

Arndt vizsgálatai szerint azon vegyületeknél, amelyek a szabályt követik, NMR-spektroszkópiai adatok alapján azonos a konformáció is.

Újabb konformációs vizsgálatok alapján a *B* értékek összehasonlíthatóságát oldószerenként kell vizsgálni, mert az anomerek ugyanazon oldószerben domináns konformációja különböző, sőt ellentétes is lehet, így különböző oldószerekben a változás iránya eltérőnek is adódhat²¹.

Kísérleti rész

A közleményben szereplő *2A* és *2B* értékeket absz. metanolban mért $[\alpha]_D$ -értékekből számítottuk.

A szubsztituált fenil-glikozidok és -tetraacetátok α - és β -anomerjeit irodalmi leírások alapján állítottuk elő.

Az O-glikozid-tetrametilétereket a megfelelő anomer O-glikozidok Kuhn²² szerinti metilezésével nyertük a későbbiekben részletezett reakciófeltételek mellett.

Valamennyi vizsgált vegyület $[\alpha]_D$ -értékét absz. metanolban Schmidt-Haensch-polariméteren 1 dm-es csövekben, szobahőmérsékleten (20–22 °C) mértük oldás után 2 perccel. Ez idő alatt számottevő mutarotáció nem történt.

A megadott olvadási-, illetve forráspontértékek nem korrigáltak.

Az aromás O-glikozidok metilezése az alábbi eljárás szerint történt:

3–6 g aromás O-glikozid anomert (1 mól) 20–40 ml dimetil-formamidban számított mennyiségű metil-jodiddal (20 mól) aktív ezüst-oxid jelenlétében metileztünk. A reakció 10–12 órát igényel.

A reakcióelegy 50–100 ml kloroformmal történő hígítása révén az oldatban levő ezüst-jodidot kicsaptuk, a csapadékot G4-es zsugorított üvegszűrőn szűrtük, kloroformmal mostuk. A dimetil-formamidos-kloroformos szűrletet vízzel, 1%-os KCN-oldattal, majd újból vízzel mostuk. Az oldatot Na₂SO₄ felett szárítottuk, és vákuumban az oldószert ledesztilláltuk. A maradékot vagy kristályosítottuk, vagy csökkentett nyomáson desztilláltuk.

A nyert termékek fizikai állandóit, a reakciók hozamát, a kristályosítás körülményeit és az elemi analízis adatait a 8. táblázatban foglaltuk össze.

Összefoglalás

A szekunder glikozil-amin-származékoknál az optikai forgatás irányán és nagyságán alapuló konfigurációjelölés az abszolút konfigurációt is

²¹ R. U. Lemieux and A. A. Pavia: Can. J. Chem., 46, 1453. 1968.

²² R. Kuhn, A. Trischman und I. Löw: Angew. Chem., 67. 32. 1955.

helyesen adja meg. E vegyületek Hudson szerinti *2B* értéke csak a szabad N-aryl-D-glikopiranozil-aminok körében hasonlítható össze az analóg szerkezetű O-glikozidok megfelelő értékével. Glükózid-tetraacetátoknál és tetrametilétereknél az aglikonok polarizálhatóságának növekedésével a *2B* értékek eltérése növekszik.

Az általunk vizsgált szabad O-glikozidoknál és azok O-acetil-származékainál megállapítottuk az Arndt szerinti kvantitatív összefüggést az aglikonok polarizálhatósága és a moláris forgatás között. Kimutattuk továbbá, hogy az α - és β -anomerek esetében az aglikon részeseése a moláris forgatásban eltérő mértékű. Ez a részeseedés az aglikon polarizálhatóságának növekedésével növekszik.

N-Glycosides, XV. Validity of Hudson's rule in the range of aromatic O- and N-glucoside derivatives having analogous structure. A. Lipták and R. Bognár

The configuration designation based on direction and magnitude of optical activity for the secunder glucosyl-amine derivatives gives also correctly the absolute configuration. *2B* value according to Hudson of these compounds is comparable with appropriate value of O-glucosides of analogous structure only in the range of free N-aryl-D-glucopyranosyl-amines. At glucoside tetraacetates and tetramethyl ethers the deviation of *2B* values increases with increasing polarizability (α) of aglycons.

Quantitative relation according to Arndt had been established for free O-glucosides investigated by us and their O-acetyl derivatives between polarizability of aglycons (α) and molecular rotation. It was demonstrated in addition that in case of α - and β -anomers the participation of aglycon in the molecular rotation is of different value. The participation increases with increasing polarizability of aglycon.

Debrecen, Kossuth Lajos Tudományegyetem Szerves-Kémiai Tanszéke.

Érkezett: 1970. V. 6.

N-glikozidok, XVI.*

Az N-glikozid-metiléterek anomériaviszonyai

LIPTÁK ANDRÁS és BOGNÁR REZSŐ

A hexózok N-glikozidjai túlnyomórészt β -anomerek formájában ismeretesek. Az α -anomereket csak kerülő úton, vagy rendkívül kíméletes reak-

ciófeltételek mellett sikerült néhány esetben nyerni^{1–5}. A β -anomerek nagyobb stabilitása értelmezhető a tényező hatásával. E jellegzetes

* XV. közlemény: Magy. Kém. Folyóirat, 77. 277. 1971.
¹ G. P. Ellis and J. Honeyman: J. Chem. Soc., 1952. 1490.

² L. Rosen, J. W. Woods and W. Pigman: J. Org. Chem., 22. 1727. 1957.

³ P. Nánási and R. Bognár: J. Chem. Soc., 1961. 323.

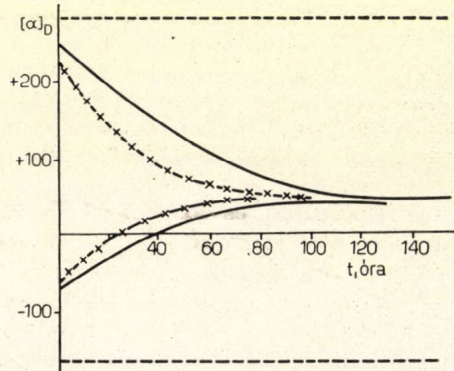
⁴ J. Honeyman and A. R. Tatchell: J. Chem. Soc., 1950. 967.

⁵ K. Butler, F. Smith and M. Stacey: J. Chem. Soc., 1949. 3371.

anomériaviszony akkor is fennáll, ha az acetilezett vagy a metilezett származékokat vizsgáljuk. Kivételt eddig egyedül az N-aril-D-glükopiranozil-amin-2,3,4,6-tetrametiléterek esetében találtak, itt valamennyi eddig vizsgált aglikon esetében nagy pozitív forgatású vegyületeket sikerült nyerni, s ezeknél α -anomer konfigurációt tételeznek fel^{6,7}.

Az N-aril-D-glükopiranozil-amin-tetrametiléterek α -anomerjeinek keletkezése térbelileg előnytelennek tűnik, mert a nagy térkitöltésű aromás aglikon axiális helyzetű. Ennek ellenére különböző előállítási módszerek mellett is mindig az α -anomereket sikerült preparálni. Ellis és Honeyman⁸ megpróbálta a β -anomer előállítását is, de eredménytelenül. A balra forgató N-p-tolil-, N-p-Br-fenil- és az N-p-NO₂-fenil-D-glükopiranozil-amin-tetrametilétereket az α -anomerek anomerezációjával nyert anomerkeverék szétválasztásával az Intézetünkben sikerült előállítani⁹.

Az anomerpár N-aril-D-glükopiranozil-amin-tetrametiléterek mutarotációs sebessége (1. ábra), és a mutarotáció utáni egyensúlyi forgatási érték alapján számított százalékos anomerarány (1. táblázat) alapján a különböző aglikont tartalmazó, de különben azonos anomerek stabilitása között nincs lényeges különbség.



1. ábra

N-aril-D-glükopiranozil-amin-tetrametiléterek mutarotációja. × N-p-tolil-D-glükopiranozil-amin-(OCH₃)₄, — N-p-Br-fenil-D-glükopiranozil-amin-(OCH₃)₄, - - - N-p-NO₂-fenil-D-glükopiranozil-amin-(OCH₃)₄, ····· N-aril-D-glükopiranozil-amin-tetrametiléterek

Az N-glikozidok és az N-glikozid-tetraacetátok egyensúlyi elegyében a β -anomer lényegesen nagyobb százalékban fordul elő, mint a megfelelő α -anomer. A várakozással ellentétben az N-glikozid-tetrametilétereknél a jobban preparálható α -anomerek az egyensúlyi oldatban nem dominálnak, így ezen az alapon nem indokolható, hogy a reakcióelegyből csak az α -anomerek izolálhatók, a β -anomerek pedig csak az előbb említett kerülő úton preparálhatók.

E kísérleti tapasztalat magyarázatát keresve a következő vizsgálatokat végeztük el.

⁶ J. C. Irvine and A. M. Moodie: J. Chem. Soc., 93. 95. 1908.

⁷ R. Kuhn und A. Dansi: Ber., 69. 1745. 1936.

⁸ G. P. Ellis and J. Honeyman: J. Chem. Soc., 1952. 2053.

⁹ R. Bognár, P. Nánási and A. Lipták: Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 45. 47. 1965.

1. táblázat

Anomer N-glikozidszármazékok forgatási értékek alapján számított százalékos aránya a mutarotáció utáni egyensúlyi oldatban

Anomer	N-p-tolil-D-glükopiranozil-amin-		
	(OH) ₄	(OAc) ₄	(OCH ₃) ₄
α	18,7	28,6	44,4
β	81,3	71,4	55,6

N-p-Br-fenil-D-glükopiranozil-amin-		
(OH) ₄	(OAc) ₄	(OCH ₃) ₄
25,4	42,8	43,2
74,6	57,2	56,8

N-p-NO ₂ -fenil-D-glükopiranozil-amin-		
(OH) ₄	(OAc) ₄	(OCH ₃) ₄
19,6	42,8	48,5
80,4	57,2	51,5

Megvizsgáltuk, hogy a D-galaktózsármazékok esetében, amelyek közül az N-fenil-D-galaktopiranozil-amin-tetrametiléter balra forgató módosulata ismert¹⁰⁻¹⁶, más — az N-aril-D-glükopiranozil-amin-tetrametilétereknél vizsgált — aglikonokkal a balra forgató N-aril-D-galaktopiranozil-amin-tetrametilétereket kapunk-e. Vizsgáltuk továbbá, hogy a különböző előállítási módok azonos anomerek eredményeznek-e.

Az N-p-tolil-, az N-p-Br-fenil- és az N-p-NO₂-fenil-D-galaktopiranozil-amin-tetrametilétereket függetlenül az előállítás körülményeitől mindig balra forgató anomer formájában sikerült előállítani. Tehát valamennyi vizsgált N-aril-D-galaktopiranozil-amin-tetrametiléter esetében a fajlagos forgatás és a mutarotáció iránya alapján β -anomernek tekinthető vegyületeket sikerült nyerni, szemben az N-aril-D-glükopiranozil-amin-tetrametiléterek erősen jobbra forgató, feltehetően α -anomerjeivel.

A gyűrűtagszám hatásának vizsgálata céljából előállítottuk az N-p-tolil- és az N-p-Br-fenil-D-glükofuranozil-amin-tetrametilétereket, amelyek erősen jobbra forgatnak, és oldatban igen gyorsan negatív egyensúlyi helyzethez mutarotálnak. Az optikai forgatás, a mutarotáció iránya, továbbá

¹⁰ G. J. Lawson and M. Stacey: J. Chem. Soc., 1954. 1925.

¹¹ J. C. Irvine and D. McNicoll: J. Chem. Soc., 97. 1449. 1910.

¹² J. K. N. Jones: J. Chem. Soc., 1949. 3141.

¹³ W. G. Campbell, E. L. Hirst and J. K. N. Jones: J. Chem. Soc., 1948. 774.

¹⁴ E. T. Dewar and E. G. V. Percival: J. Chem. Soc., 1947. 1622.

¹⁵ P. Andrews, L. Hough and J. K. N. Jones: J. Chem. Soc., 1952. 2744.

¹⁶ I. Erenthal, M. C. Rafique and F. Smith: J. Amer. Chem. Soc., 74. 1341. 1952.

infravörös spektroszkópiái vizsgálatok alapján¹⁷ feltehető, hogy e két glükofuranozilszarmazék is α -anomer konfigurációjú.

Mivel az N-aril-D-glükozilamin-tetrametiléterek — függetlenül a laktolgyűrű piranóz vagy furanóz formájától — α -anomer formában nyerhetők, megvizsgáltuk, hogy az N-aril-D-glükozil-amin-molekula valamelyik hidroxilcsoportjának szelektív metilezettsége összefüggésbe hozható-e az α -anomer konfiguráció megjelenésével.

Az irodalomban számos részletesen metilezett N-aril-D-glükopiranozil-amin-szarmazék ismert. Így az N-*p*-tolil-D-glükopiranozil-amin-2-O-metiléter¹⁸, az N-fenil-D-glükopiranozil-amin-3-O-metiléter¹⁹, az N-fenil-²⁰ és az N-*p*-tolil-D-glükopiranozil-amin-2,3-di-O-metiléter²¹, az N-fenil-²², az N-*p*-Br-fenil-²³ és az N-*p*-NO₂-fenil-D-glükopiranozil-amin-2,4-di-O-metiléter²³, az N-fenil-D-glükopiranozil-amin-3,4-di-O-metiléter²⁴, az N-fenil-²⁵, az N-*p*-Br-fenil-²⁶ és az N-*p*-NO₂-fenil-D-glükopiranozil-amin-2,3,4-tri-O-metiléter²⁶, továbbá az N-fenil-D-glükopiranozil-amin-2,4,6-tri-O-metiléter²⁷. Valamennyi vegyület balra forgat és a mutarotáció iránya alapján β -anomernek tekinthetők. Az általunk előállított N-*p*-NO₂-fenil-2-dezoxi-D-glükopiranozil-amin-3,4,6-tri-O-metilétert is csak balra forgató formában sikerült preparálni.

A felsorolt vegyületek szerkezete alapján úgy tűnik, hogy az N-aril-D-glükopiranozil-amin egyetlen hidroxilcsoportjának sincs olyan kitüntetett helyzete, hogy metilezettsége révén α -anomer szerkezetű szarmazék keletkezzék. Úgy látszik, hogy valamennyi hidroxilcsoport egyidejű metilezettsége szükséges ahhoz, hogy α -anomer szerkezetű N-aril-D-glükopiranozil-amin-szarmazék keletkezzék függetlenül a laktolgyűrű tagszámától.

A fentiek alapján az N-aril-D-glükozil-amin-tetrametiléterek α -anomer formában való keletkezését konfigurációs tényezőkre, valamint az egyes metilezett cukorhidroxilok hatására nem tudjuk visszavezetni.

A konformációs tényezőket vizsgálva megállapítottuk, hogy 2,3,4-tri-O-metil-D-xilopiranozból²⁸

— amelynek 2,3,4-hidroxilcsoportjai a D-glükóz hidroxilcsoportjaival azonos konformációjúak — és *p*-toluidinnel, *p*-Cl-anilinnal, valamint *p*-Br-anilinnal kapott megfelelő származékok, továbbá az N-*p*-NO₂-fenil- β -D-xilopiranozil-amin²⁹ dimetil-szulfátos metilezése útján nyert N-aril-D-xilopiranozil-amin-trimetiléterek mind nagy negatív fajlagos forgatást mutatnak és pozitív egyensúlyi értékhez mutarotálnak, aminek alapján β -anomereknek tekinthetők.

Az N-aril-L-arabinopiranozil-amin-trimetiléter (vö. D-galaktopiranozidok konformációjával) származékok közül három vegyületet állítottunk elő, az N-*p*-tolil-, az N-*p*-Cl-fenil- és az N-*p*-Br-fenil-L-arabinopiranozil-amin-trimetilétert, a 2,3,4-tri-O-metil-L-arabinopiranozil-amin³⁰ és a megfelelő aromás aminok etanos oldatban forráshőmérsékleten végrehajtott kondenzációja útján. Mindhárom metiléterszarmazék nagy pozitív fajlagos forgatású, s ez az L-sorban β -anomernek felel meg, s C₁-konformáció mellett axiális térállású aglikonnal.

Tehát a várakozással ellentétben nem kaptuk azokat az anomer pentóz-metilétereket, amelyekre a D-glükóz \rightarrow D-xilóz, illetve D-galaktóz \rightarrow L-arabinóz konformációazonossága alapján számítottunk.

Az a körülmény, hogy az N-aril-D-glükozil-amin-tetrametiléterek α -anomer formában való preparálhatósága sem konfigurációs, sem konformációs hatásokkal nem értelmezhető, megerősíti azon korábbi feltételezésünket, hogy a jelenség magyarázatát az anomerpárok eltérő oldhatóságával, illetve eltérő kristályosodási készségével hozzuk összefüggésbe.

Az N-glikozidok és származékaik előállítására alkalmával oldatban mindig az anomerek egyensúlyi keverékéhez jutunk. Ez akkor is bekövetkezik, ha a reakció sztereospecifikus lefutása alapján a reakció elsőfázisában kizárólagosan az egyik vagy a másik anomer keletkezik is, a gyors mutarotáció eredményeként bizonyos idő után az anomerek egyensúlyi keveréke ilyen esetben is kialakul. Ha az anomerek oldhatósága között számottevő különbség van, úgy egy kristályosodási folyamat során a rosszabbul oldódó, jobban kristályosodó anomert nyerjük, függetlenül annak az oldatban fennálló stabilitási viszonyától.

Valószínűleg az N-aril-D-glükopiranozil-amin-tetrametiléterek esetében is hasonló jelenséggel állunk szemben. Feltételezésünket az α - β anomerpárok oldhatósága között levő különbségek is alátámasztják (2. táblázat).

Összefoglalva megállapítható, hogy az N-aril-D-glükozil-amin-tetrametiléterek térbelileg kedvezőtlennek látszó α -anomer formában való preparálhatósága sem konfigurációs, sem konformációs tényezőkkel nem értelmezhető. A jelenség valószínűleg a reakcióelegyből preparálható α -anomer jobb kristályosodási készségével magyarázható.

²⁹ F. Weygand, W. Perkow und P. Kuhner: Ber., 84, 599. 1951.

³⁰ E. L. Hirst und G. J. Robertson: J. Chem. Soc., 127 358. 1925.

¹⁷ P. Nánási, É. Nemes-Nánási e P. Cerletti: Gaz. Chim. Italiana, 95. 966. 1965.

¹⁸ E. Mitts and R. M. Hixon: J. Amer. Chem. Soc., 66. 483. 1944.

¹⁹ J. C. Irvine and T. P. Hogg: J. Chem. Soc., 105. 1386. 1944.

²⁰ E. Schlüchterer and M. Stacey: J. Chem. Soc., 1945. 776.

²¹ J. Kenner and G. N. Richards: J. Chem. Soc., 1956. 2921.

²² D. J. Bell and D. J. Manners: J. Chem. Soc., 1954. 1145.

²³ J. W. Van Cleve and W. C. Schaeffer: J. Amer. Chem. Soc., 77. 5341. 1955.

²⁴ A. K. Mitra, D. H. Ball and L. Long: J. Org. Chem., 27. 160. 1962.

²⁵ J. D. Geerdes, B. A. Lewis and F. Smith: J. Amer. Chem. Soc., 79. 4209. 1957.

²⁶ W. C. Van Cleve, W. C. Schaeffer and C. E. Rist: J. Amer. Chem. Soc., 78. 4435. 1956.

²⁷ H. Granichstaden and E. G. V. Percival: J. Chem. Soc., 1943. 54.

²⁸ A. Carruthers and E. L. Hirst: J. Chem. Soc., 121. 2299. 1922.

2. táblázat

N-aril-D-glükopiranozil-amin-tetrametiléterek anomerjeinek oldhatósága metanolban 20 C°-on

-D-glükopiranozil-amin-(OCH ₃) ₄	Anomer	Oldhatóság, g/100 ml oldat, metanolban
N-p-Tolil-	α	0,66
	β	2,50
N-p-Br-fenil-	α	1,25
	β	6,20
N-p-NO ₂ -fenil-	α	0,70
	β	2,85

Kísérleti rész

A megadott olvadáspontértékek nem korrigáltak. A fajlagos forgatást minden esetben 1%-os oldatban, 1 dm-es csövekben szobahőmérsékleten mértük.

N-p-Tolil-β-D-galaktopiranozil-amin-2,3,4,6-tetrametiléter

a) 0,4 g tetrametil-D-galaktopiranozil-amin-2,3,4,6-tetrametiléter és 0,3 g p-toluidint 2 ml etanolban oldottunk. Szobahőmérsékleten tartott oldatból 3 nap után megindult a termék kiválása. Hat nap után szűrtük. Súly: 0,38 g (69,1%). 3 ml etanolból kristályosítva, tű alakú kristályok. Op.: 151–153 C°; [α]_D = –76,3° → +41,6° (metanolban).

b) 2,00 g N-p-Tolil-β-D-galaktopiranozil-amin-2,3,4,6-tetrametiléter 32 ml dimetil-formamidban 12 ml metil-jodiddal 12 g ezüst-oxid jelenlétében Kuhn szerint metileztünk. Szokásos feldolgozás utáni nyerstermékét 12 ml etanolból kristályosítottuk. Súly: 1,45 g (60,1%). 6 ml etanolból újból kristályosítva, op.: 152–154 C°. [α]_D = –76,0° → +42,0° (metanolban).

Analízis (C₁₇H₂₈O₅N, 325,39):

Számított: C: 62,74%, H: 8,36%, N: 4,30%, OCH₃: 38,14%

Talált: C: 62,65%, H: 8,32%, N: 4,28%, OCH₃: 38,08%

N-p-Br-Fenil-β-D-galaktopiranozil-amin-2,3,4,6-tetrametiléter

a) 4,40 g tetrametil-D-galaktóz és 4,40 g p-bróm-anilint 10 ml etanolban állt 2 napon keresztül. A kivált kristályokat 4 nap után szűrtük. Súly: 5,80 g (79,7%). Két alkalommal 20–20 ml etanolból átkristályosítva, op.: 158–160 C°. [α]_D = –63,5° → +40,0° (metanolban).

Analízis (C₁₆H₂₄O₅NBr, 390,270):

Számított: C: 49,23%, H: 6,19%, N: 3,57%, OCH₃: 31,79%

Talált: C: 49,40%, H: 6,11%, N: 3,59%, OCH₃: 31,90%

b) 8,35 g N-p-Br-fenil-β-D-galaktopiranozil-amin-2,3,4,6-tetrametiléter 53 ml dimetil-formamidban 25 ml metil-jodiddal 25 g ezüst-oxid jelenlétében Kuhn³¹ szerint metileztünk. Feldolgozás után szirup, amely 20 ml etanolból kristályosítható. Súly: 6,20 g (83,4%). 22 ml etanolból újból kristályosítva, op.: 155–157 C°. [α]_D = –62,3° → +40,6° (metanolban).

N-p-NO₂-Fenil-β-D-galaktopiranozil-amin-2,3,4,6-tetrametiléter

2,50 g N-p-NO₂-fenil-β-D-galaktopiranozil-amin-2,3,4,6-tetrametiléter 30 ml acetont és 10 ml dimetil-formamid elegyében 41 ml dimetil-szulfáttal és 140 ml 26%-os nátrium-hidroxid-oldattal metileztünk. Súly: 1,90 g (64,2%). Átkristályosítás két alkalom-

mal 8–8 ml metanolból történt; op.: 161–162 C°. [α]_D = –64,3° → +42,5° (metanolban).

Analízis (C₁₆H₂₄O₇N₂, 356,36):

Számított: C: 53,96%, H: 6,79%, N: 7,86%, OCH₃: 34,83%

Talált: C: 54,40%, H: 6,68%, N: 7,38%, OCH₃: 34,70%

N-Metil-N-p-NO₂-fenil-D-galaktopiranozil-amin-2,3,4,6-tetrametiléter

3,00 g N-p-NO₂-fenil-D-galaktopiranozil-amin-2,3,4,6-tetrametiléter 50 ml dimetil-formamidban 10 ml metil-jodiddal, 10 g ezüst-oxid jelenlétében Kuhn szerint metileztünk. A feldolgozás után visszamaradó szirupot 10 ml absz. etanolból kristályosítottuk. Súly: 2,30 g (62,1%). Két alkalmi etanolból történő átkristályosítás után az olvadáspont nem változik. Op.: 115–116 C°. [α]_D = +14° (metanolban). Mutarotációt 48 óra alatt nem tapasztaltunk.

Sósavas etanolban forralva N-metil-p-NO₂-anilinra és 2,3,4,6-tetrametil-D-galaktózra hidrolizál.

N-p-Tolil-α-D-glükofuranozil-amin-2,3,5,6-tetrametiléter

2,60 g 2,3,5,6-tetrametil-D-glükofuranozil-amin-2,3,5,6-tetrametiléter és 1,02 g p-toluidint 26 ml absz. etanolban oldottunk. A reakciót polarimetrikan követjük, 4 nap után a forgatás állandósult. Az oldatot vákuumban 5 ml térfogatra pároltuk, jégszekrényben kristályosodott. Súly: 1,20 g (33,5%). Két alkalmi etanolból történő átkristályosítás után op.: 86–87 C°. [α]_D = +98,0° → –28,0° (5 perc után) (metanolban). A leolvasást oldás után 30 másodperccel végeztük.

Analízis (C₁₇H₂₇O₅N, 325,39):

Számított: C: 62,74%, H: 8,36%, N: 4,30%, OCH₃: 38,14%

Talált: C: 63,05%, H: 7,97%, N: 4,36%, OCH₃: 38,13%

N-p-Br-fenil-α-D-glükofuranozil-amin-2,3,5,6-tetrametiléter

2,50 g 2,3,5,6-tetrametil-D-glükofuranozil-amin-2,3,5,6-tetrametiléter és 1,80 g p-bróm-anilint 25 ml absz. etanolban oldottunk. Az oldat forgatása 9 nap után állandósult. Vákuumban 3–4 ml-re bepárooltuk, s a visszamaradó szirup kéthetes szobahőmérsékleten való állás után bekristályosodott. Súly: 1,65 g (39,5%). Etanolból háromszor átkristályosítva, az olvadáspont nem változik. Op.: 93–94 C°. [α]_D = +154,7° → –22,8° (24 óra után, metanolban).

Analízis (C₁₆H₂₄O₅NBr, 390,27):

Számított: C: 49,23%, H: 6,19%, N: 3,57%, OCH₃: 31,97%

Talált: C: 48,96%, H: 6,15%, N: 3,61%, OCH₃: 31,64%

N-p-NO₂-Fenil-2-dezoxi-D-glükopiranozil-amin-3,4,6-trimetiléter

4,00 g N-p-NO₂-fenil-2-dezoxi-D-glükopiranozil-amin-3,4,6-trimetiléter 100 ml acetont és 50 ml víz elegyében metileztünk 46,5 ml dimetil-szulfáttal 160 g 26%-os nátrium-hidroxid-oldat jelenlétében. A reagensek párhuzamos beadagolása 3 óra alatt történt, s közben a hőmérsékletet fokozatosan 30 C°-ról 70 C°-ra emeltük. A reakcióelegy feldolgozása után visszamaradó szirupot 8 ml 96%-os etanolból kristályosítottuk. Súly: 2,83 g (57,2%). Tisztítását a következő módon végeztük: 0,7 g-ot oldottunk 15 ml absz. etanolban és a forró oldathoz 27 ml vizet adtunk; ezt a tisztítást még további két alkalommal megismételtük. Op.: 139,5 C°. [α]_D = –233,3° (metanolban).

Analízis (C₁₅H₂₂O₆N₂, 326,34):

Számított: C: 55,20%, H: 6,73%, N: 8,58%, OCH₃: 28,52%

Talált: C: 55,19%, H: 6,33%, N: 8,56%, OCH₃: 28,57%

N-p-Tolil-D-xilopiranozil-amin-2,3,4-trimetiléter

2,30 g trimetil-D-xilopiranozil-amin-2,3,4-trimetiléter és 2,9 g p-toluidint 11 ml etanolban 4 órán keresztül forraltunk. Bepárolva, kristályos maradék. Kristályosítás 25 ml petroléterből. Súly: 1,00 g

³¹ R. Kuhn, A. Trischmann und I. Löw: Angew. Chem., 67. 32. 1955.

(29,3%). Op.: 98—105 C°. Petroléterből kétszer átkristályosítva az olvadáspont már nem változik. Op.: 111—112 C°. $[\alpha]_D = -94,8^\circ$ metanolban, $-119,1^\circ$ piridinben, $-50,1^\circ$ kloroformban, $-81,3^\circ$ dimetil-formamidban.

Analízis: $C_{15}H_{23}O_4N$, 281,34):

Számított: C: 64,03%, H: 8,24%, N: 4,97%, OCH_3 : 33,08%

Talált: C: 64,02%, H: 8,28%, N: 4,96%, OCH_3 : 32,46%

N-p-Cl-Fenil-D-xilopiranozil-amin-2,3,4-trimetiléter

1,00 g trimetil-D-xilopiranozil-amin és 1,43 g p-klór-anilint 6 ml etanolban oldottunk és 4 órán keresztül forraltunk. Bepárolva, a maradékot 46 ml petroléterből kristályosítottuk.

Súly: 0,75 g (56,0%). Kétszer petroléterből kristályosítva. Op.: 125 C°.

$[\alpha] = -96,5^\circ$ metanolban, $-115,6^\circ$ piridinben, $-79,9^\circ$ kloroformban, $-83,0^\circ$ dimetil-formamidban.

Analízis ($C_{14}H_{20}O_4NCl$, 301,76):

Számított: C: 55,71%, H: 6,68%, N: 4,64%

Talált: C: 54,93%, H: 6,74%, N: 4,63%

N-p-Br-Fenil-D-xilopiranozil-amin-2,3,4-trimetiléter

1,10 g trimetil-D-xilopiranozil-amin és 2,16 g p-bróm-anilint 4 ml etanolban oldottunk és 4 órán keresztül forraltunk. Bepárolva, a maradékot 70 ml petroléterből kristályosítottuk.

Súly: 1,00 g (49,8%). Op.: 117 C°. Kétszer petroléterből kristályosítva op.: 124 C°.

$[\alpha]_D = -87,2^\circ$ metanolban, $-107,2^\circ$ piridinben, $-65,8^\circ$ kloroformban, $-68,2^\circ$ dimetil-formamidban.

Analízis ($C_{14}H_{20}O_4NBr$, 346,22):

Számított: C: 48,56%, H: 5,82%, N: 4,04%, OCH_3 : 26,88%

Talált: C: 48,39%, H: 5,58%, N: 4,05%, OCH_3 : 26,11%

N-p-NO₂-Fenil-D-xilopiranozil-amin-2,3,4-trimetiléter

1,50 g N-p-NO₂-fenil-D-xilopiranozil-amin 15 ml acetonnal oldva, 8,5 ml dimetil-szulfát és 13 ml 40 súlyszázalékos nátrium-hidroxid-oldat jelenlétében, 60—65 C°-on metileztük. Kloroformos extrakció és bepárlás után szirup, amely 5 ml etanol és 3 ml víz elegyéből kristályosodik. Súly: 1,20 g (70,5%). Még két alkalommal kristályosítottuk, op.: 144 C°. $[\alpha]_D = -78,5^\circ$ metanolban, $-100,4^\circ$ piridinben.

Analízis ($C_{14}H_{20}O_6N_2$, 312,31):

Számított: C: 53,83%, H: 6,46%, N: 8,96%, OCH_3 : 29,16%

Talált: C: 53,85%, H: 6,60%, N: 9,10%, OCH_3 : 29,64%

N-Metil-N-p-NO₂-fenil-D-xilopiranozil-amin-2,3,4-trimetiléter

1,22 g N-p-NO₂-fenil-D-xilopiranozil-amin 3,5 ml dimetil-formamidban 6,1 ml metil-jodiddal, 6,1 g ezüst-oxid jelenlétében metileztünk. A reakcióelegy feldolgozása után visszamaradó szirupot 3 ml absz. etanolból kristályosítottuk. Súly: 0,72 g (48,9%). Újból átkristályosítva 12 ml absz. metanolból, op.: 155—156 C°. $[\alpha]_D = +108,8^\circ$ metanolban, $+114,0^\circ$ piridinben, $+153,6^\circ$ kloroformban, $+100,6^\circ$ dimetil-formamidban.

Analízis ($C_{15}H_{22}O_6N_2$, 326,34):

Számított: C: 55,50%, H: 6,79%, N: 8,58%, OCH_3 : 28,52%

Talált: C: 55,73%, H: 7,11%, N: 8,52%, OCH_3 : 28,51%

A vegyület savas hidrolízise N-metil-N-p-NO₂-anilint és trimetil-D-xilopiranozil-amin eredményezett.

N-p-Tolil-L-arabinopiranozil-amin-2,3,4-trimetiléter

1,24 g trimetil-L-arabinopiranozil-amin és 1,49 g p-toluidint 3 ml etanolban 4 órán keresztül forraltunk. Bepárlás után a visszamaradó szirupot 4 ml petroléterből kristályosítottuk. Súly: 0,51 g (28,1%). További három alkalommal átkristályosítva, op.: 88—89 C°. $[\alpha]_D = +91,7^\circ$ metanolban,

$+71,0^\circ$ piridinben, $+80,4^\circ$ kloroformban, $+115,2^\circ$ dimetil-formamidban).

Analízis ($C_{15}H_{23}O_4N$, 281,34):

Számított: C: 64,03%, H: 8,24%, N: 4,97%, OCH_3 : 33,08%

Talált: C: 64,15%, H: 8,19%, N: 5,06%, OCH_3 : 32,87%

N-p-Cl-Fenil-L-arabinopiranozil-amin-2,3,4-trimetiléter

1,11 g trimetil-L-arabinopiranozil-amin és 1,62 g p-Cl-anilint 3 ml etanolban 4 órán keresztül forraltunk. Bepárlás után szirup, amely 3 napos állás után kristályosodott. Súly: 0,41 g (23,8%). Op.: 108—110 C°. Két alkalommal etanolból átkristályosítva, az olvadáspont már nem változik, op.: 113 C°. $[\alpha]_D = +163,8^\circ$ metanolban.

Analízis ($C_{14}H_{20}O_4NCl$, 301,76):

Számított: C: 55,71%, H: 6,68%, N: 4,64%, OCH_3 : 30,85%

Talált: C: 55,34%, H: 6,63%, N: 4,63%, OCH_3 : 31,00%

N-p-Br-Fenil-L-arabinopiranozil-amin-2,3,4-trimetiléter

0,56 g trimetil-L-arabinopiranozil-amin és 1,10 g p-Br-anilint 2 ml etanolban 4 órán keresztül forraltunk. Bepárolva szirup, amely 4 nap után megszilárdult. Súly: 0,22 g (22%). Op.: 128—133 C°. Átkristályosítása két alkalommal 2—2 ml absz. etanolból történt. Op.: 137 C°. $[\alpha]_D = +192,7^\circ$ metanolban.

Analízis ($C_{14}H_{20}O_4NBr$, 346,22):

Számított: C: 48,56%, H: 5,82%, N: 4,04%, OCH_3 : 26,88%

Talált: C: 48,20%, H: 5,68%, N: 4,17%, OCH_3 : 26,47%

Összefoglalás

Annak okát keresve, hogy az N-aril-D-glükopiranozil-amin-tetrametiléterek előállításánál miért jutunk mindig az α -anomerekhez, vizsgáltuk az aglikonok hatását, ezért előállítottuk az N-p-tolil-, N-p-Br-fenil- és az N-p-NO₂-fenil-D-galaktopiranozil-amin-tetrametilétert. A vegyületeket, függetlenül az előállítás körülményeitől, kizárólagosan β -anomer formában sikerült nyerni. A furanóz gyűrűs szerkezettel rendelkező N-p-tolil- és N-p-Br-fenil-D-glükofuranozil-amin-tetrametilétereket pedig csak α -anomer formában sikerült kinyerni.

A parciálisan metilezett N-aril-D-glükopiranozil-amin-származékokat ezzel szemben csak β -anomer formában sikerült előállítani. Mivel a felsozott, konfigurációs tényezők hatását mutató kísérletekkel nem tudjuk magyarázni az N-aril-D-glükopiranozil-amin-tetrametiléterek α -anomer formában való preparálhatóságát, konformációs tényezők hatását is vizsgáltuk. Az előállított N-p-tolil-, N-p-Br-fenil és N-p-NO₂-fenil-D-xilopiranozil-amin-trimetiléter, továbbá az N-p-tolil-, N-p-Cl-fenil- és az N-p-Br-fenil-L-arabinopiranozil-amin-trimetiléter β -anomerek. A D-glükóz és a D-xilóz konformációazonosságá mellett is eltérőek az anomérisviszonyok.

Az N-aril-D-glükopiranozil- és az N-aril-D-glükofuranozil-amin-tetrametiléterek α -anomer formában való preparálhatóságát az anomerpárok eltérő oldékonyságával és az ezzel szorosan összefüggő eltérő kristályosodási készséggel magyarázzuk.

Valamennyi N-p-NO₂-fenil-hexozid és N-p-NO₂-fenil-pentozid Kuhn-féle metilezése tercier

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.

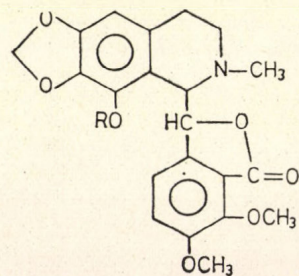
¹¹ S. Safe and R. Y. Moir: Can. J. Chem., 42. 1. 160. 1964.

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.