

AMINOALKOHOLOK SZERKEZETIGAZOLÁSA A KÉMIAI
KORRELÁCIÓ MÓDSZERÉVEL

Bánfi Dezső
doktori értekezése

Készült:
a Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Intézetében
1958.



Diss. | B 25



ELMÉLETI RÉSZ.

AMINOALKOHOLOK SZERKEZETIGAZOLÁSA A KÉMIAI KORRELÁCIÓ MÓDSZERÉVEL.

Doktori értekezésemben bemutatott kísérleteim azo-
rosan kapcsolódtak azokhoz a vizsgálatokhoz, amelyek
Fodor Gábor professzor, illetve Kiss József docens ve-
zetésével folytak az 1946. évtől kezdődően a Szegedi
Tudományegyetem Szerves Kémiai Intézetében. E kísér-
letek célja különböző típusu, élettani szempontból fon-
tos aminosavak térszerkezet igazolása volt.

Az említett kísérletek két fontos aminosav-ti-
pusu vegyületcsaládra terjedtek ki:

1. Fenil-propanol-amin /efedrin/ alapvázú vegyü-
letek,
 2. Szfingozin-típusú vegyületek,
- térszerkezet igazolására.

A disszertációmban összefoglalt eredményeket FODOR
GÁBOR professzor elvi irányítása mellett, nagyobb rész-
ben mint KISS JÓZSEF docens közvetlen munkatársa, vele
együtt értem el a Szegedi Tudományegyetem Szerves Ké-
miai Intézetében. Ezért köszönettel tartozom FODOR GÁ-
BOR akadémikusnak értékes tanácsaiért és KISS JÓZSEFNEK
kísérleti munkám közvetlen irányításáért.

Egyben megköszönöm az Intézet analitikai laborató-
riuma munkatársainak: dr.Varga Évának és Láng Kornéliá-
nak az analízisek elvégzésével nyújtott értékes segít-
ségét.

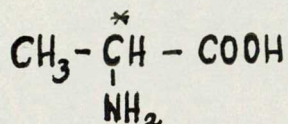
I. Fejezet.

A KONFIGURATIV KORRELÁCIÓ MÓDSZERE.

Optikai izoméria fellépése:

1815-ben BIOT figyelte meg először, hogy egyes vegyületek a poláros fény rezgési síkját jobbra, vagy balra elfordítják. Tőle származik az "optikailag aktív anyag" elnevezés /1/.

Mint ismeretes, az aszimmetrikus molekulaalkat okozza az optikai izoméria fellépését. Az optikai izomerek megjelenéséért tehát a molekula sajátos aszimmetriája a felelős. Az aszimmetriát legtöbb esetben - de nem kizárólag - egy a molekulában helyetfoglaló aszimmetrikusan szubsztituált szénatom okozza. Aszimmetrikus az a szénatom, amelynek minden vegyértékéhez más-más szubsztituens kapcsolódik. Az alanin / α -amino-propionsav/



α -alanin

2. szénatomja pl. aszimmetrikus, így két optikai izomer módosulata van, amelyek a tárgy és a tükörkép /jobbkez: balkéz/ viszonyában állanak. A két módosulat tökéletes tükörképi mása egymásnak. Energiatartalmuk azonos, így fizikai állandóik is teljesen megegyeznek, az optikai forgatást kivéve. Helyesebben, optikai forgatásuk abszolút értéke is azonos, csak a forgatás iránya ellenkező. Az egyik ugyanakkora szögértékkel forgatja a poláros fény rezgési síkját jobbra, mint a másik balra.

Az ilyen izomereket "antipódok"-nak, vagy "enantio-sztereomerek"-nek nevezzük. A forgatás irányát /+/ vagy /-/ jellel, vagy d, l betűvel jelöljük. /A d, vagy l jel-

zés nem azonos az abszolút konfigurációt jelző D, vagy L-el!/

A forgatás fennállása minden esetben optikai izomériára utal, a forgatás irányából azonban általánosan és egyértelműen sohasem következtethetünk egy vegyületen belül a szubsztituensek valóságos csoportsorrendjére, az u.n. "abszolút konfigurációra".

Az abszolút konfiguráció.

A csoportsorrend azonosságának eldöntése, az abszolút konfiguráció meghatározása tehát nem egyszerűsíthető le csupán optikai forgatásmérésre. Annak eldöntése rendszerint bonyolult és nehéz kémiai procedura, amelynek során a vitás vegyület szerkezetét valamilyen abszolút konfigurációjában már tisztázott vegyületre, vagy vegyületsorozatra vezetjük vissza. Ezt a műveletet a gyakorlatban úgy valósítják meg, hogy az ismeretlen szerkezetű vegyületet kémiai úton átalakítják már ismert térszerkezetű vegyületté, vagy megfordítva, az ismert térszerkezetű vegyület molekuláját építik tovább, amíg az ismeretlen konfigurációju vegyületet nyerik belőle. Harmadik alternatív lehetőség, hogy közös nevezőre hozzák a két vegyület téralkatát olymódon, hogy térkémiai lefutásukban ismert folyamatok révén egy harmadik vegyületté alakítják át mindkettőt. Mindezek az átalakítások csak akkor engedhetők meg, ill. csak akkor van a konfiguráció eldöntésében meggyőző erejük, ha a végbemenő változások aszimmetria-centrumot nem érintenek.

Nagyobbszámú azonos konfigurációju vegyület összekapcsolásával optikailag aktív sorozatok alakulnak ki. A két legismertebb optikailag aktív sorozat, amelynek valamelyik tagjára az ismeretlen térszerkezetű ve-

gyület konfigurációját vissza szokás vezetni: a természetes aminosavak csoportja /2/ és a hasonlóan széles skálájú sorozat, a szénhidrátok FISCHER-ROSA-NOFF féle rendszere /3/. Az előbbi csoport valamennyi tagját az L-/+-alaninra vezették vissza, az utóbbi sorozat valamennyi tagja pedig a D, vagy L-glicerin-aldehidre épül.

Valamennyi természetes cukrot sikerült lebontási módszerekkel D, vagy L-glicerin-aldehiddé átalakítani s ezzel minden molekulában közös vonást találni, a primér hidroxilt követő C-atomnak a D, vagy L-glicerin-aldehiddel megegyező konfigurációját exakt módon bizonyítani. Ugyanigy D, vagy L-glicerin-aldehidből kiindulva szisztematikusan felépítették a D, ill. L-sorozatba tartozó cukrok nagy családját.

/E.FISCHER, H.KILIANI/4// A két látszólag független és egymástól különböző optikailag aktív vegyületssorozat között, melynek tagjai a természetben annyira elterjedtek, nemrégiben WOLFROM-nak sikerült exakt kapcsolatot létesítenie, a D-2-dezoxi-2-amino-glukose L-/+-alaninná való átalakítása útján /6/.

Az aszimmetrikusan helyettesített szénatom szubsztituensei abszolút sorrendjének direkt eldöntésére számos fizikai módszert igyekeztek kidolgozni. Ezek legtöbbje különböző fizikai állandók, csoporttérfogatok különböző kombinációjából adódó bonyolult számítások útján megadott matematikai formulákkal próbál az egyes csoportok valóságos sorrendjére következtetni, ill. a várható forgatási irányt eldönteni.

Igy pl. BOYS /7/ a törésmutatók, refrakció értékek szubsztituens térfogatok, molsúly, megvilágító fény hullámhossz adatainak felhasználásával ad meg egy formulát:

$$[\alpha] = \frac{16,52 \cdot (n^2+2)(n^2+5) R_A \cdot R_B \cdot R_C \cdot R_D (1+F)(a-b)(a-c)(a-d)(b-d)(c-d)}{L \cdot M (a+b+c+d)^{14}}$$

ahol:

n = a közeg törésmutatója

R_A, R_B, R_C, R_D = a négy szubsztituens refrakcióértéke.

a, b, c, d = az illető szubsztituens atomok vagy atomcsoportok sugarai A° -ben.

L = az alkalmazott fény hullámhossza

M = a molekulasúly

F = a, b, c, d -től függő faktor.

BOYS szerint "dextro" az a vegyület, amelynek konfigurációja olyan, hogy amikor a legnagyobb csoport van a szemlélőhöz legközelebb, a többi csoportok esökkenő dimenzióik szerint az óramutató járásával egyezően helyezkednek el. BOYS módszerének korlátait, de magát a módszert is erősen vitatják. BOYS formulájához hasonló több módszer ismeretes, amelyek a csoportsorrend direkt meghatározását próbálják számítások útján eldönteni.

Igy pl. KUHN és LEWE /8, 5/ módszere a rotációs disperziók értékéből és a forgatás irányából igyekszik az abszolút konfigurációra következtetni.

MARKER /9/ az optikai forgatások ismeretében empirikus módszert dolgozott ki optikailag aktív vegyületek konfigurációjának meghatározására.

WASER /10/ röntgensugárral megvilágított közegben való kristályképződésből próbál messzemenő következtetéseket levonni az abszolút konfigurációt illetően.

Az említettekhez hasonló, számos próbálkozás ismeretes a szakirodalomban, melyek néha, egyszerűbb ese-

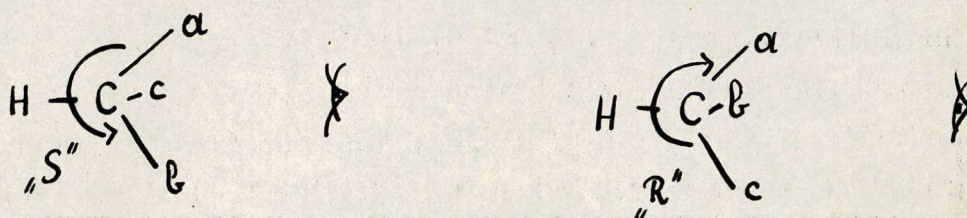
tekben, bizonyos korlátok között használhatók is, néha azonban az egyes módszerek még azonos típusu egyszerűbb vegyületcsoportoknál is egymásnak ellentmondó eredményeket szolgáltatnak. Így végeredményben az abszolút konfiguráció direkt eldöntésére e módszerek nem tekinthetők kétséget kizáróan alkalmazhatóknak.

Ezek szerint mindezideig nem ismerünk egyetlen olyan alapvető módszert, vagy kísérletkombinációt sem, amelynek segítségével abszolút érvénnyel eldönthetnénk, hogy akár a D-glicerín-aldehidben is a $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OH}$, $-\text{COH}$ és $-\text{H}$ csoportok sorrendje milyen. A kémiai korreláció módszerének felhasználása szempontjából azonban a csoportok valóságos sorrendjének ismerete nem is életbevágóan fontos kérdés, a D, vagy L-glicerinaldehiddel való genetikus kapcsolat megteremtése egyértelműen leírja az illető aszimmetrikusan szubsztituált szénatom konfigurációját. A legutóbbi időkig az abszolút konfigurációt a D vagy L-glicerinaldehidre vezetik vissza, attól függetlenül, hogy a vegyületek ábrázolására "önkéntelenül" felírt csoportsorrend még nem tekinthető 100 %-osan biztosnak, annyi azonban bizonyos, hogy a D és L antipódban a csoportsorrend ellenkező, és ha egy aszimmetrikusan szubsztituált rendszert az egyik vagy másik antipóddal korrelációs kapcsolatba hoztunk, egyértelműen megadtuk annak konfigurációját is.

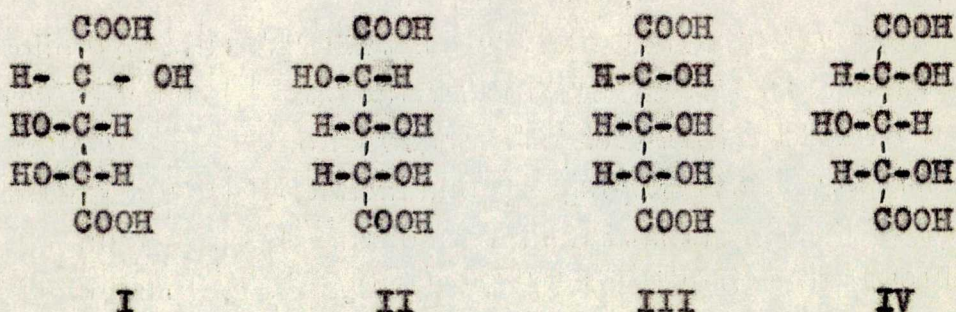
Ujabban CAHN, INGOLD és PRELOG a csoportsorrend felírására új jelölést javasolnak /11/. Rangsorolják az egyes csoportokat /pl. $-\text{H}$; $\langle -\text{CH}_3$; $\langle -\text{C}_2\text{H}_5$; $\langle -\text{COOH}$; $-\text{CN}$; $\langle -\text{CS}$ stb./.

A térben hátrahelyezve a legkisebb rangú csoportot, a rangsorolt csoportok rangsorolási irányát /a legkisebb rangú felől a legnagyobb rangú felé/ felírják és az iránynak megfelelően "R" vagy "S" betűvel je-

lölük az illető aszimmetrikus szénatom konfigurációját



Ennek alapján a trihidroxiglutársav 4 módosulatát pl. így írhatjuk fel:



- I. / α R; α' R/ trihidroxi-glutársav /opt.aktiv/
 II. / α S; α' S/ trihidroxi-glutársav /opt.aktiv/
 III. / α R; α' S; β r/ trihidroxi-glutársav /inaktiv/
 IV. / α R; α' S; β s/ trihidroxi-glutársav /inaktiv/

Ezzel a jelölésmóddal minden aszimmetriás atom konfigurációja külön-külön leírható. E jelölésmód az optikailag aktív sorozatoktól független. A glicerinaldehid és az alanin esetében a FREUDENBERG ill. FISCHER féle jelöléssel megegyezik.

Az elmondottak alapján tehát egy vegyületben helyetfoglaló aszimmetrikusan szubsztituált szénatom szubsztituenseinek valóságos csoportsorrendjét, a vegyület konfigurációját abszolút érvénnyel csak úgy tudjuk eldönteni, ha a vegyületet valamilyen kémiai úton kapcsolatba hozzuk a D, vagy L-glicerinaldehid-

del, illetőleg egy olyan vegyülettel, amelyiknek ezzel való autentikus korrelációba hozása már előzőleg megtörtént. Abban az esetben, ha több aszimmetrikus szénatom is van a vegyületben, ezt a műveletet mindegyik aszimmetriacentrummal el kell végezni. Két aszimmetriacentrumot tartalmazó rendszereknél az elnevezésben bizonyos zavart okoz az a tény, hogy a két aszimmetrikus szénatomot tartalmazó rendszer - mint amilyen pl. a /-/-efedrin vagy /+/-pseudoefedrin - mindegyik egyszerre két optikailag aktív sorozathoz is tartozik. Éppen ezért az egyszerűbbség kedvéért az ilyen molekulát a konfiguráció szempontjából egységnek kell tekinteni és célszerű ezeket a rendszereket valamely, mindkét szénatomján ismert, egyértelműen meghatározott cukor-, vagy aminosavszármazékkal kapcsolatba hozni, legegyszerűbb az L-treozra vagy D-eritrozra vonatkoztatni az ilyen vegyületeket. Ha most pl. a /-/-efedrint eritroz-származéknak tekintjük, úgy konfigurációját az L/-/-eritro-1-fenil-2-metilamino-1-propanol elnevezés egyértelműen megadja, ugyanakkor a /+/-pseudoefedrint a D-/+/treo-1-fenil-2-metil-amino-1-propa-nol elnevezés írja le.

Doktori értekezésem tárgyát képező kísérleteim során a szóbanforgó aminoalkoholok térszerkezeti problémáinak eldöntésénél az előbbiekben vázlatosan ismertetett kémiai konfiguratív korreláció módszerét alkalmaztam.

II. Fejezet.

AMINOALKOHOLOK JELENTŐSÉGE.

Aminoalkoholokról általában.

Az amino- és hidroxil-csoportot egyidejűleg tartalmazó vegyületek igen fontos helyet foglalnak el a biológiailag hatásos vegyületek körében. Minthogy ez a kötéstípus végigvonul a legkülönbözőbb nyíltláncu, aliciklusos és heterociklusos alapvázakon, rendkívül sokféle vegyület tartozik ebbe a csoportba. Jelentőségüket különös mértékben indokolja az a tény, hogy e vegyületcsaládnak - melynek egyes tagjai a növényi és állati szervezetben, mind szabad állapotban, mind származékai formájában oly gyakran megjelennek - az élő rendszerekben igen gyakran jelentős fiziológiás szerepük is van.

Nyilvánvaló, hogy egyazon szerves vegyület molekulájában két különböző típusu atomcsoport, egy hidroxil- és egy aminocsoport jelenléte már additive is a kémiai reakciók nagy számát engedi meg. A két csoport egyidejű jelenléte nem csupán additív tulajdonságok létrejöttében mutatkozik meg, hanem olyan kölcsönhatásokat is eredményez, amelyek folytán új, az alkoholek és aminok körében külön-külön nem ismert, vagy nem jelentős funkciók adódnak. E vegyületcsalád tagjainak az életfolyamatokban való sokirányú részvétele, valószínűleg ugyancsak ezzel a sokrétű kémiai viselkedéssel, az additív és konstitutív tulajdonságok széles skálájával függ össze.

Jelentősebb aminoalkoholok.

A fentiek alátámasztására néhány fontos típus bemutatása illusztrálja e vegyületcsalád biológiai sze-

repét:

A sorozat alapvegyületének a tisztán alifás kolaminnak is már fontos biológiai szerepe van. Az amino-etanol és nitrogénen kvaterner metil származéka a kolin - mint ismeretes - az állati szervezet lipoid állományának, a kefalinnak, ill. a lecitinnek alapanyaga.

Ugyanez áll a szfingozinra is, mely a cerebrozidok és szfingomielinnek alapvegyülete. A szfingozin /D-eritro-2-amino-1,3-dioxi-4-transz-oktadecen/ valószínűleg a zsírok, fehérjék és szénhidrátok között tölt be fontos összekötő szerepet az élő szervezetben.

A fenil-etanol-aminok között találták az első hormont, az adrenalint is elkülöníthető formában. Az elmúlt 20 év alatt előállított mintegy 500 adrenalinhoz hasonló, részben természetes, nagyobb részt szintetikus termék közös fiziológiás tulajdonsága a szimpatomimetikus hatás, a vérnyomást befolyásoló hatás. Ugyanebben a sorozatban ismertek fel analeptikus és bronhoszpazmolitikus hatású vegyületeket is.

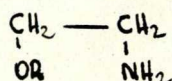
Nemrégiben az igen értékes antibiotikus hatású kloramfenikolt találták meg a fenil-propanol-amin sorozatban.

A nagyfontosságú antibiotikum a sztreptomicin kétszeresen is aminoalkohol származék. A molekulájában előforduló sztrepitidin egy diguanidino-ciklohexanetetraol, az N-metil-L-glukózamin szekunder-aminoalkohol.

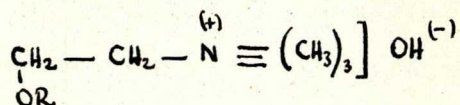
Ugyancsak nem régen izolálták az 5-vinil-2-tio-oxazolidont a fontos antitireoid hatású vegyületet, amely alapvázát tekintve szintén aminoalkohol származék.

zék.

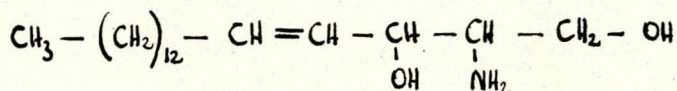
Az aminoalkoholok családjába sorolhatjuk az utóbbi időben újra nagy érdeklődésre számot tartó tropán-vázis alkaloidokat is. Funkciós csoportjait tekintve az atropin pl. egy ezociklusos tercier amino szekunder alkohol tropasavas észtere.



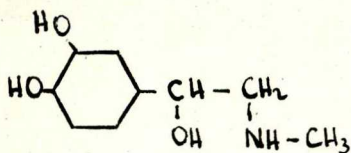
kolamin



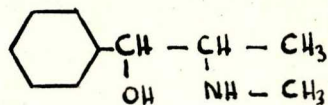
kolín



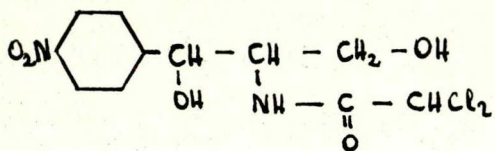
színgorin



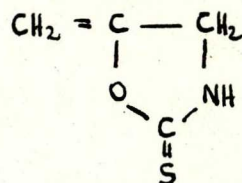
adrenalin



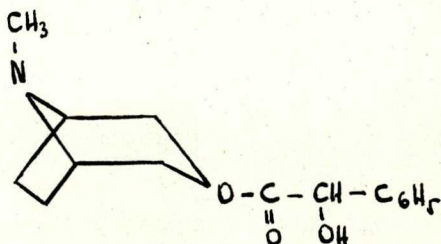
efedrin



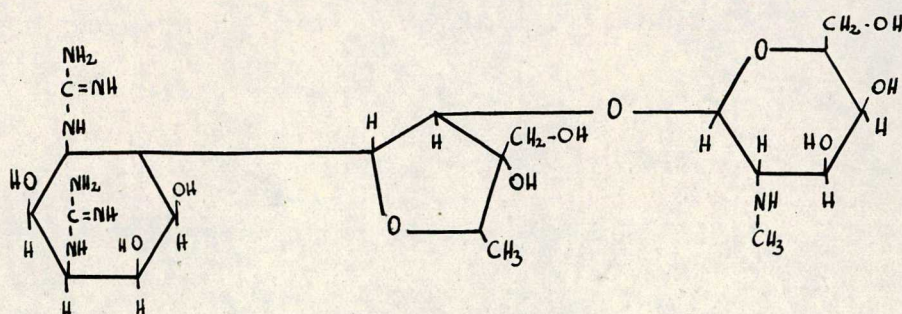
kloramfenikol



vinil-tio-oxazolidon



atropin



sztreptomycin

Az előbbieken felsorolt vegyületcsoportokba a természetes eredetű és mesterségesen elkészített, biológiailag hatásos származékok százai tartoznak, amelyek közül sok már évszázadok óta fontos "gyógyítószer"-ként használatos, sok a legutóbbi időben vált a modern gyógyászat fontos anyagává. E vegyületcsoport vizsgálata - jelentőségének megfelelően - az organikus kémiai kutató munka területén fontos szerepet kapott. A jelentősebb vegyületek szerkezetbizonyító szintézise, sőt előállításukat biztosító gyártási eljárásaik kidolgozása is, többnyire megvalósult az utóbbi időig, olyannyira, hogy az 1-2-aminoalkoholok kémiája 8-10 évvel ezelőtt lezárt területnek látszott. A kloromicetin /12/ a vinil-tio-oxazolidon /13/ és a sztreptomycin /14/ felfedezésével, a szfingozin izolálásával és szerkezetvizsgálatával /15, 16/ e vegyületek rendkívüli biológiai érdekessége, valamint tüzetesebb kémiai vizsgálatuk során felvetődött finomszerkezeti problémák e vegyületcsoportot ismét az érdeklődés előterébe állították.

Vizsgálatuk a szegedi Szerves Kémiai Intézetben nemcsak biológiai fontosságuk, hanem főként a szerkezetkutatásuk során felmerült elvi sztereokémiai érdekességük folytán került sorra.

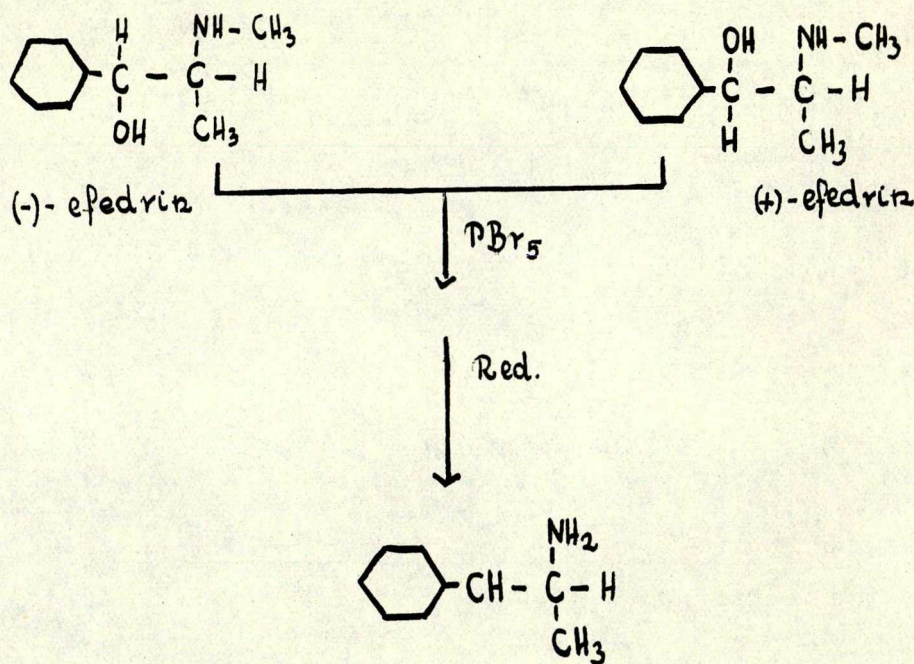
III. Fejezet.

AMINOALKOHOLOK SZERKEZETI PROBLÉMÁI.

Fenil-propanol-amin típusu vegyületek vizsgálata.

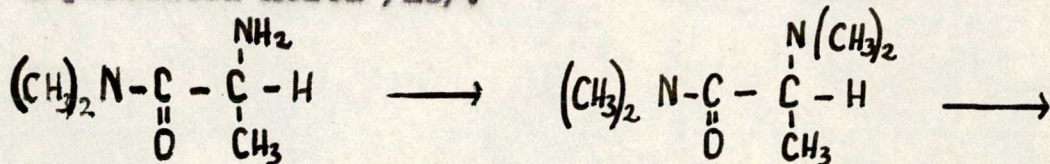
Az aminoalkoholok kémiáját tehát többé-kevésbé lezárt területnek tekintették azzal, hogy a szintézis problémáját és az elméletből következő valamennyi lehetséges sztereo-izomer módosulatot, az egyes aszimmetrikus szerkezetű 1,2-aminoalkoholok esetében előállították. A szintézis kidolgozása és az optikai izomeria elvi megállapítása mellett azonban elmaradt a vegyületcsoport térbeli szerkezetének módszeres kutatása.

FREUDENBERG alapvető munkájában /17/ a /-/-efedrint és a /+/-pszeudo-efedrint közös nevezőre hozta az 1-helyzetű hidroxil csoport eltávolításával. Ezzel igazolta, hogy az efedrin és a pszeudo-efedrin a 2-es számú szénatom csoportsorrendjében, konfigurációjában azonos szerkezetűek.



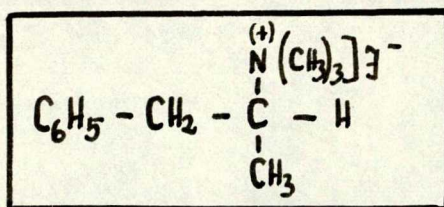
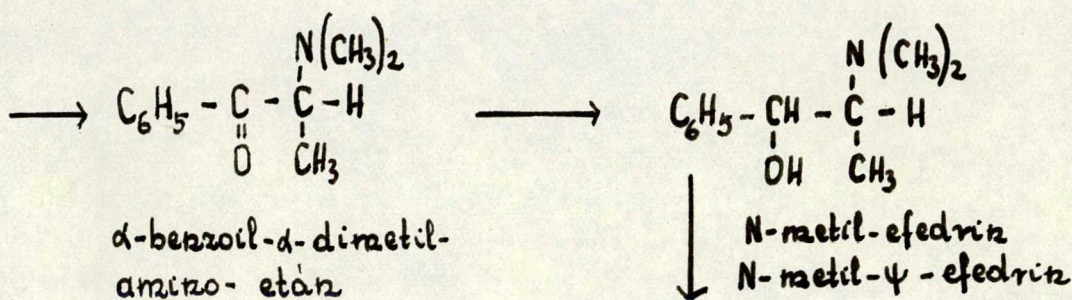
1-fenil-2-amino-propan

A nitrogént hordó szénatomnak a relatív konfigurációját az alaninnal is - bár közvetett uton - kapcsolatba hozta /18/:

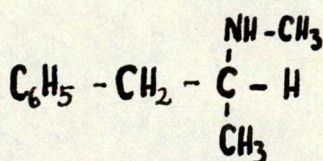


L-(+)-alanin-dimetilamid

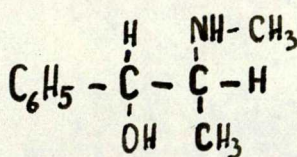
L-(+)-N,N-dimetil-alanin-dimetilamid



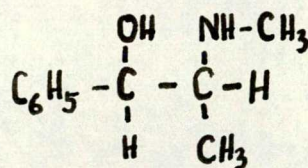
(-)-\alpha-fenil-\beta-dimetilamino-propan-jódmetilát



(+)-\alpha-fenil-\beta-metilamino-propan



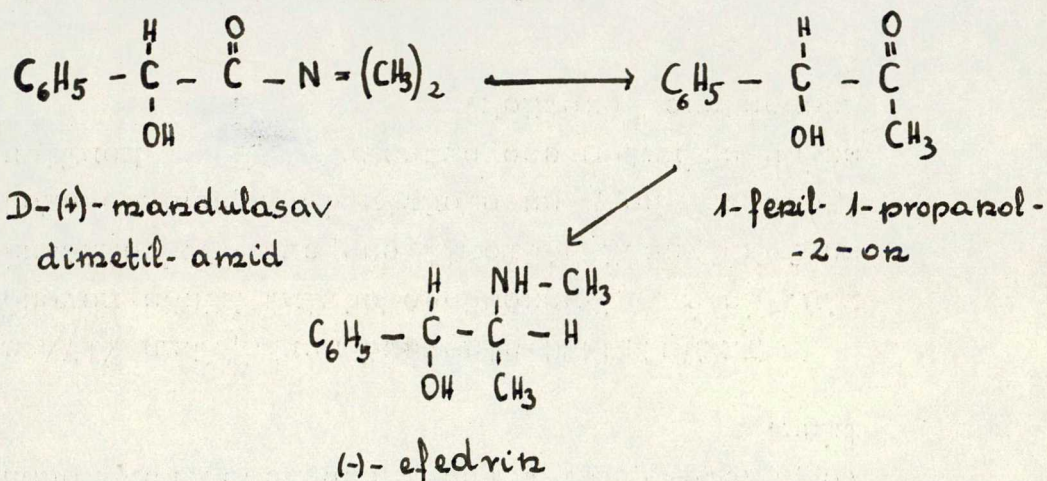
(-)-efedrin



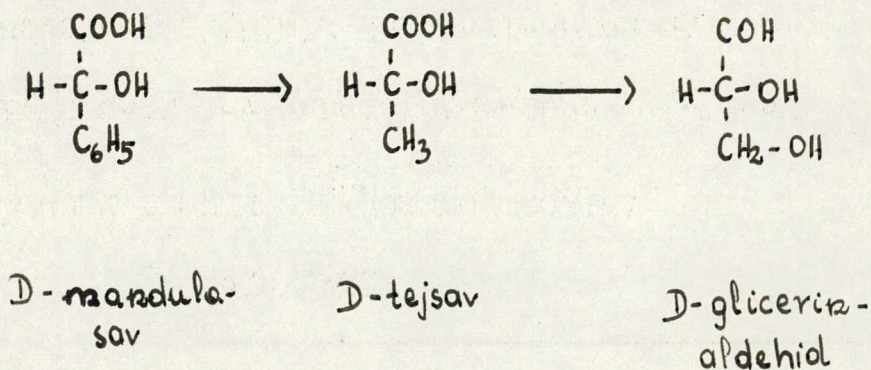
(+)-\psi-efedrin

Ezáltal világossá vált, hogy mindkét vegyület a /+/-efedrin és a /-/-efedrin a N-t tartó szénatomon a természetes aminosavakkal azonos térszerkezettű. A különbség a két diasztereomer között tehát csak a fenil-gyök tövében elhelyezkedő szénatom csoport-sorrendjében lehet.

FREUDENBERG /18/ és tőle függetlenül LEITHE /19/ az l-efedrint a D-mandulasavval is kapcsolatba tudták hozni. Ezzel igazolódott a hidroxilt hordó szénatom relatív konfigurációja is.

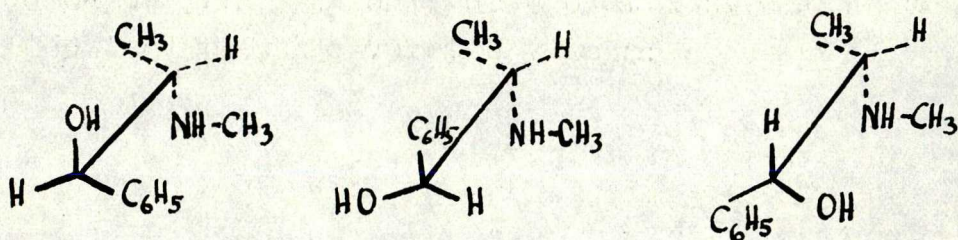


MISLOW /20/ a D-/-mandulasav és a D-/-tejsav közti konfiguratív korrelációt valósította meg. Ezzel a D-mandulasavnak és magának az /-/-efedrin OH-t hordó C-atomjának a konfigurációját közvetlenül a D-glicerinaldehidére vezette vissza:



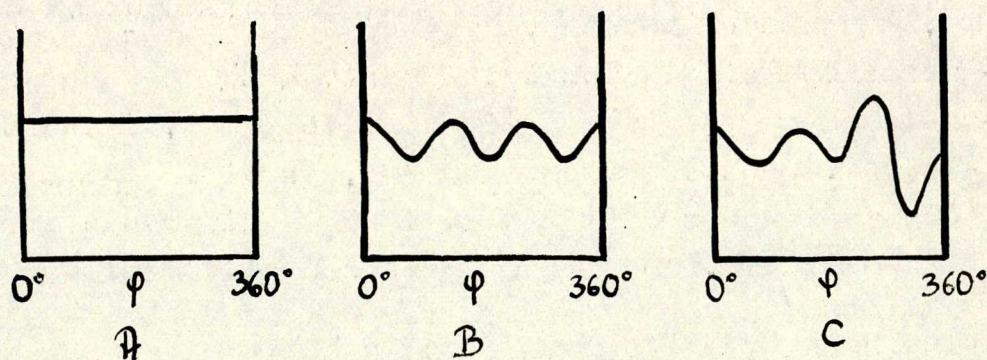
Ezek a kísérletek a térszerkezet szempontjából látszólag nyugvópontra juttatták az efedrin a pszeudo-efedrin és nagy számu fiziologiásan hatásos származékuk térkémiái vizsgálatát. Felmerült ugyan a szakirodalomban HARTUNG /21/ kezdeményezésére olyan felfogás, amely kétségbe vonta FREUDENBERGNEK az efedrin nitrogént-hordó szénatomjára vonatkozó eredményét, azonban WELSH /22/ vizsgálatai során kétséget kizáróan kiderült, hogy ebben a vitás kérdésben a német kutatóknak volt igazuk, HARTUNG pedig tévedett. A természetes efedrin mindkét szénatomján a konfiguráció kérdése tehát tisztázottnak tekinthető.

FREUDENBERG /2/ a szabad rotáció elvének alkalmazásával kijelentette, hogy a konfigurációk ismerete semmiféle támpontot nem ad önmagában a két szénatomon az egyes funkciós csoportok egymáshoz viszonyított térbeli helyzetére vonatkozólag. Szerinte - és ez a klasszikus sztereokémia felfogása is - a két szénatom szubsztituensei egymás körül tetszés szerint előfordulhatnak. Termodinamikai szempontból kell ugyan léteznie három, viszonylag stabilisabb állapotnak, melyeket rotációs izomer helyzeteknek, vagy konformációknak nevezünk:



Azonban semmi okunk nincs feltételezni azt, hogy két diasztereocizomer vegyület közül az egyiknél az egyik konformáció, a másikonál a másik konformáció volna állandó. Ha ezt a felfogást a modern elméleti szerves

kémia ábrázolásmódjával akarjuk kifejezni, akkor az alábbi "B"-grafikon tükrözné az efedrinnek a szén-szén-kötés mentén történő elfordítása esetében létrejövő belső energia-érték változásokat.



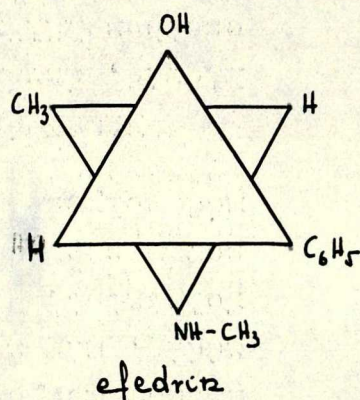
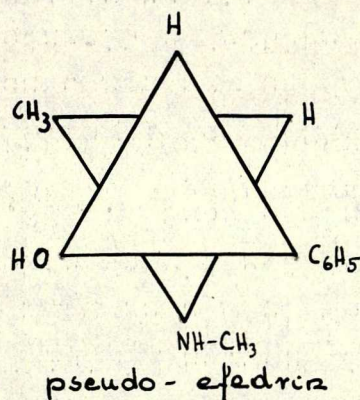
A 0° - 360° ig történő elfordítással a molekula három egyforma energiaminimum állapotába mehet át, viszonylag kis aktiválási energia közlése árán. A szerves kémia szokásos térszerkezeti, u.n. projektív képletei szempontjából ez azt jelenti, hogy teljesen mindegy, hogy az efedrin molekulát "cisz"-helyzetű hidroxil- és amino-csoportokkal ábrázoljuk, vagy pedig "transz"-helyzetű csoportokkal. A cserének csak annyi lehet a következménye, hogy két csoport átfordításával ugyanazon a szénatomon lévő többi csoport is elfordul, és azok térbeli helyzete az izomer szerkezeti képletben ugyancsak más lesz, mint az eredeti szerkezet esetén. Ez áll FREUDENBERG szerint a pseudo-efedrin molekulára is, mert ott is szabadon elforgathatjuk a szubsztituenseket, a három energiaminimum bármelyikében helyet foglalhat a molekula és ekkor a hidroxil- és amino-csoport térbeli közelállásának, vagy távoli elhelyezkedésének csak annyi lesz a következménye, hogy ezáltal a metilcsoport és a hidrogénatom relatív helyzetében is változás következik be.

Egyszóval, FREUDENBERG szerint bármely konfiguráció esetén a két szomszédos szénatom bármely konfigurációja egyformán lehetséges. A konformációs helyzetek tehát - FREUDENBERG véleménye szerint - teljes mértékben függetlenek az illető aszimmetrikus szénatomok térszerkezetétől, konfigurációjától. Ezért FREUDENBERG egészen önkényesen kiválasztott két rotációs izomer helyzetet az efedrin, ill. a pseudo-efedrin ábrázolására, amelyek értelmében a funkciós csoportok a pseudo-efedrinnél "transz"-, az efedrinnél "cisz"-helyzetűek. Ez az írásmód és ábrázolásmód mélyen begyökerezett a szakirodalomban mindaddig, míg a szegedi Szerves Kémiai Intézetben lefolytatott kísérletek és más szerzők tapasztalatai során szerzett ellentétes tények a fenti ábrázolásmód helyességét kétségbe vonták. /23, 24, 25, 26, 27/.

NAGAI és KANAO /28/ megfigyelték, hogy tionilklorid, ásványi savak és más reagensek hatására sok esetben különbségek adódtak a diasztereoizomer aminoalkoholok kémiai reakciói között. Módszeres összehasonlító vizsgálatokat először WELSH /29/ végzett ezen a munkaterületen 1947-ben, és tőle függetlenül BRUCKNER és FODOR /30/. WELSH inkább reakció-sebességbeli különbségeket észlelt az általa választott modellvegyületek N-acilszármazékainak összehasonlító savas kezelésekor, míg BRUCKNER és FODOR egészen ugrásszerű különbséget találtak az l-dietoxifenil-2-acetamidopropanol diasztereoizomer módosulatai esetében.

Míg sztereokémiai következtetéseket WELSH nem vont le észleleteiből, addig FODOR és munkatársai /31, 32/ határozottan leszögezték azt a véleményüket, hogy a diasztereoizomer módosulatok reakciósebességében mutakozó, sokszor ugrásszerűvé nőtt külön-

ségek összefüggenek a két funkciós csoport viszonylagos helyzetével az egyes diasztereoizomerek molekuláiban. Minthogy az oxazolin gyűrű-képződés és a $N \rightarrow O$ acilvándorlás egyaránt nagy sebességgel és konfigurációváltozás nélkül a pszeudoefedrin származékainál futnak le, addig az efedrinnél ugyanezek a folyamatok csak lassan, vagy pedig konfigurációváltozással egybekötve játszódnak le. FODOR és munkatársai a pszeudo-efedrin három lehetséges konformációja közül legvalószínűbbnek azt nyilvánították, amelyben a két funkciós csoport a térben közel van egymáshoz. Az efedrinnél ezzel szemben a három lehetséges konformáció közül azt tartják legvalószínűbbnek, amelyben ezek a funkciós csoportok távol vannak egymástól:



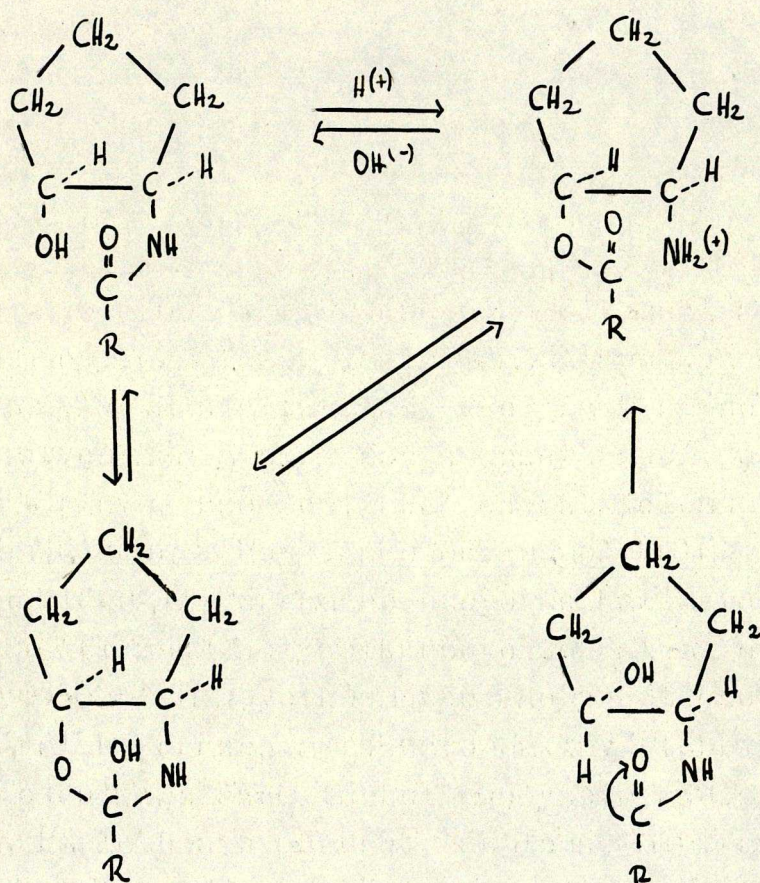
E feltevés természetesen csak abban az esetben lehet helytálló, ha az $N \rightarrow O$ gyökvándorlás intramolekuláris és nem intermolekuláris folyamat. FODOR és KISS /33, 34/ vizsgálatai azt mutatták, hogy ez a reakció a cukorkémiában jól ismert gyökvándorlási folyamathoz hasonlóan az aminoalkoholok kémiájában - legalábbis az aliciklusos aminoalkoholoknál, ahol ezt a kérdést alaposan megvizsgálták - bizonyítottan ortosavszármazékokon keresztül fut. Az orto-savszármazékok létét exakt kísérletekkel sikerült bizonyítaniok:

Az ismerttetett kísérleti tények joggal kívánták a konformációknak a konfigurációktól való függetlenségéről szóló FREUDENBERG-féle megállapítás revízió alá vételét.

Az említett kísérletek megengedték, hogy a hidroxil és aminocsoport térbeli közelállását - azokban az esetekben, amelyekben az intramolekuláris változások nagy sebességűek - a FODOR-féle projekciós képletekben kifejezésre juttassák. E szerkezeti képletek teljességgel a FREUDENBERG-féle konfigurációs vizsgálatok eredményét vették figyelembe, de ugyanakkor kifejezésre juttatták azokat a konformációkat is, amelyeket a kémiai reakciók különbözősége nagyon is valószínűvé tett ebben a vegyületcsoportban. A kísérleti eredményekből tehát arra lehetett következtetni, hogy a funkciós csoportok a pszeudo-efedrin-származékoknál közeli, az efedrin-származékoknál távoliak. Az $N \rightarrow O$ acilvándorlási reakció alkalmas módszer a konfiguráció kérdésének eldöntésére. Alátámasztja a FODOR-féle megállapításokat WELSH modelleképzelése is /29/, amelyből az következik, hogy a fenil- és metil-csoport, relative nagy térkitöltése következtében, parancsolólag előírja mind az efedrin-, mind a pszeudo-efedrin-származékoknál a viszonylag távoli elhelyezkedést, s ebből önként következik adott konfigurációk esetén a hidroxil- és amino-csoport közelléte az egyik esetben, a pszeudo-efedrinnél, és távoli elhelyezkedése a másik esetben az efedrinnél /35, 36/.

Az aminociklopentanol, általában a gyűrűs aminoalkoholok esetében FODOR és KISS /37, 38/ ismét azt találták, hogy az $N \rightarrow O$ gyökvándorlási reakció és az oxazolingyűrűképződés különböző mechanizmus szerint játszódik le a "cisz" és "transz"-módosulat származékai esetében. Míg a "cisz"-módosulathoz konfiguráció-

változás a gyűrűzáródáskor, vagy az ezen keresztül folyó gyökvándorláskor nem történik, s a folyamat nagy sebességű, addig a "transz"-konfiguráció esetén e folyamat csak kis sebességgel megy végbe szobahőfokon, vagy teljesen elmarad. Nagyobb hőfokon a "transz"-módosulat inverzió kíséretében "cisz"-származékká alakul át.



WELSH előbbi megállapítása és a FODOR-KISS-féle kísérletek egyaránt felvetették azt a kérdést, hogy ha FREUDENBERG szerint a konformáció független a konfigurációtól, miért éppen az efedrinnél és származékai-

nál lassu a gyökvándorlási folyamat és miért éppen az efedrin a vérnyomást növelő hatásu vegyület, míg a pszeudó-efedrin szinte hatástalan. Joggal fel kell tételleznünk azt, hogy ugyanannak a molekulának a különböző származékaiban éppen a konfiguráció szabja meg a lehetséges legstabilisabb konformációját is. Hogy ezt a feltevést igazoljuk, nem elegendő összehasonlító kísérleteket végeznünk diasztereomer-módosulatok között, a szerves kémia exakt módszerével bizonyítanunk kell azt is, hogy mindazok a vegyületek, amelyek azonos biológiai hatásuak, és azonos módon viselkednek pl. az $N \rightarrow O$ gyökvándorlási reakció szempontjából vagy $SOCl_2$ -al szemben, azok egyuttal azonos térszerkezetű vegyületek is.

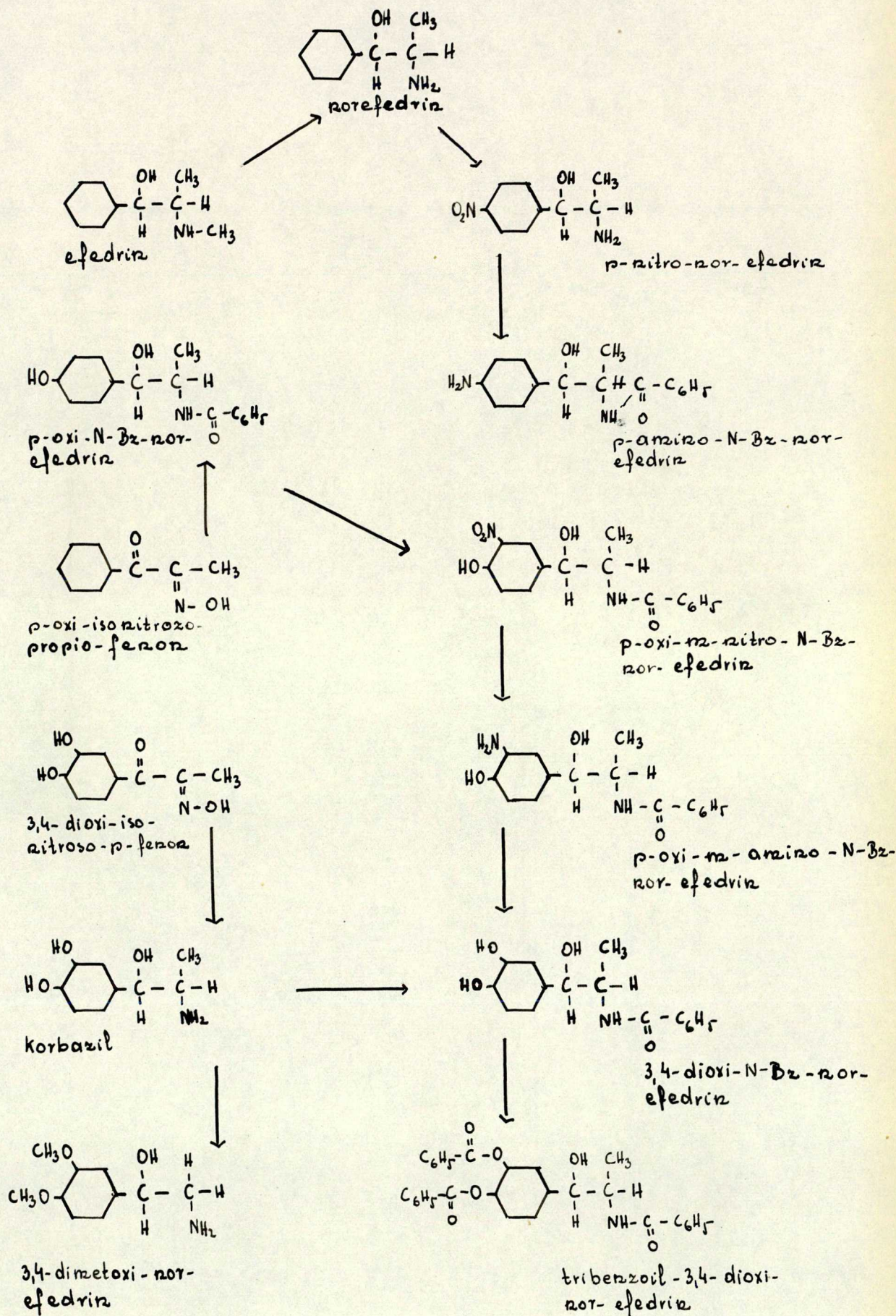
E feladat megoldása érdekében kapcsolódtam be munkámmal én is abba a kísérletsorozatba, amelynek tárgya éppen a kémiai korreláció eldöntése volt a biológiailag hatásos aminoalkoholok kémiájában.

Miután az efedrin és a nor-efedrin közti kapcsolat már régebben tisztázott /39/, ugyanaz a helyzet a pszeudó-efedrin és a pszeudó-nor-efedrin viszonylatában /40/, kapcsolatot igyekeztünk teremteni analgetikus gyógyszerként használatos para-oxi-nor-efedrin, továbbá az efedrin és homológjai, valamint a korbazil néven ismert 3,4-dioxinor-efedrin térszerkezete között. Az említett elnevezések már feltételezték a térszerkezeti azonosságot, de nem bizonyították azt.

Ugy láttuk, helyesebb mindezeket a vegyületeket a kémiai korreláció precízebb módszerével összehasonlítani. E munkánk első fejezeteképpen átalakítottuk a dl-nor-efedrin megfelelő származékát, para-nitro-, para-oxi-, és para-metoxi-nor-efedrinné /41/. Az így kapott dl-para-oxi-nor-efedrin és dl-parametoxi-

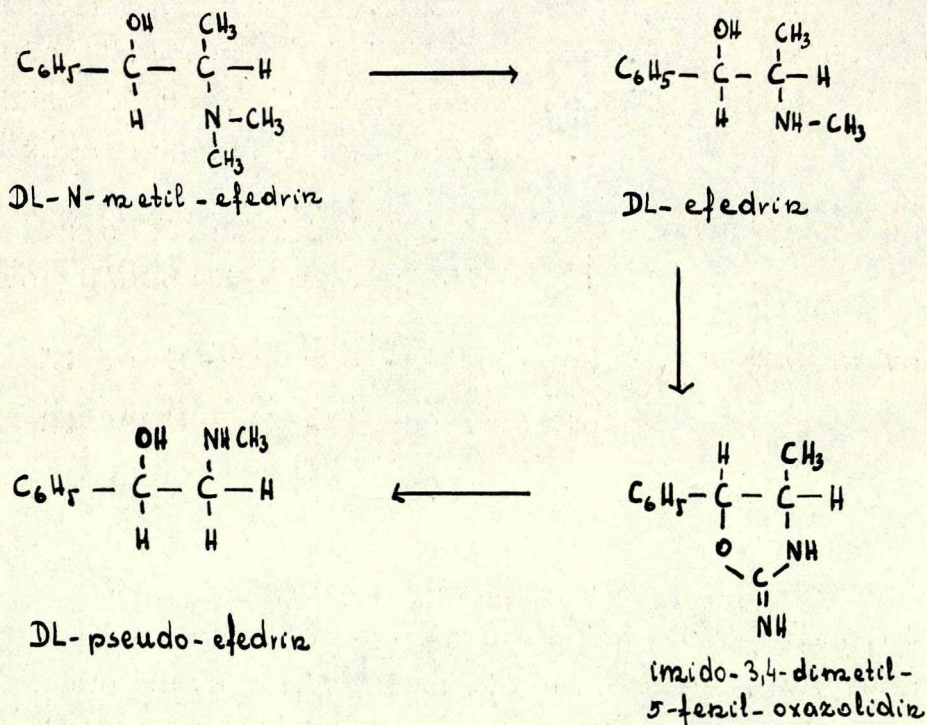
nor-efedrin azonosnak bizonyult azzal az analeptikus hatásánál fogva gyógyszerként alkalmazott para-oxi-fenil-propanol-amin diasztereoisomerpárral, amely az irodalom szerint a HARTUNG-szintézis elvi útján készült.

A korbazil és nor-efedrin-kapcsolat bizonyítása céljából a racem-p-oxi-nor-efedrint használtuk kiindulási anyagul. Ezt nitrálással p-oxi-m-nitro-N-benzoil-nor-efedrinné alakítottuk. A katalitikus hidrogénezéssel nyert amino-vegyületből a diazonium-són át a 3,4-dioxi-N-benzoil-nor-efedrint készítettük el, melynek benzoilezésével a tribenzoil-3-4-dioxi-nor-efedrinhez jutottunk. Ez a termék azonosnak mutatkozott a HARTUNG-módszerrel készített racemkorbazil benzoilezésével nyert termékkel:



Ily módon tehát sikerült preparatív úton is bizonyítanunk a térszerkezeti kapcsolatot a nor-efedrin, a p-oxi-nor-efedrin és korbazil között.

E kísérletekkel egyidőben FODOR és KOCZKA /36/ az N-metil-DL-efedrin sztereokémiai azonosságát állapították meg:



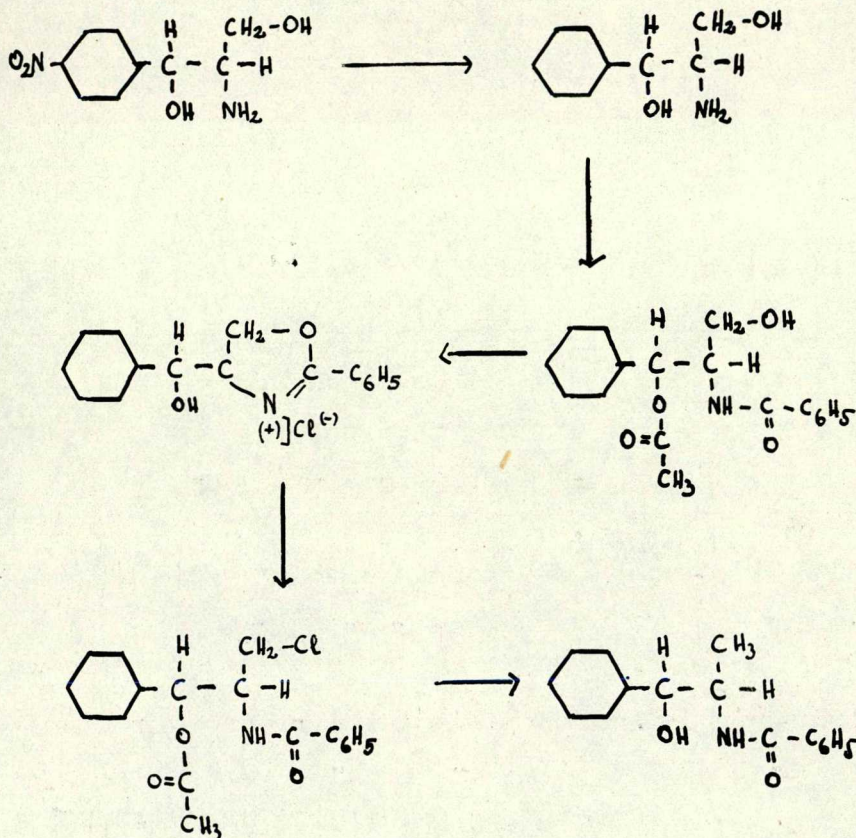
Az N-metil-DL-efedrin O-benzoil származékának brómcíánnal történt kezelése, majd az N-cíán-O-benzoil efedrin lúgos hidrolízise útján DL-efedrint kaptak. Ugyanez az N-cíán-O-benzoil vegyület imido-3,4-dimetil-5-fenil oxazolidint adott, amelynek lúgos hidrolízisével DL-pszeudo-efedrint nyertek. E kísérletek bizonyították a racem N-metil-efedrin és a DL-efedrin azonos, a pszeudo-efedrintől eltérő téralkatát.

A kloramfenikol szerkezetkutatása:

A fenil-propanol-aminok vizsgálatánál szerzett

tapasztalatokra építve FODOR-KISS-SALLAY-nak /42/ az ekkoriban felfedezett /12/ kloramfenikolt /p-nitro-fenil-2-dikloracetamido-1,3-propan-diolt/ is sikerült az efedrinszármazékokkal korrelációba hozniok.

A para-helyzetű nitro csoport redukтив dezaminálása útján kapott dl-1-fenil-1-acetoxi-2-benzoil-amido-3-propanolt tionikloriddal oxazolin-származékká alakították, majd ω -halogén származékká izomerizálták. A 3-as OH-helyébe beépült klór-atomot, báriumhidroxid, mint savmegkötő mellett katalitikusan kiredukálták. A $-\text{CH}_2\text{-OH}$ -csoportnak ilyenképpen átalakításával DL-pseudo-nor-efedrinhez jutottak:



Ezzel beigazolódott, hogy az 1-fenil-2-amino-propan-diol-1,3- és a belőle készíthető kloramfeni-

kol térszerkezete a DL-pszeudo-nor-efedrinrel azonos.

A szfingozin szerkezeti problémái:

A kloromfenikol szerkezet igazolásának lezárásával a kloramfenikol és szfingozin molekula funkciós csoportokat hordó részének feltűnő hasonlatossága vetette fel intézetünkben azt a problémát, hogy a fenil-propanol-aminok és főként a kloramfenikol szerkezetvizsgálatánál szerzett széleskörű tapasztalatokra építve a szfingozint is mint "aminodiolt" bekapcsoljuk az előbbi vegyületcsoport korrelációs sorozatába.

A szfingozint THUDICUM /15/ izolálta még az 1880-as években. A cerebrozidok alapvázát képezi. A gerincek agy és gerincagy állományának az idegszöveteknek fontos építőköve. Feltételezhetően fontos szerepe van a fehérjék, zsírok és szénhidrátok közti kapcsolat fenntartásában. A szfingozin származékok jelentős szerepet töltenek be az agy és az idegrendszer működésében. A központi idegrendszer bizonyos megbetegedései esetében, normális embereknél elő nem forduló származékok jelennek meg, más esetekben az egyes származékok egymáshoz viszonyított arányában következnek be eltolódások.

Míg a szfingozin származékok élettani szerepének tisztázására irányuló kutatások még elég kevés eredményt hoztak, addig - az intézetben lefolytatott vizsgálatokat is beleértve - a szfingozin kémiájával kapcsolatos kérdések többé-kevésbé tisztázódtak, e vegyületcsoporttal kapcsolatos szerkezeti, térszerkezeti és szintetikus problémák megoldódtak. A szfingozin és telített származéka, a dihidro-szfingozin két leggyakoribb előfordulási forrása a cerebrozidok és szfingo-mielinek vegyületcsoportja.

A cerebrozidokban az amino-csoporthoz hosszú-szénláncu telített, vagy telítetlen zsírsav /lignocerinsav, nervonsav, oxinervonsav, frenozinsav/ a primer-alkoholos hidroxilhoz D-galaktóz, vagy D-glukóz kapcsolódik.

A szfingo-mielinekben ugyancsak savamid kötésben hosszú szénláncu zsírsav és foszfatidil-kolinnal észterezetett primer hidroxil található. Az acilező vagy észterező csoportok variálódása nagy számú szfingozinszármazékot eredményezhet.

A cerebrozidok hidrolizisét először THUDICUM /15/ végezte el. A vizes kénsavval lefolytatott hasítás, szfingozin-szulfátot, zsírsavat és galaktózt eredményezett. THUDICUM vizsgálatai alapján valószínűvé vált, hogy az alapváz 1 olefinkötést, 2 hidroxilcsoportot és 1 aminocsoportot tartalmazó szénhidrogén lánc.

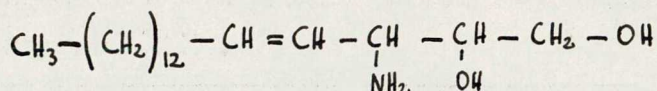
LEVENE és WEST /43/ a szfingozin-bázis különböző származékainak szabatos analizisét végezték el. A szfingozin oxidációjával tridecilsavat véltek elkülöníteni, amelyről később KLENK /44/ megállapította, hogy valójában mirisztinsav.

LEVENE és JAKOBS /45/ jóddihidrogénsavval oxigénmentes telítetlen bázist készítenek, salétromossavval pedig trioxi vegyületet nyernek.

THOMAS és THIERFELDER /90/ készítették el a későbbi vizsgálatoknál rendszeresen használt jól kristályosuló triacetil szfingozint.

Az említett vizsgálatok alapján a szfingozin szerkezetéről annyit már joggal feltételezhettek, hogy valószínűleg egy primer amino és két alkoholos hidroxil képezik a funkciós csoportjait, a telítetlen kötés 4 - 5 szénatomok között van, s az alapváz 17 vagy 18

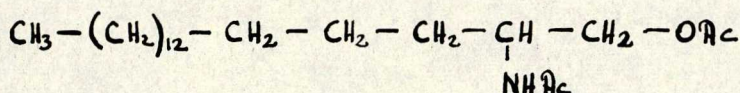
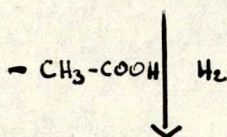
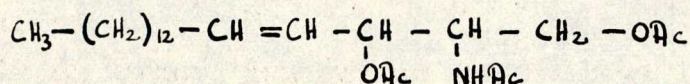
szénatomos. Főleg KLENK és LEVENE különböző szfingozin származékokon végzett számos oxidációs kísérletei alapján úgy vélték, hogy a szfingozin az 1,2-dioxi-3-amino-4-oktadecen valamelyik térizomerje:



Ugyanezt a szerkezetet támasztotta alá KLENK és DIEBOLD /46/ a triacetil szfingozin ózonbontásával. A bomlástermékek között miriszt-aldehiden kívül triacetamido-tet-rózt kaptak, melyet tisztítás nélkül brómmal cukorsavvá oxidáltak és magas hőmérsékleten jódhidrogénsavval kezelve aminosavvá alakítottak. Az így keletkezett aminosavról feltételezték, hogy α -amino-vajsav. KLENK és DIEBOLD megállapítását a szakirodalom fenntartás nélkül elfogadta s formulájukat több kézikönyv átvette.

H.O.L. FISCHER és FELDMANN, majd NIEMANN és NICHOLLS /50, 47/ 1942-ben szintézissel elkészítette a 4 izomer α -amino- β , γ -dioxi-vajsavat, azonban a vegyületek fizikai állandói eltértek KLENK és DIEBOLD anyagának állandóitól; ugyanők megkísérelték a német szerzők kísérleteit reprodukálni, azonban nem sikerült a megadott anyagokhoz eljutniok.

CARTER és munkatársai /48/ később a monoacetil-dihidro-szfingozint perjódsavval reagáltatták és megállapították, hogy nem oxidálható, tehát nem 1,2-diol. Ugyanők benzaldehiddel gyűrűs acetal-képződést is észleltek. Feltevésüket megerősítette a továbbiakban az a tény is, hogy hidrogénezéskor a triacetil származék ecetsavat veszít, ami az allil-alkoholok észtereinek hidrogenolizisére jellemző /49, 50/.



A dihidro szfingozin vizes nátriumperjódátos oxidációja két ekvivalens perjódosav fogyás mellett formaldehidet, hangyasavat, ammoniát és palmit-aldehidet szolgáltatott.

E vizsgálatok megcáfolták a KLENK-DIEBOLD-féle formulát és egyértelműen igazolták a szfingozin 1,3-dioxi-2-amino-4-oktadecen szerkezetét.

Az eddigi lebontási kísérletek eredményei csak közvetve bizonyítják a szfingozin szerkezetét. A különböző bomlástermékek közül a mi kísérleteinkig senkinek sem sikerült az amino és hidroxil csoportokat tartalmazó molekularészt izolálni, így nem tudtak felvilágosítást adni a két aszimmetriacentrummal rendelkező diasztereomer konformációs viszonyaira, az abszolút konfigurációra, de még a kettőskötés megszabta "cisz" - transz"-izomeriára sem.

A szfingozin geometriai izomeriája.

A geometriai izomeria eldöntésével először NIEMANN /51/ próbálkozott. Oldékonysági és izomerizációs vizsgálataiban azonban nemcsak, hogy nem voltak meggyőzőek, de amint a későbbiekben kiderült éppen ellenkező eredményt szolgáltatottak.

ONO /52/ ólomtetraacetátos oxidációval a szfingozinból transz hexadecenalt, majd ebből további oxidá-

cióval transz hexadecen-savat készített. Nem közli azonban a vegyületek fizikai állandóit sem azt, hogy a transz hexadecensav szerkezetét hogyan határozta meg. Fennáll ugyanis annak lehetősége, hogy oxidáció közben a cisz hexadecenal vagy hexadecensav átrendeződik a stabilisabb transz módosulattá. Így ONO eredményei sem tekinthetők szerkezetbizonyító értékűnek.

CARTER /53/ megállapította ugyan, hogy a szfingozin és dihidro szfingozin op-ja hasonló, és e két vegyület keveréke nem ad egymással említésreméltó op.-csökkenést, azonban megfigyelésükből a geometriai izomeriára nézve nem vontak le semmiféle következtetést.

FODOR és KISS /54, 55/ 1955-ben a BRUNI által /56, 57/ leírt együttkristályosodási szabály alapján, termikus analízissel a geometriai izomeria kérdését végleg eldöntötte. E szabály szerint csak a stabilisabb transz-etilén származék képes elegykristályt adni a megfelelő telített vegyülettel. Ezt a megfigyelést később SEMERIA /58, 59, 60/, TIMMERMANS /61/, majd ujabban KELLER /62/ vizsgálatai is megerősítik.

FODOR és KISS meggondolásai alapján a szfingozin csak transz szerkezetű lehet, mert csak akkor tud beépülni a "zeg-zugos" szénláncu /transz/ dihidroszfingozin kristályrácsába. A különböző szfingozin és dihidroszfingozin származékok esetében az elegykristályok eutektikum-görbéi egyértelműen bizonyították, hogy a szfingozin származékok mindegyike be tud épülni a megfelelő dihidro-származék kristály rácsába.

A szegedi vizsgálatokkal egyidőben és azoktól függetlenül MISLOW /63/ szfingozinszármazékok infravörös spektrumelemzése alapján ugyanerre a következtetésre jutott.

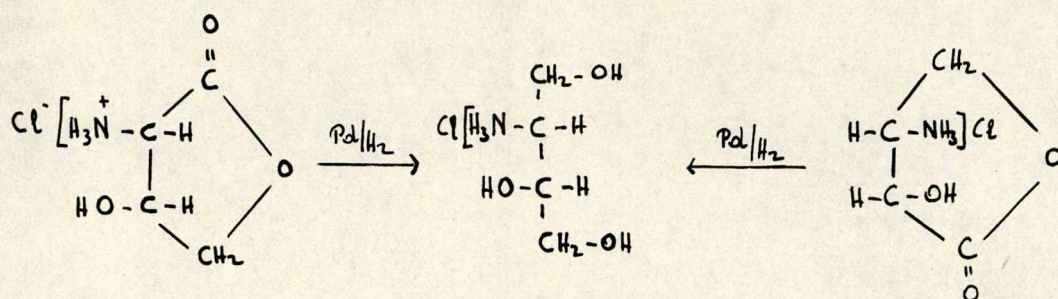
A szfingozin transz-etilén szerkezete tehát eldöntöttnek tekinthető.

A szfingozin aszimmetrikus szénatomjainak vizsgálata.

A szfingozin aszimmetriás szénatomjainak konfiguráció-meghatározásával CARTER és HUMISTON /64/ 1951-ben foglalkozott először. Az N-benzoil szfingozint krómsavanhidriddel N-benzoil- α -amino-stearinsavvá oxidálták. A kapott aminosav konfiguráció-meghatározását a FREUDENBERG-módszerrel /65/ végezték el. E módszer lényege, hogy elkészítik az ismeretlen² hasonló konfigurációju vegyület különböző származékait /benzoil, acetil, tozil, stb./ és megméri a forgatási értékeit. Ha az ismert és ismeretlen konfigurációju vegyületnél egy-egy csoport beépítése azonos irányu és közel azonos-mértékű forgatási érték változást okoz, akkor a két vegyület konfigurációja megegyezik. Hasonló vizsgálatok alapján CARTER-ék úgy találták, hogy az N-benzoil- α -amino-sztearinsav valószínűleg D-sorozatba tartozik, s ennek megfelelően a szfingozin amino-csoportot hordó szénatomja D-konfigurációju.

A finomszerkezet további felderítésére, az aszimmetrikus szénatomok konfigurációjának meghatározására az említett vizsgálatokkal egyidőben intézetünkben párhuzamosan két irányban is, úgy a lebontás, mint a szintézis vonalán folytak vizsgálatok.

A lebontási kísérletek során, melyet KISS JÓZSEF-FEL végeztünk, és amelyekbe a molekularészek sztereo-specifikus szintézise vonalán később SIROKMÁN FERENC is bekapcsolódott, sikerült a szfingozin aszimmetrikus szénatomjainak konfigurációját exakt módon igazolnunk. E vizsgálatok előrehaladását nagyban segítette az a tény, hogy jól reprodukálható módszert találtunk az ózonbontás lefolytatására, illetve a bomlástermékek izolálására. Viszonylag jó termeléssel elkülönítettük nemcsak a ket-

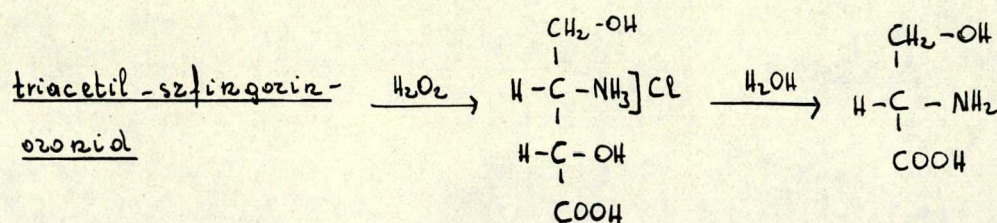


Ezzel egyértelműen bizonyítottuk az aszimmetriacentrumok térvizonyát. Megállapíthatjuk tehát, hogy a szfingozin D-eritro-1,3-dioxi-2-amino-4-oktadecen /67, 68, 69, 70/.

A CAHN, INGOLD, PRELOG-féle elnevezés szerint pedig: /2 S; 3 R/ 1.3-dioxi-2-amino-4-transz-oktadecén.

E megállapításokat a későbbiekben még KISS és SIROKMÁN /71, 72/ a D-eritro-2-amino-1,3,4-butantriol sztereospecifikus szintézisével is alátámasztották.

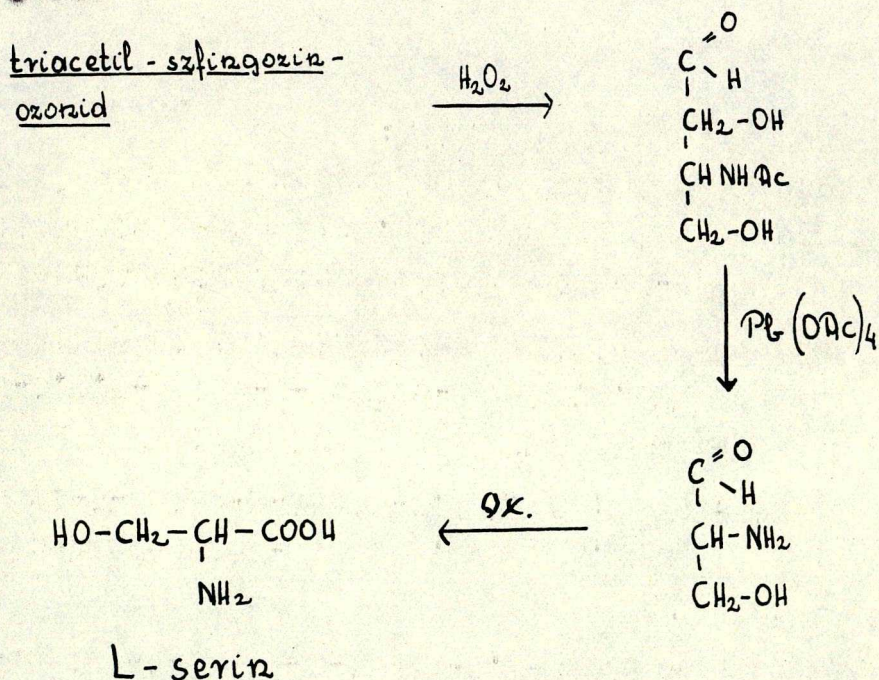
A D-konfigurációra mutat Kiss Józseffel észlelt azon megfigyelésünk is, amikor a triacetil-szfingozin-ozonid oxidatív elbontásakor egy gyengén jobbraforgató anyagot találtunk /71/:



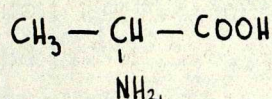
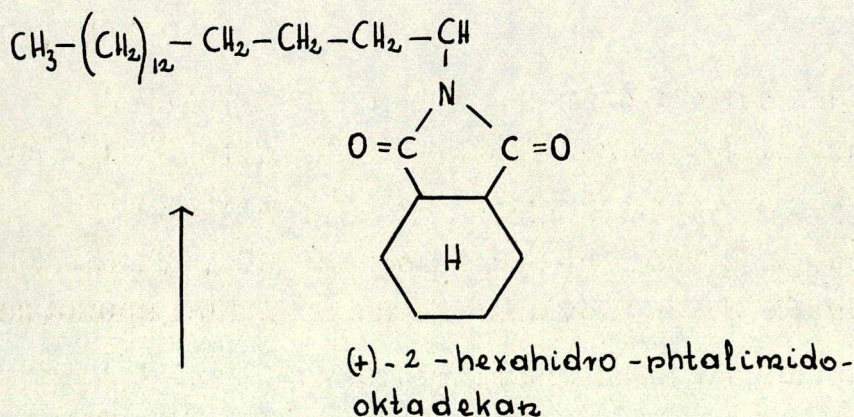
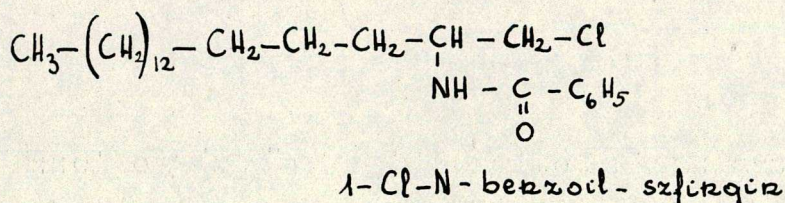
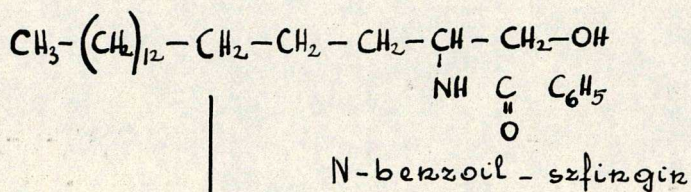
Az anyag papirkromatográfiás azonosítása szerintre mutatott. Bár nem sikerült a vegyületet tisztán izolálnunk, de az L-szerin keletkezése az NH₂-csoportot hordó

szénatom D-konfigurációjára vall.

KLENN és FAILLARD /73/ az általunk megadott kísérleti úton később elvégezték ezt a reakciót s a triacetyl-szfingozin-ozonid oxidatív megbontásával és a kapott termékek további oxidációjával egy három szénatomos aldehiden keresztül izolálták is a L-szerint. Ez a kísérlet nemcsak kvalitatív jellegű megfigyelésünket erősítette meg, hanem további fontos bizonyítékul szolgált a szfingozin 2-es szénatomjának D-konfigurációjára.



PROSTENIK /74, 75/ 1955-ben az amino csoportot hordó szénatom konfigurációját szintézissel is igazolta. A tribenzoil szfingozint hidrogenolízisnek vetette alá, a nyert terméket hidrolizálta és az 1-es hidroxilt Cl-ra cserélte ki. Az így kapott szfingint hexahidro-ftalil származékká alakította. E vegyület azonos volt az L-alaninból készített /+/-2-hexahidro-ftalimido-oktadekánal.



L-alanin

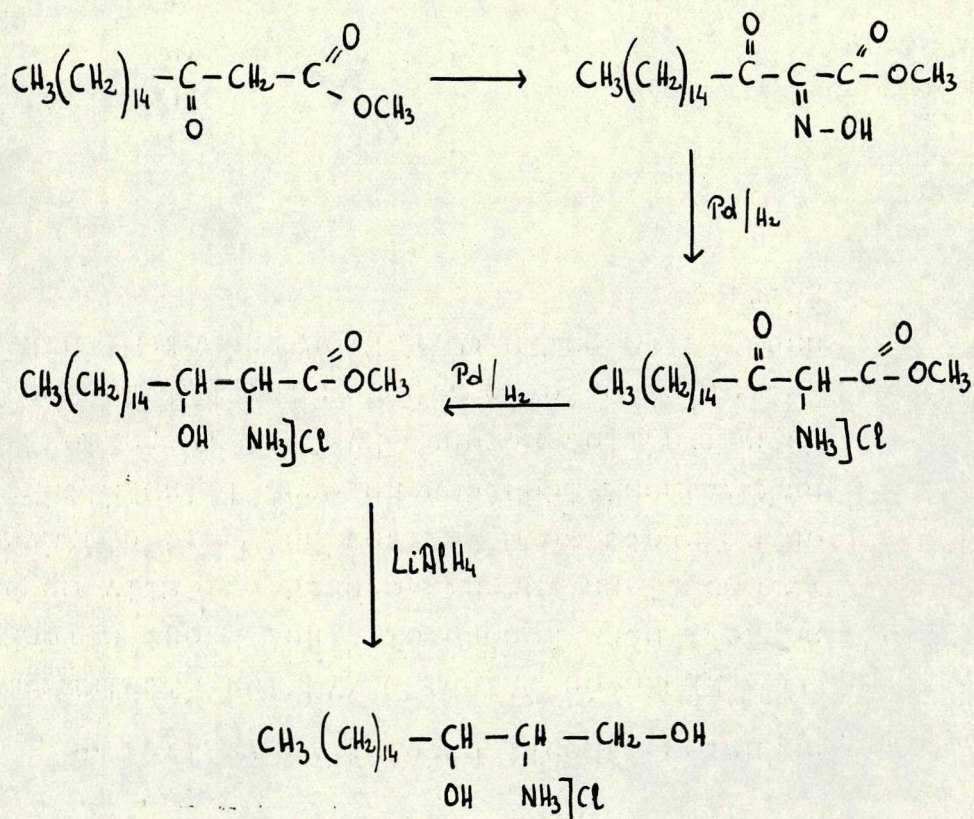
A szfingozin szintézise.

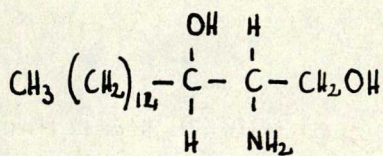
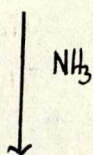
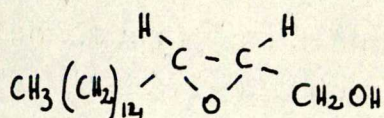
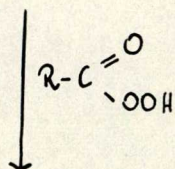
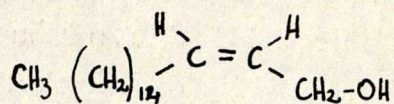
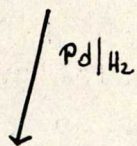
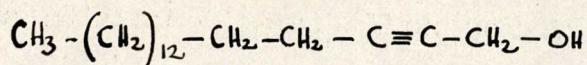
A szerkezetigazolás klasszikus követelményeinek megfelelően egy vegyület felépítéséről alkotott képünk csak akkor lehet teljes, ha a lebontás során tüzetesen megvizsgált molekulavázlat szintetikusan is felépítjük. Éppen ezért a szfingozin hozzávetőleges szerkezetének megismerésétől kezdődően - az intézetünkben folyó munkával egyidőben és attól függetlenül - számos kutató próbálkozott e vegyület felépítésével.

A szintézisnél 8 térizomer megjelenése várható, ezért a sikeresebb próbálkozások nagyobb része először a dihidro-szfingozin szintézisét tűzte ki célul, ahol az etilén kötés szolgáltatotta "cistrans"-izomériával nem kellett számolni, s a keletkezett termékek között így csak két diasztereomer pár elválasztására egyszerűsödik a probléma. Mint azonban a későbbi kísérletekből kiderült ez a feladat is rendkívül nehéznek és komplikáltnak bizonyult.

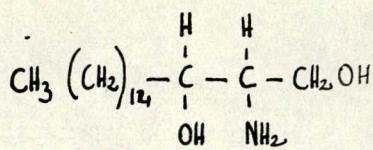
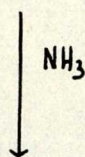
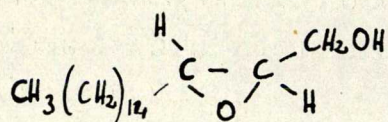
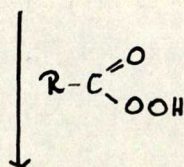
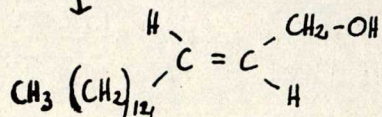
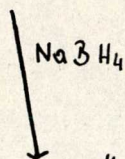
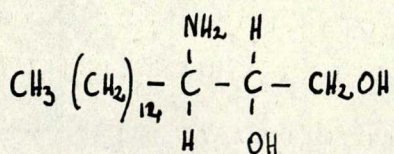
Az első sikeres szintézist GREGORY és MALKIN írják le /76/:

A 3-keto-oktadekánsav-metilészterét 2-oximino-3-keto-oktadekánsav metilészterré alakítják. A keto-, az izonitrozó és észtercsoport lépésenkénti redukciójával 2-amino-1,3-oktadekán-diolt készítenek:

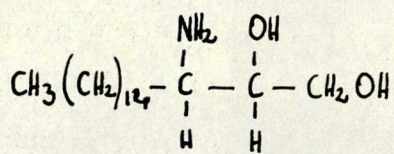




+

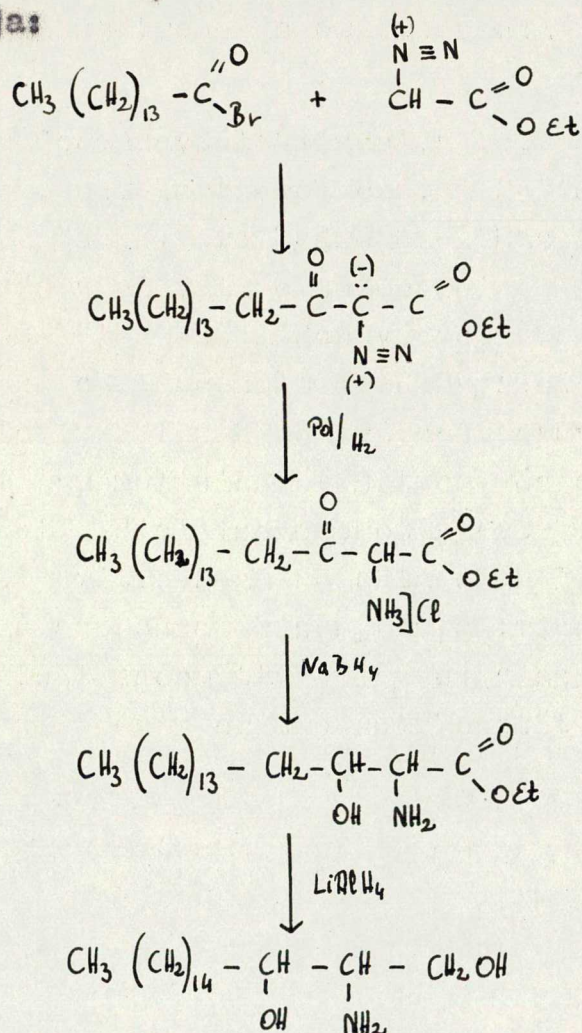


+



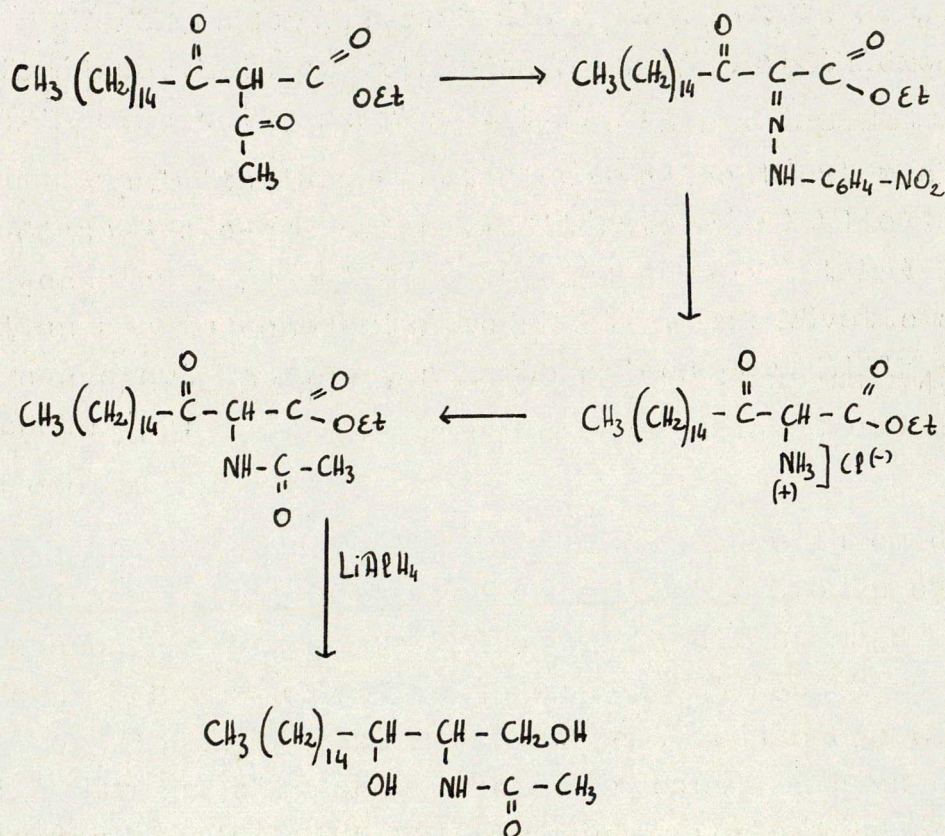
FODOR és munkatársai által kidolgozott szintézismódszerek is egyértelműen igazolják a dihidroszfingozin eritroszerkezetét /78/:

A palmitoil-bromidot diazo-acetecetészterrel 2-diazo-3-oxo-sztearinsav-etilészterre alakították, Pd-csontszén jelenlétében a diazo-csoportot katalitikusan aminos-csoporttá redukálták. Ezt követte az oxo-csoport NaBH_4 -es, a karboxi-csoport LiAlH_4 -es redukciója:



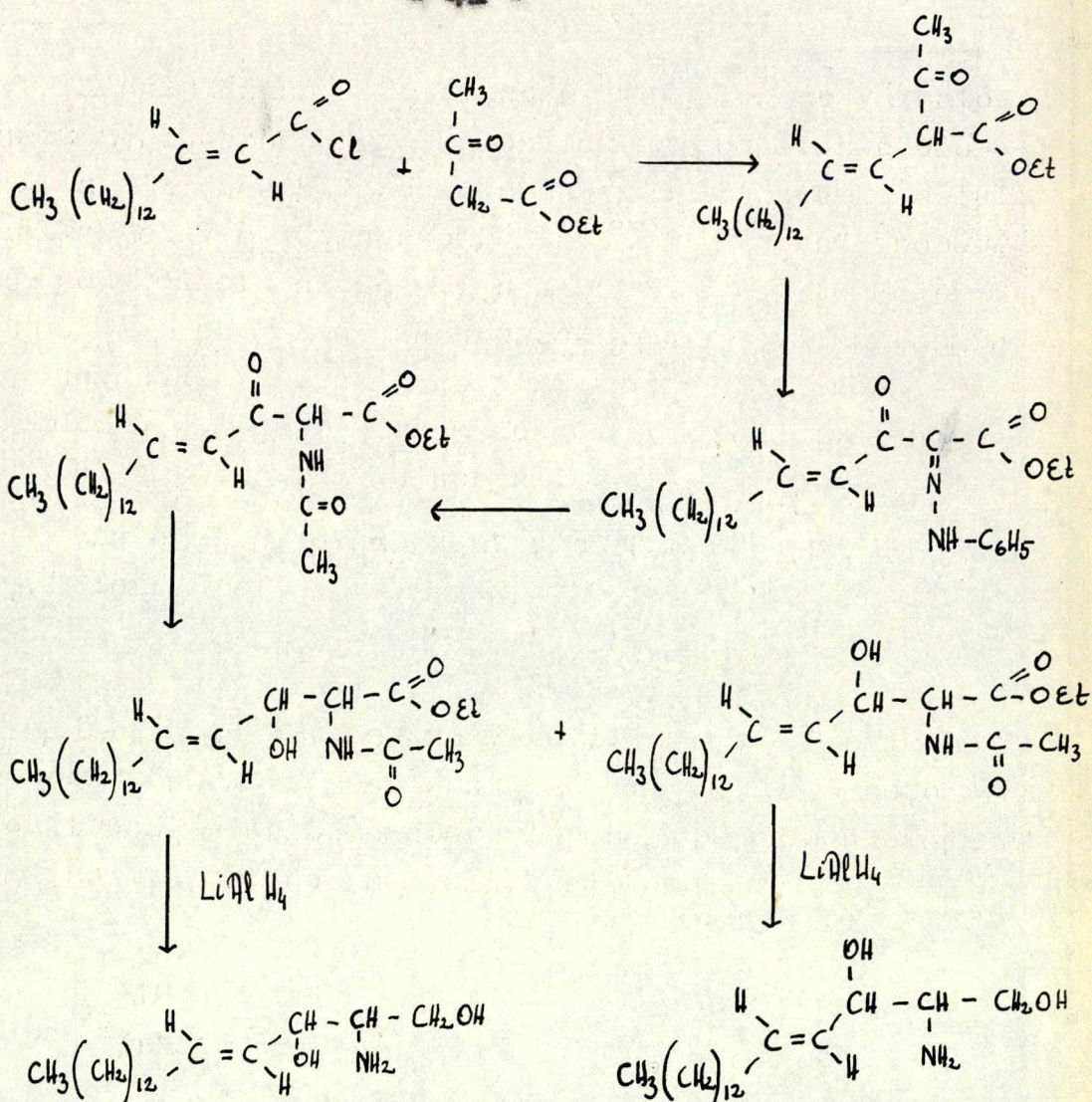
DL- dihidro - szfingozin

FODOR és munkatársai /79/ egy másik szintézisüknél a JAPP-KLINGEMANN reakciót alkalmazzák az α -palmitoil-acetecetészter elkészítésére:



DL-N-acetil-dihidro-szfin gozin

Az említett kísérletekkel egyidőben még számos szerző járta végig a dihidro szfin gozin szintézis-menetét /80, 81, 82/, az etilénkötés megfelelő beépítése, a szfin gozin szintézise azonban csak a legutóbbi időben sikerült. 1954-ben SHAPIRO és SEGAL /83/ írják le először a racem szfin gozin szintézisét az alábbi uton:



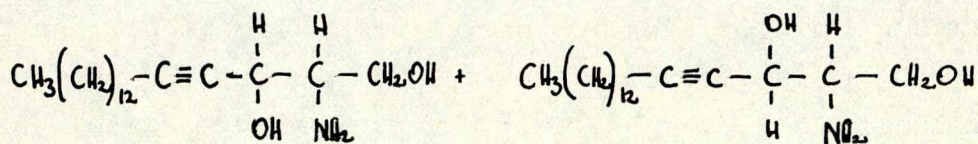
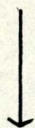
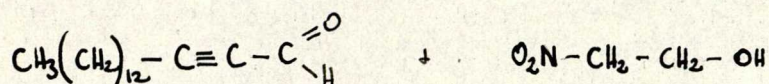
DL - eritro - szfingozin

DL - treo - szfingozin

GROB és GADIENT /84/ 1956-ban újabb sikeres szfingozinszintézisről számolnak be:

2-hexadecinált kondenzálnak nitro-etanollal. A kapott elegyet eritro és treo módosulatokra kristályosítják szét. Az alacsonyabban olvadó eritro-nitro-diol nitro-csoportját Al-amalgámmal amino-csoporttá redukálták. Az amino-diol hármass kötését LiAlH₄-del re-

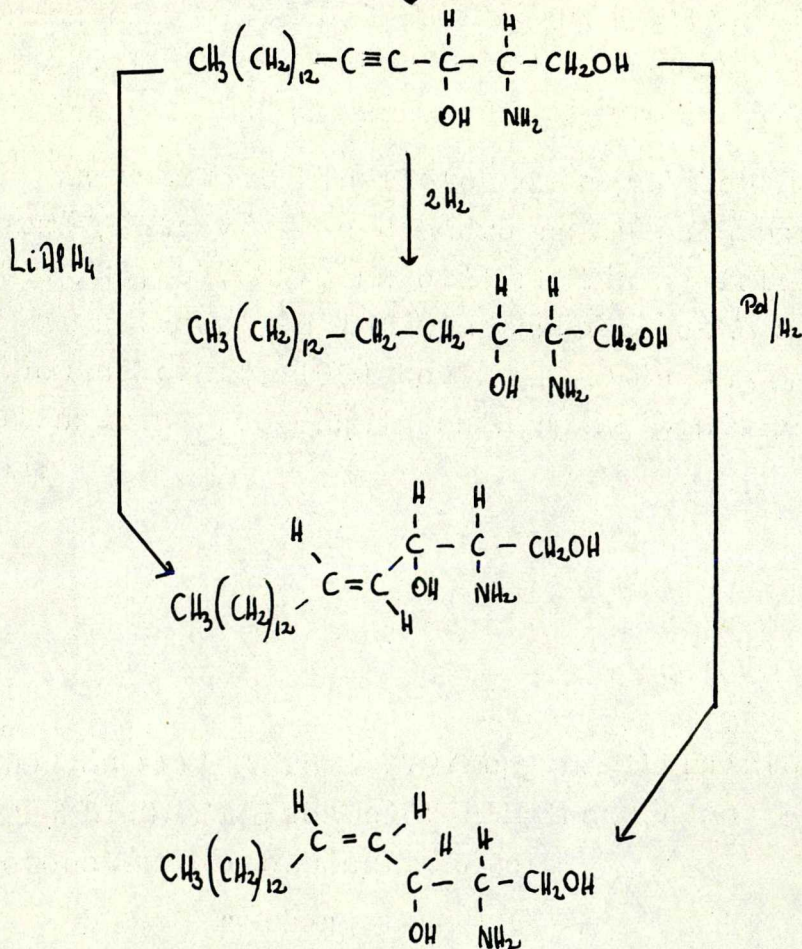
dukálva, az acetilén-kötést transz-olefinné alakítják, s ennek eredményeképpen racem eritro-2-amino-1,3-dioxi-4-transz-oktadecent nyernek:



"eritro"

Red. $\downarrow$ $\text{Al}/\text{am.}$

"treo"



A teljes hidrogénezés racem eritro-dihidro-szfingozint szolgáltatott.

Ha Pd/PbCO_3 katalizátort használtak, a cisz-eritro-dihidro-szfingozinhoz is eljutottak. Analóg reakció révén a treo-2-nitro-oktadec-4-en-1,3 diolból a "cisz" és "transz" treo-racem-szfingozint, valamint a racem-treo-N-acetil-dihidro-szfingozint is elkészítették.

A lebontási vizsgálatok eredményeit összevetve, a szintézismódszerek eredményeivel, a sfingozin molekuláról teljes képet alkothatunk, s a molekulát végérvényesen igazoltnak tekinthetjük.

- . -

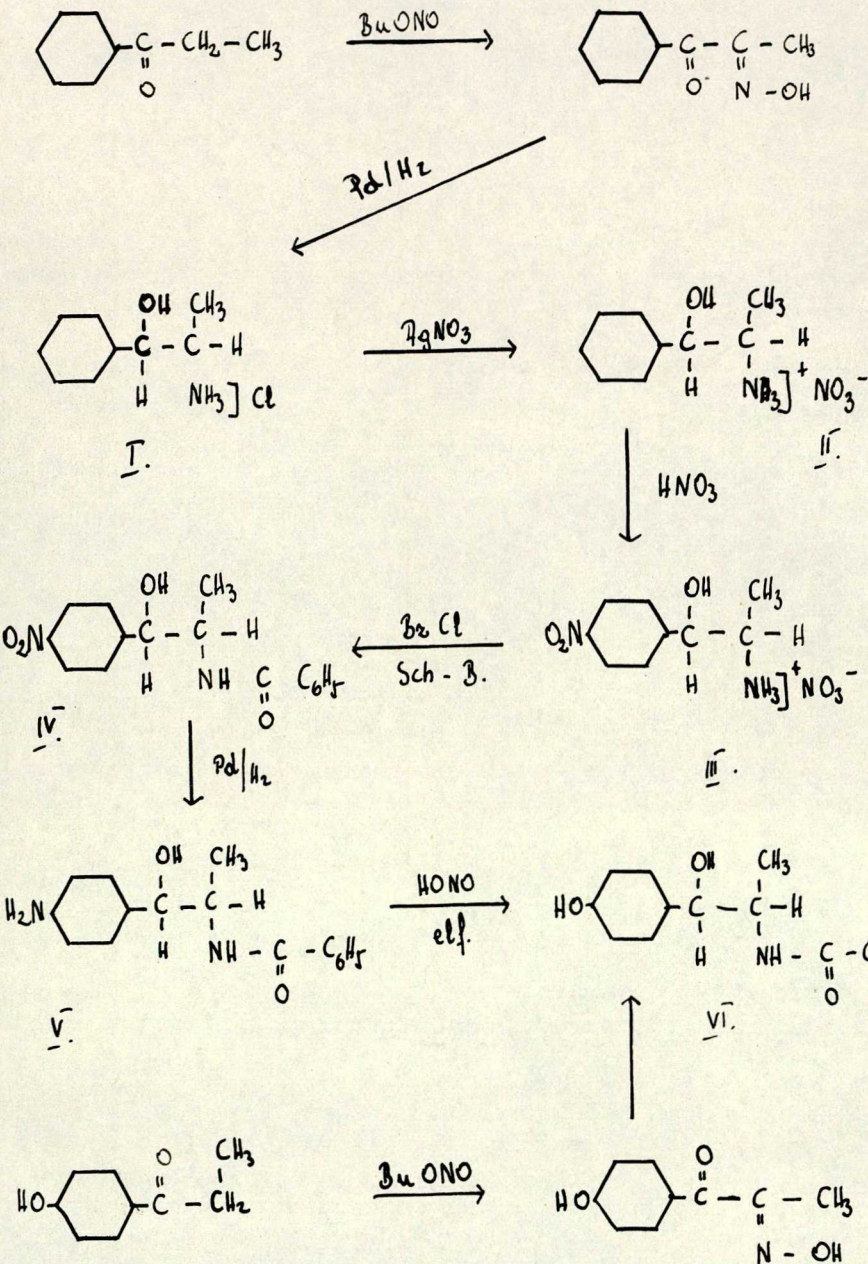
IV. Fejezet.

KISÉRLETI MUNKÁM ÖSSZEFOGLALÁSA.

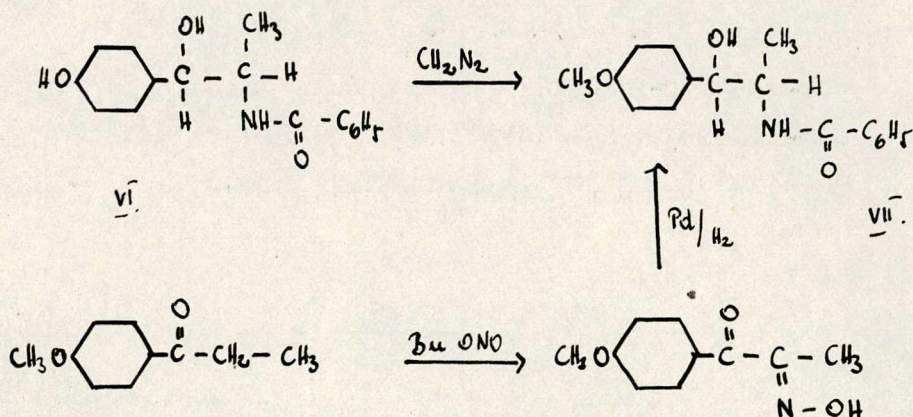
Mint az előzőekben említettekből olvasható, kísérleti munkám során két konkrét vegyületcsoport /a fenil-propanol-aminok és szfingozin/ korrelációs vizsgálatával foglalkoztam. A fenil-propanol amin sorozatban, az analgetikus hatású p-oxi-nor-efedrinnek és az érszűkítő hatású gyógyszerként alkalmazott 3,4-dioxi norefedrinnek /korbazil/ és ennek dimetil-származékának az efedrinszármazékok korrelációs sorozatába való bekapcsolására lefolytatott kísérleti munkában vettem részt. A szfingozin témakörben mint Kiss József közvetlen munkatársa, a szfingozin-váz lebontási termékeinek korrelációs vizsgálatában tevékenykedtem.

1. p-oxi-nor-efedrin és efedrin közti kapcsolat.

Kiindulási anyagul nor-efedrin-hidrokloridot /I/ használtunk, melyet a HARTUNG-féle szintézis-uton készítettünk. /85/ A nor-efedrin-hidrokloridból jó termeléssel nor-efedrin nitrátot /II/ csináltunk, ezt nitrálóelegybe adagolva p-NO₂-norefedrin-nitrátot készítettünk /III/. Az így nyert vegyületet SCHOTTEN-BAUMANN-módszerével N-Benzoil származékká /IV/ alakítottuk. A benzoilezett vegyületet katalitikusan aminoszármazékká /V/ redukáltuk. Ezt követően az amin diazotálását és a diazoniumsó vizes elfőzését végeztük el kiméletes körülmények között. A végtermékkül kapott dl-p-oxi-N-benzoil-nor efedrin megegyezett a HARTUNG-féle szintézisuton készített racem p-oxi-nor-efedrin N-benzoil származékával /IV/.



Ugyanezen kísérletsorozat kapcsán a p-oxi-nor-efedrin N-benzoilszármazékának diazometános metilezésével a p-metoxi-nor efedrint is bekapcsoltuk a korrelációs sorozatba. /VI. VII./



Az így kapott p-metoxi-nor-efedrin-N-benzoil származéka azonosnak mutatkozott a p-metoxi-izonitrozo-propiofenonból katalitikus redukcióval készített vegyület N-benzoil származékával.

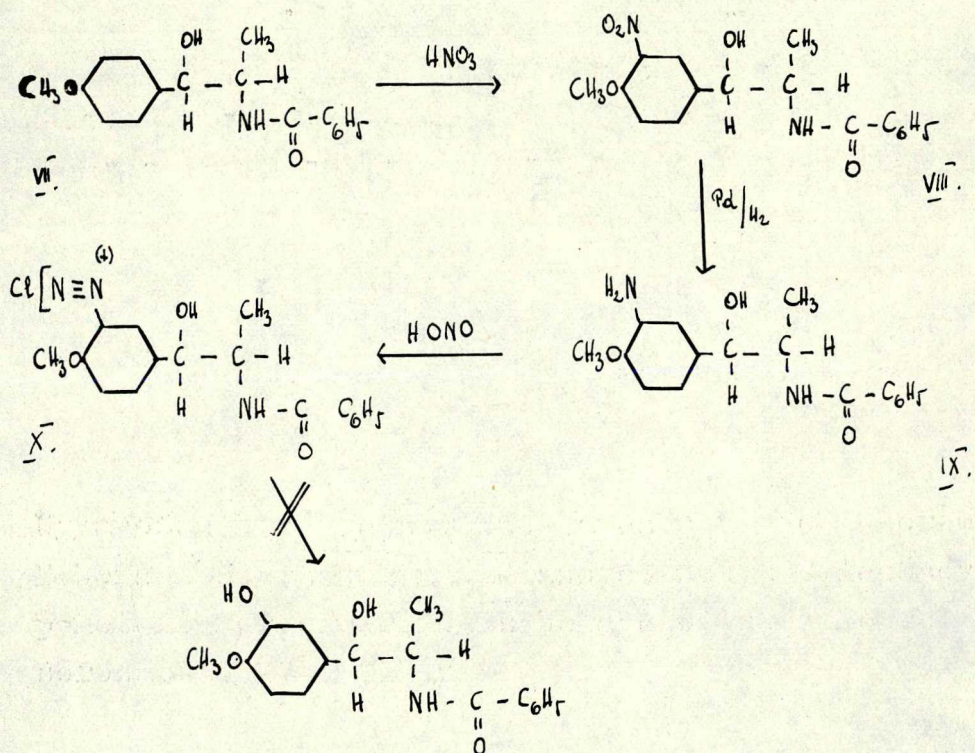
2. 3,4-dioxi nor-efedrin és efedrin közti kapcsolat.

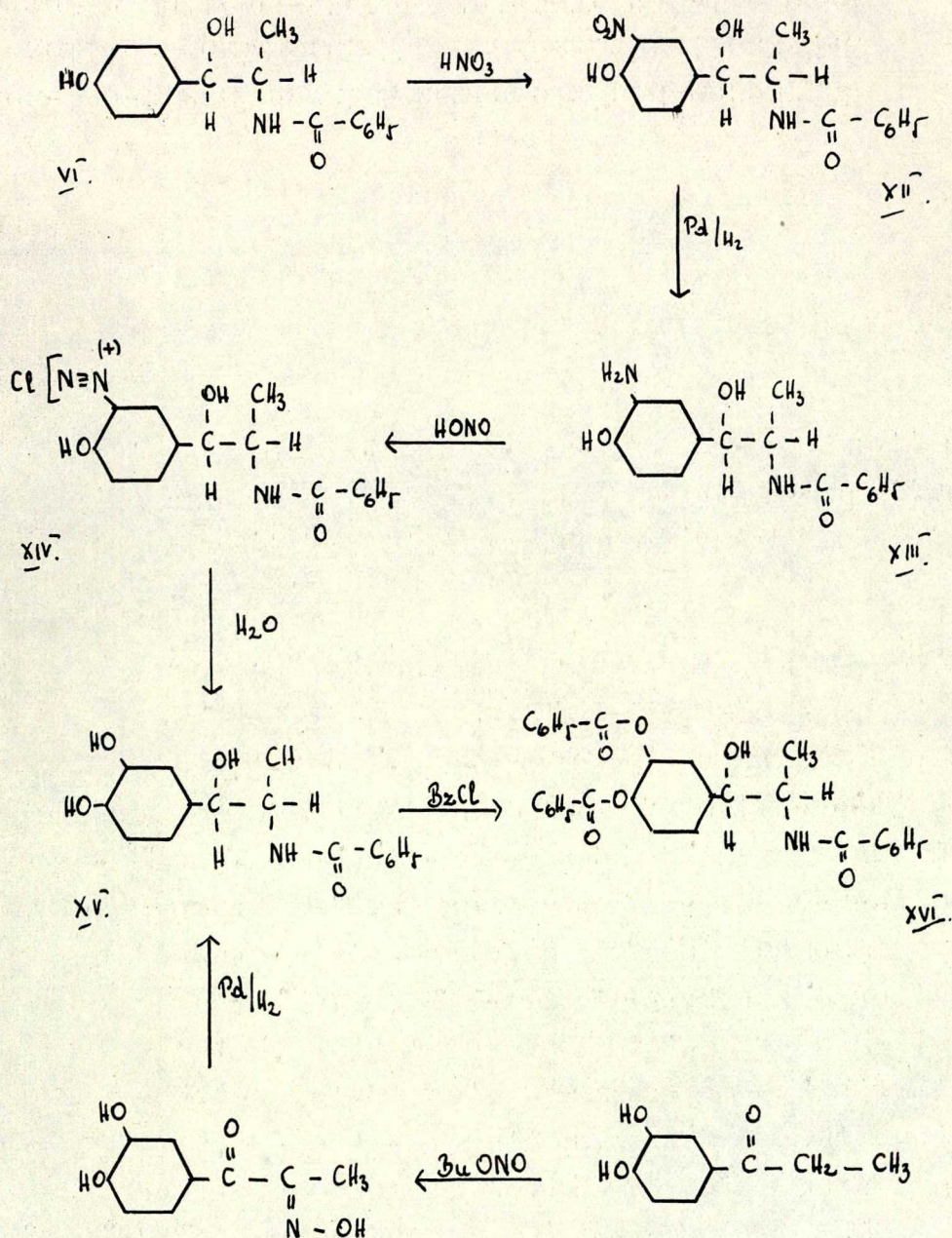
A 3,4-dioxi-nor-efedrin /korbazil/ és efedrin közti genetikus kapcsolat megteremtése céljából a p-metoxi-N-benzoil-nor-efedrint használtuk kiindulási anyagnak. A nitrálással nyert p-metoxi-m-nitro-N-benzoil nor-efedrint az előző kísérletsorozat analógiája alapján kívántuk p-metoxi-m-oxi-N-benzoil nor-efedrinné /XI/, majd ennek metilezése útján a dimetoxi származékká alakítani. Másrészt a korbazilból a dimetiléter, ennek N-benzoilszármazékának elkészítését és a fenti uton készült termékkel való összehasonlítását vettük tervbe.

A p-metoxi-nor-efedrin N-benzoil származékát /VII/ megnitráltuk /VIII/, a nitro csoportot katalitikusan redukáltuk, a nyert aromás amint /IX/ diazoltuk. A p-metoxi-m-amino-N-benzoil-nor-efedrin diazoniumsói /X/ azonban meglepően stabilisak voltak SANDMEYER-reakcióval szemben. Az orto-helyzetben lévő metoxi-csoport a diazoniumsót /Cl⁻ Br⁻ BF₄⁻/ annyira stabilizál-

ta, hogy az napokig tartó vizes főzéssel sem bomlott el. Dioxán katalizáló hatásának véletlen felismerésével sikerült ugyan nitrogén-vesztésre készíteni termékünket, azonban hidroxilvegyületet nem sikerült izolálnunk. Ehelyett vagy hidrogénező bomlás játszódott le, vagy a halogén belépése történt meg.

Másik lehetőségként a korbazil és norefedrin közti kapcsolat kiépítése céljából a p-oxi-nor-efedrin acilezett származékainak nitrálása és a fenti módon való továbbalakítása látszott inkább megvalósíthatónak. Különböző acilszármazékokkal kísérletezve, végül is a p-oxi-N-benzoil nor efedrin nitrálása járt sikerrel. A p-oxi-m-nitro-N-benzoil-nor efedrin /XII/ katalitikus hidrogénezésével nyert amin /XIII/ diazotálása /XIV/ és a diazoniumsó elfőzése itt jól megvalósítható volt. Az így nyert 3,4-dioxi-nor-efedrint /XV/ a reakcióelegyből 162°-on olvadó tribenzoil formájában különítettük el /XVI/. Ily módon ugyanahhoz a termékhez jutottunk, melyet a HARTUNG-módszerrel /85/ készített, az dl-korbazil benzoilezésével nyertünk.



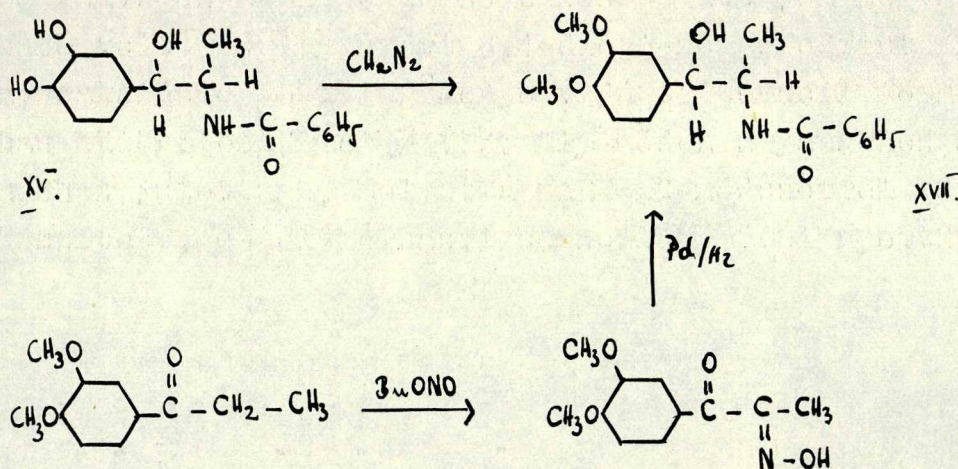


A fenti kísérletek alapján tehát a HARTUNG-szintézis útján /85, 86/ készített korbazil a dl-efedrin-nel azonos, tehát a hidroxil és amino csoport relatív

viszonyát tekintve "transz" téralkatu. Ezt bizonyítja az a tény is, hogy a konfiguráció megtartásával végbemenő $N \rightarrow O$ - acilvándorlásra nem készíthető.

Macskán elvégzett vérnyomástartó hatást ellenőrző élettani kísérlet is igazolta, hogy a nitro-
zo-
keton redukciójával nyert racém 3,4-dioxi-nor
efedrin a fiziológiásan hatásos eritro-sorozatba tartozik.

Mint az előbbi pontban ismertetett p-oxi-nor
efedrin metilezésével a p-metoxi-nor-efedrint is be-
kapcsoltuk a korrelációs sorozatba ugyanúgy, itt a
korbaszított diazometánnal megmetilezve a dimetoxi-nor
efedrint /XVII/ is sikerült bekapcsolnunk a fenti
sorozatba.



A metilezési kísérletet a 4-oxi-3-amino vegyület
diazonium sójának elfőzésekor keletkezett, a reakció-
elegyben levő N-benzoil-korbaszított diazometános kezelé-
sével végeztük el.

3. A szfingozin aszimmetriás szénatomjai konfi- guráció-meghatározására végzett kísérletek.

a/ A szfingozin izolálása:

A vizsgálatainkhoz szükséges szfingolipideket mar-



haagy és gerincvelő szövetekből állítottuk elő. Lényegében a CARTER-féle metodikára támaszkodva /87/ végeztük az izolálást azzal a változtatással, hogy éter helyett ligroinos extrakciót alkalmaztunk. Ezzel a lipid termelést és a végtermék tisztaságát igen előnyösen befolyásoltuk.

A nyert lipid hidrolizisét KLENK és CARTER /87/ eljárását követve metanol-kénsavas hidrolizissel végeztük. A neutrális szulfátot lényegében a leírt tisztítási procedura alá vetettük, majd a felszabadított bázist piridinben ecetsavenhidriddel triacetil-szfingozinná alakítottuk. A további kísérleteinkhez ezt a vegyületet használtuk. Kísérleteink elvégzéséhez szükséges kiindulási anyagmennyiség biztosítására mintegy 300 kg velőszövetet dolgoztunk fel.

b/ A triacetil szfingozin ozonolizise.

Mint az elméleti részből kitűnik, a szerkezetigazolás egyik fontos kérdése az ozonides reakció kivitelezése volt. Mielőtt e kérdés megoldásához nyultunk, szabatos azonhasítási tanulmányokat végeztünk különböző könnyebben hozzáférhető allil-rendszereken /allil-alkohol származékok, allil amin származékok, stb./ mint modell vegyületeken. Itt szerzett tapasztalatainkra támaszkodva sikerült megoldanunk triacetil-szfingozin ozonolizisét oly módon, hogy az ozonbontás végtermékei közül nemcsak a zsírsavat és zsíraldehidet, hanem a funkciós csoportokat tartalmazó aminotetrózt és aminosavslaktont is elkülönítettük. /XXI/.

c/ Korrelációs vizsgálatok /74, 75/.

Eredeti tervünk az volt, hogy az ozonbontással nyert aminotetróz oxo-csoportját metillé redukálva valamelyik treoninol izomerrel hozzuk kapcsolatba, amit a megfelelő treonineszter redukciójával állítanánk elő.

A redukciós kísérletek azonban nem szolgáltatottak egységes terméket, célszerűbbnek látszott a NIEMANN és PAINTER-féle vizsgálatok /47, 66/ során tisztázott szerkezetű α -amino $\beta\gamma$ -dioxi-vajsav-származékokat felhasználni a korrelációs vizsgálatokhoz.

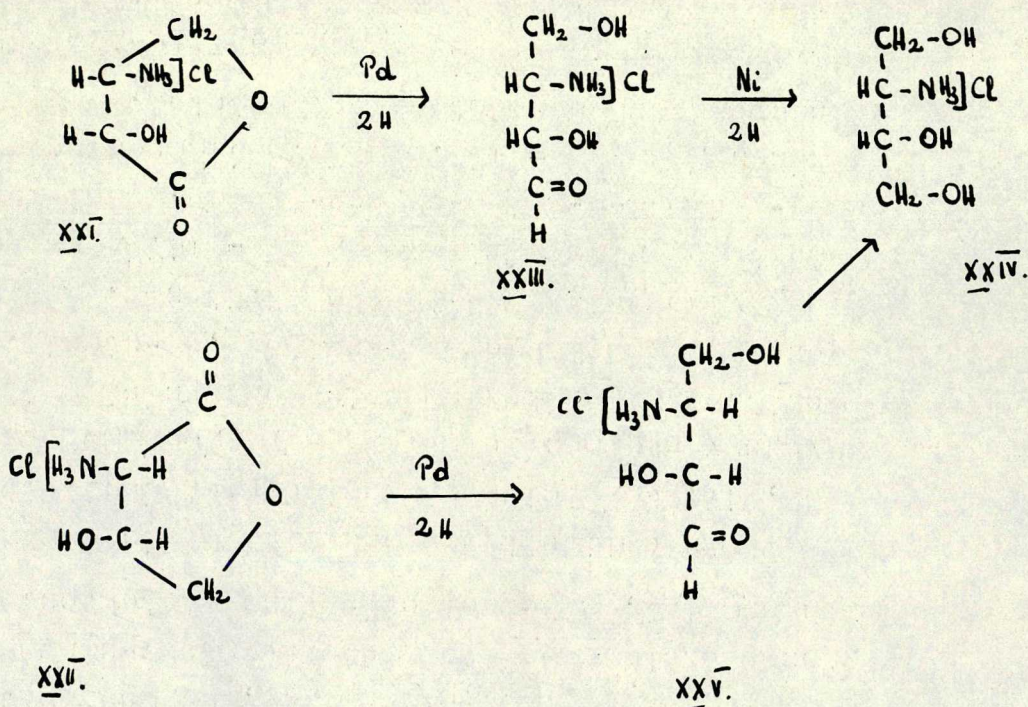
PAINTER és munkatársai /50, 88, 47, 66/ leírásain haladva elkészítettük a megfelelő vajsav származékokat. Az említett szerzők megállapították az eritroszármazékok erős laktonképzési hajlamát. A mi ozonbontással nyert β -amino $\alpha\gamma$ -dioxi vajsavunk is már vizes oldatban laktongyűrűt zár. Az általunk talált forgatási értéknek $[\alpha]_D = +47^\circ$ az L-eritro- $\beta\gamma$ -dioxi- α -amino-vajsav-lakton. HCl forgatási értékéhez $/[\alpha]_D = +50.1^\circ$ való hasonlósága is az eritro szerkezetre engedett következtetni.

HAMEL és PAINTER /66/ megállapították, hogy a treo-N-benzoil- α -amino- β - γ -dioxi vajsavlakton tionilkloriddal való reakciója oxzolin-sót eredményez, miközben inversió történik és az oxazolin só csak további melegítésre alakul át a megfelelő β -Cl- származékká. Az eritro módosulat viszont enyhe körülmények között közvetlen $\text{OH} \downarrow \text{Cl}$ -csere eredményeként szolgáltatja a halogénszármazékot.

Az α -benzoilamino $\beta\gamma$ -dioxi-vajsav-lakton tionilkloriddal végzett reakciójának analógiájára az ozonbontáskor nyert β -benzamido- α - γ -dioxi-vajsav-lakton /XIX/ és tionilklorid reakcióját mi is megvizsgáltuk. Enyhe körülmények között oxazoliniumsó helyett közvetlenül Cl-származékot nyertünk. /XX/

Az eredmény megegyezett a PAINTER-féle eritro- α -benzamid- β, γ -dioxi-vajsav-laktonnal végzett kísérlet eredményével. Mivel nálunk β , a másik esetben pedig α -amido-csoporttal állunk szemben, teljes jogu következtetést nem vonhatunk le az észlelt kísérleti eredményből, de a hasonlóság mindenesetre az eritro szerkezetet valószínűsíti.

A konfiguráció bizonyító erejű eldöntése céljából az ozonbontással nyert β -amino α, γ -dioxi-vajsav-lakton-hidrokloridot /XII/ és a PAINTER-féle D és L eritro α -amino- β, γ -dioxi-vajsav-lakton-hidro-kloridot /XIII/ katalitikus hidrogénezéssel - az aszimmetriacentrumok érintése nélkül 2-amino-butan-triol-1,3,4-é alakítottuk. Az ozonbontáskor nyert lakton és a D-eritro laktonból keletkezett amino-butan-triol azonosnak bizonyult.



A két redukciós termék azonossága egyértelműen bizonyítja a szfingosin D-eritro-1,3-dioxi-2-amino-transz-oktadec-4-en szerkezetét.

ÖSSZEFOGLALÁS.

A kémiai korreláció módszerét alkalmazva genetikus szerkezeti kapcsolatot létesítettünk a HARTUNG féle szintézis uton /85, 86/ készült dl-p-oxi-; p-metoxi-, 3,4-dioxi-; 3,4-dimetoxi-nor-efedrin és DL efedrin között /41, 89/. Bebizonyítottuk, hogy az említett vegyületek az amino és hidroxil viszonyát tekintve "transz" /eritro/ térállásuak. Mint az efedrin-sorozat többi tagjainál itt is igazolást nyert, hogy a fiziológiás hatás az amino-hidroxil "transz" téralkatához van kötve, tehát sztereospecifikus.

Ugyancsak a konfiguratív korreláció módszerét alkalmazva, exakt kémiai módszerekkel igazoltuk a szfingozin aszimmetriás szénatomjainak konfigurációját /67, 68, 69, 70/. Modellkísérlet tanulmányokra támaszkodva megoldottuk a szfingozinváz telítetlen kötése mentén való ozonides elhasítását, s a bomlástermékekből izolált β -amino- α , γ -dioxi-vajsav-laktont a PAINTER által igazolt D-eritro-szerkezetű α -amino- β - γ -dioxi vajsav laktonnal /66/ hoztuk korrelációba oly módon, hogy az aszimmetria centrumokat érintetlenül hagyó redukzív módszerrel, mindkét vegyületből azonos 2-amino-1,3,4-bután-triólt készítettünk.

Ezzel a szfingozin D-eritro-transz-oktadec-4-en-2-amino-1,3 diol szerkezetét kétséget kizáró módon bizonyítottuk.

KISÉRLETI RÉSZ.

I. 4-OXI-NOR-EFEDRIN ÉS EFEDRIN KÖZTI KAPCSOLAT.

1./ 4-nitro-dl-nor-efedrin-nitrát.

10,63 g nor-efedrin-nitrátot mechanikus keverés közben 30 perc alatt apró részletekben 10,6 ml. 1,42 fajsúlyu salétromsav és 10,6 ml kénsav elegyébe adagolunk. A reakcióelegyet só és jég keverékében 10° alatt tartjuk. Viskózus tömeget nyerünk, melyet néhány percig keverünk, majd keverés közben 25 g darált jégre öntjük. A vizes oldathoz, amelyből a nitrált termék egy része finom por alakjában kivált, 60 ml 50 %-os nátriumhidroxidot adunk keverés és hűtés közben. A kivált bázist éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres oldatokat semlegesre mossuk, majd szárítás után oldószermentesítjük. A visszamaradó olajat néhány cseppe metanoléter eleggyel eldörzsöljük, mire a nitro-származék fehér por alakjában szét-esik. 30 ml absz. metanol és 9 ml kloroform elegyből kristályosítva 1,65 g 207°-on olvadó halványsárga prizmákat kapunk.

Analízis: $C_9H_{13}O_6N_3$ összegképletre

számított: N : 16,22 %

talált: N : 16,17 %

A p-nitro-nor-efedrint salétromsavas sójából vizes alkálival szabadítjuk fel. O.p. 139°.

2./ 4-nitro-N-benzoil-dl-nor-efedrin.

0,936 g p-nitro-dl-nor-efedrint 10 ml n sósavban oldunk és utána 1 g benzoilklorid 1 ml benzoles oldatát adjuk hozzá 40°-on. Mechanikus keverés közben 10 %-os nátriumhidroxiddal meglugosítjuk; a benzamidovegyület kristályosan elkülönül, melyet 15 percig keverünk. Szűrjük, a szűrőn hig savval, majd vízzel mossuk. Termelés: 1,0208 g /71,2 %/ fehér kristálypor. Op. 160°.

Analízis: $C_{16}H_{16}O_4N_2$ összegképletre
számított: N : 9,33 %.
talált: N : 9,29 %.

3./ 4-amino-N-benzoil-dl-nor-efedrin.

1,004 g nitroszármazékot 150 ml absz. metanolban oldunk és 1 g hidrogénnel telített Pd-csontszénnel rázás közben hidrogénezzük. A számított mennyiségű hidrogént 30 perc alatt vette fel a reakcióelegy. Az oldatot melegen leszűrjük és katalizátorról, majd vákuumban oldószermentesítjük. A visszamaradó kristályos terméket 1 ml alkohollal szűrőre visszük. Termelés: 0,6584 g /73.1 %/. Op. 170° .

Analízis: $C_{16}H_{18}O_2N_2$ összegképletre
számított: N : 10,37 %.
talált: N : 10,4 %.

4./ 4-oxi-N-benzoil-dl-nor-efedrin.

a/ p-amino-dl-nor-efedrinből

0,353 g p-amino-N-benzoil-dl-nor-efedrint 7,8 ml n kénsavban oldunk, majd 0,09021 g nátriumnitrit vizes oldatát adjuk hozzá részletekben 0° -on keverés közben. A kénsavfőlösleget n szódaoldattal semlegesítjük, és a reakcióelegyet 80° -ra hevítjük. A diazoniumsó elbomlik nitrogén fejlődése közben. 30 percig tartó hevítés után az oldatot hűtjük. 0,35 g kristályos anyag válik ki, melyet szűrünk; Op. $168-176^{\circ}$. Vizes metanolból kristályosítjuk. Termelés 0,12 g, Op. 176° .

Analízis: $C_{16}H_{17}O_3N$ összegképletre
számított: C : 70,85 %; H : 6,27 %.
talált: C : 70,31%; H : 7,14 %.

b/ 4-oxi-nor-efedrin benzoilezése útján:

3,4 g 164° -on olvadó 4-oxi-nor-efedrint, amelyet HARTUNG eljárása szerint készítettünk, 40 ml absz. eta-

nolban oldunk, és a 60°-os alkoholos oldathoz 1,4 g benzoilkloridot adunk. Visszafolyó hűtővel ellátva 1 órán át forrásban tartjuk, majd vákuumban 15 ml térfogatra pároljuk be. A maradékhoz 40 ml étert adunk, végül néhány órán át jégszekrényben állni hagyjuk. 3,5 g fehér kristálypor válik ki. Op. 168-172°. Alkoholból, vagy vizes metanolból kristályosítjuk; színtelen prizmák, 1,5 g, Op. 175-176°. A fenti 176°-on olvadó, más uton készített termékkel olvadáspontdepressziót nem adott.

5./ 4-metoxi-N-benzoil-dl-nor-efedrin /dizometános metilezés/.

1 g 4-oxi-N-benzoil-dl-nor-efedrin absz. metanolos oldatához hűtés közben diazometán tömény éteres oldatát adjuk mindaddig, amíg gázfejlődést tapasztalunk. 24 órai állás után az oldatot vákuumban bepároljuk. Az olajos maradékot forró benzolban vesszük fel, hig alkálival, majd vízzel mossuk. A megszáritott benzolos oldatot vákuumban bepároljuk és 5 ml alkoholból átkristályosítjuk. Termelés: 0,23 g. Op. 129-130°. E termék nem adott olvadáspontdepressziót a HARTUNG-módszerrel készített dl-1-/3-metoxi-fenil/-2-amino-propanol-N-benzoilezett termékével.

6./ izonitrozo-propiofenon.

90 g propiofenont 62 ml benzolban oldunk, majd 124 g 20 %-os absz.éteres sósavat adunk hozzá. Jéghűtés mellett fél óra alatt 70 g butilnitritet adagolunk az elegyhez. A becsepegtetés után jéghűtést alkalmazva további fél óráig keverjük az oldatot. A kiváló anyagot szűrjük hideg éterrel mossuk, 86 g 112°-on olvadó anyagot nyerünk.

7./ nor-efedrin-klórhidrát.

41 g izonitrozoketont 150 ml absz. etanolban melegen feloldunk majd 110 ml 22 %-os absz.etanolos só-

savat adunk hozzá /3 mol/. Az ily módon elkészített oldatot Pd-csontszén mellett hidrogénezzük. 5 óra alatt felveszi a számított /12,5 l, 2 mol/ hidrogént. A sósav feleslegét ezután 15 g KOH 40 ml vizes oldatával semlegesítjük hidrogénáramban. Az oldatot a katalizátortól gondosan megszűrjük s vákuumban bepároljuk. Az így kapott fehér kristályos tömeget 150 ml vízben feloldjuk és 10 g friss Pd-csontszénnel tovább hidráljuk. 6 óra alatt az anyag 5,7 l /1 mol/ hidrogént vesz fel. A katalizátor kiszűrése után az oldatot bepároljuk, fehér kristályos tömeg marad vissza, 44.2 g Op. 189°. 91 %.

A ketonamin-klórhidrát tisztítását úgy végeztük, hogy ismételt alkoholos bepárlást hajtottunk végre, majd a beszűkitett alkoholos oldathoz étert adva a ketonamint kicsaptuk. Op. 194°.

8./ nor-efedrin-nitrát.

9,9 g nor-efedrin-klórhidrátot 20 ml vízben enyhe melegítéssel feloldunk, majd lehűtve 9,02 g /1 mol/ ezüstnitrát tömény vizes oldatát adjuk hozzá. A keletkezett AgCl csapadékot kiszűrve s desztillált vízzel jól átmosva a nyert vztiszta oldatot vákuumban bepároljuk. 10.63 g. Op. 120-123°, fehér kristályos anyaghoz jutunk.

9./ 4-oxi-propiofenon.

94 g /1 mol/ fenolhoz 148 g /2 mol/ propionsavat adunk. BF₃ fejlesztő készülékből 4 óra alatt 135,6 g /2 mol/ BF₃ gázt vezetünk a reakcióelegyhez. A bevezetés után az elegyet 1 órán át 80°-os vízfürdőn tartjuk, majd 3 492 g nátriumacetát tömény vizes oldatába öntjük erőteljes kevergetés közben. A kivált rózsaszínű kristályokat szűrjük. 148 g Op. 148° anyaghoz jutunk. /irodalmi Op. 148°/

10./ 4-oxi-izonitrozo-propiofenon.

95 g 4-oxi-propiofenont 1,4 l. éterben szuszpendáljuk. Állandó keverés mellett 7l g butilnitritet adagolunk a szuszpenzióhoz, közben sósavfejlesztőből lassu áramban sósavat buborékoltatunk a reakcióelegyen át. Állandó kevergetés mellett 3-4 órán át az elegyet 30°-on tartjuk, majd további egy éjjelen át állni hagyjuk. 10 %-os luggal extraháljuk az izonitrozo vegyületet. /1,5 l NaOH/ A nitrozovegyület nátriumsóját 700 ml cc-HCl és 1 kg jég keverékére öntjük állandó kevergetés közben. A kiváló p-oxi-izonitrozo-propiofenont szűrjük, 100 g nyers termékhez jutunk, melynek átkristályosítását 1,8 l forró vízből végezzük. Az oldat lehűlésével 85 g Op. 184° fehér kristályos anyag különül el /Op. irodalmival egyezik/.

11./ 4-oxi-nor-efedrin-klorhidrát.

24 g izonitrozoketont 150 ml absz. alkoholban oldunk. 90 ml /3 mol/ absz. alkoholos sósavat adunk hozzá. Pd-katalizátor mellett hidrogénezve 3 óra alatt 6.2 l /2 mol/ hidrogént vesz fel. E hidrogénmennyiség felvétele után az elegyben lévő sósavat 7,2 g nátriumhidroxid 25 ml-es vizes oldatával hidrogénáramban semlegesítjük. Az oldatot a katalizátortól megsűrjük vákuumban bepároljuk, a kivált kristályokat szűrjük, hideg etilacetáttal mossuk. Termelés: 20.4 g. 75 %, Op. 219°. /Irodalmival megegyezik/

Az izolált p-oxi-ketonamin-nor-efedrin klórhidrátot 100 ml vízben oldjuk, majd 3 g Pd-csontszén katalizátor mellett tovább hidrogénezzük. 8 óra alatt 3 l /1 mol/ hidrogént vesz fel az anyag. A vizes oldatot szűrjük, vákuumban bepároljuk, 20,3 g nyers p-oxi-nor-efedrin-klórhidráthoz jutunk. Termelés: 99 %, Op. 206° /irodalmi 206,5°/. Amennyiben nem elegendő tisztaságu az anyag, absz.etanol+éterből átkristályosítható.

12./ 4-oxi-nor-efedrin-bázis.

10 g p-oxi-nor-efedrin-klorhidrátot 15 ml desztillált vízben feloldunk. Az oldathoz jégűtés mellett 10-15 ml 5 n nátriumhidroxidot csepegtetünk. Fél órai állás után elkülönült p-oxi-nor-efedrin bázist szűrjük. Termelés: 8,2 g, 94 %. Op. 160-164°. absz. etanolból átkristályosítva. Op. 164°.

Analízis: $C_9H_{13}O_2N$ összegképletre

számított: N 8,38 %

talált: N 8,16 %

13./ 4-metoxi-propiofenon.

250 g száraz, frissen desztillált nitrobenzolban 60 g vízmentes alumíniumkloridot oldunk. Oldódás után -1 és +5° között 45 g propionsavklorid és 47,5 g anizol elegyét adagoljuk hozzá cseppenként. Az adagolás után 2 órát keverjük, majd 5 ml koncentrált sósavval savanyított 200 g jégre öntjük. A felső sötétbarna fázist a vizesfázistól elválasztjuk, kétszer 250 ml n sósavval majd desztillált vízzel, végül 250 ml n luggal és desztillált vízzel átrázzuk. A barna színű olajat nátriumsulfáton szárítjuk és frakcionáltan desztilláljuk. 1,5-3 Hg/mm nyomáson a főpárlat 115°-on desztillál. Termelés: 36 g, 44 %.

14./ 4-metoxi-izonitrozo-propiofenon.

36 g 4-metoxi-propiofenont 60 ml száraz benzolban feloldunk, majd 45 g 18 %-os absz. éteres sósavat adunk hozzá. Jégűtés mellett 23 g butilnitritet adagolunk az elegyhez cseppenként kb. 20 perc alatt. A beadagolás után további fél órát keverjük. Kristályos anyag válik ki, melyet kiszűrve és benzollal átmosva 28 g. Op. 130-131° /irodalmival egyező/ anyaghoz jutunk.

15./ 4-metoxi-nor-efedrin-klorhidrát.

20 g izonitrozoketont 200 ml. absz. alkoholban feloldunk. 55.4 ml. 20 %-os absz. alkoholos sósavat adunk hozzá. 4,25 l. /2 mol/ hidrogén felvétele után az anyag kristályosan kiválik. Melegítéssel oldatba visszük s a katalizátortól melegen szűrjük. Az oldatot beszűkitve és lehűtve 16 g Op. 224-225° anyaghoz jutunk. Termelés: 73 %.

A 16 g ketonamin klorhidrátot 70 ml desztillált vízben oldjuk, csontszénnel megderítjük és Pd-csontszén katalizátor mellett tovább hidrogénezzük. A katalizátor kiszűrése után nyert vizes oldat bepárlásával 16 g fehér kristályos p-metoxi-nor-efedrin-klorhidráthoz jutunk. Op. 216° termelés: 100 %.

16./ 3,4-dimetoxi-izonitrozó-propiofenon.

204 g dimetoxi-propiofenont 750 ml száraz benzolban feloldunk, majd jég-hűtés közben hozzáadunk 188 g 20 %-os absz. éteres sósavat. Erőteljes keverés közben 1 óra alatt 121 g frissen desztillált butilnitritet csepegtetünk hozzá. A butilnitrit felének beadagolása után megindul a nitrozo vegyület kristályosodása. Az összmenyiség beadagolása után a reakcióelegyet még további 30 percig keverjük, majd a kivált kristályokat szűrjük. Hideg benzollal átmoszuk 850 ml 96 %-os etanolból átkristályosítjuk. Termelés: 190 g. Op. 163-165°.

17./ 3,4-dimetoxi-nor-efedrin-hidroklorid.

190 g izonitrozoketont 7 l absz. alkoholban feloldunk. Keverés közben 272 g 6,2 n absz. etanolos sósavat csepegtetünk hozzá. Pd-csontszén mellett hidrogénáramban erőteljes keverés közben hidrogénezzük. 40 l hidrogén felvétele után az elegyben lévő sósavat 78 ml 10 n nátriumhidroxiddal semlegesítjük, majd a katalizátort széndioxid áramban kiszűrjük. Az alkoholos oldatot vákuumban szárazra pároljuk. A barnássárga kristályokat

1200 ml absz. etanolban oldjuk, az alkoholos oldatot 300 ml-re vákuumban bepároljuk, 200 ml étert adva hozzá és jégbehűtve néhány óra alatt hófehér por alakjában elkülönül a ketonamin-hidroklorid. Termelés 120 g.

A 120 g ketonamin hidrokloridot 1,2 l vízben feloldjuk és friss Pd-csontszénnel tovább hidrogénezzük. 2 nap alatt a kívánt hidrogénmennyiséget felveszi. A katalizátort kiszűrjük, s az oldatot vákuumban szárazra pároljuk. Fehér kristálytömeg marad vissza, melyet abszolút alkoholból átkristályosítunk. Op. 214°. Termelés: 96 g.

Analízis: $C_{11}H_{18}O_3NCl$ összegképletre

számított: C 53,00 %, H 7.3 %, N 5,7 %.

talált: C 53,3 %, H 6.9 %, N 5,95 %.

II. KORBAZIL ÉS EFEDRIN KÖZÖTTI KAPCSOLAT;

1./ dl-korbazil-dimetiléter 3,4-dioxi-nor-efedrinből.

1,2₃ bázist 20 ml metanolban szuszpendálunk és 40 ml. 1,45 %-os diazometán oldatot adunk hozzá. Kb. 3 óra alatt az anyag legnagyobb része nitrogénfejlődés közben oldatba megy. Ekkor az anyagot lassan, óvatosan dekantáljuk és a maradékhoz további 20 ml. metanolos diazometán oldatot adunk. Éjszakára állni hagyjuk. Az egyesített oldatokat vákuumban bepároljuk és a barnás kristályos maradékot /1,44 g/ 70 ml forró benzolban feloldjuk. Lehűtve az oldatot 0,55 g metilezett termék válik ki. Szintelen kristályok Op. 126-128°.

Analízis: $C_{11}H_{18}O_3N$ Cl összegképletre

számított: C 53,00 %, H 7,3 % N 5,7 %.

talált: C 53,3 %, H 6,9 % N 5,95 %.

2./ 3,4-dimetoxi-N-benzoil-dl-nor-efedrin.

A fenti hidrokloridból 1 g-ot 40 ml vízben oldunk és 1 ml. benzoilklorid benzolos oldatát adjuk hozzá. Az így kapott 1,1 g kristályos nyersteget 15 ml. abszolút alkoholból átkristályosítva 163-164 C° olvadáspontu anyaghoz jutunk.

Analízis: $C_{18}H_{21}O_4N$ összegképletre

számított N 4,45 %.

talált: N 4,55 %.

3./ dl-korbazil-tribenzoát.

1,4 g korbazil hidrokloridot 15 ml vízben feloldunk és 3 ml benzoilklorid 3 ml benzolos oldatát adjuk hozzá. Keverés közben mintegy 20 ml 5 n nátriumhidroxid hozzáadásával biztosítjuk az oldat állandó lúgosságát. A kiváló amorf benzoil terméket 30 ml kloroformban felvesszük. Az oldatot vákuumban bepároljuk s a maradékot 8 ml ab-

szolut alkoholból átkristályosítjuk. Prizmák Op. 162°
0,6 g.

Analizis: $C_{30}H_{25}O_6N$ összegképletre.

számított: C 72,7 %, H 5,05 %, N 2,85 %.

talált: C 72,95 %, H 5,05 %, N 3,0 %.

4./ N $\rightarrow$ O acilvándorlási kísérlet.

0,247 g tribenzoilklorbazilt 3 ml abszolút dioxánban oldunk és 0,86 ml 5,85 n dioxános sósavat adunk hozzá /10 mol/. 24 órás szobahőmérsékleten való állás után az oldatot vákuumban bepárolva a változatlan kiindulási anyagot nyerjük vissza.

Analizis: $C_{17}H_{19}O_3N$ összegképletre.

számított: N 4,9 %.

talált: N 5,1 %.

5./ 4-metoxi-N,O-dibenzoil-dl-nor-efedrin.

3,5 g bázist 100 ml vízmentes piridinben oldunk és 6,75 g benzoilklorid hozzáadásával acilezünk. 24 órai állás után a vákuumban bepárolt anyagot alkoholból átkristályosítva 1,2 g Op. 172° anyaghoz jutunk.

Analizis: $C_{24}H_{23}O_4N$ összegképletre.

számított: C 73,9 %, H 5,9 %, N 3,6 %.

talált: C 73,9 %, H 5,65 %, N 3,8 %.

6./ 4-metoxi-N-benzoil-O-acetil-dl-nor-efedrin.

35 g monobenzoil terméket 500 ml absz. piridinben oldunk és 30 g ecetsavanhydridet adunk hozzá. 24 órát szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A bepárlási terméket benzol-petroléterből átkristályosítva 33 g acetyl származékhoz jutunk. Op. 105° .

Analizis: $C_{19}H_{21}O_4N$ összegképletre

számított: C 69,4 %, H 6,7 %, N 4,3 %.

talált: C 69,75 %, H 6,35 %, N 4,5 %.

7./ 4-metoxi-3-nitro-N-benzoil-O-acetil-dl-nor-efedrin.

20 g acetilterméket állandó keverés közben 60 ml

salétromsav /D-1,52/ és 12 ml víz elegyéhez hozzáadunk. 30 perces keverés után 300 g jeget adunk hozzá. A ragacsos nyersterméket vizes alkoholból átkristályosítva 14 g tiszta anyaghoz jutunk. Op. 133°.

Analízis: $C_{10}H_{29}O_6N_2$ összegképletre

számított: C 61,25 %, H 5,4 %, N 7,55 %.

talált: C 61,2 %, H 5,2 %, N 7,9 %.

8./ 4-metoxi-3-amino-N-benzoil-O-acetil-dl-nor-efedrin.

24 g nitrovegyületet 300 ml absz. alkoholban feloldunk. 25 ml. 3 n sósavas alkoholt adunk hozzá és 3 g Pd-csontszén mellett hidráljuk. 4,3 l. hidrogén felvétele után /számított 4,9 l./ az oldatot a katalizátortól megszűrjük és vákuumban bepároljuk. Amorf hidroklorid marad vissza, melyet tízszeres térfogatú vízben feloldunk és 20 %-os ammónia oldattal alkálikusra állítunk. Ilyen módon 14 g nyers aminotermékhez jutunk, amelyet vizes metanolból átkristályosítunk.

Analízis: $C_{19}H_{22}O_4N_2$ összegképletre.

számított: N 8,2 %.

talált: N 8,1 %.

9./ p-nitrobenzoil származék.

1 g amorf hidrokloridot 15 ml vízben oldunk és 1 g p-nitrobenzoilkloridot és kevés nátriumhidrokarbonát oldatot adunk hozzá keverés közben. A kiváló anyagot leszűrve és benzolból átkristályosítva sárga prizmákat nyerünk.

Analízis: $C_{24}H_{23}O_6N_3$ összegképletre

számított: N 9,35 %.

talált: N 9,40 %.

10./ Kísérletek az aminnak megfelelő fenolszármazékká való átalakítására.

a/ 5 g hidrokloridot 50 ml vízben feloldunk és egy-

más után 29 ml. 1 normál HCl és 9 ml 10 %-os nátrium-hidrid^{ox} oldatot csepegtetünk hozzá. A diazoniumklorid oldathoz lassu csepegtetéssel 80 ml dioxánt adunk. 1 órát szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd vízfürdőn lassan felmelegítjük mindaddig, amig nitrogénfejlődést már nem észlelünk. Bepárolva a dioxános oldatot egy amorf termék válik ki, amelyet kloroformban felvéve és etilacetátot hozzáadva kristályosan szét-esik. Alkohol-etilacetátból átkristályosítva kevés klórtartalmu lugoldékony termékhez jutunk. $Op. 212^{\circ}$. Az analízis a 4-metoxi-3-klór származékra mutat.

Analízis: $C_{19}H_{20}O_4NCl$ összegképletre

számított: C 63,15 %, H 6,1 %, N 4,0 %, Cl 8,7 %, OCH_3 9,3 %.

talált: C 63,2 %, H 5,6 %, N 3,9 %, Cl 9,05 %, OCH_3 8,6 %.

A diazonium-kloridból semmiféle körülmények között nem sikerült jól definiálható fenol termékhez eljutni.

b/ Diazonium-boroflorid.

2 g aminsót, 15 ml víz és 10,2 ml koncentrált só-savban feloldunk. 3,6 ml 10 %-os nátriumnitrit oldattal diazotáljuk. Megszűrve az oldatot BALZ-SCHIEFMAN eljárása szerint 11 ml koncentrált HF és 2,6 gr bórsavból készített HBF_4 oldatot csepegtetünk hozzá. A nyert elegyet bepárolva először anorganikus só, majd kristályos diazonium só válik ki, melyet aceton-benzolból átkristályosítva 0,3 g 150° -on bomlás közben olvadó anyaghoz jutunk.

Analízis: $C_{19}H_{20}O_4N_3BF_4$ összegképletre

számított: C 51,2 %, H 4,5 %, N 10,05 %.

talált: C 51,6 %, H 5,0 %, N 10,8 %.

Ezt a sót szintén nem tudtuk semilyen körülmények között a megfelelő fenol illetőleg metoxi származékká átalakítani. Elfőzéssel szemben rendkívül stabilnak mutatkozott.

c/ 3,2 g aminbázist 25 ml jégecetben feloldunk és 0,62 gr n-butilnitrittel diazotáljuk. A diazoniumsó keletkezését α -naphtol próbálva ellenőrizzük. Az oldat több órás vízzel való melegítés után is még mindig pozitív kopulációs reakciót mutat. 50 ml dioxánt hozzáadva kb fél órás melegítés után a nitrogén fejlődés megszűnik, és α -naphtol próbával sem észlelhető már kopulációs reakció. A visszamaradt 1,24 g vákuumbepárlási terméket nem tudtuk átkristályosítani. 10 ml n sósavval az anyag vízfürdőn való melegítés közben oldatba megy. Bepárolva a sósavas oldatot cisz-1,4-metoxifenil-2-amino-propanol-hidrokloridot nyertünk, a diazoniumsó redukтив elbomlását észleltük, az acilamino származék WALDEN-inverzió közben. Op. 228-230°.

Analízis: $C_{10}H_{16}O_2NCl$ összegképletre

számított: C 55,15 %, H 7,4 %, N 6,5 %.

talált: C 54,7 %, H 7,25 %, N 6,6 %.

d/ 4,2 g aminbázist 50 ml 4 % kénsavban feloldunk és 4,1 ml. 10 %-os nátriumhidrid oldattal diazotálunk. A keletkezett diazoniumsó oldatának elfőzése ugyancsak 50 ml dioxán hozzáadásával sikerült heves nitrogénfejlődés közben. A szulfátionok eltávolítására 1 órát főlős báriumkarbonát szuszpenzióval rázógépen ráztunk és a dioxános vizes oldatot vákuumban bepároltuk. A maradékot nem sikerült átkristályosítani, többszöri hoch-vákuum desztillációval sem tudtunk tiszta anyaghoz eljutni. Végül itt is sósavas hidrolízisnek vetettük alá végtermékünket. Ennek során azt tapasztaltuk, hogy a diazonium sónak a megfelelő fenollá való átalakítása itt sem sikerült.

11./ 4-acetoxi-N,O-diacetil-dl-nor-efedrin.

6,8 g 4-oxi-nor-efedrin 100 ml vizmentes piridines oldatához keverés közben 23,4 g ecetsavanhidridet adunk. 12 óráig állni hagyjuk, majd vákuumban bepárol-

juk, a maradékot kloroformban felvesszük és vízzel átmossuk. Az oldószert bepároljuk és a maradékot dioxán-petroléterből átkristályosítjuk. 8,4 g Op. 127° anyaghoz jutunk.

Analízis: $C_{15}H_{19}O_5N$ összegképletre

számított: C 61,3 %, H 6,24 %, N 5,18 %.

talált: C 61,3 %, H 6,5 %, N 4,8 %.

12./ 4-benzoiloxi-N-benzoil-dl-nor-efedrin.

10 g hidrokloridot 21 ml benzol és azonos térfogatu benzoilklorid hozzáadásával SCHOTTEN-BAUMANN szerint benzoilezünk. A kivált anyagot benzolból átkristályosítva 12 g tiszta terméket kapunk Op. 172°.

Analízis: $C_{23}H_{21}O_4N$ összegképletre

számított: C 73,6 %, H 5,6 %, N 3,7 %.

talált: C 73,8 %, H 5,5 %, N 3,7 %.

13./ A triacetil származék nitrálása.

1/ 1,5 g triacetátot jég-hűtés és keverés közben 15 perc alatt 5 ml koncentrált salétromsav és 5 ml koncentrált kénsavból készült nitrálóelegyhez adunk. A hőmérsékletet +10° alatt tartjuk, majd lassan szobahőmérsékletre hagyjuk emelkedni. 80 g jeget adunk az elegyhez. A kiváló reakcióterméket kétszer 50 ml kloroformmal extraháljuk a kloroformos oldatot megszárítjuk és vákuumban 40 ml-re bepároljuk. 10 ml petroléter hozzáadásakor 1,4 g 164-165°-on olvadó sárga tús anyag kristályosodik ki, melynek az analízise dezacetilezett dinitrotermékre mutat.

Analízis: $C_{13}H_{15}O_8N_3$ összegképletre

számított: C 45,8 %, H 4,4 %, N 12,3 %.

talált: C 46,15 %, H 4,55 %, N 12,0 %.

Szelidebb körülmények között sikerült ugyan meggátolni a hidrolízist, de így is csak dinitro származék-

hoz jutottunk el.

2/ 1,5 g triacetátot jég-hűtés közben 10 ml salétromsav /D=1,5/ 10 ml ecetsavanhidrides oldatához adagoltunk és 2 napig jég-szekrényben állni hagytuk. Jeget adva a reakcióelegyhez kloroformmal estraháljuk, a kloroformos oldatot bikarbonát oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk, amikor is szintelen olajat nyerünk, amelyet 10 ml etilacetát és 10 ml petroléter elegyből átkristályosítva sárga 3-nitro-4-acetoxi-N-acetil-dl-nor-efedrinhez jutunk. Op. 127-128°.

Analízis: $C_{13}H_{16}O_6N_2$ összegképletre

számított: C 52,7 %, H 5,4 %, N 9,5 %.

talált: C 52,7 %, H 5,5 %, N 9,3 %.

14./ 3-nitro-4-oxi-N-benzoil-dl-nor-efedrin.

3 g N-benzoil-4-oxi-nor-efedrint jég-hűtés és mechanikus keverés közben 12 ml salétromsavhoz /D=1,52/ adunk. Eltávolítva a só-jégkeveréket rövid ideig a reakcióelegyet szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd 100 gr jeget adunk hozzá. A kivált kristályokat 100 ml 50 %-os alkoholból átkristályosítjuk. 2,5 g Op. 171° anyaghoz jutunk, amely alkáliák hatására nitrofenolokra jellemzően vörösre színeződik.

Analízis: $C_{16}H_{16}O_5N_2$ összegképletre

számított: C 60,30 %, H 5,05 %, N 8,85 %.

talált: C 60,35 %, H 5,50 %, N 8,75 %.

15./ 3-amino-4-oxi-dl-nor-efedrin-mono-benzoát.

Az előbbi nitroszármazék 2,4 g-ját 120 ml alkoholban feloldjuk. 3,5 ml 3,7 n sósavas alkoholt adunk hozzá és 2 g Pd-csontszén mellett hidráljuk. A vízben jól oldódó hidrokloridot minden további tisztítás nélkül diazotáljuk.

16./ 3,4-dioxi-N-benzoil-dl-nor-efedrin.

Az előző kísérletnél kapott aminsót 80 ml vízben feloldjuk és 15 ml n sósavat adunk hozzá, majd 0°-on 0,5 g nátriumnitrit 5 ml-es vizes oldatával diazotáljuk. A diazoniumsó keletkezése néhány perc leforgása alatt lejátszódik. Ezután az elegyet vízfürdőn a nitrogéngáz fejlődésének megszűntéig melegítjük. Közben vörös massa válik ki, amely állás közben megszilárdul és 180-190° között bonlás közben megolvad. Az így kapott nyersterméket tribenzoilszármazéka formájában próbáltuk meg identifikálni. Az 1,4 g nyersterméket 15 ml piridinben feloldjuk, 2 ml benzoilkloridot adunk hozzá és a keveréket 15 percig vízfürdőn melegítjük. További 24 órát szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A vákuum-maradékot szűrőre vesszük és a szűrőn n sósav és n nátriumhidroxiddal, majd vízzel az idegen anyagoktól ki-mossuk. 60 ml etanol és 10 ml vízből átkristályosítva 161°-on olvadó tiszta terméket nyerünk, amely olvadáspontdepressziót az autentikus tribenzoilkorbazillal nem adott.

III. A SZFINGOZIN ASZIMMETRIÁS SZÉNATOMJAI KONFIGURÁCIÓMEGHATÁROZÁSÁRA VÉGZETT KISÉRLETEK.

1./ Szfingolipidek izolálása.

Kísérleteink során a marhaagy- és gerincevelőt külön-külön dolgoztuk fel CARTER és munkatársai által kidolgozott elvi uton haladva azzal a különbséggel, hogy egyrészt az acetonos és éteres kezeléssel nyert extraktumokat is feldolgoztuk, másrészt a kefalinak, lecitinek és egyéb gliceridek eltávolítását éter helyett benzines extrakcióval végeztük.

a/ Az agyszövet előkészítése: A friss marhaagy- és gerincevelőt, mely 10 óra hosszánál nem állt tovább az állat megölésétől számítva, külön-külön folyóvízzel mosva megtisztítjuk, majd a velőhüvelytől megfosztjuk. A csaknem hófehér idegszövetet sulyával azonos térfogatú acetonnal átöblítjük, hogy a mosásánál hozzatapadt vizet eltávolítsuk és a szövet mechanikai felapritását megkönnyítsük. Ezt követően elektromos darálóval homogén péppé alakítjuk.

b/ Az agyszövet extrahálása: 5 x 10 kg fenti módon előkészített idegszövetet 2 ízben 5x10 l acetonnal kikeverjük, majd 5-6 órai szobahőmérsékleten végzett extrakció után az anyagot dobcentrifugán lecentrifugáljuk. /I. acetonos anyalug/ A víz főtömegétől megszabadított szövetet 25-28°-on 4 ízben 5x10 l acetonnal kikeverjük; az egyes acetonos extrakciók után az oldószert dobcentrifugán választottuk el az anyagtól. Különösen az agyszövet köti erősen az oldószert. /II. acetonos anyalug/.

Az egyesített fenti 5 extraktum termékét 15 l káliumkarbonáton vízmentesített acetonnal 15-20 percig gőzfürdőn forrásban tartjuk, az idegszövethez erősen

tapadó koleszterin teljes kioldása céljából /III. acetonos anyalug/. Az oldószer dekantálása, majd centrifugálása után 9-11 kg rostos szerkezetű, világosdrapp anyag nyerhető. Az egyes acetonos extraktok centrifugálása nélkül az anyag jelentős mennyiségű vizet köt meg és a következő ligonios extrakció nem oldja ki a szfingolipidek feldolgozásánál erősen zavaró glicerideket és glicerinvázis foszfolipideket.

Az I. acetonos anyalug nagy víztartalma miatt nem tartalmaz feldolgozás szempontjából jelentős mennyiségű koleszterint. A II. és III. acetonos anyalugot /55-60° gőztölcséren 10-12 l térfogatra koncentrálnak, majd 0°-ra hűtjük. A lombik oldalára kivált, zsirokkal szennyezett koleszterinről az oldószert dekantáljuk és az I. acetonos anyaluggal egyesítve, először WIDMER-feltét alkalmazásával frakcionáljuk, majd az ily módon regenerált, néhány % víztartalmu acetont felhasználhatjuk újabb idegszövetmennyiség első extrakciójára. A fenti módon nyert nyers koleszterint alkoholból átkristályosítjuk /450-500 g; Op. 143-145°/.

Az acetonnal vízmentesített anyagot 8 ízben 6-6 l. ligroinnal /Fp. 70-90°/ 25-30 percig gőztölcséren extraháljuk. Éter alkalmazása esetén az anyag megduzzad és az oldószert igen erősen köti; ezért nem tökéletes egyrészt a zsirok extrahálása, másrészt az esetenkénti centrifugálással jelentős az éter veszteség. Az éteres extrakció hátránya továbbá, hogy jelentős mennyiségű szfingamidil-foszfokolint és galaktozido-szfingamidot old ki a gliceridekkel együtt.

A ligroinnal extrahált anyagot vakuumszáritószekrényben szilárd paraffin fölött 4 órán át szobahőmérsékleten száritjuk. Ha az oldószერmentesítést levegőn, nyitott térben végezzük, az agyvelőből nyert anyag megbarnul,

szfingozintartalma jelentősen csökken; a dihidroszfingozin mennyiségében nem észleltünk lényeges változást. A gerincevelő szolgáltatta termék a levegő oxigénjével szemben kevésbé érzékeny.

Az oldószermentesített agy- és gerincevelő szövetet CARTER és munkatársainak leírása szerint 4 ízben, az anyag súlyának megfelelő ötszörös mennyiségű forró 96 %-os etanollal extraháljuk. Termelés: 2600-2780 g szfingolipid a gerincevelőből, 1800-2100 g az agyvelőből.

Analízis: C 72,4 %, H 11,1 %, N 1,5 %, P 0,6 %
/gerincevelőből/

C 65,18 %, H 10,82 %, N 2,42 %, P 2,06 %
/agyvelőből/

2./ Triacetilszfingozin.

KLENK és CARTER eljárását követve az átkristályosítatlan szfingolipidek metanol-kénsavas hidrolízisét végeztük el. E kísérletek során megállapítottuk, hogy ha az előbbieken módosított oldószeres eljárást alkalmazzuk, a glicerideket és a koleszterint kioldjuk a szfingolipidek mellől, a kristályosítatlan anyag jó eredménnyel hidrolizálható, nem lép fel a CARTER és munkatársai által leírt gyantásodás.

A zsírsavakat és zsírsavésztereket egyrészt szűrővel, másrészt petroléteres extrakcióval távolítottuk el a hidrolíziselegeből, melyet a későbbiek során feldolgoztunk.

E módszerrel 300 g gerinceszfingolipidből 65-70 g, az agyszfingolipidből 55-60 g nyers, amorf szfingozin bázist nyertünk, melynek vízmentesítését benzol-alkoholos desztillációval végeztük. Tisztítás céljából alkoholos kénsavval neutrális szulfáttá alakítottuk, majd az utóbbit 150x-es mennyiségű metanolból kristályosítottuk.

Az elporított szulfátot éteres n nátriumhidroxidos heterogén fázisban bázissá alakítottuk.

Az ily módon tisztított bázisból 30 g-ot oldunk 150 ml absz. piridinben enyhe melegítés közben, majd 0°-ra hűtve 150 ml ecetsavanhidridet adunk hozzá. A reakcióelegy hőmérséklete néhány perc alatt csaknem forrpontig emelkedik. 0°-on 24 óráig állni hagyjuk. A kristályosan kivált triacetilszfingozint szivatas közben szűrjük, a szűrőn 50 ml 0°-os acetonnal mosuk, majd 300 ml. acetonból átkristályosítjuk. Hófehér, csillogó tük. Termelés: 24,5 g; Op. 101,5-103°, egyezően az irodalomban megadott 2 lépésben történő módszerrel készített értékkel.

$$[\alpha]_D^{20} = 11,8^\circ / 0,1 \text{ g; } 10 \text{ ml kloroformban/}$$

Analizis: $C_{24}H_{43}O_5N$ összegképletre

számított: C 67,71 %, H 10,19 %, N 3,29 % /425,35/

talált: C 68,20 %, H 10,12 %, N 3,28 %.

A két lépésben végzett acetilezés első fázisában az N-acetil-szfingozint sikerült kristályosan elkülöníteni, melyet a szulfáton át tisztított szfingozinbázis éteres-ecetsavanhidrides SCHOTTEN-BAUMANN-féle acetilezésnél más szerzők amorf anyagként jellemeztek. Az acetilezési éteres reakcióelegyet nátriumkarbonát oldattal, majd vízzel semlegesre mossuk és az oldatot szárítás nélkül szobahőmérsékleten vákuumban bepároljuk. A közben kiváló fehér prizmás kristályokat szivatas közben leszűrjük és emüveletet megismételve 63-65°-on olvadó tiszta terméket nyerünk, termelés: 30 g bázisból 18,5 g monoacetyl termék.

$$[\alpha]_D^{20} = - 5,4^\circ / c = 2; \text{ kloroformban/}.$$

3./ Szfingozin bázis újraacetilezése.

2 g triacetilszfingozint 6 órán át 100 ml n meta-nolos kálium-hidroxiddal visszafolyáson forrásban tartunk, amikor a fent ismertetett feldolgozási módszert alkalmazva 1,2 g 60-78°-on olvadó nyers szfingozin bázist nyerünk. 2 ml vizmentes piridin és 2 ml ecetsavanhidrid elegyében oldjuk, majd 0°-on, 1 napi állás után a kivált kristályokat szivatas közben szűrjük és néhány ml 0°-os acetonnal mossuk, végül 2 ml acetontól átkristályosítjuk. Termelés: 1.1 g; Op. 100-102° a kiindulási triacetyl-szfingozinnal keverési Op. csökkenés nem észlelhető.

Szfingozinszármazékok ozonbontása.

A szfingozinszármazékok ozonbontása előtt tanulmányoztuk a könnyebben hozzáférhető allil-vegyületek ozonbontását. Az N-acetyl- és N-benzoil-allylamin esetében megállapítottuk a bontáshoz szükséges optimális ozonkoncentrációt, az átvezetett gázáram sebességét, a legmegfelelőbb oldószert és a feldolgozás körülményeit.

4./ Allilacetat ozonbontása.

10 g allilacetátból 5-10 %-os absz. kloroformos oldatot készítünk, majd -10 és -15°-os hőmérsékleti intervallumban 2-3 %-os ozontartalmu oxigént vezetünk át rajta 2,5-3,5 órán át. Az oldószert 25-30°-os vízfürdőn vákuumban ledesztilláljuk és a maradékhoz 100 ml vizet adunk és 1 órán át forrásban tartjuk. Utána a vizet és a keletkező formaldehidet, végül az acetyl-glikolaldehidet desztilláljuk. Az utóbbi anyagból víz-es közegben szemikarbazid hidrokloriddal a megfelelő szemikarbazont készítjük el, melyet alkoholból kristályosítunk. Op. 164°.

Analízis: $C_5H_9O_3N_3$ összegképletre

számított: C 37,73 %, H 5,70 %, N 26,41 %

talált: C 37,48 %, H 5,89 %, N 25,70 %.

5./ p-nitrobenzoil-allilamin- ozonbontása.

10 g p-nitrobenzoil-allilamint 100 ml absz.kloroformban oldva 2-3 %-os ozontartalmu oxigént vezetünk át rajta 15 percig szobahőn, további 45 percig -10 és -15° közötti hőmérsékleten. Az ozonid közben kiválik és az edény aljára rakodik. A kloroformos részt dekantáljuk, majd oldószermentesre pároljuk és az egyesített maradékokat 50 ml vízzel 1 órán át forraljuk, végül vízmentesre pároljuk. 10,2 g amorf anyagot nyerünk, amelyet a használatos oldószerekből nem lehet kristályosítani. Az anyag a FEHLING-oldatot erősen redukálja.

A fenti termékből 6 g-ot 6 g 2,4-dinitrophenilhidrazinnal forró jégecetes oldatban átalakítottuk 2,4-dinitrofenilhidrazonná. Termelés: 3,1 g. Op.215°. /bomlás közben/ Az anyag rendkívül rosszul oldódik a legtöbb szerves oldószerben.

Analízis: $C_{15}H_{12}O_7N_6$ -re összegképletre

számított: C 46,39 %, H 3,12 %, N 21,64 %

talált: C 46,12 %, H 3,4 %, N 20.94 %.

6./ Allilbenzoát ozonbontása.

16 g /0,1 Mol/ allil-benzoatot 100 ml absz.kloroformos oldatban a fenti módon ozonizálunk. A kloroformos oldat bepárlása után az ozonidot 100 ml vízzel 100°-on elbontjuk. A vizes reakcióelegy alsó fázisát alkotó olajat éterrel extraháljuk, vízmentes kalciumkloridon szárítjuk, majd oldószermentesre pároljuk. Atmoszférikus nyomáson 250-255° között forró 9,35 g halvány-sárga olajat nyerünk, amely gyorsan megdermed.

Ebből az anyagból 2,5 g-ot 20 ml alkoholban ol-

dunk és 1 g semicarbazid-klorhidrátot adunk hozzá. 10 percig tartó forralás után szűrjük. 1,4 g fehér kristályos termék nyerhető, melyet alkoholból kristályosítunk. Op. 204°.

Analízis: $C_{10}H_{11}O_3N_3$ összegképletre

számított: N 19,00 %.

talált: N 18,70 %.

7./ Triacetilszfingozin ozonbontása.

6 g triacetilszfingozint enyhe melegítés közben oldunk egy 150 ml térfogatu henger alakú normálcsiszolatós lombikban 100 ml gondosan, frissen tisztított kloroformban. /Foszfén tartalmu kloroform esetén a bontástermékeket csak igen rossz termeléssel lehet elkülöníteni./ Szobahőmérsékleten 5 % ozontartalmu oxigéngázt vezetünk át az oldatot számlálható buborékok alakjában /0,6 mm átmérőjű gázbevezető csővön át/. 15-20 perc múlva megindul az edény falára az ozonid kiválása átlátszó viszkózus olaj alakjában. Az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk; a visszamaradó opálos, nehezen mozgó olajat 100 ml vízzel 50 percen át 100°-on melegítjük gyakori rázogatózás közben. Halványsárga olaj különül el a heterogén rendszer felső fázisában, amely aldehidekre jellemző szaga és jégbe hűtve megdermed. A fizes fázist dekantáljuk, az olajos részt néhány ml vízzel átöblítjük és vákuumexikkátorban megszáritjuk. 4,0 g fehér amorf zsirszerű anyagot nyerünk. Utóbbit 90 ml petroléterben /Fp. 40-70°/ oldjuk; 10 perc forralás után az anyag nagyrésze feloldódik. Utána szűrjük és 0°-on állni hagyjuk. Néhány óra múlva szintelen tús kristályok válnak ki; szivatással szűrjük, a szűrőn néhány ml hideg petroléterrel átmossuk. 0,6 g, Op. 51-52°. Autentikus tetradekansavval nem ad olvadáspontdepressziót.

A petroléteres oldatot vákuumban bepároljuk. A maradék halványsárga olaj hidegen redukálja a FEHLING-oldatot. 20 ml jégecetben oldjuk és 3 g 2,4-dinitrofenilhidrazint adunk hozzá, majd néhány percre 100°-os vízfürdőn melegítjük. Utána vákuumban bepároljuk és a maradékot 40 ml etanolból átkristályosítjuk. 0,7 g narancssárga kristályos anyagot nyerünk, amely a miristaldehid 2,4-dinitrofenilhidrazonja. Op. 106-107°.

Analízis: $C_{20}H_{32}O_4N_4$ összegképletre

számított: C 61,20 %, H 8,22 %, N 14,27 %.

talált: C 61,07 %, H 8,18 %, N 14,80 %.

A triacetilszfingozin egy másik 6 g-os mennyiségének ozonbontási kísérletéből nyert lipofilfrakciót oldjuk 50 ml etanol és 4,5 ml 2 n nátriumhidroxid elegyében, majd erélyes mehanikus keverés közben hozzáadunk 3,7 g S-benzil-izotiuonium-kloridot 50 ml etanolban oldva. Fehér kristályos anyag különül el /2,15 g/, ezt szűrjük és 50 ml etanolból átkristályosítjuk. Ismételt átkristályosítással az Op. értéke 138°-ra emelkedik.

Analízis: $C_{22}H_{38}O_2N_2S$ összegképletre

számított: C 66,95 %, H 9,72 %, N 7,10 %.

talált: C 66,67 %, H 9,74 %, N 6,81 %.

Az ozonid elbontásánál nyert FEHLING-oldatot hidegen redukáló vizes oldatot, melynek P_H -ja 1-1.5, csontoszenes derítés után vákuumban 50°-os vízfürdőbe merítve bepároljuk. A víz nyomait 2x30 ml absz. alkohol-benzol 1:1 arányu elegyével való bepárlás útján üzzük el. A visszamaradó, átlátszó, barna, nehezen mozgó olajat /2,28 g/ 10 ml vízmentes piridinben oldjuk, majd 2 ml ecetsavanhidridet adunk hozzá 50°-on.

A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át állni hagyjuk, majd oldószermentesre pároljuk. Az oldószer nyomainak eltávolítása céljából 10 ml absz. etanollal, majd 10 ml absz. benzollal vákuumban bepároljuk. A visszamaradó átlátszó, barna olajat vákuumexikkátorban állni hagyjuk mindaddig /cc.kénsav és szilárd kaliumhidroxid felett/, amíg a piridin és ecetsav szaga meg nem szűnik. A maradék olaj sulya 3,38 g, mely valamivel gyengébben oldódik vízben, mint acetilezés előtt. A FEHLING-oldatot hidegen redukálja. 100 ml kloroformban oldjuk, 10 ml 5 %-os szódaoldattal, végül 10 ml 1 n vizes sósavval kirázzuk. A kloroformos oldatot 10 g vízmentes nátriumsulfáton szárítjuk, végül az oldószert vákuumban desztilláljuk. 0,52 g barna szirupot s nyerünk, melynek analitikai adatai egyeznek a várt α, δ -diacetoxi- β -acetamido-butiraldehid számított értékeivel. Az anyag 10^{-4} Hg mm-nél bomlás közben desztillál.

Analízis: $C_{10}H_{15}O_6N$ -re, összegképletre

számított: C 49,80 %, H 6,16 %, N 5,71 %.

talált: C 50,19 %, H 6,65 %, N 5,74 %.

8./ α, δ -diacetoxi- β -acetamido-butiraldehid-dinitrofe-
filoszazon.

A fenti uton nyert szirupot 4 ml jégecetben oldva 1 g 2,4-dinitrofenilhidrazonnal egyesítjük, melyet előzőleg 8 ml jégecetben oldottunk. A reakcióelegyet 30 percen át 100° -on tartjuk, majd szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, végül csökkentett nyomáson oldószermentesre pároljuk. A maradékot forró vízzel extraháljuk /5x30 ml/ és a visszamaradó vörösbarna, megdermedő olajat 10 ml etanolban oldjuk, csontszénnel derítjük és szobahőmérsékletre hűtjük. A dinitrofenilhidrazin

és oszazon keverékét szűrjük, az alkoholos oldatot bepároljuk és a maradékot 50 %-os vizes alkoholból kristályosítjuk. Narancssárga kristályok alakjában válik ki az oszazon, mely 175-178° között bomlás közben olvad. További kristályosítással az anyag nem tisztítható. Az analízis értékei alapján 1,2-dioxo-3-acetamido-4-acetoxibutan-/2,4-dinitrofenil/-oszazon.

Analízis: $C_{20}H_{19}O_{11}N_9$ összegképletre

számított: C 42,78 %, H 3,41 %, N 22,46 %.

talált: C 42,73 %, H 3,62 %, N 22,46 %.

9./ Az α -dioxi- β -aminovajsavlakton-hidroklorid izolálása.

a/ Vizes-sósavas-módszerrel:

Az ozonbontás hidrofíl fázisának feldolgozásánál nyert nátriumkarbonátos és 1 n sósavas extraktumokat 2 n sósavval megsavanyítjuk és szárazra pároljuk. A visszamaradó barna, amorf anyagot 3x350 ml absz. etanollal extraháljuk. Az egyesített etanolos oldatokat oldószermentesítés után 10 %-os vizes sósavval porcellán tálban szárazra pároljuk. Az anyag egy része kristályosan marad vissza. 10 ml absz. etanollal kioldjuk a kristályok mellől a szennyező barna, gyanús anyagot és szivtatás közben szűrjük és hideg alkoholban nem oldódó drappos kristályport 50 ml forró etanolban oldjuk, csontszénnel derítjük, majd 50 ml absz. étert adunk hozzá. Rövidesen megindul az anyag kiválása, szintelen prizmás kristályok alakjában. Termelés: 0.3 g. Op. 218-220° bomlás közben. Az anyag vízben jól, a legtöbb szerves oldószerben hidegen igen rosszul, forrón gyengén oldódik. Éter, petroléter, benzol nem oldja. A FEHLING-oldatot nem redukálja, a ninhidrin-próba negatív.

$$[\alpha]_D^{20} = + 47.2^\circ /c = 0,554; \text{ vizben/}$$

Analízis: $C_4H_8O_3NCl$ -összegképletre

számított: C 31,29 %, H 5,25 %, N 9,13 % Cl^- 23,09 %.

talált: C 31,56 %, H 5,39 %, N 8,95 % Cl^- 22,9 %.

b/ Vizmentes közegben etilmercaptan és hidrogénklorid jelenlétében.

6 g triacetilszfingozin ozonbontásából nyert hidrofil frakciót csontszénesez derítés után vizmentesre pároljuk /a végén etanol-benzol eleggyel/. A visszamaradó opálos, viszkózus olajat 15 ml forró absz. dioxanban oldjuk, majd egy 150 ml térfogatu bombacsőbe forrasztjuk 8 ml etilmercaptannal és 6 ml absz. 6 n dioxanos sósavval együtt. A dioxanos sósav hatására a bombacső alján narancssárga olajréteg különül el. A reakcióelegyet 4-5 napig szobahőmérsékleten rázógépen rázatjuk. A kivált olaj viszkozitása a reakció során egyre nő. Két nap eltelte után megindul a cső falára tapadt olajból szintelen, prizmaalaku kristályok kiválása, melynek szaporodása 4-5 nap alatt befejeződik. A dioxanos-etilmercaptanos oldatot dekantáljuk az olajkristály fázisról, az utóbbit néhány ml hideg absz. etanollal szűrőre visszük. 0,2136 g kristályos anyagot nyerünk, amelyet 40 ml forró absz. alkoholból átkristályosítva 0,105 g, 219-221°-on bomlás közben olvadó prizmákat kapunk. Az alkoholos anyag bepárlásával további 0,0382 g hasonló olvadáspontu anyag nyerhető. Keverési olvadáspont az a/ fejezetben leírt termékkel: 219-221°. A specifikus forgatási érték is a fentivel azonos.

Metilmercaptannal a fenti reakció kb. ugyanilyen termelési hatásfokkal valósítható meg.

A dioxan-etilmercaptanos oldat feldolgozása.

A fenti reakciónál nyert dioxan-ethylmercaptanos oldatot vákuumban oldószermentesre pároljuk. A sósav nyomait absz. etanollal történő bepárlással távolítjuk el, közben csontszénnel derítjük. Narancssárga átlátszó szirupot nyerünk, amely forrón sem redukálja a FEHLING oldatot. Nitroprussid nátriummal intenzív kénreakciót mutat. /A N analízis értéke 5,34 %./ 50 ml 70 %-os etanol vizes oldatával és 14 g semlegesre mosott RANEY-Ni-vel visszafolyáson forraljuk 5 órán át, az etilmercaptan szagának megszűnéséig. A visszamaradó viztisza oldatot vákuumban oldószermentesítjük. 1,63 g halványsárga, vízben jól oldódó szirup marad vissza, amely a FEHLING-oldatot forrón sem redukálja. A nitroprussid nátriumos kénpróba is negatív. 10^{-3} Hg mm-es nyomásnál 160-170° között desztillál. Az analízis adatai alapján /C 47,9 %, H 9,83 %, N 7,0 %/ valószínűleg különböző mértékben acetilezett amino-butandiol keverék.

c/ Feldolgozás nátriumborohidrides redukcióval.

5 g triacetilszfingozin ozonbontása során nyert hidrophil frakciót 15 ml vízben oldjuk, majd keverés és jéghűtés közben 1 g nátriumborohidridet adagolunk hozzá részletekben, kb. 45 perc alatt. Utána 1 órán át keverjük és szobahőmérsékleten 4 órán keresztül állni hagyjuk. Az oldat forrón sem redukálja a FEHLING oldatot. A reakcióelegyet 5 n absz. alkoholos hidrogénkloriddal megsavanyítjuk és 100°-os vízfürdőn 10 percig melegítjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 100 ml forró absz. etanollal extraháljuk, csontszénnel derítjük, majd csökkentett nyomáson oldószermentesre pároljuk. A maradék súlya 1.1 g, átlátszó, barna olaj. Egy napi állás után 0.056 g, 218-220°-on olvadó α,γ -dioxi- β -aminovajsavlakton-hidroklorid kristályosodik ki, melyet szűréssel távolítunk el. A maradék 10 ml-es absz. alkoholos oldatát 4-5 ml térfo-

getra pároljuk. A kivált kristályokat szűrjük és alkoholból átkristályosítjuk. $Op. 122-123^{\circ}$, gázfejlődés közben. Bortartalmu anyag, erősen higroszkópos, amely az analízis adatai alapján valószínűleg a 2-amino-1,3,4-butantriol bórsavas komplex sója.

Analízis: $C_4H_{13}O_9NB_2$ összegképletre

számított: C 20,2 %, H 5,38 %.

talált: C 20,34 %, H 5,27 %.

10./ Szfingozin-ozonid feldolgozása serinre.

3 g triacetilszfingozint a fent leírt módon ozonizálunk. A kloroformnak vákuumban történő ledesztillálása után a visszamaradó opalizáló, nehezenmozgó olajat 50 ml 30 %-os hidrogénhiperoxiddal bontjuk el. Vízfürdőn lassan, gyakori rázogatózás közben 75° -ig melegítjük, amikor erős széndioxid fejlődés indul meg. 30 percen át $80-90^{\circ}$ -os vízfürdőn tartjuk, majd 0° -ra hűtjük. A megdermedő felső fázist alkotó lipoidréteget eltávolítjuk a vizes oldatról, majd az utóbbit csontszénesez derítés után 50° -os vízfürdőről vákuumban bepároljuk. 1.5 g átlátszó olajat nyerünk, amely a FEHLING-oldatot gyengén redukálja. 25 ml 3 n vizes sósavval 1 héten át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd vákuumban bepároljuk, végül alkoholos benzollal vízmentesítjük. A maradékot 10 ml absz. alkoholban oldjuk, melyből állás közben 0,04 g $218-220^{\circ}$ -on olvadó α, γ -dioxi- β -aminovajsavlakton-hidroklorid kristályosodik ki. Az oldat bepárlása után 0,54 g szilárd hab marad vissza, melyet alkohollal a fenti módon extrahálunk.

$$[\alpha]_D^{22} = + 7,3^{\circ} / c = 0,6; \text{ vizben/}$$

Az alkoholmentesre párolt anyagot 100 ml vízben oldva McFarren módszerével, Macerey-Nagel No. 219-es

szűrőpapíron, melyet nátriumacetat pufferrel készítetünk elő, 24 órán át futtatunk. Hasonló módszerrel az autentikus L-serint is futtattuk: mindkettő R_F -értéke az irodalmi 0,27-el volt azonos.

11./ 1,2,5,6-diaceton-mannit.

270 g vízmentes cinkkloridot 1350 ml absz. acetonban oldunk. Az oldatot szobahőmérsékletre hűtve dekantáljuk. Az oldathoz 170 g porított D-mannitot adunk. A lombikot foszforpentoxidos csővel látjuk el. Az elegyet a mannit oldódásáig erősen keverjük, majd leszűrjük /kb. 40 g. nem reagált mannit marad vissza/. 5 l-es gömblombikot mechanikus keverővel szerelünk fel, majd beleöntjük 340 g káliumkarbonát 340 ml-es oldatát. Az oldatot 1350 ml éterrel fedjük. Erős keverés közben amilyen gyorsan csak lehet, a megszárt acetont a cinkkloridos oldathoz hozzáöntjük. A keverést 30-40 percig tovább folytatva az éter-acetonos oldatot dekantáljuk és cinkkarbonát precipitátumot háromszor 100 ml 1:1 arányu aceton-éter elegyével mossuk. Az éter-acetonos oldatot 340 g káliumkarbonáton szárítjuk keverés közben 30 percig, majd leszűrjük a karbonátról. A szűrleteket vákuumban bepároljuk, majd 60-70°-u vízfürdőn két órán át szárítjuk. Ezután a maradékhoz 400 ml n-butilétert adva a fürdő hőmérsékletét 135°-ra melege emeljük. A forró oldatot gyorsan szűrjük és a szűrőpapírt 50 ml dibutiléterrel átmoszuk. A szűrlet gyorsan megszilárdul. Néhány órás jeges hűtés után a kivált precipitátumot nutsoljuk, petroléterrel átmosva vákuumban szárítjuk. A termelés 103 g D-mannitra számítva 55 %-os. Vízből átkristályosítva op. 122°.

12./ D-treo- α -amino- β -dioxi-n-vajsav.

200 g 1,2,5,6-diaceton mannit 2000 ml-es amialcetatos oldatába erős keverés közben 25°-on 8-10 részletben 337.6 g ólomtetraacetátot adagolunk. A kivált ólomsót

kiszűrve a szűrletet atmoszférikus nyomáson bepároljuk. A maradékot feloldjuk 450 ml absz. metanolban és 41 g hidrogéncianidot adunk a jéghideg oldathoz. A reakcióelegyet két napon keresztül 37° -on állni hagyjuk. Ezután 0° -on ammónia gázzal telítjük és két napig 32° -on ismét állni hagyjuk. Ezt követően a felesleges ammóniát 30° -on történő vákuumdesztillációval eltávolítjuk. A maradékot 700 ml metanolban feloldjuk és 1600 ml koncentrált sósavat adunk a jéghideg oldathoz. Két napig 37° -on állni hagyjuk, majd 0° -ra lehűtve sósavgázzal telítjük az oldatot és ismét állni hagyjuk 37° -on egy napig. A kivált ammóniumkloridot kiszűrjük, és a szűrletet a sósav feleslegtől 25° -os vízfürdőn történő ismételt bepárlással megszabadítjuk. A maradékot két és fél liter vízben feloldjuk és kristályos báriumhidroxidot /kb 400 g/ adunk hozzá, abból a célból, hogy az ezt követő bepárlással teljesen ammóniamentesíteni tudjuk az oldatot. A megszürt ammóniamentes oldatot egymás után ólomkarbonáttal, ezüstkarbonáttal, kénhidrogénnel telítjük, majd csontszénnel derítve leszűrjük és a szintelen oldatot vákuumban 35° -on szárazra pároljuk. A maradékot 300 ml forró vízben oldjuk és 400 ml metanol hozzáadása után 16 órán át jégszekrényben állni hagyjuk. A kivált kristályokat lenutsolva megszáritjuk. 70 %-os vizes metanolból, majd vízből átkristályosítva 40 g D-treo- -amino -dioxi-n-vajsav keletkezik. Op. 215° .

13./ D-eritro- α -amino- β,δ -dioxi-n-vajsav.

A D-treo- α -amino- β,δ -dioxi-n-vajsav anyalugjához 300 ml metanolt öntünk. A metanol hozzáadására olaj kiválása észlelhető. Két napig jégszekrényben állni hagyjuk az elegyet, eközben az olaj megszilárdul. Az aminosavat lenutsolva 60 %-os vizes metanolból átkristályosítjuk. 10 g fehér kristályos vegyületet nyerünk,

Op. 187-190° bomlás közben. Átkristályosítjuk, 10 g fehér kristályos vegyületet nyerünk, Op. 187-190° bomlás közben. Még háromszor átkristályosítjuk tizentöszörös mennyiségű 45 %-os metanolból és egyszer vízből. A nyert α -amino- β,δ -dioxi vajsav sulya 6 g, Op. 192-194°.

14./ D-treo- α -benzamido- β,δ -dioxi-n-vajsav-lakton.

6,76 g D-treo- α -amino- β,δ -dioxi vajsavat 38 ml 2 n Na OH-ban oldunk és 28 g benzoilkloridot és 230 ml 2 n NaOH-ot öntünk hozzá tiz egyenlő részletben 30 perc alatt. A reakcióelegyet megsavanyítjuk és szűrjük. A szűrletet éterrel extraháljuk és a vizes részt vákuumban bepároljuk 100 ml-re. Jégszekrényben áll 5 napig. A kiváló kristályokat leszűrjük és 50 %-os vizes etanolból átkristályosítjuk. Termelés: 4,7 g. Op. 210-211°.

15./ L-cisz-2-fenil-5-hidroximetil-4-karboxi-oxazolin-lakton.

20 g N-benzoil-treo-lakton és 100 ml jéghideg tionilklorid szuszpenzióját fokozatosan 45°-ra melegítjük keverés közben. A lakton lassanként oldatba megy és egy félig szilárd csapadék válik ki. Ujabb 80 ml tionilkloridot adunk az elegyhez és keverés közben ismét 45°-ra melegítjük. A csapadék feloldódik és egy tiszta, sárgászöldt színű oldat keletkezik. Ha a hőmérséklet 45° fölé emelkedik, az oxazolin β -klór vegyületté alakul át. Az oldatot a nedvességtől óvni kell, ezért kalciumkloridos csővel látjuk el a lombikot. Hat órán keresztül 35-40°-os fürdőben tartjuk, majd a tionilklorid felesleget 30°-os fürdőről vákuumban ledestilláljuk. Ezután 100 ml 5°-os absz. piridint adunk a maradékhoz és az elegyet fokozatosan 30°-ig melegítjük míg fel nem oldódik. Ezt követően a sötétvörös oldathoz fokozatosan 850 ml telített nátrium hidrokarbonátot adunk 5°-on, ekkor világosbarna por formájában kiválik az oxazolin. lenutsoljuk, vízzel átmoszuk, megszárítva forró kloroformból átkristályosítjuk. Fehér kristályok, termelés:

14 g, Op. 190-191°.

16./ L-eritro- α -amino- β -hidroxi- γ -butirolakton
hidroklorid.

3 g L-cisz-oxazolit 30 ml 3 n sósavban feloldunk melegítés közben és 2 órán át visszafolyáson forraljuk. Majd az oldathoz csontszénét adva forrón szűrjük. Lehűlés után a benzoésav eltávolítása céljából a szűrletet háromszor 15 ml éterrel extraháljuk. A maradékot 25 ml forró absz. etanolban feloldjuk és megsűrjük. Az oldathoz fokozatosan 150 ml étert adunk. A lombik falát üvegbottal dörzsölve fehér tűk formájában kikristályosodik az L-eritro- α -amino- β -hidroxi- γ -butirolakton-hidroklorid. A vegyület enyhén higroszkópos, vizes oldata nátriumkarbonáttal nem fejleszt széndioxidot, kristályvizét 120° körül elveszti, lug fölött szárítva hamarabb. Op. 174-175°. Termelés: 1,5 g.

Analízis: $C_4H_8O_3NCl \cdot H_2O$ összegképletre

számított: C 28,1 %, H 5,83 %.

talált: C 28,3 %, H 6,09 %.

17./ L/+/-eritro- α -amino- β -hidroxi- γ -butirolakton-
hidroklorid hidrogénezése.

2,5 g L/+/-eritro- α -amino- β , γ -dioxivajsavlakton-hidrokloridot 150 ml vízben oldva egy 500 ml térfogatú Hofer-féle rázó autoklávban 15 g semlegesre mosott Raney-nikkellel 90°-on 120 atm. nyomáson hidrogénezzük. A redukció lefutását a kivett próbák FEHLING-redukció változása mutatja. 5 óra alatt az oldat redukáló készsége maximális, majd további 12 óra alatt erősen csökken. 0,1 g magnéziumport adva hozzá a hidrálást 100-103°-on és 130 atm. nyomáson folytatjuk. 4 óra elteltével az elegy redukáló képessége megszűnik.

A reakcióelegy lehűtése után a katalizátort szűrjük, forró vízzel extraháljuk és az egyesített vizes oldatokat vákuumban bepároljuk. A víz nyomait benzol-

alkoholos azeotrop desztillációval távolítjuk el. 2,1 g higroszkópos mikrokristályos anyagot nyerünk, melyet metanol-éter elegyből átkristályosítva zárt csőben 201-203°-on bomlás és gázfejlődés közben olvadó anyaghoz jutunk.

$$[\alpha]_D^{20} = + 1,67^\circ / c = 3, \text{ vizben/}$$

A nitrogén meghatározás mikro-KJELDAHL módszerrel végezhető, DUMAS eljárásával nem lehet megbízható eredményhez jutni.

Analízis: $C_4H_{12}O_3NCl$ -re, összegképletre

számított: C 30,48 %, H 7,68 %, N 8,69 %.

talált: C 30,80 %, H 5,64 %, N 8,85 %.

Az alacsony H értéket az égetés közben lehasaló ammóniumkloriddal lehet magyarázni.

18./ A D/-/-eritro- α -amino- β,γ -dioxi-vajsavlakton-hidroklorid hidrogénezése.

2,5 g D-eritro- α -amino- β,γ -dioxi-vajsavlakton-hidrokloridot az L-eritro módosulat redukciójánál leírt módon hidrogénezzük. 0,8 g D-eritro-2-amino-1,3,4-butantriol hidrokloridot nyerünk. A vegyület zárt csőben 202-203° között olvad bomlás közben. A triacetil szfingozin ozonbontásával nyert α,γ -dioxi- β -amino-vajsavlakton-hidroklorid hidrogénezésekor keletkező eritro-amino-butantriollal nem ad olvadáspontdepresziót.

$$[\alpha]_D^{20} = - 1,63^\circ / c = 0,5 \text{ vizben/}$$

19./ α,γ -dioxi- β -amino-vajsavlakton-hidroklorid hidrogénezése.

0,28 g /1,82 Mol/ α,γ -dioxi- β -amino-vajsavlakton-hidrokloridot 15 ml-es vizes oldatban 0,4 g hidrogénnel telített 12 %-os Pd-csontszénnel 100 ml-es rázóakcsában hidrogénezzünk. 3 napi hidrogénezés után a

hidrogén felvétel 45 ml /számított érték 41 ml/. A reakcióelegy a FEHLING-oldatot melegen redukálja. Szűrés után a katalizátort kétszer 10 ml forró vízben kimossuk. Az egyesített vizes oldatokat vákuumban bepároljuk. A víz nyomásainak elűzése céljából kétszer 20 ml absz. etanolt hozzáadva ismételten desztilláljuk. 0.23 g hófehér kristályport nyerünk. 40 ml forró alkohol és 20 ml absz.éter elegyből átkristályosítjuk. Az 1 napi jégszekrényben történő állás közben kivált kristályokat szűrjük. Zömök prizmák, 0,142 g. Cp. 207-208° bomlás közben.

$$[\alpha]_D^{20} = + 22,5^\circ /c = 0,4 \text{ vízben/}$$

Analízis: $C_4H_{10}O_3NCl$ - összegképletre

számított: C 30,83 %, H 6,98 %, N 9,00 %, Cl 22,99 %.

talált: C 31,00 %, H 5,65 %, N 8,97 %, Cl 22,45 %.

20./ D-/-/-eritro-2-amino-1,3,4-butántriol-hidroklorid.

0,11 g 2,4-dioxi-3-amino-butiraldehid hidrokloridot 15 ml vízben oldunk és 0,5 g 12 % Pd-csontszénnel szobahőmérsékleten rázás közben hidrogénezzük a FEHLING-redukció megszűnéséig. /4 hét/ A katalizátor szűrése után azt kétszer 10 ml forró vízzel extraháljuk és az egyesített vizes oldatokat vákuumban bepároljuk. A visszamaradó higroszkópos anyag nehezen kristályosítható. 5 ml absz. metanol éter 1:1 arányu elegyből 0,035 g higroszkópos fehér mikrokristályos anyag nyerhető, amely beforrasztott csőben 202-204°-on bomlik.

$$[\alpha]_D^{20} = -1,78^\circ /c = 0,554 \text{ vízben/}$$

Analízis: $C_4H_{12}O_3NCl$ összegképletre

számított: N 8,89 %, Cl^- 22,40 %.

talált: N 8,45 %, Cl^- 22,60 %.

Az N-meghatározást mikro-KJELDAHL eljárással végeztük.

21./ α, δ -dioxi- β -benzoilamino-vajsavlakton.

0,5 g alkoholból átkristályosított, 219-221°-on bomlás közben olvadó α, δ -dioxi- β -amino-vajsavlakton hidrokloridot oldunk 10 ml víz és 3,3 ml n NaOH elegyében. Az elektromágneses keverővel kevert oldathoz 0,39 ml benzoilkloridot adunk, majd részletekben 3,3 ml n NaOH-dal meglugosítjuk. Az oldatot vízmentesre pároljuk és a maradékot kétszer 10 ml absz. etanollal melegén extraháljuk. Az oldatot derítés után vákuumban bepároljuk. A visszamaradó kenőcsös anyagot háromszor 20 ml absz. etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített etilacetátos oldatot vákuumban 4,5 ml térfogatra pároljuk. Három heti állás után fehér tűs kristályok válnak ki, amit szűrünk és 3 ml absz. etilacetátból átkristályosítunk. Op. 178-180°, termelés: 0,18 g.

$$[\alpha]_D^{20} = + 36,2^\circ / d = 0,1 \text{ alkoholban/}$$

Analízis: $C_{11}H_{11}O_4N$ összegképletre

számított: C 59,5 %, H 4,98 %, N 6,34 %.

talált: C 58,9 %, H 5,4 %, N 6,6 %.

22./ α -klór- β -benzoilaminó- δ -oxi-vajsavlakton.

0,15 g α, δ -dioxi- β benzoilamino-vajsavlaktonot oldunk 2 ml lenolajról frissen desztillált tionilkloridban. A reakcióelegyet három órán át 40-45° közötti hőmérsékleten tartjuk, majd a levegő nedvességétől elzárva 24 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Utána a fölös tionilkloridot vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot 3 ml acetonban oldjuk. Csontszénnel derítjük és vákuumban oldószermentesre pároljuk. A visszamaradó fehér tűs kristályokat 2 ml absz. etilacetátból átkristályosítjuk. Selymes fényű, fehér tűk. Op. 169-170°. Klorid iont a vegyület nem tartalmaz.

$$[\alpha]_D^{20} = -83,3^\circ / c = 0,05; \text{ etilacetátban/}$$

Analizis: $C_{12}H_{10}O_3NCl$ -összegképletre

számított C 55,1 %, H 4,18 %.

talált: C 54,5 %, H 4,32 %.

- . -

Irodalom

- 1./ J.B. Biot, Mem. Ac. 116, 1835.
- 2./ K. Freudenberg: "Stereochemie" Leipzig /1932/ 682.o.
- 3./ M.A. Rosanoff, J. Am. Chem. Soc. 28, 114 /1906/
- 4./ E. Fischer, Ber. 23, 935 /1890/.
- 5./ P.A. Lewy, A. Rothen J. Org. Chem. I, 76 /1937/.
- 6./ M.L. Wolfrom, R.U. Lemieux, S.M. Olin, J.Am.Chem.Soc.
71, 2870 /1949/.
- 7./ H. Boys, Proc. Roy. Soc. 144, 655 /1934/.
8. W. Kuhn, D. Bein, Z. f. Phys. Chem.
Ber. 22, 406 /1933/; Ber. 31, 23 /1936/.
- 9./ K. Marker, J.Am.Chem.Soc. 58, 976 /1936/.
- 10./ L. Waser, J. Chem. Phys. 17, 498 /1949/.
- 11./ R.S. Kahn, C.K. Ingold, V. Prelog, Exp. 12, 81 /1956/.
- 12./ M.C. Rebstock, H.M. Crooks, J. Controulis, Q.R. Barth,
J.Am.Chem.Soc. 71 2485 /1949/.
- 13./ Astwood, Green, M.G. Ettlinger, J. Biol. Chem. 181,
121 /1949/.
- 14./ H. Folkers, J.Am.Chem.Soc. 70, 2325 /1945/.
- 15./ J.L.W. Thudichum, J. Prakt. Chem. 25, 19 /1882/.
- 16./ E. Klenk, Ber. 75, 1632 /1942/.
- 17./ K. Freudenberg, F. Nikolai, Ann. 510, 223 /1934/.
- 18./ K. Freudenberg, E. Shoeffel, E. Braun, J.Am.Chem.Soc.
54, 234 /1932/.
- 19./ W. Leithe, Ber. 65, 660 /1932/.
- 20./ K. Mislow, J. Am. Chem. Soc. 73, 3954 /1951/.
- 21./ C. Jarovsky, W.H. Hartung, J.Org.Chem. 8, 565 /1943/.
- 22./ L.H. Welsh, J.Am.Chem.Soc. 71, 3500 /1949/.
- 23./ S. Kanao, J. Pharm. Soc. Jap. 540, 17 /1927/;
Chem. Zentr. 1927 I. 2538.

- 24./ K. Emde, Helv. A. 12, 369 /1929/.
- 25./ Gy. Bruckner, Ann. 518, 435 /1935/.
- 26./ Gy. Bruckner, G. Fodor, Ber. 76, 466 /1943/.
- 27./ G. Fodor, Ber. 76, 1216 /1943/.
- 28./ W.N. Nagai, S. Kanao, Ann. 470, 157 /1929/.
- 29./ L.H. Welsh, J.Am.Chem.Soc. 69, 128 /1947/.
- 30./ Gy. Bruckner, G. Fodor, J. Kiss, J. Kovács, J.Chem. Soc. 885, /1948/.
- 31./ G. Fodor, Gy. Bruckner, J. Kiss, G. Óhegyi, J.Org. Chem. 14, 337 /1949/.
- 32./ G. Fodor, J. Kiss, Nature 163, 287 /1949/.
- 33./ G. Fodor, J. Kiss, J. Am. Chem. Soc. 72, 3495 /1950/.
- 34./ G. Fodor, J. Kiss, Acta Chim. Hung. I. 1950, 130.
- 35./ W.J. Close, J. Org. Chem. 15, 1131 /1950/.
- 36./ G. Fodor, K. Koczka, L. Szekeres, Acta Chim. Hung.I. 1951, 337.
- 37./ G. Fodor, J. Kiss, Research 4, 339 /1951/;
J. Chem. Soc. 1589, 1951.
- 38./ K.K. van Tamelen, J. Am. Chem. Soc. 73, 5773 /1951/.
- 39./ W.N. Nagai, S. Kanao, Ann. 470, 157 /1929/.
- 40./ S. Kanao, Chem. Centr. I. 2538 /1927/.
- 41./ G. Fodor, J. Kiss, É. Fehér, D. Bánfi, Acta Chim. Hung. I. 385, 1951.
- 42./ G. Fodor, J. Kiss, I. Sallay, Nature 167, 690 /1951/.
- 43./ G. Fodor, J. Kiss, I. Sallay, /Nature/ J. Chem. Soc. 1858, /1951/.
- 43./ P.A. Levene, W.A. West, J. Biol. Chem. 16, 549 /1913/.
- 44./ E. Klenk, Zeitschrift. Phys. Chem. 185, 169 /1929/.

- 45./ P.A. Levene, W.A. Jakobs, J. Biol. Chem. 11,
547 /1912/.
- 46./ E. Klenk, W. Diebold, Ztschr. Phys. Chem. 198,
25, /1931/.
- 47./ C. Niemann, P. Nicholls, J. Biol. Chem. 143, 191
/1942/.
- 48./ H.E. Carter, F. J. Glick, W.P. Norris, G.E. Philips,
J. Biol. Chem. 142, 449 /1942/.
- 49./ S. Bergström, O. Wintersteiner, J. Biol. Chem. 143,
503 /1942/.
- 50./ H.O.L. Fischer, L. Feldmann, Helv. 19, 532 /1936/.
- 51./ C. Niemann, J. Am. Chem. Soc. 63, 1763 /1941/.
- 52./ K. Ono, J. Jap. Biochem. Soc. 19, 133 /1947/.
- 53./ H.E. Carther, J. Biol. Chem. 170, 285 /1947/.
- 54./ G. Fodor, J. Kiss, Nature 171, 651 /1953/.
- 55./ G. Fodor, J. Kiss, Magy. Kém. Foly. 59, 29 /1953/.
- 56./ G. Bruni, F. Gorni, R. Atti, Akad. Lincei 8, 454
/1899/.
- 57./ G. Bruni, R. Atti, Akad. Lincei 12, 626 /1904/.
- 58./ G.B. Semeria, R. Atti, Akad. Sci. Torino 59, 700
/1924/.
- 59./ G.B. Semeria, Gazz. Chim. Ital. 55, 79 /1925/.
- 60./ G.B. Semeria, R. Lissone, Gazz. Chim. Ital. 60,
862 /1930/.
- 61./ J. Timmermanns, Bul. Soc. Chim. Belg., 36, 179 /1927/.
- 62./ H. Keller, R. Paster, Helv. 29, 512 /1946/.
- 63./ K. Mislów, J. Am. Chem. Soc. 74, 5155 /1952/.
- 64./ H.E. Carter, C.G. Humiston, J. Biol. Chem. 191,
727 /1951/.

- 65./ K. Freudenberg, "Stereochemie" Leipzig, 1952, 693, o.
- 66./ E.E. Hamel, E.P. Painter, J. Am. Chem. Soc. 75,
1362 /1953/.
- 67./ Kiss. J., Bánfi D., Előadás az 1953. évi debreceni
Szerves Kémiai Kongresszuson.
- 68./ Kiss. J., Bánfi D., Sirokmán F., Vegyipari Közlemé-
nyek 4, 280 /1954/.
- 69./ J. Kiss, G. Fodor, D. Bánfi, Chem. And Ind. 517
/1954/.
- 70./ J. Kiss, G. Fodor, D. Bánfi, Helv. 37, 1471 /1954/.
- 71./ Kiss J., A szfingozin és szfingolipidek kémiája.
Dokt. ért. 1956.
- 72./ Sirokmán F., Kandidátusi ért. 1958.
- 73./ E. Klenk, H. Faillard, Ztschr. f. Physiol. Chem.
209, 48 /1955/.
- 74./ M. Prostenik, Internac. Congr. of Pur and Applied
Chem. 1955; Congress Handbook 189.
- 75./ M. Munk-Weinert, D.E. Surko, M. Prostenik, J.Org.
Chem. 19, 378 /1954/.
- 76./ G.J. Gregory, T. Malkin, J. Chem. Soc. 1951, 2453.
- 77./ E.F. Jenny, C.A. Grob, Helv. 36, 1454 /1953/.
- 78./ I. Sallay, F. Dutka, G. Fodor, Helv. 37, 778 /1954/.
- 79./ I. Sallay, F. Dutka, G. Fodor, Acta Chim. Hung. V.
359 /1955/.
- 80./ C.A. Grob, E.F. Jenny, H. Utzinger, Helv. 34, 2249
/1951/.
- 81./ H. Prostenik, N. Stanacev, J. Org. Chem. 18, 59
/1953/.
- 82./ M.J. Egerton, G.J. Gregory, T. Malkin, J. Chem. Soc.
1952, 2252.

- 83./ D. Shapiro, K. Segal, J. Am. Chem. Soc. 76, 5894
/1954/.
- 84./ C.A. Grob, P. Gadiant, Helv. 40, 1145 /1957/.
- 85./ W.H. Hartung, J. C. Munch, C. Miller, F. Crossley,
J. Chem. Soc. Am. 53, 4149 /1931/.
- 86./ W.H. Hartung, J. Org. Chem. 9, 513 /1944/.
- 87./ H.E. Carter, W.J. Haines, W.P. Norris, J. Biol.
Chem. 169, 77 /1947/.
- 88./ H.O.L. Fischer, L. Feldmann, Ber. 65, 1221 /1932/.
- 89./ G. Fodor, J. Kiss, D. Bánfi, Monatshefte für Chem. 83
1146 /1952/.
- 90./ K. Thomas, A. Thierfelder, Ztschr. für Physiol Chem.
77, 511 /1912/.

TARTALOMJEGYZÉK

Elméleti rész

I. A KONFIGURATIV KORRELÁCIÓ MÓDSZERE.	
Optikai izoméria fellépése.....	1
Abszolút konfiguráció.....	2
II. AMINOALKOHOLOK JELENTŐSÉGE.....	
Aminoalkoholokról általában.....	8
Jelentősebb aminoalkoholok.....	8
III. AMINOALKOHOLOK SZERKEZETI PROBLÉMÁI	
Fenil-propanol-amin típusu vegyületek	
térszerkezetvizsgálata.....	12
A szfingozin szerkezet kutatása.....	26
IV. KISÉRLETI MUNKÁM ÖSSZEFOGLALÁSA	
Efedrin-témakör.....	44
Szfingozin-témakör.....	49

Kísérleti rész

I. 4-OXI-NOR-EFEDRIN ÉS EFEDRIN KÖZTI KAPCSOLAT	
1. 4-nitro-dl-nor-efedrin-nitrát.....	54
2. 4-nitro-N-benzoil-dl-nor-efedrin.....	54
3. 4-amino-N-benzoil-dl-nor-efedrin.....	55
4. 4-oxi-N-benzoil-dl-nor-efedrin.....	55
5. 4-metoxi-N-benzoil-dl-nor-efedrin.....	56
6. izonitrozo-propiofenon.....	56
7. nor-efedrin-klórhidrát.....	56
8. nor-efedrin-nitrát.....	57
9. 4-oxi-propiofenon.....	57
10. 4-oxi-izonitrozo-propiofenon.....	58

11. 4-oxi-nor-efedrin-klórhidrát.....	58
12. 4-oxi-nor-efedrin bázis.....	59
13. 4-metoxi-propiofenon.....	59
14. 4-metoxi-izonitrozo-propiofenon.....	59
15. 4-metoxi-nor-efedrin-klórhidrát.....	60
16. 3,4-dimetoxi-izonitrozo-propiofenon.....	60
17. 3,4-dimetoxi-nor-efedrin-hidroklorid....	60

II. KORBASIL ÉS EFEDRIN KÖZTI KAPCSOLAT

1. dl-korbaszil-dimetiléter.....	62
2. 3,4-dimetoxi-N-benzoil-dl-nor-efedrin...	62
3. dl-korbaszil-tribenzoát.....	62
4. $N \rightarrow O$ acilvándorlás.....	63
5. 4-metoxi-N,O-dibenzoil-dl-nor-efedrin...	63
6. 4-metoxi-N-benzoil-O-acetil-dl-nor-efedrin	63
7. 4-metoxi-3-nitro-N-benzoil-O-acetil-dl-nor- efedrin	63
8. 4-metoxi-3-amino-N-benzoil-O-acetil-dl- nor-efedrin	64
9. p-nitrobenzoil származék	64
10. Kísérletek az aminnak megfelelő fenolszár- mazékká való átalakítására	64
11. 4-acetoxi-N,O-diacetil-dl-nor-efedrin...	66
12. 4-benzoiloxi-N-benzoil-dl-nor-efedrin...	67
13. A triacetil származék nitrálása.....	67
14. 3-nitro-4-oxi-N-benzoil-dl-nor-efedrin..	68
15. 3-amino-4-oxi-dl-nor-efedrin-mono-benzoát	68
16. 3,4-dioxi-N-benzoil-dl-nor-efedrin.....	69

III. A SZFINGOZIN ASZIMMETRIÁS SZÉNATOMJAI KONFIGURÁCIÓMEGHATÁROZÁSÁRA VÉGZETT KÍSÉRLETEK

1. Szfingolipidek izolálása.....	70
----------------------------------	----

2. Triacetilszfingozin.....	72
3. Szfingozin bázis újraacetilezése.....	74
4. Allilacetát ozonbontása.....	74
5. p-nitrobenzoil-allilamin-ozonbontása..	75
6. Allilbenzoát ozonbontása.....	75
7. Triacetilszfingozin ozonbontása.....	76
8. α,γ -diacetoxi- β -acetamido-butiraldehid- dinitrofeniloszazon.....	78
9. Az α,γ -dioxi- β -aminovajsavlakton-hidro- klorid izolálása.....	79
10. Szfingozin-ozonid feldolgozása szerinre	82
11. 1,2,5,6-diaceton-mannit.....	83
12. D-treo- α -amino- β,γ -dioxi-n-vajsav.....	83
13. D-eritro- α -amino- β,γ -dioxi-n-vajsav..	84
14. D-treo- α -benzamido- β,γ -dioxi-n-vajsav- lakton.....	85
15. L-cisz-2-fenil-5-hidroxi-metil-4-karboxi- oxazolon-lakton.....	85
16. L-eritro- α -amino- β,γ -hidroxi- γ -butiro- lakton hidroklorid.....	86
17. L/+/-eritro- α -amino- β -hidroxi- γ -butiro- lakton-hidroklorid hidrogénezése.....	86
18. A D/-/-eritro- α -amino- β,γ -dioxi-vajsav- lakton-hidroklorid hidrogénezése.....	87
19. α,γ -dioxi- β -amino-vajsavlakton-hidroklorid hidrogénezése.....	87
20. D/-/-eritro-2-amino-1,3,4-butántriol- hidroklorid.....	89
21. α,γ -dioxi- β -benzoilamino-vajsavlakton.	89
22. α -klór- β -benzoilamino- γ -oxi-vajsav- lakton.....	89