

Biológiailag aktív morfinánok és aporfinok szintézise Suzuki keresztkapcsolással

Doktori (PhD) értekezés

Sipos Attila

Debreceni Egyetem Természettudományi Kar Debrecen 2008

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Prof. Antus Sándor akadémikus, tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy Ph.D. értekezésem elkészítését a Szerves Kémiai Tanszéken lehetővé tette.

Köszönöm témavezetőmnek Dr. Berényi Sándor egyetemi docensnek, hogy munkámat mindvégig figyelemmel kísérte, és mind az elméleti, mind a gyakorlati kérdésekben hasznos tanácsokkal látott el, s dolgozatom összeállításában is segítségemre volt.

A gyakorlati munkámban nyújtott felbecsülhetetlen segítségéért köszönet illeti Gyulai Barnabásné vegyésztechnikust.

Köszönetet mondok Prof. Helmut Schmidhammernek, hogy kutatócsoportjában lehetőséget biztosított külföldi szakai gyakorlat szerzésére és farmakológiai mérések végzésére. Köszönet mondok az innsbrucki tanulmányút anyagi támogatásáért a Magyar Állami Eötvös Ösztöndíj adományozóinak.

Köszönetet mondok Prof. Reija Jokelának, hogy kutatócsoportjában lehetőséget adott további szakai gyakorlat szerzésére és a finn Nemzetközi Tudományos Mobilitási Központnak a Helsinkiben töltött szemeszter anyagi támogatásáért.

Köszönet illeti a Richter Gedeon Gyógyszergyár Rt. érintett munkatársait, különösen Dr. Greiner Istvánt és Dr. Kiss Bélát, a dopaminerg vegyületek farmakológiai vizsgálatának engedélyezéséért és végrehajtásáért.

Köszönöm Prof. Kálai Tamásnak a témában nyújtott kezdeti segítségét és értékes mérések elvégzését.

Köszönöm Tanszékünk munkatársainak támogatását és segítségét, különösen Fekete Szabolcs doktorandusznak a mikrohullámú reaktor

ii

kezelésében nyújtott útmutatásaiért, Dr. Kiss-Szikszai Attilának a tömegspektroszkópiás mérések elvégzését és kutató laboratóriumunk minden volt és jelenlegi dolgozójának.

Biológiailag aktív morfinánok és aporfinok szintézise Suzuki keresztkapcsolással

Ezen értekezés a Debreceni Egyetem Természettudományi Doktori Tanács..Kémia..Doktori Iskola...K/6...programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem természettudományi doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából. Debrecen, 200.....

a jelölt aláírása

Tanusítom, hogy ...Sipos Attila... doktorjelölt 2005-2008.között a fent nevezett Doktori Iskola ...K/6.. programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javaslom.

a témavezető aláírása

A doktori szigorlati bizottság:

elnök:	Dr
tagok:	Dr
	Dr

A doktori szigorlat időpontja: 200....

Az értekezés bírálói:

Dr	
Dr	
Dr	

A bírálóbizottság:	
elnök:	Dr

tagok:	Dr
-	Dr
	Dr
	Dr

Az értekezés védésének időpontja: 200.....

TARTALOMJEGYZÉK

- 1. Bevezetés
- 2. Irodalmi előzmények
- 2.1 A tebain szerepe és tebain-analóg morfinándiének előállítása
- 2.2 Aporfin váz kialakítása savkatalizált átrendezéssel
- 2.3 Farmakológiai háttér
- 2.3.1 Morfinándiének farmakológiai vonatkozásai
- 2.3.2 Apomorfinok farmakológiája
- 2.4 A Suzuki-Miyaura keresztkapcsolási reakció szerepe a szerves kémiában és alkalmazhatósága
- 3. Saját vizsgálatok
- 3.1 Morfinándiének szintézise Suzuki-Miyaura reakcióval
- 3.1.1 Célkitűzések
- 3.1.2 6-Alkil- és 6-aril-6-demetoxitebainok előállítása és továbbalakítása 2szubsztituált aporfinokká
- 3.1.3 7-Alkil- és 7-aril-6-demetoxitebainok előállítása és továbbalakítása 3szubsztituált aporfinokká
- 3.1.4 Az előállított morfinándiének átalakítási lehetőségei
- 3.2 Farmakológiai eredmények
- 3.2.1 Új apomorfin származékok dopaminerg aktivitása
- 3.2.2 Új 6- és 7-szubsztituált oripavinok opioid receptorokra kifejtett hatása
- 3.3 Suzuki-reakció kiterjesztése nem hagyományos morfinán partnerekre
- 3.3.1 Szulfonsavészterek keresztkapcsolási reakciói
- 3.3.2 Mikrohullámmal aktivált Suzuki-Miyaura reakciók
- 4. Kísérleti rész, glosszárium
- 6. Summary
- 7. Irodalomjegyzék
- 8. Appendix

1. Bevezetés

A Debreceni Egyetem (korábban Kossuth Lajos Tudományegyetem) Szerves Kémiai Tanszékén az 1950-es években kezdődött meg a mákalkaloidokkal kapcsolatos kutatás, évtizedekig szoros kapcsolatban az Alkaloida Vegyészeti Gyárral, mely kiterjedt új alkaloid elválasztási módszerek ipari szintű fejlesztésére valamint a kinyert alkaloidok értékes. gyógyászatilag hasznosítható vegyületekké történő átalakítására. A tanszéki kutatócsoport emellett az 1980-as évek elejétől különös figyelmet fordított a tebainra és a tebainnal rokon szerkezetű szubsztiuált morfinándiének előállítására, majd ennek az évtizednek a végétől a morfinándiének savkatalizált átrendezési reakcióit vizsgálva és alkalmazva aporfinok szintézisére. A 90-es évek végétől kezdve két fő kutatási területre összpontosít kutatócsoportunk: részben a morfinándiének heterogyűrűvel anellált származékainak szintézisére és azok új heterogyűrűt tartalmazó aporfinokká történő alakítására, másrészt a modern szerves kémiában egyre nagyobb jelentősségű palládium-katalizált szén-szén kapcsolási reakciók alkalmazására a morfinánok és aporfin vázas vegyületek előállításában. Az előző sorokban röviden összefoglalt történetével a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Intézetében működő csoport a világ jelenleg is aktív akadémiai kutatóhelyei között az egyik legnagyobb múltra tekint vissza morfin- és aporfinkémiai kutatócsoport.

A kutatócsoport munkájába tudományos diákköri kutatómunkám megkezdésével 1999-ben kapcsolódtam be, szűkebb kutatási területem új heterogyűrűs aporfinok előállítását célozta. Eredményeimről a 2002 őszén megrendezett diákköri konferencián számoltam be. A megkezdett munkát folytatva és új területekkel kiegészítve 2003-ban készítettem el

Új kéntartalmú aporfinok szintézise védtem meg és című diplomamunkámat. Egyetemi diplomám kézhez vételét követően azonnal a gyógyszeriparban helyezkedtem el és dolgoztam két és fél esztendőt a Biogal (később TEVA) Gyógyszergyár Rt. debreceni üzemében. 2005 őszén lehetőséget kaptam, hogy újra bekapcsolódjak a Szerves Kémiai Tanszék morfinán- és aporfinkémiai kutatásaiba PhD hallgatóként. Újra megkezdett kutatómunkám ekkor már elsősorban a palládium-katalizált kapcsolási reakciókra fókuszált, ezen belül is új morfinándiének és apomorfinok előállítására Suzuki-Miyaura reakcióval, illetve az új vegyületek farmakológiai tulajdonságainak megismerésére.

Ahogyan azt az előzőekben hangsúlyoztam, csoportunk morfinánok és aporfinok előállítását tekinti fő céljának, de a kémiai érdeklődés mellet a kezdetektől meghatározó szerepe van a farmakológiai, esetleges gyógyászati alkalmazások vizsgálatának. A morfinánokkal kapcsolatban kimagasló fontosságú az opiát receptorokra kifejtett hatásuk vizsgálata, ezen belül a három domináns altípushoz (μ , δ , κ) való in vitro és in vivo kötődés tanulmányozása. Az így megismert szerkezet-hatás összefüggéseket később a fájdalomcsillapítás valamint a kábítószerbetegek kezelését célozó készítmények fejlesztésében alkalmazzák. Ezeken a hagyományosnak tekinthető opiátokhoz kötődő farmakológiai vonatkozásokon túl új, eddig kevésbé ismert területek vizsgálata is megindult, mint például a kalcineurin-inhibíció vagy a lokális perifériás fájdalomcsillapítás. Az aporfinok családján belül meghatározó szerepet játszanak a szubsztituált apomorfinok, mivel bizonyos képviselőinek mára viszonylag jól körülírt, erős és egyedi dopaminerg rendszerre kifejtett hatása van. Elsődleges célunk új szubsztituált apomorfin származékok előállítása és neurofarmakológiai

profiljuk meghatározása, különös tekintettel a D₁- és D₂-receptor altípusokhoz történő kötődésük megismerésére és ezzel a meglévő szerkezet-hatás összefüggések bővítésére.

Célul tűztük ki 6-alkil- és 6-aril-6-demetoxitebainok előállítását és átrendezését a megfelelő 2-szubsztituált apomorfinokká, valamint az így előállított apomorfinok dopaminerg rendszerre kifejtett aktiváló hatásának vizsgálatát. Terveztük a 6-szubsztituált morfinándiének és 2alkil- és 2-arilapomorfinok előállítási stratégiáinak (két eltérő szintézisút) alkalmazását 7-alkil- és 7-arilmorfinándiének szintézisére és átrendezésére 3-szubsztituált apomorfinokká. A Suzuki-Miyaura reakció hagyományos, termikus aktiválásra épülő metodikáját igyekeztünk kiterjeszteni, fejleszteni morfinán vázon mikrohullámú aktiválás alkalmazásával, ritkán alkalmazott kapcsoló partnerek (tozilátok, mezilátok) reakcióinak vizsgálatával, valamint úgynevezett nem-aktivált szén atomon történő kapcsolás vizsgálatával. Doktori ösztöndíjam ideje alatt lehetőségem nyílt az Innsbrucki Egyetem Gyógyszerészeti Kémiai Intézetében működő opiát kutatócsoport tagjaként dolgozni egy szemesztert, melynek során saját magam vizsgálhattam, az intézet dolgozóinak irányításával, a korábbiakban általam szintetizált 6- és 7-szubsztituált morfinándiének opioid receptorokhoz történő in vitro kötődését. Ezt követően egy félévet tölthettem el a Helsinki Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Intézetében, ahol indol-alkaloidok egy már kidolgozott totálszintézisét fejlesztettük tovább.

2. IRODALMI ELŐZMÉNYEK

2.1 A tebain szerepe és tebain-analóg morfinándiének előállítása

A máknövény gyógyászati szempontból legfontosabb, legnagyobb mennyiségben előforduló morfinándién szerkezetű mellékalkaloidja a tebain (1). A vegyület nem rendelkezik semmiféle hasznosítható biológiai hatással, farmakológiai vizsgálatok igazolták analgetikus hatásának teljes hiányát, továbbá bizonyították, hogy morfinnal azonos dózisban adagolva egerekben görcsös állapotot idézett elő, mely több ízben végzetesnek bizonyult [1]. Szerkezeti adottságai révén azonban az utóbbi években a gyógyszeripar egyik legértékesebb alapanyaga lett, mivel számos fontos központi idegrendszerre ható gyógyszer előállítható belőle. Az 1. ábrán néhány példán keresztül szemléltetem a tebain változatos átalakítási lehetőségeit.



1. ábra

A tebain (1) különböző ásványi savakkal, különböző körülmények között más-más vegyületté alakul át [2]. 1M kénsav hatására melegítés közben kodeinonná (2) alakul, amiből morfint lehet előállítani, amit a fájdalomcsillapításban ma is széleskörűen alkalmaznak [3]. Ha híg sósavval főzzük, akkor tebenin (3) keletkezik [4, 5].

Hidrogén-peroxiddal 14-β-hidroxikodeinonná (4) oxidálódik [6], tebainból (1) 14-β-hidroxikodeinonon keresztül hatékony morfinantagonista hatású vegyületek, naloxon és naltrexon állíthatók elő.

Tömény savas közegben gyűrűátrendeződési reakcióval aporfin vázas vegyületek keletkeznek, ezen az úton számos dopamin receptor agonista és antagonista hatású vegyületet állítottak elő. Tömény sósavban végezve a savkatalizált átrendeződést morfotebain (**5**) [5, 7, 8], metánszulfonsavban 2,10-dimetoxi-11-hidroxiaporfin (**6**) képződik [9].

Tömény sósavval reduktív körülmények között (SnCl₂ jelenlétében) metatebainon (**7**) állítható elő [10, 11, 12].

A tebain (1) Diels-Alder reakciójával fontos morfin receptorokra ható származékok állíthatók elő. A hatvanas években Bentley és munkatársai a tebain (1) Diels-Alder reakciói révén nagyszámú áthidalt C-gyűrűs vegyületet állítottak elő, melyek között a morfinnál több ezerszer hatásosabb C-19 tercier alkoholok (ún. Bentley vegyületek) is voltak [13]. Például a kevert agonista-antagonista hatású buprenorfin (9) [14] a tebain (1) metil-vinil-ketonos reakciójában [15] képződő adduktból [tevinon (8)] állítható elő és a kábítószerfüggő betegek gyógyításában vált nélkülözhetetlenné.

Látható, hogy a dién-struktúrájú tebain (1) változatosan alakítható tovább, ez alapján kutatások indultak a tebainnal analóg új

morfinándiének előállítására. A morfinándiének előállítására alkalmazott módszerek széles spektrumát kutatócsoportunk egy összefoglaló cikkben vázolta, ennek rövid, disszertációm témájához legszorosabban kötődő kivonatát a következőkben mutatom be [16].

A Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén már több mint harminc éve tanulmányozzák morfinalkaloidok tozilа és mezilésztereinek nukleofil szubsztitúciós és eliminációs reakcióit. Ezeknek a reakcióknak a felhasználásával sikerült a debreceni kutatóknak megvalósítani a 6-demetoxitebain **(10)** [17], 6demetoxioripavin (11) [18], 6-klór-6-demetoxitebain (12) [19, 20], 6bróm-6-demetoxitebain (13) [19], 7-klór-6-demetoxitebain (14) [21], 7bróm-6-demetoxitebain (15) [21], 6-fluor-6-demetoxitebain (16) [22], 6-tiocianáto-6-demetoxitebain (17) [23], 7-tiocianáto-6-demetoxitebain (18) [23], 6-O-tozil-6-demetoxitebain (19) [23], 6-izotiocianáto-6-demetoxitebain (20) [24] és 6-azido-6-demetoxitebain (21) szintézisét [24] (2. ábra).



Dolgozatom témája szempontjából kimagasló jelentőséggel bírnak a 6- illetve 7-klór, bróm és *O*-tozil-morfinándiének (**12-15, 19**), mivel preparatív munkámat ezeknek a dién-struktúrájú morfinánoknak a Suzuki-Miyaura reakcióira alapoztuk, ennek megfelelően a hozzájuk vezető reakciósorokat többször reprodukáltam. Ezért ezen vegyületek szintézisét külön, részletesen tárgyalom a következőkben.

A 6-klór-6-demetoxitebain (12) és a 6-bróm-6-demetoxitebain (13) előállítása több módon is megvalósítható. Ezek közül a Tanszék kutatói által elsőként kidolgozott módszer [19] egyszerűen kivitelezhető, és a kívánt vegyületek így jó hozammal állíthatók elő (3. ábra).



3. ábra

Ebben az esetben a tebainból (1) nyerhető 14 β -klórkodeint (22) tozilezik 6-*O*-tozil-14 β -klórkodeinné (23), melyből LiCl valamint LiBr hatására dimetilformamidban, 100°C-on jó hozammal képződött a 6klór-6-demetoxitebain (12) illetve a 6-bróm-6-demetoxitebain (13). A reakció mechanizmusára a következő elemi reakciólépéseket feltételezték: külső nukleofil hatására a reakció első lépésében S_N2 mechanizmus szerint 6,14-dihalogénszármazék képződik, amely S_Ni mechanizmus szerint előbb a neopin 6,7-dihalogénszármazékává alakul, melyből eliminációs reakcióban keletkezik a kívánt dién.

Ezen reakciómechanizmust a neopin-típusú köztitermék izolálásával kísérleti úton is sikerült igazolni [20], ill. a reakciómechanizmus ismeretében a 6-klór-6-demetoxitebain (**12**) előállítását is tökéletesítették (4. ábra).

7





14β-brómkodeinből (**25**) foszfor-pentakloriddal előállították a 6β-klór-14β-bróm-dezoxikodeint (**26**). A két allil-helyzetű távozó csoportot tartalmazó vegyületet dimetil-formamidban melegítették és azt tapasztalták, hogy mind külső nukleofil (LiBr) jelenlétében, mind nukleofil távollétében a reakció főterméke a 6-klór-6-demetoxitebain (**12**) volt.

Sikerült megoldaniuk a 7-es helyzetben halogén szubsztituenst tartalmazó 6-demetoxitebain származékok **14, 15** szintézisét is [21] (5. ábra). Az allil-halogenid és alkil-mezilát távozócsoportot tartalmazó 7α -klór(bróm)neopin-mezilát (**27, 28**) nukleofil szubsztitúciós és eliminációs reakcióinak tanulmányozásakor azt tapasztalták, hogy kálium-*terc*-butilát hatására mindkét vegyületből metánszulfonsav távozik és jó hozammal nyerték a megfelelő 7-klór(bróm)-6-demetoxi-tebain származékokat (**14, 15**).





A 6-*O*-tozil-6-demetoxitebain (**19**) előállítását legjobb hatásfokkal 6-*O*-tozil-14β-klór(bróm)kodein (**22, 29**) 1,4-elimininációjával sikerült megoldani [23]. Ezt a reakciót kutatócsoportunk több munkájában, mint a 6-os helyzetben előidézendő szubsztitúció konkurens mellékreakcióját, ismerteti. Ha azonban a reakciót külső nukleofil jelenléte nélkül, magas hőfokon, dimetilformamidban hajtjuk végre, az 1,4-elimininációs lépés kerül előtérbe elsősorban a **19**-es vegyületet eredményezve termékként (6. ábra).



6. ábra

A debreceni kutatócsoport morfinándiének területén elért meghatározó eredményei mellett fontosnak tartom hangsúlyozni a

holland Maat és társai munkásságát. Maat és kollégái számos diénstruktúrájú morfinán szintézisét megoldották, köztük alternatív utat javasolva 6-demetoxitebain (10) [25, 26] és halogén-diének 12-15 [27, 28] előállítására. A holland kutatócsoport elsőszámú célja a szintetizált morfinándiének 6,14-etenomorfinánokká (úgynevezett Bentleyvegyületekké) való alakítása volt [28, 29].

2.2 Aporfin váz kialakítása savkatalizált átrendezéssel

A 19. század második felében fedezték fel, hogy a morfinán vázas alkaloidok különböző dehidratáló reagensekkel aporfin alkaloidokkal azonos vázfelépítésű vegyületekké rendeződnek át. Matthiessen és Wright észlelte, hogy a morfin (**30**) tömény sósavval, zárt csőben hevítve egy víz molekula kihasadása közben apomorfinná (**31**) alakul [30] (7. ábra). A kodein (**32**) átrendezése az előző példával azonos körülmények között eredményezett apokodeint [31] (**32**, 7. ábra).



7. ábra

Hasonlóan a morfin (**30**)→apomorfin (**31**) átalakuláshoz a diénstruktúrájú tebain (**1**) savkatalizált átrendeződése is régóta ismert folyamat. Az alkalmazott reagens minőségétől függően változatos szerkezetű vegyületek képződnek, amint azt az 1. ábrán bemutattam.

A tebain (1) metánszulfonsavval végzett átrendeződési reakcióját

először Neumeyer és munkatársai tanulmányozták [9]. Azt tapasztalták, hogy a reakciókörülmények nagymértékben befolyásolják a reakció lefutását. Vízmentes metánszulfonsavban, 90 °C-on 2,10-dimetoxi-11hidroxiaporfin (6) képződik, de ha 16% vizet is tartalmaz a reakcióelegy, akkor morfotebaint (5) nyertek. Híg metánszulfonsavban reagáltatva a tebaint (1) aporfin vázas vegyület képződését nem tapasztalták, más típusú gyűrűátrendeződési reakcióban tebenin (3) keletkezett.



8. ábra

A mechanizmust vizsgálva egy stabil metoxónium intermediert (**33**) tételeztek fel, az intermediert izolálták és spektroszkópiai módszerekkel azonosították (8. ábra).

Mind a morfotebain (5), mind a tebenin (3) keletkezésekor a

metoxónium intermedierből (**33**) kialakul egy dienon struktúrájú intermedier. Erősen savas közegben (nukleofil támadó részecske hiányában) a morfotebain (**5**) keletkezése kedvezményezett. Gyengén savas közegben a B gyűrű felhasadása után a molekula átrendeződésével kialakulhat a tebenin (**3**). Feltételezik, hogy gyengén savas közegben a dienon intermedier nitrogénje nincs protonálódva, ez indítja el a tebeninné való átrendeződést. Erősen savas közegben, amikor a dienon intermedier nitrogénje protonálva van, tebenin nem képződik.

A Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén megvalósították egyrészt *N*-szubsztituált *N*-demetil-apokodein-származékok **34a-d** előállítását [32], másrészt az előzőekben tárgyalt szintézisű morfinándiének átrendezését apokodeinokká **35a-i** a 6-*O*-tozil- és 6-azido-6-demetoxitebainok (**19, 21**) kivételével, melyek savval szemben túlzott érzékenységet mutattak [33-36] (9. ábra).



9. ábra

Neumeyer, aki a terület legelismertebb képviselője, munkatársaival

friss összefoglaló közleményben gyűjtötte egybe a természetes és szintetikus aporfinok kinyerési, átalakítási és szintézis lehetőségeit [37].

2.3 Farmakológiai háttér

2.3.1 Morfinándiének farmakológiai vonatkozásai

Ahogyan azt a 2.1 pontban kifejtettem, a tebain (1) nem rendelkezik semmiféle hasznosítható biológiai hatással. Rice és munkatársai farmakológiai vizsgálatokban igazolták a természetes, balra forgató enantiomer analgetikus hatással nem rendelkezik, továbbá bizonyították, hogy morfinnal azonos dózisban adagolva egerekben görcsös állapotot idézett elő, mely több ízben végzetesnek bizonyult [1]. Ez a kutatócsoport szintén vizsgálata a morfin bioszintézis egyik részlépésének szintetikus reprodukálásával előállított, természetben elő nem forduló, jobbra forgató tebain (1) enantiomer farmakológiai profilját és azt találták, hogy a toxikus jelleg gyakorlatilag elhanyagolható a természetes formához képest, emellett számottevő opioid receptor aktivitást valamint analgetikus tulajdonságot figyeltek meg.

Aceto és munkatársai a természetes, balra forgató oripavin (**36**) esetében azt találták, hogy figyelemreméltó μ - és δ -receptor aktivitást és fájdalomcsillapító hatást mutatott, miközben nagyobb dózisban alkalmazva is csekélyebb mértékben váltott ki görcsös állapotot, illetve okozott halált a kísérleti állatok között a szerkezetileg analóg tebainhoz (**1**) viszonyítva (10. ábra) [45].



10. ábra

A 2. fejezet elején szintén tárgyaltam a tebain (1) szerkezetéből adódó változatos átalakítási lehetőségeit. Gyógyászati, gyógyszergyártási szemszögből napjainkban a 14β-hidroxi-származékok [41] előállítása mellett az úgynevezett Bentley-típusú vegyületek szintézise a legjelentősebb.

A 14 β -hidroxikodeinon (4) kitűnő hozammal, egy lépésben állítható elő tebainból (1). A 4-es vegyület köztitermék olyan a gyógyászatban só formában közvetlenül alkalmazott fájdalomcsillapítók előállításában, mint a 14 β -hidroxidihidrokodeinon (INN=oxycodone, eucodal), 14 β hidroxidihidromorfinon (INN=oxymorphone). A tercier nirogén szubsztituáltságának megváltoztatásával szintén a gyógyászatban nélkülözhetetlen vegyületekhez juthatunk tebain (1) alapon: ezen *N*metilciklopropil- és *N*-allil-nor-vegyületek opioid receptor antagonista hatásúak és az alkohol- és kábítószerfüggés kezelésében alapvető fontosságúak. Név szerint ezek a vegyületek a *N*-metilciklopropil-14 β hidroxidihidronormorfinon (INN=naltrexone) és a *N*-allil-14 β hidroxidihidronormorfinon (INN=naltrexone).

A morfinándiének másik, nem kevésbé jelentős átalakítási lehetősége farmakológiai szempontból számottevő vegyületekké a dién struktúra Diels-Alder reakcióba vitele. Az így képzett 6,14-áthidalt morfinán származékok hatás-szerkezet közötti összefüggéseit

14

részletesen tanulmányozták és jelenleg is folynak kutatások ezen a területen. Ilyen farmakológiailag aktív vegyület a buprenorfin (9), melyet mindmáig alkalmaznak a gyógyászatban, például a kábítószertúladagolás kezelésében [42].

2.3.2 Apomorfinok farmakológiája

Az apomorfin (**31**) mind kémiai sajátságaiban, mind fiziológiai hatásában merőben különbözik a morfintól (**30**) (7. ábra). A természetben elő nem forduló apomorfin (**31**) volt az első gyógyszerként alkalmazott aporfin [43]. Hamar felismerték fiziológiai hatását és az apomorfin-hidrokloridot mérgezések esetén jelenleg is alkalmazzák, mint gyors és hatékony, központilag ható emetikumot. Nagy dózisokban adagolva remegést, nyugtalanságot, depressziót, hallucinációt okozhat.

Az apomorfin (**31**) gyógyászati alkalmazásában az igazi áttörést az a felismerés hozta, hogy a **31**-as vegyület dopamin mimetikum, dopaminként hat szerkezeti sajátságainak megfelelően (11. ábra).



11. ábra

A dopamin receptort stimuláló hatása miatt intenzíven vizsgálják ma is az alkalmazhatóságát a dopaminerg rendszer működési zavaraival összefüggő kórképek kezelésében. Megállapították, hogy az apomorfin.HCl (**31.HCl**) ideiglenesen korlátozza az önkéntelen mozgásokat, ami az L-3,4-dihidroxi-fenilalanin legfőbb mellékhatása a Parkinson-kór kezelésében [44]. Az apomorfin csökkenti az agy noradrenalin szintjét, valamint csökkenti az adrenalin- és a 3,4-dihidroxi-fenilalanin-szintet a mellékvese mirigyeiben. Ezeken a megfigyeléseken alapul két, a világ számos fejlett egészségügyi rendszerű országában engedélyezett apomorfin.HCl adagoló készülék, az APO-GO[®] és az APOKYN[®] elfogadása [45].

Az apomorfint (**31**) sikerrel alkalmazták a skizofrénia kezelésében is [44]. Krónikus skizofréniában szenvedő betegeknél jelentős javulást tapasztaltak a pszichés szimptómákban, amit azzal magyaráznak, hogy az apomorfin aktiválja a preszinaptikus dopamin receptorok működését.

A biológiai aktivitást az *R*-konfigurációjú származékokhoz rendelik [46, 47]. Az *R*-(-)-apomorfin dopamin agonista hatású vegyület, az elnevezés a 6a szén konfigurációjára utal (12. ábra).



12. ábra

Ha az apomorfin-származék képletében a 6a szén konfigurációját nem jelöljük, akkor azt az *R* konfigurációjú származéknak tekintjük. Az *S* enantiomerek farmakológiai hatását - összehasonlítva az *R* konfigurációjú származékokkal - is széleskörűen tanulmányozták [47, 48, 49]. Általánosságban megállapítható, hogy az *S* enantiomerek dopamin antagonista hatású vegyületek, felhasználhatók dopamin receptorok modellezésére.

Az apomorfin fenolos hidroxil-csoportjainak éterifikálása az aktivitás csökkenéséhez, illetve eltűnéséhez vezet [44]. A vizsgálatok alapján megállapítható, hogy az apomorfin (**31**) mindkét fenolos hidroxil-csoportja szükséges az emetikus hatás előidézéséhez.

Neumeyer és munkatársai különböző 2-szubsztituált aporfinokat állítottak elő és ezen vegyületek dopamin receptor aktivitását vizsgálták [47]. A dopaminerg receptorokat D₁- és D₂-típusba sorolják. A D₁receptorok a posztszinapszisban találhatók, és pozitív csatolással kapcsolódnak az adenilát-ciklushoz. A D₂-receptorok megtalálhatók mind a pre-, mind a posztszinapszisban és vagy nem kapcsolódnak, vagy negatív csatolással kapcsolódnak az adenilát-ciklushoz [50, 51].

Az 1990-es évek közepétől az erekciós problémák orvoslását célzó kutatások a központi idegrendszeren keresztül ható készítmények felé fordultak. Bebizonyosodott, hogy az apomorfin egyike az erekció központi idegrendszeri iniciátorainak a dopamin agonizmusának köszönhetően.

A D_1 és D_2 dopaminerg receptorok központi szerepet játszanak az erekció folyamatában. Az előzetes vizsgálatok folyamán fény derült arra, hogy a D_1 - receptorok kis mértékű szelektív stimulálásával az erekció befolyásolható.



15. ábra

A dopamin illetve annak apomorfin megfelelője fiziológiailag aktiválja az oxitocionerg neuronokat a hipotalamuszban, ennek hatására a D₂-receptorok lecsökkentik a cAMP koncentrációt és így felszabadítja az erekció szempontjából kulcsfontosságú nitrogén-oxidokat (NO) (15. ábra) [52, 53].

Az apomorfin.HCl-t (**31.HCl**) 2001-től kezdve Uprima[®] néven forgalmazzák, mint a Viagra[®] után második, tablettaként alkalmazható nemi potenciafokozó szert.

2.4. A Suzuki-Miyaura keresztkapcsolási reakció szerepe a szerves kémiában és alkalmazhatósága

Új szén-szén kötés kialakítására nukleofil szubsztitúciós reakcióban

az aril- és vinil-halogenidek csekély reakciókészséget mutatnak. Az elmúlt 30 évben intenzív kutatómunka eredményeként sikerrel alkalmaztak különböző fémorganikus vegyületeket (Grignard reagens, alumínium-, cink- cirkónium-, lítium-, ón-, réz-, vagy bórvegyületek) nukleofil partnerként vinil- és aril-halogenidekkel megvalósított palládium katalizált szén-szén kapcsolási reakcióban. (16. ábra)

$$R-X + R^{1}-Me \xrightarrow{Pd} R-R^{1}$$

16. ábra

Az utóbbi években igen széleskörűvé vált a Suzuki-Miyaura kapcsolási reakciók [54, 55] alkalmazása a szintetikus szerves kémiában. Suzuki és munkatársai felismerték, hogy a szerves bór vegyületek különböző palládium katalizátorok jelenlétében szerves halogenidekkel új szén-szén kötés kialakítására alkalmasak. A reakció enyhe körülmények között megy végbe, melyet a különböző funkciós csoportok nem zavarnak. A kapcsolási reakció főleg aril-, alkenil-, alkinil-, benzil-, allil-, alkil-halogenidek és különböző bórsavak vagy észtereik között játszódik le, magas sztereo- és regioszelektivitással (17. ábra).

 $R^{1} - BY_{2} + R^{2} - X \xrightarrow{\left[\begin{array}{c} Pd \end{array}\right]} R^{1} - R^{2}$ $BY_{2} = B(OR)_{2}, 9\text{-BBN}, B[CH_{2}CH_{3}CH(CH_{3})_{2}]_{2}$ $X = I, Br, CI, OSO_{2}(C_{n}F_{2n+1}) n = 0\text{-}14$ $R^{1} = aril, alkenil, alkil$ $R^{2} = aril, alkenil, alkinil, benzil, allil, alkil$ $[Pd] = Pd(PPh_{3})_{4}, Pd(dppf)_{2}Cl_{2}, Pd(PPh_{3})_{2}Cl_{2} vagy PdCl_{2} + L, Pd(OAc)_{2} + L$ $bázis = Na_{2}CO_{3}, NaOCH_{2}CH_{3}, TIOH, N(CH_{2}CH_{3})_{3}, K_{3}PO_{4}, Ba(OH)_{2}$

17. ábra

A palládium-katalizált kapcsolási reakciók hasonló mechanizmus szerint mennek végbe, mely körfolyamattal ábrázolható a legszemléletesebben (18. ábra) [56-58].



18. ábra

A folyamat első lépésében a 0 vegyértékű palládium katalizátor *oxidatív addíciós* lépésben összekapcsolódik a szerves halogenid vegyülettel és kialakul egy komplex. Az addíciós folyamat sebessége függ a halogén minőségétől, a tapasztalatok szerint a reaktivitási sor: I>Br>>Cl. Kedvezően hat a folyamatra az elektronszívó csoportok közelsége.

A második lépés a *fémcsere* miközben a fémorganikus vegyület átadja a szerves vegyületet a palládiumnak.

A folyamat záró szakasza a reduktív elimináció, ennek során kialakul

az új C-C kötés miközben a katalizátor Pd(0)-ként leválik.

Katalizátorként sokféle Pd vegyület alkalmazható, különösen gyakran használnak PdCl₂(PPh₃)₂-t, vagy más foszfin ligandumot tartalmazó vegyületet. Ezek előnyösek, mert levegőn stabilak és a folyamat során könnyen redukálódnak aktív Pd(0) komplexé.

A szerves bórvegyületek erős elektrofilek, de a bórhoz kapcsolódó szerves vegyület csekély nukleofilitással bír. Felismerték, hogy fokozható a nukleofilitás, ha a bóratomhoz negatív töltésű bázist koordinálnak. A bázissal aktivált bórvegyületben fokozódik a szerves ligandumok polarizációja, amely elősegíti a fémcserét.

A bórvegyületek könnyen előállíthatók például Grignard vegyületekből, vagy alkének és alkinek hidroborálásával, de az utóbbi években a kereskedelemben is nagy számban hozzáférhetővé váltak.

Nagy előnye a bórvegyületeknek, hogy nedvességre, oxigénre és hőre nem érzékenyek, és a szokványos laboratóriumi körülmények között veszélytelenül használhatók.

3. SAJÁT VIZSGÁLATI EREDMÉNYEK

3.1 Morfinándiének szintézise Suzuki-Miyaura reakcióval 3.1.1 Célkitűzések

Számos tanulmány hangsúlyozza a dopamin receptorokhoz való kötődést vizsgálva az aporfin váz 2-es pozíciójához közel egy hidrofób tulajdonságú csoport jelenlétének fontosságát [37, 59, 60]. Ez a hatás megegyezik a D₂-receptorra Ramsby és társai által felállított modell részleteivel. A modell leírja egy úgynevezett lipofil üreg létezését a receptor felszínén a receptor-kötődési hely közelében. Ez a megfigyelés adta az indíttatást 2- illetve 3-alkil és arilapomorfinok szintéziséhez, receptor-kötődési tesztekben való vizsgálatukhoz és a kapott eredmények alapján az alapvető szerkezet-hatás összefüggések megadásához. A 2- és 3-as helyzetbe beépíteni kívánt alkil- és aril-csoportokat úgy választottuk meg, hogy azok térigénye és hidrofób tulajdonsága minél szélesebb spektrumon változzon, ezáltal lehetővé téve a szélesebb körű szerkezet-hatás összefüggések elemzését.

Kutatásainkat párhuzamosan végeztük egy dán kutatócsoporttal [61], akik ugyanilyen indíttatásból állítottak elő 2-arilapomorfinokat és vizsgálták azok *in vitro* receptor kötődését radioligandumokkal és *in vivo* hatékonyságukat biohasznosulás-méréssel. Søndergaard és társai 2005-ben, kutatócsoportunkat megelőzve publikálták kémiai eredményeiket, valamint az új vegyületek farmakológiai profiljait. Így munkájuk meghatározó és közvetlen irodalmi előzménye lett 2007-ben közölt kémiai eredményeinknek [62, 63] és átfogóbb farmakológiai értékelésünknek [64]. A 2-aril szubsztituens kiépítését célzó szintézistervük kulcslépése szintén Suzuki-Miyaura keresztkapcsolási reakció, ám a miénktől teljesen eltérő stratégiát alkalmaztak (19. ábra). A kiindulási kodeint kodeinonná oxidálták, melyet sav-katalizált átrendezésben alakítottak morfotebainná. A 11-es helyzetű fenolos hidroxi funkció szelektív védését követően a 2-es pozícióban triflátot képeztek, mely kitűnő partner palládium-katalizált kapcsolási reakciókban. Záró lépésként a 10-es és 11-es helyzet védőcsoportjait távolították el kialakítva a kívánt 2-arilapomorfinokat.



A következőkben röviden összefoglalom a palládium katalizált keresztkapcsolási reakciók alkalmazását morfinán és aporfin vázas vegyületek előállításában. Elsőként Davies és társai alkalmazták ezt a reakciótípust A-gyűrűn szubsztituált morfinánok szintézisében, eredményeiket 2001-ben publikálták [65]. Hedberg és társai alkalmazták először ennek a reakciócsaládnak a speciális típusát, a Suzuki-Miyaura reakciót, 3-aril-3-demetoxikodeinek előállítására [66]. Aporfin vázas vegyületek szintézisét Søndergaard és munkatársai írták le elsőként a Suzuki kapcsolási reakció felhasználásával [64]. Kalinin és társai Heck-reakciót alkalmaztak 2005-ben 8-aralkil szubsztituált morfinánok előállítására [67]. Laborunkban 2001-ben indult meg ennek a reakciócsaládnak a részletes tanulmányozása, melynek egyik eredményeként született meg ez a dolgozat.

Célkitűzéseinket, a fent említett eredmények elemzése után, tovább bővítettük a Suzuki-Miyaura reakció alkalmazhatóságának és teljesítőképességének többrétű tanulmányozása irányába, ahogyan azt a 3.3 pontban tárgyalom.

3.1.2 6-Alkil- és 6-aril-6-demetoxitebainok előállítása és továbbalakítása 2-szubsztituált aporfinokká

A végső célul kitűzött 2-apomorfinok előállításához kettős szintézisutat tartalmazó tervet dolgoztunk ki, melyet a 20. ábrán szereplő retroszintetikus analízissel szemléltetek.





A kettős szintézisút tulajdonképpen a Suzuki-Miyaura keresztkapcsolás és a morfinándién savkatalizált átrendezésének időbeliségében tér el. Az I. reakcióút a 6-bróm-6-demetoxitebain (13) 6-os helyzetben történő funkcionalizálásával indul, majd az így képződött 6-szubsztituált-6-demetoxitebainok 37-41 savkatalizált átrendezésével jut a 2-szubsztituált apokodeinekhez **42-46**. A II. reakcióúton először a 2.2 pontban leírt módon jutottam 2brómapokodeinhez (**35b**) és így a klasszikus keresztkapcsolási partnernek tekinthető aril-bromidon végeztem el a Suzuki-Miyaura reakciót.

A két reakcióút esetén általánosan elmondható, hogy a Suzuki-Miyaura reakciókhoz a következő bórsavakat használtam nukleofil forrásként: metilbórsavat, fenilbórsavat, 4-hidroxifenilbórsavat, 4-(N,Ndimetilamino)fenilbórsavat, és 4-dibenzofuranilbórsavat. Az alkalmazott szubsztituált bórsavak mérete a metilbórsavtól a 4dibenzofuranilbórsav irányába nőtt. Polaritási szempontból az apoláros metil- és arilbórsavaktól a 4-hidroxi- és a 4-(N,N-dimetilamino)fenilbórsav tér el jelentősen, különös tekintettel az utóbbi esetében a tercier amin miatt fellépő protonálódási hajlamra.

Α Suzuki-Miyaura keresztkapcsolások katalizátoraként az irodalomban jelen lévő mindkét alapesetet megvizsgáltam. Egyrészt alkalmaztam a palládium(II)-só és a ligandum külön-külön adagolásával in situ képződő aktív Pd(0) részecskét, másrészt végrehajtottam a reakciókat megfelelően előformulált katalizátorligandum komplexek jelenlétében. A 1. táblázat adatai alapján szembetűnő, hogy a katalizátor-ligandum komplexek alkalmazása magasabb konverziót eredményezett. А katalizátor-ligandum komplexek mindkét altípusát vizsgáltam: a bisz(trifenilfoszfino)palládium(II)-kloridot [PdCl₂(PPh₃)₂], mely a fémet oxidált formában tartalmazza; és a tetrakisz(trifenilfoszfino)-palládium(0)-t [Pd(PPh₃)₄], mely 0 oxidációs állapotú, komplexált fémet juttat a rendszerbe. A palládium-katalizált folyamatok általános elmélete szerint az oxidatív addíciós lépésben 0 oxidációs állapotú palládium komplex vesz részt,

25

ez a PdCl₂(PPh₃)₂ esetén úgy teljesül, hogy az alkalmazott bázissal és bórsavval redoxi reakcióba lépve *in situ* generálódik a Pd(0) species (21. ábra).

$$PdCl_{2}(PPh_{3})_{2} + 2 OH^{-} \longrightarrow Pd(PPh_{3}) + O=PPh_{3} + 2 CI^{-} + H_{2}O$$

$$PdCl_{2}(PPh_{3})_{2} + 2 ArB(OH)_{2} + 2 OH^{-} \longrightarrow Pd(PPh_{3})_{2} + Ar-Ar + 2 CI^{-} + 2 B(OH)_{3}$$

$$21. \text{ abra}$$

Megállapítható a két komplex katalizátor alkalmazásával kapcsolatban, hogy mind a vinil-halogenid, mind az aril-halogenid típusú keresztkapcsolásoknál megközelítőleg azonos konverziókat tapasztaltam (1.táblázat), így a laborunkban nagyobb mennyiségben hozzáférhető Pd(PPh₃)₄ katalizátort alkalmaztam.

Kiindulási vegyület	Termék	Katalizátor	Hozam (%)*
	6-fenil-6- demetoxitebain (38)	Pd(PPh ₃) ₄	91
6-bróm-6- demetoxitebain (13)		PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	85
		$PdCl_2 + PPh_3$	73
	klór-6- metoxitebain (12) 6-fenil-6- demetoxitebain (38)	$Pd(PPh_3)_4$	63
6-klór-6- demetoxitebain (12)		PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	67
		$PdCl_2 + PPh_3$	48
2-brómapokodein (35b)	2-fenilapokodein (43)	$Pd(PPh_3)_4$	85
		PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	86
2 blénen also dain (25 a)	2 familanaltadain (12)	$Pd(PPh_3)_4$	53
2-kiorapokodelli (35a)	2-ieiiiapokodeiii (43)	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	32

*A hozamok három reakció átlagai, izolált termékre vonatkoztatva. Bázis: Ba(OH)₂, oldószer: 1,4-dioxán/víz=4/1

1. táblázat

A Pd-katalizált keresztkapcsolási reakciók általános katalitikus ciklusának elemzésekor hangsúlyozzák a bázis jelenlétének fontosságát és a bázis erősségének szerepét a reduktív elimináció lépés végbemenetele szempontjából. A kezdeti, optimalizálási lépések során több különböző p K_b -jú bázist alkalmaztam morfinán és aporfin esetén egyaránt. Tapasztalataimat a 2. táblázatban foglaltam össze

Kiindulási vegyület	Termék	Bázis	Hozam (%)*
6-bróm-6- demetoxitebain (13)	6-fenil-6- demetoxitebain (38)	K ₂ CO ₃	69
		Na ₃ PO ₄	71
		Ba(OH) ₂	91
		NaOH	56
2-brómapokodein (35b)	2-fenilapokodein (43)	K ₂ CO ₃	70
		Na ₃ PO ₄	64
		Ba(OH) ₂	81
		NaOH	67

*A hozamok három reakció átlagai, izolált termékre vonatkoztatva. Katalizátor: Pd(PPh₃)₄, oldószer: 1,4dioxán/víz=4/1

2. táblázat

A kísérleti adatok rámutattak, hogy a kristályvizes Ba(OH)₂ alkalmazásával lehet leghatékonyabban végrehajtani а keresztkapcsolást a vizsgált bázisok közül. Jóllehet, a Ba(OH)₂ nehézfém-tartalma miatt a legkevésbé környezetbarát megoldás; a pKb optimuma, a megfelelő oldékonysága illetve a reakció feldolgozásakor tapasztalt könnyű eltávolíthatósága és negyedrészt a csekély mennyiségű (maximum 100 mg/reakció) alkalmazása miatt ezt a bázist alkalmaztam mindvégig. A bázis pK_b optimuma értelmezésem szerint összefügg tercier amino-csoport jelenlétével, mely önmagában is rendelkezik sav-bázis tulajdonsággal. Ezért egy fokozott báziserősségű adalék szükséges ahhoz, hogy elősegítse a reduktív elimináció végbemenetelét.

Oldószerként 1,4-dioxán–víz 4:1 arányú elegyét alkalmaztam minden esetben. Tapasztalatom szerint ez az oldószerelegy megfelelő szolvatációt biztosított a katalitikus ciklus minden pontján, nem bizonyult gátló tényező egyik esetben sem. Erről a csekély hozamú kísérletekben többszörös oldószerváltással győződtem meg, mind az apoláris, mind a poláris karakter erősítése irányában.

Reakcióhőmérsékletként a körülbelül 100°C-os értéket választottam egyrészt a vonatkozó szakirodalom [54, 55], másrészt próbareakciók futtatásával. Alacsonyabb hőfok alkalmazása (pl. 60°C) gyakran a konverzió romlását okozta, feltehetőleg az oxidatív addíciós lépés kisebb hatásfokú végbemenetele miatt, magasabb hőfokú termikus aktiválás esetén (pl. 140°C) pedig előtérbe került a kiindulási illetve termék molekulák bomlása és oxidációja, különösen morfinándiének reakcióiban.

A I. reakcióút kidolgozása során vizsgáltam a vinil-halogenid típusú 6-klór-, illetve 6-bróm-6-demetoxitebain (**12** és **13**) Suzuki kapcsolási reakcióit. A kiindulási vinil-halogenideket a korábban bemutatott módon tebainból állítottam elő (3. és 4. ábra).

Előkísérleteket végezve azt tapasztaltam, hogy a 6-klór-6demetoxitebain (12) kevésbé alkalmas kiindulási anyag a vizsgált palládium-katalizált reakciókban, mint a 6-bróm-6-demetoxitebain (13), összhangban az általános tapasztalatokkal [54, 55], miszerint Suzuki-kapcsolásokban a kloridokat csökkent reakciókészség jellemzi bróm-, jód- és triflát-származékokkal összevetve. Ez a konklúzió vonható le a 1. táblázat adataiból is. A klór-származék nem alakult át teljes mértékben, így alacsony kitermeléssel nyertük a kívánt termékeket. Ennek megfelelően a továbbiakban a 6-bróm-6demetoxitebaint (13) használtam kiindulási halogenidként a Suzuki-Miyaura reakciókban.

A reakcióút első lépéseként 6-bróm-6-demetoxitebaint (13) kapcsoltam a fentiekben leírt, optimalizált körülmények között, a

reakciót végig vékonyréteg-kromatográfiával követve. Az így előállított 6-szubsztituált morfinándiének **37-41** közül egyedül a 6-metil-6demetoxitebain (**37**) ismert vegyület, melyet Knipmayer és Rapoport kodeinonból (**2**) állított elő. A 6-oxo-vegyületet **2** metil-lítiummal reagáltatták és a képződött 6-metoxi-származék eliminációjával nyerték **37**-et [68].



22. ábra

A vizsgálatok eredményeit a 3. táblázatban foglaltam össze.

Reagens	Reakcióidő (perc)	Termék	Hozam (%) ¹
Metilbórsav	20	37	84
Fenilbórsav	10	38	91
4-Hidroxifenilbórsav	35	39	74
4-(<i>N</i> , <i>N</i> -dimetilamino)- fenilbórsav	25	40	63
4-Benzofuranilbórsav	35	41	66

¹A megadott hozamok 3 párhuzamos reakció átlagát jelentő, izolált kitermelések.

3. táblázat

A reakcióút második lépéseként elvégeztem a 6-szubsztituált diének 37-41 savkatalizált átrendezését a megfelelő 2-alkil- és 2arilapokodeinekbe 42-46 a 2.2 pontban hivatkozott, metánszulfonsav alapú módszerrel (23. ábra) [9, 33-36].



23. ábra

Az átrendezési reakciókról megjegyezhető, hogy a nagy térkitöltésű szubsztituensek esetén csökkent a hozam, mely értelmezésem szerint a Neumeyer és társai által a diének sav-katalizált átrendezésére megadott mechanizmust [9] tekintve (8. ábra) a morfinán váz N-gyűrűje felnyílásának térbeli gátlásával van összefüggésben.

A II. reakcióút első lépését a 33. irodalomban leírtak szerint hajtottam végre. Az így nyert 2-brómapokodeinen (35b) végeztem el a Suzuki-Miyaura keresztkapcsolásokat, а fentiekben megadott, körülmények optimalizált között (24. ábra). Tapasztalataim megegyeztek vonatkozó irodalomban általános levont а konzekvenciával az aril-bromid típusú vegyületek jelentős Suzukireakcióban tapasztalható reaktivitásával kapcsolatban.



*A megadott hozamok 3 párhuzamos reakció átlagát jelentő, izolált kitermelések.

24. ábra
Mindkét reakcióút zárólépése az eltérő úton szintetizált 2szubsztituált apokodeinek **42-46** *O*-demetilezése. A 2-alkil- és 2arilapomorfinok (**47-51**) előállítását a kutatócsoportunk által aporfinokra kidolgozott metánszulfonsav/metionin reagens keverékkel hajtottam végre [69] és jó hatásfokkal nyertem oszlopkromatográfiás tisztítás után a célvegyületeket stabil HCl só formában (25. ábra).



25. ábra

Az így előállított szubsztituált apomorfin sók **47-51** a Richter Gedeon Gyógyszergyár Molekuláris farmakológiai kutatólaboratóriumában kerültek farmakológiai vizsgálatra, melynek eredményéről a 3.2.1 fejezetben szólok.

A két reakcióút végigvitele lehetőséget biztosított a vinil-halogenid típusú morfinándién **13** és az aril-halogenid típusú 2-brómapokodein **35b** Suzuki-Miyaura reakcióval végrehajtott C-C kapcsolások hatékonyságának összevetésére. A 4. táblázat a 2-szubsztituált apokodeinek **37-41** hozamát mutatja a két reakcióútra, a kiindulási 6bróm-6-demetoxitebainra (**13**) vonatkoztatva.

Vegyület	R	Hozam* (%) Szintézis út I.	Hozam* (%) Szintézis II.		
37	Me	60	66		
38	Ph	74	74		
39	— — — — — — — — — — — — — — — — — — —	53	63		
40		30	53		
41		29	54		
*A hozamok 6-bróm-6-demetoxitebainra (13) vonatkoznak és 3 párhuzamos reakció átlagai					

4. táblázat

Konklúzióként megfogalmazható, hogy nem tapasztaltam kimagasló eltérést a két reakcióút hozamai között, a 4-(*N*,*N*-dimetilamino)-fenilés 4-dibenzofuranil-származékok képződése során mutatkozott csak meg a sav-katalizált átrendeződés kedvezőtlen volta nagy térkitöltésű, 2-es szubsztituensek esetén.

3.1.3 7-Szubsztituált-6-demetoxitebainok előállítása és továbbalakítása 3-szubsztituált aporfinokká

Ahogyan azt a célkitűzéseim között megfogalmaztam, munkám fontos pontja volt a 3-alkil- és 3-arilapomorfinok előállítása és biológiai hatásuk vizsgálata. 3-Szubsztituált aporfinok előállítását eddig csak a mi kutatócsoportunk valósította meg: sikerrel szintetizálták 3-halogénés 3-pszeudohalogén-apokodeineket **35c, d, h, i** és apomorfinokat [34, 36]. 3-Szubsztituált származékok farmakológiai hátterét eddig nem vizsgáltuk, így a 3-alkil- és 3-arilapomorfinokra a leírt és publikált [61, 70] adatok az első ilyen típusú eredmények.

Célom megvalósítására két reakcióutat dolgoztam ki, követve a 2szubsztituált apomorfinok előállításánál alkalmazott metodikát. Az első esetben a reakciósor a 3-halogénapokodeinek **35c, d** előállításával indul a 2.2 pontban ismertetett módszer szerint, majd ezen aril-halogenid típusú aporfinok keresztkapcsolási reakciója követi 3-alkil- és 3arilapokodeinek kialakítása céljából. A másik stratégia a vinil- és allilhalogenid típusú 7-halogén-morfinándiének **14, 15** kapcsolási reakciójára épül, majd az így nyert alkil- és aril-szubsztituált diének savkatalizált átrendezésével folytatódik a megfelelően szubsztituált apokodein származékokká. Mindkét esetben az előállítot apokodeinek *O*-demetilezésével jutottunk a kívánt alkil- és arilapomorfin származékokhoz. A két reakcióút eltérő stratégiáját a 26. ábrán mutatom be.



26. ábra

A két reakcióút kiindulási vegyületének számító 7-klór- (14) illetve 7-bróm (15) morfinándiéneket a Simon és társai által 1987-ben közölt [21] és az *Irodalmi előzmények* fejezet 2.2 pontjában bemutatott reakciósor alapján állítottam elő (5. ábra).

Az előző pontban ismertetett optimalizálási lépések közül a katalizátor típusára, az alkalmazott bázisra és a választott reakcióhőmérsékletre vonatkozó vizsgálatok ismétlése 7-halogén diének 14, 15 és 3-halogénaporfinok 35c, d esetén is hasonló eredményeket hozott, így a már ismertetett keresztkapcsolási körülményeket alkalmaztam. Elsőként, az I. reakcióút lépéseinek megfelelően (27. ábra), a 7-halogén-6-demetoxi-tebain 14, 15 savkatalizált átrendeződését hajtottam végre a megfelelő 3halogénapokodeinek 35c, d előállítása céljából [34]. A 3-klór (35c) és 3-brómapokodein (35d) keresztkapcsolási reakcióját metil-, fenil, 4hidroxifenil. 4-(N,N-dimetilamino)-fenilés 4dibenzofuranilbórsavakkal végeztem, és 3-szubsztituált-apokodeineket nyertem (27. ábra).



27. ábra

A kapott hozamok újra megegyeznek a Suzuki-reakció irodalmában

[54, 55] ismertetett ténnyel, miszerint az aril-bromidok hatékonyabb partnerek az aril-kloridoknál. Az aporfin váz 2-es helyzetében elvégzett keresztkapcsolások hasonló adataival összevetve megállapítható, hogy a váz B gyűrűjének közelsége a 3-as pozícióhoz nem okozott térbeli gátlást és ezáltal csökkent kitermelést.

A második reakcióút első lépéseként a vinil- és allil-halogenid típusú 7-halogén-morfinándiének **14, 15** Suzuki-reakcióját hajtottam végre (28. ábra). Ezt követően a 7-alkil- és 7-aril-6-demetoxitebainokat (**57-61**) a megfelelő 3-szubsztituált apokodeinekké **52-56** alakítottam savkatalizált átrendezéssel.



28. ábra

Mivel a Suzuki-reakció általános elve szerint az aril-halogenidek kapcsolásánál az egyéb aliciklusos halogenidek reakciója kisebb hatásfokkal megy végbe, különösen, ha a vizsgált halogenid klorid, váratlan tapasztalat volt, hogy mind 7-bróm-6-demetoxitebain (15), mind 7-klór-6-demetoxitebain (14) esetén jó hozammal sikerült a célul kitűzött 7-alkil- és aril-morfinándiéneket 57-61 szintetizálni. Ennek a

jelenségnek a magyarázata lehet, hogy a 6-klór-diéntől **12** eltérően a 7klór-származék **14** vinil- és allil-helyzetű halogenid egyben, az allilhelyzet megjelenésével pedig a palládium-katalizált keresztkapcsolás számára kedvező, C-Cl kötésgyengülés tapasztalható, összhangban a vonatkozó kalkulációimmal [29.ábra, B3LYP/6-31G* szinten optimalizált szerkezetek a releváns kötéstávolságokkal és az ezen szerkezetekre számított NAC (Net Atomic Charge) klór atomi töltés].



29. ábra

Mindezeken túlmenően a 29. ábrán bemutatott optimalizált struktúrák vizsgálatánál szembetűnő, hogy a 7-Cl-dién esetén sokkal kedvezőbbek a koordinálódás sztérikus feltételei is.

A 7-alkil- és 7-aril-6-demetoxi-tebainok **57-61** savkatalizált átrendezésével 3-alkil- és 3-arilapokodeineket **52-56** kaptam jó hozammal (28. ábra).

Az 5. táblázatban összefoglaltam a palládium katalizált keresztkapcsolási reakciók és átrendeződések együttes hozamának alakulását az egyes szubsztituensek valamint a reakció kiindulási

Vegyület	D	Kiterme Reakc	lés (%) [*] ióút I	Kitermelés (%) [*] Reakcióút II	
sorszáma	ĸ	X=Br	X=Cl	X=Br	X=Cl
52	-CH ₃	52	47	57	57
53	\square	80	72	60	53
54	OH	49	44	34	29
55	CH ₃ CH ₃	86	79	36	40
56	$\langle \rangle_{\circ} \langle \rangle$	82	74	68	61
*A hozamok 7-halogén-6-demetoxitebainra (14, 15) vonatkoznak és 3 párhuzamos reakció átlagai					

molekulájának típusa (vinil- és allil-halogenid vs. aril-halogenid) szerint.

5. táblázat

Tapasztalatom szerint a Suzuki-reakciók hozama általában magas volt, és a termékeket többnyire jó hatásfokkal tudtam kinyerni a reakcióelegyből. Az I-es illetve II-es reakcióút esetén külön-külön összevetve a bróm- és klór-származékok esetén megfigyelt kitermeléseket, elmondható, hogy a bróm-származékok bizonyultak hatékonyabb kapcsoló-ágensnek. Azonban a különbség mértéke számottevően kisebb, mint a 6-klór- **12** és 6-bróm-diének **13** esetén elvégzett keresztkapcsolások esetén. A sav-katalizált átrendezési reakciókban a kapott konverziók alapján nem jelentkezett a nagyobb térkitöltésű szubsztituens gátló hatása. Ennek oka az eltérő térhelyzetből adódik (7-szubszituált diének vs. 6-szubsztituált diének).

Az I-es és II-es reakcióúton előállított 3-szubsztituált apokodeinekből **52-56** a farmakolológiailag jelentősebb 3-szubsztituált apomorfinokhoz **62-66** *O*-demetilezéssel jutottam, amelyet ismét metánszulfonsav és metionin reaktánsok keverékével hajtottam végre





A reakcióból hidrogén-klorid só formában nyertem ki a célul kitűzött 3-alkil- és 3-arilapomorfinokat **62-66**, melyeket nagyobb vízoldhatóság jellemez a bázisokhoz képest, a jelentős stabilitás-különbség mellett. Ebben a formában kerültek anyagaink farmakológiai vizsgálatokra (3.2.1 fejezet).

3.1.4 Az előállított morfinándiének átalakítási lehetőségei

Az előző fejezetben ismertetett 6-alkil- és 6-aril- (**37-41**) valamint 7alkil- és 7-arilmorfinándiének (**57-61**) esetén, a tebainhoz (**1**) hasonlóan, több transzformációs lehetőség kínálkozik. Farmakológiai szempontból három kiemelkedő irány azonosítható. Az első fontos továbbalakítási lehetősége a váz-transzformáción át elvégzett, potenciálisan dopaminerg-aktív 2-alkil- és 2-aril- (**42-46**) illetve 3alkil- és 3-arilapomorfinok (**52-56**) előállítása (3.1.2 és 3.1.3 pontokban). A 2.3 pontban ismertetett opioid receptorhoz kötődő, analgetikus hatást mutató származékokkal rokon vegyületek szintetizálhatóak, egyrészt a bemutatott morfinándiének (**37, 38, 41, 57, 58, 61**) 3-*O*-demetilezésével, másrészt az úgynevezett 6,14endoetenomorfinánok (továbbiakban Bentley-vegyületek) képzésével.

A Bentley-vegyületek képződésének szerkezeti feltétele a morfinán váz C-gyűrűjében a 6-7, 8-14 konjugált dién struktúra jelenléte. Ez a **42-46** és **52-56** diének estén teljesül, így kutatócsoportunk célul tűzte ki a megfelelő áthidalt morfinánok szintézisét. Célunk kettős: egyrészt tanulmányozni kívánjuk a 6-os vagy 7-es pozícióban jelenlévő, változatos méretű (metiltől 4-dibenzofuranilig) szubsztituensek esetleges irányító hatását a Diels-Alder addícióban; másrészt az opioid receptorokra kifejtett hatásukat tervezzük vizsgálni nemzetközi együttműködésben.

A morfinán vázas vegyületek O-demetilezése kulcs fontosságú a gyógyszerkémiában, hiszen ezen az úton állítanak elő számos nagy mennyiségben alkalmazott opioid származékot, mint például a 14βhidroxidihidromorfinon (INN=oxymorphone), a N-metilciklopropil-14β-hidroxidihidronormorfinon (INN=naltrexone) és a N-allil-14βhidroxidihidronormorfinon (INN=naloxone). Általános érvényű megfigyelés, hogy a morfinán váz 3-as pozíciójában megjelenő szabad fenolos hidroxil-csoport a metil-éter típusú származékhoz képest hozzávetőleg tízszeres opioid aktivitás-növekedést okoz. А leggyakrabban alkalmazott eljárás ennek az éterkötésnek a hasítására a különböző bór-tribromid töménységű tetrahidrofurános vagy diklórmetános oldatainak alkalmazása, illetve a tömény hidrogénbromid oldattal történő fenol-éterhasítás. Azonban a morfinándién struktúra sokkal érzékenyebb a savas közegre, és különösen szobahőmérséklettől magasabb hőfokon, azonnal beindul а vázátrendeződés. Így a fent említett két általános O-demetilezőszer

közül egyik sem alkalmazható, mivel a BBr₃ is hidrogén-bromidot és bórsavat képez a nyomokban jelen lévő nedvességgel vagy protikus oldószerekkel.

A megoldást az úgynevezett L-Selectride[®] (Lítium-tri(*szek*butil)bórhidrid 1 mol/L töménységű tetrahidrofurános oldata) alkalmazása jelentette. Coop és társai számoltak be elsőként a L-Selectride sikeres alkalmazásáról a morfinándién-típusú tebain (1) oripavinná (**36**) történő alakítása során [71] (31. ábra).



31. ábra

Szintén Coop és munkatársai írták le a feltételezett mechanizmusát a morfinán váz *O*-demetilezésének [72]. Elképzelésük szerint első lépésben a jelenlévő lítium ionok koordinációs kötést létesítnek a metoxi-csoport és a 4,5-éter oxigénekkel, majd második lépésben a hidrid ion hátoldali támadása réven megy végbe a 3-*O*-demetilezés. Ezt a mechanizmust alkalmazva, a 32. ábrán a 6-metil-6-demetoxitebain (**37**) lítium ionnal alkotott komplexének B3LYP/6-31G* szinten optimalizált szerkezete látható, a koordinálódó THF molekulákat elhagytam az áttekinthetőség megőrzéséért.





A fenti komplex geometriáját jellemző releváns adatokat a 6. táblázatba gyűjtöttem. Összehasonlításként megadom egy svéd kutatócsoport [73] lítium ionoknak poli(etilén-oxid)-dal (PEO) alkotott komplexére kalkulált megfelelő adatait.

	Kalkuláció	Kötéstáv	volság (Å)	Kötésszög (°)
	szintje	O1-Li ⁺	Li ⁺ - O2	Rotessing ()
Li ⁺ - 37 komplex	B3LYP/6-31G* (DFT)	1,976	2,143	58,3
Li ⁺ - PEO monomer [*]	HF/6-31G** (Ab Initio)	1,879	1,882	57,1

6. táblázat

Az adatsorok összhangban vannak egymással; a **37**-es molekula fém-ion komplexének hosszabb koordinációs kötései annak köszönhetőek értelmezésem szerint, hogy a morfinán molekula a PEO monomertől eltérően jelentős 3 dimenziós kiterjedéssel rendelkezik, például az éterkötés hasadás központja mellett egy aromás gyűrű van jelen.

A Coop és társai által a tebain (1) O-demetilezése során alkalmazott reakciókörülményeket megtartva, de a termékelegy feldolgozását sóképzés helyett azonnali, direkt extrakcióval végrehajtva kutatócsoportunknak sikerült az oripavin (36) hozamát javítani [74]. A módszer az O-demetilezni kívánt anyag L-Selectride-ben való szuszpendáltatása után inert atmoszférában, két hetes reakcióidővel, intenzív keverés közben szobahőmérsékleten végbemenő reakciót jelent. Ezt a módszert megtartva végeztem el a rendelkezésre álló 6alkil- és 6-aril- illetve 7-alkil- és 7-arilmorfinándiének (37-41, 57-61) közül a metil-, fenil- és 4-dibenzofuranil-származékok 3-Odemetilezését (33.ábra). A két oripavin-analóg sorozat tagjai így jelentősen különböztek a morfinán váz szubsztituenseinek méretében, ami a korlátozott számú farmakológiai vizsgálatok során érdekes szerkezet-hatás összefüggések levonásának lehetőségét ígérte. Az Odemetilezési reakciók során azt tapasztaltam, hogy a második hét közepén az addig zavaros oldat kitisztult, ami a reakció megindulására utalt, mivel a termék oldékonysága tetrahidrofuránban számottevően meghaladja a kiindulási anyagét. A feldolgozás a fölös hidrid bontásával indult, majd a terméket extraháltam a vizes reakcióelegyből és tisztítottam.



33. ábra

Az érzékenyebb, szabad fenolos hidroxi-csoportot tartalmazó termékeket hidroklorid só formájában izoláltam végül.

Az izolált 3-hidroxi-származékokra kalkulált hozamok a 6-os **67-69** és 7-es helyzetben **70-72** szubsztituált morfinándiének estén egyaránt a tebain (**1**) *O*-demetilezésénél megfigyelt kitermelés szintje körül alakultak (7. táblázat). Következésképpen a morfinán váz C-gyűrűjének változatos szubsztituáltsága nem jelentett befolyásoló tényezőt az előzőekben bemutatott, a 4,5-éterkötés és a 3-as pozíció közé fókuszálódó mechanizmus végbemenetelét illetően.

Kiindulási morfinándién	Х	Y	<i>O</i> - demetilezett termék	Hozam (%)
37	-CH ₃	Н	67	47
38	\square	Н	68	43
41	$\langle \rangle_{\circ} \rangle$	Н	69	38
57	Н	-CH ₃	70	36
58	Н	\square	71	45
61	Н	$\langle \mathcal{D} \rangle$	72	44

7. táblázat

Az Innsbrucki Egyetem Gyógyszerészeti Kémia Intézetével együttműködve határoztuk meg az így nyert 6-metil- és 6-aril- **67-69** illetve 7-metil- és 7-aril-6-demetoxioripavin hidrokloridok **70-72** *in vitro* opioid receptor kötődési aktivitását radioligandum nyomjelzéses technikával. A kapott eredményeket a 3.2.2 pontban ismertetem.

3.2 Farmakológiai eredmények

3.2.1 Új apomorfin származékok dopaminerg aktivitása

Az agyban lévő dopamin receptorok 2 nagy receptor családba sorolhatók biokémiai és farmakológiai profiljuk alapján: ezeket a D₁-és D₂-receptorcsoportok [75]. Mindkét család további altípusokból áll, így a D₁ család altípusai a D₁- és D₅-alreceptorok, a D₂ csoportba pedig D₂-, D₃-, D₄-receptor altípusok tartoznak. Ezeknek a receptoroknak a közös jellemzője, hogy egy G-fehérjéhez kapcsolt transzmembrán fehérjecsalád tagjai. Ezen receptor típusok egy olyan komplex, többfunkciós ingerületátvivő rendszeren alapuló szabályozás részesei, melyek például a Parkinson-kór kialakulásáért is részben felelősek.

Ilyen kórképek esetén a gyógyszeres terápia célja, hogy a gyógyszerrel az endogén ligandumhoz hasonló vagy azzal ellentétes hatást fejtsenek ki. Ha az endogén ligandumokhoz hasonló hatás elérése a cél, akkor agonista vegyületeket alkalmaznak. Olyan vegyületek tartoznak ebbe a csoportba, melyek egy fiziológiás neurotranszmitterhez hasonlóan a dopamin receptorokat aktiválják, és a dopaminhoz képest jobb a vér-agy gáton történő áthatolási képességük [76].

Az agyi dopamin szint növelésének általunk vizsgált módja dopamin receptor agonisták adagolása. Ebbe a csoportba tartozik az előzőekben ismertetett 2-alkil- és 2-aril- (47-51) illetve 3-alkil- és 3-arilapomorfinok (62-66) sorozata.

Szükségesnek tartom megjegyezni, hogy a Parkinson-kór nem az egyetlen, világviszonylatban is súlyos problémát okozó, részben a dopaminerg rendszer zavarára visszavezethető betegség. Vizsgálataink további célja például a kapott eredmények értelmezése specifikusan az erectylis dysfunctio, a skizofrénia vagy a bulimia nervosa szövettanisejtszintű hátterére.

Az *in vitro* és *in vivo* farmakológiai vizsgálatokat a Richter Gedeon Gyógyszergyár Molekuláris Farmakológiai Kutatólaboratóriumában végezték. A kapott adatokat a gyógyszergyár munkatársaival közösen értelmeztük és állapítottuk meg az ezekből következő szerkezet-hatás összefüggéseket. Továbbiakban ismertetem az alkalmazott vizsgálatok elvét, az új 2-szubsztituált apomorfinokra **47-51** és a 3-szubsztituált apomorfinok közül háromra **63, 65, 66** az eredményeket és az ezekből levont következtetéseinket. A **62-**es és **64-**es vegyületekre a farmakológiai eredmények még nem állnak rendelkezésre.

In vitro módszerek:

 -A D₃-specifikus IC-50 (K_i) értékek meghatározását Sf9 sejtekben expresszált rekombináns patkány D₃ receptorokon végezték el. Alkalmazott radioligandum ³H-spiperon volt.

- A D₂-specifikus IC-50 (K_i) értékek meghatározását patkány striátum
D₂-receptorokon végezték. Az alkalmazott radioligandum szintén ³H-spiperon volt.

 A alfa-1-specifikus IC-50 értékek meghatározás patkány agykéreg alfa-1 receptorokon végezték. Az alkalmazott radioligandum a ³Hprazosin volt.

Valamennyi receptor teszt a laboratóriumban használt standard módszerek szerint történt. Az IC-50 (50 %-os gátlást adó koncentráció) illetve K_i (Cheng-Prusoff egyenlet alapján számított inhibitor konstans) értékeket nM-ban adtam meg.

In vivo tesztek:

-A dopamin és szerotonin átviteli index (DATI, SETI) meghatározás módszerét a következőkben ismertetem. A vizsgált vegyületeket 1 mg/kg apomorfinnal azonos moláris dózisban subcutan adták 20-22 gos hím egereknek. 1 óra múlva az állatokat dekapitálták, a striatumot és tuberculum olfactoriumot kiboncolták és meghatározták a noradrenalin (NA), dopamin (DA), dihidroxifenilecetsav (DOPAC), homovanilinsav (HVA) (dopamin metabolitok) valamint a szerotonin (5-HT) és az 5hidroxi-indolecetsav (5-HIAA) (szerotonin metabolit) szinteket nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel elektrokémiai detektálás alkalmazásával [70, 77]. A DATI és SETI számolásának módját az 1. és 2. egyenlet írja le.

> DATI=(DOPAC+HVA)/DA (1) SETI=5-HIAA/5-HT (2)

A 8. táblázatban megadott értékek a kontrol csoportra vonatkoztatott %os értékek ± a standard hiba. Az első adat striatumban, a második adat tuberculum olfactoriumban mért DATI értéket adja meg. Egy csoport 5 állatot foglal magába. A mért kontrol értékek a következők:

Kontrol DATI: striatum: 0,187±0,008; tuberculum olfactorium: 0,132±0,013

Kontrol SETI: striatum: 0,798±0,080; tuberculum olfactorium: 0,414±0,036

Vegyälet	Γ	D_3		D ₂		DATI	D3/D2 grolobtivités
vegyulet	IC-50	Ki	IC-50	Ki	IC-50	DAII	D5/D2 szelektivitas
31.HCl	69,5	36,4	87,0	47,7	n.a.	50,7±1,9*;72,7±7,9*	1,31
47.HCl	82,6	40,1	43,0	20,7	n.a.	42,3±1.5* ;43,6±1,3*	0,52
48.HCl	14,7	7,7	23,3	11,7	>>1000	44,2±1,2*; 50,9±4,0*	1,52
49.HCl	3,7	1,78	8,5	4,14	n.a.	43,6±2,4*; 39,6±0,7*	2,33
50.HCl	178	78,4	484	242	>>1000	52,3±1,3*; 84,5±6,5	3,09
51.HCl	49,4	22,3	3259	1627	>>1000	92,0±3,1; 106,1±7,1	72,96
63.HCl	128	58,0	146	82,2	>>1000	55,7±0,9*; 93,7±8,4	1,42
65.HCl	242	109	411	232	>>1000	84,8±5,1; 105±5,4	2,13
66.HCl	219	98,6	721	407	>>1000	92,5±2,4; 124,8±19,1	4,13

* szignifikánsan különbözik a kontroltól, p < 0.001 (Student t-test); n.a. = nincs adat

8. táblázat

A 2-szubsztituált apomorfinok farmakológiai értékelése

Az *in vivo* és *in vitro* eredmények egyértelműen rávilágítottak, hogy a vegyületek nem kötődnek az alfa-1 receptorokhoz.

A 2-fenil- (48) és 2-(4-hidroxifenil)-apomorfin (49) D₂ és D₃ receptor-altípusokhoz való kötődése jelentősen felülmúlta az apomorfin (31) azonos módon nyert eredményeit, Søndergaard eredményeivel [61] megegyező módon. A D₃/D₂ kötődési szelektivitás értékek 48 és 49 vegyületek hasonló nagyságrendűek, mint a referencia vegyület 31 esetén. Az újonnan előállított vegyületek közül elsőként a 2-metil- (47) és 2-(4-dibenzofuranil)-származékok (51) eredményeit emelem ki, mivel D₃-receptorhoz mért kötődésük hozzávetőleg az apomorfin (31) affinitásával egyezett meg. Azonban a D2 altípusra vonatkozó vizsgálatok megmutatták, hogy a kis térkitöltésű 2-szubsztituenssel rendelkező metil-származék 47 affinitása meghaladja az apomorfin (31) azonos körülmények között meghatározott affinitását, viszont a nagy heteroaromás szubtitutens esetében 51, elsősorban annak nagy térigénye miatt, kedvezőtlenül módosul a D2-kötődés, így viszont kimagasló a D₃/D₂ kötődési szelektivitás értéke. A 2-[(4-N,N-dimetilamino)fenil]apomorfin (50) estén mindkét vizsgált dopamin receptor altípushoz mérsékelt affinitást mutattak a kapott eredmények.

Az *in vivo* eredmények megerősítették a 2-fenil- (48), 2-(4hidroxifenil)- (49) és 2-metilapomorfin (47) kimagasló dopamin agonista sajátságát, melyek rendre meghaladják a referencia molekula 31 azonos körülmények között mért aktivitását. Ez a hatás a dopamin bioszintézisének és felszabadulásának egyértelműen kimutatott

csökkenésében volt megfigyelhető és detektálható, melynek értelmében a DATI érték csökkenő tendenciát mutatott. A 2-[(4-*N*,*N*dimetilamino)fenil]-apomorfin (**50**) esetében az eredmények rámutattak, hogy egy szelektív, csak a nigrostritális rendszert érintő aktiválás következett be. A dibenzofuranil-származék **51** hatástalannak bizonyult az *in vivo* vizsgálatokban.

A 2-fenil- (48) és 2-(4-hidroxifenil)-apomorfin (49) vizsgálatai során kapott adatok alátámasztják a Ramsby és társai [59] által megfogalmazott hipotézist, miszerint az aporfin váz D2-receptorhoz való kötődésekor a váz 2-es pozíciójának közelében egy lipofil sajátságú üreg helyezkedik el. Továbbiakban az is megfogalmazható, hogy ezen üreg térfogati sajátságainak egy fenil méretű szubsztituens illeszkedése felel meg leginkább. A metil-szubsztituált 2-apomorfin származék 47 in vivo és in vitro sajátságai elmaradnak a fent említett két vegyületétől, de számottevően meghaladják az apomorfin (31) megegyező adatait, ami teljes összhangban van a kötődési elmélet részleteivel. Megjegyzendő továbbá, hogy ez az egyetlen molekula a vizsgált sorozatból, ahol a D₃/D₂ kötődési szelektivitás értéke átfordul, tehát a D₂ altípushoz mért kötődés számottevően felülmúlja a D₃ altípus esetén tapasztaltat. A 2-(4-hidroxifenil)-származék 49 kimagasló affinitása elsősorban arra utal, hogy az említett effektus mellett egy a kötőhelynél tapasztalható H-kötés kialakítási lehetőség is adott.

A 2-(4-dibenzofuranil)- (50) és 2-[(4-*N*,*N*-dimetilamino)fenil]apomorfin (51) esetén megfigyelt közepes és gyenge affinitások magyarázatául az előnytelenül nagy 2-es pozícióban elhelyezkedő szubsztituens, valamint a részben ez által leromló vér-agy gáton történő penetráció szolgál. A 2-es pozíció közelében töltést hordozó 2-[(4-*N*,*N*- dimetilamino)fenil]-apomorfin (51) szelektív nigrostritális rendszeren detektált aktivitása további vizsgálatok kiindulópontjául szolgálhat. Általános konklúzióként megfogalmazható, hogy a 2-fenil- (48) és 2-(4hidroxifenil)-apomorfin (49) valamint, kisebb súllyal, a 2metilapomorfin (47) jelentős dopamin agonista sajátságai akár gyógyszerfejlesztési szempontból is figyelemreméltóak lehetnek.

A 3-szubsztituált apomorfinok farmakológiai értékelése

A tesztelt 3-arilapomorfinok **63, 65, 66** *in vitro* receptor-kötődési eredményeit tekintve megállapítható, hogy a D₃ altípus esetén minden esetben elmarad a 3-szubsztituált származékok aktivitása a megfelelő 2-szubsztituált származékétól. A D₂ receptor altípus esetén a 3-fenilapomorfin (**63**) adatai valamelyest gyengébb kötődésre utalnak, míg 3-(4-dibenzofuranil)- (**65**) és 3-[(4-*N*,*N*-dimetilamino)fenil]-apomorfin (**66**) esetén az értékek pozitív irányba változó aktivitás mutatnak.

Az *in vivo* adatok 3-fenilapomorfin (**63**) vizsgálataiban megerősítették a közepes aktivitást, azonban a 2-szubsztituált származékokkal ellentétben, mind a 3-(4-dibenzofuranil)- (**65**), mind a 3-[(4-*N*,*N*-dimetilamino)fenil]-apomorfin (**66**) esetén teljes inaktivitást mutattak, mely ugyanazokra az okokra vezethető vissza, mint a 2-es szubsztitúció esetén.

3.2.2 Új 6- és 7-szubsztituált oripavinok opioid receptorokra kifejtett hatása

Ahogyan azt a 2.3.1 fejezet elején kiemeltem, Aceto és munkatársai meghatározták a természetben elő nem forduló, jobbra forgató tebain (1) enantiomer és az oripavin (36) opioid receptorok felé kifejtett aktivitását és azt találták, hogy a toxicitás jelentősen visszaszorul ezen morfinándiének esetében a természetes tebainhoz (1) viszonyítva, emellett figyelemre méltó analgetikus hatást találtak, különösen az oripavin (36) esetében [1].

Többek között a fent említett eredmények alapján határoztuk el az előállított 6- és 7-helyettesített morfinándiének 3.2.4 pontban megadott tagjainak 3-as helyzetű *O*-demetilezését, és az új 6-metil- és 6-arililletve 7-metil- és 7-aril-6-demetoxioripavinok **67-72** *in vitro* opioid receptor kötődési profiljainak meghatározását.

A ezeket a farmakológiai méréseket az Innsbrucki Egyetem Gyógyszerészeti Kémiai Intézetében működő opioid kutatócsoport tagjaként magam mérhettem, a kapott eredményeket a csoport vezető kutatóinak útmutatása szerint értékeltem.

A következőkben ismertetem az alkalmazott opioid receptor kötődési tesztek mintaelőkészítési és mérési menetét, a kapott eredményeket és az azokból levont szerkezet-hatás összefüggéseket.

In vitro módszerek:

Az agymembrán-szuszpenziókat tengerimalac (κ -specifikus mérés esetén) és patkány (μ - és δ -kötődés esetén) megfelelő szerveiből készültek. A fagyasztott agyat jéghideg 50 mM-os Tris-HCl-pufferrel (Trisz-(hidroximetil)-aminometán; pH 7,4) 1:5 arányban (m/V) homogenizáltam. A kapott szuszpenziót szűrtem és ultracentrifugáltam 40000 g-vel 4 fokon 20 percig. A kapott pelletet 50 mM-os friss Tris-HCL-pufferben (pH 7,4) szuszpendáltattam és 37 fokon inkubáltam (patkányagynál 30 percig, tengerimalacagynál 10 percig) az endogén opiátok eltávolítása miatt. A centrifugálást megismételtem és a kapott pelletet ismét szuszpendáltattam, ezúttal ötszörös mennyiségű (m/V) 50 mM-os Tris-HCL-pufferben (pH 7,4), ami 0,32 mM szacharózt is tartalmazott. Ezen preparátum 3 ml-es lehígításait a felhasználásig - 70 fokon tároltam.

A felhasználás előtt a membrán-homogenizátumokat hígítást követően 40000 g-n, 4 fokon 20 percig centrifugáltam, a szacharózoldat eltávolítása miatt. A pelletet 40 ml 50 mM-os Tris-HCL-pufferben (pH 7,4) szuszpendáltattam és azonnal felhasználtam ligandumkötődési mérésekhez.

A kötődési vizsgálatokat Spetea és társai [78] módszere szerint végeztem. Tris-HCl-puffert (pH 7,4) használtam a mérések közegéül. A reakcióelegy 1 ml-e a következőket tartalmazta (9. táblázat).

Vizsgálati lépések	Térfogatelemek		
-1	800 µl membrán	+ 100 µl 50 mM Tris-HCl puffer	
vakproba	homogenizátum	(pH 7,4)	
nem-specifikus	(300 – 500 μg		
kötödés meghatározása	protein)	+ 100 μl naloxon (10 μM)	
Ismeretlen	+ 100 µl	+ 100 μl opioid ligandumok	
meghatározás	radioligandum	a megfelelő koncentrációban	

9. táblázat

Az agymembránhoz μ -szelektív radioligandumként [³H]DAMGO-t, δ -szelektív radioligandumként [³H][Ile^{5,6}]deltorphin II-t, κ -szelektív radioligandumként [³H]U69,593-t alkalmaztam. Az egyes radioligandumok kötődési tulajdonságait és alkalmazási körülményeit az 10. táblázat tartalmazza.

Radioligandum	Fajlagos aktivitás [Ci/mmol]	Koncentráció [nM]	Idő [perc]	Hőmér- séklet [°C]	Szűrő típusa
[³ H]DAMGO	51	1,0	45	30	С
[³ H][Ile ^{5,6}]deltorphin II	30	0,5	45	35	С
[³ H]U69,593	41,4	1,0	30	30	B/PEI*

* Whatman GF/B szűrőpapír, 0,1 %-os PEI-oldatban (pH 10) 60 percig áztatva.

10. táblázat

Az összeállított elegyet rázófunkciós vízfürdőn, radioligandumonként eltérő körülmények között (idő, hőmérséklet) inkubáltam, az 10. táblázatban leírtak szerint. Az inkubáció végén gyors szűrés következett egy Brandel Cell Harvesteren, Whatman papírszűrővel. A megkötött radioaktivitás mértékét Beckmann LS 6000 szcintillációs számlálóval (60 %-os mérési hatékonyság tríciumra) mértem. Mérési közegként Ultima Gold[®] szcintillációs oldatot használtam.

A nem-specifikus kötődés mérése jelöletlen naloxon (10 μM) jelenlétében történt. A fehérjekoncentrációt Bradford-módszerrel (marhaszérum albumin, mint standard) határoztam meg.

A 34. ábrán három alapvető fontosságú, gyógyászati jelentősségű morfinán-származék μ-, δ- és κ-kötődési profiljait mutatom be, melyek referenciául szolgáltak eredményeim értékelésénél.



-- ■ [³H]DAMGO -- ● [³H][Ile^{5,6}]Deltorphin II -- ▼ [³H]U69,593

34. ábra

Mindhárom referencia vegyület esetén igaz, hogy a μ -opioid receptorokhoz mutatnak kiemelkedő kötődést, míg a δ - és κ -altípusokhoz egyenként hozzávetőleg megegyező affinitást mutatnak, mely minden esetben a μ -altípushoz mért kötődéstől 2 nagyságrenddel marad el.



35. ábra



36. ábra

V:		$\mathbf{K}_{i} \left(\mathbf{n} \mathbf{M} \right)^{a}$	Szelektivitási arányok ^d		
vizsgait vegyutet	[³ H]DAMGO ^b (µ)	[³ H][Ile ^{5,6}]Deltorphin II ^b (δ)	[³ H]U69,593 [°] (κ)	δ/μ	к/µ
Morfin	$3,68 \pm 0,14$	181 ± 27	113 ± 18	49	31
14-Metiloximorfon	$0,23 \pm 0,02$	$9,88 \pm 0,46$	$14,8 \pm 2,1$	43	64
Oximorfon	$0,90 \pm 0,24$	$40,92 \pm 9,13$	$45,8 \pm 7,4$	46	51
6-Metil-6- demetoxioripavin (67)	290 ± 46	157 ± 20	876 ± 34	0,5	3
6-Fenil-6-demetoxioripavin (68)	86 ± 21	266 ± 55	111 ± 7	3	1,3
6-(4-Dibenzofuranil)-6- demetoxioripavin (69)	141 ± 14	458 ± 28	1024 ± 121	3	7
7-Metil-6- demetoxioripavin (70)	768 ± 19	544 ± 35	5432 ± 253	0,7	7
7-Fenil-6-demetoxioripavin (71)	776 ± 103	619 ± 76	>10.000	1	-
7-(4-Dibenzofuranil)-6- demetoxioripavin (72)	145 ± 41	589 ± 109	>10.000	4	-

^a Az adatok 3 illetve 4 párhuzamos mérés átlagai \pm s.e.m; ^b A μ - és δ -opioid receptor kötődés patkány agymembrán homogenizátumon mérve. ^c A κ -opioid receptor kötődés tengerimalac agymembrán homogenizátumon mérve. ^d A szelektivitási arányokat a következő formulával számoltam: K_i^{\delta} ([³H][Ile^{5,6}]deltorphin II)/ K_i^µ([³H]DAMGO) valamint K_i^{\kappa} ([³H]U69,593)/ K_i^µ ([³H]DAMGO).

11. táblázat

A 6- és 7-szubsztituált oripavinok farmakológiai értékelése

Általánosságban elmondható a kapott eredmények kapcsán (35. és 36. ábra; 11. táblázat), hogy a vizsgált vegyületek 67-72 két kivételtől eltekintve közepes és gyenge affinitást mutatnak az opioid receptor altípusokhoz és nincs közöttük számottevő szelektivitás, összevetve a referencia vegyületek értékeivel. A 6-szubsztituált diének között a fenilszármazék 68 mutatott kiemelésre méltó affinitást a μ- és κaltípusokhoz, mely arra enged következtetni ezeknél a receptoroknál, hogy 6-os pozíciójú helyettesítés esetében a fenil-csoport mérete és lipofilitása jelentősen kedvezőbb a metil- és 4-dibenzofuranilegységekénél. Általánosan igaz, hogy a 7-es pozícióban szubsztituált morfinándiének affinitásai elmaradnak a 6-szubsztituált megfelelőik adataitól. Az egyetlen számottevő affinitás értéket a 4-dibenzofuranilszubsztituált származék 72 mutatja a µ-receptorhoz. Ebből az a következtetés látszik valószínűnek, hogy a morfinán váz 7-es szubsztitúciója esetén elsősorban nem a szubsztituens térigénye, hanem a polaritása a meghatározó. Ennek megfelelően tervezzük a 4hidroxifenil- és 4-(N,N-dimetilamino)fenil-szubsztituált vegyületek 44, 54, 55 3-*O*-demetilezett származékainak előállítását és 45, farmakológiai vizsgálatát.

3.3 Suzuki-reakció kiterjesztése nem hagyományos morfinán partnerekre

A Suzuki-Miyaura kapcsolások irodalmát [54, 55] áttekintve megjegyezhető, hogy a leggyakrabban alkalmazott keresztkapcsolási partnerek a jodidok, a bromidok, a kloridok és a triflátok. Ezeken a

partnereken túl, melyek az alkalmazások túlnyomó többségét jelentik, ismert néhány sikeres alkalmazás fluoridok, szulfonsavészterek (mezilátok, tozilátok, nozilátok), karbonsavészterek, azovegyületek, diazónium-sók esetében is [79]. Ezeknek a nem hagyományos Suzuki partnereknek a kapcsolási körülményeit vizsgálva elmondható, hogy minden esetben speciális aktiválási körülményeket alkalmaztak a végrehajtásukkor. Ilyen speciális körülmény a különlegesen nagy aktivitású és/vagy téralkatú foszfin ligandumok alkalmazása illetve a termikus út mikrohullámú (továbbiakban MH) aktiválással való helyettesítése.

MH-aktiválta reakciókat 1986 óta alkalmaznak. A kezdetektől a figyelem középpontjában áll az úgynevezett "specifikus mikrohullámú effektus", mely alatt azt értik, amikor MH körülmények között eltér a termékek mennyisége és/vagy aránya a termikus kondíciók között tapasztalttól [80]. Általánosságban kimondható, hogy ugyanazt a hozamot lényegesen rövidebb reakcióidővel sikerül elérni. Egyes kutatók ezt a molekuláris mozgások megváltozására és ez által a reakció szabadentrópia változására vezetik vissza, míg mások az aktiválási szabadentalpia alakulását értelmezik másként MH aktiválás és termikus reakciókörülmények között, mely végül elvezet a reakcióidő lerövidüléséhez [81]. Kétségtelen, hogy MH aktiválással a fűtési profil egészen eltér minden más erre alkalmas technikáétól. Ebben az esetben nem jelentkezik a regionális "túlfűtés" jelensége, mely alatt azt a jelenséget értik, amikor a reakciótér bizonyos pontjának hőmérséklete jelentősen meghaladja a teljes reakciótérfogat átlagos hőmérsékletét. Ezek az okok együttesen járulnak hozzá az említett "specifikus mikrohullámú effektus" kialakulásához, mely speciális esetekben akár a reakció regioszelektivitásának megváltozását is kiválthatják [82].

A MH aktiválást igen jó hatásfokkal alkalmazták különböző kutatócsoportok a palládium-katalizált reakciók családjában [83-88], ezen belül Suzuki-Miyaura típusú keresztkapcsolások esetében [85-88]. Alterman és társai [86] hagyományos, oldatfázisú kapcsolásoknál alkalmazták eredménnyel az új aktiválási módszert, míg Larhed és társai [83] gyantához kötött reaktánson hajtották végre az aril-aril típusú keresztkapcsolási reakciót.

A "specifikus mikrohullámú effektus" kiváltó okaiként megjelölt reakció szabadentrópia- és aktiválási szabadentalpia-csökkenés egyaránt könnyen magyarázható Suzuki-Miyaura keresztkapcsolás esetén a katalitikus ciklus elemzésével. Mivel mind az oxidatív addíciós lépés, mind a reduktív eliminációs lépés nagyfokú térbeli rendezettség jellemzi, mely az entrópia-faktor meghatározó jellegére utal, a reakció szabadentrópia hatása könnyen megokolható, csakúgy, mint az aktiválási szabadentalpia csökkenés értelmében megnyíló alacsonyabb "aktiválási energiaigényű" alternatív reakcióút szerepe.

3.3.1 Szulfonsavészterek keresztkapcsolási reakciói

Ahogyan azt a 3.1.2 és 3.1.3 pontokban részletesen tárgyaltam, 6bróm- illetve 7-klór- és 7-bróm-6-demetoxitebainok (**12, 14, 15**) Suzuki-Miyaura keresztkapcsolási reakciói esetén termikus körülmények között jó hozammal sikerült végrehajtanom a kívánt vinilalkil és vinil-aril (6-os helyzetben) valamint vinil/allil-alkil és vinil/allil-aril (7-es helyzetben) kapcsolásokat. Ezekben az esetekben tehát nem volt szükségszerű MH aktiválás alkalmazása az esetleges jobb hozamok elérésére. Tekintetbe véve azonban a bevezető részben tárgyalt szintésutakat a kiindulási 6- és 7-halogén morfinándiénekhez (12-15),könnyebben hozzáférhető, hasonló eredménnyel egy alkalmazható morfinán-származék alkalmazása nagymértékben csökkentheti a keresztkapcsolási reakciók összköltségét, kiindulási tebain-szükségletét (1). A Suzuki-reakció általános elméletéből ismert, hogy klasszikus kapcsolási partnerek az aril-, allil- és vinil-halogenidek (szinte kizárólagosan bromidok és kloridok) valamint a triflátok [54, 55]. A triflátok alkalmazása nem jelentett igazi alternatívát a képzésük nehézkessége és sokszor alacsony hozama miatt, más esetek mellett például Søndergaard és társai [64] is komoly nehézségekről számoltak be triflatálási reakciójuk esetén. Figyelmünk ekkor fordult a szulfonsavészterek irányába.

Netherton és Fu voltak az elsők 2002-ben, akik sikeres Suzuki-Miyaura kapcsolást hajtottak végre alkil-tozilátokon [89].

A 6-*O*-tozil-6-demetoxitebain (**19**) a halogenideknél könnyebben hozzáférhető [23] és alkalmas volt a próbareakciók elvégzésére. Termikus körülmények között, a halogenidek keresztkapcsolásánál ismertetett protokoll alkalmazásával is kiváló hozammal sikerült a vinil-tozilát típusú kiindulási anyag kapcsolási reakcióit végrehajtani, nem igényelt a reakció további optimalizálást (37. ábra).



37. ábra

A morfinán váz C gyűrűjén a dién struktúrától eltérő elektronszerkezet esetén is módom volt a szulfonsavészterek Suzuki-

Miyaura keresztkapcsolási körülményei között tapasztalható reaktivitását vizsgálni, hiszen kutatócsoportunk több évtizedes múlttal rendelkezik szubsztituált neopin származékok és 14β-halogénkodeintozilátok előállításában [17-19].

Ezen vegyületek közül először 14β-klórkodein-tozilát (23)palládium-katalizált keresztkapcsolását vizsgáltam metilés fenilbórsavval az eredeti protokoll szerint. Tapasztalataim szerint ez az allil-alkil illetve allil-aril típusú kapcsolás jó hatásfokkal végbement a tozilát cseréjét illetően. Azonban a kiindulási tozilát szerkezetét megvizsgálva adódik a lehetőség a 14-es helyzetben jelenlévő, ugyancsak allil-helyzetű klór kapcsolási reakciójára. Ennek hiányát a 14-es helyzet nagy mértékű sztérikus zsúfoltságával és a klór alkil-aril Suzuki-reakciókban tapasztalható csökkent reaktivitásával típus magyarázom (38. ábra).



A valódi megoldást a 6-alkil- és 6-aril-morfinándiének **37-41** szintézisének jelentős egyszerűsítése felé ezeknek a reakcióknak az alkalmazása jelentette, hiszen az így nyert 14β-klór-6-metil- és 6-fenil-6-dezoxi-kodeinek (**73, 74**) egy lépésben, jó hatásfokkal alakíthatók dién-vázas vegyületekké dimetilformamidban melegítés hatására bekövetkező eliminációval, a 6-halogén diének **12, 13** előállításának metodológiáját követve (39. ábra).



39. ábra

Ennek a reakciósornak az alkalmazásával sikerült megkétszerezni a kiindulási tebainból (1) nyerhető diének mennyiségét.

Elsőként a **73**- és **74**-es vegyületek előállítása és jellemzése során vetődött fel a gondolat, hogy vajon a Suzuki-kapcsolás okoz-e inverziót a királis 6-os pozícióban vagy retenció történik. A kérdés megválaszolásához a **73**- és **74**-es vegyületek részletgazdagabb (400 MHz) ¹H-NMR spektrumát vizsgáltam meg és azt találtam, hogy a H5_b hidrogén jól elkülönülő és egyértelműen azonosítható jele ad támpontot. Az említett dublett jel csatolási állandója (6,3-6,5 Hz) megmutatta, hogy ezeknél az eseteknél is retenció történik, egyezésben az irodalomban talált, királis szén atomon végrehajtott Suzuki-Miyaura kapcsolásokkal [90].

4.3.2 Mikrohullámmal aktivált Suzuki-Miyaura reakciók

Következő lépésként a neopin-mezilát (75) Suzuki-Miyaura reakcióját vizsgáltam [17]. Ez az úgynevezett homoallil-rendszer már az inaktív Suzuki-partnerek közé tartozik, ami azt jelenti, hogy a palládium-katalizált kapcsolási reakció centrumának tekinthető C6 elektronikus sajátságai nem kedveznek a reakció végbemenetelének. Ennek megfelelően sem az eredeti termikus protokoll szerint futtatott reakcióban, sem pedig egyéb termikus körülmények között végzett optimalizálásban (bázis erősségének változtatása, hosszabb reakcióidő, magasabb hőmérséklet alkalmazása) nem tapasztaltam reakciót.

Netherton és Fu fent említett munkájukban inaktív, sp³ hibridállapotú C-atomokon írnak le Suzuki-Miyaura keresztkapcsolást [89]. Az általuk megfogalmazott következtetések felhasználásával új protokollt dolgoztam ki az előre elkészített Pd(0) katalizátor helyett [Pd(PPh₃)₄] külön palládium-forrást [Pd(OAc)₂] és a célnak jobban megfelelő ligandumot alkalmazva (trialkilfoszfán), melyek a 3.1.2 pontban leírtak szerint *in situ* képzi a jelenlévő bázissal a Pd(0)tartalmú komplexet. Ezeken a változtatásokon túlmenően enyhe MH aktiválással váltottam fel a termikus aktiválást (40. ábra). A készülék gyors felfűtés (kevesebb mint 1 perc) után 5 percig tartotta a 100°C-os célhőmérsékletet az előre beállított paramétereknek megfelelően, folyamatosan kontrollálva a reakcióedényben jelentkező nyomásváltozást.



40. ábra

A reakciót jellemző paraméterek átlagos lefutását a 41. ábra mutatja be.



41. ábra

A hőmérséklet-görbe egyenletes lefutása rámutat, mennyire volt képes teljes reakciótérfogatban tartani a pontosan а célhőmérsékletet az MH reaktor. A nyomás-változás kis mértékű és telítési görbét ír le, ami arra utal, hogy nincs számottevő reakcióhoz köthető gázképződés vagy egyéb térfogatváltozást okozó effektus. A megmutatja, az teljesítmény-görbe hogy indukciós periódus kivételével, amikor az előzetesen az oldószer-elegy minősége alapján maximált 160 wattot tartotta a készülék néhány másodpercig, 40 watt körüli teljesítmény és a folyamatos sűrített levegősugárral történő hűtés egyensúlya elégséges volt a célhőmérséklet tartására.

A reakció optimalizálási lépései során nyert tapasztalataim szerint az alkalmazott trialkilfoszfán ligandum minőségének van igazán meghatározó szerepe a konverzió alakulásában. Netherton és társa rámutat idézett cikkükben, hogy a tozilátok Suzuki-Miyaura reakciója igen érzékeny a palládium-komplex ligandumául szolgáló foszfán szerkezetére, nevezetesen a nagy térkitöltésű alkil/cikloalkil csoportokkal szubsztituált foszfánok kedvezményezettek, melyek nagyobb reakcióképességű katalizátorok *in situ* képződését teszik lehetővé. Ebből a konklúzióból kiindulva egy sorozat alkil- és alkilaril-foszfánt próbáltam ki, a kapott hozamokat a 12. táblázat tartalmazza.

Alkalmazott foszfán	Foszfán mennyisége (mol%)	[Pd] : foszfán arány	Hozam (%)*
$P(t-Bu)_3$	5	1:4	34
PPhCy ₂	5	1:4	11
PCy ₃	5	1:4	44
PCy ₃	10	1:2	42
PCy ₃	10	1:4	40

*A hozamok izolált kitermelések és 3 párhuzamos reakció átlagai

12. táblázat

A táblázatba foglalt eredményeknek megfelelően a leghatékonyabbnak a szimmetrikus triciklohexilfoszfánt találtam, melyben a foszfor atom elegendően nagy elektronsűrűséggel rendelkezik ahhoz, hogy az említett aktivált palládium-komplex *in situ* kialakításában részt vehessen. Az aktív foszfán mennyiségének növelése illetve a palládium-forráshoz képesti arányának csökkentése nem mutatott pozitív változást a kitermelésben.

A Suzuki-reakció ismét a királis 6-os pozícióban történik meg, így az előző pontban leírt NMR adatokra alapozott azonosítást végeztem el, ám ezúttal a **76**-os vegyület $H5_a$ jelének vizsgálata mellett nOe (nuclear Overhauser effect) méréseket is végeztem az ¹H-NMR spektrumokban könnyen azonosítható $H5_a$ és C₃-OCH₃ jelek egyenkénti besugárzásával. A 42. ábra A paneljén a retenció termékének, B paneljén pedig a feltételezett inverzió termékének B3LYP/6-31G* szinten optimalizált szerkezeteit mutatom be a releváns távolság adatokkal.



42. ábra

Az nOe mérések szintén alátámasztották a retenció jelenségét, mivel a C₃-OCH₃ és H6_a hidrogének között nem találtam térbeli kapcsolást (5 Å fölötti érték), míg a H5_a és H6_a hidrogének között erős térbeli effektust mutatott ez a technika (2,2 Å).

Ahogyan arra ennek a fejezetnek az első részében utaltam, a 14βhelyzetű halogén szubsztituens keresztkapcsolásának megvalósításával tovább foglalkoztam a sikertelen termikus kísérletek után. Mivel a bróm nagyobb reaktivitást mutat általánosságban a Suzuki-Miyaura reakcióban és a térkitöltése is jelentősen meghaladja a klórét, így a könnyen hozzáférhető 14β-brómkodeint (**25**) választottam a MHaktivált keresztkapcsolási reakció optimalizálásának alanyául.

Yin és társai [91] 2002-ben közölték megfigyeléseiket a sztérikusan gátolt keresztkapcsolási reakciók hozamának potenciális növelését illetően. Eszerint a cél minél aktívabb katalizátor *in situ* előállítása, melyet a megfelelő szubsztituáltságú foszfán alkalmazásával érhetünk el első sorban (de nem kizárólagosan). A cikkben leírt, specifikus,
gátolt biarilfoszfánok nem álltak rendelkezésemre a térbeli hatások megfelelő szimulálására. A tributilfoszfán alkalmazására Suzuki-Miyaura reakcióban példa Harayama és társainak munkája, ahol sztérikusan gátoltnak tekinthető orto-szubsztituált aril-triflátok esetén alkalmaznak keresztkapcsolást [92]. A foszfán reakcióképessége növelésének hatását a difenil-ciklohexilfoszfán, triciklohexilfoszfán, tributilfoszfán sor alkalmazásával vizsgáltam. A difenil-ciklohexil- és triciklohexil-származékok alkalmazása esetén csak nyomnyi mennyiségű terméket sikerült vékonyréteg-kromatográfiásan kimutatni reakcióelegyben. Tributilfoszfán palládium-acetát melletti а alkalmazásakor nátrium-hidroxid, mint bázis, jelenlétében számottevő mennyiségű terméket izoláltam. A MH-aktiválta körülmények megegyeztek a neopin-mezilátra (75) kidolgozott módszerrel (43. ábra).



43. ábra

A reakció lefutását jellemző paraméterek idő függvényében ábrázolt görbéi nagymértékben hasonlítanak a neopin-mezilát (**75**) esetén bemutatottakhoz, mivel a reakciótér hőfelvételéért és nyomásváltozásáért felelős összetevők gyakorlatilag változatlan minőségben és arányban voltak jelen a két kísérletben.

A reakció oldószeréül 1,4-dioxánt alkalmaztam, mivel ebben a közegben már kezdeti állapotban számottevően oldódtak a kiindulási komponensek. A 14β-fenilkodeint (77) 69%-os hozammal sikerült izolálnom (44. ábra).



44. ábra

A 14-es helyzetben alkil- és aril-szubsztituenseket tartalmazó származékok előállítása farmakológiailag fontos terület, hiszen számos esetben igazolást nyert az az elfogadott szerkezet-hatás összefüggés morfinán vázas vegyületek esetén, hogy a 14-es helyzet alapvetően meghatározza a molekula opioid receptorokhoz való kötődését és emellett oldékonyságát is [93, 94]. Ennek megfelelően fent említett módszer további optimalizálását, térbelileg gátolt, nagy reakciókészségű katalizátorok in situ képzésére alkalmas biarilfoszfánok kipróbálását és újabb alkil- és aril-szubsztituensek beépítését tervezi kutatócsoportunk.

5. Kísérleti rész

Az olvadáspont meghatározás Kofler készülékkel történt, az értékek nem korrigáltak. A reakció követését, illetve a termékek tisztaságának ellenőrzését vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel végeztem: Merck 5554 Kieselgel 60 F₂₅₄ lemezeket használtam (továbbiakban VRK), a detektálás UV fénnyel (254)nm) történt. Futtatószerként kloroform:metanol = 8:2 oldószerelegyet, előhívószerként Dragendorff reagenst alkalmaztam. Oszlopkromatográfiás elválasztáshoz Kieselgel 40 szilikagélt alkalmaztam, az eluens összetétele: kloroform:metanol = 8:2 (az ettől eltérő paramétereket külön jelzem). A ¹H- és ¹³C-NMR spektrumokat Bruker AM 360 készüléken (oldószer: CDCl3 vagy DMSO-d6; belső standard: TMS) vettem fel, a kémiai eltolódásokat (δ) ppm egységben, a csatolási állandókat (J) Hz-ben adom meg. Az MS méréseket VG-7035 (GC-MS-DS) vagy Automass Multi (ThermoQuest) készüléken végezték EI módban, 70 eV ionizációs energiával. A HRMS méréseket Bruker micrOTOF-Q készüléken ESI módban, az optikai forgatóképesség mérését Perkin Elmer Model 241 polariméteren és az elemanalízist (C, H, N, S) Carlo Erba 1106 típusú készüléken mérték.

A mikrohullámmal (MH) aktivált reakciókat Discover típusú MH reaktorban (CEM Corporation) végeztem. A reakciókat előre beállított célhőmérsékleten, reakcióidővel és teljesítmény értékkel végeztem és folyamatosan követtem ezen paraméterek illetve a belső nyomás változását.

'A' általános eljárás morfinándiének savkatalizált átrendezésére

2,8 mmol morfinándiént feloldottam 5 ml 98 %-os metánszulfonsavban és 30 percig 90 °C-on kevertettem. Ezután 50 ml jeges vízre öntöttem, és intenzív kevertetés közben a pH-ját 25 %-os NH₃-oldattal pH=9-ra állítottam majd etilacetáttal extraháltam (3 x 25 ml). Az egyesített szerves fázisokat MgSO₄-on szárítottam, bepároltam. A kapott nyersterméket szükség esetén oszlopkromatográfiásan tisztítottam.

'B' általános eljárás vinil-halogenid típusú morfinándiének és arilhalogenid típusú apokodeinek Suzuki kapcsolási reakciójára

25 ml dioxán és 6 ml víz elegyében feloldottam 2,78 mmol halogenidet és hozzáadtam 0,85 g (2,7 mmol) Ba(OH)₂·8H₂O-ot, 0,1 g (0,14 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂-ot és a megfelelő bórsavat (2,78 mmol). Az oldatot refluxáltattam 1 órán keresztül. Ezután lepároltam a szerves oldószert, a sűrű, barna maradékhoz telített NaCl-oldatot (80 ml) adtam és 3 x 20 ml etilacetáttal extraháltam Ezt követően a szerves fázist MgSO4-on szárítottam, majd bepároltam. nyersterméket А kapott oszlopkromatográfiásan tisztítottam. A kapott mézgát éterből kristályosítottam.

'C'általános eljárás apokodeinek O-demetilezésére

2,8 mmol apokodeint és 1 g (6,7 mmol) metionint feloldottam 5 ml 98 %-os metánszulfonsavban és 2 óráig 90 °C-on kevertettem. Ezután 50 ml jeges vízre öntöttem, 25 %-os NH₃ oldattal lúgosítottam (pH = 9), etilacetáttal extraháltam. A szerves fázist MgSO₄-on szárítottam, bepároltam. A kapott nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam. Abszolút etanolos oldatban alkoholos HCl-dal sóvá alakítottam a tiszta terméket.

'D'általános eljárás morfinándiének O-demetilezésére

1,2 mmol morfinándiént oldottam L-Selectride-ben (1M THF-os oldat, 6,0 ml) és 14 napon keresztül szobahőmérsékleten kevertettem. A reakciót 5,0 ml víz beadagolásával állítottam le és a bórhidrid maradékát 3,0 ml 15%-os NaOH oldattal bontottam el. A THF-et rotációs vákuumbepárlón eltávolítottam, a visszamaradt oldatot 10%-os HCl oldattal pH=1-re savanyítottam, majd tömény ammónia oldat óvatos adagolásával a pH-t 9-re állítottam. A visszamaradó emulziót kloroformmal extraháltam. Az elválasztott szerves fázist MgSO₄-on szárítottam majd bepároltam.

'E'általános eljárás Suzuki keresztkapcsolás MH aktivált kivitelezésére

A kiindulási morfinán (1,0 mmol), NaOH (1,5 mmol, 60 mg), a megfelelő bórsav (1,2 mmol), Pd(OAc)₂ (0,04 mmol, 9 mg) és a trialkilfoszfin (0,16 mmol) 6 ml 1,4-dioxánnal készült szuszpenzióját helyeztem a MH aktivált reakcióknál általánosan alkalmazott nyomásálló üvegcsőbe. A reakcióelegy kevertetését mágneses keverőbot behelyezésével biztosítottam. A csövet a reaktortérbe helyeztem és az előre beállított paraméterek szerint végrehajtottam a reakciót. A termékelegy szobahőfokra való hűlését követően a termikus aktiválással ('B' általános módszer) megegyező feldolgozási módszert alkalmaztam.

(R)-(-)-2-Metilapokodein (42)

A **42-es** vegyületet egyrészt 2-brómapokodeinből (**35b**) állítottam elő a 'B' általános módszer szerint, 76%-os (674 mg) hozammal, másrészt 6metil-6-demetoxitebainból (**37**) az 'A' általános módszer szerint, 71%os (630 mg) hozammal. Fehér, kristályos anyag; op.: 160-163°C; elemanalízis (C₁₉H₂₁NO₂) elméleti (%): C, 77,26, H, 7,17, N, 4,74; talált (%): C, 77,32, H, 7,15, N, 4,75; $[\alpha]_D^{25}$ -123 (c 0,5, kloroform); MS m/z (%) 295 (M⁺, 100); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ = 8,04 (d, 1H, H1, *J*₁₋₃ 1,9), 6,85 (d, 1H, H3, *J*₁₋₃ 1,9), 6,72 (2d, 2H, H8, H9, *J*₈₋₉ 7,9), 6,18 (br s, 1H, OH), 3,87 (s, 3H, O-CH₃), 3,38-2,90 (m, 5H, H4_a, H5_a, H5_b, H6_a, H7_a), 2,78-2,41 (m, 5H, H4_b, H7_b, N-CH₃), 2,3 (s, 3H, Ar-CH₃); ¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ = 148,26 (C10), 146,24 (C11), 138,21-114,25 (10 Ar-C), 61,25 (C6'), 55,96 (O-CH₃), 51,26 (C5), 40,84 (N-CH₃), 35,19 (C7), 33,26 (C4), 32,56 (C-CH₃).

(R)-(-)-2-Fenilapokodein (43)

A **43-as** vegyületet egyrészt 2-brómapokodeinből (**35b**) állítottam elő a 'B' általános módszer szerint, 85%-os (911 mg) hozammal, másrészt 6fenil-6-demetoxitebainból (**38**) az 'A' általános módszer szerint, 81%os (868 mg) hozammal. Az összes fizikai és spektrális adat megegyezik a 64-es hivatkozásban leírtakkal.

(R)-(-)-2-(4-Hidroxifenil)-apokodein (44)

A **44-es** vegyületet egyrészt 2-brómapokodeinből (**35b**) állítottam elő a 'B' általános módszer szerint, 72%-os (806 mg) hozammal, másrészt 6-(4-hidroxifenil)-6-demetoxitebainból (**39**) az 'A' általános módszer szerint, 56%-os (627 mg) hozammal. Az összes fizikai és spektrális adat megegyezik a 64-es hivatkozásban leírtakkal.

(R)-(-)-2-(4-N,N-dimetilfenil)-apokodein (45)

A **45-ös** vegyületet egyrészt 2-brómapokodeinből (**35b**) állítottam elő a 'B' általános módszer szerint, 61%-os (732 mg) hozammal, másrészt 6-(4-*N*,*N*-dimetilfenil)-6-demetoxitebainból (**40**) az 'A' általános módszer szerint, 48%-os (576 mg) hozammal. Fehér, kristályos vegyület; op.: 108-111°C; elemanalízis (C₂₆H₂₈N₂O₂) elméleti (%): C, 77,97, H, 7,05, N, 6,99; talált (%): C, 77,85, H, 7,00, N, 7,09; $[\alpha]_D^{25}$ -180 (c 0,2, metanol); MS m/z (%) 400 (M⁺, 69); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ = 8,11 (d, 1H, H1, *J*₁₋₃ 2,3), 7,81-7,19 (m, 5H, H3, 2-Ar), 6,80 (2d, 2H, H8, H9, *J*₈₋₉ 8,2), 6,38 (br s, 1H, OH), 3,96 (s, 3H, O-CH₃), 3,84 (dd, 1H, H6_a, *J*_{6a-7b} 2,6, *J*_{6a-7a} 4,6), 3,56-3,18 (m, 10H, H4_a, H5_a, H5_b, H7_a, N-(CH₃)₂), 2,90-2,52 (m, 5H, H4_b, H7_b, N-CH₃); ¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ = 151,21 (C4'), 149,04 (C10), 146,78 (C11), 139,65-113,34 (15 Ar-C), 60,83 (C6'), 56,05 (O-CH₃), 53,32 (C5), 41,66 (N-CH₃), 40,72 (N-(CH₃)₂), 35,67 (C7), 34,54 (C4).

(R)-(-)-2-(4-Dibenzofuranil)-apokodein (46)

A **46-os** vegyületet egyrészt 2-brómapokodeinből (**35b**) állítottam elő a 'B' általános módszer szerint, 62%-os (831 mg) hozammal, másrészt 6-(4-dibenzofuranil)-6-demetoxitebainból (**41**) az 'A' általános módszer szerint, 44%-os (589 mg) hozammal. Barna, kristályos vegyület; op.: 98-102°C; elemanalízis (C₃₀H₂₅NO₃) elméleti (%): C, 80,51, H, 5,63, N, 3,13; talált (%): C, 80,48, H, 5,65, N, 3,18; $[\alpha]_D^{25}$ -78 (c 0,12, kloroform); MS m/z (%) 447 (M⁺, 51); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ = 8,84 (d, 1H, H1, *J*₁₋₃ 1,9), 8,19-7,26 (m, 8H, H3, 2-Ar), 6,84 (2d, 2H, H8, H9, *J*₈₋₉ 8,1), 6,26 (br s, 1H, OH), 3,96 (s, 3H, O-CH₃), 3,60-2,87 (m, 5H, H4_a, H5_b, H6_a, H7_a), 2,85-2,57 (m, 5H, H4_b, H7_b, N-CH₃); ¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ = 158,43 (C6'), 149,31 (C10), 147,78 (C4'), 146,09 (C11), 136,74-111,06 (20 Ar-C), 60,66 (C6'), 56,36 (O-CH₃), 52,45 (C5), 41,25 (N-CH₃), 36,56 (C7), 26,29 (C4).

6-Metil-6-demetoxitebain (37)

A **37-es** vegyületet 6-bróm-6-demetoxitebainból (**13**) állítottam elő a 'B' általános módszer szerint, 84%-os (743 mg) hozammal. Az összes fizikai és spektrális adat megegyezik a 68-as hivatkozásban leírtakkal.

6-Fenil-6-demetoxitebain (38)

A **38-as** vegyületet 6-bróm-6-demetoxitebainból (**13**) állítottam elő a 'B' általános módszer szerint, 91%-os (975 mg) hozammal. Sárga, kristályos vegyület; op.: 84-87°C; elemanalízis (C₂₄H₂₃NO₂) elméleti (%): C, 80,64, H, 6,49, N, 3,92; talált (%): C, 80,72, H, 6,52, N, 3,99; $[\alpha]_D^{25}$ -286 (c 0,5, kloroform); MS m/z (%) 357 (M⁺, 100); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ = 7,65 (m, 2H, 6-Ar), 7,52-7,10 (m, 3H, 6-Ar), 6,65 (2d, 2H, H1, H2, *J*₁₋₂ 7,6), 6,32 (d, 1H, H8, *J*₇₋₈ 7,2), 5,95 (s, 1H, H5), 5,79 (d, 1H, H7, *J*₇₋₈ 7,2), 3,74 (s, 3H, O-CH₃), 3,45-2,75 (m, 4H, H9_a, H10_a, H10_b, H16_b), 2,52 (s, 3H, N-CH₃), 2,30-2,08 (m, 2H, H15_b, H16_a), 1,21 (dt, 1H, H15_a, *J*_{15a,15b;16a,16b} 12,7, *J*_{15a,15b} 5,1); ¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ = 147,26 (C3), 146,76 (C4), 142,30 (C6), 139,21-120,85 (10 Ar-C, C14), 118,32 (C7), 116,32 (C8), 111,12 (C2), 90,43 (C5), 62,76 (C9), 57,43 (O-CH₃), 51,21 (C16), 46,78 (C13), 40,80 (N-CH₃), 37,13 (C15), 30,87 (C10).

6-(4-Hidroxifenil)-6-demetoxitebain (39)

A **39-es** vegyületet 6-bróm-6-demetoxitebainból (**13**) állítottam elő a 'B' általános módszer szerint, 74%-os (828 mg) hozammal. Törtfehér, kristályos vegyület; op.: 145-147°C; elemanalízis (C₂₄H₂₃NO₃) elméleti

(%): C, 77,19, H, 6,21, N, 3,75; talált (%): C, 77,35, H, 6,20, N, 3,69; $[\alpha]_D^{25}$ -516 (c 0,05, kloroform); MS m/z (%) 373 (M⁺, 85); ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ = 9,50 (br s, 1H, OH), 7,45 (m, 2H, 6-Ar), 6,82-6,51 (m, 4H, H1, H2, 6-Ar), 6,30 (d, 1H, H8, *J*₇₋₈ 7,9), 5,83 (s, 1H, H5), 5,65 (d, 1H, H7, *J*₇₋₈ 7,9), 3,54 (s, 3H, O-CH₃), 3,45-2,45 (m, 4H, H9_a, H10_a, H10_b, H16_b), 2,35 (s, 3H, N-CH₃), 2,33-2,00 (m, 2H, H15_b, H16_a), 1,08 (dt, 1H, H15_a, *J*_{15a,15b;16a,16b} 12,4, *J*_{15a,15b} 4,9); ¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ = 158,89 (C4'), 146,92 (C3), 146,11 (C4), 141,46 (C6), 130,13-118,45 (8 Ar-C, C14), 117,54 (C7), 114,89 (C8), 112,56 (C2), 88,88 (C5), 61,36 (C9), 55,78 (O-CH₃), 50,01 (C16), 45,11 (C13), 40,40 (N-CH₃), 35,23 (C15), 29,81 (C10).

6-(4-N,N-dimetilfenil)-6-demetoxitebain (40)

A **40-es** vegyületet 6-bróm-6-demetoxitebainból (**13**) állítottam elő a 'B' általános módszer szerint, 63%-os (756 mg) hozammal. Sárga, kristályos vegyület; op.: 89-91 °C; elemanalízis (C₂₆H₂₈N₂O₂) elméleti (%): C, 77,97, H, 7,09, N, 6,99; talált (%): C, 77,65, H, 7,09, N, 7,10; [α]_D²⁵ -480 (c 0,20, metanol); MS m/z (%) 400 (M⁺, 70); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ = 7,61 (m, 2H, 6-Ar), 6,75-6,52 (m, 4H, H1, H2, 6-Ar), 6,30 (d, 1H, H8, *J*₇₋₈ 7,8), 5,95 (s, 1H, H5), 5,82 (d, 1H, H7, *J*₇₋₈ 7,7), 3,75 (s, 3H, O-CH₃), 3,45-2,55 (m, 10H, H9_a, H10_a, H10_b, H16_b, N-(CH₃)₂), 2,50 (s, 3H, N-CH₃), 2,43-2,17 (m, 2H, H15_b, H16_a), 1,87 (dt, 1H, H15_a, *J*_{15a,15b;16a,16b} 12,6, *J*_{15a,15b} 5,0); ¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ = 149,11 (C4'), 147,34 (C3), 146,65 (C4), 141,09 (C6), 134,73 (C14), 130,13-118,45 (8 Ar-C), 117,39 (C7), 115,25 (C8), 111,67 (C2), 90,12 (C5), 61,23 (C9), 56,19 (O-CH₃), 50,98 (C16), 47,23 (C13), 41,56 (N-CH₃), 40,23 (N-(CH₃)₂), 35,76 (C15), 30,30 (C10).

6-(4-Dibenzofuranil)-6-demetoxitebain (41)

A **41-es** vegyületet 6-bróm-6-demetoxitebainból (**13**) állítottam elő a 'B' általános módszer szerint, 66%-os (885 mg) hozammal. Sárga, kristályos vegyület; op.: 84-88 °C; elemanalízis (C₃₀H₂₅NO₃) elméleti (%): C, 80,51, H, 5,63, N, 3,13; talált (%): C, 80,52, H, 5,72, N, 3,08; $[\alpha]_D^{25}$ -346 (c 0,48, kloroform); MS m/z (%) 447 (M⁺, 100); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ = 8,11-7,18 (m, 9H, H1, H2, 6-Ar), 7,04 (d, 1H, H8, *J*₇₋₈ 7,2), 6,34 (s, 1H, H5_a), 5,95 (d, 1H, H7, *J*₇₋₈ 7,2), 3,73 (s, 3H, O-CH₃), 3,70-2,75 (m, 4H, H9_a, H10_a, H10_b, H16_{eq}), 2,62 (s, 3H, N-CH₃), 2,52-2,20 (m, 2H, H15_b, H16_a), 2,01 (dt, 1H, H15_a, *J*_{15a,15b;16a,16b} 12,3, *J*_{15a,15b} 4,8); ¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ = 158,23 (C6'), 152,32 (C4'), 147,55 (C3), 146,27 (C4), 141,72 (C6), 134,87-121,18 (13 Ar-C, C14), 117,65 (C7), 115,56 (C8), 112,43 (C2), 91,39 (C5), 61,73 (C9), 56,88 (O-CH₃), 50,45 (C16), 47,01 (C13), 41,45 (N-CH₃), 36,83 (C15), 31,34 (C10).

(R)-(-)-2-Metilapomorfin hidroklorid (47)

A **47-es** vegyületet 2-metilapokodeinből (**42**) állítottam elő a 'C' általános módszer szerint, 91%-os (868 mg) hozammal. Törtfehér, kristályos vegyület; op.: 208-212°C (HCl só); elemanalízis (C₁₈H₂₀ClNO₂) elméleti (%): C, 68,03, H, 6,34, N, 4,41; talált (%): C, 68,11, H, 6,37, N, 4,38; $[\alpha]_D^{25}$ -28 (c 0,4, metanol); MS m/z (%) 318 (M⁺, 100); ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ = 10,75 (br s, 1H, Ar-OH), 9,85 (br s, 1H, Ar-OH), 8,85 (d, 1H, H1, *J*₁₋₃ 2,2), 7,25 (d, 1H, H3, *J*₁₋₃ 2,1), 7,82 (d, 1H, H9, *J*₈₋₉ 8,1), 7,75 (d, 1H, H8, *J*₈₋₉ 8,1), 3,78 (dd, 1H, H6_a, *J*_{6a-7b} 2,7, *J*_{6a-7a} 4,9), 3,42-2,57 (m, 9H, H4_a, H4_b, H5_a, H5_b, H7_a, H7_b, N-CH₃), 2,32 (s, 3H, Ar-CH₃); ¹³C-NMR (90 MHz, DMSO-d6) δ = 145,62 (C10), 144,83 (C11), 139,01-111,85 (10 Ar-C), 60,82 (C6'), 53,02 (C5), 40,13 (N-CH₃), 35,54 (C7), 32,76 (C4), 32,09 (C-CH₃).

(R)-(-)-2-Fenilapomorfin hidroklorid (48)

A **48-as** vegyületet 2-fenilapokodeinből (**43**) állítottam elő a 'C' általános módszer szerint, 92%-os (818 mg) hozammal. Op.: >230°C (HCl só). Az összes fizikai és spektrális adat megegyezik a 64-es hivatkozásban leírtakkal.

(*R*)-(–)-2-(4-Hidroxifenil)-apomorfin hidroklorid (49)

A **49-es** vegyületet 2-(4-hidroxifenil)-apokodeinből (**44**) állítottam elő a 'C' általános módszer szerint, 87%-os (762 mg) hozammal. Op.: >230°C (HCl só). Az összes fizikai és spektrális adat megegyezik a 64-es hivatkozásban leírtakkal.

(*R*)-(–)-2-(4-*N*,*N*-Dimetilfenil)-apomorfin dihidroklorid (50)

Az **50-es** vegyületet 2-(4-*N*,*N*-dimetilfenil)-apokodeinből (**45**) állítottam elő a 'C' általános módszer szerint, 90%-os (1239 mg) hozammal. Barna, kristályos vegyület; op.: >230°C (HCl só); elemanalízis (C₂₅H₂₈Cl₂N₂O₂) elméleti (%): C, 65,36, H, 6,14, N, 6,10; talált (%): C, 65,44, H, 6,18, N, 6,10; $[\alpha]_D^{25}$ -129 (c 0,2, metanol); MS m/z (%) 459 (M⁺, 78); ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ = 10,65 (br s, 2H, 10-OH, 11-OH), 8,62 (d, 1H, H1, *J*₁₋₃ 2,1), 7,42 (d, 1H, H3, *J*₁₋₃ 2,1), 6,81 (d, 1H, H8, *J*₈₋₉ 7,9), 6,76 (d, 1H, H9, *J*₈₋₉ 7,9), 4,32 (dd, 1H, H6_a, *J*_{6a-7b} 2,4, *J*_{6a-7a} 4,6), 3,81-2,51 (m, 15H, H4_a, H4_b, H5_a, H5_b, H7_a, H7_b, N-CH₃, N-(CH₃)₂); ¹³C-NMR (90 MHz, DMSO-d6) δ = 150,06 (C4'), 146,87 (C10), 145,49 (C11), 138,48-112,92 (15 Ar-C), 61,28 (C6'), 53,82 (C5), 42,66 (N-CH₃), 41,05 (N-(CH₃)₂), 36,68 (C7), 33,81 (C4).

(*R*)-(–)-2-(4-Dibenzofuranil)-apomorfin hidroklorid (51)

Az **51-es** vegyületet 2-(4-dibenzofuranil)-apokodeinből (**46**) állítottam elő a 'C' általános módszer szerint, 79%-os (1113 mg) hozammal. Barna, kristályos vegyület; op.: >230°C (HCl só); elemanalízis (C₂₉H₂₄ClNO₃) elméleti (%): C, 74,12, H, 5,15, N, 2,98; talált (%): C, 74,20, H, 5,10, N, 3,03; $[\alpha]_D^{25}$ -182 (c 0,20, metanol); MS m/z (%) 470 (M⁺, 58); ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ = 9,01 (s, 1H, H1, *J*₁₋₃ 2,1), 8,32-7,20 (m, 8H, H3, 2-Ar), 6,84 (2d, 2H, H8, H9, *J*₈₋₉ 8,4), 3,90-2,72 (m, 7H, H4_a, H4_b, H5_a, H5_b, H6_a, H7_a, H7_b), 2,57 (s, 3H, N-CH₃); ¹³C-NMR (90 MHz, DMSO-d6) δ = 156,11 (C6'), 148,21 (C4'), 147,27 (C10), 146,46 (C11), 137,24-113,00 (20 Ar-C), 61,19 (C6'), 53,45 (C5), 40,92 (N-CH₃), 37,24 (C7), 26,55 (C4).

(R)-(-)-3-Metilapokodein (52)

Az **52-es** vegyületet egyrészt 3-brómapokodeinból (**35d**) állítottam elő a 'B' általános módszer szerint, 55%-os (451 mg) hozammal, másrészt 7-metil-6-demetoxitebainból (**57**) az 'A' általános módszer szerint, 62%-os (512 mg) hozammal. Törtfehér, kristályos anyag; op.: 210°C (bomlik); elemanalízis (C₁₉H₂₁NO₂) elméleti (%): C, 77,26, H, 7,17, N, 4,74; talált (%): C, 77,37, H, 7,15, N, 4,66; $[\alpha]_D^{25}$ -82 (c 0,1, kloroform); MS m/z (%) 295 (M⁺, 52); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ = 8,09 (d, 1H, H1, *J*_{1,2} 9,3), 7,06 (d, 1H, H2, *J*_{1,2} 9,3), 6,75 (2d, 2H, H8, H9), 6,35 (s, 1H, OH), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 3,31-2,84 (m, 4H, H4_a, H5_a, H5_b, H6_a), 2,81-2,32 (m, 6H, H4_b, H7_a, H7_b, NCH₃), 2,21 (s, 3H, Ar-CH₃).

(R)-(-)-3-Fenilapokodein (53)

Az **53-as** vegyületet egyrészt 3-brómapokodeinból (**35d**) állítottam elő a 'B' általános módszer szerint, 84%-os (834 mg) hozammal, másrészt 7-fenil-6-demetoxitebainból (**58**) az 'A' általános módszer szerint, 88%os (880 mg) hozammal. Fehér, kristályos anyag; op.: 107-110°C; elemanalízis (C₂₄H₂₃NO₂) elméleti (%): C, 80,64, H, 6,49, N, 3,92; talált (%): C, 80,67, H, 6,46, N, 3,94; $[\alpha]_D^{25}$ -62 (c 1,52, kloroform); MS m/z (%) 357 (M⁺, 49); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ = 8,26 (d, 1H, H1, *J*_{1,2} 8,1), 7,42-7,23 (m, 5H, 3Ph), 7,21 (d, 1H, H2, *J*_{1,2} 8,1), 6,73 (2d, 2H, H8, H9), 6,40 (s, 1H, OH), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 3,28-2,82 (m, 5H, H4_a, H5_a, H5_b, H6_a, H7_b), 2,76-2,26 (m, 5H, H4_b, H7_a, NCH₃).

(R)-(-)-3-(4-Hidroxifenil)-apokodein (54)

Az **54-es** vegyületet egyrészt 3-brómapokodeinból (**35d**) állítottam elő a 'B' általános módszer szerint, 52%-os (539 mg) hozammal, másrészt 7-(4-hidroxi-fenil)-6-demetoxitebainból (**59**) az 'A' általános módszer szerint, 55%-os (575 mg) hozammal. Törtfehér, kristályos anyag; op.: 210-212°C; elemanalízis (C₂₄H₂₃NO₃) elméleti (%) C, 77,19, H, 6,21, N, 3,75; talált (%): C, 77,23, H, 6,18, N, 3,73; $[\alpha]_D^{25}$ -91 (c 0,25, metanol); MS m/z (%) 373 (M⁺, 54); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ = 9,40 (d, 1H, H1, *J*_{1,2} 8,0), 8,84 (s, 1H 4'-OH), 8,22 (d, 1H, H2, *J*_{1,2} 8,0), 7,11 (2d, 2H, H8, H9), 6,95-6,62 (m, 4H, 3-Ph), 6,58 (s, 1H, OH), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 3,22-2,65 (m, 5H, H4_a, H5_a, H5_b, H6_a, H7_b), 2,58-2,08 (m, 5H, H4_b, H7_a, NCH₃).

(R)-(-)-3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-apokodein (55)

Az **55-ös** vegyületet egyrészt 3-brómapokodeinból (**35d**) állítottam elő a 'B' általános módszer szerint, 91%-os (1012 mg) hozammal, másrészt 7-(4-*N*,*N*-dimetilfenil)-6-demetoxitebainból (**60**) az 'A' általános módszer szerint, 93%-os (1042 mg) hozammal. Fehér, kristályos anyag; op: 109-114°C; elemanalízis (C₂₆H₂₈N₂O₂) elméleti (%): C, 77,97, H, 7,05, N, 6,99; talált (%): C, 77,95, H, 7,07, N, 7,02; $[\alpha]_D^{25}$ -115 (c 0,18, kloroform); MS m/z (%) 400 (M⁺, 69); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ = 8,32 (d, 1H, H1, *J*_{1,2} 8,1), 7,38-7,19 (m, 3, H3, H8, H9), 6,87-6,72 (m, 4H, 3-Ar), 6,45 (s, 1H, OH), 3,99 (s, 3H, OCH₃), 3,37-2,85 (m, 11H, H4_a, H5_a, H5_b, H6_a, H7_a, N-(CH₃)₂), 2,82-2,26 (m, 5H, H4_b, H7_b, NCH₃).

(R)-(-)-3-(4-Dibenzofuranil)-apokodein (56)

Az **56-os** vegyületet egyrészt 3-brómapokodeinból (**35d**) állítottam elő a 'B' általános módszer szerint, 86%-os (1069 mg) hozammal, másrészt 7-(4-dibenzofuranil)-6-demetoxitebainból (**61**) az 'A' általános módszer szerint, 86%-os (1076 mg) hozammal. Barna, kristályos anyag; op.: 114-120°C, elemanalízis (C₃₀H₂₅NO₃) elméleti (%): C, 80,51, H, 5,63, N, 3,13; talált (%): C, 80,48, H, 5,65, N, 3,18; $[\alpha]_D^{25}$ +51 (c 0,30, kloroform); MS m/z (%) 447 (M⁺, 51); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ = 8,44 (s, 1H, H1, *J*_{1,2} 8,1), 8,11-7,29 (m, 7H, 3-Ar), 6,85 (m, 3H, H3, H8, H9), 6,41 (s, 1H, OH), 3,94 (s, 3H, OCH₃), 3,42-2,29 (m, 10H, H4_a, H4_b H5_a, H5_b, H6_a, H7_a, H7_b, NCH₃).

7-Metil-6-demetoxitebain (57)

Az **57-es** vegyületet 7-bróm-6-demetoxitebainból (**15**) állítottam elő a 'B' általános módszer szerint, 92%-os (755 mg) hozammal. Barna, kristályos anyag; op.: 177-179°C; elemanalízis (C₁₉H₂₁NO₂) elméleti (%): C, 77,26, H, 7,17, N, 4,74; talált (%): C, 77,29, H, 7,14, N, 4,76; $[\alpha]_D^{25}$ -123 (c 0,15, kloroform); MS m/z (%) 295 (M⁺, 56); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ = 6,68 (2d, 2H, H1, H2), 5,55-4,90 (m, 2H, H6, H8), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 3,82-2,59 (m, 5H, H5, H10_a, H10_b, H16_a, H16_b), 2,52 (s, 3H, NCH₃), 2,38-1,21 (m, 6H, 7-CH₃, H9_a, H15_a, H15_b).

7-Fenil-6-demetoxitebain (58)

Az **58-as** vegyületet 7-bróm-6-demetoxitebainból (**15**) állítottam elő a 'B' általános módszer szerint, 68%-os (675 mg) hozammal. Fehér, kristályos anyag; op.: 92-95°C; elemanalízis (C₂₄H₂₃NO₂) elméleti (%): C, 80,64, H, 6,49, N, 3,92; talált (%): C, 80,68, H, 6,45, N, 3,95; $[\alpha]_D^{25}$ -312 (c 2,12, kloroform); MS m/z (%) 357 (M⁺, 72); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ = 7,39-7,09 (m, 5H, 7-Ph), 6,58 (2d, 2H, H1, H2), 5,95 (s, 1H, H8), 5,84 (d, 1H, H6, *J*₅₋₆ 3,0), 5,58 (s, 1H, H5, *J*₅₋₆ 3,0), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 3,71-3,20 (m, 2H, H10_a, H10_b), 2,91-2,54 (m, 3H, H9_a, H16_a, H16_b), 2,43 (s, 3H, NCH₃), 2,30-1,68 (m, 2H, H15_a, H15_b).

7-(4-Hidroxifenil)-6-demetoxitebain (59)

Az **59-es** vegyületet 7-bróm-6-demetoxitebainból (**15**) állítottam elő a 'B' általános módszer szerint. Hozam: 62% (643 mg). Törtfehér, kristályos anyag; op.: 138-142°C; elemanalízis (C₂₄H₂₃NO₃) elméleti

(%): C, 77,19, H, 6,21, N, 3,75; talált (%): C, 77,22, H, 6,19, N, 3,71; $[\alpha]_D^{25}$ -421 (c 0,10, kloroform); MS m/z (%) 373 (M⁺, 80); ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ = 9,42 (s, 1H, OH), 7,42 (2d, 2H, H1, H2), 6,92-6,68 (m, 4H, 7-Ar), 6,41 (d, 1H, H8), 5,77 (d, 1H, H6, *J*₅₋₆ 3,8), 5,59 (s, 1H, H5, *J*₅₋₆ 3,8), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 3,62-2,48 (m, 4H, H10_a, H10_b, H16_a, H16_b), 2,39 (s, 3H, NCH₃), 2,30-1,92 (m, 2H, H9_a, H15_b), 1,21 (t, 1H, H15_a).

7-(4-N,N-dimetilaminofenil)-6-demetoxitebain (60)

A **60-as** vegyületet 7-bróm-6-demetoxitebainból (**15**) állítottam elő a 'B' általános módszer szerint. Hozam: 39% (434 mg). Fehér, kristályos anyag; op.: 73-79°C; elemanalízis ($C_{26}H_{28}N_2O_2$) elméleti (%): C, 77,97, H, 7,05, N, 6,99; tálalt (%): C, 77,95, H, 7,07, N, 7,01; $[\alpha]_D^{25}$ -404 (c 0,14, kloroform); MS m/z (%) 400 (M⁺, 70); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ = 7,32 (2d, 2H, H1, H2), 6,78-6,59 (m, 4H, 7-Ar), 6,09 (s, 1H, H8), 5,89 (d, 1H, H6, *J*₅₋₆ 5,2), 5,68 (d, 1H, H5, *J*₅₋₆ 5,2), 3,91 (s, 3H, OCH₃), 3,49-2,61 (m, 11H, H9, H10_a, H10_b, H16_a, H16_b, N-(CH₃)₂), 2,56 (s, 3H, NCH₃), 2,43-1,75 (m, 2H, H15_a, H15_b).

7-(4-Dibenzofuranil)-6-demetoxitebain (61)

A **61-es** vegyületet 7-bróm-6-demetoxitebainból (**15**) állítottam elő a 'B' általános módszer szerint. Hozam: 79% (982 mg). Sárga, kristályos anyag; op.: 81-85 °C; elemanalízis ($C_{30}H_{25}NO_3$) elméleti (%): C, 80,51, H, 5,63, N, 3,13; talált (%): C, 80,55, H, 5,67, N, 3,10; $[\alpha]_D^{25}$ -202 (c 0,44, kloroform); MS m/z (%) 447 (M⁺, 80); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ = 8,08-7,12 (m, 7H, 7-Ar), 6,68 (2d, 2H, H1, H2,), 6,39 (d,

1H, H6, *J*₅₋₆ 2,2), 6,31 (s, 1H, H8), 5,76 (d, 1H, H5, *J*₅₋₆ 2,2), 3,91 (s, 3H, OCH₃), 3,55-2,65 (m, 4H, H10_a, H10_b, H16_a, H16_b), 2,55 (s, 3H, NCH₃), 2,52-1,81 (m, 3H, H9_a, H15_a, H15_b).

(*R*)-(–)-3-Metilapomorfin hidroklorid (62)

A **62-es** vegyületet 3-metil-apokodeinból (**52**) állítottam elő a 'C' általános módszer szerint. Hozam: 59% (524 mg). Fehér, kristályos anyag; op.: 200-205°C (HCl só, bomlik); elemanalízis (C₁₈H₂₀ClNO₂) elméleti (%): C, 68,03, H, 6,34, N, 4,41; talált (%): C, 68,05, H, 6,32, N, 4,42; $[\alpha]_D^{25}$ -52 (c 0,10, DMSO); MS m/z (%) 331 (M⁺, 63); ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ = 9,05 (s, 1H, OH), 8,20 (d, 1H, H1, *J*₁₋₂ 7,8), 7,16 (d, 1H, H2, *J*₁₋₂ 7,8), 6,75 (2d, 2H, H8, H9), 3,25-1,95 (m, 13H, H4_a, H4_b, H5_a, N-CH₃, Ar-CH₃ H5_b, H6_a H7_a, H7_b).

(R)-(-)-3-Fenilapomorfin hidroklorid (63)

A **63-as** vegyületet 3-fenil-apokodeinból (**53**) állítottam elő a 'C' általános módszer szerint. Hozam: 62% (658 mg). Zöld, kristályos anyag; op.: 205-210°C (HCl só); elemanalízis (C₂₃H₂₂ClNO₂) elméleti (%): C, 72,72, H, 5,84, N, 3,69; talált (%): C, 72,70, H, 5,83, N, 3,72; $[\alpha]_D^{25}$ -64 (c 0,20, etanol); MS m/z (%) 3,93 (M⁺, 64); ¹H NMR 360 MHz, DMSO-d6) δ = 11,24 (s, 1H, OH), 9,82 (s, 1H, OH), 8,44 (d, 1H, H1, *J*₁₋₂ 7,8), 7,58-7,12 (m, 6H, H2, 3-Ph), 6,78 (2d, 2H, H8, H9), 4,34 (dd, 1H, H6_a), 3,46-2,48 (m, 9H, H4_a, H4_b, H5_a, N-CH₃, H5_b, H7_a, H7_b).

(R)-(-)-3-(4-Hidroxifenil)-apomorfin hidroklorid (64)

A **64-es** vegyületet 3-(4-hidroxi-fenil)-apokodeinból (**54**) állítottam elő a 'C' általános módszer szerint. Hozam: 94% (1040 mg). Szürke, kristályos anyag; op.: >250°C (HCl só); elemanalízis (C₂₃H₂₂ClNO₃) elméleti (%): C, 69,78, H, 5,60, N, 3,54; talált (%): C, 69,76, H, 5,59, N, 3,56; $[\alpha]_D^{25}$ -103 (c 0,17, metanol); MS m/z (%) 409 (M⁺, 48); ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ = 9,47 (s, 1H, 3-Ar-OH), 8,85 (s, 1H, OH), 8,24 (d, 1H, H1, *J*₁₋₂ 8,3), 7,19 (d, 1H, H9, *J*₈₋₉ 8,7), 7,09 (d, 1H, H2, *J*₁₋₂ 8,3), 6,84 (d, 1H, H8, *J*₈₋₉ 8,7), 6,66 (m, 4H, 3-Ar), 3,46-2,80 (m, 4H, H4_a, H4_b, H5_a, H6_a), 2,56-2,16 (m, 9H, N-CH₃, Ar-CH₃ H5_b, H7_a, H7_b).

(R)-(-)-3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-apomorfin dihidroklorid (65)

A **65-ös** vegyületet 3-(4-*N*,*N*-dimetil-fenil)-apokodeinból (**55**) állítottam elő a 'C' általános módszer szerint. Hozam: 64% (821 mg). Törtfehér, kristályos anyag; op.: 205°C (HCl só, bomlik); elemanalízis (C₂₅H₂₈Cl₂N₂O₂) elméleti (%): C, 65,36, H, 6,14, N, 6,10; talált (%): C, 65,33, H, 6,15, N, 6,08; $[\alpha]_D^{25}$ -74 (c 0,24, etanol); MS m/z (%) 472 (M⁺, 78); ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ = 9,75 (s, 1H, OH), 8,88 (s, 1H, OH), 8,44 (d, 1H, H1, *J*₁₋₂ 8,6), 7,69-7,18 (m, 5H, H2, 3-Ar), 6,85 (2d, 2H, H8, H9), 4,78-3,28 (m, 4H, H4_a, H4_b, H5_a, H6_a), 3,26-2,42 (m, 12H, H5_b, H7_a, H7_b N-CH₃, N-(CH₃)₂).

(R)-(-)-3-(4-Dibenzofuranil)-apomorfin hidroklorid (66)

A **66-os** vegyületet 3-(4-dibenzofuranil)-apokodeinból (**56**) állítottam elő a 'C' általános módszer szerint. Hozam: 25% (328 mg). Zöld,

kristályos anyag; op.: >240°C (HCl só); elemanalízis (C₂₉H₂₄ClNO₃) elméleti (%): C, 74,12, H, 5,15, N, 2,98; talált (%): C, 74,10, H, 5,16, N, 2,96; $[\alpha]_D^{25}$ +48 (c 0,20, metanol); MS m/z (%) 483 (M⁺, 32); ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ = 9,95 (s, 1H, OH), 9,08 (s, 1H, OH), 8,55 (d, 1H, H1, *J*₁₋₂ 9,5), 8,31 (d, 1H, H2, *J*₁₋₂ 9,5), 7,84-7,41 (m, 7H, 3-Ar), 6,87 (2d, 2H, H8, H9), 4,45 (dd, 1H, H6_a), 4,20-2,41 (m, 9H, H4_a, H4_b, H5_a, H5_b, H7_a, H7_b, NCH₃).

6-Metil-6-demetoxioripavin hidroklorid (67)

A **67-es** vegyületet 6-metil-6-demetoxitebainból (**37**) állítottam elő a 'D' általános módszer szerint. Hozam: 47% (212 mg). Sárga, kristályos vegyület; op. 157-159°C; elemanalízis (C₁₈H₂₀ClNO₂) elméleti (%): C, 68,03, H, 6,34, N, 4,41; talált (%): C, 68,21, H, 6,30, N, 4,30; $[\alpha]_D^{25}$ - 167 (c 0,5, DMSO); MS m/z (%) 282 (M+1⁺, 100); ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ = 6,61 (2d, 2H, H1, H2, *J*₁₋₂ 7,1), 6,30 (d, 1H, H8, *J*₇₋₈ 7,4), 6.11 (br s, 1H, 3-OH), 5,91 (s, 1H, H5), 5,68 (d, 1H, H7, *J*₇₋₈ 7,7), 3,41-2,73 (m, 4H, H9_a, H10_a, H10_b, H16_b), 2,51 (s, 3H, N-CH₃), 2,24-2,01 (m, 2H, H15_b, H16_a), 1,21 (dt, 1H, H15_a, *J*_{15a,15b;16a,16b} 12,7, *J*_{15a,15b} 5,1); ¹³C-NMR (90 MHz, DMSO-d6) δ = 145,40 (C4), 143,65 (C3), 139,43 (C6), 136,16-116,94 (4 Ar-C, C14), 113,78 (C7), 112,42 (C8), 108,38 (C2), 92,34 (C5), 64,12 (C9), 51,18 (C16), 47,57 (C13), 41,75 (N-CH₃), 36,39 (C15), 26,92 (C10).

6-Fenil-6-demetoxioripavin hidroklorid (68)

A **68-as** vegyületet 6-fenil-6-demetoxitebainból (**38**) állítottam elő a 'D' általános módszer szerint. Hozam: 43% (223 mg). Törtfehér, kristályos vegyület; op.: 177-179°C; elemanalízis (C₂₃H₂₂ClNO₂) elméleti (%): C, 72,72, H, 5,84, N, 3,69; talált (%): C, 72,58, H, 5,99, N, 3,71; $[\alpha]_D^{25}$ - 199 (c 0,5, DMSO); MS m/z (%) 344 (M+1⁺, 100); ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ = 7,61-7,45 (m, 2H, 6-Ar), 7,33-7,07 (m, 3H, 6-Ar), 6,64 (2d, 2H, H1, H2, J_{1-2} 7,3), 6,28 (d, 1H, H8, J_{7-8} 7,2), 6,20 (br s, 1H, 3-OH), 5,87 (s, 1H, H5), 5,65 (d, 1H, H7, J_{7-8} 7,1), 3,47-2,71 (m, 4H, H9_a, H10_a, H10_b, H16_b), 2,51 (s, 3H, N-CH₃), 2,33-2,13 (m, 2H, H15_b, H16_a), 1,36 (dt, 1H, H15_a, $J_{15a,15b;16a,16b}$ 12,1, $J_{15a,15b}$ 5,3); ¹³C-NMR (90 MHz, DMSO-d6) δ = 145,61 (C4), 143,26 (C3), 141,34 (C6), 137,56-118,69 (9 Ar-C, C14), 114,36 (C7), 112,35 (C8), 108,83 (C2), 91,59 (C5), 63,07 (C9), 51,44 (C16), 46,83 (C13), 41,37 (N-CH₃), 37,66 (C15), 27,71 (C10).

6-(4-Dibenzofuranil)-6-demetoxioripavin hidroklorid (69)

A 69-es vegyületet 6-(4-dibenzofuranil)-6-demetoxitebainból (41) állítottam elő a 'D' általános módszer szerint. Hozam: 38% (201 mg). Sárga, kristályos vegyület; op.: 151-153°C; elemanalízis (C₂₄H₂₅ClNO₂) elméleti (%): C, 74,12, H, 5,15, N, 2,98; talált (%): C, 74,20, H, 5,19, N, 2,83; [a]_D²⁵ -244 (c 0,5, DMSO); MS m/z (%) 434 $(M+1^+, 100)$; ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ = 8,21-7,43 (m, 9H, H1, H2, 6-Ar), 7,01 (d, 1H, H8, J_{7-8} 7,3), 6,37 (s, 1H, H5_a), 6,11 (br s, 1H, 3-OH), 5,91 (d, 1H, H7, J₇₋₈ 7,4), 3,71-2,83 (m, 4H, H9_a, H10_a, H10_b, H16_{ea}), 2,52 (s, 3H, N-CH₃), 2,37-2,07 (m, 2H, H15_b, H16_a), 1,89 (dt, 1H, H15_a, J_{15a,15b;16a,16b} 12,1, J_{15a,15b} 5,0); ¹³C-NMR (90 MHz, DMSO-d6) δ = 154,12 (C6'), 151,18 (C4'), 144,79 (C4), 143,76 (C3), 138,29 (C6), 134,38-115,12 (9 Ar-C, C14), 111,61 (C7), 108,52 (C8), 91,66 (C5), 60,86 (C9), 51,47 (C16), 45,47 (C13), 42,04 (N-CH₃), 35,12 (C15), 30,66 (C10).

7-Metil-6-demetoxioripavin hidroklorid (70)

A **70-es** vegyületet 7-metil-6-demetoxitebainból (**57**) állítottam elő a 'D' általános módszer szerint. Hozam: 36% (171 mg). Sárga, kristályos vegyület; op.: 199-201°C; elemanalízis (C₁₈H₂₀ClNO₂) elméleti (%): C, 68,03, H, 6,34, N, 4,41; talált (%): C, 68,14, H, 6,39, N, 4,45; $[\alpha]_D^{25}$ - 244 (c 0,5, DMSO); MS m/z (%) 282 (M⁺, 100); ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ = 6,59 (2d, 2H, H1, H2, *J*₁₋₂ 7,0), 6,23 (s, 1H, H8), 6.04 (br s, 1H, 3-OH), 5,90 (d, 1H, H5, *J*₅₋₆ 4,5), 5,61 (d, 1H, H6, *J*₅₋₆ 4,7), 3,42-2,63 (m, 4H, H9_a, H10_a, H10_b, H16_b), 2,47 (s, 3H, N-CH₃), 2,34-1,97 (m, 2H, H15_b, H16_a), 1,44 (dt, 1H, H15_a, *J*_{15a,15b;16a,16b} 12,3, *J*_{15a,15b} 5,5); ¹³C-NMR (90 MHz, DMSO-d6) δ = 145,21 (C4), 143,47 (C3), 137,86 (C6), 133,12-116,94 (4 Ar-C, C14), 109,43 (C8), 103,42 (C6), 91,37 (C5), 64,54 (C9), 51,11 (C16), 48,37 (C13), 43,43 (N-CH₃), 36,23 (C15), 26,40 (C10).

7-Fenil-6-demetoxioripavin hidroklorid (71)

A **71-es** vegyületet 7-fenil-6-demetoxitebainból (**58**) állítottam elő a 'D' általános módszer szerint. Hozam: 45% (237 mg). Barna, kristályos vegyület; op.: 173-175°C; elemanalízis (C₂₃H₂₂ClNO₂) elméleti (%): C, 72,72, H, 5,84, N, 3,69; talált (%): C, 72,87, H, 5,91, N, 3,57; $[\alpha]_D^{25}$ -259 (c 0,5, DMSO); MS m/z (%) 344 (M+1⁺, 100); ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ = 7,55-7,31 (m, 2H, 6-Ar), 7,21-7,03 (m, 3H, 6-Ar), 6,59 (2d, 2H, H1, H2, *J*₁₋₂ 8,0), 6,12 (s, 1H, H8), 6.07 (br s, 1H, 3-OH), 5,84 (d, 1H, H5, *J*₅₋₆ 4,0), 5,61 (d, 1H, H6, *J*₅₋₆ 4,2), 3,42-2,58 (m, 4H, H9_a, H10_a, H10_b, H16_b), 2,50 (s, 3H, N-CH₃), 2,35-2,07 (m, 2H, H15_b, H16_a), 1,64 (dt, 1H, H15_a, *J*_{15a,15b;16a,16b} 12,0, *J*_{15a,15b} 4,7); ¹³C-NMR (90 MHz, DMSO-d6) δ = 146,11 (C4), 143,68 (C3), 140,28 (C6), 135,23114,89 (10 Ar-C, C14), 109,32 (C8), 106,56 (C6), 90,84 (C5), 63,27 (C9), 51,01 (C16), 47,32 (C13), 43,41 (N-CH₃), 37,10 (C15), 29,70 (C10).

7-(4-Dibenzofuranil)-6-demetoxioripavin hidroklorid (72)

A 72-es vegyületet 7-(4-dibenzofuranil)-6-demetoxitebainból (61) állítottam elő a 'D' általános módszer szerint. Hozam: 44% (237 mg). Sárga, kristályos vegyület; op.: 166-168°C; elemanalízis (C₂₄H₂₅ClNO₂) elméleti (%): C, 74,12, H, 5,15, N, 2,98; talált (%): C, 74,13, H, 5,23, N, 3,07; [a]_D²⁵ -212 (c 0,5, DMSO); MS m/z (%) 434 $(M+1^+, 100)$; ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ = 8,10-7,56 (m, 9H, H1, H2, 6-Ar), 6,87 (s, 1H, H8), 6,44 (d, 1H, H6, J₅₋₆ 5,0), 6,08 (br s, 1H, 3-OH), 5,76 (d, 1H, H5, J₅₋₆ 4,7), 3,56-2,34 (m, 4H, H9_a, H10_a, H10b, H16ea), 2,43 (s, 3H, N-CH3), 2,33-2,01 (m, 2H, H15b, H16a), 1,81 (dt, 1H, H15_a, $J_{15a,15b;16a,16b}$ 12,0, $J_{15a,15b}$ 4,7); ¹³C-NMR (90 MHz, DMSO-d6) $\delta = 151,46$ (C6'), 150,54 (C4'), 144,24 (C4), 143,59 (C3), 137,21 (C6), 133,31-114,76 (9 Ar-C, C14), 109,25 (C7), 107,45 (C8), 90,62 (C5), 61,51 (C9), 50,82 (C16), 44,77 (C13), 43,29 (N-CH₃), 34,27 (C15), 29,26 (C10).

14β-Klór-6-metil-6-dezoxikodein (73)

A **73-as** vegyületet 14β-klórkodein tozilátból (**23**) állítottam elő a 'B' általános módszer szerint. Hozam: 75 % (774 mg). Törtfehér, kristályos vegyület; op.: 101-103 °C; elemanalízis (C₁₉H₂₂ClNO₂) elméleti (%): C, 68,77, H, 6,68, N, 4,22; talált (%): C, 68,75, H, 6,79, N, 4,14; $[\alpha]_D^{25}$ -112 (c 0,5, kloroform); MS m/z (%) 332 (M+1⁺, 100); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ = 6,52 (2d, 2H, H1, H2, *J*₁₋₂ 7,8), 5,72-5,55 (m, 2H, H7, H8), 5,05 (d, 1H, H5b, *J*₅₋₆ 6,5), 3,92 (s, 3H, OCH₃), 3,12-2,63 (m, 4H, H6_b, H9_a, H10_a, H10_b), 2,32-2,12 (m, 5H, NCH₃, H16_a, H16_b), 2,07-1,91 (m, 2H, H15_a, H15_b), 1.24 (m, 3H, C6-CH₃).

14β-Klór-6-fenil-6-dezoxikodein (74)

A **74-es** vegyületet 14β-klórkodein tozilátból (**23**) állítottam elő a 'B' általános módszer szerint. Hozam: 83 % (911 mg). Sárga, kristályos vegyület; op.: 112-115 °C; elemanalízis (C₂₄H₂₄ClNO₂) elméleti (%): C, 73,18, H, 6,14, N, 3,56; talált (%): C, 73,27, H, 6,09, N, 3,57; $[\alpha]_D^{25}$ -128 (c 0,5, kloroform); MS m/z (%) 394 (M+1⁺, 100); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ = 7,72-7,64 (m, 2H, C6-Ar), 7,50-7,24 (m, 3H, C6-Ar), 6,76 (2d, 2H, H1, H2, *J*₁₋₂ 8,1), 5,68-5,51 (m, 2H, H7, H8), 4,95 (dd, 1H, H5_b, *J*₅₋₆ 6,3, *J*₅₋₇ 1,0), 3,98 (s, 3H, OCH₃), 3,23-2,87 (m, 4H, H6_b, H9_a, H10_a, H10_b), 2,35-1,92 (m, 6H, NCH₃, H15_b, H16_a, H16_b), 1,72 (td, 1H, H15_a, *J*_{15a,15b;16a,16b} 11,9, *J*_{15a,15b} 5,2).

6-Fenil-6-dezoxineopin (76)

A **76-os** vegyületet neopin mezilátból (**75**) állítottam elő a 'E' általános módszer szerint. Hozam: 44 % (474 mg). Szürke, kristályos vegyület; op.: 144-147 °C; elemanalízis (C₂₄H₂₅NO₂) elméleti (%): C, 80,19, H, 7,01, N, 3,90; talált (%): C, 80,32, H, 7,09, N, 3,90; $[\alpha]_D^{25}$ -167 (c 0,5, kloroform); MS m/z (%) 360 (M+1⁺, 100); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ = 7,21-7,10 (m, 5H, C6-Ar), 6,56 (2d, 2H, H1, H2, *J*₁₋₂ 8,0), 5,56 (dd, 1H, H8, *J*_{7a-8} 4,1, *J*_{7b-8} 2,6), 4,69 (dd, 1H, H5_b, *J*₅₋₆ 6,9, *J*₅₋₇ 0,9), 3,87-3,76 (m, 4H, OCH₃, H9_a), 3,35 (m, 1H, H6_b), 2,92-2,12 (m, 9H, NCH₃, H7_a, H7_b, H10_a, H10_b, H16_a, H16_b), 1,84-1,76 (m, 2H, H15_a, H15_b).

14β-Fenilkodein (77)

A 77-es vegyületet 14β-brómkodeinből (25) állítottam elő a 'E' általános módszer szerint. Hozam: 69 % (259 mg). Szürke, kristályos vegyület; op.: 140-142 °C; elemanalízis (C₂₄H₂₅NO₃) elméleti (%): C, 76,77, H, 6,71, N, 3,73; talált (%): C, 76,79, H, 6,79, N, 3,58; $[\alpha]_D^{25}$ -84 (c 0,5, kloroform); MS m/z (%) 376 (M+1⁺, 100); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ = 7,24-7,05 (m, 5H, C14-Ar), 6,32-6,11 (m, 4H, H1, H2, H7, H8), 4,72-4,51 (m, 2H, H5_b, H6_b), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 3,42 (s, 1H, C6-OH), 3,35-3,17 (m, 3H, H9_a, H10_a, H10_b), 2,64-2,19 (m, 6H, NCH₃, H15_b, H16_a, H16_b), 1,76 (td, 1H, H15_a, *J*_{15a,15b;16a,16b} 12,7, *J*_{15a,15b} 5,1).

Számítástechnikai háttér

A morfinánok 3 dimenziós struktúráit a Gaussian 98 program [95] segítségével, standard 6-31G* bázissorozat alkalmazásával kaptam. A Becke, Lee, Yang és Parr által kidolgozott hibrid függvényt (B3LYP) használtam [96].

Az átmeneti állapotok szerkezeti elemzését megelőzően az átmeneti állapotra vibrációs számítást végeztem, hogy megerősítse, a feltételezett szerkezetnek csak egy imaginárius vibrációs frekvenciája van. A bemutatott NAC értékeket a Gaussian 98 programcsomagba integrált NBO (Natural Bond Orbital) kalkulációk alapján képeztem.

Glosszárium

INN: A gyógyszerhatóanyagok hivatalos generikus neve, melyet a WHO ad meg.

IC-50: Az a koncentráció, ami egy adott vegyületből ahhoz szükséges, hogy 50%-os inhibíciós hatást fejtsen ki a vizsgált biológiai rendszerben.

 K_i : Inhibítor állandó, mely megegyezik a fehérje-inhibítor komplex disszociációs állandójával, így az alacsony K_i érték magas inhibítor hatásra utal.

Sf9 sejtek: Az Sf9 sejtek a *Spodoptera frugiperda* ovarium szövetéből származnak és elterjedten alkalmazzák őket rekombináns proteinek előállítására.

Spiperon: A haloperidol szerkezetével rokon, spirobutirofenon analóg, mely szelektív 5-HT_{2A} és D₂- receptor antagonista tulajdonságokkal rendelkezik. Jellemző K_i értékei a következők D₂: 0,06, D₃: 0,6, D₄: 0,08, D₁: ~350, D₅: ~ 500 nM. Antipszichotikum.

Prazosin: Alfa-1 receptor szelektív agonista, melyet ezen tulajdonságán keresztül magas vérnyomás kezelésére alkalmaznak.

Endogén opiátok: Olyan polipeptidek, melyek az agyalapi mirigyben, a hypotalamusban és a gerincvelőben termelődnek megfelelő ingerület hatására és az opiátokhoz hasonló módon fájdalomcsillapító hatást és örömérzetet válthatnak ki.

DAMGO: [D-Ala², N-MePhe⁴, Gly-ol]-enkephalin szerkezetű, kiemelkedő µ-opioid receptor szelektivitással rendelkező szintetikus

peptid.

[D-Ala2]-Deltorphin II: Tyr–D-Ala–Phe–Glu–Val–Gly–NH₂ szerkezetű, kiemelkedő δ-opioid receptor szelektivitással rendelkező szintetikus peptid.

U69,593: (+)- $(5\alpha,7\alpha,8\beta)$ -*N*-Metil-*N*-[7-(1-pirrolidinil)-1-oxaspiro[4,5] dec-8-il)benzénacetamid szerkezetű, kiemelkedő κ -opioid receptor szelektivitással rendelkező vegyület.

6. Summary

During the final quarter of the twentieth century, palladium catalysts emerged as extremely powerful tools for the construction of carbon carbon, as well as carbon - heteroatom bonds. Palladium-catalyzed coupling processes are applied to a wide array of endeavours, which range from synthetic organic chemistry to materials science. Their popularity stems partly from their tolerance of many functional groups, which allows them to be employed in the synthesis of highly complex molecules. Among palladium-catalyzed cross-coupling processes, the Suzuki reaction of aryl and vinyl halides/triflates with boronic acids is emerging as a favourite. This popularity is attributable to a variety of factors, such as the commercial availability of a large number of boronic acids, as well as their nontoxic nature and stability to against heat, air, and moisture. Furthermore, the boron-containing by-product of the Suzuki cross-coupling can readily be separated from the desired compound.

In the field of alkaloid chemistry, we can clearly distinguish the two main direction of application of these cross-coupling reactions: one of them is their utilization in total syntheses, while the other is the versatile substitution of existing alkaloid backbones aiming the synthesis of a variety of pharmacologically interesting new derivatives. Referring to the first example it has been several times confirmed that palladium catalyzed reactions have an extreme potency in the regioselective formation of alkaloid skeletons.

In light of the above-described potency of Suzuki reaction it is not surprising that it has been also involved in total synthesis efforts and formations of novel substitution patterns in the chemistries of

morphinans and aporphines. However, all the reactions aiming the substitution of morphinan and aporphine backbones were carried out by means of aryl – aryl couplings. Considering the general theory of Suzuki-Miyaura reactions, this type of carbon – carbon bond formation is most frequently used as a consequence of its excellent conversions, low catalyst and phosphine ligand needs, etc. This means that Suzuki cross-coupling is restricted to ring A, the only aromatic ring of morphinans.

A synthesis plan was elaborated for the preparation of 2-alkyl- and 2arylapomorphines. This plan includes two routes which differ in the sequence of acid-catalyzed rearrangement of morphinans and carbon – carbon bond formation. The two routes provided the aimed products in similar yields. The route that involves the Suzuki reaction of vinylhalide type 6-bromo-6-demethoxythebaine is the first known example of a non-aromatic Suzuki coupling on morphinan backbone.

This double synthesis plan was extended for the synthesis of 3-alkyland 3-arylapomorphines. Both routes were found to be appropriate for the preparation of the target apomorphines, however some remarkable differences were observed. For example 7-chloromorphinandiene showed an increased reactivity in the palladium catalyzed reaction in comparison to its 6-chloro counterpart.

There were two main drives to perform all these reactions: firstly the organic chemistry point of view as it was summarized above, secondly the pharmaceutical interest regarding the effects of the novel compounds to the dopaminergic system. Therefore the applied ligands in the carbon – carbon bond forming reactions were chosen also on the basis of their pharmacophoric properties. The neuropharmacological characterization of the 2- and 3-substituted apomorphines was carried

out in the Richter Gedeon Pharmaceutical Company. After evaluating the data in co-operation with the scientists of the company, the significant affinity and potency of 2-phenyl- and 2-(4-hydroxyphenyl)derivatives have been confirmed besides some other notable properties. These are in fact the first set of neuropharmacological data presented for 3-substituted apomorphines, which is considered an important contribution to the broadening of the existing structure-activity relationships.

In studying the transformation opportunities of the novel 6- and 7substituted morphinandienes it was identified as an excellent way to turn them into the 3-deprotected substituted oripavines, as these compounds carried the potency of forming a new class of effective opioid agonists. However, the O-demethylation of such an acidsensitive structure confronted us with a major issue as we had to rule out all the convenient and conventional O-demethylating agents. Finally, the L-Selectride-mediated O-deprotection was found to be an acceptable solution in terms of the observed purities and yields. I had the chance to carry out these opioid receptor binding studies under the supervision of the leading scientists of the Institute of Pharmaceutical Chemistry, at University of Innsbruck. As a visiting scientist of the Institute I performed the evaluation of the data and concluded the fundamental structure-activity relationships together with hosting colleagues.

The section describes the optimization processes and results for Suzuki reactions with non-traditional Suzuki partners, hindered and nonreactive morphinan ligands is considered as a significant part of the dissertation. The successful adaptation of the cross-coupling to tosylates and mesylates opened shorter and significantly more economic route to alkyl- and aryl-substituted morphinans and aporphines. In the case of Suzuki reactions of hindered and non-reactive species the conclusions of the most recent studies were reviewed and employed in order to achieve the formation of carbon – carbon bonds.

This dissertation includes the full analytical characterizations of 35 new compounds in line with the generally accepted guidelines of organic chemistry and the comparing characterizations of 5 previously described compounds. The *in vitro* and *in vivo* pharmacological data has been presented for 8 dopamine-active apomorphines and the *in vitro* binding data for 6 new opioid-active morphinans. These results were published in 4 international, peer-reviewed scientific papers and were delivered at 2 Hungarian and 2 international conferences.

On the basis of these results gained with Suzuki reactions our research group aimed further study of hindered and non-reactive morphinan ligands to insert novel groups to well-known pharmacophore positions of the backbone further expanding the existing structure-activity relationships.

6. IRODALOMJEGYZÉK

- 1. Aceto, M. D.; Harris, L. S.; Abood, M. E.; Rice, K. C. *Eur. J. Pharma*. **1999**, *365*, 143.
- 2. Bentley, K. W. "The Chemistry of the Morphine Alkaloids" *Clarendon Press, Oxford,* **1954**.
- 3. Knorr, L.; Hörlein, H. Ber. 1906, 39, 1409.
- 4. Hesse, R. Ann. 1875, 176, 189.
- 5. Freund, M.; Holtoff, C. *Ber.* **1899**, *32*, 168.
- 6. Seki, I. Ann. Sankyo Res. Lab. 1965, 17, 1.
- 7. Howard, W. Ber. 1884, 17, 527.
- 8. Howard, W.; Roser, A. Ber. 1886, 19, 1604.
- Granchelli, F. E.; Filer, C. N.; Soloway, A. H.; Neumeyer, J. L. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 2275.
- 10. Schöpf, C.; Hirsch, G. Ann. 1931, 489, 224.
- 11. Pschorr, R.; Pfaff, A.; Herschmann, H. Ber. 1905, 38, 3160.
- 12. Schöpf, C.; Borkowsky, F. Ann. 1927, 458, 148.
- 13. Bentley, K. W. "The Alkaloids" (Manske, R. H. F. ed.) Academic Press New York and London, 1971, Vol. 13, Chap.1.
- 14. Bentley, K. W. Brit. Pat. 1,136,214 (1969); C. A. 1969, 70, 78218s.
- 15. Bentley, K. W.; Hardy, D. G. J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 3267.
- Berényi, S.; Csutorás, Cs.; Sipos, A. Curr. Med. Chem. 2008, 15, (nyomdában)
- Berényi, S.; Makleit, S.; Bognár, R.; Tegdes, A. Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 1980, 103, 365.
- Berényi, S.; Hosztafi, S.; Makleit, S.; Molnár, I. Acta Chim. Hung. 1983, 113, 51.

- **19.** Berényi, S.; Makleit, S.; Szilágyi, L. *Acta Chim. Hung.* **1984**, *117*, 307.
- **20.** Berényi, S.; Makleit, S.; Sepsi, Á. *Acta Chim. Hung.* **1989**, *126*, 275.
- 21. Simon, Cs.; Berényi, S.; Makleit, S.; Fekete, V. Acta Chim. Hung. 1987, 124, 497.
- 22. Berényi, S.; Hosztafi, S.; Makleit, S. J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I. 1992, 2693.
- 23. Berényi, S.; Sepsi, Á.; Gyulai, S.; Szilágyi, L. Synth. Commun.
 1995, 25, 3307.
- 24. Csutorás, Cs.; Berényi, S.; Czakó, B.; Makleit, S. Monatsh. Chem. 1997, 128, 1267.
- Beyerman, H. C.; Crabbendam, P. R.; Lie, T. S.; Maat, L. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1984, 103, 112.
- Linders, J. T. M.; Booth, R. J.; Lie, T. S.; Kieboom, A. P. G.; Maat, L. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1989, 108, 189.
- 27. Linders, J. T. M.; Briel, P.; Fog, E.; Lie, T. S.; Maat, L. Recl. *Trav. Chim. Pays-Bas*, **1989**, *108*, 268.
- Linders, J. T. M.; Prazeres, M. A.; Lie, T. S.; Maat, L. Magn. Reson. Chem. 1989, 27, 980.
- 29. Maat, L. National Institute on Drug Abuse Research Monograph, 1990, 96, 42. DHHS Pub. No. (ADM)87-1507.
 Washington, DC: Supt. of Docs., U.S. Govt. Print. Off.
- **30.** Matthiessen, A.; Wright, C. R. A. Ann. Supl. **1870**, *7*, 117.
- 31. Folkers, K. J. Am. Chem. Soc. 1936, 58, 1814.
- 32. Berényi, S.; Hosztafi, S.; Makleit, S.; Szeifert I. Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 1982, 110, 363.

- **33.** Berényi, S.; Makleit, S.; Rantal, F. *Acta. Chim. Hung.* **1985**, *120*, 201.
- **34.** Simon, Cs.; Hosztafi, S.; Makleit, S.; Berényi, S. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 2309.
- **35.** Berényi, S.; Czirják, M.; Makleit, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1993**, 2137.
- **36.** Yhang, A.; Neumeyer, J. L. Curr. Top. Med. Chem. **2007**, 7, 341.
- **37.** Zhang, A.; Zhang, Y.; Branfman, A. R.; Baldessarini, R. J.; Neumeyer, J. L. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 171.
- 38. Bentley, K. W.; Hardy, D. G. J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 3267.
- **39.** Bentley, K. W. Diels-Alder Adducts of Thebaine and Related Compounds (Editor: Manske R. H. F.) XIII. Chapter 1. Academic Press, New York-London, **1971**, 75-163.
- Aceto, M. D.; Bowman, E. R.; Harris, L. S.; May, E. L. Institute on Drug Abuse Research Monograph, 1998, 187, 432. DHHS Pub. No. (ADM)87-1507. Washington, DC: Supt. of Docs., U.S. Govt. Print. Off.
- **41.** Szász, Gy.; Takács-Novák, K. *Acta Pharma. Hung.* **2005**, *75*, 147.
- 42. Lutfy, K.; Cowan, A. Curr. Neuropharmacol. 2004, 2, 395.
- **43.** Saari, W. S.; King, S. W.; Lotti, V. J. J. Med. Chem. **1973**, 16, 171.
- Neumeyer, J. L.; Neustadt, B. R.; Oh, K. H.; Weinhardt, K. K.; Boyce, C. B. J. Med. Chem. 1973, 16, 1223.
- 45. Takács, M.; Takács-Novák, K. Gyógyszerészet, 2006, 50, 147.
- Neumeyer, J. L.; Gao, Y.; Kula, N. S.; Baldessarini, R. J. J. Med. Chem. 1991, 34, 24.

- 47. Gao, Y.; Zong, R.; Campbell, A.; Kula, N. S.; Baldessarini, R. J.; Neumeyer, J. L. *J. Med. Chem.* 1988, *31*, 1392.
- Neumeyer, J. L.; Gao, Y.; Kula, N. S.; Baldessarini, R. J. J. Med. Chem. 1990, 33, 3124.
- Schaus, J. M.; Titus, R. D.; Foreman, M. M.; Mason, N. R.; Truex, J. L. J. Med. Chem. 1990, 33, 600.
- 50. Leff, S. E.; Creesc, I. Trends Pharm. Sci. 1983, 4, 463.
- 51. Stoof, J. C.; Kebabian, J. W. Life Sci. 1984, 35, 2281.
- 52. Padma-Nathan, H.; From-Freeck, S.; Ruff, D. D. J. Urol. 1998, 159, 251
- 53. Altwein, J. E.; Keuler, F. U. Urol. Int. 2001, 67, 257
- 54. Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457; Suzuki, A. J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147.
- 55. Suzuki, A. Metal-catalyzed Cross-Coupling Reactions, F. Diederich, P.J. Stang (Eds.), *VCH, Weinheim*, **1998**, pp. 49.
- 56. Gillie, A.; Still, J. K. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 9585.
- 57. Ozawa, F.;Ito, T.; Yamamoto, A. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 6457.
- 58. Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* 1979, 20, 3437.
- Ramsby, S.; Neumeyer, J. L.; Grigoriadis, D.; Seeman, P. J. Med. Chem. 1989, 32, 1198.
- Zhang, A.; Neumeyer, J. L.; Baldessarini, R. J. Chem. Rev. 2007, 107, 274.
- Berényi, S.; Sipos, A.; Szabó, I.; Kálai, T. Synth. Commun.
 2007, 37, 467.
- Sipos, A.; Debreceni, Sz.; Szabó, R.; Gyulai, Zs.; Berényi, S. Synth. Commun. 2007, 37, 2549.

- Sipos, A.; Berényi, S.; Kiss, B.; Schmidt, É.; Greiner, I. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 3773.
- 64. Søndergaard, K.; Kristensen, J. L.; Palner, M.; Gillings, N.; Knudsen, G. M.; Roth, B. L.; Begtrup, M. Org. Biomol. Chem. 2005, 3, 4077.
- 65. Davies, S. G.; Goodwin, C. J.; Pyatt, D.; Smith, A. D. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 2001, 1413.
- 66. Hedberg, M. H.; Jansen, M. J.; Nordvall, G.; Hjorth, S.; Unelius, L.; Johansson, A. M. J. Med. Chem. 1996, 39, 3491.
- Kalinin, V. N.; Shishkov, I. V.; Moiseev, S. K.; Shults, E. E.; Tolstikov, G. A.; Sosnina, N. I.; Petrovskii, P. V.; Lyssenko, K. A.; Schmidhammer, H. *Helv. Chim. Acta*, 2006, *89*, 861.
- 68. Knipmeyer, L. L.; Rapaport, H. J. Med. Chem. 1984, 28, 461.
- 69. Csutorás, Cs.; Berényi, S.; Makleit, S. Synth. Commun. 1996, 26, 2251.
- Sipos, A.; Berényi, S.; Kiss, B.; Schmidt, É.; Greiner, I. *Bioorg.* Med. Chem.Lett. nyomdában
- 71. Coop, A.; Janetka, W. J.; Lewis, J. W.; Rice, K. C. J. Org, Chem. 1998, 63, 4392.
- Wu, H.; Thatcher, L. N.; Bernard, D.; Parrish, D. A.; Deschamps, J. R.; Rice, K. C.; MacKerell, A. D. Jr; Coop, A. Org. Lett. 2005, 7, 2231.
- 73. Johansson, P.; Tegenfeldt, J.; Lindgren, J. J. Phys. Chem. A, 1998, 102, 4660.
- 74. Berényi, S.; Csutorás, Cs.; Sipos, A.; Gyulai, Zs. Lett.Org. Chem. 2007, 4, 32.
- Hamacher, A.; Weigt, M.; Wiese, M.; Hoefgen, B.; Lehmann, J.;Kassack, M. U. *BMC Pharmacol.* 2006, *6*, 11.

- 76. Williams, D. A.; Lemke, T. L. Foye's Principles of Medicinal Chemistry 5th edition. Eds.: Lippincot W. & W. NY. 2002.
- 77. Saller, C.; Salama, A. I. J. Chromatogr. 1984, 309, 287.
- Spetea, M.; Erlandsson Harris, H.; Berzetei-Gurske, I. P.; Klareskog, L.; Schmidhammer, H. *Life Sci.* 2001, *69*, 1775.
- 79. Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron*, 2008, 64, 3047.; Tatamidani, H.; Yokota, K.; Kakiuchi, F.; Chatani, N. J. Org. Chem. 2004, 69, 5615.
- 80. Kappe, C. O. Angew. Chem., Int. Ed. 2004, 43, 6250.
- Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron*, 2001, *57*, 9225.
- 82. Loupy, A. Microwaves in Organic Synthesis; Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
- 83. Larhed, M.; Hallberg, A. J. Org. Chem. 1996, 61, 9582.
- Kabalka, G. W.; Pagni, R. M.; Wang, L.; Nambroodiri, V.; Hair, C. M. *Green Chem.* 2000, *2*, 120.
- Blettner, C. G.; König, W. A.; Stenzel, W.; Schotten, T. J. Org. Chem. 1999, 64, 3885.
- 86. Alterman, M.; Andersson, H. O.; Garg, N.; Ahlsén, G.; Lövgren, S.; Danielsson, U. H.; Kvarnström, I.; Vrang, L.; Unge, T.; Hallberg, A. J. Med. Chem. 1999, 42, 3825.
- 87. Crozet, M. D.; Castera-Ducros, C.; Vanelle, P. *Tetrahedron Lett*.
 2006, 47, 7061.
- 88. Bai, L.; Wang, J.-X.; Zhang, Y. Green Chem. 2003, 5, 615.
- **89.** Netherton, M. R.; Fu, G. C. Angew. Chem. Int. Ed. **2002**, 41, 3910.
- 90. Doucet, H. Eur. J. Org. Chem. 2008, 2013.
Sipos Attila Doktori (PhD) értekezés

- **91.** Yin, J.; Rainka, M. P.; Zhang, X.-X.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. **2002**, 124, 1162.
- **92.** Harayama, T.; Akiyama, T.; Nakano, Y.; Nishioka, H.; Abe, H.; Takeuchi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 519.
- 93. Osei-Gyimah, P.; Archer, S. J. Med. Chem. 1980, 23, 162.
- 94. Schütz, J.; Dersch, C. M.; Horel, R.; Spetea, M.; Koch, M.; Meditz, R.; Greiner, E.; Rothman, R. B.; Schmidhammer, H. J. Med. Chem. 2002, 45, 5378.
- 95. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, Jr., J. A.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J- L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. Gaussian 98, Revision A.3, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1998.
- 96. a. Becke, A. D. J. Chem. Phys. 1993, 98, 5648; b. Becke, A. D. Phys. Rev. A 1998, 38, 3098; c. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Phys. Rev. B 1988, 37, 785; d. Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. Can. J. Phys. 1980, 58, 1200.

7. APPENDIX

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

- Berényi, S.; Sipos, A.; Szabó, I.; Kálai, T.: Novel Route to 2-Arylapomorphines Synth. Commun. 2007, 37, 467-471.
- 2. **Sipos, A.;** Berényi, S.: Suzuki-Miyaura Cross-Coupling reaction in the Functionalization of the C ring of Morphinanes *Lett. in Org. Chem.* **2007**, *4*, 145-150.
- 3. Sipos, A.; Debreceni, Sz.; Szabó, R.; Gyulai, Zs.; Berényi, S.: Synthesis of 3-Alkyl and Arylapomorphines *Synth. Commun.* 2007, *37*, 2549-2558.
- 4. **Sipos, A.;** Berényi, S.; Kiss, B.; Schmidt, É.; Greiner, I.: Synthesis and Neuropharmacological Evaluation of 2-Aryl- and Alkylapomorphines *Bioorg. Med. Chem.* 2008, *16*, 3773-3779.

Synthetic Communications[®], 37: 467–471, 2007 Copyright © Taylor & Francis Group, LLC ISSN 0039-7911 print/1532-2432 online DOI: 10.1080/00397910601039200



Novel Route to 2-Arylapomorphines

Sándor Berényi, Attila Sipos, and Ildikó Szabó Department of Organic Chemistry, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

Tamás Kálai Institute of Organic and Medicinal Chemistry, University of Pécs, Pécs, Hungary

Abstract: The synthesis of 2-arylapomorphines (1, 2) has been accomplished using a new method involving a Suzuki-type cross-coupling reaction of 2-bromoapocodeine (8) and arylboronic acids.

Keywords: Suzuki-type cross-coupling reaction, synthesis of 2-arylapomorphines

Apomorphine derivatives modified in the 2-position are known to be effective on dopamine receptors.^[1,2] The synthesis of some 2-arylapomorphines (**1**, **2**) has been recently reported. These compounds, especially 2-(4-hydroxyphenyl)apomorphine (**2**), exhibited high affinity for the dopamine D_2 receptor.^[3]

The synthesis of compounds **1** and **2** was performed by Suzuki– Miyaura–type reaction of the corresponding triflate-substituted aporphine derivative originating from natural codeine.^[3]

In this communication, we describe a new synthesis of 2-arylapomorphines (1, 2) with a Suzuki-type cross-coupling reaction by treatment of 2-bromoapocodeine (8) with the appropriate arylboronic acids. The synthesis of 2-bromoapocodeine (8) from natural thebaine (3) was performed via 14β -chlorocodeinone (4),^[4] 14β -chlorocodeine (5), 6-*O*-tosyl- 14β -chlorocodeine

Received in the U.K. April 4, 2006

Address correspondence to Sándor Berényi, Department of Organic Chemistry, University of Debrecen, P. O. Box 20, H-4010, Debrecen, Hungary. E-mail: bersu@ delfin.unideb.hu

(6), and 6-bromo-6-demetoxythebaine (7) by our previously published procedures^[5,6] (Scheme 1).

The cross-coupling of 2-bromoapomorphine (8) with appropriate arylboronic acids was carried out in the presence of tetrakis (triphenylphosphine) palladium(0) catalyst and $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ base in a solvent mixture of 1,4-dioxane-H₂O (4:1). Isolated yields for 2-phenylapocodeine and 2-(4hydroxyphenyl)-apocodeine were found to be 81% and 79%, respectively.

2-Arylapocodeines (9, 10) were O-demethylated with a reagent mixture of methanesulfonic acid and methionine to prepare the desired 2-phenylapomorphine (1) and 2-(4-hydroxyphenyl)-apomorphine (2) (Scheme 2) with a yield of 92% and 87%, respectively.

EXPERIMENTAL

Melting points were determined with a Kofler hot-stage apparatus and are uncorrected. Thin-layer chromatography (TLC) was performed on precoated Merck 5554 Kieselgel 60 F_{254} foils using chloroform—methanol (9:1) mobile phase. The spots were visualized with Dragendorff's reagent. ¹H NMR spectra were recorded on a Bruker WP 200 SY spectrometer, chemical shifts are reported in parts per million (δ) from internal TMS, and coupling constans (J) are measured in Hertz.

Mass spectral measurements were performed with an Automass Multi (ThermoQuest) instrument in the EI mode (direct inlet). The source temperature was 140 °C; ionization was 70 eV. Optical rotation was determined with a Perkin-Elmer model 241 polarimeter. Elemental analyses (C, H, N, S) were obtained on a Carlo Erba 1106 analyzer.



Scheme 1. (i) *N*-Cl-succinimide, acetone–water 2:1, 0° C; (ii) NaBH₄, MeOH, 0° C; (iii) TsCl, abs. pyridine, 0° C; (iv) LiBr, DMF, 100° C; and (v) CH₃SO₂OH, 90° C.

Novel Route to 2-Arylapomorphines



Figure 1.

Cross-Coupling of 2-Bromoapocodeine (8) with Arylboronic Acids (General Procedure)

A mixture of 2-bromoapocodeine (1130 mg, 3.137 mmol), arylboronic acid (3.137 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (184 mg, 0.159 mmol), and $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ (990 mg, 3.137 mmol) was boiled in 1,4-dioxane-H₂O (4:1) under reflux for 30 min. After evaporation at reduced pressure, the residue was dissolved in chloroform (20 ml) and filtered. The filtrate was evaporated, and the residue was purified by flash chromatography (silica, chloroform-methanol 1:1) to yield compounds **9** or **10**.

2-Phenylapocodeine (9)

White crystalline solid; mp 85–88°C; yield: 910 mg (81.2%); anal. calc. for $C_{24}H_{23}NO_2$ (%): C, 78.88; H, 6.34; N, 3.84; O, 10.94; found (%): C, 78.62; H, 6.30; N, 3.99; O, 11.09; $[\alpha]_D^{25}$ –145.7 (c 0.5, chloroform); MS m/z (%) 357 (M⁺, 8), 356 (10), 312 (22), 277 (35), 154 (100); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 8.55 [d, 1H, H1, *J*(1,3) = 4.8], 7.81–7.51 (m, 2H, 2-Ar),



Scheme 2. (i) Arylboronic acid, $Pd(PPh_3)_4$, $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$, 1,4-dioxane $-H_2O$ 4:1, 100°C, 30 min; (ii) CH₃SO₂OH, methionine, 90°C, 4 h.

7.50–7.19 (m, 4H, 2-Ar, H3), 6.80 (dd, 2H, H8-9), 6.32 (s, 1H, OH), 4.02 (s, 1H, H6_a), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.45-3.08 (m, 4H, H4_a, H5_a, H5_b, H7_a), 2.90–2.52 (m, 5H, H4_b, H7_b, NCH₃).

2-(4-Hydroxyphenyl)-apocodeine (10)

White crystalline solid; mp 130–131°C; yield: 922 mg (78.7%); anal. calc. for C₂₄H₂₃NO₃ (%): C, 77.19; H, 6.21; N, 3.75; O, 12.85; found (%): C, 77.51; H, 6.22; N, 3.61; O, 12.66; $[\alpha]_D^{25}$ –101.4 (*c* 0.75, chloroform); MS m/z (%) 373 (M⁺, 68), 372 (100), 312 (27), 304 (31), 280 (75); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 8.50 [d, 1H, H1, *J*(1,3) = 3.9], 7.75 (s, 1H, OH), 7.51 (d, 2H, 2-Ar, *J*_{ortho} = 9.8), 7.23 (s, 1H, H3), 6.87–6.69 (m, 4H, H8-9, 2-Ar), 6.25 (s, 1H, OH), 4.15 (s, 1H, H6_a), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 1H, H5_a), 3.40–3.05 (m, 4H, H4_a, H5_b, H7_a, H7_b), 2.82–2.52 (m, 4H, H4_b, NCH₃).

O-Demethylation of 2-Arylapocodeins (9 and 10) to Yield Corresponding 2-Arylapomorphines (1 and 2) (General Procedure)

A mixture of 2-arylapocodeine (1000 mg), methionine (1000 mg, 6.702 mmol), and CH_3SO_2OH (4 ml) was boiled at 90°C for 4 h. After cooling, the pH of the mixture was set to 10 by concentrated NH₃ solution and extracted with chloroform (3 × 15 ml). The organic layers were collected, washed with saturated NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and evaporated. The residue was subjected to silica-gel column chromatography. Elution with chloroform–methanol (1:1) gave **1** and **2**.

2-Phenylapomorphine Hydrochloride (1)

Yield: 818 mg (92.2%); mp >230°C (HCl salt); spectral data were in agreement with previously published results.^[3]

2-(4-Hydroxyphenyl)-apomorphine Hydrochloride (2)

Yield: 762 mg (87.2%); mp >230°C (HCl salt); spectral data were in agreement with previously published results.^[3]

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank the National Science Foundation for financial support of this work (Grant OTKA Reg. No. T049436).

Novel Route to 2-Arylapomorphines

REFERENCES

- 1. Neumeyer, J. L.; Gao, Y.; Kula, N. S.; Baldessarini, R. J. Synthesis and dopamine receptor affinity of (R)-(-)-2-fluoro-N-n-propylnorapomorphine: A highly potent and selective dopamine D2 agonist. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 3122–3124.
- Berényi, S.; Csutorás, Cs.; Makleit, S.; Auth, F.; Laszlovszky, I.; Kiss, B.; Kárpáti, E.; Lõw, M. Synthesis and neuropharmacological evaluation of new (R)-(-) and (S)-(+)-2-(alkylthio)aporphine derivatives. *Med. Chem. Res.* 1997, 7, 509-518.
- Søndergaard, K.; Kristensen, J. L.; Palner, M.; Gillings, N.; Knudsen, G. M.; Roth, B. L.; Begtrup, M. Synthesis and binding studies of 2-arylapomorphines. *Org. Biomol. Chem.* 2005, *3*, 4077–4081.
- Osei-Gyimah, P.; Archer, S. Synthesis and analgesic activity of some 14β-substituted analogues of morphine. J. Med. Chem. 1980, 23, 162–166.
- 5. Berényi, S.; Makleit, S.; Szilágyi, L. Conversions of tosyl and mesyl derivatives of the morphine group, XXIII: Preparation of new 6-substituted-6-demethoxythebaine derivatives. *Acta Chim. Hung.* **1984**, *117*, 307–312.
- Berényi, S.; Makleit, S.; Rantal, F. Synthesis of new N-substituted N-demethylapomorphine derivatives. Acta Chim. Hung. 1985, 120, 201–205.

LSYC246157 LSYC_037_015 Techset Composition Ltd, Salisbury, U.K. 6/27/2007 Synthetic Communications[®], 37: 1–10, 2007 Taylor & Francis Copyright © Taylor & Francis Group, LLC aylor & Francis Group ISSN 0039-7911 print/1532-2432 online 1 DOI: 10.1080/00397910701462773 2 3 4 5 6 7 8 Synthesis of 3-Alkyl and Arylapomorphines 9 10 11 Attila Sipos, Szilvia Debreceni, Renáta Szabó, 12 Zsuzsanna Gyulai, and Sándor Berényi 13 Department of Organic Chemistry, University of Debrecen, Debrecen, 14 Hungary 15 16 17 18 Abstract: The synthesis of 3-alkyl and arylapomorphines 18-20 has been accom-19 plished by using the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction of vinyl- and allylhalide 20 morphinanedienes or arylhalide apocodeines and arylboronic acids. 21 22 Keywords: 3-alkyl and arylapomorphines, arylboronic acids, palladium, Suzuki cross-coupling 23 24 25 26 27 Thebaine (1) is the only morphinanediene-type alkaloid of poppy. Because of 28 to its easily convertable structure, it is one of the most important natural raw 29 materials of the pharmaceutical industry. The synthesis of 7-substituted-6-30 demethoxythebaine derivatives has already more than 20 years of history. 31 First, 7-bromo (2) and 7-chloromorphinanedienes (3), then the 7-thiocianato 32 derivative (4) were prepared from thebaine (1) via mesyl esters of 7- α -33 substituted neopines.^[1,2] The obtained morphinanedienes 2-4 were rearranged and O-demethylated in acidic medium to form the corresponding 3-substituted 34 apomorphines [3-5] **8–10** (Fig. 1). 35 36 Dopamine receptor binding studies emphasize the importance of the 37 presence of a hydrophobic group in the proximity of 2-position of the aporphine skeleton.^[6–8] This effect correlates with the model of dopamine D_2 38 39 receptors suggested by Ramsby et al., who describe the a lipophillic cavity 40 on the surface of the receptor near to the binding site.^[9] 41 42 43 Received in Poland October 23, 2006 44 Address correspondence to Sándor Berényi, Department of Organic Chemistry, University of Debrecen, Debrecen, Hungary. E-mail: bersu@delfin.unideb.hu 45

Q1



Figure 1.

In the recent article, we report the synthesis of some 3-alkyl and arylapomorphines with Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction. Palladiumcatalyzed transformations of codeine and morphine were first accomplished by Davies et al.^[10,11] Palladium-catalyzed dehydroxylation reaction on the morphinan skeleton was recently thoroughly investigated.^[6] Suzuki-Miyaura reaction on morphinans was used by Hedberg et al. for the preparation of 3-aryl-3-demetoxycodeines.^[12] Søndergaard et al. applied this reaction on the aporphine skeleton for the synthesis of 2-arylaporphines from triflates.^[13] In one of our previous articles, we described a synthetic route to 2-alkyl and arylapomorphines through this palladium-catalyzed cross-coupling reaction of 2-bromoapocodeine.^[14] Based on our latest results, we planned to prepare the aimed apomorphines using the available arylbromide 6 and vinylbromide 3 (Fig. 2).

Synthetic route I was based on our previously published method for the synthesis of 2-arylapomorphines.^[14] Acid-catalyzed rearrangement of 7-bromo-6-demetoxythebaine (3) into 3-bromoapocodeine (6) was first performed, then the Suzuki-Miyaura reaction was accomplished from the obtained haloapocodeine to yield 3-alkyl and arylapocodeines 15-17 (Fig. 3).



Figure 2.

Q1

3-Alkyl and Arylapomorphines



The cross-coupling was catalyzed by $PdCl_2(PPh_3)_2$ or $Pd(PPh_3)_4$; no significant difference was observed in the corresponding yields. Classic Suzuki cross-coupling partners, boronic acids, were applied. Barium hydroxide was found to be an appropriately strong base to accomplish the reductive elimination step of the reaction in the solvent mixture of 1,4dioxane and water (ratio 4:1).

We revealed a potential second reaction route (synthetic route II) to the products; the cross-coupling step was directly performed on 7-bromo-6-demetoxythebaine (**3**, Fig. 4).

The same reaction conditions were applied in both reaction routes for the Suzuki reactions and the rearrangement steps. Almost the same yields were observed irrespective of the type of the basic molecule of the palladiumcatalyzed cross-coupling reaction (i.e., vinyl- and allyl-type bromo derivative or aryl-type bromo derivative). The yields of the Suzuki–Miyaura crosscoupling steps of the two synthetic routes are summarized in Table 1.



133 134 135

125

126

127

128

129

130

131 132 3

Q1

A. Sipos et al.

Compound	R	Yield (%), synthetic route I	Yield (%), synthetic route II
15	-CH ₃	55	62
16	\bigcap	84	88
17	(Å)	86	86

The conversion of apocodeines 15-17 into apomorphines 18-20 was carried out by means of the methanesulfonic acid/methionine reagent combination, which was successfully used earlier by our laboratory^[15] (Fig. 5).

The receptor binding test for the presented apomorphine derivatives 151 18-20 is in progress; the results and the structure-activity relationships 152 will be published in due course. 153

The Diels-Alder reactions of 7-alkyl and 7-aryl-6-demetoxythebaines 154 12-14 are being examined to explore the stereochemistry and the opiate 155 receptor affinity of the products. 156

EXPERIMENTAL

158 159 160

161

162

163

164

165

166

167

168

169

157

147

148

149

150

Melting points were determined with a Kofler hot-stage apparatus and are uncorrected. Thin-layer chromatography (TLC) was performed on precoated Merck 5554 Kieselgel 60 F254 foils using chloroform-methanol (4:1) mobile phase. The spots were visualized with Draggendorf's reagent. ¹H NMR spectra were recorded on a Bruker WP 200 SY spectrometer; chemical shifts are reported in parts per million (ppm) (δ) from internal TMS, and coupling constants (J) are measured in Hertz. ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker AM 360 instrument; chemical shifts are also reported in ppm (δ) and are presented for 13, 16, and 19 (R = Ph). Mass spectral measurements were performed with an Automass Multi 170

171

172 173

174 175 176

177

178

179

180



Q1

3-Alkyl and Arylapomorphines

(ThermoQuest) instrument in the EI mode (direct inlet). The source
temperature was 140°C; ionization was 70 eV. Optical rotation was determined with a Perkin-Elmer model 241 polarimeter. Elemental analyses
(C, H, N, S) were obtained on a Carlo Erba 1106 analyzer.

185 186

187 Acid-Catalyzed Rearrangement of Morphinanediens (General 188 Procedure A)

189

A mixture of the dien (1.48 mmol) and methanesulfonic acid (5 ml) was 190 stirred for 20 min at 0°C. Then the reaction mixture was added dropwise, 191 with stirring and external ice cooling, to a solution of potassium hydrogen 192 carbonate (10 g) in water (50 ml). After extraction with chloroform 193 194 $(3 \times 15 \text{ ml})$, the combined extracts were washed with saturated brine, dried (MgSO₄), and concentrated in vacuum. The residue was submitted to purifi-195 cation by means of column chromatography (Kieselgel 40, chloroform-196 197 methanol 1:1) to yield appropriate apocodeines.

198 199

Cross-coupling of Halo Derivatives with Aryl- and Methylboronic Acids (General Procedure B)

202

A mixture of the halo-derivative (3 mmol), the aryl- or methylboronic acid (3 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.15 mmol), and Ba(OH)₂ \cdot 8H₂O (3 mmol) was boiled in 1,4-dioxane-H₂O = (4:1) under reflux for 30 mins. After evaporation at reduced pressure, the residue was dissolved in chloroform (20 ml) and filtered. The filtrate was evaporated, and the residue was purified by flash chromatography (silica, chloroform–methanol 1:1) to yield aryl- and alkyl-derivatives.

210 211

212 Synthetic Route I

213

214 **3-Bromoapocodeine** (**6**)

215

Compound 6 was prepared from 1000 mg (2.79 mmol) of 7-bromo-6-demetoxythebaine (1) in agreement with general procedure A. White crystalline
solid; mp. 88–90°C, Yield: 950 mg (95%), Spectral data were in agreement
with previously published results.^[3]

220

221 3-Methylapocodeine (15)

222

223 Compound 15 was prepared from 3-bromoapocodeine (6) in agreement with

- 224 general procedure B. Off-white crystalline solid; mp 210°C (decomposition).
- 225 Yield: 430 mg (55%), Anal. calc. for C₁₉H₂₁NO₂ (%): C, 77.26; H, 7.17; N,

A. Sipos et al.

4.74; O, 10.83. Found (%): C, 77.30; H, 7.15; N, 4.75; O, 10.80, $[\alpha]_{\rm D}^{25}$ -82 (c 226 0.1, chloroform); MS m/z (%) 295 (M⁺, 52%); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 227 $\delta = 8.09$ (d, 1H, H1, $J_{1,2} = 9.3$ Hz), 7.06 (d, 1H, H2, $J_{1,2} = 9.3$ Hz), 6.75 (dd, 228 2H, H8, H9), 6.35 (s, 1H, OH), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.31-2.84 (m, 4H, H4_a, 229 H5_a, H5_b, H6_a), 2.81–2.32 (m, 6H, H4_b, H7_a, H7_b, NCH₃), 2.21 (s, 3H, 230 231 Ar-CH₃). 232 233 3-Phenylapocodeine (16) 234 235 Compound 16 was prepared from 3-bromoapocodeine (6) in agreement with 236 general procedure B. White crystalline solid; mp 107-110°C. Yield: 237 795 mg (84%). C₂₄H₂₃NO₂ (%): C, 80.64; H, 6,49; N, 3.92; O, 8.95. Found 238 (%): C, 80.67; H, 6.46; N, 3.94; O, 8.93, $[\alpha]_D^{25}$ -62 (c 1.52, chloroform); 239 MS m/z (%) 357 (M⁺, 49); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 8.26 (d, 1H, 240 H1, $J_{1,2} = 8.1$ Hz), 7.42–7.23 (m, 5H, –3Ph), 7.21 (d, 1H, H2, 241 $J_{1,2} = 8.1 \text{ Hz}$, 6.73 (dd, 2H, H8, H9), 6.40 (s, 1H, OH), 3.88 (s, 3H, 242 OCH3), 3.28-2.82 (m, 5H, H4a, H5a, H5b, H6a, H7b), 2.76-2.26 (m, 5H, 243 H4_b, H7_a, NCH₃); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ = 145.97, 143.19, 141.57, 244 140.51, 134.86, 130.80, 130.30, 130.01, 129.20, 128.05, 127.65, 126.78, 245 126.01, 120.37, 118.45, 109.17 (Ar), 63.28 (C6a), 59.30 (OCH3), 53.20 246 (C5), 44.04 (=NCH₃), 34.57 (C7), 28.53 (C4) 247 248 3-(4-Dibenzofuranyl)-apocodeine (17) 249 250 Compound 17 was prepared from 3-bromoapocodeine (6) in agreement with 251 general procedure B. Brown crystalline solid; mp 114-120°C. Yield: 252 1019 mg (86%). Anal. calc. for C₃₀H₂₅NO₃ (%): C, 80.51; H, 5.63; N, 3.13; 253 O, 10.73. Found (%): C, 80.48; H, 5.65; N, 3.18; O, 10.69. $[\alpha]_{D}^{25}$ +51 (c 254 0.30, chloroform); MS m/z (%) 447 (M⁺, 51); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 255 $\delta = 8.44$ (s, 1H, H1, $J_{1,2} = 8.1$ Hz), 8.11-7.29 (m, 7H, 3-Ar), 6.85 (m, 3H, 256 H3, H8, H9), 6.41 (s, 1H, OH), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.42-2.29 (m, 10H, 257 H4_a, H4_b H5_a, H5_b, H6_a, H7_a, H7_b, NCH₃) 258 259 260 Synthetic Route II 261 262

- 263 7-Methyl-6-demetoxythebaine (12)
- 264

Compound **12** was prepared from 7-bromo-6-demetoxythebaine (**3**) in agreement with general procedure B. Brown crystalline solid; mp 177– 179°C. Yield: 758 mg (92%). Anal. calc. for C₁₉H₂₁NO₂ (%): C,77.26; H, 7.17; N, 4.74; O,10.83, Found (%): C, 77.29; H, 7.14; N, 4.76 O, 10.81. $[\alpha]_{D}^{25}$ –123 (c 0.15, chloroform); MS m/z (%) 295 (M⁺, 56%); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 6.68 (dd, 2H, H1, H2), 5.55–4.90 (m, 2H, H6, H8), LSYC246157 LSYC_037_015

3-Alkyl and Arylapomorphines

3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.82–2.59 (m, 5H, H5, H10_a, H10_b, H16_a, H16_b), 2.52
(s, 3H, NCH₃), 2.38–1.21 (m, 6H, 7-CH₃, H9_a, H15_a, H15_b)

273

274 7-Phenyl-6-demetoxythebaine (13)

275

Compound 13 was prepared from 7-bromo-6-demetoxythebaine (3) in 276 agreement with general procedure B. White crystalline solid; mp 92-95°C. 277 Yield: 678 mg (68%). Anal. calc. for C₂₄H₂₃NO₂ (%): C, 80.64; H, 6.49; N, 278 3.92; O, 8.95, Found (%): C, 80.68; H, 6.45; N, 3.95; O, 8.92. $\left[\alpha\right]_{D}^{25} - 312$ 279 (c 2.12 chloroform); MS m/z (%) 357 (M⁺, 72%); ¹H NMR (200 MHz, 280 CDCl₃) $\delta = 7.39 - 7.09$ (m, 5H, 7-Ph), 6.58 (dd, 2H, H1, H2), 5.95 (s, 1H, 281 H8), 5.84 (d, 1H, H6, $J_{5-6} = 3.0$ Hz), 5.58 (s, 1H, H5, $J_{5-6} = 3.0$ Hz), 3.81 282 (s, 3H, OCH₃), 3.71-3.20 (m, 2H, H10_a, H10_b), 2.91-2.54 (m, 3H, H9_a, 283 H16_a, H16_b), 2.43 (s, 3H, NCH₃), 2.30–1.68 (m, 2H, H15_a, H15_b); ¹³C 284 NMR (90 MHz, CDCl₃) $\delta = 145.00$ (C4), 142.99 (C3), 141.28 (C7), 133.39 285 (C14), 132.27 (C12), 130.85 (C11), 128.35, 128.21, 127.68, 127.28, 126.79, 286 287 126.07 (7-Ar), 118.87 (C1), 118.32 (C8), 113.88 (C6), 112.80 (C2), 90.00 (C5), 61.52 (C9), 56.41 (OCH₃), 46.24 (C16), 43.50 (C13), 42.48 288 (=NCH₃), 37.55 (C15), 29.29 (C10). 289

290 291

7-(4-Dibenzofuranyl)-6-demetoxythebaine (14)

292

Compound 14 was prepared from 7-bromo-6-demetoxythebaine (3) in 293 agreement with general procedure B. Yellow crystalline solid; mp 81-294 85°C. Yield: 986 mg (79%). Anal. calc. for C₃₀H₂₅NO₃ (%): C, 80.51; H, 295 5.63; N, 3.13; O, 10.73. Found (%): C, 80.55; H, 5.67; N, 3.10; O, 10.68; 296 $[\alpha]_{D}^{25}$ -202 (c 0.44, chloroform); MS m/z (%) 447 (M⁺, 80%); ¹H NMR 297 $(200 \text{ MHz}, \text{ CDCl}_3) \delta = 8.08 - 7.12 \text{ (m, 7H, 7-Ar)}, 6.68 \text{ (dd, 2H, H1, H2,)},$ 298 6.39 (d, 1H, H6, $J_{5-6} = 2.2$ Hz), 6.31 (s, 1H, H8), 5.76 (d, 1H, H5, 299 $J_{5-6} = 2.2 \text{ Hz}$), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.55–2.65 (m, 4H, H10_a, H10_b, H16_a, 300 H16_b), 2.55 (s, 3H, NCH₃), 2.52–1.81 (m, 3H, H9_a, H15_a, H15_b). 301

302

304

303 3-Methylapocodeine (15)

- Compound **15** was prepared from 7-methyl-6-demetoxythebaine (**12**) according to general procedure A. Yield: 470 mg (62%); all the physical and spectral data are in agreement with the details presented in synthetic route I.
- 309 310

3-Phenylapocodeine (16)

311

Compound **16** was prepared from 7-phenyl-6-demetoxythebaine (**13**) according to general procedure A. Yield: 597 mg (88%); all the physical and spectral data are in agreement with the details presented in synthetic route I.

A. Sipos et al.

316 3-(4-Dibenzofuranyl)-apocodeine (17)

317

Compound **17** was prepared from 7-(4-dibenzofuranyl)-6-demetoxythebaine (**14**) according to general procedure A. Yield: 848 mg (86%); all the physical and spectral data are in agreement with the details presented in synthetic route I.

322 323

O-Demethylation of 3-Substituted Apocodeines to Yield Corresponding 2-Substituted Apomorphines (General Procedure C)

326

A mixture of 3-substituted apocodeine (4.562 mmol), methionine (1 g, 327 6.702 mmol), and methanesulfonic acid (4 ml) was boiled at 90°C for 4 h. 328 After cooling, the pH of the mixture was set to 10 by concentrated NH₃ 329 solution and extracted with chloroform $(3 \times 15 \text{ ml})$. The organic layers 330 331 were collected, washed with saturated NaCl solution, dried over anhydrous 332 MgSO₄, and evaporated. The residue was subjected to silica-gel column chromatography. Elution with chloroform-methanol (1:1) gave the corre-333 sponding apomorphines. 334

335

336 3-Methylapomorphine Hydrochloride (18)

337

Compound 18 was prepared from 3-methylapocodeine (15) according to 338 general procedure C. White crystalline solid; mp 200-205°C (HCl salt, 339 decomposition). Yield: 283 mg (56%). Anal. calc. for C₁₉H₂₂ClNO₂ (%): C, 340 68.77; H; 6.68; Cl, 10.68; N, 4.22; O, 9.64. Found (%): C, 68.75; H, 6.70; 341 N, 4.25; Cl, 10.70; O, 9.60, $[\alpha]_D^{25}$ – 52 (c 0.10, DMSO); MS m/z (%) 331 342 $(M^+, 63)$; ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d6) $\delta = 9.05$ (s, 1H, OH), 8.20 343 (d, 1H, H1, $J_{1-2} = 7.8$ Hz), 7.16 (d, 1H, H2, $J_{1-2} = 7.8$ Hz), 3.25–1.95 344 (m, 13H, H4_a, H4_b, H5_a, N-CH₃, Ar-CH₃ H5_b, H6_a, H7_a, H7_b). 345 346

347 3-Phenylapomorphine Hydrochloride (**19**)

348

Compound 19 was prepared from 3-phenylapocodeinen (16) according to 349 general procedure C. Green crystalline solid; mp 205-210°C (HCl salt). 350 Yield: 381 mg (60%). Anal. calc. for C₂₄H₂₄ClNO₂ (%): C, 73.18; H, 6.14; 351 Cl, 9.00; N, 3.56; O, 8.12. Found (%): C, 73.21; H, 6.10; N, 3.53; Cl, 9.04; 352 O, 8.12. $[\alpha]_D^{25}$ - 64 (c 0.20, ethanol); MS m/z (%) 3.93 (M⁺, 64); ¹H NMR 353 (200 MHz, DMSO-d6) $\delta = 11.24$ (s, 1H, OH), 9.82 (s, 1H, OH), 8.44 354 (d, 1H, H1, $J_{1-2} = 7.8$ Hz), 7.58–7.12 (m, 6H, H2, 3-Ph), 6.78 (dd, 2H, H8, 355 H9), 4.34 (dd, 1H, H6a), 3.46-2.48 (m, 9H, H4a, H4b, H5a, N-CH3, H5b, 356 H7_a, H7_b); ¹³C NMR (90 MHz, DMSO-d6) $\delta = 145.07$, 143.44, 140.09, 357 358 139.46, 131.73, 129.26, 128.97, 128.69, 128.60, 127.56, 127.46, 127.01, 359 124.77, 119.65, 118.60, 114.57 (Ar), 61.78 (C6a), 51.17 (C5), 41.05 (=NCH₃), 30.64 (C7), 25.04 (C4). 360

3-Alkyl and Arylapomorphines

361 3-(4-Dibenzofuranyl)-apomorphine Hydrochloride (20)

362

Compound 20 was prepared from 3-(4-dibenzofuranyl)-apocodeine (17) 363 according to general procedure C. Green crystalline solid; mp >240°C 364 (HCl salt). Yield: 392 mg (44%). Anal. calc. for $C_{30}H_{26}CINO_3$ (%): C, 365 74.45; H, 5.41; Cl, 7.33; N, 2.89; O, 9.92. Found (%): C, 74.48; H, 5.39; 366 Cl, 7.30; N, 2.91; O, 9.92. $[\alpha]_D^{25}$ +48 (c 0.20, methanol); MS m/z (%) 483 367 $(M^+, 32)$; ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d6) $\delta = 9.95$ (s, 1H, OH), 9.08 368 (s, 1H, OH), 8.55 (d, 1H, H1, $J_{1-2} = 9.5$ Hz), 8.31 (d, 1H, H2, $J_{1-2} =$ 369 9.5 Hz), 7.84-7.41 (m, 7H, 3-Ar), 6.87 (dd, 2H, H8, H9), 4.45 (dd, 1H, 370 371 H6_a), 4.20–2.41 (m, 9H, H4_a, H4_b, H5_a, H5_b, H7_a, H7_b, NCH₃).

- 372
- 373 374

375

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful for the substantial discussion with Sándor Antus and
for the financial support from the National Science Foundation (Grant OTKA
Reg. Nos. T049436 and NI61336).

- 380
- 381

REFERENCES

382 383 384

385

386

391

392

- Simon, C.; Berényi, S.; Makleit, S.; Fekete, V. Conversions of tosyl and mesyl derivatives of the morphine group, XXV: Studies of the nucleophilic substitution reactions of 6-O-mesyl-7alpha-chloro (bromo) neopine. *Acta Chim. Hung.* 1987, *124*, 497–501.
- Woudenberg, R. H.; Maat, L. Synthesis and biological activity of new etorphine analogues from 7-chloro-6-demetoxythebaine and 7-chloro-5β-methyl-6-demetoxythebaine (chemistry of opium alkaloids, part XXXVII). *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1993**, *112*, 113–122.
 - Simon, C.; Hosztafi, S.; Makleit, S.; Berényi, S. Synthesis of C-3 halogene substituted apocodeines and apomorphines. *Synth. Commun.* 1991, 21, 2309–2316.
- 4. Csutorás, C.; Berényi, S.; Czakó, B.; Makleit, S. Synthesis and transformations of novel nitrogen and sulfur containing morphinanedienes. *Monatsh. Chem.* 1997, *128*, 1207–1273.
 5. Tích M. C. C. C. Li, S. D. C. Li, S.
- 5. Tóth, M.; Csutorás, C.; Gyulai, S.; Berényi, S. Synthesis of sulfide- and disulfidetype bisaporphines from thebaine. *ARKIVOC* 2004, *7*, 60–67.
- 6. Csutorás, C.; Zhang, A.; Zhang, K.; Kula, N. S.; Baldessarini, R. J.;
 Neumeyer, J. L. Synthesis and neuropharmacological evaluation of R-(-)-*N*-alkyl-11-hydroxy-noraporphines and their esters. *Bioorg. Med. Chem.* 2004, *12*, 3553–3559.
- 7. Tóth, M.; Berényi, S.; Csutorás, C.; Kula, N. S.; Zhang, K.; Baldessarini, R. J.;
 Neumeyer, J. L. Synthesis and dopamine receptor binding of sulfur-containing aporphines. *Bioorg. Med. Chem.* 2006, *14*, 1918–1923.
- 403
 8. Zhang, A.; Csutoras, C.; Zong, R.; Neumeyer, J. L. Synthesis of 2-fluoro-11-hidroxy-N-propylnorapomorphine: A potential dopamine D₂ agonist. *Org.* 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 405
 <l

A. Sipos et al.

406 407	9. 10.	Ramsby, S.; Neumeyer, J. L.; Grigoriadis, D.; Seeman, P. 2-Haloaporphines as potent dopamine agonists. <i>J. Med. Chem.</i> 1989 , <i>32</i> , 1198–1201. Davies, S. G.; Pyatt, D. Synthesis of 1-substituted derivatives of codeine from	
408		1-bromocodeine via palladium catalyzed coupling reactions. <i>Heterocycles</i> 1989,	
410	11	28, 163–167.	
411	11.	Davies, S. G.; Goodwin, C. J.; Pyatt, D.; Smith, A. D. Palladium catalysed elabor-	
412	12	Hedberg M H · Jansen M I · Nordvall G · Hiorth S · Unelius I ·	
413	12.	Johansson, A. M. 10-Substituted 11-oxygenated (R)-Aporphines: Synthesis.	
414		pharmacology, and modeling of 5-HT1A receptor interactions. J. Med. Chem.	
415		1996 , <i>39</i> , 3491–3502.	
416	13.	Søndergaard, K.; Kristensen, J. L.; Palner, M.; Gillings, N.; Knudsen, G. M.;	
417		Roth, B. L.; Begtrup, M. Synthesis and binding studies of 2-arylapomorphines.	
418	14	Berényi S. Sinos A. Szabó I. Kálai T. A novel route to 2-arylanomorphines	~
419	11.	Synth. Commun. 2007, 37.	22
420	15.	Csutorás, C.; Berényi, S.; Makleit, S. A new and efficient one-pot synthesis of	
421		apomorphine and its ring-A halogenated derivatives. Synth. Commun. 1996, 26,	
422		2251–2256.	
423			
424			
425			
426			
427			
428			
429			
430			
431			
432			
433			
434			
435			
436			
437			
438			
439			
440			
441			
442			
445			
444 115			
445			
440			
-++ / //8			
-++0 //Q			
449 450			
450			

Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction in the Functionalization of the C Ring of Morphinans

Attila Sipos* and Sándor Berényi*

Department of Organic Chemistry, University of Debrecen,, P. O. Box 20, H-4010, Debrecen, Hungary

Received February 07, 2007: Revised March 28, 2007: Accepted March 29, 2007

Abstract: New methods have been developed for the functionalization of the non-aromatic C ring of morphinans with Suzuki-Miyaura cross-coupling of sulfonates and bromides.

Keywords: Suzuki-Miyaura cross-coupling of tosylates and mesylates, spatially hindered position, 14-arylmorphinan, opioid receptor binding affinity, microwave activation.

INTRODUCTION

Palladium-catalyzed cross-coupling reactions have a growing importance in the field of the functionalization of morphinans. Davies and his co-workers used this family of reactions for the synthesis of 1- and 3-substituted codeine and morphine derivatives for the first time [1]. Suzuki-Miyaura coupling was first applied by Hedberg and co-workers in the preparation of 3-deoxy-3-substituted-morphines [2], then Rice published the synthesis of 3-alkyl- and aryl-substituted 3-deoxy-naltrexone [3] and a palladium-catalyzed cyanation [4]. Recently, Neumeyer's group applied palladium catalyzed 3-deoxygenation of morphine [5]. In all the above-presented examples the modification was

RESULTS

In this paper we describe the extension of our previously mentioned C ring modifying method for the application of sulfonates. In addition, a comparison is presented for the coupling of allyl and cycloalkyl sulfonates on C ring and an investigation is discussed on the reactivity of the crowded 14-position in Suzuki-Miyaura reactions.

In all the above literature examples the traditional Suzuki-Miyaura starting species were applied: halo- and triflate-derivatives. However, the preparations of 6- and 7-halo-derivatives are multi-step syntheses with not more than 15 % overall yields referred to thebaine [7, 8], and the triflylation on as complex structures as morphinans could be



Fig. (1).

performed on the aromatic A ring of the morphinan backbone. In one of our previous publications [6] a method was reported for the functionalization of the non-aromatic C ring of the skeleton (Fig. (1)). The synthesis of 7-alkyl- and aryl-6-demetoxythebaines 2–4, was performed with the Suzuki cross-coupling of vinyl and allyl halide-type 7-bromo-6-demetoxythebaine (1).

The yields were in the range of 68 - 92%, and it was observed that the quality of the applied boronic acid (i.e. small aliphatic, aromatic or large aromatic reagents) had no effect on the extent of the conversion.

1570-1786/07 \$50.00+.00

difficult [9]. Several tosylates and mesylates are considered easy to approach due to the traditions of our laboratory [8, 10].

Sulfonates are rarely used in palladium catalyzed crosscoupling reactions, even on aromatic rings [11]. 6-O-Tosyl-6-demetoxythebaine (5) [8] was used as a vinyl-type starting molecule of the cross-coupling (Fig. (2)). Applied conditions for this reaction were the conventional Suzuki coupling conditions: $PdCl_2(PPh_3)_2$ catalyst was used, $Ba(OH)_2.8H_2O$ was found to be an excellent base to facilitate the reductive elimination step, 1,4-dioxane-water mixture (in 4:1 ratio) was the solvent and methyl- and phenylboronic acids were the coupling partners to test two border situations on the reactivity scale of boronic acids. For both methyl- and phenylboronic acids very high yields were observed (91 % and 94 %, respectively) [12].

© 2007 Bentham Science Publishers Ltd.

^{*}Address correspondence to these authors at the Department of Organic Chemistry, University of Debrecen, P. O. Box 20, H-4010, Debrecen, Hungary; Tel.: +36-52512900; Fax: +36-52512836; E-mail: asipos@puma.unideb.hu; bersu@delfin.unideb.hu

Suzuki-Miyaura Coupling in the Functionalization of Morphinans

Letters in Organic Chemistry, 2007, Vol. 4, No. 2 147



Fig. (2).

To study the coupling of sulfonates in allyl position 14β -chlorocodeine tosylate (8) [8] was reacted under traditional Suzuki-Miyaura conditions to form 14β -chloro-6-methyl-6-deoxycodeine (9) and 14β -chloro-6-phenyl-6-deoxycodeine (10). The structure of the starting compound would have offered the chance of the formation of 6,14-dialkyl- or 6,14-diaryl-congeners, however, 14-position was found to be not reactive enough to be a coupling partner in case of conventional conditions (Fig. (3)). The reason for this behaviour is that 14-position is a crowded one, and in addition to this the chloro substituent is usually less active

based on Netherton's method [13] replacing thermal activation with microwave induction (Fig. (4)). The application of this process afforded6-phenyl-6-deoxyneopine (12) with modest yield.

It is a well-established fact that the substitution of spatially hindered 14-position plays a determining role in the pharmacological properties of morphinans with special respect to 6-oxo-morphinans [14]. In order to explore structure-activity relationship models of opioid agonist/a ntagonist properties of 14-alkyl- and arylmorphinan-6-ones, a method has been elaborated for the Suzuki-Miyaura cross-



Fig. (3).

on non-aromatic systems in cross-coupling reactions. The obtained yields were satisfactory (ca. 80%).

The third border-line case is the neopine mesylate (11) which contains sulfonate function out of the effect of the double bond on the C ring [10]. Due to this fact the target of the Suzuki-Miyaura reaction was the unactivated $C(sp^3)$ -X bond. Under classic conditions no coupling reaction was observed. Therefore a mild, microwave-assisted method has been developed for this system to achieve the desired coupling of unactivated sulfonate 11. This development was

coupling at 14-position. This process provides the chance of the synthesis of a variety of 14-substituted alkyl- and arylcongeners in contrast with the only method, using formic acid mediated decomposition of thevinols, yielding 14alkenylcodeinones with limited structural variability [15].

14 β -Bromocodeine (13) is obtained from thebaine in two steps with high overall yield [16] and seemed to be a good starting point as it contains allyl-type bromo substituent in the target position. Despite the fact that it is a tertiary bromide and 14-position is a crowded one, 36 % yield was



Fig. (4).

148 Letters in Organic Chemistry, 2007, Vol. 4, No. 2

Sipos and Berényi



Fig. (5).

observed under conventional cross-coupling conditions which was increased to 69 % with the application of microwave induction (Fig. (5)).

The saturation of C=C double bond was performed with catalytic hydrogenation and the keto function in 6-position was formed with γ -MnO₂ [17] to generate the pharmaceutically interesting 4,5-epoxy-3-methoxy-14-phenyl-17-methyl-morphinan-6-one (**16**).

CONCLUSION

In conclusion, we have presented three Suzuki-Miyaura reactions performed on easily obtainable sulfonates in the 6position of the C ring of morphinans. The chemical structure of these sulfonates is different with respect to the active centre of the coupling reactions. In case of vinyl-system 5 and allyl-type sulfonate 8 the traditional coupling conditions were applicable and afforded products with high yields. A microwave-mediated coupling method was developed for the least reactive unactivated sulfonate 11. A new method has been presented for the synthesis of hitherto unknown 14phenyl-substituted morphinan 14. The yield of Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction in this spatially hindered position was increased by the application of microwaveactivation. This method will be further developed to be able to prepare a series of 14-alkyl and aryl congeners of hydrocodone for extended opioid receptor binding studies.

EXPERIMENTAL

Melting points were determined with a Kofler hot-stage apparatus and are uncorrected. Thin layer chromatography was performed on precoated Merck 5554 Kieselgel 60 F₂₅₄ foils using chloroform:methanol=8:2 mobile phase. The spots were visualized with Draggendorf's reagent. ¹H NMR spectra were recorded on a Bruker AM 360 spectrometer, chemical shifts are reported in ppm (δ) from internal TMS and coupling constants (J) are measured in Hz. Mass spectral measurements were performed with an Automass Multi

(ThermoQuest) instrument in the EI mode (direct inlet). The source temperature was 140 °C, ionization was 70 eV. Optical rotation was determined with a Perkin Elmer Model 241 polarimeter. Elemental analyses (C, H, Cl, N, S) were obtained on a Carlo Erba 1106 analyzer.

The microwave (MW) induced reactions were carried out in a Discover model microwave reactor manufactured by CEM Corporation. Controlled temperature, power, pressure and time settings were used for all reactions.

General Procedure for the Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of Sulfonates or Bromides with Thermal Activation

A mixture of the sulfonate or bromide (1 mmol), Ba(OH)₂.8H₂O (2 mmol, 632 mg), alkyl- or arylboronic acid (1.2 mmol) and PdCl₂(PPh₃)₄ (0.04 mmol, 28 mg) was suspended in 10 ml of 1,4-dioxane:water=4:1. The suspension was heated at 90 °C for 30 min. After cooling to room temperature, the pH of the solution was set to 9 by the dropwise addition of cc. ammonium hydroxide solution. The dark suspension was extracted with chloroform (3 x 15 ml). The combined organic phases were dried; the solvent was removed *in vacuo*. Crystalline product was precipitated by addition of abs. diethyl ether. Purification was performed by means of column chromatography (dichloromethane: methanol=8:2), if it was needed.

6-Methyl-6-demetoxythebaine (6)

Compound **6** was prepared from 6-*O*-tosyl-6demetoxythebaine (**5**) according to the general procedure for thermal activation. White crystalline solid; m.p. 190-192 °C, Yield: 805 mg (91%); $[\alpha]_D^{25}$ -247 (c 0.38, chloroform). Spectral data were in agreement with previously published results [18].

6-Phenyl-6-demetoxythebaine (7)

Compound 7 was prepared from 6-*O*-tosyl-6demetoxythebaine (5) according to the general procedure for

Suzuki-Miyaura Coupling in the Functionalization of Morphinans

thermal activation. Pale yellow crystalline solid; m.p. 84-87 °C, Yield: 1007 mg (94%); $[\alpha]_D{}^{25}$ -286 (c 0.5, chloroform); MS m/z (%) 358 (MH⁺, 100%); ¹H NMR (CDCl₃) δ = 7.65 (m, 2H, C6-Ar), 7.52-7.10 (m, 3H, C6-Ar), 6.65 (2d, 2H, H1, H2, J₁₋₂ 8.1), 6.32 (d, 1H, H7, J₇₋₈ 9.1), 5.95 (s, 1H, H5_b), 5.79 (d, 1H, H8, J₇₋₈ 9.1), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.45-2.75 (m, 4H, H9_a, H10_a, H10_b, H16_b), 2.52 (s, 3H, NCH₃), 2.30-2.08 (m, 2H, H15_b, H16_a), 1.21 (td, 1H, H15_a, J_{15a,15b;16a,16b} 12.4, J_{15a,15b} 5.4); Anal. calc. for C₂₄H₂₃NO₂ (357.18): C, 80.64; H, 6.49; N, 3.92. Found: C, 80.72; H, 6.57; N, 3.90.

*14*β-*Chloro-6-methyl-6-deoxycodeine (9)*

Compound **9** was prepared from 14β-chlorocodeine tosylate (**8**) according to the general procedure for thermal activation. Off-white crystalline solid; m.p. 101-103 °C, Yield: 814 mg (82%); $[\alpha]_D^{25}$ -112 (c 0.5, chloroform); MS m/z (%) 332 (MH⁺, 100%); ¹H NMR (CDCl₃) δ = 6.52 (2d, 2H, H1, H2, J₁₋₂ 7.8), 5.72-5.55 (m, 2H, H7, H8), 5.05 (d, 1H, H5_b, J₅₋₆ 6.5), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.12-2.63 (m, 4H, H6_b, H9_a, H10_a, H10_b), 2.32-2.12 (m, 5H, NCH₃, H16_a, H16_b), 2.07-1.91 (m, 2H, H15_a, H15_b), 1.24 (m, 3H, C6-CH₃); Anal. calc. for C₁₉H₂₂ClNO₂ (331.13): C, 68.77; H, 6.68; Cl, 10.68; N, 4.22. Found: C, 68.75; H, 6.79; Cl, 10.88; N, 4.14.

14β-Chloro-6-phenyl-6-deoxycodeine (10)

Compound **10** was prepared from 14 β -chlorocodeine tosylate (**8**) according to the general procedure for thermal activation. Yellow crystalline solid; m.p. 112-115 °C, Yield: 943 mg (80%); [α]_D²⁵ -128 (c 0.5, chloroform); MS m/z (%) 394 (MH⁺, 100%); ¹H NMR (CDCl₃) δ = 7.72-7.64 (m, 2H, C6-Ar), 7.50-7.24 (m, 3H, C6-Ar), 6.76 (2d, 2H, H1, H2, J₁₋₂ 8.1), 5.68-5.51 (m, 2H, H7, H8), 4.95 (dd, 1H, H5_b, J₅₋₆ 6.3, J₅₋₇ 1.0), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 3.23-2.87 (m, 4H, H6_b, H9_a, H10_a, H10_b), 2.35-1.92 (m, 6H, NCH₃, H15_b, H16_a, H16_b), 1.72 (td, 1H, H15_a, J_{15a,15b;16a,16b} 11.9, J_{15a,15b} 5.2); Anal. calc. for C₂₄H₂₄CINO₂ (393.15): C, 73.18; H, 6.14; Cl, 9.00; N, 3.56. Found: C, 73.27; H, 6.09; Cl, 8.88; N, 3.57.

General Procedure for the Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of Sulfonates or Bromide with MW Activation

A mixture of the sulfonate or bromide (1 mmol), NaOH (1.5 mmol, 60 mg), phenylboronic acid (1.2 mmol, 146 mg), Pd(OAc)₂ (0.04 mmol, 9 mg), trialkylphosphine (0.16 mmol) and 6 ml of 1,4-dioxane was placed in a pressurized glass vial, equipped with a magnetic stirring bar. The vial was inserted into the microwave cavity of the microwave reactor, irradiated at 100 °C for 5 minutes and subsequently cooled by rapid gas-jet cooling. After cooling to room temperature, the workup of the reaction mixture was the same as in case of thermal activation.

6-Phenyl-6-deoxyneopine (12)

Compound 12 was prepared from neopine mesylate (11) according to the general procedure for MW activation with the use of tricyclohexylphosphine as a ligand. Grey crystalline solid; m.p. 144-147 °C, Yield: 474 mg (44%); $[\alpha]_D^{25}$ -167 (c 0.5, chloroform); MS m/z (%) 360 (MH⁺, 100%); ¹H NMR (CDCl₃) δ = 7.21-7.10 (m, 5H, C6-Ar), 6.56 (2d, 2H, H1, H2, J₁₋₂ 8.0), 5.56 (dd, 1H, H8, J_{7a-8}

4.1, J_{7b-8} 2.6), 4.69 (dd, 1H, H5_b, J_{5-6} 6.9, J_{5-7} 0.9), 3.87-3.76 (m, 4H, OCH₃, H9_a), 3.35 (m, 1H, H6_b), 2.92-2.12 (m, 9H, NCH₃, H7_a, H7_b, H10_a, H10_b, H16_a, H16_b), 1.84-1.76 (m, 2H, H15_a, H15_b); Anal. calc. for C₂₄H₂₅NO₂ (359.19): C, 80.19; H, 7.01; N, 3.90. Found: C, 80.32; H, 7.09; N, 3.90.

14 β -Phenylcodeine (14)

Compound 14 was prepared from 14β-bromocodeine (13) according to the general procedure for thermal activation yielding 135 mg (36%) of product and with MW activation with the use of tributylphosphine as a ligand yielding 259 mg (69%) of compound 14. Grey crystalline solid; m.p. 140-142 °C, $[\alpha]_D^{25}$ -84 (c 0.5, chloroform); MS m/z (%) 376 (MH⁺, 100%); ¹H NMR (CDCl₃) δ = 7.24-7.05 (m, 5H, C14-Ar), 6.32-6.11 (m, 4H, H1, H2, H7, H8), 4.72-4.51 (m, 2H, H5_b, H6_b), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.42 (s, 1H, C6-OH), 3.35-3.17 (m, 3H, H9_a, H10_a, H10_b), 2.64-2.19 (m, 6H, NCH₃, H15_b, H16_a, H16_b), 1.76 (td, 1H, H15_a, J_{15a,15b;16a,16b} 12.7, J_{15a,15b} 5.1); Anal. calc. for C₂₄H₂₅NO₃ (375.18): C, 76.77; H, 6.71; N, 3.73. Found: C, 76.79; H, 6.79; N, 3.58.

14β-Phenyldihydrocodeine (15)

Compound 15 was prepared from 14β-phenylcodeine (14) with catalytic hydrogenation. Compound 14 (1 mmol, 375 mg) was dissolved in 20 ml of ethanol and hydrogenated under H_2 in the presence of 10% Pd/C (25 mg). The mixture was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Crystalline product is precipitated by addition of abs, diethyl ether. Purification was performed by means of column chromatography (chloroform:methanol=9:1). Offwhite crystalline solid; m.p. 132-135 °C, Yield: 253 mg (67%); $[\alpha]_D^{25}$ -179 (c 0.5, chloroform); MS m/z (%) 378 $(MH^+, 100\%);$ ¹H NMR (CDCl₃) δ = 7.18-7.01 (m, 5H, 5H) C14-Ar), 6.44 (2d, 2H, H1, H2, J_{1-2} 8.2), 4.34 (dd, 1H, H5_b, J_{5-6} 6.5, J_{5-7} 1.1), 3.91-3.81 (m, 4H, OCH₃, H6_b), 3.51 (s, 1H, C6-OH), 3.12-2.61 (m, 3H, H9_a, H10_a, H10_b), 2.47-1.91 (m, 7H, NCH₃, H7_a, H7_b, H16_a, H16_b), 1.81-1.41 (m, 4H, H8_a, H8_b, H15_a, H15_b); Anal. calc. for $C_{24}H_{27}NO_3$ (377.20): C, 76.36; H, 7.21; N, 3.71. Found: C, 76.51; H, 7.29; N, 3.56.

14β-Phenyldihydrocodeinone (16)

Compound 16 was prepared from 14β -phenyldihydrocodeine (15) with oxidation. Compound 15 (1 mmol, 377 mg) was dissolved in 12 ml of acetone:water=1:1. After addition of 6 M HCl solution (0.5 ml) and 900 mg of $\gamma\text{-}MnO_2,$ the reaction mixture was mixed at room temperature for 3 hours. After filtration, the pH of the solution was set to 9 by the dropwise addition of cc. ammonium hydroxide solution. The suspension was extracted with chloroform (3 x 15 ml). The organic phase was dried; the solvent was removed in vacuo. Crystalline product was precipitated by addition of abs. diethyl ether. The crude product was purified by recrystallization from toluene:hexane=1:1 with good recovery. Off-white crystalline solid; m.p. 152 °C (decomp.), Yield: 214 mg (57%); $[\alpha]_D^{25}$ -196 (c 0.5, chloroform); MS m/z (%) 376 (MH⁺, 100%); ¹H NMR (CDCl₃) δ = 7.32-7.11 (m, 5H, C6-Ar), 6.52 (2d, 2H, H1, H2, J₁₋₂ 7.9), 4.02 (s, 1H, H5_b), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.22-2.84 (m, 3H, H9_a, H10_a, H10_b), 2.47-1.91 (m, 7H, NCH₃, H7_a, H7_b, H16_a, H16_b), 1.84-

150 Letters in Organic Chemistry, 2007, Vol. 4, No. 2

1.63 (m, 4H, H8_a, H8_b, H15_a, H15_b); Anal. calc. for $C_{24}H_{25}NO_3$ (375.18): C, 76.77; H, 6.71; N, 3.73. Found: C, 76.61; H, 6.77; N, 3.71.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful for the substantial discussion to Prof. Sándor Antus and for the financial support to the National Science Foundation (Grant OTKA reg. No. T049436 and NI61336).

REFERENCES

- (a) Davies, S. G.; Goodwin, C. J.; Pyatt, D.; Smith, A. D. J. Chem. [1] Soc. Perkin Trans. 1, 2001, 1413; (b) Davies, S. G.; Pyatt, D. Heterocycles, 1989, 28, 163.
- a. Hedberg, M. H.; Johansson, A. M.; Fowler, C.; Terenius, L.; [2] Hacksell, U. Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4, 2527; (b) Hedberg, M. H.; Jansen, M. J.; Nordvall, G.; Hjorth, S.; Unelius, L.; Johansson, A. M. J. Med. Chem., 1996, 39, 3491.
- Kubota, H.; Rothman, R. B.; Dersch, C.; McCullough, K.; Pinto, J.; [3] Rice, K. C. Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 799. [4]
- Kubota, H.; Rice, K. C. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2907.
 (a) Zhang, A.; van Vliet, S; Neumeyer, J. L. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 6459; (b) Zhang, A.; Neumeyer, J. L. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, [5] 201; (c) Zhang, A.; Csutoras, C.S.; Zong, R.; Neumeyer, J. L. Org.

Lett., 2005, 7, 3239; (d) Csutoras, Cs.; Zhang, A.; Bidlack, J. M.; Neumeyer, J. L. Bioorg. Med. Chem., 2004, 12, 2687. Sipos, A.; Debreceni, Sz.; Szabó, R.; Gyulai, Zs.; Berényi, S. Synth. Commun., 2007, accepted for publication. Simon, Cs.; Berényi, S.; Makleit, S.; Fekete, V. Acta Chim. Hung., 1987, 124, 407

- [6]
- [7] **1987** 124 497 Berényi, S.; Makleit, S.; Szilágyi, L. Acta Chim. Hung., 1984, 117,
- [8] 307
- Søndergaard, K.; Kristensen, J. L.; Palner, M.; Gillings, N.; [9] Knudsen, G. M.; Roth, B. L.; Begtrup, M. Org. Biomol. Chem., 2005. 3. 4077.
- Berényi, S.; Makleit, S.; Bognár, R.; Tegdes, A. Acta Chim Acad [10] Sci. Hung., 1980, 103, 365. [11] Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. Chem. Rev., 2007, 107,
- 174. [12] All the reported yields of isolated new products are averages of
- two runs. [13] Netherton, M. R.; Fu, G. C. Angew. Chem. Int. Ed., 2002, 41, 3910.
- (a) Freinberg, A. P.; Creese, I.; Snyder, S. H. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1976, 73, 4215; (b) Schmidhammer, H. Trends in Med. [14] Chem., 88, 1989, 483; (c) Schmidhammer, H. Curr. Top. Med. Chem., 1993, 1, 261.
- (a) Bentley, K. W.; Ball, J. C. J. Org. Chem., 1958, 23, 1720; (b) [15] Grundt, P.; Martinez-Bermejo, F.; Lewis, J. W. Husbands, S. M. Helv. Chim. Acta, 2003, 86, 2287.
- Conroy, H. J. Am. Chem. Soc., **1955**, 77, 5960. Sebastian, A. *EU Patent*, EP 0943617A1 **1999**. [16]
- [17]
- [18] Knipmeyer, L. L.; Rapoport, H. J. Med. Chem., 1985, 28, 461.



Available online at www.sciencedirect.com



Bioorganic & Medicinal Chemistry

Bioorganic & Medicinal Chemistry 16 (2008) 3773-3779

Synthesis and neuropharmacological evaluation of 2-aryl- and alkylapomorphines

Attila Sipos,^{a,*} Béla Kiss,^b Éva Schmidt,^b István Greiner^b and Sándor Berényi^a

^aDepartment of Organic Chemistry, University of Debrecen, PO Box 20, H-4010 Debrecen, Hungary ^bResearch Division, Richter Gedeon Ltd, PO Box 27, H-1475 Budapest, Hungary

> Received 6 September 2007; revised 24 January 2008; accepted 30 January 2008 Available online 5 February 2008

Abstract—A novel synthesis has been elaborated for the pharmacologically remarkable 2-arylapomorphines described and characterized in the last few years. This new procedure contains two alternative synthetic routes and has allowed the preparation of several hitherto unknown compounds as well. The pharmacological profile of the previously published and the novel 2-alkyl- and arylapomorphines has been determined with the application of in vitro and in vivo techniques. For 2-phenyl- (2) and 2-(4-hydroxyphenyl)apomorphines (3) the superior dopamine agonist profile has been confirmed and for the novel compounds some remarkable results have been observed.

© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The ability of (R)-apomorphine (1, Fig. 1) and its 2substituted derivatives for binding to dopamine receptors has been widely studied in the last decades.¹ As a result of that, drug products are now commercially available containing apomorphine hydrochloride as active substance. The indications aimed are those disorders which are in connection with the abnormal functioning of dopaminergic system, especially Parkinson's disease and erectile dysfunction. It is also known that apomorphine is not dopamine-receptor subtype selective, this feature suggests the need for the preparation of apomorphines modified in 2-position.

Several studies into dopamine-receptor binding emphasize the effect of the presence of a hydrophobic group in the proximity of 2-position of the aporphine skeleton.² This effect is in agreement with the model of dopamine D_2 receptors suggested by Ramsby et al. According to this model there is a lipophilic cavity on the surface of the receptor next to the binding site.



Figure 1. Apomorphine and its 2-aryl derivatives.

On the basis of this principle, Søndergaard et al.³ synthesized 2-phenylapomorphine (2) and 2-(4-hydroxyphenyl)-apomorphine (3) among other 2-arylapomophines. These two derivatives have superior affinity to D_2 receptors in comparison to apomorphine (1). Furthermore, the D_3/D_2 selectivity of the above-mentioned derivatives 2 and $\overline{3}$ also exceeded the same ratio for reference compound 1.

2. Chemistry

Our conception for the formation of new C-C bond at 2-position was based on Suzuki reaction.⁴ Several papers report remarkable effectiveness of palladium catalyzed cross-couplings in the formation of aryl-aryl and aryl-alkyl type C-C bonds starting from aryl halides.

Keywords: Apomorphine; Dopamine receptor subtypes; D₃/D₂ selectivity; Suzuki–Miyaura reaction. *Corresponding author. Tel.: +36 52512900; fax: +36 52512836;

e-mail: asipos@puma.unideb.hu

^{0968-0896/\$ -} see front matter © 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved. doi:10.1016/j.bmc.2008.01.057

In the field of aporphine chemistry Hedberg et al.⁵ used this coupling reaction in the synthesis of 11-phenyl and methyl-aporphine. Søndergaard et al.³ used Suzuki-type reaction in the preparation of four different 2-arylapomorphines. These syntheses used triflates in the cross-coupling.

In preliminary publications we reported the application of Suzuki reaction for either the preparation of 2-arylapomorphines from 2-bromoapocodeine $(5)^{6a}$ or the application of a double strategy to obtain 3-alkyl- and arylapomorphines.^{6b}

In this paper a successful extension of the double strategy has been presented for the synthesis of 2-alkyl- and arylapomorphines **2**, **3**, **11–13**.

Both reaction routes were based on 6-bromo-6-demethoxythebaine (4). The synthesis of this compound⁷ was first reported by our research group in 1984. The preparation and the chemical behavior of halo-substituted morphinandienes were extensively studied in our laboratory.^{8,9} We found that 6-chloro-6-demethoxythebaine could also be used to give rise of the target molecules, however, with considerably lower yield in comparison to its bromo congener 4.

The original conception (synthesis route I) was to accomplish the acid-catalyzed rearrangement of 6-bromo-6-demethoxythebaine (4) into 2-bromo-apocodeine (5), a potentially suitable partner for Suzuki reaction (Scheme 1). The obtained 2-substituted apocodeines 6-10 were converted into the aimed 2-substituted apomorphines via an *O*-demethylation step using methanesulf-onic acid/methionine reactant mixture.

The aryl halide type 2-bromoapocodeine (5), as the basic compound of the Suzuki reaction, was prepared by acidcatalyzed rearrangement of 6-bromo-6-demethoxythebaine (4). The average yields of the palladium-catalyzed reaction were high and the products were easily obtained from the reaction mixtures. The cross-coupling step on the original 6-bromo-6-demethoxythebaine (4) was also attempted (synthesis route II). The same Suzuki cross-coupling conditions were applied as in the case of 2-bromoapocodeine (5, Scheme 2).

In Table 1 the yields of every single 2-aryl- and alkylapocodeines 6-10 prepared via either 2-bromoapocodeine (5) or 6-aryl- and alkyl-morphinandienes 14-18were compared. It can be concluded that the yields for vinyl halide type morphinandienes were lower than that of the aryl halide, but still practically suitable for the synthesis of the target molecules.

The acid-catalyzed rearrangement of the morphinandienes and the *O*-demethylation of the obtained apocodeines by methionine/methanesulfonic acid reaction mixture¹⁰ are routinely performed in our laboratory and presented in several papers. The apomorphine derivatives were prepared in HCl salt form to assure the water solubility of the compounds in the pharmacological studies.

3. Results and discussion

In vitro affinity for the dopamine D_2 and D_3 receptors of the hydrochloride salts of the presented 2-methyl- and arylapomorphines (**2**, **3**, **11–13**) was determined in order to discover their pharmacological profile. In the case of dopamine D_2 affinity rat-brain striatal membrane homogenate was prepared and displacement of [³H]spiperone (0.5 nM) was determined. Membrane preparation containing recombinant rat D_3 receptors expressed in Sf9 cells was used for the determination of D_3 affinity and the displacement of radioligand [³H]spiperone was studied. The obtained K_i results for the characterization



Scheme 1. Synthesis route I. Reagents: (i) CH₃SO₂OH, 90 °C, 30 min; (ii) R-B(OH)₂, Ba(OH)₂.8H₂O, PdCl₂(PPh₃)₂, 1,4-dioxane:H₂O = 4:1, 90 °C, 30 min; (iii) CH₃SO₂OH, methionine, 90 °C, 2 h.



Scheme 2. Synthesis route II. Reagents: (i) R-B(OH)₂, Ba(OH)₂.8H₂O, PdCl₂(PPh₃)₂, 1,4-dioxane:H₂O = 4:1, 90 °C, 30 min; (ii) CH₃SO₂OH, 90 °C, 30 min; (iii) CH₃SO₂OH, methionine, 90 °C, 2 h.

Table 1. Comparison of yields of 2-aryl- and alkylapocodeines 6-10 (synthesis routes I & II)

Compound	R	Yield [*] (%) Synthesis route I	Yield [*] (%) synthesis route II
6	Me	60	66
7	Ph	74	74
8	— — ОН	53	63
9	N(Me)_2	30	53
10		29	54

* All yields are referred to the starting 6-bromo-6-demethoxythebaine (4) and are the averages of 3 runs.

of D_2 and D_3 -binding affinities and the D_3/D_2 -binding selectivity data are presented in Table 2. The affinity of (*R*)-(-)-2-phenylapomorphine (2) and (*R*)-(-)-2-(4hydroxyphenyl)-apomorphine (3) for the D_2 and D_3 receptors was significantly higher than those for (*R*)-(-)-apomorphine (1) in accordance with Søndergaard's

Table 2. D_2 and D_3 -binding data for displacing [³H]spiperone

results. The D_3/D_2 binding selectivities of these compounds are similar to those of the reference compound 1.

In connection with novel compounds it could be emphasized that the affinity of 2-methyl- and 2-(4-dibenzofuranyl)-congeners to D_3 receptor subtype was found to be similar to that of the apomorphine (1). However, in case of the presence of small methyl substituent, the binding potency for D₂ subtype was superior in comparison with that of the reference compound 1, on the other hand in case of the insertion of large heteroaromatic substituent (i.e. dibenzofuranyl) at 2-position in case of compound 13 the affinity for D_2 receptor was very low which led to a remarkable increase of D_3 selectivity. For (R)-(-)-2-(4-*N*,*N*-dimethyl-aminophenyl)-apomorphine (12) moderate binding-affinities were observed for both dopamine-receptor subtypes. The in vivo activity of compounds 2, 3, 11–13 was determined by the determination of dopamine turnover index in male mice. Apomorphine derivatives 2, 3, 11-13 were subcutaneously given to mice at a dose of 3.29 µmol/kg (equivalent to 1.0 mg/kg apomorphine.HCl administration). After their sacrifice dopamine (DA), dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) and homovanilic acid (HVA) concentrations were determined from the striatum and olfactory

Compound	D_3^a		D_2^a		D_2/D_3 selectivity
	IC-50	Ki	IC-50	Ki	
(R)- $(-)$ -Apomorphine·HCl (1)	69.5	36.4	87	47.7	1.31
(R)- $(-)$ -2-Methyl-apomorphine·HCl (11)	82.6	40.1	43.0	20.7	0.52
(R)- $(-)$ -2-Phenyl-apomorphine·HCl (2)	14.7	7.70	23.3	11.7	1.52
(R)- $(-)$ -2- $(4$ -Hydroxyphenyl)-apomorphine HCl (3)	3.70	1.78	8.5	4.14	2.33
(R)-(-)-2-(4-N, N-Dimethylaminophenyl)-apomorphine-2HCl (12)	178	78.4	484	242	3.09
(<i>R</i>)-(-)-2-(4-Dibenzofuranyl)-apomorphine·HCl (13)	49.4	22.3	3259	1627	72.96

Results are means for three experiments each performed in triplicate.

^a IC-50 and K_i results are reported in nM.

Table 3. Effects of 2-alkyl- and arylapomorphine derivatives on the dopaminergic activity in mouse striatum and olfactory tubercle

Compound	Dopamine turnover index (% of control ± SEM) ^a			
	Mouse striatum	Mouse tuberculum olfactorium		
(R)-(-)-Apomorphine·HCl (1)	$48.6 \pm 1.9^*$	$57.7 \pm 5.2^*$		
(R)- $(-)$ -2-Methyl-apomorphine HCl (11)	$42.3 \pm 1.5^*$	$43.6 \pm 1.3^*$		
(R)- $(-)$ -2-Phenyl-apomorphine·HCl (2)	$44.2 \pm 1.2^*$	$50.9 \pm 4.0^{*}$		
(<i>R</i>)-(–)-2-(4-Hydroxyphenyl)-apomorphine HCl (3)	$43.6 \pm 2.4^*$	$39.6 \pm 0.7^*$		
(R)- $(-)$ -2- $(4$ - N , N -Dimethylaminophenyl)-apomorphine-2HCl (12)	$52.3 \pm 1.3^*$	84.5 ± 6.5		
(R)- $(-)$ -2- $(4$ -dibenzo-furanyl)-apomorphine·HCl (13)	92.0 ± 3.1	106.1 ± 7.1		

^a Dopamine turnover index ([DOPAC] + [HVA]/[DA]) was calculated as a measure of dopamine turnover. Control values for this index varied from 0.139 to 0.193 (with SEM ±1.9–4.6%) in five independent experiments.

* Differ from control (p < 0.05) (n = 5).

tubercle. The calculated dopamine turnover indices are presented in Table 3.

These results show that (R)-(-)-2-phenylapomorphine (2), (R)-(-)-2-(4-hydroxyphenyl)-apomorphine (3) and (R)-(-)-2-methylapomorphine (11) are well absorbed, enter the brain and seem to possess remarkable dopamine agonistic properties over (R)-(-)-apomorphine (1) indicated by the substantial decrease in dopamine turnover index. The obtained results for (R)-(-)-2-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-apomorphine (12) confirmed its dopamine agonistic property only in the nigrostriatal dopaminergic system. The 4-dibenzofuranyl-substituted congener 13 was found to be inactive in both dopaminergic systems.

4. Conclusion

We have established an efficient procedure for preparing 2-alkyl- and arylapomorphines 2, 3, 11-13 including two synthesis routes differing in the target system of the Suzuki-Miyaura cross-coupling. It was found that this palladium-catalyzed reaction was very well applicable and produced from high to very high yields in case of both vinyl halide-type morphinandiene 4 and aryl halide-type apocodeine 10. The overall yields of the syntheses of 2alkyl- and arylapomorphines 2, 3, 11-13 were in the range of 29-36% referred to thebaine. In conclusion of the in vitro and in vivo pharmacological results the superior dopamine-binding activity of 2-phenyl- (2) and 2-(4-hydroxyphenyl)-apomorphines (3) are in accordance with the literature results³ and the high affinity of compound 3 to D₃ receptor subtype could result in therapeutic application as well. These results also supported the assumption of the existence of a lipophilic cleft on the surface of the receptor in the proximity of 2-position of aporphine backbone in optimal binding mode. In the case of compound 3 an additional amplifying effect could be the appearance of an H-bond between surface peptides and the phenolic hydroxyl.

The neuropharmacological profile of the newly synthesized 2-substituted apomorphine derivatives 11–13 varies on a wide range. In this group of novel compounds 11–13 the most remarkable binding properties were observed for 2-methyl derivative 11 as it was proved to be more potent agonist in both in vitro and in vivo studies than apomorphine (1). The brain penetration of compound 12 is comparable with the same property of the reference compound 1 on the basis of the dopamineturnover data. It could be concluded regarding optimal spatial size of substituents in 2-position that the size of the hydrophobe moiety on the range from methyl to phenyl groups is favorable. The modest to weak in vivo agonistic properties of 13 could be explained by either the presence of unfavorably large substituents in 2-position or the poor penetration of these molecules into the brain. The specific property of compound 12 regarding the in vivo activity in nigrostriatal dopaminer-gic system and inactivity in mesolimbic system is also noticeable. Further experiments will be based on the introduction of spatially more fitting substituent-bearing charges at 2-position.

5. Experimental

Melting points were determined with a Kofler hot-stage apparatus and are uncorrected. Thin layer chromatography was performed on precoated Merck 5554 Kieselgel 60 F₂₅₄ foils using chloroform/methanol = 4:1 mobile phase. The spots were visualized with Draggendorf's reagent. ¹H NMR spectra were recorded on a Bruker WP 200 SY spectrometer, chemical shifts are reported in ppm (δ) from internal TMS and coupling constants (*J*) are reported in Hz. Mass spectral measurements were performed with an Automass Multi (ThermoQuest) instrument in the EI mode (direct inlet). The source temperature was 140 °C, ionization was 70 eV. Optical rotation was determined with a Perkin-Elmer Model 241 polarimeter. Elemental analyses (C, H, N, S) were obtained on a Carlo Erba 1106 analyzer.

5.1. Acid-catalyzed rearrangement of morphinandienes (General procedure I)

A mixture of the diene (1.48 mmol) and methanesulfonic acid (5 ml) was stirred for 20 min at 0 °C. Then the reaction mixture was added dropwise, with stirring and external ice-cooling, to a solution of potassium hydrogen carbonate (10 g) in water (50 ml). After extraction with chloroform $(3 \times 15 \text{ ml})$, the combined extracts were washed with saturated brine, dried (MgSO₄), and concentrated in vacuum. The residue was submitted to purification by means of column chromatography (Kieselgel 40, chloroform/methanol = 1:1) to yield apocodeines.

5.2. Cross-coupling of bromo-derivatives with aryl- and methylboronic acids (General procedure II)

A mixture of the bromo-derivative (3.00 mmol), the aryl- or methylboronic acid (3.00 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ or Pd(PPh₃)₄ (0.15 mmol) and Ba(OH)₂.8H₂O (3.00 mmol) was boiled in 1,4-dioxane/H₂O = 4:1 under reflux for 30 min. After evaporation at reduced pressure the residue was dissolved in chloroform (20 ml) and filtered. The filtrate was evaporated and the residue was purified by flash chromatography (silica, chloroform/methanol = 1:1) to yield aryl and alkyl derivatives.

5.2.1. Synthesis route I

5.2.1.1. (*R*)-(-)-2-Bromoapocodeine (5). Compound 5 was prepared from 6-bromo-6-demethoxythebaine (4) according to General procedure I. White crystalline solid; mp 217–219 °C. Yield: 464 mg (87%); spectral data were in agreement with previously published results.⁷

5.2.1.2. (*R*)-(-)-2-Methylapocodeine (6). Compound 6 was prepared from 2-bromoapocodeine (5) according to General procedure II. White crystalline solid; mp 160–163 °C. Yield: 674 mg (76%); Anal. calcd for C₁₉H₂₁NO₂ (%): C, 77.26; H, 7.17; N, 4.74; O, 10.83; found (%): C, 77.32; H, 7.15; N, 4.75; O, 10.78; $[\alpha]_D^{25}$ –123 (c 0.5, chloroform); MS *m*/*z* (%) 295 (M⁺, 100); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 8.04 (d, 1H, H1, *J*₁₋₃ = 1.9), 6.85 (d, 1H, H3, *J*₁₋₃ = 1.9), 6.72 (2d, 2H, H8, H9, *J*₈₋₉ = 7.9), 6.18 (br s, 1H, OH), 3.87 (s, 3H, O–CH₃), 3.38–2.90 (m, 5H, H4_a, H5_a, H5_b, H6_a, H7_a), 2.78–2.41 (m, 5H, H4_b, H7_b, N–CH₃), 2.3 (s, 3H, Ar–CH₃); ¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 148.26 (C10), 146.24 (C11), 138.21–114.25 (10 Ar-C), 61.25 (C6'), 55.96 (O–CH₃), 51.26 (C5), 40.84 (N–CH₃), 35.19 (C7), 33.26 (C4), 32.56 (C–CH₃).

5.2.1.3. (*R*)-(–)-2-Phenylapocodeine (7). Compound 7 was prepared from 2-bromoapocodeine (5) according to General procedure II. White crystalline solid; mp 85–88 °C, Yield: 911 mg (85%); spectral data were in agreement with previously published results.^{6a}

5.2.1.4. (*R*)-(–)-2-(4-Hydroxyphenyl)-apocodeine (8). Compound 8 was prepared from 2-bromoapocodeine (5) according to General procedure II. White crystalline solid; mp 130–131 °C, Yield: 806 mg (72%); spectral data were in agreement with previously published results.^{6a}

5.2.1.5. (*R*)-(-)-2-(4-*N*,*N*-dimethylphenyl)-apocodeine (9). Compound 9 was prepared from 2-bromoapocodeine (5) according to General procedure II. White crystalline solid; mp 108–111 °C, Yield: 732 mg (61%); Anal. calcd for C₂₆H₂₈N₂O₂ (%): C, 77.97; H, 7.05; N, 6.99; O, 7.99; found (%): C, 77.85; H, 7.00; N, 7.09; O, 8.06; $[\alpha]_D^{25}$ -180 (c 0.2, methanol); MS *m*/*z* (%) 400 (M⁺, 69); ^TH NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 8.11 (d, 1H, H1, *J*_{1–3} = 2.3), 7.81–7.19 (m, 5H, H3, 2-Ar), 6.80 (2d, 2H, H8, H9, J_{8–9} = 8.2), 6.38 (br s, 1H, OH), 3.96 (s, 3H, O– CH₃), 3.84 (dd, 1H, H6_a, *J*_{6a–7b} = 2.6, *J*_{6a–7a} = 4.6), 3.56–3.18 (m, 10H, H4_a, H5_b, H7_b, N–(CH₃)₂), 2.90–2.52 (m, 5H, H4_b, H7_b, N–CH₃); ¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 151.21 (C4'), 149.04 (C10), 146.78 (C11), 139.65–113.34 (15 Ar-C), 60.83 (C6'), 56.05 (O–CH₃), 53.32 (C5), 41.66 (N–CH₃), 40.72 (N– (CH₃)₂), 35.67 (C7), 34.54 (C4).

5.2.1.6. (*R*)-(-)-2-(4-Dibenzofuranyl)-apocodeine (10). Compound 10 was prepared from 2-bromoapocodeine (5) according to General procedure II. Brown crystalline solid; mp 98–102 °C. Yield: 831 mg (62%); Anal. calcd for C₃₀H₂₅NO₃ (%): C, 80.51; H, 5.63; N, 3.13; O, 10.72; found (%): C, 80.48; H, 5.65; N, 3.18; O, 10.69; $[\alpha]_D^{25}$ -78 (c 0.12, chloroform); MS *m*/*z* (%) 447 (M⁺, 51); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 8.84 (d, 1H, H1, J_{1-3} = 1.9), 8.19–7.26 (m, 8H, H3, 2-Ar), 6.84 (2d, 2H, H8, H9, J_{8-9} = 8.1), 6.26 (br s, 1H, OH), 3.96 (s, 3H, O–CH₃), 3.60–2.87 (m, 5H, H4_a, H5_a, H5_b, H6_a, H7_a), 2.85–2.57 (m, 5H, H4_b, H7_b, N–CH₃); ¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 158.43 (C6'), 149.31 (C10), 147.78 (C4'), 146.09 (C11), 136.74–111.06 (20 Ar-C), 60.66 (C6'), 56.36 (O–CH₃), 52.45 (C5), 41.25 (N– CH₃), 36.56 (C7), 26.29 (C4).

5.2.2. Synthesis route II

5.2.2.1. 6-Methyl-6-demethoxythebaine (14). Compound **14** was prepared from 6-bromo-6-demethoxythebaine (**4**) according to General procedure II. White crystalline solid; mp 190–192 °C. Yield: 743 mg (84%); $[\alpha]_D^{25} - 247$ (c 0.38, chloroform) spectral data were in agreement with previously published results.¹¹

5.2.2.2. 6-Phenyl-6-demethoxythebaine (**15**). Compound **15** was prepared from 6-bromo-6-demethoxythebaine (**4**) according to General procedure II. Yellow crystalline solid; mp 84–87 °C. Yield: 975 mg (91%); Anal. calcd for C₂₄H₂₃NO₂ (%): C, 80.64; H, 6.49; N, 3.92; O, 8.95; found (%): C, 80.72; H, 6.52; N, 3.99; O, 8.77; $[\alpha]_D^{25}$ –286 (c 0.5, chloroform); MS *mlz* (%) 357 (M⁺, 100); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 7.65 (m, 2H, 6-Ar), 7.52–7.10 (m, 3H, 6-Ar), 6.65 (2d, 2H, H1, H2, J_{1-2} = 7.6), 6.32 (d, 1H, H8, J_{7-8} = 7.2), 5.95 (s, 1H, H5), 5.79 (d, 1H, H7, J_{7-8} = 7.2), 3.74 (s, 3H, O-CH₃), 3.45–2.75 (m, 4H, H9_a, H10_a, H10_b, H16_b), 2.52 (s, 3H, N–CH₃), 2.30–2.08 (m, 2H, H15_b, H16_a), 1.21 (dt, 1H, H15_a, $J_{15a,15b;16a,16b}$ 12.7, $J_{15a,15b}$ 5.1); ¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 147.26 (C3), 146.76 (C4), 142.30 (C6), 139.21–120.85 (10 Ar-C, C14), 118.32 (C7), 116.32 (C8), 111.12 (C2), 90.43 (C5), 62.76 (C9), 57.43 (O–CH₃), 51.21 (C16), 46.78 (C13), 40.80 (N–CH₃), 37.13 (C15), 30.87 (C10).

5.2.2.3. 6-(4-Hydroxyphenyl)-6-demethoxythebaine (16). Compound 16 was prepared from 6-bromo-6demethoxythebaine (4) according to General procedure II. Off-white crystalline solid; mp 145–147 °C. Yield: 828 mg (74%); Anal. calcd for C₂₄H₂₃NO₃ (%): C, 77.19; H, 6.21; N, 3.75; O, 12.85; found (%): C, 77.35; H, 6.20; N, 3.69; O, 12.76; $[\alpha]_D^{25}$ –516 (c 0.05, chloroform); MS *mlz* (%) 373 (M⁺, 85); ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.50 (br s, 1H, OH), 7.45 (m, 2H, 6-Ar), 6.82–6.51 (m, 4H, H1, H2, 6-Ar), 6.30 (d, 1H, H8, *J*_{7–8} = 7.9), 5.83 (s, 1H, H5), 5.65 (d, 1H, H7, *J*_{7–8} = 7.9), 3.54 (s, 3H, O–CH₃), 3.45–2.45 (m, 4H, H9_a, H10_a, H10_b, H16_b), 2.35 (s, 3H, N–CH₃), 2.33–2.00 (m, 2H, H15_b, H16_a), 1.08 (dt, 1H, H15_a, $J_{15a,15b;16a,16b}$ 12.4, $J_{15a,15b}$ 4.9); ¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 158.89 (C4'), 146.92 (C3), 146.11 (C4), 141.46 (C6), 130.13–118.45 (8 Ar-C, C14), 117.54 (C7), 114.89 (C8), 112.56 (C2), 88.88 (C5), 61.36 (C9), 55.78 (O–CH₃), 50.01 (C16), 45.11 (C13), 40.40 (N–CH₃), 35.23 (C15), 29.81 (C10).

5.2.2.4. 6-(4-*N,N***-Dimethylphenyl)-6-demethoxythebaine (17).** Compound 17 was prepared from 6-bromo-6demethoxythebaine (4) according to General procedure II. Yellow crystalline solid; mp 89–91 °C. Yield: 756 mg (63%); Anal. calcd for C₂₆H₂₈N₂O₂ (%): C, 77.97; H, 7.05; N, 6.99; O, 7.99; found (%): C, 77.65; H, 7.09; N, 7.10; O, 8.16; $[\alpha]_{1D}^{25}$ -480 (c 0.20, methanol); MS *m/z* (%) 400 (M⁺, 70); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 7.61 (m, 2H, 6-Ar), 6.75–6.52 (m, 4H, H1, H2, 6-Ar), 6.30 (d, 1H, H8, *J*_{7–8} = 7.8), 5.95 (s, 1H, H5), 5.82 (d, 1H, H7, *J*_{7–8} = 7.7), 3.75 (s, 3H, O–CH₃), 3.45–2.55 (m, 10H, H9_a, H10_a, H10_b, H16_b, N–(CH₃)₂), 2.50 (s, 3H, N– CH₃), 2.43–2.17 (m, 2H, H15_b, H16_a), 1.87 (dt, 1H, H15_a, *J*_{15a,15b;16a,16b} 12.6, *J*_{15a,15b} 5.0); ¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 149.11 (C4'), 147.34 (C3), 146.65 (C4), 141.09 (C6), 134.73 (C14), 130.13–118.45 (8 Ar-C), 117.39 (C7), 115.25 (C8), 111.67 (C2), 90.12 (C5), 61.23 (C9), 56.19 (O–CH₃), 50.98 (C16), 47.23 (C13), 41.56 (N–CH₃), 40.23 (N–(CH₃)₂), 35.76 (C15), 30.30 (C10).

5.2.2.5. 6-(4-Dibenzofuranyl)-6-demethoxythebaine (**18).** Compound **18** was prepared from 6-bromo-6demethoxythebaine (**4**) according to General procedure II. Yellow crystalline solid; mp 84–88 °C. Yield: 885 mg (66%); Anal. calcd for C₃₀H₂₅NO₃ (%): C, 80.51; H, 5.63; N, 3.13; O, 10.72; found (%): C, 80.52; H, 5.72; N, 3.08; O, 10.68; $[\alpha]_D^{25}$ –346 (c 0.48, chloroform); MS *m*/*z* (%) 447 (M⁺, 100); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 8.11–7.18 (m, 9H, H1, H2, 6-Ar), 7.04 (d, 1H, H8, *J*_{7–8} = 7.2), 6.34 (s, 1H, H5_a), 5.95 (d, 1H, H7, *J*_{7–8} = 7.2), 3.73 (s, 3H, O–CH₃), 3.70–2.75 (m, 4H, H9_a, H10_a, H10_b, H16_{eq}), 2.62 (s, 3H, N–CH₃), 2.52–2.20 (m, 2H, H15_b, H16_a), 2.01 (dt, 1H, H15_a, *J*_{15a,15b;16a,16b 12.3, *J*_{15a,15b} 4.8); ¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 158.23 (C6'), 152.32 (C4'), 147.55 (C3), 146.27 (C4), 141.72 (C6), 134.87–121.18 (13 Ar-C, C14), 117.65 (C7), 115.56 (C8), 112.43 (C2), 91.39 (C5), 61.73 (C9), 56.88 (O–CH₃), 50.45 (C16), 47.01 (C13), 41.45 (N–CH₃), 36.83 (C15), 31.34 (C10).}

5.2.2.6. (R)-(-)-2-Methylapocodeine (6). Compound 6 was prepared from 6-methyl-6-demethoxythebaine (14) according to General procedure I. Yield: 630 mg (71%); all the physical and spectral data are in agreement with the details presented at Synthesis route I.

5.2.2.7. (*R*)-(-)-2-Phenylapocodeine (7). Compound 7 was prepared from 6-phenyl-6-demethoxythebaine (15) according to General procedure I. White crystalline solid; mp 85–88 °C. Yield: 868 mg (81%); spectral data were in agreement with previously published results.^{6a}

5.2.2.8. (*R*)-(-)-2-(4-Hydroxyphenyl)-apocodeine (8). Compound 8 was prepared from 6-(4-hydroxyphenyl)-6-demethoxythebaine (16) according to General procedure

I. White crystalline solid; mp 130–131 °C. Yield: 627 mg (56%); spectral data were in agreement with previously published results.^{6a}

5.2.2.9. (*R*)-(-)-2-(4-*N*,*N*-Dimethylphenyl)-apocodeine (9). Compound 9 was prepared from 6-(4-*N*,*N*dimethylphenyl)-6-demethoxythebaine (17) according to General procedure I. Yield: 576 mg (48%); all the physical and spectral data are in agreement with the details presented at Synthesis route I.

5.2.2.10. (*R*)-(-)-2-(4-Dibenzofuranyl)-apocodeine (10). Compound 10 was prepared from 6-(4-dibenzofuranyl)-6-demethoxythebaine (18) according to General procedure I. Yield: 589 mg (44%); all the physical and spectral data are in agreement with the details presented at Synthesis route I.

5.3. *O*-demethylation of 2-substituted apocodeines to yield corresponding 2-substituted apomorphines (General procedure III)

A mixture of 2-substituted apocodeine (4.65 mmol), methionine (1000 mg, 6.70 mmol) and CH₃SO₂OH (4 ml) was boiled at 90 °C for 2 hours. After cooling, the pH of the mixture was set to 10 by concentrated NH₃ solution and extracted with chloroform (3×15 ml). The organic layers were collected, washed with saturated NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated. The residue was subjected to silica-gel column chromatography. Elution with chloroform:methanol = 1:1 gave apomorphines.

5.3.1. (*R*)-(-)-2-Methylapomorphine hydrochloride (11). Compound 11 was prepared from 2-methylapocodeine (6) according to General procedure III. Off-white crystalline solid; mp 208–212 °C (HCl salt). Yield: 868 mg (91%); Anal. calcd for C₁₈H₂₀ClNO₂ (%): C, 68.03; H, 6.34; Cl, 11.16; N, 4.41; O, 10.07; found (%): C, 68.11; H, 6.37; N, 4.38; Cl, 11.18; O, 9.96; $[\alpha]_D^{25}$ –28 (c 0.4, methanol); MS *m*/*z* (%) 318 (M⁺, 100); ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.75 (br s, 1H, Ar–OH), 9.85 (br s, 1H, Ar–OH), 8.85 (d, 1H, H1, *J*_{1–3} 2.2), 7.25 (d, 1H, H3, *J*_{1–3} 2.1), 7.82 (d, 1H, H9, *J*_{8–9} 8.1), 7.75 (d, 1H, H8, *J*_{8–9} 8.1), 3.78 (dd, 1H, H6_a, *J*_{6a–7b} 2.7, *J*_{6a–7a} 4.9), 3.42–2.57 (m, 9H, H4_a, H4_b, H5_a, H5_b, H7_a, H7_b, N–CH₃), 2.32 (s, 3H, Ar–CH₃); ¹³C NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 145.62 (C10), 144.83 (C11), 139.01–111.85 (10 Ar–C), 60.82 (C6'), 53.02 (C5), 40.13 (N–CH₃), 35.54 (C7), 32.76 (C4), 32.09 (C–CH₃).

5.3.2. (*R*)-(–)-2-Phenylapomorphine hydrochloride (2). Compound 2 was prepared from 2-phenylapocodeine (7) according to General procedure III. Yield: 818 mg (92.2%); mp >230 °C (HCl salt); spectral data were in agreement with previously published results.³

5.3.3. (*R*)-(-)-2-(4-Hydroxyphenyl)-apomorphine hydrochloride (3). Compound 3 was prepared from 2-(4hydroxyphenyl)-apocodeine (8) according to General procedure III. Yield: 762 mg (87.2%); mp > 230 °C (HCl salt); spectral data were in agreement with previously published results.³

5.3.4. (*R*)-(-)-2-(4-*N*,*N*-Dimethylphenyl)-apomorphine dihydrochloride (12). Compound 12 was prepared from 2-(4-*N*,*N*-dimethylphenyl)-apocodeine (9) according to General procedure III. Brown crystalline solid; mp >230 °C (HCl salt). Yield: 1239 mg (90%); Anal. calcd for C₂₅H₂₈Cl₂N₂O₂ (%): C, 65.36; H, 6.14; Cl, 15.34; N, 6.10; O, 6.97; found (%): C, 65.44; H, 6.18; Cl, 15.22; N, 6.10; O, 7.06; $[\alpha]_D^{25}$ -129 (c 0.2, methanol); MS *m*/*z* (%) 459 (M⁺, 78); ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.65 (br s, 2H, 10-OH, 11-OH), 8.62 (d, 1H, H1, J₁₋₃ = 2.1), 7.42 (d, 1H, H3, J₁₋₃ 2.1), 6.81 (d, 1H, H8, J₈₋₉ 7.9), 6.76 (d, 1H, H9, J₈₋₉ 7.9), 4.32 (dd, 1H, H6_a, J_{6a-7b} 2.4, J_{6a-7a} 4.6), 3.81-2.51 (m, 15H, H4_a, H4_b, H5_a, H5_b, H7_a, H7_b, N-CH₃, N-(CH₃)₂); ¹³C NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 150.06 (C4'), 146.87 (C10), 145.49 (C11), 138.48-112.92 (15 Ar-C), 61.28 (C6'), 53.82 (C5), 42.66 (N-CH₃), 41.05 (N-(CH₃)₂), 36.68 (C7), 33.81 (C4).

5.3.5. (*R*)-(-)-2-(4-Dibenzofuranyl)-apomorphine hydrochloride (13). Compound 13 was prepared from 2-(4-dibenzofuranyl)-apocodeine (10) according to General procedure III. Brown crystalline solid; mp >230 °C (HCl salt). Yield: 1113 mg (79%); Anal. calcd for C₂₉H₂₄ClNO₃ (%): C, 74.12; H, 5.15; Cl 7.54; N, 2.98; O, 10.21; found (%): C, 74.20; H, 5.10; Cl 7.62; N, 3.03; O, 10.05; $[\alpha]_D^{25}$ –182 (c 0.20, methanol); MS *m*/*z* (%) 470 (M⁺, 58); ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.01 (s, 1H, H1, *J*₁₋₃ 2.1), 8.32–7.20 (m, 8H, H3, 2-Ar), 6.84 (2d, 2H, H8, H9, *J*_{8–9} 8.4), 3.90–2.72 (m, 7H, H4_a, H4_b, H5_a, H5_b, H6_a, H7_a, H7_b), 2.57 (s, 3H, N–CH₃); ¹³C NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 156.11 (C6'), 148.21 (C4'), 147.27 (C10), 146.46 (C11), 137.24–113.00 (20 Ar-C), 61.19 (C6'), 53.45 (C5), 40.92 (N–CH₃), 37.24 (C7), 26.55 (C4).

6. Biological experiments

6.1. In vitro pharmacology

In vitro pharmacology involved determinations of affinity (K_i, nM) of test compounds for dopamine D_2 and D_3 receptors in radioligand competition assays, using membrane preparations from dopamine-rich corpus striatum (caudatoputamen) tissue from rat forebrain and recombinant rat D_3 receptors expressed in Sf9 cells, respectively. The applied radioligand was in both cases [³H]spiperone, while non-specific bindings were determined in the presence of 2 mM (+)-butaclamol. Binding assays were performed in accordance with the literature procedures.^{12–16} IC-50 (the concentration of the compound causes 50% inhibition) and K_i (inhibitory constants calculated on the basis of Cheng–Prusoff equation¹⁷).

6.2. In vivo pharmacology

In vivo pharmacology involved the determination of monoamine and metabolite levels. Male, CD-1 mice (20-22 g) were treated with the test compounds subcutaneously at a dose of $3.29 \mu \text{mol/kg}$ (equivalent to 1.0 mg/kg apomorphine.HCl administration). Each group consisted of 5 mice. One hour later the animals were decap-

itated, striatum and tuberculum olfactorium were dissected and the concentration of dopamine and its metabolites (dihydroxyphenylacetic acid and homovanilic acid) were determined by reverse phase-HPLC coupled with electrochemical detection essentially by the method for Saller and Salama.¹⁸ Dopamine turnover index ([DOPAC] + [HVA]/[DA]) was calculated as a measure of dopamine-turnover.

Acknowledgments

The authors are grateful for the substantial discussion to Prof. Sándor Antus and for the financial support to the National Science Foundation (Grant OTKA Reg. No. T049436, K072987 and NI61336). A.S. is indebted to the Eötvös Scholarship of the Hungarian State.

References and notes

- 1. Sit, S. Y. Curr. Pharma. Design 2000, 6, 1211.
- (a) Ramsby, S.; Neumeyer, J. L.; Grigoriadis, D.; Seeman, P. J. Med. Chem. 1990, 33, 1198; (b) Csutoras, Cs.; Zhang, A.; Zhang, K.; Kula, N. S.; Baldessarini, R. J.; Neumeyer, J. L. Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 3553; (c) Tóth, M.; Berényi, S.; Csutorás, Cs.; Kula, N. S.; Zhang, K.; Baldessarini, R. J.; Neumeyer, J. L. Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 1918.
- Søndergaard, K.; Kristensen, J. L.; Palner, M.; Gillings, N.; Knudsen, G. M.; Roth, B. L.; Begtrup, M. Org. Biomol. Chem. 2005, 3, 4077.
- Reviews (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457; (b) Suzuki, A. In Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions; Diederich, F., Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998; (c) Stanforth, S. P. Tetrahedron 1998, 54, 263; (d) Suzuki, A. J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147.
- Hedberg, M. H.; Linnanen, T.; Jansen, J. M.; Nordvall, G.; Hjorth, S.; Unelius, L.; Johansson, A. M. J. Med. Chem. 1996, 39, 3503.
- (a) Berényi, S.; Sipos, A.; Szabó, I.; Kálai, T. Synth. Commun. 2007, 37, 467; (b) Sipos, A.; Debreceni, Sz.; Szabó, R.; Gyulai, Zs.; Berényi, S. Synth. Commun. 2007, 37, 2549.
- Berényi, S.; Makleit, S.; Szilágyi, L. Acta Chim. Hung. 1984, 117, 307.
 Berényi, S.; Makleit, S.; Rantal, F. . Acta Chim. Hung.
- 8. Berényi, S.; Makleit, S.; Rantal, F. . Acta Chim. Hung. 1985, 120, 201.
- 9. Berényi, S.; Tóth, Z.; Sepsi, Á.; Zékány, A.; Gyulai, S.; Makleit, S. *Med. Chem. Res.* **1995**, *5*, 26.
- Csutorás, Cs.; Berényi, S.; Makleit, S. Synth. Commun. 1996, 26, 2251.
 Knipmeyer, L. L.; Rapoport, H. . J. Med. Chem. 1985, 28,
- 461. A Summer Di Ultrigg C: Wrappett K. A. Wells I. W.
- Seeman, P.; Ulpian, C.; Wreggett, K. A.; Wells, J. W. J. Neurochem. 1984, 43, 221.
- 13. Seeman, P. In *Methods in Biogenic Amine Research*; Parvez, S., Nagatsu, T., Nagatsu, I., Parvez, H., Eds.; Elsevier Science: Amsterdam, 1984; pp 591–622.
- 14. Watts, V. J.; Lawler, C. P.; Knoerzer, T.; Mayleben, M. A.; Neve, K. A.; Nichols, D. E.; Mailman, R. B. *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, *239*, 271.
- 15. Watts, V. J.; Neve, K. A. Mol. Pharmacol. 1996, 50, 966.
- Dutta, A. K.; Neisewander, J.; Fuchs, R.; Reith, M. E. A. Med. Chem. Res. 2000, 10, 208.
- 17. Cheng, Y.; Prusoff, W. H. Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099.
- 18. Saller, C.; Salama, A. I. J. Chromatogr. 1984, 309, 287.