



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

251792

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 489/02

(22) Přihlášeno 16 07 85

(21) PV 5280-85

(32) (31) (33) Právo přednosti 17 07 84
(2774/84) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 18 12 86

(45) Vydáno 15 07 88

(72) Autor vynálezu

HOSZTAFI SÁNDOR dr., MONOSTORPÁLYI, TIMÁR TIBOR dr.,
NAGY JULIANNA, FÁBIÁN ILONA, TISZAVASVÁRI (MLR)

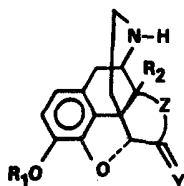
(73) Majitel patentu

ALKALOIDA VEGYÉSZETI GYÁR, TISZAVASVÁRI (MLR)

(54) Způsob přípravy sloučenin s N-demethylmorfinanovým skeletem

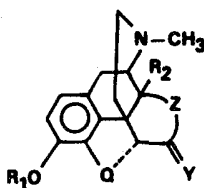
1

Vynález se týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce III



/III/

s morfinanovým skeletem odstraněním metylové skupiny z morfinanových alkaloidů obecného vzorce I



/I/

Náhrada metylové skupiny na atom dusíku morfinanových alkaloidů jinou alkylovou skupinou vedla k objevu morfinových antagonistů důležitých z farmakologického a z terapeutického hlediska a rovněž k oddělení agonistického a antagonistického působení: Adv. in Biochem. Psychopharm. Svazek 8: Narcotic Antagonists, Raven Press, New York, 1974; E.F.Hahn: Drugs of the Future 9/6/, 443, 1984.

251792

Jakkoliv se morfinanové alkaloidy /morfin, kodein, tebain/ mohou získat z přírodních /rostlinných/ zdrojů, je snahou většiny způsobu přípravy připravovat sekundární aminy ze shora uvedených N-metyl-terciárních aminů. /Sekundární amin se pak může zpracovávat na žádanou sloučeninu N-alkylací./ Je vhodné nahrazovat metylovou skupinu na atom dusíku snadněji hydrolyzovatelnou funkční skupinou.

Požadavky na N-demetylační činidla jsou následující: N-demetylační činidlo má být levné, stálé, snadno připravitelné, má mít dostatečnou reaktivitu, má zajišťovat dobré výtěžky a nemá být toxické.

Bromkyan, dříve v široké míře používaný pro N-demetylace morfinanového skeletu /H.A. Hageman: Org. Reactions 7, 198, 1935/ byl postupně vytlačen estery chlormravenčí kyseliny v několika posledních letech. Největším nedostatkem bromkyanu je, že je dost toxický, v důsledku jeho předchodného charakteru je vhodné připravovat ho čerstvě před použitím; někteří autoři také upozorňují na jeho explozivitu.

Kyselá /nebo alkalická/ hydrolýza kyanamidů vytvořených při reakci podle von Brauna může vést v některých případech k částečnému rozkladu /nebo transformaci/ molekuly /A.C. Currie, G.T.Newbold, F.S. Spring: J. Chem. Soc. 4 693, 1961, nebo se reakce zastaví ve fázi močoviny /K.W. Bentley, D.G. Hardy: J. Am. Chem. Soc. 89, 3 281, 1967/.

Na rozdíl od toho se s estery chlormravenčí kyseliny snadněji pracuje, jsou méně toxické a jejich čištění je možné destilací. Již používané metylestery, etylestery a fenylestery poskytovaly od počátku vynikající výsledky /85 až 95% výtěžky/ při demetylaci atomu dusíku /M.M. Abdel-Monem, P.S. Portoghesi: J. Med. Chem. 15, str. 208, 1972; G.A. Brine, K.G. Boldt, C.K. Hart, F.I. Carroll: Organic Prep. Proced. Int. 8, str. 103, 1976; K.C. Rice, E. L. May: J. Heterocyclic Chem. 14, 665, 1977/.

Zjistilo se, že izolace derivátů urethanu jakožto meziproduktů není nutná, mohou se přímo dále převádět zásadou nebo hydrazinem. Jelikož jsou shora uvedené hydrolýzy spíše zdlouhavé /24 až 48 hodin/, přičemž v této době může již docházet k rozkladu a k vedlejším reakcím, byly pro N-demetylace navrženy 2,2,2-trichloretyl ester chlormravenčí kyseliny /I.J. Browitz, V. Diakiv: J. Heterocyclic Chem. 12, str. 1 123, 1975/; J.I. DeGraw, J.H. Lawson, J.L. Crase, H.L. Jonson, M. Ellis, E.T. Uyeno, G.H. Loew, D.S. Berkowitz: J. Med. Chem. 21, str. 415, 1978/ a vinylester kyseliny chlormravenčí.

Trichlorester má tu přednost, že je reaktivní a že vytvořené urethany se mohou snadno rozkládat aktivovaným zinkovým práškem. Je však nevýhodou, že rozklad urethanů získaných z 14-acyloxymorfinanů je provázen $O \rightarrow N$ acylovou migrací /německá zveřejněná přihláška vynálezu DOS číslo 2 727 805/, což neumožňuje přímou přípravu N-demetylového derivátu.

V literatuře byly nalezeny příklady, kdy se vytvářejí zinkové komplexy N-demetylového derivátu /N.P. Peet: J. Pharm. Sci. 69, 1 447, 1980/. Podle údajů v literatuře se za nej-dokonalejší N-demetylační činidlo považuje vinylester chlormravenčí kyseliny: americké patentové spisy číslo 3 905 981, 4 141 897, 4 161 597/. Toto činidlo je velice reaktivní pro schopnost vinylové skupiny vázat elektrony, čímž je zaručeno kvantitativní proběhnutí reakce.

Jestliže se vinylurethany zpracují ekvivalentním množstvím kyseliny /kyseliny chloro-vodíkové, kyseliny bromvodíkové/, dochází k adici, za varu s metanolem se vytvoří sůl sekundárního aminu. Za velmi mírných reakčních podmínek dochází k rozkladu urethanu a tak se může získat sekundární amin ve velmi dobrém výtěžku a o vysoké čistotě.

Jestliže urethany, vytvořené z 14-0-acylmorfinanů, se zpracují kyselinou, vytvoří se sůl /hydrochlorid, hydrobromid a pod./ 14-0-acyl-N-demetylované sloučeniny, přičemž v tomto případě nedochází k žádné $O \rightarrow N$ acylové migraci.

Vedle těchto výhod je však třeba uvést, že příprava vinylesteru chlormravenčí kyseliny je obtížná /v důsledku pyrolýzy/, a proto je třeba zkoumat další N-demetylační způsoby. Pro tento účel byl zvolen difosgen, jelikož se ho již úspěšně použilo pro N-demetylací propanových alkaloidů. Difosgen nebo trichlormetyléster chlormravenčí kyseliny se může snadno připravovat chlorací metylesteru chlormravenčí kyseliny /A. Efrati, I. Feinstein, L. Wackerle, A. Goldman: J. Org. Chem. 45, str. 4 059, 1980; K. Kurita, Y. Iwakura: Org. Synth. 59, 195, 1980/.

Jelikož se difosgen ve většině reakcí chová podobně jako fosgen /jeden mol difosgenu uvolňuje dva moly fosgenu/, jeho teplota varu je 128 °C, jeho tenze je nízká /1,33 kPa/ při teplotě místnosti, je nověji velice toxický fosgen stále více a více nahrazován difosgenem. Difosgen a fosgen reagují s terciárními aminy podobně jako estery chlormravenčí kyseliny, metylová skupina se odštěpuje ve formě metylchloridu a vytvoří se karbamoylchlorid v případě difosgenu fosgen /H. Babad, A.D. Zeiler: Chem. Rev. 73, 75, 1973/.

Fosgen byl navržen pro N-demetylací terciárních aminů jako analog reakce podle von Brauna již v roce 1947 /V.A. Rudeko, A.Y. Jakubovich, T.Y. Nikiforova: J. Gen. Chem. /SSSR/, 17, str. 2 256, 1947, C.A. 42, 4 918e/.

Jelikož fosgen může vytvářet s terciárními aminy komplexy za amin-fosgenového poměru 1:1 a 1:2, přičemž při rozkladu komplexů amin-fosgenu v poměru 1:2 se vytváří terciární amin /H. Babad, A.D. Zeiler: Chem. Rev. 73, 75, 1973/, je vhodný nadbytek fosgenu, jelikož v případě, kdy je amin v nadbytku se vytváří tetra substituovaná močovina.

Banhölzer a kol. /britský patentový spis číslo 1 166 798 a 1 167 688 a R. Banholzer, A. Heusner, W. Schulz: Liebig's Ann. Chem. 2 227, 1975/ jako první popsal N-demetylací alkaloidů s tropanovým skeletem fosgenem a difosgenem. Zahříváním získaného karbamoylchloridu /izolace není nutná/ vodou hydrolyzuje na sekundární aminchlorhydrát a oxid uhličitý.

Na základě shora uvedeného se jeví jako vhodné přezkoušet N-demetylací sloučenin s morfinanovým skeletem difosgenem, jelikož pravděpodobně hydrolyza karbamoylchloridů probíhá za mnohem mírnějších podmínek než urethanů nebo kyanamidů.

Za modelovou sloučeninu se zvolil dihydrokodeion a zjistilo se, že poskytuje očekávaný N-chlorkarbonyl-N-demetyl-dihydrokodeion s difosgenem v roztoku obsahujícím 1,2-dichlor-etan /nebo dichlormetan, chloroform, tetrachlorid uhličitý, benzen, toluen/.

Struktura N-chlorkarbonyl-N-demetyldihydrokodeionu byla potvrzena skutečností, že dihydrokodeion vykazuje podobnou reakci s fosgenem, na druhé straně varem chlorkarbonylové sloučeniny s etanolem se vytváří urethan popsáný v literatuře, N-ethoxykarbonyl-N-demetyldihydrokodeion /G. Horváth, P. Kerekes, Gy. Gaál, R. Bognár: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 82, str. 217, 1974/.

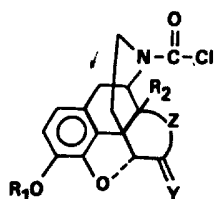
Bezvodý uhličitán sodný katalyzuje vytváření N-chlorkarbonylového derivátu, přičemž použití bezvodého uhličitánu sodného je také vhodné pro vázání stop kyseliny. Pak se N-chlorkarbonylový derivát zahřívá s vodou a může se hydrolyzovat na N-demetyldihydrokodeion-chlorhydrát.

Hydroxyskupiny pocházející z alkoholů nebo z fenolů se mohou acylovat difosgenem a fosgenem v průběhu vytváření chlorovodíkové kyseliny a chlorovodíková kyselina váže terciární amin, čímž je vhodná k chránění derivátů morfinu obsahujících hydroxylovou skupinu acylací.

Tak například v průběhu hydrolýzy karbamoylchloridu, vytvořeného N-demetylací 3-O-acetyl-dihydromorfinonu dochází k desacetylaci a vytváří se N-demetyldihydromorfinonchlorhydrát. Při hydrolýze vodou 6-O-acetyl-N-chlorkarbonyl-N-demetylkodeinu, získaného z 6-O-acetylkodeinu se však vytváří 6-O-acetyl-N-demetylkodein, a proto se v případě morfinu, kodeinu, etylmorfinu, dihydrokodeinu, dihydroethylmorfinu, dihydromorfinu hadrolýza provádí chlorovodíkovou kyselinou o 5% koncentraci. Tak se izoluje N-demetylová sloučenina ve formě jednotného produktu.

Způsob podle vynálezu je vhodný pro odstraňování metylové skupiny z atomu dusíku dihydrokodeinonu, dihydromorfinonu, kodeinu, dihydrokodeinu, morfinu, dihydromorfinu, etylmorfinu, dihydroethylmorfinu, desoxykodeinu-E, dihydrodesoxykodeinu-E, 14-hydroxydihydrokodeinonu, 14-hydroxykodeinonu, 14-hydroxydihydromorfinonu, 3-O-benzylmorfinu a azidomorfinu.

Podstata vynálezu je skutečnost, že způsobem, který se dosud naprosto nepoužíval pro obor sloučenin s morfinanovým skeletem se nechávají reagovat morfinanové alkaloidy obecného vzorce I s fosgenem nebo s difosgenem a převádějí se na N-chlorkarbonyl-N-demetylové sloučeniny obecného vzorce II



/II/

které se převádějí působením vody nebo zředěné minerální kyseliny v dobrém výtěžku a ve vysoké čistotě na N-demetylované deriváty obecného vzorce III.

V obecných vzorcích I, II a III mají jednotlivé symboly tento význam:

Z znamená skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}=\text{CH}-$

Y znamená atom kyslíku nebo skupinu symbolu R_3 a R_4 , přičemž

R_3 znamená atom vodíku, hydroxylovou skupinu, acyloxyskupinu s 1 až 3 atomy nebo benzoyloxyskupinu a jeho sterická poloha je alfa,

R_4 znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, acyloxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku benzyloxyskupinu nebo azidoskupinu a jeho sterická poloha je beta,

R_2 znamená atom vodíku, acyloxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo benzoyloxyskupinu,

R_1 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, arylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu, acylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo benzoylovou skupinu, za podmínky, že v případě, kdy

R_3 znamená atom vodíku, hydroxylovou skupinu, acyloxyskupinu nebo benzoyloxyskupinu, znamená

R_4 atom vodíku alkylovou skupinu a v případě, že

R_4 znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu, acyloxyskupinu, benzoyloxy skupinu nebo azidoskupinu, znamená

R_3 atom vodíku.

Sterická poloha skupin symbolu R_3 a R_4 je - v závislosti na významu skupiny Z - následující: Jestliže skupiny symbolu Z je $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ sterická poloha skupiny R_3 je axiální a skupiny R_4 equatoriální, jestliže Z znamená $-\text{CH}=\text{CH}-$, je sterická poloha skupiny R_3 kvasi-equatoriální a skupiny R_4 kvasi-axiální.

Důležitým principem způsobu podle vynálezu je poznatek, že se vhodné N-chlorkarbonyl-N-demetylové deriváty mohou hydrolyzovat za mírných a velmi jednoduchých reakčních podmínek,

příčemž nedochází k žádnému rozkladu a k žádným vedlejším reakcím, které jsou nežádoucí, příčemž se při tomto postupu nevytvářejí žádné toxické matečné louhy ani toxické odpadní vody.

Použití fosgenu a difosgenu je nejvýhodnější se zřetelem na bromkyan a na estery chlormravenčí kyseliny se zřetelem na nebezpečnost reakčních složek, na obtížnost jejich přípravy, na jejich cenu a jejich dostupnost pro provozní měřítko.

Při způsobu podle vynálezu se použití difosgenu považuje za mnohem výhodnější se zřetelem na toxický fosgen, příčemž se bere v úvahu, že fosgen, vytvořený v průběhu reakce difosgenu se může bezpečně odstraňovat ze systému vymýváním dusíkem ve vhodné pračce. Způsob podle vynálezu je vhodný pro ekonomickou přípravu N-demetylmorfinanových derivátů důležitých z farmakologického a z terapeutického hlediska ve velkém měřítku.

Vynález objasňují následující příklady praktického provedení, která však vynález nijak neomezuje. Teploty tání se stanovují vždy v Kofflerově aparatuře a hodnoty se neupravují. Pro chromatografii v tenké vrstvě se používá fólií Merck 5 554 silikagel 60F₂₅₄. Jako elučních prostředků se používá systému benzen : metanol v poměru 8:2; chloroform : metanol v poměru 9:1; chloroform : aceton : etylamin v poměru 5:4:1 /objem/objem/. Skvrny se identifikují v ultrafialovém světle a pomocí Dragendorffova činidla. PMR spektra se zaznamenávají v přístroji Bruker W200SY při 200 MHz. Chemický posun se indikuje v /ppm/.

Pro hmotová spektra se používá aparatury typu VG-7035 /GC-MS-DS/ za použití metody elektronové ionizace nárazem.

P ř í k l a d 1

N-Demetyldihydrokodeinon

Rozpustí se 3g /10mM/ dihydrokodeinonu v 60 ml 1,2-dichlorethanu, přidá se 1 g /10 mM/ uhličitanu sodného a za míchání při teplotě 0 °C se přikape 19,8 g /12 ml, 100 mM/ difosgenu. Směs se míchá při teplotě 30 °C po dobu 30 minut, pak se nechá ohřát na teplotu místnosti a vaří se za míchání po dobu 10 hodin. Směs se promyje dusíkem a anorganická sůl se odfiltruje. Roztok, obsahující 1,2-dichlorethan se promyje třikrát vždy 20 ml 5% chlorovodíkové kyseliny /ledově chladné/ a pak se organická fáze odpaří ve vakuu. Přidá se 100 ml vody do zbytku a zahřívá se na vodní lázni po dobu pěti hodin. Pak se ochladí na teplotu pod 10 °C a alkalizuje se /na hodnotu pH 9 až 10/ koncentrovaným hydroxidem amonným. Po extrakci chloroformem /třikrát vždy 50 ml/ se organická fáze promyje solankou a vysuší se síranem hořečnatým. Výtěžek je 2,33 g /82 % teorie/, teplota tání 150 až 151 °C /etylacetát/.

PMR /CDCl₃/: 6,66 dd /H-1,2; 2H/; 4,7 s /H-5-beta; 1H/; 3,9 s /OCH₃; 3H/
MS: m/e 285/M⁺; 23 %/.

Z 5% roztoku chlorovodíkové kyseliny se může získat 0,4 g /13 %/ dihydrokodeinonu alkalizací /koncentrovaným hydroxidem amonným/ a extrakcí /chloroformem/.

P ř í k l a d 2

N-Demetyldihydromorfinon

Rozpustí se 3,3 g (10 mM/ 3-O-acetyldihydromorfinonu v 60 ml 1,2-dichlorethanu, přidá se 1 g /10 mM/ uhličitanu sodného a za míchání se při teplotě 0°C přikape 19,8 g /12 ml, 100 mM/ difosgenu. Směs se míchá při teplotě 0°C po dobu 30 minut, pak se nechá ohřát na teplotu místnosti a vaří se za míchání po dobu 15 hodin. Promyje se dusíkem a anorganická sůl se odfiltruje.

Roztok se promyje třikrát vždy 20 ml 5% chlorovodíkové kyseliny a pak se organická

fáze odpaří ve vakuu. Přidá se 100 ml vody a vaří se po dobu 8 hodin. Ochladí se na teplotu pod 10 °C a chlorhydrát produktu se oddělí v krystalické formě. Odfiltruje se a promyje se studenou vodou. Výtěžek je 2,15 g /70 % teorie/ chlorhydrátu. Teplota tání získané z chlorhydrátu je 300 až 303 °C. Látka se získá z roztoku v 5% kyselině chlorovodíkové způsobem popsaným v příkladu 1.

P ř í k l a d 3

N-Demetylkodein

Rozpustí se 3,41 g /10 mM/ 6-0-acetylkodeinu v 80 ml 1,2-dichlorethanu, přidá se 1 g /10 mM/ uhličitanu sodného a za míchání se při teplotě 0 °C přikape 19,8 g /12 ml, 100 mM/ difosgenu. Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 30 minut, pak se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se a vaří se po dobu 20 hodin. Směs se promyje dusíkem a anorganická sůl se odfiltruje. Zbytek se promyje třikrát vždy 20 ml 5% chlorovodíkové kyseliny a pak se odpaří. Zbytek se vaří s 5% chlorovodíkovou kyselinou po dobu pěti hodin. Ochladí se na teplotu pod 10 °C, produkt se oddělí v krystalické formě, odfiltruje se a promyje se ledovou vodou. Krystalický chlorhydrát se rozpustí ve vodě, alkalizuje se koncentrovaným hydroxidem amonným, extrahuje se chloroformem a chloroformová fáze se vysuší a odpaří se. Takto získaná báze se překrystaluje z acetonu nebo z etylacetátu. Výtěžek je 2,3 g /80 % teorie/, teplota tání je 185 °C.

PMR /CDCl₃/: 6,65 dd /H-1,2; 2H/; 5,7 m /H-8; 1H/; 5,3 m /H-7; 1H/; 4,9 d /H-5-beta; 1H/; 4,2 m /H-6-beta; 1H/; 3,8 s /OMe; 3H/.

MS: m/e 285 /M⁺; 100 %/, 215 /50 %/

P ř í k l a d 4

N-Demetyldihydrokodein

Způsobem podle příkladu 3 se N-demetyluje 3,43 g /10 mM/ 6-0-acetyldihydrokodeinu. Po kyselé hydrolyze se ochlazením z roztoku neoddělí adiční sůl produktu s chlorovodíkovou kyselinou, proto se směs přímo alkalizuje koncentrovaným hydroxidem amonným, produkt se získá extrakcí chloroformem a překrystaluje se z etanolu. Výtěžek je 1,9 g /66 % teorie/, teplota tání je 194 °C.

PMR /CDCl₃/: 6,7 dd /H-1,2; 2H/; 4,6 d /H-5-beta; 1H/; 4,1 m /H-6-beta; 1H/; 3,8 s /OMe; 3H/

MS: m/e 287 /M⁺; 100 %/

P ř í k l a d 5

N-Demetylmorfin

Rozpustí se 3,7 g /10 mM/ 3,6-di-0-acetylmorfinu ve 100 ml 1,2-dichlorethanu a pak se metylová skupina z atomu dusíku odstraňuje způsobem popsaným v příkladu 3. Po ochlazení roztoku v chlorovodíkové kyselině se hodnota pH upraví na 9 koncentrovaným roztokem hydroxidu amonného. Produkt se oddělí v krystalické formě, odfiltruje se a promyje se studenou vodou. Výtěžek je 2,1 g /77 %/; první generace 1,8 g; z alkalického roztoku za použití systému chloroform - isopropanol /3:1, v/v/ extrakcí se získá 0,3 g druhé generace. Teplota tání je 274 až 277 °C.

PMR /DMSO-d₆/: 6,4 dd /H-1,2; 2H/; 5,6 m /H-8; 1H/; 5,2 m /H-7; 1H/; 4,7 dd /H-5-beta; 1H/; 4,1 m /H-6-beta; 1H/

MS: m/e 271 /M⁺; 100 %/; 201 /51 %/

P ř í k l a d 6

N-Demetyldihydromorfin

Rozpustí se 3,71 g /10 mM/ 3,6-di-acetyldihydromorfinu ve 100 ml 1,2-dichlorethanu a N-demetyluje se způsobem popsaným v příkladu 5. Výtěžek je 1,65 g /60 %/, teplota tání je 262 až 266 °C.

PMR /DMSO- d_6 /: 6,5 dd /H-1,2; 2H/; 4,2 d /H-5-beta; 1H/; 3,8 m /H-6-beta; 1H/
MS: m/e 273 /M⁺; 100 %; 228 /22 %; 150 /45 %/.

P ř í k l a d 7

N-Demetylmorfin-3-etyleter

Způsobem, popsaným v příkladu 3, se N-demetyluje 3,55 g /10 mM/ 6-0-acetyletylmorfinu. Ochlazením se oddělí chlorhydrát produktu, který se odfiltruje a promyje se ledovou vodou. Z něho se získá báze a překrystaluje se z etanolu. Výtěžek je 2,5 g /84 % teorie/, teplota tání je 156 až 157 °C.

P ř í k l a d 8

N-Demetyldihydromorfin-3-etyleter

Způsobem, popsaným v příkladu 4, se N-demetyluje 3,57 g /10 mM/ 6-0-acetyldihydro-etylmorfinu. Alkalizací se z roztoku v chlorovodíkové kyselině získá produkt extrakcí a překrystaluje se z etylacetátu. Výtěžek je 2,32 g /77 % teorie/, teplota tání je 128 až 131 °C.

PMR /CDCl₃/: 6,6 dd/H-1,2; 2H/; 4,5 d /H-5-beta; 1H/; 4,1 m /O-CH₂-CH₃; 2H/; 3,95 m/H-6-beta; 1H/; 1,4 t /O-CH₂-CH₃; 3H
MS: m/e 301 /M⁺; 100 %/

P ř í k l a d 9

N-Demetyldesoxykodein-E

Rozpustí se 1,42 g /5 mM/ desoxykodeinu-E v 50 ml 1,2-dichlorethanu. Přidá se 0,5 g /5 mM/ uhličitanu sodného a do získané suspenze se za míchání a za chlazení přikape 6,0 ml /50 mM/ difosgenu. Po 30 minutách se ustane s mícháním a s chlazením a směs se vaří za míchání po dobu 15 hodin. Po ochlazení se směs promyje dusíkem, anorganická sůl se odfiltruje a organická fáze se promyje dvakrát vždy 20 ml studené 5% chlorovodíkové kyseliny a slanou vodou. Dichlorethan se odpaří ve vakuu, do zbytku se přidá 60 ml vody a směs se zahřívá na vodní lázni po dobu 8 hodin.

Po ochlazení se alkalizuje /na hodnotu pH 10 koncentrovaným hydroxidem amonným/ a extrahuje se třikrát vždy 30 ml chloroformu. Po vysušení chloroformu /síranem hořečnatým/ se získá N-demetyldesoxykodein-E /0,6 g 60 %/, který je homogenní z hlediska chromatografie v tenké vrstvě. N-demetyldesoxykodein-E se nevykristaluje, avšak jestliže se alkoholický roztok okyslí 48% bromovodíkovou kyselinou, získá se krystalický hydrobromid. Teplota tání je 307 až 310 °C /teplota tání podle literatury je 311 až 312 °C, R.L. Clark a kol: J. AM. Chem. Soc. 75, str. 4963, 1953/.

P ř í k l a d 10

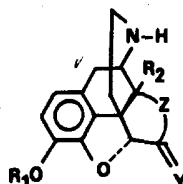
N-Demetyldihydrodesoxykodein-E

Jakožto výchozí látky se použije 1,4 mg /5 mM/ dihydrodesoxykodeinu-E a postupuje se způsobem popsaným v příkladu 9. Po extrakci chloroformem se získá 0,45 g /33 % teorie/ krystalického N-demetyldihydrodesoxykodeinu-E. Po překrystalování z etylacetátu je teplota

tání 91 až 92 ° /podle literatury je teplota tání 92 až 94 °C; R.L. Clark a kol. J. Am. Chem. Soc. 75, 4963, 1953/.

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob přípravy sloučenin s N-demetylmorfinanovým skeletem obecného vzorce III



/III/

kde znamená

Z skupinu vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}=\text{CH}-$

Y atom kyslíku nebo skupinu symbolu R_3 a R_4 , přičemž znamená

R_3 atom vodíku, hydroxylovou skupinu, acyloxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo benzoyloxyskupinu a jeho sterická poloha je alfa,

R_4 atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu, acyloxyskupinu vždy s 1 až 3 atomy uhlíku, benzoyloxyskupinu nebo azidoskupinu a jeho sterická poloha je beta,

R_2 atom vodíku, acyloxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo benzoyloxyskupinu,

R_1 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, arylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu, acylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, benzoylovou skupinu, za podmínky, že v případě, kdy znamená

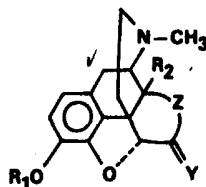
R_3 atom vodíku, hydroxylovou skupinu, acyloxyskupinu nebo benzoyloxyskupinu, znamená

R_4 atom vodíku nebo alkylovou skupinu a v případě, kdy znamená

R_4 atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, acyloxyskupinu, benzoyloxyskupinu nebo azidoskupinu, znamená

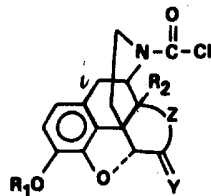
R_3 atom vodíku,

z morfinanových alkaloidů obecného vzorce I, kde Z, Y, R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, vyznačený tím, že se nechává reagovat morfinanový alkaloid obecného vzorce I



/I/

kde Z, Y, R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají shora uvedený význam, s fosgenem nebo s difosgenem v molárním poměru 1:10 v rozpouštědle při teplotě 0 až 120 °C v přítomnosti alkalických uhlíčitů nebo alkalických hydrogenuhlíčitů, načež se bez izolace vytvořený N-chlorkarbonyl-N-demetylový derivát obecného vzorce II



/II/

kde Z, Y, R₁, R₂, R₃ a R₄ mají shora uvedený význam, zahřívání s vodou nebo se zředěnou minerální kyselinou

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se N-demetylační reakce provádí při poměru morfinanových alkaloidů obecného vzorce I k alkalickým uhličitánům nebo k alkalickým hydrogenuhličitánům, 1:0,5 až 1:2, s výhodou 1:1.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se reakce s fosgenem nebo s difosgenem provádí při teplotě 20 až 120 °C, s výhodou při teplotě 80 °C.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se N-demetylační reakce provádí v přítomnosti halogenovaných uhlovodíků, dichlormetanu, 1,2-dichloreтанu, chloroformu, chloridu uhličitého, aromatických uhlovodíků, benzenu, toluenu, etherů, dietylexeru, tetrahydrofuranu, dioxanu, ketonů, acetonu, 2-butanonu jakožto rozpouštědel, s výhodou v přítomnosti 1,2-dichlorethanu jakožto rozpouštědla.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se N-demetylační reakce provádí v přítomnosti alkalických uhličitánů, s výhodou uhličitanu draselného, alkalických hydrogenuhličitánů, s výhodou hydrogenuhličitanu sodného nebo hydrogenuhličitanu draselného jakožto katalyzátorů a činidel vázajících kyselinu, s výhodou však v přítomnosti uhličitanu sodného.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se hydrolýza vhodných N-chlorkarboxylových derivátů obecného vzorce II, kde jednotlivé symboly mají v bodu 1 uvedený význam, provádí ve vodě v případě, kdy molekula neobsahuje esterovou skupinu a ve zředěné minerální kyselině, s výhodou ve zředěné chlorovodíkové kyselině v případě, kdy molekula obsahuje esterovou skupinu.