



## Flavonoidok, IX.

### Új módszer 4-hidroxi- és 3,4-dihidroxi-flavánok előállítására\*

H. FLETCHER, E. M. PHILBIN, T. S. WHEELER, BOGNÁR REZSŐ és RÁKOSI MIKLÓS

A 4-helyzetben hidroxil-, illetve 3,4-helyzetű dihidroxicsoportokat tartalmazó flavánszármazékok (IV, illetve XV, XIX) előállításával és vizsgálataival az utóbbi időben egyre többen foglalkoznak,<sup>1</sup> mivel a flavonoidoknak ebbe a csoportjába tartoznak a természetben rendkívül elterjedt és növénykémiai szempontból is egyre növekvő fontosságú leuko-anticianinok.

A 4-hidroxicsoport kialakítását az eddigi gyakorlat szerint a 4-oxocsoport katalitikus vagy más redukálószerekkel (nascencsz hidrogén,  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$  stb.) történő hidrogénezésével valósították meg.<sup>2</sup>

Egyik előzetes dolgozatban leírtunk<sup>3</sup> egy új

\* Flavonoidok, VIII. R. Dávid É., Bognár R.: Acta Univ. Debreceniensis de L. Kossuth nominatae. VII/2. 141. 1962.

<sup>1a</sup> E. C. Bate-Smith, T. Swain: Chem. and Ind., 1953. 377.

<sup>b</sup> F. E. King, W. Bottomley: J. Chem. Soc., 1954. 1399.

<sup>c</sup> F. E. King, J. W. Clark-Lewis: J. Chem. Soc., 1955. 3384.

<sup>d</sup> T. Swain, E. C. Bate-Smith: The Chemistry of Vegetable Tannins. Soc. of Leather Trades' Chemists, Croydon, 1956. 109—120. o.

<sup>e</sup> H. H. Keppler: J. Chem. Soc., 1957. 2721.

<sup>f</sup> K. Freudenberg; K. Weinges: Fortschritte der Chemie org. Naturstoffe, L. Zechmeister, Bd. XVI., 1958. 1—25. o.

<sup>g</sup> J. W. Clark-Lewis, D. G. Roux: J. Chem. Soc., 1959. 1402.

<sup>h</sup> K. Weinges: Ann., 627. 229. 1959.

<sup>i</sup> J. W. Clark-Lewis, G. F. Katekar: Proc. Chem. Soc., 1960. 345.

<sup>j</sup> J. W. Clark-Lewis, P. I. Mortimer: J. Chem. Soc., 1960. 4106.

<sup>k</sup> A. B. Kulkarni: J. Indian Chem. Soc., 38. 267. 1961.

<sup>2a</sup> S. Mitsui, N. Inoue, A. Kasahara: J. Chem. Soc. Japan, 72. 339. 1951.; Chem. Abstr., 46. 8102. 1952.

<sup>b</sup> V. N. Gupta, A. C. Jain, T. R. Seshadri: Proc. Indian Acad. Sci., 38. 470. 1953.

<sup>c</sup> A. B. Kulkarni, C. G. Joshi: Chem. and Ind., 1954. 1421.

<sup>d</sup> R. Bognár, M. Rákosi: Chem. and Ind., 1956. 188.; Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 14. 369. 1958.

<sup>e</sup> R. Bognár, M. Rákosi: Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 13. 217. 1957.; Magy. Kém. Folyóirat, 64. 111. 1958.

<sup>f</sup> A. B. Kulkarni, C. G. Joshi: J. Indian Chem. Soc., 34. 753. 1957.

<sup>g</sup> K. Freudenberg, J. M. Alonso de Lama: Ann., 612. 78. 1958.

<sup>h</sup> K. Freudenberg, K. Weinges: Ann., 613. 61. 1958.

<sup>i</sup> M. D. Kashikar, A. B. Kulkarni: Chem. and Ind., 1958. 1084.

További irodalmi utalásokat l. a fenti közleményekben.

<sup>3</sup> R. Bognár, M. Rákosi, H. Fletcher, E. M. Philbin, T. S. Wheeler: Tetrahedron Letters, 19. 4. 1959.

módszert, amelyről ebben a közleményünkben számolunk be részletesebben. A módszer lényege az, hogy a 4-oxo-flavánokat (I, XII, XVI) nem közvetlenül redukáljuk, hanem a megfelelő oximinoszármazékból, tehát a flavanon-oximokból (II, XIII, XVII) redukcióval előállítjuk a 4-amino-flavánokat (III, XIV, XVIII), és ezeket alakítjuk át 4-hidroxiszármazékokká (IV, illetve XV, XIX).

Az eljárás elég jó termeléseket biztosít és különösen azért értékes, mivel sztereo-kémiai szempontból specifikusnak látszik. Ezen az úton a már előbb említett régebbi módszerekkel előállított 4-hidroxi-flaván-származékoktól eltérő térkémiai szerkezetű izomerekhez lehetett eljutni. Magának az alapvegyületnek, a dihidroflavonnak (flavanonnak) (I) katalitikus hidrogénezése, továbbá lítium-alumínium-hidriddel vagy nátrium-bór-hidriddel való redukálása  $\beta$ -4-hidroxi-flavánt (IV) eredményez<sup>2c</sup>. A flavanon-oxim (II) jégecetben vagy 80%-os ecetsavas közegben Pd/szénnel vagy Adams-platinoxidtal hidrogénezve két mól hidrogén felvétele után jó termeléssel adja a megfelelő amint (III), amelyet stabilis ecetsavas vagy sósavas sója formájában különíthetünk el. A szabad amin a sókból lúggal felszabadítható; fehér, finom tűkristályok [op.: 112 C°;  $\lambda_{\text{max},1}$ : 276,5 m $\mu$ , log  $\epsilon_1$ : 3,299,  $\lambda_{\text{max},2}$ : 284 m $\mu$ , log  $\epsilon_2$ : 3,269 (alkoholos oldatban)] formájában válik ki; levegőn bomlékony. Az amin (III) salétromossavval kezelve adja a megfelelő 4-hidroxivegyületet (IV), amely tulajdonságai alapján az ún.  $\alpha$ -4-hidroxi-flavánok felel meg (op.: 118—119 C°;  $\lambda_{\text{max},1}$ : 276 m $\mu$ , log  $\epsilon_1$ : 3,293,  $\lambda_{\text{max},2}$ : 284 m $\mu$ , log  $\epsilon_2$ : 3,265. Acetát: op.: 85—87 C°;  $\lambda_{\text{max},1}$ : 277 m $\mu$ , log  $\epsilon_1$ : 3,255,  $\lambda_{\text{max},2}$ : 284 m $\mu$ , log  $\epsilon_2$ : 3,22 alkoholos oldatban).

Az  $\alpha$ -4-hidroxi-flavánt (IV) Freudenberg és Orthner<sup>4</sup> állították elő először, később mások<sup>5</sup> is foglalkoztak vele, de az eddig alkalmazott előállítási módszerekkel csak igen kis termeléssel lehetett

<sup>4</sup> K. Freudenberg, L. Orthner: Ber., 55. 1748. 1922.

<sup>5a</sup> P. Karrer, Y. Yen, I. Reichstein: Helv. Chim. Acta, 13. 1308. 1930.

<sup>b</sup> R. Mazingo, H. Adkins: J. Amer. Chem. Soc., 60. 669. 1938.

<sup>c</sup> T. A. Geissman, R. O. Clinton: J. Amer. Chem. Soc., 68. 700. 1946.

<sup>d</sup> J. E. Gowan, S. P. MacGiolla Riogh, G. J. MacMahon, S. O'Cleirigh, E. M. Philbin, T. S. Wheeler: Tetrahedron, 2. 116. 1958.

<sup>e</sup> S. Mitsui, A. Kasahara: J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect., 79. 1382. 1958.; Chem. Zbl., 53. 15623. 1959.

megkapni a sokkal jobban hozzáférhető, jobban kristályosodó  $\beta$ -4-hidroxi-flaván (IV) mellett. Az általunk leírt módon könnyen reprodukálhatóan és elfogadható termeléssel állítható elő ez az érdekes és fontos vegyület. Tekintve, hogy a katalitikus-, illetve a komplex fémhidrides redukció termékétől az új módszerrel kapott vegyület eltérő, és más kipreparálható termék nincs, az aminon keresztül történő konverzió sztereospecifikusnak látszik.

Az  $\alpha$ - és  $\beta$ -4-hidroxi-flavánok (IV) térkémi szerkezetének meghatározására vonatkozó eddigi eredményeink egy része a Tetrahedronban megjelent<sup>6</sup>. Ezeket a vizsgálatokat azonban még nem tekinthetjük lezártak.

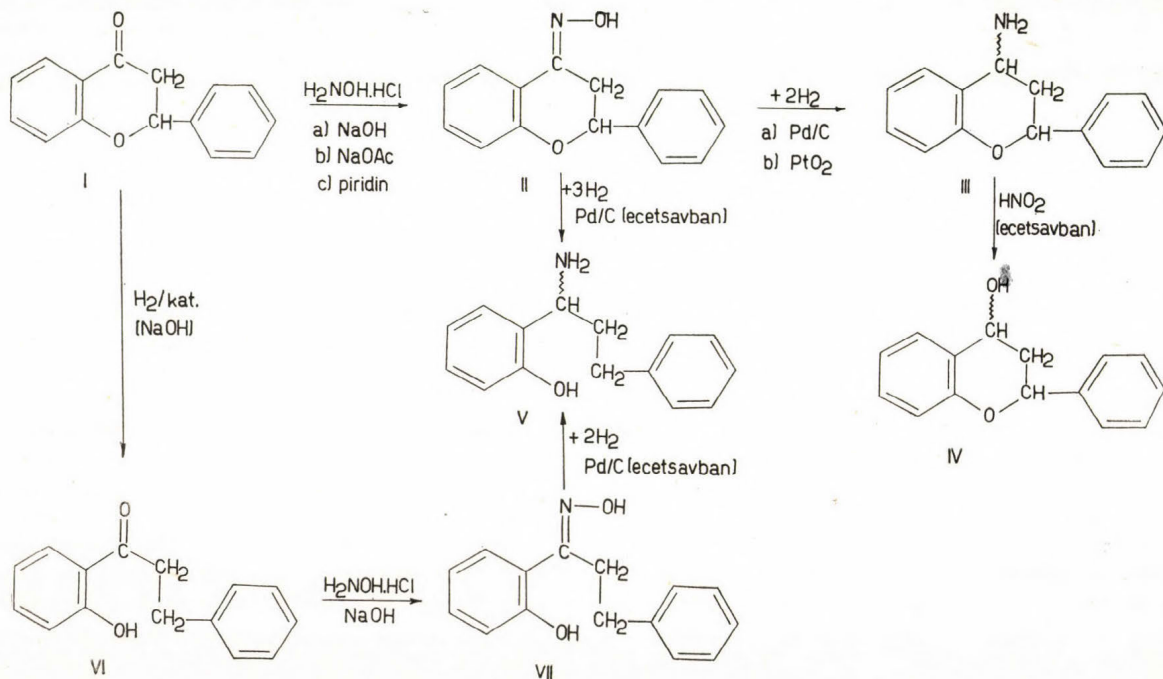
A redukciós kísérletek során azt találtuk, hogy a flavanon-oximnak (II) nemcsak az oximincsoportja hidrogénezhető aminná (2 mól  $H_2$ ), hanem egy további mól (összesen tehát 3 mól  $H_2$ ) felvételével hidrogenolízis is végbemegy, a piranoidgyűrű felhasad, és 1-o-hidroxi-fenil-3-fenil-1-amino-propán (V) keletkezik. E vegyület szerkezetét úgy igazoltuk, hogy az általunk előállított<sup>2e</sup> o-hidroxi- $\beta$ -fenil-propiofenonból (VI) kapott oximot (VII) redukáltuk katalitikusan, amikor ez a reakcióút is a fentivel azonos termékhez, az 1-o-hidroxi-fenil-3-fenil-1-amino-propánhoz (V) vezetett (1-o-hidroxi-fenil-3-fenil-1-amino-propán sósavas só, op.-ja: 203—206 C°;  $\lambda_{max,1}$ : 277 m $\mu$ , log  $\epsilon_1$ : 3,422). A nyílt propánvázis aminnak salétromsavval való átalakítása hidroxilszármazékká (1-o-hidroxi-fenil-3-fenil-propán-1-ol) egyelőre nem vezetett kristályos termékhez.

Említésre érdemes továbbá az a megfigyelésünk, hogy a 4-amino-flaván (III) alkáli-nitrittel való kezelésekor erős ecetsavas oldatban a szabad flaván-4-ol (IV) mellett melléktermékként  $\alpha$ -4-acetoxi-flaván is keletkezik.

Indokoltnak látszott a módszer kiterjesztése a 3,4-flaván-diolok (XV, XIX) előállítására mindazon esetekben, amikor a könnyen hozzáférhető 3-hidroxi-dihidro-flavonokból (XII, XVI) az oxim (XIII, XVII) előállítható. Egy nemrég megjelent közleményben amerikai szerzők<sup>7</sup> azt találták, hogy a dihidrokvercetin a szokásos oxoreagensekkel nem reagál. Az inaktivitást a karbonilcsoporttal szomszédos, 3-as helyzetben levő hidroxilcsoport hatásának tulajdonították. Ezzel szemben azt találtuk, hogy a 3-as hidroxilcsoport akadályozó hatása — legalábbis a redukált flavanon-3-ol-nál — nem jelentős, mivel a XII vegyület vizes piridinben — mint oldószerben — ketonreagensekkel reagál, és jó termeléssel adja az oximot (XIII), (op.: 153—154 C°), fenil-hidrazont (VIII) (op.: 173—174 C°) és a szemikarbazont (IX) (op.: 270 C°).

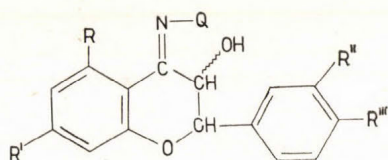
Ugyanígy a 3-hidroxi-4'-metoxi-6-metil-flavanon (XVI) oximot (XVII) (op.: 185—187 C°) ad. Hasonlóképpen reagálnak az 5-ös helyzetben szubsztituált dihidroflavon-3-ol-származékok, amelyekben tehát két gátló csoport is van. Így pl. előállítható a fenti módon a dihidrokvercetin fenil-hidrazonja (X) (op.: 218 C°), továbbá a 3-hidroxi-5,7,3',4'-tetrametoxi-4-oximino-flaván (XI) (op.: 194 C°).

Azt találtuk, hogy az említett oximok (XIII, XVII), — amelyek tehát az oximincsoporthoz o-helyzetben hidroxilcsoportot tartalmaznak, — szintén redukálhatók katalitikusan Adams-platinium-oxid vagy palládiumos csontszén katalizátor jelenlétében, sőt lítium-alumínium-hidriddel is, és a megfelelő 4-amino-3-hidroxi-flavánokat (XIV, XVIII) adják. Az aminok salétromsavas kezelése pedig a 3,4-dihidroxi-flavánokhoz (XV, XIX) vezet. Ezen az úton előállítottuk a flaván-3-, -diol (XV), valamint a 4'-metoxi-6-metil-flaván-3-, -diol

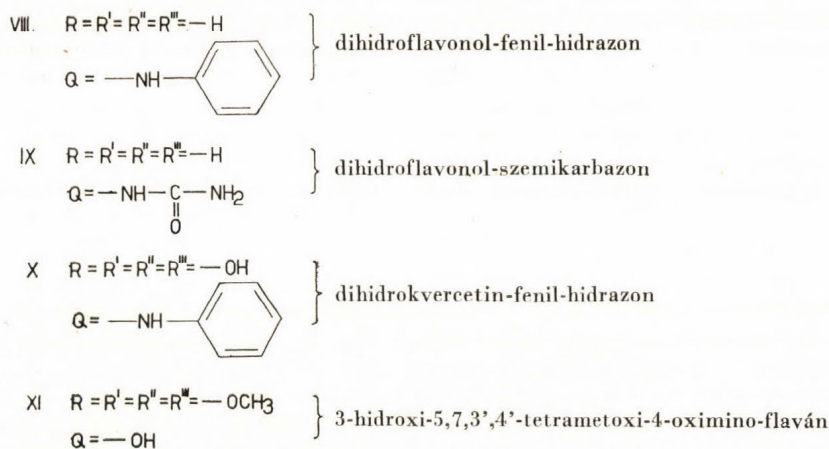


<sup>6</sup> R. Bognár, M. Rákosi, H. Fletcher, D. Kehoe, E. M. Philbin, T. S. Wheeler: Tetrahedron, 18. 135. 1962.

<sup>7</sup> H. L. Hergert, P. Coad, A. V. Logan: J. Org. Chem., 21. 304. 1956.



VIII, IX, X, XI,



(XIX) egyik racemátját, továbbá származékait.

A 4-oximino-dihidroflavonolt (XIII) katalitikusan ( $PtO_2$ ) vagy lítium-alumínium-hidriddel redukálva éteres oldatban a 4-amino-3-hidroxi-flavánt (XIV) (op.: 172—173 C°) kaptuk. Salétromsavval kezelve eljutottunk a vegyületből egy új flaván-3,4-diol racemáthoz (XV) (op.: 160 C°), amely kristályos dibenzoátot (op.: 118 C°), izo-propilidén-származékot (op.: 110—111 C°) és foszgénnel ciklusos karbonátot (op.: 159 C°) adott.

Ez a flaván-diol racemát, valamint származékai megegyeznek *Bokadia* és munkatársai által<sup>8</sup> előállított vegyületekkel, kivéve a ciklusos karbonátot. Említett angol szerzők ugyanis benzolos oldatban klór-hangyasav-etilészterrel dioxán és trietil-amin jelenlétében előállítottak egy kristályos ciklusos karbonátot, amely jóval alacsonyabban (134,5—135 C°-on) olvad, mint a mi vegyületünk. A két származék közötti különbség okát még nem ismerjük.

Bizonyos aminoalkoholok nitrozálásakor az  $NH_2 \rightleftharpoons OH$ -cserét átrendeződés kíséri oxovegyületté. (Vö. P. I. Pollak és D. Y. Curtin : J. Amer. Chem. Soc., 72. 961. 1950. és további közleményekkel.) Ezt a „szomszédos csoport hatást” itt nem észleltük. Lehetőség volna elvben arra is, hogy a transz-állású hidroxil gyakoroljon szomszédos csoport hatást a diazónium-intermedierre. Ez esetben egy epoxidon vagy annak megfelelő gyűrűs átmeneti állapoton keresztül mind a di-ekvatoriális transz-, mind a diaxiális transz-diol képződése várható lenne.

Az aminovegyületen keresztül kapott flaván-3,4-diol (XV) nem azonos tehát sem a *Mozingo* és *Adkins*<sup>5b</sup> által előállított 123—124 C° op.-ú, sem

<sup>8</sup> M. M. Bokadia, B. R. Brown, P. L. Kolker, C. W. Love, J. Newbould, G. A. Somerfield, P. M. Wood : J. Chem. Soc., 1961. 4663.

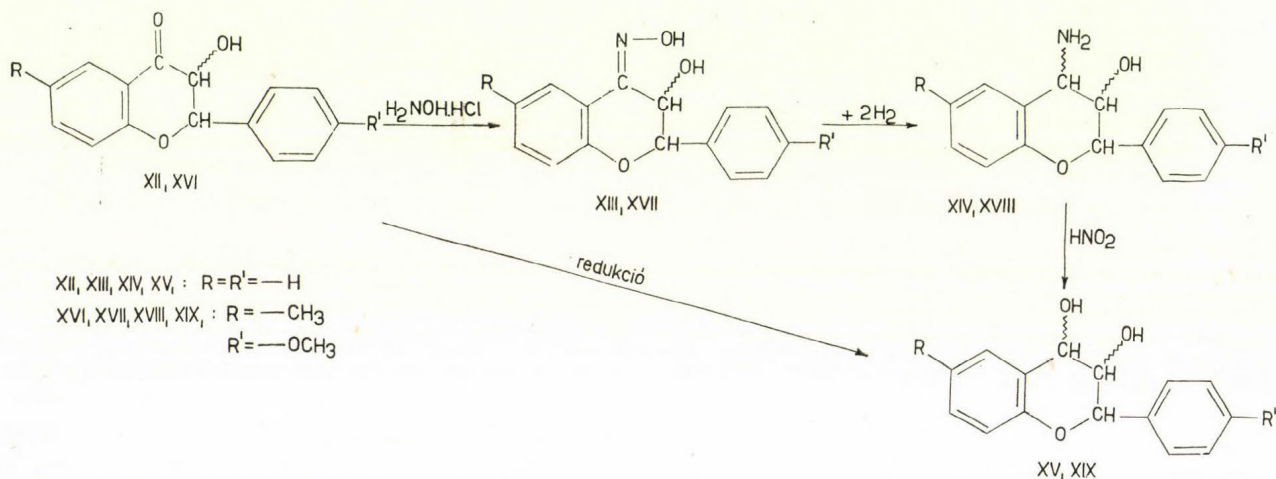
a *Bognár* és *Rákosi*<sup>2d</sup> által előállított 145—146 C° op.-ú flaván-3,4-diol racemátokkal. Ez utóbbi vegyület előállítását Adams-katalizátor jelenlétében végzett hidrogénezéssel, valamint lítium-alumínium-hidriddel megismételve megerősítettük azt a már előbb közölt eredményt, hogy mindkét módszerrel azonos termékhez jutunk. *Kulkarni* és *Joshi*<sup>2f</sup> megjegyzése alapján megkíséreltük az anyalúgokban megkeresni a másik izomer racemátot, de ezt kimutatni nem tudtuk, továbbá papírkromatográfiásan is ellenőriztük a 145—146°-on olvadó flaván-3,4-diol, és ezt egységesnek találtuk. A termék egységessége mellett szól az a tény is, hogy mind a katalitikus hidrogénezés, mind a lítium-alumínium-hidrides, mind a nátrium-bór-hidrides redukció kitermelése igen jó. Sikertelennek bizonyult az izo-propilidén-származék előállítása ebből a vegyületből azon az úton, ahogyan azt a 160°-on olvadó flaván-diolból megkaptuk. Sikertelen azonban egységes, kristályos dibenzoátját (op.: 158—160°) és diacetátját (op.: 91—92°) előállítanunk. Az aminovegyületből kapott 160° op.-ú flaván-3,4-diolhoz hasonlóan az utóbbi, 145—146° op.-ú flaván-3,4-diol toluolos oldatban foszgénnel trietil-amin jelenlétében kristályos ciklikus karbonátot adott (op.: 127—128 C°).

Ez a flaván-diol racemát és származékai is megegyeznek *Bokadia* és munkatársai által leírt<sup>8</sup> vegyületekkel. Említett szerzők acetonnal vízmentes réz(II)-szulfát jelenlétében előállítottak a diolból egy nem egységes, olajos konzisztenciájú terméket, amelyből végül is kromatográfiás módszerrel elkülönítettek kb. 10%-os hozammal egy kristályos anyagot, ami azonban a másik, a 160°-on olvadó flaván-diol izo-propilidén-származékának bizonyult.

A 3-hidroxi-4'-metoxi-6-metil-4-oximino-flaván (XVII) 70%-os vizes ecetsavban Adams-katalizátor jelenlétében redukálva a 4-amino-3-hidroxi-

-4'-metoxi-6-metil-flavánt (XVIII) adta, amit kristályos acetátja formájában (op.: 187—188°) különítettünk el. Az amint salétromossavval 3,4-dioxi-4'-metoxi-6-metil-flavánná (XIX) alakítottuk (op.: 193°). Ez a termék azonosnak bizonyult *Joshi* és *Kulkarni*<sup>9,2c</sup> által előállított izomerrel, amelyet az indiai szerzők a megfelelő dihidroflavonol (XVI) lítium-alumínium-hidrides redukciójával állítottak elő egy 169°-os op.-ú izomerrel együtt. (*Dr. Kulkarni*nak a küldött mintáért köszönettel tartozunk!)

*Joshi* és *Kulkarni* a 193°-on olvadó termék konformációjára nézve azt a következtetést vonták le, hogy az 2-p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>(eq): 4-OH(eq) szerkezetű, míg a mellette képződött 169° olvadáspontú terméket a megfelelő 4-OH(ax) izomernek vélik.



A 193°-on olvadó termék izo-propilidén-származékot adott, míg ciklusos karbonát nem keletkezett belőle. A 169°-on olvadó termék viszont acetonnal nem reagált, de ciklusos karbonátját sikerült előállítanunk.

*Bokadia* és munkatársai<sup>8</sup> előállították a már ismertetett módon a 193°-on olvadó 4'-metoxi-6-metil-flaván-3,4-diol (XIX) ciklusos karbonátját is, a 169°-on olvadó flaván-diol racemáthól azonban ugyanezen (193°-on olvadó) diol-izo-propilidén-származékához jutottunk.

A flaván-3,4-diolok kémiai problémáinak felderítésével számos közlemény foglalkozik (vö. <sup>1</sup> és <sup>2</sup> idézetekkel!).

A 145—146°-on olvadó flaván-3,4-diol racemát térszerkezetét *Bognár* és *Rákosi*<sup>2d</sup> elméleti megfontolások és konformációs analízis alapján vezették le. Megállapításaik szerint a vegyület 2,3-transz-flaván-3,4-transz-diol konfigurációjú és 2-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(eq): 3-OH(eq): 4-OH(eq) konformációjú.

*Corey*, *Philbin* és *Wheeler*<sup>10</sup> egy előzetes közleményben a két flaván-3,4-diol racemát, illetve származékaik NMR vizsgálatáról számolnak be. Eredményeik alapján levezetik, hogy a 145—146° olvadáspontú flaván-diol ciklusos karbonátja transz-

származéka cisz-konfigurációjú gyűrűs karbonát.

Lényegében ehhez az eredményhez vezettek *Bokadia* és munkatársai már említett legújabb vizsgálatai is,<sup>8</sup> amelyek előzetes közleményeink és az itt közölt kísérletek lezárása után jelentek meg. Az angol szerzők nyolc 2,3-transz-flaván-3,4-diol racemát 3-as és 4-es hidroxilcsoportjainak határozták meg cisz-, illetve transz-konfigurációját. Megerősítik *Bognár* és *Rákosi*, valamint *Corey*, *Philbin* és *Wheeler* eredményeit a flaván-3,4-diol (XV) két különböző racemátját illetően.

Megállapítják továbbá, hogy *Joshi* és *Kulkarni* következtetéseit<sup>9, 2c</sup> a 4'-metoxi-6-metil-flaván-3,4-diol (XIX) racemátok térszerkezetére vonatkozólag revidálni kell, mivel az indiai szerzők következtetéseivel ellentétben a magasabb olvadás-

pontú (193°-on olvadó) racemát cisz-3,4-diol és az alacsonyabb olvadáspontú (172—173°-on olvadó) racemát a transz-3,4-diol.

Ugyancsak meghatározták a 6-metil-flaván-3,4-diol és a 4'-metoxi-flaván-3,4-diol racemátok hidroxiljainak konfigurációját is. A konfiguráció-meghatározásokat az izo-propilidén-származékok képződése, a diolok ólom-tetraacetátos oxidálásának sebességkülönbsége, valamint magmánes rezonancia spektrumok alapján végezték. Vizsgálataikból azt a következtetést lehet levonni, és erre már *Corey*, *Philbin* és *Wheeler*<sup>10</sup> is rámutattak, hogy a ciklusos karbonátképzés nem tekinthető vicinális diolok esetében a cisz-konfiguráció specifikus bizonyításának (vö.: <sup>11</sup>). Ugyanis mind a cisz-, mind a transz-diolok képezhetnek ciklusos karbonátot és a két származék különböző. Izo-propilidén-származékot viszont csak a cisz-diolok képeznek, és említett szerzők kísérletileg igazolták, hogy ha transz-diolokból kiindulva is megkapható volt az izo-propilidén-származék, úgy az valójában a cisz-vegyület származéka. Savas hidrolízissel ugyanis nem az eredeti transz-diolt, hanem az izomer cisz-diolt lehetett visszanyerni.

<sup>9</sup> C. G. Joshi, A. B. Kulkarni: J. Sci. and Ind. Research, 16. B 307. 1957.

<sup>10</sup> E. J. Corey, E. M. Philbin, T. S. Wheeler: Tetrahedron Letters, 13. 429. 1961.

<sup>11a</sup> S. J. Angyal, C. G. MacDonald: J. Chem. Soc., 1952. 686.

<sup>b</sup> H. C. Brown: J. Chem. Soc., 1956. 1248.

<sup>c</sup> H. Kwart, G. C. Gatos: J. Amer. Chem. Soc., 80. 881. 1958.

A flaván-3,4-diolok esetében a térszerkezeti problémák vizsgálatánál még figyelembe kell venni *Philbin* és *Wheeler* azon megállapítását,<sup>12</sup> hogy a piranoidgyűrű öt atomja koplánáris elrendezésű lehet, és így a 4-es szénatom hidroxilja kvázi-ekvatoriális, illetve kvázi-axiális helyzetet vehet fel. A sztereokémiai szabályok és konformációs analízis módszerei csak kellő megfontolások alapján alkalmazhatók a flaván-diolok esetében (vö. ehhez<sup>8, 13</sup>).

A flaván-4-olok, és a flaván-3,4-diolok 2-es, 3-as, 4-es szénatomjainak relatív és abszolút konfigurációja minden valószínűség szerint megállapítható lesz az ozonidos lebontás módszerével, amelyet *Hardegger* és munkatársai<sup>14</sup> az *l*-epikatechinre és (+)-katechinre kidolgoztak. Kísérleteinket ez irányban is ki kívánjuk terjeszteni.

A mikroanalízisek elvégzéséért köszönetet mondunk *R. Dávid Éva* tanársegédnek, *Faragó Klára* és *Nosztray Klára* technikusoknak, valamint értékes segítségéért *Nagy Mártonné* laboránsnőnek. Munkánk a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült, amiért e helyen is köszönetünket fejezzük ki.

### A kísérletek leírása

Az olvadáspontok nem korrigáltak. Az ultraibolya abszorpciós felvételeket Beckman DU spektrofotométerrel, etanolos oldatban végeztük; a vegyületeknek a közleményben hivatkozott abszorpciós görbéi *Láng L.* szerkesztésében megjelenő „Absorption spectra in ultraviolet and visible region” (Akadémiai Kiadó) c. spektrumgyűjtemény III. kötetében jelennek meg.

#### 4-Oximino-flaván (II)

a) *Alkálikus közegben.* 10 g hidroxil-amin-klórhidrátot 40 ml víz és 40 ml 10%-os nátrium-hidroxid elegyében oldottunk, majd 4 g flavanon (I) 150 ml etanolos oldatát adtuk hozzá. A reakcióelegyet vízfürdőn a flavanon teljes feloldódásáig melegítettük, majd 15 percig enyhén forraltuk. A lehült oldatból kivált fehér tús kristályokat leszívattuk, és hideg vízzel mostuk (4 g, 93,6%). A nyerstelemék igen tiszta, op. 170—171°, további tisztítás nélkül felhasználható redukáláshoz.

Vizes alkoholból átkristályosítva, a termék 170—171°-on olvad.

Analízis (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N, 239,26):

Számított: C: 75,3%, H: 5,48%, N: 5,85%

Talált: C: 75,1%, H: 5,44%, N: 5,93, 5,96%

λ<sub>max</sub>: 255,5 mμ és 305 mμ.

b) *Nátrium-acetát jelenlétében.* 1,1 g hidroxil-amin-klórhidrátot, 1,5 g nátrium-acetátot és 2,25 g flavanont (I) oldottunk 12 ml víz és 32 ml etanol elegyében. Az oldatot 4 órán keresztül enyhén forraltuk vízfürdőn visszacsépező hűtő alatt, majd hagytuk szobahőmérsékleten lehűlni. A kivált fehér tús kristályokat másnap leszívattuk (2,3 g, 96,2%). Op. 169—171°.

A termék vizes alkoholból való átkristályosítás után 170—171°-on olvad, a fenti reakcióban nyert termékkel op.-depressziót nem adott.

<sup>12a</sup> *E. M. Philbin, T. S. Wheeler*: Proc. Chem. Soc., 167. 1958.

<sup>b</sup> *H. Hart, C. R. Wagner*: Proc. Chem. Soc., 284. 1958.

<sup>13a</sup> *W. Hüchel, M. Maler, E. Jordan, W. Seeger*: Ann., 616. 46. 1958.

<sup>b</sup> *K. D. Hardy, R. J. Wicker*: J. Amer. Chem. Soc., 80. 640. 1958.

<sup>14a</sup> *E. Hardegger, H. Gempeler, A. Züst*: Helv. Chim. Acta, XL. 1819. 1957.

<sup>b</sup> *A. Züst, F. Lohse, E. Hardegger*: Helv. Chim. Acta, XLIII. 1274. 1960.

c) *Piridin jelenlétében Gulatti és Ray<sup>15</sup> módszere szerint.* 2 g flavanon (I), 3 g hidroxil-amin-klórhidrát, 20 ml piridin és 10 ml víz elegyét visszacsépező hűtő alatt 5 órán keresztül vízfürdőn enyhén forraltunk. Lehűlés után az oldatot ecetsavval gyengén megsavanyított 150 g jeges vízbe csorgattuk. A megszilárdult, elporított fehér terméket másnap leszívattuk, vízzel mostuk és szárítottuk. A hozam csaknem kvantitatív, op. 166—167°.

A vizes etanolos átkristályosítás után nyert fehér, tús kristályok 169,5—171°-on olvadtak. Keverékolvadáspont-depressziót az előbbi módszerekkel előállított termékek egyikével sem adott.

Az átkristályosított termékek szobahőmérsékleten állva néhány hét múlva színeselednek, bomlanak.

#### 4-Amino-flaván- (III) klórhidrát

a) *Katalitikus hidrogénezéssel palládium—szén jelenlétében.* 0,5 g 9,1% Pd-ot tartalmazó palládium—szén katalizátort 20 ml jégcetben szuszpendálva hidrogénnel feltöltöttünk, majd ezzel a katalizátorral 70 ml jégcetben oldott 1,5 g 4-oximino-flavánt (II) hidrogénezettünk szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson. A hidrogénezést 8 óra múlva, két mól H<sub>2</sub> felvétele után befejeztük, a katalizátortól megszárt oldatot vákuumban bepároltuk. Színtelen, sűrű, kevés fehér, apró tús kristályokat is tartalmazó szirupot nyertünk.

A visszamaradt szirup 200 ml 5%-os sósavval forralva csaknem teljesen feloldódott; szénrel derítettük és szűrtük. A halványárgás színű szűrletből lehűléskor finom, csillogó, tús kiválás indult meg, melyet leszívattunk és jeges vízzel mostunk, szárítottunk; 1,5 g (65%) csillogó, kissé összetapadó fehér tús nyersteleméket kaptunk; op. 257—258°.

A savanyú anyalúgot 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk, majd éterrel extraháltuk. A vízmentes MgSO<sub>4</sub>-tal szárított éteres extraktot vákuumban bepárolva 0,2 g barnássárga mézgát kaptunk, melyet a fentiekhez hasonlóan 5%-os sósavból kristályosítottunk. 0,14 g klórhidrátot nyertünk, op. 255—257°. Az összes kitermelés 1,19 g (73,6%).

A kapott termékeket háromszoros mennyiségű etanolból kristályosítottuk át, a nyert fehér, csillogó, tús kristályok 268—273°-on olvadtak. E terméket az analízisekhez még egyszer átkristályosítottuk.

Analízis (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ON.HCl, 261,76):

Számított: C: 68,83%, H: 5,78%, N: 5,35%, Cl: 13,54%

Talált: C: 68,87%, H: 6,07%, N: 5,37%, Cl: 13,62%

λ<sub>max</sub>: 277 mμ és 284 mμ

b) *Katalitikus hidrogénezéssel platina-oxid jelenlétében.* 0,32 g platina-oxidot 20 ml jégcetben szuszpendálva hidrogénnel feltöltöttünk, majd 2 g 4-oximino-flavánt (II) vittünk be a hidrogénező rendszerbe 100 ml jégcetben oldva. A számított mennyiségű hidrogén szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson két és fél óra alatt használdott el, de a hidrogénfogyasztás nem állt meg. A reakcióelegyet úgy dolgoztuk föl, mint az a) kísérletnél. A kapott 0,90 g (42,3%), 260—261° op.-ú nyersteleméket etanolból kristályosítottuk át.

A 4-oximino-flaván redukcióját éteres közegben lítium-alumínium-hidriddel, illetve metanolos oldatban nátrium-bór-hidriddel végezve, a kísérlet eredménytelen volt. A kapott termékek 169—171° között olvadtak, és a kiindulási anyaggal (II) depressziót nem adtak.

c) *4-amino-flaván (III) ecetsavas sójából.* 0,1 g 4-amino-flaván ecetsavas sóját 20 ml 5%-os forró sósavban oldottuk. A megszárt és lehűtött oldatból a sósavas só fehér, csillogó tús kristályok alakjában vált ki (0,08 g). Op. 268—270°.

#### 4-Amino-flaván (III) ecetsavas só

a) *Katalitikus hidrogénezéssel palládium—szén jelenlétében.* 1 g 9,1% Pd-ot tartalmazó palládium—szén katalizátort 40 ml jégcetben szuszpendáltunk, majd a katalizátor előhírlása után 3 g 4-amino-flavánt (II) vittünk be a hidrogénező rendszerbe 120 ml jégcetben oldva. A hidrogénezést szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson

<sup>15</sup> *K. C. Gulatti, J. N. Ray*: Current Sci., 5. 75. 1936.; Chem. Abstr., 30. 8214. 1936.

végeztük. Két mól  $H_2$  felvétele után a katalizátort kiszűr-  
tük, és a jégecetes oldatot csökkentett nyomáson bepároltuk.  
A maradékot 15 ml absz. etanolból kristályosítottuk át.  
Az így nyert termék igen tiszta, fehér, apró tűs kristályokat  
képez (1,1 g, 31,0%; op. 162—163°). A 4-amino-flavánból  
közvetlenül előállított ecetsavas sóval nem adott depresszió-  
szíót, ezzel szemben a 4-oximino-flavánnal (II) kb. 20°  
keverékvadápont-csökkenést mutatott.

b) *Katalitikus hidrogénezéssel platina-oxid jelenlétében.*  
2 g 4-oximino-flavánt (II) 50 ml 80%-os ecetsavban oldva  
platina-oxid katalizátor alkalmazásával (0,2 g platina-oxid 10  
ml 80%-os vizes ecetsavban szuszpendálva) hidrogénezünk  
szobahőfokon és atmoszférikus nyomáson két mól hidrogén  
felvételéig (kb. 2 órán keresztül). A szűrt oldatot csökken-  
tett nyomáson bepároltuk, a maradékot 25 ml absz. etanol-  
ból átkristályosítottuk, 0,5 g (21%) fehér, tűs kristályokat  
kaptunk, op. 162—163°.

Az oldószer bepárlásával további tiszta termék nyer-  
hető.

Az így nyert ecetsavas só nem adott depressziót a más  
utakon nyert 4-amino-flaván (III) ecetsavas sókkal.

c) *A szabad 4-amino-flavánból (III).* 0,25 g 4-amino-  
flavánt 10 ml jégecettel 5 percig enyhén főztünk vissza-  
csepegtető hűtő alatt. Az oldószert csökkentett nyomáson le-  
desztilláltuk, és a száraz maradékot 3 ml absz. etanolból  
átkristályosítottuk, 0,15 g (47,2%) fehér tűk, op. 162—163°.

Analízis ( $C_{17}H_{19}O_3N$ , 285,33):  
Számított: C: 71,61%, H: 6,71%, N: 4,91%,  
ecetsav: 21,04%  
Talált: C: 70,95%, H: 6,82%, N: 5,03%,  
ecetsav: 20,54%  
 $\lambda_{max.}$ : 276 m $\mu$  és 284 m $\mu$

Az anyalúgból az oldószer bepárlásával további tiszta  
termék nyerhető ki.

#### 4-Amino-flaván (III)

4-Amino-flaván sósavas sóját oldottuk kb. hússzoros  
mennyiségű forró vízben. A lehűlő oldathoz, — amikor a  
sósavas só újbóli kiválása megindult, — gyenge lúgos kém-  
hatásig 10%-os nátrium-hidroxid-oldatot adtunk. A sza-  
bad amin először szintelen olaj formájában válik ki, amely  
rövidesen szilárdulni kezd, és finom, fehér tűk képződnek.  
A kivált kristályokat kiszűrtek, hideg vízzel mostuk és  
vákuumban szárítottuk. A kitermelés majdnem kvantita-  
tív. A nyerterméket vizes metanolból átkristályosítva  
gyengén sárgás színű, fehér 4-amino-flavánt (III) kaptunk.  
Op. 112°.

Analízis ( $C_{15}H_{15}ON$ , 225, 28):  
Számított: C: 79,42%, H: 6,71%, N: 6,22%  
Talált: C: 80,13%, H: 6,81%, N: 5,95%  
 $\lambda_{max.}$ : 276,5 m $\mu$  és 284 m $\mu$

A nyert szabad amin nem stabilis. Igen hamar színe-  
ződik és bomlik.

#### $\alpha$ -4-Hidroxi-flaván (IV)

a) *Palládium—szén katalitikus redukcióval nyert 4-  
amino-flaván (III) sósavas sóból.* Keverővel, csepegtető töl-  
csérrel és gázvezetékkel ellátott lombikban 4 g nátrium-  
nitritet oldottunk 10 ml vízben. A folyamatosan kevert  
oldathoz 200 ml jégecetet adtunk, majd a nitrózus gázok  
eltávolítása után 1,5 g 4-amino-flaván-klórhidráttal oldatát  
(40 ml víz és 40 ml jégecet) csepegtettük be szobahőmérsék-  
leten, állandó keverés közben, kb. 45 perc alatt. Ezután  
még 30 percig kevertettük az oldatot szobahőmérsékleten,  
majd 50°-os vízfürdőben további 45 percig. A lehűlt reakció-  
elegyet keverés közben nátrium-hidrogén-karbonát (kb.  
90 g) hozzáadagolásával neutralizáltuk, majd vízzel hígít-  
tottuk, és hideg helyen állni hagytuk. A kivált sárgás színű  
nyerterméket (1,25 g, 75%) 50 ml benzinnél (fp. 60—80°)  
kristályosítottuk át. Halványsárgás színű tűk (0,48 g, 37%),  
op. 116—117 C°.

A benzines anyalúgot csökkentett nyomáson szárazra  
pároltuk. Szintelen sűrű mézga maradt vissza, amely jég-  
szekrényben állva másnapra átkristályosodott. Ezt a ter-  
méket a fentiek szerint benzinnél kristályosítottuk át.  
A leszívott kiválsból két típusú kristályt tudunk el-  
különíteni:

1. Fehér tűk, op. 117—118° (0,09 g);  $\alpha$ -4-hidroxi-flaván.  
2. Lapos, hasáb alakú kristályok, op. 85—87° (0,17 g).  
Ez utóbbi termék azonosnak bizonyult az  $\alpha$ -4-hidroxi-  
flaván acetátjával, amelyet később Freudenberg és Orthner<sup>4</sup>  
módszere szerint előállítottunk.

Az 1. és 2. termékek keverék-op.-ja: 75—79°.

b) *Platina-oxid katalizátorral végzett katalitikus hidro-  
génezéssel nyert 4-amino-flaván (III) sósavas sóból.* A reakciót  
az a) alatt leírt módszer szerint végeztük. 0,5 g 4-amino-  
flaván-klórhidráttól kapott nyerterméket benzinnél (fp.  
60—80°) kristályosítottuk át; 0,12 g (27,6%) fehér, tűs  
kristályokat kaptunk. Op. 113—115°.

Az anyalúg bepárlásával kapott 0,23 g sűrű, sárga  
szirupból további kristályos terméket tudunk kinyerni.

Az analízisek elvégzéséhez az  $\alpha$ -4-hidroxi-flavánt ben-  
zinnél kétszer átkristályosítottuk. Fehér, zömök tűk, op.  
117,5—119°. Konz. kénsavval megcseppentve, a kristályok  
felülete barnás ibolyaszínű lesz.

Analízis ( $C_{15}H_{14}O_2$ , 226,26):  
Számított: C: 79,63%, H: 6,24%  
Talált: C: 79,08%, H: 6,32%  
 $\lambda_{max.}$ : 275 m $\mu$  és 283 m $\mu$

#### $\alpha$ -4-Acetoxi-flaván

0,3 g  $\alpha$ -4-hidroxi-flavánt (IV) 1 ml absz. piridinben  
oldottunk, majd 1 ml ecetsavanhidridet adtunk hozzá, és  
az elegyet visszacsepegtető hűtő alatt 15 percen át vízfürdőn  
melegítettük. A reakcióelegyet 50 ml vízbe csurgattuk ke-  
verés közben. A megszilárdult fehér nyerterméket 60—80°  
forráspontú benzinpárlatból derítéssel kristályosítottuk át.  
Fehér, fejlett oszlopos kristályok (0,25 g, 71%). Op. 85—87°.

Analízis ( $C_{17}H_{16}O_3$ , 268,30):  
Számított: C: 76,10%, H: 6,01%, acetyl: 16,04%  
Talált: C: 76,85%, H: 6,07%, acetyl: 15,97%  
 $\lambda_{max.}$ : 275 m $\mu$  és 284 m $\mu$

#### *o*-Hidroxi- $\beta$ -fenil-propiofenon-oxim (VII)

2,5 g hidroxil-amin-klórhidráttal 10 ml vízben oldot-  
tunk, és az oldathoz 10 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldatot,  
majd 40 ml etanolban oldott 1 g *o*-hidroxi- $\beta$ -fenil-propiofenont  
(VI) adtunk. A reakcióelegyet visszacsepegtető hűtővel 15  
percig forró vízfürdőn forraltuk, majd melegen zavaroso-  
dásig vízzel hígítottuk. A kihűlés után kiváló csillogó kris-  
tályokat leszívattuk, vízzel mostuk. 1,03 g (95,5%), op. 116—  
117°.

A nyerterméket vizes alkoholból kristályosítottuk át.  
Szép, csillogó, fehér termék, op. 117,5—118°.

Analízis ( $C_{15}H_{15}O_2N$ , 241,28):  
Számított: C: 74,69%, H: 6,27%, N: 5,81%  
Talált: C: 74,70%, H: 5,93%, N: 5,86%  
 $\lambda_{max.}$ : 257,5 m $\mu$ , 307,5 m $\mu$

#### 1-*o*-Hidroxi-fenil-3-fenil-1-amino-propán (V) sósavas só

a) *4-Oximino-flaván (II) palládium—szén jelenlétében  
végzett katalitikus redukciójával.* 1 g palládium—szén katali-  
zátort 20 ml jégecetben szuszpendáltunk és hidrogénnel  
telítettünk. Ezután 4,0 g 4-oximino-flaván (II) 170 ml  
jégecetes oldatát vittük be a hidráló rendszerbe, majd  
szobahőfokon és atmoszférikus nyomáson hidrogénezttük. Az  
anyag 16 óra alatt 3 mól hidrogént vett fel, és a hidrogén-  
fogyasztás gyakorlatilag megszűnt. A katalizátor kiszűrése  
után az oldószert csökkentett nyomáson lepároltuk, a  
visszamaradt sűrűn folyó, sárga szirupot 400 ml 5%-os  
forró sósavból kristályosítottuk. 3,07 g (69,5%) 203—6°-on  
olvadó fehér, kristályos anyagot kaptunk.

Az anyalúg további feldolgozásával még 0,7 g kris-  
tályos terméket nyertünk.

A nyerterméket analízishez hasonló módon többször  
átkristályosítottuk. Fehér, csillogó, kristályos anyag, op.  
205—207°. A termék az *o*-hidroxi- $\beta$ -fenil-propiofenon-oxim  
(VII) redukciójával nyert termékkel nem adott depressziót.

Analízis ( $C_{15}H_{17}ON \cdot HCl$ , 263,78):  
Számított: C: 68,30%, H: 6,49%, N: 5,31%, Cl: 13,44%  
Talált: C: 67,47%, H: 6,46%, N: 5,37%, Cl: 14,82%  
 $\lambda_{max.}$ : 242 m $\mu$  és 267,5 m $\mu$

b) *o*-Hidroxi- $\beta$ -fenil-propiofenon-oxim (VII) palládium—szén jelenlétében végzett katalitikus redukciójával, 0,25 g palládium—szén katalizátortól 10 ml jégecetben szuszpendálva hidrogénnel telítettünk, majd 0,6 g *o*-oxi- $\beta$ -fenil-propiofenon-oxim jégecetes (25 ml) oldatát vittük be a rendszerbe. A hidrogénezést szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson végezve, az anyag kb. 12 óra alatt 2 molekula hidrogént vett fel. A katalizátor kiszűrése után a reakcióelegyet csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A visszamaradó sárga, sűrű mézagt 5%-os sósavból kristályosítottuk át derítéssel, 0,34 g (51,5%) fehér 202—7°-on olvadó kristályos terméket kaptunk.

A terméket etanolból átkristályosítottuk. Op. 205—207°.

Analízis (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>ON · HCl, 263,78):

Számított: C: 68,30%, H: 6,49%, N: 5,31%, Cl: 13,44%  
Talált: C: 68,73%, H: 6,46%, N: 5,43%, Cl: 13,52%  
 $\lambda_{\max}$ : 242 m $\mu$  és 276,5 m $\mu$

#### Dihydroflavonol-fenil-hidrazon (VIII)

2,5 g dihydroflavonol (XII),<sup>16</sup> fenil-hidrazin-klórhidrát és 38 ml 66%-os vizes piridin elegyét 5 órán keresztül visszacsépegő hűtő alatt főztük. A lehűtött oldatot hígított ecetsav és jég elegyébe öntöttük kevergetés közben. A kiváló dihydroflavonol-fenil-hidrazont etanolból kristályosítottuk át. Sárga tük (2,2 g, 64%), op. 173—174°.

Analízis (C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, 330,39):

Számított: C: 76,3%, H: 5,5%, N: 8,50%  
Talált: C: 76,3%, H: 5,6%, N: 8,1%

#### Dihydroflavonol-szemikarbazon (IX)

1 g dihydroflavonol (XII), 2 g szemikarbazid-klórhidrát és 15 ml 66%-os vizes piridin elegyét visszacsépegő hűtő alatt 4,5 órán át enyhén forraltunk. A lehűtött oldatot hígított ecetsav és jég elegyébe csorgattuk kevergetés közben. A kivált szilárd nyerstermék etanolból kristályosítottuk át, a dihydroflavonol-szemikarbazon összenőtt fehér tük alakjában válik ki. 0,7 g (57%), op. 270° (bomlik).

Analízis (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>, 297,32):

Számított: C: 64,6%, H: 5,1%, N: 14,14%  
Talált: C: 64,5%, H: 5,2%, N: 15,1%

#### Dihidrokvercetin-fenil-hidrazon (X)

1 g dihydrokvercetin<sup>17</sup>, 2 g fenil-hidrazin-klórhidrát és 16 ml 40%-os vizes piridin elegyét 5 órán keresztül visszacsépegő hűtő alatt főztük. A lehűtött oldatot 10%-os sósav és jég keverékébe csorgattuk keverés közben. Az oldatot éterrel extraháltuk, az éteres fázist először 10%-os sósavval, majd vízzel mostuk. Az éteres oldatot szárítás után bepárooltuk, a maradékot híg ecetsavból kristályosítottuk át. A dihydrokvercetin-fenil-hidrazonja mikrokristályok alakjában vált ki. 0,3 g (23,1%), op. 218° (bomlik).

Analízis (C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>, 394,39):

Számított: C: 63,9%, H: 4,6%, N: 7,1%  
Talált: C: 64,3%, H: 4,9%, N: 7,05%

#### 3-Hidroxi-5,7,3', 4'-tetrametoxi-4-oximino-flaván (XI)

0,5 g 3-hidroxi-5,7,3', 4'-tetrametoxi-flavanon,<sup>7</sup> 0,7 g hidroxil-amin-klórhidrát és 7,5 ml 66%-os vizes piridin elegyét visszacsépegő hűtő alatt 5 órán keresztül enyhén forraltuk. A lehűtött elegyet 5%-os sósav és tört jég keverékébe csorgattuk. A kivált szilárd terméket leszívattuk, száradás után acetontól kristályosítottuk át. A 3-hidroxi-5,7,3', 4'-tetrametoxi-4-oximino-flavánt (0,4 g, 77%) tús kristályok formájában nyertük, op. 194°.

Analízis (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>O<sub>7</sub>N, 375,68):

Számított: C: 60,8%, H: 5,6%, N: 3,7%  
Talált: C: 61,1%, H: 5,5%, N: 3,87%

#### 3-Hidroxi-4-oximino-flaván (XIII)

1 g dihydroflavonol (XII), 1,5 g hidroxil-amin-klórhidrátot és 15 ml 50%-os vizes piridint visszacsépegő hűtő-

vel 5 órán keresztül enyhén forraltunk. A lehűtött oldatot hígított ecetsav és tört jég keverékébe csorgattuk; a kezdetben olajosan kiváló termék később megszilárdult. A nyers-terméket benzolból kristályosítottuk át; a 3-hidroxi-4-oximino-flaván tükristályok formájában (0,5 g, 47%) vált ki, op. 153—154°.

Analízis (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N, 255,282):

Számított: C: 70,6%, H: 5,2%, N: 5,51%  
Talált: C: 70,6%, H: 5,2%, N: 5,6%  
 $\lambda_{\max}$ : 254 m $\mu$  és 308 m $\mu$

#### 4-Amino-3-hidroxi-flaván (XIV)

a) *Katalitikus redukcióval platina-oxid jelenlétében*, 1,7 g 3-hidroxi-4-oximino-flaván (XIII) 25 ml 80%-os meleg ecetsavas oldatát 0,17 g platina-oxid katalizátor jelenlétében hidrogézzel atmoszférikus nyomáson 392 ml hidrogén felvételéig. A katalizátortól megsűrített oldatot csökkentett nyomáson bepárooltuk, a maradékot éterben oldottuk; az éteres oldatot előbb hígított nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, ezután vízzel mostuk. Vízmentes magnézium-szulfáttal megsűrítettük, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepárooltuk. A visszamaradó 4-amino-3-hidroxi-flavánt etanolból kristályosítottuk át. Fehér tük (0,9 g, 53%), op. 172—173°.

Analízis (C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N, 241,30):

Számított: C: 74,7%, H: 6,2%, N: 5,8%  
Talált: C: 74,1%, H: 6,5%, N: 6,5%  
 $\lambda_{\max}$ : 275 m $\mu$  és 283 m $\mu$

b) *Lítium-alumínium-hidrides redukcióval*. 1 g 3-hidroxi-4-oximino-flaván (XII) 30 ml absz. tetrahydrofurános oldatát 20 perc alatt 1 g lítium-alumínium-hidrid és 250 ml absz. éter szuszpenziójához csepegtettük állandó keverés közben. A reakcióelegyet 3 órán keresztül enyhén forraltuk, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten hagytuk állni. Ezután 10%-os sósav és jég keverékébe csorgattuk, majd az éteres fázist elválasztottuk, és hígított (10%-os) sósavval többször extraháltuk. A vizes fázisokat egyesítettük, 15%-os NaOH-dal meglúgosítottuk és éterrel extraháltuk. Az éteres oldatot vízzel mostuk, majd szárítottuk. Az oldószert ledesztillálása után visszamaradó termék etanolból átkristályosítva 0,3 g (30%) tús kristályos terméket adott, — op. 171° — amely nem mutatott depressziót a 3-hidroxi-4-oximino-flaván katalitikus hidrogénezésével nyert 4-amino-3-hidroxi-flavánnal.

#### 3,4-Dihidroxi-flaván (op. 160°) (XV)

0,45 g 4-amino-3-hidroxi-flavánt (XIV) 2 ml jégecetben oldottunk, és az oldathoz híg sósavat adtunk (4 ml konc. HCl + 200 ml víz), majd az oldatot lehűtöttük 0°-ra. A hideg oldathoz 25 ml 2%-os nátrium-nitrit-oldatot csepegtettünk be állandó keverés közben. A becsepegtetés után a reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd 30 percen keresztül vízfürdőn melegítettük, azután lehűtöttük. A kivált nyerstermék metanolból kristályosítottuk. A 3,4-dihidroxi-flaván tús kristályok formájában kristályosodik (0,2 g, 44,5%). Op. 160°. Irodalmi op.: 162—3°.

Analízis (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>, 242,28):

Számított: C: 74,4%, H: 5,8%  
Talált: C: 73,9%, H: 5,8%  
 $\lambda_{\max}$ : 276 m $\mu$  és 283 m $\mu$

#### 3,4-Dibenzoil-oxi-flaván (160° op.-ű flaván-diolból)

0,13 ml benzoil-klorid, 0,1 g 3,4-dihidroxi-flaván (XV) és 2 ml absz. piridin elegyét 2 napon át szobahőmérsékleten hagytuk állni. A reakcióelegyet azután éterrel hígítottuk, 1 n nátrium-hidroxid-oldattal, majd 10%-os sósavval és végül vízzel mostuk. Az éter ledesztillálása után visszamaradt terméket metanolból kristályosítottuk. A 3,4-dibenzoil-oxi-flaván (0,09 g, 48,5%) tükristályok formájában válik ki. Op. 118°.

Analízis (C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>, 450,49):

Számított: C: 77,3%, H: 4,9%  
Talált: C: 77,5%, H: 4,9%

<sup>16</sup> J. Algar, J. P. Flynn: Proc. Roy. Irish Acad., 42. B 1. 1934.

<sup>17</sup> J. C. Pew: J. Amer. Chem. Soc., 70. 3031. 1948.

A 3,4-dihidroxi-flaván (op. 160°) *izo-propilidén-származéka*

0,1 g 3,4-dihidroxi-flavánt (XV) (op. 160°) 6 ml sósavas acetonban oldottuk (egy csepp konc. sósav 100 ml acetonban), és 7 napig szobahőmérsékleten hagytuk állni, majd 2 csepp trietil-amint és vizet adtunk a tisztá oldathoz. A 3,4-dihidroxi-flaván *izo-propilidén-származéka* (0,06 g, 52%) túkristályok formájában válik ki, op. 110—111°. Irodalmi op.: 112,5—113,5°<sup>7</sup>.

Analízis (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>, 282,34):  
Számított: C: 76,6%, H: 6,4%  
Talált: C: 76,8%, H: 6,4%

3,4-Dihidroxi-flaván (op. 160°) *ciklikus karbonátja*

0,3 g 3,4-dihidroxi-flaván (XV) (op. 160°) 30 ml dioxán—benzol (2 : 1) elegyben való oldathoz cseppenként 1,3 ml toluolos foszgenoldatot (12,5%) adtunk. 1 órai állás után 1,73 ml trietil-amint, majd ismét 3,9 ml foszgenoldatot adtunk az oldathoz. A reakcióelegyet 2 órán keresztül állni hagytuk, majd vízzel hígítottuk és éterrel extraháltuk az oldatot. Az étert ledesztilláltuk, és a nyersteget etanolból kristályosítottuk át. A flaván-3,4-diol ciklikus karbonátja tús kristályok formájában válik ki (0,15 g, 46,5%, op. 159°). A kiindulási 3,4-dihidroxi-flavánnal (op. 160°) az így nyert vegyület keveréke 130°-on olvadt.

(Bokadia és munkatársai<sup>8</sup> klór-hangyasav-etilészterrel állították elő a ciklikus karbonátot; termékük 134,5—135°-on olvadt.)

Analízis C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>, 268,27):  
Számított: C: 71,6%, H: 4,5%  
Talált: C: 71,7%, H: 4,2%

3,4-Dihidroxi-flaván (op. 144°) (XV)

a) *Katalitikus redukcióval platina-oxid katalizátor jelenlétében.* 0,5 g dihidroflavonolt (XII) 15 ml 70%-os ecetsavban melegen oldottunk, majd atmoszférikus nyomáson 0,05 g platina-oxid katalizátor jelenlétében hidrogéneztünk 105 ml hidrogén felvételéig. A katalizátor kiszűrése után az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláltuk. A visszamaradó nyersteget alkoholból kristályosítottuk. A 3,4-dihidroxi-flaván (XV) túkristályok formájában válik ki (0,2 g, 40%), op. 144°. (Irodalmi op. 146—146,5°<sup>8</sup>.) A termék koncentrált kénsavval megeseppentve mély, vörös színeződést mutat.

Analízis (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>, 242,28):  
Számított: C: 74,4%, H: 5,8%  
Talált: C: 74,6%, H: 5,8%  
λ<sub>max</sub>: 276 mμ és 284 mμ

b) *A dihidroflavonol lítium-alumínium-hidrides redukciójával.* 1 g dihidroflavonolt (XII) 40 ml absz. tetrahydrofuranban oldva 30 perc alatt lassan hozzácepegettünk 1,25 g lítium-alumínium-hidrid és 300 ml absz. éter szuszpenziójához állandó keverés közben. A reakcióelegyet 3,5 órán át enyhén forraltuk, majd hagytuk lehűlni. Az oldatot 10%-os kénsav és tört jég keverékébe csorgattuk óvatosan, állandó kevergetés közben. A vizes fázist éterrel extraháltuk, az egyesített éteres extraktokat kétszer vízzel mostuk. Szárítás után az oldószert ledesztilláltuk, a maradékot alkoholból kristályosítottuk. 0,6 g (60%) tús kristályú 3,4-dihidroxi-flavánt kaptunk, op. 144°. A termék a dihidroflavonol katalitikus hidrogénezésével előállított 144°-on olvadó 3,4-dihidroxi-flavánnal nem adott keverékolvadáspont-csökkenést.

Az anyalúgból más izomert nem sikerült izolálnunk.

3,4-Diacetoxi-flaván (144° op.-ú flaván-diolból)

0,5 g 3,4-dihidroxi-flavánt (XV) (op. 144°) 12,5 ml absz. piridinben oldottunk, majd 12,5 ml ecetsavanhidridet adtunk az oldathoz. A reakcióelegyet 24 órán át szobahőmérsékleten hagytuk állni, majd csökkentett nyomáson ledesztilláltuk az oldószert. A visszamaradó, gyengén sárgás színű mézgát etanolban oldottuk, az etanol csökkentett nyomáson ismét ledesztilláltuk, és az alkohol eltávolítása után visszamaradó fehér, kristályos nyersteget (0,69 g) metanol és víz elegyéből kristályosítottuk át. 0,54 g (80%)

fehér tús kristályos diacetátot kaptunk. Op. 91—92°. Irodalmi op.: 92—93,5°<sup>8</sup>.

Analízis (C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>, 326,35):  
Számított: C: 69,93%, H: 5,56%, acetyl: 26,38%  
Talált: C: 69,83%, H: 5,56%, acetyl: 26,84%  
λ<sub>max</sub>: 274 mμ és 281 mμ

3,4-Dibenzoil-oxi-flaván (144° op.-ú flaván-diolból)

a) 0,1 g 3,4-dihidroxi-flavánt (XV) (op. 144°) benzoileztünk a 160° op.-ú flaván-diol benzoilezésével azonos módon. A nyersteget etanolból kristályosítottuk. 0,1 g (53,5%) tús, kristályos 3,4-dibenzoil-oxi-flavánt kaptunk. Op. 156°.

Analízis (C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>, 450,49):  
Számított: C: 77,3%, H: 4,9%  
Talált: C: 77,5%, H: 4,8%

b) 0,5 g 3,4-dihidroxi-flaván (XV) (op. 144°), 7,5 ml absz. piridin és 0,5 ml benzoil-klorid elegyét két percig melegítettünk, majd 24 órai szobahőmérsékleten való állás után 10 ml 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adtunk hozzá. A kivált terméket leszívattuk és vízzel mostuk (0,86 g). A nyersteget 5 ml kloroformban oldottuk és a meleg kloroformos oldathoz 25 ml absz. etanolt adtunk, majd az oldatot derítettük, és további 15 ml absz. etanolt adtunk a még meleg oldathoz. A kivált fehér, tús terméket (0,47 g, 45%) hasonló módon átkristályosítottuk. 0,42 g 158—160°-on olvadó dibenzoátot kaptunk.

Analízis (C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>, 450,49):  
Számított: C: 77,32%, H: 4,92%, benzoil: 46,67%  
Talált: C: 76,81%, H: 4,79%, benzoil: 47,25%  
λ<sub>max</sub>: 227 mμ, 274 mμ és 281 mμ

3,4-Dihidroxi-flaván (op. 144°) (XV) *ciklikus karbonátja*

0,3 g 3,4-dihidroxi-flavánt (op. 144°) 10 ml dioxán—benzol (2 : 1) elegyében oldottunk, majd cseppenként 1,3 ml toluolos foszgenoldatot (12,5%) adtunk hozzá. 1 órai állás után 1,73 ml trietil-amint, majd további foszgenoldatot (3,9 ml) adtunk hozzá. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten hagytuk állni, ezután vízzel hígítottuk, és az oldatot éterrel extraháltuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláltuk, a maradékot ligroinból kristályosítottuk. A flaván-3,4-diol (XV) ciklikus karbonátja (0,2 g, 60%) tú alakú kristályok formájában vált ki, op. 127—128°. Irodalmi op.: 129—130,5°<sup>8</sup>.

Analízis (C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>, 268,27):  
Számított: C: 71,6%, H: 4,5%  
Talált: C: 72,0%, H: 4,7%

3-Hidroxi-4'-metoxi-6-metil-4-oximino-flaván (XVII)

5 g 3-hidroxi-4'-metoxi-6-metil-flavanont (XVI)<sup>18</sup> és hidroxil-amin-klórhidrátot 75 ml 66%-os vizes piridin elegyében oldottunk. Az oldatot visszacsépegett hűtő alatt 3 óráig enyhén forraltuk. A lehűlt reakcióelegyet híg ecetsav és jég keverékébe csorgattuk, és egy éjszakán át állni hagytuk. A kiszűrt terméket szárítás után benzolból kristályosítottuk át. A 3-hidroxi-4'-metoxi-6-metil-4-oximino-flavánt tús kristályok formájában (4,0 g, 76%) nyertük, op. 185—187°.

Analízis (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>N, 299,33):  
Számított: C: 68,2%, H: 5,7%, N: 4,7%  
Talált: C: 68,5%, H: 5,9%, N: 4,8%

4-Amino-3-hidroxi-4'-metoxi-6-metil-flaván (XVIII) *ecetsavas sója*

0,8 g 3-hidroxi-4'-metoxi-6-metil-4-oximino-flavánt (XVII) 15 ml 70%-os ecetsavban oldva Adams-katalizátor jelenlétében (0,08 g) atmoszférikus nyomáson és szobahőmérsékleten hidrogéneztünk 165 ml hidrogén felvételéig. A katalizátortól megszárt oldatot csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A visszamaradó 4-amino-3-hidroxi-4'-metoxi-6-metil-flaván ecetsavas sót metanolból kristályosítottuk át. 0,5 g (54,5%) tús kristályokat kaptunk, op. 187—188°.

<sup>18</sup> A. B. Kulkarni, C. G. Joshi : J. Indian Chem. Soc., 34. 223. 1957.



Analízis ( $C_{19}H_{23}O_5N$ , 345,40):  
 Számított: C: 66,1%, H: 6,7%, N: 4,1%  
 Talált: C: 66,0%, H: 6,7%, N: 4,4%

#### 3,4-Dihidroxi-4'-metoxi-6-metil-flaván (op. 193°) (XIX)

0,5 g 4-amino-3-hidroxi-4'-metoxi-6-metil-flaván (XVIII) ecetsavas sóját 200 ml víz és 2 ml konc. sósav elegyében oldottuk, és az oldatot 5° alá hűtöttük le. A hideg oldathoz 25 ml 2%-os nátrium-nitrit-oldatot csepegtettünk be keverés közben, majd 2 órán át szobahőn hagytuk állni a reakcióelegyet. Azután 30 percen keresztül vízfürdőn melegítettük. A lehűlés után kiváló 3,4-dihidroxi-4'-metoxi-6-metil-flavánt metanolból kristályosítottuk át. 0,2 g (48%) tús kristályos termék, op. 193° (irodalmi op. 193°<sup>2f</sup>; 192,5–194°<sup>8</sup>).

#### 3,4-Diacetoxi-4'-metoxi-6-metil-flaván [193° op.-ú 4'-metoxi-6-metil-flaván-diol (XIX) -ból]

0,06 g 193°-on olvadó 3,4-dihidroxi-4'-metoxi-6-metil-flaván, 0,5 g vízmentes nátrium-acetát és 5 ml ecetsavanhidrid elegyét visszacsapogó hűtő alatt 1 órán keresztül enyhén forraltuk. A lehűlt oldatot jeges vízbe csorgattuk, majd éterrel extraháltuk. Az éteres fázist híg nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mostuk. Az oldószer ledesztillálása után visszamaradó 3,4-diacetoxi-4'-metoxi-6-metil-flaván metanolból tús kristályok formájában válik ki (0,03 g, 38%); op. 95° (irodalmi op. 98°<sup>2f</sup>, 97–98°<sup>8</sup>).

Analízis ( $C_{20}H_{22}O_6$ , 370,40):  
 Számított  $OCH_3$ : 8,38%  
 Talált  $OCH_3$ : 9,6%

#### 3,4-Dihidroxi-4'-metoxi-6-metil-flaván (op. 169°) (XIX)

0,5 g 4'-metoxi-6-metil-dihydroflavonolt (XVI) 40 ml 85%-os ecetsavban oldva 0,03 g platinafekete katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson hidrogénezttünk. A katalizátortól megszárt oldatot esőkenetett nyomáson bepároltuk. A 4'-metoxi-6-metil-flaván-3,4-diol maradékot etanolból kristályosítottuk át; 0,2 g (40%), op. 169° (irodalmi op. 169°<sup>2f</sup> 172–173°<sup>8</sup>).

#### 3,4-Dihidroxi-4'-metoxi-6-metil-flaván (XIX) (op. 193°) ciklikus karbonátjának előállítására irányuló kísérlet

0,1 g 193°-on olvadó 3,4-dihidroxi-4'-metoxi-6-metil-flavánt 5 ml dioxán és 6 ml benzol elegyében oldottunk, majd az oldatot 0,3 g 12,5%-os toluolos foszgenoldattal kezeltük. 1 órai állás után 0,2 g trietil-amint adtunk az oldathoz, majd ismét 0,9 g foszgenoldatot. Az elegyet 2 órán keresztül hagytuk állni, majd vízzel hígítottuk és éterrel extraháltuk az oldatot. Az oldószer eltávolítása után visszamaradó terméket etanolból kristályosítottuk át. 0,05 g tús kristályos, 192°-on olvadó terméket kaptunk, amely a kiindulási 4'-metoxi-6-metil-flaván-3,4-diollal (op. 193°) keverékolvadáspont-depressziót nem adott.

Megjegyzés: *Bokadia* és munkatársai<sup>8</sup> benzolos oldatban, dioxán és trimetil-amin jelenlétében, klór-hangyasavas etilészter alkalmazásával megkapták a ciklikus karbonátot; op.: 167–168°.

#### 3,4-Dihidroxi-4'-metoxi-6-metil-flaván (XIX) izo-propilidén-származéka

0,05 g 3,4-dihidroxi-4'-metoxi-6-metil-flavánt (op. 193°) 3 ml sósavat tartalmazó acetoneban (egy csepp konc. sósav 100 ml acetoneban) oldottunk, és 9 napi szobahőmérsékleten való állás után egy csepp trietil-amint adtunk az oldathoz. Azután az oldatot vízzel felhígítva állni hagytuk. A kivált 3,4-dihidroxi-4'-metoxi-6-metil-flaván izo-propilidén-származékát vizes etanolból kristályosítottuk át. 0,03 g (52,5%) tús kristályos termék, op. 126–127°. Irodalmi op.: 129–130°<sup>8</sup>.

Analízis ( $C_{20}H_{22}O_4$ , 326,40):  
 Számított: C: 73,6%, H: 6,8%  
 Talált: C: 73,9%, H: 6,7%

### Összefoglalás

Szerzők a 4-hidroxi- (IV) és 3,4-dihidroxi-flavánok (XV, XIX) preparatív előállítására új eljárásokat dolgoztak ki, amelyek lényege az, hogy a könnyen hozzáférhető 4-oxo-flavánokat (I, XII, XVI) oximinoszármazékokká (II, XIII, XVII) alakítják, és a megfelelő oximokat redukálják katalitikusan vagy lítium-alumínium-hidriddel 4-amino-flaván-származékokká (III, XIV, XVIII), amelyek azután salétromossavval 4-hidroxivegyületekké (IV, XV, XIX) alakíthatók át.

Ezen az úton az alapvegyület, a flavanon (I) az ún.  $\alpha$ -4-hidroxi-flaván izomerré (IV) alakítható; míg a flavanonból (I) közvetlen redukcióval főtermékként az ún.  $\beta$ -4-hidroxi-flaván izomer képződik. Az új módszer tehát sztereospecifikusnak látszik. A flavanon-oxim (II) erélyes katalitikus redukálásakor hidrogenolízis is végbemegy, és 1-o-hidroxi-fenil-3-fenil-1-amino-propán (V) keletkezik.

A módszer 3-hidroxi-dihydroflavonokra is alkalmazható. A 3-hidroxi-flavanon (XII) és 3-hidroxi-4'-metoxi-6-metil-flavanon (XVI) oximjai (XIII, XVII) — a megfelelő 4-amino-3-hidroxi-flavánokon (XIV, XVIII) keresztül salétromosavas kezeléssel — a flaván-3,4-diol (XV) és a 4'-metoxi-6-metil-flaván-3,4-diol (XIX) racemátjaivá alakíthatók.

Az új flaván-3,4-diol racemát (XV) (op.: 160°) különbözik az eddig ismert másik két diol racemáttól és több kristályos származék állítható elő belőle (dibenzoát, izo-propilidén-származék, ciklusos karbonát).

Az új módszerrel kapott 4'-metoxi-6-metil-flaván-3,4-diol racemát (XIX) azonosnak bizonyult indiai szerzők által más úton előállított két racemát közül az egyikkel.

Szerzők megállapítják ezenkívül, hogy az irodalmi adatokkal ellentétben, a 3-as és 5-ös helyzetben szubsztituált flavanonok is reagálnak a szokásos oxo-reagensekkel és nemcsak az oximok (XIII, XVII, XI), de a megfelelő fenil-hidrazonok (VIII, X) és szemikarbazonok (IX) is előállíthatók.

Végül szerzők tárgyalják a kapott vegyületek térkémi kérdéseit, és megállapítják, hogy a vicinális diolok esetében a ciklusos karbonát képződése nem tekinthető a cisz-konfiguráció bizonyítékának.

### Flavonoids, IX. A new method for the preparation of 4-hydroxy- and 3,4-dihydroxyflavans. H. Fletcher, E. M. Philbin, T. S. Wheeler, R. Bog-nár and M. Rákosi

Authors worked out a new method of preparing 4-hydroxy-(IV) and 3,4-dihydroxy-flavans (XV, XIX). They reduced the readily obtainable oximino-derivatives of 4-oxo-flavans (I, XII, XVI) catalytically or by means of  $LiAlH_4$  to the corresponding 4-amino compounds (III, XIV, XVIII) which they transformed to 4-hydroxy derivatives (IV, XV, XIX).

So the basic compound, the flavanon (I) was converted to the so-called  $\alpha$ -4-hydroxy-flavan (IV), while (I) by direct reduction gave as a main product another isomer, the so-called  $\beta$ -4-hydroxy-flavan. This new method seems to be stereo-

specific. In case of forced catalytic hydrogenation of flavanon oxime (II) also hydrogenolysis took place and 1-*o*-hydroxyphenyl-3-phenyl-1-aminopropan (V) was formed.

The new method was also applicable for preparation of 3,4-dihydroxy-flavans. The oximes (XIII, XVII) of 3-hydroxy-flavanon (XII) and 3-hydroxy-4'-methoxy-6-methyl-flavanon (XVI) — through the corresponding 4-amino-3-hydroxy-flavans (XIV, XVIII) on treatment with nitrous acid could be transformed to flavan-3,4-diol (XV) and 4'-methoxy-6-methyl-flavan-3,4-diol (XIX) racemates.

The so prepared new flavan-3,4-diol racemate (XV) of mp. 160°, differs from the two already known diol racemates and gave several crystalline derivatives (dibenzoate, cyclic carbonate, isopropylidene derivative).

The 4'-methoxy-6-methyl-flavan-3,4-diol racemate (XIX) obtained in this way proved to be

identical to one of the two racemates prepared by Indian authors.

Authors also ascertained that contradicting with literary data flavanones substituted in positions 3 and 5 also reacted with the usual oxo-reagents and not only the oximes (XIII, XVII, XI), but the corresponding phenylhydrazones (VIII, X) and semicarbazones (IX) could also be produced.

Lastly authors discussed stereochemical problems of the compounds in question and concluded that in the case of vicinal diols the forming of cyclic carbonates can not be considered as decisive and significant proof of the *cis*-configuration.

Dublin (Írország), Department of Chemistry, University College,

Debrecen, Kossuth Lajos Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszéke.

Erkezett: 1962. III. 26.

## Polivitamin-készítmények analitikai ellenőrzéséről

BURGER KÁLMÁN

A vitaminok analitikájának igen kiterjedt irodalma van<sup>1</sup>. Ugyanakkor több vitamint és esetleg gyógyszereket is tartalmazó polivitamin-készítmények analitikai ellenőrzésének kérdésével kevesen foglalkoztak<sup>2-6</sup>. Az összetett készítmény analitikájának bonyolult feladatát az e kérdéssel foglalkozók szinte minden esetben a komponensek elválasztásával és azt követően az egyes vitaminok külön-külön meghatározásával kívánták megoldani<sup>7-10</sup>. Tekintettel arra, hogy e készítmények a sokféle vitaminból csak igen kis mennyiségeket tartalmaznak, és a vitaminok többsége bomlékony is, a kvantitatív elválasztás nagyon nehéz és sok hibával terhelt feladat lesz.

Célul tűztük ki ezért, olyan analízismenet kidolgozását, amely lehetővé teszi a polivitamin-készítmények egyes főkomponenseinek a többi vitamin és kísérő anyag jelenlétében közvetlenül vagy részleges elválasztás után történő meghatározását.

<sup>1</sup> E. Merck: Vitaminanalyse. Chemische Methoden, Darmstadt. 1961.

<sup>2</sup> A. Watanabe: Jakugaku Kenkyu, 28. 154. 311. 406. 1956.

<sup>3</sup> Y. Asaki: Vitamins (Kyoto), 13. 436. 490. 493. 1957.

<sup>4</sup> S. S. Schiaffino, H. W. Loy, O. L. Kline, L. S. Horrow: J. Assoc. Offic. Agr. Chemist., 39. 180. 1956.

<sup>5</sup> C. Steiner, C. Lepière: J. Pharm. Belg., 11. 191. 1956.

<sup>6</sup> A. W. M. Judemans, H. E. J. Rademakers: Pharm. Weekbl., 95. 377. 1960.

<sup>7</sup> J. Utsumi, N. Tanska: Ann. Rept. G. Tanabe, 1. 47. 1956.

<sup>8</sup> H. Tschapke, H. Plessing: Pharmazie, 12. 262. 1957.

<sup>9</sup> J. C. Jogkind, E. Buzza, S. H. Fox: J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 46. 214. 1957.

<sup>10</sup> S. Mizukami, E. Shigeo Sakamoto: Ann. Rept. Shionagi. Res. Lab., 6. 71. 1956.

E feladat megoldásánál elsősorban a műszeres analitikai módszerek, különösen a spektrofotometria és a polarográfia jöhetnek számításba.

### I. Spektrofotometriás vizsgálatok

Felvettük a számításba jövő vitaminok elnyelési szinképét a látható és ultraibolya tartományban. Meghatároztuk az abszorpciós maximumok és minimumok helyét, valamint azt a hullámhosszat, amelynél a gyógyszereknél szokásos koncentrációban az egyes vitaminok fényelnyelése kezdődik (I. táblázat).

A fotometriás mérést a B<sub>1</sub>-, B<sub>2</sub>-, B<sub>6</sub>-, C-, K-vitamin és a nikotinsav-amid esetén vizes oldatban, az A-, E- és D-vitaminnal kloroformos oldatban végeztük. Az utóbbiaknál azért választottuk az irodalom által javasolt oldószerek helyett egyöntetűen a kloroformot, mert ebben az olajos vitaminkészítmények feloldható, és a vitamintartalom több esetben közvetlenül a kloroformos oldatban fotometriásan meghatározható.

Mint az I. táblázatból kitűnik, a vízben oldódó vitaminok közül a B<sub>2</sub>-vitamin az összes többi jelenlétében a 448 nm-en (vagy még a 373 nm-en) jelentkező maximum alapján fotometriásan meghatározható. A zsírban oldódó vitaminok között hasonló lehetőséget nyújt az A-vitamin kloroformos oldatban 333 nm-en jelentkező maximuma.

A fentiekén kívül vizes oldatban a B<sub>6</sub>-vitamin 325 nm-es, és esetleg a K-vitamin 307 nm-es hullámhosszon jelentkező maximuma, kloroformos oldatban az E-vitamin 288 nm hullámhosszon mért maximuma szolgálhat fotometriás mérés alapjául. Ezeknél a maximumoknál még módot lehet találni az adott hullámhosszon szintén ab-