



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 143155

(51) Int. Cl.³ C 07 D 221/26

(21) Patentsøknad nr. 751371

(22) Inngitt 17.04.75

(23) Løpedag 17.04.75

(41) Alment tilgjengelig fra 21.10.75

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 15.09.80

(30) Prioritet begjært 18.04.74, USA, nr. 462007

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive benzomorfaner.

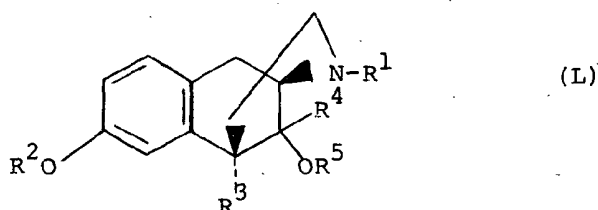
(71)(73) Søker/Patenthaver BRISTOL-MYERS COMPANY,
345 Park Avenue,
New York, NY 10022,
USA.

(72) Oppfinner THOMAS ALFRED MONTZKA, Manlius, NY,
JOHN DANIEL MATISKELLA, Liverpool, NY,
USA.

(74) Fullmektig A/S Bergen Patentkontor, Bergen.

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) alment tilgjengelig søknad nr. 2165/70

Den foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med formelen

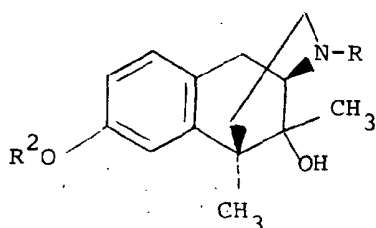


hvor R^1 er $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\triangle$ eller $-\text{CH}_2-\square$,

R^2 er H eller lavere alkyl, R^5 er lavere alkyl eller allyl, R^4 er H eller lavere alkyl, og R^3 er lavere alkyl eller lavere alkenyl, eller et farmasøytisk anvendbart syreaddisjonssalt eller en racemisk blanding eller en optisk isomer av denne.

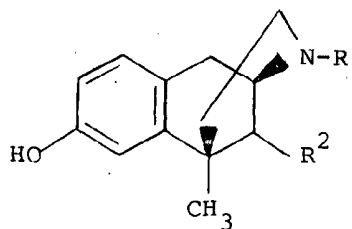
Narkotikamisbruk hos spenningsøkende ungdom eller mennesker som forsøker å unnsnippe hverdagens realiteter er blitt mer og mer alminnelig i vårt nåværende samfunn. En gruppe sterkt misbrukte narkotiske midler er de narkotiske analgetika, for eksempel kodein, morfin, meperidin, etc. Som følge av den sterkt tilvennende evne hos disse midler anvender offentlige myndigheter og den farmasøytiske industri meget tid og kapital på å finne og utvikle nye ikke-tilvennende analgetika og/eller narkotiske antagonister. Eksempler på de fra teknikken kjente forsøk på å løse dette problem er:

(1) Everette May og Hiroshi Kugita, J. Org. Chem. 26, 188 (1961), hvor forbindelser med formelen:



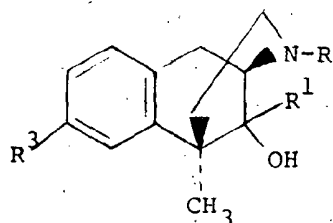
hvor R^2 er H eller metyl, og R er metyl eller fenetyl, beskrives som moderat svake analgetika.

(2) Everette May, James Murphy og J. Harrison Ager, J. Org. Chem. 25, 1386 (1960), hvor forbindelser med formelen



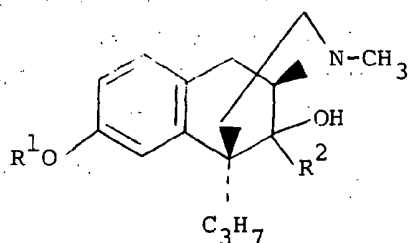
hvor R er metyl eller fenetyl, og R^2 er H eller metyl, angis å være kraftige analgetika.

(3) Everette May, Hiroshi Fugita og J. Harrison Ager, J. Org. Chem. 26, 1621 (1961), hvor forbindelser med formelen:



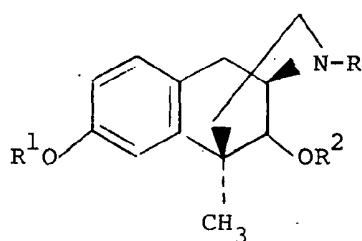
hvor R er metyl eller fenetyl, R^1 er metyl eller H, og R^3 er H, OH eller metoksy, angis å frembringe varierende grader av analgesi.

(4) Everette May, Colin Chignell og J. Harrison Ager, J. Med. Chem. 8, 235 (1965), hvor forbindelser med formelen:



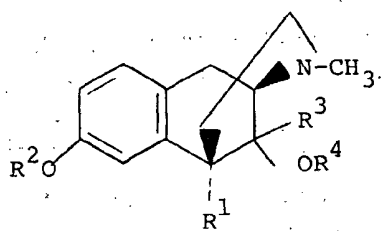
hvor R^1 er H eller metyl, og R^2 er metyl, angis å ha analgetisk virkning.

(5) Everette May og Hiroshi Kugita, J. Org. Chem. 26, 1954 (1961), hvor forbindelsen med formelen:



hvor R er metyl eller fenetyl, R^1 er H eller metyl, og R^2 er H eller acetyl, angis å ha analgetisk aktivitet.

(6) Everette May og Seichi Sato, J. Org. Chem. 26, 4536, (1961), hvor forbindelser med formelen:



hvor R^2 er H eller metyl, R^1 er metyl eller etyl, R^3 er metyl eller etyl og R^4 er H eller acetyl, angis å ha analgetisk aktivitet, samt

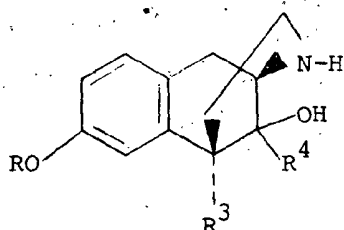
(7) N.B. Eddy og F.L. May, oversikt over 6,7-benzomorfaner i syntetiske analgetika, Pergamon Press (1966).

Et formål med den foreliggende oppfinnelse er å utvikle hittil ukjente ikke-tilvennende analgetika og/eller narkotiske antagonist.

Formålet med den foreliggende oppfinnelse er å frembringe en analogifremgangsmåte til fremstilling av de innledningsvis anførte forbindelser, som er ikke-tilvennende analgetika og/eller narkotiske antagonister, hvor analogifremgangsmåten vil avhenge av opium-alkaloider som utgangsmateriale og likevel være kommersielt gjennomførbare.

Analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kjennetegnes ved at

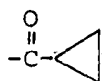
- a) en forbindelse med formelen



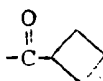
hvor R er en hydroksyblokkerende gruppe, og R^3 og R^4 har den ovenfor angitte betydning, omsettes til substitusjon av ring-nitrogenatomet med en elektrontiltrekkende, blokkerende gruppe som hindrer aminkvartærnisering,

b) den resulterende blokkerte forbindelse behandles med sterk base, fortrinnsvis et alkalimetallhydrid, alkyleres deretter til fremstilling av den tilsvarende 9-OR⁵-substituerte forbindelse, hvor R, R^3 , R^4 og R^5 har den ovenfor angitte betydning, eller den blokkerte forbindelse behandles med en diazo-lavere-alkan eller tri-lavere-alkyloksoniumfluorborat til alkylering av 9-OH-funksjonen, og fremstilling av den 9-OR⁵-substituerte forbindelse, hvor R^5 er lavere alkyl og R, R^3 og R^4 har den ovenfor angitte betydning,

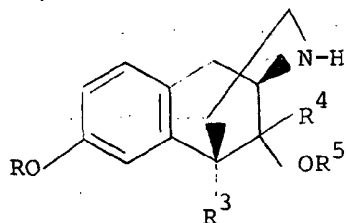
c) den elektrontiltrekkende blokkerende gruppe på ring-nitrogenatomet, når den er forskjellig fra



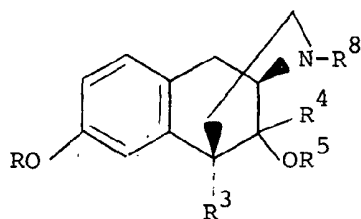
eller



fjernes på i og for seg kjent måte til fremstilling av en forbindelse med formelen

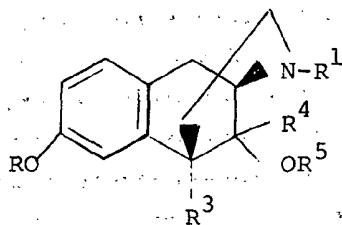


hvor R , R^3 , R^4 og R^5 har den ovenfor angitte betydning, hvor NH-funksjonen deretter acyleres eller alkyleres på i og for seg kjent måte til fremstilling av en forbindelse med formelen



hvor R^8 er $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--}$ (cyclopropyl), $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--}$ (cyclobutyl) eller $\text{--CH}_2\text{--CH=CH}_2$,

d) karbonylfunksjonen når R^8 er en gruppe som inneholder en karbonylfunksjon, reduseres til en metylengruppe ved behandling med et reduksjonsmiddel, fortrinnsvis litiumaluminiumhydrid, til dannelsen av en forbindelse med formelen



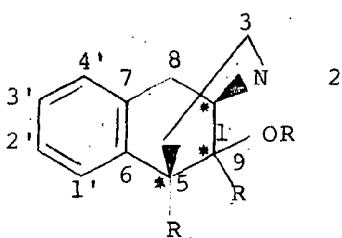
hvor R , R^1 , R^3 , R^4 og R^5 har den ovenfor angitte betydning,

e) den hydroksyblokkerende gruppe R deretter spaltes på i og for seg kjent måte til dannelsen av forbindelsen med formelen L, hvor R^2 er hydrogen,

f) forbindelsen (L), når denne er en racemisk blanding, om ønsket isoleres i de optiske isomerer på i og for seg kjent måte, samt

g) når et syreaddisjonssalt av forbindelsen (L) er ønskelig, omsettes forbindelsen med formelen (L) på i og for seg kjent måte.

Forbindelsene fremstilt ved analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen inneholder benzomorfangrunnkjernen som kan angis med følgende planformel, hvor de forskjellige stillinger er nummerert:

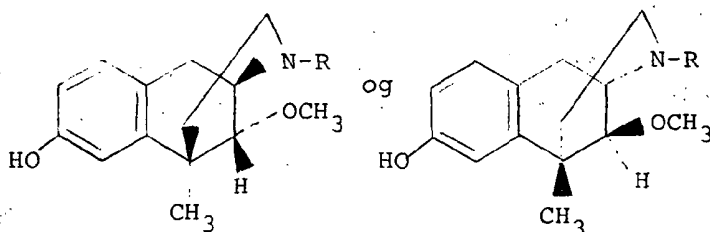


Selv om det finnes tre asymmetriske karbonatomer (stjerner) i benzomorfanmolekylet, er kun to racemiske former mulig, idet iminoetansystemet knyttet til 1- og 5-stillingen geometrisk er begrenset til en cis-(1,3-diaksial)-konfigurasjon. Disse racemater kan derfor bare avvike innbyrdes med hensyn til konfigurasjonen ved 9-karbonatomet. Den eneste variable vil være at 9-alkoksygruppen kan befinne seg i cis- og trans-stilling i forhold til iminoetan-systemet. Når 9-alkoksygruppen i forbindelsen ifølge oppfinnelsen befinner seg i trans-stilling i forhold til iminoetansystemet, har man 9 α -alkoksybenzomorfaner. Når 9-alkoksygruppen befinner seg i cis-stilling i forhold til iminoetansystemet, har man 9 β -alkoksybenzomorfaner.

De i det foreliggende anvendte grafiske angivelser av benzomorfaner har til hensikt å omfatte den dl-racemiske blanding og de isolerte d- og l-isomerer av denne.

Forbindelsene, for eksempel 9 β -alkoksybenzomorfanene, kan eksistere som to optiske isomerer, dvs. som de venstredreie og de høyledreie isomerer. De optiske isomerer kan grafisk angis på følgende måte:

9 α -metoksybenzomorfan:



De optiske isomerer kan separeres og isoleres ved fraksjonert krystallisasjon av de diastereoisomere salter, for eksempel dannet med d- eller l-vinsyre eller D-(+)- α -bromkamfersulfonsyre. Andre syrer som er alminnelig anvendt for isolering kan også benyttes.

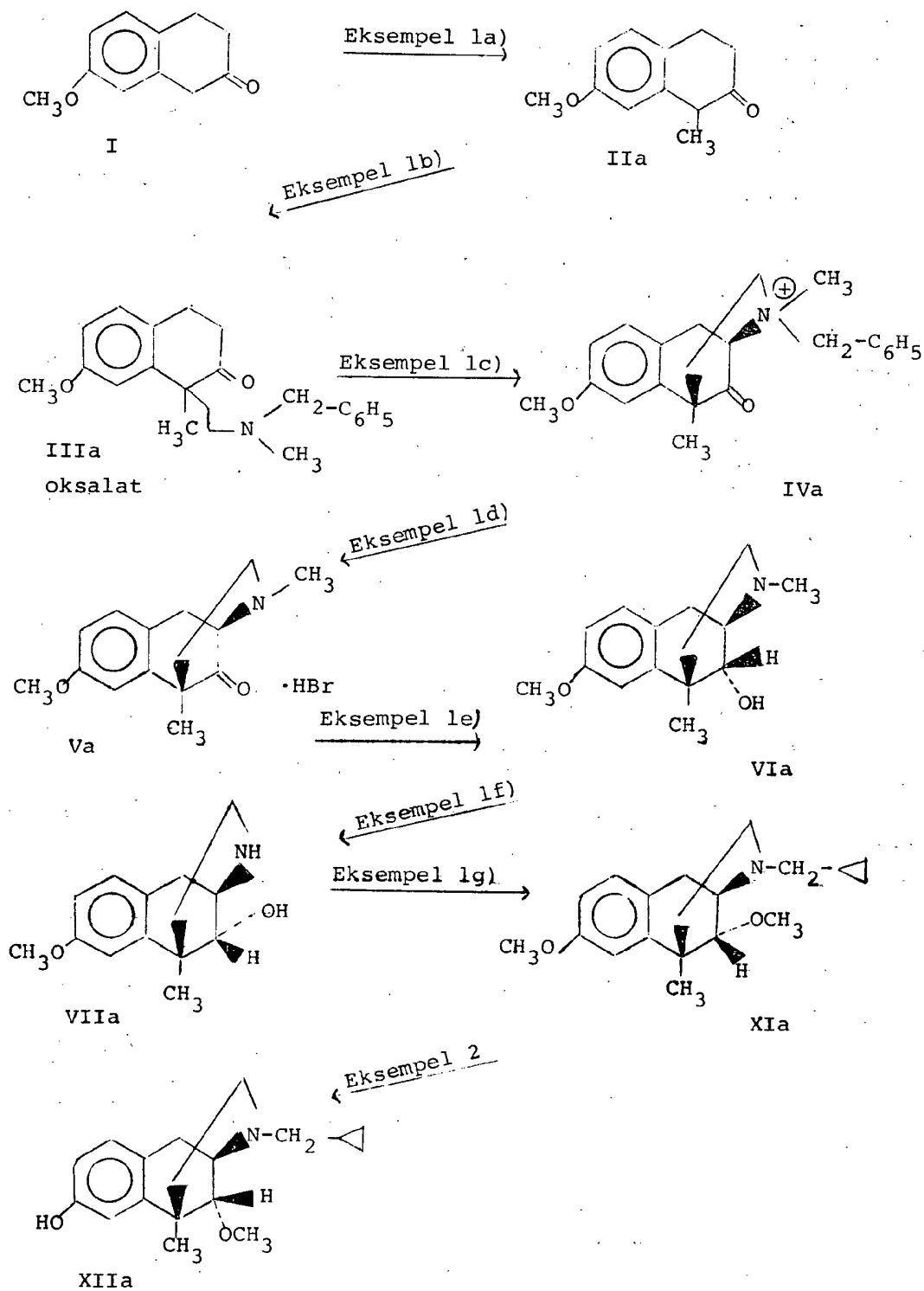
De venstredreieende isomerer av forbindelsene er de mest foretrukne.

Med betegnelsen "lavere alkyl" menes i det foreliggende en alkylgruppe som inneholder 1-6 karbonatomer. Med "lavere alkenyl" menes en hydrokarbongruppe med 2-6 karbonatomer som inneholder en dobbeltbinding. Med betegnelsen "lavere alkanoyl" menes en acylgruppe med 2-6 karbonatomer, for eksempel acetyl, propionyl, isobutyryl, etc. Med betegnelsen "farmasøytisk anvendbart syreaddisjonssalt" menes alle slike uorganiske og organiske syresalter av forbindelsene ifølge oppfinnelsen med syrer som er alminnelig anvendt til frembringelse av forholdsvis ikke-toksiske salter av farmasøytiske midler som inneholder aminfunksjoner. Som eksempler på disse kan nevnes slike salter som dannes ved å blande forbindelsene med formel I med en syre, såsom saltsyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre, fosforsyrling, hydrobromsyre, maleinsyre, eplesyre, askorbinsyre, sitronsyre, vinsyre, pamoinsyre, laurinsyre, stearinsyre, palmitinsyre, oleinsyre, myristinsyre, laurylsulfonsyre, naptalensulfonsyre, linolsyre eller linolensyre, fumarsyre eller liknende.

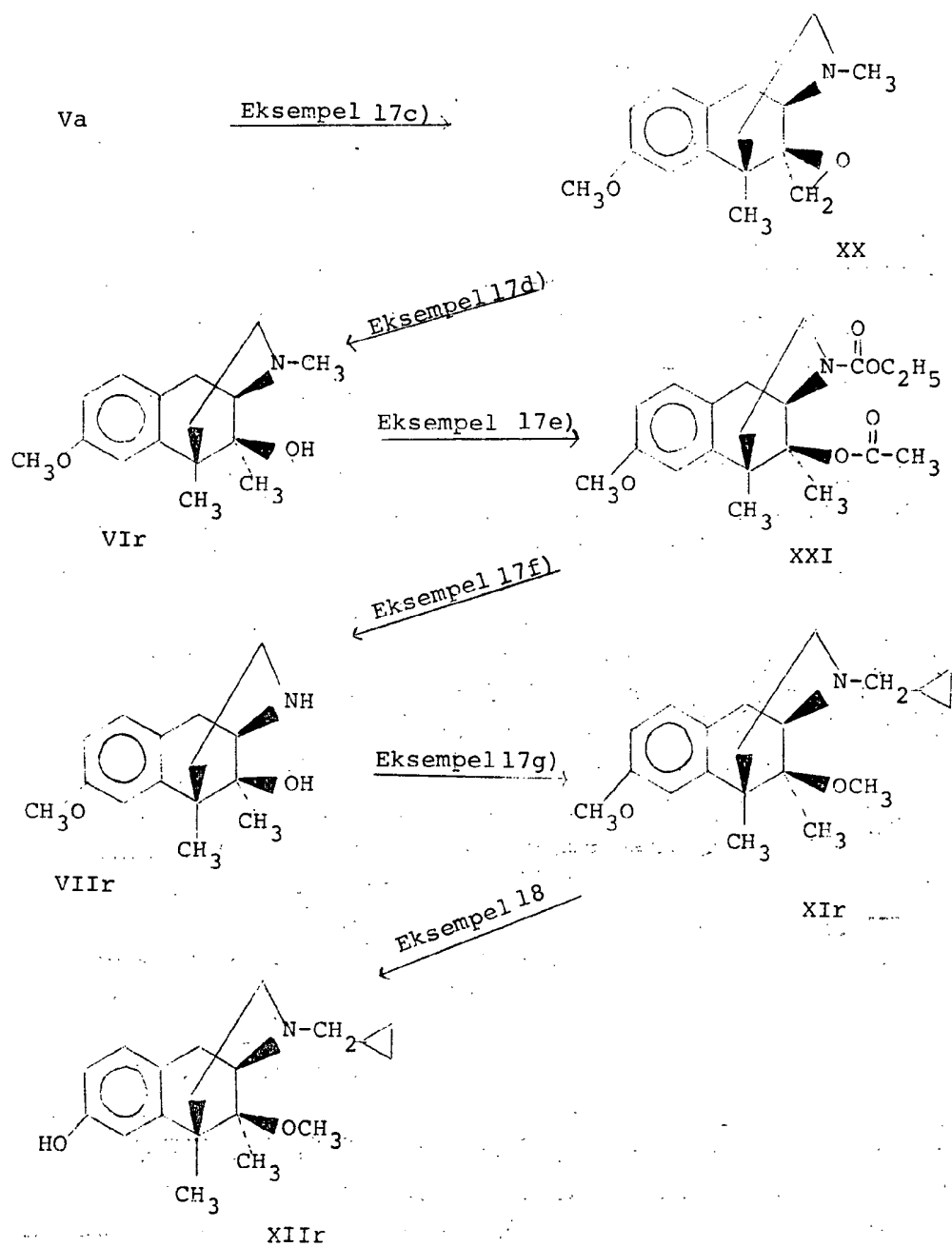
Reaksjonen ifølge oppfinnelsen belyses nedenfor i skjema I og II:

143155

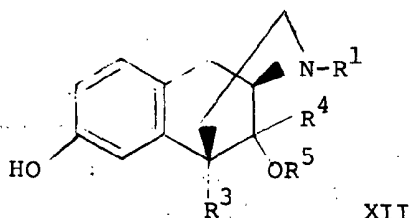
8

Skjema I

Skjema II



Forbindelser med formelen:



hvor R^1 er som anført ovenfor, R^5 er lavere alkyl eller allyl, R^4 er H eller lavere alkyl, og R^3 er lavere alkyl eller lavere alkenyl, eller et farmasøytisk anvendbart syreaddisjonssalt av disse er særlig foretrukne narkotiske agonist/antagonistiske midler.

Alle de foretrukne forbindelser er verdifulle på grunn av deres egenskaper som analgetika og/eller narkotiske antagonist eller som mellomprodukter ved fremstillingen av forbindelser med slike biologiske egenskaper.

Forbindelsene med formel XII har de mest ønskelige egenskaper, dvs. egenskaper som analgetika og/eller narkotiske antagonist. Dessuten har noen av forbindelsene med formel XII også antitussiv aktivitet, en egenskap som vanligvis er knyttet til analgetisk aktivitet.

De kraftigst virkende og mest ønskelige forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen er forbindelsene med formel XII hvor R^4 er 9β -hydrogen og OR^5 er 9α -alkoksy. Dette er overraskende i betraktning av at de kraftigst virkende og mest ønskelige forbindelser blant den tilsvarende gruppe, hvor OR^5 er OH, vanligvis inneholder et 9β -OH og et 9α -hydrogen eller lavere alkyl.

Det er kjent innen teknikken at det er mulig for noen forbindelser å ha både agonistiske og antagonistiske egenskaper. En agonist er en forbindelse som etterlikner et narkotisk analgetikum og har analgetiske egenskaper. En antagonist er en forbindelse som motvirker et narkotisk analgetikums analgetiske og euforiske egenskaper. Det er mulig for en forbindelse å ha begge egenskaper. Et godt eksempel på en slik forbindelse er cyklazokin.

Oppdagelsen av forbindelser som har et passende forhold mellom agonistisk og antagonistisk virkning er avgjørende for den kommersielle suksess. Forbindelser med for meget antagonistisk aktivitet har tendens til å fremkalle uønskete psykotomimetiske virkninger (hallusinasjoner), noe som gjør forbindelsene uønsket for klinisk anvendelse.

Forskjellige forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen (i form av de respektive løselige salter) ble undersøkt in vivo for å bestemme de agonistiske og/eller antagonistiske egenskaper. I tabell I anføres resultatene av undersøkelsene. I tabell I er antall mg/kg legemsvekt av forbindelser som ved subkutan administrering frembringer en agonistisk eller antagonistisk virkning hos 50% av de ved undersøkelsen anvendte mus og rotter ED₅₀) angitt.

Tabell I

ED₅₀ (mg/kg)⁶⁾

Agonistisk virkning		Antagonistisk virkning		
Fenylkinon ¹⁾ vridning		Oksymorfon ²⁾ Straub-hale	Oksymorfon- ³⁾ narkose	Morfin-antagonisme ⁴⁾ rottehale-bevegelse
Forsøksforbindelser	mus	rotte		
dλ-XIIa	0,087	0,034	0,24	0,04
λ-XIIa	0,053	0,021	0,10	0,017
dλ-XIIb	1,25	N.D.	0,16	0,011
dλ-XIIc	2,18	N.D.	1,25	N.D.
dλ-XIId	5,30	N.D.	~ 0,63	N.D.
dλ-XIIe	0,33	N.D.	0,32	0,029
dλ-XIIr	1,8	N.D.	3,5	N.D.
dλ-XIIv	0,19	N.D.	7,5	N.D.
Pentazokin	4,9	N.D.	12,0	12,2
Nalorfin	0,77	N.D.	1,14	0,38
Levallorfan	26,3 (dårlig dosereak- sjon)	N.D.	0,29	0,086

Tabell I (forts.)

ED₅₀ (mg/kg) ⁶⁾

Agonistisk virkning		Antagonistisk virkning		
Fenylkinon ¹⁾ vridning		Oksymorfon ²⁾ Straub-hale	Oksymorfon ³⁾ narkose	Morfin-antagonisme ⁴⁾ rottehale-bevegelse
Forsøksforbindelser	mus	rotte		
Cyklazokin	0,047	N.D.	0,12	0,040
Nalokson	40	N.D.	0,02	0,010
dI-XIIm	0,026	N.D.	N.D.	0,046
dI-XIIIn	0,200	N.D.	N.D.	0,033
dI-XIIIt	~ 20	N.D.	N.D.	0,18

1) 50% minskning av antall av fenylkinon-fremkalte vridninger (Siegmund, E.A. et al., Proc. Soc. Biol. & Med. 95, 729; 1957).

2) Antagonisme ved Straub-hale fremkalt med oksymorfon (2 mg/kg subkutan) hos 50% av musene.

3) Antagonisme ved retningsreflekstap fremkalt med oksymorfon (1,5 mg/kg subkutan) hos 50% av rottene.

4) 50% minskning av den analgetiske virkning forårsaket av morfin (15 mg/kg subkutan) målt ved rottehale-bevegelses-metoden (Harris, L.S. og Pierson, A.K., J. Pharmacol. & Expt. Therap., 143, 141; 1964).

5) N.D. - ikke foretatt.

6) Alle angitte vektorer er korrigert slik at de angir mengde fri base.

Det fremgår tydelig av resultatene i tabell I ovenfor at forbindelsene fremstilt ved analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen har kraftig agonistisk og antagonistisk aktivitet. Det normale parenterale doseringsintervall for forbindelsene ligger hos voksne mennesker på fra ca. 0,25 til ca. 10 mg tre til fire ganger om dagen. Oralt ligger dosene i intervallet fra ca. 1 til ca. 50 mg tre til fire ganger om dagen.

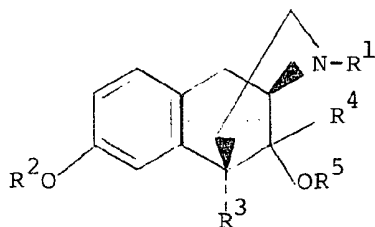
Det er angitt i litteraturen at forbindelsen haloperidol, dvs. 4 [4-(p-klorfenyl)-4-hydroksypiperidino]-4'-fluorbutyrofenon (Merck Index 8. utgave, side 515) har funnet en viss eksperimentell anvendelse for lindring av abstinenssymptomer ved narkotikamisbruk. Det er derfor hensiktsmessig å kombinere haloperidol med de narkotiske antagonist fremstilt ved analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen for å frembringe et preparat som ikke bare motvirker narkotikamisbruk, men samtidig muliggjør støtteterapi i fravær av opiater.

Haloperidol administreres vanligvis oralt i en dose på fra 0,5 til 5,0 mg to eller tre ganger daglig avhengig av sykdommens alvor. En dose haloperidol i dette intervall vil kunne administreres samtidig med en for frembringelse av det ønskete resultat effektiv dose av en narkotisk antagonist fremstilt ifølge oppfinnelsen.

Som eksempler på andre preparater som kan fremstilles, kan nevnes en narkotisk antagonist fremstilt ifølge oppfinnelsen i kombinasjon med et middel mot angst, såsom klordiazepoksyd eller diazepam, eller en fenotiazin såsom klorpromazin, promazin eller metotrimeptazin.

De ovenfor med XII betegnede forbindelser kan lettvint omdannes til forbindelser med formel L. Estre og etere av forbindelsene med formelen XII kan i noen tilfeller ha spesielle fordeler som følge av økt løslighet, minsket løslighet, krystallisasjons-villighet, mangel på frastøtende smak etc., men disse spesielle fordeler er alle underordnet i forhold til den fysiologiske hovedvirkning av den frie fenol, en virkning som er uavhengig av den ved fremstillingen av esteren eller eteren anvendte gruppes karakter.

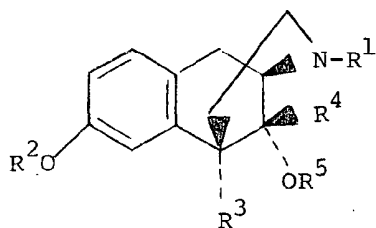
En annen foretrukket forbindelse fremstilt ifølge oppfinnelsen har formelen:



L

hvor R^2 er H eller lavere alkyl.

En mer foretrukket forbindelse fremstilt ifølge oppfinnelsen har formelen:



XXXX

Av foretrukne forbindelser med formelen XXXX kan nevnes:

A) (+)-2-cyklopropylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan, eller et syreaddisjonssalt av denne.

B) (-)-2-cyklopropylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan, eller hydroklorid-, fumarat- eller tartrat-saltet av denne.

C) (+)-2-cyklobutylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan, eller et syreaddisjonssalt av denne.

D) (-)-2-cyklobutylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan, eller hydroklorid-, fumarat- eller tartrat-saltet av denne.

E) (+)-2-allyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan, eller et syreaddisjonssalt av denne.

F) (-)-2-allyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan, eller hydroklorid-, fumarat- eller tartratsaltet av denne.

G) (+)-2-cyklopropylmetyl-9 α -etoksy-2'-hydroksy-5-metyl-6,7-benzomorfan, eller et farmasøytisk anvendbart syreaddisjonssalt av denne.

H) (-)-2-cyklopropylmetyl-9 α -etoksy-2'-hydroksy-5-metyl-6,7-benzomorfan, eller hydroklorid-, fumarat- eller tartrat-saltet av denne.

I) (+)-2-cyklopropylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-5-allyl-6,7-benzomorfan, eller et syreaddisjonssalt av denne.

J) (-)-2-cyklopropylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-5-allyl-6,7-benzomorfan, eller hydroklorid-, fumarat- eller tartrat-saltet av denne.

K) (+)-2-cyklobutylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-5-allyl-6,7-benzomorfan, eller et syreaddisjonssalt av denne.

L) (-)-2-cyklobutylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-5-allyl-6,7-benzomorfan, eller hydroklorid-, fumarat- eller tartrat-saltet av denne.

M) (+)-2-cyklopropylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-5-propyl-6,7-benzomorfan, eller et syreaddisjonssalt av denne.

N) (-)-2-cyklopropylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-5-propyl-6,7-benzomorfan, eller hydroklorid-, fumarat- eller tartrat-saltet av denne.

O) (+)-2-cyklobutylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-5-propyl-6,7-benzomorfan, eller et syreaddisjonssalt av denne.

P) (-)-2-cyklobutylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-5-propyl-6,7-benzomorfan, eller hydroklorid-, fumarat- eller tartrat-saltet av denne.

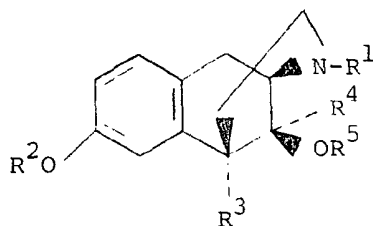
Q) (-)-5-allyl-2-cyklobutylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-9 β -metyl-6,7-benzomorfan, eller hydroklorid-, tartrat- eller fumaratsaltet av denne.

R) (-)-2-cyklobutylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-9 β -metyl-5-n-propyl-6,7-benzomorfan, eller hydroklorid-, tartrat- eller fumaratsaltet av denne.

S) (-)-5-allyl-2-cyklopropylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-9 β -metyl-6,7-benzomorfan, eller hydroklorid-, tartrat- eller fumaratsaltet av denne.

T) (-)-2-cyklopropylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-9 β -metyl-5-n-propyl-6,7-benzomorfan, eller hydroklorid-, tartrat- eller fumaratsaltet av denne.

En annen foretrukket forbindelse fremstilt ifølge oppfinnelsen har formelen:



XXXXI

Som de mest foretrukne forbindelser med formelen XXXXI kan nevnes:

A) (+)-5-allyl-2-cyklobutylmetyl-2'-hydroksy-9 β -metoksy-6,7-benzomorfan, eller et farmasøytisk anvendbart syreaddisjonssalt av denne.

B) (-)-5-allyl-2-cyklobutylmetyl-2'-hydroksy-9 β -metoksy-6,7-benzomorfan, eller hydroklorid-, fumarat- eller tartrat-saltet av denne.

C) (+)-5-allyl-2-cyklobutylmetyl-2'-hydroksy-9 β -metoksy-9 α -metyl-6,7-benzomorfan, eller et farmasøytisk anvendbart syreaddisjonssalt av denne.

D) (-)-5-allyl-2-cyklobutylmetyl-2'-hydroksy-9 β -metoksy-9 α -metyl-6,7-benzomorfan, eller hydroklorid-, fumarat- eller tartratsaltet av denne.

Ved behandling av den ringnitrogenblokkerte forbindelse på trinn b) med den sterke base, anvendes det fortrinnsvis natriumhydrid, i et forhold på fra ca. 1:1,1 mol base pr. mol blokkert nitrogenforbindelse i et reaksjonsinert løsningsmiddel, såsom dimetylformamid, dimetylacetamid, tetrahydrofuran, heksametylfosforamid, benzen, toluen, dietyleter og liknende.

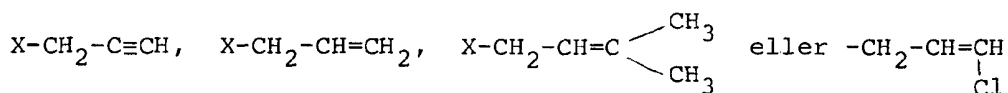
Når den ringnitrogenblokkerte gruppe ikke er den ønskete, fjernes den som anført på trinn c) på i og for seg kjent måte. Når den blokkerende gruppe for eksempel er en karbalkoksy- eller trifluoracetylgruppe, hydrolyseres forbindelsen fortrinnsvis med en sterk alkalimetallbase, fortrinnsvis natriumhydroksyd i en lavere alkanol, fortrinnsvis 95 prosentig etanol, til fremstilling av den deblokkerte, sekundære aminring. Når den blokkerende gruppe er en cyanogruppe, behandles forbindelsen fortrinnsvis med litiumaluminiumhydrid i tetrahydrofuran med tilbakekjøling, hvorefter blandingen behandles med vann og natriumhydroksyd til dannelsen av det deblokkerte, sekundære amin.

Acyleringen i trinn c) utføres fortrinnsvis med et syrehalogenid, -anhydrid eller blandet -anhydrid av en forbindelse i form av



i et reaksjonsinert organisk løsningsmiddel, såsom metylenklorid, kloroform, dietyleter og liknende, med eller uten oppvarming, i nærvær av et tertiært amin, og alkyleringen

utføres fortrinnsvis med en forbindelse i form av

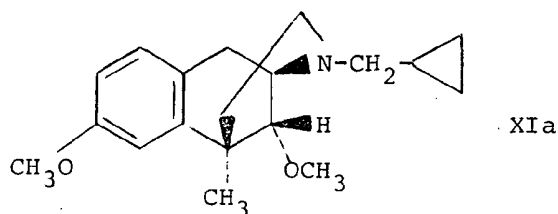


hvor X er klor, brom eller jod, i et reaksjonsinert organisk løsningsmiddel, fortrinnsvis en lavere alkanol.

Reduksjonen i trinn d) utføres i et reaksjonsinert organisk løsningsmiddel, såsom dietyleter, tetrahydrofuran, dioksan eller liknende, fortrinnsvis under oppvarming.

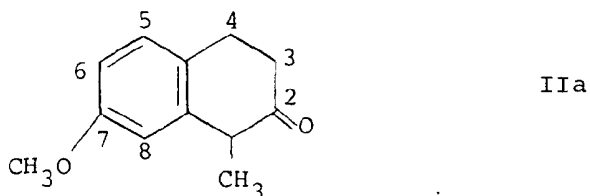
Når R er lavere alkyl, fraspaltes R-gruppen i trinn c) fortrinnsvis selektivt ved behandling med natriumtioetoksyd, borttribromid, pyridinhydroklorid eller hydrobromsyre i et egnet løsningsmiddel. Fortrinnsvis fraspaltes den hydroksyblokkerende gruppe R ved omsetning med natriumtioetoksyd i dimetylformamid. Når R er acyl eller alkanoyl, fjernes R fortrinnsvis ved hydrolyse.

Eksempel 1



2-cyklopropylmetyl-2', 9α-dimetoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan
(XIIa)-hydroklorid.

a)

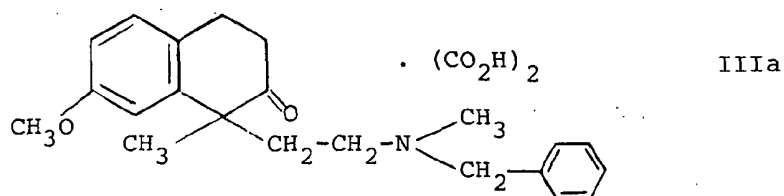


3,4-dihydro-7-metoksy-1-metyl-2(1H)-naftalenon (IIa)

40,5 g (0,5 mol) pyrrolidin løst i 50 ml benzen ble satt under nitrogen og i løpet av et tidsrom på 5 til 10 minutter tilsatt til en omrørt løsning av 50 g (0,284 mol) 3,4-dihydro-7-metoksy-2(1H)-naftalenon (I) i 200 ml tørr benzen. Blendingen ble tilbakekjølt i 1 time, og 5 ml vann ble oppsamlet

i et Dean-Stark-apparat. Blandingen ble avkjølt og langsomt tilsatt til 0,5 mol metyljodid løst i 300 ml benzen. Den resulterende blanding ble tilbakekjølt i 3 timer. Deretter ble det tilsatt 200 ml vann til reaksjonsblandingen og tilbakekjølingen ble gjenopptatt. Etter 30 minutter ble blandingen avkjølt og benzensjiktet separert, vasket med vann, mettet med natriumhydrogensulfitt, tørket og inndampet til tørr tilstand. Den resulterende rest ble destillert til dannelsen av den ønskete forbindelse (IIa). IR- og NMR-spektrene stemte overens med strukturen.

b)



1-(2-benzylmethylaminoethyl)-7-metoksy-1-metyl-3,4-dihydro-2(1H)-naftalenon-hydrogenoksalat (IIIa).

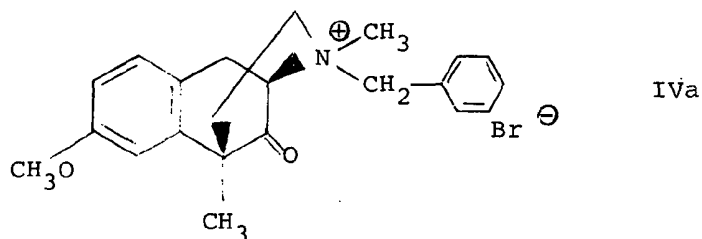
En løsning av 0,12 M 7-metoksy-1-metyl-3,4-dihydro-2(1H)-naftalenon (IIa) i 40 ml benzen ble tilsatt til en tilbakekjølt suspensjon av 0,14 M natriumhydrid i 100 ml benzen. Etter en times tilbakekjøling ble denne blanding behandlet med en løsning av 0,12 M 2-benzylmethylaminoetylklorid i 100 ml benzen og oppvarmet med tilbakekjøling i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med vann og deretter ekstrahert med fortynnet saltsyre. Nøytralisering av syreekstrakten med ammoniumhydroksyd og ekstraksjon med eter ga en olje som ble omdannet til oksalat (IIIa) (utbytte 78%), smeltepunkt 137-139°C.

Analyse for $C_{22}H_{27}NO_2 \cdot C_2H_2O_4$:

Beregnet: C; 67,43; H: 6,84; N: 3,28

Funnet: C: 67,25; H: 7,05; N: 3,50

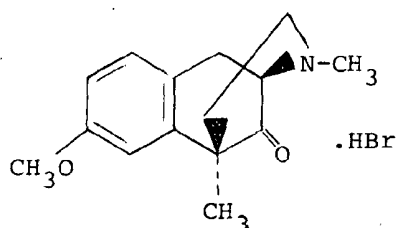
c)



2-benzyl-2'-metoksy-5-metyl-9-okso-6,7-benzomorfanmetylbromid (IVa)

Forbindelse IIIa ble omdannet til dets hydrobromidsalt ved behandling med natriumhydroksydløsning, isolering ved ekstraksjon med eter og deretter behandling med HBr. 0,21 M av hydrobromidsaltet ble oppløst i 450 ml eddiksyre og behandlet langsomt med en løsning av 11,2 ml brom i 50 ml eddiksyre og omrørt i en ½ time. Løsningen ble fortynnet med 2 l "Skellysolve B" (som i alt vesentlig består av n-heksan) og avkjølt under nitrogen. "Skellysolve B"-sjiktet ble dekantert fra den gummiaktige utfelling. Denne rest ble delt mellom eter og vann. Dette tofase-system ble gjort basisk med konsentrert ammoniumhydroksyd. Sjiktene skiltes straks, og det vandige sjikt ble ekstrahert med eter. Konsentrering av eterekstraktene ga en olje. Denne olje ble opptatt i aceton og omrørt i atskillige timer til dannelsen av den ønskete forbindelse (IVa) i form av et krystallinsk faststoff, 76% utbytte.

d)

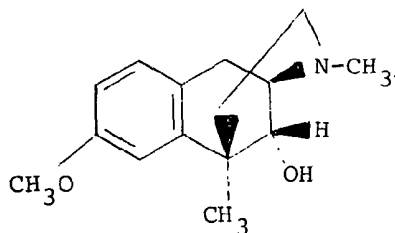


Va

2,5-dimetyl-2'-metoksy-9-okso-6,7-benzomorfan (Va).

Reduksjon av IVa i eddiksyre under anvendelse av hydrogen og 10% palladium-på-karbon ga den ønskete forbindelse (Va) i et utbytte på 92%, smeltepunkt 145-149°C. Denne forbindelse er kjent (E.L. May et al, J. Org. Chem., 25, 1386 (1960)). Denne syntese utgjør en forbedret prosess til fremstilling av disse forbindelser.

e)



VIa

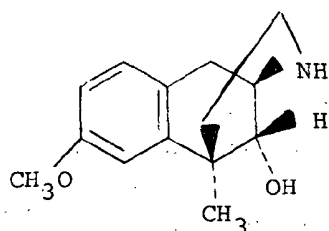
2,5-dimetyl-9 α -hydroksy-2'-metoksy-6,7-benzomorfan (VIa)

0,02 mol 2,5-dimetyl-2'-metoksy-9-okso-6,7-benzomorfan (V)¹⁾ og 8 g koboltkloridheksahydrat ble løst i 100 ml 95 prosentig etanol under lett oppvarming og ble deretter omrørt i $\frac{1}{2}$ time ved romtemperatur. 4 g natriumborhydrid ble tilsatt porsjonsvis under omrøring og under en nitrogen. Den resulterende mørke blanding ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 18 timer. 75 ml 6N saltsyre ble tilsatt forsiktig, og etanolen ble fjernet under senket trykk. Den resulterende blå løsning ble gjort basisk med konsentrert ammoniumhydroksyd og ekstrahert med metylenklorid. Tørking og konsentrering av ekstraktene ga 4,9 g krystallinsk materiale som ved gassvæske kromatografisk analyse viste seg å bestå av 88% α -hydroksy- og 9% β -hydroksyisomerer. Krystallisasjon fra etylacetat-"Skellysolve B" (i alt vesentlig n-heksan) ga den rene α -isomer (VIa) med et smeltepunkt på 115,0-116,5°C (i litteraturen angitt til 115,5-117°C).

1) J.G. Murphy, J. H. Ager og E.L. May, J. Org. Chem., 25, 3386 (1960).

2) H. Kugita og E.L. May, J. Org. Chem., 26 1954 (1961).

f)



VIIa

9 α -hydroksy-2'-metoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan (VIIa)-hydrogenoksalat

0,014 mol av forbindelsen VIa ble acetyllert med 50 ml eddiksyreanhydrid ved dampbadtemperatur i 2 timer til dannelsen av 9 α -acetoksyforbindelsen. Dette materiale ble opptatt i 75 ml benzen, behandlet med 2 g kaliumkarbonat og 5 ml etylklorformiat og oppvarmet ved tilbaketilbakepstemperatur i 18 timer. Den resulterende blanding ble vasket med vann, fortynnet saltsyre og mettet natriumklorid. De vandige sjikt ble ekstrahert ytterligere to ganger med benzen. Benzensjiktene ble tørket (K_2CO_3) og konsentrert til dannelsen av 9 α -acetoksy-2-karbetoksy-2'-metoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan. Dette materiale ble

hydrolysert med kaliumhydroksyd (25 g - 85% perler) i tilbakekjølende 95 prosentig etanol (125 ml) i 66 timer. Etanolen ble fjernet ved senket trykk. Resten ble behandlet med fortynnet natriumhydrogenkarbonat og ekstrahert med metylenklorid til dannelse av det ønskete produkt (VIIa), som ble omdannet til hydrogenoksalatet i 95 prosentig etanol (89% utbytte), smeltepunkt 212-215°C.

Analyse for $C_{14}H_{19}NO_2 \cdot C_2H_2O_4$:

Beregnet: C: 59,43; H: 6,55; N: 4,33

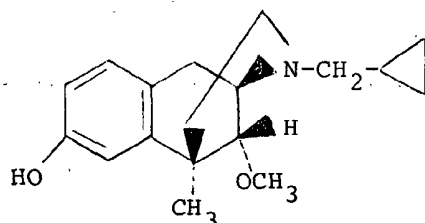
Funnet: C: 59,58; H: 6,31; N: 4,44

g) 0,015 mol av forbindelsen VIIa i form av den frie base i 50 ml metylenklorid og 8 ml trietylamin ble behandlet med 2,3 ml cyklopropylkarbonylchlorid under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time og deretter behandlet med 7 ml etanol, omrørt i 5 minutter og konsentrert til tørr tilstand. Resten ble opptatt i toluen og vasket med fortynnet saltsyre, vann og mettet natriumkarbonatløsning. Tørking og konsentrering av toluenekstraktene ga 2-cyklopropylkarbonyl-2'-metoksy-9 α -hydroksy-5-metyl-6,7-benzomorfan (IXa) i ca. 100% utbytte og med en renhet på mer enn 98% ifølge gass-væskerkromatografisk analyse. En løsning av forbindelsen IXa i dimetylformamid (25 ml) ble tilsatt til en suspensjon av NaH (0,015 mol) i 10 ml dimetylformamid under nitrogen. Etter $\frac{1}{2}$ time ble en porsjon metyljodid og etter ytterligere 1 time en porsjon metyljodid (1 ml hver gang) tilsatt, og blandingen ble omrørt i ytterligere 16 timer. Etter fjerning av løsningsmidlet ved senket trykk ble resten behandlet med vann og ekstrahert med metylenklorid til dannelse av 2-cyklopropylkarbonyl-2',9 α -dimetoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan (Xa) i ca. 100% utbytte og med en renhet på ca. 98% ifølge gass-væskerkromatografisk analyse. Dette materiale ble redusert med $LiAlH_4$ i tetrahydrofuran i 16 timer til dannelse av det ønskete produkt XIa som ble isolert som det krystallinske hydrokloridsalt, 1,4 g, 85% utbytte, smeltepunkt 230-233°C.

Analyse for $C_{19}H_{27}NO_2 \cdot HCl$

Beregnet: C: 67,54; H: 8,35; N: 4,15

Funnet: C: 67,58; H: 8,46; N: 4,36

Eksempel 2

XIIa

2-cyklopropylmetyl-2'-hydroksy-9α-metoksy-5-metyl-6,7-benzomorfane (XIIa).

En blanding av 0,0028 mol av forbindelsen XIa fra eks. 1 og 0,05 mol natriumtioetoksyd (fremstilt ut fra natriumhydrid og etylmerkaptan) i 80 ml dimetylformamid ble oppvarmet ved tilbaketilbakepstemperatur i 3 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under senket trykk. Resten ble behandlet med toluen og ekstrahert med fortynnet saltsyre. Syreekstraktene ble gjort basiske (Na_2CO_3) og ekstrahert med metylenklorid til dannelsen av forbindelsen XIIa som krystalliserte fra acetonitrill, smeltepunkt 188-189°C.

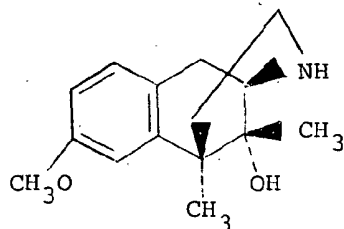
Analyse for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2$:

Beregnet: C: 75,22; H: 8,77; N: 4,87

Funnet: C: 75,31; H: 8,85; N: 5,18.

Eksempel 32-cyklopropylmetyl-2',9α-dimetoksy-5,9β-dimetyl-6,7-benzomorfane (XIb)-fumarat.

a)



VIIb

5,9β-dimetyl-9α-hydroksy-2'-metoksy-6,7-benzomorfane (VIIb)-fumarat

En tilbakekjølt blanding av 0,032 mol 9α-hydroksy-2'-metoksy-2,5,9β-trimetyl-6,7-benzomorfane (forbindelsen fremstilt og omtalt av May et al i J. Org. Chem. 26, 188 (1961))

og 26 g kaliumkarbonat i 150 ml benzen ble behandlet med en løsning av 0,095 mol trikløretylklorformiat i 100 ml benzen. Etter oppvarming ved tilbaketilbakepstemperatur i 60 timer ble reaksjonsblandingen behandlet med 200 ml vann og omrørt i $\frac{1}{2}$ time. Benzensjiktet ble fraskilt, vasket med mettet natriumklorid, tørket (MgSO_4) og konsentrert til dannelsen av rått 2-triklorkarbetoksy-5,9 β -dimetyl-9 α -hydroksey-2-metoksey-6,7-benzomorfane. Dette materiale ble opptatt i 100 ml eddiksyre og i løpet av et tidsrom på $\frac{1}{2}$ time tilsatt til en suspensjon av 40 g sink i 100 ml eddiksyre under nitrogen. Etter at tilsetningen var fullført ble det tilsatt mer sink (20 g), og omrøringen ble fortsatt i 1 time. Sinken ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble konsentrert. Resten ble behandlet med fortynnet ammoniumhydrokseyd og ekstrahert atskillige ganger med kloroform til dannelsen av forbindelsen VIIb som ble omdannet til et fumaratsalt ved omsetning med 3,9 g fumarsyre i n-propanol, smeltepunkt høyere enn 250°C.

Analyse for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot 1/2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$:

Beregnet: C: 66,86; H: 7,59; N: 4,59

Funnet: C: 66,92; H: 7,83; N: 4,66.

b)

2-cyklopropylkarbonyl-5,9 β -dimetyl-9 α -hydroksey-2'-metoksey-6,7-benzomorfane (IXb)

En løsning av 0,012 mol VIIb i form av fri base i 30 ml metylenklorid og 4 ml trietylamin ble behandlet med en løsning av 0,02 mol syklopropylkarbonylklorid i 20 ml metylenklorid. Etter noen få timers omrøring ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen vasket med fortynnet saltsyre, vann og fortynnet natriumkarbonat. Tørring (MgSO_4) og konsentrering av de organiske ekstrakter ga den ønskete forbindelse IXb som ble krystallisert fra 95 prosentig etanol.

En løsning av 0,00635 mol IXb i 30 ml dimetylformamid ble behandlet med natriumhydrid (760 mg av en 60 prosentig dispersjon i mineralolje) under omrøring og under nitrogen. Etter $\frac{1}{2}$ time ble det tilsatt 1 ml metyljodid, og omrøringen ble fortsatt. Ytterligere 1 ml metyljodid ble tilsatt 1 time senere og omrøringen fortsatt i 18 timer. Det ble tilsatt noen få dråper eddiksyre, og dimetylformamidet ble fjernet under senket trykk. Resten ble behandlet med vann og ekstrahert med metylenklorid til dannelsen av 2-cyklopropylkarbonyl-

2',9 α -dimetoksy-5,9 β -dimetyl-6,7-benzomorfan (Xb) forurenset med mineralolje. Mineraloljen ble fjernet ved behandling med n-pentan og ekstraksjon med acetonitrill til dannelse av forbindelsen Xb med renhet 96% ifølge gass-væske kromatografisk analyse. Forbindelsen Xb ble redusert med 720 mg LiAlH₄ i 40 ml tetrahydrofuran i 18 timer til dannelse av XIb, som dannet et krystallinsk hydrogenfumarat (2,1 g, 78% utbytte), smeltepunkt 154-155°C.

Analyse for C₂₀H₂₉NO₂·C₄H₄O₄:

Beregnet: C: 66,80; H: 7,71; N: 3,25

Funnet: C: 66,54, 66,44; H: 7,86, 8,00; N: 3,73, 3,43.

Eksempel 4

2-cyklopropylmetyl-5,9 β -dimetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-6,7-benzomorfan (XIb)-fumarat

Ved i eksempel 2 å erstatte forbindelsen XIa fra eks. 1 med en ekvimolar mengde av forbindelsen XIb ble den ønskete forbindelse XIb fremstilt i form av et hydrogenfumarat med smeltepunkt 191-194°C.

Analyse for C₁₉H₂₇NO₂·C₄H₄O₄:

Beregnet: C: 66,16; H: 7,48; N: 3,36

Funnet: C: 65,63; H: 7,76; N: 3,01; H₂O: 0,35

Eksempel 5

2-cyklobutylmetyl-2',9 α -dimetoksy-5,9 β -dimetyl-6,7-benzomorfan (XIc)-fumarat

A) Ved å erstatte cyklopropylkarbonylkloridet i eksempel 3b) med en ekvimolar mengde cyklobutylkarbonylklorid ble det fremstilt 2-cyklobutylkarbonyl-5,9 β -dimetyl-9 α -hydroksy-2'-metoksy-6,7-benzomorfan (IXc).

B) Ved å erstatte forbindelsen IXb i eksempel 3 med en ekvimolar mengde IXc ble den ønskete forbindelse XIc fremstilt i form av 3/2-fumaratsaltet med smeltepunkt 150-151°C.

Analyse for C₂₁H₃₁NO₂·3/2(C₄H₄O₄):

Beregnet: C: 64,39; H: 7,41; N: 2,78

Funnet: C: 64,24; H: 7,70; N: 2,61.

Eksempel 62-cyklobutylmetyl-5,9 β -dimetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-6,7-benzomorfan (XIIC)-fumarat

Ved å erstatte forbindelsen XIa i eksempel 2 med en ekvimolar mengde av forbindelsen XIc ble det fremstilt den ønskete forbindelse XIIC som ble isolert som hydrobromidsaltet, smeltepunkt 223-226°C.

Analyse for C₂₀H₂₉NO₂·HBr:

Beregnet: C: 60,60; H: 7,63; N: 3,53

Funnet: C: 60,40; H: 7,54; N: 3,54.

Hydrobromid- og hydrokloridsaltene ble fremstilt ved å løse aminet i en minimal mengde absolutt etanol hvortil det langsomt ble tilsatt vannfri etanolisk HBr- eller HCl-løsning som var fremstilt på forhånd ved å lede HBr- eller HCl-gass ned i etanol. Saltet ble utfelt ved langsom tilsetning av dietyleter med skraping.

Saltet ble oppsamlet ved filtrering og renset ved omkrystallisasjon.

Eksempel 7(-)-2-cyklopropylmetyl-2'-9 α -dimetoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan [(-)-XIa]

a) Isolering av (+)-2,5-dimetyl-2'-metoksy-9-okso-6,7-benzomorfan (Va)

A) (+)-2,5-dimetyl-2'-metoksy-9-okso-6,7-benzomorfan (+)-hydrogentartrat

En blanding av 0,072 mol av forbindelsen V (racemisk blanding) og 0,072 mol (+)-vinsyre ble opptatt i 150 ml vann og 30 ml 95 prosentig etanol, filtrert og konsentrert til 150 ml og oppbevart ved 0-5°C for krystallisasjon. Krystallene ble oppsamlet, vasket med 95 prosentig etanol og omkrystallisert fra 50% vannetanol til dannelsen av 10,1 g (66% utbytte) (+)-2,5-dimetyl-2'-metoksy-9-okso-6,7-benzomorfan (+)-hydrogentartratdihydrat.

Analyse for C₁₅H₁₉NO₂·C₄H₆O₆·H₂O:

Beregnet: C: 52,89; H: 6,78; N: 3,25; H₂O: 8,3

Funnet: C: 52,89; H: 7,07; N: 3,17; H₂O: 8,94.

Den frie base ble isolert ved å løse tartratet i vann og

gjøre løsningen basisk med natriumkarbonat. Blandingen ble ekstrahert med dietyleter, vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og brakt til tørr tilstand under vakuum. Den frie bases optiske dreining var $[\alpha]_D^{21} + 86,5^\circ$ ($c = 1,038$, 95 prosentig etanol).

B) (-)-2,5-dimetyl-2'-metoksy-9-okso-6,7-benzomorgan (-)-hydrogentartrat

Den første morlut fra (+)-isomeren under A) ovenfor ble gjort basisk med natriumkarbonat og ekstrahert med metylenklorid til dannelsen av 10,3 g av en olje. Denne olje ble behandlet med 6,5 g (-)-vinsyre og opptatt i 100 ml vann og 30 ml varm 95 prosentig etanol, filtrert, konsentrert til ca. 100 ml og avkjølt ved $0-5^\circ\text{C}$ for krystallisasjon. Krystallene ble oppsamlet og omkrystallisert fra 100 ml 50 prosentig vandig etanol til dannelsen av 10,6 g (68% utbytte) (-)-2,5-dimetyl-2'-metoksy-9-okso-6,7-benzomorgan (-)-hydrogentartrat med smeltepunkt $157,5-158,5^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{22} -48,50$ ($c = 1,047$, vann).

Analyse for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet: C: 52,89; H: 6,78; N: 3,25; H_2O : 8,35

Funnet: C: 52,17; H: 6,99; N: 3,00; H_2O : 9,10.

Den frie base ble isolert som beskrevet under A) ovenfor, og den optiske dreining var $[\alpha]_D^{22} -85,5^\circ$ ($c = 1,054$, 95 prosentig etanol).

b) (-)-2,5-dimetyl-9 α -hydroksy-2'-metoksy-6,7-benzomorgan [(-)-VIA].

0,0765 mol (-)-2,5-dimetyl-2'-metoksy-9-okso-6,7-benzomorgan som fri base ble hydrert på en Parr-ryster i 250 ml 95 prosentig etanol under anledning av 150 mg platinaoksyd som katalysator. Den teoretiske hydrogenopptakelse ble iaktatt etter 1½ time. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble konsentrert til tørr tilstand til dannelsen av en krystallinsk rest, som ble omkrystallisert fra toluen til dannelsen av 18,2 g av det rene ønskete produkt (96% utbytte), smeltepunkt $146,5-148^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{21} -56,5^\circ$ ($c = 1,022$, 95 prosentig etanol). Gass-væske kromatografisk analyse viste at det var en ren forbindelse (α -isomeren).

Analyse for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$:

Beregnet: C: 72,84; H: 8,56; N: 5,66

Funnet: C: 73,29; H: 8,62; N: 5,66.

c) (-)-9 α -hydroksy-2'-metoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan
[(-)-VIIa].

En blanding av 0,033 mol (-)-VIa og 16,5 g kaliumkarbonat i 160 ml toluen ble behandlet med 16,5 ml trikloretylklorformiat under omrøring. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet med tilbake-løp under nitrogen i 18 timer. Etter avkjøling ble blandingen behandlet med 100 ml vann og sjiktene atskilt. Det vandige sjikt ble ekstrahert igjen med toluen. Tolueneekstraktene ble vasket med mettet natriumkloridløsning, tørket (K_2CO_3) og konsentrert. Resten ble opptatt i 120 ml metanol og 12 ml vann, avkjølt, behandlet med 12 g kaliumhydroksyd og omrørt ved 0-5°C i 45 minutter. Resten ble behandlet med fortynnet saltsyre og ekstrahert med toluen hvorved det ble dannet (-)-2-triklor-karbetoksy-9 α -hydroksy-2'-metoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan. Dette materiale ble opptatt i 100 ml eddiksyre og langsomt tilsatt til en varm suspensjon av 15 g sinkstøv i 50 ml eddiksyre under nitrogen. Etter at den første reaksjon hadde avtatt, ble blandingen oppvarmet med tilbakeløp i ½ time. Sinken ble fjernet ved filtreringen av nitrogen og filtratet konsentrert. Behandling av resten med fortynnet ammoniumhydroksyd og ekstraksjon med kloroform ga 8 g (-)-VIIa i 100% utbytte, som ved gass-væske-kromatografisk analyse viste seg å være ca. 97% rent. Denne forbindelse danner et krystallinsk hydrokloridsalt med smeltepunkt på over 250°C, $[\alpha]_D^{21} -29,6^\circ$ (c = 1,015, 95 prosentig etanol).

Analyse for $C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$:

Beregnet: C: 62,33; H: 7,47; N: 5,19

Funnet: C: 62,31; H: 7,22; N: 5,56.

Ved i eksempel 1 å erstatte VIIa med en ekvimolar mengde av (-)-VIIa ble det ønskete produkt (-)-XIa dannet i 92% utbytte etter rensing ved kromatografi på aluminiumoksyd og eluering med benzen-eter. Toluen ble anvendt på første reaksjonstrinn istedenfor metylenklorid. Produktet krystalliserte som oksalatsaltet, smeltepunkt 185,5-186,5°C, $[\alpha]_D^{20} -48,9^\circ$ (c = 0,966, 95 prosentig etanol).

Analyse for $C_{19}H_{27}NO_2 \cdot C_2H_2O_4$:

Beregnet: C: 64,43; H: 7,47; N: 3,58

Funnet: C: 64,32; H: 7,31; N: 3,70.

Eksempel 8

(-)-2-cyklopropylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan [(+)-XIIa].

Ved i eksempel 2 å erstatte XIa med en ekvimolar mengde (-)-XIa ble den ønskete forbindelse dannet, smeltepunkt 180,0-180,5°C.

Analyse for $C_{18}H_{25}NO_2$:

Beregnet C: 75,22; H: 8,77; N: 4,87.

Funnet: C: 75,62; H: 8,50; N: 4,69.

(-)-XIIa dannet et krystallinsk fumaratsalt, smeltepunkt 179,0-180,0°C, $[\alpha]_D^{20}$ -57,4° (c = 1,011, 95 prosentig etanol).

Analyse for $C_{18}H_{25}NO_2 \cdot 1/2(C_4H_4O_4)$:

Beregnet C: 69,54; H: 7,88; N: 4,06.

Funnet: C: 69,70; H: 7,87; N: 3,78.

Eksempel 9

(+)-2-cyklopropylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan [(+)-XIIa].

Ved i eksemplene 7b)-8 suksessivt å erstatte den venstre-dreieende isomer med en ekvimolar mengde av den høyredreieende isomer (+)-VIa ble det ønskete produkt (+)-XIIa dannet, smeltepunkt (som tartratsalt) 147,0-148,0°C, $[\alpha]_D^{20}$ +37,3° (c = 1,002, 95 prosentig etanol).

Analyse for $(C_{18}H_{25}NO_2)_2 \cdot C_4H_6O_6 \cdot 1/2H_2O$:

Beregnet C: 64,67; H: 7,87; N: 3,77; H_2O : 2,42

Funnet: C: 65,14; H: 7,68; N: 4,10; H_2O : 3,14.

Eksempel 10

2-cyklopropylmetyl-9 α -etoksy-2'-metoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan (XId)

Ved i eksempel 1 å erstatte det anvendte metyljodid med en ekvimolar mengde etyljodid ble den ønskete forbindelse XId fremstilt, som ble isolert som hydrokloridsalt med 83% utbytte, smeltepunkt 236-240°C.

Analyse for $C_{20}H_{29}NO_2 \cdot HCl$:

Beregnet C: 68,26; H: 8,59; N: 3,98

Funnet: C: 68,65; H: 8,56; N: 4,13.

Eksempel 112-cyklopropylmetyl-9 α -etoksy-2'-hydroksy-5-metyl-6,7-benzomorfan (XIId)

Ved i eksempel 2 å erstatte den anvendte forbindelse XIa med en ekvimolar mengde med forbindelsen XIId ble det fremstilt den ønskete forbindelse som ble isolert med hydrokloridsalt inneholdende et mol acetonsolvat, smeltepunkt 136-145°C.

Analyse for $C_{19}H_{27}NO_2 \cdot HCl \cdot C_3H_6O$:

Beregnet C: 66,78; H: 8,60; N: 3,54

Funnet: C: 67,15; H: 8,60; N: 3,85.

Eksempel 129 α -allyloksy-2-cyklopropylmetyl-2'-metoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan-hydroklorid (XIe).

Ved i eksempel 1 å erstatte det anvendte metyljodid med en ekvimolar mengde allylbromid ble den ønskete forbindelse fremstilt i form av hydrokloridsaltet XIe, smeltepunkt 222-227°C.

Analyse for $C_{21}H_{29}NO_2 \cdot HCl$:

Beregnet: C: 69,30; H: 8,31; N: 3,85

Funnet: C: 69,21; H: 8,38; N: 3,95.

Eksempel 139 α -allyloksy-2-cyklopropylmetyl-2'-hydroksy-5-metyl-6,7-benzomorfan (XIIf)

Ved i eksempel 2 å erstatte den anvendte forbindelse XIa med en ekvimolar mengde av forbindelsen XIe ble den ønskete forbindelse XIIf fremstilt, som ble isolert som et hydrokloridsalt med smeltepunkt 255-260°C.

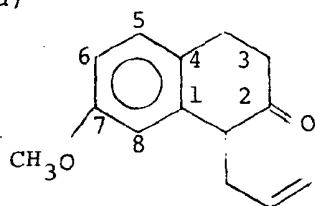
Analyse for $C_{20}H_{27}NO_2 \cdot HCl$:

Beregnet: C: 68,65; H: 8,07; N: 4,00

Funnet: C: 68,39; H: 7,94; N: 4,22.

Eksempel 145-allyl-2-cyklopropylmetyl-2'-9 α -dimetoksy-6,7-benzomorfan (XIIm).

a)



IIIm

3,4-dihydro-7-metoksy-1-allyl-2(1H)-naftalenon (IIIm)

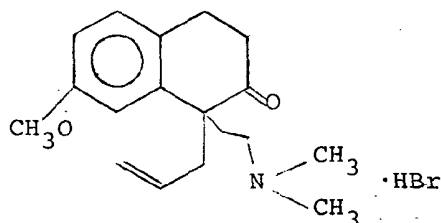
40,5 g (0,5 mol) pyrrolidin løst i 50 ml benzen ble i løpet av et tidsrom på 5-10 minutter og under nitrogen tilsatt til en omrørt løsning av 50 g (0,0284 mol) av forbindelsen Ia (3,4-dihydro-7-metoksy-2(1H)-naftalenon) i 200 ml tørr benzen. Blandingen ble oppvarmet med tilbakesløp i 1 time, og 50 ml vann ble oppsamlet i et Dean-Stark apparat. Blandingen ble avkjølt og langsomt tilsatt til 60,5 g (0,5 mol) allylbromid løst i 300 ml benzen. Den resulterende blanding ble oppvarmet med tilbakesløp i 3 timer. Deretter ble det tilsatt 200 ml vann til reaksjonsblandingen, og tilbakesjølingen ble gjenopptatt. Etter 90 minutter ble blandingen avkjølt, benzensjiktet fraskilt, vasket med vann etterfulgt av vann mettet med natriumklorid, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørr tilstand. Resten ble destillert til dannelsen av 52,20 g (85% utbytte) av den ønskete forbindelse IIIm, kokepunkt 106-112°C/0,01-0,05 mm. IR- og NMR-spektrene stemte overens med strukturen.

Analyse for $C_{14}H_{16}O_2$:

Beregnet: C: 77,74; H: 7,45

Funnet: C: 77,47; H: 7,50.

b)



3,4-dihydro-7-metoksy-1-allyl-1-(2-dimetylaminoetyl)-2-(1H)-naftalenonhydrobromid (IIIIm)

En blanding av 400 ml tørr benzen, 22 g (0,25 mol) tert-amylalkohol og 10,62 g (0,25 mol) natriumhydrid ble tilbakesjølt under nitrogen i 30 minutter eller inntil alt hydridet var forbrukt. Deretter ble det langsomt tilsatt 47,2 g (0,22 mol) av forbindelsen IIIm i 100 ml benzen, mens overskuddet av amylalkohol ble avdestillert. Ytterligere 100 ml benzen ble tilsatt og avdestillert. Deretter ble det dråpevis tilsatt

143155

32

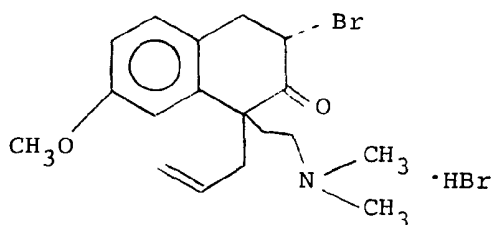
28 g (0,3 mol) 2-klor-N,N-dimetylaminoetan i 100 ml benzen. Reaksjonsblandingen ble tilbakekjølt i 20 timer, vasket to ganger med vann, fortynnet med eter og ekstrahert med 1N HCl. Den sure ekstrakt ble oppvarmet til 60°C i 1 time, avkjølt og ekstrahert med eter for utvinning av 15 g av forbindelsen IIIm. Den sure ekstrakt ble deretter avkjølt, gjort basisk med NH₄OH og ekstrahert med eter. Ekstrakten ble tørket over kaliumkarbonat, behandlet med trekull og etterfiltrert med tørr HBr. 33,87 g (61,5% utbytte) HBr-salt av forbindelsen IIIIm ble oppnådd. Etter omkrystallisasjon fra metanoleter smeltet forbindelsen ved 139-140°C. IR- og NMR-spektrene stemte overens med strukturen.

Analyse for C₁₈H₂₅NO₂·HBr:

Beregnet: C: 58,69; H: 7,11; N: 3,80.

Funnet: C: 58,63; H: 7,16; N: 3,59.

c)



LVm

3-brom-3,4-dihydro-7-metoksy-1-allyl-1-(2-dimetylaminoetyl)-2-(1H)-naftalenonhydrobromid (LVm)

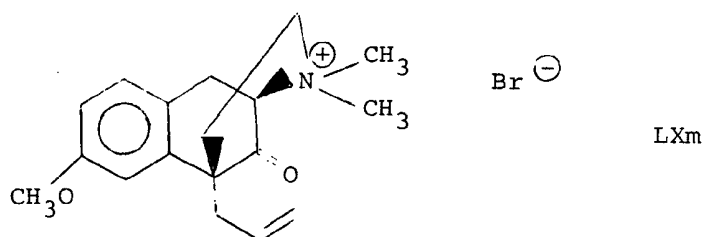
Til en omrørt løsning av 15 g (41 mmol) av forbindelsen IIIIm i 100 ml metylenklorid og 300 ml tetrahydrofuran ble det i mørke tilsatt en løsning av 20,58 g (41,5 mmol) pyrrolidonhydrotribromid i 300 ml tetrahydrofuran i løpet av et tidsrom på 4 timer. Etter tilsetningen fikk reaksjonsblandingen lov å stå ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble inndampet til tørr tilstand, og den faste rest ble omkrystallisert fra 700 ml isopropanol til dannelsen av 12,7 g (68,5% utbytte) av forbindelsen LVm, smeltepunkt 149-150°C. IR- og NMR-spektrene stemte overens med strukturen.

Analyse for C₁₈H₂₄NO₂Br·HBr:

Beregnet C: 48,34; H: 5,63; N: 3,13.

Funnet: C: 48,64; H: 5,70; N: 3,14.

d)



5-allyl-2'-metoksy-2-metyl-9-okso-6,7-benzomorfanmetobromid (LXm)

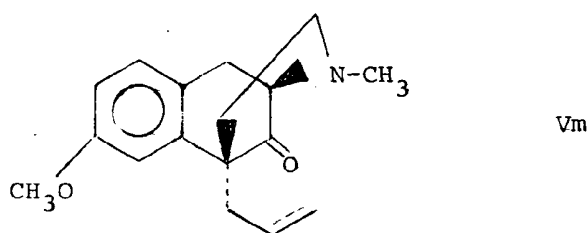
12,6 g (0,028 mol) av HBr-saltet LVm ble løst i iskaldt vann, anbrakt i en skilletrakt og dekket med eter. Det ble til-satt en tilstrekkelig mengde konsentrert ammoniumhydroksyd til å gjøre blandingen alkalisk, og den frie base av LVm ble eks-trahert og fraskilt så hurtig som mulig. Eteren ble inndampet, og resten ble løst i aceton og hensatt natten over. Det ble oppnådd 6,55 g (65,5% utbytte) fast LXm. Etter omkrystallisasjon fra isopropanol smeltet forbindelsen ved 175-177°C. IR- og NMR-spektrene stemte overens med strukturen.

Analyse for $C_{17}H_{21}NO_2 \cdot CH_3Br \cdot 1/2H_2O$:

Beregnet: C: 57,60; H: 6,71; N: 3,73.

Funnet: C: 57,44; H: 6,78; N: 3,58.

e)



5-allyl-2'-metoksy-2-metyl-9-okso-6,7-benzomorfan (Vm)

En suspensjon av 2 g (5,46 mmol) LXm i 25 ml 1-oktanol ble oppvarmet med tilbakeløp og nitrogenatmosfære i 15 minuter. Etter avkjøling ble blandingen helt i 40 ml 0,5N HCl og ekstrahert to ganger med 100 ml petroleter for fjerning av oktanol. Vannsjiktet ble gjort basisk med vandig ammoniakk, og den frie base ble ekstrahert med benzen slik at det etter tørking og avdamping av løsningsmiddel ble dannet 123 g av en olje (VIm). Oljen ble omrørt med en løsning av 350 mg

oksalsyre i 5 ml vann i 1 time og ble hensatt ved 5°C i 16 timer. Det utskilte faste stoff ble frafiltrert, og det ble oppnådd 980 mg (47% utbytte) av Vm-oksalat som inneholdt ett mol krys-tallvann, smeltepunkt 156-162°C. Produktet omkrystallisert fra vann smeltet ved 160-161°C under avspaltning av vann ved 110°C:

Analyse for $C_{17}H_{21}NO_2$, $C_2H_2O_4 \cdot H_2O$:

Beregnet: C: 60,15; H: 6,64; N: 3,69.

Funnet: C: 60,52; H: 6,72; N: 3,70.

f) 5-allyl-9 α -hydroksy-2'-metoksy-2-metyl-6,7-benzomorfan

(VIm)

En løsning av diisobutylaluminiumhydrid (62 ml av en 25 prosentig løsning, ca. 60 mmol) ble fortynnet med 150 ml tørr tetrahydrofuran og avkjølt til -45°C under nitrogen. Deretter ble det tilsatt en løsning av 8,58 g (31,6 mmol) Vm i 100 ml tørr tetrahydrofuran dråpevis. Etter omrøring i 1 time ved -45°C ble det således oppnådd gelatinaktig materiale konsen-trert under vakuum. Den oljeaktige rest ble løst i eter, vasket med vann, tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum til dan-nelse av 8,88 g av alkoholen (VIm). Krystallisasjon av den oljeaktige rest fra eter-petroleter (kokepunkt 30-60°C) ga 6,32 g (72% utbytte) krystallinsk materiale (VIm). Oppnådd morlut ble renset ved kromatografi på 100 g silikagel under anvendelse av en 1:1-blanding av metanol-eter til dannelselse av 2,00 g (23% utbytte) av den rene alkohol (VIm). Den analytiske prøve ble omkrystallisert fra aceton-eter-petroleter (kokepunkt 30-60°C) og smeltet ved 73-79°C.

Analyse for $C_{17}H_{23}NO_2$:

Beregnet: C: 74,69; H: 8,48; N: 5,12.

Funnet: C: 74,26; H: 8,73; N: 5,19.

g) 5-allyl-9 α -hydroksy-2'-metoksy-6,7-benzomorfan

(VIIm)-hydrogenoksalat.

Ved i eksempel lf) å erstatte den anvendte forbindelse VIa med en ekvimolar mengde av forbindelsen VIm ble den ønskete forbindelse VIIm fremstilt. Forbindelsen ble renset ved krys-tallisasjon av oksalatsaltet fra metanol-eter til dannelselse av en prøve som smeltet ved 173-176°C. Den analytiske prøve ble renset ved molekyldestillasjon av den frie base ved 150°C/ 5×10^{-4} mm Hg.

Analyse for $C_{16}H_{21}NO_6$:

Beregnet: C: 74,10; H: 8,16; N: 5,40.

Funnet: C: 73,92; H: 8,27; N: 5,36.

h) 5-allyl-N-cyklopropylkarbonyl-9 α -hydroksy-2'-metoksy-6,7-benzomorfan (IXm)

En løsning av 4,07 g (15,7 mmol) av hydroksyaminet VIIIm i 200 ml diklormetan og 5 ml trietylamin under nitrogen ble behandlet dråpevis med 1,80 g (17,25 mmol) cyklopropylkarbonylchlorid. Reaksjonsblandingen ble vasket med fortynnet saltsyre og vann, tørket ($MgSO_4$), og løsningsmidlet ble fjernet under vakuum til dannelsen av 4,12 g (80%) av det rå amid (IXm). Krystallisasjon fra benzen-eter ga en prøve som smeltet ved 147-147°C.

Analyse for $C_{20}H_{25}NO_3$:

Beregnet: C: 73,37; H: 7,30; N: 4,28.

Funnet: C: 73,53; H: 7,71; N: 4,32.

i) 5-allyl-N-cyklopropylkarbonyl-2',9 α -dimetoksy-6,7-benzomorfan (Xm)

2,39 g (7,30 mmol) av alkoholen (IXm) ble tilsatt til en suspensjon av 950 mg (21,9 mmol) av en 55 prosentig natriumhydriddispersjon i mineralolje og vasket med benzen i 125 ml tørr dimetylformamid under nitrogen. Blandingen ble omrørt ved 50°C i ½ time, deretter avkjølt til romtemperatur og behandlet med 5,18 g (36,5 mmol) metyljodid. Omrøringen ble fortsatt i 3 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen helt i 500 ml vann og ekstrahert med benzen. Ekstraktene ble vasket med vann, tørket ($MgSO_4$) og inndampet under vakuum til dannelsen av 2,45 g (kvantitativt) av amidet (Xm). Råproduktet ble rensert ved destillasjon ved 160°C/5x10⁻⁴ mmHg.

Analyse for $C_{21}H_{27}NO_3$:

Beregnet: C: 73,87; H: 7,97; N: 4,10.

Funnet: C: 74,08; H: 8,11; N: 4,05.

j) 5-allyl-N-cyklopropylmetyl-2',9 α -dimetoksy-6,7-benzomorfan (XIIm)

2,30 g (7,74 mmol) av amidet IXm ble tilsatt til en suspensjon av 770 mg (20,2 mmol) litiumaluminiumhydrid i 125 ml tørr tetrahydrofuran. Den resulterende blanding ble tilbake-

143155

36

kjølt i 3 timer og avkjølt, og det overskytende hydrid ble spaltet ved suksessiv tilsetning av 0,77 ml vann, 0,58 ml 20 prosentig NaOH og til slutt 2,70 ml vann. De uorganiske salter ble frafiltrert og vasket med tetrahydrofuran. Filtratet ble inndampet til tørr tilstand, og den oljeaktige rest ble opp tatt i 1N saltsyre og ekstrahert med eter. Den vandige fase ble gjort basisk med ammoniumhydroksyd og ekstrahert med diklormetan. Ekstraktene ble vasket med vann, tørket (MgSO_4), og løsningsmidlet ble fjernet under vakuum. Det ble oppnådd 1,97 g (90%) utbytte av det tertiære amin XI_m. Hydrokloridsaltet av dette smeltet ved 156-157°C etter omkrystallisasjon fra metanol-eter.

Analyse for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_2$:

Beregnet: C: 77,04; H: 8,93; N: 4,28.

Funnet: C: 77,02; H: 9,03; N: 4,30.

Eksempel 15

5-allyl-2-cyklopropylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-6,7-benzomorfan (XIIm)

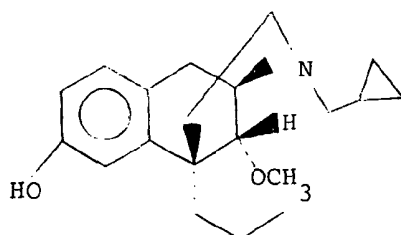
En løsning av natriumtioetoksyd ble fremstilt ved å tilsette 1,70 ml (22,2 mmol) etantiol til 970 mg (22,2 mmol) av en 55 prosentig natriumhydriddispersjon i mineralolje og vasket med benzen i 175 ml tørr dimetylformamid under nitrogen. Deretter ble det tilsatt 1,32 g (4,04 mmol) av dimetyleteren XI_m, og løsningen ble tilbakekjølt i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter helt i 50 ml iskalt vann, sugjort til pH 4 med saltsyre, gjort basisk med ammoniumhydroksyd og ekstrahert med benzen. Ekstraktene ble vasket med vann, tørket (MgSO_4) og inndampet under vakuum til dannelse av 1,23 g (97% utbytte) av fenolen XIIm. Hydrokloridsaltet smeltet etter krystallisasjon fra metanol-eter ved 223-225°C.

Analyse for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_2$:

Beregnet: C: 76,64; H: 8,68; N: 4,47.

Funnet: C: 76,59; H: 8,80; N: 4,39.

Eksempel 16

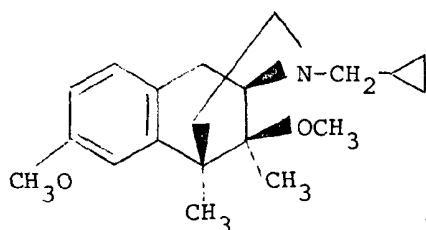


XIIn

2-cyklopropylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-5-propyl-6,7-benzomorfan (XIIn)

Ved i eksempel 2 å erstatte den anvendte forbindelse XIa med en ekvimolar mengde av forbindelsen XIIn ble det oppnådd den ønskete forbindelse som er identisk med den i eksempel 24 nedenfor fremstilte forbindelse.

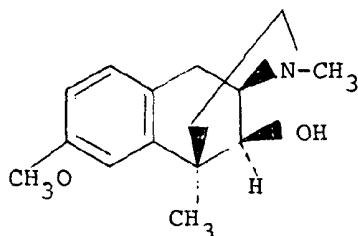
Eksempel 17



XIr

2-cyklopropylmetyl-2'-9 β -dimetoksy-5,9 α -dimetyl-6,7-benzomorfan (XIr)

a)



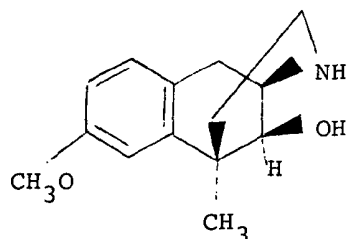
VIp

2,5-dimetyl-9 β -hydroksy-2'-metoksy-6,7-benzomorfanhydrobromid (VIp).

En suspensjon av 0,04 mol IVa (eks. 1c) i 200 ml eter ble behandlet med 50 ml 2,5 m løsning av isopropylmagnesiumklorid i tetrahydrofuran. Denne blanding ble omrørt under nitrogen i 17 timer. Den avkjølte blanding ble behandlet langsomt med 200 ml vann og 25 ml konsentrert hydrobromsyre. Eteren ble fjernet ved inndamping under senket trykk. Ekstraksjon av den vandige blanding med metylenklorid ga 17 g av et brunt skum. Dette skum ble opptatt i 200 ml 95 prosentig etanol og hydrogenert på en Parr-ryster under anvendelse av palladiumhydroksyd-på-karbon som katalysator til dannelsen av 10,3 g (78% utbytte) ren VIp etter krystallisasjon fra 2-propanol.

Referanse: H. Kugita og E.L. May, J. Org. Chem., 26, 1954 (1961).

b)



VIIP

9β-hydroksy-2'-metoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan (VIIP)

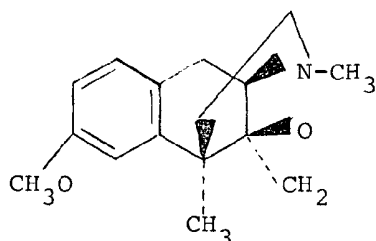
En blanding av 0,031 mol VIIP fri base og 90 ml eddiksyreanhydrid ble oppvarmet ved 100°C i 1 time. Eddiksyreanhydridet ble fjernet under senket trykk. Behandlingen av resten med natriumkarbonat og ekstraksjon av metylenklorid ga med kvantitativt utbytte 2,5-dimetyl-2'-metoksy-9β-acetoksy-6,7-benzomorfan. Dette materiale ble opptatt i 100 ml benzen og behandlet med 5 g kaliumkarbonat og 10 ml etylklorformiat. Den resulterende blanding ble oppvarmet med tilbakesløp under nitrogen i 26 timer. Denne blanding ble behandlet med vann. Benzensjiktet ble fraskilt og vasket med fortynnet saltsyre og en mettet, vandig løsning av natriumklorid, slik at det etter konsentrering med kvantitativt utbytte ble dannet 5-metyl-2'-metoksy-2-karbetoksy-9β-acetoksy-6,7-benzomorfan. Dette materiale ble opptatt i 250 ml 95 prosentig etanol og behandlet med 30 g kaliumhydroksyd. Materialet ble behandlet ved tilbakekjølingstemperatur under nitrogen i 90 timer. Etanolen ble fjernet under senket trykk. Behandlingen av resten med en 10 prosentig vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat og ekstraksjon med metylenklorid ga 7,2 g VIIP med 100% utbytte. Omkrystallisasjon fra toluen ga 6,8 g (94% utbytte) analytisk rent materiale, smeltepunkt 132,0-133,5°C.

Analýse for $C_{14}H_{19}NO_2$:

Beregnet: C: 72,07; H: 8,21; N: 6,00.

Funnet: C: 72,08; H: 8,03; N: 6,08.

c) 2,5-dimetyl-9-(spiro- β -spoksy)-2'-metoksy-6,7-benzomorfane (XX)



XX

En løsning av 0,05 mol 2,5-dimetyl-2'-metoksy-9-okso-6,7-benzomorfan (Va, eks. 1d) i 125 ml tørr dimetylsulfoksyd ble tilsatt til en 55 prosentig natriumhydriddispersjon (0,1 mol) under omrøring og under nitrogen. Til denne blanding ble det tilsatt 0,1 mol trimetylsulfoniumjodid under omrøring. Etter omrøring i 4 timer under nitrogen ble blandingen tynnet med vann og ekstrahert med metylenklorid. Tørrking og konsentrering av disse ekstrakter ga en olje som ved gass-væskeskromatografisk analyse viste seg å inneholde 86% av β -isomeren (XX), 6-7% av et annet produkt som sannsynligvis var α -isomeren og noe av utgangsketonen. Kromatografi på aluminiumoksyd etterfulgt av krystallisasjon fra sykloheksan ga rent XX med 64% utbytte med en renhet for isomeren på mer enn 95%, smeltepunkt 93-95°C.

Analyse for $C_{16}H_{21}NO_2$:

Beregnet: C: 74,10; H: 8,16; N: 5,40.

Funnet: C: 73,89; H: 8,30; N: 5,36.

d) 9 β -hydroksey-2'-metoksy-2,5,9 α -trimetyl-6,7-benzomorfan-hydroklorid (VIr)

En løsning av 0,028 mol 2,5-dimetyl-9-(spiro- β -epoksy)-2-metoksy-6,7-benzomorfan (XX) i 75 ml tetrahydrofuran ble tilsatt til en omrørt suspensjon av 0,045 mol litiumaluminiumhydrid i 25 ml tetrahydrofuran. Denne blanding ble omrørt ved 25°C i 16 timer og oppvarmet med tilbakeløp i 2 timer. Den resulterende blanding ble behandlet forsiktig med 5 ml av en mettet, vandig løsning av natriumsulfat. De faste stoffer ble fjernet ved filtrering, og filtratene konsentrert til tørr tilstand. Den oljeaktige rest ble omdannet til et hydroklorid og krystallisert fra etanol-etylacetat-vann til dannelsen av rent VIr-hydrokloridhydrat med 86% utbytte, smeltepunkt 139,0-143,0°C. Gass-væskeskromatografisk analyse av den frie base viste en

isomer-renhet på 96%. IR-spektre (CCl_4) ved forskjellige løsningskonsentrasjoner viste bare bundet OH, noe som tyder på β -OH-konfigurasjonen.

Referanse: E.L. May og H. Kugita, J. Org. Chem., 26, 188 (1974).

e) Fremstilling av 9β -acetoksy-2-karbetoksy-5,9 α -dimetyl-2'-metoksy-6,7-benzomorfan (XXI)

0,022 mol 9β -hydroksy-2'-metoksy-2,5-9 α -trimetyl-6,7-benzomorfan (VIr) ble behandlet med 50 ml eddiksyreanhydrid og oppvarmet på et dampbad i 3 timer. Etter fjerning av eddiksyreanhydridet under senket trykk ble resten behandlet med en fortynnet vandig løsning av natriumkarbonat og ekstrahert med benzen. Tørking og inndamping av benzenekstraktene ga acetoksyforbindelsen 9β -acetoksy-2,5,9 α -trimetyl-2'-metoksy-6,7-benzomorfan. En løsning av dette materiale i benzen ble behandlet med 2,5 g kaliumkarbonat og 6,5 ml etylklorformiat (0,07 mol) og oppvarmet med tilbakeløp i 16 timer. Denne blanding ble forsiktig behandlet med 120 ml 1N saltsyre. Sjiktene ble atskilt, og det vandige sjikt ble ekstrahert med benzen. Tørking og konsentrering av de blandete benzenekstrakter ga den ønskete forbindelse (XXI) som ble omkrystallisert fra 95 prosentig etanol, smeltepunkt $87,5-88,5^\circ\text{C}$.

Analyse for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_5$:

Beregnet: C: 66,46; H: 7,53; N: 3,88.

Funnet: C: 66,18; H: 7,62; N: 3,75.

f) Fremstilling av 5,9 α -dimetyl-9 β -hydroksy-2'-metoksy-6,7-benzomorfan (VIIr)

En blanding av 0,002 mol 9β -acetoksy-2-karbetoksy-5,9 α -dimetyl-2'-metoksy-6,7-benzomorfan (XXI), 2,5 g kaliumhydroksyd og 20 ml 95 prosentig etanol ble oppvarmet ved tilbakeløp i 18 timer. Etter konsentrering ble resten behandlet med vann og ekstrahert med metylenklorid til dannelselse av den ønskete forbindelse VIIr som ble omkrystallisert fra etylacetat, smeltepunkt $147,0-148,0^\circ\text{C}$.

Analyse for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$:

Beregnet: C: 72,84; H: 8,56; N: 5,66.

Funnet: C: 73,12; H: 8,63; N: 5,82.

g) En løsning av 0,005 mol 5,9 α -dimetyl-9 β -hydroksy-2'-metoksy-6,7-benzomorfan (VIr) i 25 ml metylenklorid og 7,5 ml trietylamin ble behandlet med 3 ml syklopropylkarbonylklorid under omrøring. Den resulterende blanding ble omrørt i 18 timer og deretter behandlet med en fortynnet, vandig løsning av natriumkarbonat. Sjøktene ble atskilt, og det vandige sjøkt ekstrahert med metylenklorid. Tørring og konsentrering av metylenkloridekstraktene ga 2-cyklopropylkarbonyl-5,9 α -dimetyl-9 β -hydroksy-2'-metoksy-6,7-benzomorfan (IXr) i form av en olje.

En løsning av IXr i 25 ml dimetylformamid ble tilsatt til en suspensjon av 0,015 mol NaH i 10 ml dimetylformamid under nitrogen. Etter $\frac{1}{2}$ time ble det tilsatt 1 ml metyljodid, og 1 time senere ble det tilsatt ytterligere 1 ml metyljodid, hvorefter blandingen ble omrørt i ytterligere 16 timer. Etter fjerning av løsningsmidlet ved senket trykk ble resten behandlet med vann og ekstrahert med metylenklorid til dannelsen av 2-cyklopropylkarbonyl-2',9 β -dimetoksy-5,9 α -dimetyl-6,7-benzomorfan (Xr). Dette materiale ble opptatt i 30 ml tetrahydrofuran og tilsatt til en omrørt suspensjon av 1,0 g litiumaluminiumhydrid i 20 ml tetrahydrofuran. Etter en 18 timers tilbakekjølingsperiode ble denne blanding behandlet forsiktig med 3 ml av en mett, vandig løsning av natriumsulfat og oppvarmet inntil de faste stoffer var hvite. Fjerning av de faste stoffer ved filtrering og konsentrering av filtratet ga en olje (XIr) som ble omdannet til hydrokloridsaltet med smeltepunkt 226-229°C.

Analyse for C₂₀H₂₉NO₂·HCl:

Beregnet: C: 68,26; H: 8,59; N: 3,98.

Funnet: C: 68,16; H: 8,85; N: 4,02.

Eksempel 18

2-cyklopropylmetyl-5,9 α -dimetyl-2'-hydroksy-9 β -metoksy-6,7-benzomorfan (XIir).

Ved i eksempel 2 å erstatte den anvendte forbindelse XIa med en ekvimolar mengde av forbindelsen XIr ble den ønskete forbindelse XIir fremstilt i form av hydrokloridsaltet med smeltepunkt 270-280°C under spalting.

Analyse for C₁₉H₂₇NO₂·HCl:

Beregnet: C: 67,54; H: 8,35; N: 4,15.

Funnet: C: 67,32; H: 8,52; N: 4,37.

Eksempel 192-cyklobutylmetyl-2',9 β -dimetoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan (XI_s)

Ved i eksempel 17 å erstatte den anvendte forbindelse VIIr og det anvendte cyklopropylkarbonylchlorid med ekvimolare mengder av henholdsvis forbindelsen VIIp og cyklobutylkarbonylchlorid ble den ønskete forbindelse XI_s fremstilt i form av hydrokloridsaltet med smeltepunkt 205-209°C.

Analyse for C₂₀H₂₉NO₂.HCl:

Beregnet: C: 68,26; H: 8,59; N: 3,98.

Funnet: C: 68,58; H: 8,50; N: 4,07.

Eksempel 202-cyklobutylmetyl-2'-hydroksy-9 β -metoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan (XI_{is})

Ved i eksempel 2 å erstatte den anvendte forbindelse XIa med en ekvimolar mengde av forbindelsen XI_s ble den ønskete forbindelse XI_{is} fremstilt i form av hydrokloridsaltet med smeltepunkt 214-219°C.

Analyse for C₁₉H₂₇NO₂.HCl:

Beregnet: C: 67,54; H: 8,35; N: 4,15.

Funnet: C: 67,88; H: 8,41; N: 4,02.

Eksempel 212-cyklopropylmetyl-2',9 β -dimetoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan (XI_t)

Ved i eksempel 17 å erstatte den anvendte forbindelse VIIr med en ekvimolar mengde av forbindelsen VIIp ble den ønskete forbindelse XI_t fremstilt i form av hydrokloridsaltet med smeltepunkt 217-220°C.

Analyse for C₁₉H₂₇NO₂.HCl:

Beregnet: C: 67,54; H: 8,35; N: 4,15.

Funnet: C: 67,53; H: 8,65; N: 3,86.

Eksempel 222-cyklopropylmetyl-2'-hydroksy-9 β -metoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan (XI_{it}).

Ved i eksempel 2 å erstatte den anvendte forbindelse XIa med en ekvimolar mengde av forbindelsen XI_t ble den ønskete forbindelse XI_{it} fremstilt i form av hydrokloridsaltet med smeltepunkt 245-255°C under spalting.

Analyse for C₁₈H₂₅NO₂.HCl:

Beregnet: C: 66,75; H: 8,09; N: 4,33

Funnet: C: 67,11; H: 8,28; N: 4,17

Eksempel 23

2-cyklobutylmetyl-2',9β-dimetoksy-5,9α-dimetyl-6,7-benzomorfan (XIV).

Ved i eksempel 17 å erstatte det anvendte cyklopropyl-karbonylchlorid med en ekvimolar mengde cyklobutylkarbonylchlorid ble den ønskete forbindelse XIV dannet i form av en olje som kunne anvendes som sådan i eksempel 24.

Eksempel 24

2-cyklobutylmetyl-5,9β-dimetyl-2'-hydroksy-9β-metoksy-6,7-benzomorfan (XIIIV).

Ved i eksempel 2 å erstatte den anvendte forbindelse XIa med en ekvimolar mengde av forbindelsen XIV ble den ønskete forbindelse XIIIV dannet i form av hydrokloridsaltet, smeltepunkt over 245°C under spalting.

Analyse for $C_{20}H_{29}NO_2 \cdot HCl$:

Beregnet: C: 68,26; H: 8,59; N: 3,98.

Funnet: C: 68,07; H: 8,88; N: 4,02.

Eksempel 25

N-cyklopropylmetyl-2'-hydroksy-9α-metoksy-5-propyl-6,7-benzomorfan (XIIIn).

En løsning av 495 mg (1,51 mmol) av olefinen XIIIm (eks. 15) i 150 ml absolutt etanol ble hydrogenert i 1 time over 250 mg 10% Pd/C ved et begynnelsestrykk på 2,95 kg/cm². Katalysatoren ble frafiltrert ved hjelp av "Celite", og løsningsmidlet ble avdampet hvorved det ble dannet 468 mg (98% utbytte) av den mettede forbindelse XIIIn. Hydrokloridsaltet krystallisert fra metanol-eter smeltet ved 236-239°C. Den analytiske prøve ble rensert ved sublimasjon ved 160°C/5x10⁻⁴ mmHg.

Analyse for $C_{20}H_{29}NO_2$:

Beregnet: C: 76,15; H: 9,27; N: 4,44.

Funnet: C: 76,17; H: 9,08; N: 4,41.

Generell fremgangsmåte til fremstilling av fumaratsalter.

En 1:1 ekvimolar mengde fumarsyrepulver og det passende amin (f.eks. XIIb) løses i en tilstrekkelig mengde varm isopropanol eller n-propanol. Etter avkjøling og under skraping eller poding utkrystalliserer fumaratsaltet. Produktet oppsamles ved filtrering.

143155

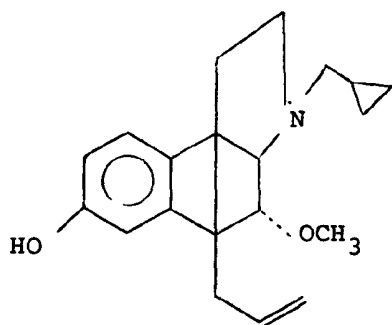
44

Generell fremgangsmåte til fremstilling av oksalatsalter.

Forbindelse IIIa (0,01 mol) løses i minst mulig varm aceton. En varm løsning av oksalsyre (0,01 mol) tilsettes under omrøring, skraping og/eller poding. Oksalatsaltet krystalliserer ved avkjøling og oppsamles ved filtrering.

Eksempel 26

Isolering av 5-alkyl-2-cyklopropylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-6,7-benzomorfan i de venstre- og høyredreieende isomerer av denne.



En løsning av 5,3 g (16,9 mmol) av forbindelsen XIIIm i 150 ml aceton ble behandlet med 2,6 g (17,0 mmol) l-mandelsyre. Det ble oppnådd 2,0 g delvis løst fast stoff som ble omkrystallisert tre ganger fra aceton, hvorved det ble endelig oppnådd 0,69 g av et salt med den optiske dreining $[\alpha]_D^{25} = +8,4^\circ$ (konsentrasjon = 286 mg/100 ml CH_3OH). Den optiske dreining av den frie base var $[\alpha]_D^{25} = +61,0^\circ$ (konsentrasjon = 189 mg/100 ml CH_3OH , mens derimot dreiningen for hydrokloridsaltet av denne (smeltepunkt $222-224^\circ\text{C}$) var $[\alpha]_D^{25} = +58,9^\circ$ (konsentrasjon = 229 mg/100 ml CH_3OH).

l-isomeren ble isolert ved å løse 5,3 g (16,9 mmol) av den ovennevnte forbindelse i 125 ml aceton og behandle løsningen med 2,6 g (17,0 mmol) d-mandelsyre. 2,86 g salt som fremkom ble omkrystallisert én gang fra aceton hvorved det ble oppnådd en optisk dreining: $[\alpha]_D^{25} = -9,4^\circ$ (konsentrasjon = 287 mg/100 ml CH_3OH). Den frie base ble fremstilt ($[\alpha]_D^{25} = -62,0^\circ$, konsentrasjon = 266 mg/100 ml CH_3OH) og deretter omkrystallisert fra aceton-eter som hydrokloridsaltet (1,3 g, smeltepunkt $222-224^\circ\text{C}$). Den optiske dreining var $[\alpha]_D^{25} = -59,4^\circ$ (konsentrasjon = 281 mg/100 ml CH_3OH).

Når d- eller l-XIIm hydrogeneres til d- eller l-XIIn, var den målte dreining av d-isomeren (smeltepunkt 228-230°C, HCl-salt): $[\alpha]_D^{25} = +52,8^\circ$ (konsentrasjon = 303 mg/100 ml CH₃OH) og dreiningen av l-isomeren (smeltepunkt 228°C, HCl-salt): $[\alpha]_D^{25} = -52,7^\circ$ (konsentrasjon = 294 mg/100 ml CH₃OH).

Eksempel 27

5-allyl-N-cyklobutylmetyl-2',9α-dimetoksy-6,7-benzomorfan (XIz)

a) 5-allyl-N-cyklobutylkarbonyl-9α-hydroksy-2'-metoksy-6,7-benzomorfan (IXz)

En løsning av 9,20 g (35,5 mmol) av hydroksyaminet VIIIm i form av fri base i 400 ml diklormetan og 15 ml trietylamin ble behandlet dråpevis ved 0°C og under nitrogenatmosfære med en løsning av 4,62 g (38,0 mmol) cyklobutylkarbonylchlorid i 100 ml diklormetan. Kjølebadet ble fjernet etter avslutning av tilsetningen, og løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Deretter ble reaksjonsblandingen vasket med 1N salt-syre, vann og tørket over magnesiumsulfat. Avdamping av løsningsmidlet under vakuum ga 11,40 g (94% utbytte) av hydroksyamidet (IXz).

Krystallisasjon fra eter-petroleter (kokepunkt 30-60°C) ga en analytisk prøve som smeltet ved 116-118°C.

Analyse for C₂₁H₂₇NO₃:

Beregnet: C: 73,87; H: 7,97; N: 4,10.

Funnet: C: 74,08; H: 8,11; N: 4,01.

b) 5-allyl-N-cyklobutylkarboksyl-2,9α-dimetoksy-6,7-benzomorfan (Xz)

5,0 g (14,6 mmol) av hydroksyamidet IXz ble tilsatt til en suspensjon av 1,02 g (43,9 mmol) NaH (55% i olje, vasket med benzen) i 500 ml dimetylformamid. Blandingen ble oppvarmet ved 50°C i ½ time, deretter avkjølt til romtemperatur og behandlet med 10,4 g (73,0 mmol) metyljodid. Etter omrøring i 3 timer ble reaksjonsblandingen helt i vann og ekstrahert med benzen. Ekstraktene ble vasket med vann, tørket (MgSO₄) og konsentrert under vakuum til dannelsen av 5,0 g (96% utbytte) av dimetoksyamidet (Xz) i form av en viskøs olje. En analytisk prøve ble fremstilt ved destillasjon ved 170°C/5x10⁻⁴ mmHg.

Analyse for $C_{22}H_{29}NO_3$:

Beregnet: C: 74,33; H: 8,22; N: 3,94.

Funnet: C: 74,08; H: 8,39; N: 3,89.

c) En løsning av 4,28 g (12,0 mmol) av dimetoksyamidet Xz i 50 ml tetrahydrofuran ble tilsatt til en løsning av 1,38 g (36,0 mmol) litiumaluminiumhydrid i 300 ml tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble kokt med tilbakebøl i 1 time og avkjølt, og det overskytende hydrid ble spaltet ved suksessivt å tilsette 1,38 ml vann, 1,02 ml 20 prosentig natriumhydroksyd og til slutt 4,80 ml vann. De uorganiske salter ble frafiltrert, vasket med tetrahydrofuran og filtratet inndampet til tørr tilstand. Den oljeaktige rest ble opptatt i fortynnet saltsyre og ekstrahert med eter. Den vandige fase ble gjort basisk med konsentrert ammoniumhydroksyd og ekstrahert med diklormetan. Ekstraktene ble vasket med vann, tørket over $MgSO_4$ og inndampet under vakuum til dannelsen av 3,80 g (92,7% utbytte) av aminet XIz. Oksalsyresaltet smeltet ved $184-186^{\circ}C$ etter krystallisasjon fra metanol-eter.

Destillasjon av den frie base ved $135^{\circ}C/5 \times 10^{-4} mmHg$ ga en analytisk prøve.

Analyse for $C_{22}H_{31}NO_2$:

Beregnet: C: 77,38; H: 9,15; N: 4,10.

Funnet: C: 77,50; H: 9,32; N: 4,08.

Eksempel 28

5-allyl-N-cyklobutylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-6,7-benzomorfan (XIIz).

En løsning av natriumetantiolat fremstilt ved å tilsette 1,87 ml (25,5 mmol) etantiol til en suspensjon av 1,07 g (25,5 mmol) 55 prosentig natriumhydrid (suspensjon i mineralolje, vasket med benzen) i 200 ml dimetylformamid. Til denne løsning ble det tilsatt 1,52 g (4,6 mmol) av dimetoksyaminet XIz, og løsningen ble kokt med tilbakebøl i 5 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen helt i vann, surgjort med konsentrert saltsyre, gjort basisk med ammoniumhydroksyd og ekstrahert med benzen. Ekstraktene ble vasket med vann, tørket med $MgSO_4$ og inndampet til tørr tilstand. Det rå materiale ble oppløst i aceton, behandlet med én ekvivalent oksalsyre, og eter ble tilsatt inntil det fremkom krystallisasjon. Oksalsyresaltet veide

1,62 g (83% utbytte) og smeltet ved 193-194°C etter krystallisasjon fra metanol-eter.

En analytisk prøve ble fremstilt ved destillasjon av den frie base ved 160-165°C/5x10⁻⁴ mmHg.

Analyse for C₂₁H₂₉NO₂:

Beregnet: C: 77,02; H: 8,93; N: 4,28.

Funnet: C: 77,31; H: 9,04; N: 4,18.

Eksempel 29

N-cyklobutylmetyl-2'-hydroksy-9α-metoksy-5-propyl-6,7-benzomorfan (XIIy).

1,04 g (3,18 mmol) av olefinen XIIz ble løst i 200 ml absolutt etanol og hydrogenert i 2 timer over 10% Pd/C ved et begynnelsestrykk på 3,30 kg/cm². Katalysatoren ble deretter filtrert under anvendelse av "Celite", og filtratet ble inn-dampet til tørr tilstand. Det rå materiale (922 mg/88% utbytte) ble løst i aceton, behandlet med én ekvivalent oksalsyre, og eter ble tilsatt inntil krystallisasjon. Det således oppnådde salt (1,04 g) smeltet ved 214-216°C etter krystallisasjon fra metanol-eter.

En analytisk prøve ble fremstilt ved sublimasjon av den frie base ved 160°C/5x10⁻⁴ mmHg. Smeltepunkt 181-183°C.

Analyse for C₂₁H₃₁NO₂:

Beregnet: C: 76,55; H: 9,48; N: 4,25.

Funnet: C: 76,65; H: 9,76; N: 4,25.

Eksempel 30

2-cyklobutylmetyl-2',9α-dimetoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan-hydroklorid (XIX).

Ved i eksempel 1 å erstatte det anvendte cyklopropyl-karbonylchlorid med en ekvimolar mengde cyklobutylkarbonylchlorid ble det fremstilt den ønskete forbindelse XIX, smeltepunkt 181-184°C.

Analyse for C₂₀H₂₉NO₂.HCl:

Beregnet: C: 68,26; H: 8,59; N: 3,98.

Funnet: C: 67,99; H: 8,52; N: 3,76.

Eksempel 31

2-cyklobutylmetyl-2'-hydroksy-9α-metoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan-fumarat (XIIx).

Ved i eksempel 2 å erstatte den anvendte forbindelse XIa

med en ekvimolar mengde av forbindelsen XIX ble den ønskete frie base XIIx fremstilt. Istedenfor å isolere forbindelsen som hydrokloridsalt ble den isolert som fumaratsalt med smeltepunkt 163,5-165,5°C.

Analyse for $C_{19}H_{27}NO_2 \cdot (C_4H_4O_4)_{1/2}$:

Beregnet: C: 70,17; H: 8,13; N: 3,90.

Funnet: C: 70,01; H: 8,04; N: 3,62.

Generell fremgangsmåte til fremstilling av vinsyresalter.

En 1:1 ekvimolar mengde av d- eller l- eller dl-vinsyre og det passende amin (f.eks. XIIa) løses i en tilstrekkelig mengde varm isopropanol eller n-propanol. Etter avkjøling og med skraping eller poding krystalliserer vinsyresaltet. Produktet oppsamles ved filtrering.

Eksempel 32

Fremstilling av (-)-2-cyklopropylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan-d-vinsyresalt

Ved i fremgangsmåten ovenfor som passende amin å anvende forbindelsen (-)-XIIa, (-)-2-cyklopropylmetyl-2'-hydroksy-9-metoksy-5-metyl-6,7-benzomorfan ble det ønskete d-vinsyresalt (-)-XIIa-d-tartrat fremstilt, smeltepunkt 146,5-148,5°C. Den optiske dreining var $[\alpha]_D^{20} = -37,5^\circ$ (c = 0,986), 95 prosentig etanol.

Analyse for $(C_{18}H_{25}NO_2)_2 \cdot C_4H_6O_6 \cdot 1/2H_2O$:

Beregnet: C: 64,67; H: 7,87; N: 3,77; H₂O: 2,42.

Funnet: C: 64,34; H: 7,51; N: 3,86; H₂O: 3,25.

Eksempel 33

5-allyl-2-cyklopropylmetyl-2'9 α -dimetoksy-9 β -metyl-6,7-benzomorfan (XIu).

a) 5-allyl-2,9 β -dimetyl-9 α -hydroksy-2'-metoksy-6,7-benzomorfan (VIu).

En løsning av 113,5 g (0,80 mmol) metyljodid i 100 ml vannfri eter ble dråpevis tilsatt til 19,4 g (0,80 mmol) magnesium dekket med 400 ml vannfri eter i en 3-liters trehalset kolbe. Etter avslutning av reaksjonen med magnesium ble blandingen oppvarmet til 60°C i et oljebad, og løsningsmidlet ble avdampet under en nitrogenstrøm, hvorefter resten

ble utsatt for vakuum (0,5 mmHg/60°C) i 1 time. Kolben som ble holdt under nitrogenatmosfære, ble utstyrt med en mekanisk omrører og en dråpetrakt. Deretter ble det tilsatt en løsning av 57,4 g (0,20 mmol) av ketonen Vm i 1,0 liter petroleter (kokepunkt 30-60°C) i løpet av et tidsrom på 15 minutter og under kraftig omrøring. Etter omrøring ved 20-25°C i 18 timer ble det omhyggelig tilsatt 400 ml vann, og den således oppnådde, tunge oppslemming ble behandlet med konsentrert saltsyre, og pH-verdien ble innstilt på 8. Det organiske sjikt ble fraskilt, og den vandige fase ble ekstrahert to ganger med 600 ml eter. De organiske ekstrakter ble tørket med Na₂SO₄ og inndampet under vakuum hvorved det ble oppnådd 57,5 g (100% utbytte) av forbindelsen VIu i form av en olje som inneholdt spor av β-OH-isomeren. Krystallisasjon av oksalsyresaltet fra metanol-eter ga en analytisk prøve som smeltet ved 208-209°C.

Analyse for C₁₈H₂₅NO₂·C₂H₂O₄:

Beregnet: C: 63,65; H: 7,21; N: 3,71.

Funnet: C: 63,70; H: 7,41; N: 3,92.

b) 5-allyl-2-cyano-9α-hydroksy-2'-metoksy-9β-metyl-6,7-benzomorfan (XXVu).

En løsning av 0,60 g (5,75 mmol) cyanbromid i 25 ml kloroform ble dråpevis tilsatt til en løsning av 1,52 g (5,26 mmol) av forbindelsen VIu i 25 ml kloroform. Etter tilbakekjøling i 22 timer ble løsningsmidlet avdampet under vakuum hvorved det ble oppnådd 1,69 g av en brun olje som ble kromatografert tørt på silikagel. Eluering med eter ga 1,32 g (83,5% utbytte) av forbindelsen XXVu. En analytisk prøve med smeltepunkt 103-105°C ble oppnådd fra eter-petroleter.

Analyse for C₁₈H₂₂N₂O₂:

Beregnet: C: 72,45; H: 7,43; N: 9,39.

Funnet: C: 72,56; H: 7,48; N: 9,23.

c) 5-allyl-9α-hydroksy-2'-metoksy-9β-metyl-6,7-benzomorfan (VIIu).

Til en suspensjon av 0,20 g (5,3 mmol) litiumaluminiumhydrid i 25 ml tørr tetrahydrofuran avkjølt i et isbad ble det dråpevis tilsatt en løsning av 0,75 g (2,5 mmol) av forbindelsen XXVu i 30 ml tetrahydrofuran. Etter tilbakekjøling i 17 timer ble reaksjonsblandingen avkjølt i et isbad, og overskuddet av

hydrid ble destruert med 0,2 ml vann, 0,15 ml av en 20 prosentig natriumhydroksyd-løsning og 0,70 ml vann. Det således oppnådde faste materiale ble frafiltrert, og filtratet ble inndampet til tørr tilstand hvorved det ble oppnådd 0,58 g (85% utbytte) av forbindelsen VIIu i form av en olje som ble N-acylert uten rensing, som omtalt under d) nedenfor.

d) 5-allyl-2-cyklopropylkarbonyl-9 α -hydroksy-2'-metoksy-9 β -metyl-6,7-benzomorfan (IXu).

En løsning av 0,31 g (3,0 mmol) cyklopropylkarboksylsyreklorid i 5 ml metylenklorid ble tilsatt til en løsning av 0,75 g (2,7 mmol) av forbindelsen VIIu i 200 ml metylenklorid og 0,4 ml trietylamin avkjølt i et isbad. Det kalde bad ble fjernet, og reaksjonsblandingen fikk stå ved 20°C i 30 min., hvorefter det faste stoff ble frafiltrert og vasket med eter. Det tilbakeblevne filtrat ble vasket med fortynnet ammoniumhydroksyd og vann, tørket med Na₂SO₄ og inndampet under vakuum, hvorved det ble oppnådd 1,00 g av en olje som ble krystallisert fra ligroin, 0,79 g (84% utbytte).

Analyse for C₂₁H₂₇NO₃:

Beregnet: C: 73,87; H: 7,97; N: 4,10.

Funnet: C: 73,80; H: 8,00; N: 4,01.

e) 5-allyl-2-cyklopropylkarbonyl-2',9 α -dimetoksy-9 β -metyl-6,7-benzomorfan (Xu).

Til en suspensjon av 130 mg (3 mmol) natriumhydrid (55% i mineralolje, vasket med benzen) i 10 ml dimetylformamid ble det tilsatt en løsning av 341 mg (1 mmol) av alkoholen IXu i 10 ml dimetylformamid. Blandingen ble omrørt ved 70°C i ½ time, deretter avkjølt til romtemperatur og behandlet med 710 mg (5 mmol) metyljodid i 10 ml dimetylformamid. Etter omrøring i 3 timer ble reaksjonsblandingen helt i vann og ekstrahert med benzen. De organiske ekstrakter ble tørket med MgSO₄ og inndampet til tørr tilstand, hvorved det ble oppnådd 350 mg (99% utbytte) av forbindelsen Xu i form av en fargeløs olje.

Ved destillasjon ved 150-155°C/3x10⁻² mmHg ble det oppnådd en analytisk prøve.

Analyse for $C_{22}H_{29}NO_3$:

Beregnet: C: 74,33; H: 8,22; N: 3,94.

Funnet: C: 74,14; H: 8,40; N: 3,87.

f) En løsning av 711 mg (2 mmol) av amidet Xu i 15 ml tetrahydrofuran ble tilsatt til en suspensjon av 228 mg (6 mmol) litiumaluminiumhydrid i 35 ml tetrahydrofuran. Blandingen ble kokt med tilbakebøyd under nitrogenatmosfære i 45 minutter, deretter avkjølt til romtemperatur, og overskuddet av hydrid ble destruert ved tilsetning av 0,23 ml vann, 0,17 ml 20 prosentig natriumhydroksyd og til slutt 0,81 ml vann. De uorganiske salter ble frafiltrert, vasket med tetrahydrofuran og filtratet inndampet til tørr tilstand. Resten ble opptatt i 1N saltsyre, ekstrahert med eter, gjort basisk med ammoniumhydroksyd og ekstrahert med diklormetan. Ekstraktene ble vasket med vann, tørket med $MgSO_4$, og avdamping av løsningsmidlet ga 570 mg (83,5% utbytte) av aminet XIu i form av en olje. Destillasjon ved $145^{\circ}C/5 \times 10^{-3}$ mmHg ga en analytisk prøve.

Analyse for $C_{22}H_{31}NO_2$:

Beregnet: C: 77,38; H: 9,15; N: 4,10.

Funnet: C: 77,19; H: 9,23; N: 4,06.

Eksempel 34

5-allyl-2-cyklopropylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-9 β -metyl-6,7-benzomorfan (XIIu).

En løsning av natriumetantioat ble fremstilt ved å tilsette 2,2 ml (29 mmol) etantioat til en suspensjon av 1,27 g (29 mmol) natriumhydrid (55% i mineralolje, vasket med benzen) i 150 ml dimetylformamid. Til reaksjonsdeltakeren ble det tilsatt en løsning av 1,8 g (5,27 mmol) av aminet XIu i 25 ml dimetylformamid, og blandingen ble tilbakekjølt under nitrogenatmosfære i 6 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen helt i vann, surgjort til pH på ca. 3 med konsentrert saltsyre, gjort basisk med konsentrert ammoniumhydroksyd og ekstrahert med benzen. Ekstraktene ble vasket med saltvann, tørket over $MgSO_4$ og inndampet til tørr tilstand. Den således oppnådde olje ble løst i eter, behandlet med eterisk hydrogenklorid, og det utfelte salt ble omkrystallisert fra metanol-eter hvorved det ble oppnådd hydrokloridet av forbindelsen XIIu.

Utbytte var 1,32 g (70%), smeltepunkt $248-250^{\circ}C$.

143155

52

Destillasjon av den frie base ved $145-150^{\circ}\text{C}/5 \times 10^{-3} \text{ mmHg}$ ga en analytisk prøve.

Analyse for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_2$:

Beregnet: C: 77,02; H: 8,93; N: 4,28.

Funnet: C: 76,76; H: 9,10; N: 4,38.

Eksempel 35

2-cyklopropylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-9 β -metyl-5-propyl-6,7-benzomorfan (XIIu).

En løsning av 800 mg (2,38 mmol) av olefinen XIIu i 150 ml absolutt etanol ble hydrogenert i $1\frac{1}{2}$ time over 250 mg 10% Pd/C ved et begynnelsestrykk på $3,56 \text{ kg/cm}^2$. Deretter ble katalysatoren frafiltrert, og løsningsmidlet ble fjernet under vakuum hvorved det ble oppnådd 670 mg (84% utbytte) av forbindelsen XIIu. Forbindelsen ble rensset ved krystallisasjon av hydrokloridsaltet fra metanol-eter, smeltepunkt $238-240^{\circ}\text{C}$.

Destillasjon ved $145^{\circ}\text{C}/2 \times 10^{-3} \text{ mmHg}$ av den frie base ga en analytisk prøve.

Analyse for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_2$:

Beregnet: C: 76,55; H: 9,48; N: 4,25.

Funnet: C: 76,36; H: 9,55; N: 4,20.

Eksempel 36

5-allyl-2-cyklobutylmetyl-2',9 α -dimetoksy-9 β -metyl-6,7-benzomorfan (XIq).

a) 5-allyl-2-cyklobutylkarbonyl-9 α -hydroksy-2'-metoksy-9 β -metyl-6,7-benzomorfan (IXq).

En løsning av 720 mg (2,63 mmol) av hydroksyaminet VIIu i 25 ml diklormetan og 2 ml trietylamin ble avkjølt til 0°C og behandlet dråpevis med 343 mg (2,90 mmol) cyklobutylkarboksylsyreklorid i 10 ml diklormetan. Kjølebadet ble fjernet og løsningen omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble deretter vasket med 1N HCl, vann, tørket med MgSO_4 og inn-dampet til tørr tilstand. Det ble oppnådd 810 mg (86,6% utbytte) av amidet IXq, som ble krystallisert fra eter-petroleter (kokepunkt $30-60^{\circ}\text{C}$), smeltepunkt $112-113^{\circ}\text{C}$.

Analyse for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_3$:

Beregnet: C: 74,33; H: 8,22; N: 3,94.

Funnet: C: 74,25; H: 8,47; N: 3,83.

b) 5-allyl-2-cyklobutylkarbonyl-2',9 α -dimetoksy-9 β -metyl-6,7-benzomorfan (Xq).

Til en suspensjon av 262 mg (6 mmol) natriumhydrid (55% i mineralolje, vasket med benzen) i 50 ml dimetylformamid ble det tilsatt 711 mg (2 mmol) av hydroksyamidet IXq, og blandingen ble omrørt ved 85°C i ½ time. Deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur og behandlet med 1,42 g (10 mmol) metyljodid. Etter omrøring i 1 time ble løsningen fortynnet med vann og ekstrahert med benzen. Ekstraktene ble vasket med vann, tørket med MgSO₄, og løsningsmidlet ble fjernet under vakuum. Dimetoksyamidet Xq ble oppnådd som en viskøs olje i kvantitativt utbytte.

Analyse for C₂₃H₃₁NO₃:

Beregnet: C: 74,76; H: 8,46; N: 3,79.

Funnet: C: 74,50; H: 8,87; N: 3,72.

c) En løsning av 740 mg (2 mmol) av amidet Xq i 50 ml tetrahydrofuran ble tilsatt til en suspensjon av 380 mg (10 mmol) litiumaluminiumhydrid i 50 ml tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble kokt med tilbakeløp i 1½ time, deretter avkjølt, og det overskytende hydrid ble destruert ved tilsetning av 0,38 ml vann, 0,29 ml 20 prosentig natriumhydroksyd og til slutt 1,33 ml vann. De uorganiske salter ble frafiltrert, vasket med tetrahydrofuran og filtratet inndampet til tørr tilstand. Den oljeaktige rest ble opptatt i 1N saltsyre, ekstrahert med eter, gjort basisk med konsentrert ammoniumhydroksyd og ekstrahert med diklormetan. De organiske ekstrakter ble vasket med vann, tørket med MgSO₄ og inndampet hvorved det ble dannet 470 mg (66% utbytte) av forbindelsen XIq i form av en olje. Hydrokloridsaltet smeltet ved 206-209°C etter omkrystallisasjon fra metanol-eter.

Analyse for C₂₃H₃₃NO₂.HCl:

Beregnet: C: 70,48; H: 8,74; N: 3,57.

Funnet: C: 70,42; H: 9,00; N: 3,44.

Eksempel 37

5-allyl-2-cyklobutylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-9 β -metyl-6,7-benzomorfan (XIIq).

En løsning av natriumetantiolat fremstilt ved å tilsette 0,84 ml (11 mmol) etantiol til en suspensjon av 480 mg (11 mmol) natriumhydrid (55% i mineralolje, vasket med benzen) i 50 ml

dimetylformamid. Til reaksjonsblandingen ble det tilsatt 711 mg (2 mmol) av dimetoksyaminet XIq løst i 25 ml dimetylformamid, og reaksjonsblandingen ble kokt med tilbakeløp under nitrogenatmosfære i 4 timer. Deretter ble løsningen helt i 350 ml vann, surgjort til pH 4 med konsentrert saltsyre, gjort basisk med konsentrert ammoniumhydroksyd og til slutt ekstrahert med benzen. Ekstraktene ble vasket med vann, tørket med MgSO_4 og inndampet til tørr tilstand. Den oljeaktige rest ble opptatt i eter og behandlet med eterisk hydrogenklorid. Det utfelte salt ble krystallisert fra metanol-eter. Utbyttet var 400 mg (53%), og saltet hadde et smeltepunkt på $222-224^\circ\text{C}$ (XIIq).

Den frie base ble destillert ved $150^\circ\text{C}/5 \times 10^{-4} \text{ mmHg}$ for fremstilling av en analytisk prøve.

Analyse for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_2$:

Beregnet: C: 77,38; H: 9,15; N: 4,10.

Funnet: C: 77,45; H: 9,41; N: 4,05.

Eksempel 38

2-cyklobutylmetyl-2'-hydroksy-9 α -metoksy-9 β -metyl-5-propyl-6,7-benzomorfan (XIIqq).

En løsning av 900 mg (2,6 mmol) av olefinen XIIq i 300 ml absolutt etanol ble hydrogenert under anvendelse av 300 mg 10% Pd/C i 1½ time ved et begynnelsestrykk på $3,62 \text{ kg/cm}^2$. Deretter ble katalysatoren frafiltrert, og inndamping av filtratet ga 870 mg (96,5% utbytte) av forbindelsen XIIqq i form av en tykk olje. Forbindelsen ble rensert ved krystallisasjon av hydrokloridsaltet. Smeltepunktet var $226-228^\circ\text{C}$. Den frie base ble destillert ved $150^\circ\text{C}/5 \times 10^{-4} \text{ mmHg}$ for fremstilling av en analytisk prøve.

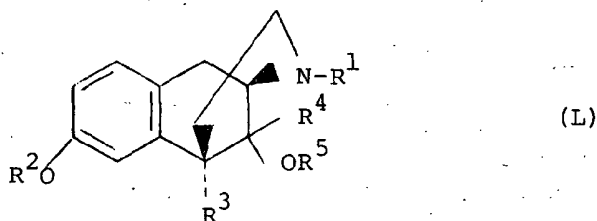
Analyse for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_2$:

Beregnet: C: 76,92; H: 9,68; N: 4,08.

Funnet: C: 76,74; H: 9,84; N: 4,05.

P A T E N T K R A V

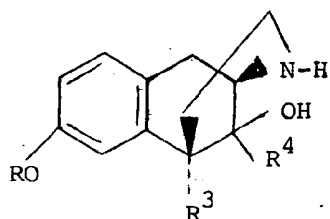
Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med formelen



hvor R^1 er $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-$, eller $-\text{CH}_2-$,

R^2 er H eller lavere alkyl, R^5 er lavere alkyl eller allyl, R^4 er H eller lavere alkyl, og R^3 er lavere alkyl eller lavere alkenyl, eller et farmasøytisk anvendbart syreaddisjonssalt eller en racemisk blanding eller en optisk isomer av denne, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

a) en forbindelse med formelen



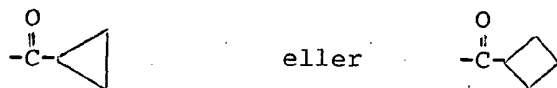
hvor R er en hydroksyblokkerende gruppe, og R^3 og R^4 har den ovenfor angitte betydning, omsettes til substitusjon av ring-nitrogenatomet med en elektrontiltrekkende, blokkerende gruppe som hindrer aminkvartærnisering,

b) den resulterende blokkerte forbindelse behandles med sterk base, fortrinnsvis et alkalimetallhydrid, alkyleres deretter til fremstilling av den tilsvarende $9-\text{OR}^5$ -substituerte forbindelse, hvor R, R^3 , R^4 og R^5 har den ovenfor angitte betydning, eller den blokkerte forbindelse behandles med en diazo-lavere-alkan eller tri-lavere-alkyloksoniumfluorborat til alkylering av $9-\text{OH}$ -funksjonen, og fremstilling av den $9-\text{OR}^5$ -substituerte forbindelse, hvor R^5 er lavere alkyl og R, R^3 og R^4 har den ovenfor angitte betydning,

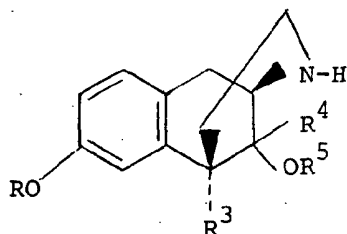
143155

56

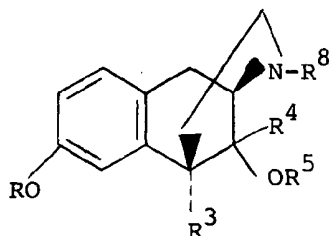
c) den elektrontiltrekkende blokkerende gruppe på ring-nitrogenatomet, når den er forskjellig fra



fjernes på i og for seg kjent måte til fremstilling av en forbindelse med formelen

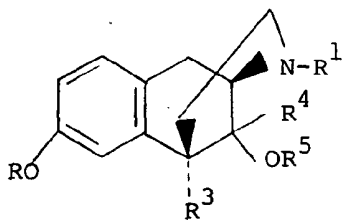


hvor R , R^3 , R^4 og R^5 har den ovenfor angitte betydning, hvor NH -funksjonen deretter acyleres eller alkyleres på i og for seg kjent måte til fremstilling av en forbindelse med formelen



hvor R^8 er -C(=O)- attached to a three-membered ring, -C(=O)- attached to a four-membered ring, eller $\text{-CH}_2\text{CH=CH}_2$,

d) karbonylfunksjonen når R^8 er en gruppe som inneholder en karbonylfunksjon, reduseres til en metylengruppe ved behandling med et reduksjonsmiddel, fortrinnsvis litium-aluminiumhydrid, til dannelsen av en forbindelse med formelen



hvor R , R^1 , R^3 , R^4 og R^5 har den ovenfor angitte betydning,

e) den hydroksyblokkerende gruppe R deretter spaltes på i og for seg kjent måte til dannelsen av forbindelsen med formelen L , hvor R^2 er hydrogen,

f) forbindelsen (L), når denne er en racemisk blanding, om ønsket isoleres i de optiske isomerer på i og for seg kjent måte, samt

g) når et syreaddisjonssalt av forbindelsen (L) er ønskelig, omsettes forbindelsen med formelen (L) på i og for seg kjent måte.