

glikozil-amin-származékokat eredményezett, a cukorhidroxilok mellett a szekunder nitrogén is metileződött.

N-Glycosides, XVI. Anomeric relations of the N-glycoside methyl ethers. A. Lipták and R. Bognár

The N-aryl-D-glucopyranosyl- and the N-aryl-D-glucofuranosyl-amine tetramethyl ethers are isolated in α -anomeric form from reaction mixture. The N-aryl-D-galactopyranosyl-amine tetramethyl ethers and N-glycosides partially methylated on sugar moiety are isolated in β -anomeric form independently of conditions of preparation. The N-

aryl-D-xylopyranosylamine trimethyl ethers and the N-aryl-L-arabinopyranosyl-amine trimethyl ethers were also synthesised in β -anomeric form with direct synthesis.

The solubility of anomers has a decisive role, as in the case of the N-aryl-D-glucoside tetramethyl ethers too, in preparation of anomers from reaction mixture obtained with direct synthesis.

All of N-p-NO₂-phenyl-hexoside and pentoside are methylated on nitrogen too by methylation according to Kuhn.

Debrecen, Kossuth Lajos Tudományegyetem Szerves-Kémiai Tanszéke.

Érkezett: 1970. V. 6.

A morfin társalkaloidjairól, V.*

Narkotolin-éterek előállításáról és térszerkezetéről

GAÁL GYÖRGY, KERESKES PÉTER, GORECKI PÉTER** és BOGNÁR REZSŐ

Korábbi közleményeinkben¹⁻⁵ beszámoltunk a morfin fontosabb társalkaloidjainak, köztük a narkotolinak az izolálásáról. A narkotolin C₈-as OH-jának metilezésével narkotin nyerhető. Japán szerzők optikai rotációs diszperziómérés alapján 1963-ban megállapították, hogy a narkotin két aszimmetriacentrumának (C₁ és C₉) abszolút konfigurációja 1R:9S (3. ábra)^{6,7,8}. Kémiai és fizikai módszerek kombinálásával más szerzők is⁹⁻¹² ugyanezt az eredményt kapták mind a narkotin, mind a narkotolin esetében.

A narkotolin farmakológiai hatása a narkotinnal hasonló, de annál gyengébb¹³. Teljes farmakológiai kivizsgálása ez ideig nem történt meg.

Előállítottuk a narkotolin néhány alkilszármazékát.

* IV. közlemény: Pharmazie, 23. 719. 1968.

** Poznan (Legyelország), Orvosi Akadémia Gyógyszer-technológiai Intézete.

¹ R. Bognár, Gy. Gaál, P. Kerekes und S. Szabó: Pharmazie, 22. 452. 1967.

² R. Bognár, Gy. Gaál, P. Gorecki und S. Szabó: Pharmazie, 22. 525. 1967.

³ P. Gorecki und R. Bognár: Pharmazie, 23. 590. 1968.

⁴ S. Szabó, P. Gorecki und R. Bognár: Pharmazie, 23. 719. 1968.

⁵ Szlávik L., Bognár R., Bartók A., Gaál Gy., Kaskötő Z., Nagy S. I., Maczkó G., Kerekes P. és Selmeczi Gy.: Magyar Szabadalom, 155407. 1969.

⁶ M. Ohta, H. Tani, S. Morozumi, S. Kodaira and K. Kuriyama: Tetrahedron Letters, 1963. 37. 1857.

⁷ M. Ohta, H. Tani and S. Morozumi: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 12. 1072. 1964.

⁸ M. Ohta, H. Tani, S. Morozumi und S. Kodaira: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 12. 1080. 1964.

⁹ A. R. H. Battersby, H. Spencer: Tetrahedron Letters, 1964. 11.

¹⁰ K. Blaha, J. Hrbek, J. Kovar, L. Pijewska, F. Sanatny: Coll. Czech. Chem. Commun., 29. 2328. 1964.

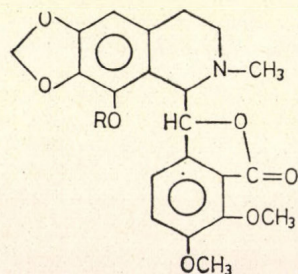
¹¹ S. Safe and R. Y. Moir: Can. J. Chem., 42. 1. 160. 1964.

¹² Wen-Kuei Huang, Chen-Chieh Chang., Keng-Shou Lin: Hua Hsueh Hsueh Pao, 31. 470. 1963.

¹³ K. Zimmermann: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol., 184. 336. 1937.

A diazo-metános metilezés analógiájára narkotolinból diazo-etánnal az 1- α -etil-narkotolinhoz jutottunk.

Benzil-kloriddal, nátrium-etilát jelenlétében 1- α -benzil-narkotolint, morfolinil-etil-kloriddal szintén nátrium-etilát jelenlétében 1- α -morfolinil-etil-narkotolint állítottunk elő. Ez utóbbi két termék új vegyület.



R = H, etil, benzil, N-morfolinil-etil

A morfinnak kodeinné történő metilezésére jól bevált módszer a Rodionow-eljárás módosítása¹⁴. Megkíséreltük a narkotolin metilezését is ezzel a módszerrel, tehát butanolos közegben a butanol forrponáján trimetil-fenil-ammónium-butillal elvégezni. A várt narkotin helyett azonban egy fehér kristályos, de 55°-kal magasabban olvadó vegyületet kaptunk. A termék ultrabolya abszorpciós spektruma, infravörös spektruma és elementáranalízise is megegyezett az 1- α -narkotin hasonló adataival. Optikailag azonban inaktív. A metilezés mellett tehát racemizáció is bekövetkezett. A narkotin egyik recemizátját, az α -gnoszkopint Rabe és McMillan¹⁵ állította elő úgy, hogy a narkotint ecetsavas közegben forralta. Termékünk a Rabe és

¹⁴ Szlávik L. és munkatársai: Magyar Szabadalom 148052. 1959.

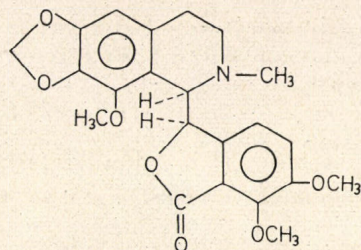
¹⁵ P. Rabe and A. McMillan: Ann., 277. 223. 1910.

McMillan módszerével nyert racemáttal olvadáspont depressziót nem adott (op.: és keverési op.: 231°), azzal azonosnak bizonyult. Ez új lehetőség az α -gnoszkopin előállítására.

Ha a reakcióelegyet felforrálás után azonnal feldolgoztuk, α -gnoszkopin mellett 1- α -narkotint is tudunk izolálni.

A kísérleti körülmények változtatásával α -gnoszkopin mellett egy alacsonyabban olvadó (op.: 154°) terméket kaptunk, amely optikailag aktív volt ($[\alpha]_D = -144^\circ$). Vékonyréteg-, illetve terített réteg-kromatográfián egységesnek mutatkozott, papírkromatográfián két különböző R_f -értékű foltot adott. A két-komponens közül az egyik 1- α -narkotin volt, másik komponense papírkromatográfián az 1- β -narkotinnal volt azonos. Termékünk és az 1- α -és 1- β -narkotin 1 : 1 arányú elegye teljesen azonos módon két-két foltra bomlott amelyek közül az egyik R_f értéke az 1- α -narkotin, a másiké az 1- β -narkotin R_f értékével egyezett meg. Az 1- β -narkotint 1- α -narkotinnal *Robinson* és munkatársai¹⁶ módszerével állítottuk elő.

Az anyalúgból jelentős mennyiségű kotarnolint és mekonint nyertünk ki. Ez a megfigyelésünk összhangban van *Pfeifer* és munkatársai^{17, 18}, valamint *Zsádon* és munkatársai^{19, 20} eredményeivel, amely szerint lúgos közegben a narkotolin kotarnolinra és mekoninra bomlik.

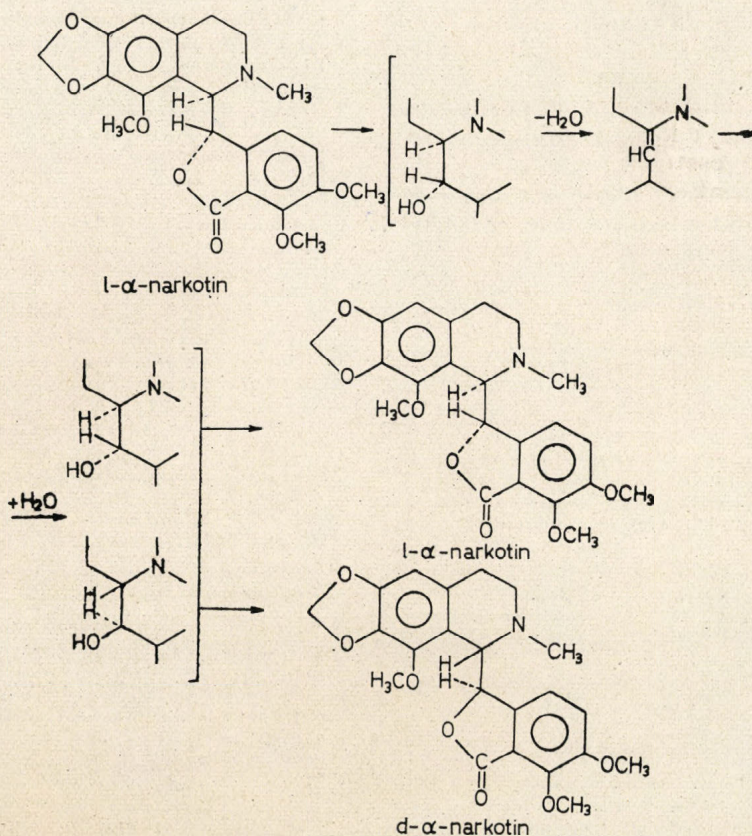
1- β -narkotin (1R : 9R)

Mennyiségi vonatkozásban a nyert termék aránya a következő:

d,1- α -narkotin (α -gnoszkopin)	18%
1- α - és 1- β -narkotin keveréke	14%
mekonin és kotarnolin	22%

A reakció mechanizmusára vonatkozólag feltételezhető, hogy az 1- α -narkotin *Robinson* és munkatársai¹⁶ által végzett reakció analógiájára képződik úgy, hogy a reakció körülményei között, a butilátos közegben a laktongyűrű felnyílik és újra záródásakor az α - illetve β -konfiguráció egyaránt létrejöhet.

Az α -gnoszkopin keletkezésének magyarázatára feltételezzük, hogy a laktongyűrű felnyílik, és a C₁-es H és C₉-es OH víz formájában kihalad, az így kialakult kettős kötés miatt a víz újrafelvétele és gyűrűzárás révén egyenlő eséllyel keletkezik az 1- α - illetve a d- α -narkotin (1S : 9R).



¹⁶ M. K. Marshall, F. L. Pyman and R. Robinson: J. Chem. Soc., 1934. 1315.

¹⁷ S. Pfeifer and F. Weiss: Arch. Pharm., 289. 24. 1956.

¹⁸ S. Pfeifer und F. Weiss: Arch. Pharm., 290. 261. 1957.

¹⁹ B. Zsádon, J. Csuthy-Nagy und E. Balogh: Ann. Univ. Sci. Budapestinensis, Sect. Chim., 6. 149. 1964.

²⁰ B. Zsádon és E. Dezséri: Magy. Kém. Folyóirat, 70. 126. 1964.

A metilezés analógiájára megkíséreltük a narkotolin etilezését trietil-fenil-ammónium-butiláttal. Lényegében analóg jelenséget észleltünk itt is. Itt is kaptunk egy inaktív terméket, amely 67°-kal magasabban olvadt, mint az 1- α -etil-narkotolin. Ultraibolya és infravörös spektruma megegyezett az 1- α -etil-narkotolin spektrumaival. Papírkromatográfiásan egységes a termék és R_f -értéke megegyezik az 1- α -etil-narkotolin R_f -értékével. Termékünk tehát d,l- α -etil-narkotolin (α -homognoszopin).

Ennek a terméknek az alkoholos anyalúgójából izoláltunk egy másik inaktív terméket, amelynek papírkromatográfiás vizsgálatánál két foltot kaptunk, egyiknek az R_f -értéke megegyezett az 1- α -etil-narkotolinéval, tehát d,l- α -etil-narkotolin, a másik R_f -értéke azonos volt az 1- α -etil-narkotolinból *Robinson* és munkatársai¹⁶ módszerének analógiájára metanos KOH-dal előállított 1- β -etil-narkotolin R_f -értékével, így ez azonos a d,l- β -etil-narkotolinnal. Optikailag aktív termékeket itt nem kaptunk és nem izoláltuk a bomlástermékeket sem, amelyeknek jelenlétére egyébként a reakcióelegy élénk sárga színe utal. Az izolált, optikailag inaktív termékek mennyisége kb. 25%-os átalakulásnak felel meg.

Az etilezés mechanizmusára feltételezzük, hogy az α -racemát úgy képződik mint a metilezésnél, a β -racemát úgy keletkezik, hogy a reakció körülményei között az α -racemát laktongyűrűje felhasad, de vízkilépés nem következik be, és a laktongyűrű zárásakor csak a C₉-en következik be inverzió.

Az 1- α -etil-narkotolin ecetsavas forralásakor az 1- α -etil-narkotolin mellett sikerült d,l- α -etil-narkotolint és mekonint is izolálnunk.

Az 1- α -etil-narkotolin, az 1- β -etil-narkotolin és a d,l- α -etil-narkotolin szintén új vegyületek.

Kísérleti rész

Narkotolin etilezése diazo-etánnal

Hidegen tartott 95%-os etanos narkotolinoldathoz (3 g 500 ml-ben) 300 ml frissen készített diazo-etán-oldatot csepegtettünk. A reakcióelegyhez még 3 g száraz narkotolint adagoltunk, amely erős nitrogénfejlődés közben oldatba ment. 24 óra múlva az oldószer keveréket vákuumban ledesztilláltuk és a sárga maradékot 50 ml benzolban oldottuk. A benzolos oldatot 50 ml 2%-os NaOH-oldattal kiráztuk. A benzolos fázist szárítottuk és vákuumban bepároltuk. A sárga kristályos maradékot alkoholból átkristályosítottuk. Jól fejlett lemezes kristályokat kaptunk. Hozam: 4,3 g (70,5%); op.: 134–134,5 °C (Koffler); $[\alpha]_D^{23} = -153,74^\circ$ (toluol); $[\alpha]_D^{23} = -151,11^\circ$ (benzol).

Analízis (C₂₃H₂₅O₇N, 427,44):

Számított: C: 64,62%, H: 5,89%, N: 3,27%

Talált: C: 64,64%, H: 5,87%, N: 3,29%

A lúgos vizes fázisból kénsavval neutralizálva és benzollal extrahálva 0,3 g narkotolin volt kinyerhető.

A 8-etil-narkotolin forró alkoholban jól oldódik (1 : 12), hideg alkoholban (1 : 180) nehezen. Nagyon jól oldódik benzolban, acetonban, toluolban, kloroformban és savakban. Vízben, lúgokban és karbonátoldatban nem oldódik.

1- α -Benzil-narkotolin

1000 ml absz. alkohol és 3,2 g fémnátriumból készült nátrium-etiláttal oldottunk 50 g narkotolint, majd 15 ml benzil-kloridot adtunk hozzá. 3 órán keresztül melegítettük

visszafolyó hűtő alatt. A kivált NaCl-ot kiszűrtük, a szűrletet vákuumban bepároltuk. A maradékot feloldottuk 250 ml CHCl₃-ban, az oldatot 2 × 50 ml 10%-os NaOH-oldattal, majd vízzel mostuk. A megszáritott oldatot vákuumban oldószermentesítettük. A visszamaradó ragacsot etanollal eldörzsöltük, szűrtük.

32,8 g (53,5%) nyerstermék. 150 ml etanolból átkristályosítottuk. Hozam: 25,2 g; op.: 128–130 °C; $[\alpha]_D = -164^\circ$ (c = 0,6, CHCl₃).

Analízis (C₂₈H₂₇O₇N, 489,5):

Számított N: 2,86%

Talált N: 2,85%

Morfolinil-etil-narkotolin

600 ml absz. alkohol és 10 g fémnátriumból készült nátrium-etiláttal oldottunk 60 g narkotolint, majd 39,05 g morfolinil-etil-kloridot adtunk hozzá. 1 órán keresztül melegítettük visszafolyó hűtő alatt. A kivált NaCl-ot kiszűrtük. Lehűléskor a nyerstermék kikristályosodott. Az anyalúgot bepároltuk. A nyersterméket (46,85 g) 140 ml etanolból átkristályosítottuk.

Hozam: 44,3 g (58,8%); op.: 126 °C; $[\alpha]_D = -167^\circ$ (c = 0,5, CHCl₃); $[\alpha]_D = -150,6^\circ$ (c = 0,5, etanol).

Analízis (C₂₇H₃₀O₈N₂, 512,53):

Számított N: 5,47%

Talált N: 5,38%

Narkotolin metilezése trimetil-fenil-ammónium-butiláttal

200 ml absz. n-butanolban oldottunk 5 g fémnátriumot, majd lehűlés után 0,1 n kénsavval titrálva meghatároztuk az oldat nátriumtartalmát (4,65 g). Ekvivalens mennyiségű (34,68 g) trimetil-fenil-ammóniumkloridot adtunk az oldathoz, két óra hosszat jégszekrényben állni hagytuk, majd 0,1 n kénsavval ismét megtitráltuk az oldatot. A trimetil-fenil-ammónium-butilát-oldat koncentrációja 14,06%.

10 g narkotolin szuszpendáltunk 50 ml butanolban, majd néhány ml-t ledesztilláltunk az oldószerből (vízeltávolítás). Lehűlés után számított mennyiségű (28,9 g) trimetil-fenil-ammónium-butilát-szuspenziót adtunk hozzá. Az elegy sárga színű lett, pH = 11–12 volt. Az oldatot 1 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt melegítettük. Lehűlés után 100 ml vizet és 5 ml 10%-os sósavat adtunk hozzá (pH = 2). Vákuumban a butanolt eltávolítottuk. Lehűlés után mekonin vált ki (1,4 g, op.: 101 °C). A nyers mekonint 80 ml vízből átkristályosítottuk, 1,1 g (23%), op.: 102 °C. Az anyalúgot pH = 6-ra állítottuk be, és vízgőzzel a dimetil-anilint ledesztilláltuk.

Lehűlés után lúgosítottunk (pH = 10). A kivált csapadékot szűrtük, mostuk, szárítottuk (6,1 g).

A terméket 50 ml alkohollal forraltuk, az oldatlan anyagot (gnoszkopin) kiszűrtük (2,25 g, op.: 224 °C). A nyers gnoszkopint CHCl₃-etanol elegyből kétszer átkristályosítottuk, 1,88 g (18,1%); op.: 231–3 °C. Optikailag inaktív. Az alkoholos oldatból nyert terméket alkoholból újból átkristályosítottuk 1,33 g (12,8%); op.: 151–160 °C. Az anyag a papírkromatogram szerint α - és β -narkotin elegye.

A lúgos anyalúgot konc. sósavval savanyítottuk (pH = 1), majd vákuumban, nitrogénatmoszférában bepároltuk. A kivált kristályos kotarnolin-klórhidrátot absz. alkoholból átkristályosítottuk, 1,5 g (21,6%); op.: 213 °C.

Narkotolin etilezése trietil-fenil-ammónium-metiláttal

21,5 g fémnátriumból és 800 ml absz. n-butanolból kiindulva trietil-fenil-ammóniumbenzol-szulfonát segítségével a trimetil-fenil-ammónium-butilát előállításánál megadott módszer szerint készítettük el az etilezéshez szükséges oldatot, melynek trietil-fenil-ammónium-butilát-tartalma 18,55%.

250,5 g narkotolint 1000 ml butanolban szuszpendáltunk, majd számított mennyiségű (129,5 g) trietil-fenil-ammónium-butilát-oldatot adtunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percig forraltuk, majd eltávolítottuk a butanolt és a dietil-anilint. A kapott nyerstermék 56,2 g (22,5%); op.: 162–180°. Optikailag inaktív. Papírkromatográfiásan d,l- α - és d,l- β -etil-narkotolin keveréke.

1 g-ot 5 ml CHCl₃-ban oldottunk és 50 ml alkoholt adtunk hozzá. Színtelen tús kristályok váltak ki. 0,85 g. Op.: 200–201 °C, optikailag inaktív. Papírkromatográfiá-

san egységes d,l- α -etil-narkotolin. A d,l- β -etil-narkotolint frakcionált kristályosítással nem tudtuk egységes formában elkülöníteni.

1- β -Etil-narkotolin

10 g 1- α -Etil-narkotolin és 10 g KOH 142 ml metanolos oldatát 84 órán át forraltuk. A reakcióelegyet 120 ml vízzel hígítottuk, 18 ml konc. sósavval savanyítottuk. A metanolat vákuumban bepároltuk, az oldatot NH_4OH -dal lúgosítottuk.

A nyerstelemék (7,28 g) papírkromatográfiásan két-komponensű. A terméket 50 ml etanollal forrón extraháltuk. Az etanolban rosszabbul oldódó anyag 1,8 g, op.: 178—181 °C. Etanolból háromszor átkristályosítottuk, 1,18 g, op.: 181—2 °C. Fehér kristályos termék, $[\alpha]_D = -65,5^\circ$ (CHCl_3).

Analízis ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{N}$, 427,44):

Számított: C: 64,62%, H: 5,89%, N: 3,27%

Talált: C: 64,93%, H: 6,01%, N: 3,35%

d,l- α -Etil-narkotolin 1- α -etil-narkotolinból

21,35 g 1- α -etil-narkotolin 300 ml 20%-os ecetsavas oldatát 48 óráig forraltuk. 30%-os NaOH-oldattal semlegesítettük. A kivált terméket szűrtük, majd n NaOH-oldattal rázattuk szobahőmérsékleten. A nem oldódó anyagot kiszűrtük, etanolból frakcionáltan kristályosítottuk. 0,8 g d,l- α -etil-narkotolint izoláltunk. Op.: 202 °C. Optikailag inaktív. Az anyalúgból 5 g változatlan 1- α -etil-narkotolint nyertünk vissza. A n NaOH-oldatot 10%-os sósavval savanyítva, 1,8 g (op.: 101 °C) mekonint kaptunk.

Összefoglalás

Előállítottuk a narkotolin néhány alkiléterét.

A trimetil-fenil-ammónium-butiláttal történő metilezéskor az anyag egy részénél mind a C_1 -en,

mind a C_9 -en történik konfigurációváltozás, egy másik részénél csak a C_9 -en változik a konfiguráció, egy jelentős részénél pedig széthasad a két aszimmetriacentrum között a molekula. Trietil-fenil-ammónium-butiláttal végezve az etilezést mindkét aszimmetriacentrumon konfigurációváltozás következik be.

The minor alkaloids of morphine, V. Preparation and stereochemical structure of narcotoline ethers. Gy. Gaál, P. Kerekes, P. Gorecki and R. Bognár

Several alkyl ethers of narcotoline have been prepared. Methylation with trimethylphenylammonium butylate gave products with configurational changes partly on both the C_1 and C_9 atoms, and partly on C_9 alone; considerable amount of the starting material was split between the two asymmetric centres. Treatment of narcotoline with triethylphenylammonium butylate involves changes of the configuration on both the C_1 and C_9 atoms.

Debrecen, Kossuth Lajos Tudományegyetem Szerves-Kémiai Tanszéke és

Poznan (Lengyelország), Orvosi Akadémia Gyógyszer-technológiai Intézete.

Érkezett: 1970. VI. 13.

Szilikongumi alapú grafittelektródok alkalmazása áramló közegekben, I.

Általános összefüggések vizsgálata

PUNGOR ERNŐ, FEHÉR ZSÓFIA* és NAGY GÉZA*

A közelmúltban Pungor és Szepesváryné¹ grafit töltésű szilikongumi elektródok voltametriás alkalmazásáról számoltak be. Fenti szerzők az egyéb grafittelektród-fajtákra vonatkozó irodalmi anyagot is röviden összefoglalták. Közleményükből kitűnik, hogy a szilikongumi alapú grafittelektród jól alkalmazható számos szerves és szervetlen vegyület oxidáción vagy redukción keresztül történő meghatározására, $-0,5$ és $+1,5$ V (telített kalomelektroddal szemben) között, nyugvó elektrolitokban.

Közleményükben rámutattak, hogy ez az elektródfajta általában csak olyan esetekben mutat emlékeztető jelenségeket, amikor az elektród felülete károsodik azáltal, hogy a felület egy részét szervetlen vegyületekből kiválasztott fémek fedik be, vagy azáltal, hogy a felületet különböző polimerizációs reakciókban keletkező, elektromosságot nem vezető polimerek vonják be részben vagy

egészen. Az olyan típusú elektródreakciók, melyek a fenti emlékeztető jelenségeket idézik elő a meghatározható vegyületeknek csak kis számúra terjednek ki. Kézenfekvő volt tehát az ajánlat a nagyon jól definiált elektródfelülettel rendelkező és ezáltal nagy analitikai pontosságot biztosító mérőrendszerek széles körű analitikai alkalmazására.

A gyakorlatban mind többször merül fel olyan igény, hogy az elemzést megelőző mintavétel helyett közvetlenül a reakcióközegben vagy a reakcióközegekből egy mellékúton áramoltatott rendszerben kívánatos egy adott komponens koncentrációjának meghatározása. A feladat polarográfias és voltametriás úton történő megoldására irányuló kísérleteknél nagy problémát jelentett, hogy a tartós igénybevétel során az áramló folyadékok hatására különböző változások mehetnek végbe az indikátor-, illetve a viszonyító elektródban.

Napjainkig nagyszámú közlemény látott napvilágot az áramló rendszerek analízisére vonatkozóan. Különböző elektródokkal, különböző el-

* Budapest, EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár.

¹ E. Pungor, É. Szepesváry: Anal. Chim. Acta, 43, 289, 1968.