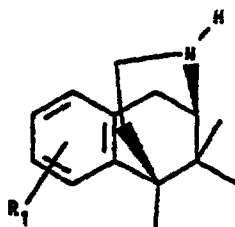


Neues Verfahren zur Herstellung von Norbenzomorphan einer Zwischenstufe bei Herstellung von pharmazeutisch wertvollen Benzomorphanderivaten, insbesondere von (-)-(1R,5S,2''R)-3'-Hydroxy-2-(2-methoxypropyl)-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Norbenzomorphan - der zentralen Zwischenstufe bei der Herstellung von pharmazeutisch wertvollen Benzomorphanderivaten der allgemeinen Formel 1, insbesondere von (-)-(1R,5S,2''R)-3'-Hydroxy-2-(2-methoxypropyl)-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan bzw. [(--)-(2R,6S,2'R)-3-(2-Methoxypropyl)-6,11,11-trimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methano-benzo[α]oxacin-9-ol] (BIII 277).



worin

R₁ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Halogen, Hydroxy, C₁-C₈-Alkoxy, einen über ein Sauerstoff gebundenen Benzoylrest oder einen Alkylcarboxylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen - wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en), die untereinander gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann -

Nitro, Cyano, -NH₂, -NH(C₁-C₈-Alkyl), -N(C₁-C₈-Alkyl)₂, wobei die Alkylreste gleich oder verschieden sein können, -NH-Acyl-(C₁-C₈-Alkyl), worin Acyl für Benzoyl oder einen Alkylcarbonylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatom(en), wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en), die untereinander gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann,

bedeuten kann.

- 2 -

Soweit nicht im einzelnen abweichende Angaben gemacht werden, werden die allgemeinen Definitionen im folgenden Sinn gebraucht:

C₁-C₆-Alkyl bzw. **C₁-C₈-Alkyl** steht im allgemeinen für einen verzweigten oder unverzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 bzw. 8 Kohlenstoffatom(en), der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en) - vorzugsweise Fluor - substituiert sein kann, die untereinander gleich oder verschieden sein können. Als Beispiele seien folgende Kohlenwasserstoffreste genannt:

Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl (Isopropyl), Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl und 1-Ethyl-2-methylpropyl. Bevorzugt sind - sofern nicht anders angegeben - Niederalkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl.

Acyl steht im allgemeinen für Benzoyl oder für Alkylcarbonylreste - wie geradkettiges oder verzweigtes Niederalkyl mit 1 bis etwa 6 Kohlenwasserstoffatom(en) - die über eine Carbonylgruppe gebunden sind, wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en), die untereinander gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann. Bevorzugt sind Alkylreste mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen. Als Beispiele seien genannt: Acetyl, Trifluoracetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl sowie Isobutylcarbonyl. Besonders bevorzugt ist der Acetylrest.

Die eingangs erwähnten Benzomorphanderivate verkörpern vielversprechende Wirkstoffe zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen sowie Gehirnschaemien verschiedener Genese. Beispielsweise seien genannt: Status Epilepticus, Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, Gehirntrauma, Gehirnoedem, amorphe laterale Sklerose, Huntington's Disease, Morbus Alzheimer, Hypotonie, Herzinfarkt, Gehirn-Schlaganfall und perinatale Asphyxie. Das Benzomorphanderivat mit der Chiffre BIII 277 sowie verwandte Benzomorphane sind u.a. in der Deutschen Offenlegungsschrift DE-OS 41 21 821 eingehend beschrieben.

- 3 -

Daneben sind weitere Synthesestrategien zum Aufbau von Benzomorphanderivaten aus dem Stand der Technik bekannt [Deutsche Offenlegungsschrift 2 027 077, Europäische Offenlegungsschrift 0 004 960]. Allerdings werden - mit Ausnahme der DE-OS 41 21 821 - in diesen Publikationen lediglich Synthesen für die Racemate beschrieben, bei deren Aufspaltung letztendlich 50% des nicht gewünschten Isomeren verworfen werden müssen. Daneben besteht u. a. bei einzelnen Reaktionsschritten die Gefahr der Bildung von Regioisomeren.

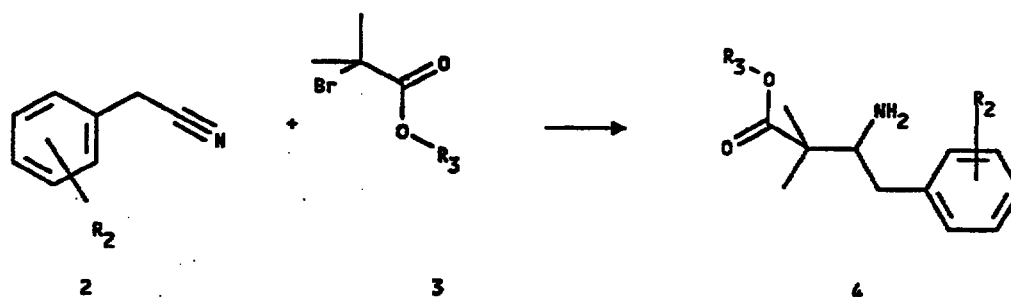
Es ist daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, die Nachteile der aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren zu überwinden und einen Herstellungsweg bereitzustellen, bei dem zum einen die Bildung von - gegebenenfalls auftretenden - Regioisomeren beim Aufbau des Benzomorphan-Grundgerüsts vermieden wird und das es zum anderen ermöglicht, das pharmakologisch wirksamere Stereoisomere in höheren Ausbeuten zu gewinnen.

Diese Aufgabe wird durch das im folgenden beschriebene Verfahren und insbesondere durch die in den Beispielen wiedergegebene Verfahrensschritte gelöst. Verschiedenartige, andere und weitere Merkmale, Ausgestaltungen des Verfahrens und dergleichen, die der vorliegenden Erfindung zugeordnet sind, werden für den Fachmann aus der vorliegenden Beschreibung ersichtlich und in Verbindung mit den Beispielen, in welchen die gegenwärtig bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung beispielhaft dargestellt sind, noch besser verständlich. - Es wird jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die Beispiele und die diesen zugeordnete Beschreibung lediglich zum Zwecke der Erläuterung und Beschreibung vorgesehen und nicht als Einschränkung der Erfindung - insbesondere auf die Herstellung von (-)-(2R,6S,2'R)-3-(2-Methoxypropyl)-6,11,11-trimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methano-benzo[α]-oxacin-9-ol (BIII 277) - anzusehen sind.

Im Gegensatz zu den aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren wird durch die vorliegende Erfindung ein verbesserter Herstellungsweg vorgeschlagen, bei dem in der ersten Stufe ein geeignet substituiertes Benzylcyanidderivat 2, - bei der Herstellung von BIII 277 beispielsweise m-Methoxybenzylcyanid -, in dem R₂ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Halogen, Hydroxy, C₁-C₈-Alkoxy, einen über ein Sauerstoff gebundenen Benzoylrest oder einen Alkylcarboxylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen - wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en) substituiert sein kann, bedeutet, mit einem Bromisobuttersäureester vom Typ 3 in

-4-

dem R_3 C_1 - C_8 -Alkyl oder Benzyl und bevorzugt C_1 - C_6 -Alkyl bedeutet und besonders bevorzugt mit Bromisobuttersäureethylester ($R_3 = C_2H_5$) - zum entsprechend substituierten 3-Amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat 4 - bei der Herstellung von BIII 277: 3-Amino-4-(3-methoxyphenyl)-2,2-dimethylbutansäureethylester - umgesetzt wird:



So ermöglicht das erfindungsgemäß vorgeschlagene Verfahren den Aufbau der aus der DE OS 20 27 077 bekannten 3-Aminodimethylbutansäure-Vorstufe in einem Reaktionsschritt - ausgehend von wohlfeilen Ausgangsmaterialien -, wofür im genannten Stand der Technik 4 Stufen erforderlich sind.

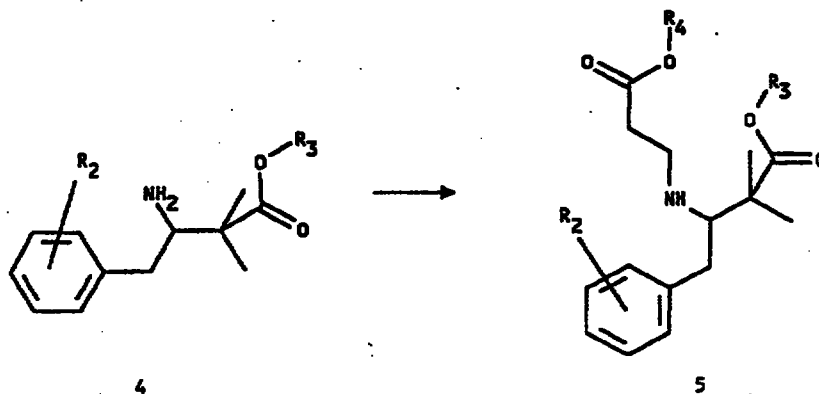
Zur Durchführung dieser Umsetzung vom Typ einer Reformatsky-Reaktion wird ein Alkylhalogensilan - vorzugsweise ein Trialkylchlorsilan, besonders bevorzugt Trimethylchlorsilan - und Zinkpulver in einem unter den gewählten Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel - vorzugsweise einem Ether oder in einem Halogenkohlenwasserstoff, besonders bevorzugt Dichlormethan - vorgelegt. Nach dem Verdünnen dieser Mischung mit einem polaren - inerten - Lösungsmittel, vorzugsweise einem cyclischen Ether, besonders bevorzugt Tetrahydrofuran - wird die Reaktionsmischung - vorzugsweise auf Rückflußtemperatur - erwärmt und mit einer Mischung des Bromisobuttersäureesters der allgemeinen Formel 3 mit dem geeignet substituierten Benzylcyanid der allgemeinen Formel 2 versetzt und weiter - vorzugsweise auf Rückflußtemperatur - erwärmt. Nach dem Abkühlen und dem Abfiltrieren des Zinkpulvers wird das Reaktionsgemisch mit einem hinsichtlich der Reduktion von Iminofunktionen selektiven Reduktionsmittel - vorzugsweise einem komplexen Alkaliborhydridderivat, besonders bevorzugt Natriumcyanoborhydrid - und anschließend mit einem Alkanol - vorzugsweise einem geradkettigen oder verzweigten C_1 - C_4 -Alkohol, besonders bevorzugt Ethanol - versetzt. Danach wird mit einer wässrigen Lösung einer basisch reagierenden Verbindung - vorzugsweise mit Ammoniaklösung, besonders bevorzugt mit konzentrierter Ammoniaklösung - versetzt und die organische Phase des Reaktionsgemisches isoliert. Nach dem

- 5 -

Trocknen und dem Einengen i.Vak. wird der verbliebene Rückstand in einem inerten Lösungsmittel - vorzugsweise in einem aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, besonders bevorzugt in Toluol - aufgenommen und mit der wässrigen Lösung einer Säure - vorzugsweise einer Mineralsäure, besonders bevorzugt 2N Salzsäure - extrahiert. Abschließend wird die wässrige Phase mit der wässrigen Lösung einer basisch reagierenden Verbindung - vorzugsweise Ammoniaklösung, besonders bevorzugt mit konzentrierter Ammoniaklösung - alkalisch gestellt und danach mit einem organischen, mit Wasser nicht mischbaren Extraktionsmittel - vorzugsweise mit einem Halogenkohlenwasserstoff, besonders bevorzugt mit Dichlormethan - extrahiert. Der so erhaltene Extrakt wird nach dem Trocknen eingeeengt und das 3-Amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat der allgemeinen Formel 4 isoliert.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß auf dieser Reaktionsstufe die C-C-Kupplungsreaktion und die Reduktion der Iminogruppe zum Amin in einer Stufe durchgeführt werden kann, ohne - wie bei katalytischen Hydrierungen gemeinhin notwendig - zunächst das Imin isolieren und reinigen zu müssen. Hierdurch kann die Bildung von Hydrolyseprodukten vermieden werden, deren Auftreten bei der gewöhnlichen wässrigen Aufarbeitung zu einer Ausbeuteminderung führt.

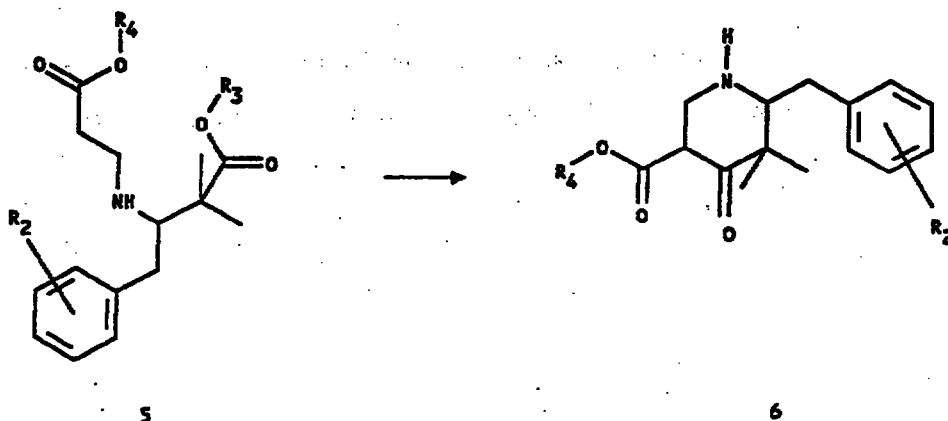
In der zweiten Reaktionsstufe wird das so gewonnene 3-Amino-2,2-dimethylbutansäureethylesterderivat 4 mit einem Acrylsäureester ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOR}_4$, $\text{R}_4 = \text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ oder Benzyl - vorzugsweise $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ und besonders bevorzugt Ethyl) zu dem entsprechenden 3-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)amino-2,2-dimethylbutansäureethylesterderivat 5 - bei der Herstellung von BIII 277 beispielsweise: 3-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)amino-4-(3-methoxyphenyl)-2,2-dimethylbutansäureethylester ($\text{R}_2 = \text{CH}_3\text{O-}$) - umgesetzt:



-6-

Zur Durchführung dieser Michael-Additionsreaktion wird das 3-Amino-2,2-dimethylbutansäureethylesterderivat 4 mit dem Acrylsäureester in einem unter den gewählten Reaktionsbedingungen inerten Reaktionsmedium - vorzugsweise in einem geradkettigen oder verzweigten C₁-C₄-Alkanol, besonders bevorzugt Ethanol - gelöst und - vorzugsweise auf Rückflußtemperatur - erwärmt. Nach erfolgreicher Reaktion wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das resultierende 3-(2-Ethoxycarbonyl)amino-2,2-dimethylbutansäureethylesterderivat 5 isoliert.

In der anschließenden dritten Reaktionsstufe wird das aus der vorangegangenen Reaktionsstufe resultierende 3-(2-Ethoxycarbonyl)amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat 5 - bei der Synthese von BIII 277: 3-(2-Ethoxycarbonyl)amino-4-(3-methoxyphenyl)-2-dimethylbutansäureester - zum entsprechenden Piperidon - im Falle der Herstellung des BIII 277: 5-Carboethoxy-3,3-dimethyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-4-piperidon - 6 cyclisiert:

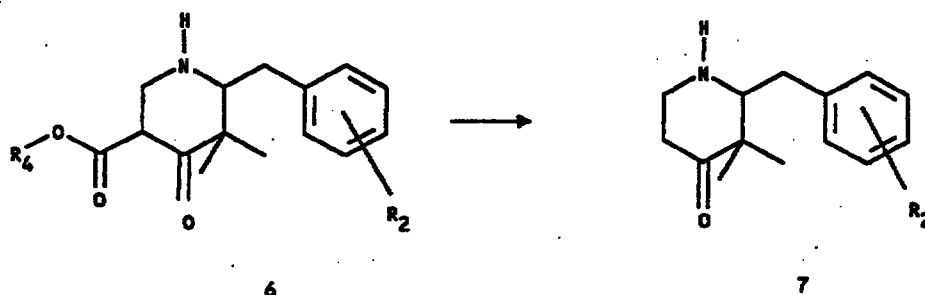


Zur Durchführung des Cyclisierungsschritts vom Typ einer Dieckmann'schen Esterkondensation wird das 3-(2-Ethoxycarbonyl)amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat 5 in einem unter den Cyclisierungsbedingungen inerten Lösungsmittel - vorzugsweise in einem aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, besonders bevorzugt in Toluol - gelöst und in Gegenwart einer basisch reagierenden Verbindung, vorzugsweise einem Alkalialkoholat eines verzweigten oder unverzweigten C₁-C₄-Alkohols, besonders bevorzugt Kalium-*tert.*-butylat - auf Rückflußtemperatur erhitzt und die bei diesen Temperaturen flüchtigen Bestandteile der Reaktionsmischung destillativ - beispielsweise im Rahmen einer azeotropen Reaktion - entfernt. Nach beendeter Reaktion, wird das

- 3 -

Reaktionsgemisch hydrolysiert und mit der wässrigen Lösung einer sauer reagierenden Verbindung - vorzugsweise mit wässrigen Mineralsäuren, besonders bevorzugt mit konzentrierter Salzsäure - versetzt. Danach wird ein unter diesen Bedingungen inertes, mit Wasser nicht mischbares Extraktionsmittel - bevorzugt ein Dialkylether, besonders bevorzugt Diethylether - zugefügt und mit der wässrigen Lösung einer basisch reagierenden Verbindung, bevorzugt mit wässriger Ammoniaklösung, besonders bevorzugt mit konzentrierter Ammoniaklösung - versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase sowie dem erschöpfenden Extrahieren der wässrigen Phase werden die vereinigten organischen Extrakte nach dem Waschen mit Wasser sowie Trocken i. Vak. eingeengt und das resultierende Piperidon vom Typ 6 - im Falle der Herstellung des BIII 277 das 5-Carboethoxy-3,3-dimethyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-4-piperidon - isoliert. - Alternativ kann die oben beschriebene Dieckmann-Kondensation auch mittels Titantetrachlorid in einem halogenierten Kohlenwasserstoff - vorzugsweise Dichlormethan - durchgeführt werden [M.N. Deshmukh et al., Synth. Commun. 25 (1995) 177]

In der vierten Reaktionsstufe wird das Piperidonderivat 6 unter alkalischen oder sauren Bedingungen zu dem entsprechenden 3,3-Dimethyl-4-piperidonderivat 7 verseift und decarboxyliert. Dabei richtet sich die Wahl der Reaktionsbedingungen nach der chemischen Natur des Ausgangsstoffes; so wird beispielsweise im Falle der Herstellung des BIII 277 unter den Bedingungen einer alkalischen Verseifung gearbeitet, woraus das 2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidon resultiert, welches in Form eines Säureadditionsalzes - bevorzugt in Form seines Hydrohalogenids - isoliert werden kann:

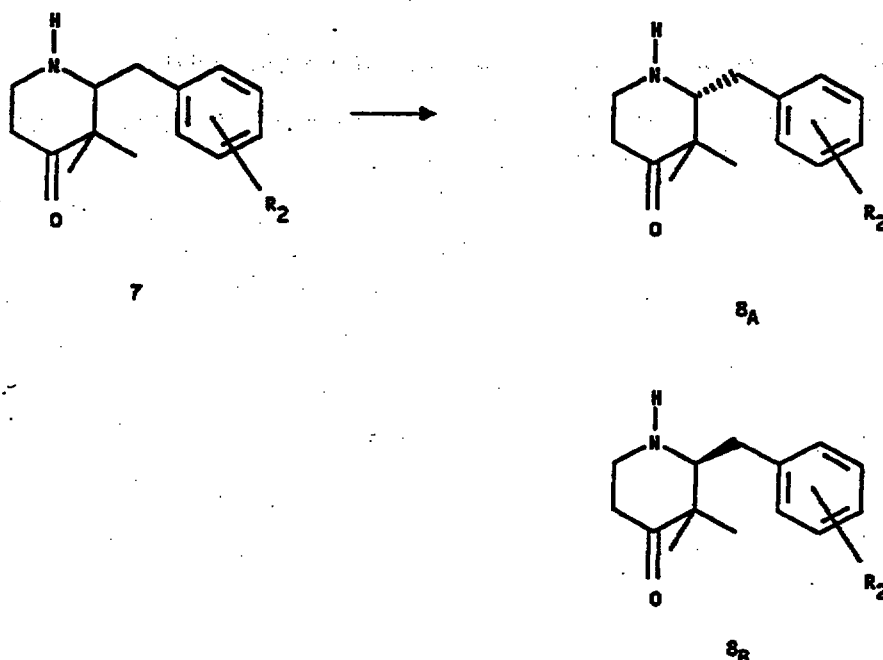


Dazu wird das Piperidonesterderivat 6 in einem polaren, wasserhaltigen Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch - bevorzugt in einer Mischung aus einem geradkettigen oder verzweigten C₁-C₄-Alkanol und Wasser, besonders bevorzugt in einem Ethanol/Wasser-Gemisch - mit einer basisch oder sauer reagierenden

- 8 -

Verbindung - bevorzugt mit einem Alkalihydroxyd oder einer Mineralsäure, besonders bevorzugt mit Natriumhydroxyd oder im Falle des Einsatzes einer Säure beispielsweise in Gegenwart von Salzsäure oder Schwefelsäure - erhitzt; bevorzugt wird auf Rückflußtemperatur erwärmt. Nach erfolgter Verseifung wird das Reaktionsmedium i. Vak. entfernt und der Rückstand in einem für die anschließende Salzbildung geeigneten Lösungsmittel - bevorzugt einem polaren organischen Lösungsmittel, besonders bevorzugt in Aceton - aufgenommen und das Säureadditionssalz gefällt.

Die anschließende Aufspaltung des so erhaltenen Gemisches der enantiomeren 3,3-Dimethyl-4-piperidone - im Fall des BIII 277 des 2-(3-Methoxyphenyl)-methyl-3,3-dimethyl-4-piperidon-hydrochlorids - vom Typ 7 gelingt auf den bekannten Wegen zur Enantiomerentrennung - beispielsweise durch Umsetzung mit Äpfelsäure, Weinsäure, Mandelsäure oder Campfersulfonsäure, worunter Weinsäure bevorzugt wird:



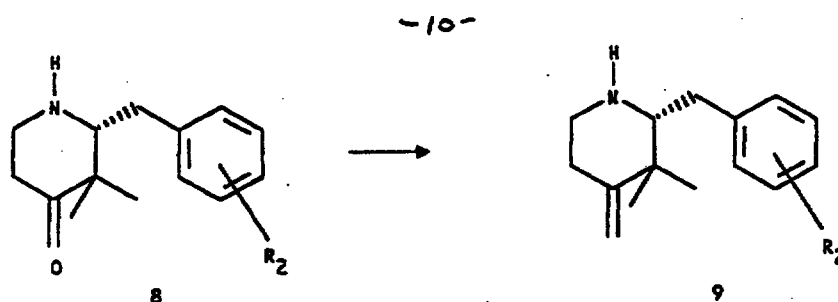
So liefert beispielsweise die Umsetzung mit D-(-)-Weinsäure das entsprechende enantiomerenreine 3,3-Dimethyl-4-piperidonderivat vom Typ 8A oder 8B in Form seines Hydrogentartrates, im Falle des BIII 277 z. B. das (+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidonium-Hydrogentartrat (R₂ = meta-Methoxy).

-9-

Zur Isomerentrennung - beispielsweise über die entsprechenden Tartrate - wird das Piperidonderivat 7 in Form seines Säureadditionssalzes - beispielsweise als Hydrochlorid - in Wasser gelöst und mit einer basisch reagierenden Verbindung oder - vorzugsweise - deren wässrigen Lösung versetzt; besonders bevorzugt wird konzentrierte wässrige Ammoniaklösung eingesetzt. Die wässrige Phase wird mit einem organischen, mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel - bevorzugt mit einem Halogenalkan, besonders bevorzugt Dichlormethan - extrahiert. Nach dem Trocknen und dem Einengen i. Vak. wird der Rückstand in einem unter den für die Salzbildung angewandten Reaktionsbedingungen inerten Reaktionsmedium, bevorzugt in einem verzweigten oder unverzweigten C₁-C₄-Alkanol, besonders bevorzugt in Ethanol - gelöst und mit dem geeigneten Stereoisomeren einer der genannten Säuren - beispielsweise D-(-)-Weinsäure - versetzt. Gegebenenfalls wird eine ausreichende Menge eines Nichtlösemittels bezüglich des gewünschten Salzes - vorzugsweise des entsprechenden Hydrogentartrates, vorzugsweise ein verzweigtes oder unverzweigtes C₃-C₈-Alkanol, besonders bevorzugt Isopropanol - zugefügt, worauf das enantiomerenreine Isomere des Piperidons als Piperidonium-Hydrogentartrat kristallisiert; das ist bei der Herstellung des BIII 277 das entsprechende (+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidoniumhydrogentartrat (R₂ = meta-Methoxy).

Überraschenderweise wurde nun festgestellt, daß nach dem Erhitzen der überwiegend das andere Enantiomere enthaltenden Mutterlauge bei einem neuen Kristallisationsversuch unter analogen Bedingungen erneut ein großer Anteil des gewünschten Enantiomeren - beispielsweise in Form seines Hydrogentartrats - gewonnen werden kann. Die thermische Racemisierung des nicht gewünschten Enantiomeren und die anschließende Gewinnung des gewünschten Stereoisomeren kann durchaus mehrmals durchgeführt werden. Auf diese Weise kann im Falle des (+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidoniumhydrogentartrats die Gesamtausbeute an dem gewünschten Isomeren auf über 75 % gesteigert werden.

Die nachfolgende Wittig-Reaktion mit Methyltriphenylphosphoniumbromid führt auf der nächsten Stufe zum entsprechenden 4-Methylen-piperidinderivat 9 - im Falle des BIII 277 das (+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylen-piperidin (R₂ = meta-Methoxy) - das in Form seines Säureadditionssalzes - vorzugsweise in Form eines Hydrohalogenids, besonders bevorzugt in Form seines Hydrochlorids - isoliert werden kann.

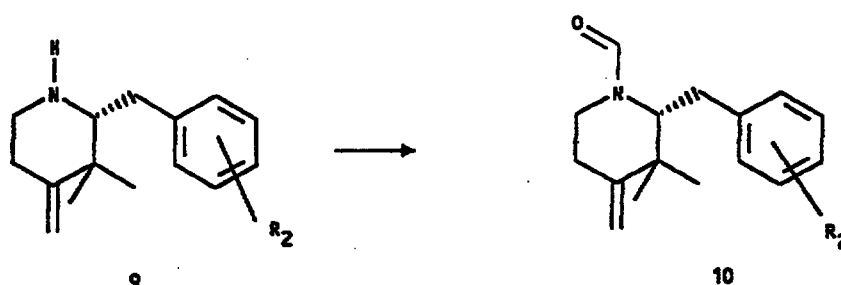


Zur Durchführung der Wittig-Reaktion wird das 3,3-Dimethylpiperidonderivat **8** in Form seines Säureadditionssalzes - beispielsweise als Hydrochlorid - in Wasser gelöst und mit einer basisch reagierenden Verbindung oder - vorzugsweise - deren wässrigen Lösung versetzt; besonders bevorzugt wird konzentrierte wässrige Ammoniaklösung eingesetzt. Die wässrige Phase wird einem organischen, mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel - bevorzugt mit einem Halogenalkan, besonders bevorzugt mit Dichlormethan - extrahiert. Nach dem Trocknen und dem Einengen i. Vak. wird der Rückstand in einem unter den für die Wittig-Reaktion angewandten Reaktionsbedingungen inerten Reaktionsmedium - bevorzugt in einem cyclischen Ether, besonders bevorzugt in Tetrahydrofuran - aufgenommen und mit einem eine Methylengruppe generierenden Wittig-Reagenz - bevorzugt einem Methyltriphenylphosphoniumhalogenid, besonders bevorzugt mit Methyltriphenylphosphoniumbromid - in Gegenwart einer basisch reagierenden Verbindung, bevorzugt einem Alkalialkoholat, besonders bevorzugt Kalium-*tert.*-butanolat versetzt und - in Abhängigkeit von der Reaktionsfähigkeit der jeweils eingesetzten Edukte - bei einer Temperatur im Bereich von 0 bis 80 °C - bevorzugt in einem Bereich von 20 bis 60 °C und besonders bevorzugt bei ca. 40 °C - umgesetzt. Nach erfolgter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit Wasser und einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel - bevorzugt mit einem Halogenalkan, besonders bevorzugt Dichlormethan - versetzt und die organische Phase separiert. Nach erschöpfender Extraktion der wässrigen Phase und dem Trocknen der vereinigten Extrakte wird das Extraktionsmittel entfernt, der Rückstand mit einem für die Bildung eines Säureadditionssalzes geeigneten Lösungsmittels, bevorzugt in einem verzweigten oder unverzweigten C₁-C₄-Alkanol, besonders bevorzugt in Isopropanol, gelöst und mit einer geeigneten Säure, bevorzugt einer Mineralsäure - wie z.B. einer Halogenwasserstoffsäure, besonders bevorzugt mit konzentrierter Salzsäure - versetzt und das auskristallisierte Säureadditionssalz des Wittig-Produktes **9** isoliert.

In der anschließenden 7. Reaktionsstufe erfolgt die Formylierung des Piperidin-Stickstoffs - beispielsweise mit *n*-Butylformiat - woraus das entsprechende enantiomerenreine N-Formyl-3,3-dimethyl-4-methylen-piperidinderivat - bei der

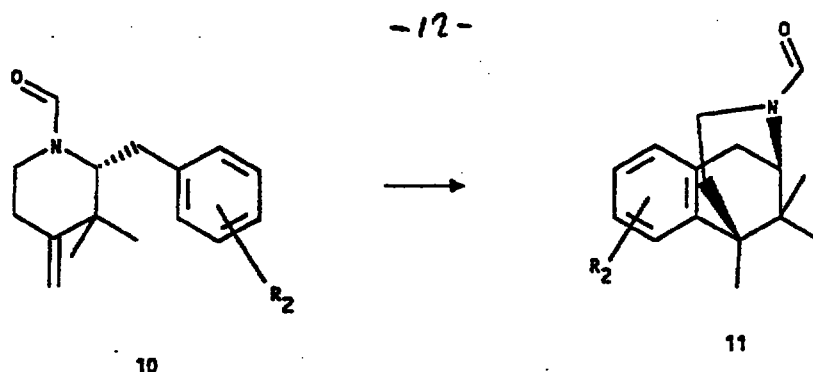
- II -

Herstellung des Bill 277 das entsprechende (+)-N-Formyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylen-piperidin (R_2 = meta-Methoxy) - vom Typ 10 resultiert:



Hierzu wird das Piperidinderivat vom Typ 9, das auf der vorangegangenen Stufe als Hydrohalogenid isolierte wurde, zunächst in die entsprechende freie Base überführt, indem beispielsweise das Piperidinderivat 9 in Form seines Hydrohalogenids in Wasser gelöst wird und mit einer basisch reagierenden Verbindung - vorzugsweise mit der wässrigen Lösung einer basisch reagierenden Verbindung und besonders bevorzugt mit konzentrierter Ammoniaklösung - versetzt, das freie Piperidin mit einem organischen Lösungsmittel, bevorzugt mit einem halogenierten Kohlenwasserstoff und besonders bevorzugt mit Dichlormethan, extrahiert. Nach dem Trocknen des Extraktes und dem Abdestillieren des Extraktionsmittels wird die freie Base in einem organischen Lösungsmittel - wie z.B. einem Kohlenwasserstoff, bevorzugt in einem Alkylaromaten, besonders bevorzugt in Toluol - aufgenommen und mit einem Formylierungsmittel - bevorzugt mit einem Alkylformiat, besonders bevorzugt mit n-Butylformiat - zur Reaktion gebracht und das Reaktionsprodukt isoliert.

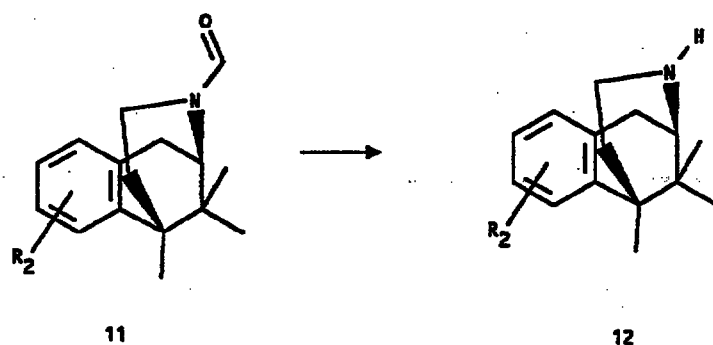
In der darauf folgenden Cyclisierungsreaktion erfolgt in Gegenwart entsprechend reaktiver Lewis-Säuren - wie beispielsweise Mineralsäuren, insbesondere Bromwasserstoffsäure und bevorzugt mit Sulfonsäuren und besonders bevorzugt in Gegenwart von Aluminium(III)halogeniden, ganz besonders bevorzugt in Gegenwart von Aluminiumtrichlorid - auf der achten Reaktionsstufe letztendlich der Aufbau des Benzomorphangerüsts, der im Fall der Herstellung von Bill 277 zum entsprechenden (-)-2-Formyl-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan (11) (R_2 =m-OCH₃) führt.



Hierzu wird das Piperidinderivat 10 einer Suspension der erwähnten Lewis-Säure - beispielsweise in Gegenwart von von Aluminium(III)chlorid - in einem unter den gewählten Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel - vorzugsweise in einem halogenierten Kohlenwasserstoff, besonders bevorzugt in Dichlormethan - zugefügt. Nach dem Abschluß der Cyclisierungsreaktion wird die Reaktionsmischung vorsichtig hydrolysiert. Danach wird die wässrige Phase abgetrennt und extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nach dem Trocknen eingeeengt, und das Benzomorphanderivat vom Typ 11 isoliert.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß bei der Durchführung der Cyclisierungsreaktion - im Gegensatz zu den im Stand der Technik bereits etablierten Verfahren - unter Verwendung von AlCl_3 das Cyclisierungsprodukt in fast quantitativer Ausbeute erhalten wird. - Im Falle der meta-Substitution des Phenylsystems weist das erfindungsgemäße Verfahren ferner denjenigen Vorteil auf, daß die Cyclisierung selektiv in der para-Position - bezogen auf die Stellung von R_2 - stattfindet.

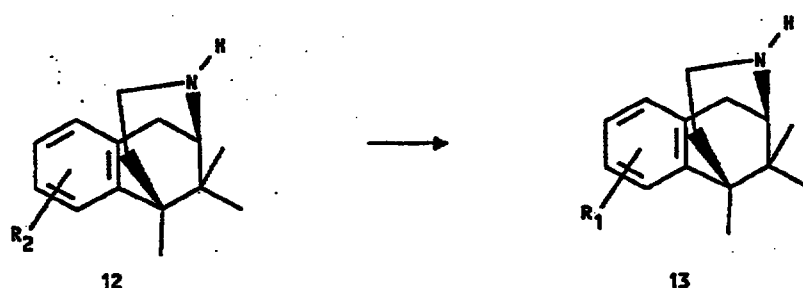
Die sich anschließende neunte Reaktionsstufe resultiert in der Abspaltung der Formylgruppe und führt somit zum entsprechenden 3'-Methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan 12.



-13-

Hierzu wird das Formylbenzomorphan 11 in einem polaren Lösungsmittel - bevorzugt in einem Alkanol, besonders bevorzugt in n-Propanol - gelöst und mit einer sauer reagierenden Verbindung - bevorzugt mit der wässrigen Lösung einer Mineralsäure, besonders bevorzugt mit konzentrierter Salzsäure - versetzt und anschließend erwärmt. Nach erfolgter Abspaltung der Formylgruppe wird die Reaktionsmischung nach dem Einengen mit Wasser versetzt und mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel - bevorzugt mit einem Ester einer Carbonsäure, besonders bevorzugt Essigsäureethylester - extrahiert. Die so gereinigte wässrige Phase wird bevorzugt mit konzentrierter Ammoniaklösung basisch gestellt und mit einem organischen Lösungsmittel - bevorzugt mit einem Halogenkohlenwasserstoff, besonders bevorzugt mit Dichlormethan - extrahiert. Nach dem Trocknen und Einengen der vereinigten organischen Extrakte kann auf diese Weise zum Beispiel das entsprechende (-)-3'-Methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan ($R_2 = m\text{-CH}_3\text{O}$) isoliert werden.

Auf dieser Stufe kann jetzt - falls gewünscht - eine chemische Modifizierung des Substituenten (R_2) an der Phenylstruktur erfolgen - erfolgt sie nicht, erlangt R_2 die Bedeutung von R_1 , wie in den Ansprüchen angegeben. So kann das aus der vorangegangenen Reaktionsstufe resultierende Benzomorphan-Derivat 12 in der anschließenden Synthesestufe unter sauren Bedingungen - vorzugsweise mit einer Mineralsäure, wie zum Beispiel mit Halogenwasserstoffsäure und besonders bevorzugt mit Bromwasserstoffsäure - einer Etherspaltung unterworfen werden, woraus die entsprechende freie Phenolteilstruktur resultiert.



Die Etherspaltung erfolgt dabei unter sauren Bedingungen - wobei sich die Verwendung von Mineralsäuren als vorteilhaft erwiesen hat. Besonders vorteilhaft hat sich - im Falle des (-)-3'-Methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphans - die Verwendung von Bromwasserstoffsäure herausgestellt. Das aus dieser Verseifungsreaktion resultierende Verseifungsprodukt kann auf diese Weise in Form seines Hydrobromids [(-)-3'-Hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan-hydrobromid] in kristalliner Modifikation gewonnen werden.

-14-

Beispiele**1. Reaktionsstufe**

3-Amino-4-(3-methoxyphenyl)-2-dimethylbutansäureethylester (4) [$R_2 = m\text{-CH}_3\text{O}$].

229,3 g (3,5 mol) Zink in 3,0 l Dichlormethan werden unter Stickstoff mit 230 ml Trimethylchlorsilan versetzt und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 1,1 l absolutes Tetrahydrofuran hinzugefügt und auf Rückfluß erwärmt. Zu dieser Vorlage läßt man eine Mischung aus 500 g (2,6 mol) Bromisobuttersäureethylester (1) und 226,4 g (1,5 mol) m-Methoxybenzylcyanid (2) zutropfen und erwärmt anschließend noch 1,5 h unter Rückfluß. Man läßt abkühlen, dekantiert vom überschüssigem Zink ab und versetzt nach Kühlung auf ca. 10° C mit 96,7 g (1,5 mol) Natriumcyanoborhydrid. Anschließend werden 300 ml Ethanol langsam zugetropft (Gasentwicklung). Man läßt 20 min nachreagieren, versetzt mit 1,0 l konz. Ammoniaklösung, trennt die Phasen und wäscht die organische Phase noch einmal mit einer Mischung aus 500 ml konz. Ammoniaklösung und 500 ml Wasser. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 2,3 l Toluol aufgenommen und zweimal mit je 1,8 l 2 n Salzsäure ausgeschüttelt. Anschließend wird die Wasserphase mit 700 ml konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt und zweimal mit 2,2 l Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird im Vakuum eingeeengt. Man isoliert den 3-Amino-4-(3-methoxyphenyl)-2-dimethylbutansäureethylester (4) in einer Ausbeute von 322,5 g (81 % d.Th.) als gelbes Öl.

2. Reaktionsstufe:

3-(2-Ethoxycarbonylethyl)amino-4-(3-methoxyphenyl)-2-dimethylbutansäureethylester (5) [$R_2 = m\text{-CH}_3\text{O}$]

382,2 g (1,4 mol) 3-Amino-4-(3-methoxyphenyl)-2-dimethylbutansäureethylester (4) und 195,4 ml (1,8 mol) Acrylsäureethylester werden in 570 ml abs. Ethanol gelöst und 7 d unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum vollständig eingeeengt. Man isoliert den 3-(2-Ethoxycarbonylethyl)amino-4-(3-methoxyphenyl)-2-dimethylbutansäureethylester (5) in einer Ausbeute von 469,2 g (89,2 % d.Th.) als rotbraunes Öl.

3. Reaktionsstufe:

5-Carboethoxy-3,3-dimethyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-4-piperidon (6)

[R₂ = m-CH₃O]

469,2 g (1,3 mol) 3-(2-Etoxycarbonylethyl)amino-4-(3-methoxyphenyl)-2-dimethyl-butansäureethylester (5) [R₂ = m-CH₃O] werden in 7,8 l Toluol gelöst und zunächst ca. 100 ml eines Lösungsmittel/Wasser-Gemisches abgeschleppt. Man läßt auf ca. 70°C abkühlen, versetzt mit 158,3 g (1,4 mol) Kalium-*tert.*-butylat und erwärmt 40 min auf 105°C, wobei das sich bildende Ethanol abdestilliert wird. Anschließend kühlt man auf 5°C ab und versetzt mit 1,2 l Eiswasser und 280 ml konz. Salzsäure. Man versetzt mit 1,2 l Ether und 220 ml konz. Ammoniaklösung, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase noch zweimal mit je 600 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phase werden zweimal mit je 600 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Man isoliert das 5-Carboethoxy-3,3-dimethyl-2-(3-methoxyphenyl)-methyl-4-piperidon (6) in einer Ausbeute von 390,1 g (95,1 % d. Th.) als rotbraunes Öl.

4. Reaktionsstufe:

2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidon-hydrochlorid (7)

[R₂ = m-CH₃O]

390,1 g (1,22 mol) 5-Carboethoxy-3,3-dimethyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-4-piperidon (6) [R₂ = m-CH₃O] werden in einer Mischung aus 204,8 g (5,1 mol) Natriumhydroxyd, 680 ml Ethanol und 680 ml Wasser gelöst und 20 min unter Rückfluß erhitzt. Man zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in Aceton auf und fällt das Hydrochlorid mit etherischer Salzsäure. Man isoliert das 2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidon-hydrochlorid (7) in einer Ausbeute von 311,9 g (90,1 % d. Th.) in Form weißer Kristalle vom Schmp.: 224 - 225°C.

-16-

5. Reaktionsstufe:**Enantiomerentrennung des Piperidons**

(+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3,-dimethyl-4-piperidoniumhydrogentartrat (8)
[R₂ = m-CH₃O]

28,7 g (101 mmol) 2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3,dimethyl-4-piperidon-hydrochlorid (7) werden in 57 ml Wasser gelöst. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 35 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 25 ml Wasser gewaschen, anschließend mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel danach im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird bei 80° C im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet (24,7 g). Anschließend wird der Rückstand in 200 ml Ethanol mit 15 g (100 mmol) D-(-)-Weinsäure warm gelöst und unter Rühren werden 50 ml Isopropanol und eine kleine Menge Impfkristalle zugefügt. Man läßt 24 h bei Raumtemperatur kristallisieren und saugt von den Kristallen ab (15 g, Schmp.: 142° C; $[\alpha]_D^{25} = + 31,7^\circ$ (c=1 in MeOH)). Die Mutterlauge wird im Vakuum bis zur Trockne eingedampft, mit 150 ml einer Mischung aus Ethanol und Isopropanol (80 : 20) versetzt und 20 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird die Lösung wieder mit einer geringen Menge Impfkristalle versetzt und 6 Tage stehen gelassen. Anschließend wird erneut abgesaugt (6,65 g, Schmp. 142°C; $[\alpha]_D^{25} = + 32,2^\circ$ (C=1 in Methanol)) und die Mutterlauge weitere 20 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend bis zur Trockenheit eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser aufgenommen, 10 ml 2N Salzsäure zugefügt und dreimal mit je 25 ml Diethylether extrahiert. Die etherische Phase wird verworfen (nichtbasische Verunreinigungen) und die wässrige Phase mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt und erneut dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt (10,35 g Rückstand). Der Rückstand wird zusammen mit 6,28 g (42 mmol) D-(+)-Weinsäure in 104 ml einer Mischung aus Ethanol und Isopropanol (80 : 20) warm gelöst. Man versetzt mit Impfkristallen und läßt 1 d bei Raumtemperatur kristallisieren. Die Kristalle werden abgesaugt (5,8 g, Schmp.: 142°C; $[\alpha]_D^{25} = + 31,6^\circ$ (c=1 in Methanol)). Die Mutterlauge wird eingedampft und der Rückstand (11,5 g) in 72 ml einer Mischung aus Ethanol und Isopropanol (80 : 20) gelöst und 20 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend versetzt man mit Impfkristallen und läßt 6 d bei Raumtemperatur stehen. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt (2,66 g Schmp.: 140° C; $[\alpha]_D^{25} = + 31,8^\circ$ (c=1 in Methanol) und mit den vorherigen Fraktionen vereinigt. Auf diese Weise gewinnt man das

-19-

(+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidoniumhydrogentartrat (8) in einer Gesamtausbeute von 30,11 g (75 % d.Th.).

6. Reaktionsstufe:

(+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylen-piperidinhydrochlorid (9)

24,0 g (60,3 mmol) (+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidoniumhydrogentartrat (8) werden in 50 ml Wasser gelöst und mit 15 ml konz. Ammoniaklösung und 50 ml Dichlormethan versetzt. Man trennt die Phasen, extrahiert die wässrige Phase zweimal mit 25 ml Dichlormethan und trocknet die vereinigte organische Phase über Magnesiumsulfat. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand in 30 ml abs. Tetrahydrofuran aufgenommen.

25,7 g (720 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid werden in 205 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert und unter Stickstoff mit 8,1 g (720 mmol) Kalium-*tert*-butylat bei Raumtemperatur versetzt. Man läßt 30 min. bei 40° C rühren, kühlt wieder auf Raumtemperatur ab und versetzt innerhalb von 10 min. mit der oben hergestellten Lösung des Piperidons in 30 ml Tetrahydrofuran. Man läßt 1 h bei Raumtemperatur nachreagieren, kühlt auf 10 °C und versetzt innerhalb von 15 min mit 66 ml Wasser. Anschließend wird das Tetrahydrofuran im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit 46 ml Dichlormethan und 30 ml Eiswasser versetzt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit je 15 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte noch einmal mit 40 ml Wasser ausgeschüttelt. Anschließend wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand in 85 ml Isopropanol gelöst und unter Eiskühlung mit 5,7 ml konz. Salzsäure versetzt. Nach 1 h wird abgesaugt (8,5 g), die Mutterlauge zur erneuten Kristallisation mit 150 ml Diethylether versetzt und nach 1 h erneut abgesaugt (5,2 g). Die Mutterlauge wird i. Vakuum eingedampft, der Rückstand wieder in 30 ml Isopropanol aufgenommen und mit 200 ml Diethylether versetzt. Nach dreistündigem Kristallisieren bei Raumtemperatur wird abgesaugt (2,1 g) und anschließend alle Kristallisationsfraktionen bei 60° C getrocknet. Alle drei Fraktionen erweisen sich im Dünnschichtchromatogramm (Dichlormethan: Methanol: konz. Ammoniak = 95 : 5 : 0,1) identisch.

-19-

Man isoliert auf diese Weise das (+)-2-(3-Methoxyphenyl)-methyl-3,3-dimethyl-4-methylen-piperidin (9) in Form seines Hydrochlorids in einer Ausbeute von 15,8 g (93,2% d. Th.) vom Schmp.: 199 - 200° C; $[\alpha]_D^{25} = + 59,9$ (c=1 in Methanol).

7. Reaktionsstufe:

(+)-N-Formyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylen-piperidin (10)
[R₂ = 3-CH₃O]

12,7 g (45 mmol) (+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylen-piperidin-hydrochlorid (9) werden in 50 ml Wasser gelöst und mit 8 ml konz. Ammoniak versetzt. Man extrahiert dreimal mit je 20 ml Dichlormethan, trocknet über Magnesiumsulfat und zieht das Lösungsmittel i. Vakuum ab. Der Rückstand wird in 15 ml Toluol aufgenommen und erneut eingedampft, erneut in 75 ml Toluol aufgenommen und mit 23,1 g (22g mmol) n-Butylformiat 4 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird i. Vakuum eingedampft, wonach 12,2 g (99,5 % d. Th.) des (+)-N-Formyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylenpiperidins (10) als Öl verbleiben $[\alpha]_D^{25} = + 52,0^\circ$ (c=1 in Methanol).

8. Reaktionsstufe:

(-)-2-Formyl-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan (11) [R₂ = 3'-CH₃O]

Man legt 16 g (120 mmol) Aluminiumchlorid in 140 ml Dichlormethan bei einer Temperatur von -10°C vor und tropft 10,9 g (40 mmol) (+)-N-Formyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylenpiperidin - gelöst in 35 ml Dichlormethan - so langsam zu, daß die Temperatur nicht über -5° steigt (ca. 45 min.). Anschließend läßt man 30 min bei 0°C nachreagieren, gießt auf 100 g Eis und läßt kräftig rühren. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen.

Man erhält so das (-)-2-Formyl-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan (11) in einer Ausbeute von 10,9 g (99,6 % d.Th. als Öl; $[\alpha]_D^{25} = - 198,4^\circ$ (c=1 in Methanol)).

-19-

9. Reaktionsstufe:**(-)-3'-Methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan (12)****[R₂ = 3'-CH₃O]**

9,57 g (35 mmol) (-)-2-Formyl-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan (11) werden in 75 ml n-Propanol gelöst und mit 25 ml konz. Salzsäure und 14,3 ml Wasser 14 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird i. Vakuum eingedampft, der Rückstand in 50 ml Eiswasser aufgenommen und dreimal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert (wird verworfen). Die wässrige Phase wird mit 55 ml konz. Ammoniak versetzt und dreimal mit 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man isoliert auf diese Weise das (-)-3'-Methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan (11) in einer Ausbeute von 7,9 g (92,0 % d. Th.) als Öl; $[\alpha]_D^{25} = -66,0^\circ$ (c=1 in Methanol).

10. Reaktionsstufe:**(-)-3'-Hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan-hydrobromid (13) [R₁ = 3'-OH]**

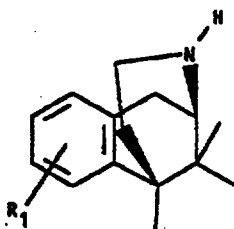
10 g (41 mmol) (-)-3'-Methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan (12) werden mit 22,5 ml Wasser und 77,5 ml 62 %iger Bromwasserstoffsäure 2 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand aus ca. 80 ml Aceton umkristallisiert, wonach 11,8 g (92,8 %) d.Th.) des (-)-3'-Hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan-hydrobromids (13) in Form von Kristallen vom Schmp.: $>290^\circ \text{ C}$; $[\alpha]_D^{25} = -55,8^\circ$ (c=1 in Methanol) erhalten werden.



- 20 -

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Norbenzomorphanen der allgemeinen Formel 1



1

worin

R_1 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_8 -Alkoxy, einen über ein Sauerstoff gebundenen Benzoylrest oder einen

- 1 Alkylcarboxylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen - wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en), die untereinander gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann -

Nitro, Cyano, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_8-Alkyl)$, $-N(C_1-C_8-Alkyl)_2$, wobei die Alkylreste gleich oder verschieden sein können, $-NH-Acyl-(C_1-C_8-Alkyl)$, worin Acyl für Benzoyl oder einen Alkylcarbonylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatom(en), wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en), die untereinander gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann,

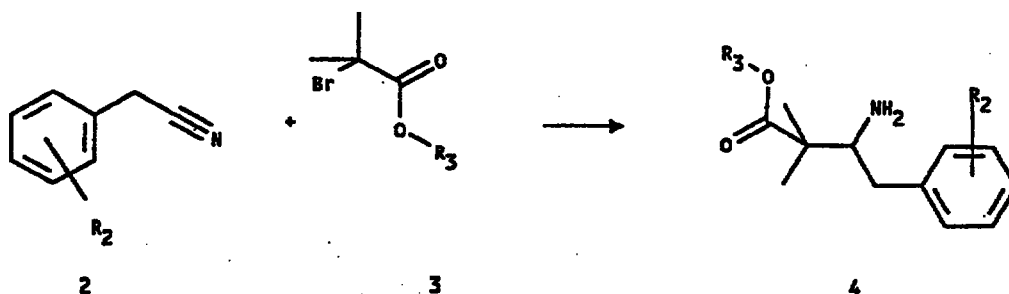
bedeuten kann,

dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) ein Benzylcyanid der allgemeinen Formel 2, in der R_2 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_8 -Alkoxy, einen über ein Sauerstoff gebundenen Benzoylrest oder einen Alkylcarboxylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen - wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren mit einem oder mehreren Halogenatom(en), die

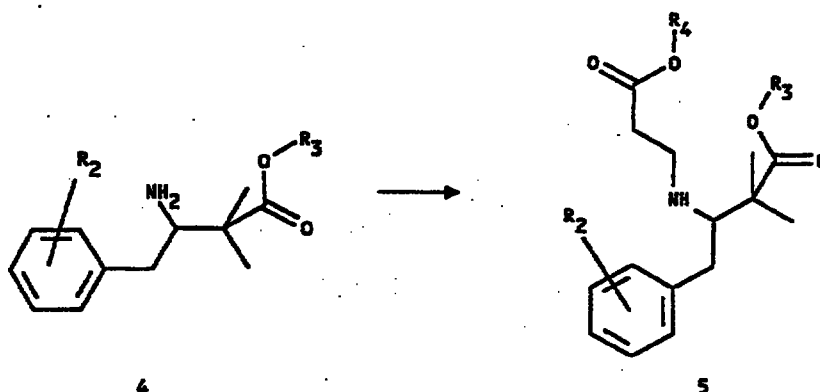


untereinander gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann - mit einem Bromisobuttersäureester der allgemeinen Formel 3, in der R_3 C_1 - C_8 -Alkyl oder Benzyl bedeutet, in Gegenwart eines Alkylhalogensilans und Zinkpulver in einem inerten Lösungsmittel und in Gegenwart eines hinsichtlich der Reduktion von Iminofunktionen selektiven Reduktionsmittels den Bedingungen einer Reformatsky-Reaktion unterwirft und das resultierende 3-Amino-2,2-dimethylbutansäureethylesterderivat der allgemeinen Formel 4 isoliert



und

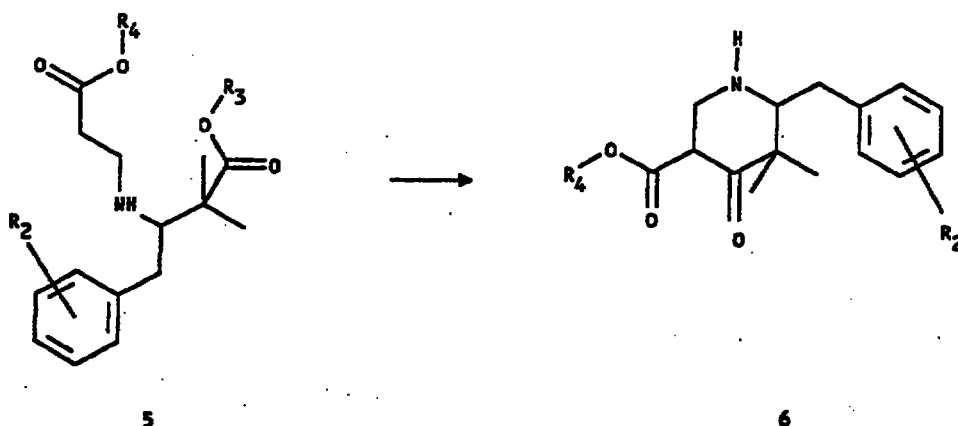
- b) das 3-Amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat der allgemeinen Formel 4 mit einem Acrylsäureester, in dem die Alkoholkomponente R_4 die Bedeutung einer C_1 - C_8 -Alkylgruppe oder einer Benzylgruppe hat, den Bedingungen einer Michael-Additionsreaktion unterwirft und das resultierende 3-(2-Ethoxycarbonylethyl)amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat der allgemeinen Formel 5 isoliert



und

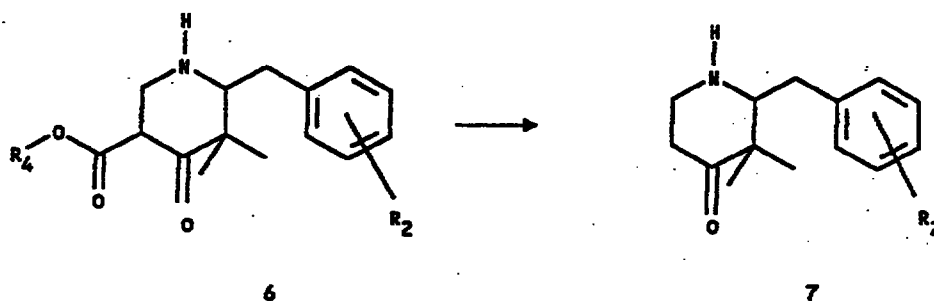


- c) das so hergestellte 3-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat der allgemeinen Formel 5 in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer basisch reagierenden Verbindung den Bedingungen einer Dieckmann'schen Esterkondensation unterwirft und das resultierende Piperidonderivat der allgemeinen Formel 6 isoliert



und

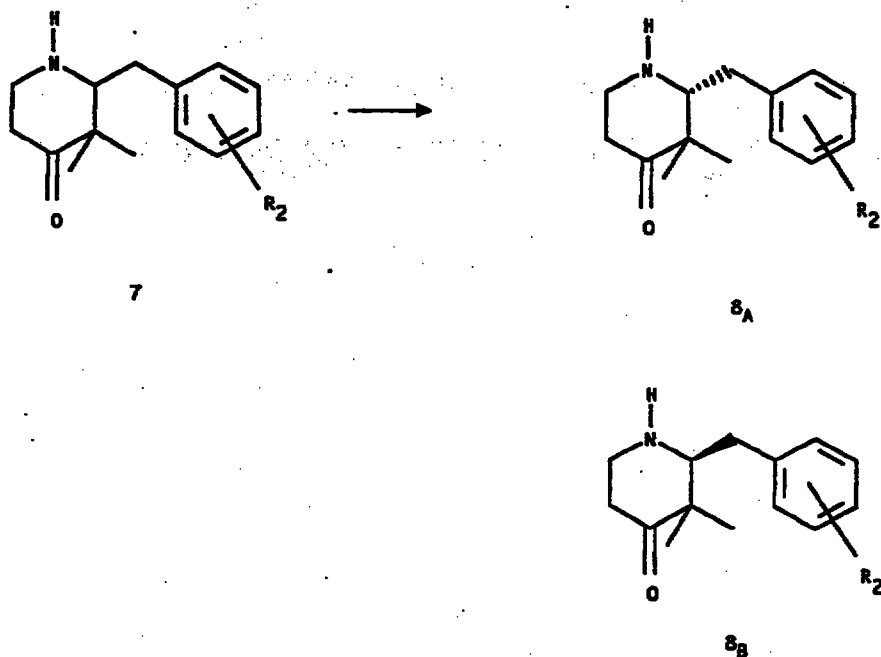
- d) das Piperidonderivat 6 unter sauren oder alkalischen Bedingungen in einem polaren Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch unter Erhitzen zum entsprechenden 3,3-Dimethylpiperidonderivat der allgemeinen Formel 7 verseift und decarboxyliert, isoliert und gegebenenfalls mit einer Säure das entsprechende Säureadditionssalz herstellt und isoliert



und



- e) das so erhaltene Stereoisomerengemisch gegebenenfalls nach Freisetzung der jeweiligen enantiomeren freien Basen in einem - hinsichtlich der Enantiomerentrennung - inerten Reaktionsmedium löst, mit einem geeigneten Stereoisomeren einer zur Salzbildung mit einem Stereoisomeren der Enantiomerenmischung geeigneten organischen Säure versetzt, das gewünschte Stereoisomere in Form seines Additionssalzes mit der optisch aktiven Säure isoliert, die das nicht gewünschte Isomere enthaltende Mutterlauge erhitzt und dabei das nicht gewünschte Enantiomere thermisch in das gewünschte Stereoisomere überführt, mit einer optisch aktiven enantiomerenreinen, zur Bildung eines Säureadditionssalzes befähigten organischen Säure versetzt und das so als Säureadditionssalz vorliegende gewünschte Stereoisomere gegebenenfalls unter Zugabe eines sich bezüglich des gewünschten Salzes als Nichtlösemittels verhaltenden Mediums zufügt und isoliert und diesen Vorgang gegebenenfalls wiederholt

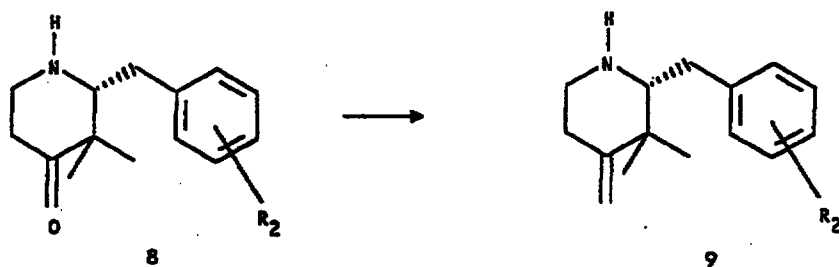


und

- f) das so erhaltene reine Stereoisomere nach dem Freisetzen aus dem enantiomerenreinen Säureadditionssalz in einem inerten Lösungsmittel mit einem eine Methylengruppe generierenden Wittig-Reagenz in Gegenwart einer basischen reagierenden Verbindung unterwirft und das Reaktionsprodukt vom Typ 9 oder das entsprechende Stereoisomere gegebenenfalls in Form seines Säureadditionssalzes isoliert

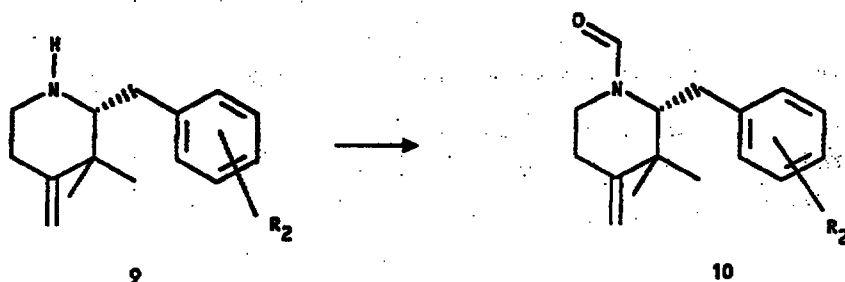


-24-



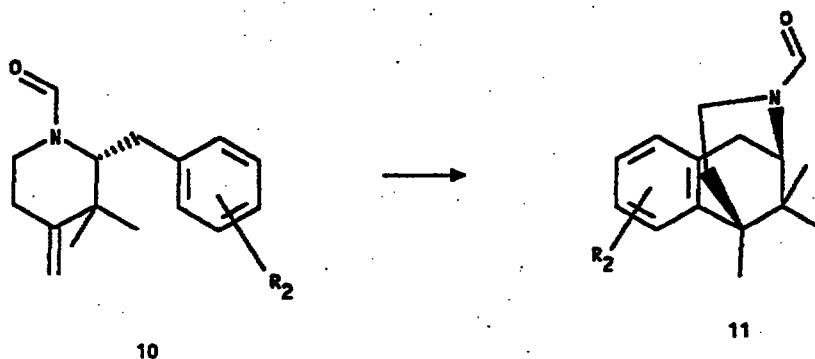
und

- g) das aus der Wittig-Reaktion hervorgegangene Alken 9 gegebenenfalls zunächst aus seinem Säureadditionssalz freisetzt und die freie Base vom Typ 9 in einem organischen Lösungsmittel löst und mit einem Formylierungsmittel einer Formylierungsreaktion am Piperidinstickstoff unterwirft und das Reaktionsprodukt vom Typ 10 oder dessen entsprechende Stereoisomere isoliert



und

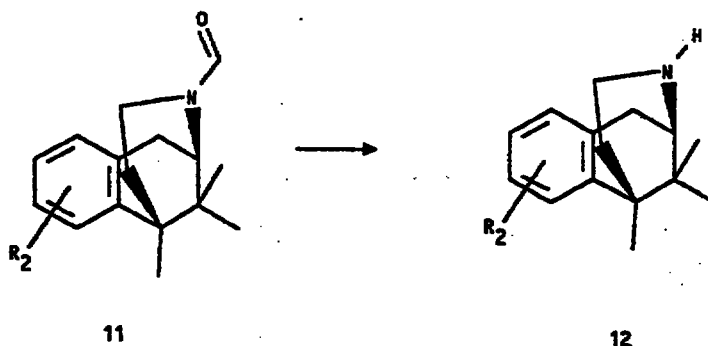
- h) die so gewonnene Formylverbindung 10 - bzw. das entsprechende Stereoisomere - in einem inerten Lösungsmittel löst und mit einer Lewis-Säure umsetzt und das aus dieser Umsetzung resultierende Cyclisierungsprodukt vom Typ 11 isoliert





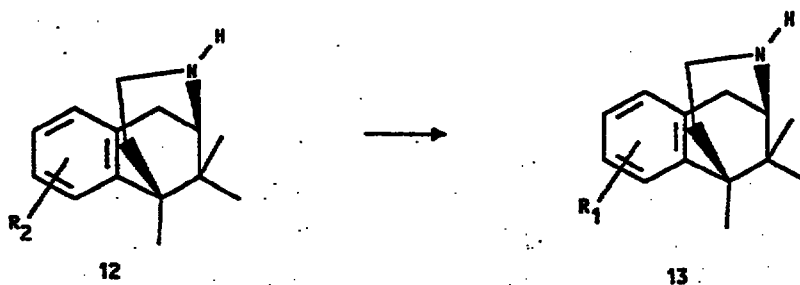
und

- i) das aus der Cyclisierungsreaktion resultierende Benzomorphan-derivat in einem polaren Lösungsmittel löst und mit einer sauer reagierenden Verbindung zur Reaktion bringt und das aus dieser Umsetzung resultierende deformylierte Norbenzomorphan vom Typ 12 gegebenenfalls in Form seines Säureadditionssalzes isoliert



und

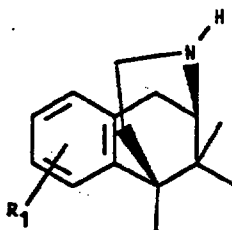
- j) falls gewünscht nach Freisetzung der freien Benzomorphan-Base den Substituenten R_2 - im Falle dieser eine Alkoxygruppe verkörpert - auf dem Wege einer Esterspaltung in eine freie Hydroxyfunktion überführt und das Reaktionsprodukt - gegebenenfalls in Form seines Säureadditionssalzes vom Typ 13, wobei die Base der allgemeinen Formel 1 entspricht, isoliert.





-26-

2. Verfahren zur Herstellung von Norbenzomorphan der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1



1

worin

R_1 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_8 -Alkoxy, einen über ein Sauerstoff gebundenen Benzoylrest oder einen

- 1 Alkylcarboxylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen - wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en), die untereinander gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann -

Nitro, Cyano, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_8-alkyl)$, $-N(C_1-C_8-alkyl)_2$, wobei die Alkylreste gleich oder verschieden sein können, $-NH-Acyl-(C_1-C_8-alkyl)$, worin Acyl für Benzoyl oder einen Alkylcarbonylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatom(en), wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en), die untereinander gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann,

bedeuten kann,

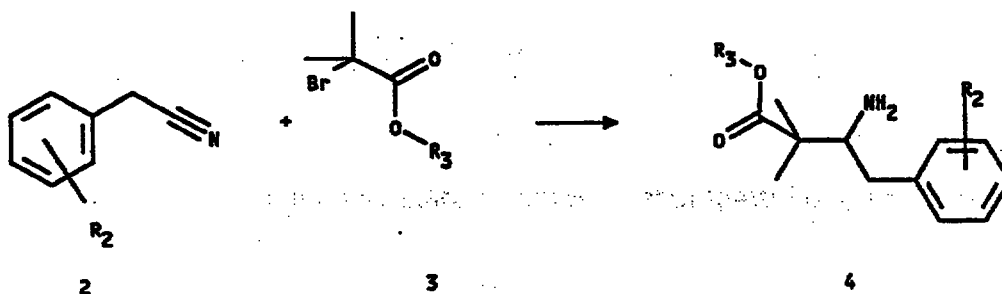
dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) ein Benzylcyanid der allgemeinen Formel 2, in der R_2 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_8 -Alkoxy, einen über ein Sauerstoff gebundenen Benzoylrest oder einen Alkylcarboxylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen - wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren mit einem oder mehreren Halogenatom(en), die untereinander gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann - mit einem Bromisobuttersäureester der allgemeinen Formel 3, in der R_3 C_1 - C_8 -Alkyl



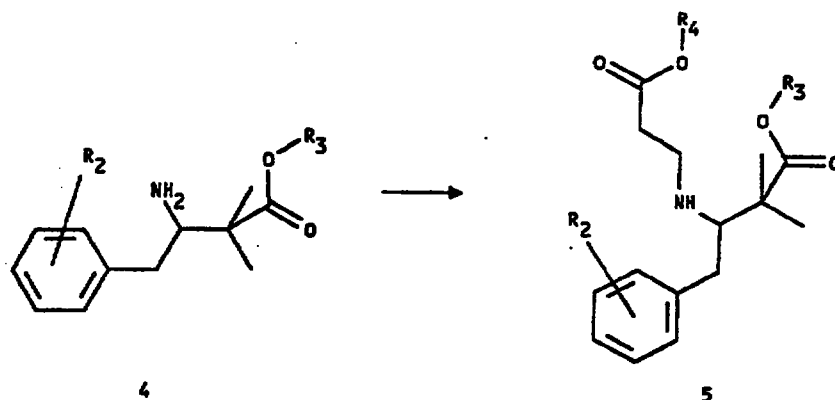
-27-

oder Benzyl bedeutet, in Gegenwart eines Alkylhalogensilans und Zinkpulver in einem inerten Lösungsmittel umgesetzt, die Reaktionsmischung erwärmt, nach erfolgter Reaktion abkühlen läßt, das Zinkpulver abtrennt und das Reaktionsgemisch mit einem hinsichtlich der Reduktion von Iminofunktionen selektiven Reduktionsmittel versetzt und das Reaktionsgemisch mit einem Alkanol verdünnt und danach mit einer wässrigen Lösung einer basisch reagierenden Verbindung versetzt, die organische Phase abtrennt und einengt, den Rückstand in einem inerten Lösungsmittel aufnimmt, die erhaltene Lösung mit der wässrigen Lösung einer Säure extrahiert, die vereinigten wässrigen Extrakte mit einer basisch reagierenden Verbindung alkalisch stellt, diese alkalische Lösung mit einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel extrahiert und das resultierende 3-Amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat der allgemeinen Formel 4 isoliert



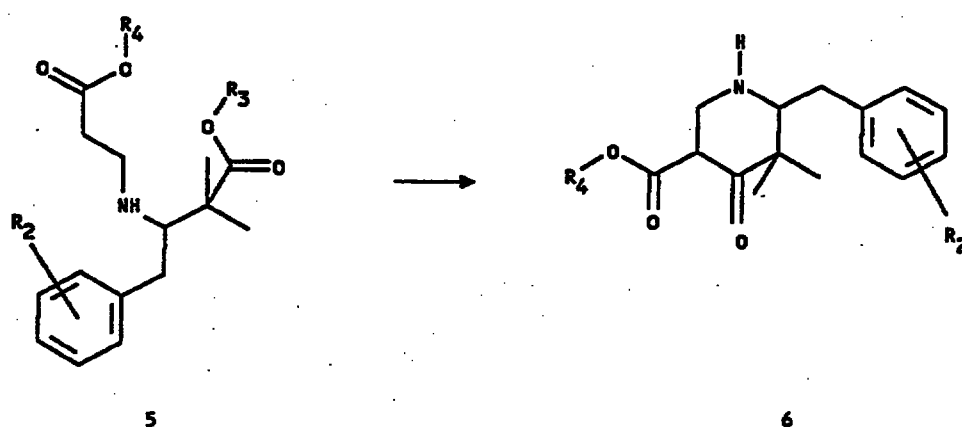
und

- b) das 3-Amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat der allgemeinen Formel 4 mit einem Acrylsäureester, in dem die Alkoholkomponente R₄ die Bedeutung einer C₁-C₈-Alkylgruppe oder einer Benzylgruppe hat, einer Michael-Additionsreaktion in einem inerten Lösungsmittel unterwirft, das Reaktionsmedium nach erfolgter Reaktion entfernt und das resultierende 3-(2-Ethoxycarbonylethyl)amino-2,2-dimethylbutansäureethylesterderivat der allgemeinen Formel 5 isoliert



und

- c) das so hergestellte 3-(2-Ethoxycarbonylethyl)amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat der allgemeinen Formel 5 in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer basisch reagierenden Verbindung den Bedingungen einer Dieckmann'schen Esterkondensation unterwirft, die flüchtigen Bestandteile der aus der Cyclisierungsreaktion resultierenden Reaktionsmischung destillativ entfernt, danach das Gemisch hydrolysiert und mit der wässrigen Lösung einer sauer reagierenden Verbindung versetzt, die resultierende Mischung mit einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel und einer wässrigen Lösung einer basisch reagierenden Verbindung versetzt, die vereinigten organischen Extrakte einengt und das resultierende Piperidonderivat der allgemeinen Formel 6 isoliert

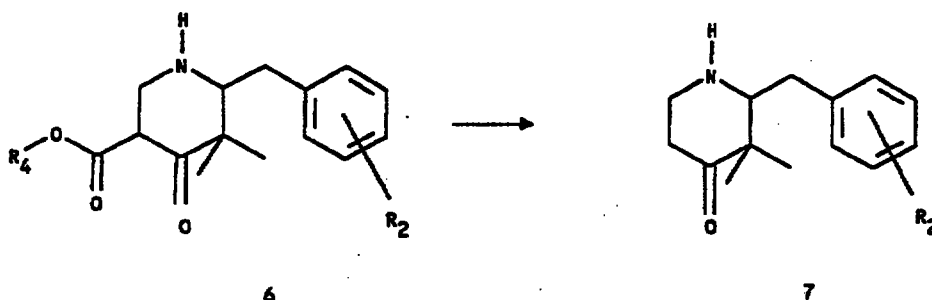


und



-29-

- d) das Piperidonderivat 6 unter sauren oder alkalischen Bedingungen in einem polaren Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch unter Erhitzen zum entsprechenden 3,3-Dimethylpiperidonderivat der allgemeinen Formel 7 verseift und decarboxyliert, isoliert und gegebenenfalls mit einer Säure das entsprechende Säureadditionssalz herstellt und isoliert

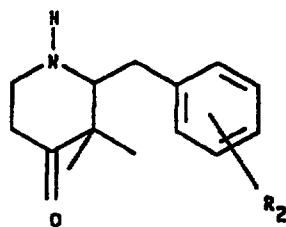


und

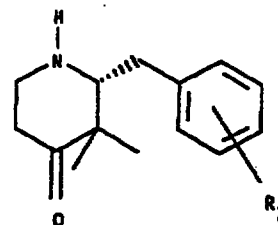
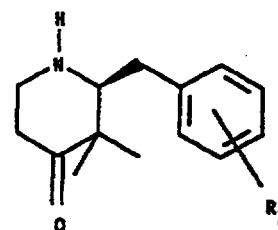
- e) das so erhaltene Stereoisomerengemisch gegebenenfalls nach Freisetzung der jeweiligen enantiomeren freien Basen in einem - hinsichtlich der Enantiomertrennung - inerten Reaktionsmedium löst, mit einem geeigneten Stereoisomeren einer zur Salzbildung mit einem Stereoisomeren der Enantiomerenmischung geeigneten organischen Säure versetzt, das gewünschte Stereoisomere in Form seines Säureadditionssalzes mit der optisch aktiven Säure isoliert, die das nicht gewünschte Isomere enthaltende Mutterlauge erhitzt und dabei das nicht gewünschte Enantiomere thermisch in das gewünschte Stereoisomere überführt, mit einer optisch aktiven enantiomerenreinen, zur Bildung eines Säureadditionssalzes befähigten organischen Säure versetzt und das so als Säureadditionssalz vorliegende gewünschte Stereoisomere gegebenenfalls unter Zugabe eines sich bezüglich des gewünschten Salzes als Nichtlösemittels verhaltendes Medium zufügt und das Salz isoliert und gegebenenfalls diesen Vorgang wiederholt



- 30 -

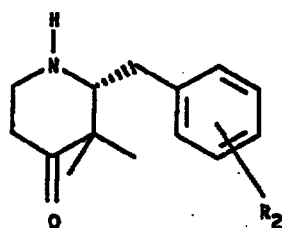


7

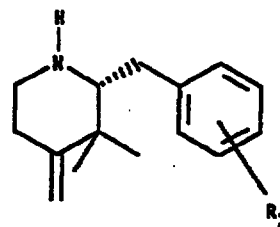
8_A8_B

und

- f) das so erhaltene reine Stereoisomere nach dem Freisetzen aus dem enantiomerenreinen Säureadditionssalz in einem inerten Lösungsmittel mit einem eine Methylengruppe generierenden Wittig-Reagenz in Gegenwart einer basischen reagierenden Verbindung in einem Temperaturintervall von 0 bis 80 °C einer Wittig-Reaktion unterwirft, das Reaktionsgemisch nach erfolgter Umsetzung mit Wasser sowie mit einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel versetzt, die wässrige Phase erschöpfend extrahiert, das Reaktionsprodukt vom Typ 9, oder nach Zugabe einer Protonensäure, das entsprechende Stereoisomere in Form seines Säureadditionssalzes isoliert



8



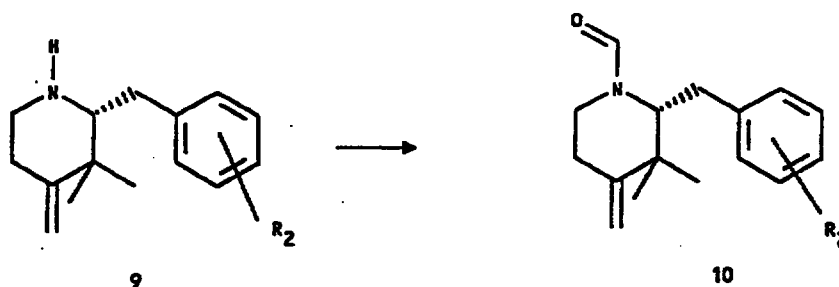
9

und

- g) das aus der Wittig-Reaktion hervorgegangene Alken 9 ggf. zunächst aus seinem Säureadditionssalz freisetzt und die freie Base vom Typ 9 in einem organischen Lösungsmittel löst und mit einem Formylierungsmittel einer

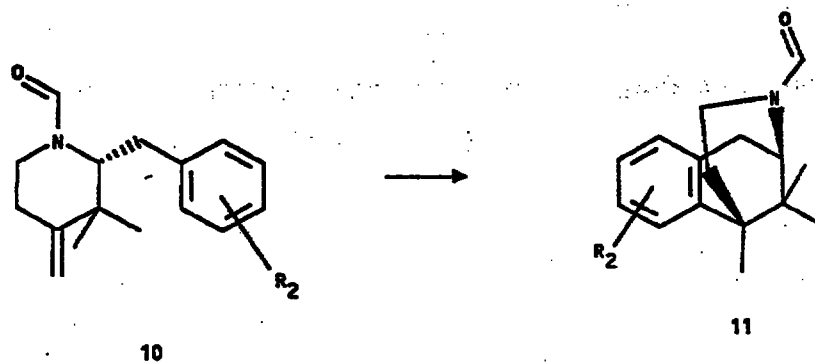
- 31 -

Formylierungsreaktion am Piperidinstickstoff unterwirft und das Reaktionsprodukt vom Typ 10 oder dessen entsprechendes Stereoisomere isoliert



und

- h) die so gewonnene Formylverbindung 10 - bzw. das entsprechende Stereoisomere - in einem inerten Lösungsmittel löst und mit einer Lewis-Säure umsetzt und das aus dieser Umsetzung resultierende Cyclisierungsprodukt vom Typ 11 isoliert

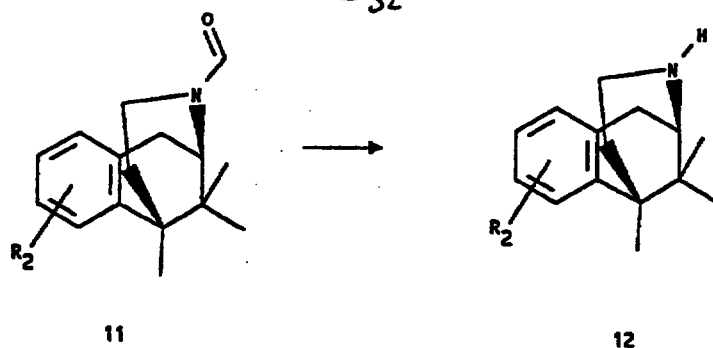


und:

- i) das aus der Cyclisierungsreaktion resultierende Benzomorphanderivat in einem polaren Lösungsmittel löst und mit einer sauer reagierenden Verbindung zur Reaktion bringt und das aus dieser Umsetzung resultierende deformylierte Norbenzomorphan vom Typ 12 nach Zugabe der Mineralsäure in Form seines Säureadditionssalzes isoliert

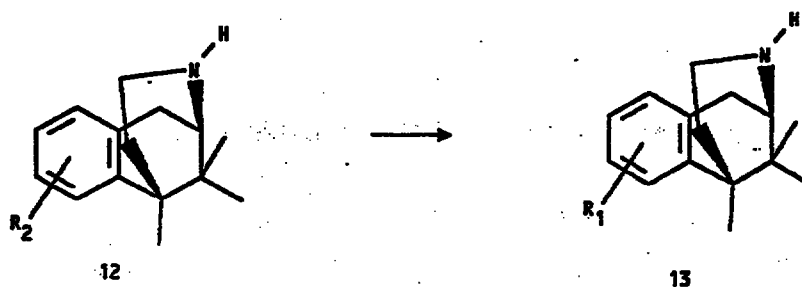


- 32 -



und

- j) falls gewünscht nach Freisetzung der freien Benzomorphan-Base den Substituenten R_2 - im Falle dieser eine Alkoxygruppe verkörpert - auf dem Wege einer Esterspaltung in eine freie Hydroxyfunktion überführt und das Reaktionsprodukt - gegebenenfalls in Form seines Säureadditionssalzes vom Typ 13, wobei die Base der allgemeinen Formel 1 entspricht, isoliert.

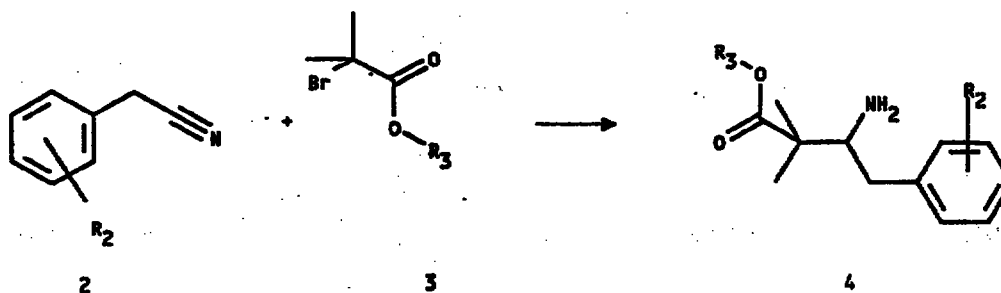


3. Verfahren zur Herstellung von Norbenzomorphan der allgemeinen Formel 1, in der R_1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man
- a) ein Benzylcyanid der allgemeinen Formel 2, in der R_2 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_8 -Alkoxy, einen über ein Sauerstoff gebundenen Benzoylrest oder einen Alkylcarboxylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen - wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren mit einem oder mehreren Halogenatom(en), die untereinander gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann - mit einem Bromisobutylbuttersäureester der allgemeinen Formel 3, in der R_3 C_1 - C_6 -Alkyl bedeutet, in Gegenwart eines Trialkylhalogensilans und Zinkpulver in



- 33 -

einem Ether und einem Halogenalkan umgesetzt, die Reaktionsmischung erwärmt, nach erfolgter Reaktion abkühlen läßt, das Zinkpulver abtrennt und das Reaktionsgemisch mit einem hinsichtlich der Reduktion von Iminofunktionen selektiven komplexen Alkaliborhydridderivat versetzt und das Reaktionsgemisch mit einem C₁-C₄-Alkohol verdünnt und danach mit einer wässrigen Ammoniaklösung versetzt, die organische Phase abtrennt und einengt, den Rückstand in einem aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff aufnimmt, die erhaltene Lösung mit der wässrigen Lösung einer Mineralsäure extrahiert, die vereinigten wässrigen Extrakte mit wässriger Ammoniaklösung alkalisch stellt, diese alkalische Lösung mit einem Halogenkohlenwasserstoff extrahiert und das resultierende 3-Amino-2,2-dimethylbutansäureethylester-Derivat der allgemeinen Formel 4 isoliert

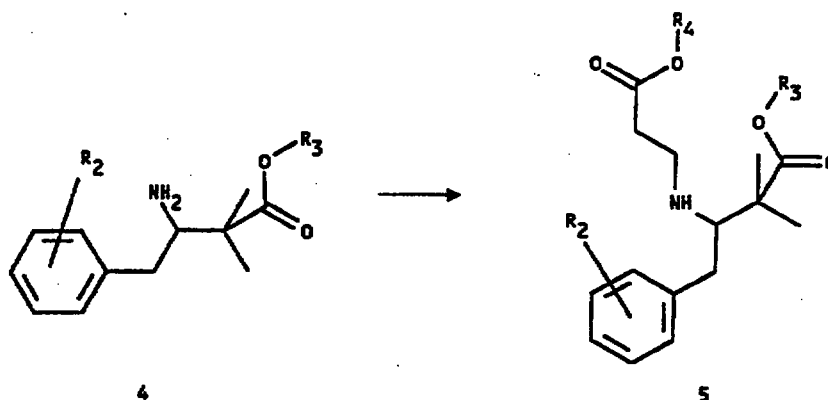


und

- b) das 3-Amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat der allgemeinen Formel 4 mit einem Acrylsäureester, in dem die Alkoholkomponente R₄ die Bedeutung einer C₁-C₈-Alkylgruppe oder einer Benzylgruppe hat, einer Michael-Additionsreaktion in einem geradkettigen oder verzweigten C₁-C₄-Alkohol unterwirft, das Reaktionsmedium nach erfolgter Reaktion entfernt und das resultierende 3-(2-Ethoxycarbonylethyl)amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat der allgemeinen Formel 5 isoliert

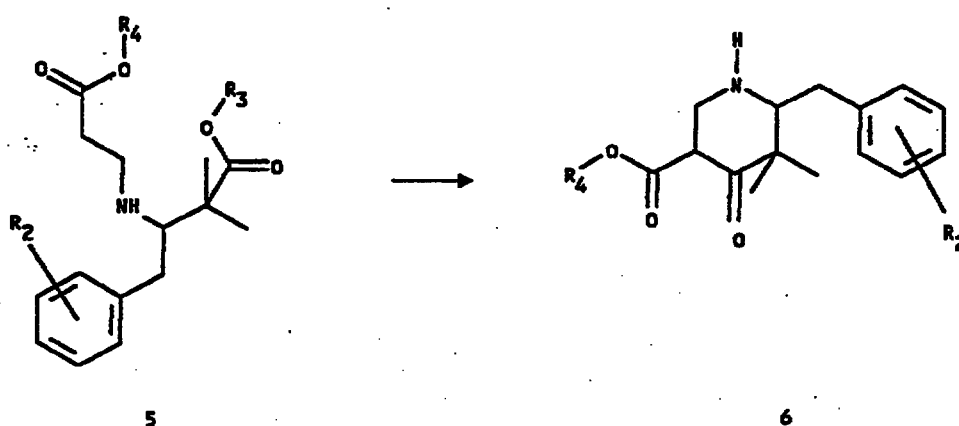


- 34 -



und

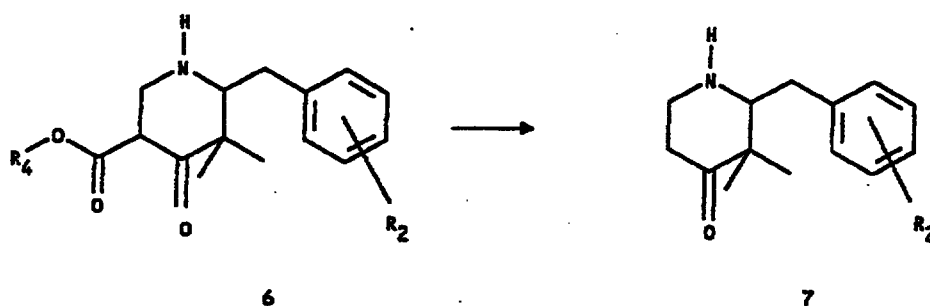
- c) das so hergestellte 3-(2-Ethoxycarbonyl-2-methyl-3-(2-phenyl-2-oxoethyl)amino)butanoat der allgemeinen Formel 5 in einem aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff in Gegenwart eines Alkalialkoholats eines geradkettigen oder verzweigten C₁-C₄-Alkohols den Bedingungen einer Dieckmann'schen Esterkondensation unterwirft, die flüchtigen Bestandteile der aus der Cyclisierungsreaktion resultierenden Reaktionsmischung destillativ entfernt, danach das Gemisch hydrolysiert und mit der wässrigen Lösung einer Mineralsäure versetzt, die resultierende Mischung mit einem mit Wasser nicht mischbaren Dialkylether und mit wässriger Ammoniaklösung versetzt, die vereinigten organischen Extrakte einengt und das resultierende Piperidinderivat der allgemeinen Formel 6 isoliert



und



- d) das Piperidonderivat 6 in einer Mischung aus einem geradkettigen oder verzweigten C₁-C₄-Alkohol und Wasser in Gegenwart eines Alkalihydroxyds oder einer Mineralsäure unter Erhitzen zum entsprechenden 3,3-Dimethylpiperidonderivat der allgemeinen Formel 7 verseift und decarboxyliert, das Produkt isoliert und gegebenenfalls mit einer Protonensäure das entsprechende Säureadditionssalz herstellt

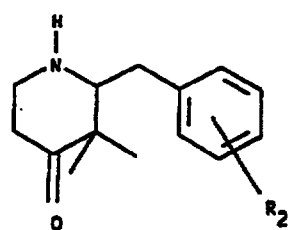


und

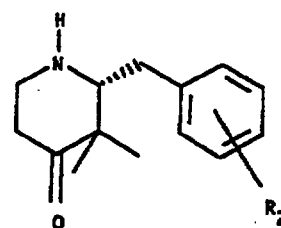
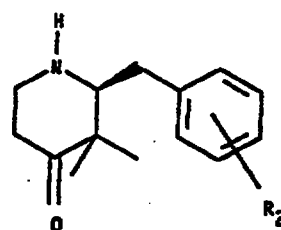
- e) das so erhaltene Stereoisomerengemisch gegebenenfalls nach Freisetzung der jeweiligen enantiomeren freien Basen in einem geradkettigen oder verzweigten C₁-C₄-Alkohol löst, mit dem entsprechenden Enantiomeren der Äpfelsäure, Weinsäure, Mandelsäure oder Campfersulfonsäure versetzt, das gewünschte Stereoisomere in Form seines Additionssalzes mit der optisch aktiven Säure isoliert, die das nicht gewünschte Isomere enthaltende Mutterlauge erhitzt und dabei das nicht gewünschte Enantiomere thermisch in das gewünschte Stereoisomere überführt, mit einer optisch aktiven, enantiomerenreinen, zur Bildung eines Säureadditionssalzes befähigten, organischen Säure versetzt und das so als Säureadditionssalz vorliegende gewünschte Stereoisomere gegebenenfalls durch Zugabe eines C₃-C₈-Alkohols kristallisiert und isoliert und diesen Vorgang gegebenenfalls wiederholt



-36-

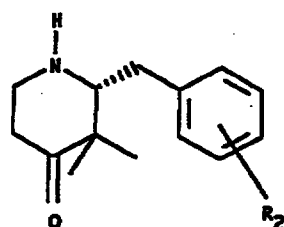


7

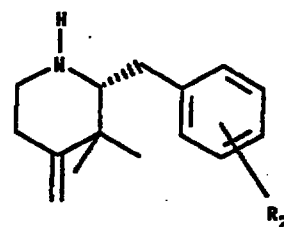
8_A8_B

und

- f) das so erhaltene reine Stereoisomere nach dem Freisetzen aus dem enantiomerenreinen Säureadditionssalz in einem - gegebenenfalls cyclischen - Ether mit einem Methyltriphenylphosphoniumhalogenid in Gegenwart eines Alkalialkoholats in einem Temperaturintervall von 20 bis 60 °C einer Wittig-Reaktion unterwirft, das Reaktionsgemisch nach erfolgter Umsetzung mit Wasser sowie mit einem Halogenalkan versetzt, die wässrige Phase erschöpfend extrahiert, das Reaktionsprodukt vom Typ 9 oder gegebenenfalls das entsprechende Stereoisomere nach Zugabe einer Protonensäure in Form seines Säureadditionssalzes isoliert



8



9

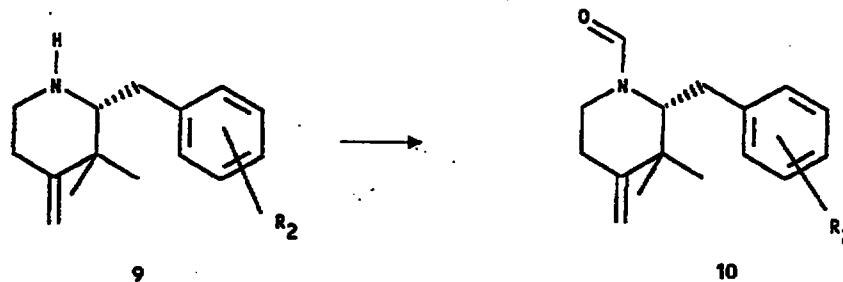
und

- g) das aus der Wittig-Reaktion hervorgegangene Alken 9 gegebenenfalls zunächst aus seinem Säureadditionssalz freisetzt und die freie Base vom Typ 9 in einem Alkylaromaten als Lösungsmittel löst und mit einem



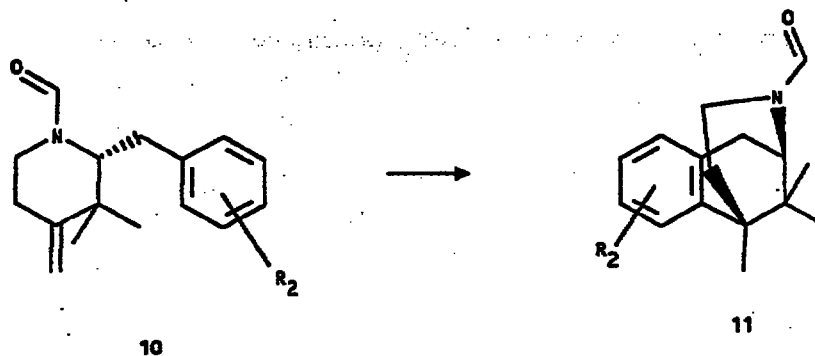
- 37 -

Alkylformiat einer Formylierungsreaktion am Piperidinstickstoff unterwirft und das Reaktionsprodukt vom Typ 10 oder dessen entsprechendes Stereoisomere isoliert



und

- h) die so gewonnene Formylverbindung 10 - bzw. das entsprechende Stereoisomere - in einem halogenierten Kohlenwasserstoff löst und mit einem Aluminium(III)halogenid umsetzt und das aus dieser Umsetzung resultierende Cyclisierungsprodukt vom Typ 11 isoliert



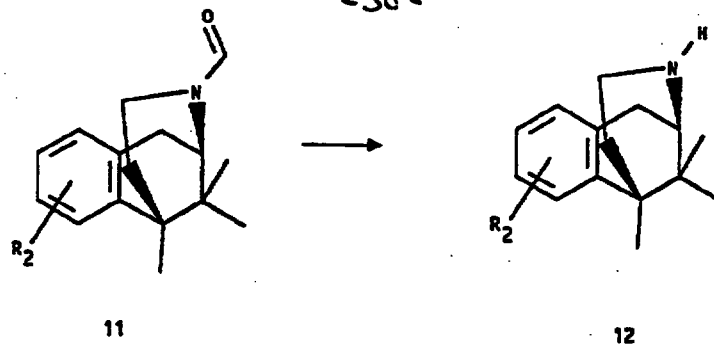
und

- i) das aus der Cyclisierungsreaktion resultierende Benzomorphanderivat 11 in einem Alkanol löst und mit der wässrigen Lösung einer Halogenwasserstoffsäure zur Reaktion bringt und das aus dieser Umsetzung resultierende deformylierte Norbenzomorphan vom Typ 12 gegebenenfalls, nach Zugabe einer Protonensäure in Form seines Säureadditionssalzes isoliert



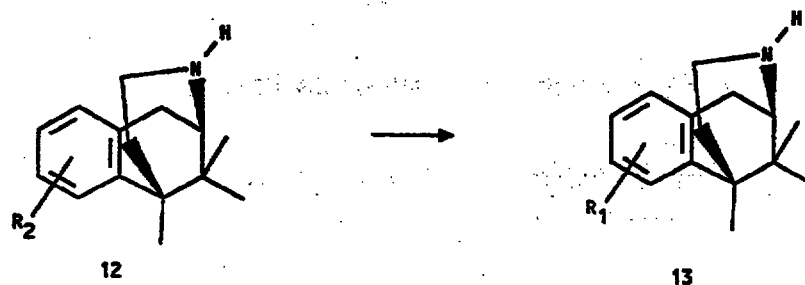
* C L H S *

-38-



und

- j) falls gewünscht, nach Freisetzung der freien Benzomorphan-Base den Substituenten R_2 - im Falle dieser eine Alkoxygruppe verkörpert - auf dem Wege einer Esherspaltung in eine freie Hydroxyfunktion überführt und das Reaktionsprodukt - gegebenenfalls in Form seines Säureadditionssalzes vom Typ 13, in dem die Base allgemeinen Formel 1 entspricht, isoliert

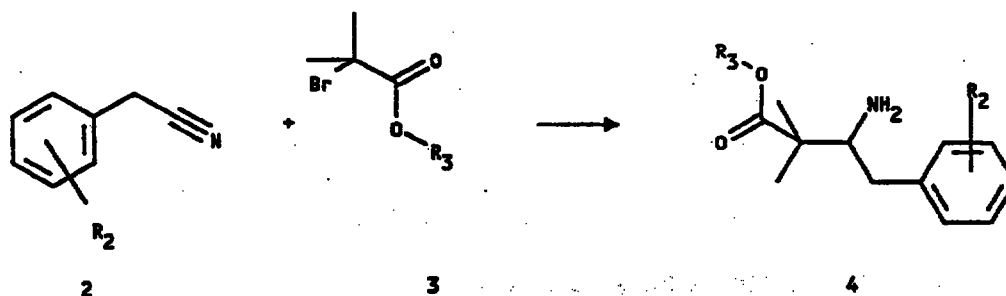


4. Verfahren zur Herstellung von Norbenzomorphan der allgemeinen Formel 1, in der R_1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man
- a) ein Benzylcyanid der allgemeinen Formel 2, in der R_2 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_8 -Alkoxy, einen über ein Sauerstoff gebundenen Benzoylrest oder einen Alkylcarboxylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen - wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren mit einem oder mehreren Halogenatom(en), die untereinander gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann - mit einem Bromisobutylbuttersäureester der allgemeinen Formel 3, in der R_3 C_1 - C_6 -



- 39 -

Alkyl bedeutet, in Gegenwart von Chlortrimethylsilan und Zinkpulver in Dichlormethan nach dem Verdünnen mit Tetrahydrofuran umgesetzt, die Reaktionsmischung erwärmt, nach erfolgter Reaktion abkühlen läßt, das Zinkpulver abtrennt und das Reaktionsgemisch mit Natriumcyanoborhydrid versetzt und das Reaktionsgemisch mit Ethanol verdünnt und danach mit konzentrierter wässriger Ammoniaklösung versetzt, die organische Phase abtrennt und einengt, den Rückstand in Toluol aufnimmt, die erhaltene Lösung mit 2N Salzsäure extrahiert, die vereinigten wässrigen Extrakte mit konzentrierter wässriger Ammoniaklösung alkalisch stellt, diese alkalische Lösung mit Dichlormethan extrahiert und das resultierende 3-Amino-2,2-dimethylbutansäureester-Derivat der allgemeinen Formel 4 isoliert



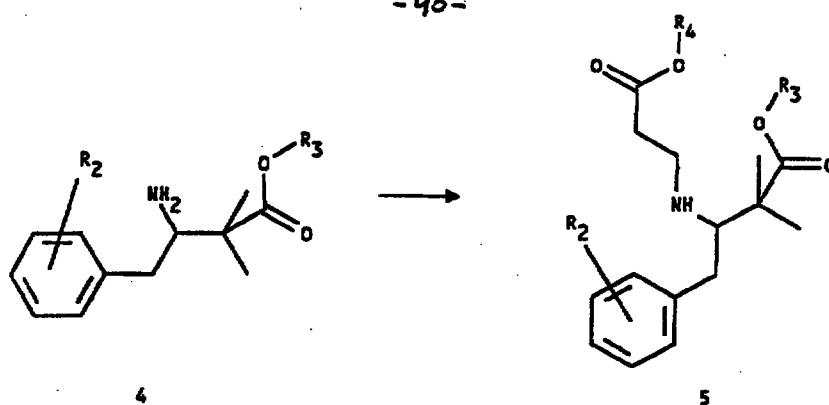
und

- b) das 3-Amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat der allgemeinen Formel 4 mit einem Acrylsäureester, in dem die Alkoholkomponente R_4 die Bedeutung einer C_1 - C_6 -Alkylgruppe hat, einer Michael-Additionsreaktion in Ethanol als Lösungsmittel unterwirft, das Reaktionsmedium nach erfolgter Reaktion entfernt und das resultierende 3-(2-Ethoxycarbonylethyl)amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat der allgemeinen Formel 5 isoliert



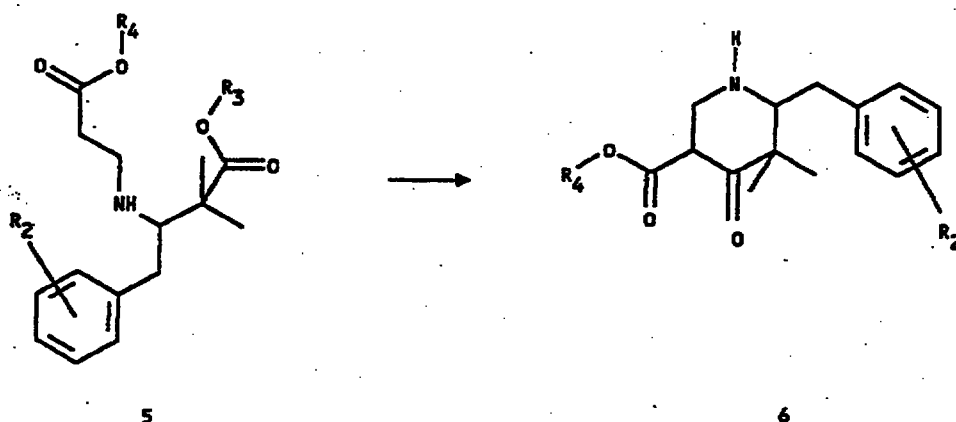
* C L M S *

- 40 -



und

- c) das so hergestellte 3-(2-Ethoxycarbonylethyl)amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat der allgemeinen Formel 5 in Toluol in Gegenwart von Kalium-*tert.*-butanolat den Bedingungen einer Dieckmann'schen Esterkondensation unterwirft, die flüchtigen Bestandteile der aus der Cyclisierungsreaktion resultierenden Reaktionsmischung destillativ entfernt, danach das Gemisch hydrolysiert und mit konzentrierter Salzsäure versetzt, die resultierende Mischung mit Diethylether und mit konzentrierter Ammoniaklösung versetzt, die vereinigten organischen Extrakte einengt und das resultierende Piperidonderivat der allgemeinen Formel 6 isoliert

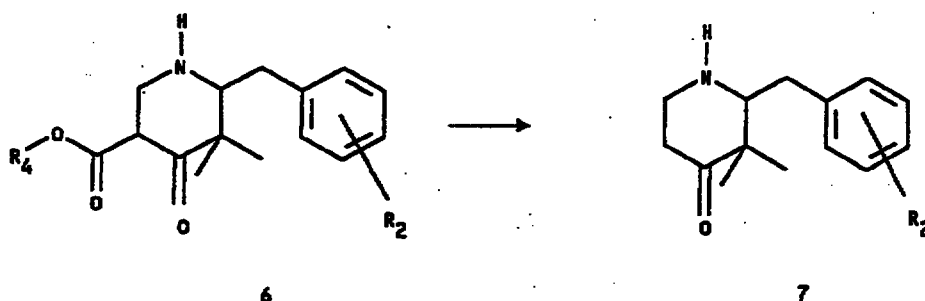


und



- 41 -

- d) das Piperidonderivat 6 in einer Ethanol/Wasser-Mischung in Gegenwart von Natriumhydroxyd bzw. Salzsäure oder Schwefelsäure unter Erhitzen auf Rückflußtemperatur zum entsprechenden 3,3-Dimethylpiperidonderivat der allgemeinen Formel 7 verseift und decarboxyliert, das Reaktionsprodukt isoliert und gegebenenfalls mit Chlor- oder Bromwasserstoffsäure das entsprechende Hydrohalogenid herstellt

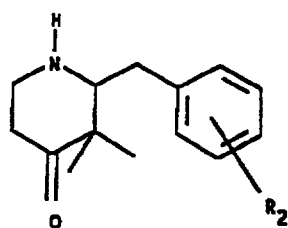


und

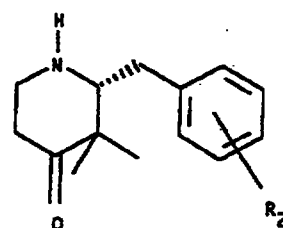
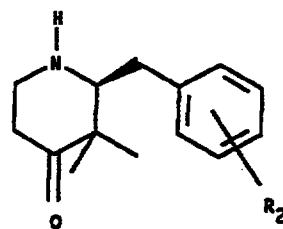
- e) das so erhaltene Stereoisomerengemisch gegebenenfalls nach Freisetzung der jeweiligen enantiomeren freien Basen in Ethanol löst, mit dem entsprechenden Enantiomeren (D- oder L-Form) der Weinsäure versetzt, das gewünschte Stereoisomere in Form des entsprechenden Tartrates isoliert, die das nicht gewünschte Isomere enthaltende Mutterlauge erhitzt und dabei das nicht gewünschte Enantiomere thermisch in das gewünschte Stereoisomere überführt, mit D- oder L-Weinsäure versetzt und das so als entsprechendes Tartrat vorliegende gewünschte Stereoisomere gegebenenfalls durch Zugabe von Isopropanol kristallisiert und den Niederschlag isoliert und diesen Vorgang gegebenenfalls wiederholt



-42-

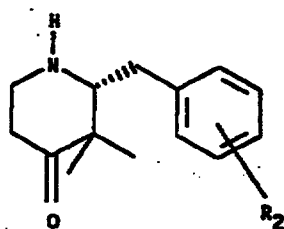


7

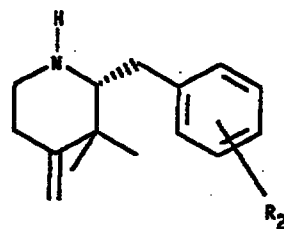
8_A8_B

und

- f) das so erhaltene reine Stereoisomere nach dem Freisetzen aus dem enantiomerereinen Säureadditionssalz in Tetrahydrofuran mit Methyltriphenylphosphoniumbromid in Gegenwart von Kalium-*tert.*-butanolat bei einer Temperatur von 40 °C einer Wittig-Reaktion unterwirft, das Reaktionsgemisch nach erfolgter Umsetzung mit Wasser sowie mit Dichlormethan versetzt, die wässrige Phase erschöpfend extrahiert, das Reaktionsprodukt vom Typ 9 oder das entsprechende Stereoisomere in Form seines Hydrohalogenids isoliert



8



9

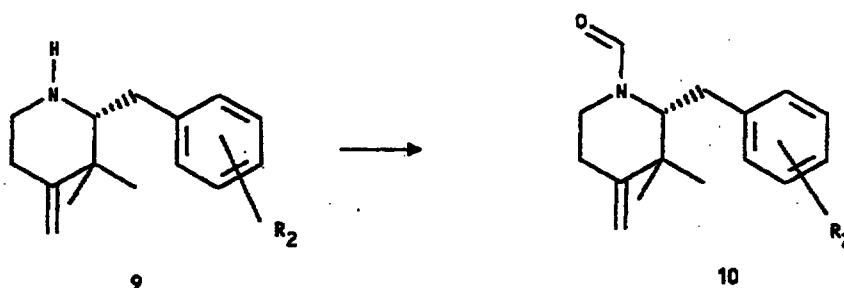
und

- g) das aus der Wittig-Reaktion hervorgegangene Alken 9 gegebenenfalls zunächst aus seinem Säureadditionssalz freisetzt und die freie Base vom Typ 9 in Toluol löst und mit *n*-Butylformiat einer Formylierungsreaktion am



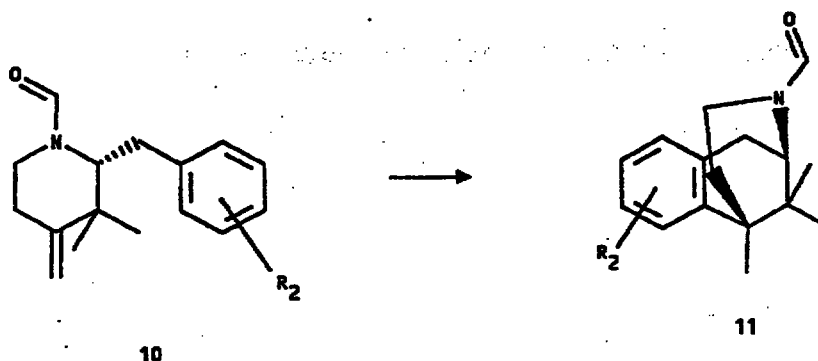
- 43 -

Piperidinstickstoff unterwirft und das Reaktionsprodukt vom Typ 10 oder dessen entsprechendes Stereoisomere isoliert



und

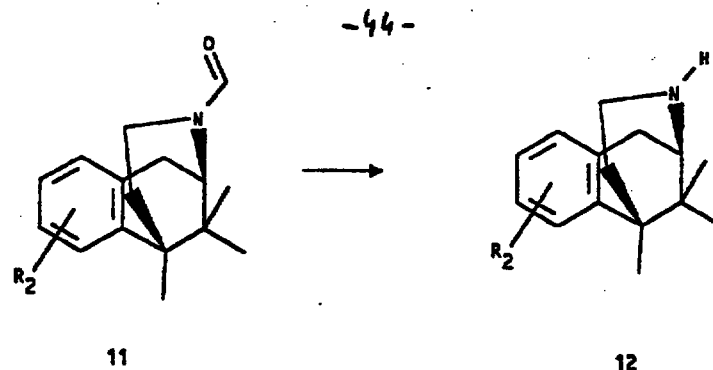
- h) die so gewonnene Formylverbindung 10 - bzw. das entsprechende Stereoisomere - in Dichlormethan löst und bei einer Temperatur von nicht größer als -5°C mit Aluminium(III)chlorid umsetzt und das aus dieser Umsetzung resultierende Cyclisierungsprodukt vom Typ 11 isoliert



und

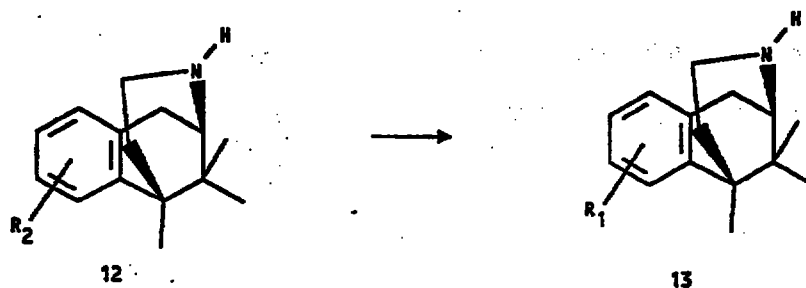
- i) das aus der Cyclisierungsreaktion resultierende Benzomorphanderivat 11 in n-Propanol löst und mit konzentrierter Salzsäure zur Reaktion bringt und das aus dieser Umsetzung resultierende deformylierte Norbenzomorphan vom Typ 12 in Form seines Hydrochlorids isoliert





und

- j) falls gewünscht nach Freisetzung der freien Benzomorphan-Base den Substituenten R_2 - im Falle dieser eine Alkoxygruppe verkörpert - auf dem Wege einer Etherspaltung in eine freie Hydroxyfunktion überführt und das Reaktionsprodukt - gegebenenfalls nach Zugabe von Chlor- oder Bromwasserstoffsäure in Form seines Hydrohalogenids der allgemeinen Formel 13, wobei die Base der allgemeinen Formel 1 entspricht, isoliert.

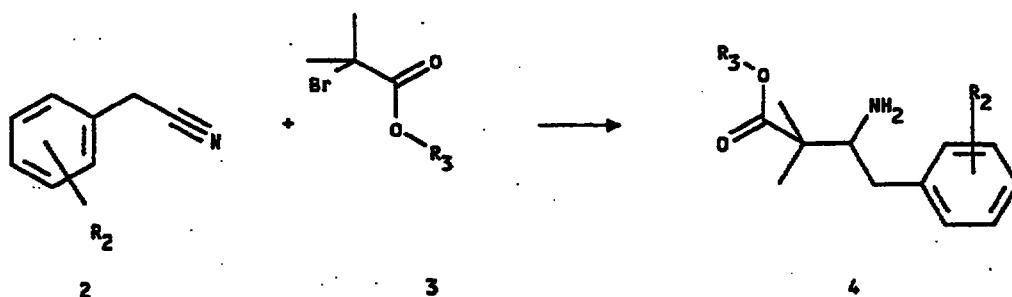


5. Verfahren zur Herstellung von Norbenzomorphan der allgemeinen Formel 1, in der R_1 eine Hydroxylgruppe bedeutet, die sich in 3'-Stellung befindet, nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man
- a) ein Benzylcyanid der allgemeinen Formel 2, in der R_2 die Bedeutung einer Methoxygruppe hat, die sich in 3-Stellung befindet, mit Bromisobutylbuttersäureethylester (3) ($R_3 = C_2H_5$) in Gegenwart von Chlortrimethylsilan und Zinkpulver in Dichlormethan nach dem Verdünnen mit Tetrahydrofuran umsetzt, die Reaktionsmischung erwärmt, nach erfolgter Reaktion abkühlen läßt, das Zinkpulver abtrennt und das Reaktionsgemisch mit Natriumcyanoborhydrid versetzt und das Reaktionsgemisch mit Ethanol verdünnt und danach mit konzentrierter wässriger Ammoniaklösung



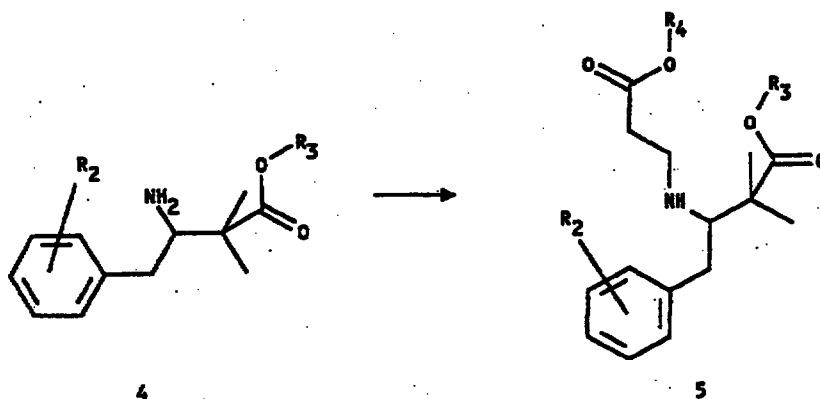
-45-

versetzt, die organische Phase abtrennt und einengt, den Rückstand in Toluol aufnimmt, die erhaltene Lösung mit 2N Salzsäure extrahiert, die vereinigten wässrigen Extrakte mit konzentrierter wässriger Ammoniaklösung alkalisch stellt, diese alkalische Lösung mit Dichlormethan extrahiert und den resultierenden 3-Amino-4-(3-methoxyphenyl)-2,2-dimethylbutansäureethylester (4, $R_2 = 3\text{-OCH}_3$) isoliert



und

- b) den 3-Amino-4-(3-methoxyphenyl)-2,2-dimethylbutansäureethylester (4, $R_2 = 3\text{-OCH}_3$) mit Acrylsäureethylester ($R_4 = \text{C}_2\text{H}_5$) einer Michael-Additionsreaktion in Ethanol als Lösungsmittel unterwirft, das Reaktionsmedium nach erfolgter Reaktion entfernt und den 3-(2-Ethoxycarbonylethyl)amino-4-(3-methoxyphenyl)-2,2-dimethylbutansäureethylester (5, $R_2 = 3\text{-OCH}_3$) isoliert

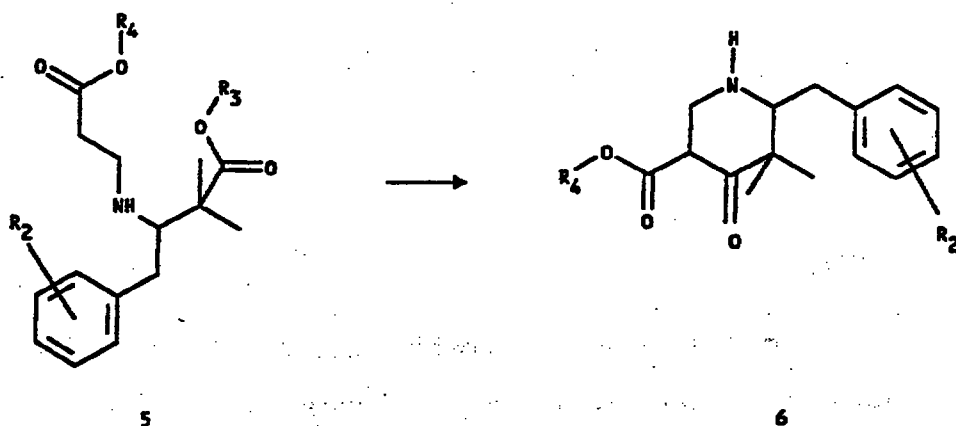


und



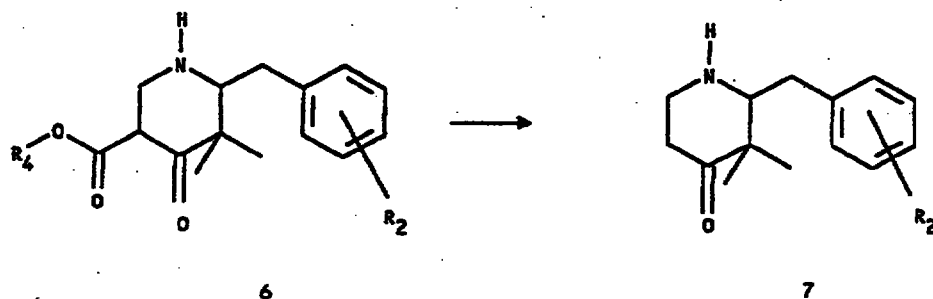
-46-

- c) den 3-(2-Ethoxycarbonylethyl)amino-4-(3-methoxyphenyl)-2-dimethylbutansäureethylester (5, $R_2=3\text{-OCH}_3$) in Toluol in Gegenwart von Kalium-*tert.*-butanolat den Bedingungen einer Dieckmann'schen Esterkondensation unterwirft, die flüchtigen Bestandteile der aus der Cyclisierungsreaktion resultierenden Reaktionsmischung destillativ entfernt, danach das Gemisch hydrolysiert und mit konzentrierter Salzsäure versetzt, die resultierende Mischung mit Diethylether und mit konzentrierter Ammoniaklösung versetzt, die vereinigten organischen Extrakte einengt und das 5-Carboethoxy-3,3-dimethyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-4-piperidon (6, $R_2=3\text{-OCH}_3$) isoliert



und

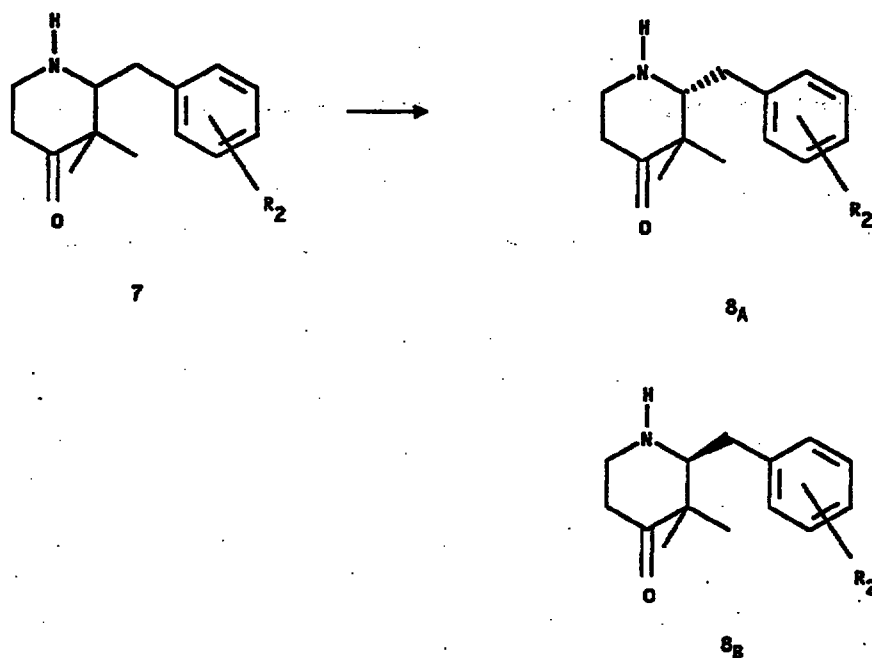
- d) das 5-Carboethoxy-3,3-dimethyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-4-piperidon (6, $R_2=3\text{-OCH}_3$) in einer Ethanol/Wasser-Mischung in Gegenwart von Natriumhydroxyd bzw. Salzsäure oder Schwefelsäure unter Erhitzen auf Rückflußtemperatur zum 2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidon-hydrochlorid (7, $R_2 = m\text{-CH}_3\text{O}$) verseift und decarboxyliert, das Reaktionsprodukt isoliert und mit Chlorwasserstoffsäure das entsprechende 2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidon-hydrochlorid fällt



-47-

und

- e) das so erhaltene Stereoisomerengemisch des 2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidon-hydrochlorids vom Typ 7 ($R_2=3\text{-OCH}_3$) nach Freisetzung der jeweiligen enantiomeren freien Basen in Ethanol löst, mit D-(-)-Weinsäure versetzt, das gewünschte (+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidoniumhydrogentartrat vom Typ 8A ($R_2=3\text{-OCH}_3$) isoliert, die das nicht gewünschte Isomere enthaltende Mutterlauge erhitzt und dabei das nicht gewünschte (-)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidon (8B, $R_2=3\text{-OCH}_3$) thermisch in das gewünschte (+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidon (8A) überführt, mit D-(-)-Weinsäure versetzt und das gewünschte (+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidoniumhydrogentartrat vom Typ 8A ($R_2=3\text{-OCH}_3$) durch Zugabe von Isopropanol kristallisiert und den Niederschlag isoliert und diesen Vorgang wiederholt



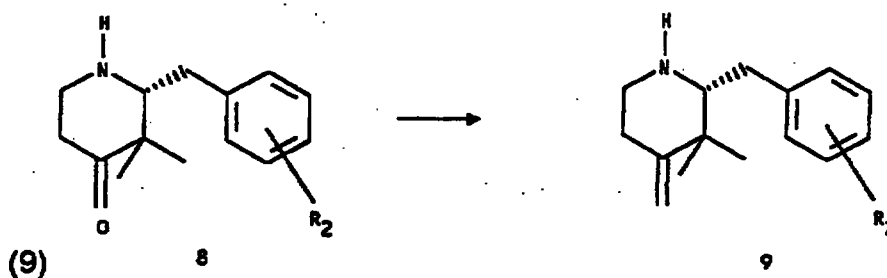
und

- f) das so erhaltene reine (+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidoniumhydrogentartrat vom Typ 8A ($R_2=3\text{-OCH}_3$) nach dem Freisetzen aus dem enantiomerenreinen Säureadditionssalz in Tetrahydrofuran mit Methyltriphenylphosphoniumbromid in Gegenwart von Kalium-*tert.*-butanolat bei einer Temperatur von 40 °C einer Wittig-Reaktion unterwirft, das



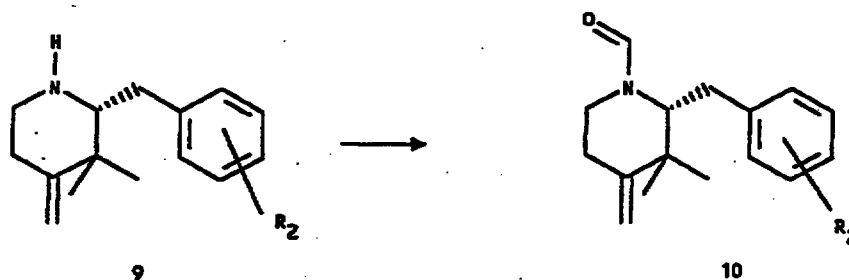
-48-

Reaktionsgemisch nach erfolgter Umsetzung mit Wasser sowie mit Dichlormethan versetzt, die wässrige Phase erschöpfend extrahiert, das (+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylen-piperidin (9) isoliert und mit Chlorwasserstoffsäure in das (+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylen-piperidinhydrochlorid vom Typ 9 ($R_2=3\text{-OCH}_3$) überführt



und

- g) das aus der Wittig-Reaktion hervorgegangene (3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylen-piperidin (9) ($R_2=3\text{-OCH}_3$) aus seinem Hydrochlorid freisetzt und die freie Base in Toluol löst und mit n-Butylformiat einer Formylierungsreaktion am Piperidinstickstoff unterwirft und das (+)-N-Formyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylen-piperidin vom Typ 10 ($R_2=3\text{-OCH}_3$) isoliert

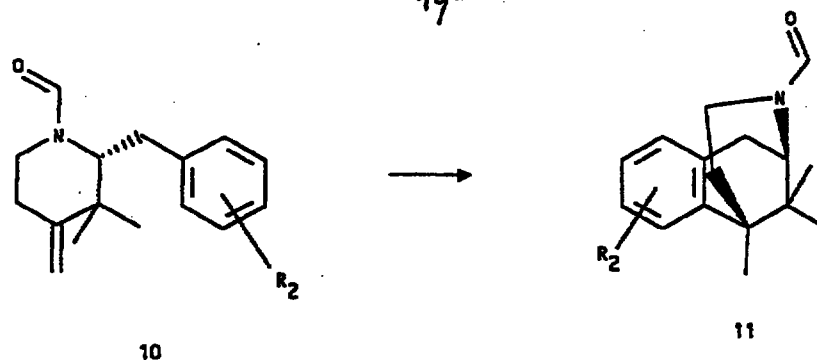


und

- h) das (+)-N-Formyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylen-piperidin vom Typ 10 ($R_2=3\text{-OCH}_3$) in Dichlormethan löst und mit Aluminium(III)chlorid umsetzt und das aus dieser Umsetzung resultierende (-)-2-Formyl-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan vom Typ 11 ($R_2 = 3'\text{-CH}_3\text{O}$) isoliert

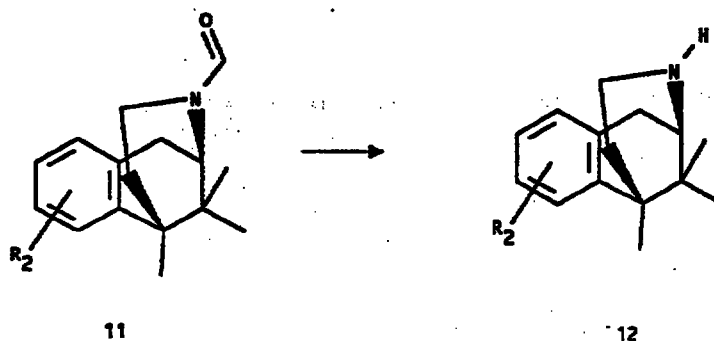


-49-



und

- i) das aus der Cyclisierungsreaktion resultierende (-)-2-Formyl-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan vom Typ 11 ($R_2 = 3'\text{-CH}_3\text{O}$) in n-Propanol löst und mit konzentrierter Salzsäure zur Reaktion bringt und das aus dieser Umsetzung resultierende (-)-3'-Methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan vom Typ 12 ($R_2 = 3'\text{-CH}_3\text{O}$) mit Chlorwasserstoffsäure in das Hydrochlorid überführt

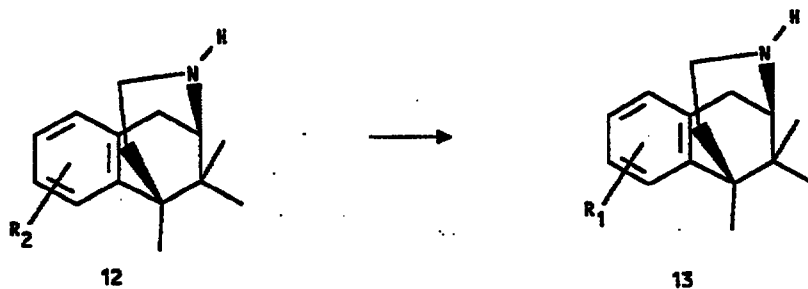


und



-50-

- j) nach Freisetzung des freien (-)-3'-Methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan vom Typ 12 ($R_2 = 3'\text{-CH}_3\text{O}$) aus dem Hydrochlorid die 3'-Methoxyfunktion mit wässriger Bromwasserstoffsäure unter Rückflußbedingungen in eine freie Hydroxyfunktion überführt und das (-)-3'-Hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan vom Typ 1 mit Bromwasserstoffsäure in das entsprechende (-)-3'-Hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan-hydrobromid der allgemeinen Formel 13, ($R_2 = 3'\text{-OH}$), die der allgemeinen Formel 1 entspricht, überführt.



6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß im Falle R_1 die Bedeutung von

Nitro, Cyano, -NH_2 , $\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl})$, $\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl})_2$, wobei die Alkylreste gleich oder verschieden sein können, $\text{-NH-Acyl}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl})$, worin Acyl für Benzoyl oder einen Alkylcarbonylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatom(en), wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en), die untereinander gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann,

hat,

eine Verbindung der allgemeinen Formel 12, in der R_2 Wasserstoff bedeutet, auf an sich bekannte Weise in die entsprechend funktionalisierte Verbindung der allgemeinen Formel 13 übergeführt wird.

