

AZ UGYNEVEZETT "CYSTINDISULFOXYD" SZERKEZETÉNEK
IGAZOLÁSA SZINTÉZISSSEL

Doktori értekezés

Írta

és a Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszerész Karához
a gyógyszerészdoktori cím elnyerése végett benyújtotta:

L Á Z Á R J Á N O S

okleveles gyógyszerész
egyetemi tanársegéd

Készült a Szegedi Orvostudományi Egyetem
Gyógyszerészeti Vegytani Intézetében

1960.

b 5004

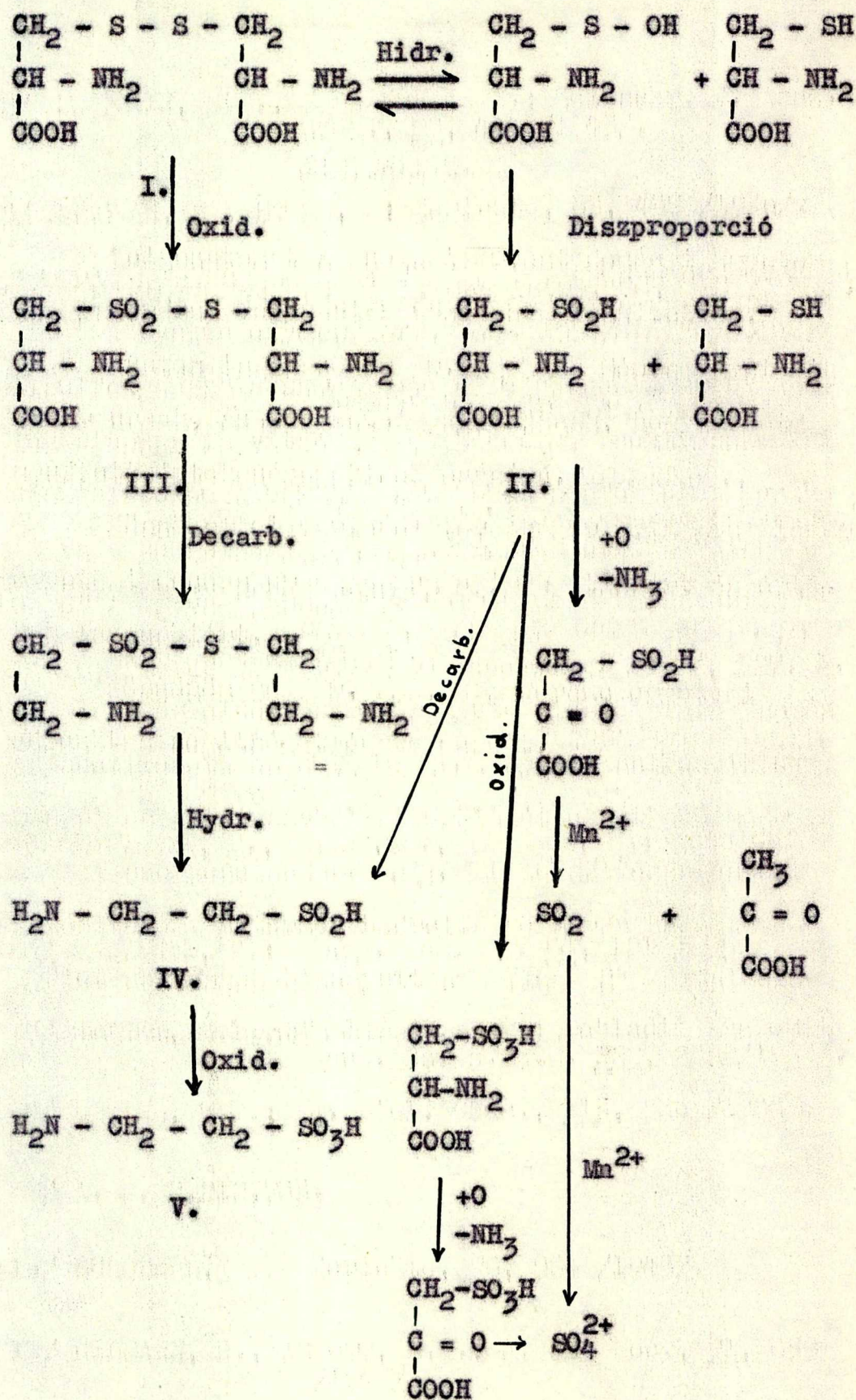


E - 233

Az emberi szervezet oxidációs és redukciós folyamataiban ismert a cystin fontos szerepe; így magának a fehérjemolekulának speciális, nativ tulajdonságait kölcsönző, a fehérjemolekulákon belüli polipeptid-láncok közötti, erős kovalens kapcsolatokat létrehozó szerepe a cystin $\rightleftharpoons$ cystein rendszernek.

Ha nyomonkövetjük a cystin átalakulását, az anyagcsere bonyolult folyamatain keresztül, szembe-tűnik, hogy abban igen fontos szerepet tölt be a cystin oxidációs terméke, az u.n. "cystin disulfoxyd" /I. táblázat/ [1] . A cystin /I/ mint fehérjebomlási termék, a szervezetben oxidálódva, a májban epe-savakkal egyesülve, taurinként /V/, a vizeletben pedig anorganikus sulfátként jelenik meg. Ez az oxidáció cysteinsulfinsavon /II/ és aminoetansulfinsavon /IV/ át futhat le. Igen valószínű, hogy az utóbbi sulfinsav /IV/ részben a cystindisulfoxyd /III/ további átalakulásának terméke.

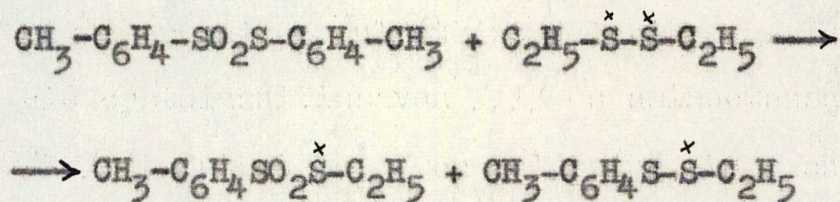
A diszulfidok oxidált vegyületeinek szerkeze-tére két alternatív forma szerepel az irodalomban. Az egyik az u.n. szimmetriás disulfoxyd /VI/, a másik az asszimmetriás thiolsulfonsavester képlettel /VII/ formulázható.



A cystindisulfoxyd szerkezete egészen a legujabb időkhig vitás volt. Napjainkban is a szimmetriás disulfoxyd szerkezet szerepel főleg az irodalomban. [2] .

CYMERMAN és WILLIS [3] spektroszkópiái, majd VINKLER, KLIVÉNYI és SZABÓ [4, 4a, 5, 6] kémiai vizsgálatai tisztázták az aromás disulfoxydok szerkezetét. Bebizonyították, hogy aromás vegyületeknél nem a szimmetriás disulfoxyd /VI/, hanem a thiol-sulfonsavester szerkezet /VII/ a helyes.

Hasonló következtetéseket vontak le GRISKO és GURJANOVA [7] spektroszkópiái és dipol-momentum-mérésekből vegyes /alifás-aromás/ származékok esetében. Ezenkívül ilyen következtetésre jutottak izotóp S-t tartalmazó disulfidoknak disulfoxydokkal végzett reakcióiból is.



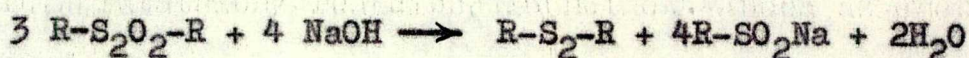
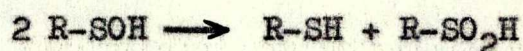
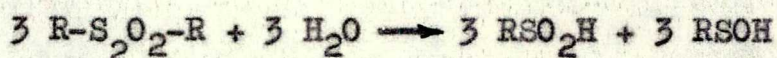
Vizsgálataik egyuttal fényt derítenek e vegyületek antibakteriális hatásának mechanizmusára is, amennyiben a thiolsulfonsavesterek merkaptánokkal és sulfhydrylcsoportokat tartalmazó vegyületekkel /cystein, glutathion/ reakcióba léphetnek. Ebben az eset-

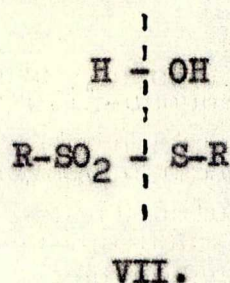
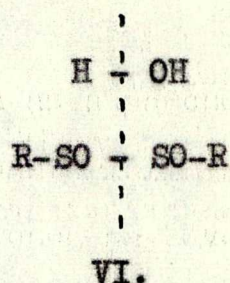
ben az anyagcseretermék sulfhydril-csoportját lekötve, a baktériális sejtek fehérjeanyagcsere folyamatainak károsodása következik be.

E vizsgálatok alapján kézenfekvőnek látszott, hogy úgy az aromás, mint az alifás disulfoxydoknál, tehát a cystindisulfoxydnál is hasonló szerkezettel kell számolnunk.

Vizsgálataim célkitűzése e biológiai és élet-tani szempontból egyaránt jelentős vegyület szer-kezetének tisztázása és kémiai módszerekkel történő igazolása volt.

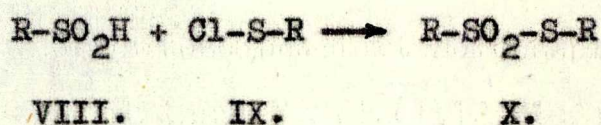
E bizonyításra két ut látszott járhatónak. Az egyik a lebontás, ami azonban szerkezetigazolásra nem bizonyult alkalmasnak, ugyanis a thiolsulfonsav-esterek lugos közegben történő diszproporciója során keletkező sulfinsav és disulfid mind a VI-os, mind a VII-es szerkezetű vegyület esetében elképzelhető.





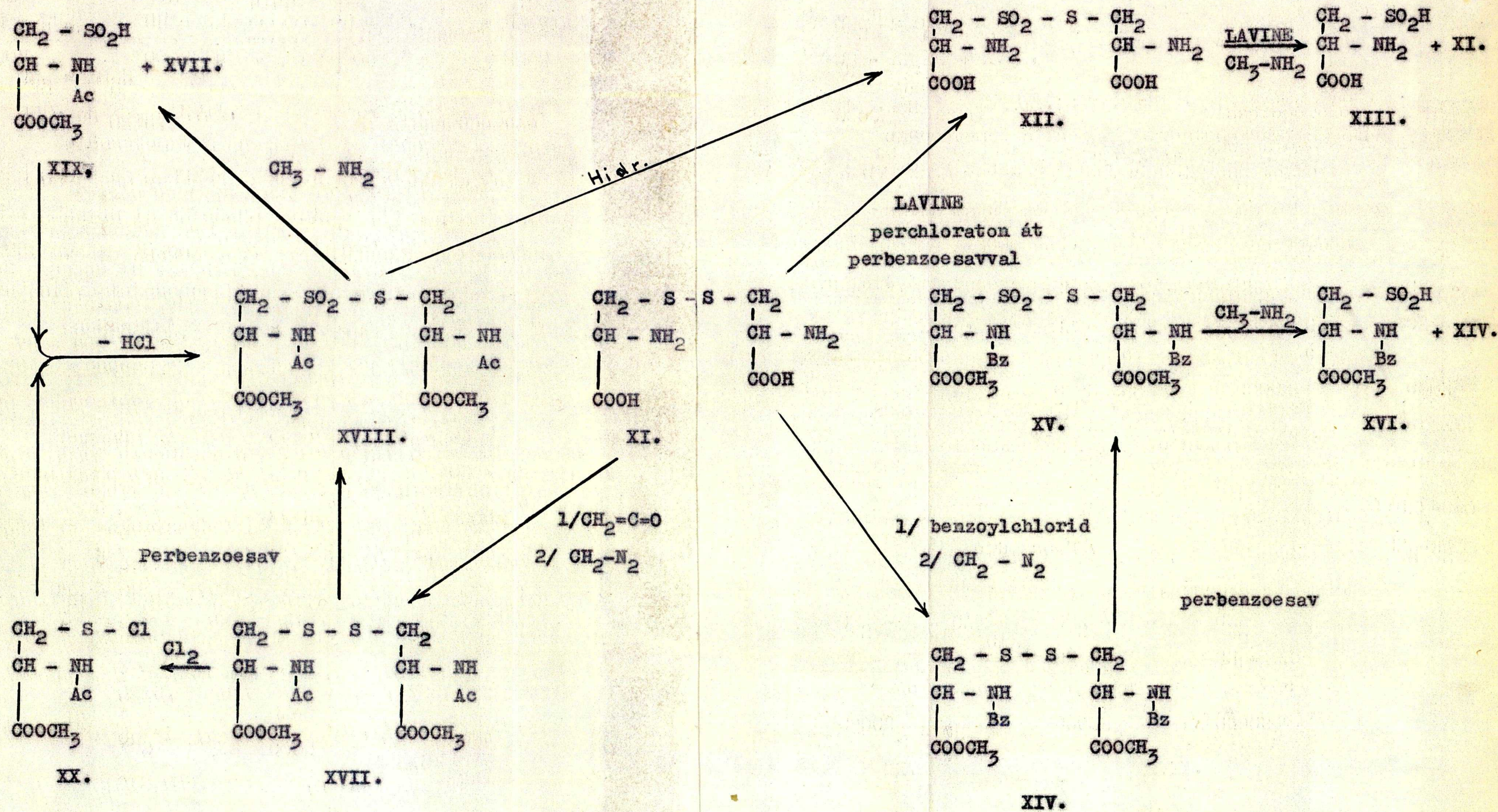
A másik lehetőség a szerkezet tisztázására a szintézis lenne. Áttekinthető szintézis céljára alkalmasnak látszott a következő ut.

A cysteinsulfinsavból /VIII/ és cysteinsulfenilchloridból /IX/ sósav elemeinek a kilépése mellett, felépíteni a thioisulfonsavestert./X/ [6] , majd LAVINE és munkatársai [8] által előállított /XII/ /lásd II. táblázat/ állítólagos "disulfoxyddal" összehasonlítani.



Először a LAVINE szerint előállított disulfoxydból készült sulfinsavval /XIII/ [9] és a cystin chlorolizise útján nyert sulfenylchloriddal kívántam célokat elérni, azonban oldékonysági nehézségek és a különböző reaktív csoportok egyidejű jelenléte miatt a cystin chlorolizisére irányuló kísérleteim eredménytelenek maradtak.

Ezért folyamodtam ahhoz az eljáráshoz, hogy a



II. táblázat

cystin amino- és carboxyl-csoportjait lekötve, kikapcsolom ezeket a reakcióból és meggátolom nem kívánt átalakulások létrejöttét.

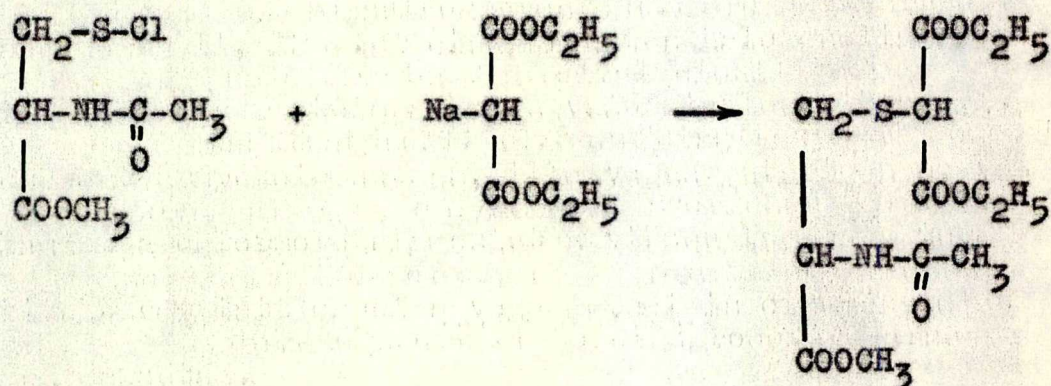
Elsőnek a cystin N-dibenzoyl-származékát [10] készítettem el, amelyet diazomethannal ésteresítettem /XIV/, majd ezt követő perbenzoesavas oxidációval alakítottam át "disulfoxyd"-dá/ XV/. A disulfoxydból - LAVINE módszerével - vizes methyلامinnal végzett diszproporcióval sulfinsavat /XVI/ nyertem, amelyet thallium dichloridja alakjában sikerült azonosítanom. [11, 12] . A disulfidkötés halogenolízisére irányuló kísérleteim azonban valószínűleg a benzoyl-csoport árnyékoló hatása, illetve nagy térigénye, valamint a chlormolekula szintén viszonylag nagy térkitöltése miatt ennél a vegyületnél is eredménytelenek maradtak.

Következőkben a cystin N-diacethyl-származékának methylesterét készítettem el /XVII/. E vegyület előállítására irányuló kísérleteim csak kéténnel, majd ezt követő diazomethanos ésteresítéssel végezve adtak kielégítő eredményt mind a származék tisztíthatósága, mind a termelési hányad szempontjából. [13, 14, 15, 16] .

A diacethylcystindimethylestert /XVII/ perbenzoesavval oxidálva, jutottam el a megfelelő thiol-

sulfonsavesterhez /XVIII/, amelyből vizes methyl-aminos reakció /LAVINE módszere/ segítségével a sulfinsavat /XIX/ sikerült előállítanom, majd papírchromatografia segítségével jellemeztem./L. III. táblázat/.

A diacethylcystindimethylesternél /XVII/ eredménnyel jártak a diszulfidkötés chlorolízisére irányuló kísérleteim is. A nyert sulfenylchloridot /XX/ malonester-származéka alapján jellemeztem/ XXI/.



XX.

XXI.

A [2-carbomethoxy] - [2-acethylamino] -aethansulfenylchlorid /XX/ és a [2-carbomethoxy] - [2-acethylamino] -ethansulfinsav /XIX/ reakciója tetrahydrofurános oldatban a várt thiol-sulfonsavestert /XVIII/ eredményezte. E vegyület azonosnak bizonyult a XVII. vegyület perbenzoesavas oxidációjával nyert termékkel.

Hogy a két úton nyert thiol-sulfonsavestert össze-

hasonlíthassam a LAVINE által előállított "cystindisulfoxyddal" /XII/, megkíséréltem e vegyületet különböző módszerekkel és változó sorrendben acethylezésnek és methylezésnek alávetni. Ezek a kísérletek azonban nem vezettek eredményre. Ekkor a diacethylcystindimethylester oxidált termékének hidrolízisét kíséreltem meg. Legalkalmasabbnak bizonyult 0,5 n sósavval egy óra alatt zárt csőben vezetett hidrolízis. A hidrolízis termékeket papirkromatográfiás analízissel vizsgáltam meg. /L. IV. táblázat./ A hidrolízis előbbi körülményei között a cystin mellett sikerült a LAVINE által előállított u.n. cystindisulfoxyddal azonos R_B^x -értéket mutató vegyületet kapnom. A hidrolízissel kapott termék és a LAVINE-féle anyag futtatását párhuzamosan végeztem.

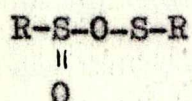
Kísérleteim eredményét összefoglalva, megállapítható, hogy a szintézissel előállított, igazoltan asszimetriás felépítésű [2,2'-bis-carbomethoxy] -

[2,2'-bis-acethylamino]-ethanthiolsulfonsavas aethyl-ester hidrolízisével nyert anyag azonosnak bizonyult a LAVINE által előállított u.n. cystindisulfoxyddal. Tehát a cystin oxydált termékének szerkezetét helyesen nem a VI-, hanem a VII. képlet fejezi ki.

^x
Friedrich CRAMER: Papirchromatographie. IV. kiadás, 19.

Az általam kémiai úton végzett szerkezetigazolás azonos eredményre vezetett SWEETMAN [17] közelmúltban közölt infravörös spektroszkópiai vizsgálataival. E szerző a cystindisulfoxid esetében szintén a thiol-sulfonsavester szerkezet mellett foglal állást.

A teljesség kedvéért megemlítem, hogy az aromás sorban a harmadik alternatív szerkezetnek felvett sulfonsavanhydridoxid-szerkezet lehetősége



a szintézis alapján elképzelhető, keletkezése mégis kizártnak tekintendő, ugyanis a szintézissel kapott thiol-sulfonsavester azonosnak bizonyult a diszulfidból perbenzoesavas oxidáció segítségével előállított thiol-sulfonsavesterrel. Ilyen enyhe körülmények között - szobahőmérsékleten - az anhidrid szerkezet keletkezése nem képzelhető el.

KISÉRLETI RÉSZ

/Olvadáspontok nincsenek korrigálva/

Dibenzoyl-cystin-dimethylester /XIV/

4,48 g /0,01 mol/ finoman elporított dibenzoyl-cystint 20 ml aetherben felszuszpendáltam, majd - jeges vízzel való hűtés közben - rázogatva, részletekben annyi aetheres diazomethan-oldatot csurgattam hozzá, míg a reakcióelegy a nitrogenfejlődés megszűnte után is maradandóan sárgaszínű maradt. Időnként rázogatva, 12 órán át állni hagytam, majd leszűrtem a közben átkristályosodott terméket. Kitermelés 4,35 g /91,26 %/. Op: 173°. Kevés acetonból carboraffinnal derítve, átkristályosítottam. Kaptam 3,97 g fehér, tűs kristályokból álló terméket. Op: 176-177°.

$C_{22}H_{24}O_6N_2S_2$ /476,558/

Anal. Számított	N	5,87
-----------------	---	------

Talált	N	6,00
--------	---	------

[2,2'-bis-carbomethoxy] - [2,2'-bis-benzoylamino] -aethanthiolsulfonsavas-aethylester /XV/

2,38 g /0,005 mol/ dibenzoylcystindimethylestert /XIV/ feloldottam 40 ml chloroformban és jég-hűtés köz-

ben hozzáadtam 1,46 g /0,011 mol/ perbenzoesav 37 ml chloroformos oldatát. Szobahőfokon 12 órán át állni hagytam, majd a chloroformot 50°-os vízfürdőn ledesztilláltam. A maradékot tömény kénsav és paraffinforrács fölött vakuum exsikkátorban szárítottam, A száraz, porított terméket Soxhlet-készülékben egy órán át extraháltam. Ismételt porítás után további 30 percig extraháltam. Így kaptam 2,05 g benzooesavmentes terméket /80,06 %/. Op: 105-108°.

/Az olvadáspont-meghatározásnál a kapillárist közvetlenül a fenti hőmérsékletre felmelegített készülékbe helyeztem./ Kevés chloroformból átkristályosítottam. 1,80 g. Op: 105-108°.

$C_{22}H_{24}O_8N_2S_2$ /508,560/

Anal.	Számított	C: 51,65	H: 4,75	N: 5,50
	Talált	51,25	4,54	5,87

[2-carbomethoxy] - [2-benzoylamino] -aethansulfinsav /XVI/

2,54 g /0,005 mol/ [2,2'-bis-carbomethoxy] - [2,2'-bis-benzoylamino] -thioisulfonsavasaethylestert /XV/ kevés vízzel péppé dörzsöltem és hozzáadtam 3 ml 35 %-os vizes methyamin-oldatot. Kevergetés közben az anyag feloldódott, majd később kocsonyás állomá-

nyuvá dermedt. Vákuum exsiccatorban tömény kénsav felett beszárítottam. A beszáradt reakcióelegyből a sulfinsavat thallium dichloridja alakjában izoláltam. Felslegben alkalmazott thallium trichlorid tömény oldatával eldörzsöltem a beszáradt reakcióterméket. A kivált csapadékot centrifugálással különítettem el az anyalugtól. Többször vízben, majd forró acetonban felfuszpendáltam és újból centrifugáltam. A thallium trichlorid hidrolizise folytán keletkező thalliumoxychlorid eltávolítása céljából a reakcióelegyet aetherben felfuszpendáltam, majd vízzel összerázva, centrifugáltam. A [2-carbomethoxy] - [2-benzoylamino] -aethansulfinsav thallium dichloridja az aetheres részben maradt felfuszpendálva, míg a thallium oxychlorid a vizes fázisba került. Izoláltam 0,52 g fehér, porszerű terméket. Op: 254-257° /bomlás közben/.

$C_{11}H_{12}O_5NSCl_2Tl$ /545,594/

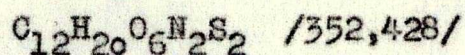
Anal. Számított Tl: 37,46

Talált 37,71

Diacethyl-cystin-dimethylester /XVII/

6 g /0,025 mol/ cystint /XI/ feloldottam 50 ml nátronlugban, carboraffinnal deritettem, majd az oldatba gyors ütemben ketént vezettem. /A ketént 60 ml

acetomból fejlesztettem./ [18] A keténbevezetés után a felmelegedett reakcióelegyet carboraffinnal deritettem, szűrtem és 5 ml 10. n sósavat adtam hozzá, ismét deritettem, majd a vizet és az ecetsavat vákuumban, vízfürdőn 50°-ot meg nem haladó hőmérsékleten ledesztilláltam. Enyhén sárga olaj maradt vissza a nátriumchloriddal együtt, amelyet tömény kénsav és granulált nátronlug fölött vakuum exsiccatorban szárítottam. A reakcióterméket abszolút tetrahydrofurán több részletével kioldottam. Az így kapott kb 200 ml térfogatu, a diacethylcystint tartalmazó abszolút tetrahydrofurános oldatot deritettem, majd lassu ütemben diazomethan-gázzal maradandó sárgaszínig teltettem. Derítés után vizsugár-vakuumban az oldószert ledesztilláltam. A visszamaradt sárga olajat kevés aethylacetátban feloldottam, deritettem és időnként dörzsölgetve, hűtőszekrényben, 36 órai állás után átkristályosodott. A kristályokat szűrtem, kevés aethylacetáttal mostam. 2,05 g /23,28 % a cystinre mint kiindulási anyagra számolva/. Op: 118-122°. Aethylacetátból átkristályosítva, 1,12 g. Op: 125-126°.



Anal.	Számított	N: 7,95
	Talált	7,84

[2,2'-bis-carbomethoxy]-[2,2'-bis-acetylamino]-aethan-
thiolsulfonsavas-aethylester /disulfidból oxidációval/
/XVIII/

3,52 g /0,01 mol/ diacethylcystindimethylestert /XVII/ feloldottam 30 ml chloroformban és jég-hűtés közben 2,92 g /0,022 mol/ perbenzoesav 120 ml-es chloroformos oldatát csurgattam hozzá. Szobahőfokon a reakcióelegyet 12 óráig állni hagytam, majd vizsugár-vakuumban a chloroformot ledesztilláltam. A maradékot vakuum-exsiccatorban tömény kénsav és paraffinforgács fölött szárítottam. A porított reakcióterméket aether-rel kiextraháltam /2 óra/. Visszamarad 3,08 g fehér porszerű termék /79,4 %/. Op: 129-132°. Aethylacetát-aceton keverékéből /1:1/ átkristályosítottam, 2,17 g tiszta terméket kaptam. Op: 140-141°.

$C_{12}H_{20}O_8N_2S_2$ /384,428/

Anal.	Számított	N: 7,28
	Talált:	7,36

[2-carbomethoxy]-[2-acethylemino]-aethansulfinsav /XIX/

0,50 g [2,2'-bis-carbomethoxy]-[2,2'-bis-acethyl-amino]-aethan-thiolsulfonsavasaethylestert /XVIII/ kevés vízzel pépes állományúvá szuszpendáltam, és 0,50 ml 35 %-os vizes methyamin-oldatot adtam hozzá. A keletkezett oldatot tömény kénsav felett vakuum exsicca-

torban beszárítottam. A beszárított maradékhoz számított mennyiségű sósavat adtam és vákuum exsiccatorban ismét beszárítottam. A maradékot chloroformmal többször átdörzsöltem a diszulfid eltávolítása céljából. Sulfinsav és methyaminchlorhydrát keveréke maradt vissza.

A diszproporció során keletkezett termékeket és a kiindulási anyagot is papíron futtattam./1.III.tábl./

[2-carbomethoxy] - [2-acetylamino] -sulfinsav /XIX/.

Papír: Whatman No. 1. Felvitt anyag mennyisége:

kb 2 mg. Oldószer: n butanol-jégecet-viz /4:1:5/.

Futtatási idő: 20 óra. Futtatási hőmérséklet: 25°.

Előhívószer: FeCl₃-oldat /elhalványuló barnavörös folt/.

R_F = 0,34.

Diacethyl-cystin-dimethylester /XVII/.

Papír: Whatman No. 1. Felvitt anyag mennyisége:

kb 1 mg. Oldószer: n butanol-vízzel telítve. Futtatási

idő: 20 óra. Futtatási hőmérséklet: 25°. Előhívószer:

KCN-oldat, majd nitroprusidnátrium vizes oldata /ibolyaszínű folt/.

R_F = 0,85.

[2,2'-carbomethoxy] - [2,2'-acethylamino] -aethanthiolsulfonsavas aethylester /XVIII/.

Papír: Whatman No. 1. Felvitt anyag mennyisége:

kb 1 mg. Oldószer: n. butanol-jégecet-viz /4:1:5/.

Futtatási idő: 20 óra. Futtatási hőmérséklet: 25°.

Előhivószer: 35 %-os methyamin vizes oldata, majd teljes száradás után FeCl_3 -oldat. /Elhalványuló barnavörös folt./

$R_f = 0,80$.

[2-carbomethoxy]-[2-acethylamino]-aethan-sulfenyl-chlorid /XX/

0,07 g diacethylcystindimethylestert /XVII/ 1 ml chloroformban feloldottam és -5°C-on lassan, rázogatas közben, 0,015 g chlorgáz 0,5 ml széntetrachloridos oldatát csepegtettem hozzá. A chlorgáz zöldessárga színe gyorsan eltűnik és sötét szalmasárga oldat képződik. Vizsugar-vakuumban, szobahőfokon az oldószert ledesztilláltam. Sárga olaj marad vissza, amelyet bomlékonysága miatt azonnal reakcióba vittem.

[2,2'-bis-carbomethoxy]-[2,2'-bis-acethyl-amino]-aethan-thiolsulfonsavas aethylester /sulfinsavból és sulfenylchloridból/ /XVIII/

A 0,07 g diacethylcystindimethylesterből /XVII/ nyert sulfenylchloridot /XX/ 1 ml absolut tetrahydrofuranban feloldottam és beleszórtam 0,1 g nyers 2-carbomethoxy - 2-acethylamino -aethansulfinsavat /XIX/.

Üvegbottal dörzsölgettem, míg a porszerű anyag csaknem maradék nélkül oldatba ment. Ezután a tetrahydrofuránt vizsugár-vákuumban szobahőfokon ledesztilláltam és a maradékot 0,5 ml. absolut metanolban feloldottam és hűtőszekrényben kristályosodni hagytam. 12 óra után kristályok válnak ki, melyeket kiszűrtem, és hideg metanollal lemostam. Kitermelés 0,02 g. Op: 140-141°.

Az oxidációval nyert thiolsulfonsavesterrel való keveréke olvadáspontcsökkenést nem adott.

[2-carbomethoxy] - [2-acethylamino] - aethan-sulfenyl-
chlorid reakciója malonsavdiaethylester nátriummal
/XXI/

1,76 g /0,005 mol/ diacethylcystindimethylestert /XVII/ feloldottam 5 ml absolut chloroformban, és hűtőkeverékben lehűtve, hozzácsepegtettem 7,72 ml 0,334 g chlorgázt tartalmazó széntetrachloridot. Erősen szalmasárga színű oldatot kaptam. Az oldószert vizsugár-vákuumban szobahőfokon ledesztilláltam és a visszamaradt narancssárga-színű olajat feloldottam 5 ml absolut tetrahydrofuránban, majd vizsugár-vákuumban a chloroform és széntetrachlorid nyomainak eltávolítása céljából szobahőfokon ismét ledesztilláltam.

A sulfenylchloridot 20 ml absolut tetrahydrofuránban oldva, keverővel visszafolyós hűtővel calcium-

chloridos csővel és csepegető tölcserrel ellátott háromayaku gömblombikba viszem. Ebbe az oldatba 15 ml abszolút tetrahydrofuranban oldott 1,60 g malonsav-diaethylesternek 0,24 g fém Na-al készült oldatát csepegtettem, jéghűtés közben. Ezután fokozatosan emelem a hőmérsékletet. 15 percig szobahőn, majd 1 órahosszáig 70°-os vízfürdőn keverem a reakcióelegyet. A tetrahydrofufánt vizsugárvakuumban ledesztilláltam és a visszamaradt kissé kocsonyás állományu, sárgás, zavaros olajat 10 ml vízzel összerázom /pH =7/ és az elkülönülő sárgás olajat 2 x 20 ml aetherrel kizázom. Az aetheres részt calciumchloridon szárítottam. Az aethert ledesztilláltam és a maradék olajat vízgőzdesztilláltam a változatlan malonester eltávolítása céljából. A vízgőzdesztilláció után visszamaradt olajos reakcióelegyhez annyi alkoholt adok, míg melegítve tiszta oldat keletkezik. Derítés után tömény kénsav fölé vákuum exsiccatorba helyezve, lassan kikristályosodik az anyag. 1,2 g kissé sárgás, ragacsos kristályok. Vízből derítéssel átkristályosítottam. Kapok 0,85 g anyagot /25,34 %/. Op: 74-75°.

$C_{13}H_{21}O_7NS$ /335,374/

Anal. Számított N: 4,17

Talált 4,38

[2,2'-bis-carbomethoxy]-[2,2'-bis-acethylamino]-
aethanthiolsulfonsavas-aethylester hidrolizise /XVIII/

0,05 g XVIII. vegyületet feloldottam 1 ml 0,5 n
sósavban és megfelelő nagyságu bombacsőben leforraszt-
va, gőzfürdőn 1 órán át melegítettem. A hidrolizissel
kapott anyagot, a cystint és a LAVINE által előálbi-
tott "cystindisulfoxydot" párhuzamosan futtattam.
/A cystin jelenlétére mind a hidrolizisnél, mind a
LAVINE által előállított anyagnál is számolni kell,
ezért vált szükségessé a cystin párhuzamos futtatása
is./ Chromatografálási mód: leszálló módszer./L.IV.tábl./

Papír: Whatman No. 1. Felvitt anyag mennyisége:
kb 0,5 mg. Oldószer:butanol-jégecet-víz /4:1:1/.
Futtatási idő: 96 óra. Futtatási hőmérséklet: 25°.
Előhívószer: nymhidrin /ibolyaszínű folt/.

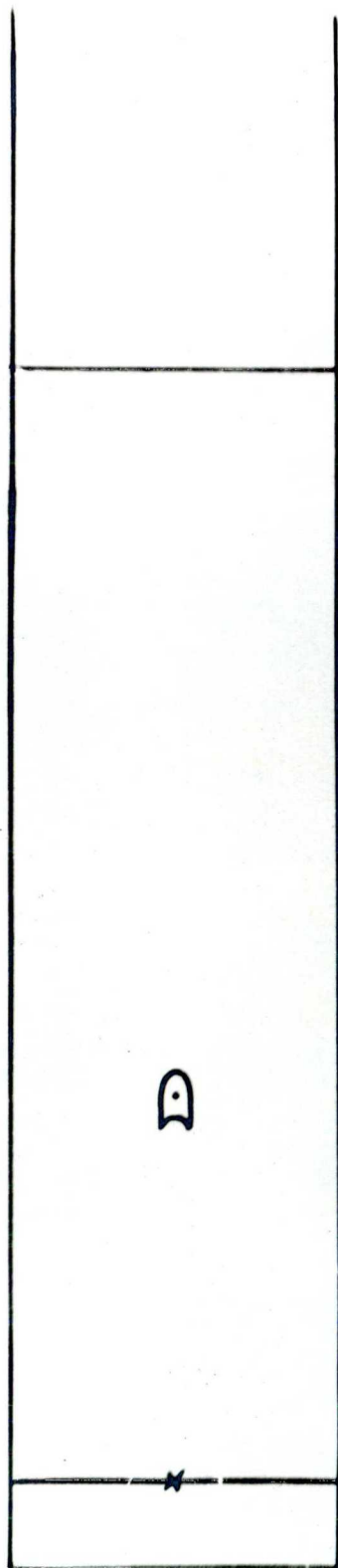
Hidrolizisnél kapott
termék:

LAVINE-féle anyag:

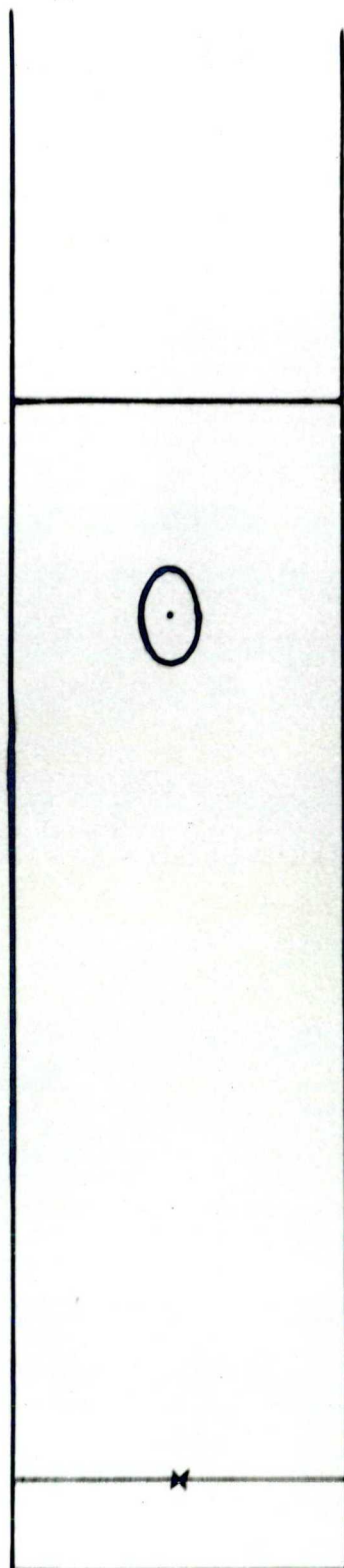
$$R_B^* = 0,525$$

$$R_B^* = 0,526$$

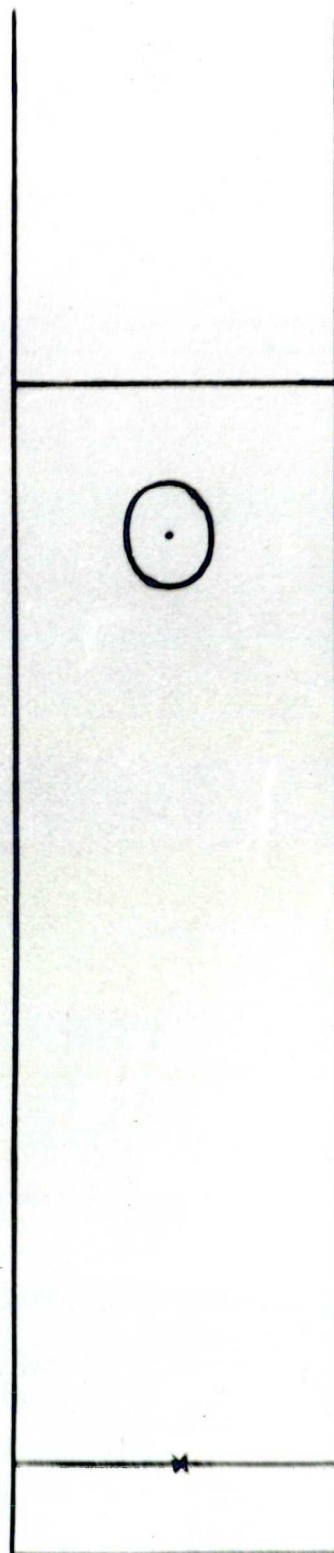
*
Friedrich CRAMER: Papirchromatographie. 4. kiadás, 19. 1.



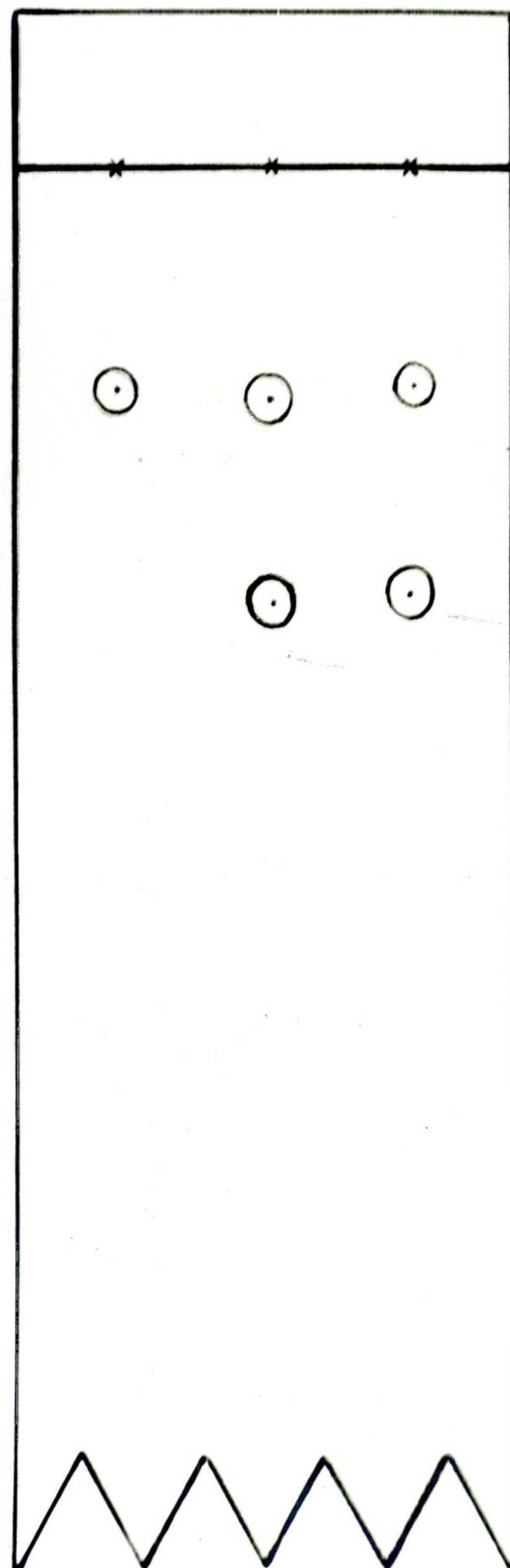
XIX.
 $R_f = 0,34$



XVIII.
 $R_f = 0,80$



XVII.
 $R_f = 0,85$



Cystin

Hidr.

LAVINE f.
anyag

$R_b = 0,525$

$R_b = 0,526$

ÖSSZEFOGLALÁS

A cystin oxydált termékének, az u.n. "cystin-disulfoxydnak" a szerkezete a legújabb irodalmi adatok alapján is vita tárgyát képezte. Spektroszkópiai vizsgálatokon kívül más adat - az analógiákat leszámítva - nem bizonyította, hogy szimmetriás "disulfoxyd" /VI/ vagy asszimetriás "thiolsulfonsavester" /VII/ szerkezet-e a helyes.

Ennek eldöntésére irányuló vizsgálataim során az acetilezett és esteresített cystin sulfenilkloridból és sulfinsavból sikerült áttekinthető módon, a VII. szerkezetnek megfelelő thiolsulfonsavestert felépítenem. E termék hidrolizise során kapott vegyület azonosnak bizonyult a LAVINE [2] által előállított u.n. cystin-disulfoxyddal.

IRODALOM

- 1/ D. M. GREENBERG: Chemical Pathways of Metabolism.
/Academic. Press. inc. Publishers.
New York. N. Y. 1954/.
- 2/ G. TOENNIES, T. F. LAVINE: J. Biol. Chem. 113,
571, 583 /1936/.
- 3/ J. ZYMERMAN, J. B. WILLIS: J. Chem. Soc. /London/,
153, 1332 /1951/.
- 4/ E. VINKLER, F. KLIVÉNYI: Acta Chim. Hung., 6, 271
/1954/.
- 4/a. VINKLER, E., KLIVÉNYI, F.: Magyar Kém. Fi., 60,
13 /1954/.
- 5/ F. KLIVÉNYI, J. SZABÓ, E. VINKLER: Acta Chim. Hung.,
6, 373 /1955/.
- 6/ KLIVÉNYI, F.: Magy. Kém. Fi., 64, 121 /1958/.
- 7/N. I. GRISKO, E. N. GURJANOVA: Dokladii Akademii
Nauk. Sz. Sz. Sz. R., 122,
235 /1958/.
- 8/ T. F. LAVINE: J. Biol. Chem., 113, 580 /1936/.
- 9/ A. P. 2,212.783.
- 10/A. SCHÖBERL: Ber., 76, 964 /1943/.
- 11/H. GILMANN, R. K. ABBOTT: J. Am. Soc., 71, 659
/1949/.

- 12/ S.S. NAMETKIN, N.N. MELNIKOV: Zeitschr. f. Anal. Chem., 98, 414 /1943/.
- 13/ M. BERGMAN, F. STERN: Ber., 63, 437 /1930/.
- 14/ B.H. NICOLET: J. Biol. Chemistry, 88, 398 /1930/.
- 15/ W. VOSS, R. GUTTMAN; L. KLEMM: Biochemische Zeitschr., 220, 338 /1930/.
- 16/ L. HOLLANDER, V. VIGNEAUD: J. Biol. Chem., 94, 243 /1936/.
- 17/ B.J. SWEETMAN: Nature, 183, 744 /1959/.
- 18/ ORGANISCHE SYNTHESSEN /Braunschweig. 1937/, 327. 1.



Dolgozatomat a Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszerészi Vegytani Intézetében készítettem.

Ezuton is köszönöm Dr. KŐSZEGI Dénes egyetemi tanár urnak, az Intézet igazgatójának, hogy módot nyújtott értekezésem kidolgozására.

Köszönettel tartozom továbbá Dr. VINKLER Elemér egyetemi docens urnak a munka irányításáért és értékes tanácsaiért.

Köszönöm még Dr. KLIVÉNYI Ferenc egyetemi adjunktus segítségét és tanácsait.