

as well as comparing the activation energies it was concluded that the self-diffusion of water in solutions of macromolecules is related to the microviscosity, instead of the macroviscosity, of the solutions. The hydration number of the OH-group of PVA was calculated on the basis of two different methods and compared to results obtained by self-diffusion measurements.

The change in the value of the hydration number was investigated by extending the Wang's equation with a term representing distant hydration. The changes in microviscosity can be regarded as a measure of this process.

Pécs, Pécsi Orvostudományi Egyetem Biofizikai Intézet.

Erkezett: 1975. V. 5.

Tozil-, illetve mezilszármaezékok vizsgálata a morfinsorban, XV.*

A pszeudokodein-tozilát** nukleofil szubsztitúciós reakcióinak tanulmányozása

(Előzetes közlemény)

MAKLEIT SÁNDOR, SOMOGYI GÁBOR és BOGNÁR REZSŐ

Az ún. morfinsor (morfin, kodein, 14-hidroxi-kodein és ezek dihidroszármaezékai) 6-O-tozil-, illetve 6-O-mezil-szármaezékainak előállítására és nukleofil szubsztitúciós reakcióinak elméleti vizsgálata során számos új, a C-gyűrűben módosított olyan morfinszármaezéket állítottunk elő, amelyeket eddig nem szintetizáltak, illetve előállításuk bonyolultabb volt.

Vizsgálataink elméleti eredményein túl több új, gyógyászati is értékes vegyületet kaptunk.

Említett vizsgálataink kapcsán tisztáztuk a Pschorr-féle ún. „bisztioszármaezékok” szerkezetét, és képződésük mechanizmusának megítélésékor feltételeztük, hogy a pszeudokodein szerkezetű bróm-kodid, illetve bróm-morfid alkoholos kálium-hidrogén-szulfiddal nagy valószínűséggel retencióval kísért S_N1 típusú reakció szerint reagál¹.

Vizsgálataink további kiszélesítése, valamint az említett, feltételezett mechanizmus megerősítése céljából szükségesnek véltük az eddig nem ismert pszeudokodein-tozilát előállítását és nukleofil szubsztitúciós reakcióinak részletes tanulmányozását.

Az α -klór-kodidból nyerhető pszeudokodein (I)² tozil-észterének (II) előállítására a tozil-észterek általános előállítási módszerével (tozil-klorid, piridin) nehézség nélkül volt megoldható.

A pszeudokodein-tozilát nukleofil szubsztitúciós reakcióinak vizsgálatához a következőket kell megfontolás tárgyává tenni.

Stork feltételezi³, hogy a Δ^6 -os rendszerek (pszeudovegyületek) stabilabbak eseteinkben, mint a Δ^7 -es vegyületek. A morfinkaloidokra vonatkozó kvantumkémiai számításaink⁴ kvantitatíve

erősítik meg Stork feltételezését azért, hogy számos C-6- (Δ^7), illetve C-8-szubsztituált (Δ^6) pszeudovegyület-pár esetében számoltuk a vegyületek energiátartalmát az ún. „törzstaszitási potenciál” (E_{rep}) értékeit is figyelembe véve.

A morfinkomplex geometriai sajátosságai szerint az ún. „izo” oldalról nem gátolt térbelileg. Ezen az oldalon helyezkedik el a tozil-oxi-csoport is a pszeudokodein-tozilát esetében, pseudo-ekvatoriális helyzetben⁵, s így S_N2 típusú reakciója térbelileg gátolt. Kedvező helyzetben van viszont térbelileg S_N2 típusú reakciók szempontjából, az általában érvényesnek tekinthető ún. „cisz-szabály” alapján. Ilyen típusú reakciói viszont az említettek alapján energetikailag kedvezőtlenek.

Ezt erősíti meg Stork³ azon kísérleti adata is, amely szerint az α -klór-kodid piperidinnel benzolban 6 órás forralás után 73%-os kitermeléssel eredményez 8-piperidokodidot. Ezzel ellentétben a pszeudokodein szerkezetű β -klór-kodid reakciója piperidinnel benzolban 238 órás forralás után csak 50%-os kitermeléssel vezet 6-piperidokodidhoz.

Célszerű megjegyezni, hogy Stork vizsgálatai³ szerint a kodein-tozilát, valamint az α -klór-kodid reakciója piperidinnel S_N2 , illetve S_N2' típusú.

Pszeudokodein-tozilátból kiindulva az alább feltüntetett reakciókat valósítottuk meg.

Az egyes reakciók körülményeit és a kitermeléseket az alábbiakban ismertetjük. Zárójelben a kodein-tozilát hasonló reakcióinak adatait adjuk meg.

IIIa: LiCl, aceton, forrpont, 25 óra, 16,3% (4 óra, 60%³)

IIIb: [(Bu)₄N]F, acetonitril, forrpont, 29 óra, 10,2% (4 óra, 48,2%⁶)

IIIc: Piperidin, benzol, 127 óra, forrpont, 64,9% (36 óra, forrpont³)

IVa: LiBr, aceton, forrpont, 19 óra, 52,3% (2,5 óra, 98%³)

IVb: NaI, aceton, forrpont, 19 óra, 25,9% (2,5 óra, 43%³)

IVc: KSCN, aceton, forrpont, 16,5 óra, 15,3% (2,5 óra, 48,7%⁷)

⁵ W. Bahr und H. Theobald: Organische Stereochemie, Begriffe und Definitionen. Springer Verlag, 1973. 2. o.

⁶ R. Bognár, S. Makleit, L. Radics: Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 67. 63. 1971.; Magy. Kém. Folyóirat, 76. 461. 1970.

⁷ R. Bognár, S. Makleit, T. Mile und L. Radics: Mh. Chem., 103. 143. 1972.; Magy. Kém. Folyóirat, 78. 163. 1972.

* XIV. közlemény: Makleit S., Berényi S. és Bognár R.: Magy. Kém. Folyóirat, 81. 449. 1975.

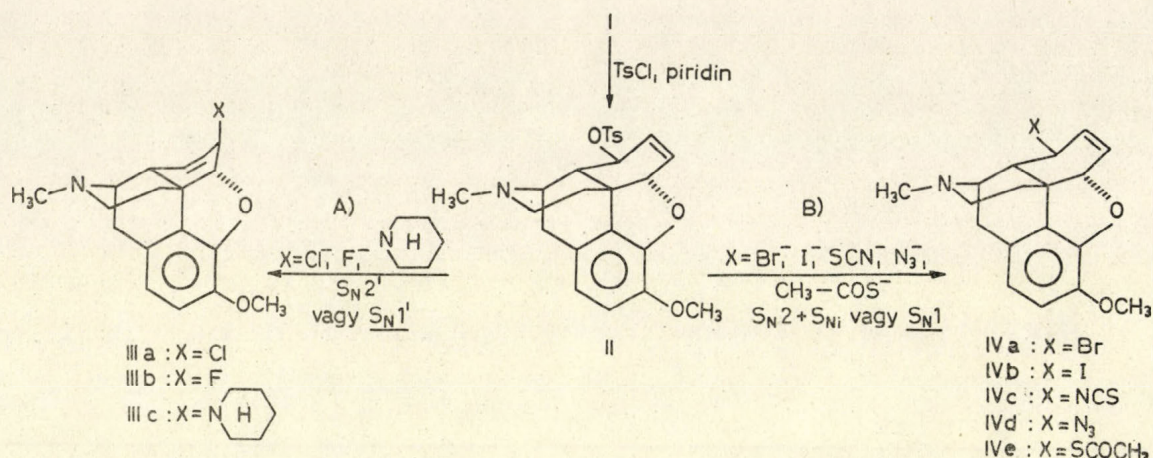
** 3-Metoxi-4,5-epoxi-6,7-didehidro-8 β -toziloxi-17-metil-morfinán.

¹ S. Makleit, R. Bognár, T. Mile, L. Radics: Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 66. 455. 1970.; Magy. Kém. Folyóirat, 76. 464. 1970.

² L. F. Small: Chemistry of the opium alkaloids. Government Printing Office, Washington, 1932. 221., 2223–224 o.

³ G. Stork, F. H. Clarke: J. Amer. Chem. Soc., 78. 4619. 1956.

⁴ Z. Dinya, S. Makleit, R. Bognár, P. Jékel: Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 71. 125. 1972. — Dinya Z., Makleit S. és Bognár R.: Kémiai Közl., 39. 141. 1973. — Dinya Z.: Doktori értekezés. Debrecen, 1972.



IVd: NaN₃, DMF, 100 °C, 8 óra, 30,2% (4 óra, 65%⁸)
 IVe: KSCOCH₃, DMF, 100 °C, 8 óra, 10,7% (5 óra, 57,3%⁹)

Az adatok szerint a pszeudokodein-tozilát reakciója különböző negatív töltésű nukleofil reagenssel nem ad eltérő termékeket, mint a kodein-tozilát, viszont erőteljesebb reakció körülményeket kell alkalmazni és a kitermelések is rosszabbak. Így tehát a pszeudokodein-tozilát alkalmazása nem előnyös a kodein-toziláthoz viszonyítva, s nem jelenti korábbi vizsgálataink érdemi kiterjesztését.

Az izolált vegyületek szerkezete alapján azonban érdekesnek tűnik a reakciók mechanizmusának vizsgálata.

Elvileg — a korábbiakat figyelembe véve — két-két lehetőség kínálkozik mind az A), mind a B)

irányba lefutó reakciók mechanizmusaként. Az A) irányú, a C-6-izo-szerkezetű terméket szolgáltató reakciók mechanizmusa vagy S_N1' vagy S_N2' típusú. A B) irányú, a C-8-pseudo-szerkezetű vegyületekhez vezető reakciók mechanizmusa viszont vagy retencióval kísért S_N1 vagy S_N2' + S_Ni' összesített típusú.

A kérdés közelebbi vizsgálata céljából tanulmányoztuk a kodein-tozilát és a pszeudokodein-tozilát összehasonlító szolvólízisét (1. táblázat).

Az adatok szerint mindkét vegyület szolvólízise absz. ecetsav — kálium-acetát rendszerben első rend szerint valósul meg a szekunder hidroxilcsoport tozil-észtereire az irodalomban közölteknek megfelelően¹⁰. A pszeudokodein-tozilát szolvólízise azonban az alkalmazott hőmérséklettől függő mérték-

1. táblázat

A kodein-tozilát és a pszeudokodein-tozilát összehasonlító szolvólízisének kinetikai adatai

Hőmérséklet, °C	KTs konc., mól/dm ³	KOAc konc., mól/dm ³	k, min ⁻¹	Hiba, %	ψKTs konc., mól/dm ³	KOAc konc., mól/dm ³	k, min ⁻¹	Hiba, %
50 ± 0,01	0,01	0,01	1,241 · 10 ⁻³		0,01	0,01	3,924 · 10 ⁻⁴	
			1,236 · 10 ⁻³				3,732 · 10 ⁻⁴	
60 ± 0,01	0,01	0,01	3,350 · 10 ⁻³		0,01	0,01	1,071 · 10 ⁻³	
			3,346 · 10 ⁻³				1,065 · 10 ⁻³	
70 ± 0,01	0,01	0,02	1,309 · 10 ⁻²	+3,96	0,01	0,02	3,997 · 10 ⁻³	-10,6
	0,02	0,02	1,276 · 10 ⁻²	+0,79	0,02	0,02	4,722 · 10 ⁻³	+5,56
	0,01	0,005	1,141 · 10 ⁻²	-9,52	0,01	0,005	4,716 · 10 ⁻³	+5,43
	0,01	0,01	1,240 · 10 ⁻²	-1,58	0,01	0,01	4,320 · 10 ⁻³	-3,40
	0,01	0,025	1,347 · 10 ⁻²	+6,34	0,01	0,025	4,612 · 10 ⁻³	+3,10
80 ± 0,01	0,01	0,01	2,578 · 10 ⁻²		0,01	0,01	1,134 · 10 ⁻²	
			2,609 · 10 ⁻²				1,143 · 10 ⁻²	

KTs: kodein-tozilát
 $\Delta E^+ = 23,9$ kcal/mól
 $\Delta S^+ = -0,1$ cal mól⁻¹ fok⁻¹

ψKTs: pszeudokodein-tozilát
 $\Delta E^+ = 27,91$ kcal/mól
 $\Delta S^+ = 9,5$ cal mól⁻¹ fok⁻¹

⁸ R. Bognár, S. Makleit, T. Mile: Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 59. 379. 1969.; Magy. Kém. Folyóirat, 74. 525. 1968.

⁹ R. Bognár, S. Makleit, T. Mile, L. Radics: Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 64. 273. 1970.; Magy. Kém. Folyóirat, 76. 102. 1970.

ben ugyan, de mindig lassabban megy végbe, mint a kodein-tozilát szolvólízise, amelyet az aktiválási

¹⁰ W. Pritzkow und K. H. Schöppler: Ber., 95. 834. 1962.

szabadenergia illetve aktiválási szabadentrópia értékei is mutatnak (1. az 1. táblázatot).

Stork³ vizsgálta a kodein-tozilát piperidinnel megvalósított reakciója kinetikáját s azt S_N2 típusúnak találta, tekintve, hogy a reakció terméke C-6-izo-szármaszék.

Lényegesnek véltük a pszeudokodein-tozilát hasonló reakciója kinetikájának tanulmányozását. Az adatokat a 2. táblázatban foglaltuk össze.

Az adatok szerint e reakció első rend szerint valósul meg, vagy S_N1 , vagy S_N1' szerint. Ez utóbbi eldöntése céljából a pszeudokodein-tozilát reakcióját piperidinnel preparatív is vizsgálnunk kellett.

2. táblázat

A pszeudokodein-tozilát és a piperidin reakciójának kinetikai adatai

Hőmérséklet °C	ψ KTs konc., mól/dm ³	Pip. konc., mól/dm ³	k , s ⁻¹	Hiba, %
120 ± 0,01	0,01005	0,01988	1,636 · 10 ⁻⁴	-6,08
	0,00857	0,01940	1,784 · 10 ⁻⁴	+2,41
	0,01000	0,03952	1,684 · 10 ⁻⁴	-3,32
	0,00863	0,03920	1,865 · 10 ⁻⁴	+7,05

ψ KTs: pszeudokodein-tozilát
Pip: piperidin

E reakcióban egyértelműen 6-piperidoklorid (III c) képződött, s így a reakció mechanizmusa S_N1' .

Az eddigi adatok alapján úgy véljük tehát, hogy az A irányú reakciók mechanizmusa nagy valószínűséggel S_N1' , míg a B irányú reakcióknál retencióval kísért S_N1 típusú mechanizmus a valószínűbb.

Köszönetünket fejezzük ki a Magyar Tudományos Akadémia Természettudományi I. Főosztályának és a Tiszavasvári Alkaloida Vegyészeti Gyárnak a téma támogatásáért.

A témával kapcsolatos értékes megbeszélésekért köszönetünket fejezzük ki Harsányi Kálmánnak (CHINOIN Gyógyszer- és Vegyészeti Termékek Gyára, Budapest)

Összefoglalás

Előállítottuk az eddig nem ismert pszeudokodein-tozilátot és vizsgáltuk néhány nukleofil szubsztitúciós reakcióját. A képződött termékek szerkezete alapján aniontól függően két típusú termék képződik. A C-6-izo-szerkezetű vegyületek képződési mechanizmusa nagy valószínűséggel S_N1' , míg a C-8-pszeudo-típusú vegyületek képződésére retencióval kísért S_N1 típusú mechanizmus a valószínűbb. E megállapításokat a kodein-tozilát és a pszeudokodein-tozilát összehasonlító szolvólízise, illetve a pszeudokodein-tozilát piperidinnel megvalósított reakciójának kinetikai vizsgálata alapján tettük.

Conversion of tosyl and mesyl derivatives of the morphine group, XV. Synthesis of pseudocodeine tosylate and the study of its nucleophilic reaction. (Preliminary communication) S. Makleit, G. Somogyi and R. Bognár.

Pseudocodeine tosylate as a new compound has been prepared and its several nucleophilic substitution reactions have been investigated. On the basis of the structure of the products, depending on the anions, two types of products have been obtained. For the formation of C-6-iso compounds and S_N1' , while in the case of C-8-pseudo compounds an S_N1 mechanism accompanied by retention is probable. These statements are based on the comparative solvolysis of codeine tosylate and pseudocodeine tosylate, and on the kinetic study of the reaction of pseudocodeine tosylate with piperidine.

Debrecen, Kossuth Lajos Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszéke.

Érkezett: 1975. V. 28.

Telítetlen dikarbonsavak mint a bromát-kénsav-katalizátor periodikus reakció szubsztrátumai

(Előzetes közlemény)

BECK MIHÁLY és VÁRADI ZOLTÁN

A homogén oszcillációs kémiai reakcióknak eddig mindössze két típusa ismeretes. Az egyik a Bray által felfedezett jodát-hidrogén-peroxid reakció¹, a másik pedig a különböző szerves vegyületek bromátos oxidációja katalizátorok jelenlétében.

Belouszov és Zsobotinszkij malonsavat és más dikarbonsavakat alkalmaztak szubsztrátumként^{2, 3, 4}, újabban pedig acetyl-acetonnal és ace-

tonnal is találtak oszcillációs reakciókat^{5, 6}. Valamennyi eddig vizsgált vegyületben a metilén- és a hidroximetilén-csoport közvetlenül, a ketocso-

² B. P. Belouszov: Sb. ref. radiats. med. za. 1958 Megdiz, Moszkva, 1959.

³ A. M. Zsobotinszkij: Dokl. Akad. Nauk SzSzSR, 157. 392. 1964.

⁴ A. M. Zsobotinszkij: Biofizika, 9. 306. 1964.

⁵ P. G. Bowers, K. E. Caldwell: J. Phys. Chem., Vol. 76. No. 15. 1972.

⁶ P. Stroot, D. Janjic: Helv. Chim. Acta, Vol. 58. Fasc. 1. 11. 1975.

¹ W. C. Bray: J. Amer. Chem. Soc., 43. 1262. 1921.