



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 62079

(45) Patentti myönnetty 10 11 1932

Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 405/06

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansöknin 31.41/74

(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 25.10.74

(23) Aikupäivä — Giltighetsdag 25.10.74

(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 28.04.75

(44) Nähtävöispanon ja kuuljulkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 30.07.82

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 27.10.73

Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) P 2354002.5

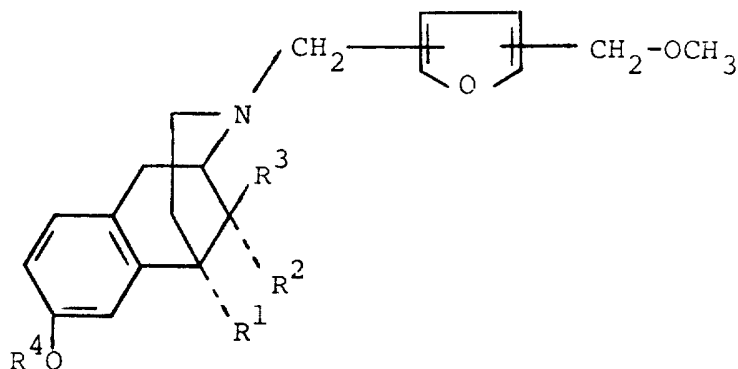
(71) C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

(72) Herbert Merz, Ingelheim/Rhein, Adolf Langbein, Ingelheim/Rhein, Gerhard Walther, Bingen/Rhein, Klaus Stockhaus, Bingen/Rhein, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

(74) Leitzinger Oy

(54) Menetelmä keskushermostoon vaikuttavien N-(metoksimetyylifuryyli-metyyli)-6,7-bentsomorfaanien ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi - Förfarande för framställning av på centralnervsystemet verkande N-(metoximetylfurylmetyl)-6,7-benzomorfaner och deras syraadditionssalter.

Keksinnön kohteena on menetelmä keskushermostoon vaikuttavien optisesti aktiivisten tai raseemisten N-(metoksimetyylifuryylimetyyli)-6,7-bentsomorfaanien ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi, joilla yhdisteillä on yleiskaava I



(I)

jossa R¹ on metyyli-, etyyli- tai n-propyyli-ryhmä ja
R² on vetyatomi, metyyli- tai etyyli-ryhmä

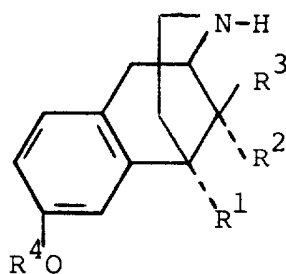
R^3 on vetyatomi tai metyyyliryhmä ja

R^4 on vetyatomi, metyyli- tai asetyyliryhmä.

Keksinnön mukaan valmistetut kaavan I mukaiset yhdisteet esiintyvät stereoisomeerisissä muodoissa. Keksinnöllä voidaan valmistaa sekä rasemaatteja että optisesti aktiivisia antipodeja, edullisimmin kaavan I mukaista (-)-muotoa.

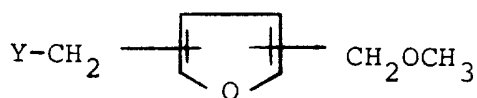
Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista seuraavat menetelmävaihtoehdot:

a) Alkyloidaan yleiskaavan II mukainen norbentsomorfaani



(II)

jossa R^1 - R^4 tarkoittavat samaa kuin edellä, kaavan III mukaisella yhdisteellä



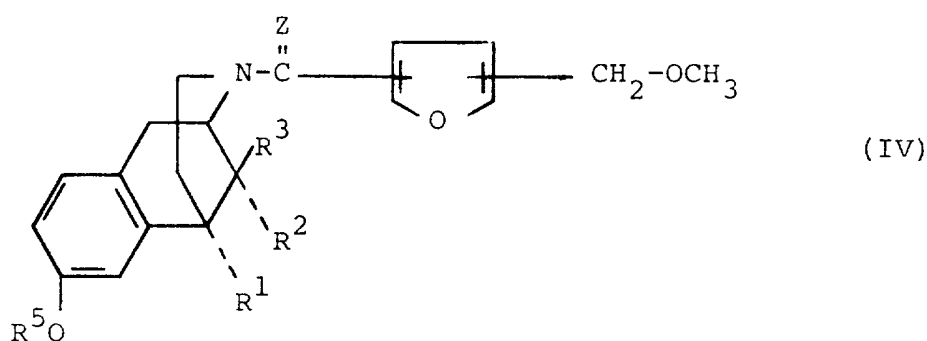
(III)

jossa Y on nukleofiilisesti poistettavissa oleva ryhmä, parhaiten halogeeniatomi, erityisesti kloori, bromi tai jodi, sekä aryyli-sulfonyylioksi-, aralkyylisulfonyylioksi-, alkyylisulfonyylioksi-ryhmä tai trialkyyliammoniumryhmä.

Kaavan III mukaista alkylointiainetta käytetään laskettu määrä tai ylimäärä ja toimitaan tarkoituksenmukaisesti happoa sitovan aineen,

kuten esimerkiksi trietyyliamiinin, disykloheksyylietyyliamiinin, natrium- tai kaliumkarbonaatin, kalsiumoksidin tai parhaiten natriumvetykarbonaatin läsnäollessa. Reaktio on edullista suorittaa inertissä liuottimessa, esimerkiksi kloroformissa, metyleenikloridissa, bentseenissä, asetonissa, dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa tai dimetyyliformamidissa. Voidaan toimia myös liuotinseoksissa. Parhaita ovat tetrahydrofuraanin ja dimetyyliformamidin seokset. Reaktiolämpötila voidaan muuttaa laajoissa rajoissa. Parhaita ovat lämpötilat, jotka ovat 0°C:n ja käytetyn liuottimen tai liuotinaineseoksen kiehumispisteen välillä.

b) Pelkistetään kaavan IV mukainen karboniamidi tai tioamidi



jossa R¹-R³ tarkoittavat samaa kuin edellä, R⁵ on vetyatomi, metyyli-ryhmä tai asyyli-ryhmä, ja Z on happi- tai rikkiatomi.

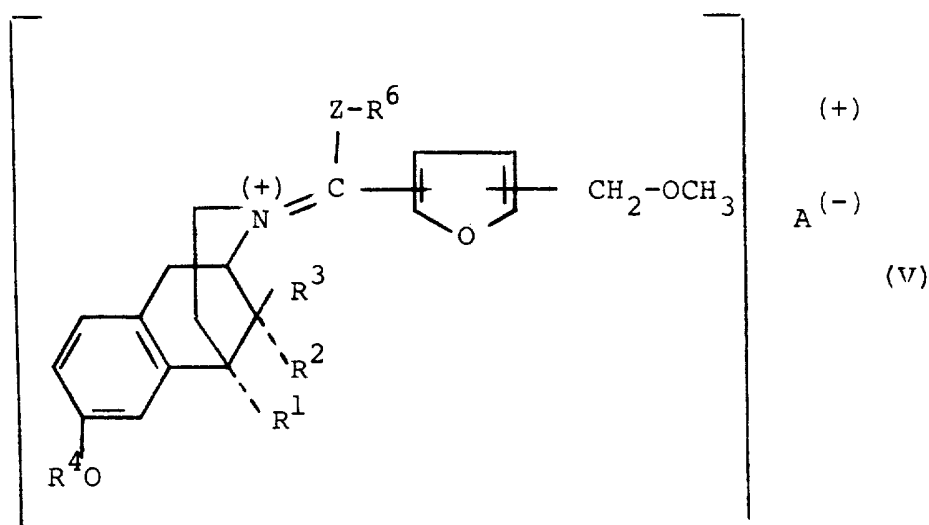
Karboniamidin (kaavan IV mukaiset yhdisteet, joissa Z tarkoittaa happiatomia) pelkistäminen voidaan suorittaa eri menetelmillä. Eri-tyisen sopiva on pelkistäminen pelkistysvoimaltaan suurilla kompleksisilla hydrideillä, erityisesti litiumalumiinihydridillä. Hydridiä käytetään laskettu määrä tai ylimäärä, parhaiten kaksinkertaiseen määrään asti lasketusta määrästä. Reaktio tapahtuu tarkoituksenmu-kaaisesti inertissä liuottimessa, parhaiten dietyylieetterissä, di-isopropyylieetterissä ja erityisesti tetrahydrofuraanissa. Reaktio-lämpötilaa voidaan vaihdella laajoissa rajoissa; edullisesti se on 0°C:in ja liuottimen kiehumispisteen välillä.

Pelkistettäessä kaavan IV mukaisia O-asyylijohdannaisia, joissa Z

tarkoittaa happiatomia, kompleksisilla metallihydrideillä, esimerkiksi pelkistettäessä litiumalumiinihydridillä, lohkeaa karbonyyli-ryhmän pelkistymisen kanssa samanaikaisesti myös O-asyyliryhmä reduktiivisesti, jolloin saadaan tässä tapauksessa kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R^4 tarkoittaa vetyatomia.

Tioamidin (kaavan IV mukaiset yhdisteet, joissa Z on rikkiatomi) pelkistäminen tapahtuu helpommin kuin karboniamidin. Se voi tapahtua kompleksisilla hydrideillä tai kehittyvällä vedyllä (esimerkiksi Zn/suolahappo, Zn/etikkahappo tai aluminiumamalgama/vesi); rikki on mahdollista poistaa myös Raney-nikkelillä tai pelkistäminen voidaan suorittaa sähkökemiallisesti. Käytettäessä pelkistimiä, joiden pelkistysvoima on suuri, voidaan O-asyyli-ryhmät lohkaista reduktiivisesti. Tässä tapauksessa tuloksena on kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R^4 on vetyatomi.

c) Pelkistetään kaavan V mukainen yhdiste

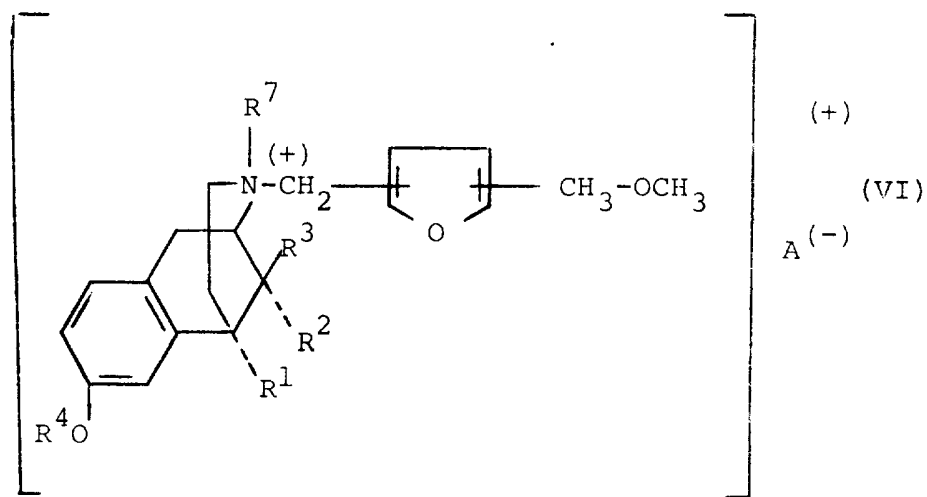


jossa R^1 - R^4 ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, ja R^6 on alkyyliryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, parhaiten metyyli-ryhmä, ja A(-) epäorgaanisen tai orgaanisen hapon anioni.

Pelkistäminen voi tapahtua eri menetelmillä. Esimerkiksi voidaan käyttää kaikkia tiokarboniamidin pelkistykseen annettuja toimenpiteitä; rajoituksena on kuitenkin kaavan V mukaisten yhdisteiden ha-

joavuus ja niiden taipumus sivureaktioihin (esimerkiksi hydrolyysiin, aminolyysiin). On osoittautunut, että on edullista saattaa kaavan V mukaiset yhdisteet reagoimaan edelleen niitä eristämättä. Edullista on käyttää kompleksisia metallihydridejä, joilla on pienehko pelkistysvoima, esimerkiksi natriumboorihydridiä. Edelleen on mahdollista saada pelkistäminen aikaan kehittyvällä vedyllä tai vedyllä hydrauskatalyyttin, esimerkiksi Raney-nikkelin, läsnäollessa. O-asyyli-ryhmät voivat lohjeta pelkistuksen kuluessa reaktio-olosuhteista riippuen.

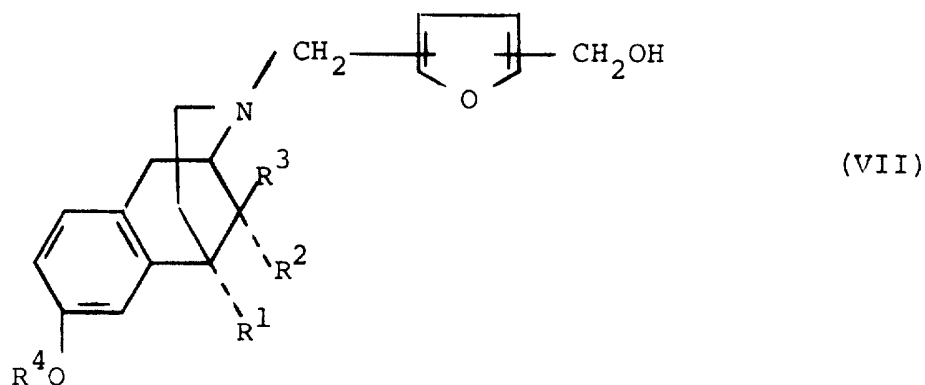
d) Kaavan VI mukainen kvaternäärinen ammoniumyhdiste hajotetaan Hofmann'in mukaan



jossa R^1 - R^4 ja $A(-)$ tarkoittavat samaa kuin edellä, ja R^7 on Hofmann-eliminoinnin avulla poistettavissa oleva ryhmä, esimerkiksi β -fenyylietyyli, naftyylietyyli tai 1,2-difenyylietyyli.

Reaktio tapahtuu antamalla emästen vaikuttaa kvartäärisuoloihin ja se voidaan suorittaa mitä erilaisimpina muunnoksina. Hofmann-eliminoinnin olosuhteissa voivat O-asetyyli-ryhmittymät lohjeta, jolloin saadaan vastaavia yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R^4 on vetyatomi.

e) Kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R^4 on metyyli- tai asetyyli-ryhmä, valmistaminen voi tapahtua metyloimalla kaavan VII mukaiset yhdisteet

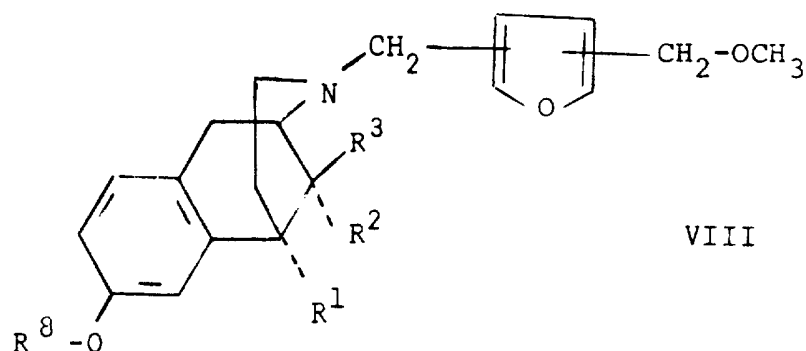


jossa R^1 - R^4 tarkoittavat samaa kuin edellä.

Metylointi voidaan suorittaa eri menetelmillä. Metyloitaineena voidaan käyttää dimetyylisulfaattia, metyylijodidia, diatsometaania tai fenyylitrimetyyliammoniumhalogenidia. Yleiskaavan VII mukaisen alkoholin asemesta käytetään edullisesti vastaavaa alkoholaattia, jota ei kuitenkaan tarvitse eristää vaan joka tarkoituksenmukaisesti metyloidaan muodostumisensa jälkeen. Alkoholaatin valmistamiseksi sopii erityisen hyvin natriumhydridi. Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti sopivassa liuottimessa, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa. Reaktiolämpötila ei ole kriittinen, parhaita ovat lämpötilat välillä 0 - 100°C.

Jos lähdetään kaavan VII mukaisista yhdisteistä, joissa R^4 on vetyatomi (vapaa fenolinen hydroksiryhmä), niin N-substituentissa olevan alkoholisen hydroksiryhmän metyloitumisen lisäksi tapahtuu myös fenolisen hydroksiryhmän metyloitumista.

f) Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^4 tarkoittaa vetyatomia, saadaan lohkaisemalla esteri yleiskaavan VIII mukaisista yhdisteistä



jossa $R^1 - R^3$ tarkoittavat samaa kuin edellä, ja R^8 on epäorgaanisesta tai orgaanisesta haposta johdettu asyyli-ryhmä. Käytännön kannalta merkityksellisiä ovat ennen kaikkea alemmat alifaattiset tai yksinkertaiset aromaattiset ja heterosykliset asyyli-ryhmät, erityisesti asetyyli, propionyyli, bentsoyyli, 2-metoksimetyyli-3-furoyyli ja 3-metoksimetyyli-2-furoyyli.

Lohkaiseminen voidaan suorittaa eri menetelmin. Yksinkertaisinta on suorittaa hapan tai alkalinen hydrolyysi, parhaiten vesipitoisessa, alkoholipitoisessa tai vesi-alkoholipitoisessa liuoksessa. Reaktiolämpötilaa voidaan muuttaa laajoissa rajoissa, yksinkertaisimmin toimitaan lämpötilassa $20 - 100^\circ\text{C}$.

O-asyyli-ryhmittymät voidaan lohkaista myös reduktiivisesti. Käyttökelpoisista menetelmistä sopii erityisesti pelkistäminen kompleksilla hydrideillä, esimerkiksi litiumalumiinihydridillä. Tällöin toimitaan analogisesti karboksyylihapoamidin pelkistämisen kanssa. Edullisesti pelkistetään samanaikaisesti amidi- ja fenoliesteriryhmittymä.

g) Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^4 on asetyyli-ryhmä, voidaan valmistaa asetyyloimalla kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^4 tarkoittaa vetyatomia.

Asetylointi tapahtuu saattamalla reagoimaan aktivoitujen etikkahappojohdannaisien, esimerkiksi asetyylihalogenidien, parhaiten asetyyli-kloridin, tai asetanihydridin kanssa. Voidaan toimia inertissä liuottimessa tai voidaan käyttää myös (erityisesti käytettäessä etikkahappoanhydridiä) ylimääräistä reagenssia liuottimena. Pyridiini on sopiva liuotin tai lisä muihin liuottimiin. Reaktiolämpötiloiksi sopii alue $20 - 150^\circ\text{C}$, parhaiten $50 - 90^\circ\text{C}$.

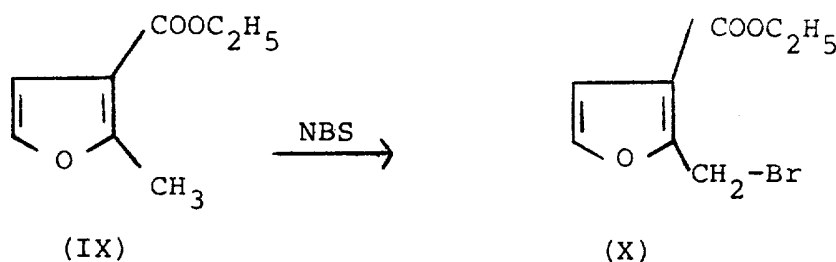
h) Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R^4 tarkoittaa metyyliiryhmää saadaan metyloimalla kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^4 tarkoittaa vetyatomia.

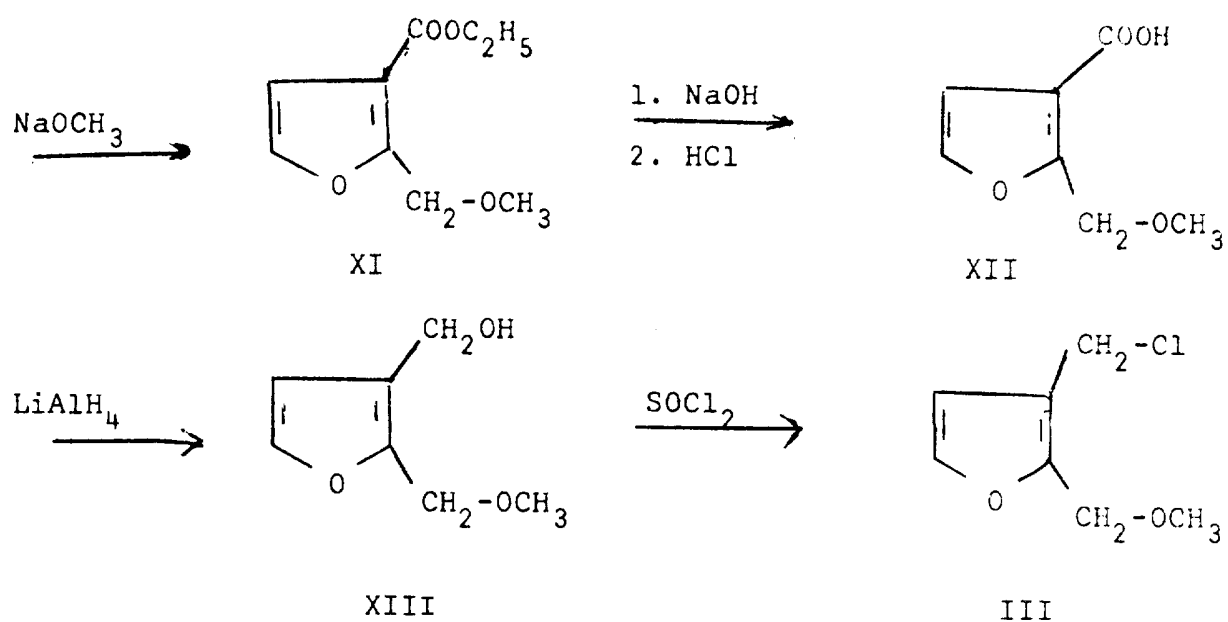
Metylointi voidaan suorittaa eri menetelmin, jolloin metylointiaine ja reaktio-olosuhteet valitaan edullisesti siten, että ei tapahdu mitään kvaternisoitumista tyypessä. Reaktio diatsometaanin tai fenyyli-trimetyyliammoniumhydroksidin kanssa on erityisen sopiva. Näiden lisäksi voidaan käyttää myös dimetyylisulfaattia tai metyylijodidia. Toimitaan sopivassa inertissä liuottimessa, diatsometaanina käytettäessä parhaiten tetrahydrofuraani/dietyylieetterissä ja huoneen lämpötilassa, fenyyli-trimetyyliammoniumhydroksidia käytettäessä parhaiten dimetyyliformamidissa korotetussa lämpötilassa.

Saadut reaktiotuotteet eristetään reaktiopanoksia käsittelemällä tunnetuilla menetelmillä. Raakatuotteet voidaan puhdistaa esimerkiksi pylväskromatograafisesti. Useimmissa tapauksissa on mahdollista kiteyttää reaktiotuote suoraan ja puhdistaa uudelleenkiteyttämällä.

Alkylointiin tarvittavat yleiskaavan III mukaiset alkylointiaineet ovat uusia. Ne voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavia teitä:

Lähtemällä kaavan IX mukaisesta 2-metyyli-3-etoksikarbonyylifuraanista (Organic Synthesis, Collective Volume IV, 649), saadaan kaavan III mukaista 2-metoksimetyyli-3-kloorimetyylifuraania monivaiheisessa synteesissä seuraavan reaktiokaavan mukaisesti.

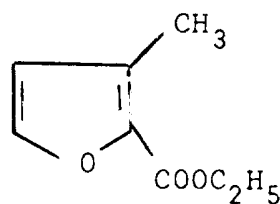




Yhdiste	Saanto	Sp.	kp.
X	80 %		94-96°/0,3 mmHg
XI	85 %		106-109°/14 mmHg
XII	90 %	80-83°	
XIII	75 %		122-124°/14 mmHg
III	59 %		96-103°/14 mmHg

NBS: N-bromisukkiini-imidi

Kaavan XIV mukaisesta 2-etoksykarbonyyli-3-metyylifuraanista



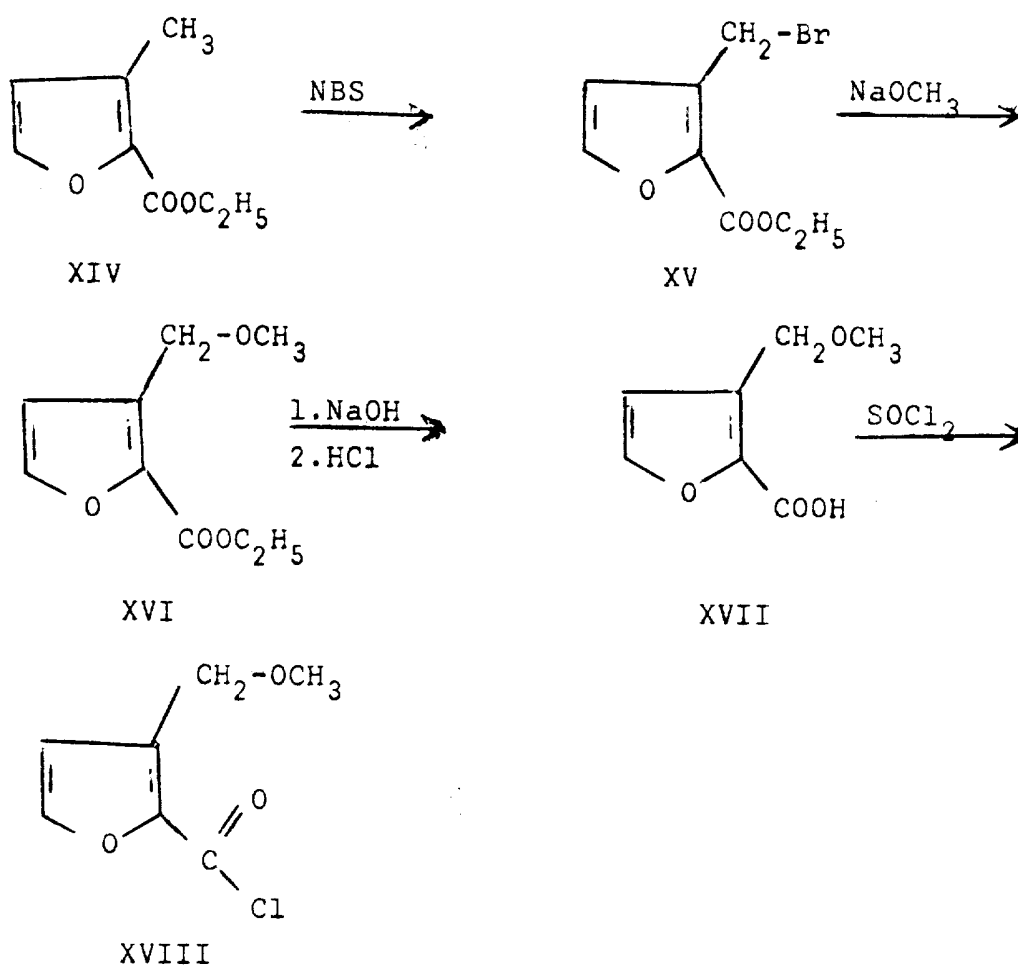
XIV

lähden, jonka valmistus on kuvattu julkaisussa J. Amer. Chem. Soc. 82, 1433 (1950), voidaan valmistaa vastaava 2-kloorimetyyli-3-metoksimetyylifuraani.

Vastaavissa kloorimetyyliyhdisteissä voi tapahtua Finkelstein-reaktion mukainen muuntuminen vastaaviksi bromimetyyliyhdisteiksi. Saatamalla halogeenimetyyliyhdisteet reagoimaan sulfonihappojen suolojen

kanssa voidaan valmistaa vastaavia sulfonihappoestereitä. Vastaavia kvaternäärisiä ammoniumsuoloja voidaan edelleen saada saattamalla halogeenimetyyliyhdisteet reagoimaan tertiääristen amiinien kanssa.

Yleiskaavan IV mukaisia karbonamideja saadaan saattamalla kaavan III mukaiset noryhdisteet reagoimaan metoksimetyyli-furaanikarboksyylhappokloridien kanssa. Aikaisemmin tuntematon 3-metoksimetyyli-2-furaanikarboksyylhappokloridi voidaan valmistaa kaavan XIV mukaisesta 2-etoksikarbonyyli-3-metyylifuraanista seuraavan kaavion mukaisesti:



Yhdiste	Saanto	sp.	kp.
XV	65 %		70-77°/0,3 mmHg
XVI	88 %		117-120°/16 mmHg
XVII	86 %	147-148	
XVIII	89 %		111-112°/16 mmHg

NBS = N-bromisukkiini-imidi

Saman synteesitien kautta voidaan saada isomeerinen 2-metoksi-metyyli-3-furaanikarboksyylhappokloridi saattamalla kaavan XII mukainen 2-

Yleiskaavan I mukaiset keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetut yhdisteet ovat emäksiä ja ne voidaan muuntaa tavalliseen tapaan fysiologisesti sopiviksi happoadditiosuoloikseen. Suolan muodostukseen sopivia happoja ovat esimerkiksi mineraalihapot, kuten suolahappo, bromivetyhappo, jodivetyhappo, fluorivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, typpihappo, tai orgaaniset hapot, kuten etikkahappo, propionihappo, voi-happo, valeriaanahappo, pivaliinihappo, kapronihappo, ok-saali-happo, malonihappo, meripihkahappo, maleiinihappo, fumaarihappo, maitohappo, palorypälehappo, viinihappo, sitruunahappo, omenahappo, bentsoehappo, p-hydroksibentsoehappo, salisyylihappo, p-aminobentsoehappo, ftaali-happo, kanelihappo, askorbiinihappo, 8-klooriteofylliini, metaanisulfonihappo, etaanifosfonihappo ja vastaavat.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden happoadditiosuoloilla on terapeuttisesti hyödyllinen vaikutus keskushermostojärjestelmään. Yhdisteillä on vahva analgeettinen vaikutus, joka on todettu farmakologisissa kokeissa, joista esimerkkinä Haffner-koe, "Hot-plate"-koe, Writhing-koe hiirillä. Yhdisteiden tehokkuus on yhtä hyvä kuin morfiinin tai jopa parempi, mutta ne eroavat morfiinista kuitenkin siinä, että niillä ei ole tyypillistä morfiinin vaikutuskuvaa (Straubin morfiinihäntä-ilmiö, kehäjuoksu hiirillä). Näiden morfiinin sivuvaikutusten puuttumisesta voidaan päätellä, että niiltä puuttuvat myös muut morfiinin epäsuotuisat ominaisuudet, esimerkiksi ihmisillä himoa aiheuttava vaikutus. Straubin häntä-ilmiötä hiirillä ja himoa aiheuttavaa vaikutusta on kuvattu kirjallisuudessa, esimerkiksi I. Schemano ja H. Wendel: A Rapid Screening Test for Potential Addiction Liability of New Analgesic Agents; Toxicol. Appl. Pharmacol. 6, 334-339 (1964).

Farmakologiset vertailukokeet

Keksinnön mukaan valmistetut yhdisteet sekä tekniikan tason yhdisteet on verrattu niiden analgeettisen vaikutuksen suhteen. Vertailukokeissa on käytetty kahta standardimenetelmää, nimittäin "Hot-plate"-koe (J. Pharmacol. exp. Therap. 80, 300 (1944) ja Writhing-koe (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 118,763 (1965)).

Koe-eläiminä käytettiin 16 - 20 g painavia hiiriä, jolloin jokaista annosta kokeiltiin kymmeneen hiireen. Koeyhdiste annettiin ihonalaisena ruiskeena ja vesiliuoksen muodossa erisuuruuksina annoksina.

"Hot-plate"-kokeessa selvitettiin keskimääräinen tehoannos, joka pidensi kipurefleksin reaktioaikaa 100 %:lla. "Writhing"-kokeessa selvitettiin se annos, joka vähensi konvulsioita 50 %. Kokeissa saadut arvot on esitetty seuraavassa taulukossa.

Taulukko

Yhdiste	"Hot-plate" ED ₁₀₀ , mg/kg	"Writhing" ED ₅₀ , mg/kg
9 α -metyyli-2'-hydroksi-2-(2-metyyli-furyyli-3-metyyli)-5-etyyli-6,7-bentsomorfaani (US patenttijulkaisu 3 823,150)	4,0	1,0
9 α -metyyli-2'-hydroksi-2-(2-metoksime-tyyli-furyyli-3-metyyli)-5-etyyli-6,7-bentsomorfaani	1,4	0,47
9 α -etyyli-2'-hydroksi-2-(3-metyyli-furfuryyli-5-metyyli-6,7-bentsomorfaani (US patenttijulkaisu 3 823 150)	9,2	0,5
9 α -etyyli-2'-hydroksi-2-(3-metoksime-tyyli-furfuryyli)-5-metyyli-6,7-bentsomorfaani	1,4	0,16

Edellä esitetyistä koetuloksista voidaan sanoa, että keksinnön mukaan valmiste-
tuilla yhdisteillä on analgeettinen vaikutus, joka on huomattavasti tehokkaampi
kuin tekniikan tason mukaisilla yhdisteillä.

Esimerkki 1 menetelmävaihtoehto a)

5,9- α -dimetyyli-2-(2-metoksime-tyyli-furyyli-3-metyyli)-2'-hydroksi-6,7-
bentsomorfaani-metaanisulfonaatti

1,63 g (7,5 millimoolia) 5,9- α -dimetyyli-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaani, 1 g nat-
riumvetykarbonaattia ja 1,31 g (8,25 millimoolia) 3-kloorimetyyli-2-metoksime-tyyli-
furaania keitetään 4 tuntia sekoittaen ja refluksoiden liuoksessa, jossa on
10 ml absoluuttista dimetyyliformamidia ja 15 ml absoluuttista tetrahydrofuraania.
Sen jälkeen haihdutetaan tyhjiössä pyöröhaihduttimessa ja jäännös ravis-

tellaan 35 ml:n kanssa kloroformia ja 35 ml:n kanssa vettä. Kloroformifaasin erottamisen jälkeen vesiliuos uutetaan vielä kaksi kertaa 15 ml:lla kloroformia. Yhdistetyt kloroformiliuokset pestään 30 ml:lla vettä, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan tyhjiössä. Haihdutusjäännös muodostuu reaktiotuotteen raa'asta emäksestä, joka muunnetaan metaanisulfonihapolla vastaavaksi metaanisulfonaatiksi. Tätä varten emäsjäännös liuotetaan noin 10 ml:lla metanolia ja tehdään happameksi 0,72 g:lla (75 millimoolia) metaanisulfonihappoa. Liuokseen lisätään absoluuttista eetteriä, kunnes liuos alkaa juuri ja juuri samentua, jolloin otsikkoyhdiste kiteytyy. Kiteytymisen saattamiseksi loppuun annetaan seistä yön yli jääkaapissa. Sen jälkeen erotetaan imulla ja pestään ensiksi noin 5 ml:lla metanoli/eetteriä 1:2 ja sen jälkeen 10 ml:lla eetteriä. Kiteet kuivataan ensiksi ilmassa, sen jälkeen 80°C:ssa. Saanto 2,9 g = 88,5 % teoreettisesta; sulamispiste: 220 - 225°C. Metanoli/eetteristä uudelleenkiteyttämisen jälkeen sulamispiste on 224 - 225°C.

Esimerkki 2 menetelmävaihtoehto a)

5,9 α -dimetyyli-2-(2-metoksimetyyli-furyyli- 3 -metyyli)-2'-metoksi-6,7-bentsomorfaani-hydrokloridi

2,68 g (0,01 moolia) 5,9 α -dimetyyli-2'-metoksi-6,7-bentsomorfaani-hydrokloridia, 1,75 g (0,011 moolia) 3-kloorimetyyli-2-metoksi-metyyli-furaania ja 2,1 g natriumvetykarbonaattia saatetaan reagoimaan keittämällä 4 tuntia refluksoiden ja sekoittaen liuoksessa, jossa on 15 ml dimetyyliformamidia ja 25 ml tetrahydrofuraania. Reaktioseos jatkokäsitellään esimerkin mukaisesti ja reaktiotuote kiteytetään hydrokloridina. Tätä varten kloroformi-uutteen haihdutusjäännös liuotetaan pieneen määrään absoluuttista etanolia (noin 10 - 15 ml), tehdään happameksi 4 ml:lla 2,5 n etanolipitoista suolahappoa ja lisätään absoluuttista eetteriä, kunnes liuos alkaa juuri ja juuri samentua. Heti alkava hydrokloridin kiteytyminen saatetaan loppuun seisottamalla yön yli jääkaapissa. Sen jälkeen erotetaan imulla, pestään ensin etanoli/eetterillä 1:2 ja lopuksi eetterillä. Kuivataan ilmassa ja sen jälkeen kuivauskaapissa 80°C:ssa, jolloin saadaan otsikkoyhdistettä 2,5 g = 66 % teoreettisesta saannolla, sulamispiste 140 - 142°C. Etanoli/eetteristä uudelleenkiteyttämisen jälkeen sulamispiste nousee 142 - 144°C:een.

Esimerkki 3 menetelmävaihtoehto a)

5,9- α -dietyyli-2'-hydroksi-2-(2-metoksimetyyli-furyyli- 3 -metyyli)-6,7-bentsomorfaani-metaanisulfonaatti

Lähteämällä 1,83 g:sta (7,5 millimoolia) 5,9 α -dietyyli-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaania saadaan esimerkin 1 mukaisesti saattamalla mainittu yhdiste reagoimaan 1,32 g kanssa 2-metoksimetyyli-3-kloorimetyyli-furaania otsikkoyhdistettä 2,8 g saannolla = 80 % teoreettisesta; sulamispiste 172 - 174°C, 90-prosenttisesta metanoli/eetteristä uudelleenkiteyttämisen jälkeen 173 - 175°C.

Esimerkki 4 menetelmävaihtoehto a)

2'-hydroksi-2-(2-metoksimetyyli-furyyli- 3 -metyyli)-5-metyyli-6,7-bentsomorfaani-metaanisulfonaatti

Saattamalla esimerkin 1 mukaisesti 1,52 g 2'-hydroksi-5-metyyli-6,7-bentsomorfaania ja 1,32 g 2-metoksimetyyli-3-kloorimetyyli-furaania reagoimaan esimerkin 1 mukaisesti saadaan otsikkoyhdistettä 1,8 g saannolla = 57 % teoreettisesta; sulamispiste 160 - 163°C, ei muutu etanoli/eetteristä uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

Esimerkki 5 menetelmävaihtoehto a)

2'-hydroksi-2-(2-metoksimetyyli-furyyli- 3 -metyyli)-5-n-propyyli-6,7-bentsomorfaani-metaanisulfonaatti

1,73 g (7,5 millimoolia) 2'-hydroksi-5-n-propyyli-6,7-bentsomorfaania ja 1,32 g 2-metoksimetyyli-3-kloorimetyyli-furaania saatetaan reagoimaan esimerkin 1 mukaisesti, jolloin saadaan otsikkoyhdistettä 2,8 g = 82,5 % saannolla teoreettisesta; sulamispiste 187 - 190°C. Etanoli/eetteristä uudelleenkiteyttämisen jälkeen sulamispiste on 189-191°C.

Esimerkki 6 menetelmävaihtoehto b)

5,9 α -dimetyyli-2-(3-metoksimetyyli-furfuryyli)-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaani

a) 5,9 α -dimetyyli-2-(3-metoksimetyyli-2-furoyyli)-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaani

2,17 g (0,01 moolia) 5,9 α -dimetyyli-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaania liuotetaan lämmittämällä 70 ml:aan metanolia. Liuoksen jäähtymisen jälkeen lisätään siihen voimakkaasti sekoittaen 2,5 g kaliumkarbonaattia 4 ml:ssa vettä. Näin saatuun lähtöyhdisteen ja karbonaatin suspensioon lisätään voimakkaasti sekoittaen 20 - 25°C:ssa noin 30 minuutin kuluessa 1,92 g (0,011 moolia) 3-metoksimetyyli-2-furoyylikloridia 5 osassa. Sen jälkeen sekoitetaan edelleen yksi tunti ja metanoli poistetaan haihduttamalla tyhjiössä. Haihdutusjäännös uutetaan 50 ml:lla kloroformia ja 50 ml:lla vettä. Vesifaasi erotetaan ja uutetaan vielä kaksi kertaa 25 ml:lla kloroformia. Yhdistetyt kloroformiliuokset pestään peräkkäin 20 ml:lla 2 n suolahappoa ja kaksi kertaa 20 ml:lla vettä. Kloroformiliuos kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjiössä. Saatu jäännös muodostuu 5,9 α -dimetyyli-2-(3-metoksimetyyli-2-furoyyli)-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaanista, joka käytetään eristämättä kiteisessä muodossa seuraavassa pelkistyksessä.

b) 5,9 α -dimetyyli-2-(3-metoksimetyyli-furfuryyli)-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaani.

Edeltävän reaktiovaiheen haihdutusjäännös liuotetaan 40 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania ja liuos tiputetaan tunnin kuluessa jäähauteella jäähdytettyyn ja voimakkaasti sekoitettuun suspensioon, joka sisältää 0,76 g (0,02 moolia) litiumalumiinihydridiä 20 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania. Edelleen sekoittaen annetaan reaktioseoksen lämmetä huoneen lämpötilaan ja keitetään lopuksi vielä kaksi tuntia refluksoiden. Sen jälkeen jäähdytetään jäähauteella ja lisätään sekoittaen ja tipottaen 1,5 ml vettä ja sen jälkeen 75 ml kyllästettyä ammoniumtartraattiliuosta. Ravistellaan voimakkaasti erotussuppilossa ja annetaan faasien erottua. Ylempi tetrahydrofuraanikerros erotetaan ja haihdutetaan tyhjiössä. Vesikerros uutetaan kolme kertaa 25 ml:lla kloroformia. Yhdistetyillä kloroformiuutteilla liuotetaan tetrahydrofuraanifaasin haihdutusjäännös ja pestään liuos kaksi kertaa 25 ml:lla vettä. Sen jälkeen kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjiössä. Jäännös kiteytetään 20 ml:sta etanolia. Kiteet annetaan seistä yön yli jääkaapissa, erotetaan imulla, pestään pienellä määrällä kylmää etanolia ja kuivataan ilmassa ja sen jälkeen 80°C:ssa. Saanto 2,4 g = 70,5 % teoreettisesta; sulamispiste 160°C, 70-prosenttisesta metanolista uudelleen kiteyttämisen jälkeen 161°C.

Esimerkki 7 menetelmävaihtoehto b)

(-)-5,9 α -dimetyyli-2-(3-metoksimetyyli-~~furfuryyli~~)-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaani-hydrokloridi

a) (-)-5,9- α -dimetyyli-2-(3-metoksimetyyli-2-furoyyli)-2'-(3-metoksimetyyli-2-furoyylioksi)-6,7-bentsomorfaani

Suspensioon, joka sisältää 2,17 g (0,01 moolia (-)-5,9 α -dimetyyli-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaania, 22 ml absoluuttista metyleenikloridia ja 4 ml trietyyliamiinia, tiputetaan sekoittaen tunnin sisällä liuos, jossa on 3,84 g (0,022 moolia) 3-metoksimetyyli-2-furoyylikloridia. Sen jälkeen keitetään refluksoiden 4 tuntia. Jäähdytetään ja pestään jäiden läsnäollessa peräkkäin kaksi kertaa 20 ml:lla 2 n suolahappoa ja kolme kertaa 20 ml:lla vettä. Natriumsulfaatilla kuivaamisen jälkeen metyleenikloridiliuos haihdutetaan tyhjiössä. Jäännös on (-)-5,9 α -dimetyyli-2-(3-metoksimetyyli)-2-furoyyli)-2'-(3-metoksimetyyli-2-furoyylioksi)-6,7-bentsomorfaania, joka käytetään eristämättä kiteisenä seuraavassa reaktiossa.

b) (-)-5,9 α -dimetyyli-2(3-metoksimetyyli-furfuryyli)-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaani-hydrokloridi

Edeltävän reaktiovaiheen jäännös liuotetaan 40 ml:aan tetrahydrofuraania ja pelkistetään esimerkin 3 b) mukaisesti 1,2 g:lla litium-alumiinihydridiä. Kloroformiuutteen haihdutusjäännöksenä saatu emäs puhdistetaan tarkoituksenmukaisesti kromatograafisesti alumiinioksidilla: Tätä varten viedään raakaemäksen liuos 25 ml:ssa kloroformia kromatograafikolonnin, jossa on 40 g alumiinioksidia (aktiivisuus III, neutraali), ja kolonni eluoidaan kloroformi/metanolilla 95 ml : 5 ml. Eluaatti kerätään 20 ml jakeisiin. Ohutlevykromatograafisen tarkistuksen jälkeen yhdistetään puhdasta yhdistettä sisältävät jakeet ja haihdutetaan tyhjiössä. Puhdistetusta emäkestä muodostuva haihdutusjäännös muunnetaan esimerkin 2 mukaisesti hydrokloridiksi ja kiteytetään sellaisenaan. Saanto 2,5 g = 66 % teoreettisesta; sulamispiste 158°C, ei muutu etanoli/eetteristä kiteyttämisen jälkeen. Yhdisteen ominaiskääntökyky on $[\alpha]_D^{25} = -95^\circ$ (c = 1, metanoli).

D

Esimerkki 8 menetelmävaihtoehto b)

(+)-5,9 α -dimetyyli-2-(3-metoksimetyyli-furfuryyli)-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaani-hydrokloridi

2,17 g (0,01 moolia) (+)-5,9 α -dimetyyli-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaania ja 3,84 g 3-metoksimetyyli-2-furoyylikloridia saatetaan esimerkin mukaisesti ja sen jälkeen reaktiotuote pelkistetään 1,2 g:lla litiumalumiinihydridiä, jolloin otsikkoyhdistettä saadaan 2,1 g = 55,5 % saannolla teoreettisesta; sulamispiste 158°C, ei muutu etanoli/eetteristä kiteyttämisen jälkeen. Yhdisteen ominaiskäätökyky on $[\alpha]_D^{25} = + 95^\circ$ (c = 1, metanoli).

Esimerkki 9 menetelmävaihtoehto b)

5,9 α -dimetyyli-2-(2-metoksimetyyli-furyyli- 3 -metyyli)-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaani-metaanisulfonaatti

6,5 g (0,03 moolia) 5,9 α -dimetyyli-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaania ja 5,75 g 2-metoksimetyyli-3-furoyylikloridia saatetaan reagoimaan esimerkin mukaisesti ja sen jälkeen pelkistetään reaktiotuote 2,3 g:lla litiumalumiinihydridiä, jolloin saadaan otsikkoyhdistettä vastaava emäs. Tämä puhdistetaan tarkoituksenmukaisesti kromatografisesti piihappogeelillä. Tätä varten emäs liuotetaan 75 ml:aan kloroformia ja lisätään liuos kolonniin, jossa on 450 g piihappogeeliä. Juoksuttimena käyteätän kloroformi/metanoli/väkevää ammoniakkaa 90 : 10 : 0,5 ml. Eluoidaan mainitulla juoksuttimella ja kootaan eluaatit 50 ml jakeisiin. Ohutlevykromatograafisen tarkistuksen jälkeen yhdistetään puhdasta yhdistettä sisältävät jakeet ja haihdutetaan tyhjiössä. Jäännös muodostuu puhdistetusta emäksestä, joka muunnetaan esimerkin mukaisesti metaanisulfonaatiksi ja kiteytetään sellaisenaan. Saanto 10,0 g = 83,5 % teoreettisesta, sulamispiste 224-225°C, ei muutu etanoli/eetteristä uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

Esimerkki 10 menetelmävaihtoehto b)

(-)-5,9 α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(2-metoksimetyyli-furyyli- 3 -metyyli)-6,7-bentsomorfaani-hydrokloridi

6,5 g (0,03 moolia) (-)-5,9 α -dimetyyli-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaania ja 5,75 g 2-metoksimetyyli-3-furoyylikloridia saatetaan reagoimaan

esimerkin 6 mukaisesti ja sen jälkeen pelkistetään reaktiotuote 2,3 g:lla litiumalumiinihydridiä otsikkoyhdistettä vastaavaksi emäkseksi. Tämä puhdistetaan esimerkin 6 mukaisesti pylväskromatograafisesti piihappogeelillä ja kiteytetään esimerkin 2 mukaisesti hydrokloridina. Saanto 7,1 g = 63,2 % teoreettisesta, sulamispiste 218-220°C, etanoli/eetteristä uudelleenkiteyttämisen jälkeen 220-221°C. Yhdisteen ominaiskääntökyky on $[\alpha]_D^{25} = -72,2^\circ$ (c = 1, metanoli).

Esimerkki 11 menetelmävaihtoehto b)

(+)-5,9 α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(2-metoksimetyyli-furyyli-3-metyyli)-6,7-bentsomorfaani-hydrokloridi

2,17 g (0,01 moolia) (+)-5,9 α -dimetyyli-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaania ja 1,92 g 2-metoksimetyyli-3-furoylikloridia saatetaan reagoimaan esimerkin 6 mukaisesti ja reaktiotuote pelkistetään sen jälkeen 0,76 g:lla litiumalumiinihydridiä otsikkoyhdistettä vastaavaksi emäkseksi. Se muunnetaan esimerkin 2 mukaisesti hydrokloridiksi ja kiteytetään sellaisenaan. Saanto 2,4 g = 63,8 % teoreettisesta; sulamispiste 220-221°C ei muutu etanoli/eetteristä kiteyttämisen jälkeen. Yhdisteen ominaiskääntökyky on $[\alpha]_D^{25} + 72^\circ$ (c = 1, metanoli).

Esimerkki 12 menetelmävaihtoehto b)

9 α -etyyli-2'-hydroksi-2-(3-metoksimetyyli-furfuryyli)-5-metyyli-6,7-bentsomorfaani-hydrokloridi

2,31 g (0,01 moolia) 9 α -etyyli-2'-hydroksi-5-metyyli-6,7-bentsomorfaania ja 1,92 g 3-metoksimetyyli-2-furoylikloridia saatetaan reagoimaan esimerkin 6 mukaisesti ja reaktiotuote pelkistetään sen jälkeen 0,76 g:lla litiumalumiinihydridiä otsikkoyhdistettä vastaavaksi emäkseksi, joka kiteytetään seoksesta, jossa on 50 ml metanolia ja 25 ml vettä (3,0 g, sulamispiste 171°C). Tämä muunnetaan esimerkin 2 mukaisesti hydrokloridiksi. Saanto 3,2 g = 81,5 % teoreettisesta, sulamispiste 224°C, ei muutu kiteytettäessä uudelleen seoksesta, jossa on 50 ml etanolia, 5 ml vettä ja 300 ml eetteriä.

Esimerkki 13 menetelmävaihtoehto b)

5-etyyli-2'-hydroksi-2-(3-metoksimetyyli-furfuryyli)-9 α -metyyli-6,7-bentsomorfaani

2,31 g (0,01 moolia) 5-etyyli-2'-hydroksi-9 α -metyyli-6,7-bentsomorfaania saatetaan reagoimaan 1,92 g kanssa 3-metoksimetyyli-2-furoyylidikloridia ja sen jälkeen pelkistetään reaktiotuote 0,76 g:lla litiumalumiinihydridiä, jolloin saadaan otsikkoyhdistettä. Se kiteytetään vesipitoisesta metanolista. Saanto 3,2 g = 90 % teoreettisesta; sulamispiste 128-129 $^{\circ}$, ei muutu kiteytettäessä uudelleen seoksesta, jossa on 30 ml metanolia ja 15 ml vettä.

Esimerkki 14 menetelmävaihtoehto b)

2'-hydroksi-2-(3-metoksimetyyli-furfuryyli)-5-metyyli-6,7-bentsomorfaani-hydrokloridi

2,03 g (0,01 moolia) 2'-hydroksi-5-metyyli-6,7-bentsomorfaania ja 1,92 g 3-metoksimetyyli-2-furoyylidikloridia saatetaan reagoimaan esimerkin 6 mukaisesti ja pelkistetään reaktiotuote litiumalumiinihydridillä, jolloin saadaan otsikkoyhdistettä vastaava emäs, joka muunnetaan esimerkin 2 mukaisesti hydrokloridiksi. Saanto 2,0 g = 55 % teoreettisesta; sulamispiste 185-186 $^{\circ}$, kiteytettäessä uudelleen seoksesta, jossa on 20 ml etanolia ja 30 ml eetteriä, 186 - 187 $^{\circ}$ C.

Esimerkki 15 menetelmävaihtoehto b)

5-etyyli-2'-hydroksi-2-(3-metoksimetyyli-furfuryyli)-6,7-bentsomorfaani-hydrokloridi

Yllä mainitun yhdisteen emäs saatiin esimerkin 6 mukaisesti saattamalla 2,17 g (0,01 moolia) 5-etyyli-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaania reagoimaan 1,92 g 3-metoksimetyyli-2-furoyylidikloridin kanssa ja pelkistämällä reaktiotuote 0,76 g litiumialuminiumhydridin kanssa, joka tuote kiteytettiin 50 ml:sta metanolista ja 25 ml:sta vettä (2,1 g; sulamispiste 170 - 171 $^{\circ}$). Tämä yhdiste muutettiin esimerkin 2 mukaisesti vastaavaksi hydrokloridiksi. Saanto 2,3 g = 60,8 % teoreettisesta; 196-198 $^{\circ}$, joka on muuttumaton uudelleenkiteytyksen jälkeen etanoli/eetteristä.

Esimerkki 16 menetelmävaihtoehto b)

2'-hydroksi-2-(3-metoksimetyyli-furfuryyli)-5-n-propyyli-6,7-bentsomorfaani-oksalaatti.

Edellä mainitun yhdisteen emäs saatiin esimerkin 6 mukaisesti saattamalla 2,31 g (0,01 moolia) 2'-hydroksi-5-n-propyyli-6,7-bentsomorfaani reagoimaan 1,92 g 3-metoksimetyyli-2-furoyylikloridin kanssa ja pelkistämällä reaktiotuote 0,76 g litium-aluminiumhydridin kanssa. Tämä emäs puhdistettiin esimerkin 7b) mukaisesti kromatograafisesti aluminiumoksidilla ja tämän jälkeen muutettiin oksalaatiksi. Tämän lisäksi liuotettiin puhdistettu emäs pieneen määrään etanolia ja tehtiin happameksi etanolipitoisella oksaalihappoliuoksella. Lisäämällä liuokseen eetteriä kiteytyi oksalaatti.

Saanto 1,75 g = 39,5 % teoreettisesta;

sulamispiste 212°C,

joka oli muuttumaton uudelleenkiteytyksen jälkeen

30 ml:sta etanolia, 2 ml:sta vettä ja 40 ml:sta eetteriä.

Esimerkki 17 menetelmävaihtoehto b

9 α -etyyli-2'-hydroksi-2-(2-metoksimetyyli-furyyli-3-metyyli)-5-metyyli-6,7-bentsomorfaani-hydokloridi

2,31 g (0,01 moolia) 9 α -etyyli-2'-hydroksi-5-metyyli-6,7-bentsomorfaania ja 1,92 g 2-metoksimetyyli-3-furoyylikloridia saataan reagoimaan esimerkin 6 mukaisesti. Sen jälkeen reaktiotuote pelkistetään 0,76 g:lla litiumalumiinihydridiä, jolloin saadaan otsikkoyhdistettä vastaava emäs, joka puhdistetaan esimerkin 9 mukaisesti kromatograafisesti piihappogeelillä. Puhdistettu emäs kiteytetään eetteri/petrolieetteristä (1,4 g; sulamispiste 151-152°C) se muutetaan esimerkin 2 mukaisesti hydrokloridiksi. Saanto 1,5 g = 39,3 % teoreettisesta; sulamispiste 236 - 238°C, ei muutu kiteytettäessä uudelleen etanoli/eetteristä.

Esimerkki 18 menetelmävaihtoehto b

5-etyyli-2'-hydroksi-2-(2-metoksimetyyli-furyyli-3-metyyli)-9 -
metyyli-6,7-bentsomorfaani-hydrokloridi

2,31 g (0,01 moolia) 5-etyyli-2'-hydroksi-9 -metyyli-6,7-bentso-
morfaania ja 1,92 g 2-metoksimetyyli-3-furoyylikloridia saate-
taan reagoimaan esimerkin 6 mukaisesti sen jälkeen pelkistetään
reaktiotuote 0,76 g:lla litiumalumiinihydridiä, jolloin saadaan
otsikkoyhdistettä vastaava emäs. Tämä puhdistetaan esimerkin 9
mukaisesti kromatograafisesti piihappogeelillä. Puhdistettu
emäs muunnetaan esimerkin 2 mukaisesti hydrokloridiksi. Saanto
1,9 g = 48,5 % teoreettisesta, sulamispiste 104 - 106°C, ei
muutu kiteytettäessä uudelleen etanoli/eetteristä.

Esimerkki 19 menetelmävaihtoehto b

2'-hydroksi-2-(2-metoksimetyyli-furyyli-3-metyyli)-5,9,9-
trimetyyli-6,7-bentsomorfaani-metaanisulfonaatti

1,16 g (5 millimoolia) 2'-hydroksi-5,9,9-trimetyyli-6,7-bentso-
morfaania ja 0,96 g 2-metoksimetyyli-3-furoyylikloridia saatetaan
reagoimaan esimerkin 6 mukaisesti. Sen jälkeen reaktiotuote pel-
kistetään 0,38 g:lla litiumalumiinihydridiä, jolloin saadaan
otsikkoyhdistettä vastaava emäs. Se muunnetaan esimerkin 1
mukaisesti metaanisulfonaatiksi. Saanto 1,5 g = 66,5 % teoreet-
tisesta; sulamispiste 202 - 204°C, ei muutu kiteytettäessä
etanoli/eetteristä.

Esimerkki 20 menetelmävaihtoehto b

5,9 α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(2-metoksimetyyli-furyyli-3-metyyli)-
6,7-bentsomorfaani-metaanisulfonaatti

a) 5,9 α -dimetyyli-2-(2-metoksimetyyli-3-furoyyli)-2'-(2-metoksime-
tyyli-3-furoyylioksi)-6,7-bentsomorfaani

Suspensioon, joka sisältää 3,26 g (0,015 moolia) 5,9 α -dimetyyli-2'-

hydroksi-6,7-bentsomorfaania seoksessa, jossa on 33 ml absoluuttista metyleenikloridia ja 6 ml trietyyliamiinia, tiputetaan yhden tunnin kuluessa samalla sekoittaen liuos, jossa on 5,75 g 2-metoksimetyyli-3-furoylikloridia. Sen jälkeen keitetään 4 tuntia refluksoiden. Jäähdytetään ja pestään jäiden läsnäollessa peräkkäin kaksi kertaa 30 ml:lla 2 n suolahappoa ja kolme kertaa 30 ml:lla vettä. Natriumsulfaattilla kuivaamisen jälkeen metyleenikloridiliuos haihdutetaan tyhjiössä. Jäännös muodostuu 5,9 α -dimetyyli-2-(2-metoksimetyyli-3-furoyyl)-2'-(2-metoksimetyyli-3-furoyyl)-6,7-bentsomorfaanista, joka saatetaan edelleen reagoimaan seuraavassa reaktiovaiheessa.

b) 5,9 α -dimetyyli-2-(2-metoksimetyyli-3-tiofuroyyl)-2'-(2-metoksimetyyli-3-furoyyl)-6,7-bentsomorfaani

Edeltävän reaktiovaiheen haihdutusjäännös (7,7 g) liuotetaan 75 ml:aan absoluuttista pyridiiniä. Liuokseen lisätään 1,95 g fosforipentasulfidia ja keitetään sen jälkeen kolme tuntia sekoittaen ja refluksoiden. Jäähdyttämisen jälkeen hartsi dekantoidaan pois ja liuos haihdutetaan tyhjiössä. Jäännös ravistellaan seoksen kanssa, jossa on 120 ml metyleenikloridia ja 75 ml vettä. Faasit erotetaan erotussuppilossa ja vesikerros uutetaan vielä kerran 75 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetyt metyleenikloridiliuokset pestään peräkkäin 60 ml:lla vettä, 75 ml:lla 1 n suolahappoa ja kolme kertaa 60 ml:lla vettä, aina jäiden läsnäollessa. Kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan tyhjiössä. Jäännös noin 7,5 g.

c) 5,9 α -dimetyyli-2-(2-metoksimetyyli-furyyli-3-metyyli)-6,7-bentsomorfaani-metaanisulfonaatti

2,5 g edeltävän reaktiovaiheen jäännöstä liuotetaan 40 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania ja liuos tiputetaan tioamidin pelkistämiseksi samalla sekoittaen jäällä jäähdytettyyn suspensioon, joka sisältää 0,6 g litiumalumiinihydridiä 10 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania. Käsitellän edelleen esimerkin 6b) mukaisesti ja puhdistetaan raakatuote kromatograafisesti piihappogeelillä (150 g) esimerkin 9 mukaisesti, jolloin saadaan puhdistettu emäs, joka kiteytetään esimerkin 1 mukaisesti metaanisulfonaattina. Saanto 0,7 g = 33 % teoreettisesta laskettuna lisätystä noryhdisteestä kolmessa reaktiovaiheessa. Sulamispiste 212 $^{\circ}$. Metanoli/eetteristä uudelleen kiteyttämisen jälkeen yhdisteen sulamispiste on 224-225 $^{\circ}$.

Esimerkki 21 menetelmävaihtoehto c)

5,9 α -dimetyyli-2-(2-metoksimetyyli-furyyli- 3 -metyyli)-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaani-metaanisulfonaatti

5 g tioamidia (esimerkki 20b)) liuotetaan 25 ml:aan absoluuttista asetonia ja liuokseen lisätään 3,14 ml metyylijodidia, minkä jälkeen keitetään refluksoiden 2 tuntia. Tämän jälkeen haihdutetaan tyhjiössä ja jäännös liuotetaan 10 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania. Liuos tiputetaan sekoittaen liuokseen, joka sisältää 2 g natriumboorihydridiä, 20 ml vettä ja 40 ml etanolia. Lisäyksen jälkeen sekoitetaan edelleen 1 tunti huoneen lämpötilassa. Lisätään 50 ml 2 n suolahappoa (aluksi varovasti tipottain) ja keitetään 15 minuuttia refluksoiden. Sen jälkeen etanoli tislataan pois tyhjiössä ja vesiliuoksesta vapautetaan emäs väkevällä ammoniakilla. Uutetaan kolme kertaa kloroformilla, pestään yhdistetyt kloroformiuutteet vedellä, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan tyhjiössä. Jäännös puhdistetaan kromatograafisesti pihappogeelillä (170 g) esimerkin mukaisesti ja puhdistettu emäs kiteytetään esimerkin mukaisesti metaanisulfonaattina. Saanto 1,1 g; sulamispiste 219°. Metanoli/eetteristä uudelleenkiteyttämisen jälkeen sulamispiste on 224-225°.

Esimerkki 22 menetelmävaihtoehto d)

5,9 α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(2-metoksimetyyli-furyyli- 3 -metyyli)-6,7-bentsomorfaani-metaanisulfonaatti

a) 5,9 α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(β -fenyylietyyli)-6,7-bentsomorfaanin kvaternisointi 2-metoksimetyyli-3-kloorimetyyli-furaanilla

1,6 g (5 millimoolia) 5,9 α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(β -fenyylietyyli)-6,7-bentsomorfaania ja 0,9 g 2-metoksimetyyli-3-kloorimetyyli-furaania keitetään 10 tuntia sekoittaen ja refluksoiden seoksessa, jossa on 30 ml absoluuttista asetonia ja 30 ml absoluuttista nitrometaania. Sen jälkeen haihdutetaan tyhjiössä ja kvartäärisuola saostetaan absoluuttisella eetterillä. Se erotetaan imulla, pestään absoluuttisella eetterillä ja kuivataan tyhjiöeksikkaattorissa. Saanto 1,4 g.

b) 5,9 α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(2-metoksimetyyli-furyyli- 3 -metyyli)-6,7-bentsomorfaani-metaanisulfonaatti

Kvartäärisuolaa (kts. edellinen reaktiovaihe; 1,4 g) ja 50 ml 3 n natriumhydroksidia keitetään sekoittaen ja refluksoiden 2 tuntia. Sen jälkeen jäähdytetään, tehdään happameksi väkevällä suolahapolla ja ammoniakkipitoiseksi väkevällä ammoniakilla. Uutetaan kolme kertaa kloroformilla, pestään yhdistetyt kloroformiuutteet vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjiössä. Jäännös puhdistetaan esimerkin 9 mukaisesti kromatograafisesti piihappogeelillä ja kiteytetään esimerkin 1 mukaisesti metaanisulfonaattina. Otsikko-yhdistettä saadaan 0,6 g, jolloin vaiheista a) ja b) laskettuna kokonaissaanto on 25 %.

Esimerkki 23 menetelmävaihtoehto e)

5,9 α -dimetyyli-2'-metoksi-2-(3-metoksimetyyli-furfuryyli)-6,7-bentsomorfaani-hydrokloridi

a) 2-(3-etoksikarbonyyli-furfuryyli)-5,9 -dimetyyli-2'-metoksi-6,7-bentsomorfaani

2,66 g (0,01 moolia) 5,9 α -dimetyyli-2'-metoksi-6,7-bentsomorfaani-hydrokloridia keitetään neljä tuntia sekoittaen ja refluksoiden tetrahydrofuraani/dimetyyliformamidissa, jossa on 2,6 g (0,011 moolia) 2-bromimetyyli-furaani-3-karboksyylihappoetyyli-esteriä, kun mukana on 2,1 g natriumvetykarbonaattia. Sen jälkeen haihdutetaan tyhjiössä ja jäännös uutetaan 50 ml:lla kloroformia ja 50 ml:lla vettä. Vesifaasi erotetaan erotussuppilossa ja uutetaan vielä kerran 25 ml:lla kloroformia. Molemmat kloroformiliuokset yhdistetään, pestään 40 ml:lla vettä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan sen jälkeen tyhjiössä. Jäännös on 2-(3-etoksikarbonyyli-furfuryyli)-5,9 α -dimetyyli-2'-metoksi-6,7-bentsomorfaania, joka tarvitaan seuraavassa pelkistyksessä.

b) 5,9 α -dimetyyli-2-(3-hydroksimetyyli-furfuryyli)-2'-metoksi-6,7-bentsomorfaani-hydrokloridi

Edellisen reaktiovaiheen haihdutusjäännös pelkistetään esimerkin 6b) mukaisesti käyttämällä 1,2 g litiumalumiinihydridiä. Reaktiotuote eristetään kuvatulla tavalla ja kiteytetään esimerkin 2 mukaisesti hydrokloridina. Saanto 3,3 g = 87,5 % teoreettisesta molemmista reaktiovaiheista laskettuna. Sulamispiste on 191° eikä muutu kiteytettäessä uudelleen etanoli/eetteristä.

c) 5,9 α -dimetyyli-2'-metoksi-2-(3-metoksimetyyli-furfuryyli)-6,7-bentsomorfaani-hydrokloridi

1,0 g (2,6 millimoolia) edellisen reaktiovaiheen kidemassaa ravistellaan seoksen kanssa, joka sisältää 25 ml kloroformia, 25 ml vettä ja 5 ml 2 n ammoniakkia. Kloroformifaasi erotetaan erotussuppilossa, ja vesifaasi uutetaan vielä kerran 25 ml:lla kloroformia. Yhdistetyt kloroformiliuokset pestään 25 ml:lla vettä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännös muodostuu vastaavan emäksen hydrokloridista.

Tämä liuotetaan 15 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania ja liuokseen lisätään 0,24 g 50-prosenttista natriumhydridi-suspensiota öljyssä. Sekoitetaan 10 minuuttia ja lisätään sen jälkeen 2,84 g metyylijodidia. Tämän jälkeen sekoitetaan edelleen 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Haihdutetaan ja jäännös uutetaan 25 ml:lla kloroformia ja 25 ml:lla vettä. Erotetaan erotussuppilossa ja uutetaan vesifaasi vielä kerran 25 ml:lla kloroformia. Yhdistetyt kloroformiliuokset pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjössä. Haihdutusjäännös puhdistetaan esimerkin 9 mukaisesti kromatograafisesti piihappogeelillä (140 g) käyttämällä juoksuttimena kloroformi/metanoli/ammoniakkia 95:5:0,1. Puhdistettu emäs kiteytetään hydrokloridina. Saanto 0,5 g = 48,5 % teoreettisesta; sulamispiste 163°C, ei muutu kiteytettäessä uudelleen etanoli/eetteristä.

Esimerkki 24 menetelmävaihtoehto g

(+)-2'-asetoksi-5,9 α -dimetyyli-2-(3-metoksimetyyli-furfuryyli)-6,7-bentsomorfaani-oksalaatti

0,7 g 5,9 α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(3-metoksimetyyli-furfuryyli)-6,7-bentsomorfaani-hydrokloridia (esimerkki 8) ravistellaan seoksen kanssa, joka sisältää 25 ml vettä, 5 ml 2n ammoniakkia ja 25 ml kloroformia. Kloroformikerros erotetaan erotussuppilossa, ja vesikerros uutetaan vielä kerran 25 ml:lla kloroformia. Yhdistetyt kloroformiuutteet pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja

haihdutetaan tyhjössä. Jäännös muodostuu vastaavan emäksen hydrokloridista.

Asetylointia varten haihdutusjäännöstä ja 5 ml asetanhydridiä kuumennetaan 30 minuuttia kiehuvalle vesihauteelle. Sen jälkeen haihdutetaan tyhjössä ja jäännöstä, 20 ml vettä ja 20 g jäätä, sekoitetaan 3 minuuttia. Lisätään 50 ml eetteriä ja säädetään ammoniakkipitoiseksi jäiden läsnäollessa ravistelemalla 2n ammoniakkin kanssa. Eetterifaasi erotetaan, ja vesifaasi uutetaan vielä kerran eetterillä. Yhdistetyt eetteriliuokset pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännös liuotetaan pieneen määrään absoluuttista etanolia ja liuos tehdään happameksi oksaalihapolla. Lisätään liuokseen absoluuttista eetteriä, kunnes se alkaa juuri ja juuri samentua. Kiteytynyt oksalaatti erotetaan imulla, pestään etanoli/eetterillä 1:1 ja sen jälkeen eetterillä. Kuivataan 80°C:ssa, jolloin saadaan 0,4 g otsikkoyhdistettä. Sulamispiste 86 - 88°C, ei muutu kiteytettäessä uudelleen etanoli/eetteristä.

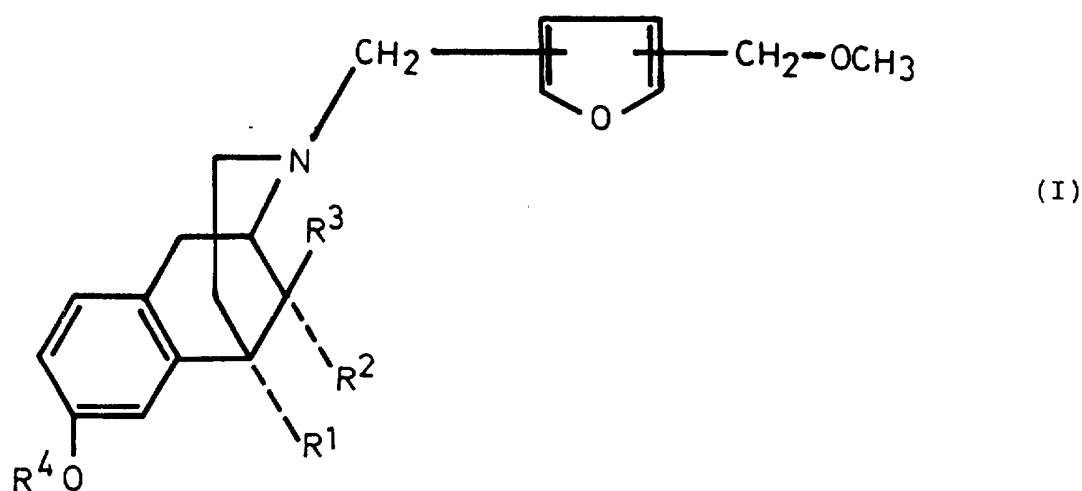
Esimerkki 25 menetelmävaihtoehto h

5,9 α -dimetyyli-2'-metoksi-2-(2-metoksimetyyli-furyyli)-3-metyyli)-6,7-bentsomorfaani-hydrokloridi

3,4 g (0,01 moolia) 5,9 α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(2-metoksimetyyli-furyyli-3-metyyli)-6,7-bentsomorfaania liuotetaan absoluuttiseen tetrahydrofuraaniin. Liuokseen lisätään ylimäärä eetteripitoista diatsometaaniliuosta (80 ml, sisältää 0,015 moolia diatsometaanina). Reaktioseoksen annetaan seistä huoneen lämpötilassa 5 päivää. Sen jälkeen lisätään 5 ml 2 n suolahappoa ylimääräisen diatsometaanin hajottamiseksi ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännös liuotetaan 50 ml:aan kloroformia ja liuokset pestään peräkkäin kaksi kertaa 20 ml:lla 2 n kaliumhydroksidia ja kolme kertaa 20 ml:lla vettä. Sen jälkeen kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännös muunnetaan esimerkin 2 mukaisesti hydrokloridiksi ja tämä kiteytetään kuvatulla tavalla. Saanto 2,7 g = 69 % teoreettisesta, sulamispiste 141 - 143°C, uudelleenkiteyttämisen jälkeen 143 - 144°C.

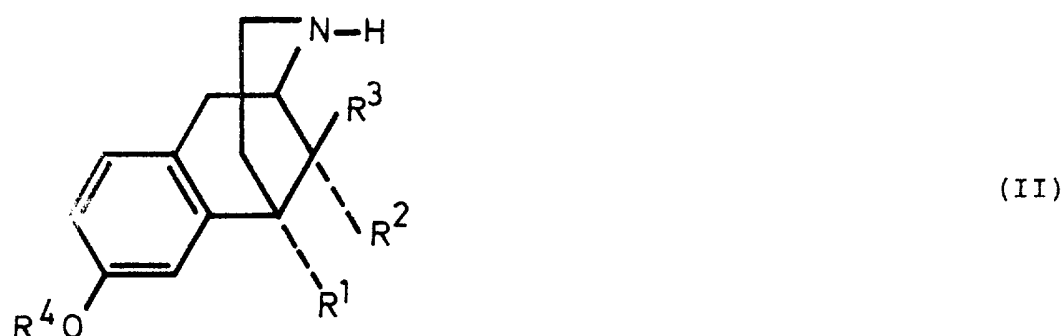
Patenttivaatimus

Menetelmä keskushermostoon vaikuttavien, optisesti aktiivisten tai raseemisten N-(metoksimetyyylifuryylimetyyli)-6,7-bentsomorfaanien ja niiden happoadditiivisuolojen valmistamiseksi, joilla yhdisteillä on yleiskaava I

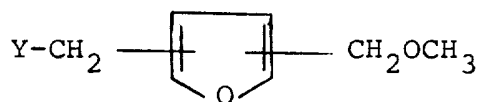


jossa R¹ on metyyli-, etyyli- tai n-propyyli-ryhmä ja R² on vetyatomi tai metyyli- tai etyyli-ryhmä, R³ on vetyatomi tai metyyli-ryhmä ja R⁴ on vetyatomi, metyyli- tai asetyyli-ryhmä, tunnettua siitä, että

a) yleiskaavan II mukainen norbentsomorfaani

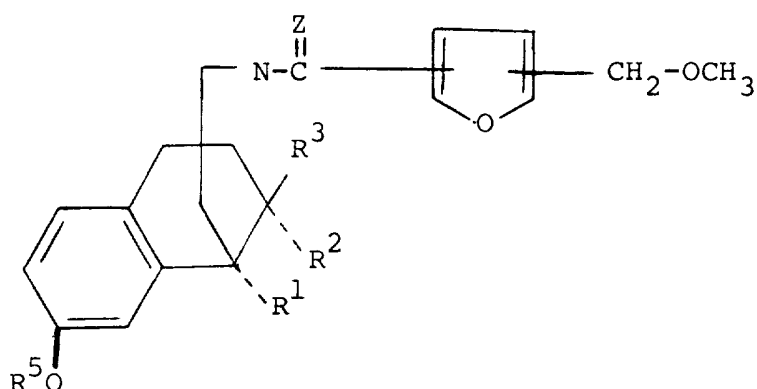


jossa R¹ - R⁴ tarkoittavat samaa kuin edellä, alkyloidaan kaavan III mukaisella yhdisteellä



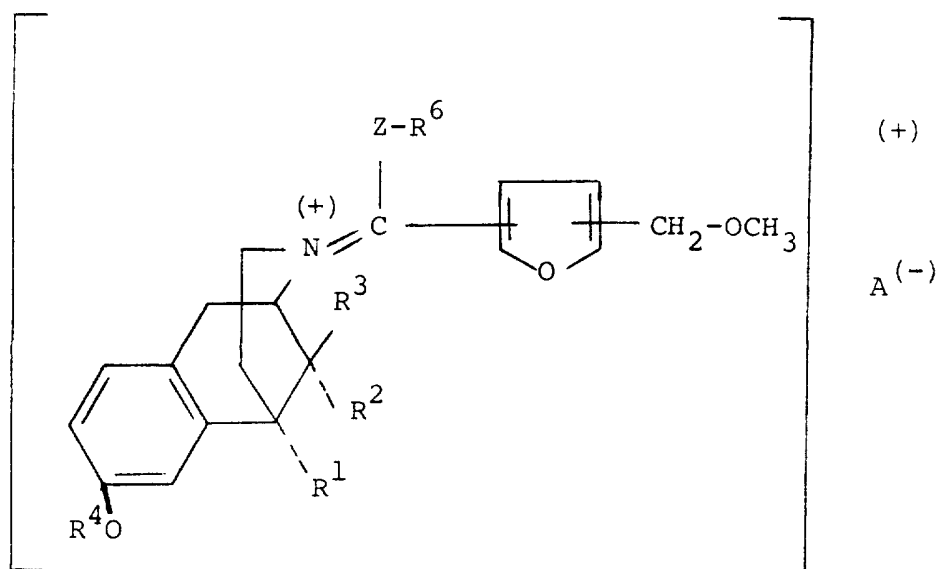
III

jossa Y on nukleofiilisesti poistettavissa oleva ryhmä, erityisesti kloori, bromi tai jodi, sekä aryylisulfonyylioksi-, aralkyylisulfonyylioksi-, alkyylisulfonyylioksi- tai trialkyyliammoniumryhmä; tai
b) pelkistetään kaavan IV mukainen karbonamidi tai tioamidi

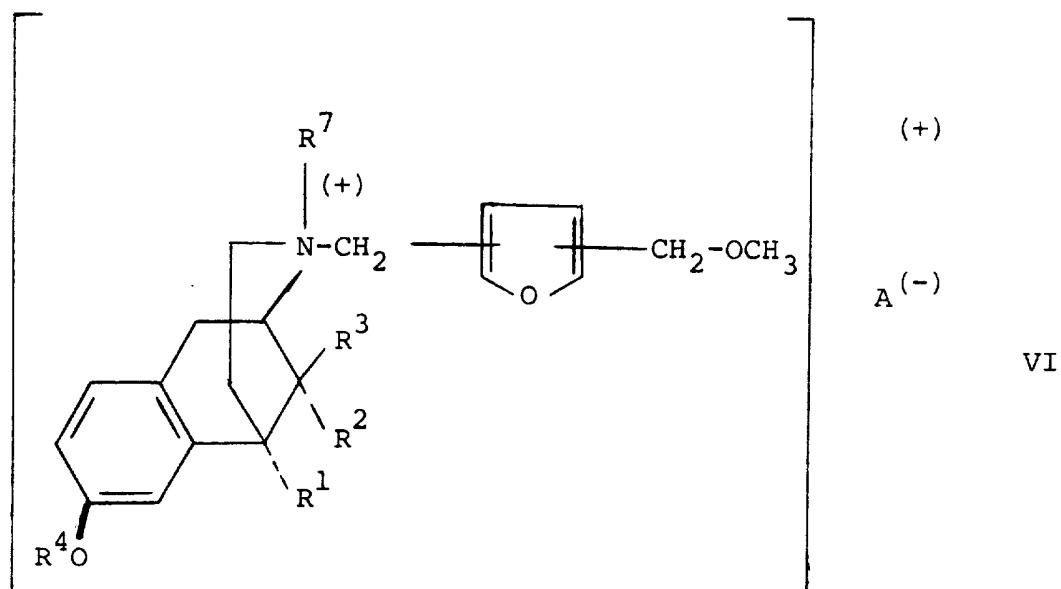


IV

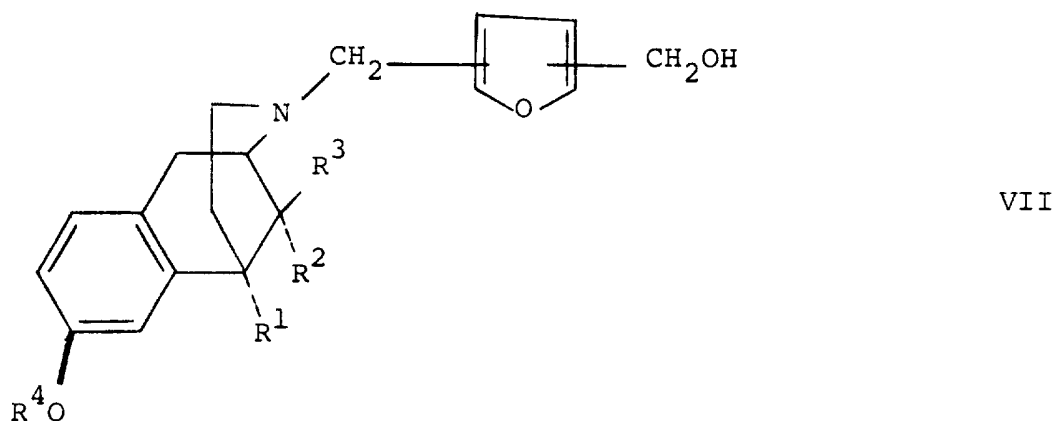
jossa $R^1 - R^3$ tarkoittavat samaa kuin edellä, ja R^5 on vetyatomi, metyyli- tai asyyli-ryhmä, ja Z on happi- tai rikkiatomi; tai
c) pelkistetään kaavan V mukainen yhdiste



jossa $R^1 - R^4$ ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, ja R^6 on alkyyli-ryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, parhaiten metyyliryhmä, ja $A^{(-)}$ on epäorgaanisen tai orgaanisen hapon anioni; tai
d) kaavan VI mukainen kvartäärinen ammoniumyhdiste

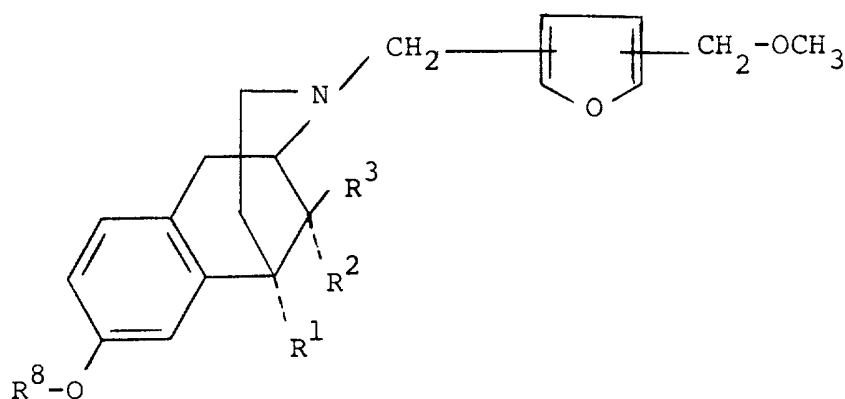


jossa $R^1 - R^4$ ja $A^{(-)}$ tarkoittavat samaa kuin edellä, ja R^7 on Hofmann-eliminoinnin avulla poistettavissa oleva ryhmä, esimerkiksi β -fenyylietyyli, naftyylietyyli tai 1,2-difenyylietyyli, saatetaan reagoimaan vahvojen alkalien kanssa; tai
e) sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^4 tarkoittaa metyyli- tai asetyyli-ryhmää, metyloidaan kaavan VII mukainen yhdiste



jossa $R^1 - R^4$ tarkoittavat samaa kuin edellä; tai

f) selllaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^4 tarkoittaa vetyatomia, lohkaistaan esteri yleiskaavan VIII mukaisesta yhdisteestä



VIII

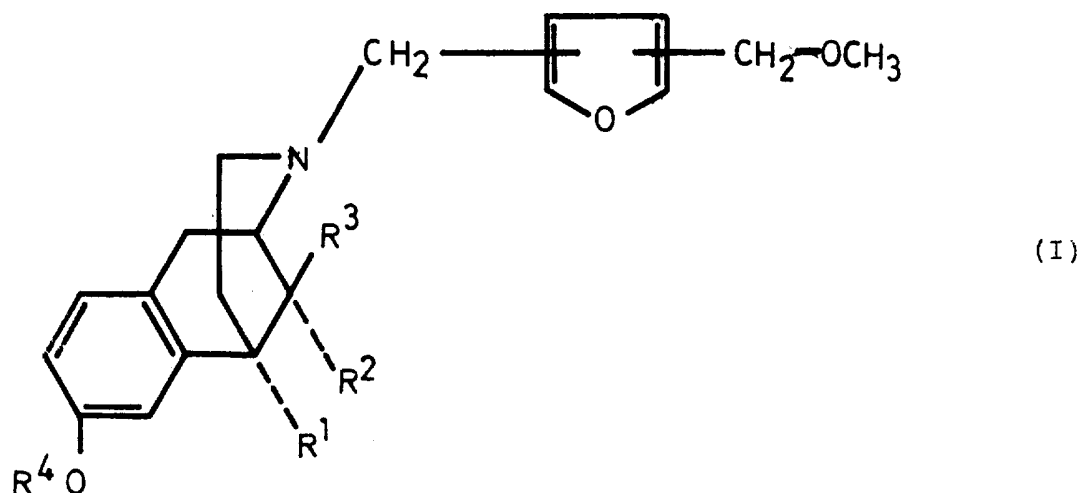
jossa $R^1 - R^3$ tarkoittavat samaa kuin edellä, ja R^8 on epäorgaanisesta tai orgaanisesta haposta johdettu asyylliryhmä; tai

g) selllaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^4 tarkoittaa asetyylliryhmää, asetyyloidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^4 tarkoittaa vetyatomia; tai

h) selllaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^4 tarkoittaa metyylliryhmää, metyyloidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^4 tarkoittaa vetyatomia; ja mahdollisesti yleiskaavan I mukaiset yhdisteet muunnetaan fysiologisesti vaarattomiksi happoadditiosuoloikseen.

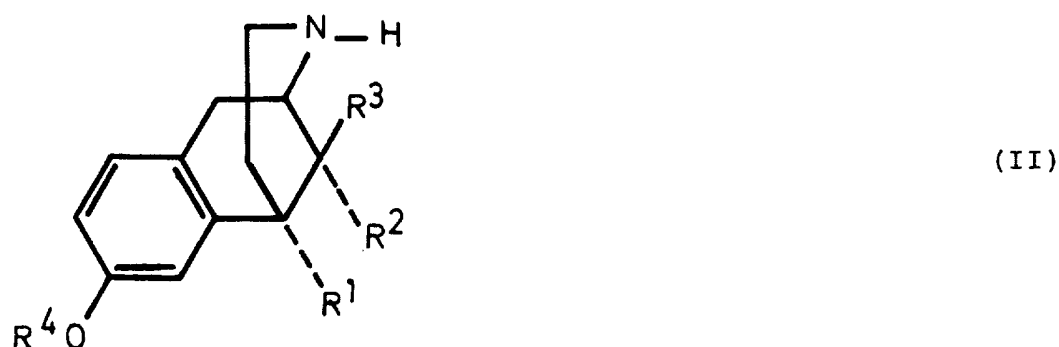
Patentkrav

Förfarande för framställning av på centralnervsystemet verkande, optiskt aktiva eller racemiska, N-(metoximetylfurylmetyl)-6,7-benzomorfaner och deras syraadditionssalter, vilka föreningar har den allmänna formeln I

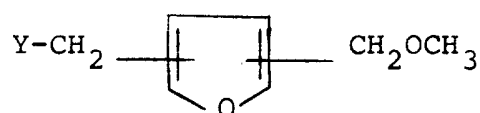


där R^1 är en metyl-, etyl- eller n-propylgrupp och R^2 är en väteatom eller en metyl- eller etylgrupp, R^3 är en väteatom eller en metylgrupp och R^4 är en väteatom, en metyl- eller acetylgrupp, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v , a t t

a) norbenzomorfan enligt den allmänna formeln II

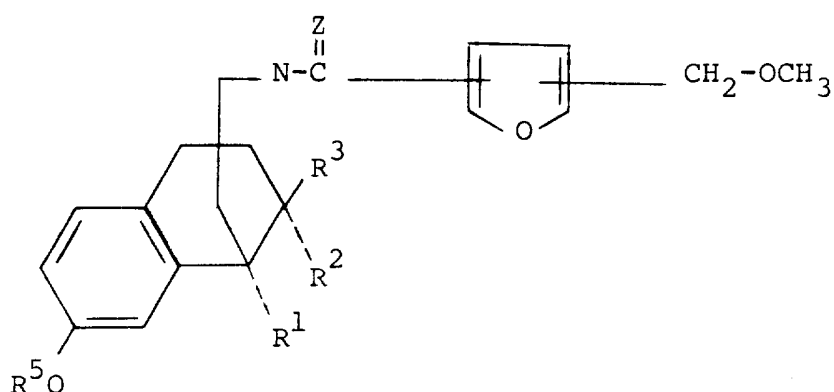


där $R^1 - R^4$ har ovan angiven betydelse, alkyleras med föreningen enligt formeln III



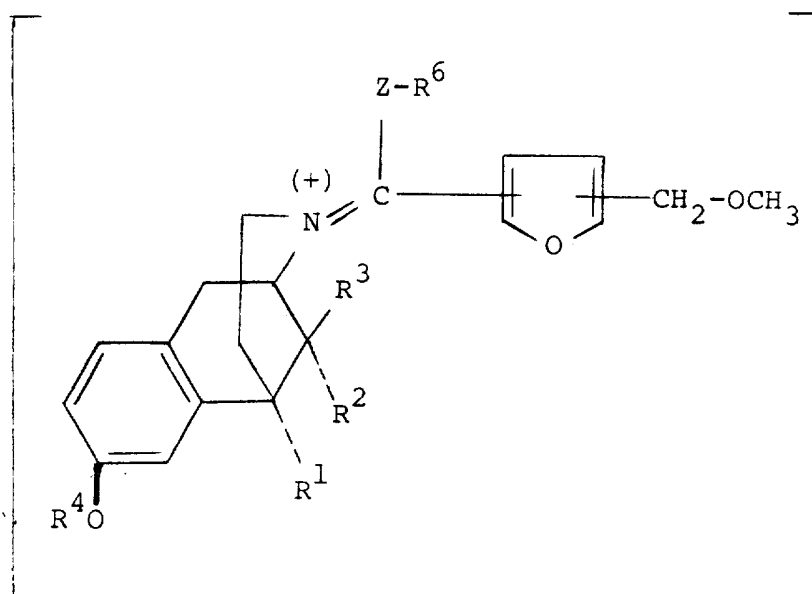
III

i vilken Y är en nukleofiliskt avspjälkbar grupp, i synnerhet klor, brom eller jod, samt en arylsulfonyloxi-, aralkylsulfonyloxi-, alkylsulfonyloxigrupp eller en trialkylammoniumgrupp; eller
b) karbonamid eller tioamid enligt formeln IV



IV

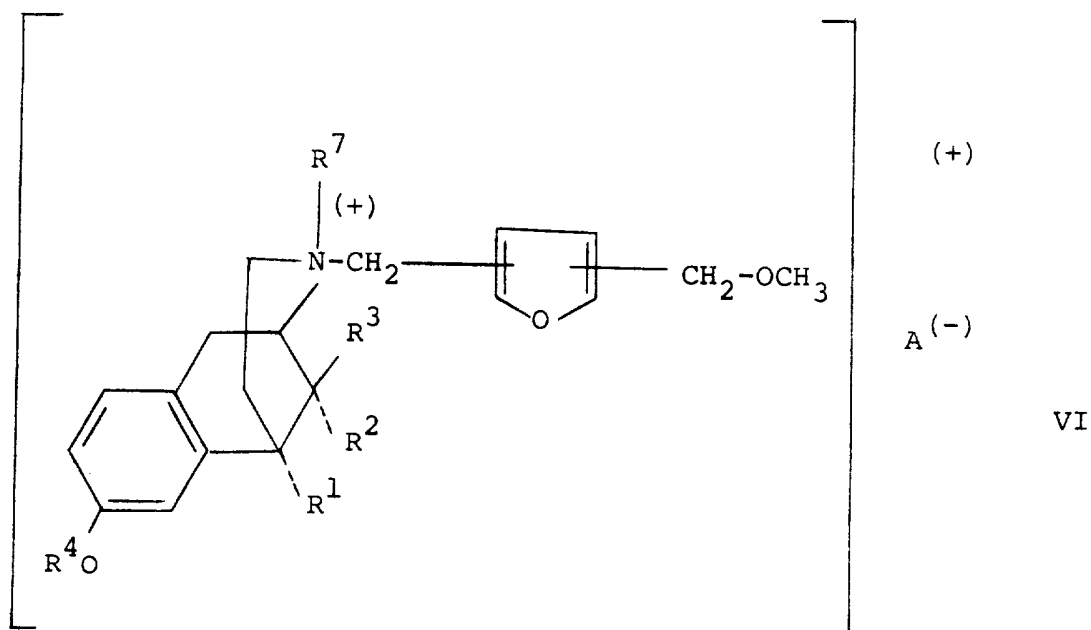
i vilken $R^1 - R^3$ har ovan angiven betydelse, och R^5 är en väteatom, en metylgrupp eller en acylgrupp, och Z är en syre- eller en svavelatom, reduceras; eller
c) föreningen enligt formeln V



(+) A (-)

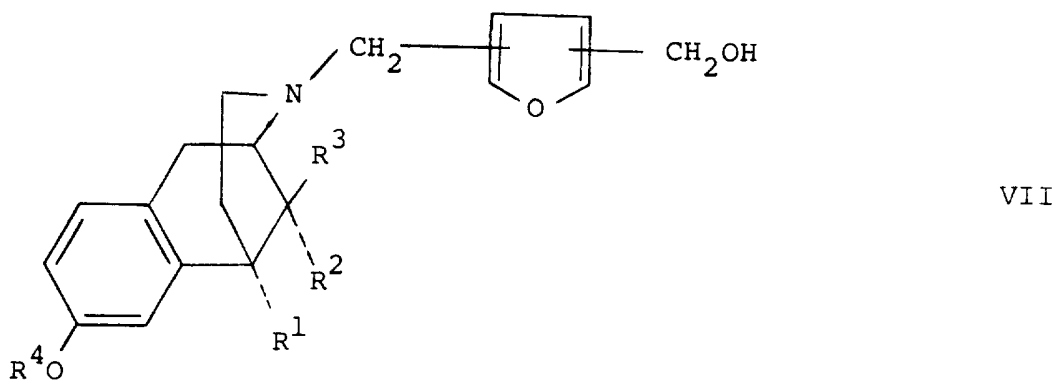
V

i vilken $R^1 - R^4$ och Z har ovan angiven betydelse, och R^6 är en alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer, helst en metylgrupp, och $A^{(-)}$ är en anjon av icke-organisk eller organisk syra, reduceras; eller
d) kvaternärisk ammoniumförening enligt formeln VI



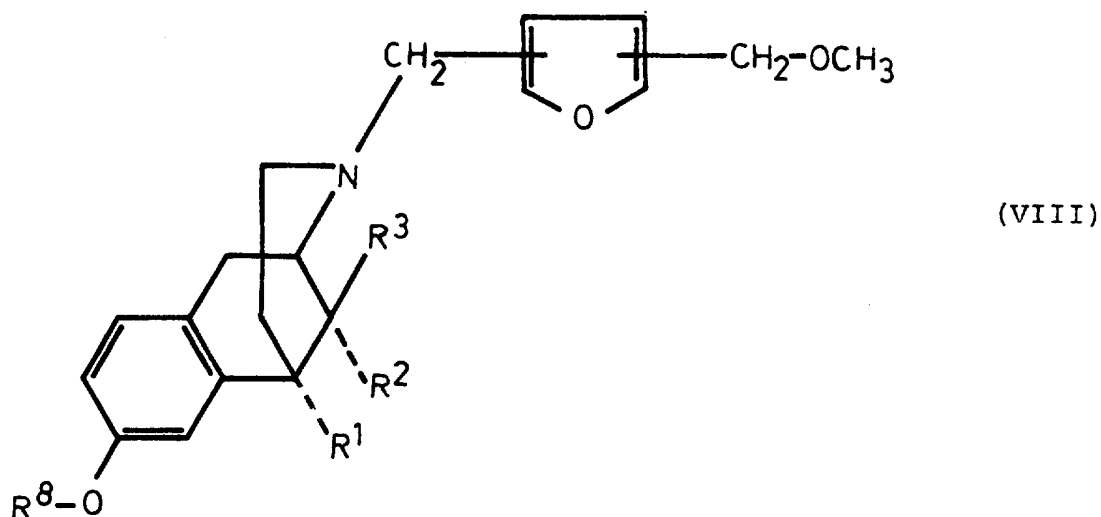
i vilken $R^1 - R^4$ och $A^{(-)}$ har ovan angiven betydelse, och R^7 är en genom Hofmann-eliminering avspjälkbar grupp, till exempel β -fenyletyl, naftyletyl eller 1,2-difenyletyl, bringas att reagera med starka alkaler; eller

e) för framställning av sådana föreningar enligt formeln I, i vilka R^4 betyder en metyl- eller acetylgrupp, metyleras föreningen enligt formeln VII



i vilken $R^1 - R^4$ har ovan angiven betydelse; eller

f) för framställning av sådana föreningar enligt den allmänna formeln I, i vilka R^4 är en väteatom, avspjälkas estern från föreningen enligt den allmänna formeln VIII



i vilken $R^1 - R^3$ har ovan angiven betydelse, och R^8 är en ur icke-organisk eller organisk syra härledd acylgrupp; eller
 g) för framställning av sådana föreningar enligt den allmänna formeln I, i vilka R^4 är en acylgrupp, acetyleras föreningen enligt formeln I, i vilken R^4 är en väteatom; eller
 h) för framställning av sådana föreningar enligt formeln I, i vilka R^4 är en metylgrupp, metyleras föreningen enligt formeln I, i vilken R^4 är en väteatom; och eventuellt överföres föreningarna enligt den allmänna formeln I till sina fysiologiskt ofarliga syraadditionssalter.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar:
 327/72, 443/72, 1142/73, 924/74