



**Új kéntartalmú apomorfinok előállítása
és farmakológiai vizsgálata**

Doktori (PhD) értekezés

Tóth Miklós

Témavezető:

Dr. Berényi Sándor
egyetemi docens

Debreceni Egyetem
Természettudományi Kar
Debrecen, 2009.

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem TTK Kémia Doktori Iskola K/6 programja (Természetes eredetű heterociklusok) keretében készítettem a Debreceni Egyetem TTK doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.

Debrecen, 2009. szeptember 4.

a jelölt aláírása

Tanúsítom, hogy Tóth Miklós doktorjelölt 2001-2004 között a fent megnevezett Doktori Iskola K/6 programjának keretében irányítással végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javaslom.

Debrecen, 2009. szeptember 4.

a témavezető aláírása

Ezúton mondok köszönetet Dr. Antus Sándor Tanszékvezető Úrnak, hogy dolgozatom elkészítését lehetővé tette.

Megköszönöm témavezetőmnek, Dr. Berényi Sándor egyetemi docens Úrnak az értekezésemhez nyújtott elméleti és gyakorlati segítségét, amivel munkámat mindvégig lelkiismeretesen segítette. Továbbá köszönöm végtelen nyugodtságát és türelmét.

Köszönöm az intézet dolgozóinak az analitikai vizsgálatok (NMR, IR, MS, Röntgendiffrakciós vizsgálatok) során nyújtott segítségét, továbbá Neumeyer, valamint Lehman professzorok és kutatócsoportjaiknak az általunk szintetizált új vegyületek farmakológiai vizsgálatának elvégzéséért.

Ezúton mondok köszönetet Gyulai Barnabásné technikusnak, Sipos Attilának, Garadnay Sándornak a preparatív munka elvégzésében nyújtott gyakorlati tanácsaikért és segítségükért.

TARTALOMJEGYZÉK

1.	Bevezetés.....	1
2.	Irodalmi előzmények.....	2
2.1.	Az apomorfin és szubsztituált származékainak előállítása és biológiai hatása.....	2
2.1.1.	Természetes eredetű morfinalkaloidok savkatalizált átrendeződése.....	2
2.1.2.	Morfináندیének szintézise és savkatalizált átrendezése aporfinvázas vegyületekké.....	11
2.1.3.	Az apomorfin és származékai biológiai hatása.....	13
2.2.	Heterogyűrűvel kondenzált morfinán vázas vegyületek...	19
3.	Saját vizsgálatok.....	23
3.1.	Tebain savkatalizált átrendeződése kén-nukleofilek jelenlétében.....	23
3.2.	Heterogyűrűvel kondenzált morfináندیének szintézise....	36
3.3.	Az apomorfinok farmakológiai hatása.....	40
4.	Kísérleti rész.....	44
5.	Összefoglalás.....	69
6.	Summary.....	72
7.	Irodalomjegyzék.....	76
8.	Függelék.....	81

1. BEVEZETÉS

Doktori értekezésemet a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén készítettem Dr. Berényi Sándor egyetemi docens irányításával. A tanszék alkaloidkémiai kutatólaboratóriumában fél évszázada foglalkoznak a mák alkaloidjainak vizsgálatával. E munka eredménye többek között a morfin társalkaloidjainak (tebain, kodein, neopin, narkotin, narcein, papaverin) a máknövényből történő kinyerésére szolgáló ipari eljárások kidolgozása, illetve az így elérhetővé vált természetes eredetű alkaloidokból kiindulva biológiailag hatékony félszintetikus származékok előállítása.

Az utóbbi két évtizedben előtérbe kerültek a tebainnal rokon szerkezetű morfináندیének. Ezen vegyületek előállítása során újabb adatokhoz jutottak a morfinszármazékok szubsztitúciós és eliminációs reakcióival kapcsolatban. Továbbá az újonnan kapott morfináندیének hasznos kiindulási anyagnak bizonyultak a gyógyászatilag értékes opioid- és dopaminreceptorokra ható vegyületek előállítására. A morfináندیénekből kiindulva egyrészt cikloaddíciós reakciókkal Diels-Alder adduktok állíthatók elő, melyek opioidreceptorokra ható vegyületek, másrészt a savkatalizált átrendeződési reakcióikban keletkező aporfinszármazékok dopaminerg vegyületek.

Doktori értekezésemben 4 éves munkámról számolok be. PhD. ösztöndíjasként a vegyész hallgatóként elkezdett munkámat folytattam, valamint a doktori ösztöndíj után fél éves predoktori állást nyertem el.

Munkám során célul tűztük ki új, kéntartalmú aporfinvázis vegyületek szintézisét.

Doktori értekezésem két fő részből áll. Az első részben a tebain nukleofilek jelenlétében végzett savkatalizált átrendeződése során nyert új,

kéntartalmú aporfinvázis vegyületekkel foglalkozom.

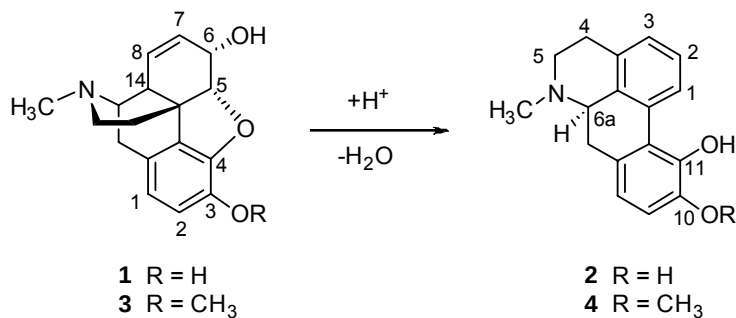
A második részben olyan új tiazolgyűrűvel anellált morfináندیének előállításáról számolok be, amelyek alkalmas kiindulási vegyületek lehetnek új, heterogyűrűvel anellált morfin- és orvinolszármazékok, valamint apomorfínszármazékok szintézisének.

2. IRODALMI ELŐZMÉNYEK

2.1. Az apomorfín és szubsztituált származékainak előállítása és biológiai hatása

2.1.1. Természetes eredetű morfinalkaloidok savkatalizált átrendeződése

A 19. század második felében fedezték fel, hogy a morfinánvázis alkaloidok különböző dehidratáló reagensekkel aporfin vázas vegyületekké rendeződnek át. Matthiessen és Wright észlelte [1, 2], hogy a morfin (1) tömény sósavval, zárt csőben hevítve egy mól víz lehasadása közben apomorfínná (2) alakul (1. ábra).

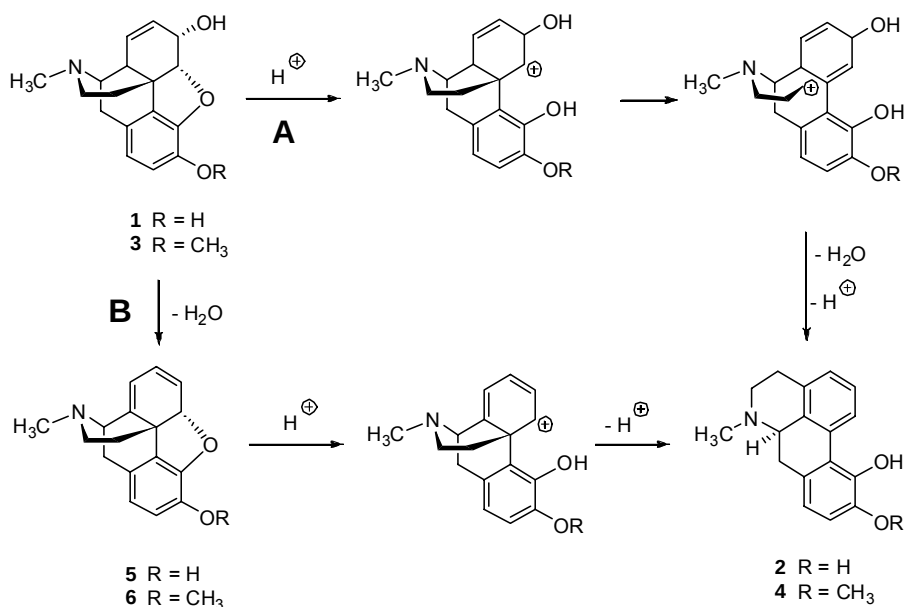


1. ábra

Az átrendeződés mechanizmusát többen is vizsgálták. Bentley [3] két általánosan alkalmazható mechanizmus változatot tételezett fel a morfin (1) → apomorfín (2) és a kodein (3) → apokodein (4) átrendeződésre (2. ábra).

Az egyik változat szerint a vízvesztés az éterhíd és a nitrogéntartalmú gyűrű felnyílása után következik be (2. ábra, A reakcióút). Az így kialakult karbéniumion az aromatizálódott C gyűrű 8-as szénatomját támadja és kialakul az aporfinváz. A másik feltételezés szerint a reakció nyitólépése a vízkilépés, ami morfin esetében 6-demetoxioripavint (5), kodein esetében 6-demetoxitebaint (6) eredményez (2. ábra, B reakcióút).

Az utóbbi változatot a Debreceni Egyetemen Berényi Sándor és munkatársai kísérleti úton valószínűsítették [4, 5]. Előállították a 6-demetoxioripavint (5), valamint a 6-demetoxitebaint (6), majd ezen diének metánszulfonsavas átrendezésével közel kvantitatíve nyerték az apomorfínt (2), illetve az apokodeint (4) (2. ábra).



2. ábra

A tömény sósav mellett más reagensekkel (pl. foszforsav, kénsav, oxálsav, cink-klorid) is kiváltható ez a folyamat. A morfin **(1)** tömény sósavas közegben végzett átrendezése apomorfinná **(2)** 34%-os hozammal [2], míg a kodein **(3)** oxálsavval végzett átrendezése apokodeinné **(4)** 13%-os hozammal ment végbe [6].

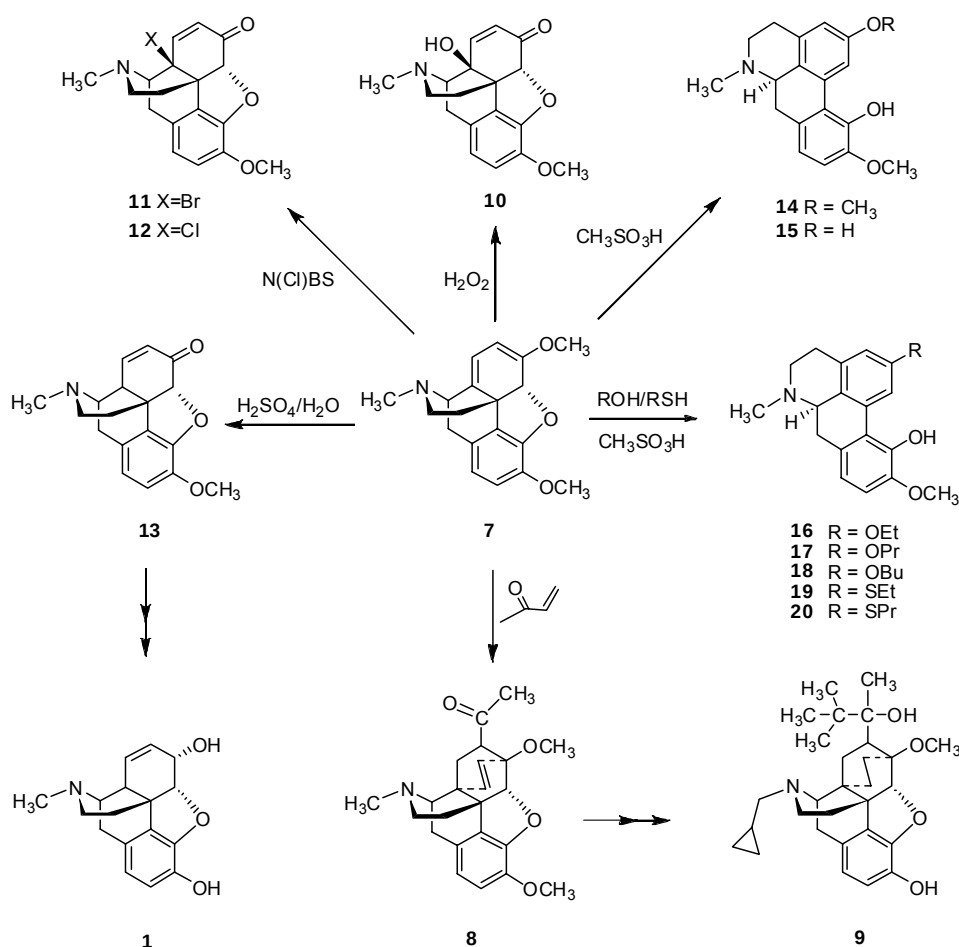
A metánszulfonsavat morfinánvázas vegyületek átrendezésére első ízben Atkinson és munkatársai [7] alkalmazták. A morfin **(1)** → apomorfin **(2)** átrendeződést 80%-os töménységű metánszulfonsavval 23%-os hozammal tudták megvalósítani.

A tebain **(7)** a máknövény egyetlen morfináندیén szerkezetű mellékalkaloidja. A vegyületnek nincs hasznosítható biológiai hatása, de szerkezete révén a gyógyszeripar fontos alapanyagává vált az elmúlt évtizedekben, mivel számos, a központi idegrendszerre ható gyógyszer állítható elő belőle.

A 3. ábra néhány példán szemlélteti a tebain változatos átalakítási lehetőségeit.

A tebain dién-jellegéből következik, hogy Diels-Alder reakcióval fontos morfin receptorokra ható származékok állíthatók elő belőle. A tebain metilvinilketonos reakciójában [8] képződő tevinonból **(8)** előállítható a kábítószerfüggő betegek gyógyításában nélkülözhetetlen kevert agonista-antagonista hatású buprenorfin **(9)** [9].

Ugyancsak a tebain dién- és enoléter-jellegével függ össze, hogy hidrogén-peroxiddal 14-hidroxikodeinonná **(10)** oxidálható [10], ezen az úton hatékony és szelektív morfin-antagonista hatású vegyületek, pl. naltrexon és naloxon állíthatók elő.



3. ábra

N-bróm(klór)szukcinimiddel reagáltatva 14-bróm(klór)kodeinonná (**11**, **12**) alakítható [11, 12]. Ezen utóbbi vegyületek hasznos kiindulási anyagoknak bizonyultak a Tanszéken folyó kutatómunkában, aminek egyik fő célja a tebainnal rokonszerkezetű morfinándiének szintézise.

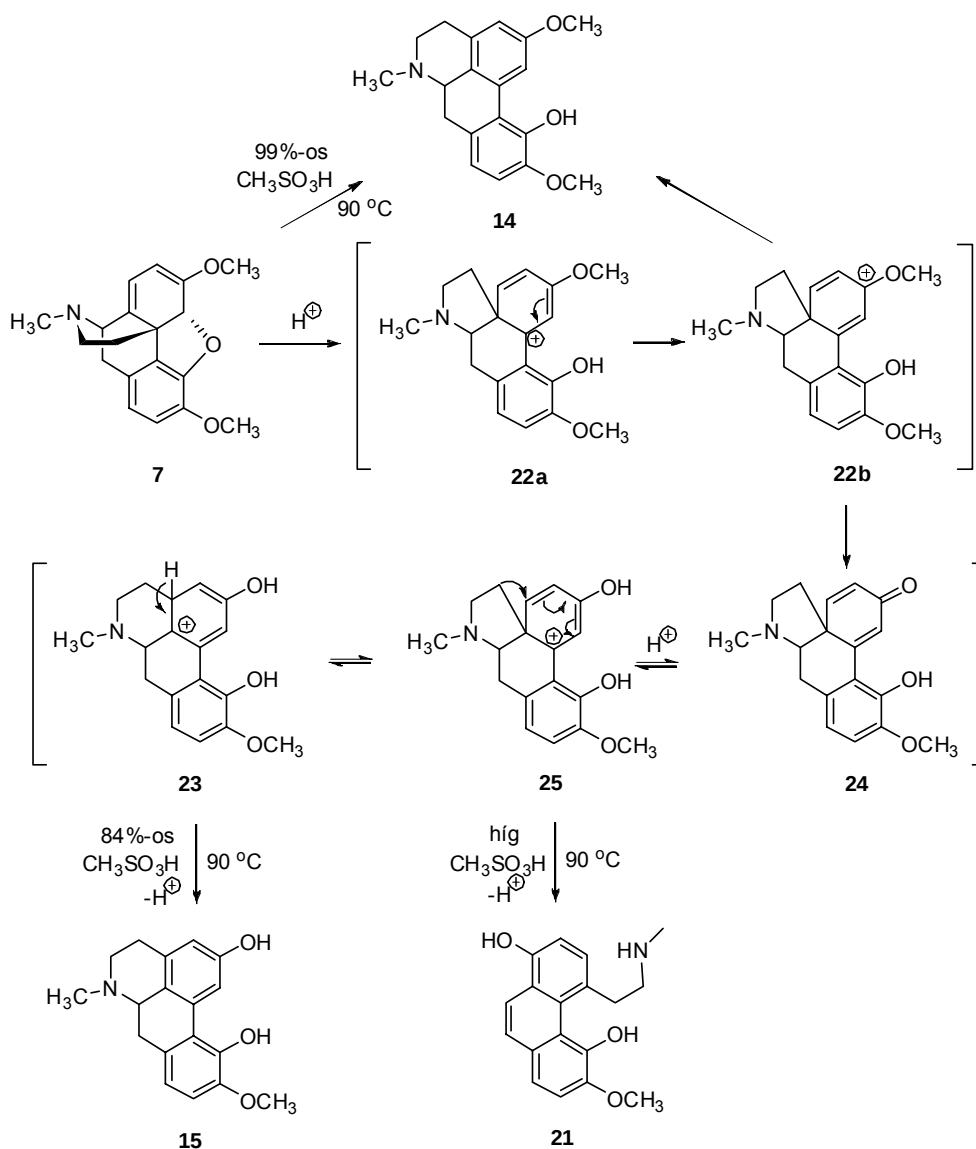
A tebain (**7**) enoléter szerkezete miatt savas behatásra, a reakciókörülmények függvényében más-más vegyületté alakul át [3].

1 M-os kénsav hatására melegítés közben kodeinonná (**13**) alakul, amiből morfint (**1**) lehet előállítani, amit a fájdalomcsillapításban ma is széleskörűen alkalmaznak [13]. Tömény savas közegben, gyűrűátrendeződési reakcióban aporfinvázas vegyületek keletkeznek, ezen az úton számos dopamin-receptor agonista és antagonistá hatású vegyületet állítottak elő. Vízmentes savban végezve az átrendezést 2-metoxiapokodein (**14**), 10-20 % víz jelenlétében pedig 2-hidroxiapokodein, vagy más néven morfotebain (**15**) képződik [14].

Amennyiben nukleofilek (alkoholok, tiolok) jelenlétében végezzük a savkatalizált átrendeződést, akkor az aporfinváz kialakulását áttereződési reakció kíséri és 2-alkoxi(alkiltio)apokodeinek (**16**, **17**, **18**, **19**, **20**) nyerhetők [15, 16], ezekre a debreceni eredményekre később részletesen visszatérek.

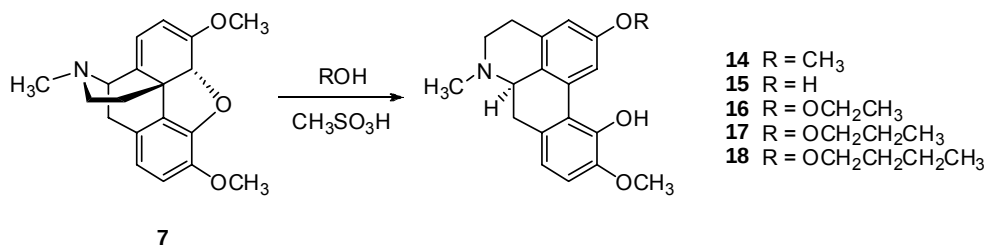
A tebain (**7**) metánszulfonsavval végzett átrendeződési reakcióját először Neumeyer és munkatársai tanulmányozták [14]. Azt tapasztalták, hogy a reakciókörülmények nagymértékben befolyásolják a reakció lefutását. Vízmentes metánszulfonsavban 2-metoxiapokodein (**14**) képződött. Tömény sósavban, vagy 84%-os metánszulfonsavban végezve a savkatalizált átrendeződést, a korábban már leírt 2-hidroxiapokodeint, más néven morfotebaint (**15**), illetve híg savas közegben tebenint (**21**) izoláltak. A mechanizmust vizsgálva egy stabil metoxónium intermediert (**22b**) tételeztek fel, majd ezt az intermediert izolálták, és spektroszkópiai módszerekkel azonosították (4. ábra).

Erősen savas közegben a **23**-as intermediereken keresztül a morfotebain (**15**) keletkezése kedvezményezett. Gyengén savas közegben a **24**-es intermedierekből a **25**-ös enolformán keresztül a B gyűrű felhasadása után a molekula átrendeződésével kialakulhat a tebenin (**21**).



4. ábra

Berényi és munkatársai a tebain (**7**) víz és alkoholok, mint nukleofilok jelenlétében végzett metánszulfonsavas átrendeződését vizsgálták [15] (5. ábra).



5. ábra

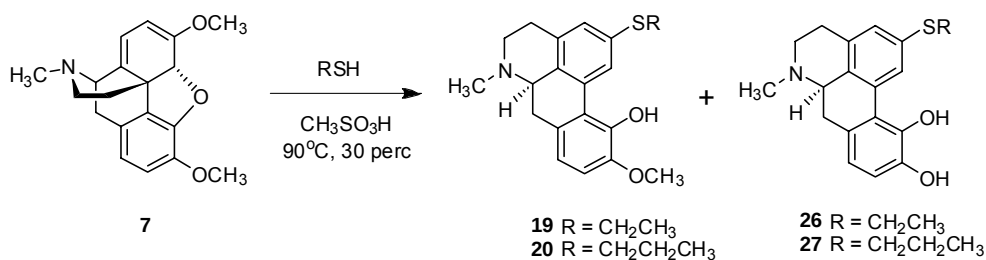
A tebain (**7**) metánszulfonsavas átrendezése metanol jelenlétében kvantitatíve 2-metoxiapokodeint (**14**) szolgáltat, amit Neumeyer és munkatársai metanol nélkül, 99%-os metánszulfonsavban, 60%-os hozammal tudtak izolálni [14].

Berényi és munkatársai megállapították, hogy a rosszabb hozamért az alkalmazott metánszulfonsav 1%-nyi víztartalma a felelős, ugyanis a főtermék mellett 2-hidroxiapokodein (morfotebain, **15**) képződését is kimutatták. Az alkoxiszármazékok képződése jól illeszkedik a Neumeyer és munkatársai által leírt mechanizmushoz (4. ábra). Feltételezték, hogy víz és alkoholok jelenlétében az intermedier metoxóniumion (**22b**) nukleofil átétereződése zajlik le [15].

A tebain (**7**) savkatalizált átrendeződését további alkoholok (etanol, 1-propanol, 1-butanol) jelenlétében is megvizsgálták, és a várt 2-alkoxiapokodein származékokat (**16**, **17**, **18**) izolálták jó hozamokkal.

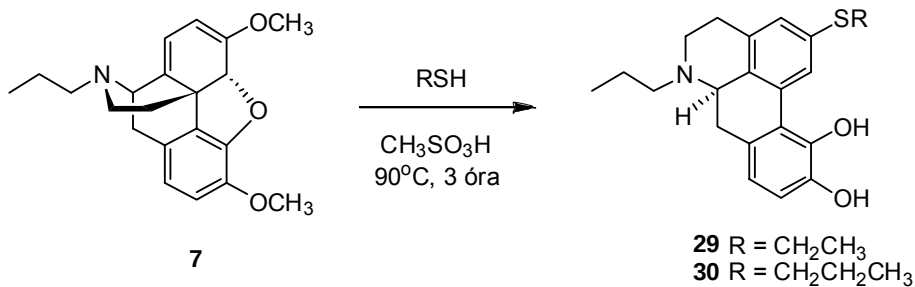
Ezek után vizsgálták a tebain (**7**) metánszulfonsavas átrendeződését tiolok jelenlétében [16], ugyanis a tiolok az alkoholoknál kedvezőbb nukleofilnek ígérkeztek. Azt tapasztalták, hogy 16% (v/v) tiolt (etántiolt, illetve propántiolt) tartalmazó metánszulfonsavban az átrendeződést és az alkiltio-csoport beépülését (**19**, **20**) a 10-es helyzetű metoxi-csoport O-

demetileződése is kísérte (**26**, **27**). Hosszabb reakcióidő alatt (3 óra) az O-demetileződés teljessé vált (6. ábra).



6. ábra

A farmakológiai vizsgálatokhoz előállították a tebain N-demetil-N-propil származékát (**28**), melyből etántiolt, illetve propántiolt tartalmazó metánszulfonsavban szintén elvégezték a savkatalizált átrendeződést 3 órás reakcióidő alatt [17, 18] (7. ábra).

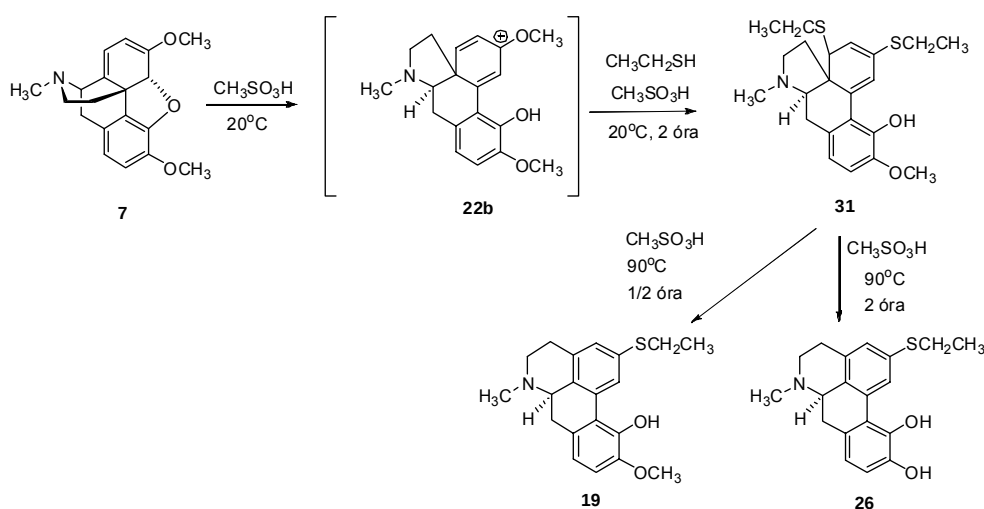


7. ábra

A tebainnál tapasztaltakkal összhangban a várt 2-etiltio-N-propil-N-demetilapomorfint (**29**), illetve a 2-propiltio-N-demetil-N-propilapomorfint (**30**) izolálták egylombikos módszerrel.

A metánszulfonsav/tiol rendszerben a sav végzi az éter hasítását, míg a tiol metil-akceptorként vesz részt a folyamatban [16]. A másik fontos megfigyelésük az volt, hogy a tebain S-nukleofilek jelenlétében végzett metánszulfonsavas átrendezések 2-metoxiapokodein **(14)** kimutatható mennyiségben sem képződött, tehát a metoxi-csoport nukleofil átétreződése tökéletesen végbement.

Az átrendeződés mechanizmusának tanulmányozásakor új eredményeket is értek el. A reakcióelegyből izolálták a 6,8-dietiltiodezoximetakodeint **(31)** és igazolták, hogy köztitermökként szerepel az átrendeződésben [16] (8. ábra).



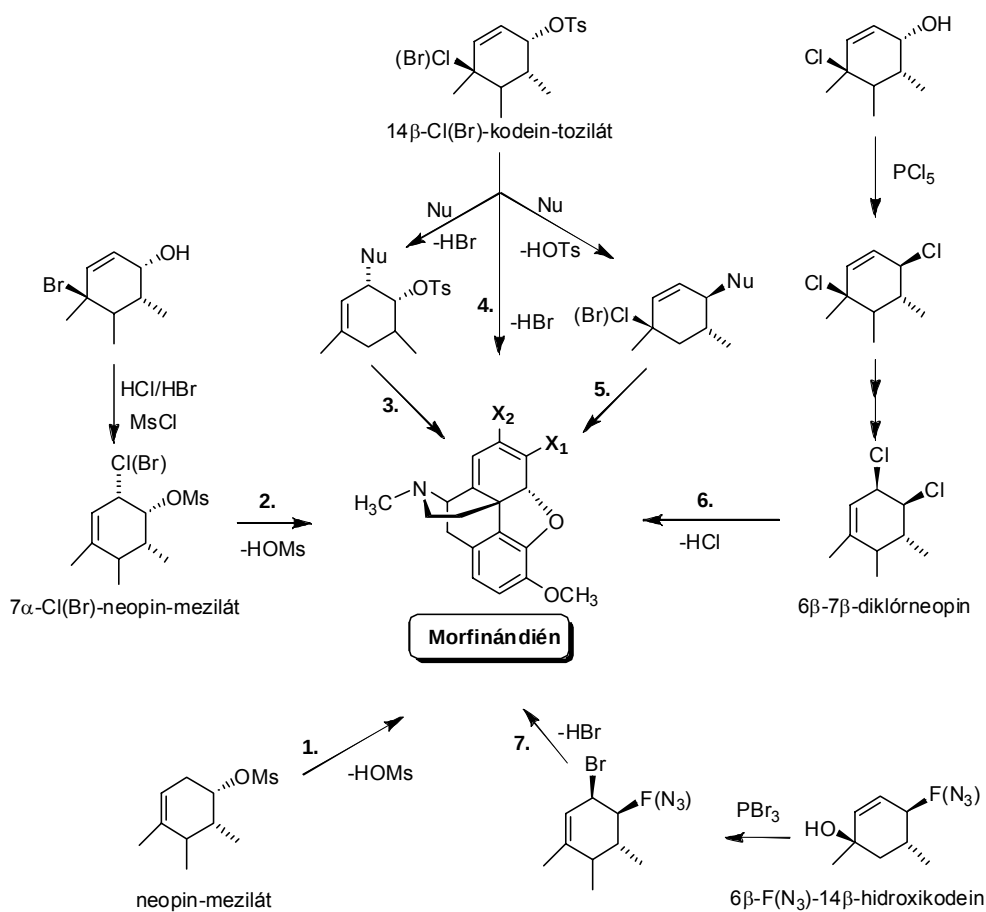
8. ábra

2.1.2. Morfinándiének szintézise és savkatalizált átrendezése aporfinvázis vegyületekké

A tebain változatos átalakítási lehetőségei ösztönözték a debreceni kutatókat arra, hogy a tebainnal analóg szerkezetű szubsztituált morfinándiének állítsanak elő és a diének cikloaddíciós-, valamint savkatalizált átrendezési reakcióival új, opiát- és dopaminreceptorokra ható vegyületeket nyerjenek.

A kodein és a neopin tozil- és mezilésztereinek, illetve a 14-klór (bróm)kodein származékainak szubsztitúciós és eliminációs reakciójával a 6-demetoxitebaint (**6**), valamint 6-os és 7-es helyzetben halogén, kén és nitrogéntartalmú származékait (**32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39**) állították elő [19-26]. A 9. ábra összefoglalva mutatja az átalakítások kulcslépéseit. Látható, hogy legtöbb kiindulási vegyület két allil-helyzetű távozó csoportot tartalmaz. Ezek egymáshoz viszonyított reaktivitása döntő mértékben meghatározta a képződő termék szerkezetét.

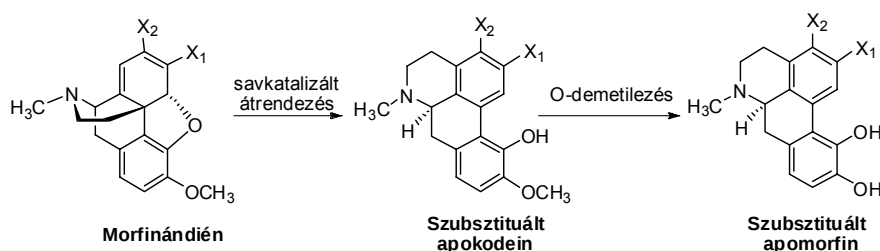
Nukleofilek hatására a reakcióképesebb távozó csoport szubsztitúciója játszódik le először, amit gyakran allil-átrendeződés is kísér [20, 21], majd ezt követi a kevésbé reakcióképes csoport eliminációja. Az elimináció csak akkor következik be, ha teljesül a távozó csoportok transz-diaxiális elhelyezkedése, ezért a távozó csoportok egymáshoz viszonyított térhelyzete ugyancsak fontos tényező volt a reakciók tervezésében.



Reakcióút	X ₁	X ₂	Morfinándién	Irodalom
1	H	H	6	19
2	H	Cl	32	21
2	H	Br	33	21
3	H	SCN	34	22
4	SCN	H	35	22
5	Cl	H	36	20,23
5	Br	H	37	20,23
6	Cl	H	36	24
7	F	H	38	25
7	N ₃	H	39	26

9. ábra

Az új morfináندیénekből (6, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39) savkatalizált átrendeződési reakcióban számos új apomorfinszármazékot (40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52) állítottak elő (10. ábra) [4, 25, 26, 27, 28, 29].



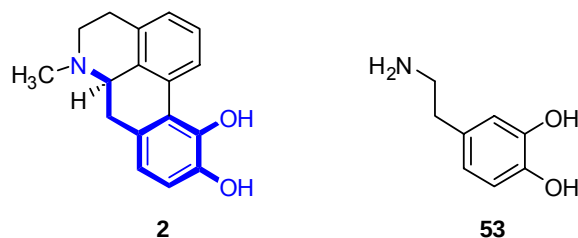
Morfinándién	Szubsztituált		X ₁	X ₂	Irod.
	apokodein	apomorfín			
6	4	2	H	H	4, 29
32	40	41	H	Cl	28
33	42	43	H	Br	28
34	44	-	H	SCN	26
34	45	-	H	SH	26
35	46	-	SCN	H	26
36	47	48	Cl	H	27
37	49	50	Br	H	27
38	51	52	F	H	25

10. ábra

2.1.3. Az apomorfín és származékai biológiai hatása

Az egyik legrégebbi felszintetikus gyógyszerünk az apomorfín (2), amit kezdetben hánytatószerként használtak és mivel azonnali hatást produkált, ezért különösen mérgezések esetén (orálisan vagy *subcutan* alkalmazásban) bizonyult hasznosnak [1]. Az apomorfín rácsálókra kifejtett kényszeres mozgást kiváltó hatását már 1874-ben leírják és

megfigyelik, hogy ebben a *corpus striatum* (csíkolt test) érintett [30]. Először 1951-ben alkalmazzák az apomorfint Parkinson-kóros betegeknek és rövid idejű javulásról számolnak be [31]. Ezekben az években ismerik fel a dopamin (DOPA, **53**) szerepét a Parkinson-kór kialakulásában és vizsgálják az L-DOPA hatását a betegségben [32]. 1965-ben Ernst hívja fel a figyelmet a dopamin (**53**) és az apomorfín (**2**) strukturális hasonlóságára [33], majd 1967-ben az apomorfín hatásmódját elemzi [34] (11. ábra).



11. ábra

Napjainkban az apomorfín a Parkinson-kór kezelésére Apokyn, ill. Apo-go névű gyógyszerként kerül forgalomba [35].

Először 1983-ban írták le az apomorfín erekciót előidéző hatását [36]. Néhány éve Uprima néven az apomorfín-hidroklorid sublingvális tablettaként került forgalomba erekciós problémák kezelésére [37].

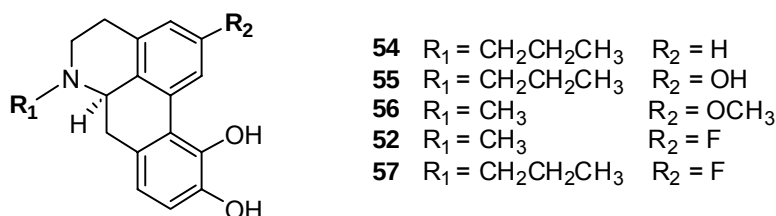
A 1990-es években vizsgálták az oxidatív stressz szerepét az idegrendszeri betegségek kialakulásában [38], s ennek során újraértelmezték az antioxidáns apomorfín neuroprotektív szerepét [39].

Miután az apomorfín nem hat szelektíven a dopamin receptor altípusokra, és oxidatív instabilitása miatt gyenge a biohasznosulása, felmerült az igény, hogy az apomorfínvázon módosításokat végezzenek a dopaminerg hatás növelése céljából. A hatás és a szerkezet közötti

összefüggések kutatásában az elmúlt 20 évben elért eredményeket Neumeyer [40] és Sit [41] a közelmúltban foglalták össze.

A dopamin receptorokat D₁ és D₂ típusba sorolják, a D₁-receptorok a poszt-szinapszisban találhatók és pozitív csatolással kapcsolódnak az adenilát ciklushoz. A D₂-receptorok megtalálhatók mind a pre-, mind a poszt-szinapszisban és vagy/nem kapcsolódnak illetve negatív csatolással kapcsolódnak az adenilát ciklushoz [42].

Az eddigi módosításokat leginkább az aporfínváz 2-es és 3-as szénatomján valamint a nitrogénatomján hajtották végre.



Vegyületek	Receptor K _i (nM)	
	D1	D2
N-demetil-N-propilapomorfín (54)	730	10
55	920	0.053
56	<10000	1,12
52	94,3	0,43
57	1300*	0,071*

12. ábra

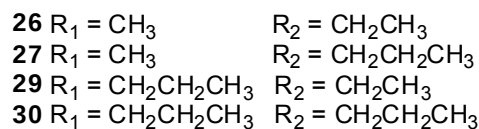
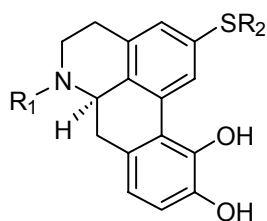
Neumeyer és munkatársai a nitrogénen módosított származékok közül az N-demetil-N-propilapomorfint (**54**) találták kiemelkedőnek [43], és általánosságban is elmondható, hogy az aporfínváz vegyületek esetében az N-demetil-N-propil származékok farmakológiai aktivitása a vizsgálati

módszertől függően egy-két nagyságrenddel nagyobb, mint a megfelelő N-metilapomorfín származékoknál (12. ábra).

A 2-hidroxi-N-demetil-N-propilapomorfín **(55)** és a 2-metoxiapomorfín **(56)** esetében igen magas D₂-receptor affinitást találtak. Ezek után a 2-halogénapomorfínoknál azt tapasztalták, hogy a 2-fluorapomorfín **(52)** az eddig vizsgált származékok közül a leghatékonyabb D₂-receptor agonista, míg N-demetil-N-propil származéka **(57)** tízezerszeres D₂/D₃ szelektivitással tűnik ki [44, 45, 46].

Neumeyer és csoportja a halogénszármazékok szintézisét tebainból **(7)** kiindulva valósítja meg úgy, hogy a savkatalizált átrendezéssel nyert vegyületen, az oxidációra érzékeny csoportok védelme után a 2-es helyzetű hidroxil-csoportot cseréli ki a kívánt szubsztituensre [44]. A debreceni kutatók módszere [23, 25] (ld. 2.1.2. pont) sokkal jobb hozammal eredményezi a halogénszármazékokat, mivel a halogén beépítése a morfinán vázon történik, tehát megelőzi a savkatalizált átrendezést. Ez a módszer, mint említettem, az aporfinváz 3-as helyzetének módosítására is alkalmas [28].

Az apomorfín szubsztituált származékainak előállítására a leghatékonyabb módszer a tebain nukleofilek jelenlétében megvalósított átrendezése, amit 2.1.1. pontban már részletesen bemutattam. Az így előállítható 2-alkiltio származékok az *in vitro* neurofarmakológiai vizsgálatokban számottevő D₂-specifitással rendelkeztek. A várakozásoknak megfelelően az N-demetil-N-propil származékok **(29, 30)** D₂ affinitása nagyobb volt az N-metil származékokénál **(26, 27)**. Az *in vivo* vizsgálatok szintén megerősítették a **29-es** és a **30-as** kimagasló aktivitását [17, 18] (13. ábra).

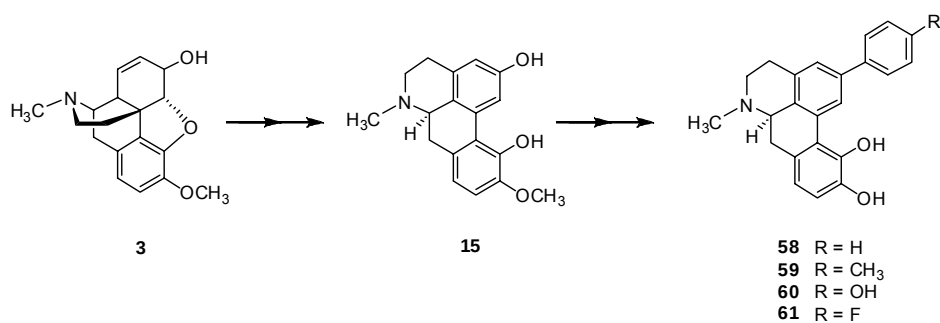


Vegyületek	Receptor IC_{50} (nM)	
	D_1	D_2
apomorfin (2)	494	214
N-demetil-N-propilapomorfin (54)	1240	14
26	975	170
27	588	87
29	1180	11
30	1100	22

13. ábra

A közelmúltban, doktori munkám kísérleti részének befejezése után jelent meg dán szerzők munkája [47a], melyben beszámoltak a 2-fenil- (**58**) és a 2-(4-szubsztituáltfenil)-apomorfinok (**59**, **60**, **61**) előállításáról.

A szén-szén kötés kialakítását az aporfinváz 2-es fenolos hidroxilcsoportjának triflátészterén elvégzett Suzuki-kapcsolással valósították meg. Kiindulási vegyületük a kodein (**3**) volt, melyből hat lépésben, 10-26 %-os hozammal jutottak el a kívánt apomorfin származékokhoz (14. ábra). A vegyületek közül a 4-hidroxifenil származék (**60**) D_2 receptor kötődése egy nagyságrenddel jobb volt az apomorfinénál.



Vegyület	Receptor K _i (nM)	
	D ₁	D ₂
Apomorfín (2)	101	32
58	755	88
59	1129	347
60	167	3,8
61	1217	145

14. ábra

A debreceni kutatócsoport hatékony módszert dolgozott ki nemcsak a **60**-as vegyület, hanem más, az aporfínváz 2-es, vagy 3-as pozíciójában alkil(aril)-szubsztituált származékok előállítására. Szintézisükben a szén-szénkapcsolást a vinilhalogenid szekezetű **33**-as és **37**-es morfinándiénekből, vagy az arilhalogenid típusú **42**-es és **49**-es apokodeinekből kiinduló Suzuki reakcióval valósították meg [47b, 47c].

2.2. Heterogyűrűvel kondenzált morfinánvázis vegyületek

1973-ban mutatták ki és igazolták először a sztereospecifikus opiát receptorok jelenlétét az agyban. Négy különböző receptor altípust különítettek el: μ , κ , σ és δ receptorokat.

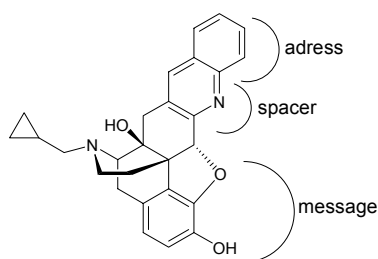
A receptorok elkülönítésében a naloxon fontos szerepet játszott: antagonistája jelentősen különbözik a receptortípustól függően.

Az ismert opioidok általában nem szelektívek, izgathatnak egyszerre több receptortípust is, sőt lehetnek egyszerre agonisták az egyikén és antagonisták a másikon. Ezeken alapul a csoportosításuk is:

- opioid agonisták,
- tiszta antagonisták
- kevert agonisták / antagonisták
- parciális agonisták.

Rendkívül jelentősek azok a kutatások, amelyek tudatos molekulatervezéssel olyan vegyületeket állítanak elő, melyek szelektíven blokkolják az egyes receptor-altípusokat.

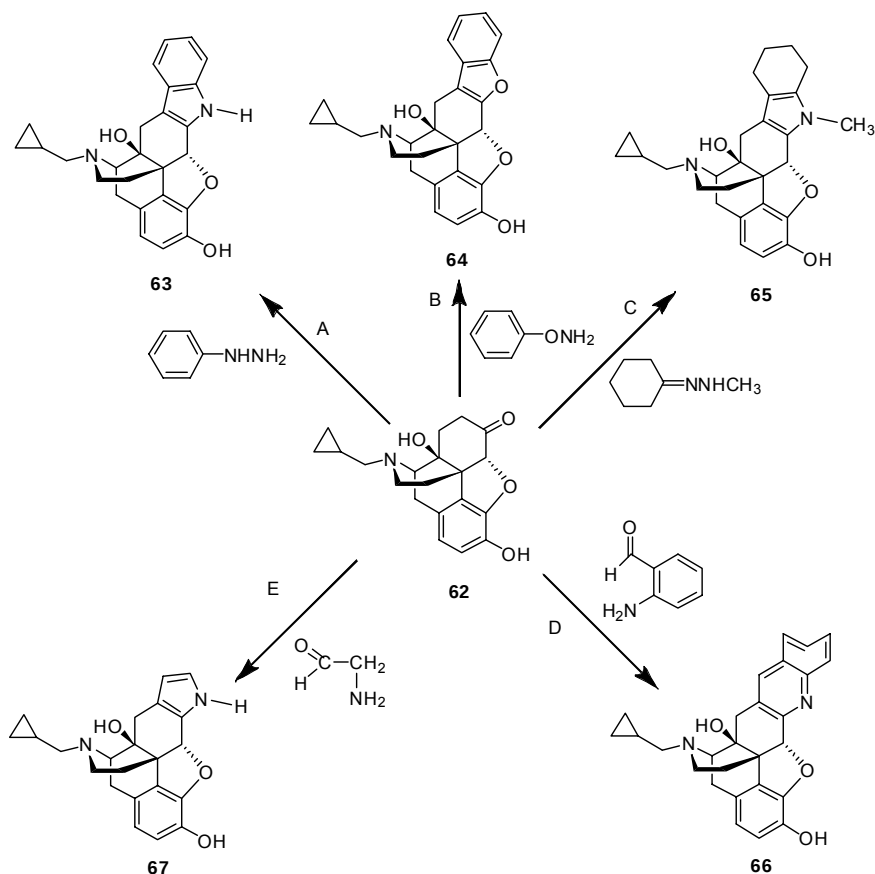
Portoghese és munkatársai az 1980-as években a nem-peptid delta-szelektív opioid antagonisták kifejlesztésének módját tárták fel azzal, hogy az opiát struktúrához heterogyűrűt anelláltak. Kidolgozták az ún. „**message – spacer – address**” elméletet [48, 49].



15. ábra

Ennek az elméletnek az a lényege, hogy a kémiai szerkezet „message” összetevője indítja el a jelátvitelt a receptor felületén, ez szükséges ahhoz, hogy a receptor ingerületbe jöjjön. Az „address” pedig meghatározza a kötődés helyét, ezzel együtt a ligandum receptor-altípus-specifitását is. Fontos szerepet játszik a „message” és az „address” molekularész közötti távolság, amit a „spacer” mérete befolyásol (15. ábra).

Az első tudatosan tervezett vegyület a naltrindol (**63**) volt, amit naltrexonból (**62**) kiindulva fenilhidrazin segítségével a Fischer-féle indolszintézis alapján állították elő [50]. Ez esetben a „spacer” szerepét a pirrolgyűrű játszotta (ld. 16. ábra „A” reakcióút).

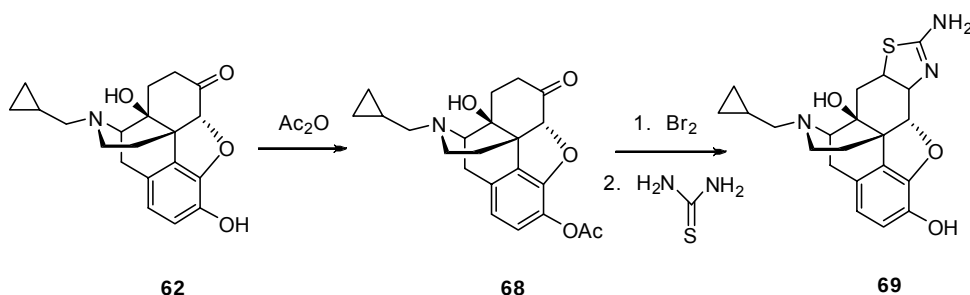


16. ábra

További naltrexonszármazékok szintézisét is bemutatja a 16. ábra.

Ugyancsak a Fischer-féle indolszintézis módszerét alkalmazták a **64**-es benzofuranil- [51] („B” reakcióút) és a **65**-ös tetrahydroindolil származék [52, 53] („C” reakcióút) előállítására. A „D” reakcióúton a Friedlander-féle szintézissel a **66**-os kinolingyűrűvel-, az „E” reakcióúton a Piloty szintézis alkalmazásával a **67**-es pirrolgyűrűvel anellált származékot állítottak elő [48].

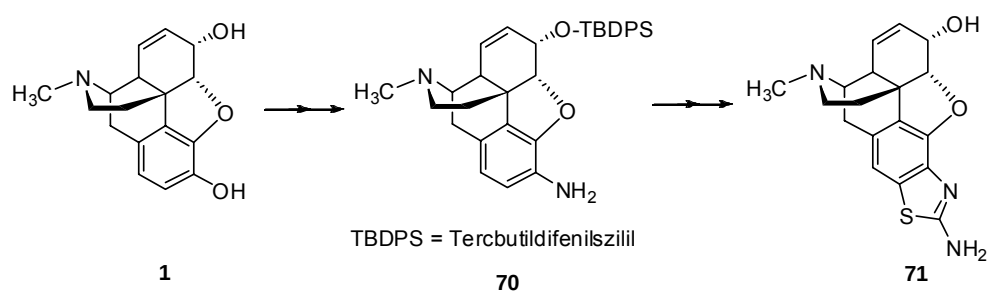
A közelmúltban amerikai kutatók [54] naltrexonból (**62**) kiindulva 2-aminotiazolonaltrexont (**69**) nyertek. (17. ábra) A szintézis során Görlitzer és munkatársa által kidolgozott módszert [55] alkalmazták, azaz a naltrexonból (**62**) egy α -halogén ketont (**68**) állítottak elő, melyből tiokarbamiddal, Hantzsch-féle ciklizációval jutottak a **69**-es célvegyülethez.



17. ábra

További, aminotiazol gyűrűvel anellált morfinánvázás vegyületek szintéziséről Neumeyer és munkatársai számoltak be [56, 57]. Ezek közül a 18. ábra a morfinból (**1**) kiinduló reakciót mutatja be, amikor a morfin amino származékának (**70**) Maggiolo-féle (káliumtiocianáttal bróm

jelenlétében végzett) ciklizációjával nyerték a **71**-es vegyületet, amiben a morfínváz A gyűrűjéhez kapcsolódik az aminotiazol egység (18. ábra).



18. ábra

3. SAJÁT VIZSGÁLATOK

3.1. Tebain savkatalizált átrendeződése kén-nukleofilek jelenlétében

Az irodalmi előzményeknél említettem, hogy Berényi és munkatársai hatékony módszert fejlesztettek ki a 2-alkiltioapomorfinok előállítására a tebain tiolok jelenlétében végzett savkatalizált átrendezésével. Ezzel az eljárással a tebain közvetlenül átalakítható szubsztituált apomorfinná, hiszen a vázátrendeződés, az alkiltio funkció kiépítése és az O-demetileződés egylombikban, három egymást követő lépésben zajlik le. Az előállított 2-etiltio-, illetve 2-propiltioapomorfinok (**26**, **27**) hatékony dopamin D₂ agonista hatással rendelkeztek [17, 18].

Munkánk során célul tűztük ki, a hatás-szerkezet közötti összefüggések pontosítása érdekében a kisebb térkitöltésű 2-metiltio- és 2-szulfanil-, valamint a nagyobb térkitöltésű 2-arilszulfanil származékok előállítását.

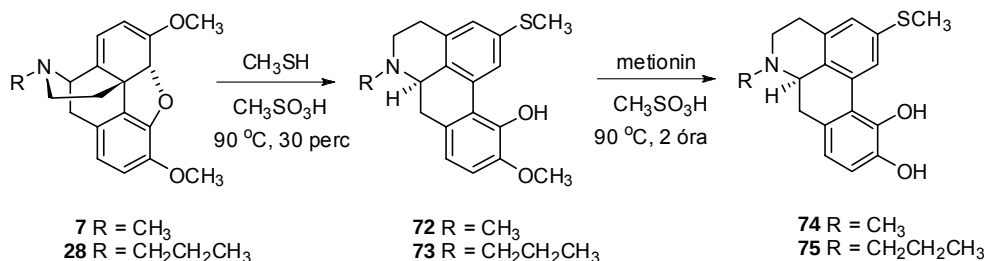
Vizsgálatainkat a tebain (**7**), illetve az N-demetil-N-propiltebain (**28**) metántiol és kénhidrogén jelenlétében végzett metánszulfonsavas átrendeződésekkel kezdtük.

A tanszékünkön korábban kidolgozott szintetikus módszert [17, 18] kisebb módosításokkal hajtottuk végre. A metántiol ugyanis az alkalmazott reakciókörülmények között gáz halmazállapotú, eltérően a korábbi tioloaktól, melyek folyadékok (etántiol, propántiol) voltak.

Első kísérletben a metánszulfonsavat megpróbáltuk metántiollal telíteni 0°C-on, majd a tebain beadása után ezen a hőfokon kevertetni és a megszokott (90°C, 30 perc) reakciókörülmények között végrehajtani a

savkatalizált átrendeződést. A nukleofil távollétében is képződő 2-metoxiapokodeinen (**14**) és a 2-hidroxiapokodeinen (**15**) kívül azonban más termék keletkezését nem tapasztaltuk.

Ezután a metántiol bevezetését (buborékoltatását) a savkatalizált átrendeződés alatt végig alkalmaztuk. Ez esetben a tebainból (**7**) és az N-demetil-N-propiltebainból (**28**) a várt 2-metiltioapokodeint (**72**), illetve a 2-metiltio-N-demetil-N-propilapokodeint (**73**) izoláltuk [58]. A savkatalizált átrendeződés során hosszabb reakcióidő alatt O-demetileződést is megfigyeltünk, azonban költségtakarékosság miatt a teljes O-demetilezést, azaz az apomorfín származékok (**74**, **75**) előállítását a korábbiakban már említett [29] metionin/metánszulfonsav reagenssel valósítottuk meg. (19. ábra)

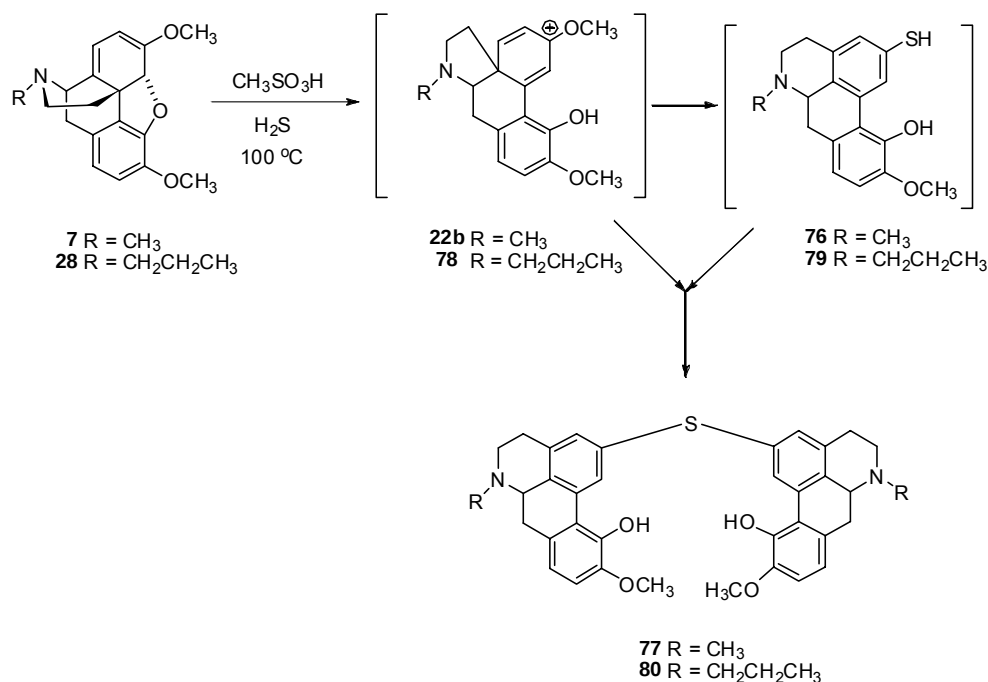


19. ábra

A tebain (**7**) kénhidrogén jelenlétében végzett savkatalizált átrendeződéseit először szilárd nátriumsulfid beadagolásával vizsgáltuk meg, melyből a metánszulfonsavas közegben kénhidrogén szabadult fel. Azonban a többkomponensű reakcióelegy feldolgozása nem járt sikerrel.

Ezután a tebain (**7**) kénhidrogén jelenlétében végzett átrendeződését a metántiolhoz hasonlóan, folyamatos kénhidrogén bevezetése mellett kívántuk megvalósítani [58, 59]. A reakcióban a várt 2-szulfanilapokodein

(76) helyett egy szulfid-típusú biszapokodeint (77) izoláltunk, melynek szerkezetét LC-MS, valamint elemanalízis mérésekkel igazoltuk. (20. ábra)



20. ábra

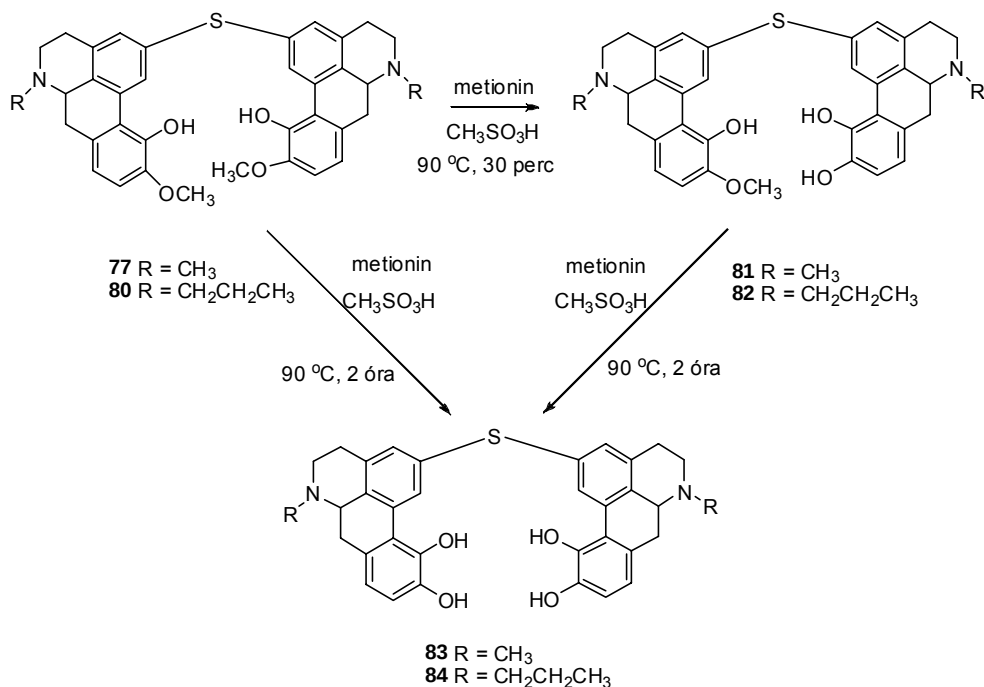
A kénhidrogén jelenlétében tapasztalt átrendeződést megvizsgáltuk N-demetil-N-propiltetrahydroprotoberberinből (28) kiindulva is. A reakcióelegyből a tetrahydroprotoberberinből nyert vegyület analógját (80) izoláltuk [58].

A biszapokodeinek képződésével kapcsolatban feltételezzük, hogy az átrendeződés intermedierje (22b, ill. 78) az elsőként képződő 2-szulfanylapokodeinnel (76), illetve a 2-szulfany-N-demetil-N-propiltetrahydroprotoberberinnel (79), mint S-nukleofilekkel reagálva eredményezi a szulfid-típusú vegyületeket (77, 80).

A 77-es és a 80-as számú vegyületek dimer-szulfid szerkezetére a metionin/metánszulfonsav jelenlétében végzett O-demetilezés további

bizonyítékot szolgáltatott. A reakció két lépésben játszódott le, 30 perc elteltével a nem-szimmetrikus, parciálisan O-demetilezett termékeket (**81**, **82**) izoláltuk, míg 2 óra alatt a reakció teljesen végbement, ami a szimmetrikus biszapomorfinok (**83**, **84**) képződését eredményezte (21. ábra).

A már izolált, parciálisan O-demetilezett termékek (**81**, **82**) teljes O-demetilezését is elvégeztük.



21. ábra

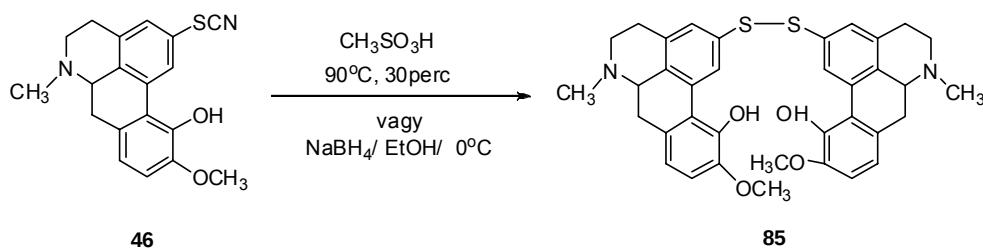
A 2-szulfanilapokodein (**76**) közvetlen előállítása, a tebain (**7**) kénhidrogén jelenlétében végzett savkatalizált átrendeződésével nem vezetett eredményre, ezért további kísérleteket végeztünk a céltermék előállítására.

Az irodalmi előzményekben említésre került (2.1.2. fejezet) a 7-tiocianáto-6-demetoxitebain (**34**) és a 6-tiocianáto-6-demetoxitebain (**35**) előállítása. Berényi és munkatársai ezen diénekből savkatalizált átrendeződéssel enyhébb körülmények között (0°C-on 20 perces reakcióban) a megfelelő 3-, illetve 2-tiocianátoapokodeineket izolálták (**44**, **46**). A 7-tiocianáto-6-demetoxitebainból (**34**) a szokásos körülmények között (90°C-on 30 perc) a 3-szulfanilapokodein (**45**) képződését írták le [26]. Ezek alapján úgy gondoltuk, hogy a 2-tiocianátoapokodein (**46**) savas hidrolízise a 2-szulfanilapokodein (**76**) szintézisére ad lehetőséget.

A 90 °C-on történő metánszulfonsavas hidrolízis esetén, a várt 2-szulfanilapokodein (**76**) helyett, alacsony hozammal, egy diszulfid-típusú biszapokodeint (**85**) nyertünk [58, 59] (22. ábra).

Ugyancsak a **85**-ös diszulfidhoz jutottunk a 2-tiocianátoapokodein (**46**) nátrium[tetrahidroborát(III)]-tal történő redukciója során.

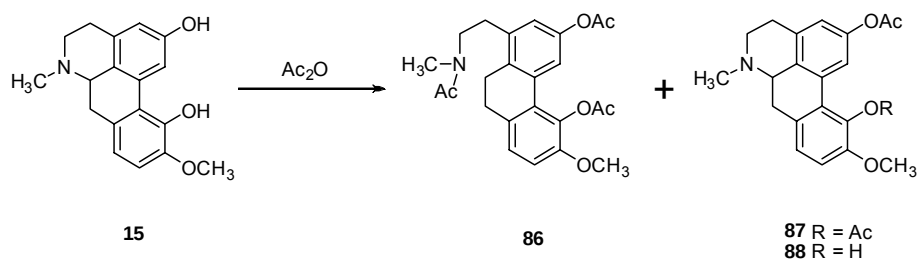
A **85**-ös diszulfid szerkezetének meghatározása nehézségekbe ütközött. Az ¹H-NMR, MS és az elemanalízis adatai alapján erre a vegyületre tiol szerkezetet is feltételezhettünk.



22. ábra

A **85**-ös tiol-, vagy diszulfid szerkezet közötti döntést ezek után acilezési reakcióval próbáltuk megoldani. Elsőként modellvegyületeken (morfotebain és tiofenol) végeztünk acilezési kísérleteket. Az irodalomban a morfotebain (**15**) acetilezésekor - mely a 2-es helyzetben hidroxil-csoportot

tartalmaz a szulfanil-csoport helyett - a reakciókörülményektől függően többféle termék keletkezéséről számoltak be. Nátriumacetát jelenlétében ecetsavanhidriddel forralva a vegyületet a **86**-os fenantrén származékot [60], míg piridin jelenlétében szobahőmérsékleten végezve a reakciót a **87**-es diacetilmorfotebaint nyerték [61] (23. ábra).



23. ábra

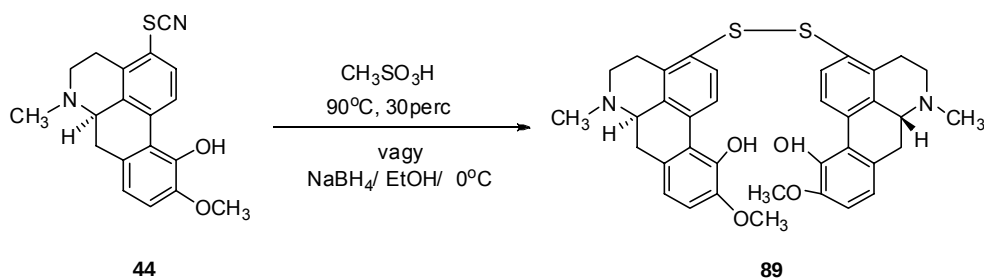
Mi a modellvegyületünkre, a morfotebainra (**15**) a Welsh-féle szelektív acetilezési reakciót [62] (20 °C, Ac₂O, NaHCO₃, H₂O) alkalmaztuk, amikor is főtermékként a 2-acetoxiapokodeint (**88**) kaptuk. A reakció mellékterméke a **87**-es diacetil származék volt (23. ábra).

A másik modellvegyületből, a tiofenolból a Welsh-féle szelektív acetilezési reakció körülményei között acetiltiofenolt nyertünk.

Az előkísérletek után a Welsh-féle szelektív acetilezési reakcióban a **85**-ös vegyület nem reagált, igazolva ezzel a 22. ábrán feltüntetett diszulfid szerkezetet. A **85**-ös diszulfid 11-O-acetil származékának a képződését feltehetőleg sztérikus okok miatt nem tapasztaltuk.

A **85**-ös diszulfid szerkezetének bizonyítása után újra megvizsgáltuk az irodalomban leírt 3-szulfanilapokodein (**45**) előállítását [26]. A 3-tiocianátoapokodein (**44**) savas hidrolízise, valamint nátrium[tetrahydroborát(III)]-tal történő redukciója azonos terméket (**89**) eredményezett, melynek szerkezetét az előzőekben leírt módon szelektív

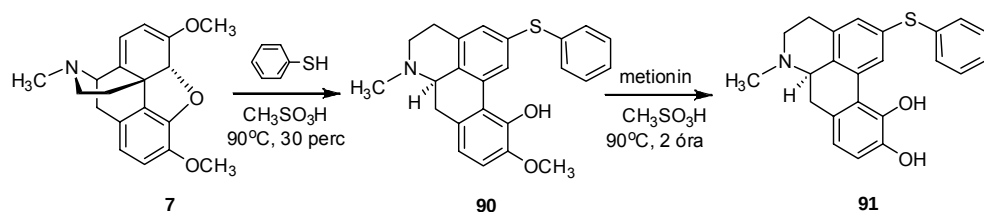
acetilezéssel is megvizsgáltuk. A korábban 3-szulfanilapokodeinnek (**45**) leírt vegyület szerkezetét módosítottuk és diszulfidként (**89**) adtuk meg [59] (24. ábra).



24. ábra

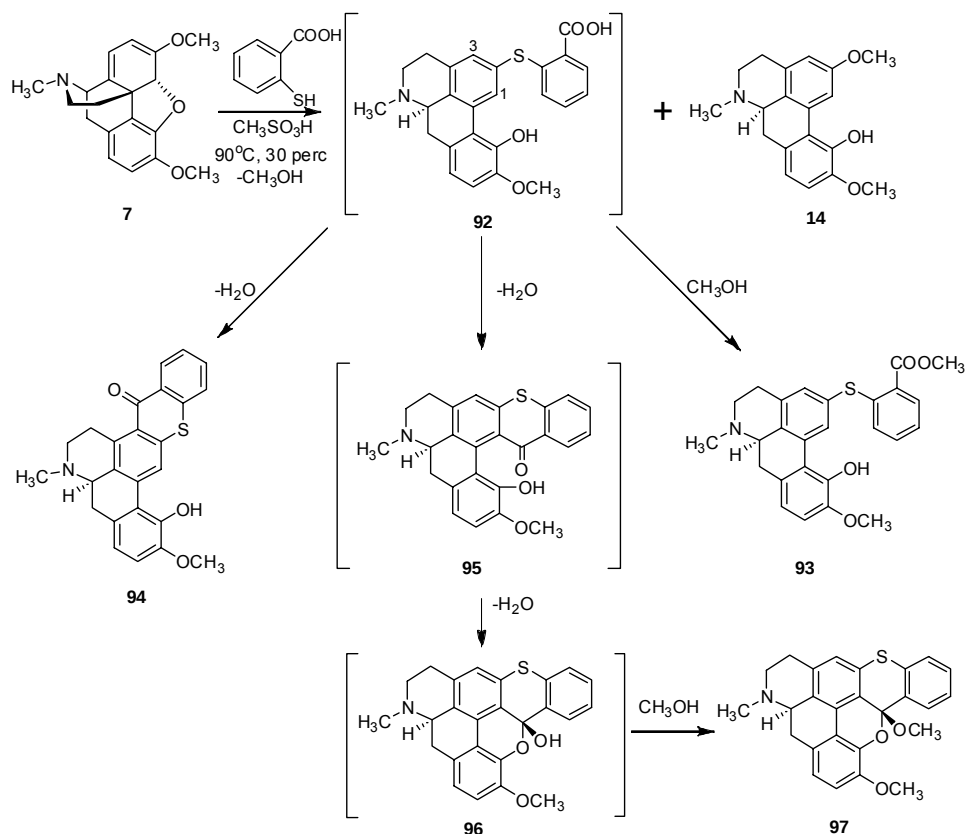
Vizsgálatainkat a tebain (**7**) tiofenol, és tioszalicilsav jelenlétében végzett metánszulfonsavas átrendeződésével folytattuk.

A savkatalizált átrendeződést 90°C-on 30 percig tiofenollal végezve a várt 2-feniltioapokodeint (**90**) izoláltuk [63]. A fent említett körülmények között az O-demetilezés 4 órás reakció idő után sem ment végbe, mely a tiofenol gyengébb metil-akceptor tulajdonságát tükrözi. Ez esetben az O-demetilezést a korábbiakban bevált [29] metionin/metánszulfonsav reagensekkel valósítottuk meg, mely során a 2-feniltioapomorfín (**91**) képződött (25. ábra).



25. ábra

A tebain tioszalicilsav jelenlétében végzett metánszulfonsavas átrendeződés során többkomponensű elegy képződött, melyből a feldolgozás során sikerült négy terméket izolálnunk [63] (26. ábra).



26. ábra

A reakció egyik terméke a 2-metoxiapokodein (**14**) (5%), mely a tebain metánszulfonsavas átrendeződési reakciójának a főterméke nukleofil ágensek hiányában [14].

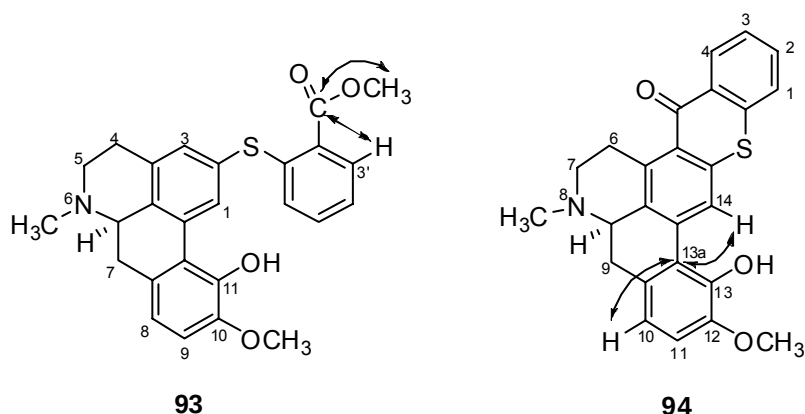
A másik termék a **93**-as észter (15%), mely valószínűleg a **92**-es ariltio származékból képződött a tebainból kihasadt metanol hatására.

A **94**-es keton (39%), mint főtermék képződése a **92**-es ariltio származékból a 3-as helyzetű szénatomon történő Graebe-féle gyűrűzáródással magyarázható.

Hasonló gyűrűzárás volt várható az 1-es helyzetű szénatomon is, mely a **95**-ös izomer ketonhoz vezetett volna, azonban e vegyületet nem sikerült a reakcióelegyből izolálni. A **95**-ös keton keletkezésére azonban bizonyítékként szolgált a **97**-es ciklusos-acetál izolálása. Ennek a mellékterméknek (8%) a keletkezése a **95**-ös ketonból a **96**-os ciklusos-félacetálon keresztül történhet a tebainból kihasadt metanol hatására.

A **93**-as észter és a **94**-es keton szerkezetmeghatározását modern NMR módszerek segítségével végeztük el. A vegyületek teljes ^1H és ^{13}C jel hozzárendelését kétdimenziós technikák segítségével kaptuk meg (COSY, TOCSY, HSQC, HMBC).

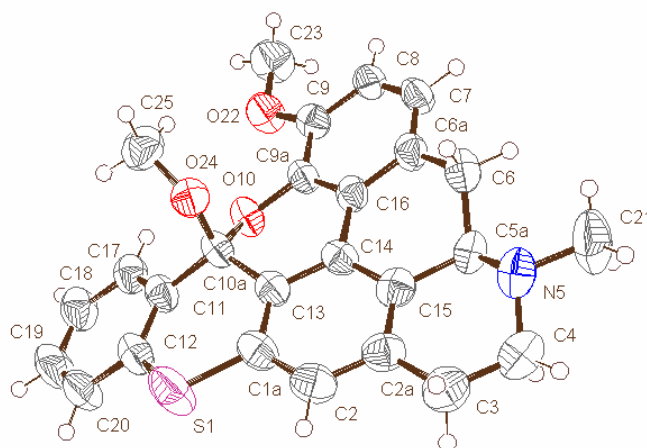
A **93**-as észter szerkezetének közvetlen bizonyítékául szolgált a ^1H - ^{13}C HMBC spektrumban a háromkötéses $^3J_{\text{C-H}}$: az $^1\text{H}(\text{CH}_3)/^{13}\text{C}$ ($\text{C}=\text{O}$) közötti illetve a négykötéses $^4J_{\text{C-H}}$: ^1H ($\text{H}-3'$)/ ^{13}C ($\text{C}=\text{O}$) közötti csatolásból származó keresztcsúcsok megjelenése (27. ábra).



27. ábra

A **94**-es keton esetében a 14-H (8.43 ppm) kisebb térerő irányába történő eltolódása valósul meg, melyet egyértelműen bizonyítottak a kétdimenziós ^1H - ^{13}C HMBC mérések (keresztcsúcsok megjelenése a spektrumban: C-13a/H-14, illetve C-13a/H-10 között) ami egyúttal a tiokromán gyűrű és az aporfín váz 26. ábrán szereplő annellációját támasztja alá. A **95**-ös izomer (az 1-es szénatomon történő gyűrűzáródás) egyetlen aromás H szingulett jelet mutatna a nagyobb térerő irányában (a **93**-as vegyületben a H-3 δ : 7.29 ppm).

A **97**-es ciklusos-acetál pontos szerkezetét az NMR és MS méréseken túl röntgendiffrakciós méréssel is igazoltuk. A röntgendiffrakciós méréssel kapott szerkezet a 28. ábrán látható.



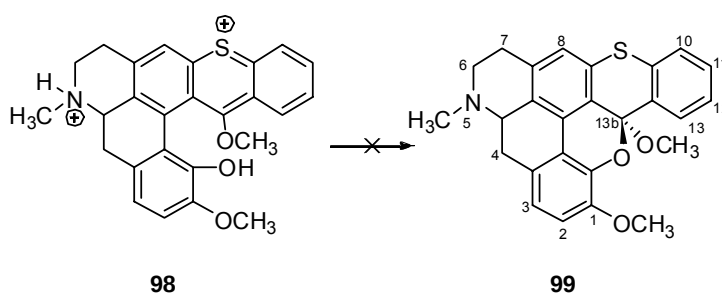
A ciklusos-acetál (**97**) szerkezete*

28. ábra

*Az atomok számozása eltér a reakcióegyenletekben alkalmazottól

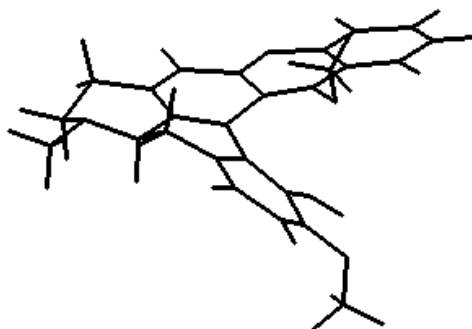
A szerkezetvizsgáló módszerek egyértelműen igazolták, hogy a **97**-es vegyületben az acetálos metoxi-csoport a gyűrű síkja felett helyezkedik el, azaz β -térállású.

Elvi lehetőség van a másik, α -térállású ciklusos-acetál (**99**) keletkezésére is, ha feltételezzük, hogy a savas közegben létező tioxantílium sóból (**98**) a lúgos feldolgozás során következik be a gyűrűzárás (29. ábra).



29. ábra

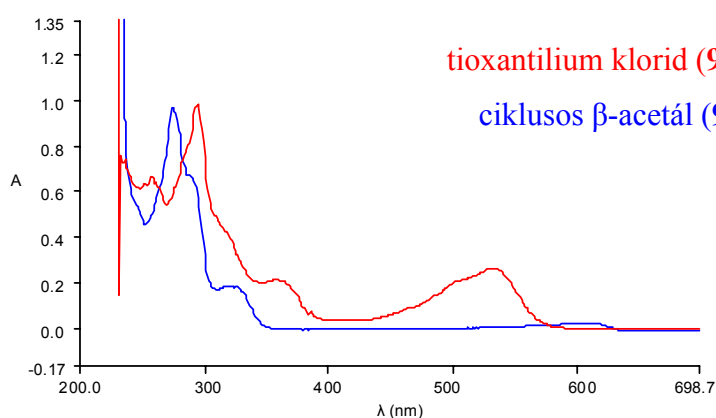
A tioxantílium só esetén (**98**) a PCMOD v 6.0 programmal végzett energiaminimum számítás a 30. ábrán látható szerkezetet eredményezte, ahol a fenolos hidroxil-csoport az aporfín váz alatt helyezkedik el, amiből következik, hogy a β -acetál (**97**) képződése a kedvezményezett.



A tioxantílium ion (**98**) legkedvezőbb térszerkezete

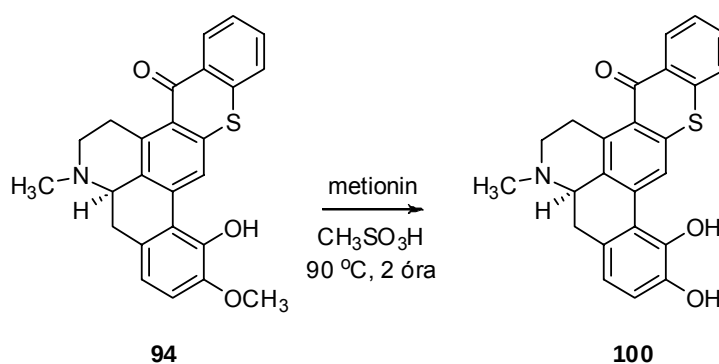
30. ábra

A ciklusos β -acetál képződésével kapcsolatos feltételezésünket alátámasztja az is, hogy sósav hatására a β -acetálból (**97**) sikerült a vörös színű tioxantílium só (98) izolálnunk. Az átalakítás reverzibilis, tehát lúgosítás hatására visszakapjuk a **97**-es vegyületet. A két vegyület UV spektruma a 31. ábrán látható.



31. ábra

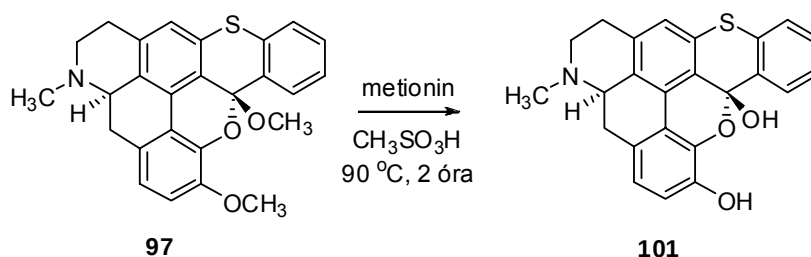
Farmakológiai vizsgálatokhoz a **94**-es keton és a **97**-es β -acetál O-demetilizésével apomorfín származékokat állítottunk elő [64].



32. ábra

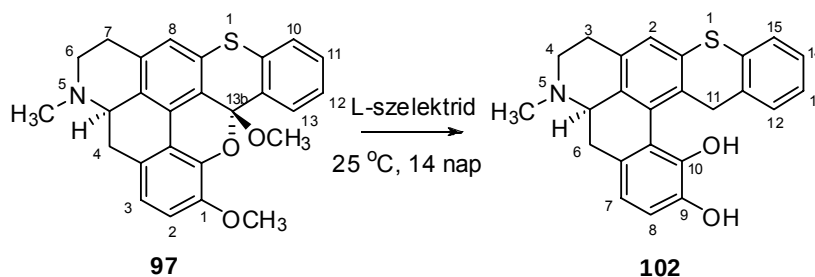
A már korábban bevált és többször alkalmazott módszerrel, a metionin/metánszulfonsav reagenskombinációval [29] a **94**-es ketonból a várt tiokromán gyűrűvel anellált apomorfint (**100**) állítottunk elő (32. ábra).

A β -acetál (**97**) hasonló körülmények között végzett reakciója egy teljesen O-demetileződött terméket (**101**) eredményezett, amelyben a ciklusos félacetál szerkezeti rész megmaradt (33. ábra).



33. ábra

Miután a kedvező farmakológiai hatás eléréséhez az aporfín-váz 10-es helyzetű fenolos hidroxil-csoportja szükséges, ezért további kísérleteket végeztünk annak kialakítására. A **97**-es β -acetál továbbalakítását a Coop által kidolgozottak szerint, L-szelektriddel valósítottuk meg [65]. A feldolgozást a debreceni kutatók által módosított úton hajtottuk végre [66] és jó hozammal nyertük a kívánt **102**-es dihidroxil származékot (34. ábra)*.



34. ábra

* A vegyületek számozása azonos a közleményekben [63, 64] alkalmazott számozással

3.2. Heterogyűrűvel kondenzált morfinándiének szintézise

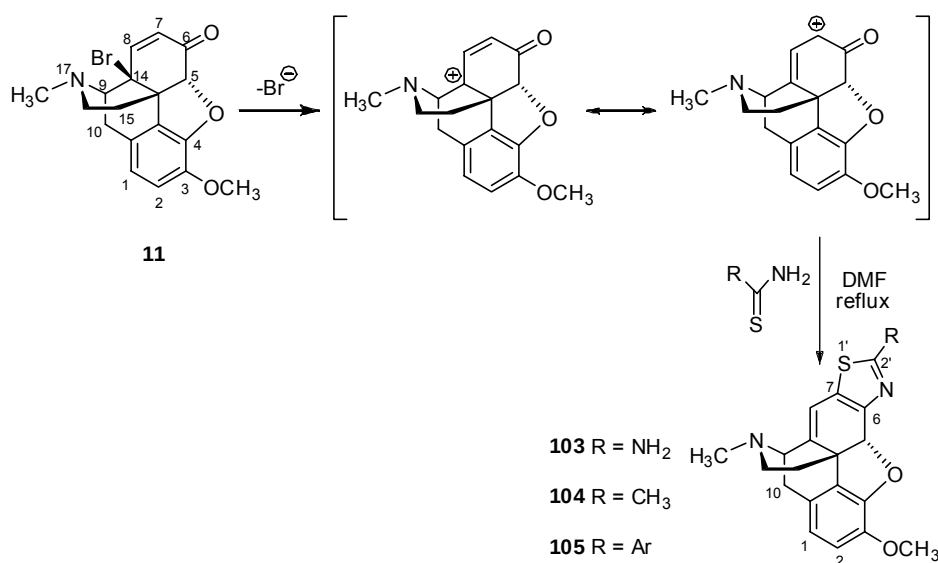
További célkitűzésként új, tiazolgyűrűvel kondenzált morfinándiének előállítását terveztük. Ezek a diének alkalmas kiindulási vegyületek lehetnek az opiátreceptorokra ható morfin- és orvinolszármazékok, valamint a dopaminreceptorokra ható apomorfinszármazékok előállítására.

A heterogyűrű kialakítását a 14 β -brómkodeinon (**11**) és a megfelelő tiosavamid Hantsch-féle gyűrűzárási reakciójával kívántuk megvalósítani. A 14 β -brómkodeinon (**11**) tebainból (**7**) Conroy módszerével jó hozammal nyerhető [12]. A Hantsch-féle ciklizáció α -halogén-kezonokra jellemző reakció, ezért bizonytalan volt, hogy a 14 β -brómkodeinon szerkezete alapján alkalmas-e a gyűrűzárásra. Az irodalmi előzmények bemutatása során (ld. 2.1.2. rész, 9. ábra) említettem, hogy a morfinándiének előállítását gyakran kíséri allil-átrendeződés [20, 21]. Ezt a lehetséges átalakulást kívántuk kihasználni új morfinándiének előállítására.

Vizsgálatainkban tiosavamidként tiokarbamidot, tioacetamidot, valamint tiobenzamidot, oldószerként pedig a Hantsch által leírt etanol helyett dimetilformamidot alkalmaztunk [67].

A tiokarbamiddal végzett reakció feldolgozása során jó hozammal (64%) izoláltuk a 2-amino-1,3-tiazolodiént (**103**) (35. ábra).

A tioacetamiddal és tiobenzamiddal végzett reakció során alacsonyabb termeléssel (27-41%) nyertük a várt 2-metil-1,3-tiazolo- (**104**), illetve a 2-fenil-1,3-tiazolodiént (**105**).



35. ábra

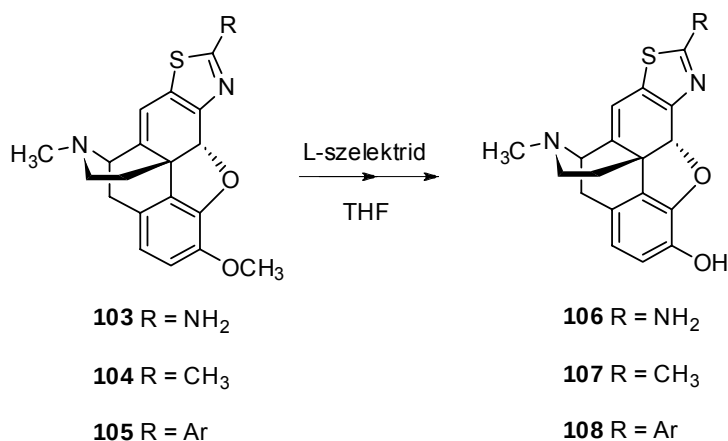
Az előállított 1,3-tiazol gyűrűvel anellált morfinándiének (**103**, **104**, **105**) szerkezetét spektroszkópai módszerekkel (¹H-NMR, MS) igazoltuk.

Az irodalmi előzményekben (2.2 fejezet, 16. ábra) említett pirrol-gyűrűvel anellált morfinánok és az általunk előállított morfinándiének (**103**, **104**, **105**) szerkezete több ponton is eltér egymástól. A mi esetünkben:

- a morfinánváz C-gyűrűje dién szerkezetű
- a 3-as helyzetben hidroxil-csoport helyett metoxi-csoport található
- a 14-es helyzetű hidroxil-csoport hiányzik a molekulából
- az N-ciklopropilmetil-csoport helyett N-metil-szubsztituens található a molekulán

Az általunk előállított vegyületekben lévő dién-szerkezeti rész alkalmassá teszi azokat, hogy cikloaddíciós reakciókkal orvinolokat, illetve savkatalizált átrendezéssel aporfinokat állítsunk elő.

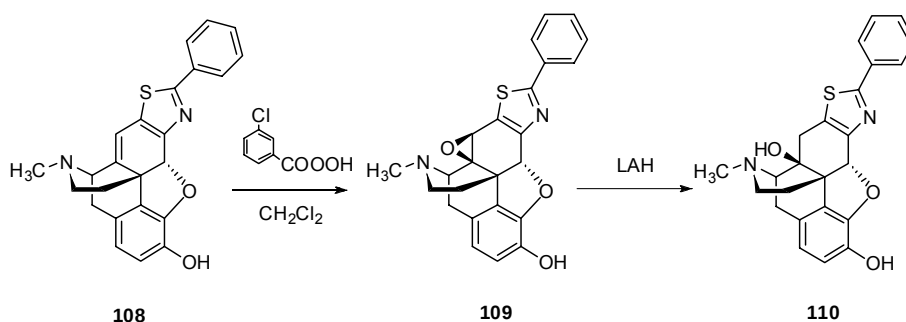
A 3-as helyzetű metoxi-csoport O-demetilezésére a morfinándiének esetén a megszokott O-demetilező reagensek (pl.: hidrogénbromid, bórttribromid, metionin/metánszulfonsav) nem használhatóak a diének savérzékenysége miatt. Ezért módosított feldolgozási lépéssel a Coop és munkatársai által kidolgozott L-szelektrides O-demetilezési eljárást [65] alkalmaztuk mindhárom morfinándiénre (**103**, **104**, **105**) és közepes hozammal (50-60%) izoláltuk a 6-demetoxioripavin származékokat (**106**, **107**, **108**) (36. ábra).



36. ábra

A morfinánváz 14-es hidroxil-csoportjának a kiépítését a debreceni kutatócsoport által korábban kidolgozott módszer szerint végeztük el [68]. A 8 β ,14 β -epoxi gyűrű létrehozására két módszert is leírtak, melyek közül a 3-klórperbenzoesavas oxidációt találtuk hatékonyabbnak. A **108**-as morfinándiénből kiindulva az oxidáció során keletkezett 8 β ,14 β -epoxi

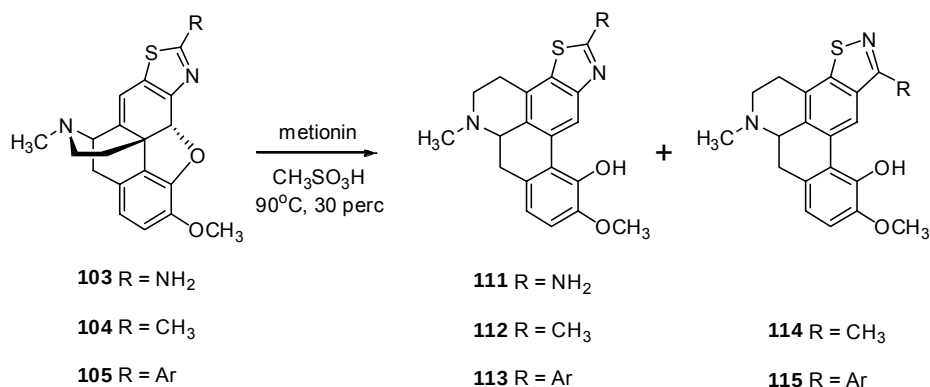
gyűrűs vegyület (**109**) hasítását lítium[tetrahidridoaluminát(III)]-tal valósítottuk meg, melynek során 14β-hidroxi származékot (**110**) állítottunk elő (37. ábra).



37. ábra

Az N-szubsztituált származékok a fentebb leírt reakcióúton N-alkil-N-demetiltebainból, mint kiindulási vegyületből előállíthatók. A tebain (**7**) N-demetilezése és N-alkilezése ismert és alkalmazott eljárás a tanszékünk kutatócsoportjában [27], ezek alapján az említett vegyületek előállítását a jövőben tervezik.

*Doktori munkám befejezése után a Tanszék munkatársai elvégezték az új tiazolgyűrűvel anellált morfinándiének (**103**, **104**, **105**) savkatalizált átrendeződését. Az átrendezési reakciót **104**-es és **105**-ös esetében izomerizációs folyamat kísérte és a várt tiazolgyűrűs apokodeinek (**111**, **112**, **113**) mellett izotiazolgyűrűs vegyületeket (**114**, **115**) is izoláltak (38. ábra). Eredményeikről a legutóbbi időben számoltak be [69].*



38. ábra

3.3. Az apomorfinok farmakológiai vizsgálatának eredményei

Az általunk szintetizált új aporfinvázis vegyületek közül a **72-es**, **73-as**, **74-es**, **75-ös**, **77-es**, **80-as**, **83-as** és **84-es** dopamin (D_2) receptor-kötődését Neumeyer és munkatársai vizsgálták [58], elsőként *in vitro* körülmények között patkány-előagy szöveten radioligandumos kísérletekkel. A vizsgálatokba bevonták a korábban Berényi és munkatársai által előállított [16, 17, 18] 2-etiltio- (**29**) és 2-propiltio-N-demetil-N-propilapomorfint (**30**) is. Kontrollvegyületnek az e célra legtöbbször használt R(-)-apomorfint (**2**) és a R(-)-N-demetil-N-propilapomorfint (**54**) választották. A vizsgálatuk során kapott eredményeket az 1. táblázat tartalmazza.

Vegyületek	D₂ Ki ± SEM (nM)
(2) R(–)-apomorfin	13,2 ± 21
(54) R(–)-N-demetil-N-propilapomorfin	9,90 ± 1,00
(29) R(–)-2-etiltio-N-demetil-N-propilapomorfin	7,80 ± 1,00
(30) R(–)-2-propiltio-N-demetil-N-propilapomorfin	15,6 ± 2,2
(72) R(–)-2-metiltioapokodein	75,4 ± 2,3
(74) R(–)-2-metiltioapomorfin	54,7 ± 2,3
(73) R(–)-2-metiltio-N-demetil-N-propilapokodein	1108 ± 147
(75) R(–)-2-metiltio-N-demetil-N-propilapomorfin	3,73 ± 0,44
(77) di-(apokodein-2-il)-szulfid	>10,000
(83) di-(apomorfin-2-il)-szulfid	>10,000
(80) di-(N-demetil-N-propilapokodein-2-il)-szulfid	>10,000
(84) di-(N-demetil-N-propilapomorfin-2-il)-szulfid	>10,000

1. Táblázat

Az 1. táblázatban szereplő eredményekből is kitűntek az irodalmi bevezetésben már említett tapasztalatok, hogy az apomorfinok D₂ receptor-altípusokhoz való kötődése felülmúlja a megfelelő apokodein származékok kötődését, azaz a 10-es és 11-es helyzetű fenolos hidroxil-csoportok fontos szerepet játszanak a dopamin receptor-kötődésben (72-74, 73-75 vegyületepár), valamint az is, hogy az N-demetil-N-propilapomorfinok kötődése nagyobb az N-metil származékokénál (72-73, 74-75 vegyületepár).

Az általunk előállított R(–)-2-metiltio-N-demetil-N-propilapomorfin (**75**) (D_2 $K_i = 3,73$ nM), valamint a korábban nyert R(–)-2-etiltio-N-demetil-N-propilapomorfin (**29**) ($K_i = 7,8$ nM) és R(–)-2-propiltio-N-demetil-N-propilapomorfin (**30**) ($K_i = 15,6$ nM) adatait összehasonlítva kitűnt, hogy a 2-alkiltio-N-demetil-N-propilapomorfinok esetén az alkiltio-szénlánc növelése negatívan befolyásolta a dopamin receptor-kötődést.

A vizsgált nyolc új vegyület közül egyedül a R(–)-2-metiltio-N-demetil-N-propilapomorfin (**75**) mutatott a kontrollvegyületeknél jelentősebb receptor-kötődést, a bisz-aporfinok (**77**, **80**, **83**, **84**) kötődése pedig elhanyagolható volt, feltételezhetően szterikus okok miatt.

Az *in vitro* kísérletekben ígéretesnek mutatkozott R(–)-2-metiltio-N-demetil-N-propilapomorfinnal (**75**) az *in vivo* kísérleteket is elvégezték. (2. táblázat)

Vegyület	Dózis ($\mu\text{mol/kg}$)	Alkalmazás módja	Hatás	Időtartam (h)
(2) R(–)-apomorfin	4	i.p.	1,0 (standard)	1
	4	i.g.	inaktív	–
	20	i.g.	inaktív	–
(54) R(–)-N-demetil-N-propilapomorfin	4	i.p.	$12,0 \pm 5,2$	8
	4	i.g.	inaktív	–
	20	i.g.	$68,0 \pm 20,8$	14
(75) R(–)-2-metiltio-N-demetil-N-propilapomorfin	4	i.p.	$18,3 \pm 6,5$	6
	4	i.g.	inaktív	–
	20	i.g.	inaktív	–

(i.p.: intraperitoneális, i.g.: emésztőrendszeri adagolás).

2. Táblázat

A vizsgálatok azt mutatták, hogy injekció formájában alkalmazott azonos dózis ($4,0 \mu\text{mol/kg}$, i.p.) esetén a **75**-ös vegyület jóval hatékonyabbnak bizonyult az R(–)-apomorfinnál (**2**) és némileg hatékonyabb volt, mint az R(–)-

N-demetil-N-propilapomorfin (**54**).

Az emésztőrendszerbe adagolt kontrollvegyületek (**2**, **54**) 20 $\mu\text{mol/kg}$ -os dózisban hatásosak, 4 $\mu\text{mol/kg}$ esetén azonban hatástalanok voltak. Meglepő módon a **75**-ös 2-metiltio származék mindkét dózis esetén hatástalannak mutatkozott.

Az általunk szintetizált új apomorfinok közül a tiokromén gyűrűvel anellált vegyületeket (**100**, **101**, **102**) Lehman és munkatársai vizsgálták Jénában [64]. *In vitro* körülmények között D_1 és D_2 kötődési kísérleteket vizsgáltak radioligandumos módszerrel. Az általuk mért eredményeket a 3. táblázat mutatja be.

Vegyület	K_i (nM) $\pm$ SD	
	D_1	D_2
R(-)-apomorfin (2)	210	13
100	252 ± 30	1025 ± 169
101	> 10000	> 10000
102	3237 ± 226	2096 ± 886

3. Táblázat

A kapott adatokból kitűnt, hogy a vizsgált vegyületek kötődése elmaradt az apomorfin kötődési értékeitől. Nem volt meglepő, hogy legrosszabb kötődéssel a **101**-es vegyület bírt, ami alátámasztja azt a korábbi megfigyelést, hogy az aporfinváz 11-es fenolos hidroxil-csoportja meghatározó szerepet játszik a dopaminreceptorhoz történő kötődésben.

Az általunk szintetizált tiazolgyűrűvel anellált morfinszármazékok (**106**, **107**, **108**, **110**) opiátreceptor kötődési tulajdonságainak feltérképezése jelenleg folyamatban van.

4. KÍSÉRLETI RÉSZ

Az olvadáspont meghatározás Koffler készülékkel történt, az értékek nem korrigáltak. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokhoz Merck 5554 Kieselgel 60 F₂₅₄ lemezeket használtunk, detektáláshoz UV fényt, illetve Dragendorff-reagenst [bázikus bizmut-nitrát ecetsavas oldata + káliumjodid] / melegítést alkalmaztunk. Oszlopkromatográfiás elválasztáshoz Kieselgel (60-200 mesh, Merck) szilikagélt alkalmaztunk. A vékonyréteg- és oszlopkromatográfiához alkalmazott eluensek összetétele:

- A) kloroform : metanol = 8 : 2
- B) kloroform : metanol = 9 : 1
- C) etilacetát : metanol = 7 : 3
- D) aceton : hexán = 8 : 2
- E) diklórmétán : metanol = 9 : 1
- F) diklórmétán : metanol = 8 : 2

Az NMR vizsgálatok során a termékek teljes ¹H-, ¹³C-hozzárendelését, egyes esetekben egy-, illetve kétdimenziós technikák (¹H-¹H COSY, TOCSY, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMBC alkalmazásával végeztük el.

Az NMR spektrumokat Bruker Avance DRX 500 (¹H: 500 MHz / ¹³C: 125 MHz), Bruker DMX 400, Bruker WP 200 SY (200/50 MHz) spektrométereken vették fel, a kémiai eltolódások (δ, ppm) TMS-re (¹H NMR) vagy az oldószerjelre (¹³C NMR) vonatkoznak. A csatolási állandók (J) Hz-ben vannak megadva. Az alkalmazott oldószereket minden vegyületnél külön feltüntetjük.

A **65**-ös vegyület röntgenkristallográfiai mérését Enraf Nonius MACH3 diffraktométeren Dr. Bényei Attila végezte, a szerkezetet a SIR-92 program [70] segítségével oldotta meg, a finomítás az F^2 értékek felhasználásával a SHELX-97 [71] programmal történt. A 30. ábrán látható rajz WINGX-97 csomaggal [72] készült.

Az optikai forgatóképességeket Perkin-Elmer 311, illetve Perkin-Elmer 241 polariméterrel határoztuk meg, szobahőmérsékleten.

Az IR mérések Perkin Elmer 283 B spektrométeren készültek.

A tömegspektrometriás mérések VG–TRIO–2, Bruker mikrOTOF-Q, Finnigan LCQ Classic ioncsapda-tömegspektrométeren készültek, ESI módban, az elemanalízist (C,H,N,S) Carlo Erba 1106 típusú készüléken végezték.

Az UV spektrumok Perkin Elmer UV/VIS Lambda 11 spektrofotométeren készültek.

A tebain (7), illetve N-demetil-N-propiltebain (28) metánszulfonsavas átrendeződés S-nukleofilok jelenlétében

Általános előállítás

1.00 g (3.2 mmol) tebain (7), vagy 1.09 g (3.2 mmol) N-demetil-N-propiltebain (28) és 8 mmol tiol keverékéhez 6 ml 99%-os metánszulfonsavat adtunk kevertetés és jeges hűtés mellett. A reakcióelegyet 90 °C-on kevertettük 30 percig, majd 100 ml jeges vízre öntöttük. Az elegy pH-ját 25 %-os ammónia oldattal 8-9 közé állítottuk, 3 x 15-30 ml kloroformmal extraháltuk. A kloroformos fázist telített só oldattal (25 ml) mostuk, magnéziumszulfáttal szárítottuk, szűrtük, bepároltuk, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

A tebain (7) reakciója metántiollal

2-Metiltioapokodein-hidroklorid (72):

A reakciót az általános részben leírtak szerint végeztük annyi módosítással, hogy a metántiol gázt a reakció során végig a metánszulfonsavba buborékkoltattuk. Oszlopkromatográfiásan C eluenssel tisztítottuk. Az így nyert olajos bázist éteres oldatból 10 % sósavas etanollal sóvá alakítottuk.

0.46 g (40%), sárgásfehér por (dietiléter-etanol), Op.: 222–225 °C (bomlik).

^1H NMR (200 MHz, bázis, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=2:1$): δ_{H} 2.52 (s, 3H, SCH_3), 2.58 (s, 3H, NCH_3), 2.55–3.31 (átfedő jelek, 7H, H-4_{ax} , H-4_{eq} , H-5_{ax} , H-5_{eq} , H-6a , H-7_{ax} , H-7_{eq}), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 6.35–6.75 (1H, 10-OH), 6.70–6.90 (m, 2H, H-8 , H-9), 7.00 (d, 1H, H-3), 8.26 (d, 1H, H-1).

MS m/z (%): 327 (M, 75%), 280 (M-47, 80%).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2\text{S}$ (M=363,90): Számított: C, 62.71; H, 6.09; N, 3.85; S, 8.81.;

Talált: C, 62.59; H, 6.11; N, 3.83; S, 8.79.

2-Metiltioapomorfin-hidroklorid (74):

0.62 g **72-es** (1.7 mmol) metánszulfonsavas (10 ml) oldatához 1.0 g metionint (6.7 mmol) adunk. Az oldatot 90 °C-on 120 percig kevertetjük, majd 100 ml jeges vízre öntöttük. Feldolgozás az általános résznél leírtak szerint történt. Oszlopkromatográfiánál A eluenst használtunk. A kapott olajos bázist éteres oldatból 10 % sósavas etanollal sóvá alakítottuk.

0.45 g (75%), sárgásfehér por (dietiléter-etanol), Op.: >250 °C (bomlik).

^1H NMR (200 MHz, bázis, CD_3OD): δ_{H} 2.52 (s, 3H, SCH_3), 2.58 (s, 3H, NCH_3), 2.55–3.34 (átfedő jelek, 7H, H-4_{ax} , H-4_{eq} , H-5_{ax} , H-5_{eq} , H-6a , H-7_{ax} , H-7_{eq}), 5.50–5.9 (2H, 10-OH, 11-OH), 6.50–6.65 (átfedő jelek, 2H, H-8 , H-9), 6.92 (d, 1H, H-3), 8.18 (d, 1H, H-1).

MS (m/z): 313 (M, 80%), 266 (M-47, 55%).

C₁₈H₂₀ClNO₂S (M=349,87): Számított: C, 61.79; H, 5.76; N, 4.00; S, 9.16.;

Talált: C, 61.77; H, 5.79; N, 4.01; S, 9.16.

Az N-demetil-N-propiltebain (28) reakciója metántiollal

2-Metiltio-N-demetil-N-propilapokodein-hidroklorid (73):

1.09 g (3.2 mmol) **28**-ből kiindulva az előállítás és feldolgozás megegyezik a **72**-nél leírtakkal.

0.70 g (56%), sárgásfehér por (dietiléter-etanol), Op.: 220–227 °C (bomlik).

¹H NMR (200 MHz, bázis, CDCl₃/CD₃OD=2:1): δ_H 1.01 (t, 3H, CH₂-CH₃), 1.14 (m, 2H, CH₂-CH₂N), 2.52 (s, 3H, SCH₃), 2.56 (m, 2H, NCH₂), 2.60–3.47 (átfedő jelek, 7H, H-4_{ax}, H-4_{eq}, H-5_{ax}, H-5_{eq}, H-6a, H-7_{ax}, H-7_{eq}), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 4.40–4.80 (1H, 10-OH), 6.70–6.85 (m, 2H, H-8, H-9), 6.97 (d, 1H, H-3), 8.26 (d, 1H, H-1).

MS m/z: 355 (M, 55%).

C₂₁H₂₆ClNO₂S (M=391,95): Számított: C, 64.35; H, 6.69; N, 3.57; S, 8.18.;

Talált: C, 64.22; H, 6.72; N, 3.54; S, 8.20.

2-Metiltio-N-demetil-N-propilapomorfin-hidroklorid (75):

0.67 g **73**-ből kiindulva az előállítás és feldolgozás megegyezik a **74**-nél leírtakkal.

0.46 g (72%) sárgásfehér por (dietiléter-etanol), Op.: 210 °C (bomlik)

¹H NMR (200 MHz, bázis, CDCl₃/CD₃OD 2:1): δ_H 1.01 (t, 3H, CH₂-CH₃), 1.14 (m, 2H, CH₂-CH₂N), 2.52 (s, 3H, SCH₃), 2.56 (m, 2H, NCH₂), 2.60–3.47 (átfedő jelek, 7H, H-4_{ax}, H-4_{eq}, H-5_{ax}, H-5_{eq}, H-6a, H-7_{ax}, H-7_{eq}), 4.30–

4.90 (2H, 10-OH, 11-OH), 6.55-6.75 (m, 2H, H-8, H-9), 6.97 (d, 1H, H-3), 8.26 (d, 1H, H-1).

MS (m/z): 341 (M, 85%).

C₂₀H₂₄ClNO₂S (M=377,93): Számított: C, 63.56; H, 6.40; N, 3.71; S, 8.48.

Talált: C, 63.55; H, 6.42; N, 3.72; S, 8.48.

A tebain (7) reakciója kénhidrogénnel

Di-(apokodein-2-il)-szulfid (77):

A reakciót az általános részben leírtak szerint végeztük annyi módosítással, hogy a kénhidrogén gázt a reakció során végig a metánszulfonsavba buborékolattuk. Oszlopkromatográfiásan C eluenssel tisztítottuk. Dietiléterből kristályosítottuk.

0.62 g (58%), sárgásfehér por (dietiléter), Op.: >250 °C (bomlik), $[\alpha]_D^{20}$ -159.4 ° (c=0.22, CH₃OH).

¹H NMR (200 MHz, bázis, CDCl₃/CD₃OD=2:1): δ_H 2.54 (s, 6H, NCH₃, N'CH₃), 2.45-3.30 (átfedő jelek, 14H, H-4_{ax}, H-4_{eq}, H-5_{ax}, H-5_{eq}, H-6a, H-7_{ax}, H-7_{eq}, H-4'_{ax}, H-4'_{eq}, H-5'_{ax}, H-5'_{eq}, H-6a', H-7'_{ax}, H-7'_{eq}), 3.82 (s, 6H, OCH₃, 'OCH₃), 6.67 (d, 2H, H-9, H-9'), 6.72 (d, 2H, H-8, H-8'), 7.05 (d, 2H, H-3, H-3'), 8.19 (d, 2H, H-1, H-1').

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ_C 25.4 (4-C, 4'-C), 30.2 (7-C, 7'-C), 40.7 (NCH₃, N'CH₃), 50.8 (5-C, 5'-C), 56.1 (10-OCH₃, 10'-OCH₃), 60.7 (6a-C, 6a'-C), 111.5-133.7 (20C, C-1, C-2, C-3, C-3a, C-7a, C-8, C-9, C-11a, C-11b, C-12, C-1', C-2', C-3', C-3a', C-7a', C-8', C-9', C-11a', C-11b', C-12'), 144.0 (C-11, C-11'), 147.3 (C-10, C-10').

LC-MS (m/z): 593 (M+1, 100%), 550 (M-42, 20%), 519 (M-73, 12%), 297 (M-295, 40%).

$C_{36}H_{36}N_2O_4S$ (M=592.75): Számított: C, 72.95; H, 6.12; N, 4.73; S, 5.41;
Talált: C, 73.14; H, 6.10; N, 4.74; S, 5.40.

(Apokodein-2-il)-(apomorfin-2-il)-szulfid-dihidroklorid (81):

1.0 g (1.7 mmol) **77**-es metánszulfonsavas (10 ml) oldatához 1.0 g (6.7 mmol) metionint adagoltunk állandó kevertetés mellett. A reakcióelegyet 90 °C-on 30 percig kevertettük. A reakcióelegy feldolgozását az általános résznél leírtaknak megfelelően végeztük el. Az oszlopkromatográfiás tisztítást A eluenssel végeztük. A kapott olajos bázist éteres oldatból 10 % sósavas etanollal sóvá alakítottuk.

0.39 g (40 %), sárgásfehér por (dietiléter-etanol), Op.: >250 °C (bomlik).

1H NMR (200 MHz, bázis, $CDCl_3/CD_3OD=2:1$): δ_H 2.54 (s, 6H, NCH_3 , $N'CH_3$), 2.45-3.30 (átfedő jelek, 14H, H-4_{ax}, H-4_{eq}, H-5_{ax}, H-5_{eq}, H-6a, H-7_{ax}, H-7_{eq}, H-4'_{ax}, H-4'_{eq}, H-5'_{ax}, H-5'_{eq}, H-6a', H-7'_{ax}, H-7'_{eq}), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 6.58 (d, 1H, H-9'), 6.65 (d, 1H, H-8'), 6.67 (d, 1H, H-9), 6.72 (d, 1H, H-8), 7.05 (d, 2H, H-3, H-3'), 8.19 (d, 2H, H-1, H-1')

Di-(apomorfin-2-il)-szulfid-dihidroklorid (83):

1. módszer: 1.0 g (1.7 mmol) **77**-es metánszulfonsavas (10 ml) oldatához 1.0 g (6.7 mmol) metionint adagoltunk állandó kevertetés mellett. A reakcióelegyet 90 °C-on 120 percig kevertettük. A reakcióelegy feldolgozását az általános résznél leírtaknak megfelelően végeztük el. Az oszlopkromatográfiás tisztítást A eluenssel végeztük. A kapott olajos bázist éteres oldatból 10 % sósavas etanollal sóvá alakítottuk.

0.41 g (42%), sárgásfehér por.

2. módszer: 1.0 g (1.7 mmol) **81**-es metánszulfonsavas (10 ml) oldatához 1.0 g (6.7 mmol) metionint adagoltunk állandó kevertetés mellett. A reakcióelegyet 90 °C-on 120 percig kevertettük. A reakcióelegy

feldolgozását az általános résznél leírtaknak megfelelően végeztük el. Az oszlopkromatográfiás tisztítást A eluenssel végeztük.

A kapott olajos bázist éteres oldatból 10 % sósavas etanollal sóvá alakítottuk.

0.47 g (48%), sárgásfehér por, Op.: >250 °C (bomlik).

¹H NMR (200 MHz, bázis, CDCl₃/CD₃OD= 2:1): δ_H, 2.54 (s, 6H, NCH₃), 2.45-3.30 (átfedő jelek, 14H, H-4_{ax}, H-4_{eq}, H-5_{ax}, H-5_{eq}, H-6a, H-7_{ax}, H-7_{eq}, H-4'_{ax}, H-4'_{eq}, H-5'_{ax}, H-5'_{eq}, H-6a', H-7'_{ax}, H-7'_{eq}), 6.58 (d, 2H, H-9, H-9'), 6.65 (d, 2H, H-8, H-8'), 7.05 (d, 2H, H-3, H-3'), 8.19 (d, 2H, H-1, H-1').

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ_C 25.4 (C-4, C-4'), 30.2 (C-7, C-7'), 40.8 (NCH₃, N'CH₃), 50.9 (C-5, C-5'), 61.0 (C-6a, C-6a'), 114.8-133.7 (20C, C-1, C-2, C-3, C-3a, C-7a, C-8, C-9, C-11a, C-11b, C-12, C-1', C-2', C-3', C-3a', C-7a', C-8', C-9', C-11a', C-11b', C-12'), 143.3 (C-11, C-11'), 144.9 (C-10, C-10').

LC-MS (m/z): 565 (M+1, 75%), 522 (M-42, 10%), 491 (M-73, 12%), 283 (M-281, 100%).

C₃₄H₃₄Cl₂N₂O₄S (M=637.62): Számított: C, 64.05; H, 5.37; N, 4.39; S, 5.03; Talált: C, 63.88; H, 5.40; N, 4.37; S, 5.01.

Az N-demetil-N-propiltebain (28) reakciója kénhidrogénnel

Di-(N-demetil-N-propilapokodein-2-il)-szulfid-dihidroklorid (80):

1.09 g (3.2 mmol) **28**-ból kiindulva az előállítás és feldolgozás megegyezik a **77**-nél leírtakkal.

0.56 g (49%), sárgásfehér por (dietiléter-etanol), Op.: >250 °C (bomlik).

^1H NMR (200 MHz, bázis, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=2:1$): δ_{H} 0.95 (t, 6H, CH_2CH_3 , $^{\text{'}}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.63 (m, 4H, CH_2CH_3 , $^{\text{'}}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.48–3.55 (átfedő jelek, 18H, H-4_{ax}, H-4_{eq}, H-5_{ax}, H-5_{eq}, H-6a, H-7_{ax}, H-7_{eq}, NCH₂, H-4'_{ax}, H-4'_{eq}, H-5'_{ax}, H-5'_{eq}, H-6a', H-7'_{ax}, H-7'_{eq}, N'CH₂), 3.85 (s, 6H, OCH₃, $^{\text{'}}\text{OCH}_3$), 6.72 (s, 4H, H-8, H-8, H-9, H-9), 7.08 (d, 2H, H-3, H-3), 8.19 (d, 2H, H-1, H-1).

LC–MS (m/z): 649 (M+1, 100%).

$\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (M=721,78): Számított: C, 66.56; H, 6.42; N, 3.88; S, 4.44.; Talált: C, 66.55; H, 6.44; N, 3.89; S, 4.43.

(N-demetil-N-propilapokodein-2-il)-(N-demetil-N-propilapomorfin-2-il)-szulfid-dihidroklorid (82):

1.1 g (1.7 mmol) **80**-as metánszulfonsavas (10 ml) oldatához 1.0 g (6.7 mmol) metionint adagoltunk állandó kevertetés mellett. A reakcióelegyet 90 °C-on 30 percig kevertettük. A reakcióelegy feldolgozását az általános résznél leírtaknak megfelelően végeztük el. Az oszlopkromatográfiás tisztítást A eluenssel végeztük.

A kapott olajos bázist éteres oldatból 10 % sósavas etanollal sóvá alakítottuk.

0.47 (44%), sárgásfehér por (dietiléter-etanol), Op.: >250 °C (bomlik).

^1H NMR (200 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=2:1$): δ_{H} 0,95 (t, 6H, CH_2CH_3 , $^{\text{'}}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.62 (m, 4H, CH_2CH_3 , $^{\text{'}}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.40–3.52 (átfedő jelek, 18H, H-4_{ax}, H-4_{eq}, H-5_{ax}, H-5_{eq}, H-6a, H-7_{ax}, H-7_{eq}, NCH₂, H-4'_{ax}, H-4'_{eq}, H-5'_{ax}, H-5'_{eq}, H-6a', H-7'_{ax}, H-7'_{eq}, N'CH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃, $^{\text{'}}\text{OCH}_3$), 6.55–6.75 (átfedő jelek, 4H, H-8, H-9, H-8', H-9'), 7.06 (d, 2H, H-3, H-3'), 8.20 (d, 2H, H-1, H-1').

Di-(N-demetil-N-propilapomorfin-2-il)-szulfid-dihidroklorid (84):

1.1 g (1.7 mmol) **80**-as metánszulfonsavas (10 ml) oldatához 1.0 g (6.7 mmol) metionint adagoltunk állandó kevertetés mellett. A reakcióelegyet 90 °C-on 120 percig kevertettük. A reakcióelegy feldolgozását az általános résznél leírtaknak megfelelően végeztük el. Az oszlopkromatográfiás tisztítást A eluenssel végeztük.

A kapott olajos bázist éteres oldatból 10 % sósavas etanollal sóvá alakítottuk.

0.40 (38%), sárgásfehér por (dietiléter-etanol), Op.: >250 °C (bomlik).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃/CD₃OD=2:1): δ_H 1.18 (t, 6H, CH₂CH₃, 'CH₂CH₃), 1.85 (m, 4H, CH₂CH₃, 'CH₂CH₃), 2.65–3.76 (átfedő jelek, 18H, H-4_{ax}, H-4_{eq}, H-5_{ax}, H-5_{eq}, H-6a, H-7_{ax}, H-7_{eq}, NCH₂, H-4'_{ax}, H-4'_{eq}, H-5'_{ax}, H-5'_{eq}, H-6a', H-7'_{ax}, H-7'_{eq}, N'CH₂), 6.83 (d, 2H, H-9, H-9'), 6.92 (d, 2H, H-8, H-8'), 7.31 (d, 2H, H-3, H-3'), 8.44 (d, 2H, H-1, H-1').

LC–MS (m/z): 621 (M+1, 80%).

C₃₈H₄₂Cl₂N₂O₄S (M=693.72): Számított: C, 65.79; H, 6.10; N, 4.04; S, 4.62;

Talált: C, 65.88; H, 6.12; N, 4.05; S, 4.59.

A 2-szulfanilaporfinok előállítására tett további kísérletek

Di-(apokodein-2-il)-diszulfid (85):

1. módszer: 1.0 g (3.0 mmol) 2-tiocianatoapokodein (**46**) absz. metanolos (45 ml) oldatához részletekben, állandó kevertetés mellett 0.7 g (18.5 mmol) nátrium[tetrahidroborát(III)]-ot adagoltunk. Az elegyet 30 percig refluxáltattuk, majd 120 ml vízzel hígítottuk, etilacetáttal (3 x 50 ml) extraháltuk. A szerves fázist telített só oldattal (50ml) mostuk,

magnéziumszulfáttal szárítottuk, szűrtük, vákuumban bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk C eluenssel.

0.35 g (38%)

2. *módszer*: 1.0 g (3.0 mmol) 2-tiocianatoapokodeint (**46**) 5 ml 99 %-os metánszulfonsavban oldottunk, az elegyet 90 °C-on 30 percig kevertettük. A reakcióelegy feldolgozását az általános résznél leírtaknak megfelelően végeztük el. Az oszlopkromatográfiás tisztítást C eluenssel végeztük.

0.15 g (16%)

3. *módszer*: 10 ml 99%-os metánszulfonsavhoz 0 °C-on 1.0 g (3.2 mmol) tebain (**7**) és 1.0 g (10.3 mmol) káliumtiocianát elegyét adjuk. 0 °C-on 15 percig, majd 90 °C-on 30 percig kevertettük a reakcióelegyet. A reakcióelegy feldolgozását az általános résznél leírtaknak megfelelően végeztük el. A két egymást követő oszlopkromatográfiás tisztítást D, illetve B eluenssel végeztük.

0.10 g (10%), sárgásfehér por (dietiléter), Op.: 162-165 °C.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ_H 2.53 (s, 6H, NCH₃, 'NCH₃), 2.41-3.26 (átfedő jelek, 14H, H-4_{ax}, H-4_{eq}, H-5_{ax}, H-5_{eq}, H-6a, H-7_{ax}, H-7_{eq}, H-4'_{ax}, H-4'_{eq}, H-5'_{ax}, H-5'_{eq}, H-6a', H-7'_{ax}, H-7'_{eq}), 3.90 (s, 6H, OCH₃, 'OCH₃), 6.40-6.65 (2H, 11-OH-11, 11'-OH), 6.75 (s, 4H, H-8, H-9, H-8', H-9'), 7.24 (d, 2H, H-3, H-3'), 8.49 (d, 2H, H-1, H-1').

C₃₆H₃₆N₂O₄S₂ (M=624.81): Számított: C, 69.20; H, 5.81; N, 4.48; S, 10.26.

Talált: C, 69.22; H, 5.81; N, 4.50; S, 10.25.

2-Acetoxyapokodein (**88**):

1.0 g 2-hidroxiapokodeint (morfotebain, **15**) (3.2 mmol) és 20 g nátriumhidrogénkarbonátot 200 ml vízben szuszpendáltunk. A szuszpenzióhoz állandó kevertetés mellett részletekben ecetsavanhidridet

(10.0 g, 97.9 mmol) adagoltunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percig kevertettük, majd diklórmétánnal (3x50 ml) extraháltuk. A szerves fázist telített só oldattal (50 ml) mostuk, magnéziumszulfáttal szárítottuk, szűrtük, vákuumban bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk E eluenssel.

0.21 g (18%), fehér por (dietiléter), Op.: 155-156 °C,

$[\alpha]_D^{20}$ -111.2 ° (c=0.12, CHCl₃).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ_H 2.29 (s, 3H, OCOCH₃), 2.54 (s, 3H, NCH₃), 2.41-3.26 (átfedő jelek, 7H, H-4_{ax}, H-4_{eq}, H-5_{ax}, H-5_{eq}, H-6a, H-7_{ax}, H-7_{eq}), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 6.57 (1H, OH-11), 6.75 (s, 2H, H-8, H-9), 6.82 (d, 1H, H-3), 8.01 (d, 1H, H-1).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ_C 21.2 (COCH₃), 29.4 (C-4), 34.6 (C-7), 44.0 (NCH₃), 53.0 (C-5), 56.3 (OCH₃-10), 62.3 (C-6a), 109.5-134.1 (9C, C-1, C-3, C-3a, C-7a, C-8, C-9, C-11a, C-11b, C-12), 143.3 (C-11), 145.4 (C-10), 150.0 (C-2), 169.7 (C=O).

C₂₀H₂₁NO₄ (M=339.39): Számított: C, 70.78; H, 6.24; N, 4.13.; Talált: C, 70.60; H, 6.22; N, 4.13.

Di (apokodein-3-il) diszulfid (89):

1. módszer: 1.0 g (3.0 mmol) 3-tiocianatoapokodein (**44**) etanolos (45 ml) oldatához részletekben 0.7 g (18.5 mmol) nátrium[tetrahydroborát(III)]-ot adagoltunk. Az elegyet 30 percig refluxáltattuk, majd vízzel (120 ml) hígítottuk, etilacetáttal (3 x 50 ml) extraháltuk. A szerves fázist telített só oldattal (50 ml) mostuk, magnéziumszulfáttal szárítottuk, szűrtük, vákuumban bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk C eluenssel.

0.38 g (41%)

2. *módszer*: 1.0 g (3.0 mmol) 3-tiocianatoapokodeint (**44**) 5 ml metánszulfonsavban oldottunk, a reakcióelegyet 90 °C-on 30 percig kevertettük. A reakcióelegy feldolgozását az általános résznél leírtaknak megfelelően végeztük el. Az oszlopkromatográfiás tisztítást C eluenssel végeztük.

0.29 g (32%)

Sárgásfehér por (dietiléter), Op.: 162-165 °C.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ_H 2.55 (s, 6H, NCH₃, 'NCH₃), 2.43-3.18 (átfedő jelek, 14H, H-4_{ax}, H-4_{eq}, H-5_{ax}, H-5_{eq}, H-6a, H-7_{ax}, H-7_{eq}, H-4'_{ax}, H-4'_{eq}, H-5'_{ax}, H-5'_{eq}, H-6a', H-7'_{ax}, H-7'_{eq}), 3.91 (s, 6H, OCH₃, 'OCH₃), 6.20 (2H, 11-OH, 11'-OH), 6.75 (s, 4H, H-8, H-9, H-8', H-9'), 7.54 (d, 2H, H-2, H-2'), 8.19 (d, 2H, H-1, H-1').

C₃₆H₃₆N₂O₄S₂ (M=624.81): Számított: C, 69.20; H, 5.81; N, 4.48; S, 10.26.

Talált: C, 69.18; H, 5.79; N, 4.47; S, 10.27.

A tebain (7) reakciója tiofenollal

2-Feniltioapokodein (90):

A reakciót tiofenollal végezzük az általános részben leírtak szerint, az oszlopkromatográfiás tisztításnál A eluenst használtunk.

0.60 g (48%), sárgás-fehér por (dietiléter), Op.: 90–95°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ_H 2.4 (s, 3H, NCH₃), 2.5-3.1 (átfedő jelek, 7H, H-4_{ax}, H-4_{eq}, H-5_{ax}, H-5_{eq}, H-6a, H-7_{ax}, H-7_{eq}), 3.7 (s, 3H, OCH₃), 6.2-6.5 (1H, 10-OH), 6.6 (s, 2H, H-8, H-9), 7.0 (d, 1H, H-3), 7.1–7.4 (átfedő jelek, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 8.3 (d, 1H, H-1).

MS (70 eV), m/z (%) 389 (50) [M⁺].

$C_{24}H_{23}NO_2S$ (M=389.51): Számított: C, 74.01; H, 5.95; N, 3.60; S, 8.23.;
Talált: C, 74.10, H, 5.91, N, 3.62; S, 8.30.

2-Feniltioapomorfin-hidroklorid (91):

1. módszer: 0.66 g izolált **90**-hez (1.7 mmol) 6 ml metánszulfonsavat és 1.0 g (6.7 mmol) metionint adtunk majd 90 °C-on kevertettük 2 órán át. Feldolgozás az általános részben leírtak szerint A eluenssel. Az oszlopkromatográfiával tisztított bázist kloroformos oldatban aktív szénnel derítettük, majd 10% sósavas etanollal sóvá alakítottuk.

0,22 g (31%)

2. (egylombikos) módszer: 1.0 g Tebaint (**7**) (3.2 mmol) tiofenollal 30 percen át az általános részben leírtak szerint, majd 6 ml metánszulfonsavat és 1 g (6.7 mmol) metionint adtunk a forró elegyhez, majd 90 °C-on kevertettük még további 2 órát. A reakcióelegy feldolgozását az általános receptben leírtak alapján végeztük A eluenssel.

Az oszlopkromatográfiával tisztított bázist kloroformos oldatban aktív szénnel derítettük, majd 10% sósavas etanollal sóvá alakítottuk.

0.2 g (17%), sárgásfehér por (kloroform-etanol), Op. (HCl só): 225 – 235°C.

1H -NMR (200 MHz, bázis, $CDCl_3$): δ_H 2.55 (s, 3H, NCH_3), 2.6–3.2 (átfedő jelek, 7H, $H-4_{ax}$, $H-4_{eq}$, $H-5_{ax}$, $H-5_{eq}$, $H-6a$, $H-7_{ax}$, $H-7_{eq}$), 4.4–6.1 (2H, 10-OH, 11-OH), 6.6 (s, 2H, $H-8$, $H-9$), 7.0 (d, 1H, $H-3$), 7.2–7.4 (átfedő jelek, 5H, $H-2'$, $H-3'$, $H-4'$, $H-5'$, $H-6'$), 8.3 (d, 1H, $H-1$).

MS (70 eV), m/z (%) 375 (75) $[M^+]$.

$C_{23}H_{21}NO_2S$ (M=375.48): Számított: C, 73.57; H, 5.64; N, 3.73; S, 8.54.;

Talált: C, 73.61; H, 5.62; N, 3.68; S, 8.60.

A tebain (7) reakciója tioszalicilsavval

4.0 g tebaint az általános receptben leírtak alapján reagáltattuk tioszalicilsavval. A jeges vízre öntés után az elegyet 25 %-os ammónia oldattal lúgosítottuk, a keletkezett csapadékot szűrtük, szárítottuk. A nyersterméket (5.3 g) kloroform-metanol elegyből kristályosítottuk, sárga kristályos ciklusos ketont állítottunk elő (**94**). Az anyalúgot bepároltuk, etil-acetátban oldottuk, 10% sósavas etanollal savanyítottuk. A kivált piros, szilárd hidroklorid só a β -ciklusos acetál (**97**) és a 2,10-dimetoxi-11-hidroxiaporfin (**14**) keveréke. A só keveréket vízben oldottuk, lúgosítottuk, kloroformmal extraháltuk. A kloroformos oldatot bepároltuk, a két terméket oszlopkromatográfiásan szétválasztottuk B eluenssel. A hidroklorid só etilacetátos anyalúgját 25 %-os ammónia oldattal lúgosítottuk, szárítottuk, bepároltuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás után a **91**-es metilésztert izoláltuk.

(8aR)-13-Hidroxi-8-metil-12-metoxi-5,6,7,8,8a,9-hexahidronafto-[3,2,1-*ij*]tiokromeno-[3',2'-*f*]izokinolin-5-on (94**):**

2.08 g (39%), sárga kristályok (kloroform-metanol),

Op.: 140–145°C, $[\alpha]_D^{20} -108.7^\circ$ (c=0.675, CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H 2.35 (m, 1H, H-7_{ax}), 2.56 (s, 3H, NCH₃), 2.59 (d, 1H, J_{9ax,9eq}=11.9, H-9_{ax}), 3.07-3.18 (átfedő jelek, 3H, H-8a, H-9_{eq}, H-7_{eq}), 3.50 (d, 1H, J_{6ax,6eq}=17.8, H-6_{ax}), 3.65-3.82 (m, 1H, H-6_{eq}), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 6.76 (d, 1-H, J_{10,11}=8.1, H-11), 6.78 (d, 1H, J_{10,11}=8.1, H-10), 7.4 (m, 1H, H-2), 7.44 (d, 1H, J_{1,2}=8.3, H-1), 7.52 (m, 1H, H-3), 8.40 (d, 1H, J_{3,4}=8.3, H-4), 8.43 (s, 1H, H-14).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ_C 30.5 (C-6), 34.1 (C-9), 44.0 (NCH₃), 52.9 (C-7), 56.3 (OCH₃), 63.3 (C-8a), 110.5 (C-11), 118.5 (C-10), 118.8 (C-13a),

125.0 (C-14), 125.0 (C-1), 125.6 (C-13b), 125.8 (C-2), 129.5 (C-4), 131.8 (C-3), 135.2 (C-9a), 130.6, 131.8, 133.9, 136.2 (C-4a, C-5a, C-14a, C-15a), 143.9 (C-13), 146.0 (C-12), 182.1 (C-5).

IR (KBr): $\nu_{\text{C=O}} = 1624 \text{ cm}^{-1}$, MS (70 eV), m/z (%) 415 (100) $[M^+]$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ (M=415.50): Számított: C, 72.20; H, 5.05; N, 3.37; S, 7.70.;

Talált: C, 72.14; H, 5.01; N, 3.41; S, 7.73.

(4aR,13bS)-1,13b-Dimetoxi-5-metil-4,4a,5,6,7,13b-hexahidrobenzo

[8',9']tiokromeno-[2'',3'',4''-f'g']izokromeno[6,5,4-def]kinolin (97):

0.44 g (8%), sárgásfehér por (diétiléter), Op: 150 °C (bomlik).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +243.9^\circ$ (c=0.235, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2.6 (s, 3H, NCH_3), 2.7–3.6 (átfedő jelek, 7H, H-4_{ax}, H-4_{eq}, H-4a, H-6_{ax}, H-6_{eq}, H-7_{ax}, H-7_{eq}), 3.1 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O-13b}$), 4.0 (s, 3H, $\text{OCH}_3\text{-1}$), 6.9 (s, 2H, H-2, H-3), 7.3 (s, 1H, H-8), 7.4–7.5 (átfedő jelek, 2H, H-11, H-12), 7.6 (d, 1H, H-10), 8.4 (d, 1H, H-13).

MS (70 eV), m/z (%) 429 (5) $[M^+]$.

$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ (M=429.53): Számított: C, 72.64; H, 5.36; N, 3.26; S, 7.45.;

Talált: C, 72.67; H, 5.40; N, 3.28; S, 7.42.

Röntgendiffrakciós adatok (T=293 K): Narancssárga prizmás kristályok (0.72 x 0.39 x 0.3 mm) váltak ki éterből, ortorombos, $a = 11.9928(10) \text{ \AA}$, $b = 12.1491(10) \text{ \AA}$, $c = 14.8745(10) \text{ \AA}$, $V = 2167.2(3) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, tércsoport: $\text{P2}_1\text{2}_1\text{2}_1$, $\rho_{\text{calc}} = 1.316 \text{ g cm}^{-3}$.

Benzo[g]hexahidrokinolino[4',4a',5'-a,b]tioxantiliium-klorid (98):

0.4 g **97**-es ciklusos acetál etilacetátos oldatát 10%-os sósavas etanollal kezeltük.

0.41 g (88%), Szilárd, piros HCl só (etilacetát-etanol), Op.: 200°C (bomlik).

^1H -NMR (200 MHz, CD_3OD): δ_{H} 3.0-4.0 (átfedő jelek, 7H, H-4_{ax}, H-4_{eq}, H-4a, H-6_{ax}, H-6_{eq}, H-7_{ax}, H-7_{eq}), 3.3 (s, 3H, NCH₃), 3.5 (s, 3H, 5-OCH₃), 4.2 (s, 3H, 7-OCH₃), 6.7-7.1 (1H, OH), 7.3 (s, 2H, H-8, H-9), 7.4 (d, 1H, H-2), 7.5 (d, 1H, H-3), 7.9–8.3 (átfedő jelek, 3H, H-4, H-11, H-14).

2-Metoxiapokodein (2,10-Dimetoxi-11-hidroxiaporfin) (14):

A kromatográfiás tisztítás második komponense aceton-víz elegyéből kristályosítva. Az anyag fizikai tulajdonságai megegyeztek az irodalomban közölt adatokkal⁸.

0.24 g (5%)

2-(11-Hidroxi-10-metoxi-6-metil-5,6,6a,7-tetrahidro-4H-dibenzo

[de,g]kinolin-2-szulfonil)-benzoesav metilészter (93):

0.80 g (15%), sárgásfehér por (etanol), Op.: 131 – 136 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -72.1^\circ$ (c=0.595, CHCl_3).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2.65 (s, 3H, NCH₃), 2.65–3.30 (átfedő jelek, 7H, H-4_{ax}, H-4_{eq}, H-5_{ax}, H-5_{eq}, H-6a, H-7_{ax}, H-7_{eq}), 3.90 (s, 3H, OCH₃-10), 3.96 (s, 3H, COOCH₃), 6.75 (d, 1H, $J_{8,9}=8.1$, H-9), 6.78 (d, 1H, $J_{8,9}=8.1$, H-8), 6.95 (d, 1H, $J_{5',6'}=8.3$, H-6'), 7.10 (m, 1H, H-4'), 7.22 (m, 1H, H-5'), 7.29 (s, 1H, H-3), 7.97 (d, 1H, $J_{3',4'}=8.3$, H-3'), 8.49 (s, 1H, H-1).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ_{C} 28.7 (C-4), 34.1 (C-7), 43.8 (NCH₃), 52.1 (OCOCH₃), 52.9 (C-5), 56.3 (10-OCH₃), 62.4 (C-6a), 109.5-134.4 (15C, C-1, C-2, C-3, C-3a, C-7a, C-8, C-9, C-11a, C-11b, C-12, C-1', C-3', C-4', C-5', C-6'), 143.2 (C-11), 143.9 (C-2'), 146.0 (C-10), 166.0 (C=O).

MS (70 eV), m/z (%) 447 (60) $[\text{M}^+]$.

$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$ (M=447.55) Számított C, 69.72; H, 5.57; N, 3.13; S, 7.15.;

Talált: C, 69.7; H, 5.6; N, 3.1; S, 7.1.

A tiokromán gyűrűvel anellált apokodeinek (94, 97) O-demetilezése

(8aR)-12,13-Dihidroxi-8-metil-5,6,7,8,8a,9-hexahidronafto[3,2,1-ij]tiokromeno[3',2'-f]izokinolin-5-on-hidroklorid (100):

1.0 g (2,41 mmol) **94**-hez 6 ml metánszulfonsavat és 1.0 g (6.7 mmol) metionint adtunk majd 90 °C-on kevertettük 2 órán át. Feldolgozás az általános részben leírtak szerint B eluenssel. Az oszlopkromatográfiával tisztított bázist dietiléterben oldottuk majd 10% sósavas etanol hozzáadásával sóvá alakítottuk.

0.69 g (85%), sárga kristályok (dietléter-etanol), Op.: > 250 °C, $[\alpha]_D^{25} -156^\circ$ (c=0.10, DMSO).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 2.34-3.12 (átfedő jelek, 9H, H-6_a, H-6_b, H-7_a, H-7_b, H-9_a, H-9_b, NCH₃), 4.14 (td, $J_{8a-9a}=9.0$, $J_{8a-9b}=3.1$, H-8_a), 6.27, 6.34 (2H, 12-OH, 13-OH), 6.58, 6.63, (2d, 2H, $J_{10-11}=8.0$, H-10, H-11), 7.12-7.43 (átfedő jelek, 5H, H-1, H-2, H-3, H-4, H-14).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 23.6 (C-6), 36.2 (C-9), 41.0 (NCH₃), 52.6 (C-7), 60.7 (C-8a), 116.2-137.2 (15 aromás C), 143.2 (C-6a) 144.7 (C-13), 145.1 (C-12), 187.1 (C-5).

HR-MS (ESI) m/z (%) Számolt $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}^+$: 402.1158 ($\text{M}^+ +1$), Talált: 402.1174 ($\text{M}^+ +1$, 100).

(4aR,13bS)-1,13b-Dihidroxi-5-metil-4,4a,5,6,7,13b-hexahidrobenzo[8',9']tiokromeno[2'',3'',4''-f'g']izokromeno[6,5,4-def]kinolin-hidroklorid (101):

1.0 g (2,33 mmol) **97**-hez 6 ml metánszulfonsavat és 1.0 g (6.7 mmol) metionint adtunk majd 90 °C-on kevertettük 2 órán át. Feldolgozás az általános részben leírtak szerint B eluenssel. Az oszlopkromatográfiával

tisztított bázist dietiléterben oldottuk majd 10% sósavas etanol hozzáadásával sóvá alakítottuk.

0.68 mg (67%), narancssárga tűs kristályok (dietiléter), Op.: 250 °C (bomlik), $[\alpha]_D^{25} +96^\circ$ (c=0.10, DMSO).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 2.12-3.23 (átfedő jelek, 10 H, H-3_a, H-3_b, H-5_a, H-5_b, H-6_a, H-6_b, 14-OH, NCH₃), 4.05 (td, $J_{4a-3a}=8.4$, $J_{4a-3b}=2.5$, H-4_a), 6.44 (1H, 1-OH), 6.52, 6.57, (2d, 2H, $J_{2-3}=8.2$, H-2, H-3), 7.02-7.35 (átfedő jelek, 5H, H-8, H-10, H-11, H-12, H-13).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 27.3 (C-6), 35.1 (C-3), 43.0 (NCH₃), 51.8 (C-5), 60.2 (C-4a), 99.9 (C-13b), 114.6-139.4 (15 aromás C), 143.4 (C-1), 145.7 (C-13a), 151.7 (C-14).

HR-MS (ESI) m/z (%) Számolt $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}^+$: 402.1164 ($\text{M}^+ +1$), Talált: 402.1155 ($\text{M}^+ +1$, 100).

(5aR)-9,10-Dihidroxi-5-metil-3,4,6,7,7a,8-hexahidronafto[3,2,1-ij]tiokromeno[2',1'-f]izokinolin-hidroklorid (102):

1.0 g (2,33 mmol) **97**-es és 12 ml 1M-os L-szelektrid tetrahidrofurános oldatát 14 napig 20-25 °C-on kevertettük. A reakcióelegyhez 20 ml vizet, majd 10 ml 15 %-os sósav oldatot adtunk és vákuumban bepároltuk. A kapott sziruphoz 20 ml vizet adtunk, a pH-t 25 %-os ammónia oldattal 9-re állítottuk be, majd 3 x 25 ml kloroformmal extrahátuk. Az egyesített szerves fázist 40 ml telített só oldattal mostuk, nátriumsulfáttal szárítottuk. Az oldószert vákuumban bepároltuk, a kapott nyersterméket dietiléterből kristályosítottuk.

0.72 g (73%), törtfehér kristályok (dietiléter), Op.: > 250 °C, $[\alpha]_D^{25} -12^\circ$ (c=0.10, DMSO).

HR-MS (ESI) m/z (%) Számolt $C_{24}H_{22}NO_2S^+$: 388.1371 ($M^+ + 1$), Talált: 388.1389 ($M^+ + 1$, 100).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ_H 2.53-3.32 (átfedő jelek, 9H, H-3_a, H-3_b, H-4_a, H-4_b, H-6_a, H-6_b, NCH₃), 3.77 (s, 2H, H-11_a, H-11_b), 4.21 (td, $J_{5a-6a}=8.2$, $J_{5a-6b}=2.9$, H-5_a), 6.20-6.50 (1H, 9-OH, 10-OH), 6.52, 6.59, (2d, 2H, $J_{7-8}=8.1$, H-7, H-8), 6.88-7.11 (átfedő jelek, 5H, H-2, H-12, H-13, H-14, H-15).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ_C 22.7 (C-3), 35.8 (C-6), 41.1 (NCH₃), 51.5 (C-4), 61.5 (C-5_a), 116.3-138.5 (15 aromás C), 143.8 (C-10), 145.7 (C-9).

14 β -brómkodeinon reakciója tiosavamidokkal

Általános eljárás

1.0 g (2,46 mmol) 14 β -brómkodeinon (**11**) és 2.46 mmol tiosavamid elegyét 10 ml absz. dimetilformamidban 30 percig refluxáltattuk. Az elegyet vízzel hígítottuk, majd 25 %-os ammónia oldattal a pH-ját 8,0-ra állítottuk. Ezután etil-acetáttal (3 x 20 ml) extraháltuk, az egyesített szerves fázist magnéziumsulfáttal szárítottuk. Az elegyet vákuumban bepároltuk, majd absz. metanol hozzáadásával kicsaptuk a kristályos terméket. Oszlopkromatográfiásan F eluenssel tisztítottuk.

(-)-R-2'-Amino-6,7;8,14-didehidro-4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-6,7:4',5'-tiazolomorfinán (103**):**

1.0 g (2.46 mmol) 14 β -brómkodeinonból kiindulva (**11**) tiokarbamiddal az általános eljárásban leírtak szerint.

0.59 g (63%), törtfehér kristályok (metanol) Op.: 245 °C (bomlik).

$[\alpha]_D^{25}$ -486 ° (c=0.1, metanol), $\nu_{\max}$ (KBr) 3490, 1610.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 1,86-2,10 (m, 2H, H-15_a, H-16_a), 2,45 (s, 3H, NCH₃), 2,65-3,31 (átfedő jelek, 5H, H-9_b, H-10_a, H-10_b, H-15_a, H-16_b), 3,74 (s, 3H, OCH₃), 5,58 (s, 1H, H-5_a), 6,00 (s, 1H, H-8), 6,54 (d, 1H, H-2), 6,63 (d, 1H, H-1).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 31.98(C-10), 34.11 (C-15), 42.25 (NCH₃), 50.44 (C-13), 52.28 (C-16), 55.54 (OCH₃), 61.74 (C-9), 80.02 (C-5), 112.58-138.43 (6C aromás), 141.11 (C-4), 144.89 (C-3), 148.65 (C-14), 151.01 (C-6), 163.23 (C-2').

MS m/z (%) 353 (M^+ , 49).

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \times 0.21 \text{ H}_2\text{O}$ (M=357.22): Számított: C, 63.88; H, 5.48; N, 11.76; S, 8.97; Talált: C, 63.81; H, 5.54; N, 11.70; S, 9.05.

(-)-R-6,7;8,14-Didehidro-2',17-dimetil-4,5 α -epoxi-3-metoxi-6,7:4',5'-tiazolomorfinán (104):

1.0 g (2.46 mmol) 14 β -brómkodeinonból kiindulva (11) tioacetamiddal az általános eljárásban leírtak szerint.

0.25 g (27%), halványsárga kristályok (metanol), Op.: 248-250 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ -333 ° (c=0.1, kloroform)

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 2,01-2,31 (átfedő jelek, 5H, H-15_a, H-16_a, CCH₃), 2,39 (s, 3H, NCH₃), 2,57-3,61 (átfedő jelek, 5H, H-9_b, H-10_a, H-10_b, H-15_b, H-16_b), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 4,85 (s, 1H, H-5_a), 5,93 (s, 1H, H-8), 6,67 (átfedő jelek, 2H, H-1, H-2.).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 24.55 (CCH₃), 30.28 (C-10), 33.67 (C-15), 41.77 (NCH₃), 49.46 (C-13), 51.09 (C-16), 56.02 (OCH₃), 60.96 (C-9),

78.65 (C-5), 143.54 (C-4), 145.21 (C-3), 148.13 (C-14), 152.75 (C-6), 168.45 (C-2').

MS m/z (%) 352 (M^+ , 74)

C₂₀H₂₀N₂O₂S (M=352.45): Számított: C, 68.16; H, 5.72; N, 7.95; S, 9.10;

Talált: C, 68.21; H, 5.80; N, 7.97; S, 9.05.

**(-)-R-6,7;8,14-Didehydro-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methy-2'-fenil -
6,7:4',5'-tiazolomorfinán (105):**

1.0 g (2.46 mmol) 14 β -brómkodeinonból kiindulva (**11**) tiobenzamiddal az általános eljárásban leírtak szerint.

0.45 g (41%), halványsárga kristályok (metanol), Op.: 216-219 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ -634 ° (c=0.15, kloroform).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ_H 1.81-2.38 (átfedő jelek, 2H, H-15_a, H-16_a), 2.52 (s, 3H, NCH₃), 2.62-3.79 (átfedő jelek, 5H, H-9_b, H-10_a, H-10_b, H-15_b, H-16_b), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 6.00 (s, 1H, H-5_a), 6.26 (s, 1H, H-8), 6.61 (átfedő jelek, 2H, H-1, H-2), 7.42-7.97 (átfedő jelek, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6').

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ_C 30.75 (C-10), 35.08 (C-15), 40.87 (N-CH₃), 50.85 (C-13), 51.65 (C-16), 56.21 (OCH₃), 60.96 (C-9), 78.82 (C-5), 144.54 (C-4), 146.18 (C-3), 148.02 (C-14), 155.57 (C-6), 170.04 (C-2'),

C₂₅H₂₂N₂O₂S (M=414.52): Számított: C, 72.44; H, 5.35; N, 6.76; S, 7.74;

Talált: C, 72.35; H, 5.38; N, 6.81; S, 7.63.

Tiazolomorfinándiének (103, 104, 105) O-demetilezése

Általános eljárás

5 mmol tiazolomorfinándién és 25 ml 1M-os L-szelektrid tetrahydrofurános oldatát 14 napig 20-25 °C-on kevertettük. A reakcióelegyhez 20 ml vizet, majd 10 ml 15 %-os sósav oldatot adtunk és vákuumban bepároltuk. A kapott sziruphoz 20 ml vizet adtunk, a pH-t 25 %-os ammónia oldattal 9-re állítottuk be, majd 3 x 25 ml kloroformmal extraháltuk. Az egyesített szerves fázist 40 ml telített só oldattal mostuk, nátriumsulfáttal szárítottuk. Az oldószert vákuumban bepároltuk, a kapott nyersterméket petroléter-toluol elegyből kristályosítottuk.

2'-Amino-6,7;8,14-didehidro-4,5 α -epoxi-3-hidroxi-17-metil-6,7:4',5'-tiazolomorphinan (106)

1.76 g **103**-ból kiindulva az általános részben leírtak szerint.

1.02 g (60%) fehér lemezes kristályok (petroléter-toluol) Op.: > 250 °C, $[\alpha]_D^{25}$ -377 ° (c=0.10, metanol), $\nu_{\max}$ (KBr disc) 3480, 1630.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 1.89-2.18 (átfedő jelek, 2H, H-15_a, H-16_a), 2.49 (s, 3H, NCH₃), 2.61-3.48 (átfedő jelek, 5H, H-9_b, H-10_a, H-10_b, H-15_b, H-16_b), 5.11 (s, 2H, NH₂), 5.64 (s, 1H, H-5_a), 5.92-6.18 (1H, 3-OH), 6.21 (s, 1H, H-8), 6.68 (d, 1H, H-2), 6.74 (d, 1H, H-1).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 33.20 (C-10), 34.17 (C-15), 43.70 (NCH₃), 50.25 (C-13), 52.45 (C-16), 62.14 (C-9), 79.63 (C-5), 141.21, 141.83 (C-3, C-4), 147.31 (C.14), 153.22 (C.6), 161.18 (C.2').

C₁₈H₁₇N₃O₂S x 0.34 H₂O (M=345.53): Számított: C, 62.57; H, 5.54; N, 12.16; S, 9.28; Talált: C, 62.60; H, 5.55; N, 12.11; S, 9.18.

MS m/z (%): 339 (M⁺, 61).

**6,7;8,14-Didehidro-2',17-dimetil-4,5 α -epoxi-3-hidroxi-6,7:4',5'-
tiazolomorfinán (107):**

1.76 g **104**-ből kiindulva az általános részben leírtak szerint.

0.83 g (49%) halványsárga lemezes kristályok (petroléter-toluol) Op.: > 250 °C, $[\alpha]_D^{25}$ -321 ° (c=0.10, metanol).

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 2.11-2.38 (átfedő jelek, 5H, H-15_a, H-16_a, CCH₃), 2.44 (s, 3H, NCH₃), 2.74-3.66 (átfedő jelek, 5H, H-9_b, H-10_a, H-10_b, H-15_b, H-16_b), 4.88 (s, 1H, H-5_a), 6.04 (s, 1H, H-8), 6.11-6.34 (1H, 3-OH), 6.71 (dd, 2H, H-1, H-2).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 23.35 (CCH₃), 32.09 (C-10), 34.60 (C-15), 41.85 (NCH₃), 50.35 (C-13), 52.25 (C-16), 61.06 (C-9), 79.21 (C-5), 142.89 (C-4), 144.81 (C-3), 147.46 (C14), 149.56 (C6), 169.33 (C2').

MS m/z (%): 338 (M⁺, 100).

C₁₉H₁₈N₂O₂S (M=338.42): Számított: C, 67.43; H, 5.36; N, 8.28; S, 9.47; Talált: C, 67.52; H, 5.42; N, 8.19; S, 9.45.

**6,7;8,14-Didehidro-4,5 α -epoxi-3-hidroxi-17-metil-2'-fenil-6,7:4',5'-
tiazolomorfinán (108):**

2.07 g **105**-ből kiindulva az általános részben leírtak szerint.

1.12 g (56%) törtfehér lemezes kristályok (petroléter-toluol),

Op.: > 250 °C, $[\alpha]_D^{25}$ -458 ° (c=0.10, metanol), ν_{max} (KBr disc) 3480, 1630.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 1.88-2.40 (átfedő jelek, 5H, H-15_a, H-16_a, NCH₃); 2.45-3.68 (átfedő jelek, 5H, H-9_b, H-10_a, H-10_b, H-15_b, H-16_b), 5.90 (s, 1H, H-5_a), 6.11 (1H, OH), 6.37 (s, 1H, H-8), 6.81 (dd, 2H, H-1, H-2), 7.47-7.93- (átfedő jelek, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6').

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 32.20 (C-10), 36.09 (C-15), 43.31 (NCH₃), 49.95 (C-13), 52.09 (C-16), 60.33 (C-9), 78.24 (C-5), 145.19, 144.97 (C-3, C-4), 149.41 (C-14), 156.17 (C6), 169.35 (C2').

C₂₄H₂₀N₂O₂S (M=400,49): Számított: C, 71.98; H, 5.03; N, 6.99; S, 8.01; Talált: C, 72.02; H, 5.10; N, 6.89; S, 7.97.

MS m/z (%): 400 (M⁺, 100).

14 β -hidroxil-csoport kiépítése 108-as vegyületen

6,7-Dehidro-4,5 α ;8,14-diepoxi-3-hidroxi-17-metil-2'-fenil-6,7:4',5'-tiazolomorfinán (109):

1.19 g (2.98 mmol) **108**-at feloldottunk 25 ml diklórmetánban. Az oldatot 0 °C-ra hűtöttük, és 0.86 g (4.47 mmol) 3-klórperbenzoesav 5 ml diklórmetános oldatát csepegtettük hozzá. 90 perc kevertetés után 10 %-os nátriumszulfít oldattal, majd vízzel mostuk. Nátriumszulfáttal szárítottuk, szárazra pároltuk. A szirupos maradékot dietiléter-metanol elegyből kristályosítottuk

0.70 g (56%), sárga kristályok (dietiléter-metanol), Op.: 154-156 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ - 186 ° (c=0.10, metanol),

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} . 1.88-2.44 (átfedő jelek, 5H, H-15_a, H-16_a, NCH₃), 2.56-3.28 (átfedő jelek, 5H, H-9_b, H-10_a, H-10_b, H-15_b, H-16_b), 3.86 (s, 1H, H-8_b), 5.48 (s, 1H, H-5_a), 6.21 (1H, 3-OH), 6.40 (dd, 2H, H-1, H-2), 7.33-7.58 (átfedő jelek, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6').

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 31.08 (C-10), 36.20 (C-15), 43.85 (NCH₃), 47.66 (C-13), 51.47 (C-8), 52.25 (C-16), 57.71 (C-9), 80.33 (C-14), 84.45 (C-5), 143.90, 144.37 (C-3, C-4), 148.18 (C-6), 170.44 (C-2').

$C_{24}H_{20}N_2O_3S$ (M=416,49): Számított: C, 69.21; H, 4.84; N, 6.73; S, 7.70;

Talált: C, 69.09; H, 4.97; N, 6.79; S, 7.87.

MS m/z (%): 416 (M⁺, 100).

**6,7-Dehidro-3,14-dihidroxi-4,5 α -epoxi-17-metil-2'-fenil-6,7:4',5'-
tiazolomorfinán (110):**

0.83 g (2.0 mmol) **109**-et oldottunk 40 ml absz. dietiléterben. Hozzáadtunk 0.76 g (2.0 mmol) lítium[tetrahidridoaluminát(III)]-ot és 30 percig refluxáltattuk. Ezután 20 ml vízzel telítet dietilétert, majd 20 ml vizet adtunk hozzá a lítium[tetrahidridoaluminát(III)] felesleg elbontása érdekében. Az elválasztott vizes fázist dietiléterrel mostuk. Az egyesített szerves fázist nátriumszulfáttal szárítottuk, vákuumban bepároltuk. Az olajos nyersterméket E eluenssel tisztítottuk.

0.43 g (51%), halványsárga kristályok (dietiléter-metanol), Op.: 192-194 °C, $[\alpha]_D^{25}$ -145 ° (c=0.10, metanol).

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ_H 1.88-2.47 (átfedő jelek, 6H, H-15_a, H-16_a, NCH₃, 14-OH), 2.51-3.49 (átfedő jelek, 7H, H-8_a, H-8_b, H-9_b, H-10_a, H-10_b, H-15_b, H-16_b), 5.37 (s, 1H, H-5_a), 6.09 (1H, 3-OH), 6.32 (dd, 2H, H-1, H-2), 7.22-7.49 (átfedő jelek, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'),

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ_C 30.32 (C-10), 33.45 (C-8), 34.56 (C-15), 42.23 (NCH₃), 50.47 (C-13), 52.19 (C-16), 60.66 (C-9), 74.56 (C-14), 79.80 (C-5), 143.10, 143.29 (C-3, C-4), 148.65 (C-14), 153.31 (C-6), 169.19 (C-2').

$C_{24}H_{22}N_2O_3S$ (M=418,51): Számított: C, 68.88; H, 5.30; N, 6.69; S, 7.66;

Talált: C, 69.01; H, 5.37; N, 6.79; S, 7.77.

MS m/z (%): 418 (M⁺, 100).

5. ÖSSZEFOGLALÁS

A doktori értekezésemben új kéntartalmú apomorfin származékok szintéziséről számolok be.

Az apomorfin és származékai a dopamin receptorokra ható vegyületek és felhasználhatók a Parkinson-kór, valamint újabban az impotencia kezelésére is.

Szubsztituált apomorfinok előállítására az irodalomban számos módszer ismert, melyek tebainból (7) indulnak ki:

Az egyik szerint az első lépésben a tebain (7) savkatalizált átrendeződését valósítják meg, majd a keletkezett 2-metoxiapokodeint (14) alakítják tovább apomorfin származékká (például: 2-metoxiapokodein→2,10,11-trihidroxipomorfin→2-fluorapomorfin).

Egy másik módszer szerint a tebainból (7) szubsztituált morfinándién származékot állítanak elő, majd ezt követően a termékeket sav jelenlétében átrendezik (például: tebain→6-fluoro-6-demetoxitebain→2-fluorapomorfin).

A harmadik módszer szerint, a tebain (7) savkatalizált átrendeződési reakciójában nukleofilek jelenlétében 2-szubsztituáltapokodein keletkezik, amit izolálás nélkül O-demetileznek, így egy lépésben nyerhető a 2-szubsztituáltapomorfin.

A munkám során a debreceni kutatók által kifejlesztett második és harmadik módszer felhasználásával végeztem kísérleteket új apomorfin származékok előállítására.

Dolgozatom első részében a tebain (7), illetve N-demetil-N-propiltebain (28) tiolok jelenlétében végzett savkatalizált átrendezéseiről számolok be.

Metilmerkaptán és tiofenol jelenlétében végezve a savkatalizált átrendezést a várt 2-metiltio-, illetve 2-feniltioapokodeinek (72, 73, 90,) képződtek, melyek O-demetilezésével a 74-es, a 75-ös és a 91-es apomorfinokat nyertem.

A tioszalicilsavval végzett reakcióban három új terméket (93, 94, 97) sikerült izolálni, melyek közül kettő tiokromén gyűrűvel anellált apokodein. A heterogyűrűvel anellált származékok (94, 97) a reakció nyitólépésében képződő ariltioszármazék (92) ciklizációs reakciójában képződnek. Ezek O-demetilezésével három új apomorfin származékot (100, 101, 102) izoláltam.

A 2-szulfanilapokodeinek (76, 79) előállítására tett kísérleteim sikertelenek voltak, ugyanis a tebain (7), illetve N-demetil-N-propiltebain (28) savkatalizált átrendeződésével kénhidrogén jelenlétében szulfid-típusú apokodein-dimereket (77, 80) nyertem, melyekből O-demetilezési reakcióval apomorfin-dimerek képződtek (83, 84).

A 2-szulfanilapokodeint (76) megpróbáltam a 2-tiocianátoapokodeinből (46) redukcióval, valamint savas hidrolízissel előállítani, de ennek során egy dimert-diszulfidot (85) izoláltam. Ezt követően a korábban leírt 3-szulfanilapokodein (45) előállítását is megvizsgáltam és ez esetben is a tiol helyett egy dimert-diszulfidot (89) kaptam termékként.

Az értekezés második részében a 14 β -brómkodeinon (11) tiosavamidokkal megvalósított ciklokondenzációs reakciói során képződő új, 2'-szubsztituálttiazol gyűrűvel anellált morfinándiének (103, 104, 105) előállításáról számolok be. A diének O-demetilezésével 6-demetoxioripavin származékokat (106, 107, 108), majd a 108-ból persavas oxidációval 14 β -

hidroxiszármazékot (**110**) sikerült előállítani, mely vegyületek várhatóan az opiát receptorokra hatnak.

Az új morfinándiének (**103, 104, 105**) szerkezeti hasonlóságot mutatnak a tebainnal (**7**), ezért további átalakítási lehetőséget kínálnak számos új vegyületté:

- metilvinilketonnal megvalósított cikloaddíciójuk során az agonista-antagonista hatású buprenorfinnal (**9**) rokon vegyületek nyerhetők.
- savkatalizált átrendeződésük során dopamin receptorokra ható aporfinvázas vegyületek nyerhetők.

Az általam előállított diéneket a közelmúltban sikerrel alkalmazták kiindulási anyagként a fenti átalakításokra (38. ábra).

Az általam előállított vegyületek közül nyolcnak (**72, 73, 74, 75, 77, 80, 83, 84**) *in vitro*, majd *in vivo* farmakológiai vizsgálatát Neumeyer és munkatársai végezték el az Amerikai Egyesült Államokban. Ezek közül a 2-metiltio-N-propil-N-demetilapomorfin (**75**) *in vitro* és injekció formájában *in vivo* körülmények között is hatékonyabbnak bizonyult a kontrollvegyületként alkalmazott apomorfin (**2**) és N-demetil-N-propilapomorfinnál (**54**). Sajnos az emésztőrendszeri adagolásnál *in vivo* vizsgálatban hatástalan volt.

A 4-H-tiokromén gyűrűvel anellált apomorfinokat (**100, 101, 102**) Lehman és munkatársai vizsgálták Jénában. *In vitro* körülmények között a vegyületek kötődése elmaradt az apomorfin kötődésétől.

Az tiazolgyűrűvel anellált morfinszármazékok (**106, 107, 108, 110**) opiát-receptor kötődési tulajdonságainak a vizsgálata folyamatban van.

6. SUMMARY

At the Department of Organic Chemistry at the University of Debrecen poppy-alkaloids have been investigated for 50 years. First of all the isolations of minor poppy-alkaloids (e.g. thebaine, neopine, narcotine, narceine, codeine) have been developed which were used industrially scale in Alkaloida Pharmaceutical Company in Tiszavasvári. Among them thebaine (**7**) is the only one which has enolether and diene structure.

Thebaine is suitable for synthesis of opioid orvinols by Diels-Alder cycloaddition, on the other hand the acid catalyzed rearrangement of enolether moiety resulted in dopaminerg aporphines (Figure 4). Both cycloadditions and acid catalyzed rearrangements of thebaine and its substituted derivatives were also investigated by Berényi and co-workers in Debrecen.

Apomorphine (**2**) is used for treating Parkinson Disease and recently erectile dysfunction. Apomorphine isn't enough selective at dopamine receptor subtypes so there is a demand for synthesizing new derivatives.

In the literature several ways were published to obtain substituted apomorphines from thebaine (**7**):

1. First thebaine (**7**) was acid-catalyzed rearranged into 2-methoxyapocodeine (**14**). After O-demethylation the functional moiety was synthesized which resulted in substituted apomorphine. (e.g. 2-methoxyapocodeine→2,10,11-trihydroxiaporphine→2-fluoroapomorphine). The yields were low due to the sensitivity of hydroxyl-groups.

2. Thebaine (**7**) was transferred into substituted morphinandienes then rearranged into appropriate apocodeines. Finally O-demethylation formed the apomorphines. (e.g. thebaine→6-fluoro-6-demethoxythebaine→2-fluoroapomorphine)
3. The acid-catalyzed rearrangement of thebaine in the presence of nucleophiles resulted in 2-substituted apocodeines which were O-demethylated without isolation. This way yielded 2-substituted apomorphines in one pot.

In my PhD thesis I report the isolation and biological evaluation of new sulphur containing apomorphines. During my work I used the 2nd and 3rd routes developed by researchers of Debrecen to synthesize novel derivatives of apomorphine.

In the first part of my thesis I give an account of the acid-catalyzed rearrangement of thebaine (**7**) and N-demethyl-N-propylthebaine (**28**) in the presence of thiols.

Applying methanethiol and thiophenol as nucleophiles the desired 2-methylthio- (**72**, **73**) and 2-phenylthioapocodeine (**90**) were isolated respectively. Their O-demethylation gave apomorphines (**74**, **75**, **91**).

An analogous transformation with thiosalicylic acid furnished a polycyclic ketone (**94**) and a polycyclic acetal (**97**) together with ester (**93**). The formation of **94** and **97** is resulted from the ring-closure of arylthio derivative (**92**). Three new apomorphines (**100**, **101**, **102**) were isolated by the O-demethylation of **94**, **97**.

My experiments aimed the formation of 2-thioapocodeine (**76**) were unsuccessful. A sulfide-type bisapocodeines (**77**, **80**) and sulfide-type bisapomorphines (**83**, **84**) were isolated by the acid catalyzed rearrangement

of **7** and **28** in the presence of hydrogen sulphide and subsequent O-demethylation.

Further experiments were accomplished to reach the 2-thioapocodeine (**76**). I performed the acidic hydrolysis and the reduction of 2-thiocyanatoapocodeine (**46**) but both manners gave a disulfide-type dimer (**85**). After all the former synthesis of 3-thioapocodein (**45**) was revised. This compound was also found a disulfide (**89**) instead of the thiol.

In the second part of my thesis I report the formation of new thiazole ring fused morphinandienes (**103**, **104** and **105**) by cyclocondensation of 14 β -Br-codeinon (**11**) and thioamides.

O-demethylation of the dienes resulted 6-demethoxyoripavine derivatives (**106**, **107**, **108**) and peracidic oxidation of **108** formed 14 β -hydroxy compound (**110**) that are potential effective on opiate receptors.

These morphinandienes (**103**, **104** and **105**) have the same structure as thebaine (**7**) so they are available for further modifications:

- cycloaddition with methylvinylketone can afford similar compounds to agonist-antagonist buprenorfine (**9**).
- acid-catalyzed rearrangement can result dopamine aporphines.

Pharmacological studies of some new apomorphines (**72**, **73**, **74**, **75**, **77**, **80**, **83**, **84**) were accomplished in Belmont (USA) by Neumeyer and co-workers. Only **75** was more effective than control apomorphine (**2**) and N-demethyl-N-propylapomorphine (**54**) *in vitro* and *in vivo* (by injected) experiments, but surprisingly it was ineffective *in vivo* (by oral administration) circumstances.

The 4-H-thiocromeme ring fused apomorphines (**100**, **101**, **102**) were studied in Jena (Germany) by Lehman and co-workers. The potency of each compound was lower than apomorphine (**2**) *in vitro* study.

The pharmacological study of new thiazole ring fused morphinans (**106**, **107**, **108**, **110**) is in progress.

7. IRODALOMJEGYZÉK

- 1) Matthiessen, A.; Wright, C. R. A.: *Proc. R. Soc. Ser. B.*, **1869**, 17, 445-462.
- 2) Matthiessen, A.; Wright, C. R. A.: *Ann. Supl.*, **1870**, 7, 117.
- 3) Bentley, K. W.: „The Chemisry of the Morphine Alkaloids” Claredon Press, Oxford, **1954**.
- 4) Berényi, S.; Hosztafi, S.; Makleit, S.; Szeifert, I.: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **1982**, 110, 363-369.
- 5) Berényi, S.; Hosztafi, S.; Makleit, S.; Molnár, I.: *Acta Chim. Hung.*, **1983**, 113, 51-60.
- 6) Folkers, K.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1936**, 58, 1814.
- 7) Atkinson, E. R.; Bullock, F. J.; Granchelli, F. E.; Aecher, S.; Rosenberg, F. J.; Tieger, D. G.; Nachod, F. C.: *J. Med. Chem.*, **1975**, 18, 1000-1003.
- 8) Bentley, K. W.; Hardy, D. G.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 3267-3273.
- 9) Bentley, K. W.: „*The Alkaloids*” (Manske, R.H.F. ed.) Academic Press, New York and London, **1971**, Vol. 13. Chap.1.
- 10) Seki, I.: *Ann. Sankyo Res. Lab.*, **1965**, 17, 1.
- 11) Makleit, S.; Berényi, S.; Bognár, R.: *Acta Chim. Hung.*, **1977**, 478-479.
- 12) Conroy, H.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 5960.
- 13) Knorr, L.; Hörlein, H.: *Chem. Ber.*, **1906**, 39, 1409.
- 14) Granchelli, F. E.; Filer, C. N.; Soloway, A. H.; Neumeyer, J. L.: *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 2275.
- 15) Berényi, S.; Czirják, M.; Makleit, S.: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1993**, 2137-2139.

- 16) Berényi, S.; Csutorás, Cs.; Gyulai, Zs.; Makleit, S.: *Org. Prep. Proced. Int.*, **1998**, 30, 100-103.
- 17) Auth, F.; Laszlovszky, I.; Kiss, B.; Kárpáti, E.; Berényi, S.; Csutorás, Cs.; Makleit, S.; Löw, M.: *Neurochemistry, ed. by Teelken and Korf, Plenum Press, New York*, **1997**, 215-219.
- 18) Berényi, S.; Csutorás, Cs.; Makleit, S.; Auth, F.; Laszlovszky, I.; Kiss, B.; Kárpáti, E.; Löw, M.: *Med. Chem. Res.*, **1997**, 7, 509-518.
- 19) Berényi, S.; Makleit, S.; Bognár, R.; Tedges, A.: *Acta. Chim. Acad. Sci. Hung.*, **1980**, 103, 365-369.
- 20) Berényi, S.; Makleit, S.; Szilágyi, L.: *Acta Chim. Hung.*, **1984**, 117, 307-312.
- 21) Simon, Cs.; Berényi, S.; Makleit, S.; Fekete, V.: *Acta Chim. Hung.*, **1987**, 124, 497-503.
- 22) Berényi, S.; Sepsi, Á.; Gyulai, S.; Szilágyi, L.: *Synth. Commun.*, **1995**, 25, 3307-3314.
- 23) Berényi, S.; Makleit, S.; Rantal, F.: *Acta Chim. Hung.*, **1985**, 120, 171-174.
- 24) Berényi, S.; Makleit, S.; Sepsi, Á.: *Acta Chim. Hung.*, **1988**, 94, 97-99.
- 25) Berényi, S.; Hosztafi, S.; Makleit, S.: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, 2693-2694.
- 26) Csutorás, Cs.; Berényi, S.; Czakó, B.; Makleit, S.: *Monatsh. Chem.*, **1997**, 128, 1267-1273.
- 27) Berényi, S.; Makleit, S.; Rantal, F.: *Acta Chim. Hung.*, **1985**, 120, 201-205.
- 28) Simon, Cs.; Hosztafi, S.; Makleit, S.; Berényi, S.: *Synth. Commun.*, **1991**, 21, 2309-2316.

- 29) Csutorás, Cs.; Berényi, S.; Makleit, S.: *Synth. Comm.*, **1996**, 26, 2251-2256.
- 30) Harnack, E.: *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, **1874**, 2, 255-306.
- 31) Schwab, R.S.; Amador, L.V.; Lettvin, J.Y.: *Trans Am. Neurol. Assoc.*, **1951**, 76, 251-253.
- 32) Birkmayer, W.; Hornykiewicz, O.: *Eur. Arc. Psyc. Clin. Neuroscience*, **1962**, 203, 560-574.
- 33) Ernst, A.M.: *Psychopharmacologia*, **1965**, 7, 391-399.
- 34) Ernst, A.M.: *Psychopharmacologia (Berl.)*, **1967**, 10, 316-323.
- 35) Stibe, C.M., Lees, A.J., Kepkster, P.A., Stern, G.M.: *Lancet*, **1988**, 1, 403-406.
- 36) Serra, G., Collu, M., Loddo, S., Celasco, G., Gessa G.L.: *Pharm. Biochem. Behav.*, **1983**, 19, 917-919.
- 37) Altwein, J.E., Keuler, F.U.: *Urol. Int.*, **2001**, 67, 257-263.
- 38) Fahn, S.; Cohen, G.: *Ann. Neurol.*, **1992**, 32, 804-812.
- 39) Kyriazis, M.: *J. Anti-Aging Med.*, **2003**, 6, 21-28.
- 40) Zhang, A.; Zhang, Y.; Branfman A. R.; Baldessarini, R. J.; Neumeyer, J. L.: *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 171-181.
- 41) Sit, S. Y.: *Current Pharmaceutical Design*, **2000**, 6, 1211-1248,
- 42) Leff, S. E.; Creesc, I.: *Trends. Pharm. Sci.*, **1983**, 4, 463.
- 43) Neumeyer, J. L.; Reisching, D.; Arana, G. W.; Chambell, A.; Baldessarini, R. J.; Kula, N. S.; Watling, K. J.: *J. Med. Chem.*, **1983**, 26, 516.
- 44) Ramsby, S.; Neumeyer, J. L.; Grigoriadis, D.; Seeman, P, J.: *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 1198-1201.
- 45) Gao, Y.; Baldessarini, R. J.; Kula, N. S; Neumeyer, J. L.: *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 1800.

- 46) Neumeyer, J. L.; Gao, Y.; Kula, N. S.; Baldessarini, R. J.: *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 3122-3124.
- 47) a.) Sondergaard, K.; Kristensen, J. L.; Palner, M.; Gillings, N.; Knudsen, G. M.; Roth, B. L.; Begtrup, M.: *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 4077-4081. b.) Berényi, S.; Sipos, A.; Szabó, I. and Kálai, T.: *Synth. Commun.*, **2007**, 37, 467-471. c.) Sipos, A.; Debreceni, Sz.; Szabó, R.; Gyulai, Zs.; Berényi, S.: *Synth. Commun.*, **2007**, 37, 2549-2558
- 48) Portoghese, P.S.; Nagase, H.; Maloney Huss, K.E.; Lin, C.-E.; Takemori, A.E.: *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 1715-1720.
- 49) Portoghese, P. S.: *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 2259-2269.
- 50) Portoghese, P. S.; Sultana, M.; Nagase, H.; Takemori, A. E.: *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 281-282.
- 51) 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, 5378-5383.
- 52) Takemori, A. E.; Portoghese, P. S.: *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1992**, 32, 239-263.
- 53) Sharma, S. K.; Jones, R.; Metzger, T. G.; Ferguson, D. M.; Portoghese, P. S.: *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 2073.
- 54) Nan, Y.; Xu, W.; Zaw, K.; Hughes, K. E.; Huang, L. H.; Dunn, W. J.; Bauer, L.: *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, 34, 1195-1203.
- 55) Görlitzer, K.; Schumann, R.: *Pharmazie*, **1992**, 47, 893-897.
- 56) Zhang, A.; van Vilet, S.; Neumeyer, J. L.: *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 6459.
- 57) Zang, A.; Xiong, W.; Hilbert, J.E.; DeVita, E.K.; Bidlack, J. M.; Neumeyer, J.L.: *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 1886-1888.

- 58) Tóth, M.; Berényi, S.; Csutorás, Cs.; Kula, N. S.; Zhang, K.; Baldessarini, R. J. and Neumeyer, J. L.: *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 1918-1923.
- 59) Tóth, M.; Csutorás, Cs.; Gyulai, Zs.; Berényi, S.: *Arkivoc*, **2004**, 5 (7), 60-67.
- 60) Freund, M.; Holthof, C.: *Chem. Ber.*, **1899**, 32, 168.
- 61) Bentley, K. W.; Cordwell, H. M. E. *J. Chem. Soc.*, **1955**, 3252.
- 62) Welsh, L. H. *J. Org. Chem.*, **1954**, 19, 1409.
- 63) Berényi, S.; Tóth, M.; Gyulai, S. and Szilágyi, L.: *Heterocycles*, **2002**, 57, 135-142.
- 64) Sipos, A.; **Tóth, M.**; Mueller, F. K.; Lehmann, J.; Berényi, S.: *Monatsh. Chem.* **2009**, 140, 473-478.
- 65) Coop, A.; Janetka, W.J.; Lewis, J.W.; Rice, K.C.: *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4392.
- 66) Berényi, S.; Csutorás, Cs.; Sipos, A.; Gyulai, Zs.: *Lett. Org. Chem.*, **2007**, 4, 32-34.
- 67) Tóth, M.; Gyulai, Zs.; Berényi, S.; Sipos, A.: *Lett. Org. Chem.*, **2007**, 4, 539-543.
- 68) Gulyás, Gy.; Berényi, S.; Makleit, S.: *Acta Chim. Hung.*, **1988**, 125, 255-265.
- 69) Sipos, A.; Berényi, S.: *Monatsh. Chem.* **2009**, 140, 473-478.
- 70) Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.: *J. Appl. Cryst.* **1993**, 26, 343-350.
- 71) Sheldrick, G. M.: SHELXL-97, Universität Göttingen, Germany **1997**.
- 72) Farrugia, L. J.: WINGX-97 system, University of Glasgow, U.K. **1996**.

Függelék

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények:

1. Berényi, S.; **Tóth, M.**; Gyulai, S. and Szilágyi, L.: Formation of a new polycyclic heteroring system by the acid-catalyzed rearrangement of thebaine in the presence of thiosalicylic acid. *Heterocycles*. **2002**, *57*, 135-142.
2. **Tóth, M.**; Csutorás, C.; Gyulai, Z. and Berényi, S.: Synthesis of sulfide-and disulfide-type bisaporphines from thebaine. *ARKIVOC* **2004**, *5* (7), 60-67.
3. **Tóth, M.**; Berényi, S.; Csutorás, Cs.; Kula, N. S.; Zhang, K.; Baldessarini, R. J. and Neumeyer, J. L.: Synthesis and dopamine receptor binding of sulfur-containing aporphines. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1918-1923.
4. **Tóth, M.**; Gyulai, Zs.; Berényi, S. and Sipos, A.: Synthesis and transformation of thiazolomorphinanediene. *Lett. Org. Chem.*, **2007**, *4*, 539-543.
5. Sipos, A.; **Tóth, M.**; Mueller, F. K.; Lehmann, J. and Berényi, S.: Synthesis and dopamine receptor binding affinity of 4H-thiochromenoapomorphines *Monatsh. Chem.* **2009**, *140*, 473-478.

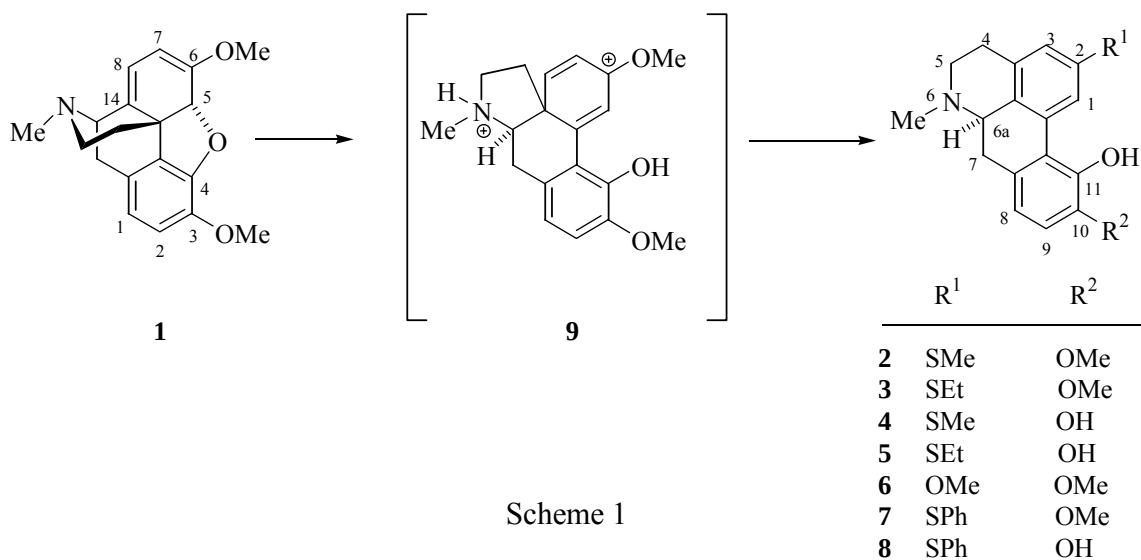
**FORMATION OF A NEW POLYCYCLIC HETERORING SYSTEM
BY THE ACID-CATALYZED REARRANGEMENT OF
THEBAINE IN THE PRESENCE OF THIOSALICYLIC ACID**

Sándor Berényi,* Miklós Tóth, Susanna Gyulai, and László Szilágyi

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

Abstract - The methanesulfonic acid-catalyzed rearrangement of thebaine (**1**) in the presence of thiophenol resulted in 2-phenylthioapocodeine (**7**), whose *O*-demethylation gave 2-phenylthioapomorphine (**8**). An analogous transformation of **1** with thiosalicylic acid furnished the ethers (**6**) and (**11**) together with a polycyclic ketone (**12**) and a polycyclic acetal (**15**). Upon treatment of the acetal (**15**) with acid the thioxanthylum salt (**16**) was prepared.

Recently we have reported^{1,2} the conversion of the natural thebaine (**1**) into the dopaminergic alkylthioapocodeines (**2**) and (**3**), and the alkylthioapomorphines (**4**) and (**5**) by means of the application of the methanesulfonic acid/thiol multifunctional reagent system. During this transformation, the ring-rearrangement, introduction of the alkylthio function, and splitting off of the phenoether moiety in three consecutive steps could be realized in a one-pot operation with high yield.

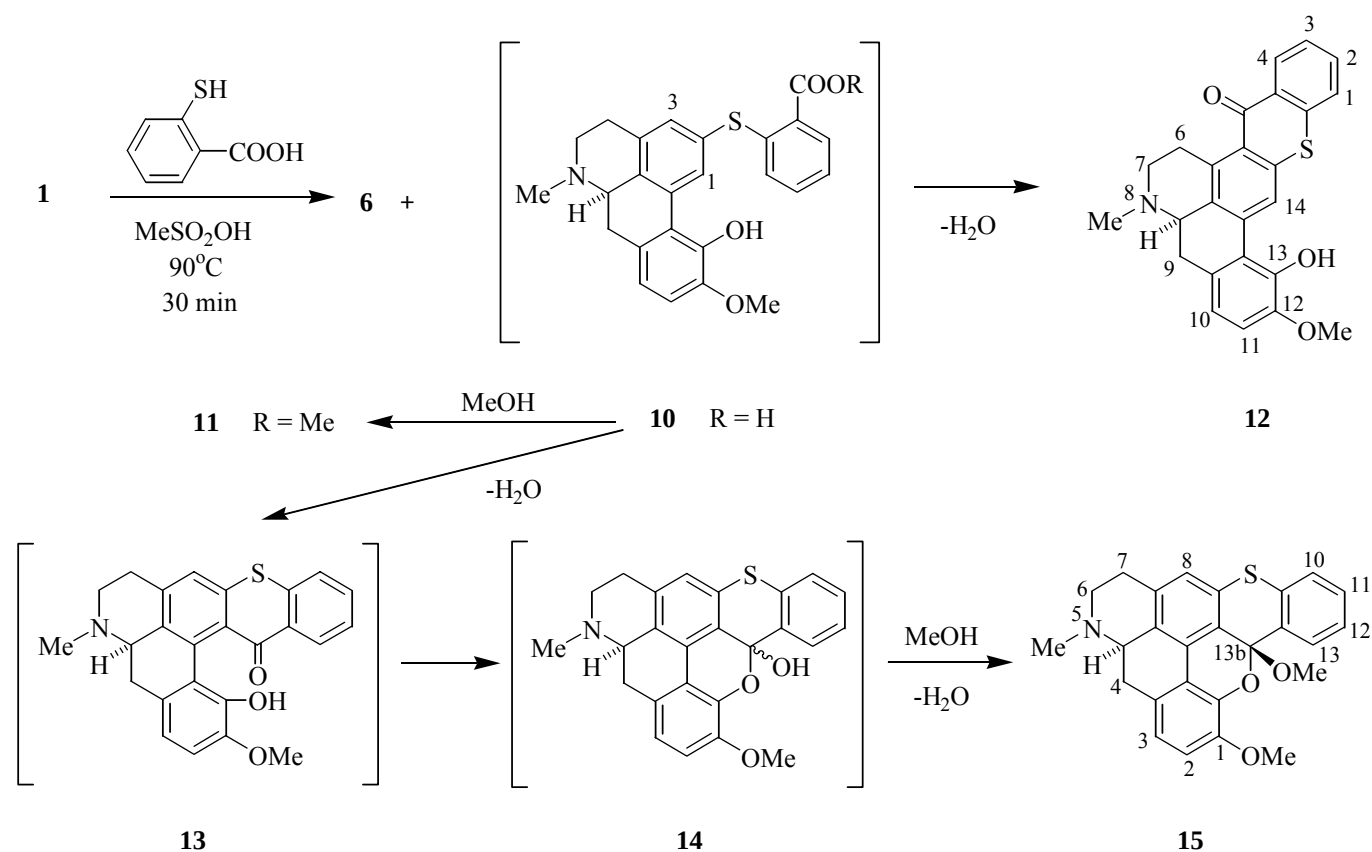


The key-step of the process is the nucleophilic transesterification of the methoxonium intermediate (**9**) formed³ from thebaine upon the action of methanesulfonic acid. The primary products (**2** and **3**) of the reaction, carried out at 90°C for 30 min, undergo *O*-demethylation into **4** and **5** upon the action of the alkylthiol during a longer (2 h) reaction time (Scheme 1).

With the goal of synthesizing new arylthioapocodeine and apomorphine derivatives, the methanesulfonic acid-mediated rearrangement of thebaine (**1**) in the presence of thiophenol and thiosalicylic acid was investigated.

By conducting the acid-catalyzed rearrangement reaction of thebaine (**1**) in the presence of thiophenol at 90°C for 30 min 2-phenylthioapocodeine (**7**) was isolated. Under such conditions *O*-demethylation (i.e. formation of 2-phenylthioapomorphine (**8**)) was not observed even after a longer reaction time (4 h), which indicates the weaker methyl-acceptor properties of thiophenol. Splitting off of the phenol ether moiety was achieved with the methanesulfonic acid/methionine reagent-combination, which was used⁴ earlier by us, to furnish **8**.

The rearrangement reaction of thebaine (**1**) with methanesulfonic acid in the presence of thiosalicylic acid resulted in four products (**6**, **11**, **12** and **15**, Scheme 2).



Scheme 2

The first product (5%) of the reaction is 2-methoxyapocodeine (**6**) which is the major product³ of the acid-catalyzed rearrangement of thebaine in the absence of nucleophiles. The second product (15%) is the ester (**11**), formed from the thiosalicylic acid ether (**10**) with methanol split from the methoxonium ion (**9**) upon transesterification. The structure of the ester (**11**) was unequivocally established by NMR spectral studies. Full ¹H- and ¹³C- resonance assignments were obtained from COSY, TOCSY, HSQC and HMBC spectra. An unambiguous proof is provided by HMBC correlations of the C=O carbon to the protons of one of the methoxy groups as well as to 3'-H aromatic proton. Important HMBC correlations are indicated in Figure 1.

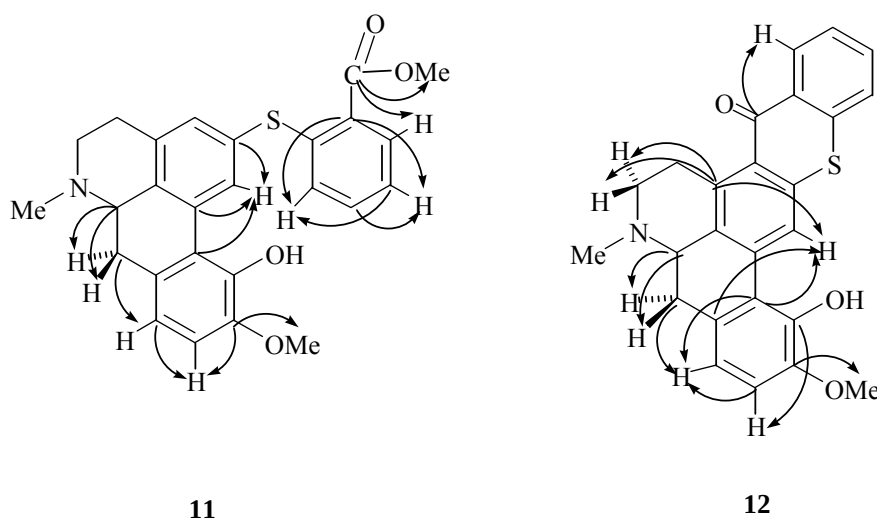


Figure 1

Formation of the ketone (**12**), as the crystalline major product (39%), is explained by the dehydration of the intermediary thiosalicylic acid ether (**10**) followed by ring-closure incorporating carbon C-3. This ring-closure is closely related to the transformation⁵ of phenylthiosalicylic acid into thioxanthone. A similar ring-closure involving C-1 and leading to the isomeric ketone (**13**) was also anticipated, however, the structure of the major product (**12**) was unequivocally established by NMR spectral studies. The downfield shift of the 14-H (8.43 ppm), unambiguously designated by HMBC correlations C-13a/14-H and C-13a/10-H, supports annelation of the thiochromane ring to the ring of aporphine as shown in Figure 1. The alternative annelation (C-1 ring-closure) would expose the only singlet aromatic proton at a much higher field (cf. 3-H in **11** resonates at 7.29 ppm.). The isomeric ketone (**13**) could not be isolated from the reaction mixture, but an experimental proof for its formation was obtained by the isolation of the cyclic acetal (**15**). This by-product (8%) is supposed to form from the ketone (**13**) via the cyclohemiacetal (**14**) (as the primary product), which is then transformed into the cyclic acetal (**15**) with methanol split from the methoxonium ion (**9**) upon transesterification.

Besides NMR and MS spectrometric investigations, the structure of the cyclic acetal (**15**) was also substantiated by means of X-Ray measurements (Figure 2), which demonstrated that the acetalic methoxy group is located above the plain of the ring (i.e. linked at β -position).

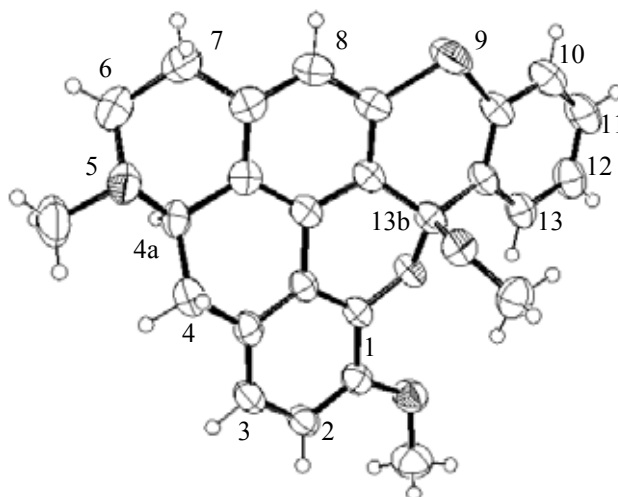
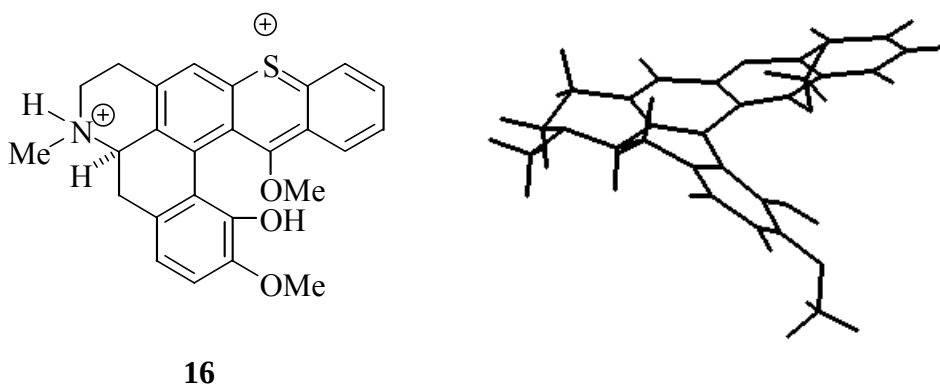


Figure 2

Formation of the α -acetal from the cyclohemiacetal (**14**) is believed also possible. However, from the thioxanthylum ion (**16**), formed from the acetal in the acidic medium, only the β -acetal produced upon the alkaline work-up conditions. This is clearly because the ring carrying the phenolic hydroxyl group hangs below the plain of the rigid ring-system of the thioxanthylum skeleton in **16**, thus permitting the formation of a β -OMe function exclusively, as it is shown in the energy-minimized model calculated by PCMOD v. 6.0 programm (Scheme 3).



Scheme 3.

This acid-mediated reversible transformation of the acetal (**15**) also proceeds upon treatment with hydrochloric acid, and the red thioxanthylium chloride (**16**) can be isolated. The UV–VIS spectra of the products (**15**) and (**16**) are shown in Figure 3.

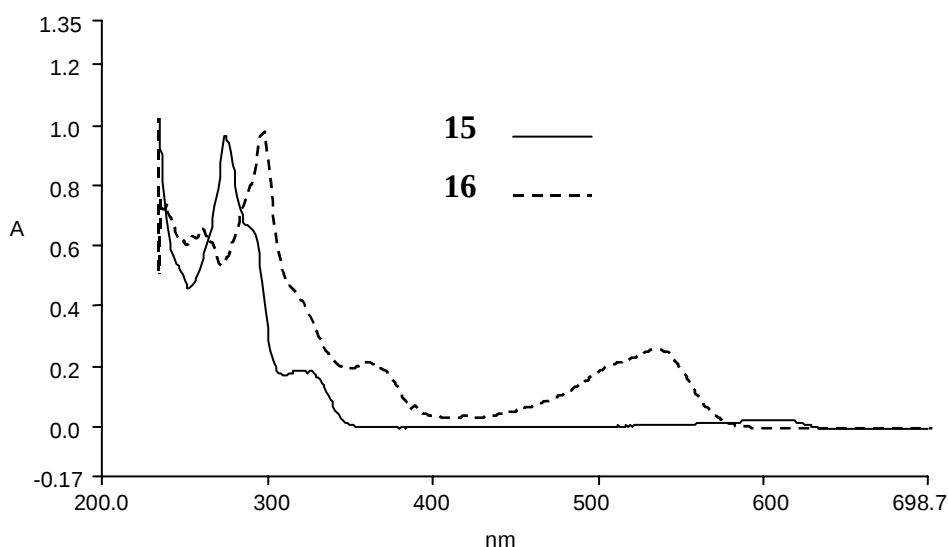


Figure 3

EXPERIMENTAL

General: 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 a 9:1 chloroform-methanol developing system. The spots were visualized with Dragendorff's reagent. Optical rotations were carried out by using a Perkin Elmer 311 polarimeter. IR spectra were recorded on Perkin-Elmer 283 B spectrometer. ^1H and ^{13}C NMR experiments were run either at 200/50 MHz, or 500/125 MHz Bruker spectrometer for solution as indicated. The chemical shifts are referenced to internal TMS (^1H) or to residual solvent signals (^{13}C). MS spectra were obtained with a VG-TRIO-2 spectrometer. X-Ray data were collected with an Enraf Nonius MACH3 diffractometer.

Rearrangement of thebaine (**1**) with methanesulfonic acid in the presence of *S*-nucleophiles –

General procedure: To a mixture of the appropriate thiol (8 mmol) and thebaine (**1**) (1 g, 3.2 mmol) 99% methanesulfonic acid (6 mL) is added under external ice-cooling. The reaction mixture is heated at 100°C for 30 min, then cooled to rt, and poured onto ice-water (100 mL). The pH of the mixture is adjusted to 8 – 9 with concentrated ammonium hydroxide and extracted with chloroform (3x15 mL). The

combined chloroform solution is dried over MgSO_4 , concentrated, and the products are purified by means of column chromatography (Kieselgel, eluent; 8:2 chloroform–methanol).

2-Phenylthioapocodeine (7): From **1** and thiophenol. Yield: 0.6 g (48.0%); mp 90 – 95°C. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 2.4 (s, 3H, NMe), 3.7 (s, 3H, 10-OMe), 2.5 – 3.1 (m, 7H, CH), 6.4 (s, 1H, 11-OH), 6.6 (s, 2H, 8-H and 9-H), 7.0 (d, 1H, $J_{1,3} = 4.2$, 3-H), 7.1 – 7.4 (m, 5H, S-Ph), 8.3 (d, 1H, $J_{1,3} = 4.2$, 1-H). MS (70 eV), m/z (%) 389 (50) $[\text{M}^+]$. Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$: C, 74.01; H, 5.95; N, 3.60; S, 8.23. Found: C, 74.1, H, 5.9, N, 3.60; S, 8.3.

2-Phenylthiopomorphine (8): From **1** and thiophenol with the following addition: after 30 min reaction time methanesulfonic acid (6 mL) and methionine (1 g, 0.67 mmol) are added to the hot reaction mixture, and it is heated at 100 °C for additional 2 h. Work-up is carried out as described in the general procedure. Yield: 0.2 g (16.6%); HCl salt mp 225 – 235°C. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 2.6 – 3.2 (m, 7H, CH), 5.2 (s, 2H, 10-OH, 11-OH), 6.6 (s, 2H, 8-H and 9-H), 7.0 (d, 1H, $J_{1,3} = 4.1$, 3-H), 8.3 (d, 1H, $J_{1,3} = 4.1$, 1-H), 7.2 – 7.4 (m, 5H, S-Ph). MS (70 eV), m/z (%) 375 (75) $[\text{M}^+]$. Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$: C, 73.57; H, 5.64; N, 3.73; S, 8.54. Found: C, 73.6; H, 5.6; N, 3.6; S, 8.6.

Reaction of thebaine (**1**) with thiosalicylic acid

The reaction of **1** (4 g) in the presence of thiosalicylic acid was carried out as described in the general procedure. After pouring onto ice-water the mixture is alkalized and the resulting precipitate is filtered off and dried. Recrystallization of the crude product (5.3 g) from a chloroform – methanol mixture furnished the yellow, crystalline cyclic ketone (**12**). The mother liquor is concentrated, dissolved in ethyl acetate, and the solution is acidified with 10% HCl in ethanol. The red hydrochloride salt precipitated is a mixture of the cyclic acetal (**15**) and 2,10-dimethoxy-11-hydroxyaporphine (**6**). This salt-mixture is dissolved in water, alkalized, and extracted with chloroform. The combined chloroform solution is concentrated, and the two products separated by means of column chromatography. The ethyl acetate mother liquor of the hydrochloride salts is alkalized with concentrated ammonium hydroxide, dried, and concentrated. Following column chromatography the methyl ester (**11**) is obtained.

Physical data of the isolated compounds:

(8aR)-13-Hydroxy-12-methoxy-8-methyl-5,6,7,8,8a,9-hexahydronaphtho[3,2,1-ij]thiochromeno-[3',2'-f]isoquinolin-5-one (12) (cyclic ketone): Yield: 2.08 g (38.9%), mp 140 – 145°C. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2.35 (m, 1H, 7- H_{ax}), 2.56 (s, 3H, NMe), 2.59 (d, 1H, $J_{9\text{ax},9\text{eq}}=11.9$, 9- H_{ax}), 3.07-3.18 (m, 3H, 8a-H, 9- H_{eq} , 9- H_{ax}), 3.50 (d, 1H, $J_{6\text{ax},6\text{eq}}=17.8$, 6- H_{ax}), 3.65-3.82 (m, 1H, 6- H_{eq}), 3.91 (s, 3H, OMe), 6.76 (d, 1H, $J_{10,11}=8.1$, 11-H), 6.78 (d, 1H, $J_{10,11}=8.1$, 10-H), 7.4 (dt, 1H, 2-H), 7.44 (d, 1H, $J_{1,2}=8.3$, 1-H), 7.52 (dt, 1H, 3-H), 8.40 (d, 1H, $J_{3,4}=8.3$, 4-H), 8.43 (s, 1H, 14-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 30.5 (6-C), 34.1 (9-C), 44.0 (NMe), 52.9 (7-C), 56.3 (OMe), 63.3 (8a-C), 110.5 (11-C), 118.5 (8-C),

118.8 (13a-C), 125.0 (14-C), 125.0 (1-C), 125.6 (13b-C), 125.8 (2-C), 129.5 (4-C), 131.8 (3-C), 135.2 (9a-C), 130.6, 131.8, 133.9, 136.2 (4a-C, 5a-C, 14a-C, 15a-C), 143.9 (13-C), 146.0 (12-C), 182.1 (5-C). IR (KBr): $\nu_{C=O}$ 1624 cm^{-1} . MS (70 eV), m/z (%) 415 (100) [M^+]. Anal. Calcd for $C_{25}H_{21}O_3NS$: C, 72.20; H, 5.05; N, 3.37; S, 7.70. Found: C, 72.1; H, 5.0; N, 3.4; S, 7.7. $[\alpha]_D^{20} -108.7^\circ$ ($c = 0.675$, CHCl_3). **(4aR,13bS)-1,13b-Dimethoxy-5-methyl-4,4a,5,6,7,13b-hexahydrobenzo[8',9']thiochromeno-[2'',3'',4''-f'g']isochromeno[6,5,4-def]quinoline (15) (cyclic acetal).**

The first-eluted product of the chromatographic separation is crystallized from dry ether to give pure **15**. Yield: 0.44 g (8.2%), mp 150°C (decomp). $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 2.6 (s, 3H, NMe), 2.7 – 3.6 (m, 7H, CH), 3.1 (s, 3H, 13b-OMe), 4.0 (s, 3H, 1-OMe), 6.9 (s, 2H, 2-H, 3-H), 7.3 (s, 1H, 8-H), 7.4 – 7.5 (m, 2H, 11-H, 12-H), 7.6 (d, 1H, $J_{10,11}=8.1$, 10-H), 8.4 (d, 1H, $J_{12,13}=8.1$, 13-H). MS (70 eV), m/z (%) 429 (5) [M^+]. Anal. Calcd for $C_{26}H_{23}NO_3S$: C, 72.64; H, 5.36; N, 3.26; S, 7.45. Found: C, 72.6; H, 5.4; N, 3.2; S, 7.4. $[\alpha]_D^{20} +243.9^\circ$ ($c = 0.235$, CHCl_3).

X-Ray analysis of cyclic acetal (15): Orange prism crystals (0.72 x 0.39 x 0.3 mm) of $C_{26}H_{23}NO_3S$, $M=429.51$, orthorhombic, $a = 11.9928(10)$ Å, $b = 12.1491(10)$ Å, $c = 14.8745(10)$ Å, $V = 2167.2(3)$ Å³, $Z = 4$, space group: $P2_12_12_1$, $\rho_{\text{calc}} = 1.316$ g cm⁻³. Data were collected at 293(1) K, Enraf Nonius MACH3 diffractometer, Mo $K\alpha$ radiation $\lambda = 0.71073$ Å, ω -2 θ motion, $\theta_{\text{max}} = 28^\circ$, 3259 measured, 1814 reflections were unique with $I > 2\sigma(I)$, decay: 2%. The structure was solved using the SIR-92 software⁶ and refined on F^2 using SHELX-97⁷ program, publication material was prepared with the WINGX-97 suite⁸, $R(F) = 0.0503$ and $wR(F^2) = 0.1214$ for 3015 reflections, 280 parameters. Residual electron density: 0.161/–0.197 e/Å³.

2,10-Dimethoxy-11-hydroxyaporphine (6) The second-eluted product of the chromatographic separation is crystallized from a mixture of acetone and water to give pure **6**. Yield: 0.24 g (4.5%). The physical data of the product are in good agreement with those reported in the literature.³

Benzo[g]hexahydroquinolino[4',4a',5'-a,b]thioxanthylum chloride (16) (thioxanthylum salt).

A solution of the cyclic acetal (**15**) is treated with 10% HCl in ethanol. Red solid, mp 200°C (decomp) (ethanol-ethyl acetate) $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 3.0-4.0 (m, 7H, C-H), 3.3 (s, 3H, NMe), 3.5 (s, 3H, 5-OMe), 4.2 (s, 3H, 7-OMe), 6.9 (s, 1H, 6-OH), 7.3 (s, 2H, 8-H, 9-H), 7.4 (d, 1H, $J_{2,3}=8.1$, 2-H), 7.5 (d, 1H, $J_{2,3}=8.1$, 3-H), 7.9 – 8.3 (m, 3H, 4-H, 11-H, 14-H).

2-(11-Hydroxy-10-methoxy-6-methyl-5,6,6a,7-tetrahydro-4H-dibenzo[de,g]quinoline-2-sulfonyl)-benzoic acid methyl ester (11) (methyl ester). Yield: 0.80 g, HCl salt mp 131 – 136°C (ethanol). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2.65 (s, 3H, NMe), 2.65 – 2.82 (m, 3H, 5- H_{ax} , 7- H_{ax} , 4- H_{ax}), 3.07 – 3.30 (m, 4H, 5- H_{eq} , 7- H_{eq} , 6a-H, 4- H_{eq}), 3.90 (s, 3H, 10-OMe), 3.96 (s, 3H, ester-OMe), 6.75 (d, 1H, $J_{8,9}=8.1$, 9-H), 6.78 (d, 1H, $J_{8,9}=8.1$, 8-H), 6.95 (d, 1H, $J_{5',6'}=8.3$, 6'-H), 7.10 (dt, 1H, 4'-H), 7.22 (dt, 1H, 5'-H), 7.29

(s, 1H, 3-H), 7.97 (d, 1H, $J_{3',4'}=8.3$, 3'-H), 8.49 (s, 1H, 1-H). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 28.7 (4-C), 34.1 (7-C), 43.8 (N-Me), 52.1 (ester-OMe), 52.9 (5-C), 56.3 (10-OMe), 62.4 (6a-C), 106.0 (10-C), 109.5 (9-C), 118.6 (8-C), 119.4 (11a-C), 123.9 (4'-C), 126.1 (11b-C), 127.2 (6'-C), 129.3 (7a-C), 129.7 (3a-C), 130.9 (3'-C), 132.3 (5'-C), 133.1 (1'-C), 133.4 (1-C), 134.1 (2-C), 134.4 (3-C), 143.2 (11-C), 143.9 (2'-C), 146.0 (10-C), 166.0 (oxo-C). MS (70 eV), m/z (%) 447 (60) $[\text{M}^+]$. Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$: C, 69.72; H, 5.57; N, 3.13; S, 7.15. Found: C, 69.7; H, 5.6; N, 3.1; S, 7.1. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -72.1^\circ$ ($c = 0.595$, CHCl_3).

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the National Science Foundation for financial support of this work (Grants OTKA No: T029941). They also thank Dr. Z. Dinya and Dr. J. Jekő for recording the mass spectra, Dr. A. Bényei for the X-Ray analysis and Prof. Dr. S. Antus and Prof. Dr. L. Maat (University of Delft, Netherland) for fruitful discussion.

REFERENCES

1. S. Berényi, Cs. Csutorás, S. Makleit, F. Auth, I. Laszlowitzky, B. Kiss, E. Kárpáti, and M. Löw, *Med. Chem. Res.*, 1997, **7**, 509.
2. S. Berényi, Cs. Csutorás, S. Gyulai, and S. Makleit, *Org. Prep. Proc.*, 1998, **30**, 100.
3. F. E. Granchelli, C. N. Filer, A. H. Soloway, and J. L. Neumeyer, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 2275.
4. Cs. Csutorás, S. Berényi, and S. Makleit, *Synth. Commun.*, 1996, **26**, 2251.
5. R. Mayer, *Chem. Ber.*, 1957, **90**, 2362.
6. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, and A. Guagliardi, *J. Appl. Cryst.*, 1993, **26**, 343.
7. G. M. Sheldrick, SHELXL-97, Universität Göttingen, Germany 1997.
8. L. J. Farrugia, WINGX-97 system, University of Glasgow, U.K. 1996.

Synthesis of sulfide- and disulfide-type bisaporphines from thebaine

Miklós Tóth^a, Csaba Csutorás^b, Zsuzsanna Gyulai^a, and Sándor Berényi^{*a}

^a *University of Debrecen, Department of Organic Chemistry, University square 1., 4020 Debrecen, Hungary*

^b *Károly Eszterházy College, Department of Chemistry, Leányka Str. 4., 3300 Eger, Hungary*
E-mail: bersu@tigris.klte.hu

Dedicated to Professor Sándor Antus on his 60th birthday

Abstract

The rearrangement reaction of thebaine (**1**) with methanesulfonic acid, in the presence of hydrogen sulfide, resulted in a sulfide-type bisaporphine **13**, instead of the expected thiol **12**. The acidic hydrolysis of the thiocyanato derivatives **3**, **9**, **20** and **21**, obtained from thebaine (**1**), as well as the reduction of **9** and **21** with sodium borohydride yielded disulfide-type bisaporphines **16** and **23**.

Keywords: morphinandienes, aporphines, bisaporphines, sulfide, disulfide

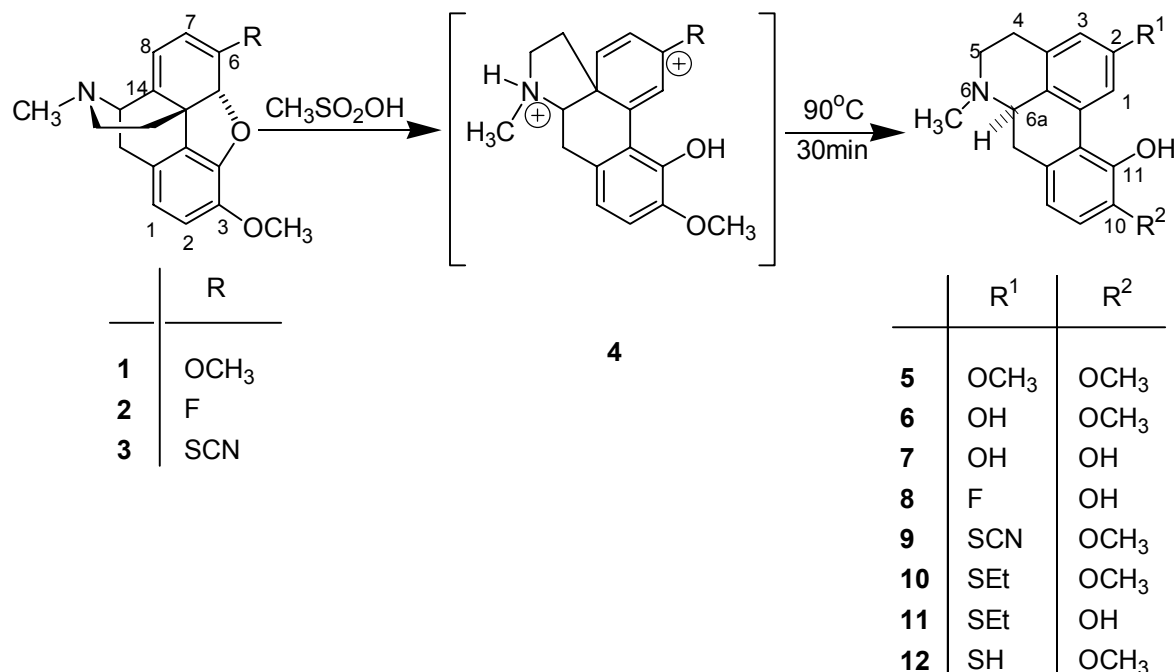
Introduction

The naturally occurring opium alkaloid thebaine (**1**) is a suitable starting material in the synthesis of several 2-substituted dopaminergic aporphines¹. The key step for the conversion is the rearrangement of thebaine (**1**) with methanesulfonic acid that results in 2,10-dimethoxy-11-hydroxyaporphine (**5**), *via* the formation of a methoxonium ion intermediate (**4**). In the presence of water, the product of the rearrangement is morphothebaine² (**6**). With the aim of studying the structure-activity relationships of aporphines, three methods were considered for the formation of compounds containing appropriate functional groups.

According to the first possibility³, the product **5** of the acid-catalyzed rearrangement of thebaine (**1**) is converted to 2,10,11-trihydroxyaporphine (**7**), or to, for example, 2-fluoroapomorphine (**8**) by protection of the hydroxy groups in the 10- and 11-positions.

According to another method,^{4,5} thebaine (**1**) is converted to the appropriately substituted morphinandiene, for example to 6-fluoro-6-demethoxythebaine (**2**) or 6-thiocyanato-6-demethoxythebaine (**3**), followed by acid-catalyzed rearrangement to the corresponding aporphine derivatives **8** and **9**.

The third route, based on our experience^{6,7} using the acid-catalyzed rearrangement of thebaine (**1**) in the presence of alcohols and thiols, leads directly to the desired 2-alkoxy- and 2-alkylthioaporphines (for example **10**), which is the result of the nucleophilic substitution of the methoxonium ion intermediate **4**. The excess of thiol results in the cleavage of the 10-methoxy group, where thiols play an important role as methyl acceptors. Thus, from thebaine (**1**) in the presence of ethanethiol, 2-ethylthioapomorphine (**11**) can be obtained in one pot, in high yield (Scheme 1).



Scheme 1.

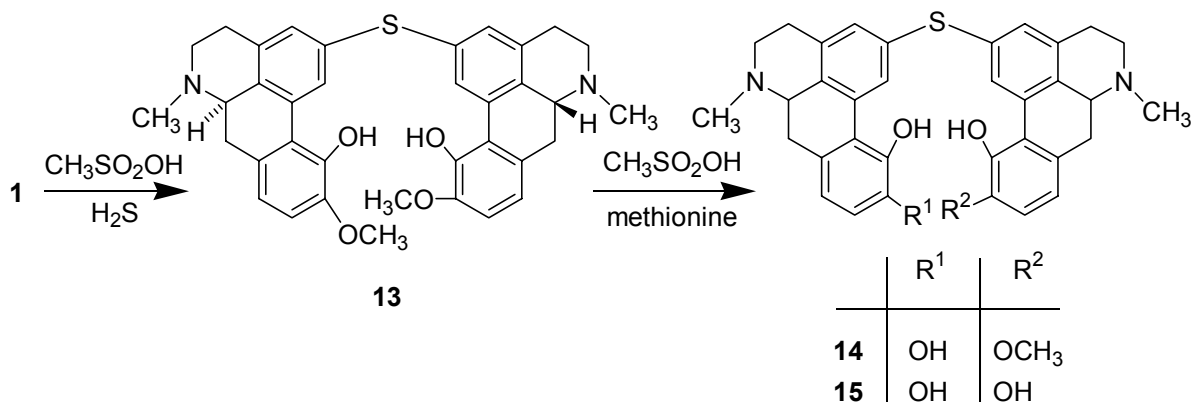
Our recent papers have focused on the synthesis of 2-mercaptoaporphines (**12**, **22**). In the course of our work instead of the desired thiols **12**, **22**, sulfide- **14**, **15** and disulfide-type **16**, **23** bisaporphines were isolated.

Results and Discussion

The acid-catalyzed rearrangement of thebaine (**1**) was carried out with methanesulfonic acid, in the presence of hydrogen sulfide, at 100 °C. Instead of the desired 2-mercaptoapocodeine (**12**), a sulfide-type bisaporphine **13** was isolated.

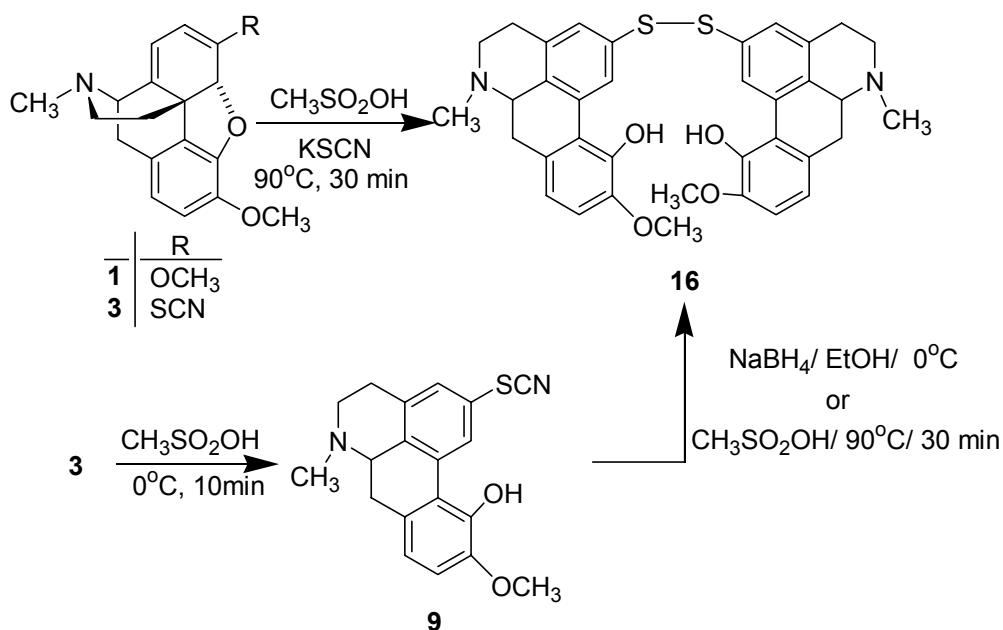
It is likely that, during the rearrangement, nucleophilic substitution of the 2-methoxy group occurs and the resulting 2-mercaptoapocodeine (**12**), a good nucleophile, reacts immediately with the methoxonium ion intermediate **4** to afford the sulfide **13**. The structure of the product was confirmed by elemental analysis and LC-MS. According to the ¹H-NMR spectrum, the

structure of **13** is symmetrical. The O-demethylation of this compound was carried out with methanesulfonic acid, in the presence of methionine, at 100 °C. The reaction proceeded in two steps, and an asymmetrical, partially O-demethylated derivative **14** could be isolated by quenching the process after 30 minutes. The reaction was completed after 2 hours, resulting in the symmetrical bisapomorphine **15** (Scheme 2).



Scheme 2.

The hydrolysis or reduction of 2-thiocyanatoapocodeine (**9**), previously synthesized from thebaine in a multi-step process,⁵ offered further possibilities for the formation of the thiol function in the 2-position. Hydrolysis with methanesulfonic acid, at 90 °C, gave a low yield product which was shown to be a disulfide-type bisapomorphine **16**, instead of the expected thiol **12**. Surprisingly, the reduction of the thiocyanato derivative **9** with sodium borohydride in ethanol afforded also the disulfide **16**.



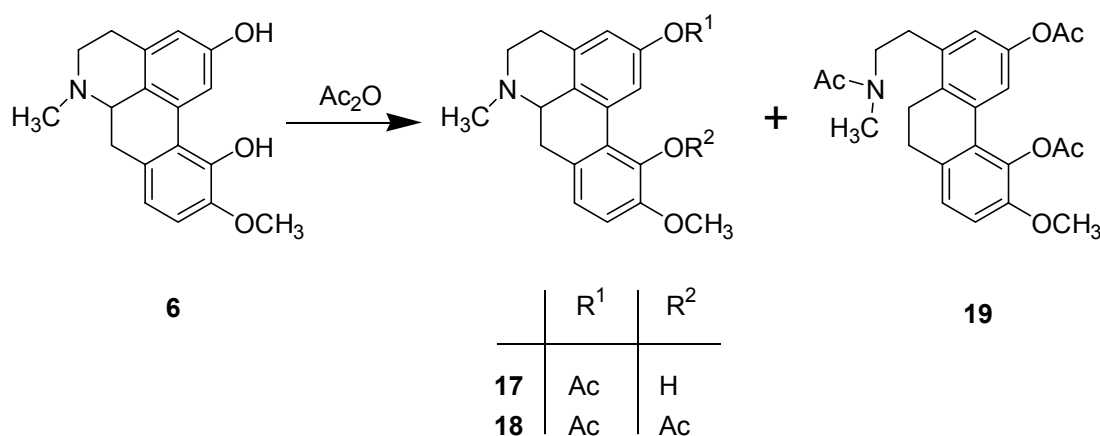
Scheme 3.

The disulfide was isolated also in the rearrangement reaction of thebaine with methanesulfonic acid, in the presence of potassium thiocyanate. From the multi-component reaction mixture of the latter one-pot reaction, the disulfide could be isolated in low yield (Scheme 3).

The determination of the structure of disulfide **16** was difficult because, according to the elemental analysis, ¹H-NMR and MS spectra, the compound could have a thiol structure **12**. To decide the thiol or disulfide question, the results of an acylation reaction were used.

During the acylation of morphothebaine (**6**), which has a hydroxy-group in the 2-position instead of the mercapto-group of **12**, the formation of various products was described in the literature depending on the reaction conditions. Refluxing with acetic anhydride, in the presence of sodium acetate formed the ring opened phenanthrene⁸ **19**, while the product with acetic anhydride, in the presence of pyridine, at room temperature, was diacetylmorphothebaine⁹ (**18**).

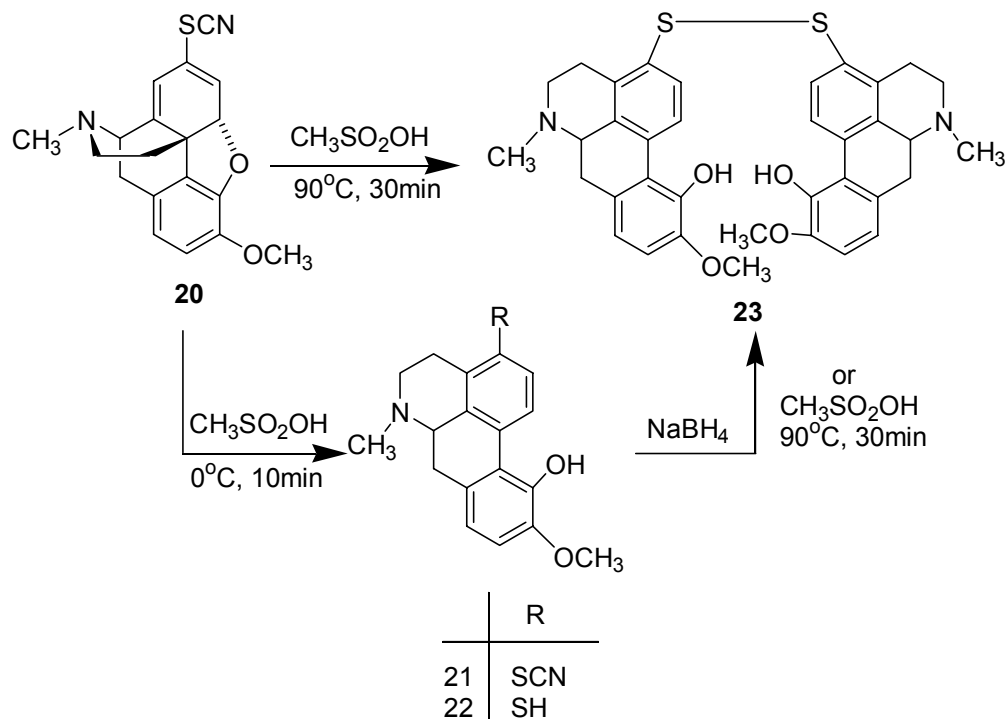
According to our model experiments, using the selective acylation method of Welsh¹⁰ (20°C, Ac₂O, NaHCO₃, H₂O) from morphothebaine, in addition to the diacetyl derivative **18**, the unknown 2-acetoxyapocodeine (**17**) was isolated also, as the main product (Scheme 4).



Scheme 4.

From the Welsh acylation reaction of **16**, unreacted starting material was isolated, which indicated the disulfide structure for our product since there was no formation of the 11-O-acetyl derivative, presumably due to the steric effect of the bisaporphine.

The **9**→**16** transformation requires a revision of our former publication.⁵ The product of the acid-catalyzed rearrangement of 7-thiocyanato-6-demethoxythebaine (**20**), followed by acidic hydrolysis, had been identified mistakenly as 3-mercaptoapocodeine (**22**). The product from the reduction of 3-thiocyanatoapocodeine (**21**) with sodium borohydride and the product of the acidic hydrolysis of **21** were found to be identical, and the disulfide structure of the compound **23** was identified similarly to the above-mentioned acylation experiment (Scheme 5).



Scheme 5.

Experimental Section

Melting points were determined with a Kofler hot-stage apparatus and are uncorrected. Column chromatography was performed on silica gel (Merck 60, 70–230 mesh). Thin layer chromatography was performed on precoated Merck 5554 silica gel 60 F₂₅₄ foils, using a 9:1 dichloromethane/methanol developing system. The spots were visualized with Dragendorff's reagent. Elemental analyses (C, H, N, S) were obtained on a Carlo Erba 1106 analyser. ¹H NMR and ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker WP 200 SY spectrometer. Chemical shifts are reported in ppm (δ) from internal CHCl₃ (7.26). The coupling constants (*J*) are measured in Hz. Mass spectra were measured with a Finnigan LCQ Classic ion trap mass spectrometer.

Di(apocodeine-2-yl) sulfide (13)

H₂S gas was bubbled through 99% methanesulfonic acid (5 mL) with stirring and external ice cooling, and then to this stirred mixture thebaine (**1**) (1 g, 3.2 mmol) was added. The acidic solution was stirred at 100 °C, for 30 min, with continuous introduction of H₂S into the reaction mixture. After cooling to room temperature, water (50 mL) was added, then the pH was adjusted to 8-9 with 25% ammonia. The reaction mixture was extracted with chloroform/methanol 2:1 (3 x 20 mL), then the organic layer was washed with brine (25 mL), dried with magnesium sulfate, filtered and evaporated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography

(ethyl acetate/methanol 7:3), to yield pure, solid product 0.49 g (51%), mp 172-175 °C (from diethyl ether), R_f = 0.47 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1). ¹H NMR: δ_H (CDCl₃/CD₃OD 2:1) 8.19 (H-1, H-1', d, 1.2 Hz), 7.05 (H-3, H-3', d, 1.2 Hz), 6.72 (H-8, H-8', d, 7.5 Hz), 6.67 (H-9, H-9', d, 7.5 Hz), 3.82 (6H, s, O-CH₃), 3.30-2.96 (8H, m, CH₂), 2.73-2.45 (6H, m, CH₂), 2.54 (6H, s, N-CH₃). ¹³C NMR: δ_C (DMSO) 147.3, 144.0, 133.7, 133.0, 131.7, 129.2, 128.8, 128.2, 126.3, 118.6, 111.5, 60.7, 56.1, 50.8, 40.7, 30.2, 25.4, 18.5. Anal. Calcd. for C₃₆H₃₆N₂O₄S (592.75): C, 72.95; H, 6.12; N, 4.73; S, 5.41. Found: C, 73.14; H, 6.10; N, 4.74; S, 5.40. LC-MS (m/z): 593 (M+1, 100%), 550 (M-42, 20%), 519 (M-73, 12%), 297 (M-295, 40%); $[\alpha]_D^{20}$ = -159.4 (c = 0.22, MeOH).

O-demethylation of **13**

Methionine (1 g, 6.7 mmol) was added to a stirred solution of **13** (1 g, 1.7 mmol) in methanesulfonic acid (10 mL). The reaction mixture was kept at 100 °C, for 90 min. The work up and separation of the two-component reaction mixture were carried out as described in the synthesis of **13**. The column chromatographic purification was accomplished in chloroform/methanol 8:2 eluent system.

The first eluted product is apocodeine-2-yl(apomorphine-2-yl) sulfide **14** (oil, 0.3 g), R_f = 0.29 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1). ¹H NMR: δ_H (CDCl₃/CD₃OD 2:1) 8.19 (H-1, H-1', d, 1.2 Hz), 7.05 (H-3, H-3', d, 1.2 Hz), 6.72 (H-8, d, 7.5 Hz), 6.67 (H-9, d, 7.5 Hz), 6.65 (H-8', d, 8.0 Hz), 6.58 (H-9', d, 8.0 Hz), 3.82 (6H, s, O-CH₃), 3.30-2.96 (8H, m, CH₂), 2.73-2.45 (6H, m, CH₂), 2.54 (6H, s, N-CH₃).

The second eluted product is di(apomorphine-2-yl) sulfide **15** (oil, 0.1 g), R_f = 0.16 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1). ¹H NMR: δ_H (CDCl₃/CD₃OD 2:1) 8.19 (H-1, H-1', d, 1.2 Hz), 7.05 (H-3, H-3', d, 1.2 Hz), 6.65 (H-8, H-8', d, 8.0 Hz), 6.58 (H-9, H-9', d, 8.0 Hz), 3.30-2.96 (8H, m, CH₂), 2.73-2.45 (6H, m, CH₂), 2.54 (6H, s, N-CH₃). ¹³C NMR: δ_C (DMSO) 144.9, 143.3, 133.7, 133.4, 131.5, 129.2, 128.9, 128.1, 124.6, 118.6, 114.8, 61.0, 50.9, 40.8, 30.2, 25.4, 18.5; LC-MS (m/z): 565 (M+1, 75%), 522 (M-42, 10%), 491 (M-73, 12%), 283 (M-281, 100%).

Di(apocodeine-2-yl) disulfide (**16**)

a) NaBH₄ (0.7 g, 18.5 mmol) was added gradually to a stirred solution of 2-thiocyanatoapocodeine⁵ (**9**) (1 g, 3.0 mmol) in abs. methanol (45 mL). After refluxing for 30 min, the reaction mixture was diluted with water (120 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL), filtered and evaporated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography (ethyl acetate/methanol 7:3), to afford pure **16** (0.35 g, 38%), mp 162-165 °C (from diethyl ether), R_f = 0.5 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1). ¹H NMR: δ_H (CDCl₃) 8.49 (H-1, H-1', d, 1.2), 7.24 (H-3, H-3', d, 1.2 Hz), 6.75 (H-8, H-9, H-8', H-9', s), 6.57 (11-OH, 11'-OH), 3.90 (6H, s, O-CH₃), 3.26-2.95 (8H, m, CH₂), 2.76-2.41 (6H, m, CH₂), 2.53 (6H, s, N-CH₃). Anal. Calcd. for C₃₆H₃₆N₂O₄S₂ (624.81): C, 69.20; H, 5.81; N, 4.48; S, 10.26. Found: C, 69.22; H, 5.81; N, 4.50; S, 10.25.

b) Hydrolysis of **9** in methanesulfonic acid: 2-thiocyanatoapocodeine⁵ (**9**) (1 g, 3.0 mmol) was dissolved in 99% methanesulfonic acid (5 mL), and the solution was stirred at 100 °C, for 30 min. The work up and purification were carried out as described in the synthesis of **13** to yield pure **16** (0.15 g, 16%).

c) Rearrangement of **1** in the presence of KSCN: A mixture of thebaine (**1**) (1 g, 3.2 mmol) and potassium thiocyanate (1 g, 10.3 mmol) was added to 99% methanesulfonic acid (10 mL), with ice-cooling. After stirring for 15 min with external ice-cooling, the reaction mixture was kept at 100°C, for 30 min. The work up was carried out as described in the synthesis of **13**. The crude product was purified by column chromatography (acetone/hexane 8:2, following by chloroform/methanol 9:1), to afford pure **16** (0.1 g, 10%).

Di(apocodeine-3-yl) disulfide (**23**)

a) NaBH₄ (0.7 g, 18.5 mmol) was added gradually to a stirred solution of 3-thiocyanatoapocodeine⁵ (**21**) (1 g, 3.0 mmol) in ethanol (45 mL). After refluxing for 30 min, the reaction mixture was diluted with water (120 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL), filtered and evaporated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography (ethyl acetate/methanol 7:3), to afford pure **23** (0.38 g, 41%), mp 162-165 °C (from diethyl ether), R_f = 0.5 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1). ¹H NMR: δ_H (CDCl₃) 8.19 (H-1, H-1', d, 8.0 Hz), 7.54 (H-2, H-2', d, 8.0 Hz), 6.75 (H-8, H-9, H-8', H-9', s), 6.20 (11-OH, 11'-OH), 3.91 (6H, s, O-CH₃), 3.18-2.90 (8H, m, CH₂), 2.62-2.43 (6H, m, CH₂), 2.55 (6H, s, N-CH₃). Anal. Calcd. for C₃₆H₃₆N₂O₄S₂ (624.81): C, 69.20; H, 5.81; N, 4.48; S, 10.26. Found: C, 69.18; H, 5.79; N, 4.47; S, 10.27.

b) **21** (1 g, 3.0 mmol) was dissolved in methanesulfonic acid (5 mL) then the reaction mixture was stirred at 100 °C, for 30 min. The work up and purification were carried out as described in the synthesis of **13** to obtain pure **23** (0.29 g, 32%).

2-Acetoxyapocodeine (**17**)

To a stirred suspension of morphothebaine **6** (1 g, 3.2 mmol) and sodium hydrogen carbonate (20 g) in water (200 mL) was added gradually acetic anhydride (10 g, 97.9 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min, then extracted with dichloromethane (3x50 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL), dried with magnesium sulfate, filtered and evaporated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography (dichloromethane/methanol 9:1) to afford pure **17** (0.21 g, 18%), mp 155-156 °C (from diethyl ether), R_f = 0.61 (CHCl₃/MeOH 8:2). ¹H NMR: δ_H (CDCl₃) 8.01 (H-1, d, 1.2 Hz), 6.82 (H-2, d, 1.2 Hz), 6.75 (H-8, H-9, s), 6.57 (11-OH), 3.88 (3H, s, O-CH₃), 3.26-2.95 (4H, m, CH₂), 2.76-2.41 (3H, m, CH₂), 2.54 (3H, s, N-CH₃), 2.29 (3H, s, CO-CH₃). ¹³C NMR: δ_C (CDCl₃) 169.7, 150.0, 143.3, 134.1, 133.0, 132.2, 130.0, 119.9, 119.7, 119.2, 118.6, 109.5, 62.3, 56.3, 53.0, 44.0, 34.6, 29.4, 21.2. Anal. Calcd. for C₂₀H₂₁NO₄ (339.39): C, 70.78; H, 6.24; N, 4.13. Found: C, 70.60; H, 6.22; N, 4.13. [α]_D²⁰ = -111.2 (c = 0.12, CHCl₃).

Acknowledgements

The authors acknowledge the National Science Foundation for financial support of this work (Grant OTKA T 046099), they also thank Dr. L. Szilágyi at Debrecen University (Hungary) for recording the NMR spectra, the Analytical laboratory of the Department of Organic Chemistry at Debrecen University (Hungary) for measuring the elemental analyses and Dr. W. Xiong at Northeastern University (Boston, USA) for recording the LC-MS spectra.

References

1. Gao, Y.; Baldessarini, R. J.; Kula, N. S.; Neumeyer, J. L. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1800.
2. Granchelli, F. E.; Filer, C. N.; Soloway, A. H.; Neumeyer, J. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2275.
3. Ramsby, S.; Neumeyer, J. L.; Grigoriadis, D.; Seeman, P. *J. Med Chem.* **1989**, *32*, 1198.
4. Berényi, S.; Czirják, M.; Makleit, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1993**, 2137.
5. Csutorás, Cs.; Berényi, S.; Czakó, B.; Makleit, S. *Monatsh. Chem.* **1997**, *128*, 1267.
6. Berényi, S.; Csutorás, Cs.; Gyulai, S.; Makleit, S. *Org. Prep. Proc.* **1998**, *30*, 100.
7. Berényi, S.; Csutorás, Cs.; Makleit, S.; Auth, F.; Laszlovszky, I.; Kiss, B.; Kárpáti, E.; Löw, M. *Med. Chem. Res.* **1997**, *7*, 509.
8. Freund, M.; Holthof, C. *Chem. Ber.* **1899**, *32*, 168.
9. Bentley, K. W.; Cordwell, H. M. E. *J. Chem. Soc.* **1955** 3252.
10. Welsh, L. H. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1409.

Synthesis and dopamine receptor binding of sulfur-containing aporphines

Miklós Tóth,^a Sándor Berényi,^a Csaba Csutorás,^{b,*} Nora S. Kula,^c Kehong Zhang,^c
Ross J. Baldessarini^c and John L. Neumeyer^c

^aUniversity of Debrecen, Department of Organic Chemistry, H-4010 PO Box 20, Debrecen, Hungary

^bEszterházy Károly College, Department of Chemistry, H-3300 Leányka Str. 4, Eger, Hungary

^cMcLean Hospital, Harvard Medical School, 115 Mill Street, Belmont, MA 02478-9106, USA

Received 8 June 2005; revised 18 October 2005; accepted 25 October 2005

Available online 15 November 2005

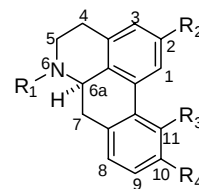
Dedicated to professor Sándor Makleit on the occasion of his 75th birthday.

Abstract—We investigated acid-catalyzed rearrangement of thebaine **14** and its *N*-propyl analog **15** with methanesulfonic acid in the presence of the nucleophiles methanethiol and hydrogen sulfide. *R*(–)-2-methylthioapocodeine **16**, *R*(–)-2-methylthioapomorphine **18**, and their *N*-*n*-propyl analogs **17**, **19** were obtained by rearrangement in the presence of methanethiol. However, with hydrogen sulfide, rearrangement of thebaine **14** and its *N*-*n*-propyl analog **15** produced sulfide-linked bis-aporphines **21–24** instead of expected *R*(–)-2-mercaptoapocodeines **12**, **13** and *R*(–)-2-mercaptoapomorphines **10**, **11**. *R*(–)-2-Methylthio-*N*-*n*-propylnorapomorphine **19** had higher affinity ($K_i = 3.7$ nM) at D₂ receptors in rat forebrain tissue than other novel 2-substituted sulfur-containing aporphines ($K_i \geq 50$ nM). Behavioral testing of the novel agents in rat indicated moderate locomotor arousal after systemic injection, and none after intragastric administration, indicating poor oral bioavailability.

© 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

R(–)-Apomorphine **1** (Fig. 1), the product of the acid-catalyzed rearrangement of morphine,¹ is a well-known central dopamine receptor agonist.² It was recently US FDA-approved for clinical use in the treatment of Parkinson's disease if administered by injection to circumvent its poor oral bioavailability.^{2,3} In the last 20 years, several laboratories have synthesized many novel-substituted aporphines. Several 2-substituted aporphines were found to have high potency at dopamine D₂ receptors, including 2-hydroxy, 2-methoxy, and 2-halogen congeners. *R*(–)-2-Fluoro-*N*-propylnorapomorphine **3** was found to be a particularly potent D₂ agonist, surpassing the potency of the 2-unsubstituted standard comparator, *R*(–)-*N*-*n*-propylnorapomorphine **2**.^{4,5} We previously reported development of a route for the synthesis of 2-alkoxy- and 2-alkylthio-



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1	Me	H	OH	OH
2	Pr	H	OH	OH
3	Pr	F	OH	OH
4	Pr	H	OH	H
5	Pr	H	OAc	H
6	Me	SPr	OH	OH
7	Me	SEt	OH	OH
8	Pr	SPr	OH	OH
9	Pr	SEt	OH	OH
10	Me	SH	OH	OH
11	Pr	SH	OH	OH
12	Me	SH	OH	OMe
13	Pr	SH	OH	OMe
16	Me	SMe	OH	OMe
17	Pr	SMe	OH	OMe
18	Me	SMe	OH	OH
19	Pr	SMe	OH	OH

Keywords: Apomorphine; Aporphine derivatives; Dopamine agonists; D₂ receptors.

* Corresponding author. Tel.: +36 36 520471; fax: +36 36 520471; e-mail: csuti@ektf.hu

Figure 1. Structure of aporphine derivatives.

substituted aporphines.^{6–8} An essential component of these novel syntheses is that the methanesulfonic acid-catalyzed rearrangement of thebaine **14** in the presence of nucleophiles (water, alcohols, and thiols) results in nucleophilic substitution of the 6-methoxy group of thebaine **14**, in addition to promoting its rearrangement to aporphines^{6,7} (Scheme 1).

An important aim of the medicinal chemistry of dopamine agonists is to discover orally active agents. Neumeyer et al.⁹ and more recently Csutoras et al.¹⁰ found that non-catechol, 11-monohydroxyaporphines (such as compound **4** in Fig. 1) and their esters in 11-position (e.g., **5**) have superior oral bioavailability to catechol-aporphines such as apomorphine **1** and *N*-*n*-propylapomorphine **2**. Berényi et al.⁷ have previously synthesized *R*(–)-2-propylthio- and *R*(–)-2-ethylthioapomorphines **6**, **7** and their *N*-propyl analogs **8**, **9** (Fig. 1).

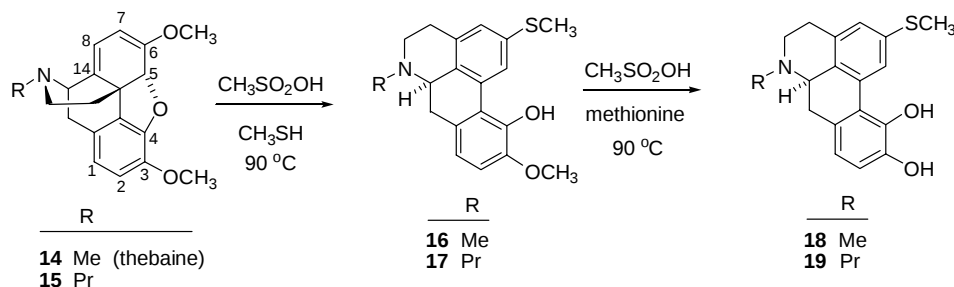
Neuropharmacological studies found compounds **6**, **7**, **8**, and **9** to have high affinity at dopamine (D₂) receptors, as well as ability to induce locomotor behavioral arousal even after enteral (orogastric) administration.^{11,12} Introduction of a methylthio group on the

ergoline skeleton has also resulted in effective dopaminergic compounds.¹³ However, experience with aporphines also indicates that steric characteristics of substituents at 2-position influence the pharmacological properties of the resulting compounds.¹⁴ Relatively small and apolar substituents are favored.^{13,14} Because of this fact, we aimed in the present study to prepare *R*(–)-2-methylthioapomorphine **18**, *R*(–)-2-mercaptoapomorphine **10**, and their *N*-*n*-propyl analogs **19**, **11**, and to evaluate them neuropharmacologically.

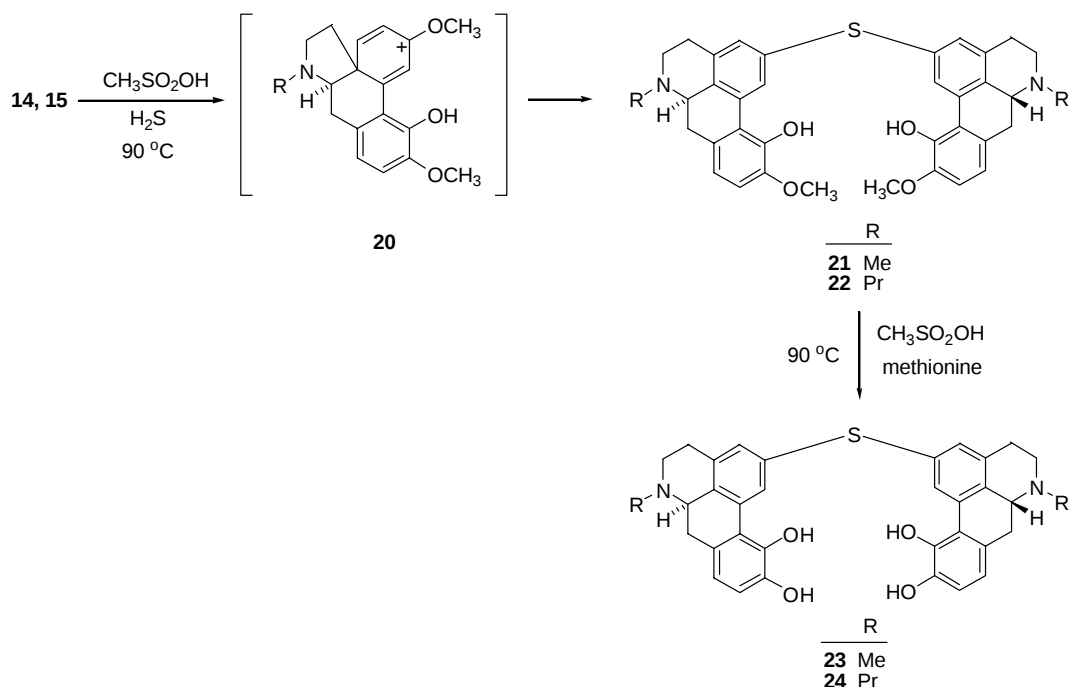
2. Results and discussion

2.1. Chemistry

We found that our previously reported synthetic method⁷ was suitable for the synthesis of *R*(–)-2-methylthioapomorphine **18** and its *N*-*n*-propyl analog **19** with a minor modification (Scheme 1). The acid-catalyzed rearrangement of **14** and **15** with methanesulfonic acid was carried out in the presence of a continuous gas-flow of methanethiol. We succeeded in O-demethylating the resulting *R*(–)-2-methylthioapocodeine **16** and



Scheme 1. Synthesis of 2-methylthioapomorphines.



Scheme 2. Preparation of sulfide cross-linked aporphines.

2-methylthio-*N-n*-propylnorapocodeine **17** to the corresponding apomorphines **18**, **19** with methanesulfonic acid/methionine system used previously to *O*-demethylate aporphines.^{15,16} In the present case, we considered that methanethiol could substitute for methionine as an alkyl acceptor resulting in *O*-demethylation. However, because of the high cost of methanethiol, methionine was used (Scheme 1). The acid-catalyzed rearrangement of thebaine **14** and its *N-n*-propyl congener **15** with methanesulfonic acid in the presence of a continuous gas-flow of hydrogen sulfide failed to give *R*(–)-2-mercaptoapocodines **12**, **13**, in contrast to the rearrangement in the presence of methanethiol. Rearrangement of **14** and **15** resulted in the formation of bis-aporphines **21**, **22**, whose *O*-demethylation with methanesulfonic acid/methionine led to **23** and **24** (Scheme 2). Formation of the sulfide cross-linked bis-aporphines **21**, **22** can be explained by a previously proposed, two-step rearrangement.¹⁷ In the first step, hydrogen sulfide is the nucleophilic partner of the methoxonium ion intermediate **20** formed from **14** and **15** in acidic media. We propose further that the formed 2-mercaptoapocodines **12** and **13** will be the nucleophilic partners of the methoxonium ion intermediate **20** to produce the corresponding bis-aporphines **21**, **22**.

2.2. Pharmacology

In vitro affinity for the dopamine (D₂) receptor of *R*(–)-2-methylthioapocodines **16**, **17** and *R*(–)-2-methylthioapomorphines **18**, **19**, as well as the novel bis-

aporphines **21–24** was determined with radioreceptor competition assays using rat forebrain tissue (Table 1). The potency of *R*(–)-2-methylthio-*N-n*-propylnorapomorphine **19** for the dopamine (D₂) receptor was higher than those of both *R*(–)-apomorphine **1** and its *N-n*-propyl analog **2**. Moreover, the 2-methylthio **19** (D₂ K_i = 3.73 nM), 2-ethylthio **9** (K_i = 7.8 nM), and 2-propylthio **8** (K_i = 9.9 nM) congeners form a potency series that indicates decreasing affinity for the dopamine D₂ with increasing size of 2-alkylthio substituents. The novel bis-aporphines **21–24** showed very low affinity for dopamine D₂ receptors (Table 1) and no evidence of in vivo behavioral activity (Table 2), suggesting increasing steric hindrance of their receptor interactions. Since only *R*(–)-2-methylthio-*N-n*-propylnorapomorphine **19** had high in vitro D₂ receptor affinity among the eight compounds examined, it was also evaluated for in vivo behavioral activity (Table 2). These experiments indicated that parenterally injected equimolar doses (4.0 μmol/kg, ip) of *R*(–)-2-methylthio-*N-n*-propylnorapomorphine **19** produced much greater behavioral arousal (18.3 U) than *R*(–)-apomorphine (**1**; 1.0 U), and somewhat greater than with *R*(–)-*N-n*-propylnorapomorphine (**2**; 12.0 U of activation; Table 2).

In contrast to *R*(–)-apomorphine **1**, the *N-n*-propyl analog **2** showed activity at an enteral dose of 20, but not 4 μmol/kg, whereas *R*(–)-2-methylthio-*N-n*-propylnorapomorphine **19**, inexplicably, proved to be inactive behaviorally following intragastric doses of 4 or 20 μmol/kg (Table 2).^{11,12}

Table 1. Affinity (K_i) of aporphines at dopamine (D₂) receptors in rat brain tissue

Agents	K _i ± SEM (nM)
(9) <i>R</i> (–)-2-Ethylthio- <i>N-n</i> -propylnorapomorphine	7.80 ± 1.00
(2) <i>R</i> (–)- <i>N-n</i> -Propylnorapomorphine	9.90 ± 1.00
(1) <i>R</i> (–)-Apomorphine	13.2 ± 2.1
(8) <i>R</i> (–)-2-Propylthio- <i>N-n</i> -propylnorapomorphine	15.6 ± 2.2
(19) <i>R</i> (–)-2-Methylthio- <i>N-n</i> -propylnorapomorphine	3.73 ± 0.44
(18) <i>R</i> (–)-2-Methylthioapomorphine	54.7 ± 2.3
(16) <i>R</i> (–)-2-Methylthioapocodeine	75.4 ± 2.3
(17) <i>R</i> (–)-2-Methylthio- <i>N-n</i> -propylnorapocodeine	1108 ± 147
(21) Di-(apocodeine-2-yl)sulfide	>10,000
(22) Di-(apomorphine-2-yl)sulfide	>10,000
(23) Di-(<i>N-n</i> -propylnorapocodeine-2-yl)sulfide	>10,000
(24) Di-(<i>N-n</i> -propylnorapomorphine-2-yl)sulfide	>10,000

3. Conclusions

We report an efficient procedure for preparing the *R*(–)-2-methylthioapocodines **16**, **17** and *R*(–)-2-methylthioapomorphines **18**, **19**. The key step in their synthesis was acid-catalyzed rearrangement of thebaine **14** and its *N-n*-propyl analog **15** with methanesulfonic acid in the presence of the nucleophile methanethiol. Using hydrogen sulfide as the nucleophilic partner, we obtained bis-aporphines **21–24** instead of the expected 2-mercaptoaporphines **10–13**. The 2-alkylthio-substituted aporphines **9**, **8**, **19**, and **18** showed variable affinity at the cerebral dopamine (D₂) receptor (Table 1) and variable in vivo behavioral activity (Table 2). The bis-aporphines **21–24** showed low affinity for the dopamine

Table 2. Motor activation induced by *R*(–)-aporphines in adult rats

Agent	Dose (μmol/kg)	Route	Activity score	Duration (h)
(1) <i>R</i> (–)-Apomorphine	4	ip	1.0 (standard)	1
	4	ig	Inactive	—
	20	ig	Inactive	—
(2) <i>R</i> (–)- <i>N-n</i> -Propylnorapomorphine	4	ip	12.0 ± 5.2	8
	4	ig	Inactive	—
	20	ig	68.0 ± 20.8	14
(19) <i>R</i> (–)-2-Methylthio- <i>N-n</i> -propylnorapomorphine	4	ip	18.3 ± 6.5	6
	4	ig	Inactive	—
	20	ig	Inactive	—

Activity scores are based on total locomotor activity counts from start to return to baseline, normalized to a value of 1.0 for apomorphine, as (mean ± SEM); NA, not applicable; ip, intraperitoneal; ig, by orogastric intubation.

(D₂) receptor, and were inactive behaviorally, suggesting steric interference with receptor interactions. *R*(–)-2-methylthio-*N*-*n*-propylnorapomorphine **19** had the highest D₂ receptor affinity of the eight novel aporphines examined. It was also behaviorally effective when injected systemically (ip), but not after intragastric administration, indicating poor oral bioavailability. Moreover, the D₂ receptor affinity and behavioral potency of compound **19** exceeded those of both *R*(–)-apomorphine **1** and *R*(–)-*N*-*n*-propylnorapomorphine **2** (Table 2). These findings are consistent with previous indications that 2-substitution can enhance affinity of aporphines at dopamine receptors.¹⁴

4. Experimental

4.1. Chemical syntheses

Melting points were determined with a Kofler hot-stage apparatus and are uncorrected. Column chromatography was performed on silicagel (Merck 60, 70–230 mesh). Thin layer chromatography was performed on precoated Merck 5554 silicagel 60 F₂₅₄ foils, using a 9:1 (vols) dichloromethane/methanol developing system. The spots were visualized with Dragendorff's reagent. Elemental analyses (C, H, N, S) were performed on a Carlo Erba 1106 analyzer. NMR spectra were recorded on a Bruker WP 200 SY spectrometer. Chemical shifts are reported in ppm (δ) from internal CHCl₃ (7.26). The coupling constants (*J*) are measured in Hz. Mass spectra were measured with a Finnigan LCQ Classic ion trap mass spectrometer.

4.1.1. General procedure for the synthesis of 2-substituted sulfur-containing apocodeines. Methanethiol or hydrogen sulfide was bubbled through 99% methanesulfonic acid (5 mL) with stirring and external ice cooling. To this stirred mixture, thebaine **14** or *N*-propylnorthebaine **15** (3.2 mmol) was added. After stirring for 30 min at 0 °C, the temperature was raised to 90 °C and held for 30 min with continuous bubbling of methanethiol or hydrogen sulfide gas into the reaction mixture. After cooling to room temperature, water (50 mL) was added, and pH was adjusted to 8–9 with 25% ammonia. The reaction mixture was extracted with chloroform/methanol 3:1 (3 × 20 mL), and then the organic layer was washed with brine (25 mL), dried with magnesium sulfate, filtered, and evaporated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography (ethyl acetate/methanol, 7:3), to provide pure oils, which were converted to the solid hydrochlorides with HCl–ethanol.

4.1.2. 2-Methylthioapocodeine hydrochloride (16). The rearrangement was carried out according to the general method starting from **14**, in the presence of methanethiol. Yield: (0.46 g, 40%), mp: 222–225 °C (from diethyl ether–ethanol). ¹H NMR: δ_{H} (base, CDCl₃/CD₃OD 2:1): 2.52 (3H, s, SCH₃), 2.58 (3H, s, N-CH₃), 2.55–3.31 (7H, m, C-H), 3.90 (3H, s, OCH₃), 6.55 (1H, s, OH), 6.78 (2H, s, 8-H, 9-H), 7.00 (1H, d, 3-H), 8.26 (1H, d, 1-H). MS *m/z* (rel intensity): 327 (M, 75%), 280 (M–47, 80%). Anal. (C₁₉H₂₂ClNO₂S) Calcd: C,

62.71; H, 6.09; N, 3.85; S, 8.81. Found: C, 62.59; H, 6.11; N, 3.83; S, 8.79.

4.1.3. 2-Methylthio-*N*-*n*-propylnorapocodeine hydrochloride (17). The rearrangement was carried out according to the general method starting from **15**, in the presence of methanethiol. Yield: (0.7 g, 56%), mp: 220–227 °C (from diethyl ether–ethanol). ¹H NMR: δ_{H} (base, CDCl₃/CD₃OD 2:1): 1.01 (3H, t, CH₃), 1.14 (2H, m, –CH₂–), 2.52 (3H, s, SCH₃), 2.56 (2H, t, N-CH₂–), 2.60–3.47 (7H, m, C-H), 3.92 (3H, s, OCH₃), 4.60 (1H, s, OH), 6.79 (2H, s, 8-H, 9-H), 6.97 (1H, d, 3-H), 8.26 (1H, d, 1-H). MS *m/z* (rel intensity): 355 (M, 55%). Anal. (C₂₁H₂₆ClNO₂S) Calcd: C, 64.35; H, 6.69; N, 3.57; S, 8.18. Found: C, 64.22; H, 6.72; N, 3.54; S, 8.20.

4.1.4. Di-(apocodeine-2-yl)sulfide dihydrochloride (21). The rearrangement was carried out according to the general method starting from **14**, in the presence of hydrogen sulfide. Yield: (0.62 g, 58%), mp: >250 °C dec (from diethyl ether–ethanol). ¹H NMR: δ_{H} (base, CDCl₃/CD₃OD 2:1) 2.54 (6H, s, N-CH₃), 2.73–2.45 (6H, m, CH₂), 3.30–2.96 (8H, m, CH₂), 3.82 (6H, s, O-CH₃), 6.67 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H-9, H-9'), 6.72 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H-8, H-8'), 7.05 (2H, d, *J* = 1.2 Hz, H-3, H-3'), 8.19 (2H, d, *J* = 1.2 Hz, H-1, H-1'). ¹³C NMR: δ_{C} (base, DMSO) 18.5, 25.4, 30.2, 40.7, 50.8, 56.1, 60.7, 111.5, 118.6, 126.3, 128.2, 128.8, 129.2, 131.7, 133.0, 133.7, 144.0, 147.3. LC–MS (*m/z*): 593 (M+1, 100%). Anal. (C₃₆H₃₈Cl₂N₂O₄S) Calcd: C, 64.95; H, 5.75; N, 4.21; S, 4.82. Found: C, 64.93; H, 5.78; N, 4.21; S, 4.80.

4.1.5. Di-(*N*-*n*-propylnorapocodeine-2-yl)sulfide dihydrochloride (22). The rearrangement was carried out according to the general method starting from **15**, in the presence of hydrogen sulfide. Yield: (0.56 g, 49%), mp: >250 °C dec (from diethyl ether–ethanol), ¹H NMR: δ_{H} (base, CD₃OD 2:1) 0.95 (6H, t, CH₃), 1.63 (4H, m, –CH₂–), 2.48–3.55 (14H, m, CH), 2.60 (4H, t, NCH₂–), 3.84 (6H, s, O-CH₃), 6.72 (4H, s, H-8, H-8', H-9, H-9'), 7.08 (2H, d, H-3, H-3'), 8.19 (2H, d, H-1, H-1'). LC–MS (*m/z*): 649 (M+1, 100%). Anal. (C₄₀H₄₆Cl₂N₂O₄S) Calcd: C, 66.56; H, 6.42; N, 3.88; S, 4.44. Found: C, 66.55; H, 6.44; N, 3.89; S, 4.43.

4.1.6. General procedure for the O-demethylation of sulfur-containing apocodeines. Methionine (1 g; 6.7 mmol) was added to a stirred solution of the appropriate apocodeine derivative (1.7 mmol) in methanesulfonic acid (10 mL). The reaction mixture was kept at 90 °C, for 90 min. Column chromatographic purification was accomplished in chloroform/methanol 8:2 eluent system, to afford oils that were converted to the solid hydrochloride salts with HCl–ethanol.

4.1.7. 2-Methylthioapomorphine hydrochloride (18). Yield: (0.45 g, 75%), mp: >250 °C (from diethyl ether–ethanol), ¹H NMR: δ_{H} (base, CD₃OD) 2.52 (3H, s, SCH₃), 2.58 (3H, s, N-CH₃), 2.55–3.34 (7H, m, C-H), 5.69 (2H, s, OH), 6.58 (2H, s, 8-H, 9-H), 6.92 (1H, d, 3-H), 8.18 (1H, d, 1-H). MS (*m/z*): 313 (M, 80%), 266 (M–47, 55%). Anal. (C₁₈H₂₀ClNO₂S) Calcd: C, 61.79;

H, 5.76; N, 4.00; S, 9.16. Found: C, 61.77; H, 5.79; N, 4.01; S, 9.16.

4.1.8. 2-Methylthio-*N*-propylnorapomorphine hydrochloride (19). Yield: (0.46 g, 72 %), mp: 210 °C (dec) (from diethyl ether–ethanol). ¹H NMR: δ_{H} (base, CDCl₃/CD₃OD 2:1) 1.01 (3H, t, CH₃), 1.14 (2H, m, –CH₂–), 2.52 (3H, s, SCH₃), 2.56 (2H, t, N-CH₂–), 2.60–3.47 (7H, m, C-H), 4.60 (2H, s, OH), 6.79 (2H, s, 8-H, 9-H), 6.97 (1H, d, 3-H), 8.26 (1H, d, 1-H). MS (*m/z*): 341 (M, 85%). Anal. (C₂₀H₂₄ClNO₂S) Calcd: C, 63.56; H, 6.40; N, 3.71; S, 8.48. Found: C, 63.55; H, 6.42; N, 3.72; S, 8.48.

4.1.9. Di-(apomorphine-2-yl)sulfide dihydrochloride (23). Yield: (0.43 g, 42 %), mp: >250 °C (from diethyl ether–ethanol). ¹H NMR: δ_{H} (base, CDCl₃/CD₃OD 2:1) 2.54 (6H, s, N-CH₃), 2.45–2.73 (6H, m, CH₂), 2.96–3.30 (8H, m, CH₂), 6.58 (H-9, H-9', d, 8.0 Hz), 6.65 (H-8, H-8', d, 8.0 Hz), 7.05 (H-3, H-3', d, 1.2 Hz), 8.19 (H-1, H-1', d, 1.2 Hz). ¹³C NMR: δ_{C} (DMSO) 18.5, 25.4, 30.2, 40.8, 50.9, 61.0, 114.8, 118.6, 124.6, 128.1, 128.9, 129.2, 131.5, 133.4, 133.7, 143.3, 144.9. LC–MS (*m/z*): 565 (M+1, 75%), 522 (M-42, 10%), 491 (M-73, 12%), 283 (M-281, 100%). Anal. (C₃₄H₃₄Cl₂N₂O₄S) Calcd: C, 64.05; H, 5.37; N, 4.39; S, 5.03. Found: C, 63.88; H, 5.40; N, 4.37; S, 5.01.

4.1.10. Di-(*N*-*n*-propylnorapomorphine-2-yl)sulfide dihydrochloride (24). Yield: (0.42 g, 38%), mp: >250 °C (from diethyl ether–ethanol). ¹H NMR: δ_{H} (base, CD₃OD) 1.18 (6H, t, CH₃), 1.83 (4H, m, –CH₂–), 2.65–3.74 (14H, m, CH), 2.76 (4H, t, NCH₂–), 6.83 (2H, d, H-9, H-9'), 6.92 (2H, d, H-8, H-8'), 7.31 (2H, d, H-3, H-3'), 8.44 (2H, d, H-1, H-1'). LC–MS (*m/z*): 621 (M+1, 80%). Anal. (C₃₈H₄₂Cl₂N₂O₄S) Calcd: C, 65.79; H, 6.10; N, 4.04; S, 4.62. Found: C, 65.88; H, 6.12; N, 4.05; S, 4.59.

4.2. Pharmacology

4.2.1. In vitro pharmacology. In vitro pharmacology involved determinations of affinity (*K_i*, nM) of test compounds for dopamine D₂ receptors in radioligand competition assays, using membrane preparations from DA-rich corpus striatum (caudatoputamen) tissue from rat forebrain. Adult male Sprague–Dawley rats were sacrificed by decapitation under carbon dioxide narcosis. Brains were quickly removed and dissected on ice. Tissue was homogenized in 50 mM Tris–HCl buffer (pH 7.4) containing 150 mM NaCl, washed twice with fresh buffer, and resuspended in fresh buffer. For assays, the membrane-containing brain preparation was incubated with 75 pM [³H]nemonapride (NEN; Boston, MA, USA) for 90 min at 30 °C; non-specific binding was defined by co-incubation with 10 μ M haloperidol in some tubes, with assays carried out in triplicate.^{18,19} Findings are summarized in Table 1.

4.2.2. In vivo pharmacology. In vivo pharmacology involved determining the potency and oral bioavailability of test agents by measuring stimulation of motor activity in adult male Sprague–Dawley rats (N = 4–5/group)

using a microcomputer-controlled infrared photobeam activity monitoring system (San Diego Instruments, San Diego, CA, USA), as detailed previously.²⁰ Oral delivery of test agents was achieved using a permanently surgically pre-implanted polyethylene (PE-50) intragastric tube to avoid stress associated with conventional oral intubation. For this surgery, rats were anesthetized with 60 mg/kg sodium pentobarbital (injected intraperitoneally, ip). Tubing was inserted through the mid-lateral wall of the stomach, sutured in place, and led subcutaneously to a point of access on the back of the neck, where it was anchored with an additional suture. Animals were allowed at least two weeks for recovery after surgery before behavior testing. At the end of the experiments, rats were sacrificed with carbon dioxide. The function of the gastric tube was checked post-mortem by injecting dye to ensure that drug delivery was limited to the gastric lumen. Potency of apomorphine test agents was expressed as the sum of behavioral scores at each time of rating until locomotor responses returned to their pre-injection baseline levels, and relative to that (standard score = 1.0) produced by ip injection of 4 μ mol/kg R(–)-apomorphine **1**, the effects of which lasted for approximately 1 h. Locomotor activity scores and the duration of behavioral activation effects are shown in Table 2.

Acknowledgments

This study was supported in part, by an award from the Hungarian National Science Foundation T049436 (S.B., M.T., and C.C.), and grants from the Branfman Family Foundation (J.L.N., R.J.B., and C.C.) and by the Bruce J. Anderson Foundation and the McLean Neuropsychopharmacology Research Fund (R.J.B.).

References and notes

- Matthiessen, A.; Wright, C. R. A. *Ann. Suppl.* **1870**, 7, 117–121.
- Neumeyer, J. L.; Baldessarini, R. J.; Booth, R. G. In *Burgers Medicinal Chemistry*, 6th ed.; Abraham D. J., Ed.; John Wiley & Sons: New York, 2003; Vol. 6, pp 711–742.
- Dépatie, L.; Lal, S. *J. Psychiatry Neurosci.* **2001**, 26, 203–220.
- Neumeyer, J. L.; Gao, Y.; Kula, N. S.; Baldessarini, R. J. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 3122–3124.
- Berényi, S.; Hosztafi, S.; Makleit, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2693–2694.
- Berényi, S.; Cziráj, M.; Makleit, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 2137–2139.
- Berényi, S.; Csutorás, Cs.; Gyulai, S.; Makleit, S. *Org. Prep. Proc.* **1998**, 30, 100–103.
- Berényi, S.; Tóth, M.; Gyulai, S.; Szilágyi, L. *Heterocycles* **2002**, 57, 135–142.
- Neumeyer, J. L.; Gao, Y.; Kula, N. S.; Baldessarini, R. J. *J. Med. Chem.* **1992**, 34, 24–28.
- Csutorás, Cs.; Zhang, A.; Zhang, K.; Kula, N. S.; Baldessarini, R. J.; Neumeyer, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 3553–3559.
- Berényi, S.; Csutorás, C. s.; Makleit, S.; Auth, F.; Laszlovszky, I.; Kiss, B.; Kárpáti, E.; Löw, M. *Med. Chem. Res.* **1997**, 7, 509–518.

12. Auth, F.; Laszlovszky, I.; Kiss, B.; Kárpáti, E.; Berényi, S.; Csutorás, Cs.; Makleit, S.; Löw, M. In *Neurochemistry*, Teeken, A. W.; Korf, F., Eds.; Plenum Press: New York, 1997; pp 215–219.
13. Tupper, D. E.; Pullar, I. A.; Clemens, J. A.; Fairhurst, J.; Risins, F. C.; Timms, G. H.; Wedley, S. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 912–918.
14. Gao, Y.; Baldessarini, R. J.; Kula, N. S.; Neumeyer, J. L. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1800–1805.
15. Berényi, S.; Csutorás, Cs.; Gyulai, S.; Makleit, S. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 283–288.
16. Csutorás, Cs.; Berényi, S.; Makleit, S. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 2251–2256.
17. Tóth, M.; Csutorás, Cs.; Gyulai, Zs.; Berényi, S. *ARKI-VOC* **2004**, *7*, 60–67.
18. Baldessarini, R. J.; Kula, N. S.; Campbell, A.; Bakthavachalam, V.; Yuan, J.; Neumeyer, J. L. *Mol. Pharmacol.* **1992**, *42*, 856–863.
19. Kula, N. S.; Baldessarini, R. J.; Kebabian, J. W.; Bakthavachalam, V.; Xu, L. *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, *331*, 333–336.
20. Zhang, K.; Tarazi, F. I.; Baldessarini, R. J. *Neuropsychopharmacology* **2001**, *25*, 624–632.

Synthesis and Transformation of Thiazolomorphinanediene

Miklós Tóth, Zsuzsanna Gyulai, Sándor Berényi and Attila Sipos*

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

Received August 24, 2007; Revised September 24, 2007; Accepted September 28, 2007

Abstract: We here present a simple and efficient method for the preparation of 2'-substituted-thiazolomorphinanediene 3-5. A protocol is also presented for yielding 3-demethoxy-14 β -hydroxy derivatives of the thiazolomorphinanediene. The amino-, methyl- and phenyl-substituents connected in these compounds in a less rigid way to the "spacer" which offers the opportunity to test the effect of this sterically more flexible structure on the activity to opioid receptor subtypes.

Keywords: Hantzsch-type thiazole synthesis, morphinanediene, *O*-demethylation, introduction of 14-hydroxyl-motif.

INTRODUCTION

In the last two decades, the fusion of new heterorings to the morphinan skeleton has been one of the major research areas of morphinan chemistry, since, in agreement with Portoghese's theory, the introduction of a spacer unit on the ring C of a morphinan makes the molecule more suitable spatially to bind to opioid receptors and consequently to increase its potency [1]. The introduced spacers could be divided into

The first aminothiazole ring fused morphinans were prepared by Görlitzer and Schumann, the new heteroring moiety was introduced on the ring C of the oxycodone [3a], then in the same position on hydrocodone and hydromorphone [3b]. They used the well-established Hantzsch reaction [4] on α -bromo-ketone structures, similarly to Nan and co-workers on ring C of naltrexone [5]. All these syntheses included a bromination step before the heteroring formation which led to

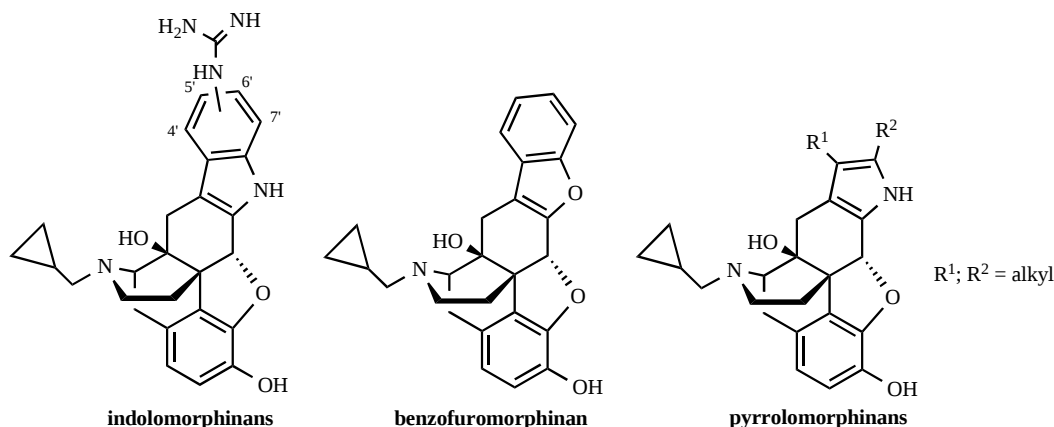


Fig. (1).

different groups on the basis of their size and chemical character, for example, indole [2a], benzofuran [2b], pyrrole [2c] moieties (Fig. 1).

From a pharmacological point of view, it should be emphasized that the benzofuromorphinan shows high δ antagonist potency and selectivity. The benzene component was considered as a very efficient δ "address" [2b]. Alkyl-substituted pyrrolomorphinans were found to be less potent at μ receptors in comparison with their indolo-congeners; however μ selectivity retained at the same level, presumably because the alkyl groups attached to the pyrrole moiety sterically interfere with binding to μ and κ receptors [2c].

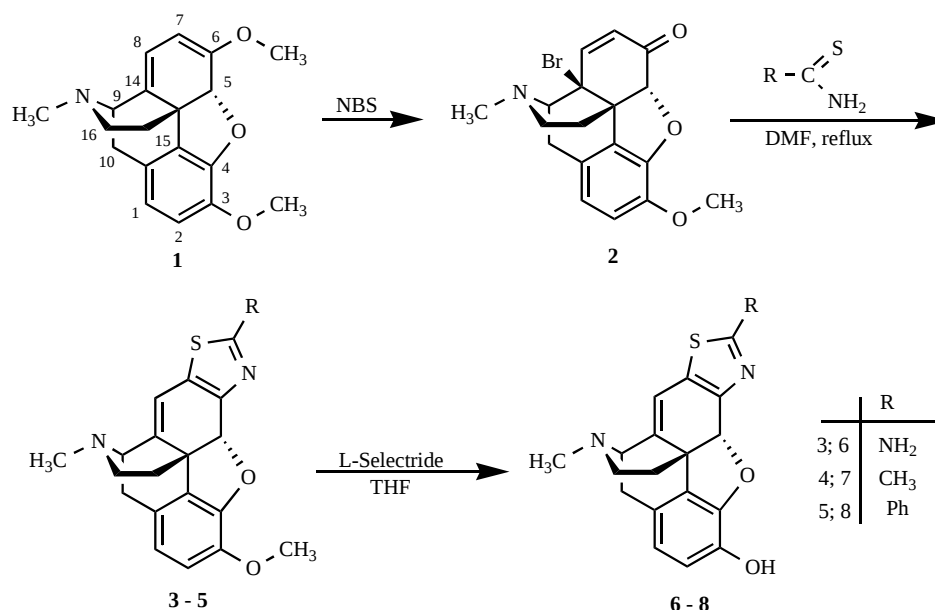
several polybromo side-products. More recently Neumeyer's group published their procedure for the preparation of aminothiazole derived morphinans and morphines containing the thiazole moiety in ring A [6].

RESULTS

We aimed the synthesis of morphinans annulated with 5-membered rings at the 6,7-positions of the ring C. To reach this goal, a simple and efficient method has been developed for fusing a 1,3-thiazole moiety on the morphinan structure.

Our synthesis was based on 14 β -bromocodeinone (2), which was prepared from natural thebaine (1) in accordance with the method published by Conroy in 1955 [7]. According to our previous experience [8], 14 β -bromocodeinone (2) is able to act in the presence of suitable nucleophiles as an α -bromo-ketone. Our procedure is a slightly modified version

*Address correspondence to this author at the Department of Organic Chemistry, University of Debrecen, P. O. Box 20, H-4010, Debrecen, Hungary; Tel: +36 52 512 900; Fax: +36 52 512 836; E-mails: asipos@puma.unideb.hu; bersu@delfin.unideb.hu



Scheme 1.

of the original Hantzsch reaction: the equimolar mixture of **2** and thioamide is heated to reflux for 30 min in DMF instead of ethanol (Scheme 1). The yields were on the wide range of 27-64%, depending on the quality of the 2'-substituent. The aminothiazolo derivative **3** was prepared with acceptable yield (64%), no side-product was observed; however in case of 2'-methyl- and 2'-phenyl-substituents the lower yield was a consequence of the formation of a major by-product. The isolation and preliminary structural characterization suggest that these new compounds have an isothiazolo-type isomeric structure in comparison to compounds **4** and **5**. Further structural studies and the exploration of the background of this isomerization phenomenon is in progress.

The structure of product molecules **3-5** differs in three main pharmacophore positions from the above-described, highly potent pyrrolo- and indolomorphinans. One of them is the presence of a 3-O-methyl motif instead of a free phenolic hydroxyl group. It is a well-established structure-activity relationship, that the methylation of 3-OH leads to an at least 10-fold decrease in the affinity of the examined structure to opioid receptors. The second main difference is the absence of the 14-hydroxyl group, which is generally considered a very effective motif in the preparation of morphinans having superior opioid receptor activity. The third variance is the *N*-substitution of the molecules which could be easily resolved with the application of *N*-cyclopropylmethyl-nor-type starting compounds. The *N*-demethylation and *N*-alkylation of these compounds are well-established procedures in our laboratory [9].

On the basis of the major chemical characteristics of morphinanediens (e.g., high sensitivity to acids) the most widely used *O*-demethylating agents, such as concentrated hydrobromic acid, organic solution of boron tribromide, methansulfonic acid-methionine reagent mixture are not applicable for this purpose. Coop and his co-workers [10] elaborated a method for the *O*-demethylation of thebaine (**1**), the industrially most important, naturally occurring diene, which was successfully modified in the work-up step by our

research group to make it more suitable for the synthesis of more complex morphinanediens. After achieving the cleavage of the 3-O-ether bond with L-Selectride, the excess hydride was decomposed by the addition of water and dilute acid. This step was followed by the setting of the pH to 9 and a direct extraction of the free base-form morphinan-content of the emulsion instead of the formation of salt.

The introduction of the hydroxyl function to the 14-position of the morphinan backbone was performed on the basis of previous results of our research group. The 8 β ,14 β -epoxidation of the double bond in a variety of morphinan-6,8-dienes was described in 1986 with the application of two different oxidation methods [11]. In the case of 2'-phenylthiazolomorphinan (**8**), the pharmaceutically most promising compound of the above-described series, the 3-chloroperbenzoic acid in dichloromethane was found to be more efficient in forming the epoxide ring than the formic acid-hydrogen peroxide reaction mixture (Scheme 2). In the preliminary tests with the second reactant mixture, considerable amount of side product formation was observed. The 8 β ,14 β -structure of compound **9** was established on the basis of 1D steady-state NOE experiment, in which a medium intensity NOE crosspeak was observed between H8 and H9 confirming that they were at same side of the ring C of the morphinan skeleton. In Fig. (2), the determining correlation is presented at a more expressive steric representation of compound **9**.

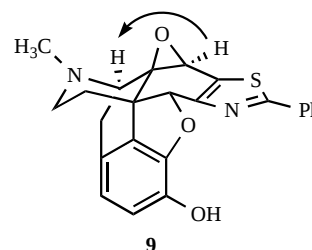
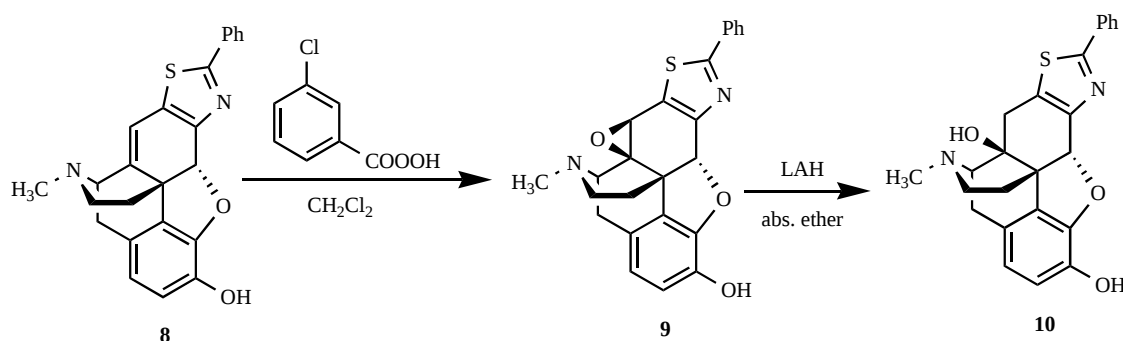


Fig. (2).



Scheme 2.

The reason for the lack of formation of the 8 α ,14 α -epoxide diastereomer is probably the large steric hindrance caused by rigid, cage-like structure of the morphinan backbone.

The opening of the epoxide ring was performed with lithium aluminium hydride in absolute ether (Scheme 2) [12]. The conversion was not complete and the formation of a by-product was also observed. The isolation of the aimed 14 β -hydroxy-2'-phenyl-thiazolooripavine (**10**) was achieved by column chromatography.

CONCLUSION

We have presented a simple and efficient method for the preparation of 2'-substituted-thiazolomorphinanedienes **3** - **5**. The structure of these thebaine-like molecules offers two main transformation opportunities: either by the acid-catalyzed rearrangement to form potential dopamine active thiazoloapomorphines or *via* *O*-demethylation to form thiazolooripavines. The Diels-Alder reaction of these dienes could afford again potential opioid agonist 6,14-ethenomorphinans fused with a thiazole moiety.

In this paper we have also described a protocol to reach 3-demethoxy-14 β -hydroxy derivatives of the 2'-substituted thiazolomorphinanedienes **3**-**5**. The cleavage of 3-*O*-ether bond was realized *via* the application of L-Selectride for all three thebaine-like products of the Hantzsch-type thiazole synthesis.

The 14 β -hydroxy function was inserted in two steps to the morphinan skeleton of 2'-phenylthiazolooripavine (**8**). In the first step, the 8 β ,14 β -epoxidation was performed in high yield; secondly the epoxide ring was opened by LAH.

The amino-, methyl- and phenyl-substituents connected in a less rigid way to the "spacer" (in comparison to indolomorphinans) offer the opportunity to test the effect of this sterically more flexible structure on the activity to opioid receptor subtypes.

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 Dragendorff's reagent. ¹H and ¹³C

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 measured in Hz. NOESY was performed on a Bruker AM 360 spectrometer. Optical rotation was determined with a Perkin-Elmer Model 241 polarimeter. Mass spectral measurements were performed with a VG-7035 instrument in the EI mode (direct inlet). The source temperature was 140 °C, ionization was at 70 eV. Elemental analyses (C, H, N, S) were obtained on a Carlo Erba 1106 analyzer. IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer 283 B spectrometer.

General Procedure for the Synthesis of Thiazolomorphinanedienes

The mixture of **2** (1000 mg, 2.46 mmol) and thioamide (2.46 mmol) was dissolved, and then heated to reflux in abs. DMF (10 mL) for 30 min. The mixture was diluted with water (10 mL), the pH of it was adjusted to 8 by the dropwise addition of concentrated ammonia solution and then extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The organic phase was separated; the solvent was removed *in vacuo*. Crystalline product was precipitated by addition of anhydrous methanol and purified by means of column chromatography (dichloromethane:methanol 8:2), if needed.

2'-Amino-6,7;8,14-didehydro-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methyl-6,7;4',5'-thiazolomorphinan (3**)** Off-white, cubic crystals; m.p. 245 °C (decomp.), yield: 547 mg (63%); calculated for C₁₉H₁₉N₃O₂S·0.21 H₂O: C, 63.88; H, 5.48; N, 11.76; S, 8.97%; found: C, 63.81; H, 5.54; N, 11.70; S, 9.05%; [α]_D²⁵ -486 (c 0.10, methanol); $\nu_{\max}$ (KBr disc) 3490, 1610; MS *m/z* (%) 353 (*M*⁺, 49); δ_{H} (200 MHz, DMSO-*d*₆) 6.63 (d, 1H, H1, *J*_{1,2}=8.1), 6.54 (d, 1H, H2, *J*_{1,2}=8.1), 6.00 (s, 1H, H8), 5.58 (s, 1H, H5_a), 3.74 (s, 3H, O-CH₃), 3.31-2.65 (m, 5H, H9_b, H10_a, H10_b, H15_b, H16_b), 2.45 (s, 3H, N-CH₃), 2.10-1.86 (m, 2H, H15_a, H16_a); δ_{C} (50.3 MHz, DMSO-*d*₆) 163.23 (C2'), 151.01 (C6), 148.65 (C14), 144.89 (C3), 141.11 (C4), 80.02 (C5), 61.74 (C9), 55.54 (O-CH₃), 52.28 (C16), 50.44 (C13), 42.25 (N-CH₃), 34.11 (C15), 31.98 (C10).

6,7;8,14-Didehydro-2',17-dimethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-6,7;4',5'-thiazolomorphinan (4**)** Compound **4** was purified by column chromatography. *R*_f (dichloromethane:methanol 8:2) 0.74; yellow, cubic crystals; m.p. 248-250 °C, yield: 234 mg (27%); calculated for C₂₀H₂₀N₂O₂S: C, 68.16; H, 5.72; N, 7.95; S, 9.10%; found:

C, 68.21; H, 5.80; N, 7.97; S, 9.05%; $[\alpha]_D^{25}$ -333 (c 0.1, chloroform); MS m/z (%) 352 (M^+ , 100); δ_H (200 MHz, DMSO- d_6) 6.67 (dd, 2H, H1-2, $J_{1,2}=8.1$), 5.93 (s, 1H, H8), 4.85 (s, 1H, H5_a), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.61-2.57 (m, 5H, H9_b, H10_a, H10_b, H15_b, H16_b), 2.39 (s, 3H, N-CH₃), 2.31-2.01 (m, 5H, H15_a, H16_a, C-CH₃); δ_C (50.3 MHz, DMSO- d_6) 168.45 (C2'), 152.75 (C6), 148.13 (C14), 145.21 (C3), 143.54 (C4), 78.65 (C5), 60.96 (C9), 56.02 (O-CH₃), 51.09 (C16), 49.46 (C13), 41.77 (N-CH₃), 33.67 (C15), 30.28 (C10), 24.55 (C-CH₃).

6,7;8,14-Didehydro-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methyl-1,2'-phenyl-6,7:4',5'-thiazolomorphinan (5) Compound 5 was purified by column chromatography. R_f (dichloromethane:methanol 8:2) 0.63; pale yellow, cubic crystals; m.p. 216-219 °C, Yield: 418 mg (41%); calculated for C₂₅H₂₂N₂O₂S: C, 72.44; H, 5.35; N, 6.76; S, 7.74%; found: C, 72.35; H, 5.38; N, 6.81; S, 7.63%; $[\alpha]_D^{25}$ -634 (c 0.15, chloroform); MS m/z (%) 414 (M^+ , 100); δ_H (200 MHz, CDCl₃) 7.97-7.42 (m, 5H, 2'-Ar), 6.61 (dd, 2H, H1-2, $J_{1,2}=8.3$), 6.26 (s, 1H, H8), 6.00 (s, 1H, H5_a), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.79-2.62 (m, 5H, H9_b, H10_a, H10_b, H15_b, H16_b), 2.52 (s, 3H, N-CH₃), 2.38-1.81 (m, 2H, H15_a, H16_a); δ_C (50.3 MHz, CDCl₃) 170.04 (C2'), 155.57 (C6), 148.02 (C14), 146.18 (C3), 144.54 (C4), 78.82 (C5), 60.96 (C9), 56.21 (O-CH₃), 51.65 (C16), 50.85 (C13), 40.87 (N-CH₃), 35.08 (C15), 30.75 (C10).

General Procedure for 3-O-Demethylation

A mixture of the diene (5 mmol) and L-Selectride (1 M in THF, 25 mL) was stirred at room temperature for 14 days. The reaction was quenched with 20 mL of water followed by aqueous HCl solution (15%, 10 mL) and removal of the THF. The remaining syrup was diluted with 20 mL of water, basified with concentrated ammonia solution (pH 9), the emulsion was extracted into CHCl₃ (3 x 25 mL) and the organic phase was washed with brine (40 mL) and dried (Na₂SO₄). Removal of the solvent gave 3-O-demethylated morphinans. Purification was performed by crystallization from petrol ether-toluene with good recovery.

2'-Amino-6,7;8,14-didehydro-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6,7:4',5'-thiazolomorphinan (6) White, plate shape crystals; m.p. >250 °C yield: 1017 mg (60%); calculated for C₁₈H₁₇N₃O₂S.0.34 H₂O: C, 62.57; H, 5.54; N, 12.16; S, 9.28%; found: C, 62.60; H, 5.55; N, 12.11; S, 9.18%; $[\alpha]_D^{25}$ -377 (c 0.10, methanol); ν_{max} (KBr disc) 3480, 1630; MS m/z (%) 339 (M^+ , 61); δ_H (200 MHz, DMSO- d_6) 6.74 (d, 1H, H1, $J_{1,2}=7.9$), 6.68 (d, 1H, H2, $J_{1,2}=8.0$), 6.21 (s, 1H, H8), 6.08 (s, 1H, OH), 5.64 (s, 1H, H5_a), 5.11 (s, 2H, NH₂), 3.48-2.61 (m, 5H, H9_b, H10_a, H10_b, H15_b, H16_b), 2.49 (s, 3H, N-CH₃), 2.18-1.89 (m, 2H, H15_a, H16_a); δ_C (50.3 MHz, DMSO- d_6) 161.18 (C2'), 153.22 (C6), 147.31 (C14), 141.83, 141.21 (C3, C4), 79.63 (C5), 62.14 (C9), 52.45 (C16), 50.25 (C13), 43.70 (N-CH₃), 34.17 (C15), 33.20 (C10).

6,7;8,14-Didehydro-2',17-dimethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-6,7:4',5'-thiazolomorphinan (7) Pale yellow, plate shape crystals; m.p. >250 °C, yield: 828 mg (49%); calculated for C₁₉H₁₈N₂O₂S: C, 67.43; H, 5.36; N, 8.28; S, 9.47%; found: C, 67.52; H, 5.42; N, 8.19; S, 9.45%; $[\alpha]_D^{25}$ -

321 (c 0.1, methanol); MS m/z (%) 338 (M^+ , 100); δ_H (200 MHz, DMSO- d_6) 6.71 (dd, 2H, H1-2, $J_{1,2}=8.2$), 6.21 (s, 1H, OH), 6.04 (s, 1H, H8), 4.88 (s, 1H, H5_a), 3.66-2.74 (m, 5H, H9_b, H10_a, H10_b, H15_b, H16_b), 2.44 (s, 3H, N-CH₃), 2.38-2.11 (m, 5H, H15_a, H16_a, C-CH₃); δ_C (50.3 MHz, DMSO- d_6) 169.33 (C2'), 149.56 (C6), 147.46 (C14), 144.81 (C3), 142.89 (C4), 79.21 (C5), 61.06 (C9), 52.25 (C16), 50.35 (C13), 41.85 (N-CH₃), 34.60 (C15), 32.09 (C10), 23.35 (C-CH₃).

6,7;8,14-Didehydro-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methyl-1,2'-phenyl-6,7:4',5'-thiazolomorphinan (8) Off-white, plate shape crystals; m.p. >250 °C, Yield: 1120 mg (56%); calculated for C₂₄H₂₀N₂O₂S: C, 71.98; H, 5.03; N, 6.99; S, 8.01%; found: C, 72.02; H, 5.10; N, 6.89; S, 7.97%; $[\alpha]_D^{25}$ -458 (c 0.10, methanol); MS m/z (%) 400 (M^+ , 100); δ_H (200 MHz, DMSO- d_6) 7.93-7.47 (m, 5H, 2'-Ar), 6.81 (dd, 2H, H1-2, $J_{1,2}=8.3$), 6.37 (s, 1H, H8), 6.11 (s, 1H, OH), 5.90 (s, 1H, H5_a), 3.68-2.45 (m, 5H, H9_b, H10_a, H10_b, H15_b, H16_b), 2.40-1.88 (m, 5H, H15_a, H16_a, N-CH₃); δ_C (50.3 MHz, DMSO- d_6) 169.35 (C2'), 156.17 (C6), 149.41 (C14), 145.19, 144.97 (C3, C4), 78.24 (C5), 60.33 (C9), 52.09 (C16), 49.95 (C13), 43.31 (N-CH₃), 36.09 (C15), 32.20 (C10).

6,7-Dehydro-4,5 α ;8,14-diepoxy-3-hydroxy-17-methyl-1,2'-phenyl-6,7:4',5'-thiazolomorphinan (9) Compound 8 (1192 mg, 2.98 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (25 mL). The solution was cooled to 0°C and 90% 3-chloroperbenzoic acid (0.86 g, 4.47 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 90 min, and then washed with 10% sodium sulfite solution and water. The organic layer was dried on Na₂SO₄ and evaporated to dryness. The oily residue was crystallized from ether:methanol to yield 694 mg (56%) of compound 9. Yellow, cubic crystals; m.p. 154-156°C, calculated for C₂₄H₂₀N₂O₃S: C, 69.21; H, 4.84; N, 6.73; S, 7.70%; found: C, 69.09; H, 4.97; N, 6.79; S, 7.87%; $[\alpha]_D^{25}$ -186 (c 0.10, methanol); MS m/z (%) 416 (M^+ , 100); δ_H (200 MHz, DMSO- d_6) 7.58-7.33 (m, 5H, 2'-Ar), 6.40 (dd, 2H, H1-2, $J_{1,2}=7.9$), 6.21 (s, 1H, OH), 5.48 (s, 1H, H5_a), 3.86 (s, 1H, H8_b), 3.28-2.56 (m, 5H, H9_b, H10_a, H10_b, H15_b, H16_b), 2.44-1.88 (m, 5H, H15_a, H16_a, N-CH₃); δ_C (50.3 MHz, DMSO- d_6) 170.44 (C2'), 148.18 (C6), 144.37, 143.90 (C3, C4), 84.45 (C5), 80.33 (C14), 57.71 (C9), 52.25 (C16), 51.47 (C8), 47.66 (C13), 43.85 (N-CH₃), 36.20 (C15), 31.08 (C10).

6,7-Dehydro-3,14-dihydroxy-4,5 α -epoxy-17-methyl-1,2'-phenyl-6,7:4',5'-thiazolomorphinan (10) Compound 9 (832 mg, 2.0 mmol) was dissolved in 40 mL of abs. diethyl ether. After the addition of 760 mg of LAH (2.0 mmol) the reaction mixture was heated to reflux for 30 min. The excess LAH was decomposed by washing the cooled solution first with ether saturated with water (20 mL) then with water saturated with ether (20 mL). The organic phase was separated and the inorganic phase was re-extracted with ether. The combined organic layers were dried (Na₂SO₄); the solvent was removed under reduced pressure. Pure compound 10 (427 mg, 51%) was obtained by means of column chromatography (dichloro-methane:methanol 9:1). R_f (dichloromethane:methanol 9:1) 0.58, pale-yellow, cubic crystals; m.p. 192-194°C, calculated for C₂₄H₂₂N₂O₃S: C, 68.88; H, 5.30; N, 6.69; S, 7.66%; found: C, 69.01; H, 5.37; N,

6.79; S, 7.77%; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -145 (c 0.10, methanol); MS m/z (%) 418 (M^+ , 100); δ_{H} (200 MHz, DMSO- d_6) 7.49-7.22 (m, 5H, 2'-Ar), 6.32 (dd, 2H, H1-2, $J_{1,2}$ =8.1), 6.09 (s, 1H, Ar-OH), 5.37 (s, 1H, H5_a), 3.49-2.51 (m, 7H, H8_a, H8_b, H9_b, H10_a, H10_b, H15_b, H16_b), 2.47-1.88 (m, 6H, H15_a, H16_a, N-CH₃, C14-OH); δ_{C} (50.3 MHz, DMSO- d_6) 169.19 (C2'), 153.31 (C6), 148.65 (C14), 143.29, 143.10 (C3, C4), 79.80 (C5), 74.56 (C14), 60.66 (C9), 52.19 (C16), 50.47 (C13), 42.23 (N-CH₃), 34.56 (C15), 33.45 (C8), 30.32 (C10).

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, NI61336 and K072987). A.S. is indebted to the Eötvös Scholarship of the Hungarian State.

References

- [1] Portoghese, P. S. *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 2259.
- [2] a) Takemori, A. E.; Portoghese, P. S. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1992**, *32*, 239; Sharma, S. K.; Jones, R.; Metzger, T. G.; Ferguson, D. M.; Portoghese, P. S. *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 2073; b) 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; c) Portoghese, P. S.; Nagase, H.; Maloney Huss, K. E.; Lin, C. E.; Takemori, A. E. *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 1715; d) Farouz-Grant, F.; Portoghese, P. S. *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 1977.
- [3] a) Görlitzer, K.; Schumann, R. *Pharmazie*, **1992**, *47*, 893; b) Görlitzer, K.; Schumann, R. *Pharmazie*, **1993**, *48*, 31.
- [4] Hantzsch, A.; Weber, J. H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1887**, *20*, 3118.
- [5] Nan, Y.; Xu, W.; Zaw, K.; Hughes, K. E.; Huang, L.; Dunn III, W. J.; Bauer, L.; Bhargava, H. N. *J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, *34*, 1195.
- [6] a) Zhang, A.; van Vilet, S.; Neumeyer, J. L. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 6459; b) Zhang, A.; Xiong, W.; Hilbert, J. E.; DeVita, E. K.; Bidlack, J. M.; Neumeyer, J. L. *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 1886.
- [7] Conroy, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 5960.
- [8] a) Berényi, S.; Makleit, S.; Szilágyi, L. *Acta Chim. Hung.*, **1984**, *117*, 307; b) Simon, Cs.; Berényi, S.; Makleit, S.; Fekete, V. *Acta Chim. Hung.*, **1987**, *124*, 497.
- [9] a) Berényi, S.; Makleit, S.; Rantal, F. *Acta Chim. Hung.*, **1985**, *120*, 201; b) Tóth, M.; Berényi, S.; Csutorás, Cs.; Kula, N. S.; Zhang, K.; Baldessarini, R. J.; Neumeyer, J. L. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 1918.
- [10] Coop, A.; Janetka, W. J.; Lewis, J. W.; Rice, K. C. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4392; L-Selectride (1 M of lithium-tri-sec-butylborohydride in THF) was purchased from Aldrich and used undiluted.
- [11] Gulyás, Gy.; Berényi, S.; Makleit, S. *Acta Chim. Hung.*, **1988**, *125*, 255.
- [12] Gulyás, Gy.; Makleit, S. *Acta Chim. Hung.*, **1990**, *127*, 99.

Synthesis and dopamine receptor binding affinity of 4*H*-thiochromenoapomorphines

Attila Sipos · Miklós Tóth · Franziska K. U. Mueller ·
Jochen Lehmann · Sándor Berényi

Received: 2 June 2008 / Accepted: 14 July 2008 / Published online: 4 September 2008
© Springer-Verlag 2008

Abstract The synthesis of 4*H*-thiochromene derivatives of apomorphines, a novel class of isoquinoline alkaloid-related compounds, has been achieved by different *O*-dealkylation methods applied on previously published heteroring-fused aporphinoids. Detailed DFT study has been presented regarding the mechanism of the L-selectride-mediated multiple *O*-dealkylation of a seven-ring aporphine analogue. Dopamine-binding tests confirmed the essential function of 11-hydroxy moiety of the aporphine skeleton and revealed a remarkable D₁ over D₂ specificity for the derivative having the 4*H*-thiochromene ring system attached to positions 2 and 3 of the aporphine backbone.

Keywords Alkaloids · Heterocycles · Density functional calculations · Molecular modeling · Structure-activity relationships

Introduction

Since the approval of apomorphine hydrochloride as a drug substance by the FDA for the management of both Parkinson's disease and erectile dysfunction, the development of potent and selective dopamine D₂ agonists gained a special emphasis [1–7].

Our research group has been examining the possibilities of new heteroring formations on aporphine backbone for the last decade. Two protocols have been developed to achieve this goal: the first one involves the acid-catalyzed rearrangement of morphinandienes in the presence of *O*- and *S*-nucleophiles [3]; while the second one is based on the rearrangement of morphinans on which the heteroring was previously formed [4–7]. The pharmacological curiosity of apomorphines fused with novel five- or six-membered aromatic rings at the A ring of the aporphine skeleton originates from the steric similarity to 2- and 3-alkyl/aryl apomorphines [8, 9] having superior dopamine receptor-binding affinity. This remarkable D₂ dopamine receptor-binding property is assigned to a specific lipophilic-lipophilic interaction between substituents at positions 2 or 3 and a cavity present on the peptide surface of D₂ subtype of dopamine receptors in the proximity of the binding site [1, 2].

Results and discussion

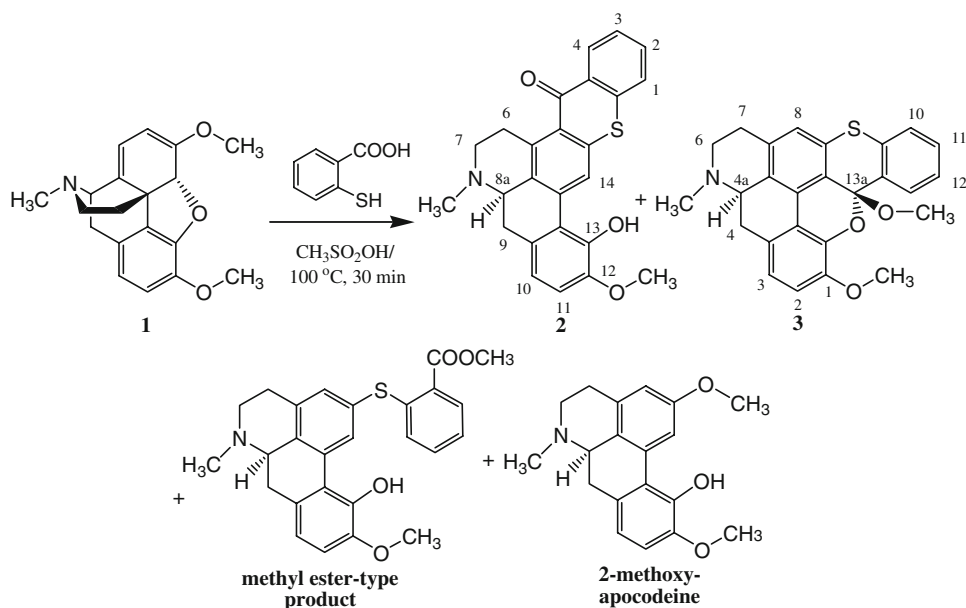
In one of our previous papers, we reported the acid-catalyzed rearrangement of thebaine (**1**) in the presence of thiosalicylic acid [3]. From the multi-component product mixture, two heteroring-fused aporphines were isolated and characterized with a variety of spectroscopic procedures in order to unambiguously prove their structure (Scheme 1).

We aimed to study the *O*-demethylation of compounds **2** and **3** in order to obtain apomorphine derivatives with potential pharmacological interest. From numerous useful procedures for the conversion of apocodeines into apomorphines in our laboratory, the methanesulfonic acid/methionine reagent mixture has been applied for over 15 years [10]. With the application of the conventional

A. Sipos (✉) · M. Tóth · S. Berényi
Department of Organic Chemistry, University of Debrecen,
P.O. Box 20, 4010 Debrecen, Hungary
e-mail: asipos@puma.unideb.hu

F. K. U. Mueller · J. Lehmann
Institut für Pharmazie, Lehrstuhl für Pharmazeutische/
Medizinische Chemie, Friedrich-Schiller-Universität Jena,
Philosophenweg 14, 07743 Jena, Germany

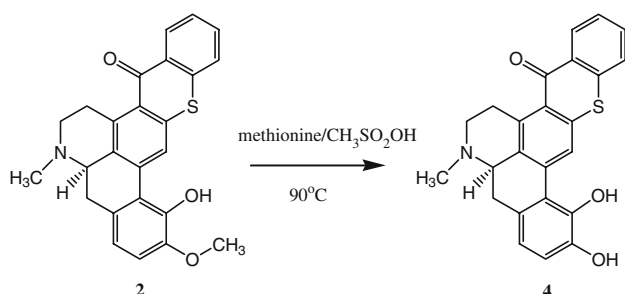
Scheme 1



conditions [10], we isolated the expected apomorphine **4** from the *4H*-thiochromene derivative **2** (Scheme 2).

However, starting from the cyclic acetal **3**, the same procedure gave rise to a partially *O*-demethylated product **5** without the presence of the characteristic catechol structure of apomorphines (Scheme 3).

L-Selectride was successfully applied earlier in the *O*-demethylation of thebaine (**1**) and other morphinans by several research groups [11–14]. We decided to subject cyclic ketal **3** to a 2-week-long, room-temperature *O*-demethylation procedure with the use of L-selectride (5 eqv.) according to Coop's method elaborated for morphinans [11]. With the slightly modified workup reported by our group [12, 13], a one-component crude product was obtained. The detailed analytical characterization of compound **6** confirmed the presence of the free catechol motif and the absence of methoxy and aliphatic hydroxyl moieties. The proposed mechanism involves the L-selectride-assisted multiple *O*-dealkylations of the starting ketal **3** (Scheme 4).

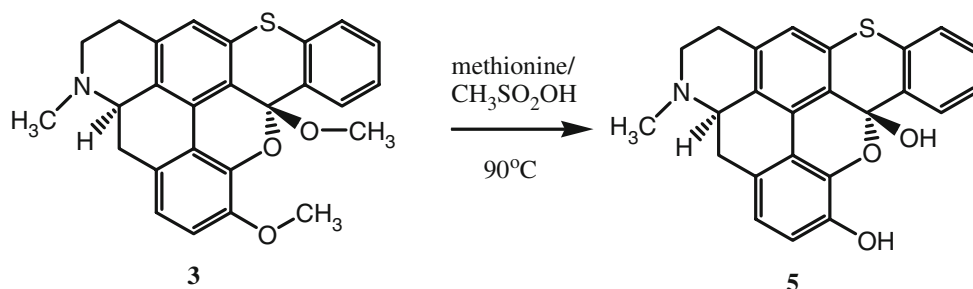


Scheme 2

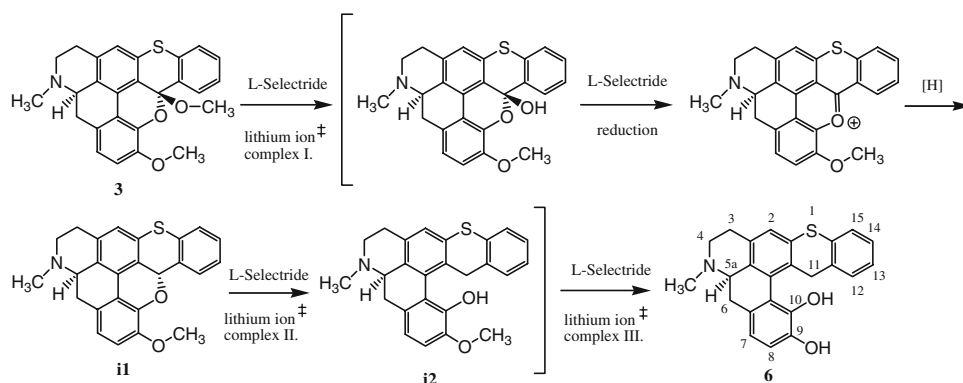
We established a computational model to determine the order of the possible steps and to characterize the intrinsic lithium ion complexes to discover the steric properties of the fundamental steps. This model was based on the mechanistic considerations of Coop et al. regarding the L-selectride-mediated *O*-demethylation [15], previous scientific works on quantum mechanical calculations and models for lithium ion complexes of ethylene glycol building blocks [16, 17] as well as the knowledge of the conformation of the aporphine skeletons of the cyclic ketal and the thioxanthylum ion [3]. In light of the energetic and steric details of the starting complex of Li^+ -ketal **3**, two feasible mechanisms were identified. The first one involved the deprotection of the phenolic hydroxyl as an initiating step and then included the multistep *O*-dealkylation of the ketal center. The second one (Scheme 4) comprised the cleavage of the aliphatic methoxy moiety, involving an initial *O*-demethylation of the ketal and the fast reduction of the hemiketal structure, in accordance with the mechanism described by Czernecki and Ville [18], and resulted in **i1**, the cleavage of the O–C bridge bond between aromatic and aliphatic rings leading to **i2**, and finally the deprotection of the phenolic hydroxyl function forming the free catechol moiety of compound **6**. DFT calculations were carried out using the B3LYP [19, 20] exchange correlation functionals, together with the standard 6-31G* basis set [21]¹. The stationary points were characterized by frequency calculations in order to verify that the transition states have one, and only one, imaginary frequency. The intrinsic reaction coordinate (IRC) [22] path was traced in

¹ Calculation results using B3LYP/6-31G* level for the prediction of the structure of compound **3** showed satisfactory conformity with available X-ray data (Ref. [3]).

Scheme 3



Scheme 4



order to check the energy profiles connecting each transition structure to the two associated minima of the proposed mechanism.

After processing the details the two mechanisms, they were evaluated in terms of energetic and steric parameters applying also the Curtin–Hammett principle, and it was found that the second one is significantly favorable in all aspects.

The structure and key geometry data for determining lithium ion complexes I–III are presented in Fig. 1 and Table 1, respectively.

All three *O*-dealkylation products 4–6 were screened for their binding affinities for the human cloned D₁ and D_{2L} receptor subtypes by in vitro radioligand binding studies. The results are summarized in Table 2. With the exception of 5, all of the compounds displayed low affinities compared to apomorphine, reaching the maximum for compound 4 at the D₁ binding site. It could be concluded

that compounds 5 and 6 containing the novel 4*H*-thiochromene moiety at positions 1 and 2 of the aporphine backbone showed significantly lower affinity to both D₁- and D₂-subtypes; furthermore, the inactivity of compound 5 is another direct proof of the generally accepted theory pointing out the crucial role of 11-hydroxy function in the dopaminergic activity of aporphines. In compound 5 the hemiketal moiety in the proximity of position 11 does not only block the phenolic hydroxyl, but hinders any advantageous interactions. The aliphatic hydroxyl group is not able to effectively replace the determining function of aromatic hydroxyl.

In order to obtain detailed pharmacological profile for the most active compound, the binding affinities of compound 4 were extended to all five human dopamine receptor subtypes and the results summarized in Table 3.

These tests pointed out that the novel apomorphine having the 4*H*-thiochromene moiety fused to positions 2

Fig. 1 Presumed lithium ion complexes I–III involved in the *O*-dealkylation of cyclic ketal 3. The coordination of THF molecules was omitted for clarity

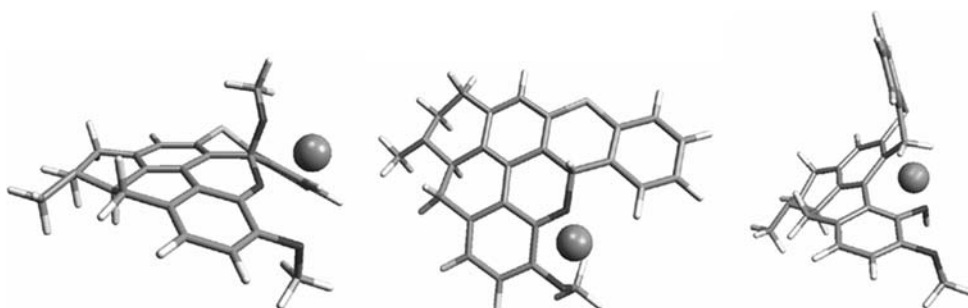
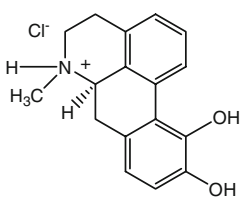
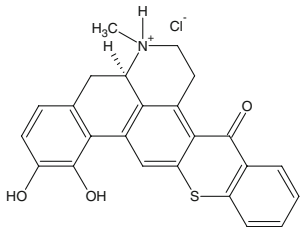
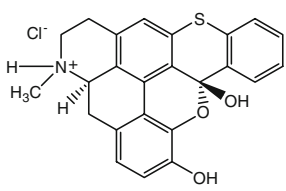
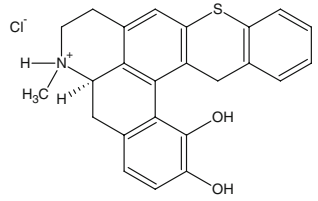


Table 1 Important parameters of lithium ion complexes

	Distances (Å)			Bond angles (°)		Dihedral (°)
	C1-O ⁺ -Li ⁺	C14-O ⁺ -Li ⁺	C13a-O ⁺ -Li ⁺	C1-O-Li ⁺ -C14-O	C14-O-Li ⁺ -C13a-O	C14-C1-O-Li ⁺
Li ⁺ complex I	2.270	2.013	2.245	59.31	57.29	59.31
Li ⁺ complex II	2.317	1.998	–	56.69	–	51.45
Li ⁺ complex III	2.216	2.334	–	50.81	–	75.77

Numbering is in accordance with the Scheme 1

Table 2 Affinities for dopamine receptor subtypes measured by radioligand binding studies

Compound	<i>K_i</i> [nM]	Average ± SD or SEM (experiments in triplicate)		D ₁ /D ₂ selectivity
		hD ₁	hD _{2L}	
APOMORPHINE.HCl		210*	13*	16.15
4.HCl		252 ± 30 (2)	1,025 ± 169 (2)	0.25
5.HCl		>10,000 (3)	>10,000 (3)	NA
6.HCl		3,237 ± 226 (3)	2,096 ± 886 (2)	1.54

SD standard deviation, SEM standard error of the mean; the SEM was used when the number of values was less than three

*Data from [1, 2]

and 3 of the aporphine backbone **4** had a significantly stronger affinity to D₁ subtype referring to the calculated specificities.

In conclusion we have presented the formation of 4*H*-thiochromene derivatives of apomorphines by different *O*-dealkylation methods applied on previously published

Table 3 Detailed dopamine activity data for compound **4**

Compound	K_i [nM] Average $\pm$ SD or SEM (experiments in triplicate)	hD ₁ /hD _x specificity
4.HCl		
hD ₁	252 $\pm$ 30 (2)	–
hD _{2L}	1,025 $\pm$ 169 (2)	4.1
hD ₃	1,152 $\pm$ 630 (2)	4.6
hD _{4,4}	7,443 $\pm$ 1,184 (2)	29.5
hD ₅	117 $\pm$ 51 (2)	0.46

SD standard deviation, SEM standard error of the mean

The SEM was used, when the number of values was less than three

heteroring-fused aporphinoids. Detailed DFT study has been presented regarding the mechanism of the L-selectride-mediated multiple *O*-dealkylation of a seven-ring aporphine analogue including the structures and geometry details of the involved Li⁺ complexes. Dopamine-binding tests confirmed the importance of 11-hydroxy moiety of the aporphine skeleton.

Experimental

Melting points were determined with a Kofler hot-stage apparatus. Thin-layer chromatography was performed on pre-coated Merck 5554 Kieselgel 60 F₂₅₄ foils using chloroform: methanol = 8:2 mobile phase. The spots were visualized with Dragendorff's reagent. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker DMX 400 spectrometer; chemical shifts are reported in ppm (δ) from internal TMS, and coupling constants (*J*) are measured in Hz. High-resolution mass spectral measurements were performed with a Bruker micrOTOF-Q instrument in the ESI mode. Optical rotation was determined with a Perkin Elmer Model 241 polarimeter. Elemental analyses (C, H, N, S) were conducted using the Elemental Analyser Carlo Erba 1106; their results were found to be in good agreement ($\pm 0.2\%$) with the calculated values.

8aR)-12,13-Dihydroxy-8-methyl-5,6,7,8,8a,9-hexahydronaphtho[3,2,1-*ij*] thiochromeno-[3',2'-*f*] isoquinolin-5-one.HCl (**4.HCl**)

The title compound was obtained from compound **2** (1,000 mg, 2.41 mmol) in line with the procedure described in [10]. Yield for the HCl salt 692 mg (85%), yellow, cubic crystals; M.p.: >250 °C (ether); $[\alpha]_D^{25}$ –156 cm² g^{–1} (c 0.1, DMSO); *R*_f base (chloroform : methanol = 8:2) 0.18; HR-MS (ESI) *m/z* (%) calculated for C₂₄H₂₀NO₃S⁺: 402.1158 (M⁺ + 1), Found: 402.1174 (M⁺ + 1, 100); ¹H-NMR (400 MHz DMSO-*d*₆) δ = 7.43–7.12 (m, H1–H4, H14), 6.63, 6.58 (2d, *J*_{10–11} 8.0 Hz, H10, H11), 6.34, 6.27 (2 br s, 2 OH), 4.14 (td, *J*_{8a–9a} 9.0 Hz, *J*_{8a–9b} 3.1 Hz, H8a), 3.12–2.34 (m, H6a, H6b, H7a, H7b,

H9a, H9b, NCH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz DMSO-*d*₆) δ = 187.1 (C5), 145.1 (C12), 144.7 (C13), 143.2 (C6a), 137.2–116.2 (15C, aromatic), 60.7 (C8a), 52.6 (C7), 41.0 (NCH₃), 36.2 (C9), 23.6 (C6) ppm.

(4aR,13bS)-1,13b-Dihydroxy-5-methyl-4,4a,5,6,7,13b-hexahydrobenzo [8',9'] thiochromeno[2'',3'',4''*f*g'*l*'] isochromeno[6,5,4-*def*] quinoline.HCl (**5.HCl**)

The title compound was obtained from compound **3** (1,000 mg, 2.33 mmol) in line with the procedure described in [10]. Yield for the HCl salt 683 mg (67%), orange needles, M.p.: 218 °C (decomp.); $[\alpha]_D^{25}$ +96 cm² g^{–1} (c 0.1, DMSO); *R*_f base (chloroform : methanol = 8:2) 0.26; HR-MS (ESI) *m/z* (%) calculated for C₂₄H₂₀NO₃S⁺: 402.1164 (M⁺ + 1), Found: 402.1155 (M⁺ + 1, 100); ¹H-NMR (400 MHz DMSO-*d*₆) δ = 7.35–7.02 (m, H8, H10–H13), 6.57, 6.52 (2d, *J*_{2–3} 8.2 Hz, H2, H3), 6.44 (br s, C1–OH), 4.05 (td, *J*_{4a–3a} 8.4 Hz, *J*_{4a–3b} 2.5 Hz, H4a), 3.23–2.12 (m, H3a, H3b, H5a, H5b, H6a, H6b, C14–OH, NCH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz DMSO-*d*₆) δ = 151.7 (C14), 145.7 (C13a), 143.4 (C1), 139.4–114.6 (15C, aromatic), 99.9 (C13b), 60.2 (C4a), 51.8 (C5), 43.0 (NCH₃), 35.1 (C3), 27.3 (C6) ppm.

Compound **6** was synthesized in accordance with the room-temperature procedure described in [11] starting from 1 g of ketal **3**; however, the workup was performed in line with our modified methodology [12, 13]. The product was immediately transformed into stable HCl salt form.

(5aR)-9,10-Dihydroxy-5-methyl-3,4,6,7,7a,8-hexahydronaphtho[3,2,1-*ij*] thiochromeno-[2',1'-*f*] isoquinolin.HCl (**6.HCl**)

The title compound was obtained from compound **3** (1,000 mg, 2.33 mmol). Yield for the HCl salt 721 mg (73%), off-white, cubic crystals; M.p.: >250 °C (ether); $[\alpha]_D^{25}$ –12 cm² g^{–1} (c 0.1, DMSO); *R*_f base (chloroform : methanol = 8:2) 0.31; HR-MS (ESI) *m/z* (%) calculated for C₂₄H₂₂NO₂S⁺: 388.1371 (M⁺ + 1), Found: 388.1389 (M⁺ + 1, 100); ¹H-NMR (400 MHz DMSO-*d*₆) δ = 7.11–6.88 (m, H2, H12–H15), 6.59, 6.52 (2d, *J*_{7–8} 8.1 Hz, H7, H8), 6.41, 6.32 (2 br s, 2 OH), 4.21 (td, *J*_{5a–6a} 8.2 Hz, *J*_{5a–6b} 2.9 Hz, H5a), 3.77 (s, H11a, H11b), 3.32–2.53 (m, H3a, H3b, H4a, H4b, H6a, H6b, NCH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz DMSO-*d*₆) δ = 145.7 (C9), 143.8 (C10), 138.5–116.3 (15C, aromatic), 61.5 (C5a), 51.5 (C4), 41.1 (NCH₃), 35.8 (C6), 22.7 (C3) ppm.

Pharmacological protocol

Human D₁, D_{2L} or D₅ receptors were stably expressed in human embryonic kidney cells (HEK293). Stable cell lines of HEK 293 cells were generated by transfecting the plasmids coding for hD₃ using Polyfect[®] transfection

reagent (Qiagen, Hilden, Germany) according to manufacturer's instructions and were selected using G-418 (400 µg/ml medium). The human D_{4.4} receptor was stably expressed in CHO cells. The density of D₁-like receptors measured with [³H]-SCH23390 was 3,139 fmol/mg protein. For D₂-like receptors, the density of receptors was 186.53 fmol/mg protein measured with [³H]-spiperone. The binding studies were performed following the protocol described previously [23], but in 96- well format. The assays with the whole-cell suspension were carried out in triplicate in a volume of 550 µl (final concentration): TRIS-Mg²⁺ buffer (345 µl), [³H] ligand (50 µl), whole-cell suspension (100 µl), and appropriate drugs (55 µl). Non-specific binding was determined using fluphenazine (100 µM) in hD₁ tests and haloperidol (10 µM) in hD_{2L} tests. The incubation was initiated by addition of the radioligand [³H]SCH23390 for hD₁-like receptors and [³H]spiperone for hD_{2L}-like receptors (both Amersham Biosciences, Little Chalfont, UK). For determining the K_i values, at least two independent experiments each in triplicate were performed. For a detailed description of the pharmacology methods, see [6].

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 and NI61336). A.S. is indebted to the Eötvös Scholarship of the Hungarian State. We thank Bärbel Schmalwasser and Petra Wiecha for skillful technical assistance.

References

1. Zhang A, Zhang Y, Branfman AR, Baldessarini RJ, Neumeyer JL (2007) *J Med Chem* 50:171
2. Zhang A, Neumeyer JL, Baldessarini RJ (2007) *Chem Rev* 107:274
3. Berényi S, Tóth M, Gyulai S, Szilágyi L (2002) *Heterocycles* 57:135
4. Tóth M, Gyulai Zs, Berényi S, Sipos A (2007) *Lett Org Chem* 4:539
5. Sipos A, Girán L, Mittendorfer H, Schmidhammer H, Berényi S (2008) *Tetrahedron* 64:1023
6. Sipos A, Mueller FKU, Lehmann J, Berényi S (2008) *Bioorg Med Chem* 10.1016/j.bmc.2008.01.437
7. Sipos A, Berényi S (2008) *Tetrahedron* 64:5851
8. Søndergaard K, Kristensen JL, Palner M, Gillings N, Knudsen GM, Roth BL, Begtrup M (2005) *Org Biomol Chem* 3:4077
9. Sipos A, Berényi S, Kiss B, Schmidt É, Greiner I (2008) *Bioorg Med Chem* 16:3773; Pharmacological results of 3-alkyl- and 3-arylalomorphines are unpublished results of our group
10. Csutorás Cs, Berényi S, Makleit S (1996) *Synth Commun* 26:2251
11. Coop A, Janetka WJ, Lewis JW, Rice KC (1998) *J Org Chem* 63:4392
12. Berényi S, Csutorás Cs, Sipos A, Gyulai Zs (2007) *Lett Org Chem* 4:32
13. Sipos A, Csutorás Cs, Berényi S, Uustare A, Rinken A (2008) *Bioorg Med Chem* 16:4563; L-Selectride (1M of lithium-tri-secbutylborohydride in THF) was purchased from Aldrich and used undiluted
14. Si Y-G, Gardner MP, Tarazi FI, Baldessarini RJ, Neumeyer JL (2008) *J Med Chem* 51: 1345
15. Wu H, Thatcher LN, Bernard D, Parrish DA, Deschamps JR, Rice KC, MacKerell AD Jr, Coop A (2005) *Org Lett* 7:2531 and its Supporting Information part
16. Johansson P, Tegenfeldt J, Lindgren J (1998) *J Phys Chem A* 102:4660
17. Johansson P, Jacobsson P (2001) *J Phys Chem A* 105:8504
18. Czernecki S, Ville G (1989) *J Org Chem* 54:610
19. Becke AD (1993) *J Chem Phys* 98:5648
20. Lee C, Yang W, Parr RG (1988) *Phys Rev B* 37:785
21. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Zakrzewski VG, Montgomery JA Jr., Stratmann RE, Burant JC, Dapprich S, Millam JM, Daniels AD, Kudin KN, Strain MC, Farkas O, Tomasi J, Barone V, Cossi M, Cammi R, Mennucci B, Pomelli C, Adamo C, Clifford S, Ochterski J, Petersson GA, Ayala PY, Cui Q, Morokuma K, Malick DK, Rabuck AD, Raghavachari K, Foresman JB, Cioslowski J, Ortiz JV, Stefanov BB, Liu G, Liashenko A, Piskorz P, Komaromi I, Gomperts R, Martin RL, Fox DJ, Keith T, Al-Laham MA, Peng CY, Nanayakkara A, Gonzalez C, Challacombe M, Gill PMW, Johnson B, Chen W, Wong MW, Andres JL, Gonzalez C, Head-Gordon M, Replogle ES, Pople JA. (1998) *Gaussian 98, Revision A.7*. Gaussian, Inc., Pittsburgh
22. Fukui K (1970) *J Phys Chem* 74:4161
23. Decker M, Lehmann J (2003) *Arch Pharm Pharm Med Chem* 336:466