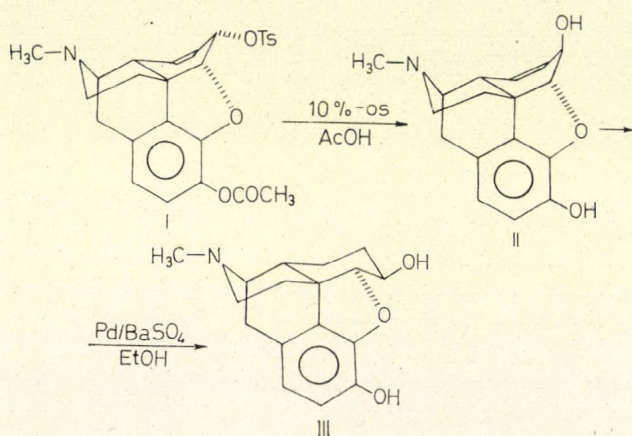


Tozil-, illetve mezilszárma- zékai reakcióinak vizsgálata a morfinsorban, VII.*

Izo-morfin és dihidro-izo-morfin új előállítása

MAKLEIT SÁNDOR és BOGNÁR REZSÓ

Egyik korábbi közleményünkben¹ beszámoltunk arról, hogy a morfinsor tozil-, illetve mezilszárma-
zékai különböző nukleofil ágenssel megvalósítható átalakítási reakcióinak tanulmányozása során új, a korábbi módszereknél előnyösebb eljárást dolgoztunk ki izo-kodein és dihidro-izo-kodein előállítására. A megfelelő morfinizomerek: izo-morfin (II) és dihidro-izo-morfin (III) előállítását is sikerült ezen az úton megvalósítani.



Az izo-morfint *Small* monográfiája szerint² az ún. halogén-morfidok (α -klór-morfid, bróm-morfid) vízzel, illetve vizes ecetsavval történő hidrolízisével és a képződött izomerek keverékének frakcionálásával állították elő. Ez a módszer azonban viszonylag körülményes: a halogén-morfidok előállításának nehézségeire már egy korábbi közleményünkben³ rámutattunk, másrészt a halogén-morfidok hidrolízise során az izomerek keveréke képződik. Ezen az úton *Oppé*⁴ szerint α -klór-morfidból kiindulva morfinra vonatkoztatva ~8%-os kitermeléssel nyerhető az izo-morfin. Természetes ennek teljes tisztaságát kromatográfián nem ellenőrizték. Ezek a nehézségek a dihidro-izo-morfin előállítására is érvényesek, ugyanis ez a vegyület az izo-morfin katalitikus hidrogénezésével nyerhető⁵.

Jelen közleményben beszámolunk arról, hogy a morfin-sor 6-O-tozil-, illetve 6-O-mezil-szárma-

zékai megfelelő kiindulási anyagok az izo-morfin és dihidro-izo-morfin előállításához.

Az izo-morfin a 3-O-acetil-6-O-tozil-morfin (I)⁶ ecetsavas kezelése révén^{6,7} állítható elő. Metilalkohol—etil-acetátból egyszer átkristályosítva vékonyréteg-kromatográfián egységes; kitermelés: 16,3%.

A halogén-morfidok savas hidrolízise révén nyert izomerek vékonyréteg-kromatográfián tiszta komponensekre történő szétválasztásával kapcsolatban nincsenek tapasztalataink, de ismerve a kodeinizomerek elválasztásának nehézségeit¹, másrészt azt, hogy a morfinszárma-
zékai általában érzékenyebbek és nehezebben kezelhetők, mint a megfelelő kodeinszárma-
zékai, a megfelelő kodeinszárma-
zékai kiinduló izo-morfin-elő-
állítását a korábbi módszereknél² előnyösebbnek ítéljük.

A 6-O-mezil-dihidrokodeinből kiinduló dihidro-izo-kodein előállítására kidolgozott¹ kísérleti körülményeket a 3-O-acetil-6-O-tozil-dihidromorfinra alkalmazva, ellentétben a dihidro-kodeinnél tapasztaltakkal, nem találtak megfelelőnek a dihidro-izo-morfin előállítására. Ez feltehetően a dihidromorfin érzékenyebb voltával magyarázható. Célszerűnek találtuk azonban a dihidro-izo-morfin előállítását a következő úton: a 3-O-acetil-6-O-tozil-morfinból a fentiek szerint nyert izo-morfint palládium/bárium-szulfát segítségével⁵ katalitikusan hidrogénezjük.

Az így nyert izomerek további vizsgálatát, első-sorban 6-O-tozil-, illetve 6-O-mezil-szárma-
zékai előállítására és azok reakcióinak tanulmányozása céljából folytatjuk.

Köszönetünket fejezzük ki a Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Tudományok Osztályának, valamint a Tiszavasvári Alkaloida Vegyészeti Gyárának a téma támogatásáért, továbbá *Kiss Géza* technikusnak a kísérleti munkáért.

Kísérleti rész

Izo-morfin (II)

2,3 g 3-O-acetil-6-O-tozil-morfint (I) 11 ml jégcet és 99 ml víz elegyével forraltunk 4 órán át. A reakcióelegyet konc. ammónium-dihidroxiddal lúgosítva, 3×180 ml etil-acetáttal extraháltuk, majd az etil-acetátos oldatot szárítás után száraza pároltuk; metilalkohol—etil-acetátból átkristályosítva 0,6 g (16,3%); op.: 249–250°; $[\alpha]_D = -162,9^\circ$ (metilalkohol, 0,54%); irodalmi érték: op. 250–251°², 248°⁵; $[\alpha]_D = -167^\circ$ (metilalkohol, 2,952)², -164° ⁴; vékonyréteg-kromatográfián egységes.

⁶ R. Bognár, S. Makleit and T. Mile: Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 59. 379. 1969.

Bognár R., Makleit S. és Mile T.: Magy. Kém. Folyóirat, 74. 526. 1968.

⁸ A. C. Currie, J. Gillon, G. T. Newbold and F. S. Spring: J. Chem. Soc., 1960. 773.

⁷ I. Seki: Ann. Sankyo Res. Lab., 17. 1. 1965.

* VI. közlemény: Magy. Kém. Folyóirat, 76. 102. 1970.

¹ S. Makleit and R. Bognár: Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 59. 387. 1969.; Magy. Kém. Folyóirat, 75. 235. 1969.

² L. F. Small: Chemistry of the Opium Alkaloides. Washington, 1932.

³ R. Bognár and S. Makleit: Chem. and Ind., 1956. 1239. R. Bognár und S. Makleit: Arzneimittelforschung, 8. 323. 1958.

Bognár R. és Makleit S.: Acta Univ. Debr., 5. 225. 1958.

⁴ A. Oppé: Ber., 41. 975. 1908.

⁵ L. F. Small and B. F. Faris: J. Amer. Chem. Soc., 57. 364. 1935.

Dihidro-izo-morfin (III)

250 mg izo-morfint szuszpendálunk 10 ml absz. alkoholban és 11 mg palládium/bárium-szulfát (5%-os) segítségével hidrogénezzük. A katalizátor kiszűrése után az oldatot vákuumban bepároljuk 3 ml-re és állni hagyjuk. A kristályokat szűrjük: 230 mg (92%); op.: 224–225°; $[\alpha]_D = -121,5^\circ$ (metilalkohol, 0,51); irodalmi érték: op.: 224–226°; $[\alpha]_D = -125,8^\circ$ (metilalkohol, 1,017)⁶; vékonyréteg-kromatográfián egységes.

Összefoglalás

Új, megfelelő eljárást dolgoztunk ki izo-morfin és dihidro-izo-morfin előállítására. Az először általunk nyert 3-O-acetil-6-O-tozil-morfin 10%-os ecetsavas kezelésével 16,3%-os kitermeléssel állítottuk elő az izo-morfint. A dihidro-izo-morfin legcélsezerűbben az így nyert izo-morfin katalitikus redukciójával nyerhető.

Conversions of tosyl and mesyl derivatives of the morphine group, VII. A new method for the preparation of isomorphine and dihydroisomorphine. S. Makleit and R. Bognár

A new, convenient procedure has been developed for the preparation of isomorphine and dihydroisomorphine. The treatment of the new compound, 3-O-acetyl-6-O-tosylmorphine, with 10% acetic acid afforded isomorphine in 16.3% yield.

Dihydroisomorphine can be best prepared by the catalytic hydrogenation of isomorphine obtained from 3-O-acetyl-6-O-tosylmorphine.

Debrecen, Kossuth Lajos Tudományegyetem Szerves-Kémiai Tanszéke.

Érkezett: 1969. II. 12.

Fémek ionizációjának és fémionok semlegesítésének vizsgálata forgó, gyűrűs korongelektroddal, I.

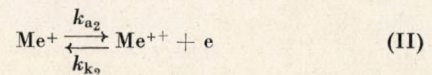
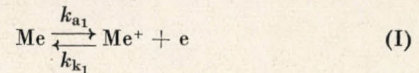
KISS LÁSZLÓ és FARKAS JÓZSEF

A fémek jelentős részének ionizációja, valamint ionjaik semlegesítésége egyelektronos lépésekben játszódik le^{1,2}. Ezen folyamatok mechanizmusát az utóbbi időben Loszev és munkatársai vizsgálták, főleg polarizációs görbék segítségével^{3–5}. Megállapították azokat a feltételeket, amelyek alapján a polarizációs görbék és egyéb kritériumok alapján el lehet dönteni a kérdéses elektródfolyamat mechanizmusát.

Korábbi közleményeinkben bemutattuk^{6–7}, hogy a forgó, gyűrűs korongelektrod is eredményesen használható a fémek ionizációjának és semlegesítésének tanulmányozására, mivel segítségével a folyamat során keletkező labilis köztermékek közvetlenül kimutathatók és mennyiségük meghatározható. Hivatkozott munkáinkban a fémek anódos oldódásának főleg azon eseteit vizsgáltuk, amikor a folyamat egyelektronos lépésekben játszódik le és az első elektron leszakadása gyors a következő lépésekhez viszonyítva. A forgó, gyűrűs korongelektrod nemcsak ez esetben alkalmas a több lépcsős elektródfolyamatok tanulmányozására, hanem az egyes részfolyamatok sebességének más arányainál is. Jelen közleményünkben össze kívánjuk foglalni, hogy olyan elektród-

folyamat esetén, amelyben a reakció két egymás után következő egyelektronos lépésben játszódik le (kétlépcsős folyamat), milyen kritériumok alapján lehet megítélni a reakció mechanizmusát a gyűrűs korongelektrod segítségével.

A folyamat, amelyet vizsgálni kívánunk tehát a következő:



ahol k_{a_1} , k_{k_1} , k_{a_2} és k_{k_2} a megfelelő anód-, illetve katódfolyamatok sebességi állandói, melyek az elektródpotenciáltól (φ) a következőképpen függenek:

$$k_{a_1} = k'_{a_1} \exp \left\{ \frac{\alpha_1 F \varphi}{RT} \right\} \quad (1)$$

$$k_{k_1} = k'_{k_1} \exp \left\{ - \frac{(1 - \alpha_1) F \varphi}{RT} \right\} \quad (2)$$

$$k_{a_2} = k'_{a_2} \exp \left\{ \frac{\alpha_2 F \varphi}{RT} \right\} \quad (3)$$

$$k_{k_2} = k'_{k_2} \exp \left\{ - \frac{(1 - \alpha_2) F \varphi}{RT} \right\} \quad (4)$$

ahol k'_{a_1} , k'_{k_1} , k'_{a_2} , k'_{k_2} állandók, k'_{a_1} * dimenziója áram-sűrűség, k'_{k_1} , k'_{a_2} , k'_{k_2} dimenziója áram-sűrűség.

* A k'_{a_1} tartalmazza a fém koncentrációját (aktivitását) pl. amalgámelektrod esetén. A továbbiakban közölt összefüggések akkor alkalmazhatók az amalgámelektrodokra, ha az Me diffúziósebessége az amalgamban igen nagy.

¹ M. V. Симонова и А. Л. Ротинян: Успехи Химии, 35. 734. 1965.

² Б. Н. Кабанов: Электрохимия металлов и адсорбция. Изд. Наука 1966. 40. о.

³ В. В. Лосев и В. В. Городецкий: Электрохимия, 3. 1061. 1967.

⁴ В. В. Лосев и В. В. Городецкий: Электрохимия, 4. 1103. 1968.

⁵ В. В. Лосев и А. И. Молодов: Электрохимия, 4. 1366. 1968.

⁶ Kiss L.: Magy. Kém. Folyóirat, 72. 191. 1966.

⁷ Kiss L., Kőrösi A. és Farkas J.: Magy. Kém. Folyóirat, 73. 551. 1967.