

A NITROGÉN ATOM ABSZOLUT KONFIGURÁCIÓJA

NÉHÁNY OPTIKAILAG AKTIV

TROPANOLBAN ÉS KVATERNER SÓIKBAN

Halmos Miklós
egyetemi tanársegéd
doktori értekezése

1958.

Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Intézete



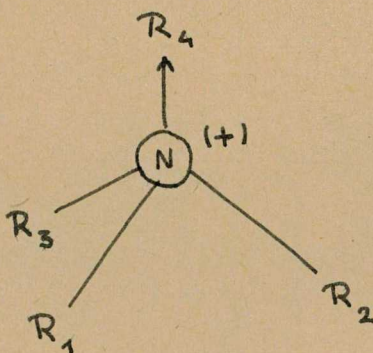
Diss. B 190



A nitrogén atom térszerkezete

Bevezetés

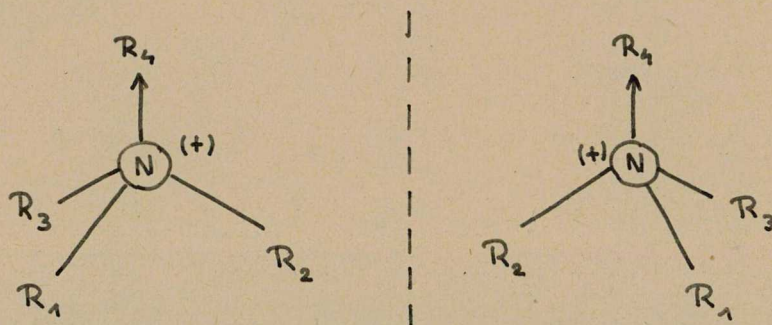
A tudomány mai felfogása szerint az ammóniában, valamint szerves származékaiban a nitrogén atom tetraéderezes vegyérték-orientációval rendelkezik. Koordinatív telített nitrogén atomot tartalmazó kvaterner ammónium vegyületekben a nitrogén atom négy vegyértékiránya egy tetraéder négy csúcspontja felé mutat a szénatom vegyértékirányaihoz hasonlóan /1. ábra/.



1. ábra

Ennek következtében az aszimmetrikusan szubsztituált kvaterner ammónium származékokban, ahol a nitrogén atomnak mind a négy szubsztituense más és más, fel kell lépnie az optikai izoméria jelenségének, mint

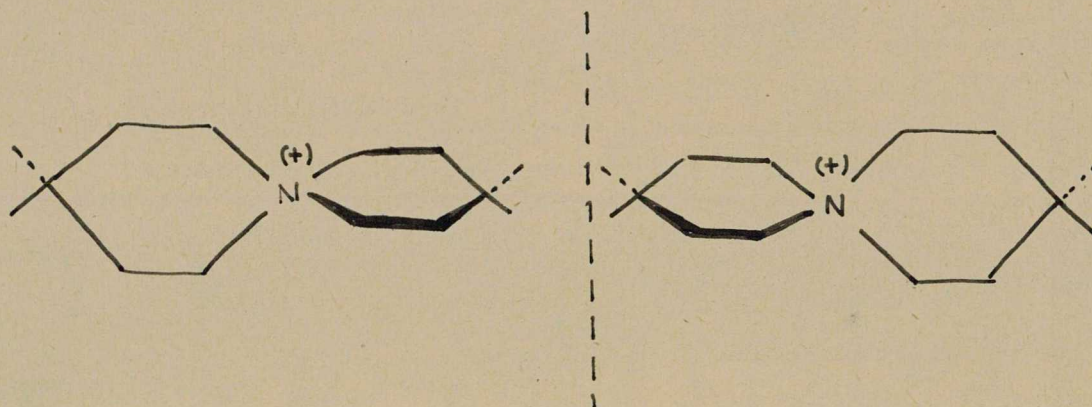
ahogyan ez a hasonló szerkezetű szénvegyületeknél ismeretes /2. ábra/.



2. ábra

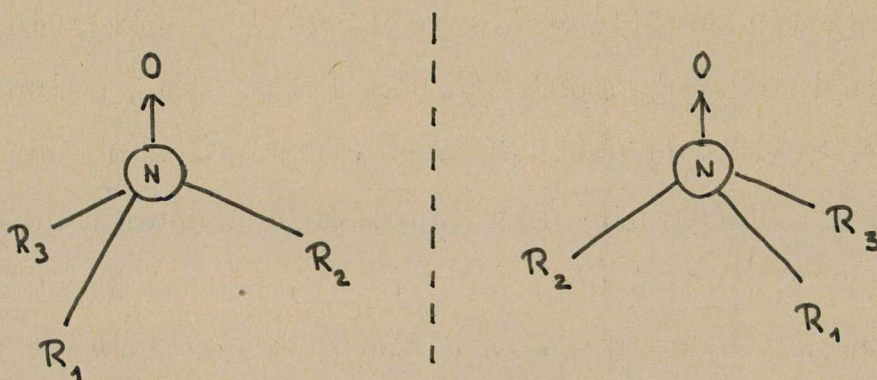
Van t'Hoff /1/ elvi jelentőségű megállapításai után már Le Bel /2/ 1891-ben megfigyelte, hogy a metil-etil-izopropil-izobutil-ammónium-klorid vizes oldatában a vegyület balraforgató módosulata feldusult abban az esetben, ha az oldatot előzően P. glaucum-mal beoltotta. Később 1899-ben Pope-nak /3/, /4/ és munkatársainak sikerült a metil-allil-benzil-fenil-ammonium jodid két tükörképi izomerjét kristályos formában elkülöníteni. Ezt követően Jones /5/ rezolvált fenil-benzil-metil-etil-ammónium sókat kámfor-szulfonátjaik alakjában, majd Wedekind /6/ végzett hasonló vizsgálatokat bisz-kvaterner-ammónium sók esetében. Mills /7/ modellként a kérdés tanulmányozása céljából spirán szerkezetű kvaterner-ammónium sókat választott /3. ábra/, mégpedig 4-fenil-4'-

-etoxikarbonil-bisz-piperidinium /1,1'spiro/-sókat, ahol a rezolválás is sikeres volt a kvaterner-sók kámforszulfonátjai formájában.



3. ábra

Meisenheimer /8/ pedig racem aminoxid származékok molekuláin vizsgálta a nitrogén atom vegyértékeinek térorientációját /4. ábra/.

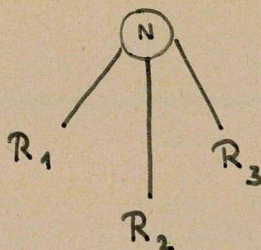


4. ábra

Fenti vizsgálatok exakt preparatív kémiai bizonyítását jelentik az ammónium-nitrogén tetraéderes

vegyértékorientációjának, azonban a vizsgált vegyület-típusokban a nitrogén atom abszolút konfigurációját nem határozták meg.

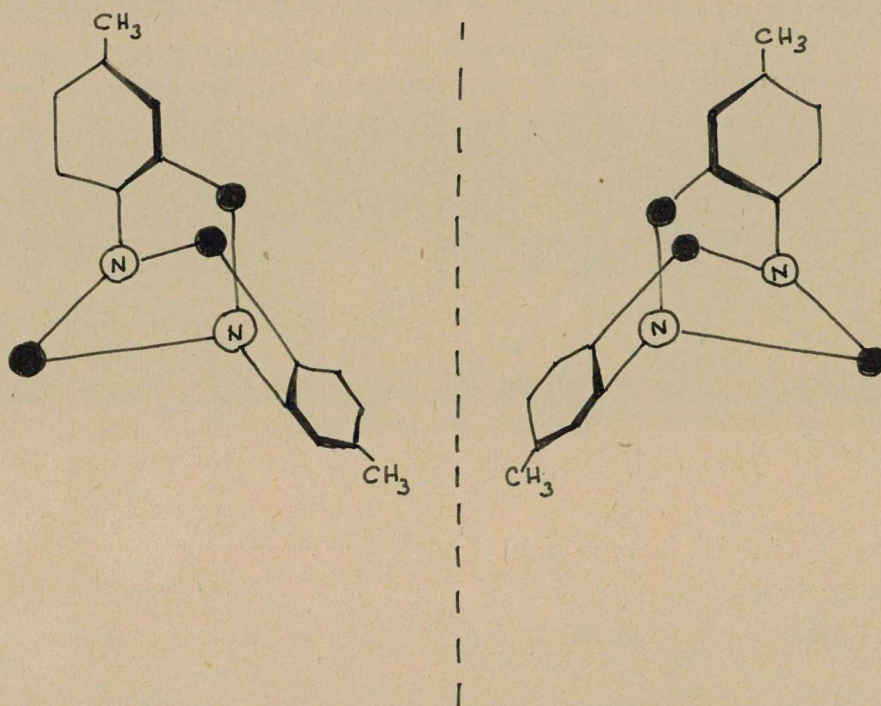
A háromértékű, tehát koordinative telitetlen nitrogén atom térkémiájával kapcsolatban a legutóbbi időkhöz az a felfogás volt a szakirodalomban elterjedve /9/, hogy a nitrogén atom az ammóniában, valamint szerves származékaiban piramisos vegyértékorientációjú. A piramisos vegyértékirányok esetében, vagyis ha a terciér nitrogénvegyületek nitrogénatomját egy piramis csúcspontjába helyezzük /5. ábra/, és a nitrogén atom kötetlen elektronpárjának határozott /negyedik/ vegyértékirányt nem tulajdonítunk, valóban könnyen magyarázható az a tény, hogy hosszú ideig nem sikerült olyan optikailag aktív terciér nitrogén vegyületet elkészíteni, melyben a nitrogén atom lett volna az aszimmetria oka.



5. ábra

Csak később /1944/ sikerült Prelognak /10/ az u.n.

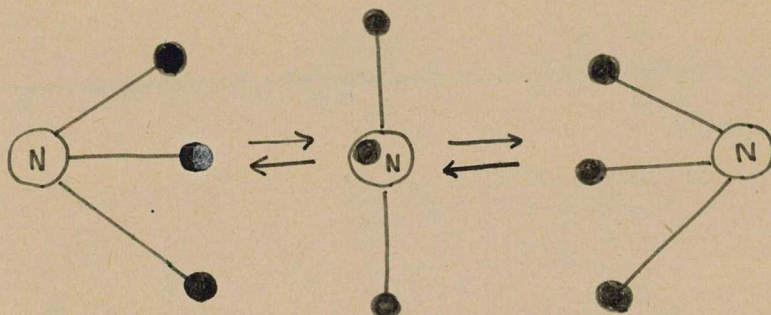
"Tröger-bázist" /6. ábra/ két enantiosztereoizomer módosulattá szétválasztania tejcukron végzett adszorpció útján.



6. ábra

E módosulatok optikailag aktív terciér nitrogén vegyületek, azonban bennük a két nitrogén atom összes vegyértékével merevitett gyűrűrendszerbe tartozik és a molekula aszimmetriája a piramisos vegyértékorientáció esetén is elképzelhető. Egyébként a Tröger-bázis két

enantio-sztereo-izomer módosulatának konfiguratív stabilitása semmiféle következtetést nem enged meg a kötetlen elektronpár vegyérték irányára vonatkozóan. Elfogadva ugyanis a nitrogén-atom piramisos vegyértékorientációját a tercier nitrogén vegyületek esetében, a kötetlen elektronpár számára semmiféle határozott vegyérték irányt nem határozunk meg és így magyarázható valóban az a tény, hogy az ammónia szerves származékaiban a különböző szubsztituáló csoportok helycseréje könnyen bekövetkezik, tehát a racemizáció miatt nem lehet optikailag aktív tercier nitrogénvegyületeket elkülöníteni, kivéve a fenti esetet, melyben a Tröger-bázis nitrogén atomjai merev gyűrűrendszerbe építvén, a szubsztituensek helycseréjére nincs lehetőség, ami pedig tudvalevően átmeneti planáris szerkezet feltételezését kívánja meg a racemizáció folyamatában /7. ábra/.

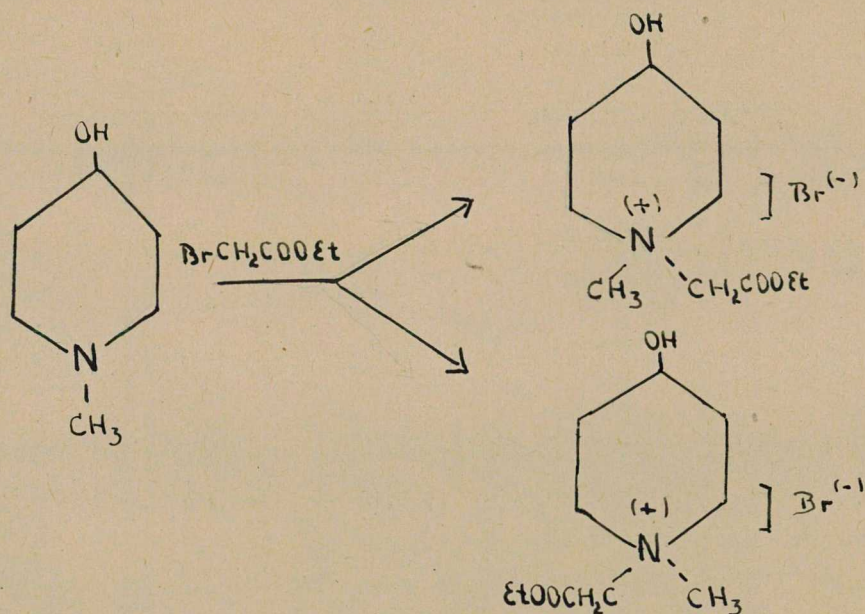


7. ábra

Az oszcillációhoz, így a racemizációhoz, piramisos vegyértékorientáció esetén, tehát a kötetlen elektronpárnak határozott vegyértékirányt nem tulajdonítva, csekély energia szükséges. A terciér nitrogén atom elektronszerkezetéről az a felfogás uralkodott a szakirodalomban, hogy a három szubsztituens kötése a nitrogén atom p-elektronjaiból képződik, a kötetlen elektronpár pedig a 2 s tartomány kompenzált spinnel rendelkező elektronjait jelenti, ennek következtében az eloszlás a nitrogén atom körül gömbszimmetrikus. Ilyen eloszlás esetén pedig a kötetlen elektronpárnak határozott, negyedik térirányt tulajdonítani értelmetlen. A koordinative telített, kvaterner ammóniumvegyületekben pedig a vegyértékorientáció tetraéderes, ez viszont az elektronszerkezet kialakulása szempontjából azt jelenti, hogy a nitrogén atom valamennyi elektronja hibridizált analóg módon a szénatom $/s p^3/$ hibridizációjához. Ha pedig elfogadjuk, hogy a háromértékű, koordinative telítettlen nitrogén atom piramisos térorientációjú, és a kötetlen elektronpárnak nincs határozott térirányítottsága, vagyis eloszlása gömbszimmetrikus, úgy következik, hogy a kvaternerizációkor játszódik le a hibridizáció, és alakul ki a négy ekvivalens térirány. E felfogással szemben újat jelentettek Lennard-Jones $/11/$ eredményei, ki kvantummechanikai számítások ut-

ján megállapította, hogy mind az ammónia molekulájában, mind pedig szerves származékaiban a nitrogén atom tetraéderez vegyértékorientációju. A nitrogén atom kötetlen elektronpárjának hibridizációja már a terciér nitrogénvegyület képződésekor megtörténik, tehát nem csak akkor, amikor a nitrogén atom koordinative telitődik: kvaterner ammóniumvegyület képződésekor. Egyébként ezek a számítások megegyeznek az ammónia és bizonyos származékai esetében kísérletileg talált dipólusmomentum és egyéb anyagállandók értékeivel. A kísérletileg talált értékek eltérnek viszont a piramisos szerkezet alapján számolt értékektől.

A kérdés preparatív kémiai uton való megközelítésére Mills, Parkin és Ward /12/ végeztek érdekes kísérleteket az N-metil-4-piperidinol esetében /8. ábra/.



8. ábra

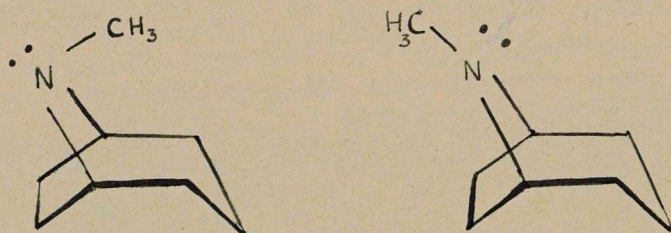
A tercier bázist brómecetsavasetilészterrel kezelték és két, nitrogén atomon epimer N-etoxikarbonilmetil vegyületet nyertek. Ebben az esetben tehát egyenlő volt a valószínűsége annak, hogy az etoxikarbonilmetil kation a nitrogén atomot a gyűrű melyik oldaláról támadja meg. A piperidinváz rugalmas, konformáció átmenetekre képes, tehát nem hozott ez a kísérletsorozat megnyugtató döntést a fent vázolt kérdésben.

Kiváncosnak látszott tehát olyan modelltipus választása, amelyben nincs a tercier nitrogén atom mindhárom vegyértéke merevitve, mint ahogyan ez a "Tröger-bázis" esetében fennállott, hanem csak két szubsztituens legyen merevitve, a harmadik szabadon álljon, de ne maga a piperidin-gyűrű legyen a vizsgálandó vegyület, ahol a fentebb vázolt "konformációs rugalmasság" teszi az eredményeket a kérdés tisztázása szempontjából kevésbé kiértékelhetővé.

A tropánváz nitrogén atomjának térkémiája

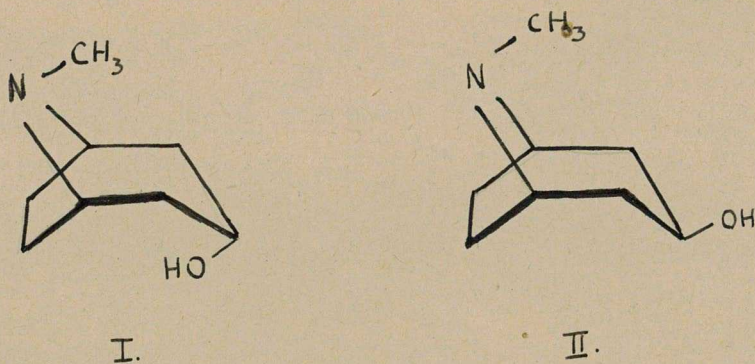
Intézetünkben indultak meg vizsgálatok Fodor Gábor akadémikus vezetésével az előzőekben vázolt kérdés tisztázására 1952-ben, és a választás a vázolt szempontoknak megfelelően, mint modellekre, a tropánváz vegyületekre esett. A tropánváz /9. ábra/ esetén ugyanis a nitrogén atom két vegyértékével gyűrűbe

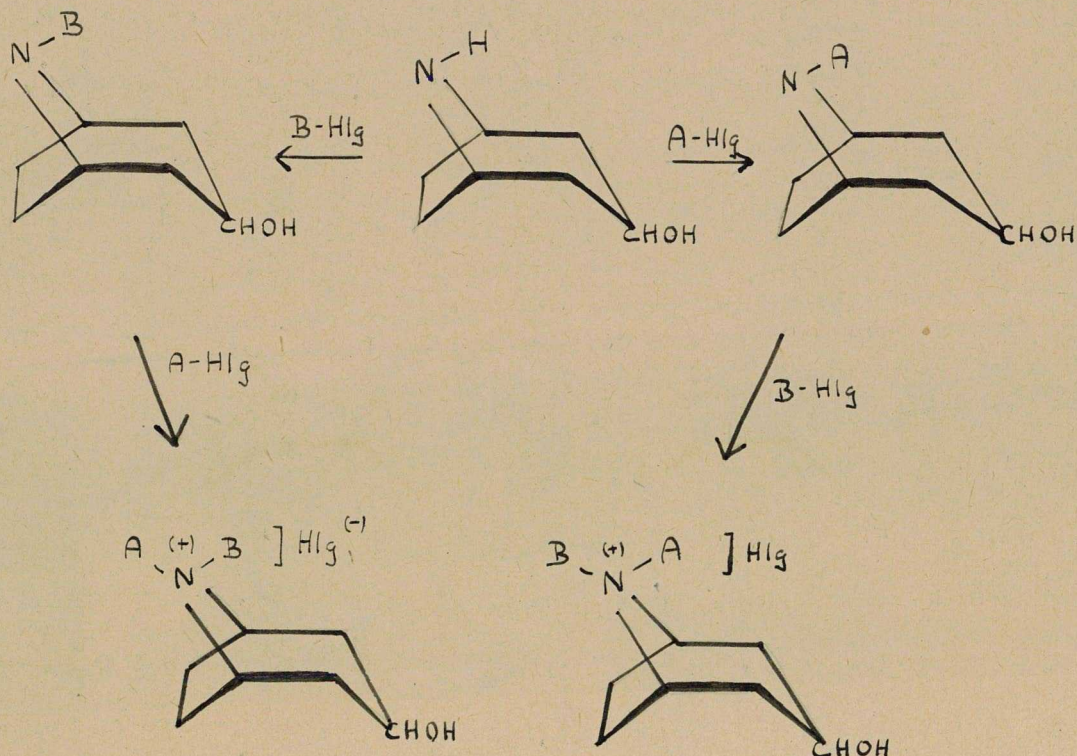
rögzített, a harmadik vegyértékével kötött alkil csoport viszont szabadon választhat két másik ekvivalens térirány között.



9. ábra

1952-ben Fodor, Koczka és Lestyán /13/, /14/, /15/, /16/, /17/ végezték az alábbi vizsgálatokat /11., 12. ábra/. Modellként a tropint /I/ és a pszeudotropint /II/ választották, amely molekulákban sikerült a nitrogénen elhelyezkedő szubsztituens térbeli helyzetét tisztázni.





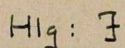
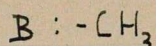
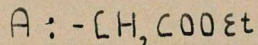
10. ábra

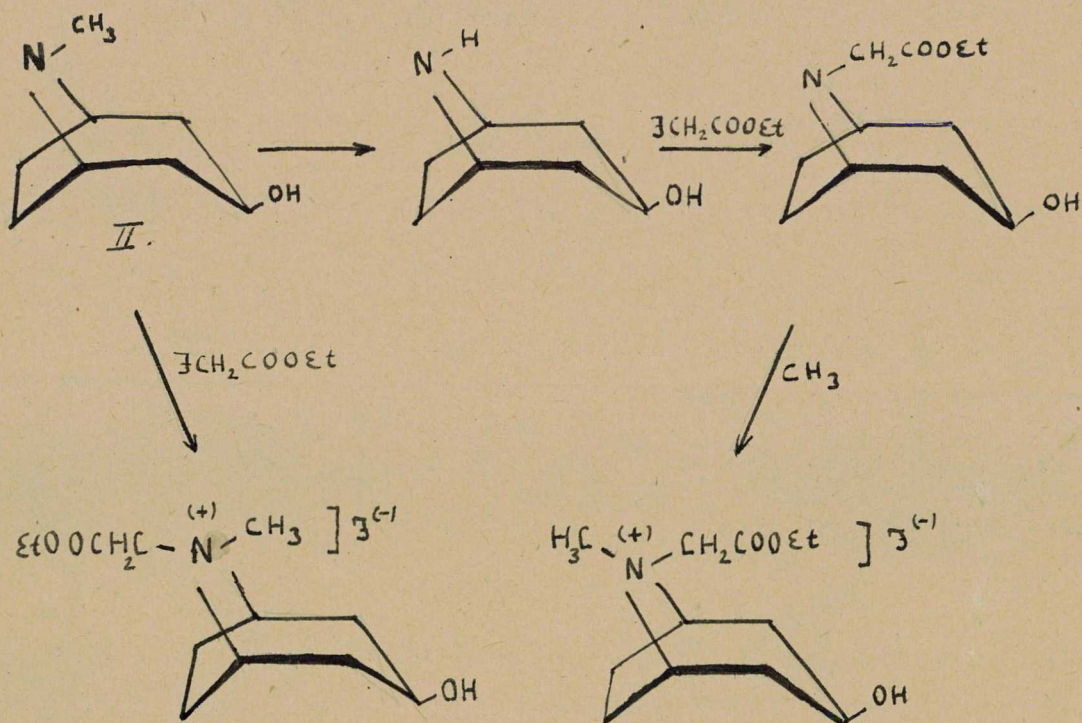
Az azóta szélesebb körben használatos általános módszert a 10. ábra szemlélteti.

A megfelelő tropánszármazékot /ez esetben a 3-anti-tropanolt = tropint illetve a 3-szin-tropanolt = pseudo-tropint/ átalakítjuk először valamilyen reaktív halogénszármazék segítségével kvaterner sóvá, ez az egyik származék, másodszor a tropánváz

N-metil csoportjának eltávolításával nyerhető szekunder / = nor/ bázist tercier vegyületté alakítjuk az előző esetben használt halogénszármazék segítségével, ezután pedig metiljodiddal kvaternerezük, amikor is, ha a tercier nitrogén atom nem gyűrűbe rögzített harmadik szubsztituensre határozott térorientációja, másféle termékhez kell jutnunk mint az első esetben. A két termék epimer nitrogén atomján egymással. A kísérleti tények a pszeudotropin és tropin esetében ezt igazolták, tehát valóban ezek alapján a harmadik szubsztituensnek határozott térorientációja van a tropánvázban.

A végzett vizsgálatokban /II. ábra/ a pszeudotropint /II/ jódecetsavasetilészterrel kvaternereztek, egyféle egységes termékhez jutottak, majd a pszeudotropinból a metil-csoport eltávolításával készíthető nor-pszeudotropint alakították át jódecetsavasetilészter segítségével tercier bázissá és ezt metiljodiddal kvaternereztek fenti kvaterner vegyület izomerjévé.



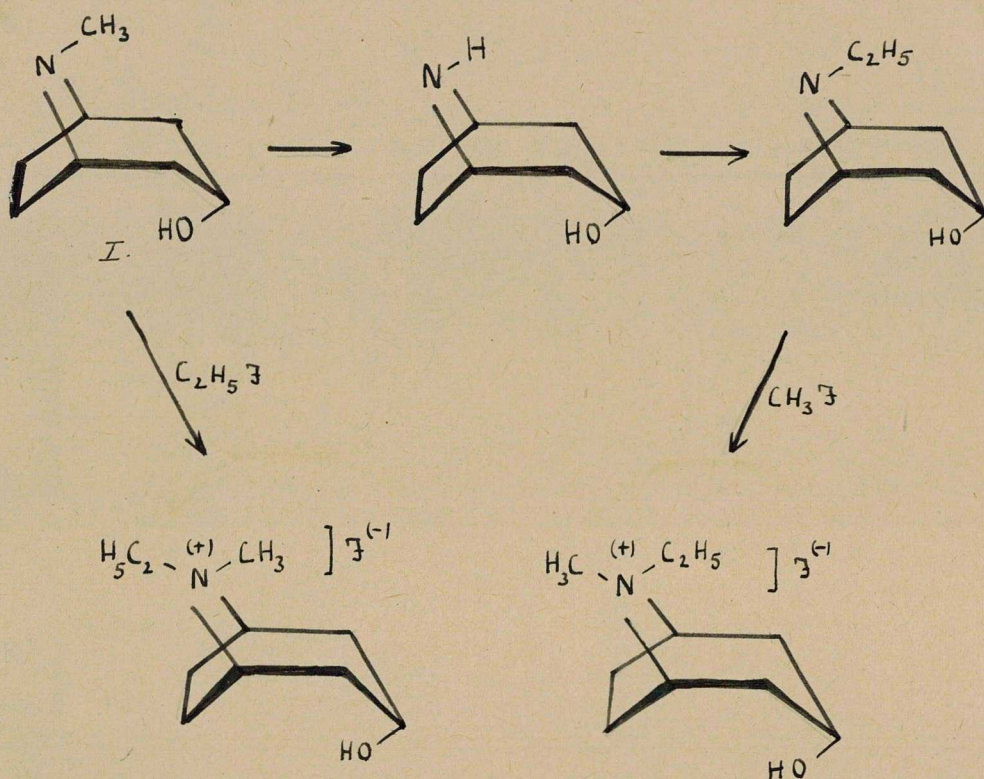


11. ábra

A kísérletsorozat eredményeképpen nyert két kvaterner-só nem egyezett meg egymással, egyébként is a szakirodalom a tropin esetében /pl. Beilstein-kézikönyv/ csak egyetlen kvaterner származékot ír le.

A pseudotropin esetében alkalmazott módszer a tropinnál is hasonló eredménnyel járt /12. ábra/, akár brómcetsavasetilészter, akár jódecetsavasetilészter

volt a kvaternerező, illetve a nor-vegyület esetén a tercierező ágens.



12. ábra

Az a tény, hogy a tropin esetében is szelektív a kvaternerezés, vagyis csak egyféle és egységes kvaterner-só termék képződik /ami nem egyezik meg a "Fordított" uton, tehát szubsztituens-sorrend cserével nyert termékkel/, egyben kizárja azt a lehetősé-

get, hogy a pszeudotropinnál azért volt a kvaternerezés szelektív, mert a nitrogén atomhoz térben közelálló /szin/ hidroxilcsoport gátolta volna az alkilkationnak a piperidin gyűrű felőli beépülését a molekulába. Egyébként ezt a lehetőséget azok a vizsgálatok is kizárják, melyeket Sixma és munkatársai /18/, /19/, valamint Hromatka /20/ végeztek tropinészter szappanosítási sebességmérésekkel.

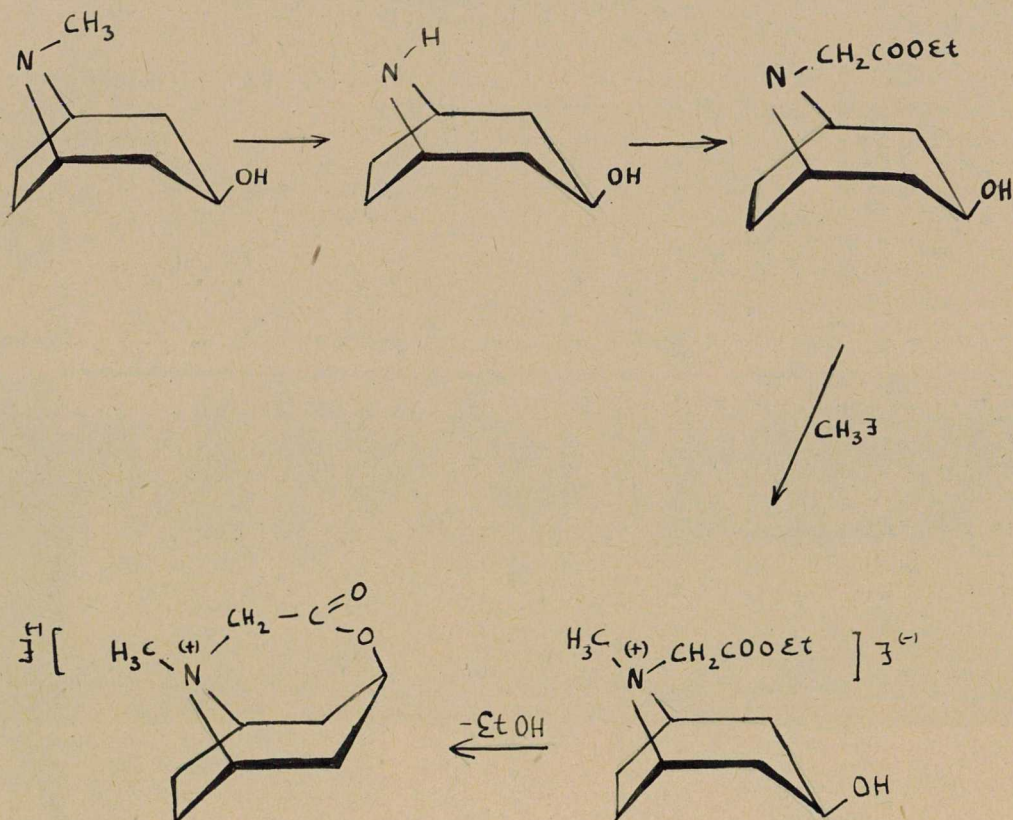
E vizsgálatok eredményei úgy értelmezhetők, hogy ha a tropánvázat "szék" konformációban képzeljük el. Ez esetben a nitrogénatom nem gátolja a szin-3-tropanol észtereinek szappanosítási sebességét, tehát megfordítva, a hidroxilcsoport sem gátolja a nitrogénatom támadhatóságát a piperidingyűrű felől a kvaternerező ágens részéről.

Az elsőként választott modelleken végzett vizsgálatok eredményei alapján tehát igazoltnak látszott a feltevés, hogy a tercier nitrogén atom szabad szubsztituense a tropán származékok esetében határozott térorientációval rendelkezik, ebből következően a kötetlen elektrópárnak is határozott térirányt kell tulajdonítanunk. E modellekben egyébként a 3-as helyzetű hidroxilcsoport térállása is ismert, a tropinban a nitrogénhez képest térben távol áll /anti/, míg a pszeudo-tropinban térben közeli /szin/ térállásu /21/, /22/, /23/. A térszerkezetre vonatkozó kémiai bizonyi-

tékokon kívül, fenti vizsgálatokat a hidroxilcsoport térállására dipólusmomentum mérések /24/, /25/, valamint mólrefrakció meghatározások /24/ is alátámasztották.

Ezekkel teljesen összhangban állanak a pszeudotropin U.R.-spektrumai /24/, a tropinhidrobromid Röntgen - szerkezetanalitikai vizsgálatai /26/ azonkívül a tropin és pszeudotropin p_K -értékei /27/. Végül a nitrogénatom és a hidroxilcsoport összekötése gyűrűzárási reakciók útján a fenti bizonyítékokon kívül exakt módon bizonyította a hidroxil-csoport térállását /28/, /29/.

A hidroxilcsoport térállása kérdésének részletesebb taglalására azért volt szükség, mert ennek ismeretében lehetőség nyílt arra is, hogy exakt kémiai úton eldöntsék, hogy a pszeudotropin esetén, ahol a hidroxilcsoport a nitrogénhez térben közel áll, melyik kvaterner sóban milyen a csoportok térállása a nitrogénen, és ebből következően, hogy a tercier bázisban eleve bennlévő alkil szubsztituens a pirrolidin vagy a piperidin gyűrű felé áll-e. A pszeudotropin esetén a nor-vegyületből az u.n. "fordított" sorrend szerinti kvaternerezési reakciónál nyert N-etoxikarbonilmetil-3- β -hidroxitropánium jodidból lehetett laktongyűrűt zárni a nitrogén és hidroxilcsoport áthidalásával /13. ábra/, /30/.



13. ábra

E lakton-só képződése bizonyította, hogy a nitrogén atomon a szubsztituensek térállása milyen, egyben azt is eldöntötte, hogy a tropán-váz tercier származékai-ban a metilcsoport alapállapotban inkább a piperidin-gyűrű felé néz és következésképpen a kötetlen elektron-pár a pirolidin gyűrű felé mutat. A laktonképzés a

másik, tehát a "direkt" uton nyert kvaterner-só esetében elmaradt, ez a tény hozzájárul azokhoz a különbségekhez, melyeket maguk az epimer kvaterner-sók között, valamint pikrátjaik között lehetett tenni kristálytanilag /31/. A felvett Röntgen-diagrammok e vizsgálatokkal megegyezést mutattak /32/. A lakton szerkezetét az analitikai adatokon kívül Pliva I.R.-Spektrum-felvételei is alátámasztották /33/.

Hasonló eredményekhez jutott Findlay /34/ az N-etil- és N-propil-nor-tropin esetében. Azonban a tropin etiljodiddal való kvaternerezésekor ugyanahhoz a sóhoz jutott, mint az N-etil-nor-tropin kvaternerezése alkalmával. A két kvaterner származék azonosságát bomlásponjtjuk és keverékolvadáspontjuk alapján állapította meg. Tekintve, hogy ezen eredmények és a belőle levont következtetések ellentétben állottak a fentebb közölt eredményekkel, Fodor és munkatársai elvégezték a kérdéses kísérletek reprodukcióját és azt tapasztalták, hogy ha az alkilezési reakciókat szobahőmérsékleten végezték, úgy ebben az esetben két különböző meto-, illetve eto-jodid képződött az N-etil- és N-metil-nor tropinból.

A nyert két termék különbözőségét kristálytanilag Koch professzor és Grassely docens állapították meg, mely szerint a tropin-etojodid szabályos rendszerben kristályosodik, izotróp tulajdonságokkal bír,

míg az N-etil-nor-tropin-meto-jodid anizotróp kristályokat alkot, és nem főtengelyes kristályosztályba tartozik. A kristályosításnál azonos oldószert, hőfokot és koncentrációt alkalmaztak. A két megfelelő származék közötti különbség még inkább megmutatkozott a pikrinsavas sók elkészítésénél, tekintve, hogy ezek nem bomlásponttal, hanem éles olvadásponttal rendelkeznek. Eszerint a tropin-eto-pikrát és az N-etil-nor-tropin-meto-pikrát olvadáspontja között 15°C különbség van, de a pikrátok esetében is fennáll a kristályformák különbözősége. Végül a két kérdéses vegyület Röntgen-diagrammja alapvető különbségeket mutat. A felmerült probléma megoldása tehát úgy látszik az, hogy míg e kontroll-kísérleteket szobahőfokon végezték, addig az alkilezést Findlay az alkohol forráspontján hajtotta végre, mely hőfokon elképzelhető, hogy a metil csoport átrezgett a piperidin gyűrű felől a pirrolidin gyűrű felé. Esetleg fennállhatott az az eset is, hogy Findlay kezében is különböző vegyületek voltak, ő ugyanis az azonosságot bomláspontra mérésére alapozta; sajnos ilyen kvaterner sók esetében a bomláspontra nem eléggé jellemző anyagállandó.

Zeile és munkatársai /35/ 90°C -on acetonitrilben mint oldószerben végzett vizsgálatai igazolták IR-spektrumok kiértékelése alapján a helyes feltéte-

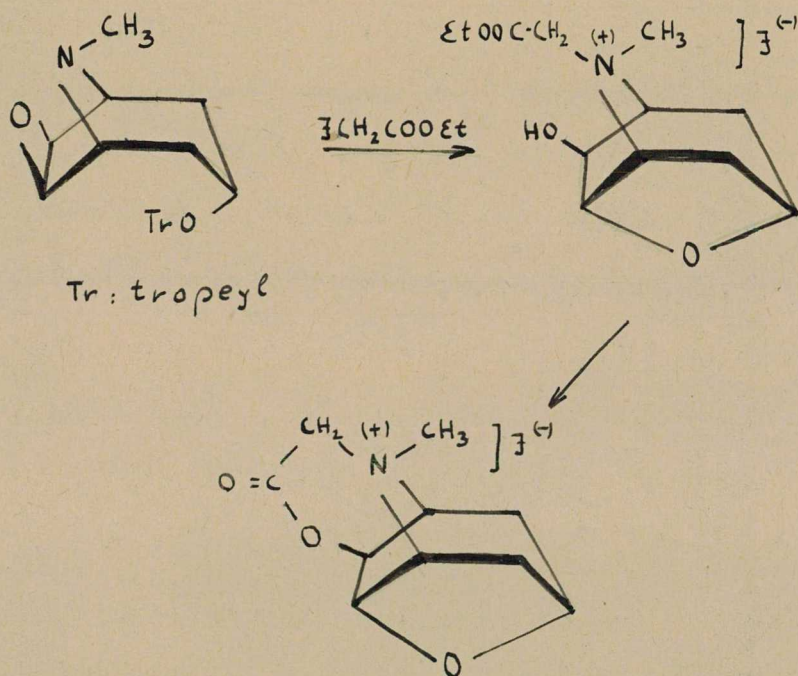
lezést, hogy a kvaternerezésnél az első csoport a piperidin gyűrű felé néz.

Az eddig leírt kísérleti tényeket összefoglalva megállapítható, hogy a tercier tropán származékokban, e gyűrűrendszer sajátos tulajdonságaként a harmadik szubsztituensnek /metil/ határozott tériránya van, mégpedig a piperidin gyűrű felé néz, míg a kötetlen elektronpár a pirrolidin gyűrű felé helyezkedik el és kicsi az átrezgés lehetősége ellentétben a piperidinnel, ahol a rugalmas gyűrűrendszer megengedi, hogy az N-metil-4-piperidinol metil-csoportja a nitrogén atom szubsztituenseinek planáris állapotán keresztül, a szék-kád konformáció változás alatt könnyen átmehet egyik térirányból a másikba. E vegyület esetében ezért képződik egyforma valószínűséggel két kvaterner származék, ellentétben a tropán váz származékaival.

Fodor és munkatársai kiterjesztették vizsgálataikat más tropánalkaloidok molekulájára is, ahol fentiekhez hasonlóan az volt az elvi módszer, hogy az illető tropán származékot kvaternereztek, majd a "demetilált" nor- -vegyületet elkészítve fordított sorrendben vitték rá, először az új alkil-csoportot, majd végül a kvaternerező metil-csoportot.

Azokban a molekulákban, ahol a tropánváz oxigén-funkciót is tartalmazott, a vele való laktongyűrűzés eldöntötte egyben az illető vegyület abszolút

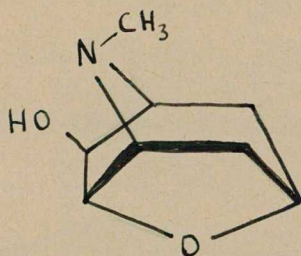
konfigurációját is. Vizsgálatokat végeztek Fodor, Tóth, Vince a szkopolamin, teloidin, oszcin, és a 3,6-dihidroxi-tropán molekuláin /36/. E modelleken először a 6-os helyzetű hidroxil csoport térállását kellett eldönteni. A szkopolamin esetében /14. ábra/ a kvaternizálás egyéb folyamatokkal is együttjár, nevezetesen, ha a szkopolamint jódecetsavasetilészterrel kvaternizerek, úgy a tropasav a 3-as helyzetű hidroxil-csoportról lehidrolizál, az epoxid-gyűrű felnyílik és a 6-os- β -helyzetű hidroxil kialakul, a 3-as helyzetű hidroxil pedig oszcinná zárulva a tetrahidrofurán-gyűrűt alakítja ki.



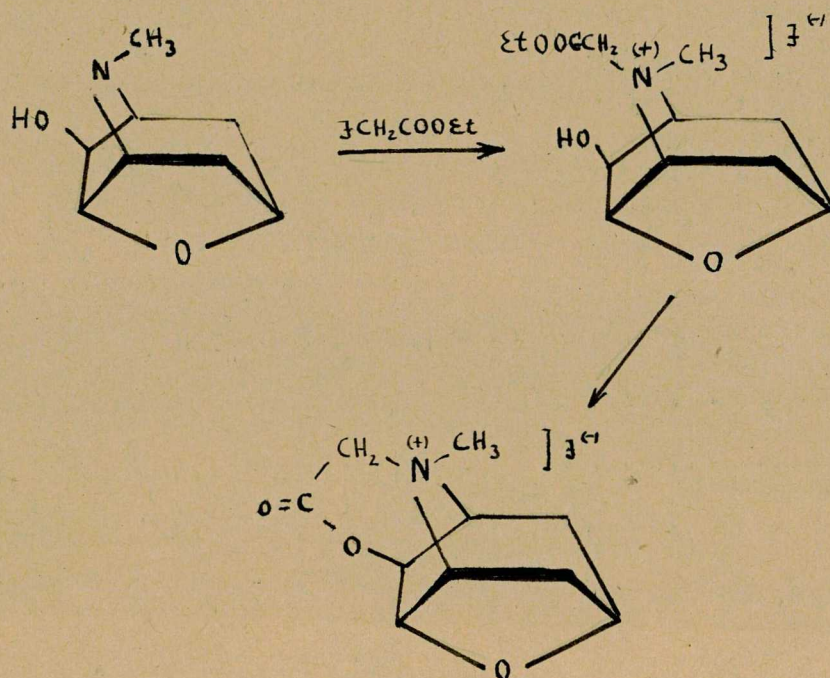
14. ábra

Egyúttal az a tény, hogy a laktonképzés lejátszódik, bizonyítja a 6-os hidroxil β -térállását, az a tény pedig, hogy csak egyféle kvaterner terméket sikerült izolálni, hiteltérdemlően bizonyítja a szelektív kvaternerezést és egyben azt is, hogy a szkopolamin N-metil csoportja a piperidin-gyűrű felé helyezkedik el és a kötetlen elektrópár rendelkezik a pirrolidin-gyűrű felé néző határozott tériránnyal.

A következő modell, amelyen a kérdést fenti szerzők tanulmányozták, az oszcin volt. Az oszcin /15. ábra/ esetében a jódecetsavasetilészterrel végzett kvaternerezés csak egyféle egységes észter-sót szolgáltatott, ebből pedig lakton-sót lehetett készíteni. A levont következtetések hasonlóak a szkopolamin esetében levontakkal.



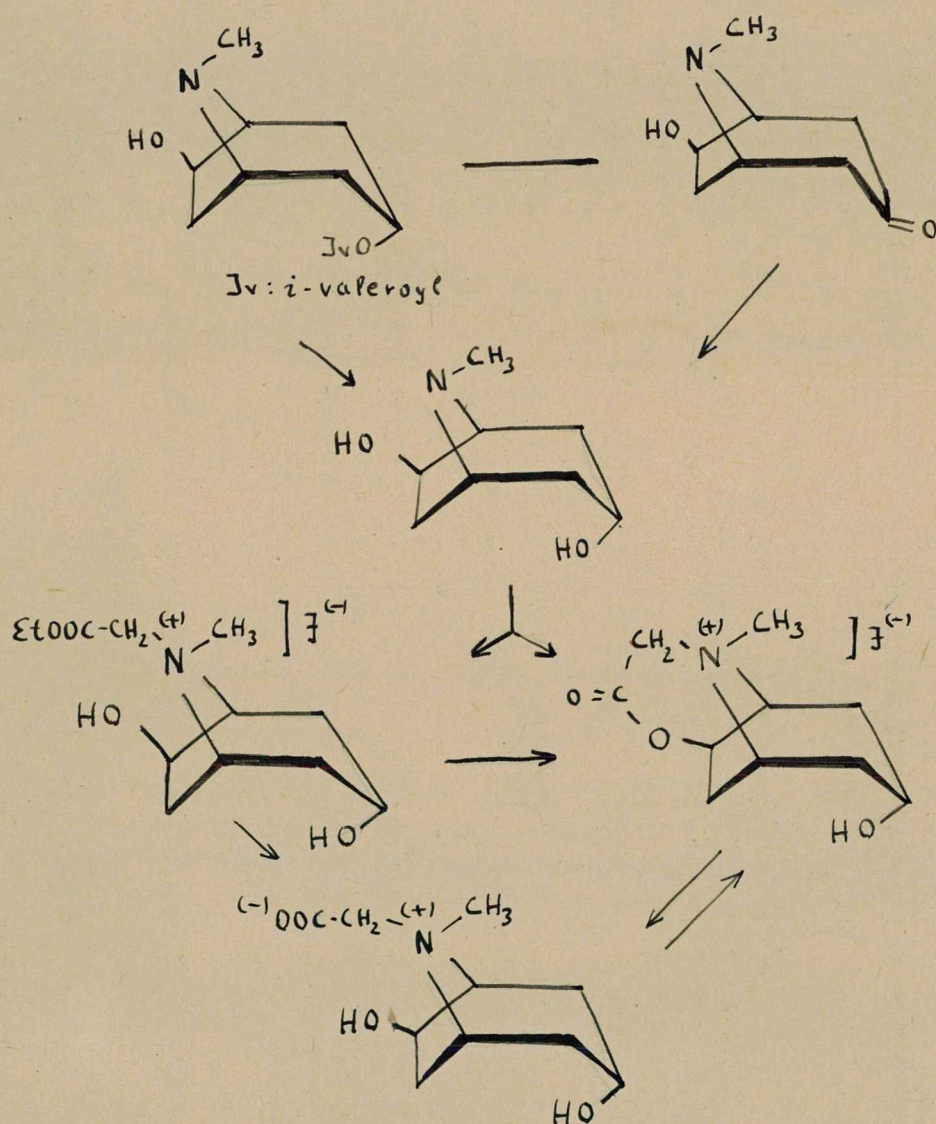
Oszcin



15. ábra

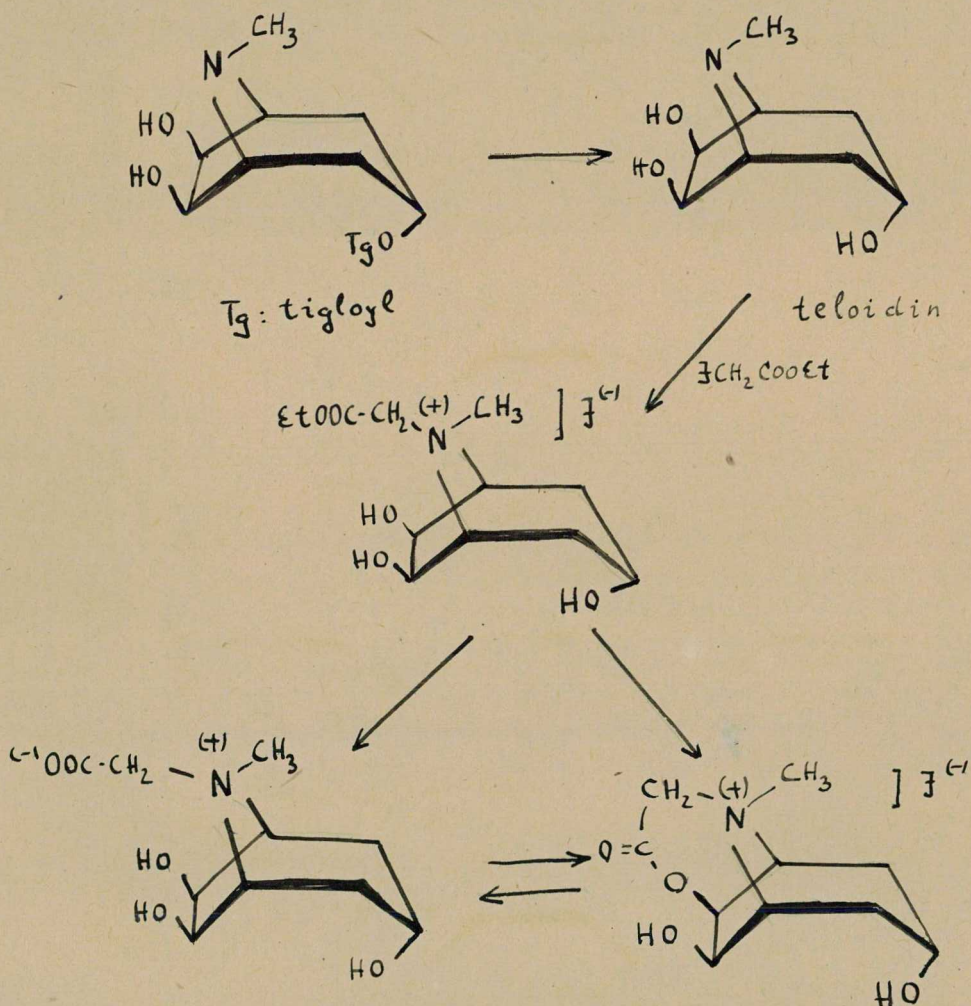
A természetes valeroidinból, illetve a szintetikus 6-hidroxi-tropinonból készíthető 3,6-dihidroxi-tropán /16. ábra/. Kvaternerezésekor a reakció folyamán a spontán képződött kvaterner lakton-só a reakcióelegyből kikristályosodik, míg az anyaslúgból eszter-só izolálható, amelyik a laktonná átalakítható. Vala-

mennyi közti termékből készíthető betain, ezek egymással megegyeznek és ugyanazzá a fenti lakton-sóvá alakíthatók. Tehát összegezve, e modelleken is szelektíven futott le a kvaternizálás.



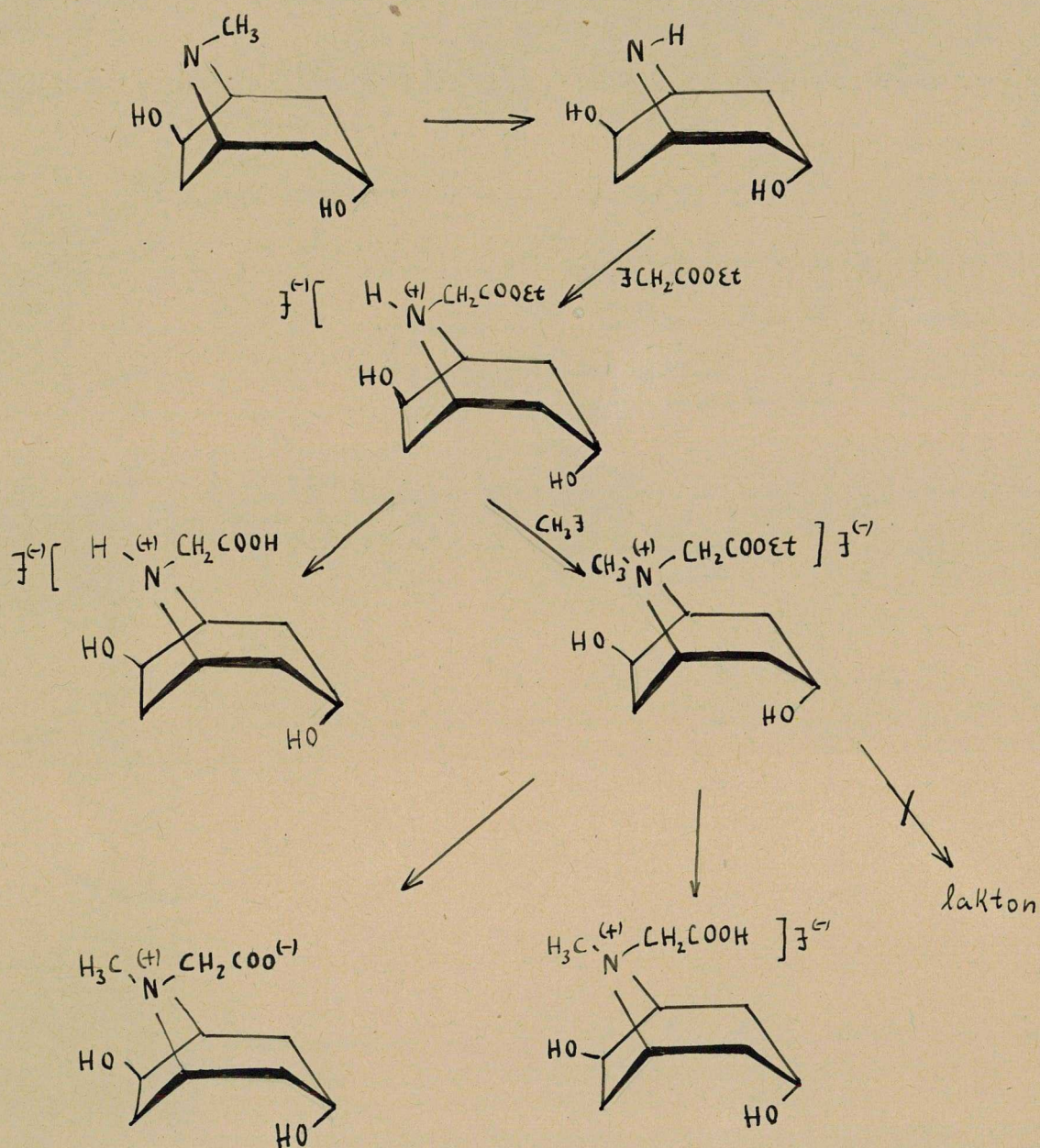
16. ábra

Végül a meteloidinból nyerhető teloidin /17. ábra/ molekulája volt a vizsgálatok tárgya, ahol szintén alátámasztották a kísérleti eredmények a tropánváz nitrogénatomja esetében tapasztalható konfiguratív stabilitást, illetve a metil-csoport térhelyezete a piperidin-gyűrű felé bizonyítást nyert.



Annak eldöntésére, hogy valóban a 6-os vagy 7-es hidroxil-csoport zárta a laktongyűrűt a teloidin kvaterner származékában és nem a 3-as - α helyzetű hidroxil-csoport vett részt a kötésben, perjódsvavas oxidációt alkalmaztak. A kísérleti eredmények szerint a teloidin mint cisz-diol 1 mol perjódsvavat fogyaszt az alkalmazott szokásos körülmények között, míg a kvaterner lakton nem fogyaszt ugyanezen körülmények között perjódsvavat, tehát a 6-os vagy a 7-es oxigén funkciók közül egyik ki van kapcsolva a rendszerből a laktonképzéssel.

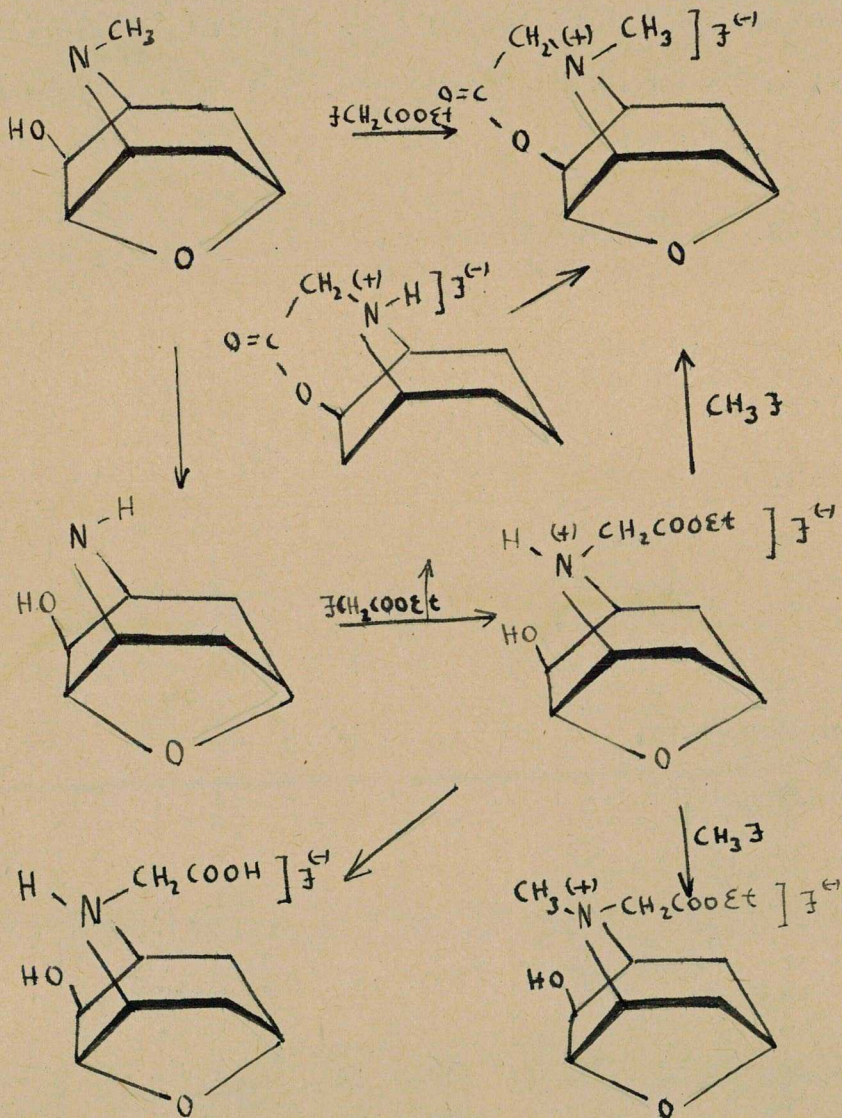
A fenti modelleken végrehajtott ugynevezett "fordított" kvaternerezés igazolta az eddigi elképzeléseket, kivéve a nor-oszcín molekuláját, ahol a kialakult tetrahidro-furán gyűrű a piperidin gyűrűt annyira síkba kényszeríti, hogy a várt szelektív kvaternerezés elmarad. A nor-3,6-dihidroxí-tropán /37/ /18. ábra/ szokásos jódecetsavasetilészteres tercierezése szolgáltatta a terciér-észter-sót, amiből hidrolízissel terciér sav-só készíthető, ez laktont nem szolgáltat, míg metiljodiddal végzett kvaternerezéséből nyert kvaterner-észter-jodid átalakítható beta-inná, sav-sóvá, de belőle laktongyűrűt zárni nem lehet, tehát az ecetsav-rész a piperidin-gyűrű felé néz - térben távol helyezkedik el az endo-etilén hidon helyetfoglaló oxigénfunkciótól.



18. ábra

Más a helyzet a nor-oxocain esetében /19. ábra/.
 Itt a tercierezés már nem szelektív, mert terciér ész-

ter-só mellett tercier lakton-só is nyerhető, itt már a tercier fázisban átregzés van a piperidin-gyűrű felől a pirrolidin-gyűrű felé, a kvaternerezés sem szelektív, kétféle termék képződik. A szelektivitás ki-maradásának oka a tetrahidrofuran gyűrűben keresen-dő, mely deformálja a tropánvázatot, így a nitrogén atom kötetlen elektronpárjának nincs határozott tériránya.



19. ábra

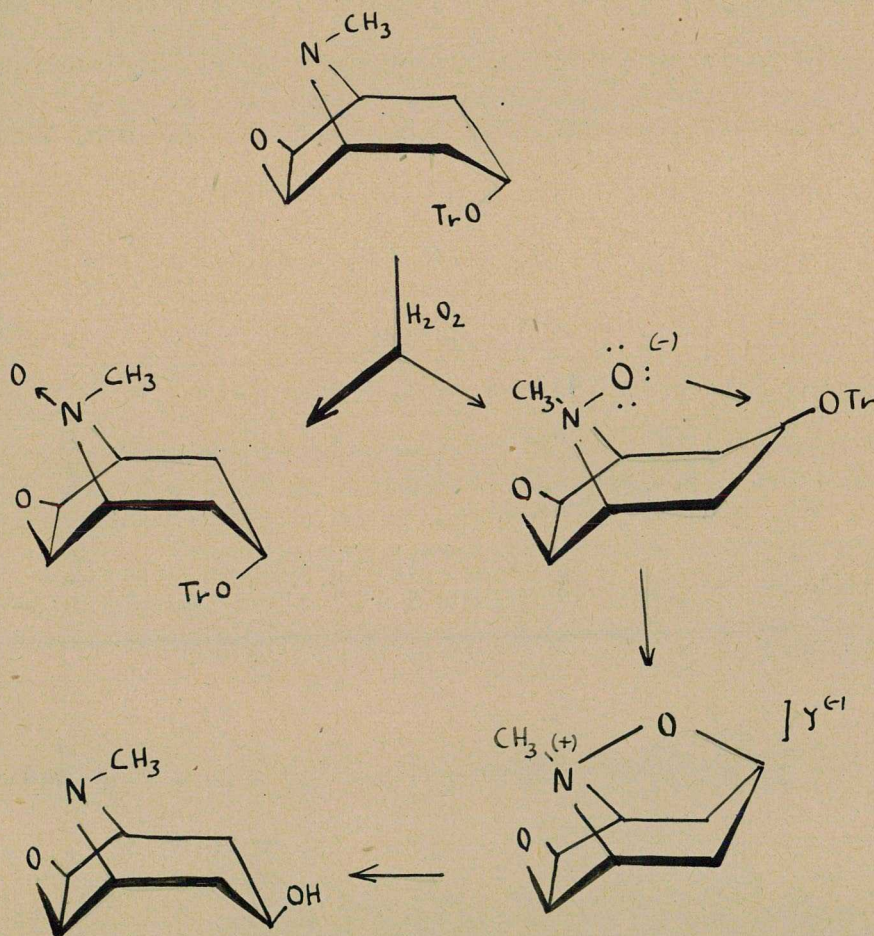
Fodor és munkatársai újabb vizsgálatai /38/ fenti modelleken kiterjednek az optikailag aktív származékokra is, nevezetesen a /-/ β ,6-dihidroxi-tropán molekuláján is végigvezették a szokásos reakció-utat, melynek eredményeképpen megkapták a kvaterner észterjodidot, valamint ebből laktonjodidot is tudtak készíteni, mindkettőből pedig reverzibilisen betaint. E vizsgálatok tehát fenti vegyületben az abszolút konfigurációt eldöntötték végérvényesen.

Jelenleg folynak vizsgálatok az optikailag aktív /-/-oszcin esetében is, amelyből a /+/-lakton, ebből pedig /-/- betain nyerhető. A laktonra alkalmazva a Hudson-féle laktonszabályt, e vegyület abszolút konfigurációja D-sorozathoz tartozást jelent.

Mindezek az ismertetett tények arra mutatnak, hogy ebben a vegyületcsoportban, tehát ahol a tropánváz az endo-etilén hidon oxigénfunkciót tartalmaz, az egy nor-oszcint kivéve, az alkilezés szelektíven folyik le a nitrogén atomon. Ez azért is érdekes, mert a β -állású hidroxil csoport, illetőleg az epoxid gyűrű térkitöltése miatt gátlóhatást tételezve föl, az alkil kation megkötődése a nitrogénen a másik térirányból, tehát a piperidin gyűrű felől valószínűbb lenne.

A szkopolamin molekulája e vizsgálatok szempontjából azért is érdekes, mert Polonovski /39/ egy régebbi megfigyelése szerint a szkopolaminból hidrogén-

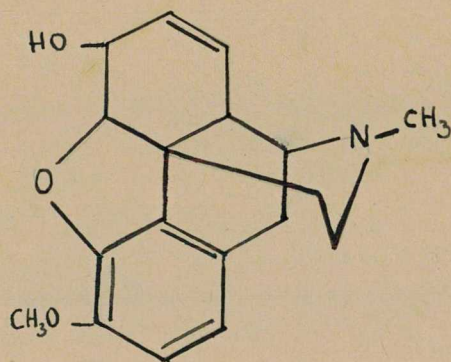
peroxid hatására a várható N-oxidon kívül egy másik termék is izolálható bromidja formájában. E terméknek a szkopinium bromid nevet adta Polonovski, szerkezetéről pedig feltételezte, hogy egy kvaterner hidroxilammónium-só, ebben oxigén-híd kötné össze a nitrogént a háromas szénatommal. A termék redukciókor a szkopolaminnal izomer, de luggal szkopinná nem alakítható pseudo-szkopint szolgáltat. Később Meinwald /40/ és Cookson /41/ fogalmazták meg a folyamatot /20. ábra/.



20. ábra

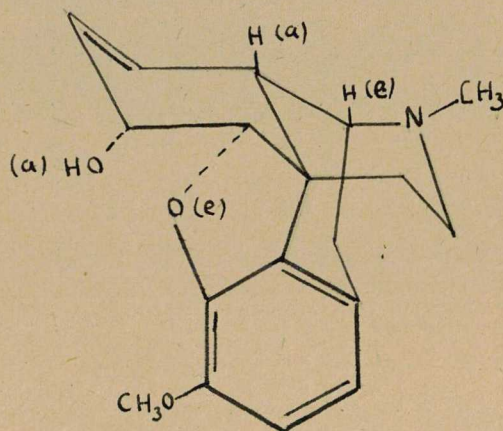
Eszerint a főtömegben keletkező szkopolamin N-oxid mellett a melléktermékként keletkező és az előzőhöz képest nitrogénen epimer N-oxid oxigén atomja támad molekulán belül a 3-as szénatom ellen. Megjegyzendő, hogy a második izomer szkopolamin N-oxid máig sem ismert vegyület /42/.

Az alább következő vizsgálataim óta eltelt időszakban intézetünkben Koczka és Bernáth a tropánváztól eltérő más alkaloidvázakra is kiterjesztették az eddigiekben vázolt módszert. Fiziológiai hatása miatt gyógyászatilag fontos morfin-alkaloidok körébe tartozó kodeint /21. ábra/, mely a morfiumnak metilétéré, választották először vizsgálataik tárgyává.



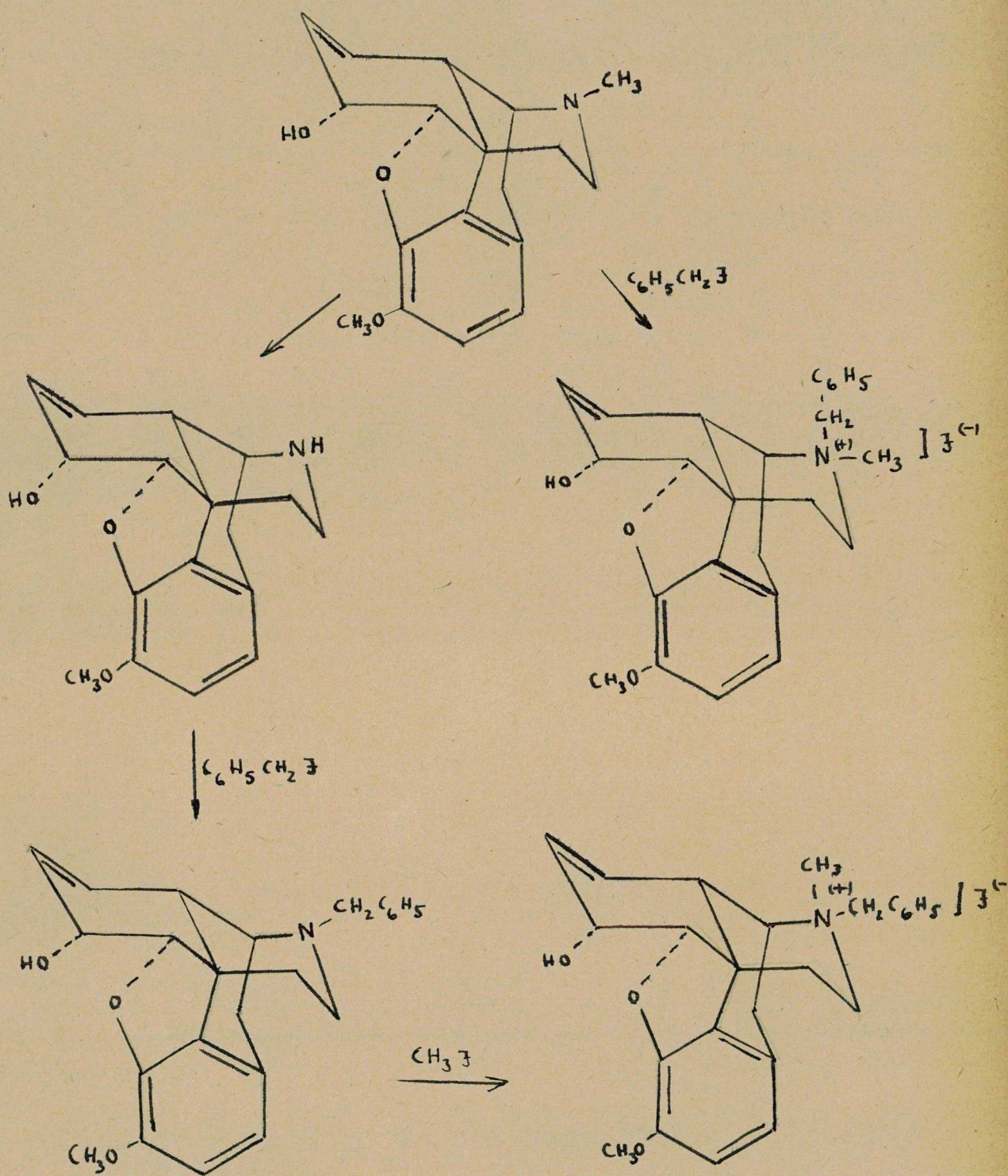
21. ábra

A morfin alkaloidok szerkezete már ismert /43/, a szerkezetet később szintézissel is alátámasztották /44/. Térszerkezetükkel is számos tanulmány foglalkozott /45/, /46/, /47/, /48/, /49/. Legmegfelelőbbnek látszik a Bose által megadott térképlet /22. ábra/ a kodeinra vonatkozóan.



22. ábra

Mindezen tanulmányok a nitrogént, mint aszimmetria-centrumot nem említik, csak öt aszimmetrikus szénatommal számolnak /48/, /49/, tehát a nitrogénen helyetfoglaló metilcsoportnak nem tulajdonítanak határozott térirányt. Fenti szerzők e probléma megoldása céljából végezték az alábbi kísérletsorozatot /23. ábra/.



A kodein közvetlen kvaternerezésével nyert N-benzil-kodein-jodid kvaterner só adatai: Op: 178°C ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.3^{\circ}$ azonkívül 2 mol kristályvizzel kristályosodik; a kodeinből készített nor-kodein benziljodiddal végzett tercierezése után a terciér vegyületet kezelve bombacsőben 175°C / metiljodiddal nyerték az N-benzil-nor-kodein-meto-jodidot s ennek adatai: Op: 215°C ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -118.4^{\circ}$ és nem köt kristályvizet.

Egyébként különbség mutatkozott a két epimer termék oldékonysága és kristályosodási készsége között is. A legdöntőbb különbség a forgatási értékekben mutatkozik meg. A felvázolt szerkezetekben még nem bizonyított hitelt érdemlően az, hogy melyik epimer melyik képlethez tartozik, csak az alacsonyabb olvadáspont érték teszi valószínűvé azt, hogy az "egyenes" uton nyert N-benzil-kodein jodidban helyezkedik el az utóbb belépett benzil csoport a szomszédos hidroxiltartalma gyűrű felé. Szerzők tervezik a szomszédos szénatom szubsztitúcióját és a laktonképzési módszer kiterjesztését e modellre, ilyenformán bizonyítani óhajtván az abszolút konfigurációt is. Megjegyzendő, hogy e kísérletsorozatban a benzilcsoportra azért esett választás, mivel könnyen eltávolítható hidrogenolizissal, így bizonyítható volt, hogy a kvaternerezés közben a molekulában az egyébként igen érzékeny oxigén-

hid nem nyílt fel.

Ugyanezen szerzők jelenlegi vizsgálatainak tárgyát képezi egy másik hasonló jellegű kutatási feladat is, nevezetesen a morfinnal biogenetikus kapcsolatban álló izokinolin vázas alkaloidok /50/, /51/ nitrogén atomja konfiguratív stabilitásának meghatározása. A tetrahidroizokinolin alkaloidok kvaternerezési reakcióival már Wedekind foglalkozott a század elején /52/, /53/. Koczka és Bernáth vizsgálatai a karneginre terjedtek ki. A karnegin etiljodiddal kvaternerezve egy 197-198°C-on olvadó terméket szolgáltat, míg a fordított uton járva nyert etilsalzolidin-meto-jodid 214-215°C- olvadáspontot mutat. Kristálytanilag is különböző a két termék. E vizsgálatok jelenleg is folyamatban vannak.

A nitrogén atom abszolút konfigurációja
néhány optikailag aktív tropanolban és kvaterner sóikban

/Végzett vizsgálataim leírása/

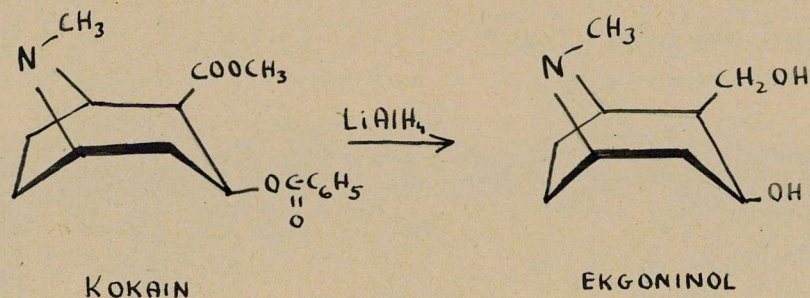
Az előzőekben ismertetett áttekintés szerint a tropánvázban levő terciér nitrogén atom konfigurációját meg lehetett határozni az ugynevezett lakton-só módszer segítségével, de az optikailag inaktív, illetve racémes módosulatok esetében a keletkezett nitrogénen epimer kvaterner sók közötti különbséget az ilyen

tipusu vegyületeknél nem megfelelő mértékben jellemző olvadáspont /bomláspont/ mérésekre és a nehezen kiértékelhető kristálytani vizsgálatokra kellett alapozni. Az irodalmi áttekintés utolsó részében ismertetett optikailag aktív vegyülettípusokon végzett vizsgálatokat az alábbi munka befejezése után az azóta eltelt időben végezték. A továbbiakban ismertetendő kísérletsorozatban /54/, az irodalomban először választottunk a módszer kipróbálására olyan modellt, amelyik optikailag aktív tropán származék.

Optikailag aktív tropán származékokon azért tartottuk érdekesnek a kérdés vizsgálatát, mert ez esetben a nitrogén atomon epimer kvaterner vegyületek megkülönböztetése kevésbé jellemző olvadás-, illetve bomláspontjaik helyett specifikus forgatóképességük segítségével még határozottabban megtörténhetik. Másrészt a tropánváz piperidin gyűrűjében a nitrogénatomhoz képest szin /térben közeli, β / helyzetű szubsztituenseknek a nitrogén atomra, annak térállására gyakorolt hatása is kiértékelhető ilyen módon.

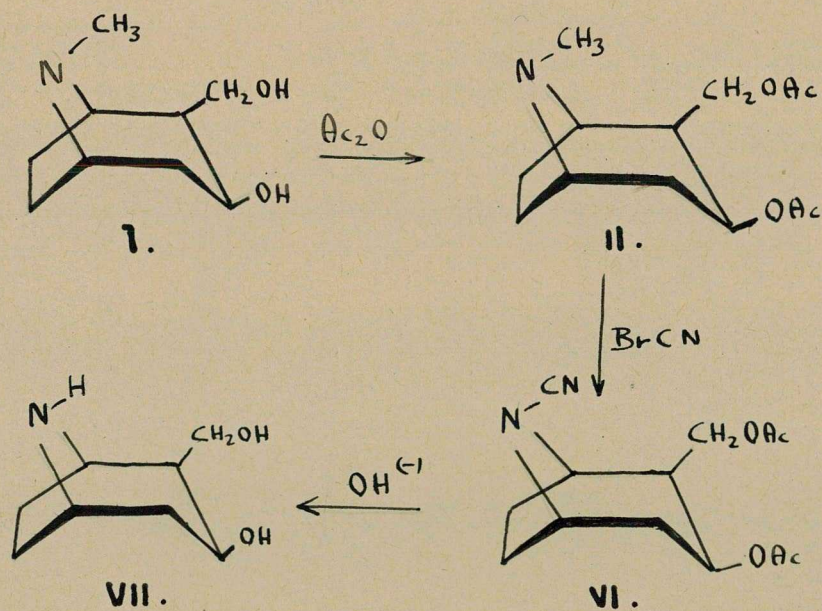
Választásunk e szempontoknak megfelelően a /-/-kokainból litiumaluminiumhidrides redukcióval nyerhető ekgoninolra /2 β -hidroximetil-3 β -tropanol/ /24. ábra/ esett /55/, /56/. A választott modell azért is alkalmasnak látszott, mert kísérleteink megkezdésének idejében /1955/ 3-as C-atomjának relatív konfigu-

rációja már ismeretes volt, s azóta térszerkezetét is meghatározták /57/.

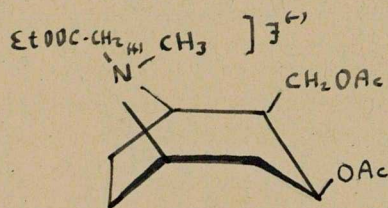
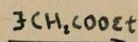


24. ábra

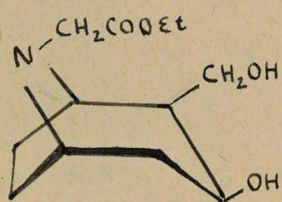
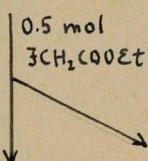
A végzett kísérletsorozatot a 25. ábra szemlélteti.



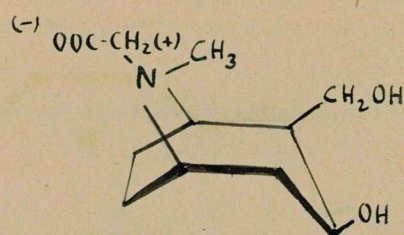
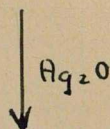
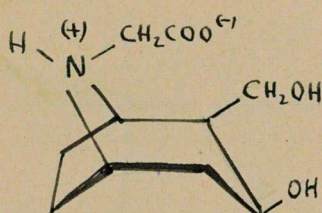
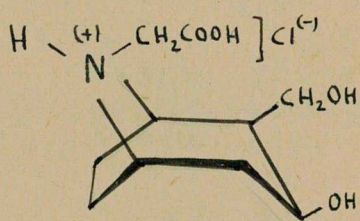
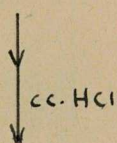
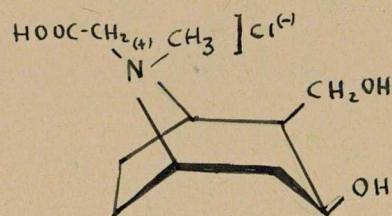
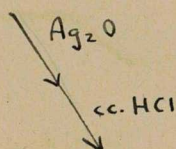
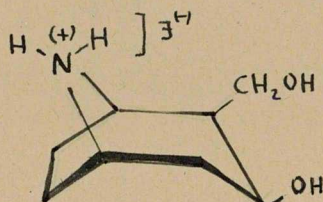
II.

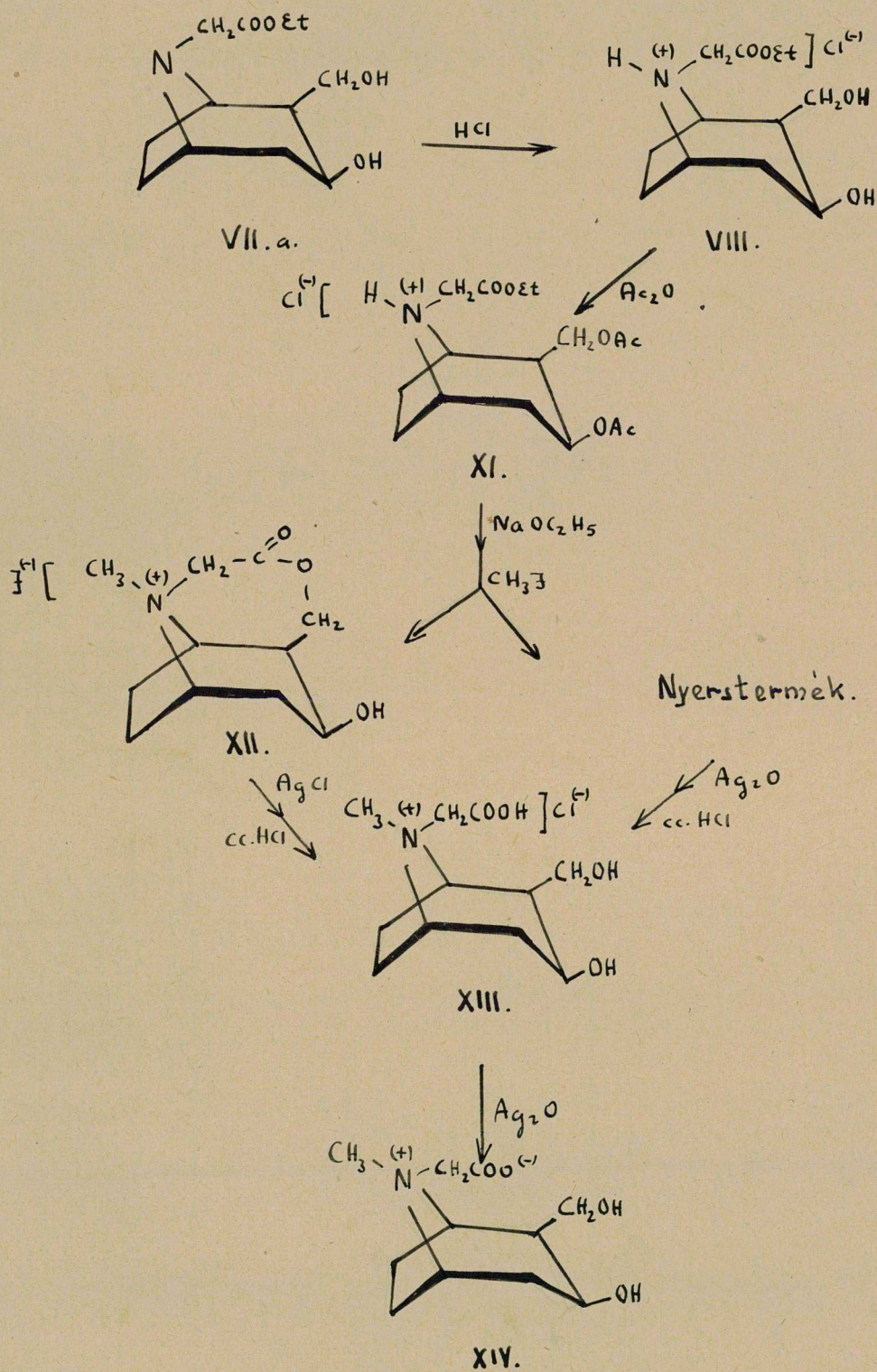


VII.



+





A /-/ kokainból lítium aluminiumhidriddel végzett hidrogenolizissal nyert ekgoninol /2 β -hidroximetil-3 β -hidroxi-tropán/, /I/ ecetsavanhidriddel kezelve adja a 2 β -acetoximetil-3 β -acetoxi-tropánt /ekgoninol-diacetát, diacetil-ekgoninol/, /II/. E vegyületet sósavas sója alakjában is azonosítottam /1. kísérleti rész/. A bázis kvaternerezése jódecetsavacetilészterrel szolgáltatja az N_b-etoxikarbonilmetil-2 β -acetoximetil-3 β -acetoxi-tropániumjodidot /III/. Az N_b nevezéktani jelölés azt jelenti, hogy az illető csoport a nitrogénen nem a piperidingyűrű, hanem a pirrolidin gyűrű felé néz, míg N_a indexxel jelöltük a fordított esetet, amikor is a nitrogén kérdéses szubsztituense éppen a piperidin gyűrű és annak oxigénfunkciójával van térközelség viszonyában. A III-as észter-só vizes sósavval végzett hidrolizise szolgáltatja a sav-sót, az N_b-karboxi-metil-2 β -hidroximetil-3 β -hidroxi-tropánium kloridot /IV/, miután az észter-jodidot előzőleg nedves ezüstoxiddal kezeltem, a jodid ion eltávolítása céljából. A sav-só ezüstoxidos kezelése viszont a betaint eredményezte; az N_b-karboximetil-2 β -hidroximetil-3 β -hidroxi-tropánium betaint /V/. Ez eddig az ugynevezett "egyenes" kvaternerezési út, megjegyezni kívánom, hogy az így nyert észter-só, sav-só és betain egyikéből sem sikerült a tropánvázon levő oxigén funkciók egyikével

sem lakton gyűrű zárása, ami munkahipotézisünkkel teljes mértékben megegyezett.

Ezután került sor az ugynevezett "fordított" alkilezésre, ehhez először a nor-vegyület elkészítése volt szükséges, hogy a nitrogén atom szubsztitúciójának sorrendjét felcserélhessem. Az ekgoninol lebontását /demetilálását/ nor-ekgoninollá az ismert Braun-féle módszerrel végeztem. A diacetilekgoninolt /II/ brómcíánnal kezelve nyertem a megfelelő N-cíán vegyületet az N-cíán-2 β -acetoximetil-3 β -acetoxi-nor-tropánt /VI/, melynek erőlyes lugos hidrolizise szolgáltatotta a nor-ekgoninolt, a 2 β -hidroximetil-3 β -hidroxi-nor-tropánt /VII/. A bázis azonosítása pikrinsavas sója alakjában történt /1. kísérleti rész/. Következett a nor-ekgoninol tercierezése jódecetsavas etilészterrel, mely az alábbi módon vált megvalósíthatóvá. Két mol nor-ekgoninol bázisra vettem egy mol jódecetsavas etilésztert, a képződött terciér észtert és az átalakulatlan szekunder vegyületet oldószeres megosztással választottam szét azon az alapon, hogy a szekunder bázis sokkal erősebb, a reakció folyamán képződött jódhidrogénsavat köti és a vizes fázisban oldatban marad, míg a képződött terciér észter az alkalmazott nagy térfogatu kloroformos fázisba megy át. Így a terciér bázis /VII. a/ mellett az átalakulatlan nor-vegyület is visszanyerhető volt /VII. b/ és az alkal-

mazott molarány pedig kvaternerezett termék keletkezését tette lehetetlenné. A tercier bázisból sósavas sót készítettem /VIII/: N-etoxikarbonilmetil-2 β -hidroximetil-3 β -hidroxi-nor-tropánium kloridot, ebből cc. sósavas hidrolizissal a tercier sav-só elkészíthető: az N-karboximetil-2 β -hidroximetil-3 β -hidroxi-nor-tropánium klorid /IX/, ebből pedig ezüst-oxidos kezeléssel a megfelelő betain az N-karboximetil-2 β -hidroximetil-3 β -hidroxi-nor-tropánium betain /X/ nyerhető.

A VIII.-észter-só ecetsavanhidriddel ecetsavas észterré alakítható az N-etoxikarbonilmetil-2 β -acetoximetil-3 β -acetoxi-nor-tropánium kloriddá /XI/. E diacetil-vegyületből nátrium-etiláttal felszabadított bázis bombacsőben metiljodiddal kvaternerezve két terméket szolgáltat. Egyrészt az N_a-karboximetil-2 β -hidroximetil-3 β -hidroxi-tropánium jodid laktont /XII/, mely vegyület minden valószínűség szerint az alkalmazott körülmények között átészteresedés útján jött létre, a reakcióelegyből kristályosan kiválik, másrészt az oldat bepárlásával nyert nyers termék nedves ezüstoxidos kezelés /bázisfelszabadítás a jodidból/ után sósavas hidrolizissal a IV-es sav-sóval nitrogén atomján epimer N_a-karboximetil-2 β -hidroximetil-3 β -hidroxi-tropánium kloridot szolgáltatva /XIII/. Ugyanehhez a sav-sóhoz jutottam el a XII-es

lakton jodidból, ha ezüstkloriddal kloriddá alakítottam, majd sósavval hidrolizáltam. Mindkét uton készített sav-sóból betain is készíthető /XIV/ nedves ezüstoxiddal kezelve, az N_a -karboximetil-2 β -hidroximetil-3 β -hidroxitropánium betain.

Az a tény, hogy a laktonból és az észterből azonos sav-só és betain készíthető, bizonyítja, hogy nitrogénen azonos konfigurációval rendelkeznek. A kvaternizációs folyamat tehát mind a közvetlen, mind pedig a fordított sorrendben szelektíven ment végbe. A két uton kapott karboxivegyületek és a belőlük készült betainok adatainak összehasonlítása igazolja, hogy az ekgoninolból közvetlen uton képződött termék balraforgatása minimális /az észter-sónál /III//, illetve jobbraforgatásba csap át /a betain /V/, illetve a sav-só /IV/ esetében/, míg a fordított uton a nor-ekgoninolból készített észter-só ugyan nem nyerhető kristályosan, de a belőle készült sav-só erősen balraforgató, a különbség a specifikus forgatóképesség értékben a két epimer között 43° , noha az olvadáspont különbség csak 5°C . Az epimer betainok olvadáspontjai között 34°C a különbség, forgatási értékeik szintén eltérnek egymástól / 69.3° / /26. ábra táblázat/.

Epimer vegyület neve	Száma	Op.	$[\alpha]_D^{20}$
N_b -karboximetil-2 β -hidroxi- metil-3 β -hidroxi tropánium klorid	IV.	210° /boml./	+ 4.1°
N_a - "	XIII.	205° /boml./	-38.6°
N_b -karboximetil-2 β -hidroxi- metil-3 β -hidroxi tropánium betain	V.	272° /boml./	+ 8.5°
N_a - "	XIV.	238° /boml./	-60.8°

Kétségtelen, hogy a laktamsó képződést csak a "fordított" alkilezési sorrend esetén figyelhettük meg és így ebből a leírt vegyületek nitrogén atomjának konfigurációja egyértelműen adott: a hidroxi-karbonilmetil csoport a közvetlen alkilezéskor a piperolidin gyűrű felé helyezkedik el a kvaterner sókban, s ebből joggal visszafelé következtetve, a terciér amin fokon a nitrogén alkil gyöke nagyobb valószínűséggel helyezkedik el a piperidin gyűrű felé. Ilyenformán az ekgoninol vizsgált származékainak abszolút konfigurációja a nitrogén atom alkil csoportját tekintve is, meghatározottnak fogadható el.

Ki kell még térnem a lakton-só szerkezetének kérdésére, és arra a tényre is, hogy e molekula specifikus forgatóképessége 0° . Nyitott az a kérdés, hogy a tropánváz kettős szénatomján elhelyezkedő hidroximetilcsoport vagy a háromas szénatomon lévő hidroxilcsoport zárt-e a karboxil csoporttal laktongyűrűt, t.i. mindkét csoport szin β állásu a nitrogénhez képest. Ez a kérdés, bár eldönthető lenne, azonban az eddigiekben vázolt szempontból érdektelen, ugyanis azt kívántuk eldönteni, hogy hogyan függ a nitrogén atom konfigurációja az alkil csoportok bevitelének sorrendjétől, tekintve, hogy a két szóbanforgó hidroxil csoport térállása már eldöntött kérdés /58/, /59/, s a laktonképzés miközben ezt is alátámasztotta, a kívánt kérdésre egyértelmű feleletet adott. Ezenkívül a nem forgató laktonsó vizes savval sav-sóvá nyitható, ez erősen balraforgató, mint e sorozat legtöbb tagja. Nem racemizálódás, nem is epimerizáció történt tehát a lakton gyűrű záródásakor, hanem nyilvánvalóan magának a gyűrűalkotásnak a ténye befolyásolta a molekula szimmetria viszonyait. Egyébként ez a tény ebben a vegyületcsoportban általános jelenségnek látszik. Pl. az N-karbamil-nor-ekgonin és gyűrűs ureidje között pozitív irányban 90° az $[\alpha]_D^{20}$ érték eltolódása. A 2β -metil-nor- 3β -tropanol és a $+/ - 2\alpha$ -metil-nor- 3β -tropanol p-nitrobenzaldehyddel

1,3-oxazidin vegyületté alakítva a forgatási értéknek hasonló erős eltolódását, mégpedig jobbra tolódását mutatják. Érdekes viszont az, hogy a 3α -6 β -dihidroxi-tropán hármás és hatos szénatomja közötti hid kialakulása, amint ez a tropenoxidban történik, a balraforgatás megmaradásával jár. Ez a kísérleti tény arra enged következtetni, hogy az utóbbi esetben a gyűrűzáródás nem jár együtt az említett molekula konformációjának nagymértékű változásával, míg ezzel szemben a nitrogén atom és a kettes vagy háromas szénatomon levő oxigénfunkció összekapcsolása alapvető alakváltozást idézhet elő.

Az eddig vázoltakból következtetni lehet a tropánalkaloidok nitrogén atomjának konfiguráció stabilitására, a korábban tanulmányozott 3α és 3β -tropanol, valamint a 3α -6 β -dihidroxi-tropán, a szkopolamin, az oszein nitrogén epimerjei mellett a kokain redukciós terméke, az ekgoninol származékainak viselkedéséből is. A laktonsó módszer a nitrogén konfiguráció meghatározására ez esetben is alkalmazhatónak bizonyult. A kísérleti eredményeket a fentebb vázolt, azóta végzett más vizsgálatok /kodein, karnegin/ is alátámasztották.

Összefoglalóan meg lehet állapítani, hogy a terciér tropánalkaloid származékokban a nitrogénatom két vegyértékének merevítése következtében a harmadik helyettesítő csoportnak, ennek alapján a kötetlen elek-

tronpárnak is, határozott térirányítottsága van. Az endo-etilén hidat nem tartalmazó N-metil-piperidinol esetében a nitrogénen elhelyezkedő metilcsoport egy planáris állapoton keresztül konformációváltozással egyik helyzetből könnyen átmehet a másik lehetséges helyzetbe. Ezért egyforma valószínűséggel képződik két kvaterner származék a tropánszármazékokkal ellentétben.

A tropánváz esetében a pirrolidin gyűrű metilén csoportjai között fennálló erős Pitzer feszültség /60/ kényszeríti a gyűrűs nitrogén atom metilcsoportját arra, hogy inkább a piperidin gyűrű irányában helyezkedjék el, bár itt felvetődött az az ellenvetés, hogy a metilcsoport ilyenformán a piperidin gyűrűben axiális helyzetet foglal el, ez viszont energetikailag kedvezőtlenebb helyzet. A két tényező közül, mely egymásnak ellentmond, ugylátszik döntőbb a Pitzer-feszültség, vagyis az N-metil csoportnak axiális elhelyezkedése kevésbé befolyásolja a piperidin gyűrű stabilitását, mint az egyébként is feszült pirrolidin gyűrű metilén csoportjai hidrogénjeinek közeli elhelyezkedése a tulajdonképpeni Pitzer-feszültség. E feltevések pontosabb tisztázása érdekében jelenleg is folynak kísérleteink egy másik alkaloidmodellen, mégpedig a gránátalmafa alkaloidok családjába tartozó 3β -hidroxi-granatum molekuláján, ahol a piperidin gyűrű nem öttagu,

hanem hattagu gyűrűvel van összekapcsolva. Az előzetes kísérletekből is már megállapítható, hogy ebben az esetben, tehát ahol a Pitzer-feszültség fenti módon nem jöhet számításba, a nitrogén atom kvaternerezése nem szelektív, mint az ismertetett tropánszármazékok esetében.

Összefoglalás

A természetes /-/-kokain litiumaluminiumhidriddel végzett hidrogenolíziséből eredő optikailag aktív /-/-ekgoninol kvaternerezése jódecetsavasetilészterrel, valamint a /-/-ekgoninol Braun-lebontásából eredő /-/-nor-ekgoninol tercierezése jódecetsavas etilészterrel, majd ezt követő kvaternerezése metiljodiddal két nitrogénatomján epimer optikailag aktív kvaterner só, illetve megfelelő betaint eredményezett. A két külön úton nyert epimer szelektív képződése alapján megállapítható, hogy a tropán származékokban a nitrogén atomon elhelyezkedő metilcsoportnak és ennek megfelelően a kötetlen elektronnak is határozott térorientációja van. A metilcsoport /a harmadik szubsztituens/ a piperidin gyűrű felé néz, ezt igazolta az a tény, hogy a nor-vegyület átalakítása során egy kvaterner laktonsó is lehetett izolálni. E lakton-

só képződése eldöntötte a két epimer vegyület szerkezetét, azonkívül a kiindulási vegyületek térszerkezetének ismeretében a kvaterner sók abszolút konfigurációja is ismeretessé vált. Lakton-sót a másik epimersorban a feltevésnek megfelelően készíteni nem sikerült természetesen.

E kísérletsorozat a tropánszármazékok esetében az első, amely optikailag aktív vegyületeken tanulmányozta a nitrogén atom szelektív alkilezését, egyben a végtermékek forgatáskülönbsége alapján biztosabban különbséget lehetett tenni az N-epimer vegyületek között.

A közölt eredmények összhangban állanak az egyéb modelleken tapasztalt hasonló vizsgálatok értékeléseivel.



Kísérleti rész

2 β -acetoximetil-3 β -acetoxi-tropán.

/Diacetilekgoninol, ekgoninoldiacetát//II/

41,5 g /0,2 mol/ ekgoninol hidrokloridot

/2 β -hidroximetil-3 β -hidroxi-tropániumklorid/

/61/ 120 ml ecetsavanhidriddel harminc percen át

forralunk, majd az acetilező ágens feleslegét csök-

kentett nyomáson desztilláljuk. A maradékot /59,7 g/

200 ml hideg vízzel felkeverjük, káliumkarbonáttal

kezeljük, majd háromszor 100 ml éterrel extrahál-

juk. Az éteres oldat szárítása és bepárlása után a

maradékot desztilláljuk. Fp_4 : 155-157⁰. Szintelen

folyadék. Sulya: 48,10 g /94 %/. $[\alpha]_D^{20} = -57,0^0$

/c = 2,105 absz. metilalkoholban/.

Hidroklorid: /2 β -acetoximetil-3 β -acetoxi-
-tropánium klorid/.

2,55 g /0,01 mol/ 2 β -acetoximetil-3 β -acetoxi-

-tropánt feloldunk 30 ml absz. acetonban, hozzáadunk

2,38 ml 15,3 %-os sósavas absz. etilalkoholt /0,01

mol sósav/, és a hidrokloridot 10 ml absz. éter

hozzáadásával kristályosítjuk. Sulya: 2,7 g /92 %/.

Op : 198⁰ /boml./, $[\alpha]_D^{20} = -32,8^0$ /c = 1,917, absz.

metilalkoholban/.

Analízis: $C_{13}H_{22}O_4NCl$ /291,778/

Számított: C, 53,5 ; H. 7.6 ; N. 4.8 ; Cl^- 12.2

Talált: C. 53.3 ; H. 7.7 ; N. 4.9 ; Cl^- 12.2 %

N_b -etoxikarbonilmetil-2 β -acetoximetil-3 β -
-acetoxi-tropánium jodid /III/.

12,27 g frissen desztillált 2 β -acetoxi-metil-
-3 β -acetoxi-tropánt bombacsőbe viszünk és hozzá-
adunk 32,1 g /0,15 mol/ jódecetsavasetilésztet. A
bombacsövet lezárjuk és 70°-on tartjuk 48 órán át.
A lehűlés után kinyitott bombacső tartalmát szűrőre
visszük, kloroformmal mossuk, szárítjuk és átkristá-
lyosítjuk absz. etilalkohol - absz. éter elegyből.
Súlya: 18,9 g /80 %/. $Op.$: 153°, $[\alpha]_D^{20} = -2,1^\circ$
/c = 1,888 absz. metilalkoholban/.

Analízis: $C_{17}H_{28}O_6N J$ /469,320/.

Számított: C. 43,5 ; H. 6,0 ; N. 3.8 ; J^- 27.0

Talált: C. 43,6 ; H. 6,2 ; N. 3.15 ; J^- 27,0 %

N_b -karboximetil-2 β -hidroximetil-3 β -hidroxi-
-tropánium klorid /IV/.

3,4 g /0,02 mol/ ezüstnitrátot feloldunk 30 ml
vizben, hozzáöntünk rázogatás közben 0,96 g /0,02 mol
+ 20 %/ nátriumhidroxid 10 ml vizes oldatát, majd a

keletkezett csapadékot dekantálással lugmentesre mosuk vízzel. A kimosott nedves ezüstoxidhoz adunk 4,69 g /0,01 mol/ N_b -etoxikarbonilmetil-2 β -acetoximetil-3 β -acetoxi-tropánium jodidot 30 ml vízben oldva előzőleg. 5 percig élénken rázgatjuk a reakcióelegyet, majd szűrjük. A szűrletet 50 ml cc. sósavval megsavanyítjuk és 4 órán át forraljuk. Ezután derítjük és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Az így nyert maradékot absz. metilalkoholban oldjuk hidegen, szűrjük és absz. éter hozzáadásával kristályosítjuk. Sulya: 2,32 g /87 %/. Op.: 210°/boml./, $[\alpha]_D^{20} = + 4,1^\circ /c = 1,933$, absz. metilalkoholban/.

Analízis: $C_{11}H_{20}O_4NCl$ /265,735/

Számított: C. 49,7 ; H. 7,6 ; N. 5,3 ; Cl^- 13,3 ;

Talált: C. 50,1 ; H. 7,4 ; N. 5,3 ; Cl^- 13,0 %

N_b -karboximetil-2 β -hidroximetil-3 β -hidroxitropánium betain /V/. 2,65 g /0,01 mol/ N_b -karboximetil-2 β -hidroximetil-3 β -hidroxitropánium kloridot oldunk 50 ml vízben és alkálimentesre mosott nedves, frissen készített ezüstoxidot adunk hozzá /3,4 g ezüstnitrátból készítve a IV. vegyület készítésénél leírt módon/. Öt percig élénken rázogatjuk, majd szűrjük. A szűrlet csökkentett nyomáson történő szárazra párolásával nyert maradékot absz. metilalkohol-

ban oldjuk és absz. éter hozzáadásával kristályosítjuk. Sulya: 2,02 g /88 %/. Op.: 272° /boml./, $[\alpha]_D^{20} = + 8,5^{\circ}$ /c- 0,939, 90 %-os vizes metilalkoholban/.

Analízis: $C_{11}H_{19}O_4N$ /229.270/

Számított: C. 57,6 ; H. 8,35 ; N. 6,1 ;

Talált: C. 57,7 ; H. 8,4 ; N. 6,2 %

N-cián-2 β -acetoximetil-3 β -acetoxi-nor-
-tropán /VI/.

35 g /0,33 mol/ kétszer desztillált brómciant oldunk 200 ml absz. benzolban, az oldatot 24 órán át izzított kalciumkloridon szárítjuk, majd szűrjük és további 150 ml absz. benzollal mossuk a szárítóanyagot. Az így nyert teljesen száraz brómcian oldathoz enyhe forralás és élénk keverés közben négy óra alatt hozzácepegtetünk 38,3 g /0,15 mol/ 2 β -acetoximetil-3 β -acetoxi-tropánt 300 ml absz. benzolban oldva. A becsepegtetés után még további öt órán keresztül forraljuk a reakcióelegyet, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A világos-sárga kristálykása maradékot kétszer 30 ml absz. éterrel szűrőre visszük, a nyert kristályos maradékot /25,65 g/ folytonosan extraháljuk absz. éterrel 18 órán keresztül Soxhlet-készülékben. Az éteres

extraktumot bepároljuk, a nyert kristályos maradékot kevés absz. éterral szűrőre visszük és mossuk. 24,8 g tiszta terméket nyerünk /62,5 %/. Op.: 109° , $[\alpha]_D^{20} = -72,4^{\circ} /c = 2,015$, absz. metilalkoholban/.

Analízis: $C_{13}H_{18}O_4N_2$ /266,290/

Számított: C. 58,6 ; H. 6,8 ; N. 10,5 ;

Talált: C. 59,0 ; H. 6,6 ; N. 10,4 %

A nyers N-cián-vegyület éteres mosásánál nyert oldatokat éterral hígítjuk, kétszer 10 ml vízzel át-mossuk, majd izzított magnéziumsulfáton szárit-juk. Az oldószer eltávolítása után nyert maradékot desztilláljuk. Fp_4 : $155-157^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} = -57,2^{\circ}$. 8 g szintelen olaj változatlan kiindulási anyag: diacetyl-ekgoninol.

2 β -hidroximetil-3 β -hidroxi-nor-tropán
/nor-ekgoninol/ /VII/.

36 g /0,135 mol/ N-cián-2 β -acetoximetil-3- β -acetoxi-nor-tropánt és 36 g nátriumhidroxidot 350 ml vízben forralunk nyolc órán át, majd az oldatot ec-sóssal megsavanyítjuk, derítjük, szűrjük és csök-kentett nyomáson szárazra pároljuk. A nyert maradék kristálymasszát ötször 100 ml absz. etilalkohollal forrón extraháljuk, az extraktumokat egyesítve szür-jük és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A ma-

radékkal az extrahálási műveletet háromszor 100 ml absz. etilalkohollal megismételjük. Az így nyert maradékot 60 ml absz. etilalkoholban oldjuk, számított mennyiségű nátriumetilát-oldattal kezeljük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 200 ml absz. kloroformban oldjuk, szűrjük, az oldatot derítjük, szűrjük és bepároljuk. A maradék világossárga olaj. Sulya: 19,1 g /90 %/ igen nehezen desztillálható, F_p : 146-150°.

Pikrát:

314 mg /0,002 mol/ bázist oldunk fel 2 ml 96 %-os etilalkoholban, hozzáadunk 460 mg pikrinsavat 5 ml 96 %-os etilalkoholban forrón oldva. 525 mg nyers pikrátot nyerünk, átkristályosítjuk 96 %-os etilalkoholból. 452 mg tiszta pikrátot nyerünk. $Op.$: 180°.

Analízis: $C_{14}H_{18}O_9N_4$ /386,310/

Számított: C. 43,5 ; H. 4,7 ; N. 14,5 ;

Talált: C. 43,5 ; H. 4,6 ; N. 14,7 %

N-etoxikarbonilmetil-2 β -hidroximetil-3 β -
-hidroxi-nor-tropánium klorid /VIII/.

19,1 g /0,12 mol/ nyers 2 β -hidroxi-metil-3 β -
-hidroxi-nor-tropánt oldunk 90 ml absz. etilalkoholban, hozzáadunk 12,83 g /0,06 mol/ jódecetsavasetilésztet és harminchat órán át szobahőfokon állni hagy-

juk. Ezután csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradék barna szirapot 150 ml kloroformban oldjuk és 15 ml vízzel extraháljuk, majd a vizes oldatot még 50 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített kloroformos extraktumokat szárítjuk /izzított magnéziumszulfát/, szűrjük, sósavas-absz. etilalkohollal megsavanyítjuk és bepároljuk. A nyert kristályos maradékot absz. etilalkoholban forrón oldjuk, derítjük, szűrjük és absz. éter hozzáadásával kristályosítjuk. Szép szintelen tűkben kristályosodik. Sulya: 12 g /71 %/. θ_p : 195-196° /boml./.

$[\alpha]_D^{20} = -42,6^\circ /c = 2,015$, absz. metilalkoholban/.

Analízis: $C_{12}H_{22}O_4N Cl$ /278,750/

Számított: C. 51,7 ; H. 7,6 ; N. 5,0 ; Cl^- 12,7 ;

Talált: C. 51,8 ; H. 7,8 ; N. 5,3 ; Cl^- 12,8 ;

A vizes extraktumok csökkentett nyomáson történő bepárlásával nyert maradékból a nor-vegyület jóddihidrogénsavas sóját visszanyerhetjük.

N-karboximetil-2 β -hidroximetil-3 β -hidroxinor-tropánium klorid /IX/.

2,78 g /0,01 mol/ N-etózikarbonil-metil-2 β -hidroximetil-3 β -hidroxinor-tropánium kloridot oldunk 20 ml vízben, hozzáadunk 10 ml cc. sósavat és forraljuk három órán át. Ezután csökkentett nyo-

máson szárazra pároljuk. A maradékot absz. etilalkoholból kristályosítjuk. Sulya: 2,22 g /88 %/. Op.: 181° /boml./, $[\alpha]_D^{20} = -45,0^{\circ} /c = 1,997$, absz. metilalkoholban/.

Analízis: $C_{10}H_{18}O_4N Cl$ /251,709/

Számított: C, 47,7 ; H, 7,2 ; N, 5,6 ; Cl^{-} 14,1 ;

Talált: C, 47,9 ; H, 7,4 ; N, 5,5 ; Cl^{-} 13,8 %

N-hidroxikarbonilmetil-2 β -hidroximetil-3 β -hidroxi-nor-tropén betain /X/.

3,4 g ezüstnitrátból a fentebb vázolt módon készített friss nedves ezüstoxidhoz adunk 2,51 g /0,01 mol/ N-hidroxikarbonilmetil-2 β -hidroximetil-3 β -hidroxi-nor-tropanium kloridot 20 ml vízben oldva. A reakcióelegyet öt percig élénken rázogatójuk, majd szűrjük. A szűrletet derítjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot absz. metilalkoholban oldjuk, szűrjük és absz. éter hozzáadásával kristályosítjuk. Jól fejlett szintelen tűkben kristályosodik a betain. Sulya: 1,95 g /90 %/. Op.: 247° /boml./, $[\alpha]_D^{20} = -64,3^{\circ} /c = 0,932$, absz. metilalkoholban/.

Analízis: $C_{10}H_{17}O_4N$ /215,244/

Számított: C, 55,8 ; H, 7,8 ; N, 6,5 ;

Talált: C, 55,6 ; H, 7,8 ; N, 6,5 %.

N-etoxikarbonilmetil-2 β -acetoximetil-3 β -
-acetoxi-nor-tropánium klorid /XI/.

2,78 g /0,01 mol/ N-etoxikarbonilmetil-2 β -
-hidroximetil-3 β -hidroxi-nor-tropánium kloridot
25 ml ecetsavanhidriddel melegítünk gőzfürdőn négy
órán át, mialatt a klorid oldatba megy. Ezután egy
éjjel állni hagyjuk, majd az acetilező ágens feles-
legét csökkentett nyomáson desztilláljuk. A maradék
barna olaj, néhány óra alatt kristályosodik. Absz.
acetonban oldjuk hidegen, derítjük, szűrjük és absz.
éter hozzáadásával kristályosítjuk. Szülya: 2,69 g
/73 %/. $Op.$: 164° , $[\alpha]_D^{20} = -38,4^{\circ} /c = 1,971$, absz.
metilalkoholban/.

Analízis: $C_{16}H_{26}O_6NCl$ /363,835/

Számított: C. 52,8 ; H. 7,2 ; N. 3,85 ; Cl^{-} 9,7 ;

Talált: C. 52,8 ; H. 7,3 ; N. 3,8 ; Cl^{-} 9,7 %.

N_a-karboximetil-2 β -hidroximetil-3 β -hidroxi-
-tropánium jodid lakton /XII/.

1,819 g /0,005 mol/ N-etoxikarbonilmetil-2 β -
-acetoximetil-3 β -acetoxi-nor-tropánium kloridot
oldunk 40 ml absz. acetonban hidegen, majd hozzáadunk
2,12 ml 5,42 % /Na/-os etilalkoholos nátriumetilát-
oldatot, a kivált csapadékot centrifugáljuk és az
acetonos oldatot bepároljuk. A maradék olajat bomba-

csőbe visszük, hozzáadunk 5 ml absz. toluolt és 4 ml metiljodidot, a csövet lezárjuk, és tíz órán át 120-125°-on tartjuk. Lehűlés után a csövet kinyitjuk és a kivált vörös kristályos anyagot szűrőre visszük, kevés absz. acetonnal mossuk, szárítjuk /az anyalug feldolgozását lásd később/, majd absz. etilalkoholban forrón oldjuk és absz. éter hozzáadásával kristályosítjuk. Szép piros kristályok. Sulya: 0,422 g /25 %/. Op.: 200° /boml./, $[\alpha]_D^{20} = \pm 0^\circ$. /c = 1,926, absz. metilalkoholban/.

Analízis: $C_{11}H_{18}O_3N$ J /339,178/

Számított: C. 38,95 ; H. 5,35 ; N. 3,9 ; J⁻ 37,4 ;

Talált: C. 38,7 ; H. 5,7 ; N. 3,7 ; J⁻ 37,4 ;

Na-karboximetil-2 β -hidroximetil-3 β -hidroxi-
-tropánium klorid /XIII/.

a/ 0,727 g /0,002 mol/ Na-karboximetil-2 β -
-hidroximetil-3 β -hidroxi-tropánium jodid laktont
oldunk 30 ml 50 %-os vizes metilalkoholban, hozzá-
adunk 0,43 g /0,003 mol/ frissen készített ezüst-
klorid 10 ml vizes szuszpenzióját és rázógépen tart-
juk hat órán át. Ezután szűrjük, az oldathoz adunk
20 ml cc. sósavat, forraljuk két órán át, majd de-
ritjük, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk.
A maradékot absz. metilalkoholban oldjuk és absz.

éter hozzáadásával kristályosítjuk. Sulya: 0,320 g /60 %/. Op.: 205° / boml./, $[\alpha]_D^{20} = -38,6^\circ /c = 0,983$, absz. metilalkoholban/.

Analízis: $C_{11}H_{20}O_4N Cl$ /265,735/

Számított: C. 49,7 ; H. 7,6 ; N. 5,3 ; Cl^- 13,35 ;

Talált: C. 50,0 ; H. 7,6 ; N. 5,6 ; Cl^- 13,3 ;

b/ A lakton /XII/ készítésnél, a bombacsöves kísérletnél nyert anyalugot csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradék vörös szirupot 20 ml vízben oldjuk, szűrjük, majd hozzáadunk friss nedves ezüst-oxidot /1,7 g ezüstnitrátból a fentebbi módon készítve/. Az öt pernyi rázogatós után nyert csapadékot szűrjük, a szűrlethez hozzáadunk 30 ml cc. sósavat és forraljuk három órán át, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot absz. metilalkoholban oldjuk és absz. éter hozzáadásával kristályosítjuk. Sulya: 0,795 g /60 %/. Op.: 204° /boml./, $[\alpha]_D^{20} = -38,0^\circ /c = 1,923$, absz. metilalkoholban/; nem ad olvadáspontdepressziót a laktonból készült 205°-on olvadó a/-uton nyert vegyülettel.

Na-karboximetil-2 β -hidroximetil-3 β -
-hidroxi-tropánium betain /XIV/.

0,265 g /0,001 mol/ Na-karboximetil-2 β -
-hidroximetil-3 β -hidroxi-tropánium kloridot ol-

dunk 5 ml vízben és hozzáadunk friss nedves ezüst-oxidot /a vázolt módon készítve 0,34 g ezüstnitrátból/. Öt perc rázogatás után szűrjük. A szűrlet csökkentett nyomáson történő szárazra párolásával nyert maradékot absz. metilalkoholban oldjuk és absz. éter hozzáadásával kristályosítjuk. Sulya: 0,198 g /86 %/. $Op: 238^{\circ}$ /boml./, $[\alpha]_D^{20} = -60,8^{\circ}$ /c = 2,20, 90 %-os vizes metilalkoholban/.

Analízis: Számítottat lásd az N_b -epimer készítésénél /V/.

Talált: C. 58,1 ; H. 8,2 ; N. 6,2 %.

Köszönetet mondok dr. Fodor Gábor akadémikusnak, dr. Kovács Ödön docensnek a téma fölvetéséért és értékes tanácsaikért, valamint a Szegedi Szerves Kémiai Intézet mikroanalitikai laboratóriuma dolgozóinak a végzett analitikai vizsgálatokért.

Irodalom

- 1/ van t'Hoff: Ansichten über die org. Chemie.
1878, 8o. old.
- 2/ Le Bel, J.A.: Compt. Rend. 112, 724 /1891/.
- 3/ Pope, W.J., S.J. Peachey: J. Chem. Soc. 75,
1127 /1899/.
- 4/ Pope, W.J., A.W. Harvey: J. Chem. Soc. 79,
834 /1901/.
- 5/ Jones, H.O.: J. Chem. Soc. 85, 223 /1904/.
- 6/ Wedekind, E., O. Wedekind: Chem. Ber. 43, 2707
/1910/.
- 7/ Mills, W.H., E.H. Warren: J. Chem. Soc. 127,
2507 /1925/.
- 8/ Meisenheimer, J.: Ann. 397, 273 /1913/.
- 9/ Gilman: Organic Chemistry, 2-ik kiadás, 1942;
I. kötet, 402-419. old.
- 10/ Prelog, V., P. Wieland: Helv. Chim. Acta 27, 1127
/1944/.
- 11/ Hall, G.G., J. Lennard Jones: J. Proc. Roy. Soc. B.
205, 357 /1951/.
- 12/ Mills, W.H., J.D. Parkin, W.J.V. Ward: J. Chem.
Soc. 2625 /1927/.
- 13/ Fodor, G., Lestyán, J.: Előadás a Szegedi Szerves
Kémiai Konferencián; 1952. IX. 2o.

- 14/ Fodor, G., Lestyán, J.: Magyar. Kém. Folyóirat,
59, 240 /1953/.
- 15/ Fodor, G., Koczka K., Lestyán, J.: Magyar. Kém.
Folyóirat, 59, 242 /1953/.
- 16/ Fodor, G., K. Koczka, J. Lestyán: J. Chem. Soc.
1411 /1956/.
- 17/ Fodor, G.: M. Tud. Akad. VII. oszt. Közl. 3,
317 /1953/.
- 18/ Sixma, F.L.J., C.M.Siegmann, H.C. Beyermann:
Proc. Acad. Amsterdam /B/ 54, 452
/1951/.
- 19/ Siegmann, C.M., J.P. Wibaut: Rec. Trav. Chim.
73, 203 /1954/.
- 20/ Hromatka, O., C. Csoklich, J. Hofbauer: Monatsh.
85, 1323 /1952/.
- 21/ Fodor, G., K. Nádor: Nature, 169, 462 /1952/.
- 22/ Fodor, G., K. Nádor: J. Chem. Soc. 721 /1953/.
- 23/ Nickon, A., L.F. Fieser: J. Amer. Chem. Soc. 74,
5556 /1952/.
- 24/ Zenitz, B.L., C.M. Martini, M. Priznan, F.C.Nachod:
J. Amer. Chem. Soc. 74, 5564 /1952/.
- 25/ Clemo, G.R., K.H.Jack: Chem. and Ind. 195 /1953/.
- 26/ Visser, J.W., J. Manassen, J.L. de Vries: Acta
Crystallogr. 7, 288 /1954/.
- 27/ Smith, P.F., W.H. Hartung: J. Amer. Chem. Soc.
75, 3859 /1953/.

- 28/ Goodson, L.H., H.J. Christopher: J. Amer. Chem. Soc. 72, 358 /1950/.
- 29/ Hardegger, E., H. Ott: Helv. Chim. Acta, 36, 1186 /1953/.
- 30/ Fodor, G., Koczka, K., Lestyán, J.: Magy. Kém. Polyóirat, 59, 242 /1953/; Chem. Abstr. 48, 10029.
- 31/ Dr. Koch Sándor és Grassely Gyula kristálytani vizsgálatai.
- 32/ A Veszprémi Nehézvegyipari Kutatóintézetben készült Debye - Scherrer diagrammok /1954/.
- 33/ Inst. f. Org. Chem. Forschung der Tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften.
- 34/ Findlay, S.P.: J. Amer. Chem. Soc. 75, 3204 /1953/.
- 35/ Zeile, K., W. Schulz: Chem. Ber. 88, 1078 /1955/.
- 36/ Fodor, G., J. Tóth, I. Vincze: Helv. Chim. Acta, 37, 907 /1954/.
- 37/ Fodor, G., J. Tóth, I. Vincze: J. Chem. Soc. 3504 /1955/.
- 38/ Fodor, G., I. Vincze, J. Tóth: Experientia 13, 183 /1957/.
- 39/ Polonovski, M.: Bull. Soc. Chim. France, 43, 79 /1928/.
- 40/ Meinwald, J.: J. Chem. Soc. 712 /1953/.
- 41/ Cookson, R.C.: Chem. and Ind. 337 /1953/.
- 42/ Heusner, A.: Arzneim.-Forsch. 6, 105 /1956/.

- 43/ Gulland, J.M., R. Robinson: Mem. Manch. Lit.
Phil. Soc. 69, 79 /1924-25/.
- 44/ Gates, M., G. Tschudi: J. Amer. Chem. Soc. 74,
1109 /1952/.
- 45/ Mackay, M., D.C. Hodgkin: J. Chem. Soc. 3261
/1955/.
- 46/ Bentley, K.W., H.M.E. Cardwell: J. Chem. Soc.
3252 /1955/.
- 47/ Bose, A.K.: Chem. and Ind. 130 /1954/.
- 48/ Mauske, R.H.F., H. L. Holmes: The Alkaloids.
/New York, 1952/ II. 172.
- 49/ Bentley, K.W.: The Chemistry of the Morphine
Alkaloids /Oxford 1954/, 28.
- 50/ Robinson, R., S. Sugasawa: Nature, 160, 815
/1947/.
- 51/ Robinson, R., S. Sugasawa: J. Chem. Soc. 3163
/1931/.
- 52/ Wedekind, E.: Chem. Ber. 36, 1158 /1903/.
- 53/ Wedekind, E.: Chem. Ber. 41, 456 /1908/.
- 54/ Kovács, Ö., G. Fodor, M. Halmos: J. Chem. Soc.
873 /1956/.
- 55/ Rosenmund, K.W., F. Zymalkowski: Chem. Ber. 85,
152 /1952/.
- 56/ Fodor, G., Ö. Kovács: J. Chem. Soc. 724 /1953/.

57/ Hardegger, E., E. Ott: *Helv. Chim. Acta*, 38,
312 /1955/.

58/ Fodor, G., O. Kovács, I. Weisz: *Nature*, 174,
131 /1954/.

59/ Fodor, G., O. Kovács, I. Weisz: *Helv. Chim.*
Acta, 37, 892 /1954/.

60/ Beckett, Ch. W., K.S. Pitzer, R. Spitzer:
J. Amer. Chem. Soc. 69, 2488
/1947/.

61/ Fodor, G., O. Kovács: *J. Chem. Soc.* 724 /1953/.

