

**VIZSGÁLATOK A FLAVONOID KÉMIA KÖRÉBEN**

**Doktori disszertáció**

**Készítette:**

**ZARÁNDY MÁRTA**

**Okleveles vegyész**

**Készült**

**a Szegedi József Attila Tudományegyetem Természettudományi Karának**

**Alkalmazott Kémiai Tanszékén**

**1969**





Diss. | B 664





"A tudomány nem ismer széles országutat, s csak azok remélik, hogy napsütötte ormát elérik, akik nem riadnak vissza attól, hogy meredek ösvényeinek megmászása fáradságos."

Marx Károly



Ezúton mondok köszönetet Dr. Sipos György tan-  
székvezető egyetemi docensnek, amiért lehetővé tet-  
te számomra, hogy a József Attila Tudományegyetem  
Alkalmazott Kémiai Intézetében elkészíthessem dok-  
tori disszertációm. Köszönetet mondok Dr. Széll  
Tamás egyetemi docensnek, témavezető tanáromnak az  
elméleti és gyakorlati téren nyújtott irányításáért,  
szakmai tanácsaiért, valamint azért a messzemenő se-  
gítségért és érdeklődésért, amellyel munkámat mind-  
végig kísérte. Köszönet illeti Dr. Lakosné Dr. Láng  
Kornéliát és Dr. Bartókné Bozóki Gizellát az analizi-  
sek elvégzéséért és Kiszely Jenőt a kísérleti munkám-  
ban időnként nyújtott segítségért.



## TARTALOMJEGYZÉK

I. Bevezetés . . . . .	4 oldal
II. Irodalmi előzmények . . . . .	9 "
III. Saját kísérleti eredmények leírása és értékelése . . . . .	39 "
IV. Kísérletek leírása . . . . .	81 "
V. Összefoglalás . . . . .	116 "
VI. Irodalomjegyzék . . . . .	118 "



## I. BEVEZETÉS



Flavonoidok alatt azokat a vegyületeket értik, amelyek vagy úgy vezethetők le, hogy az 1,3-difenil-propán váz oxidációs fokát emelik, vagy úgy, hogy ezen különféle oxidációs fokon lévő vegyületek aromás magjában helyettesítéseket hajtanak végre. A flavonoidok száma igen nagy, különösen ha tágabb értelemben tekintjük azokat és közéjük számítjuk a legtipikusabb és legelterjedtebb flavonoidnak, a flavonnak rokonait az izoflavonokat és az anyavegyületét a kromont is.

A flavonoid kutatás Zemplén és Szentgyörgyi, valamint Rusznyák professzorok nyomán jelentős hazai hagyományokkal rendelkezik, és ma is több jelentős művelője dolgozik e területen. A József Attila Tudományegyetem Természettudományi Karának Alkalmazott Kémiai Tanszékén folyó - Cerecs Árpád akadémikus által kezdeményezett - flavonoid jellegű kutatáshoz kapcsolódva két Kostaneckiről elnevezett folyamattal foglalkoztam doktori munkám során. A flavonoid kémia egyik uttörője és kiemelkedő alakja St. von Kostanecki, a berni egyetem lengyel származásu professzora, aki tragikus hirtelenséggel halt meg nemsokkal a századforduló után, nevét azonban egy sor jelentős felfedezésével beírta a flavonoid kémia történetébe. Az egy oxigén hetero-atomot tartalmazó 6-tagu gyűrűk keton származékainak benzológgjai vagyis a kromonok és ezek



fenilszármazékai megkülönböztetett jelentőséggel bírnak az élővilágban. Nemcsak azért jelentősek ezek a vegyületek, mert a növények életműködése során jelentős élettani szerepük van, hanem azért is, mert több közülük élettanilag hatásos, mások számos irányú ipari felhasználásra is alkalmasak.

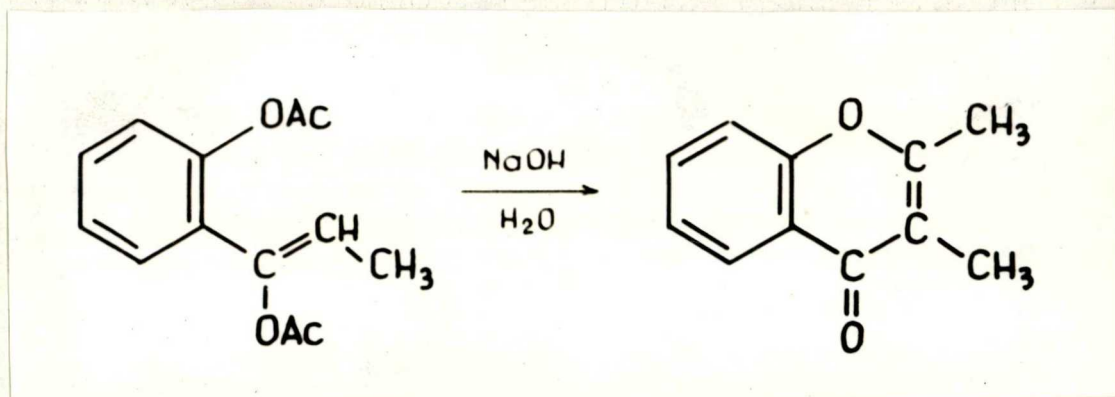
Egyik reakciótípus, amellyel foglalkoztam, a farmakológiai érdeklődés alatt álló benzilidén-flavanonok optimális előállítási körülményeinek felderítése. Lényegében háromféleképpen nyerhetjük az előállítani kívánt vegyületet:

- a./ A megfelelő flavanon aldeid kondenzációja benzaldehiddekkkel /Kostanecki szintézis/
- b./ Direkt szintézis a megfelelő acetofenon és benzaldehid között lugos közegben.
- c./ Direkt szintézis a megfelelő acetofenon és benzaldehid között savas közegben.

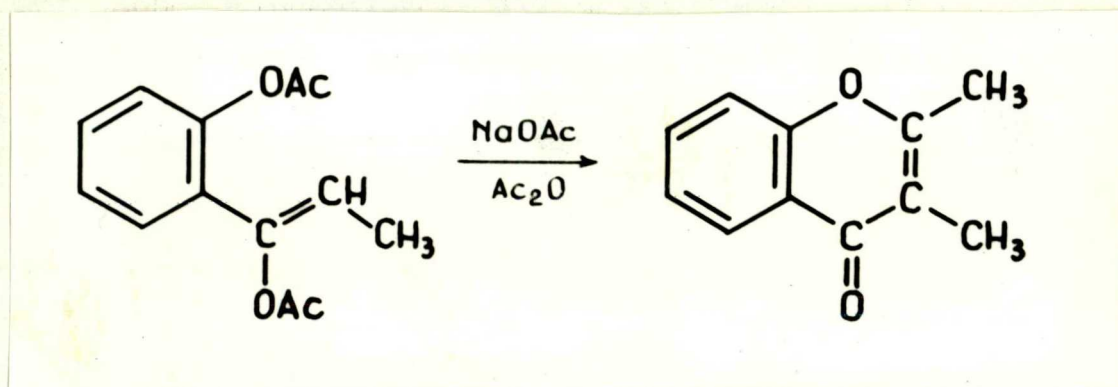
Amint látható, az optimális eredményekre vezető szintézis felkutatása lényegében a különféle direkt szintéziseknek /b., c./ a Kostanecki-féle szintézissel /a/ történő összehasonlításából állt. Ilyen vizsgálatokat a munkámat megelőző időben még nem végeztek.

A másik reakciótípus aril-alkil-keetonok enolésztereinek ciklizációja volt. A ciklizáció végrehajtható vizes lugos közegben és akkor a következő reakció játszódik le:





Ennek a folyamatnak nem vizes közegben lejátszódó változata a Kostanecki-Robinson reakció:



Az előbbi reakciót, amely más jellegű vizsgálódásokhoz kapcsolódik, preparatív módszerekkel tanulmányoztam. Utóbbi reakciót spektrofotometriai úton követve igyekeztem megismerni, kiegészítve ezzel a tanszéki kutatócsoport más mun-

katársainak vizsgálatait.

Jelen bevezetésemben körvonalazni szándékoztam egész munkám kereteit, valamint a feladatok kapcsolódását az Intézetben folyó flavonoid kutatáshoz. Irodalmi utalásokat tudatosan nem alkalmaztam, mivel azt egységesen a II. részben fogom elvégezni.

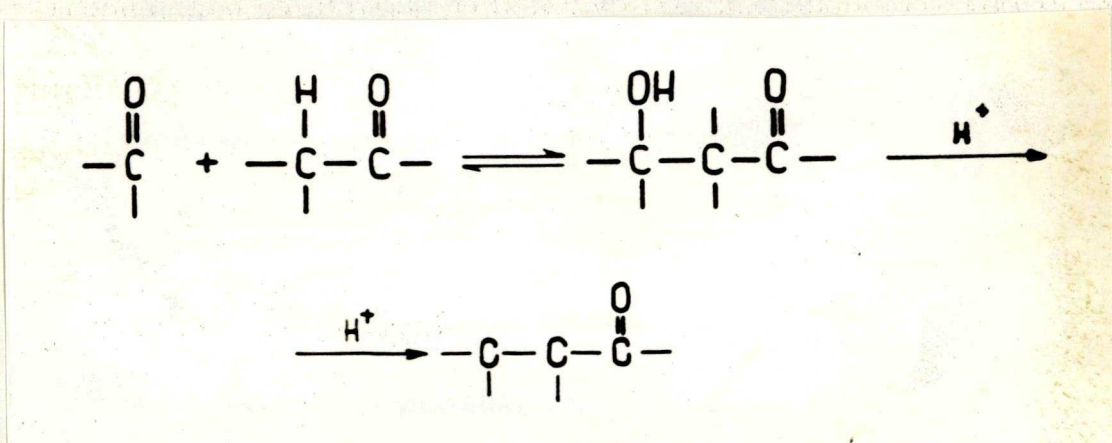


## II. IRODALMI ELŐZMÉNYEK

A. / BENZILIDÉN-FLAVANONOK SZINTÉZISE

Benzilidén-flavanon származékokat először St. von Kostanecki /1/ állított elő a századforduló körül a megfelelő flavanon és benzaldehid származék aldol kondenzációjával. Az irodalomban azóta már számos benzilidén-flavanont leírtak. A szintézist általában a megfelelő flavanon és aldehid sav jelenlétében végbemenő kondenzációjával hajtották végre /lásd alább/. A flavanonok általában savas közegben stabilak, míg lúgos körülmények között átalakulnak a mozgékony hidrogént nem tartalmazó izomer kalikonokká. Ennek ellenére egyes szerzőknek sikerült a kondenzációt bázikus közegben is végrehajtani /lásd alább/. Ennek az a valószínű magyarázata, hogy a flavanon  $\rightleftharpoons$  kalikon izomerizáció pH küszöbe a reagáló partnerektől függően lehet enyhén lúgos is. Mindegyik előállítási módszer alapja az aldol kondenzáció. Az aldol kondenzáció karbonil vegyületek reakciója aktív hidrogént tartalmazó vegyületekkel ionos mechanizmus szerint.





A reakciót egyaránt elősegítik savas, valamint lúgos kondenzáló ágensek /katalizátorok/. A savas és lúgos közegben lejátszódó kondenzációk mechanizmusa különböző. A lúgos kondenzáló ágensek jelenlétében lejátszódó folyamatok lényegesen jobban tanulmányozottak és egyszerűbbek, de a savas katalizátorokat/pl. bórtrifluorid, hidrogénfluorid, hidrogénklorid, alumíniumklorid, ecetsav, kénsav stb./ is már régóta használják. Ezek közül igen kényelmes a sósavgáz használata, amelyet A. Wurtz /2/ nyomán A. Russel /3/, később E. Lyle /4/ javasolták. Több kutató, közöttük E. Schraufstätter /5/ és W. Davey /6/ azóta is sikeresen alkalmazott sósavat katalizátorként és a József Attila Tudományegyetem Alkalmazott Kémiai Intézetében is sikerrel alkalmazta T. Széll /7/ és Gy. Sipos /8/.



Az Intézet korábbi munkáiból kitűnik /9/, /10/, hogy a reagáló partnerek bázicitása befolyásolja az aldeid kondenzáció kimenetelét. A bázicitást fokozó, tehát elektronküldő helyettesítők esetében előnyösebb a savas katalizátorok alkalmazása. A különböző helyettesítők nagyjából olyan mértékben növelik a bázicitást, amilyen az illető helyettesítő Hammett-féle szubsztitúciós konstansa /11/, /12/, /13/, /14/. Ismerve a konstansokat, a helyettesítők hatása jó közelítésben előre megmondható. Ez azonban csak 3-, 4- és 5-helyettesítők esetében tehető meg, mivel az orto-helyzetben lévő helyettesítők Hammett- $\sigma$  értékei nem ismeretesek, illetőleg ezekre a Hammett-féle egyenlet szigorúan nem érvényes.

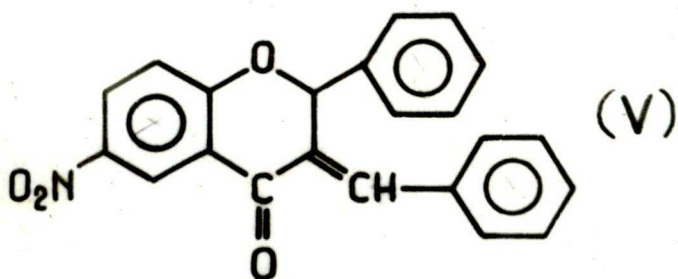
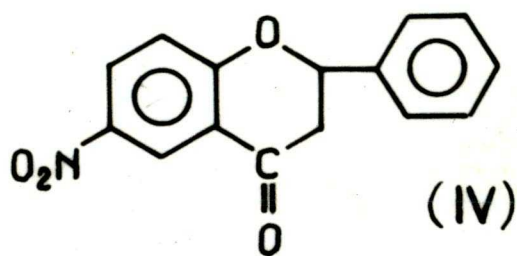
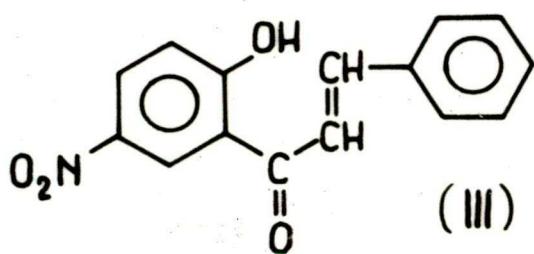
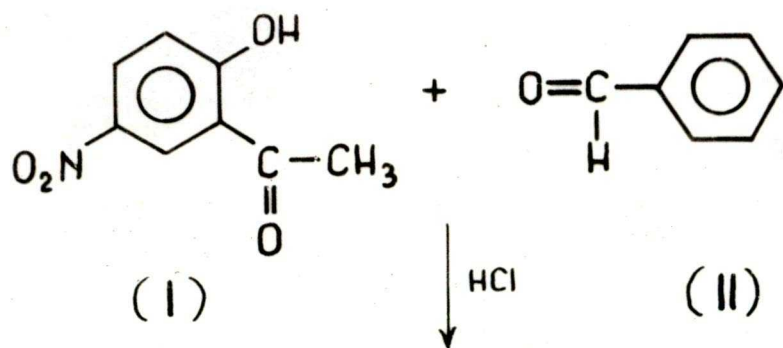
Savas katalizátor jelenlétében lejátszódó kondenzációval 6-hidroxi-, 6-metoxi-, 6-etoxi- és 7,8-di-metoxi-flavanonból és különböző helyettesítőket tartalmazó benzaldehid származékokból állított elő 3-benzilidén-flavanon származékokat St. von Kostanecki /1/. Hasonló módon állított elő H. Ryan és G. Cruess-Callaghan /15/ flavanonból és különböző szubsztituenseket tartalmazó benzaldehid származékokból, K. von Auwers és F. Arndt /16/ 6-metoxi- és 6-metil-flavanonból és benzaldehidből, H. Kramer /17/ flavanonból és benzaldehidből 3-benzilidén-flavanont.

Bizonyos modellek esetén közvetlenül aromás ketonból és aromás aldehidből is elő lehet állítani benzilidén-fla-



vanont. Ezt a direkt szintézist egyes szerzők, mint pl. M.K. Seikel, M.J. Loungsbury, SCh. Wang /18/ és R.P. Shah, N. M. Shah /19/, bázikus közegben hajtották végre, míg T. Széll /20/ sósav katalizátor jelenlétében végbemenő kondenzációval állított elő 3-benzilidén-flavanon származékokat. A savas közegben lejátszódó kalkonképzést vizsgálva Széll megállapította /20/, hogy a kondenzáció során hosszabb-rövidebb ideig tartó melegítést és aldehid felesleget alkalmazva a kalkon mellett egy új termék is képződik, a 3-benzilidén-flavanon. A benzilidén-flavanon képződésének mechanizmusát vizsgálva megállapította, hogy az aromás ketonból /I/ és benzaldehidből /II/ keletkező kalkon /III/ gyűrűzárásával flavanon /IV/ keletkezik. Ez reagál a benzaldehiddel /II/ és 3-benzilidén-flavanon származék /V/ keletkezik. A kalkon savas közegben bekövetkező gyűrűzárása ismert reakció és a flavanon aktív metilén csoportja révén benzaldehiddel aldol-típusú kondenzációra képes /1/, /17/, /21/, /22/. A reakció során a nitrokalkon és flavanon közötti Michael kondenzációnak kis valószínűsége van /21/, /23/.



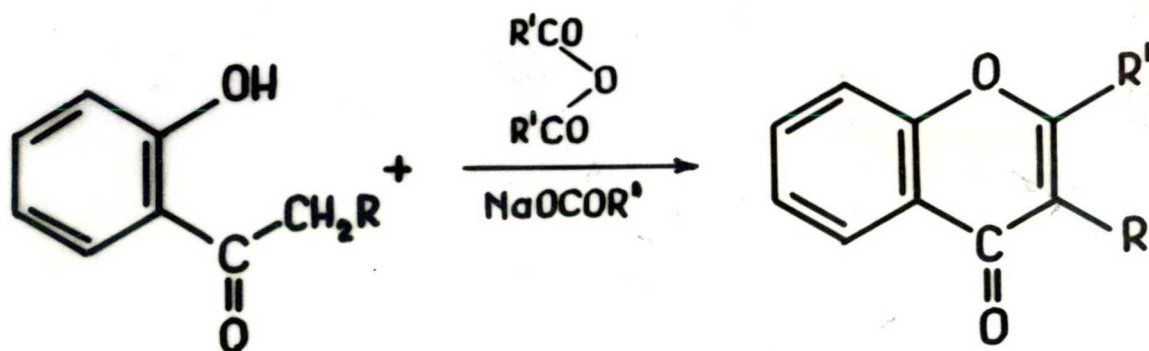




B. / A KOSTANECKI-ROBINSON REAKCIÓ IRODALMÁNAK

ÖSSZEFOGLALÁSA

Kostanecki-Robinson reakció alatt a 2-hidroxifenil-  
-alkil-ketonoknak savanhidrid és a megfelelő karbonsav al-  
káli sója jelenlétében végrehajtott ciklizációját értjük.



**R = H, n-alkyl (max C<sub>16</sub>), iPr, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, X-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, O alkyl,  
O acyl, halogen, CHO**

**R' = n-alkyl, iPr, CH<sub>2</sub>Cl, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, X-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>**

A ciklizáció eredménye egyaránt lehet kromon és kumarin  
/lásd alább/.

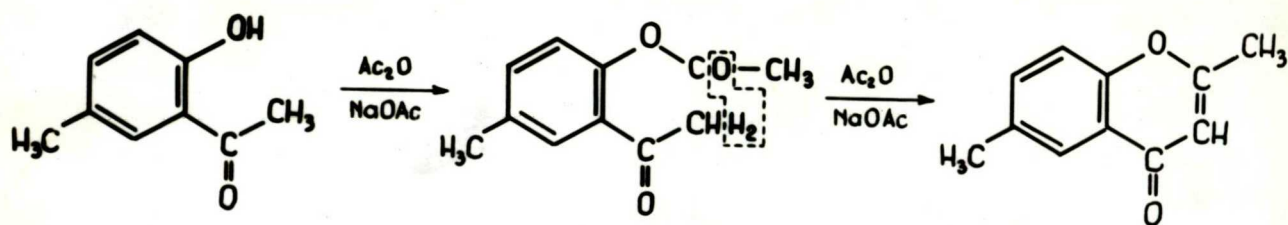


Kostanecki munkatársai, Tahara /24/ és Nagai /25/ jártak először közel ahhoz, hogy a később Kostaneckiről elnevezett acilezési módot általános érvényű reakcióként ismerjék fel, ők azonban a keletkezett vegyület szerkezetét félreismerték. A berni egyetem neves professzorának, von Kostaneckinek érdeme, hogy a folyamatot reprodukálta és igazolta, hogy a reakció során kromonok képződnek /26/, /27/. Azonban már Kostanecki is gyanakodott arra, hogy a reakció során kumarinok is képződnek. /Ezt a tényt később más kutatók igazolták./ Az említett közlemény /26/ megjelenése után az előzőekben jellemzett szintézist hamarosan Kostanecki-reakciónak kezdték nevezni. A reakcióval a későbbiek során több kutató foglalkozott /28/, /29/, akiknek sikerült számos kromont szintetizálni. Közülük kiemelkedik R. Robinson tevékenysége, aki később Allan-nal együtt /30/ kiterjesztette a reakciót flavonok előállítására. Robinsonnak számos közleménye jelent meg e témakörből /28/, /30/, /31/, /32/, /33/, /34/. Ezért az 1930-as években a kromonokhoz vezető szintézist egyre gyakrabban Kostanecki-Robinson szintézisnek, a flavonok előállítására kiterjesztett szintézist pedig Allan-Robinson szintézisnek nevezték az irodalomban. A reakció elnevezése körül még ma is bizonyos konfuzió tapasztalható az irodalomban. A használatos kézikönyvek közül egyesek Kostanecki acilezésről írnak /35/, mások pedig a reakciót a Perkin-szintézis variánsának



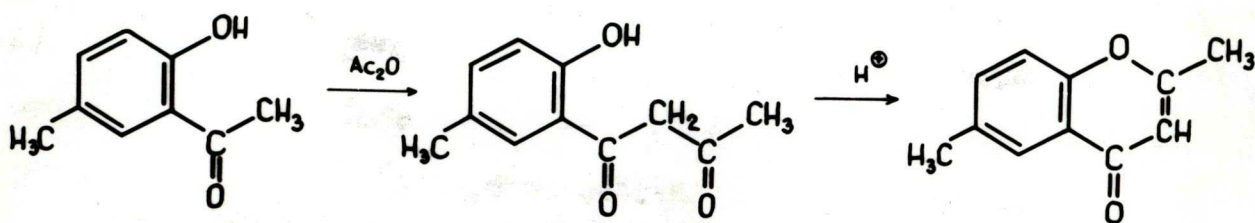
tekintik /36/. A legtöbb szerves kémiai tankönyv és a névvel jelölt szerves kémiai reakciókkal foglalkozó könyvek /37/, /38/ viszont egyértelműen Kostanecki-Robinson reakcióról írnak.

A kromonokhoz vezető acilezést mélyrehatóan tanulmányozta G. Wittig, aki magántanári értekezését ebből a témakörből írta /39/. Munkájának fő érdeme a nagyszámu szintetikus kísérlet, azonban a reakció mechanizmusával kapcsolatos vizsgálódásai és megállapításai uttörő jelentőségűek. A kromonok képződésével kapcsolatban két lehetőséget tétélezett fel. Az egyik szerint a 2-aciloxi-arilalkil-ke-ton közvetlen vízvesztésével /1. ábra/, a másik szerint pedig 1,3-dike-ton közti termék ciklizációjával alakul ki a kromon /2. ábra/.



1. ábra





2. ábra

A kiindulási ketonok azonban karbonsavanhidridekkel forralva 50-100 óra után sem alakultak át diketonokká, ezért Wittig a második elképzelést teljesen elvetette. Sikerült igazolnia, hogy első lépésként az orto-hidroxi csoport acilezése játszódik le, mivel a 2-hidroxi-ketonokból ugyanazokat a végtermékeket nyerte a Kostanecki-Robinson reakció körülményei között, mint a 2-aciloxi-ketonokból. A Kostanecki-Robinson reakció során néha 3-acetil-kromonok is keletkeznek. Schneider korábbi feltételezésével /40/ összhangban Wittig leszögezi, hogy a 3-acetil-kromonok nem a keletkezett kromonok és karbonsavanhidridek között lejátszódó folyamatok eredményei, tehát nem a kromonok

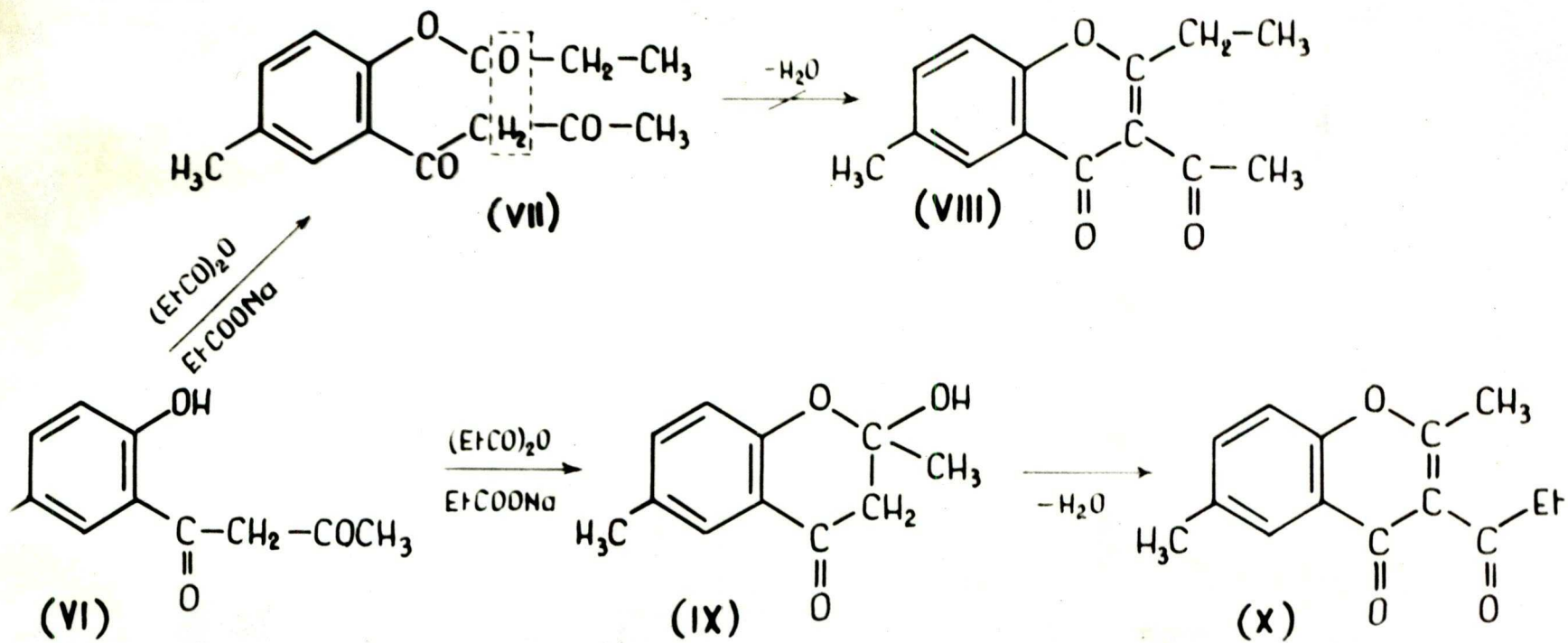


"továbbacilezéséről" van szó. A mechanizmus tanulmányozására 1,3-diketont használt fel Wittig modell-vegyületként: a 2-hidroxi-5-metil-alfaacetyl-acetofenont /VI/ propionsavanhidriddel nátriumpropionát jelenlétében melegítette. Mechanizmus elképzelésének megfelelően 2-etil-3-acetyl-6-metil-kromon /VIII/ képződésére számított, ugyanis a közti terméként képződő propionát /VII/ vízvesztése révén ennek kellett volna képződnie. Azonban ezt a vegyületet nem sikerült izolálnia, hanem helyette 2-metil-3-propionil-6-metil-kromont /X/ kapott /3. ábra/. Ezt a megfigyelést Wittig úgy próbálta értelmezni, hogy a reakció közti termékének egy 2-hidroxi-kromanont, azaz egy hemiketált tételezett fel /IX/, amelyet azonban nem sikerült egyetlen esetben sem izolálnia, mert abból azonnal víz hasad le.

A Kostanecki-Robinson reakció mechanizmusával kapcsolatban Wittig tehát azt a megállapítást tette, hogy az első lépésben keletkező 2-aciloxi-~~etil~~alkil-ke-tonok 2-hidroxi-kromanonná ciklizálódnak. A sima kromonokhoz vezető Kostanecki-Robinson reakcióknál a 2-hidroxi-kromanon vízvesztésével alakul ki a kromon, míg 3-acil-kromonok képződése esetén a 2-hidroxi-kromanon megacileződik /3. ábra/ és csak ezután veszít vizet.

A keletkezett 2,6-dimetil-3-propionil-kromon /X/ szer-



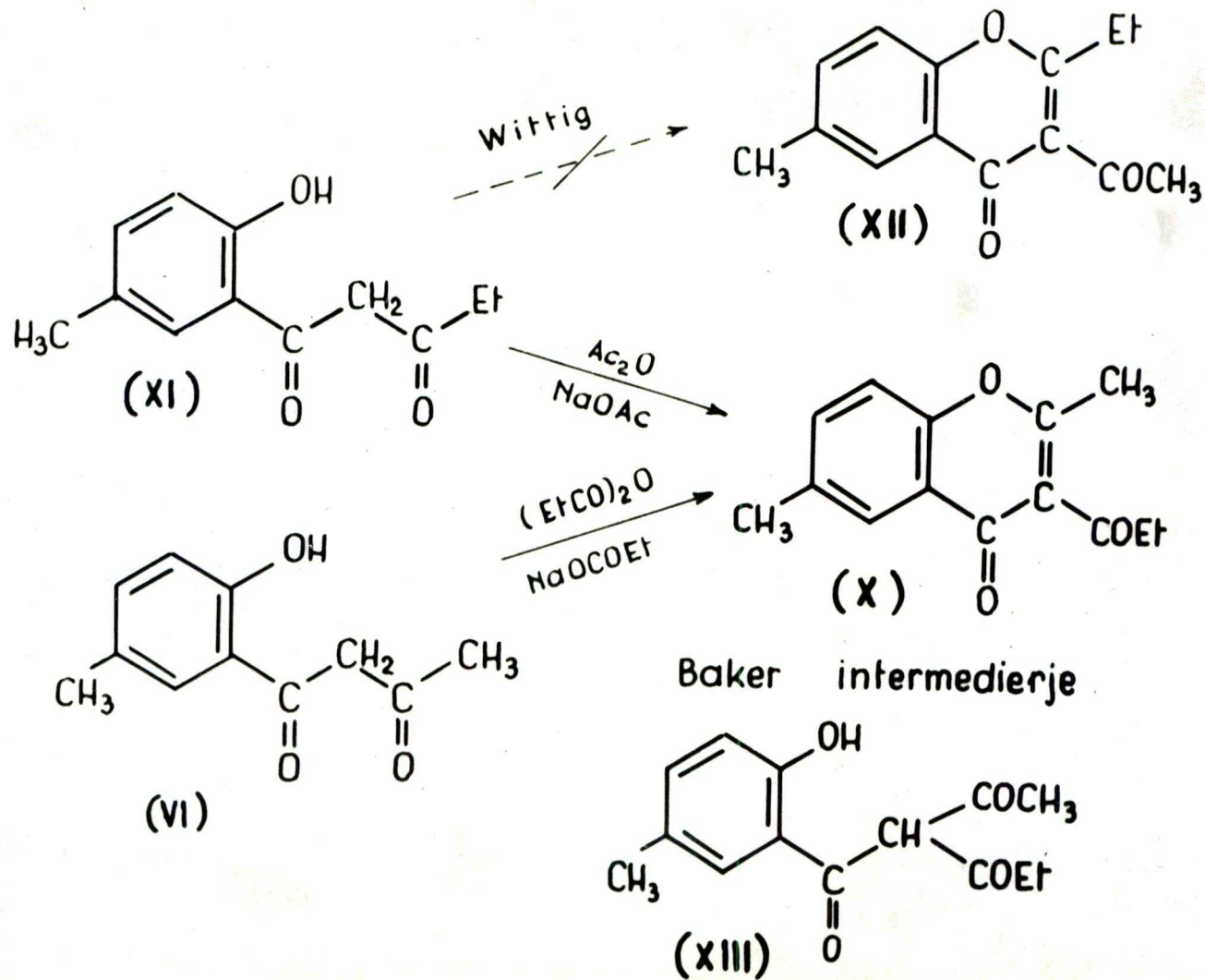




kezetéről Wittig úgy győződött meg, hogy vizes nátrium-karbonáttal főzve a 3-acil-csoport lehidrolizált és az így kapott 2,6-dimetil-kromon ismert vegyület volt /39/.

W. Baker bírálta Wittiget /41/ amiatt, hogy a 3-acil-kromonokat alkalikus hidrolízis révén nyert termékek alapján azonosította. Rámutatott ugyanis arra, hogy alkalikus behatások esetén a  $\gamma$ -piron gyűrű átmenetileg ki nyílhat, majd a savanyításra bekövetkező gyűrűzárás nem feltétlenül ugyanazokat a kromonokat eredményezi, mint amelyből kiindultak. Így a Wittig-féle VIII és X vegyület elvben akár ugyanazt a kromont is eredményezhette volna. Baker gondosan reprodukálta Wittig kísérleteit és a keletkezett vegyületeket más módszerekkel azonosította, s így Wittiggel azonos eredményre jutott. Azonban talált 2 olyan reakciót, amely Wittig mechanizmus-elképzelésével ellentétben állott. Azt találta ugyanis, hogy a 2-hidroxi-5-metil-alfa-propionil-acetofenon /XI/ ecetsavanhidrid és nátriumacetát jelenlétében melegítve ugyanazzá a terméké alakult, mint a 2-hidroxi-5-metil-alfa-acetil-acetofenon /VI/ propionsavanhidrid és nátriumpropionát hatására. Mindkét reakció terméke 2,6-dimetil-3-propionil-kromon /X/ volt. Wittig mechanizmusa szerint XI-ből 2-til-3-acetil-6-metil-kromonnak /XII/ kellett volna keletkeznie, ugyanis a hemiketál acilezése és vízvesztése után ez a termék várható /4. ábra/.





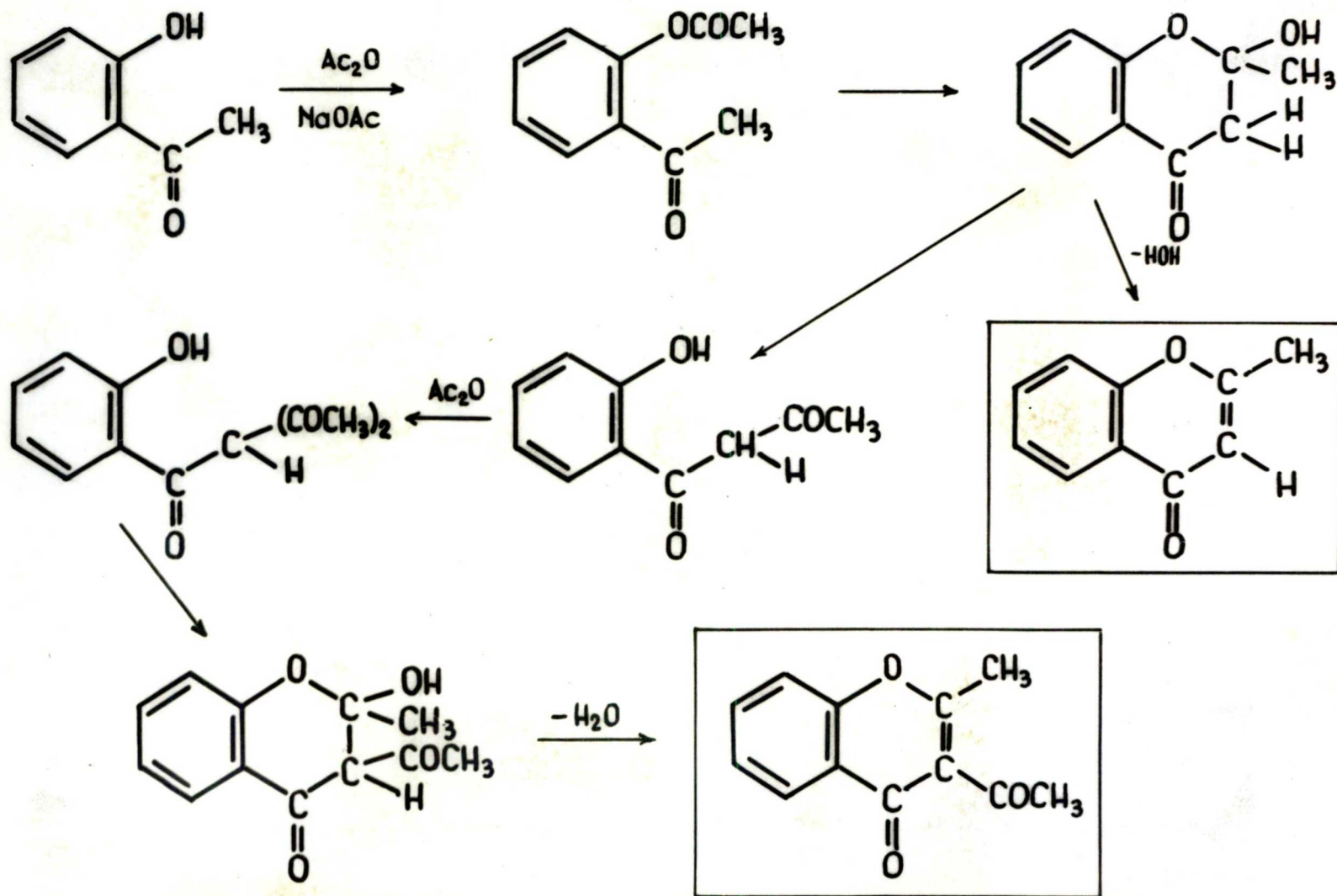


Baker szerint a most említett megfigyelés és Wittig korábbi kísérletei csak azzal a magyarázattal hozhatók összhangba, ha feltételezzük, hogy nem a hemiketál, hanem az 1,3-diketon metilén csoportja acileződik meg. Így XI-ből és VI-ból azonos közti termék, a 2-hidroxi-5-metil-alfa-acetil-alfa-propionil-acetofenon /XIII/ keletkezik, amely gyűrűzárás révén adja a végterméket /V/.

Ezzel az elképzeléssel ellentétben áll Algar és társai véleménye /42/, akik feltételezték, hogy a diketonok fenolos hidroxil csoportja észterifikálás után vizet veszít.

Baker végül arra a végkövetkeztetésre jutott, hogy kromonok és 3-acil-kromonok a következő mechanizmus szerint képződnek /41/:







Baker mechanizmusa nem jelenti Wittig mechanizmusának teljes tagadását, azonban azt módosítja és továbbfejleszti. Baker mechanizmusát ma is idézik és elfogadottnak tekintik a kézikönyvek, monográfiák és tankönyvek /35/, /36/, /38/, /43/, /44/, /45/. Minden szerző megegyezik abban, hogy a reakció - Bakerrel összhangban - fenolos hidroxil csoport észterifikálásával kezdődik. Ezt Wittig és Baker megállapításai szerint 2-hidroxi-kromanon intermedier keletkezése követi, amelyből vízvesztéssel a végtermék, vagy pedig Baker szerint bázis hatására bekövetkező gyűrűfelnyílással diketon keletkezik. A diketon C-acilálásának bizonyítására Baker megemlíti, hogy amennyiben ez a lépés a fenolos oxigénről történő acil átrendeződés lenne, úgy nem lehetne XI-ből és VI-ből azonos terméket kapni. A C-acilált diketon ismét 2-hidroxi-kromanonná záródik, amely azonban már 3-acilezett származék és ez dehidratálódással 3-acil-kromonná alakul.

A Kostanecki-Robinson reakciót hosszú ideig kromonok előállítására általános érvényűnek tekintették. Perkin munkássága révén viszont már 1868 óta ismert tény, hogy szalicilaldehidből karbonsavanhidridek és azok nátriumsói hatására kumarinok képződnek /46/. Gattermann és munkatársai a századforduló körül hasonló módon szintetizáltak számos kumarint /47/, /48/. Wittig ismerte fel először, hogy a Kostanecki-Robinson reakció iránya nem egyértelmű,



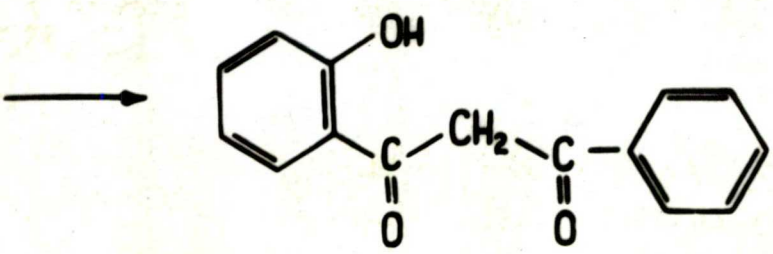
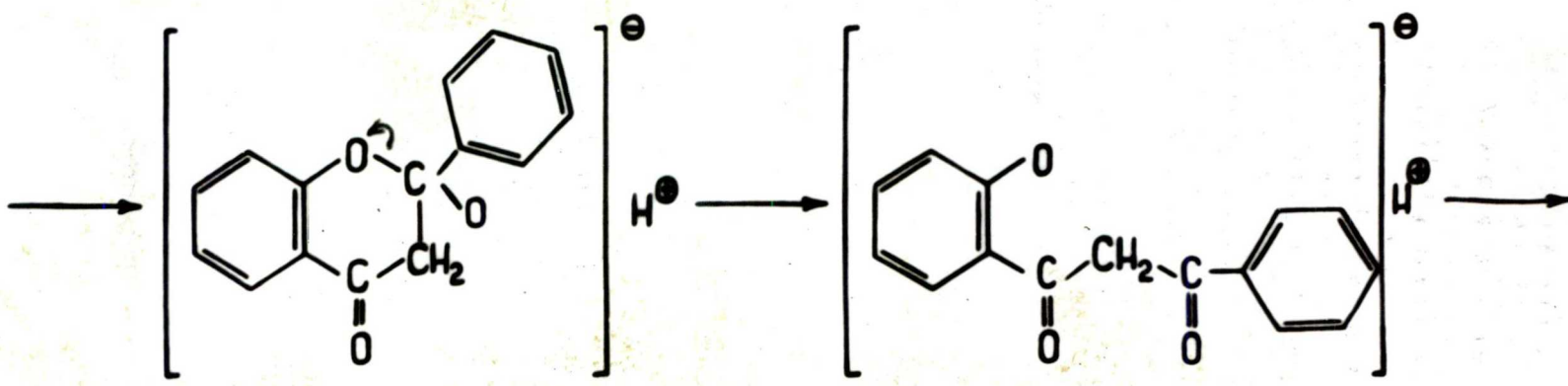
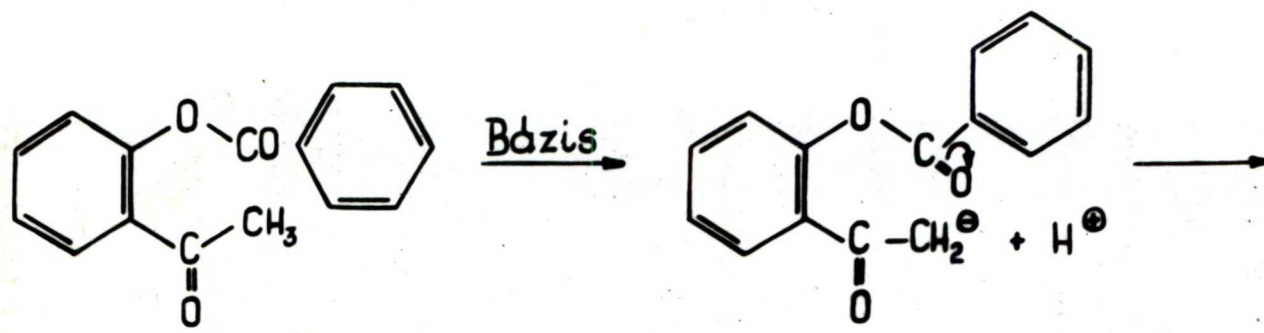
a kromonok mellett kumarinok is képződnek /49/. Azonban Wittig nem foglalkozott azzal, hogy milyen tényezők befolyásolják a reakció irányát. A század első harmadában a reakció irányát azért nem tudták egyértelműen eldönteni, mert nem voltak megbízható módszerek az izomer kromon-kumarin vegyületek megkülönböztetésére. Wittig és az őt megelőző kutatók más módszerekkel szintetizáltak kromonokat és ezzel azonosították termékeiket, azonban ez a bizonyítás sok esetben analógiákra hivatkozva elmaradt. Baker 1925-ben felülvizsgált egy sor kromonnak vélt vegyületet és sorban igazolta róluk, hogy kumarinok /50/. Wittig korábbi megfigyelését megerősítve Heilbron és munkatársai 1933-ban szintén hangsúlyozzák, hogy a Kostanecki-Robinson reakció nem tekinthető általános kromon szintézisének /51/. Azóta is számos kísérleti tény tanúsítja, hogy a Kostanecki-Robinson reakció kumarinokat is szolgáltat /52/, /53/, /54/. Heilbron és munkatársai megállapították, hogy a reakció irányát 3 tényező befolyásolja /51/, /55/: a hidroxil acetaron minősége, az alkalmazott savanhidrid, valamint alkáli sójának minősége. A reakció irányát legdöntőbb mértékben az első tényező határozza meg. A kiindulási hidroxil acetaron természete úgy befolyásolja a reakció irányát, hogy az alkil oldallánc növekvő szénatomszáma fokozza, vagy kizárólagossá teszi a kromonképződést /51/, /55/, /56/, /57/, /58/, /59/, /60/, /61/, /35/. A kondenzálószer és az anhidrid hatása csak abban



az esetben vizsgálható egyértelműen, ha a karbonsav alkáli sója és a karbonsavanhidrid azonos acil részektől épül fel. Ellenkező esetben ugyanis vegyes anhidridek és bizonyos egyensúly értelmében vegyesen előforduló karbonsav sók jelenlétével is számolni kell. Megállapították, hogy az anhidrid szénatomszámának növekedése nem kedvez a kromonképződésnek. A karbonsav alkáli sójának a láncnövekedése is a kumarinok képződésének kedvez. Mindenesetre az utóbbi két faktor hatása lényegesen kisebb, mint a kiindulási keton szerepe /51/, /55/. A kumarin-képződésre és annak mechanizmusával kapcsolatos irodalmi előzményekre nem kívánok kitérni, mivel ez témaköröm határain kívül esik.

A Kostanecki-Robinson reakció egyik döntő lépése az 1,3-diketon keletkezése. Ez lényegében egy Baker-Venkataraman féle átrendeződés. Ezt az átrendeződést, mint ismeretes, egymástól függetlenül W. Baker és K. Venkataraman fedezték fel 1933-ban /41/, /62/, /63/, /64/. Az átrendeződés lényegileg abból áll, hogy 2-aroiloxi-acetaronok bázikus ágensek jelenlétében 2-hidroxi-diaroil-metán származékká alakulnak át. Baker benzoilezett rezacetofenonnal végezte eredeti kísérleteit, s azt tapasztalta, hogy mindig az orto-aroil-csoport vándorlása következett be. A reakció mechanizmusára vonatkozóan Baker kimutatta, hogy bázis katalizálta intramolekuláris Claisen reakció játszódik le.







Bizonyos esetekben az átrendeződést intermolekuláris reakció is kísérheti. Az orto-hidroxi- $\beta$ -diketonok némelyike kromonokká illetve flavonokká ciklizálódik. Ez általában savas behatásra következik be.

Wheeler és munkatársai számos munkát jelentettek meg e témakörből, amelyek közül jelentős Doyle és Wheeler 1948-ban közzétett munkája /65/. E munka a mechanizmussal foglalkozik és a korábbi munkákkal összhangban /66/, /67/, /68/ azt a következtetést vonja le, hogy ugynevezett belső Claisen-kondenzációval van dolgunk. A Claisen-kondenzációk észterek és ketonok között játszódnak le bázisok hatására és a szóbanforgó átrendeződés esetén ugyanazon az anyagon, a 2-aróiloxi-acetaronokon belül, adva van az észter és keton csoport egyaránt. A Baker-Venkataraman reakció első lépése a karbanion kialakulása, amit a transzformálószer a karbonilhoz képest  $\alpha$ -helyzetű szénatomról történő protonleszakítással hoz létre. Az észter rész karboniljának szerepe a polarizáltságból kifolyólag elektrofil, s így kapcsolatot létesít a deprotonálódott karbanionnal. Az így kialakult köztitermék-anion diketonná alakul. A diketont a legujabb időkig többen is izolálták /69/.

A Baker-Venkataraman átrendeződésnél transzformálószerként alkalmazhatók fémek, /ezek annál hatásosabbak, minél bázikusabb az illető fém/, továbbá az ugynevezett Claisen-bázisok /pl.: nátriumhidroxid, káliumhidroxid, nátriumhidrid, nátriumfenolát, nátriumperoxid stb./. Vi-

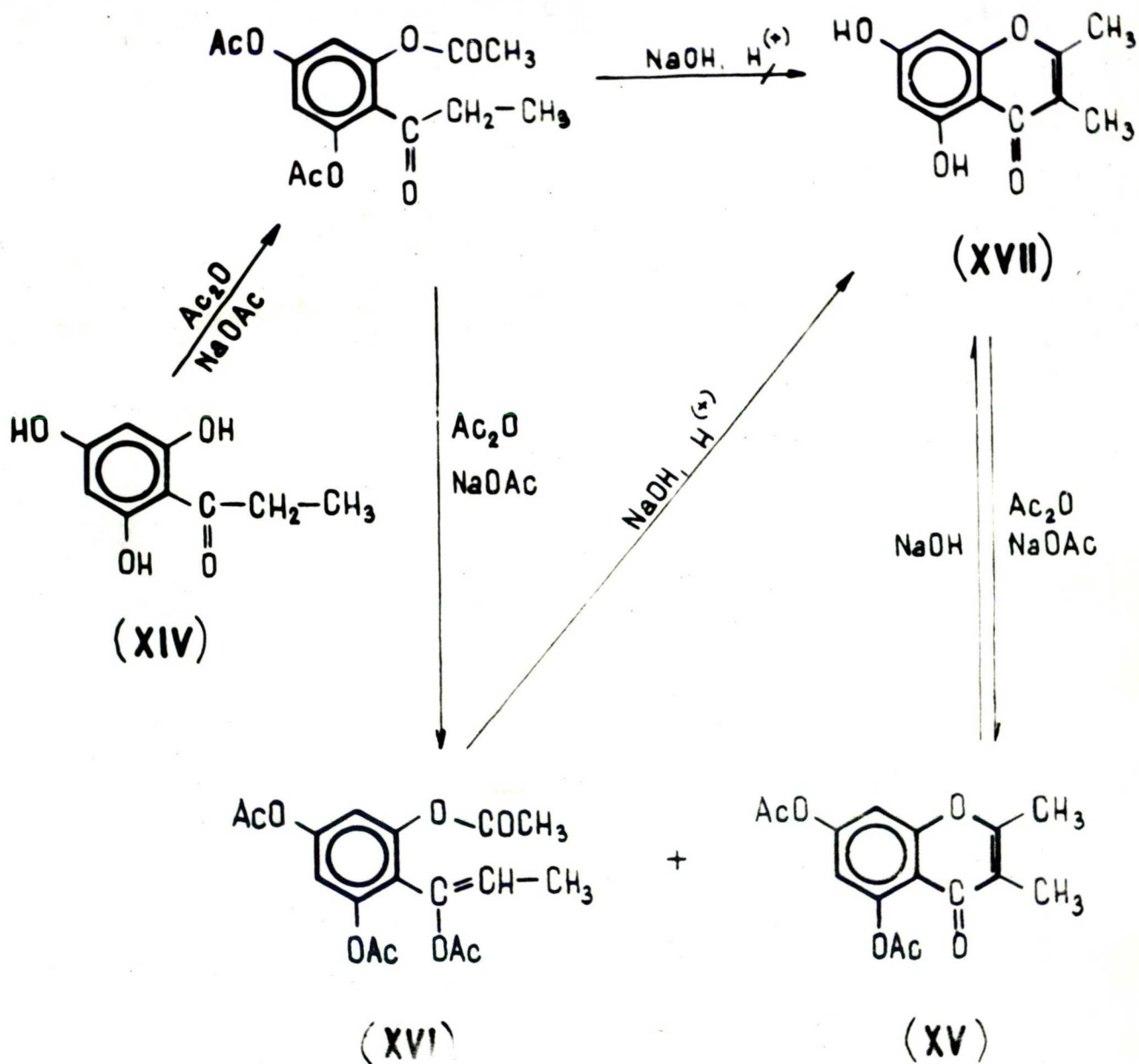


szont savanyu katalizátorok, amilyen pl. a bórtrifluoridéterát, nem alkalmasak az átrendeződés kiváltására /70/. Oldószerként korábban főleg benzolt és toluolt alkalmaztak, később pedig főleg piridint, acetont, dioxánt, étert és alkoholt. A helyettesítők hatását vizsgálva Doyle és munkatársai megállapították /65/, hogy a fenolrész magjába vitt elektronküldő csoportok gátolják, míg az aroil rész elektronszívó helyettesítői elősegítik a reakciót. Toole és Wheeler 1956-ban rámutattak arra /71/, hogy korábbi megállapításaikkal szemben az átrendeződés transzformálószer nélkül, csupán hő hatására is lejátszódik. A Baker-Venkataraman reakció intramolekuláris karakterét végérvényesen radiokarbonnal történő indikációval Schmid és Banholzer igazolták /72/.

A Baker-Venkataraman átrendeződés sajátos esetével találkozhatunk T. Széll egyik megfigyelésénél /73/, /74/, /75/, /76/, /77/. A megfigyelés szerint az orto-aciloxi-fenil-alkil-ke-tonok enolészterei bázis hatására  $\gamma$ -piron gyűrűvé ciklizálhatók. Ez a ciklizáció új típusu átalakulás, amelyről az irodalomban korábban még nem esett szó. T. Széll azt tapasztalta /73/, hogy 2,4,6-trihidroxipropiofenont /XIV/ ecetsavanhidrid és ömlesztett nátriumacetát jelenlétében melegítve a várt terméken /5,7-diacetoxi-2,3-dimetil-kromon, XV/ kívül a 2- $\alpha$ -acetoxi-propenil-benzol-1,3,5-triol-triacetát /XVI/ is izolálható. Ez az



u.n. enolacetát vizes bázissal való kezelés, majd sav hatására 5,7-dihidroxi-2,3-dimetil-kromont /XVII/ adott:





Az orto-aciloxi-enolésztereket könnyebb piridin jelenlétében előállítani orto-hidroxifenil-alkil-ke-tonok acilezésével, mivel ilyen körülmények között kromonok nem keletkeznek, míg nátriumacetát jelenlétében végezve az acilezést kromonok is képződnek. Az enolészterek keletkezésénél első lépés az orto-hidroxil csoport acilezése, ezt követi a karbonil csoport enol formában való acileződése. Orto-aciloxi csoport hiányában az enolészter formát nem lehetett előállítani. A tanszéken számos orto-aciloxi-enolésztert készítettek el és alakították át megfelelő kromonná vizes alkoholban bázissal való kezelés útján /76/.

A ciklizáció mechanizmusának eldöntésénél igazolni kell, hogy az orto-aciloxi csoport vagy az enolos acil csoport vesz részt a gyűrűs formában. Ha a kromon az enolésztert foglalja magában, úgy egy Claisen-Haase átrendeződéssel állunk szemben, ha viszont az aciloxi csoport vesz részt, a mechanizmus hasonló a Baker-Venkataraman reakcióhoz. A folyamat tehát elképzelhető a Claisen-Haase-féle átrendeződés útján, amely  $\beta$ -aciloxi-kri-látoknak izomer diacil-acetátokká történő átrendeződése. A Claisen-Haase-féle átrendeződés általános esete /78/:



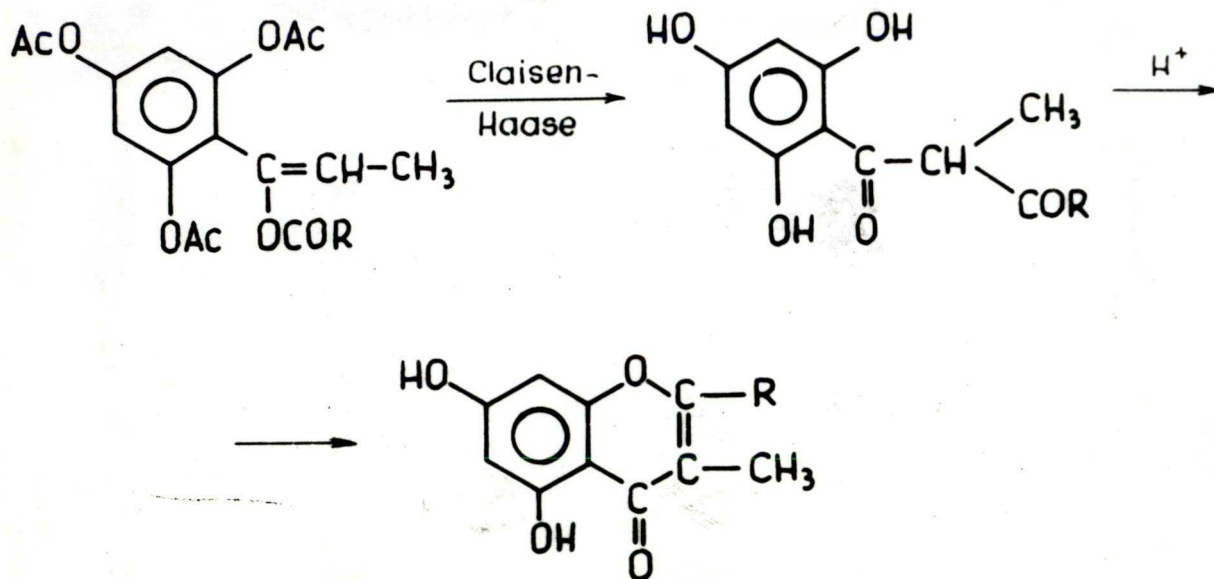


Az átrendeződést 1900-ban fedezték fel /79/ az acetecet-észter enolacetátjának bázikus katalizátor hatására be-  
következő etil-diacetil-acetáttá történő átalakulásánál.



A felfedezők szerint a reakció intermolekuláris. Az átren-  
deződést nemcsak bázisok, hanem bizonyos savak /pl. bór-  
trifluorid/ is katalizálják /80/, sőt egyes esetekben pusztán hő hatására /81/ vagy fotokémiai besugárzás útján is  
kiváltható /82/. Az Alkalmazott Kémiai Tanszéken felismert  
átalakulásban is feltételezhető egy, a Claisen-Hase-féle  
átrendeződésnek megfelelő lépés, és pedig a következő:



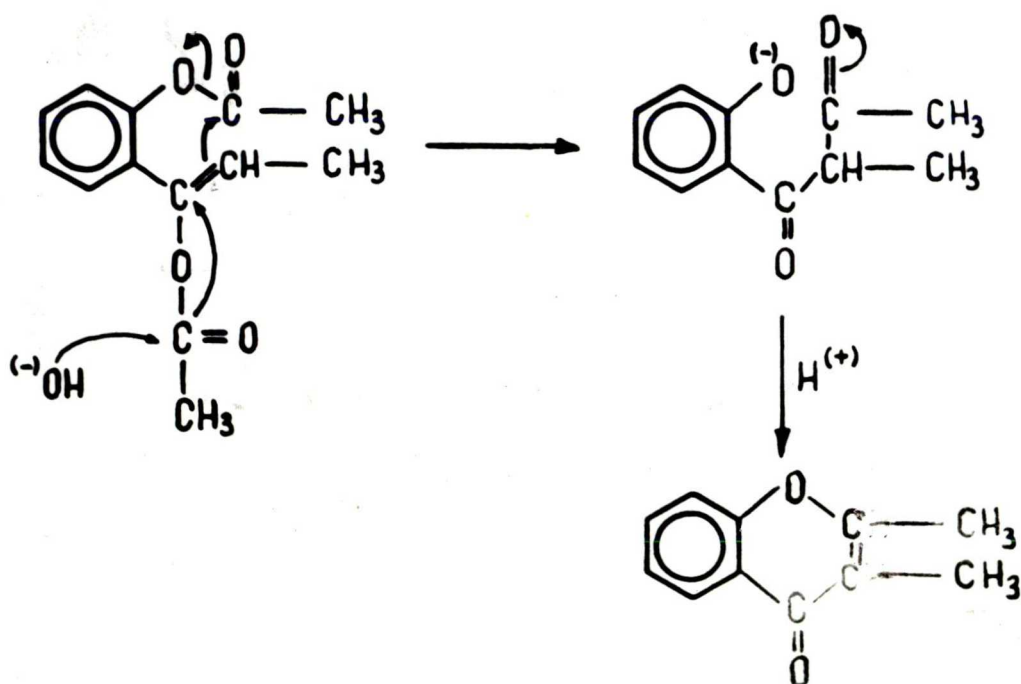


T. Széll vizsgálódásaiból azonban kitűnt, hogy a vándorló acil csoport - tehát az, amely az 1,4-piron gyűrűt kialakítja - minden bizonnyal nem az enolos, hanem a fenolos orto-hidroxi csoport észterét képező savgyök. Ezek szerint a reakció nem lehet Claisen-Haase típusú. /Erre utal egyébként az a körülmény is, hogy a dezoxibenzoïn enolacetátja nem szenved Claisen-Haase átrende-



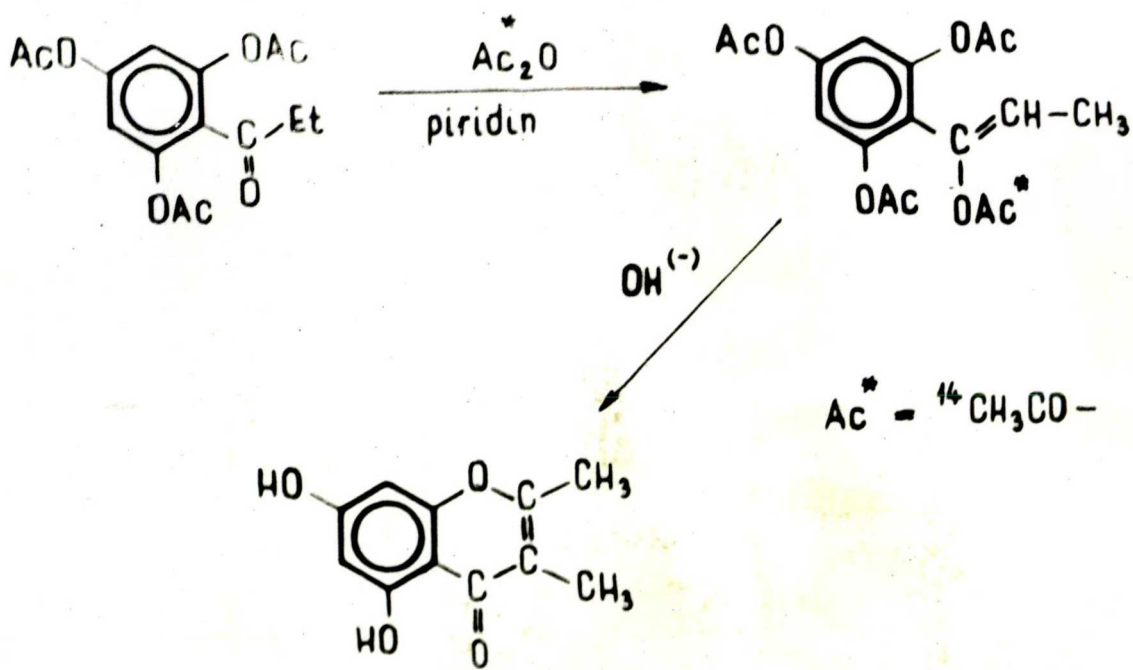
ződést a szokásos alkalikus vizes körülmények között /76/./ A feltételezett mechanizmus a Baker-Venkataraman-féle átrendeződéssel analóg, azonban nem klasszikus Baker-Venkataraman átrendeződés, ugyanis a 2,4,6-triacetoxi-propiofenonon nem lehet a Baker-Venkataraman átrendeződést kiváltani. Az orto-aciloxi-fenil-alkil-ke-tonok enolésztereinek gyűrűzárása annyiban tér el a klasszikus Baker-Venkataraman reakciótól, hogy a karbonilhoz képest  $\alpha$ -helyzetű szénatom deprotonálódása nem protonextrakcióval, hanem enolizációval valósul meg. A karbanion kialakulása tehát itt más úton zajlik le. A karbanion azonnal tovább alakul. Tulajdonképpen a ciklizáció során egy intramolekuláris elektrofil addíció játszódik le az orto-aciloxi csoport karbonil szénatomja és az enolos kettős kötés között, amelyet egy tautomer anion kialakulása közben a fenolos észterkötés hasadása kísér. /Ezen tautomer anion létezése lehet az enolészter kromonná való átalakulása alatt megfigyelt sárga szín magyarázata./ A kialakult diketon sav hatására adja a kromogyűrűt:





A ciklizáció mechanizmusának eldöntésére izotópos módszerrel hajtottak végre reakciókat /74/. Metil csoportján jelzett  $C^{14}$  atomot tartalmazó ecetsavanhidrid segítségével állították elő a 2,4,6-triacetoxi-propiofenonból annak tetraacetátját és ezt ciklizálták kromonná:





Amennyiben a nyert kromon nem radioaktív, ez egyértelműen bizonyítja, hogy a ciklizációban az orto-aciloxi csoport vesz részt. Mivel azonban a molekulában már benne lévő acetyl csoport és a radioaktív acetyl csoport között csere játszódhat le, a talált terméknek volt radioaktivitása, így a kísérletek nem vezettek egyértelműen értékelhető ered-



ményre. /Már az enolacetát radioaktivitása is 1,5-2-szer nagyobb volt, mint a várt érték./ Azonban a nyert kromon kisebb radioaktivitást mutatott, mint az olyan kromon, amelyet az összes acil csoportján jelzett szénatomot tartalmazó tetraacetátból állítottak elő. Ez a kísérleti eredmény a Baker-Venkataraman átrendeződéshez hasonló mechanizmus alapján értelmezhető, de egy kisebb mértékben egyidejűleg lejátszódó Claisen-Haase átrendeződés sem zárható ki teljesen. Azt, hogy a végtermék kromon radioaktivitása milyen mértékben acilcsere és milyen mértékben esetleg egy Claisen-Haase átrendeződés eredménye, nem lehetett megállapítani. Figyelembe kell venni azonban azt, hogy a nyert kromon radioaktivitása megfelelt a csak az enolos acilen jelzett tetraacetát mért és várt radioaktivitása közötti különbségének, ugyanis ez erősen amellett szól, hogy a kromon radioaktivitásának oka egyszerű acilcsere és nem Claisen-Haase típusú átrendeződés.

Az enolacetát ciklizációja nemcsak vizes bázisok hatására következik be, hanem a Kostanecki-Robinson reakció körülményei között is /75/. A 2,4,6-trihidroxi-propiofenon esetében a szokásos módon végrehajtott Kostanecki-Robinson reakciót vékonyréteg kromatográfiás uton követve /75/, a reakció lépései a következők:



2,4,6-trihidroxi-propiofenon



2,4,6-trihidroxi-propiofenon-monoacetát



2-hidroxi-4,6-diacetoxi-propiofenon



2,4,6-triacetoxi-propiofenon



2,4,6-triacetoxi-propiofenon-enolacetát



2,3-dimetil-5,7-diacetoxi-kromon

Ez az eredmény egy vonatkozásban lényegesen újat mond a Kostanecki-Robinson reakció Baker által értelmezett mechanizmusával szemben, mégpedig azt, hogy a reakció enolacetát köztiterméken keresztül valósul meg /83/.

**III. SAJÁT KISÉRLETI EREDMÉNYEK LEIRÁSA  
ÉS ÉRTÉKELÉSE**

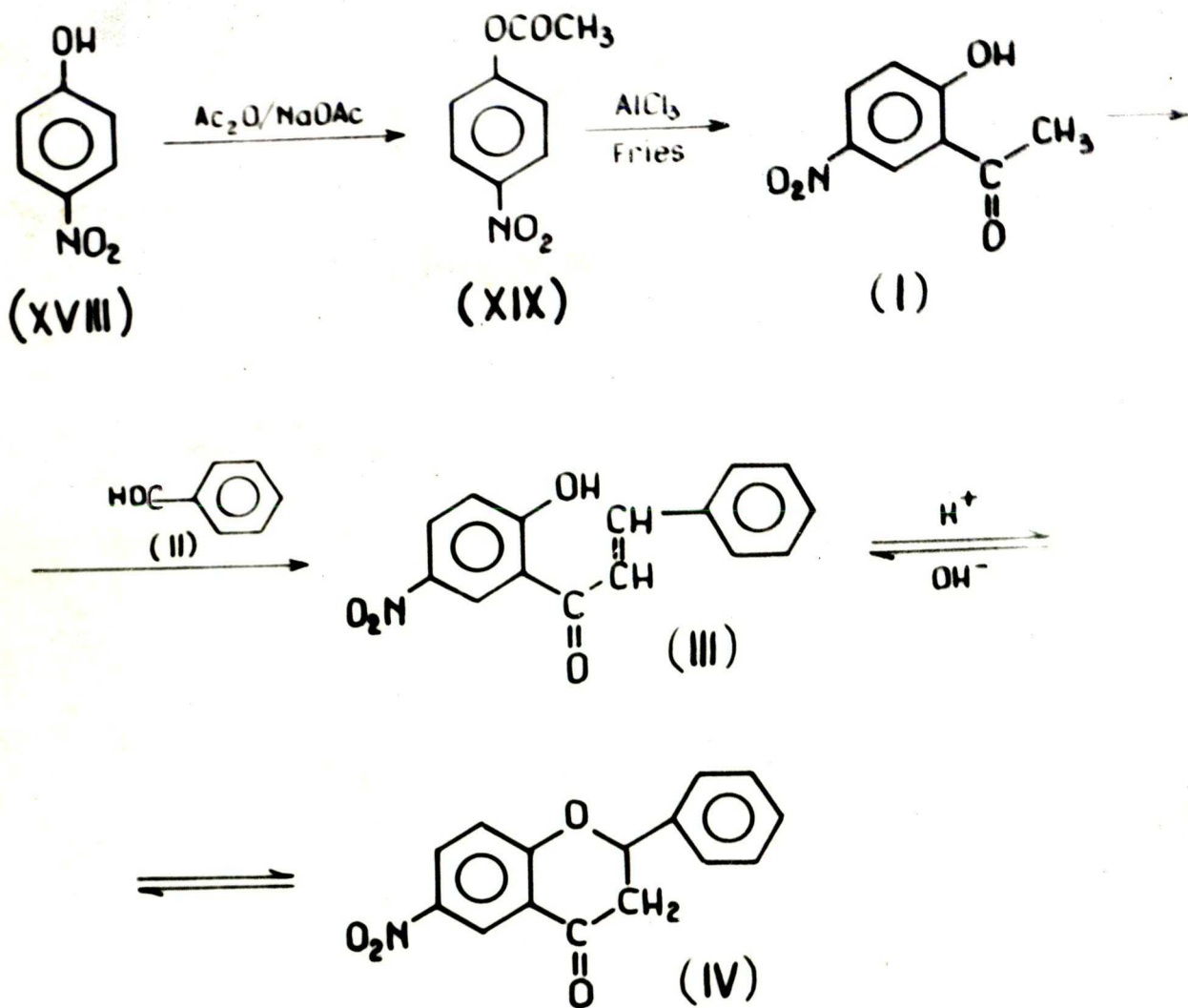


A./ BENZILIDÉN-FLAVANONOK SZINTÉZISE

Kísérleti munkám során a különböző benzilidén-flavanon származékokat háromféle úton próbáltam előállítani:

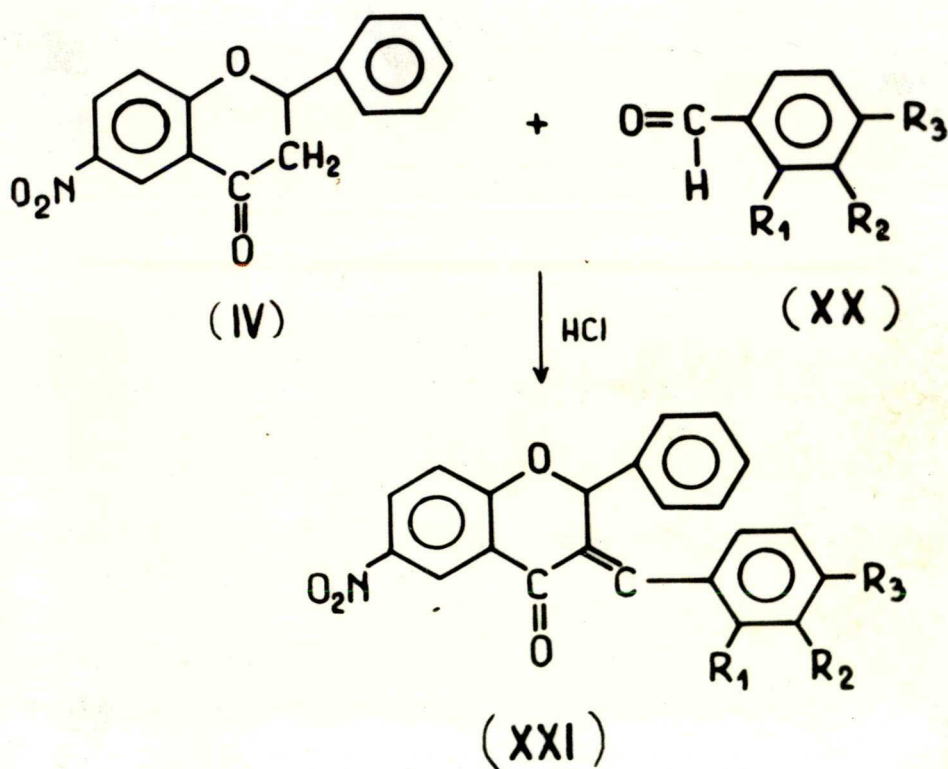
1./ Kostanecki és munkatársai által alkalmazott módszert /1/ követve 6-nitro-flavanon és különböző benzaldehyd származékok kondenzációjával. A kiindulási 6-nitro-flavanont következőképpen állítottam elő /5. ábra/:

Para-nitro-fenol /XVIII/ acetilezésével /84/ állítottam elő a para-nitro-fenilacetátot /XIX/, ennek Fries-átrendeződésével /85/ nyertem az 5-nitro-2-hidroxi-acetofenont /I/. Utóbbit benzaldehyddel /II/ reagáltatva /85/ kaptam az 5'-nitro-2'-hidroxi-kalkont /III/, amely sósavos közegben 6-nitro-flavanonná /IV/ izomerizálódott /86/. /5. ábra/ A 6-nitro-flavanon /IV/ a 6.számú ábrán látható módon reagál a különböző szubsztituenseket tartalmazó benzaldehydekkel /XX/, miközben a megfelelő 3-benzilidén-6-nitro-flavanon származék /XXI/ keletkezik.



5. ábra





6. ábra

A fenti módszer analógiájára előállítottam az irodalomban ismeretlen 5'-nitro-2'-hidroxi-4-metil-kalkont és ennek ugyancsak ismeretlen izomerjét a 6-nitro-4'-metil-flavanont. Utóbbiból 4-metilbenzaldehyddel száraz sósavgáz jelenlétében, etanolos közegben lejátszódó kondenzációval 3-/4-metil -benzilidén/6-nitro-4'-metil-flavanont nyertem.



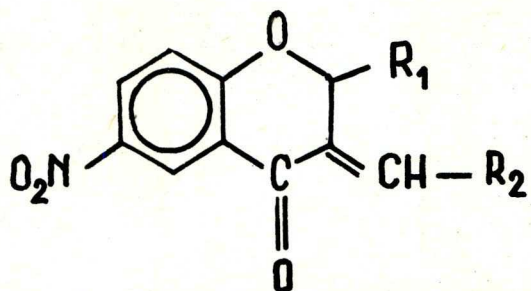
2./ R.P. Shah és N.M. Shah módszerével /19/ megkíséreltem 5-nitro-2-hidroxi-acetofenonból és 3-fluor-, 4-fluor- és 4-izopropil-benzaldehidből előállítani a megfelelő benzilidén-flavanonokat lugos körülmények között. Többszöri ismétlés után sem sikerült ilyen módszerrel benzilidén-flavanont nyernem, a reakció eredményeként ehelyett a megfelelő kalkonhoz jutottam.

3./ Széll direkt módszerével /20/ sósavas közegben 5-nitro-2-hidroxi-acetofenonból és 4-metil-benzaldehidből, valamint 3-fluor-benzaldehidből állítottam elő a megfelelő benzilidén-flavanonokat, amelyek az irodalomban ismeretlenek voltak. Ezzel a módszerrel előállított benzilidén-flavanonok jellemző adatait az 1. számú táblázat tartalmazza. Megkíséreltem más benzaldehid származékok esetén is a módszert alkalmazva benzilidén-flavanonokat előállítani, azonban a kísérletek nem jártak eredménnyel. Egyes kísérletek eredménytelensége és a sikeres kísérletek rossz hozama azzal magyarázható, hogy a benzilidén-flavanonok képződése kalkonon és flavanonon keresztül valósul meg, de az egyes lépések lejátszódásához szükséges körülmények nem azonosak. A kalkon flavanonná izomerizálásához sokkal hosszabb idők és erélyesebb körülmények szükségesek, mint a flavanonból történő benzilidén-flavanon képződéshez. Az izomerizáció körülményei között a feltehetően képződő benzilidén vegyületek elgyantásodnak.



1. táblázat

Sor- szám	Benzal- dehid	Képződött benzilidén-flavanon							
		N é v	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Termelés [%]	O.p. [C°]	Összeg- képlet	N §	
								Számi- tott	Talált
1	4-metil-	3-/4-metil-benzilidén/- -6-nitro-4'-metil- -flavanon	4-CH <sub>3</sub> - -fenil-	4-CH <sub>3</sub> - -fenil-	11,0	185-7	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	3,6	3,7
2	3-fluor-	3-/3-F-benzilidén/- -6-nitro-4'-fluor- -flavanon	3-F- -fenil-	3-F- -fenil-	8,8	187-9	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> F <sub>2</sub>	3,6	3,5





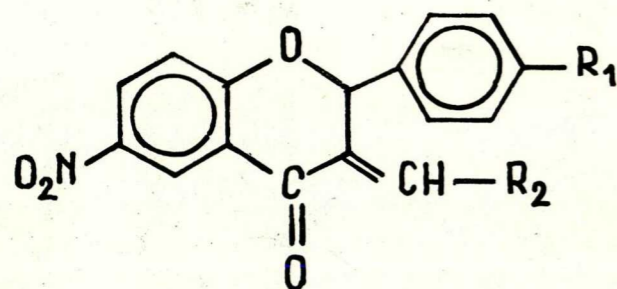
Mivel a három módszer közül kétségtelenül Kostanecki módszere bizonyult legeredményesebbnek, ezt a módszert tanulmányoztam részletesebben /87/. Ezzel a módszerrel előállítottam 14 új, az irodalomban ismeretlen benzilidén-flavanon származékot. Ezek jellemző adatait a 2. számú táblázatban foglaltam össze. A 6-nitro-4'-metil-flavanonból és 4-metil-benzaldehydből nyert benzilidén-flavanont Széll direkt módszerével is előállítottam, de lényegesen rosszabb hozammal. A kísérleteket minden esetben sósavgáz katalizátor jelenlétében hajtottam végre. A vegyületek optimális előállítási körülményeinek felderítése céljából számos kísérletet végeztem, amelyek során változtattam a sósavgáz bevezetésének idejét, a telítést követő refluktálás idejét és a benzaldehyd származékok alkalmazott mennyiségét. Ezen kísérletek eredményeiből kitűnt, hogy a fenti tényezők jelentős mértékben befolyásolják az előállítani kívánt benzilidén-flavanonok hozamát. Ezek a tényezők összefüggésbe hozhatók a kondenzáció során alkalmazott benzaldehyd származékok Hammett-féle szubsztitúciós konstansával.

A kapott anyag mennyiségét a sósavas telítés ideje úgy befolyásolja, hogy a szükségesnél rövidebb ideig tartó, sósavas telítés esetén nem, vagy csak kismértékben játszódik le a reakció és csekély mennyiségű benzilidén-flavanon keletkezik. A kívánatosnál hosszabb telítés esetén pedig "tulfut" a reakció és kátrányos anyagok keletkeznek, amelyekből többnyire nem sikerült benzilidén-flavanont izolálni. Egyes benzaldehyd származékoknál már a te-



2. táblázat

Sor- szám	Flavanon	Aldehid	Képződött benzilidén-flavanon						
			R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Termelés %	O.p. / C° /	Összegképlet	N %	
								Számított	Talált
1	6-NO <sub>2</sub> -	4-CH <sub>3</sub> -benzaldehyd	H-	4-CH <sub>3</sub> -fenil-	74,5	178-79	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	3,8	3,7
2	6-NO <sub>2</sub> -	4-iPr-benzaldehyd	H-	4-iPr-fenil-	80,9	163	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	3,5	3,5
3	6-NO <sub>2</sub> -	4-OH-benzaldehyd	H-	4-OH-fenil-	32,7	186-88	C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub>	3,8	3,7
4	6-NO <sub>2</sub> -	4-OCH <sub>3</sub> -benzaldehyd	H-	4-OCH <sub>3</sub> -fenil-	81,0	153-54	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub>	3,6	3,7
5	6-NO <sub>2</sub> -	2-OCH <sub>3</sub> -benzaldehyd	H-	2-OCH <sub>3</sub> -fenil-	53	168-70	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub>	3,6	3,7
6	6-NO <sub>2</sub> -	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -benzaldehyd	H-	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -fenil-	28,8	181-82	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub>	3,5	3,5
7	6-NO <sub>2</sub> -	4-F-benzaldehyd	H-	4-F-fenil-	85,5	172-73	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> F	3,7	3,8
8	6-NO <sub>2</sub> -	3-F-benzaldehyd	H-	3-F-fenil-	69,1	158-59	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> F	3,7	3,7
9	6-NO <sub>2</sub> -	2-F-benzaldehyd	H-	2-F-fenil	50,9	153	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> F	3,7	3,6
10	6-NO <sub>2</sub> -	4-Br-benzaldehyd	H-	4-Br-fenil	64,0	195-96	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> Br	3,2	3,3
11	6-NO <sub>2</sub> -	2,5-diOCH <sub>3</sub> -benzaldehyd	H-	2,5-diOCH <sub>3</sub> -fenil-	85,3	197-98	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>6</sub>	3,4	3,3
12	6-NO <sub>2</sub> -	3,4-dioximetilén-benzaldehyd	H-	3,4-dioximetilén-fenil-	76,3	220-22	C <sub>23</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>6</sub>	3,5	3,6
13	6-NO <sub>2</sub> -	Fenantren-9-aldehyd	H-	9-fenantril-	53,7	235-37	C <sub>30</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	3,1	3,2
14	6-NO <sub>2</sub> -	Naftalán-1-aldehyd	H-	1-naftil-	46,6	208-209	C <sub>26</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	3,4	3,4
15	6-NO <sub>2</sub> -4'-CH <sub>3</sub> -	4-CH <sub>3</sub> -benzaldehyd	CH <sub>3</sub> -	4-CH <sub>3</sub> -fenil-	75,1	186-87	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	3,6	3,7





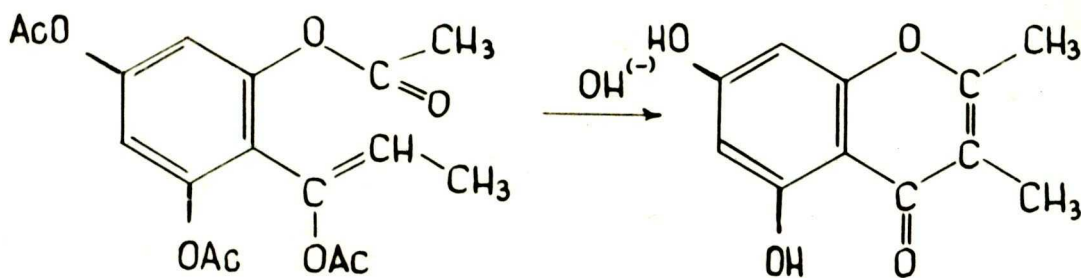
lítés után hosszabb-rövidebb ideig tartó szobahőmérsékleten való állás után is kiválik a kristályos termék, míg másoknál csak bizonyos /a Hammett-féle  $\sigma$ -értéktől függő/ ideig tartó forralás után. A hozam jelentős mértékben függ a kondenzáció során alkalmazott benzaldehid származék mennyiségétől is. A kívánatosnál nagyobb benzaldehidfelesleg esetén az aldehid önkondenzációja játszódott le és csak kevés benzilidén-flavanont sikerült kinyerni a kátrányos anyagokból. Minél negatívabb a kérdéses benzaldehid származék Hammett-féle szubsztitúciós konstansa, annál kisebb aldehid feleslegnél is lejátszódik a reakció meglehetősen jó hozammal. Viszont bizonyos benzaldehidfelesleg alkalmazása mindenképpen szükséges, mert moláris arányban reagáltatva a partnereket nem játszódik le a reakció még hosszabb ideig tartó sósavas telítés és reflux esetén sem. Ez érthető, ha figyelembe vesszük, hogy ilyen körülmények között csak kalcion képződhet.



B./ ARIL-ALKIL-KETONOK ENOLÉSZTEREINEK CIKLIZÁCIÓJA

B./1. Vizes lugos közegben lejátszódó gyűrűzárás  
tanulmányozása

Munkám célja az Intézetben megfigyelt újtipusu át-  
alakulás /73/, /76/ vizsgálata volt; közelebbről az or-  
to-aciloxifenil-alkil-ke-tonok enolésztereinek gyűrűzárá-  
sa. Modell vegyületként a 2,4,6-triacetoxi-propiofenon  
enolacetátját vizsgáltam. Eredetileg fél órás melegítés-  
sel ciklizálták e vegyületet vizes lugos közegben 5,7-  
-dihidroxi-2,3-dimetil-kromonná /76/.





Igyekeztem felderíteni ezen átalakulás pontos termelési értékét, valamint annak optimális körülményeit, ugyanis az előzetes vizsgálódások során a termelés értéke meg lehetőségen bizonytalan volt. A nyers termék mennyiségét esetleg anorganikus só kiválása befolyásolhatja. Utóbbi függ a lug és sav töménységétől, azok minőségétől, valamint a jelenlévő etanol koncentrációjától, mert ez meghatározza az oldékonyságot. Ami a reakció termelését illeti, az általam mért értékek sómentes termékre vonatkoznak, mivel a kísérletek termékeit minden esetben elegendő mennyiségű vízzel mostam.

A hőmérséklet szerepére vonatkozóan megállapítottam, hogy a ciklizáció hidegen is lejátszódik, azonban a hideg uton készített termék színe sárgásabb, annak olvadáspontja alacsonyabb és a termelési értékek gyengébbek. Ezért a továbbiakban vízfürdőn dolgoztam.

Variáltam a lugkoncentrációt is. Megfelelő eredményhez lehet jutni 1 n-től 5 n lugig egyaránt. A sókiválás csökkentése végett végülis 2 n luggal tartottam célszerűnek dolgozni.

A reakcióidő variálása számos érdekes eredményre vezetett. Kiderült ugyanis, hogy a reakcióidő rövidítésével a hozamok egyre nőnek. A legjobb termelést /kerekben 83 %/ 2,5 perces reakcióidő alkalmazása esetén kaptam. Ennél rövidebb idő alatt a termelés ismét csökkent. A kísérletek eredményeit és körülményeit a 3. számú táblázaton tüntettem fel.



## 3. táblázat

Sorszám	2,4,6-triacetoxipropiofenone-nolacetát bemérés	Alkohol mennyiség	NaOH töménység	NaOH mennyiség	Reakció hőfoka	Reakció ideje	HCl töménység	HCl mennyiség	Kapott kromon mennyisége	Termelés	Nyers termék Op. /C°/
1	0,1 g	0,5 ml	2 n	5 ml	Szobahőmérséklet	1 óra	5 n	2,5 ml	0,014 g	24 %	215-16°
2	0,25 g	1 ml	2 n	13 ml	Szobahőmérséklet	3 óra	5 n	7 ml	0,0616 g	44 %	213-18°
3	0,5 g	2,5 ml	2 n	25 ml	80°C	1/2 óra	2 n	35 ml	0,240 g	80 %	218-19°
4	0,5 g	2,5 ml	2 n	25 ml	Vizfürdő	1 óra	5 n	12 ml	0,160 g	54 %	216-19°
5	1,0 g	0 ml	2 n	60 ml	Vizfürdő	1/2 óra	5 n	30 ml	0,200 g	33,5 %	212-15°
6	0,25 g	1 ml	2 n	13 ml	Vizfürdő	1/2 óra	5 n	7 ml	0,0958 g	68,7 %	218-20°
7	0,25 g	1 ml	2,5 n	13 ml	Vizfürdő	3/4 óra	5 n	8 ml	0,0616 g	45 %	217-20°

149



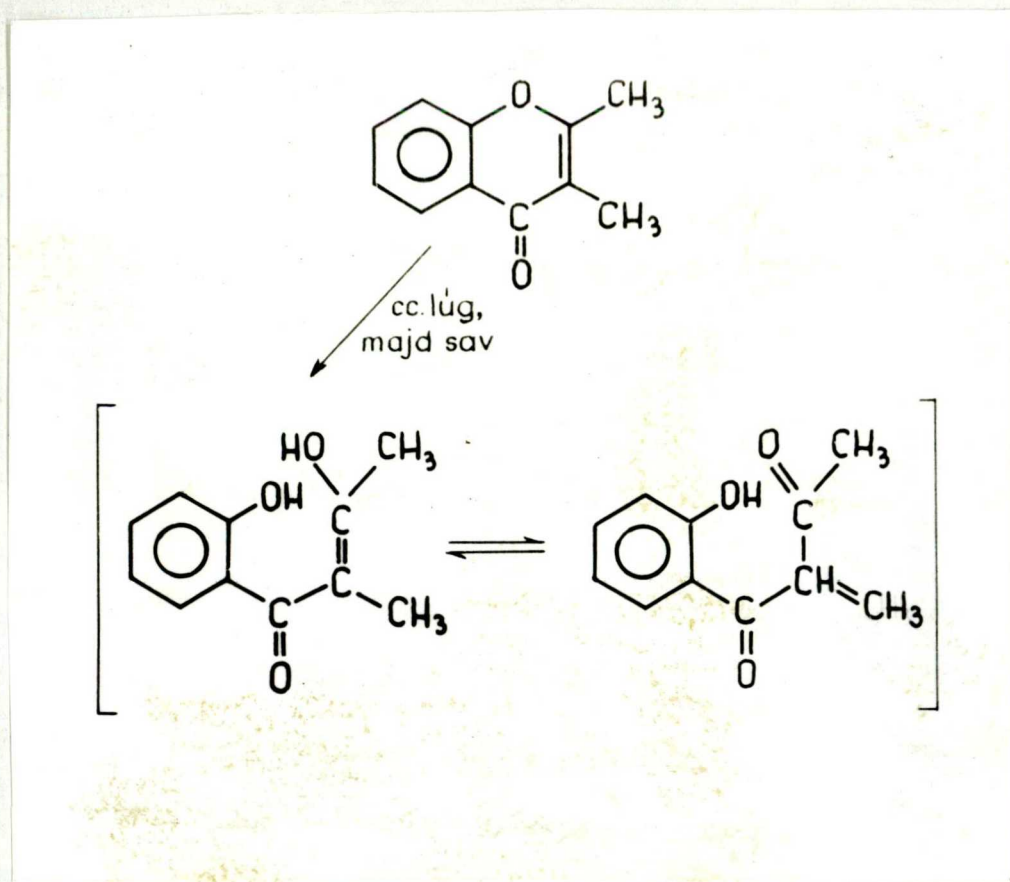


## 3. táblázat folytatása

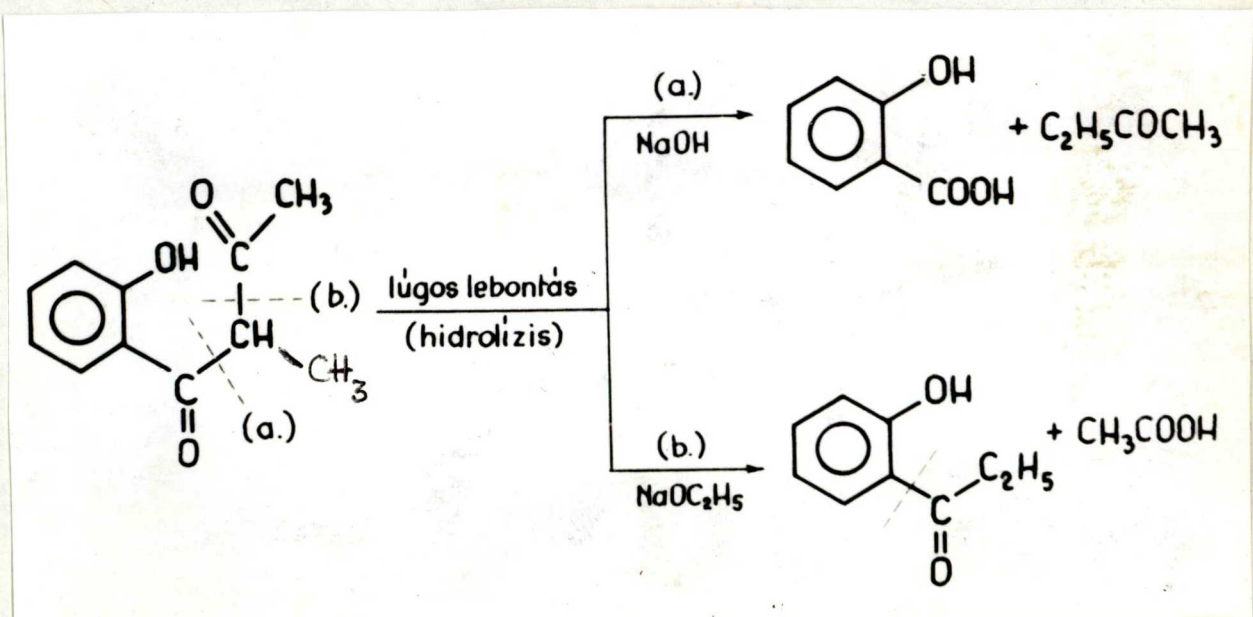
Sor- szám	2,4,6-tria- cetoxipro- piofenone- nolacetát bemérés	Alkohol mennyi- ség	NaOH tömény- ség	NaOH mennyi- ség	Reakció hőfoka	Reakció ideje	HCl tömény- ség	HCl mennyi- ség	Kapott kromon mennyi- sége	Ter- me- lés	Nyers termék Op. /C°/
8	0,25 g	1 ml	2 n	13 ml	Vizfürdő	1/2 óra	5 n	7 ml	0,0948 g	67,9 %	217-19°
9	0,25 g	1 ml	2 n	13 ml	Vizfürdő	1/4 óra	5 n	7 ml	0,1051 g	75,1 %	218-19°
10	0,25 g	1 ml	2 n	13 ml	Vizfürdő	10 perc	5 n	7 ml	0,1064 g	76,0 %	217-19°
11	0,25 g	1 ml	2 n	13 ml	Vizfürdő	5 perc	5 n	7 ml	0,1102 g	78,7 %	219-21°
12	0,25 g	1 ml	2 n	13 ml	Vizfürdő	2,5 perc	5 n	7 ml	0,1133 g	80,9 %	214-16°
13	0,25 g	1 ml	2 n	13 ml	Vizfürdő	0,5 perc	5 n	7 ml	0,1033 g	73,8 %	210-12°
14	1,50 g	6 ml	2 n	78 ml	Vizfürdő	2,5 perc	5 n	42 ml	0,6937 g	82,6 %	213-16°



Felvetődött ezek után a kérdés, mi a magyarázata annak, hogy a hozam időfüggése maximum görbét ad. E jelenséggel jól összhangba hozható az a magyarázat, hogy a képződött termék a reakció körülményei között bomlik. Így hosszabb idők után természetesen gyengébb termelést lehet csak elérni. A következő feladat annak eldöntése volt, vajon miféle szekunder bomlás játszódhat itt le. Ismert jelenség, hogy kromonok és flavonok alkalikus hatásra egy a  $\gamma$ -piron gyűrűben bekövetkező hasadással kezdődő bomlást szenvednek /46/:





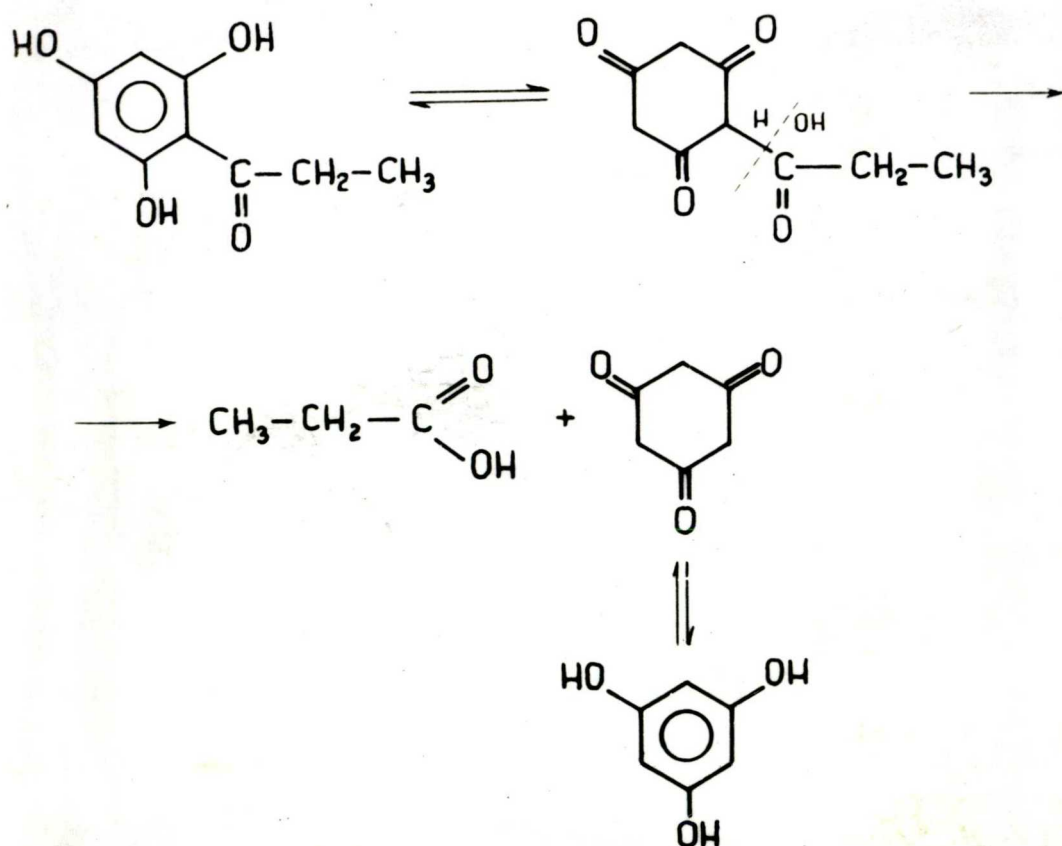


Ezt figyelembe véve ésszerűnek tűnt a reakció termékei közül a bomlástermékek egyikének, a florpropiofenonnak felkutatása. Annál is inkább gondoltam erre, mivel az irodalomból ismeretes, hogy kromonok tipikus, egyben legjellemzőbb lebomlási terméke a megfelelő hidroxiketon /50/. A hidroxiketonok jelenléte különben az egyetlen kritérium annak eldöntésére, hogy valóban kromont bontottunk, nem pedig egy vele izomer kumarint. Kísérleti munkám során meglepetésemre a várakozással ellentétben nem sikerült hidroxiketont izolálni, legfeljebb 5 percnél rövidebb reakcióidők esetén. Sikerült viszont floroglucint izolálnom. Felvetődik ezek után a kérdés, hogyan keletkezhet floroglucin a lebontás során? Amint a fenti átala-



kulási sémából látható, floroglucin-karbonsav képződésére van lehetőség, amely lúgos melegítés hatására dekarboxileződik. Már-már igazolva láttam, hogy a floroglucin ilyen módon képződött, azonban tekintettel arra, hogy etanol is volt jelen, a nátriumetilát hatására bekövetkező b./ ut sem volt kizárható. Annál is inkább figyelembe kellett venni ezt az utat, mert amint említettem, a hidroxiketona vezető átalakulás tipikus. Ha viszont mégsem lehetett hidroxiketont izolálni, fel kellett tétleznii, hogy az vagy nem képződött, vagy képződött ugyan, azonban maga is további bomlást szenved a lúgos körülmények között. Florpropiofenonnal végzett összehasonlító "vak-kísérletek" utóbbi feltevés helyességét igazolták, amennyiben ezekben az esetekben is floroglucint lehetett azonos körülmények esetén izolálni. Ami az utóbbi átalakulást illeti, annak mechanizmusára nézve az az elképzelésünk, hogy a florpropiofenon jól ismert tautomériája folytán 1,3-dioxo-vegyület keletkezik, amely lúgok hatására ugyan-csak ismert módon képes hasadni:





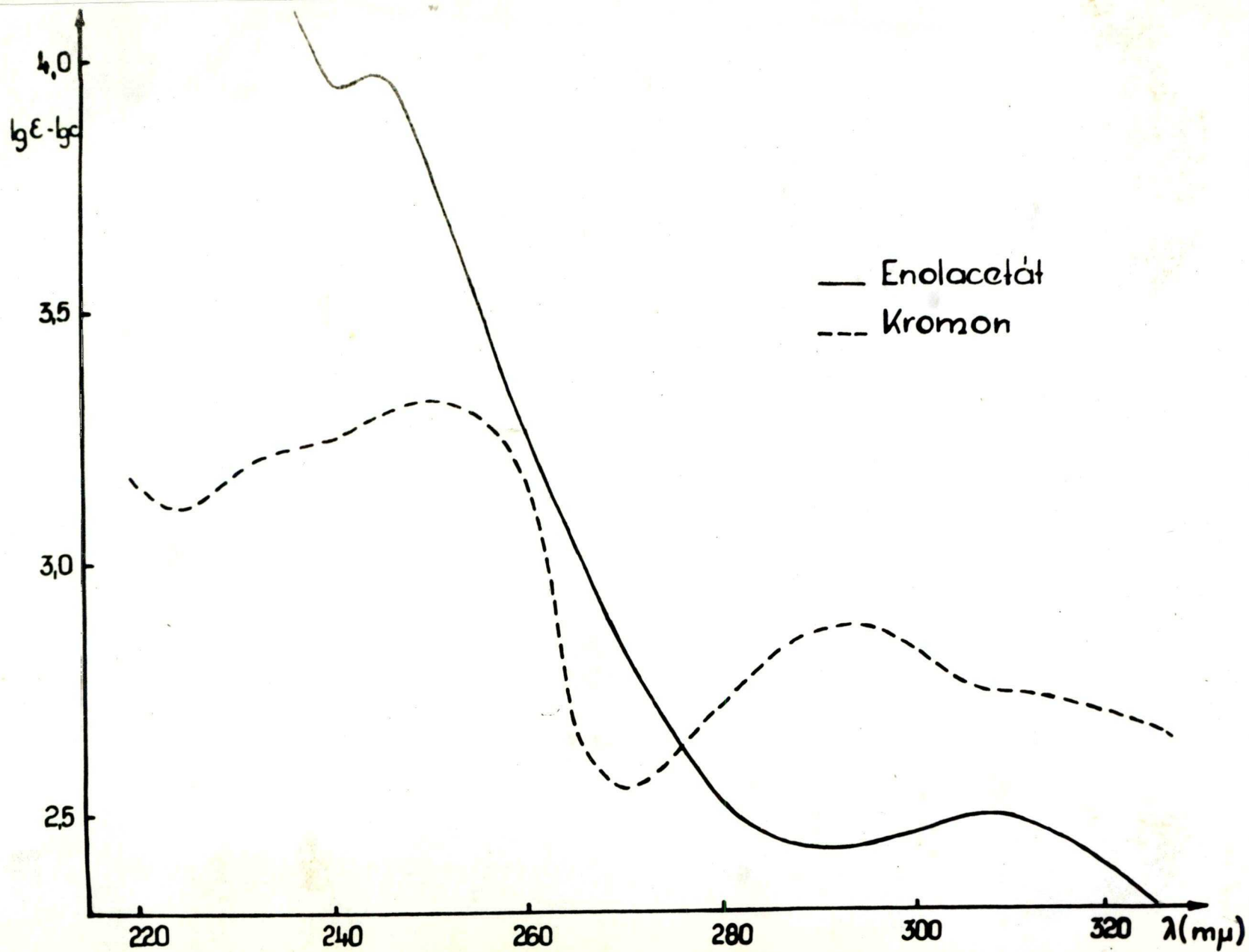
A fenti reakció mechanizmusának valószínűségét alátámasztja az a tény, hogy a floroglucint - mint már említettem - sikerült izolálni. Ami a bomlás másik termékét, a propionsavat illeti, annak jelenlétét kísérleti nehézségek miatt nem sikerült egyértelműen kimutatni. Vékonyréteg kromatográfiával kismennyiségű 2,4,6-trihidroxi-propiofenon jelenlé-



tét kétségtelenül igazolni lehetett s ez összhangban áll a mechanizmusra vonatkozó elképzeléssel.

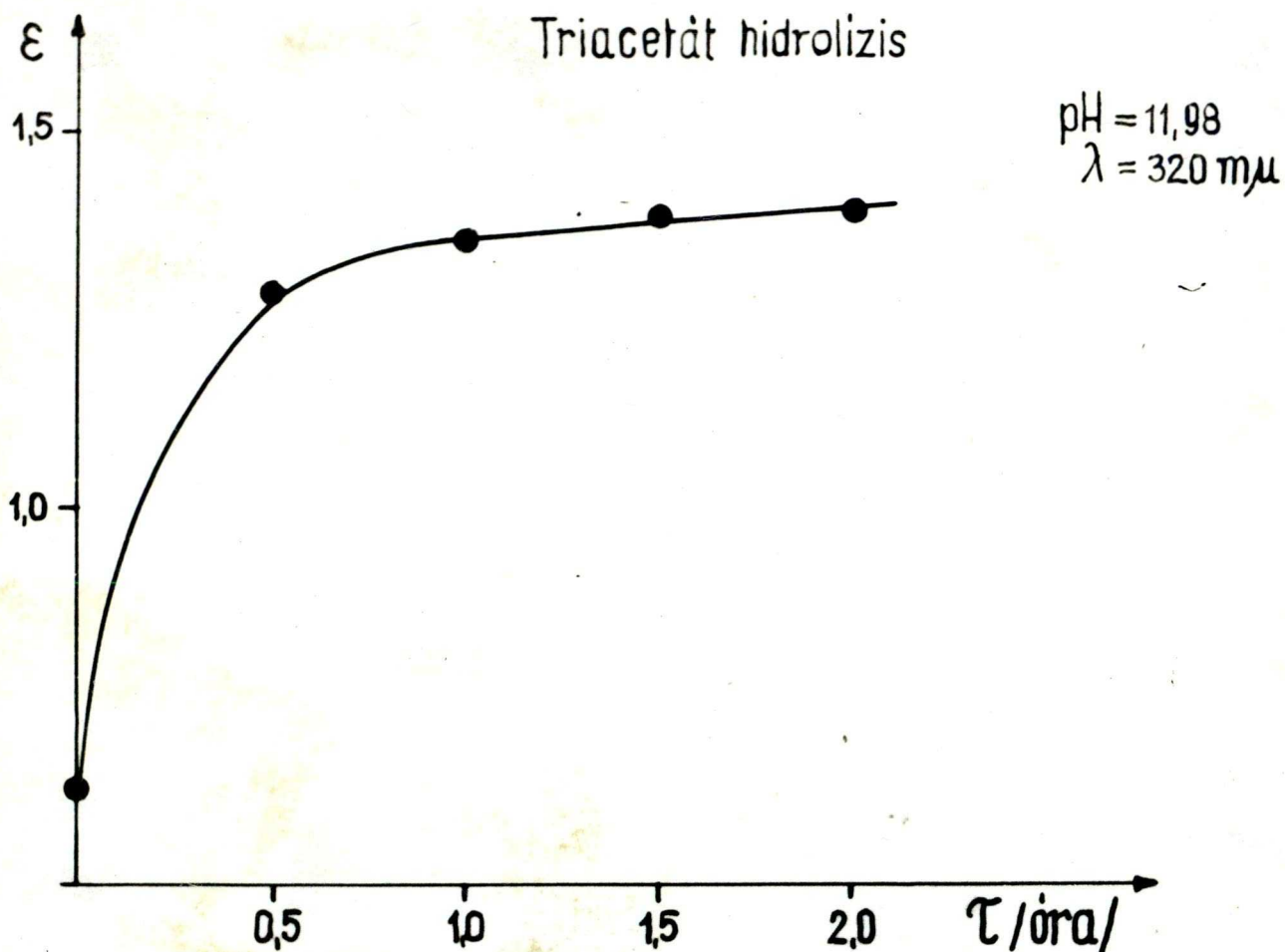
Mivel az előzőekben ismertetett preparatív vizsgálódásokból a ciklizációra nézve csupán kvalitatív következtetéseket vonhattam le, megpróbáltam spektrofotometriás módszert követve kvantitatíven is meghatározni a reakció sebességi viszonyait. A preparatív előkísérletek során már kiderült, hogy a reakció vízfürdő hőmérsékletén igen gyors. A spektrofotometrikus követhetőség érdekében célszerű volt a reakciót lelassítani egyrészt alacsonyabb töménységek alkalmazásával, másrészt a hőmérséklet lecsökkentésével. A kinetikai vizsgálódásokhoz először felvettem a kiindulási anyag /2,4,6-triacetoxi-propiofenon-enolacetát/ és a végtermék /5,7-dihidroxi-2,3-dimetil-kromon/ UV-spektrumát 96 %-os alkoholban /7.számú ábra/. A reakció viszont lúgos körülmények között játszódik le, ezért fel kellett venni ezeknek az anyagoknak a spektrumát ilyen körülmények között is. A spektrumok felvétele azért szükséges, mivel ennek alapján lehet kiválasztani azt vagy azokat a hullámhosszuságokat, amelynél vagy amelyeknél a reakció követése legelőnyösebb, vagyis azokat a hullámhossz értékeket, amelyeknél a két anyag extinkciója között a legnagyobb a különbség.





7. ábra





8. ábra

Lugos körülmények között felvéve a kiindulási anyag spektrumát a végtermékhez hasonló spektrumot kapunk. Ennek az a magyarázata, hogy a reakció rendkívül gyors, másrészt lugos közegben azonnal megindul az acetil csoportok hidrolízise is. A 8.számú ábrán látható, hogy a 2,4,6-triacetoxi-



-propiofenon esetében az acetil csoportok hidrolizise szobahőmérsékleten is már fél óra alatt mintegy 85 %-ban lejátsszódik. A gyűrűzárási reakció és az acetil csoportok hidrolizise egymás mellett lejátsszóó gyors folyamatok, amelyeket spektrofotométerrel nem lehet megkülönböztetni. Emiatt a reakció kinetikáját nem lehetett spektrofotometriás uton követni.



## B./2. A Kostanecki-Robinson reakció tanulmányozása

Az előbbieken részletezett vizes lugos közegben lejátszódó, kromonokhoz vezető gyűrűzárási folyamat analógiát mutat egy, a flavonoid kémiában régóta ismert, nagyjelentőségű folyamatnak, a nem vizes közegben lejátszódó Kostanecki-Robinson reakciónak egyik közti lépésével. Mivel a vizes közegben lejátszódó reakciót spektrofotométerrel nem lehetett követni, az utóbbi reakciót kezdtem tanulmányozni.

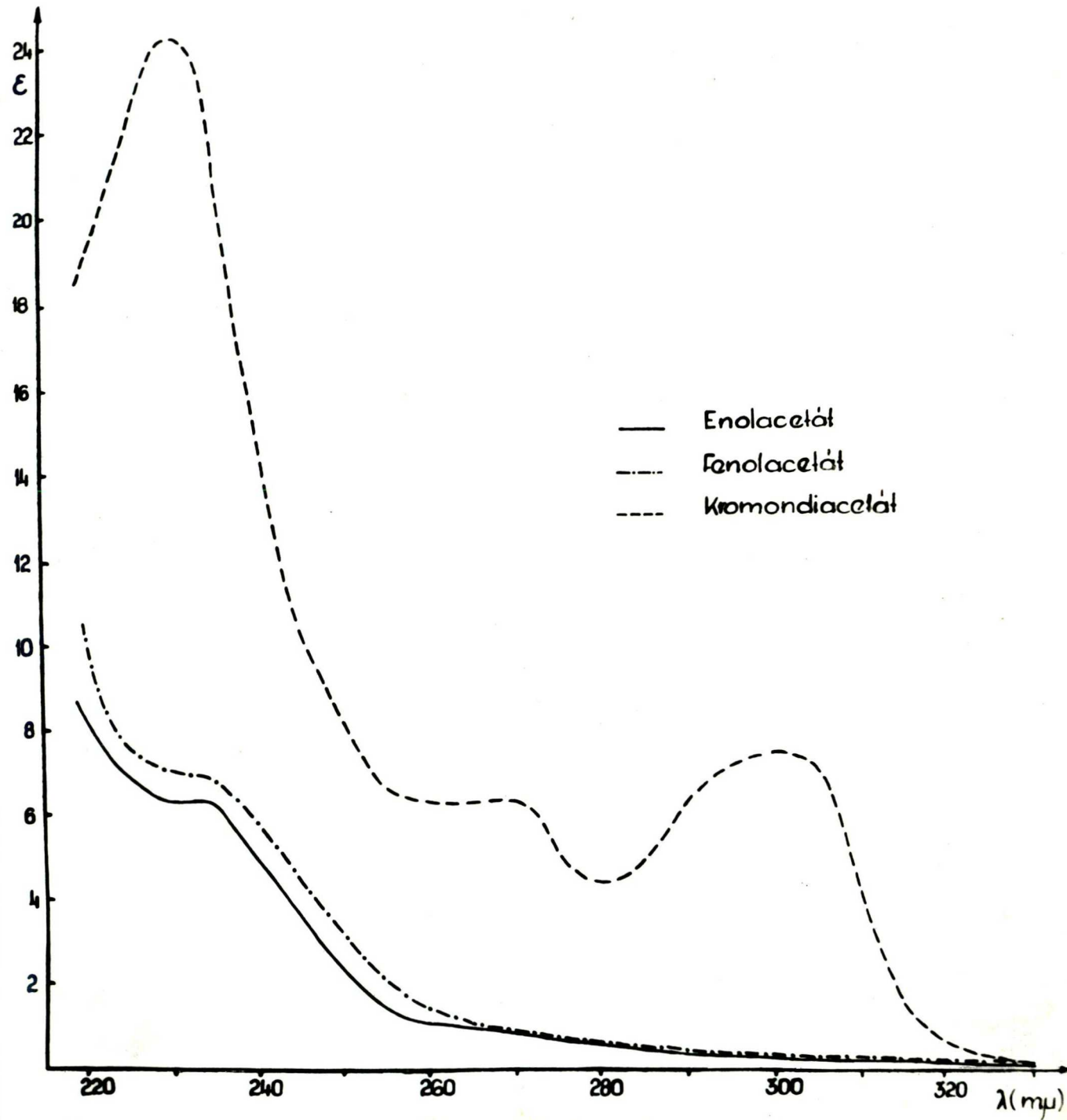
A Kostanecki-Robinson reakció kinetikájával eddig még egyáltalán nem foglalkoztak, ezért célszerűnek látszott, hogy a reakciónak ne csak az egyik közti lépését vizsgáljam meg, hanem az egész folyamatot. Így a Kostanecki-Robinson reakció preparatív módszerekkel is elkülöníthető két lépését tanulmányoztam: a 2,4,6-triacetoxi-propiofenon átalakulását 2,4,6-triacetoxi-propiofenon-enolacetáttá, és utóbbi vegyület gyűrűzárását 2,3-dimetil-5,7-diacetoxi-kromonná. /A későbbiek során a rövideg kedvéért a 2,4,6-triacetoxi-propiofenont "triacetátnak" vagy "fenolacetátnak", a 2,4,6-triacetoxi-propiofenon-enolacetátot "tetraacetátnak" vagy "enolacetátnak", a 2,3-dimetil-5,7-diacetoxi-kromont "kromon-diacetátnak" fogom nevezni. /A Kostanecki-Robinson reakcióval kapcsos-



latos nagyszámu preparatív közleményből megállapítható, hogy az 3-25 óra alatt 150-180°C-on, elvétele 240°C-on többnyire jó termeléssel lejátszódik.

Mivel a mérésekhez rendelkezésemre álló spektrofotométer ilyen magas hőmérsékleten semmiképp sem termosztálható, a reakció nem követhető közvetlenül spektrofotométerrel. A reakciót 138°C hőmérsékletű ultratermosztátban hajtottam végre. Az eleget időnként mintát vettem, a kivett mintákat vízbe öntve megállítottam a reakciót, majd az állás után kivált kristályokból készített megfelelő hígítási törzsoldat extinkcióját mértem. A nátriumacetát ecetsavanhidridben csak lassan és kismértékben oldódik, emiatt csak híg törzsoldatokat tudtam készíteni. A viszonylag alacsony hőmérséklet és kis nátriumacetát koncentráció miatt a reakció csak olyan csekély mértékben játszódott le, hogy az eredményeket nem lehetett megfelelően értékelni. A kedvezőbb átalakulás érdekében ezután úgy jártam el, hogy ampullákba bemelegítettem a kristályos nátriumacetátot és a kiindulási anyag ecetsavanhidrides törzsoldatát. Az ampullák leforrasztása után az előzőekben leírt módon jártam el azzal a különbséggel, hogy a reakciót magasabb hőmérsékleten végeztem el. Így már kiélegető volt az átalakulás sebessége, azonban a reakciónak a nátriumacetát mennyiségétől való függését nem lehetett kvantitatíven megállapítani, mivel a reakciók részben heterogén körülmények között játszódtak le.

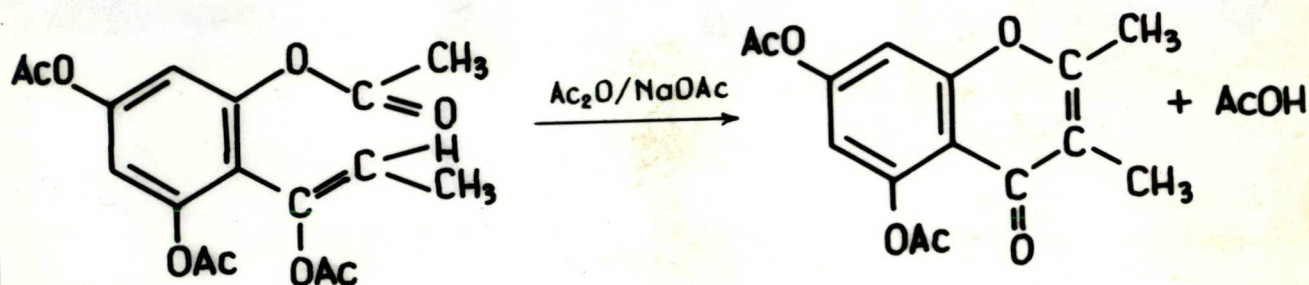




9. ábra

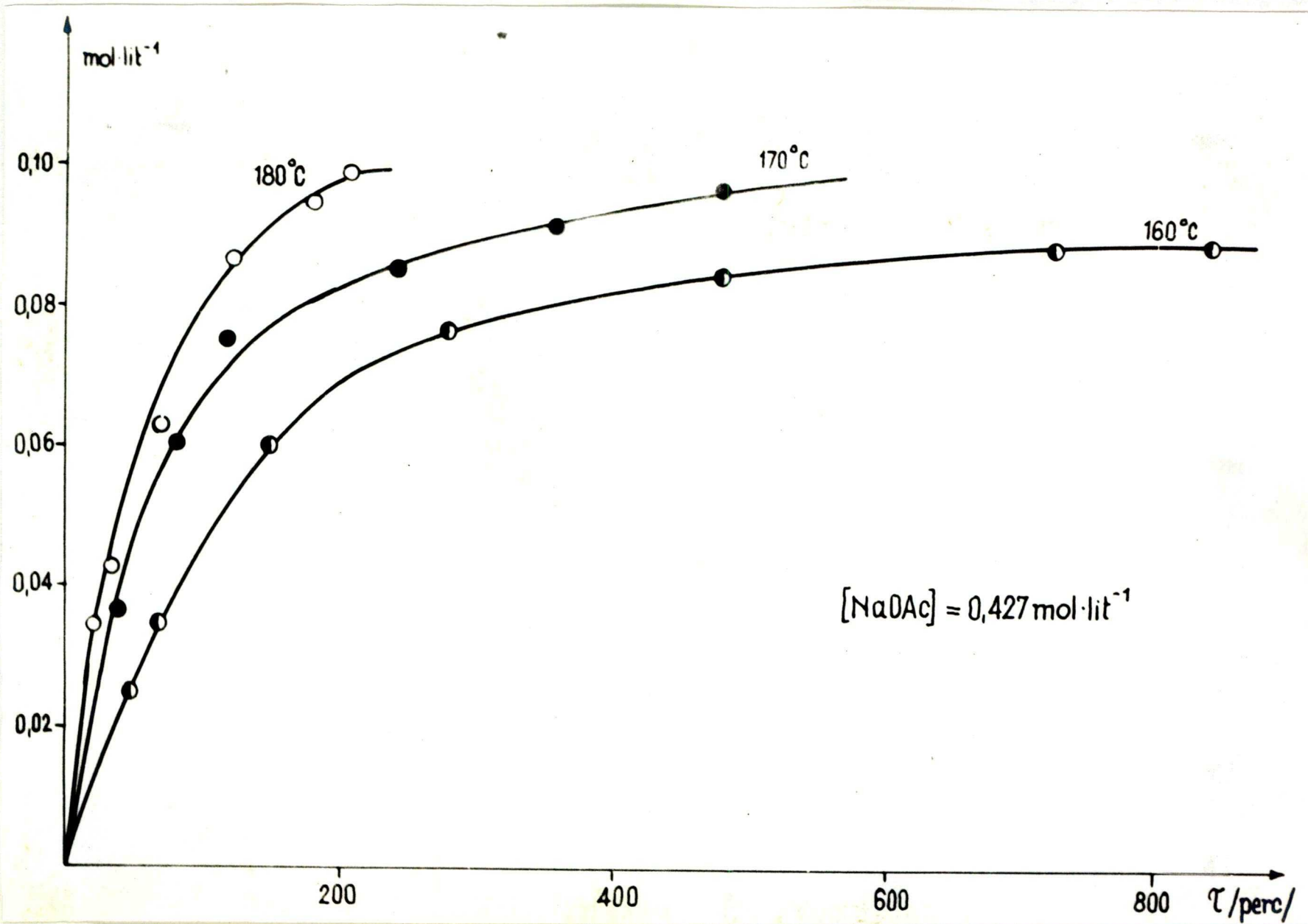


A 9. számú ábrán látható, hogy a triacetát és tetraacetát spektrumvonala nagyon közel esik egymáshoz és mivel egymás után lejátszódó u.n. konszekutív folyamatokról volt szó, ennek a reakciólépésnek a méréséből csupán kvalitatív következtetéseket akartam levonni, míg a triacetát gyűrűzárásának a mérése kvantitatíven is megoldható volt. Ezért ezt az utóbbi folyamatot tanulmányoztam részletesebben.



A 2,4,6-triacetylpropionofenon-enolacetát átalakulásának koncentráció-idő görbéi 180, 170 és 160°C-on a 10. számú ábrán láthatók.





10. ábra



A sebességi egyenletek határozottan integrált alakjai közül az első rendnek megfelelő egyenlet adott  $k$ -ra nézve közel állandó értéket, vagyis a következő egyenlet:

$$v = \frac{d[\text{kromondiacetát}]}{d\tau} = k [\text{enolacetát}]$$

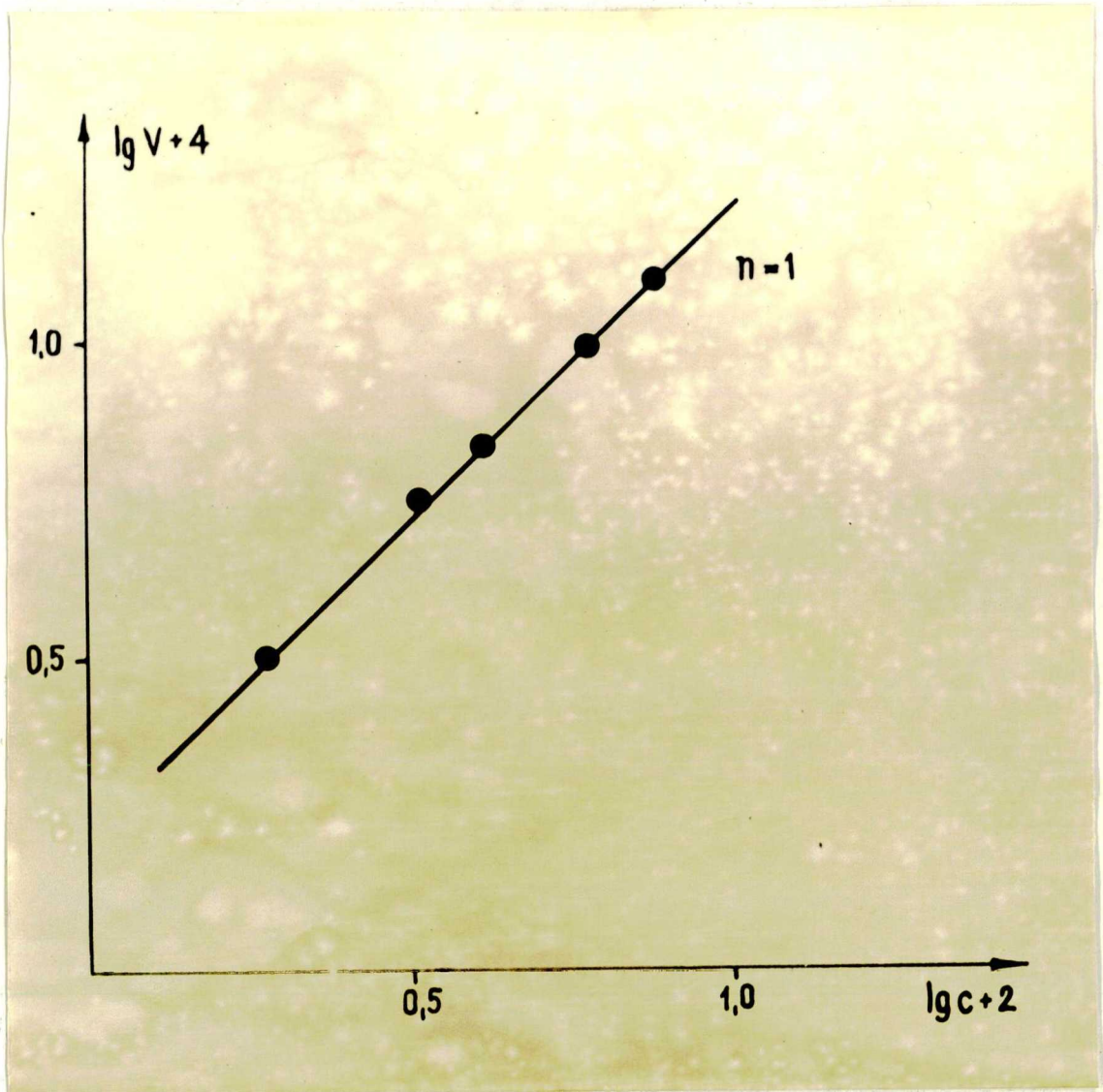
Ez a tény igazolja, hogy elsőrendű folyamatról van szó. Különböző kiindulási koncentrációk mellett összehasonlítva a félátalakulási időket, azok a kísérleti hibalehetőségeket figyelembevéve jó közelítésben megegyeztek, vagyis a felezési idő függetlennek mutatkozott a kiindulási anyag koncentrációjától. Ez is a reakció elsőrendű jellegét mutatja. A reakciórend megállapításánál a fentiekben tulmenően a van't Hoff-féle differenciális módszert is alkalmaztam a  $c - \tau$  görbékre. A

$$\lg v = \lg k + n \lg c$$

egyenlet alapján a  $\lg v - \lg c$  egyenes meredeksége adja a reakciórendet. A 11. számú ábrán a  $180^{\circ}\text{C}$ -on vizsgált folyamat  $\lg v - \lg c$  függvénye látható. Ezen is és az alacsonyabb hőmérsékleteken is 1-nek adódott a reakciórend a van't Hoff-féle differenciális módszer alapján.

Kizárásos alapon is igazoltam az első rendet, ugyanis a 0,5 rendre jellemző  $\lg c / 2 - \tau$  /12. ábra/, valamint az 1,5 rend esetén egyenest adó  $1/\sqrt{c} - \tau$  /13. ábra/, továbbá



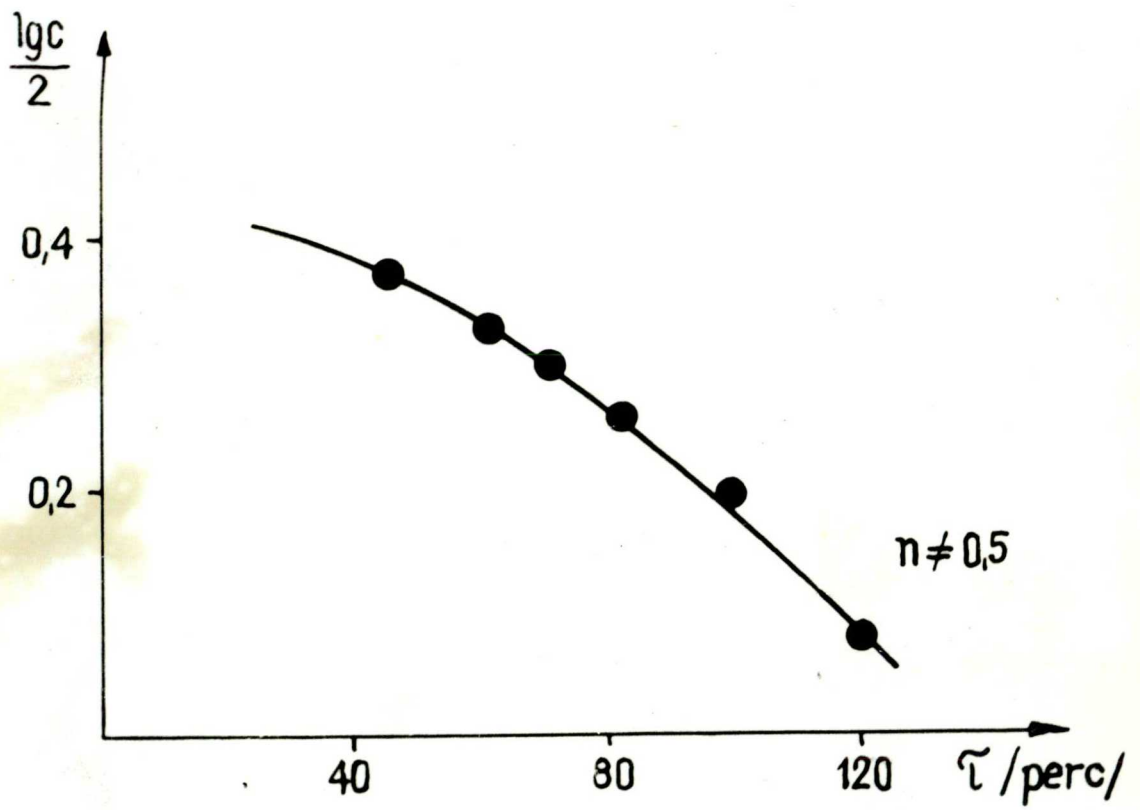


11. ábra

a 2. rendnél lineáris függést mutató  $1/c - \tau$  /14. ábra/ függvények ábrázolása nem adott egyenest, míg a  $\lg c - \tau$  függvény egyenesnek bizonyult /15. ábra/, amely első rend esetén elvárható.

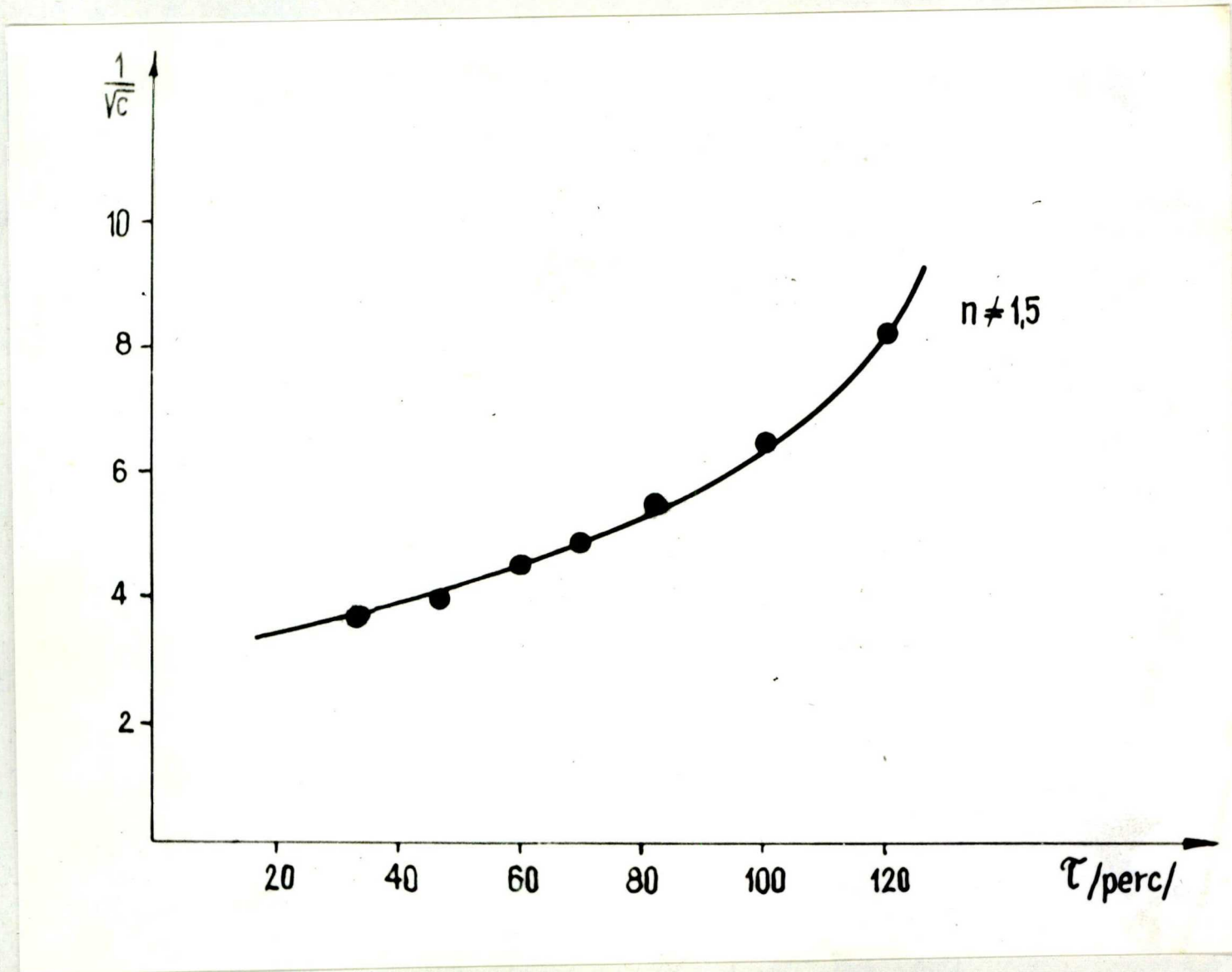
Az illusztrációként bemutatott ábrák a  $180^\circ\text{C}$ -en lejátszódó reakcióra vonatkoznak, de alacsonyabb hőmérsékleteken is ugyanilyen eredményre vezetett ez a módszer.





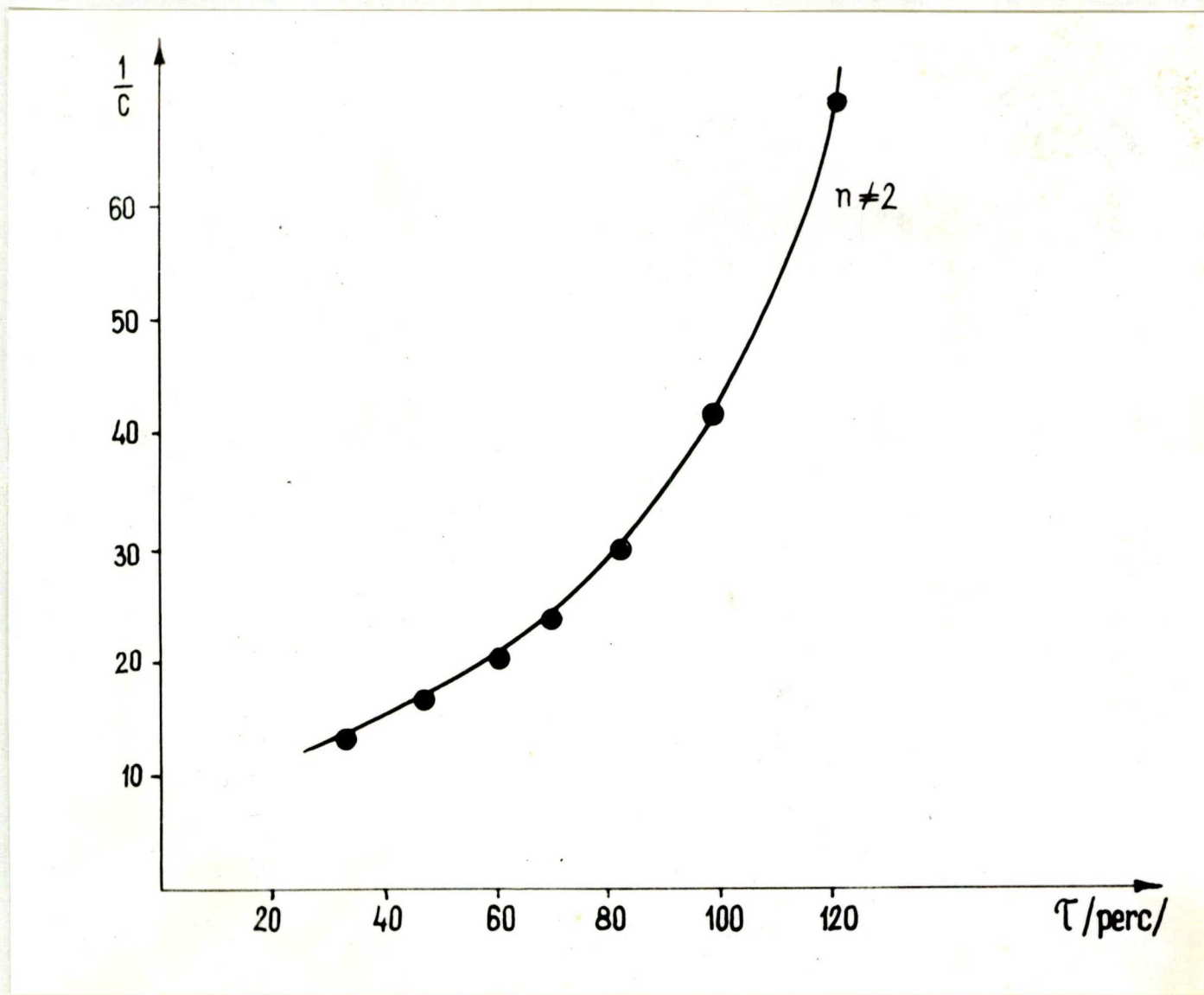
12. ábra





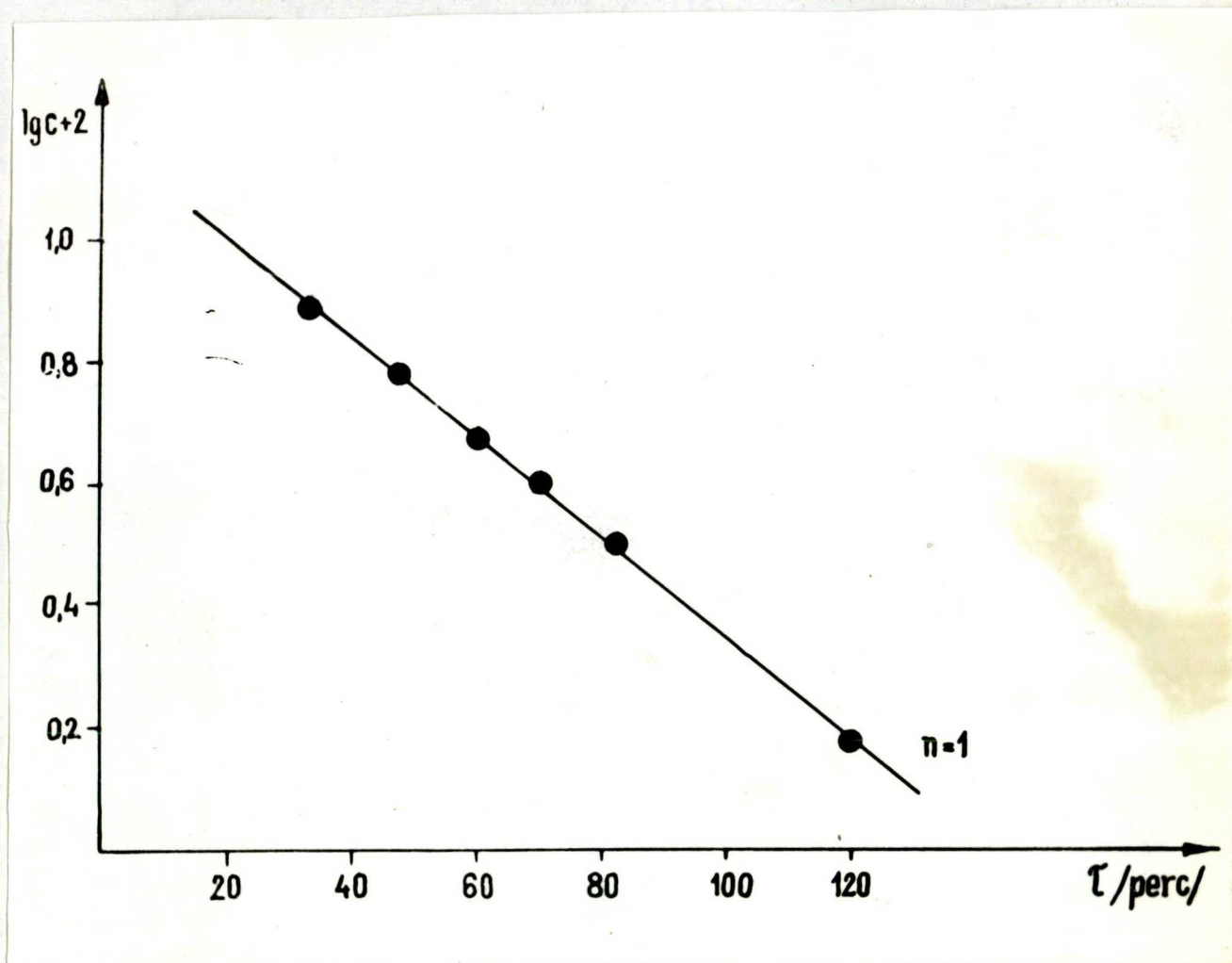
13. ábra





14. ábra





15. ábra

A reakciósebességi konstansokat a

$$k = \frac{v}{[\text{enolacetát}]}$$

képlet segítségével számoltam ki. A három mérési hőmérsékleten az alábbi konstansokat kaptam:



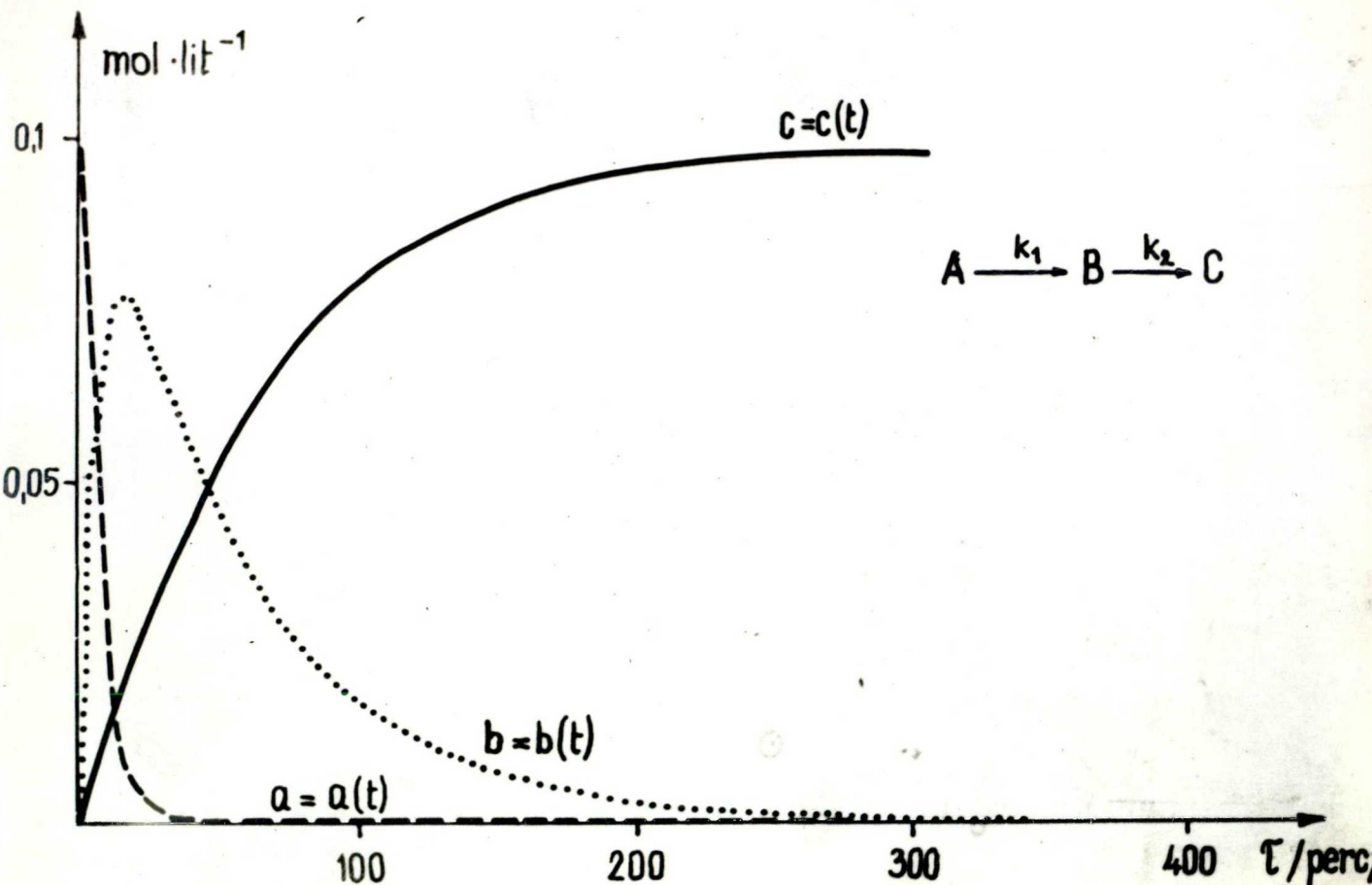
180°C-on	$k = 1,76 \cdot 10^{-2}$	perc <sup>-1</sup>
170°C-on	$k = 1,12 \cdot 10^{-2}$	perc <sup>-1</sup>
160°C-on	$k = 0,69 \cdot 10^{-2}$	perc <sup>-1</sup> .

A fenolacetát - enolacetát átalakulás vizsgálatából elméleti megfontolások alapján azt a következtetést lehetett levonni, hogy ez a reakció legalább 10-szer olyan gyors, mint az enolacetát gyűrűzárása. /Később egyik munkatársam más oldalról is megközelítette a kérdést és azt találta, hogy a fenolacetát-enolacetát reakció kereken 20-szor olyan gyors mint az enolacetát-kromondiacetát folyamat./

A Kostanecki-Robinson reakció kiindulási anyagának a 2,4,6-triacetoxi-propiofenonnak, a közbenső termék 2,4,6-triacetoxi-propiofenon-enolacetátnak és a végtermék 2,3-dimetil-5,7-diacetoxi-kromon koncentrációjának időbeli változását a 16. számú ábra mutatja. /A függvények ábrázolásánál azzal a feltételezéssel éltünk, hogy a triacetát-enolacetát átalakulás 10-szer olyan gyors, mint az enolacetát gyűrűzárása és az előbbi folyamat sebessége ugyanugy függ a hőmérséklettől, mint amilyen a gyűrűzárás sebességének hőmérsékletfüggése./

Amint már említettem a nátriumacetát hatását nem tudtam egyértelműen kimutatni egyrészt azért, mert a reakció előrehaladtával a nátriumacetát teljes mennyisége oldatba ment /ezáltal a reakció lefolyása közbeni pontos koncentráció-érték nem volt ismeretes/, másrészt pedig megfigyeléseink szerint a nátriumacetát oldódását befolyásolja





16. ábra

a kiindulási anyag mennyisége. Nagyobb koncentrációju enolacetátból kiindulva a nátriumacetát sokkal hamarabb feloldódott, mint kisebb enolacetát koncentráció esetében. Az enolacetáttól való függés megállapítását azonban ez a körülmény nem befolyásolta. Kiderült ugyanis a kísér-

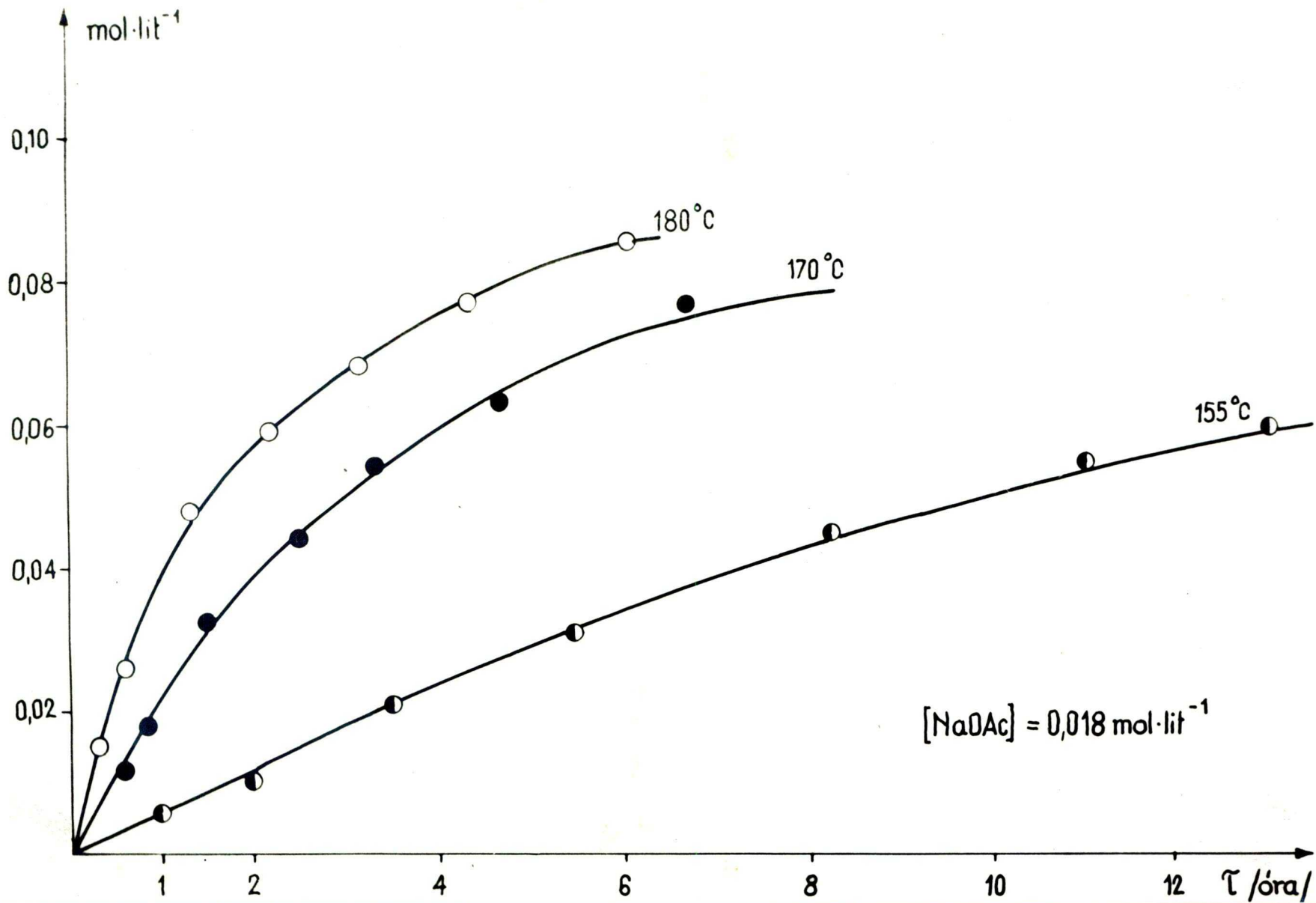


letek során, hogy a nátriumacetát csak bizonyos töménységértékig növelte a reakciósebességet, és az enolacetát koncentrációjától való függés megállapításánál ezen érték feletti nátriumacetát mennyiséget alkalmaztam.

A nátriumacetáttól való függés megállapítása érdekében az enolacetát gyűrűzárását úgy hajtottam végre, hogy kisebb mennyiségű nátriumacetátot mértem be az ampullákba. Az előzőekben leírt vizsgálódásoknál a nátriumacetát teljes feloldódás után közelítőleg négyszeres feleslegben volt a fenolacetáthoz illetve enolacetáthoz viszonyítva, míg az újabb méréseknél az enolacetát volt kb. ötszörös feleslegben. Ez a kisebb nátriumacetát mennyiség az első mintavételek idejére már teljes mennyiségben feloldódott.

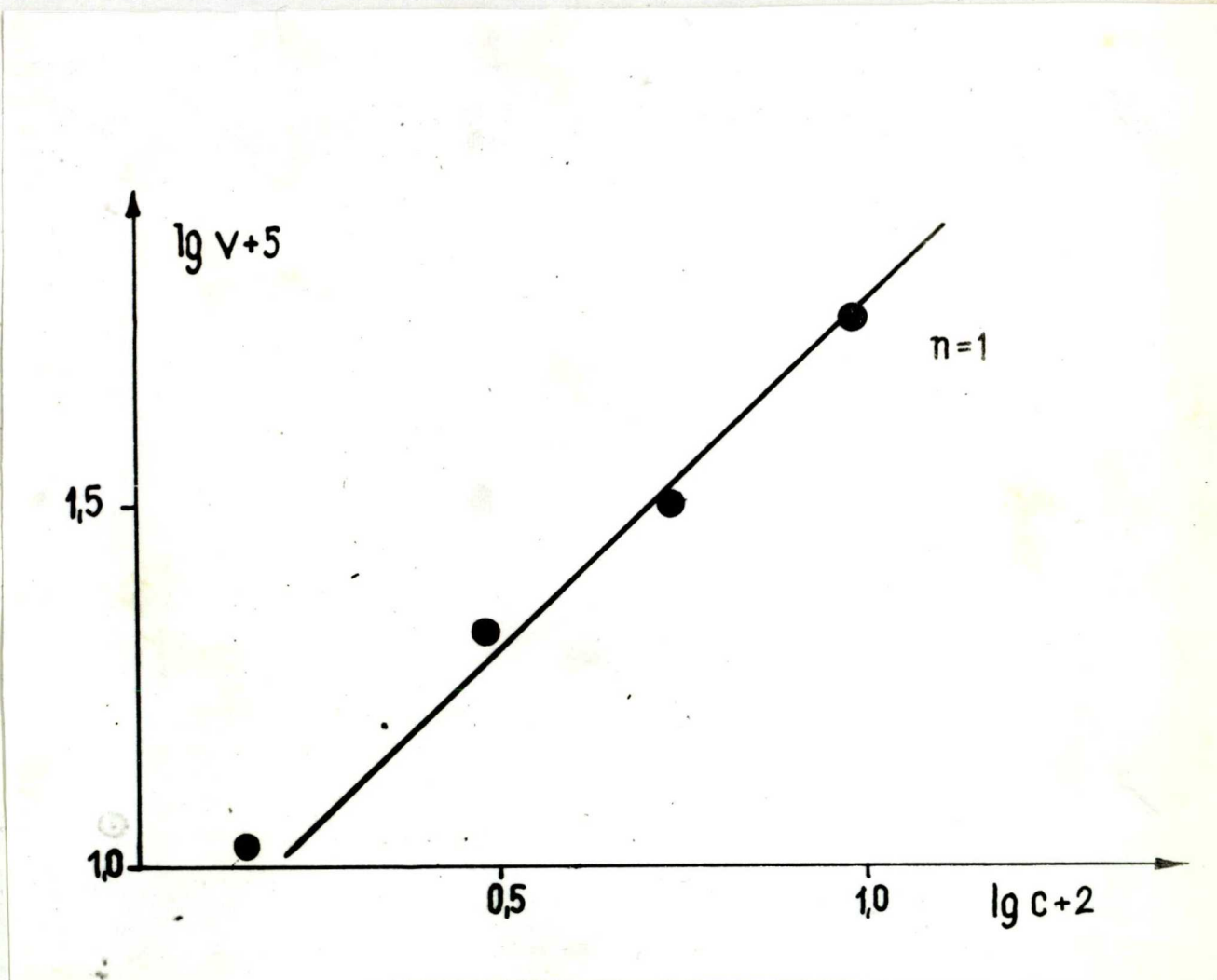
Az enolacetát gyűrűzárását 180, 170 és 155°C-on vizsgáltam ilyen körülmények között. A koncentráció - idő görbék a 17. számú ábrán láthatók. A van't Hoff-féle differenciális módszer alapján igazoltam mindegyik  $c - \tau$  függvény esetében az első rendet. A reakciósebességet a  $c - \tau$  görbék grafikus differenciálásával határoztam meg. Az egyes reakcióknál a folyamaton belül a korábbiakhoz hasonlóan első rendet kaptam. Hasonlóképpen első rend adódott a különböző enolacetát mennyiségekből kiinduló reakciók kezdeti sebességei alapján is az enolacetátra nézve /18. számú ábra/.





17. ábra





18. ábra

A reakciósebességi konstans értékét  $180^{\circ}\text{C}$ -on meghatároztam különböző enolacetát mennyiségekből kiindulva, a későbbiek során ezek átlagértékével számoltam. A különböző hőmérsékleteken kapott reakciósebességi konstan-



sokat a 4. számú táblázatban hasonlítottam össze a nagyobb nátriumacetát koncentráció esetén kapott konstansokkal. /A ++ jelöléssel ellátott k értékeket a mért értékeknek az Arrhenius-féle összefüggés alapján végrehajtott extrapolálásával kaptam./

Enol- acetát konc.	0,1 mol.lit <sup>-1</sup>	0,1 mol.lit <sup>-1</sup>
Na-ace- tát konc.	0,427 mol.lit <sup>-1</sup>	0,018 mol.lit <sup>-1</sup>
Hőmér- séklet /C°/	k /perc <sup>-1</sup> /	k /perc <sup>-1</sup> /
180	1,76.10 <sup>-2</sup>	0,66.10 <sup>-2</sup>
170	1,12.10 <sup>-2</sup>	0,37.10 <sup>-2</sup>
160	0,69.10 <sup>-2</sup>	0,17.10 <sup>-2</sup> ++
155	0,54.10 <sup>-2</sup> ++	0,12.10 <sup>-2</sup>
100	0,23.10 <sup>-3</sup> ++	0,90.10 <sup>-5</sup> ++
25	0,48.10 <sup>-6</sup> ++	0,63.10 <sup>-9</sup> ++

#### 4. táblázat

A táblázatból kitűnik, hogy a hőmérséklet csökkentésével a reakciósebesség rohamosan csökken. Ezzel magyarázható az a tény, hogy a Kostanecki-Robinson reakció szobahőmér-



sékleten nem játszódik le.

A mérések eredményeiből a nátriumacetát koncentrációtól való függésre nem lehetett egyértelműen reakciórendet megállapítani, illetve 0,1 körüli rendet kaptam. Mivel a ciklizáció bruttó reakciórendje 1 és az enolacetátra nézve is első rendű a reakció, ez azt jelenti, hogy a nátriumacetát koncentrációja nem változik a reakció során, tehát a nátriumacetát mennyisége változatlan marad. A kapott 0,1 körüli rend csak látszólagos, a nátriumacetát mintegy katalitikus hatást fejt ki a gyűrűzárás során. A kísérletek eredményeiből azonban az is megállapítható, hogy a nátriumacetát mennyisége egy bizonyos koncentráció értékig befolyásolja a reakciósebességet. Ezeket a szempontokat figyelembevéve a 2,4,6-triacetoxi-piropiifenon-enolacetát gyűrűzárását kromoná a Kostanecki-Robinson reakció körülményei között az alábbi sebességi egyenlet írja le:

$$\frac{d[\text{kromondiacetát}]}{d\tau} = k [\text{NaOAc}] [\text{enolacetát}]$$

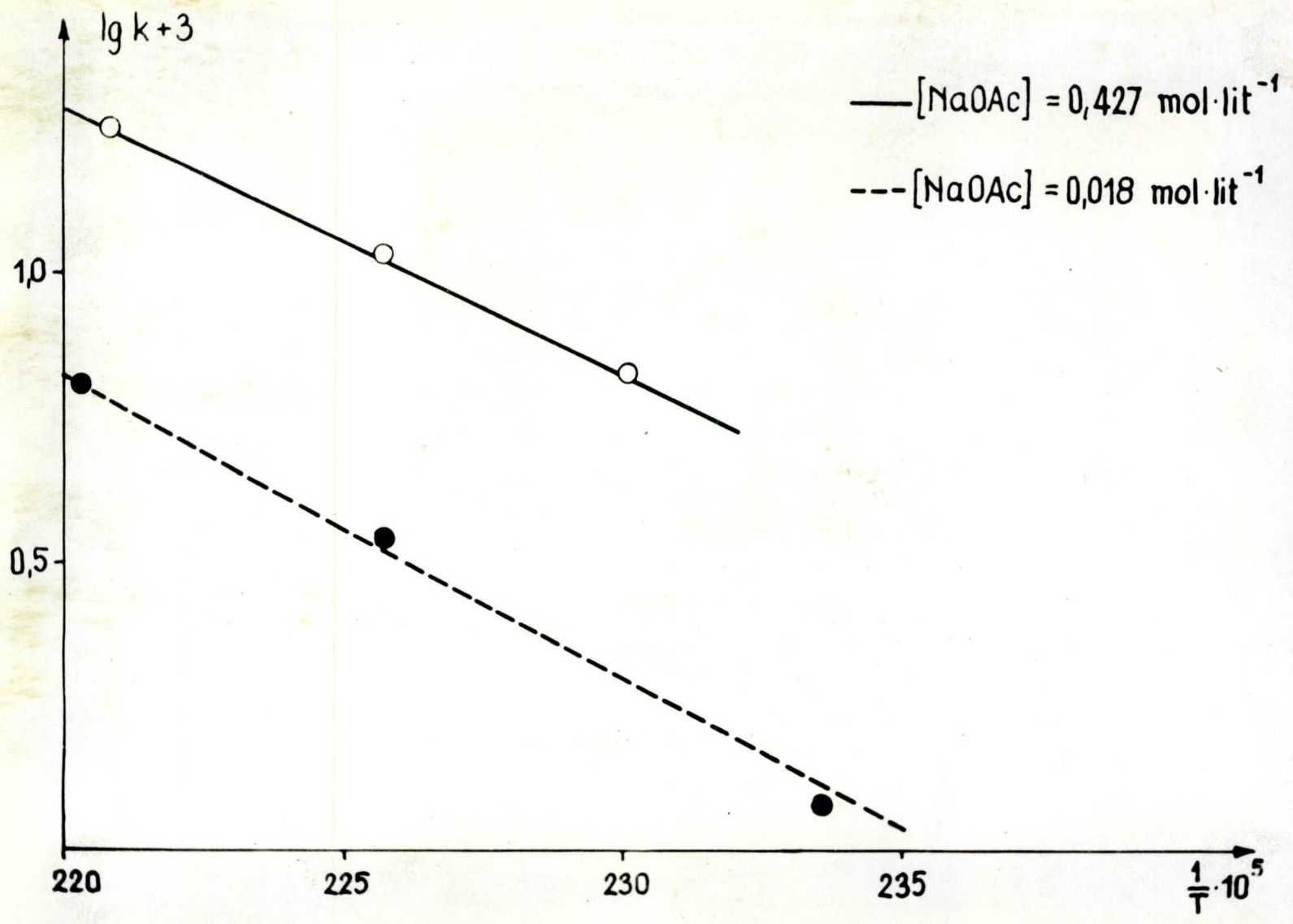
$$\frac{d[\text{NaOAc}]}{d\tau} \approx 0$$

Az aktiválási energiát az Arrhenius-féle egyenlet alapján határoztam meg:

$$\lg k = A - \frac{B}{T}$$

A  $\lg k - \frac{1}{T}$  függvény/19. ábra/ meredekségét behelyette-





19. ábra

síttettem az alábbi egyenletbe:

$$\Delta H^\ddagger = -2,303.R \operatorname{tg} \alpha$$

/Tekintettel arra, hogy a  $\operatorname{tg} \alpha$  értéke negatív, az aktiválási energia értéke végülis pozitív./ A töményebb nátriumacetát koncentráció /0,427 mol.lit<sup>-1</sup>/ esetében kapott sebességi konstansokkal számolva az aktiválási energia értéke:

$$\Delta H^\ddagger = 21 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ fok}^{-1}$$

Kisebb nátriumacetát koncentráció /0,018 mol.lit<sup>-1</sup>/ esetében az enolacetát gyűrűzárásának aktiválási energiaszükséglete:

$$\Delta H^\ddagger = 23,8 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ fok}^{-1} .$$

Mindent összevetve és a mérés hibáit körültekintően megbecsülve az aktiválási energia értékeként  $22,4 \pm 2,5$  kcal mol<sup>-1</sup> fok<sup>-1</sup> érték látszik a legreálisabbnak. Ez elég hasonló az enolacetát vizes lugos ciklizációjánál mért eredményhez /88/, amely kerekén  $20 \pm 2$  kcal mol<sup>-1</sup> fok<sup>-1</sup>-nak adódott.

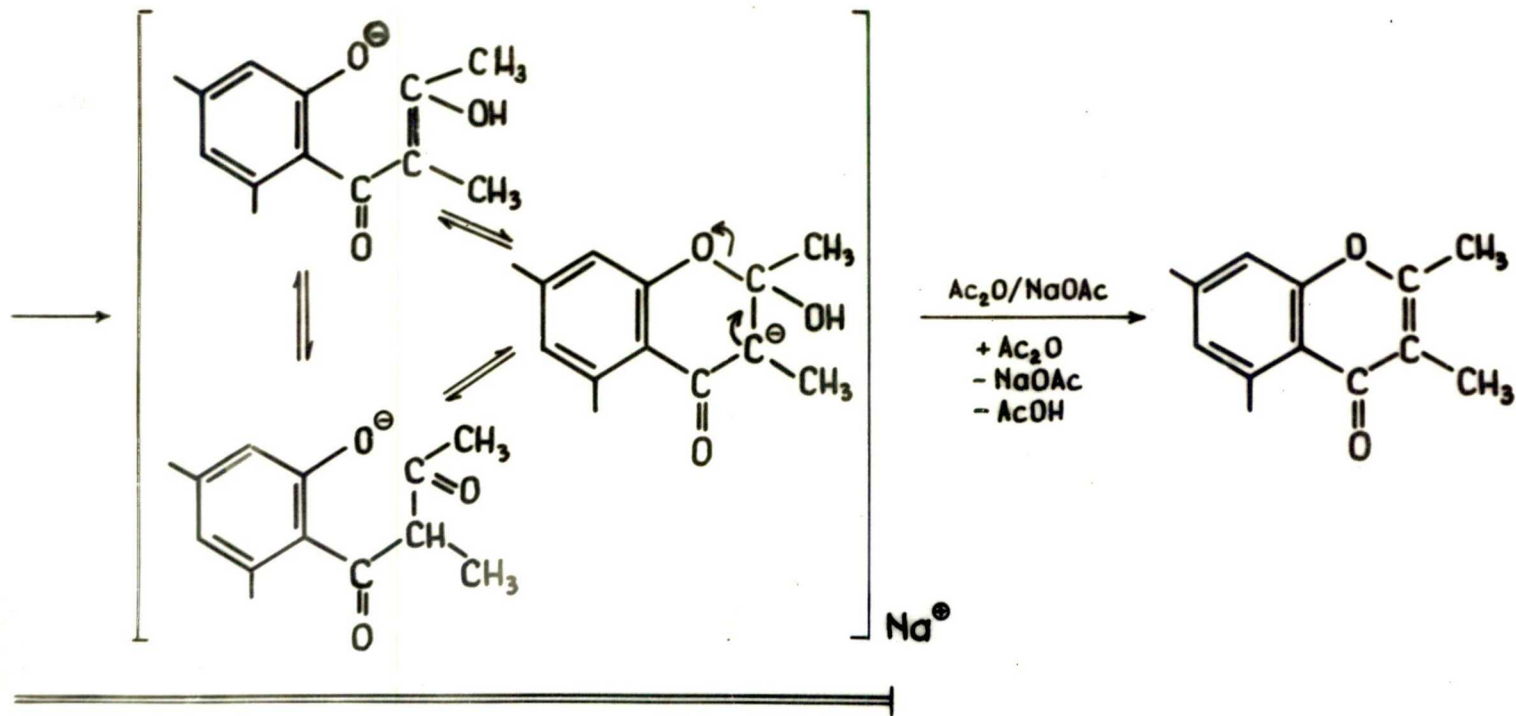
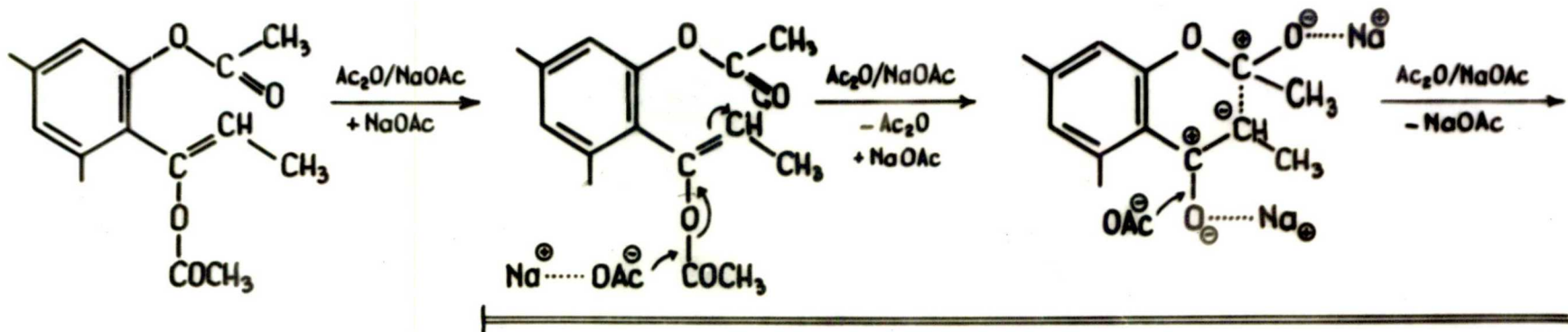
Ami a Kostanecki-Robinson reakció mechanizmusát illeti, annak leglassabb és ezért meghatározó lépése az általam részletesebben tanulmányozott ciklizáció. Ez egyébként az a többlet, amelyet a W. Baker által javasolt, és általánosan elfogadott mechanizmus elképzeléshez hozzá tudunk tenni.

A közelebbi mechanizmusra, vagyis a ki nem preparál-



ható lépésekre nézve természetesen csak feltevéseink lehetnek. Valószínűnek a 20. számú ábrán feltüntetett reakciósor látszik.

Ennek első lépése során a bázis szerepét betöltő nátriumacetát az enolészter kötéssel szemben támadást indít. A kettős kötés polarizálódik és az enolészter kötés megbomlásával egyidejűleg a második lépésben létrejön az új gyűrű kialakulásához szükséges C - C kötés. Indiai szerzők szerint /89/ a kromanon-2-ol vízvesztésének első lépése a protonnak a hármás szénről történő kilépése. Jelen esetben azonban nincs is szükség a kromanon-2-ol képződésének feltételezésére, mivel az enolacetát "acetátmentesítése" után már rögtön egy, az előbb említett protonvesztésnél keletkező anionnal izomer vegyület jön létre, amely ugyancsak indiai szerzők szerint egyensúlyban van a gyűrűfelnyitás útján keletkező két tautomérrel. Az anionrendszer a gyűrűs forma  $\text{OH}^-$ -eliminációjával kromonná alakul. Talán mint egyetlen valószínűsítő körülményt megemlítem a reakciók során mindig tapasztalt /és a reakciók követését zavaró/ színeződést, amely a feltételezett tautomer vegyületek jelenlétével összhangba hozható. A szerves kémia mai állása mellett e közti lépések nem tekinthetők bizonyítottaknak, de feltételezésük nem alaptalan.





#### **IV. KISÉRLETEK LEIRÁSA**

A./ BENZILIDÉN-FLAVANONOK SZINTÉZISÉVEL KAPCSOLATOS

KISÉRLETEK

1./ Para-nitro-fenilacetát előállítása

10 g para-nitro-fenol /81 mmol/ és 20 ml ecetsavanhidrid elegyét körülbelül 90°-os vízfürdőn 70 percig melegítjük, majd a reakcióelegyet 125 ml hideg desztillált vízbe öntjük és üvegbottal addig kevergetjük, míg a darabos kristályok kiválása megindul. Ekkor 2-3°C hőmérsékletű levegőn állni hagyjuk 1 órán át. A kristályos anyagot szűrjük és desztillált vízzel savmentesre mossuk.

Kapott anyagmennyiség: 14,96 g

Termelés: 93,5 %

O.p.: 78,5°C /Irodalmi o.p.: 81-82°C /84//

2./ 5-nitro-2-hidroxi-acetofenon előállítása

9,96 g para-nitro-fenilacetátot /55 mmol/ és 7,47 g vízmentes AlCl<sub>3</sub>-ot /56 mmol/ 61,5 ml szárított nitrobenzollal /550 mmol/ 6 órán át 120-125°-on tartunk. Ezután a barna színű oldatot 40 g jég és 10 ml sósav elegyére öntjük. A szerves fázist vízzel semlegesre mossuk /kongóvörös indiká-



tor/, vízmentes nátriumszulfáttal szárítjuk és a nitrobenzolt vákuummal ledesztilláljuk. A maradékot  $40^{\circ}$ -on 80 ml széntetrakloriddal felvesszük és az oldhatatlan gyantától elválasztott oldatot 20 ml-re betöményítjük. Egy éjszakai jégszekrényben való állás után tű kristályok alakjában kiválik az 5-nitro-2-hidroxi-acetofenon.

Kapott anyagmennyiség: 1,9 g

Termelés: 21 %

O.p.:  $101-102^{\circ}\text{C}$  /Irodalmi o.p.:  $102-103^{\circ}\text{C}$  /90//

### 3./ 5'-nitro-2'-hidroxi-kalkon előállítása

1,83 g 5-nitro-2-hidroxi-acetofenont /10 mmol/ 10 csepp etanollal megnedvesítünk és 80 ml langyos 1 n nátriumhidroxidban oldunk. Szobahőmérsékleten 3 ml benzaldehidet /30 mmol/ adunk hozzá és 10 percig rázzuk. A világossárga csapadékot egy nap múlva leszűrjük, majd 80 ml 2 n sósavval leöntjük és 10-20 percig melegen digesztáljuk. Leszivatás után a csapadékot etanollal mossuk és szobahőmérsékleten szárítjuk. /Alapos kimosás szükséges, mert az alkáli szennyezés hidrolizist, savas pedig flavanon-izomerizációt okozhat./ A nyersterméket etilacetátból átkristályosítjuk./

Kapott anyagmennyiség: 2,51 g

Termelés: 93,3 %

O.p.:  $183-84^{\circ}\text{C}$  /Irodalmi o.p.:  $180-81^{\circ}\text{C}$  /91//.



#### 4./ 6-nitro-flavanon előállítása

2,01 g 5'-nitro-2'-hidroxi-kalkont /7,5 mmol/ 75 ml 96 %-os etnaolban szuszpendálunk. Jéghűtés mellett száraz sósavgázzal telítjük 30 perc alatt. Szobahőmérsékleten állni hagyjuk 1 órán át, majd 8 óra hosszat refluktáljuk. Kihűlés után a változatlan kalkont kiszűrjük. A szűrletet 10 ml mosásra felhasznált alkohollal egyesítve 75 ml vízzel összekeverjük és éjszakára jégszekrényben állni hagyjuk. Az elkülönült halványsárga kristályokat szűrjük és abszolút etnaolból kétszer átkristályosítjuk. Az átkristályosítás során ügyelni kell arra, hogy a kihűléskor kiváló kristályokat azonnal szűrjük, mert így a kalkon nem szennyezi a terméket.

Kapott anyagmennyiség: 1,02 g

Termelés: 50 %

O.p.: 111-12<sup>o</sup>C /Irodalmi o.p.: 110-111<sup>o</sup>C /86//

#### 5./ 3/4-metil-benzilidén/6-nitro-flavanon előállítása

0,04 g 6-nitro-flavanont /0,15 mmol/ és 0,35 ml para-metil-benzaldehydet /3 mmol/ 1,5 ml abszolút etanolban melegítve oldunk. Jéghűtés mellett 10 perc alatt kén-savval szárított sósavgázzal telítjük, az oldat színe narancsszínűre változik. Egy órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd 10 percig refluktáljuk. Egy éjszakára



jégszekrényben állni hagyjuk. A kiváló kristályokat etil-alkohol-etilacetát /1:1/ elegyből átkristályosítva vajszinű, lapos hasáb alakban kristályosodó terméket kapunk.

Kapott anyagmennyiség: 0,041 g

Termelés: 74,5 %

O.p.: 178-79°C

6./ 3-/4-izopropil-benzilidén/-6-nitro-flavanon előállítása

0,04 g 6-nitro-flavanont /0,15 mmol/ és 0,35 ml para-izopropil-benzaldehidet /3 mmol/ 2 ml absz. etanolban oldunk. Jéghűtés mellett 5 percig száraz sósavgázt vezetünk be, majd szobahőmérsékleten állni hagyjuk egy napig. Állás közben halványsárga kristályok válnak ki. Dekantáljuk és az oldatot 5 percig refluktuáljuk. Jégszekrényben állni hagyjuk 1 napig, közben halványsárga kristályok válnak ki. A kiváló kristályokat egyesítjük az előzőleg kivált kristályokkal és etanol-etilacetát /1:1/ elegyből átkristályosítjuk. Vajszinű hasáb alakú kristályokat nyerünk.

Kapott anyagmennyiség: 0,048 g

Termelés: 80,9 %

O.p.: 163°C

7./ 3-/4-hidroxi-benzilidén/-6-nitro-flavanon előállítása

0,04 g 6-nitro-flavanont /0,15 mmol/ és 0,37 g para-hidroxi-benzaldehydet /3 mmol/ 2 ml absz. alkoholban oldunk melegítés közben. Fél óra alatt kénsavval szárított sósavgázzal telítjük jéghűtés mellett. Egy éjszaka jégszekrényben állni hagyjuk, majd 10 percig refluktáljuk. A püspöklila színű oldatot két nap múlva vízzel négyeszeresére hígítjuk és fél napig jégszekrényben állni hagyjuk. A kiváló olajos anyagot elválasztjuk a vizes oldattól és etanol-etilacetát /1:1/ elegyben oldjuk. A jéghűtés mellett kiváló sárga anyagot etilalkohol-etilacetát /1:1/ elegyből kétszer átkristályosítva halványsárga, hasáb alakú kristályokat kapunk.

Kapott anyagmennyiség: 0,018 g

Termelés: 32,7 %

O.p.: 186-88°C

8./ 3-/4-metoxi-benzilidén/-6-nitro-flavanon előállítása

0,04 g 6-nitro-flavanont /0,15 mmol/ és 0,18 ml para-metoxi-benzaldehydet /1,5 mmol/ 2,5 ml abszolút etanolban oldunk. Száraz sósavgázt vezetünk be jéghűtés mellett a kezdeti sárgás szín mélyüléséig /2 perc/. Szobahőmérsékleten állni hagyjuk két napig. Állás közben sárba, lapos ru-



dacsákban kristályosodó anyag válik ki. Etilalkohol-  
-etilacetát /2:1/ elegyből, majd absz. etanolból átkris-  
tályosítva halványsárga termékhez jutunk.

Kapott anyagmennyiség: 0,047 g

Termelés: 81,0 %

O.p.: 153-54°C

9./ 3-/2-metoxi-benzilidén/-6-nitro-flavanon előállítása

0,04 g 6-nitro-flavanont /0,15 mmol/ és 0,36 ml or-  
to-metoxi-benzaldehydet /3 mmol/ 2 ml abszolút etanolban  
oldunk és öt percig száraz sósavgázt vezetünk be jég-hű-  
tés mellett. A narancssárga színű oldatot másfél óra ál-  
lás után 5 percig refluktáljuk, közben az oldat színe ső-  
tétbarnára változik. Jégszekrényben állni hagyjuk egy  
napig. Vizzel felére higitva olajos anyag válik ki. Az o-  
lajat elválasztjuk a vizes fázistól és kevés 96 %-os eta-  
nolban oldjuk melegítve. Lehülés után fehér kristályok  
válnak ki. Etilalkohol-etilacetát-víz /5:2:1/ elegyből  
átkristályosítva fehér tű kristályokat nyerünk.

Kapott anyagmennyiség: 0,031 g

Termelés: 53 %

O.p.: 168-70°C

10./ 3-/2-etoxi-benzilidén/-6-nitro-flavanon előállítása

0,04 g 6-nitro-flavanont /0,15 mmol/ és 0,32 ml orto-etoxi-benzaldehidet /3 mmol/ 1,5 ml absz. etanolban oldunk. Jéghűtés mellett telítjük száraz sósavgázzal 15 perc alatt, miközben az oldat színe sötétbarnára változik. Szobahőmérsékleten állni hagyjuk egy napig, majd 8 percig refluktáljuk. A lehűlés után különváló sötét színű olajat kevés 96 %-os etanolban oldjuk. Vizzel felére higitva világosabb színű olaj válik ki, ezt ismét 96 %-os etanolban oldjuk. Lehűlés után sárga anyag válik ki. Etanol-etilacetát /1:1/ elegyből kétszer átkristályosítva vajszerű, tű alakú kristályokat nyerünk.

Kapott anyagmennyiség: 0,017 g

Termelés: 28,8 %

O.p.: 181-82°C

11./ 3-/4-fluorbenzilidén/-6-nitro-flavanon előállítása

0,04 g 6-nitro-flavanont /0,15 mmol/ és 0,32 ml para-fluor-benzaldehidet /3 mmol/ 1,5 ml absz. etanolban oldunk és 15 perc alatt telítjük száraz sósavgázzal jéghűtés mellett. Jégszekrényben állni hagyjuk 1 napig, majd 25 percig refluktáljuk. Jéghűtésre halványsárga kristályok



válnak ki. Átkristályosítjuk 96 %-os etanolból, vajszi-  
nű, tü kristályokat képező termékhez jutunk.

Kapott anyagmennyiség: 0,047 g

Termelés: 85,5 %

O.p.: 172-73°C

### 12./ 3-/3-fluor-benzilidén/-6-nitro-flavanon előállítása

0,04 g 6-nitro-flavanont /0,15 mmol/ és 0,32 ml meta-  
-fluor-benzaldehydet /3 mmol/ 1,5 ml abszolút etanolban  
oldunk. Jéghűtés mellett telítjük száraz sósavgázzal 10  
perc alatt. Szobahőmérsékleten állni hagyjuk egy napig,  
majd 15 percig refluktáljuk. Egy éjszakán át jégszekrény-  
ben állni hagyjuk és a kiváló kristályokat etanol-etila-  
cetát /1:1/ elegyből átkristályosítjuk. Csontszinű, lapos  
hasáb alakú kristályokat kapunk.

Kapott anyagmennyiség: 0,038 g

Termelés: 69,1 %

O.p.: 158-59°C

### 13./ 3-/2-fluor-benzilidén/-6-nitro-flavanon előállítása

0,04 g 6-nitro-flavanont /0,15 mmol/ és 0,32 ml or-  
to-fluor-benzaldehydet /3 mmol/ 1,5 ml abszolút etanolban  
oldunk és jéghűtés mellett száraz sósavgázzal telítjük 15



perc alatt. Szobahőmérsékleten állni hagyjuk egy óra hosszát, majd a citromsárga színű oldatot 15 percig refluktáljuk. Egy nap múlva fehér vattaszerű kristályok válnak ki, amelyeket 96 %-os etanol-etilacetát /1:1/ elegyből átkristályosítva fehér, tű kristályokat nyerünk.

Kapott anyagmennyiség: 0,028 g

Termelés: 50,9 %

O.p.: 153°C

#### 14./ 3/4-bróm-benzilidén/-6-nitro-flavanon előállítása

0,04 g 6-nitro-flavanont /0,15 mmol/ és 0,56 g para-bróm-benzaldehydet /3 mmol/ 3 ml abszolút etanolban oldunk és 10 percig száraz sósavgázt vezetünk be az oldatba jéghűtés mellett. Ezután három napig szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd ismét telítjük száraz sósavgázzal jéghűtés mellett /10 perc/. Egy napi állás után 10 percig refluktáljuk. Három nap múlva a kivált sárga kristályos anyagot szűrjük, majd etanol-etilacetát /1:1/ elegyből átkristályosítjuk, vajszerű lapocskákból álló anyagot kapunk.

Kapott anyagmennyiség: 0,041 g

Termelés: 64,0 %

O.p.: 195-96°C



15./ 3-/2,5-dimetoxi-benzilidén/6-nitro-flavanon előállítása

0,04 g 6-nitro-flavanont /0,15 mmol/ és 0,05 g 2,5-dimetoxi-benzaldehydet /0,3 mmol/ 2 ml absz. etanolban oldunk. Két percig száraz sósavgázt vezetünk be jéghűtés mellett, közben az oldat színe zöldesbarnára változik. Szobahőmérsékleten állni hagyjuk egy éjszakán át. A kivált sárga kristályokat etanol-etilacetát /1:1/ elegyből átkristályosítva sárga hasábokban kristályosodó anyagot kapunk.

Kapott anyagmennyiség: 0,052 g

Termelés: 85,3 %

O.p.: 197-98°C

16./ 3-/3,4-dioximetilén-benzilidén/-6-nitro-flavanon előállítása

0,04 g 6-nitro-flavanont /0,15 mmol/ és 0,068 g piperonalt /0,45 mmol/ 1,5 ml absz. etanolban oldunk. Jéghűtés mellett 3 percig száraz sósavgázt vezetünk be, miközben az oldat színe megpirosodik. Egy éjszakán át állni hagyjuk szobahőmérsékleten. A kivált anyagot etanol-etilacetát /2:1/ elegyből átkristályosítva sárga kristályokat nyerünk. Kapott anyagmennyiség: 0,045 g



Termelés: 76,3 %

O.p. 220-22°C

17./ 3-/9-fenantrilidén/-6-nitro-flavanon előállítása

0,04 g 6-nitro-flavanont /0,15 mmol/ és 0,62 g fenantrén-9-aldehidet /3 mmol/ 8 ml abszolút etanol és 5 ml benzol elegyben melegítve oldunk. Tíz percig száraz sósavgázt vezetünk be jéghűtés mellett. Három napig szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd 10 percig refluktáljuk. Egy napi állás után vákuummal oldószermentesítjük. A visszamaradó anyagot etilacetátból kétszer átkristályosítjuk. Kapott anyagmennyiség: 0,036 g

Termelés: 53,7 %

O.p.: 235-37°C

18./ 3-/1-naftilidén/-6-nitro-flavanon előállítása

0,04 g 6-nitro-flavanont /0,15 mmol/ és 0,47 g 1-naftaldehydet /3 mmol/ 2 ml abszolút etilalkoholban oldunk. Száraz sósavgázt vezetünk be jéghűtés mellett három percig. A meggypiros színű oldatból 3 nap szobahőmérsékleten való állás után kenőcsös anyag vált ki, amelyet szűrés után etanol-etilacetát /1:2/ elegyben melegítve oldunk. Pár csepp víz hozzáadása után megindul a kristályok kiválása.



A nyersterméket etanol-etilacetát /1:2/ elegyből átkristályosítjuk.

Kapott anyagmennyiség: 0,028 g

Termelés: 46,6 %

O.p.: 208-209°C

19./ 5'-nitro-2'-hidroxi-4-metil-kalkon előállítása

1,83 g 5-nitro-2-hidroxi-acetofenonhoz /10 mmol/  
2 ml etanolt adunk és 80 ml langyos 1 n nátriumhidroxidban oldjuk. Szobahőmérsékleten 3,1 ml para-metil-benzaldehidet adunk hozzá. Fél órán át rázogattjuk, a kiváló sárga színű csapadékot egy nap múlva leszűrjük, 80 ml 2n sósavval leöntjük és 20 percig melegen digesztáljuk. Szűrés után kevés etanollal mossuk az anyagot. Etilacetátból átkristályosítva sárga, tű alakú kristályokat képező anyagot kapunk.

Kapott anyagmennyiség: 2,65 g

Termelés: 92,4 %

O.p.: 205-207°C

20./ 6-nitro-4'-metil-flavanon előállítása

1,38 g 5'-nitro-2'-hidroxi-4-metil-kalkont /5 mmol/  
50 ml 96 %-os etanolban szuszpendálunk. Száraz sósavgázzal

telítjük 30' alatt jéghűtés mellett, 1 óra állás után 8 ó-  
rán át refluktáljuk. Lehűlés után a változatlan kalkont  
szűrjük. A szűrletet vízzel felére higitjuk és egy napig  
jégszekrényben állni hagyjuk. Kétszer átkristályosítva  
96 % -os etanolból, fehér tű kristályokat kapunk.

Kapott anyagmennyiség: 0,26 g

Termelés: 19,9 %

O.p.: 119-21°C

21./ 3-/4-metil-benzilidén/-6-nitro-4'-metil-flavanon elő-  
állítás 6-nitro-4'-metil-flavanonból és para-metil-  
-benzaldehydből

0,032 g 6-nitro-4'-metil-flavanont /0,11 mmol/ és  
0,37 g para-metil-benzaldehydet /1 mmol/ 1,5 ml absz. eta-  
nolban oldunk. Jéghűtés mellett száraz sósavgázt vezetünk  
be 6 percig. Szobahőmérsékleten állni hagyjuk 2 napig, majd  
15 perig refluktáljuk. Jégszekrényben állva egy nap után  
sárga kristályok válnak ki. Etanol-etilacetát /2:1/ elegy-  
ből átkristályosítva halványsárga termékhez jutunk.

Kapott anyagmennyiség: 0,033 g

Termelés: 75,1 %

O.p.: 186-87°C



22./ 3-/4-metil-benzilidén/-6-nitro-4'-metil-flavanon  
előállítása 5-nitro-2-hidroxi-acetofenonból és para-  
-metil-benzaldehidből

0,37 g 5-nitro-2-hidroxi-acetofenont /2 mmol/ és  
1 ml para-metil-benzaldehidet /10 mmol/ 15 ml abszolút  
etanolban oldunk. Fél óra alatt telítjük 0°C-on száraz  
sósavgázzal. Szobahőmérsékleten tartjuk 30 percig, majd  
25 percig refluktáljuk. Ezután 40 ml vízre öntjük és szá-  
razra pároljuk. A visszamaradt olajos anyagot kevés etil-  
acetátban melegítve oldjuk. A forró oldathoz zavarosodásig  
60 %-os etanolt adunk és lehütjük. A képződött kristályo-  
kat szűrés után vizes etanolos nátriumhidroxiddal /25 ml  
etanolhoz 2 ml 2 n nátriumhidroxidot adunk/ rázogatójuk né-  
hány percig. A nem oldódó kristályokat szűrjük és hig eta-  
nollal mossuk. Kétszer átkristályosítjuk etanol-etilace-  
tát-víz /1:1:1/ elegyből, halványsárga anyagot kapunk 11 %-  
os hozammal.

O.p.: 185-87°C

23./ 3-/3-fluor-benzilidén/-6-nitro-flavanon előállítása  
5-nitro-2-hidroxi-acetofenonból és meta-fluor-benzal-  
dehidből

0,37 g 5-nitro-2-hidroxi-acetofenont /2 mmol/ és

1,25 g 3-fluor-benzaldehidet /10 mmol/ 15 ml abszolút etanolban oldunk. Jéghűtés mellett 30 percig száraz sósavgázzal telítjük. Szobahőmérsékleten állni hagyjuk fél óráig, majd 30 percig refluktáljuk. Ezután 40 ml vízre öntjük és szárazra pároljuk. A visszamaradó sárga színű anyagot kevés etilacetátban melegítve oldjuk. A meleg oldathoz 60 % -os etanolt csepegtetünk zavarosodásig, majd jégszekrényben egy éjszakán át állni hagyjuk. A kivált kristályokat szűrjük, majd vizes etanolos nátriumhidroxiddal rázogatjuk /25 ml 60 % -os etanolhoz 2 ml 2 n nátriumhidroxidot adunk/. A nem oldódó kristályokat szűrjük és etanol-etilacetát /2:1/ elegyből átkristályosítjuk.

Kapott anyagmennyiség: 0,065 g

Termelés: 8,6 %

O.p.: 187-89°C



B. / ARIL-ALKIL-KETONOK ENOLÉSZTEREINEK CIKLIZÁCIÓJA

B./1. Vizes lugos közegben lejátszódó gyűrűzárás tanul-  
mányozása

1. A 2,4,6-triacetoxipropiofenon-enolacetát gyűrűzárása

Az egyes kísérletekre vonatkozó részletes adatok a 3. számú táblázatból láthatók. Magát a gyűrűzárási reakciót következőképp hajtottam végre:

Adott mennyiségű 2,4,6-triacetoxipropiofenon-enolacetátot bizonyos mennyiségű alkoholban oldottam és adott töménységű és mennyiségű luggal vízfürdőn melegítettem előírási időn keresztül. Lehűlés után 2 n vagy 5 n sósavval átsavanyítottam a reakcióelegyet. Só-jég keverékben vagy jégszekrényben állni hagytam 1-2 órán át. A kivált fehér kristályokat képező 5,7-dihidroxi-2,3-dimetil-kromont szűrtem, 2x2 ml desztillált vízzel mostam, majd vákuum-száritószekrényben száritottam  $100^{\circ}$ -on 2 órán át. Lehűlés után a súlyt analitikai mérlegen mértem.

Az anyalugot minden esetben etilacetáttal kiráztam és az etilacetátos oldatot vákuumdesztillációval szárazra pároltam. Az így nyert anyag olvadáspontja a floroglu-



cinéhez közel állt és azzal nem adott olvadáspont depressziót, míg a 2,3-dimetil-5,7-dihidroxi-kromonnal igen.

## 2. Florpropiofenon lúgos bontása

0,27 g florpropiofenont /1,5 mmol/ 25 ml 2 n nátrium-hidroxiában enyhe melegítéssel oldunk, erősen sárga színű oldatot kapunk. Egyórán át forró vízfürdőn melegítjük. Lehűlés után 12 ml 5 n sósavval savanyítunk. Egy órai jégszekrényben való állás után sem válik ki anyag. Etilacetáttal /5x12 ml/ extraháljuk az anyagot, majd az etilacetátos oldatot vákummal szárazra pároljuk.

Kapott anyag mennyisége: 0,26 g

O.p.: /175/ 200-215°C

Keverék op. florpropiofenonnal: 153-36°C, tehát erős depressziót ad.

Keverék op. floroglucinnal: 206-13°C, nem ad depressziót.

## 3. A 2,4,6-triacetoxi-propiofenon-enolacetát gyűrűzárásának tanulmányozása spektrofotométerrel

A kiindulási anyag és végtermék spektrumának felvételéhez a 2,4,6-triacetoxi-propiofenon-enolacetátot és az 5,7-dihidroxi-2,3-dimetil-kromont 96 % -os etanolban oldot-



tem és  $0,001 \text{ mol.lit}^{-1}$  töménységű törzsoldatot készítettem. A törzsoldatok fényelnyelését 96 %-os etanollal szemben Beckmann-féle spektrofotométerrel mértem UV-tartományban, 330-220 nm hullámhossz értékek között /7. számú ábra/. A folyamat követésére legalkalmasabb hullámhosszuság értékek megállapításához lug jelenlétében is fel kellett venni a fenti anyagok spektrumát, mivel a ciklizáció csak ilyen körülmények között játszódik le. A kiindulási anyag spektruma lugos körülmények mellett a végtermékhez hasonló volt. Emiatt nem lehetett a reakció időbeli lefolyását vizes lugos közegben spektrofotométerrel követni.

/A spektrofotometriás vizsgálatok során cinkről és jód-ról desztillált spektroszkópai tisztaságu 96 %-os etanollal dolgoztam./

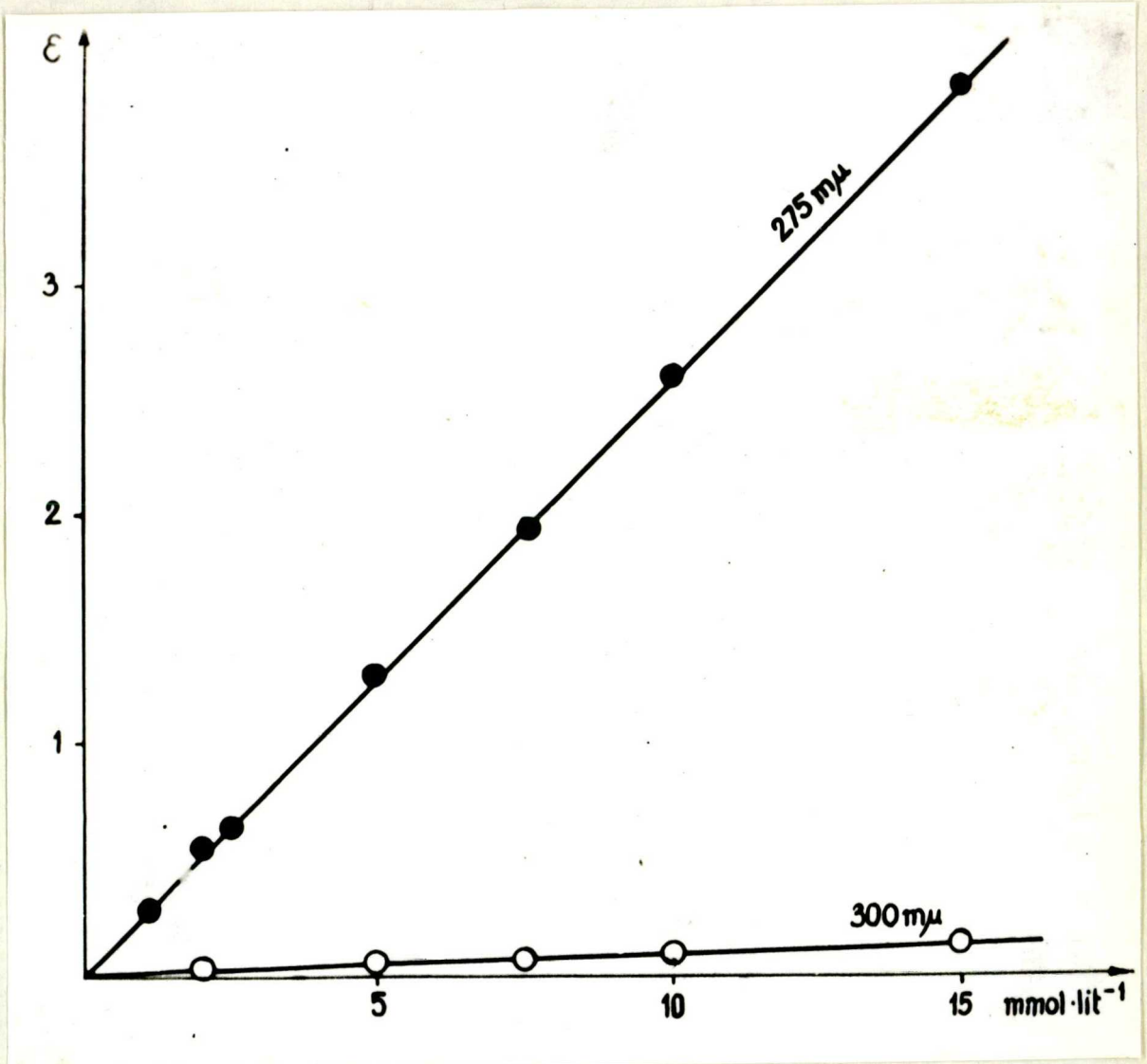


## B./2. A Kostanecki-Robinson reakció tanulmányozása

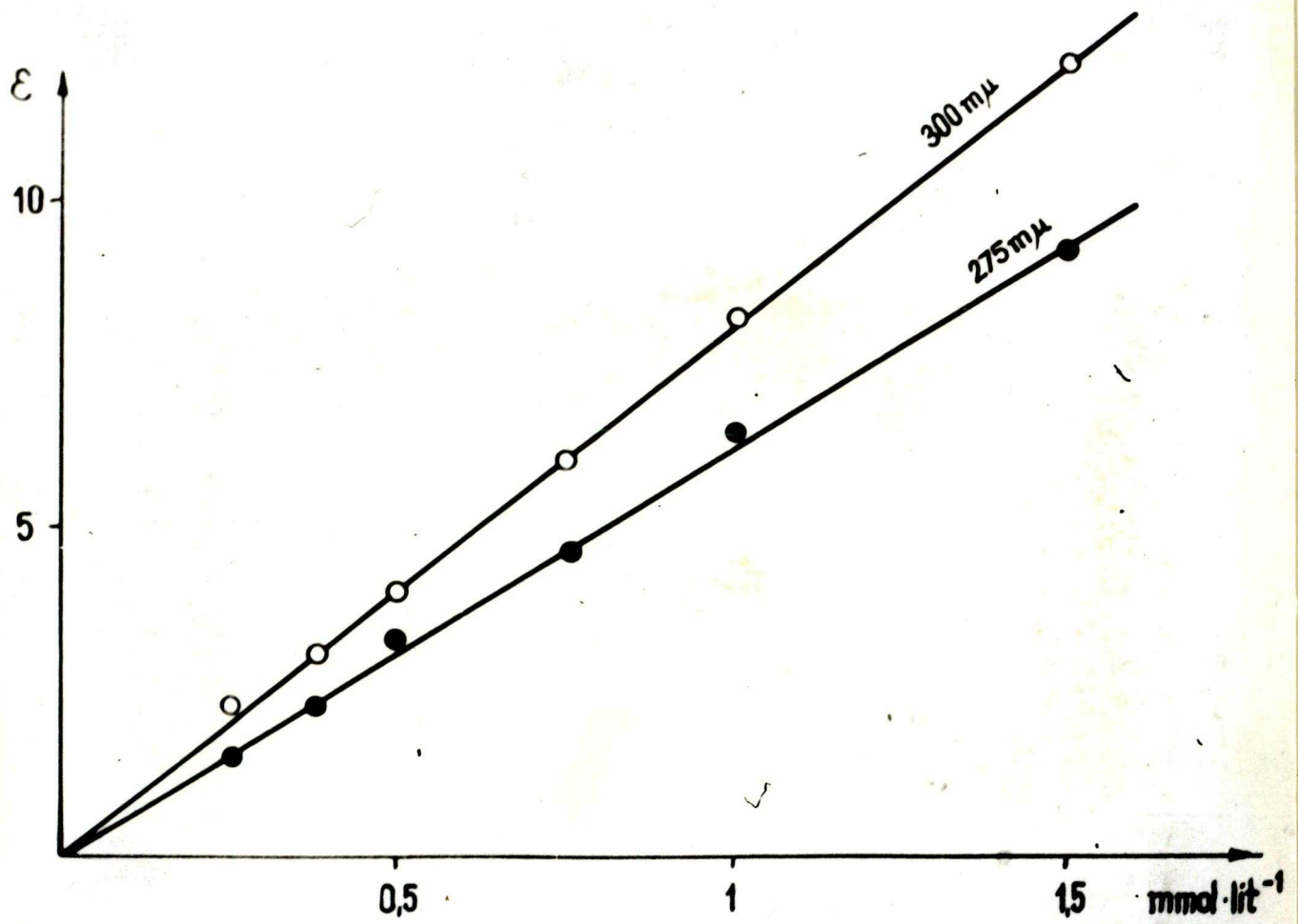
### 1. Előkísérletek

A reakció követésére alkalmas hullámhossz értékek megállapítása érdekében felvettem a 2,4,6-triacetoxi-propiofenon, a közti termék 2,4,6-triacetoxi-propiofenon-enolacetát és a végtermék 2,3-dimetil-5,7-diacetoxi-kromon spektrumát 96 %-os etanolban ugyanilyen minőségű alkohollal, mint oldószerrel szemben /9. ábra/. A spektrum felvételénél mindhárom anyag koncentrációja  $0,001 \text{ mol lit}^{-1}$  volt. Ezután ellenőriztem, hogy a vizsgálni kívánt koncentráció tartományon belül érvényes-e a Lambert-Beer-féle törvény. A 21. és 22. számú ábra szemléletesen mutatja, hogy érvényes az említett törvény, mivel az extinkció lineárisan változik az enolacetát /21. ábra/ illetve kromondiacetát /22. számú ábra/ koncentrációjával. /A Lambert-Beer törvény érvényessége az adott koncentráció intervallumon belül azt jelenti, hogy az extinkció arányos a koncentrációval./ A spektrumok alapján megállapítottam, hogy a triacetát-tetraacetát átalakulás követésére a 300 és 245 nm, míg a tetraacetát gyűrűzárására a 230 és 275 nm hullámhossz értékek a legalkalmasabbak. /Mérésre alkalmasnak látszott még a spektrumok alapján a 220 nm hullámhosszuság is, azonban ezeket az adatokat az  $\epsilon_{\infty}$  bizonytalansága miatt nem vettem figyelembe a számításoknál./





21. ábra



22. ábra



## 2. A Kostanecki-Robinson reakció vizsgálata 138°C-on

Azért választottam a Kostanecki-Robinson reakció tanulmányozásához a 138°C hőmérsékletet, mivel ez a hőmérséklet-érték a közegként alkalmazott ecetsavanhidrid forráspontja alatt van, s így teljesen homogén rendszerben vizsgálható a reakció. A reakciót az alábbi módon hajtottam végre:

Adott térfogatu mérőlombikba bemérjük a 0,1 mol.lit<sup>-1</sup> töménységű oldat készítéséhez szükséges mennyiségű 2,4,6-triacetoxi-propofenon-enolacetátot. A mérőlombikot csiszolt dugóval ledugaszolva 138°C hőmérsékletű ultratermosztátba helyezük a nátriumacetát ecetsavanhidrides törzsoldatát tartalmazó ugyancsak ledugaszolt lombikkal együtt. Fél óra múlva jelre töltjük a termosztált nátriumacetát törzsoldattal a kiindulási anyagot tartalmazó mérőlombikot és összerázás után visszatesszük a lombikot a termosztátba. Megfelelő időközönként 1-1 ml reakcióelegyet kipipettázunk. A pipettából a mintákat 5-5 ml desztillált vízbe öntjük, majd összerázás után jégszekrényben állni hagyjuk 2 napig. Az egyes mintákból kivált kristályokat G4 üvegszűrőn szűrjük és vízzel mossuk. A szűrőn maradt fehér kristályokat előre melegített 96 % -os etanollal megfelelő térfogatu mérőlombikba oldjuk, majd alkohollal többször átmoszuk az üvegszűrőt és a mosásra felhasznált alkohollal a mérőlombikban beállítjuk a spektro-



fotometriás méréshez alkalmas töménységet. Ezután Beckmann-féle spektrofotométerrel mérjük az oldatok extinkció értékeit 96 % -os alkohollal szemben. A kapott extinkció értékekből a következő képlet segítségével számolhatók ki a koncentráció értékek:

$$x = \frac{\epsilon_{\tau} - \epsilon_0}{\epsilon_{\infty} - \epsilon_0} \text{ mol lit}^{-1}$$

$x$  = a  $\tau$  időben kivett minta koncentrációja /mol lit<sup>-1</sup>/

$\epsilon_{\tau}$  = a  $\tau$  időben kivett minta extinkciója

$\epsilon_0$  = a kiindulási enolacetát extinkciója

$\epsilon_{\infty}$  = a végtermék kromondiacetát extinkciója

Az ilyen módon számított koncentráció értékek alapján megrajzoltam a koncentráció -idő diagramot, amelyből kitűnt, hogy a reakció olyan csekély mértékben játszódott le, hogy az eredményeket nem lehetett kielégítően értékelni. Ezért a továbbiakban a jobb átalakulás érdekében magasabb hőmérsékleten vizsgáltam a reakciót.



3. A Kostanecki-Robinson reakció vizsgálata nátriumacetát felesleg alkalmazásával magasabb hőmérsékleten

A reakció mindkét lépését megvizsgáltam 180, 170 és 160°C hőmérsékleteken a következő módszer segítségével:

Elkészítjük a kiindulási anyagok /triacetát és tetraacetát/ meghatározott töménységű ecetsavanhidrides oldatát. Körülbelül 15 ml térfogatú ampullákba bemérjük a szükséges nátriumacetát mennyiséget. Annyi ampullába mérjük be a nátriumacetátot, ahány mintavételt tervezünk. A kiindulási anyag törzsoldatából 2 ml-t bepipettázunk minden ampullába, ezután az ampullákat leforrasztjuk és az adott hőmérsékletű termosztátba helyezzük. Az előre megtervezett időpontokban kiemelünk egy-egy ampullát a glicerinfürdőből és jeges vízbe tesszük. Lehűlés után felbontjuk az ampullákat és a tartalmukat 5-5 ml desztillált vízbe öntjük. Az ampullákat 2 x 2,5 ml desztillált vízzel mossuk és a mosóvizet hozzáöntjük az eredeti vizes oldathoz. Két napig jégszekrényben állni hagyjuk, miközben fehér kristályok válnak ki, amelyeket üvegszűrőn leszűrünk. A szűrőre kevés előmelegített 96 % -os etanolt öntünk. Az így kapott oldatot 10 ml-es mérőlombikba öntjük és a szűrő többszöri átmosásához felhasznált alkohollal pontosan jelre töltjük. Az így elkészített oldatok extinkcióját spektrofotométerrel mérjük.

A mért extinkció értékek átszámítása koncentrációra az előzőekben ismertetett módon történik. Az így számított



koncentráció értékeit az 5. számú táblázatban foglaltam össze. A koncentráció - idő diagramok /10. számú ábra/ értékelése következőképp történt:

A diagram segítségével követhető a kromondiacetát koncentrációjának növekedése az idő előrehaladtával. Grafikus differenciálással meghatároztam a reakciósebességet. Kiszámítottam a sebességi konstans értékeit a

$$k = \frac{v}{[\text{enolacetát}]}$$

képlet segítségével. Az egyes méréssorozatokon belül számított sebességi konstans értékek átlagát vettem minden hőmérsékleten k-nak és ezeket az értékeit adtam meg a 4. számú táblázatban. Különbféle módszerek segítségével kimutattam, hogy a reakció első rendű. /Ezeket a módszereket a kísérleti eredmények értékelésekor már tárgyaltam/ Az első rendre nézve indirekt bizonyítást is végeztem úgy, hogy az egytől eltérő reakciórendek esetében a megfelelő függvények ábrázolása nem adott egyenest /12., 13. és 14. számú ábra/. Az említett ábráknak a 180°C-on lejátszatott reakcióra vonatkozó adatait a 6. számú táblázat tünteti fel:



Enolacetát koncentráció: $0,1 \text{ mol.lit}^{-1}$					
Nátriumacetát koncentráció: $0,427 \text{ mol.lit}^{-1}$					
Hőmérséklet					
$180^{\circ}\text{C}$		$170^{\circ}\text{C}$		$160^{\circ}\text{C}$	
Idő /perc/	kromon- diacetát- konc. $^{-1}$ /mol.lit $^{-1}$ /	Idő /perc/	kromon diacetát konc. $^{-1}$ /mol. lit $^{-1}$ /	Idő /perc/	kromon diacetát konc. $^{-1}$ /mol. lit $^{-1}$ /
20	0,035	40	0,037	70	0,034
40	0,042	80	0,061	150	0,061
70	0,063	140	0,075	280	0,077
120	0,086	240	0,085	480	0,085
180	0,095	360	0,092	720	0,089
210	0,099	480	0,096	840	0,089

5. táblázat



Idő /perc/	enol- acetát konc. <sup>-1</sup> /mol.lit	lg c	$\frac{\lg c}{2}$	$\frac{1}{\sqrt{c}}$	$\frac{1}{c}$
33	0,076	0,8808-2	0,4404-1	3,62	13,13
47	0,060	0,7782-2	0,3891-1	4,08	16,68
60	0,047	0,6761-2	0,3385-1	4,61	21,15
70	0,041	0,6128-2	0,3064-1	4,95	24,20
82	0,033	0,5185-2	0,2592-1	5,49	30,16
99	0,024	0,3802-2	0,1901-1	6,45	41,70
120	0,015	0,1614-2	0,0807-1	8,25	69,00

6.táblázat

4. A Kostanecki-Robinson reakció vizsgálata magasabb hőmérsékleten enolacetát felesleg jelenlétében

Az előző kísérletek eredményeiből a nátriumacetát hatását nem lehetett egyértelműen megállapítani a reakció részben heterogén volta miatt. Ezért szükséges volt olyan körülményeket keresni, amelyek fennállása esetén megállá-



pítható a reakciónak a nátriumacetáttól való függése. A körülmények kiválasztásánál szem előtt tartottam azt a szempontot is, hogy lehetőleg csökkentsem a hibalehetőségeket is. Az előző módszernél hiba adódott abból, hogy szobahőmérsékletű ampillákat tettünk 180, 170 és 160°C hőmérsékletű ultratermosztátba, emiatt a reakció legelején kivett minták mérési adataiból számított koncentráció értékek bizonytalanok voltak. Hiba volt, hogy a nátriumacetát a reakció során teljes mértékben oldatba ment, így pontos koncentrációja nem volt ismeretes. Hibalehetőség adódhatott a szűrésnél, higitásnál és a reakció végefelé fellépő szineződésből. A reakció végén a kromondiacetát kismértékben dezacilálódik, de ez a mérési hullámhosz értékeknél nem zavart számottevően. A fenti hibaforrások közül sikerült kiküszöbölni a nátriumacetát okozta hibát azzal, hogy a nátriumacetát mennyiségét olyan mértékben lecsökkentettem, hogy a reakció homogén rendszerben játszódjék le. /Ezáltal az enolacetát a reakciók során feleslegben volt a nátriumacetáthoz viszonyítva./ A szűrésnél fellépő hibát azzal szüntettem meg, hogy a nátriumacetátot tartalmazó reakcióelegy extinkcióját mértem megfelelő higitás után. A többi hibalehetőség sajnos a továbbiak során is fennállt. Ezeket a hibákat figyelembevéve a módszer maximális hibája 10 % lehet. Mivel a spektrofotometriás mérést nátriumacetát jelenlétében végeztem, fel kellett venni a kiindulási anyag és végtermék spektrumát megfelelő mennyiségű nátriumacetátot tartalmazó 96 % -os etanolban ugyanilyen mennyiségű nátrium-

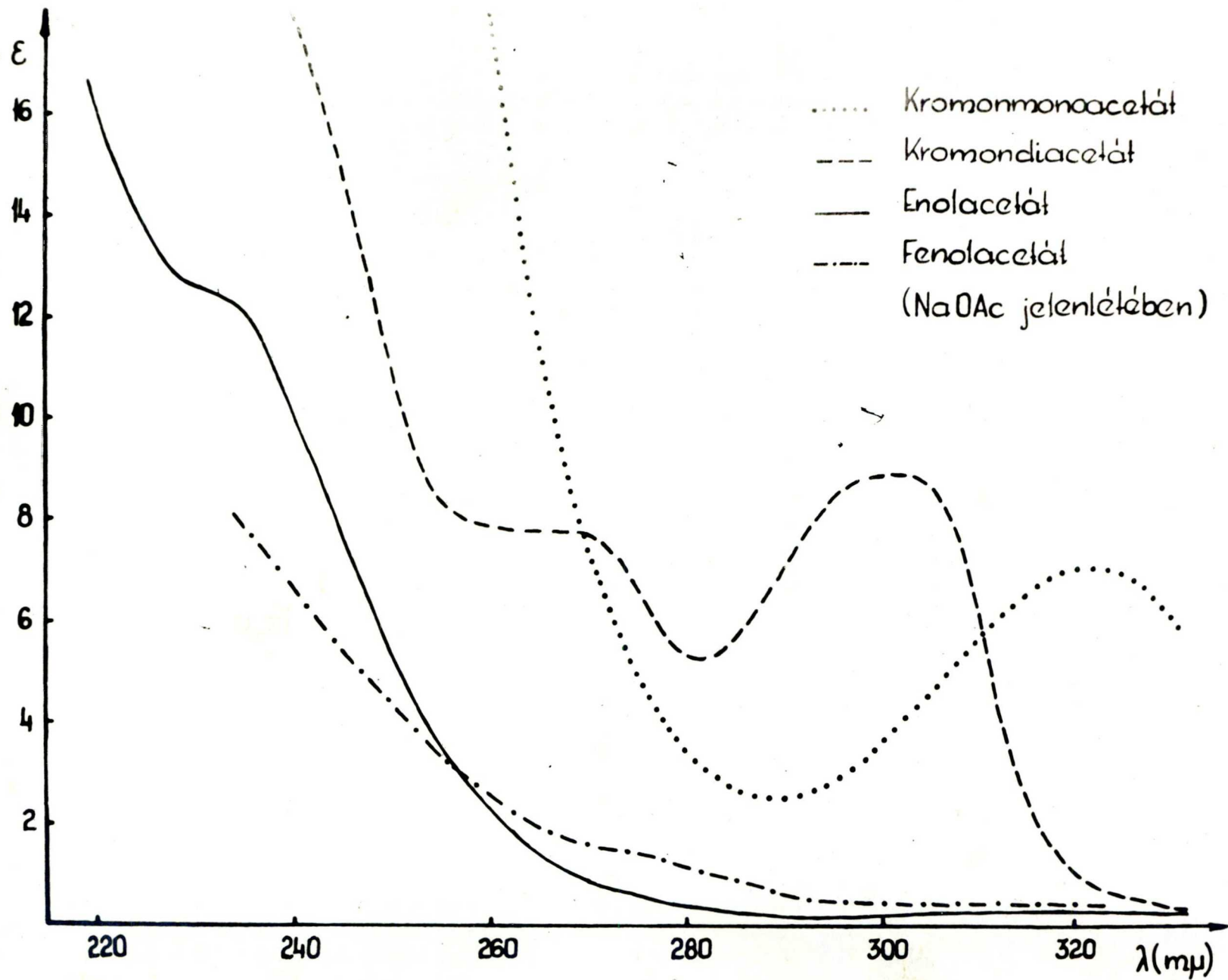


acetátot tartalmazó 96 % -os alkohollal szemben /23.számú ábra/. A spektrumokból kitűnik, hogy a nátriumacetát jelenléte nem befolyásolja számottevően a spektrumot és így az enolacetát gyűrűzárásának követésére a 300, 275 és 265 nm hullámhossz értékek a legalkalmasabbak.

Ezek után a 3. pontban leírt módon hajtottam végre a reakciót 180, 170 és 155°C hőmérsékleten azzal a különbséggel, hogy a megfelelő időpontokban kivett ampullák jeges vízben történő lehűtése után felbörtöttem azokat és mindegyikből megfelelő mennyiséget kipipettáztam egy megfelelő térfogatu mérőlombikba. A mérőlombikot ezután 96 % -os etanollal jelre töltöttem. Az ilyen módon elkészített 0,001 mol.lit<sup>-1</sup> töménységű oldatok extinkcióját mértem számított mennyiségű nátriumacetátot tartalmazó 96 % -os etanollal szemben. A mért extinkciókat az előzőekben már ismertetett módon számítottam át koncentrációra. A 180°C-on lejátszódó reakció mért extinkció értékei és ezek alapján számított koncentráció értékek a 7. számú táblázatban találhatóak. Mindenegyedű hőmérsékleten két paralell reakciót hajtottam végre. A három hullámhosszon mért extinkció értékekből számított koncentráció értékek átlaga /8. számú táblázat/ alapján rajzoltam meg a koncentráció - idő diagramokat /17. számú ábra/. Ezen diagramok grafikus differenciálásával kiszámítottam a reakciósebességet, amelyből az előző pontban leírt módon számoltam a reakciósebességi konstansokat. A kapott sebességi állandó értékek nem mutattak monoton vál-



23. ábra





tozást a reakció során, pl. a 155°C -on lejátszódó reakció sebességi konstans értékeit a 9. táblázat tünteti fel.

A sebességi állandót a félátalakulási idő alapján is kiszámoltam az alábbi képlet segítségével:

$$k = \frac{1}{t_{1/2}} \ln 2$$

Ezzel a módszerrel kapott k értékek minden esetben jó egyezést mutattak az előzőekben ismertetett módon számított konstansok átlagértékével, pl. 155°C -on:

$$t_{1/2} \text{ alapján számított } k = 0,118 \cdot 10^{-2} \text{ perc}^{-1}$$

$$\text{átlag } k = 0,120 \cdot 10^{-2} \text{ perc}^{-1}$$

A különböző hőmérsékleteken kapott sebességi konstansokat a 4. táblázat tünteti fel. Igazoltam, hogy a gyűrűzárás bruttó reakciórendje 1. Az enolacetátra nézve is első rendű a reakció. Ezt úgy igazoltam, hogy a 180°C-on lejátszódó ciklizációnál különböző enolacetát mennyiségekből kiindulva a kezdeti sebességekre vonatkozó  $\lg v - \lg c$  függvény meredeksége 1-nek adódott. /A 180°C-ra vonatkozó sebességi állandó megállapításánál figyelembe vettem a különböző enolacetát mennyiségekből kiinduló reakciókra kapott k értékeket is, amelyeket a 10. számú táblázatban adtam meg./



7. táblázat

Enolacetát konc.:  $0,1 \text{ mol.lit}^{-1}$  ; Nátriumacetát konc.:  $0,0183 \text{ mol.lit}^{-1}$   
Hőmérséklet:  $180^{\circ}\text{C}$

Idő /perc/	$\lambda_1 = 300 \text{ nm}$ $\epsilon_{1,0} = 0,132; \epsilon_{1,\infty} = 9,0$		$\lambda_2 = 275 \text{ nm}$ $\epsilon_{2,0} = 0,696; \epsilon_{2,\infty} = 9,8$		$\lambda_3 = 265 \text{ nm}$ $\epsilon_{3,0} = 0,813; \epsilon_{3,\infty} = 10,0$		Átlag konc.
	$\epsilon_1$	konc. /mol. lit <sup>-1</sup> /	$\epsilon_2$	konc. /mol. lit <sup>-1</sup> /	$\epsilon_3$	konc. /mol. lit <sup>-1</sup> /	
20	1,20	0,012	2,11	0,016	2,42	0,017	0,015
40	1,70	0,018	3,35	0,029	3,73	0,032	0,026
80	3,30	0,036	5,40	0,052	6,00	0,056	0,048
130	4,75	0,052	6,25	0,061	6,75	0,065	0,059
190	5,98	0,066	6,85	0,068	7,20	0,070	0,068
260	6,69	0,074	7,80	0,078	8,25	0,081	0,077
360	7,80	0,086	8,62	0,087	9,27	0,092	0,088



Enolacetát koncentráció: 0,1 mol.lit <sup>-1</sup>					
Nátriumacetát koncentráció: 0,0183 mol.lit <sup>-1</sup>					
Hőmérséklet					
180°C		170°C		155°C	
Idő /perc/	kromon- diacetát konc. /mol.lit <sup>-1</sup> /	Idő /perc/	kromon- diacetát konc. /mol.lit <sup>-1</sup> /	Idő /perc/	kromon- diacetát konc. /mol.lit <sup>-1</sup> /
20	0,015	35	0,012	120	0,011
40	0,026	50	0,017	210	0,021
80	0,048	90	0,038	330	0,031
130	0,059	150	0,042	495	0,046
190	0,068	200	0,052	660	0,056
260	0,077	280	0,064	780	0,061
360	0,088	400	0,077	1440	0,079

8. táblázat



Enolacetát konc.: 0,1 mol.lit <sup>-1</sup>	
Nátriumacetát konc.: 0,0183 mol.lit <sup>-1</sup>	
Hőmérséklet: 155°C	
Idő /perc/	k /perc <sup>-1</sup> /
120	0,126.10 <sup>-2</sup>
180	0,117.10 <sup>-2</sup>
240	0,115.10 <sup>-2</sup>
300	0,118.10 <sup>-2</sup>
420	0,126.10 <sup>-2</sup>
480	0,126.10 <sup>-2</sup>
540	0,122.10 <sup>-2</sup>

9. táblázat



Nátriumacetát konc.: 0,0183 mol.lit <sup>-1</sup> Hőmérséklet: 180°C	
Enolacetát konc. /mol. lit <sup>-1</sup> /	k /perc <sup>-1</sup> /
0,150	0,735.10 <sup>-2</sup>
0,100	0,613.10 <sup>-2</sup>
0,050	0,554.10 <sup>-2</sup>
0,025	0,734.10 <sup>-2</sup>

10. táblázat



**V. ÖSSZEFOGLALÁS**



1./ Tanulmányoztam a benzilidén-flavanonok előállítására szolgáló különböző szintetikus módszereket és előállítottam 16 új, az irodalomban eddig ismeretlen benzilidén-flavanon származékot. Megállapítottam, hogy az ismeretes módszerek közül benzilidén-flavanonok előállítására von Kostanecki módszere a legeredményesebb. Ez a módszer a megfelelő flavanonnak sav jelenlétében a megfelelő benzaldehiddel történő közvetlen kondenzációjából áll. A benzaldehid helyettesítőinek Hammett-féle konstansától függnnek a reakció optimális körülményei.

2./ Előállítottam az irodalomban ismeretlen 5'-nitro-2'-hidroxi-4-metil-kalkont és ennek ugyancsak ismeretlen izomerjét a 6-nitro-4'-metil-flavanont.

3./ Megvizsgáltam a 2,4,6-triacetoxi-propiofenon-enolacetátnak vizes lugos közegben lejátszódó 5,7-dihidroxi-2,3-dimetil-kromonhoz vezető ciklizációját. Megállapítottam, hogy az átalakulás hozama 2 n lug és kevés etanol jelenlétében, vízfürdön 2,5 perc alatt optimális /83 %/. Ennél hosszabb reakcióidő a hozam romlásával jár. Utóbbi jelenség oka a kromon alkalikus behatásra bekövetkező hidrolizise 2,4,6-trihidroxi-propiofenonná majd floroglucinná. A hidrolizis során keletkező floroglucint sikerült kinyernem.



4./ Spektrofotometriás módszerrel tanulmányoztam a Kostanecki-Robinson reakció sebességi viszonyait, amellyel kapcsolatban nem található adat a reakcióval foglalkozó egyébként nagyszámu irodalomban. Különös tekintettel az enolacetát gyűrűzárását vizsgáltam /155 és 180°C között/, amely a Kostanecki-Robinson reakció sebességmeghatározó lépése. Megállapítottam, hogy a reakció bruttó rendje 1, és az enolészterre nézve is első rendű a reakció. A gyűrűzárás során a jelenlevő nátriumacetát katalitikus hatást fejt ki. A folyamat aktiválási energiája magas, s így a hőfok csökkentésével a sebesség rohamosan csökken. Ezzel magyarázható, hogy a folyamat szobahőmérsékleten egyáltalán nem játszódik le.



**VI. IRODALOMJEGYZÉK**



- /1/ A. Katschalowsky and St.von Kostanecki, Ber., 37, 3169, /1904/
- /2/ Ch. A. Wurtz, J. Prakt. Chem., II,5, 457, /1872/
- /3/ A. Russel and J. Todd, J. Chem. Soc., 1066, /1934/
- /4/ R. E. Lyle and L.P. Paradis, J. Am. Chem. Soc., 77, 6667, /1955/
- /5/ E. Schraufstätter and S. Deutsch, Ber., 81, 489, /1948/
- /6/ W. Davey and P.J. Trivedy, J. Chem. Soc., 1230, /1958/
- /7/ T. Széll and Gy. Sipos, Annalen, 641, 113, /1961/  
Gy.Sipos and T. Széll, Acta Phys. Chem. Szeged, 6, 109, /1960/
- /8/ Gy. Sipos, I. Dobó and B. Czukor, Acta Phys.Chem. Szeged, 8, 160, /1962/
- /9/ T. Széll, A.M. Eastham and Gy.Sipos, Can. J. Chem., 42, 2417, /1964/
- /10/ Sohár István, Diploma-érlgozat, /Szeged 1967/  
Sohár István, Doktori disszertáció, /Szeged 1968/
- /11/ H.H. Jaffe, Chem. Rev., 191, /1953/
- /12/ D.H. Mc Daniel and H.C. Brown, J. Org. Chem., 23, 420, /1958/



- /13/ J. Clark and D.D. Perrin, Quarterly Reviews, 18,  
295, /1964/
- /14/ E. Coombs and D.P. Ewans, J. Chem. Soc., 1295, /1940/
- /15/ H. Ryan and G. Cruess-Callaghan, Proc. Royal Irish  
Acad., 124-31, /1929/
- /16/ K. von Auwers and F. Arndt, Ber., 2711, /1909/
- /17/ H. de Diesbach and H. Kramer, Helv. Chim. Acta, 26,  
IX, /1943/  
H. Kramer, Inaugural-Dissertation, /Universität  
Freiburg 1944/
- /18/ M.K. Seikel, M.J. Loungsbury and Su Chu Wang, J.  
Org. Chem., 27, 2592, /1962/
- /19/ P.R. Shah and N.M. Shah, Ber., 97, 1453, /1964/
- /20/ T. Széll and Rauscher E. M. Unyi, J. Org.Chem., 28,  
1146, /1963/
- /21/ B.N. Kaplash, R.C. Shah and T.S. Wheeler, J. Ind.  
Chem. Soc., 19, 117, /1942/
- /22/ Durga Nath Dhar, J. Proc. Inst. Chem., 31, 297,  
/1959/
- /23/ Durga Nath Dhar, Univ. J. Res., Agra, 10, 75, /1961/
- /24/ Y. Tahara, Ber., 25, 1302, /1892/
- /25/ W.N. Nagai, Ber., 25, 1287, /1892/
- /26/ St. v. Kostanecki and A. Rozyczki, Ber., 34, 102, /1901/



- /27/ St. v. Kostanecki and L. Lloyd, Ber., 34, 2942,  
/1901/
- /28/ H.G. Crabtree and R. Robinson, J. Chem. Soc., 859,  
/1918/
- /29/ W.K. Slater and H. Stephen, J. Chem. Soc., 313, /1920/
- /30/ J. Allan and R. Robinson, J. Chem. Soc., 2192,  
/1924/
- /31/ J. Kalff and R. Robinson, J. Chem. Soc., 181, /1925/
- /32/ J. Kalff and R. Robinson, J. Chem. Soc., 1968,  
/1925/
- /33/ R. Robinson and J. Shinoda, J. Chem. Soc., 1973,  
/1925/
- /34/ W. Baker and R. Robinson, J. Chem. Soc., 1981, /1925/
- /35/ C.R. Hauser, F.W. Swamer and J.T. Adams, "Org.  
Reactions" John Wiley and Sons Inc., 8, 90-91 and  
128, /New York 1954/
- /36/ Houben-Weyl-Müller, Georg Thieme Verlag /6/II, 699,  
/Stuttgart 1963/
- /37/ J.E. Gowan and T.S. Wheeler, "Name Index of orga-  
nic Reactiops", Longmann Greens Co. Ltd. 2 Ed.,  
13, /London 1960/
- /38/ Deák Gyula, "Névvel jelölt reakciók a szerves ké-  
miában", Műszaki Könyvkiadó 228, /Budapest 1967/



- /39/ G. Wittig, Fr. Bangert and H.E. Richter, Annalen, 446, 155, /1926/
- /40/ W. Schneider and F. Kunau, Ber., 54, 2302, /1921/
- /41/ W. Baker, J. Chem. Soc., 1381, /1933/
- /42/ J. Algar, I.B. Mc Charty and E. M. Dick, Proc. Royal Irish Acad., 41, 155, /1933/
- /43/ L. Zechmeister, Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe XVII, Springer Verlag, 34, /Wien 1959/
- /44/ T.R. Seshadri, "The Chemistry of Flavonoid Compounds", Ed. T.A. Geissman, Pergamon Press, /Oxford 1962/
- /45/ E.H. Rodd, "Chemistry of Carbon Compounds", Elsevier Pub., 4 B, 890, /New York 1959/
- /46/ Gy. Bruckner, "Szerves Kémia" Tankönyvkiadó, III. 372, /Budapest 1964/
- /47/ L. Gattermann and M. Kobner, Ber., 32, 288, /1899/
- /48/ L. Gattermann, Annalen, 357, 345, /1907/
- /49/ G. Wittig, Ber., 57, 88, /1924/
- /50/ W. Baker, J. Chem. Soc., 2349, /1925/
- /51/ I. M. Heilbron, R. N. Heslop and G. F. Howard, J. Chem. Soc., 1263, /1933/
- /52/ L. Ya. Brysova, U.S.S.R.P., 65174 /1245/
- /53/ N. Crawford and J.A. M. Shaw, J. Chem. Soc., 3435, /1953/



- /54/ K.A. Thakor, J. Ind. Chem. Soc., 40, 339, /1933/
- /55/ I.M. Heilbron, D.H. Hey and B. Lythgoe, J.Chem. Soc.,  
295, /1936/
- /56/ D. Chakrawarti and B. Majumdar, J. Ind.Chem. Soc.,  
16, 151, /1939/
- /57/ S.A. Ali, R.D. Desai and H.P. Schroff, Proc. Ind.  
Acad. Sci., 13 A, 184, /1941/
- /58/ M. C. Chudgar and N. M. Shah, J. Ind. Chem.Soc., 21,  
175, /1944/
- /59/ K.A. Thakor, J. Ind. Chem. Soc., 40, 539, /1963/
- /60/ C.B. Thanwalla and P.L. Trivedi, Current Sci., 27,  
20, /1958/
- /61/ Elderfield, "Heterocyclic Compounds", John Wiley 2,  
234, /London 1951/
- /62/ H.S. Mahal and K. Venkataraman, Current Science 2,  
214, /1933/
- /63/ H.S. Mahal and K. Venkataraman, J. Chem. Soc., 1767,  
/1934/
- /64/ D.C. Bhalla, H.S. Mahal and K. Venkataraman, J.Chem.  
Soc., 868, /1935/
- /65/ B. G. Doyle, F. Gogan, J.E. Gowan, J. Keane and T.S.  
Wheeler, Sci. Proc. Roy. Dublin Soc., 24, 291, /1948/
- /66/ V.V. Virkar and T.S. Wheeler, J. Chem. Soc., 1679,  
/1939/



- /67/ V.V. Ullal, R.C. Shah and T.S. Wheeler, J.Chem.Soc.,  
1499, /1940/
- /68/ V.V. Ullal and T.S. Wheeler, Current Science 7, 280,  
/1938/
- /69/ Z.I. Jerzmanowska and M.J. Michalska, Chem. Ind.  
/London/ 132, /1958/
- /70/ E.M. Philbin, W.J.A. O'Sullivan and T.S. Wheeler, J.  
Chem. Soc., 4177, /1954/
- /71/ T.M. O'Toole and T.S. Wheeler, J. Chem. Soc., 4411,  
/1956/
- /72/ H. Schmid and K. Banholzer, Helv.Chim. Acta, 37,  
1706, /1954/
- /73/ T. Széll, J. Chem. Soc., 2041, /1967/
- /74/ T. Széll and L. Baláspiri, Acta Phys. et Chem., Szeged,  
13, 116, /1967/
- /75/ Dózsai László, Doktori disszertáció, /Szeged 1968/
- /76/ Menyhárth Katalin - Ózdi Klára, Diploma-dolgozat, /Sze-  
ged 1966/  
Menyhárth Katalin, Doktori disszertáció, /Szeged, 1969/
- /77/ T. Széll, Gy. Schóbel and L. Baláspiri, Tetrahedron,  
25, 707 /1969/
- /78/ F. Gogan, A.E. O'Brian, E.M. Philbin, N.S. O'Connor,  
R.F. Timoney and T.S. Wheeler, Tetrahedron, 3, 140  
/1958/



- /79/ L. Claisen and E. Haase, Ber., 33, 3778, /1900/
- /80/ D. Kästner, Thesis, pp. 29, 66, Marburg /1937/ and  
Newer Methods of Preparative Organic Chemistry p.  
289
- /81/ F.G. Yung, F.C. Frostich, J.J. Sanderson and C.H.  
Hauser, J. Am. Chem. Soc., 72, 3635, /1950/
- /82/ A. Yogev, M. Gorodetsky and Y. Mazur, J. Am. Chem.  
Soc., 86, 5208, /1964/
- /83/ T. Széll, L. Dózsai, M. Zarándy and K. Menyhárth,  
Tetrahedron, 25, 715 /1969/
- /84/ F. D. Chattaway, J. Chem. Soc., 2495, /1931/
- /85/ T. Széll, Ber., 91, 2609, /1958/
- /86/ T. Széll, Monatshefte, 94, 992, /1963/
- /87/ T. Széll and M. Zarándy, Can. J. Chem., 46, 1571,  
/1968/
- /88/ Csányi Erika, Diploma-dolgozat, /1968/
- /89/ A.V. Rama Rao, S.A. Telang and P. Adhavan Nair,  
Ind. J. Chem., 2, 431, /1964/
- /90/ T. Széll, Gy. Sipos and Gy. Szentgáli, Magyar Kém.  
Folyóirat, 59, 148, /1953/
- /91/ Gy. Sipos, A. Furka and T. Széll, Monatshefte, 91,  
643, /1960/

