

TRIMETILÉN-, TETRAMETILÉN- és PENTAMETILÉNAZETIDIN-
SZÁRMAZÉKOK KÉPZŐDÉSÉNEK KINETIKAI VIZSGÁLATA

Szeghy Andrea
doktori disszertációja

József Attila Tudományegyetem Szerves Kémiai Intézete

1976

TARTALOM

	Oldal
I. BEVEZETÉS	1
II. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	3
III. KISÉRLETI EREDMÉNYEK	16
III.1. A kiindulási vegyületek szintézise ..	16
III.2. A kinetikai mérések kivitelezése	27
III.3. A kísérleti eredmények értékelése ...	48
IV. KISÉRLETI RÉSZ	55
V. ÖSSZEFOGLALÁS	69
VI. IRODALOM	70

B1412



I. BEVEZETÉS

A szerves kémiai kutatás egyik legintenzívebben művelt területe a konfiguráció és konformáció reakciósebességet befolyásoló hatásának tanulmányozása. Ezeknél a vizsgálatoknál gyakran szerepelnek az aminoalkoholok modellvegyületeként. Az aminoalkoholok molekulájában a két funkciós csoport együttes jelenléte sokféle átalakítást tesz lehetővé. Fiziológiai és gyógyszer-kémiai szempontból is jelentős anyagokat találunk az aminoalkoholok között. Ezek a szempontok indokolják a velük való beható foglalkozást.

BRUCKNER, FODOR és munkatársai, valamint WELSH az 1,2-aminoalkoholoknál vizsgálta az $N \rightarrow O$ acilvándorlás mechanizmusát. Később az 1,2-aminoalkoholok sztereospecifikus reakcióival, acilszármazékaik $N \rightarrow O$ acilvándorlási reakcióival behatóan foglalkoztak mind az alifás, mind az aliciklusos sorban, azonban az 1,3-aminoalkoholok hasonló reakcióit kevésbé vizsgálták.

A ciklopentán-, ciklohexán- és cikloheptánvázis cisz- és transz-1,3-aminoalkoholok N-benzoil-származékainak $N \rightarrow O$ acilvándorlási reakcióját kinetikai módszerekkel BERNÁTH és munkatársai tanulmányozták.

Az $N \rightarrow O$ acilvándorlási reakciók sebességét a

gyűrűs átmeneti állapotok képződésének lehetősége döntően befolyásolja. Ezért célszerűnek látszott a gyűrűtagszám, konfiguráció, konformáció reakciósebességet befolyásoló hatásának tanulmányozására az aminoalkoholok N-acil-származékai mellett olyan modellvegyületet választani, ahol az átmeneti állapotok képződésének reakciósebességet befolyásoló hatása közvetlenül érvényesül azáltal, hogy az átmeneti termék végtermékké stabilizálódik. Választásunk ezért az aminoalkoholokból nukleofil szubsztitúcióval elkészíthető 2-/bróm-metil/-cikloalkil-aminok azetidénné történő gyűrűzárási reakciójának vizsgálatára esett. Ebbe a munkába kapcsolódtam be. Feladatom volt egyrészt az aminoalkoholokból levezethető 2-/bróm-metil/-cikloalkil-aminok kondenzáltvázas azetidinné történő gyűrűzárási reakciójának kinetikai vizsgálata, másrészt a szomszédcsoport részvétel vizsgálata céljából elkészített referencia vegyületeknek tekinthető /bróm-metil/-ciklopentán, /bróm-metil/-ciklohexán és /bróm-metil/-cikloheptán szolvólízis reakcióinak kinetikai tanulmányozása.

II. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Az azetidinek 1940-ig viszonylag kevés figyelmet keltettek, ellentétben a nitrogénatomot tartalmazó öt és hattagu telített heterociklusokkal /pirrolidin- és piperidin-származékok/, amelyeket részletesen vizsgáltak. Ennek oka abban rejlik, hogy az azetidinek természetes előfordulása igen korlátozott, csupán néhány alkaloidban található meg biciklus, vagy triciklus részeként.

Később farmakológiai vonatkozások következtében, valamint a kisgyűrűs vegyületek kutatására irányuló elméleti szerves kémiai és reakciómechanizmus vizsgálat tárgyú munkák kapcsán az azetidin-származékok vizsgálata is előtérbe került. Az azetidin-származékok vizsgálatát az elméleti érdekesség mellett az is előmozdította, hogy a penicillin, majd később a kefalosporin molekulájában az azetidínon szerkezeti elemet ismerték fel.

Az azetidinek és etilénimineket alkilező hatás szempontjából rokon vegyületek. Mivel az utóbbiak között fontos citosztatikus hatású anyagok találhatók, ezért számos azetidin-származékot szintetizáltak. Mind az azetidinek, mind az etilénimineket képződése aminovegyületek halogénszármazékaiból, illetve amino-

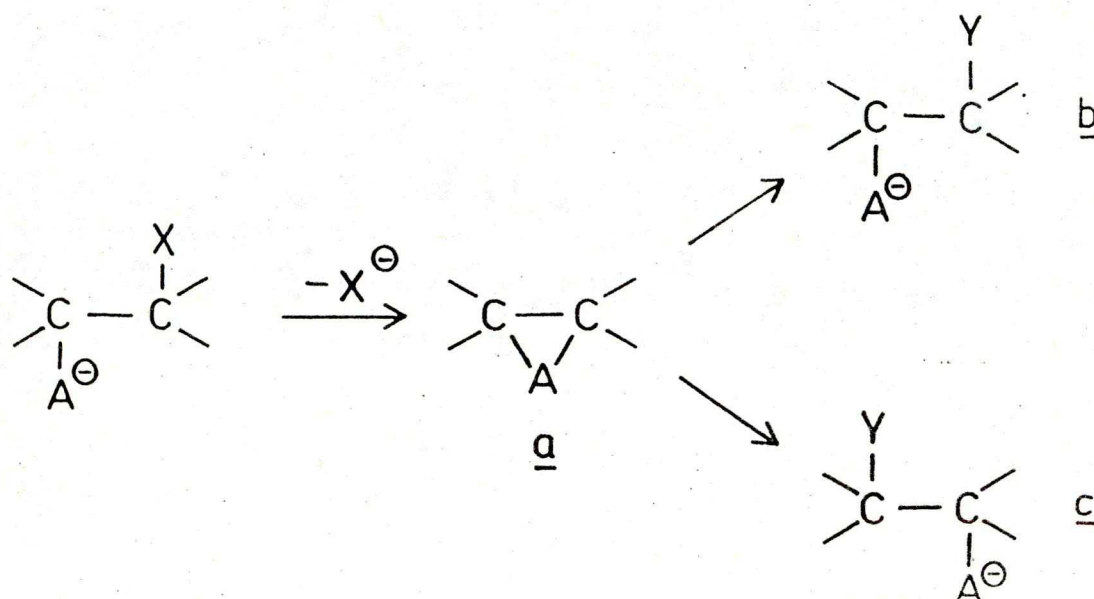
alkoholok alkil-, vagy aril-szulfonát-származékaiból történhet. A halogén-szén kovalens kötés hasadásával karbóniumion képződik. A karbóniumion képes reagálni a biológiai rendszerek elektronokban gazdag funkciós csoportjaival, így pl. a fehérjék szulfhidrilcsoportjával, vagy aminocsoportjával, valamint egyéb aminokkal [1].

Az aminoszubsztituált alkilhaloidok gyűrűzárási reakciókra hajlamosak. A gyűrűzárási folyamatban a szabad aminocsoport mint szomszédcsoporthoz vehet részt és hatására nitrogénatomot tartalmazó három-, négy-, öt-, vagy hattagú heterociklusos vegyületek képződnek [2].

A szomszédcsoporthoz részvétel olyan reakciók megjelölésére szolgál, melyeknél a molekula reaktív centruma és a szomszédságában lévő reakcióképes csoport között részleges, vagy valóságos kötés kialakulása történik [3]. Ha valamely szubsztitúciós reakcióban szomszédcsoporthoz is résztvesz, akkor első lépésben gyűrűs közti termék képződik. Ez lehet stabil termék-lakton, gyűrűs éter- de lehet rövidéletű köztitermék is. A végtermék szerkezetét az átmeneti termék felnyílási helye határozza meg.

Negatív töltéssel rendelkező szomszédcsoporthoz A^- nukleofil szubsztitúciós reakciókban való részvétele esetében semleges átmeneti termék a keletke-

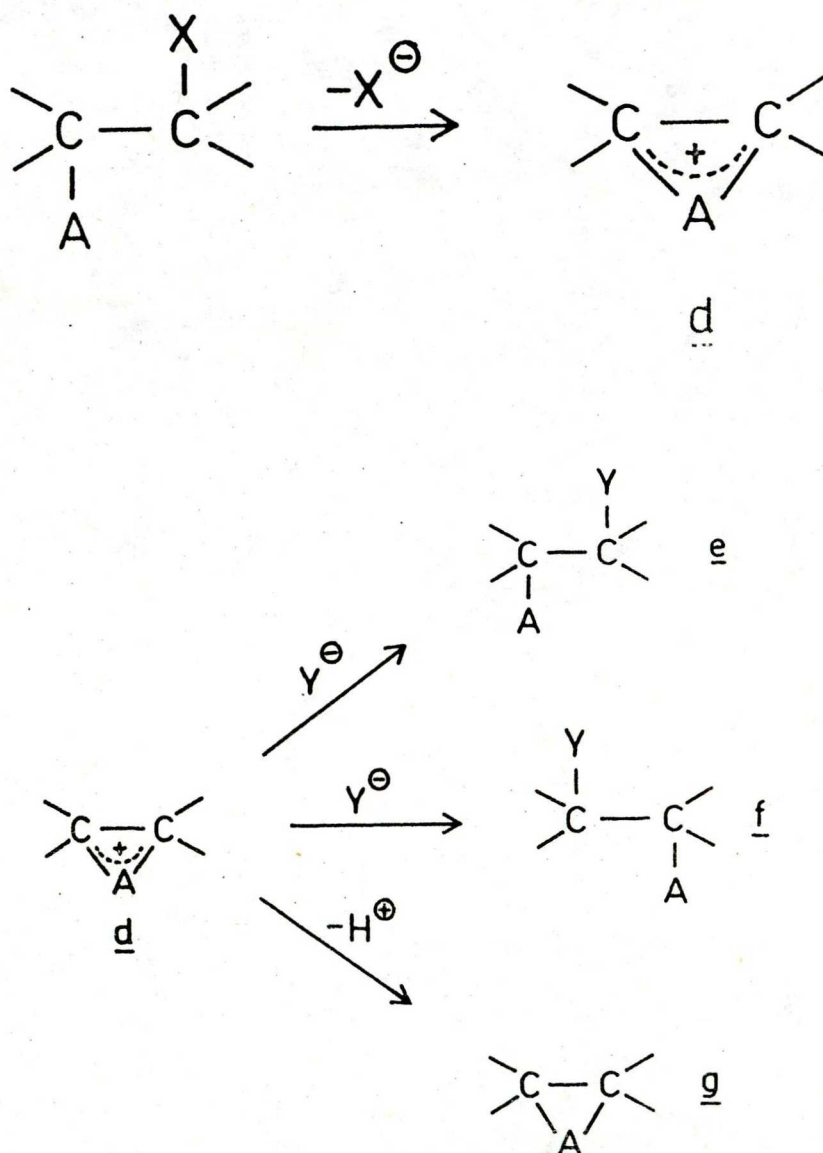
zik, amely stabil és végtermékké is alakulhat. A köz-
titermék továbbalakulása a kiindulási vegyülettel
azonos konfigurációjú /b/, illetve átrendeződött
szubsztitúciós terméket /c/ eredményezhet /1. ábra/.



1. ábra

A töltéssel nem rendelkező szomszédcsoporthoz /A/ a nukleofil szubsztitúciós folyamatokban gyűrűs kati-
ont /d/ képez, amelynek a továbbalakulása részben nor-
mális /e/, részben átrendeződött termékhez /f/ vezet-
het, de töltéskiegyenlítődés révén stabilizálódhat
/g/ is /2. ábra/.

Más esetben a szomszédcsoporthoz részvételt a reak-
ciósebesség tanulmányozásával is észlelhetjük [4]. Ha



2. ábra

a szomszédcsoport által stabilizált termék kialakulása a sebességmeghatározó lépéshez tartozik, akkor lényeges befolyással van a reakció sebességére. Amennyiben a szomszédcsoport részvétel a reakciósebesség növekedésével jár, a folyamat anchimerikus gyorsításá-

ról beszélünk [5]. Az anchimerikus hatás érzékeléséhez a vizsgált rendszerhez nagymértékben hasonló modell-, vagy referencia-vegyülettel történő összehasonlításra van szükség.

Gyűrűzárási reakcióknál szoros kapcsolat van a gyűrűzáras sebessége és a gyűrűtagszám között. A gyűrűképzéshez a megfelelő közelítés valószínűsége a háromtaguaknál a legkedvezőbb és a lánchossz növekedésével csökken. A gyűrűtagszámon kívül figyelembe kell venni egy kedvezőtlen feszültségi faktor szerepét is, amely a háromtól a hattagu gyűrűig csökken, majd ismét nő a kilenctaguakig [6].

A sztérikus feszültségnek három forrása van: a van der Waals rádiusz okozta feszültség, a kötési szögek torzulása és a "back strain" hatás [7, 8].

Szintetikus és kinetikai tanulmányokból kitűnt, hogy a gyűrűzárásnál fellépő tényezők együttes hatása folytán, változó gyűrűtagszámú nitrogéntartalmu heterociklusos vegyületek képződésénél gyűrűzáráskor a következő sorrend alakul ki: $5 > 6 > 3 > 4$ [9, 10, 11].

A gyűrűzáras erősen függ a sztereokémiai viszonyoktól is. A γ -amino-haloidok azetidinné történő gyűrűzárási reakciójának függését a sztereokémiai viszonyoktól GROB [12] vizsgálta kinetikai módszerekkel. Megállapította, hogy intramolekuláris gyűrűzárási reakcióval történő azetidinképződés a lehetséges reakcióutak egyike. A folyamat a sztereokémiai viszonyoknak

megfelelően fragmentáció, elimináció és dimerizáció irányába is végbe mehet. Ha lassu a gyűrűzárás folyamata, verseny alakulhat ki a különböző típusu reakciók között. Ilyen esetben a termék összetétele a versenyző reakciók relatív sebességétől függ [12].

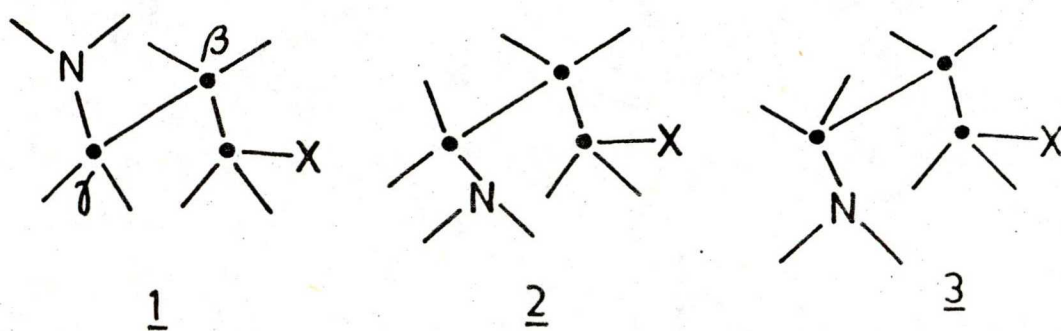
A γ -amino-halogén-származékok reakcióinál két mechanizmust tételez fel: egy egylépéses /concerted/ és egy kétlépéses folyamatot. Mindkettő kinetikusan elsőrendű.

Az egylépéses folyamatban a halogén ionizációját az aminocsoport elektronküldő sajátsága folytán támogatja. Ezen az uton főként fragmentáció következik be sebességnövekedéssel. Az egylépéses folyamat bekövetkezésénél fontos sztereokémiai követelmény, hogy a reakcióban érintett minden kötés és a nitrogénatom kötetlen elektronpárja ugyanabban a síkban helyezkedjen el, vagy két olyan síkban, amely keresztetzi a $C_\beta-C_\gamma$ kötést. A koplanáris nyitott forma /1/ a sztereoelektronikusan kedvezményezett konformáció. A $C_\gamma-N$ kötés forgatása a $C_\beta-C_\gamma$ kötés mentén egy ferde /2/ és egy fedett formát /3/ ad. Minden ilyen rotamerben átlapolás van, amely kedvező a fragmentáció végbemenetelére.

Bár a nyiltláncu γ -amino-haloidoknál meg van a lehetőség arra, hogy koplanáris nyitott konformációt vegyenek fel, a $C_\alpha C_\beta$, $C_\beta C_\gamma$ és C-N kötések szabad rotációja révén mégsem valószínű, hogy minden molekula



ilyen konformációju. Különösen nehéz létrehozni ilyen koplanáris nyitott konformációt a nálunk használt mervegűrűs rendszer esetében.



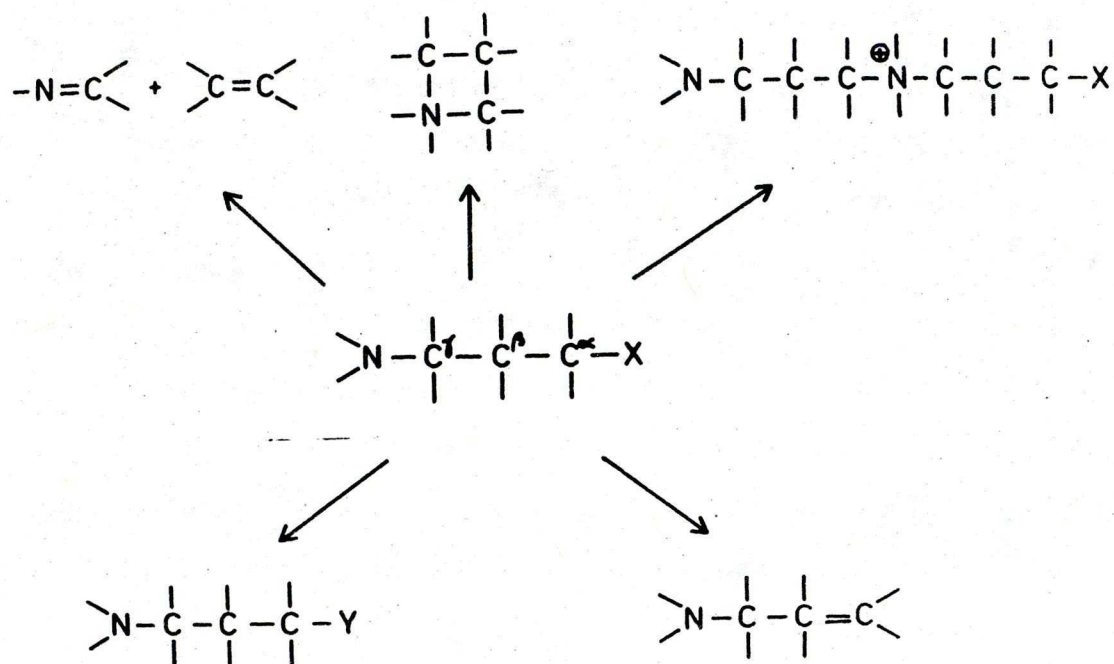
3. ábra

A kétlépéses folyamatban az aminocsoport nem vesz részt közvetlenül az ionizációs folyamatban, hanem karbóniumion keletkezik normál reakciósebességgel. A karbóniumion további lehetséges reakciói: szubsztitúció, elimináció, intramolekuláris gyűrűzárás /intramolekuláris kvaternerezés/, dimerizáció /intermolekuláris kvaternerezés/.

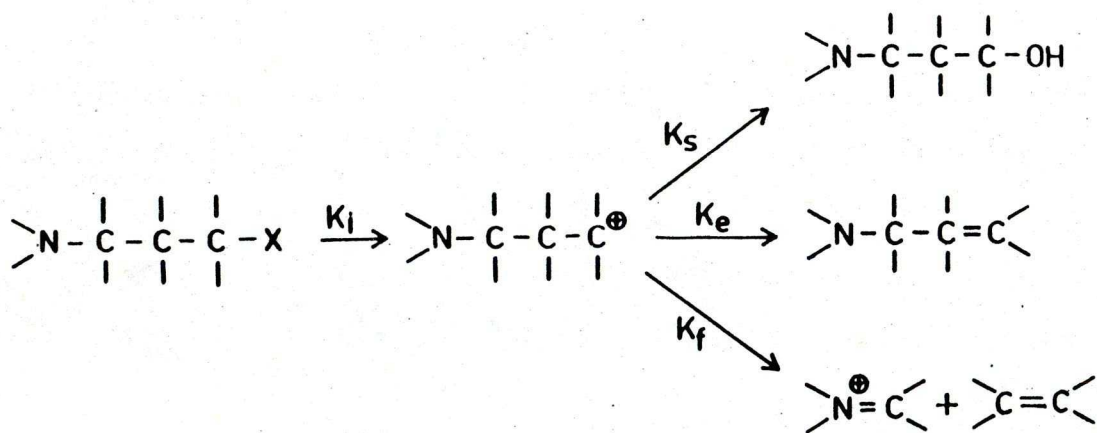
A kétlépéses folyamatnál egy lassu, sebességmeghatározó ionizációs lépést $/k_1/$ egy termékképző lépés $/k_s, k_g, k_f, \text{ stb.}/$ követ.

Kevés irodalmi adat ismert kondenzáltvázas aze-
tidin-származékok készítésére aliciklusos γ -amino-haloidokból.

GASSMANN és HECKEPT [13] a klóraminok reakciói kapcsán elkészítették az N-etil-6-aza-biciklo[3.2.0]-heptánt. Az N-klór-N-etil-/amino-metil/-ciklopentán-

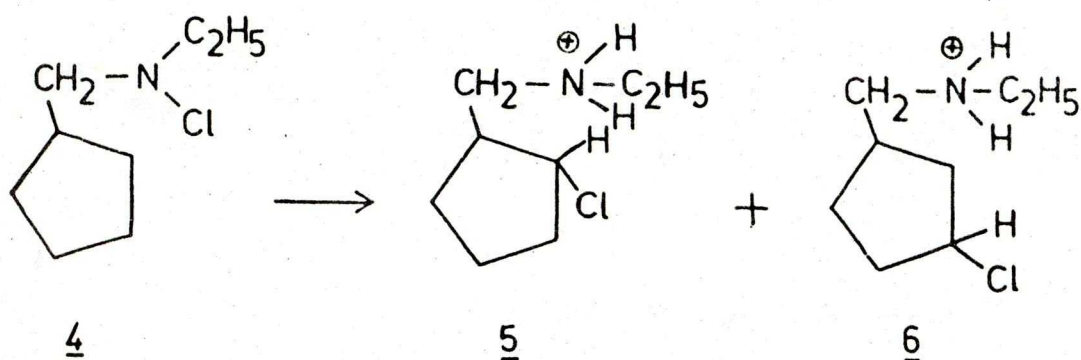


4. ábra



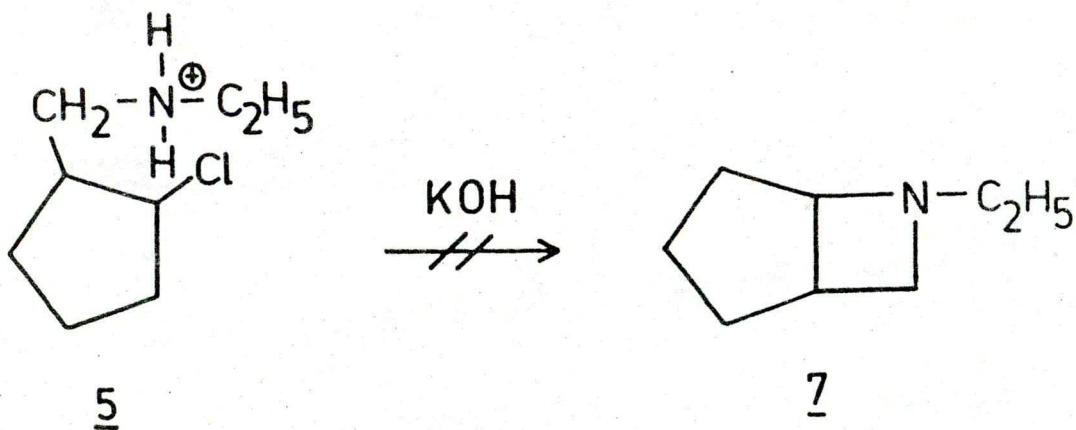
5. ábra

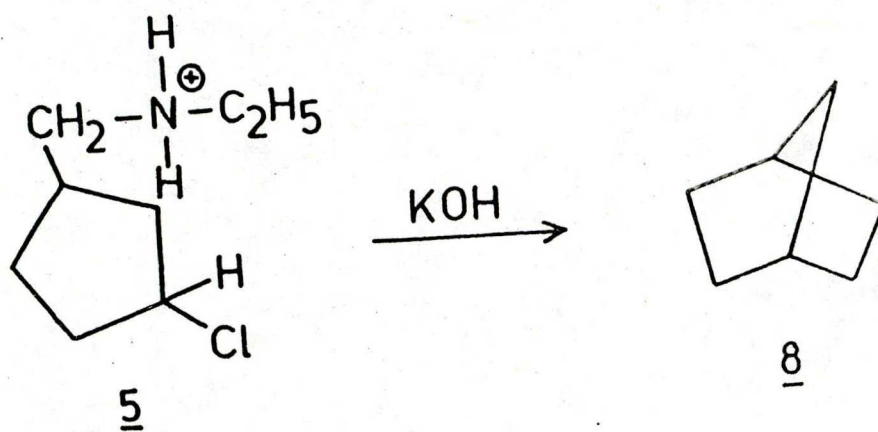
ból /4/ fotokémiai reakcióval, majd ezt követő lugos izomerizációval γ - és δ -klórszármazékok /5, 6/ képződtek, amelyek gyűrűt zártak.



6. ábra

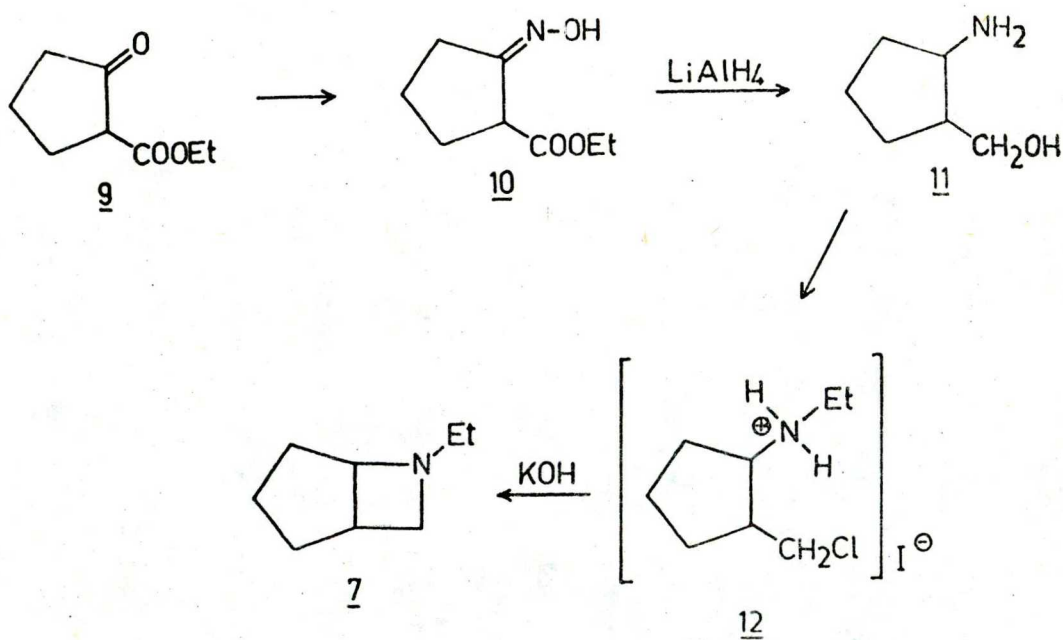
Az N-etil-6-aza-biciklo[3.2.0]heptánt /7/ kellett volna nyerniök a γ -helyzetű hidrogén eliminációjával, azonban csak az N-etil-2-aza-biciklo[2.2.1]heptánt /8/ nyerték a δ -helyzetű hidrogén elvonásával [13].





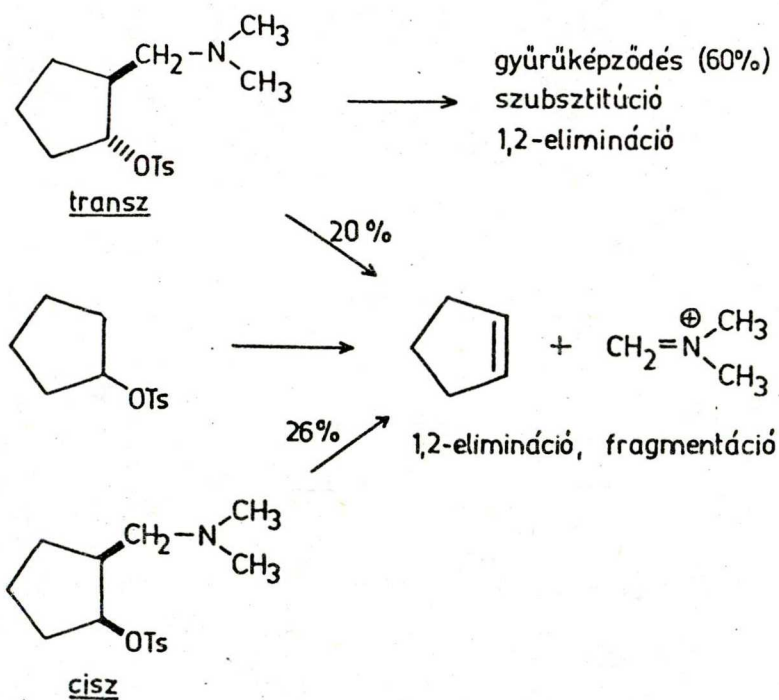
7. ábra

Vizsgálataikhoz a 7 azetidin-származékot az alábbi uton készítették el /8. ábra/.



8. ábra

Az etil-/2-oxo-1-ciklopentánkarboxilát/-ot /9/ oximná /10/ alakították, amelyet litium-[tetrahydro-alumínát|III|]-mal redukálva nyerték a megfelelő aminoalkoholt /11/. Ezt tionil-kloriddal, majd etil-jodiddal kezelték és az így kapott kvaterner só /12/ kálium-hidroxiddal N-etil-6-aza-biciklo[3.2.0]heptánná zárták /7/. Hangsúlyoznunk kell, hogy a kiindulási 2-/hidroximetil/-ciklopentil-amin nem volt sztereoegységes [13], és az amerikai szerzők a nyert azetidín-származék /7/ konfigurációját sem jelölték.

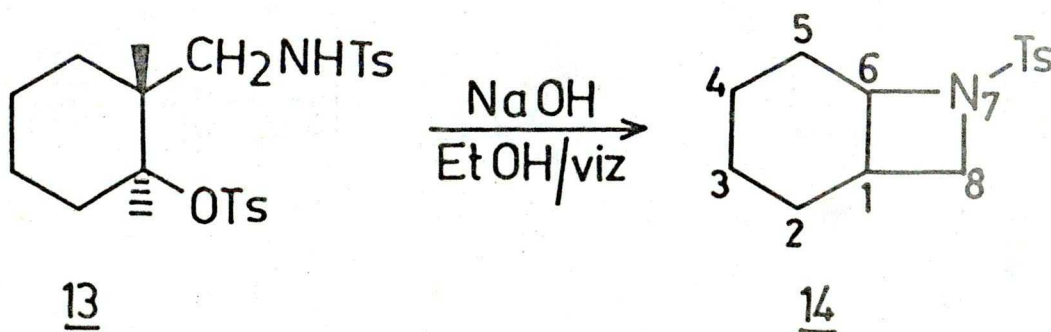


9. ábra

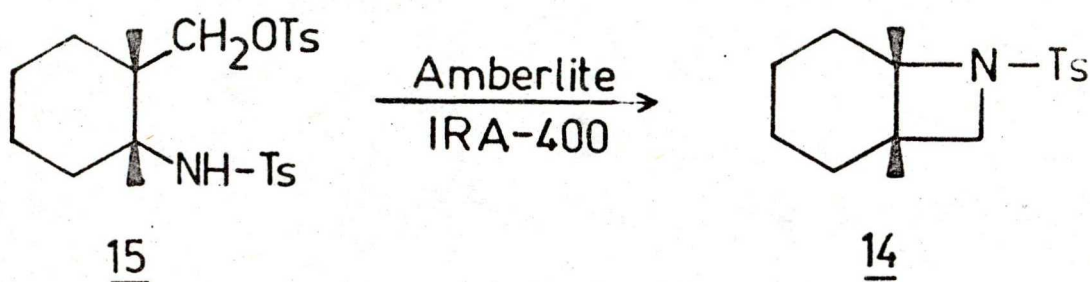
Mindkét izomer normális sebességgel szolvólizál, azonban mindkettő fragmentációs /20-26%/, ezenkívül szub-

sztituciós és eliminációs terméket is szolgáltat. A 9. ábrán bemutatott végtermékösszetétel többlépcsős folyamatra utal, amely karbóniumion köztitermék megjelenését valószínűsíti. A transz-izomer esetén szimultán gyűrűzárás megy végbe, mely során a ciklopentiltoloziláthoz viszonyítva egy mérsékelt reakciósebesség növekedés van. Ez megmutatkozik a 60%-os azetidín képződésben is.

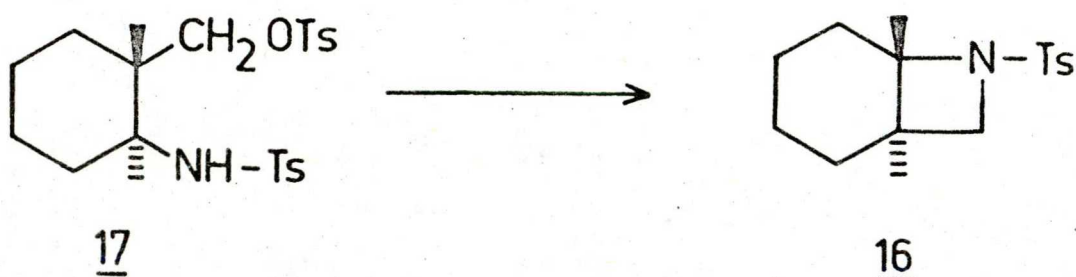
MORICONI és MAZZOCCHI [14] a feszült biciklusos vegyületek vizsgálatával kapcsolatban kondenzáltvázas aza-biciklobutánokat szintetizált. Az N,O-ditolzil-transz-2-/amino-metil/-ciklohexanol [13] vízes etanolos oldatban nátrium-hidroxid jelenlétében 22%-os termeléssel 7-tolzil-cisz-7-aza-biciklo-[4.2.0]oktánná alakul [14]. A reakció során az 1-es hidfő szénatomon inverzió következik be és így cisz-azetidín keletkezik.



A cisz azetidin szerkezetét más uton történő szintézissel igazolták. Az N,O-ditozil-cisz-2-/hidroximetil/-ciklohexil-amint /15/ hidroxil formában lévő IRA-400 Amberlite gyantán vezették át és gyakorlatilag kvantitatíve képződött az előző szintézis uton nyerttel azonos azetidin-származék /14/.



A megfelelő transz-7-tozil-7-aza-biciklo[4.2.0]oktánt /16/ az N,O-ditozil-transz-2-/hidroximetil/-ciklohexil-aminból /17/ készítették el.



Mivel az N,O-ditozil-transz-2-/hidroximetil/-ciklohexil-aminban a két szubsztituens ekvatoriális-ekvatoriális helyzetben kapcsolódik a ciklohexánvázhoz, a gyűrűzárás abszolút metanolban, nátrium-metilát segítségével 24 órás visszafolyatással is csak gyenge nyeredékkal valósítható meg.

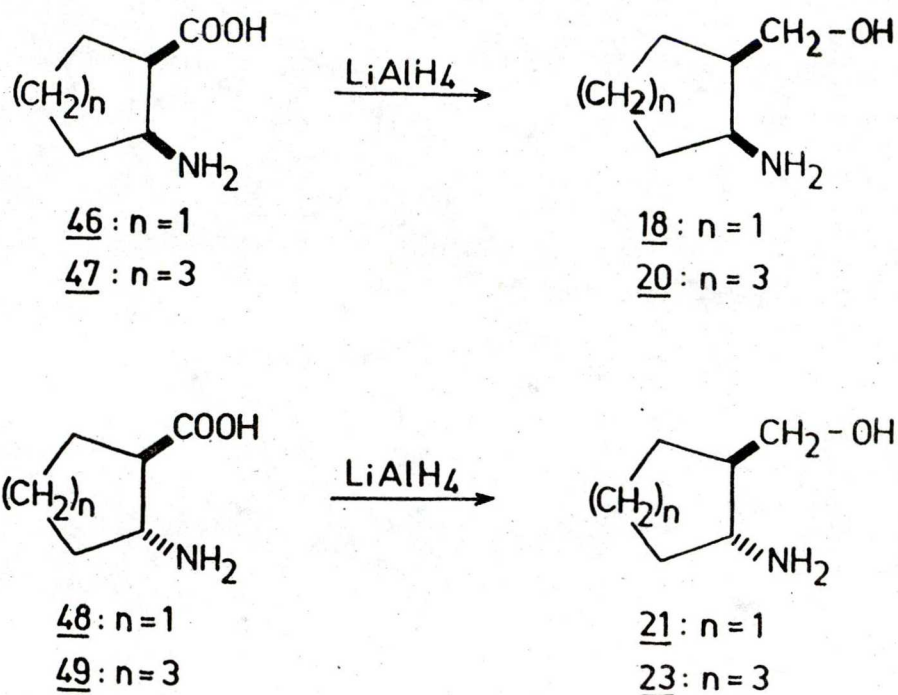
III. KISÉRLETI EREDMÉNYEK

III.1. A kiindulási anyagok szintézise

A cisz- és transz-2-/hidroxi-metil/-ciklopentil-amin /18, 21/ és a cisz- és transz-2-/hidroxi-metil/-cikloheptil-amin /20, 23/ sztereospecifikus szintézisét elsőként oldottuk meg. Bár a cisz-2-/hidroxi-metil/-ciklopentil-amin /18/ előállítását már GASSMANN és HECKERT [13] leírta, a reakcióút alapján feltételezhető volt, hogy a termék nem sztereoegységes.

A cisz- és transz-2-/hidroxi-metil/-ciklopentil-amint /18, 21/ és a cisz- és transz-2-/hidroxi-metil/-cikloheptil-amint /20, 23/ a cisz- és transz-2-amino-1-ciklopentánkarbonsavból /46, 48/ és a cisz- és transz-2-amino-1-cikloheptánkarbonsavból /47, 49/ litium-[tetrahydro-aluminát|III|]-mal végzett redukcióval állítottuk elő /10. ábra/.

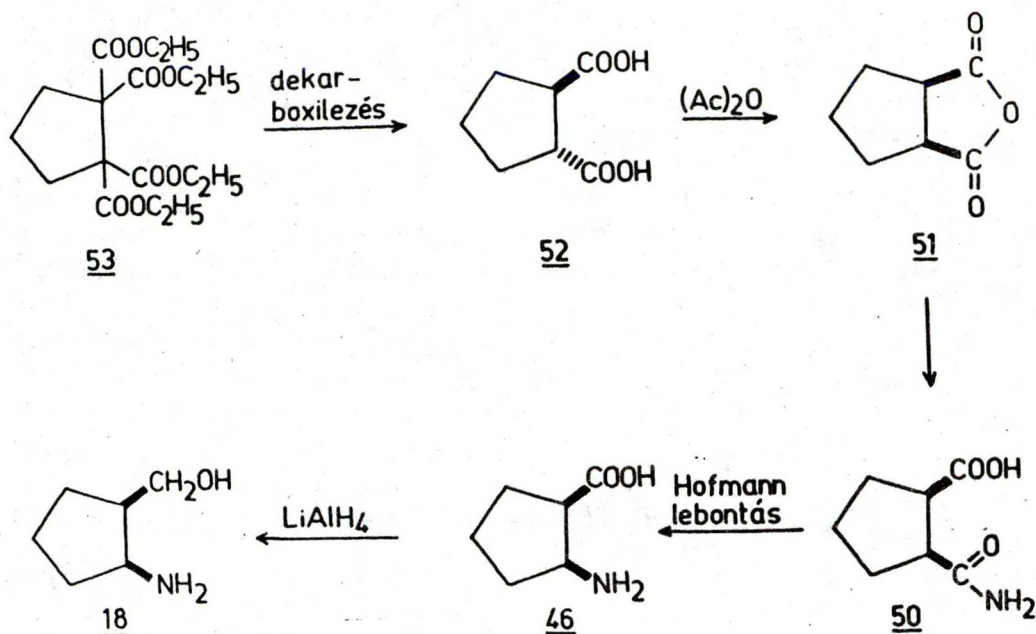
A cisz-2-amino-1-ciklopentánkarbonsavat /46/ PLIENINGER és SCHNEIDER [18] eljárása szerint cisz-2-karboxi-1-ciklopentánkarboxamid /50/ Hofmann-lebon-tásával készítettük el. Az 50 karboxamid előállításához szükséges ciklopentán-cisz-1,2-dikarbonsavan-hidrid /51/ készítésére több szintézis út ismert [19-25]. Mi a BAILEY és SORENSON által tökéletesített [22] Perkin-féle eljárás [19-21] módosításával nyer-



10. ábra

tük a ciklopentán-transz-1,2-dikarbonsavat /52/.

A ciklopentán-transz-1,2-dikarbonsav /52/ ciklopentán-cisz-1,2-dikarbonsavanhidriddé /51/ történő átalakítása - növelve az alkalmazott ecetsav anhidrid mennyiségét - az irodalomban megadottnál [23] lényegesen jobb termeléssel kivitelezhető. Az 51 anhidrid desztillálásakor visszamaradó szilárd maradékot benzol-petroléterből kristályosítva kitűnt, hogy főleg ciklopentán-transz-1,2-dikarbonsavból /52/ áll, mely tisztítás után az 51 anhidrid készítéséhez felhasználható és így a termelés tovább növelhető.



11. ábra

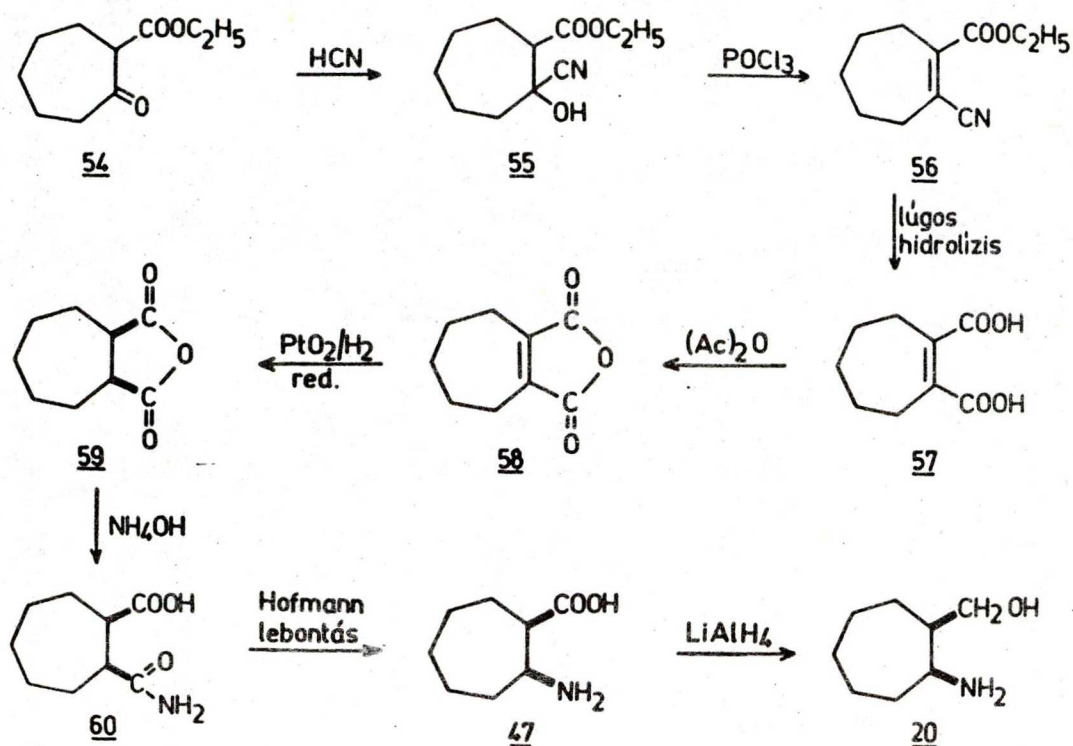
Az **50** Hofmann lebontásakor kapott termelési adat /82%/ jobb volt a PLIENINGER és SCHNEIDER által közölt [18] értéknél /70%/. Megemlítem, hogy a cisz-2-amino-1-ciklopentánkarbonsav /**46**/ olvadáspontját az irodalomban megadott [18] 202-204 °C helyett 223-224 °C-nak találtuk. Az előbbi hőmérsékleten az aminosav ugyanis csak átkristályosodott, de az új kristályforma olvadása 223-224 °C-on következett be /11. ábra/.

A cisz-2-amino-1-cikloheptánkarbonsav /**47**/ munkánkat megelőzően az irodalomban ismeretlen volt. Kézenfekvőnek látszott a PLIENINGER és SCHNEIDER által a ciklopentánvázis analóg készítésére leírt [18] eljárást a cikloheptánsorban is alkalmazni.

A cikloheptán-cisz-1,2-dikarbonsavanhidridet /59/ az aliciklusos vicinális dikarbonsavak konformációs sajátosságainak tanulmányozása céljából SICHER és munkatársai készítették el [26]. Munkájuk során az etil-/2-oxo-1-cikloheptánkarboxilát/-ból /54/ kiindulva hidrogén-cianiddal etil-/2-ciano-2-hidroxi-1-cikloheptánkarboxilát/-ot /55/ állították elő, amelyből vízelvonással az etil-/2-ciano-1-cikloheptén-1-karboxilát/-ot /56/ kapták. Az 56 lugos hidrolizisével 1-cikloheptén-1,2-dikarbonsavhoz /57/ jutottak és ezt ecetsavanhidriddel kezelve nyerték az 1-cikloheptén-1,2-dikarbonsavanhidridet /58/, melynek platina|IV|-oxid katalizátorral kivitelezett redukciója cisz-1,2-cikloheptándikarbonsavanhidridet /59/ szolgáltatott /12. ábra/.

A platina|IV|-oxid katalizátor alkalmazása azonban nagyobb anyagmennyiségek előállításánál igen drága, ezért a redukciós lépést módosítanunk kellett. A hidrogénezést Raney-nikkel katalizátorral, autoklávban, magas nyomáson /50 atm./ szobahőmérsékleten hajtottuk végre. Tapasztalataink szerint a redukciót nitrogénáramban desztillált, szigorúan abszolút dioxánban kell végrehajtani.

A Raney-nikkel katalizátorral kivitelezett redukciónál képződött 59 anhidridet vízzel hidrolizáltuk és az így képződött 61 dikarbonsav olvadáspontja megegyezett a SICHER és munkatársai által leírt [26] ciklohep-



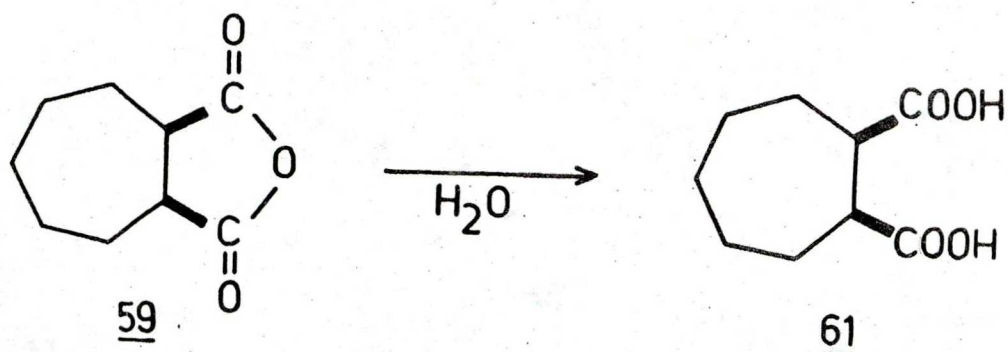
12. ábra

tán-cisz-1,2-dikarbonsav /**61**/ olvadáspontjával.

Az **59** anhidridet PLIENINGER és SCHNEIDER módszerével cisz-2-karboxi-1-cikloheptánkarboxamiddá /**60**/ alakítottuk, melynek Hofmann lebontásával a **47** aminosavat nyertük [27].

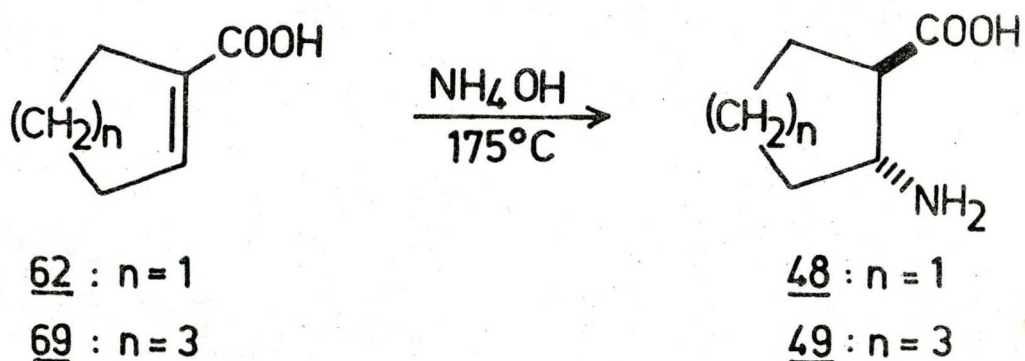
A **48** és **49** transz-aminosavakhoz az 1-ciklopentén-1-karbonsav /**62**/ és az 1-cikloheptén-1-karbonsav /**63**/ ammónia addíciójával [18, 28, 29] jutottunk.

A **62** és **63** telítetlen karbonsavakat a **64+65**, ill. **66+67** β -hidroxikarbonsavak légköri nyomáson kiví-



13. ábra

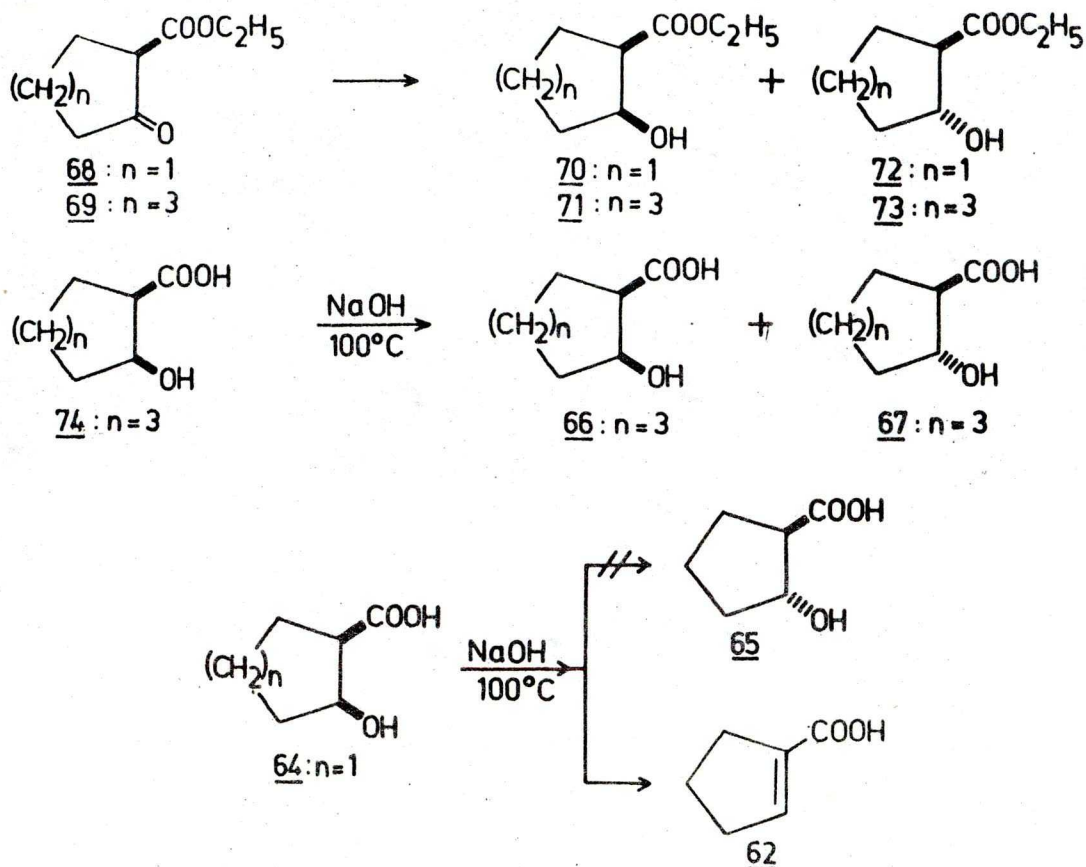
telezett desztillációjával nyertük. A β -hidroxikarbon-savakhoz a 70, 72, ill. 71, 73 cisz-transz-izomer elegy frakcionált desztillációja során kapott mindkét



14. ábra

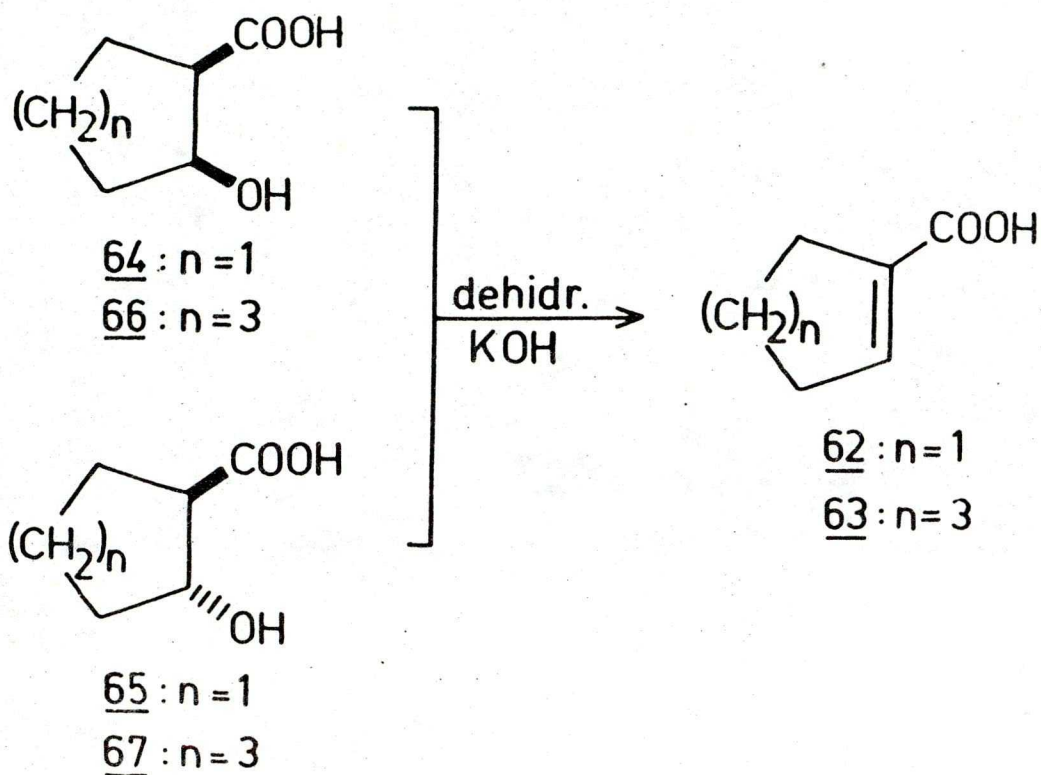
izomert tartalmazó frakciók hidrolizisével jutottunk. A légköri nyomáson végrehajtott lassu desztilláció során bekövetkezett a dehidratálódás, és ezt követő kálium-hidroxiddal történő izomerizáció után jó terme-

léssel nyertük a 62 és 63 olefin-karbonsavakat /15. ábra/.



15. ábra

Érdekes megjegyezni, hogy míg a cisz-2-hidroxi-1-cikloheptánkarbonsav /66/ tömény lug hatására huzamosabb forralással izomerizálható, és az egyensúlyi elegyből /66+67/ a transz izomer /67/ jól kinyerhető, addig a cisz-2-hidroxi-1-ciklopentánkarbonsav /64/ ilyen körülmények között vizet veszít [30] és 1-ciklopentén-1-karbonsav /62/ keletkezik /15. ábra/.

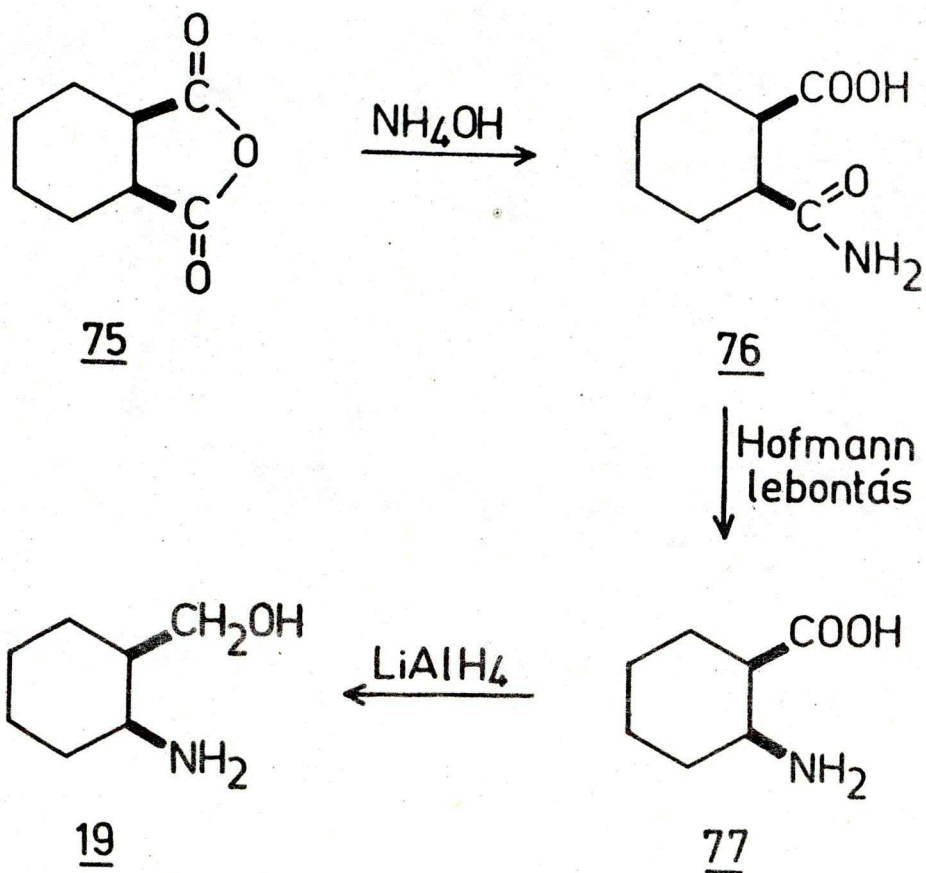


16. ábra

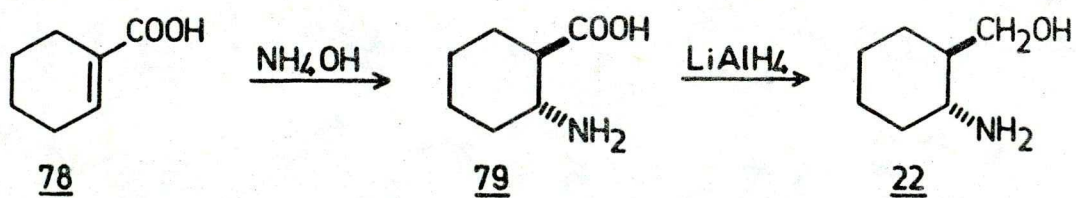
A cisz-2-/hidroxi-metil/-ciklohexil-amin /19/ a ciklohexán-cisz-1,2-dikarbonsavanhidridből /75/ cisz-2-karboxi-1-ciklohexánkarboxamidon /76/ át Hofmann lebontással, majd redukcióval nyerhető [13].

A transz-2-/hidroxi-metil/-ciklohexil-amin /22/ előállítása az 1-ciklohexén-1-karbonsavból /78/ ammónia addícióval, majd Hofmann lebontással történt.

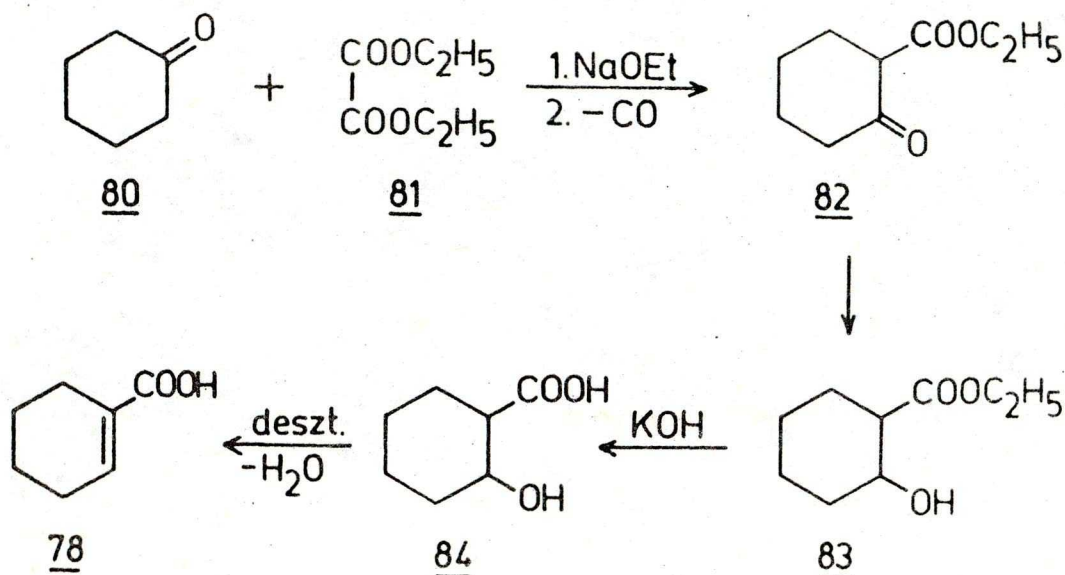
Az 1-ciklohexén-1-karbonsavat /78/ kétféle eljárással /19. és 20. ábra/ készítették.



17. ábra

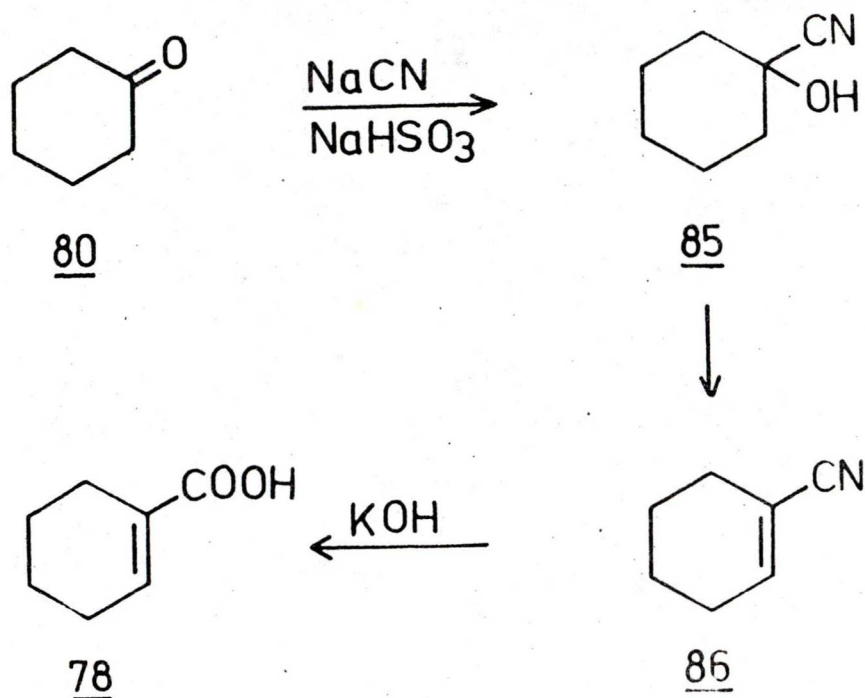


18. ábra



19. ábra

Az egyik módszer szerint a ciklohexanon /80/ és dietiloxalát /81/ Claisen-kondenzációjával, majd dekarbonilezésével etil-/2-oxo-1-ciklohexán-karboxilát/-ot /82/ állítottunk elő [13], amelyet Raney-nikkel katalizátor alkalmazásával hidrogénnel redukáltunk. Az így kapott etil-/2-hidroxi-1-ciklohexánkarboxilát/-ot /82/ kálium-hidroxiddal hidrolizálva a 2-hidroxi-1-ciklohexánkarbonsavat /83/ nyertük [14], amelyet légköri nyomáson desztillálva dehidratálással az 1-ciklohexén-1-karbonsav keletkezett /78/.



20. ábra

A másik módszer szerint /20. ábra/ ciklohexanon /80/ és nátrium-cianid vizes elegyéhez só-jég hűtés mellett nátrium-hidrogén-szulfid vizes oldatát adagolva az 1-hidroxi-1-ciklohexánkarbonitrilhez /85/ jutottunk. A nyerstermékből vízmentes piridin-benzolos oldatban foszfor-triklorid-oxidos vízelvonással az 1-ciano-1-ciklohexént /86/ kaptuk, amelynek kálium-hidroxiddal való hidrolízisével az 1-ciklohexén-1-karbonsav /78/ keletkezett.

III.2. A kinetikai mérések kivitelezése

Az azetidinné történő gyűrűzárás sebességét a lug hatására felszabaduló bróm Volhard-szerinti titrálásával mértem. A méréshez szükséges törzsoldat elkészítése a következőképpen történt: 0,001 mól cisz- és transz-2-/bróm-metil/-cikloalkil-amin-hidrobromidot 50 ml etilalkoholban oldottam és 2 ml /0,002 mól/ 1N nátrium-hidroxidot adtam hozzá és desztillált vízzel 100 ml-re feltöltöttem. Ebből az oldatból 6-7 ml-es részletekben 10 ml-es ampullákba forrasztottam le az anyagot. A termosztátban / $\pm 0,1$ C°/ megfelelő hőmérsékletet biztosítottam. A reakciót az ampullák jeges vízben való lehűtésével fagyasztottam be. Szobahőmérsékletre való felmelegedés után kétjellű pipettával 5 ml-es részt kivéve, 10 ml 0,01N ezüst-nitrát hozzáadásával 2 ml 5%-os vas(II)-ammónium-szulfát indikátor és 2 ml 25%-os salétromsav jelenlétében titráltam meg a kivett mennyiséget. A fölös mennyiségű ezüst-nitrát a gyűrűzárásnál felszabaduló bromid-ionokkal oldhatatlan ezüst-bromid csapadékot adott, a visszamaradó ezüst-ion felesleget 0,01 N ammónium-rodaniddal titráltam.

Mivel FREUNDLICH és kutatócsoportja [11] megállapította, hogy a ciklusos aminok képződési sebessége elsőrend szerint játszódik le, ezért a reakció sebességi állandóit a

$$k = \frac{2,303}{t} \ln \frac{a}{a-x}$$

képlet alapján számítottam ki, ahol az

a = kezdeti koncentráció

x = az időben átalakult anyag mennyisége mól/l-ben

t = a mért reakcióidő másodpercben

Az aktiválási energiát a sebességi konstansok segítségével az ARRHENIUS képletből az ismert egyenlet alapján

$$E_{akt} = \frac{4,576 \cdot T_1 \cdot T_2 \cdot \log \frac{k_2}{k_1}}{T_2 - T_1}$$

számítottam ki.

Legalább három különböző hőmérsékleten mért sebességi állandó segítségével a "-log k"-t az $\frac{1}{T}$ függvényében grafikusan ábrázolva, a kapott egyenesből, melynek iránytangense $\Delta H^\ddagger / 2,303 \cdot R$, az aktiválási energia a következőképpen számítható ki:

$$\Delta E_{akt} = \frac{4,576 \cdot a}{b \cdot 10^{-3}}$$

Ezen adatok alapján az aktiválási entrópia $\Delta S^\ddagger$ kiszámítása a következő egyenlet segítségével

$$\Delta S = 4,576 / \log k + \frac{\Delta H^\ddagger}{4,576 \cdot T} - \log \frac{k_1}{k_2} \cdot T /$$

történt.

Hasonlóképpen a /bróm-metil/-ciklopentán, /bróm-metil/-ciklohexán, /bróm-metil/-cikloheptán szolvólizis reakcióinak kinetikai paramétereit is meghatároztam.

A cisz-2-/bróm-metil/-ciklopentil-amin-hidrobromid
gyűrűzárásának kinetikai vizsgálata

A reakciósebességi állandók /k/ meghatározása

t = 2°C

Idő /sec/	Fogyás /ml/	k.10 ⁻⁵ .sec ⁻¹
0	3,86	
3600	3,44	2,75
5400	3,23	2,82
7200	3,07	2,72
18900	2,36	2,21
22500	2,16	2,14
		$k_{\text{átl.}} = 2,53 \cdot 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$

t = 15°C

Idő /sec/	Fogyás /ml/	k.10 ⁻⁴ .sec ⁻¹
0	3,84	
900	3,085	1,95
2700	2,05	1,867
4800	1,21	1,836
6600	0,71	1,815
8400	0,32	1,86
		$k_{\text{átl.}} = 1,838 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$

t = 24°C

Idő /sec/	Fogyás /ml/	k.10 ⁻⁴ .sec ⁻¹
0	3,005	
300	2,24	6,75
600	1,475	7,33
900	0,95	7,14
1200	0,6	6,69
1500	0,4	6,07
		$k_{\text{átl.}} = 6,79 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$

Reakciósebességi állandó - hőmérséklet grafikon

elkészítéséhez szükséges adatok:

	$t = 2^{\circ}\text{C} / 275^{\circ}\text{K} /$	$t = 15^{\circ}\text{C} / 288^{\circ}\text{K} /$	$t = 24^{\circ}\text{C} / 297^{\circ}\text{K} /$
k	$2,53 \cdot 10^{-5}$	$1,838 \cdot 10^{-4}$	$6,79 \cdot 10^{-4}$
$-\log k$	4,596	3,7356	3,168
$\frac{1}{T}$	$3,63 \cdot 10^{-3}$	$3,472 \cdot 10^{-3}$	$3,36 \cdot 10^{-3}$

Aktiválási energia számítás

$$T_1 = 275^{\circ}\text{K} \quad T_2 = 288^{\circ}\text{K}$$

$$\Delta E_1 = \frac{288 \cdot 275 \cdot 4,576}{288 - 275} \cdot \log \frac{1,838 \cdot 10^{-4}}{2,53 \cdot 10^{-5}}$$

$$\Delta E_1 = 24009 \text{ cal/mól} = 24,009 \text{ kcal/mól}$$

$$T_1 = 288^{\circ}\text{K} \quad T_2 = 297^{\circ}\text{K}$$

$$\Delta E_2 = \frac{297 \cdot 288 \cdot 4,576}{297 - 288} \cdot \log \frac{6,79 \cdot 10^{-4}}{1,838 \cdot 10^{-4}}$$

$$\Delta E_2 = 24659 \text{ cal/mól} = 24,659 \text{ kcal/mól}$$

$$\Delta E_3 = \frac{4,576 \cdot /4,596 - 3,168/}{/3,635 - 3,36/.10^{-3}}$$

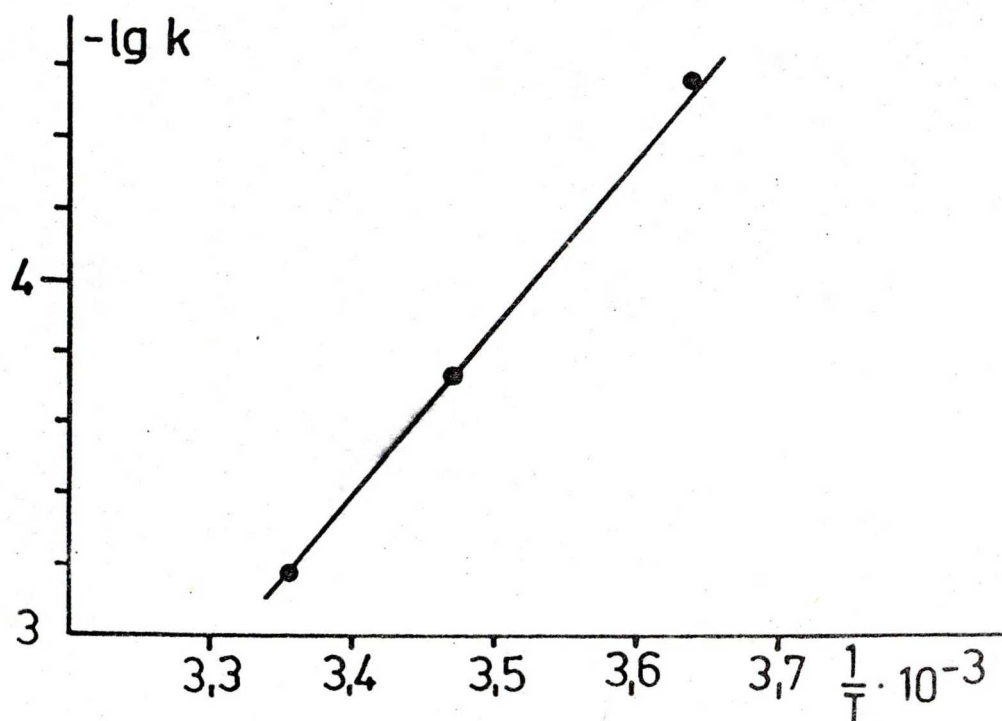
$$\Delta E_3 = 23762 \text{ cal/mól} = 23,762 \text{ kcal/mól}$$

Aktiválási entrópia számítás

$$\Delta E_1 = 24009 \text{ cal/mól} \quad k = 1,838 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1} \quad T = 288^{\circ}\text{K}$$

$$\Delta S^{\ddagger} = 4,576 / 0,26435 - 4 + \frac{24009}{4,576 \cdot 288} - 10,31886 \cdot 288 /$$

$$\Delta S^{\ddagger} = + 7,76 \text{ cal/mól/fok}$$



A *cisz*-2-/bróm-metil/-ciklohexil-amin-hidrobromid
gyűrűzárásának kinetikai vizsgálata

$t = 30^{\circ}\text{C}$

Idő /sec/	Fogyás /ml/	$k \cdot 10^{-5} \text{sec}^{-1}$
0	4,63	
1800	4,09	7,981
3600	3,70	7,082
7200	2,97	7,084
10800	2,41	6,671
14400	1,88	6,090
18000	1,65	5,919
21600	1,12	7,077

$$k_{\text{átl.}} = 7,081 \cdot 10^{-5} \text{sec}^{-1}$$

$t = 40^{\circ}\text{C}$

Idő /sec/	Fogyás /ml/	$k \cdot 10^{-4} \text{sec}^{-1}$
0	4,65	
1800	3,35	2,100
3600	2,44	2,128
7200	1,535	1,949
10800	1,15	1,741
14400	1,02	1,466
18000	0,86	1,082
21600	0,80	1,799
		$k_{\text{átl.}} = 1,863 \cdot 10^{-4} \text{sec}^{-1}$

$t = 50^{\circ}\text{C}$

Idő /sec/	Fogyás /ml/	$k \cdot 10^{-4} \text{sec}^{-1}$
0	4,89	
1200	3,04	4,403
1800	2,33	4,793
2400	1,88	4,742
3000	1,47	4,427
3600	1,35	4,135
4200	1,24	3,904
		$k_{\text{átl.}} = 4,5 \cdot 10^{-5} \text{sec}^{-1}$

Reakciósebességi állandó - hőmérséklet grafikon

elkészítéséhez szükséges adatok

	$t = 30^{\circ}\text{C} / 303^{\circ}\text{K} /$	$t = 40^{\circ}\text{C} / 313^{\circ}\text{K} /$	$t = 50^{\circ}\text{C} / 323^{\circ}\text{K} /$
k	$7,081 \cdot 10^{-5}$	$1,863 \cdot 10^{-4}$	$4,5 \cdot 10^{-4}$
$-\log k$	4,149	3,729	3,346
$\frac{1}{T}$	$3,3 \cdot 10^{-3}$	$3,195 \cdot 10^{-3}$	$3,096 \cdot 10^{-3}$

Aktiválási energia számítás

$$T_1 = 303^{\circ}\text{K} \quad T_2 = 313^{\circ}\text{K}$$

$$\Delta E_1 = \frac{313 \cdot 303 \cdot 4,576}{313-303} \cdot \log \frac{1,863 \cdot 10^{-4}}{7,081 \cdot 10^{-5}}$$

$$\Delta E_1 = 18241 \text{ cal/mól} = 18,241 \text{ kcal/mól}$$

$$T_1 = 313^{\circ}\text{K} \quad T_2 = 323^{\circ}\text{K}$$

$$\Delta E_2 = \frac{323 \cdot 313 \cdot 4,576}{323-313} \cdot \log \frac{4,5 \cdot 10^{-4}}{1,863 \cdot 10^{-4}}$$

$$\Delta E_2 = 17719 \text{ cal/mól} = 17,719 \text{ kcal/mól}$$

$$\Delta E_3 = \frac{4,576 \cdot /4,149-3,346/}{/3,3-3096/.10^{-3}}$$

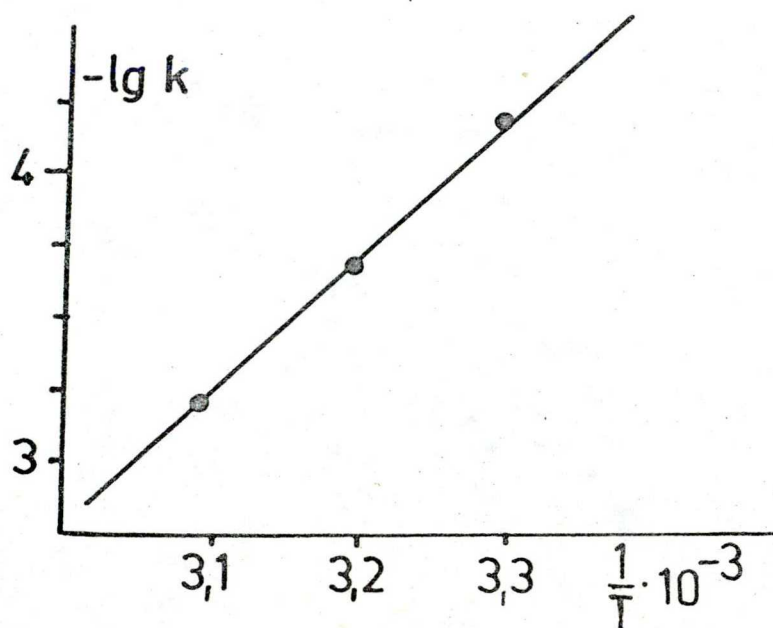
$$\Delta E_3 = 18013 \text{ cal/mól} = 18,013 \text{ kcal/mól}$$

Aktiválási entrópia számítás

$$\Delta E_3 = 18013 \text{ cal/mól} \quad k = 1,863 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1} \quad T = 313^{\circ}\text{K}$$

$$\Delta S^{\ddagger} = 4,576 / 0,27021 \cdot 10^{-4} + \frac{18013}{4,576 \cdot 313} - 10,31886 \cdot 313 /$$

$$\Delta S^{\ddagger} = 18,15 \text{ cal/mól/fok}$$



A transz-2/-bróm-metil/-ciklohexil-amin-hidrobromid
gyűrűzárásának kinetikai vizsgálata

$t = 75^{\circ}\text{C}$

Idő /sec/	Fogyás /ml/	$k \cdot 10^{-5} \text{sec}^{-1}$
0	4,71	
3600	4,05	4,677
7200	3,57	4,009
10800	2,61	5,739
14400	2,60	4,107
18000	2,45	3,817
		$k_{\text{átl.}} = 4,469 \cdot 10^{-5} \text{sec}^{-1}$

$t = 80^{\circ}\text{C}$

Idő /sec/	Fogyás /ml/	$k \cdot 10^{-5} \text{sec}^{-1}$
0	4,84	
1800	4,36	6,375
3600	3,60	8,925
7200	2,65	7,508
10800	2,63	6,310
14400	1,75	8,300
18000	1,87	6,938
		$k_{\text{átl.}} = 6,782 \cdot 10^{-5} \text{sec}^{-1}$

$t = 90^{\circ}\text{C}$

Idő /sec/	Fogyás /ml/	$k \cdot 10^{-4} \text{sec}^{-1}$
0	4,96	
1800	3,57	2,178
3600	2,86	1,784
7200	2,02	1,920
10800	1,52	1,387
14400	1,22	1,190
18000	1,05	3,610
		$k_{\text{átl.}} = 1,572 \cdot 10^{-4} \text{sec}^{-1}$

$$t = 100^{\circ}\text{C}$$

Idő /sec/	Fogyás /ml/	$k \cdot 10^{-4} \text{sec}^{-1}$
0	4,96	
1800	3,57	2,221
3600	2,07	2,936
7200	0,86	3,886
10800	0,54	1,361

$$k_{\text{átl.}} = 2,578 \cdot 10^{-4} \text{sec}^{-1}$$

Reakciósebességi állandó - hőmérséklet grafikon

elkészítéséhez szükséges adatok

	$t=75^{\circ}\text{C}/348^{\circ}\text{K/}$	$t=80^{\circ}\text{C}/353^{\circ}\text{K/}$	$t=90^{\circ}\text{C}/363^{\circ}\text{K/}$	$t=100^{\circ}\text{C}/373^{\circ}\text{K}$
k	$4,469 \cdot 10^{-5}$	$6,782 \cdot 10^{-5}$	$1,5725 \cdot 10^{-4}$	$2,578 \cdot 10^{-4}$
$-\log k$	4,349	4,168	3,803	3,588
$\frac{1}{T}$	$2,873 \cdot 10^{-3}$	$2,833 \cdot 10^{-3}$	$2,755 \cdot 10^{-3}$	$2,681 \cdot 10^{-3}$

Aktiválási energia számítás

$$T_1 = 348^{\circ}\text{K} \quad T_2 = 353^{\circ}\text{K}$$

$$\Delta E_1 = \frac{348 \cdot 353 \cdot 4,576}{353 - 348} \cdot \log \frac{6,782 \cdot 10^{-5}}{4,469 \cdot 10^{-5}}$$

$$\Delta E_1 = 20366 \text{ cal/mól} = 20,366 \text{ kcal/mól}$$

$$T_1 = 353^{\circ}\text{K} \quad T_2 = 363^{\circ}\text{K}$$

$$\Delta E_2 = \frac{363 \cdot 353 \cdot 4,576}{363 - 353} \cdot \log \frac{1,5725 \cdot 10^{-4}}{6,782 \cdot 10^{-5}}$$

$$\Delta E_2 = 21415 \text{ cal/mól} = 21,415 \text{ kcal/mól}$$

$$\Delta E_3 = \frac{4,576 \cdot 0,75}{0,08 \cdot 10^{-3}}$$

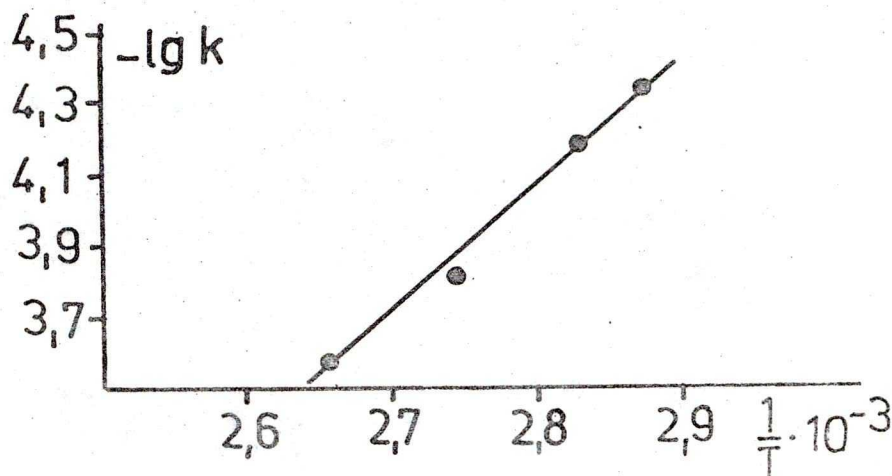
$$\Delta E_3 = 21450 \text{ cal/mól} = 21,45 \text{ kcal/mól}$$

Aktiválási entrópia számítás

$$E_3 = 21450 \text{ cal/mól} \quad k = 6,782 \cdot 10^{-5} \quad T = 353^\circ\text{K}$$

$$\Delta S^\ddagger = 4,576 / 0,83136 - 5 + \frac{21450}{4,576 \cdot 353} - 10,31886 \cdot 353 /$$

$$\Delta S^\ddagger = -17,18 \text{ cal/mól/fok}$$



A cisz-2/-bróm-metil/-cikloheptil-amin-hidrobromid
gyűrűzárásának kinetikai vizsgálata

$$t = 1^\circ\text{C}$$

Idő /sec/	Fogyás /ml/	$k \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$
0	6,565	
600	5,765	3,314
1200	5,365	2,550
1800	4,930	2,470
4200	4,580	1,360
6000	4,44	1,049

$$k_{\text{átl.}} = 2,14 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$$



$$t = 9,5^{\circ}\text{C}$$

Idő /sec/	Fogyás /ml/	$k \cdot 10^{-4} \text{sec}^{-1}$
0	6,4	
360	6,5	6,13
720	5,0	5,114
1080	4,76	4,14
1440	4,54	3,65
2040	4,4	2,87
2940	4,3	2,11
		$k_{\text{átl.}} = 4,00 \cdot 10^{-4} \text{sec}^{-1}$

$$t = 15^{\circ}\text{C}$$

Idő /sec/	Fogyás /ml/	$k \cdot 10^{-4} \text{sec}^{-1}$
0	5,3	
300	4,58	5,73
900	4,52	
1200	4,49	
1800	4,45	
3600	4,44	$k_{\text{átl.}} = 5,73 \cdot 10^{-4} \text{sec}^{-1}$

Megjegyzés: A reakció 5 perc alatt lejártszódott.

Reakciósebességi állandó - hőmérséklet grafikon

elkészítéséhez szükséges adatok

	$t = 1^{\circ}\text{C} / 274^{\circ}\text{K} /$	$t = 9,5^{\circ}\text{C} / 282,5^{\circ}\text{K} /$	$t = 15^{\circ}\text{C} / 288^{\circ}\text{K} /$
k	$2,14 \cdot 10^{-4}$	$4,00 \cdot 10^{-4}$	$5,73 \cdot 10^{-4}$
$-\log k$	3,669	3,39	3,24
$\frac{1}{T}$	$3,649 \cdot 10^{-3}$	$3,539 \cdot 10^{-3}$	$3,47 \cdot 10^{-3}$

Aktiválási energia számítás

$$T_1 = 274^{\circ}\text{K}$$

$$T_2 = 282,5^{\circ}\text{K}$$

$$\Delta E_1 = \frac{282,5 \cdot 274 \cdot 4,576}{282,5 - 274} \cdot \log \frac{4,00 \cdot 10^{-4}}{2,14 \cdot 10^{-4}}$$

$$\Delta E_1 = 11320 \text{ cal/mól} = 11,32 \text{ kcal/mól}$$

$$T_1 = 282,5^\circ\text{K} \quad T_2 = 288^\circ\text{K}$$

$$\Delta E_2 = \frac{288 \cdot 282,5 \cdot 4,576}{288 - 282,5} \cdot \log \frac{5,73 \cdot 10^{-4}}{4,00 \cdot 10^{-4}}$$

$$\Delta E_2 = 10566 \text{ cal/mól} = 10,566 \text{ kcal/mól}$$

$$T_1 = 274^\circ\text{K} \quad T_2 = 288^\circ\text{K}$$

$$\Delta E_3 = \frac{288 \cdot 274 \cdot 4,576}{288 - 274} \cdot \log \frac{5,73 \cdot 10^{-4}}{2,14 \cdot 10^{-4}}$$

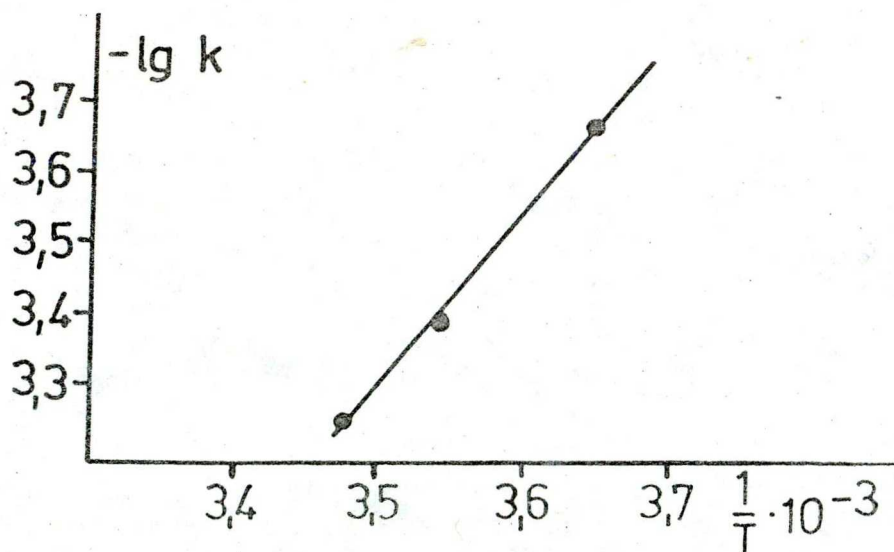
$$\Delta E_3 = 11058 \text{ cal/mól} = 11,058 \text{ kcal/mól}$$

Aktiválási entrópia számítás

$$E_1 = 11320 \text{ cal/mól} \quad k = 4,00 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1} \quad T = 282,5^\circ\text{K}$$

$$\Delta S^\ddagger = 4,576 / 0,60206 - 4 + \frac{11320}{4,576 \cdot 282,5} - 10,31886 \cdot 282,5 /$$

$$\Delta S^\ddagger = -33,91 \text{ cal/mól/fok}$$



A transz-2-bróm-metil/-cikloheptil-amin-hidrobromid

gyűrűzárásának kinetikai vizsgálata

$t = 23^{\circ}\text{C}$

Idő /sec/	Fogyás /ml/	$k \cdot 10^{-4} \text{sec}^{-1}$
0	6,66	
600	6,275	1,47
1500	5,8	1,39
2400	5,45	1,29
4200	4,92	1,15
6000	4,4	1,14
		$k_{\text{átl.}} = 1,29 \cdot 10^{-4} \text{sec}^{-1}$

$t = 33,5^{\circ}\text{C}$

Idő /sec/	Fogyás /ml/	$k \cdot 10^{-4} \text{sec}^{-1}$
0	6,625	
600	5,82	3,251
1200	5,1	3,49
1800	4,47	3,575
2400	4,1	3,384
3300	3,62	3,285
4200	3,335	3,07
		$k_{\text{átl.}} = 3,342 \cdot 10^{-4} \text{sec}^{-1}$

$t = 43^{\circ}\text{C}$

Idő /sec/	Fogyás /ml/	$k \cdot 10^{-4} \text{sec}^{-1}$
0	6,4	
900	4,1	7,848
1500	3,43	7,07
2100	3,09	6,21
3900	2,9	6,11
		$k_{\text{átl.}} = 6,8 \cdot 10^{-4} \text{sec}^{-1}$

Reakciósebességi állandó - hőmérséklet grafikon
elkészítéséhez szükséges adatok

	$t = 23^{\circ}\text{C} / 296^{\circ}\text{K} /$	$t = 33,5^{\circ}\text{C} / 306,5^{\circ}\text{K} /$	$t = 43^{\circ}\text{C} / 316^{\circ}\text{K} /$
k	$1,29 \cdot 10^{-4}$	$3,342 \cdot 10^{-4}$	$6,8 \cdot 10^{-4}$
$-\log k$	3,889	3,475	3,167
$\frac{1}{T}$	$3,379 \cdot 10^{-3}$	$3,262 \cdot 10^{-3}$	$3,164 \cdot 10^{-3}$

Aktiválási energia számítás

$$T_1 = 296^{\circ}\text{K} \quad T_2 = 306,5^{\circ}\text{K}$$

$$\Delta E_1 = \frac{306,5 \cdot 296 \cdot 4,576}{306,5 - 296} \cdot \log \frac{3,342 \cdot 10^{-4}}{1,29 \cdot 10^{-4}}$$

$$\Delta E_1 = 16345 \text{ cal/mól} = 16,345 \text{ kcal/mól}$$

$$T_1 = 296^{\circ}\text{K} \quad T_2 = 316^{\circ}\text{K}$$

$$\Delta E_2 = \frac{316 \cdot 296 \cdot 4,576}{316 - 296} \cdot \log \frac{6,8 \cdot 10^{-4}}{1,29 \cdot 10^{-4}}$$

$$\Delta E_2 = 15450 \text{ cal/mól} = 15,45 \text{ kcal/mól}$$

$$\Delta E_3 = \frac{4,576 \cdot /3,889 - 3,164/}{/3,379 - 3,164/.10^{-3}}$$

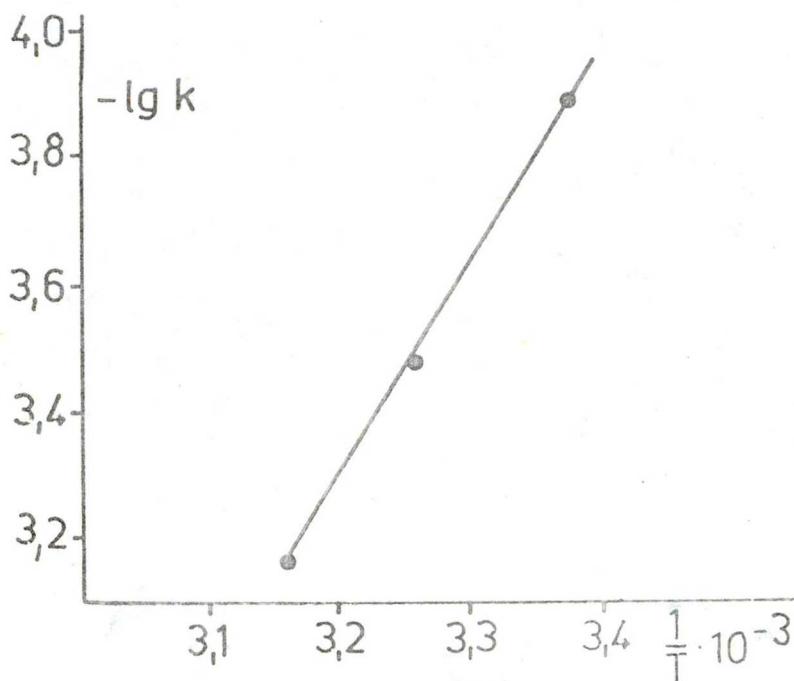
$$\Delta E_3 = 15431 \text{ cal/mól} = 15,431 \text{ kcal/mól}$$

Aktiválási entrópia számítás

$$\Delta E_2 = 15450 \text{ cal/mól} \quad k = 1,29 \cdot 10^{-4} \quad T = 296^{\circ}\text{K}$$

$$\Delta S^{\ddagger} = 4,576 / 0,11059 - 4 + \frac{15450}{4,576 \cdot 296} - 10,31886 \cdot 296 /$$

$$\Delta S^{\ddagger} = -24,11 \text{ cal/mól/fok}$$



A bróm-metil-ciklopentán szolvólízisének kinetikai vizsgálata

$t = 100^{\circ}\text{C}$

Idő /sec/	Fogyás /ml/	$k \cdot 10^{-5} \text{sec}^{-1}$
0	8,95	
7200	7,76	4,56
18000	6,93	3,58
33000	6,03	3,51
72000	5,5	2,31

$$k_{\text{átl.}} = 3,49 \cdot 10^{-5} \text{sec}^{-1}$$

$t = 115^{\circ}\text{C}$

Idő /sec/	Fogyás /ml/	$k \cdot 10^{-5} \text{sec}^{-1}$
0	7,4	
3000	6,44	8,97
6600	5,8	7,62
10200	5,35	6,91
13800	5,2	5,67

$$k_{\text{átl.}} = 7,29 \cdot 10^{-5} \text{sec}^{-1}$$

$$t = 120^{\circ}\text{C}$$

Idő /sec/	Fogyás /ml/	$k \cdot 10^{-5} \text{sec}^{-1}$
0	7,2	
900	6,89	8,84
2700	6,34	8,84
4500	5,83	9,1
7800	5,31	8,71

$$k_{\text{átl.}} = 8,87 \cdot 10^{-5} \text{sec}^{-1}$$

Reakciósebességi állandó - hőmérséklet grafikon

elkészítéséhez szükséges grafikon

	$t = 100^{\circ}\text{C} / 373^{\circ}\text{K} /$	$t = 115^{\circ}\text{C} / 388^{\circ}\text{K} /$	$t = 120^{\circ}\text{C} / 393^{\circ}\text{K} /$
k	$3,49 \cdot 10^{-5}$	$7,29 \cdot 10^{-5}$	$8,87 \cdot 10^{-5}$
$-\log k$	4,457	4,13	4,05
$\frac{1}{T}$	$2,68 \cdot 10^{-3}$	$2,57 \cdot 10^{-3}$	$2,54 \cdot 10^{-3}$

Aktiválási energia számítás

$$T_1 = 373^{\circ}\text{K} \quad T_2 = 393^{\circ}\text{K}$$

$$\Delta E_1 = \frac{373 \cdot 393 - 4,576}{393 - 373} \cdot \log \frac{8,87 \cdot 10^{-5}}{3,49 \cdot 10^{-5}}$$

$$\Delta E_1 = 13538 \text{ cal/mól} = 13,538 \text{ kcal/mól}$$

$$\Delta E_2 = \frac{4,576 \cdot 0,327}{0,11 \cdot 10^{-3}}$$

$$\Delta E_2 = 13604 \text{ cal/mól} = 13,604 \text{ kcal/mól}$$

$$\Delta E_3 = \frac{4,576 \cdot 0,407}{0,14 \cdot 10^{-3}}$$

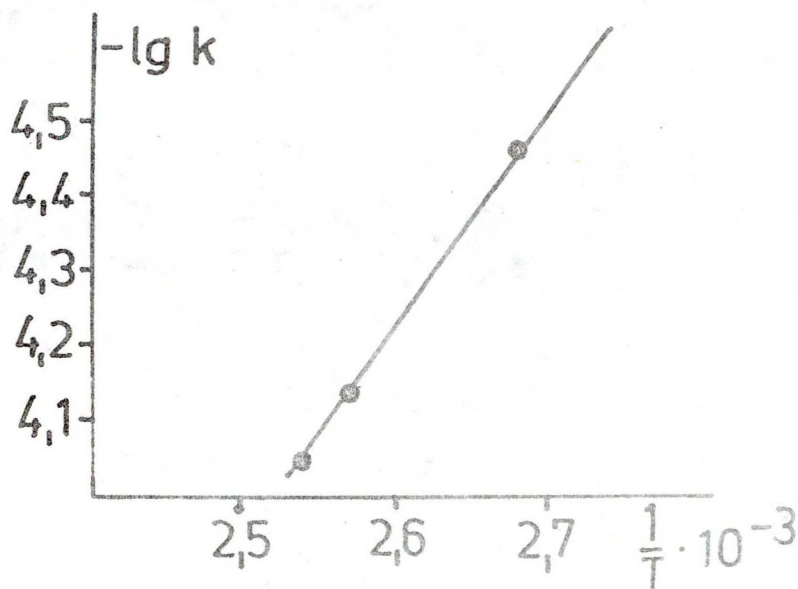
$$\Delta E_3 = 13303 \text{ cal/mól} = 13,303 \text{ kcal/mól}$$

Aktiválási entrópia számítás

$$\Delta E_1 = 13538 \text{ cal/mól} \quad k = 3,49 \cdot 10^{-5} \quad T = 373^\circ \text{K}$$

$$\Delta S^\ddagger = 4,576 / 0,54283 - 5 + \frac{13538}{4,576 \cdot 373} - 10,31886 \cdot 373 /$$

$$\Delta S^\ddagger = -43,09 \text{ cal/mól/fok}$$



A /bróm-metil/-ciklohexán szolvólizisének kinetikai vizsgálata

$$t = 90^\circ \text{C}$$

Idő /sec/	Fogyás /ml/	$k \cdot 10^{-5} \text{sec}^{-1}$
0	7,51	
2700	7,27	2,25
5400	7,05	1,92
11400	6,72	1,90
18000	6,41	1,76

$$k_{\text{átl.}} = 1,96 \cdot 10^{-5} \text{sec}^{-1}$$

$$t = 99,8^{\circ}\text{C}$$

Idő /sec/	Fogyás /ml/	$k \cdot 10^{-5} \text{sec}^{-1}$
0	7,25	
1680	6,98	4,1
3300	6,7	4,42
5220	6,35	4,8
13500	5,98	3,44
		$k_{\text{átl.}} = 4,21 \cdot 10^{-5} \text{sec}^{-1}$

$$t = 118^{\circ}\text{C}$$

Idő /sec/	Fogyás /ml/	$k \cdot 10^{-4} \text{sec}^{-1}$
0	7,49	
1800	6,39	1,76
3600	5,96	1,319
5400	5,35	1,93
7200	4,8	1,15
		$k_{\text{átl.}} = 1,54 \cdot 10^{-4} \text{sec}^{-1}$

Reakciósebességi állandó - hőmérséklet grafikon

elkészítéséhez szükséges adatok

	$t = 90^{\circ}\text{C} / 363^{\circ}\text{K/}$	$t = 99,8^{\circ}\text{C} / 372,8^{\circ}\text{K/}$	$t = 118^{\circ}\text{C} / 391^{\circ}\text{K/}$
k	$1,96 \cdot 10^{-5}$	$4,21 \cdot 10^{-5}$	$1,54 \cdot 10^{-4}$
$-\log k$	4,705	4,375	3,812
$\frac{1}{T}$	$2,755 \cdot 10^{-3}$	$2,682 \cdot 10^{-3}$	$2,55 \cdot 10^{-3}$

Aktiválási energia számítás

$$T_1 = 372,8^{\circ}\text{K} \quad T_2 = 391^{\circ}\text{K}$$

$$\Delta E_1 = \frac{391 \cdot 372,8 \cdot 4,576}{391 - 372,8} \cdot \log \frac{1,54 \cdot 10^{-4}}{4,21 \cdot 10^{-5}}$$

$$\Delta E_1 = 20598 \text{ cal/mól} = 20,598 \text{ kcal/mól}$$

$$T_1 = 363^\circ\text{K} \quad T_2 = 391^\circ\text{K}$$

$$\Delta E_2 = \frac{363 \cdot 391 \cdot 4,576}{391 - 363} \cdot \log \frac{1,54 \cdot 10^{-4}}{1,96 \cdot 10^{-5}}$$

$$\Delta E_2 = 20715 \text{ cal/mól} = 20,715 \text{ kcal/mól}$$

$$\Delta E_3 = \frac{4,576 / 4,705 - 4,375 /}{/2,755 - 2,682 / \cdot 10^{-3}}$$

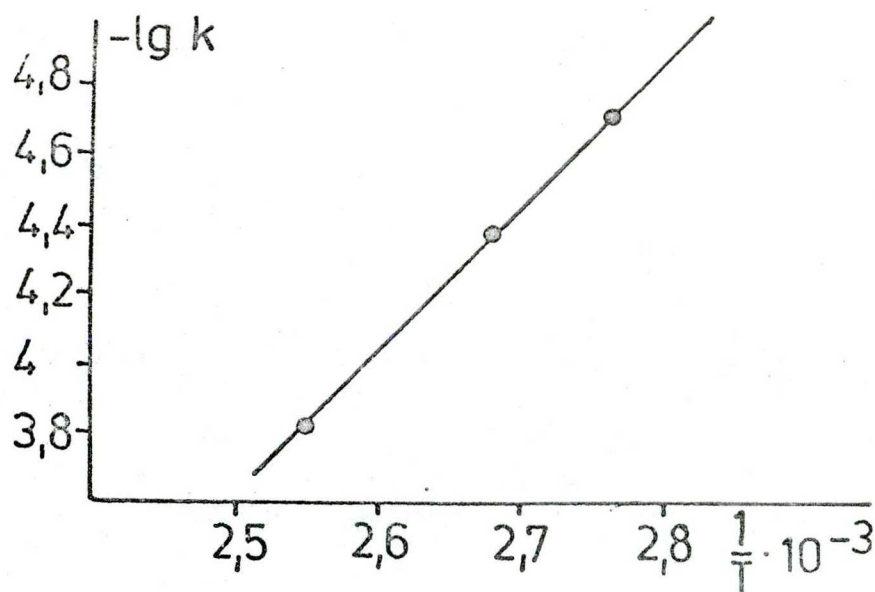
$$\Delta E_3 = 20262 \text{ cal/mól} = 20,262 \text{ kcal/mól}$$

Aktiválási entrópia számítás

$$\Delta E_1 = 20598 \text{ cal/mól} \quad k = 1,54 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1} \quad T = 391^\circ\text{C}$$

$$\Delta S^\ddagger = 4,576 / 0,18752 - 4 + \frac{20598}{4,576 \cdot 391} - 10,31886 \cdot 391 /$$

$$\Delta S^\ddagger = -23,8 \text{ cal/mól/fok}$$



A bróm-metil-cikloheptán szolvolízisének kinetikai vizsgálata

$t = 99,5^{\circ}\text{C}$

Idő /sec/	Fogyás /ml/	$k \cdot 10^{-4} \text{sec}^{-1}$
0	8,05	
1800	6,205	3,16
2700	5,72	4,66
3600	5,38	2,74
4500	5,21	2,45
		$k_{\text{átl.}} = 3,25 \cdot 10^{-4} \text{sec}^{-1}$

$t = 110^{\circ}\text{C}$

Idő /sec/	Fogyás /ml/	$k \cdot 10^{-4} \text{sec}^{-1}$
0	6,39	
900	4,85	5,31
1500	4,1	5,55
2100	3,9	4,54
3000	3,51	5,1
		$k_{\text{átl.}} = 5,1 \cdot 10^{-4} \text{sec}^{-1}$

$t = 120^{\circ}\text{C}$

Idő /sec/	Fogyás /ml/	$k \cdot 10^{-4} \text{sec}^{-1}$
0	5,96	
300	5,05	8,485
600	4,44	7,84
900	4,15	6,58
		$k_{\text{átl.}} = 7,63 \cdot 10^{-4} \text{sec}^{-1}$

Reakciósebességi állandó - hőmérséklet grafikon
elkészítéséhez szükséges adatok

	$t = 99,5^{\circ}\text{C} / 372,5^{\circ}\text{K} /$	$t = 110^{\circ}\text{C} / 383^{\circ}\text{K} /$	$t = 120^{\circ}\text{C} / 393^{\circ}\text{K} /$
k	$3,25 \cdot 10^{-4}$	$5,1 \cdot 10^{-4}$	$7,63 \cdot 10^{-4}$
$-\log k$	3,488	3,29	3,117
$\frac{1}{T}$	$2,68 \cdot 10^{-3}$	$2,61 \cdot 10^{-3}$	$2,545 \cdot 10^{-3}$

Aktiválási energia számítás

$$T_1 = 372,5^{\circ}\text{K} \quad T_2 = 393^{\circ}\text{K}$$

$$\Delta E_1 = \frac{393 \cdot 372,5 \cdot 4,576}{393 - 372,5} \cdot \log \frac{7,63 \cdot 10^{-4}}{3,25 \cdot 10^{-4}}$$

$$\Delta E_1 = 12114 \text{ cal/mól} = 12,114 \text{ kcal/mól}$$

$$T_1 = 372,5^{\circ}\text{K} \quad T_2 = 383^{\circ}\text{K}$$

$$\Delta E_2 = \frac{383 \cdot 372,5 \cdot 4,576}{383 - 372,5} \cdot \log \frac{5,1 \cdot 10^{-4}}{3,25 \cdot 10^{-4}}$$

$$\Delta E_2 = 12168 \text{ cal/mól} = 12,168 \text{ kcal/mól}$$

$$\Delta E_3 = \frac{4,576 / 3,29 - 3,117 /}{2,61 - 2,545 / 10^{-3}}$$

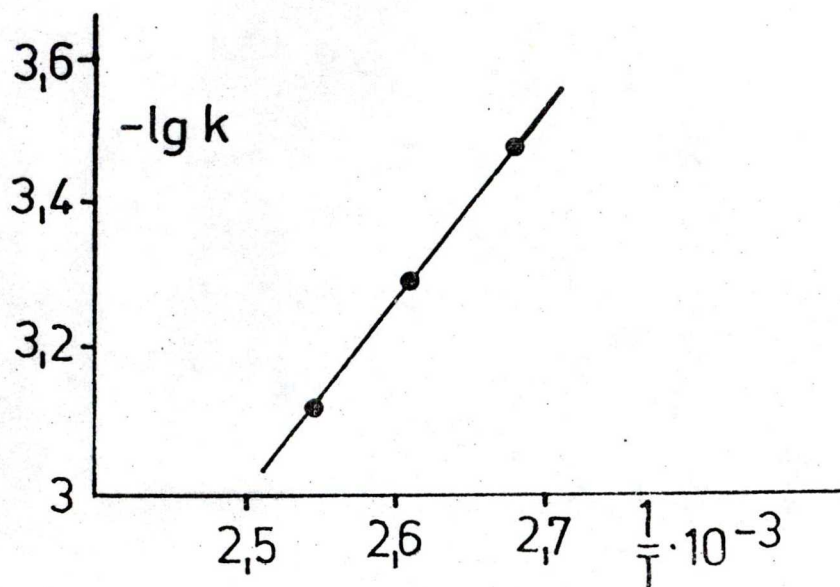
$$\Delta E_3 = 12179 \text{ cal/mól} = 12,179 \text{ kcal/mól}$$

Aktiválási entrópia számítás

$$\Delta E_2 = 12168 \text{ cal/mól} \quad k = 5,1 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1} \quad T = 110^{\circ}\text{C} / 383^{\circ}\text{K} /$$

$$\Delta S^{\ddagger} = 4,576 / 0,70757 - 4 + \frac{12168}{4,576 \cdot 383} - 10,31886 \cdot 383 /$$

$$\Delta S^{\ddagger} = -42,27 \text{ cal/mól/fok}$$



III.3. A kísérleti eredmények értékelése

Az említett irodalmi adatokból kitűnik, hogy aliciklusokkal kondenzált azetidinek szintézisét főleg szekunder halogén [14], illetve szekunder tozil-származékok reakcióinál vizsgálták, amikor jelentős elimináció, fragmentáció, mellett az azetidin-származék csak melléktermékként képződött [12]. MORICONI és MAZOCCHI által közölt azetidin készítésnél viszont a kiindulási aminoalkohol sztereoegységessége vonható kétségbe.

Célszerűnek látszott az $N \rightarrow O$ acilvándorlási reakciók vizsgálatára készített cisz- és transz-ciklopentán-, ciklohexán-, és cikloheptánvázás-1,3-aminoalkoholból kiindulva az azetidin szintézis megvalósítása.

A primer hidroxilcsoportot tartalmazó aminoalkohol-

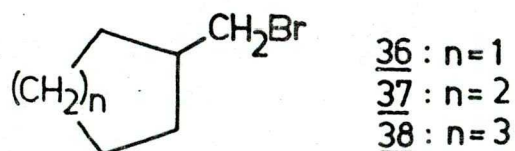
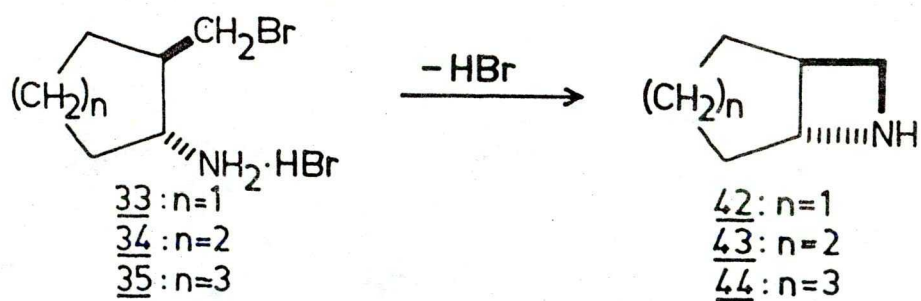
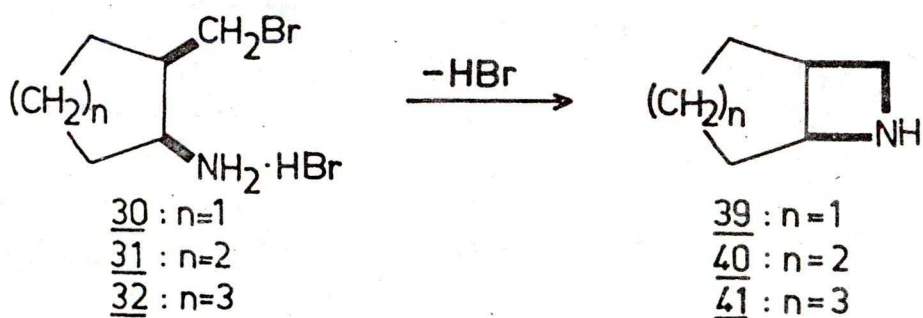
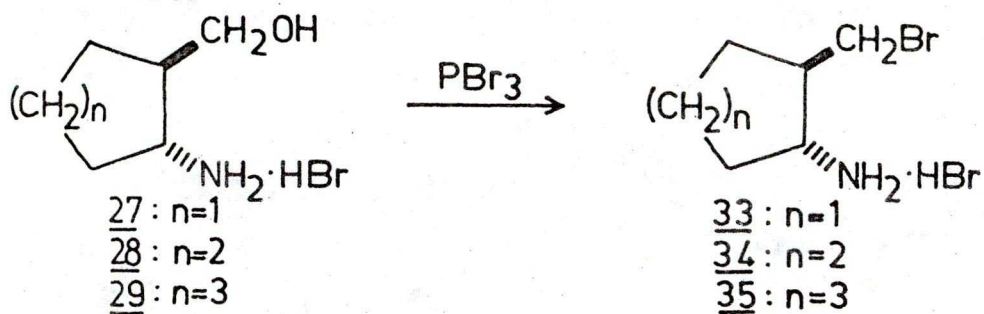
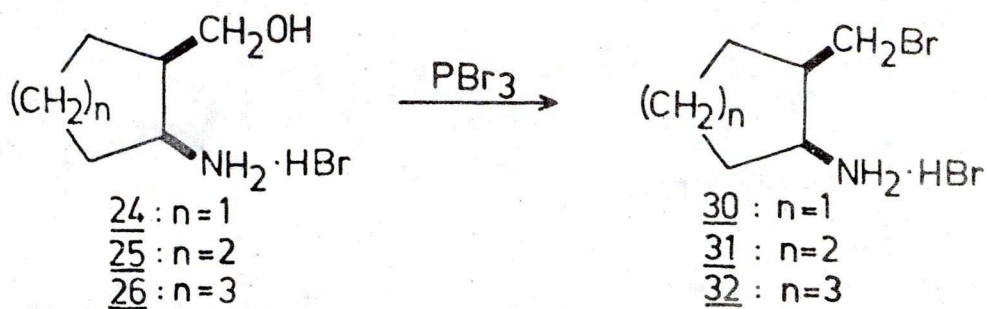
izomerek /18-23/ hidrobromidjait /24-29/ foszfortri-bromiddal kezelve cisz- és transz-2-/bróm-metil/-cikloalkil-amin-származékokat /30-35/ nyertünk.

A 2-/bróm-metil/-cikloalkil-amin-hidrobromidokból /30-35/ kiindulva vizsgáltuk az azetidinné történő gyűrűzárási reakció sebességét az alapváz gyűrűtagszáma, a vegyületek konfigurációja, illetve a vázkonformáció függvényében /10. ábra/.

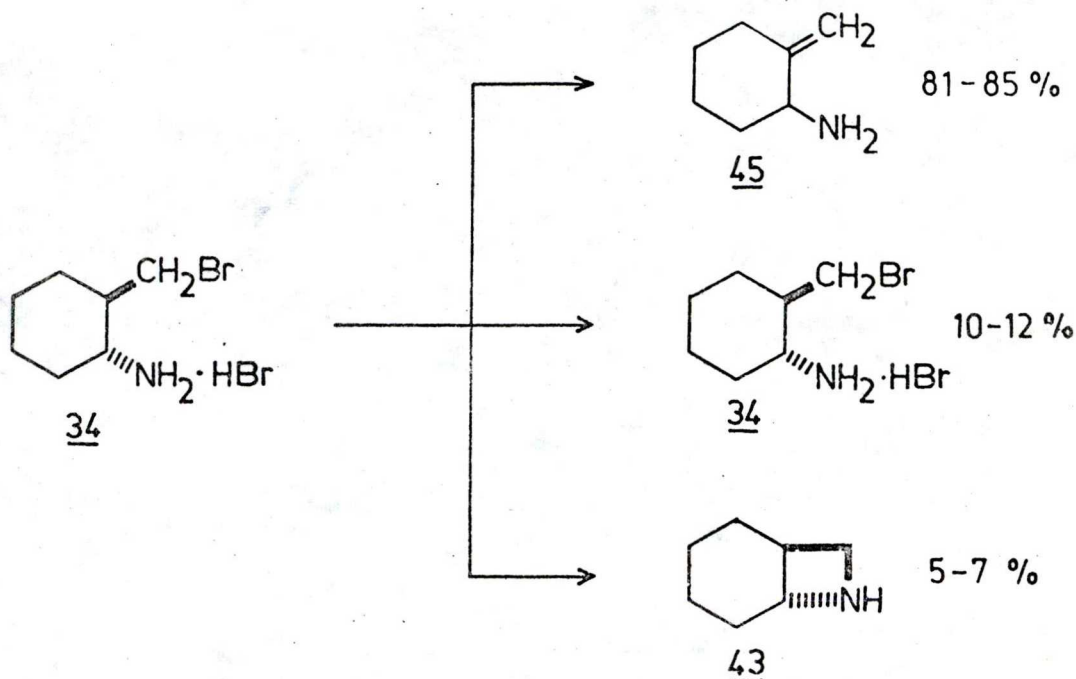
A szomszédcsoport részvétel vizsgálata céljából elkészítettük a referenciavegyületnek tekinthető /bróm-metil/-ciklopentánt /36/ [15], /bróm-metil/-ciklohexánt /37/ [16], és a /bróm-metil/-cikloheptánt /38/ [15].

A kinetikai mérések adataiból /20. 37. old./ kitűnik, hogy az aminofunkciós szomszédcsoportrészvétel elősegíti a halogén ionizációját egy intramolekuláris nukleofil szubsztitúciónak megfelelő folyamatban. A referenciavegyületekhez viszonyított sebességnövekedés azt igazolja, hogy a szomszédcsoport a reakciósebességet meghatározó lépés, az átmeneti állapot kialakulását befolyásolja.

A cisz-izomerek esetében kvantitatív azetidinné alakulást észleltünk a végtermékanalízis alapján. A transz-izomerek közül a transz-2-/bróm-metil/-ciklopentil-amin-hidrobromid /30/ azetidinné történő gyűrűzárási reakciója nem volt kivitelezhető. A transz-2-/bróm-metil/-ciklohexil-amin-hidrobromid /34/ esetén 5-7%-ban képződött csak azetidin /43/ 10-12%-ban a kiindulási



anyagot /34/, és tulsulyban eliminációs terméket /45/ kaptunk /22. ábra/.



22. ábra

A 34 reakciója esetén a végtermékanalízis kétlé-
péses folyamat végbemenetelére utal. Itt az aminocso-
port nem vesz részt közvetlenül az ionizációs folyamat-
ban. Karbóniumion keletkezik, mely eliminációval, ill.
intramolekuláris gyűrűzárással alakul tovább.

A transz-2-/bróm-metil/-cikloheptil-amin-hidro-
bromid /35/ kvantitativé azetidinné alakul, elimináció
nem volt megfigyelhető.

A referenciavegyületként használt /bróm-metil/-
cikloalkánok /36-38/ azonos körülmények közt kivitele-
zett reakciója nem hidrolizist eredményezett - ami
várható lett volna - hanem kinetikusan első rend sze-

rint lejátszódó eliminációt.

Érdekes megvizsgálnunk az azetidinné történő gyűrűzárás sebességállandóit és az aktiválási energia és entrópia viszonyokat.

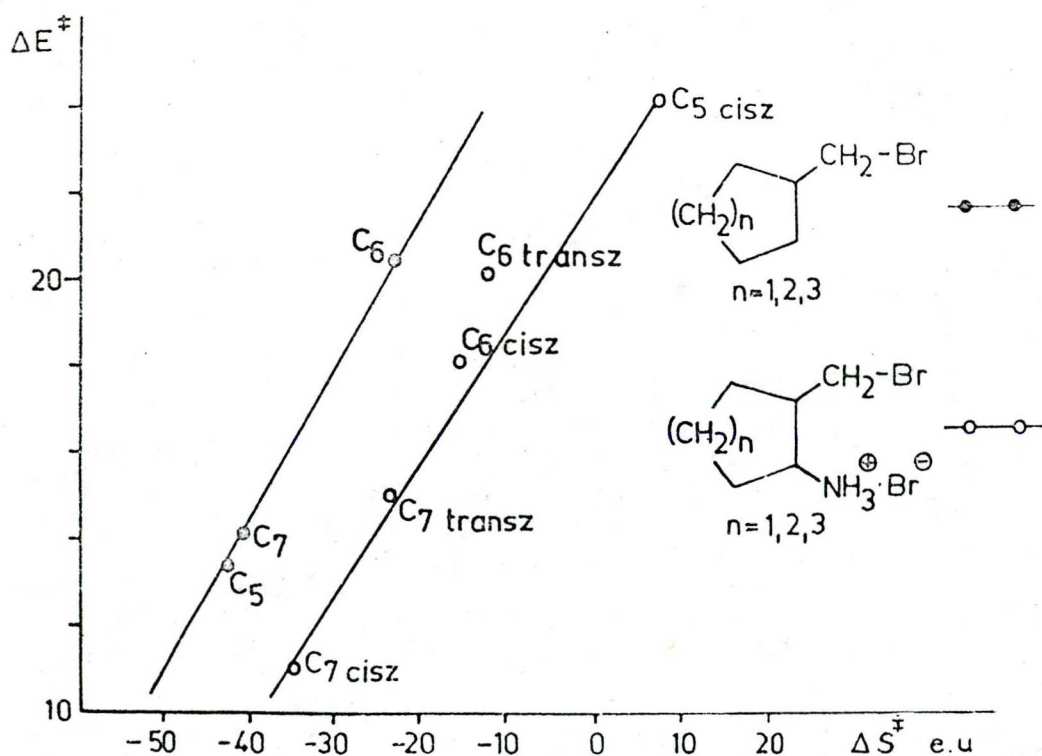
Számos irodalmi példa utal arra, hogy csak az aktiválási energia és entrópia értékekből, vagy azok relatív változásaiból egy reakció alaposabb vizsgálata nélkül következtetéseket csak kellő fenntartással vonhatunk le. Irodalmi [17] adatok szerint ismeretek olyan reakciók, ahol az aktiválási energia és entrópia kompenzativ módon változik. Magas aktiválási energia értékekhez kevésbé negatív aktiválási entrópia értékek tartoznak és fordítva. Ezt a kompenzációs törvényt nevezzük LEFFLER [17] szerint izokinetikus összefüggésnek. Az izokinetikus összefüggés érvényesége bizonyíték arra, hogy egy homológ sorban a reakciók azonos mechanizmus szerint játszódnak le.

Ezt látjuk a kondenzáltvázas cisz-izomerek azetidinképződésénél, ahol lineáris izokinetikus összefüggést kapunk. Ezen az egyenesen található a transz-2-/bróm-metil/-cikloheptil-amin [32] kinetikai adataiból nyert pont is - utalva a mechanizmus azonosságára [23. ábra/.

A cisz-2-/bróm-metil/-ciklopentil-amin-hidrobromid [30] nagy pozitív aktiválási energiája jelentősen eltér a többi tag negatív aktiválási energia értékétől. Ennek ellenére az izokinetikus összefüggést adó egye-

nesre esik e vegyület aktiválási paraméterei alapján kapott pont is, igazolva a mechanizmus azonosságát.

A következő példa viszont meggyőz bennünket arról, hogy csupán az aktiválási energia és aktiválási entrópia értékek azonosságából nem következtethetünk a reakciómechanizmus megegyezésére. A transz-2-/brómmetil/-ciklohexil-amin-hidrobromid [34] reakciójának aktiválási energia és aktiválási entrópia értékei jól beleilleszkednek a sorba. Viszont a végtermék analízis alapján láttuk, hogy itt a sorozat többi tagjától eltérő mechanizmust kell feltételeznünk. A 34 kinetikai adataiból nyert pont a referenciavegyületek izokinetikus egyeneséhez közelít, mutatva a referenciavegyületek



23. ábra

eliminációs reakcióival való rokonságát. Azonban nem csupán eliminációs reakció megy végbe, ezt mutatja az a tény, hogy e vegyület kinetikus pontja nem esik pontosan a /bróm-metil/-cikloalkil-származékok izokiné-
netikus egyenesére.

IV. KISÉRLETI RÉSZ

Etil-/cisz- és transz-2-hidroxi-1-cikloalkilkarboxilát/-ok/ /70-73/

a./ /0,64 mól/ Etil-/2-oxo-1-cikloalkilkarboxilát/-ot /68, 69/ [33] 250 ml etanolban 35 g Raney-nikkel katalizátor jelenlétében, autoklávban 120 atm. kezdeti nyomáson 60°C-on hidrogénezünk. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után a reakcióelegyet szűrtük és a szűrletet bepárolva, majd csökkentett nyomáson /30-40 Hgmm/ desztillálva nyertük az etil-/cisz- és transz-2-hidroxi-1-cikloalkilkarboxilát /70-73/ elegyet. Az izomerarányt gázkromatográfiás eljárással /GAZOFRAKT 400 C készülék; kolonna magasság: 2 m; álló fázis: polietilén-glikol-adipát 20%; hordozó: szuper-termolit 30-40 mesh; hőmérséklet: 160°C; detektor hőmérséklet: 180°C; vivőgáz: hidrogén/ határoztuk meg.

b./ Egyliteres háromnyaku gömblombikot kalciumkloridos csővel felszerelt visszafolyó hűtővel és csepegtetőtölcsérrel láttunk el, majd a lombikba 200 ml etanolt és /0,08 mól/ nátrium-[tetrahydro-borát(III)]-at vittünk be. A reakcióelegyhez jeges hűtést alkalmazva /kb. 4°C/, vagy szobahőmérsékleten /25°C/ állandó keverés mellett /0,16 mól/ etil-/2-oxo-1-cikloalkilkarboxilát/-ot /68, 69/ csepegtettünk egy óra alatt. A reakcióelegyet öt órán át 0°C-on, vagy 25°C-on kevertettük,

majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagytuk, és a nátrium-[tetrahydro-borát|III|] feleslegét 15 ml jégecettel elbontottuk, majd 100 ml vízzel hígítottuk és az etanolt csökkentett nyomáson /kb. 30-40 Hgmm/ eltávolítottuk. A maradék szerves és vizes fázisra különült. Szétválasztás után a vizes részt háromszor 200 ml éterrel extraháltuk. Az egyesített éteres és szerves fázist 250 ml 5%-os vizes nátrium-hidrokarbonát oldattal, majd vízzel mostuk és vízmentes nátrium-szulfáton szárítottuk. Az éter eltávolításával nyert maradékot csökkentett nyomáson /30-40 Hgmm/ desztilláltuk. A nyert etil-/cisz- és transz-2-hidroxil-1-cikloalkilkarboxilát/ /70-73/ izomerarányát gázkromatográfián meghatároztuk.

Az a./ és b./ eljárással készült termékek izomerarányát az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat

Etil-/2-oxo-1-cikloalkilkarboxilát/-ok /68, 69/ redukciójának izomermegoszlása

Reakció	NaBH ₄				Raney-Ni/H ₂	
	0°C		25°C		60°C	
	cisz	transz	cisz	transz	cisz	transz
<u>68</u> → <u>70</u> + <u>72</u>	31,2	68,8	40,6	60,4	87,3	12,7
<u>69</u> → <u>71</u> + <u>73</u>	90,4	9,6	90,2	8,8	85,4	14,6

2. táblázat

Etil-/cisz- és transz-2-hidroxi-1-cikloalkilkarboxilát/-ok

/70-73/ forráspont és törésmutató értékei

Vegyület	Irodalmi n_D érték	Fp °C/Hgmm	n_D °C
<u>70</u> <u>cisz</u>	1,4551 ^{25a./}	129-130 ⁴²	1,459 ²⁵
<u>72</u> <u>transz</u>	1,4539 ^{25a./}	140 ⁴²	1,4538 ²⁵
<u>71</u> <u>cisz</u>	1,4768 ^{23b./}	150-151 ⁴⁰	1,4705 ²³
<u>73</u> <u>transz</u>	—	156-157 ⁴⁰	1,4740 ²³

1-Cikloalkén-1-karbonsavak /62, 63/

0,5 mól Etil-/cisz- és transz-2-hidroxi-1-cikloalkilkarboxilát/ /70 + 71/, vagy /72 + 73/ keveréket 320 ml 20%-os nátriumhidroxid oldattal két órán át rázógépen rázattunk. A változatlan kiindulási anyagot kétszer 100 ml éterrel extraháltuk. A vizes fázist sósav:víz 1:3 arányu elegyével savassá tettük, majd az oldatot ammónium-kloriddal telítettük és ötször 200 ml éterrel extraháltuk. Az egyesített éteres oldatot vízmentes nátrium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk. Az így nyert cisz- és transz-2-hidroxi-1-cikloalkilkarbonsavakat /64, 65; 66, 67/ további tisztítás nélkül, nyílt

lángon melegítve, hűtő alkalmazása nélkül, légköri nyomáson desztilláltuk. A szintelen folyadékként desztillálódó 1-cikloalkén-1-karbonsavak /62, 63/ a szedőben kristályos anyaggá dermedtek át. Termelés a 2-hidroxil-1-cikloalkilkarbonsavra számolva a 62 esetén 82,9%; a 63 esetén 76,2% volt. Az olvadáspont értékek az irodalmi értékkel [31, 32] megegyeztek.

transz-2-Amino-1-cikloalkilkarbonsavak /48, 49/

0,40 mól 1-Cikloalkén-1-karbonsavat /62, 63/ 25%-os ammónium-hidroxiddal autoklávban 170°C-on 64 órán át rázattunk. A reakcióelegy feldolgozása megegyezett PLIE-NINGER és SCHNEIDER által leírtakkal [18]. Termelés: a 48 esetén 38,6%; a 49 esetén 15,2% volt. A 48 olvadáspontja: 239-240°C /irodalmi [18] op.: 240°C/ volt.

A 49 viz-aceton elegyből kristályosítva fehér tús kristályos anyagként vált ki. Op.: 282-285°C.

Analízis: $C_8H_{15}NO_2$ /157,20/ alapján:

Számított: C: 61,12; H: 9,62; N: 8,91%.

Talált: C: 61,05; H: 9,63; N: 8,69%.

Ciklopentán-transz-1,2-dikarbonsav /52/

Etil-/ciklopentán-1,1,2,2-tetrakarboxilát/-ből /53/ BAILEY és SORENSON [22] módszerével készítettük el.

Ciklopentán-cisz-1,2-dikarbonsavanhidrid /51/

Ciklopentán-transz-1,2-dikarbonsavból /52/ FUSON és COLE [23] módszerével állítottuk elő.

cisz-2-Karboxi-1-ciklopentánkarboxamid /50/

Ciklopentán-cisz-1,2-dikarbonsavanhidridből /51/

PLIENINGER és SCHNEIDER [18] módszerével állítottuk elő.

cisz-2-Amino-1-ciklopentánkarbonsav /46/

cisz-2-Karboxi-1-ciklopentánkarboxamidből /50/

PLIENINGER és SCHNEIDER [18] módszerével állítottuk elő.

Op.: 223-224°C. Az irodalmi [18] op.: 202-204°C, ahol az anyag csak átkristályosodik, de nem olvad meg.

Analízis: $C_6H_{11}NO_2$ /129,16/ alapján:

Számított: C: 56,55; H: 8,52; N: 10,85%.

Talált: C: 56,16; H: 8,05; N: 10,65%.

cisz-2-Karboxi-1-cikloheptánkarboxamid /60/

3,24 g /0,018 mól/ Cikloheptán-cisz-1,2-dikarbonsavanhidridet /59/ [26] kis részletekben, állandó rázogatás mellett 10 ml tömény ammónium-hidroxidhoz adtunk. A reakcióelegyet harminc percig szobahőmérsékleten állni hagytuk, majd az ammónia feleslegét csökkentett nyomáson /30-40 Hgmm/, 30-35°C-on eltávolítottuk. A visszamaradó vizes oldatot 10°C-on tömény sósavval savanyítottuk, majd 0°C-on állni hagytuk. A kivált fehér kristályos anyagot szűrtük, hideg vízzel többször mostuk és szárítottuk. 2,38 g /68%/ cisz-2-Karboxi-1-cikloheptánkarboxamidot nyertünk /60/. Etanolból olvadáspont állandósáig kristályosítva op.: 125-130°C.

Analizis: $C_9H_{15}NO_3$ /185,22/ alapján:

Számított: C: 58,36; H: 8,16; N: 7,56%.

Talált: C: 58,27; H: 7,83; N: 7,27%.

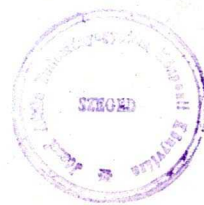
cisz-2-Amino-1-cikloheptánkarbonsav /47/

10,5 g /0,26 mól/ Nátrium-hidroxid 43 ml vizes oldatához $0^{\circ}C$ -on erős keverés mellett egyszerre 10,2 g /0,063 mól/ brómot adtunk. Az oldatot ismét $0^{\circ}C$ -ra hűtöttük és 9,25 /0,05 mól/ cisz-2-karboxi-1-cikloheptánkarboxamidot /60/ és 7,5 g /0,18 mól/ nátrium-hidroxid 36 ml vizes oldatát adtuk hozzá részletekben egy óra alatt. A reakcióelegyet $75^{\circ}C$ -ra melegítettük és 8 percig ezen a hőmérsékleten tartottuk, majd lehűtve tömény sósavval semlegesítettük és 10 ml jégecetet adtunk hozzá. Az oldatot szárazra pároltuk, a maradékot fellazítottuk és négyszer 80 ml etanollal 20-20 percig visszafolyattuk. Az egyesített etanolos oldatot bepároltuk, a maradékot 150 ml vízben oldottuk és savciklusban lévő DOWEX-50 ioncserélő gyantára vittük. Az oszlopot 350 ml desztillált vízzel mostuk, majd az aminosavat eluáltuk. Az ammóniás oldatot csökkentett nyomáson szárazra pároltuk, a maradékot viz-aceton elegyből kristályosítottuk. A cisz-2-amino-1-cikloheptánkarbonsav /47/ fehér tüalaku kristályos anyagként vált ki, op.: $242-243^{\circ}C$.

Analizis: $C_8H_{15}NO_2$ /157,20/ alapján:

Számított: C: 61,12; H: 9,62; N: 8,91%.

Talált: C: 61,07; H: 9,80; N: 9,04%.



Cikloheptán-cisz-1,2-dikarbonsavanhidrid /59/

2 g cikloheptén-1,2-dikarbonsavanhidridet /58/
100 ml nitrogén-áramban desztillált absz. dioxánban
oldottunk és hozzáadtunk 5,5 g Raney-nikkelt, melyet
előbb négyszer 20 ml absz. etanollal és négyszer 20
ml absz. dioxánnal átmostunk. Autoklávban 50 atm.
kezdeti nyomáson, szobahőmérsékleten, 12 órán át rá-
zattuk a reakcióelegyet, majd a katalizátor kiszűrő-
se után a dioxános oldatot szárazra pároltuk. A nyert
termék fizikai adatai megegyeztek az irodalmi [26] ér-
téssel. Fp: 126-127°C, $n_D^{20} = 1,4930$, termelés: 92,5%.

Analízis: $C_9H_{12}O_3$ /168,2/ alapján:

Számított: C: 64,27 H: 7,19%.

Talált: C: 63,97 H: 7,49%.

Cikloheptán-cisz-1,2-dikarbonsav /61/

0,5 g Cikloheptán-1,2-dikarbonsavanhidridet /59/
5 ml vízzel harminc percig visszafolyattunk. A termé-
ket négyszer 50 ml éterrel extraháltuk. Az egyesített
éteres oldatokat vízmentes nátrium-szulfáton szárított-
tuk, a maradékot éter-petroléterből kristályosítottuk.
0,32 g Cikloheptán-cisz-1,2-dikarbonsavat /61/ nyer-
tünk. Op.: 134-136°C /irodalmi [26] op.: 113-134°C/.

Analízis: $C_9H_{12}O_3$ /168,2/ alapján:

Számított: C: 64,27; H: 7,19%.

Talált: C: 64,11; H: 7,08%.

cisz- és transz-2-/Hidroxi-metil/-cikloalkil
amin-hidrobromidok /24, 26, 27, 29/

A megfelelő aminoalkohol /18, 20, 21, 23/ ill.

cisz-transz-2-/hidroxi-metil/-ciklohexil amin /19, 22/

0,1 mól éteres oldatához 0,1 mól hidrogén-bromid etanolos oldatát csepegtettük állandó hűtés mellett. Amikor az oldat kémhatása pH=6-ot elérte, annyi absz.

étert adtunk hozzá, hogy enyhén zavaros legyen. Egy

éjen át +4°C-on állva fehér kristályos anyag formájában

vált ki az aminoalkoholok hidrobromidja.

3. táblázat

cisz- és transz-2-/Hidroxi-metil/-cikloalkil-amin-hidrobromidok /24-29/ olvadáspont, analízis és termelési adatai^x

Vegyület	Képlet Mólsúly	Op. °C	Analízis				Termelés %
			C	H	N	Br ⁻	
<u>24</u>	C ₆ H ₁₄ BrNO 196,10	83	36,75 36,55	7,20 7,55	7,14 7,04	40,75 40,47	96,0
<u>27</u>	C ₆ H ₁₄ BrNO 196,10	117	36,75 36,93	7,20 7,15	7,14 7,54	40,75 40,78	87,5
<u>25</u>	C ₇ H ₁₆ BrNO 210,12	154	40,01 40,11	6,71 7,75	6,66 6,19	40,75 37,20	88,2
<u>28</u>	C ₇ H ₁₆ BrNO 210,12	160-162	40,01 39,60	6,71 7,46	6,66 6,29	40,75 37,92	97,6
<u>26</u>	C ₈ H ₁₈ BrNO 224,14	133-134	42,69 43,66	8,09 8,25	6,25 7,20	35,66 35,27	92,2
<u>29</u>	C ₈ H ₁₈ BrNO 224,14	105	42,69 42,92	8,09 7,97	6,25 6,12	35,66 35,21	87,3

Megjegyzés: ^x Valamennyi anyag fehér kristályos állapota.

cisz- és transz-2-/Bróm-metil/-cikloalkil-amin-
hidrobromidok /30-35/

0,01 mól Aminoalkohol-hidrobromidot /24-29/ felvettünk 20 ml benzolban, majd hűtés és erős keverés mellett részletekben 0,03 mól foszfor-tribromidot adtunk hozzá és 45 percig visszafolyattuk. Ezután hűtés és keverés mellett 20 ml vizet adtunk a reakcióelegyhez és vízfürdőn további 10 percen át visszafolyattuk. Lehűlés után a vizes fázist elkülönítettük a benzolos résztől és az utóbbit kétszer 10 ml vízzel extraháltuk. A vizes oldatokat a szennyeződések eltávolítása céljából kétszer 20 ml éterrel extraháltuk, majd hűtés mellett nátrium-hidroxid vizes oldatával lugosítottuk /pH 7-8/ és négyszer 20 ml éterrel extraháltuk. Az egyesített éteres oldatokat vízmentes nátrium-szulfáton szárítottuk. Az éter lepárlása után fűszagu olajos terméket nyertünk, amelyet absz. éterben felvettünk és hűtés mellett etanolos hidrogénbromiddal választottuk le a 30-35 hidrobromidokat.

A 30 és 32 vegyületek készítésénél az éteres oldat rövid ideig hűtés mellett történő szárítása után azonnal leválasztottuk hidrobromidjaikat, mivel az azetidinné történő gyűrűzárási reakció már az éter forráspontjának hőmérsékletén is spontán bekövetkezik.

A képződött cisz- és transz-2-/bróm-metil/-cikloalkil-amin-hidrobromidok /30-35/ olvadáspont, analízis és termelési adatait a 4. táblázat tartalmazza.

4. táblázat

cisz- és transz-2-/Bróm-metil/-cikloalkil-amin-
hidrobromidok /30-35/ olvadáspont^{a./}, analízis
és termelési adatai

Vegyü- let	Képlet Mólsúly	Op. °C	Analízis				Terme- lés %
			C	H	N	Br	
<u>30</u>	$C_6H_{13}Br_2N$ 259,00	155-156	27,82	5,57	5,40	61,71	71
			28,03	5,49	5,12	61,40	
<u>33</u>	$C_6H_{13}Br_2N$ 259,00	177-178	27,82	5,57	5,40	61,71	89
			27,72	4,99	4,72	59,92	
<u>31^{b./}</u>	$C_7H_{15}Br_2N$ 273,03	160	30,79	5,53	5,13	58,54	77
			30,60	5,58	4,86	58,12	
<u>34^{c./}</u>	$C_7H_{15}Br_2N$ 273,03	220-221	30,79	5,53	5,13	58,54	84
			31,03	5,70	5,05	59,19	
<u>32^{d./}</u>	$C_8H_{17}Br_2N$ 287,05	205-208	33,47	5,96	4,87	55,68	47,5
			34,07	6,03	4,41	54,97	
<u>35</u>	$C_8H_{17}Br_2N$ 287,05	195-196	33,47	5,96	4,87	55,68	52
			33,29	5,86	4,72	55,70	

Megjegyzés: a./ Átkristályosításnál használt oldószer:

etanol-éter. Valamennyi anyag fehér kris-
tályos állapotú.

b./ Irodalmi olvadáspont: 156-157°C [34].

c./ 175-190°C-nál szublimál.

d./ Erősen higroszkópos anyag.

Azetidin /39-44/ pikrátok preparatív előállítása

0,001 mól cisz-, vagy transz-2-/Bróm-metil/-cik-loalkil-amin-hidrobromidot /30-35/ 50 ml etanolban oldottunk és 2 ml /0,002 mól/ 1 N nátrium-hidroxid hozzáadása után desztillált vízzel 100 ml-re töltöttük fel mérőlombikban. A reakcióelegyet bombacsőben leforrasztva 5-10 órán át a kívánt hőmérsékleten tartottuk. A kinetikai mérések alapján választott optimális hőmérséklet és az optimális reakcióidő eltelte után a bombacsövet felnyitottuk és a képződött azetidinek illékonyága miatt az oldatot etanolos sósavval átsavanyítottuk /pH = 6/, majd szárazra pároltuk. A maradékot 10 ml vízben oldottuk és az oldatot 1 N nátrium-hidroxid oldattal lugosítottuk /pH = 8/, majd az azetidín bázist négyszer 50 ml éterrel extraháltuk. Az egyesített éteres oldatokat vízmentes nátrium-szulfáton szárítottuk és az azetidinek /39-44/ pikrátjait leválasztottuk. A 39-44 azetidinek pikrátjainak olvadáspont, analízis és termelési adatait az 5. táblázat tartalmazza.

transz-7-Azabicyclo[4.2.0]oktán /43/

A reakció végrehajtása és feldolgozása megegyezett a kondenzáltvázas-azetidinek készítésénél leírtakkal, azzal az eltéréssel, hogy az egyesített éteres oldatokat kevés szilikagél-G /MERCK/ adszorbenssel pároltuk be. A szilikagél hordozóra vitt reakcióterméket felszálló oszlopkromatográfiás módszert alkalmazva start

5. táblázat

Kondenzáltvázas-azetidinek /39-44/ pikrátjainak
olvadáspont, a./ analízis és termelési adatai

Vegyület	Képlet Mólsúly	Op. °C	Analízis			Termelés %
			Számított/ C	Talált H	N	
<u>39^{a./}</u>	$C_{12}H_{24}N_4O_7$ 326,6	166-167	44,17 44,05	4,33 4,28	17,17 16,87	91,8
<u>40^{c./}</u>	$C_{13}H_{16}N_4O_7$ 340,29	131	45,88 46,04	4,74 5,31	16,47 15,95	83,4
<u>43^{d./}</u>	$C_{13}H_{16}N_4O_7$ 340,29	146-147	45,88 46,11	4,74 4,48	16,47 16,02	7,8
<u>41</u>	$C_{14}H_{18}N_4O_7$ 354,32	135-136	47,45 47,13	5,12 5,01	15,81 15,44	87,6
<u>44</u>	$C_{14}H_{18}N_4O_7$ 354,32	160-162	47,45 46,93	5,12 5,30	15,81 16,11	92,1

Megjegyzés: a./ Átkristályosításnál használt oldószer:
etanol.

b./ A számok az azetidinek pikrátjait jelölik.

A 33-ból 110°C-ig azetidín képződés nem
volt megfigyelhető

c./ Irodalmi op.: 131°C [14].

d./ Irodalmi op.: 122°C [14].

anyagként használtuk. Alul szinterüveggel lezárt dializáló
hártyába 3 cm vastagságban szilikagél-G-t helyeztünk,
tetejét finoman elsimítottuk, 0,5 cm-es rétegbe rávittük
a szilikagél-G-re felvitt elválasztandó reakcióterméket

és a dializáló hüvelyt vibrátor alkalmazása mellett 25 cm-es magasságig megtöltöttük. Ezután az oszlopot etanol-ammónium-hidroxid oldószer eleggyel a vékonyréteg kromatográfiás eljárásnál használt módszer szerint kromatografáltuk. A kromatografálás befejezése után a nedves oszlopról levágtuk a dializáló hárttyát és az oszlop különböző magasságaiból mintát vettünk. A mintákat Dragendorff reagenssel megcseppentve az azetidin /43/ ibolyás lila szinnel, a transz-2-/brómmetil/-ciklohexil-amin /34/ kiindulási anyag intenzív narancssárga szinnel, az eliminációs termék /87/ pedig citromsárga szinnel jött elő. Az anyagok helyzetének ismeretében, az oszlopot a tiszta zónák határainál elvágtuk. Az eliminációs terméket /87/ etanollal, a kiindulási anyagot és az azetidint híg sósav oldattal eluáltuk az adszorbensről. Híg sósav hatására az azetidin hidrokloridja képződött, amelyből híg nátrium-hidroxiddal szabadítottuk fel a bázist. Ezután a vizes oldatból háromszor 25 ml éterrel extraháltuk az azetidin bázist. Az egyesített éteres oldatokat vízmentes nátrium-szulfáton szárítottuk és leválasztottuk a 43 azetidin pikrátot, melynek olvadáspont és analízis értékét a 5. táblázat tartalmazza. Az elimináció során keletkezett metilén-ciklohexil-amint /87/ szintén pikrát /88/ formában azonosítottuk. A 88 sárga tús kristályos anyag, op.: 170-171°C.

Analízis: $C_{13}H_{16}N_4O_7$ /340,29/ alapján:

Számított: C: 45,88; H: 4,74; N: 16,47%.

Talált: C: 46,05; H: 4,63; N: 15,97%

V. ÖSSZEFOGLALÁS

Kinetikai módszerrel vizsgáltam a 2-/bróm-metil/-cikloalkil-amin-hidrobromidok /30-35/ azetidinné történő gyűrűzárását. Megállapítottam, hogy a 2-/bróm-metil/-cikloalkil-aminok aminocsoportja szomszédcsoporthélyszórással elősegíti a halogén ionizációját és ezzel a /39-44/ azetidinek képződését. A cisz-izomerek /30-32/ gyűrűzárási reakciójának sebessége meghaladja a megfelelő transz-izomereket /33-35/. A cisz-homológok esetén az azetidinek képződési sebessége a cikloheptán>ciklopentán>ciklohexán, míg a transz-izomerek esetén cikloheptán>ciklohexán>ciklopentán sorrendet követi.

Ciklopentánvázzal kondenzált transz-azetidinszármazék ezen az uton nem képződik. A transz-2-/bróm-metil/-ciklohexil-amin-hidrobromid /34/ azetidinné történő gyűrűzárási reakciója során a végtermék analízis azt mutatta, hogy a versenyző gyűrűzárási és eliminációs reakciók közül az eliminációs folyamat megy végbe nagyobb sebességgel.

Az azetidin gyűrűzárási reakció aktiválási energia és aktiválási entrópia értékeire - a transz-2-/bróm-metil/-ciklohexil-amin-hidrobromid /34/ gyűrűzárási reakciója kivételével - érvényesül az izokinetikus összefüggés, ami a reakciómechanizmus azonosságára utal.

IRODALOM

- [1] POSS, R.B.: J. Chem. Educ. 36, 368 /1959/.
- [2] ADAMS, R., CAIRNS, T.L.: J. Am. Chem. Soc. 61, 2464 /1939/.
- [3] CAPON, B.: Quart. Rev. 18, 45 /1964/.
- [4] WINSTEIN, S., SHATOVSKY, M., NORTON, C., WOODWARD, R.B.: J. Am. Chem. Soc. 77, 4183 /1955/.
- [5] SZÁNTAY, CS.: Elméleti Szerves Kémia, 2. kiad. Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1975, 145. old.
- [6] ELIEL, E.A.: Stereochemie der Kolenstoffverbindungen c. müben 245. old. Verlag Chemie GmbH, Weinheim, 1966.
- [7] HECK, R., PRELOG, V.: Helv. Chim. Acta 38, 1541 /1955/.
- [8] BROWN, H.C., HAM, G.: J. Am. Chem. Soc. 78, 2735 /1956/.
- [9] CRABB, T.A., JONFS, E.R.: Tetrahedron 26, 1217 /1970/.
- [10] VAUGHAN, W.E., KLONOWSKI, R.S., McELHINNEY, R.S., MILLWARD, B.B.: J. Org. Chem. 26, 138 /1961/.
- [11] FREUNDLICH, H., KROEPELIN, B.: Z. Physik. Chem. 122, 39 /1926/.
- [12] GROB, C.A.: Bull. soc. chim. France 1960, 1360.
- [13] GASSMANN, P.G., HECKERT, D.C.: Tetrahedron 21, 2725 /1965/.
- [14] MORICONI, R.J., MAZZOCCHI, P.H.: J. Org. Chem. 31, 1372 /1966/.
- [15] BRAUN, J., KÜHN, M., SIDDQUI, S.: Berichte 59, 1088 /1926/.

- [16] HIEERS, G.S., ADAMS, R.: J. Am. Chem. Soc. 48, 2389 /1926/.
- [17] LEFFLER, J.E.: J. Org. Chem. 20, 1202 /1955/.
- [18] PLIENINGER, H., SCHNEIDER, K.: Chem. Ber. 92, 1594 /1959/.
- [19] PERKIN, W.H., Jun.: Berichte 18, 3246 /1885/.
- [20] PERKIN, W.H., Jun.: J. Chem. Soc. 51, 240 /1887/.
- [21] PERKIN, W.H., Jun.: J. Chem. Soc. 65, 572 /1994/.
- [22] BAILEY, W.J., SORENSON, W.R.: J. Am. Chem. Soc. 76, 5421 /1954/.
- [23] FUSON, R.C., COLE, W.: J. Am. Chem. Soc. 60, 1237 /1938/.
- [24] BRENNER, J.M.: J. Org. Chem. 26, 22 /1961/.
- [25] EISENBRAUN, E.J., HANEL, P.G., SCHORNO, K.S., DILGEN, S.S.F., OSIECKI, J.: J. Org. Chem. 32, 3010 /1967/.
- [26] SICHER, J., SIPOS, F., JONAS, J.: Coll. Czechoslov. Chem. Commun. 26, 262 /1961/.
- [27] KOCZKA, K., FODOR, G.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 13, 83 /1957/.
- [28] BERNÁTH, G., GÖNDÖS, GY., KOVÁCS, K., SOHÁR, P.: Tetrahedron 29, 981 /1973/.
- [29] BERNÁTH, G., GÖNDÖS, GY., GERA, L., ECSERY, Z., SOHÁR, P.: Synthesis and conformational analysis of saturated heterocycles with condensed skeleton. Előadás. IIInd Symposium with International Participation on Structure and Reactivity of Organic Compounds. Slanchev Bryag, Burgas, Bulgaria. 1975 Sept. 29-Oct. 2.
- [30] DIECKMANN, W.: Annalen 317, 27 /1901/.

- [31] COOK, A.H., LINSTFAD, R.: J. Chem. Soc. 1934, 956.
- [32] WHFELER, O.H., LERNER, I.: J. Am. Chem. Soc. 78,
63 /1956/.
- [33] FODOR, G., KISS, J., SALLAY, I.: J. Chem. Soc.
1951, 1858.
- [34] ARMAREGO, W.L.F., KOBAYASHI, T.: J. Chem. Soc. /C/
1971, 238.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki Dr. Kovács Kálmán egyetemi tanárnak a JATE Szerves Kémiai Tanszék korábbi vezetőjének és Dr. Bartók Mihály tanszékvezető docensnek, hogy az általuk vezetett intézetben lehetővé tették doktori disszertációm elkészítését.

Köszönettel tartozom Dr. Bernáth Gábor egyetemi docensnek, a kémiai tudományok doktorának a téma adásáért, valamint a kidolgozás során nyújtott elméleti és gyakorlati utmutatásaiért.

Köszönettel tartozom Dr. Göndös György egyetemi adjunktusnak és Dr. Láng Kornélia egyetemi adjunktusnak, akik munkámat közvetlenül figyelemmel kísérték és segítettek.

A kísérleti munkában Dr. Gera Lajos okl. vegyész segítségét köszönöm.

A mikroanalízisek elvégzéséért Dr. Bartók Mihálynének és Gács Györgynének mondok köszönetet.

