

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 95093

CZYTELNIA
Urzędu Patentowego
P.O. 9, 00-950 Warszawa (Urząd)

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 14.05.75 (P. 180394)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 05.06.76

Opis patentowy opublikowano: 15.09.1979

MKP

C07d 43/32

Int. Cl².

C07D 221/26

Twórca wynalazku: Thomas Alfred Montzka, John Daniel Matiskella

Uprawniony z patentu: Bristol Myers Company,
Nowy Jork (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych N-podstawionego -9-alkoksy-6,7-benzomorfanu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych N-podstawionego- 9-alkoksy-6,7-benzomorfanu, zwłaszcza 2-cyklopropylometylo-2'-hydroksy-9 α -metoksy- 5-metylo-6,7- benzomorfanu, wykazujących działanie przeciwbólowe i/lub przeciwnarkotyczne.

N-podstawiony-9-alkoksy-6,7-benzomorfan określony jest wzorem 1, w którym R¹ oznacza grupę -CH₂-C=OH, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-CH=CHCl lub grupę o wzorze 2, 3, 4, 5, 6 lub 7, przy czym R⁶ we wzorach 3 i 4 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a we wzorze 1, R² oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkanoilową, grupę -CH₂-O-CH₃, grupę o wzorze 8 lub 9, R⁵ oznacza niższą grupę alkilową, grupę alilową lub propargilową, R⁴ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, a R³ oznacza niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkenylową. Związek o wzorze 1 może występować ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, mieszaniny racemicznej lub izomerów optycznych.

Nadużywanie narkotyków przez poszukującą emocji młodzież lub ludzi szukających ucieczki od realiów życia codziennego staje się we współczesnym społeczeństwie zjawiskiem coraz powszechniejszym. Jedną z klas powszechnie nadużywanych narkotyków stanowią narkotyczne środki przeciwbólowe, takie jak np. kodeina, morfina, meperydyna itp. Środki te wywołują w bardzo szybkim czasie przyzwyczajenie i dlatego przemysł farmaceutyczny i rządy wielu krajów zaangażowały znaczne środki finansowe oraz poświęcają wiele czasu na próby odkrycia i wyprodukowania nowych środków przeciwbólowych oraz środków przeciwnarkotycznych nie wywołujących przyzwyczajenia u leczonych osób. Poniżej przytoczono dotychczasowe próby rozwiązania tego problemu.

Everette May oraz Hiroshi Kugita, J.Org.Chem. 26, 188 (1961) opisali związek o wzorze 10, w którym R² oznacza atom wodoru lub grupę metylową, zaś R oznacza grupę metylową lub fenyloetylową, wykazujący umiarkowane lub słabe właściwości przeciwbólowe.

Everette May, James Murphy oraz J.Harrison Ager, J.Org.Chem. 25, 1386 (1960) opisali związek o wzorze 11, w którym R oznacza grupę metylową lub fenyloetylową, zaś R² oznacza atom wodoru lub grupę metylową, będący silnym środkiem przeciwbólowym.

Everette May, Hiroshi Kugita oraz J.Harrison Ager, J.Org.Chem. 26, 1621 (1961) opisali związek o wzorze 12, w którym R oznacza grupę metylową lub feniloetylową, R^1 oznacza grupę metylową lub atom wodoru, R^3 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub grupę metoksyłową wywołujący znieczulenie o różnym stopniu nasilenia.

Everette May, Colin Chignell oraz J.Harrison Ager, J.Org.Chem. 8, 235 (1965) opisali związek o wzorze 13, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a R^2 oznacza grupę metylową, wykazujący właściwości przeciwbólowe.

Everette May oraz Hiroshi Kugita, J.Org.Chem. 26, 1954 (1961) opisali związek o wzorze 14, w którym R oznacza grupę metylową lub feniloetylową, R^1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a R^2 oznacza atom wodoru lub grupę acetylową wykazujący właściwości przeciwbólowe.

Everette May oraz Seiichi Sato, J.Org.Chem. 26, 4536 (1961) opisali związek o wzorze 15, w którym R^2 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R^1 oznacza grupę metylową lub grupę etylową, R^3 oznacza grupę metylową lub etylową zaś R^4 oznacza atom wodoru lub grupę acetylową, wykazujący działanie przeciwbólowe.

N.B.Eddy oraz E.L.May opublikowali przegląd 6,7-benzomorfanów w „Synthetic Analgetica” pt. „Syntetyczne środki przeciwbólowe”, wydanym przez Pergamon Press (1966).

Celem wynalazku było znalezienie nowego sposobu wytwarzania nieznanego dotychczas związku przeciwbólowego i/lub przeciwnarkotycznego nie wywołującego przyzwyczajenia organizmu, który można byłoby wytwarzać z łatwo dostępnych związków wyjściowych, nie będących alkaloidami z grupy opium, takich jak 7-metoksy-3,4-dwuhydro-2-1H-naftalenon o wzorze 19.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku posiadają rdzeń benzomorfanu, w którym numeracja poszczególnych atomów stanowiących tę strukturę przedstawiona jest wzorem 16.

Chociaż w cząsteczce benzomorfanu występują 3 esometryczne atomy węgla oznaczone we wzorze 16 gwiazdkami, to otrzymać można jedynie dwie postacie racemiczne tego związku ze względu na obecność układu iminoetanowego łączącego pozycje 1 i 5, przy czym połączenie to może mieć jedyną możliwą geometrycznie konfigurację cis-/1,3-dwuakcyjną/. Racematy mogą się zatem różnić jedynie konfiguracją węgla w pozycji 9. Możliwa jest jedynie konfiguracja cis lub trans grupy alkoksylowej w stosunku do mostka iminoetanowego. W przypadku, gdy w cząsteczce tych związków grupa 9-alkoksylowa przyjmuje konfigurację trans w stosunku do układu iminoetanowego są to 9 α -alkoksybenzomorfan, zaś w przypadku, gdy grupa alkoksylowa przyjmuje konfigurację cis w stosunku do układu iminoetanowego są to 9 β -alkoksybenzomorfan.

Wzory strukturalne benzomorfanów są przedstawione w ten sposób, aby obejmowały mieszaniny racemiczne dl, bądź też, aby pozwoliły rozróżnić izomery d i l.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku, np. 9 β -alkoksybenzomorfan, mogą występować w postaci dwóch izomerów optycznych, to jest izomerów lewo i prawoskrętnych. Izomery optyczne 9- α -metoksybenzomorfanu mogą być graficznie przedstawione wzorami 17 i 18

Sposób według wynalazku pozwala na otrzymanie wszystkich izomerów łącznie z izomerami optycznymi w postaci wyizolowanej.

Izomery można rozdzielić i wyodrębnić na drodze krystalizacji frakcjonowanej diastereoizometrycznych soli, utworzonych przykładowo z kwasem d lub l-winowym lub D-/+/a-bromokamforosulfonowym. Inne, powszechnie stosowane do tego celu kwasy mogą być również użyte.

Najkorzystniejszymi formami związków otrzymanych sposobem według wynalazku, okazały się lewoskrętne izomery optyczne.

Stosowane w opisie określenie „niższa grupa alkilowa” oznacza rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, „niższa grupa alkenylova” oznacza rodnik węglowodorowy o 2–6 atomach węgla i jednym podwójnym wiązaniem, „niższa grupa alkanoilowa” oznacza rodnik acylowy o 2–6 atomach węgla, np. acetyl. propionyl, izobutyryl itp., określenie „farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami” oznacza wszelkie sole addycyjne związków otrzymanych sposobem według wynalazku z kwasami nieorganicznymi i organicznymi stosowanymi powszechnie do wytwarzania stosunkowo nietoksycznych soli związków o działaniu leczniczym, zawierających grupy aminowe. Przykładowo, mogą to być sole otrzymane w wyniku zmieszania związków o wzorze 1 z kwasami, takimi jak chlorowodorowy, siarkowy, azotowy, fosforowy, fosforawy, bromowodorowy, maleinowy, jabłkowy, askorbinowy, cytrynowy, winowy, laurylosulfonowy, naftalenosulfonowy, mrówkowy, mirystynowy, linolowy, linolenowy itp.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się na drodze wielostopniowej syntezy. Nieoczekiwanie stwierdzono, że syntezę można przeprowadzić z dużą wydajnością w oparciu o łatwo dostępne związki wyjściowe. Syntezę zilustrowano na schemacie 1.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o wzorze 27, w którym R^1 oznacza grupę $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CHCl}$, grupę o wzorze 2, 3, 4, 5, 6, lub 7, w których R^6 we wzorach 3 i 4 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a we wzorze 27 R^5 oznacza niższą grupę alkilową, grupę allylową lub grupę popargilową, R^4 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, zaś R^3 oznacza niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkenylową, bądź ich farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami są szczególnie korzystnymi związkami o właściwościach agonistyczno-antagonistycznych w stosunku do narkotyków.

Związek o wzorze 27 posiada najbardziej pożądane właściwości, to jest wykazuje działanie przeciwbólowe i/lub przeciwnarkotyczne, a ponadto jest skutecznym środkiem przeciw kaszlowi. Działanie przeciwbólowe i przeciwkaszlowe na ogół występują równocześnie.

Najkorzystniejszymi i najbardziej pożądanymi spośród związków wytwarzanych sposobem według wynalazku są związki o wzorze 27, w którym R^4 oznacza atom wodoru w pozycji 9 β zaś $-\text{OR}^5$ oznacza grupę alkoksylową w pozycji 9 α . Stwierdzenie to jest zaskakujące, głównie z tego względu, że w analogicznej grupie związków, w której $-\text{OR}^5$ oznacza grupę hydroksylową, najsilniejsze i najbardziej pożądane własności wykazują związki, w których występuje grupa hydroksylowa w pozycji 9 β , zaś atom wodoru lub niższa grupa alkilowa w pozycji 9 α .

Z wcześniejszych prac dotyczących narkotycznych środków znieczulających wiadomo, że niektóre związki mogą równocześnie wykazywać działanie agonistyczne jak i antagonistyczne w stosunku do narkotyków. Związek agonistyczny działa podobnie jak narkotyczny środek znieczulający i posiada właściwości przeciwbólowe.

Związek antagonistyczny przeciwdziała znieczulającemu lub euforycznemu działaniu narkotycznego środka znieczulającego. Związek może również wykazywać obie te cechy. Dobrym przykładem takiego związku jest cyklozocyna.

Odkrycie związku o właściwych proporcjach własności agonistycznych i antagonistycznych zapewnić może sukces rynkowy. Związki wykazujące przeważające właściwości agonistyczne mogą wywoływać efekty psychotomimetyczne (halucynacje), są więc niepożądane w użyciu klinicznym. Przeprowadzono szereg badań in vivo rozmaitych związków otrzymanych sposobem według wynalazku w postaci odpowiednich rozpuszczalnych soli, które to badanie miały na celu określenie ich właściwości agonistycznych i/lub antagonistycznych. Wyniki tych prób podano w tablicy. Wartości liczbowe określają liczbę miligramów badanego związku na kg wagi ciała, która daje agonistyczny bądź antagonistyczny efekt u 50% myszy i szczurów, na których przeprowadzono badania przy podawaniu podskórnym (ED_{50}).

T a b l i c a

 $\text{ED}_{50}/\text{mg/kg}^5$

Badany związek (wzór)	Działanie agonistyczne		Efekt Straub'a wywołany przez oksymorfon ²	Działanie antagonistyczne	
	Mysz	Szczur		Narkoza wywołana przez oksymorfon ³	Zwalczenie działania morfiny ⁴ . Próba drgającego ogona u szczurów
1	2	3	4	5	6
dl-27a	0,087	0,034	0,24	0,04	0,06
1-27a	0,053	0,021	0,10	0,017	0,019
dl-27b	1,25	próba nieprzeprowadzona	0,16	0,017	0,011
dl-27c	2,18	próba nieprzeprowadzona	1,25	próba nieprzeprowadzona	próba nieprzeprowadzona
dl-27e	5,30	próba nieprzeprowadzona	0,63	próba nieprzeprowadzona	próba nieprzeprowadzona

1	2	3	4	5	6
dl-27d	0,33	próba nie- przeprowadzona	0,32	próba nie- przeprowadzona	0,029
dl-27p	1,8	próba nie- przeprowadzona	3,5	próba nie- przeprowadzona	próba nie- przeprowadzona
dl-27v	0,19	próba nie- przeprowadzona	7,5	próba nie- przeprowadzona	próba nie- przeprowadzona
Pentazocyna	4,9	próba nie- przeprowadzona	12,0	próba nie- przeprowadzona	próba nie- przeprowadzona
Nalorfina	0,77	próba nie- przeprowadzona	1,14	0,58	0,38
Lenalorfan	bardzo słaba reakcja na dawkę	próba nie- przeprowadzona	0,29	0,32	0,086
Cyklozocyna	0,047	próba nie- przeprowadzona	0,81	0,12	0,040
Nalokon	40	próba nie- przeprowadzona	0,17	0,02	0,010
dl-27m	0,026	próba nie- przeprowadzona	próba nie- przeprowadzona	próba nie- przeprowadzona	0,046
dl-27n	0,200	próba nie- przeprowadzona	próba nie- przeprowadzona	próba nie- przeprowadzona	0,033
dl-27t	20	próba nie- przeprowadzona	7	próba nie- przeprowadzona	0,18

Objaśnienia

¹ Zmniejszenie do 50% ilości drgawek wywołanych przez fenylochinon (Siegmond, E.A. i inni, Proc.Soc.Biol. and Med., 95, 729, 1957).

² Przeciwdziałanie efektowi Straub'a wywołanemu przez oksymorfon (dawka 2 mg/kg, podana podskórnie) u 50% myszy.

³ Przeciwdziałanie utracie odruchu równowagi pod wpływem oksymorfonu (dawka 1,5 mg/kg podana podskórnie u 50% szczurów).

⁴ Redukowanie do 50% znieczulenia spowodowanego podaniem morfiny, dawka 15 mg/kg podana podskórnie obliczone według próby drgań ogona u szczurów (Harris, L.S. oraz Piersou, A.E., J.Pharmacol. and Expt. Thetsp., 143, 141, 1964).

⁵ Dawki podane w przeliczeniu na czystą zasadę.

Jak wynika z danych przedstawionych w tablicy związki otrzymane sposobem według wynalazku posiadają silne właściwości agonistyczne i antagonistyczne. Normalny zakres dawek związków otrzymanych sposobem według wynalazku przy podawaniu pozajelitowym, wynosi dla dorosłych 0,25–10 mg trzy do czterech razy dziennie. Przy podawaniu doustnym dawki wynoszą 1–50 mg, trzy do czterech razy dziennie.

Wiadomo z literatury, że związek o nazwie haloperidol, to jest 4[4-/p-chlorofenylo/-4-hydroksypiperydyno]-4-fluorobutyrofenon (Merck Index 8 th Edition, str.515) znalazł praktyczne zastosowanie do łagodzenia objawów towarzyszących kuracjom odwykowym.

Korzystnym, praktycznym wykorzystaniem związków otrzymanych sposobem według wynalazku jest podawanie ich łącznie z haloperidolem, przy czym otrzymuje się preparat, który nie tylko zapobiega nadużywaniu narkotyków, lecz równocześnie jest skutecznym ośrodkiem terapeutycznym w przypadku odstawienia środków z grupy opium.

Haloperidol podaje się zazwyczaj doustnie w dawkach 0,5–5,0 mg, dwa do trzech razy dziennie z zależności od stopnia intensywności choroby. Taka dawka haloperidolu powinna być podawana równocześnie ze środkiem przeciwnarkotycznym otrzymanym sposobem według wynalazku w dawce zapewniającej osiągnięcie pożądanego rezultatu.

Inne preparaty lecznicze są połączeniami związku przeciwnarkotycznego otrzymanego sposobem według wynalazku ze środkiem uspokajającym, takim jak chlorodiazepoksyd, diazepam lub fenotiazyna, taka jak chloropromazyna, promazyna lub metotrimetrazyna.

Związki o wzorze 27 można łatwo przekształcić w związki o wzorze 1. Przeprowadzenie związków o wzorze 27 w estry lub eteru może być niekiedy korzystne ze względu na możliwość zwiększenia lub zmniejszenia w ten sposób rozpuszczalności, łatwości krystalizowania, bądź w celu usunięcia nieprzyjemnego smaku itp., ale postępowanie takie ma znaczenie jedynie pomocnicze, a charakter rodnika stosowanego w celu otrzymania estru lub eteru nie wywiera wpływu na fizjologiczną aktywność wolnego fenolu.

Korzystnym przykładem związku otrzymanego sposobem według wynalazku jest związek o wzorze 28, w którym R^1 oznacza grupę $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CHCl}$, grupę o wzorze 2, 3, 4, 5, 6 lub 7, przy czym we wzorach 3 i 4 R^6 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R^2 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkanoilową, grupę o wzorze $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-$, grupę o wzorze 8 lub 9 a we wzorze 28 R^5 oznacza niższą grupę alkilową, grupę allilową lub propargilową, R^4 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R^3 oznacza niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkenylową, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Kolejnym korzystnym związkiem jest związek o wzorze 28, w którym R^1 oznacza grupę $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, grupę o wzorze 2, 3 lub 4, przy czym we wzorach 3 i 4 R^6 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R^2 oznacza atom wodoru, grupę metylową lub grupę $\text{CH}_3-\text{CO}-$, a we wzorze 28 R^5 oznacza grupę metylową, etylową, propylową, allilową lub propargilową, R^4 oznacza atom wodoru, R^3 oznacza grupę metylową, grupę etylową, propylową lub allilową, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Z kolei korzystniejszym związkiem jest związek o wzorze 28, w którym R^1 oznacza grupę $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, grupę o wzorze 3 lub 4, w których R^6 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a we wzorze 28 R^2 oznacza atom wodoru lub grupę $\text{CH}_3-\text{CO}-$, R^5 oznacza grupę metylową, etylową, propylową, allilową lub propargilową, R^4 oznacza atom wodoru, zaś R^3 oznacza grupę metylową ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Z kolei korzystniejszym związkiem jest związek o wzorze 28, w którym R^1 oznacza grupę $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, grupę o wzorze 3 lub 4, w których R^6 oznacza atom wodoru, a we wzorze 28 R^2 oznacza atom wodoru, grupę metylową lub grupę $\text{CH}_3\text{CO}-$, R^5 oznacza grupę metylową, R^4 oznacza atom wodoru, a R^3 oznacza grupę metylową, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Najkorzystniejszymi związkami wytwarzanymi sposobem według wynalazku są:

$\pm/2$ -cyklopropylometylo-2'-hydroksy-9a- metoksy-5-metylo- 6,7-benzomorfan lub jego sole addycyjne z kwasami,

$\pm/2$ -cyklopropylometylo-2'-hydroksy-9a- metoksy-5-metylo- 6,7-benzomorfan lub jego chlorowodorek, fumaran lub winian,

$\pm/2$ -cyklobutylometylo-2'-hydroksy-9a -metoksy-5-metylo- 6,7-benzomorfan lub jego sole addycyjne z kwasami,

$\pm/2$ -cyklobutylometylo-2'-hydroksy-9a- metoksy-5-metylo- 6,7-benzomorfan lub jego chlorowodorek, fumaran lub winian,

$\pm/2$ -allilo-2'-hydroksy-9a -metoksy-5-metylo-6,7-benzomorfan lub jego sole addycyjne z kwasami,

$\pm/2$ -allilo-2'-hydroksy-9a- metoksy-5-metylo-6,7-benzomorfan lub jego sole addycyjne z kwasami takie jak chlorowodorek, fumaran lub winian,

$\pm/2$ -cyklopropylometylo-9a- metoksy-2'-hydroksy-5-metylo- 6,7-benzomorfan lub jego sole addycyjne z kwasami,

$\pm/2$ -cyklopropylometylo-9a- etoksy-2'-hydroksy-5-metylo- 6,7-benzomorfan lub jego chlorowodorek, fumaran lub winian,

$\pm/2$ -cyklopropylometylo-2'-hydroksy-9a -metoksy-5-allilo- 6,7-benzomorfan lub jego sole addycyjne z kwasami,

$\pm/2$ -cyklopropylometylo-2'-hydroksy-9a -metoksy-5-allilo- 6,7-benzomorfan lub jego chlorowodorek, fumaran lub winian,

$\pm/2$ -cyklobutylometylo-2'-hydroksy-9a -metoksy-5-allilo- 6,7-benzomorfan lub jego sole addycyjne z kwasami,

$\pm/2$ -cyklobutylometylo-2'-hydroksy-9a- metoksy-5-allilo- 6,7-benzomorfan lub jego chlorowodorek, fumaran lub winian,

$\pm/2$ -cyklopropylometylo-2'-hydroksy-9a -metoksy-5-propylo- 6,7-benzomorfan lub jego sole addycyjne z kwasami,

$\pm/2$ -cyklopropylometylo-2'-hydroksy-9a -metoksy-5-propylo- 6,7-benzomorfan lub jego chlorowodorek, fumaran lub winian,

/±/-2-cyklobutylometylo-2'-hydroksy-9a -metoksy-5-propylo- 6,7-benzomorfan lub jego sole addycyjne z kwasami,

/-/-2-cyklobutylometylo-2'-hydroksy-9a -metoksy-5-propylo- 6,7-benzomorfan lub jego chlorowodorek, fumaran lub winian,

/-/-5-allilo-2-cyklobutylometylo-2'-hydroksy-9a -metoksy-9β-metylo- 6,7-benzomorfan lub jego chlorowodorek, winian lub fumaran,

/-/-2-cyklobutylometylo-2'-hydroksy-9a -metoksy-9β- metylo-5-n-propylo-6,7-benzomorfan lub jego chlorowodorek, fumaran lub winian,

/-/-5-allilo-2-cyklopropylometylo-2'-hydroksy-9a-metoksy- 9β-metylo- 6,7-benzomorfan lub jego chlorowodorek, fumaran lub winian,

/-/-2-cyklopropylometylo-2'-hydroksy-9a-metoksy-9β-metylo- 5-n-propylo-6,7-benzomorfan lub jego chlorowodorek, fumaran lub winian.

Innym korzystnym przykładem związków wytwarzanych sposobem według wynalazku jest związek o wzorze 29, w którym R^1 oznacza grupę $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CHCl}$; grupę o wzorze 2, 3, 4, 5, 6 lub 7, przy czym we wzorach 3 i 4 R^6 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a we wzorze 29 R^2 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkanoilową i grupę $\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2-$, grupę o wzorze 8 lub 9 R^5 oznacza niższą grupę alkilową, grupę allilową lub grupę propargilową, R^4 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, a R^3 oznacza niższą grupę alkinyłową, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Korzystniejszym przykładem są związki o wzorze 29, w którym R^1 oznacza grupę $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, grupę o wzorze 3 lub 4, w których R^6 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a we wzorze 29 R^2 oznacza atom wodoru, grupę metylową lub grupę $\text{CH}_3-\text{CO}-$, R^5 oznacza grupę metylową i etylową, propylową, alkilową lub propargilową, R^4 oznacza atom wodoru, a R^3 oznacza grupę metylową, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Najkorzystniejsze są związki o wzorze 29, w którym R^1 oznacza grupę $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, grupę o wzorze 3 lub 4, w których R^6 oznacza atom wodoru, R^2 oznacza atom wodoru, grupę metylową lub grupę $\text{CH}_3-\text{CO}-$, R^5 oznacza grupę metylową, R^4 oznacza atom wodoru, a R^3 oznacza grupę metylową ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Najkorzystniejszymi przykładami tych związków są:

/±/-5-allilo-2-cyklobutylometylo-2'-hydroksy-9β -metoksy-6,7-benzomorfan oraz jego farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami,

/-/-5-allilo-2-cyklobutylometylo-2'-hydroksy-9β -metoksy-6,7-benzomorfan oraz jego sole chlorowodorowe, fumaranowe lub winianowe,

/±/-5-allilo-2-cyklobutylometylo-2'-hydroksy-9β -metoksy-9a- metylo-6,7-benzomorfan oraz jego farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami,

/-/-5-allilo-2-cyklobutylometylo-2'-hydroksy-9β -metylo-6,7-benzomorfan lub jego chlorowodorek, fumaran lub winian.

Sposób według wynalazku wytwarzania nowych pochodnych N-podstawionego-9- alkoksy-6,7-benzomorfanu o wzorze 1, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, mieszaniny racemicznej lub izomerów optycznych polega na tym, że w związku o wzorze 30, w którym R oznacza grupę ochronną grupy hydroksylowej, a R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie podstawia się atom wodoru przy azocie w pozycji 2 grupą ochronną, zapobiegającą czwartorzędowaniu grupy aminowej i na otrzymany zabezpieczony związek działa się mocną zasadą, korzystnie wodorkiem metalu alkalicznego i alkiluje się ten związek w pozycji 9, otrzymując pochodną związku wzorze 30, podstawioną w pozycji 9 grupą $-\text{OR}^5$, w którym to wzorze R, R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie lub na otrzymany zabezpieczony związek działa się niższym dwuazoalkanem lub niższym fluoroboranem trójalkilooksoniowym otrzymując pochodną związku o wzorze 30, otrzymując pochodną związku o wzorze 30, podstawioną w pozycji 9 grupą $-\text{OR}^5$, w którym R, R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie, a R^5 oznacza niższą grupę alkilową, ewentualnie usuwa się grupę ochronną atomu azotu metodami znanymi per se otrzymując związek o wzorze 31, w którym R, R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie i alkiluje grupą NH związku o wzorze 31 metodami znanymi per se otrzymując związek o wzorze 32, w którym R, R^1 , R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, odszczepia się grupę ochronną R grupy hydroksylowej w związku o wzorze 32 metodami znanymi per se, otrzymując związek o wzorze 1, w którym R^2 oznacza atom wodoru, a R^1 , R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie i związek o wzorze 1 zawierający w pozycji 2' grupę hydroksylową, ewentualnie poddaje się estryfikacji lub eteryfikacji metodami znanymi per se otrzymując związek o wzorze 1, w którym R^2 ma wyżej podane

znaczenie i w razie potrzeby, rozdziela się mieszaninę racemiczną związku o wzorze 1 na izomery optyczne metodami znanymi per se i/lub ewentualnie otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza się w farmaceutycznie dopuszczalną sól.

W pierwszym etapie procesu związek o wzorze 30 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 33, 34, 35, 36, 37, 38 lub 39, w których to wzorach X oznacza atom chloru, bromu lub jodu, we wzorach 33 i 34 R^6 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a R^{10} we wzorze 39 oznacza niższą grupę alkilową albo poddaje się reakcji z grupą $-CN$ lub z równoważnikiem tych grup, takim jak bezwodnik. Reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak benzen, ksylen, chloroform, chlorek metylenu, eter lub tp. z ogrzewaniem lub bez.

W następnym etapie związek z zabezpieczoną grupą iminową poddaje się działaniu mocnej zasady, korzystnie wodoroku metalu alkalicznego, najkorzystniej zaś wodoroku sodu, użytej w stosunku molowym 1–1,1 mola zasady na 1 mol związku, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid, czterowodorofuran, sześciometylofosforamid, benzen, toluen, ester dwuetylowy itp., po czym traktuje się nadmiarem niższego dwualkilosulfonianu, niższego alkilotosylanu, niższego halogenku alkilu, allilu lub propargilu, przy czym halogenkiem może być bromek, chlorek lub jodek, korzystnie jodek metylu. W wyniku alkilowania otrzymuje się pochodną $9-OR^5$, w której R^5 oznacza niższą grupę alkilową, grupę allilową lub propargilową, bądź też alternatywnie na związek z zabezpieczoną grupą iminową działa się nadmiarem niższego dwuazoalkilu lub niższego fluoroboranu trójalkilooksoniowego, korzystnie dwuazometanu, przy czym otrzymuje się pochodną $9-OR^5$ związku o wzorze 30, w którym R^5 oznacza niższą grupę alkilową.

W kolejnym etapie usuwa się w znany sposób grupę ochronną grupy aminowej. Przykładowo, jeśli grupą tą jest grupa karboksylowa lub trójfluoroacetylowa, to korzystnie związek poddaje się hydrolizie przy użyciu mocnej zasady pochodzącej od metalu alkalicznego, korzystnie wodorotlenku potasu, w niższym alkanolu, korzystnie w 95% etanolu, przy czym otrzymuje się związek zawierający odblokowane drugorzędowe ugrupowanie iminowe w pierścieniu. W przypadku, gdy grupą blokującą jest grupa cyjanowa, związek o wzorze 30 korzystnie traktuje się wodorotlenkiem litowoglinowym w czterowodorofuranie i mieszaninę ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a następnie zadaje się ją wodą i wodorotlenkiem sodu, w celu uzyskania związku z odblokowanym ugrupowaniem drugorzędowej aminy.

Po usunięciu grupy zabezpieczającej atom azotu w pierścieniu, związek o wzorze 31 zawierający drugorzędową aminową grupę alkiluje się korzystnie takim związkiem, jak $X-CH_2-C=CH$, $X-CH_2=CH_2$, związek o wzorze 40 lub ugrupowanie o wzorze $-CH_2-CH-CHCl$, w których to wzorach X oznacza atom chloru, bromu lub jodu, prowadząc reakcję w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego, korzystnie niższego alkanolu, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 32.

W następnym etapie odszczepia się w znany sposób grupę R zabezpieczającą grupę hydroksylową związku o wzorze 32. Jednakże, jeżeli podstawnik R oznacza niższą grupę alkilową, to odszczepienia dokonuje się przez selektywne rozerwanie wiązań w znany sposób, działając na związek o wzorze 32 tioetanolanem sodu, trójbromkiem boru, chlorowodorotlenkiem pirydyny lub kwasem chlorobromowym, w odpowiednim rozpuszczalniku.

Najkorzystniej selektywne rozerwanie wiązań prowadzące do odszczepienia grupy R prowadzi się na drodze reakcji z tioetanolanem sodu w dwumetyloformamidzie, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym R^2 oznacza atom wodoru. Gdy R oznacza grupę acylową lub alkanoilową, to najkorzystniej grupę tę usuwa się na drodze hydrolizy.

W następnym etapie grupę 2'-hydroksylową związku o wzorze 1 korzystnie estryfikuje się lub eteryfikuje znanymi metodami. Jeżeli pożądaną jest zestryfikowanie grupy 2'-hydroksylowej, to związek o wzorze 1, w którym R^2 oznacza atom wodoru traktuje się korzystnie równomolową ilością chlorku kwasowego, takiego jak chlorek 4-nikotynoilu w obecności trzeciorzędowej aminy, takiej jak pirydyna, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 1, zestryfikowany w pozycji 2'.

Jeżeli potrzebne jest zetyfikowanie grupy 2'-hydroksylowej, to związek o wzorze 1, w którym R^2 oznacza atom wodoru poddaje się korzystnie działaniu równomolowej ilości wodoroku sodu w suchym dwumetyloformamidzie. Następnie dodaje się równomolową ilość odpowiedniego halogenku, np. eteru chlorometylometylowego, po czym wprowadza się nadmiar węglanu sodu i otrzymuje się odpowiedni 2'-eter związku o wzorze 1.

Sole addycyjne związku o wzorze 1 z kwasami otrzymuje się w sposób podobny do opisanego w przykładach XLVII i LIII.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku, a więc i niektóre związki pośrednie istnieją w postaci izomerów optycznych prawoskrętnych i lewoskrętnych oraz mieszanin racemicznych. Związki te przedstawione są wzorami 1, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 i 32.

Jest zrozumiałe, że związki pośrednie oraz produkty końcowe mogą być rozdzielone w dowolnym etapie procesu, bądź też związki o wzorze 1 mogą być rozdzielone po zakończeniu całego procesu w znany sposób. Jeżeli związkiem wyjściowym jest lewoskrętny związek o wzorze 30, to po przeprowadzeniu wyżej opisanego sposobu według wynalazku, otrzyma się związek o wzorze 1 w postaci lewoskrętnej.

Przykład I. 3,4-dwuwodoro-7-metoksy-1-metylo-2/1H/naftalenon (wzór 20).

W 50 ml benzenu rozpuszczono 40,5 grama (0,5 mola) pirolidyny i otrzymany roztwór dodano, w atmosferze azotu, w ciągu 5–10 minut do mieszanego roztworu 50 g (0,284 mola) 3,4-dwuwodoro-7-metoksy-12/1H/naftalenonu (wzór 19) w 200 ml suchego benzenu. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu jednej godziny w aparacie z nasadką Dean-Starka zbierając 5 ml wody. Roztwór ochłodzono i dodano powoli do 0,5 molowego roztworu jodku metylu rozpuszczonego w 300 ml benzenu. Otrzymany roztwór ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Następnie dodano 200 ml wody i kontynuowano ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną. Po 30 minutach mieszaninę oziębiono i warstwę benzenową oddzielono, przemyto nasyconym, wodnym roztworem wodorowęglanu sodu, wysuszono, a następnie odparowano do sucha. Otrzymany produkt przedestylowano otrzymując związek o wzorze 20. Widma w podczerwieni oraz NMR potwierdziły zgodność produktu reakcji z budową związku określoną wzorem 20.

Przykład II. Wodoroszczawian 1-/2-benzylometyloaminoetylo/-7- metoksy-1-metylo-3,4-dwuwodoro-2/1H/naftalenonu (wzór 21).

0,12 molowy roztwór 7-metoksy-1-metylo-3,4-dwuwodoro-2/1H/naftalenonu (wzór 20) w 40 ml benzenu dodano do wrzącej pod chłodnicą zwrotną zawiesiny 0,14 m wodoru sodu w 100 ml benzenu. Po jednogodzinnym ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną mieszaninę tę zadano 0,12 molowym roztworem chlorku 2-benzylometyloaminoetylowego w 100 ml benzenu i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Mieszaninę reakcyjną przemywano wodą, a następnie ekstrahowano rozcieńczonym roztworem kwasu solnego. Po zobojętnieniu kwaśnego ekstraktu amoniakiem i ekstrakcji eterem otrzymano olej, który przeprowadzono w sól szczawianową (wzór 21) z wydajnością 78%. Temperatura topnienia otrzymanego związku wynosiła 137–139°C.

Analiza:		%C	%H	%N
Dla $C_{22}H_{27}NO_2 \cdot C_2H_2O_4$	obliczono:	67,43	8,84	3,28
	znaleziono:	67,25	7,05	3,50

Przykład III. Bromek 2-benzyl-2'-metoksy-5- metylo-9-keto- 6,7-benzomorfanometyloowy (wzór 22).

Związek o wzorze 21 przeprowadzono w bromowoderek przez potraktowanie go roztworem wodorotlenku sodowego, wydzielanie na drodze ekstrakcji eterem i następnie potraktowanie bromowodorem. 0,21 mola otrzymanego bromowodoru rozpuszczono w 450 ml kwasu octowego i do otrzymanego roztworu dodawano wolno mieszaninę zawierającą 11,2 ml bromu i 50 ml kwasu octowego, po czym mieszało roztwór w ciągu pół godziny. Następnie roztwór rozcieńczono dwoma litrami roztworu „Skellyolve B” (znak fabryczny Skelly Oil Company; substancja składa się w głównej mierze z n-heksanu) i ochłodzono w atmosferze azotu. Warstwę „Skellyolve B” zdekantowano z nad pozostałości o konsystencji gąbczastej. Substancję tę podano peptyzacji eterem i wodą. Obie fazy zalkalizowano stężonym roztworem wodnym amoniaku i bezzwłocznie rozdzielono, a warstwę wodną ekstrahowano eterem. Po zateżeniu ekstraktu eterowego otrzymano oleistą substancję, przez potraktowanie oleju acetonem i mieszanie w ciągu kilku godzin doprowadzono do otrzymania związku o wzorze 22 w postaci krystalicznej soli z wydajnością 76%.

Przykład IV. 2,5-dwumetylo-2'-metoksy-9-keto-6,7 -benzomorfan (wzór 23).

Redukcja związku o wzorze 22 w środowisku kwasu octowego wodorem w obecności katalizatora palladowego (10% Pd na węglu) doprowadziła do otrzymania związku o wzorze 23 z wydajnością 92%. Temperatura topnienia otrzymanego związku wynosi 145–149°C. Związek o wzorze 23 jest znany z literatury (E.L.May i współpracownicy J.Org.Chem., 25, 1386 /1960/). Opisana tu synteza jest ulepszonym sposobem otrzymywania związku o wzorze 23.

Przykład V. 2,5-dwumetylo-9a-hydroksy-2'-metoksy-6,7-benzomorfan (wzór 24).

W 100 ml 95% etanolu rozpuszczono 0,02 mola 2,5-dwumetylo-2'-metoksy-9-okso- 6,7-benzomorfanu (wzór 23) J.G.Murphy, J.H.Agar i E.L.May, J.Org.Chem. 25, 3386 (1960) oraz 8 gramów sześciowodnego chlorku kobaltowego lekko podgrzewając mieszaninę. Roztwór mieszało w temperaturze pokojowej w ciągu pół godziny, a następnie dodano porcjami 4 gramy borowodoru sodu mieszając roztwór w atmosferze azotu. Otrzymaną ciemną mieszaninę mieszało nadal w temperaturze pokojowej w ciągu 18 godzin, a następnie dodano do niej ostrożnie 75 ml 6 normalnego kwasu solnego i usunięto etanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany niebieski roztwór zalkalizowano stężonym amoniakiem i ekstrahowano chlorkiem metylenu.

Po wysuszeniu i zateżeniu ekstraktu otrzymano 4,9 grama krystalicznej substancji, której analiza metodą chromatografii gazowo-cieczowej wykazała, że otrzymany związek jest mieszaniną 88% izomeru α -hydroksy i 9% izomeru β -hydroksy. Krystalizację prowadzono z mieszaniny octan etylu „Skellysolve B” (znak firmowy Skelly

Oil Company; Substancja składa się w głównej mierze z n-heksanu) i otrzymano czysty izomer α (wzór 24) o temperaturze topnienia 115,0–116,5°C (temperatura topnienia wg H.Kugita i E.L.May, J.Org.Chem., 26, 1954 /1961/ wynosi 115,5–117°C).

Przykład VI. Wodoroszczawian związku o wzorze 25, czyli 9 α -hydroksy- 2'-n-metoksy-5- metylo-6,7-benzomorfanu.

0,014 mola związku o wzorze 24 poddano acetylowaniu 50 ml bezwodnika octowego w temperaturze łaźni parowej w ciągu dwóch godzin, otrzymując związek z ugrupowaniem 9 α -acetoksy. Produkt ten zadano 75 ml benzenu, a następnie 2 gramami węglanu potasu i 5 ml mrówczanu etylu i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Otrzymaną mieszaninę przemyto wodą, rozcieńczono kwasem solnym i nasycono chlorkiem sodu. Warstwę wodną ekstrahowano dwukrotnie benzenem.

Otrzymaną warstwę benzenową suszono węglanem potasu i zatężono, otrzymując 9 α -acetoksy-2-karboksy-2'-metoksy -5-metylo-6,7-benzomorfan. Produkt ten poddano hydrolizie w wodorotlenku potasowym (wziętym w ilości 25 g w postaci pastylek o zawartości 85% wodorotlenku potasowego) w 125 ml etanolu, pod chłodnicą zwrotną w ciągu 66 godzin. Etanol usunięto następnie pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadano rozcieńczonym roztworem wodorowęglanu sodowego i ekstrahowano chlorkiem metylenu, otrzymując związek o wzorze 25, który przeprowadzono w sól szczawianową o roztworze 95% etanolu z wydajnością 89%. Temperatura topnienia otrzymanego produktu wynosiła 212–215°C.

Analiza:		%C	%H	%N
Dla $C_{14}H_{19}NO_2 \cdot C_2H_2O_4$	obliczono:	59,43	6,55	4,33
	znaleziono:	59,58	6,31	4,44

Przykład VII. Chlorowodorek związku o wzorze 26, czyli 2-cyklopropylometylo- 2', 9 α -dwumetoksy-5-metylo-6,7-benzomorfanu.

0,015 mola związku o wzorze 25, w postaci wolnej zasady w 80 ml chlorku metylenu i 8 ml trójetylaminy zadano 2,3 ml chlorku cyklopropylokarbonylu w atmosferze azotu. Mieszaninę reakcyjną mieszano w ciągu 1 godziny i zadano następnie 7 ml etanolu mieszając w ciągu 5 minut. Następnie roztwór zatężono do sucha, pozostałość rozpuszczono w toluenie i przemywano rozcieńczonym kwasem solnym, wodą i nasyconym roztworem węglanu sodu. Następnie ekstrakt toluenowy wysuszono i zatężono otrzymując 2-cyklopropylokarbonylo-2'-metoksy- 9 α -hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfan z wydajnością około 100% i o czystości >98% oznaczonej metodą analizy chromatograficznej gazowo-cieczowej. Roztwór otrzymanego związku w 25 ml dwumetyloformamidu dodano do zawiesiny wodorotlenku sodu (0,015 mola) w 10 ml dwumetyloformamidu w atmosferze azotu.

Po pół godzinie dodano 1 ml jodku metylu, po godzinie drugą porcję 1 ml jodku metylu, a otrzymany roztwór mieszano przez dalsze 16 godzin. Po usunięciu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość zadano wodą i ekstrahowano chlorkiem metylenu otrzymując 2-cyklopropylokarbonylo-2', 9 α -dwumetoksy-5- metylo-6,7-benzomorfan z wydajnością 100% o czystości 98%, co wykazano metodą chromatografii gazowo-rozpuszczalnikowej. Otrzymany związek redukowano wodorkiem litowo-glinowym w czterowodorofuranie w ciągu 16 godzin, otrzymując produkt w postaci krystalicznego chlorowodoru, w ilości 1,4 g (wydajność 85%) o temperaturze topnienia 230–233°C.

Analiza		%C	%H	%N
Dla $C_{19}H_{27}NO_2 \cdot HCl$	obliczono:	67,54	8,35	4,15
	znaleziono:	67,58	8,46	4,36

Przykład VIII. 2-cyklopropylometylo-2'-hydroksy-9 α -metoksy- 5-metylo-6,7-benzomorfan (wzór 27).

0,0028 mola związku o wzorze 26 i 0,05 mola etanoliolanu sodu otrzymanego z wodoru sodu i merkaptanu etylu w 80 ml dwumetyloformamidu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu trzech godzin. Rozpuszczalnik odpędzano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość zadano tolueniem i ekstrahowano rozcieńczonym kwasem solnym. Otrzymany kwaśny ekstrakt zobojętniono węglanem sodu i ekstrahowano chlorkiem metylenu, otrzymując związek o wzorze 27, który krystalizowano z acetonitrylu. Temperatura topnienia otrzymanego produktu wynosiła 188–189°C.

Analiza:		%C	%H	%N
Dla $C_{15}H_{25}NO_2$	obliczono:	75,22	8,77	4,87
	znaleziono:	75,31	8,85	5,18

Przykład IX. Furmaran związku o wzorze 41, czyli 5,9 α -dwumetylo-9 β -hydroksy-2'-metoksy-6,7-benzomorfanu.

Ogrzewaną do wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszaninę 0,032 mola 9 α -hydroksy- 2'-metoksy-2,5,9 β -trójmetylo-6,7-benzomorfanu (związek otrzymany i opisany przez May'a i współpracowników w J.Org.Chem., 26, 188, /1961/) i 26 g węglanu potasu w 150 ml benzenu zadano roztworem 0,095 mola chloromrówczanu trójklo-

roetylu w 100 ml benzenu. Po ogrzewaniu do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 60 godzin mieszaninę zadano 200 ml wody i mieszano w ciągu pół godziny. Warstwę benzenową oddzielono, przeemyto nasyconym roztworem chlorku sodu, suszono siarczanem magnezu, zatężano i otrzymano surowy 2-trójklorokarboetoksy-5,9β-dwumetylo-9α-hydroksy-2-metoksy-6,7-benzomorfan.

Produkt ten rozpuszczono w 100 ml kwasu octowego i dodano w ciągu pół godziny 40 gramów pyłu cynkowego w 100 ml kwasu octowego, w atmosferze azotu. Po zakończeniu tej operacji dodano jeszcze więcej cynku (20 g) i kontynuowano mieszanie przez dalszą godzinę. Cynk usunięto przez przefiltrowanie roztworu, a przesącz zatężono, zadano rozcieńczonym amoniakiem i ekstrahowano siedmiokrotnie chloroformem, otrzymując związek o wzorze 41, który przeprowadzono w jego sól furmarową w reakcji z 3,9 g kwasu fumarowego w n-propanolu. Temperatura topnienia otrzymanej substancji była wyższa od 250°C.

Analiza:		%C	%H	%N
Dla $C_{15}H_{21}NO_2 \cdot \frac{1}{2}C_4H_4O_4$	obliczono:	66,86	7,59	4,59
	znaleziono:	66,92	7,83	4,66

Przykład X. Fumaran 2-cyklopropylometylo-5,9β-dwumetylo-2'-hydroksy-9α-metoksy-6,7-benzo-β-morfanu.

Postępowano jak w przykładzie VIII z tą jednak różnicą, że zamiast związku o wzorze 26 użyto jego odpowiednik w tej samej ilości molowej. Otrzymano produkt w postaci kwaśnego fumaranu o temperaturze topnienia 191–194°C.

Analiza:		%C	%H	%N	%H
Dla $C_{19}H_{27}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$	obliczono:	66,16	7,48	3,36	
	znaleziono:	65,63	7,76	3,01	0,3

Przykład XI. Fumaran 2-cyklobutylometylo-5,9β-dwumetylo-2'-hydroksy-9α-metoksy-6,7-benzo-morfanu.

Postępowano jak w przykładzie VIII z tą jednak różnicą, że zamiast związku o wzorze 26 użyto jego odpowiednik w tej samej ilości molowej. Otrzymano produkt w postaci bromowodorku o temperaturze topnienia 223–226°C.

Analiza:		%C	%H	%N	%H
Dla $C_{20}H_{29}NO_2 \cdot HBr$	obliczono:	60,60	7,63	3,53	
	znaleziono:	60,40	7,54	3,54	

Bromowodorki i chlorowodorki otrzymywano w wyniku rozpuszczenia aminy w najmniejszej ilości absolutnego etanolu. Do otrzymanego roztworu dodawano powoli bezwodnego, etanolowego roztworu bromowodoru lub chlorowodoru przygotowanego uprzednio w wyniku przepuszczenia przez etanol gazowego bromowodoru lub chlorowodoru. Sól wytrąciła się z roztworu w wyniku powolnego dodawania eteru dwuetylowego z jednoczesnym pocieraniem ścianek naczynia bagietką. Sól oddzielano od roztworu przez filtrowanie, a oczyszczanie prowadzono na drodze krystalizacji.

Przykład XII. Rozdzielanie $\pm$ -2,5-dwumetylo-2'-metoksy-9-keto-6,7-benzomorfanu (wzór 23).

A/ Kwaśny $\pm$ -winian $\pm$ -2,5-dwumetylo-2'-metoksy-9-keto-6,7-benzomorfan.

Mieszaninę 0,072 mola racematu i 0,072 $\pm$ -kwasu winowego rozpuszczono w 150 ml wody i 30 ml 95% etanolu, przefiltrowano, zatężono do objętości 150 ml i pozostawiono w temperaturze 0–5°C do wykrystalizowania. Uzyskane kryształy przeemyto 95% etanolem i krystalizowano ponownie z 50% roztworu etanolu z wodą otrzymując 10,1 grama (wydajność 66%) dwuwodnego kwaśnego $\pm$ -winianu $\pm$ -2,5-dwumetylo-2'-metoksy-9-keto-6,7-benzomorfanu.

Analiza		%C	%H	%N	%H
Dla $C_{15}H_{19}NO_2 \cdot C_4H_6O_8 \cdot 2H_2O$	obliczono:	52,89	6,78	3,25	8,3
	znaleziono:	52,89	7,07	3,17	8,9

Związek w postaci zasady otrzymano przez rozpuszczenie winianu w wodzie i zobojętnienie roztworu węglanem sodu. Następnie roztwór ekstrahowano eterem dwumetylowym, przeemywano wodą, suszono bezwodnym siarczanem sodu, filtrowano i suszono dodatkowo pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymany związek wykazywał skręcalność optyczną równą $[\alpha]_D^{21} = +86,5^\circ$ (gęstość 1,038 w 95% etanolu).

B/ Kwaśny $\pm$ -winian $\pm$ -2,5-dwumetylo-2'-metoksy-9-keto-6,7-benzomorfanu.

Po oddzieleniu kryształów otrzymanych w wyniku krystalizacji opisanej w części A/ niniejszego przykładu roztwór zobojętniono węglanem sodu i ekstrahowano chlorkiem metylenu otrzymując 10,3 substancji olejistej. Otrzymany olej zadano 6,5 gramami kwasu $\pm$ -winowego i rozpuszczono w 100 ml wody i 30 ml gorącego, 95% etanolu, przefiltrowano, zatężono do objętości około 100 ml i oziębiono do temperatury 0–5°C w celu wykrystalizowania produktu. Otrzymane kryształy krystalizowano ze 100 ml 50% roztworu etanol-woda, otrzy-

mując 10,6 g (wydajność 68%) dwuwodnego, kwaśnego /-/-winianu /-/-2,5-dwumetylo-2'-metoksy-9-keto-6,7-benzomorfanu. Temperatura topnienia otrzymanego związku wynosi 157,5–158,5°C, zaś skręcalność optyczna $[\alpha]_D^{22} = 48,50$ (gęstość 1,047 w wodzie).

Analiza:	%C	%H	%N	%H ₂ O
Dla C ₁₅ H ₁₉ NO ₂ · C ₄ H ₆ O ₆ · 2H ₂ O obliczono:	52,89	6,78	3,25	8,35
znaleziono:	52,17	6,99	3,00	9,10

Związek w postaci zasady otrzymany w sposób opisany w punkcie A/ niniejszego przykładu wykazuje skręcalność optyczną $[\alpha]_D^{22} = -85,5^\circ$ (gęstość 1,054 w 95% etanolu).

Przykład XIII. /-/-2,5-dwumetylo-9a-hydroksy-2'-metoksy-6,7-benzomorfan /-/-związek o wzorze 24.

0,0765 mola /-/-2,5-dwumetylo-2'-metoksy-9-keto-6,7-benzomorfanu (wolna zasada) uwodorniono w aparacie Parr'a w 250 ml 95% etanolu z użyciem 150 mg tlenku platyny jako katalizatora. Teoretyczne zużycie wodoru zaobserwowano po 1,5 godziny. Katalizator usunięto przez filtrację roztworu, przesącz zatężono do sucha, a otrzymaną pozostałość rekrytalizowano z toluenu, otrzymując 18,2 grama czystego produktu (wydajność 96%). Temperatura topnienia otrzymanego związku wynosiła 146,5–148°C, skręcalność właściwa $[\alpha]_D^{21} = -56,5^\circ$ (gęstość 1,022 w 95% etanolu). Chromatografia gazowo-rozpuszczalnikowa wykazała obecność tylko jednego czystego izomeru α .

Analiza:	%C	%H	%N
Dla C ₁₅ H ₂₁ NO ₂ obliczono:	72,84	8,56	5,66
znaleziono:	73,29	8,62	5,66

Przykład XIV. /-/-9a-hydroksy-2'-metoksy-5-metylo-6,7-benzomorfan /-/-związek o wzorze 25].

Mieszaninę 0,033 mola związku otrzymanego w przykładzie XIII i 16,5 grama węglanu potasu w 160 ml toluenu zadano 16,5 ml chloromrówczanu trójkloroetylu mieszając i mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 18 godzin. Po oziębieniu roztwór zadano 100 ml wody i warstwy rozdzielono. Warstwę wodną ekstrahowano toluenem, ekstrakt przemycano nasyconym roztworem chlorku sodu, suszono węglanem potasu i zatężano. Pozostałość rozpuszczono w 120 ml metanolu i 12 ml wody, oziębiono, zadano 12 g wodorotlenku potasu i mieszało w ciągu 45 minut w temperaturze 0–5°C. Następnie dodano 12 ml kwasu octowego i roztwór zatężono. Otrzymaną pozostałość zadano rozcieńczonym roztworem kwasu solnego i ekstrahowano toluenem otrzymując /-/-2-trójklorokarboetoksy-9a-hydroksy-2'-metoksy-5-metylo-6,7-benzomorfanu, który rozpuszczono w 100 ml kwasu octowego i dodano powoli do ciepłej zawiesiny 15 g pyłu cynkowego w 50 ml kwasu octowego w atmosferze azotu.

Po zakończeniu reakcji mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu pół godziny. Cynk oddzielono przez filtrację w atmosferze azotu, a przesącz zatężono. Pozostałość zadano rozcieńczonym amoniakiem i ekstrahowano chloroformem, otrzymując 8 g /-/-związku o wzorze 25 (wydajność 100%), który wykazywał czystość w 97% (co stwierdzono chromatograficznie). Produkt przeprowadzono w chlorowodorek, który miał temperaturę topnienia wyższą od 250°C, a skręcalność właściwą $[\alpha]_D^{21} = -29,6^\circ$ (C 1,015, 95% etanol).

Analiza:	%C	%H	%N
Dla C ₁₄ H ₁₉ NO ₂ · HCl obliczono:	62,33	7,47	5,19
znaleziono:	62,31	7,22	5,56

Przykład XV. /-/-2-cyklopropylometylo-2', 9a-dwumetoksy-5-metylo-6,7-benzomorfan /-/-związek o wzorze 26].

Postępowano jak w przykładzie VII z tą jednakże różnicą, że zamiast związku o wzorze 25 użyto taką samą molową ilość związku o wzorze /-/-25 i otrzymano produkt o wzorze /-/-26 z wydajnością 92% po chromatograficznym oczyszczeniu na tlenku glinu (z eluowaniem mieszaniną benzen-eter).

W pierwszym stadium reakcji używano toluenu zamiast chlorku metylenu. Produkt krystalizowano w postaci soli szczawianowej o temperaturze topnienia 185,5–186,5°C i skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{20} = -48,9^\circ$ (C 1,002, 95% etanol).

Analiza:	%C	%H	%N
Dla C ₁₈ H ₂₅ NO ₂ · C ₂ H ₂ O ₄ obliczono:	64,43	7,47	3,58
znaleziono:	64,32	7,31	3,70

Przykład XVI. /-/-2-cyklopropylometylo-2'-hydroksy-9a-metoksy-5-metylo-6,7-benzomorfan /-/-związek o wzorze 27].

Postępowano jak w przykładzie VIII z tą różnicą, że zamiast związku o wzorze 26 używano taką samą molową ilość związku o wzorze /-/-26, otrzymując substancję o temperaturze topnienia 180,0–180,5°C.

Analiza:	%C	%H	%N
Dla C ₁₈ H ₂₅ NO ₂ obliczono:	75,22	8,77	4,81
znaleziono:	75,62	8,50	4,69

Związek o wzorze /-/-27 krystalizowano jako sól fumarową o temperaturze topnienia 179,0–180,0°C, skręcalność właściwa $[\alpha]_D^{20} = -57,4^\circ$ (C 1,011, 95% etanol).

Analiza:		%C	%H	%N
Dla $C_{18}H_{25}NO_2 \cdot \frac{1}{2}C_4H_4O_4$	obliczono:	69,54	7,88	4,06
	znaleziono:	69,70	7,87	3,78

Przykład XVII. /+/-2-cyklopropylometylo-2'-hydroksy-9 α -metoksy-5-metylo-6,7-benzomorfan [/+/-związek o wzorze 27].

Postępowano jak w przykładzie XIII–XVI z izomerem lewoskrętnym z tą jednakże różnicą, że użyto taką samą molową ilość izomeru prawoskrętnego związku o wzorze /+/-24, otrzymując w rezultacie związek o wzorze /5/-27, temperatura topnienia soli winianowej otrzymanego związku wynosiła 147,0–148°C, skręcalność właściwa $[\alpha]_D^{20} = +37,3^\circ$ (C 1,002, 95% etanol).

Analiza:				
Dla $C_{18}H_{25}NO_2/2 \cdot C_4H_6O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$				
obliczono:	%C 64,67	%H 7,87	%N 3,77	%H ₂ O 2,42
znaleziono:	%C 65,14	%H 7,68	%N 4,10	%H ₂ O 3,14

Przykład XVIII. 2-cyklopropylometylo-9 α -etoksy-2'-metoksy-5-metylo-6,7-benzomorfan.

Postępowano jak w przykładzie VII z tą różnicą, że zamiast jodku metylu użyto taką samą ilość molową jodku etylu, w wyniku czego otrzymano tytułowy związek, wyodrębniony w postaci chlorowodorku z wydajnością 83%. Temperatura topnienia wynosiła 236–140°C.

Analiza:		%C	%H	%N
Dla $C_{20}H_{29}NO_2 \cdot HCl$	obliczono:	68,26	8,59	3,98
	znaleziono:	68,65	8,56	4,13

Przykład XIX. 2-cyklopropylometylo-9 α -etoksy-2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfan.

Postępowano jak w przykładzie VIII z tą różnicą, że zamiast związku o wzorze 26 użyto taką samą ilość molową odpowiedniego związku, który był wyizolowany jako chlorowodorek zawierający dodatkowo w warstwie solwatacyjnej jedną cząsteczkę acetonu. Temperatura topnienia wynosiła 136–145°C.

Analiza:		%C	%H	%N
Dla $C_{19}H_{27}NO_2 \cdot HCl \cdot C_3H_6O$	obliczono:	66,78	8,60	3,54
	znaleziono:	67,15	8,60	3,85

Przykład XX. Chlorowodorek 9 α -alliloksy-2-cyklopropylometylo-2'-metoksy-5-metylo-6,7-benzomorfanu.

Postępowano jak w przykładzie VII z tą różnicą, że zamiast jodku metylu użyto taką samą ilość molową bromku allilu, otrzymując tytułowy związek w postaci chlorowodorku. Temperatura topnienia związku wynosiła 222–227°C.

Analiza:		%C	%H	%N
Dla $C_{21}H_{29}NO_2 \cdot HCl$	obliczono:	69,30	8,31	3,85
	znaleziono:	69,21	8,38	3,95

Przykład XXI. 9 α -alliloksy-2-cyklopropylometylo-2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfan.

Postępowano jak w przykładzie VIII z tą różnicą, że zamiast związku o wzorze 26 użyto taką samą ilość molową odpowiedniego, otrzymując tytułowy związek w postaci chlorowodorku. Temperatura topnienia związku wynosiła 255–260°C.

Analiza:		%C	%H	%N
Dla $C_{20}H_{27}NO_2 \cdot HCl$	obliczono:	68,65	8,07	4,00
	znaleziono:	68,39	7,94	4,22

Przykład XXII. Chlorowodorek związku o wzorze 26, czyli 2-cyklopropylometylo-2'-metoksy-5-metylo-9 α -propargiloksy-6,7-benzomorfanu.

Postępowano jak w przykładzie VII z tą jednakże różnicą, że zamiast jodku metylu użyto taką samą ilość molową bromku propargilu, otrzymując tytułowy związek w postaci chlorowodorku.

Przykład XXIII. 2-cyklopropylometylo-2'-hydroksy-5-metylo-9 α -propargiloksy-6,7-benzomorfan.

Postępowano jak w przykładzie VIII z tą różnicą, że zamiast związku o wzorze 26 użyto taką samą molową ilość odpowiedniego związku, otrzymując tytułowy związek.

Przykład XXIV. 3,4-dwuhydro-7-metoksy-1-etylo-2/1H/-neftalenonu (wzór 20a).

Do roztworu zawierającego 50 g (0,284 mola) rozpuszczonego w 200 ml bezwodnego benzenu 3,4-dwuhydro-7-metoksy-2/1H/-neftalenonu (o wzorze 19) dodano w ciągu 5–10 minut w atmosferze azotu 40,5 g (0,5 mola) pirolidyny rozpuszczonej w 50 ml benzenu. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny w aparacie z nasadką Dean-Stark'a zbierając 5 ml wody. Mieszaninę oziębiono i dodano powoli do roztworu 0,5 mola jodku etylu rozpuszczonego w 300 ml benzenu.

Otrzymaną mieszaninę ogrzewano w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną, a następnie do roztworu dodano 200 ml wody kontynuując ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną. Po 30 minutach roztwór oziębiono, warstwę benzenową oddzielono, przemyto nasyconym wodnym roztworem kwaśnego siarczku sodu i usunięto rozpuszczalnik. Pozostałość przedestylowano otrzymując związek o wzorze 20a.

Przykład XXV. Kwaśny szczawian 1-/2-benzylometyloaminoetylo/-7-metoksy- 1-etylo-3,4-dwuhydro-2/1H/naftalenonu (wzór 21a).

0,12 mola 7-metoksy-1-etylo-3,4-dwuhydro-2/1H/-naftalenonu (wzór 20a) w 40 ml benzenu dodano do ogrzewanej pod chłodnicą zwrotną zawiesiny 0,14 ml wodorku sodu w 100 ml benzenu. Po godzinnym ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną roztwór zadano 0,12 mola aminoetylochorku 2-benzylometylu w 100 ml benzenu i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Mieszaninę poreakcyjną przemyto wodą, a następnie ekstrahowano rozcieńczonym kwasem solnym. Po zobojętnieniu kwaśnego ekstraktu amoniakiem, a następnie ekstrakcji eterem otrzymano substancję oleistą, którą przeprowadzono następnie w sól szczawiovą (wzór 21a).

Przykład XXVI. Metylobromek 2-benzyl-5-etylo-2'-metoksy -9-keto- 6,7-benzomorfanu (wzór 22a).

Związek o wzorze 21a przeprowadzono w jego bromowodorek, traktując go roztworem wodorotlenku sodu, wydzielając na drodze ekstrakcji eterem i traktując bromowodorem. Otrzymany bromowodorek rozpuszczono w kwasie octowym, powoli zadano roztworem bromu w 50 ml kwasu octowego i mieszano w ciągu pół godziny. Następnie roztwór rozpuszczono w dwóch litrach „Skellysolve B” (znak fabryczny Skelly Oil Company; roztwór zawiera głównie n-heksan) i oziębiono w atmosferze azotu. Warstwę „Skellysolve B” oddzielono od pozostałości o gębszej konsystencji. Pozostałość tę podzielono między warstwę eterową i wodną i obie te fazy zalkalizowano stężonym amoniakiem. Warstwy rozdzielono i fazę wodną ekstrahowano eterem. Po zateżeniu ekstraktu eterowego otrzymano oleistą substancję, którą następnie rozтворzono w acetonie i mieszano w ciągu kilku godzin. Związek o wzorze 22a otrzymano w postaci krystalicznej soli.

Przykład XXVII. 5-metylo-2'-metoksy-2-metylo-9 keto-6,7-benzomorfan (wzór 23a).

Redukcję związku o wzorze 22a przeprowadzono wodorem w kwasie octowym z użyciem 10% palladu na węglu. Otrzymano związek o wzorze 23a.

Przykład XXVIII. 5-etylo-9a-hydroksy-2'-metoksy-2-metylo -6,7-benzomorfan (wzór 24a).

Mieszaninę 0,02 mola 5-etylo-2'-metoksy-2-metylo-9-keto- 6,7-benzomorfanu (wzór 23) i 8 g sześciowodnego chlorku kobaltu w 100 ml 95% etanolu ogrzewano delikatnie do rozpuszczenia komponentów i mieszano w ciągu pół godziny w temperaturze pokojowej, a następnie mieszając dodano porcjami 4 g borowodorku sodu w atmosferze azotu. Otrzymany ciemny roztwór mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 18 godzin. Po ostrożnym dodaniu 75 ml 6N kwasu solnego usunięto etanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany roztwór o barwie niebieskiej zalkalizowano stężonym amoniakiem i ekstrahowano chlorkiem metylenu. Po wysuszeniu i zateżeniu ekstraktu otrzymano związek, który był zidentyfikowany pierwotnie na drodze chromatograficznej gazowo-ciekłej jako 9a-izomer (wzór 24a).

Przykład XXIX. Kwaśny szczawian związku o wzorze 25a, czyli 5-etylo-9a-hydroksy-2'-metoksy-6,7-benzomorfanu.

0,014 mola związku o wzorze 24a acetylowano za pomocą 50 ml bezwodnika octowego w temperaturze łaźni parowej w ciągu 2 godzin otrzymując pochodną 9a-acetoksy wyjściowego związku. Produkt tej reakcji rozpuszczono w 75 ml benzenu, zadano 2 g węglanu potasu i 5 ml chloromrówczanu etylu i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Otrzymaną mieszaninę przemyto wodą, rozcieńczonym kwasem solnym i nasyconym wodnym roztworem chlorku sodu. Warstwy wodne ekstrahowano dwukrotnie benzenem.

Warstwy benzenowe suszono węglanem potasu i zateżono otrzymując 9a-acetoksy- 2-karboetoksy-2'-metoksy-5- etylo-6,7-benzomorfan. Związek ten poddano hydrolizie w wodorotlenku potasowym (25 g pastylek zawierających 85% wodorotlenku potasowego) rozpuszczonym w 125 ml 95% etanolu. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 66 godzin. Etanol usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadano rozcieńczonym kwaśnym węglanem sodu i ekstrahowano chlorkiem metylenu otrzymując związek o wzorze 25a, który przeprowadzono w jego kwaśny szczawian w 95% etanolu.

Przykład XXX. Chlorowodorek związku o wzorze 26a czyli 2-cyklopropylometylo- 2', 9a-dwumetoksy-5-etylo-6,7-benzomorfanu.

0,015 mola związku o wzorze 25a rozpuszczonego w 50 ml chlorku metylenu i 8 ml trójetylaminy zadano w atmosferze azotu 2,3 ml chlorku kwasu cyklopropanokarbonylowego. Mieszaninę reakcyjną mieszano w ciągu 1 godziny i następnie zadano 7 ml metanolu, mieszano 5 minut i odparowano do sucha. Pozostałość rozpuszczono w toluenie i przemyto rozcieńczonym kwasem solnym, wodą i nasyconym wodnym roztworem węglanu sodu. Po wysuszeniu i zateżeniu ekstraktu toluenowego otrzymano 2-cyklopropylokarbonylo-2'-metoksy-9a- hydroksy-5- etylo-6,7-benzomorfan.

Roztwór tego związku w 25 ml metyloformamidu dodano do zawiesiny 0,015 m wodorku sodu w 10 ml dwumetyloformamidu w atmosferze azotu. Po pół godzinie dodano 1 ml jodku metylu, a po następnej godzinie drugi 1 ml jodku metylu, po czym roztwór mieszano w ciągu 16 godzin. Po usunięciu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość zadano wodą i ekstrahowano chlorkiem metylenu otrzymując 2-cyklopropylokarbonylo-2', 9a-dwumetoksy-5- etylo-6,7-benzomorfan. Związek ten redukowano wodorkiem litowo-glinowym w czterowodorofuranie w ciągu 16 godzin, otrzymując związek o wzorze 26a, który wyodrębniono w postaci chlorowodorku.

Przykład XXXI. 2-cyklopropylometylo-2'-hydroksy-5- etylo-9a-metoksy- 6,7-benzomorfan (wzór 27a).

0,0028 mola związku o wzorze 27a i 0,05 mola tioetanolanu sodu (otrzymanego z wodorku sodu i merkaptanu etylowego) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w 80 ml dwumetyloformamidu w ciągu 3 godzin. Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadano toluenem i ekstrahowano rozcieńczonym kwasem solnym. Kwaśny ekstrakt zalkalizowano węglanem sodu i ekstrahowano chlorkiem metylenu otrzymując związek o wzorze 27a, który krystalizowano z acetonitrylu.

Przykład XXXII. 3,4-dwuhydro-7-metoksy-1-allylo- 2/1H/-naftalenon (wzór 20b).

40,5 grama (0,5 mola) pirolidyny rozpuszczono w 50 ml benzenu i dodano mieszając po okresie 5–10 minut w atmosferze azotu do roztworu 50 g (0,0284 mola) 3,4-dwuhydro- 7-metoksy-3/1H/-naftalenonu (wzór 19) w 200 ml bezwodnego benzenu. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, po czym odebrano 5 ml wody wydzielonej w nasadce Deana-Stark'a. Mieszaninę oziębiono i dodano powoli do roztworu 60,6 grama (0,5 mola) bromku allylowego w 300 ml benzenu.

Otrzymaną mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Po tym czasie dodano 200 ml wody i kontynuowano ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną. Po 1,5 godzinie roztwór oziębiono warstwę benzenową oddzielono i przemyto wodą oraz nasyconym wodnym roztworem chlorku sodu, po czym suszono siarczanem sodu i odparowano do sucha. Po przedestylowaniu pozostałości otrzymano 52,20 grama (wydajność 85%) związku o wzorze 20b. Temperatura wrzenia związku wynosiła 106–112°C pod ciśnieniem 0,01–0,05 mm Hg. Analiza w podczerwieni i magnetycznego rezonansu jądrowego potwierdziła zgodność produktu reakcji z podaną strukturą.

Analiza:		%C	%H
Dla $C_{14}H_{16}O_2$	obliczono:	77,74	7,45
	znaleziono:	77,47	7,50

Przykład XXXIII. Bromowodorek 3,4-dwuhydroksy-7-metoksy- 1-allylo- 1/2-dwumetyloaminoetylo-2/1H/naftalenonu (wzór 21b).

Mieszaninę składającą się z 400 ml bezwodnego benzenu 22 g (0,25 mola) III-rz.-alkoholu amyloвого i 10,62 g (0,25 mola) wodorku sodu ogrzewano w atmosferze azotu w ciągu 30 minut lub do całkowitego zużycia wodorku. Następnie 47,2 grama (0,22 mola) związku o wzorze 20b w 100 ml benzenu dodano powoli do roztworu podczas oddestylowania nadmiaru alkoholu amyloвого. Kontynuując destylację dodano dalsze 100 ml benzenu. Następnie dodano kroplami 28 g (0,3 mola) 2-chloro- N,N-dwumetyloaminoetanu w 100 ml benzenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną, przemyto dwukrotnie wodą, rozcieńczono eterem i ekstrahowano 1N kwasem solnym.

Kwaśny ekstrakt ogrzewano do temperatury 60° w ciągu 1 godziny, oziębiono i ekstrahowano eterem otrzymując 15 g związku o wzorze 20b. Kwaśny ekstrakt następnie oziębiono, zalkalizowano amoniakiem i ekstrahowano eterem. Ekstrakt suszono węglanem potasu, zadano węglanem aktywowanym i po odfiltrowaniu zadano bezwodnym bromowodorem. Otrzymano 33,87 g (61,5% wydajności) bromowodorku związku o wzorze 21b. Po krystalizacji z mieszaniny metanol/eter temperatura produktu wynosiła 139–140°C. Analiza w podczerwieni i NMR potwierdziły zgodność produktu reakcji z podaną strukturą.

Analiza:		%C	%H	%N
Dla $C_{18}H_{25}NO_2$	obliczono:	58,69	7,11	3,80
	znaleziono:	58,63	7,16	3,59

Przykład XXXIV. Bromowodorek 3-bromo-3,4-bromo-dwuhydro- 7-metoksy-1-allylo- 1/2-dwumetyloaminoetylo-2/1H/-naftalenonu (wzór 42).

Do mieszanego roztworu 15 g (0,041 mola) związku o wzorze 21b w 100 ml chlorku metylenu i 300 ml czterowodorofuranu umieszczonego w ciemności dodano roztwór 20,58 grama (0,0415 mola) trójbromowodorku pirolidyny w 300 ml czterowodorofuranu w ciągu 4 godzin i mieszaninę pozostawiono na noc w temperaturze pokojowej. Roztwór odparowano do sucha i pozostałość krystalizowano z 700 ml izopropanolu otrzymując 12,7

grama (wydajność 68,5%) związku o wzorze 42. Temperatura topnienia wynosiła 149–150°C. Analiza w podczerwieni i NMR potwierdziły zgodność produktu z podaną strukturą.

Analiza:		%C	%H	%N
Dla $C_{18}H_{24}NO_2Br \cdot HBr$	obliczono:	48,34	5,63	3,13
	znaleziono:	48,64	5,70	3,14

Przykład XXXV. Metylobromek 5-allilo-2'-metoksy-2-metylo-9-keto -6,7-benzomorfanu (wzór 43).

W wodzie o temperaturze około 0°C rozpuszczono 12,6 grama (0,028 mola) bromowodoru związku o wzorze 42 i umieszczono w rozdzielaczu zalewając roztwór eterem. W celu zalkalizowania roztworu dodano stężonego amoniaku i ekstrahowano związek o wzorze 22 oddzielając ekstrakt eterowy tak szybko, jak tylko możliwe. Eter usunięto, pozostałość rozpuszczono w acetonie i roztwór odstawiono na noc. Otrzymano 6,55 grama (wydajność 65,5%) stałego związku o wzorze 43. Temperatura topnienia po krystalizacji z izopropanolu wynosiła 175–177°C. Analiza w podczerwieni i NMR potwierdziły zgodność produktu z podaną strukturą.

Analiza:		%C	%H	%N
Dla $C_{17}H_{21}NO_2 \cdot CH_3Br \cdot \frac{1}{2}H_2O$	obliczono:	57,60	6,71	3,73
	znaleziono:	57,44	6,78	3,58

Przykład XXXVI. 5-allilo-2'-metoksy-2-metylo-9-keto -6,7-benzomorfan (wzór 23a).

Zawieszę 2 g (0,00546 m) związku o wzorze 43 w 25 ml 1-oktanolu ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 15 minut. Po oziębieniu mieszaninę przelano do 40 ml 0,5 N kwasu solnego i ekstrahowano dwukrotnie 100 ml eteru naftowego usuwając oktanol. Warstwę wodną zalkalizowano rozcieńczonym amoniakiem i ekstrahowano benzenem, otrzymując po wysuszeniu i usunięciu rozpuszczalnika 1,23 g związku o wzorze 24b w postaci oleju.

Olej ten zmieszano z roztworem 0,350 grama kwasu szczawowego w 5 ml wody w ciągu 1 godziny i odstawiono na 16 godzin w temperaturze 5°C. Wydzieloną substancję przefiltrowano otrzymując 0,980 grama (47% wydajności) jednowodnego szczawianu związku o wzorze 23a. Temperatura topnienia wynosiła 156–162°C. Produkt otrzymany po krystalizacji z wody miał temperaturę topnienia 160–161°C uracząc wodę w temperaturze 110°C.

Analiza:		%C	%H	%N
Dla $C_{17}H_{21}NO_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot H_2O$	obliczono:	60,15	6,64	2,69
	znaleziono:	60,52	6,72	3,70

Przykład XXXVII. 5-allilo-9 α -hydroksy-2'-metoksy-2-metylo-6,7-benzomorfan.

62 ml 25% roztworu (0,060 mola) wodoru dwuizobutyloaluminiumowego rozprowadzono 150 ml bezwodnego czterowodorofuranu i oziębiono w atmosferze azotu do temperatury –45°C. Następnie dodano kroplami roztwór 8,58 g (0,0316 mola) związku o wzorze 23b w 100 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Po jednogodzinnym mieszanii w temperaturze –45°C otrzymaną substancję o konsystencji żelatyny odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały olej rozpuszczono w eterze, przemyto wodą, wysuszono siarczanem sodu i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 8,88 grama alkoholu o wzorze 24b.

Po krystalizacji tego oleju z mieszaniny eter-eter naftowy (temperatura wrzenia 30–80°C) otrzymano 6,32 grama (72% wydajności) substancji krystalicznej o wzorze 24b. Macierzysty roztwór oczyszczono chromatograficznie na 100 g żelu krzemionkowego z użyciem mieszaniny 1:1 metanol:eter i otrzymano 2,00 gramy (23% wydajności) czystego alkoholu o wzorze 24b. Otrzymaną substancję krystalizowano z mieszaniny aceton-eter naftowy (temperatura wrzenia 30–60°C). Temperatura topnienia wynosiła 73–79°C.

Analiza:		%C	%H	%N
Dla $C_{17}H_{23}NO_2$	obliczono:	74,69	8,48	5,12
	znaleziono:	74,26	8,73	5,19

Przykład XXXVIII. Kwaśny szczawian 5-allilo-9 α -hydroksy-2'-metoksy-6,7-benzomorfanu.

Postępowano jak w przykładzie VI z tą jednakże różnicą, że zamiast związku o wzorze 24 użyto taką samą ilość molową odpowiedniego związku otrzymując tytułowy związek, który oczyszczono przez krystalizację soli szczawianowej z roztworu metanol-eter, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 173–176°C. Próbkę analityczną oczyszczoną była przez destylację molekularną otrzymanego związku w temperaturze 150°C pod ciśnieniem 0,0005 mm Hg.

Analiza:		%C	%H	%N
Dla związku o wzorze $C_{16}H_{21}NO_6$	obliczono:	74,10	8,16	5,40
	znaleziono:	73,92	8,27	5,36

Przykład XXXIX. 2-cyklopropylometylo-2', 9 α -dwumetoksy-5-propylo-6,7-benzomorfan.

Roztwór 0,600 g (1,87 mmola) wyjściowego związku w 20 ml alkoholu absolutnego umieszczono w aparaturze do uwodornienia zawierającej 0,100 g katalizatora palladowego 10% palladu na węglu aktywnym. Mieszaninę

tę wytrząsano w atmosferze wodoru w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem 4,2 kg/cm². Katalizator usunięto przez filtrowanie, przesącz odparowano do sucha otrzymując tytułowy związek.

Przykład XL. 2-cyklopropylometylo-2'-hydroksy-9 α -metoksy- 5-propylo-6,7-benzomorfan.

Postępowano jak w przykładzie VIII z tą jednakże różnicą, że zamiast związku o wzorze 26 użyto taką samą molową ilość odpowiedniego związku, otrzymując tytułowy związek.

Przykład XLI. Bromowodorek 2,5-dwumetylo-9 β -hydroksy-2'-metoksy-6,7-benzomorfan.

Zawiesinę 0,04 mola związku o wzorze 22 w 200 ml eteru zadano 50 ml 2,5 m roztworu chlorku izopropylomagnezowego w czterowodorofuranie i mieszano otrzymany roztwór w atmosferze azotu w ciągu 17 godzin. Oziębioną mieszaninę zadano powoli 200 ml wody i 25 ml stężonego kwasu bromowodorowego. Eter usunięto przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Ekstrakcja wodnego roztworu chlorkiem metylenu dała 17 g ciemnożółtej piany. Pianę tę rozpuszczono w 200 ml 95% etanolu i uwodorniono w aparacie Parra w użyciu wodorotlenku palladu na węglu jako katalizatorze, otrzymując 10,3 g (wydajność 78%) czystego związku o wzorze 44 po krystalizacji 2-propanolu. Literatura: H. Kugita i E. L. May, J. Org. Chem., 26, 1954 (1961).

Przykład XLII. 9 β -hydroksy-2'-metoksy-5-metylo-6,7-benzomorfan (wzór 45).

Mieszaninę 0,031 mola związku o wzorze 44 i 90 ml bezwodnika octowego ogrzewano w ciągu 1 godziny w temperaturze 100°C. Bezwodnik octowy usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Po zadaniu pozostałości węglanem sodu i ekstrakcji chlorkiem metylenu otrzymano ilościowo 2,5-dwumetylo-2'-metoksy-9 β -acetoksy-6,7-benzomorfan. Związek ten rozpuszczono w 100 ml benzenu i zadano 5 g węglanem potasu i 10 ml chloromrówczanu etylu. Mieszaninę tę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 26 godzin, a następnie zadano wodą.

Warstwę benzenową oddzielono i przemyto rozcieńczonym kwasem solnym i nasyconym wodnym roztworem chlorku sodu otrzymując po zatężeniu ilościowo 5-metylo-2'-metoksy- 2-karboetoksy-9 β -acetoksy-6,7-benzomorfan. Związek ten rozpuszczono w 250 ml 95% etanolu i zadano 30 g wodorotlenku potasu. Następnie ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 90 godzin. Etanol usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Po zadaniu pozostałości 10% wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodu i ekstrakcji chlorkiem metylenu otrzymano 7,2 g związku o wzorze 45 (wydajność 100%). Po krystalizacji z toluenu otrzymano 6,8 g (wydajność 94%) analitycznie czystego związku o temperaturze topnienia 132,0–133,5°C.

Analiza:		%C	%H	%N
Dla C ₁₄ H ₂₉ NO ₂	obliczono:	72,07	8,21	6,00
	znaleziono:	72,08	8,03	6,08

Przykład XLIII. 2-cyklobutylometylo-2'-hydroksy-9 β -metoksy-5- metylo-6,7-benzomorfan (wzór 27).

Postępowanie jak w przykładzie VIII z tą różnicą, że zamiast związku o wzorze 26 użyto równomolową ilość odpowiedniego związku. Otrzymano tytułowy związek o wzorze 27 w postaci chlorowodoru. Temperatura topnienia wynosiła 214–219°C.

Analiza:		%C	%H	%N
Dla C ₁₉ H ₂₇ NO ₂ · HCl	obliczono:	67,54	8,35	4,15
	znaleziono:	67,88	8,41	4,01

Przykład XLIV. 2-cyklopropylometylo-2'-hydroksy-9 β -metoksy-6,7-benzomorfan.

Postępowano jak w przykładzie VIII z tą jednak różnicą, że zamiast związku o wzorze 26, użyto równomolową ilość odpowiedniego związku. Otrzymano tytułowy związek w postaci chlorowodoru. Temperatura topnienia wynosiła 245–255°C z rozkładem.

Analiza:		%C	%H	%N
Dla C ₁₈ H ₂₅ NO ₂	obliczono:	66,75	8,09	4,33
	znaleziono:	67,11	8,28	4,17

Przykład XLV. 2'-/4-nikotynian/-/-2-cyklopropylometylo-2'-hydroksy- 9 α -metoksy-5-metylo-6,7-benzomorfan.

Do roztworu 0,002 mola o wzorze 27d w postaci wolnej zasady w 3 ml pirydyny dodano 0,002 mola chlorowodoru 4-nikotynianu. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę, po czym odparowano rozpuszczalniki. Pozostałość zadano eterem z rozcieńczonym wodnym roztworem amoniaku. Warstwę eterową oddzielono przemyto wodą, wysuszone bezwodnym siarczanem sodu, przesączono i odparowano pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując tytułowy ester nikotyniowy.

Przykład XLVI. 2'-/3-nikotynian/-/-2-cyklopropylometylo-2'-hydroksy- 9 α -metoksy-5-metylo-6,7-benzomorfanu.

Postępowanie jak w przykładzie XLV z tą jednak różnicą, że zamiast chlorowodoru 4-nikotynoilu użyto równomolową ilość chlorowodoru 3-nikotynoilu. Otrzymano tytułowy ester.

Przykład XLVII. 2'-monometylowy eter /-/-2-cyklopropylometylo-2'-hydroksy-9a-metoksy-5-metylo-6,7-benzomorfanu.

W 10 ml suchego dwumetyloformamidu rozpuszczono 0,01 mola eteru chlorometylometylowego, a do otrzymanego roztworu dodano 0,0075 mola związku o wzorze 27 w postaci wolnej zasady rozpuszczonego w 20 ml suchego dwumetyloformamidu, a następnie w trakcie mieszania, w temperaturze pokojowej 0,011 mola bezwodnego węglanu sodu w postaci drobnomielonego proszku. Mieszanie kontynuowano przez około 5 godzin. Roztwór przesączono, oddzielając węglan sodu, przesącz odparowano do sucha pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując zasadniczo czysty tytułowy związek.

Ogólny sposób otrzymywania soli fumarowych. Równomolową ilość kwasu fumarowego w postaci proszku i odpowiedniej aminy (np. związku o wzorze 27) rozpuszcza się w dostatecznej ilości gorącego izopropanolu lub n-propanolu. Sól fumarowa krystalizuje przy ochłodzeniu roztworu i zaszczepianiu kryształów bądź pocieraniu bagietką o ścianki naczynia krystalizacyjnego. Produkt wyodrębnia się przez odsączenie.

Ogólny sposób otrzymywania soli szczawianowych. Związek o wzorze 21 (0,01 mola) rozpuszcza się w minimalnej ilości gorącego acetonu. Gorący roztwór kwasu szczawowego (0,01 mola) dodaje się do pierwszego roztworu w trakcie mieszania, szczepiąc mieszaninę kryształami i/lub pocierając bagietką ścianki naczynia. Sól szczawianowa krystalizuje w miarę ochładzania się roztworu i jest wyodrębniona przez odsączenie.

Przykład XLVIII. Rozdzielenie 5-allilo-2-cyklopropylometylo-2'-hydroksy-9a-metoksy-6,7-benzomorfanu na lewoskrętne i prawoskrętne izomery optyczne.

Roztwór 5,3 g (16,9 mmola) tytułowego związku o wzorze 27d w 150 ml acetonu zadano 2,6 g (17,0 mmola) kwasu 1-mandelowego. 20 g otrzymanego częściowo rozdzielonego ciała stałego, poddano trzykrotnej krystalizacji z acetonu w wyniku czego ostatecznie otrzymano 0,69 g soli o skręcalności $[\alpha]_D^{25} = +8,4$ przy stężeniu 286 mg/100 ml metanolu. Skręcalność wolnej zasady wynosiła $[\alpha]_D^{25} = +61,0$ przy stężeniu 189 mg/100 ml etanolu, podczas gdy skręcalność jej chlorowodoru (temperatura topnienia 222–224°C) wynosiła $[\alpha]_D^{25} = +58,9$ przy stężeniu 229 mg/100 ml metanolu.

Izomer 1 został wyodrębniony przez rozpuszczenie 5,3 g (16,9 mmola) tytułowego związku o wzorze 27d w 125 ml acetonu i zadania roztworu 2,6 g (17,0 mmola) kwasu d-mandelowego. Otrzymano 2,86 g soli, którą poddano trójkrotnej krystalizacji z acetonu. Sól wykazywała skręcalność $[\alpha]_D^{25} = -9,4$ przy stężeniu 287 mg/100 ml metanolu. Wolną zasadę $[\alpha]_D^{25} = -62,0$ przy stężeniu 266 mg/100 ml metanolu, przeprowadzono w chlorowodorek i krystalizowano z mieszaniny aceton-eter. Otrzymano 1,3 g chlorowodoru o temperaturze topnienia 222–224°C o $[\alpha]_D^{25} = -59,4^\circ$ przy stężeniu 281 mg/100 ml metanolu.

Izomery d i l związku o wzorze 27d uwodorniono otrzymując izomery d i l związku o wzorze 27c, przy czym izomer d związku 31n wykazywał skręcalność $[\alpha]_D^{25} = +52,8^\circ$, przy stężeniu 303 mg/100 ml metanolu, temperatura wrzenia 228–230°C (sól kwasu solnego) zaś skręcalność izomeru l wynosiła $[\alpha]_D^{25} = 52,7^\circ$ przy stężeniu 294 mg/100 ml metanolu a temperatura topnienia 228°C (sól kwasu solnego).

Przykład XLIX. 5-allilo-N-cyklobutylometylo-2', 9a- dwumetoksy-6,7-benzomorfan.

Roztwór 4,28 g (12,0 mmola) dwumetoksyamidu w 50 ml czterowodorofuranu dodano do roztworu 1,38 g (3,0 mmola) wodoru litowo-glinowego w, 300 ml czterowodorofuranu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę, ochłodzono, po czym nadmiar wodoru rozłożono przez kolejne dodanie 1,38 ml wody, 1,02 ml 20% wodorotlenku sodu i w końcu 4,80 ml wody. Sole nieorganiczne odsączono i przemyto czterowodorofuranem a przesącz odparowano do sucha. Oleistą pozostałość rozpuszczono w rozcieńczonym kwasie solnym, ekstrahowano eterem.

Wodną warstwę zalkalizowano stężonym wodnym roztworem amoniaku i ekstrahowano dwuchlorometanem. Ekstrakty przemyto wodą, wysuszono siarczanem magnezu i odparowano do sucha, otrzymując 3,80 g (92,7% wydajności) aminy. Aminę przeprowadzono w sól kwasu szczawowego i przekrystalizowano z mieszaniny metanol-eter. Temperatura topnienia 184–186°C. Próbkę analityczną wolnej zasady otrzymano w wyniku destylacji w temperaturze 135°C pod ciśnieniem 5×10^{-4} mm Hg.

Analiza:		%C	%H	%N
Dla $C_{22}H_{31}NO_2$	obliczono:	77,38	9,15	4,10
	znaleziono:	77,50	9,32	4,08

Przykład L. 5-allilo-N-cyklobutylometylo-2'-hydroksy-9a- metoksy-6,7-benzomorfan.

Roztwór tioetanolanu sodu przygotowano przez dodanie 1,87 ml (25,5 mmola) tioetanolanu do zawiesiny 1,07 g (25,5 mmola) 55% wodoru sodu (zawiesina w oleju mineralnym przemyta benzenem) w 200 ml dwumetyloformamidu. Do tego roztworu dodano 1,52 g (4,6 mmola) dwumetoksy aminy otrzymanej w poprzednim przykładzie i całość ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 5 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną wylano do wody, zakwaszono stężonym kwasem solnym, zalkalizowano wodnym roztworem amoniaku i ekstrahowano benzenem. Ekstrakty przemyto wodą, wysuszono siarczanem magnezu i odparowano do sucha.

Surowy produkt rozpuszczono w acetonie, zadano równomolową ilość kwasu szczawiowego i dodano eteru aż do rozpoczęcia krystalizacji. Osad szczawianu przekrystalizowano z mieszaniny metanol-eter, otrzymując 1,62 g (83% wydajność) temperatura topnienia 193–194°C. Analityczną próbkę otrzymano na drodze destylacji odpędowej wolnej zasady w temperaturze 160–165°C pod ciśnieniem 5×10^{-4} mm Hg.

Analiza:		%C	%H	%N
Dla $C_{21}H_{29}NO_2$	obliczono:	77,02	8,93	1,28
	znaleziono:	77,31	9,04	4,18

Przykład LI. N-cyklobutylometylo-2'-hydroksy-9a-metoksy- 5-propylo-6,7-benzomorfan.

1,04 g (3,18 mmola) olefiny rozpuszczono w 200 ml etanolu absolutnego i uwodorniono przez 2 godziny na katalizatorze palladowym (10% Pd na węglu) przy początkowym ciśnieniu 3,29 kg/cm. Katalizator odsączono z użyciem cellitu i przesącz odparowano do sucha. Surowy produkt (922 mg 88% wydajności) rozpuszczono w acetonie i zadano równomolową ilość kwasu szczawiowego, a następnie eterem aż do zapoczątkowania krystalizacji 1,04 g produktu. Otrzymaną sól przekrystalizowano z mieszaniny metanol-eter. Temperatura topnienia 214–216°C. Próbkę analityczną przygotowano na drodze sublimacji solnej zasady w temperaturze 160°C pod ciśnieniem 5×10^{-4} mm Hg, temperatura topnienia 181–183°C.

Analiza:		%C	%H	%N
Dla $C_{21}H_{31}NO_2$	obliczono:	76,55	9,48	4,25
	znaleziono:	76,65	9,76	4,25

Przykład LII. Fumaran 2-cyklobutylometylo-2'-hydroksy-9 α-metoksy- 5-metylo-6,7-benzomorfanu.

Postępowano jak w przykładzie VIII z tą jednak różnicą, że zamiast związku o wzorze 26 użyto równomolową ilość odpowiedniego związku. Otrzymano tytułowy związek w postaci wolnej zasady. Ponadto zamiast wyodrębniania związku w postaci chlorowodoru, wyodrębniono go w postaci fumaranu, temperatura topnienia 163,5–165,5°C.

Analiza:		%C	%H	%N
Dla $C_{19}H_{27}NO_2 \cdot \frac{1}{2} / C_4H_4O_4 /$	obliczono:	70,17	8,13	3,90
	znaleziono:	70,01	8,04	3,62

Przykład LIII. Ogólny przepis otrzymywania soli kwasu winowego.

Równomolową ilość /1:1/ d- lub l- lub dl- kwasu winowego i odpowiedniej aminy, np. aminy o wzorze 27, rozpuszczono w odpowiedniej ilości gorącego izopropanolu lub n-propanolu. Po oziębieniu i po potarciu bagietką ścianek naczynia lub też po zaszczepleniu winian aminy krystalizuje. Produkt wyizolowuje się z roztworu poprzez odsączenie.

Przykład LIV. Otrzymywanie soli d-kwasu winowego /-/-2'-hydroksy-9a- metoksy- 5-metylo-6,7-benzomorfanu.

Postępowano tak, jak w przykładzie LIII używając w tym przypadku związek o wzorze /-/-27, czyli /-/-2-hydroksy-9-metoksy-5- metylo-6,7-benzomorfanu, otrzymując tytułową sól, czyli d-winian związku o wzorze /-/-27. Jej temperatura topnienia wynosiła 146,5–148,5°C, $[\alpha]_D^{20} = -37$, (C = 0,086 w 95% etanolu).

Dla związku o wzorze $C_{18}H_{25}NO_2 \cdot \frac{1}{2} \cdot C_4H_6O_6 \cdot \frac{1}{2} H_2O$

	%C	%H	%N	%H ₂ O
obliczono:	64,67	7,87	3,77	2,42
znaleziono:	64,34	7,51	3,86	3,25

Przykład LV. 5-allilo-2,9β- dwumetylo-9a-hydroksy-2'-metoksy- 6,7-benzomorfan.

Roztwór 113,5 g (0,80 mola) jodku metylu w 100 bezwodnego eteru dodano kroplami do roztworu 19,4 g (0,80 mmola) magnezu zawartego w 400 ml bezwodnego eteru w 3-litrowej kolbie trójszyjnej. Kiedy reakcja dobiegła do końca, mieszaninę ogrzano do temperatury 60°C na łaźni olejowej, rozpuszczalnik odpędzono w strumieniu azotu, a pozostałość pozostawiono pod obniżonym ciśnieniem (0,5 mm Hg/60°C) na 1 godzinę. Naczynie z roztworem wyposażono w mieszadło mechaniczne i rozdzielacz utrzymywane było w atmosferze azotu. Następnie dodano porcjami w ciągu 15 minut podczas intensywnego mieszania 57,4 g (0,20 mmola) ketonu o wzorze 23b w 1 l eteru naftowego (30–60°C).

Po mieszanii roztworu trwającym 18 godzin w temperaturze 20–25°C dodano ostrożnie 400 ml wody i otrzymaną ciężką substancję oleistą zadano stężonym kwasem solnym do pH = 8. Warstwę organiczną oddzielono, a warstwę wodną ekstrahowano dwukrotnie 600 ml eteru. Ekstrakt suszono siarczanem sodu i odparowano rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując 57,5 g (100% wydajności) produktu w postaci oleju zawierającego śladowe ilości izomeru β-OH. Krystalizacja tego związku w postaci soli kwasu szczawiowego z mieszaniny metanol-eter dała substancję o temperaturze topnienia 208–209°C.

Dla związku o wzorze $C_{18}H_{25}NO_2 \cdot C_2H_2O_4$

	%C	%H	%N
obliczono:	63,65	7,21	3,71
znaleziono:	63,78	7,41	3,92

Przykład LVI. 5-allylo-2-cyano-9 α -hydroksy-2'-metoksy-9 β -metylo-6,7-benzomorfan.

Roztwór 0,60 grama (5,75 mmola) cyjanobromku w 23 ml chloroformu dodano kroplami do roztworu 1,52 g (5,26 mmola) związku otrzymanego w poprzednim przykładzie w 25 ml chloroformu. Po ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 22 godzin rozpuszczalnik odpędzono pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując 1,69 grama brązowego oleju, który chromatografowano na żelu krzemionkowym. Po wymyciu eterem otrzymano 1,32 g (85% wydajności) produktu. Próbkę analityczną o temperaturze topnienia 103–105°C otrzymano z mieszaniny eter naftowy-eter.

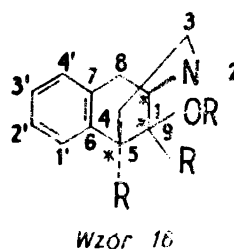
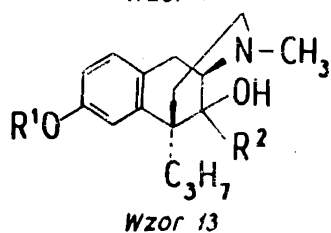
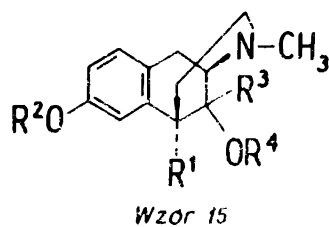
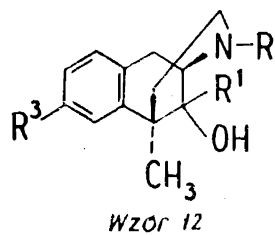
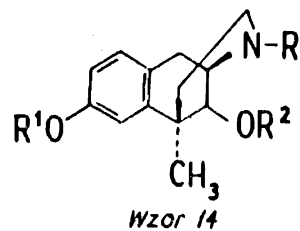
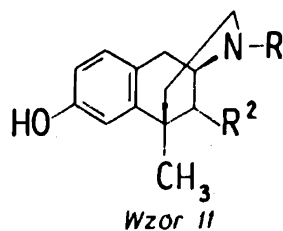
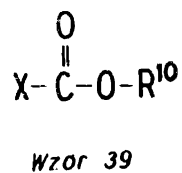
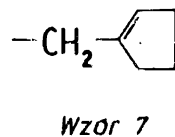
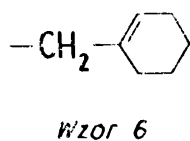
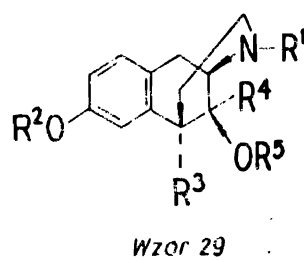
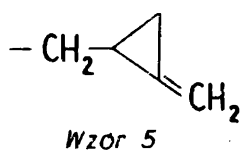
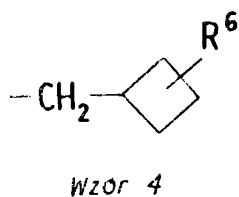
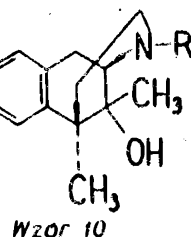
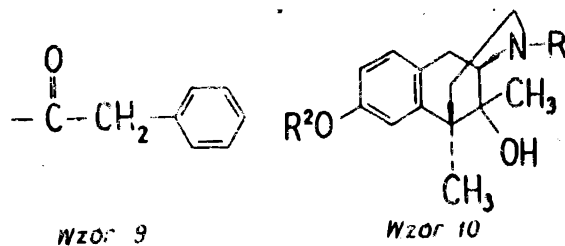
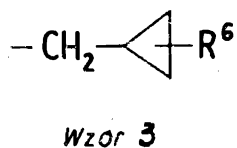
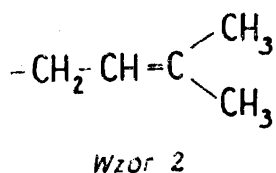
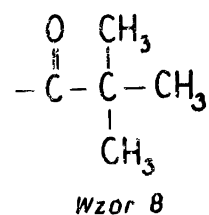
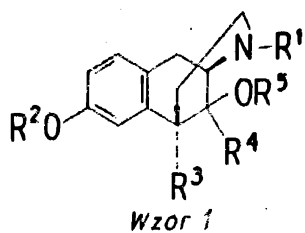
Dla związku o wzorze $C_{18}H_{22}N_2O_2$

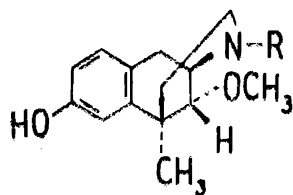
	%C	%H	%N
obliczono:	72,45	7,43	9,39
znaleziono:	72,56	7,48	9,23

Zastrzeżenia patentowe

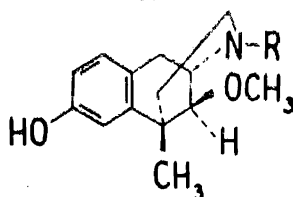
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych N-podstawionego-9-alkoksy-6,7-benzomorfanu o wzorze 1, w którym R^1 oznacza grupę $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CHCl}$ lub grupę o wzorze 2, 3, 4, 5, 6 lub 7, przy czym R^6 we wzorach 3 i 4 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a we wzorze 1 R^2 oznacza atom wodoru, R^5 oznacza niższą grupę alkilową, allylową lub propargilową, R^4 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, a R^3 oznacza niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkenylową, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, mieszaniny racemicznej lub izomerów optycznych, z n a m i e n n y t y m, że w związku o wzorze 30, w którym R oznacza grupę ochronną grupy hydroksylowej, a R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie podstawia się atom wodoru przy azocie w pozycji 2 grupą ochronną zapobiegającą czwartorzędowaniu grupy aminowej i na otrzymany zabezpieczony związek działa się mocną zasadą, korzystnie wodorkiem metalu alkalicznego i alkiluje się ten związek w pozycji 9 otrzymując pochodną związku o wzorze 30, podstawioną w pozycji 9 grupą $-\text{OR}^5$, w którym to wzorze R, R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie lub na otrzymany zabezpieczony związek działa się niższym dwuazoalkanem lub niższym fluoroboranem trójalkilooksoniowym, otrzymując pochodną związku o wzorze 30, podstawioną w pozycji 9 grupą $-\text{OR}^5$, w którym R, R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie, a R^5 oznacza niższą grupę alkilową, ewentualnie usuwa się grupę ochronną atomu azotu metodami znanymi per se, otrzymując związek o wzorze 31, w którym R, R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie i alkiluje grupę $>\text{NH}$ związku o wzorze 31 metodami znanymi per se, otrzymując związek o wzorze 32, w którym R, R^1 , R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, odszczepia się grupę ochronną R grupy hydroksylowej w związku o wzorze 32 metodami znanymi per se i w razie potrzeby, rozdziela się mieszaninę racemiczną związku wzorze 1 na izomery optyczne metodami znanymi per se i/lub ewentualnie otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza się w farmaceutycznie dopuszczalną sól.

2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych N-podstawionego-9-alkoksy-6,7-benzomorfanu o wzorze 1, w którym R^1 oznacza grupę $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCl}$ lub grupę o wzorze 2, 3, 4, 5, 6 lub 7, przy czym R^6 we wzorach 3 i 4 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a we wzorze 1 R^2 oznacza niższą grupę alkilową, niższą grupę alkanoilową, grupę $\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2-$ lub grupę o wzorze 8 lub 9, R^5 oznacza niższą grupę alkilową, allylową lub propargilową, R^4 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, a R^3 oznacza niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkenylową, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, mieszaniny racemicznej lub izomerów optycznych, z n a m i e n n y t y m, że w związku o wzorze 30, w którym R oznacza grupę ochronną grupy hydroksylowej, a R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie, podstawia się atom wodoru przy azocie w pozycji 2 grupą ochronną, zapobiegającą czwartorzędowaniu grupy aminowej i na otrzymany zabezpieczony związek działa się mocną zasadą, korzystnie wodorkiem metalu alkalicznego i alkiluje się ten związek w pozycji 9, otrzymując pochodną związku o wzorze 30, podstawioną w pozycji 9 grupą $-\text{OR}^5$, w którym to wzorze R, R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie lub na otrzymany zabezpieczony związek działa się niższym dwuazoalkanem lub niższym fluoroboranem trójalkilooksoniowym otrzymując pochodną związku o wzorze 30, podstawioną w pozycji 9 grupą $-\text{OR}^5$, w którym R, R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie, a R^5 oznacza niższą grupę alkilową, ewentualnie usuwa się grupę ochronną atomu azotu metodami znanymi per se, otrzymując związek o wzorze 31, w którym R, R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie i alkiluje grupę $>\text{NH}$ związku o wzorze 31 metodami znanymi per se, otrzymując związek o wzorze 32, w którym R, R^1 , R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie odszczepia się grupę ochronną R grupy hydroksylowej w związku o wzorze 32 metodami znanymi per se, otrzymując związek o wzorze 1, w którym R^2 oznacza atom wodoru, a R^1 , R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie i związek o wzorze 1 zawierający w pozycji 2' grupę hydroksylową poddaje się estryfikacji lub eteryfikacji metodami znanymi per se, otrzymując związek o wzorze 1, w którym R^2 ma wyżej podane znaczenie i, w razie potrzeby, rozdziela się mieszaninę racemiczną związku o wzorze 1 na izomery optyczne metodami znanymi per se i/lub ewentualnie otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza się w farmaceutycznie dopuszczalną sól.

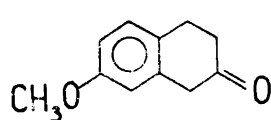




Wzór 17

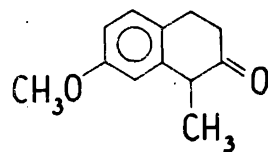


Wzór 18



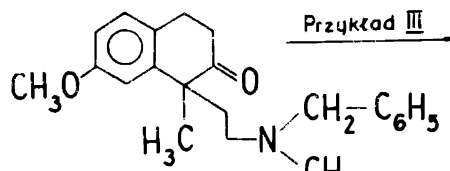
Wzór 19

Przykład I



Wzór 20

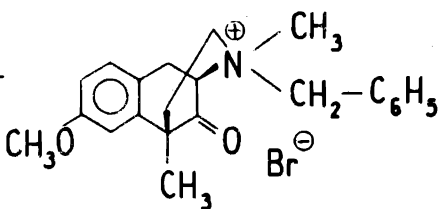
Przykład II



Wzór 21

szczawian

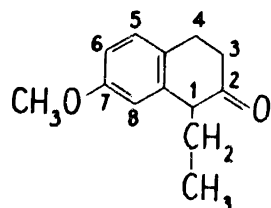
Przykład III



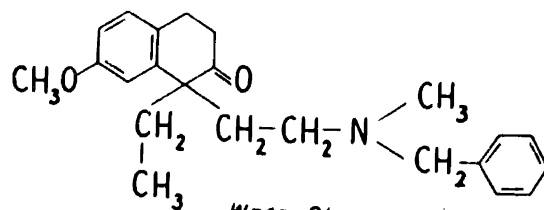
Wzór 22

Przykład IV

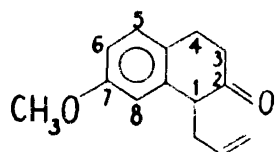
Schemat 1 str.1



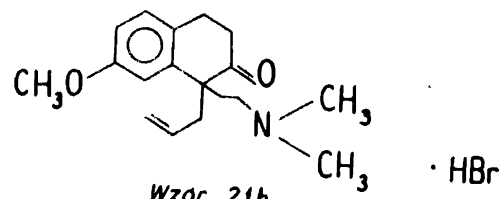
Wzór 20a



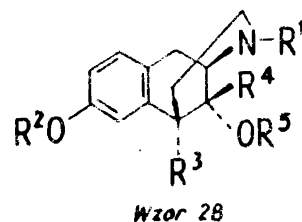
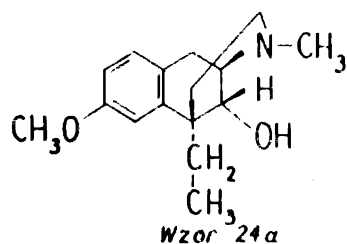
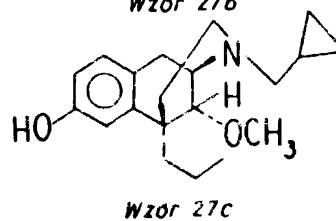
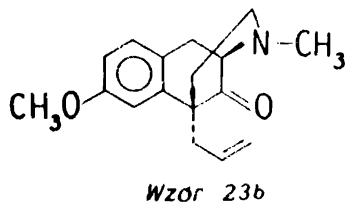
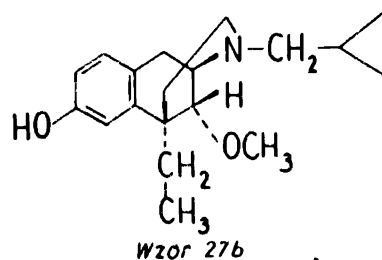
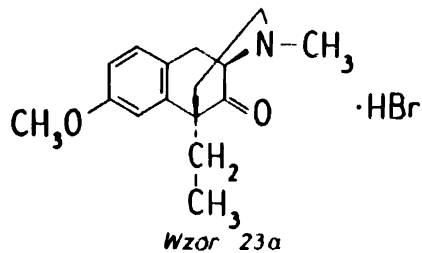
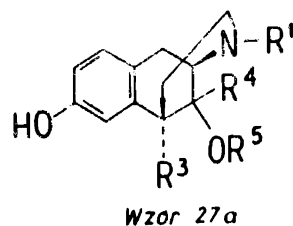
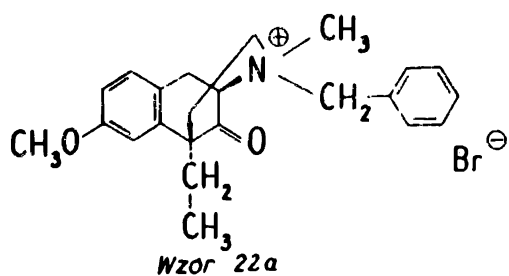
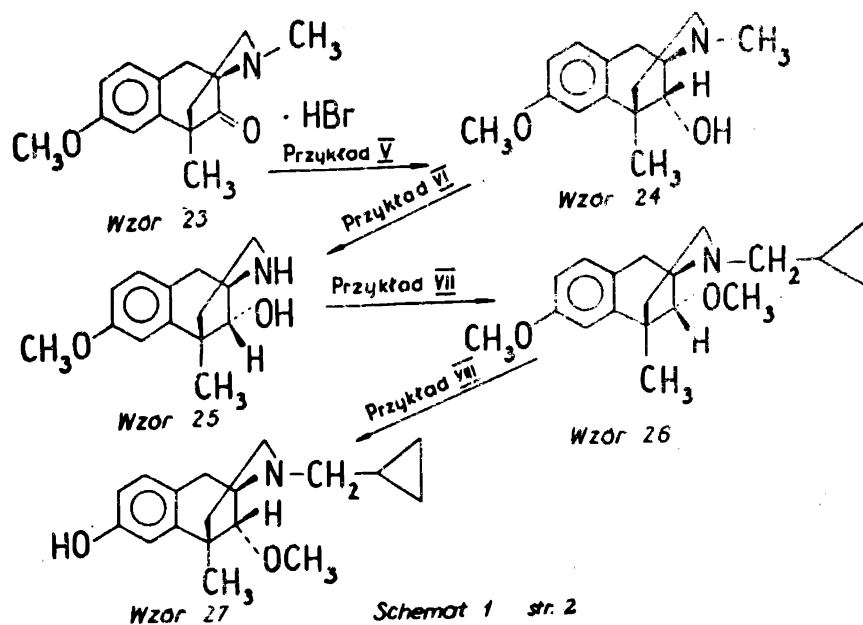
Wzór 21a

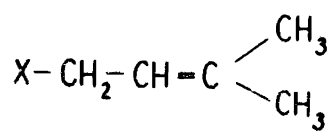


Wzór 20b

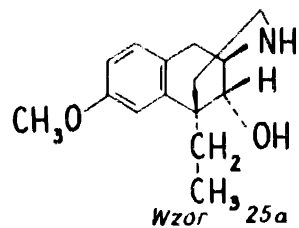
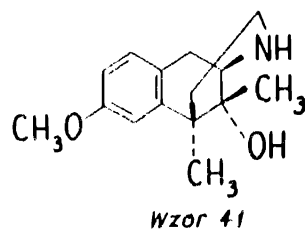
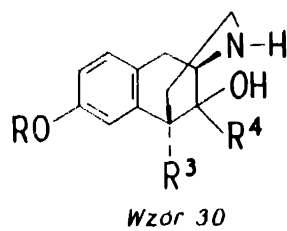
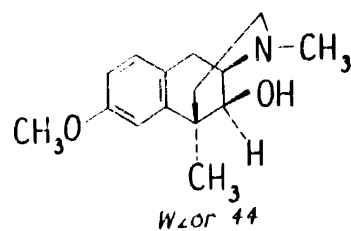
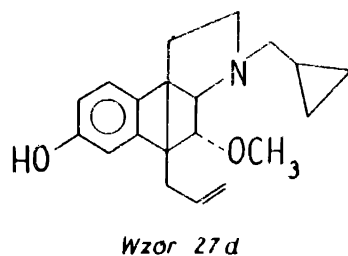
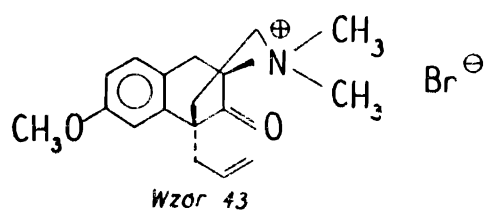
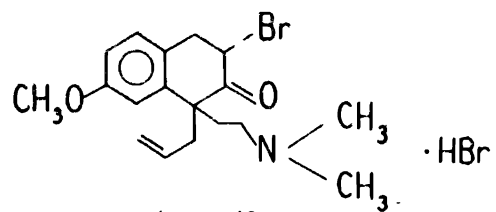


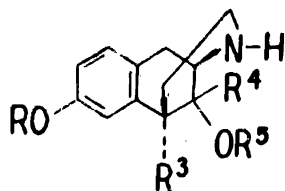
Wzór 21b



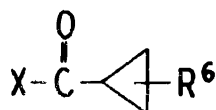


Wzór 40

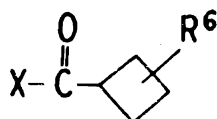




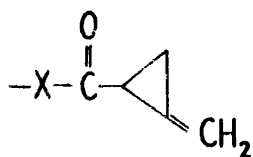
Wzór 31



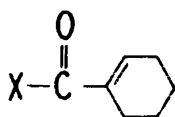
Wzór 33



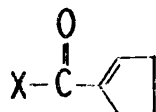
Wzór 34



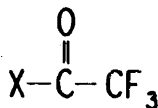
Wzór 35



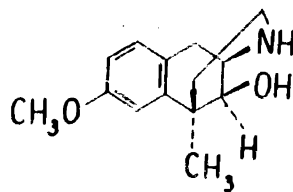
Wzór 36



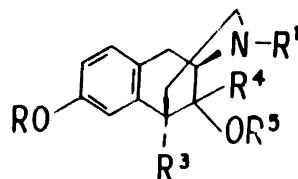
Wzór 37



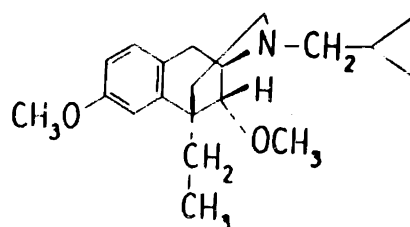
Wzór 38



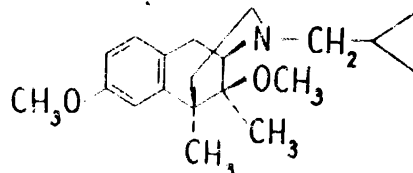
Wzór 45



Wzór 32



Wzór 26a



Wzór 26b