

TÉRSZERKEZETI VIZSGÁLATOK
A MORFINVÁZAS ALKALOIDOK KÖRÉBEN

Bernáth Gábor
doktori disszertációja

Készült
a Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Intézetében
1961.



Diss.

B 47



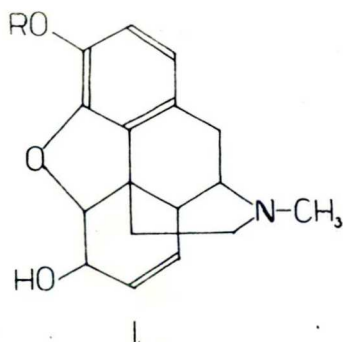
TÉRSZERKEZETI VIZSGÁLATOK
A MORFINVÁZAS ALKALOIDOK KÖRÉBEN

Tartalom:

I. Bevezetés	2.o.
II. A morfin alkaloidok szerkezete	10.o.
III. A tercier aminok konfigurativ stabilitása és a konfigurativ stabilitás jelenségének kiterjesztése a morfin alkaloidok terü- letére	23.o.
a/ Az ammoniumvegyületek térszerkezete . .	23.o.
b/ A tercier-nitrogén vegyületek tér- szerkezete. Racemizáció	35.o.
c/ A tercier aminok konfigurativ stabilitása	42.o.
d/ A kodein konfigurativ stabilitásának igazolása	49.o.
IV. Az elektrosztatikus erőknek a tercier nit- rogénvegyületek konfigurativ stabilitásá- ra gyakorolt hatásának tanulmányozása . . .	62.o.
V. A 14-hidroxi-kodeinon és a 14-hidroxi- -dihidro-kodeinon térszerkezetének meg- határozására végzett vizsgálatok	71.o.
VI. Összefoglalás	80.o.
VII. Kísérleti rész	84.o.
VIII. Irodalom	110.o.

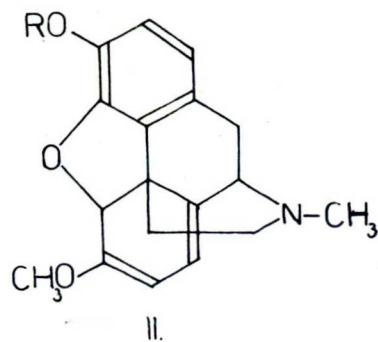
I. BEVEZETÉS

A morfin alkaloidok az alkaloidkémia leg-
behatóbban vizsgált családját alkotják. Ezt elsősorban
a morfin /I.a/ és rokon alkaloidok, valamint igen
sok származékuk figyelemreméltó fiziológiás hatása
indokolja. A morfin alkaloidokkal foglalkozó több-
ezer kémiai tárgyú tudományos dolgozat és számos mo-
nográfia /1-7/ létrejöttében gyógyászati jelentősé-
gükön túlmenően ezen vegyületcsalád tagjainak bonyo-
lult és számos érdekes átalakulást mutató szerkezete
is szerepet játszott. Legfontosabb képviselői a mor-
fin /I.a/, a kodein /I.b/, neopin /III./, tebain /II.b/
és az oripavin /II.a/.



I.a. $R = H$

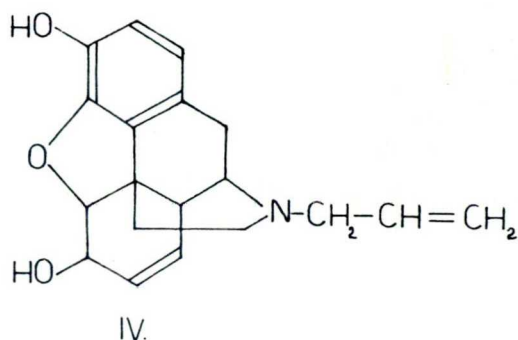
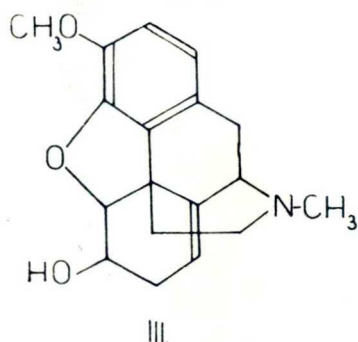
I.b. $R = CH_3-$



II.a. $R = H$

II.b. $R = CH_3-$

A fő morfin alkaloidok, így a morfin /I.a/, kodein /I.b/, tebain /II.b/ a *Papaver somniferum* L. növény éretlen termésének bemetszésekor kifolyó



összegyűjtött és levegőn beszáradt tejnedvében, az u.n. ópiumban fordulnak elő. Egy mákfejből átlag 0,02 g ópium nyerhető, mely 10-14 % morfint, 0,2 - 0,8 % kodeint, 0,2 - 0,5 % tebaint tartalmaz /8/ más alkaloidok /narkotin 4 - 8 %, papaverin 0,5 - 1,2 %, narcein 0,1 - 0,4 %, további kb. 20 alkaloid összesen 1 %/ mellett. Az ópium fájdalomcsillapító és bódító hatása már régóta ismeretes és az ópium-evés és az ópiumszívás főként Kisázsiaiban, Egyiptomban, Indiában és Kínában igen elterjedt. Egyiptomban pl. már az i.e. I.század idején virágzó ópiumtermelés volt.

A nyers ópiumból tiszta alkatrészek elkülöni-

tésére irányuló munkák azonban csak jóval később indultak meg és jártak sikerrel. 1803-ban Derosne /9/ nyert ópiumból kristályos anyagot, mely azonban valószínűleg keverék volt. Hasonlóan értékelhető Seguin 1804-ben benyújtott és később publikált pályaműve /10/.

Tiszta állapotú egységes kristályos anyagot Sertürner izolált először az ópiumból /11/, melyet morfinnak /I.a/ nevezett el. Ez volt a növényekből elkülönített első alkaloid.

A kodein /I.b/ izolálását Robiquet írta le először 1833-ban /12/.

A morfinváz igen bonyolult szerkezetével magyarázható az a tény, hogy a 19. század elején megindult és a későbbiekben igen széleskörűvé vált kémiai kutatómunka ellenére a morfin helyes képletét csak 1923-ban sikerült megállapítani /13, 14/, első szintéziséig /15, 16/ pedig további 29 év telt el. A szerkezetbizonyító szintézis, valamint a radioaktív prekúrral megvalósított biogenezis /17/ igazolta a morfin Gulland és Robinson által megállapított szerkezetét /I.a/, azonban ezután is számos térkémiai kérdés maradt tisztázatlan. Ezen problémákat és a morfinváz mai ismereteink szerinti formulázását tárgyalom a II. fejezetben.

A morfin alkaloidokkal kapcsolatban a magyar kutatók világviszonylatban is jelentős kutatási eredményeket értek el. A morfin alkaloidok izolálása te-

rületén forradalmi jelentőségű volt Kabay János magyar gyógyszerész felfedezése /18/. Kabay szabadalmáig az ópium volt a morfinvázak alkaloidok gyártásának egyedüli kiindulási anyaga. Kabay eljárása szerint az addig hulladékként kezelt és legfeljebb értéktelen fűtőanyagként használt mákszalmából és mákfejből ki lehet vonni az alkaloidokat. Ez azon tulmenően, hogy a mákszalma lényegesen olcsóbb, kiűszöböli a folyamatból az ópiumot, mely mint igen elterjedt kábítószer, nagy károkat okozott az emberiségnek. Kabay módszere alapján dolgozik a tiszavasvári Alkaloida Gyár, melynek termelése világviszonylatban is számottevő.

Bognár Rezső akadémikus és munkatársai morfinvázak alkaloidok területén végzett elvi és gyakorlati jelentőségű kutatásai igen jelentősek /19 - 23/.

Fiziológiás hatását tekintve a morfin központi fájdalomcsillapító /24/. Csökkenti a légzőközpont izgalmát. Morfinnal a legnagyobb intenzitású fájdalmak is megszüntethetők az öntudat, felfogóképesség és az érzéklés csökkenése nélkül. Először a fájdalomérzet szűnik meg, majd kellemes fáradtság észlelhető, majd alvás, ezt követően mellékhatásmentes ébredés következik. Hibája, hogy a szervezet megszokja és narkómia fejlődhet ki. Halálos adagja perorális bevétel esetén 0,1 - 0,4 g. Idővel a halálos

adag 3-4-szeres mennyiségét is elviseli a szervezet. A tulzott morfinmennyiséghez hozzászokott szervezet-től a morfint hirtelen megvonva pszichés izgatottság, izomremegés, látási-, hallási- és beszédzavarok lépnek fel /25, 26/.

A dolgozatomban modellvegyületként szereplő N-allil-nor-morfin (/IV/ és /LXIII/) a morfin kompetitív antagonistája /27/. Nor-morfinból allilezéssel állítják elő. Morfinmérgezés kezelésére használják. Altatók okozta légzésbénulás esetén is eredményes a felhasználása. Mivel szintén fájdalomcsillapító hatású, továbbá azzal az előnnyel is rendelkezik, hogy nem fejlődik ki hozzászokás, ujabban morfin helyett is használják. Alkalmazzák morfinnal kombinálva, mivel a morfin légzőközpontra gyakorolt hatását kompenzálja. Felhasználják a morfinisták diagnózisának megállapításánál is.

A morfin /I.a/ mellett a legjelentősebb mákalkaloid a kodein /I.b/, mely az előbbinek fenolos hidroxidján metilezett származéka. Erősen csökkenti a köhögést és a légzőközpont ingerlékenységét, viszont a légzést alig bénítja /28, 29/. Kiválóan alkalmas száraz köhögés csillapítására. A szervezet nehezen szokik hozzá. A kodeint különböző fájdalomcsillapító keverékekben alkalmazzák, melyek analgetikus hatását szinergizmus alapján fokozza.

A morfin nagyrészt az iparban kodeinre dolgozzák fel.

Dolgozatom első részében a morfinváz tercier nitrogénatomjának konfiguratív stabilitása vizsgálataira irányuló kísérleti munkámat tárgyalom. Modellvegyületként ezen vizsgálatokhoz a kodein /I.b/ szolgált. Kitérek ezen vizsgálatok morfinra /I.a/, valamint N-allil-nor-morfinra /IV/ való kiterjesztésére.

A kérdés megértéséhez a II. pontban tárgyalt morfin alkaloidok szerkezetére vonatkozó mai elképzeléseinken túlmenően szükséges nitrogéntérkémiail ismereteink vázlatos áttekintése. Ez a III. pont tárgya. Tárgyalom a tercier és kvaterner nitrogénvegyületek térszerkezetének felderítésére irányuló legfontosabb vizsgálatokat, a tercier nitrogénvegyületekkel kapcsolatban a racemizáció és a konfiguratív stabilitás kérdését. Ismertetem a konfiguratív stabilitás jelenségének a morfinváz alkaloidok területére való kiterjesztésére irányuló kísérleti munkámat.

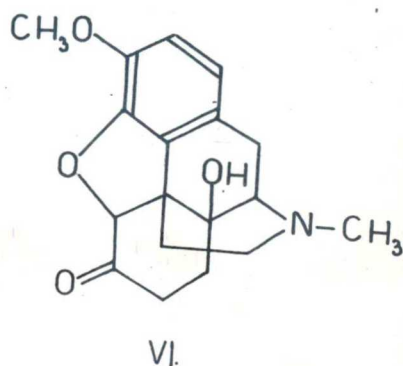
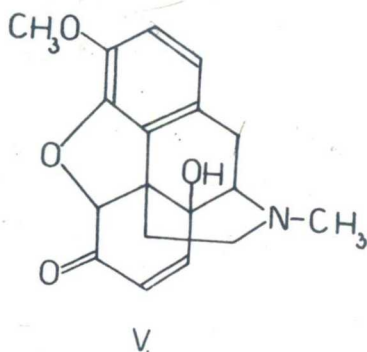
Ezen munka lényegét /30-33/ -- melyet az "Annual Reports on the Progress of Chemistry for 1959" Stereochemistry c. fejezete is referált /34/ -- abban lehet röviden összefoglalni, hogy a morfinváz tercier nitrogénatomjának konfiguratív stabilitását sikerült kísérletileg igazolnunk. Ez a tény azt jelenti, hogy a váz eddig ismert öt aszimmetrikus szénatomja -- nevezetesen a C_5 , C_6 , C_9 , C_{13} és C_{14} szénatom -- mellett a tercier nitrogénatom a morfinváz hatodik aszimmetria-

centrumának tekintendő.

A megelőző szakirodalom a váz aszimmetriacentrumait tárgyalva, csak az említett öt aszimmetrikus szénatomról tesz említést /35-37/. Az alkaloida jelleget adó nitrogénatom új aszimmetriacentrumként való felismerésével a morfinváz jelentős szerkezeti sajátosságát sikerült tisztáznunk.

Dolgozatom további részében a Zeile és Schulz által /38/ a tropánalkaloidok kvaterner sóinak infravörös spektrumában fellelhető törvényszerűség általánosításával foglalkozom.

A IV. pont a 14-hidroxi-kodeinon /V/ és a 14-hidroxi-dihidro-kodeinon /VI/ térszerkezetének megállapítására végzett kutatásaink /42-44/ eredményeit tartalmazza.



A 14-hidroxi-kodeinont /V/ tebainból /II.b/ hidrogénperoxiddal történő oxidációval /39, 40/ vagy ko-

deinből /I.b/ állítják elő /41/, majd ezt hidrogé-
nezve nyerik a 14-hidroxí-dihidro-kodeinont /VI/,
melyet Eucodal néven gyógyszerként is alkalmaznak.
Az Eucodal a légzőcentrumra erősebben hat, mint a
morfin. Ezen vegyületekben a 14-es helyzetű hid-
roxilosoport és a nitrogénatom relativ térhelyze-
tét határoztuk meg /42-45/ gyűrűzárási reakció,
rézkomplex-képzés, valamint infravörös spektrum-
mal kimutatott molekulánbelüli hidrogénhid segít-
ségével. Ezek a vizsgálatok a morfinváz tercier nit-
rogénatomjának abszolút konfigurációja meghatározá-
sára adnak lehetőséget.

Az V. pont az elvégzett kísérleti munka rö-
vid összefoglalását, a VI. pedig a kísérleti részt
tartalmazza.

x x x x x

Köszönettel tartozom Dr. Koczka Károly kandi-
dátusnak a téma adásáért és irányításáért, Dr. Kovács
Ödön kandidátusnak szives érdeklődéséért és értékes
tanácsaiért, Dr. Milán Horák kandidátusnak / Cseh-
szlovák Tudományos Akadémia Szerves Kémiai Kutató
Intézete Prága/ az infravörös felvételek elkészí-
téséért, valamint Dr. Lakos Antalnénak és Bartók
Mihálynénak a mikroanalízisek elvégzéséért.

II. A MORFIN ALKALOIDOK SZERKEZETE

Az 1805-ben Sertürner által /11/ ópimból izolált morfin /I.a/ volt az első kémiailag tiszta állapotban előállított alkaloid. Összegképletét először Liebig határozta meg 1831-ben /45/, aki elementáranalízis alapján $C_{34}H_{36}O_6N_2$ képletet javasolt. 1847-ben Laurent, felülvizsgálva Liebig eredményét, molekulasúlymeghatározás alapján Liebig dimer képlete helyett a ma is helyesnek elfogadott $C_{17}H_{19}O_3N$ képletet állította fel /46/.

A rendkívül érzékeny és igen bonyolult szerkezetű molekula szerkezeti képletének megállapítása sok kutatóiskola több száz tudományos dolgozatban publikált egyévszázados munkájának az eredménye /1-7/, mely itt nem részletezhető.

A morfin helyes szerkezeti képletének megállapítása Gulland és Robinson nevéhez fűződik /13, 14/, akik 1923-ban, értékelve az addigi kutatási eredményeket, a morfin szerkezetére az /I.a/ képletet javasolták. Meg kell azonban jegyezni, hogy egészen a legutóbbi időig nem volt teljesen bizonyos, hogy a nitrogénatom a fenantrénváz 9-es vagy 10-es szénatomjához kapcsolódik-e /47, 48/.

A morfin totálszintézisét Gates és Tschudi valószínűsítette meg 1952-ben /15/, majd Elad és Ginsburg

1954-ben /16/. Ezzel a Robinson által felállított morfin formula bizonyítást nyert. Igazolódott ezzel a többi morfin alkaloid szerkezete is, mivel ezek visszavezethetők morfinszármazékokra. Így pl. már 1869-ben feltételezte Matthiessen és Wright /49, 50/, hogy a kodein a morfin fenolos hidroxidján metilezett származéka, amit később Grimaux egzaktan igazolt /51, 52/.

Hasonlóan tisztázták a legutóbbi időben a morfinvázis alkaloidok biogenezisét is /17, 53/.

A szerkezeti képlet egyértelmű megállapítása után is probléma maradt a morfinváz konformációja, valamint a morfinvázban lévő aszimmetriacentrumok konfigurációja.

Sachse /54, 55/ és Mohr /56/ alapvető feltevéséből ismeretes, hogy a ciklohexánváz nem síkban helyezkedik el, hanem két alapállapotot, az u.n. "székforma" /VII/ vagy "kádforma" /VIII/ egyikében. Ezeket az alapállapotokat Haworth után /57/ "konformáció"-nak nevezzük.



VII.



VIII.

A szakirodalomban használatos az ekvivalens "konstel-láció" elnevezés is /58, 59/.

Hassel /60, 61/, valamint Beckett /62/ és munkatársaik kutatásai nyomán a c-hexán vázban két-féle kötéstípust kell megkülönböztetnünk. Hat C-H kötés iránya párhuzamos a gyűrű szimmetriatengelyé-vel. Ezeket a kötések kezdetben "poláris"-nak /IX/, majd Barton után jelenleg "axiális" /a/ kötéseknek nevezzük /63/. A másik hat C-H kötés iránya egybe-esik a gyűrű síkjával /X/. Ezeket "ekvatoriális" /e/ kötéseknek hívjuk. Az ekvatoriális és axiális köté-sek reaktivitása különböző /64/.



IX.

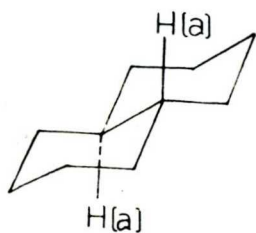


X.

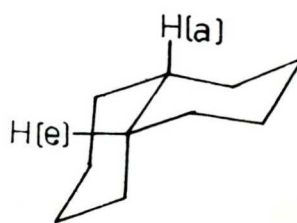
A többszörösen kondenzált morfinvázban csupán az I. gyűrű aromás és ennek következtében planáris elrendezésű, míg a többi gyűrű hidrált, vagy rész-ben hidrált lévén, az előbbieik szerint nem egy sík-ban helyezkedik el.

A morfinváz bonyolult konformációs viszonyai-nak a megértéséhez közelebb jutunk, ha a megengedhető egyszerűsítések alapján vázösszetevőként felfogható

dekalin lehetséges konformációit felvesszük. A cisz- és a transz dekalinra a következő konformációk /XI, XII, XIII/ /65-68/ írhatók fel:

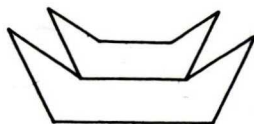


XI.



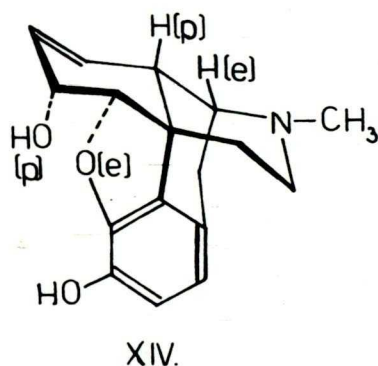
XII.

A felírt konformációk közül a kétszeres kádformában lévő cisz-dekalin /XIII/ a legkevésbé stabilis /69/.



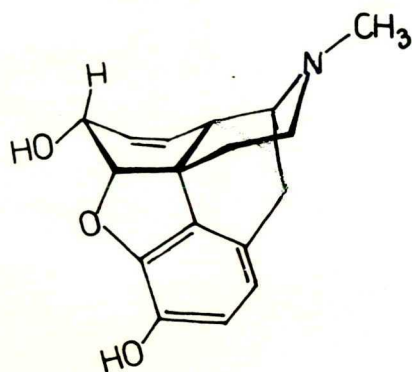
XIII.

Egyes reakciók sztereokémiai értelmezésével, a vázösszettevőként szereplő részekre tett megállapítások általánosításával és a morfinvázra való vonatkoztatásával, valamint a váz különböző konformációját ábrázoló kalotta modellek feszültségéből levont következtetésekből állította fel Bose /70/ a következő morfin képletet /XIV/:



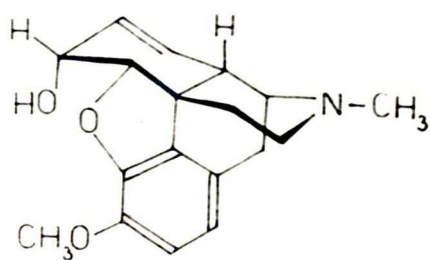
Bose képletében mind a II. és III. c-hexán, ill. c-hexen gyűrű, mind a IV. piperidingyűrű székonformációban van. Az utóbbi a tropin analógiájára /71, 72/, a II. és III. gyűrű pedig cisz kapcsolódásu.

H.L.Holmes és G.Stork a morfinváz III. gyűrűjének kád-konformációját tételezi fel /35/ /XV/.



XV.

Bognár Rezső akadémikus a morfin ábrázolására
a /XVI/ képletet alkalmazza /73/.



XVI.

1955-ben Mackay és Hodgkin a morfin . HJ . 2H₂O
kristályainak kvantitatív X-sugáranalízissel végre-

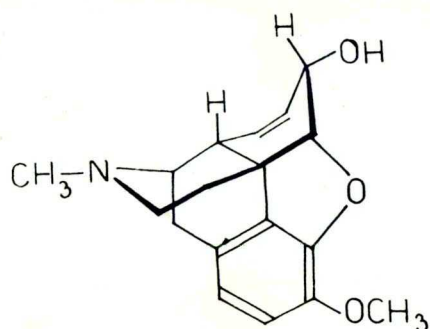
hajtott munkája alapján megállapítást nyert a III. gyűrű kád-konformációja /73/. Meg kell azonban jegeezni, hogy a kristályos állapotban elvégzett vizsgálat csak támpontul szolgálhat a molekula oldott állapotában fellépő konformációjára. Ugyanis D.H.R. Barton és R.Cookson szerint /74/ az egymáshoz nem kapcsolódó atomok minimális kölcsönhatása alapján levezetett kedvezményezett konformációk szigorúan véve csak teljesen izolált molekulákra érvényesek, ahol csak a molekulán belüli erők érvényesülnek. Lehetséges ugyanis, hogy a kristályrácsban a molekulák közötti erők döntő jelentőségűvé válnak, minek következtében más konformáció válhat előnyössé. Azonban az esetek többségében az izolált molekulák esetén levezetett konformációt megtartják a molekulák kristályos állapotban is /75, 76/.

A röntgendiffrakciós úton megállapított szerkezet érdekes jellemvonása a II. és III. gyűrű ciszkapcsolódása. Ez megegyezik Bose korábbi megállapításával /70/ és Hasselnak a cisz-dekalinra vonatkozó kutatásai /66/ eredményeit huzza alá, noha a morfinváz ezen szerkezeti eleme annyiban eltér a dekalintól, hogy a III. gyűrűben kettős kötés van, míg a II. gyűrű benzolgyűrűre támaszkodik.

Mackay és Hodgkin a kvantitatív X-sugáranalízis számításai alapján a morfinmolekulát közelítőleg T-alakúnak találták. Az I. és II. gyűrű atomjai, valamint az éter gyűrűje közelítőleg egy síkban feksze-

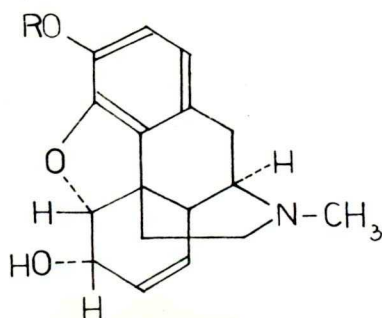
nek, míg a III. gyűrű atomjai, valamint a piperidinyűrű egy másik, az előbbivel derékszöget bezáró síkot képez.

Ezen térvizszonyokat jól fejezi ki Bognár Rezső akadémikus újabb képlete /XVII/ /77/, mely a



XVII.

III. gyűrű kád-konformációján tulmenően a természetes /-/-morfin /XVIII.a/ és kodein /XVIII.b/ abszolút konformációjának helyes projekcióját /XVIII/ is adja /78-80/.



XVIII.

a: R = H

b: R = CH₃-

Bentley és Cardwell 1955-ben adott igen alapos összefoglaló áttekintést a morfinváz sztereokémiájának megállapítására végzett igen nagyszámú munkáról /37/. Ennek az itt nem részletezhető dolgozatnak az alapján, mely a gyűrűanellációk és minden egyes aszimmetriacentrum konfigurációjának megállapításánál több közlemény eredményét veszi figyelembe, a morfin a /XVIII.a/, következésképp a kodein a /XVIII.b/ képlettel adható meg.

Ezek szerint a morfinváz abszolút konfigurációja a Cahn-Ingold-Prelog nomenklatura /81/ szerint 5R:6S:9R:13S:14R jelöléssel írható le.

Noha a morfinváz aszimmetriacentrumaival és a váz konformációjával foglalkozó munkák száma igen nagy, nem foglalkoztak a kutatók az alkaloida-jelleget adó tercier nitrogénatom térszerkezetének a kérdésével. A klasszikus szerves kémiai felfogás szerint az $N-CH_3$ csoport nem rendelkezik határozott tériránnyal, ill. az újabb fogalmazás szerint az $N-CH_3$ csoport mind az axiális, mind az ekvatoriális térhelyzetet egyaránt elfoglalhatja, illetőleg az egyik térhelyzetből a másikba már kis energiaközlés árán átmehet. Éppen ezért a morfinváz sztereokémiájával foglalkozó munkákban /3, 37/ nem találunk utalást ennek a jelentős vázszerkezeti elemnek a térhelyzetére.

Ezt a kérdést vizsgálatainkig csupán Mackay és Hodgkin dolgozata /73/ érintette, akik elvégezvén a morfin $\cdot H_2O$ kristályainak kvantitatív rönt-

gen-analizisét, megállapították, hogy az $N-CH_3$ csoport a váz $C_9 - C_{10}$ kötéséhez cisz helyzetű. A kristályos állapotban lévő anyagon végzett vizsgálat azonban — éppen az előbbiek alapján — nem nyújt bizonyítékot az oldott állapotban is meglévő konfigurativ stabilitásra.

A kérdés további taglalásához szükséges a nitrogén-térkémiail ismereteink rövid áttekintése. Mielőtt ennek a III. pontban sorra kerülő tárgyalására rátérnék, csupán azt jegyzem meg, hogy Koczka Károly kandidátussal végzett kutatásaink eredményeként /30-33/, a morfinváz tercier nitrogénatomja a váz új aszimmetriacentrumának tekintendő.

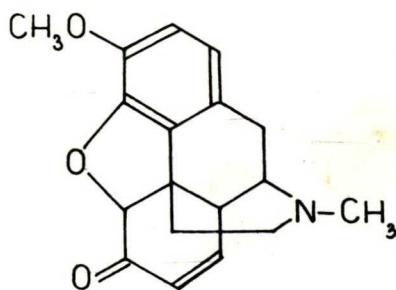
Célul tűztük ki ezen új aszimmetriacentrum abszolút konfigurációjának megállapítását. Mivel a váz aszimmetrikus szénatomjának a konfigurációja tisztázott /37/, jelen esetben a tercier nitrogénatom konfigurativ stabilitásának bizonyítása után az $N-CH_3$ csoport konformációjának ismerete ekvivalens az abszolút konfiguráció problémájának megoldásával.

A kérdés megközelítéséhez modellvegyületként a gyógyszerként is használt 14-hidroxi-dihidro-kodeinont /VI/, valamint előanyagát, a 14-hidroxi-kodeinont /V/ választottuk.

A 14-hidroxi-kodeinon /V/ tebainból /II.b/ állítható elő hidrogénperoxiddal ecetsavas közegben /39,

82-84/. Az elért legmagasabb termelés 76,5 %, 30 %-os hidrogénperoxiddal /85/. A reakció tulajdonképpen a hidrogénperoxid 1-4 addíciójának fogható fel a tebain diénrendszerén. Tebainból híg ecetsavas vagy kénsavas közegben nátriumbikromátos oxidációval szintén nyerhető /82, 41, 86/.

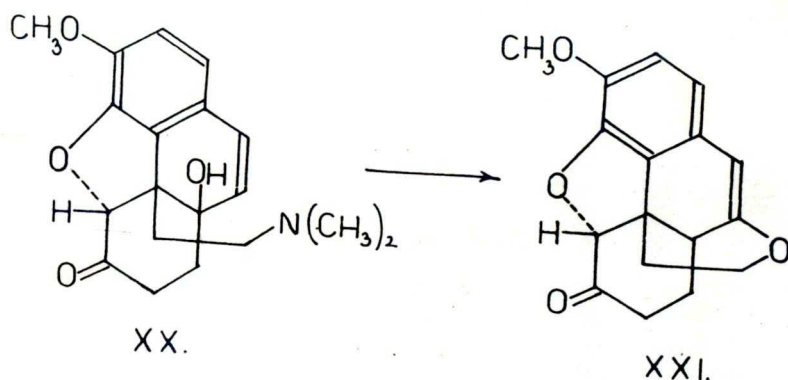
Hogy a 14-hidroxi-kodeinonban — következésképp a 14-hidroxi-dihidro-kodeinonban — a morfinváz előfordul, azt a kodeinonra /XIX/ és a dihidro-kodeinonra való visszavezetéssel és más kémiai reakcióval igazolták /86, 87/.



XIX.

A 14-hidroxi-kodeinon térszerkezetére vonatkozó első megállapításokat Schöpf eszközölte 1927-ben /88/. A 14-es helyzetű hidroxilcsoport és az etanolamin-lánc cisz helyzetére következtetett Freund és Speyer /83/, valamint Schöpf és Borkowsky /89/

kísérleti eredményei nyomán. Különösen az a tény szólt az előbbi megállapítás mellett, hogy a 14-hidroxí-dihidro-kodeinon-metin /XX/ Hofman-lebontáskor gyűrűs étert /XXI/ adott. Ezzel a morfinváz térszerkezetéhez is adalékot szolgáltatottak, ámbár nem bizonyos, hogy a 14-hidroxí-kodeinon 14-es helyzetű hidroxilcsoportja a morfin és a kodein 14-es hidrogénjével azonos térhelyzetű.



A 14-es helyzetű hidroxilcsoport és a nitrogénatom térhelyzetének egzakt bizonyítását a 14-hidroxí-kodeinon és a 14-hidroxí-dihidro-kodeinon esetén Koczka Károly kandidátussal végeztük el /42-44, 89/. A nitrogénatom és a 14-es helyzetű hidroxilcsoport között megvalósított gyűrűzárási reakció, rézkomplex-képzés, valamint infravörös spektrummal kimutatott molekulánbelüli hidrogénhid alapján a 14-

-hidroxi-kodeinon és a 14-hidroxi-dihidro-kodeinon ezen vázszerkezeti kérdését egyértelműen meghatároztuk.

Vizsgálataink alapján a morfinváz $N-CH_3$ csoportjának abszolút konfigurációja is nagy valószínűséggel megadható. Ezek szerint, alkalmazván a Cahn-Ingold-Prelog nomenklaturát az aszimmetrikus nitrogénre -- mint ahogy arra rámutattam /90/ -- a természetes /-/-morfin 5R:6S:9R:13S:14R:17S konfigurációval írható le.

Mielőtt a morfinváz $N-CH_3$ csoportjának térkémiai vizsgálata terén végzett kutatásaink részletes ismertetésére rátérnék, rövid áttekintést adok nitrogéntérkémiai ismereteinkről, különösen azon munkákról, melyek a tercier nitrogénatom konfiguratív stabilitásának a felismeréséhez vezettek.

III. A TERCIER AMINOK KONFIGURATIV STABILITÁSA ÉS A KONFIGURATIV STABILITÁS JELENSÉGÉNEK KITERJESZTÉSE A MORFIN ALKALOIDOK TERÜLETÉRE

a./ Az ammoniumvegyületek térszerkezete.

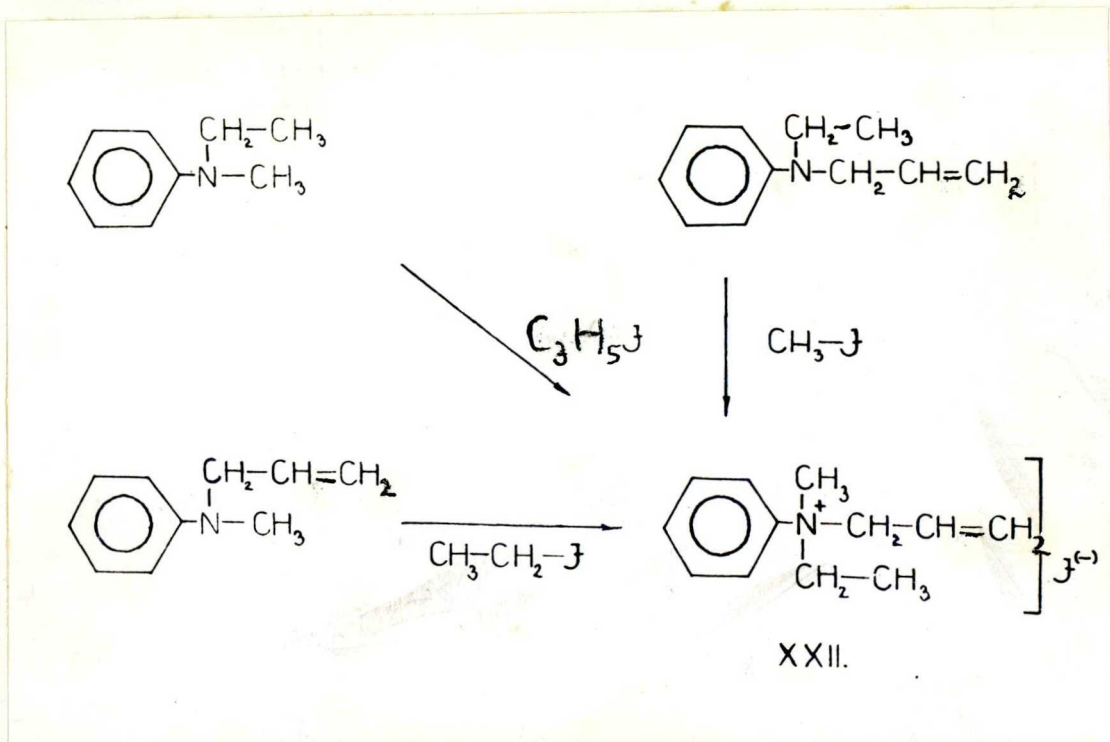
A szerves vegyületek alapvázában helyet foglaló atomok közül a szénatom után a nitrogénatom a legjelentősebb. A szénvázban elhelyezkedő nitrogénatomnak a vegyület jellegére meghatározó szerepe van. Ezért érthető a nitrogénatom sztereokémiájának felderítésére irányuló munkák nagy száma.

Meg kell állapítani, hogy a nitrogénvegyületek izomériaviszonyai sokrétűbbek, mint a szénvegyületek izomérijelenségei /91/. Éppen ezért csak a disszertáció szempontjából lényeges tercier és kvaterner nitrogénvegyületekre vonatkozó legfontosabb ismereteket tárgyalom.

Az ammoniumvegyületek szerkezetére vonatkozó első vizsgálatokat Viktor Meyer és Lecco végezte el 1874-75-ben /92-95/. Wislicenus 1877-ben javasolta /96/ a szénatom vegyértékorientációjára vonatkozó van't Hoff-féle elmélet /97/ nitrogénvegyületekre való kiterjesztését. A nitrogénatom sztereokémiájára vonatkozó vizsgálatokat innen számíthatjuk. Ladenburg és Struve még ebben az évben megkísérelte sztereoizomer ammoniumsók nyerését /98-101/. Az ezt kö-

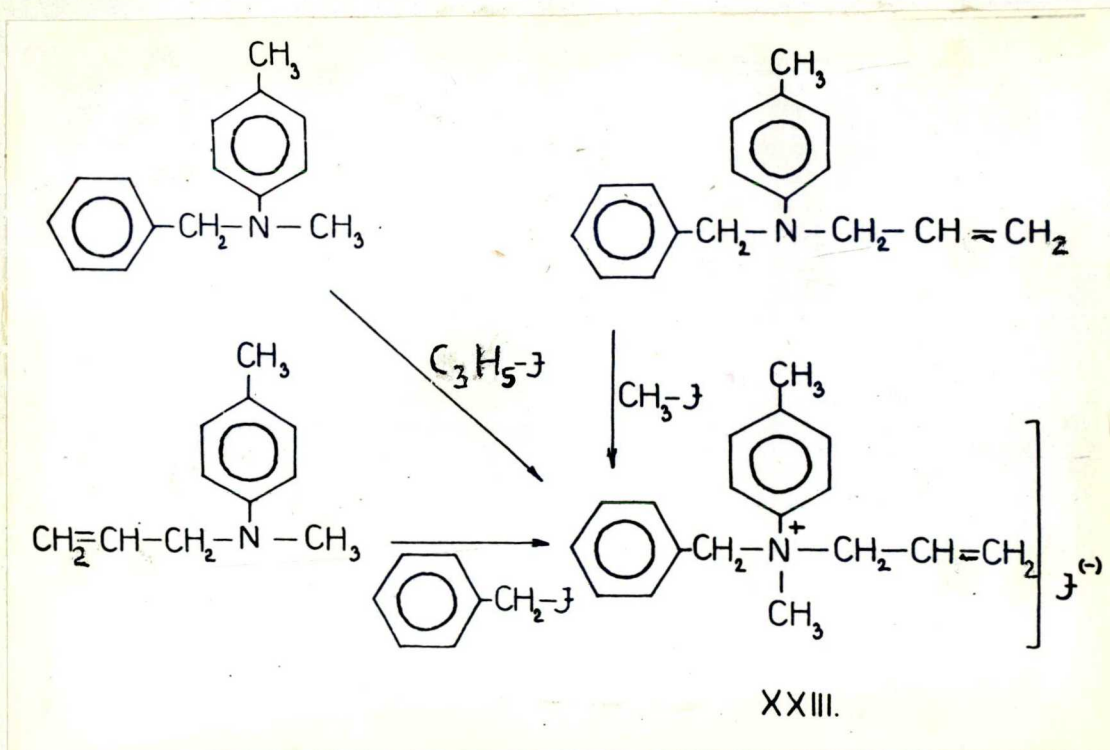
vető sokrétű és igen intenzív kutatómunka alapján alakult ki a nitrogénvegyületek térszerkezetére vonatkozó mai álláspontunk.

A nitrogénen sztereoiszomer vegyületek előállítására irányuló kezdeti próbálkozások közül említést érdemelnek Le Bell, Schryver, Collie munkái. Az említett kutatók azt a lehetőséget igyekeztek felhasználni, hogy a nitrogénatomra a szubsztituensek meghatározott sorrendben vihetők rá /102-104/. A fenil-etil-metil-allil-ammoniumjodid /XXII/ előállítása céljából a következő három reakciót végezték el:

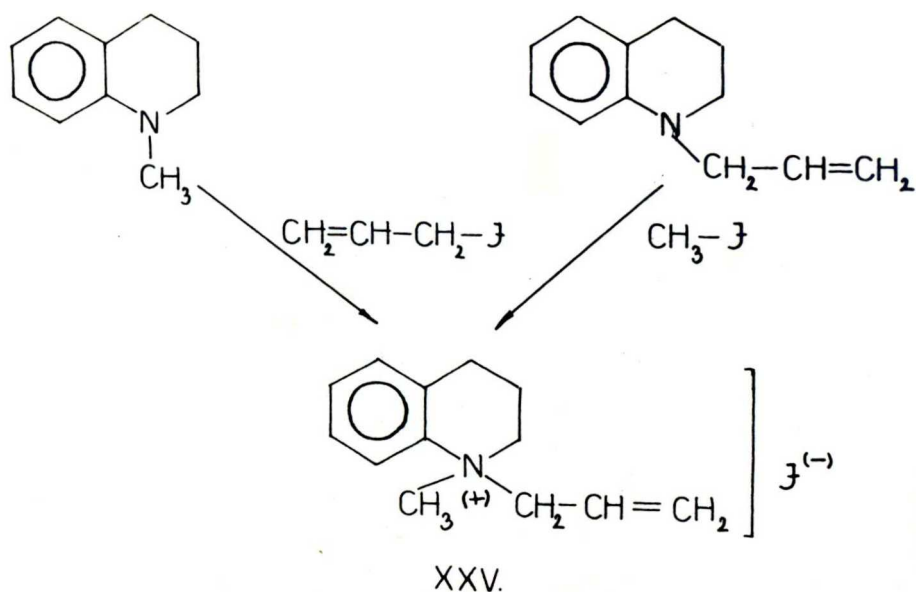
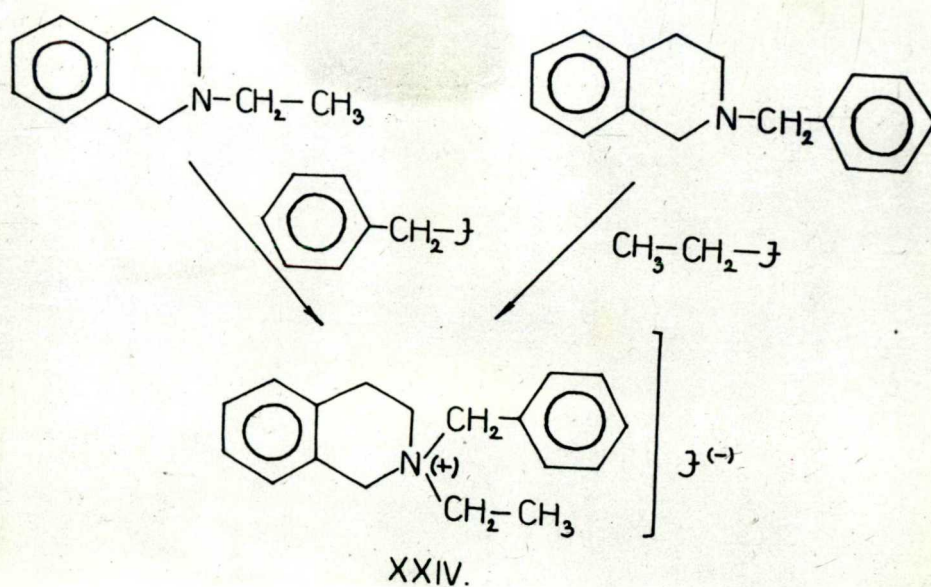


Mindhárom reakció során ugyanazt a végterméket kapták. Hasonlóan azonos végterméket nyertek a benzil-metil-allil-p-tolil-ammoniumjodid /XXIII/ következő

három reakció útján történő előállítása során is:



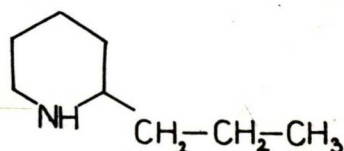
Próbálkozások történtek nitrogénen sztereo-izomer vegyületek nyerésére a tetrahydro-kinolin- és a tetrahydro-izokinolinvázak vegyületek körében is. A nitrogénhez kapcsolódó gyűrűbe nem zárt szubsztituensek különböző sorrendben való bevitele alkalmával sok esetben úgy tűnt, hogy izomer vegyületeket nyertek, közelebbi vizsgálat azonban a két vegyületet minden esetben azonosnak mutatta. Így a két úton előállított etil-benzil-tetrahydro-izokinolinium-jodid /XXIV/ /105/, valamint a metil-allil-tetrahydro-kinolinium-jodid /XXV/ /106/ azonosnak bizonyult.



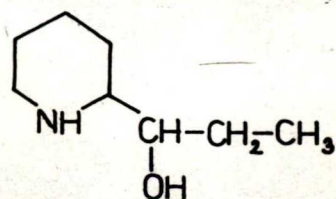
Az említett vizsgálatokon túlmenően is számos munka ismeretes /107-114/ főként Wedekind és munkatársai kutatásai nyomán, melyek a kísérleti kö-

rülmények, valamint a termelési viszonyok miatt részben nem értékelhetők, részben pedig a fenti következtetést erősítik meg.

Nagyon érdekesek M.Scholtz koniin /XXVI/ /115-117/, konhidrin /XXVII/ /118/ és más piperidinszármazékon végzett vizsgálatai. Számos tercier koniinszármazékot -- így az N-etil-koniint, N-propil-koniint, N-butil-koniint, N-izoamil-koniint benziljodiddal kvaternerezve minden esetben egymás mellett két, olvadáspontban, oldékonyságban és kristályformában különböző kvaternerszármazék keletkezett, míg ha a nitrogénen azonos két szubsztituens volt /benzil-koniin + benziljodid/, csak egy vegyületet kapott. A csoportok bevitelének a sorrendje nem közömbös a keletkezett vegyület aránya szempontjából.



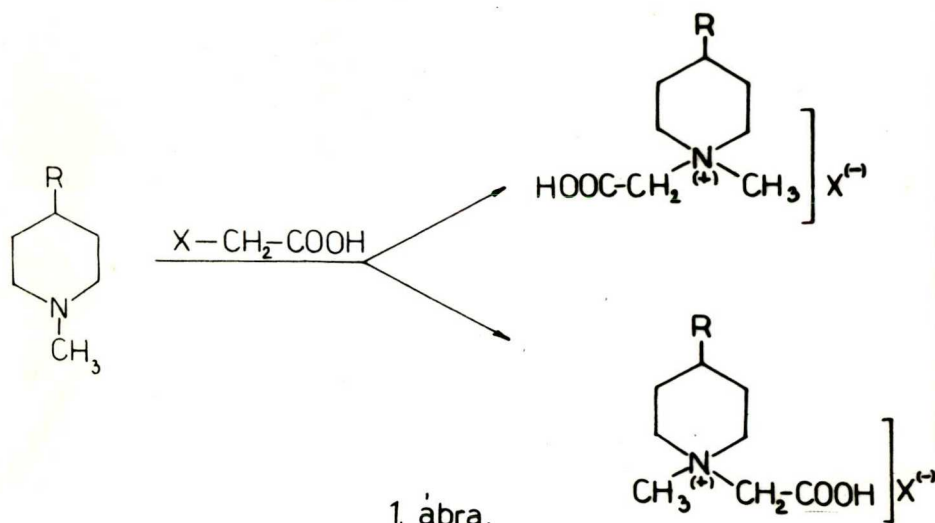
XXVI.



XXVII.

Scholtz kísérleti eredményei jól értelmezhetők a mai sztereokémiai szemléletünkkel. Azt tapasztalta, hogy etil-koniin benziljodiddal ugyanazt a két kvaterner származékot adta, mint a benzil-koniin etiljodiddal. A két vegyület fizikai tulajdonságaiban, valamint fiziológiás hatásában is jelentős különbséget mutatott. Az alacsonyabban olvadó α -módosulat /op.: 178°C / hevítésre a magasabban olvadó β -módosulattá /op.: 208°C / alakult át, míg fordított átváltozás nem volt megfigyelhető. Az $\alpha \rightarrow \beta$ átalakulás során valószínűleg a nagy gyöksúlyu benzilcsoport az energetikailag előnyösebb ekvatoriális helyzetet vette fel, míg az ekvatoriális $\rightarrow$ axiális átmenet a másik esetben érthetően nem következett be.

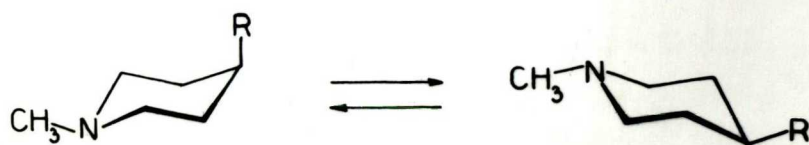
H.W.Mills és munkatársai 1927-ben 4-fenil-piperidinből és 4-hidroxi-piperidinből geometriai izomer kvaterner ammoniumsókat állítottak elő /119/. Mindkét vegyületet számos kvaternerező ágenssel kezelve, a reakciók során egymás mellett két-két izomer terméket nyertek. Az elvégzett reakciókat általánosan az 1. ábrán látható módon adhatjuk meg.



1. ábra.

A klasszikus fogalmazás szerint a két izomer vegyület egymás mellett való keletkezése úgy értelmezhető, hogy a reagáló alkil halogenid a piperidinyűrű síkja mindkét oldaláról egyenlő valószínűséggel támadhat, a létrejött kvaterner vegyületben pedig a 4-es szubsztituens miatt már cisz-transz izomériaviszony áll fenn. Mai tudásunk szerint, mely részint Hassel és munkatársai /120, 61/ elektron-diffrakciós módszerrel, Beckett, Pitzer és Spitzer termodinamikai számításokkal /122, 62/ a c-hexán vázra tett megállapításain, részint Fodor és Lestyán az N-benzoil-piperidin-4-ol-on elvégzett acilvándorlási kísérletein /123/ nyugszanak, a reakció a piperidinyűrű rugalmassága miatt szolgáltat két terméket. Az előbbieket szerint ugyanis a piperidinyűrű

tulnyomórészt szék-konformációban fordul elő, az egyik székformából a másikba való átmenet pedig már kis energiaközlés révén bekövetkezhet /121, 74/ /2.ábra/



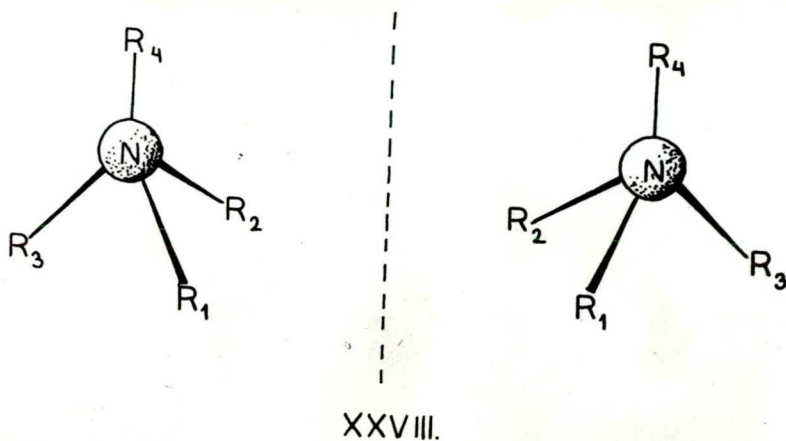
2. ábra.

Az ammoniumvegyületek térszerkezetére vonatkozó mai szemléletünk kialakulásához nagyjelentőségűek ezen klasszikus vizsgálatok. Nem érdektelen azonban megjegyezni, hogy a kutatók évtizedeken keresztül ötértékű nitrogénről beszéltek és az ammoniumvegyületek szimmetriaviszonyait öt egyenértékű vegyértékirány feltételezésével kísérelték meg értelmezni. Így C.Willgerodt /124, 125/, valamint J.Busch és E.Marsh /126/ és mások /127, 128/ az ammoniumvegyületek szerkezetét úgy képzelték el, hogy lapjával egybefordított kettős tetraéder középpontjában helyezkedik el a nitrogénatom, míg az öt szub-

sztituens a csucsokon foglal helyet. Érdekes megjegyezni, hogy a szénatom tetraéderes vegyértékorientációja elméletének a felállítója — van't Hoff — kockamodellt javasolt az ammoniumvegyületekre /129/, azonban a várt sztereoisomereket nem lehetett fel-
lelni. Hasonlóan nem bizonyult kielégítőnek az A.Bischoff által felállított piramisos elképzelés /130/ sem, mely szerint a négy szubsztituens egy piramis alapjának négy csucsán, míg a savmaradék az ötödiken foglal helyet.

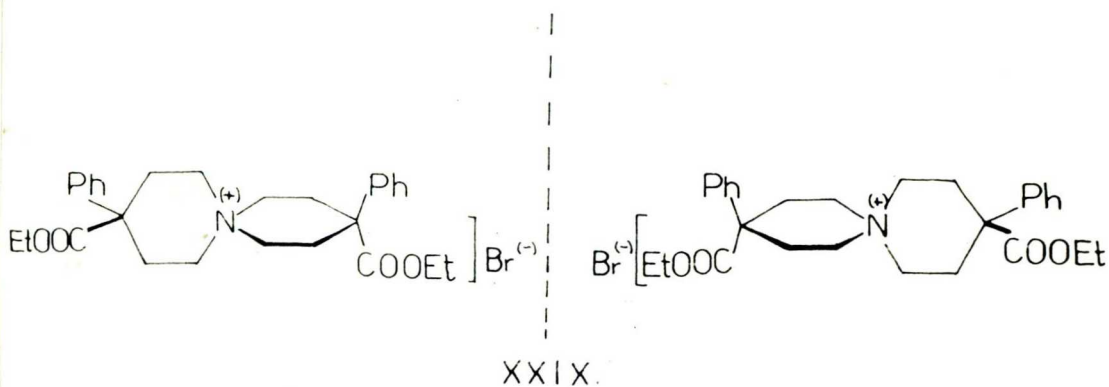
Az ammoniumvegyületek térszerkezetének mai szemléletünk szerinti helyes elképzelése A.Werner-től származik /131, 149/. Werner feltételezte, hogy az ammoniumvegyületekben a négy alkilgyök egy szabályos tetraéder csucspontjain foglal helyet, míg a nitrogénatom a tetraéder középpontjában van, a savmaradék pedig egy másik zónában ionosan kötve helyezkedik el.

Ebben az esetben a kvaterner ammoniumsóknál akkor várhatunk optikai aktivitást, ha a nitrogénatomhoz négy különböző alkilgyök kapcsolódik /XXVIII/.

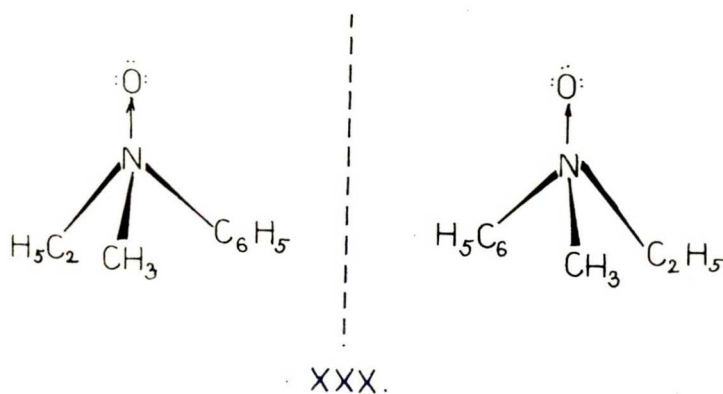


Az első optikailag aktív formában nyert ammoniumvegyület a metil-etil-izopropil-izobutil-ammoniumklorid volt. A racém vegyület vizes oldatát Le Bell Penicillium glaucummal beoltotta és a balraforgató módosulat feldusult /132, 133/. Később Pope /134, 135/ a metil-allil-fenil-benzil-ammoniumjodid mindkét optikailag aktív módosulatát kristályos formában elkészítette /+/-bróm-kámforszulfosavval történő rezolválás útján.

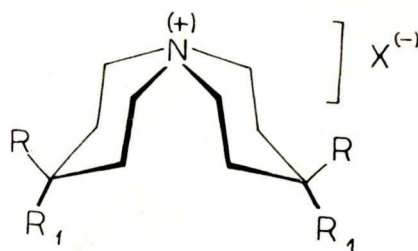
Ezt az aszimmetrikus ammoniumsók rezolválását megvalósító nagyszámu sikeres kísérlet követte /136-141/, melyek közül W.H.Mills és munkatársai spiránszerkezetű ammoniumsók rezolválására irányuló munkái /142/ /XXIX/



valamint Meisenheimer és munkatársai aktiv aminoxi-
dok /XXX/ előállítására végzett kísérletei /143-147/
különösen jelentősek.



A 4-fenil-4'-karboxietil-bisz-piperidinium-
-1,1'-spiránbromid /XXIX/ W.H.Mills és E.H.Warren
által megvalósított rezolválásából következik /142/,
hogy a spiránszerkezetű ammoniumvegyületben a nitro-
génhez kapcsolódó két gyűrű síkja a tetraéder-elmé-
letnek megfelelően, egymásra merőleges. Piramisos
vegyértékorientáció esetén a két gyűrű háztetőszerű-
en kapcsolódna és így a molekulának szimmetriasíkja
volna /XXXI/, tehát a vegyület nem lenne optikailag
aktív.



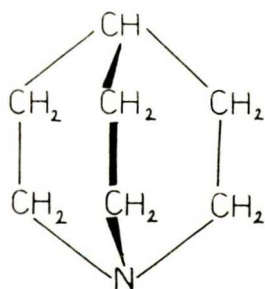
XXXI.

A fenti eredmények egyértelmű preparatív ké-
miai bizonyítékot szolgáltatottak a kvaterner nitrogén-
vegyületek tetraéderes vegyértékorientációjára. Az a-
szimmetrikus nitrogénvegyületek abszolút konfigurá-
ciójának megállapítása első ízben azonban csak év-

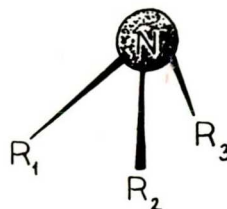
tizedekkel később, a Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Intézetében, Fodor G. és munkatársai kutatásai nyomán történt meg.

b./ A terciér nitrogénvegyületek térszerkezete,

A háromértékű nitrogént tartalmazó vegyületek szerkezetét kezdetben úgy képzeltek el, hogy a nitrogénatom három vegyértéke síkban helyezkedik el és a vegyértékirányok egymással 120° -os szöget zárnak be /148/. A kutatás kezdeti stádiumában is ismertek voltak azonban olyan tények, amelyek ennek a feltételezésnek ellentmondtak. Ismeretes ugyanis, hogy a metingyök a gyűrűs rendszerekben nitrogénatommal, a metiléngyök pedig $-NH-$ csoporttal helyettesíthető és az így létrejött gyűrűk stabil, feszültségmentes rendszerek /150/. A kinaalkaloidokban előforduló kinuklidgyűrű /XXXII/ stabilitását is a nitrogénatom piramisos vegyértékorientációjával értelmezték /151/.



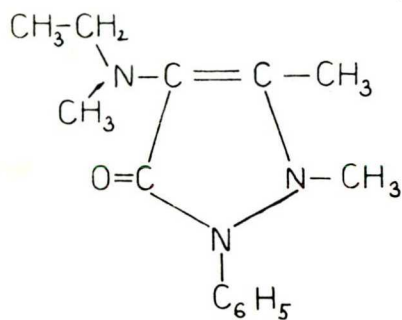
XXXII.



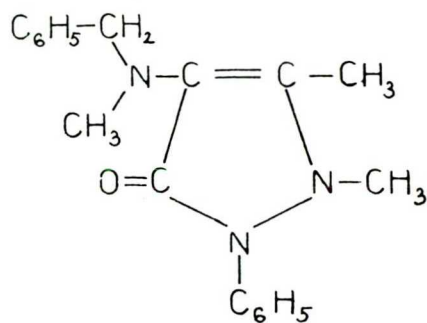
XXXIII.

A korábbi felfogás szerint a terciér nitrogénatom piramisos vegyértékirányu, vagyis a terciér nitrogénvegyület nitrogénatomját egy piramis csucspontjában képzeltek el /XXXIII/, míg a kötetlen elektronpárnak nem tulajdonítottak határozott térirányt /152, 153/. Az ammonia dipolusmomentuma /154, 155/, infravörös spektruma /156-158/, Raman-spektruma /159/, valamint a szilárd ammonia kristályszerkezete /160, 161/ erre utalt. Ismeretes, hogy az NH_3 , NH_2CH_3 , $\text{NH}/\text{CH}_3/2$, $\text{N}/\text{CH}_3/3$ sorban a dipolusmomentum-érték csökken /162, 163/. Ez az ammonia-piramis ellaposodásával magyarázható, mely a metilgyökök térkitöltése miatt következik be.

A legkülönbözőbb terciér aminoknál megkísérelt rezolválási kísérletek hosszú ideig sikertelenek maradtak /164, 165, 166/. Több esetben a terciér vegyület aszimmetrikus savval képzett sója az egymást követő átkristályosítások során optikai forgatóképességváltozást mutatott, ami az antipódok elkülönülésére utalt, a felszabadított amin azonban nem mutatott optikai forgatóképességet. Ezt tapasztalta pl. Wedekind és Klatte /167/ az 1-fenil-2,3-dimetil-4-metiletilamino-5-pirazolon /XXXIV/ és az 1-fenil-2,3-dimetil-4-metilbenzilamino-5-pirazolon /XXXV/ d-kámfor-10-szulfosavas és d-3-brómkámfor-8-szulfosavas sóinál.

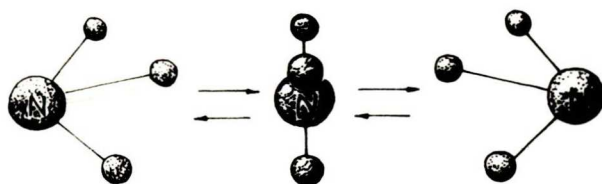


XXXIV.



XXXV.

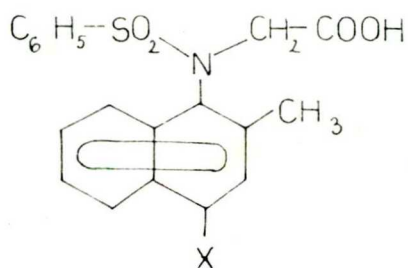
Ezen és hasonló sikertelen rezolválási kísérleteket Meisenheimer úgy értelmezett /166, 168/, hogy a terciér nitrogénatom szubsztituensei már kis energiaközlés hatására átrendezhetnek a planáris formán át, tükörképi módosulatukba /3. ábra/.



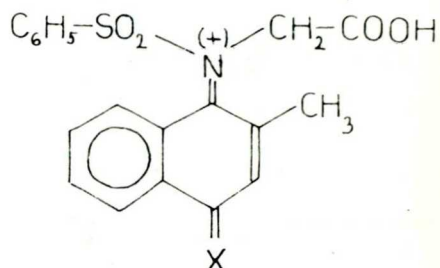
3 ábra.

Ezt az átrezgést az ammoniamolekula abszorpciós spektrumának dublett szerkezete is alátámasztja /158, 169, 172/. A nitrogénatomon helyet foglaló szubsztituensek sikon való átrezgéséhez szükséges energiaértéket kiszámítva, hidrogénatomra 6-11 k cal/mol-nak találták /171-173/, míg szobahőmérsékleten a sikeres rezolváláshoz a ΔE értéknek nagyobbak kellene lennie 25 k cal/mol-nál. Így érthető az ilyen típusu vegyületekkel sikertelenül megkísérelt rezolválási kísérletek nagy száma.

A nitrogénvegyületek racemizációja szempontjából különös figyelemre tarthat számot Roger Adams és munkatársainak "Restricted Rotation in Aryl Amines" c. sorozata /170, 174/. Az 1954-ben közölt XVII. közleményükben pl. az optikailag aktív N-benzolszulfonil-N-karboximetil-1-amino-2-metil-naftalin /XXXVI/ racemizációsebességét vizsgálták különböző 4-es helyzetű szubsztituens esetén. Dimetil-formamid oldatban 118°C-on elvégzett racemizációs kísérletekből kitűnt, hogy a vegyületek félracemizációs ideje a 4-es helyzetű X-szubsztituens függvényeként az $\text{NH}_2 > \text{OH} > \text{H} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{NO}_2$ sorrendben 9,7 : 8,7 : 4,9 : 3,8 : 3,7 : 0,42 óra. A tanulmányozott vegyületek félracemizációs időinek összevetéséből látható,



XXXVI.



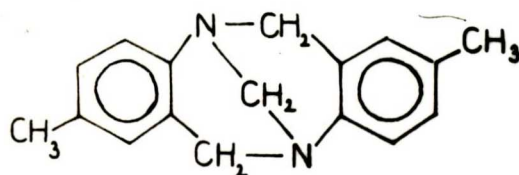
XXXVII.

hogy p-helyzetű H-hez viszonyítva elektronvonzó szubsztituensek csökkentik, míg elektronszívó szubsztituensek növelik a vegyületek optikai stabilitását. Ez a kísérleti tény — ha figyelembe vesszük, hogy a racemizáció a /XXXVIII/ kinoniális formán át fut — fényesen bizonyítja ezen vegyületek optikai stabilitásában a nitrogénatom kötetlen elektronszívójának a szerepét. Roger Adams és munkatársainak eredményeiből egyértelműen következik, hogy a nitrogénvegyületek optikai stabilitásában mind a szterikus, mind az elektrosztatikus tényezőknek jelentőségük van.

Az elektrosztatikus erők szerepét az ammoniumsók racemizációjában Wedekind és munkatársai már 1908-ban megfigyelték /176/. A d-metil-propil-fenil-

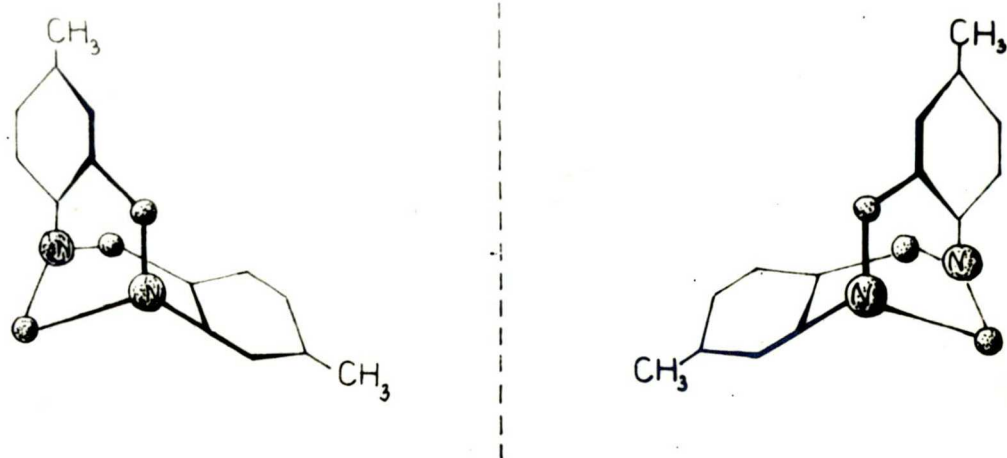
-benzil-ammonium halogenidek racemizációs sebességét 25°C-on vizsgálva $\text{Cl} : \text{Br} : \text{J} = 1 : 5 : 25$ konstansokat kaptak, míg a nitrátok, fluoridek ilyen körülmények között optikailag stabilak. Hasonlóan megállapították a nitrogénhez kapcsolódó alkilgyök szerepét is. Ha a molekulában benzil- vagy allilgyök volt, nagy racemizációs sebességet kaptak. Megállapították, hogy az elágazó alkilgyököt tartalmazó ammoniumsó gyorsabban racemizálódik, mint a normál láncot tartalmazó /177/.

Az első tercier amin, melyet tükörképi módosulatokra sikerült bontani, az u.n. Troeger-bázis volt /XXXVIII/. Prelog és Wieland 1944-ben /178/ tejcukron való adszorpció útján optikailag aktív formában nyerte ezt az aszimmetriásan szubsztituált di-tercier amint.



XXXVIII.

Az optikailag aktív módosulatok stabilitása itt azért áll fenn, mivel mindkét tercier nitrogénatom mindhárom vegyértékével merevitett gyűrűrendszerbe van zárva és így a szubsztituensek sikron való átrendezése, tehát a racemizáció akadályozott.



XXXVIII.

A Troeger-bázis aszimmetrikus szerkezete azonban úgy is elképzelhető, ha a két nitrogénatom egy-egy piramis csúcsponáján, a három különböző szubsztituens pedig a piramis alapján foglal helyet /179/.

Az előbbi igen lényeges felfedezésből nem következtethetünk a nitrogénatom kötetlen elektronpárjának a helyzetére sem. Az elektronpár elvileg mind gömbszimmetrikus eloszlása, mind tetraedrikusan irányított lehet.

c./ A terciér aminok konfiguratív stabilitása.

A terciér nitrogénatom elektronszerkezetéről alkotott klasszikus felfogás szerint a három szubsztituens kötése a nitrogénatom p-elektronjaiból képződik, míg a kötetlen elektronpárt a 2s tartomány kompenzált spinű elektronjai alkotják. Ebből következik, hogy a kötetlen elektronpár gömbszimmetrikus eloszlású, tehát nem képvisel határozott térirányt.

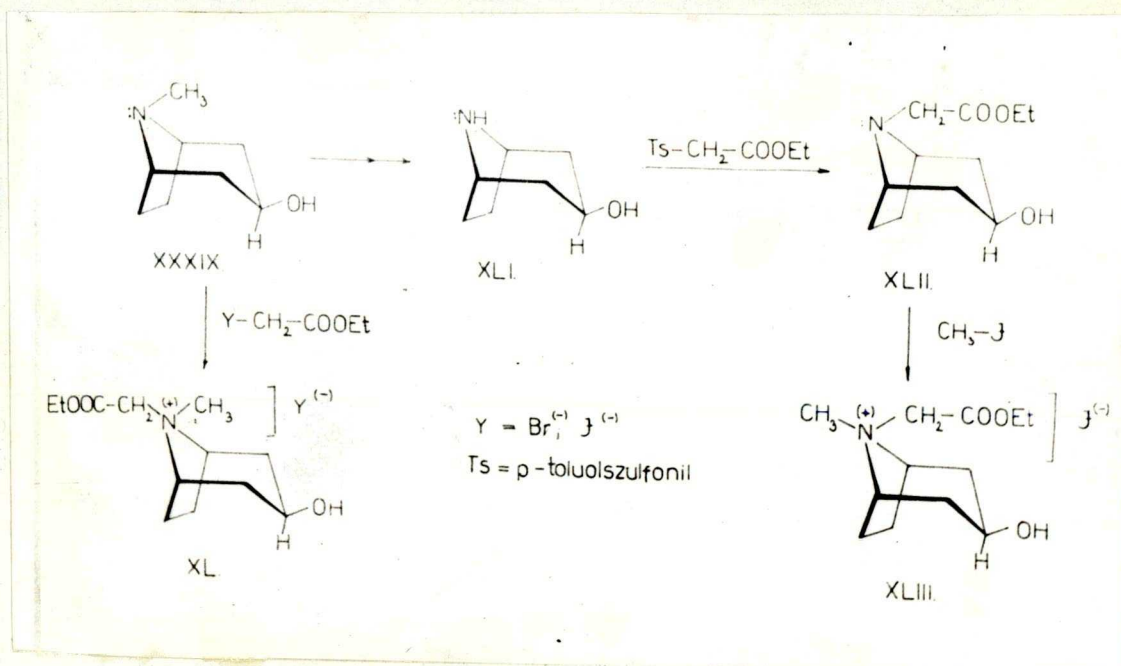
Ezzel ellentétes eredményre jutott később G.G.Hall és Lennard-Jones /180/, valamint Pople /181/, akik kvantummechanikai számítások útján megállapították, hogy mind az ammoniában, mind az ammonia szerves származékaiban a nitrogénatom tetraéderez vegyértékorientációval rendelkezik. Tehát már a terciér nitrogénvegyületekben hibridizált állapotban van a nitrogén a szénatom sp^3 hibridizációjához hasonlóan. Az ammonia dipolusmomentuma $\mu = 1,46$ D/ pontosan megegyezik a tetraéderez vegyértékorientációt alapul vevő kvantummechanikai számítás útján nyert értékkel, de eltér a piramisos vegyértékirányokat feltételező számítás alapján nyert értéktől.

A terciér nitrogénatom elektronpárjainak hibrid állapotát a preparatív szerves kémia eszközeivel elsősorban a Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Intézetében Fodor G., Koczka K. és Lestyán J. igazolták /182, 183/ 1952-ben. A ψ -tropint /XXXIX/

bromecetsav-etilészterrel vagy jódecetsav-etilészterrel kvaternerezve, mindkét esetben közel kvantitatív termeléssel egyetlen kvaterner sót nyertek /XL/. A nitrogénen sztereoizomer kvaterner tropinszármazékot sikerült elkészíteni a metil- és a karboximetil-csoportok fordított sorrendben való bevitelével. A Ψ -tropinból /XXXIX/ elkészítették a nor- Ψ -tropint /XLI/, majd ebből tozilglükolsavészterrel szelektíven N-karbetoximetil-nor- Ψ -tropint /XLII/ nyertek. Az N-karbetoximetil-nor- Ψ -tropint metiljodiddal kezelve kapott kvaterner só /XLIII/ nem volt azonos a /XL/-vel. A kísérletsorból következik, hogy a két kvaterner vegyület /XL és XLIII/ csak a nitrogénen levő metil- és karbetoximetil-csoport térhelyzetében különbözhet.

Tehát a Ψ -tropinban a nitrogénen helyet foglaló N-CH₃ csoport az elvileg lehetséges két térhelyzet /XLIV, XLV/ közül már tercier fokon csak az egyiket foglalja el, a kötetlen elektrópár pedig a második vegyértékirányban található.

Az előbbi megállapítást igazoló reakciósor-
ról /XXXIX - XLIII/ áttekintést nyújt a 8. ábra:

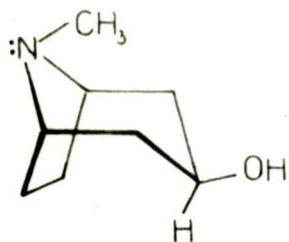


8. ábra

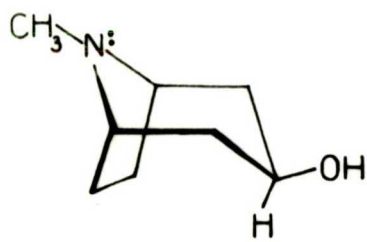
Polarizációs vizsgálatokkal ujabban M.Aroney és R.J.W.Le Fèvre azt is kimutatta /184, 185/, hogy a N-atom kötetlen elektrópárjának a térszükséglete közelítőleg megegyezik a metilcsoport térigényével.

Ugyancsak egyféle kvaterner só /XLVI/ nyertek a tropin jódecetsavetilészterrel történt kvaternerezése során. Ezzel kikapcsolták azt a felmerült tévedést, hogy a ψ -tropin nitrogénhez térben közeli 3-as helyzetű hidroxilcsoportja akadályozza meg az alkilgyök piperidingyűrű felőli közeledését. Ezt különben Sixma és munkatársai /186/, valamint

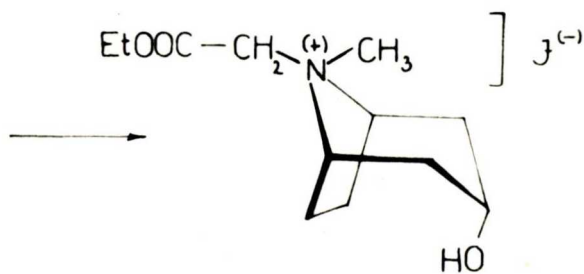
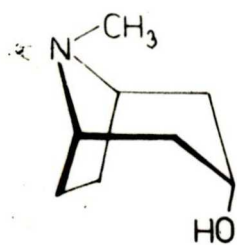
Hromatka /187/ tropinészterek szappanosítási sebességére vonatkozó vizsgálataiból is következik.



XLIV.

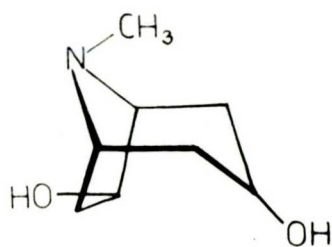


XLV.



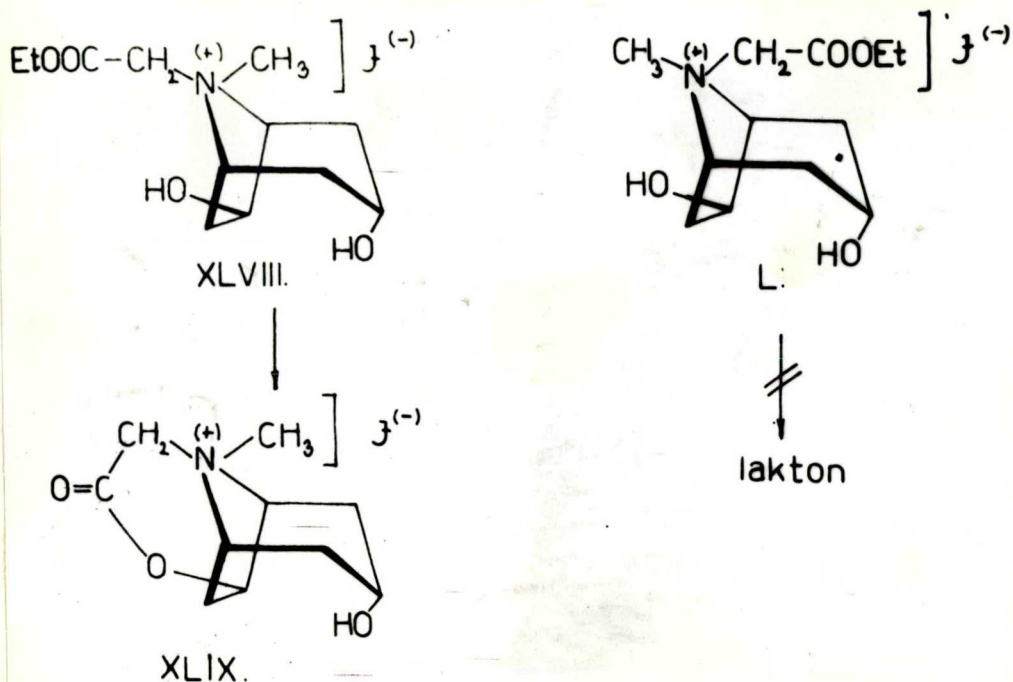
XL VI.

A konfiguratív stabilitás jelenségét Fodor G. akadémikus és munkatársai számos tropánszármazék esetén igazolták. Sikerült a tercier nitrogénatomon helyet foglaló gyűrűbe nem zárt szubsztituens tér-orientációját is meghatározniuk.



XLVII.

Igy a 3 α -6 β -dihidroxi-tropánt /XLVII/ jódecsav-etilészterrel kvaternerezve nyert termék /XLVIII/ laktonsót /XLIX/ adott, míg a nitrogénen helyet foglaló szubsztituensek fordított sorrendben való bevitelével nyert kvaterner származékból /L/ lakton nem volt nyerhető /188, 189/.



Ezen reakciósorból egyértelműen következik a nitrogénatom abszolút konfigurációja.

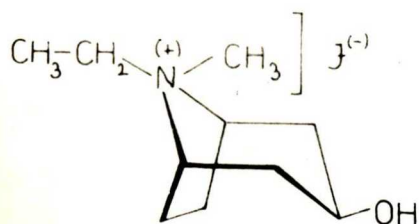
Kovács, Fodor és Halmos hasonló módszerrel határozták meg /190/ néhány ecgoninolszármazék konfigurációját. Meg kell jegyezni, hogy ezek voltak az első olyan vegyületek, melyek egyetlen aszimmetrikus tercier nitrogént tartalmaztak stabil konfigurációban és a konfigurációjukat is sikerült tisztázni.

A Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Intézetében 1952-ben megindult és több összefoglaló jellegű munkában publikált /191-200/ nitrogéntérkémi kutatások ezen eredményeit több kutató hasonló munkája a későbbiekben alátámasztotta. Hasonló eredményre jutott a tropánszármazékok területén az ame-

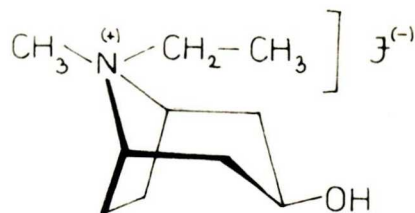
rikai Findlay /201/, a német Zeile és Schulz /202/, valamint ujabban a svájci Lindenmann /203/.

Closs 1959-ben közölt munkájában /204/ a tropánszármazékok atommag-mágneses rezonanciaspektruma alapján kritika alá veszi a fenti kutatók szelektív kvaternerezési reakció alapján levont azon következtetését, hogy a tercier tropánszármazékokban a nitrogénhez kapcsolódó gyűrűbe nem zárt szubsztituens axiális térhelyzetű a piperidingyűrűhöz viszonyítva. A tropán deuterohaloidok atommag-mágneses rezonanciaspektrumát vizsgálva, az ekvatoriális $N-CH_3$ csoportot tartja valószínűbbnek. Erre a véleményre jut modellvizsgálat alapján is, ellentétben a konformációs analízis általános alapelvei alapján levont következtetéssel, mely szerint az endometilén-híd miatt axiális $N-CH_3$ csoport lenne valószínű.

Closs szerint a ψ -tropin etilezésével fő-tömegben /LI/, míg az N-etil- ψ -nor-tropin metilezésével fő-tömegben /LII/ képződik, de mellette az



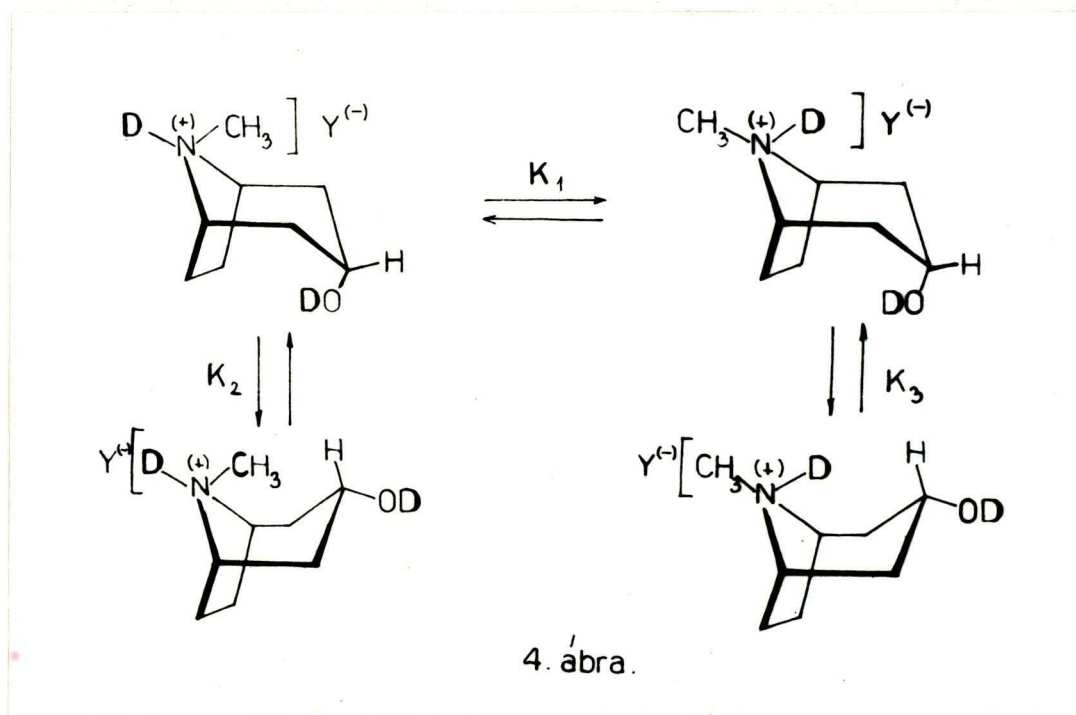
LI.



LII.

atommag-mágneses rezonanciaspektrum alapján mindig fellelhető a másik izomer is.

A tropin deuterohaloidok esetén a következő egyensúlyt tételezi fel /4. ábra/:



ahol az ekvatoriális N-CH₃ csoportnak tulajdonít nagyobb valószínűséget.

d./ A kodein konfigurativ stabilitásának igazolása.

A tercier nitrogénatom konfigurativ stabilitásának vizsgálatát a morfinalkaloidok körében Koczka Károly kandidátussal 1957-ben kezdtük meg. Még ezé-
ben sikerült a morfinváz N-CH₃ csoportjának konfigu-
rativ stabilitását igazolnunk /30-33, 205/. A mor-
finváz sztereokémiájára vonatkozó ismereteinket a

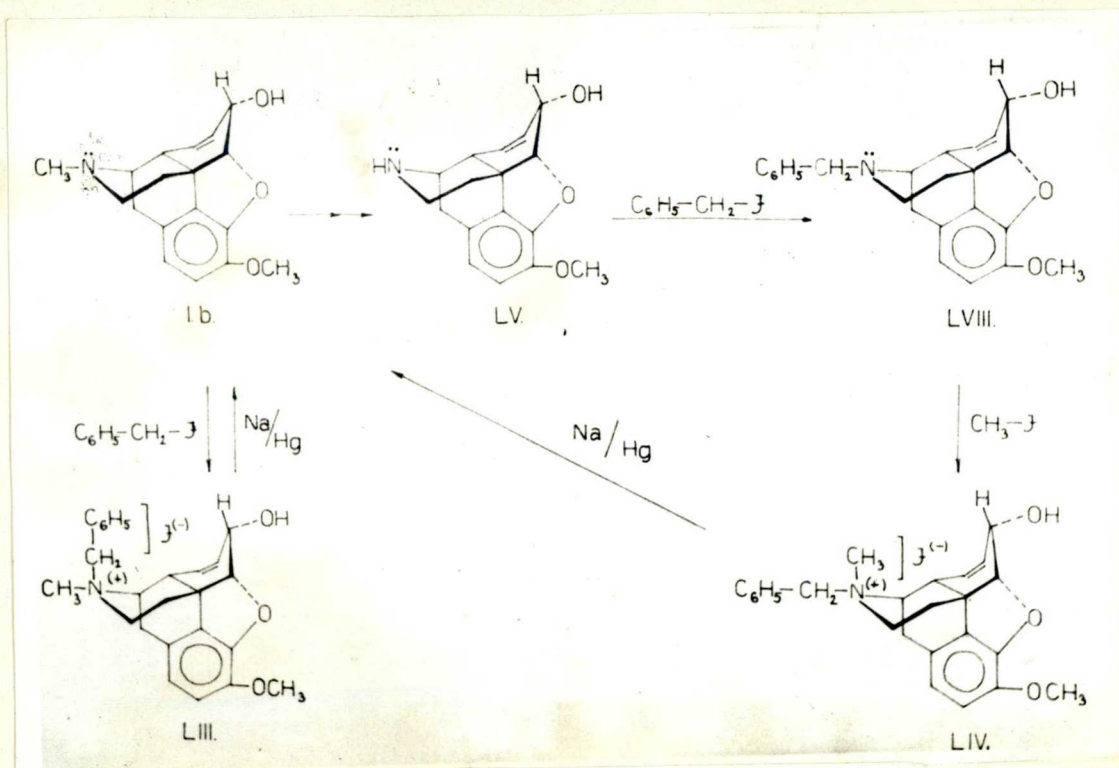


II. pontban összegeztem. Itt csupán az elvégzett kísérleti munka rövid ismertetését adom meg.

Modellvegyületnek a morfin /I.a/ fenolos hidroxilcsoportján metilezett származékát, a kodeint /I.b/ választottuk. A kvaternerező ágens megválasztásánál szem előtt kellett tartanunk azt a tényt, hogy az igen bonyolult kodeinmolekula nagyon érzékeny és a kémiai reakciók során könnyen szenvedhet nemkívánatos változást. Mivel a morfin alkaloidok körében ismeretes több reakció, mely a piperidingyűrű felnyílásával jár és az érzékeny molekula más megváltozásával is számolhatunk, a két uton — tehát a "direkt" és "fordított" kvaternerezéssel — nyert két kvaterner termék különbözősége nem vehető teljes bizonyítéknak, hogy a konfiguratív stabilitás ténye fennáll.

Ezt figyelembevéve, kvaternerező ágens gyanánt a benziljodidot választottuk. Általánosan ismert ugyanis, hogy a benzilcsoport hidrogenolízissel könnyen eltávolítható a nitrogénről. A kvaterner termék hidrogenolízisével a benzilcsoport eltávolítása során a kodein visszanyerése a bizonyított, hogy a molekulában a kísérletek folyamán nem történt gyűrűfelnyílás, vagy más nemkívánatos reakció.

Az elvégzett kísérletekről áttekintést nyújt az 5. ábra.



5. ábra

A "direkt" kvaterner származék, vagyis a kodein-N-benziljodid /LIII/ elkészítése a szokásos kvaternerezési eljárással történt. Kodeinbázist /I.b/ kloroformos közegben benziljodid felesleggel visszafolyáson tartottam. A kapott vegyületet analízis alapján, valamint hidrogenolízissel, kodeinre való visszavezetéssel identifikáltuk.

A kodein-N-benziljodid /LIII/ vizből két molekula kristályvizzel kristályosodott. Nagyon érdekes, hogy vizből való kristályosítás során, ha az oldatot szobahőmérsékletre lassan hagyjuk lehűlni, úgy nem kapunk kristályos terméket, hanem a kodein-N-benziljodid

/LIII/ olajos cseppek formájában válik ki. Kristályos anyagot úgy nyerhetünk, ha a forró vizes oldatot tartalmazó Erlenmeyer-lombikot jeges vízbe állítva, hagyjuk kristályosodni.

A kodein-N-benziljodid kristályvizét szárításra elveszti. Egy kristályvizes, valamint vízmentes formában is identifikáltuk analízis alapján.

Cherbuliez szerint /206/ elvégeztem az /LIII/ vegyület hidrogenolízisét. A nátriumamalgámmal végbevitt hidrogenolízis kodeinbázist /I.b/ szolgáltatott. A kodeinbázis identifikálása először papirkromatografikus úton történt meg. Whatman No. 4 papíron leszálló futtatást alkalmazva, n-butanol:kloroform:víz 3:1:1 rendszerben az R_f értékek nem voltak egyértelműen értékelhetők, míg ugyanaz a rendszer pH 5 oldattal pufferolt papír használata esetén megfelelőnek bizonyult. Később a preparatív méretben elvégzett hidrogenolízis során a kodein identifikálását kristályos alakban olvadáspont és keverési olvadáspont meghatározásával is elvégeztem.

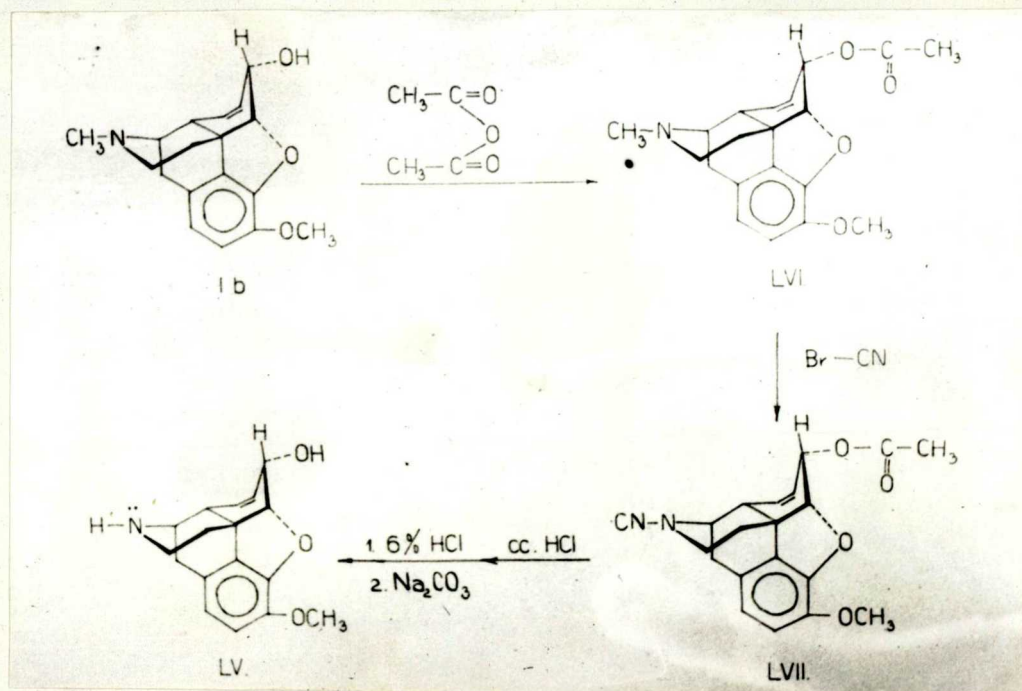
A "fordított" kvaternerszármazék, tehát az N-benzil-nor-kodein-metajodid /LIV/ elkészítéséhez kiindulóanyag gyanánt nor-kodein /LV/ szükséges. A nor-kodein kodeinből készíthető el, számos ismert reakció segítségével. Diels és Fischer /207/ kodein-N-oxid káliumkromáttal való oxidálásával nyert nor-kodeint. Alkalmazható a tercier aminok dezalkilálá-

sára általánosan használt /208, 209/ Diels-féle lebontás is, melyet kodeinre is kidolgoztak /210/. Jobb Speyer és Walther módszere /211/, mely szerint kodeinből salétromsavas kezeléssel N-nitrózó-nor-kodeint készítenek el, majd az N-nitrózó-kodeint hig sósavval melegítve, nor-kodeinhez jutnak.

Jelen esetben a Braun által leírt nor-kodein készítést /212-214/ alkalmaztam, kevés módosítással. Ezen eljárás szerint a kodein ecetsavanhidriddel való kezelésével nyert acetilkodeint /LVI/ kloroformos közegben brómcianál kezeljük. Így N-CN-acetil-nor-kodeint /LVII/ nyerünk. Koncentrált sósavval vízfürdőn feloldódásig, majd további öt percig való melegítéssel eltávolítjuk a védő acetylcsoportot. Külön folyamatban végezzük el a ciáncsoport hidrolízisét vízfürdőn, 6 %-os sósavval, 10 óra alatt. Nem érdektelen megjegyezni, hogy a két savas hidrolitikus folyamat egy műveletben megkísérelt elvégzése nem járt sikerrel.

Az előbbi reakció során nor-kodein-hidrokloridot kapunk, melyből a nor-kodein bázist /LV/ a szokásos módon Na_2CO_3 -tal való kezeléssel szabadítjuk fel. Acetonból átkristályosítva a nor-kodein bázis a kiindulási kodeinre számítva, 35-40 %-os termeléssel nyerhető, tiszta fehér tűs kristályok formájában.

A nor-kodein /LV/ előállítását a 6. ábra szemlélteti.



6. ábra

Mivel az N-alkil-nor-kodein származékok fiziológias hatás szempontjából érdekes vegyületek, számos képviselőjüket elkészítették /215-221/. Az N-allil-nor-kodein és más β - γ -telítetlen nor-kodein-származékok morfin antagonistának bizonyultak /218, 222/.

A kodein-N-benzil-jodidot /LIII/ Braun szerint állítottam elő /215/. Az LVIII. metiljodiddal való kvaternizációja a kodein-N-benzil-jodidnál a megadott kísérleti körülmények között csak szennyezett terméket

szolgáltatott. Tiszta termék volt nyerhető, ha acetont használtunk oldószer gyanánt. Az N-benzil-nor-kodeinből /LVIII/ acetonos közegben metiljodiddal nyert N-benzil-nor-kodein-metojodid /LIV/ szerkezetét analízis, valamint hidrogenolízis során nyert kodeinbázis igazolja.

A kodein /I.b/ kvaternerezésével nyert kodein-N-benzil-jodid /LIII/, valamint az N-benzil-nor-kodein /LVIII/ metilezésekor kapott N-benzil-nor-kodein-metojodid /LIV/ fizikai tulajdonságaiban lényeges eltérések mutatkoznak. Így a kodein-N-benzil-jodid olvadáspontja $176-177^{\circ}\text{C}$, optikai forgatásértéke $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -58,3^{\circ}$, míg a nitrogénen sztereoizomer N-benzil-nor-kodein-metojodid 217°C -on olvad, optikai forgatása pedig $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -118,4^{\circ}$ abszolút metanolban.

Élesen mutat a szerkezeti különbségre az a tény, hogy a kodein-N-benzil-jodid /LIII/ két molekula kristályvizzel, míg nitrogénen sztereoizomerje /LIV/ kristályviz nélkül kristályosodik. Különbség mutatkozik a vegyületek oldékonyságában, valamint kristályosodási készségében is. A két vegyület papirkromatográfiás futtatása során R_f értékükben eltérést mutat, bár a különbség nem számottevő. Hasonlóan nem jelentős a két kvaterner származék Iván J. által vizsgált /223/ farmakológiai hatásában a különbség. Iván azt találta, hogy görcsoldó hatásukban,

köhögésgátló hatásukban és toxicitásban a kísérleti hibák határain belül a két származék megegyezik.

Az elementáranalízis, valamint a hidrogenolízis során nyert kodein bázis egyértelműen igazolja, hogy a kodein-N-benziljodid és az N-benzil-nor-kodein-metojodid csak a nitrogénen helyet foglaló metil- és benzilcsoport térhelyzetében különbözik egymástól. A kvaternerezési reakciókból következik tehát, hogy a nitrogénhez kapcsolódó gyűrűbe nem zárt szubsztituens már tercier fokon határozott térhelyzetű. Ezen megállapításból következik az is, hogy a tercier nitrogénatomot a váz új aszimmetriacentrumának kell tekintenünk, ellentétben a legutóbbi időkgig fennálló nézettel, mely csak az öt aszimmetrikus szénatom jelenlétével számol /35-37/.

Ezen új megállapítás során felmerülő probléma az aszimmetrikusnak felismert N-atom abszolút konfigurációjának a kérdése. Jelen esetben a konformáció-meghatározás ekvivalens a konfiguráció tisztázásával. Eldöntendő, hogy az N-CH₃ csoport ekvatoriális vagy axiális térhelyzetet foglal-e el. A konformációs analízis általános megfontolásai /74/ és modellvizsgálat alapján megállapíthatjuk, hogy az elvileg lehetséges két térforma közül az a valószínűbb, melyben az N-CH₃ csoport ekvatoriális elhelyezkedésű /I.b/. Ezt huzza alá Mackay és Hodgkin már idézett /73/, morfin . HJ . 2H₂O kristályainak kvan-

titatív X-sugár-analizisére vonatkozó munkája is, mely szerint szilárd állapotban az $N-CH_3$ kötés iránya cisz a C_9-C_{10} kötéshez.

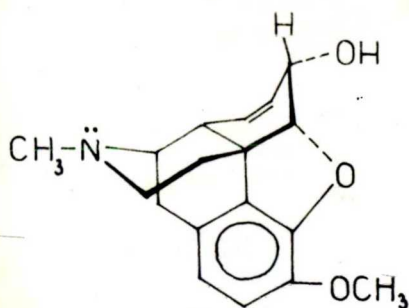
Ezt figyelembevéve, a rendszer szabatos leírására alkalmazhatjuk a Cahn-Ingold-Prelog nomenklaturát /81/, a nitrogénvegyületekre kiterjesztett formájában /90/. Ezzel kapcsolatban megjegyzem, hogy jóllehet a Cahn-Ingold-Prelog nomenklatura az aszimmetrikus rendszerek specifikációjára teljesen általános érvényű, és a szerzők mind az organikus, mind az anorganikus rendszer egyértelmű leírására javasolták, mégis -- mint ahogy arra rámutattam /90/ -- csak szórványosan találkozunk /194/ ezen jelölésmód ismert konfigurációju nitrogénatomot tartalmazó vegyületeknél történt alkalmazásával.

Az aszimmetrikus N-atom specifikációja adódik a Cahn-Ingold-Prelog által megadott definíciókból. A tercier nitrogénnél az előbbiek szerint a, b, c csoportoknak a nitrogénatomhoz kapcsolódó három szubsztituens, míg a negyedik 0 rendszámú szubsztituensnek /d/ a kötetlen elektronpár tekintendő. A stabil konfigurációval rendelkező aminok létezése megköveteli a nitrogénatom kötetlen elektronpárjának irányitottságát, mely mind a kvantummechanikai számításokból /180, 181/, mind a preparatív kémiai úton nyert bizonyítékokból /191-200/ következik.

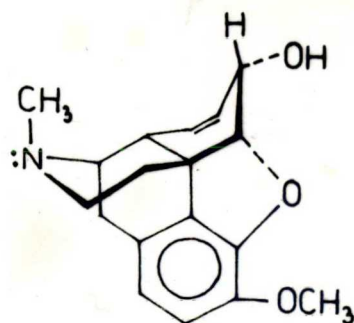
Az előbbiek alapján a természetes kodein

-- következésképpen a természetes /-/-morfin is --
5R:6S:9R:13S:14R:17S konfigurációval írható le.

A tercier N-atom konfiguratív stabilitása je-
lenségének morfin alkaloidokra való kiterjesztése
során felmerült az a gondolat, hogy nitrogénen izo-
mer kodeint állítsunk elő. E célból az előzőekben is-
mertetett hidrogenolízis folyamatát szándékoztunk
felhasználni. Kézenfekvő, hogy a lugos közegben
véghezvitt hidrogenolízis, mind az N-benzil-nor-ko-
dein-metójodid /LIV/, mind a kodein-N-benzil-jodid
/LIII/ esetén kodein /I.b/ bázist szolgáltatott, mi-
vel ilyen körülmények között a nitrogénatomon a metil-
csoport elfoglalhatja a kedvezményezett ekvatoriális
helyzetet /LIX/. Feltehető volt azonban, hogy katali-
tikus cisz addícióval /224/, mely az átmeneti állapo-
tot stabilizálja, a nitrogénen sztereoizomer kodeint
/IX/ nyerünk.



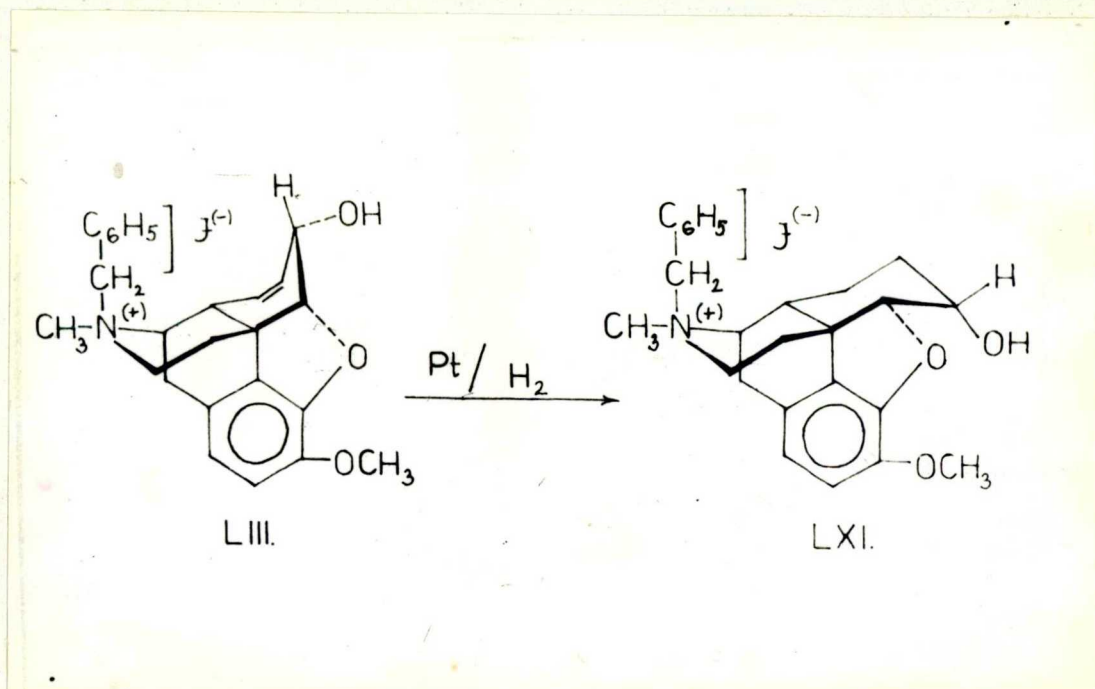
LIX.



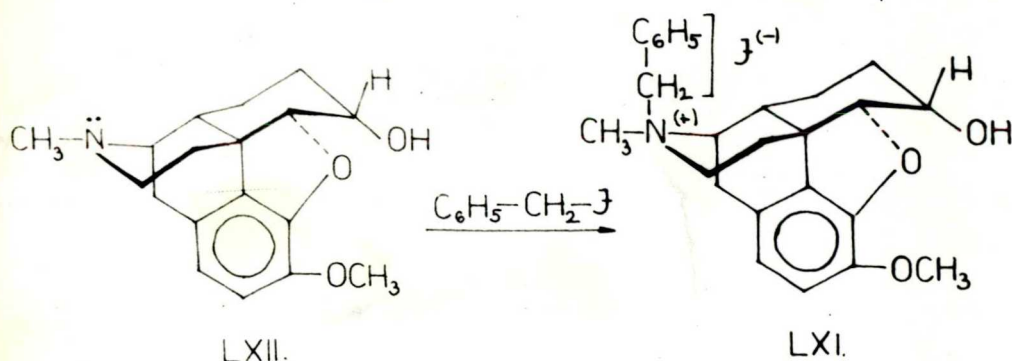
LX.

Ezen kézenfekvő megfontolásból kiindulva, megkísértem a könnyen hozzáférhető kodein-N-benziljodid /LIII/ hidrogenolizisét.

Az Adams-katalizátor segítségével szobahőmérsékleten, atmoszférikus nyomáson megkísérelt hidrogenolizis során azt tapasztaltam, hogy a benzilgyök hidrogenolizise nem következik be. A reakció során dihidro-kodein-N-benziljodid /LXI/ keletkezett.



A dihidro-kodein-N-benzil-jodidot /LXI/ elkészítettem dihidro-kodein /LXII/ benziljodiddal történő kvaternerezése során is. Az így nyert kvaterner származék azonosnak bizonyult a kodein-N-benzil-jodid /LIII/ hidrogénezésekor nyert reakciótermékkel.



tehát a benzilgyök ilyen kísérleti körülmények között nem távolítható el a nitrogénről.

A témának érdekes továbbfejlesztését ígéri azok az infravörös vizsgálatok, amelyeket Dr. Milan Horákkal /Csehszlovák Tudományos Akadémia Kémiai Kutatóintézete, Fiziko-kémiai Részleg, Prága/ közösen végzünk. Zeile és Schulz azon eredményéből /38/ kiindulva, hogy a "direkt" és a "fordított" kvaternerezéssel készült tropánszármazékok infravörös spektruma $6,74\mu$ -nál jellegzetes eltérést mutat annak megfelelően, hogy a létrejött kvaterner vegyületben az N-CH_3 csoport ekvatoriális vagy axiális térhelyzetet foglal el, érdekesnek látszik az általunk előállított, nitrogénen sztereoizomer sópárok infravörös spektrumának felvétele. Ha az említett

vegyület spektrumában is fellelhető a Zeile és Schulz által megadott helyen a jellegzetes elnyelési sáv, akkor azon túlmenően, hogy a morfin alkaloidok terciér nitrogénatomjához kapcsolódó gyűrűbe nem zárt szubsztituens térhelyzetére, preparatív eredményeink alapján nyert megállapításaink további fizikai-kémiai jellegű megerősítést nyernek, kimondhatjuk a jelenség általános érvényét is. Ez azt jelenti, hogy az eddig alkalmazott, bonyolult preparatív munkát igénylő eljárás helyett egyetlen infravörös spektrum felvételével eldönthető a nitrogénhez kapcsolódó metilgyök térorientációja.

Megjegyezni kívánom, hogy az említett különbség az általunk előállított két nitrogénen sztereoizomer tetrahydro-izokinolinvázás kvaterner származék spektrumában -- nevezetesen a karnegin-N-normál-butyl-jodid és az N-normál-butyl-szalolidin-metajodid, valamint a karnegin-N-etiljodid és az N-etil-szalolidin-metajodid esetén -- szintén fellelhető volt /239/.

IV.

AZ ELEKTROSZTATIKUS ERŐKNEK TERCIER NITROGÉNVEGYÜLETEK KONFIGURATIV STABILITÁSÁRA GYAKOROLT HATÁSÁNAK TANULMÁNYOZÁSA

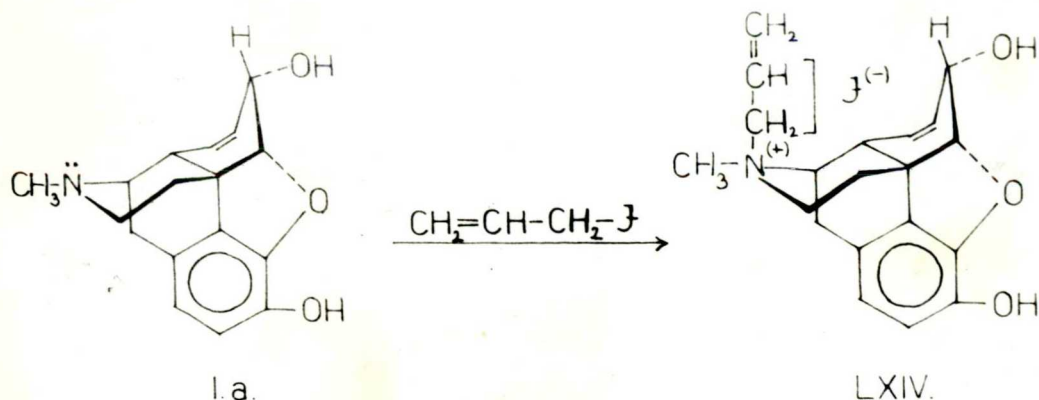
A nitrogénvegyületek racemizációs elméletének rövid áttekintése kapcsán említést tettem Roger Adams és munkatársainak vizsgálatairól /174/. A 4-es helyzetben szubsztituált N-benzolszulfonil-N-karboximetil-1-amino-2-metil-naftalin származékok /XXXVI/ racemizációsebességének vizsgálata során kitűnt, hogy a megvizsgált vegyületek félracemizációs ideje a 4-es helyzetű szubsztituens elektrosztatikus hatásának a függvénye. A kísérleti eredmények értékelésére az előzőkben már kitértem.

Kézenfekvőnek látszott a terciér nitrogénvegyületek konfigurativ stabilitásának megállapítására végzett kutatásaink kapcsán vizsgálatainkat az elektrosztatikus erők hatásának megvizsgálására kiterjeszteni. Feltehető volt ugyanis, hogy a konfigurativ stabilitás jelenségének fennállásában a sztérikus tényezők mellett elektrosztatikus erők is szerepet játszanak.

Modellvegyület gyanánt a morfint /I.a/ és az N-allil-nor-morfint /LXIII/ választottuk. Mindkét vegyület jelentőségét és fiziológiás hatását az előzőkben már megadtam. Az elvégzett vizsgálatokat a kö-

vetkezőkben lehet röviden összefoglalni.

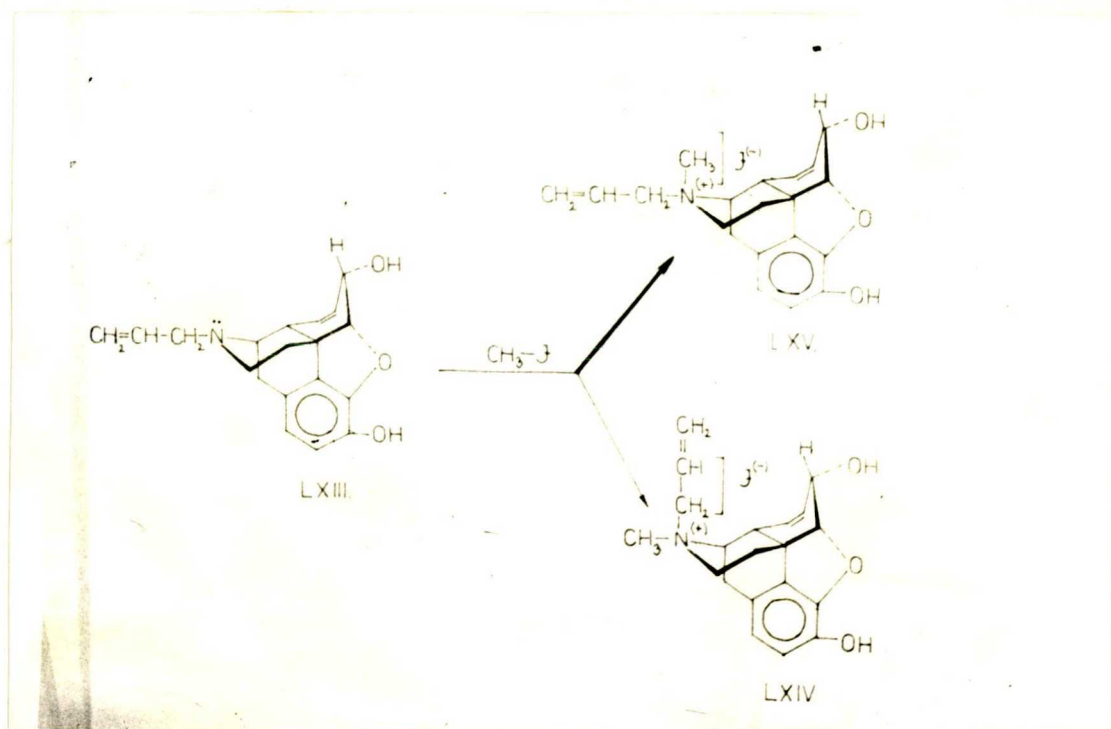
A morfint /I.a./ allil-jodiddal kvaternerezve jó termeléssel egységes termék gyanánt minden esetben csak morfin-N-allil-jodid . $1H_2O$ -t /LXIV/ nyer-
tem.



A nitrogénen sztereoizomer N-allil-nor-morfin-metajodid /LXV/ a fordított kvaternerezés módszerével volt elkészíthető. N-allil-nor-morfinból /LXIII/ indultunk ki és ezt metanolban az oldat forráspontján metiljodiddal kvaternerezve, főtermék gyanánt N-allil-nor-morfin-metajodidot /LXV/ nyertünk. A vegyület olvadáspontja $252^{\circ}C$ volt. Kristálylapok formájában kristályosodik vízből. A reakció

azonban -- mint ahogy az a 7. ábrából kitűnik -- nem bizonyult sztereospecifikusnak.

Az N-allil-nor-morfin /LXIII/ metiljodiddal való kvaternerezése során a főtömegben keletkező N-allil-nor-morfin-metajodid /LXV/ mellett /op.: 252°C/ a nitrogénen sztereoizomer morfin-N-allil-jodid /LXIV/ is keletkezett /op.: 231°C/. A melléktermékként keletkező morfin-N-alliljodid /LXIV/ a reakci-termék vízből való kristályosítása során a lapok formájában kiváló N-allil-nor-morfin-metajodid /LXV/ anyagugyjából tús kristályok alakjában volt izolálható.



7. ábra

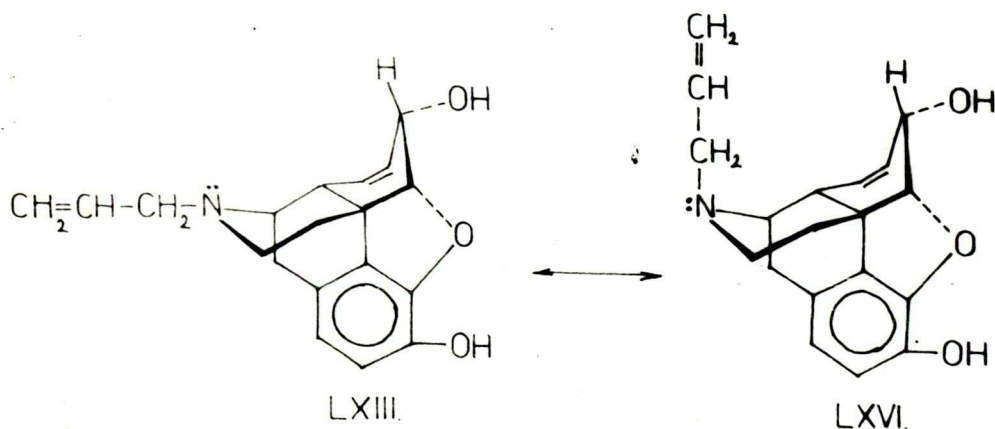
A két nitrogénen sztereoizomer kvaterner származék különbözőségét a lényegesen eltérő fizikai ál-

landóik igazolják. A jelentősen különböző olvadásponton és kristályformán tulmenően jellegzetes az a tény, hogy a morfin-N-allil-jodid /LXIV/ egy kristályvizzel kristályosodik, míg az N-allil-nor-morfin-metojodid /LXV/ azonos körülmények között nem képez kristályvizes formát.

Nem érdektelen megjegyezni, hogy hasonló jelenséget találunk -- mint az az előzőkből kitűnik -- a kodein-N-benzil-jodid /LIII/ és az N-benzil-nor-kodein-metojodid /LIV/ esetén is, ahol csak a kodein-N-benzil-jodid képzett kristályvizes formát. A két eset között párhuzamot vonva megállapítható, hogy mindkét kvaterner származék esetén, ahol kristályvizet találunk, a nagyobb gyöksúlyu szubsztituenst vittük be a nitrogénre másodszor -- tehát az előbbieik alapján igen nagy valószínűséggel "axiális" helyzetbe. Feltehető, hogy a fenti jelenség tehát a molekulaszervezet következtében lép fel.

Azt a kísérleti tényt, hogy a morfin és allil-jodid reakciója során egyetlen kvaterner termék, míg az N-allil-nor-morfin metilezése alkalmával a főtermékként keletkező nitrogénen sztereoizomer kvaternerszármazék mellett kis mennyiségben a morfin-N-allil-jodid is keletkezik -- elektrosztatikus tényezőkkel kell magyaráznunk. Igen valószínű, hogy az allil-

gyök az oka annak, hogy a nitrogénhez kapcsolódó kötetlen elektronpár elveszti határozott térorientációját, következésképpen az allilcsoport az N-allil-nor-morfinban nem foglal el egyetlen kizárólagos térhelyzetet, hanem átmeneti helyzetben van, ahol az ekvatoriális és az axiális orientáció arányát az energetikai tényezők befolyásolják; azonban egyik helyzet sem kizárólagos. Nagyon valószínű tehát a LXIII $\longrightarrow$ LXVI átmenet. Így könnyen értelmezhető a



két kvaterner termék egymás mellett való keletkezése. Ha a fennálló LXIII $\longrightarrow$ LXVI egyensúlyt közelebbről vizsgáljuk, nyilvánvalóvá válik, hogy a ke-

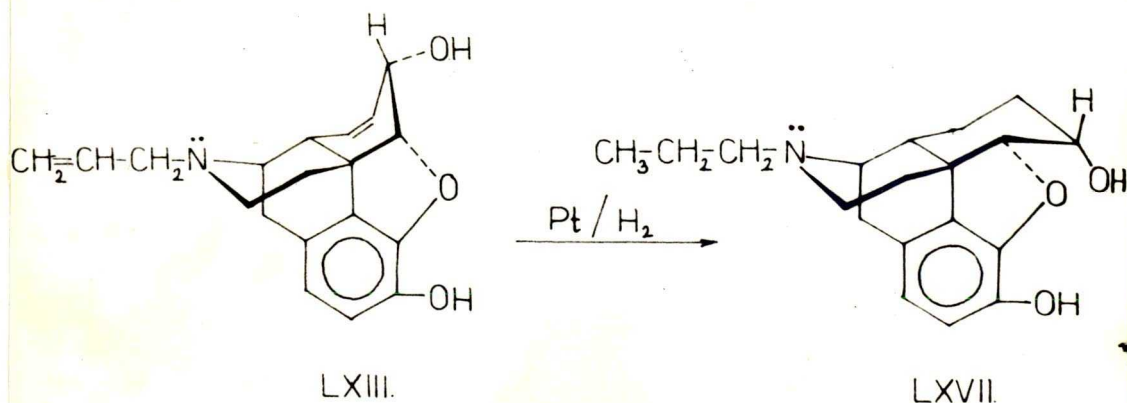
letkező termékek arányára nem közömbös a kvaternerezés hőmérséklete. Ugyanis nagyon valószínű, hogy az egyensúly a hőmérséklet emelésével a LXVI irányába tolódik el, tekintve, hogy a magasabb hőmérséklet fedezi azt az energiát, ami az allilcsoportot előnyösebb ekvatoriális helyzetéből az energiagazdagabb axiális térhelyzetbe átviszi.

Kvalitatív jellegű kísérleteink során valóban azt tapasztaltuk, hogy ha N-allil-nor-morfint /LXIII/ szobahőmérsékleten, majd metanol forrtpontján kvaternerezünk metiljodiddal, akkor a metanol forrtpontján keletkezett nagyobb mennyiségű morfin-N-allil-jodid /LXIV/, ami nyilvánvalóan a /LXVI/ konformációban levő — tehát axiális allilcsoportot tartalmazó — N-allil-nor-morfinból keletkezhetett.

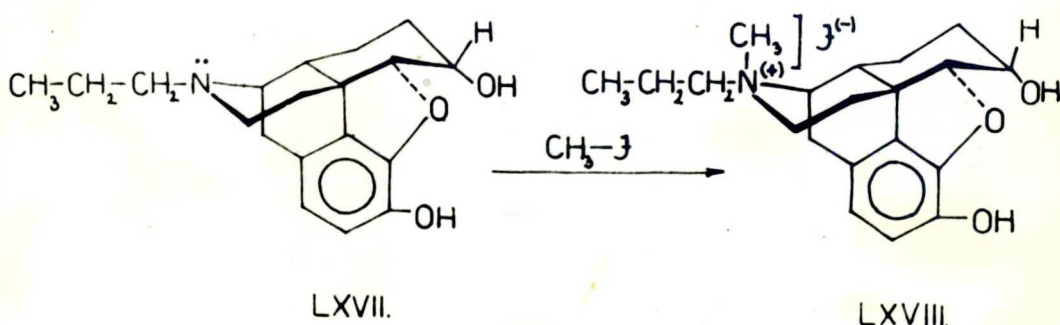
Ez a kísérleti eredmény további preparatív bizonyíték a morfin alkaloidok tercier nitrogénatomjához kapcsolódó gyűrűbe nem zárt szubsztituens ekvatoriális térhelyzetére.

Felvetődhet a kérdés: hátha a nitrogénhez kapcsolódó két alkilgyök térkitöltésében mutatkozó különbség miatt találkozunk az előbbi jelenséggel. Bár a kérdés felvetése jogos, mégis már elméleti megfontolások figyelembevételére esetén kevésbé valószínű az alapfeltevése. Ugyanis az előzőekben már ismertetett konformációs analízis alapvető feltevései alapján az várható, hogy a morfinváz metilcsoportja

ekvatoriális térhelyzetű — ennek a későbbiekben preparatív kémiai alátámasztását is adom. Még inkább valószínű, hogy a nagyobb gyöksúlyu allilcsoport is elsősorban az ekvatoriális helyzetben helyezkedik el. Ennek ellenére az N-allil-nor-morfin metilezésekor nyertünk két terméket, míg a morfin allilezése egy-
 séges kvaterner származékhoz vezetett. Az elektro-
 sztatikus tényezőket figyelmen kívül hagyva, ez csak
 úgy lenne értelmezhető, ha mind a metil-, mind az
 allilcsoport axiális térhelyzetű lenne a morfinban,
 ill. az N-allil-nor-morfinban, és az N-allil-nor-
 -morfin allilcsoportja nagyobb gyöksúlya miatt a ked-
 vezményezettebb ekvatoriális helyzetet veszi fel rész-
 ben, a csoport alapállapota viszont axiális. Ezt a
 lehetőséget a következő uton zártuk ki. N-allil-nor-
 -morfint /LXIII/ hidrogénezve, N-propil-dihidro-nor-
 -morfint /LXVII/ nyertünk. Az N-propil-dihidro-nor-



-morfin /LXVII/ metiljodiddal kvaternerezve, egységes kvaterner származékot, az N-propil-dihidro-nor-morfin-metajodidot /LXVIII/ kaptuk. A vegyület vizből kristályosodik. Op. 240°C.



Ez a reakcióút egyértelműen igazolja, hogy az N-allil-nor-morfin kvaternerezésekor kapott két termék keletkezésében elektrosztatikus erők játszottak közre, ugyanis az n-propil- és az allilgyök kb. azonos gyöksúlyu, az utóbbi esetén mégis egyetlen kvaterner termék keletkezik, mivel az allilrendszer -- a molekula hidrogénezésével megszűnt.

Joggal vetődik fel a kérdés, hogy az N-benzil-nor-kodein /LVIII/ esetében a benzilcsoport miatt szintén számolnunk kellene a nitrogénhez kapcsolódó kötetlen elektronpár irányitottságának elvesztésével.

Miért nem kaptunk mégsem az N-benzil-nor-kodein /LVIII/ metilezésekor két terméket? A válasz önként kínálkozik: ennek a benzilcsoport nagy gyöksulya az oka. A nagy gyöksulyu benzilcsoport a tercier nitrogénen érthetően ekvatoriális térhelyzetet foglal el. Itt tehát a sztérikus tényező erősebb, mint az elektrosztatikus hatás.

Az előbbi kísérletsorozat tehát egyértelműen azt bizonyítja, hogy a tercier nitrogénatom konfigurativ stabilitásának jelenségében mind az elektrosztatikus, mind a sztérikus tényezők szerepet játszanak. Az esetenként tapasztalt konfigurativ stabilitás mindig e két hatás eredőjeként jelentkezik.

V. A 14-HIDROXI-KODEINON
ÉS A 14-HIDROXI-DIHDRO-KODEINON TÉRSZERKEZETÉNEK
MEGHATÁROZÁSÁRA VÉGZETT VIZSGÁLATOK

A 14-hidroxi-kodeinon /V/ és a 14-hidroxi-dihidro-kodeinon /VI/ szerkezetére vonatkozó korábbi ismereteket a II. pont tartalmazza. Itt csupán azon vizsgálatokat szándékozom röviden ismertetni, melyeket Koczka Károly kandidátussal végeztünk /42-44, 89/ ezen vegyületek térszerkezetének felderítésére.

Vizsgálataink kiindulópontjául az előzőkben ismertetett, kodeinre vonatkozó kutatásaink eredménye szolgált, mely felvetette a tercier nitrogénatom abszolút konfigurációja meghatározásának gondolatát. A kodein esetében azonban a nitrogénatomhoz közel lévő atomokon funkciós csoport hiányában nehéz vonatkoztatási alapot találni. Kísérleteink modelljéül ezért a 14-hidroxi-kodeinont /V/ és a 14-hidroxi-dihidro-kodeinont /VI/ választottuk. Mindkét vegyület térszerkezetének a meghatározása önmagában is érdekes feladat, figyelembevéve, hogy a 14-hidroxi-dihidro-kodeinon gyógyszerként is alkalmazást nyer. Ezen túlmenően azonban nem lényegtelen az a tény, hogy ezeket a vizsgálatokat továbbvive, a morfin alkaloidok lényeges térszerkezeti problémáinak megoldására nyílik lehetőség.

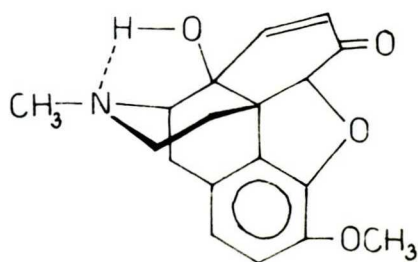
Megvizsgáltuk a 14-hidroxi-kodeinon /V/ és a 14-hidroxi-dihidro-kodeinon /VI/ molekulájában a nitrogén és a 14-es helyzetű hidroxilcsoport térhelyzetét. A 14-hidroxi-kodeinon képletében a váz 5, 6, 7, 8 és 14 helyzetű szénatomjainak koplanáris ábrázolását adtuk meg, figyelembevée D.H.R.Barton és R.Cookson ciklohexen-2-on-ra tett megállapítását /74/.

Megjegyzem, hogy a legújabb irodalmi adatok alapján ez általánosan elfogadott álláspont. Így pl. Brewster is kifejti 1959-ben közölt munkájában /235/, hogy a kondenzált c-hexen gyűrűk olyan konformációt részesítenek előnyben, ahol a c-hexén-váz 5 szénatomja közelítőleg egy síkban helyezkedik el. Ez a konformáció csak kicsit különbözik a szemi-székformától.

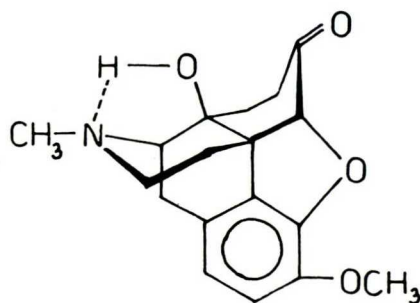
Két funkciós csoport térközelségét a preparatív szerves kémia eszközeivel a két csoport között kiépített gyűrű bizonyítja egzaktan. Jelen esetben a 14-es helyzetű hidroxilcsoport és a nitrogénatom között kiépített öt- vagy hattagu gyűrű egyértelműen bizonyítja a két funkciós csoport térközeli helyzetét.

Mindkét esetben sikertelenül próbálkoztam a szokásos uttal, nevezetesen a tercier nitrogénatomnak halogénecetsavészterrel való kvaternerezésével, majd laktonzárással. A 14-hidroxi-kodeinont klórecetsav-etilészterrel kloroformos közegben huzamosabb ideig melegítve is, a változatlan kiindulási

anyagot nyertem vissza. Ebből a kísérleti tényből arra lehetett következtetni, hogy az alkilezési reakciót a 14-es helyzetű hidroxilcsoport és a nitrogénatom között fellépő hidrogénhid gátolja. Valóban sikerült kimutatni a molekulán belüli hidrogénhidat. A Csehszlovák Tudományos Akadémia Szerves Kémiai Intézete Fiziko-kémiai Részlegében Dr. Milan Horák kérésünkre felvette a 14-hidroxi-kodeinon /V/ és a 14-hidroxi-dihidro-kodeinon /VI/ infravörös spektrumát és azt találta, hogy a 14-hidroxi-kodeinon 3377 cm^{-1} -nél, a 14-hidroxi-dihidro-kodeinon pedig 3360 cm^{-1} -nél erős abszorpciót mutat. A talált elnyelési sávok molekulán belüli hidrogénhid jelenlétét bizonyítják.

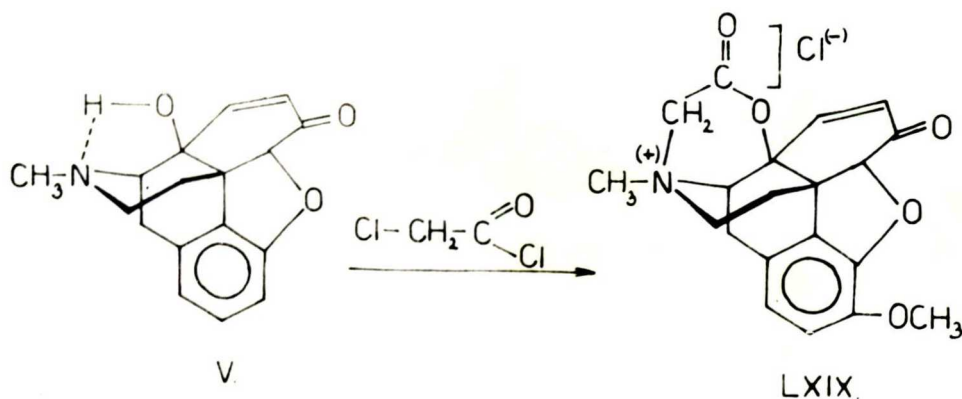


V.



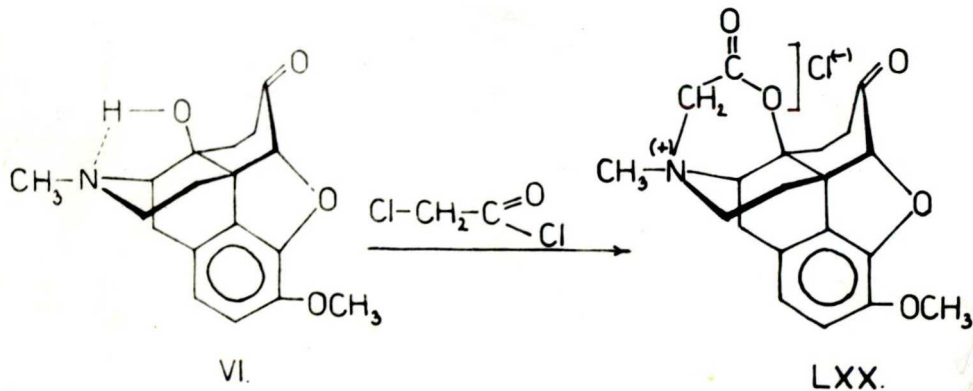
VI.

Mindkét molekula 14-es helyzetű hidroxil- és N-CH₃ csoportjának áthidalását laktonozási reakcióval klóracetil-kloriddal sikerült megvalósítanom. Ha a 14-hidroxi-kodeinon /V/ vagy a 14-hidroxi-dihidro-kodeinon /VI/ absz. kloroformos oldatát klóracetil-kloriddal kezeltem, a klóracetil-klorid hozzáöntésekor erős felmelegedés volt észlelhető. Valószínű, hogy első lépésben -- szinte pillanatszerű reakcióval -- a 14-es helyzetű hidroxilcsoport acileződött meg, majd így kikapcsolódván a gátló hidrogénhid, a molekulán belüli kvaternerezés akadály nélkül lejátszódhatott. A bázisok kloroformos oldatát klóracetil-kloriddal kezelve,



mind a 14-hidroxi-kodeinonból, mind a 14-hidroxi-dihidro-kodeinonból jól definiált laktonkloridot

nyertem /LXIX-LXX/. Ez a kísérleti tény a preparatív szerves kémia eszközeivel egyértelműen bizonyítja a



két funkciós csoport térközei helyzetét.

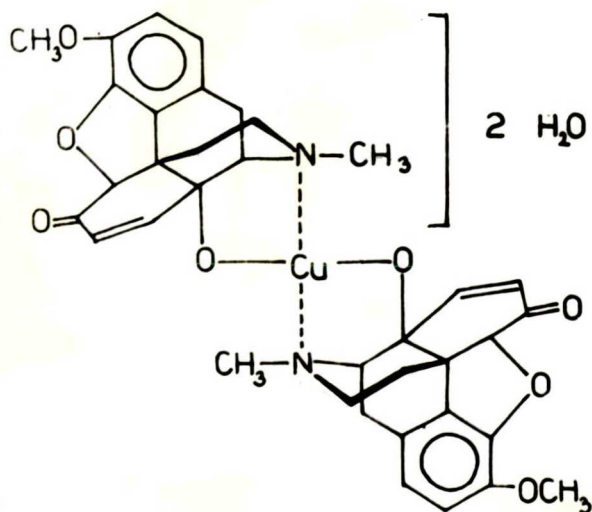
A harmadik — az előzőktől független — módszer, melynek segítségével az előbbi megállapítások további megerősítését sikerült nyerni, a rézkomplexképzési reakció volt.

Hieber és Lewy az etanolaminra vonatkozó alapvető munkáikban /225, 226/ megállapították az amino- és hidroxilcsoport együttes komplexképzésének kedvezményezettségét. A molekulán belüli funkciós csoportok cisz vagy transz elhelyezkedésének megállapítására a komplexképzés módszere, különösen az utóbbi években általános érvényű és gyakran alkalmazott eljárássá vált. Különösen a legkülönbözőbb ti-

pusu aminoalkoholok kémiája területén ismeretesek ilyen irányu munkák. Így 1960-ban Drefahl és Braun a tropanolok konformációs viszonyait tanulmányozta réz/II/kloriddal való komplexképzés segítségével /227/. Drefahl és munkatársai a kobalt/II/-kloriddal való komplexképzési reakciót is alkalmazták a 3-amino-kamfanol-2 /228/, a 2-amino-ciklohexanolok /229/ és a 2-amino-ciklo-pentanolok /230/ térkémiail viszonyainak tanulmányozására.

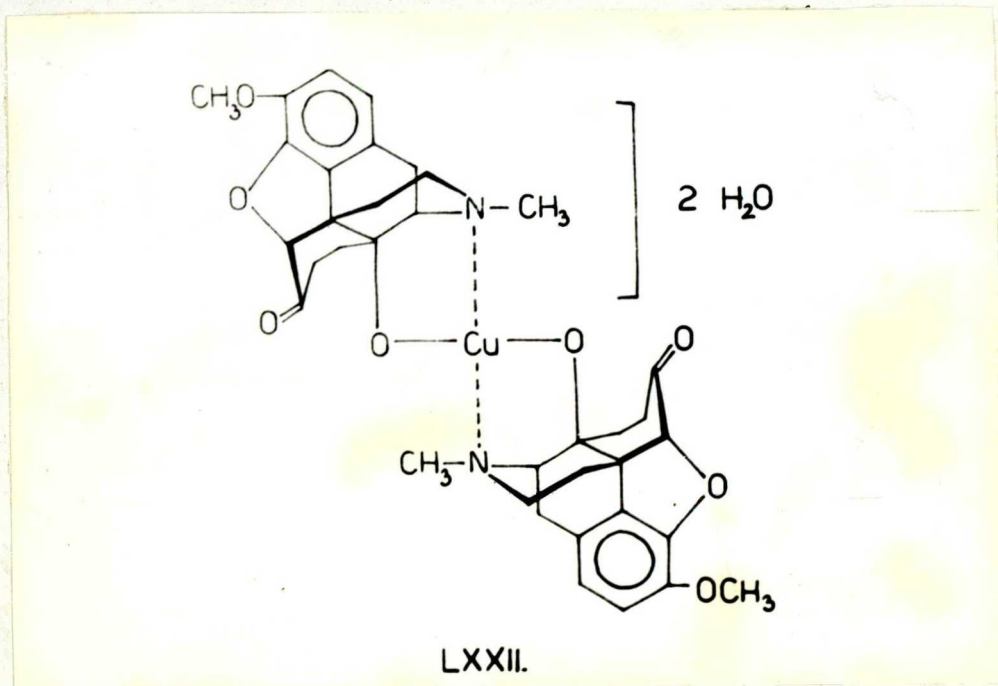
A 14-hidroxi-kodeinon és a 14-hidroxi-dihidro-kodeinon rézkomplexeinek elkészítésénél Földi Zoltán akadémikus módszerét alkalmaztam /231-234/, melyet Földi Z. és munkatársai az efedrin izomerek, valamint a cinkona-alkaloidok konformációs viszonyainak felderítésére irányuló munkáikban használtak sikerrel.

A Földi-féle rézkomplexbépződési reakció során a 14-hidroxi-kodeinon /V/ egy $C_{20}H_{18}O_4N/2Cu \cdot 2H_2O$ összetételű /LXXI/,



LXXI.

a 14-hidroxi-dihidro-kodeinon /VI/ pedig $C_{18}H_{20}O_4N/2$ Cu . $2H_2O$ összegképletű /LXXII/ jól definiált rézkomplexet szolgáltatott. Minkét rézkomplex két-kristályvizes állapotban lila színű.



Egyik kristályvizüket infralámpa alatt szárítva, könnyen elvesztik, akkor szürke színűek; majd kristályvizmentesen fekete színt vesznek fel. Mindkét esetben a két-kristályvizes állapot hatos koordinációs számra utal.

A fenti kísérleti eredmények, tehát a laktonzárási reakció, a rézkomplexbépzés, valamint az infravörös spektrum segítségével kimutatott molekulán belüli hidrogénhid, egyértelműen igazolják, hogy a 14-hidroxi-kodeinon és a 14-hidroxi-dihidro-kodeinon 14-es helyzetű hidroxilcsoportja és a nitrogénatom

térközeli helyzetű. A 14-es szénatom és a nitrogénatom áthidalása csak diaxiális kötések esetén lehetséges. Ez szükségszerűen igazolja a 14-es hidroxil axiális helyzetét. A 14-es hidroxil tehát a kodein 14-es hidrogénatomjával azonos térhelyzetű. Ez Bognár R. akadémikus régebbi, más kísérletekből levont következtetésével összhangban van, mely szerint a tebain addíciós vegyületei kodeinsorba tartozó vegyületek. Megjegyzendő, hogy ez a kérdés, mely még a legutóbbi irodalomban is vitás volt /37/, ezzel preparatív kémiai alapon nyugvó egyértelmű bizonyítást nyert.

Ezen kísérleti eredményből következik az is, -- mivel az áthidalási reakció a nitrogén axiális vegyértékirányát köti le -- hogy az $N-CH_3$ csoport helyzete ekvatoriális mind a 14-hidroxi-kodeinon, mind a 14-hidroxi-dihidro-kodeinon molekulájában.

A Cahn-Ingold-Prelog nomenklatura alkalmazása ezen kvaterner sókra önként adódik. A 14-hidroxi-kodeinon lakton-klorid /LXIX/ 5R:9R:13S:14R:17S konfigurációval adható meg /90/.

Ezen kísérletekből azonban nem vonhatunk le végleges következtetést a 14-es helyzetben hidroxilcsoportot nem tartalmazó morfin alkaloidok N-metilcsoportjának abszolút térhelyzetére, mivel esetlegesen feltehető, hogy a metilcsoport a 14-es helyzetű hidroxilcsoport taszító effektusa, vagy a létrejövő

hidrogénhid következtében kényszerül ekvatoriális helyzetbe. Ezek a kísérleti eredmények az előzőkben ismertetett korábbi vizsgálatok eredményeivel összevetve azonban a megadott abszolút konfigurációt nagyon valószínűvé teszik. Célunk, hogy a megfelelő tebain kvaternerszármazékba utólag beépített hidroxilcsoportot tartalmazó vegyülettel a későbbiekben ezen vázszerkezeti kérdés, tehát a $N-CH_3$ csoport abszolút konfigurációja meghatározásához további kísérleti bizonyítékot szolgáltatassunk.

Az elkészített rézkomplexek komplex-stabilitási viszonyainak tanulmányozásával nagyon érdekes lehetőség nyílt meg a 14-hidroxi-kodeinon és a 14-hidroxi-dihidro-kodeinon konformációs viszonyainak felderítésére. A két rézkomplex relatív stabilitását meghatározva ugyanis következtetni tudunk a morfinváz C-gyűrűjének konformációjára. Előzetes vizsgálataink azt mutatták, hogy különbség van a két komplex ecetsav hatására bekövetkező elbomlásának sebességében, ami kétségen kívül a 14-es helyzetű hidroxilcsoport és a C-gyűrű hidrogénjeinek kölcsönhatása folytán fellépő szterikus kontrakció következtében alakul ki. A komplex-stabilitási vizsgálatokat a hidrogénhid erősségének mérési adataival összevetve, valószínűleg sikerül a vázszerkezet további lényeges sajátosságát tisztázni.

VI. ÖSSZEFOGLALÁS

A direkt és fordított kvaternerezés módszerével /183/ megállapítottuk a kodein /I.b/ tercier nitrogénatomjának konfiguratív stabilitását /30-33/. Kodeint /I.b/ benziljodiddal kvaternerezve, egységes termékként jó termeléssel kodein-N-benzil-jodidot /LIII/ nyertünk. A nitrogénen sztereoizomer N-benzil-nor-kodein-metojodid /LIV/ N-benzil-nor-kodeinből /LVIII/ volt nyerhető metiljodiddal. A két úton előállított nitrogénen sztereoizomer kvaternerszármazék lényeges eltérést mutat olvadáspontban, oldékonyságban, optikai forgatóképességben és más fizikai állandóiban. Hogy a reakciók folyamán gyűrűfelnyílás vagy más nemkívánatos reakció nem történt, Cherbuliez szerint /206/ végrehajtott hidrogenolizissal igazoltuk. Mind a kodein-N-benzil-jodid /LIII/, mind az N-benzil-nor-kodein-metojodid /LIV/ hidrogenolizise kodeint /I.b/ szolgáltatott. Ez egyértelműen igazolta, hogy a két kvaternerszármazék (/LIII/ és /LIV/) csak a nitrogénen helyet foglaló metil- és benzilcsoport térhelyzetében különbözik.

Az előbbiekből következik, hogy a kodein /I.b/ molekulájában a nitrogénhez kapcsolódó gyűrűbe nem zárt szubsztituens már tercier fokon határozott térhelyzetű. Ezek alapján a tercier nitrogénatom a ko-

dein /I.b/ -- következésképp a morfin /I.a/ -- hatodik aszimmetriacentrumának tekintendő /30, 33/.

A kodein-N-benzil-jodid /LIII/ Adams-katalizátor segítségével elvégzett hidrogénezése dihidro-kodein-N-benzil-jodidot /LXI/ eredményezett. A dihidro-kodein-N-benzil-jodidot /LXI/ előállítottuk /32/ dihidro-kodein /LXII/ benzilezésével is.

Az elektrosztatikus erők tercier nitrogénvegyületek konfiguratív stabilitására gyakorolt hatásának tanulmányozására kísérleteket folytattunk /238/ a morfinnal /I.a/ és az N-allil-nor-morfinnal /IV/. Morfint /I.a/ alliljodiddal kvaternerezve, egységes termékként morfin-N-alliljodidot /LXIV/ kaptunk. Az előbbi vegyülettől fizikai állandóiban jelentős eltérést mutató nitrogénen sztereoizomer kvaternerszármazék /LXV/ az N-allil-nor-morfin /IV/ metil-jodiddal való kezelésével volt elkészíthető. Az N-allil-nor-morfin /IV/ metilezésekor azonban a főtermékként képződő N-allil-nor-morfin-metójodid /LXV/ mellett kisebb mennyiségben keletkezett a morfin-N-allil-jodid /LXIV/ is. Ez úgy értelmezhető, hogy az N-allil-nor-morfin /IV/ esetén, az allilgyök elektrosztatikus kölcsönhatása következtében a tercier nitrogénatom kötetlen elektronpárja részben elveszti irányítottságát és így a metilezési reakció nem sztereospecifikus. Ezt a feltevésünket az is alátámaszt-

ja, hogy az N-allil-nor-morfin /IV/ hidrogénezésével nyert N-propil-dihidro-nor-morfin /LXVII/ metilezésekor egységes termékként N-propil-dihidro-nor-morfin-metojodidot /LXVIII/ nyertünk. Hogy az N-benzil-nor-kodein /LXVIII/ metilezése a molekulában jelenlévő benzilcsoport elektrosztatikus kölcsönhatása ellenére sztereospecifikus, úgy magyarázható, hogy a benzilcsoport nagyobb gyöksulya következtében csak a kedvezményezettebb ekvatoriális helyzetet foglalja el.

Az előbbi eredmények preparatív bizonyítékát adták annak, hogy a tercier nitrogénvegyületek konfiguratív stabilitásában mind szterikus, mind elektrosztatikus erők szerepet játszanak.

Az N-allil-nor-morfin metilezésekor a hőmérséklet emelésével a melléktermékként keletkező morfin-N-allil-jodid /LXIV/ mennyisége nő. Ez a tény is az előző és más kísérleteinkből levont ama megállapításunkat /90/ huzza alá, hogy a morfinban a N-CH₃ kötés ekvatoriális, következésképp a természetes /-/- morfin 5R:6S:9R:13S:14R:17S konfigurációval írható le.

Megvizsgáltuk a 14-hidroxi-kodeinon /V/ és a 14-hidroxi-dihidro-kodeinon /VI/ molekulájában a 14-es helyzetű hidroxil- és az N-CH₃ csoport relatív térhelyzetét /42-44, 89/. Absz. kloroformos közegben klóracetil-kloriddal reagáltatva, mind a 14-hidroxi-kodeinon /V/, mind a 14-hidroxi-dihidro-kodeinon

/VI/ laktonsót (/LXIX/ és /LXX/) adott. A 14-hidroxi-kodeinonból /V/ a /LXXI/, míg a 14-hidroxi-dihidro-kodeinonból /VI/ a /LXXII/ összetételű rézkompleket nyertük. A 14-hidroxi-kodeinon /V/ 3377 cm^{-1} -nél, a 14-hidroxi-dihidro-kodeinon pedig 3360 cm^{-1} -nél erős abszorpciót mutat. A talált elnyelési sáv mindkét esetben molekulán belüli hidrogénhid jelenlétét igazolja.

A laktonzárási reakció, a rézkomplekxképzés és az infravörös spektrum alapján kimutatott molekulán belüli hidrogénhid egyértelműen igazolja, hogy mind a 14-hidroxi-kodeinon /V/, mind a 14-hidroxi-dihidro-kodeinon /VI/ molekulájában a 14-es helyzetű hidroxil és a nitrogénatom térközeli helyzetű.

A 14-es szénatom és a nitrogénatom áthidalása csak diaxiális kötések esetén lehetséges. Az előbbieket igazolják tehát a 14-hidroxi-kodeinon /V/ és a 14-hidroxi-dihidro-kodeinon /VI/ molekulájában a 14-es hidroxil axiális, következésképp az N-CH_3 csoport ekvatoriális térhelyzetét. Ezek alapján a 14-hidroxi-kodeinon-laktonklorid /LXXIX/ 5R:9R:13S:14R:17S konfigurációval írható le /90/.

Az előállított és rokon kvaternerszármazékok infravörös spektrumának, valamint a nyert rézkomplekxek komplex stabilitási állandóinak tanulmányozásával utalok a témával kapcsolatban felmerülő további lehetőségekre.

VII. KISÉRLETI RÉSZ

Acetil-kodein /LVI/.

20 g kodein hidrokloridot /a tiszavasvárii Alkaloida Gyár Pharm. Hung. V. minőségű készítménye/ 250 ml-es gömblombikba viszünk. Hozzáadunk 100 ml p.a. ecetsav-anhidridet. Azbeszthálóra helyezve visszafolyáson tartjuk. Az anyag közben oldatba megy. Két óra eltelte után az ecetsavanhidridet 15 Hgmm nyomáson bepároljuk. A visszamaradó fehér kristályos anyagot 120 ml forró vízben oldjuk, csontszén hozzáadásával derítjük, szűrjük. Az acetil-kodein bázist telített nátriumkarbonát oldat hozzáadásával kicsapjuk. Üvegszűrőn szűrjük, infralámpa alatt szárítjuk. 18,2 g fehér amorf anyagot kapunk. Kb. 1 l. éterben oldjuk. Az éteres oldatból hűtéssel, majd bepárlás után ismételt kristályosítással összesen 17,0 g fehér tús kristályos anyagot nyerünk. Op. 134,5°C.

Acetil-N-CN-nor-kodein /LVII/.

10,0 g acetil-kodeint /LVI/ 500 ml-es gömblombikba viszünk, melyhez visszafolyó hűtőt csatlakoztatunk. Oldjuk 250 ml absz. kloroformban, majd 3,2 g brómcian 40 ml absz. kloroformos oldatát adjuk hozzá. Vízfürdőn két órán át visszafolyáson tartjuk. 15 Hgmm nyomáson szárazra pároljuk. Enyhén barnás szilárd anyag marad vissza. Absz. alkoholból kristályosítva, 7,1 g fehér mikrokristályos anyagot nyerünk. Op. 182°C.

Irodalmi op. 184°C /212/.

A további feldolgozásra megfelelő tisztaságu acetil-N-CN-nor-kodeint nyerhetünk alkoholos átkristályosítás nélkül is a következő módon:

A kloroformos oldat bepárlásakor nyert szilárd maradékot vízfürdőn kb. tízszeres mennyiségű víz hozzáadásával melegítjük. A víz dekantálása után kb. ötszörös mennyiségű alkohollal néhány percet visszafolyáson tartjuk, hogy az acetil-N-cián-nor-kodein utolsó maradékát is eltávolítsuk, majd hideg víz hozzáadása után üvegszűrőn szűrjük. Az így nyert csaknem teljesen fehér kristályos anyag 180°C-on olvad, brómyomokat nem tartalmaz és további feldolgozásra alkalmas acetil-N-CN-nor-kodein. Az acetil-N-CN-nor-kodein igen jól oldódik kloroformban, oldódik éterben. Etilalkoholban forrás hőmérsékletén kb. 5 %, hidegen kb. 0,5 % oldódik.

N-CN-nor-kodein.

15,5 g N-CN-acetil-nor-kodeint 500 ml-es gömblombikban előremelegített vízfürdőre helyezünk és hozzáadunk 110 ml cc. HCl-at. A szilárd anyag feloldódásáig /5-7 perc/ és még további 5 percig melegítjük. Enyhén sárgás színű oldatot nyerünk, melyből az N-CN-nor-kodeint 500 ml víz hozzáadásával csapjuk ki. További víz hozzáadására már nem észlelhető kiválás. 13,7 g fehér kristályos anyagot nyerünk. Op. 246-248°C.

A nyert N-CN-nor-kodein olvadáspontja nagymértékben függ a kicsapás módjától és 240-250°C között ingadozik. Braun op. 240-245°C-t ad meg /212/. Teljesen tiszta termék /op. 263°C/ etilalkoholból való átkristályosítással nyerhető, oldékonysága azonban etilalkoholban igen csekély /forrón kb. 1 % N-CN-nor-kodeint old/. Valamivel jobb az oldékonyság metilalkoholban, amelyből szintén átkristályosítható. Éter nem oldja.

Nor-kodein /LV/.

13,7 g N-CN-nor-kodeint 1 l-es gömblombikban 400 ml 6 %-os sósavval vízfürdőn melegítünk. Kb. 3 óra elteltével az N-CN-nor-kodein oldatba megy. A melegítést 10 óra eltelte után megszüntetve, a kihűlő oldatból fehér tűs kristályok formájában kiválik a nor-kodein hidroklorid. A lombikot jeges vízbe állítva hűtjük, majd üvegszűrőn szűrjük a kikristályosodott nor-kodein-hidrokloridot. Száritjuk. 11,9 g, op. 308°C. Forró vízben oldjuk, majd telített Na_2CO_3 oldattal lugosítjuk. Háromszor 100 ml kloroformmal extraháljuk. A kloroformos oldatot vízmentes MgSO_4 -on száritjuk, majd szűrés után vízfürdőn szárazra pároljuk. A nor-kodein bázis /LV/ fehér szilárd anyagként marad vissza. Acetonból átkristályosítva hosszú fehér tűk alakjában kristályosodik. 9,4 g, op. 185°C.

Benziljodid.

Benziljodidot Späth előírása alapján /237/ készítettem, kis módosítással.

100 g benzilkloridot beviszünk egy 1 l-es gömblombikba. Hozzáadunk 140 g KJ-ot és 500 ml absz. acetont. Vizfürdőn visszafolyáson tartjuk két órát. Hűlni hagyjuk, majd két liter vízre öntjük. Összerázás után az alsó fázisban összegyűlik a benziljodid, ibolyaszínű olajos cseppek formájában. Elválasztjuk a tejszerűen zavaros KJ-os és KCl-os felső vizes fázistól. Kevés $MgSO_4$ -on szárítjuk. 250 ml-es gömblombikba visszük, majd a víz- és acetonnyomok vizsugár-vákuumban való eltávolítása után olajfürdőről 10 Hgmm nyomáson desztilláljuk. Fp.: $90-95^{\circ}C$, párlatot szedjük. Irodalmi fp.: $93^{\circ}C/10$ Hgmm /237/. Enyhén ibolyaszínű, rendkívül könnyeztető folyadék. Jól záró csiszolt dugós barna üvegben, sötét helyen tartandó. Felhasználás előtt célszerű ujradesztillálni. Benzilezésre mindig frissen desztillált benziljodidot használtam.

Kodein-N-benzil-jodid /LIII/.

Visszafolyó hűtővel ellátott 500 ml-es gömblombikban oldunk 3,0 g /0,010 mol/ kodein bázist /I. b/ /a tiszavasvárii Alkaloida Gyár Pharm.Hung.V. minőségű kodein hidroklorid gyártmányából a bázis fel-

szabadítva és alkoholból kristályosítással tisztítva/ 200 ml absz. kloroformban és hozzáadunk 4,0 g /0,0183 mol/ frissen desztillált benziljodidot. Vízfürdőn 3 óráig visszafolyáson tartjuk, majd a kloroformot csökkentett nyomáson ledesztilláljuk és a benziljodid feleslegét éterrel kioldjuk. A visszamaradt anyag sárga szilárd massa. Forró vízben oldjuk. Csontszénnel derítjük és a szűrt oldatot tartalmazó lombikot forrón jeges vízbe állítva hagyjuk kristályosodni. /Ha lassu hűtést alkalmazunk, a kvaterner termék olajos formában válik ki./ A kivált anyag súlya légszáraz állapotban 4,1 g /73,92 %/. Fehér színű amorf kristályos anyag. Op. 176-177°C. Optikai forgatási értéke $[\alpha]_D^{20} = -58,3^\circ$ /metanol, c = 3/.

$C_{25}H_{28}O_3NJ \cdot 2 H_2O$ /553,44/ alapján

Számított: C 54,25 H 5,83 J⁻ 22,93 %

Talált: C 54,20 H 5,39 J⁻ 22,90 %

Kalciumkloridos exikátorban való huzamosabb ideig való szárítás az összetételét nem változtatja. 2 órát 64°C-on 25 Hgmm nyomáson szárítva, 1 molekula kristályvizét elveszti. Op. 177-178°C.

$C_{25}H_{28}O_3NJ \cdot 1 H_2O$ /535,42/ alapján

Számított: C 56,08 H 5,65 J⁻ 23,70 %

Talált: C 55,75 H 6,08 J⁻ 23,68 %

További 3 órát 80°C-on 25 Hgmm mellett szárítva, víz-

mentes formában alakul át. Op. 179°C.

$C_{25}H_{28}O_3NJ$ /517,40/ alapján

Számított: C 58,03 H 5,45 O 9,28 %

Talált: C 58,19 H 5,56 O 9,54 %

A nyert kvaterner származék kristályvizes és vízmentes formájában is igen érzékeny a fényre. Néhány nap alatt szórt fény hatására is megsárgul. Ez különösen azért érdekes, mert nem tapasztalunk hasonló fényérzékenységet a nitrogénen sztereoizomer kvaterner származék — tehát az N-benzil-nor-kodein-metojodid /LIV/ — esetében.

További különbség a két kvaterner származék között az is, hogy a kodein-N-benzil-jodid /LIII/ metanolból nem kristályosítható, míg a sztereoizomer N-benzil-nor-kodein-metojodid metilalkoholból kristályosítva jól fejlett tűs kristályokat ad.

N-benzil-nor-kodein-metojodid /LIV/.

A kodein-N-benzil-jodid /LIII/ előállításához hasonló kísérleti körülmények között csak igen gyenge termeléssel, szennyes anyag nyerhető. Sikeresen nyerhető a következő módon.

6,8 g /0,0181 mol/ N-benzil-nor-kodein bázist /LVIII/ feloldunk 25 ml acetonban és hozzáadunk 7 g /0,0493 mol/ metiljodidot. 4 óráig visszafolyáson

tartjuk. Nem sokkal a forralás megkezdése után kristályos anyag kiválása észlelhető, ami a reakció végéig fokozódik. A reakció befejezése után a kivált anyagot kiszűrjük és kétszer 25 ml acetonnal kimosuk. Levegőn szárítjuk. Sulya 6,4 g /68,30 %/. Fehér, enyhén sárgás színű kristályos anyag. Op. 215°C, acetontól átkristályosítva /oldódási sebessége igen kicsi/ op. 217°C. /Metanolból is kristályosítható, míg nitrogénen sztereoizomerje metanolból nem kristályosodik, csak vízből; ez a vegyület pedig vízből nem kristályosítható./ Optikai forgatási értéke $[\alpha]_D^{20} = -118,4^\circ$ /metanol, c = 1/.

$C_{25}H_{28}O_3NJ$ /517,40/ alapján

Számított: C 58,03 H 5,45 J⁻ 24,53 %

Talált: C 58,08 H 5,60 J⁻ 24,56 %

Kodein-N-benzil-jodid /LIII/ és N-benzil-nor-kodein-metajodid /LIV/ papirkromatografálása.

Módszer: leszálló futtatás.

Papir: Whatman 1.szám.

Futtató oldószer: n-butanol:kloroform:víz 3:1:1

Összerázva, 12 órai állás után a felső fázis.

Telítés: 24 óra az előző elegy alsó fázisával.

Felvitt anyagmennyiség: 50 γ.

Előhívás: ecetsavas Dragendorff reagens /236/.

Talált R_f értékek: kodein-N-benziljodid /LIII/: 0,43

N-benzil-nor-kodein-metojodid /LIV/: 0,40.

A keverék kromatogramma ugyanilyen körülmények között futtatva, nem válik szét. Több rendszerben végzett kromatografálási kísérletek azt mutatták, hogy a kodein-N-benzil-jodid /LIII/ futási sebessége valamivel nagyobb, mint a nitrogénen sztereoizomer N-benzil-nor-kodein-metojodid /LIV/, de lényeges különbség R_f értékükben nem mutatkozik.

Kodein-N-benzil-jodid /LIII/ hidrogenolizise.

2,3 g /0,00444 mol/ kodein-N-benzil-jodidot /LIII/ feloldunk 200 ml víz és 60 ml etanol elegyében. Hozzáadunk szobahőmérsékleten állandó keverés közben, kis részletekben két és fél óra alatt 25 g frissen készített 5 %-os nátriumamalgámot. Ezt követően még további két órát keverjük. Szűrjük és 5 N HCl-val gyengén megsavanyítjuk. A szüredéket 20 Hgmm nyomás mellett 100 ml-re besűrítjük. Lehűlés után kétszer 50 ml éterrel kirázzuk. Nátriumkarbonáttal lugosítjuk és négyszer 80 ml éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot szárazra párolva, barnás színű szilárd anyag marad vissza. Éterből kristályosítva kiválik 0,37 g /27,84 %/ fehér színű kristályos anyag. Op. 155-157°C, autentikus kodein bázissal /op. 156-157°C/ olvadáspont-depressziót nem mutat.

R_f értéke megegyezik a kodein báziséval.

Kodein-N-benzil-jodid /LIII/ hidrogenolizisének papirkromatografikus ellenőrzése.

Papír: Whatman 4.szám, pH 5 oldattal mindkét oldalán befúvatva, szobahőmérsékleten szárítva.

Oldószer: n-butanol:kloroform:víz 3:1:1 felső fázis.

Telítés: 24 óra, az előbbi elegy alsó fázisával.

Előhívás: ecetsavas Dragendorff-reagens /236/.

Anyag neve:	R_f
Autentikus kodein bázis /I.b/	0,34
Kodein-N-benzil-jodid /LIII/ hidrogenolizisének reakcióterméke	0,34
Kodein-N-benzil-jodid /LIII/	0,60

Amint a mért R_f értékekből kitűnik, a kodein-N-benzil-jodid /LIII/ hidrogenolizisének reakcióterméke az előbbi rendszerben kodein bázissal /I.b/ azonos R_f értéket mutat és ez az R_f érték jelentősen eltér a hidrogenolizis reakció kiindulási anyagának R_f -jétől.

N-benzil-nor-kodein-metajodid /LIV/ hidrogenolizise.

1,8 g /0,00348 mol/ N-benzil-nor-kodein metajodidot /LIV/ feloldunk 300 ml 50 %-os alkoholban. Kis részletekben, állandó keverés közben 2 - 2,5 óra alatt hozzáadunk 30 g 5 %-os frissen készített nátrium-amalgámot. Ezt követően még két órát keverjük. 5 N

sósavval savanyítjuk és 100 ml-re 20 Hgmm nyomás mellett besűrítjük. Kétszer 50 ml éterrel kirázzuk. Nátriumkarbonáttal lugosítjuk és négyszer 80 ml éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot szárazra pároljuk. A visszamaradt szilárd anyagot átkristályosítjuk. Fehér színű kristályos anyag válik ki. Sulya 0,36 g /34,61 %/ Op. 155-157°C. Autentikus kodein bá-zissal olvadáspont depressziót nem mutat. R_f értéke a kodein bázis R_f értékével megegyezik.

N-benzil-nor-kodein-metojodid /LIV/ hidrogenolizisé-nek papirkromatografikus ellenőrzése.

Papir: Whatman 4. szám. pH 3 oldattal mindkét oldalán befuvatva és szobahőn szárítva.

Oldószer: mint az előző kísérletben.

Telítés: "

Előhívás: "

Anyag neve:

R_f

N-benzil-nor-kodein-metojodid /LIV/

hidrogenolizisének reakcióterméke 0,61

Autentikus kodein bázis /I. b/ 0,60

N-benzil-nor-kodein-metojodid /LIV/ 0,45

Az N-benzil-nor-kodein-metojodid /LIV/ hidrogenolizisének reakcióterméke a kísérleti hibahatáron

belül azonos R_F értéket ad, mint az autentikus kodein bázis /I. b/, míg ez az R_F érték jelentősen eltér a hidrogenolízis reakció kiindulási anyagaként használt N-benzil-nor-kodein-metajodid /LIV/ R_F értékétől.

Kodein-N-benzil-jodid /LIII/ katalitikus hidrogéne-
nezése.

4 g /0,00773 mol/ kodein-N-benzil-jodidot /LIII/ feloldunk 60 ml metanolban, és 0,18 g 40 ml metanolban előhidrált Adams-katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten légköri nyomáson hidrogénezzük. 3 óra után a hidrogénfelvétel befejeződött /1 mol/. A katalizátort kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. Olajos anyag marad vissza. Abszolút alkoholból kristályosítva 3,52 g /87,66 %/. Op. 208°C , dihidro-kodein-N-benzil-jodid /LXI/.

A vegyület autentikus dihidro-kodein-N-benzil-jodiddal olvadáspont depressziót nem mutat.

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{NJ}$ /519,42/ alapján

Számított: C 57,81 H 5,82 J⁻ 24,44 %

Talált: C 57,85 H 6,10 J⁻ 24,36 %

Ez a kísérlet tehát nem a várt kodein-, ill. dihidro-kodein izomert szolgáltatatta, mivel a benzilcsoport rajta maradt a nitrogénen és 1 mol hidrogén felvételével csupán a kodein molekulájában lévő ket-

tős kötés hidrogéneződött. A nyert termék analízis és szintézis alapján dihidro-kodein-N-benzil-jodidnak /LXI/ bizonyult.

Dihidro-kodein-N-benzil-jodid /LXI/.

0,5 g /0,00166 mol/ dihidro-kodein bázist /LXII/
15 ml abszolút alkoholban oldunk, 1 g /0,0046 mol/
benzil-jodidot adunk hozzá és 4 órán át visszafolyá-
son tartjuk. Hűtésre kiválik 0,74 g /85,75 %/ fehér
szinű kristályos anyag. Op. 207°C, abszolút alkohol-
ból kristályosítva, olvadáspontja nem változik.

$C_{25}H_{30}O_3NJ$ /519,42/ alapján

Számított: C 57,81 H 5,82 %

Talált: C 57,91 H 5,34 %

A vegyület nem mutat olvadáspont depressziót a kodein-
-N-benzil-jodid katalitikus hidrogénezésével nyert
termékkel.

14-hidroxi-kodeinon /V/.

A 14-hidroxi-kodeinont R.E.Lutz és L.Small /84/, vala-
mint Freund és Speyer /83/ előírása alapján készítet-
tem el. Lutz és Small 50 g tebainból kiindulva 36-
40 % nyers 14-hidroxi-kodeinont nyert. Azt tapasztal-
tam, hogy a termelés jobb, /kb. 43-46 %/ ha kisebb
anyagmennyiségből indulunk ki.

25,0 g tebain bázist /Tiszavasvárii Alkaloida

Művek gyártmánya/ beviszünk egy 500 ml-es gömblombikba. Hozzáadunk 100 ml p.a. jégecetet. A lombikra visszafolyó hűtőt szerelünk és azbeszthálóra helyezve, erős lángot alkalmazva, gyorsan forrásig hevítjük. Az oldat enyhén színezett lesz. A láng eltávolítása után 13 ml 30 %-os hidrogénperoxidot csepegtetünk hozzá. Buborékolást észlelünk. A hidrogénperoxid beadagolása után további 12-15 perc enyhe melegítést alkalmazunk. A barnás színű reakcióelegyet kb. 1 kg finoman tört jégre öntjük. A jégecetet cc. ammónia hozzáadásával semlegesítjük /ügyeljünk arra, hogy a semlegesítés ideje alatt legyen még jég a reakcióelegyen!/. Barna színű szilárd anyag különül el, melyet üvegszűrőn való szűréssel elválasztunk. A nyert szilárd masszát az üvegszűrőn jól elnyomkodjuk és háromszor 30 ml hideg etanollal átdörzsöljük a gyantás részek eltávolítása céljából. Az alkoholos szétejtés után barnásan színezett porszerű szilárd anyag formájában van jelen a nyers 14-hidroxi-kodeinon. Termelés 11,5 g /44 %/.

A nyert enyhén színezett anyag tovább tisztítható kloroform--etanol elegyből való átkristályosítással. A 14-hidroxi-kodeinont forró kloroformban oldjuk, majd zavarosodásig etilalkoholt adunk hozzá. Így csaknem teljesen fehér por alakjában válik ki a 14-hidroxi-kodeinon. Op. 273-275°C [irodalmi op. 275-276°C /84/]. Bár kloroformban oldva a nyert ter-

mék enyhén színezett oldatot ad, további reakcióra felhasználható.

A 14-hidroxi-kodeinon egészen tiszta formában a sósavas sójának vízből való átkristályosításával nyerhető. Ez a tisztítási mód azonban — mivel a kloroform—alkoholos tisztítás megfelelő tisztaságu terméket szolgáltatott — nem volt szükséges.

14-hidroxi-kodeinon-lakton-klorid /LXIX/.

1,2 g /0,00383 mol/ 14-hidroxi-kodeinont /V/ feloldunk 20 ml abszolút kloroformban és hozzáadunk 1,0 g /0,0076 mol/ kloracetilkloridot. Az összeöntéskor erős felmelegedés tapasztalható, ezt követően 8 órán át visszafolyáson tartjuk. Ez idő alatt fokozatosan fehér kristályos anyagkiválást tapasztalunk. 8 óra eltelte után vákuumban szárazra pároljuk. A visszamaradó fehér kristályos anyagot alkohol—aceton elegyből átkristályosítjuk. Fehér színű tűk formájában kiválik a 14-hidroxi-kodeinon-lakton-klorid /LXIX/. Sulya 0,91 g /60,96 %/, olvadáspontja 280°C. Optikai forgatása $[\alpha]_D^{21} = -80,4^\circ$ /metanolban, c=0,9/; $[\alpha]_D^{22} = -83,2^\circ$ /metanolban, c=1,8/. Analízis előtt 117°C-on 2 órát 25 Hgmm mellett szárítva.

$C_{20}H_{20}O_5NCl$ /389,82/ alapján

Számított: C 61,62 H 5,17 Cl 9,09 %

Talált: C 61,78 H 5,59 Cl 9,51 %

14-hidroxi-dihidro-kodeinon /VI/.

A laktonzárási, valamint a komplexképzési reakciókban használt 14-hidroxi-dihidro-kodeinon /VI/ bázist a tiszavasvárii Alkaloida Gyár Pharm. Hung. V. minőségű 14-hidroxi-dihidro-kodeinon-hidroklorid készítményéből, a só vizes oldatának Na_2CO_3 -os kezelésével a szokásos módon szabadítottam fel, majd a kivált nyers bázist kloroform--metanol elegyéből való átkristályosítással tisztítottam. Az előbbi oldószer-elegyből a 14-hidroxi-dihidro-kodeinon /VI/ jólfejtett fehér tűk formájában válik ki. Op.: 219°C .

14-hidroxi-dihidro-kodeinon-lakton-klorid /LXX/.

0,70 g /0,00217 mol/ 14-hidroxi-dihidrokodeinont /VI/ feloldunk 10 ml absz. kloroformban és hozzáadunk 0,50 g /0,0038 mol/ kloracetilkloridot. A reakció-elegy azonnal felmelegszik. Ezt követően 8 óráig visszafolyáson tartjuk. A reakció folyamán fehér kristálykiválás észlelhető. Nyolc óra eltelte után szárazra pároljuk. A visszamaradó fehér színű anyagot abszolút alkoholból kristályosítjuk. Fehér tűs kristályok formájában kiválik a 14-hidroxi-dihidro-kodeinon-lakton-klorid /LXX/, sulya 0,62 g /69,74 %/, olvadáspontja 262°C . Alkohol--éterből újra kristályosítva, olvadáspontja $266-267^\circ\text{C}$ /bomlás közben/. 117°C -on 2 órát 25 Hgmm nyomáson szárítva, optikai forgatása: $[\alpha]_D^{21} = -140,7^\circ$ /metanolban, c = 1,5/.

$C_{20}H_{22}O_5NCl \cdot H_2O$ /409,85/ alapján

Számított: C 58,60 H 5,90 Cl 8,65 %

Talált: C 58,54 H 5,73 Cl 8,76 %

160°C-on sulyállandóságig szárítva. Sulyvesztés 1 H_2O alapján

Számított: 4,40 %

Talált: 4,40 %

A 14-hidroxi-dihidro-kodeinon /VI/ megkisérelt kvaternerezése klorecetsav-etilészterrel.

4,0 g /0,0124 mol/ 14-hidroxi-dihidro-kodeinont /VI/ feloldunk 50 ml abszolút kloroformban és hozzáadunk 3,0 g /0,0245 mol/ frissen desztillált klorecetsav-etilésztert. Vizfürdőn visszafolyáson tartjuk 10 óráig. Az oldószer ledesztillálása után visszamaradó fehér kristályos anyagot 60 ml metanol és 10 ml kloroform elegyében oldjuk. Jól fejlett fehér csillogó tűk formájában 3,2 g /80,0 %/ anyag válik ki. Olvadáspontja 220°C. Autentikus 14-hidroxi-dihidro-kodeinonnal /VI/ olvadáspont-depressziót nem mutat. Az izolált termék változatlan 14-hidroxi-dihidro-kodeinon. Hasonlóan eredménytelen volt a 14-hidroxi-kodeinon /V/ ilyen körülmények mellett megkisérelt kvaternerezési reakciója is.

A 14-hidroxi-dihidro-kodeinon /VI/ megkisérelt kvaternerezése jódecetsav-etilészterrel.

A 14-hidroxi-dihidro-kodeinonból /VI/ jódecetsav-etilészterrel több oldószerben megkisérelt kvaternerezési reakció során sem sikerült a kívánt kvaterner terméket nyerni. Így pl. 60 ml absz. toluolban, forrpontján 10 óráig végzett reakció folyamán 0,6 g 14-hidroxi-dihidro-kodeinon bázisból 1,0 ml frissen desztillált jódecetsav-etilészterrel csupán 0,26 g op. $270-272^{\circ}\text{C}$ olvadáspontu /bomlás közben/ kvaterner terméket sikerült izolálni. 0,21 g op. $264-265^{\circ}\text{C}$ olvadáspontu a második frakció mellett. Más oldószerben és más reakciókörülmények között megkisérelt kvaternerezési reakciók sem szolgáltatottak egységes terméket.

A klórecetsav-etilészterrel és jódecetsav-etilészterrel megkisérelt eredménytelen kvaternerezési reakciókból arra következtettünk, hogy a 14-hidroxi-dihidro-kodeinon /VI/ és a 14-hidroxi-kodeinon /V/ molekulájában a 14-es helyzetű hidroxilcsoport és a tercier nitrogénatom között molekulán belüli hidrogénhid van, ami a kvaternerezési reakciót gátolja. Ezt a feltevésünket sikerült is infravörös spektrum felvételével igazolnunk.

14-hidroxi-kodeinon-réz-komplex /LXXI/.

A 14-hidroxi-kodeinon rézkomplexének /LXXI/ elkészítésénél a Földi Zoltán akadémikus és munkatársai által a kinin-alkaloidok és az efedrin izomerek konformációs viszonyainak tanulmányozásánál alkalmazott rézkomplex-képzési reakciót alkalmaztam / 231-234/.

Egy porcellánmozsárban feloldunk 0,187 g /0,75 m mol/ $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ -t ml vízben. Hozzáadunk 0,470 g /1,50 m mol/ 14-hidroxi-kodeinont /V/. Dörzsölve néhány perc alatt homogén sötétzöld színű lesz. Egy óráig dörzsöljük, majd 1,4 ml 1,09 N nátriumhidroxidot adunk hozzá. Ezüstszerű színűre változik és további dörzsölésre ibolyaszínt vesz fel. További egy órai dörzsölés után az igen finom eloszlású amorf anyagot G 4-es jénai szűrőn szűrjük. Hatszor 10 ml desztillált vízzel mossuk és szobahőmérsékleten szárítjuk. Sulya 0,46 g /84,60 %/. Olvadáspontja 260°C /bomlás közben/.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}/_2\text{Cu} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ /724,27/ alapján

Számított: Cu 8,78 %

Talált: Cu 8,8 %

150°C -on sulyállandóságig szárítva. Sulyvesztés $2\text{H}_2\text{O}$ alapján:

Számított: 4,97 %

Talált: 4,81 %

80°C-on szárítva egyik kristályvizét elveszti és szürke színű lesz.

$/C_{18}H_{18}O_4N_2/2Cu \cdot H_2O$ /706,25/ alapján

Számított: H_2O 2,55 %

Talált: H_2O /száritással/ 2,69 %

14-hidroxi-dihidro-kodeinon-réz-komplex /LXXII/.

Egy porcellánmozsárban 5 ml vízben feloldunk 0,375 g /0,0015 mol/ $CuSO_4 \cdot 5 H_2O$ -t és hozzáadunk 0,95 g /0,003 mol/ finoman elporított 14-hidroxi-dihidro-kodeinont /VI/. Két órán át intenzíven dörzsöljük. Homogén, zöldes színű oldatot nyerünk. Ezután hozzáadunk 2,6 ml 1,15 N nátriumhidroxidot. Az oldat kék színű péppé alakul és 1 perc eltelte után ibolyaszínű lesz. További egy óráig dörzsöljük és G 2-es jénai szűrőn szűrjük. Hatszor 10 ml vízzel mossuk. Szobahőmérsékleten levegőn szárítjuk. Sulya 1,03 g /93,86 %/ ibolyaszínű amorf anyag. Olvadáspontja: 156-158°C-nál feketedik, 238-239°C-nál bomlás közben olvad.

$/C_{18}H_{20}O_4N/2Cu \cdot 2H_2O$ /728,30/ alapján

Számított: Cu 8,73 %

Talált: Cu 8,79 %

150°C-on sulyállandóságig szárítva. Sulyveszteség $2H_2O$ alapján:

Számított: 4,95 %

Talált: 5,17 %

A 150°C-on szárított anyagból /vizmentes forma/:

$/C_{18}H_{20}O_4N/2Cu$ /692,26/ alapján

Számított: Cu 9,18 %

Talált: Cu 9,44 %

Sem a 14-hidroxi-kodeinon-réz-komplexet /LXXI/, sem a 14-hidroxi-dihidro-kodeinon-réz-komplexet /LXXII/ nem sikerült az általánosan használt szerves oldószerekből átkristályosítani. Mindkét komplex oldódott azonban celloszolvbán. A 14-hidroxi-kodeinon-réz-komplex /LXXI/ azonban celloszolvos oldatának hosszú állása után lilás áttetsző kristályok formájában kivált, ami kristályvizmentes formára számítva, helyes analízist mutatott.

A 14-hidroxi-kodeinon-réz-komplex /LXXI/ és

a 14-hidroxi-dihidro-kodeinon-réz-komplex /LXXII/ közül mindig az utóbbi képződött durvább, jobban tömörödő csapadék formájában, amit már G 2-es szűrőn is lehetett szűrni, míg a 14-hidroxi-kodeinon-réz-komplex /LXXI/ csak G 4-es jénai szűrőn volt szűrhető.

N-allil-nor-morfin /IV/.

A kísérletekben használt N-allil-nor-morfint /IV/ a tiszavasvárii Alkaloida Gyár N-allil-nor-morfin .

. HBr Pharm. Hung. V. minőségű készítményének vizes oldatából szabadítottam fel Na_2CO_3 -tal a szokásos módon, majd alkoholból kristályosítva tisztítottam. Op. 220-221°C.

Morfin-N-alliljodid /LXIV/.

3,0 g /0,010 mol/ morfin bázis $\cdot 1\text{H}_2\text{O}$ -t beviszünk egy 250 ml-es gömblombikba, melyet visszafolyó hűtővel látunk el. Hozzáadunk 150 ml absz. metanolt és 3,0 g /0,018 mol/ alliljodidot. Vizfürdőn visszafolyáson tartjuk három órán át. Kb. felére bepároljuk és egy éjen át állni hagyjuk. Kiválik 1,8 g sárga kristály, op. 226°C /bomlás közben/. Az anyalugot kb. 15 ml-re behuzva, további 1,45 g, az előbbivel azonos olvadáspontu anyag válik ki. /Összesen 3,45 g, 73,55 %/ Kis rész alkoholból ismételtén átkristályosítva, op. 231-232°C. Infralámpa alatt szárítva, majd szobahőmér-

sékleten állni hagyva.

$C_{20}H_{24}NO_3 \cdot H_2O$ /471,34/ alapján

Számított: C 50,96 H 5,56 J⁻ 26,92 %

Talált: C 50,73 H 5,52 J⁻ 27,08 %

Az anyag 150°C-on súlyállandóságig szárítva. Súlyvesztés 1.H₂O-ra

Számított: 3,82 %

Talált: 4,02 %

N-allil-nor-morfin-metajodid /LXV/.

3,0 g /0,0096 mol/ N-allil-nor-morfint visszafolyó hűtővel ellátott 100 ml-es gömblombikba helyezünk. Hozzáadunk 30 ml metanolt és 3,0 g /0,021 mol/ metiljodidot. Vízfürdőn óvatosan 3 óráig melegítjük. A kristályos anyagkiválás már a forró oldatból megkezdődik. Hűtve 2,76 g, 61,1 % fehér kristályos anyagot nyerünk. Op. 246-248°C. Ismételt átkristályosítással op. 251°C-ra /bomlás közben/ emelkedik. Infralámpa alatt kb. 70-80°C-on, kristályvizét elvesztve, elporlad az anyag. Analízisre vízből való átkristályosítás után nyert kristályvizes lapok légszáraz állapotban leadva:

$C_{20}H_{24}NO_3 \cdot H_2O$ /471,34/ alapján

Számított: C 50,96 H 5,56 %

Talált: C 51,03 H 5,73 %

150°C-on szárítva, az anyag elveszti kristályvizét és a lencsék porrá esnek szét.

Súlyveszteség alapján 1 H₂O-ra

Számított: 3,82 %

Talált: 3,83 %

Analízis a 150°C-on szárított kristályvizmentes anyagból.

C₂₀H₂₄NO₃J /453,32/ alapján

Számított: C 52,95 H 5,26 %

Talált: C 53,11 H 5,29 %

A 2,76 g N-allil-nor-morfin-metajodid /LXV/ kiszűrése után nyert anyalugot kb. harmadára bepárolva és szobahőmérsékleten állni hagyva 1,0 g /22,1 %/ op. 224°C porszerű anyag kristályosodik ki. Vizből kétszer átkristályosítva 0,4 g tús kristályokat nyerünk, melyek mind kristályformában, mind olvadáspontban /op. 228-229°C/, valamint analízis alapján a nitrogénen sztereoizomer morfin-N-allil-jodiddal /LXIV/ bizonyultak azonosnak.

A kvaternizációs reakció során az anyalugból izolált op. 228-229°C-u termék autentikus morfin-N-allil-jodiddal keverési olvadáspont mérésekor olvadáspont depressziót nem mutatott.

Az előbbieket alapján nem kétséges tehát, hogy

a fenti reakciókörülmények között az N-allil-nor-morfin /LXIII/ metilezésekor egymás mellett N-allil-nor-morfin-metojodid /LXV/ és morfin-N-allil-jodid /LXIV/ keletkezett. A főtermékként képződött N-allil-nor-morfin-metojodid /LXV/ a kiindulási N-allil-nor-morfinra számítva 61,1 %-os nyeredékkal, míg a morfin-N-allil-jodid /LXIV/ 22,1 %-os termeléssel volt izolálható.

Az N-allil-nor-morfin /LXIII/ metilezése szobahőmérsékleten.

3,0 g N-allil-nor-morfint /LXIII/ oldunk 100 ml absz. metilalkoholban. 3 ml metiljodid hozzáadása után szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Már az első nap folyamán kristálykiválást észlelünk. Négy nap eltelte után a kivált kristályokat kiszűrjük és az anyalugot melegítés nélkül csökkentett nyomáson besűrítjük. Az első két frakció lemezalaku kristály. 2,7 g /59,8 %/, op. 247°C. Vízből való átkristályosítással op. 250-251°C anyag nyerhető, ami tiszta N-allil-nor-morfin-metojodid /LXV/. Az anyalugból további 0,7 g /15,5 %/ kristályos anyag izolálható. Ez a harmadik frakció /op. 200°C/ vízből ismételten átkristályosítva 0,27 g /op. 230-231°C/ tűs kristályokat szolgáltat, mely kristályforma, olvadáspont és keverési olvadáspont alapján morfin-N-allil-jodidnak /LXIV/ bizonyult.

Ez a kísérlet tehát az előbbivel összhangban azt mutatja, hogy az N-allil-nor-morfin /LXIII/ metilezésekor a főtérmékben keletkező N-allil-nor-morfin-metojodid /LXV/ mellett keletkezik a nitrogénen sztereoiszomer morfin-N-allil-jodid /LXIV/ is. A két termék viszonylagos mennyisége a hőmérséklet függvénye. A kvaternizációs reakció hőmérsékletét emelve, a morfin-N-allil-jodid képződési aránya nő.

N-normálpropil-dihidro-nor-morfin /LXVII/.

2,7 g /0,00867 mol/ N-allil-nor-morfin bázis /LXIII/ 100 ml metanolban palládiumos csontszénnel szobahőmérsékleten atmoszférikus nyomáson hidrogénezve. 15 perc alatt felveszi a számított hidrogénmennyiséget. A katalizátort redős szűrőn szűrjük és a nyert oldatot csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Visszamarad 2,4 g enyhén sárgás fehér szilárd massa, mely N-normálpropil-dihidro-nor-morfin /LXVII/, /87,8%/. átkristályosítás nélkül felhasználható további reakcióra.

N-normál-propil-dihidro-nor-morfin-metojodid /LXVIII/.

Az előző kísérletben leírt N-normál-propil-dihidro-nor-morfint /2,4 g/ /0,00761 mol/ oldjuk 60 ml absz. metanolban. 2,5 g /0,0176 mol/ metiljodidot adunk hozzá és vízfürdőn visszafolyáson tartjuk há-

rom óráig. A reakció befejezése után szárazra pároljuk a reakcióelegyet, majd kb. 10 ml vízből kristályosítjuk. Pár napi szobahőmérsékleten való állás után 1,55 g, majd további 1,3 g fehér áttetsző, rozettaszerűen összenőtt kemény kristályok válnak ki. /Összesen: 2,85 g, 81,8 %/ Op. 240°C. Vízből átkristályosítva, az olvadáspont nem változik. 117°C-on 5 Hgmm nyomáson két órát szárítva. Analízis:

$C_{20}H_{28}O_3NJ$ /457,35/ alapján

Számított: C 52,50 H 6,17 %

Talált: C 52,40 H 6,23 %

Az anyalugból más kristályos anyagot nem sikerült izolálni. Az N-normál-propil-dihidro-nor-morfin /LXVII/ metilezésekor tehát igen nagy valószínűséggel egyetlen termék gyanánt csak N-normál-propil-dihidro-nor-morfin-metajodid /LXVIII/ keletkezett.

VIII. IRODALOM

- /1/ K.W.Bentley: The chemistry of the morphine alkaloids. Oxford, Clarendon Press /1954/.
- /2/ H.L.Holmes: The morphine alkaloids I. /R.H.F. Manske, H.L.Holmes: The alkaloids c. monográfiájában 2, 2-159. old./ London, Academic Press /1952/.
- /3/ H.L.Holmes, G.Stork: The morphine alkaloids II. /R.H.F.Manske, H.L.Holmes: The alkaloids c. monográfiájában 2, 161-217. old./ London, Acad. Press /1952/.
- /4/ Hans G. Boit: Az alkaloidkémia fejlődése 1933 óta, 199. old. Budapest, Nehézipari Könyvkiadó /1953/.
- /5/ T.A.Henry: The plant alkaloids, 4th Ed., 213. old. London, J. and A. Churchill Ltd. /1949/.
- /6/ L.F.Small, R.E.Lutz: Chemistry of the opium alkaloids. V.S.Treasury Dept., Public Health Service No. 103. /1932/.
- /7/ A.P.Orekhov: Himíja alkaloidov, 442-486. old. Moszkva, Izd. Akad. Nauk SzSzsZr /1955/.
- /8/ Gyógyszerek és gyógyszergyártás, 83. old. Budapest, Műszaki Könyvkiadó /1957/.
- /9/ Derosne: Ann.chim. 45, 257 /1803/.
- /10/ M.A.Séguin: Ann.chim. 92, 225 /1814/.
- /11/ F.W.Serturner: Trommsdorff's J.Pharmazie 13, /1/ 234 /1805/.

- /12/ Robiquet: Annalen 2, 106 /1833/.
- /13/ J.M.Gulland, R.Robinson: J.Chem.Soc. 1923, 980.
- /14/ J.M.Gulland, R.Robinson: Mem.Manch.Lit.Phil.
Soc. 69, 79 /1924-25/.
- /15/ M.Gatas, G.Tschudi: J.Amer.Chem.Soc. 74, 1109
/1952/.
- /16/ D.Elad, D.Ginsburg: J.Amer.Chem.Soc. 76, 312
/1954/.
- /17/ E.Leete: Chem. and Ind. 1958, 977.
- /18/ 107,788 számú magyar szabadalom /1931/.
- /19/ Bognár R., Gaál Gy.: Magyar Tud.Akad.Kémiai
Tud.Oszt.Közl. 2, 9 /1957/.
- /20/ Bognár R., Szabó S.: Magyar Kém. Foly. 59, 321
/1953/.
- /21/ Bognár R.: Magyar Tud.Akad.Kémiai Tud.Oszt.
Közl. 2, 71 /1954/.
- /22/ Gaál Gy., Bognár R.: A morfin alkaloidok néhány
nitroszármazékáról. Előadás. Természetes és
gyógyhatású szerves anyagok kémiája. Szimposium.
Budapest, 1959. nov. 19.
- /23/ R.Bognár: Izvestija Bulg. Akad. II. 153 /1953/.
- /24/ Magyar Gyógyszerkönyv V. kiadás, II. 347. old.
Budapest, Egészségügyi Kiadó /1954/.
- /25/ Fritz G.: Gyógyszertan, 45. old. Budapest, Medi-
cina Könyvkiadó /1960/.
- /26/ id.Issekutz B.: Gyógyszertan és gyógyítás I.köt.
76. old. Budapest, Medicina Könyvkiadó /1957/.

- /27/ Lásd /26/, 82. old.
- /28/ Lásd /24/, 199. old.
- /29/ Lásd /26/, 86. old.
- /30/ K.Koczka, G.Bernáth: Chem. and Ind. 1958, 1401.
- /31/ Koczka K., Bernáth G.: Magyar Kém. Foly. 64,
293 /1958/.
- /32/ K.Koczka, G.Bernáth: Acta Chim.Acad.Sci.Hung.
/közlés alatt/.
- /33/ Koczka K., Bernáth G.: Nitrogénen sztereoizomer
kodeinszármazékok előállítása. Előadás. Magyar
Kémikusok Egyesülete 50 éves fennállásának al-
kalmával rendezett jubiláris nemzetközi vegyész-
kongresszus, Budapest, 1958. máj. 14.
- /34/ J.McKenna: "Stereochemistry" c. fejezet az
"Annual Reports on the progress of chemistry for
1959" c. évkönyvben, 196. old. London, The Chem-
ical Society /1960/.
- /35/ Lásd /3/, 162. old.
- /36/ Lásd /1/, 28. old.
- /37/ K.W.Bentley, H.M.E.Cardwel: J.Chem.Soc. 1955,
3252.
- /38/ K.Zeile, W.Schulz: Chem.Ber. 88, 1073 /1955/.
- /39/ 286,431 számú német szabadalom /1914/.
- /40/ M.Freund, E.Speyer: J.prakt.Chem. 94, 135 /1916/.
- /41/ 411,530 számú német szabadalom /1923/.
- /42/ G.Bernáth, K.Koczka: Chem. and Ind. 1960, 1479.
- /43/ K.Koczka, G.Bernáth: Acta Chim.Acad.Sci.Hung.

/Közlés alatt/

- /44/ Koczka K., Bernáth G.: A 14-hidroxi-kodeinon és a 14-hidroxi-dihidro-kodeinon /Eucodal/ térszerkezetéről. Előadás. III. Gyógyszerész Nagygyűlés, Budapest, 1959. okt. 9.
- /45/ H.J.Liebig: Ann.chim. et phys. /2/ 47, 147 /1831/.
- /46/ M.A.Laurent: Ann.chim. et phys. /3/ 19, 359 /1847/.
- /47/ H.L.Holmes, C.C.Lee: J.Amer.Chem.Soc. 69, 1996 /1947/.
- /48/ Lásd /2/, 37. old.
- /49/ Mathiessen, Wright: Annalen, Suppl. 7, 177 /1870/.
- /50/ Mathiessen, Wright: Proc.Roy.Soc. 17, 460 /1869/.
- /51/ Grimaux: Compt.rend. 92, 1140 /1881/.
- /52/ Grimaux: Compt.rend. 92, 1228 /1881/.
- /53/ A.R.Battersby, B.J.T.Harper: Chem. and Ind. 1958, 364.
- /54/ H.Sachse: Chem.Ber. 23, 1363 /1890/.
- /55/ H.Sachse: Z.phys.Chem. 10, 203 /1892/.
- /56/ E.Mohr: J.prakt.Chem. 98, 315 /1918/.
- /57/ W.N.Haworth: The constitution of sugars, 90.old. London, E.Arnold and Co. /1929/.
- /58/ W.Hückel, M.Hanack: Annalen 616, 18 /1958/.
- /59/ V.Prelog: J.Chem.Soc. 1950, 420.
- /60/ O.Hassel: Tidsskr.Kemi Bergv.Metallurg. 3, 32 /1943/.
- /61/ O.Hassel, B.Ottar: Acta Chem.Scand. 1, 929 /1947/.

- /62/ C.W.Beckett, K.S.Pitzer, R.J.Spitzer: J.Amer. Chem.Soc. 69, 2488 /1947/.
- /63/ D.H.R.Barton, O.Hassel, K.S.Pitzer, V.Prelog: Nature 172, 1096 /1953/.
- /65/ H.M.Barnes, J.R.Feldman, W.V.White: J.Amer.Chem. Soc. 72, 4178 /1950/.
- /66/ O.Bastiansen, O.Hassel: Nature 157, 765 /1946/.
- /67/ W.S.Johnson: J.Amer.Chem.Soc. 75, 1498 /1953/.
- /68/ O.Hassel, H.Viervoll: Acta Chem.Scand. 1, 149 /1947/.
- /69/ W.Klyne: Progress in stereochemistry I., 37.old. London,
- /70/ A.K.Bose: Chem. and Ind. 1954, 130.
- /71/ A.K.Bose, R.Chaudhuri: Nature 171, 652 /1953/.
- /72/ R.Cookson: Chem. and Ind. 1953, 337.
- /73/ M.Mackay, D.C.Hodgkin: J.Chem.Soc. 1955, 3261.
- /74/ D.H.R.Barton, R.Cookson: Quart.Rev. 10, 44 /1956/.
- /75/ J.Fridricksons, A.McL.Mathieson: J.Chem.Soc. 1953, 2159.
- /76/ C.H.Carlisle, A.M.Abd El Rehim: Chem. and Ind. 1954, 279.
- /77/ Lásd /19/
- /78/ G.Stork: The morphine alkaloids. "Stereochemistry" c. fejezet az R.H.F.Manske, L.H.Holmes: The alkaloids c. monográfiában, 6, 233. old. London, Academic Press /1960/.
- /79/ Fodor G.: Szerves kémia. Budapest, Tankönyvkiadó Vállalat, /1960/. 1577. old.

- /80/ H.Rapoport, J.B.Lavigne: J.Amer.Chem.Soc. 75,
5329 /1953/.
- /81/ R.S.Cahn, C.K.Ingold, V.Prelog: Experientia
12, 81 /1956/.
- /82/ M.Freund, E.Speyer: Z.angew.Chem. 27, 250 /1914/.
- /83/ M.Freund, E.Speyer: J.prakt.Chem. 94, 135 /1916/.
- /84/ R.E.Lutz, L.Small: J.Org.Chem. 4, 220 /1939/.
- /85/ I.Kh.Feldman, A.I.Lyutenberg: J.Appl.Chem.
/USSR/ 18, 715 /1945/.
- /86/ M.Freund: Chem.Ber. 39, 844 /1906/.
- /87/ E.Speyer, K.Sarre: Chem.Ber. 57, 1404 /1924/.
- /88/ C.Schöpf: Annalen 452, 211 /1927/.
- /89/ Koczka K., Bernáth G.: Nitrogéntérkémiái kuta-
tások a morfin alkaloidok körében. Pályamunka.
Magyar Tudományos Akadémia Kém.Tud. Osztálya,
/1960/.
- /90/ G.Bernáth: Nature 189, 304 /1961/.
- /91/ J.Meisenheimer, W.Theilacker: Stereochemie des
Stickstoffs. Lásd: K.Freudenberg: Stereochemie,
963. old. Leipzig und Wien, F.Deuticke /1932/.
- /92/ V.Meyer, M.Lecco: Annalen 180, 170
- /93/ V.Meyer, M.Lecco: Chem.Ber. 7, 1747 /1874/.
- /94/ V.Meyer, M.Lecco: Chem.Ber. 8, 233 /1875/.
- /95/ V.Meyer, M.Lecco: Chem.Ber. 8, 936 /1875/.
- /96/ J.Wislicenus: Naturforscher-Versammlung, Mün-
chen, 1879. Lásd: E.Wedekind: Die Entwicklung
der Stereochemie des fünfwertigen Stickstoffs

im letzten Jahrzehnt, 1. old. Stuttgart, Verlag Ferdinand Enke /1909/.

- /97/ J.H.van't Hoff: Die Lagerung der Atome im Raume. Leyden /1874/.
- /98/ A.Ladenburg, O.Struve: Chem.Ber. 10, 43 /1877/.
- /99/ A.Ladenburg: Chem.Ber. 10, 561 /1877/.
- /100/ A.Ladenburg: Chem.Ber. 10, 1152 /1877/.
- /101/ A.Ladenburg: Chem.Ber. 10, 1634 /1877/.
- /102/ E.Wedekind: idézett mü 4. old. Lásd /96/.
- /103/ E.Wedekind: Chem.Ber. 36, 3791 /1903/.
- /104/ H.O.Jones: J.Chem.Soc. 85, 224 /1904/.
- /105/ E.Wedekind, R.Oechslen: Chem.Ber. 34, 3986 /1901/.
- /106/ E.Wedekind: Chem.Ber. 35, 183 /1902/.
- /107/ E.Wedekind, R.Oechslen: Chem.Ber. 36, 1158 /1903/.
- /108/ E.Wedekind, F.Oberheide: Chem.Ber. 37, 2712 /1904/.
- /109/ E.Wedekind, F.Oberheide: Chem.Ber. 37, 3894 /1904/.
- /110/ E.Wedekind, R.Oechslen, Chem.Ber. 35, 3580 /1902/.
- /111/ E.Wedekind: Chem.Ber. 39, 481 /1906/.
- /112/ O.Aschan: Chem.Ber. 32, 988 /1899/.
- /113/ E.Wedekind: Chem.Ber. 36, 1163 /1903/.
- /114/ E.Wedekind: Z.phys.Chem. 46, 304 /1903/.
- /115/ M.Scholtz: Chem.Ber. 38, 595 /1905/.
- /116/ M.Scholtz: Chem.Ber. 41, 2005 /1908/.
- /117/ M.Scholtz: Chem.Ber. 37, 3627 /1904/.
- /118/ M.Scholtz: Chem.Ber. 38, 1289 /1905/.
- /119/ H.W.Mills, J.D.Parkin, W.J.V.Ward: J.Chem.Soc. 1927, 2625.
- /120/ O.Hassel, H.Viervoll: Acta Chem.Scand. 1, 149 /1947/.

- /121/ H.D.Orloff: Chem.Rev. 54, 347 /1954/.
- /123/ Fodor G., Lestyán J.: Magyar Kém. Folyóirat
59, 240 /1953/.
- /124/ C.Willgerodt: J.prakt.Chem. /2/ 37, 450 /1888/.
- /125/ C.Willgerodt: J.prakt.Chem. /2/ 41, 291 /1890/.
- /126/ J.Busch, E.Marsch: J.Chem.Soc. 55, 656 /1889/.
- /127/ R.Behrend: Chem.Ber. 23, 454 /1890/.
- /128/ V.Pickering: J.Chem.Soc. 63, 1069 /1893/.
- /129/ van't Hoff: Ansichten über die organische
Chemie, 79. old. /1881/.
- /130/ A.Bischoff: Chem.Ber. 23, 1970 /1890/.
- /131/ A.Werner: Lehrbuch der Stereochemie, 311. old.
Jéna /1904/.
- /132/ Le Bell: Compt.rend. 112, 724 /1891/.
- /133/ Le Bell: Chem.Ber. 33, 1003 /1900/.
- /134/ W.J.Pope, S.J.Peachey: J.Chem.Soc. 75, 1127
/1899/.
- /135/ W.J.Pope, A.W.Harvey: J.Chem.Soc. 79, 828
/1901/.
- /136/ H.O.Jones: J.Chem.Soc. 85, 223 /1904/.
- /137/ E.Wedekind, E.Fröhlich: Chem.Ber. 38, 3438
/1905/.
- /138/ E.Wedekind, E.Fröhlich: Chem.Ber. 38, 3933
/1905/.
- /139/ E.Fröhlich, E.Wedekind: Chem.Ber. 40, 1646
/1907/.
- /140/ E.Wedekind, E.Fröhlich: Chem.Ber. 39, 4437
/1906/.

- /141/ Lásd /91/, 1131. old.
- /142/ W.H.Mills, E.H.Warren: J.Chem.Soc. 127, 2507 /1925/.
- /143/ J.Meisenheimer: Chem.Ber. 41, 3966 /1908/.
- /144/ J.Meisenheimer: Annalen 397, 273 /1913/.
- /145/ J.Meisenheimer, H.Bernhard, A.Lossner: Annalen 428, 252 /1922/.
- /146/ J.Meisenheimer, M.Hoffheinz, J.Dodonow: Annalen 385, 117 /1911/.
- /147/ Lásd /91/, 1141. old.
- /148/ A.Reychler: Bull.Soc.chim.France /3/ 27, 974 /1902/.
- /149/ A.Werner: Z.angew.Chem. 19, 1345 /1906/.
- /150/ J.G.Jackson, J.Kenner: J.Chem.Soc. 1928, 573.
- /151/ J.Meisenheimer: Annalen 420, 190 /1920/.
- /152/ N.V.Sidgwick: The organic chemistry of nitrogen, 39. old. Oxford, Clarendon Press /1949/.
- /153/ Lásd /91/, 1158. old.
- /154/ C.J.Zahn: Phys.Rev. 27, 455 /1926/.
- /155/ H.E.Watson: Proc.Roy.Soc. A. 117, 43 /1928/.
- /156/ R.M.Badger, R.Mecke: Z.phys.Chem. B. 5, 333 /1929/.
- /157/ K.Schierkolk: Z.Phys. 29, 277 /1924/.
- /158/ R.M.Badger: Phys.Rev. /2/ 35, 1038 /1930/.
- /159/ R.G.Dickinson, R.T.Dillon, F.Rasetti: Phys. Rev. /2/ 34, 582 /1929/.
- /160/ H.Mark, E.Pohland: Z.Krist. 61, 532 /1925/.

- /161/ I.de Smedt: Bull.Acad.roy.Belg. 11, 655 /1925/.
- /162/ O.Steiger: Helv.Phys.Acta 3, 161 /1930/.
- /163/ O.Steiger: Z.Phys. 32, 425 /1931/.
- /164/ Kraft: Chem.Ber. 23, 278 /1890/.
- /165/ R.Behrend, E.König: Annalen 263, 175 /1891/.
- /166/ J.Meisenheimer, L.Angermann, O.Finn, E.Vieweg:
Chem.Ber. 57, 1744 /1924/.
- /167/ E.Wedekind, K.A.Klatte: Chem.Ber. 60, 2325
/1927/.
- /168/ J.Meisenheimer: Chem.Ber. 57, 1747 /1924/.
- /169/ E.F.Barker: Phys.Rev. /2/ 33, 684 /1929/.
- /170/ R.Adams, J.E.Dunlac: XXII. közl., J.Amer.Chem.
Soc. 80, 3649 /1958/.
- /171/ M.F.Manning: J.Chem.Phys. 3, 136 /1935/.
- /172/ F.T.Well, G.Glockler: J.Chem.Phys. 5, 314 /1937/.
- /173/ J.F.Kincaid, F.C.Henriques: J.Amer.Chem.Soc.
62, 1474 /1940/.
- /174/ R.Adams, I.S.Dix: J.Amer.Chem.Soc. 80, 4579
/1958/.
- /175/ R.Adams, K.V.Y.Sundstrom: J.Amer.Chem.Soc.
76, 5474 /1954/.
- /176/ E.Wedekind, O.Wedekind, F.Paschke: Chem.Ber.
41, 1029 /1908/.
- /177/ E.Wedekind: Die Entwicklung der Stereochemie
des fünfwertigen Stickstoffs im letzten Jahr-
zehnt, 33. old. Stuttgart, Verlag von Ferdi-
nand Enke /1909/.

- /178/ V.Prelog, P.Wieland: *Helv.Chim.Acta* 27, 1127
/1944/.
- /179/ Fodor G.: *Szerves kémia I.*, 639. old. Budapest,
Tankönyvkiadó Vállalat /1960/.
- /180/ G.G.Hall, J.Lennard-Jones: *Proc.Roy.Soc. B.*
205, 357 /1951/.
- /181/ J.A.Pople: *Proc.Roy.Soc. B.* 202, 323 /1950/.
- /182/ Fodor G., Koczka K., Lestyán J.: Tanulmány a
háromértékű nitrogén térkémiájáról. Előadás.
Szegedi Szerves Kémiai Konferencia, 1952. szept.
19. *L. Magyar Kém. Folyóirat* 59, 242 /1953/.
- /183/ G.Fodor, K.Koczka, J.Lestyán: *J.Chem.Soc.* 1956,
1411.
- /184/ M.Aroney, R.J.W.Le Fèvre: *Proc.Chem.Soc.* 1958,
82.
- /185/ M.Aroney, R.J.W.Le Fèvre: *J.Chem.Soc.* 1958,
3002.
- /186/ F.L.J.Sixma, C.M.Siegmann, H.C.Beyermann: *Proc.*
k.ned.Akad.Wetenschap. 54, B, 452 /1951/.
- /187/ O.Hrowatka, C.Csoklich, I.Hofbauer: *Monatsh.*
83, 1321 /1952/.
- /188/ Fodor G., Tóth J., Lestyán J., Vincze I.:
Vegyipari Kut.Int.Közl. 4, 293 /1954/.
- /189/ G.Fodor, J.Tóth, I.Vincze: *Helv.Chim.Acta* 37,
907 /1954/.
- /190/ Ö.Kovács, G.Fodor, M.Halmos: *J.Chem.Soc.* 1956,
873.

- /191/ G.Fodor: Bull.Soc.chim.France 1956, 1032.
- /192/ G.Fodor, J.Lestyán, K.Koczka, J.Tóth, Ö.Kovács,
M.Halmos, I.W.Vincze: Acta Phys.et Chem.Sze-
ged 2, 62 /1956/.
- /193/ G.Fodor: Acta Chim.Acad.Sci.Hung. 5, 379 /1955/.
- /194/ G.Fodor: Tetrahedron 1, 87 /1957/.
- /195/ G.Fodor, K.Koczka, J.Lestyán, J.Tóth, M.Halmos,
Ö.Kovács, I.W.Vincze: Uspekhi Khim. 25, 894
/1956/.
- /196/ Fodor G.: Magyar Tud.Akad.Kém.Tud.Oszt.Közl.
7, 466 /1956/.
- /197/ Fodor G.: Uspekhi Khim. 23, 264 /1954/.
- /198/ Fodor G.: Magyar Tud.Akad.Kém.Tud.Oszt.Közl.
4, 357 /1954/.
- /199/ Fodor G.: Experientia 11, 129 /1955/.
- /200/ Fodor G.: Acta Chim.Acad.Sci.Hung. 5, 379 /1955/.
- /201/ St.P.Findlay: J.Amer.Chem.Soc. 75, 3204 /1953/.
- /202/ K.Zeile, W.Schulz: Chem.Ber. 88, 1078 /1955/.
- /203/ A.Lindenmann: Helv.Chim.Acta 42, 490 /1959/.
- /204/ G.L.Closs: J.Amer.Chem.Soc. 81, 5456 /1959/.
- /205/ Bernáth G.: Nitrogénen sztereoizomer kodein-
származékok elkészítése. Pályamunka. Szegedi
Tudományegyetem TTK, 1957.
- /206/ E.Chربولiez, A.Rilliet: Helv.Chim.Acta 15,
856 /1932/.
- /207/ O.Diels, E.Fischer: Chem.Ber. 49, 1721 /1916/.
- /208/ O.Diels, P.Fritzsche: Chem.Ber. 44, 3018 /1911/.

- /209/ O.Diels, M.Paquin: Chem.Ber. 46, 2000 /1913/.
- /210/ O.Diels, E.Fischer: Chem.Ber. 47, 2043 /1914/.
- /211/ E.Speyer, L.Walther: Chem.Ber. 63, 852 /1930/.
- /212/ J.Braun: Chem.Ber. 47, 2312 /1914/.
- /213/ Hoffman-La Roche: D.R.P. 286,743 /1914/;
Friedländers Fortschr.Teerfarb. 12, 741.
- /214/ Hoffman-La Roche: D.R.P. 289,273 /1914/;
Friedländers Fortschr.Teerfarb. 12, 745.
- /215/ J.Braun: Chem.Ber. 49, 977 /1916/.
- /216/ D.R.P. 289,274 /1914/; Friedländers Fortschr.
Teerfarb. 12, 745.
- /217/ J.Braun, W.Schirmacher: Chem.Ber. 56, 538
/1923/.
- /218/ J.Braun, M.Kühn, S.Siddiqui: Chem.Ber. 59,
1081 /1926/.
- /219/ J.Braun, M.Kühn: Chem.Ber. 60, 2551 /1927/.
- /220/ J.Braun, K.Kindler: Chem.Ber. 49, 2655 /1916/.
- /221/ Reidel-De Haën: D.R.P. 488,610 /1925/; Fried-
länders Fortschr.Teerfarb. 16, 2492.
- /222/ Pohl: Z.expt.Path.Therap. 17, 370 /1915/.
- /223/ Iván J.: Acta Pharm.Hung. 5, 234 /1959/.
- /224/ W.Hückel: Annalen 616, 46 /1958/.
- /225/ W.Hieber, E.Levy: Annalen 500, 14 /1933/.
- /226/ W.Hieber, E.Levy: Z.anorg.Chem. 219, 225 /1934/.
- /227/ G.Drefahl, K.Braun: Chem.Ber. 93, 514 /1960/.
- /228/ G.Drefahl, H.Zimmermann, J.Kurze: Chem.Ber.
93, 517 /1960/.

- /229/ G.Drefahl, H.Zimmermann, K.Gehrke: Chem.Ber. 93, 509 /1960/.
- /230/ G.Drefahl, H.Zimmermann: Chem.Ber. 91, 283 /1958/.
- /231/ Z.Földi, T.Földi, A.Földi: Chem.and Ind. 1957, 456.
- /232/ Z.Földi, T.Földi, A.Földi: Chem. and Ind. 1955, 1297.
- /233/ Z.Földi, T.Földi, A.Földi: Acta Chim.Acad.Sci. Hung. 11, 339 /1957/.
- /234/ Z.Földi, T.Földi, A.Földi: Acta Chim.Acad.Sci. Hung. 16, 185 /1958/.
- /235/ J.H.Brewster: J.Amer.Chem.Soc. 81, 5493 /1959/.
- /236/ I.M.Hais, K.Macek: Handbuch der Papierchromatographie, I., 758. old. Jena, VEB G.Fischer Verlag /1958/.
- /237/ E.Späth: Monatsh. 34, 1945 /1913/.
- /238/ Koczka K., Bernáth G.: Újabb eredmények a morfin alkaloidok sztereokémiája területén. Elfogadott előadás. Magyar Kémikusok Egyesülete Debreceni Kongresszusa, 1961. Közölni fogja: Acta Chim.Acad.Sci.Hung.
- /239/ Koczka K., Bernáth G.: Konformációs izoméria jelensége a tetrahidro-izokinolinvázú alkaloidok körében. Természetes és gyógyhatású szerves anyagok kémiája, nemzetközi szimposium, plenáris ülés. Budapest, 1959. nov. 21.