

N-O ACILVÁNDORLÁS A CISZ- ÉS TRANSZ-2-AMINOMETIL-
-CIKLOPENTANOL S A CISZ- ÉS TRANSZ-2-OKIMETIL-
-CIKLOPENTILAMIN SZÁRMAZÉKOKNÁL

Márai Pál

doktori disszertációja

József Attila Tudományegyetem Szerves Kémiai Intézete

1969.



Diss. B 735



TARTALOMJEGYZÉK

I. Bevezetés	2.
II. Az 1,2- és 1,3-aminoalkoholok acilvándor- lási reakciója	6.
a./ 1,2-Acilvándorlás	6.
b./ 1,3-Acilvándorlás	16.
c./ Kinetikai vizsgálatok	20.
III. N-O Acilvándorlás a <u>cisz-</u> és <u>transz-2-</u> -aminometil-ciklohexanol s a <u>cisz-</u> és <u>transz-2-oximetil-ciklohexilamin</u> származékoknál	25.
IV. Modellanyagok szintézise	29.
V. N-O Acilvándorlás a <u>cisz-</u> és <u>transz-2-</u> -aminometil-ciklopentanol s a <u>cisz-</u> és <u>transz-2-oximetil-ciklopentilamin</u> származékoknál	37.
VI. Kísérleti rész	42.
VII. Összefoglalás	62.
VIII. Irodalom	65.
Köszönetnyilvánítás	71.

I. BEVEZETÉS

A szerves reakciók finommechanizmusának kutatása, a konfiguráció és konformáció reakciósebességet befolyásoló hatásának tanulmányozása a jelenkori szerves kémiai kutatás egyik legintenzívebben művelt területe. E témakör igen beható vizsgálatainak modellvegyületei között gyakran szerepelnek az aminoszerek. Ennek oka egyrészt, hogy az aminoszerek molekulájában a két funkció együttes jelenléte számos átalakítást tesz lehetővé, másrészt az aminoszerek körében előforduló, biológiailag fontos természetes anyagok szerkezetfelfedezésénél gyakran alkalmaztak sztereospecifikus reakciókat.

A diasztereoizomer aminoszerek számos reakciójának mechanizmusát igen behatóan tanulmányozták. A ciklusos 1,2-aminoszerek N-benzamido-O-metilátjainak és egyéb származékainak sztereospecifikus átalakulásait Sicher és munkatársai pl. C_5-C_{20} gyűrűtagszámig vizsgálták /28/. Drefahl és munkatársai szintén számos 1,2- és 1,3-aminoszerek sztereospecifikus reakcióját tanulmányozták /19/.

Az aminoszerek aciliszármazékainak egyik jellemző sajátossága az N-O acilvándorlásra való hajlam. Ez a reakció az arilalkanol-aminok és a tro-

pán alkaloidok konfiguráció és konformáció megállapításában játszott fontos szerepet /4, 21, 42/.

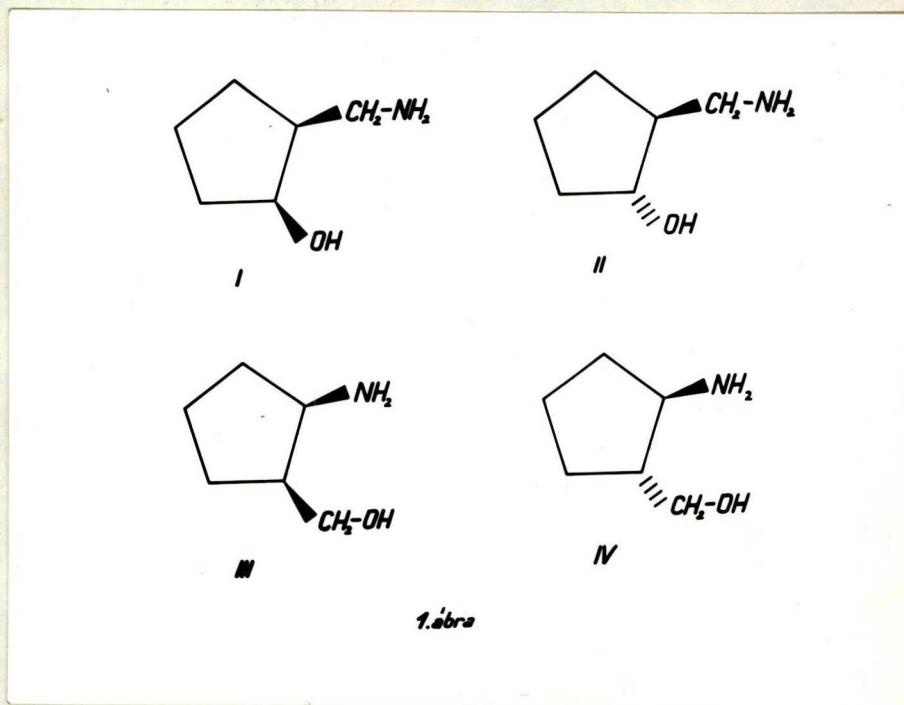
A ciklusos aminoszerek sztereokémiai vizsgálatát meggyorsította Mc Casland-nek és munkatársainak az az eredménye /22/, hogy a sztreptomycin egyik lebontási terméke, a sztreptamin 1,3-diamino-2,4,5,6-tetrahidroxyc-hexán. Nem egészen két évtizeddel ezelőtt még a sztreptaminnal analóg, egyszerűbb modellvegyület, a cisz- és transz-2-amino-c-hexanol konfigurációja is kétséges volt, ma már az elvileg lehetséges 8o izomer aminoszerek közül több, mint 4o ismeretes /32/.

Meg kell állapítani azonban, hogy míg az 1,2-aminoszerek sztereospecifikus reakcióival mind az alifás, mind az aliciklusos sorban igen behatóan foglalkoztak, az 1,3-aminoszerek hasonló reakcióit kevésbé vizsgálták. Méhány arilalkanol-amin típusú 1,3-aminoszerek modell tanulmányozása /43-48/ mellett ismeretesek ciklusos aminoszerek esetén végzett vizsgálatok is, ez utóbbiaknál azonban az egyik funkció a gyűrű tagja /5o/.

A JATE Szerves Kémiai Intézetében újabban tanulmányozzák az aliciklusos 1,3-aminoszerek N-O acilvándorlási és más sztereospecifikus reakcióit. Kinetikailag követték például a cisz- és transz-2-

-aminometil-c-hexanol s a cisz- és transz-2-oxime-
til-c-hexilamin N-benzoil- és p-szubstituált-N-ben-
zoilszármazékainak N-O acilvándorlási reakcióját
/51-53/. A diasztereomer módosulatok reakciósebessé-
gi különbségéből következtetéseket vontak le a mo-
dellvegyületek konformációs viszonyaira, a reakció-
mechanizmus részfolyamatairól a reakciók termodina-
mikai jellemzőinek meghatározásával nyertek képet.

E vizsgálatok részét jelenti a rokon c-pen-
tánvázú aminoszerek analóg reakcióinak összeha-



sonlító tanulmányozása. Feladatom a cisz- és transz-
-2-aminometil-c-pentanol/I, II/ s a cisz- és transz-
-2-oximetil-c-pentilamin/III, IV/ sztereospecifikus

szintézisének kidolgozása s a belőlük készíthető N-
-benzoxilészármazékok N-O acilvándorlási reakciójának
vizsgálata volt.

II. AZ 1,2- ÉS 1,3-AMINOALKOHOLOK ACILVÁNDORLÁSI REAKCIÓJA

a./ 1,2-Acilverőorlás

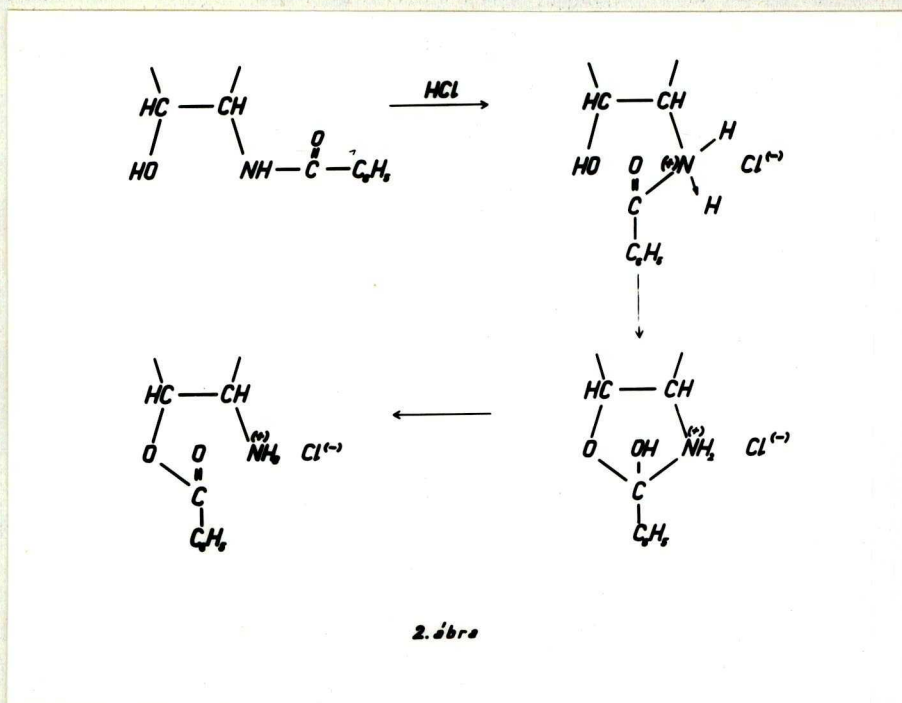
Az acilverőorlási reakció, különösen az 1,2-aminoalkoholok körében, jól ismert, több összefoglalásban is tárgyalta folyamat /1-4/. Az N-O acilverőorlást az aminofenolok körében már 1883-ban tapasztalták /5/, a jelenség aminoalkoholokra való kiterjesztése s reverzibilis lefutásának felismerése mintegy 40 évvel később történt meg /6/.

A folyamatot az efedrin és rokon származékok körében igen behatóan, számos esetben kinetikailag is tanulmányozták /7-20/.

A ciklusos aminoalkoholok, így a cisz- és transz-2-amino-c-pentanol /23/, a cisz- és transz-2-amino-c-hexanol /24-27, 31/, a cisz- és transz-2-amino-3-hidroxi-tetralin /29/, a cisz- és transz-1-amino-2-hidroxi-indán /30/, a diasztereoizomer inozaminok /31/, stb. acilverőorlási reakcióját szintén tanulmányozták.

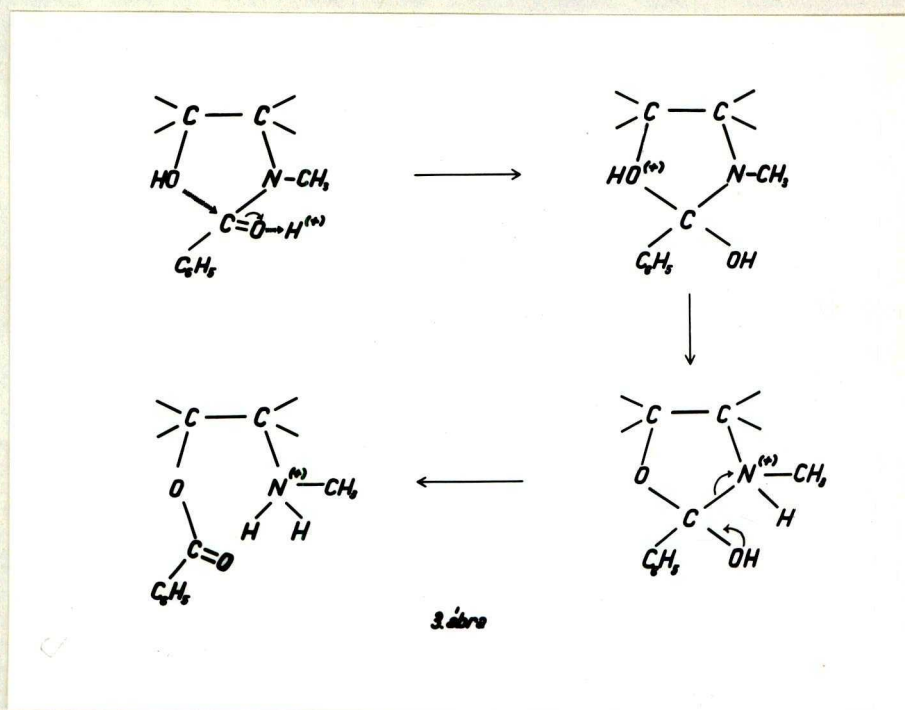
Az aminoalkoholok acilverőorlásának intramolekuláris lefutását Bergmann, Brand /6/ és Bruckner /7/ tétélezte fel, igazolásához Fodor, Kiss és Koczka /3, 25/, valamint Welsh /9/ vizsgálatai járultak hozzá.

Fodor és Kiss a reakció mechanizmusára három lépést tételezett fel /4, 25/. A cisz- és transz-2-benzamido-c-hexanol sósavas reakcióját vizsgálva első lépésnek az acilamido-hidroklorid képződését adták meg, ezt követi a köztitermék ortosavszármazék, végül az O-acil-c-hexilamin-hidroklorid kialakulása /2. ábra/.



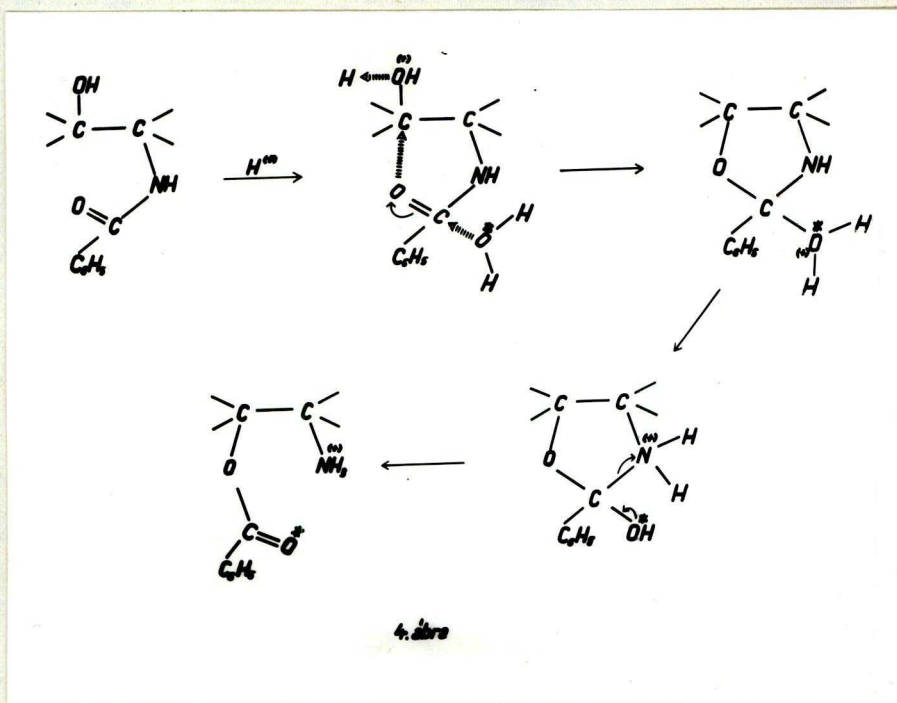
Welsh ezzel szemben a protonnak az N-acilgyök karbonil-oxigénjére történő elsődleges támadását tételezi fel /9/. A protonált ortoészter-acid típusú ciklusos közti állapot már mindkét mechanizmusban közös. Az újabb irodalomban az N-O acilvándorlásra a Welsh által feltételezett mechanizmus az általáno-

sabban elfogadott, ugyanis NMR vizsgálatokkal bizonyítást nyert, hogy a savamidok protonálódása a karbonil-oxigénen következik be /33/.



Az N-O acilvándorlási reakció finommechanizmusa ma is kutatás tárgyát képezi. Welsh 1967-ben közzölt munkájában izotóp technikával igazolta a víz részvételét az inverziós mechanizmus szerint lejátszódó folyamatban /20/. Korábbi vizsgálataiban alkalmazott modellvegyületei, az N-benzoil-efedrin és N-benzoil-pseudo-efedrin sósav katalizálta N-O acilvándorlási reakcióját O^{18} izotópban feldúsított vízben kivitelezve az inverzióval keletkező aminoszter termék O^{18} -ben feldúsult, míg a retenciával

képződött nem. Az 1,2-aminoalkoholok N-O acilvándorlására Welsh - összhangban a korábbi megállapításokkal /3, 9/ - két kompetitive mechanizmust ad meg /20/. A retenciós mechanizmust a 3. ábra, míg az inverziót a 4. ábra szemlélteti.



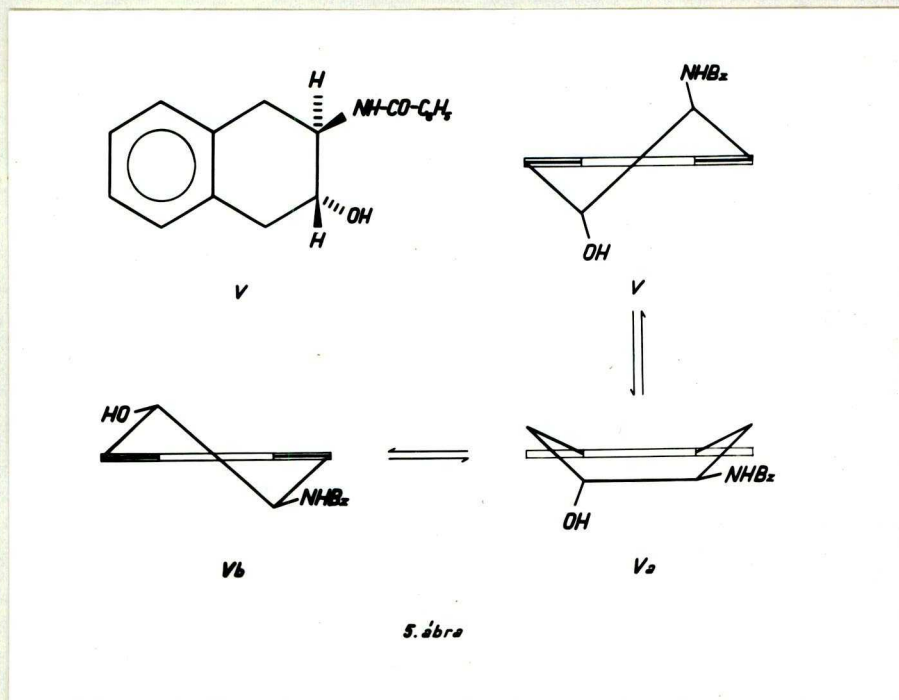
Az N-O acilvándorlás inverz folyamata, a lug hatására bekövetkező O-N átrendeződés mindig retenciós mechanizmus szerint játszódik le, így a folyamatot főleg az N-O acilvándorlás retenciós, illetőleg inverziós voltának bizonyítására alkalmazzák.

Fedor és Kiss szerint /8/ az N-O acilvándorlási reakció konfigurációs és konformációs következtetések levonására is alkalmas. A diasztereoizomerek

N-O acilvándorlási hajlamában mutatkozó különbség felhasználása Fodor szerint /34/ első irodalmi példa arra, hogy két csoport térbeli közel- vagy távolállását nemcsak a sztereokémiában alkalmazott klasszikus módszer szerinti stabil gyűrű alkotási készséggel, hanem a reakció átmeneti állapotában jelentkező gyűrűképzés, illetőleg ennek következtében fellépő reakciósebességben mutatkozó különbség alapján is lehet bizonyítani. A diasztereoizomerek acilvándorlását vizsgálva, a cisz-izomernél tapasztalt nagyobb reakciósebesség alapján, a cisz-2-benzamido-c-hexanol szubsztituenseit axiális-ekvatoriális, míg a transz-2-benzamido-c-hexanol funkciós csoportjait diaxiális helyzetűeknek képzelték. A diaxiális térhelyzet ugyanis az acilvándorlás szempontjából nyilvánvalóan kedvezőtlen.

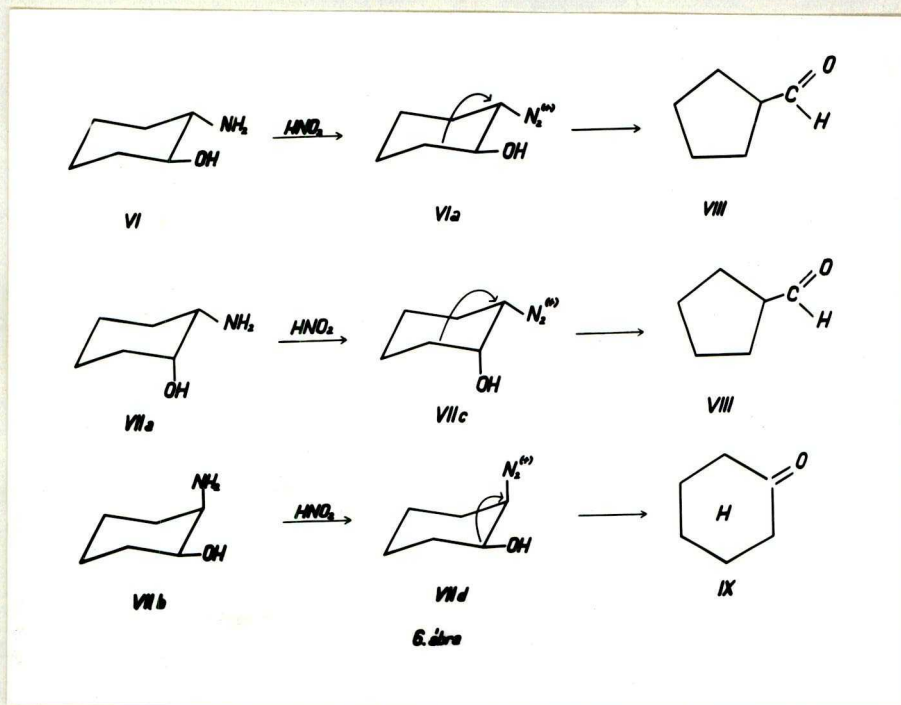
Kiss és Kóbor /29/ a cisz- és transz-2-benzamido-3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin N-O acilvándorlási reakciójának vizsgálata során a cisz-izomer nagyobb reakciósebességét hasonlóan értelmezték. A transz-származék /V/ magasabb hőmérsékleten tapasztalt parciális acilvándorlását a diaxiális konformáció axiális-ekvatoriális /Va/ ill. diekvatoriális /Vb/ térhelyzetbe való átmenetével magyarázták /5. ábra/.

A transz-helyzetű funkció csoportok diaxiális orientációjának feltételezése a konformációs analízis általános törvényszerűségei alapján helytelen. Több, egymástól független irodalmi adat utal egyébként arra, hogy a transz-2-benzamido-c-hexanol benzamido- és hidroxilcsoportjai diekvatoriális helyzetben találhatók.



Igy pl. Mc Casland megállapította /31/, hogy a transz-2-amino-c-hexanol /VI/ salétromossavval való kezeléskor kizárólag c-pentánaldehidet /VIII/ ad, míg a cisz-2-amino-c-hexanolból /VIIa, b/ mind c-pentánaldehid /VIII/, mind c-hexanon /IX/ képződik /6. ábra/. Előbbi vegyület axiális hidroxil-, ekvatoriális

lis amino-, míg utóbbi axiális amino- s ekvatoriális hidroxilcsoport esetén keletkezik a cisz-aminoalkoholból.



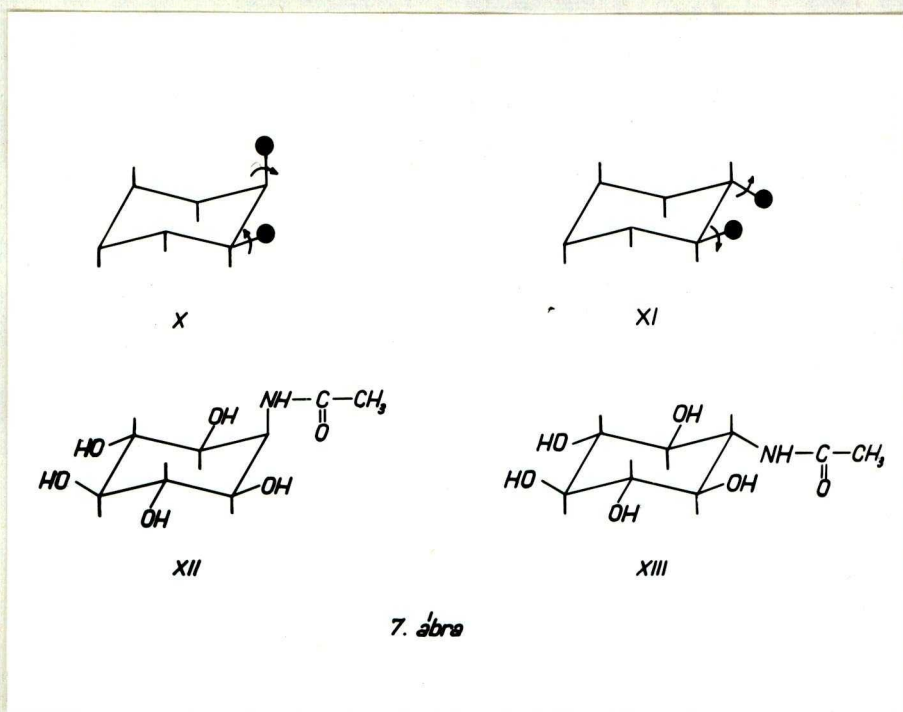
Sicher és munkatársai infravörös spektrum adatak alapján /35/ arra a következtetésre jutottak, hogy a transz-2-amino-c-hexanol egyensúlya a diekvatoriális helyzet felé van eltolódva.

A konformációs analízis /36/ alapján a cisz-ekvatoriális-axiális és transz-diekvatoriális helyzetnél a szomszédos atomokon lévő funkciós csoportok távolsága megegyezik. Így a c-hexánváz 1,2-aminoalkoholok N-O acilvándorlási reakciójánál tapasztalt tény, hogy a cisz-izomerek reakciósebessége nagyobb,

mint a transz-származékoké, a csoporttávolságok figyelembevételével nem indokolható. Számos vizsgálat, így a c-hexánvázas 1,2-aminoalkoholok acilvándorlásánál feltételezett közti termékkel analóg vegyületek, a hidrindán származékok entalpia különbsége /37/, a cisz- és transz-2-amino-c-hexanol s a cisz- és transz-1,2-diamino-c-hexán különböző fémionokkal alkotott komplexeinek stabilitása /38, 39/, a c-hexán 1,2 helyzetű funkciós csoportjai között kialakuló hidrogénhid kapcsolódás mértéke /40/ alapján azt tapasztalták, hogy a transz-izomer stabilisabb, mint a cisz.

Angyal és Mc Donald /41/ a ciklohexánvázas cisz-1,2-diolok könnyű acetonidképzését úgy értelmezték, hogy az oxigén funkciók nyíl irányába történő elmozdulásakor az 1,3-kölcsönhatások csökkennek /7. ábra/. A transz-formánál a funkciók síkhoz való közeledése az 1,3-axiális kölcsönhatásokat növeli, ezért a transz-diolok nem is képeznek acetonidot. Hogy az axiális kölcsönhatások mellett az ekvatoriális kölcsönhatást is figyelembe kell venni, az az inozaminok acilvándorlási reakciójának a 2-amino-c-hexanol származékok N-O acilvándorlási reakciójánál nagyságrenddel kisebb reakciósebességéből következtethető. Az inozaminoknál /XII, XIII/ ugyanis az át-

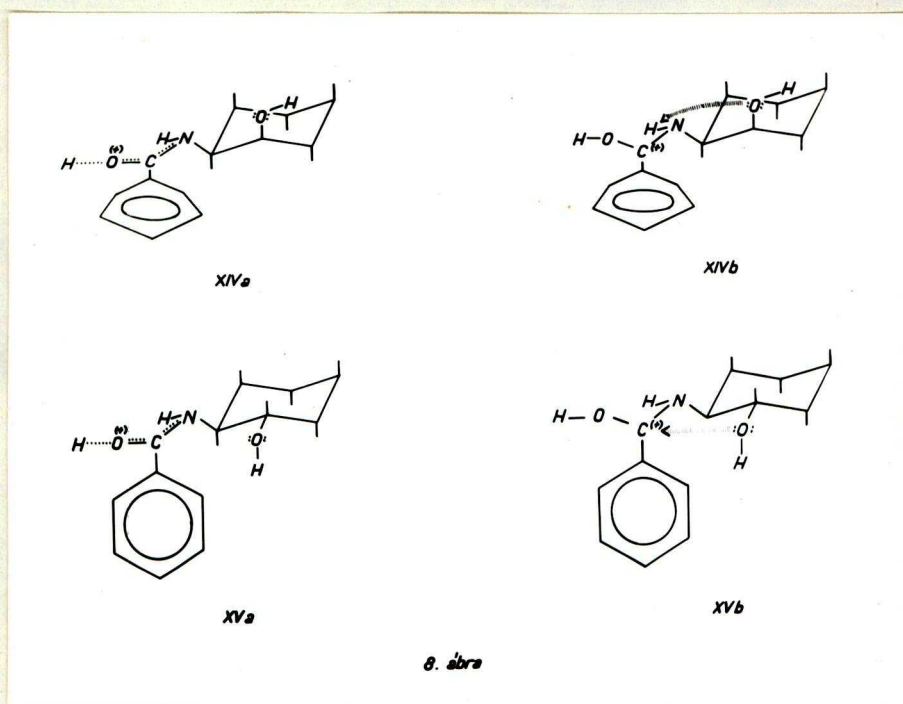
meneti állapotban hidrogén helyett az ekvatoriális hidroxilcsoportok közelednek egymáshoz.



A cisz- és transz-izomerek reakciósebességi különbségének magyarázatát az acilvándorlási reakció ciklusos közti terméke kialakulásának vizsgálata adja. Az N-O átrendeződés a karbonil-oxigén protonálódásával indul, minek eredményeként a savamidcsoport szene karbónium jelleget ölt. A hidroxil-oxigén gyűrűs átmeneti állapotot kialakító nukleofil támadásának a savamidcsoport szénére az ahhoz kapcsolódó három szubsztituens síkjára merőlegesen kell bekövetkeznie. Bender az észterhidrolízis során rámutatott /33/, hogy a merőleges támadás a legkedvezőbb

energetikailag is, mivel ez az állapot engedi meg a nukleofil rész és a karbonil-csoport elektronfelhőjének maximális fedését.

Ha a cisz-2-benzamido-c-hexanol protonált formáját írjuk fel /XIVa, b/, az axiális hidroxil-oxigén a karbonil-szénre az ábra síkjában támadhat, az 1,3-kölcsönhatások csökkennek. A transz-származék /XVa, b/ esetén a merőleges támadás oldalirányból,



8. ábra

az ábra síkjára merőlegesen történik, létrejöttéhez a karbonil-szén szubsztituenseinek az ábra síkjában kell elhelyezkedni /8. ábra/. Az előnytelen állapot mellett az átrendeződést nehezíti, hogy közben az 1,3-kölcsönhatások erősödnek.

b./ 1,3-Acilverőörölás

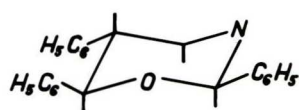
Az 1,3-aminoalkoholok N-O acilverőörölási reakcióját csak az 1950-es években kezdtek vizsgálni. Fodor az N-acetil-nor-pseuöo-tropin-hidroklorid megőmlesztésekor az O-acetil-nor-pseuöo-tropin-hidroklorid keletkezéséből ill. az analóg tropin származék esetén a reakció kimaradásából meghatározta a tropin és a pseuöo-tropin térszerkezetét /42/.

Az 1,3-difenil-3-amino-propanol-1 származékok acilverőörölási reakcióját Stühmer tanulmányozta /43-45/. Az " α "-izomernél nem sikerült acilverőörölást kiváltania, míg a " β "-izomernél korlátozott acilverőörölást tapasztalt: az N-acetilszármazék O-acetilszármazékká alakult, viszont az N-benzoilszármazéknál nem volt acilverőörölás /44/. Az 1,2-aminoalkoholokra vonatkozó korábbi megfigyelések alapján /8-10/ az " α " módosulatot eritronak, a " β "-t treonak velték. Nem vették figyelembe, hogy az 1,2-aminoalkoholok acilverőörölási folyamatának átmeneti állapota öttagu, míg az 1,3-aminoalkoholoknál hattagu gyűrű.

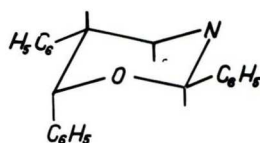
Wendler szerint /46/ a valószínű átmeneti állapotok alapján éppen a feltételezett konfigurációkkal ellentétes térszerkezet adódik. A " β "-izomer 1,3-difenil-3-amino-propanol-1 kell, hogy eritro legyen, mivel ezek konformációban felirt c-hexánvázaz

átmeneti állapotában mindkét fenilcsoport ekvatoriális, míg az " α "-izomer átmeneti állapotában egyik fenilcsoport axiális orientációjú lenne, ami az acilvándorlást nem teszi lehetővé.

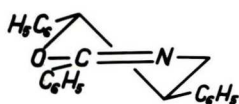
Drefahl és Hörhold a 3-amino-1,2-difenil-propanol-1 diasztereoizomerek N-O acilvándorlási reakcióját tanulmányozta /47/. Az N-benzoil-tree-módosulat acilvándorlással a megfelelő O-benzoilszármazékot szolgáltatotta, míg az eritro-módosulatból inverzióval oxazin származék képződött. Ha az átmeneti



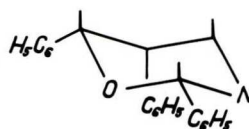
XVI



XVII



XIX



XVIII

9. ábra

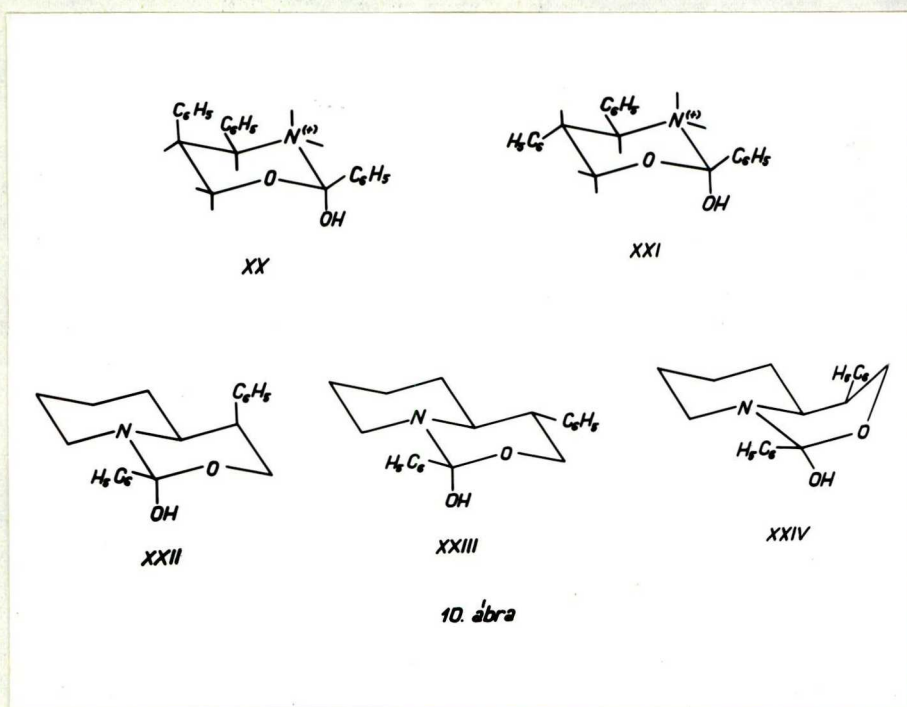
állapotokat figyelembe vesszük /9. ábra/, magyarázatot kapunk a jelenségre: a tree-izomer /XVI/ esetén mindhárom fenilcsoport ekvatoriális, így az acilván-

dorlásnak szterikus akadálya nincs, viszont az eritro-izomernél lehetséges mindkét átmeneti állapotban /XVII, XVIII/ az egyik fenilcsoport mindig axiális orientációjú lenne, ezért ennek felvétele helyett az eritro-izomer inverzióval 2,5,6-trifenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazinná alakul, melyben mindhárom fenilcsoport a gyűrű síkjában helyezkedhet el /XIX/.

Az 1-amino-1,2-difenil-3-propanolok N-O benzoilvándorlását tanulmányozva Kurtev és munkatársai /48/ a treo-módosulatnál már 40 C°-on több, mint 60 % 1-amino-3-benzoiloxi-1,2-difenil-propán-hidrokloridot tudtak izolálni, míg az eritro-módosulatnál 100 C°-on is csak 30 %-ban játszódott le a reakció. A diasztereoizomerek relatív reakciókészségét a Winstein-Holness-féle formula /49/ alapján értelmezve, elhanyagolva a kiindulási vegyületek szabadenergiáinak különbségét és az acilvándorlási reakció átmeneti állapotában fennálló entrópia különbséget, következtethető, hogy az eritro-forma gyűrűs átmeneti állapotának /XX/ képződése - ahol az egyik fenilcsoport axiális, a másik ekvatoriális - nagyobb aktiválási energiát igényel, mint az ekvatoriális fenilcsoportok révén alacsonyabb feszülési energiájú treo-izomeré /XXI/.

A JATE Szerves Kémiai Intézetében az alicik-

lusokhoz kapcsolódó 1,3 funkciók esetén végzett vizsgálatokhoz átmenetet képez Weisz és Dudás munkája/50/. Az N-benzoil-2-/2'-piperidil/-2-fenil-etanol diasztereoizomerek konfiguráció-megtartással lejátszódó N-O acilvándorlási reakciójában nem találtak különbséget az eritro- és treo-módosulat reakciókészségében. Ezt azzal magyarázták, hogy az eritro- és treo-módosulat átmeneti állapotának /XXII, XXIII/ energiatartalma valószínű igen közel van egymáshoz.



Kurtév később rámutatott/48/, hogy az eritro-módosulat acilvándorlási reakciójának átmeneti állapotában az oxigéntartalmú gyűrű kád konformációját feltételezve /XXIV/ mindkét fenilcsoport ekvatori-

Alisan helyezkedhet el, így az átmeneti állapotok feszültsége valószínűleg nem különbözik lényegesen.

c./ Kinetikai vizsgálatok

A diasztereoizomer aminoalkoholok konfigurációjának megállapítására már a diasztereoizomerek relatív acilvándorlási készségének összehasonlítása is módot nyújt. Kvantitatív következtetések levonására a folyamat kinetikai vizsgálatát alkalmazzák. A különböző hőmérsékleten mért reakciósebességi konstansokból meghatározható a folyamat aktiválási energiája $/\Delta E^\ddagger/$, entalpiája $/\Delta H^\ddagger/$ és entrópiája $/\Delta S^\ddagger/$.

Kinetikai méréseket csaknem kizárólag az 1,2-aminoalkoholok körében végeztek. Általános érvényű következtetések levonása e munkákból azonban alig lehetséges, mivel az alkalmazott körülmények a különböző szerzők vizsgálataiban jelentősen eltérnek.

A korai kinetikai jellegű vizsgálatok közül megemlíthető Welsh N-benzoil- és o-szubsztituált-N-benzoil-efedrin és pseudo-efedrin származékokkal végzett munkája. A méréseket kis sósavfelesleg tartalmú 95 %-os etanolban titrimetrikus úton végezte, a reakciósebességeket a másodrendű egyenlet alapján számolta /9/.

Mc Casland /31/ a cisz- és transz-2-acetami-

acilvándorlási reakciók területén végzett korábbi kinetikai tanulmányok összehasonlító értékelését is. Mivel a korábbi szerzők részint acetil-, részint benzoilszármazékokat vizsgáltak, méréseik során oldószerként vizet, etanolt vagy dioxánt alkalmaztak, eltérő volt a savkoncentráció is, továbbá a méréseket különböző hőmérséklettartományban, de többnyire csak egyetlen hőmérsékleten végezték, csupán azonos hőmérsékletre extrapolált, közelítő értékűnek tekinthető reakciósebességi konstansok összehasonlítására nyílt csak mód.

A cisz- és transz-2-benzamido-c-hexanol N-O acilvándorlási reakcióját Furka is tanulmányozta /27/. A reakciórendet több módszerrel igyekezett meghatározni. Az oldékonysági problémák miatt alkalmazott nagy sósav felesleg miatt érthetően első rend adódott, azonban a HCl koncentráció növelésével a k_1 értékek növekvő, a k_2 értékek csökkenő tendenciát mutattak. A mechanizmust is figyelembe véve Furka a reakciót az első és második rend közöttinek mondja. A reakciók aktiválási energiája a korábban közölttel /26/ jó közelítéssel egyezik.

Wein a különböző N-alkil-efedrin és N-alkil-~~pseudo~~-efedrin N-benzoilszármazékok acilvándorlási reakcióját tanulmányozta /13/ Welsh módszerével /9/.

Bár a reakciók időbeli lefolyását követte, csak a "reakcióidő - átalakult anyag mennyisége" grafikont adta meg.

Az 1,2-difenil-2-acetamido-etanol diasztereo-izomerek ill. a megfelelő N-metilszármazékok N-O acetilvándorlási reakcióját Ishimaru tanulmányozta. A treo-1,2-difenil-2-amino-etanol N-O acetilvándorlási reakcióját különböző oldószerekben vizsgálva azt találta, hogy 10 % víz jelenlétében a 40 C°-on potenciometrikus titrálással meghatározott reakciósebességek a dioxán > etilén-glikolmonometiléter > acetón > metanol > etanol > etilén-glikolmonoetiléter > izopropanol > etilén-glikol > dietilén-glikol sorrendben változtak /15/.

E modellen a nitrogénhez kapcsolódó acilgyök függvényében is tanulmányozta az acilvándorlási reakció sebességét /16/. Mivel csak a treo-származékokat vizsgálta s az eredményeket az eritro-sor tagjaival nem vethette egybe, megállapításai csak egy modellre vonatkoztathatók és nem tekinthetők általános érvényűnek.

Ishimaru az eritro- és treo-1,2-difenil-2-acetamido-etanol és a megfelelő N-metilszármazékok acetilvándorlását 60 %-os dioxánban vizsgálva /17/ a folyamatok aktiválási energiáját 23,7, 20,7, 25,6

és 18,6 Kcal/mól-nak találta. Ezen értékek a korábbi rokon adatokkal /26, 27/ összevetve meglehetősen magasak. Másik munkájában /18/ ugyanezen vegyületek 90 %-os dioxánban kivitelezett N-O acetyl-vándorlásának aktiválási energiája az előző sorrendben 22,3, 17,3, 20,9 és 16,3 Kcal/mól-nak adódott. Az adatok értelmezése a szerző szerint sem problémamentes.

III. N-O ACILVÁNDORLÁS A

CISZ- ÉS TRANSZ-2-AMINOMETIL-CIKLOHEXANOL S A CISZ- ÉS TRANSZ-2-OXIMETIL-CIKLOHEXILAMIN SZÁRMAZÉKOKNÁL

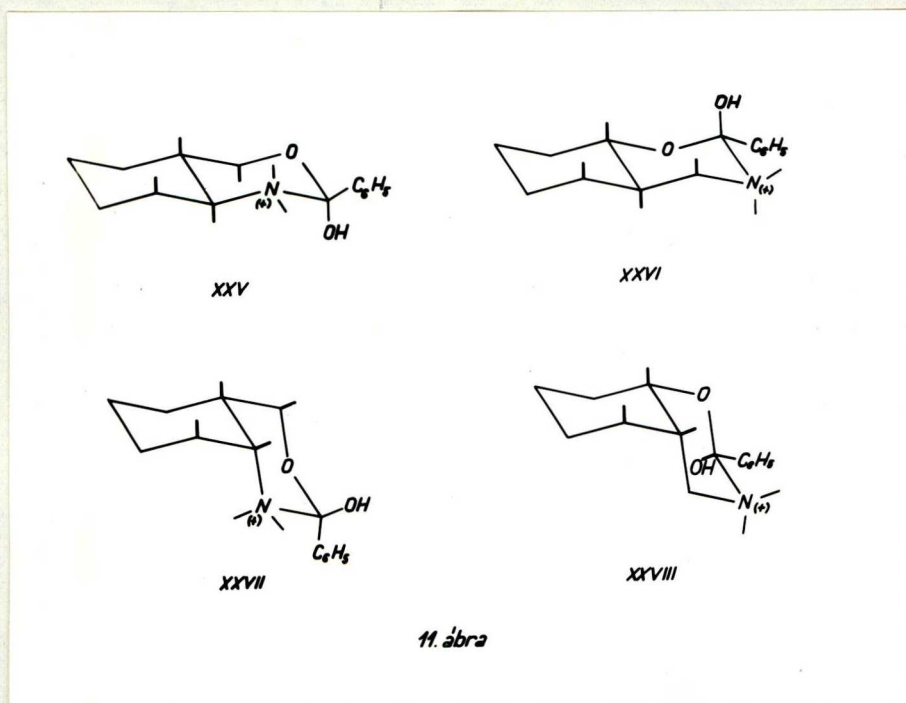
A JATE Szerves Kémiai Intézetében kinetikailag tanulmányozták a cisz- és transz-2-aminometil-c-hexanol s a cisz- és transz-2-oximetil-c-hexilamin N-benzoil- és p-szubstituíált-N-benzoilszármazékainak N-O acilvándorlási reakcióját absz. dioxános közegben, fél mól HCl-felesleg jelenlétében, 70-112 C° hőmérséklet határok között /51-53/. A sebességi állandókat a másodrendű egyenlet alapján számolták.

A mérési eredmények azt mutatták, hogy a transz-származékok acilvándorlási sebessége nagyobb, mint a cisz-származékoké, azonos konfiguráció esetén pedig a primer hidroxilcsoporttal rendelkező izomereknél nagyobb, mint a szekunder hidroxilcsoportot tartalmazó származékoknál. A reakciósebességek a benzoilcsoporthoz p-helyzetben kapcsolódó szubsztituensek függvényében -CH₃, -H, -NO₂ sorban csökkennek.

A reakciósebesség cisz-transz sorban történő megfordulása a c-hexánvázas 1,2-aminóalkoholokhoz viszonyítva analóg az 1,2- és 1,3-arilalkanol-aminok - így pl. az eritro- és treo-1,2-difenil-2-aminoetanol /9/ és az eritro- és treo-1,3-difenil-3-amino-

-propanol /46/ - esetén tapasztalttal, ahol előbbi esetben a transz-, utóbbi aminoalkoholoknál az eritro-módosulat készíthető könnyen acilvándorlásra.

A cisz- és transz-N-benzoil-2-aminometil-c-hexanol ill. a cisz- és transz-N-benzoil-2-oxime-til-c-hexilamin származékok N-O acilvándorlási reakciójának biciklusos átmeneti állapota monoaza-monooxa-dekalin származéknak felel meg /11. ábra/.



A transz-izomerek cisz-izomerekhez viszonyított nagyobb acilvándorlási sebességét a transz-származékok transz-monoaza-monooxa-dekalinszerű állapotának /XXV, XXVI/ a cisz-származékok cisz-dekalinszerű átmeneti állapotánál /XXVII, XXVIII/ kedvezményezet-

tebb kialakulásával értelmezték. A cisz-dekalin 3 gauche-bután kölcsönhatással többet tartalmaz, mint a transz-dekalin, ebből eredően entalpia különbségük 2,4-3,1 Kcal/mól /54/. Az átmeneti állapotok stabilitására nyilvánvalóan a reakciósebességgel fordított sorrend várható, így az átmeneti állapotok kialakulása határozza meg a reakciósebességet.

Mint hogy az acilvándorlási reakció ciklusos közti termékének kialakulása az alkoholos hidroxilcsoport támadásának eredménye, s a támadáshoz alkalmasabb a primer hidroxilcsoport, érthető a cisz- és transz-N-benzoil-1-amino-2-oximetil-c-hexán származékok a megfelelő sztereoizomer cisz- és transz-N-benzoil-2-aminometil-c-hexanol származékoknál nagyobb acilvándorlási sebessége.

A reakciók termodinamikai jellemzőit a c-hexánvázas 1,2-aminoalkoholok acilvándorlásának megfelelő adataival vetették egybe. A legkisebb aktiválási energiát az N-acil-transz-2-oximetil-c-hexilamin származékok acilvándorlási reakciójánál találták s ez lényegesen kisebb, mint a cisz- és transz-2-benzamido-c-hexanol N-O acilvándorlási folyamatának aktiválási energiája. A megfelelő cisz-oximetilszármazékok aktiválási energiája a cisz-2-benzamido-c-hexanol aktiválási energiájával, míg a

cisz- és transz-2-aminometil-c-hexanol származékaké az ellentétes konfigurációjú 2-benzamido-c-hexanol izomerekével mutat közeli egyezést.

Az aktiválási energia mellett meghatározták az aktiválási entrópia értékeket is. Az aktiválási entrópia az átmeneti állapot mozgási szabadságának jellemzője. A tapasztalt nagy negatív aktiválási entrópiákat a ciklusos átmeneti állapot kialakulásával és az átmeneti állapot gátoltságával magyarázták, melyben a szubsztituensek mozgása ill. a konformációs átmenet akadályozva van.

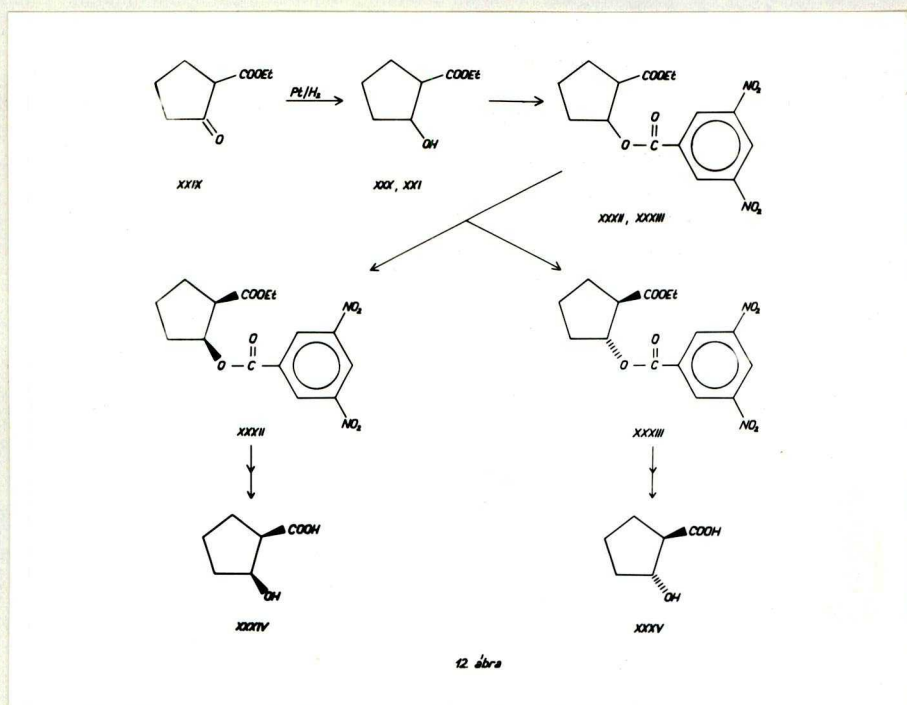
IV. MODELLANYAGOK SZINTÉZISE

A cisz- és transz-2-aminometil-c-pentanol /I, II/ s a cisz- és transz-2-oximetil-c-pentilamin /III, IV/ sztereospecifikus szintézisét elsőként valószínűsítettük meg. Bár a 2-oximetil-c-pentilamin 2-karboxi-c-pentanon-oxim LiAlH_4 -es redukciójával történő előállítását az irodalomban a legutóbbi időben közölték /55/, az eljárás nem tekinthető sztereospecifikusnak, mivel a termék a szintézisutból eredően a cisz- és transz-izomerek keveréke. Nem tekinthetjük sztereoegységesnek a Mousseron és munkatársai által 2-klór-c-pentanolból ciancserével nyert c-pentanol-2-karbonsavnitril redukciójával készített 2-aminometil-c-pentanolt sem /56/.

A cisz- és transz-2-aminometil-c-pentanolt /I, II/ s a cisz- és transz-2-oximetil-c-pentilamint /III, IV/ - a hasonló c-hexánvázis aminoalkoholok szintézisének /53/ analógiájára - a cisz- és transz-2-hidroxi-c-pentán-karbonsavamid /XXXVI, XXXVII/ s a cisz- és transz-2-amino-c-pentán-karbonsav /XLVI, XXXIX/ LiAlH_4 -es redukciójával állítottuk elő.

A cisz- és transz-2-hidroxi-c-pentán-karbonsavamid /XXXVI, XXXVII/ alapanyaga, a cisz- és transz-c-pentanol-2-karbonsav /XXXIV, XXXV/ sztereoegységes

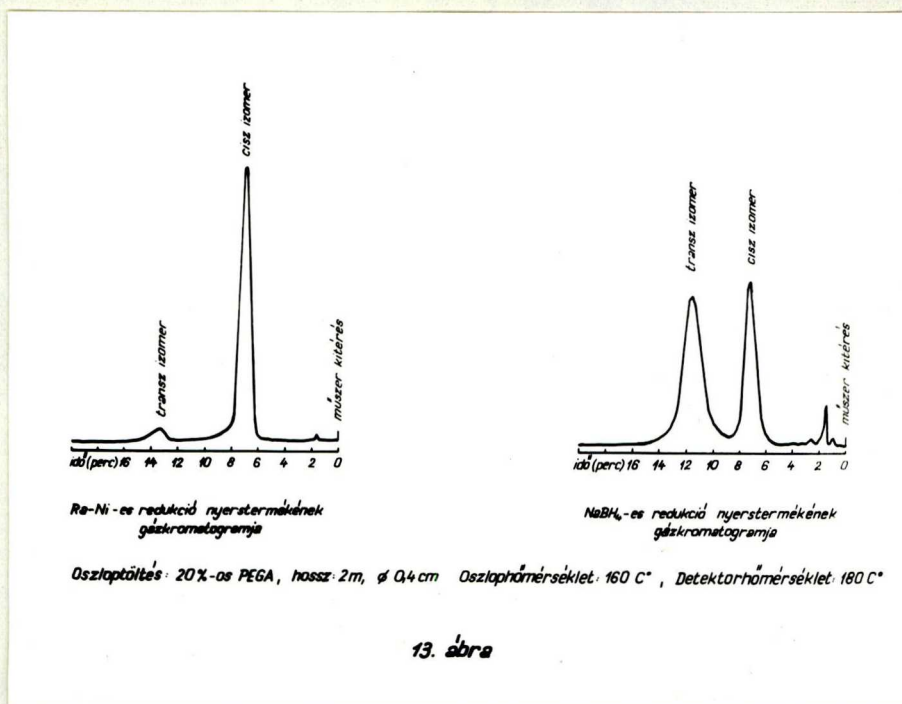
állapotban történő előállítását Pascual és munkatársai írták le /57/. A 2-karbetoxi-c-pentanon /XXIX/ alkoholos közegben Adams-féle katalizátor jelenlétében végrehajtott hidrogénezése során nyert cisz- és transz-2-karbetoxi-c-pentanol /XXX, XXXI/ elegyet



3,5-dinitrobenzoesavas észtere /XXXII, XXXIII/ formájában igen hosszadalmas frakcionált kristályosítással választották szét. A cisz-/3,5-dinitrobenzoil/-1-hidroxi-2-karbetoxi-c-pentán /XXXII/ az először kristályosuló izomer, a transz-/3,5-dinitrobenzoil/-1-hidroxi-2-karbetoxi-c-pentán /XXXIII/ az anyagból nyerhető - elég nehézkesen. Az előbbi vegyületek két lépésben végrehajtott hidrolizise szol-

gátlatja a cisz- és transz-c-pentanol-2-karbonsavat /XXXIV, XXXV/.

A cisz- és transz-c-pentanol-2-karbonsav előállítására a legújabb irodalomban is a Pascual és munkatársai által kidolgozott frakcionált kristályosítást alkalmazzák /58/. Az eljárás általunk megkísérelt reprodukciója során azonban kitűnt, hogy az, különösen a transz-származék nyerésére, nem jöhet számításba.



A Pascual által leírt hidrogénezés helyett a 2-karboxi-c-pentanon /XXIX//59, 60/ alkoholos közegben Ra-Ni katalizátorral kivitelezett redukcióját, valamint alkoholos közegben -70 C°-on NaBH₄-del

végrehajtott redukcióját valósítottuk meg. Gázkromatográfiás analízis alapján a katalitikus redukció terméke 89 %-ban cisz-izomert tartalmazott, míg a NaBH_4 -es redukciónál az izomerek közel 1:1 arányu keverékét kaptuk /13. ábra/. A redukciótermékek nagy hatásfoku kolonnán történő desztillációjával sikerült szétválasztanunk a cisz- és transz-2-karboxi-c-pentanolt /XXX, XXXI/. A frakcionált desztilláció első frakciói sztereoegységes cisz-, míg az utolsó frakciók sztereoegységes transz-izomerek bizonyultak. A cisz- és transz-2-karboxi-c-pentanolt /XXX, XXXI/ ammóniával telített metanollal alakítottuk át a megfelelő savamiddá /XXXVI, XXXVII/. A reakció szobahőmérsékleten 8-10 nap alatt lejátszódott, a savamidokat benzolból kristályosítottuk.

A cisz- és transz-2-hidroxi-c-pentán-karbonsavamid /XXXVI, XXXVII/ LiAlH_4 -del történő redukcióját absz. tetrahidrofuranban a reakcióelegy forráspontján 20 órás reakcióidővel hajtottuk végre.

A cisz- és transz-2-amino-c-pentán-karbonsav /XLVI, XXXIX/ szintézisét egymástól független reakcióutakon valósítottuk meg.

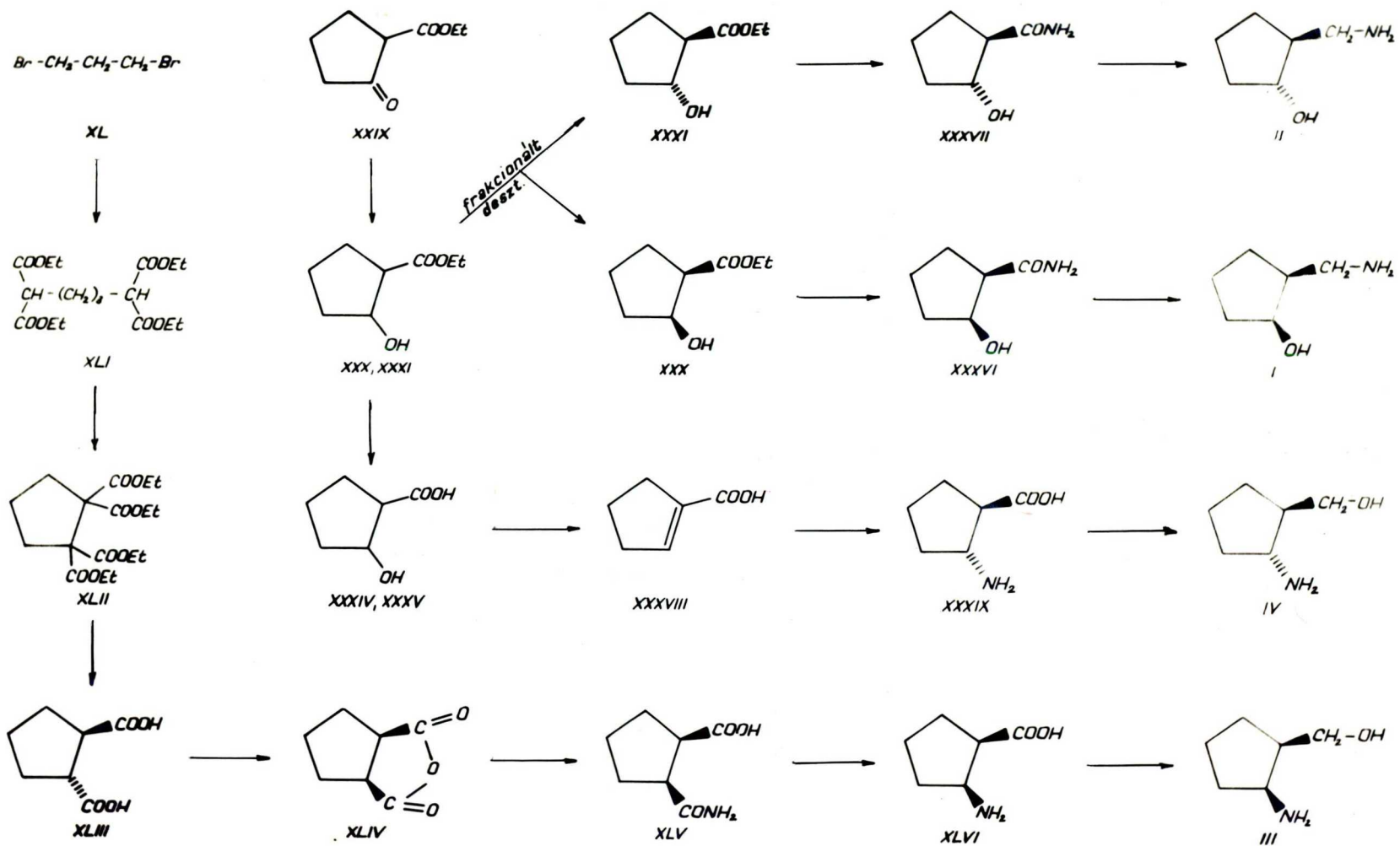
Első elképzelésünk az volt, hogy a cisz- és transz-2-aminometil-c-pentanol /I, II/ közös kiindulási anyagát, a 2-karboxi-c-pentanont /XXIX/ hasz-

náljuk fel az aminosavak szintéziséhez is. Az irodalomban több módszer ismeretes ugyanis e vegyület 2-amino-c-pentán-1-karbonsavetilészterré történő átalakítására s jöllehet Connors és Ross /61/ jégecetben PtO_2 -dal megkisérelt redukciója dimer termékhez vezetett, úgy véltük, hogy megfelelő hidrogénező eljárással a 2-amino-c-pentán-1-karbonsavetilésztérből jó termeléssel juthatunk cisz- ill. transz-2-amino-c-pentán-karbonsavetilésztérhez. Már katalitikus hidrogénezés során sikerült némi 2-amino-c-pentán-karbonsavetilésztért izolálnunk, mivel a kapott termék a cisz- és transz-izomerek keverékének bizonyult s a termelés gyenge volt, megkiséreltük a 2-karboxi-c-pentanon /XXIX/ oximjának a benzilammal alkotott Schiff-bázisának hidrogenolízisével eljutni a kívánt vegyületekhez. Sajnálatos módon e reakciók nem vezettek a várt eredményhez.

Megfelelőbbnek bizonyultak a cisz- és transz-2-amino-c-pentán-karbonsav /XLVI, XXXIX/ előállítására a következőkben ismertetett cisz-c-pentán-1,2-dikarbonsav-monoamid /XLV/ Hofmann-lebontása ill. a c-pentán-1-karbonsav /XXXVIII/ ammónia-addíciója. Ugyanis az előbb említett redukciós eljárások feltételezhetően a cisz- és transz-aminosavészterek elegyet eredményezték volna s a keverékből sztereoegy-

séges izomerek elkülönítése a c-hexánvázas analógoknál szerzett tapasztalatok alapján kevésbé látszott valószínűnek.

A transz-2-amino-c-pentán-karbonsavat /XXXIX/ Plieninger eljárását /62/ alkalmazva c-pentén-1-karbonsavból /XXXVIII/ készítettük. Utóbbi vegyület előállítására számos módszer ismeretes. Így pl. a c-pentanonból c-pentanon-ciánhidrin készítése, majd az ebből SOCl_2 -os vízelvonással nyerhető c-pentén-karbonsavnitril hidrolizise /63, 64/. Procházka a c-pentanol-2-karbonsavetilészter c-pentén-1-karbonsavetilészterre történő dehidratálását írta le /65/. Mi c-pentén-1-karbonsav /XXXVIII/ előállítására kézenfekvőnek találtuk a cisz- és transz-c-pentanol-2-karbonsavetilészter /XXX, XXXI/ frakcionált desztillációja során nyert közbűlő keverék frakciók, ill. a katalitikus redukció nyerstermékének a felhasználását. Ezen anyagok hidrolizisével nyert c-pentanol-2-karbonsavat /XXXIV, XXXV/ légköri nyomáson végrehajtott desztillációval dehidratáltuk. A reakció megfelelő tisztaságu c-pentén-1-karbonsavat /XXXVIII/ eredményezett, melyből 25 %-os NH_4OH oldattal 160°C -on végrehajtott ammóniaaddícióval jó termeléssel jutottunk a transz-2-amino-c-pentán-karbonsavhoz /XXXIX/.



A cisz-2-amino-c-pentán-karbonsav /XLVI/ a cisz-c-pentán-1,2-dikarbonsavanhidridből /XLIV/ nyerhető monoamid Hofmann-lebontásával készíthető el. A cisz-c-pentán-1,2-dikarbonsavanhidrid /XLIV/ előállítása pimelinsavból /66/, 2-karbetoxi-c-hexanonból kiindulva /67, 68/, vagy 1,3-dibróm-propán malonészter-szintézisével /69/ valósítható meg. Mi az utóbbi eljárás némi módosításával jutottunk a cisz-c-pentán-1,2-dikarbonsavanhidridhez /XLIV/.

1,3-dibróm-propánból /XL/ malonészter-Na-mal-n-pentán-1,1,5,5-tetrakarbonsavetilésztart /XLI/ állítottunk elő, ezt absz. etanolban Na-vegyületté alakítottuk, majd Br₂ hozzáadásával ciklizáltuk. A kapott c-pentán-1,1,2,2-tetrakarbonsavetilészter /XLII/ kénsavas közegben végrehajtott hidrolízise, majd részleges dekarboxilezése transz-c-pentán-1,2-dikarbonsavat /XLIII/ eredményezett, ezt ecetsavanhidriddel forralva cisz-c-pentán-1,2-dikarbonsavanhidridhez /XLIV/ jutottunk. A cisz-c-pentán-1,2-dikarbonsavanhidridet /XLIV/ vizes ammóniával kezelve cisz-c-pentán-1,2-dikarbonsav-monoamiddá /XLV/ alakítottuk, melynek Plieninger és Schneider /62/ által leírt úton végrehajtott Hofmann-lebontásával cisz-2-amino-c-pentán-karbonsavat /XLVI/ kaptunk.

A cisz- és transz-2-amino-c-pentán-karbonsa-

vat /XLVI, XXXIX/ etilészterré alakítva LiAlH_4 -del szobahőmérsékleten aminosalkohollá redukáltuk. Tetrahidrofuranban 60°C -on 20 órási reakcióidővel közvetlenül a cisz- és transz-2-amino-c-pentán-karbonsav /XLVI, XXXIX/ is redukálható volt, utóbbi eljárást az észter-készítésnél ill. izolálásnál fellépő veszteség elkerülése miatt alkalmasabbnak találtuk a cisz- és transz-2-oximetil-c-pentilamin /III, IV/ kialakítására.

A sztereoegységes cisz- és transz-2-aminometil-c-pentanolból /I, II/ a cisz- és transz-2-oximetil-c-pentilaminből /III, IV/ a szokásos Schotten-Baumann-féle acilezéssel /70/ N-benzoileszármazékokat /XLVII, XLVIII, II, I/ készítettünk, ezen anyagok szolgáltak modellvegyületként az N-O acilvándorlási reakció tanulmányozásához.

V. N-O ACILVÁNDORLÁS A

CISZ- ÉS TRANSZ-2-AMINOMETIL-CIKLOPENTANOL S A CISZ- ÉS TRANSZ-2-OKIMETIL-CIKLOPENTILAMIN SZÁRMAZÉKOKNÁL

A cisz- és transz-2-aminometil-c-pentanol /I, II/ s a cisz- és transz-2-okimetil-c-pentilamin/III, IV/ N-benzoilszármazékainak /XLVII, XLVIII, IL, I/ N-O acilvándorlási reakcióját absz. dioxános közegben fél mól HCl-felesleg jelenlétében 84,0-130,2 °C hőmérséklet határok között kinetikailag vizsgáltuk /52, 71/. A másodrendű sebességi állandókat

$$k_2 = \frac{2,303}{a-b/t} \lg \frac{a-x/b}{b-x/a}$$

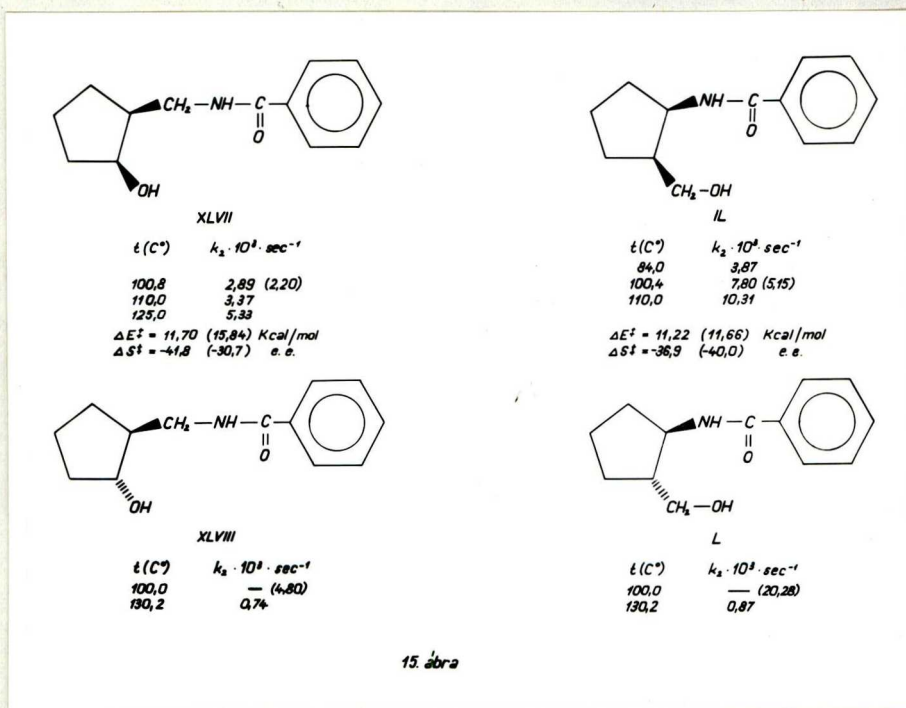
egyenlet alapján, az aktiválási energia értékeket az Arrhenius egyenlet, az aktiválási entrópia értékeket

$$\Delta S^\ddagger = 4,576 \lg k + \frac{\Delta H^\ddagger}{4,576 T} - \lg \frac{kT}{h}$$

képlet alapján számoltuk. A kapott értékeket a 15. ábra tartalmazza /zárójelben a megfelelő c-hexánvázis analógok kinetikai adatai találhatók/.

Látható, hogy ezen c-pentánvázis 1,3-aminoalkoholok N-O acilvándorlási reakciója - a ciklohexánvázis analógokkal ellentétben /51/ - a cisz- származékoknál /XLVII, IL/ lényegesen nagyobb sebességgel

játszódik le, mint a transz-származékoknál /XLVIII, I/. Előbbi vegyületek /XLVII, II/ már 80-100 C°-on a c-hexánvázis analógjuknál kissé nagyobb sebességgel reagálnak, míg a transz-származékoknál /XLVIII, I/ 100 C°-on nem sikerült acilvándorlást kiváltani, csak 130 C°-on volt rendkívül kisebb sebességű reakció.



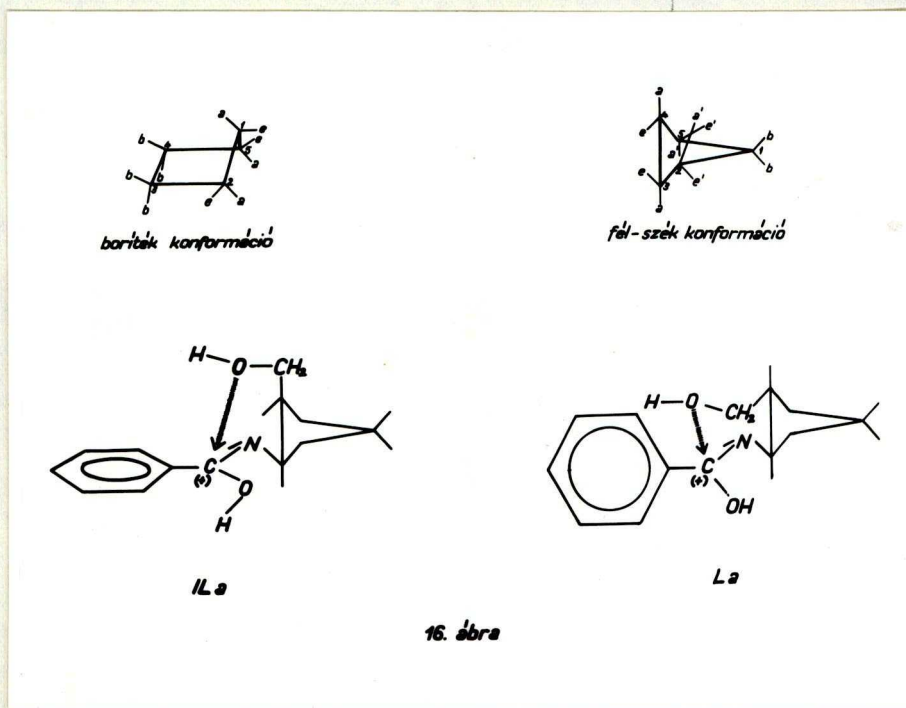
A cisz-N-benzoil-2-oximetil-c-pentilamin /IL/ acilvándorlási reakciójának aktiválási energiája közeli egyezést mutat a cisz-N-benzoil-2-oximetil-c-hexilaminéval, míg az aktiválási entrópia a c-hexánvázis vegyületnél a valamivel negatívabb érték. Ezzel szemben a szekunder hidroxilcsoportot tartalmazó cisz-N-benzoil-2-aminometil-c-pentanol

/XLVII/ acilvándorlási reakciójának aktiválási energiája jóval alacsonyabb, mint a cisz-N-benzoil-2-aminometil-c-hexanolé, az aktiválási entrópia érték viszont a c-pentánvázis analógnál a lényegesen negatívabb.

Az acilvándorlási reakció átmeneti állapota a c-pentánvázis 1,3-aminoalkoholoknál monoaza-monooxa-hidrindánnak felel meg. A cisz- és transz-hidrindán entalpia különbsége rendkívül kicsi /37/, kisebb, mint a cisz- és transz-dekalin entalpia különbsége /54/. A megfelelő c-hexánvázis 1,3-aminoalkoholok acilvándorlási reakciójánál mégsem tapasztaltak közelítőleg sem olyan reakciósebesség különbséget, mint a cisz- és transz-N-benzoil-2-aminometil-c-pentanol /XLVII, XLVIII/ ill. a cisz- és transz-N-benzoil-2-oximetil-c-pentilamin /II, I/ esetében.

A c-pentánvázis 1,3-aminoalkoholok reakciósebesség különbsége az acilvándorlási reakció biciklusos átmeneti állapotának kialakulásakor fellépő kölcsönhatásokkal értelmezhető. Az acilvándorlási reakció gyűrűs átmeneti állapota az alkoholos hidroxilcsoport támadásával alakul ki, mely a protonált karbonil-oxigént hordó, kvázi-karbónium savamid-szénre - az észter- vagy amidhidrolízis Bender által megadott mechanizmusának /33/ analógiájára - merőlegesen

következik be. A c-pentánváz félzék konformációjában /72, 73/ a cisz-izomer esetén /IIa/ a karbonil-szénhez kapcsolódó három szubsztituens az ábra síkjára merőleges síkban helyezkedik el, a hidroxilcsoport az ábra síkjában felülről, a karbonil-szénhez kapcsolódó szubsztituensek által meghatározott síkra merőlegesen támad /16. ábra/. Az átmeneti állapot



szinte preformálva van. A transz-izomer esetén /La/ - bármelyik lehetséges konformációt nézzük is - csak olyan átmeneti állapotban lehet reakció, amikor a savamid-szénhez kapcsolódó szubsztituensek az ábra síkjában vannak. Ezen állapot előnytelenességét fokozza, hogy a funkciók síkhoz való közeledésével a

c-pentánváz feszültsége nő.

A cisz-izomereknél /XLVII, II/ a biciklusos átmeneti állapot kialakulásakor a cisz-N-benzoil-2-aminometil-c-pentanol /XLVII/ esetén lép fel a nagyobb kölcsönhatás, mert bár a funkciós csoportok által bezárt vegyértékszög a gyűrűzáráshoz kedvező, a protonált karbonil-oxigént hordó savamid-szén és az árnyékolt szekunder hidroxilcsoport közeledik egymáshoz - ez magyarázza a nagy negatív aktiválási entrópiát.

VI. KISÉRLETI RÉSZ

Cisz- és transz-/3,5-dinitrobenzoil/-1-hidroxi-2-karbetoxi-c-pentán /XXXII, XXXIII/

Só-jég hűtőkeverékbe állított, visszafolyó hűtővel s keverővel ellátott 250 ml-es gömblombikba bemértünk 50 ml absz. piridint s 10,0 g /0,06 mól/ cisz- és transz-2-karbetoxi-c-pentanol /XXX, XXXI/ elegyet, majd az oldathoz keverés közben részletekben hozzáadtunk 16,4 g /0,07 mól/ 3,5-dinitrobenzoilkloridot. Egy éjt állni hagytuk, azután 200 ml jeges vízre öntöttük a reakcióelegyet, 4 N H_2SO_4 -val megsavanyítottuk s szűrtük. A csapadékot 200 ml 2 N Na_2CO_3 oldattal, vízzel, végül alkohollal mostuk s szárítottuk: 18,8 g /89,16 %/.

Alkoholból négyszer átkristályosítva 12,5 g /59,28 %/ cisz-/3,5-dinitrobenzoil/-1-hidroxi-2-karbetoxi-c-pentánt /XXXII/ kaptunk, a fehér csillogó kristályok olvadáspontja 116-117 °C volt.

Az első három kristályosítás anyalugját egy-estédére bepárolva 2,4 g /11,38 %/ halványsárga, rombos lapokban kristályosodó anyagot kaptunk. Ezt háromszor átkristályosítva 1,6 g /7,58 %/ transz-/3,5-dinitrobenzoil/-1-hidroxi-2-karbetoxi-c-pentánt /XXXIII/ nyertünk, op.: 74-76 °C.

Cisz-2-karboxi-c-pentanol /XXX/

10,0 g /0,03 mól/ cisz-3,5-dinitrobenzoil-
-1-hidroxi-2-karboxi-c-pentán /XXVII/ egyszerre
hozzáadtunk 75 ml 0,5 N alkoholos NaOH oldathoz. A
lombikot só-jég hűtőkeverékbe tettük, majd az ele-
gyet cc. H_2SO_4 -val megsavanyítottuk. A reakciókeve-
rék piros színe ekkor kékre, majd sárgás-fehérré
változott. Addig adtunk Na_2CO_3 -t az elegyhez, míg a
kék szín újra megjelent. Ekkor szűrtük a csapadékot
/szűrlet 1., csapadék 1./, alkohollal mostuk /csa-
padék 1., mosófolyadék/, majd a mosófolyadékot és
szűrlet 1-t bepároltuk. A koncentrátumot vízzel ke-
zelve ismét kaptunk csapadékot /csapadék 2./, ezt
szűrtük, a szűrletet éterrel extraháltuk /éteres ol-
dat 1./. Az éteres oldat 1-hez hozzáadtuk a csapadék
1. vizes mosásának mosófolyadékát extraháló éteres
oldat 2-t, az oldószert eltávolítottuk a maradékot
vákuumban desztilláltuk. A kétszer desztillált termék
/fp⁵ = 78 C°/ sulya 3,5 g /74,04 %/ volt, $n_D^{25} = 1,4540$
/irodalmi törésmutató: $n_D^{25} = 1,4551$ /.

Cisz-c-pentanol-2-karbonsav /XXXIV/

5,0 g /0,03 mól/ cisz-2-karboxi-c-pentanol
/XXX/ hozzáadtunk 90 ml 0,5 N NaOH oldathoz, majd
néhány perc múlva jeges hűtés mellett cc. H_2SO_4 -val

megsavanyítottuk a reakcióelegyet. A savas oldatot ezután NH_4Cl -dal telítettük s 4x30 ml éterrel extraháltuk. Az éteres extraktumokat Na_2SO_4 -on szárítottuk s bepároltuk, 2,0 g /48,62 %/ szintelen olaj maradt vissza, mely jégszekrényben állva bekristályosodott. Éterből kétszer átkristályosítva 1,0 g /24,31 %/ 50-51 $^{\circ}\text{C}$ -on olvadó cisz-c-pentanol-2-karbonsavat /XXXIV/ kaptunk.

Transz-c-pentanol-2-karbonsav /XXXV/

5,0 g /0,02 mól/ transz-3,5-dinitrobenzoil-1-hidroxi-2-karbetoxi-c-pentánból /XXXIII/ a cisz-isomernél ismertetett eljárás analógiájára $\text{fp}^5 = 79$ $^{\circ}\text{C}$ forráspontu, $n_D^{25} = 1,4535$ törésmutatója transz-2-karbetoxi-c-pentanolon /XXXI/ keresztül 0,3 g /15,43 %/ 60-64 $^{\circ}\text{C}$ olvadáspontu transz-c-pentanol-2-karbonsavat /XXXV/ kaptunk.

Cisz-2-karbetoxi-c-pentanol /XXX/

100,0 g /0,64 mól/ 2-karbetoxi-c-pentanol /XXIX/ 200 ml etanolban oldottunk s 35 g Raney-Ni katalizátorral 130 atm. kezdeti nyomáson 60 $^{\circ}\text{C}$ -on hidrogéneztek. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után a reakcióelegyet szűrtük, a szűrletet bepároltuk. A nyersterméket vizsugárvákum alkalmazá-

1. táblázat

Frakciók	Fp /C°/	Súly /g/	n_D^{24}	Hgmm
1.	120	11,3	1,4548	37
2.	121	4,1	1,4548	37
3.	121	5,5	1,4549	37
4.	122	6,2	1,4547	37
5.	123	9,1	1,4547	37
6.	123	8,8	1,4551	37
7.	123	10,0	1,4551	36
8.	123	9,3	1,4550	36
9.	124	14,5	1,4552	35
10.	124	7,5	1,4551	35
11.	123	7,4	1,4551	37
12.	120	8,7	1,4551	37
13.	120	9,5	1,4552	36
14.	122	17,9	1,4552	37
15.	122	10,0	1,4551	38
16.	123	18,8	1,4549	38
17.	123	13,7	1,4549	38
18.	124	11,7	1,4551	38
19.	124	16,5	1,4548	37
20.	124	5,0	1,4548	37
21.	128	3,8	1,4362	38
22.	130-140	17,9	1,4338	38

sával desztilláltuk, 90,0 g /88,85 %/, 36 Hgmm-en 115-120 C°-on forró, $n_D^{24} = 1,4550$ törésmutatójú anyagot kaptunk. Összetételét a 13. ábra mutatja.

A frakcionált desztillációt kb. 30 elméleti tányérszámu kolonnán végeztük el. 265,0 g kiindulási anyag frakcionált desztillálását az 1. táblázat szemlélteti. Az egyes frakciók összetételét gázkromatográfiás analízissel állapítottuk meg. Az 1-18. frakció sztereoegységes cisz-2-karboxi-c-pentanol /XXX/, a 19., 20. frakció cisz- és transz-2-karboxi-c-pentanol /XXX, XXXI/ keverék /kb. 30:70/ volt. A kolonnáról lemosott rész és a desztillációs maradék újredesztillálásával kapott anyag /21., 22./ bomlástermékeket is tartalmazott. A desztillációs veszteség 14,26 % volt.

Transz-2-karboxi-c-pentanol /XXXI/

1 l-es 3 nyaku gömb lombikot CaCl_2 -os csővel felszerelt visszafolyó hűtővel, keverővel s csepesztőtölcsérrel láttunk el, majd a lombikba bemértünk 3,0 g /0,08 mól/ NaNH_4 -t és 200 ml etanolt. A készítményt acetonszárazjég hűtőkeverékkel -65 C°-ra hűtöttük s állandó keverés mellett 1 óra alatt 25,0 g /0,16 mól/ 2-karboxi-c-pentanont /XXIX/ csepesztettünk be. Ezután 3 órát kevertettük a reakcióelegyet

-65 °C-on, majd egy éjt állni hagytuk szobahőmérsékleten. A NaBH_4 felesleget 25 ml jégecettel elbontottuk, majd 100 ml vízzel hígítottuk a reakcióelegyet. A kapott opálos oldatot redős szűrőn szűrtük s az etanolt vizsugárvákumban eltávolítottuk. A maradék szerves és vizes fázisra különült el, szétválasztás után a vizes részt 3x200 ml éterrel extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat 250 ml 5 %-os NaHCO_3 oldattal, majd 2x250 ml vízzel mostuk, végül Na_2SO_4 -on szárítottuk. Az éteres oldatot szűrtük, bepároltuk, a maradékot vizsugárvákum alkalmazása mellett desztilláltuk, 20,1 g /79,38 %/, 36 Hgmm-en 120-128 °C-on forró, $n_D^{25} = 1,4520$ törésmutatójú anyagot kaptunk. Összetételét a 13. ábra mutatja.

A frakcionált desztillációt 230,0 g kiindulási anyaggal végeztük, eredményét a 2. táblázat mutatja. A gázkromatográfiás analízis alapján az 1-6. frakció sztereoegységes cisz-2-karbetoxi-c-pentanol /XXX/ volt, a 7., 8. frakció egymás mellett tartalmazta a cisz- és transz-izomereket, míg a 9-12. frakció sztereoegységes transz-2-karbetoxi-c-pentanol /XXXI/ volt. A 13., 14. frakció s a kolonnáról lemosott rész és a desztillációs maradék újradesztillálásával kapott anyag /15., 16./ már bomlástermékeket is tartalmazott. A desztillációs veszteség

10,09 % volt.

2. táblázat

Frakciók	Fp /C ⁰ /	Súly /g/	n _D ²⁵	Hgmm
1.	125	16,2	1,4559	38
2.	128	23,1	1,4548	39
3.	128	17,8	1,4552	39
4.	128	27,0	1,4548	39
5.	129	16,2	1,4552	39
6.	130	12,8	1,4555	39
7.	140	15,1	1,4542	39
8.	142	11,0	1,4540	40
9.	142	13,5	1,4538	42
10.	140	11,0	1,4541	42
11.	140	11,9	1,4537	41
12.	140	9,3	1,4545	42
13.	145	3,4	1,4560	42
14.	145	2,6	1,4541	41
15.	146	7,4	1,4511	42
16.	150	8,5	1,4515	41

Cisz-2-hidroxi-c-pentán-karbonsavamid /XXXVI/

15,8 g / 0,10 mól / cisz-2-karboxi-c-pentanolt /XXX/ 90 ml NH_3 -val telített metanolban szobahőmérsékleten egy hétig állni hagyunk. A metanol ledesztillálása után visszamaradt halványsárga, viszkózus olaj lehűléskor bedermedt. Benzolból kétszer átkristályosítva 7,3 g / 56,52 % / 85,0-87,5 °C olvadáspontu, fehér lemezekben kristályosodó anyagot kaptunk. Analízis: $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$ /129,15/.

Számított: C= 55,79, H= 8,58, N= 10,85 %.

Talált: C= 55,90, H= 8,47, N= 11,06 %.

Transz-2-hidroxi-c-pentán-karbonsav-
amid /XXXVII/

10,0 g / 0,06 mól / transz-2-karboxi-c-pentanolt /XXXI/ 80 ml NH_3 -val telített metanolban egy hétig állni hagyunk szobahőmérsékleten. Az oldószer eltávolítása után 6,5 g / 79,61 % / halványsárga kristályos anyag maradt vissza. Benzolból átkristályosítva 5,6 g / 68,59 % / 101-103 °C olvadáspontu anyagot kaptunk. /Analízisre 0,5 g-t ismételtén átkristályosítottunk, op.: 102,5-104,0 °C./

Analízis: $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$ /129,15/.

Számított: C= 55,79, H= 8,58, N= 10,85 %.

Talált: C= 55,91, H= 8,32, N= 10,98 %.



Cisz-2-aminometil-c-pentanol /I/

1 l-es 3 nyaku keverővel, CaCl_2 -os csővel felszerelt visszafolyó hűtővel s cseppentőtölcsérrel ellátott gömblombikba 500 ml absz. tetrahidrofuran tettünk, melyhez keverés mellett részletekben hozzáadtunk 13,3 g /0,35 mól/ LiAlH_4 -t. A készüléket olajfürdővel 60°C -ra melegítettük, majd 2 óra alatt részletekben beadagoltunk 12,9 g /0,10 mól/ cisz-2-hidroxi-c-pentán-karbonsavamid /XXXVI/. A reakcióelegyet állandó keverés mellett további 20 órán át 60°C -on tartottuk, egy éjt állni hagytuk, majd 9,0 ml viz, 9,0 ml 15 %-os NaOH oldat, s végül 27 ml viz becsepegtetésével elbontottuk a LiAlH_4 felesleget s a redukciós elegyet.

Félórai keverés után a kivált fémhidroxidokat szűrtük, a szűrletet Na_2SO_4 -on szárítottuk s bepároltuk, a maradékot csökkentett nyomáson desztilláltuk, 6,6 g /57,31 %/ $\text{fp}^{40} = 124-128^\circ\text{C}$ forráspontu színtelen folyadékot kaptunk, $n_D^{24} = 1,4886$.

Hidroklorid: fehér kristályos anyag, szabad levegőn gyorsan elfolyósodik.

Cisz-N-benzoil-2-aminometil-c-pentanol /XLVII/

1,2 g /0,01 mól/ cisz-2-aminometil-c-pentanol /I/ feloldottunk 8,5 ml 5 %-os NaOH oldatban s

jeges hűtés és állandó rázogatózás mellett kb. 20 perc alatt hozzáadtunk 8 ml benzolban oldott 1,5 g /0,01 mól + 5 %/ benzoilkloridot. Ezután még 20 percig rázogattuk jeges hűtés mellett, hozzáadtunk 20 ml petrolétert s $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on állni hagytuk. A kivált kristályokat szűrtük, vízzel mostuk s szárítottuk. A kapott anyagot /2,2 g/ benzolból kétszer átkristályosítva 1,2 g /52,52 %/ fehér tűkben kristályosodó cisz-N-benzoil-2-aminometil-c-pentanol/XLVII/ nyerünk, op.: $99,0-99,5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Analízis: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ /219,27/.

Számított: C= 71,20, H= 7,82, N= 6,39 %.

Talált: C= 71,69, H= 7,89, N= 6,43 %.

Transz-2-aminometil-c-pentanol /II/

12,9 g /0,10 mól/ transz-2-hidroxi-c-pentán-karbonsavamidból /XXXVII/ a cisz-izomernél ismertett eljárással 9,1 g /79,01 %/ $\text{fp}^4 = 85-87,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ forráspontu szintelen folyadékot kaptunk, $n_D^{24} = 1,4790$.

Hidroklorid: erősen higroszkópos, fehér kristályos anyag, szabad levegőn gyorsan elfolyósodik.

Transz-N-benzoil-2-aminometil-c-pentanol /XLVIII/

A transz-2-aminometil-c-pentanol/II/ a cisz-

-N-benzoil-2-aminometil-c-pentanol /XLVII/ előállításánál ismertetett módon benzoilezve 78,5-79,0 °C olvadáspontu, színtelen lemezekben kristályosodó anyagot kaptunk.

Analízis: $C_{13}H_{17}NO_2$ /219,27/.

Számított: C= 71,20, H= 7,82, N= 6,39 %.

Talált: C= 71,14, H= 7,82, N= 6,18 %.

Ciklopentén-karbonsav-1 /XXXVIII/

79,1 g/0,50 mól/ 2-karboxi-c-pentanol/XXX, XXXI/ 320 ml 20 %-os NaOH oldattal 2 órán át rázógépen ráztunk. A változatlan kiindulási anyagot 2x 100 ml éterrel extrahálva eltávolítottuk, majd a vízes fázist sósav-víz 1:3 arányú elegyével savassá tettük. Ezután NH_4Cl -dal telítettük az oldatot, majd 5x200 ml éterrel extraháltuk. Az éteres extraktumokat Na_2SO_4 -on szárítottuk s bepároltuk, 54,2 g /83,30 %/ sárga olaj formájában jelentkező c-pentanol-2-karbonsavat /XXXIV, XXXV/ nyertünk. Ezt nyílt lángon melegítve, légköri nyomáson, hűtő alkalmazása nélkül desztilláltuk.

A c-pentén-karbonsav-1/XXXVIII/ színtelen folyadék formájában desztillált át s a szedőben rögtön fehér kristályos anyaggá dermedt. A termék - 38,7 g /82,88 % a c-pentanol-2-karbonsavra számolva/ - to-

vábbi feldolgozásra megfelelő tisztasága volt.

Kis mennyiséget forró vizből átkristályosítva $121\text{ }^{\circ}\text{C}$, az irodalmi értékkel egyező olvadáspontu fehér tűs kristályokat kaptunk.

Transz-2-amino-c-pentán-karbonsav /XXXIX/

33,6 g /0,30 mól/ c-pentán-1-karbonsavat /XXXVIII/ 25 %-os NH_4OH -dal autoklávban $170\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 64 órán át rázattunk. A reakcióelegyet szárazra pároltuk, majd 600 ml 50 %-os etanolban oldottuk a maradékot. Az oldatot Dowex-50 ioncserélő gyantára vittük s 1 l 50 %-os alkohollal, majd 1 l vízzel mostuk az oszlopot. Ezután 3 l 1:10 arányban hígított NH_4OH oldattal eluáltuk a transz-aminosavat. Az ammóniás oldatot bepárolva 22,2 g /57,30 %/ fehér szilárd anyag maradt vissza. Ezt 45 ml vízben feloldottuk, a vizes oldatot 250 ml aceton hozzáadásával megszavarsítottuk, majd egy éjt állni hagytuk jégszekrényben. 9,9 g /25,55 %/ fehér, kristályos transz-2-amino-c-pentán-karbonsavat /XXXIX/ kaptunk, op.: $236\text{--}238\text{ }^{\circ}\text{C}$ /irodalmi op.: $240\text{ }^{\circ}\text{C}$ /.

Az anyagot bepárolva s a maradékot újakristályosítva további 5,0 g /12,90 %/ transz-2-amino-c-pentán-karbonsavat /XXXIX/ nyertünk.

Transz-2-oximetil-c-pentilamin /IV/

Keverővel, CaCl_2 -os csővel felszerelt hűtővel s cseppentőtölcsérrel ellátott 1 l-es 3 nyaku gömb-lombikba bemértünk 600 ml absz. tetrahidrofuránt, melyhez keverés mellett részletekben 15,9 g /0,42 mól/ LiAlH_4 -t adtunk. A készüléket olajfürdővel 60°C -ra melegítettük, majd 2 óra alatt 15,5 g /0,12 mól/ transz-2-amino-c-pentán-karbonsavat /XXXIX/ vittünk be részletekben. A reakcióelegyet állandó keverés mellett további 20 órán át 60°C -on tartottuk. A LiAlH_4 felesleget s a redukciós elegyet 10 ml viz, 10 ml 15 %-os NaOH s végül 30 ml viz becssepegtetésével elbontottuk, a kivált fémhidroxidokat szűrtük, a szűrletet Na_2SO_4 -on szárítottuk s bepároltuk. A maradékot vizsugárszivattyu alkalmazásával desztilláltuk, 11,0 g /79,96 %/ $\text{fp}^{36} = 136-139^\circ\text{C}$ forráspontu, $n_D^{24} = 1,4794$ törésmutatója szintelen folyadékot kaptunk.

Hidroklorid: enyhén sárga, kristályos anyag, op.: 117°C ; hidrobromid: halványsárga kristályos anyag, op.: $121-122^\circ\text{C}$.

Analízis: $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{ClNO}$ /151,64/.

Számított: C= 47,52, H= 9,31, Cl^- = 23,38 %.

Talált: C= 47,48, H= 9,40, Cl^- = 23,46 %.

Transz-N-benzoil-2-oximetil-c-pentilamin /I/

A transz-2-oximetil-c-pentilamint /IV/ a cisz-N-benzoil-2-aminometil-c-pentanol /XLVII/ előállításánál ismertetett módon benzoilezve 134,0-134,5 °C olvadáspontu, fehér, porszerű kristályos anyagot kaptunk.

Analízis: $C_{13}H_{17}NO_2$ /219,27/.

Számított: C= 71,20, H= 7,82, N= 6,39 %.

Talált: C= 70,74, H= 7,70, N= 6,60 %.

n-Pentán-1,1,5,5-tetrakarbonsav-
etilészter /XLI/

Keverővel, visszafolyó hűtővel s csepegtető-tölcsérrel ellátott 3 l-es gömblobikban 500 ml absz. etanolból s 23,0 g /1,0 mól/ fém Na-ból Na-etilátot készítettünk, majd a jeges vízzel hűtött Na-etilát-hoz 972,0 g /6,0 mól/ malonsavdietilésztert adtunk. /A malonészter lassu hozzáadása esetén Na-etilát válik ki!/ A reakcióelegyet 110 °C-os olajfürdővel visszafolyáson tartottuk s 101,0 g /0,5 mól/ trimetiléndibromidot /XL/ csepegtettünk hozzá 3 óra alatt. További 12 órai visszafolytatás után az etanolt csökkentett nyomáson ledesztilláltuk. A maradékhoz az el nem reagált Na-etilát s a képződött NaBr eltávolítása céljából 500 ml 10 %-os H_2SO_4 -t adtunk, majd az

organikus és vizes fázist elválasztottuk. A vizes részt 3x150 ml éterrel extraháltuk, az éteres extraktumokat s az organikus fázist egyesítettük, MgSO_4 -on szárítottuk, szűrtük s bepároltuk. A maradékból 38 Hgmm-en eltávolítottuk a feleslegben lévő malonsavdiethylésztert / $\text{fp}^{38} = 115^\circ \text{C}$ /, majd a n-pentán-1,1,5,5-tetrakarbonsavethylésztert /XLI/ 1-2 Hgmm-en desztilláltuk, $\text{fp}^{1-2} = 180-200^\circ \text{C}$ /irodalmi $\text{fp}.$: $198-202^\circ \text{C}$ /2,5 Hgmm/, termelés 69,8 g /69,40 %/.

Ciklopentán-1,1,2,2-tetrakarbonsav-
ethylészter /XLII/

CaCl_2 -os csővel ellátott visszafolyó hűtővel, keverővel s cseppentőtölcsérrel felszerelt 1 l-es gömblombikban 300 ml absz. etanolból s 23,0 g /1,0 mól/ fém Na-ból Na-ethylátot készítettünk. Hűtés és keverés közben részletekben 180,2 g /0,50 mól/ n-pentán-1,1,5,5-tetrakarbonsavethylésztert /XLI/ adtunk az oldathoz, majd 79,9 g /0,50 mól/ Br_2 -t csepegtettünk a reakcióelegybe. A bróm hozzáadása után 1 órát szobahőmérsékleten kevertettük az elegyet, majd az etanolt vákumban ledesztilláltuk. A maradékot 2x150 ml vízzel mostuk a képződött NaBr eltávolítása céljából, a vizes mosófolyadékot 5x200 ml éterrel extraháltuk, az éteres extraktumokat egyesítettük az or-

ganikus fázissal a Na_2SO_4 -on szárítottuk. Az éter ledesztillálása után 117,9 g /65,79 %/ további fel-
dolgozásra megfelelő tisztaságu c-pentán-1,1,2,2-
-tetrakarbonsavetilészter /XLII/ maradt vissza.

Transz-c-pentán-1,2-dikarbonsav /XLIII/

2 l-es gömblobbikba bevittünk 250 ml cc. kén-
savat, 250 ml jégacetet, 550 ml vizet a 117,9 g
/0,33 mól/ c-pentán-1,1,2,2-tetrakarbonsavetilész-
tert /XLII/, a lombikot 50 cm-es Vigreux-felté-
ten keresztül leszálló hűtővel kapcsoltuk össze. A reak-
cióelegyet lassu desztillálásnak vetettük alá, míg a
képződött etilacetát desztillálása meg nem szűnt /kb.
25 óra/. Az oldatot ezután lehűtöttük, a kivált ső-
tétbarna kristályokat szűrtük - 43,6 g /83,80 %/ - a
csontezénnel derítve forró vizből átkristályosítot-
tuk. 35,1 g /67,47 %/ fehér kristályos anyagot kap-
tunk, op.: 159-160,5 °C /irodalmi op.: 161-162 °C/.

Cisz-c-pentán-1,2-dikarbonsav-anhidrid /XLIV/

35,1 g /0,22 mól/ transz-c-pentán-1,2-dikar-
bonsavat /XLIII/ és 250 ml ecetsavanhidridet 500 ml-
es gömblobbikban azbeszthálón 10 órán át visszafo-
lyáson tartottunk, majd a képződött ecetsavat és az
ecetsavanhidrid felesleget csökkentett nyomáson el-

távolítottuk. A visszamaradó cisz-c-pentán-1,2-dikarbonsav-anhidridet /XLIV/ 3 Hgmm-en desztilláltuk, a 95-100 C⁰-on forró termék kristályosan bedermedt. Petroléterből átkristályosítva hófehér lemezes kristályokat kaptunk, termék 25,2 g /81,03 %/, op.: 72-73 C⁰ /irodalmi op.: 73-74 C⁰/.

Cisz-c-pentán-1,2-dikarbonsav-monoamid /XLV/

25,2 g /0,18 mól/ cisz-c-pentán-1,2-dikarbonsav-anhidridet /XLIV/ kis részletekben állandó rázogató mellett hozzáadtunk 100 ml cc. NH₄OH-hoz, az oldatot fél órán át szobahőmérsékleten állni hagytuk, majd az NH₃ feleslegét 30-35 C⁰-on 40 Hgmm-en eltávolítottuk. A visszamaradó vizes oldatot 10 C⁰-on cc. HCl-val savassá tettük s 0 C⁰-on állni hagytuk. A kivált kristályokat szűrtük, hideg vízzel többször mostuk s szárítottuk, 25,0 g/88,45 %/ cisz-c-pentán-1,2-dikarbonsav-monoamidet /XLV/ kaptunk, op.: 126-128 C⁰ /irodalmi op.: 126-129 C⁰/.

Cisz-2-amino-c-pentán-karbonsav /XLVI/

32,0 g /0,80 mól/ NaOH 125 ml vizes oldatához 0 C⁰-on erős keverés mellett egy részletben 32,0 g /0,20 mól/ brómot adtunk. Az oldatot 0 C⁰-ra hűtöttük s 25,0 g /0,16 mól/ cisz-c-pentán-1,2-dikarbon-

sav-monoamidot /XLV/ adtunk hozzá részletekben egy óra alatt, majd 100 ml vízben oldott 24,0 g /0,60 mól/ NaOH-t. A reakcióelegyet 75 °C-ra melegítettük, 2 percig ezen a hőmérsékleten tartottuk, majd lehűtve cc. HCl-val semlegesítettük s 30 ml jégecetet adtunk hozzá. A savas oldatot szárazra pároltuk, a maradékot fellazítottuk s 4x250 ml etanollal 20-20 percig visszafolyattuk. Az etanolos oldatokat egyesítettük, bepároltuk, a maradékot 500 ml vízben oldottuk s Dowex-50 ioncserélő gyantára vittük. 1 l vízzel mostuk az oszlopot, majd 4 l 1:10 arányban hígított NH₄OH-dal eluáltuk a cisz-aminosavat. Az ammóniás oldatot bepároltuk, a maradékot viz-aceton elegyből kristályosítottuk, 15,6 g /75,93 %/ szintelen tűkben kristályosodó anyagot kaptunk, op.: 223 °C. /202 °C-on átkristályosodott az anyag - irodalmi op.: 202-204 °C./

Cisz-2-oximetil-c-pentilamin /III/

15,5 g /0,12 mól/ cisz-2-amino-c-pentán-karbonsavból /XLVI/ a transz-izomernél ismertetett eljárással 11,1 g /80,68 %/ $f_p^2 = 95-97$ °C forráspontu szintelen folyadékot kaptunk.

Hidroklorid: higroszkópos fehér kristályos anyag; hidrobromid: enyhén higroszkópos fehér kris-

tályos anyag, op.: 83 °C.

Analízis: $C_6H_{14}BrNO$ /196,10/.

Számított: C= 36,75, H= 7,20, Br= 40,75 %.

Talált: C= 36,55, H= 7,55, Br = 40,47 %.

Cisz-N-benzoil-2-oximetil-c-pentilamin /II/

A cisz-2-oximetil-c-pentilamint /III/ a cisz-N-benzoil-2-aminometil-c-pentanol /XLVII/ előállításánál ismertetett módon benzoilezve 108,0-108,5 °C olvadáspontu, fehér csillogó lemezekben kristályosodó anyagot kaptunk.

Analízis: $C_{13}H_{17}NO_2$ /219,27/.

Számított: C= 71,20, H= 7,82, N= 6,39 %.

Talált: C= 70,99, H= 7,39, N= 6,10 %.

Kinetikai mérések

Az N-O acilvándorlás reakciósebességi vizsgálatát 0,015 mól/l koncentrációju sósavas abez. dioxánban végeztük. A vizsgálandó anyag koncentrációja kb. 0,01 mól/l volt. Egy mérési sorozatnál 8-10 nitrogéngázzal átöblített ampullát töltöttünk meg kb. 6 ml oldattal. A mintákat ultratermosztátban a megfelelő hőmérsékleten tartottuk, amikor kivettük, jeges vízben hűtöttük le, majd szobahőmérsékletre felmelegítve belőlük 5 ml-t kipipettáztunk és 5 ml CO_2

mentes desztillált víz hozzáadása után 0,01 N NaOH oldattal metilvörös-metilénkék keverékindikátor mellett nitrogénatmoszférában titráltuk. Minden méréshez vakot készítettünk és a nyert értéket korrekcióba vettük.

VII. ÖSSZEFOGLALÁS

Az 1,3-acilvándorlás modellanyagául szolgáló c-pentánvázás aminoalkoholok előállítására sztereo-specifikus szintézisutakat dolgoztunk ki.

Az 1-oxo-2-karboxi-c-pentán /XXIX/ katalitikus és NaBH_4 -es redukciójával nyert cisz-transz-2-karboxi-c-pentanol keverék /XXX, XXXI/ frakcionált desztillálásával cisz- és transz-2-karboxi-c-pentanol /XXX, XXXI/ készítettünk.

A cisz-2-karboxi-c-pentanolból /XXX/ ammóniás metanollal nyert cisz-2-hidroxi-c-pentán-karbonsavamid /XXXVI/ LiAlH_4 -es redukciójával előállítottuk a cisz-2-aminometil-c-pentanol /I/.

A transz-2-karboxi-c-pentanolból /XXXI/ ammóniás metanollal transz-2-hidroxi-c-pentán-karbonsavamid /XXXVII/ készítettünk, melynek LiAlH_4 -es redukciójával transz-2-aminometil-c-pentanol /II/ állítottunk elő.

A cisz-transz-2-karboxi-c-pentanol keverék /XXX, XXXI/ hidrolízisével nyert c-pentanol-2-karbonsavból /XXXIV, XXXV/ víz kikapcsolásával c-pentén-1-karbonsavat /XXXVIII/ kaptunk, melyből ammónia addícióval transz-2-amino-c-pentán-karbonsavat /XXXIX/ készítettünk. Utóbbi vegyület LiAlH_4 -es redukciójá-

val transz-2-oximetil-c-pentilamint /IV/ állítottunk elő.

1,3-dibrom-propánból /XI/ malonészterrel n-pentán-1,1,5,5-tetrakarbonsavetilészt /XII/ készítettünk, melynek Na-sóját brómmal ciklizálva c-pentán-1,1,2,2-tetrakarbonsavetilészterhez /XIII/, majd ebből savas hidrolizissel s dekarboxilozéssal transz-c-pentán-1,2-dikarbonsavhoz /XIV/ jutottunk. Utóbbi vegyületet ecetsavanhidriddel kezelve cisz-c-pentán-1,2-dikarbonsav-anhidridet /XV/ kaptunk, melyből ammóniával cisz-c-pentán-1,2-dikarbonsav-monamidot /XVI/ nyertünk. E vegyület Hofmann-lebontásával cisz-2-amino-c-pentán-karbonsavat /XVII/ készítettünk, melynek LiAlH_4 -es redukciójával előállítottuk a cisz-2-oximetil-c-pentilamint /III/.

A sztereospecifikusan szintetizált aminoalkoholokból /I, II, III, IV/ Schotten-Baumann-féle acilezéssel elkészítettük a cisz- és transz-N-benzoil-2-aminometil-c-pentanol /XVIII, XIX/ s a cisz- és transz-N-benzoil-2-oximetil-c-pentilamint /II, I/.

A cisz- és transz-N-benzoil-2-aminometil-c-pentanol /XVIII, XIX/ s a cisz- és transz-N-benzoil-2-oximetil-c-pentilamin /II, I/ N-O acilvándorlási reakciójának kinetikáját meghatározva azt találtuk, hogy az absz. dioxánban fél mól HCl-felesleg

jelenlétében mért reakciósebességi konstansok - a c-hexánvázas analógok hasonló átalakulásával ellentétben - a cisz-származékoknál lényegesen nagyobbak, mint a transz-származékoknál.

A megfelelő izomereket összehasonlítva a primer hidroxilcsoporttal rendelkező származékok nagyobb acilvándorlási sebességet mutattak, mint a szekunder hidroxilcsoportot tartalmazó analógok.

Az elvégzett reakciókinetikai vizsgálatok eredményei s az azokból levont következtetések további adatokkal járulnak hozzá a ciklusos aminosalkoholok N-O acilvándorlási reakciója finommechanizmusának megismeréséhez.

VIII. IRODALOM

- /1/ Cram, D. J.: Intramolekular Rearrangements.
Neumann, M. S.: Steric Effects in Organic Chemistry, John Willey and Sons, New York, 1956.
290-295. old.
- /2/ Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie,
Thieme, Stuttgart, 1957. Vol. 9., Part 1. 936-
938. old.
- /3/ Koczka, K., Fodor, G.: Acta Chim. Acad. Sci.
Hung. 13, 83 /1957/.
- /4/ Fodor, G.: New methods and recent developments
of the stereochemistry of ephedrine, pyrrolidine,
granatane and tropane alkaloids.
Bognár, R., Bruckner, V., Fodor, G.: Recent
Developments in the Chemistry of Natural Carbon
Compounds, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1965.
- /5/ Böttcher, W.: Chem. Ber. 16, 629 /1883/.
- /6/ Bergmann, M., Brand, E.: Chem. Ber. 56, 1280
/1923/.
- /7/ Bruckner, V.: Annalen 518, 226 /1935/.
- /8/ Fodor, G., Bruckner, V., Kiss, J., Óhegyi, G.:
J. Org. Chem. 14, 337 /1949/.
- /9/ Welsh, L. H.: J. Am. Ch. Soc. 71, 3500 /1949/.
- /10/ Close, W. J.: J. Org. Chem. 15, 1131 /1950/.

- /11/ Fodor, G., Kiss, J., Salley, I.: J. Chem. Soc. 1951, 1858.
- /12/ Pflieger, R.: Chem. Ber. 90, 150 /1957/.
- /13/ Wein, J.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 17, 189 /1958/.
- /14/ Ikuma, S.: Yakugaku Zasshi 79, 937 /1959/;
C. A. 54, 378h /1960/.
- /15/ Ishimaru, T.: Nippon Kagaku Zasshi 81, 648 /1960/; C. A. 56, 368f /1962/.
- /16/ Ishimaru, T.: Nippon Kagaku Zasshi 81, 769 /1960/; C. A. 56, 368h /1962/.
- /17/ Ishimaru, T.: Nippon Kagaku Zasshi 81, 773 /1960/; C. A. 56, 369c /1962/.
- /18/ Ishimaru, T.: Nippon Kagaku Zasshi 81, 1592 /1960/; C. A. 56, 3470e /1962/;
- /19/ Drefahl, G., Hartmann, M., Skurk, A.: Chem. Ber. 99, 2716 /1966/ és a sorozat megelızı 23 közzelése.
- /20/ Welsh, L. H.: J. Org. Chem. 32, 119 /1967/.
- /21/ Fodor, G.: Experientia 11, 129 /1955/.
- /22/ McCasland, G. E., Clark, R. K., Herbert, R. J., Carter, E.: J. Am. Chem. Soc. 71, 637 /1949/.
- /23/ Fodor, G., Kiss, J.: J. Chem. Soc. 1952, 1589.
- /24/ Fodor, G., Kiss, J.: J. Am. Ch. Soc. 72, 3495 /1950/.

- /25/ Fodor, G., Kiss, J.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 1, 130 /1951/.
- /26/ Fodor, G., Fodor-Varga, É., Furka, Á.: Croatica Chim. Acta 29, 303 /1957/.
- /27/ Furka, Á.: Acta Phys. et Chem. Szeged 5, 59 /1959/; C. A. 54, 14177f /1960/.
- /28/ Sicher, J., Svoboda, M.: Collection 23, 1252 /1958/.
- /29/ Kiss, J., Kóbor, J.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 5, 365 /1955/.
- /30/ Drefahl, G., Ponsold, K.: Chem. Ber. 91, 266 /1958/.
- /31/ Mc Casland, G. E.: J. Am. Chem. Soc. 73, 2295 /1951/.
- /32/ Lichtenthaler, F. W., Yahya, H. K.: Chem. Ber. 101, 908 /1968/.
- /33/ Bender, M. L.: Chem. Rev. 60, 53 /1960/.
- /34/ Fodor, G.: MTA Kémiai Tud. Oszt. Köz. 5, 351 /1954/.
- /35/ Pitka, J., Sicher, J., Sipos, F., Tichy, M., Vasickova, S.: Proc. Chem. Soc. 1963, 301.
- /36/ Barton, D. R. H., Cookson, R.: Quart. Revs. 10, 44 /1956/.
- /37/ Allinger, N. L., Coke, I. L.: J. Am. Ch. Soc. 82, 2553 /1960/.

- /38/ Drefahl, G., Zimmermann, H.: Chem. Ber. 93, 509 /1960/.
- /39/ Schwarzenbach, G., Baur, R.: Helv. Chim. Acta 39, 722 /1956/.
- /40/ Kuhn, L. P.: J. Am. Chem. Soc. 74, 2492/1952/.
- /41/ Angyal, S. J., Mc Donald, C. G.: J. Chem. Soc. 1952, 686.
- /42/ Fodor, G., Nádor, K.: J. Chem. Soc. 1953, 721.
- /43/ Stühmer, W., Heinrich, H. H.: Chem. Ber. 84, 224 /1951/.
- /44/ Stühmer, W., Frei, H. H.: Arch. Pharm. 286/58, 8 /1953/.
- /45/ Stühmer, W., Frei, H. H.: Arch. Pharm. 286/58, 26 /1958/.
- /46/ Wendler, N.: Experientia 9, 426 /1953/.
- /47/ Drefahl, G., Hörhold, H.: Chem. Ber. 94, 1641 /1961/.
- /48/ Kurtev, B. J., Mallov, N. M., Grahovats, A. S.: Monatshefte 95, 64 /1964/.
- /49/ Winstein, S., Holness, N.: J. Am. Chem. Soc. 77, 5563 /1955/.
- /50/ Weisz, I., Dudás, A.: Monatshefte 91, 840 /1960/.
- /51/ Bernáth, G., Kovács, K., Lakos-Láng, K.: Tetrahedron Letters 1968, 2713.

- /52/ Bernáth, G., Kovács, K., Lakos-Láng, K., Gőn-
dős, Gy., Márai, P., Csókási, E.: Előadás, MTA
Szerves Kém. Biz. Előadóülése, Budapest, 1968.
április 30.
- /53/ Bernáth, G., Kovács, K., Lakos-Láng, K.: Acta
Chim. Acad. Sci. Hung. közlés alatt.
- /54/ Hanack, M.: Conformation Theory, Academic
Press, 1965. 173-180. old.
- /55/ Gassmann, P. G., Heckert, D. C.: Tetrahedron
21, 2725 /1965/.
- /56/ Mousseron, M., Winterlic, P., Jullien, J.:
Bull. Soc. Chim. France 1948, 878.
- /57/ Pascual, J., Castells, J.: J. Am. Chem. Soc.
74, 2899 /1952/.
- /58/ Fodor, G., Reavill, R. C., Stefanovsky, J.,
Kurtev, B.: Tetrahedron 22, 235 /1966/.
- /59/ Nandi, B. L.: J. Indian. Chem. Soc. 11, 213
/1934/.
- /60/ Foerst, W.: Neuere Methoden der Präparativen
Organischen Chemie, Verlag Chemie, 1960. II.
85. old.
- /61/ Connors, T. A., Ross, W. C. J.: J. Chem. Soc.
1960, 2119.
- /62/ Plieninger, H., Schneider, K.: Chem. Ber. 92,
1594 /1959/.

- /63/ Ruzicka, L., Druggier, W., Seidel, C. F.: *Helv. Chim. Acta* 11, 496 /1928/.
- /64/ Law, G. H., Purse, J. H.: U.S. Pat. 2 390 597 /1945/; *Chem. Abs.* 40, 1964¹ /1946/.
- /65/ Procházka, M., Leseticky, L.: *Collection* 31, 3824 /1966/.
- /66/ Fuson, R. C., Cole, W.: *J. Am. Chem. Soc.* 60, 1237 /1938/.
- /67/ Brenner, J. E.: *J. Org. Chem.* 26, 22 /1961/.
- /68/ Eisenbraun, E. J., Hanel, P. G., Schorno, K. S., Dilgen, S. S. F., Osiecki, J.: *J. Org. Chem.* 32, 3010 /1967/.
- /69/ Allinger, N. L., Zalkov, V. B.: *J. Am. Chem. Soc.* 83, 1144 /1961/.
- /70/ Baumann, E.: *Ber.* 19, 3218 /1886/.
- /71/ Bernáth, G., Lakos-Láng, K., Gündöcs, Gy., Hárai, P., Kovács, K.: *Tetrahedron Letters* 1968, 4441-4444.
- /72/ Lásd 54. s ott 72. old.
- /73/ Eliel, E. L., Allinger, N. L., Angyal, S. J., Morrison, G. A.: *Conformational Analysis*, John Wiley and Sons 1965. 200. old.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetem fejezem ki Dr. Kovács Kálmán tan-
székvezető egyetemi tanárnak, hogy lehetővé tette
intézetében doktori disszertációm elkészítését.

Köszönettel tartozom dr. Bernáth Gábor adjunk-
tusnak a téma kidolgozása során nyújtott tanácsaiért
és útmutatásaiért, dr. Gündös Györgynek segítségéért.

Köszönetet mondok dr. Lakosné dr. Láng Kor-
néliának a kinetikai vizsgálatok elvégzéséért, dr.
Bartókné Bozóki Gizellának s Gácsné Gergely Ávának
a mikroanalitikai munkák elvégzéséért.

Megköszönöm Csapó Olga, Gera Lajos és Árvai
Pál egyes kísérletekben való részvételét s Ambrusné
Koppányi Magdolna és Vigh Aranka technikai segítsé-
gét.

