

①9



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤1 Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 405/06



# Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

## ⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

620 439

②1 Gesuchsnummer:	3843/79	⑦3 Inhaber:	C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim a.Rh. (DE)
⑥2 Teilgesuch von:	2802/75		
②2 Anmeldungsdatum:	05.03.1975	⑦2 Erfinder:	Dr. Herbert Merz, Ingelheim a.Rh. (DE) Dr. Adolf Langbein, Ingelheim a.Rh. (DE) Dr. Gerhard Walther, Bingen a.Rh. (DE) Dr. Klaus Stockhaus, Bingen a.Rh. (DE)
③0 Priorität(en):	09.03.1974 DE 2411382		
②4 Patent erteilt:	28.11.1980		
④5 Patentschrift veröffentlicht:	28.11.1980	⑦4 Vertreter:	Brühwiler & Co., Zürich

### ⑤4 Verfahren zur Herstellung neuer 2-Tetrahydrofurfuryl-6,7-benzomorphane.

⑤7 Neue 2-Tetrahydrofurfuryl-6, 7-benzomorphane der Formel I, worin

R<sup>1</sup> Methyl, Aethyl oder Propyl;

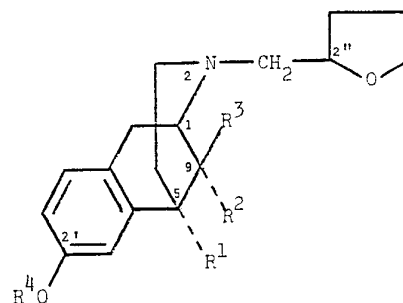
R<sup>2</sup> Wasserstoff, Methyl oder Aethyl;

R<sup>3</sup> Wasserstoff oder Methyl; und

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, werden hergestellt, indem man entsprechend substituierte Carbonsäureamide bzw. Thioamide reduziert.

Die erhaltenen Basen der Formel I können anschliessend in ihre Säureadditionssalze übergeführt werden.

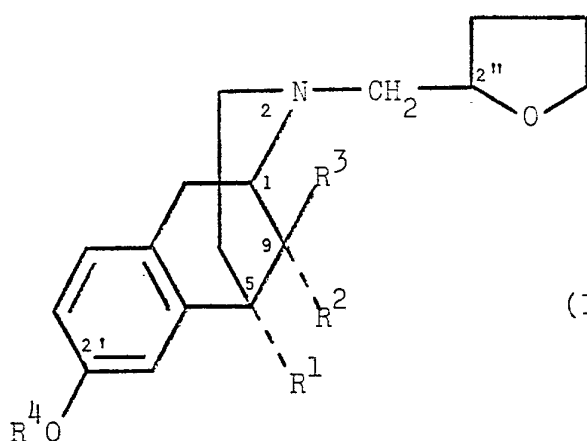
Die Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze zeichnen sich durch eine therapeutisch nutzbare Wirkung auf das Zentralnervensystem aus. Besonders hervorzuheben ist ihre analgetische Wirkung, welche diejenige des Morphins häufig übertrifft, ohne die unerwünschten Nebenwirkungen des Morphins, z.B. die Suchtwirkung, zu zeigen.



(I),

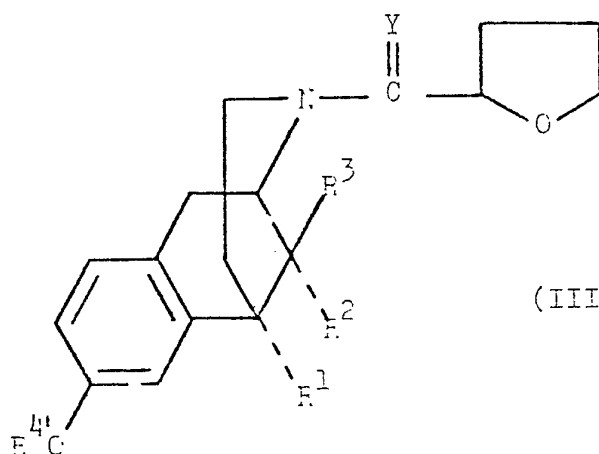
## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen 2-Tetrahydrofurfuryl-6,7-benzomorphanen der Formel I



worin

R<sup>1</sup> Methyl, Äthyl oder Propyl;  
R<sup>2</sup> Wasserstoff, Methyl oder Äthyl  
R<sup>3</sup> Wasserstoff oder Methyl; und  
R<sup>4</sup> Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen  
bedeuten, sowie von deren Säureadditionssalzen, dadurch  
gekennzeichnet, dass man ein Carbonamid bzw. Thioamid der  
Formel III



worin

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und  
R<sup>4'</sup> Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder  
eine Acylgruppe  
bedeuten, reduziert und die Verfahrensprodukte gegeben-  
enfalls in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze  
überführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeich-  
net, dass man die Verbindungen der Formel III in Form der  
Racemate einsetzt.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch  
gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel III mit  
racemischem Tetrahydrofurfurylrest verwendet.

4. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeich-  
net, dass man die Verbindungen der Formel III in Form der  
optisch aktiven Verbindungen einsetzt.

5. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 4, dadurch  
gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel III mit  
optisch aktivem Tetrahydrofurfurylrest verwendet.

6. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeich-  
net, dass man die Reduktion in Gegenwart eines organischen  
Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches durchführt.

2

7. Verfahren nach Patentanspruch 6, dadurch gekennzeich-  
net, dass man die Reduktion bei einer Temperatur von -10°C  
bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels oder Lösungsmit-  
telgemisches durchführt.

5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von  
neuen 2-Tetrahydrofurfuryl-6,7-benzomorphanen der For-  
mel I

10

(I), 15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

worin

R<sup>1</sup> Methyl, Äthyl oder Propyl;  
R<sup>2</sup> Wasserstoff, Methyl oder Äthyl;  
R<sup>3</sup> Wasserstoff oder Methyl; und  
R<sup>4</sup> Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen  
bedeuten, sowie von deren Säureadditionssalzen.

In den erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen der  
Formel I sind die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> bezüglich des carbocy-  
clischen Ringes cis-ständig angeordnet. Daraus folgt, dass,  
sofern R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die genannten Alkylgruppen bedeuten und  
R<sup>2</sup> von R<sup>3</sup> verschieden ist, nur Verbindungen der α-Reihe mit  
cis-ständigen Alkylresten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> erhalten werden.

Bevorzugt werden Verbindungen der Formel I hergestellt,  
worin R<sup>4</sup> Wasserstoff bedeutet und die übrigen Reste die oben  
angegebene Bedeutung besitzen. Besonders bevorzugt sind  
Verbindungen der Formel I, in denen R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> Methyl, R<sup>3</sup>  
und R<sup>4</sup> Wasserstoff bezeichnen (2-Tetrahydrofurfuryl-2'-  
hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan).

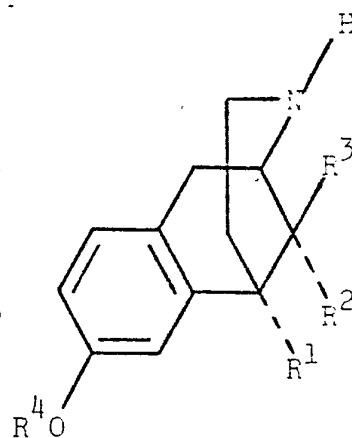
Bei der oben gegebenen Definition der Verbindungen der  
Formel I ergibt sich bezüglich der Stereochemie folgende  
Situation: Das den Verbindungen zugrundeliegende Norben-  
zomorphan der Formel II

50

55

60

65



(II)

besitzt 2 Asymmetriezentren, wenn R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> ist bzw. 3 Asym-  
metriezentren, wenn R<sup>2</sup> mit R<sup>3</sup> nicht identisch ist.

Wegen des starren Einbaus der Asymmetriezentren C-1 und

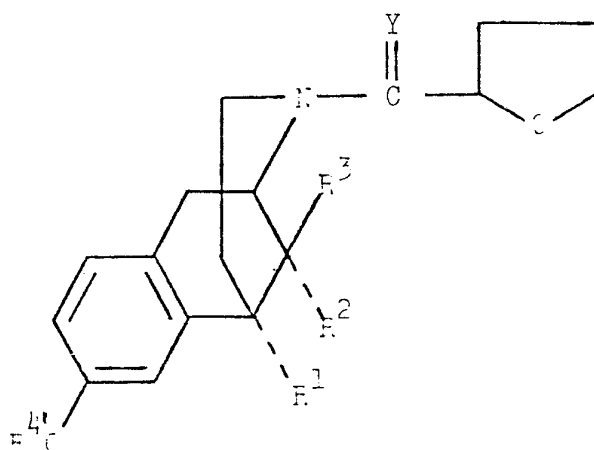
C-5 in ein überbrücktes Ringsystem und wegen der Festlegung des Asymmetriezentrums C-9 (Beschränkung auf die  $\alpha$ -Reihe) existieren die der Formel I zugrundeliegenden Norverbindungen der Formel II jedoch nur in einer einzigen racemischen Form und den zugehörigen optischen Antipoden.

Bezeichnung	Form von II	Konfiguration
( $\pm$ ) -II	racemisch	—
(-)- -II	linksdrehend	1 R, 5 R, 9 R
(+)- -II	rechtsdrehend	1 S, 5 S, 9 S

Mit der N-Tetrahydrofurfuryl-Substitution tritt ein zusätzliches Asymmetriezentrum im Molekül auf (am C-2' im Tetrahydrofuran-Ring). Es ist daher zu erwarten, dass sich unter der oben definierten Formel I zwei Reihen (I, 1) und (I, 2) von racemischen Diastereomeren und die zugehörigen optischen Antipoden verbergen, die ihre Existenz folgenden Kombinationsmöglichkeiten verdanken:

Bezeichnung	Konfiguration	
	Benzomorphan	N-Tetrahydrofurfuryl-Rest
I, 1	1 R, 5 R, 9 R—(-)	D—(-)
	1 S, 5 S, 9 S—(+)	L—(+)
I, 2	1 R, 5 R, 9 R—(-)	L—(+)
	1 S, 5 S, 9 S—(+)	D—(-)

} racemisches Diastereomeres 1  
} racemisches Diastereomeres 2



(---),

worin

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und  $R^4$  Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Acylgruppe bedeuten, reduziert und die Verfahrensprodukte gegebenenfalls in ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze überführt.

Die Reduktion der Carbonamide (Verbindungen der Formel III, worin Y ein Sauerstoffatom bedeutet) kann nach verschiedenen Methoden durchgeführt werden. Besonders geeignet ist die Reduktion mit komplexen Hydriden hoher Reduktionskraft, insbesondere mit Lithiumaluminiumhydrid. Man setzt das Hydrid in der berechneten Menge oder in einem Überschuss, vorzugsweise bis zum Doppelten der berechneten Menge, ein. Die Reaktion wird zweckmässigerweise in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Diäthyläther, Diisopropyläther und insbesondere Tetrahydrofuran vorgenommen. Die Reaktionstemperatur ist in weiten Grenzen variabel und liegt vorteilhaft zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels.

Welche der zu (I, 1) bzw. zu (I, 2) gehörenden optischen Antipoden die linksdrehende und welche die rechtsdrehende Form ist, lässt sich grundsätzlich nicht allein aufgrund der Konfiguration angeben, sondern ergibt sich nur aus der Messung im Polarimeter.

Für einige der näher untersuchten erfindungsgemäss erhältlichen 2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5,9 $\alpha$ -dimethyl-6,7-benzomorphan (Formel I,  $R^1 = R^2 = CH_3$  und  $R^3 = R^4 = H$ ) hat sich gezeigt, dass die Drehrichtung des Grundkörpers der Formel II durch Einführung des D—(-)- oder L—(+)-Tetrahydrofurfuryl-Restes nicht verändert wird. Es ist wahrscheinlich, aber keineswegs sicher vorauszusagen, dass dieser Zusammenhang auch für Verbindungen der Formel I mit anderen Kombinationen von  $R^1$  bis  $R^4$  gilt.

Bezüglich der Nomenklatur der Verbindungen der Formel I ergibt sich bei den optisch aktiven Vertretern keine Schwierigkeit, wie aus der oben angeführten Tabelle ersichtlich ist. Verwendet man die Kennzeichnung 1R, 5R, 9R bzw. 1S, 5S, 9S, so ist damit eindeutig die Konfiguration am C-9 festgelegt und in der chemischen Bezeichnung kann das « $\alpha$ » entfallen. Bei den racemischen Verbindungen kann man dagegen nicht vorhersagen, welches der beiden möglichen Diastereomeren vorliegt. In der Beschreibung werden beide racemischen Diastereomeren durch ( $\pm$ ) gekennzeichnet und voneinander durch den Zusatz «Diastereomeres 1» bzw. «Diastereomeres 2» unterschieden, wobei 1 und 2 die Reihenfolge der Isolierung bedeutet.

Die Verbindungen werden erfindungsgemäss hergestellt, indem man ein Carbonamid bzw. Thioamid der Formel III

Bei der Reduktion von Verbindungen der Formel III, worin Y ein Sauerstoffatom und  $R^4$  eine Acylgruppe bedeuten, mit komplexen Metallhydriden, z.B. Lithiumaluminiumhydrid, erfolgt neben der Reduktion der Carbonylgruppe gleichzeitig eine Abspaltung des O-Acylrestes, so dass in diesem Fall Verbindungen der Formel I, worin  $R^4$  Wasserstoff bedeutet, erhalten werden.

Die Reduktion der Thioamide (Verbindungen der Formel III, worin Y ein Schwefelatom bedeutet) erfolgt wesentlich leichter als die der Carbonamide. Sie kann mit komplexen Hydriden oder mit naszierendem Wasserstoff (z. B. Zn/Salzsäure, Zn/Essigsäure oder Aluminiumamalgam/Wasser) erfolgen; es ist auch möglich, mit Raney-Nickel zu entschwefeln oder die Reduktion elektrochemisch vorzunehmen.

Die erhaltenen Reaktionsprodukte können aus den Ansätzen mit Hilfe üblicher Methoden isoliert werden. Gegebenenfalls können die erhaltenen Rohprodukte unter Anwendung besonderer Verfahren, z.B. der Säulenchromatographie, gereinigt werden, ehe man sie in Form der Basen oder geeigneter Säureadditionsverbindungen kristallisiert.

Je nach der Wahl der Reaktionsbedingungen und Reaktionspartner sind die gewonnenen Reaktionsprodukte entweder sterisch einheitliche Verbindungen oder Gemische aus racemisch bzw. optisch aktiven Diastereomeren.

Diastereomere können aufgrund ihrer unterschiedlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften nach bekannten Verfahren, z.B. durch fraktionierte Kristallisation, getrennt werden. Racemische Verbindungen können mit Hilfe üblicher Methoden zur Racematspaltung in die entsprechenden optischen Antipoden aufgetrennt werden.

Die als Ausgangsverbindungen dienenden Carbonsäureamide können durch Umsetzung der literaturbekannten Norbenzomorphane der Formel II mit Tetrahydrofurfurylchloriden hergestellt werden. Aus den so hergestellten Carbonsäureamiden sind die entsprechenden Thioamide durch Umsetzung mit Phosphorpentasulfid erhältlich.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen der Formel I sind Basen und können auf übliche Weise in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze überführt werden. Zur Salzbildung geeignete Säuren sind beispielsweise Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Fluorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure oder organische Säuren, wie Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Pivalinsäure, Capronsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Weinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, p-Hydroxybenzoesäure, Salicylsäure, p-Aminobenzoesäure, Phthalsäure, Zimtsäure, Ascorbinsäure, 8-Chlorthephyllin, Methansulfonsäure und Äthanphosphonsäure.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen der Formel I und deren Säureadditionssalze üben eine therapeutisch nutzbare Wirkung auf das Zentralnervensystem aus. Besonders ausgeprägt ist die analgetische Wirkung, die z.B. an der Maus im Writhing-Test, Hot-Plate-Test und Haffner-Test demonstriert werden kann. Die wirksamsten Vertreter erreichen bei subkutaner Injektion je nach Test das Zehn- bis Dreissigfache der Stärke des Morphins. Trotz dieser hohen Wirksamkeit fehlen die typischen Nebenwirkungen des Morphins, z.B. das Straub'sche Schwanzphänomen und der Manegetrieb. Das Fehlen dieser, insbesondere für Verbindungen mit Aktivität im Haffner-Test typischen Nebenwirkungen lässt auf Abwesenheit anderer unerwünschter Eigenschaften des Morphins, insbesondere auf das Fehlen der Suchtwirkung schliessen. Der Zusammenhang zwischen Straubschwanz und Sucht-Potential ist in der Literatur dokumentiert; vergl. hierzu I. Shemano und H. Wendel: A Rapid Screening Test for Potential Addiction Liability of New Analgesic Agents, Toxicol. Appl. Pharmacol. 6 (1964) 334–339. Die neuen Verbindungen zeichnen sich weiterhin durch eine im Vergleich zu Morphin grössere therapeutische Breite aus. Die Verbindungen zeigen darüber hinaus an der morphinsüchtigen Ratte keine morphinähnliche Wirkung.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen der Formel I sowie deren Säureadditionssalze können enteral oder auch parenteral angewandt werden. Die Dosierung für die enterale und parenterale Anwendung liegt bei etwa 0,5 bis 100 mg, vorzugsweise zwischen 1 und 20 mg. Die Verbindungen der Formel I bzw. deren Säureadditionssalze können mit anderen schmerzstillenden Mitteln oder mit andersartigen Wirkstoffen, z.B. Sedativa, Tranquillizer, Hypnotika, kombiniert werden. Geeignete galenische Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Suspensionen, Pulver oder Emulsionen; hierbei können zu deren Herstellung die üblicherweise verwendeten galenischen Hilfs-, Träger-, Spreng- oder Schmiermittel oder Substanzen zur Erzielung einer Depot-Wirkung Verwendung finden. Die

Herstellung der Präparate kann nach den in der Galenik üblichen Methoden erfolgen.

Die Tabletten können aus mehreren Schichten bestehen. Entsprechend können Dragées durch Überziehen von analog 5 den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicher Weise in Dragéeüberzügen verwendeten Mitteln hergestellt werden.

Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Dragée-hülle 10 zur Erzielung einer Depotwirkung aus mehreren Schichten aufgebaut sein.

Säfte, welche die Verbindungen der Formel I und gegebenenfalls noch andere Wirkstoffe enthalten, können zusätzlich noch Süssungsmittel, geschmacksverbessernde Mittel, z.B. Aromastoffe, enthalten. Sie können ausserdem Suspendier- 15 hilfsstoffe, Dichtungsmittel, Netzmittel und/oder Schutzstoffe enthalten.

Injektionslösungen können in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln oder Stabilisatoren hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt werden. 20

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit üblichen Trägerstoffen, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol bzw. dessen Derivaten herstellen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung in nicht beschränkender Weise. 25

#### Beispiel 1

(±)-2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5,9α-dimethyl- 30 6,7-benzomorphan (racemische Diastereomere I und II) 21,7 g (0,1 Mol) (±)-2'-Hydroxy-5,9α-dimethyl-6,7-benzomorphan werden unter Erwärmen in 400 ml Methanol gelöst und die Lösung bei Raumtemperatur und kräftigem Rühren mit 25 g in 40 ml Wasser gelöstem Kaliumcarbonat versetzt. 35 Dabei fällt ein feinkristallines Gemisch eines Teils der Base und des Carbonats aus. Unter weiterem kräftigem Rühren tropft man zu der Suspension innerhalb von 30 Minuten 22,2 g (0,165 Mol) Tetrahydrofuran-2-carbonsäurechlorid und rührt anschliessend noch 1 Stunde weiter. Dann wird i.V. eingedampft und der Rückstand mit 150 ml Chloroform und 100 ml 40 Wasser geschüttelt. Die wässrige Phase wird nach der Abtrennung der Chloroform-Schicht im Scheidetrichter noch einmal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroform-Extrakte werden nacheinander mit 100 ml 1 n HCl und 100 ml 45 Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und nach Zugabe von 50 ml Toluol i.V. eingedampft. Der Rückstand besteht aus 2-(Tetrahydro-2-furoyl)-2'-hydroxy-5,9α-dimethyl-6,7-benzomorphan, das für die folgende Reduktion eingesetzt wird.

Der Eindampfungsrückstand wird in 250 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung innerhalb von 20 Minuten unter Rühren zu einer mit Eis gekühlten Suspension von 12 g Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran getropft. Anschliessend wird das Eisbad entfernt 50 und noch 1 Stunde bei Raumtemperatur weitergerührt und dann 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Darauf wird abgekühlt und unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit 50 ml Wasser versetzt. Dann gibt man 1200 ml gesättigte Diammoniumtartrat-Lösung zu, schüttelt im Scheidetrichter 60 und trennt nach gutem Absitzen die (obere) Tetrahydrofuran-Phase von der schweren wässrigen Schicht. Die Tetrahydrofuran-Lösung wird i.V. eingedampft, die wässrige Lösung mit 100 ml Chloroform extrahiert. Mit dem Chloroform-Extrakt wird der Eindampfungsrückstand der Tetrahydrofuran-Lösung 65 aufgenommen und die Lösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Als Rückstand erhält man das rohe Diastereomeren-Gemisch.

Die racemischen Diastereomeren I und II werden in Form

ihrer Hydrochloride getrennt. Hierbei verfährt man folgendermassen:

Das Diastereomeren-Gemisch wird unter Zugabe von 8 ml konzentrierter Salzsäure in 100 ml Äthanol gelöst. Es tritt alsbald Kristallisation ein. Nach Stehen über Nacht wird abgesaugt, mit Äthanol/Äther 1:1, dann mit Äther gewaschen und an der Luft und zuletzt bei 80°C getrocknet. Man erhält noch nicht ganz reines Hydrochlorid des Diastereomeren I und die Mutterlauge 1. Umkristallisieren aus Äthanol ergibt reine Substanz vom Schmelzpunkt 294°C und die Mutterlauge 2. Eindampfen der Mutterlauge 2 auf 100 ml führt zu einem Nachkristallat mit einem Schmelzpunkt von 287 bis 288°C und der Mutterlauge 3. Letztere wird zusammen mit der Mutterlauge 1 i.V. eingedampft und der Rückstand aus Äthanol kristallisiert, wobei weitere Substanz vom Schmelzpunkt 287 bis 288°C und die Mutterlauge 4 anfallen. Die Kristallisate vom Schmelzpunkt 287 bis 288°C werden zusammengefasst und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält dabei noch einmal reines Hydrochlorid des Diastereomeren I mit dem Schmelzpunkt 294°C und die Mutterlauge 5. Die Gesamtausbeute an reiner Substanz vom Schmelzpunkt 294°C liegt somit bei 11,3 g.

Das Diastereomere II wird aus den Mutterlagen 3, 4 und 5 folgendermassen isoliert:

Die Mutterlagen werden i.V. eingedampft und der Rückstand mit 75 ml Chloroform, 75 ml Wasser und 10 ml konzentriertem Ammoniak geschüttelt. Nach Abtrennung der Chloroform-Phase im Scheidetrichter wird die wässrige Phase noch einmal mit 25 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroform-Extrakte werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand besteht aus der rohen Base des zweiten Diastereomeren. Er wird aus einem Gemisch aus Toluol und Benzin (60 bis 80°C) im Volumenverhältnis 70:30 kristallisiert. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wird abgesaugt und mit wenig kaltem Toluol/Benzin, dann mit Benzin gewaschen und bei 80°C getrocknet. Man erhält 9,3 g reines Diastereomeres II mit dem Schmelzpunkt 166°C. Die eingedampfte Mutterlauge ergibt einen Rückstand, der aus einem Gemisch der beiden Diastereomeren besteht, das erneut für die beschriebene Trennung eingesetzt werden kann.

Die Trennung ergibt 11,3 g reines Hydrochlorid des Diastereomeren I vom Schmelzpunkt 294°C und 9,3 g des Diastereomeren II (Base) mit dem Schmelzpunkt 166°C.

#### Beispiel 2

(-)-2-(D-Tetrahydrofurfuryl)-[(1R,5R,9R)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan] und  
(-)-2-(L-Tetrahydrofurfuryl)-[(1R,5R,9R)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan]

Zu einer Suspension von 8,7 g (0,04 Mol) (1R,5R,9R)-(-)-2-Hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan in 87 ml absolutem Methylenchlorid und 19 ml Triäthylamin tropft man bei Raumtemperatur unter Rühren und bei aufgesetztem Rückflusskühler innerhalb von 15 Minuten eine Lösung von 11,9 g (0,88 Mol) Tetrahydrofuran-2-carbonsäurechlorid in 40 ml absolutem Methylenchlorid. Anschliessend wird die Reaktionsmischung noch 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wird abgekühlt, zweimal mit je 30 ml Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand besteht aus dem rohen 2-(Tetrahydro-2-furoyl)-2'-(tetrahydro-2-furoyloxy)-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan, das für die folgende Reduktion eingesetzt wird.

Der Eindampfungsrückstand wird unter Verwendung von 5,0 g Lithiumaluminiumhydrid analog Beispiel 1 reduziert und das Reduktionsprodukt wie dort beschrieben aus der Tetrahydrofuran-Phase und dem Chloroform-Extrakt der Diammoniumtartrat-Lösung isoliert. Es besteht aus dem rohen Gemisch der Titelverbindungen.

Zur Trennung der Diastereomeren wird das Kristallisat aus Methyläthylketon umkristallisiert. Nach Kühlen über Nacht bei 2°C wird abgesaugt und mit wenig kaltem Methyläthylketon gewaschen. Die Mutterlauge wird aufbewahrt, die Kristalle werden bei 80°C getrocknet. Man erhält Kristalle vom Schmelzpunkt 197°C, die nach Umkristallisieren aus Methanol/Wasser (Volumenverhältnis 2:1) 4,8 g reines (-)-2-(D-Tetrahydrofurfuryl)-[(1R,5R,9R)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan] mit dem Schmelzpunkt 201°C ergeben.

Das zweite Diastereomere wird aus der Methyläthylketon-Mutterlauge gewonnen. Diese wird eingedampft und der Rückstand aus Methyläthylketon kristallisiert. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wird abgesaugt, wobei man die Methyläthylketon-Mutterlauge 2 und bei 80°C getrocknetes Kristallisat erhält. Das Kristallisat wird aus Methyläthylketon umkristallisiert, wobei man die Methyläthylketon-Mutterlauge 3 und Kristallisat erhält. Letzteres besteht aus einem Gemisch der beiden Diastereomeren im Verhältnis von etwa 1:1 und kann erneut der beschriebenen Trennung unterworfen werden. Die Mutterlagen 2 und 3 werden zusammengefasst und i.V. eingedampft. Der Eindampfungsrückstand besteht aus dem zweiten Diastereomeren. Es wird aus einer Mischung von Toluol und Benzin (60 bis 80°C) im Volumenverhältnis 70:30 kristallisiert. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wird abgesaugt und mit Benzin gewaschen. Nach Trocknen bei 80°C erhält man (-)-2-(L-Tetrahydrofurfuryl)-[(1R,5R,9R)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan] mit dem Schmelzpunkt 137°C. Aus dem Eindampfungsrückstand der Mutterlauge gewinnt man durch Kristallisation aus 50 ml Toluol/Benzin weitere Substanz mit dem gleichen Schmelzpunkt. Die Ausbeute an dem zweiten Diastereomeren beträgt insgesamt 3,4 g.

#### Beispiel 3

(-)-2-(D-Tetrahydrofurfuryl)-[(1R,5R,9R)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan] und  
(-)-2-(L-Tetrahydrofurfuryl)-[(1R,5R,9R)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan]  
4,34 g (0,02 Mol) (1R,5R,9R)-(-)-2'-Hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan werden analog Beispiel 1 in das entsprechende 2-(Tetrahydro-2-furoyl)-Derivat überführt. Man erhält als Eindampfungsrückstand 8,3 g Rohprodukt, das folgendermassen zu dem entsprechenden 2-(Tetrahydro-2-thiofuroyl)-Derivat thioniert wird:

Der Rückstand wird mit 100 ml absolutem Pyridin gelöst und die Lösung mit 2,6 g Phosphorpentasulfid 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wird i.V. eingedampft und der Rückstand mit 100 ml Methylenchlorid und 100 ml Wasser geschüttelt. Nach Trennung im Scheidetrichter wird die wässrige Phase noch einmal mit 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchlorid-Lösungen werden nacheinander in Gegenwart von Eis mit 30 ml 2 n HCl und 3mal 30 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen i.V. hinterbleibt ein Rückstand, der aus dem rohen 2-(Tetrahydro-2-thiofuroyl)-Derivat besteht (5,2 g). Dieses wird in der nächsten Reaktionsstufe weiter umgesetzt.

Der Eindampfungsrückstand der Methylenchlorid-Lösung wird analog Beispiel 1 unter Verwendung von 1,5 g Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Das Reaktionsprodukt wird durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid gereinigt. Man erhält das gereinigte aber noch nicht getrennte Gemisch der beiden Titelverbindungen. Die Auftrennung analog Beispiel 2 führt zu 0,6 g (-)-2-(D-Tetrahydrofurfuryl)- und 0,5 g (-)-2-(L-Tetrahydrofurfuryl)-[(1R,5R,9R)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan] mit den Schmelzpunkten 201 und 137°C.

Analog den vorstehenden Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(+)-2-(L-Tetrahydrofurfuryl)-[(1S, 5S, 9S)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan]

Fp.: 200°C

$[\alpha]_D^{25} = +109,3^\circ\text{C}$  (c = 1, Methanol)

(+)-2-(D-Tetrahydrofurfuryl)-[(1S, 5S, 9S)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan]

Fp.: 137°C

$[\alpha]_D^{25} = +98,2^\circ\text{C}$  (c = 1, Methanol)

(-)-2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan

Fp. 182°C

(±)-2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan

racemisches Diastereomeres I

Fp.: 210°C

(±)-2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5-methyl-9α-äthyl-6,7-benzomorphan

Fp.: 171°C

(±)-2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5-äthyl-9α-methyl-6,7-benzomorphan

Fp.: 170°C

(±)-2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-

5,9α-diäthyl-6,7-benzomorphan

Fp.: 239°C (Hydrochlorid)

(±)-2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5-methyl-6,7-benzomorphan

Fp.: 171–172°C (Methansulfonat)

10 (±)-2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5-äthyl-6,7-benzomorphan

Fp.: 150–151°C

(±)-2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5-n-propyl-6,7-benzomorphan

15 Fp.: 152°C

(±)-2-Tetrahydrofurfuryl-2'-methoxy-

5,9α-dimethyl-6,7-benzomorphan

Fp.: 207–208°C (Hydrochlorid)