

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

UOVS-SASOL-BIBLIOTEK 0079025



11109597570122000019

STRUKTUURONDERSOEK

van die

ISOFLAVANOÏEDE

uit

Neorautanenia ficifolia (BENTH. EX HARV.) C.A. Sm.

---

Verhandeling voorgelê ter vervulling van die vereistes

vir die graad

DOKTOR SCIENTIAE

in die

FAKULTEIT NATUURWETENSKAPPE

aan die

UNIVERSITEIT VAN DIE ORANJE-VRYSTAAT

BLOEMFONTEIN

---

deur

GERHARDUS JOHANNES HENDRICUS RALL

PROMOTOR: PROF. DR. C. v.d. M. BRINK

Januarie 1965

DANKBETUIGINGS.

— 000 —

DANKBETUIGINGS.

Die skrywer hiervan betuig hiermee graag sy opregte dank en waardering aan:

Sy promotor, Prof. Dr. C. v.d. M. Brink, vir sy belangstelling en waardevolle leiding voor en tydens hierdie ondersoek;

Menere D.Bouwer, W.Nel en J.Weitz vir hul uiters waardevolle hulp en bydrae;

Dr.K.Pachler, Senior Navorsingsbeampte, Chemiese Fisika-afdeling, W.N.N.R., vir die opname en interpretasie van die kernmagnetiese resonansspektra;

Dr.C.Janssen, Beerse, België wat verantwoordelik was vir die mikro-analises;

Die W.N.N.R. vir die toekenning van nagraadse studiebeurse wat hierdie studie moontlik gemaak het;

Menere A.J.J.Goosen, Gelykvlakte, Bothaville en C.Pretorius, Witfontein, Viljoenskroon, vir verlof tot en vriendelike hulp met die insameling van plantmateriaal.

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

— 000 —

TITELBLAD.

DANKBETUIGINGS.

INHOUDSOPGAVE.

SAMEVATTING..... 1.

ALGEMENE DEEL:

HOOFSTUK 1. INLEIDING .....	6.
HOOFSTUK 2. NOMENKLATUUR .....	12.
HOOFSTUK 3. STRUKTUUROPKLARING VAN NEOFOLIN .....	15.
HOOFSTUK 4. TOTAALSINTESE VAN DIHIDRONEOFOLIN .....	31.
HOOFSTUK 5. STRUKTUUROPKLARING VAN FICIFOLIN EN NEFICIN ....	37.

EKSPERIMENTELE GEDEELTE:

HOOFSTUK 6. EKSTRAKSIE, ISOLERING EN REINDAARSTELLING VAN KOMPONENTE .....	49.
HOOFSTUK 7. STRUKTUURONDERSOEK VAN NEOFOLIN .....	52.
HOOFSTUK 8. TOTAALSINTESE VAN DIHIDRONEOFOLIN .....	62.
HOOFSTUK 9. STRUKTUURONDERSOEK VAN FICIFOLIN .....	71.
HOOFSTUK 10. STRUKTUURONDERSOEK VAN NEFICIN .....	75.

INFRAROOI-, ULTRAVIOLET- EN K.M.R.-SPEKTRA.

BIBLIOGRAFIE.

S A M E V A T T I N G .

— °°° —

SAMEVATTING.

In hierdie proefskrif is gepoog om die strukture van die drie nuwe isoflavanoïede neofolin, ficifolin en neficin uit *Neorautanenia ficifolia*, op te klaar. Hieronder volg 'n opsomming van die belangrikste resultate wat verkry is en die bydrae wat gelewer is tot ons kennis van die isoflavanoïedchemie. Al die verbindings wat onderstreep is, is na die beste van ons wete nuwe verbindings.

A. DIE FUROKUMARIEN, NEOFOLIN, C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>O<sub>7</sub>.

Dat neofolin beide 'n bensofuraan en 'n kumarien is, en daarbênewens een metileendioksi- en twee metoksigroepe bevat, is soos volg aangetoon:

(i) HIDRERING.

NEOFOLIN(I),  $\lambda_{\text{maks.}} 245\mu$  ( $\log \epsilon 4.53$ ), gehidreer met PtO<sub>2</sub>, Pd/C of Raney-Ni tot die opname van een mol. waterstof per mol. onder gewone kondisies, lewer DIHIDRONEOFOLIN(VI). By laasgenoemde is geen absorpsiemaksimum by ca. 240m $\mu$  gevind nie wat daarop dui dat neofolin 'n bensofuraansisteem bevat. Wanneer neofolin met 10% Pd/C in etielasetaat:ysasyn (75:25) onder 'n druk van 6 atmosfere en 'n temperatuur van 70°C gehidreer word, was TETRAHIDRONEOFOLIN(VII) verkry. Die verskuiwing van die  $\nu_{\text{maks.}}$  van 1712cm<sup>-1</sup>, by neofolin(I), na 1750cm<sup>-1</sup> by (VII) dui op die versadiging van die  $\alpha:\beta$ -dubbelbinding van die  $\alpha:\beta$ -onversadigde laktoonsisteem in die oorspronklike verbinding [sien ringsplitsing, A(ii)].

(ii) RINGSPLITSING.

(a) Neofolin,  $\lambda_{\text{maks.}} 352\mu$  ( $\log \epsilon 4.11$ ) en  $\nu_{\text{maks.}} 1712\text{cm}^{-1}$  ( $\alpha:\beta$ -onversadigde laktoon), onderwerp aan alkaliese hidrolise gevolg deur asetilering, lewer O-ASETIELNEOFOLINSUUR(VIII). Wanneer neofolin, egter, na hidrolise gemetileer was, is NEOFOLINSUUR(XI),  $\nu_{\text{maks.}} 1718\text{cm}^{-1}$  ( $-\overset{|}{\text{C}}=\overset{|}{\text{C}}-\text{COOH}$ ), en NEOFOLINMETIELESTER(XII),  $\nu_{\text{maks.}} 1703\text{cm}^{-1}$  ( $-\overset{|}{\text{C}}=\overset{|}{\text{C}}-\text{CO.OCH}_3$ ), in die verhouding 1:12 verkry. Die verdwyning van die absorpsiemaksimum by ca. 350m $\mu$  in die ultraviolet wys daarop dat die  $\alpha:\beta$ -onversadigde laktoonring gebreek is by alkaliese hidrolise en metilering. Dihidroneofolin,  $\lambda_{\text{maks.}} 352\mu$  ( $\log \epsilon 4.20$ );  $\nu_{\text{maks.}} 1695\text{cm}^{-1}$ , lewer by alkaliese hidrolise en metilering slegs DIHIDRONEOFOLINSUUR(XIV) in 'n baie swak opbrengs en verder



onveranderde dihidroneofolin(VI). Metilering van (XIV) met diasometaan lewer DIHIDRONEOFOLINMETIELESTER(XVI), wat ook later gesintetiseer is. Tetrahidroneofolin lewer by alkaliese hidrolise en metilering TETRAHIDRONEOFOLINSUUR(XV) en TETRAHIDRONEOFOLINMETIELESTER(XIII),  $\nu_{\text{maks.}} 1721\text{cm}^{-1}$  ( $\text{---}\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{---}\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{---}\text{CO.OCH}_3$ ), in gelyke hoeveelhede. Metilering van (XV) lewer (XIII), terwyl laasgenoemde ook verkry is deur die hidrering van (XII) en (XVI) met Pd/C in etielasetaat.

(b) Wanneer neofolin geredusseer word met litium-aluminiumhidried word NEOFOLINOL(XVII),  $\nu_{\text{maks.}} 3250$  en  $3500\text{cm}^{-1}$  ( $\text{---OH}$  van Ar-OH en  $\text{---OH}$  van  $\text{---CH}_2\text{OH}$ ), verkry. Soortgelyk word DIHIDRONEOFOLINOL(XVIII),  $\nu_{\text{maks.}} 3250$  en  $3450\text{cm}^{-1}$ , verkry vanaf (VI), terwyl TETRAHIDRONEOFOLINOL(XIX),  $\nu_{\text{maks.}} 3340$  en  $3500\text{cm}^{-1}$ , verkry is vanaf die litium-aluminiumhidried-reduksie van (VII). Tetrahidroneofolinol(XIX) is ook verkry deur die hidrering van (XVII) en (XVIII). In aldie laasgenoemde gevalle is gevind dat die absorpsiemaksimum by ca.  $350\text{m}\mu$  in die ultraviolet verdwyn het, wat op die verdwyning van die laktoongroep dui.

(iii) REDUKSIE VAN DIE LAKTOON(I) NA DIE SIKLIESE ETTER(XK)  
MET DIBORAAN.

(Litiumaluminiumhidried en borontrifluoried-eteraat)

Neofolin lewer benewens 'n hars, wat toegeskryf kan word aan die polimerisasie van die furaanderivaat met borontrifluoried, 'n klein hoeveelheid neofolinol(XVII) asook 'n produk wat na hidrering 'n uiters geringe opbrengs van ( $\pm$ )FICIFOLAAN(XK) lewer. Met diboraan-reduksie lewer dihidroneofolin(VI) daarenteen, die furoisoflawaan, ( $\pm$ )ficifolaan(XK) in goeie opbrengs tesame met 'n klein hoeveelheid dihidroneofolinol(XVIII), terwyl tetrahidroneofolin(VII) feitlik geen tetrahidroneofolinol(XIX) nie, maar feitlik net ( $\pm$ )ficifolaan(XK), lewer.

(iv) RINGSLUITING VAN DIHIDRONEOFOLINOL NA FICIFOLAAN MET  
BORONTRIFLUORIED-ETIELETERAAT.

Wanneer dihidroneofolinol en borontrifluoried-eteraatsaam verhit word, is slegs onveranderde produkte geïsoleer. Wanneer dihidroneofolinol egter verhit word met litiumaluminiumhidried en borontrifluoried-eteraatsaam kon die verwagte furoisoflawaan ook nie geïsoleer word nie, maar vind slegs hidroborering van dihidroneofolinol plaas met die vorming van tetrahidroneofolinol(XIX). Dit bewys dan dat die

reduksie van die laktoon na die sikliese eter nie verloop oor die diol tussenstap, gevorm deur hidried-reduksie van die laktoon, nie.

(v) OKSIDATIEWE AFBOU.

Pogings om die posisie van die metoksigroepe d.m.v. oksidasie met kaliumpermanganaat en hidrosilering met  $OsO_4$  gevolg deur oksidasie met natriumperjodaat, op neofolinmetielester(XII), neofolinol(XVII) en dihidroneofolinol(XVIII) te bepaal was onsuksesvol. Deur waterstofperoksied oksidasie in alkoholiese medium op (I) en (VI), is 6-metoksi-3,4-metileendioksifeniel-maleïensuuranhidried(XXI), verkry wat beide die posisie van die een metoksigroep en die metileendioksigroep vasgelê het en wat ook die struktuurverwantskap tussen neofolin en pachyrrhizin aantoon.

(vi) BEPALING VAN DIE POSISIE VAN DIE TWEDE METOKSIGROEP.

Alhoewel chemiese metodes om die posisie van die tweede metoksigroep te bepaal nie geslaag het nie, was dit moontlik om m.b.v. N.M.R.-spektra vas te stel dat hierdie metoksigroep wel in die 8-posisie is.

(vii) TOTAALSINTESE.

Die sintese van dihidroneofolin(VI) is uitgevoer as 'n gemodifiseerde Perkin-sintese deur die kondensasie van 6-metoksi-3,4-metileendioksifenielasynsuurmetielester(LXVa) en 6,7-DIHIDROKSIKUMARAAN-5-ALDEHIED(LXXIII) (Brady derivaat, smeltpunt  $193.5^{\circ}C$ ). 'n Tweede gemodifiseerde sintese het die produk dihidroneofolinmetielester(XVI) gelever. Die daarstelling van die twee uitgangstowwe word volledig beskryf tesame met die probleme wat met hulle sinteses ondervind was.

B. DIE FUROKUMESTAAN, (-) FICIFOLIN,  $C_{19}H_{12}O_6$ (XXIII).

(-) Ficifolin is 'n opties aktiewe kumaranfurochromaan (furokumestaan) wat benewens 'n bensofuraan sisteem ook 'n kumarano [2,3-c]-piraan sisteem bevat met een metoksigroep en een metileendioksigroep in die molekule, wat soos volg aangetoon is:

(i) HIDRERING.

(-) FICIFOLIN(XXIII),  $[\alpha]_D -199.7^{\circ}$ ;  
 $\lambda_{maks.}$  251m $\mu$ (log $\epsilon$  3.89), lewer by hidrering met 5% Pd/C in dioksaan tot die opname van 1 mol. waterstof per

molekule .... /4.

molekuul, DIHIDROFICIFOLIN(XXV),  $[\alpha]_D -234.6^\circ$ , met geen absorpsiemaksimum by ca. 250m $\mu$  nie. Voluit hidrering met 10% Pd/C in etielasetaat lewer 'n hidrogenolise produk, FICIFINOL(XXXV) wat fenolies van aard is en 'n ASETAAT(XXXVIa), smeltpunt 151.5-152.5 $^\circ$ C en 'n BENSOAAT(XXXVIb), smeltpunt 185.5-186.5 $^\circ$ C, vorm.

(ii) METILERING.

Metilering van (XXV) met dimetielsulfaat in asetoon in teenwoordigheid van kaliumkarbonaat lewer

(-) FICIFOLAN(XXXVI),  $[\alpha]_D -11.6^\circ$ .

(iii) OKSIDASIE.

Oksidasie van (XXXVI) met kaliumpermanganaat in waterige asetoonmedium lewer die isoflavanoon, FICIFOLOON(XLV), wat 'n Brady derivaat met smeltpunt 115.0 $^\circ$ C gee. Ficifoloon toon in die ultravioletspektrum 'n absorpsiemaksimum by 236m $\mu$  (log $\epsilon$  3.89) wat karakteristiek is vir die  $\text{-}\overset{\cdot}{\text{C}}=\text{O}$  in die isoflavanoon struktuur. By dehidrering van (XLV) was 'n verbinding met smeltpunt 234.6 $^\circ$ C geïsoleer, wat heelwaarskynlik die ISOFLAVOON(XLIX), is.

(iv) STRUKTUURVERWANTSKAP TUSSEN FICIFOLIN EN NEOFOLIN.

Neofolin lewer via die laktoonreduksie met diboraan (borontrifluoried-etieleteraat en litiumaluminiumhidried) die furoisoflawaan, ( $\pm$ ) ficifolaan(XX). Ficifolin via hidrering en metilering lewer die opties aktiewe furoisoflawaan, (-) ficifolaan(XXXVI), waardeur die struktuurverwantskap tussen hierdie twee verbindings duidelik bewys is.

C. DIE KUMESTAAN, (-) NEFICIN, C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>(XXXVII).

(-) NEFICIN(XXXVII) is 'n opties aktiewe kumaranochromaan (kumestaan) wat in teenstelling met die vorige twee natuurstowwe geen furaanring (geen maksimum by ca. 250m $\mu$ ) bevat nie, trouens dit is die eerste isoflavanoid uit die Neocrautania wat nie 'n furoisoflavanoid is nie. Dit bevat twee metoksi- en een metileendioksigroep en ook 'n kumarano[2,3-c]-piraan struktuur.

(i) HIDRERING.

(-) Neficin,  $[\alpha]_D -217.7^\circ$ , gehidreer met 10% Pd/C in etielasetaat:ysasyn(75:25) onder 'n druk van 6 atmosfere en 'n temperatuur van 70 $^\circ$ C lewer 'n hidrogenolise produk, ( $\pm$ ) NEFICINOL(XXXVIII),  $[\alpha]_D \pm 0^\circ$ , wat 'n ASETAAT(XXXIXa),

smeltpunt .../5.

smeltpunt 132.5-133.5°C gee. Met PtO<sub>2</sub> en Raney-Ni vind hidrogenolise van neficin na (XXXVIII) nie plaas nie.

(ii) METILERING.

Metilering van (XXXVIII) met dimetielsulfaat in asetonmedium in teenwoordigheid van kaliumkarbonaat lewer die isoflavan, (+) NEFICINAAN(XXXIX). Laasgenoemde verbinding, toon in ooreenstemming met verwante verbindings wat substituent in die 8-posisie bevat, 'n Moser-Wesseley verskuiwing van die metoksigrp van die 8- na die 6-posisie wanneer met alkoholiese alkali verhit word. Hierdie verskuiwing vind nie plaas by die oorspronklike (-) neficin nie.

(iii) OKSIDATIEWE AFBOU.

Oksidasie van (XXXIX) met kaliumpermanganaat in waterige asetonmedium lewer die isoflavanon, NEFICINOON(XLVI),  $\lambda_{maks.}$  253m $\mu$  (log $\epsilon$  4.58) (isoflavanon karboniel). By dehidrering van (XLVI) word die isoflavanon, DEHIDRONEFICINOON(L) verkry.

(iv) DEGRADASIE VAN DEHIDRONEFICINOON(L).

Oksidasie van (L) met waterstofperoksied in alkali lewer 6-metoksipiperonielsuur(LI) en 2-hidroksi-3,4-dimetoksibensoësuur(LIII). Laasgenoemde suur is gemetileer om 2-hidroksi-3,4-dimetoksibensoësuurmetielester(LIV) te lewer. Die verbinding (LIV) is ook sinteties daargestel vanaf pirogallol en het die identiteit van die produkte uit die oksidasie reaksie bo twyfel gestel. Hierdeur is dan ook die posisies van sowel die metoksi- as metileendioksigrpe in die oorspronklike molekule vasgelê.

---

A L G E M E N E D E E L .

H O O F S T U K 1 .

I N L E I D I N G .

— o o o —

INLEIDING.

Neorautanenia is die naam wat gegee word aan 'n groep inheemse peulplante, wat vermoedelik vistoksiese eienskappe het. Dit behoort tot die plantfamilie Leguminosae, meer spesifiek tot die sub-familie Papilionatae. Tot hierdie sub-familie behoort ook die bekende visgiftige plante soos die Derris groep, die Tephrosia en ander, wat almal rotenoon en ander rotenoïede bevat. Hierdie plante word almal gekenmerk deur die besondere groot wortels of ondergrondse stamme wat hul met die jare ontwikkel. Volgens die Nasionale Herbarium is daar agt Neorautanenia spesies tewete: (1) *N. brachypus* (Harms) C.A.Sm.

(2) *N. coriacea* C.A.Sm.

(3) *N. edulis* C.A.Sm.

(4) *N. deserticola* C.A.Sm.

(5) *N. ficifolia* (Benth) C.A.Sm.

(6) *N. lugardii* (N.E.Br.) C.A.Sm.

(7) *N. pseudopachyrrhiza* (Harms) Milne Redhead.

(8) *N. amboensis*.

*N. ficifolia*, in teenstelling met *N. edulis* wat 'n regop groeier is, is 'n rank- of kruipplant en sy ondergrondse wortel bereik enorme grootte - tot 'n gewig van 50lb en meer. *N. pseudopachyrrhiza*, wat in tropiese Afrika voorkom, is na die beste van ons wete die enigste spesie wat buite Suid-Afrika ondersoek word en wel deur Prof. Crombie (vooreen van King's College, London) en medewerkers. Twee van die spesies, *N. edulis* en *N. ficifolia*, word beweer visgiftig te wees terwyl baie min van die ander spesies bekend is. Oorlewering wil dat van die meer primitiewe rasse van die ondergrondse gedeelte van veral die spesies *N. edulis* en *N. ficifolia* gebruik gemaak het as 'n middel vir voedselvoorsiening. Deur die bolle te droog en daarna in waterkuile te gooi is sommige visse na bewering gedood en ander is slegs bewusteloos gemaak waarna dit, sonder nagevolg, as voedsel gebruik kon word. Die soektog na insekdoders en spesifiek na 'n selektiewe bestrydingsmiddel teen die varswaterslak wat verantwoordelik is vir die verspreiding van bilharzia, wat die mees dringende gesondheidsprobleem in die tropiese- en subtropiese gebiede is, is een van die redes wat aanleiding gegee het tot die ondersoek van hierdie plante. Benewens genoemde betekenis

wat die plante mag hê, is hul van 'n suiwer chemiese oogpunt van groot belang. Hierdie plante bevat 'n besondere skaars en interessante groep isoflavanoïede, sommige waarvan beskou kan word as voorlopers in die biosintese van die rotenoïede. 'n Aantal van hierdie isoflavanoïede is nog slegs uit die *Neorautanenia* geïsoleer en in hierdie proefskrif word drie nuwe verbindings van hierdie groep behandel, wat net uit *N. ficifolia* dusver geïsoleer is.

Die spesie *N. ficifolia* kom in die omgewing van Pretoria voor. In die distrikte Bothaville, Viljoenskroon en Hoopstad in die O.V.S. het ons 'n plant gevind wat deur die plantkundiges ook as *N. ficifolia* geïdentifiseer is alhoewel daar opvallende groot verskille in die blaar- en groeipatroon van die twee plante uit die twee oorde is. Die mening bestaan egter dat die spesie van Pretoria omgewing en die van Bothaville slegs twee variëteite van *N. ficifolia* is, want die klassifikasie van die verskillende spesies is volgens Dr. B. de Winter<sup>(1)</sup>, Nasionale Herbarium, Pretoria 'n baie moeilike saak. Of die huidige klassifikasie betroubaar is, is tans nie meer baie seker nie en sommige taksonome beweer dat bv. *N. edulis* en *N. coriacea* slegs variasies van dieselfde spesie is, dat *N. ficifolia* en *N. deserticola* dieselfde is en dat *N. lugardii* en *N. brachypus* slegs variasies is van *N. amboensis*. Voorts word beweer dat die differensiasie tussen *N. ficifolia* en *N. amboensis* op bloot morfologiese gronde moeilik is<sup>(1)</sup>. Aangesien die isoflavanoïede van die spesies wat dusver ondersoek is, 'n baie karakteristieke struktuurpatroon volg vir elke spesie, hoop ons om met hierdie ondersoek ook 'n bydrae te kan lewer tot die taksonomie van die *Neorautanenia*. Heelwat probleme is ondervind daar die besendings van *N. ficifolia* vanaf Pretoria gevariëer het wat betref hul isoflavanoïed bestanddele (TABEL 1). Geen probleme is egter ondervind met die „Bothaville“ spesie nie aangesien die besendings tydens groei- en rusperiodes deurgaans dieselfde chemiese patroon getoon het met slegs variasie van die relatiewe hoeveelhede van die komponente soos die seisoen vorder, wat heelwaarskynlik saamhang met die stadium wat die biosintese in die plant bereik het. Afwykings verkry by die „Pretoria“ spesie kan ook toegeskryf word aan hibridisasie binne die spesies, maar a.g.v. onvoldoende bewyse hiervoor, moet aanvaar word dat die klassifikasie van die verskillende spesies nog nie heeltemal 'n twyfel gestel is nie.

TABEL 1.

Verbinding	Spt. (°C)	Kleur	Kristal- vorm.	N. ficifolia vanaf		
				Mei	Nov.	Des.
						Jan. (blomtyd)
						Mrt. (saad ryp)
						Julie (rustyd)
						Des. (begin groei)
Neofolin	190	geel	fyn naalde	-	+	+
Ficifolin	180	kleur- loos	naalde	-	+	+
Neficin	240	kleur- loos	rosette	-	+	+
X	400 <sup>+</sup>	donker- geel	vlokke	+	+	+(baie min)
Neotenoen	133	kleur- loos	kort prismas	+	+(min)	+(baie min)
A	230	geel	vlokke	+	-	-
B	270	lig- geel	naalde	+	-	-

Savage<sup>(2)</sup> het in die vyftiger jare 'n voorlopige ondersoek op *N. ficifolia* uit Pretoria omgewing, gedoen en in TABEL 2 word 'n opsomming gegee van al die verbindings wat sy daaruit geïsoleer het, terwyl TABEL 3 die verbindings wat deur ons geïsoleer is, verteenwoordig.

TABEL 2.

Stof	Kleur	Kristalvorm	Mol. formule	Spt. (°C)
A	geel	naalde	C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	210
B	geel-groen	prismas of plaatjies	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	180
C	kleurloos	poeier	C <sub>13</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>	136
D	kleurloos blink	vlokke	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O	160
E	helder geel	mikroskopiese naalde	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	193.5
F	liggeel	breë naalde	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	197
G	kleurloos	kort prismas	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub>	181.6



TABEL 3.

Stof	Kleur	Kristalvorm	Mol. formule	Spt. (°C)
Ficifolin	kleurloos	naalde	$C_{19}H_{14}O_6$	180.5
Neficin	kleurloos	rosette	$C_{18}H_{16}O_6$	240.5
Neofolin	geel-groen	fyn naalde	$C_{20}H_{14}O_7$	190.5
Neotenoen	kleurloos	kort prisma's	$C_{19}H_{14}O_6$	133.0
X	donkergeel	vlokke	$C_{21}H_{14}O_7$ [ $C_{21}H_{16}O_7$	400 <sup>±</sup>

Wanneer die komponente, geïsoleer uit die twee bronne van *N. ficifolia*, in TABELLE 2 en 3 vergelyk word, is dit nie moeilik om te aanvaar dat een van hulle verkeerdelik geklassifiseer is nie. Die feit dat daar geen chemiese werk deur Savage op die komponente gedoen is nie, maak dit vir identifikasie van die onderskeie verbindingses te moeiliker aangesien, soos later sal blyk, dieselfde komponent in meer as een kristalmodifikasie kan voorkom, bv. by pachyrrhizin en neofolin, afhangende van die oplosmiddel gebruik by herkristallisasie en soms selfs die metode van isolering. Hierby kom nog dat 'n mens sonder die hulpmiddels soos infrarooi- en ultravioletspektrofotometrie maklik die verskillende kristalmodifikasies kan aansien vir nuwe verbindingses.

Alhoewel dit gewaagd is om afleidings te maak slegs deur te gaan op smeltpunte en molekulêre formules (wat op sigself nie uitsluitel gee nie), wil dit voorkom asof Savage of nie op *N. ficifolia* gewerk het nie, of dat die plantmateriaal vermeng geraak het met *N. edulis* (TABEL 4).

TABEL 4.

Hoofkomponente van *N. edulis*.

Stof	Kleur	Kristalvorm	Mol. formule	Spt. (°C)
Neodulin	kleurloos	naalde	$C_{18}H_{12}O_5$	225
Pachyrrhizin	geel-groen	naalde	$C_{19}H_{12}O_6$	194; 207
Neotenoen	kleurloos	kort prisma's	$C_{19}H_{14}O_6$	133; 149; 165; 180
Dehidroneotenoen	kleurloos	naaldjies	$C_{19}H_{12}O_6$	240

Wanneer die komponente van TABEL 2 met die in TABEL 4 vergelyk word sien ons dat ten minste een van die verbindings in TABEL 2, verbinding A, ooreenstem met pachyrrhizin in TABEL 4. Die berekende koolstof en waterstof waarde vir pachyrrhizin,  $C_{19}H_{12}O_6$ , is C, 67.85 en H, 3.57.

Analises<sup>(2)</sup> vir verbindings A, E en F in TABEL 2 word soos volg gegee: A: C, 68.06 ; H, 3.56

E: C, 65.82 ; H, 3.64

F: C, 67.74 ; H, 3.97

As die probleme i.v.m. die suiwering van hierdie tipe verbindings in ag geneem word, is dit nie moeilik om te aanvaar dat stof E slegs 'n onsuiver monster pachyrrhizin is, F die laer-smeltende kristalmodifikasie<sup>(3)</sup> daarvan en A pachyrrhizin self was nie. Haar bewering dat sy rotenoon geïsoleer het, wat sy egter nie kon herhaal nie, kan moontlik verklaar word deur die feit dat neotenoos<sup>(14)</sup> 'n Durham<sup>(4)</sup> sowel as 'n Rogers en Calamari toets<sup>(5)</sup> vir 'n rotenoïed gee en dat een van sy kristalmodifikasies toevallig by 165°C smelt (rotenoon, spt. 163°C). Dit kan ook 'n seisoensverskynsel wees. Daarinteen het Savage in haar plant skynbaar nooit die mees karakteristieke en volopste komponent in *N. edulis*, neodulin (TABEL 4), raakgeloop nie. As ons daarop let dat neotenoos (TABEL 4) wat 'n furcisosflavanoon is en ficifolin (TABEL 3) wat 'n kumaranofurochromaan is, prakties dieselfde smeltpunt het, albei kleurlose verbindings en twee struktuurisomere ( $C_{19}H_{14}O_6$ ) is, dan is dit duidelik waarom hierdie verbindings by oppervlakkige vergelyking maklik verwar kan word. Alleen chemiese ondersoek met die gebruik ook van spektrofotometriese hulpmiddels kan die onderskeid tussen die twee bo alle twyfel stel.

Met verwysing na een besending *N. ficifolia* (gedurende Mei 1963) wat totaal afgewyk het van die bekende patroon, kan ons dit moontlik aan 'n seisoensverskynsel toeskryf, maar die feit bly dat ons tot dusver nog nie daarin geslaag het om weer so 'n besending te kry nie. Ook hier word die ondersoek voortgesit om vas te stel of dit teweete aan 'n vermenging van materiaal was en of daar wel 'n ander variëteit van *N. ficifolia* is. Dit beklemtoon andermaal die noodsaaklikheid dat die isoflavanoïede in hierdie plante ondersoek moet word dwarsdeur die hele groeisyklus alvorens tot besliste gevolgtrekkings geraak kan word.

Die drie vernaamste isoflavanoïede uit *N. ficifolia* (O.V.S.) geïsoleer was twee kleurlose verbindingse tewete neficin en ficifolin asook 'n geel-groen verbinding, neofolin. Die strukture van bogenoemde verbindingse is m.b.v. chemiese en spektrofotometriese metodes bepaal, terwyl die struktuurverwantskap tussen die furokumarien, neofolin en die furokumestaan(furokumaranochromaan), ficifolin, bewys is deur omvoering van elkeen na dieselfde furoisoflavan. Die finale struktuurbewys van neofolin is d.m.v. sintese gelewer, terwyl die struktuur van neficin deur chemiese afbou bo redelike twyfel gestel is.

---

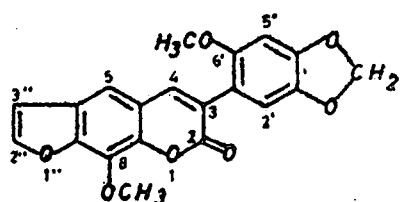
H O O F S T U K 2.

N O M E N K L A T U U R.

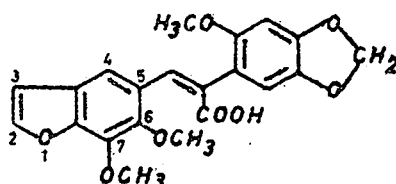
— o o o —

NOMENKLATUUR.

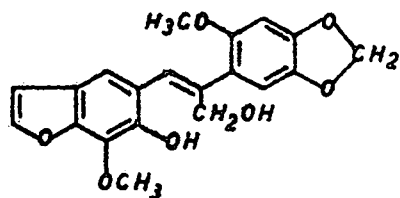
Die voorgestelde triviale name neofolin, ficifolin en neficin is afgelei van die spesienaam *N. ficifolia*, [ficifolius (Latyn) = vyeblaaragtig], wat verwys na die algemene patroon van die blare. Omdat hierdie name nog nie amptelik erken of ingeburger is nie, word dit in hierdie proefskrif in die oorspronklike spelvorm gebruik, in plaas daarvan dat in hierdie stadium reeds Afrikaanse ekwivalente, in ooreenstemming met die spelreëls van die Suid-Afrikaanse Akademie vir Wetenskap en Kuns, gebesig word. Dieselfde geld ook vir derivate van hierdie verbindings, byvoorbeeld neofolinsuur en neofolinol, met die nommering van die ringsisteme soos aangedui:



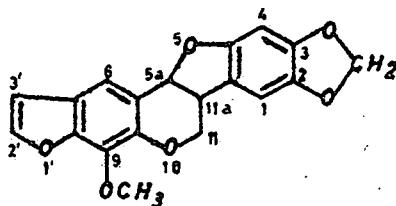
Neofolin(I)



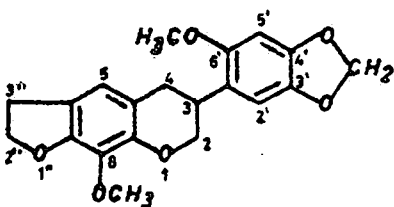
Neofolinsuur(XI)



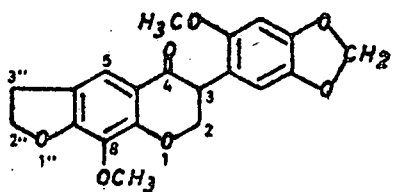
Neofolinol(XVII)



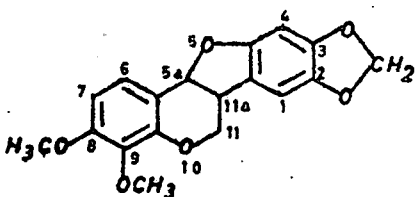
(-)Ficifolin(XXIII)



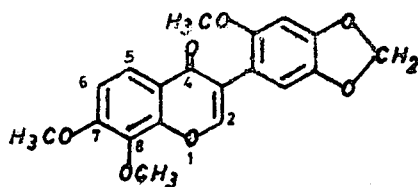
(-)Ficifolaan(XXXVI)



(+)Ficifoloon(XLV)

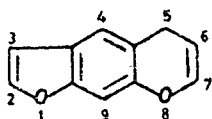


(-)Neficin(XXXVII)

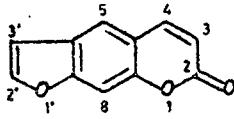


Dehidroneficinoon(L)

By die internasionale nomenklatuur van furobenspiraan(a) is die nommeringsstelsel so dat die furaanring ingekorporeer is by die res van die molekule en gevolglik word dit as 'n eenheid beskou:



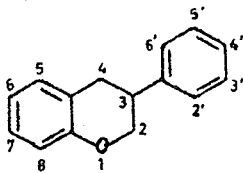
(a)



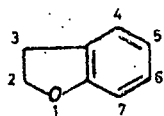
(b)

'n Nomenklatuur vir (a) is dus 5H-[3,2-g][1]furobenspiraan en na analogie hiervan kan psoralen(b), of 7H-[3,2-g][1]furobenspiraan-7-oon of 4',5':6,7-furokumarien genoem word. Laasgenoemde is die notasie wat gewoonlik gebruik word vir psoralen.

By die isoflawaan(c) en kumaraan(d) vind ons nommeringsstelsels wat alreeds ingeburger is en wat vandag internasionaal aanvaar word.

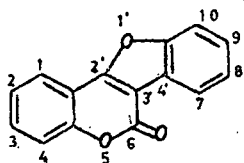


(c)

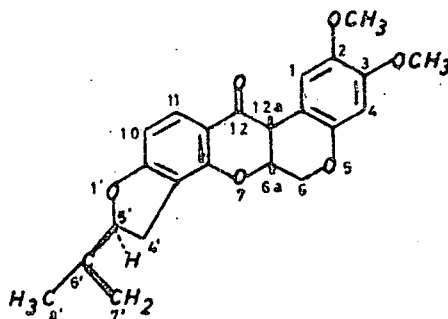


(d)

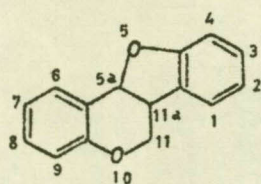
Na aanleiding van 'n bespreking oor die verskillende klasse van natuurprodukte<sup>(8)</sup> het Livingstone et al.<sup>(9)</sup> voorgestel dat die triviale naam, kumestaan(f), met die stelselnaam 6H-bensfuro[3',2'-c][1]benspiraan-6-oon, gebruik word vir verbindings met so 'n tipe skelet bv. erosnin<sup>(10)</sup>, kumestrol<sup>(11)</sup>, psoralidin<sup>(12)</sup> ens. Die triviale naam, kumestaan, is voorgestel nadat besware geopper is teen die naam kumarinokumarone<sup>(13)</sup> waarvan kumestrol onder andere 'n verteenwoordigender is.



(f)



Rotenoon.



(g)

Ons wil egter in alle beskeidenheid voorstel dat, waar sisteem (f) 'n derivaat is van die ringsisteem (g), die benaming kumestaan vir (g) reserveer word, aangesien dit noodsaaklik is dat hierdie groep natuurprodukte 'n eienaam en 'n eie notasie moet kry weens die redelike en vinnig toenemende aantal daarvan (sien TABEL 9, HOOFSTUK 5). Die naam kumestaan, in aansluiting by name van struktuurverwante verbindings bv. furaan, piraan, isoflavaan ens., is ons insiens 'n juister aanduiding van die sikliese eter karakter van die verbinding. Na die beste van ons wete is daar geen natuurlike kumarienderivaat wat die uitgang -an of -aan bevat nie. Livingston et al.<sup>(9)</sup> se notasie vir (f) sal dan, na aanleiding van bogenoemde, 'n dehidrokumestan-6-oon wees.

Na aanleiding van die nommeringsisteem by die rotenofiede<sup>(14)</sup> word die bogenoemde nommering vir sisteem (g) voorgestel. Met die furaanring aan die sisteem gekondenseer, word in hierdie proefskrif die isoflavaan as basiese ringsisteem verkies en die furaankoolstowwe word as 1,2"-ens. genommer byvoorbeeld by (-)ficifolaan(XXXVI). Na aanleiding van bogenoemde word die volgende tentatiewe naamgewing vir die triviaalname wat volg, voorgestel:

Neofolin(I): 4,5":6,7-furo-3-(6'-metoksi-3',4'-metileen-dioksifeniel)-8-metoksikumarien.

Neofolinsuur(XI): β-(6,7-dimetoksikumaroon-5)-α-(6'-metoksi-3',4'-metileendioksifeniel)-akrielsuur.

Neofolinol(XVII): β-(6-hidroksi-7-metoksikumaroon-5)-α-(6'-metoksi-3',4'-metileendioksifeniel)-allielalkohol.

(-)Ficifolin(XXIII): 4,5':7,8-furo-2,3-metileendioksi-9-metoksikumestaan.

(-)Ficifolaan(XXXVI): 2,3"-dihidrofuro-6',8'-dimetoksi-3,4'-metileendioksi-isoflavaan.

(-)Ficifoloon(XLV): 2,3"-dihidrofuro-6',8'-dimetoksi-3,4'-metileendioksi-isoflavan-4-oon.

(-)Neficin(XXXVII): 8,9-dimetoksi-2,3-metileendioksikumestaan.

Dehidroneficinoon(L): 6,7,8-trimetoksi-3',4'-metileen-dioksi-isoflavoan.

### H O O F S T U K 3.

#### S T R U K T U U R O P K L A R I N G V A N N E O F O L I N.

— 000 —

##### ALGEMEEN.

- A. VERKLARING VAN DIE SUURSTOFATOME IN DIE MOLEKUUL.
- B. HIDRERING VAN NEOFOLIN.
- C. RINGSPLITSING.
  - (i) ALKALIESE HIDROLISE.
  - (ii) METILERING IN ALKALIESE MEDIUM.
  - (iii) LITIUMALUMINIUMHIDRIED-REDUKSIE VAN DIE LAKTOON.
- D. REDUKSIE VAN LAKTONE NA SIKLIESE ETERS m.b.v. DIBORAAN.
  - (i) DAARSTELLING EN WERKING VAN DIBORAAN.
  - (ii) POLIMERISERENDE WERKING VAN BORONTRIFLUORIED.
- E. BEPALING VAN DIE METOKSIGROEPE SE POSISIE IN DIE MOLEKUUL.
  - (i) OKSIDASIE.
  - (ii) **K.M.R.**-SPEKTRA.

— 000 —

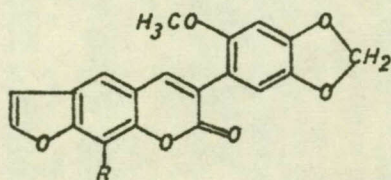


ALGEMEEN.

Neofolin,  $C_{18}H_{18}O_5 \cdot (OCH_3)_2$ , die hoofkomponent uit *N. ficifolia* kom in drie kristalmodifikasies voor nl. 'n wit poeier (uit metanol), 'n bruin suikeragtige kristal (uit 1:2-dichlooretileen) en 'n geel-groen naaldagtige verbinding (uit asetoon, benseen en etielasetaat). Eersgenoemde twee kristalmodifikasies blyk onstabiel te wees en dit gaan by herkristallisering uit die laasgenoemde oplosmiddels oor in die stabiele hoogsmeltende, geel-groen modifikasie [infrarooispektrum (PLAAT 1a):  $\nu_{maks.} 1712cm^{-1}$  ( $\alpha:\beta$ -onversadigde laktoon);  $1293cm^{-1}(OCH_3)$ ; 941, 1033,  $1199cm^{-1}(-O-CH_2-O-)$ ;  $1400-1620cm^{-1}$  (aromatiese-CH-vibrasies); ultravioletspektrum (PLAAT 6a):  $\lambda_{maks.} 245m\mu$  ( $\log \epsilon$  4.53) (bensofuraan);  $298m\mu$  ( $\log \epsilon$  4.28) (aromaties);  $352m\mu$  ( $\log \epsilon$  4.11) ( $\alpha:\beta$ -onversadigde laktoon)]. Analises, infrarooi- en ultravioletspektra sowel as dunlaagchromatografie [ $R_F$ -waardes: 0.05 (2 x benseen); 0.46 (1 x chloroform)] vir al drie kristalmodifikasies is identies. Die verbinding word gekenmerk deur die intense groen fluoressensie in oplossing en in vaste toestand terwyl dit 'n kenmerkende geel fluoressensie in alkoholies-alkaliese oplossing het, karakteristiek vir kumariene. Soortgelyke verskynsels is ook bekend by die furokumariene, pachyrrhizin<sup>(15)</sup>, erosnin<sup>(10)</sup> en psoralidin<sup>(12)</sup>.

A. VERKLARING VAN DIE SUURSTOFATOME IN DIE MOLEKUUL.

Neofolin(I) is 'n opties onaktiewe furokumarien, analoog aan pachyrrhizin(II)<sup>(15,16)</sup>, met 'n addisionele metoksigroep in die 8-posisie.



- (I) R=OCH<sub>3</sub>  
(II) R=H

Twee suurstofatome is as metoksigroepe teenwoordig (bepaal d.m.v. analise), terwyl 'n verdere twee teenwoordig is in 'n metileendioksigroepering soos blyk uit positiewe Labat<sup>(17)</sup>- en Gaebel<sup>(18)</sup>-toetse en infrarooispektrum<sup>(19)</sup> (vergelyk infrarooispektra in bylaag vir die metileendioksigroepering

in die verbindings saamgevat in TABEL 5).

TABEL 5.

Verbinding	$\nu_{\text{maks.}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) van $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$
Neofolin(I), PLAAT 1(a)	941, 1033, 1199
Ficifolin(XXIII), PLAAT 3(a)	930, 1033, 1195
Neficin(XXXVII), PLAAT 4(a)	930, 1030, 1196
Pachyrrhizin(II) <sup>(15)</sup>	936, 1043, 1190

'n Verdere twee suurstofatome is teenwoordig in 'n kumariensisteen wat bewys word deur die oplosbaarheid in alkoholiese alkali. By aansuring van die alkaliese oplossing word die oorspronklike uitgangstof herwin, 'n eienskap wat karakteristiek is vir  $\alpha:\beta$ -onversadigde laktone<sup>(20)</sup> (vergelyk pachyrrhizin<sup>(15)</sup>). 'n Verdere kenmerk is die intense fluoressensie onder ultraviolet lig, beide in organiese oplosmiddels en in alkaliese oplossing. Die orige suurstofatoom is teenwoordig as 'n furaanring waaraan die naam furokumarien dan ook ontleen is. Spektrografiese bewyse vir die  $\alpha:\beta$ -onversadigde laktoon- en furaansisteme is saamgevat in TABEL 6.

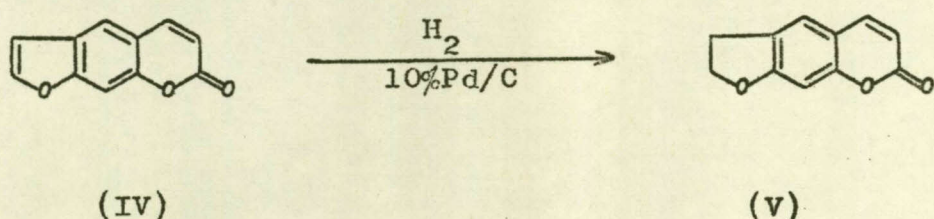
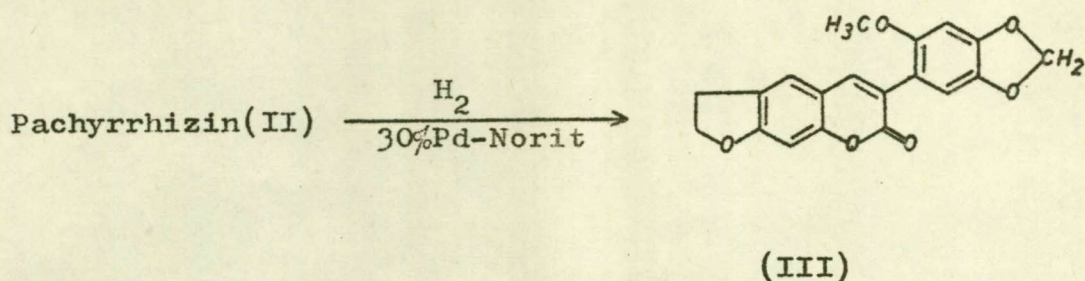
TABEL 6.

Verbinding	Absorpsiemaksima van		
	(1) $\alpha:\beta$ -onvers.	(2) bensofuraan laktoon	
	$\nu_{\text{maks.}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\lambda_{\text{maks.}}$ ( $\log \epsilon$ )	$\lambda_{\text{maks.}}$ ( $\log \epsilon$ )
Neofolin(I) [PLATE 1(a) en 6(a)]	1712	352m $\mu$ (4.11)	245m $\mu$ (4.53)
Dihidroneofolin(VI) [PLATE 1(b) en 6(b)]	1695	352m $\mu$ (4.20)	—
Pachyrrhizin(II) <sup>(15)</sup>	1728	352m $\mu$ (4.08)	242m $\mu$ (4.48)
Dihidropachyrrhizin(III) <sup>(15)</sup>	1709	350m $\mu$ (4.26)	—
Psoralen(IV) <sup>(21)</sup>	—	330m $\mu$ (3.34)	243m $\mu$ (3.96)
Dihidropsoralen(V) <sup>(21)</sup>	—	334m $\mu$ (3.68)	—

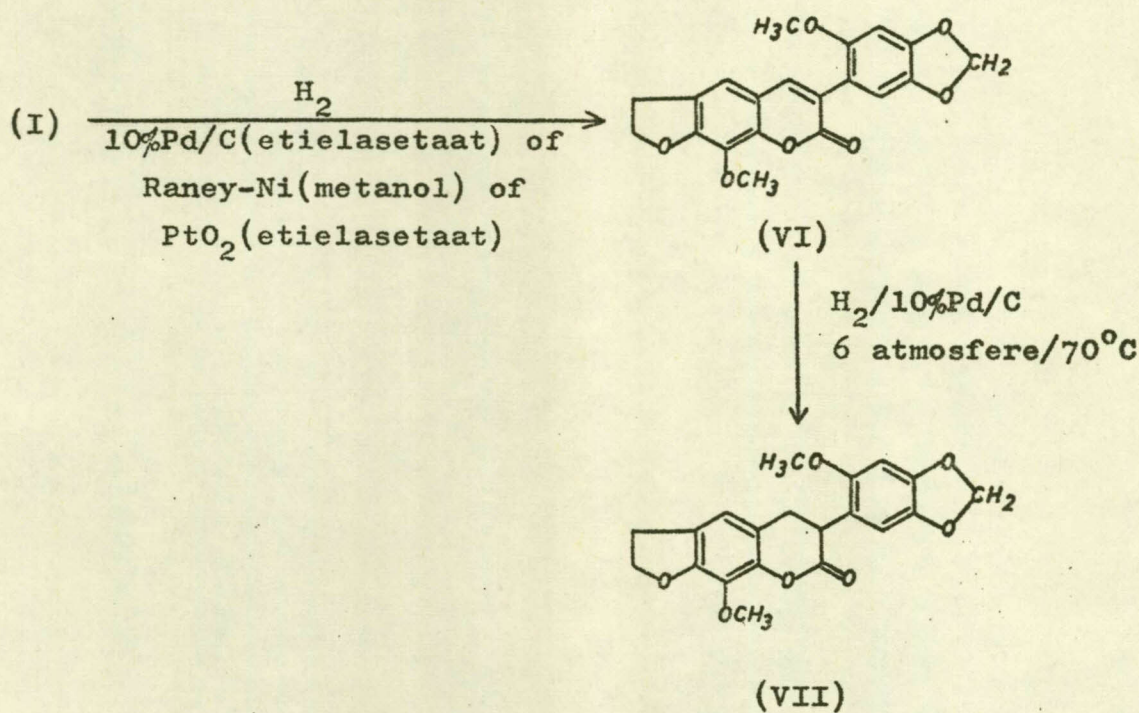
B. HIDRERING VAN NEOFOLIN.

Wanneer die furokumariene, pachyrrhizin(II)<sup>(15)</sup> en psoralen(IV)<sup>(21)</sup>, gehidreer word tot die opname van een

molekuul waterstof per molekuul, word hul onderskeie dihidro-  
 verbindings gevorm deur die versadiging van slegs die  
 dubbelbinding van die furaanring.



Soortgelyk vorm neofolin(I), wanneer gehidreer met 10%Pd/C  
 in etielasetaat totdat een molekuul waterstof per molekuul  
 opgeneem is, dihidroneofolin(VI) [PLAAT 1(b):  $\nu_{maks.} 1695cm^{-1}$   
 ( $\alpha:\beta$ -onversadigde laktoon); PLAAT 6(b):  $\lambda_{maks.} 304\mu$  ( $\log \epsilon 4.03$ )  
 (aromaties);  $352\mu$  ( $\log \epsilon 4.20$ ) ( $\alpha:\beta$ -onversadigde laktoon)].



Alhoewel produk (VI) ook verkry is wanneer neofolin met  
 Raney-Ni(in metanol) of PtO<sub>2</sub>(in etielasetaat) gehidreer word,  
 vind met geeneen van genoemde kataliste hidrering na (VII)  
 by atmosferiese druk en kamertemperatuur plaas nie. Selfs

PtO<sub>2</sub> in ysasyn by 6 atmosfere en 70°C, asook Raney-Ni onder dieselfde kondisies, kon nie die volledige hidrering van (I) of (VI) na (VII) laat verloop nie. Geeneen van die furokumariene, tot dusver in die literatuur beskryf, is na die beste van ons wete, vantevore voluit hidreer nie.

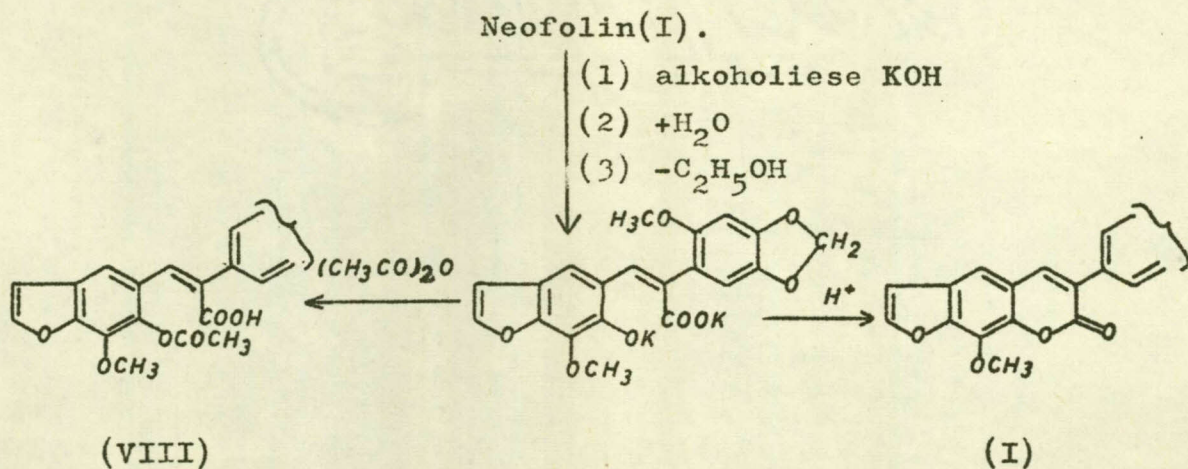
Die hidrering van die furaanring in al hierdie furokumariene het 'n karakteristieke invloed op die absorpsiemaksimum van die α:β-onversadigde laktoon. Soos blyk uit TABEL 6 vind daar in die infrarooispektra 'n verskuiwing na die langer golflengtes plaas, terwyl in die ultravioletspektra daar geen verskuiwing plaasvind nie, maar wel 'n aansienlike styging in die ε-waardes. Die karakteristieke absorpsiemaksimum van die bensofuraansistiem by ca. 240mμ<sup>(22)</sup>, sien TABEL 6, verdwyn heeltemal by hidrering van die furaandubbelbinding [sien PLAAT 6(b)].

Wanneer, egter, die α:β-dubbelbinding van die onversadigde laktoon, ook versadig word soos by tetrahidroneofolin(VII), dan skuif die laktoon se absorpsiemaksimum weer na die korter golflengte [ $\nu_{\text{maks.}} 1750\text{cm}^{-1}$  (PLAAT 1(c)), kenmerkend van α:β-versadigde laktone<sup>(23)</sup>]. Die volledige hidrering van (I) na (VII), [ $\lambda_{\text{maks.}} 367\text{m}\mu$  (logε 4.26) (α:β-versadigde laktoon); 304mμ (logε 4.09) (aromaties)], verloop slegs met 10%Pd/C in etielasetaat:ysasyn(90:10) vir 5 uur onder 'n druk van 6 atmosfere en 'n temperatuur van 70°C.

C. RINGSPLITSING.

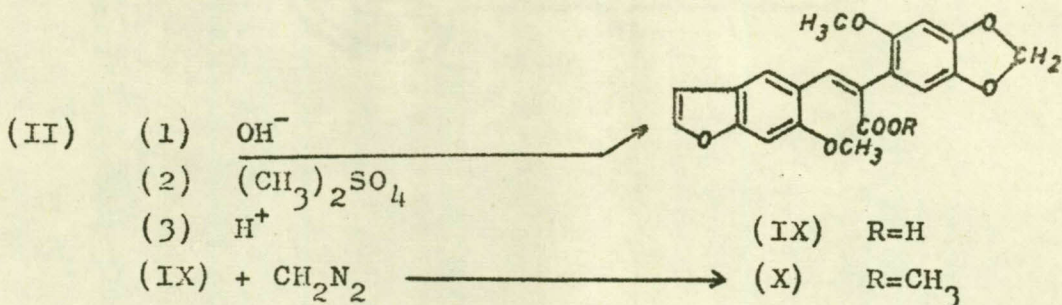
(i) ALKALIESE HIDROLISE.

Neofolin(I) los op in alkoholiese alkali en bly in oplossing na verwydering van die alkohol en verdunning met water. Wanneer, egter, hierdie oplossing aangesuur word, word neofolin onveranderd herwin. By die asetilering van neofolin in alkaliese oplossing word O-asetielneofolinsuur(VIII) gevorm.



(ii) METILERING IN ALKALIESE MEDIUM.

Schmid et al. <sup>(15)</sup> het daarin geslaag om die laktoonring in pachyrrhizin (II) d.m.v. alkaliese hidrolise en daaropvolgende metilering oop te maak. Die ester (X) is verkry vanaf die metilering van die suur (IX).



Abrams et al. <sup>(24)</sup> het ook daarin geslaag om dihidropachyrrhizin(III) m.b.v. bogenoemde metode oop te maak.

By die alkaliese hidrolise en daaropvolgende metilering van neofolin(I) word neofolinsuur(XI),  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3 \cdot (\text{OCH}_3)_3 \cdot \text{COOH}$ , in 'n baie klein opbrengs verkry, [ $\lambda_{\text{maks.}}$  246 $\mu$ (log $\epsilon$  4.46) (bensofuraan); 296 $\mu$ (log $\epsilon$  3.98) (aromaties):

$\nu_{\text{maks.}}$  1718( $-\overset{\text{O}}{\text{C}}=\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{COOH}$ ) <sup>(25)</sup> (PLAAT 1d)]. Anders as by pachyrrhizin <sup>(15)</sup>, was 'n neutrale komponent,

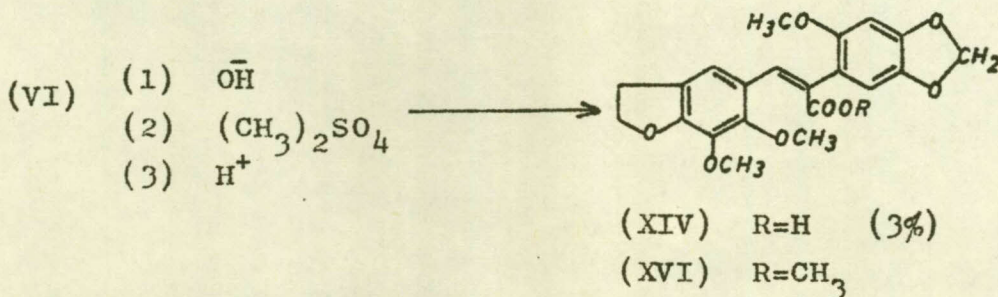
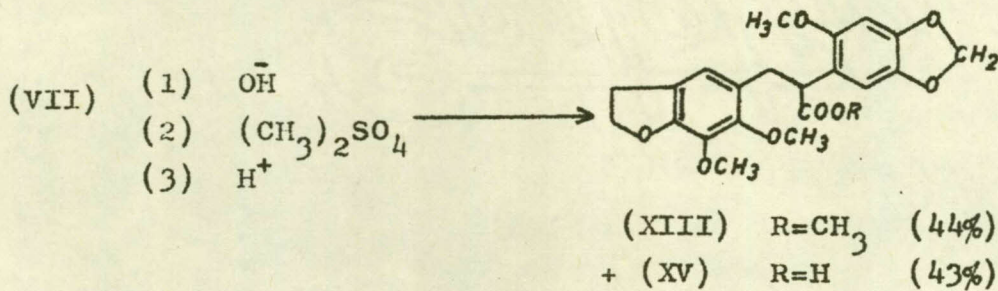
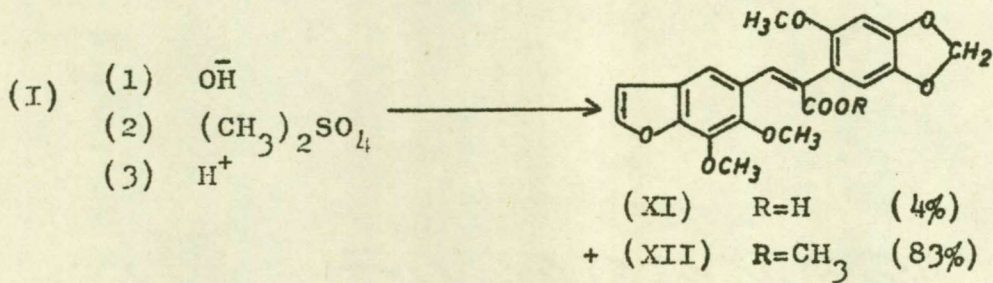
neofolinmetielester(XII),  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3 \cdot (\text{OCH}_3)_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{OCH}_3$ , hier die hoofproduk, [ $\lambda_{\text{maks.}}$  248 $\mu$ (log $\epsilon$  4.46) (bensofuraan); 296 $\mu$ (log $\epsilon$  3.99) (aromaties) (PLAAT 6c):

$\nu_{\text{maks.}}$  1703 $\text{cm}^{-1}$ ( $-\overset{\text{O}}{\text{C}}=\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CO} \cdot \text{OCH}_3$ ) (PLAAT 1e)].

Die metilering van neofolin met dimetielsulfaat in alkaliese oplossing, volgens bekende voorskrif <sup>(15)</sup>, gaan gepaard met 'n geweldige eksotermiese reaksie en die oplossing bruis op. Desnieteenstaande kon geen gasontwikkeling vasgestel word nie en vind ook blykbaar geen ontbinding plaas nie aangesien die gemetileerde produk in tot 95% opbrengs verkry word. Wat egter besonder opvallend is, is dat hier nie slegs die verwagte metilering van die fenoliese hidroksielgroep plaasvind nie, maar gelyktydige metilering van die karboksielgroep, 'n reaksiewyse wat in alkaliese medium as buitengewoon beskou moet word. Neofolinsuur(XI) en neofolinmetielester(XII) word gevorm in die verhouding 1:12 en deur metilering van (XI) met diasmetaan word (XII) verkry. Aangesien 'n dergelike reaksie nie by pachyrrhizin(II) gevind is nie, moet die metileringsverloop by neofolin heelwaarskynlik toegeskryf word aan die invloed van die addisionele metoksigrp in die benseenring van die

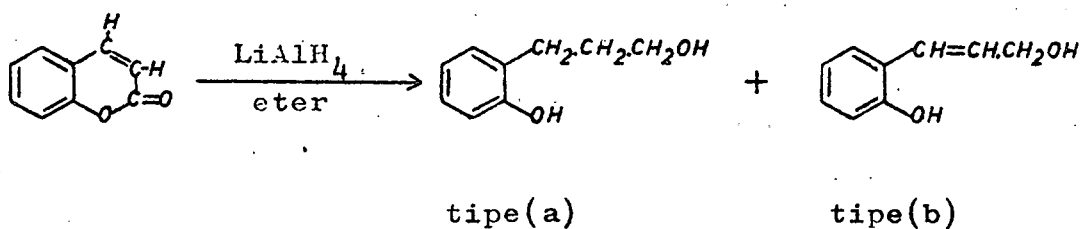
bensofuraan deel van die molekule. Hidrering van (XII) lewer tetrahidroneofolinmetielester (XIII),  $C_{17}H_{12}O_3 \cdot (OCH_3)_3 \cdot CO \cdot OCH_3$ , [ $\nu_{maks.} 1721 cm^{-1} (-\overset{\cdot}{C}-\overset{\cdot}{C}-CO \cdot OCH_3)$ ]. Pogings om (XII) selektief te hidreer was nie geslaagd nie. Tetrahidroneofolinmetielester (XIII) kan ook verkry word vanaf dihidroneofolin (VI) en tetrahidroneofolin (VII) soos hieronder aangedui.

In teenstelling met die metilering van neofolin, verloop die metilering van dihidroneofolin baie swak en word slegs 3% dihidroneofolinsuur (XIV) verkry met feitlik geen metielester terwyl 92% van die uitgangstof onveranderd teruggevind was, soos in die geval van pachyrrhizin<sup>(24)</sup>. Dit kan verklaar word deur die feit dat die versadiging van die furanring 'n besondere stabiliserende uitwerking op die  $\alpha:\beta$ -onversadigde laktoonring het, tot so 'n mate dat die dihidroverbinding (VI) baie moeilik deur alkali oopgemaak word. Metilering van (XIV) lewer dihidroneofolinmetielester (XVI). Wanneer, egter, die laktoon dubbelbinding versadig is soos in (VII), vind die alkali splitsing van die laktoonring normaalweg plaas en word by metilering die suur (XV) en ester (XIII) in byna gelyke opbrengs gevind. In die laaste twee gevalle verloop die metilering nie so eksotermies soos by neofolin nie.

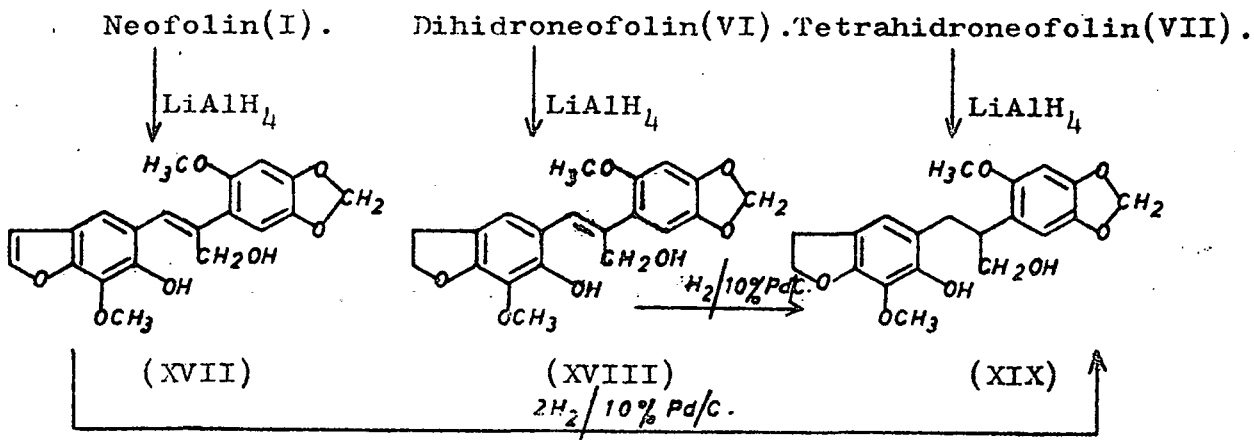


(iii) LITIUMALUMINIUMHIDRIED-REDUKSIE VAN DIE LAKTOON<sup>(26)</sup>.  
(Reduktiewe splitsing van die kumarienring.)

Die reduksie van  $\alpha:\beta$ -onversadigde laktone deur litiumaluminiumhidried lewer in die reël<sup>(27)</sup> die diol, met in baie gevalle<sup>(28,29)</sup> gelyktydige versadiging van die  $\alpha:\beta$ -dubbelbinding. Alhoewel relatief min werk op die litiumaluminiumhidried-reduksie van kumariene gedoen is, is dit reeds bekend dat reductiewe splitsing van die laktoonring na die diol, nie noodwendig gepaard gaan met die versadiging van die gekonjugeerde dubbelbinding nie en dat beide<sup>(30)</sup> die versadigde, tipe (a), en die onversadigde, tipe (b), diole gevorm word:



By die litiumaluminiumhidried-reduksie van pachyrrhizin het Abrams<sup>(24)</sup> slegs die onversadigde diol, tipe (b), gevind. Alhoewel ons reaksiekondisies aansienlik verskil van die van Abrams (vir sover dit reaksietyd, oormaat reagens en temperatuur betref), kon ons by die reduksie van neofolin(I) en dihidroneofolin(VI) in albei die gevalle bewys dat die reductiewe splitsing van die laktoonring, nie die dubbelbinding van die  $\alpha$ -piroonring versadig nie. Die diole wat so ontstaan het, lewer eers by hidrering die versadigde diol, identies met die produk (XIX), verkry deur soortgelyke reduksie van tetrahidroneofolin(VII):



Bovenoemde reaksies is almal gedoen in droë tetrahidrofuraan medium. Neofolinol(XVIII), [ $\nu_{\text{maks.}}$  3250 en 3500 $\text{cm}^{-1}$  (-OH van Ar-OH en -OH van -CH<sub>2</sub>OH in die molekule<sup>(31)</sup> respektiewelik) (PLAAT 2a):  $\lambda_{\text{maks.}}$  240 $\mu$  (log $\epsilon$  4.59) (bensofuraan), 310 (log $\epsilon$  4.03) (aromaties)], smeltpunt 144.5-145.5°C, voluit

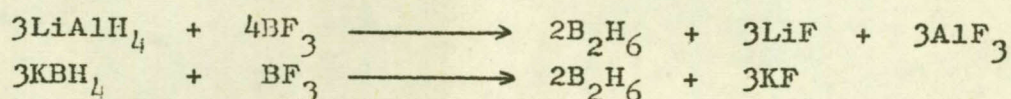
gehidreer met 10%Pd/C in etielasetaat lewer tetrahidroneofolinol(XIX), [v<sub>maks.</sub> 3340 en 3500cm<sup>-1</sup>(PLAAT 2c): λ<sub>maks.</sub> 275μ(loge 4.19) en 310μ(loge 4.09)(aromaties)], met smeltpunt 118.5-119.5°C. Laasgenoemde word ook direk verkry vanaf die litiumaluminiumhidried-reduksie op (VII). Dihidroneofolin(VI) lewer by soortgelyke reduksie (XVIII), [v<sub>maks.</sub> 3250 en 3450cm<sup>-1</sup>(PLAAT 2b): λ<sub>maks.</sub> 295μ(loge 4.43)(aromaties)], met smeltpunt 159.5-160.5°C, wat by hidrering met 10%Pd/C in etielasetaat tetrahidroneofolinol(XIX) lewer.

D. REDUKSIE VAN LAKTONE NA SIKLIESE ETERS  
MET BEHULP VAN DIBORAAN.

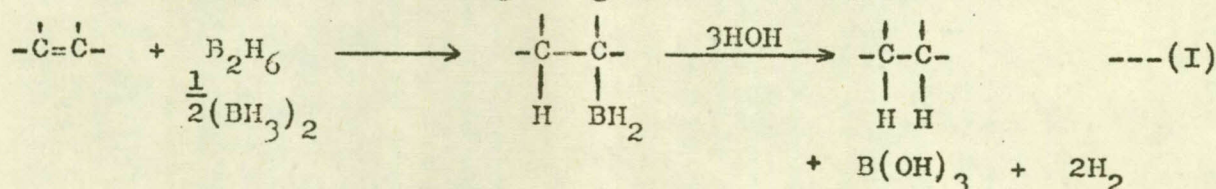
(Die omsetting van neofolin na (-) ficifolaan)

(i) DAARSTELLING EN WERKING VAN DIBORAAN.

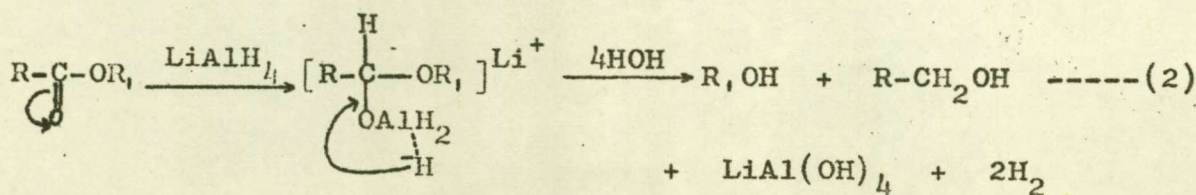
In al hierdie reduksies is diboraan „in situ” ontwikkel deur die inwerking van borontrifluoried op kaliumboorhidried of litiumaluminiumhidried volgens die reaksies:



Diboraan is 'n bekende hidroboreringsreagens om olefiniese dubbelbindings te versadig volgens die reaksie: (32)

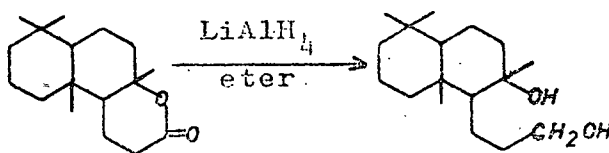


(Die monomere vorm van diboraan word hier in die reaksies gebruik terwille van eenvoudiger aanbieding). Brown en medewerkers (32), wat reduksies met metaalhidriede intensief bestudeer het, het reeds daarop gewys dat diboraan ook 'n reagens is op 'n verskeidenheid van karbonielfunksies en dat die reaksiemeganisme analoog is met die werking van die metaalhidriede bv. litiumaluminiumhidried en kaliumboorhidried. Dit is egter bekend dat daar 'n groot verskil in die selektiwiteit van die genoemde twee reagentse is. Albei reduceer ketone en aldehyede baie maklik na die ooreenkomstige alkohole, terwyl litiumaluminiumhidried esters en laktone na die diole reduceer waar kaliumboorhidried weinig of geen reduksie laat verloop nie:

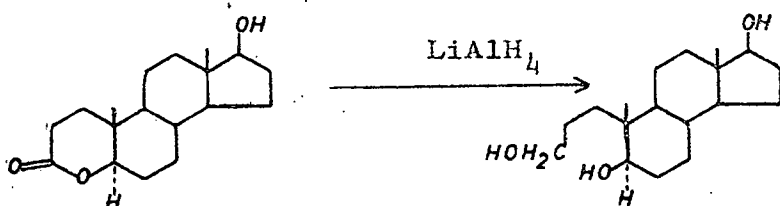




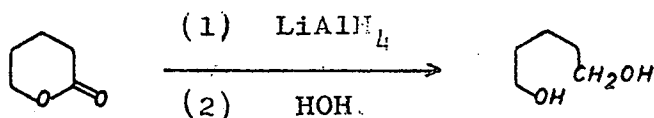
Op dieselfde wyse word by laktone reduktiewe ringsplitsing bewerkstellig waardeur 'n diol ontstaan. Lederer et al. het bv. gevind dat by die reduksie van ambreinolide met litiumaluminiumhidried 'n glikol<sup>(33)</sup> geïsoleer is (sien onder).



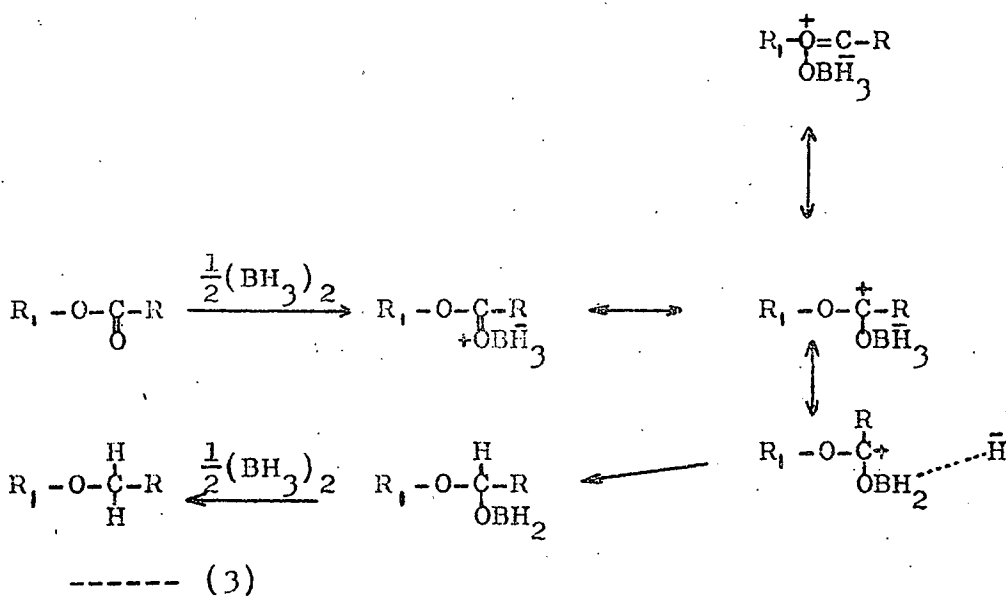
Pettit et al.<sup>(34)</sup> het by die reduksie van 3-okso-17 $\beta$ -hidroksi-4-oksa-5 $\alpha$ -androstaan met litiumaluminiumhidried 'n diol, 3,5 $\beta$ , 17 $\beta$ -trihidroksi-3,5-seko-A-nor-5 $\alpha$ -androstaan, (sien onder), gevind.



Net so kry ons:

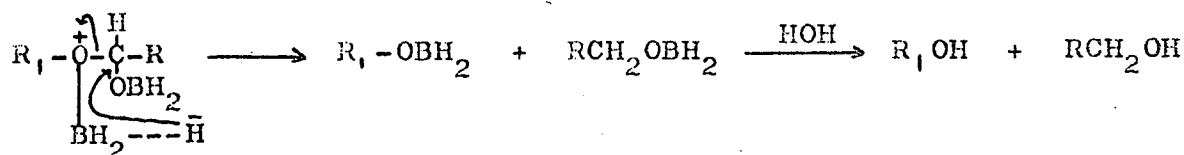


Volgens Brown kom die meganisme van diboraanreduksie van laktone hiermee ooreen en tree die boorhidried op as 'n sterk Lewis-suur soos volg:

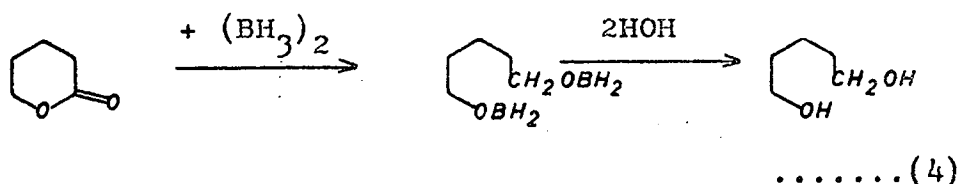


waardeur eters gevorm word.

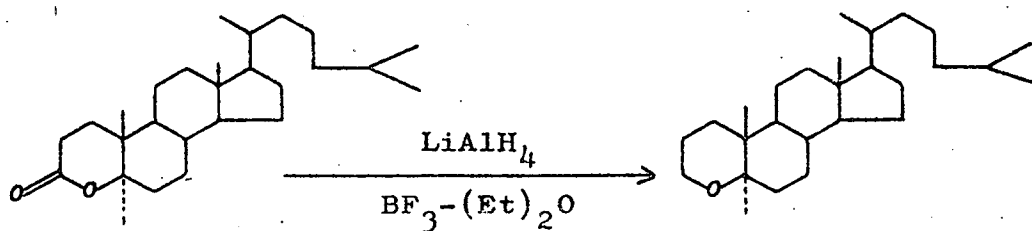
Die splitsing van 'n ester na twee eenwaardige alkohole of 'n diol (in die geval van laktone) sal eers moontlik wees as diboraan ook  $R_1O-\underset{\text{OBH}_2}{\text{CHR}}$ , tussenstap (3), kan aanval:



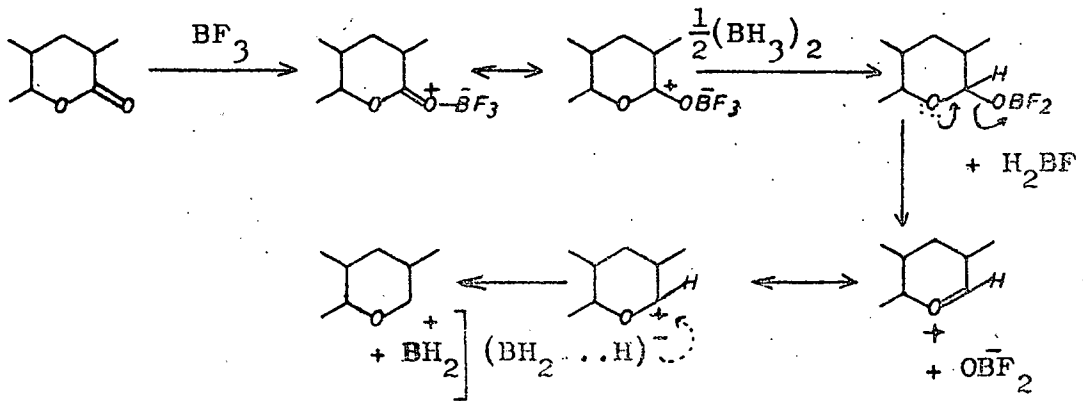
en so ook:



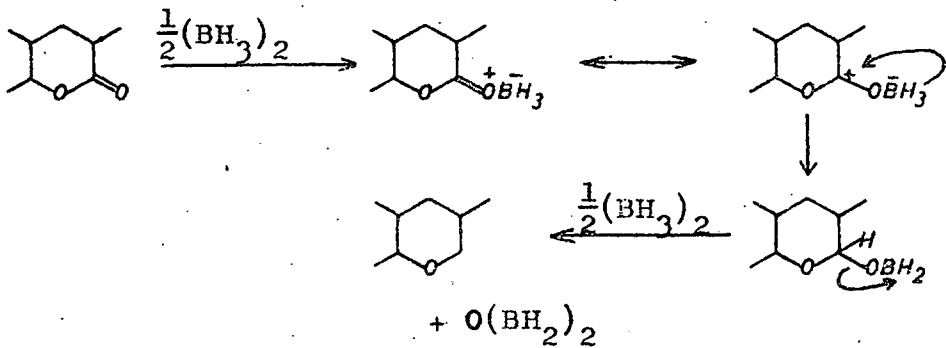
Met die „in situ” ontwikkeling van diboraan deur die reaksie tussen litiumaluminiumhidried en borontrifluoried-eteraat in tetrahydrofuraan, ontstaan, by die reduksie van  $\delta$ -laktone, nou die moontlikheid dat reaksies (2) en (3) albei sal plaasvind. Dit was dan ook ons ondervinding dat by die reduksie van neofolin of dihidroneofolin met diboraan, altyd 'n aansienlike hoeveelheid van die ooreenkomstige diol gevorm was wanneer litiumaluminiumhidried gebruik was. Aangesien geen diol verkry word wanneer kaliumboorhidried saam met borontrifluoried-eteraat gebruik was nie en aangesien kaliumboorhidried self nie die laktoonring oopmaak of reduceer nie, volg dit dat diboraan nie die laktoonring kan splits soos by (4) nie. Diboraan reduceer dus slegs die laktoon volgens reaksie (3) na die sikliese eter soos gevind deur Pettit<sup>(34)</sup> by die sterofiede:



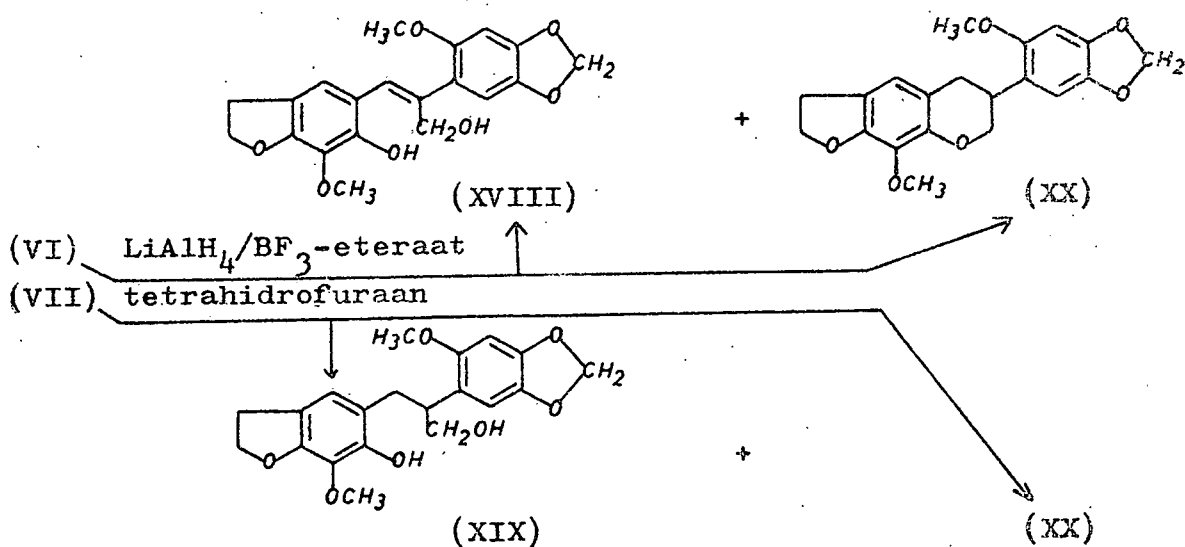
Volgens hierdie outeur, sou die reduksie van die laktoon na die eter voorgestel kan word deur die gelyktydige werking van borontrifluoried en diboraan soos volg:



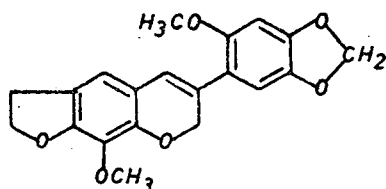
Omdat boorhidreid optree as 'n sterk Lewis-suur kan die reaksie direk met  $\text{BH}_3$  i.p.v.  $\text{BF}_3$  as volg geformuleer word.



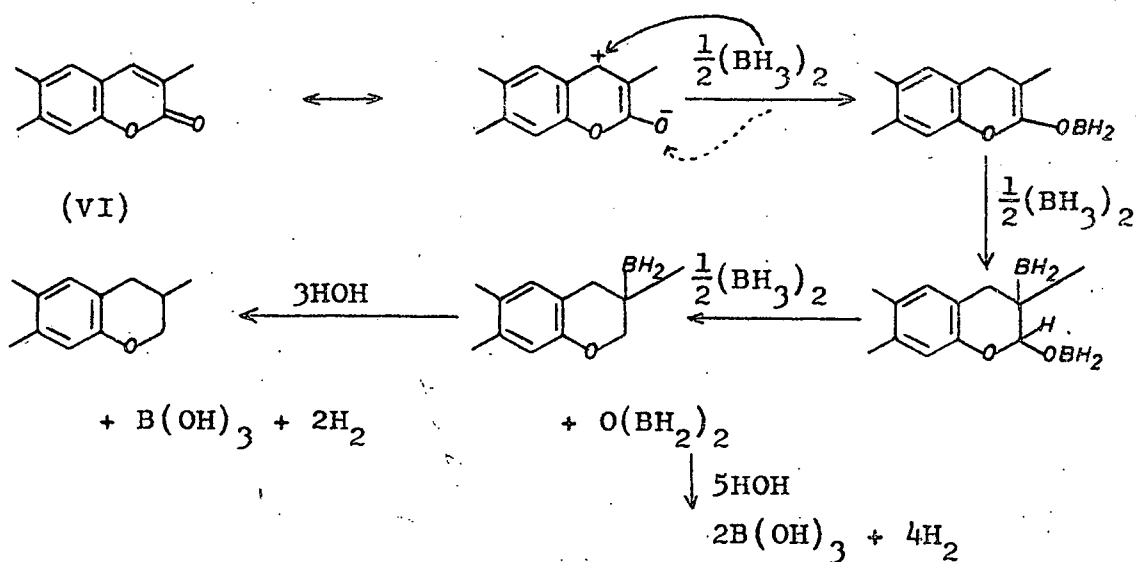
In ons werk het ons egter te doen met 'n  $\alpha:\beta$ -onversadigde  $\delta$ -laktoon, sodat beide reaksies (1), (2) en (3) gelyktydig kan verloop wanneer litiumaluminiumhidried gebruik word. Na die beste van ons wete is dit tot dusver die enigste reduksie van 'n  $\alpha:\beta$ -onversadigde laktoon met diboraan wat aangedurf is. Hierbenewens het ons nog in neofolin te doen met 'n geïsoleerde dubbelbinding in 'n furaanring wat ook kan hidroboreer. Ongelukkig is hierdie furaanring ook geneig om te polimeriseer in teenwoordigheid van boron-trifluoried, soos later getoon word, wat die reaksieverloop nog verder kompliseer. Wanneer, egter, met dihidroneofolin gewerk word, is gevind dat reaksies (1), (2) en (3) wel verloop en dat reaksie (2) verloop sonder die gelyktydige versadiging van die kumariendubbelbinding, soos vroeër bespreek, maar dat reaksie (3) nooit verloop sonder die gelyktydige verloop van (1) nie:



Ons het gevind dat nog (XVIII) nog (XIX) met borontrifluoried of diboraan ringsluiting ondergaan na (XX) of selfs,

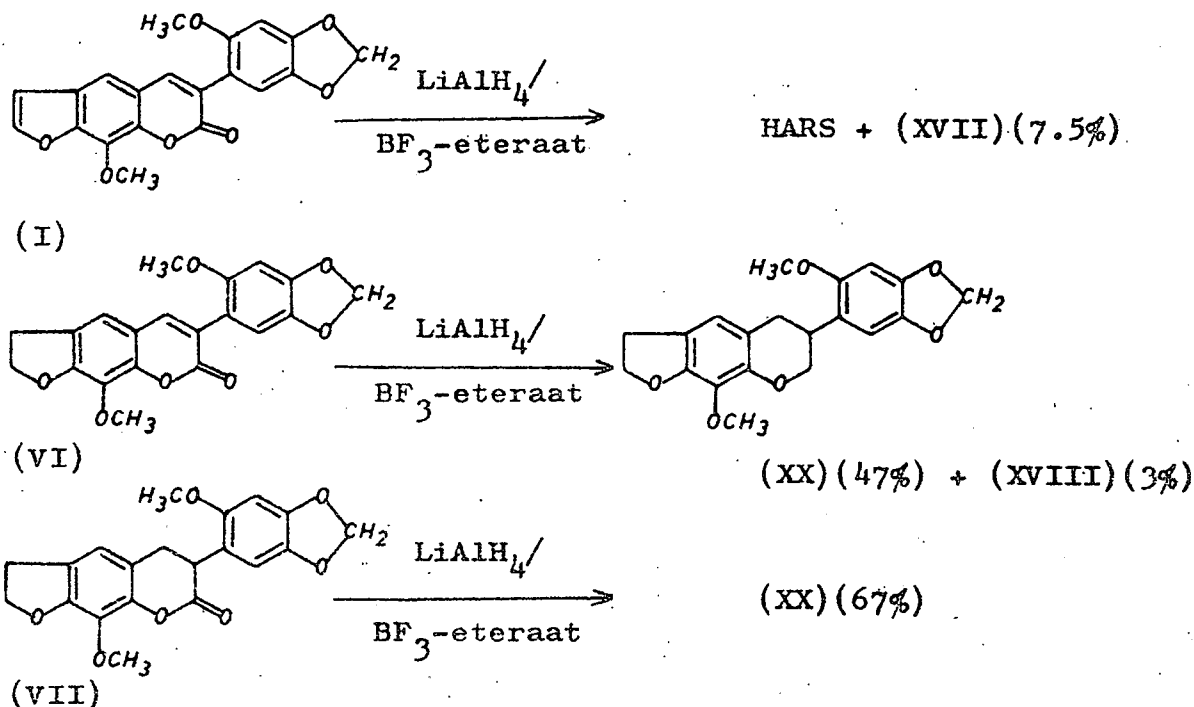


trouens laasgenoemde was in geen geval by ons reduksies 'n reaksieprodukt nie. Dit wil dus blyk dat die reduksie van die laktoon na die versadigde eter nie geskied via ringoormaking na die diol, versadiging van die  $\alpha:\beta$ -dubbelbinding en dan ringsluiting nie, maar wel deur die gelyktydige verloop van reaksies (1) en (3). Die reaksie kan voorgestel word as 'n 1,4-addisie by die gekonjugeerde sisteem gevolg deur 'n verdere 1,2-addisie soos volg:



(ii) POLIMERISERENDE WERKING VAN BORONTRIFLUORIED.

Diboraanreduksie van neofolin(I) met litiumaluminiumhidried en borontrifluoried-eteraat lewer hoofsaaklik 'n hars met slegs 1-2% opbrengs van die verwagte isoflavaan(XX), terwyl dieselfde reaksie op dihidroneofolin(VI) en tetrahidroneofolin(VII) sonder die vorming van hierdie ongewenste neweproduk verloop. Dit wil dus voorkom asof die furaanring in neofolin(I) die oorsaak moet wees van die polimerisasie in teenwoordigheid van borontrifluoried, 'n reaksie wat goed bekend is by dergelike sisteme bv. kumaroon, indeen, ens. Selfs opeketting poliëne kan deur borontrifluoried gepolimeriseer word soos blyk uit die sintese van polibutadiëen kunsharse<sup>(36)</sup>. Kumaroon-indeen kunsharse<sup>(35)</sup> word vervaardig deur koolwaterstowwe in die teenwoordigheid van borontrifluoried as katalis onder 'n druk van ca. twee atmosfere te laat polimeriseer. Onder watervrye kondisies lewer borontrifluoried-eteraat as katalis, by kopolimerisasie van trioksimetileen met laktone, verkieslik met die  $\gamma$ -butirolaktone-,  $\delta$ -valerolaktone- en  $\epsilon$ -kaprolaktone, 'n termoplastiese kunshars<sup>(37)</sup> by temperature van 0°-100°C.

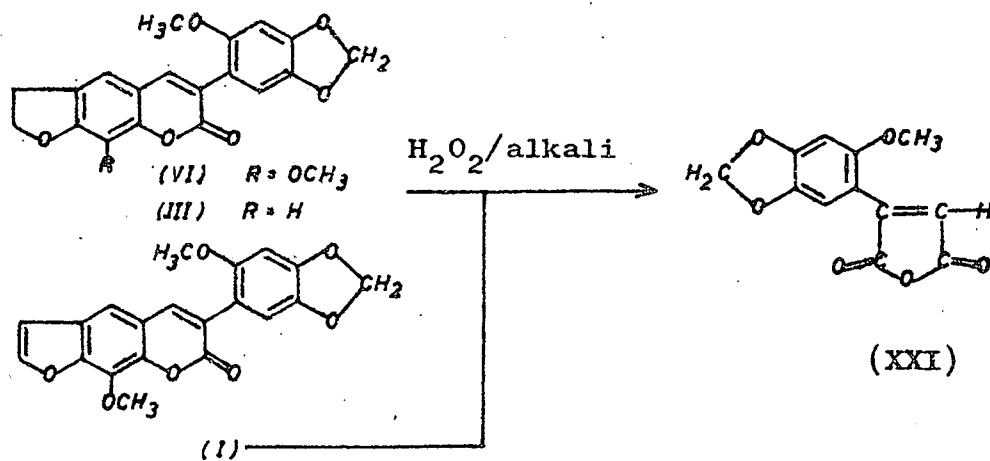


E. BEPALING VAN DIE METOKSIGROEPE SE POSISIE IN DIE MOLEKUUŁ.

(i) OKSIDASIE.

Vir die strukturebewys van neofolin(I) was dit nodig om die molekule af te breek na die eenvoudigste sure om

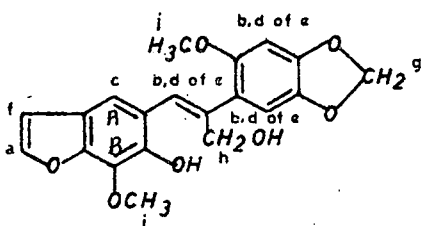
sodoende ook die posisie van die metoksigroep van te stel. Alhoewel van verskeie oksidatiewe afbreekprosesse gebruik gemaak is, o.a. Crombie<sup>(14)</sup> se oksidasie met waterstofperoksied in alkali, Meisinger<sup>(38)</sup> se hidrosilering met osmiumtetroksied, gevolg deur kaliumpermanganaat oksidasie, is albei sonder sukses probeer op neofolin en sy derivate bv. (XII) en (XVIII). By die waterstofperoksied oksidasie op neofolin(I) en dihidroneofolin(VI) is egter 'n produk geïsoleer waarvan die infrarooispektrum, smeltpunt en analise, identies was met die van 'n verbinding wat deur Schmid<sup>(15)</sup> geïsoleer is by die oksidasie met waterstofperoksied van dihidropachyrrhizin(III). Die verbinding is 6-metoksi-3,4-metileendioksifenielmaleïensuuranhidried(XXI) (PLAAT 5a), [ $\nu_{\text{maks.}} 1744$  en  $1845\text{cm}^{-1}$  ( $\text{-C=O}$  van 'n onversadigde sikliese anhidried);  $1500, 1575$  en  $1629\text{cm}^{-1}$  (aromaties)], en verklaar dan die posisie van die metileendioksi- en die een metoksigroep, terwyl die ander metoksigroep vanselfsprekend geplaas moet wees aan die deel van die molekule (bensofuraan deel) wat by oksidasie vernietig word.



Aangesien daar nie in geslaag is om 'n oksidasieproduk te isoleer wat 'n derivaat is van die bensofuraan deel van die oorspronklike molekule nie, is gepoog om die tweede metoksigroep se posisie m.b.v. K.M.R.-spektra vas te stel.

(ii) K.M.R.-SPEKTRA.

Die K.M.R.-spektrum van neofolinol(XVII) (PLAAT 7) is geneem, waarna (XVII) gedeutereer is met NaOD in  $\text{D}_2\text{O}$  en die K.M.R.-spektrum van die gedeutereerde produk weer bepaal is.



(XVII)

Die posisies van die protone i ( $\tau$  5.80) en j ( $\tau$  6.18) en van die metileenproton h ( $\tau$  5.56) is baie duidelik. Die laer deel van die veld bevat egter 9 protone - een meer as wat verwag word. By die behandeling met swaarwater verdwyn die een piek by  $\tau$  3.95 asook die breë piek by  $\tau$  7.15 terwyl die resonans van die metileengroep h verhoog word en 'n verdere piek, toegeskryf aan water, by  $\tau$  5.41 gevind is. Bogenoemde dui op die aanwesigheid van twee hidroksiel-groepe.

Die metileendioksigroep het 'n baie karakteristieke chemiese verskuiwing by  $\tau$  4.08. Die twee protone aan die furaanring is ook maklik herkenbaar daar hulle die enigste protone met spin splittings is. Verder is daar geen twyfel oor die posisie van die proton naas die elektronegatiwe suurstof nie. Die interpretasie van die ander protone in die laer deel van die veld is nie so duidelik nie aangesien die  $\tau$ -waardes van drie van hulle baie nabymekaar is. Na verwagting is die olefiniese proton, met ietwat hoër  $\tau$ -waarde, een van hierdie drie.

Dit is bekend dat substituentte soos hidroksiel en metoksiel die resonans van die aromtiese protone orto of para tot die substituent verskuif na 'n hoër veld by ca. 0.5 d.p.m. Daarom moet beide die aromtiese protone aan die ring, wat die metileendioksigroep bevat, by 'n hoër veld wees ( $\tau$  groter of gelyk aan 3.0). Gevolglik moet die proton in die lae veld ( $\tau$  2.53) aan die ander aromtiese ring wees en dit moet in posisie A wees aangesien daar nie 'n soortgelyke verskuiwing as by die hoër veld (orto tot hidroksiel) verkry is nie en gevolglik is slegs posisie B oop vir die metoksigroep.

In TABEL 7 word die  $\tau$ -waardes aangegee van die ooreenkomstige protone in dimetiel-d<sub>6</sub>-sulfoksied (verskillend van chloroformoplossing) asook hul maksimum verskuiwings, soos gevind:

TABEL 7.

Proton	$\tau$ -waardes	Verskuiwing(d.p.m.)
a	2.24	+0.38
b	3.14	-0.19
c	2.59	+0.50
d	3.33	-0.01
e	3.27	+0.07
f	3.18	+0.26

Die grootste verskuiwings is waargeneem op die protone van die furaanring (a en f) en op proton c, die lae veld aromatische proton wat in die metaposisie m.b.t. fenoliese hidroksielgroep geplaas is.

---



H O O F S T U K 4.

T O T A A L S I N T E S E V A N D I H I D R O N E O F O L I N .

— °°° —

DAARSTELLING VAN 6-METOKSI-3,4-METILEENDIOKSIFENIELASYNSUURESTER.

(i) BEREIDING VAN 6-METOKSIPIPERONAL.

(ii) BEREIDING VAN 6-METOKSI-3,4-METILEENDIOKSIFENIELASYNSUUR.

DAARSTELLING VAN 6,7-DIHDROKSIKUMARAAN-5-ALDEHIED.

SINTESE VAN KUMARIENE.

— °°° —

SINTESE VAN DIHIDRONEOFOLIN.

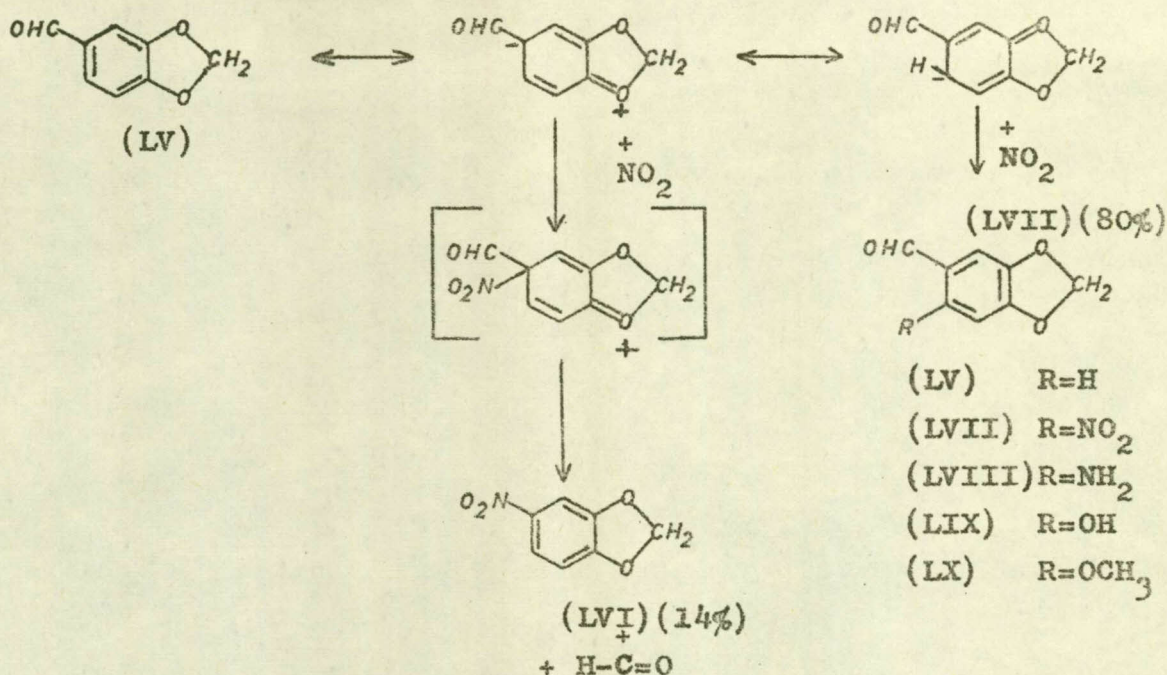
Op grond van die chemiese afboureaksies en die N.M.R.-spektrum van neofolinol wat die posisie van die tweede metoksigroep in die 8-posisie van die bensofuraanring aandui, is die volgende totaalsintese onderneem:

Die sintese, analoog aan die pachyrrhizin(II)<sup>(15)</sup> (compound III<sup>(6)</sup>) sintese, berus op 'n Perkin kondensasie tussen 6-metoksi-3,4-metileendioksifenielasynsuurester(LXVa) en 6,7-dihidroksikumaraan-5-aldehyd(LXXIII), gevolg deur ringsluiting en metilering. Die daarstelling van (LXVa) geskied vanaf piperonal oor die 6-metoksipiperonal(LX) en dan via 'n aslaktoonsintese met 'n totaal van 11 tussenstappe, sommige waarvan met uiters lae opbrengs verloop. Die sintese van pachyrrhizin deur Rajagopalan en Kosak<sup>(55)</sup>, is gepubliseer as 'n kort mededeling in 1959 en verstrek geen besonderhede nie, en die verwagte volledige publikasie<sup>(56)</sup> het tot datum nog nie verskyn nie. Die aldehyd(LXXIII) is met behulp van die Gatterman-Koch sintese vanaf 6,7-dihidroksikumaraan berei.

DAARSTELLING VAN 6-METOKSI-3,4-METILEENDIOKSIFENIELASYNSUURESTER.

(1) BEREIDING VAN 6-METOKSIPIPERONAL.

6-Nitropiperonal(LVII) is in 'n 80% opbrengs verkry deur die nitrering van piperonal<sup>(57)</sup> (LV) met gekonsentreerde salpetersuur by 0°C. Volgens Ekeley en Klemme<sup>(58,59)</sup> bestaan nitropiperonal in twee isomere vorms nl. 6-nitropiperonal(LVII) en 2-nitro-3,4-metileendioksibensaldehyd. In hierdie ondersoek kon slegs 6-nitropiperonal(LVII) verkry word en 'n neweproduk, 4-nitro-1,2-metileendioksebenseen(LVI)<sup>(60)</sup>, [ $\nu_{\text{maks.}} 1345$  en  $1520\text{cm}^{-1}$  ( $=\overset{\cdot}{\text{C}}\text{-NO}_2$ )], met geen karbonielabsorpsie. Die aldehydgroep in (LV) kan dus vervang word deur 'n nitrogroep deur die verplasing van die formiliumioon ( $\text{H-C=O}$ ) deur die nitroniumioon ( $\text{NO}_2$ ) met die vorming van (LVI).

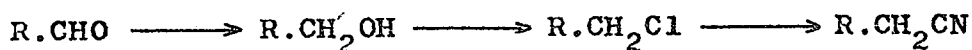


Die reduksie van (LVII) na 6-aminopiperonal<sup>(57)</sup> (LVIII) geskied met ferrosulfaat en ammoniumhidroksied in 'n 50% etanol medium. 6-Hidroksipiperonal (LIX) word via die diasoreaksie met swawelsuur en natriumnitriet vanaf (LVIII), berei, en uit die reaksiemengsel herwin d.m.v. stoomdistillasie. Om die opbrengs te verbeter, is gevind dat die reaksiemengsel voor stoomdistillasie met benseen geëkstraheer moet word om harse en tere te verwyder. Daarbenewens moet CuSO<sub>4</sub> by die reaksiemengsel, voor stoomdistillasie, gevoeg word, anders word geen fenol oorgedistilleer nie. Wat die funksie van die CuSO<sub>4</sub> is, is nog nie duidelik nie. Verder is gevind dat deur deurgaans in 'n stikstof atmosfeer te werk, die opbrengs verder verhoog word en selfs tot 21% opgeskuif kan word. By die metilering van (LIX) in absolute, droë, benseen en fyngemaalde watervrye kaliumkarbonaat (in 'n oond gedroog vir 12 uur by 150°C) met dimetielsulfaat lewer 6-metoksipiperonal (LX) in 'n 90% opbrengs. In sommige gevalle is gevind dat 'n donkergroen olie by die metileringsreaksie vorm wat die opbrengs van (LX) aansienlik verlaag (soms tot slegs 20%). Die groen kleur, wat by verdunning met organiese oplosmiddels verdwyn, is heelwaarskynlik 'n halochromie effek wat in direkte verband staan met die teenwoordigheid van vog. Solank die reagent absoluut droog is en onder absolute uitsluiting van lugvog gewerk word, is gevind dat hierdie groen olieagtige neweproduk nie gevorm word nie.

(ii) BEREIDING VAN 6-METOKSI-3,4-METILEENDIOKSIFENIELASYNSUUR.

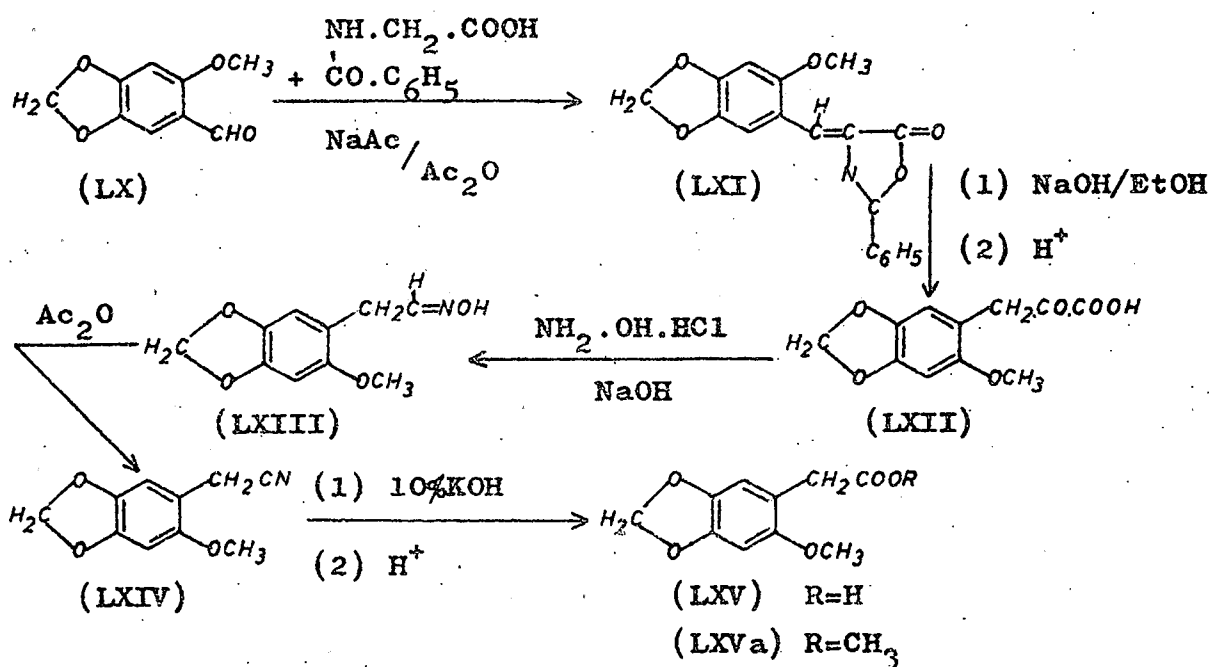
In teenstelling met ander analoë reaksies kon (LXIV) nie

volgens die bekende skema:



berei word nie. Die enigste metode woorvolgens (LXIV) suksesvol berei kon word was d.m.v. 'n aslaktoonsintese vanaf (LX).

Die aslaktoon<sup>(61)</sup>, 2-feniel-4-(3,4-metileendioksi-6-metoksibensilideen)-oksasoloon-5, van (LX), is berei analoog aan die metode deur Chatterjea et al. gebruik vir die sintese van angulêre dinaftofurane<sup>(62)</sup>. Die aslaktoon (LXI) is as 'n helder oranjekleurige verbinding verkry deur (LX), hippuursuur, natriumasetaat en asynsuuranhidried onder terugvloei te verhit. Hidrolise van (LXI), met 10% etanoliese natriumhidroksiedoplossing het 6-metoksipirodruiwesuur(LXII) en bensoësuur gelewer wat d.m.v. fraksionele kristallisatie uit n-heksaan en 1:2-dichlooretileen geskei is. Die oksiem (LXIII) is vanaf (LXII) berei en dit het geblyk onstabiel te wees aangesien dit selfs by herkristallisatie uit kookwater 'n molekule water verloor om 6-metoksipiperonielsianied(LXIV) te lewer. Laasgenoemde verbinding is egter in 'n goeie opbrengs verkry vanaf (LXIII) d.m.v. wateronttrekking met asynsuuranhidried. Hidrolise van (LXIV) met 10% kaliumhidroksied lewer (LXV) in 47% opbrengs. Vir die sintese van dihidroneofolin(VI) is die metielester (LXVa) berei, en sonder enige verdere suiwering, direk gebruik.



Spektrografiese bewyse van die strukture in die molekule word weergegee in TABEL 8.

TABEL 8.

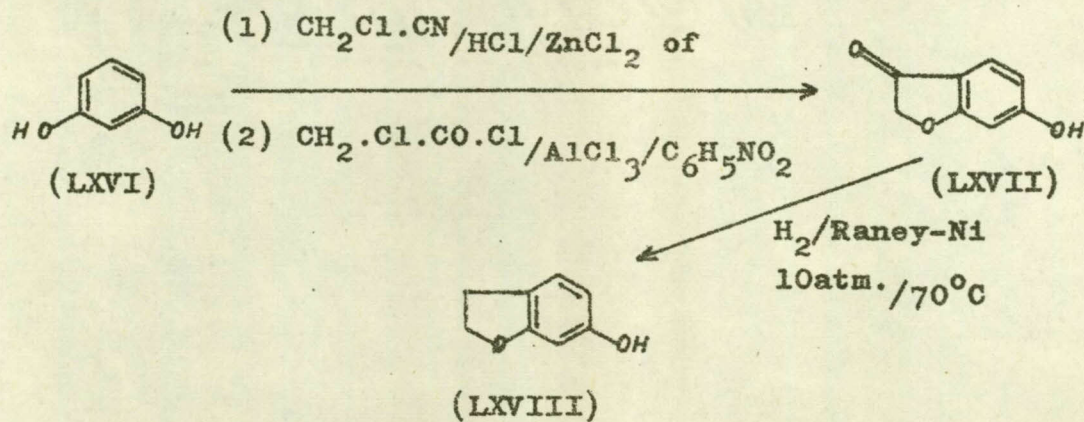
Verbinding	$\nu_{\text{maks.}} (\text{cm}^{-1})$
Aslaktoon(LXI) PLAAT 5(a)	1277(-OCH <sub>3</sub> ); 1400-1620(aromaties); 1640(-C=O); 1770(aslaktoon); 935, 1040, 1190(-O-CH <sub>2</sub> -O-).
6-Metoksipirodruive- suur(LXII)	1304(-OCH <sub>3</sub> ); 1400-1620(aromaties); 1672(-C=O); 3370(-C-OH); 942, 1042(-O-CH <sub>2</sub> -O-).
Oksiem(LXIII)	1300(-OCH <sub>3</sub> ); 1400-1610(aromaties); 1687(oksieem); 940, 1020, 1193(-O-CH <sub>2</sub> -O-).
6-metoksipiperoniel- sianied(LXIV) PLAAT 5(c)	1297(-OCH <sub>3</sub> ); 1400-1612(aromaties); 2245(-CH <sub>2</sub> .C≡N); 934, 1033, 1187(-O-CH <sub>2</sub> -O-).
6-Metoksi-3,4-metileen- dioksifenielasynsuur(LXV) PLAAT 5(d)	1293(-OCH <sub>3</sub> ); 1400-1620(aromaties); 1693(-CH <sub>2</sub> -C=O); 2850(-CH <sub>2</sub> -C-OH); 921, 1030, 1187(-O-CH <sub>2</sub> -O-).

DAARSTELLING VAN 6,7-DIHIDROKSIKUMARAAN-5-ALDEHIED.

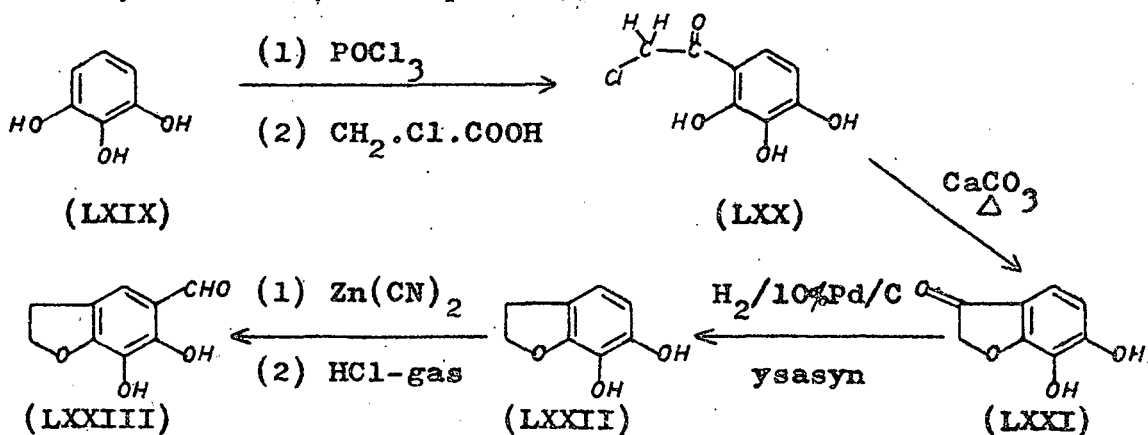
6-Hidroksikumaraan(LXVIII) word berei vanaf 6-hidroksikumaraan-3-oon(LXVII) m.b.v. een van die volgende metodes:

- (i) 'n Hoesch-sintese tussen resorsinol(LXVI) en chloorasetonitriël met soutsuurgas en sinkchloried in etermedium volgens Sonn<sup>(63)</sup>, en Horning en Reisner<sup>(64)</sup>.
- (ii) 'n Friedel-Crafts kondensasie<sup>(65,66)</sup> tussen resorsinol(LXVI) en chloorasetielchloried in 'n nitrobenseen-medium met aluminiumchloried as katalis.

Deur die katalitiese hidrering van (LXVII)<sup>(65)</sup> met Raney-Ni onder 'n druk van 10 atmosfere en 'n temperatuur van 70°C, is 6-hidroksikumaraan(LXVIII) in 'n 90% opbrengs verkry.



Deur die verhitting van pirogallool(LXIX) met monochloorasynsuur en fosforoksichloried<sup>(67)</sup> word, deur die „in situ” ontwikkeling van chloorasetielchloried, chloorgallo-asetofenoon(LXX) daargestel wat deur verhitting met kalsium-karbonaat, 6,7-dihidroksikumaraan-3-oon(LXXI), lewer. Katalitiese hidrering van (LXXI) met 10% Pd/C in ysasyn<sup>(68)</sup> lewer 6,7-dihidroksikumaraan(LXXII). Deurmiddel van 'n Gatterman-Koch sintese<sup>(64)</sup> op (LXXII), is 6,7-dihidroksikumaraan-5-aldehyd(LXXIII) daargestel. Laasgenoemde is 'n nuwe verbinding; dit is 'n olie en gee 'n Brady derivaat, smeltpunt 193.5°C.



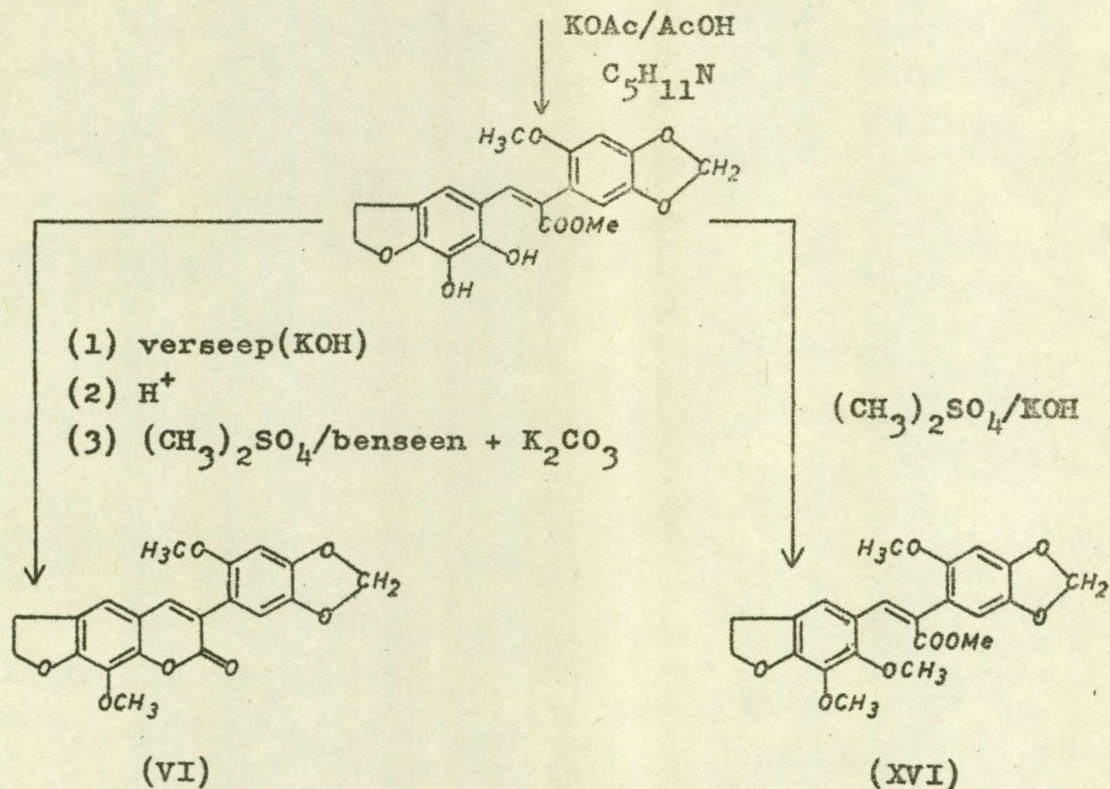
#### SINTESE VAN KUMARIENE.

Kumarien word berei d.m.v. 'n Perkin-sintese deur die verhitting van salisielaldehyd en asynsuuranhidried<sup>(69)</sup>. 'n Verbeterde tegniek is gebruik deur Isagulyants et al.<sup>(70)</sup> wat salisielaldehyd, asynsuuranhidried en kaliumkarbonaat gebruik het om 'n hoër opbrengs van kumarien te kry. Deur gebruik te maak van 'n katalis soos jodium of piperidien (laasgenoemde lewer 'n beter opbrengs) het Mizuno en Watanabe<sup>(71)</sup> met kaliumasetaat, salisielaldehyd en asynsuur 'n goeie opbrengs kumarien verkry.

Vervolgens is die sintese van dihidroneofolin(VI) volgens 'n gemodifiseerde Perkin-sintese gedoen deur 6,7-dihidroksikumaraan-5-aldehyd met 6-metoksi-3,4-metileen-dioksifenielasynsuurmetielester in teenwoordigheid van kaliumasetaat, ysasynsuur en 'n klein hoeveelheid piperidien as katalis te kondenseer. Die olieagtige reaksieprodukt is opgeneem in 10% kaliumhidroksiedoplossing waarna dit met dimetielsulfaat gemetileer was om dihidroneofolinmetielester(XVI) te lewer, identies met 'n monster wat berei is deur alkaliese metilering van dihidroneofolin(VI). Wanneer die olieagtige produk egter eers verseep was met 10% alkoholiese kaliumhidroksied, dan aangesuur, opgeneem in benseen, gedroog en

daarna gemetileer was, is dihidroneofolin(VI) verkry. Vir laasgenoemde reaksie is slegs watervrye kaliumasetaat en piperidien as kondenseermiddel gebruik.

(LXXIII) + (LXVa)



H O O F S T U K 5.

S T R U K T U U R O P K L A R I N G V A N  
F I C I F O L I N E N N E F I C I N .

— 000 —

- A. HIDRERING VAN KUMESTANE EN FUROKUMESTANE.
  - (i) HIDRERING VAN DIE FURAANDUBBELBINDING.
  - (ii) HIDROGENOLISE VAN DIE ETERBINDING VAN DIE DIHIDROFURAANRING(B).
- B. ASETILERING, BENSOEILERING EN METILERING.
- C. OKSIDASIE VAN DIE ISOFLAVANE.
- D. DEHIDRERING VAN ISOFLAVANONE.
- E. RINGSPLITSING EN AFBOU VAN ISOFLAVONE EN DIE HERLEIDING VAN 'N STRUKTUUR VIR (-)NEFICIN.
- F. HERLEIDING VAN 'N STRUKTUUR VIR (-)FICIFOLIN.

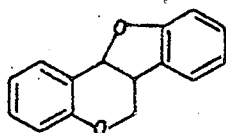
— 000 —



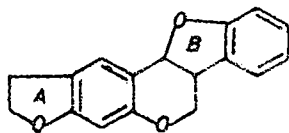
STRUKTUUROPKLARING VAN FICIFOLIN EN NEFICIN.

(-)Ficifolin,  $C_{19}H_{14}O_6$ , is 'n kleurlose verbinding, wat volgens analise een metoksigroep bevat. Dit is opties aktief, met 'n hoë soortelike draaivermoë (TABEL 9), en gee positiewe Labat<sup>(17)</sup> - en Gaebel<sup>(18)</sup> - toetse vir 'n metileen-dioksigroep (vir spektrofotometriese bewyse sien TABEL 10). Die ultravioletspektrum toon 'n maksimum by 251m $\mu$  wat verdwyn wanneer die verbinding gehidreer word en dus op 'n bensofuraan-sisteem<sup>(22)</sup> dui. Sowel kwalitatiewe toetse as infrarooi-spektra dui op die afwesigheid van hidroksiel-, keto- en laktoonkarboniel.

(-)Neficin,  $C_{18}H_{16}O_6$ , is ook 'n kleurlose verbinding wat volgens analise twee metoksigroepe bevat. Dit is ook opties aktief met 'n hoë soortelike draaivermoë (TABEL 9), gee positiewe Labat<sup>(17)</sup> - en Gaebel<sup>(18)</sup> - toetse vir 'n metileendioksigroepering en spektrofotometriese waarnemings dui op die afwesigheid van 'n furaaanring, hidroksiel-, keto- of laktoongroepe. Die infrarooispektra van hierdie verbindings sowel as hulle besondere stabiliteit teenoor oksideermiddels en alkali (selfs gesmelte alkali) toon groot ooreenkoms met die gedrag van die kumaranochromane (sien onder - TABEL 9) en was dit vermoed dat hul ook die basiese skelet:



bevat. Dit word verder gestaaf deurdat, analoog met verbindings van die tipe, die furaaanring deur hidrogenolise oopgemaak kan word. (-)Ficifolin, in teenstelling met (-)neficin, bevat egter ook 'n furaaanring wat maklik hidreerbaar is. Wanneer dit versadig word, kry ons die skelet:



sodat (-)ficifolin in werklikheid twee kumaranochromane sisteme bevat. Dit is opvallend dat slegs ring B by hidrogenolise oopgaan,

maar nie ring A nie.

Die verwante isoflavanoïede neodulin(XXII)(edulin)<sup>(14,39)</sup>, pterokarpin<sup>(40,41)</sup>(XXVII), homopterokarpin<sup>(41,42)</sup>(XXVI), trifolirrhizin<sup>(43)</sup>(XXVIII), maackiain<sup>(44)</sup> en pisatin<sup>(45)</sup> toon almal 'n hoë soortelike draaivermoë (TABEL 9), wat toegeskryf word aan twee asimmetriese koolstowwe in die molekule.

TABEL 9.

Verbinding	Dihidroproduk Hidrogenolise-		
	$[\alpha]_D$	$[\alpha]_D$	produk $[\alpha]_D$
Neodulin <sup>(39)</sup> (XXII)	-256.3°	-322.8°	±0°
Pterokarpin <sup>(41)</sup> (XXVII)	-207.5°	—	-19.9°
Homopterokarpin <sup>(41)</sup> (XXVI)	-236.6°	—	-12.7°
Trifolirrhizin <sup>(43)</sup> (XXVIII)	-183.0°	—	-12.6°
Maackiain <sup>(44)</sup>	-251.7°	—	-21.0°
Pisatin <sup>(45)</sup>	+940.0°	—	—
Ficifolin(XXVIII)	-199.7°	-234.6°	-7.3°
Neficin(XXXVII)	-217.7°	—	±0°

Kenmerkend van die verbindings met 'n furaanring is die styging in soortelike draaivermoë wat waargeneem word wanneer die furaanring, ring A, van die furochromaansisteem gehidreer word. Na die hidrogenolise van die sikliese eter, kumaraanring B, is daar 'n skerp daling in die soortelike draaivermoë waar te neem wat dui op die vernietiging van minstens een van die asimmetriese koolstowwe in die molekule. Die vernietiging van die een asimmetriese senter, gaan dikwels gepaard met 'n gedeeltelike of algehele rasemisasie van die molekule.

Die teenwoordigheid van metoksi-, metileendioksi-, ketokarboniel en hidroksielfunksies soos waargeneem in die infrarooispektra van ficifolin, neficin en hulle derivate word gegee in TABEL 10.

TABEL 10.

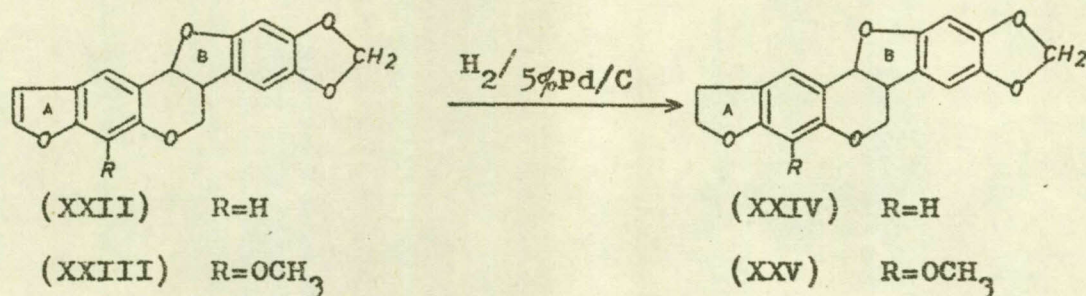
Verbinding	$\nu_{\text{maks.}} (\text{cm}^{-1})$					Aromatiese CH-vibrasies
	-OH	-CH <sub>2</sub> -	$\overset{\text{I}}{\text{C}}=\text{O}$	-O-CH <sub>2</sub> -O-	-OCH <sub>3</sub>	
Ficifolin(XXIII) PLAAT 3(a)	—	2860	—	931; 1032	1281	1400-1615
Dihidroficifolin(XXV) PLAAT 3(b)	—	2870	—	933; 1030	1280	1400-1615
Ficifinol(XXXV) PLAAT 3(c)	3330	2840	—	933; 1030	1293	1400-1610
Ficifolaan(XXXVI) PLAAT 3(d)	—	2880	—	930; 1029	1299	1400-1615
Ficifoloon(XLV) PLAAT 3(e)	—	2890	1688	1031; 1190	1300	1400-1610
Neficin(XXXVII) PLAAT 4(a)	—	2870	—	927; 1030	1282	1400-1603
Neficinol(XXXVIII) PLAAT 4(b)	3325	2880	—	934; 1036	1280	1400-1604
Neficinaan(XXXIX) PLAAT 4(c)	—	2910	—	930; 1030	1279	1400-1600
Neficinoon(XLVI) PLAAT 4(d)	—	2830	1655	930; 1033	1275	1400-1590
Dehidroneficinoon(L) PLAAT 4(e)	—	2880	1627	936; 1036	1280	1400-1610

Verbindings met 'n bensofuraansisteem toon karakteristieke absorpsiemaksima by ca. 250 $\mu$  wat by hidrering van die furaan-dubbelbinding heeltemal verdwyn<sup>(22)</sup>. In teenstelling met neodulin<sup>(39)</sup>, wat in die ultraviolet maksima by 248 $\mu$  (log $\epsilon$  4.24) en 256 $\mu$  (log $\epsilon$  4.23) toon, wat albei verdwyn by hidrering van die furaandubbelbinding<sup>(46)</sup>, wys ficifolin slegs een maksimum by 251 $\mu$  (log $\epsilon$  3.89) wat ook verdwyn by hidrering. Na die beste van ons wete is hierdie twee die enigste natuurlike kumaranofurochromane dusver beskryf en dit is interessant om daarop te let dat die kenmerkende bensofuraan absorpsie na 'n heelwat langer golflengte verskuif is as by die furokumariene wat reeds bespreek is. Na analogie van die noue ooreenkoms met bovermelde isoflavanofiede en die struktuurwerk, sien later, is aan ficifolin(XXIII) 'n kumaranofurochromaan (furokumestaan)-, en aan neficin(XXXVII) 'n kumaranochromaan (kumestaan)- struktuur toegesê.

A. HIDRERING VAN KUMESTANE EN FUROKUMESTANE.

(i) HIDRERING VAN DIE FURAANDUBBELBINDING.

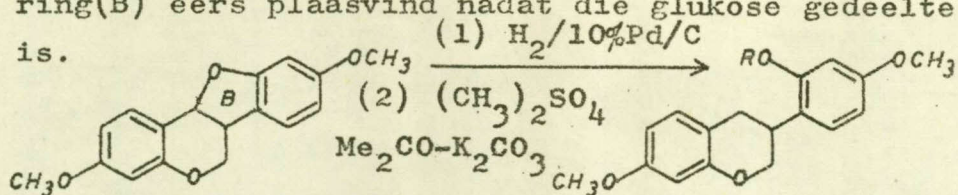
Ficifolin (XXIII) lewer by hidrering, met die opname van een mol. waterstof per mol., met 5% Pd/C in etielasetaat, dihidroficifolin (XXV). Dit word toegeskryf aan die maklik hidreerbare dubbelbinding van die bensofuraanstruktuur wat ook by neodulin<sup>(14,39)</sup> (XXII) versadig word om dihidroneodulin (XXIV) te lewer. By (XXIV) en (XXV) verdwyn die absorpsiemaksima in die ca. 250m $\mu$  gebied wat vroeër bespreek is. Die furoïsoflavanoïede toon 'n hoë selektiwiteit vir sover dit die hidrering van die furaandubbelbinding aangaan. By neodulin (XXII) is daar gevind dat katalitiese hidrering met PtO<sub>2</sub> (in ysasyn) en Raney-Ni (in etielasetaat) nie die furaandubbelbinding hidreer nie, terwyl ficifolin (XXIII) stabiel is teenoor katalitiese hidrering met Raney-Ni, maar dat PtO<sub>2</sub> hier wel die furaandubbelbinding hidreer. In al die gevalle was hidrering met 10% Pd/C suksesvol.



(ii) HIDROGENOLISE VAN DIE ETERBINDING VAN DIE DIHIDROFURAANRING(B).

Daar is gevind dat homopterokarpin<sup>(41)</sup> (XXVI), pterokarpin<sup>(41)</sup> (XXVII) en trifolirrhizin<sup>(43)</sup> (XXVIII), wat nie furaanring(A) bevat nie, sowel as dihidroneodulin<sup>(39)</sup> (XXIV), waar die furaandubbelbinding in ring(A) versadig is, stabiel is teenoor katalitiese hidrering onder gewone kondisies met kataliste soos Raney-Ni en Adams se katalis. Daar is gevind dat 10% Pd/C in etielasetaat:ysasyn (75:25) die geskikste katalis is om die furanopiraan gedeelte van die molekule te hidrogenoliseer na die ooreenstemmende isoflawaan. In al hierdie gevalle vind slegs die hidrogenolise van ring(B) plaas en in geen geval is gevind dat of die piraanring of die dihidrofuraanring(A) deur hidrogenolise in hierdie reaksie oopgemaak word nie. Dit moet beskou word as 'n karakteristieke reaksie vir die anders stabiele furanopiraan-sisteem. By trifolirrhizin (XXVIII) is daar gevind dat hidrogenolise van

ring(B) eers plaasvind nadat die glukose gedeelte afgesplit is.



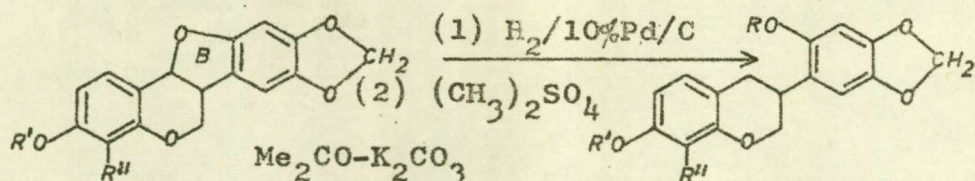
(XXVI)

(XXIX)

R=H

(XXX)

R=CH<sub>3</sub>



(XXVII) R'=CH<sub>3</sub>; R''=H

(XXXI) R'=CH<sub>3</sub>; R''=R=H

(XXVIII) R'=glukosido; R''=H

(XXXII) R'=R=CH<sub>3</sub>; R''=H

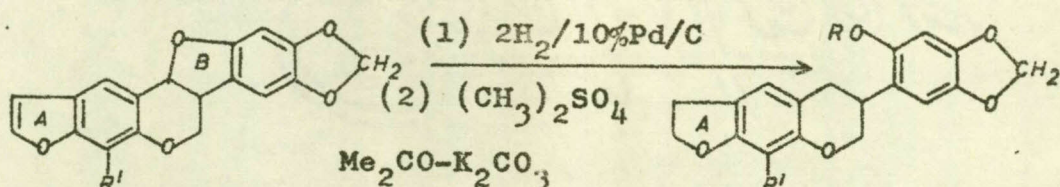
(XXVII) R'=CH<sub>3</sub>; R''=OCH<sub>3</sub>

(XXXVIII) R'=CH<sub>3</sub>; R''=OCH<sub>3</sub>; R=H

(XXXVIII) + (CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O

(XXXIX) R'=R=CH<sub>3</sub>; R''=OCH<sub>3</sub>

(XXXIXa) R'=CH<sub>3</sub>; R''=OCH<sub>3</sub>; R=CH<sub>3</sub>CO



(XXII) R'=H

(XXXIII) R'=H; R=H

(XXIII) R'=OCH<sub>3</sub>

(XXXIV) R'=H; R=CH<sub>3</sub>

(XXXV) R'=OCH<sub>3</sub>; R=H

(XXXVI) R'=OCH<sub>3</sub>; R=CH<sub>3</sub>

(XXXV)  $\begin{cases} (1) (CH_3CO)_2O \\ (2) C_6H_5COCl \end{cases}$  of  $\begin{cases} \longrightarrow (XXXVIa) R'=OCH_3; R=CH_3CO \\ \longrightarrow (XXXVIb) R'=OCH_3; R=C_6H_5CO \end{cases}$

By neficin(XXXVII) is daar gevind dat hidrogenolise van ring(B) slegs onder 'n druk van ca. 5 atmosfere by 70°C in 'n etielasetaat:ysasyn (75:25) medium volledig verloop na neficinol(XXXVIII), terwyl by ficifolin(XXIII) 'n volledige omsetting na ficifinol(XXXV) plaasvind met 10% Pd/C onder atmosferiese druk, kamertemperatuur en in 'n etielasetaat medium. Daar is ook gevind dat die hoeveelheid waterstof opgeneem ca. 4 tot 5 mol. per molekule, nie 'n maatstaf van die aantal dubbelbindings in die molekule is nie, aangesien

die hoog geoksigineerde aromatiese ring ook maklik waterstof opneem om olieagtige neweprodukte te vorm<sup>(47)</sup>. Geen kleurreaksie met alkoholiese ferrichloried word deur (XXXV) of (XXXVIII) verkry nie en nie een is baie goed oplosbaar in verdunde waterige alkali nie, kenmerkend van baie fenole van hierdie tipe<sup>(40,48)</sup>. Die groot afname in soortelike draaivermoë van (XXXV) en (XXXVIII), sien TABEL 9, is baie kenmerkend<sup>(39,41)</sup> van die gehidrogenoliseerde kumarano-chromane.

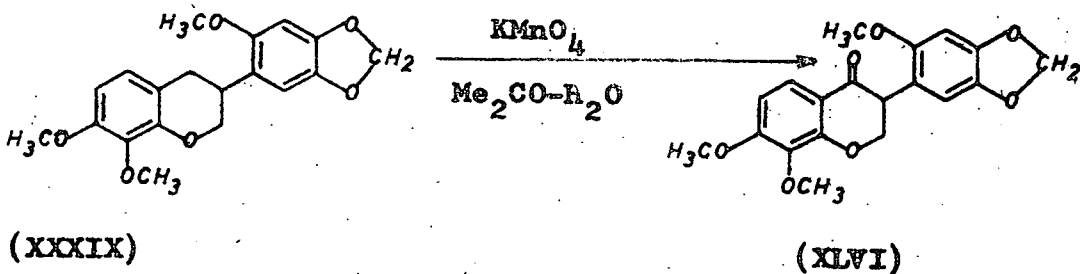
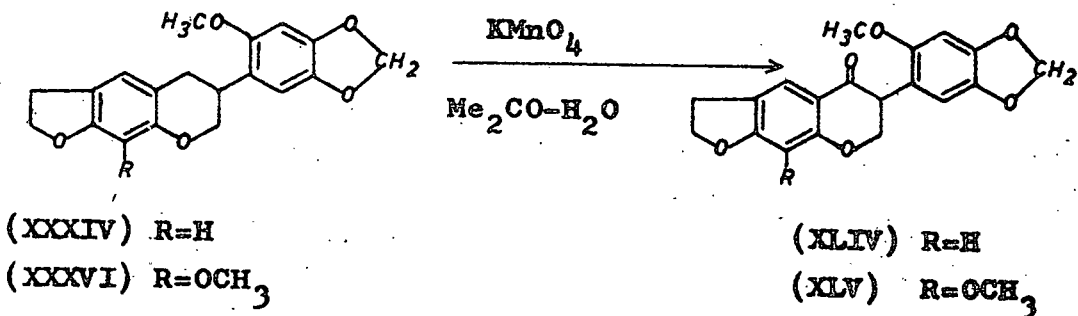
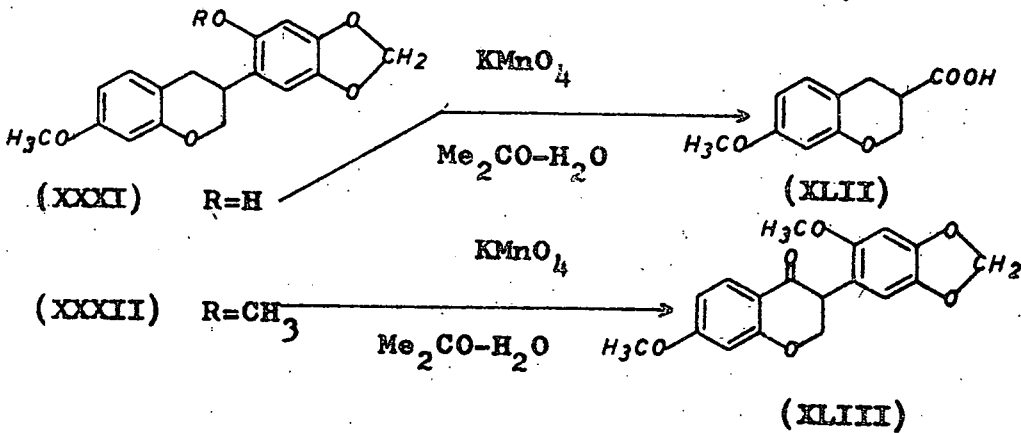
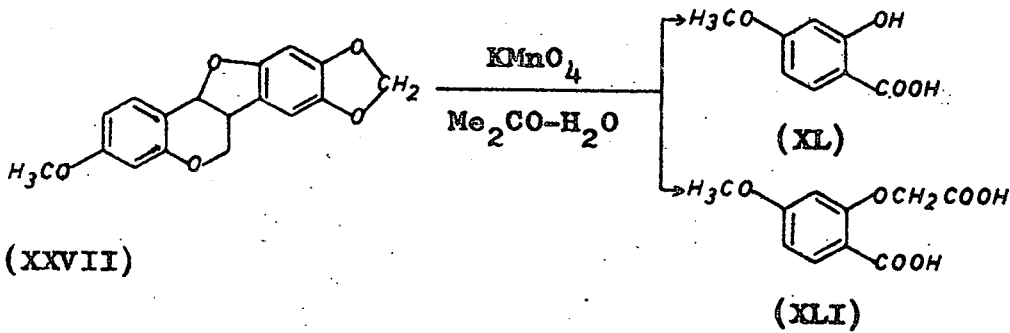
#### B. ASETILERING, BENSOEILERING EN METILERING.

Asetilering van (XXXV) en (XXXVIII) met asynsuuranhidried en piridien lewer die ooreenkomstige asetielverbindings (XXXVIa) en (XXXIXa), terwyl bensoeïlering van (XXXV) met bensoeïelchloried in alkaliese medium die bensaat (XXXVIb) lewer. Die verbinding (XXXIII)<sup>(39)</sup>, (XXXI)<sup>(41)</sup> en (XXIX)<sup>(41)</sup> lewer by metilering, met dimetielsulfaat in asetoon en kaliumkarbonaat die ooreenkomstige metieleters (XXXIV), (XXXII) en (XXX). Die metilering van (XXXV) en (XXXVIII) na ficifolaan(XXXVI) en neficinaan(XXXIX) lewer swak opbrengste met dimetielsulfaat en alkali, waarskynlik omdat die fenoliese derivate swak oplosbaar is in die alkali. Wanneer metilering egter ook hier in asetoon met dimetielsulfaat in teenwoordigheid van kaliumkarbonaat uitgevoer word, word 'n kwantitatiewe omsetting na die metieleters gevind.

#### C. OKSIDASIE VAN DIE ISOFLAVANE.

Pterokarpin<sup>(41)</sup> (XXVII) het by oksidasie met kaliumpermanganaat, in asetoon, 'n mengsel van 2-hidroksi-4-metoksibensoësuur(XL) en 5-metoksi-2-karboksifenoksi-asynsuur(XLI) gelewer wat die teenwoordigheid van 'n O-monometielresorsinol-kern in die molekule bevestig. Oksidasie van dihidropterokarpin(XXXI), wat fenolies van aard is, het 7-metoksi-chromaan-3-karboksiel-suur(XLII), gelewer terwyl sy metieleter(XXXII) 'n ketoniese produk, waarskynlik (XLIII), gelewer het, wat heelwaarskynlik die isoflavanon was, maar nooit deur genoemde ontseure geïdentifiseer was nie. Netso lewer die isoflavanon(XXXIV) by oksidasie met kaliumpermanganaat in waterige asetoon die isoflavanon<sup>(46)</sup> (XLIV).

Ficifolaan(XXXVI), onderwerp aan kaliumpermanganaat oksidasie in waterige asetoon, lewer ficifoloon(XLV), [ $\lambda_{\text{maks.}} 236\text{m}\mu$  ( $\log \epsilon 3.89$ ) (chromanoon-ketokarboniel<sup>(46)</sup>);  $298\text{m}\mu$  ( $\log \epsilon 3.78$ ) (aromaties):  $\nu_{\text{maks.}} 1688\text{cm}^{-1}$  (chromanoon-ketokarboniel)], in 'n baie swak opbrengs (ca. 1.0%). Neficinaan(XXXIX) daarteen lewer onder dieselfde kondisies 'n baie goeie opbrengs (ca. 22.0%) van neficinoon(XLVI), [ $\lambda_{\text{maks.}} 253\text{m}\mu$  ( $\log \epsilon 4.58$ ) (chromanoon-ketokarboniel);  $302\text{m}\mu$  ( $\log \epsilon 4.41$ ) (aromaties):  $\nu_{\text{maks.}} 1665\text{cm}^{-1}$  (chromanoon-ketokarboniel)], terwyl geen van bogenoemde sure in meer as slegs spoortjies gevind is nie.



Uit bogenoemde blyk dit dus duidelik dat die oksidasie van isoflavane met kaliumpermanganaat in waterige aseton hoofsaaklik die coreenkomstige isoflavanone lewer. Daar is gevind dat daar dikwels nie 'n groot verandering in smeltpunt van die isoflavan na die isoflavanon plaasvind nie (TABEL 11), terwyl daar 'n aansienlike styging in smeltpunt gevind is by dehidrering van die isoflavanon na die isoflavoan.

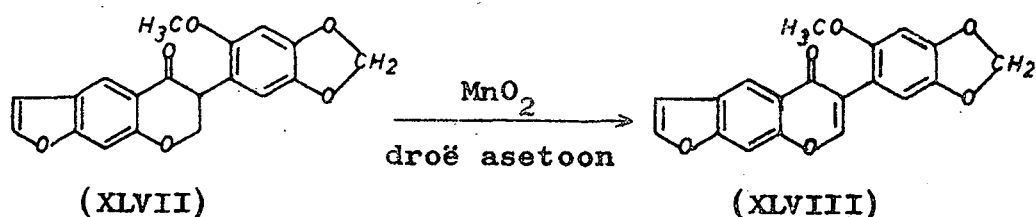
TABEL 11.

Verbinding	Neodulin Spt. °C	Pterokarpin Spt. °C	Ficifolin Spt. °C	Neficin Spt. °C
Oorspronklike stof	225.0	164.5	180.5	240.5
Dihidroprodukt	203.5	—	200.5	—
Hidrogenoliseprodukt	213.0	140.0	232.5	212.5
Isoflavaan	209.5	106.5	179.5	159.5
Isoflavanon	233.5	119.0	184.5	156.5
Isoflavoan	255.5	—	234.5	204.5

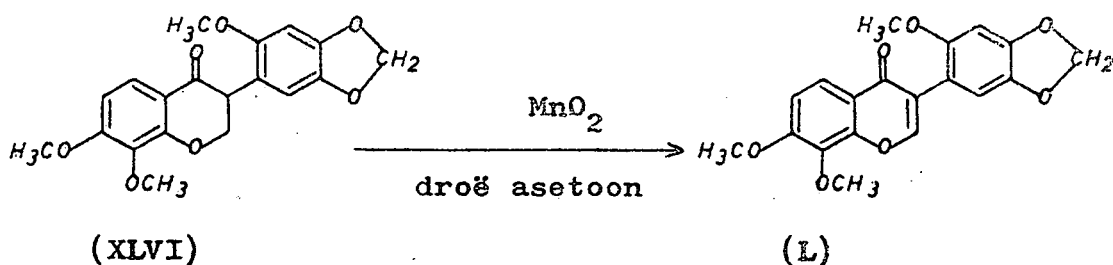
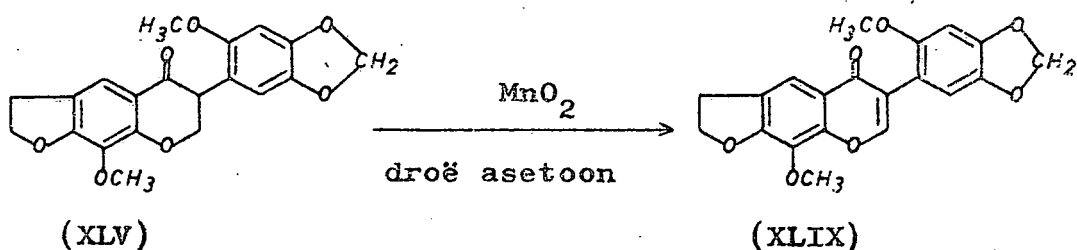
D. DEHIDRERING VAN ISOFLAVANONE.

Die furoisoflavanon, neotenoan(XLVII), is m.b.v. geaktiveerde mangaandioksied<sup>(49,50,51)</sup> in 'n asetonmedium ge-dehidreer na die furoisoflavoan, dehidroneotenoan<sup>(14)</sup>(XLVIII). Dit is interessant om daarop te let dat in die infrarooi-spektrum die absorpsie van die ketokarboniel by die isoflavanon verskuif van  $1673\text{cm}^{-1}$  na  $1627\text{cm}^{-1}$  by die  $\alpha:\beta$ -onversadigde ketokarboniel van die isoflavoan.

Ficifoloan(XLV) lewer by dehidrering met geaktiveerde mangaandioksied in droë asetonmedium 'n produk, waarskynlik die furoisoflavoan(XLIX), met 'n smeltpunt  $234.5^{\circ}\text{C}$ , terwyl dehidrering van die isoflavanon(XLVI) die isoflavoan, dehidroneficinoan(L) lewer, wat gepaard gaan met die verskuiwing van die ketokarbonielabsorpsie van  $v_{\text{maks.}} 1665\text{cm}^{-1}$  by (XLVI) na  $1627\text{cm}^{-1}$  by die isoflavoan(L).



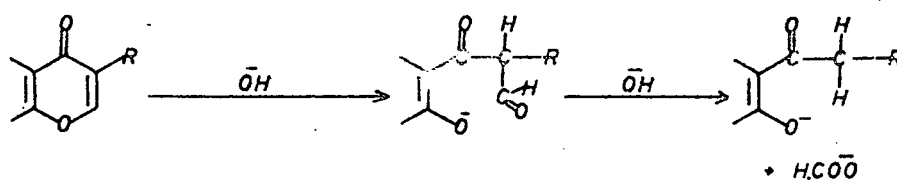




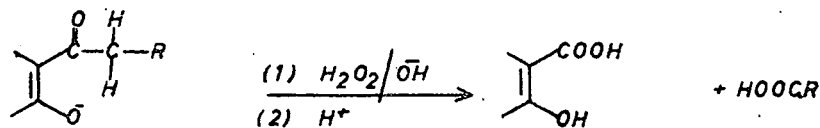
E. RINGSPLITSING EN AFBOU VAN ISOFLAVONE.

(Herleiding van 'n struktuur vir (-)neficin).

Dit is bekend<sup>(14)</sup> dat die isoflavoonring met alkali gesplit kan word na die deoksibensofen derivaat:



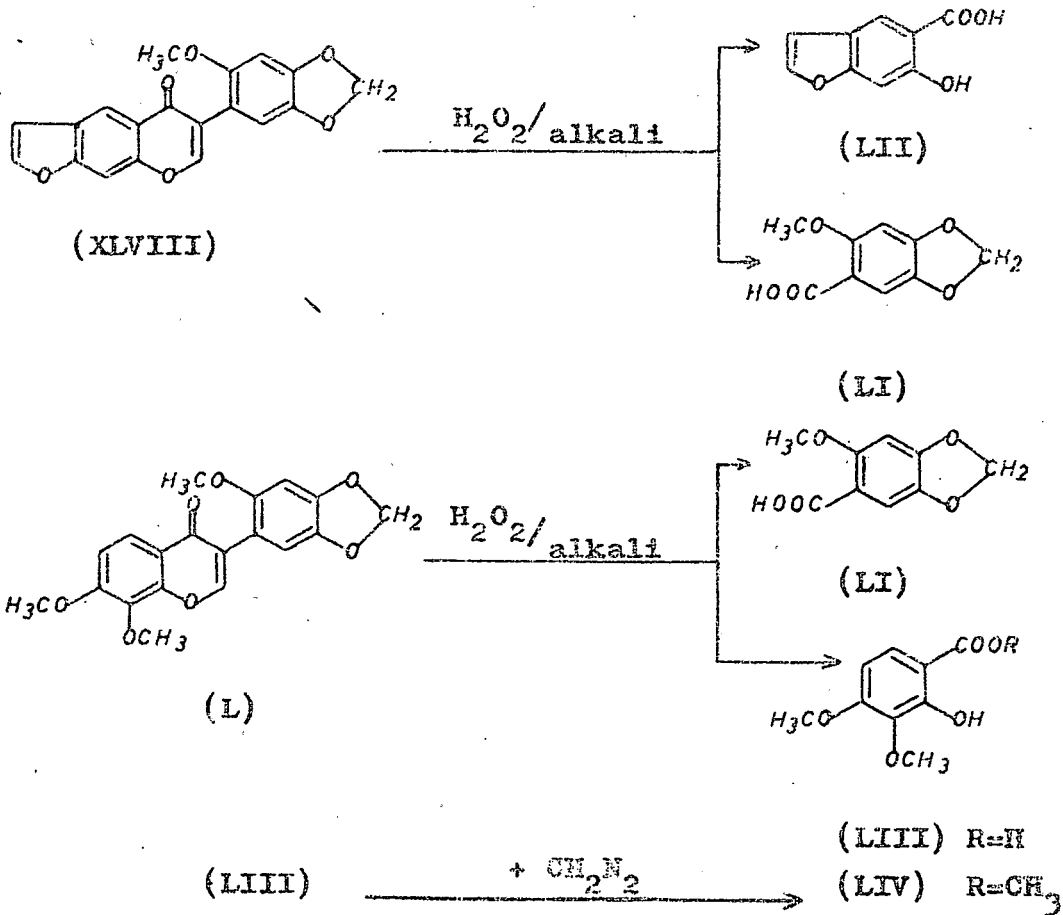
Wanneer hierdie reaksie in teenwoordigheid van waterstofperoksied uitgevoer word, dan word die gevormde deoksibensofen direk verder afgebou na die sure soos volg:



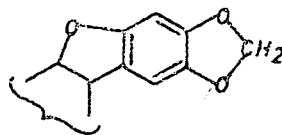
By degradasie van die isoflavoon, dehidroneotenoen<sup>(14)</sup> (XLVIII), met waterstofperoksied in alkoholiese alkali is 6-metoksipiperonielsuur(LI) en 6-hidroksikumaraan-5-karboksielsuur(LII) verkry. 'n Soortgelyke degradasie is ook op nepseudin<sup>(14)</sup> gedoen.

Wanneer dehidroneficinoen(L) geoksideer word met waterstofperoksied in alkali word 6-metoksipiperonielsuur(LI) en 2-hidroksi-3,4-dimetoksibensoësuur(LIII) geïsoleer. Die suur (LIII) was geïdentifiseer deur dit om te sit na sy

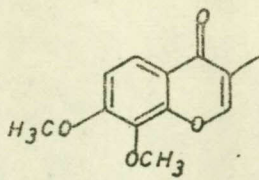
metielester(LIV) en dit te vergelyk met 'n outentieke monster wat sinteties daargestel is.



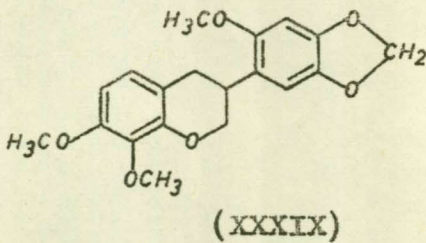
Die vorming van 6-metoksipiperonielsuur(LI) bewys dat in dehidroneficinon en in neficinon ons dieselfde 6-metoksi-3,4-metileendioksifeniel radikaal het as in die ooreenstemmende dehidroneotenoen en neetenoen van *N. edulis* - trouens dit is die bekende substitusiepatroon ook van neofolin en pachyrrhizin. Omdat die 6-metoksigroep by dehidroneficinon egter oorspronklik afkomstig is van die dihidrofuraanring(B) via hidrogenolise en metilering, verklaar die teenwoordigheid van 6-metoksipiperonielsuur die teenwoordigheid van die struktuur:



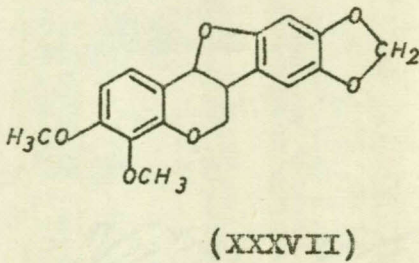
Die bevinding dat die tweede afbouproduk by die alkaliese oksidasie van dehidroneficinon(L), die 2-hidroksi-3,4-dimetoksisbensoësuur(LIII) is, bevestig dan dat laasgenoemde afkomstig is van:



d.w.s. 'n 7,8-dimetoksi-4-benspiroon gedeelte van die molekule. Aangesien laasgenoemde, soos uiteengesit, ontstaan het uit die isoflawaan:

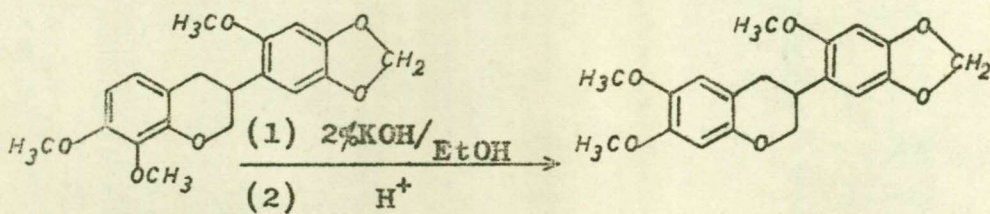


kan die struktuur van (-)neficin dus gegee word as:



d.w.s. 'n 8-metoksipteroonkarpin.

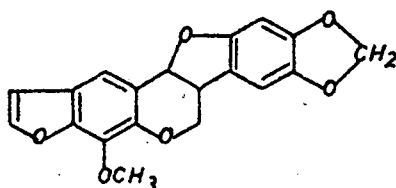
Dit is bekend dat wanneer flavane, isoflavane of flavone met 'n metiel-, hidroksi- of metoksigroep in die 8-posisie, en waarvan die 6-posisie van die benspiroonring onbeset is, gekook word met 'n 2% alkoholiese alkali-oplossing of HBr in asynsuur, daar 'n omskakeling van die funksionele groep in die 8-posisie na die 6-posisie plaasvind (52,53,54). Hierdie omskakeling staan bekend as die Moser-Wesseley omskakeling en daar is gevind dat neficinaan(XXXIX), wanneer gekook met alkoholiese alkali, 'n omskakeling gee wat 'n verhoging in smeltpunt teweegbring asook 'n duidelike verskil in die infrarooispektrum. Hierdie omskakeling word met neficin self nie gevind nie, en geld dus blykbaar eers by die isoflawaan struktuur.



(XXXIX)

F. HERLEIDING VAN 'n STRUKTUUR VIR (-)FICIFOLIN.

Die isoflavaan, (-)ficifolaan(XXXVI) is berei vanaf (-)ficifolin, terwyl (+)ficifolaan(XX) vanaf neofolin(I) d.m.v. 'n litiumaluminiumhidried-borontrifluoried reduksie daargestel is, sien hoofstuk 3. Aangesien die struktuur van neofolin d.m.v. die sintese van dihidroneofolin(VI), sien hoofstuk 4, bewys is, is sodoende ook die posisies van die twee metoksigroepe in die molekule vasgelê. Laasgenoemde is ook bewys d.m.v. oksidasie en N.M.R.-spektra, sien hoofstuk 3, en dit volg vanselfsprekend dat aangesien (XXXVI) verkry is vanaf (-)ficifolin(XXIII) d.m.v. hidrering, hidrogenolise en metilering ons die struktuur van (-)ficifolin kan skryf as:



(XXIII)

Dit illustreer dan die interessante biogenetiese verwantskap van die isoflavanoïede van *N. ficifolia* naamlik dat hulle, in teenstelling met die van *N. edulis*, die addisionele 8-metoksigroep bevat.

Neficin is dan die eerste isoflavanoïed en meer spesifiek die eerste kumaranochroomaan uit die *Neorautanenia* wat nie 'n furoisoflavanoïed is nie.

---

E K S P E R I M E N T E L E G E D E E L T E .

H O O F S T U K 6 .

— o o o —

ALGEMEEN.

VOORBEREIDING EN EKSTRAKSIE VAN PLANTMATERIAAL.

CHROMATOGRAFIESE SKEIDING EN REINDAARSTELLING VAN DIE  
KOMPONENTE.

— o o o —

## EKSPERIMENTELE GEDEELTE.

### ALGEMEEN.

Tensy anders vermeld is alle smeltpunte gekorrigeerd. Infrarooi-absorpsiespektra is opgeneem in suiwer, droë, vaste kaliumbromied met 'n Unicam SP 200 spektrofotometer. Ultra-violetspektra is geneem op 'n Carl Zeiss PMQ II spektrofotometer in spektroskopiese suiwer etanol. Soortelike draaivermoë is geneem in suiwer spektroskopiese chloroform met 'n Hilger Watts polarimeter M 412. Geaktiveerde alumina, verwys na Riedel-de-Haen „Alumina für Chromatographie," gewas met verdunde soutsuur(2N), daarna neutraal gewas met water, gedroog en by 220°C vir 24 uur geaktiveer. Dunlaagchromatografie is gedoen met Silika Gel „G" plate(0.30mm) wat by 107°C vir 35 minute geaktiveer is. Die ontwikkelingsafstand is as 10cm geneem waarna dit ontwikkel is met vanillien-swawelsuur (1.0g vanillien in 35ml absolute etanol + 0.5ml gekonsentreerde swawelsuur) gevolg deur verhitting vir 25 minute by 110°C.

### VOORBEREIDING EN EKSTRAKSIE VAN PLANTMATERIAAL.

Die wortels van *N. ficifolia* is eers ontbas, in dun skyfies gekap en in die son gedroog. Die droë materiaal is vervolgens gemaal tot 100 maas fynheid.

50 Kilogram van die gemaalde materiaal is in 5 kilogram porsies in 'n „Universal Aufbau" ekstraktor met aseton (4 liter vir elke 5 kilogram) vir 24 uur by 60°C geëkstraheer. Die gesamentlike asetonekstrakte is in vakuum gekonsentreer tot een-tiende van die oorspronklike volume wanneer 'n taai harsagtige stroop, wat na 2-3 dae begin kristalliseer, verkry is. Die stroop is met geaktiveerde alumina (1:80) gemeng om 'n droë poreuse mengsel te vorm. Hierdie mengsel is dan in 'n soxhlet agtereenvolgens met petroleum-eter (60-80°C) en benseen geëkstraheer.

Uit die petroleum-eter ekstrak het 'n harsagtige liggeel massa geskei terwyl die plantvete en wasse in oplossing gebly het. Die harsagtige stof is met die minimum eter:alkohol(80:20) getritureer waarna dit disintegreer tot 'n kristallyne produk terwyl die petroleum-eter oplossing by indamping 'n wit kristallyne verbinding gelewer het. Totale

opbrengs .... /50.

opbrengs uit petroleum-eter: 120.0g. Die benseenekstrak is ingedamp en met eter getritureer om 'n verdere 30.0g ru-materiaal te lewer. Totale opbrengs: ca. 0.3% vaste stowwe; bereken op die droë plantmateriaal.

### CHROMATOGRAFIESE SKEIDING EN REINDAARSTELLING

#### VAN DIE KOMPONENTE.

Kristallyne ru-materiaal (7.0g) is opgelos in benseen (150ml) en dit is gechromatografeer op geaktiveerde alumina (280g) en benseen as elueermiddel (kolom 3cm deursnit).

#### FRAKSIE 1.

'n Kleurlose band op die kolom wat intens pers fluoresseer onder ultraviolet lig, lewer (500ml benseen) 2.10g kleurlose naalde, smeltpunt 175.0°C. Tweemaal uit metanol omgekristalliseer lewer suiwer FICIFOLIN (XXIII), smeltpunt 179.5-180.5°C,  $[\alpha]_D^{20.1} -199.7^\circ$  (c 0.40).

$C_{19}H_{14}O_6$  (338.3) Ber. C, 67.45 ; H, 4.14 ; 1-OCH<sub>3</sub>, 9.17  
Gev. C, 67.35 ; H, 4.19 ; 1-OCH<sub>3</sub>, 9.32

#### FRAKSIE 2.

'n Roomkleurige band op die kolom wat effens blou-groen onder ultraviolet lig fluoresseer, word vinnig geëlueer (300ml benseen) en lewer 'n kleurlose vaste stof (0.20g) met smeltpunt 226.0°C. Herchromatografie met geaktiveerde alumina (0.10g per 50g) en etielasetaat as elueermiddel lewer na twee verdere herkristallasies uit metanol suiwer NEFICIN (XXXVII), 0.13g met smeltpunt 239.5-240.5°C,  $[\alpha]_D^{21.3} -217.7^\circ$  (c 0.60)

$C_{18}H_{16}O_6$  (328.3) Ber. C, 65.80 ; H, 5.08 ; 2-OCH<sub>3</sub>, 18.60  
Gev. C, 65.86 ; H, 4.90 ; 2-OCH<sub>3</sub>, 18.90  
C, 65.81 ; H, 5.24 ; 2-OCH<sub>3</sub>, 18.32

#### FRAKSIE 3.

Hierdie fraksie word gekenmerk deur 'n geel-groen band op die kolom wat intens groen onder ultraviolet lig fluoresseer. Dit word stadig met benseen (3500ml) geëlueer en lewer 3.70g van 'n geel-groen vaste stof met smeltpunt 183°C. Herkristallasie uit aseton lewer suiwer NEOFOLIN (I) met smeltpunt 189.5-190.5°C. Herkristallasie uit metanol lewer 'n tweede kristalmodifikasie as 'n wit poeier,

smeltpunt 155.5-157.5°C .../51.

smeltpunt 155.5-157.5°C, terwyl herkristallisatie uit 1:2-dichlooretileen 'n derde kristalmodifikasie as bruin suikeragtige kristalle lewer met smeltpunt 166.5-168.5°C. Beide die tweede en derde kristalmodifikasies gaan oor in die stabiele vorm, smeltpunt 189.5-190.5°C, wanneer omgekristalliseer uit asetoon, benseen of etielasetaat. Hierdie drie kristalmodifikasies blyk identies te wees (analise, ultraviolet- en infrarooispektra asook  $R_F$  waardes [0.05 (2 x benseen); 0.46 (1 x chloroform)] by dunlaagchromatografie.  $[\alpha]_D^{20.1} \pm 0^\circ$ .

$C_{20}H_{14}O_7$  (366.3) Ber. C, 65.57 ; H, 3.85 ; O, 30.57 ;  
2-OCH<sub>3</sub>, 16.94  
Gev. C, 65.27 ; H, 3.82 ; O, 30.22 ;  
2-OCH<sub>3</sub>, 16.45

FRAKSIE 4.

'n Geel-rooi band op die kolom wat nie fluoresseer onder ultraviolet lig nie, word met asetoon, as elueermiddel, (750 ml) 'n donkergeel verbinding verkry wat na herkristallisatie uit piridien suiwer STOF X lewer met smeltpunt ca. 400°C.

$C_{21}H_{14}O_7$  (378.3) Ber. C, 66.67 ; H, 3.73 ; 1-OCH<sub>3</sub>, 8.20  
 $C_{21}H_{16}O_7$  (380.3) Ber. C, 66.31 ; H, 4.24 ; 1-OCH<sub>3</sub>, 8.16  
Gev. C, 65.91 ; H, 3.95 ; 1-OCH<sub>3</sub>, 8.20  
C, 66.66 ; H, 4.11



H O O F S T U K 7.

S T R U K T U U R O N D E R S O E K V A N  
N E O F O L I N .

— 000 —

- A. HIDRERING VAN NEOFOLIN.  
(a) DIHIDRONEOFOLIN.  
(b) TETRAHIDRONEOFOLIN.
- B. OOPMAAK VAN DIE LAKTOONRING.  
(a) ALKALISPLITSING EN METILERING.  
(i) NEOFOLIN.  
METILERING VAN NEOFOLINSUUR.  
HIDRERING VAN NEOFOLINMETIELESTER.  
(ii) DIHIDRONEOFOLIN.  
HIDRERING VAN DIHIDRONEOFOLINMETIELESTER.  
(iii) TETRAHIDRONEOFOLIN.  
(b) ALKALISPLITSING EN ASETILERING.  
(c) LITIUMALUMINIUMHIDRIED-REDUKSIE.  
(i) NEOFOLIN.  
HIDRERING VAN NEOFOLINOL.  
(ii) DIHIDRONEOFOLIN.  
HIDRERING VAN DIHIDRONEOFOLINOL.  
(iii) TETRAHIDRONEOFOLIN.
- C. REDUKSIE MET LITIUMALUMINIUMHIDRIED EN BORONTRIFLUORIED-  
ETERAAT,  
(i) NEOFOLIN.  
(ii) DIHIDRONEOFOLIN.  
(iii) TETRAHIDRONEOFOLIN.
- D. HIDRERING MET DIBORAAN.  
DIHIDRONEOFOLINOL.
- E. OKSIDASIE MET WATERSTOFFPEROKSIED IN ALKALI.  
(i) NEOFOLIN.  
(ii) DIHIDRONEOFOLIN.

— 000 —

STRUKTUURONDERSOEK.

NEOFOLIN(I): 4",5":6,7-furo-3-(6'-metoksi-3',4'-metileendioksifeniel)-8-metoksikumarien.

A. HIDRERING VAN NEOFOLIN.

(a) DIHIDRONEOFOLIN(VI): 2",3"-dihidrofuro-3-(6'-metoksi-3',4'-metileendioksifeniel)-8-metoksikumarien.

Neofolin (500mg) in vars gedistilleerde etielasetaat (50ml) is gevoeg by 10% Pd/C (500mg), wat vooraf versadig is met waterstof, in etielasetaat (20ml) waarna dit onder atmosferiese druk gehidreer is tot die opname van ca. een molekul waterstof. Die katalis is verwyder deur te filtreer deur "celite" waarna die etielasetaat in vakuum afgedistilleer is. Die produk is gechromatografeer met geaktiveerde alumina (100g) en 1:2-dichlooretileen as elueermiddel. Na twee omkristallasies uit benseen:metanol (80:20) was suiwer DIHIDRONEOFOLIN(VI), smeltpunt 237.5-238.5°C, as fyn liggeel naaldjies verkry. Opbrengs 455mg (91% Teor.). Identiese produkte word verkry wanneer Raney-Ni en PtO<sub>2</sub>-kataliste i.p.v. Pd/C gebruik word.

C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub> (368.3) Ber. C, 65.22 ; H, 4.38 ; 2-OCH<sub>3</sub>, 16.73  
Gev. C, 65.10 ; H, 4.45 ; 2-OCH<sub>3</sub>, 16.30

(b) TETRAHIDRONEOFOLIN(VII): 2",3":3,4-tetrahidrofuro-3-(6'-metoksi-3',4'-metileendioksifeniel)-8-metoksikumarien.

Dihidroneofolin (1.00g) in etielasetaat:ysasyn (100ml) (90:10) is saam met 10% Pd/C (2.00g) in 'n drukfles geplaas waarna daar vir 4 uur onder 'n druk van 6 atmosfere gehidreer is. Na affiltrering van die katalis, is 'n versadigde kaliumkarbonaatoplossing bygevoeg totdat die asynsuur geneutraliseer is. Die etielasetaat is onder vakuum ingedamp waarna die waterige laag met benseen (3 x 100ml) geëkstraheer is. Vervolgens is die benseenlaag gewas met 5% natriumbikarbonaatoplossing (2 x 150ml), 10% natriumhidroksiedoplossing (2 x 150ml), gedistilleerde water (2 x 250ml) en daarna gedroog oor watervrye natriumsulfaat. Na indamping van die benseen en twee verdere herkristallasies uit metanol:benseen (70:30) is TETRAHIDRONEOFOLIN(VII) verkry as fyn kleurlose naaldjies met smeltpunt 196.5-197.5°C.

Opbrengs 850mg (84% Teor.).

$C_{20}H_{18}O_7$  (370.3) Ber. C, 64.88 ; H, 4.89  
Gev. C, 64.47 ; H, 4.65  
C, 64.96 ; H, 4.95

B. OOPMAAK VAN DIE LAKTOONRING.

(a) ALKALISPLITSING EN METILERING <sup>(15)</sup>.

(i) NEOFOLIN.

Neofolin (500mg) is opgelos in 15% metanoliese kaliumhidroksied (50ml) onder terugvloei in 'n stikstof atmosfeer. Vervolgens is die mengsel verdun met gedistilleerde water (50ml) en die metanol is onder vakuüm ingedamp - die oplossing het 'n wynrooi kleur aangeneem en geen neerslag het by afkoeling gevorm nie.

Die gehidroliseerde produk is gemetileer by 80°C deur met tussenposes van 20 minute, vyf byvoegings te maak van dimetielsulfaat (4ml) en 20% natriumhidroksied (5ml) elk, waarna daar vir 'n verdere 3 uur geroer is onder terugvloei. Die byvoeging van die dimetielsulfaat gaan gepaard met 'n eksotermiese reaksie wat 'n hewige opbruising soos 'n gasontwikkeling tot gevolg het. Na afkoeling is die mengsel aangesuur, uitgeskud met benseen (3 x 100ml) - die benseenlaag geëkstraheer met 5% natriumbikarbonaatoplossing (3 x 150ml) en deeglik met water (5 x 250ml) gewas. Die benseenlaag (PRODUK A) is gedroog oor watervrye natriumsulfaat terwyl die natriumbikarbonaatoplossing (PRODUK B) koud gehou en aangesuur is met gekonsentreerde soutsuur, uitgeskud met eter (3 x 100ml), die eterlaag gewas met gedistilleerde water (5 x 100ml) en gedroog oor watervrye magnesiumsulfaat.

PRODUK A.

Na indamping van die benseenoplossing is daar gechromatografeer met geaktiveerde alumina (100g) en benseen as elueermiddel. Na twee herkristallasies uit asetoon:eter (90:10) is NEOFOLINMETIELESTER(XII) as liggroen trikliniese kristalle (415mg) met smeltpunt 140.5-141.5°C verkry.

Opbrengs (83% Teor.).

$C_{22}H_{20}O_8$  (412.4) Ber. C, 64.06 ; H, 4.89 ; 4-OCH<sub>3</sub>, 30.09  
Gev. C, 63.84 ; H, 4.89 ; 4-OCH<sub>3</sub>, 29.83

PRODUK B.

Die indamping van die eteroplossing en suiwing deur herkristallisasie uit metanol lewer NEOFOLINSUUR(XI) met smeltpunt 178.5-179.5°C. Opbrengs 20mg (4% Teor.).

$C_{21}H_{18}O_8$ (398.4) Ber. C, 63.16 ; H, 4.55  
Gev. C, 63.33 ; H, 4.37

METILERING VAN NEOFOLINSUUR(XI) MET DIASOMETAAN.

Neofolinsuur (80mg) is opgelos in die minimum hoeveelheid eter (7ml) waarna dit goed in ys afgekoel is. Diasald (p-tolueensulfoniel-N-metiel-N-nitrosamied)(500mg) is opgelos in eter (12ml), goed afgekoel in ys en hierby is kaliumhidroksied (0.20g) in 96% alkohol (5ml) bygevoeg. Vervolgens is 5 minute gewag voordat die diasometaanoplossing drupsgewys oorgedistilleer is in die koue oplossing van neofolinsuur. Gasontwikkeling gevolg deur 'n presipitaat het gevorm en die reaksie is gestaak toe geen gasontwikkeling meer plaasgevind het nie. Die eter is afgedamp en die residu is opgeneem in benseen (200ml), geëkstraheer met 5% natriumbikarbonaatoplossing (3 x 150ml) en gedistilleerde water (3 x 200ml). Die benseenoplossing is gedroog oor watervrye natriumsulfaat terwyl die natriumbikarbonaatoplossing aangesuur is - geen presipitaat is verkry nie. By die indamping van die benseenoplossing is 'n wit-groen verbinding geïsoleer wat na herkristallisasie uit metanol by 135.5-137.5°C smelt. By herkristallisasie uit asetoon is NEOFOLINMETIELESTER(XII), identies met PRODUK A [sien Ba(i)] verkry, volgens smeltpunt, mengsmeltpunt, infrarooispektrum, analise en dunlaagchromatografie [ $R_F$ -waardes: 0.17 (2 x benseen); 0.49 (1 x chloroform)]. Opbrengs 61mg (76% Teor.).

$C_{22}H_{20}O_8$ (412.4) Ber. C, 64.06 ; H, 4.89 ; 4-OCH<sub>3</sub>, 30.09  
Gev. C, 63.91 ; H, 5.06 ; 4-OCH<sub>3</sub>, 29.58

HIDRERING VAN NEOFOLINMETIELESTER(XII).

Neofolinmetielester (500mg) is opgelos in etielasetaat (50ml) waarna dit by 10% Pd/C (500mg), wat vooraf versadig is met waterstof, in etielasetaat (20ml) gevoeg is. Vervolgens is daar gehidreer by atmosferiese druk tot ca. 2 molekules waterstof opgeneem is. Na filtrering deur "celite" is die etielasetaat onder vakuüm ingedamp en na 'n verdere

drie herkristallisasies uit metanol is 'n suiwer kleurlose verbinding met smeltpunt 105.5-106.5°C verkry. Na analise het dit geblyk TETRAHIDRONEOFOLINMETIELESTER(XIII) te wees. Opbrengs 455mg (91% Teor.).

$C_{22}H_{24}O_8$  (416.4) Ber. C, 63.45 ; H, 5.81 ; 4-OCH<sub>3</sub>, 29.80  
Gev. C, 63.31 ; H, 5.78 ; 4-OCH<sub>3</sub>, 29.58

(ii) DIHIDRONEOFOLIN(VI).

Dihidroneofolin (500mg) is onder terugvloei opgelos in 15% metanoliese kaliumhidroksiedoplossing(100ml) in 'n stikstof atmosfeer. Dieselfde prosedure, soos onder Ba(i) beskryf, is gevolg om PRODUK A en PRODUK B te isoleer. Anders as by neofolin is geen ester direk verkry nie en PRODUK A het gevolglik bestaan uit onveranderde DIHIDRONEOFOLIN(VI) in 'n 92% opbrengs, terwyl DIHIDRONEOFOLINSUUR(XIV) in 'n 3% opbrengs, as PRODUK B geïsoleer is. Weens probleme om hierdie verbinding te suiwer is dit direk gemetleer met diasometaan. Die prosedure soos beskryf onder Ba (i) is gevolg. Na suiwing deur herkristallisasie uit aseton:eter (90:10) is DIHIDRONEOFOLINMETIELESTER(XVI), smeltpunt 138.5-139.5°C, as geel naalde verkry. Opbrengs ca. 85% Teor.

$C_{22}H_{22}O_8$  (414.4) Ber. C, 63.75 ; H, 5.35  
Gev. C, 63.70 ; H, 5.40

HIDRERING VAN DIHIDRONEOFOLINMETIELESTER(XVI).

Dihidroneofolinmetielester (100mg) in etielasetaat (50ml) is gevoeg by 10% Pd/C (200mg), vooraf versadig met waterstof, in etielasetaat (20ml) en daar is gehidreer onder atmosferiese druk tot ca. een molekule waterstof opgeneem is.

Na filtrering van die katalis en afdamping van die etielasetaat, het, na twee verdere herkristallisasies uit metanol, TETRAHIDRONEOFOLINMETIELESTER(XIII), identies met die produk geïsoleer by Ba (i), gelewer. Smeltpunt 105.5-106.5°C. Opbrengs 68mg (68% Teor.).

$C_{22}H_{24}O_8$  (416.4) Ber. C, 63.45 ; H, 5.81 ; 4-OCH<sub>3</sub>, 29.80  
Gev. C, 64.01 ; H, 5.90 ; 4-OCH<sub>3</sub>, 29.58

(iii) TETRAHIDRONEOFOLIN(VII).

Tetrahidroneofolin (500mg) is volgens die prosedure, onder Ba (i) beskryf, onderwerp aan alkaliese metilering.

Uit die reaksiemengsel is TETRAHIDRONEOFOLINSUUR (XV), 43% opbrengs, en TETRAHIDRONEOFOLINMETIELESTER (XIII), 44% opbrengs, smeltpunt 105.5-106.5°C, geïsoleer. Weens die feit dat hierdie suur nie maklik gesuiwer kon word nie, is dit direk gemetileer met diasometaan. Dit lewer ook TETRAHIDRONEOFOLINMETIELESTER (XIII), smeltpunt, mengsmeltpunt, analise en infrarooispektrum identies met die produk hierbo.

$C_{22}H_{24}O_8$  (416.4) Ber. C, 63.45 ; H, 5.81 ; 4-OCH<sub>3</sub>, 29.80  
Gev. C, 63.58 ; H, 5.74 ; 4-OCH<sub>3</sub>, 29.14

(b) ALKALISPLITSING EN ASETILERING.

Neofolin (100mg) is opgelos in 15% metanoliese kaliumhidroksiedoplossing (50ml). Gedistilleerde water (50ml) is bygevoeg waarna die metanol onder verminderde druk afgedistilleer is. Die mengsel is afgekoel, fyn ys (3.0g) en asynsuuranhidried (0.50ml) is bygevoeg waarna dit goed geskud is vir 10 minute totdat 'n neerslag gevorm het. Na aansuring is die mengsel geëkstraheer met benseen (2 x 75ml), uitgeskud met 10% natriumhidroksiedoplossing (2 x 100ml) en gewas met gedistilleerde water (3 x 100ml) waarna dit gedroog is oor watervrye natriumsulfaat. By indamping van die benseen en twee verdere herkristallasies uit metanol is O-ASETIELNEOFOLINSUUR (VIII) verkry as geel rosette met smeltpunt 199.5-200.5°C. Opbrengs 71mg (69% Teor.).

$C_{22}H_{18}O_9$  (426.4) Ber. C, 61.95 ; H, 4.25  
Gev. C, 62.32 ; H, 4.35

(c) LITIUMALUMINIUMHIDRIED REDUKSIE (26).

(i) NEOFOLIN (I).

Neofolin (1.00g) is opgelos in droë, rein, tetrahydrofuraan (75ml) waarna dit by litiumaluminiumhidried in droë tetrahydrofuraan (50ml) by 0°C gevoeg is. Daar is geskud vir een minuut d.i. totdat die fluoressensie van die kumarien verdwyn het. Vervolgens is die oormaat litiumaluminiumhidried vernietig deur die byvoeging van waterversadigde tetrahydrofuraan gevolg deur 'n 10% swawelsuuroplossing (om die aluminiumkompleks te vernietig). Die tetrahydrofuraan is onder verminderde druk afgedistilleer en die waterige laag daarna uitgeskud met eter (3 x 150ml). Vervolgens is die eterlaag geëkstraheer met 5% natriumbikarbonaatoplossing (2 x 200ml), 10% natriumhidroksiedoplossing (3 x 150ml) en

deeglik gewas met gedistilleerde water (5 x 250ml). Na droging van die eteroplossing oor watervrye magnesiumsulfaat, filtrering en indamping kon geen kristallyne produk geïsoleer word nie. By aansuring van die alkali-oplossing met gekonsentreerde soutsuur het 'n geelwit produk gevorm wat uitgeskud is met eter (2 x 100ml), gewas met 5% natriumbikarbonaat-oplossing (2 x 100ml) en daarna met gedistilleerde water (3 x 100ml). Na droging oor watervrye natriumsulfaat, filtrering en indamping, is die produk opgeneem in benseen (50ml) en gechromatografeer met geaktiveerde alumina (100g) en benseen as elueermiddel. 'n Roomkleurige band op die kolom wat pers fluoresseer onder ultraviolet lig, lewer na indamping en twee herkristallasies uit metanol 'n wit naaldagtige produk, smeltpunt 144.5-145.5°C, wat na analise NEOFOLINOL(XVII) blyk te wees. Opbrengs 260mg (26% Teor.).

$C_{20}H_{18}O_7$  (370.3) Ber. C, 64.88 ; H, 4.89  
Gev. C, 65.02 ; H, 4.86  
C, 64.73 ; H, 5.06

#### HIDRERING VAN NEOFOLINOL(XVII).

Neofolinol (100mg) is gehidreer by atmosferiese druk met 10% Pd/C (200mg) in etielasetaat (50ml). Na filtrering en indamping is die produk opgeneem in benseen (50ml) en gechromatografeer met geaktiveerde alumina (100g) en benseen as elueermiddel. Die pers fluoresserende oplossing het na indamping en twee verdere herkristallasies uit metanol:benseen (70:30) kleurlose rosette van TETRAHIDRONEOFOLINOL(XIX), smeltpunt 118.5-119.5°C, gelewer. Opbrengs 82mg (82% Teor.).

$C_{20}H_{22}O_7$  (374.4) Ber. C, 64.15 ; H, 5.92  
Gev. C, 63.72 ; H, 5.88

#### (ii) DIHIDRONEOFOLIN(VI).

Dihidroneofolin (500mg) in droë, rein, tetrahydrofuraan (100ml) is vir een minuut geskud in 'n suspensie van litium-aluminiumhidried (500mg) in droë tetrahydrofuraan (75ml) by kamertemperatuur. Die produk is geïsoleer soos onder Bc(i) beskryf. Na herkristallasie uit metanol:benseen (70:30) is DIHIDRONEOFOLINOL(XVIII), smeltpunt 159.5-160.5°C, as kleurlose rosette geïsoleer. Opbrengs 120mg (24% Teor.).

$C_{20}H_{20}O_7$  (372.4) Ber. C, 64.51 ; H, 5.41  
Gev. C, 64.41 ; H, 5.48

HIDRERING VAN DIHIDRONEOFOLINOL(XVIII).

Dihidroneofolinol (200mg) in etielasetaat (50ml) is met 10% Pd/C (200mg), vooraf versadig met waterstof, gehidreer tot die opname van ca. een molekule waterstof. Na filtrering en indamping van die etielasetaat en twee herkristallisasies uit metanol is TETRAHIDRONEOFOLINOL(XIX), identies met smeltpunt, mengsmeltpunt, infrarooispektrum en analise aan die produk verkry by Bc (i), geïsoleer. Smeltpunt 118.5-119.5°C. Opbrengs 184mg (92% Teor.).

(iii) TETRAHIDRONEOFOLIN(VII).

Tetrahidroneofolin (500mg) in droë, rein, tetrahydrofuraan (50ml) is vir een minuut geskud in 'n suspensie van litiumaluminiumhidried (500mg) in droë tetrahydrofuraan (75ml). Die produk is geïsoleer volgens dieselfde prosedure soos onder Bc (i) beskryf. Die produk (XIX) geïsoleer blyk identies te wees met die produkte geïsoleer onder Bc (i) en Bc (ii) volgens smeltpunt, mengsmeltpunt, infrarooispektrum en analise. Opbrengs 150mg (31% Teor.).

$C_{20}H_{22}O_7$  (374.4) Ber. C, 64.15 ; H, 5.92  
Gev. C, 63.62 ; H, 5.88

C. REDUKSIE MET LITIUMALUMINIUMHIDRIED EN

BORONTRIFLUORIED-ETERAAT<sup>(26)</sup>.

(i) NEOFOLIN(I).

Neofolin (1.00g), 60% borontrifluoried-metieleteraat (20ml) en droë, rein, eter (50ml) is in suspensie gevoeg (30 minute) by litiumaluminiumhidried (1.00g) in droë eter (100ml) by 0°C. Die reaksiemengsel is vir een uur by 0°C geroer en vervolgens is daar vir 11.5 uur onder terugvloei verhit (dit is totdat die karakteristieke fluoressensie van die kumarien verdwyn het).

Die oormaat litiumaluminiumhidried is vernietig deur waterversadigde eter by te voeg, gevolg deur 10% swawelsuur (om die aluminiumkompleks te breek). Die eterlaag is geëkstraheer met 5% natriumbikarbonaatoplossing (2 x 200ml), 10% natriumhidroksiedoplossing (3 x 150ml) en goed gewas met gedistilleerde water (5 x 200ml) waarna dit oor watervrye natriumsulfaat gedroog is.



By aansuring van die alkali-ekstrak is NEOFOLINOL(XVII), identies met smeltpunt, mengsmeltpunt, infrarooispektrum en analise, geïsoleer by litiumaluminiumhidried-reduksie van neofolin [sien Bc (i)], met smeltpunt 144.5-145.5°C verkry. Opbrengs 75mg (7.5% Teor.).

$C_{20}H_{18}O_7$  (372.4) Ber. C, 64.88 ; H, 4.89  
Gev. C, 64.79 ; H, 4.79

By die indamping van die eterlaag is 'n taai gepolimeriseerde produk geïsoleer wat toe te skryf is aan die polimerisasie van die furaanderivaat<sup>(35)</sup> deur borontrifluoried. Na 'n week is kristalle verkry wat by hidrering onder 'n druk van 4 atmosfere vir 3.5 uur 'n verbinding met smeltpunt 155.5-156.5°C lewer. Dit is gevind ( $\pm$ )FICIFOLAAN(XX) te wees, identies wat betref analise, infrarooi- en ultravioletspektra asook dunlaagchromatografie [ $R_F$ -waardes: 0.15 (2 x benseen), 0.61 (1 x chloroform)] met (-)FICIFOLAAN(XXXVI), smeltpunt 178.5-179.5°C (sien later). Opbrengs 10mg (1% Teor.).

$C_{20}H_{20}O_6$  (356.4) Ber. C, 67.42 ; H, 5.61 ; 2-OCH<sub>3</sub>, 17.42  
Gev. C, 66.89 ; H, 5.60 ; 2-OCH<sub>3</sub>, 17.90

Die reduksie van neofolin met litiumaluminiumhidried en 60% borontrifluoried-eteraat in tetrahydrofuraan het identiese produkte, soos hierbo beskryf, gelewer.

(ii) DIHIDRONEOFOLIN(VI).

Dihidroneofolin (500mg), 60% borontrifluoried-eteraat (10ml) en droë, rein, tetrahydrofuraan (50ml) is in suspensie gevoeg by litiumaluminiumhidried (500mg) in droë tetrahydrofuraan (50ml). Die reaksiemengsel is vir een uur by 0°C geroer waarna dit vir 5 uur onder terugvloei geroer is (d.i. totdat die kumarien fluoressensie verdwyn het). Na vernietiging van die litiumaluminiumhidried en isolering, soos in C (i) beskryf, is DIHIDRONEOFOLINOL(XVIII), smeltpunt 159.5-160.5°C, in 'n 3% opbrengs verkry, asook ( $\pm$ )FICIFOLAAN(XX), smeltpunt 155.5-156.5°C, in 'n 47% opbrengs.

$C_{20}H_{20}O_6$  (356.4) Ber. C, 67.42 ; H, 5.61 ; 2-OCH<sub>3</sub>, 17.42  
Gev. C, 67.29 ; H, 5.57 ; 2-OCH<sub>3</sub>, 17.13

(iii) TETRAHIDRONEOFOLIN(VII).

Dieselfde prosedure soos beskryf onder C (i) is gevolg.

By isolering is slegs ( $\pm$ )FICIFOLAAN (XX) in 'n 67% opbrengs verkry wat identies blyk te wees, [infrarooispektrum, analise en dunlaagchromatografie;  $R_F$ -waardes: 0.15 (2 x benseen) en 0.61 (1 x chloroform)], met (-)FICIFOLAAN (XXXVI) verkry vanaf ficifolin via hidrering, hidrogenolise en metilering (sien later).

D. HIDRERING MET DIBORAAN.

DIHIDRONEOFOLINOL (XVIII).

Dihidroneofolinol (100mg), 60% borontrifluoried-etiel-eteraat (2ml) en droë tetrahidrofuraan (10ml) is saamgevoeg by litiumaluminiumhidried (100mg) in droë tetrahidrofuraan (10ml) by 0°C. Die reaksiemengsel is vir 30 minute by 0°C geroer waarna dit vir 3 uur onder terugvloei geroer is.

Na vernietiging van die oormaat litiumaluminiumhidried met waterversadigde tetrahidrofuraan gevolg deur 10% swawel-suur is die tetrahidrofuraan onder verminderde druk afgedistilleer. Vervolgens is die waterige laag geëkstraheer met benseen (1 x 75ml), uitgeskud met 10% natriumhidroksied-oplossing (3 x 50ml) en goed gewas met gedistilleerde water (3 x 75ml). Na drooging van die benseenlaag oor watervrye magnesiumsulfaat, filtrering en indamping kon geen kristallyne produk geïsoleer word nie.

By die aansuring van die alkali-ekstrak is 'n produk geïsoleer wat na suiwing TETRAHIDRONEOFOLINOL (XIX), identies met smeltpunt, mengsmeltpunt en infrarooispektrum aan die produk geïsoleer onder Bc (ii), blyk te wees.

Smeltpunt 118.5-119.5°C. Opbrengs 26mg (26% Teor.).

Wanneer dieselfde reaksie by kamertemperatuur uitgevoer word op neofolinol (XVII) vir 3 uur word slegs onveranderde stof herwin.

E. OKSIDASIE MET WATERSTOFFEROKSIED<sup>(15)</sup> IN ALKALI.

(i) NEOFOLIN (I).

Neofolin (500mg) is opgelos in 10% metanoliese kaliumhidroksiedoplossing (50ml) waarna 'n ekwivalente hoeveelheid water bygevoeg is. Die metanol is onder verminderde druk afgedistilleer. Vervolgens is afgekoel en 8% waterstofperoksiedoplossing (20ml) is bygevoeg waarna die mengsel

vir 45 minute by 40°C geroer is. Na die byvoeging van verdere waterstofperoksiedoplossing (10ml) is die temperatuur opgeskuif na 65°C. Die mengsel is vir 'n verdere 3 uur by hierdie temperatuur gehou. Na afkoeling en aansuring met gekonsentreerde soutsuur is met chloroform geëkstraheer (4 x 120ml), die chloroformlaag met 10% natriumhidroksiedoplossing (2 x 120ml) uitgeskud en daarna met water (5 x 150ml) gewas en gedroog oor watervrye natriumsulfaat.

By aansuring van die alkaliese oplossing is slegs spore van sure gevind, terwyl uit die chloroform by indamping 'n oranje-rooi verbinding geïsoleer is. Na herkristallisasie uit metanol is 6-METOKSI-3,4-METILEENDIOKSIFENIELMALEIENSUUR-ANHIDRIED (XXI) verkry wat ooreenstem met 'n soortgelyke produk, volgens gepubliseerde infrarooispektrum<sup>(15)</sup>, gevind deur Simonitsch et al., smeltpunt 258.5-259.5°C. Lit.<sup>(15)</sup> smeltpunt 264.0-266.0°C. Opbrengs 125mg (25% Teor.).

$C_{12}H_8O_6$  (248.2) Ber. C, 58.07 ; H, 3.25 ; 1-OCH<sub>3</sub>, 12.50  
Gev. C, 57.86 ; H, 3.33 ; 1-OCH<sub>3</sub>, 12.04

(ii) DIHIDRONEOFOLIN (VI).

Dihidroneofolin (500mg) is volgens dieselfde prosedure as onder E (i) geëksideer.

By die indamping van die chloroformekstrak is die identiese produk volgens smeltpunt, mengsmeltpunt en infrarooispektrum geïsoleer nl. (XXI).

## H O O F S T U K 8.

### T O T A A L S I N T E S E V A N D I H I D R O N E O F O L I N .

— o o o —

- A. DAARSTELLING VAN 6-METOKSI-3,4-METILEENDIOKSIFENIEL-  
ASYNSUUR.
- (i) NITRERING VAN PIPERONAL.
  - (ii) REDUKSIE VAN 6-NITROPIPERONAL.
  - (iii) BEREIDING VAN 6-HIDROKSIPIPERONAL.
  - (iv) METILERING VAN 6-HIDROKSIPIPERONAL.
  - (v) BEREIDING VAN DIE ASLAKTOON VAN 6-METOKSIPIPERONAL.
  - (vi) HIDROLISE VAN DIE ASLAKTOON.
  - (vii) BEREIDING VAN DIE OKSIEM.
  - (viii) BEREIDING VAN 6-METOKSIPIPERONIELSANIED.
  - (ix) BEREIDING VAN 6-METOKSI-3,4-METILEENDIOKSIFENIEL-  
ASYNSUUR.
  - (x) METILERING VAN 6-METOKSI-3,4-METILEENDIOKSIFENIEL-  
ASYNSUUR.
- B. DAARSTELLING VAN 6,7-DIHIDROKSIKUMARAAN-5-ALDEHIED.
- (i) BEREIDING VAN 6,7-DIHIDROKSIKUMARAAN-3-OON.
  - (ii) BEREIDING VAN 6,7-DIHIDROKSIKUMARAAN.
  - (iii) BEREIDING VAN 6,7-DIHIDROKSIKUMARAAN-5-ALDEHIED.
- C. KONDENSASIE TUSSEN 6-METOKSI-3,4-METILEENDIOKSIFENIEL-  
ASYNSUURESTER EN 6,7-DIHIDROKSIKUMARAAN-5-ALDEHIED.
- (i) DIE SINTESE VAN DIHIDRONEOFOLINMETIELESTER.
  - (ii) DIE SINTESE VAN DIHIDRONEOFOLIN.

— o o o —

A. DAARSTELLING VAN 6-METOKSI-3,4-METILEENDIOKSIFENIEL-  
ASYNSUUR.

(i) NITRERING VAN PIPERONAL<sup>(57,59)</sup> (LV).

Piperonal (30g) is opgelos in gekonsentreerde salpeter-  
suur by kamertemperatuur waarna die oplossing vinnig afgekoel  
is tot 0°C, terwyl goed geroer is. Na 10 minute het 'n lig-  
geel presipitaat gevorm. Na 'n verdere 2.5 uur by 0°C is die  
reaksiemengsel in water (600ml) gevoeg, die geel vaste stof  
affiltreer en suurvry gewas met yswater.

Genoegsame 40% natriummetabisulfieloplossing is by die  
presipitaat gevoeg om 'n dik pasta te vorm waarna 2 volumes  
water bygevoeg en goed geroer is. Die geel vaste stof is  
affiltreer en nog drie keer aan die prosedure onderwerp.  
Vervolgens is die gekombineerde filtrate alkalies gemaak met  
'n 20% natriumhidroksiedoplossing waarna die gepresipiteerde  
stof neutraal gewas is met water. Herkristallisasie uit  
etanol:water (1:1) lewer 6-NITROPIPERONAL(LVII) as fyn geel  
naaldjies met smeltpunt 96.5-97.5°C (Lit.<sup>(57)</sup> smeltpunt 98°C).  
Opbrengs 22.5g (75% Teor.).

As neweproduk by die nitrering is 'n geel kristallyne  
verbinding 4-NITRO-1,2-METILEENDIOKSIBENSEEN(LVI) geïsoleer  
wat onoplosbaar was in die bisulfieloplossing. Dit is goed  
met water gewas en na herkristallisasie uit etanol is (LVI)  
verkry as geel naalde met smeltpunt 141.5-142.5°C (Lit.<sup>(57)</sup>  
smeltpunt 144°C). Opbrengs 4.5g (15% Teor.).

$C_7H_5O_4N$ (167.1) Ber. C, 50.31 ; H, 2.99 ; N, 8.38  
Gev. C, 50.32 ; H, 3.19 ; N, 8.38

(ii) REDUKSIE VAN 6-NITROPIPERONAL<sup>(57)</sup> (LVII).

6-Nitropiperonal(LVII) (10g) in 50% etanol (500ml) is  
by 'n oplossing van ferrosulfaat (100g) in kokende water (500ml)  
gevoeg. Die oplossing is vir een minuut gekook terwyl goed  
geskud is. Vervolgens is gekonsentreerde ammoniumhidroksied-  
oplossing (130ml) in porsies van 5-10ml met tussenposes van  
30-60 sekondes by die reaksiemengsel bygevoeg terwyl goed  
geskud is. Na die byvoeging van die ammoniumhidroksied-  
oplossing is daar vir 'n verdere 5 minute gekook - die warm  
mengsel is deur 'n Büchner met 4 filtreerpapiere filtreer,  
waarna die mengsel in 'n ysbad afgekoel is. 'n Geel vaste stof

het gekristalliseer wat affiltreer en goed met yswater gewas is. Na herkristallisatie uit kookwater is 6-AMINOPIPERONAL(LVIII) verkry as liggeel naalde met smeltpunt 104.5-105.5°C (Lit.<sup>(57)</sup> smeltpunt 107-108°C). Opbrengs 5.5g (55% Teor.).

(iii) BEREIDING VAN 6-HIDROKSIPIPERONAL<sup>(7)</sup> (LIX).

Om die oksidasie van die gevormde fenol sover moontlik te verhoed, is daar gedurende die eksperiment sowel as met die stoomdistillasie in 'n stikstofatmosfeer gewerk. Daar is gevind dat die opbrengs van die fenol aansienlik verhoog word met die voorsorgmaatreëls.

6-Aminopiperonal (3.8g) is gevoeg by water (120ml) waarna die mengsel afgekoel is tot 5°C. Gekonsentreerde swawelsuur (4ml) in water (25ml) is stadig by die mengsel gedrup terwyl geroer is. Na die byvoeging van die suur is daar verder afgekoel na 0°C waarna natriumnitriet (2.0g) in water (20ml) stadig (1.5 uur) by die reaksiemengsel gedrup, terwyl geroer is. Die mengsel is vir 'n verdere 2 uur by 0°C gehou waarna dit stadig verhit is tot 25°C. Die reaksiemengsel is vir 3 uur by 25°C gehou om sodoende te verseker dat die diasoniumoplossing volledig ontbind.

Die reaksiemengsel is vervolgens met benseen (200ml) geëkstraheer - daar is gevind dat baie van die harsagtige komponente geëkstraheer word wat sodoende help om die fenol in 'n groter opbrengs te isoleer. Die diasoniumoplossing is vervolgens verdun met water (80ml),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (50g) in water (50ml) is by die mengsel gevoeg, waarna daar met stoom distilleer is vir ca. 6.5 uur. 6-HIDROKSIPIPERONAL(LIX) het as 'n wit kristallyne verbinding oorgedistilleer wat affiltreer en geherkristalliseer is uit etanol:water (60:40). Na versadiging van die distillaat met NaCl is dit met eter (2 x 150ml) geëkstraheer, gewas met water (5 x 150ml) en gedroog oor watervrye magnesiumsulfaat. Na afdamping van die eter met 'n stroom stikstof is 'n verdere hoeveelheid van die fenol verkry. Na suiwering smelt die effens liggeel naalde by 121.5-122.5°C (Lit.<sup>(7)</sup> smeltpunt 125°C). Totale opbrengs 1.70g (45% Teor.).

(iv) METILERING VAN 6-HIDROKSIPIPERONAL<sup>(7)</sup> (LIX).

6-Hidroksipiperonal (10g) is opgelos in absolute droë

benseen (250ml), gevoeg by fyngemaalde kaliumkarbonaat (30g) - vir 12 uur by 150°C gedroog - en verhit tot ca. 80°C.

Dimetielsulfaat (15g) is stadig (3 uur) by die mengsel gedrup terwyl baie goed geroer is. Die reaksiemengsel is vervolgens vir 'n verdere 48 uur by 80°C geroer waarna die kaliumkarbonaat affiltreer en met benseen gewas is. Die benseenlaag is geëkstraheer met 10% natriumhidroksiedoplossing (3 x 100ml), gewas met gedistilleerde water (3 x 150ml) en gedroog oor watervrye natriumsulfaat. Indamping van die benseen het 'n wit produk gelewer wat na twee herkristallasies uit metanol, 6-METOKSIPIPERONAL(LX) as wit naalde met smeltpunt 108.5-109.5°C (Lit.<sup>(7)</sup> smeltpunt 111.5°C) lewer. Opbrengs 6.5g (65% Teor.).

Opmerking: Soms is gevind dat 'n groen olie vorm wanneer die benseen ingedamp word wat die opbrengs van (LX) aansienlik verlaag. Hierdie verskynsel hang nou saam met die teenwoordigheid van vog. Wanneer die reagense absoluut droog is, word hierdie groen olieagtige neweproduk nie gevorm nie.

(v) BEREIDING VAN DIE ASLAKTOON<sup>(61,62)</sup> (LXI) VAN

6-METOKSIPIPERONAL(LX).

6-Metoksipiperonal (2.0g), hippuursuur (1.5g) en varsgesmelte natriumasetaat (0.60g) is saam fyngemaal en by watervrye asynsuuranhidried (5ml) in 'n fles, toegerus met 'n waterkoeler, gevoeg. Die mengsel is stadig op 'n verhittingsmantel verhit totdat die asynsuuranhidried ligweg begin kook het - die reaksiemengsel het 'n oranje kleur aangeneem. Vervolgens is die reaksiemengsel vir 3 uur op 'n kokende waterbad verhit waarna 80% etanol (15ml) bygevoeg is en vir 'n verdere 5 minute verhit is. Na afkoeling oornag in 'n ysbad is die oranje kristalle afgesuig en goed met yskoue etanol en kookwater gewas. Na herkristallasie uit ysasyn is die ASLAKTOON(LXI) as fyn oranje naaldjies met smeltpunt 270.5-271.5°C verkry. Opbrengs 1.80g (90% Teor.).

C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub>N(323.3) Ber. C, 66.88 ; H, 4.05 ; N, 4.33  
Gev. C, 66.76 ; H, 4.23 ; N, 4.35

(vi) HIDROLISE VAN DIE ASLAKTOON(LXI).

Aslaktoon (500mg), 15% natriumhidroksiedoplossing (10ml) en etanol (3ml) is onder terugvloei op 'n verhittingsmantel verhit totdat ammoniakontwikkeling plaasgevind het waarna dit

op 'n waterbad geplaas is. Verhitting is aangehou totdat geen ammoniak meer afgekom het nie (ca. 8.5 uur). Die reaksie-mengsel is verdun met water (10ml), gefiltreer en die alkohol afgedamp. Na afkoeling is die oplossing aangesuur met gekonsentreerde soutsuur.

Die gepresipiteerde sure is affiltreer met yswater gewas en goed drooggesuig. Vervolgens is die sure met n-heksaan (10ml) onder terugvloei verhit. Daar is gevind dat die bensoësuur in oplossing gaan terwyl die  $\alpha$ -ketosuur onopgelos gebly het. Na filtrering van die  $\alpha$ -ketosuur is die heksaan-oplossing afgekoel om wit kristalle van bensoësuur te lewer (smeltpunt, mengsmeltpunt en infrarooispektrum identies met 'n outentieke monster). Om die  $\alpha$ -ketosuur verder te suiwer is dit vir 5 minute onder terugvloei verhit met 1:2-dichloor-etileen (5ml). Die  $\alpha$ -ketosuur het onopgelos gebly en is affiltreer. Na herkristallisatie uit verdundé asynsuur is 6-METOKSI-3,4-METILEENDIOKSIFENIELPIRODRUIWESUUR(LXII) as liggeel naalde met smeltpunt 194.5-195.5°C geïsoleer. Opbrengs 190mg (38% Teor.).

$C_{11}H_{10}O_6$  (238.2) Ber. C, 55.46 ; H, 4.23  
Gev. C, 55.44 ; H, 4.21

(vii) BEREIDING VAN DIE OKSIEM(LXIII) VAN (LXII).

6-Metoksi-3,4-metileendioksifenielpirodruiwesuur (100mg), 10% natriumhidroksiedoplossing (1.5ml) en hidroksielamienhidrochloried (66mg) is vir twee dae by kamertemperatuur laat staan. Na filtrering, om onopgeloste onsuierhede te verwyder, is aangesuur met gekonsentreerde soutsuur. Die OKSIEM(LXIII) het as 'n onsuier kristallyne verbinding gepresipiteer met 'n smeltpunt van ca. 155°C. Na herkristallisatie uit kookwater is 'n wit kristallyne verbinding met smeltpunt 112°C geïsoleer wat volgens analise en infrarooispektrum die nitriël, sien (viii), blyk te wees. Opbrengs 62mg (65% Teor.).

(viii) BEREIDING VAN 6-METOKSIPIPERONIELSIANIED(LXIV).

By die oksiem (200mg) is watervrye asynsuuranhidried (1ml) gevoeg en die oplossing is vir 20 minute op 'n kokende waterbad verhit. Die oplossing is afgekoel, yswater (10ml) is bygevoeg terwyl goed geskud is. 'n Wit kristallyne stof het gepresipiteer wat na filtrering goed met yswater gewas is. Na herkristallisatie uit 'n groot volume n-heksaan is 6-METOKSIPIPERONIELSIANIED(LXIV) verkry as wit naalde met

smeltpunt .../66.



smeltpunt 113.5-114.5°C. Opbrengs 150mg (76% Teor.).

$C_{10}H_9O_3N$ (179.2) Ber. C, 62.82 ; H, 4.74 ; N, 7.32  
Gev. C, 62.77 ; H, 4.84 ; N, 7.44

(ix) BEREIDING VAN 6-METOKSI-3,4-METILEENDIOKSIFENIEL-  
ASYNSUUR(LXV).

6-Metoksipiperonielsianied (800mg) is opgelos in 15% metanoliese kaliumhidroksiedoplossing (25ml) waarna dit vir ca. 3.5 uur op 'n waterbad verhit is d.i. totdat geen ammoniakgas meer ontwikkel het nie. Die mengsel is na afkoeling aangesuur met 20% swawelsuur en geëkstraheer met eter (2 x 75ml). Die eterlaag is goed gewas met gedistilleerde water (3 x 100ml), gedroog oor watervrye natriumsulfaat, filtreer en ingedamp. Na herkristallisaie uit verdunde asynsuur is 6-METOKSI-3,4-METILEENDIOKSIFENIELASYNSUUR(LXV) met smeltpunt 147.5-148.5°C geïsoleer. (Lit.<sup>(55)</sup> smeltpunt 98°C). Opbrengs 360mg (45% Teor.).

$C_{10}H_{10}O_5$ (210.2) Ber. C, 57.14 ; H, 4.79  
Gev. C, 57.54 ; H, 4.76  
C, 56.92 ; H, 4.71

(x) METILERING VAN 6-METOKSI-3,4-METILEENDIOKSIFENIEL-  
ASYNSUUR(LXV).

Die suur (LXV) (250mg) in eter (50ml) is m.b.v. diasometaan („in situ" ontwikkel deur p-tolueensulfoniel-N-metiel-N-nitrosamied (500mg), eter (12ml), kaliumhidroksied (0.75g) in 96% alkohol (10ml) gevolg deur verhitting) gemetleer by 0°C. Na voltooiing van die reaksie is die oormaat eter afgedamp. 'n Olieagtige produk, 6-METOKSI-3,4-METILEENDIOKSIFENIELASYNSUURESTER(LXVa), is verkry wat sonder enige verdere suiwing gebruik is.

B. DAARSTELLING VAN 6,7-DIHIDROSIKUMARAAN-5-ALDEHIED(LXXIII).

(i) BEREIDING VAN 6,7-DIHIDROSIKUMARAAN-3-OON<sup>(67)</sup>(LXXI).

Pirogallol (50g), monochloorasynsuur (40g) en fosforoksichloried (40g) is verhit tot ca. 65°C waarna dit 'n rooi-bruin kleur aangeneem het. Sodra die reaksiemengsel vloeibaar geword het, was begin om dit te roer. Verhitting en

roering ..../67.

roering is aangehou ca. 6 uur waarna die mengsel afgekoel en fyn ys (60g) bygevoeg is. Wanneer die ys gesmelt was, is water (200ml) bygevoeg en die mengsel gekook totdat alles in oplossing gegaan het. Vervolgens is dierkool (10g) bygevoeg en vir 'n verdere 10 minute gekook. Na filtrering is die mengsel oornag laat staan wanneer CHLOORGALLO-ASETOFENOON(LXX) as bruin naalde daaruit gekristalliseer het.

Chloorgallo-asetofenoon (35g) is in water (1.5 liter) opgelos en by kalsiumkarbonaat (35g) gevoeg waarna die mengsel vir 2 uur onder terugvloei verhit is. Na filtrering, afkoeling en aansuring is die mengsel ingedamp tot ca. 500ml en oornag in 'n ysbad laat staan. Na herkristallisatie uit alkohol is 6,7-DIHDROKSIKUMARAAN-3-OON(LXXI) suiwer verkry as plaatjies, smeltpunt 226.5-228.5°C (Lit.<sup>(67)</sup> smeltpunt 226-229°C). Opbrengs 31.5g (90% Teor.).

(ii) BEREIDING VAN 6,7-DIHDROKSIKUMARAAN<sup>(68)</sup> (LXXII).

6,7-Dihidroksikumaraan-3-oon (3g) is opgelos in ysasyn (30ml), waarna dit onder 'n druk van een atmosfeer en ca. 50°C gehidreer is met 10% Pd/C in ysasyn (20ml).

Na filtrering van die katalis deur "celite" is die ysasyn vernietig deur byvoeging van 'n versadigde oplossing van kaliumkarbonaat. Die geel gepresipiteerde produk is affiltreer en omgekristalliseer uit petroleum-eter (60-80°C). Die rein 6,7-DIHDROKSIKUMARAAN(LXXII) smelt by 110.5-111.5°C (Lit.<sup>(68)</sup> smeltpunt 112°C).

(iii) BEREIDING VAN 6,7-DIHDROKSIKUMARAAN-5-ALDEHIED<sup>(64)</sup> (LXXIII).

Droë soutsuurgas is vir 45 minute deur 'n goedgeroerde mengsel van 6,7-dihidroksikumaraan (2.0g), sinkasianied (2.9g) en droë eter (100ml) gelei. Na 20 minute het 'n rooi teeragtige produk gevorm. Daar is vir 3 uur laat staan, waarna daar vir 'n verdere 45 minute soutsuurgas deurgelei is. Die hydrochloried is d.m.v. dekantering geskei, gewas met droë eter en gehidroliseer deur te kook met water (80ml) vir 30 minute. Die reaksiemengsel is uitgeskud met eter (2 x 75ml) gewas met 5% natriumbikarbonaatoplossing (2 x 75ml), gedistilleerde water (3 x 75ml) en gedroog oor watervrye natriumsulfaat. By indamping van die eteroplossing is 'n olie verkry wat nie kristallyn verkry kon word nie, maar

wat 'n Brady derivaat smeltpunt  $193.5^{\circ}\text{C}$ , gee asook 'n positiewe ferrichloried reaksie. Opbrengs ca. 40%.

C. KONDENSASIE TUSSEN 6-METOKSI-3,4-METILEENDIOKSIFENIEL-ASYNSUURESTER EN 6,7-DIHIDROKSIKUMARAAN-5-ALDEHIED.

(i) DIE SINTESE VAN DIHIDRONEOFOLINMETIELESTER(XVI).

6,7-Dihidroksikumaraan-5-aldehyd (125mg), 6-metoksi-3,4-metileendioksifenielasynsuurmetielester (125mg), kaliumasetaat (175mg), asynsuur (0.18ml) en piperidien (0.10ml) is vir een uur by  $100^{\circ}\text{C}$  verhit waarna die temperatuur verhoog is na  $160^{\circ}\text{C}$  waarby die reaksiemengsel vir 1.25 uur geroer is. Die reaksiemengsel het 'n donkerbruin kleur aangeneem. Na afkoeling, deur die reaksiemengsel in fyn ys te gooi, is versadigde natriumkarbonaatoplossing bygevoeg om die oormaat asynsuur te vernietig, waarna 'n vuil olieagtige produk gevorm het wat uitgeskud is met benseen (2 x 100ml). Die benseenlaag is goed gewas met verdunde soutsuur (3 x 100ml) en geëkstraheer met 10% kaliumhidroksiedoplossing (3 x 100ml). Na aansuring van die alkali-ekstrak het 'n donkerbruin olieagtige produk gevorm wat uitgeskud is met 10% kaliumhidroksiedoplossing (2 x 75ml). Die alkali-ekstrak, wat effens geel fluoresseer het, is vir twee uur op 'n waterbad gekook om die ester te verseep. Vervolgens is die oplossing gemetileer met dimetielsulfaat (5ml) wat drupsgewys bygevoeg was, terwyl die reaksiemengsel by  $80^{\circ}\text{C}$  geroer was. 'n Eksotermiese reaksie met opbruising, soortgelyk aan die by die alkaliese metilering van neofolin (HOOFSTUK 3), is waargeneem. Na die byvoeging van al die dimetielsulfaat is daar vir 'n verdere drie uur by  $80^{\circ}\text{C}$  geroer.

Na afkoeling is die reaksiemengsel aangesuur, uitgeskud met benseen (2 x 100ml), geëkstraheer met 5% natriumbikarbonaatoplossing (2 x 100ml), uitgeskud met 10% natriumhidroksiedoplossing (3 x 100ml), goed gewas met gedistilleerde water (4 x 100ml) en gedroog oor watervrye natriumsulfaat. Die aansuring van die alkali-ekstrakte het geen kristallyne produkte gelewer nie. By die indamping van die benseenlaag is DIHIDRONEOFOLINMETIELESTER(XVI), smeltpunt  $137.5-138.5^{\circ}\text{C}$  geïsoleer, identies met smeltpunt, mengsmeltpunt, infrarooi-spektrum en analise met dieselfde produk wat verkry was by

die alkaliese metilering van dihidroneofolin (sien HOOFSTUK 3). By herkristallisatie uit aseton:eter (90:10) is die produk suiwer verkry met smeltpunt 138.5-139.5°C. Opbrengs 8.5mg (6.8% Teor.).

$C_{22}H_{22}O_8$  (414.4) Ber. C, 63.75 ; H, 5.35  
Gev. C, 63.54 ; H, 5.25

(ii) DIE SINTESE VAN DIHIDRONEOFOLIN(VI).

6-Metoksi-3,4-metileendioksifenielasynsuurmetielaster (100mg), 6,7-dihidroksikumaraan-5-aldehyd (100mg), kaliumasetaat (150mg) en piperidien (0.10ml) is vir een uur by 100°C geroer, waarna die temperatuur verhoog is na 160°C waarby die reaksiemengsel vir 'n verdere 1.5 uur geroer is.

Die reaksiemengsel is in fyn ys (20g) gevoeg, wanneer 'n vuil geel produk afgeskei het. Die mengsel is geëkstraheer met benseen (3 x 75ml), gewas, eers met verdunde soutsuur (3 x 100ml) en daarna met 5% natriumbikarbonaatoplossing (2 x 100ml), uitgeskud met 10% kaliumhidroksiedoplossing (3 x 100ml) en gewas met gedistilleerde water (4 x 100ml). By aansuring van die alkali-ekstrak het 'n vuil olieagtige produk afgeskei wat met benseen (2 x 75ml) geëkstraheer is. Die benseenoplossing het 'n intense geel fluoressensie gehad. Na ekstraksie van die benseenlaag met 10% kaliumhidroksiedoplossing (2 x 75ml), is metanol (50ml) by die alkali-ekstrak gevoeg, waarna dit vir 1.5 uur onder terugvloei verhit is. Na afdamping van die metanol, afkoeling en aansuring met gekonsentreerde soutsuur het 'n vuil geel produk gevorm wat geëkstraheer is met benseen (2 x 75ml). Die benseenoplossing is gewas met 'n 5% natriumbikarbonaatoplossing (1 x 75ml) en gedistilleerde water (2 x 75ml) waarna dit gedroog is oor watervrye magnesiumsulfaat. By die gedroogde benseenoplossing is watervrye kaliumkarbonaat (10g) gevoeg, waarna dit gemetileer is met dimetielsulfaat (2ml) wat stadig (2.5 uur), met roering, bygedrup is by 80°C. Na die byvoeging van al die dimetielsulfaat is daar vir 'n verdere drie uur by 80°C geroer.

Na filtrering van die kaliumkarbonaat, is die benseenoplossing uitgeskud met 10% kaliumhidroksiedoplossing (2 x 75ml), gewas met gedistilleerde water (3 x 100ml) en gedroog oor watervrye natriumsulfaat. Na filtrering en indamping is die residu, met 'n intense geel fluoressensie,

opgeneem in benseen (50ml), waarna dit gechromatografeer is met geaktiveerde alumina (100g) en benseen as elueermiddel.

FRAKSIE 1: Fluoresseer intens geel-groen onder ultraviolet lig en word maklik geëlueer met benseen (350ml) en by indamping word 'n geel kristallyne verbinding saam met 'n donkergeel olie geïsoleer. Na suiwering deur omkristallasies uit etielasetaat is DIHIDRONEOFOLIN(VI), smeltpunt 237.5-238.5°C, geïsoleer wat identies is met die hidreringsproduk van neofolin (sien HOOFSTUK 3) volgens smeltpunt, mengsmeltpunt, infrarocispektrum asook analise. Opbrengs 23mg (15% Teor.).

$C_{20}H_{16}O_7$  (368.3) Ber. C, 65.22 ; H, 4.38 ; 2-OCH<sub>3</sub>, 16.73  
Gev. C, 64.85 ; H, 4.47 ; 2-OCH<sub>3</sub>, 16.63

FRAKSIE 2: Word met etielasetaat (500ml) geëlueer as 'n blou fluoresserende fraksie wat by indamping slegs geringe hoeveelhede van 'n wit wasagtige komponent lewer.

---

H O O F S T U K 9.

S T R U K T U U R O N D E R S O E K V A N F I C I F O L I N .

— 000 —

A. HIDRERING VAN FICIFOLIN.

(i) DIHIDROFICIFOLIN.

(ii) FICIFINOL.

B. FICIFINOL.

(i) ASETILERING.

(ii) BENSOEILERING.

(iii) METILERING.

C. OKSIDASIE VAN FICIFOLAAN.

D. DEHIDRERING VAN FICIFOLOON.

— 000 —

FICIFOLIN(XXIII): 4',5':7,8-furo-2,3-metileendioksi-9-metoksikumestaan.

A. HIDRERING VAN FICIFOLIN(XXIII).

(i) DIHIDROFICIFOLIN(XXV): 2',3'-dihidrofuro-2,3-metileen-dioksi-9-metoksikumestaan.

Ficifolin (200mg) in dioksaan (50ml) is gevoeg by 5% Pd/C (300mg) vooraf versadig met waterstof, in dioksaan (50ml). Vervolgens is onder atmosferiese druk gehidreer tot die opname van ca. 1 molekule waterstof.

Na filtrering van die katalis deur „celite" is die dioksaan onder verminderde druk afgedistilleer. Die residu is opgelos in benseen (150ml) waarna dit uitgeskud is met 10% natriumhidroksiedoplossing (3 x 100ml), gewas met gedistilleerde water (5 x 150ml) en gedroog oor watervrye natriumsulfaat.

By aansuring van die alkali-ekstrak is geen neerslag verkry nie. Na filtrering en indamping van die benseenlaag is die residu opgeneem in benseen (50ml) waarna dit gechromatografeer is met geaktiveerde alumina (80g) en benseen as elueermiddel.

FRAKSIE 1: Word maklik geëlueer met benseen (350ml) en dit het 'n karakteristieke pers fluoressensie op die kolom sowel as in oplossing. By indamping en suiwing deur herkristallasies uit metanol het dit geblyk onveranderde FICIFOLIN(XXIII) te wees. Opbrengs 75mg (37% Teor.).

FRAKSIE 2: Word geëlueer deur aseton:benseen (50:50). Op die kolom het dit 'n liggroen (amper kleurloos) en in oplossing 'n ligblou fluoressensie onder ultraviolet lig. By indamping is 'n wit kristallyne produk verkry wat na herkristallasie uit metanol suiwer DIHIDROFICIFOLIN(XXV) lewer met smeltpunt 199.5-200.5°C. Opbrengs 100mg (50% Teor.).  $[\alpha]_D^{21.0} -234.6^{\circ}$  (c 0.40).

$C_{19}H_{16}O_6$  (340.3) Ber. C, 67.05 ; H, 4.70  
Gev. C, 66.90 ; H, 4.72

(ii) FICIFINOL(XXXV): 2",3"-dihidrofuro-6'-hidroksi-3',4'-metileendioksi-8-metoksi-isoflawaan.

Ficifolin (500mg) in vars gedistilleerde etielasetaat (100ml) is gevoeg, by 10% Pd/C (800mg) in etielasetaat (20ml)

in 'n drukfles. Vervolgens is daar onder 'n druk van 5 atmosfere vir 4 uur gehidreer.

Na filtrering van die katalis deur „celite" is die etielasetaat onder vakuüm ingedamp. Die residu is opgelos in benseen (100ml), uitgeskud met 10% natriumhidroksiedoplossing, gewas met gedistilleerde water (5 x 150ml) en vervolgens gedroog oor watervrye natriumsulfaat.

By indamping van die benseenlaag is geen kristallyne verbinding verkry nie. By aansuring van die alkali-ekstrakte is 'n wit kristallyne verbinding verkry wat na suiwing deur 4 herkristallasies uit benseen fyn kleurlose naaldjies, smeltpunt 230.5-232.5°C, van FICIFINOL(XXXV) blyk te wees. Opbrengs 460mg (92% Teor.).  $[\alpha]_D^{21.0} = -7.30$  (c 0.40).

Ficifinol word ook verkry in 'n 40% opbrengs wanneer daar gehidreer word met 10% Pd/C in etielasetaat onder atmosferiese druk. Weens probleme om hierdie verbinding te suiwer is dit direk gemetileer, sien B (iii).

B. (i) ASETILERING VAN FICIFINOL(XXXV).

Ficifinol (50mg) in piridien (4ml) is by asynsuuranhidried (3ml) gevoeg waarna dit vir 30 minute op 'n waterbad verhit is. Na afkoeling is die mengsel in koue water (20ml) gevoeg terwyl goed geskud is. Die gevormde neerslag is affiltreer en goed met verdunde soutsuur gewas. Vervolgens is dit suurvry gewas en na 2 herkristallasies uit verdunde etanol is die ASETAAT(XXXVIa) van ficifinol as fyn, kleurlose naaldjies met smeltpunt 151.5-152.5°C verkry. Opbrengs 45mg (78% Teor.).

$C_{21}H_{20}O_7$  (384.4) Ber. C, 65.61 ; H, 5.55  
Gev. C, 65.27 ; H, 5.31

(ii) BENSOEILERING VAN FICIFINOL(XXXV).

Ficifinol (50mg) in 5% kaliumhidroksiedoplossing (125ml) is deeglik geskud met bensoëelchloried (0.5ml). Na twee verdere byvoegings van bensoëelchloried (0.50ml) met tussenposes van 5 minute, gevolg deur 'n energieke geskud, het die BENSOAAT(XXXVIb) van ficifinol gelewer. Na filtrering is dit deeglik gewas met gedistilleerde water en na herkristallasie uit verdunde etanol is die bensoaat as kleurlose syagtige naalde geïsoleer met smeltpunt 185.5-186.5°C.

Opbrengs ....73.



Opbrengs 47mg (80% Teor.).

$C_{26}H_{22}O_7$  (446.4) Ber. C, 69.95 ; H, 4.96  
Gev. C, 69.67 ; H, 5.18

(iii) METILERING VAN FICIFINOL<sup>(72)</sup> (XXXV).

Ficifinol (500mg) is opgelos in droë, rein asetoon (20ml). Watervrye kaliumkarbonaat (25g) is bygevoeg waarna die mengsel onder terugvloei verhitting geroer is. Dimetielsulfaat (2.50ml) is stadig (3 uur) by die oplossing gedrup waarna daar vir 'n verdere 5 uur onder terugvloei verhitting geroer is.

Na afkoeling en filtrering is die asetoon onder vakuum ingedamp om 'n wit kristallyne produk te lewer. Die residu is opgeneem in benseen (150ml), uitgeskud met 10% natriumhidroksiedoplossing (3 x 100ml), gewas met gedistilleerde water (5 x 150ml) en gedroog oor watervrye natriumsulfaat.

By die aansuring van die alkali-ekstrakte is geen presipitaat verkry nie. Na filtrering en indamping van die benseenlaag is die residu opgeneem in benseen (50ml) waarna dit gechromatografeer is met geaktiveerde alumina (80g) en benseen as elueermiddel. Die enkel fraksie fluoesseer lig-blou onder ultraviolet lig en na indamping is 46mg van 'n wit kristallyne produk geïsoleer. Na drie herkristallisasies uit etielasetaat is (-)FICIFOLAAN(XXXVI), smeltpunt 178.5-179.5°C, as fyn wit naaldjies verkry. Opbrengs 460mg (77% Teor.).  $[\alpha]_D^{21.5} -11.6^\circ$  (c 0.40).

$C_{20}H_{20}O_6$  (356.4) Ber. C, 67.42 ; H, 5.61 ; 2-OCH<sub>3</sub>, 17.42  
Gev. C, 67.04 ; H, 5.74 ; 2-OCH<sub>3</sub>, 17.90

C. OKSIDASIE VAN FICIFOLAAN(XXXVI) MET KMnO<sub>4</sub><sup>(41)</sup>.

Ficifolaan (500mg) is opgelos in droë, rein asetoon (100ml) by kamertemperatuur. Vervolgens is 6% waterige kaliumpermanganaatoplossing (24ml) oor 'n tydsbestek van 3 uur by die mengsel gedrup terwyl goed geroer is. Daar is vir 'n verdere 8 uur by kamertemperatuur geroer, waarna die oormaat kaliumpermanganaat en gepresipiteerde mangaandioksied met SO<sub>2</sub> vernietig is. 'n Wit kristallyne stof het uitgesak.

Die asetoon is onder verminderde druk afgedistilleer. Die waterige laag is aangesuur met verdunde soutsuur en daarna geëkstraheer met eter (3 x 100ml). Die eterlaag is

uitgeskud .... /74.

uitgeskud met 5% natriumbikarbonaatoplossing (3 x 100ml), 10% natriumhidroksiedoplossing (3 x 100ml), gewas met gedistilleerde water (3 x 100ml) waarna dit gedroog is oor watervrye natriumsulfaat.

Die aansuring van die alkali- en bikarbonaatekstrakte het geen fenoliese- of suurkomponente gelewer nie. Na filtrering en indamping van die eterlaag is die residu opgeneem in benseen (50ml) waarna dit gechromatografeer is met geaktiveerde alumina (100g) en benseen as elueermiddel.

FRAKSIE 1: Elueer maklik met benseen (150ml). Die ligblou fluoresserende oplossing het by indamping 'n wit kristallyne verbinding gelewer wat na herkristallisering uit etielasetaat suiwer onveranderde FICIFOLAAN(XXXVI) met smeltpunt  $178.0^{\circ}\text{C}$  lewer. Opbrengs 135mg (27% Teor.).

FRAKSIE 2: Elueer met benseen:asetoon (50:50). Op die kolom fluoresseer dit effens grondkleurig en in oplossing intens blou. By indamping en drie herkristalliseringe uit metanol is suiwer FICIFOLOON(XLV) verkry met smeltpunt  $183.5-184.5^{\circ}\text{C}$ . Opbrengs 5mg (1% Teor.).  $[\alpha]_{\text{D}}^{21.0} \pm 0^{\circ}$ . Ficifoloon gee 'n Brady derivaat met smeltpunt  $115^{\circ}\text{C}$ .

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_7$  (370.3) Ber. C, 64.88 ; H, 4.90  
Gev. C, 65.00 ; H, 5.10

D. DEHIDRERING<sup>(14)</sup> VAN FICIFOLOON(XLV).

Dehidrering van ficifoloon analoog aan die metode gebruik vir die dehidrering van neficinoon (HOOFSTUK 10 - D), het heelwaarskynlik die isoflavoon, DEHIDROFICIFOLOON(XLIX), smeltpunt  $234.5^{\circ}\text{C}$ , gelewer. Weens die gebrek aan genoegsame stof, was dit egter nie moontlik om dit bo twyfel te stel nie.

H O O F S T U K 10.

S T R U K T U U R O N D E R S O E K V A N N E F I C I N .

— 000 —

- A. HIDRERING VAN NEFICIN.  
NEFICINOL.
- B. NEFICINOL.
  - (i) ASETILERING.
  - (ii) METILERING.
- C. OKSIDASIE VAN NEFICINAAN.
- D. DEHIDRERING VAN NEFICINOON.
- E. OKSIDASIE VAN DEHIDRONEFICINOON.
- F. SINTESE VAN 2-HIDROKSI-3,4-DIMETOKSIBENSUESUURMETIELESTER.

— 000 —

STRUKTUUR-ONDERSOEK VAN NEFICIN.

NEFICIN(XXXVII): 8,9-dimetoksi-2,3-metileendioksikumestaan.

A. HIDRERING.

Neficin (500mg) in etielasetaat:ysasyn (75:25) (100ml), is gevoeg by 10% Pd/C (1.50g) in etielasetaat (50ml) in 'n drukhidreringsfles en daarna vir 6 uur by 'n temperatuur van 70°C en 'n druk van 7 atmosfere gehidreer.

Na filtrering deur „celite" is die etielasetaat onder verminderde druk afgedistilleer, die ysasyn m.b.v. versadigde natriumkarbonaatoplossing geneutraliseer en die waterige laag uitgeskud met benseen (2 x 75ml). Die benseenlaag is geëkstraheer met 10% natriumhidroksied (5 x 100ml), gewas met gedistilleerde water (3 x 100ml) en gedroog oor watervrye natriumsulfaat.

Indamping van die benseenlaag het geen kristallyne materiaal gelewer nie terwyl by aansuring van die alkali-ekstrakte, die fenol as 'n wit syagtige verbinding neergeslaan het. Na herkristallisatie uit metanol:water (90:10) is NEFICINOL(XXXVIII) as fyn wit naalde met 'n smeltpunt van 210.5-211.5°C geïsoleer. Opbrengs 470mg (94% Teor.).  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23.1</sup> ± 0° (c 0.20).

Neficinol is ook in 'n swak opbrengs (10-15%) verkry wanneer neficin onder atmosferiese druk met 10% Pd/C in etielasetaat gehidreer word.

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub> (330.3) Ber. C, 65.46 ; H, 5.49  
Gev. C, 64.95 ; H, 5.81

B. NEFICINOL(XXXVIII).

(i) ASETILERING.

Neficinol (50mg) in piridien (4ml) is met asynsuuranhidried (3ml) vir 30 minute op 'n waterbad verhit. Na afkoeling is die mengsel by yswater (20ml) gevoeg waarna 'n wit kristallyne stof uitgesak het. Na filtrering is die presipitaat met verdunde soutsuur gewas en daarna met gedistilleerde water totdat suurvry. Na herkristallisatie uit verdunde alkohol is die ASETAAT(XXXIXa) van neficinol as fyn wit naalde verkry met smeltpunt 132.5-133.5°C. Opbrengs 25mg (56% Teor.).

(ii) METILERING (72).

Neficinol (500mg) is opgelos in droë, rein, asetoon (200ml), watervrye kaliumkarbonaat (25g) is bygevoeg en die mengsel onder terugvloei verhit terwyl dimetielsulfaat (2.50ml) stadig (3 uur) by die oplossing gedrup is. Daarna is vir 'n verdere 5 uur onder terugvloei verhit terwyl geroer is.

Na afkoeling en filtrering is die asetoon afgedistilleer om 'n wit kristallyne produk te lewer. Die residu is opgeneem in benseen (150ml), en geëkstraheer met 10% natriumhidroksiedoplossing (3 x 100ml), gewas met gedistilleerde water (3 x 150ml) en gedroog oor watervrye natriumsulfaat.

By die aansuring van die alkali-ekstrakte is geen presipitaat verkry nie. Na filtrering en indamping van die benseenlaag is die residu weer opgeneem in benseen (50ml) waarna dit gechromatografeer is op geaktiveerde alumina (100g) en benseen as elueermiddel. Slegs een fraksie wat ligpers fluoresseer onder ultraviolet lig, is geëlueer om 450mg (89% Teor.) van 'n wit kristallyne verbinding te lewer. Na twee herkristallasies uit benseen is NEFICINAAN (XXXIX), met smeltpunt 158.5-159.5°C, as wit naalde verkry.

$[\alpha]_D^{22.6} \pm 0^\circ$  (c 0.40).

$C_{19}H_{20}O_6$  (344.4) Ber. C, 66.25 ; H, 5.85  
Gev. C, 65.66 ; H, 6.05

Daar is gevind dat wanneer NEFICINAAN omgekristalliseer word uit metanol daar 'n molekuul kristalmetanol deur die molekuul opgeneem word en dan word die smeltpunt verlaag na 146.5-148.5°C.

$C_{19}H_{20}O_6 \cdot CH_3OH$  (375.4) Ber. C, 63.98 ; H, 6.17  
Gev. C, 63.80 ; H, 6.21  
C, 64.02 ; H, 6.05

Neficinaan (XXXIX) (50mg) gekook met 'n 2% alkoholiese alkaliese oplossing ondergaan 'n omskakeling van die funksionele metoksigrp in die 8-posisie, na die 6-posisie van die benspiroonring, wat 'n verhoging in smeltpunt nl. 167.5-168.5°C gee. Hierdie omskakeling staan bekend as die Moser-Wesseley omskakeling (52,53,54).

C. OKSIDASIE (41) VAN NEFICINAAN (XXXIX).

Neficinaan (500mg) is opgelos in droë, rein, asetoon (100ml)

by ...../77.

by kamertemperatuur (25°C). Vervolgens is 6.5% waterige kaliumpermanganaatoplossing (24ml) stadig (3 uur) by die mengsel gedrup terwyl goed geroer is. Daar is vir 'n verdere 7 uur by kamertemperatuur geroer, waarna die oormaat kaliumpermanganaat en gepresipiteerde mangaandioksied met SO<sub>2</sub> vernietig is. 'n Wit kristallyne stof het gepresipiteer.

Die aseton is onder verminderde druk afgedistilleer, die waterige laag is aangesuur met verdunde soutsuur en na versadiging met NaCl, is dit geëkstraheer met eter (3 x 100ml). Die eterlaag is uitgeskud met 5% natriumbikarbonaatoplossing (2 x 100ml), 10% natriumhidroksiedoplossing (3 x 100ml), gewas met gedistilleerde water (5 x 100ml) waarna dit gedroog is oor watervrye natriumsulfaat.

Die aansuring van die alkali- en bikarbonaatekstrakte het geen fenoliese- of suurkomponente gelewer nie. Na filtrering en indamping van die eterlaag is die residu opgeneem in benseen (50ml) waarna dit gechromatografeer is op geaktiveerde alumina (100g) met benseen as elueermiddel.

FRAKSIE 1: Elueer maklik met benseen (120ml). Die pers fluoesserende band op die kolom het by indamping en herkristallisatie uit benseen suiwer onveranderde NEFICINAAN, smeltpunt 159.0°C, gelewer. Opbrengs 107mg (21% Teor.).

FRAKSIE 2: Elueer stadig met benseen (350ml). Op die kolom het dit 'n grondkleurige fluoressensie terwyl dit ligblou fluoresseer in oplossing. By herkristallisatie uit benseen is wit rosette van NEFICINOON(XLVI), smeltpunt 155.5-156.5°C, verkry. Opbrengs 110mg (22% Teor.). Neficinoon gee 'n Brady derivaat met smeltpunt 142°C.

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub> (354.3) Ber. C, 63.68 ; H, 5.06  
Gev. C, 63.96 ; H, 5.08

#### D. DEHIDRERING<sup>(14)</sup> VAN NEFICINOON(XLVI).

Neficinoon (300mg) is in droë, rein, aseton (50ml) opgelos en geaktiveerde mangaandioksied<sup>(49,50,51)</sup> (geaktiveer vir 14 uur by 120°C) (1.50g) is bygevoeg. Vervolgens is die mengsel vir 5 uur onder terugvloei geroer met die uitsluiting van vog.

Na afkoeling is die mangaandioksied m.b.v. SO<sub>2</sub> vernietig, water (150ml) is bygevoeg en die aseton is onder verminderde druk afgedistilleer. Die waterige oplossing is geëkstraheer

met benseen (2 x 100ml), gewas met 10% natriumhidroksiedoplossing (2 x 100ml), gedistilleerde water (4 x 150ml) en gedroog oor watervrye natriumsulfaat.

Na filtrering en indamping is 'n wit kristallyne verbinding met smeltpunt 203.5-204.5°C, na drie herkristallisasies uit benseen, geïsoleer wat geblyk het DEHIDRONEFICINOON(L) te wees. Opbrengs 219mg (73% Teor.).

$C_{19}H_{16}O_7$  (356.3) Ber. C, 64.04 ; H, 4.53  
Gev. C, 64.13 ; H, 4.45

E. OKSIDASIE <sup>(14)</sup> VAN DEHIDRONEFICINOON(L).

'n Mengsel van etanol (12ml), gedistilleerde water (3ml), kaliumhidroksied (0.75g) en 30% waterstofperoksied (2.0ml), is stadig (1 uur) bygevoeg by dehidroneficinoon (150mg), terwyl geroer is. Na die byvoeging voltooi is, is die temperatuur stadig verhoog na 40°C waarna die reaksiemengsel vir 65 minute by die temperatuur geroer is. Na die byvoeging van 'n verdere hoeveelheid 30% waterstofperoksied (0.75ml) is vir 'n verdere 10 minute geroer waarna weer 30% waterstofperoksied (0.75ml) bygevoeg is. Na roering vir 'n verdere 5 minute is die temperatuur verhoog tot 50°C waarna verdere 30% waterstofperoksied (0.75ml) bygevoeg is. Vervolgens is daar vir 45 minute geroer waarna die temperatuur verhoog is na 70°C waarby die reaksiemengsel vir 'n verdere 15 minute geroer is.

Na afkoeling en filtrering is die reaksiemengsel aangesuur, die etanol onder verminderde druk afgedistilleer en die waterige laag met benseen (2 x 50ml) geëkstraheer. Die benseenlaag is vervolgens geëkstraheer met 5% natriumhidroksiedoplossing (3 x 75ml), gewas met water (2 x 50ml) en gedroog oor watervrye natriumsulfaat.

By indamping van die benseenoplossing is geen produk geïsoleer nie. Aansuring van die alkali-ekstrakte het 'n mengsel van die sure gelewer wat filtreer en goed gewas is met yswater. Fraksionele kristallisatie uit petroleum-eter:benseen (70:30) het 48mg liggeel naalde gelewer wat na twee verdere kristallisasies uit benseen suiwer 6-METOKSIPIPERONIËLSUUR <sup>(14)</sup> (LI) met smeltpunt 147.5-148.5°C

gelewer het.

$C_9H_8O_5$  (196.2) Ber. C, 55.09 ; H, 4.11  
Gev. C, 55.14 ; H, 3.95

Uit die moederloë van (LI) het lang wit naalde gekristalliseer wat na drie verdere herkristallasies uit benseen 44mg 2-HIDROKSI-3,4-DIMETOKSIBENSOËSUUR (LIII) met smeltpunt  $159.5-160.0^\circ C$  lewer [Lit. <sup>(74)</sup> smeltpunt  $169-172^\circ C$  (ongekor.)].

$C_9H_{10}O_5$  (198.2) Ber. C, 54.54 ; H, 5.45  
Gev. C, 54.93 ; H, 5.28

Metilering van (LIII) met diasometaan lewer 2-HIDROKSI-3,4-DIMETOKSIBENSOËSUURMETIELESTER (LIV) wat na herkristallasie uit benseen:petroleum-eter (50:50) by  $76.5-77.5^\circ C$  smelt. (Lit. <sup>(74)</sup> smeltpunt  $75-78^\circ C$ ).

$C_{10}H_{12}O_5$  (212.2) Ber. C, 56.59 ; H, 5.70  
Gev. C, 56.90 ; H, 5.15

F. SINTESE VAN 2-HIDROKSI-3,4-DIMETOKSIBENSOËSUUR-  
METIELESTER <sup>(73)</sup> (LIV).

Pirogallol (1.0g) is met 8% kaliumbikarbonaatoplossing (20ml) vir twee uur op 'n waterbad verhit, waarna dit afgekoel en aangesuur is met verdunde soutsuur. Pirogallolkarboksielsuur (2,3,4-trihidroksibensoësuur) het as 'n onsuiwer verbinding uitgesak wat affiltreer en goed met yswater gewas is. Opbrengs 0.8g (84% Teor.). Smeltpunt  $215^\circ C$  (Lit. <sup>(73)</sup> smeltpunt  $215-220^\circ C$ ).

Metilering van pirogallolkarboksielsuur met diasometaan lewer na suiwing en twee herkristallasies uit metanol 2-HIDROKSI-3,4-DIMETOKSIBENSOËSUURMETIELESTER (LIV) met smeltpunt  $77.5-78.5^\circ C$  (Lit. <sup>(74)</sup> smeltpunt  $75-78^\circ C$ ). Opbrengs 0.5g (62.5% Teor.).

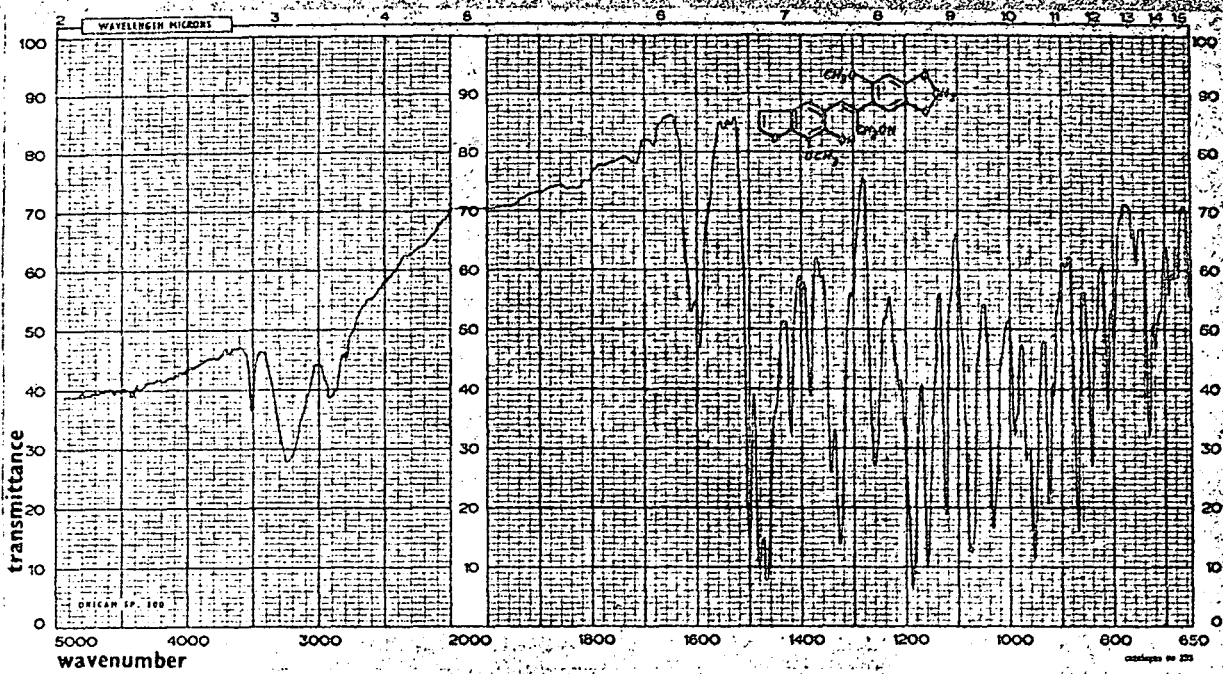
---



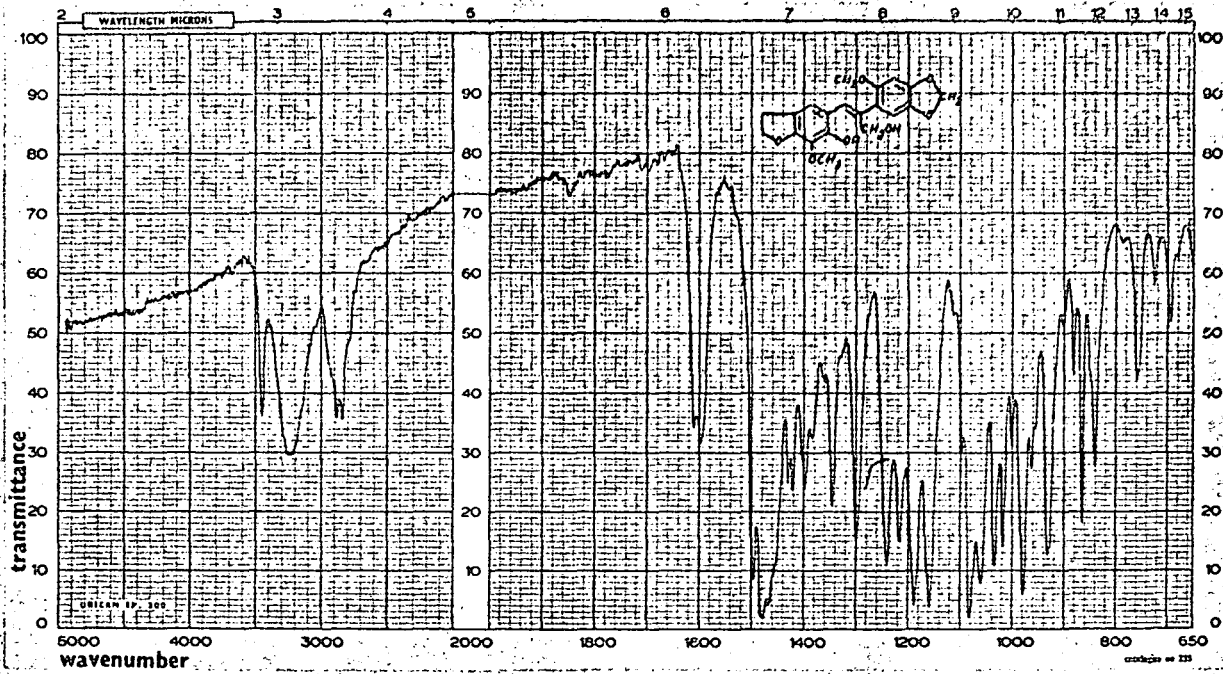
INFRAROOI -, ULTRAVIOLET -,

EN N. M. R. - SPEKTRA.

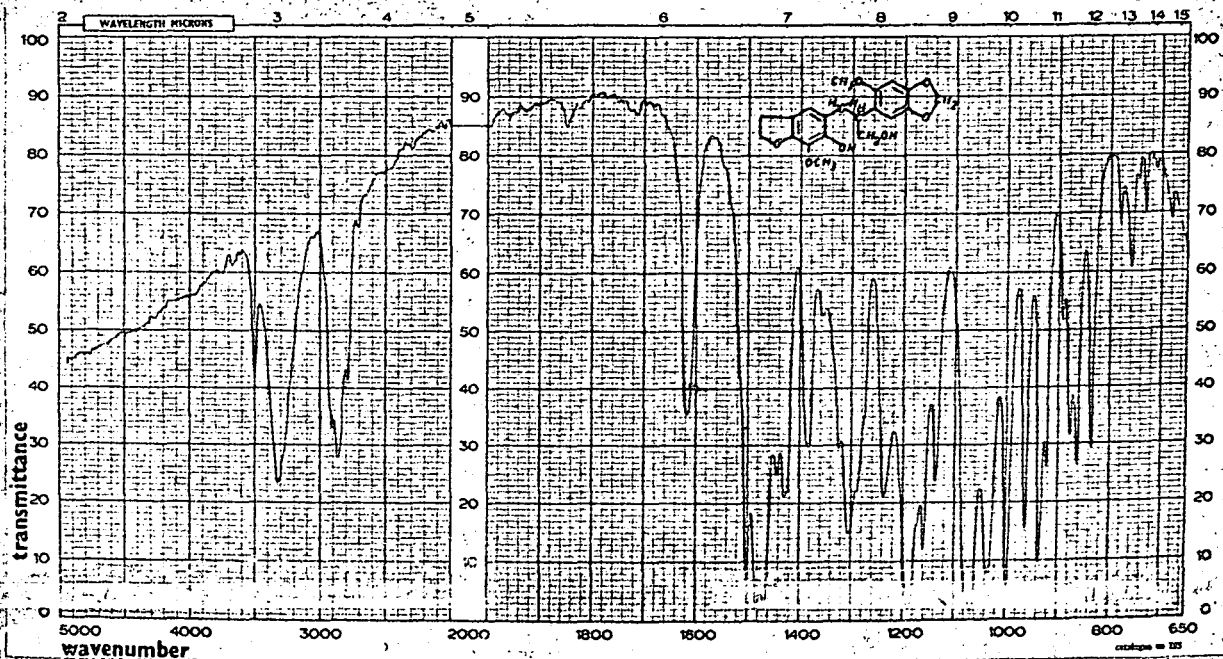
— 000 —



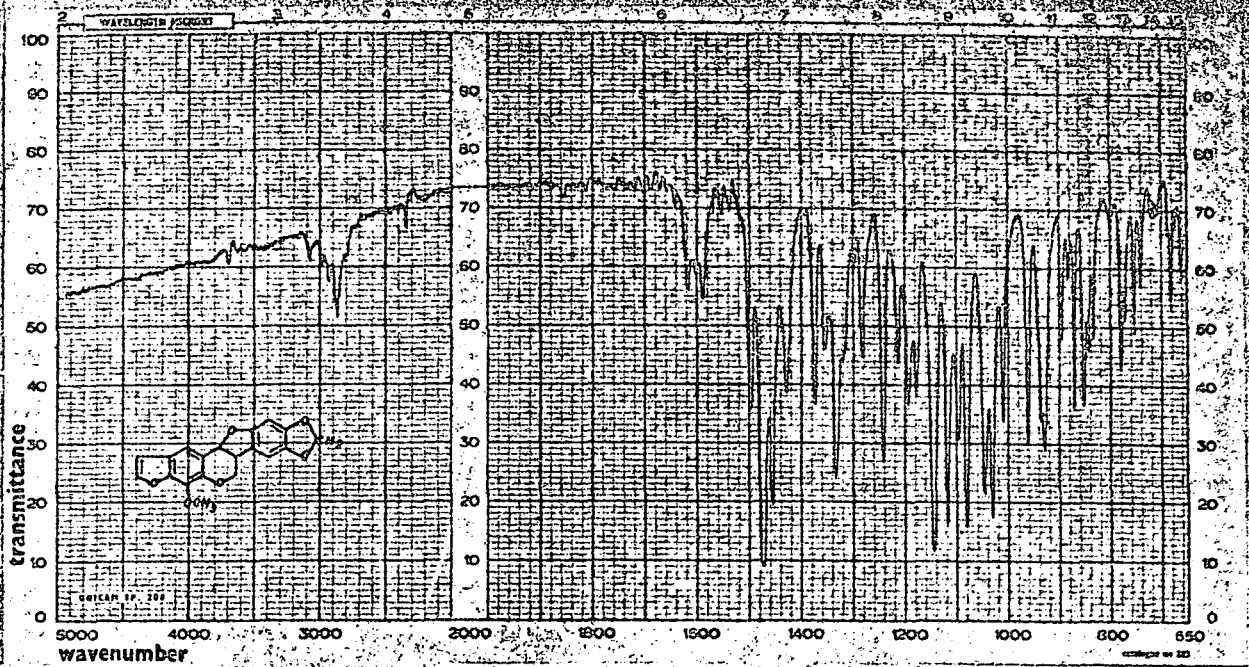
(a) NEOFOLINOL



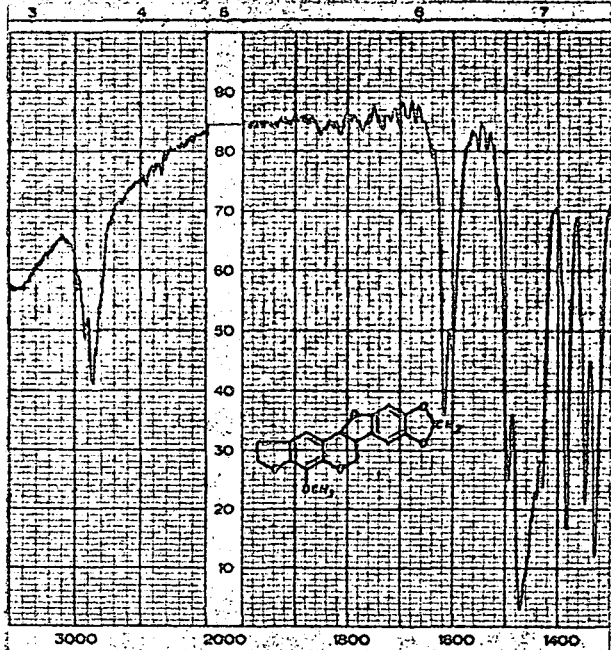
(b) DIHIDRONEOFOLINOL



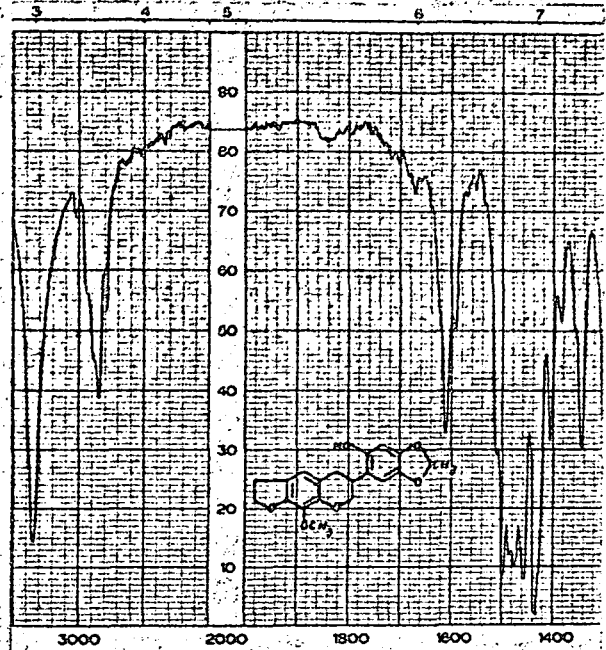
(c) TETRAHIDRONEOFOLINOL



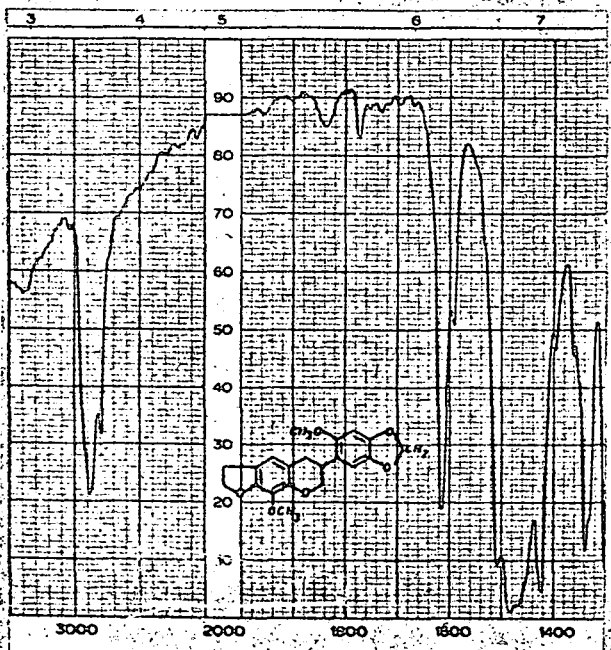
(a) FICIFOLIN



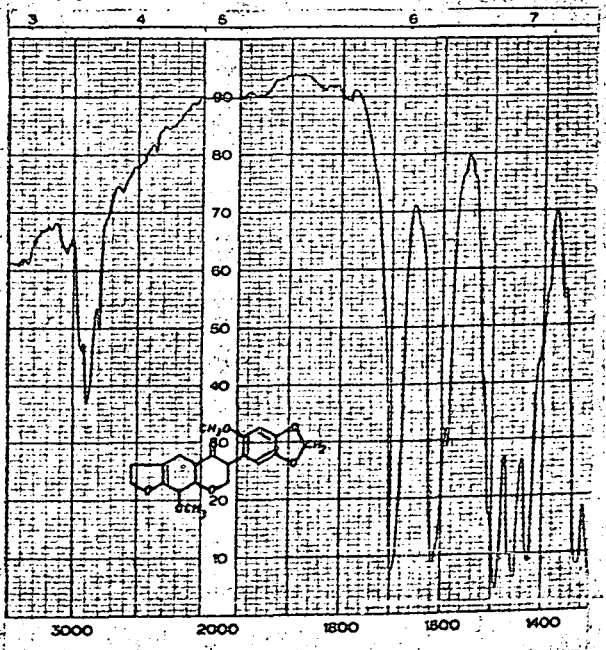
(b) DIHIDROFICIFOLIN



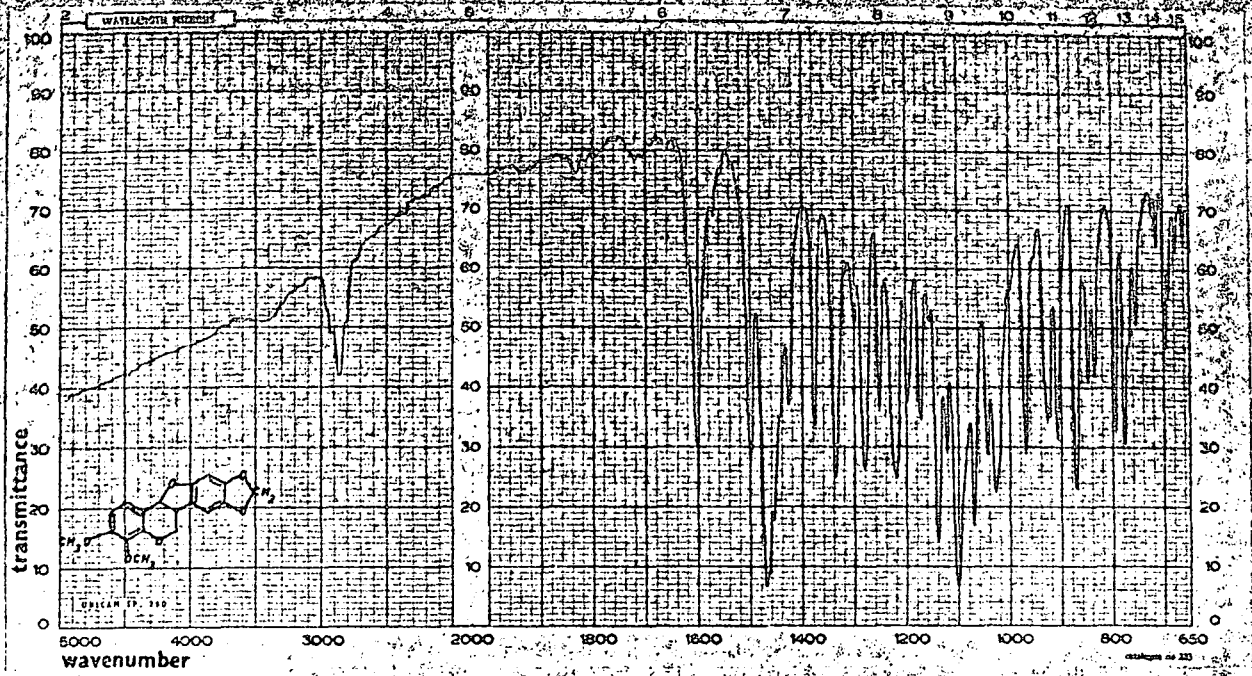
(c) FICIFINOL



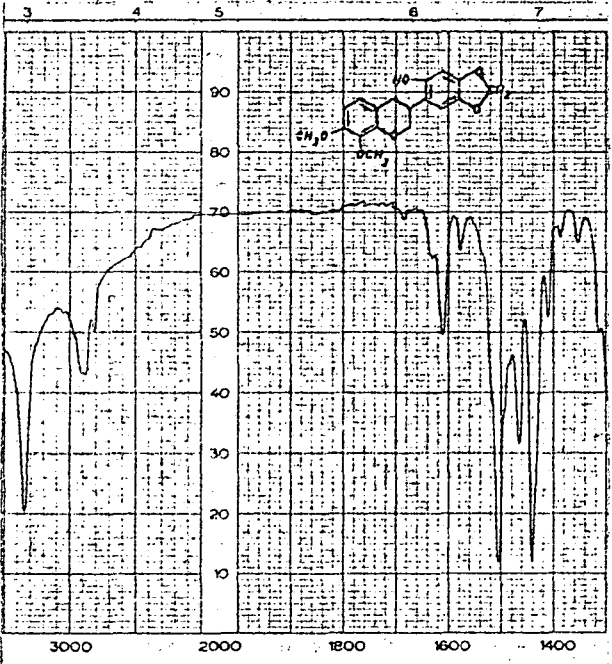
(d) FICIFOLAAN



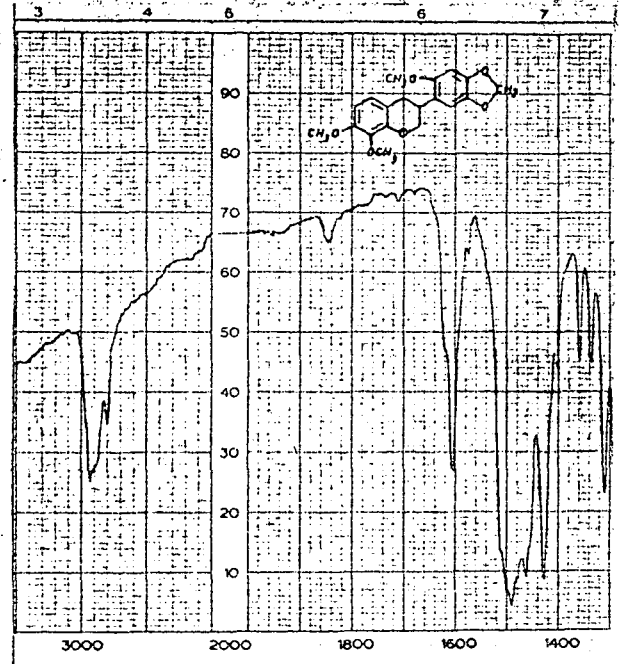
(e) FICIFOLOON



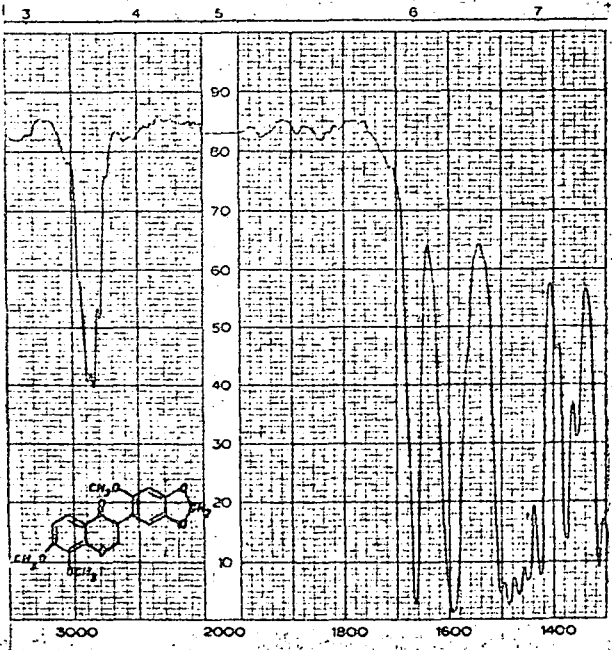
(a) NEFICIN



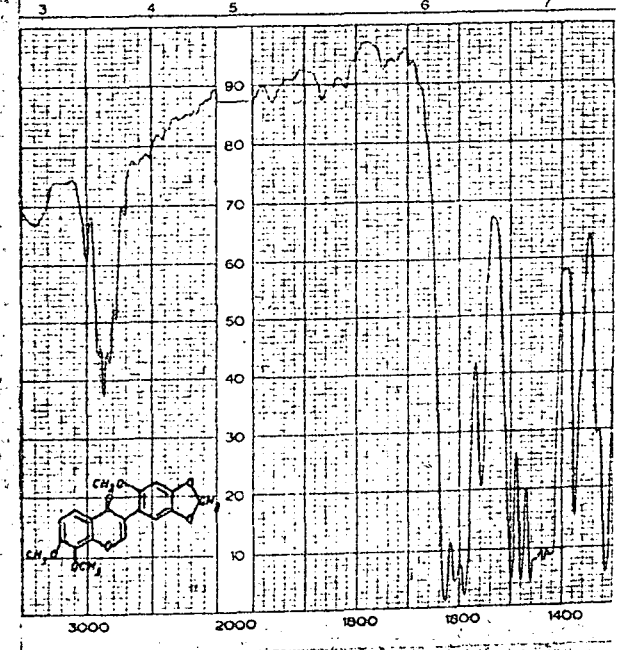
(b) NEFICINOL



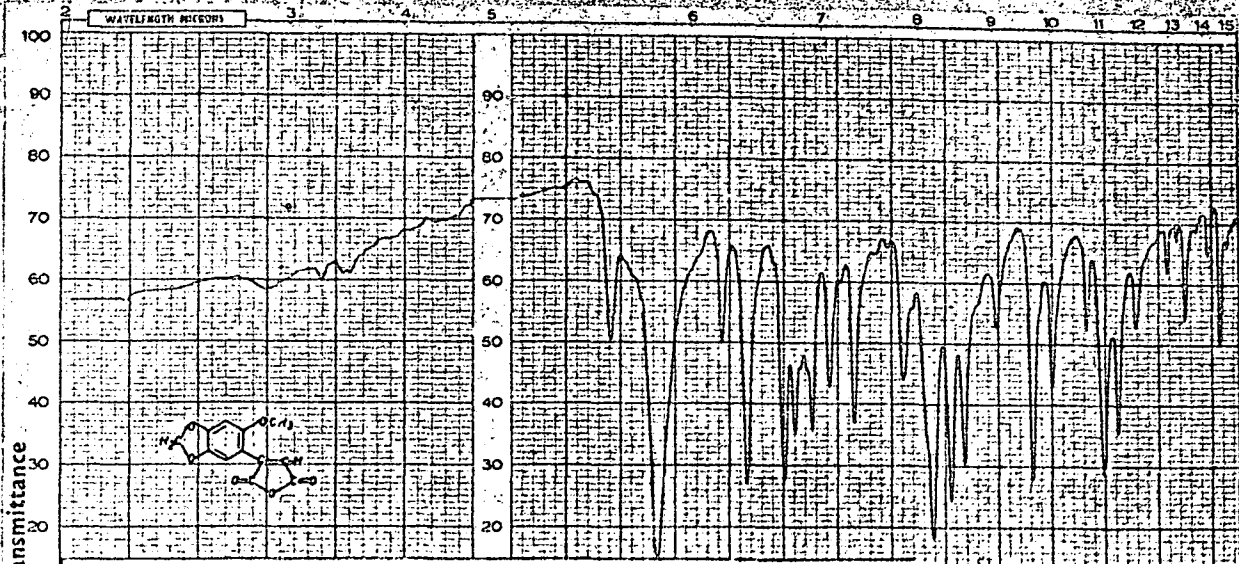
(c) NEFICINAN



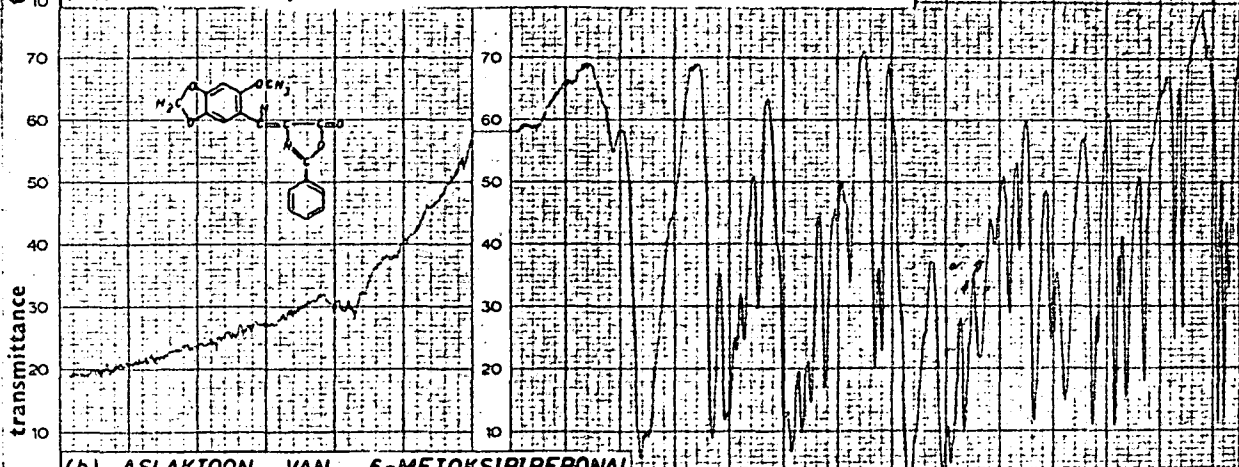
(d) NEFICINON



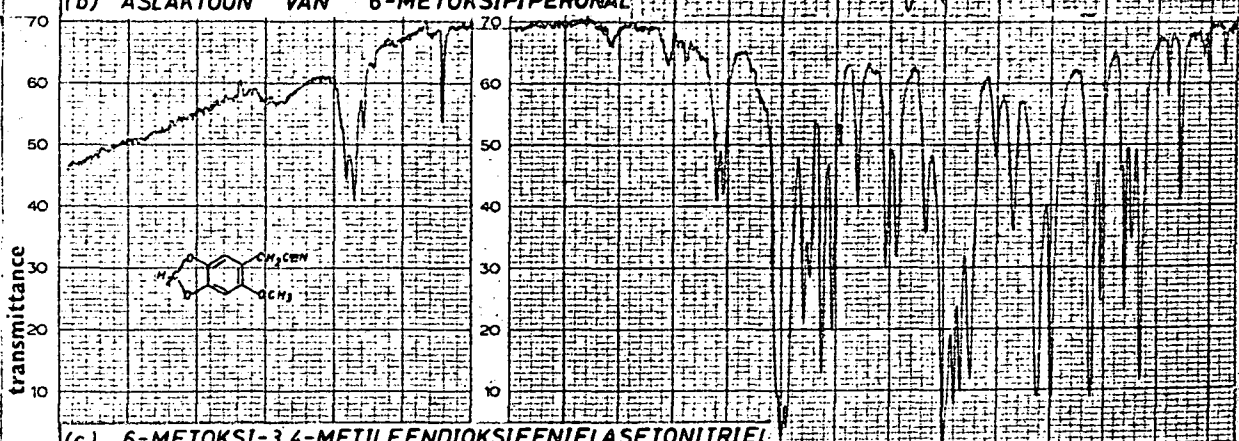
(e) DEHIDRONEFICINON



(a) 6-METOKSI-3,4-METILEENDIOKSIFENIELMALEÏENSUURANHIDRIED



(b) ASLAKTOON VAN 6-METOKSIPIPERONAL



(c) 6-METOKSI-3,4-METILEENDIOKSIFENIELASETONITRIEL

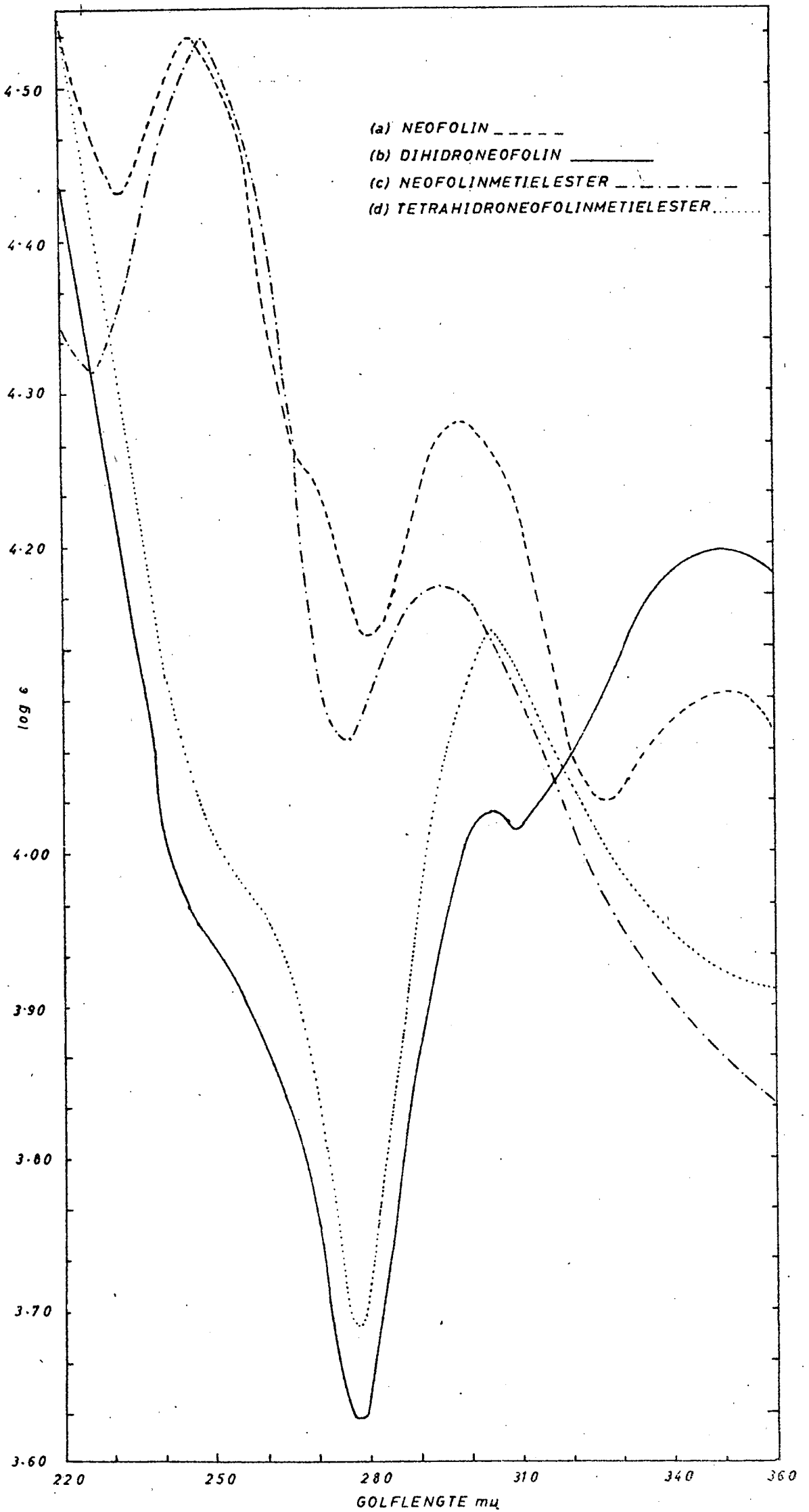


(d) 6-METOKSI-3,4-METILEENDIOKSIFENIELASINSUUR

wavenumber: 5000, 4000, 3000, 2000, 1800, 1600, 1400, 1200, 1000, 800, 650

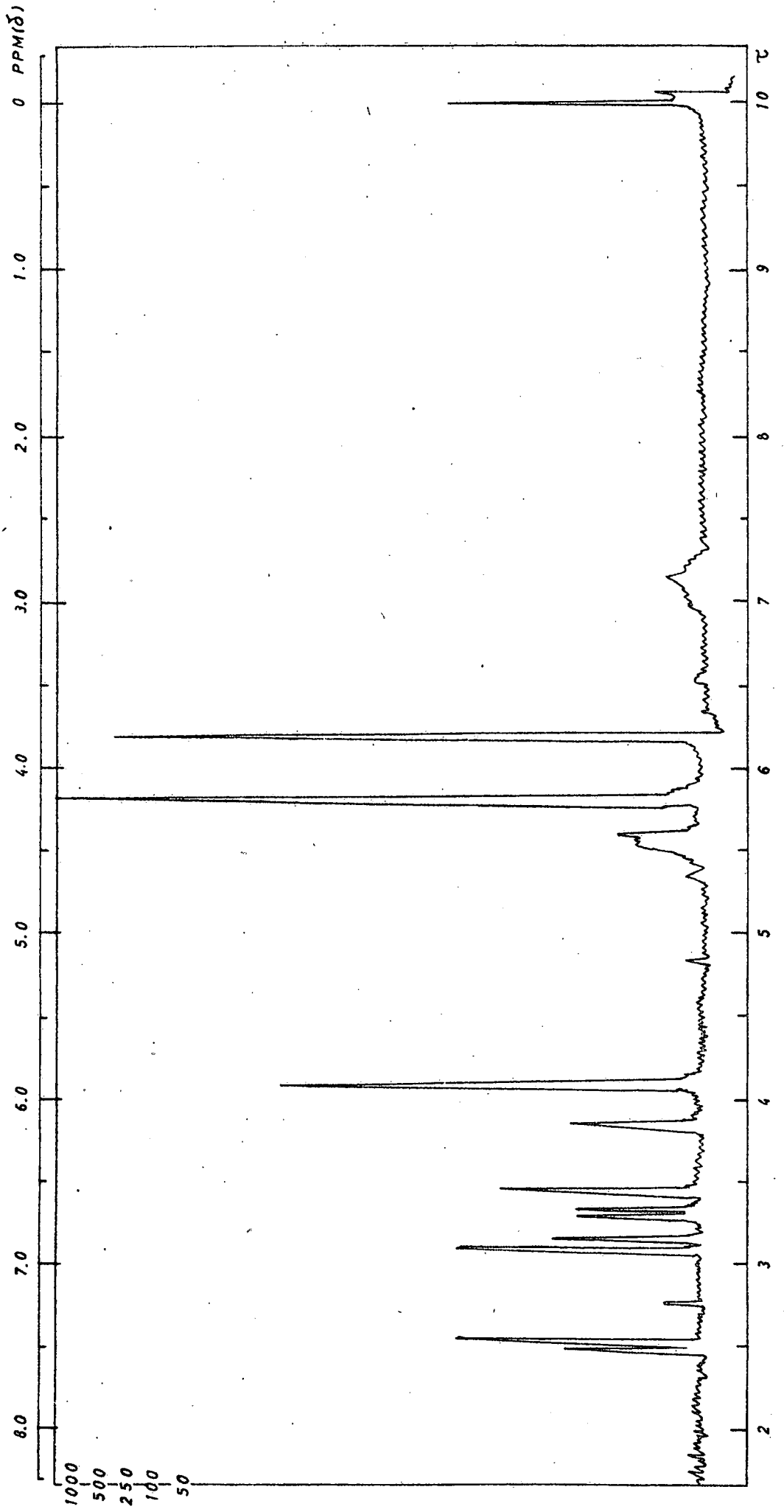
CHIRAN 17-100

catalogue no 122



PLAAT 7

K.M.R.-SPEKTRUM VAN NEOFOLINOL.



B I B L I O G R A F I E .

— 000 —



1. Dr. B. de Winter.  
Nasionale Herbarium, Pretoria.  
(Private Mededeling).
2. N. Savage en P.W.G. Groenewoud.  
J. S. Afr. Chem. Inst., 8, (1), 1(1954).
3. E.C. Hanekom.  
Neotenoen, Dehidroneotenoen en Struktuurverwante  
Verbindinge uit Neorautanenia edulis C.A. Sm.  
M.Sc.-verhandeling, U.O.V.S. (1964).
4. H.A. Jones en C.M. Smith.  
Ind. Eng. Chem., Anal. Ed., 5, 75(1933).
5. H.D. Rogers en J.A. Calamari.  
Ind. Eng. Chem., Anal. Ed., 8, 135(1936).
6. L.B. Norton en R. Hansberry.  
J. Amer. Chem. Soc., 67, 1609(1945).
7. K.W. Campbell, P.F. Hopper en B.K. Campbell.  
J. Org. Chem., 16, 1736(1951).
8. C. Mentzer.  
Memoires du Museum Naturelle Serie D 1(1): 1-46.  
N.S. Paris, France(1960).
9. A.L. Livingston, E.M. Bickoff, R.E. Lundin en L. Jurd.  
Tetrahedron, 20, No.8, 1963(1964).
10. J. Eisenbeiss en H. Schmid.  
Helv. chim. acta, 42, 61(1959).
11. E.M. Bickoff, R.L. Lyman, A.L. Livingston en A.N. Booth.  
J. Amer. Chem. Soc., 80, 3969(1958).
12. H.H. Khastgir, P.C. Dutttagupta en P. Sengupta.  
Tetrahedron, 14, 275(1961).
13. T.R. Govindachari, K. Nagarajan en P.C. Parthasarathy.  
Tetrahedron, 15, 129(1961).
14. L. Crombie en D.A. Whiting.  
J. Chem. Soc., 1569(1963).
15. E. Simonitsch, H. Frei en H. Schmid.  
Monatsh., 88, 544(1957).
16. L.B. Norton en R. Hansberry.  
J. Amer. Chem. Soc., 67, 1609(1945).
17. J.A. Labat.  
Bull. soc. chim. biol., 15, 1344(1933).  
cf. C.A. 28, 2300<sup>3</sup>(1934).

18. Gaebel.  
Arch. Pharmaz, 225(1910).
19. A.D. Cross.  
Introduction to Practical Infra-Red Spectroscopy, Butterworths Scientific Publications.(London) 1960 bl.60.
20. M.P. Hegarty en F.N. Lahey.  
Austr. J. Chem., 9, 124(1956).
21. A. Stoll, A. Pereira en J. Renz.  
Helv. chim. acta, 33, 1637(1950).
22. F. Wesseley en J. Kotlan.  
Monatsh., 86, 431(1955).
23. R.S. Rasmussen en R.R. Brattain.  
J. Amer. Chem. Soc., 71, 1073(1949).
24. C. Abrams, C. v.d. M. Brink en D.H. Meiring.  
J. S. Afr. Chem. Inst., 15, 78(1962).
25. H.A. Scymanski.  
Infrared Band Handbook, Plenum Press  
(New York) 1963 bl.99.
26. N.J. Doorenbos en Mu Tsu Wu.  
J. Org. Chem., 26, 4550(1961).
27. P. Karrer en P. Banerjea.  
Helv. chim. acta, 32, 1692(1949).
28. S. Siegel en S. Coburn.  
J. Amer. Chem. Soc., 73, 5494(1951).
29. J.W. Cook, R.A. Raphael en A.I. Scott.  
J. Chem. Soc., 4416(1952).
30. F.A. Hochstein.  
J. Amer. Chem. Soc., 72, 923(1952).
31. K. Nakanishi.  
Infrared Absorption Spetroscopy-Practical.  
Nankodo Company Ltd., (Tokyo) 1962 bl.150.
32. H.C. Brown.  
Hydroboration. W.A. Benjamin (New York)  
1963 bl. 247.
33. C. Collin-Asselineau, E. Lederer, D. Mercier en  
J. Polonsky.  
Bull. soc. chim. France, [5], 17, 720(1950).
34. G.R. Pettit en T.R. Kasturi.  
J. Org. Chem., 26, 4557(1961).

35. E.P. Babin en B.A. Rozenberg.  
U.S.S.R. pat., 148,232(1962).  
cf. C.A., 58, 3518<sup>h</sup>(1963).
36. J.A. Eldib.  
Hydrocarbon Process. Petrol. Refiner,  
42, (7), 165(1953). cf. C.A., 59, 11741<sup>f</sup>(1963).
37. J. Kray en C.A. Fazio.  
Brit. pat., 926,904(1963).  
cf. C.A. 59, 6583<sup>d</sup>(1963).
38. M.A.P. Meisinger, F.A. Kuehl Jr., E.L. Rickes, N.G. Brink,  
K. Folkers, M. Forbes, F. Zilliken en P. Gyorgy.  
J. Amer. Chem. Soc., 81, 4981(1959).
39. B.L. van Duuren.  
J. Org. Chem., 26, 5014(1961).
40. A. Robertson en W.B. Whalley.  
J. Chem. Soc., 1440(1954).
41. A. McGookin, A. Robertson en W.B. Whalley.  
J. Chem. Soc., 787(1940).
42. Cazeneuve.  
Ber., 7, 1798(1874).
43. J.B.-son Bredenberg en P.K. Hietala.  
Acta Chem. Scand., 15, 696(1961).
44. H. Sugimoto.  
Experientia, 18, 161(1962).
45. D.R. Perrin en W. Bottomley.  
J. Amer. Chem. Soc., 84, 1919(1962).
46. C. v.d. M. Brink, J.J. Dekker, G.J.H. Rall, E.C. Hanekom  
en D.H. Meiring.  
J. S. Afr. Chem. Inst. (in die pers).
47. O.A. Stamm, H. Schmid en J. Büchi.  
Helv. chim. acta, 41, 2006(1958).
48. T. Iwadare, Y. Yasunari, S. Tono-Oka, M. Gohda en T. Irie.  
J. Org. Chem., 28, 3206(1963).
49. J. Attenburrow, A.F.B. Cameron, J.H. Chapman, R.M. Evans,  
B.A. Hems, A.B.A. Jansen en T. Walker.  
J. Chem. Soc., 1094(1952).
50. O. Mancera, G. Rozenkrantz en F. Sondheimer.  
J. Chem. Soc., 2189(1953).
51. R.M. Evans.  
Quarterly Reviews, 13, 61(1959).

52. W. Baker, I. Dunstan, J.B. Harborne, W.D. Ollis en R. Winter.  
Chem. en Ind., 227(1953).
53. M.L. Dhar en T.R. Seshadri.  
J. Sci. Ind. Research. (India) 14B, 422(1955).  
cf. C.A. 50, 11328<sup>f</sup>(1956).
54. W.B. Whalley.  
J. Amer. Chem. Soc., 75, 1059(1953).
55. R. Rajagopalan en H.I. Kosak.  
Tetrahedron, 21, 5(1959).
56. R. Rajagopalan en H.I. Kosak.  
(Private Mededeling).
57. M.T. Bogert en F.R. Elder.  
J. Amer. Chem. Soc., 51, 532(1929).
58. J.B. Ekeley, E.C. Rogers en M. Swisher.  
J. Amer. Chem. Soc., 44, 1757(1922).
59. J.B. Ekeley en M.S. Klemme.  
J. Amer. Chem. Soc., 50, 2711(1928).
60. A.H. Salway.  
J. Chem. Soc., 95, 1155(1909).
61. L. Farkas en J. Varaday.  
Ber., 96, 1865(1963).
62. J.N. Chatterjea, V.N. Mehrotra en S.K. Roy.  
Ber., 96, 1156(1963).
63. A. Sonn en E. Patschle.  
Ber., 58, 96(1925).
64. E. Horning en D. Reisner.  
J. Amer. Chem. Soc., 70, 3619(1948).
65. J. Davies, P. McCrea, W. Norris en G. Ramage.  
J. Chem. Soc., 3206(1950).
66. J. Arima en T. Okamoto.  
J. Chem. Soc. Japan, 50, 344(1929).  
cf. C.A. 26, 139(1932).
67. W. Feuerstein en K. Brass.  
Ber., 37, 817(1904).
68. E. Späth en M. Pailer.  
Ber., 69, 768(1936).

69. L. Ya. Bryusova.  
Pishchevaya Prom., 1, 13(1945).  
cf. C.A. 40, 3740(1946).
70. V.I. Isagulyants en E.K. Smol'yaninova.  
J. Applied Chem. (U.S.S.R.) 11, 946(1938).  
cf. C.A. 33, 1696(1939).
71. Y. Mizuno en K. Watanabe.  
J. Pharm. Soc. Japan, 69, 123(1949).  
cf. C.A. 44, 1497(1950).
72. K. Arghoramurthy, A.S. Kukla en T.R. Seshadri.  
J. Ind. Chem. Soc., 38, 914(1961).
73. St. von Konstanecki.  
Ber., 18, 3205(1885).
74. Herzig en Pollak.  
Monatsh., 25, 511(1894).

— 000 —

