



Patent dodatkowy
do patentu nr 78312

Zgłoszono: 09.05.1972 (P. 155268)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.01.1974

Opis patentowy opublikowano: 10.03.1977

MKP C07d 43/32

Int. Cl.² C07D 221/26

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
PRL

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim nad Renem (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania 2-(furylometylo)-6,7-benzomorfanów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 2-(furylometylo)-6,7-benzomorfanów, stanowiący rozszerzenie sposobu wytwarzania 2-(furylometylo)-6,7-benzomorfanów według patentu nr 78312.

W patencie nr 78312 podano sposób wytwarzania 2-(furylometylo)-6,7-benzomorfanów o ogólnym wzorze 1, oraz ich soli addycyjnych z kwasami. Według tego sposobu korzystne jest przede wszystkim wytwarzanie związków o wzorze 1a. We wzorach 1 i 1a podstawnik R oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub acetylowy, R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, R₂ i R₃ oznaczają atomy wodoru, rodniki metylowe lub etylowe.

Stwierdzono, że omówione wyżej związki o wzorach 1 i 1a wytwarza się łatwo według wynalazku, stosując jako substrat nor-6,7-benzomorfan o ogólnym wzorze 2, w którym R₄ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, aralkilowy lub acylowy, a R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie.

Sposób według wynalazku przedstawia schemat 1, podany na rysunku. W występujących w tym schemacie wzorach R oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub acetylowy, R₁ oznacza atom wodoru, rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy lub butylowy, R₂ oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, R₃ oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, R₄ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, aralkilowy lub acylowy, Z oznacza atom wodoru, rodnik me-

2

tylowy lub etylowy, lub podstawnik dający się przekształcić w atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, a A oznacza anion kwasu nieorganicznego lub organicznego.

5 Sposób według wynalazku polega na tym, że 6,7-benzomorfan o wzorze 2 podaje się reakcji z solą amoniową o wzorze 5, otrzymując związek o wzorze 4, i o ile w związku o wzorze 4 Z oznacza inną grupę niż R₄, wówczas podstawnik Z przekształca się na drodze reakcji chemicznej w atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy i ewentualnie w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, związek o wzorze 4a, w którym R₄ ma inne znaczenie niż atom wodoru, odalkilowuje lub odacylowuje się i ewentualnie w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik metylowy lub acetylowy, związek o wzorze 4a, w którym R₄ oznacza atom wodoru, metyluje lub acetyluje się.

20 Reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, np. w dwumetyloformamidzie, w podwyższonej temperaturze, mianowicie od temperatury pokojowej do temperatury 250°C, korzystnie w temperaturze 100—200°C. 25 Czwartorzędową sól amoniową (lub dającą się stosować czwartorzędową sól amoniową) stosuje się w ilości stechiometrycznej lub w nadmiarze, korzystnie do 3 moli na 1 mol benzomorfanu o wzorze 2. Obróbkę chemiczną mieszaniny reakcyjnej 30

i wyodrębnienie czystego produktu prowadzi się znanymi sposobami.

Inny sposób według wynalazku przedstawia schemat 2. W występujących w tym schemacie wzorach R oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub acetylowy, R_1 oznacza atom wodoru, rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy lub butylowy, R_2 oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, R_3 oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, R_4 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, aralkilowy lub acylowy, R_5 oznacza grupę łatwo odszczepialną na drodze eliminacji Hofmanna, korzystnie rodnik 2-feniloetylowy, naftyloetylowy lub 1,2-dwufeniloetylowy, Z oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, lub podstawnik dający się przekształcić w atom wodoru, rodnik metylowy, a X oznacza atom chloru, korzystnie atom chloru lub bromu, lub grupę o wzorze $\text{Alk}-\text{SO}_2\text{O}$, lub $\text{Ar}-\text{SO}_2\text{O}$.

Wytwarzanie sposobem według wynalazku polega na tym, że czwartorzędową sól o wzorze 7 traktuje się mocnymi alkaliemi, otrzymując związek o wzorze 4 i o ile w związku o wzorze 4, Z ma inne znaczenie niż R_3 , podstawnik Z przekształca się na drodze reakcji chemicznej w atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy i w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, związek o wzorze 4a, w którym R_4 ma inne znaczenie niż atom wodoru, odalkilowuje się lub odacylowuje się i ewentualnie w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik metylowy lub acetylowy, związek o wzorze 4a, w którym R_4 oznacza atom wodoru, metyluje się lub acetyluje się.

Przekształcenie soli czwartorzędowej o wzorze 7 w trzeciorzędową aminę o wzorze 4 zachodzi na drodze tak zwanej eliminacji Hofmanna, podczas której czwartorzędową sól amoniową o wzorze 7 traktuje się mocnymi alkaliemi. Reakcję tę prowadzi się korzystnie w obecności rozpuszczalnika w podwyższonej temperaturze. Wyodrębnianie produktów pośrednich i końcowych prowadzi się znanymi sposobami.

Podane niżej przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Metanosulfonian 2-(furfurylo)-2'-hydroksy-5,9 α -dwumetylo-6,7-benzomorfanu. 2,17 g (0,01 mola) 2'-hydroksy-5,9 α -dwumetylo-6,7-benzomorfan w 5 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się z 8,0 g (0,03 mola) jodku furfurylo-trójmetyloamoniowego w ciągu 1,5 godziny na łaźni olejowej w temperaturze 150°C, stosując mieszanie. Następnie oddestylowuje się pod próżnią dwumetyloformamid, a pozostałość wytrząsa się z 50 ml chloroformu i 25 ml 2n amoniaku. Warstwę chloroformową oddziela się, przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w około 10 ml absolutnego etanolu, a roztwór po zakwaszeniu kwasem metanosulfonowym zadaje się absolutnym eterem aż do zmętnienia. Wykrystalizowuje metanosulfonian, który pozostawia się w ciągu nocy w lodówce dla całkowitej krystalizacji, po czym odsąca, przemywa najpierw układem etanol-eter (1:1), a później eterem i suszy w temperaturze 80°C, otrzymując 1,5 g

(39% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 158—162°C i po przekrystalizowaniu z układu etanol-eter o temperaturze topnienia 163—165°C.

Przykład II. Metanosulfonian 2-(furfurylo)-2'-hydroksy-5,9 α -dwumetylo-6,7-benzomorfanu.

a. Chlorek 2-(2- α -naftyloetylo)-2-furfurylo-2'-hydroksy-5,9 α -dwumetylobenzomorfanowy. 1,86 g (5,0 milimoli) 2-(2- α -naftyloetylo)-2'-hydroksy-5,9 α -dwumetylo-6,7-benzomorfanu zawieszają się w 30 ml absolutnego acetonu, zadaje 0,64 g (5,5 milimola) chlorku furfurylo i mieszaninę reakcyjną ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 dni. Następnie chłodzi się, otrzymaną sól czwartorzędową odsąca pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa acetonem i suszy w temperaturze 80°C. Otrzymuje się 0,4 g (16,4% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 208°C.

b. Metanosulfonian 2-furfurylo-2'-hydroksy-5,9 α -dwumetylo-6,7-benzomorfanu. 0,35 g (0,715 milimola) czwartorzędowej soli ogrzewa się z 10 ml 3n NaOH w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Następnie całość chłodzi się, zadaje 2 g NH_4Cl i ekstrahuje trzykrotnie porcjami po 25 ml eteru. Połączone warstwy eterowe wytrząsa się trzykrotnie z porcjami po 10 ml 1 n HCl. Kwaśne ekstrakty zbiera się, przemywa eterem i zadaje amoniakiem w nadmiarze. Uwolnioną zasadę wyodrębnia się na drodze trzykrotnej ekstrakcji chloroformem. Ekstrakty chloroformowe łączy się, przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w niewielkiej ilości etanolu, roztwór zakwasza się kwasem metanosulfonowym i zadaje eterem aż do zmętnienia. Wykrystalizowuje metanosulfonian, który odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa najpierw układem etanol-eter, a później eterem i suszy w temperaturze 80°C. Otrzymuje się 0,90 g (32% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 163—164°C, a po przekrystalizowaniu o temperaturze topnienia 163—165°C.

Przykład III. Metanosulfonian 2-(3-furylo)-metylo)-2'-hydroksy-5,9 α -dwumetylo-6,7-benzomorfanu.

a. Chlorek 2-(2-feniloetylo)-2-(3-furylometylo)-2'-hydroksy-5,9 α -dwumetylo-6,7-benzomorfanowy. 1,6 g (5,0 milimoli) 2-(2-feniloetylo)-2'-hydroksy-5,9 α -dwumetylo-6,7-benzomorfanu ogrzewa się z 0,64 g (5,5 milimola) 3-chlorometylofuranu w 30 ml nitrometanu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 70 godzin. Nitrometan oddestylowuje się pod próżnią, a pozostałość rozpuszcza się na ciepło w 30 ml acetonu. Wykrystalizowuje czwartorzędową sól, którą odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa acetonem i suszy w temperaturze 80°C. Otrzymuje się 0,7 g (32% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 165—166°C.

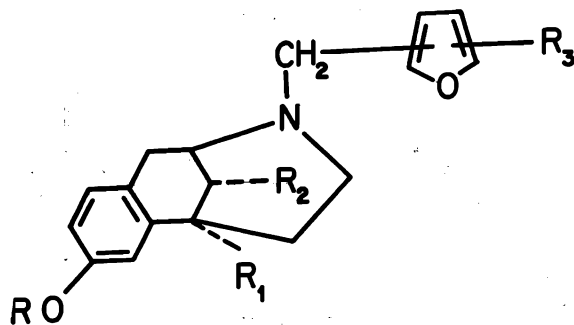
b. Metanosulfonian 2-(3-furylometylo)-2'-hydroksy-5,9 α -dwumetylo-6,7-benzomorfanu. 0,7 g (1,6 milimola) czwartorzędowej soli, analogicznie jak w przykładzie II, ogrzewa się z 20 ml 3n NaOH w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną

w ciągu 2 godzin. Mieszaninę reakcyjną po ochłodzeniu zakwasza się 2n HCl, a następnie alkalizuje stężonym NH_3 do odczynu amoniakalnego. Mieszaninę ekstrahuje się trzykrotnie chloroformem, połączone ekstrakty chloroformowe przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w 10 ml chloroformu, a roztwór chromatografuje na kolumnie wypełnionej 10 g tlenku glinowego (obojętnego, o stopniu aktywności III). Najpierw eluuje się chloroformem, a następnie chloroformem z dodatkiem 1% metanolu. Frakcje eluatu zawierające substancję czystą łączy się i zateża pod próżnią. Pozostałość, analogicznie jak w przykładzie II, krystalizuje się w postaci metanosulfonianu. Otrzymuje się 0,35 g (73,5% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 199–200°C, która po przekrystalizowaniu z układu etanol-eter nie zmienia się.

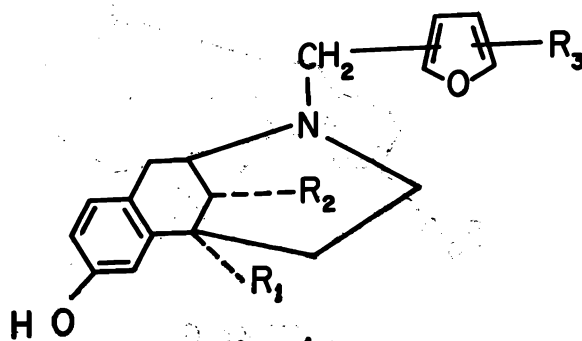
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 2-(furylometylo)-6,7-benzomorfanów o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub acetylowy, R_1 oznacza atom wodoru, rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy lub butylowy, R_2 oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, a R_3 oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, oraz ich soli addycyjnych z kwasami według patentu nr 78312 **znamienny tym**, że benzomorfan o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a R_4 oznacza atom wodoru,

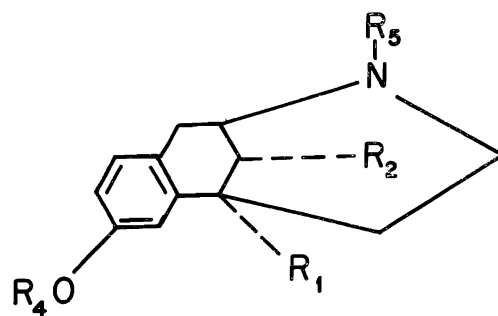
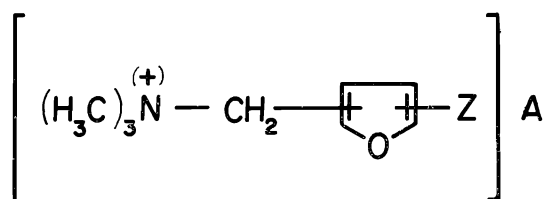
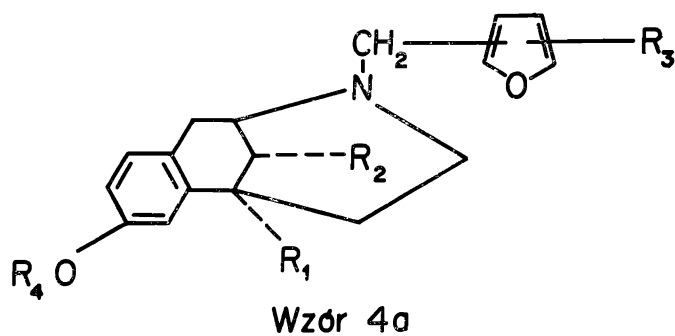
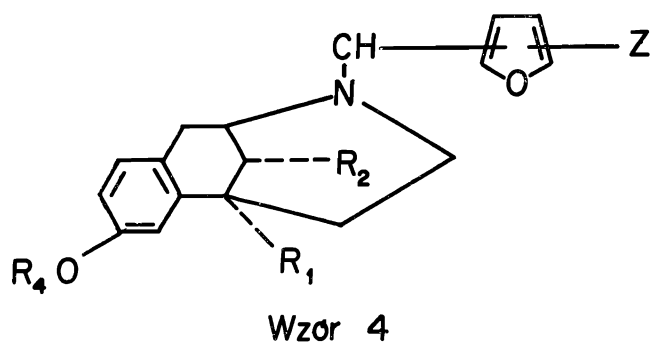
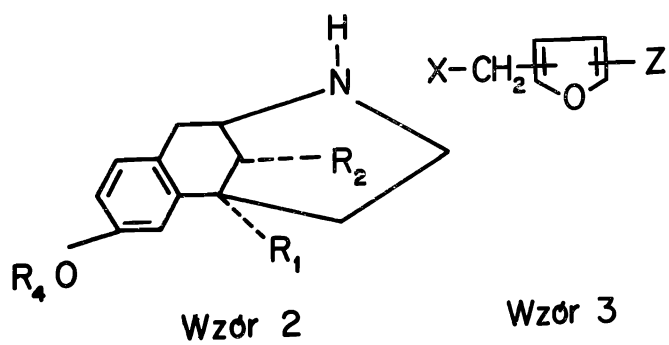
rodnik alkilowy, aralkilowy lub acylowy, poddaje się reakcji z czwartorzędową solą amoniową o wzorze 5, w którym Z oznacza atom wodoru, rodnik metylowy, etylowy lub podstawnik, który na drodze reakcji chemicznej można przekształcić w atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, a A oznacza anion kwasu nieorganicznego lub organicznego, otrzymując związek o wzorze 4, w którym R_1 , R_2 , R_4 i Z mają wyżej podane znaczenie, albo czwartorzędową sól amoniową o wzorze 7, w którym R_1 , R_2 , R_4 i Z mają wyżej podane znaczenie, R_5 oznacza grupę łatwo odszczepialną na drodze eliminacji Hofmanna, korzystnie rodnik 2-fenyletylowy, naftyloetylowy lub 1,2-dwufenyloetylowy, a X oznacza anion halogenkowy lub sulfonianowy, traktuje się alkalią, otrzymując związek o wzorze 4 i o ile w związku o wzorze 4 Z ma inne znaczenie niż R_3 , wówczas podstawnik Z na drodze reakcji chemicznej przekształca się w atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, i ewentualnie w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, związek o wzorze 4a, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a R_4 ma rodnik alkilowy, aralkilowy lub acylowy, odalkilowuje się lub odacylowuje się i ewentualnie w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik metylowy lub acetylowy, związek o wzorze 4a, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a R_4 oznacza atom wodoru, metyluje się lub acetyluje się, a związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przekształca się w jego farmakologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.

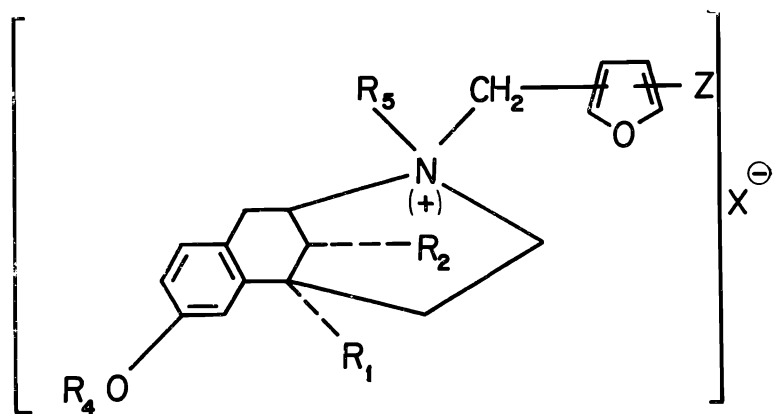


Wzór 1

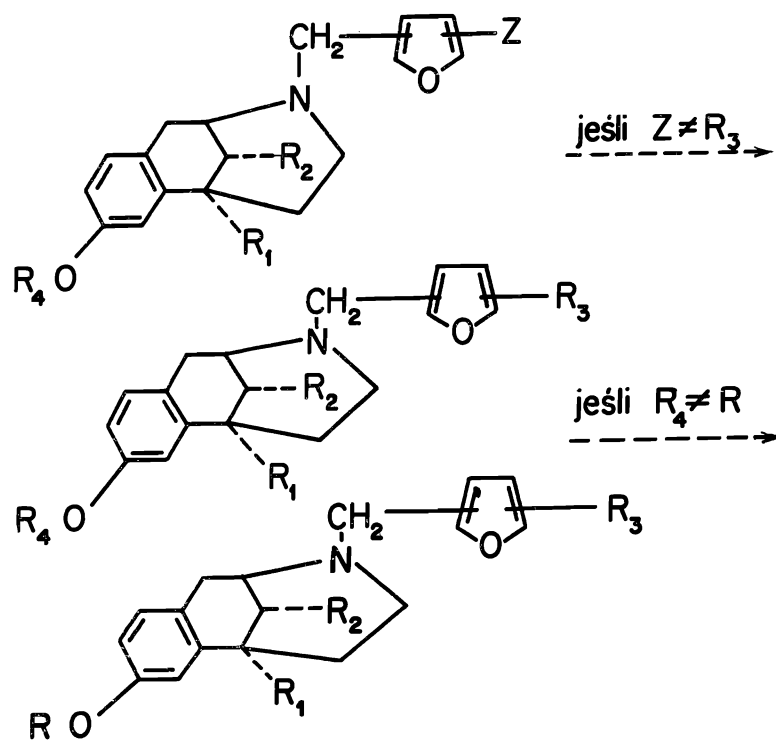
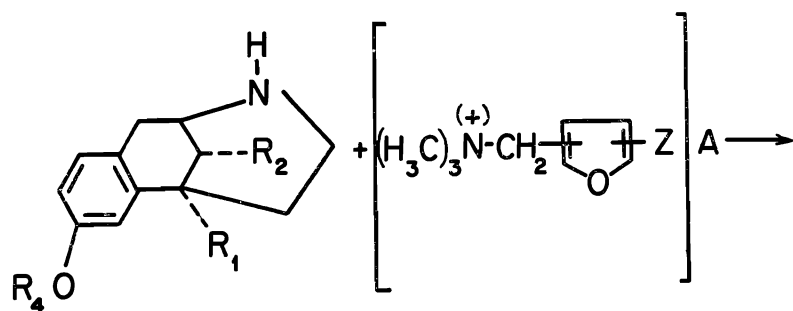


Wzór 1a

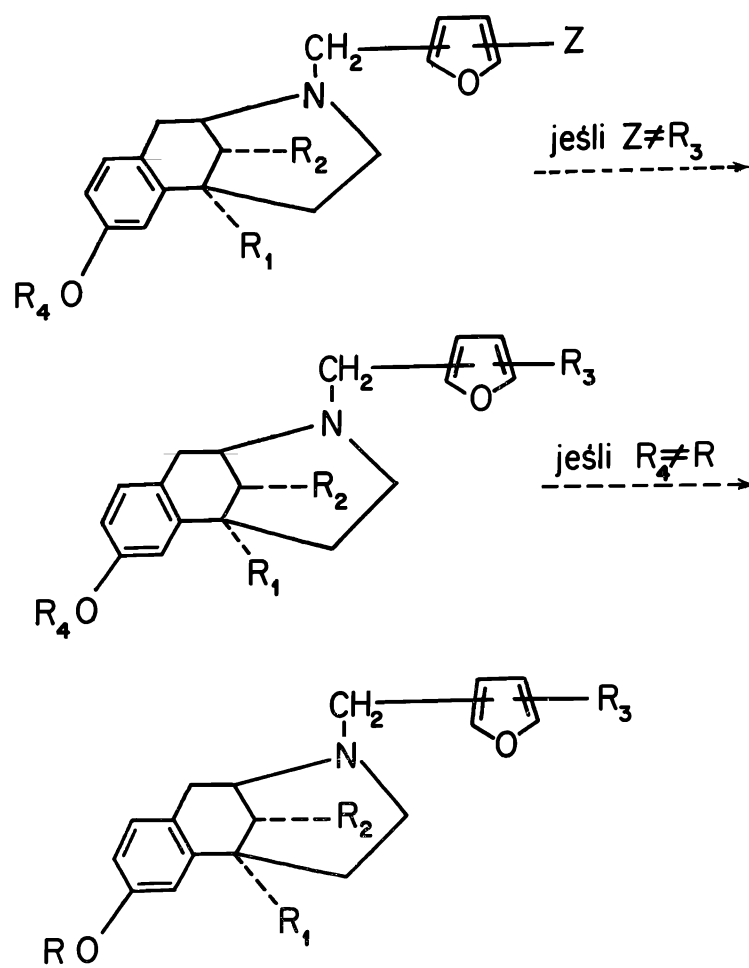




Wzór 7



Schemat 1



Schemat 2

c.d. schematu 2

