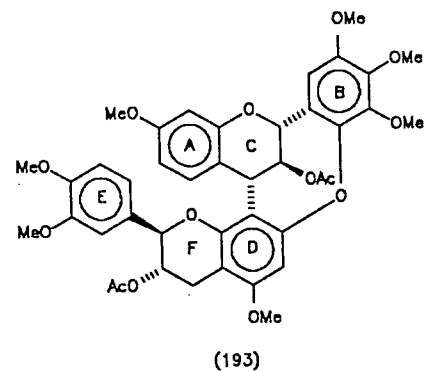
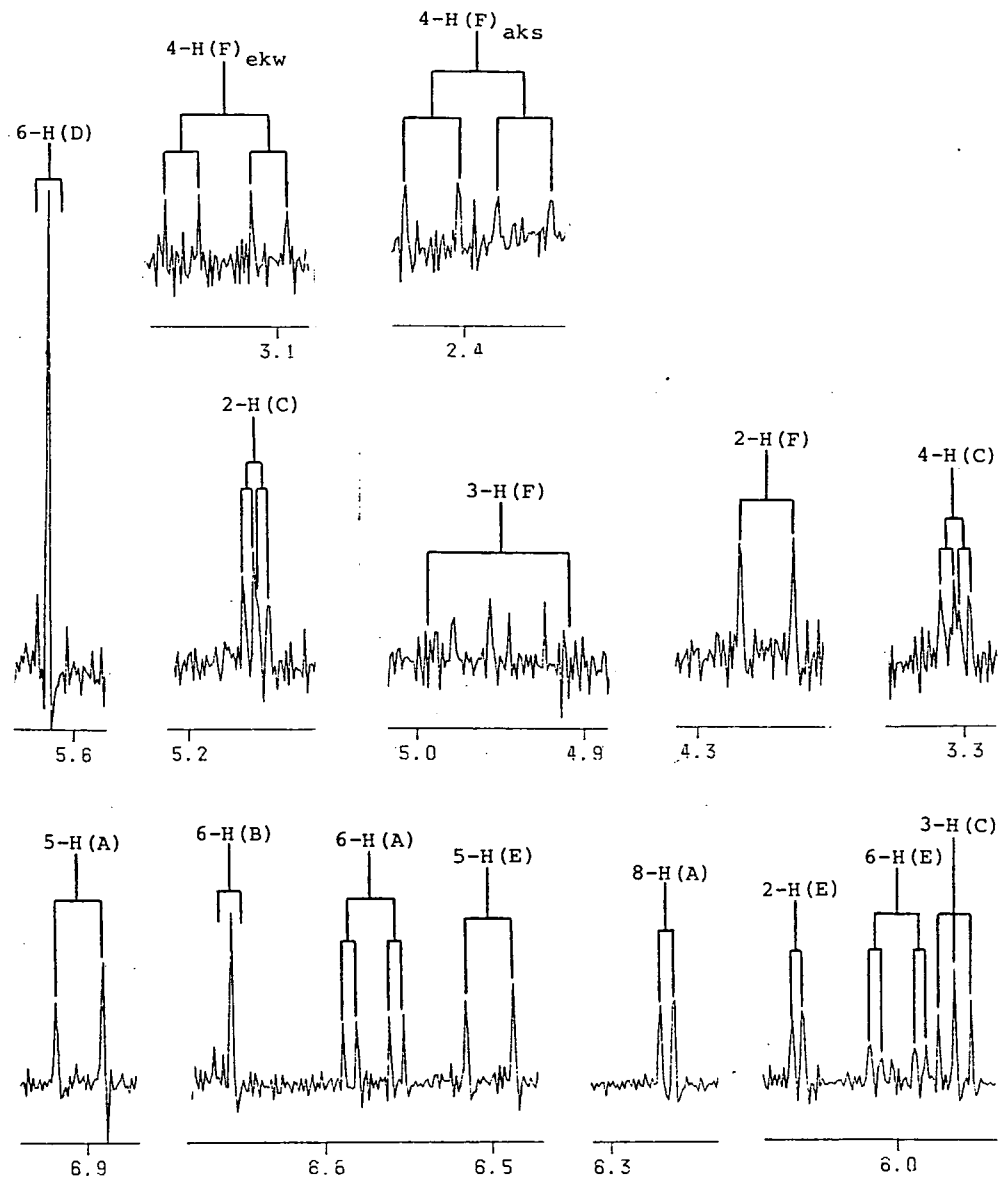


\*Pieke van hoofrotameer

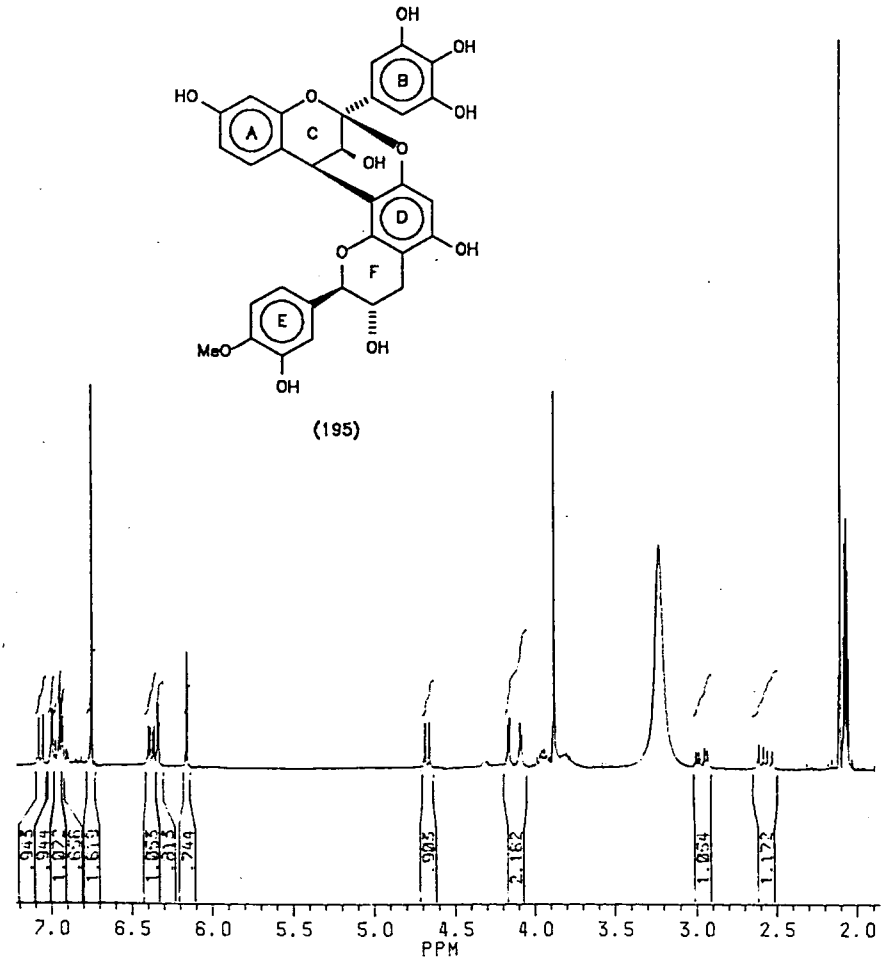
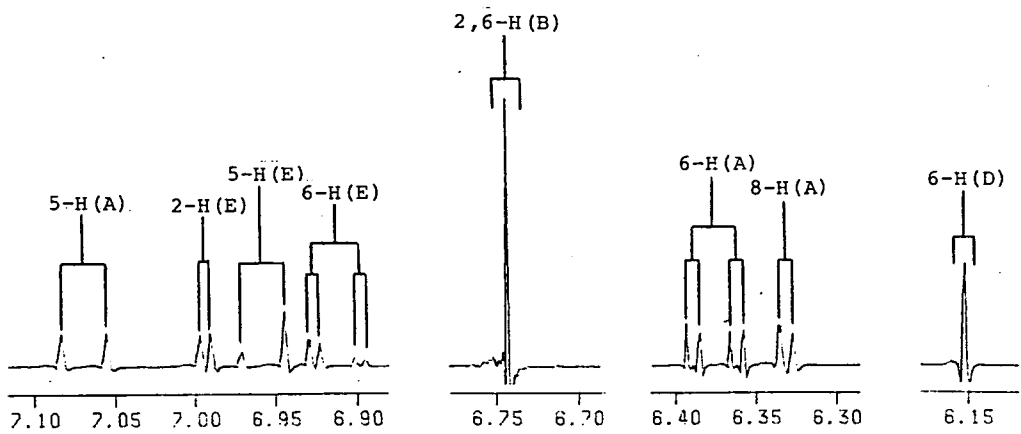
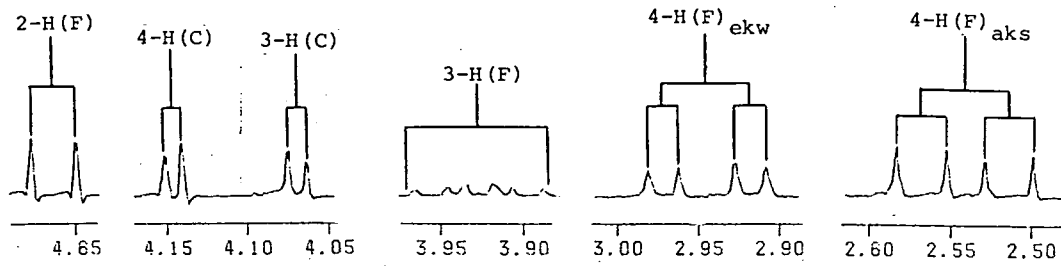


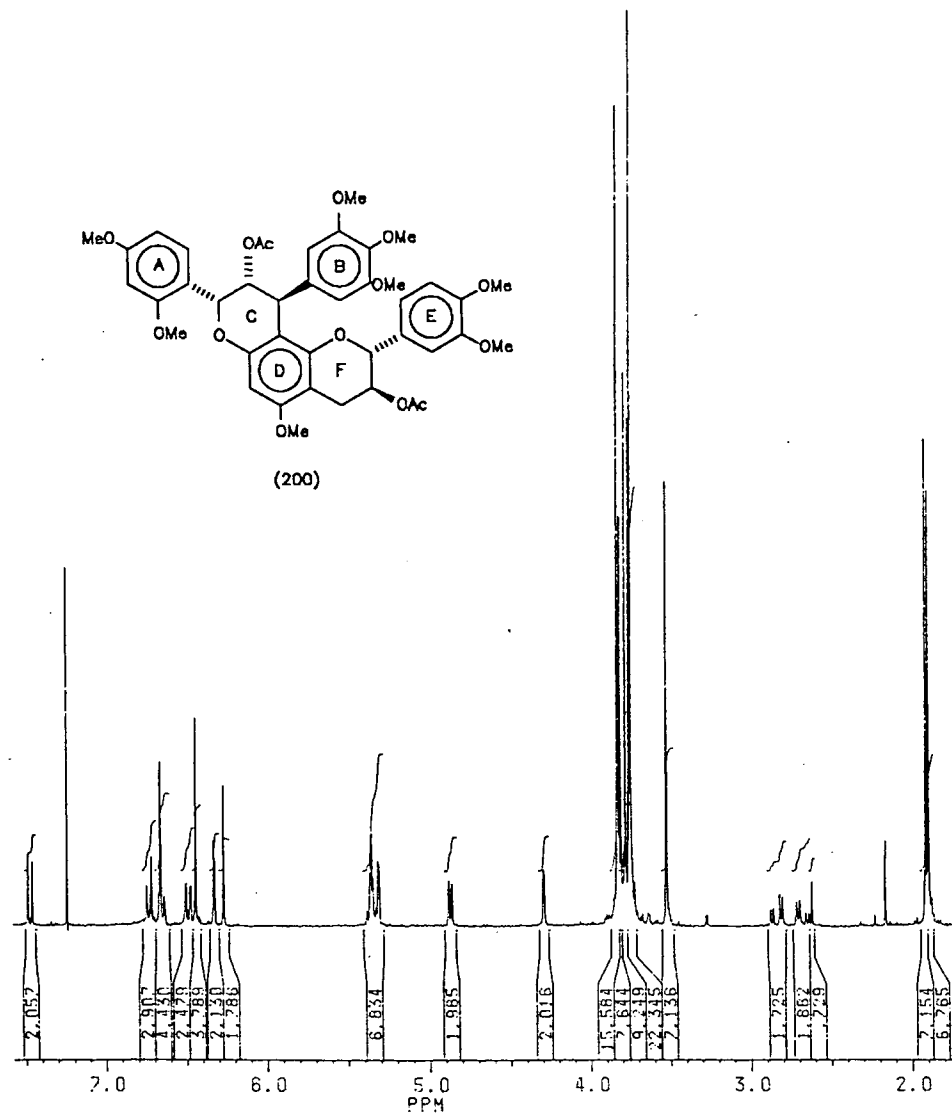
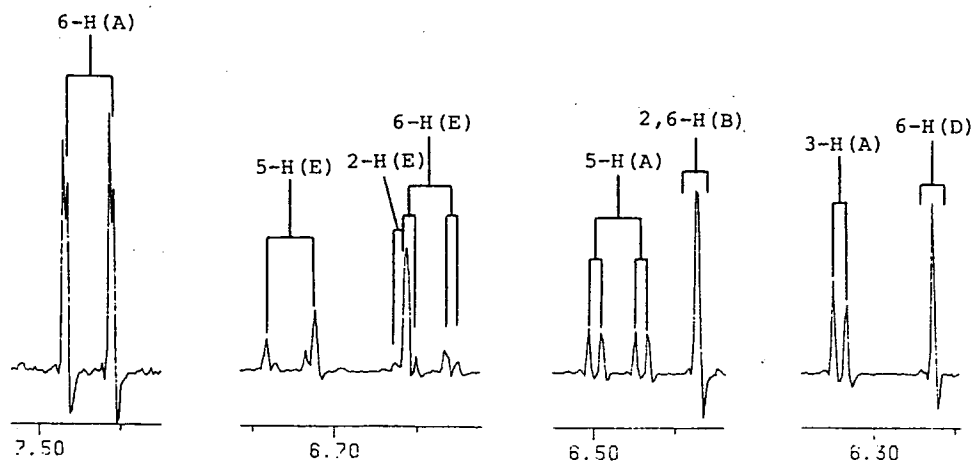
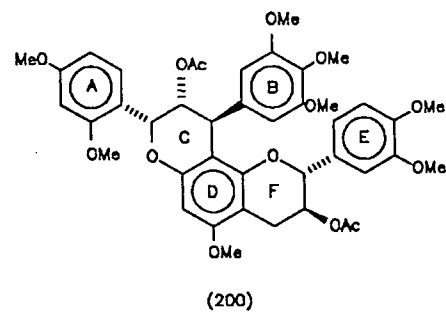
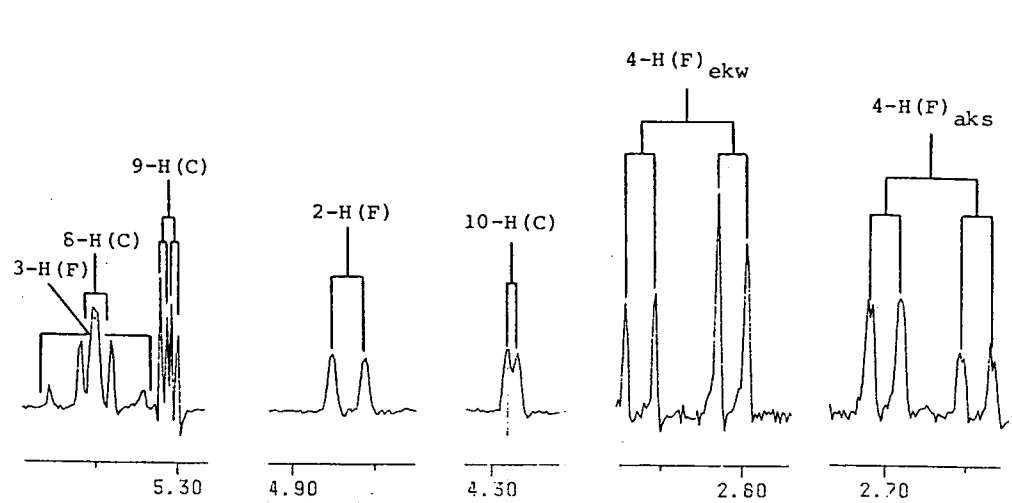
\* Rotameer A

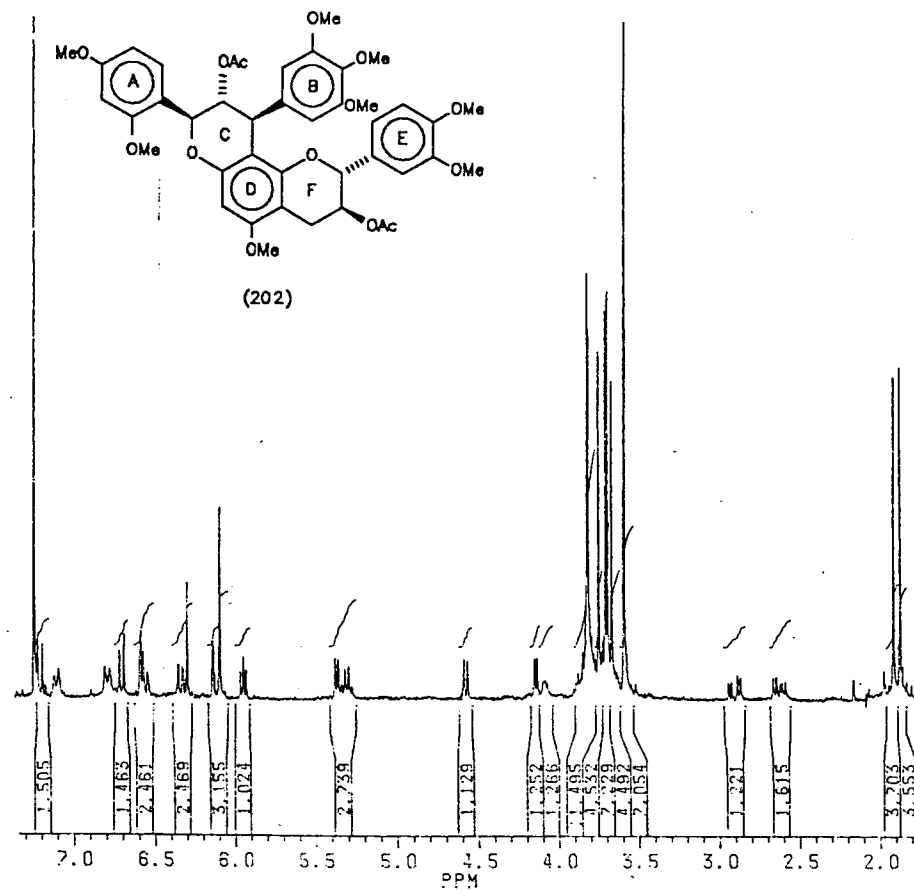
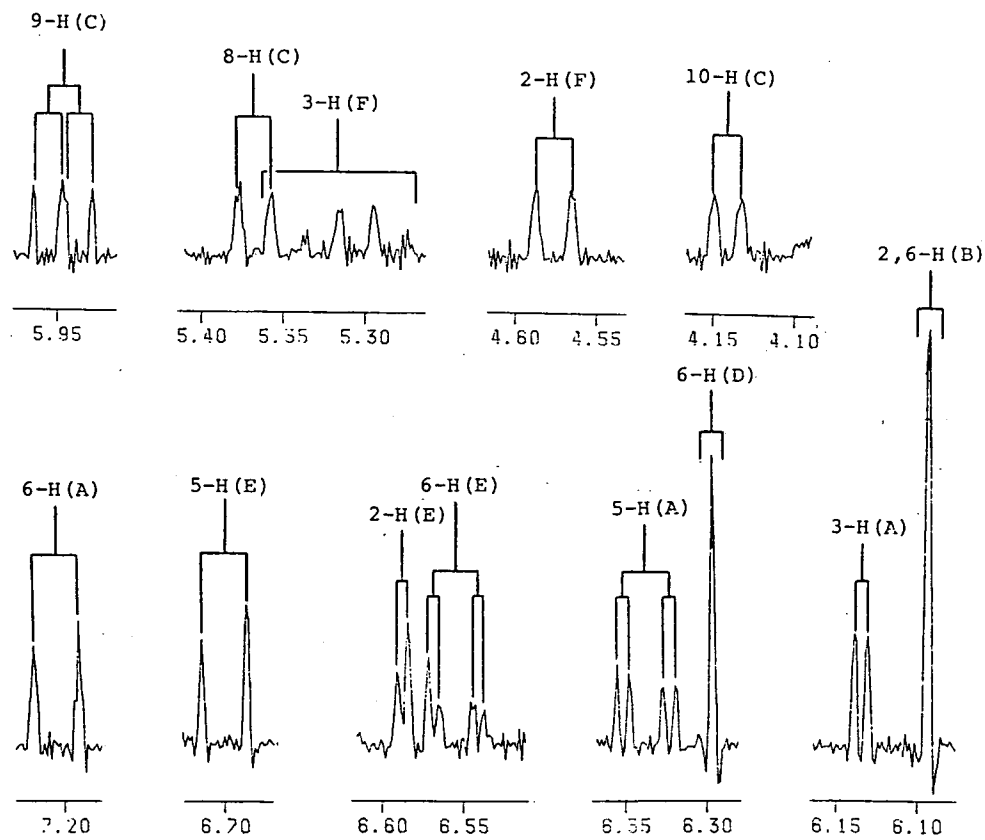
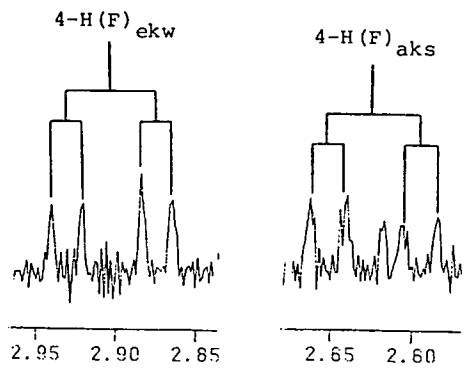


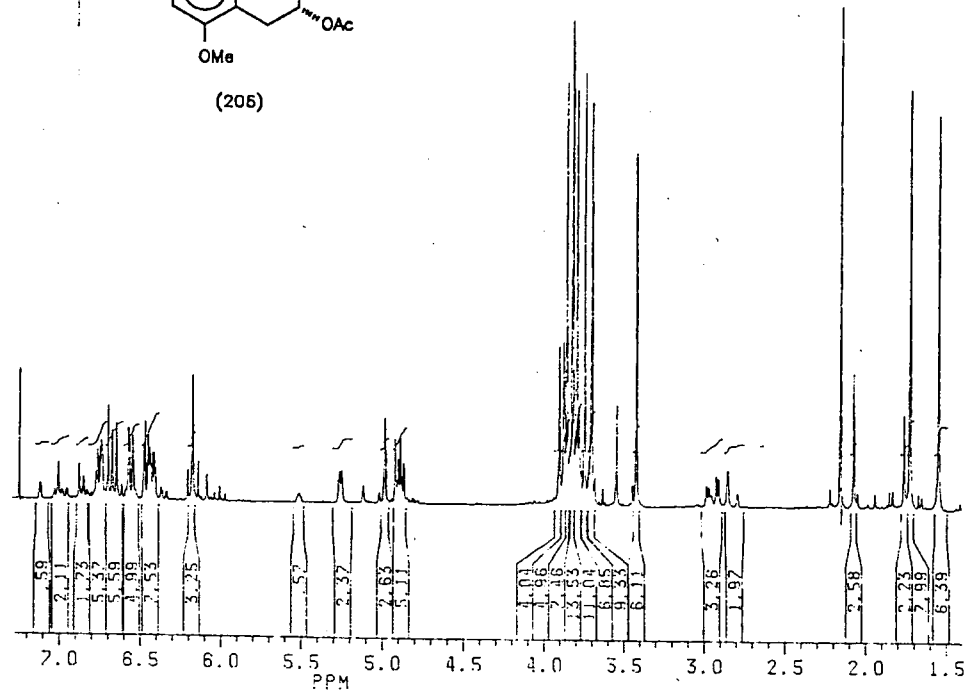
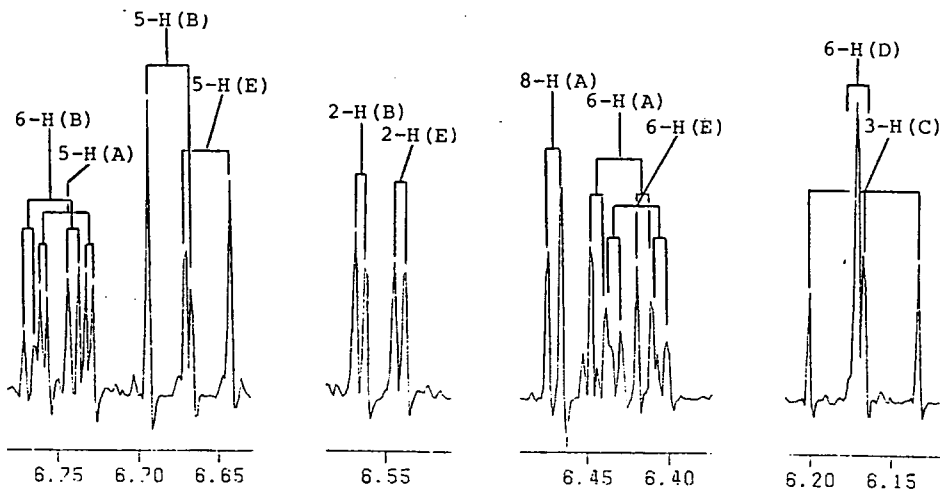
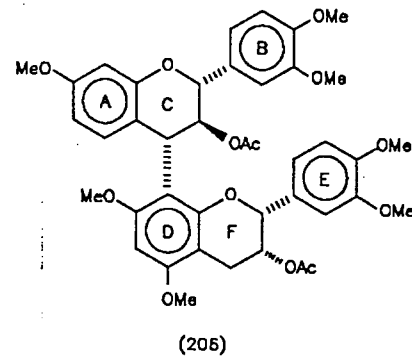
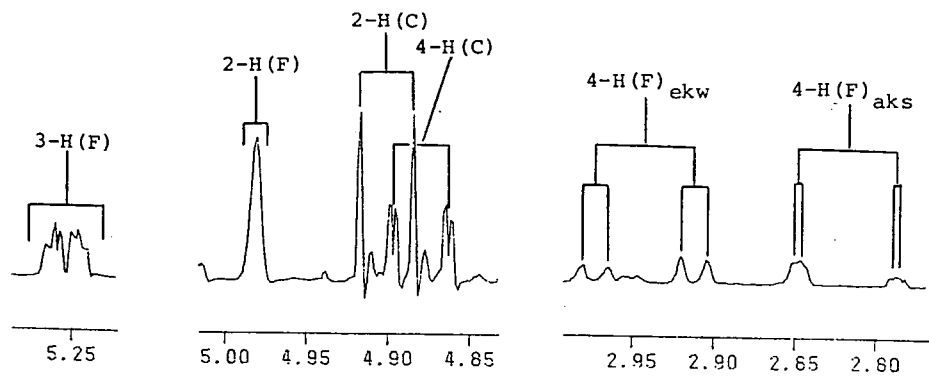


PLAAT 18

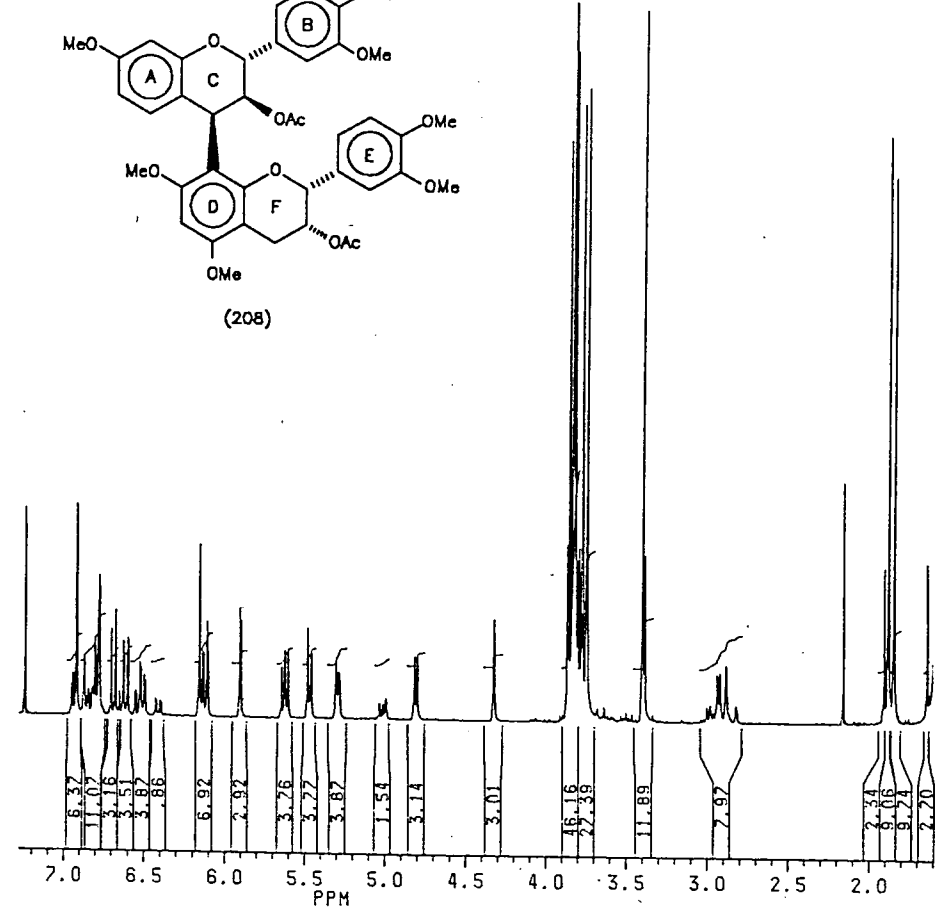
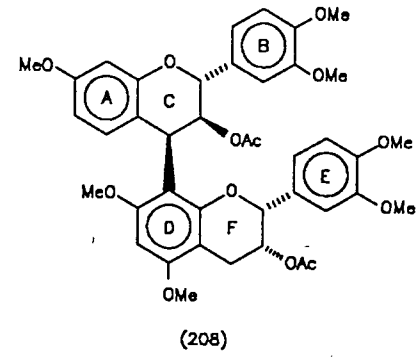
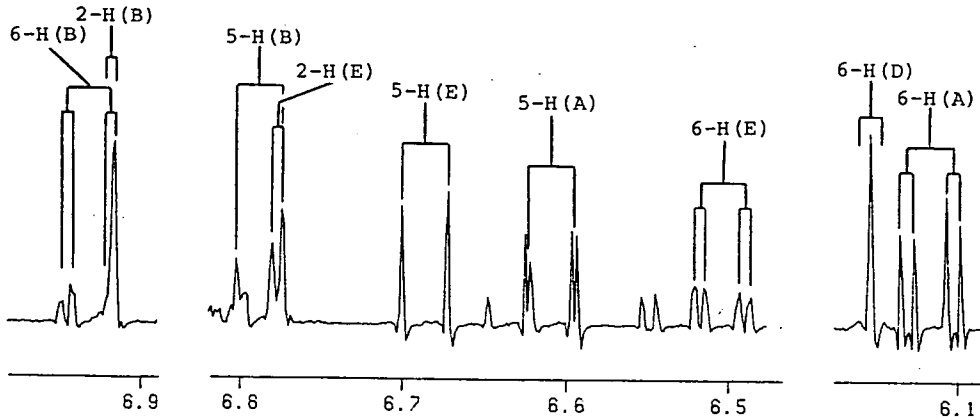
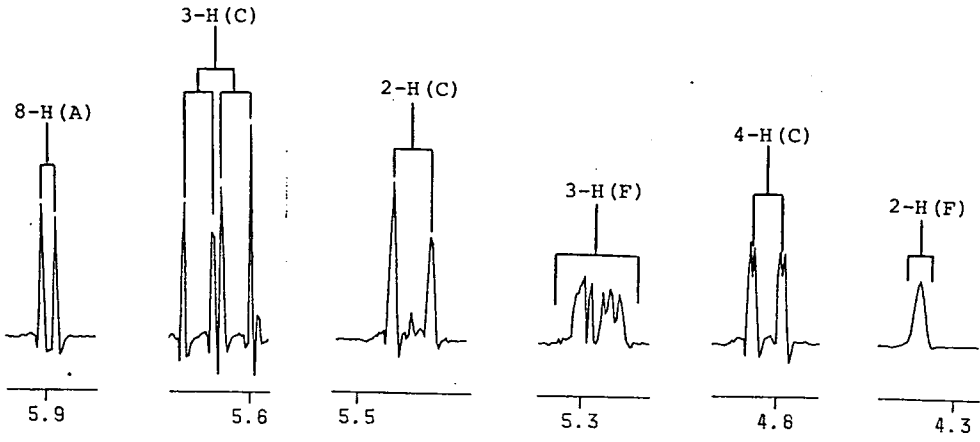
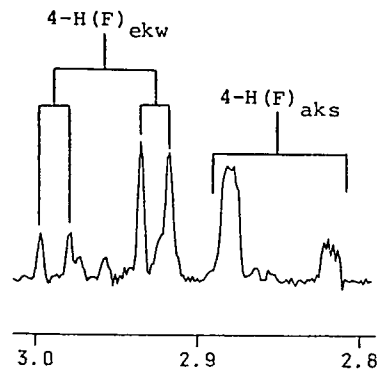






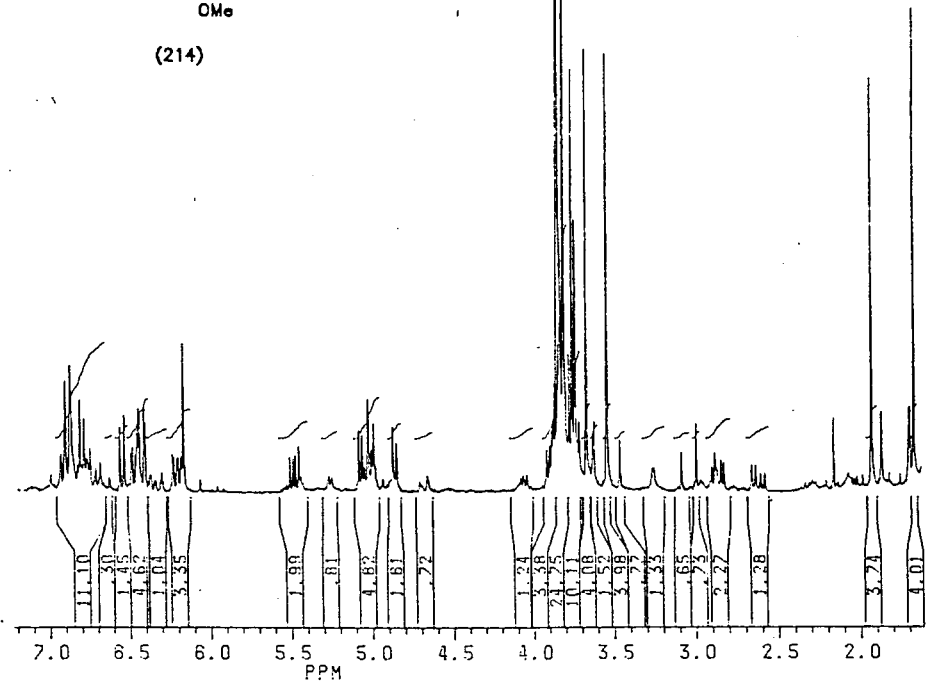
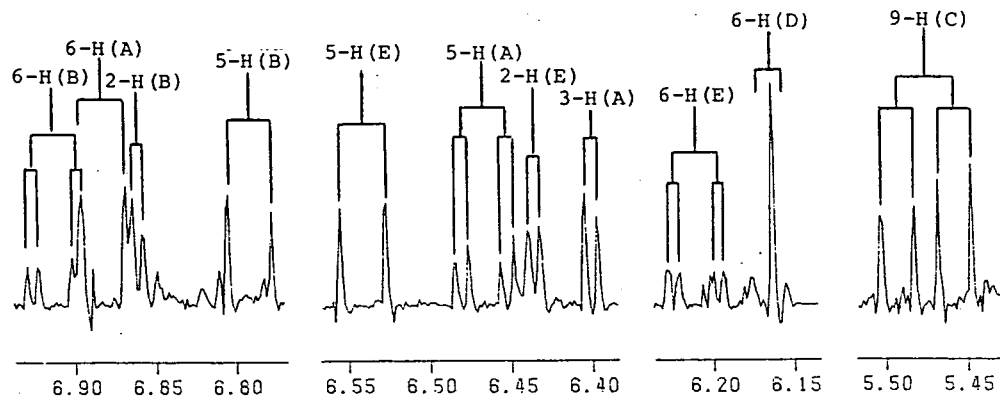
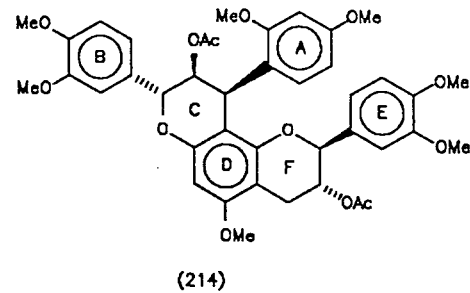
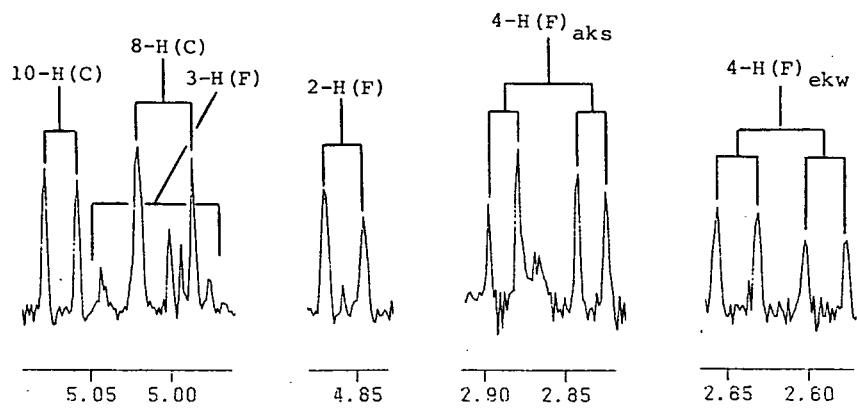


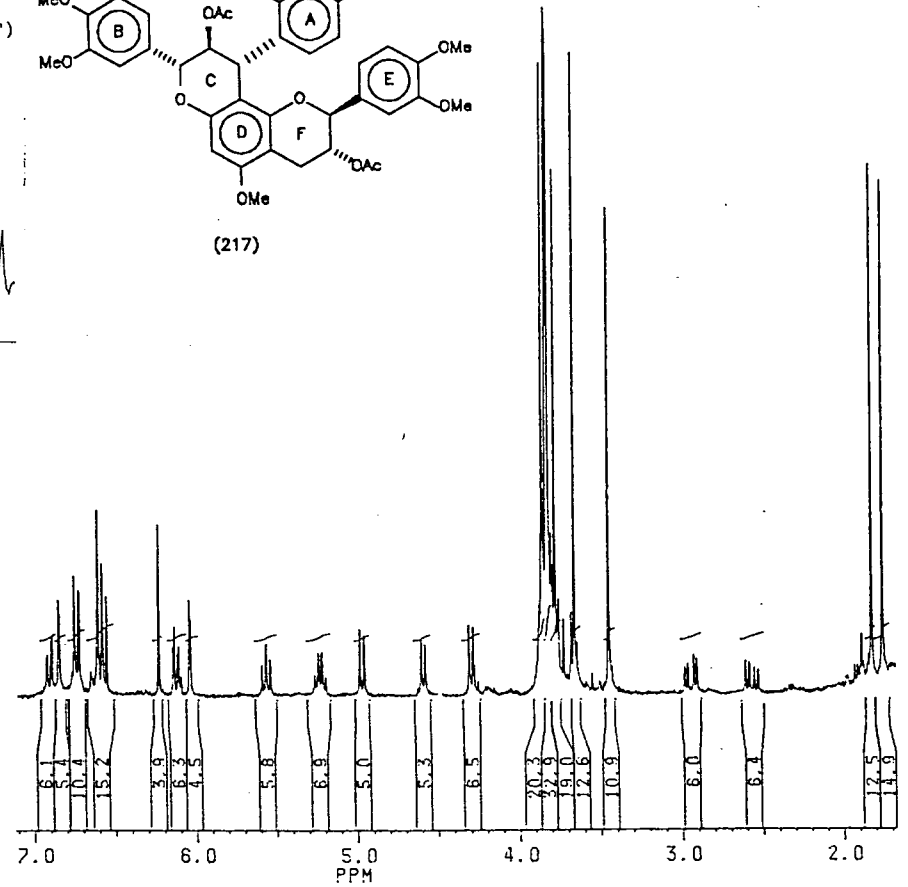
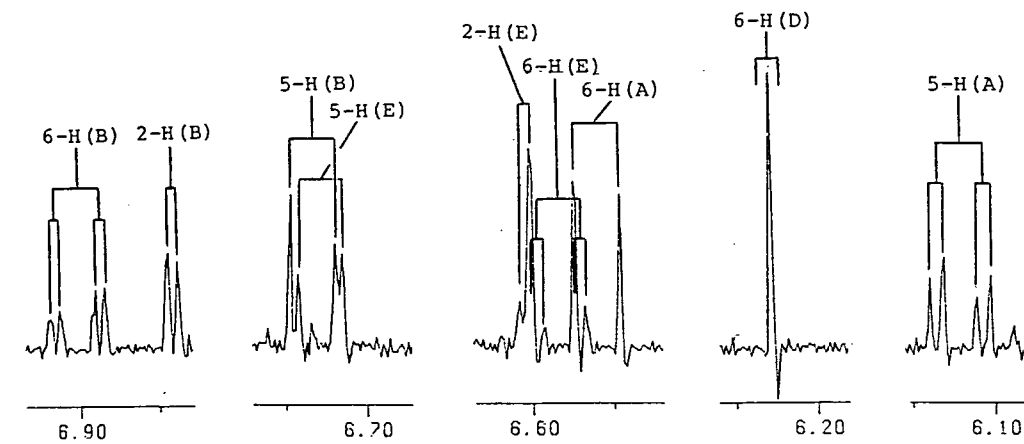
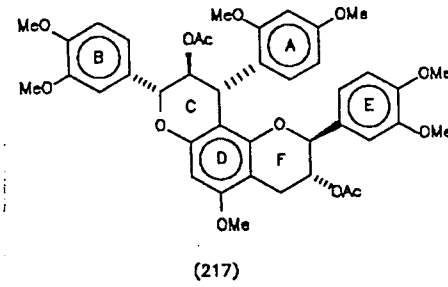
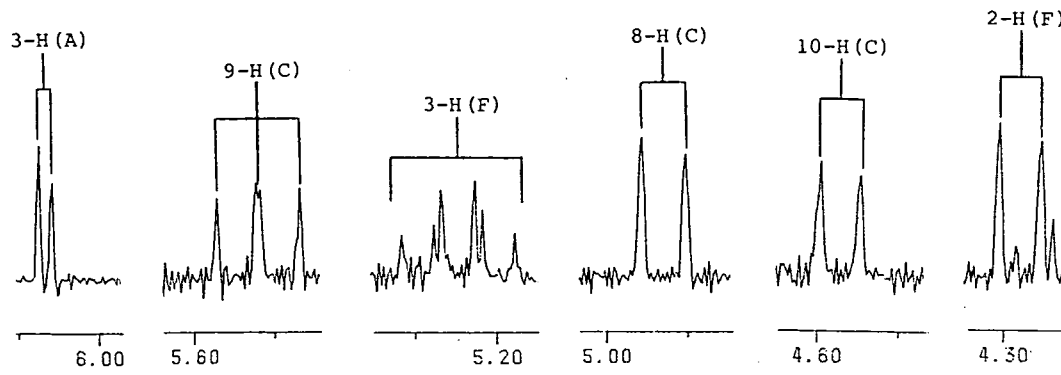
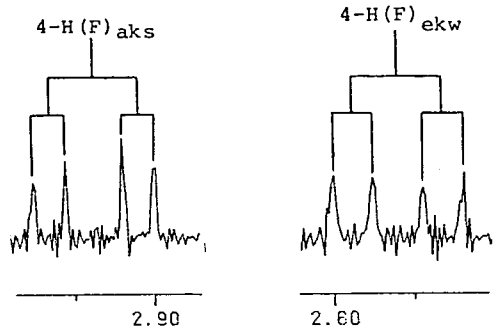
\* Pieke van hoofrotameer



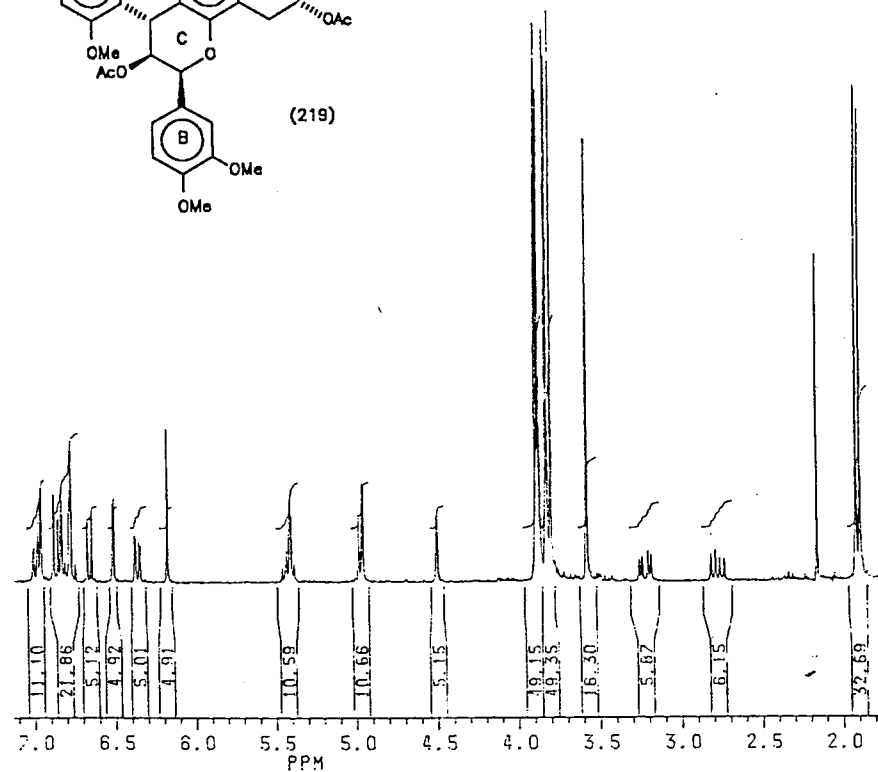
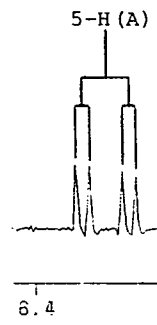
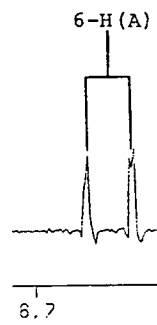
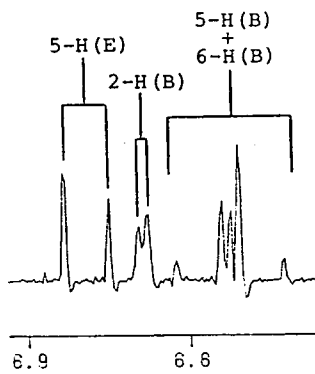
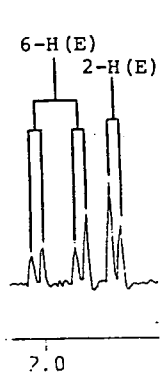
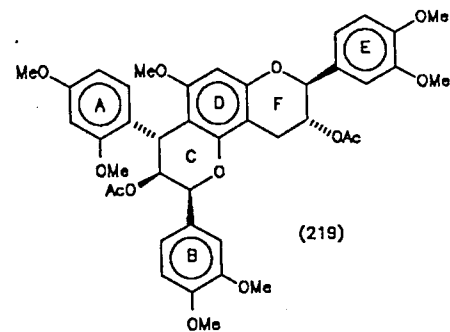
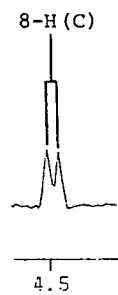
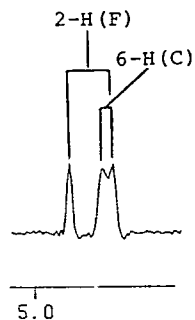
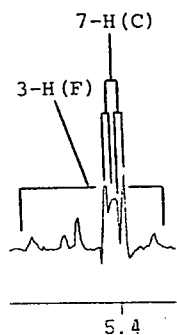
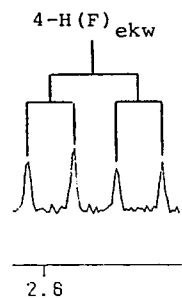
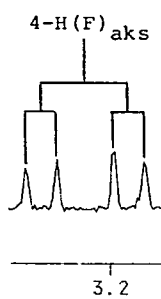
\*Pieke van hoofrotameer



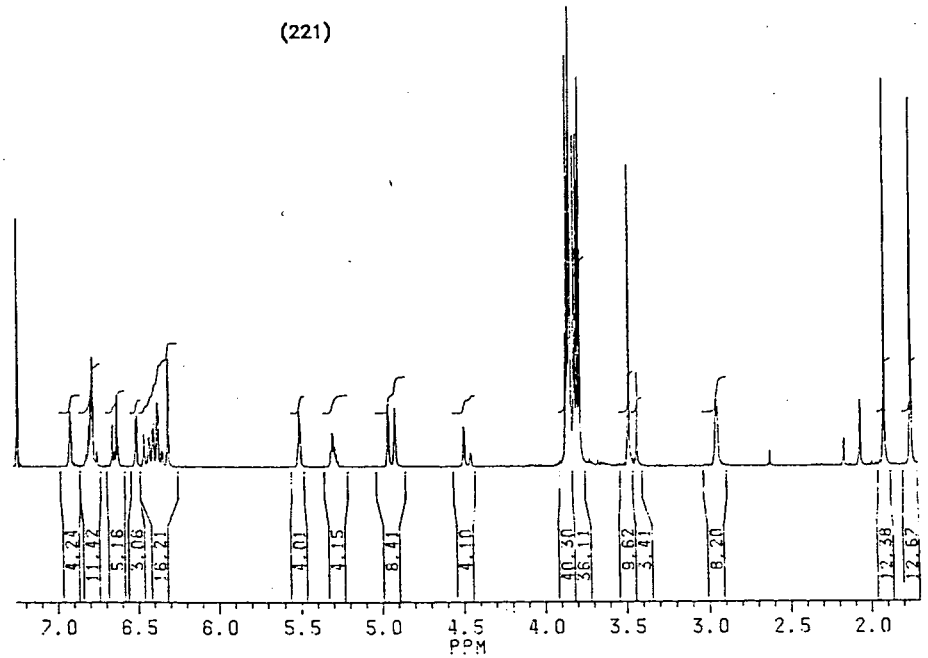
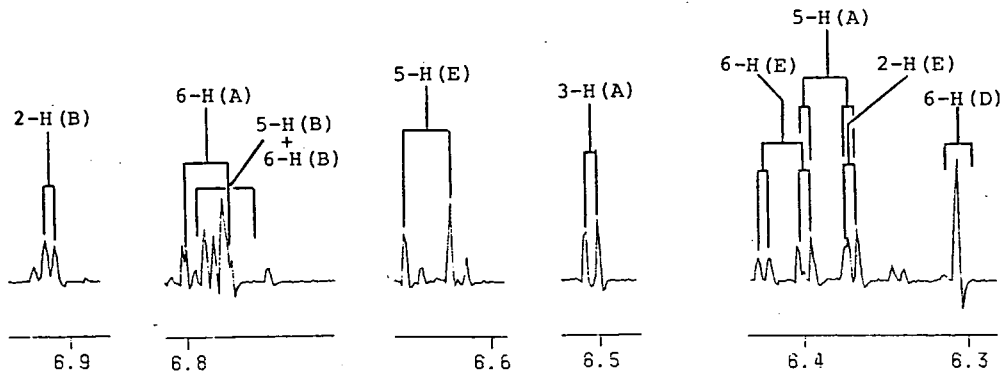
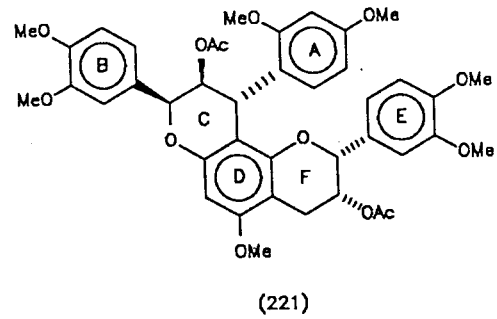
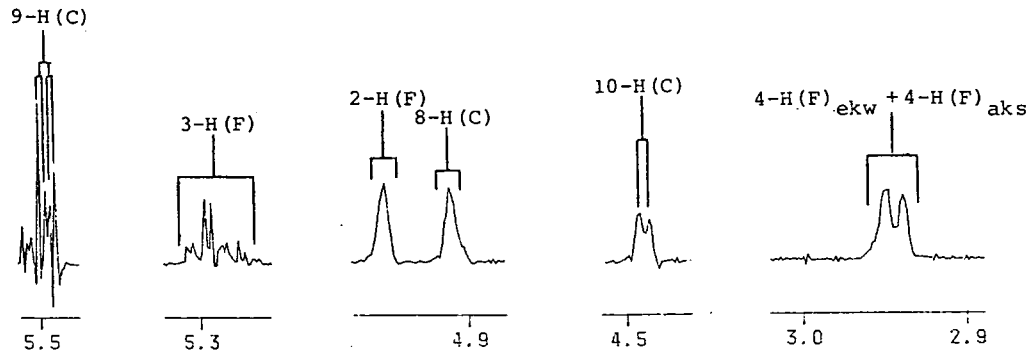


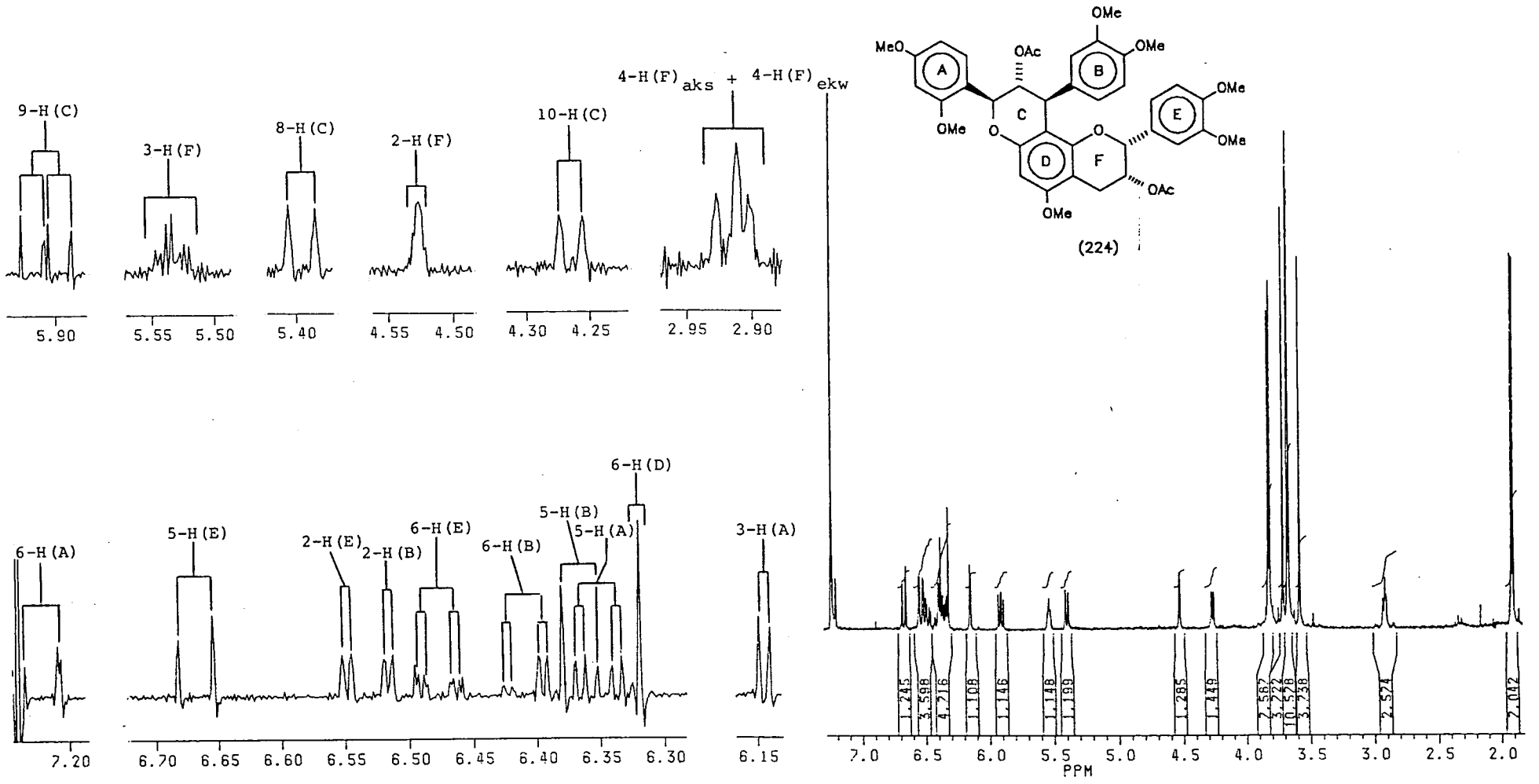


PLAAT 26

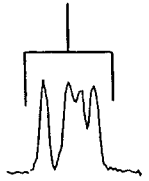


PLAAT 27

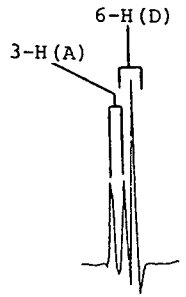




4-H (F)<sub>aks</sub> + 4-H (F)<sub>ekw</sub>



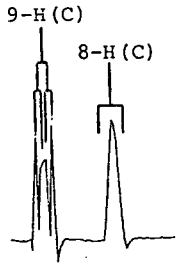
2.95



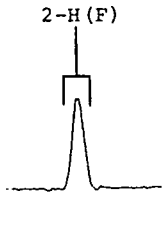
6.30



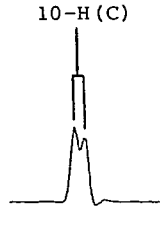
5.70



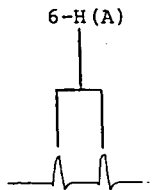
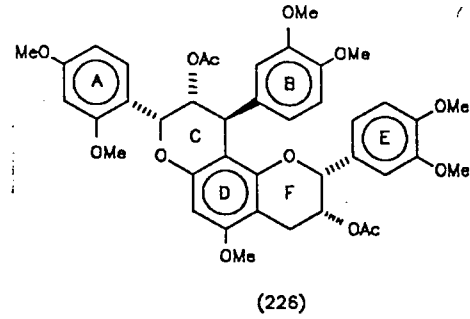
5.35 5.30



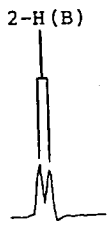
4.80 4.75



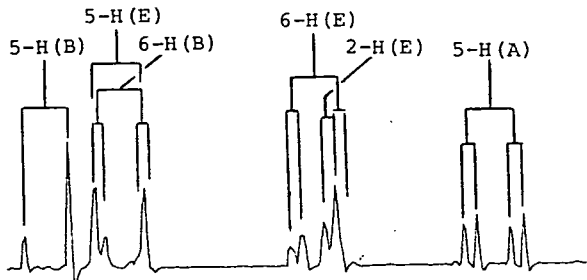
4.45 4.40



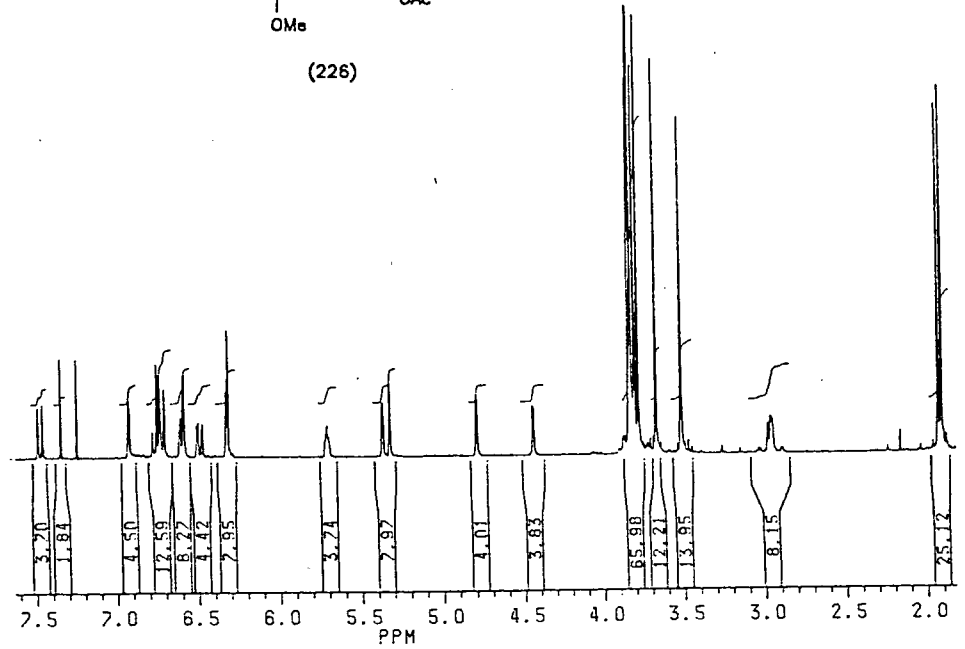
7.50 7.45



6.90

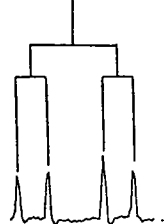


6.75 6.70 6.65 6.60 6.55 6.50 6.45



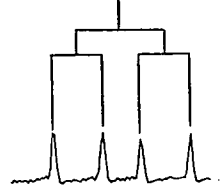
PLAAT 30

4-H (F) aks



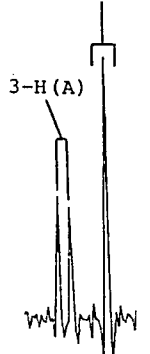
3.10

4-H (F) ekw



2.70 2.60

6-H (D)

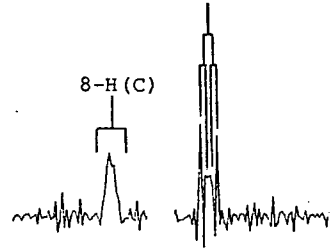


6.30

3-H (A)

8-H (C)

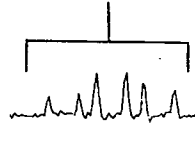
9-H (C)



5.40

5.20

3-H (F)



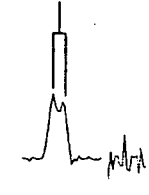
4.90

2-H (F)

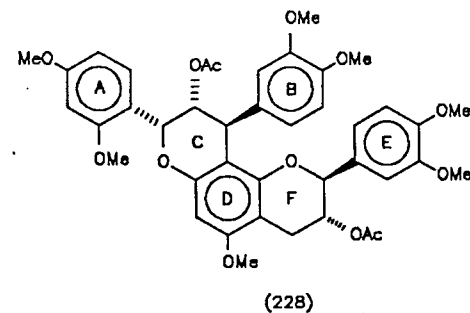


4.80

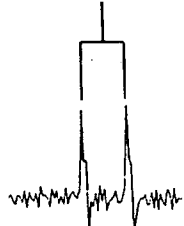
10-H (C)



4.20



6-H (A)



7.50

2-H (B)



6.90

5-H (B)



6.80

6-H (B)



6.60

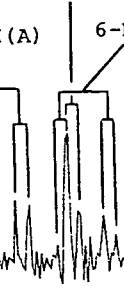
5-H (E)

5-H (A)



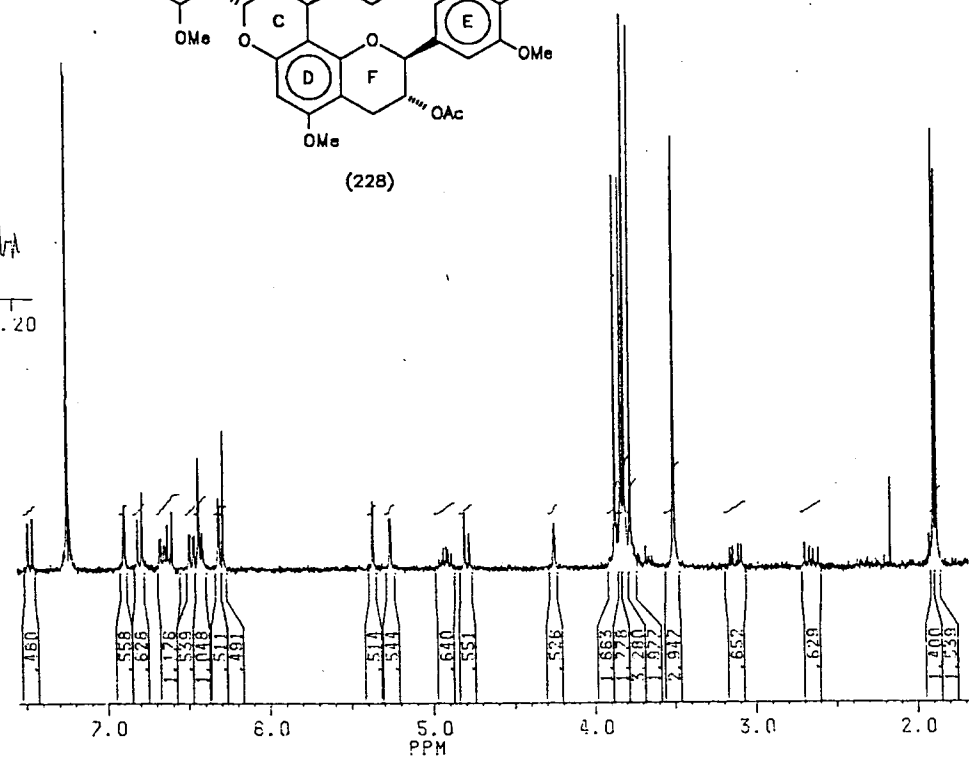
6.50

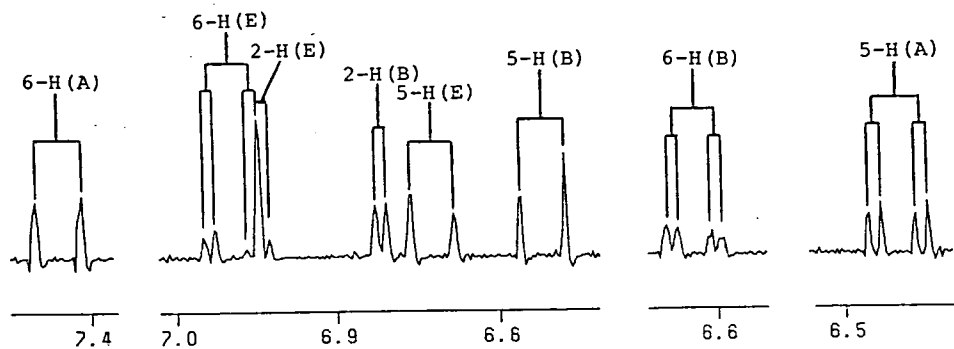
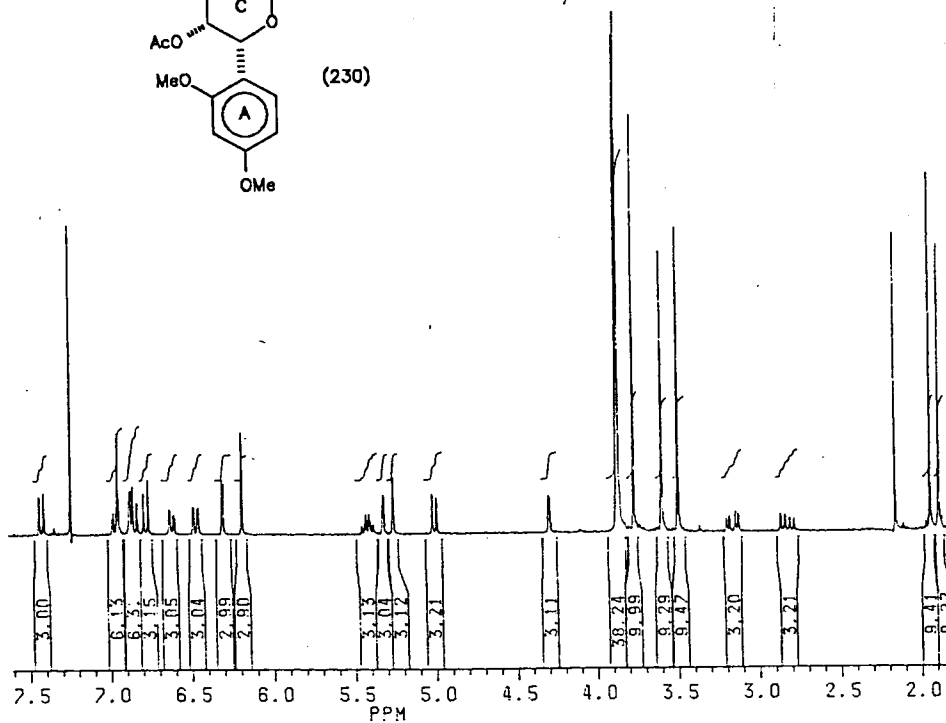
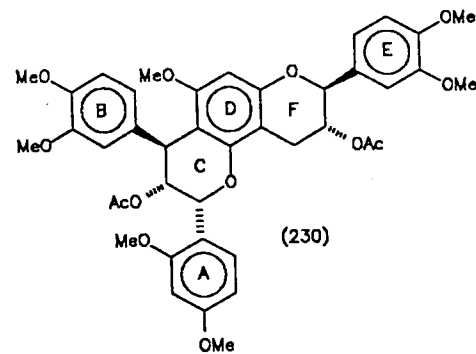
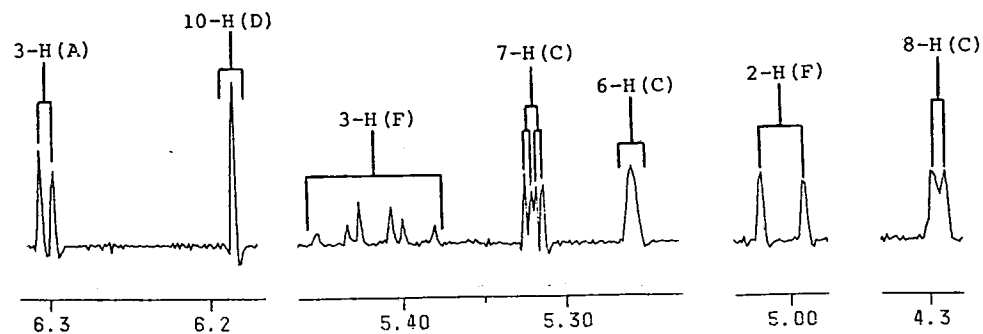
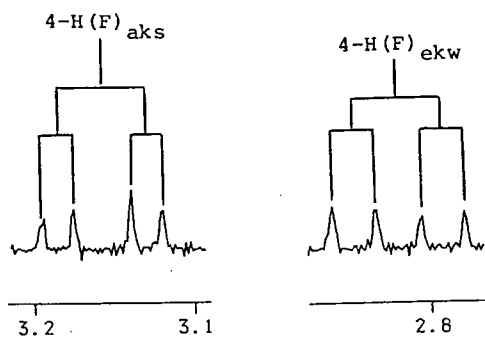
2-H (E)

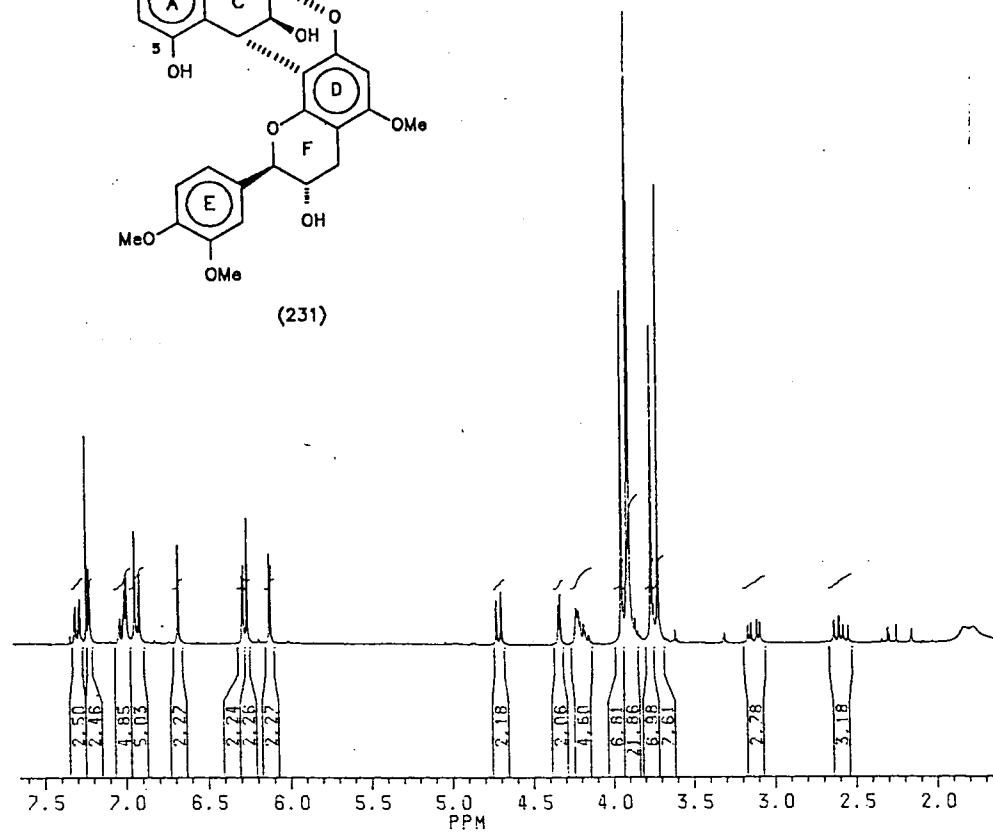
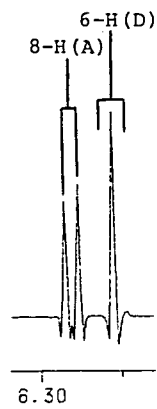
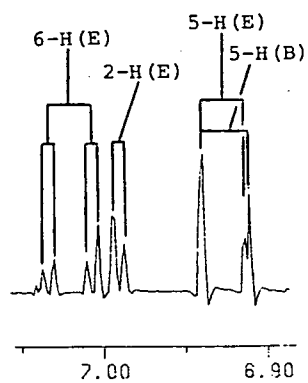
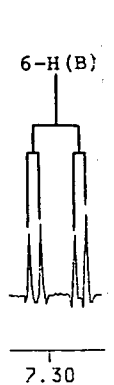
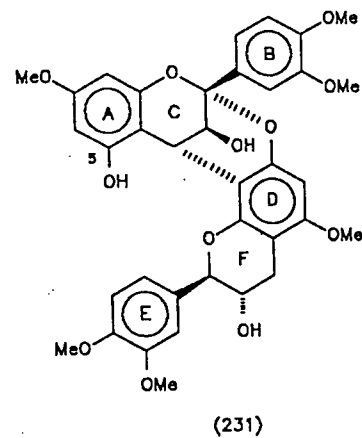
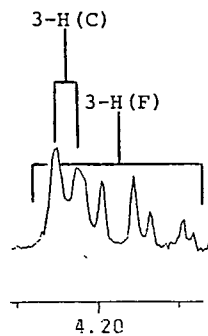
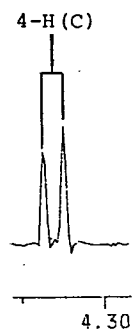
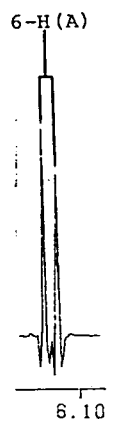
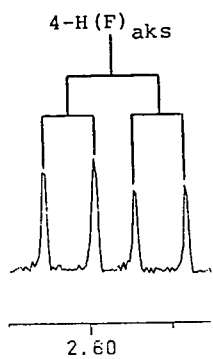
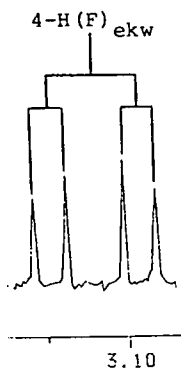


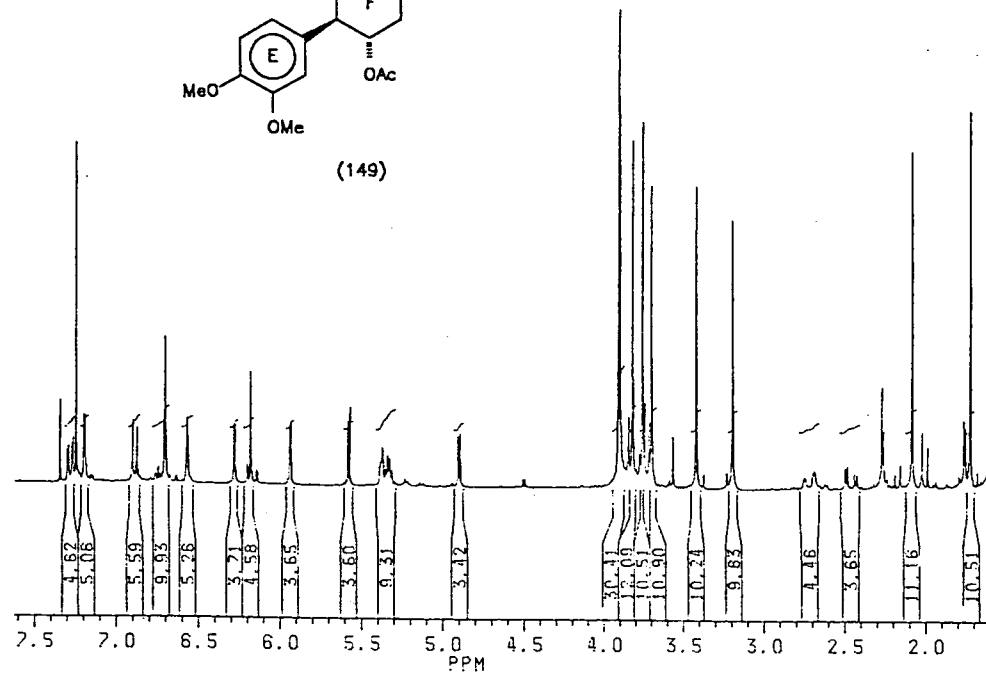
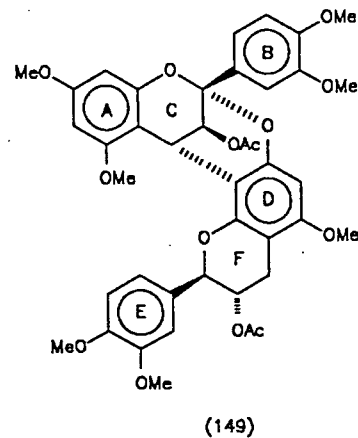
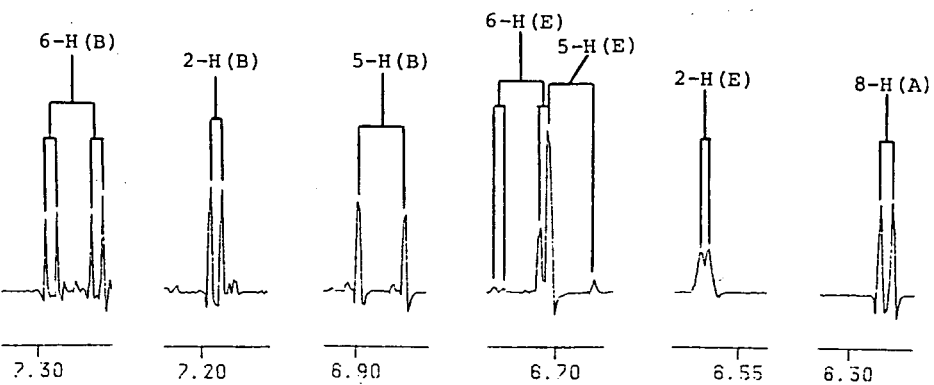
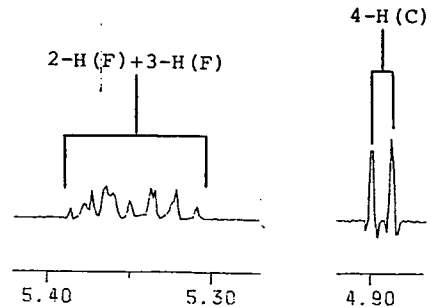
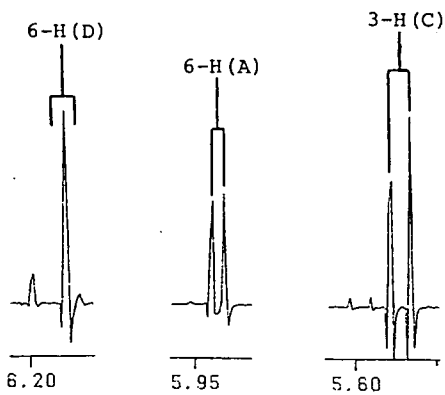
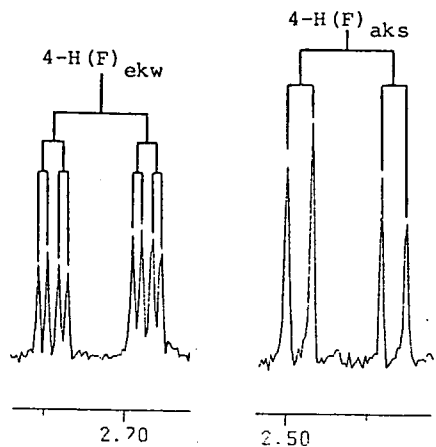
6.40

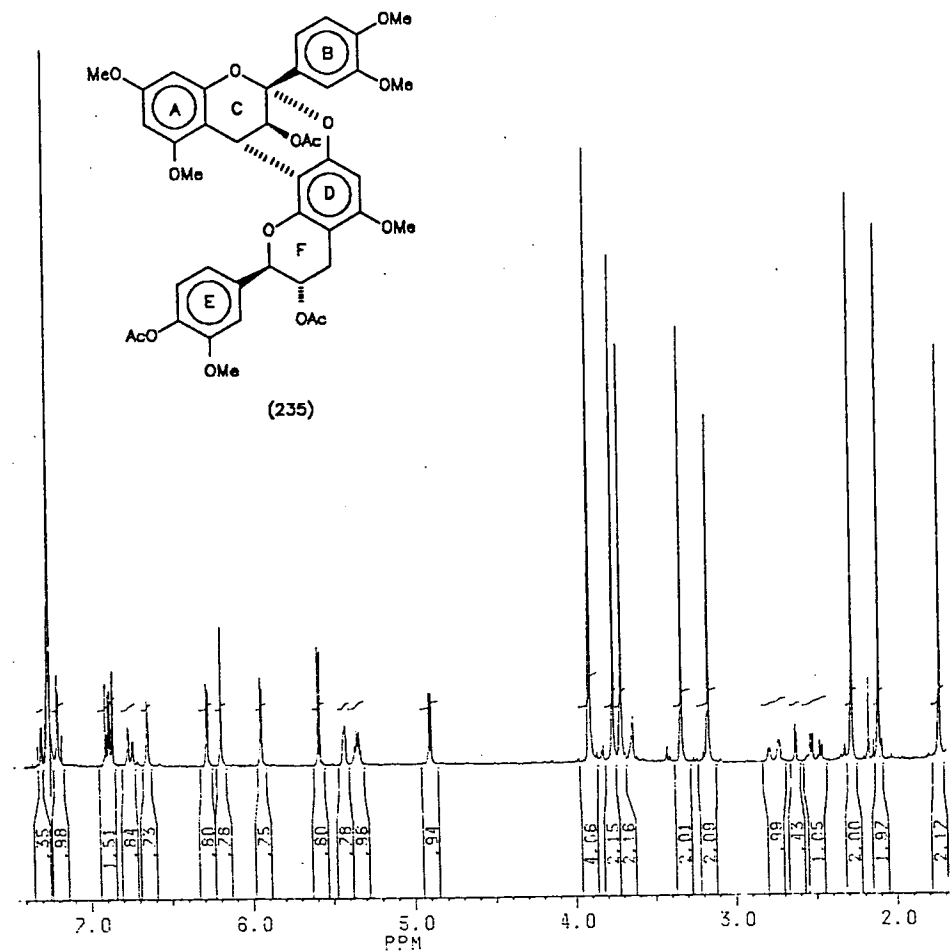
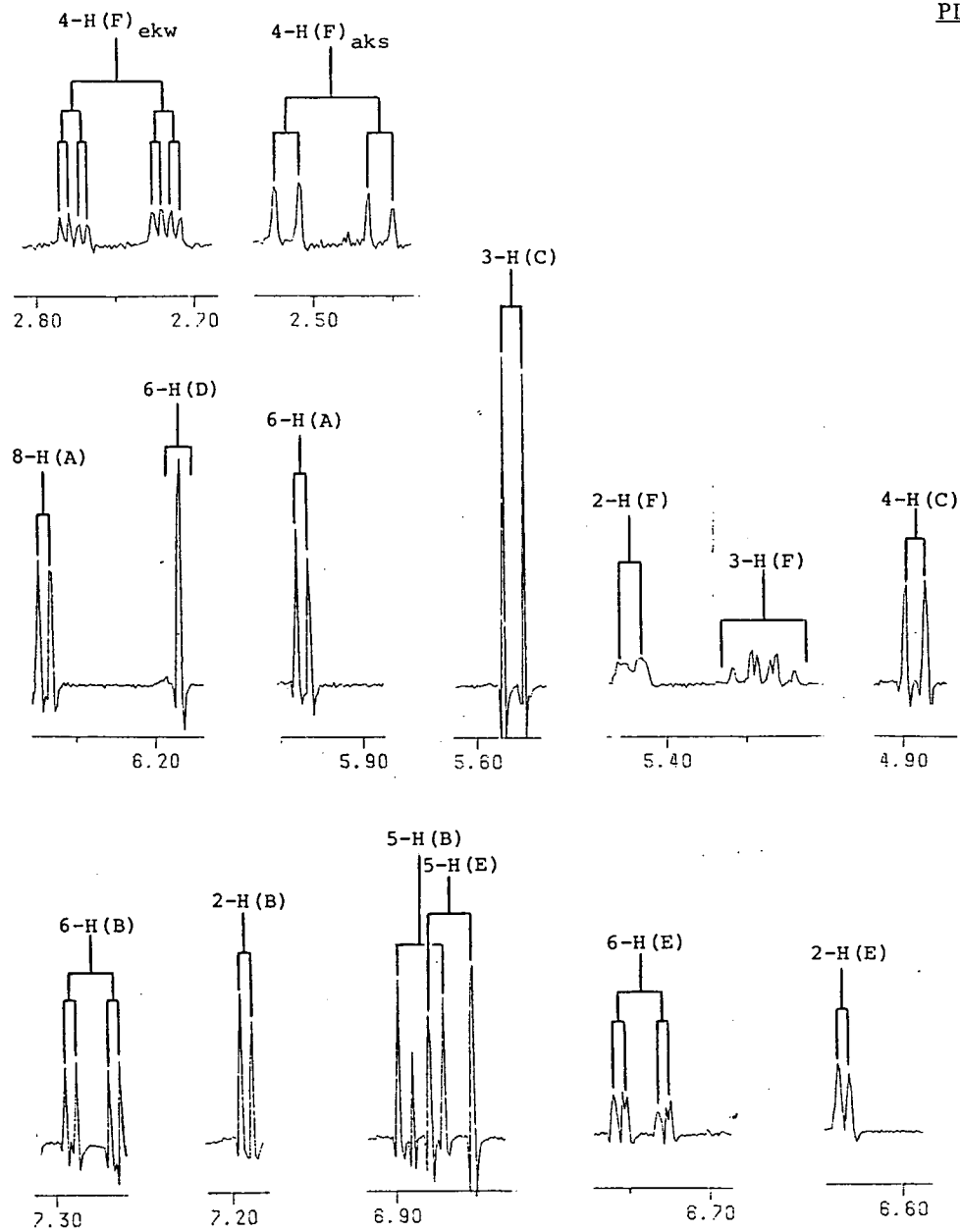
6-H (E)

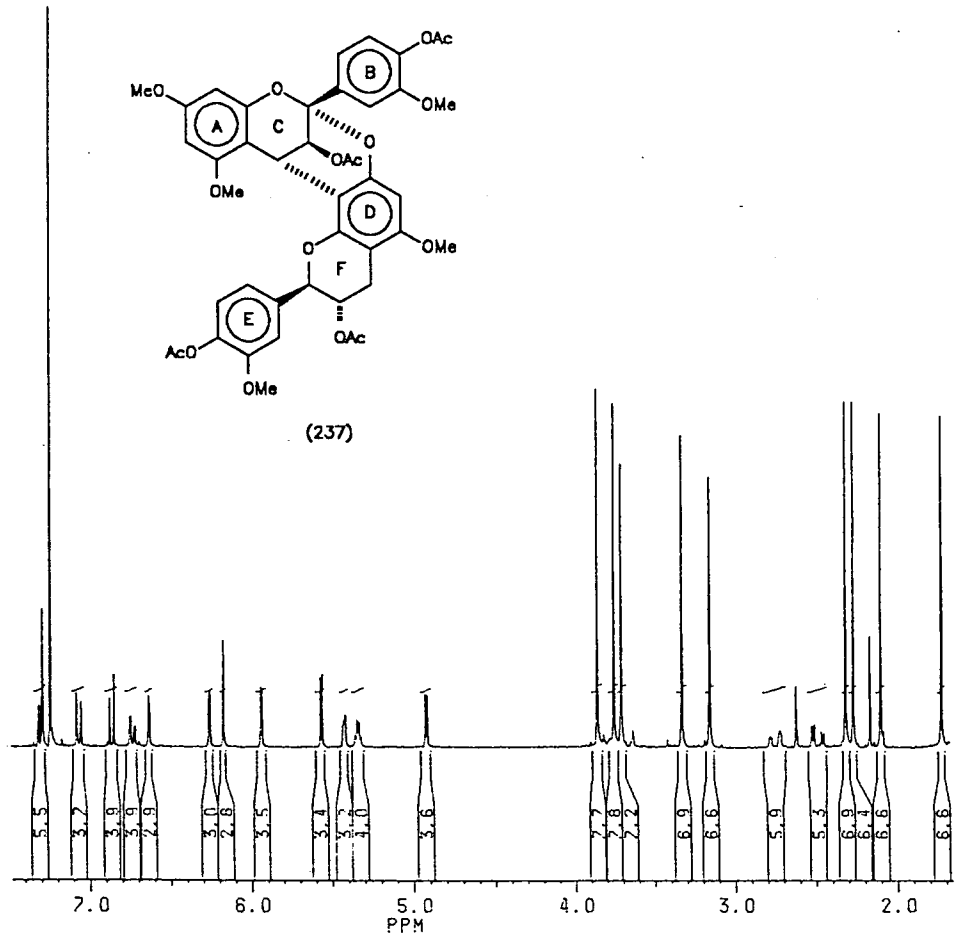
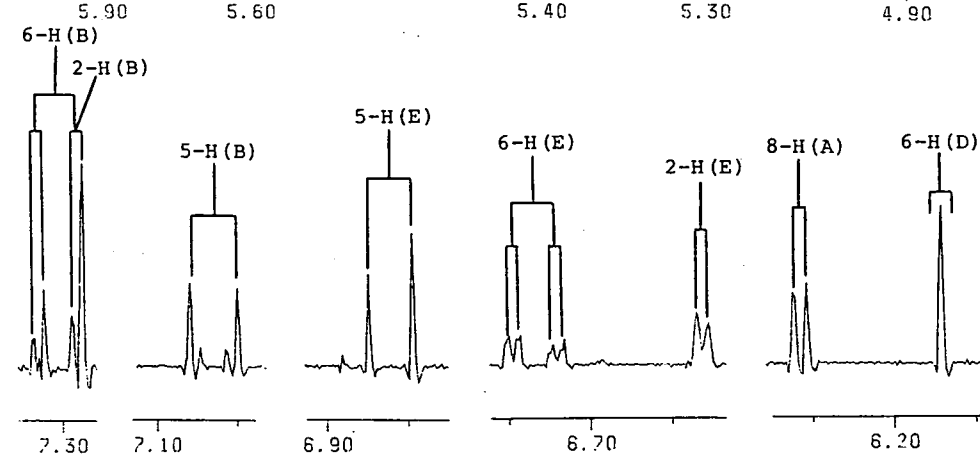
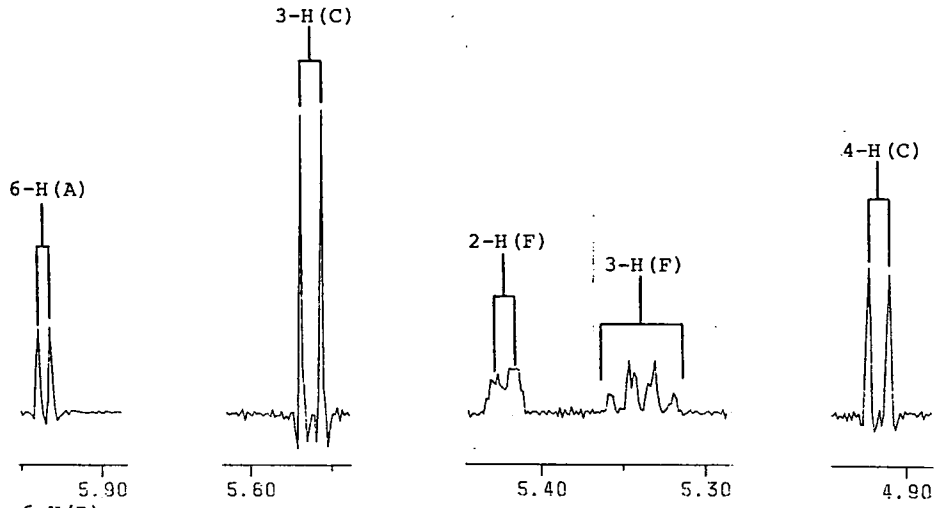
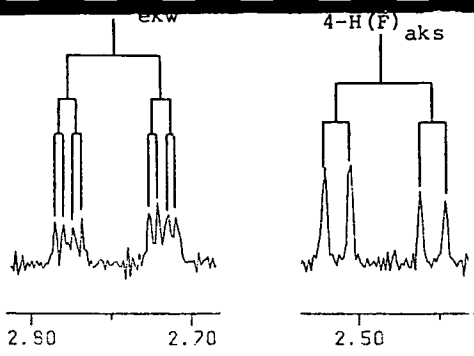


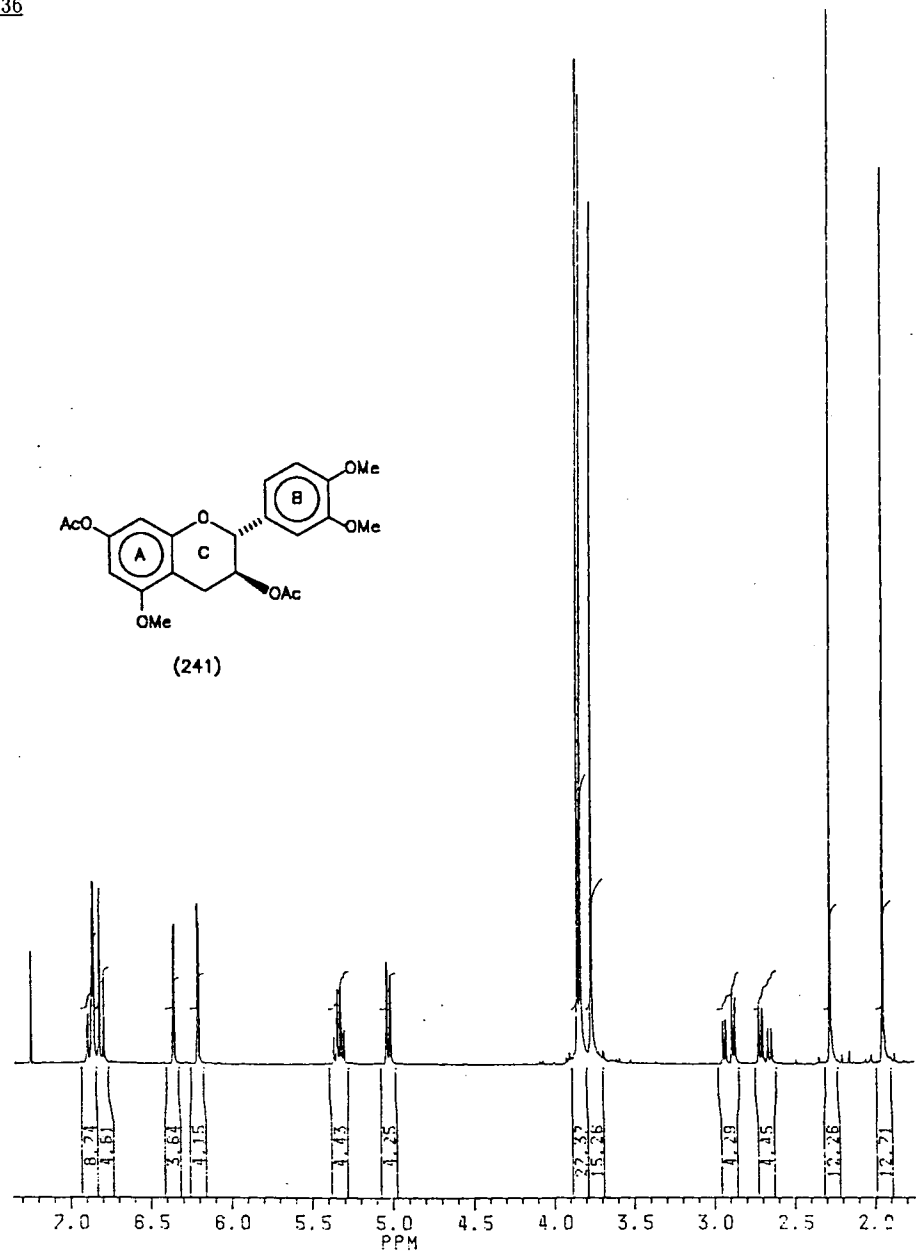
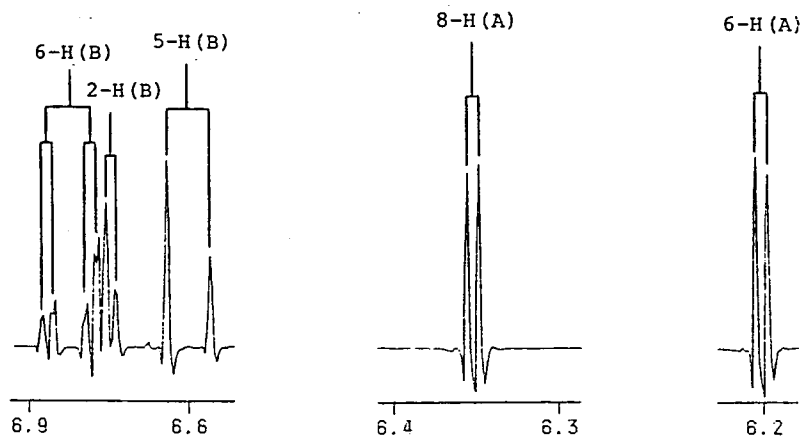
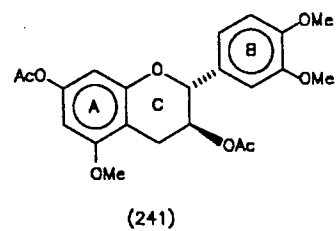
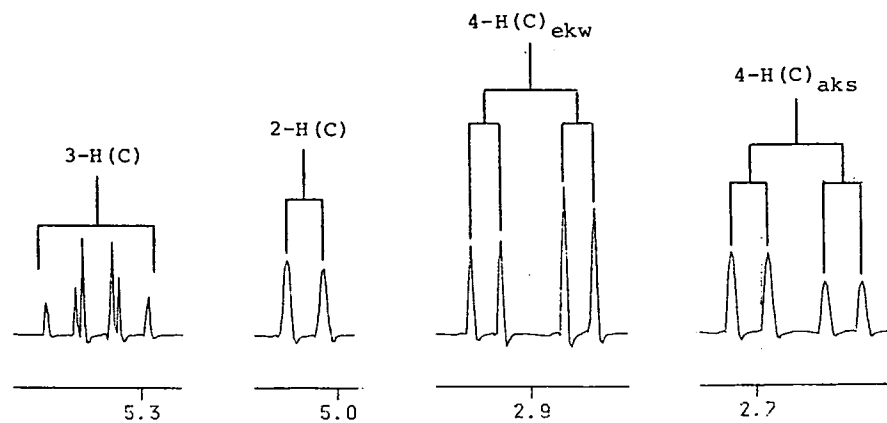


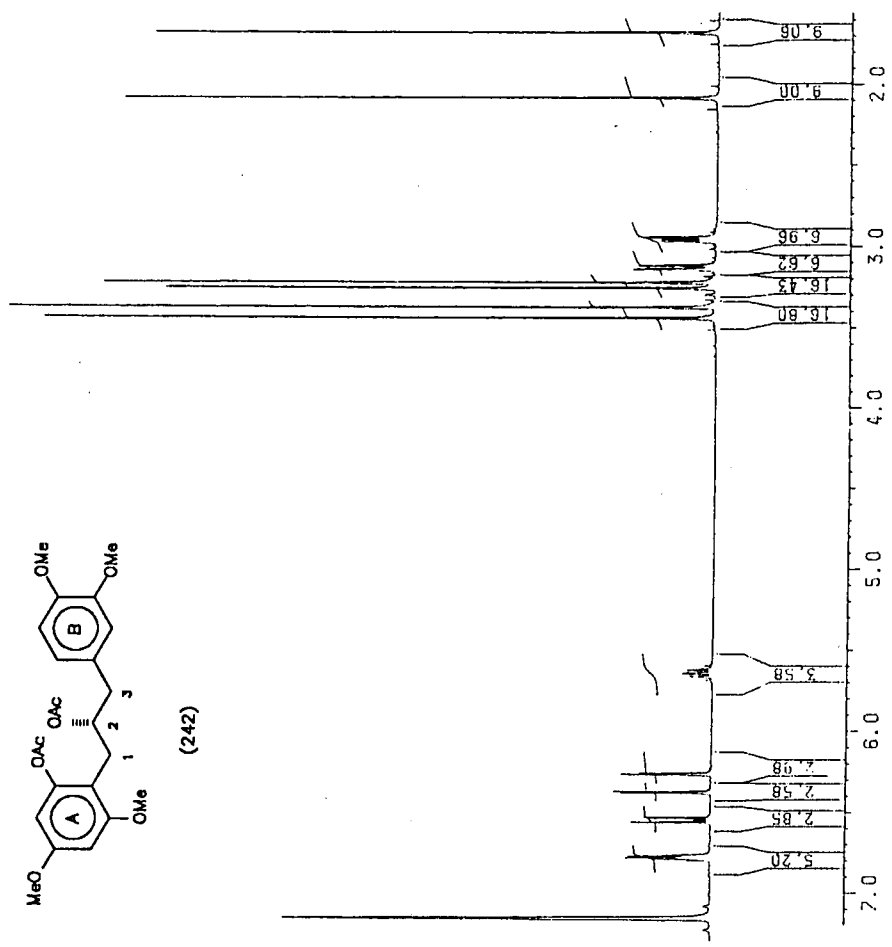
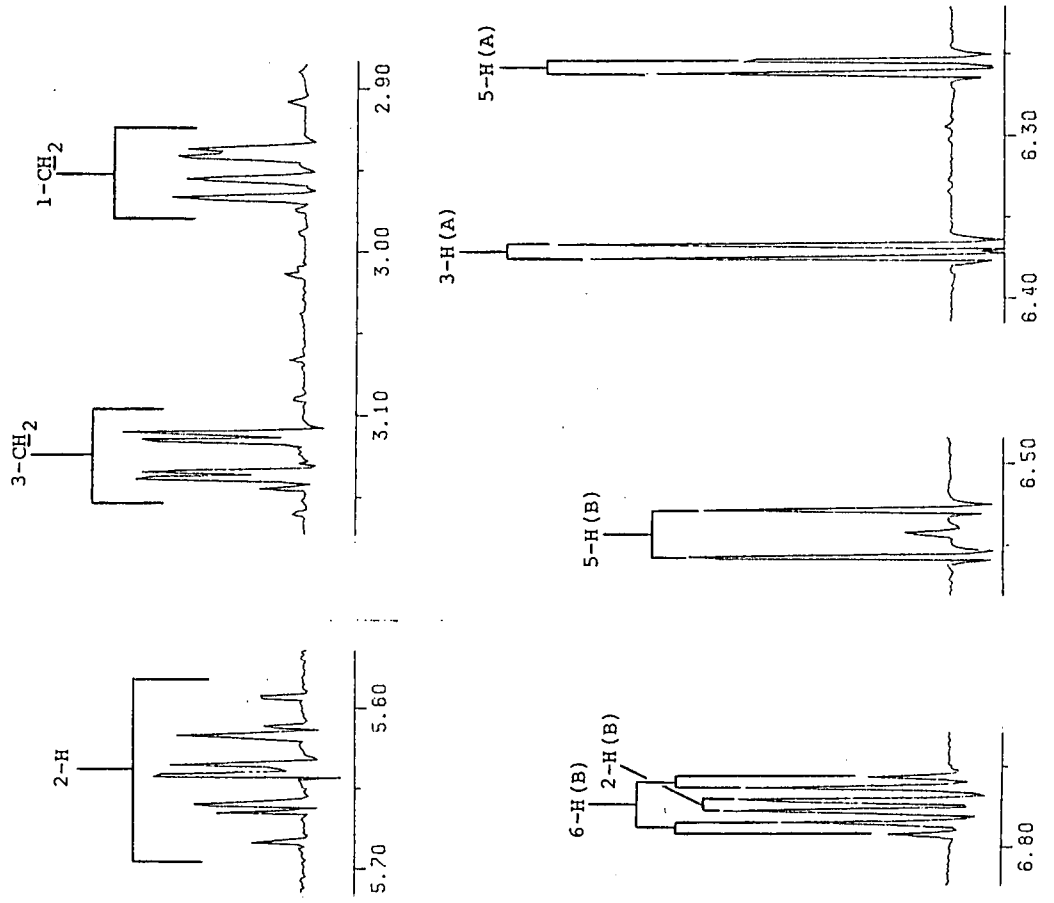


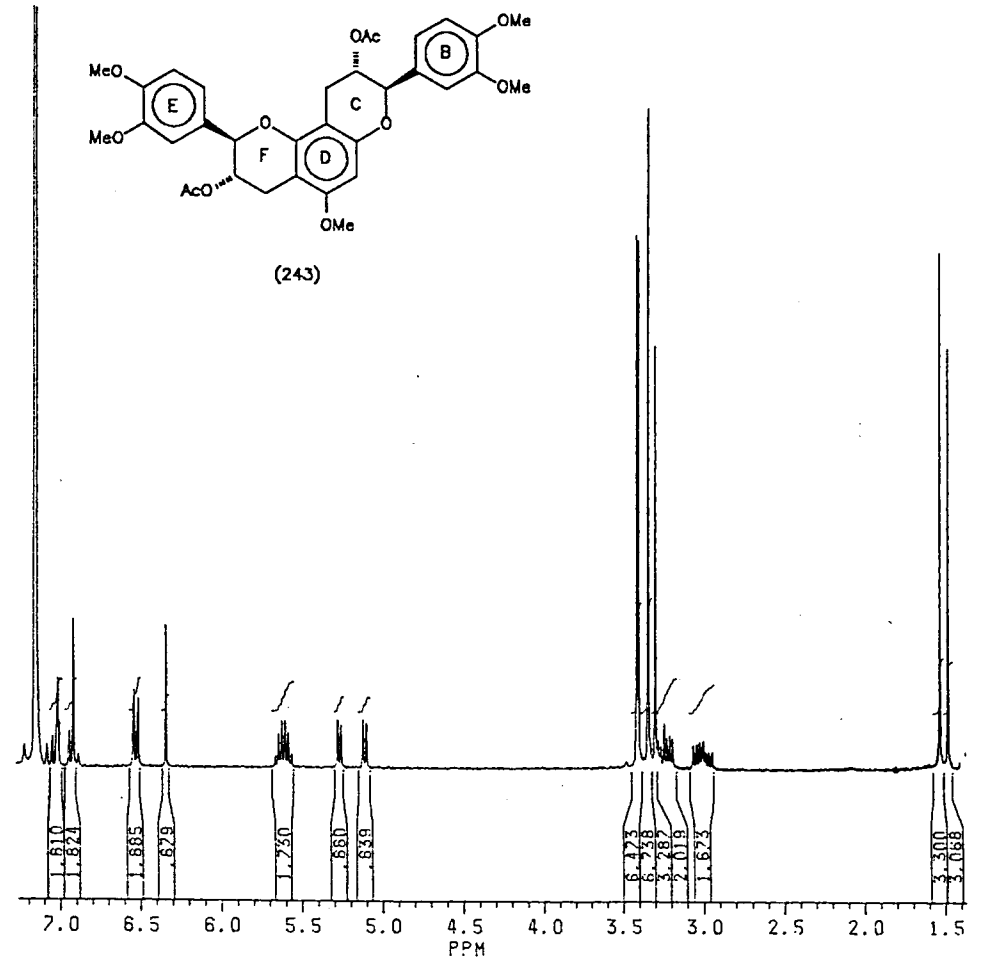
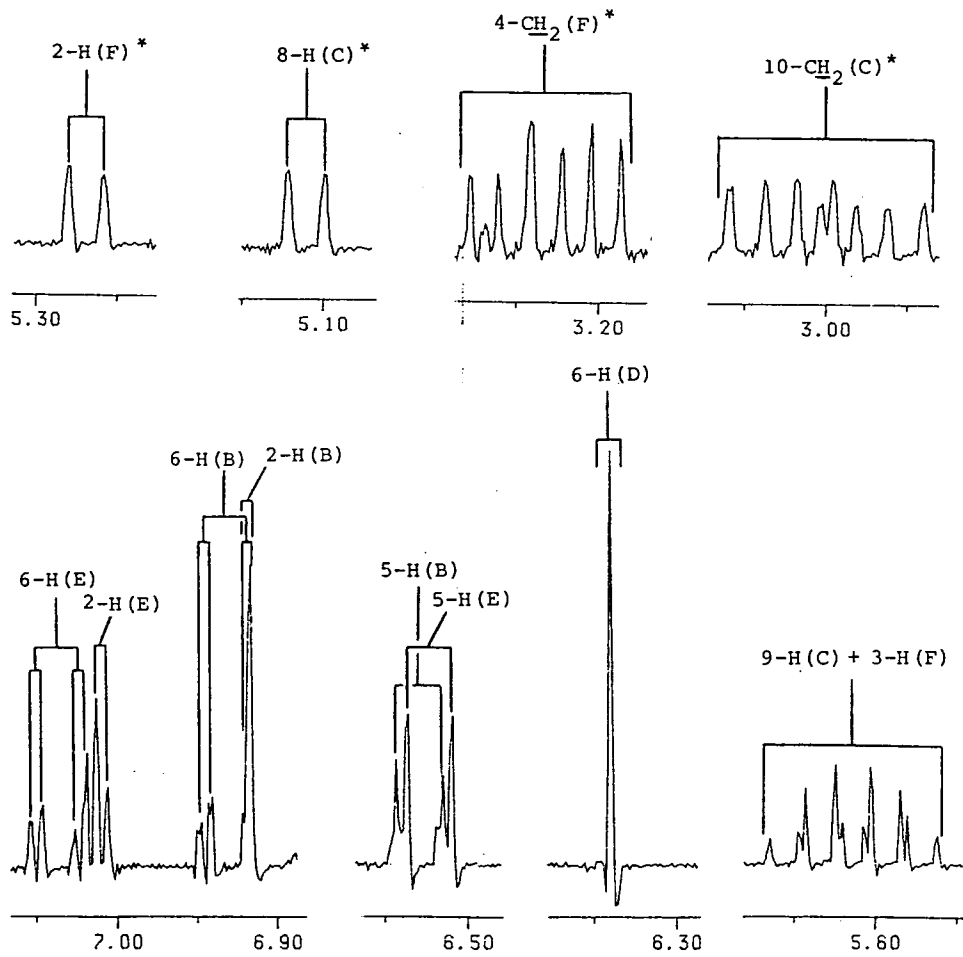




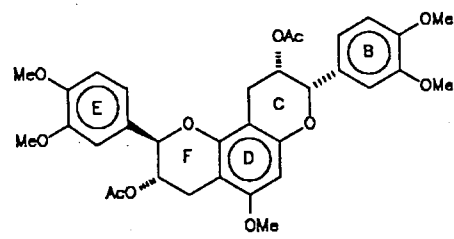
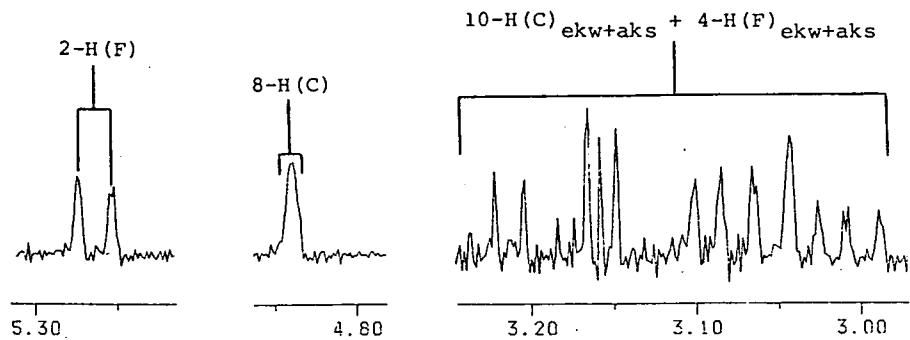




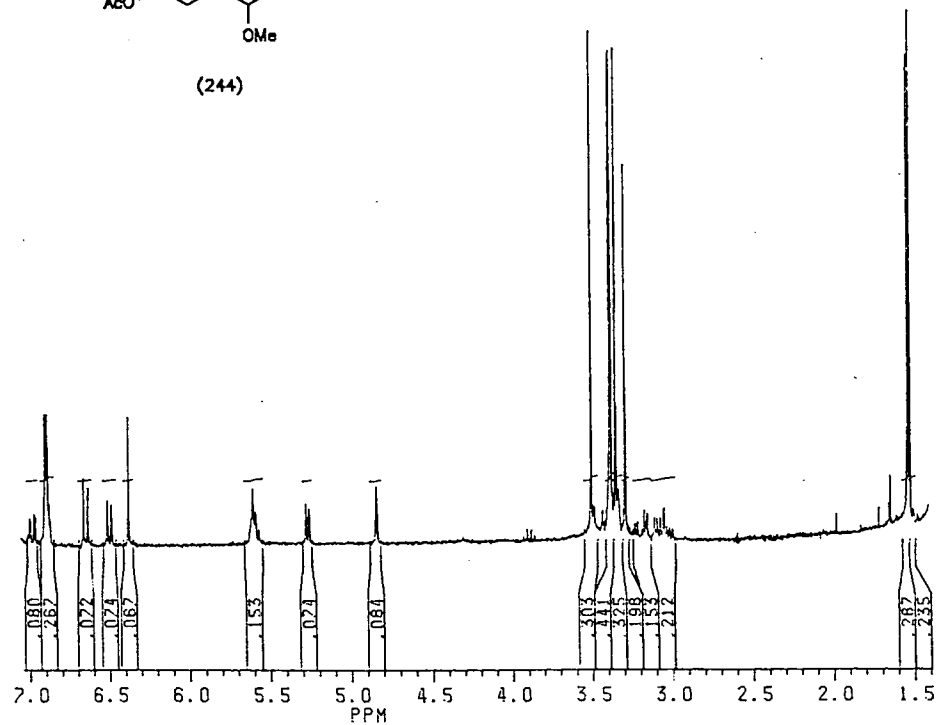
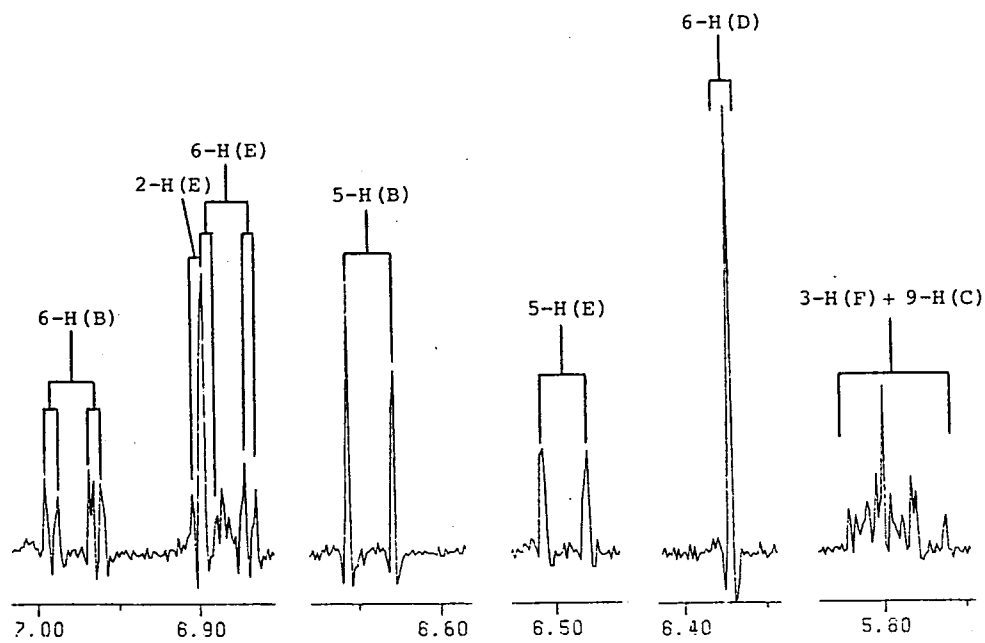


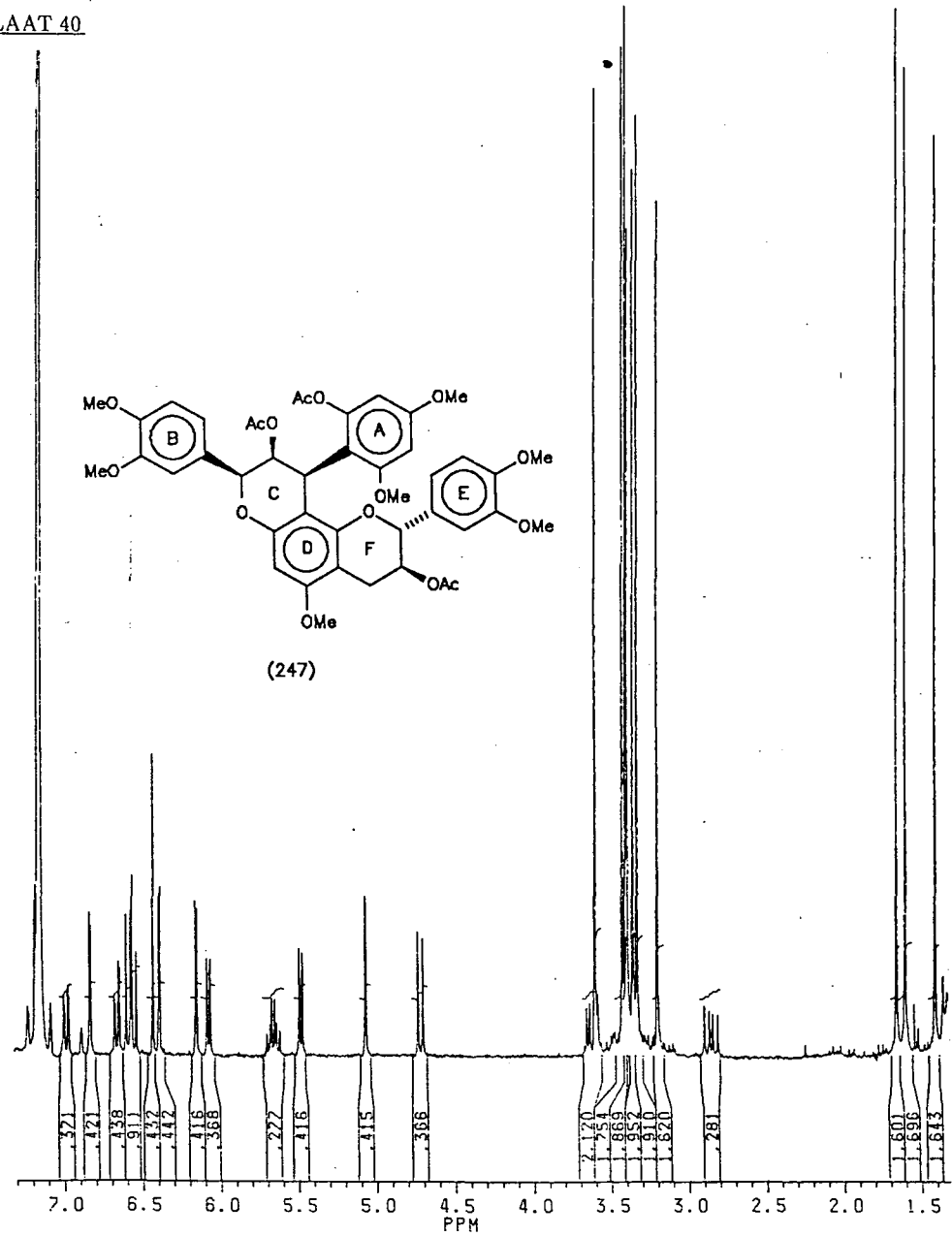
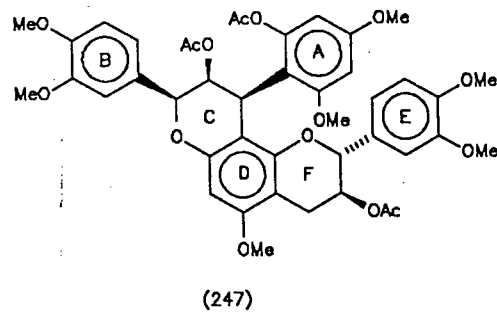
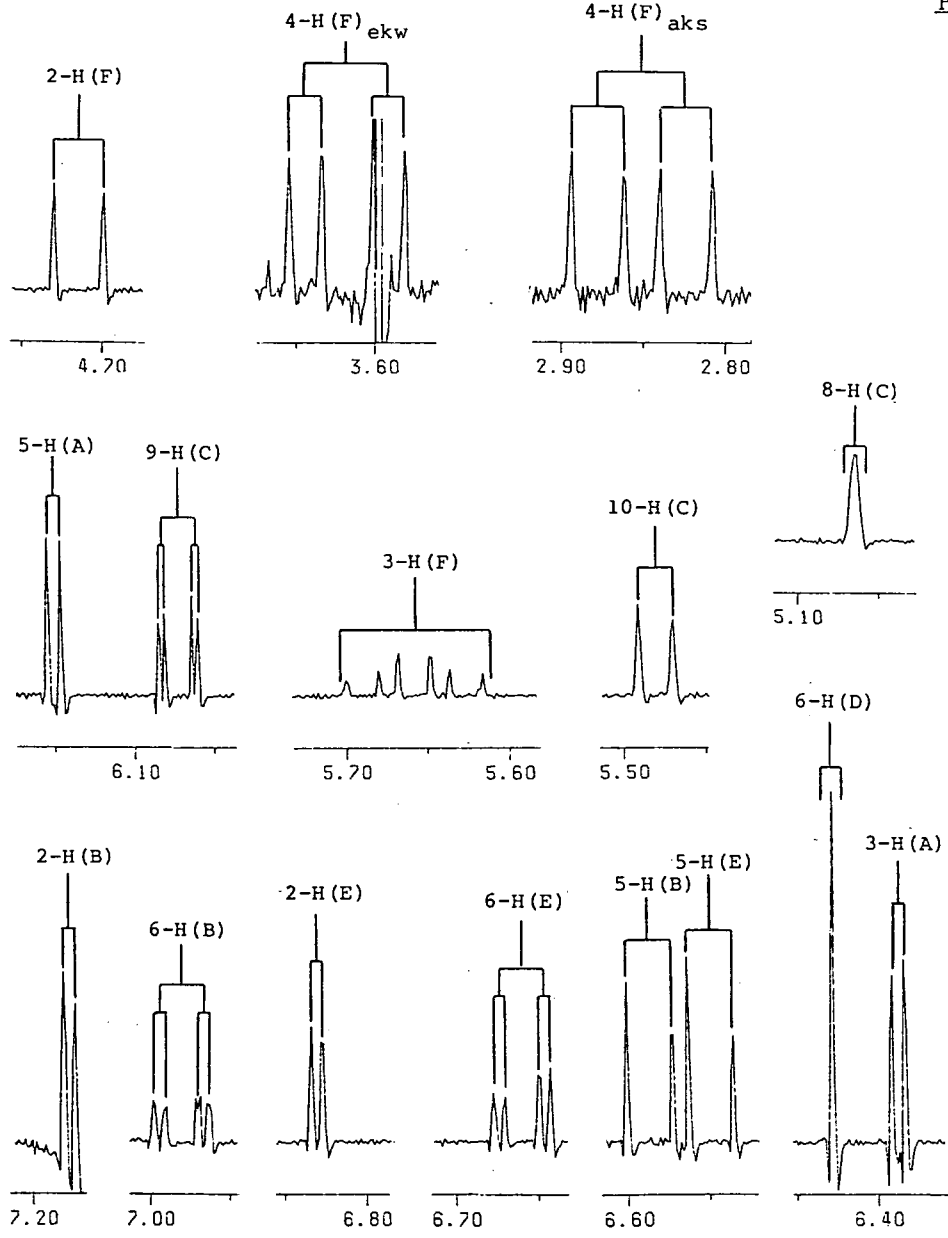


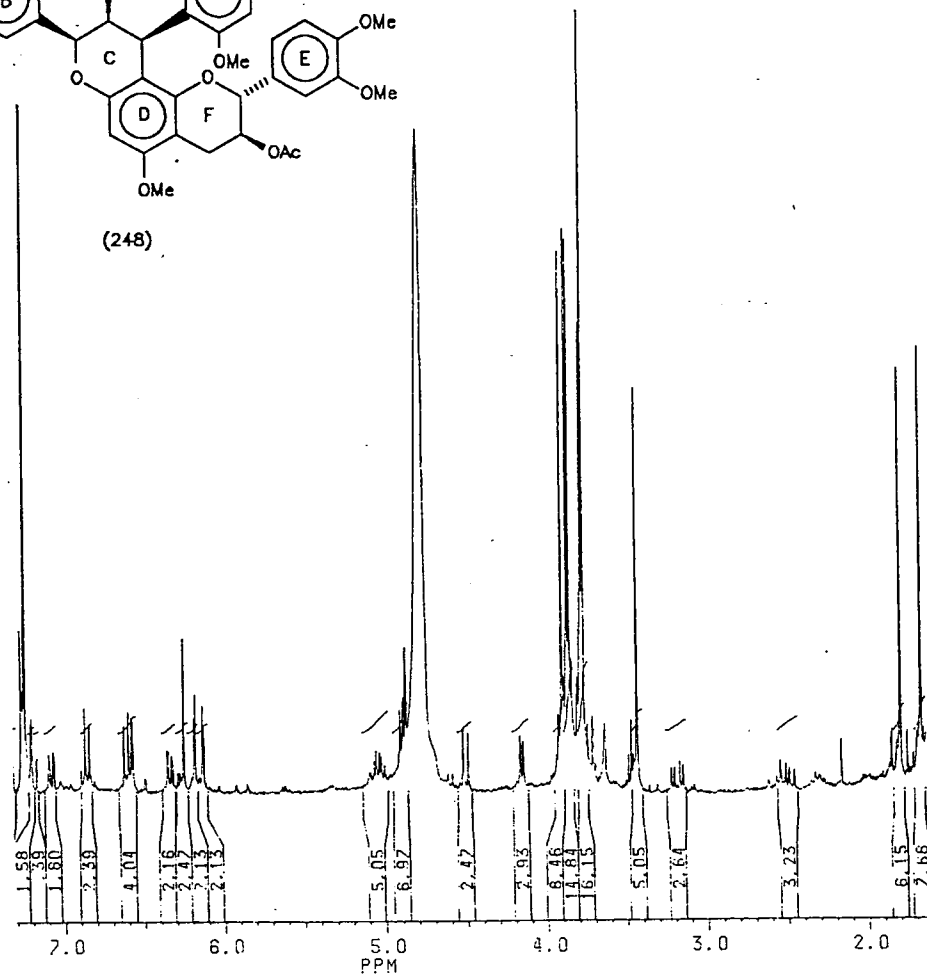
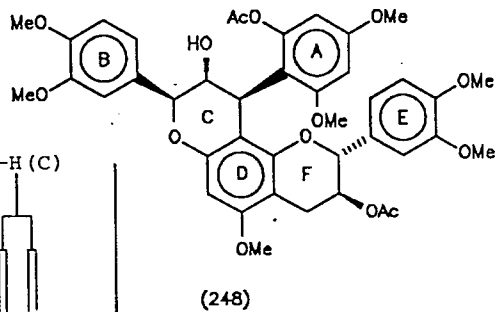
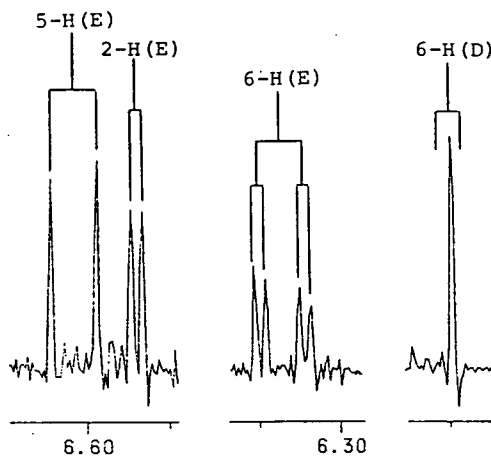
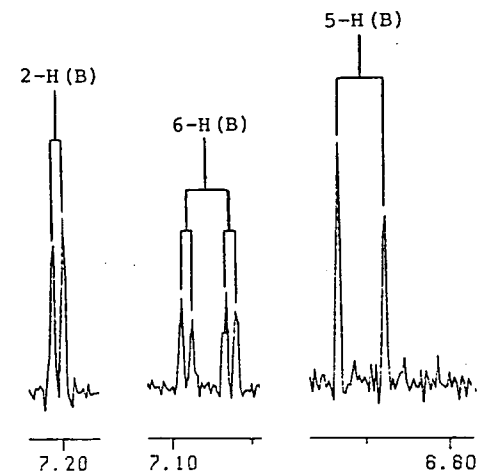
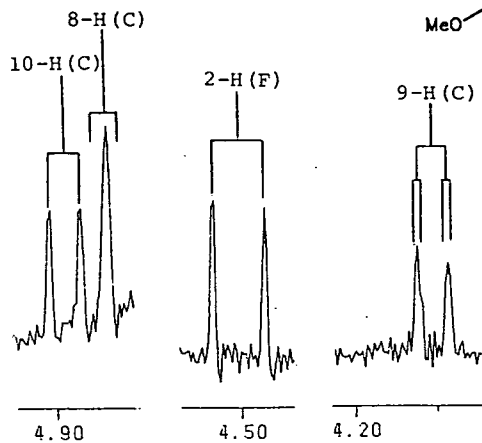
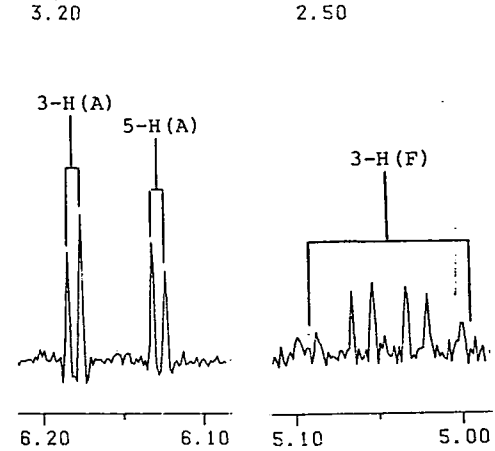
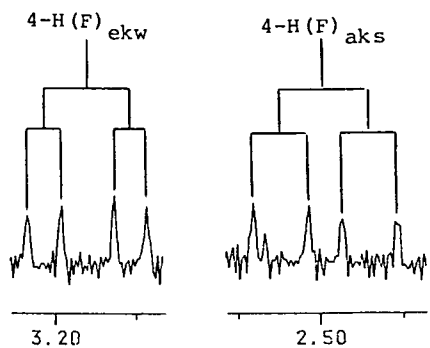
\* Kan omruil

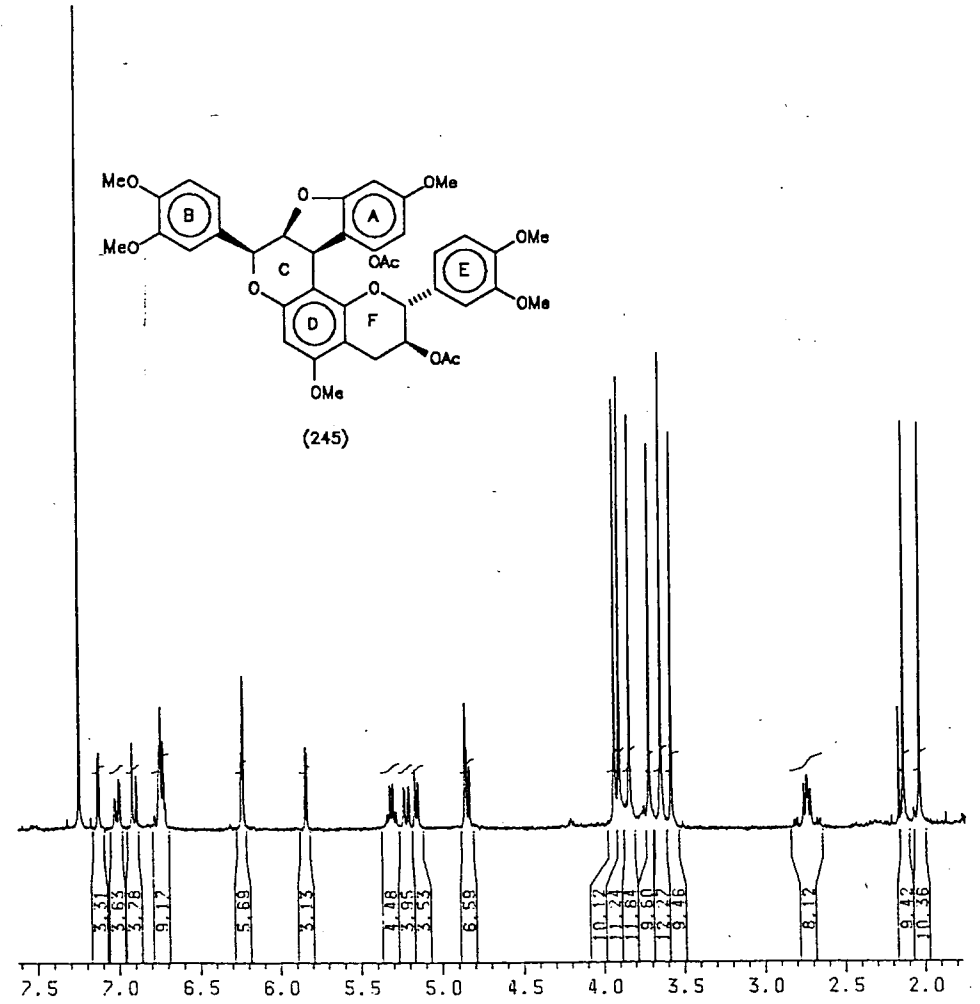
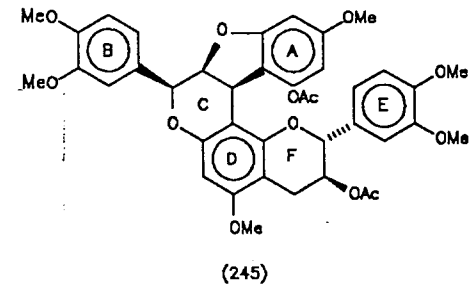
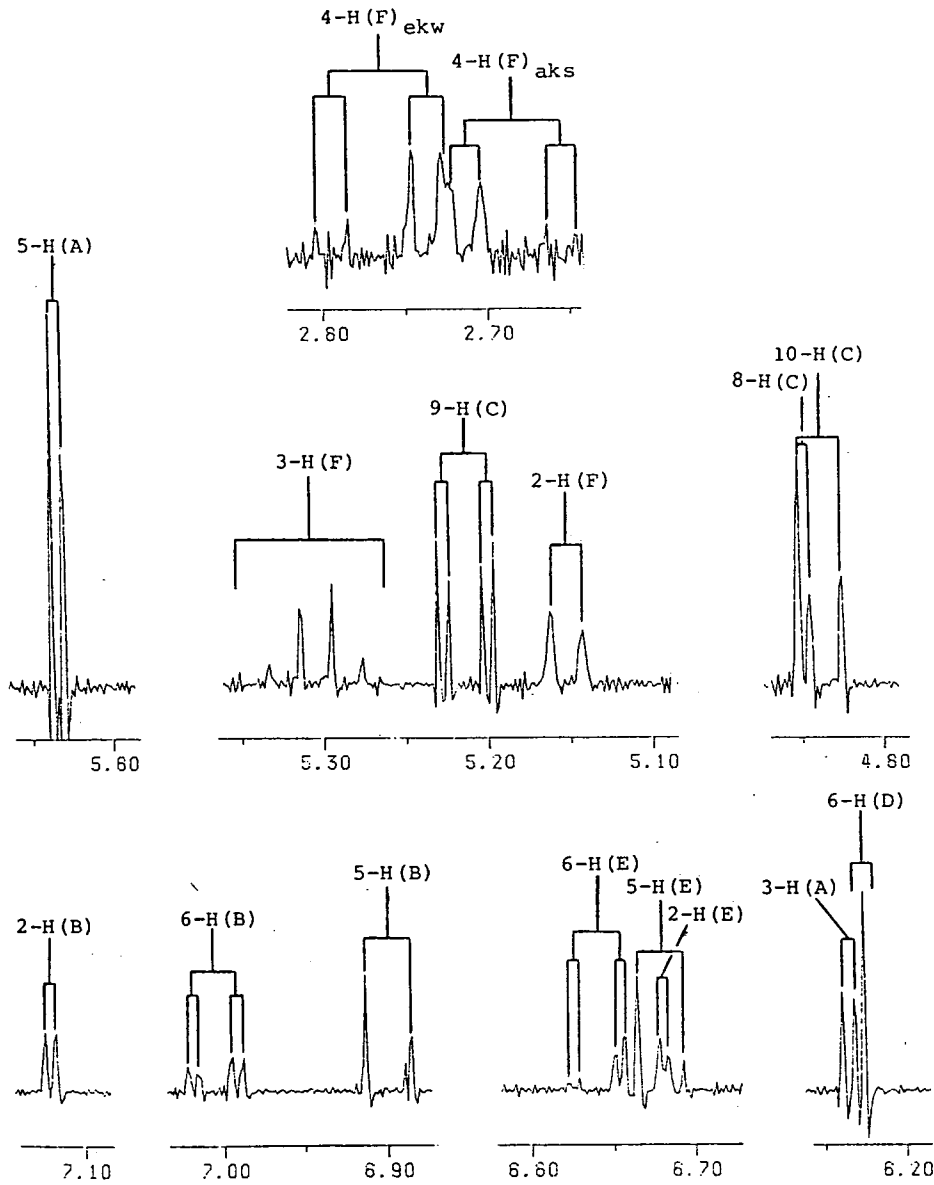


(244)

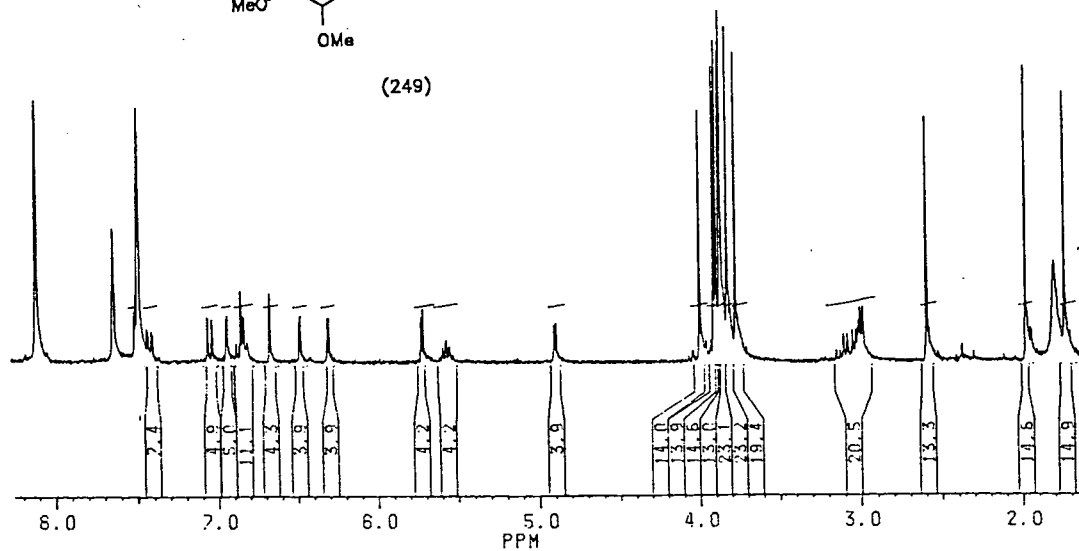
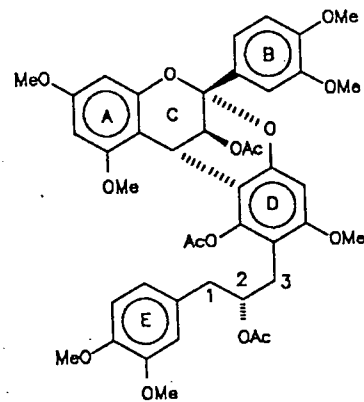
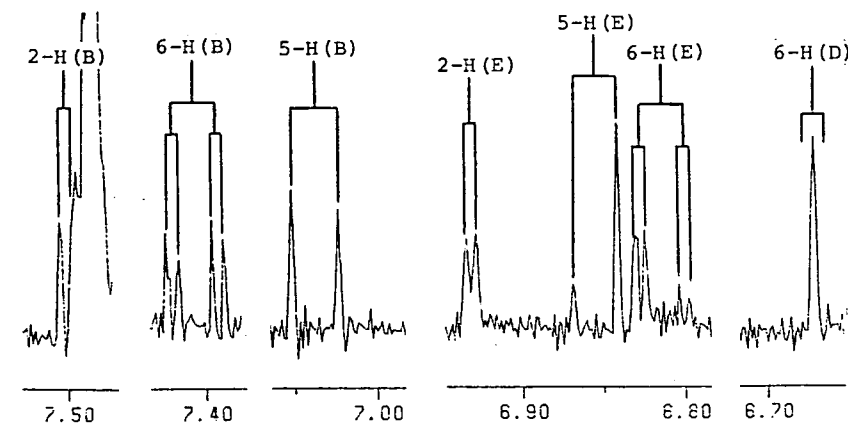
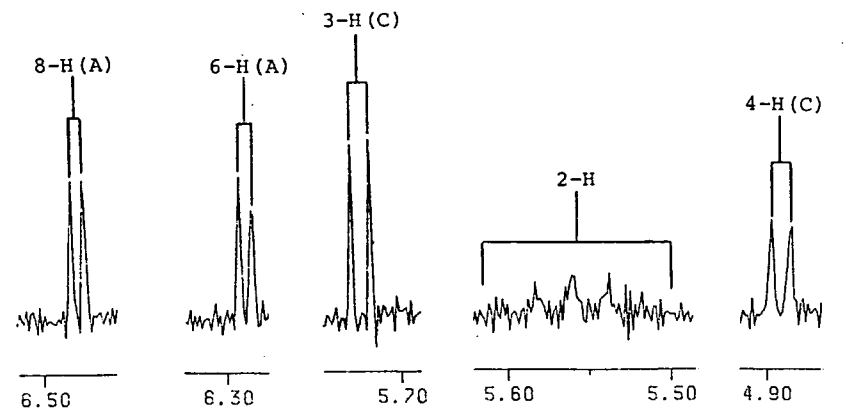
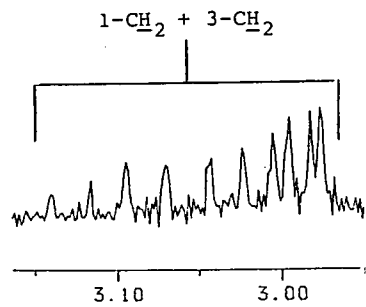


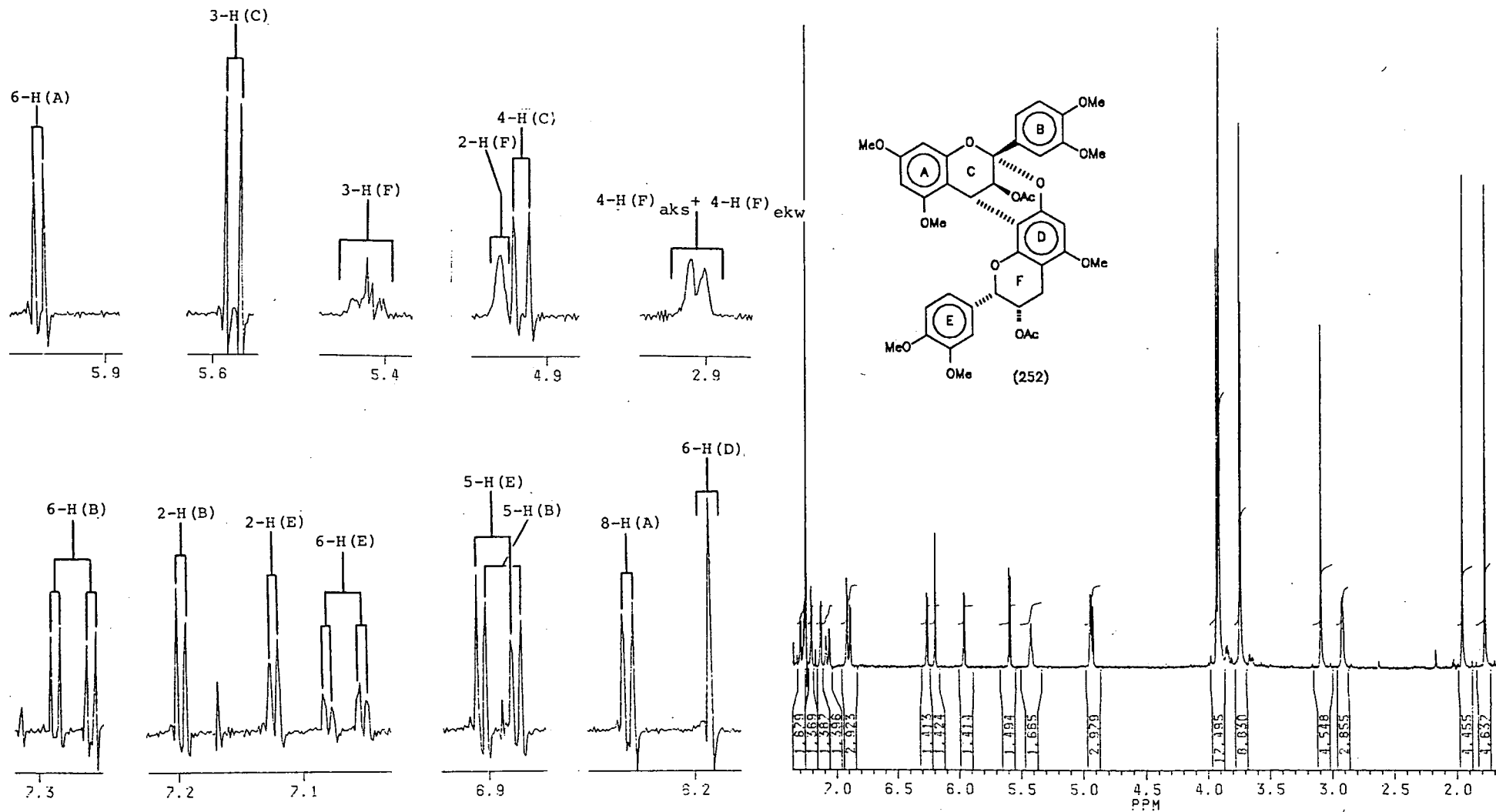












Tabel 1: <sup>1</sup>H k.m.r. (300 MHz) pieke (ppm) van tetrahidropirano[2,3-*h*]chromeen metieleterasetate (163), (167), (169) en A-tipe prorobinetinidien heptameteleter diasetaat (165) by 296 K. Multiplisiteite en J-waardes (Hz) word in hakies aangegee. [Oplosmiddel gespesifiseer].

RING	PROTON	(163) [C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ]	(167)[CDCl <sub>3</sub> ]	(169) [C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ]	(165) [CDCl <sub>3</sub> ]
A	3/5	6.31 (d,2.5)	6.19 (d,2.5)	6.39 (d,2.5)	7.13 (d,8.5)
	5/6	6.41 (dd,2.5,8.5)	6.09 (dd,2.5,8.5)	6.31 (dd,2.5,8.0)	6.49 (dd,2.5,8.5)
	6/8	7.29 (d,8.5)	6.37 (d,8.5)	7.12 - 7.16 <sup>a</sup>	6.54 (d,2.5)
B	2,6	6.80 (s)	6.44 (s)	6.83 (s)	6.93 (s)
C	8	5.50 (d,10.0)	5.11 (d,6.0)	5.54 (br.s,ca.1.0)	
	9/3	6.14 (dd,6.0,10.0)	5.71 (dd,5.0,6.0)	6.10 (dd,1.0,2.0)	5.47 (d,3.5)
	10/4	5.75 (d,6.0)	4.43 (d,5.0)	5.23 (d,2.0)	4.44 (d,3.5)
D	6	6.44 (s)	6.30 (s)	6.60 (s)	6.31 (s)
E	2	6.83 (d,2.0)	6.33 (d,2.0)	6.58 (d,2.0)	6.76 (d,2.0)
	5	6.40 (d,8.0)	6.58 (d,8.0)	6.45 (d,8.0)	6.80 (d,8.0)
	6	6.76 (dd,2.0,8.0)	6.26 (dd,2.0,8.0)	6.53 (dd,2.0,8.0)	6.84 (dd,2.0,8.0)
F	2	4.93 (d,6.5)	4.69 (d,9.0)	4.78 (d,7.5)	5.11 (d,7.0)
	3	5.49 (m)	4.87 (m)	5.33 (m)	5.25 (m)
	4aks.	2.90 (dd,6.5,16.5)	2.59 (dd,9.0,16.0)	2.86 (dd,8.0,16.0)	2.67 (dd,7.0,16.5)
	4ekw.	3.19 (dd,5.5,16.5)	3.10 (dd,5.5,16.0)	3.37 (dd,5.0,16.0)	2.83 (dd,5.0,16.5)
	OMe	3.14 (2-A), 3.27 (4-A), 3.31 (3-B,5-B), 3.32 (4-E), 3.34 (5-D), 3.49 (3-E), 3.80 (4-B) (elk s)	3.53 (3-E), 3.55 (2-A), 3.67 (4-A), 3.73 (3-B,5-B), 3.74 (4-B), 3.80 (4-E), 3.81 (5-D) (elk s)	3.27 (4-A), 3.29 (3-B,5-B), 3.31 (2-A), 3.33 (4-E), 3.37 (3-E), 3.39 (5-D), 3.79 (4-B) (elk s)	3.70 (3-E), 3.72 (7-A), 3.77 (5-D), 3.86 (4-B), 3.88 (3-B,5-B,4-E) (elk s)
OAc	1.46,1.49 (elk s)	1.85,1.90 (elk s)	1.44,1.60 (elk s)	1.85,1.93 (elk s)	

<sup>a</sup>Oorvleuel deur C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>

Tabel 2: <sup>1</sup>H k.m.r. (300 MHz) pieke (ppm) van tetrahydropiranochromeen metieleterasetate (171) (173), (200) en (202) in CDCl<sub>3</sub> by 296 K. [Multiplisiteit en J-waardes (Hz) in hakies]

RING	PROTON	(171)	(173)	(200)	(202)
A	3	6.15 (d, 2.5)	6.48 (d, 2.5)	6.32 (d, 2.5)	6.14 (d, 2.5)
	5	5.99 (dd, 2.5, 8.5)	6.42 (dd, 2.5, 8.0)	6.48 (dd, 2.5, 8.5)	6.34 (dd, 2.5, 8.5)
	6	6.24 (d, 8.5)	6.81 (d, 8.0)	7.47 (d, 8.5)	7.21 (d, 8.5)
B	2, 6	6.37 (s)	6.51 (s)	6.44 (s)	6.10 (s)
C	8/6	5.19 (d, 5.0)	4.95 (d, 10.0)	5.35 (br. s, ca. 1.0)	5.37 (d, 6.0)
	9/7	5.82 (dd, 4.0, 5.0)	5.28 (dd, 6.0, 10.0)	5.30 (dd, 1.0, 2.0)	5.95 (dd, 5.0, 6.0)
	10/8	4.38 (d, 4.0)	5.08 (d, 6.0)	4.29 (d, 2.0)	4.14 (d, 5.0)
D	6/10	6.34 (s)	6.12 (s)	6.26 (s)	6.30 (s)
E	2/2, 6	6.10 (s)	6.62 (s)	6.66 (d, 2.0)	6.59 (d, 2.0)
	5			6.73 (d, 8.5)	6.70 (d, 8.0)
	6			6.64 (dd, 2.0, 8.5)	6.55 (dd, 2.0, 8.0)
F	2	4.95 (d, 9.0)	4.94 (d, 8.0)	4.87 (d, 6.0)	4.58 (d, 7.0)
	3	4.87 (m)	5.35 (m)	5.35 (m)	5.32 (m)
	4 <sub>aks.</sub>	2.60 (dd, 9.5, 16.0)	2.71 (dd, 8.0, 16.5)	2.67 (dd, 5.5, 17.0)	2.62 (dd, 6.0, 17.0)
	4 <sub>ekw.</sub>	3.18 (dd, 6.0, 16.0)	3.08 (dd, 6.0, 16.5)	2.83 (dd, 5.0, 17.0)	2.90 (dd, 5.5, 17.0)
	OMe	3.54 (3-E, 5-E), 3.60 (2-A), 3.63 (4-A), 3.70 (3-B, 5-B), 3.71 (4-E) <sup>a</sup> , 3.75 (4-B) <sup>a</sup> , 3.84 (5-D) (elk s)	3.55 (9-D), 3.78 (3-B, 5-B), 3.80 (2-A), 3.81 (4-A), 3.82 (4-E) <sup>b</sup> , 3.83 (4-B) <sup>b</sup> , 3.84 (3-E, 5-E) (elk s)	3.52 (2-A), 3.74 (3-B, 5-B), 3.75 (3-E), 3.77 (4-A), 3.81 (5-D), 3.82 (4-B, 4-E), (elk s)	3.59 (3-B, 5-B), 3.66 (2-A), 3.69 (4-B), 3.71 (4-A), 3.75 (3-E), 3.81 (5-D, 4-E), (elk s)
OAc	1.87, 1.96 (elk s)	1.74, 1.93 (elk s)	1.89, 1.91 (elk s)	1.87, 1.91 (elk s)	

<sup>a</sup>Toekennings mag omruil

<sup>b</sup>Kan omruil

Tabel 3: <sup>1</sup>H k.m.r. (300 MHz) pieke (ppm) van tetrahidropirano=[2,3-f]chromeen (175) en tetrahidropirano[2,3-h]=chromeen (177) by 296 K. Multiplisiteite en J-waardes (Hz) word in hakies aangegee. [Oplosmiddel gespesifiseer]

RING	PROTON	(175) [(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO]	(177) [C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ]
A	5/3	6.79 (d, 8.5)	6.35 (d, 2.5)
	6/5	6.55 (dd, 2.5, 8.5)	6.69 (dd, 2.5, 8.5)
	8/6	6.41 (d, 2.5)	7.62 (d, 8.5)
B	2, 6	6.43 (s)	6.42 (s)
C	2/8	4.88 (d, 10.0)	5.66 (d, 10.0)
	3/9	6.12 (t, 10.0)	5.81 (dd, 6.0, 10.0)
	4/10	4.57 (d, 10.0)	5.68 (d, 6.0)
E	2/2, 6	6.63 (d, 2.0)	6.85 (d, 2.0)
	5	6.81 (d, 8.0)	6.48 (d, 8.0)
	6	6.53 (dd, 2.0, 8.0)	6.79 (dd, 2.0, 8.0)
F	2	4.86 (d, 9.5)	4.64 (d, 8.0)
	3	4.80 (m)	5.48 (m)
	4aks.	2.66 (dd, 9.0, 17.0)	2.85 (dd, 8.5, 16.0)
	4ekw.	3.19 (dd, 6.5, 17.0)	3.79 (dd, 6.0, 16.0)
G	3/5	6.63 (d, 2.0)	7.06 (d, 8.5)
	5/6	6.47 (dd, 2.0, 8.5)	6.51 (dd, 2.5, 8.5)
	6/8	6.72 (d, 8.5)	6.55 (d, 2.5)
H	2, 6	6.73 (s)	6.71 (s)
I	6/2	5.06 (d, 10.0)	4.89 (d, 10.0)
	7/3	5.36 (dd, 6.0, 10.0)	6.75 (t, 10.0)
	8/4	5.23 (d, 6.0)	5.06 (d, 10.0)
	OMe	3.45 (9-D), 3.55 (3-B, 5-B), 3.64 (4-B) <sup>a</sup> , 3.68 (3-E), 3.70 (4-H) <sup>a</sup> , 3.77 (4-G), 3.78 (3-H, 5-H), 3.79 (7-A), 3.80 (4-E), 3.91 (2-G) (elk s)	3.11 (2-A), 3.27 (4-A), 3.32 (7-G), 3.34 (3-B, 5-B), 3.36 (4-E), 3.49 (3-H, 5-H), 3.52 (3-E), 3.66 (5-D), 3.73, 3.84 (elk s)
	OAc	1.45, 1.78, 1.86 (elk s)	1.42, 1.49, 1.50 (elk s)

<sup>a</sup>Toeseggings kan omruil

Tabel 4: <sup>1</sup>H k.m.r. (300 MHz) pieke (ppm) van (-)-robinetinidol-(4β, 8)-(+)-gallokesjien nonametieseleter diasetaat (161) en (-)-robinetinidol -(4α, 8)- en (4β, 8)-(+)-katesjien oktameseleter diasetaat (46) en (182) in CDCl<sub>3</sub> by 296 K. [Multiplisiteite en J-waardes (Hz) in hakies]

RING	PROTON	(161)	(46)	(182)
A	5	6.65 (d, 8.5)	6.66 (d, 8.5)	6.66 (d, 8.5)
	6	6.21 (dd, 2.5, 8.5)	6.43 (dd, 2.0, 8.5)	6.23 (dd, 2.5, 8.5)
	8	5.78 (d, 2.5)	6.40 (d, 2.0)	5.79 (d, 2.5)
B	2, 6	6.54 (s)	6.36 (s)	6.53 (s)
C	2	5.28 (d, 9.5)	4.82 (d, 10.0)	5.25 (d, 9.5)
	3	5.52 (dd, 6.5, 9.5)	6.10 (t, 10.0)	5.54 (dd, 6.5, 9.5)
	4	4.89 (d, 6.5)	4.83 (d, 10.0)	4.91 (d, 6.5)
D	6	6.16 (s)	6.16 (s)	6.16 (s)
E	2, 6/2	6.30 (s)	6.53 (d, 2.0)	6.63 (d, 2.0)
	5		6.64 (d, 8.0)	6.72 (d, 8.0)
	6		6.47 (dd, 2.0, 8.0)	6.62 (dd, 2.0, 8.0)
F	2	4.07 (d, 8.5)	4.79 (d, 8.5)	4.12 (d, 8.5)
	3	5.06 (m)	4.85 (m)	5.13 (m)
	4aks.	2.55 (dd, 8.0, 17.0)	2.68 (dd, 8.5, 16.0)	2.57 (dd, 8.0, 17.0)
	4ekw.	3.10 (dd, 6.5, 17.0)	3.09 (dd, 6.0, 16.0)	3.09 (dd, 6.5, 17.0)
	OMe	3.49 (7-A), 3.69 (3-E, 5-E), 3.78 (3-B, 5-B), 3.80(x3), 3.84 (5/7-D)(elk s)	3.60 (3-B, 5-B), 3.69, 3.72, 3.75, 3.82, 3.83, 3.85 (elk s)	3.48 - 3.85 (x8) (elk s)
OAc	1.75, 1.84 (elk s)	1.58, 1.85 (elk s)	1.73, 1.80 (elk s)	

Tabel 5:  $^1\text{H}$  k.m.r. (300 MHz) pieke (ppm) van (-)-robinetinidol-(4 $\alpha$ , 6)- en (4 $\beta$ , 6)-(+)-katesjien oktametieleter diasetate (41) en (185) in  $\text{CDCl}_3$  by 296 K [Multiplisiteite en J-waardes (Hz) in hakies]

RING	PROTON	(41)	(185) <sup>a</sup>	
			Rotameer A	Rotameer B
A	5	6.61 (d, 8.5)	6.77 (d, 8.5)	6.88 (d, 8.5)
	6	6.39 (dd, 2.5, 8.5)	6.40 (dd, 2.0, 8.5)	6.42 (dd, 2.0, 8.5)
	8	6.49 (d, 2.5)	6.54 (d, 2.0)	6.54 (d, 2.0)
B	2,6	6.71 (s)	6.61 (s)	6.62 (s)
C	2	4.92 (d, 10.0)	5.19 (d, 9.0)	5.25 (d, 10.0)
	3	6.08 (t 10.0)	5.52 (dd, 6.0, 9.0)	5.56 (dd, 7.0, 10.0)
	4	4.70 (d, 10.0)	4.71 (d, 6.0)	5.04 (d, 7.0)
D	8	6.29 (s)	6.31 (s)	6.37 (s)
E	2	6.90 (d, 2.0)	6.90 (d, 2.0)	6.89 (d, 2.0)
	5	6.85 (d, 8.0)	6.84 (d, 8.0)	6.81 (d, 8.0)
	6	6.93 (dd, 2.0, 8.0)	6.93 (dd, 2.0, 8.0)	6.85 (dd, 2.0, 8.0)
F	2	4.96 (d, 7.5)	4.91 (d, 8.0)	5.20 (d, 5.0)
	3	5.35 (m)	5.32 (m)	5.38 (m)
	4aks.	2.78 (dd, 8.0, 16.0)	2.78 (dd, 9.0, 16.0)	2.66 - 2.78
	4ekw.	3.15 (dd, 5.0, 16.0)	3.18 (dd, 6.0, 16.0)	2.66 - 2.78
	OMe	3.54, 3.73, 3.75 3.83, 3.86, 3.87 (x3) (elk s)	3.36 - 3.87 (x8) (elk s)	3.36 - 3.87 (x8) (elk s)
	OAc	1.65, 1.92 (elk s)	1.68 - 2.02 (elk s)	1.68-2.02 (elk s)

<sup>a</sup> Toeseggings van protone vir 'boonste' eenheid in rotameer A kan met dié van rotameer B omruil

Tabel 6: <sup>1</sup>H k.m.r. (300 MHz) pieke (ppm) (-)-fisetinidol - (4 $\alpha$  -,8)-6-metiel-(+)-katesjien heptameteleter diasetaat (158) en (-)-fisetinidol-(4 $\alpha$ ,8)- en (4 $\beta$ ,8)-(-)-epikatesjien heptameteleter diasetate (206) en (208) in CDCl<sub>3</sub> by 298 K. [Multiplisiteite en J-waardes (Hz) in hakies]

RING	PROTON	(158)	(206) <sup>a</sup>	(208) <sup>a</sup>
A	5	6.66 (d,8.0)	6.74 (d,8.5)	6.60 (d,8.5)
	6	6.43 (dd,2.5,8.0)	6.43 (dd,2.5,8.5)	6.11 (dd,2.5,8.5)
	8	6.38 (d,2.5)	6.47 (d,2.5)	5.90 (d,2.5)
B	2	6.58 (d,2.0)	6.57 (d,2.0)	6.92 (d,2.0)
	5	6.70 (d,8.0)	6.68 (d,8.0)	6.78 (d,8.0)
	6	6.74 (dd,2.0,8.0)	6.75 (dd,2.0,8.0)	6.93 (dd,2.0,8.0)
C	2	4.84 (d,10.0)	4.90 (d,10.0)	6.47 (d,7.0)
	3	6.14 (t,10.0)	6.17 (t,10.0)	5.62 (dd,5.5,7.0)
	4	4.72 (d,10.0)	4.88 (d,10.0)	4.80 (d,5.5)
D	6-CH <sub>3</sub> /6	2.21 (s)	6.18 (s)	6.15 (s)
E	2	6.52 (d,2.0)	6.54 (d,2.0)	6.77 (d,2.0)
	5	6.65 (d,8.0)	6.66 (d,8.0)	6.68 (d,8.0)
	6	6.46 (dd,2.0,8.0)	6.42 (dd,2.0,8.0)	6.50 (dd,2.0,8.0)
F	2	4.81 (d,8.5)	4.98 (br.s,ca.1.0)	4.32 (br.s,ca.1.0)
	3	4.92 (m)	5.25 (m)	5.29 (m)
	4aks.	2.72 (dd,9.0,16.0)	2.81 (dd,1.5,18.5)	2.84 (dd,1.5,18.5)
	4ekw.	3.13 (dd,6.0,16.0)	2.94 (dd,4.5,18.5)	2.95 (dd,5.5,18.5)
	OMe	3.55 (3-B), 3.70 (3-E), 3.71 (5-D), 3.72 (7-A), 3.76 (7-D), 3.81 (4-B), 3.83 (4-E) (elk s)	3.41, 3.70, 3.74, 3.79, 3.82, 3.83 (5-D), 3.86 (7-D) (elk s)	3.39, 3.74, 3.77 (7-D), 3.82, 3.83, 3.84 (5-D), 3.85 (elk s)
	OAc	1.55, 1.87 (elk s)	1.54, 1.72 (elk s)	1.84, 1.87 (elk s)

<sup>a</sup>pieke van hoofrotameer

Tabel 7:  $^1\text{H}$  k.m.r. (300 MHz) pieke (ppm) van tetrahydropirano[2,3-h]-  
 chromeen heptameteleter diasetate (212), (214) en (217) in  
 $\text{CDCl}_3$  by 296 K [Multiplisiteite en J-waardes (Hz) in hakies]

RING	PROTON	(212)	(214)	(217)
A	3	6.28 (d, 2.5)	6.40 (d, 2.5)	6.03 (d, 2.5)
	5	6.34 (dd, 2.5, 8.5)	6.46 (dd, 2.5, 8.5)	6.12 (dd, 2.5, 8.5)
	6	6.82 (d, 8.5)	6.88 (d, 8.5)	6.56 (d, 8.5)
B	2	6.86 (d, 2.0)	6.86 (d, 2.0)	6.84 (d, 2.0)
	5	6.78 (d, 8.5)	6.78 (d, 8.0)	6.73 (d, 8.0)
	6	6.90 (dd, 2.0, 8.5)	6.91 (dd, 2.0, 8.0)	6.90 (dd, 2.0, 8.0)
C	8	4.99 (d, 10.5)	5.00 (d, 10.5)	4.96 (d, 8.0)
	9	5.51 (dd, 6.0, 10.5)	5.47 (dd, 6.0, 10.5)	5.56 (dd, 7.0, 8.0)
	10	5.25 (d, 6.0)	5.06 (d, 6.0)	4.59 (d, 7.0)
D	6	6.17 (s)	6.15 (s)	6.23 (s)
E	2	6.84 (d, 2.0)	6.43 (d, 2.0)	6.61 (d, 2.0)
	5	6.71 (d, 8.5)	6.53 (d, 8.5)	6.73 (d, 8.0)
	6	6.76 (dd, 2.0, 8.5)	6.21 (dd, 2.0, 8.5)	6.59 (dd, 2.0, 8.0)
F	2	4.65 (br. s, ca. 1.0)	4.85 (d, 7.5)	4.29 (d, 7.0)
	3	5.42 (m)	5.00 (m)	5.23 (m)
	4aks.	2.85 (br. s)	2.85 (dd, 5.5, 16.0)	2.94 (dd, 6.0, 16.5)
	4ekw.		2.61 (dd, 7.5, 16.0)	2.56 (dd, 7.0, 16.5)
	OMe	3.61 (2-A), 3.71 (4-A), 3.75 (5-D), 3.82 (3-B, 4-E), 3.83 (4-B), 3.85 (3-E), (elk s)	3.53 (2-A), 3.65, 3.75 (5-D), 3.80 (4-A, 4-E), 3.83, 3.84 (elk s)	3.44 (2-A), 3.65 (4-A), 3.77 (5-D), 3.81 ((3-B, 3-E), 3.82 (4-B), 3.85 (4-E) (elk s)
OAc	1.69, 1.85 (elk s)	1.66, 1.92 (elk s)	1.75, 1.85 (elk s)	

Tabel 8:  $^1\text{H}$  k.m.r. (300 MHz) pieke (ppm) van tetrahydropirano[2,3-h]-chromeen heptameteleter diasetate (221), (224) en (226) in  $\text{CDCl}_3$  by 296 K [Multiplisiteite en J-waardes (Hz) in hakies]

RING	PROTON	(221)	(224)	(226)
A	3	6.50 (d, 2.5)	6.14 (d, 2.5)	6.32 (d, 2.5)
	5	6.38 (dd, 2.5, 8.5)	6.36 (dd, 2.5, 8.5)	6.48 (dd, 2.5, 8.5)
	6	6.79 (d, 8.5)	7.22 (d, 8.5)	7.47 (d, 8.5)
B	2	6.91 (d, 2.0)	6.52 (d, 2.0)	6.92 (d, 2.0)
	5	6.76 - 6.79 <sup>a</sup>	6.37 (d, 8.0)	6.76 (d, 2.0, 8.0)
	6		6.41 (dd, 2.0, 8.0)	6.71 (dd, 8.0)
C	8	4.91 (br.s, ca.1.0)	5.39 (d, 6.0)	5.32 (br.s, ca.1.0)
	9	5.49 (dd, 1.0, 2.0)	5.91 (dd, 5.5, 6.0)	5.36 (dd, 1.0, 2.0)
	10	4.49 (d, 2.0)	4.26 (d, 5.5)	4.43 (d, 2.0)
D	6	6.30 (s)	6.32 (s)	6.31 (s)
E	2	6.36 (d, 2.0)	6.55 (d, 2.0)	6.58 (d, 2.0)
	5	6.63 (d, 8.5)	6.67 (d, 8.0)	6.72 (d, 8.5)
	6	6.41 (dd, 2.0, 8.5)	6.48 (dd, 2.0, 8.0)	6.59 (dd, 2.0, 8.5)
F	2	4.95 (br.s, ca.1.0)	4.53 (br.s, ca.1.0)	4.78 (br.s, ca.1.0)
	3	5.29 (m)	5.54 (m)	5.71 (m)
	4aks. 4ekw.	2.94 (br.s)	2.90-2.93 (m)	2.94-2.97 (m)
	OMe	3.47 (3-E), 3.77 (2-A), 3.79 (4-A), 3.81 (4-E), 3.82 (4-B), 3.83 (5-D), 3.85 (3-B) (elk s)	3.58 (3-B), 3.66 (4-B), 3.67 (2-A, 3-E), 3.71 (4-A), 3.81 (4-E), 3.82 (5-D) (elk s)	3.51 (2-A), 3.66 (3-E), 3.77 (4-A), 3.79 (3-B), 3.82 (4-E), 3.83 (4-B), 3.84 (5-D) (elk s)
OAc	1.75, 1.91 (elk s)	1.89, 1.91 (elk s)	1.89, 1.92 (elk s)	

<sup>a</sup> Tweede orde

Tabel 9: <sup>1</sup>H k.m.r. (300 MHz) pieke (ppm) van tetrahydropiranochroomen heptameteleter diasetate (219), (230) en (228) in CDCl<sub>3</sub> by 296 K [Multiplisiteit en J-waardes (Hz) in hakies]

RING	PROTON	(219)	(230)	(228)
A	3	6.51 (d, 2.5)	6.30 (d, 2.5)	6.31 (d, 2.5)
	5	6.35 (dd, 2.5, 8.5)	6.47 (dd, 2.5, 8.5)	6.47 (dd, 2.5, 8.5)
	6	6.65 (d, 8.5)	7.42 (d, 8.5)	7.47 (d, 8.5)
B	2	6.88 (d, 2.0)	6.87 (d, 2.0)	6.89 (d, 2.0)
	5	6.76 - 6.79 <sup>a</sup>	6.77 (d, 8.0)	6.79 (d, 8.0)
	6		6.61 (dd, 2.0, 8.0)	6.65 (dd, 2.0, 8.0)
C	6/8	4.95 (br. s, ca. 1.0)	5.26 (br. s, ca. 1.0)	5.36 (br. s, ca. 1.0)
	7/9	5.40 (dd, 1.0, 2.0)	5.32 (dd, 1.0, 2.0)	5.25 (dd, 1.0, 2.0)
	8/10	4.50 (d, 2.0)	4.29 (d, 2.0)	4.25 (d, 2.0)
D	6/10	6.17 (s)	6.18 (s)	6.28 (s)
E	2	6.95 (d, 2.0)	6.94 (d, 2.0)	6.43 (d, 2.0)
	5	6.86 (d, 8.5)	6.84 (d, 8.0)	6.61 (d, 8.5)
	6	6.99 (dd, 2.0, 8.5)	6.97 (dd, 2.0, 8.0)	6.42 (dd, 2.0, 8.5)
F	2	4.96 (d, 6.0)	5.00 (d, 8.0)	4.78 (d, 8.5)
	3	5.40 (m)	5.38 - 5.45 (m)	4.88 - 4.96 (m)
	4aks.	3.22 (dd, 6.0, 16.0)	3.16 (dd, 6.0, 16.0)	3.11 (dd, 6.0, 16.0)
	4ekw.	2.76 (dd, 8.5, 16.0)	2.82 (dd, 8.0, 16.0)	2.64 (dd, 8.5, 16.0)
	OMe	3.57 (9-D), 3.79 (4-A), 3.81 (3-B), 3.82 (4-B), 3.86 (3-E), 3.88 (4-E), 3.89 (3-A) (elk s)	3.20 (2-A), 3.33 (9-D), 3.47 (4-A), 3.56 (4-B, 4-E), 3.60 (3-B), 3.62 (3-E) (elk s)	3.64 (2-A), 3.71 (3-E), 3.91 (4-A), 3.96 (4-E), 3.98 (3-B, 5-D), 4.01 (4-B) (elk s)
	OAc	1.88, 1.91 (elk s)	1.88, 1.94 (elk s)	1.87, 1.89 (elk s)

<sup>a</sup>Tweede orde

Tabel 10:  $^1\text{H}$  k.m.r. (300 MHz) pieke van A-tipe proantosianidien heksametieleter (231), heptametieleter diasetaat (149), heksametieleter triasetaat (235) en pentametieleter tetraasetaat (237) in  $\text{CDCl}_3$  by 296 K. [Multiplisiteite en J-waardes (Hz) word in hakies aangedui]

RING	PROTON	(231)	(149)	(235)	(237)
A	6	6.12 (d,2.5)	5.94 (d,2.5)	5.94 (d,2.5)	5.94 (d,2.5)
	8	6.28 (d,2.5)	6.28 (d,2.5)	6.27 (d,2.5)	6.20 (d,2.5)
B	2	7.22 (d,2.0)	7.19 (d,2.0)	7.19 (d,2.0)	7.29 (d,2.0)
	5	6.93 (d,8.5)	6.88 (d,8.0)	6.88 (d,8.0)	7.06 (d,8.0)
	6	7.29 (dd,2.0,8.5)	7.28 (dd,2.0,8.0)	7.28 (dd,2.0,8.0)	7.30 (dd,2.0,8.0)
C	3	4.22 (d,3.5)	5.57 (d,4.0)	5.58 (d,4.0)	5.56 (d,4.0)
	4	4.33 (d,3.5)	4.89 (d,4.0)	4.89 (d,4.0)	4.92 (d,4.0)
D	6	6.25 (s)	6.18 (s)	6.19 (s)	6.17 (s)
E	2	6.99 (d,2.0)	6.57 (d,2.0)	6.64 (d,2.0)	6.63 (d,2.0)
	5	6.94 (d,8.0)	6.69 (d,8.0)	6.86 (d,8.0)	6.86 (d,8.0)
	6	7.02 (dd,2.0,8.0)	6.72 (dd,2.0,8.0)	6.88 (dd,2.0,8.0)	6.74 (dd,2.0,8.0)
F	2	4.70 (d,9.0)	5.31 - 5.38 <sup>a</sup>	5.42 (d,4.0)	5.42 (d,4.0)
	3	4.19 (m)	5.35 (m)	5.34 (m)	5.34 (m)
	4aks.	2.59 (dd,9.0,17.0)	2.46 (dd,5.0,17.5)	2.49 (dd,5.0,17.5)	2.48 (dd,5.0,17.5)
	4ekw.	3.12 (dd,6.0,17.0)	2.71 (ddd,2.0,3.5,17.5)	2.75 (ddd,1.5,3.5,17.5)	2.75 (ddd,1.5,3.5,17.5)
	OMe	3.71 (7-A), 3.75 (5-D), 3.89 (4-B), 3.90 (3B,4-E), 3.94 (3-E) (elk s)	3.19 (5-A), 3.42 (3-E), 3.70 (5-D), 3.75 (7-A), 3.82 (4-E), 3.90 (3-B,4-B) (elk s)	3.16 (5-A), 3.32 (3-E), 3.70 (5-D), 3.75 (7-A), 3.90 (3-B,4-B), (elk s)	3.15 (5-A), 3.30 (3-E), 3.70 (5-D), 3.75 (7-A), 3.86 (3-B), (elk s)
	OAc	-	1.72, 2.08 (elk s)	1.72, 2.10, 2.26 (elk s)	1.72, 2.09, 2.26, 2.31 (elk s)

<sup>a</sup>Oorvleueling van seine

Tabel 11:  $^1\text{H}$  k.m.r. (300 MHz) pieke (ppm) van tetrahidropirano-  
 [2,3-*h*]chromeen pentameteleter diasetate (243) en  
 (244) in  $\text{C}_6\text{D}_6$  by 296 K. [Multiplisiteite en J-waardes  
 (Hz) word in hakies aangedui]

RING	PROTON	(243)	(244)
B	2	6.92 (d, 2.0)	7.06 - 7.20 <sup>c</sup>
	5	6.53 (d, 8.5)	6.64 (d, 8.0)
	6	6.93 (dd, 2.0, 8.5)	6.98 (dd, 2.0, 8.0)
C	8	5.11 (d, 7.0) <sup>a</sup>	4.84 (br. s, ca, 1.0)
	9	5.61 (m)	5.59 (m)
	10aks. + ekw.	3.00 (m) <sup>b</sup>	3.11 (m)
D	6	6.34 (s)	6.37 (s)
E	2	7.01 (d, 2.0)	6.90 (d, 2.0)
	5	6.52 (d, 8.0)	6.49 (d, 8.0)
	6	7.03 (dd, 2.0, 8.0)	6.88 (dd, 2.0, 8.0)
F	2	5.27 (d, 6.5) <sup>a</sup>	5.26 (d, 6.0)
	3	5.61 (m)	5.59 (m)
	4aks. + ekw.	3.23 (m) <sup>b</sup>	3.11 (m)
	OMe	3.29 (5-D), 3.34 (4-E, 4-B), 3.40 (3-E), 3.41 (3-B) (elk s)	3.28 (5-D), 3.34 (4-E), 3.37 (4-B), 3.38 (3-E), 3.50 (3-B) (elk s)
	OAc	1.47, 1.52 (elk s)	1.52, 1.53 (elk s)

<sup>a</sup>Toeseggings kan omruil

<sup>b</sup>Kan omruil

<sup>c</sup>Oorvleuel deur  $\text{C}_6\text{D}_6$

Tabel 12: <sup>1</sup>H k.m.r. (300 MHz) pieke (ppm) van die bensofuro-tetrahidropirano[2,3-h]chromeen heksametieleter diasetaat (245), tetrahidropirano[2,3-h]chromeen heptametieleter triasetate (246), (247) en tetrahidropirano[2,3-h]chromeen heptametieleter diasetaat (248) by 296 K. Multiplisiteite en J-waardes (Hz) in hakies aangegee. [Oplosmiddel gespesifiseer]

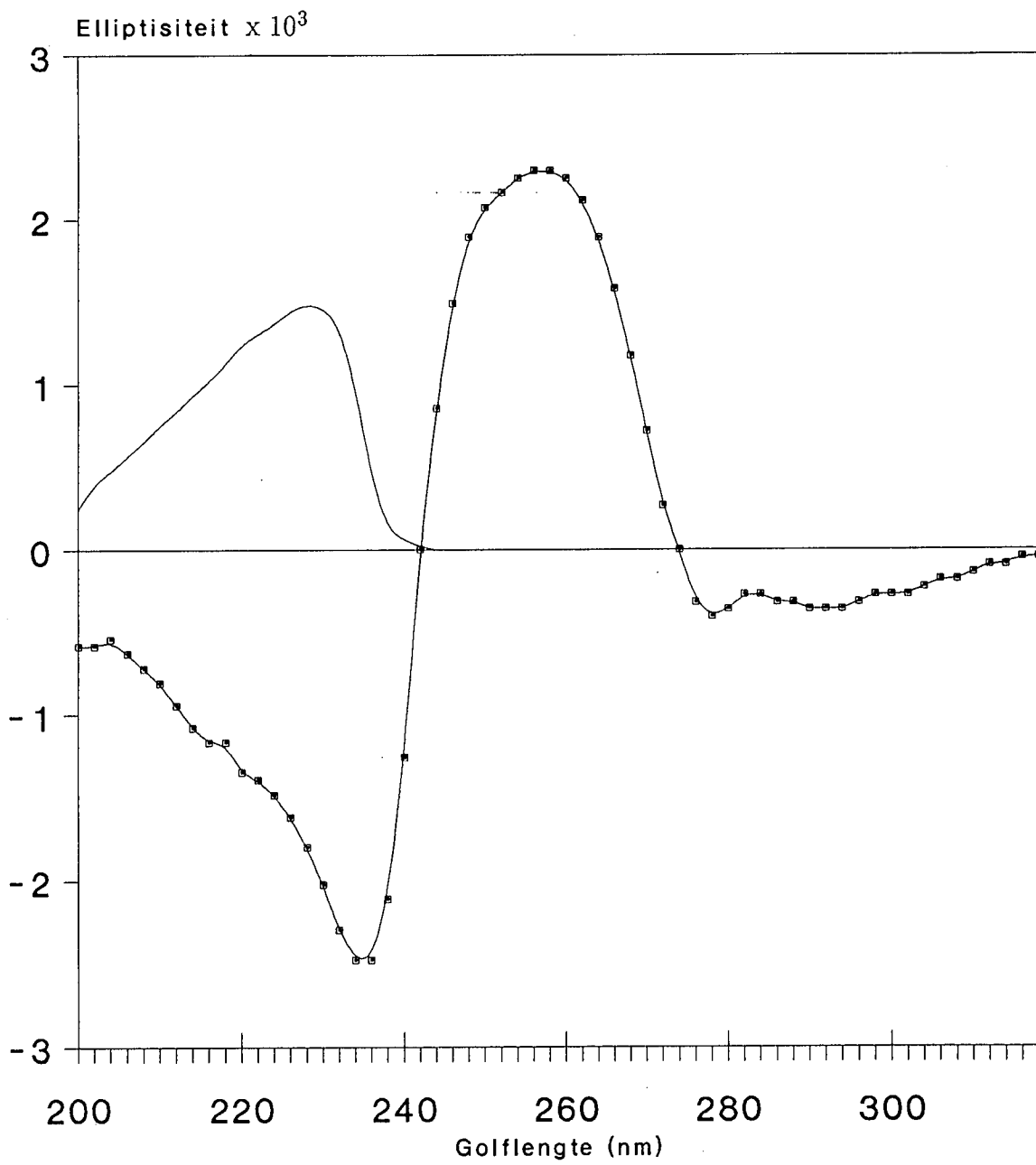
RING	PROTON	(245) [CDCl <sub>3</sub> ]	(246) [CDCl <sub>3</sub> ]	(247) [C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ]	(248) [CDCl <sub>3</sub> +D <sub>2</sub> O]
A	3	6.23 (d,2.0) <sup>a</sup>	6.10 (d,2.5)	6.39 (d,2.5)	6.18 (d,2.5)
	5	5.83 (d,2.0) <sup>a</sup>	6.08 (d,2.5)	6.15 (d,2.5)	6.13 (d,2.5)
B	2	7.12 (d,2.0)	6.60 - 6.62 <sup>b</sup>	7.18 (d,2.5)	7.20 (d,2.0)
	5	6.90 (d,8.0)	6.40 - 6.44 <sup>b</sup>	6.59 (d,8.5)	6.85 (d,8.0)
	6	7.1 (dd,2.0,8.0)	6.40 - 6.44 <sup>b</sup>	6.98 (dd,2.5,8.5)	7.08 (dd,2.0,8.0)
C	8	4.85 (d,2.0)	5.59 (br.s,ca.1.5)	5.07 (br.s,ca.1.0)	4.87 (br.s,ca.1.0)
	9	5.21 (dd,2.0,8.0)	5.32 (dd,1.5,2.0)	6.08 (dd,1.0,6.0)	4.15 (dd,1.0,5.5)
	10	4.84 (d,8.0)	4.20 (d,2.0)	5.48 (d,6.0)	4.90 (d,5.5)
D	6	6.23 (s)	6.14 (s)	6.43 (s)	6.25 (s)
E	2	6.73 (d,2.0)	6.56 (d,2.0)	6.83 (d,2.0)	6.57 (d,2.0)
	5	6.73 (d,8.5)	6.73 (d,8.5)	6.55 (d,8.0)	6.61 (d,8.5)
	6	6.76 (dd,2.0,8.5)	6.50 (dd,2.0,8.5)	6.66 (dd,2.0,8.0)	6.34 (dd,2.0,8.5)
F	2	5.15 (d,5.5)	4.67 (d,6.0)	4.72 (d,9.0)	4.50 (d,9.5)
	3	5.31 (m)	5.06 (m)	5.66 (m)	5.04 (m)
	4aks.	2.69 (dd,5.5,17.5)	2.63 (dd,6.0,17.0)	2.85 (dd,9.0,16.0)	2.50 (dd,10.0,16.0)
	4ekw.	2.77 (dd,6.0,17.5)	2.75 (dd,5.0,17.0)	3.62 (dd,6.0,16.0)	3.18 (dd,6.0,16.0)
	OMe	3.57 (3-E), 3.64 (4-A), 3.71 (5-D), 3.84 (4-E), 3.90 (4-B), 3.93 (3-B) (elk s)	3.54, 3.58 (6-A), 3.68, 3.74 (5-D), 3.77 (4-A), 3.81 (3-E), 3.90 (4-E) (elk s)	3.19 (6-A), 3.32 (4-B), 3.35 (4-A), 3.39 (5-D), 3.40 (3-B), 3.42 (4-E), 3.60 (3-E) (elk s)	3.43 (6-A), 3.76 (4-A,3-E), 3.78 (5-D), 3.85 (4-E), 3.86 (4-B), 3.90 (3-B), (elk s)
	OAc	2.03, 2.13 (elk s)	2.03, 2.15, 2.20 (elk s)	1.40, 1.60, 1.65 (elk s)	1.66, 1.79 (elk s)

<sup>a</sup>Toeseggings kan omruil

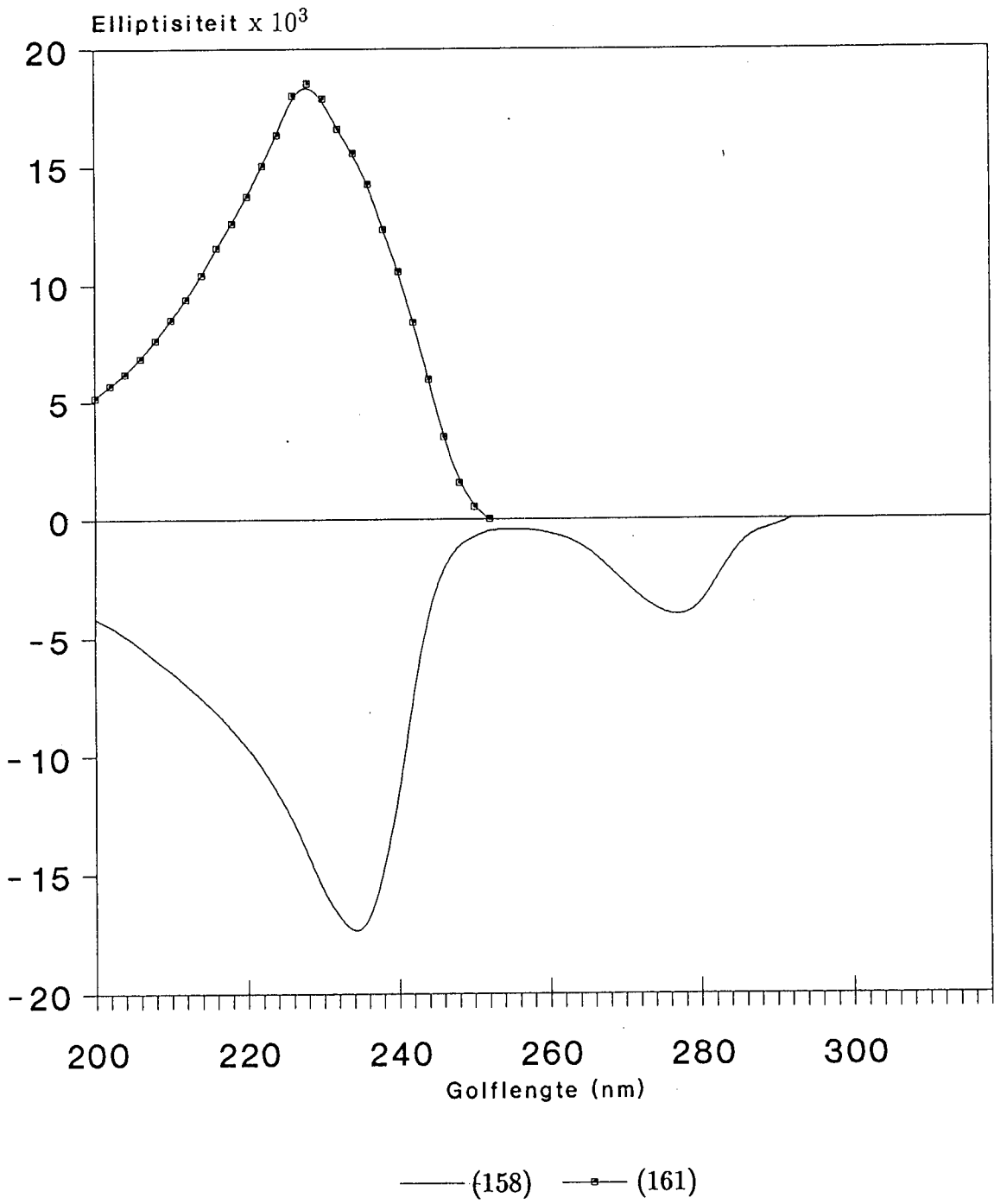
<sup>b</sup>Tweede orde (toeseggings mag omruil)

SIRKULĀRE DICHRŌISME

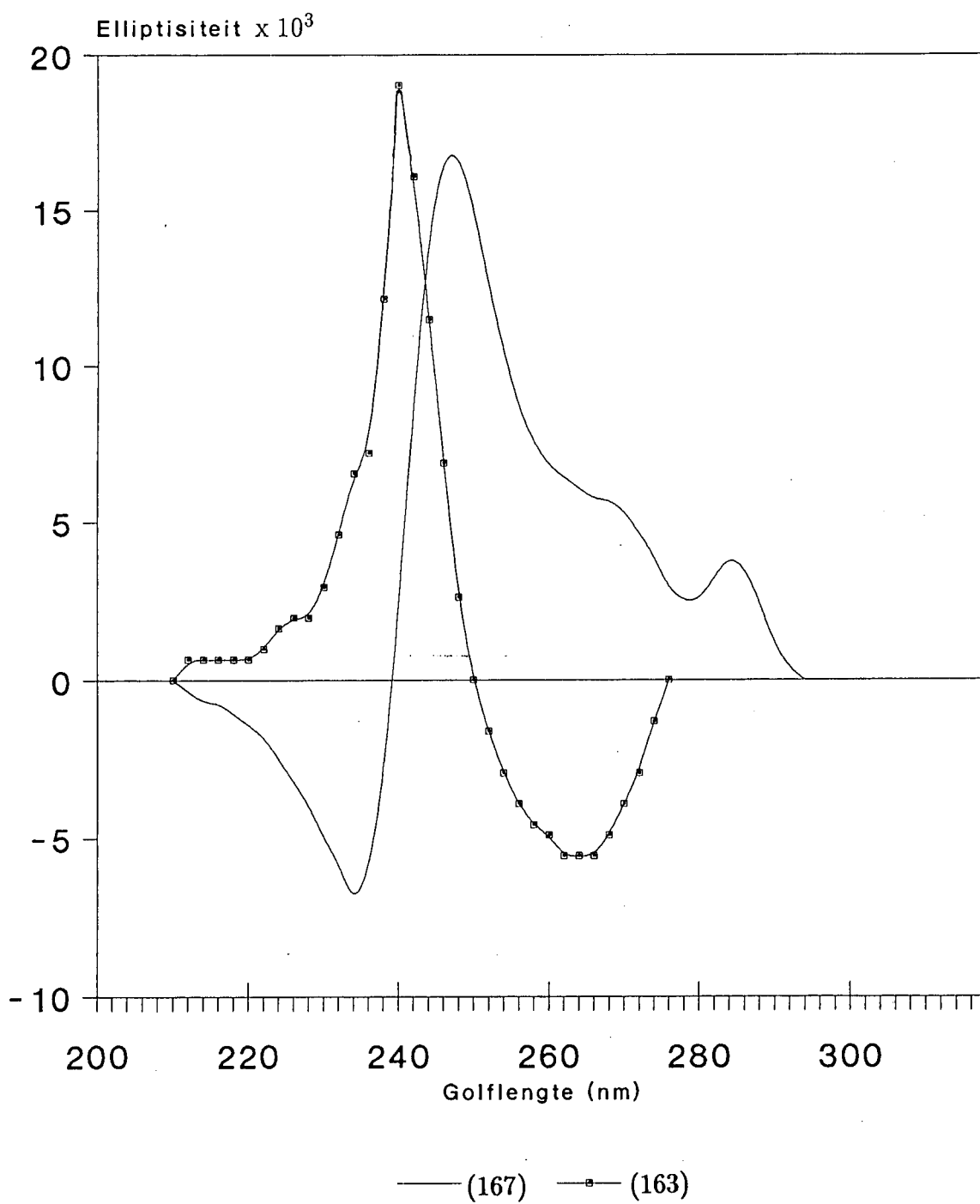
# SD-PLAAT 1



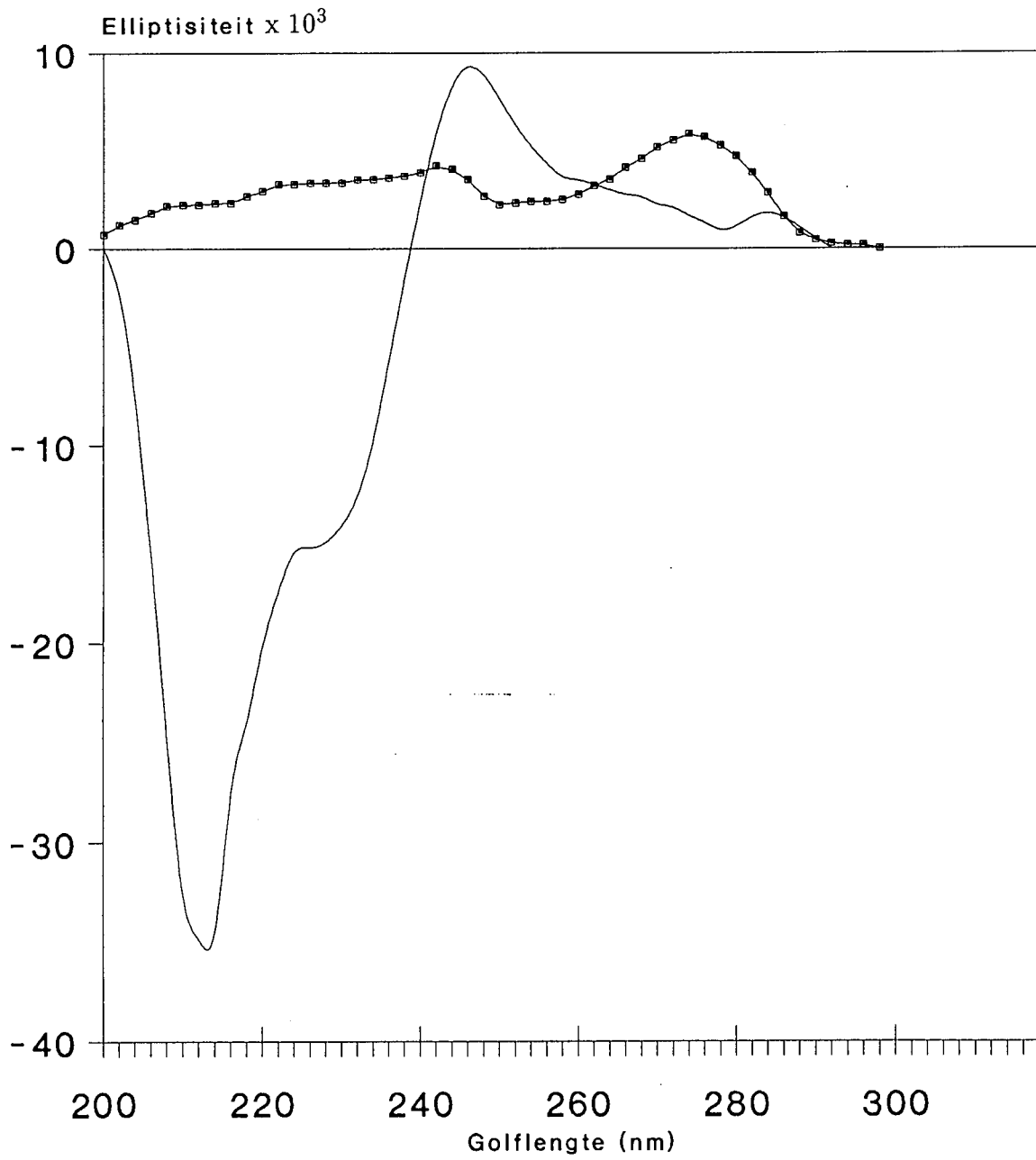
# SD-PLAAT 2



# SD-PLAAT 3

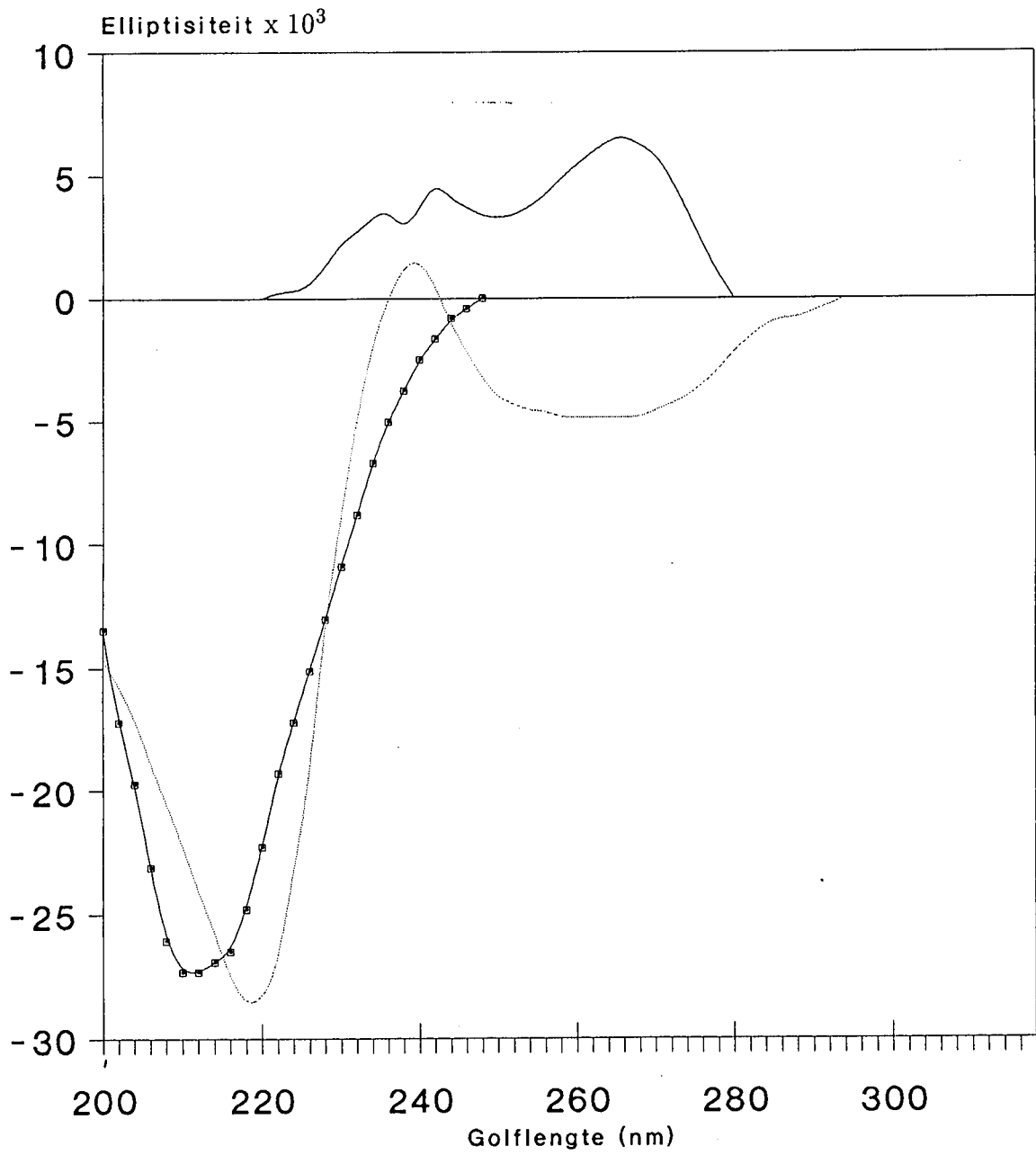


# SD-PLAAT 4



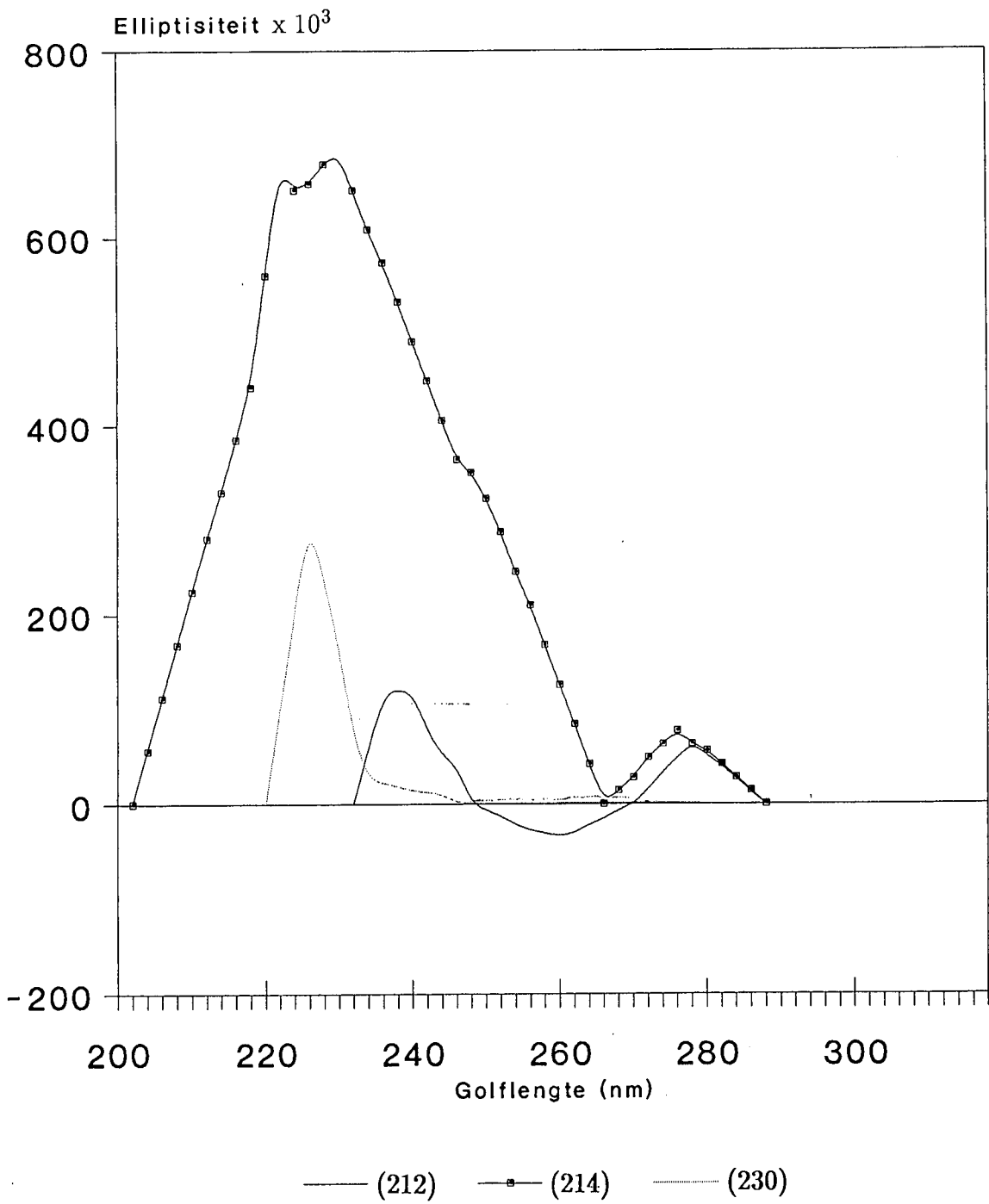
— (171) —■— (175)

# SD-PLAAT 5

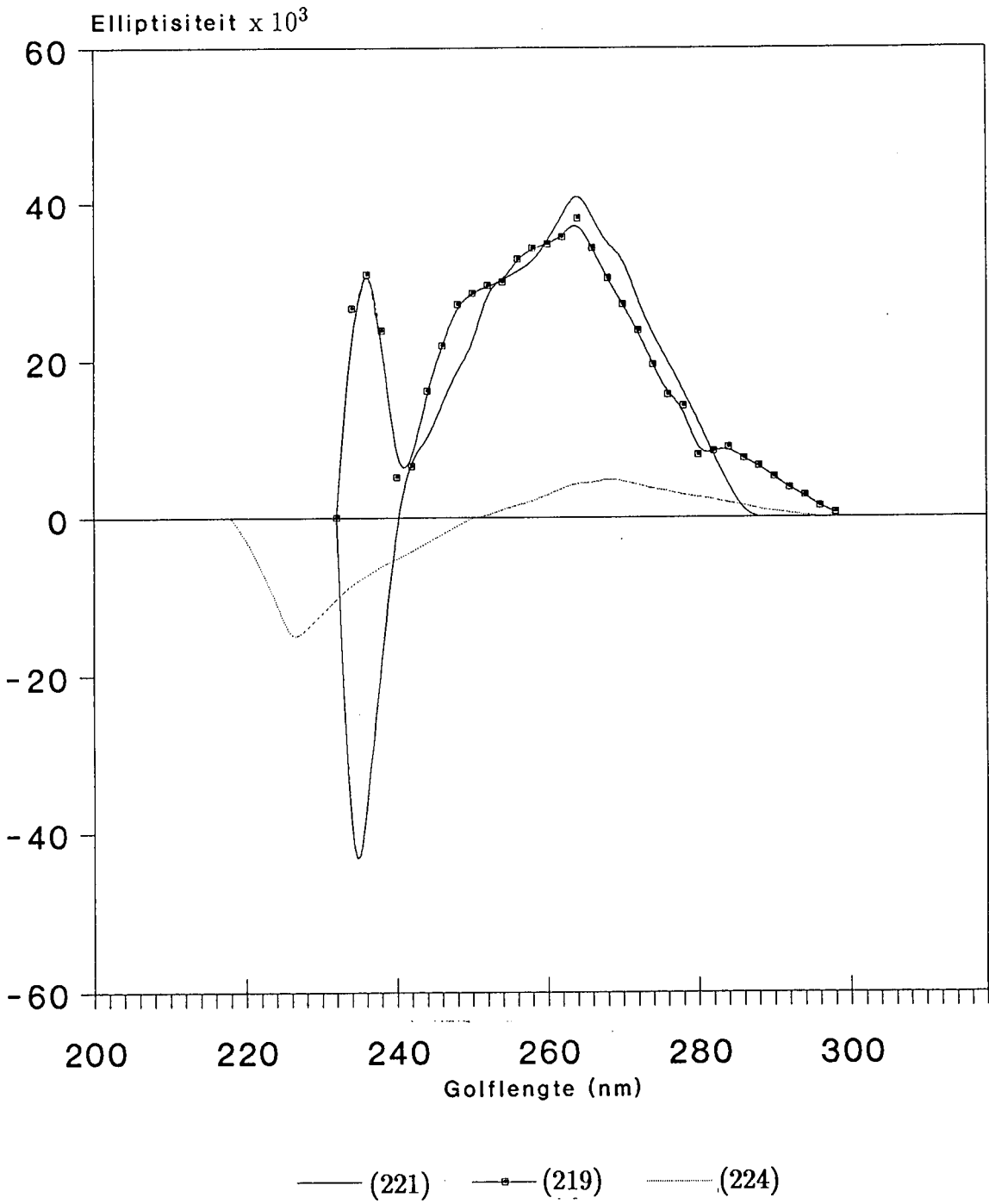


— (195)    —■— (202)    ..... (200)

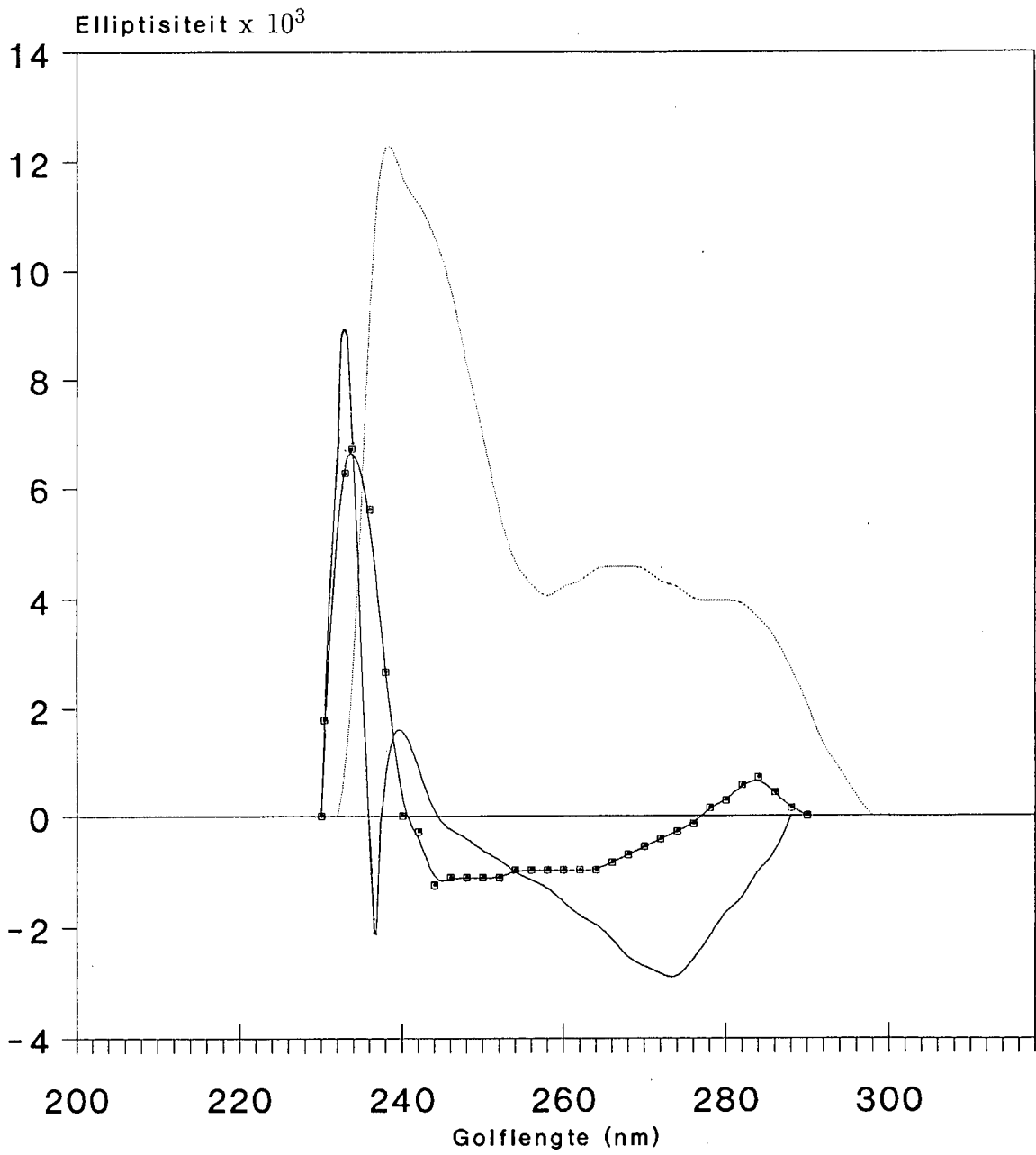
# SD-PLAAT 6



# SD-PLAAT 7

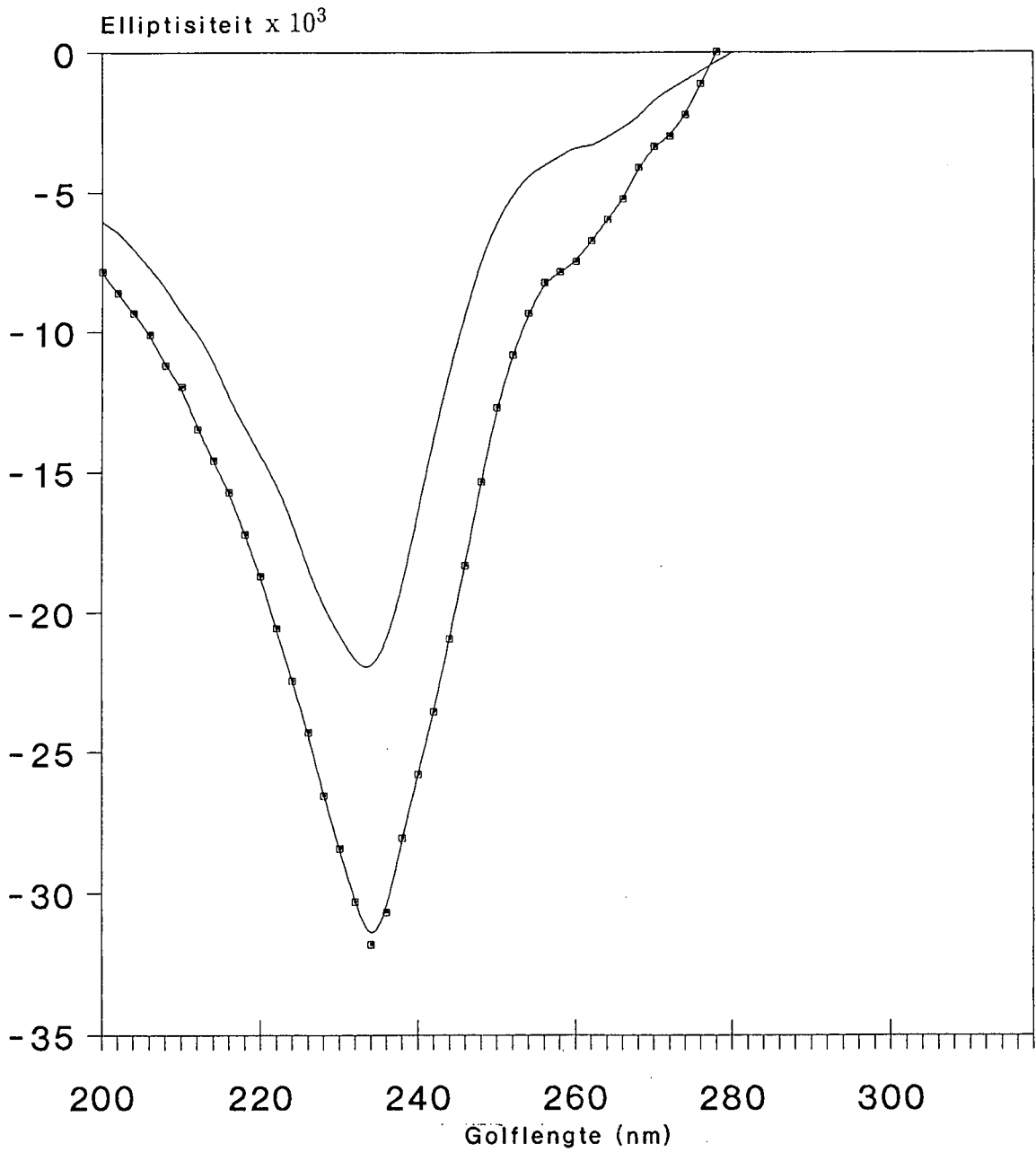


# SD-PLAAT 8

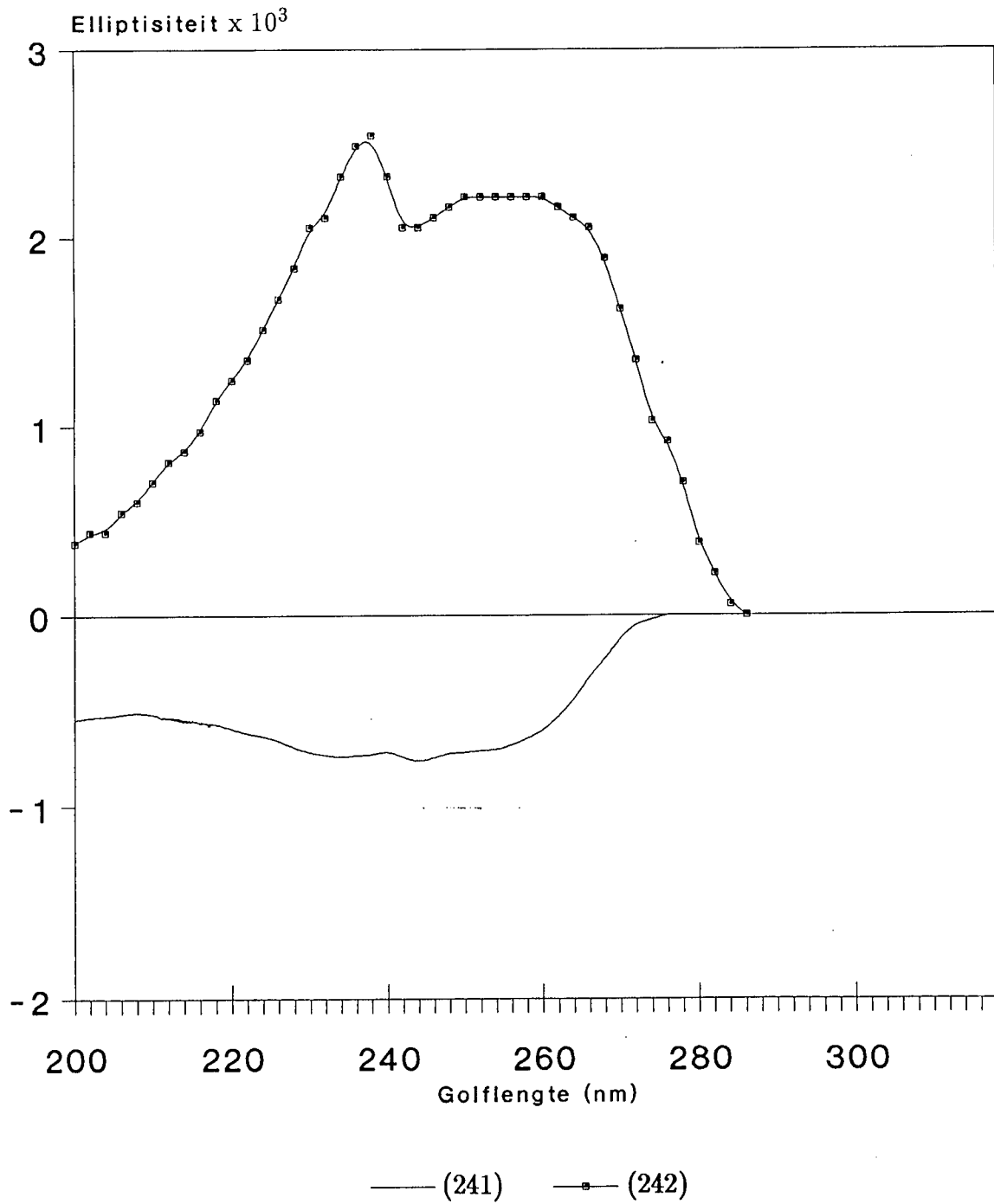


— (226)    —■— (228)    ..... (217)

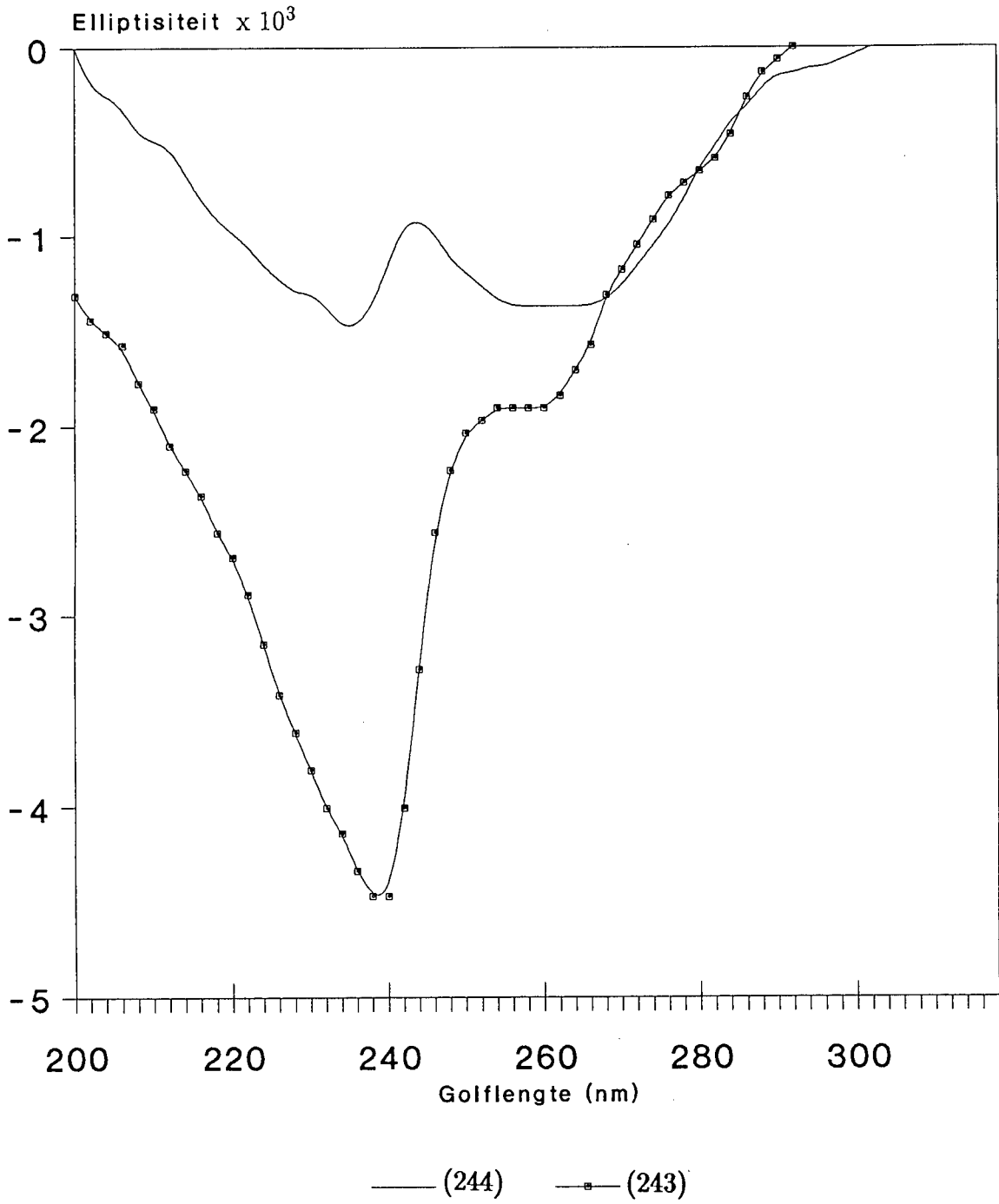
# SD-PLAAT 9



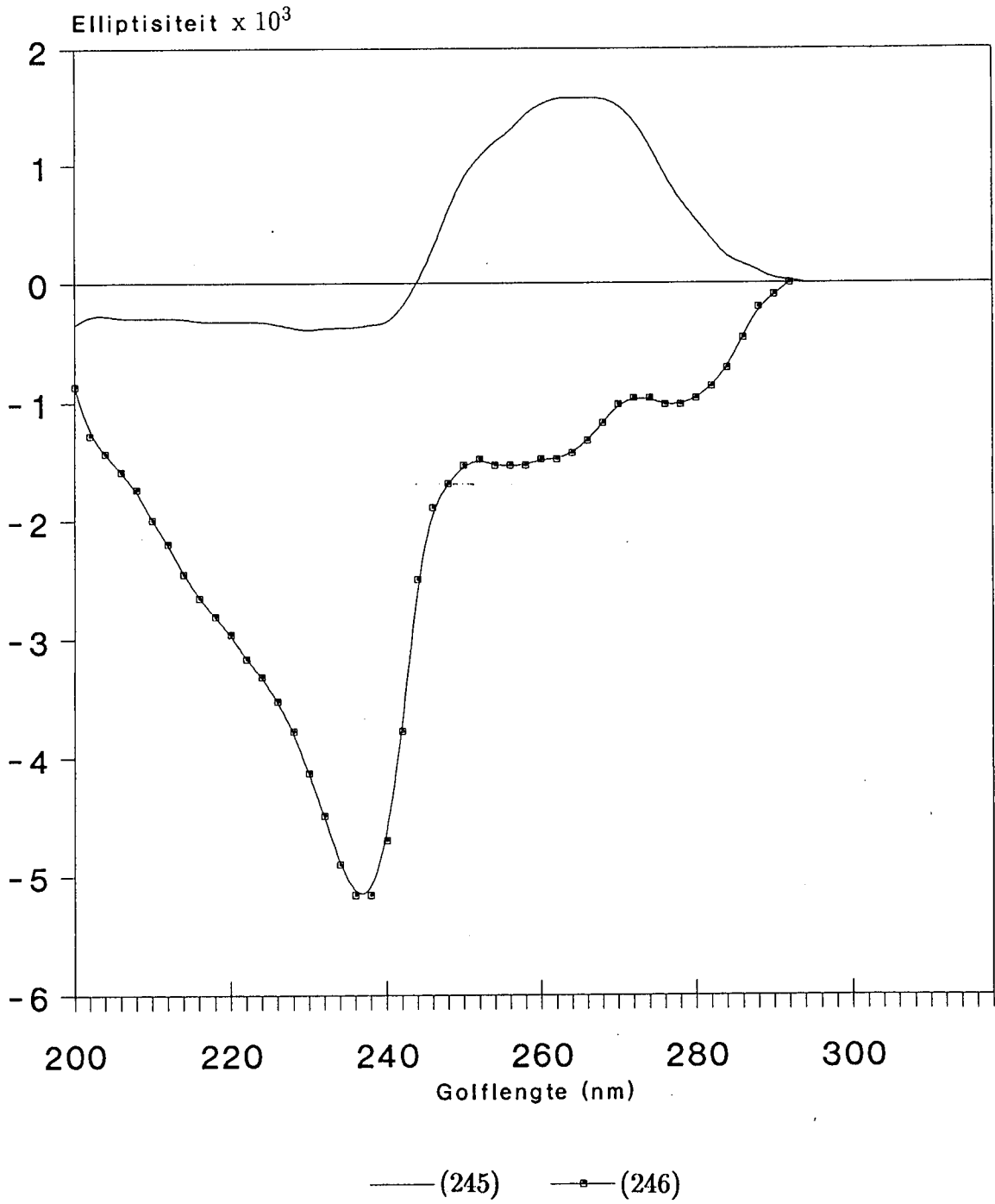
# SD-PLAAT 10



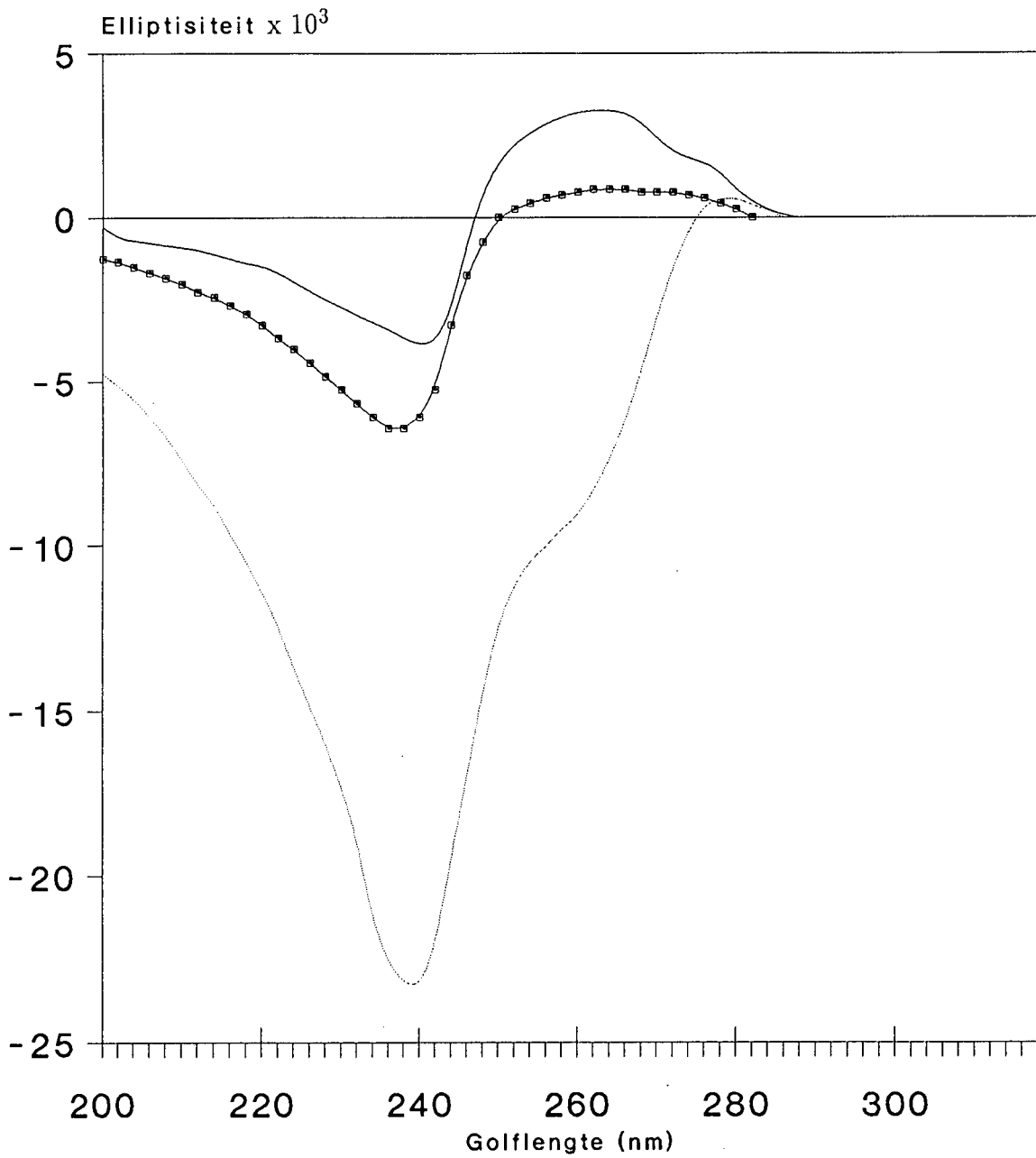
# SD-PLAAT 11



# SD-PLAAT 12



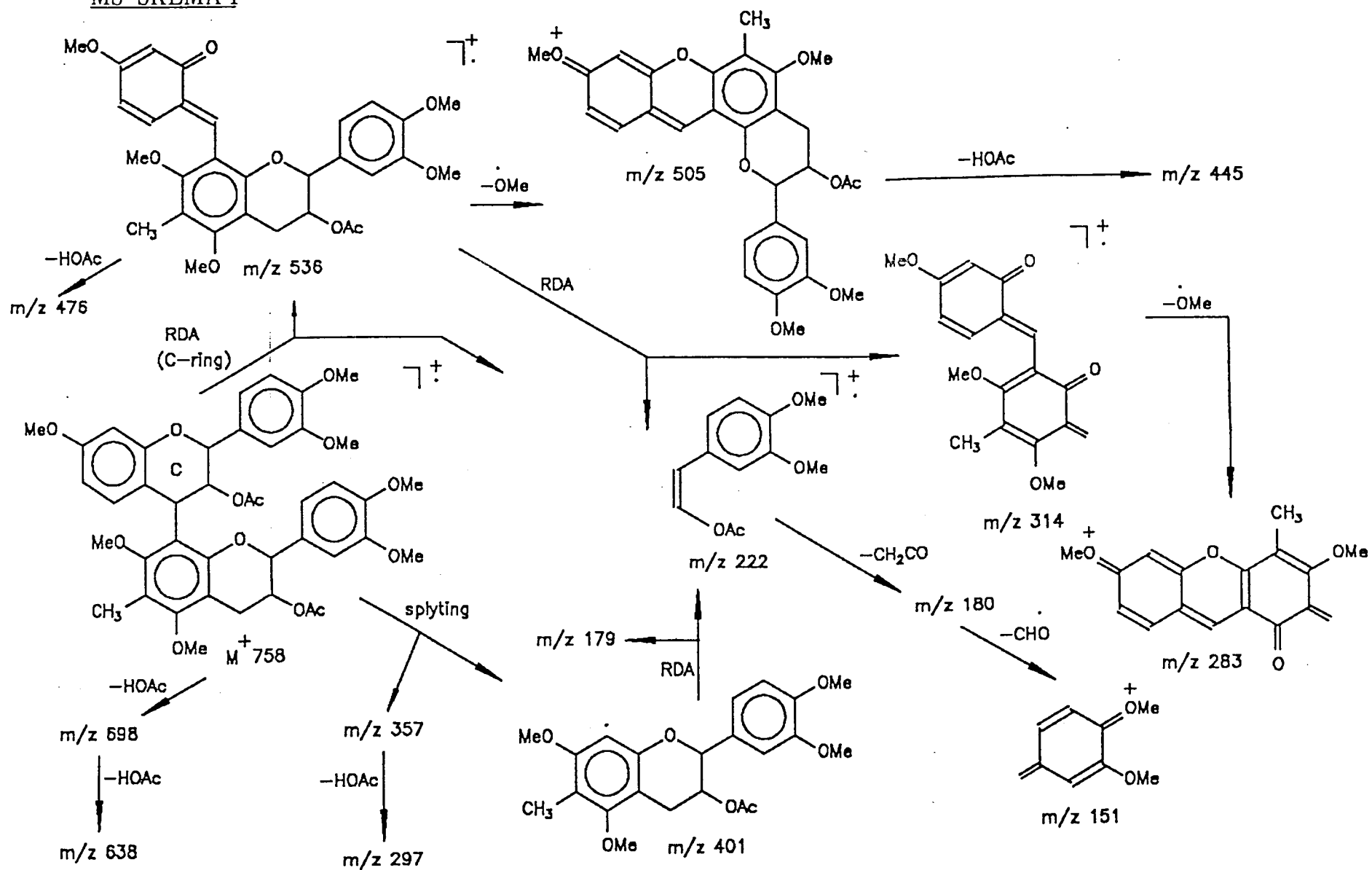
# SD-PLAAT 13



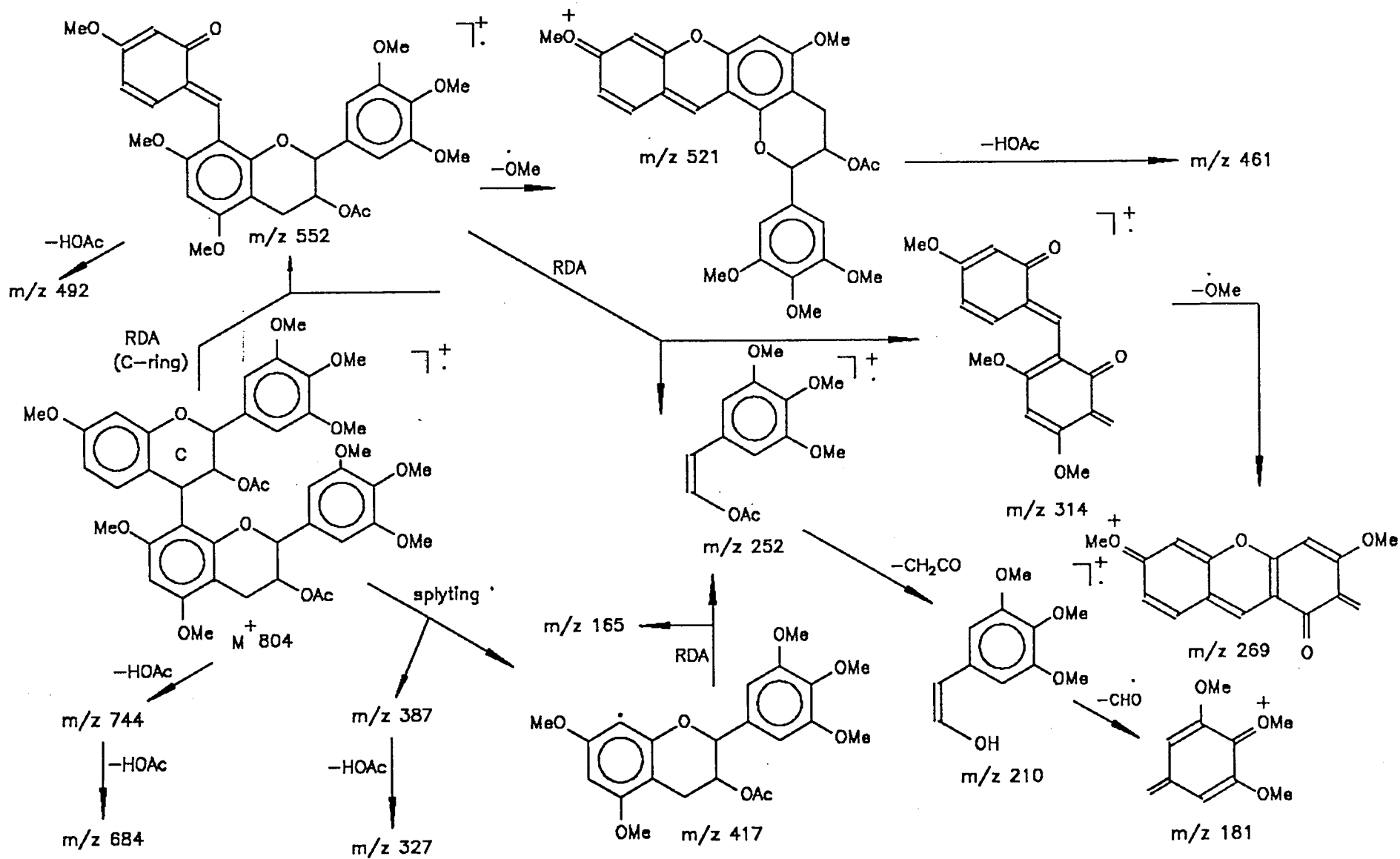
— (247)    —■— (248)    ..... (249)

MASSASPEKTROMETRIE

MS-SKEMA 1

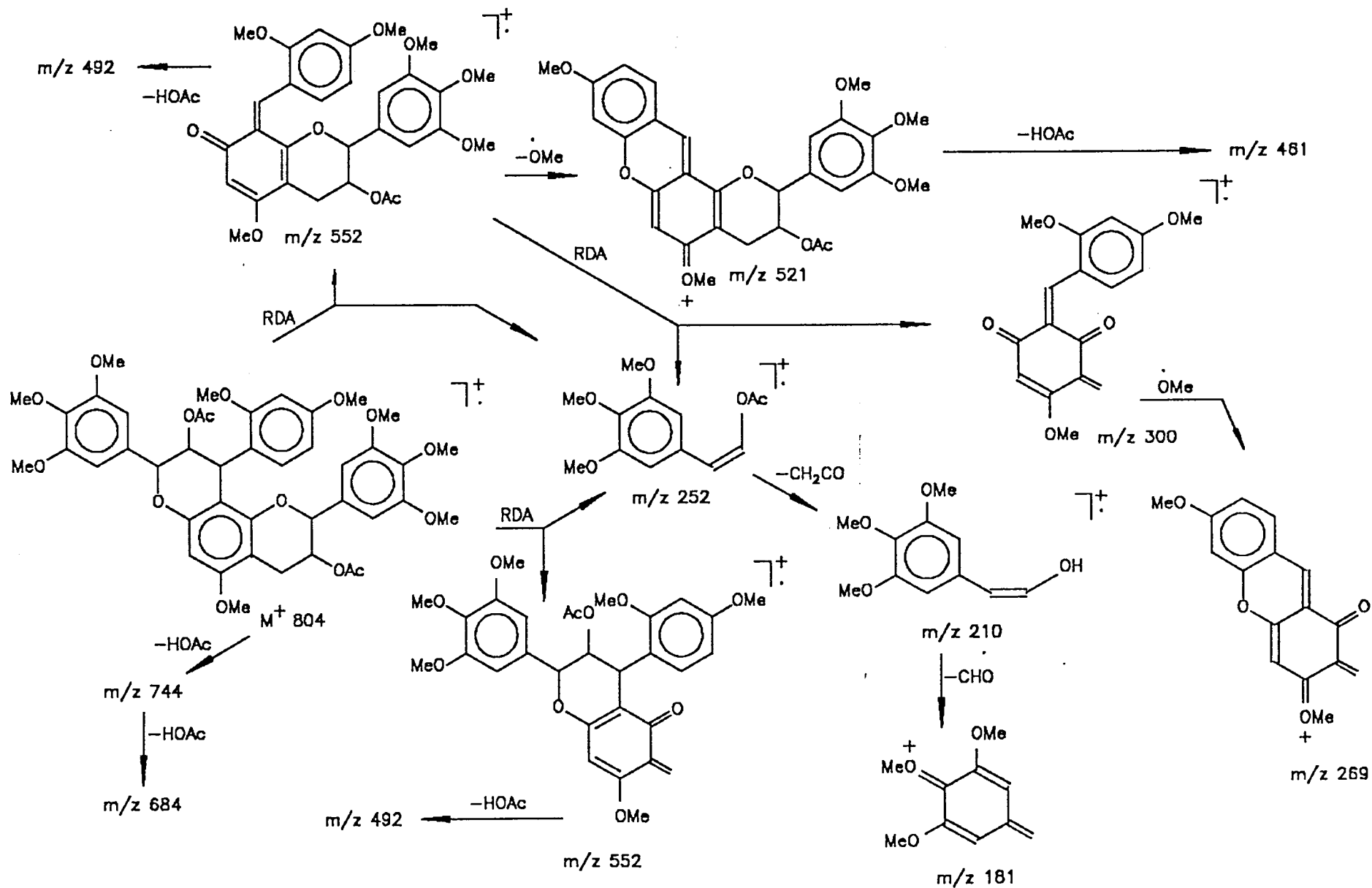


MS-SKEMA 2



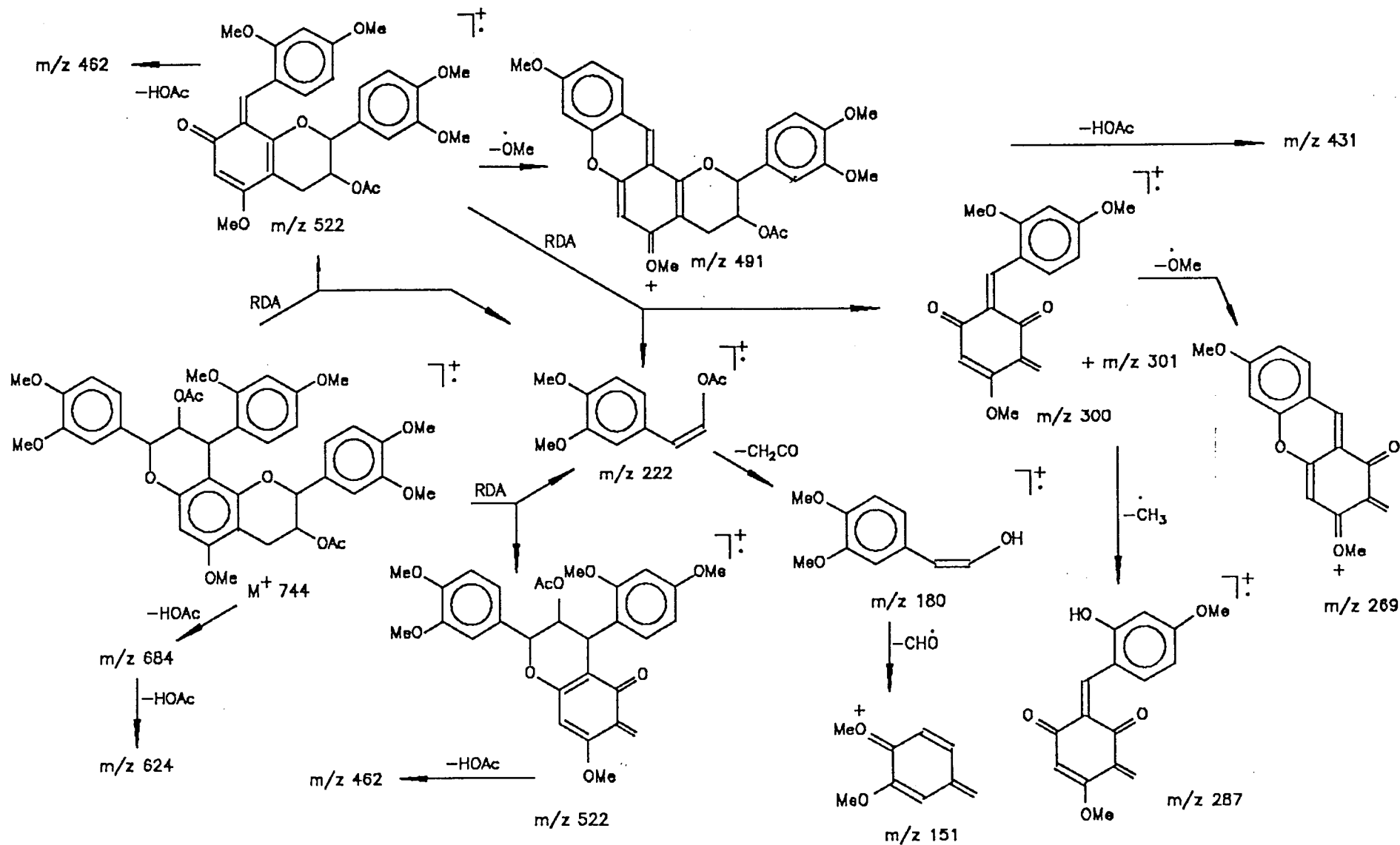


MS-SKEMA 4

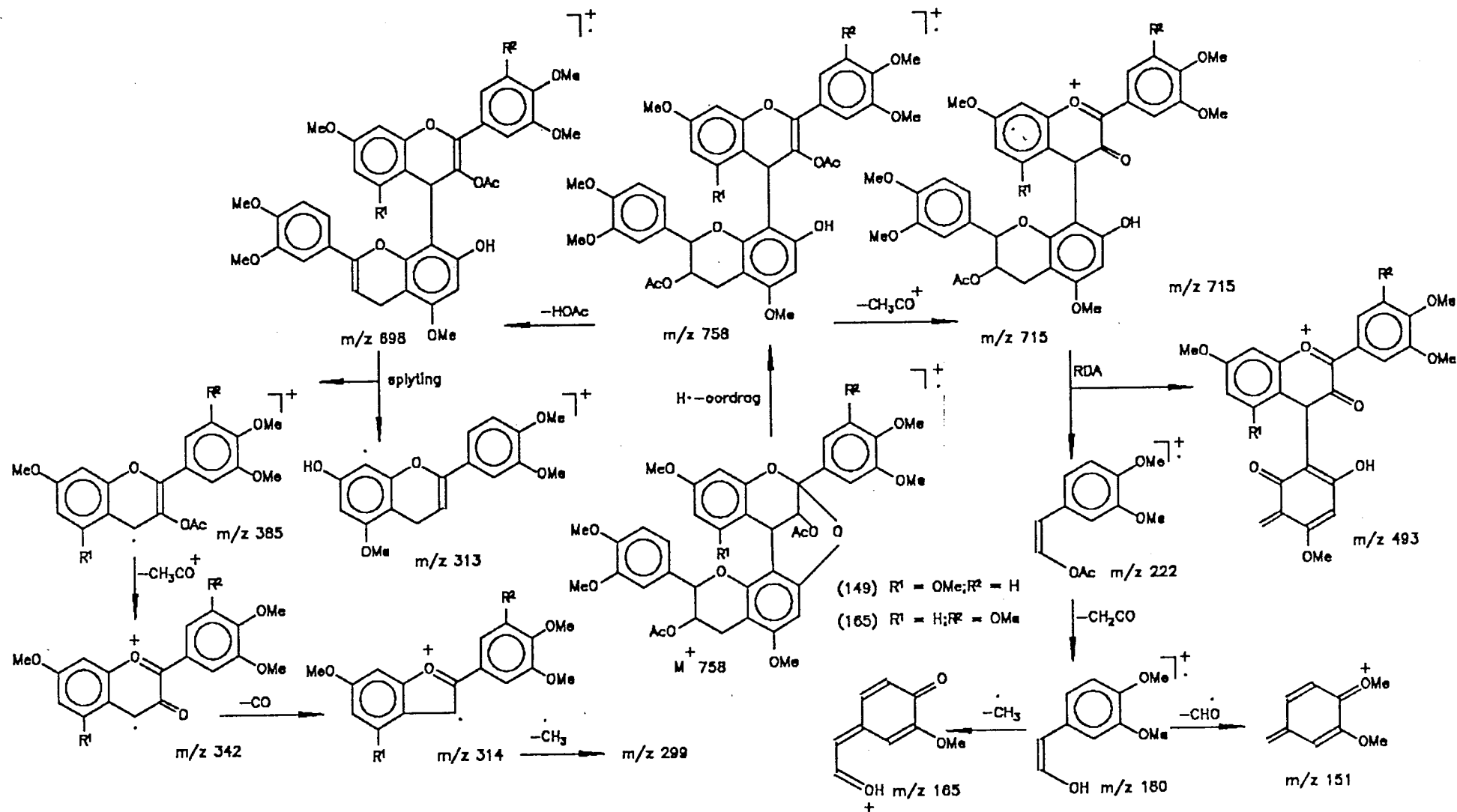




MS SKEMA 6

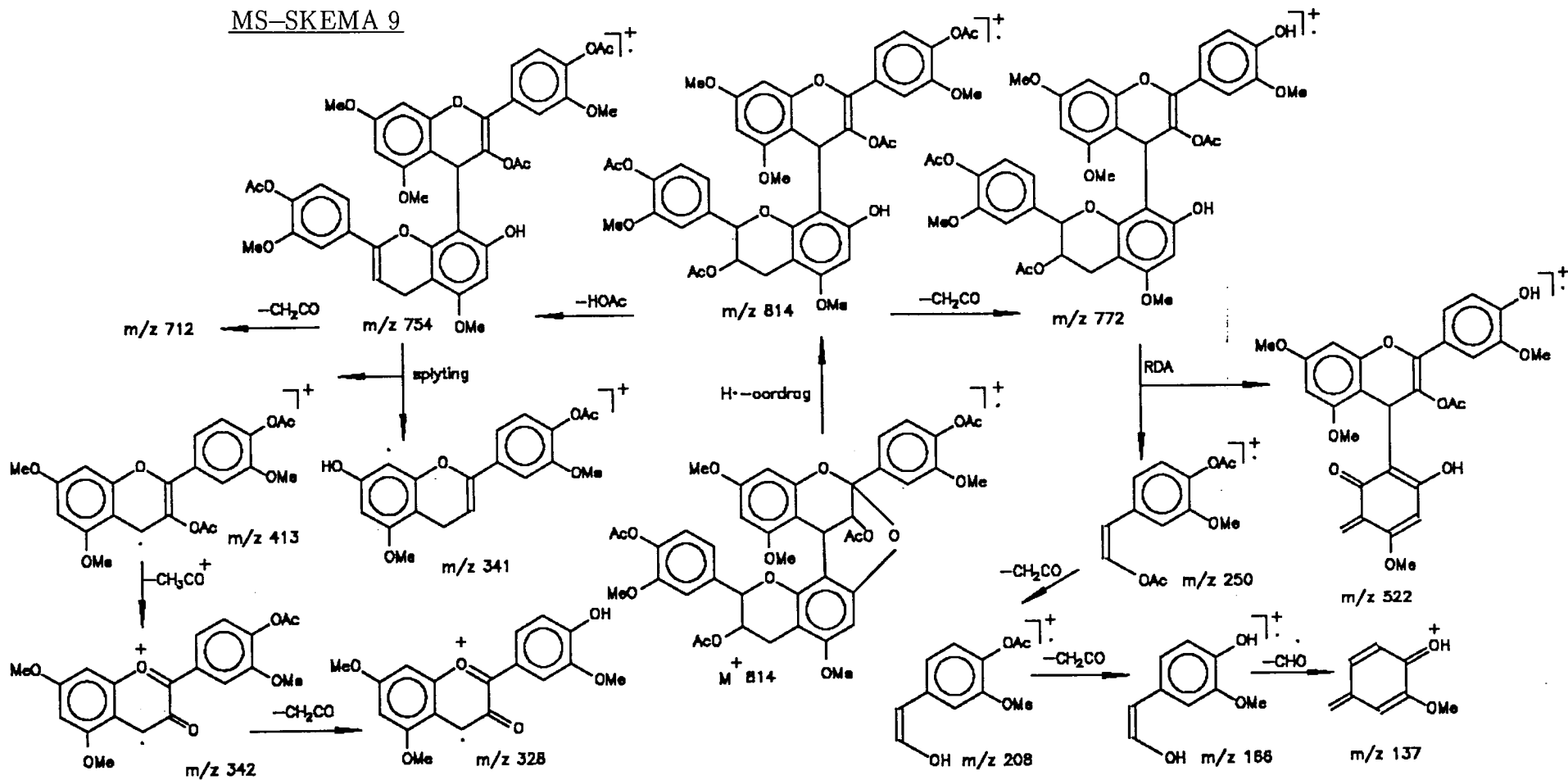


MS-SKEMA 7

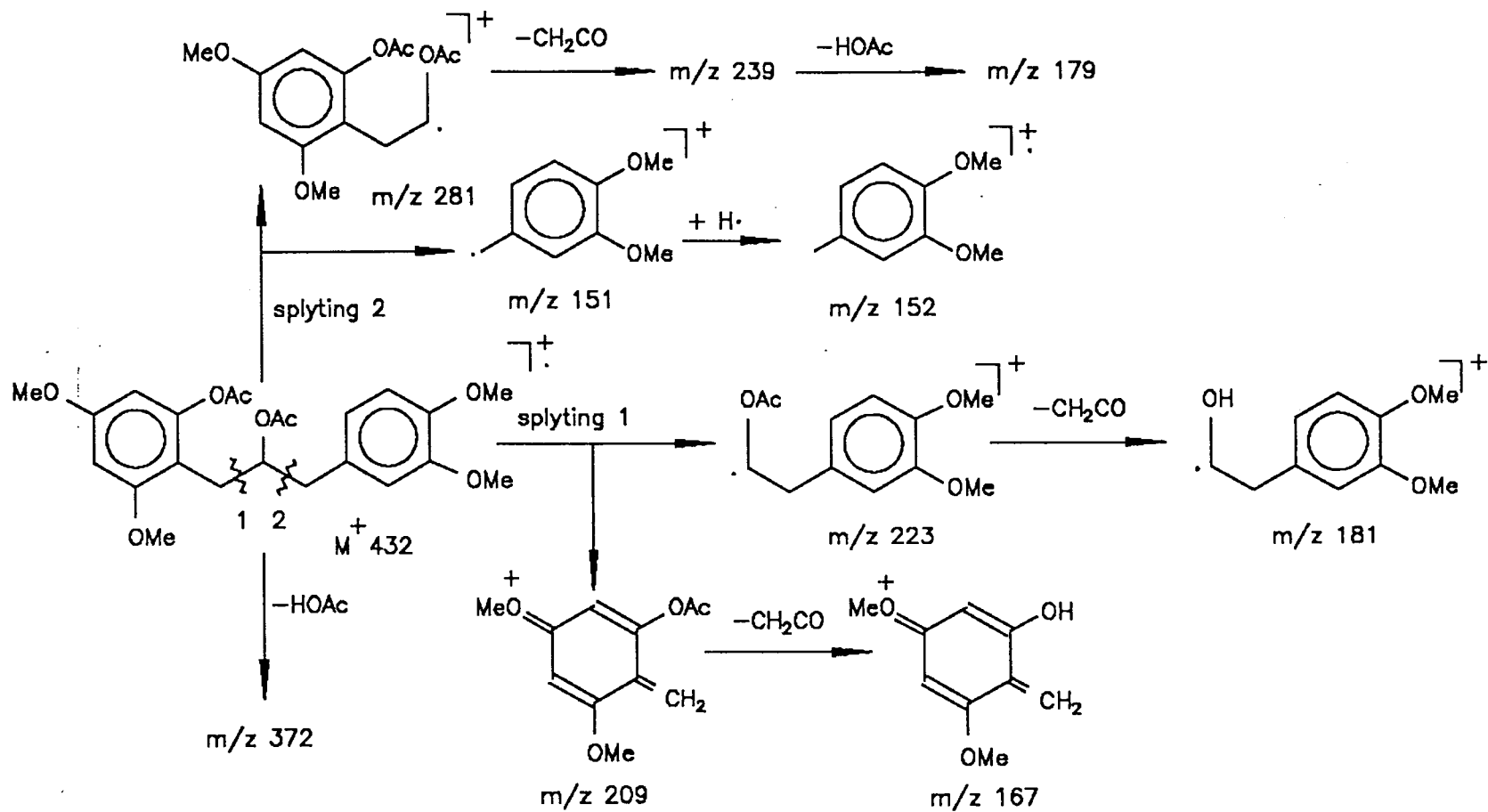




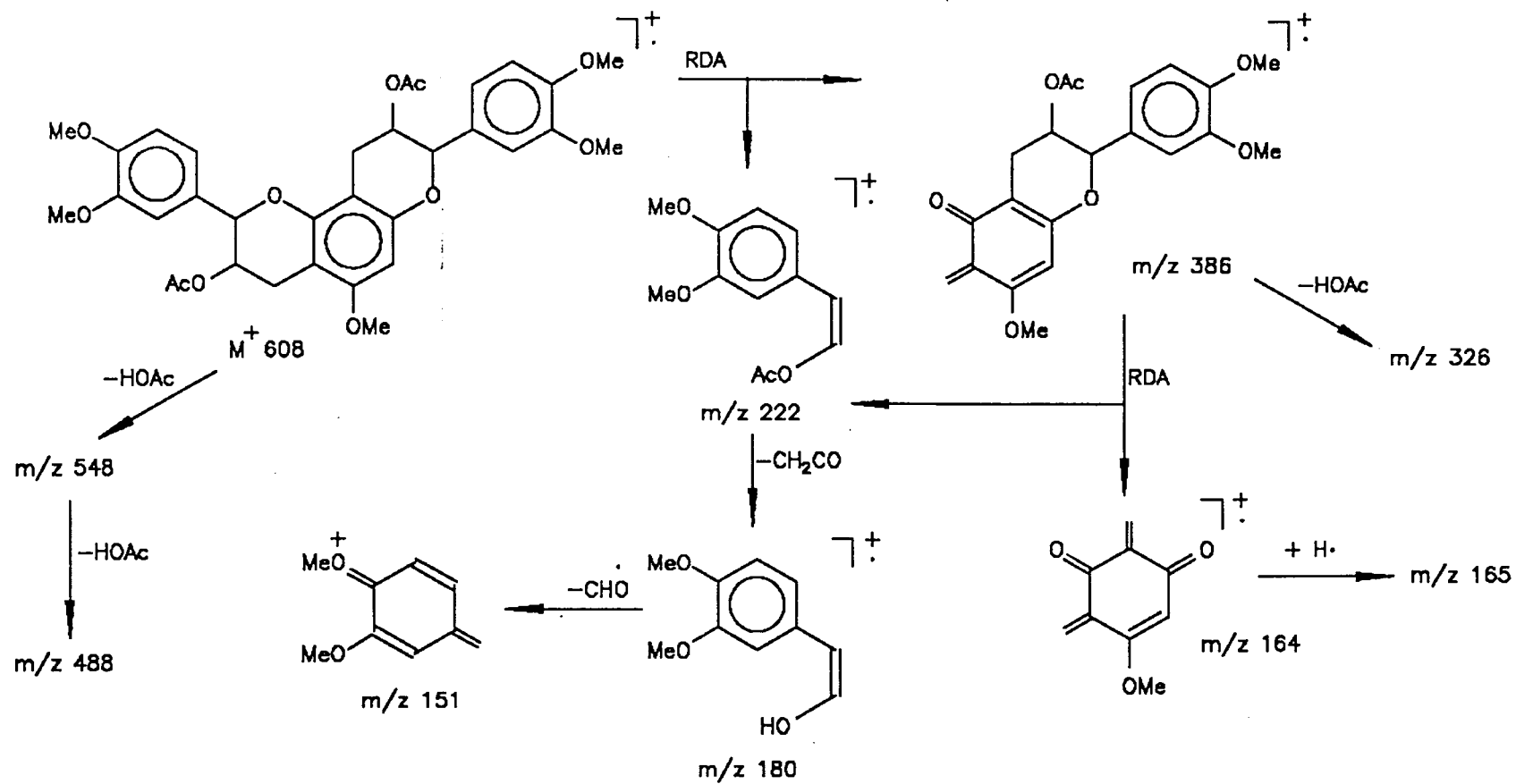
MS-SKEMA 9



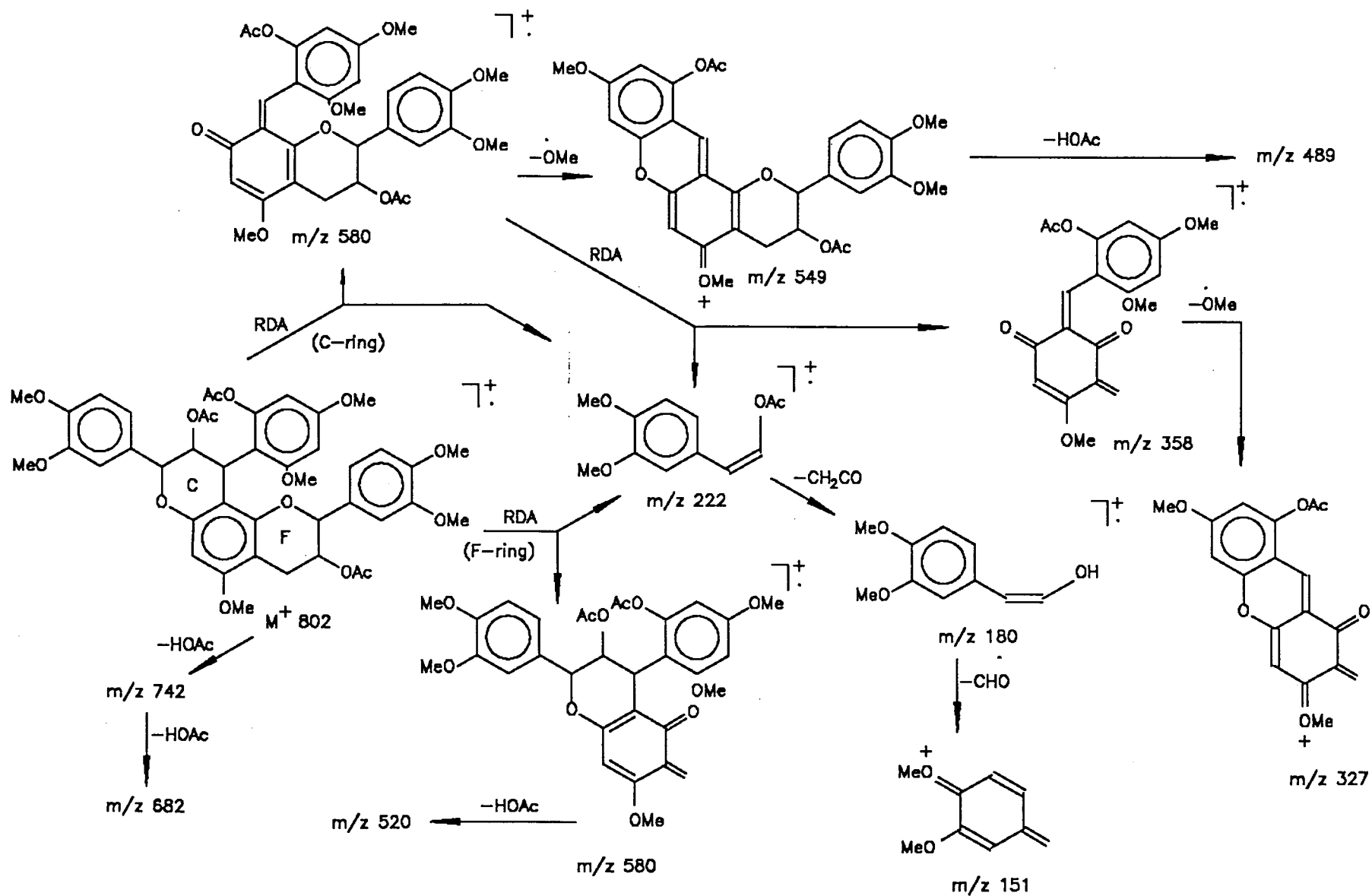
MS-SKEMA 10



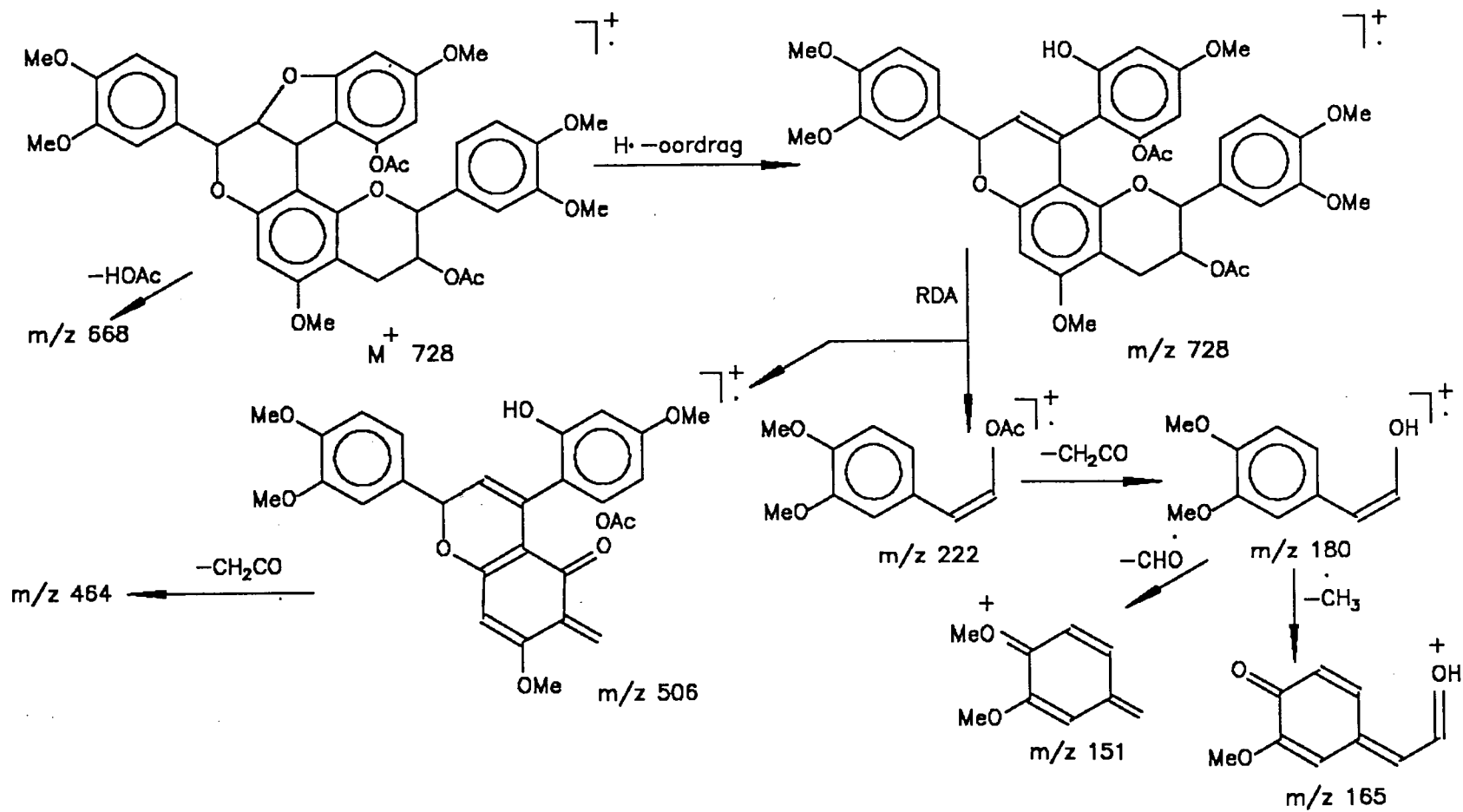
MS SKEMA 11



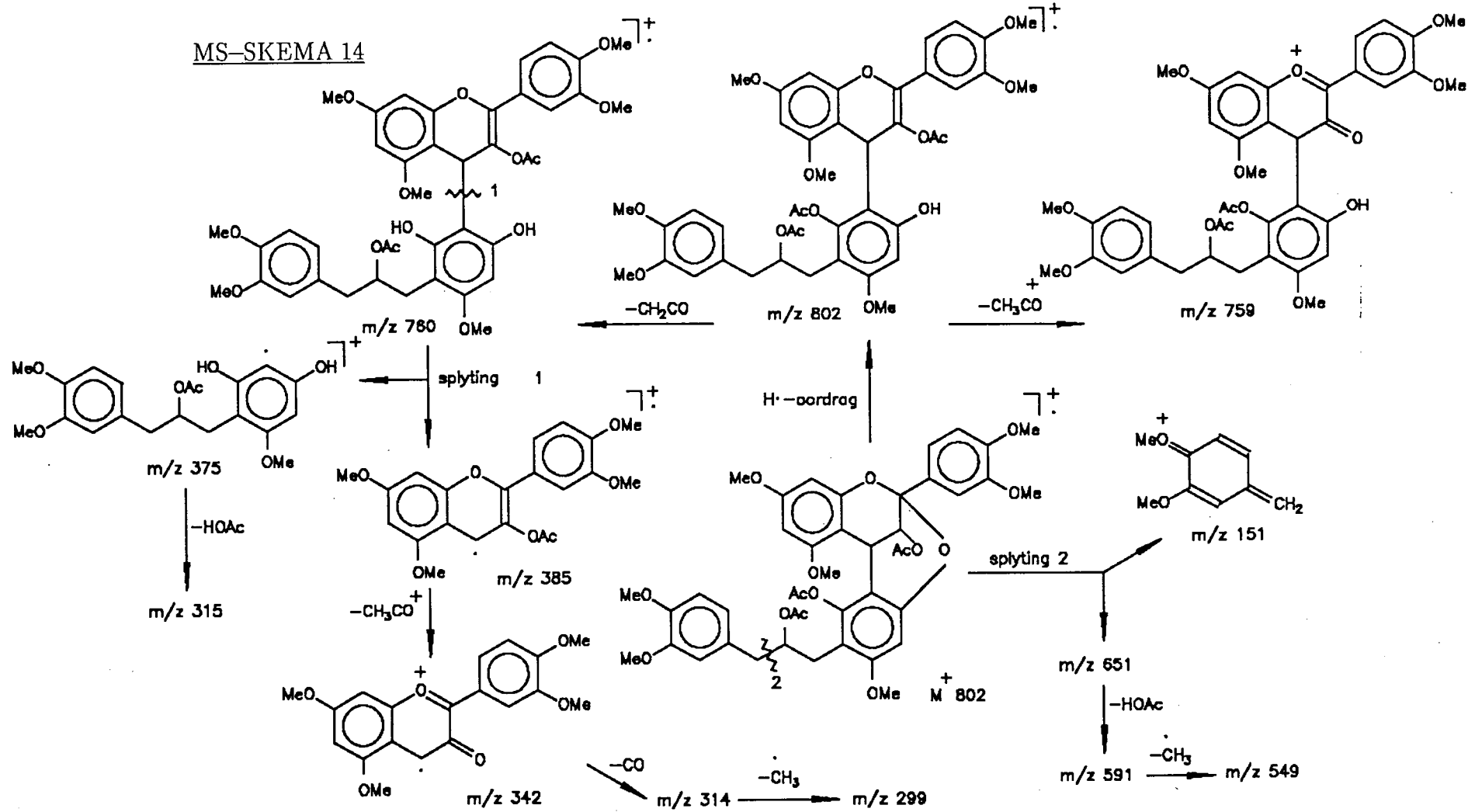
MS-SKEMA 12



MS-SKEMA 13



MS-SKEMA 14



MS-TABEL 1

Fragment (m/z)	Persentasie voorkoms (%)					
	Verbinding					
	(158)	Fragment (m/z)	(161)	Fragment (m/z)	(171)	(173)
758 (M <sup>+</sup> )	11.8	804 (M <sup>+</sup> )	25.2	804 (M <sup>+</sup> )	1.7	5.6
698	55.6	744	59.1	744	100.0	2.6
638	31.5	684	33.3	684	21.5	-
536	-	552	1.4	552	-	-
505	9.6	521	57.1	521	10.5	1.8
476	19.0	492	39.7	492	36.9	0.5
445	19.5	461	9.1	461	12.3	0.6
401	1.3	417	-	300	3.2	-
357	2.1	387	2.1	269	22.3	2.2
314	1.9	327	14.6	252	7.8	16.1
297	12.9	300	-	210	39.5	43.3
283	41.3	269	100.0	181	30.8	17.5
222	2.2	252	6.4			
180	25.7	210	54.4			
179	9.8	181	63.0			
151	100.0	165	6.5			

MS-TABEL 2

Persentasie voorkoms ( % )					
Fragment (m/z)	Verbinding				
	(163)	(167)	(169)	(200)	(202)
774 (M <sup>+</sup> )	42.7	-	6.1	7.1	7.4
714	51.7	80.8	100.0	78.2	89.2
654	19.9	24.3	36.2	25.0	17.6
552	1.2	-	-	1.4	-
522	5.3	-	-	2.0	1.3
492	53.0	40.2	42.9	38.9	35.0
491	96.3	20.1	16.0	6.4	6.7
462	6.1	6.0	4.3	4.7	3.6
431	54.6	9.5	7.5	1.9	2.3
300	3.8	1.6	1.2	7.3	6.5
269	93.9	47.0	29.7	3.6	21.2
252	8.6	4.2	2.9	0.6	3.5
222	8.9	7.6	10.4	11.1	18.2
210	59.5	32.5	20.3	3.0	4.8
181	46.8	44.2	38.2	16.9	23.6
180	88.1	100.0	68.5	100.0	100.0
151	100.0	64.8	52.2	81.2	89.6

MS-TABEL 3

Fragment (m/z)	Persentasie voorkoms (%)	
	Verbinding	
	(175)	(177)
1160 (M <sup>+</sup> )	4.5	6.2
1100	100.0	100.0
1069	66.4	88.7
1040	-	37.1
1009	8.1	12.3
980	1.6	1.8
878	8.0	3.1
848	3.9	6.6
817	5.9	7.8
757	2.5	1.8
713	3.3	1.4
387	8.2	13.3
327	8.8	5.8
252	17.6	13.9
222	8.7	11.5
210	37.0	30.9
181	24.0	17.7
180	28.8	39.6
151	26.4	17.5
135	10.9	1.5

MS-TABEL 4

Fragment (m/z)	Persentasie voorkoms ( % )								
	Verbinding								
	(212)	(214)	(217)	(219)	(221)	(224)	(226)	(230)	(228)
744 (M <sup>+</sup> )	6.0	10.5	1.1	3.3	3.6	2.3	2.1	4.4	0.1
685	9.8	3.8	43.3	1.9	46.7	24.9	44.8	38.6	1.9
684	21.9	8.8	100.0	20.1	87.0	52.2	100.0	100.0	20.3
624	9.2	4.5	31.9	37.1	37.6	14.9	43.5	31.0	36.8
522	-	-	1.0	1.3	-	-	-	1.4	1.4
491	38.1	29.9	14.4	2.8	9.1	3.0	5.1	6.5	2.9
462	10.4	7.5	40.8	59.2	28.5	28.5	59.3	59.4	60.6
431	40.0	16.3	19.3	13.7	20.8	4.4	11.5	9.0	14.4
301	10.9	7.1	6.9	3.9	7.9	5.7	10.7	12.7	5.1
300	11.8	7.1	4.4	4.1	4.4	3.3	6.0	7.5	2.8
287	65.6	44.9	7.3	2.6	9.4	1.6	5.7	3.9	2.6
269	45.8	35.9	30.8	12.9	25.5	11.3	13.1	16.0	13.3
222	12.4	11.3	10.5	2.0	10.4	5.4	5.5	8.7	1.7
180	100.0	100.0	92.0	39.0	85.4	43.0	78.5	82.6	50.4
151	83.4	74.1	82.0	100.0	84.1	30.3	66.6	62.1	100.0

MS-TABEL 5

Fragment (m/z)	Persentasie voorkoms (%)							
	Verbinding							
	(165)	(149)	Fragment (m/z)	(235)	Fragment (m/z)	(237)	Fragment (m/z)	(249)
758 (M <sup>+</sup> )	57.0	31.6	786 (M <sup>+</sup> )	18.7	814 (M <sup>+</sup> )	19.9	802 (M <sup>+</sup> )	15.8
715	7.2	3.2	743	1.5	772	11.9	760	5.9
698	86.6	41.5	726	11.2	754	14.6	759	9.1
493	14.1	14.0	684	2.6	712	11.1	651	-
385	7.9	8.0	493	5.8	522	2.2	591	6.4
342	100.0	100.0	385	4.2	413	3.9	549	7.2
314	14.6	14.7	342	100.0	370	59.7	385	8.5
313	9.1	5.4	341	1.9	341	2.6	375	-
299	14.6	16.0	314	4.5	328	100.0	342	100.0
222	7.6	3.7	299	8.8	250	-	315	2.9
180	53.9	39.0	250	-	208	4.2	314	6.2
165	29.5	30.3	208	2.0	166	20.7	299	6.5
151	47.6	26.8	166	12.1	137	21.2	151	36.5
			137	12.4				

MS-TABEL 6

Fragment (m/z)	Persentasie voorkoms (%)	
	Verbinding	
	(243)	(244)
608 (M <sup>+</sup> )	5.1	0.5
548	36.9	19.3
488	16.6	9.9
386	-	-
326	23.0	17.1
222	19.9	17.6
180	100.0	100.0
165	28.7	28.5
164	5.5	2.3
151	45.8	43.7

MS-TABEL 7

Persentasie voorkoms (%)				
Fragment (m/z)	Verbinding			
	(246)	(247)	Fragment (m/z)	(245)
802 (M <sup>+</sup> )	1.2	10.9	728 (M <sup>+</sup> )	13.7
742	55.0	14.1	668	20.1
682	46.1	12.6	506	16.7
580	-	2.6	464	17.7
549	-	8.0	342	0.7
520	12.8	21.6	222	15.8
489	9.0	4.3	180	85.4
358	-	5.3	165	27.4
327	21.7	12.1	164	24.4
222	5.9	5.4	151	100.0
180	78.6	91.1		
151	100.0	100.0		

LITERATUURVERWYSINGS

## LITERATUURVERWYSINGS

1. J.P.M. Brenan en R. Melville, *Kew Bull.*, 1960, 14, 37.
2. J.W. Clark-Lewis en L.J. Porter, *Aust. J. Chem.*, 1972, 25, 1943.
3. M.D. Tindale en D.G. Roux, *Phytochemistry*, 1974, 13, 829.
4. D.G. Roux, D. Ferreira en J.J. Botha, *J. Agric. Food Chem.*, 1980, 28, 216.
5. L.L. Creasy en T. Swain, *Nature* (London), 1965, 208, 151.
6. H.H. Keppler, *Chem. and Ind.*, 1956, 380.
7. H.H. Keppler, *J. Chem. Soc.*, 1957, 2721.
8. S.E. Drewes en A.H. Ilsey, *Phytochemistry*, 1969, 8, 1039.
9. H.M. Saayman en D.G. Roux, *Biochem. J.*, 1965, 97, 794.
10. D.G. Roux en E.A. Maihs, *Biochem. J.*, 1960, 74, 44.
11. D.G. Roux en E. Paulus, *Biochem. J.*, 1961, 78, 120.
12. D.G. Roux en D. Ferreira, *Pure and Appl. Chem.*, 1982, 54, 2465.
13. D.G. Roux en D. Ferreira, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, 1982, 41, 47.
14. J.J. Botha, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 698.
15. J.J. Botha, D.A. Young, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1981, 1213.
16. S.E. Drewes, D.G. Roux, J.J. Feeney en S.H. Eggers, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1966, 368.
17. S.E. Drewes, D.G. Roux, H.M. Saayman, J.J. Feeney en S.H. Eggers, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1966, 370.
18. S.E. Drewes, D.G. Roux, S.H. Eggers en J.J. Feeney, *J. Chem. Soc. (C)*, 1967, 1217.
19. S.E. Drewes, D.G. Roux, H.M. Saayman, S.H. Eggers en J.J. Feeney, *J. Chem. Soc. (C)*, 1967, 1302.
20. J.J. Botha, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1981, 1235.

21. H.K.L. Hundt en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 696.
22. P.M. Viviers, D.A. Young, J.J. Botha, D. Ferreira, D.G. Roux en W.E. Hull, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1982, 535.
23. S.E. Drewes en A.H. Ilsley, *J. Chem. Soc. (C)*, 1969, 897.
24. D.A. Young, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1983, 2031.
25. J.J. Botha, P.M. Viviers, D.A. Young, I.C. du Preez, D. Ferreira, D.G. Roux en W.E. Hull, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1982, 527.
26. D.A. Young, D. Ferreira, D.G. Roux en W.E. Hull, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1985, 2529.
27. D.A. Young, H. Kolodziej, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1985, 2357.
28. E.V. Brandt, D.A. Young, H. Kolodziej, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 913.
29. J.J. Botha, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 700.
30. P.M. Viviers, J.J. Botha, D. Ferreira, D.G. Roux en H.M. Saayman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1983, 17.
31. L.J. Porter, R.Y. Wong, M. Benson en B.G. Chan, V.N. Vishwanadhan, R.D. Gandour en W.L. Mattice, *J. Chem. Res.*, 1986, (S), 86; (M), 830.
32. J.C.S. Malan, P.J. Steynberg, J.P. Steynberg, D.A. Young, B.C.B. Bezuidenhout en D. Ferreira, *Tetrahedron*, 1990, 46, 2883.
33. W.R. Atkin en F.C. Thompson, *Proctor's Leather Chemists' Pocket Book*, 3 de uitgawe, E. en F.W. Span, London, 1936, 136.
34. D.A. Young, A.Cronje, A.L. Botes, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1985, 2521.
35. J.A. Steenkamp, J.P. Steynberg, E.V. Brandt, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 1678.

36. J.P. Steynberg, J.F.W. Burger, D.A. Young, E.V. Brandt, J.A. Steenkamp en D. Ferreira, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 1055.
37. J.P. Steynberg, J.F.W. Burger, D.A. Young, E.V. Brandt, J.A. Steenkamp en D. Ferreira, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1988, 3323.
38. *Idem, ibid*, 1988, 3331.
39. E. Young, E.V. Brandt, D.A. Young, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1986, 1737.
40. A. Pizzi, *Wood Adhesives: Chemistry and Technology*, Marcel Dekker, New York, 1983.
41. K. Freudenberg en L. Purrmann, *Liebigs Ann. Chem.*, 1924, **437**, 274.
42. K. Freudenberg en L. Purrmann, *Chem. Ber.*, 1923, **56**, 1185.
43. J.P. Steynberg, D.A. Young, J.F.W. Burger, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 1013.
44. G.J. Sweeny en G.A. Iacobucci, *J. Org. Chem.*, 1979, **44**, 298.
45. W.R. Bergman, V.N. Viswanadhan en W.L. Mattice, *J. Chem. Soc., Perkin Trans II*, 1988, 45.
46. J.H. van der Westhuizen, D. Ferreira en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1981, 1220.
47. J.P. Steynberg, J.F.W. Burger, D.A. Young, E.V. Brandt en D. Ferreira, *Heterocycles*, 1989, **28**, 923.
48. J.P. Steynberg, J.A. Steenkamp, J.F.W. Burger, D.A. Young en D. Ferreira, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1990, 235.
49. D. Jacques en E. Haslam, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1974, 2667.
50. W. Mayer, L. Goll, E.M. von Arndt en A. Mannschreck, *Tetrahedron Lett.*, 1966, 429.
51. K. Weinges, W. Kaltenhäuser, H.-D. Marx, E. Nader, F. Nader, J. Perner en D. Seiler, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1968, **711**, 184.

52. E. Ezaki, G. Nonaka, K. Hayashi en I. Nishioka, *Agric. Biol. Chem.*, 1986, **50**, 2061.
53. A.M. Balde, L.A. Pieters, A. Gergely, H. Kolodziej, M. Claeys en A.J. Vlietinck, *Phytochemistry*, 1991, **30**, 337.
54. H. Otsuka, S. Fujioka, T. Komiya, E. Mizuta en M. Takamoto, *Yakugaku, Zasshi*, 1982, **102**, 162.
55. L. J. Porter, in: *The Flavonoids. Advances in Research since 1980*, ed. J.B. Harborne, Chapman and Hall, 1988, p. 21.
56. D. Jacques, E. Haslam, G.R. Bedford en D. Greatbanks, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1974, 2663.
57. W.R. Bergmann, M.D. Berkley, R.W. Hemingway en W.L. Mattice, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 6614.
58. G. Nonaka, S. Morimoto, J. Kinjo, T. Nohara en I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.*, 1987, **35**, 149.
59. R.S. Thompson, D. Jacques, E. Haslam en R.J.N. Tanner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1972, 1387.
60. C. Djerassi, *Org. React.*, 1951, **6**, 207.
61. S. Morimoto, G. Nonaka en I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.*, 1987, **35**, 4717.
62. H. Hikino, N. Shimoyama, Y. Kasahara, M. Takahashi en C. Konno, *Heterocycles*, 1982, **19**, 1381.
63. H. Hikino, M. Takahashi en C. Konno, *Tetrahedron Lett.*, 1982, **23**, 673.
64. Y. Kasahara en H. Hikino, *Heterocycles*, 1983, **20**, 1953.
65. M.W. Barrett, W. Klyne, P.M. Scopes, A.C. Fletcher., L. J. Porter en E. Haslam, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1979, 2375.
66. A. Horeau, in: *Stereochemistry Fundamentals and Methods*, ed. H.B. Kagan, Georg Thieme Publishers, Stuttgart, 1977, **3**, 52.
67. H. Ohigashi, S. Minami, H. Fukui, K. Koshimizu, F. Mizutani, A. Sugiura en T. Tomana, *Agric. Biol. Chem.*, 1982, **46**, 2555.

68. H. Ohigashi en L.J. Porter, ongepubliceerde resultate.
69. F. Hashimoto, G. Nonaka en I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.*, 1989, **37**, 3255.
70. G. Nonaka, S. Morimoto en I. Nishioka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1983, 2139.
71. S. Morimoto, G. Nonaka en I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.*, 1985, **33**, 4338.
72. N. Ezaki, M. Kato, N. Takizawa, S. Morimoto, G. Nonaka en I. Nishioka, *Plant. Med.*, 1985, **34**.
73. H.K.L. Hundt en D.G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1981, 1227.
74. G.W. McGraw en R.W. Hemingway, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1982, 973.
75. H. Kolodziej, M.K. Sakar, J.F.W. Burger, R. Engelshowe en D. Ferreira, *Phytochemistry*, 1991, **30**, 2041.
76. P.J. Steynberg, J.F.W. Burger, B.C.B. Bezuidenhoudt, J.P. Steynberg, M.S. van Dyk en D. Ferreira, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 2059.
77. F. Delle Monache, F. Ferrari en G.B. Marini-Bettolo, *Gazz. Chim. Ital.*, 1971, **101**, 387.
78. T. Ozawa, M. Hiroto en H. Imagawa, *Agric. Biol. Chem.*, 1990, **54**, 217.
79. P. Kiatgrajai, J.D. Wellons, L. Gollob en J.D. White, *J. Chem. Soc.*, 1982, **47**, 2910.
80. D.T. Coxon, T.M. O' Neill, J.W. Mansfield en A.E.A. Porter, *Phytochemistry*, 1980, **19**, 889.
81. R.G. Cooke en J.G. Down, *Aust. J. Chem.*, 1971, **24**, 1257.
82. G. Cardillo, L. Merlini, G. Nasini en P. Salvadori, *J. Chem. Soc.(C)*, 1971, 3967.
83. M. Aqil, W. Rahman, M. Okigawa en N. Kawano, *Chem. Ind. (London)*, 567.
84. L. M. Jackman en S. Sternhill, *Applications of Nuclear Magnetic Resonance in Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, 1969, p. 334.
85. J.F.W. Burger, J.P. Steynberg, D.A. Young, E.V. Brandt en D. Ferreira, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1989, 671.

86. J.P. Steynberg, J.F.W. Burger, A. Cronje, S.L. Bonnet, J.C.S. Malan, D.A. Young en D. Ferreira, *Phytochemistry*, 1990, **29**, 2979.
87. P.M. Viviers, Ph. D.-thesis, UOVS, 1983.
88. M.S. van Dyk, J.P. Steynberg, P.J. Steynberg en D. Ferreira, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 2643.
89. H. Musso, in: *Oxidative Coupling of Phenols*, eds. W.I. Taylor en A.R. Battersby, Marcel Dekker, Inc., New York, 1967.
90. J.F.W. Burger, H. Kolodziej, R.W. Hemingway, J.P. Steynberg, D.A. Young en D. Ferreira, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 5733.
91. J.P. Steynberg, J.F.W. Burger, J.C.S. Malan, A. Cronje, D.A. Young en D. Ferreira, *Phytochemistry*, 1990, **29**, 275.
92. K.C. Palgrave, in: *Trees of Southern Africa*, ed. J.C. Moll, Struik, Kaapstad, 1983, pp. 267, 268, 278.
93. N.P. Slabbert, *Tetrahedron*, 1977, **33**, 821.
94. J.F.W. Burger, Ph. D.-thesis, UOVS, 1990.
95. K. Freudenberg en E. Cohn, *Chem. Ber.*, 1923, **56**, 2127.
96. A. Cronje, J.F.W. Burger, E.V. Brandt, H. Kolodziej en D. Ferreira, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 3789.
97. E.L. Eliel, V.G. Badding en M.N. Rerick, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, **84**, 2371.
98. A. Alexakis en P. Mangeney, *Tetrahedron*, 1990, **1**, 477.
99. K. Ishihara, A. Mori, en H. Yamamoto, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 4595.
100. K. Ishihara, A. Mori, I. Arai en H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **26**, 983.
101. J.J. Karchesy en R.W. Hemingway, *J. Agric. Food. Chem.* 1986, **34**, 966.
102. E. Winterfeldt, *Synthesis*, 1975, 617.
103. L.J. Zakharkin en J.M. Khorlina, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk*, 1959, 225. [*Chemical Abstracts*, 1960, **54**, 10837h.]

104. R.F. Borch en H.D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, **91**, 3996.
105. M.M. Kreevoy en J.E.C. Hutchins, *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, **91**, 4329.
106. J.R. Berschied, Jr. en K.F. Purcell, *Inorg. Chem.* 1970, **9**, 624.
107. G. Lewin, M. Bert, J-C. Dauguet, C. Schaeffer, J-L. Guinamant en J-P. Volland, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 7049.
108. P.J. Garegg en H. Hultberg, *Carbohydrate Research*, 1981, **93**, C10.
109. D.A. Horne en A. Jordan, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 1357.
110. G. Nonaka en I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.*, 1980, **28**, 3145.
111. D.H.R. Barton en W.D. Ollis, in: *Comprehensive Organic Chemistry*, ed. J.F. Stoddart, Pergamon Press, 1, p. 826.
112. C.A. Elliger, *Synthetic Communications*, 1985, **15**, 1315.
113. K. Freudenberg en K. Weinges, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 1958, **41**, 1.
114. H.M. Saayman en D.G. Roux, *Biochem. J.*, 1965, **96**, 36.
115. A.I. Vogel, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, hersien deur B.S. Furniss, A.J. Hannaford, V. Rogers, P.W.G. Smith en A.R. Tatchell, Longman Scientific and Technical, London, Vierde Uitgawe, 1978, p. 292.
116. T. Kametani en S. Kano, *J. Pharmac. Soc. Jpn.*, 1962, **82**, 1059.
117. W.G.C. Forsyth, *Biochem. J.*, 1955, **60**, 108.