

el. Ugyanezen módon az N'-cikloheptilidén-tryptaminból nem keletkezett kristályos β-karbolin-származék.

Indol und Indolderivate, XI. Beiträge zur Bildung von β-Carbolinen. A. Gerecs, M. Barta und A. Duda

Die Cyclisation von N'-Cyclohexiliden-, N'-Cyclopentiliden-, bzw. N'-Isopropyliden-tryptamin wurde in mit trockener Salzsäure gesättigtem

Chloroform durchgeführt. 1,1-Pentamethylen-, 1,1-Tetramethylen-, bzw. 1,1-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-β-carbolin wurden als gut kristallisierende Acetate isoliert. In derselben Weise wurde aus N'-Cycloheptiliden-tryptamin kein kristallines β-Carbolin-Derivat erhalten.

Budapest, Eötvös Loránd Tudományegyetem Kémiai Technológiai Tanszéke.
Érkezett: 1970. XI. 10.

A morfin társalkaloidjairól, VI.*

Narkotinizomerek előállítása

GAÁL GYÖRGY, KERÉKES PÉTER és BOGNÁR REZSÓ

A narkotin két különböző telítettségű aszimmetriacentrumot tartalmaz, így négy optikailag aktív alakja és két racemátja ismert:

l-α-narkotin	(1R : 9S)	} α-gnoszkopin(dl-α-narkotin)
d-α-narkotin	(1S : 9R)	
l-β-narkotin	(1R : 9R)	} β-gnoszkopin(dl-β-narkotin)
d-β-narkotin	(1S : 9S)	

A természetben előforduló, a máknövényből izolált l-α-narkotin enantiomerjét, a d-α-narkotint az α-gnoszkopin rezolválásával állították elő¹. Az l-β-narkotint Robinson és munkatársai nyerték l-α-narkotinból metanolos kálium-hidroxiddal történő izomerizációval². Az izomerizációt elvégezték a rezolválással nyert d-α-narkotinnal, és így jutottak a negyedik izomerhez, a d-β-narkotinhoz.

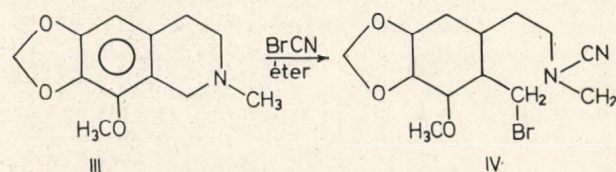
Az α-gnoszkopin előfordul a természetben is³, de könnyen nyerhető — egyéb reakciótermékek mellett — l-α-narkotin híg ecetsavval történő forralásával^{4, 5}. A β-gnoszkopint először szintetikus úton állították elő¹, de α-gnoszkopin metanolban oldott kálium-hidroxiddal végzett izomerizációjával is előállítható². A β-gnoszkopin rezolválását nem sikerült megoldani. Mindkét racemát készségesen képződik a megfelelő enantiomerek összerakásával.

Robinson és munkatársai² narkotinizomerek előállítása során szerzett tapasztalataik alapján megállapították, hogy a molekula izokinolin részében található aszimmetriás szénatomjának (C₁) specifikus racemizációjára irányuló kísérletek nem vezetnek eredményhez. Azt találták, hogy azok a reagensek, melyek hatnak erre az aszimmetria-

centrumra, hatnak a ftálid rész aszimmetriacentrumára is (C₉), és így teljes racemizációt eredményeznek.

Kísérleteink során tanulmányoztuk a narkotin reakcióját bróm-ciánnal.

A bróm-ciánnal mint nitrogéntartalmú gyűrűs vegyületek gyűrűnyitására alkalmas reagenssel már von Braun foglalkozott és rámutatott, hogy több, nitrogéntartalmú gyűrűs vegyület esetén bróm-cián hatására a gyűrű felhasad és a ható ágens addíciója révén brómozott cián-amid-származékok képződnek⁶⁻¹⁰. Különösen könnyen nyitható fel bróm-ciános reakcióval a tetrahydro-izokinolin-gyűrű⁹. Von Braun többek között hidrokotarninnal (III) végzett kísérleteket, s egységes, de rendkívül bomlékony gyűrűnyitott terméket (IV) izolált¹⁰.



Hadaček és Spára¹¹ az l-α-narkotin (I) kloroformos oldatát ekvivalens mennyiségű bróm-cián 20%-os éteres oldatával reagáltatta, és így narkotin-bróm-cián-amidot (II) nyert. Ez utóbbi termék vízzel történő forralásával reciklizált narkotinhoz jutottak. E termékről infravörös szinkép alapján annyit állapítottak meg csupán, hogy nem azonos a kiindulási anyaggal. Nem adták meg sem a vegyület optikai forgatóképességét, sem a kiindulási vegyülettel való keverési olvadáspontját.

Whaley és Meadow¹² nornarcein típusú vegyületek előállítása kapcsán vizsgálták a narkotin

* V. közlemény: Magy. Kém. Folyóirat, 77. 286. 1971.

¹ W. H. Perkin and R. Robinson: J. Chem. Soc., 99. 775. 1911.

² M. A. Marshall, F. L. Pyman and R. Robinson: J. Chem. Soc., 1934. 1315.

³ T. Smith and H. Smith: Pharm. J. Trans., (3) 9. 82. 1878.

⁴ P. Rabe: Ber., 40. 3280. 1907.

⁵ P. Rabe and A. McMillan: Ann., 377. 223. 1910.

⁶ J. von Braun: Ber., 42. 2219. 1909.

⁷ J. von Braun: Ber., 43. 1354. 1910.

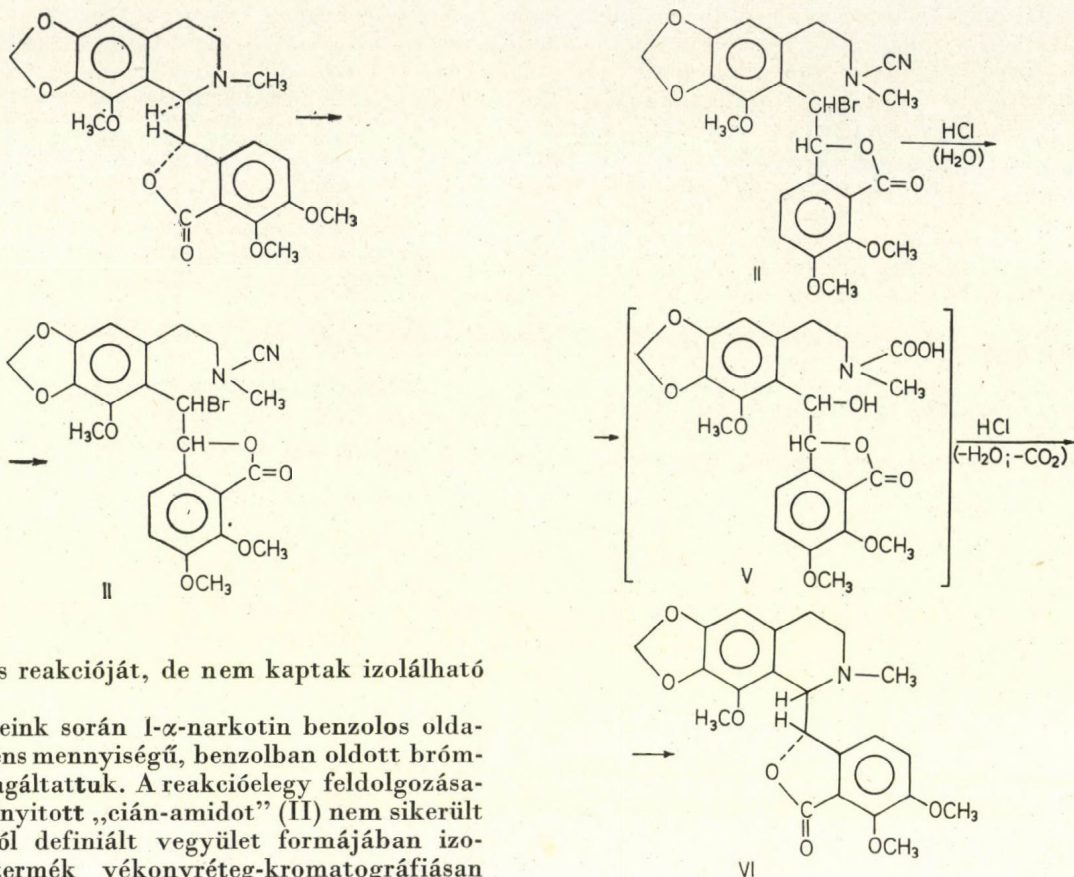
⁸ J. von Braun: Ber., 44. 1252. 1911.

⁹ J. von Braun: Ber., 49. 2624. 1916.

¹⁰ J. von Braun: Ber., 49. 2629. 1916.

¹¹ J. Hadaček, V. Spára: Pubs. faculte sci. univ. Masaryk No. 320. (Rada E 5) 23. 1950.; Chem. Abs., 47. 7515. 1953.

¹² W. M. Whaley and M. Meadow: J. Org. Chem., 19. 666. 1954.



bróm-ciános reakcióját, de nem kaptak izolálható terméket.

Kísérleteink során 1- α -narkotin benzolos oldatát ekvivalens mennyiségű, benzolban oldott bróm-ciánnal reagáltattuk. A reakcióelegy feldolgozása során a gyűrűnyitott „cián-amidot” (II) nem sikerült egységes, jól definiált vegyület formájában izolálni. A termék vékonyréteg-kromatográfián több komponensűnek bizonyult, s nem volt kristályosítható.

A nyers közbeeső terméket többszörös mennyiségű 6%-os sósavval főzve, olvadáspont és vékonyréteg-kromatogram alapján úgy tűnt, hogy a kiindulási narkotinhoz jutottunk vissza. A termék azonban olvadáspont-depressziót ad 1- α -narkotinnal, gyengén jobbra forgató és papírkromatográfián az 1- β -narkotinnal azonos R_f -értékű. Mindezek alapján bizonyított, hogy a kiindulási 1- α -narkotinból (1R : 9S), d- β -narkotin (1S : 9S) képződött. Az általunk alkalmazott körülmények között tehát — *Robinson* megállapításával ellentétben — a narkotin C₁-es szénatomján szelektív inverzió következett be. Így lehetővé vált a d- β -narkotin közvetlen előállítás a természetes, 1- α -narkotinból.

A sav hatására bekövetkező gyűrűzáródásra a következő mechanizmust feltételezzük: a C—Br kötés a II molekulájában igen polárizott, ezért a bróm könnyen kicserélődhet hidroxilcsoportra. Ezt bizonyítja az is, hogy a II szilikagélen benzol—metanol oldószerkeletben történő oszlopkromatografálása során kis mennyiségű halogénmentes terméket sikerült preparálni, melynek infravörös spektrumában hidroxilsáv és N—CN-sáv található. A nitrogéneken levő nitrilcsoport a híg savas forralás hatására karboxilcsoportra hidrolizál, feltehetően az V átmeneti terméké, mely könnyen dekarboxileződik. Ezt követően vízkihasadással gyűrűzáródás következik be, ahol a β -konfiguráció kedvezményezett.

A reakciótermék kristályosítási anyalúgijából papírkromatográfián kiindulási 1- α -narkotin is

kimutatható. Irodalmi analógia¹² alapján ez valószínűleg a kiindulási anyag és a bróm-cián, illetve a kiindulási anyag és a „cián-amid”-ból (II) képződő kvaterner vegyületekből regenerálódik a feldolgozás során.

1- β -Narkotint (1R : 9R) *Robinson* és munkatársai által leírt módszerrel², 1- α -narkotin (1R : 9S) metanos kálium-hidroxid közegben történő huzamos forralásával állítottunk elő. A termék preparálására több módosított eljárás is ismert^{13, 14}. Azt találtuk, hogy az egyensúlyi reakcióelegy sósavos oldatából erős hűtés mellett először csak az 1- β -narkotin-hidroklorid válik le, s így izolálható a változatlan 1- α -narkotin mellől.

d- α -Narkotint (1S : 9R) a bróm-ciános reakció során előállított d- β -narkotinból (1S : 9S) nyertünk a fenti módszerrel, mely reakció szelektív inverziót valósít meg a C₉-es aszimmetriacentrumon. A d- α -narkotin ilyen előállítására elkerülhetővé teszi a vegyületnek az α -gnoszkopinokból nehézkes rezolválással történő kinyerését.

Azonos mennyiségű 1- α - és d- α -, illetve 1- β - és d- β -narkotin összekristályosítása révén α -, illetve β -gnoszkopinhoz jutottunk.

Megpróbáltuk az 1- β -, illetve d- β -narkotin bróm-ciános reakcióját is végrehajtani, de mind-

¹³ A. R. Battersby and H. Spencer: J. Chem. Soc., 1965. 1087.

¹⁴ H. Shimizu, S. Kodaira, T. Mizutani, T. Kubota: Japán Szabadalom 26. 739. 1964.

két esetben a kiindulási anyagokat nyertük vissza. A reakció sikertelensége feltételezhetően ezen izomerek konformációs viszonyaival magyarázható. A β -izomereknél ugyanis a ftalidrészt benzolgyűrűjének térközelsége miatt az izokinolinváz nitrogénjén levő magános elektronpár erősen árnyékol, így a CN^+ -ion támadására nincs kedvező lehetőség. Ezt a feltételezésünket a d - α -narkotin pozitív bróm-cíános reakciójával is alá kívánjuk támasztani. Ezek a vizsgálatok folyamatban vannak.

Felvettük az elkészített négy narkotinizomer ORD-görbéit.* Az l - α - és l - β -narkotin l n sósavban felvett ORD-görbéinek lefutása teljesen megegyezik az irodalomban közölt görbék lefutásával^{15, 16}. A d - α - és d - β -narkotin ORD-görbéje az előző két vegyület görbéjének pontos tükörképe. Az ORD-görbék alapján a narkotinizomerek optikailag tiszták.

Az infravörös színeképek alapján az l - és d -konfigurációjú vegyületek nem különböztethetők meg. Az α - és β -izomerek infravörös spektrumai azonban szignifikáns különbségek tapasztalhatók, melyek a narkotinizomerek feltételezett térszerkezetét igazolják [pl. $\nu(C=O)$, KBr , l - β : 1772 cm^{-1} ; l - α : 1760 cm^{-1}]. Jellegzetes különbségek tapasztalhatók a 2700 – 2800 cm^{-1} között fellépő ún. „Bohlmann-sávok”-nál: az l - β -, illetve d - β -narkotinnál több és erősebb sávot találunk, mint az α -izomereknél, ami szintén a feltételezett térszerkezetet igazolja.

Kísérleti rész

Az olvadáspontok nem korrigáltak.

A papírkromatogramokat Schleicher—Schüll 2045 Bgl papíron leszálló technikát alkalmazva készítettük. A futást kétszer egymás után végeztük butil-acetát– n -butanol–ecetsav–víz (85 : 15 : 30: telítésig) rendszerben. Előhívószerként Dragendorff-reagenst használtunk.

l - β -Narkotin

35 g l - α -narkotint oldottunk 35 g kálium-hidroxid 500 ml metanolban készült oldatában. A reakcióelegyet 84 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forraltuk. Ezután 400 ml vizet adtunk a reakcióelegyhez, és 60 ml tömény sósavval erősen megsavanyítottuk. Az elegyből a metanol vákuumban ledesztilláltuk. A maradékból erős hűtés hatására az l - β -narkotin-hidroklorid kikristályosodott. Szűrtük, kevés jeges vízzel mostuk (8,95 g). A hidrokloridot 80 ml vízben oldottuk, az oldatot 20 ml 1 : 1 hígítású ammónium-hidroxiddal lúgosítottuk. A levált bázist szűrtük, vízzel mostuk, szárítottuk; 7,8 g (23,3%), op.: 176°C . A nyersteget 150 ml etil-alkoholból átkristályosítottuk; 6,9 g (19,7%), op.: 178°C . Keverék-op.: a kiindulási l - α -narkotinnal depressziót ad (150 – 160°C). $[\alpha]_D = -87,2^\circ$ (kloroform).

A savas anyalúgból további 26,9 g bázist izoláltunk, mely papírkromatográfián l - α - és l - β -narkotin elegye.

* Az ORD-felvételekért köszönetünket fejezzük ki Kajtár Márton docensnek (ELTE Szerves-Kémiai Intézet).

¹⁵ M. Ohta, S. Morozumi, S. Kodaira and K. Kuriyama: Tetrahedron Letters, 1875. 1963.

¹⁶ G. Snatzke, G. Wollenberg, J. Hrbek, F. Santavy, K. Blaha, W. Klyne and R. J. Swan: Tetrahedron, 25. 5059. 1969.

d - β -Narkotin

41,3 g l - α -narkotint oldottunk szobahőmérsékleten 400 ml abszolút benzolban, majd hűtés közben hozzáadtunk 60 ml abszolút benzolban oldott 10,6 g bróm-ciánt. Az elegyet 24 óráig állni hagytuk, ezután vákuumban oldószermentesítettük. A visszamaradt sárga színű olajos terméket súlyára vonatkoztatott 30-szoros mennyiségű 6%-os sósavval 8 órán keresztül forraltuk. Az oldatot szűrtük, hűtés közben ammónium-hidroxiddal lúgosítottuk, a nyersteget szűrtük, vízzel mostuk. A terméket 230 ml etanolból kristályosítottuk; 16,4 g (39,7%), op.: 176 – 8°C . 210 ml etanolból átkristályosítottuk; 13,55 g (32,7%), op.: 178°C . $[\alpha]_D = +90^\circ$ (kloroform). A termék papírkromatográfián egységes, R_f -értéke megegyezik az l - β -narkotin R_f -értékével.

β -Gnoszkopin

50 mg l - β - és 50 mg d - β -narkotint oldottunk 3–3 ml forró etanolban, a két oldatot összeöntöttük. A lehüléskor kikristályosodott terméket szűrtük; 90 mg, op.: 176 – 180°C . $[\alpha]_D = 0^\circ$ (kloroform).

d - α -Narkotin

10 g d - β -narkotint oldottunk 10 g kálium-hidroxid 143 ml metanolban készült oldatában. A reakcióelegyet 84 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forraltuk. Az elegyet vízzel hígítottuk, tömény sósavval savanyítottuk. Az oldatot vákuumban metanolmentesítettük, majd hűtés közben ammónium-hidroxiddal lúgosítottuk. A nyersteget szűrtük, vízzel mostuk, szárítottuk; 2,39 g (23,9%).

Az anyagot 35 ml etanolból kristályosítottuk; 1,0 g (10%), op.: 160 – 175°C , $[\alpha]_D = +184^\circ$ (kloroform). A terméket még kétszer átkristályosítottuk etanolból; 0,52 g (5%), op.: 175 – 6°C , $[\alpha]_D = +197^\circ$ (kloroform).

α -Gnoszkopin

50 mg l - α - és 50 mg d - α -narkotint oldottunk 5–5 ml forró etanolban, és a két oldatot összeöntöttük. A kivált kristályos terméket szűrtük; 80 mg, op.: 230 – 2°C , $[\alpha]_D = 0^\circ$ (kloroform).

Összefoglalás

Az l - α -narkotinból bróm-ciánnal nyert termék hidrolízisével d - β -narkotint állítottunk elő. Ez a reakció specifikus inverziót eredményez a C_1 aszimmetriacentrumon. Ezt a módszert *Robinson* és munkatársai módszerével — mely a C_9 -es aszimmetriacentrumon okoz konfigurációváltozást — kombinálva előállítottuk a narkotin lehetséges négy izomerjét és a két racemátot.

On minor alkaloids of morphine, VI. Preparation of narcotine isomers. Gy. Gaál, P. Kerekes and R. Bognár

d - β -Narcotine has been prepared by hydrolysis of the product obtained from the reaction of l - α -narcotine with cyanogen bromide. This process results specific inversion at asymmetry center C_1 . Combining our with that of method *Robinson et al.*, — altering the configuration at asymmetry center C_9 — the four possible isomers, as well as the two racemates of narcotine have been prepared.

Debrecen, Kossuth Lajos Tudományegyetem Szerves-Kémiai Tanszéke.

Érkezett: 1970. XI. 9.