

AZ EPESAV-KETONOK ÉS OXIMJAIK SCHMIDT- ÉS BECKMANN-
-ÁTRENDZŐDÉSÉNEK ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA

D O K T O R I É R T E K E Z É S

Készítette:

A C Z É L A T T I L A

okl.vegyész

Készült:

A JATE SZERVES KÉMIAI INTÉZETÉBEN

S Z E G E D

1 9 6 9



Diss. | B. 3



TARTALOMJEGYZÉK

I., Bevezetés	1. oldal
II., Irodalmi áttekintés.....	4. oldal
II.1., Az oximok keletkezése és térkémiája.....	4. oldal
II.2., Az oxim-izomerek elválasztá- sára és konfiguráció meg- határozására használt módszerek	7. oldal
II.2.1., Az oximok konfiguráció meg- határozása fizikai és fizi- kai-kémiai módszerekkel	8. oldal
II.2.2., Az oximok elválasztása és konfiguráció meghatározása kémiai módszerekkel	12. oldal
A./ Beckmann-átrendeződés.....	13. oldal
Beckmann-átrendeződés mechaniz- musa.....	15. oldal
Beckmann-átrendeződés alkalmazása.	18. oldal

B./ Schmidt-reakció	18.oldal
Schmidt-reakció mechanizmusa	19.oldal
Schmidt-reakció körülményei	21.oldal
C./ Beckmann-átrendeződés és Schmidt- reakció alkalmazása epesavaknál .	22.oldal
C.1., Az epesav-oximok Beckmann- átrendezése	23.oldal
C.2., Az epesav-ketonok Schmidt- reakciója	28.oldal
III., Kísérleti rész	30.oldal
III.1., Általános kísérleti rész	30.oldal
III.2., Az elvégzett munka képlet- szerű ismertetése	31.oldal
III.3., Részletes kísérleti rész	45.oldal
Az eredmények értékelése és össze- foglalása	72.oldal
Irodalom	75.oldal

I., B E V E Z E T É S

Az epesavak természetes, szteránvázus vegyületek, nevezéktanilag az 5β -koprosztánból levezethető kolánsav α -hidroxi-származékai. Maga az alapvegyület, a kolánsav a természetben nem fordul elő. Az epesavak a májban és a béltraktusban keletkeznek a koleszterinből. Különböző szervezetekben különböző epesavak keveréke található. Az epesavak a májban koenzim-A-hoz kapcsolódva glicinnel vagy taurinnal savamidokká alakulva választódnak ki.

Az epesav-származékok mint felület-aktív, diszpergáló hatású vegyületek a béltraktusba jutva előmozdítják a zsírok és egyéb vízben oldhatatlan anyagok emulgeálódását és felszívódását, ezáltal megkönnyítik a zsírok enzimes hidrolizisét, aktiválják a zsírbontó enzimet a lipázt.

A fentiekből következik, hogy az epesav származékok, pl. oximok vagy az azokból nyerhető ketonok ugyancsak aktív biológiai hatással rendelkeznek. Irodalmi adatok az epesav-oximokkal végzett Beckmann-átrendeződéssel kapcsolatban nem sokat mondanak a ketonok Schmidt reakciójával viszont még kevesebbet foglalkoztak.

Mivel a koprosztán-vázis természetes vegyületek közül az epesavak találhatók legnagyobb mennyiségben a szervezetben érdekesnek mutatkozott a monoketoximok Beckmann átrendeződését részletesen tanulmányozni. Ugyanakkor a ketonok Schmidt-reakcióját is elvégeztük, hogy a nyert laktámok arányát és szerkezetét összehasonlítsuk.

Az átrendezéseknél felhasznált anyagokat természetes epesavakból készítettük:

- a.) dezoxikólsavból 3-ketont és 3-ketoximot állítottunk elő, ezeket átrendezve A-homo-laktámhoz jutottunk.
- b.) hiodezoxikólsavból 6-ketont és 6-ketoximot készítettünk és ezeket átrendezve ugyanazt a B-homo-laktámot szolgáltatta.
- c.) kólsavból 7-ketont és 7-ketoximot rendeztük át, itt ugyancsak egy B-homo-laktámot izoláltunk.
- d.) kólsavból szintén elkészítettük a 12-ketont és 12-ketoximot, amelyeket átrendezve C-homo-laktámot kaptunk.

A keletkező laktámok szerkezetét kémiai lebontással

infravörös spektrum, rétegekromatográfiás viselkedés, valamint a fizikai állandók összehasonlításával bizonyítottuk.

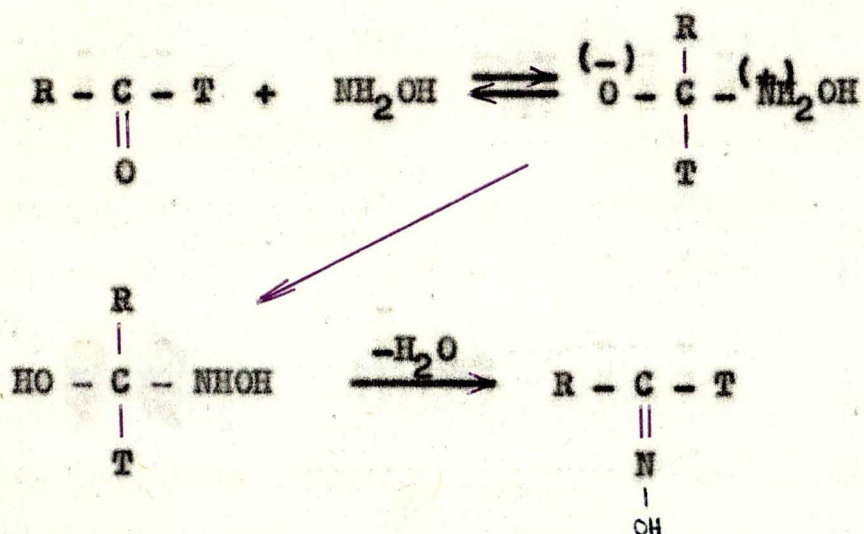
II., IRODALMI ÁTTEKINTÉS

II.1., Az oximok keletkezése és térkémiaja.

Az $\text{RTC}=\text{O}$ általános képlettel jelölt aldehid-
dek és ketonok $\text{NH}_2\text{-OH}$ -hidrokloriddal kezelve
 $\text{RTC}=\text{NOH}$ összetételű oximokat szolgáltatnak. Ha
az "R" és a "T" azonos szerves gyök akkor egy, ha
különböznek, két izomer keletkezésével kell szá-
molni (1).

Az izoméria térizoméria és nagyszámu vizs-
gála tokat végeztek a fenti jelenség pontos fel-
derítésére. A ma is általánosan elfogadott, az
oximok izomériájára vonatkozó feltételezés a mult
század végén Hantzsch és Werner publikációiban
(2, 3) nyert megfogalmazást.

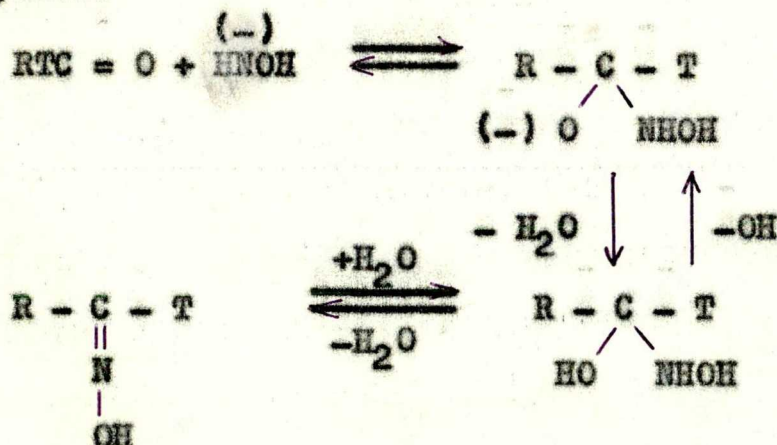
Az oximok képződése egyensúlyi folyamat,
amely meghatározott pH-értékeknél irreverzibilissé
válík. A folyamat első lépése addíció, amit víz-
vesztés követ.



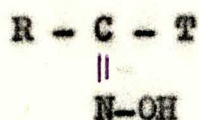
Az oximok alkálikus körülmények közötti képződésére Ingold (4) a következő mechanizmust tételizte fel:



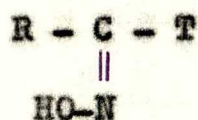
alkálikus körülmények között proton leadással hidroxilamin anion keletkezik, majd a reakció további lépései:



A kondenzáció végeredményeképpen két térizomer-oxim képződik:



I.



II.

az egyik /I./ az R-anti-oxim, a másik /II./ az R-szin-oxim. A reakció során az oxim-izomerek nem egyenlő arányban képződnek, arányukat elsősorban a molekula szerkezete, másodsorban az alkalmazott reakciókörülmények határozzák meg.

Nagyon gyakran előfordul, hogy az egyik izomer instabil és csak az egyik térizomer módosulat izolálható. Donaruma (5) szerint két oxim-izomer viszonylagos stabilitását a szterikus, elektrosztatikus és induktív hatások befolyásolják. Nem poláros oldószerben a sav, polárosban a bázis befolyásolja az izomerek arányát. Apoláros oldószerben sav, polárosban bázis hatására az oximok esetenként izomerizációt szenvednek.

Az izomerizáció folyamatának követése leg-egyszerűbben rétegekromatográfián történhet, ha az izomerek az említett módszerrel elválaszthatók

egymástól. Erre azonban csak csekély számú irodalmi példa ismert (6, 7).

A ketonokból képződő oxim-izomerek elválasztására esetenként jól alkalmazható a frakcionált kristályosítás. Sok esetben pl. a keletkező szteroid-ketoxim-izomerek rétegekromatográfiás elválasztása nehézségbe ütközik. A frakcionált kristályosításnál azonban célravezetőbb a vákuum szublimáció, ez azonban legtöbbször csak a stabilabb izomer elkülönítését teszi lehetővé. Az oxim-izomerek oszlopkromatográfiával (8), gázkromatográfiával (9) és a modern fragmentációs módszerekkel (10) is elválaszthatók és keverékek esetében az izomerek aránya megállapítható.

II.2., Az oxim-izomerek elválasztására és konfiguráció meghatározására használt módszerek.

Az egyes oxim-izomerek konfiguráció meghatározása fizikai, fizikai-kémiai illetve kémiai módszerekkel történhet. Az alábbiakban ismertetjük azokat az általánosan elfogadott és használt módszereket, melyeket a konfiguráció meghatározására használnak.

II.2.1., Az oximok konfiguráció meghatározása
fizikai és fizikai-kémiai módszerekkel.

Ide sorolhatjuk elsősorban az ultraibolya és
infravörös-spektrumok segítségével történő konfiguráció meghatározásokat.

Az oximok képződésmódjának megfelelően, a korábbi irodalomban, vagy csak a stabilabb oxim-izomer van leírva, vagy az izomerek keveréke.

Csak újabban végeztek pl. Vargha és Ocskay (11) különböző furil-ketoximoknál ultraibolya spektrum alapján konfiguráció meghatározásokat. Ezen izomerek fizikai és kémiai tulajdonságaikban is nagy eltérést mutatnak.

Matkovics és munkatársa (12) különböző aralkil-amino ketoximokat állított elő és azok ultraibolya és infravörös spektrumát hasonlították össze. Megállapították, hogy mindkét spektrum alkalmas az oxim-izomerek szerkezetigazolására. A két izomer közül a szin-módosulat abszorpciója mindig intenzívebb, mivel az említett izomer a labilisabb.

Az egyszerűbb molekulaszervezetekhez hasonlóan, szteroid oximoknál csak akkor mutatkozik a

közeli ultraibolya tartományban abszorpció, ha a szén-nitrogén csoport konjugált helyzetbe kerül a molekula egy vagy több telítetlen kötésével, vagy pedig a molekula aromás szerkezetű. Itt megállapítást nyert ugyancsak az ultraibolya és infravörös spektrum alapján, hogy többnyire csak a stabilabb izomer vagy az izomerek keveréke keletkezik.

Heard és munkatársai (13) a 3β -hidroxis és a 3β -acetoxi-androsztán-16,17-dion-17-oxim ultraibolya spektrumát használták fel azok szerkezetigazolására.

A szteroidok az infravörös szinképtartományban jellemző elnyelési sávokat mutatnak, függetlenül a molekulában kialakuló konjugációs lehetőségektől. Az oximesoport szén-nitrogén kötésének abszorpció maximuma az $1600-1700\text{ cm}^{-1}$ intervallumban jelentkezik.

Tsuda és Havatsu (14) a 3β -benzoiloxi-16-keto-5 α -kolesztán oximálásakor két elkülöníthető izomert nyertek, melynél a C=N kötések abszorpció maximumai 1668 ill. 1670 cm^{-1} -nél voltak.

Az oxim-izomerek szerkezete vizsgálható fragmentációs módszerekkel, nevezetesen mágneses magrezonancia /NMR/ stb. spektrum segítségével is.

Az α, β -telítetlen ketoximok konfiguráció meghatározására gyors módszert jelent azok NMR spektrum vizsgálata, amely az oxim-hidroxil hidrogén és a szomszédos hidrogének kölcsönhatásán alapul.

Phillips (15) aldoximokon tanulmányozta az izomerek NMR spektrum sajátosságait, Lustig (16) ugyanezt vizsgálta telített ketoximoknál. Jelentések Mazur (17) és Weckter valamint munkatársa (18) izoforon-oxim izomerek NMR spektrum tanulmányai. A szin izomerben a vinil proton 42 ciklus/sec.-mal tolódott el az anti izomerhez képest. A spektrum vizsgálatokból arra a következtetésre jutottak, hogy az oxigén nem befolyásolja a hidrogén vonalak helyzetét. Az izomer keveréket szétválasztották és igen tiszta anti-izomert nyertek, az anti-izomer NMR spektrumában szin abszorpció egyáltalán nem volt kimutatható. Az említett módszer szteroid-oximoknál is alkalmazták.

Mazur (17) 17-szubsztituált tesztoszteron oximokat tanulmányozta és ugyanazon hidrogén-eltolódásokat észlelte, mint az izoforon oximoknál ezt már említettük. A meghatározások szerint tesztoszteron-propionált-oxim 10 % szin-izomert tartalmazó keverék, a 17 α -metil-tesztoszteron-acetát

oxim viszont tiszta anti-izomer, a 17α -metil-
-tesztoszteron-oxim a szin- és anti-izomerek 1:1
arányu keveréke. Ezen oximok Beckmann átrendezése
csak izomerizációval játszódott le.

Dvolaritzky és munkatársa (19) a 17β -ace-
toxi-androszt-1,4-dién-3-on-oxim NMR spektrum
vizsgálatakor azt tapasztalta, hogy a tiszta izo-
mernek tűnő vegyületek az izomerek 1:1 arányu
keverékei.

A magnáneses rezonancia spektrumok egyéb
izoméria viszonyok eldöntésére is alkalmasak. Tori
és Aono (20) természetes és mesterséges szteroi-
dok egész sorát vizsgálta. Megállapították, hogy
a geometriai és konformációs izoméria meghatároz-
ható illetve igazolható a módszer segítségével.

Az adszorpciós vagy más néven kromatográfiás
módszerek /oszlop-, vékonyréteg- és gázkromatográ-
fia/ korlátozott használhatóságáról már korábban
említést tettünk.

Eltérő fizikai és kémiai tulajdonságaik alap-
ján az oxim-izomerek polarográfiává, dinólmomen-
tum méréssel, ORD és CD-görbéik alapján is elválaszt-
hatók egymástól. Általánosan elmondhatjuk azonban,
hogy mindezek a módszerek még csak az anyaggyűjtés

stádiumában vannak.

II.2.2., Az oximok elválasztása és konfiguráció meghatározása kémiai módszerekkel.

A gyűrűzárási reakció specifikus volta ugyan-
csak felhasználható egyes vegyületek konfiguráció
meghatározására. Ezért pl. az oximok konfiguráció
meghatározására az izoxazol képzés kiterjedően al-
kalmazták. Az izoxazol képzést és az izoxazol ozo-
nolízisét használta fel többek között Meisonheimer
(21) a β -benzil-monoxim konfiguráció bizonyí-
tására, ami fordulópontot jelentett az oxim-izomé-
rek térszemléletében.

Blatt (22) munkájából ismerjük, hogy a
szin-2-bróm-aril ketoximok nátronlúg hatására izo-
xazollá alakulnak, míg az anti-2-bróm-aril-ketoxi-
moknál ez a reakció nem játszódik le.

Szteroid oximok esetében Klimova és munkatár-
sai (23) kimutatta, hogy a 3β -acetoxi- $16\alpha,17\alpha$ -
-oxido-pregn-5-én-20-on két izomert képez, melyek
közül csak az egyikből képződik foszforpentoxid
hatására a megfelelő izoxazol.

Vannak esetek, amikor a fémionokkal való
komplexbépzést használják az oximok térszerkezet

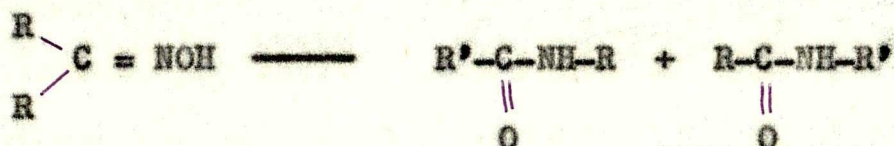
meghatározására, pl. az α -amino-ketoximok konfiguráció meghatározására jól alkalmazható a nehézfém ionokkal alkotott intenzív színű komplexük ezekben az esetekben a sztereo-izomer oximok közül csak az egyik ad jól definiált komplexet. Pfeiffer (24) bizonyította, hogy csak az az izomer képez komplex vegyületet, amelyben az oxim hidroxil csoportja és a másik komplexképző ligand transz térállásu.

A., Beckmann-átrendeződés.

A Beckmann-átrendeződés ugy elméleti, mind ipari szempontból nagy jelentőséggel bíró módszer, mely egyben az oximok konfiguráció meghatározására használható.

A ketoximok savamiddá történő átrendeződését először Beckmann írta le 1886-ban (25, 26) ezért róla nevezték el az átrendezés ezen módszerét. Megfigyelése szerint a diaril-ketoximok Lewis-savak hatására laktámokká rendeződnek át mégpedig úgy, hogy a hidroxil-csoporttól térben távolabb eső anti térállásu gyök vándorol a hidroxil csoportot hordozó N-atomra.

Az átrendeződés ma is elfogadott térkémi definíciója amit már fent említettünk Meisenheimer től (27) származik ugyanis Beckmann a róla elnevezett átrendeződés leírásakor a cisz-vándorlást tartotta valószínűnek. Az átrendezést később a legkülönbözőbb ald. és ketoximoknál tanulmányozták. A reakció általános sémája:

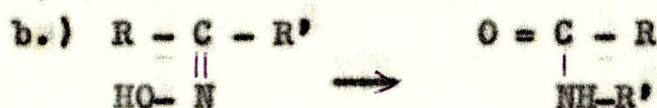
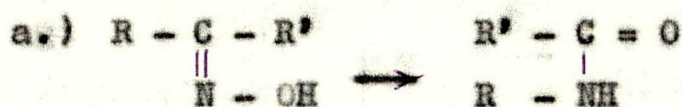


ahol R és R': hidrogén, aril vagy alkil gyök lehet.

Meisenheimer (27) a transz vándorlást a 3,4,5-trifenil-izoxazol ozonolízisével és lugos hidrolízisével bizonyította miután közismert, hogy az ozonolíziskor nem következik be konfiguráció-változás. Ezzel a módszerrel előállított β -benzil-monoximot átrendezve benzoil formamidot izolált. Ezekből arra a végkövetkeztetésre jutott, hogy az átrendeződésnél a transz térhelyzetű csoport vándorlása játszódik le:

Tudjuk, hogy ugy az aldoximok, mint a ketoximok két térizomer módosulat formájában létképesek.

Igy a Beckmann-átrendezésnek is két terméke lehetséges attól függően, hogy a hidroxil csoporthoz viszonyítva melyik az anti térállású csoport amely vándorol:



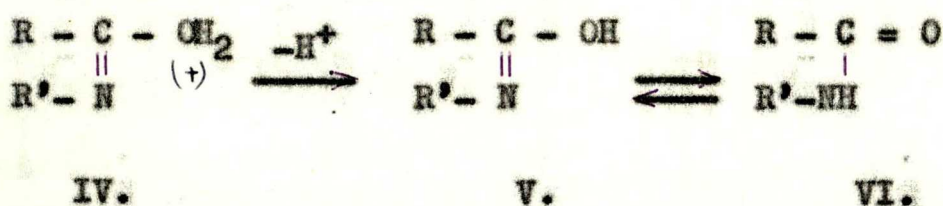
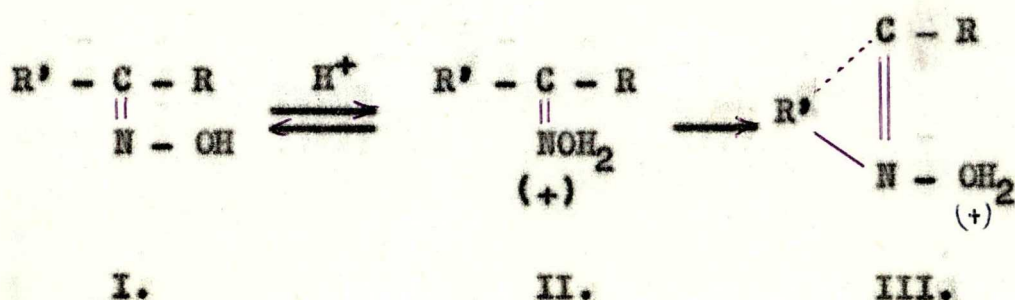
Az átrendezésre felhasználható Lewis-savak: a koncentrált kénsav, foszforpentaklorid, tionilklorid, bórtrifluorid, benzoilklorid, p-toluolszulfosavklorid, p-acetaminobenzolszulfosavklorid stb.

A Beckmann-átrendezés irodalma bőséges, 1939-ben Blatt (28), 1944-ben Jones (29) és 1960-ban Donaruma (30) foglalta össze az átrendezés irodalmát.

A Beckmann-átrendezés mechanizmusa.

A Beckmann-átrendeződés magyarázatához fel kell tételezni, egy elektronszegény nitrogén-ato-

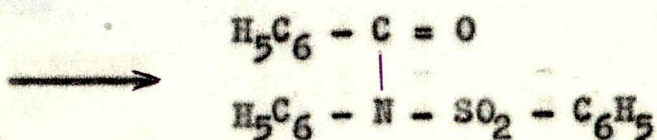
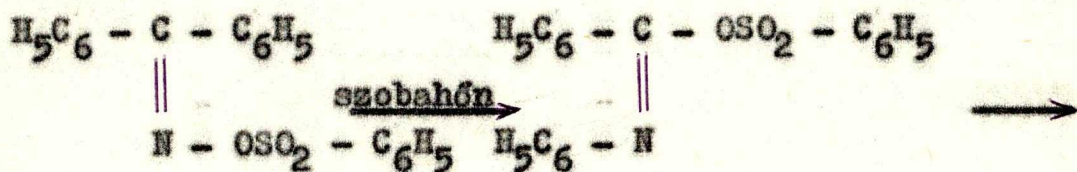
mot, mely az oxim N-O kötés részleges ionizációjakor jön létre, az így kialakult bázis pozitív N-atomra vándorol a hidroxil-csoporttal anti-tér-állású karbanion!



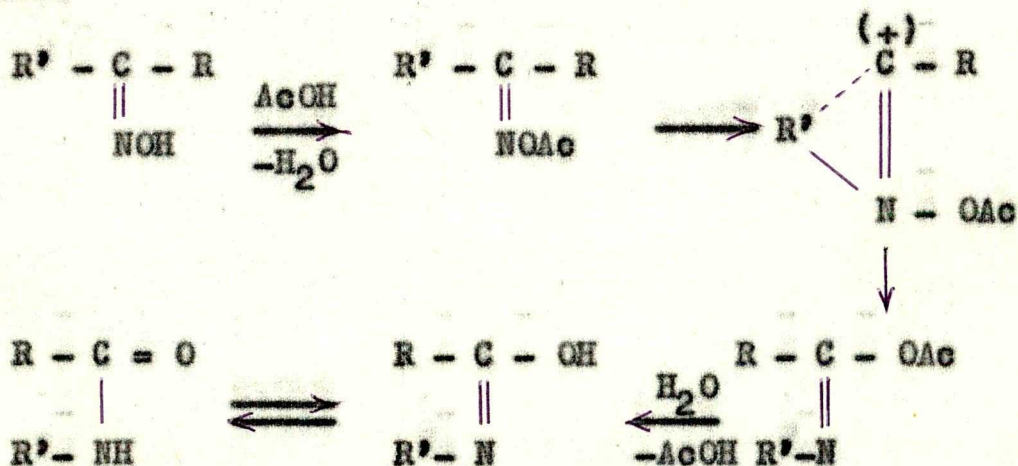
A /II./ - /III./ lépés egy ultramolekuláris eltolódást jelent, pl. ha R' optikailag aktív C-atom, akkor az továbbra is megtartja optikai aktivitását (31, 32). Az átrendeződés első terméke mindig egy iminszármazék lesz. Az imin köztiterméket Köhara (33) mutatta ki a difenilketoxim-benzolszulfonátja átrendezésénél.

A Beckmann-átrendezéséskor N-fenil-benzimido-benzolszulfonát keletkezett, mely gyorsan N-ben-

zol-szulfonil-benzaniliddá rendeződött át:



Az oxim észtereken végzett átrendezések bizonyítják: az oximok Beckmann-átrendeződése tulajdonképpen az oxim-észter átrendeződése és az észteresített gyök leszakadása a karbanion-vándorlással egy időben következik be. Beckmann-keverékkel végezve az átrendezést a következő lépések tételvezethetők fel:



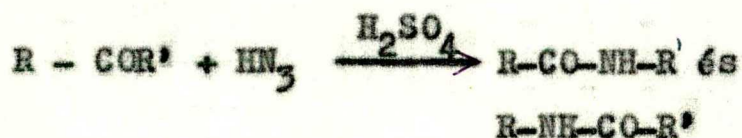
Az átrendeződés sebességét a hőmérséklet, az alkalmazott oldószer és a katalizátor minősége nagy mértékben befolyásolja.

Beckmann-átrendezés alkalmazása.

Gyakorlatilag összefoglalva az elmondottakat megállapíthatjuk, hogy a Beckmann-átrendezést úgy ipari termékek előállítására (pl. a kaprolaktám típusu műanyagok készítése), mint gyűrűbővítésre és az oximok térkémi szerkezet bizonyítására egyaránt alkalmazzák.

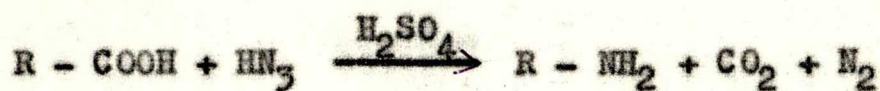
B., Schmidt-reakció.

Karbonilvegyületek hidrazosavval (HN_3) lejátszódó reakcióját először Schmidt közölte 1923-ban (34). Ma ezért az ekvimoláris mennyiségű HN_3 és karbonilvegyületek reakcióját Schmidt reakciónak ismerjük.

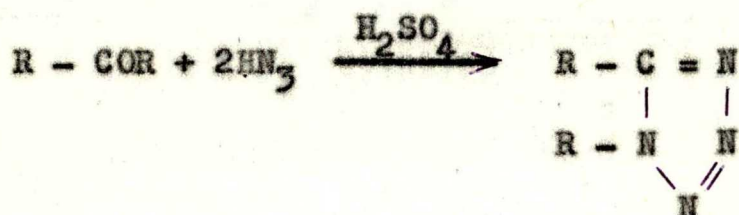


A hidrazosav karbonsavakkal aminokat, az aldehidekkel nitrilt és az aminok formil-vegyületeit

szolgáltatja:

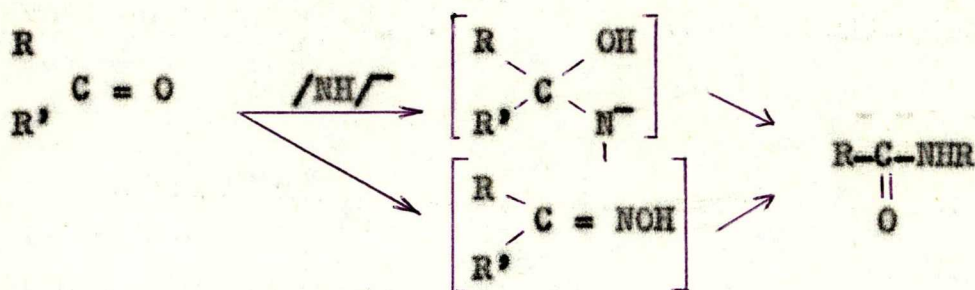
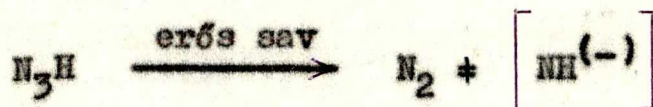


Az aldehidek vagy ketonokhoz hidrazosav felesleget adva szubsztituált tetrazolokat kapunk:

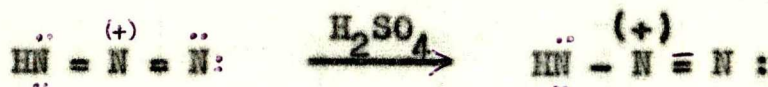


Schmidt reakció mechanizmusa.

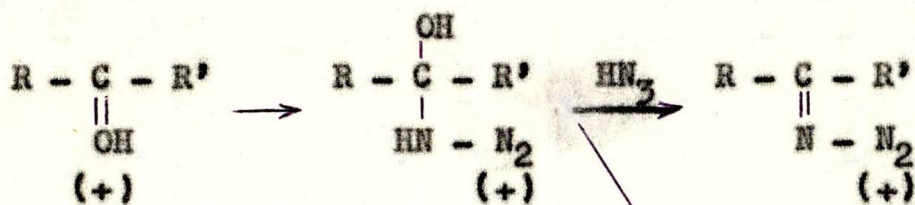
Schmidt feltételezte, hogy a HN_3 erős ásványi savak jelenlétében nitrogénre és imin gyökre /NH/ esik szét, és ez a gyök közvetlenül a karbonil csoporttal reagál és egy közbeeső terméken keresztül Beckmann-átrendezéshez hasonlóan laktám keletkezik (35, 36):



Mai elképzelések szerint (37, 38, 39) a kénsav hatására iminodiazonium-ion keletkezik és ez reagál az oxo-vegyületekkel (40, 41):

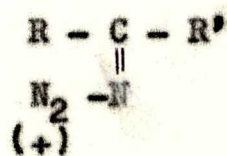


A reakcióban a protonált keton reagál és első lépésben egy azohidrint szolgáltat /I./ ami vizkilépéssel /IIa., IIb./ két geometriai izomerre alakulhat. Az izomerek relatív aránya részben a molekula sztérikus viszonyaitól és részben egyéb faktoraitól függ. A molekula végül is a vizkilépés után laktámok formájában stabilizálódik. Ebben az esetben is mint azt a Beckmann-átrendeződésnél leírtuk a diazo-csoporttal transz-térállású csoport vándorol:

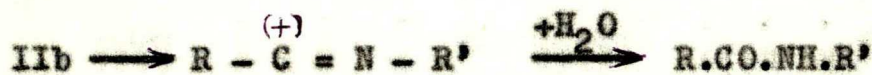
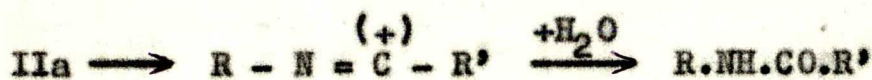


I.

IIa.



IIb.



Smith és munkatársa (42) reakciósebességi vizsgálatokkal kimutatta, hogy az átrendeződés sebessége jelentősen gyorsabb, mint a két konfiguráció kölcsönös konverziójának sebessége, ezért elsősorban ez a tény határozza meg az átrendeződéskor keletkező laktámok arányát.

Schmidt reakció körülményei.

A Schmidt reakció a HN_3 szerves oldószerben (benzol, CHCl_3) feldúsított oldatával vagy NaN_3 -

-dal vitelezhető ki. Ez utóbbi előnye, hogy elkerüli a rendkívül mérgező HN_3 -val való bánásmódot, A Schmidt reakció exoterm folyamat, ezért alacsony hőmérsékleten, maximum $40-50^\circ\text{C}$ -on végezhető. A reakciót általában kloroformos vagy benzolos oldatban végzik, katalizátorként leggyakrabban tömény kénsvat alkalmaznak.

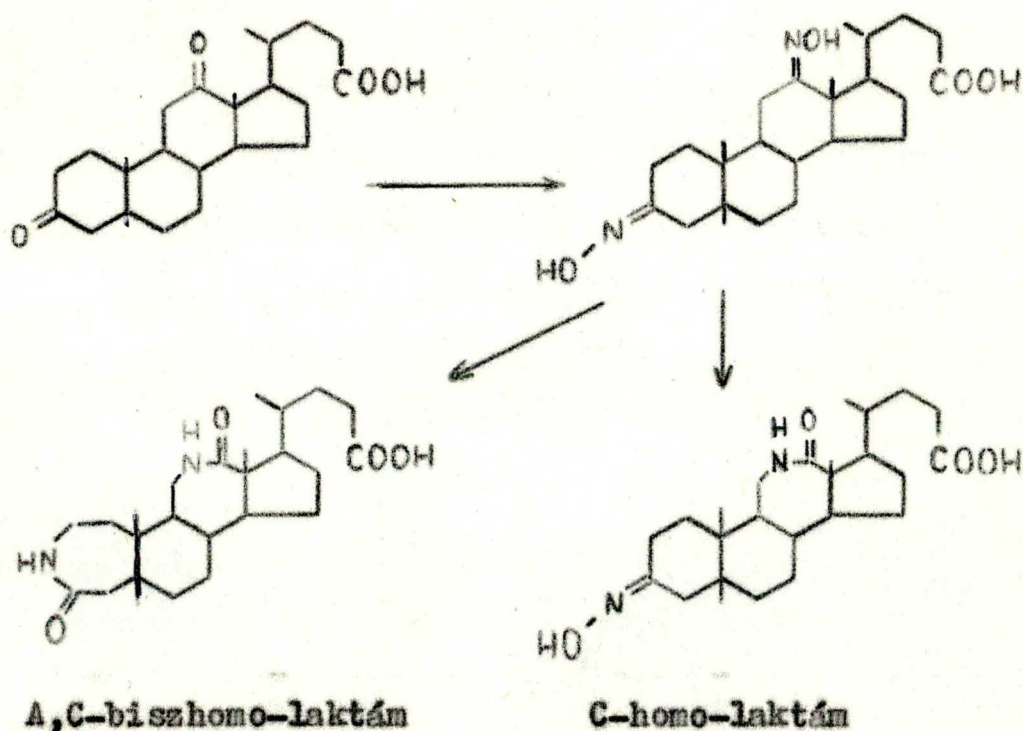
C., Beckmann-átrendeződés és Schmidt reakció alkalmazása epesavaknál.

Mivel a szteroid-laktámok farmakológiailag érdekes vegyületcsoportot képeznek számos közlemény foglalkozik ezzel a kérdéssel. A nitrogén gyűrűbe építésére egyszerű módszert jelent a szteroid ketonokból illetve azok oximjaiból elvégezhető Schmidt- és Beckmann-átrendezés. Az átrendeződések azonkívül, hogy esetlegesen farmakológiailag aktív vegyületeket szolgáltathatnak a sztereokémiai viszonyok tanulmányozása szempontjából is. A szteroid-oximok általában izomerkeverékek (43) és csak ritkán különíthető el a szin- és anti-izomer pár (44). Az átrendeződés során keletkező laktámok a kiindulási oxim homogenitásától függően vagy egy anyagból állnak vagy keverékek. A keletkező termé-

kek nem tükrözik teljes mértékben az oxim-isomerek arányát, mert az átrendeződések során izomerizáció következik be.

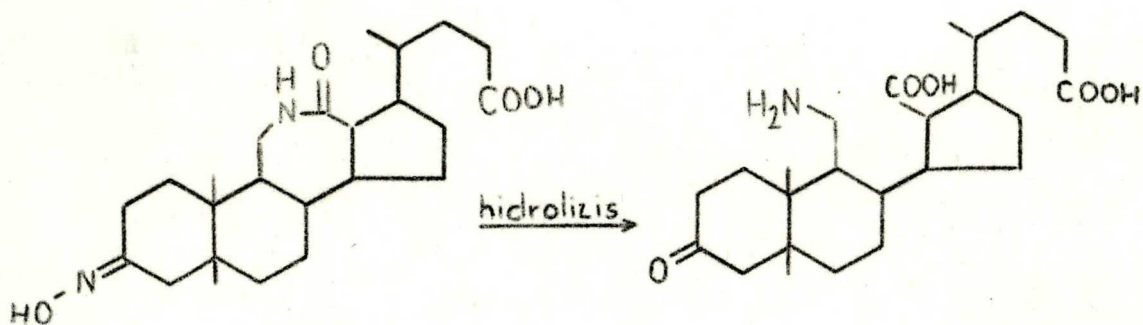
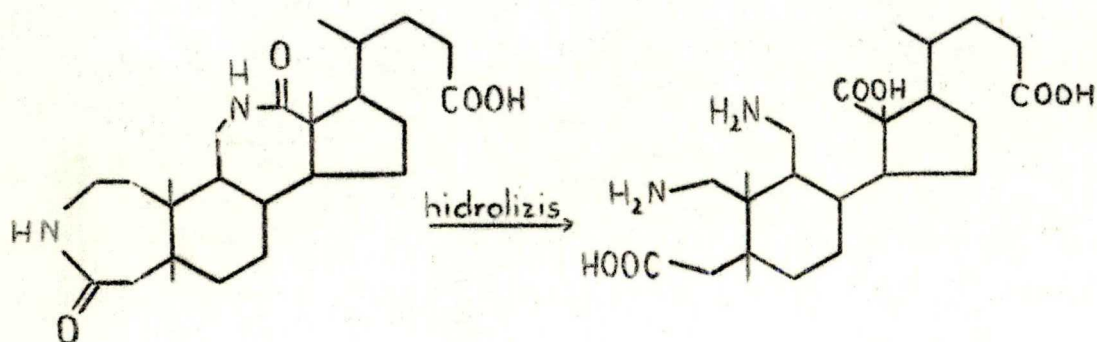
o.l., Az egesav-oximok Beckmann-átrendezése.

Általában az egesavak oxidációjával nyert ketonokból előállítható oximok Beckmann-átrendezését Schenck már igen korán tanulmányozta (45). A dezoxikólsavat oxidálva először dehidrodezoxikólsav keletkezik, a további oxidáció gyűrű hasadással dezoxi-biliánsavat és izo-dezoxi-biliánsavat szolgáltat. A dehidrodezoxikólsav-dioximjából 90 %-os kénsavval A,C-biszhomo- és C-homo-laktámokat lehetett elkülöníteni:



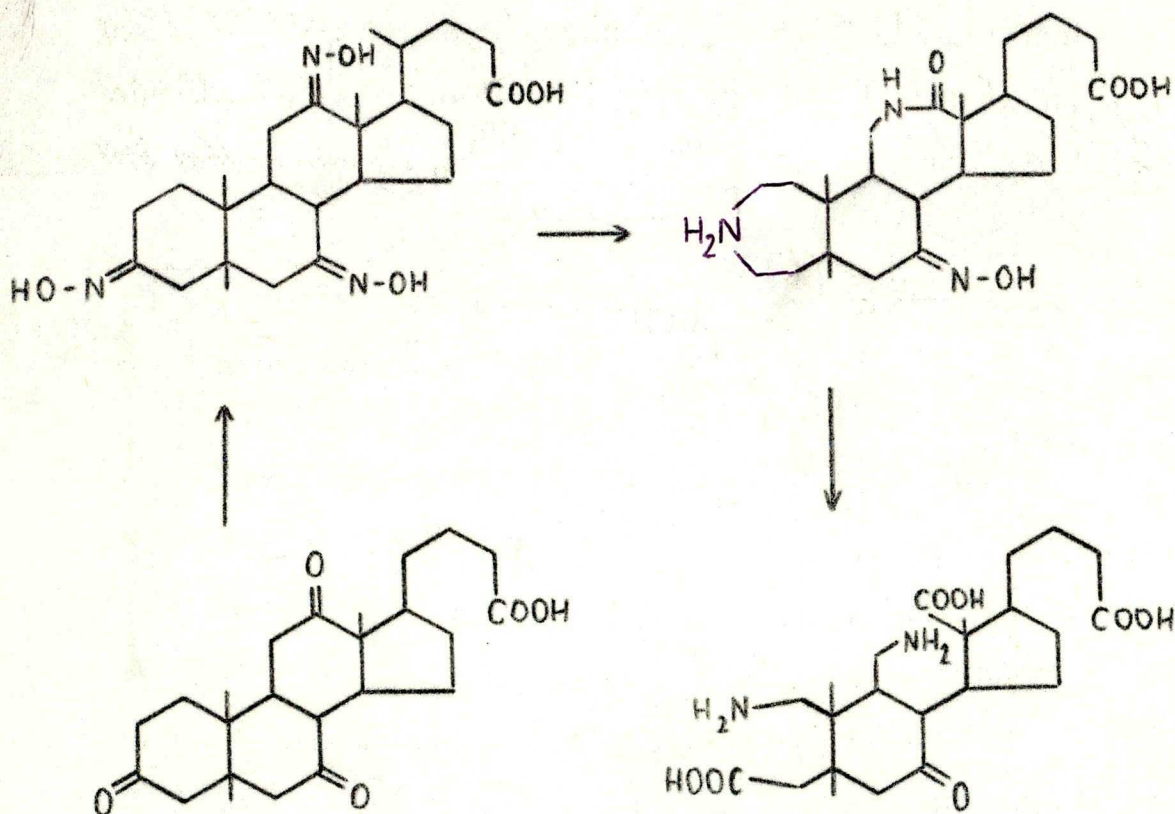
A laktámokon a 3-aza-4-keto és 12-aza-12a-keto szerkezeteket tételezték fel, amit azonban nem igazoltak.

A laktámok keletkezését a termékek sósavas hidrolízisével bizonyították, amikor is a keletkezett di- és tri-karbonsavakat NaOH-dal titrálták.



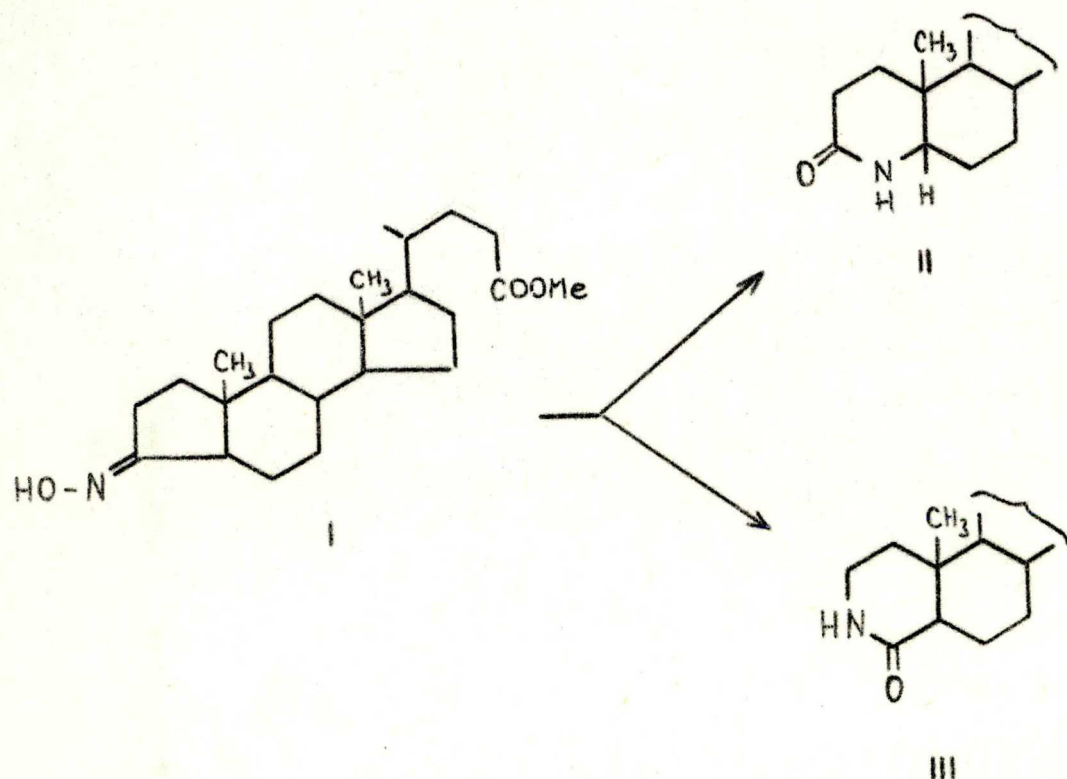
A kólsav oxidációja dehidrokólsavat, további oxidációja biliánsavat és izobiliánsavat szolgáltatott. Ezek a keto-savak di- illetve trioximot képeztek, melyek 90 % kénsavban történő átrendezés-

kor oxim-homo-laktámokat szolgáltatottak. Az átrendezésekben a C_7 -N OH csoport egyik esetben sem vett részt.



Hara (46, 47) a szteroidokat szintetizált kolán-sorban a megfelelő oximokból Beckmann-átrendezéssel. Így a metil-A-nor-kolanát-3-ketoxim /I./ átrendezésével toluolszulfoklorid jelenlétében 50°C -on 1 óra alatt két laktámot izolált /II.,

III./:



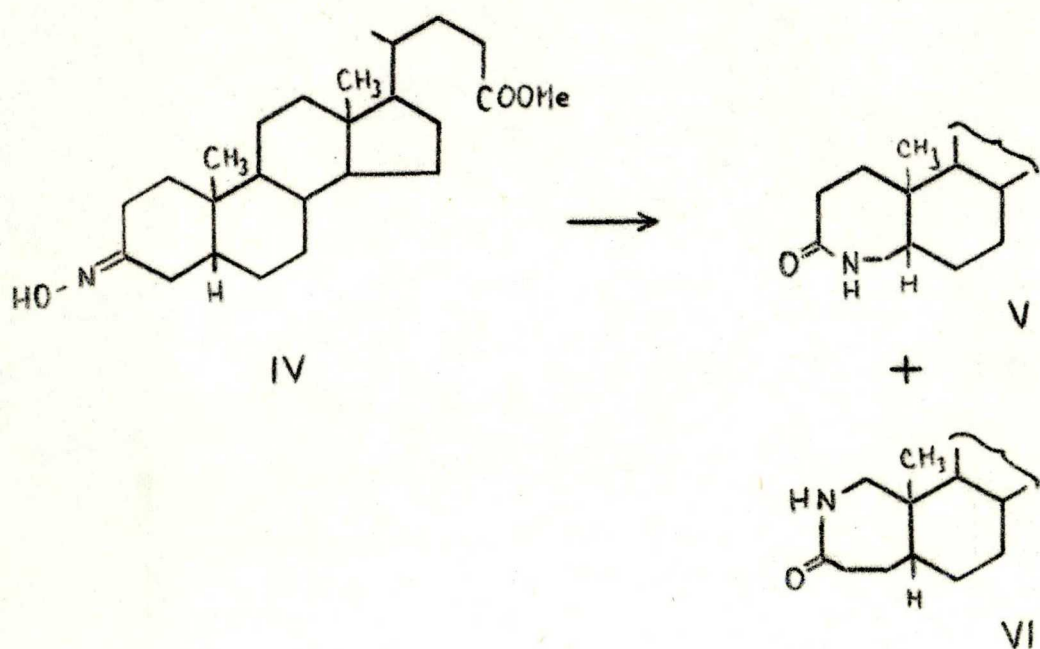
Ezeket kromatográfiásan elválasztotta egymástól.

A III. igen kis mennyiségben keletkezett.

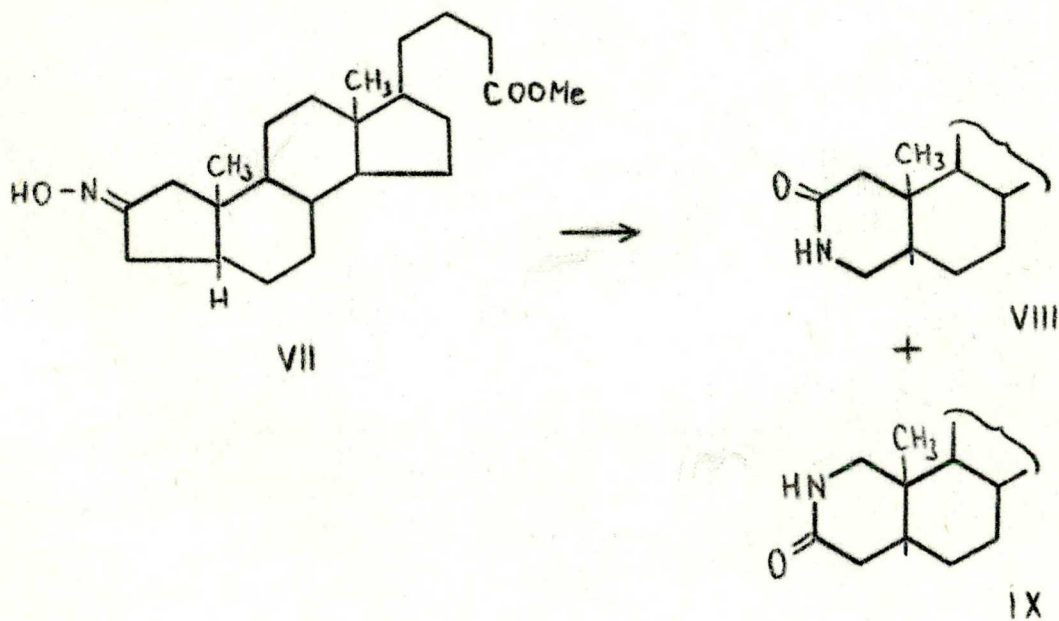
Ha ugyanezt az oximot PCl_5 -et rendezte át 0°C -on csak a II. laktámot sikerült elkülönítenie.

Ugyanezzel a két átrendezőszerrel a 3-ketoxim-metil-kolanátot /IV./ átrendezve mindkét esetben mindkét laktámot izolálta /V., V./. PCl_5 -al való átrendezés-

kor a VI. csak nyomnyi mennyiségben keletkezett.



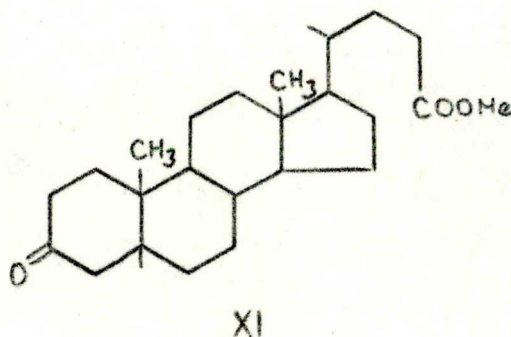
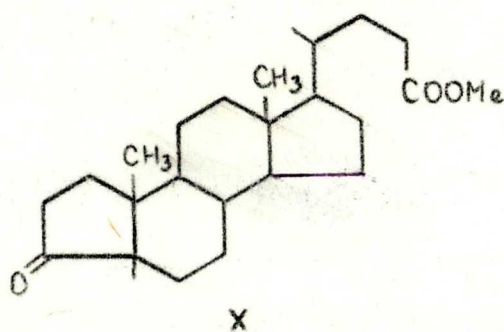
A metil-A-nor-kolanát-2-ketoxim /VII./ átrendezése mindkét alkalmazott átrendezőszerezrel két laktámhoz vezetett /VIII., IX./:



Minikét átrendezéskor a VIII. laktám volt nagyobb mennyiségben izolálható. A II. és az V. laktám szerkezetét bizonyításkor ismert bomlástermékekre vezette vissza.

C.2., Az epesav-ketonok Schmidt-reakciója.

Ugyancsak Hara munkáiból ismert 3-keto-A-nor-metil-kolanát /X./ és a 3-keto-metil-kolanát /XI./ Schmidt reakciója kloroformos oldatban kénsav jelenlétében. Addig amíg a X-es Schmidt reakciója csak a II-es laktámhoz vezetett rossz termeléssel a XI-es ugyanolyan körülmények között ugy az V-os, mint a VI-os laktámot szolgáltatatta.



Mind ezek alapján, mint ahogy a bevezetőben már erről szó volt továbbiakban is érdekesnek látszott a különböző gyűrűn elhelyezkedő epesav-
ketonok és oximjaik összehasonlító Beckmann- és Schmidt-reakciójának részletes tanulmányozása.

III.,/ K I S É R L E T I R É S Z

III.1./ ÁLTALÁNOS KISÉRLETI RÉSZ

Az olvadáspontokat Bötius Heitzisch-sel mértük. A megadott op.-kat nem korrigáltuk.

Az $[\alpha]_D$ -értékeket általában 1,0 %-os koncentrációban, kloroformos oldatban határoztuk meg, ha mást nem említünk, 20°C-on.

Az IR spektrumokat KBr tablettákban határoztuk meg UNICAM SP 200 típusu spektrofotométerrel. (Az abszorpciós értékek cm^{-1} vannak megadva.)

Oszlopkromatográfiára Brockmann II. aktivitásu neutrális alumíniumoxidot ($\text{n-Al}_2\text{O}_3/\text{II.}$) vagy "Silica gel for chromatography" 0,05-0,20 mm szemcsenagyságu (Merck) adszorbenst használtunk, ha ezektől eltértünk, azt külön megemlítjük.

Réteg-kromatográfiára általában Kieselgel G nach Stahl (Merck) adszorbenst alkalmaztunk 250 μ rétegvastagságban, legtöbbször 10x20 cm-es lemezen. A rétegezést Desaga (Heidelberg) rétegzővel végeztük és a lemezeket 110°C-on 20 percig aktiváltuk (48).

Általában a Beckmann-átrendezést nem

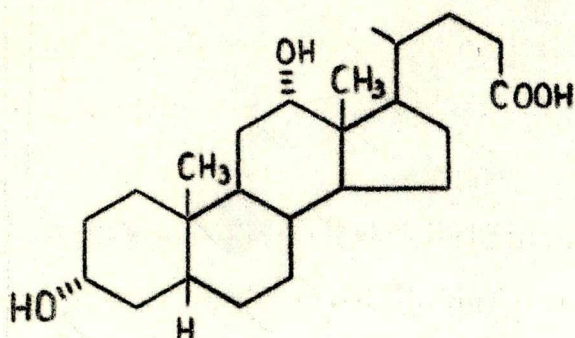
végeztünk más körülmények között, mint ahogyan az Organic Reactionsban (49), SHOPPE és munkatársai cikkeiben (50), valamint MATKOVICS és munkatársai (51) közleményeiben szerepelnek.

Az általunk használt Schmidt-reakció körülmények ugyancsak az Organic Reactions-ban (52) és DOORENBOS és munkatársai (53) közleményeiben szerepelnek. Ezen eljárásokat bizonyos mértékig a céljainknak megfelelően módosítottuk, de erről a részletes kísérleti részben számolunk be.

III.2./ AZ ELVÉGZETT MUNKA KÉPLETSZERŰ ISMERTETÉSE

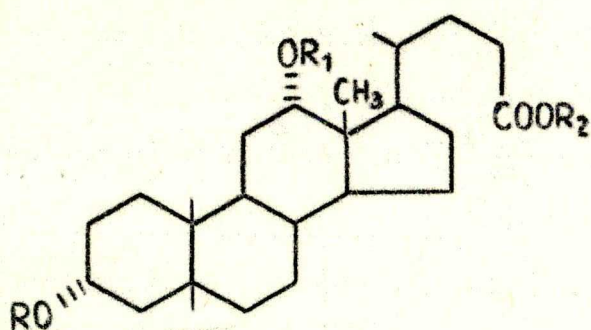
A kereskedelmi forgalomban lévő epesavakból kiindulva elkészíthető ketonok és oximok egész során elvégeztük a Schmidt-reakciót és a Beckmann-átrendezést nevezetesen:

A./ Vizsgáltuk a 12 α -hidroxi-3-keto-metil-kolánát /III/ és a 3-ketoxim /IV/ Schmidt-reakcióját, valamint Beckmann-átrendeződését. Kiindulási anyagunk itt a dezoxikólsav /I/ volt, melyből diazometánnal metilésztert /II/ készítettünk. Az észtert krómsavval, majd hidroxilamin-HCl-al kezelve nyertük a III.és IV.terméket, melyeket azután átrendeztünk:



I.

deoxikólsav ($3\alpha, 12\alpha$ -dihidroxi-kolánsav)

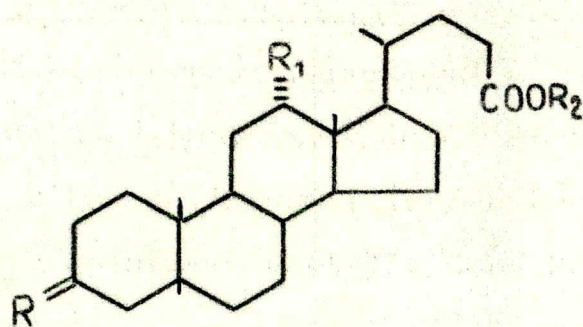


II.

$R = H$

$R_1 = Ac$

$R_2 = CH_3$

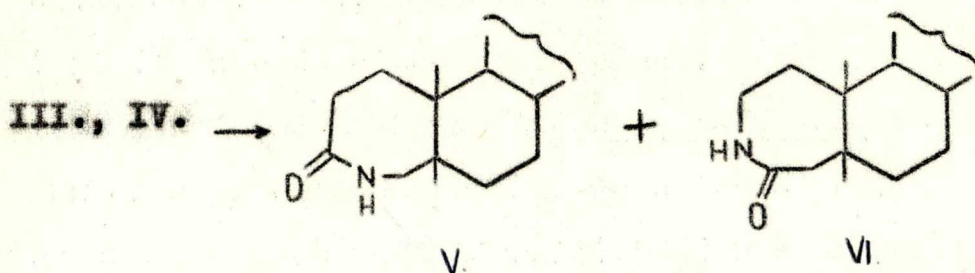


III. $R = O$ $R_1 = Ac$

$R_2 = CH_3$

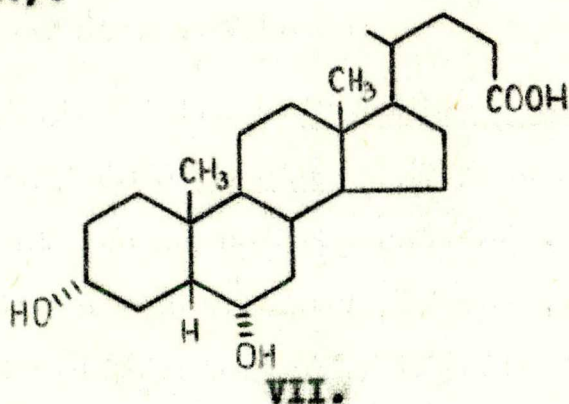
IV. $R = N-OH$ $R_1 = Ac$

$R_2 = CH_3$

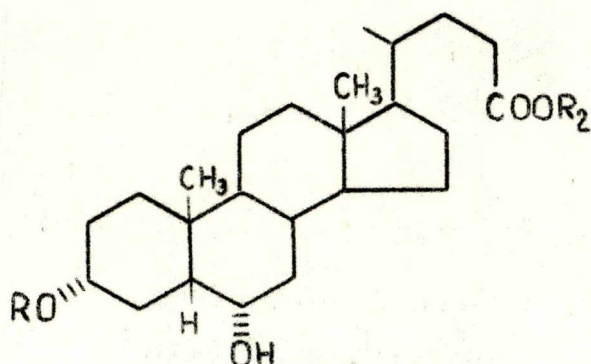


Mindkét említett terméket /III, IV/ átrendezve az V. és VI. A-homo-laktámhoz jutottunk.

B./ Hiedezoxikólsavból kiindulva /VII/ diazometánnal elkészítettük a metilészterét /VIII/, majd annak acetilezésével a monoacetátját /IX/. A 3α -monoacetátból 6-ketont, majd 6-ketoximot állítottunk elő és ezeket átrendezve izoláltuk a B-homo-laktámot /XIV/:



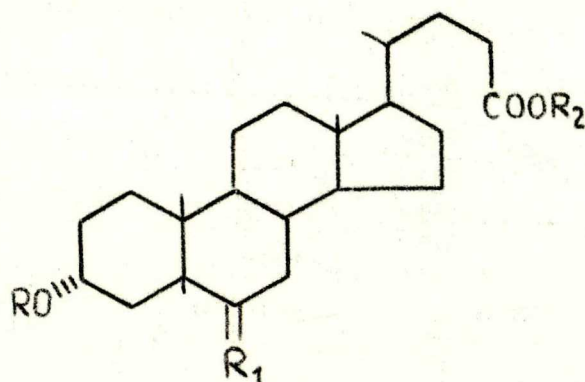
hiedezoxikélsav ($3\alpha, 6\alpha$ -dihidroxi-kolánsav)



VIII.

R = H R₁ = OH R₂ = CH₃

IX. R = Ac R₁ = OH R₂ = CH₃

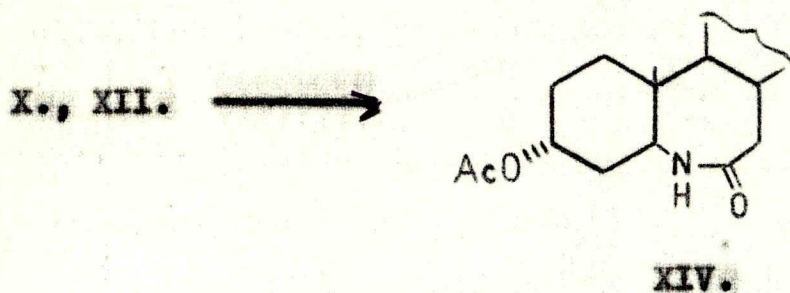


X. R = Ac R₁ = O R₂ = CH₃

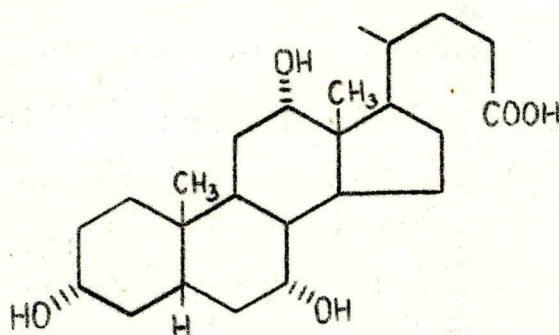
XI. R = H R₁ = O R₂ = H

XII. R = Ac R₁ = NOH R₂ = CH₃

XIII. R = H R₁ = NOH R₂ = H

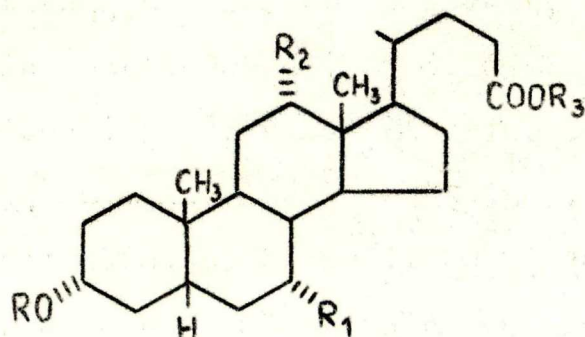


C./ A 3 α -, 12 α -diacetoxy-7-keto-metil-kolá-
tot /XIX/ és oximját átrendezve ugyancsak egy B-
homo-laktámot /XX/ kaptunk.

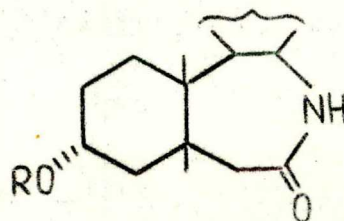
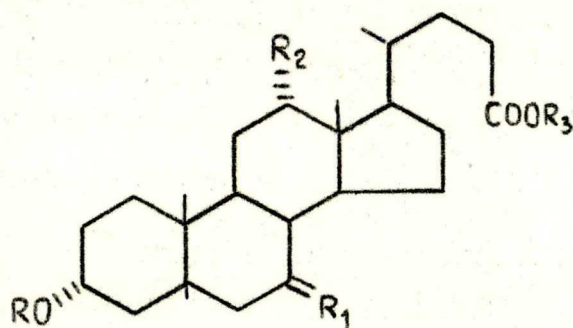
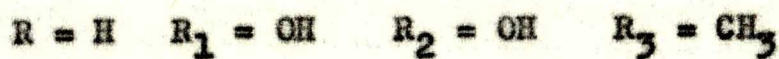


XV.

kólsav (3 α -, 7 α -, 12 α -trihidroxi-kolánsav)

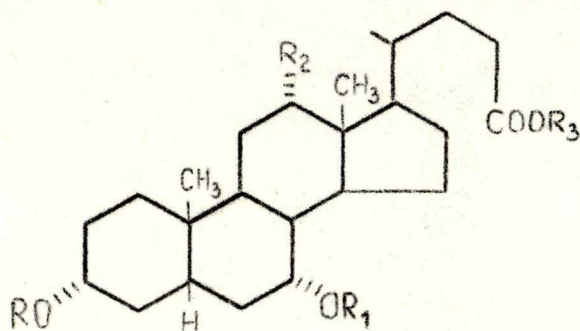


XVI.



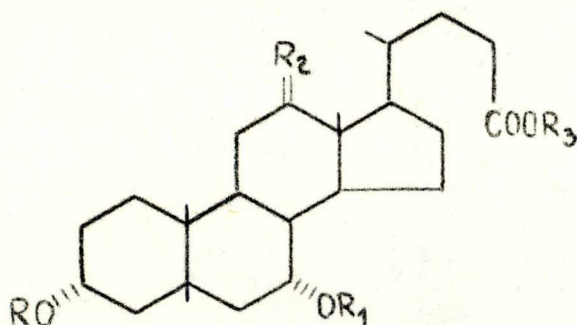
XX.

D./ 3 α -7 α -diacetoxi-12-keto-metil-kolát
és oxímia átrendezve C-homo-laktámhoz vezetett:



XXI

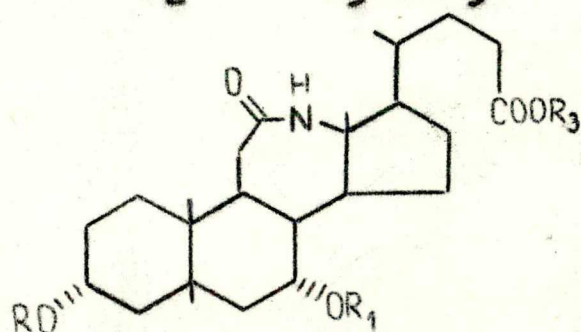
R = Ac R₁ = Ac R₂ = OH R₃ = CH₃



XXII. R = Ac R₁ = Ac R₂ = O R₃ = CH₃

XXIII. R = Ac R₁ = Ac R₂ = NOH R₃ = CH₃

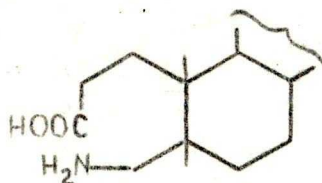
XXII., XXIII. $\longrightarrow$



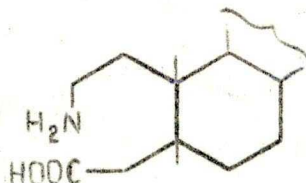
XXIV.

A keletkező homo-laktánok szerkezetbizonyítására térve a korábban követett sorrendben először a V. és VI. A-homo-laktán szerkezetét és a szerkezetbizonyításnál követett utat adjuk meg:

a./ A lúgos hidrolízis során szeko-amino-dikarbonsavakat nyertünk.



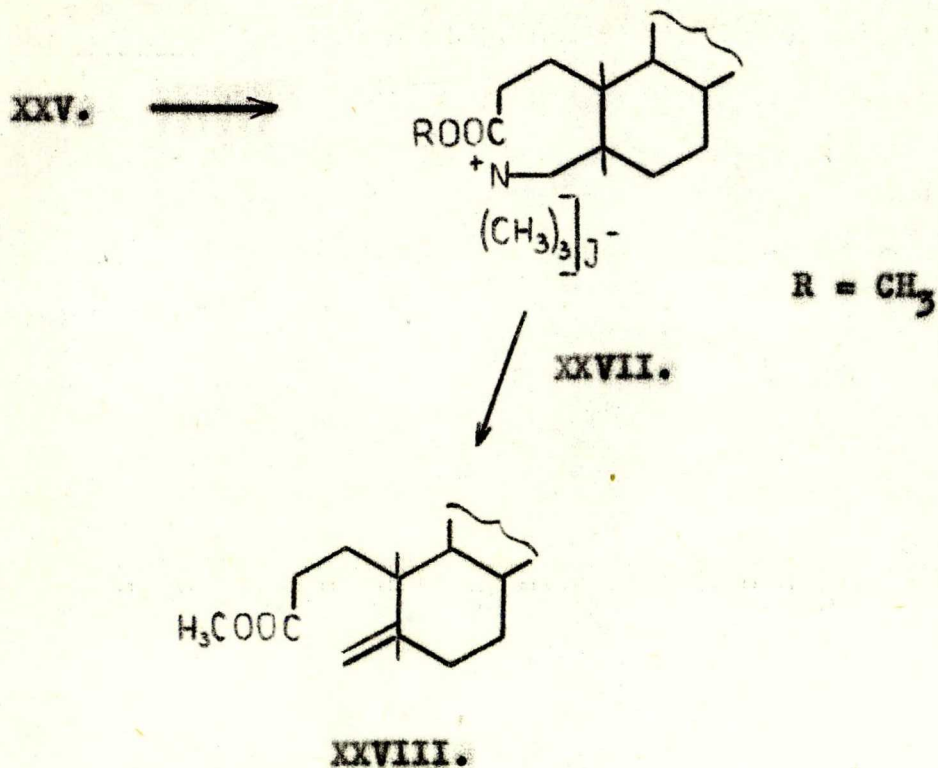
XXV.



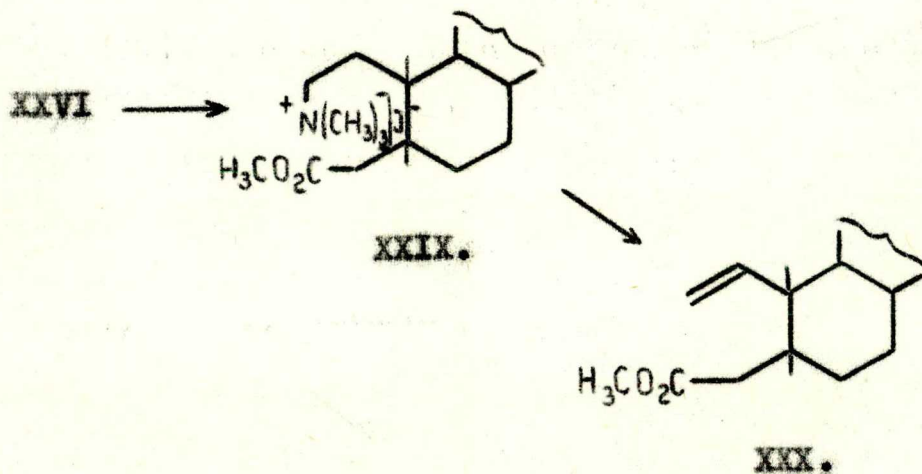
XXVI.

A XXV. és XXVI. szeko-amino-dikarbonsavak primer aminos csoportjai pozitív jódaszid próbát adnak.

A karbonsav csoportokat észteressítve, Hoffmann-féle kimerítő metilozással, majd lebontással kettőskötést építettünk a felhasított gyűrűbe:

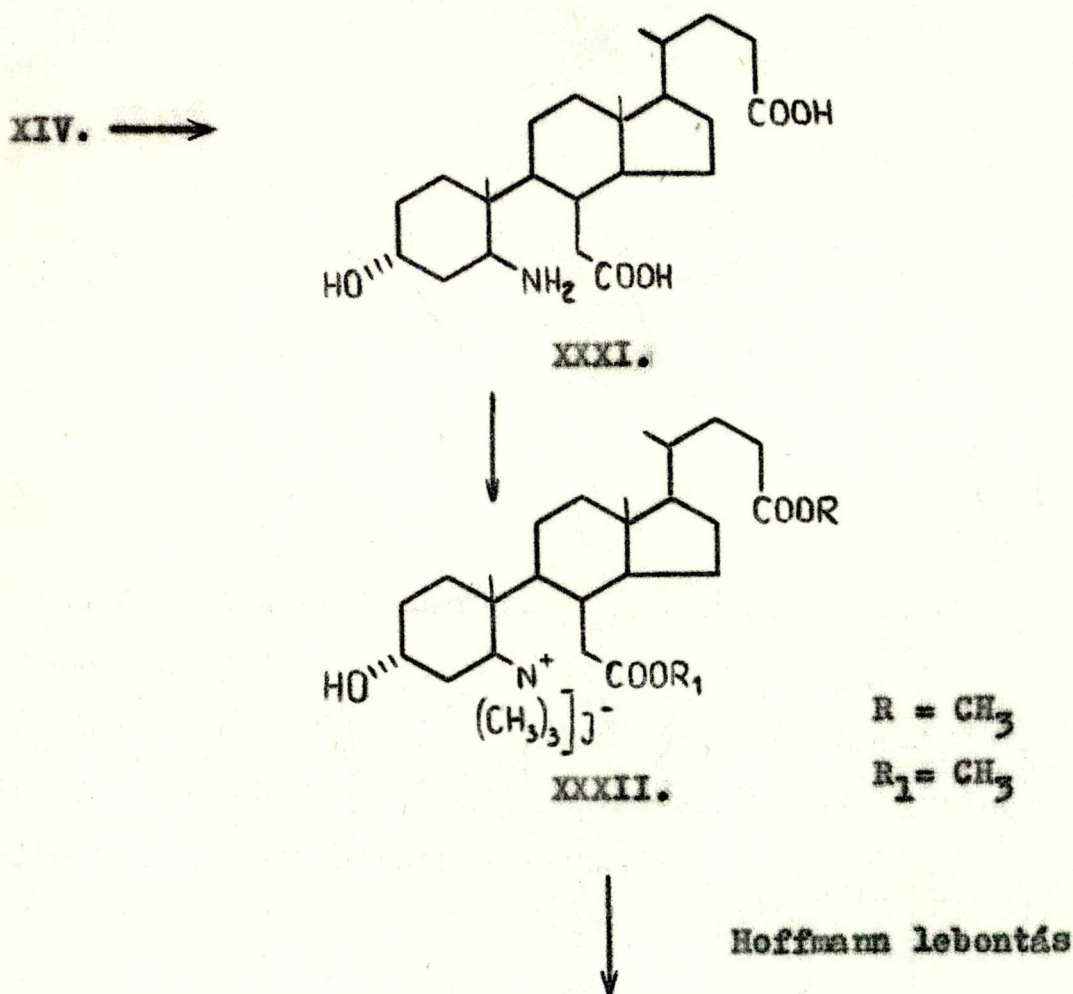


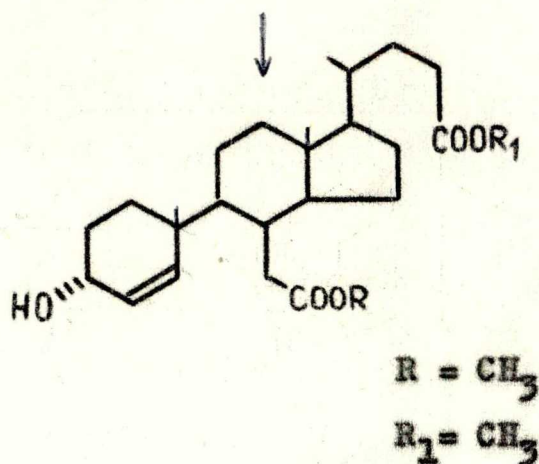
A másik szeko-amin-dikarbonsav dimetilészter esetében a következő termékek keletkeztek:



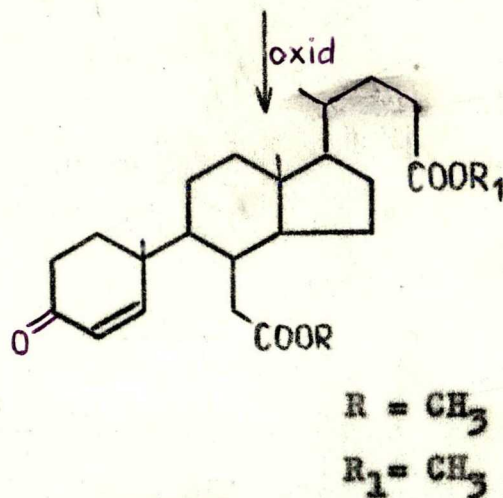
A két végtermék között részben IR spektrum, részben a hidrogénezési sebesség alapján lehetett különbséget tenni.

B./ A XIV-es B-homo-laktám szerkezetigazolása a fentiekhez hasonlóan hidrolízissel, Hoffmann lebontással és az ezt követő oxidációval történt.





XXXIII.

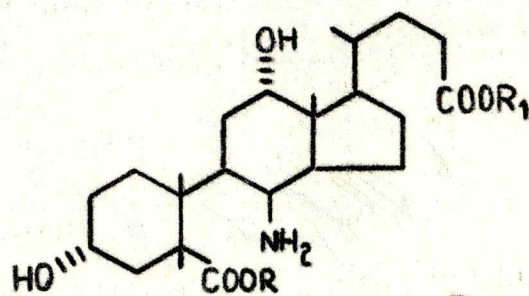


XXXIV.

C./ A XX-as B-homo-laktám szerkezetigazolását fentiekkel teljesen azonos módszerrel végeztük.

A XX-as lugos hidrolizise után a keletkező anyagot észteresítettük, a metilésztert kvaterner vegyületté és Hoffmann lebontással telitetlen terméké alakítottuk:

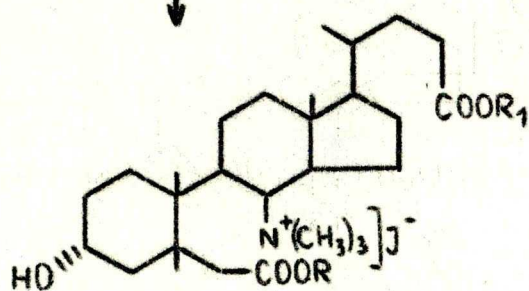
XX. $\longrightarrow$



$R = H$

$R_1 = H$

XXXV

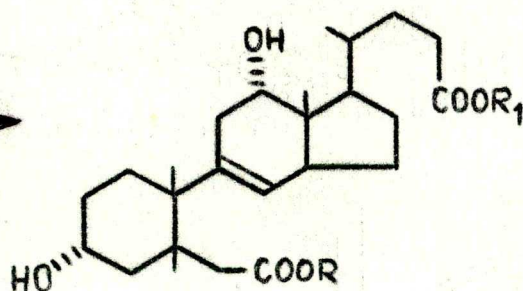


$R = CH_3$

$R_1 = CH_3$

XXXVI.

XXXVI. $\longrightarrow$

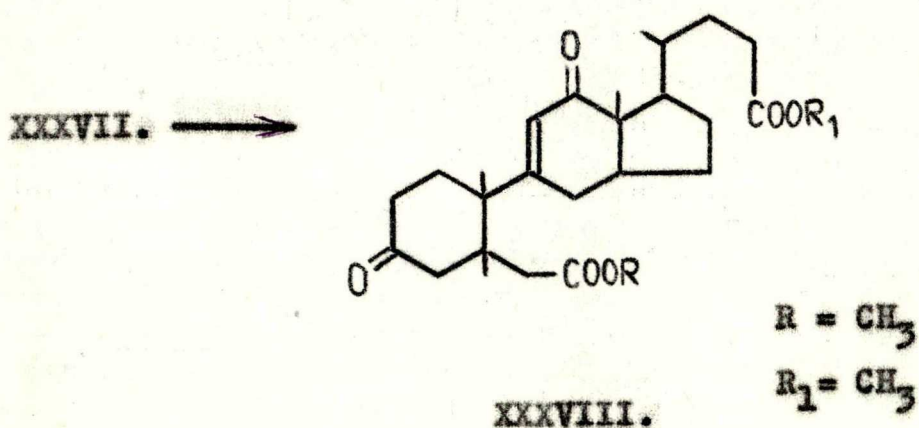


$R = CH_3$

$R_1 = CH_3$

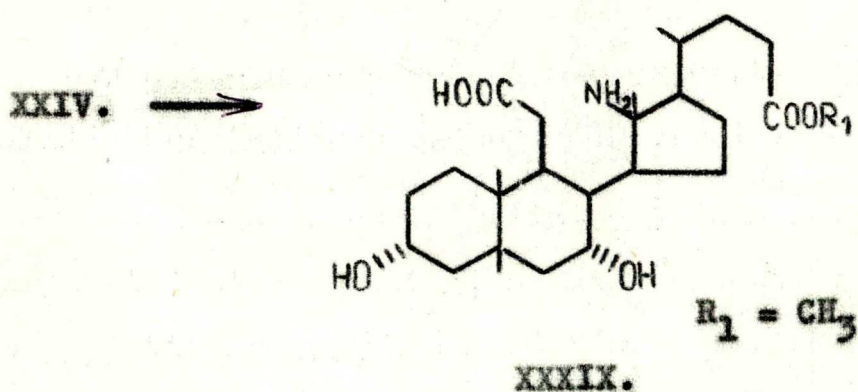
XXXVII.

A keletkező anyagot /XXXVII/ végül Oppenauer-oxidációval α , β -telítetlen ketonná oxidáltuk:

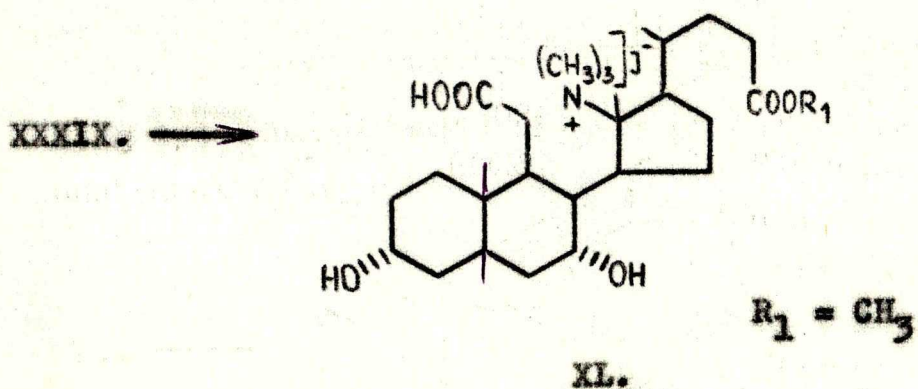


Az így nyert szerkezet több bizonyító-értékű fizikai-kémiai jellemzővél rendelkezik.

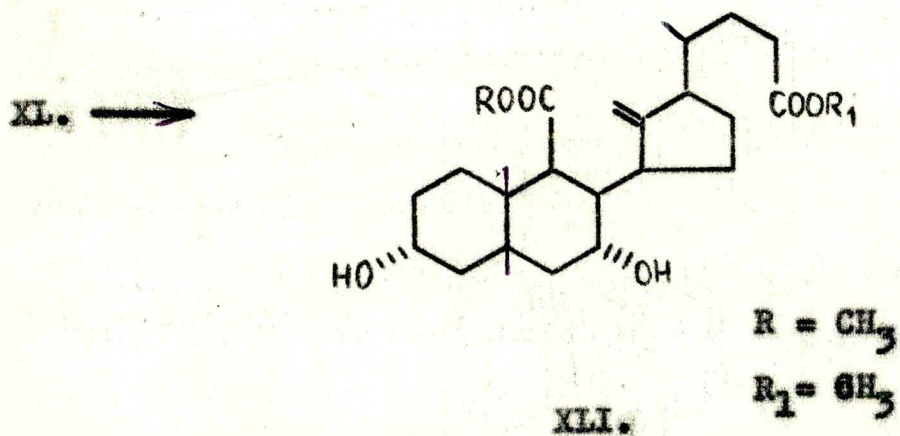
D./ A XXIV-es C-homo-laktám szerkezetigazolását ugyancsak hidrolizissal kezdtük:



a hidrolízist észteresítés, majd kvaternerezés
követte:



végül Hoffmann-lebontást végeztünk:



III.3./ RÉSZLETES KISÉRLETI RÉSZ

Az epesav-metilészter ketonok és oximjaik átrendeződését először a 12 α -acetoxi-3-keto-metil-kolanáton és oximján tanulmányoztuk.

3 α ,12 α -dihidroxi-kolánsav (dezaxikólsav)

/I/. A Kőbányai Gyógyszerárugyár (Budapest) ajándéka. Metanolból többször átkristályosítva op: 176-177°C. (irodalmi olvadáspont: u.a.) (54).

Ebből készült a 3 α ,12 α -dioxi-metil-kolanát metanolban vizes konc. sósavval. Op: 79-81°C.

(irodalmi op: 80-81°C). Az előbbi vegyületet piridinben ecetsavanhidriddel diacetilezve jutottunk a 3 α ,12 α -diacetoxi-metil-kolanáthoz. A 3 α -acetoxi-csoport parciális hidrolizise metanolos sósavval szobahőmérsékleten 3 α -oxi,12 α -acetoxi-metil-kolanát /II/-ot eredményezte. Metanolból többször átkristályosítva sem nyertünk kristályos anyagot.

Ugyanezt a részleges dezacetilezést elvégeztük K₂CO₃-al vizes metanolban, de ez sem eredményezett kristályos végterméket. Sajnos a parciális hidroliziskor kevés 3 α -acetoxi-12 α -oxi-metil-kolanát és 3 α ,12 α -dioxi-metil-kolanát is keletkezik a

rétegekromatogrammok tanúsága szerint. Ezek és oxidációs termékeik zavarják a továbbiak a 3-keton tiszta előállítását és kristályosítását is.

3-keto-12 α -acetoxi-metil-kolanát /III/ (55).

A 3 α -oxi-12 α -acetoxi-metil-kolanátból készült krómsavas anhidrides oxidációval jégeetben szobahőmérsékleten.

46 g II.-t 92 ml ecetsavban oldottunk és 30 perc alatt 10,3 g CrO_3 , 10 ml H_2O + 50 ml jég-ecetes oldatát csepegtettük hozzá, majd 20°C-on 8 órán keresztül állni hagytuk. 90°C-on 75 ml ecetsavat ledesztilláltunk a maradékot éterrel extraháltuk. Az étert többször mostuk hig kénsavval, vízzel, 5 %-os Na_2CO_3 -al végül ismét vízzel. Az étert Na_2SO_4 -on szárítottuk és kis térfogaton bepároltuk. A kiváló kristályos részt műcsozva szűrtük és ilyen módon 28 g anyagot nyertünk, melyet éterből többször átkristályosítottuk, op-ja: 121-122°C., $[\alpha]_D = + 83^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,0; kloroform); ms: 446,61. (Irodalmi op: 122-123°C; $[\alpha]_D^{21} = + 82,7 \pm 2^\circ$ (c = 2,15; acetone)).

Analízis: $C_{27}H_{42}O_5$

Számított: C 72,61 H 9,43 %

Talált: C 72,64 H 9,48 %,

✓ $\frac{KBr}{max}$: 1730, 1700 (C:O), 1260 (C.O.-acetát) cm^{-1} .

12 α -acetoxi-3-ketoxim-etil-kolanát /IV/ (56).

A 3-keto-12 α -acetoxi-etil-kolanátból /III/
készült piridinben hidroxilamin HCl-al.

10 g III-at feloldottunk 100 ml száraz piri-
dinben és 4,82 g $NH_2OH \cdot HCl$ -ot adtunk hozzá. Három
órán át vízfürdőn tartottuk, majd jégre öntöttük
és a keletkezett kristályos anyagot szűrtük. A
csapadékot híg HCl-al, azután vízzel bőven mostuk,
szárítottuk. Metanolból többször átkristályosítottuk,
op-ja: 74-75°C; $[\alpha]_D = 99^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,0; kloro-
form); ms: 461,65.

Analízis: $C_{27}H_{43}O_5N$

Számított: C 70,25 H 9,39 N 3,03 %

Talált: C 70,29 H 9,36 N 3,18 %.

✓ $\frac{KBr}{max}$ 3460 (OH), 720 (C:O), 1650 (C:N), 1250
(C.O.-acetát) cm^{-1} .

12 α -acetoxi-3-ketoxim-metil-kolanát Beckmann-
átrendezése

A IV. Beckmann átrendezését piridinben p-acetilamino-benzol-szulfonsav-kloriddal (PAABSzKl) szobahőmérsékleten végeztük.

1,04 g IV.-t 12 ml száraz piridinben oldotunk, 1,2 g PAABSzKl-ot adtunk hozzá, és 2 órán át jégszekrényben állni hagytuk. A reakció kezdetben nagyon élénk, a reakcióelegy erősen melegedett, a melegedés megszűnte után a reakcióelegyet még egy napig szobahőmérsékleten állni hagytuk, majd jégre öntöttük. A vizes oldatot 2n. H_2SO_4 -val 1 pH-ra állítottuk és a kivált kristályos anyagot kloroformmal extraháltuk. Maradékát metilalkoholból kristályosítottuk. A kristályosított anyag azonban vékonyréteg-kromatográfia szerint még nem volt egységes, több foltot mutatott, ezért Al_2O_3/II -on kromatografáltuk. A laktám csak kloroformmal volt eluálható az oszlopról.

Neve: 3-keto-3a-aza-12 α -acetoxi-A-homo-metil-kolanát /V/.

Op: 60-62°C; $[\alpha]_D = + 63^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,0; kloroform).

Talált: C 70,21 H 9,42 N 3,25 %.

✓ $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ 3350, 3300 (NH), 1730, 1670 (C=O),
1250 (C.O.-acetát) cm^{-1} .

3-keto-12 α -acetoxi-metil-kolanát Schmidt-reakciója.

A Schmidt reakciót polifoszforsavban (PP) nátriumazid (0,005 mol) jelenlétében végeztük.

1,65 g III-t oldottunk 50 ml PP-ben (Fluka) és rázogatás mellett 50-60°C-on tartva az oldat hőmérsékletét kis részletekben nátriumazidot adtunk hozzá (0,34 g, 0,0055 mol). A beadagolás kb. 1 órát tartott. A heves hidrazosav fejlődés lejátszódása után az elegyet még tovább, 10 órán át az említett hőmérsékleten tartottuk. Az oldatot ezután jégre öntöttük, tömény nátriumhidroxiddal meglugosítottuk és kb. 3x100 ml kloroformmal extraháltuk. Az összegyűjtött extraktumokat vízzel, 5 %-os nátriumkarbonát oldattal, végül ismét desztillált vízzel mostuk és kiizzított CaCl_2 -ál szárítottuk és lepárlás után a maradékot kromatografáltuk, így a VI. laktámhoz jutottunk.

Neve: 3a-keto-3-aza-12 α -acetoxi-4-homo-metil-
-kolanát.



Op: 91-92°C; $[\alpha]_D = + 31^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,0; kloroform)

Talált: C 70,26 H 9,38 N 3,10 %.

$\sqrt{\text{KBr}}_{\text{max}}$ 3350, 3200, 3100 (NH), 1720, 1670 (C:O),
1250 (C.O.-acetát) cm^{-1} .

3 α -acetoxi-6-keto-metil-kolanát (IX) a 3 α -acetoxi-
-6 α -oxi-metil-kolanátból készült. Az előállításnál
3 α ,6 α -dioxi-kolánsavból diazometánnal metilésztert
készítettünk, majd ebből állítottuk elő a 3 α -acet-
oxi-6 α -oxi-metil-kolanátot /IX/. Ezt HOEHN és
munkatársa módszerével (57) krómsav anhidriddel
oxidáltuk X-6. Vizes metanolból többször átkristályo-
sítva olvadáspontja: 156-157°C; $[\alpha]_D = - 19^\circ \pm 2^\circ$
(c = 1,0, dioxán); ms: 446,63. (Irodalmi op: 155-
157°C; $[\alpha]_D^{25} = - 18,8^\circ \pm 3^\circ$ (dioxán)).

Analízis: $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_5$

Számított: C 72,61 H 9,48

Talált: C 72,56 H 9,52 %.

$\sqrt{\text{KBr}}_{\text{max}}$ 1720, 1700 (C:O), 1250 (C.O.-acetát) cm^{-1} .

3 α -oxi-6-keto-kolánsav /XI/.

Ugyancsak HOCHN és munkatársai (57)
módszerével készítettük. Vizes metanolból többször
átkristályosítva az op: 138-40°C; $[\alpha]_D = -42^\circ \pm 2^\circ$
(c = 1,0, kloroform); ms: 374,57. /Irodalmi op:
138-140°C; $[\alpha]_D^{27} = -41,5^\circ \pm 3^\circ$ (dioxán)/.
Analízis: $C_{24}H_{38}O_3$

Számított: C 76,96 H 10,23

Talált: C 76,94 H 10,28 %.

✓ $\frac{KBr}{max}$ 3500 (OH), 1710, 1690 (C:O) cm^{-1} .

3 α -acetoxi-6-ketoxim-metil-kolanát /XII/.

A X-ből készült piridinben hidroxilamin-
-HCl-al. Vizes metanolból többször átkristályosít-
va op: 161-163°C; $[\alpha]_D = -18^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,0;
kloroform); ms: 461,55. /Irodalmi op: 162-163°C;
 $[\alpha]_D^{25} = -17,6^\circ \pm 3^\circ$ (benzol)/.

Analízis: $C_{27}H_{43}O_5N$

Számított: C 70,25 H 9,39 N 3,04

Talált: C 70,28 H 9,41 N 3,10 %.

✓ $\frac{KBr}{max}$ 3360 (OH), 1720, 1690 (C:O), 1640 (C:N),
1240 (C.O.-acetát) cm^{-1} .

3 α -oxi-6-ketoxim-kolánsav /XIII/.

XI.-ből szintén piridinben készült hidroxil-amin-HCl-é. Az izolált anyagot vizes metanolból többször átkristályosítva op: 110-112°C;

$[\alpha]_D^{20} = +15^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0$; kloroform); ms: 389,58.

Analízis: $C_{24}H_{39}O_3N$

Számított: C 73,99 H 10,09 N 3,60

Talált: C 74,02 H 10,06 N 3,78 %.

✓ $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ 3450 (OH), 1700 (C=O), 1630 (C=N) cm^{-1} .

3 α -acetoxi-6-ketoxim-metil-kolanát Beckmann átren-
dezése.

4,61 g (0,01 mol) XII-at 150 ml dioxánban oldunk és szobahőmérsékleten 8 ml tionilkloridot csepegtetünk hozzá. Az oldatot még további 30 per-
cig szobahőmérsékleten tartjuk, majd jégre öntjük. A keletkező termékek éteres extrakcióval nyerjük ki. Az éteres extraktumot desztillált vízzel, 5 % nátriumhidrokarbonát oldattal, majd ismét desztillált vízzel mossuk, szárítjuk és lepároljuk. A maradék barna kristályos anyag. Sulya: 3,95 g.

A nyers terméket szilikagél oszlopon kromatografáljuk. Egy laktám különíthető el itt a 3 α -acetoxi-6-aza-6a-keto-B-homo-metil-kolanát /XIV/.

A XIV. fizikai adatai:

Olvadáspont: 88-90°C; $[\alpha]_D = +72^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,0, metanol); ms: 461,55.

Talált: C 70,22 H 9,43 N 3,15 %.

ν KBr
max 3420, (NH), 1730, 1660 (C=O, NH), 1250
(C.O.-acetát) cm^{-1} .

3 α -acetoxi-6-keto-metil-kolanát Schmidt reakciója

4,46 g (0,01 mol) X.-t 100 ml száraz benzolban oldunk és 8,3 ml konc. kénsavat rétegezve alá szobahőmérsékleten, 0,62 g (0,015 mol) hidrazosav benzolos oldatát csepegtetjük hozzá. További 1 óras keverés után jégre öntjük. A benzolos fázist elválasztjuk, 2N. NaOH-al mossuk, szárítjuk. Ez 1,02 g anyagot tartalmaz. A vizes részt etilacetáttal extrahálva további 2,53 g anyagot izoláltunk. A két anyagot egyesítve és oszlopkromatografálva 1,88 g tiszta XIV.-t nyerünk. Az anyag számított fizikai adatai a már leírttal egyeznek.

Talált: C 70,20 H 9,35 N 3,20 %.

3 α ,12 α -diacetoxi-7-keto-metil-kolanát /XVIII/.

A kólsav-metilészterből /XVI/ készült COREY (58) módszerével. A kólsav-metilésztert először N-bróm-szukoiminiddel 3 α ,12 α -dioxi-7-keto-metil-kolanáttá /XVII/ oxidáljuk és ezt ecetsav és ecetsavanhidrid keverékével 3 α ,12 α -diacetoxi-7-keto-metil-kolanáttá /XVIII/ alakítjuk.

4 g metilkolátot 100 ml acetonba és 40 ml vízben oldunk és 2,5 N-bróm szukoiminidet adva hozzá 6 óráig állni hagyjuk. Reakcióidő eltelte után a reakcióelegyet 5-szörös térfogatú vízzel hígítjuk, 1:1 HCl-val savanyítjuk, éterrel extraháljuk. Az éter lepárlása után visszamaradó sárga ragacsos anyagot ecetsavanhidrid és ecetsav jelenlétében acetilezzük és csak a diacetil vegyületet izoláljuk.

A nyert terméket metanolból többször átkristályosítjuk.

Fizikai jellemzői: op: 117-118°C; $[\alpha]_D = +48^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,0; kloroform), ms: 518,698.

Analízis: $C_{30}H_{46}O_7$

Számított: C 69,47 H 8,94

Talált: C 69,51 H 8,96 %.

✓ $\overset{KBr}{max}$ 1725 (C:O), 1250, 1030 (C.O.-acetát) cm^{-1} .

3 α ,12 α -diacetoxi-7-ketoxim-metil-kolanát /XIX/.

A XVIII. hidroxilamin-HCl-al történő reakció-
jakor keletkezik etanolban vízmentes nátriumacetát
jelenlétében. Vizes metanolból többször átkristályo-
sítva jellemző adatai:

op: 99-100°C; $[\alpha]_D = + 8^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,0; kloro-
form); ms: 519,69.

Analízis: $C_{29}H_{45}O_7N$

Számított: C 67,02 H 8,73 N 2,70

Talált: C 67,07 H 8,76 N 2,82 %.

✓ $\overset{KBr}{max}$ 3500 (OH), 1720 (C:O), 1650 (C $\equiv$ N), 1240
(C.O.-acetát) cm^{-1} .

3 α ,12 α -diacetoxi-7-ketoxim-metil-kolanát Beckmann
átrendezése.

A XIX-ből 2,48 g-et (0,005 mol) piridinben
oldva PAABSzKl jelenlétében rendeztük át, szobahőmér-

sékleten. A $n\text{-Al}_2\text{O}_3/\text{II}$ -on történő kromatografálás után izolált laktám a $3\alpha,12\alpha$ -diacetoxi-7-keto-7a-aza-B-homo-metil-kolanát /XX/.

Op: $88-90^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +55^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0$; kloroform); ms: és a többi adatot lásd a XVIII.-nál.

Talált: C 67,00 H 8,75 N 2,85 %.

$\checkmark$ KBr_{max} 3450 (NH), 1720, 1660 (C:O, NH), 1250 (C.O.-acetát) cm^{-1} .

$3\alpha,12\alpha$ -diacetoxi-7-keto-metil-kolanát Schmidt reakciója.

A XVIII-ből kiindulva a Schmidt reakciót PP-ban végeztük el. A neutralizálás után nyert kloroformos extraktumot bepárolva sárgásbarna olajat kaptunk, amit kromatografáltunk és így ugyancsak a XX. laktámot izoláltuk. Az izolált laktám fizikai adatai megegyeztek a Beckmann átrendezésnél izolált laktáméval. Op: $89-91^\circ\text{C}$.

Talált: C 67,04 H 8,70 N 2,79 %

Az IR-spektruma is azonos az előzővel!

3 α ,7 α -diacetoxi-12-keto-metil-kolanát /XXII/.

A XXII-t a 3 α ,7 α -,12 α -trioxi-kolánsav-
-metil-észterből kiindulva készítettük. A 3 α -,7 α -
-diacetoxi-12 α -hidroximetil-kolanátot /XXI/, Kiliani-
oldattal oxidáltuk.

A XXI-t a metilkolát piridinben és dioxánban
való oldásában ecetsavanhidridben készítettük
szobahőmérsékleten. 20 órai szobahőmérsékleten
való állás után az oldatot vízzel hígítottuk és a
kivált kristályos anyagot használtuk a XXII. anyag
készítésére. Az oxidációt a következő módon végeztük:
25 g XXI-t 250 ml acetonban oldunk és hűtés és keve-
rés mellett lassan 53 g CrO₃ és 80 g cc.H₂SO₄,
valamint 400 ml víz keverékéből álló Kiliani olda-
tot csepegtetünk. Kb. 15 perccel a Kiliani oldat
hozzáadása után narancssárga szín jelenik meg, ami
végig megmarad. Az oxidálószer hozzáadása után
kevés vizet adunk az oldathoz, hogy a CrO₃ viszkó-
zus csapadék formájában a lombik alján elkülönüljön.
A felső acetonos részt óvatosan leöntjük és az
alsó krómsavas, vizes fázist óvatosan acetonnal mos-
suk. Az összegyűjtött acetonos fázist NaOH-val
neutralizáljuk. Nagymennyiségű vizet adva az aceto-
nos részhez a XXII. kvantitatively kiválik. A kristályos

anyagot szűrjük és metanolból átkristályosítjuk.

Op: 179-180°C; $[\alpha]_D = + 71^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,0; kloroform); ms., számított értékek XVIII-nál.

/Irodalmi op: 178-179°C; $[\alpha]_D^{20} = + 73,5^\circ$ (dioxán)/

Talált: C 68,78 H 8,81 %.

$\checkmark_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1720, 1690 (C:O), 1250, 1030 (C.O.-acetát)
cm⁻¹.

3 α ,7 α -diacetoxi-12-ketoxim-metil-kolanát /XXIII/.

Az oximot a XXII-ből készítettük etanolban hidroxil-amin-HCl-al vízmentes nátriumacetát jelenlétében. Az izolált és metanolból átkristályosított anyag op: 99-100°C; $[\alpha]_D = + 160^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,0; kloroform); ms., stb. XIX-nél.

Talált: C 66,97 H 8,69 %

$\checkmark_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3450 (OH), 1720 (C:O), 1630 (C:N),
1250, 1030 (C.O.-acetát), cm⁻¹.

3 α ,7 α -diacetoxi-12-ketoxim-metil-kolanát Beckmann átrendezése.

Ha 0,005 mol XXIII-ből indultunk ki és az átrendezést szobahőmérsékleten piridinben végezzük

PAABSzK1 jelenlétében, akkor 2,2 g nyers terméket kapunk az extrahálószer lepárlása után. Az oszlop-kromatográfiás elválasztás végül a 3 α ,7 α -diacetoxi-12-keto-12a-aza-C-homo-metil-kolanáthoz /XXIV/ vezetett.

Olvadáspontja: 93-95°C; $[\alpha]_D = + 37^\circ \pm 2^\circ$
(c = 1,0; kloroform), ms., stb. XIX.-nél.

Talált: C 67,05 H 8,71 N 2,75 %.

✓ KBr 3450 (NH), 1720 (C=O), 1650 (C=O, NH),
max 1250 (C=O.-acetát) cm⁻¹.

3 α ,7 α -diacetoxi-12-keto-metil-kolanát Schmidt-reakciója.

2,87 g (0,005 mol) XXII.-t 20 ml száraz benzolban oldunk és 2,5 ml konc. kénsavat rétegsünk alá. Állandó keverés mellett - ahogy azt korábban leírtuk - számított mennyiségű hidrazosav benzolos oldatát adva hozzá szobahőmérsékleten még 1 órát keverjük. Jégreöntve és a szokványos módon izolálva az anyagot sárgás-barna olajhoz jutunk, amelyből kromatografálás után egy a XXIV-es laktámmal megegyező fizikai sajátságú laktámot izoláltunk.

3- β -szeko-3 α -amino-12 α -oxi-kolán-dikarbonsav
(3. 24).

Az V-ös anyagot 8t órát 5 % metanolos káliumhidroxidban visszafolyatva a XXV-ös szeko-amino-dikarbonsavat izoláltuk. A primer amint a pozitív jódaázid próbával, a dikarbonsav jelleget az epesavak vizsgálatánál is használatos mikro-titrálással (60, 61) igazoltuk. (Mindkét módszer szerkezetigazolásra később is használtuk és a továbbiakban csak azok pozitív vagy negatív voltáról teszünk említést.)

Az izolált anyag op-ja a metanolból történő többszöri átkristályosítás után 240-244°C;

$[\alpha]_D = + 40^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,5; metanol); ms: 423,6.

Analízis (C₂₄H₄₁O₅N)

Számított: C 68,05 H 9,75 N 3,30 %

Talált: C 68,08 H 9,72 N 3,40 %.

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3500, 3350 (OH, NH₂), 1700, 1670 (C=O)
cm⁻¹.

3-.3a-szeko-3a-amino-12 α -oxi-dimetil-kolanát.

A XXV-öt néhány ml metanolban oldjuk és éteres oldatban hűtés mellett diazometán felesleggel metilezzük. 24 órát állni hagyjuk szobahőmérsékleten, majd szűrjük és vákuumban szárazra pároljuk. A maradék sárga ragacs, amit izolálás nélkül felhasználunk a kvaterner vegyület készítésére.

3-.3a-szeko-12 α -oxi-dimetil-kolanát-3a-trimetil-
-ammónium-jodid (XXVII) (62. 63).

500 mg XXV-öt 100 ml metanolban oldunk és 1 N metanos KOH-ot fenolftalein jelenlétében az indikátor halvány rózsaszín átesapásáig. Az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot 1 órán át vákuumban szárítjuk. Maradékhoz 30 ml absz. metanolt, és 50 g metiljodidot adunk és így 3 napig nedvesség kizárása mellett visszafolyatjuk. Visszafolyatás közben 8-10 óránként ellenőrizzük a pH-t és 1 N KOH-val pH 8-9 között tartjuk. A reakcióidő alatt kb. 5 cm³ 1 N lugot kell az oldathoz tenni. A reakció lejátszódása után a sárga maradékot kloroformmal extraháljuk, az oldószert CaCl₂-al szárítjuk és vákuumban le-

pároljuk. Az olajos maradék acetontól kristályosítható. Az izolált termék op-ja: $280-85^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} = +55^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,5$; kloroform); ms: 593,6.

Analízis ($\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{ONH}$)

Számított: C 54,63 H 8,15 N 2,35 J⁽⁻⁾ 21,37 %.

Talált: C 54,68 H 8,20 N 2,39 J⁽⁻⁾ 22,1 %.

✓ KBr max. 3450, 3300 (OH, NH_2), 1690, 1620 (C=O)
cm⁻¹.

A XXVII Hofmann lebontása XXVIII-á.

A lebontást Heusser és munkatársai közleményeiben (62, 63) leírt módszerrel etilén-glikolban lug jelenlétében végeztük.

A XXVII.-t 10 cm³ etilén-glikol, 5 cm³ víz és 2 g KOH jelenlétében addig melegítjük Erlenmeyer lombikban míg a trimetilamin szag érezhető ($135-140^{\circ}\text{C}$). Azután visszafolyós hűtőt teszünk a lombikra és enyhe N_2 -átáramoltatás mellett a reakcióelegyet $180-190^{\circ}\text{C}$ -on tartjuk. A már hideg oldathoz jeges vizet adunk és kloroformmá| extraháljuk. Utána az oldatot megsavanyítjuk és ismét kloroformmal extraháljuk. A kloroformot CaCl_2 -al szárítjuk és lepároljuk, a telítetlen savat ace-

tonból kristályosítjuk.

Az anyag fizikai állandói: op: 116-122°C;

$[\alpha]_D = + 98^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,025; kloroform);

ms: 434,62.

Analízis ($C_{26}H_{42}O_5$):

Számított: C 71,83 H 9,74 %

Talált: C 71,85 H 9,78 %.

$\sqrt{\text{KBr}}_{\text{max.}} \quad 3400, 3250 \text{ (OH)}, 1720 \text{ (C:O)}, 1640 \text{ (CH:CH)}$
 $\text{cm}^{-1}.$

3-3a-szeko-3-amino-12 α -oxi-kolán-dikarbonsav

(3a. 24) (XXVI).

A VI-t az V-höz hasonlóan metanolos kálium-hidroxiddal hidrolizáljuk és a végterméket izoláljuk. A hidrolizist neutralizálás követi és a kivált csapadékot szűrjük. Metanolból átkristályosítva nyerjük a XXVI-t.

Op: 268-70°C; $[\alpha]_D = + 50^\circ \pm 2^\circ$ (c=1,0; kloroform) (ms és egyéb számított adatokat lásd a XXV-nél).

Talált: C 68,10 H 9,72 N 3,22 %

$\sqrt{\text{KBr}}_{\text{max.}} \quad 3350, 3250 \text{ (OH:NH}_2\text{)}; 1620 \text{ (C.O)} \text{ cm}^{-1}.$

3-,3a-szeko-3-amino-12 α -oxi-dimetil-kolanát

Az előzőhöz hasonlóan éteres diazometán felesleggel készült és az oldószer lepárlása után nyert felhasználást.

3-,3a-szeko-12 α -oxi-dimetil-kolanát-3-trimetil-ammónium-jodid (XXIX).

Heusser és munkatársai (62, 63) által használt és korábban részletezett módszerrel készült.
Op: 295-300°C; $[\alpha]_D = + 50^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,5; kloroform) (ms, C, H, N, J számított értékeket lásd a XXVII-nél).

Talált: C 54,59 H 8,20 N 2,42 J⁽⁻⁾ 21,8 %.

$\sqrt{\text{KBr max.}}$ 3450, 3350 (OH, NH₂), 1700, 1650 (C.O) cm⁻¹.

A XXIX. Hofmann lebontása XXX-á.

A Hofmann lebontást az előzőekben megadott módszerrel elvégezve a XXX-t izoláltuk.

Op: 135-39°C; $[\alpha]_D = + 105^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,25; kloroform) ms: 434,62; (a többi számított adatot lásd XXVIII.-nél).

Analízis (C₂₆H₄₂O₅):

Talált: C 71,86 H 9,75 %.

✓ KBr max. 3350, 3200 (OH), 1680 (C:O), 1620 (CH: CH) cm^{-1} .

6-,6a-szeko-5-amin-3 α -oxi-kolán-dikarbonsav
(6a, 24) (XXXI).

A XIV-es anyagot 5 %-os metanolos kálium-hidroxiddal visszafolyatva hidrolizáljuk XXXI-é. A feldolgozás azonos a korábbi hidroliziseknél leirtakkal.

Az anyag pozitív jódazid próbát mutat és a keletkező új karboxil-csoport mikrotitrálással kimutatható. $\text{Op: } 275-80^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}$ = (az anyag oldhatatlansága miatt nem mérhető). (Ms, számított adatok a XXV.-el azonosak).

Talált: C 68,02 H 9,70 N 3,35 %.

✓ KBr max. 3300, 3220 (OH, NH_2); 1680, 1630 (C:O) cm^{-1} .

6-,6a-szeko-5-amino-3 α -oxi-dimetil-kolanát.

A XXXI.-ből éteres diazometánnal készült és identifikálás nélkül felhasználtuk a kvaterner készítéséhez.

6-,6a-szeko-3~~x~~-oxi-dimetil-kolanát-5-trimetil-
ammónium-iodid (XXXII).

Az előbbi anyagból készült mint az előzőek
Heusser és munkatársai (62, 63) módszerével.

Op: 180-190°C; $[\alpha]_D = + 13^\circ \pm 2^\circ$ (c=0,63;
kloroform), (ms, számított adatok stb. lásd
XXVII-nél).

Talált: C 54,60 H 8,12 N 2,30 J⁽⁻⁾ 21,60 %.

$\sqrt{\text{KBr}}_{\text{max}}$ 3450 (OH), 1650 (C:O). 1150 (C:O.ámetil)
cm⁻¹.

A XXXII Hofmann lebontása XXXIII.-á.

A Hofmann lebontást az előzőekhez hasonlóan
végezve XXXIII.-t izoláltuk.

Op: 116-120°C; $[\alpha]_D = + 26^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,01; kloro-
form). Ms: 434,62.

Analízis (C₂₆H₄₂O₅)

Számított: C 71,86 H 9,74 %

Talált: C 71,90 H 9,76 %.

$\sqrt{\text{KBr}}_{\text{max}}$ 3500, 3450 (OH), 1690 (C:O), 1625
(CH:CH) cm⁻¹.

6-,6a-szeko-3-keto-kolén-4-dikarbonsav-dimetil-észter (XXXIV).

A XXXIII Oppenauer oxidációját Anliker és munkatársai (63) módszerével végeztük. Nevezetesen 0,653 g XXXIII-at 30 ml absz. toluol és 25 ml absz. ciklohexanonban oldva 3,5 g aluminium-tercier-butilát jelenlétében nedvesség kizárása mellett 22 órán át visszafolyattuk. Az oldószert ledesztilláltuk, a maradékhoz jeges vizet adtunk, majd kénsavval megsavanyítottuk. A vizes fázist kloroformmal extraháltuk és az organikus fázisokat egyesítve, majd vízzel neutrálisra mosva és szárítva lepároltuk. A maradékot neutr. Al_2O_3 -n tisztítottuk és metanol-izopropiléterből kristályosítottuk.

Op: 160-165°C; $[\alpha]_D = +90^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,2; metanol); ms: 432,61.

Analízis ($\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_5$):

Számított: C 72,19 H 9,32 %

Talált: C 72,22 H 9,35 %.

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3450, 3350 (OH), 1660, 1620 (CH:CH.C:O)
cm⁻¹.

7-,7a-szeko-8-amino-3 α ,12 α -dioxi-kolán-dikarbon-
sav (7, 24) (XXXV).

A XX lugos hidrolizise vezetett a XXXV-höz.

Op: 350°C felett; $[\alpha]_D = + 42^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,5;
metanol); ms: 425,59.

Analízis (C₂₄H₄₁O₆N)

Számított: C 65,57 H 9,40 N 3,18 %.

Talált: C 65,61 H 9,42 N 3,30 %.

✓ KBr max. 3450, 3300 (OH, NH₂), 1700, 1650, 1610
(C:O) cm⁻¹.

7-,7a-szeko-8-amino-3 α ,12 α -dioxi-dimetilkolánát

A XXXV-ből készült éteres diazometánnal és
tisztítás nélkül nyert további felhasználást.

7-,7a-szeko-3 α ,12 α -dioxi-dimetil-kolánát-8-tri-
metil-ammonium-iodid (XXXVI).

Az előzőekhez hasonlóan készült.

Op.: 206-208°C; $[\alpha]_D = + 200^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,2;
CHCl₃); ms: 637,65.

Analízis (C₃₉H₅₂O₆NJ):

Számított: C 54,62 H 8,22 N 2,19 J⁽⁻⁾ 19,9%

Talált: C 54,66 H 8,27 N 2,35 J⁽⁻⁾ 20,2%.

✓ KBr max. 3450 (OH), 1725, 1650 (C:O) cm^{-1} .

A XXXVI Hofmann-lebontása XXXVII-é.

Az előzőekkel analóg módon végeztük a Hofmann-bontást. Az izolált anyag op-ja: $102-8^{\circ}\text{C}$;
 $[\alpha]_{\text{D}} = + 57^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,25$; kloroform); ms: 450,62.

Analízis ($\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_6$):

Számított: C 69,31 H 9,39 %

Talált: C 69,30 H 9,42 %.

✓ KBr max. 3450 (OH), 1710 (C:O), 1650 (CH:CH) cm^{-1} .

7-,8-szeko-3,12-diketo-kolén-9/11/-dikarbonsav-
dimetilészter (XXXVIII).

A XXXVI-ből az előzőkhöz hasonló Oppenauer-oxidációval készült.

Op: $122-126^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} = + 72^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,25$; CHCl_3);
ms: 448,61.

Analízis ($\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_6$):

Számított: C 69,62 H 8,98 %

Talált: C 69,66 H 9,00 %.

✓ KBr max. 3300, 3250 (OH), 1670, 1610 (CH:CH.C:O)
 cm^{-1} .

12-,12a-szeko-13-amino-3 α -,7 α -dioxi-kolán-dikarbonsav (12. 24) (XXXIX).

A XXIV metanolos kálium-hidroxidos hidrolizisével készült. Pozitív jódazid próbát mutat és a keletkező dikarbonsavat mikrotitrálással mutattuk ki. Op: 256-63°C; $[\alpha]_D = -39^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,0; CHCl₃) (Ms, stb. lásd XXXVénél.)
Talált: C 65,60 H 9,45 N 3,25 %.

$\checkmark$ KBr max. 3400, 3300 (OH, NH₂), 1690, 1640, 1600 (C:O) cm⁻¹.

12-,12a-szeko-13-amino-3 α -,7 α -dioxi-dimetil-kolanát.

A XXXIX-ből készült éteres diazometánnal és a következő lépéseknél nyert felhasználást.

12-,12a-szeko-3 α -,7 α -dioxi-dimetil-kolanát-13-trimetil-ammonium-jodid (XL).

Az előzőekhez hasonlóan készült. Op: 240-42°C; $[\alpha]_D = +11,5^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,7; CHCl₃); (ms. és egyéb számított adatokat lásd a XXXVI-nál.)
Talált: C 54,64 H 8,23 N 2,40 J⁽⁻⁾ 20,35 %.

$\checkmark$ KBr max 3500 (OH), 1640 (C:O), 1190 (C.O.6metil) cm⁻¹.

A XL Hofmann-bontása XLI-é.

A korábbi módszerrel történt a Hofmann-bontás.

Op: 160-70°C; $[\alpha]_D = + 71,4^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,1; kloroform); ms: 450,62.

Analízis ($C_{26}H_{42}O_6$):

Számított: C 69,31 H 9,39

Talált: C 69,35 H 9,42 %.

✓ $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ 3450, 3350 (OH), 1710 (C=O), 1620
(CH:CH) cm^{-1} .

AZ EREDMÉNYEK ÉRTÉKELÉSE ÉS ÖSSZEFOGLALÁSA

Epesav származékokból mono-ke-tonokat készítettünk (III, X, XVIII, XXII). A ke-tonok között voltak. A gyűrűs, B-gyűrűs és C-gyűrűs ke-tonok; nevezetesen 3-, 6-, 7-, 12-ke-tonok. A ke-tonokat Schmidt-reakcióval homo-laktámokká alakítottuk. Az epesav-metilészter-ke-tonok szabad hidroxil csoportjait acetilezéssel védtük. A laktámok rossz termeléssel keletkeztek és a kiindulási anyagoktól $n\text{-Al}_2\text{O}_3$ -on való kromatografálással választhatók el.

A Schmidt-reakciók a A-gyűrűs ke-ton esetét kivéve (V, VI), mindig egy laktámot eredményeztek (XIV, XX, XXIV).

Az említett ke-tonokból hidroxilamin-hidrokloriddal különböző körülmények között ketoximokat készítettünk (IV, XII, XIII, XIX, XXIII). Az eltérő körülmények ellenére egyik esetben sem sikerült oxim izoméreket elkülönítenünk.

Az oximokat Beckmann-átrendezve izolál-

tuk a jó termeléssel keletkező homo-laktámokat. Az átrendeződések során izolált homo-laktámok mindkét esetben azonosak voltak.

A további feladatunk a még ismeretlen szerkezetű homo-laktámok szerkezetigazolása volt.

Általában minden homo-laktám szerkezetigazolásánál azt a sablont követtük, hogy a homo-laktámokat metanolos lugban hidrolizáltuk (XXV, XXVI, XXXI, XXXV, XXXIX). A hidrolizist diazometános észteresítés követte, majd Heusser és munkatársai (62, 63) módszerével a kvaterner készítés (XXVII, XXIX, XXXII, XXXVI, XL). A kvaterner-metajodidok Hofmann-bontása vizes glükolban KOH jelenlétében telítetlen szekovegyületeket eredményezett (XXVIII, XXX, XXXIII, XXXVII, XLI). Azokban az esetekben ahol a Hofmann-bontást követően kettőskötés beépülés a gyűrűben történt (XXXIII, XXXVII) a keletkező termékeket Oppenauer oxidációval konjugált ketonná alakítottuk (XXXIV, XXXVIII) a szerkezetigazolás céljából.

Érdekes megfigyelésekre tettünk szert az epesav-ketoximok átrendezésénél, amennyiben - el-
lentétben korábbi tapasztalatainkkal - ebben az

esetben azon ketoximnál, ahol az oximhoz viszonyítva $\propto$ -helyzetben valamilyen helyettesítő van, mint a 12-ketoximnál csak elsőrendű Beckmann-átrendeződés játszódik le. Tehát nem keletkezik a másodrendű átrendeződés terméke a szeko-nitril. A 17-ketoximok Beckmann-átrendeződésénél gyakran előfordul a nitril keletkezése.

A tapasztalatainkból következik, ezekután, hogy a másodrendű Beckmann-átrendeződéshez szükség van - helyesebben inkább előmozdítja - olyan korlátozott konformációjú rendszer, ami ciklopentán gyűrűt tartalmaz, mint a ciklohexán gyűrűt tartalmazó, annak ellenére, hogy pl. mint esetünkben a ciklohexan-váz konformációja kétoldaltól is rögzítve van.

I R O D A L O M

- 1 Beckmann, E.: Ber., 22, 1931 (1889).
- 2 Hantzsch, A., Werner, A.: Ber., 23, 11 (1890).
- 3 Hantzsch, A.: Ber., 24, 13, 31, 51 (1891).
- 4 Ingold, C.K.: Structure and Mechanism of Organic Chemistry, G.Bell and Sons Ltd., London 1957.
- 5 Donaruma, L.G., Heldt, W.Z.: Org. Reacts., 11, 2, Wiley, New York (1960).
- 6 Hranisavljevic-Jakovljevic M., Pejkovie-Tadie I., Stojilkovic A.: J.Chrom., 12, 70 (1963).
- 7 Pejkovie-Tadie, I., Hranisavljevic-Jakovljevic, Nesic, S.: TLC, 160 old. (1963).
- 8 Morisawa, Y., : Agr. Biol. Chem. (Japan) 28, 796 (1964).
- 9 Hara, S., Oka, K., Ike, Y.: Chem. and Ind., 1967, 832.
- 10 Nachod, F.C., Phillips, W.D.: "Determination of Organic Structures by Physical Methods" Academic Press, New York (1962).

- 11 Ooskay, Gy., Vargha, L.: Tetrahedron 2, 140 (1958).
- 12 Matkovics, B., Tegyei, Zs.: Magyar.Kém.Foly., 74, 116 (1968).
- 13 Heard, R.D.H., Ryan, M.T., Bolker, H.I.: J.Org.Chem., 24, 172 (1957).
- 14 Tsuda, K., Hayatsu, R.: J.Am.Chem.Soc., 78, 4107 (1956).
- 15 Phillips, W.D.: Ann. N.Y. Acad. Sci., 70, 817 (1958).
- 16 Lustig, E.: J. Phys. Chem., 65, 491 (1961).
- 17 Mazur, R.H.: J. Org. Chem., 28, 248 (1963).
- 18 Wechter, W.I., Slomp, G.: Chem. and Ind. 1962, 41.
- 19 Dvolaitzky, M., Dreiding, A.S.: Helv. Chim. Acta, 48, 1988 (1965).
- 20 Tori, K., Aono, K.: J. Phys. Chem. 14, 136 (1964).
- 21 Meisenheimer, P.: Ber., 54, 3206 (1921).
- 22 Blatt, A.H.: J. Org. Chem. 20, 591 (1955).
- 23 Klimova, L.I., Szuvorov, N. N.: Zs. Obszcs. Him., 34, 1357 (1964).

- 24 Pfeiffer, A.: *Helv. Chim. Acta* 46, 936
(1963).
- 25 Beckmann, E.: *Ber.*, 19, 988 (1886).
- 26 Beckmann, E.: *Ber.*, 20, 1507 (1887).
- 27 Meisenheimer, P.: *Ann.*, 446, 205 (1926).
- 28 Blatt, A.H.: *Chem. Revs.*, 12, 215 (1939).
- 29 Jones, B.: *Chem. Revs.*, 35, 335 (1944).
- 30 Donaruma, L.G., Heldt, W.Z.: *Org. React.*
11, 2156 (1960).
- 31 Kenyon, J., Campbell, A.: *J. Chem. Soc.*
25 (1946).
- 32 Kenyon, J., Joung, D.P.: *J. Chem. Soc.*
263 (1941).
- 33 Kuhara, M., Matsuimya, K., Matsunami, N.:
Mem. Coll. Sci. Kyoto Imp.,
Univ., 1, 105 (1914).
- 34 Schmidt, K.F.: *Z. Angew. Chem.*, 36, 511
(1923).
- 35 Schmidt, K.F.: *Ber.*, 57, 704 (1924).
- 36 Schmidt, K.F.: *Ber.*, 58, 2413 (1925).
- 37 Oliveri-Mandala, E.: *Gazz. chim. Ital.*,
55, 271 (1925).

- 38 Hurd, C.D.: Org. Chem., Vol. 1, 699, Wiley,
New York (1938).
- 39 Briggs, L.H., Lyttleton, J.W.: J. Chem. Soc.,
421 (1943).
- 40 Smith, P.A.S.: J. Am. Chem. Soc., 70, 320
(1948).
- 41 Smith, P.A.S., Autoniades, A.P.: Tetrahed-
ron 9, 210 (1960).
- 42 Smith, P.A.S., Fieser, L.F.: J. Am. Chem.
Soc. 75, 6306 (1953).
- 43 Singh, H., Parashar, W. V., Padmanabhan, S.:
J. Scien. Ind. Res., 25, 200
(1966).
- 44 Shoppee, C.W., Akhtar, M.I., Lack, R.E.:
J. Chem. Soc., 1964, 3392.
- 45 Schenk, M.: Z. angew. Chem., 42, 61 (1929).
- 46 Hara, S.: Pharm. Bull. Tokyo, 3, (1955),
209.
- 47 Hara, S.: J. pharm. Soc. Japan, 78 (1958),
1027.
- 48 Matkovics, B., Tegyei, Zs.: Magy. Kém. Foly.,
74, 516 (1968).

- 49 Shoppee, C.W., Lack, R.E., Newman, B.C.:
J. Chem. Soc., 1964, 3388.
- 50 Shoppee, C.W., Krueger, A., Mirrington, R.N.:
J. Chem. Soc., 1962, 1050.
- 51 Matkovics, B., Göndös, Gy., Tegyei, Zs.:
Magy. Kém. Foly., 72, 303
(1966).
- 52 Wolff, H.: Org. Reacts., 3, 315, Wiley New
York (1946).
- 53 Doorenbos, N.I., Havranek, R.E.: J. Org.
Chem. 30, 2474 (1965).
- 54 Reichstein, T., Sorkin, M.: Helv. Chim.
Acta 25, 797 (1942).
- 55 Bueckhardt, V., Reichstein, T.: Helv. Chim.
Acta, 25, 821 (1942).
- 56 Matkovics, B., Göndös, Gy.: Biol. Kézl.
25, 821 (1942).
- 57 Hoehn, W. H., Linsk, J.: J. Am. Chem.
68, 1855 (1946).
- 58 Corey, E.J.: J. Am. Soc. 76, 175 (1954).

- 59 Hofmann, A.F.: Acta Chem. Scand. 17,
173, (1963).
- 60 Matkovics, B., Tegyei, Zs.: Magyar. Kém.
Foly., 73, 431 (1967).
- 61 Lieb, H., Schöninger, W.: Szerves félmik-
ró preparátumok., Mészaki
Könyvkiadó, Budapest (1965).
- 62 Heusser, H., Wohlfahrt, J., Müller, M.,
Anliker, R.: Helv. Chim. Acta 38,
1399 (1955).
- 63 Anliker, R., Müller, M., Wohlfahrt, J.,
Heusser, H.: Helv. Chim. Acta 38,
1404 (1955).

Köszönettel tartozom Dr. Kovács Kálmán
professzor urnak, hogy intézetében lehetővé
tette doktori értekezésem elkészítését.

Ugyanesak köszönettel tartozom Dr. Matkovics
Béla docens urnak a téma kiadásáért és vezeté-
séért, valamint munkám során felmerült gyakor-
lati problémák megoldásában nyújtott sokrétű se-
gítségéért.

Köszönet illeti az analitikai laboratórium
dolgozóit az analízisekért, Fülöp Józsefet és
Ferenczi Richárdot a technikai segítségért.

