

**Enantioselektive Totalsynthese von Morphinan-Alkaloiden
aus α -Aminonitrilen**

Dissertation zur Erlangung des Grades
Doktor der Naturwissenschaften
am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

von

Mario Geffe

geboren in Schlüchtern

Mainz, 2016

Meiner Familie gewidmet

Die vorliegende Arbeit wurde von September 2011 bis Juli 2016 am Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt. Die praktischen Arbeiten im Labor wurden im Dezember 2015 abgeschlossen.

Tag der mündlichen Prüfung:	04.10.2016
Dekan:	Aus Gründen des Datenschutzes entfernt.
1. Berichterstatter:	Aus Gründen des Datenschutzes entfernt.
2. Berichterstatter:	Aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	IV
Erklärung	V
Bemerkungen	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1. Einleitung.....	1
1.1 Geschichte der Opium-Alkaloide.....	1
1.2 Gewinnung, Verwendung und Inhaltsstoffe des Opiums.....	2
1.3 Biosynthese von (-)-Morphin	5
1.4 Pharmakologische Eigenschaften von (-)-Morphin.....	6
1.5 Totalsynthesen von (-)-Morphin und Derivaten	8
1.6 α-Aminonitrile.....	15
2. Zielsetzung.....	17
3. Ergebnisse und Diskussion	20
3.1 Reduktiver Weg	20
3.1.1 α -Aminonitril-Synthese.....	20
3.1.2 Benzylbromid-Synthese.....	23
3.1.3 Alkylierung des α -Aminonitrils und Noyori-Reduktion	24
3.1.4 Birch-Reduktion und Grewe-Cyclisierung	29
3.1.5 Erfolgreiche Experimente zur Synthese des Morphinan-Gerüsts	30
3.1.6 Cyclisierung zum Aufbau des E-Rings	34
3.1.7 Reduktive Desoxygenierung und Debromierung	38
3.1.8 Versuche zur Einführung der $\Delta^{7,8}$ -Doppelbindung.....	41

3.1.9	(-)-Dihydrocodein und formale Synthese von (-)-Codein, (-)-Morphin und (-)-Thebain	44
3.2	Oxidativer Weg	47
3.2.1	Allgemeine Betrachtungen	47
3.2.2	PIFA-Oxidation	49
3.2.3	Elektrochemische Oxidation.....	52
3.2.3.1	Allgemeine Betrachtungen	52
3.2.3.2	Synthese der Vorstufen für die anodische Kupplung.....	54
3.2.3.3	Anodische Oxidation.....	55
3.2.3.4	Reduktion des Dienons und Versuche zur Abspaltung der Benzylether.....	57
3.2.3.5	Versuche zur (-)-Thebain-Synthese mit Allylether-Schutzgruppen	59
3.3	Alternative Syntheseroute via Diels-Alder-Reaktion.....	63
3.3.1	Allgemeine Betrachtungen	63
3.3.2	Versuche zum Aufbau des Benzofurangerüsts durch CH-Aktivierung	65
3.3.3	Versuche zum Aufbau des Benzofurangerüsts durch intramolekulare Vilsmeier-Reaktion.....	67
3.3.4	Synthese zweier Modellverbindungen und Versuche zur oxidativen Cycloaddition.....	68
3.4	Kinetische Messungen und DFT-Rechnungen	72
3.4.1	Allgemeine Betrachtungen	72
3.4.2	Dynamische NMR-Studien.....	73
3.4.3	Kinetische Studien mittels HPLC	74
3.4.4	Dynamische HPLC-Studien.....	76
3.4.5	DFT-Berechnungen	78
3.4.6	Abschließende Betrachtungen	81
3.5	Xylochemische Aspekte	82
4.	Zusammenfassung	85
5.	Experimenteller Teil.....	90
5.1	Allgemeines und Messgeräte	90

5.2	Synthesen zu Kapitel 3.1 – Reduktiver Weg.....	93
5.3	Synthesen zu Kapitel 3.2 – Reduktiver Weg.....	117
5.4	Synthesen zu Kapitel 3.3 – Diels-Alder-Route.....	141
5.5	Synthese verschiedener Reagenzien und Katalysatoren.....	155
5.6	Kinetische Studien mittels HPLC	159
5.7	Dynamische HPLC-Studien.....	160
6.	Anhang.....	161
6.1	NMR-Spektren.....	161
6.2	HPLC-Chromatogramme	205
6.2.1	Equilibrierung von <i>Z</i> -117 zu <i>E</i> -117	205
6.2.2	Equilibrierung von <i>E</i> -117 zu <i>Z</i> -117	208
6.3	Literaturverzeichnis	211

Danksagung

Aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Es wurden nur die in der Arbeit ausdrücklich benannten Quellen und Hilfsmittel benutzt. Wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut wurde als solches kenntlich gemacht.



Mario Geffe

Bemerkungen

Inhalte dieser Arbeit sind bereits vorab veröffentlicht worden:

- D. Stubba, G. Lahm, M. Geffe, J. W. Runyon, A. J. Arduengo III, T. Opatz: „Xylochemistry – Making Natural Products Entirely from Wood”, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 14394–14396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14187–14189.
- M. Geffe, T. Opatz: „Enantioselective Synthesis of (–)-Dihydrocodeine and Formal Synthesis of (–)-Thebaine, (–)-Codeine, and (–)-Morphine from a Deprotonated α -Aminonitrile”, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5282–5285.
- M. Geffe, L. Andernach, O. Trapp, T. Opatz: „Chromatographically Separable Rotamers of an Unhindered Amide”, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 701–706.

Abkürzungsverzeichnis

1-H	Wasserstoffatom an C-1 (NMR)
$[\alpha]_D^T$	spez. Drehwert, $\lambda = 589$ nm (Na-D-Linie, bei Temperatur T / °C)
Ac	Acetyl
Ar	Aryl
ATR	abgeschwächte Totalreflexion (IR)
a.u.	willkürliche Einheit (arbitrary unit)
ber.	berechnet
Bf	Benzofuranyl
[BMIM]PF ₆	1-Butyl-3-methylimidazolium Hexafluorophosphat
Bn	Benzyl
br	breit (NMR, IR)
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
<i>c</i>	Konzentration (Polarimetrie, <i>c</i> = 1.0 entspricht 10.0 mg/mL)
C-1	Kohlenstoffatom 1 (NMR)
Cbz	Benzyloxycarbonyl
COSMO	Conductor-like screening model
COSY	Korrelationsspektroskopie (correlation spectroscopy)
δ	chemische Verschiebung (NMR)
d	Tage (in Reaktionsschemata)
d, dd, ddd	Dublett, Dublett von Dublett, Dublett von Dublett von Dublett (NMR)
dba	Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DoBi	Doppelbindung

DPEN	1,2-Diphenyl-1,2-ethylendiamin
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
dt	Dublett von Triplet (NMR)
DTBMP	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridin
e ⁻	Elektron
ee	Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess)
eq.	Äquivalente
ESI	Elektronenspray-Ionisation
et al.	et alii
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
ΔG^\ddagger	freie Aktivierungsenergie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
GZ	Grundzustand
h	Stunde
ΔH^\ddagger	Aktivierungsenthalpie
HMBC	heteronuclear multiple bond coherence
HPLC	high-performance liquid chromatography
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
Hz	Hertz
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IR	Infrarot-Spektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
K	Kelvin
<i>k</i> ₁	Geschwindigkeitskonstante 1. Ordnung
kat.	katalytisch, katalysiert
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
konz.	konzentriert
λ	Wellenlänge
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
Lit.	Literatur

Lsg.	Lösung
Lsm.	Lösungsmittel
m	Multipllett (NMR)
M	Molarität
M	Molekülmasse (MS)
<i>m</i>	<i>meta</i>
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MHz	Megahertz
min	Minute
MS	Massenspektrometrie
μW	Mikrowellen
NAD	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid
NADP	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
n.b.	nicht beobachtet
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
n.d.	nicht detektiert / nicht detektierbar
NEt ₃	Triethylamin
NMR	Kernspinresonanz-Spektroskopie (nuclear magnetic resonance)
NOESY	nuclear Overhauser enhancement spectroscopy
<i>o</i>	<i>ortho</i>
OXONE [®]	Kaliumperoxymonosulfat
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	Phenyl
PIFA	[Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol
PES	Potentialhyperfläche (potential energy surface)
PM6	Paramerization method 6
ppm	parts per million ($10^{-6} = 0.0001\%$)
q	quartett (NMR)
quant.	quantitativ
R	Rest
<i>R_f</i>	Retentionsfaktor (DC)
<i>R_t</i>	Retentionszeit (HPLC)

Rfx	Reflux
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR)
ΔS^\ddagger	Aktivierungsentropie
SET	single electron transfer
SG	Schutzgruppe
t	Triplett (NMR)
T	Temperatur
td	Triplett von Dublett (NMR)
Tf	Triflyl
t_R	Retentionszeit (dynamische HPLC)
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
TFE	2,2,2-Trifluorethanol
Th	Thienyl
THF	Tetrahydrofuran
TMP	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
TMSCN	Trimethylsilylcyanid
Ts	Tosyl
ÜZ	Übergangszustand
UV	Ultraviolett
V	Volumen

1. Einleitung

1.1 Geschichte der Opium-Alkaloide

Der aus den unreifen Samenkapseln des Schlafmohns (*Papaver somniferum*) gewonnene Milchsaft ist schon seit Jahrtausenden für seine schmerzstillende und euphorisierende Wirkung bekannt (Abbildung 1*). Die heute gebräuchliche Bezeichnung Opium leitet sich von „*opos*“, dem griechischen Wort für Saft ab. Ältesten Aufzeichnungen zufolge kultivierten bereits im 3. Jahrtausend v. Chr. die Sumerer in Mesopotamien die Mohnpflanze, die sie „Pflanze der Freude“ nannten und waren in der Lage daraus Opium



Abbildung 1: Mohnkapsel mit austretendem Milchsaft.*

zu extrahieren, welches zunächst insbesondere als Rauschmittel in religiösen Ritualen Anwendung fand.^[1] Doch auch das medizinische Potential blieb nicht unbeachtet und so verbreitete sich der Gebrauch des Opiums rasch bis nach Ägypten und Griechenland. Der griechische Arzt Pedanicus Dioscorides (1. Jhd. n. Chr.) erwähnte Opium in seinem Lehrbuch *De Materia Medica* und auch in Homers *Odyssee* wurden die ungewöhnlichen Wirkungen beschrieben.^[2] In den folgenden Jahrhunderten breitete sich die Kultivierung des Schlafmohns zur Opiumgewinnung rund um die Welt aus. Im 16. Jahrhundert n. Chr. entwickelte der Apotheker Paracelsus das *Laudanum opiatum*, eine alkoholische Opiumtinktur und legte somit einen Grundstein der Medizin in Europa.^[3]

Obwohl Opium zu Recht als das älteste Schmerzmittel der Menschheit gilt, war die längste Zeit seiner Nutzung das eigentliche wirksame Prinzip vollkommen unbekannt. Dies änderte sich im Jahre 1806, als es dem Paderborner Apotheker Friedrich Wilhelm Adam Sertürner erstmals gelang, den Hauptwirkstoff des Opiums in reiner Form zu isolieren. Er nannte den von ihm entdeckten Stoff Morphin in Anlehnung an Morpheus, den griechischen Gott der Träume. Damit wurde nicht nur die moderne Alkaloidchemie begründet, sondern es war zum ersten Mal möglich, einen einzelnen Arzneistoff statt eines undefinierten Wirkstoffgemischs (Opium) einzusetzen.^[2]

Seit der Isolierung durch Sertürner wurden viele Versuche unternommen die Struktur des Morphins aufzuklären und im Jahre 1847 gelang es Laurent, die empirische Summenformel $C_{17}H_{19}NO_3$ herzuleiten.^[4] Erst im Jahre 1925 war es Robinson^[5] möglich, die korrekte

* Mit freundlicher Genehmigung von Dr. T.M Kutcher, St. Louis, Missouri, USA.

Strukturformel des Morphins aufzustellen, welche anhand der ersten Totalsynthese 1952 durch Gates bestätigt wurde.^[6]

1.2 Gewinnung, Verwendung und Inhaltsstoffe des Opiums

Die Haupterzeugerländer für legal produziertes Opium sind Indien, die Türkei und Australien (Tasmanien). Zum Zweck der Rauschgiftgewinnung erfolgt darüber hinaus ein illegaler Anbau unter anderem im Goldenen Dreieck (Länderdreieck an den gemeinsamen Grenzen von Thailand, Myanmar und Laos), in Afghanistan, Pakistan und Südamerika.^[7] In diesen Ländern findet in der Regel die Opium-Ernte nach wie vor in der schon seit Jahrtausenden praktizierten Weise durch Anritzen der unreifen Samenkapseln und manuelles Sammeln des austretenden Milchsafte statt. Bei der legalen Opium-Gewinnung für pharmazeutische Zwecke ist man heutzutage größtenteils dazu übergegangen, die gesamte Pflanze maschinell zu ernten, zu trocknen und anschließend durch Extraktion des sogenannten Mohnstrohs (*poppy straw*) die Inhaltsstoffe zu isolieren. Rohopium enthält ca. 20 bis 25% Alkaloide, von denen bisher etwa 50 verschiedene identifiziert wurden. Die wichtigsten Vertreter sind (–)-Morphin (**1**) (3 bis 23%), (–)-Codein (**2**) (0.2 bis 3.5%), (–)-Thebain (**3**) (0.2 bis 1%), (–)-Narcotin (**4**) (2 bis 10%), Narcein (**5**) (0.1 bis 0.7%) und Papaverin (**6**) (0.5 bis 3%, Abbildung 2).^[7]

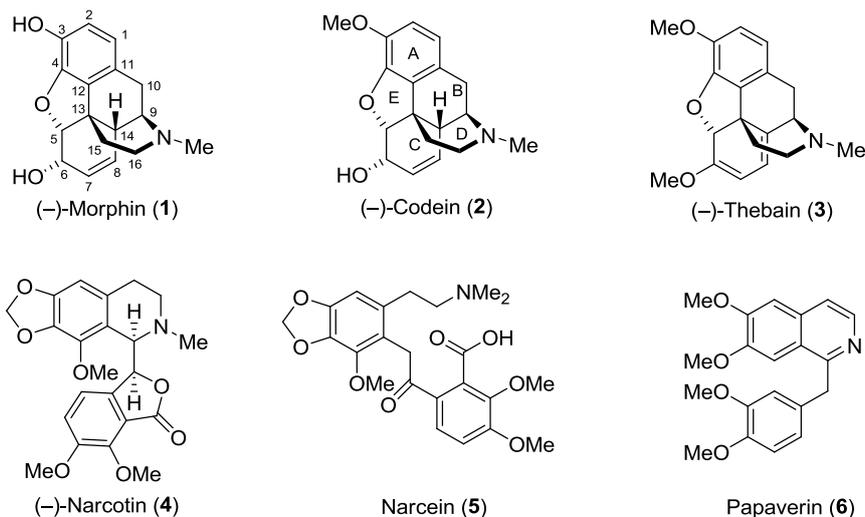


Abbildung 2: Natürlich vorkommende Opium-Alkaloide.

Die natürlich vorkommenden Opium-Alkaloide werden in der therapeutischen Praxis häufig nicht als freie Basen, sondern meist in Form ihrer Hydrochloride eingesetzt. (–)-Morphin (**1**) wird bei schweren Schmerzzuständen angewendet, die durch andere Analgetika nicht beherrscht werden können, z.B. bei Tumorschmerzen, Herzinfarkt und postoperativen Schmerzen. Es wird besonders in Form von Retardpräparaten oder intravenös appliziert und auch zusätzlich die sedierende und euphorisierende Komponente genutzt (Hypnoanalgetikum). (–)-Codein (**2**) wird in Form von Tabletten, Kapseln oder als Bestandteil von Hustensäften bei akutem und chronischem Reizhusten eingesetzt. Es besitzt nur 1/6 bis 1/12 der analgetischen Wirksamkeit des (–)-Morphins (**1**) und nur ein relativ geringes suchterzeugendes Potential. Bei (–)-Codein (**2**) steht eher die antitussive Wirkung im Vordergrund. (–)-Narcotin (**4**) verfügt über eine schwächere antitussive Wirkung als (–)-Codein (**2**), ist darüber hinaus aber auch noch schwach atemanregend und bronchodilatatorisch wirksam. Papaverin (**6**) wird in Form von Retardpräparaten oder parental appliziert als muskulotropes Spasmolytikum bei Spasmen des Magens, der Gallenblase, des Darmes, der Harnwege und des Uterus angewendet. (–)-Thebain (**4**) kann, wie beispielsweise Strychnin, Krämpfe auslösen und wird therapeutisch nicht eingesetzt.^[7] Allerdings dient es als Ausgangsstoff für eine ganze Reihe wichtiger partialsynthetischer Derivate, wie z.B. Oxymorphon (**7**), Oxycodon (**8**), Naloxon (**9**), Etorphin (**10**) oder Buprenorphin (**11**) (siehe Abbildung 3).

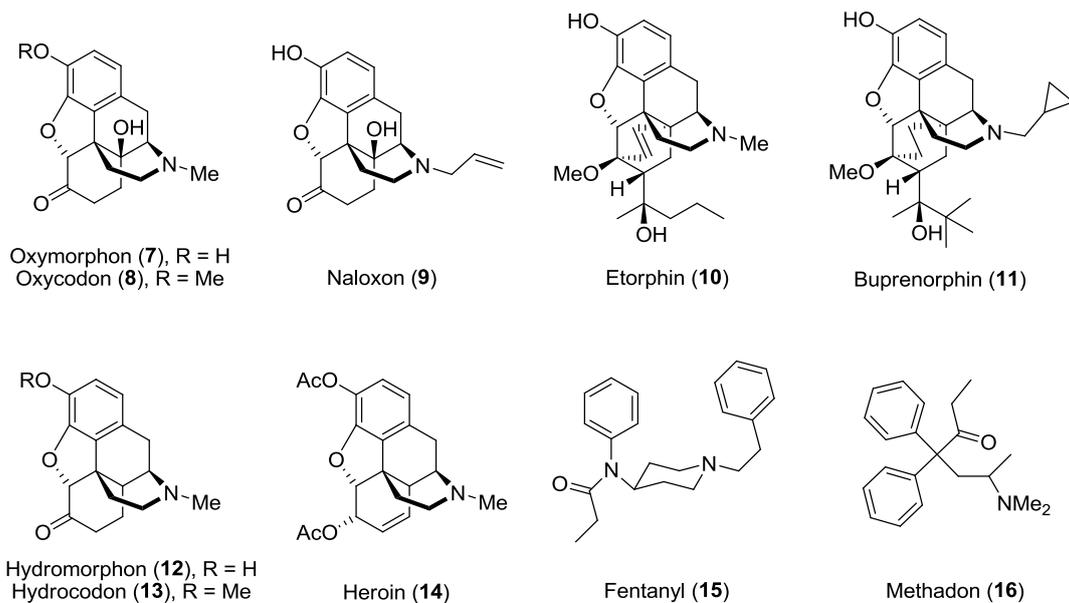


Abbildung 3: Auswahl einiger partialsynthetischer (**7–14**) und synthetischer (**15 & 16**) Opiode.

Oxymorphon (**7**) und Oxycodon (**8**), sowie das aus (-)-Morphin (**1**) partialsynthetisch hergestellte Hydromorphon (**12**) besitzen die zwei- bis zehnfache relative Wirkungsstärke des (-)-Morphins (**1**) und werden therapeutisch bei starken bis stärksten Schmerzen eingesetzt. Hydrocodon (**13**) wird als Antitussivum entweder alleine oder in Form von Kombinationspräparaten mit Paracetamol oder Ibuprofen verwendet.

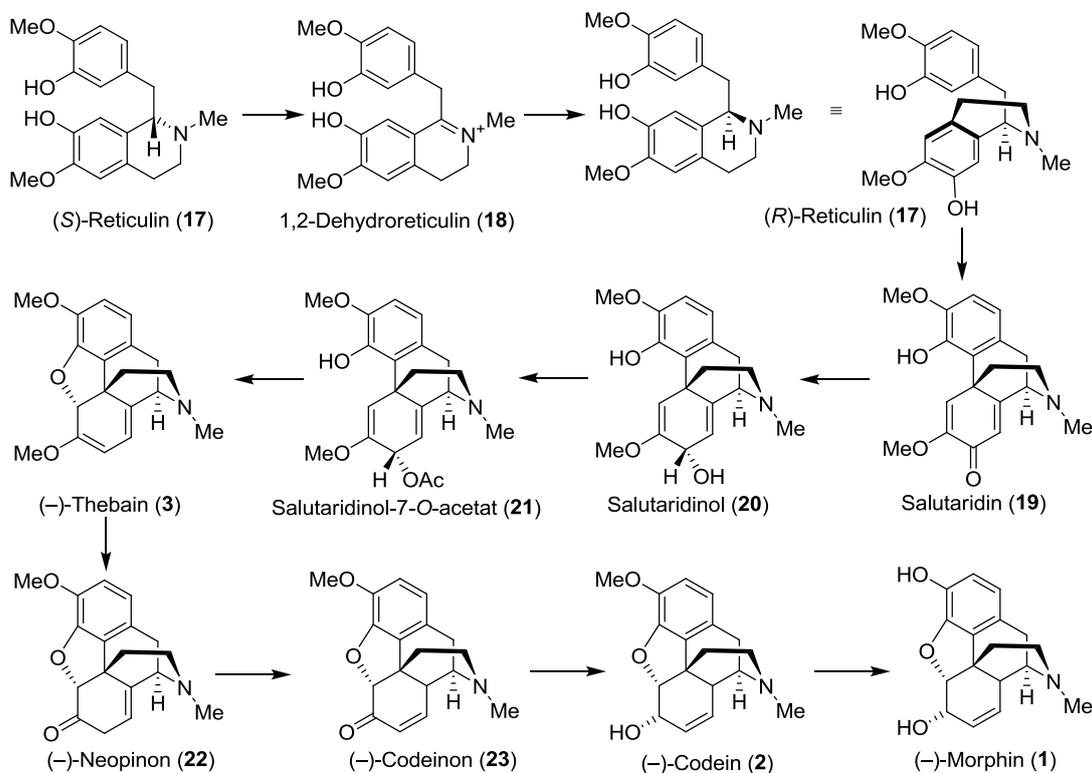
Bei Naloxon (**9**) handelt es sich um einen Opioidrezeptorantagonisten, welcher die zentralen Wirkungen des (-)-Morphins (**1**) antagonisiert und u.a. bei durch Überdosierung oder Missbrauch opioider Analgetika ausgelöster Atemdepression eingesetzt wird.^[7] Buprenorphin (**11**) ist ein partieller Opioidrezeptorantagonist und wirkt etwa 40-mal stärker analgetisch als (-)-Morphin (**1**). Außer zur Schmerztherapie wird es außerdem, wie das vollsynthetische Methadon (**16**), zur Substitutionstherapie von Drogenabhängigen verwendet.^[8] Das, genau wie Buprenorphin (**11**) durch Diels-Alder-Reaktion aus (-)-Thebain (**4**) zugängliche, Etorphin (**10**) besitzt die 3200-fache Wirksamkeit von (-)-Morphin (**1**) und wird ausschließlich in der Veterinärmedizin eingesetzt. Durch Hydrierung der Doppelbindung kann die Potenz sogar noch auf das 12000-fache gesteigert werden.^[9]

Das synthetische Opioid Fentanyl (**15**) verfügt über eine starke analgetische und atemdepressive Wirkung und eine kurze Wirkdauer (1–2 h). Es findet Anwendung entweder bei operativen Eingriffen oder als Pflaster bei der Behandlung von chronischen Schmerzen.^[10] Zuletzt sei noch das wohl bekannteste halbsynthetische Opioid, das Heroin (**14**), zu nennen. Es ist selbst analgetisch unwirksam, wird aber im Körper schnell über 6-Monoacetylmorphin zu (-)-Morphin (**1**) metabolisiert. Auf Grund der höheren Lipophilie können sowohl Heroin (**14**) als auch 6-Monoacetylmorphin schneller als (-)-Morphin (**1**) die Blut-Hirn-Schranke überwinden und der rasche Konzentrationsanstieg im Gehirn führt zu einer intensiven Euphorie.^[10] Wegen der Gefahr starker Suchtentwicklung wird (-)-Heroin (**14**) nicht in der Schmerztherapie eingesetzt, sondern ausschließlich illegal zu hedonistischen Zwecken missbraucht.

Diese nur kleine Auswahl verschiedener Opioide zeigt bereits das große Potential dieser Verbindungsklasse. Um auch in Zukunft einen gesicherten Zugang zu Morphin-Alkaloiden zu gewährleisten, unabhängig von Umwelteinflüssen oder politischen Unruhen in den heutigen Erzeugerländern, ist es äußerst wichtig eine praktikable Syntheseroute zu entwickeln. Des Weiteren stellen Morphin-Alkaloide auf Grund ihrer besonderen molekularen Architektur ein attraktives Syntheseziel in der akademischen Forschung dar. Auf die zahlreichen bisher erschienenen Synthese-Ansätze soll ausführlicher in Kapitel 1.5 eingegangen werden.

1.3 Biosynthese von (-)-Morphin

Schema 1 zeigt die Biosynthese von (-)-Morphin (**1**) ausgehend von (*S*)-Reticulin. Dieses wird zuvor in mehreren Schritten aus zwei Molekülen (*S*)-Tyrosin gebildet und stellt eine wichtige Vorstufe in der Biosynthese von über 2500 bisher aufgeklärten Isochinolin-Alkaloiden dar. Da allerdings das Stereozentrum am C-1 für die Synthese von (-)-Morphin (**1**) die falsche Konfiguration aufweist, wird zunächst (*S*)-Reticulin ((*S*)-**17**) über eine Oxidation zum Dehydroderivat **18** und anschließende Reduktion zu (*R*)-Reticulin ((*R*)-**17**) isomerisiert.



Schema 1: Biosynthese von (-)-Morphin aus (*S*)-Reticulin in *Papaver somniferum*.

Ein mikrosomales, NADPH-abhängiges Cytochrom-P-450-Enzym cyclisiert das (*R*)-Reticulin ((*R*)-**17**) durch oxidative Phenolkupplung zum Salutaridin (**19**). Das Redox-Coenzym $\text{NADH} + \text{H}^+$ reduziert Salutaridin (**19**) zum Salutaridinol (**20**), nach dessen Acetylierung (Acetyl-Coenzym A) über eine intramolekulare $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktion die Ether-Brücke des (-)-Thebains (**3**) geknüpft wird. Demethylierung des (-)-Thebains (**3**) durch ein bisher unbekanntes Enzym führt über (-)-Neopinon (**22**) zum (-)-Codeinon (**23**). Nach der Reduktion der Carbonylfunktion durch eine Codeinon-Reduktase zum (-)-Codein (**2**) entsteht nach weiterer Demethylierung schließlich (-)-Morphin (**1**).^[11]

1.4 Pharmakologische Eigenschaften von (-)-Morphin

Sein pharmakologisches Wirkungsprofil verdankt (-)-Morphin (**1**) seiner strukturellen Ähnlichkeit mit körpereigenen Peptiden, den so genannten opioiden Peptiden (Abbildung 4). Diese endogenen Opioidpeptide greifen als körpereigene Agonisten an den Rezeptoren des schmerzhemmenden Systems an und werden in drei Gruppen aufgeteilt: Enkephaline, Endorphine („endogene Morphine“) und Dynorphine.^[10]

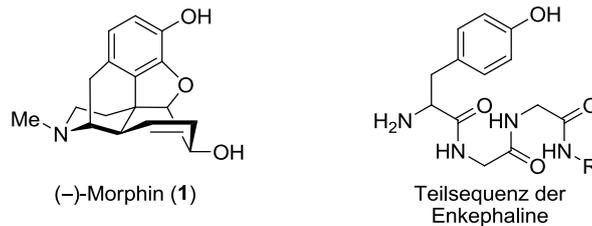


Abbildung 4: Struktureller Vergleich von (-)-Morphin (**1**) mit den Enkephalinen.

Die wichtigsten Gemeinsamkeiten der wirkungsbezogenen, strukturellen Eigenschaften von (-)-Morphin (**1**) und der opioiden Analgetika sind:^[12]

- ein sterisch fixiertes, aromatisches System als Substituent an einem quartären C-Atom,
- verbunden mit einem basischen N-Atom, mit einem Abstand von zwei C-Atomen zum quartären Zentrum,
- die *S*-Konfiguration des quartären C-Atoms (die *R*-Enantiomere sind zentral-analgetisch unwirksam).

Es existieren drei verschiedene Rezeptortypen für Opiode, die mit den griechischen Buchstaben μ , δ und κ bezeichnet werden. Sie befinden sich sowohl im zentralen Nervengewebe, hauptsächlich im Thalamus, dem limbischen System und im Rückenmark, als auch im peripheren Nervengewebe.^[10]

Das bedeutendste Strukturelement für die Bindung an Opioid-Rezeptoren stellt das Tyramin-Motiv dar, welches dem terminalen Tyrosinrest der natürlichen, endogenen Opioidpeptiden entspricht (vgl. Abbildung 4). Die Bindung an den Rezeptor erfolgt dabei in erster Linie über Wasserstoffbrückenbindungen an der phenolischen OH-Gruppe und über ionische Wechselwirkungen des protonierten Stickstoffs.^[12] Des Weiteren erfolgt eine Fixierung über van-der-Waals-Kräfte zwischen dem aromatischen Ring und einem hydrophoben Areal innerhalb der Bindungstasche (Abbildung 5).^[13]

1.4 Pharmakologische Eigenschaften von (-)-Morphin

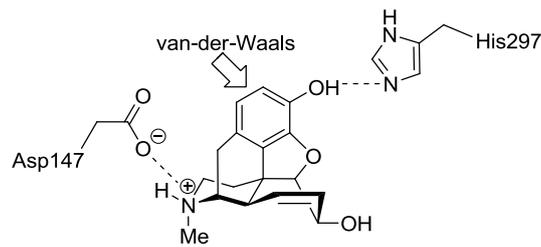


Abbildung 5: Bindungsmodell des Opioid-Rezeptors.^[12-13]

Als Bindungspartner (Liganden) für die unterschiedlichen Rezeptoren unterscheidet man zwischen Agonisten (wirken stimulierend auf den Rezeptor), Antagonisten (wirken als Hemmstoffe) und Agonist-Antagonisten (besitzen an verschiedenen Rezeptoren unterschiedliche Aktivitäten).

Tabelle 1: Opioid-Rezeptoren und ihre Liganden.

Rezeptortyp	Agonisten	Antagonisten	Wirkungen
μ	β -Endorphin, Morphin, Pethidin, Methadon, Fentanyl, Buprenorphin	Naloxon, Naltrexon, Pentazocin, Nalbuphin	Analgesie, Euphorie, Abhängigkeit, Miosis, Atemdepression, Antitussive Wirkung, Erbrechen, Bradycardie, Obstipation
δ	Leu-Enkephalin, β -Endorphin	Naloxon, Naltrexon	Analgesie, Verhaltens- veränderungen
κ	Dynorphin, Pentazocin, Nalbuphin	Naloxon, Naltrexon, Buprenorphin	Analgesie, Sedation, Dysphorie

Auf zellulärer Ebene lösen alle drei Rezeptortypen ähnliche Reaktionen aus. Durch die ligandeninduzierte Aktivierung eines Opioid-Rezeptors wird eine G-Protein-vermittelte Signalkaskade ausgelöst, die zuerst eine Hemmung der Adenylcyclase bewirkt. Durch die Öffnung postsynaptischer Kalium-Kanäle kommt es zu einer Hyperpolarisation der Zelle und dadurch zu einer Schließung spannungsabhängiger Calcium-Kanäle. Dies führt zu einer verminderten Freisetzung von Neurotransmittern, worauf die schmerzstillende Wirkung zurückzuführen ist.^[12,14]

1.5 Totalsynthesen von (–)-Morphin und Derivaten

Obwohl die erste Totalsynthese von (–)-Morphin (**1**) durch Gates^[6] mehr als 60 Jahre zurück liegt, ist die Faszination für dieses Molekül bis heute ungebrochen. So wurden in den letzten Jahrzehnten über 30 weitere Totalsynthesen entwickelt um dem Ziel näherzukommen, eine von der Mohnproduktion unabhängige Quelle für den medizinischen Bedarf an Opiaten zu erschließen. Ging es bei Gates noch in erster Linie darum, die von Robinson^[5] postulierte Struktur zu bestätigen, liegt das Augenmerk neuerer Synthesen eher auf Aspekten wie Enantioselektivität, hoher Gesamtausbeute und kurzen Reaktionssequenzen. Um wirtschaftlich mit der Isolierung aus Mohnstroh mithalten zu können, dürfte eine ideale Synthese nur aus 6–8 Stufen bestehen und auf günstigen Ausgangsstoffen basieren. Obwohl dieses Ziel beim Blick auf den heutigen Stand der Forschung unerreichbar erscheint, wäre eine vergleichbar kurze Syntheseroute für halbsynthetische Opiate, die momentan in mehreren Schritten aus natürlichem (–)-Morphin (**1**) oder (–)-Thebain (**3**) dargestellt werden müssen, durchaus konkurrenzfähig.^[11b] Unter dem Gesichtspunkt der Wirtschaftlichkeit betrachtet, sticht besonders die Synthese von racemischem Dihydrocodeinon durch Rice im Jahre 1980 hervor, die mit 29.7% die mit Abstand höchste Gesamtausbeute aufweist und auch im Multigramm-Maßstab durchgeführt wurde.^[15]

Der Fokus neuerer Arbeiten liegt besonders auf dem enantioselektiven Aufbau des Morphinangerüsts mit seinen fünf nebeneinanderliegenden Stereozentren. Insbesondere die Verknüpfung zwischen C-12 und C-13 und der damit verbundene Aufbau des quartären Stereozentrums am C-13 stellen dabei eine besondere synthetische Herausforderung dar. Viele kreative Lösungsansätze wurden im Laufe der Zeit für dieses Problem erdacht, wodurch sich auch abseits wirtschaftlicher Interessen das Potential und der Wissensschatz der organischen Synthese enorm entwickelt und vermehrt haben. Manche dieser Herangehensweisen orientieren sich dabei an mehr oder weniger biomimetischen Schlüsselverbindungen (meist 1-Benzylisochinolin-derivate) wie bei der oxidativen Phenolkupplung (z.B. Gaunt^[16]), der elektrophilen aromatischen Substitution (z.B. Grewe^[17], Rice^[15]), der Heck-Reaktion (z.B. Overman^[18]) oder einer radikalischen Cyclisierung (z.B. Parker^[19]). Andere nähern sich der Zielstruktur eher über die sogenannte „Phenanthren-Route“ und nutzen zum Aufbau des quartären Zentrums eine Diels-Alder-Reaktion (z.B. Gates^[6], Stork^[20]), die 1,4-Addition eines Organocuprates (z. B. Mulzer^[21]) oder sigmatrope Umlagerungen (z.B. Mulzer^[11b]). Die meisten der publizierten Totalsynthesen nutzen einen dieser Schlüsselschritte und verwenden verschiedenartige Strategien zur Konstruktion des restlichen Moleküls.

1.5 Totalsynthesen von (–)-Morphin und Derivaten

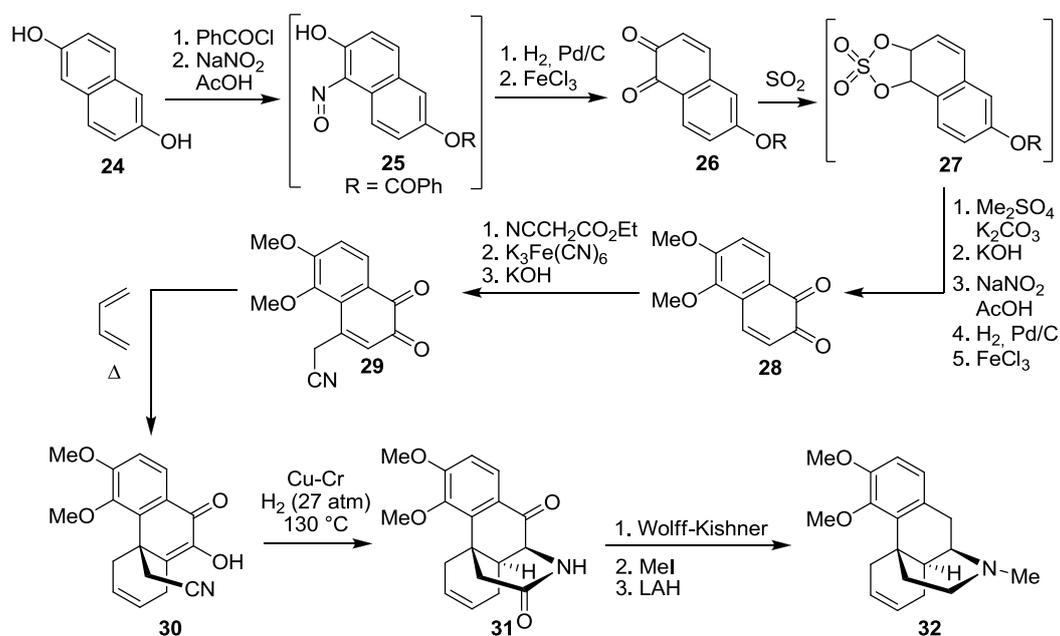
Tabelle 2: Publiizierte Synthesen von Morphin und Derivaten (Stand 2016). Daten bis 2010 wurden übernommen von Hudlicky et al.^[22]

Author	Jahr	Zielmolekül	Stufen	Gesamtausbeute
Gates ^[6]	1952	Morphin	31	0.06%
Ginsburg ^[23]	1954	<i>rac</i> -Dihydrothebainon	21	8.9%
Grewe ^[24]	1967	<i>rac</i> -Dihydrothebainon	9	0.81%
Rice ^[15]	1980	<i>rac</i> -Dihydrocodeinon	14	29.7%
Evans ^[25]	1982	<i>rac</i> - <i>O</i> -Me-Thebainon A	12	16.7%
White ^[26]	1983	Codein	8 ^a	1.8%
Rapoport ^[27]	1983	<i>rac</i> -Codein	26	1.2%
Fuchs ^[28]	1987	<i>rac</i> -Codein	23	1.3%
Tius ^[29]	1992	<i>rac</i> -Thebainon A	24	1.1%
Parker ^[19]	1992	<i>rac</i> -Dihydrocodeinon	11	11.1%
Overman ^[18]	1993	Dihydrocodeinon	14	1.9%
Mulzer ^[21]	1996	Dihydrocodeinon	15	(9.1%) ^b
Parsons ^[30]	1996	Morphin	5 ^c	1.8%
White ^[31]	1997	<i>ent</i> -Morphin	28	3.0%
Mulzer ^[32]	1997	Dihydrocodeinon	18	5.7%
Ogasawara ^[33]	2001	Dihydrocodeinonethylenketal	21	1.5%
Taber ^[34]	2002	Morphin	27	0.51%
Trost ^[35]	2002	Codein	14	3.7%
Parker ^[36]	2005	Dihydrocodeinon	14	3.4%
Fukuyama ^[37]	2006	<i>rac</i> -Morphin	25	6.7%
Hudlicky ^[38]	2007	<i>ent</i> -Codein	15	0.23%
Iorga/Guillou ^[39]	2008	<i>rac</i> -Codein	17	0.64%
Chida ^[40]	2008	<i>rac</i> -Dihydroisocodein	24	3.8%
Hudlicky ^[41]	2009	Codein	18	0.19%
Magnus ^[42]	2009	<i>rac</i> -Codein	13	20.1%
Stork ^[20]	2009	<i>rac</i> -Codein	22	2.0%
Fukuyama ^[43]	2010	Morphin	18	4.8%
Hudlicky ^[44]	2011	<i>ent</i> -Neopinon	15	1.9–2.8%
Metz ^[45]	2011	Codein	22	0.58%
Hudlicky ^[46]	2013	Hydrocodon	18	0.31%
Hudlicky ^[41,47]	2014	<i>ent</i> -Codein	16	0.25%
Hudlicky ^[48]	2014	<i>ent</i> -Hydromorphon	13	2.8–3.3%
Gaunt ^[16]	2014	Morphin	18 (25) ^d	4.3% (0.9%) ^d
Zhang ^[49]	2015	<i>rac</i> -Codein	18	6.2%

a) *N*-Norreticulin als Startmaterial, b) Synthese enthält eine chromatographische Racemattrennung ohne Angabe der Effizienz, Gesamtausbeute daher nicht genau bestimmbar. c) Es wurden nur die letzten 5 Stufen publiziert, d) In Klammern Anzahl der formalen Stufen/Gesamtausbeute bis zu Morphin.

Eine detaillierte Beschreibung aller Synthesestrategien ist im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich und wurde bereits in mehreren Übersichtsartikeln zusammengefasst.^[3,11b,22,50] Dennoch sollen drei ausgewählte Beispiele im Folgenden etwas näher erläutert werden. Zunächst die Gates-Synthese, da sie die erste beschriebene Totalsynthese von (-)-Morphin (**1**) überhaupt war und somit einen historischen Meilenstein darstellt. Danach wird der Ansatz von Rice vorgestellt, welcher der bisher effizienteste Weg zum Morphinan-System ist. Als drittes wird die Synthese von Overman gezeigt, dem die erste enantioselektive Synthese eines Morphinan-Derivates gelang.

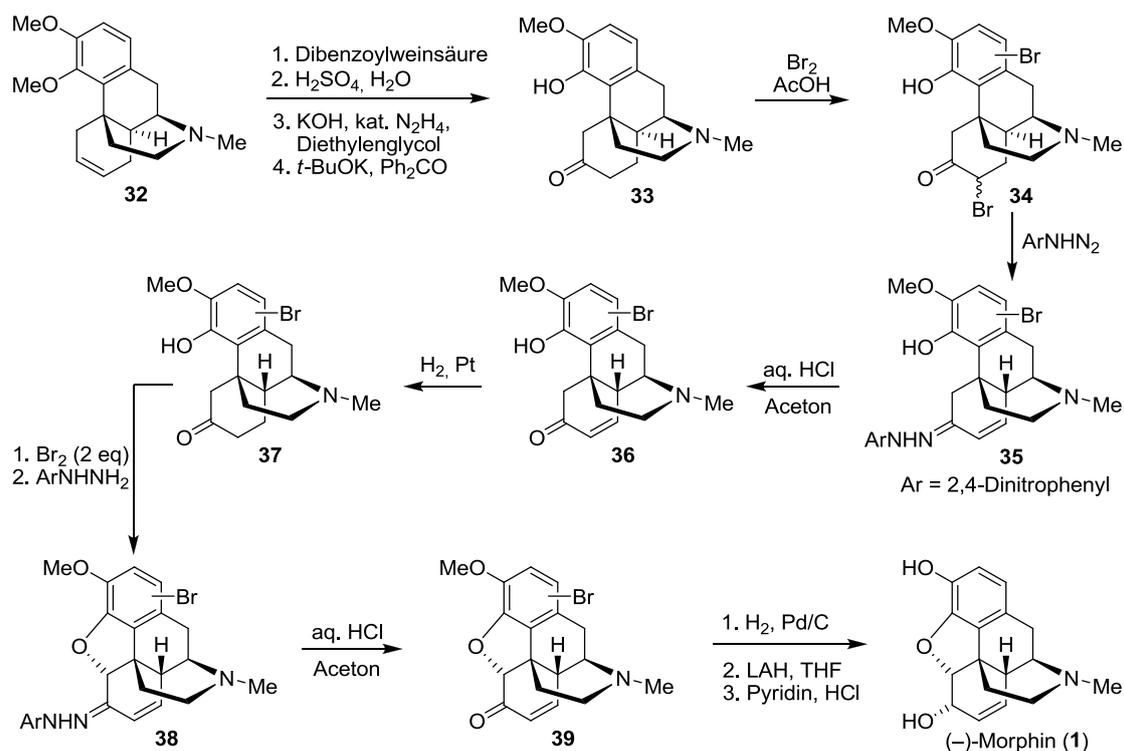
Gates (1952):^[6]



Schema 2: Totalsynthese von (-)-Morphin (**1**) nach Gates – Teil 1.

Die Synthese ging von 2,6-Dihydroxynaphthalin **24** aus, das nach Monoblockierung mit Benzoylchlorid zunächst nitrosiert und anschließend reduziert wurde. Das erhaltene Aminophenol wurde mit Eisen(III)chlorid zum *ortho*-Chinon **26** oxidiert, welches über das cyclische Sulfat **27** in das dimethylierte Catechol überführt wurde. Die Wiederholung der Sequenz Nitrosierung/Reduktion/Oxidation ergab das Naphthochinon **28** und nach konjugater Addition von Ethylcyanacetat, Reoxidation des Michael-Produktes und basenkatalysierter Decarboxylierung erhielt man Nitril **29**. Dieses wurde in einer thermischen Diels-Alder-Reaktion mit 1,3-Butadien zum Tricyclus **30** umgesetzt und somit das quartäre Zentrum am

C-13 aufgebaut. In einem weiteren Schlüsselschritt wurde über eine Kupferchromit-katalysierte reduktive Cyclisierung des Nitrils mit dem Diketon der D-Ring geschlossen und das Amid **31** gebildet. Nach Wolff-Kishner Reduktion, *N*-Methylierung und Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid wurde der Tetracyclus **32** erhalten, der allerdings noch die unnatürliche (*S*)-Konfiguration am C-14 aufwies.

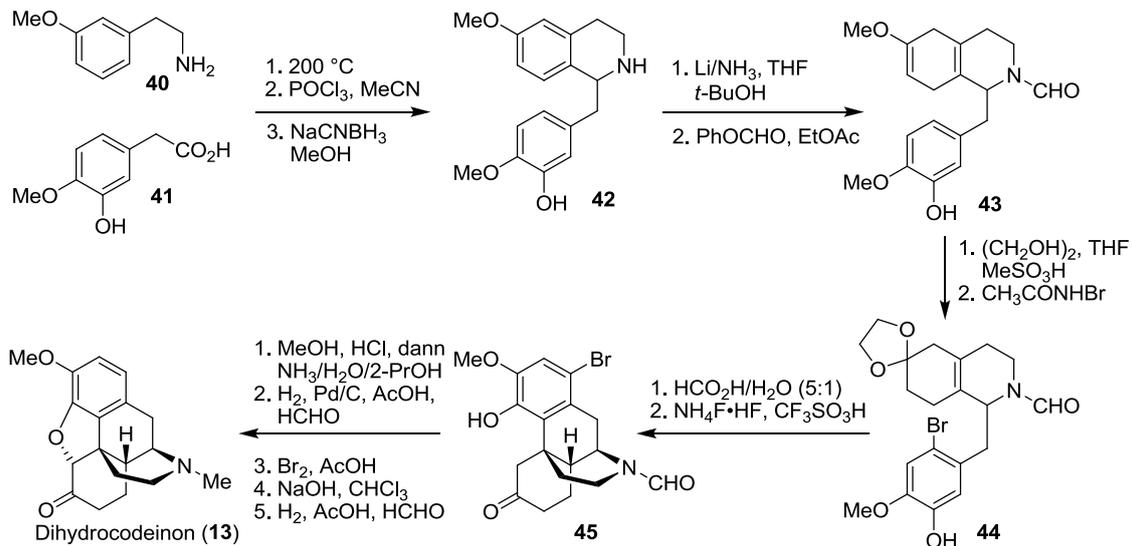


Schema 3: Totalsynthese von (-)-Morphin (**1**) nach Gates – Teil 2.

Nach Enantiomerentrennung mit Dibenzoylweinsäure, säurekatalysierter Hydratisierung der Doppelbindung und basischer Aryletherspaltung wurde durch eine von Woodward modifizierte Oppenauer-Oxidation das Keton **33** erhalten. Nach Bromierung des Ketons (der elektronenreiche Aromat wird teilweise ebenfalls bromiert) und Überführung in das α,β-ungesättigte Hydrazone **35** konnte auf sehr elegante Weise die Epimerisierung in die natürliche, stabilere (*R*)-Konfiguration am C-14 bewerkstelligt werden. Saure Hydrolyse des Hydrazons und Hydrierung der Doppelbindung ergab Keton **36**, welches erneut der Sequenz Bromierung/Hydrazonebildung unterworfen wurde, wobei diesmal durch die Verwendung von zwei Äquivalenten Brom beide α-Positionen bromiert und so der E-Ring geschlossen wurde. Hydrolyse, Hydrogenierung des Arylbromids und Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid führen zu (-)-Codein (**2**), welches durch *O*-Demethylierung in (-)-Morphin (**1**) überführt

werden konnte. Somit war es Gates gelungen, in 0.06% Gesamtausbeute über 31 Stufen zum ersten Mal synthetisches (–)-Morphin (**1**) herzustellen.

Rice (1980):^[15]



Schema 4: Totalsynthese von racemischen Dihydrocodeinon (**13**) nach Rice.

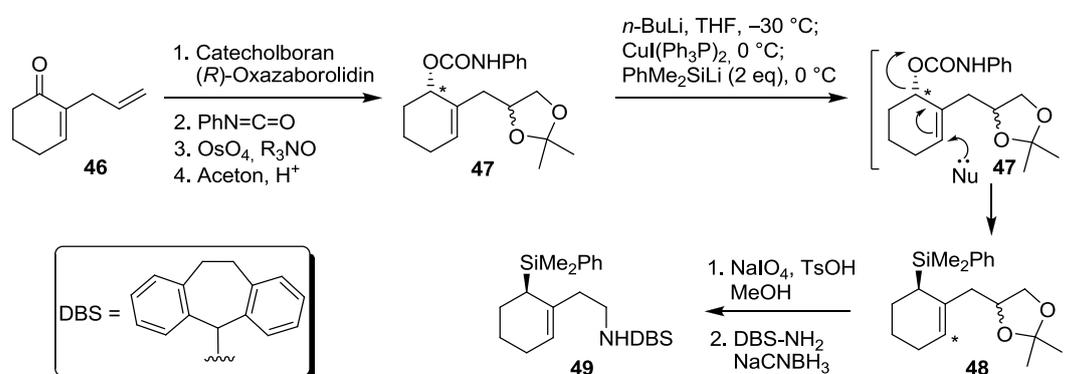
Die von Rice veröffentlichte Synthese von racemischem Dihydrocodeinon (**13**) stellt den bis heute wohl praktikabelsten Zugang zu Morphinan-Derivaten dar. Sie besticht nicht nur durch eine relativ kurze Synthesesequenz und eine hohe Gesamtausbeute, sondern eignet sich auf Grund der simplen und gut etablierten chemischen Transformation besonders zur Herstellung größerer Mengen im Gramm-Maßstab. Auch ein „scale-up“ auf eine industrielle Größenordnung sollte möglich sein.

Durch Kondensation des Amins **40** und der Säure **41**, Bischler-Napieralski-Cyclisierung und Reduktion mit NaCNBH₃ wurde das 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **42** erhalten. Nach einer Birch-Reduktion und Formylierung der Aminogruppe wurde der erhaltene Enolether **43** in ein cyclisches Ketal überführt. Durch Bromierung des aromatischen Ringes wird die zum Phenol *para*-ständige Position blockiert, um somit die Regioselektivität der anschließenden intramolekularen aromatischen Substitution zu gewährleisten. Nach vorsichtiger Hydrolyse des Ketals **44** zum β,γ -ungesättigten Enon wurde durch eine säurekatalysierte Grewe-Cyclisierung das Morphinan **45** erhalten. Die Abspaltung der Formylgruppe gelang in methanolischer HCl und anschließende reduktive Aminierung mit Formaldehyd lieferte die *N*-Methylverbindung. Durch Bromierung der α -Position des Ketons

konnte in einer intramolekularen Veretherung erfolgreich der E-Ring geschlossen werden. Nach hydrogenolytischer Entfernung des aromatischen Bromids wurde Dihydrocodeinon (**13**) in 30% Gesamtausbeute über 14 lineare Stufen erhalten. Aus der Herstellung von Dihydrocodeinon (**13**) ergibt sich weiterhin die formale Totalsynthese von Thebain (**3**), Codein (**2**) und Morphin (**1**).

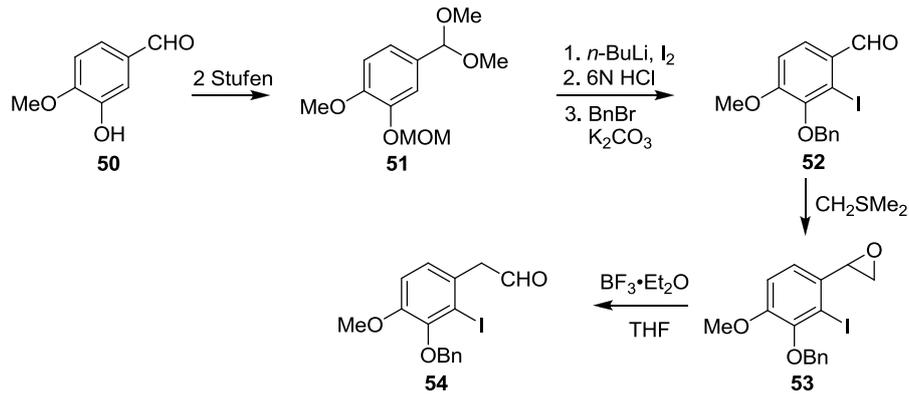
Overman (1993):^[18]

Die von Overman veröffentlichte Synthese von (-)-Dihydrocodeinon (**13**) ist die erste, die tatsächlich auf einer katalytischen asymmetrischen Induktion beruht und nicht auf einer Isomerentrennung. Das Startmaterial Allylcyclohexenon **46** wurde mit Hilfe von (*R*)-Oxazaborolidin reduziert und der erhaltene chirale Alkohol mit Phenylisocyanat ins Carbamat überführt. Nach Dihydroxylierung der Doppelbindung mit Osmiumtetroxid wurde das Diol als Acetonid blockiert. Das allylische Carbamat **47** wurde in einer kupferkatalysierten S_N2'-Reaktion mit Lithiumdimethylphenylsilan substituiert und **48** nach Diolsplaltung mit NaIO₄ in einer reduktiven Aminierung mit Dibenzosuberylammin zu **49** umgesetzt (Schema 5).



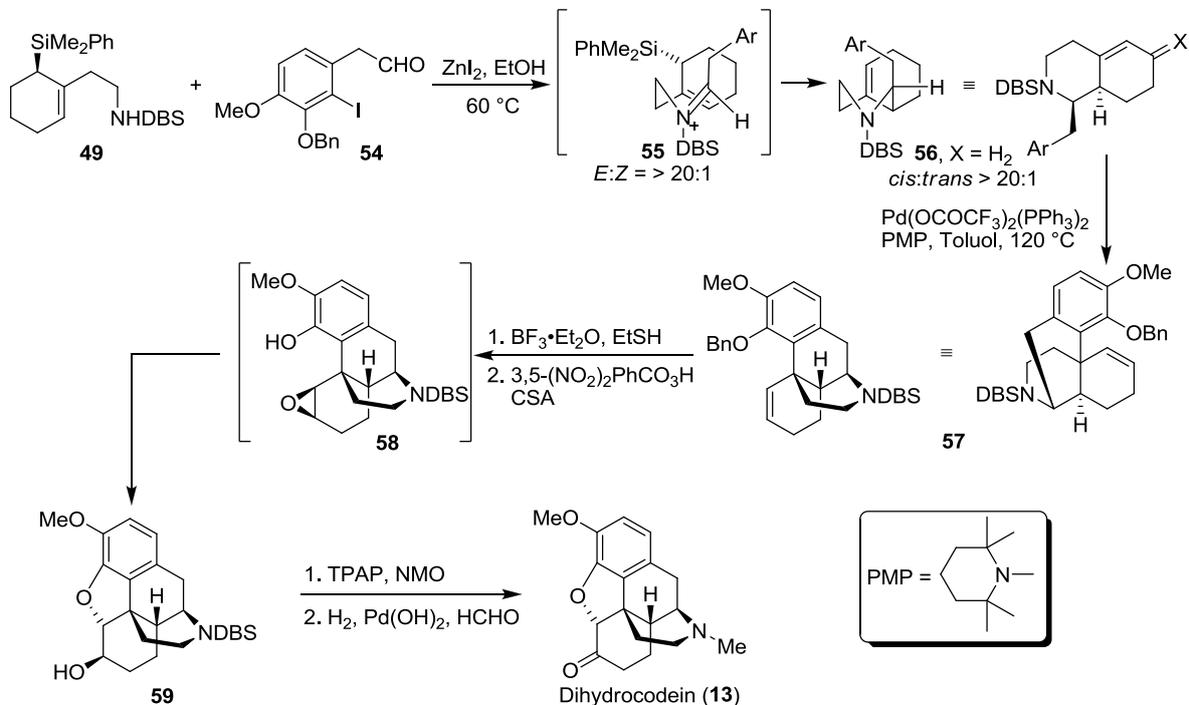
Schema 5: Enantioselektive Totalsynthese von (-)-Dihydrocodeinon (**13**) nach Overman – Teil 1.

Der Aufbau des zweiten Synthesebausteins beginnt mit dem MOM-geschützten Acetal **51**, welches in zwei Schritten aus Isovanillin (**50**) zugänglich ist. Nach *ortho*-Lithiierung mit *n*-BuLi und darauffolgender Iodierung wurde das Acetal säurekatalysiert hydrolysiert und die freie Phenolgruppe mit Benzylbromid alkyliert. Durch Reaktion des Aldehyds **52** mit Dimethylsulfoniumylid wurde Epoxid **53** erhalten, welches durch BF₃·Et₂O zum Phenylacetaldehyd **54** umlagert (Schema 6).



Schema 6: Enantioselective Totalsynthese von (-)-Dihydrocodeinon (**13**) nach Overman – Teil 2.

Die Kondensation der beiden Bausteine **49** und **54** unter Lewissäure-Katalyse ergab das Iminiumsalz **55**, vorrangig in *E*-Konfiguration. Der intramolekulare Angriff des Allylsilans führte zum Oktahydroisochinolin **56** in einer optischen Reinheit von 91%. Dieses konnte durch eine Heck-Reaktion weiter zum Morphinan **57** umgesetzt werden. Nach Abspaltung der Benzylgruppe, Epoxidierung des Olefins und nucleophiler Ringöffnung des Epoxids zu **59**, wurde der Alkohol am C-6 zum Keton oxidiert und die DBS-Gruppe durch Methyl ersetzt (Schema 7).



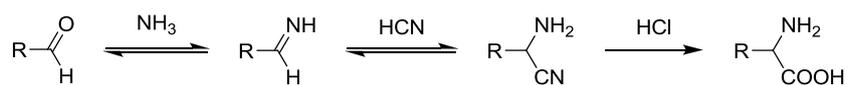
Schema 7: Enantioselective Totalsynthese von (-)-Dihydrocodeinon (**13**) nach Overman – Teil 3.

In einer späteren Veröffentlichung gelang es Overman, die intramolekulare Heck-Reaktion von **56** (mit $X = \text{CH}_2$) nicht nur zum Aufbau des quartären Stereozentrum am C-13 zu nutzen,

sondern darüber hinaus im gleichen Reaktionsschritt die intermediär auftretende Palladiumspezies zum E-Ring zu cyclisieren. Versuche, diese doppelte Cyclisierung auf das entsprechende Enon (X = O) anzuwenden, schlugen allerdings fehl.^[51]

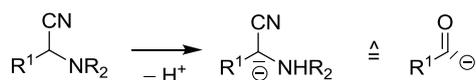
1.6 α -Aminonitrile

Die Chemie der α -Aminonitrile wurde erstmals im Jahre 1850 von Adolf Strecker beschrieben.^[52] Durch die von ihm entdeckte Dreikomponentenreaktion zwischen einem Aldehyd, Ammoniak und Blausäure war es zum ersten Mal möglich, auf synthetischem Wege natürliche und unnatürliche α -Aminosäuren darzustellen (Schema 8). In der Regel wurden die α -Aminonitrile allerdings nicht isoliert, sondern die Nitrilfunktion direkt *in situ* weiter zur entsprechenden Carbonsäure hydrolysiert.



Schema 8: Klassische Strecker-Reaktion.

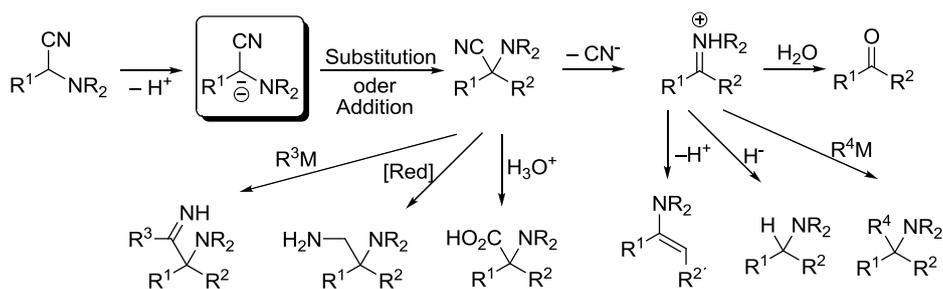
Da die α -Aminonitrile, insbesondere solche ohne Substituenten am Stickstoff, dazu neigen in einer Retro-Strecker-Reaktion leicht wieder in ihre Einzelkomponenten zu zerfallen, fand diese Substanzklasse lange Zeit wenig Beachtung. Obwohl die bifunktionalen α -Aminonitrile selbst schon sehr vielseitig eingesetzt werden konnten, z.B. in Bruylants-Reaktionen,^[53] zur Darstellung von 1,2-Diaminen^[54] oder α -Aminoaldehyden, wurde das Potential nochmals enorm erweitert, als von Miller und Plöchl 1898 die Fähigkeit der Nitrilgruppe, negative Ladungen zu stabilisieren, entdeckten.^[55] Somit stellen deprotonierte α -Aminonitrile, formal gesehen, maskierte Acyl-Anionen dar, was mit einer Umpolung der ursprünglichen Carbonylfunktion einhergeht (Schema 9).



Schema 9: Umpolung des α -Kohlenstoffatoms.

Allerdings dauerte es nochmals rund 50 Jahre bis die Nutzung deprotonierter α -Aminonitrile eine breitere Anwendung fand. So erkannten beispielsweise die Arbeitsgruppen von

Boekelheide^[56] und Popp^[57] in den 1950er Jahren das synthetische Potential deprotonierter Reissert-Verbindungen und berichteten über deren Alkylierung und ihren direkten bzw. vinylogenen Additionsreaktionen. In den folgenden Dekaden breitete sich die Verwendung deprotonierter α -Aminonitrile zwar immer weiter aus, jedoch war die Anwendung auf Grund der oben bereits erwähnten Retro-Strecker-Reaktion in der Regel nur auf *N,N*-disubstituierte Verbindungen beschränkt. In der Arbeitsgruppe Opatz wurde entdeckt, dass sich durch Verwendung von KHMDS als Base auch am Stickstoff unsubstituierte α -Aminonitrile unter kontrollierten Bedingungen deprotonieren lassen.^[58] Diese Strategie führte in der Folge zur Anwendung der α -Aminonitrile in der Synthese einer Vielzahl von verschiedenen Verbindungen (z.B. 1,2-Diamine,^[59] 1,2-Aminoalkohole,^[60] α -quartäre Aminosäuren^[61]) und Heterocyclen (z.B. Pyrrolidine,^[58,62] Imidazoliumsalze,^[59b] Indole,^[63] Pyrrole,^[64] Oxazole,^[65] 4-Chinolone,^[66] β -Carboline,^[67] Indolizine^[68]). Schema 10 zeigt einen allgemeinen Überblick der verschiedenen Reaktionsmöglichkeiten deprotonierter α -Aminonitrile.

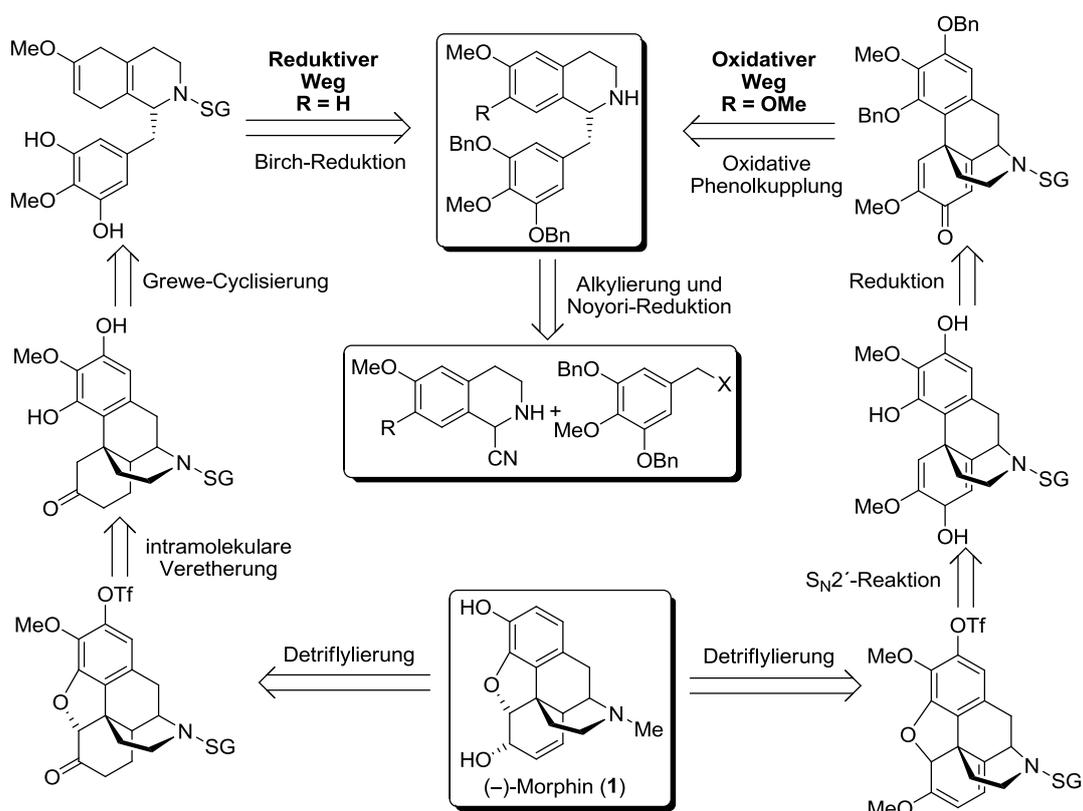


Schema 10: Reaktionsmöglichkeiten der α -Aminonitrile.

Einen tieferen Einblick in die Anwendung der α -Aminonitrile geben die Übersichtsartikel von Enders^[69] und Opatz,^[70] sowie von Opatz und Otto.^[71]

2. Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte über die Chemie der deprotonierten α -Aminonitrile ein enantioselektiver Zugang zu Morphinan-Alkaloiden erschlossen werden. Durch Vorarbeiten in unserer Arbeitsgruppe konnte bereits gezeigt werden, dass die Kombination aus Funktionalisierung von α -Aminonitrilen und asymmetrischer Transferhydrierung nach Noyori einen geeigneten Weg zur Synthese von 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen mit hoher optischer Reinheit darstellt.^[72] Die dazu benötigten Synthesebausteine sollten durch möglichst kurze Reaktionssequenzen aus kommerziell erhältlichen Ausgangsstoffen zugänglich sein. Ausgehend von den enantiomerenreinen 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen wurden, je nach Substitutionsmuster, zwei unterschiedliche Reaktionswege zum Erreichen der Zielverbindung eingeschlagen, welche im Folgenden als „reduktiver“ bzw. „oxidativer“ Weg bezeichnet werden (Schema 11).



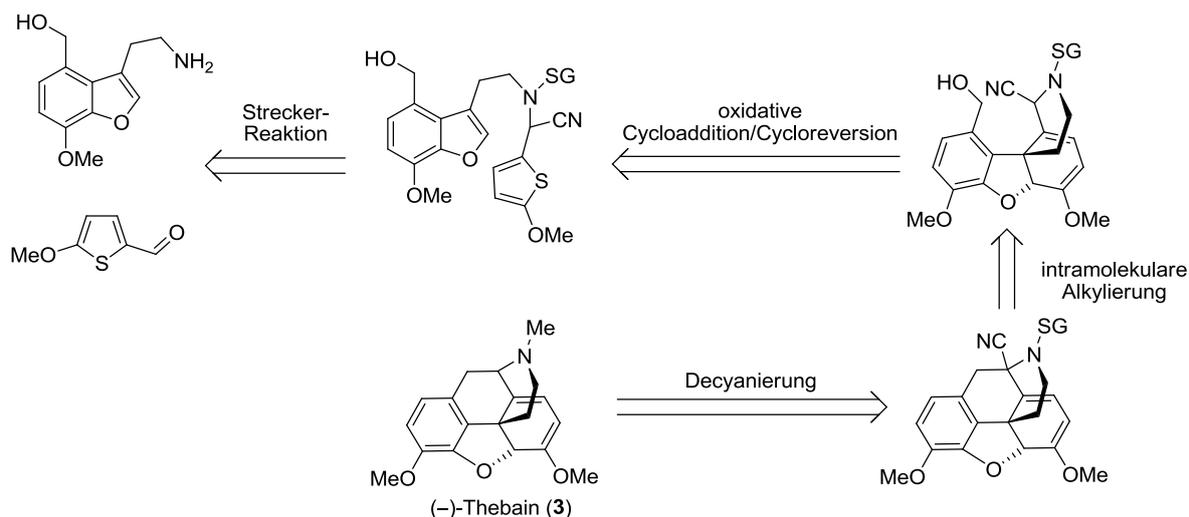
Schema 11: Retrosynthetische Überlegungen für die Synthese von (-)-Morphin (1) (SG = Schutzgruppe).

Die Strategie des reduktiven Weges nutzt zum Aufbau des Mophinan-Gerütes eine Birch-Reduktion des 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins mit anschließender säurekatalysierter

Grewe-Cyclisierung als Schlüsselschritt. Wie Rice bereits zeigen konnte, eignet sich diese Methode hervorragend, um Morphinane auch im Multigramm-Maßstab zu synthetisieren.^[15] Ein Nachteil des von Rice verwendeten unsymmetrisch substituierten Benzyl-Restes liegt darin, dass vor der Grewe-Cyclisierung zunächst durch Bromierung eine Position des Aromaten blockiert werden musste, da es sonst nicht möglich, war die intramolekulare Alkylierung regioselektiv durchzuführen. Um dieses Problem zu umgehen, sollte in der vorliegenden Arbeit eine erstmals von Beyerman^[73] vorgeschlagene Idee eines symmetrisch substituierten Benzyl-Restes aufgegriffen werden, mit welchem eine nachträgliche Funktionalisierung nicht notwendig wäre. Nach dem Aufbau des E-Ringes durch Bildung der Etherbrücke, sollte die in 2-Position verbliebene Phenolgruppe durch Überführung in ein Triflat und anschließender Substitution durch Hydrid entfernt werden. Weitere literaturbekannte Schritte würden die formale Totalsynthese von (–)-Codein (**2**) und (–)-Morphin (**1**) abschließen.

Der oxidative Weg ist stärker biomimetisch orientiert und basiert auf einer oxidativen Phenolkupplung zum Aufbau des Morphinan-Gerüsts. Dies sollte sowohl mit chemischen Oxidationsmitteln, als auch elektrochemisch versucht werden. Der elektrochemische Ansatz beruht dabei auf einer Methode, die im Arbeitskreis Schäfer (Universität Münster) entwickelt wurde. Durch Variation der *N*-Schutzgruppe, soll versucht werden die ungewollte Abspaltung des 1-Benzyl-Substituenten zu unterdrücken und somit die Ausbeute dieses Schlüsselschrittes zu erhöhen. Auch die geplante intramolekulare Veretherung zum E-Ring orientiert sich stark an der Biosynthese des Morphins und soll durch eine S_N2'-Reaktion realisiert werden. Die Entfernung der Phenolgruppe in 2-Position kann analog zum reduktiven Weg durchgeführt werden und bietet damit sowohl einen sehr kurzen Zugang zu (–)-Thebain (**3**), als auch den Ausgangspunkt für die formale Totalsynthese von (–)-Codein (**2**) und (–)-Morphin (**1**).

Zusätzlich zu der ursprünglichen Themenstellung wurde noch eine weitere Strategie entwickelt, die als Schlüsselschritt eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des Morphinan-Gerüsts beinhaltet. Dazu sollte zunächst aus einem Benzofuranylethylamin und 5-Methoxythiophencarbaldehyd über eine Strecker-Reaktion ein α -Aminonitril hergestellt werden (Schema 12). Durch Oxidation des Thiophens zum Thiophen-1,1-dioxid sollte dieses, als stark elektronenarmes Dien, eine Diels-Alder-Reaktion mit dem Benzofuran eingehen und durch anschließende Cycloreversion unter Extrusion von SO₂ zum simultanen



Schema 12: Retrosynthetische Überlegungen für die Synthese von (-)-Thebain (**3**) (SG = Schutzgruppe).

Aufbau des C- und D-Rings führen. Die Überführung des benzylichen Alkohols in eine geeignete Abgangsgruppe, beispielsweise ein Triflat, und intramolekulare Alkylierung des deprotonierten α -Aminonitrils ergäbe schließlich den B-Ring des Morphinan-Systems. Nach reduktiver Decyanierung und Schutzgruppenmanipulation ergäbe dies einen sehr kurzen Zugang zu (-)-Thebain (**3**).

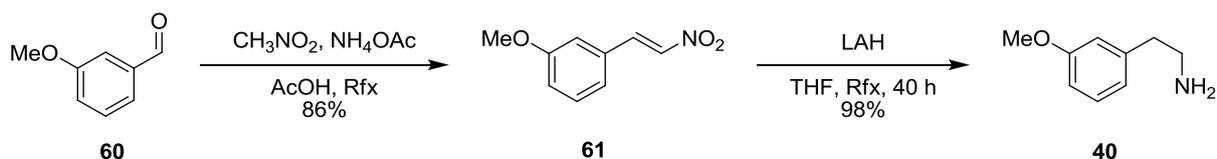
Sollte diese Syntheseroute erfolgreich verlaufen, wäre es weiterhin möglich, durch Wahl eines geeigneten Katalysators die Strecker-Reaktion enantioselektiv durchzuführen, und somit ein erstes Stereozentrum in das Molekül einzuführen, durch das der stereochemische Verlauf der Cycloaddition gesteuert werden könnte.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 Reduktiver Weg

3.1.1 α -Aminonitril-Synthese

Das für den reduktiven Weg benötigte α -Aminonitril **64** wurde ausgehend von kommerziell erhältlichem 3-Methoxybenzaldehyd (**60**) synthetisiert. Dieses wurde nach einer Vorschrift von Chinnasamy et al.^[74] zunächst in einer Nitro-Aldol-Kondensation mit Nitromethan zum 3-Methoxy- β -nitrostyren (**61**) umgesetzt (Schema 13). Dabei erwies es sich als essentiell, die Reaktion möglichst punktgenau abubrechen, sobald der Aldehyd vollständig verbraucht war, da eine längere Reaktionszeit mit einer deutlichen Verringerung der Ausbeute einherging. Der Grund hierfür ist wohl die Neigung von Nitrostyrenen zu Polymerisationsreaktionen.



Schema 13: Synthese von 3-Methoxy- β -nitrostyren (**61**) und 3-Methoxyphenethylamin (**40**).

Für die Reduktion des Nitrostyrens **61** wurden verschiedene Reagenzien und Reaktionsbedingungen getestet (Tabelle 3). Während bei einer Palladium-katalysierten Hydrierung nach ca. 7 h kein weiterer Umsatz mehr festgestellt werden konnte und das gewünschte Produkt in 16% Ausbeute isoliert wurde (Eintrag 3), führte die Kombination von Natriumborhydrid und NiCl₂ selbst nach mehrstündiger Reaktionszeit zu keinerlei Umsatz (Eintrag 4).

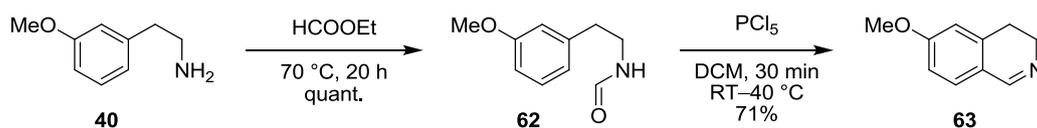
Tabelle 3: Reaktionsbedingungen der Nitrostyren-Reduktion.

#	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	LAH, THF, 0 °C bis RT, 7–8 h	15%
2	LAH, THF, Reflux, 40 h	98%
3	Pd/C, H ₂ , EtOH, HCl, 0 °C, 7 h ^[75]	16%
4	NaBH ₄ , NiCl ₂ , MeOH, RT ^[76]	kein Umsatz

Bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zeigte sich, dass sowohl die Reaktionszeit als auch die Temperatur eine große Rolle spielt. Wurde die Reaktion bei Raumtemperatur

durchgeführt und nach 7–8 h abgebrochen, konnte lediglich eine Ausbeute von 15% erreicht werden (Eintrag 1). Durch eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 40 h und Kochen unter Rückfluss, konnte die Ausbeute drastisch gesteigert und somit ein nahezu vollständiger Umsatz erreicht werden (Eintrag 2).

Die Formylierung durch Refluxieren von **40** in Ethylformiat erwies sich als problemlos und das Formamid **62** wurde in quantitativer Ausbeute erhalten (Schema 14).



Schema 14: Formylierung und Bischler-Napieralski-Cyclisierung.

Etwas schwieriger gestaltete sich die Bischler-Napieralski-Cyclisierung von **62** zum Dihydroisochinolin **63** (Schema 14). Die unterschiedlichen Reaktionsbedingungen, unter denen die Reaktion durchgeführt wurde, sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Reaktionsbedingungen der Bischler-Napieralski-Cyclisierung.

#	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	POCl ₃ (1.0 eq.), Toluol, Reflux, 3 h	7%
2	POCl ₃ (1.5 eq.), Toluol, Reflux, 90 min	53%
3	POCl ₃ (1.5 eq.), Toluol, Reflux, 16 h	31%
4	POCl ₃ (2.0 eq.), Toluol, Reflux, 2 h	50%
5	POCl ₃ (9.0 eq.), [BMIN]PF ₆ , 90 °C, 1 h	44%
6	PCl₅ (1.1 eq.), DCM, RT–40 °C, 30 min	71%
7	PCl ₅ (1.2 eq.), DCM, RT–40 °C, 3 h	70%
8	PCl ₅ (3.0 eq.), DCM, RT–40 °C, 3 h	70%

Die von Werner^[72a] in unserem Arbeitskreis bereits für eine ähnliche Synthese verwendete Methode mit Phosphoroxychlorid brachte leider kein befriedigendes Ergebnis (Eintrag 4). Variationen der Reaktionsbedingungen bezüglich Reagenzienmenge und Reaktionszeit ergab keine (Eintrag 1 & 3) bzw. nur eine geringfügige Verbesserung der Ausbeute (Eintrag 2). Auch die Verwendung der ionischen Flüssigkeit [BMIN]PF₆ als Lösungsmittel, wie von Judeh et al.^[77] beschrieben, ergab lediglich eine Ausbeute von 44% (Eintrag 5). Als Methode der Wahl ergab sich eine Prozedur nach Rohloff et al.,^[78] mit der das gewünschte Produkt durch Verwendung von Phosphorpentachlorid in 71% Ausbeute erhalten werden konnte (Eintrag 6). Allerdings muss erwähnt werden, dass die Reaktion nicht gut reproduzierbar war

3 Ergebnisse und Diskussion

und sich trotz identischer Reaktionsbedingungen zum Teil erhebliche Schwankungen in der Ausbeute ergaben (30–70%).

Die Strecker-Reaktion von **63** durch Addition von HCN in wässrigem, stark saurem Milieu nach Kobor^[79] ergab das gewünschte α -Aminonitril **64** lediglich in einer Ausbeute von 25% (Tabelle 5, Eintrag 1).

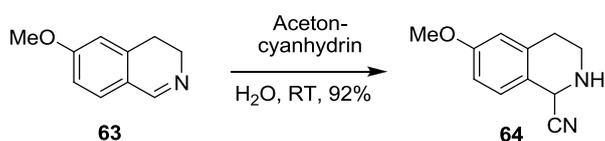
Tabelle 5: Reaktionsbedingungen der Strecker-Reaktion.

#	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	KCN, HCl konz., MeOH, 0 °C–RT, 16 h	25%
2	KCN, NaHSO ₃ , H ₂ O, RT, 2 h	46%
3	TMSCN, β -Cyclodextrin, H ₂ O, RT, 2 h	66:34 (NMR)*
4	TMSCN, DCM, RT, 90 min	62:38 (NMR)*
5	TMSCN, MeCN/H ₂ O, RT, 24 h	30%
6	Acetoncyanhydrin (1.0 eq.), H ₂ O, RT, 4 d	68%
7	Acetoncyanhydrin (1.5 eq.), H₂O, RT, 3 d	92%

* = Verhältnis Aminonitril:Imin

Die Schwierigkeit bei dieser Synthese lag insbesondere in der Isolierung und Reinigung des gewünschten Produktes. α -Aminonitrile, insbesondere solche mit freien Protonen am Stickstoff, zerfallen unter basischen Bedingungen leicht in einer Retro-Strecker-Reaktion in ihre Ausgangsstoffe. Bei der Synthese unter sauren Bedingungen ist aber eine Neutralisation vor der Extraktion unumgänglich, so dass selbst bei Verwendung einer schwachen Base wie NaHCO₃-Lösung eine Zersetzung eintrat. Weiterhin ist auf Grund ihrer Empfindlichkeit sowohl eine säulenchromatographische Reinigung als auch eine Reaktionskontrolle mittels DC nicht möglich. Aus diesen Gründen musste die Reaktion soweit optimiert werden, bis das Verhältnis von α -Aminonitril zu Imin so hoch war, dass das gewünschte Produkt **64** durch Kristallisation vom Edukt **63** getrennt werden konnte. Durch eine Reaktionsführung unter neutralen Bedingungen über das Bisulfit-Addukt des Aldehyds konnte die Ausbeute auf 46% gesteigert werden (Eintrag 2). Die Verwendung von TMSCN als HCN-Quelle mit β -Cyclodextrin als Katalysator^[80] (Eintrag 3) oder verschiedenen Lösungsmitteln wie DCM^[81] (Eintrag 4) oder MeCN/H₂O^[82] (Eintrag 5) brachte keine Verbesserung. Eine von Galletti et al.^[83] beschriebene Methode mit Acetoncyanhydrin als HCN-Quelle ergab das gewünschte Produkt in 68% Ausbeute (Eintrag 6).

Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen (Eintrag 7) konnte α -Aminonitril **64** nach Kristallisation aus Diethylether in 92% Ausbeute erhalten werden (Schema 15).

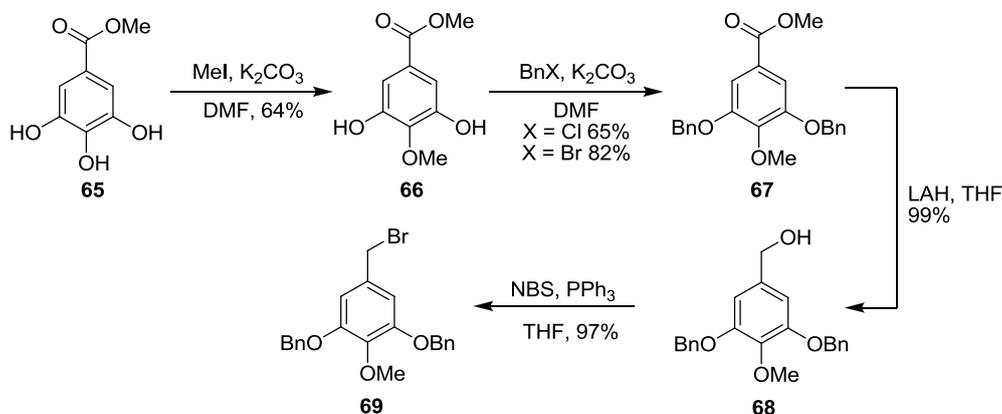


Schema 15: Strecker-Reaktion.

Alle in diesem Kapitel durchgeführten Reaktionen konnten erfolgreich auf den Multigramm-Maßstab übertragen werden.

3.1.2 Benzylbromid-Synthese

Bei der Synthese des symmetrisch substituierten Benzylbromid-Bausteins konnte größtenteils auf literaturbekannte Vorschriften zurückgegriffen werden (Schema 16). Die Darstellung des Benzylalkohols **68** aus Methylgallat (**65**) wurde von Node et al.^[84] in ihrer Synthese von (-)-Galanthamin beschrieben. Auf Grund des $-M$ -Effektes des Esters auf die *para*-ständige OH-Gruppe, weist diese im Vergleich zu den beiden *meta*-ständigen eine erhöhte Acidität auf. Dies konnte ausgenutzt werden, um selektiv die mittlere der drei OH-Gruppen zu methylieren. Anschließend wurden die beiden verbleibenden Phenole in Benzylether überführt. Durch Austausch des von Node et al. verwendeten Benzylchlorids gegen Benzylbromid konnte die Ausbeute von 65% auf 82% gesteigert werden.

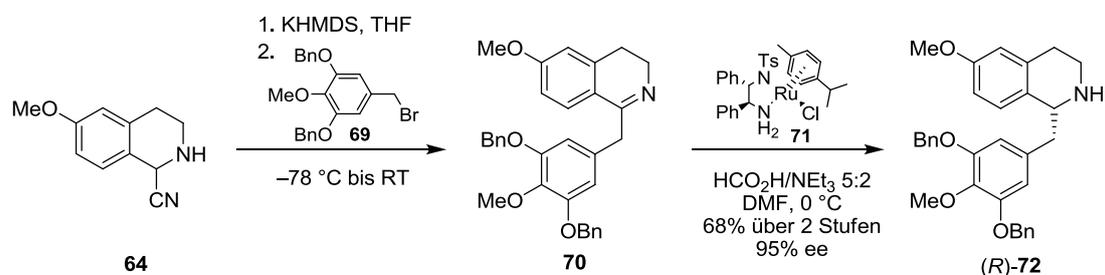


Schema 16: Synthese des Benzylbromids **69**.

Die Reduktion des Esters **67** zum Benzylalkohol **68** gelang nahezu quantitativ mit Lithiumaluminiumhydrid in THF bei Raumtemperatur. Durch nucleophile Substitution der benzylichen OH-Gruppe mittels *N*-Bromsuccinimid und Triphenylphosphin konnte der gewünschte Benzylbromid-Baustein **69** in 97% Ausbeute erhalten werden (modifizierte Prozedur nach Yamaguchi et al.^[85]). Obwohl die Verbindung stabil genug war, um säulenchromatographisch gereinigt zu werden, erfolgte bei Raumtemperatur eine langsame Zersetzung. Dies äußerte sich dadurch, dass der farblose Feststoff zunächst gelblich, dann bräunlich und zuletzt vollkommen schwarz wurde. Durch Lagerung unter Schutzgas bei niedrigen Temperaturen (Gefrierschrank, ca. $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) konnte dies jedoch erfolgreich verhindert werden. Alle in diesem Kapitel beschriebenen Reaktionen wurden erfolgreich im Multigramm-Maßstab durchgeführt.

3.1.3 Alkylierung des α -Aminonitrils und Noyori-Reduktion

Der Schlüsselschritt der in dieser Arbeit durchgeführten Totalsynthese ist die Alkylierung des deprotonierten α -Aminonitrils **64** und die anschließende enantioselektive Reduktion des nach spontaner Dehydrocyanierung entstandenen 3,4-Dihydroisochinolins **70** (Schema 17).



Schema 17: Alkylierung von **64** und asymmetrische Transferhydrierung nach Noyori.

Die Deprotonierung von **64** mit KHMDS erfolgte unter kontrollierten Bedingungen bei $78\text{ }^{\circ}\text{C}$, um eine unerwünschte Retro-Strecker-Reaktion zu vermeiden. Nach der Zugabe des Benzylbromids **69** wurde das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt, wobei es nach erfolgter Alkylierung zu einer spontanen Eliminierung von HCN kam. Da **70** sehr empfindlich gegenüber der Oxidation durch Luftsauerstoff ist, wurde es ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt. Allerdings war es unumgänglich, vor der Ruthenium-katalysierten Transferhydrierung sämtliche Spuren von Cyanid zu entfernen, da dieses durch Ligandenaustausch den Katalysator deaktiviert und zu geringer Ausbeute sowie niedrigem

Enantiomerenüberschuss führte. Wie in der Arbeitsgruppe Opatz bereits gezeigt werden konnte, ist es möglich, Cyanid-Ionen durch Komplexierung mit wässriger NiCl_2 -Lösung zu entfernen. Eventuell verbleibendes Ni^{2+} wurde anschließend durch Extraktion mit verdünnter Ammoniaklösung beseitigt. Diese Methode ist zwar prinzipiell sehr einfach und war in vorherigen Arbeiten^[72] äußerst erfolgreich, stellte sich aber in diesem speziellen Fall als nicht trivial heraus. Auf Grund der hohen Oxidationsempfindlichkeit von **70** im Vergleich zu anderen in unserer Gruppe synthetisierten Analoga musste jeglicher Kontakt mit Luft strengstens vermieden werden, da es sonst vermehrt zur Aromatisierung von **70** zum Isochinolin-Derivat kam und dieses auf Grund des fast identischen R_f -Wertes nicht abgetrennt werden konnte. Da es bei einer normalen Extraktion nahezu unmöglich ist, unter Luftausschluss zu arbeiten und die Verwendung einer Glove-Box auf Grund der wässrigen Lösungen nicht möglich war, musste eine optimierte Strategie entwickelt werden. Zu diesem Zweck wurde durch den Glasbläser an einen herkömmlichen Scheidetrichter im oberen Bereich ein Hahn mit Olive angesetzt. Dadurch war es möglich, den Scheidetrichter sowohl im Argon-Gegenstrom zu befüllen, als auch unter Schutzgasnachführung zu entleeren. Als Auffanggefäß diente ein Schlenkkolben, bei dem ebenfalls ein Argon-Gegenstrom das Eindringen von Luft verhinderte. Weiterhin stellte es sich als vorteilhaft heraus, alle in dieser Reaktionssequenz verwendeten Lösungsmittel, sowie sämtliche für die Extraktion benötigten Lösungen, zu entgasen. Somit konnten die Cyanid-Ionen vollständig entfernt und die Oxidation des Substrates erfolgreich vermieden werden.

In der zweiten Stufe der Reaktionssequenz wurde durch enantioselektive Reduktion des entstandenen Imins das erste Stereozentrum am C-1 eingeführt. Die Verwendung von $\text{RuCl}[(S,S\text{-TsDPEN})](p\text{-Cymol})$ (**71**) als Katalysator und Ameisensäure/Triethylamin-Azeotrop als Hydrid-Quelle zur asymmetrischen Reduktion von 3,4-Dihydroisochinolin wurde von Noyori^[86] entwickelt und bereits erfolgreich zur enantioselektiven Synthese verschiedener Alkaloide aus deprotonierten α -Aminonitrilen angewendet.^[72] Meuzelaar et al. gelang eine hoch enantioselektive Reduktion des Dihydroisochinolin-Intermediates der Rice-Synthese, allerdings erhielten sie bei dem Versuch der Reduktion von **70** nur unbefriedigende Ergebnisse (23% Ausbeute, 86% ee).^[87]

Bei der Optimierung der Reaktionsbedingungen konnten drei Variablen identifiziert werden, die einen entscheidenden Einfluss auf die optische Reinheit des Produktes bewirken: Temperatur, Zugabezeit des Reduktionsmittels und die Entfernung des während der Reaktion entstehenden CO_2 durch Einleiten von Argon. Der inhibierende Effekt von CO_2 auf die Reaktionskinetik wurde von Strotman et al. bei ihren mechanistischen Untersuchungen zur

3 Ergebnisse und Diskussion

Synthese des dualen Orexin-Antagonisten Suvorexant bereits eingehend beschrieben.^[88] Solcherlei Komplikationen traten bisher bei anderen 1-Benzyl-3,4-dihydroisochinolinen nicht auf und es liegt die Vermutung nahe, dass dieses abweichende Verhalten in den besonderen elektronischen Eigenschaften des Trialkoxybenzyl-Substituenten von **70** begründet ist. Ein Überblick über die Optimierungsversuche ist in Tabelle 6 wiedergegeben:

Tabelle 6: Optimierungsversuche zur asymmetrischen Transferhydrierung von **70**.

#	Katalysator	Kat.-Menge	Zugabezeit des Reduktionsmittels	Lsm.	Spülen mit Ar	Temp.	Ausbeute	ee
1	RuCl[(<i>S,S</i>)TsDPEN] (<i>p</i> -Cymol)	3 mol-%	auf einmal	DMF	–	25 °C	66%	72%
2	RuCl[(<i>S,S</i>)TsDPEN] (<i>p</i> -Cymol)	3 mol-%	auf einmal	DMF	– ^a	25 °C	47% ^b	n.d.
3	RuCl[(<i>S,S</i>)TsDPEN] (<i>p</i> -Cymol)	3 mol-%	über 40 min.	DMF	–	0 °C	62%	82%
4	RuCl[(<i>S,S</i>)TsDPEN] (<i>p</i> -Cymol) + AgSbF ₆	3 mol-% + 6 mol-%	über 90 min.	DMF	–	0 °C	72%	83%
5	RuCl[(<i>S,S</i>)Teth-TsDPEN](Propylphenyl)	3 mol-%	über 40 min.	DMF	–	0 °C	67%	32%
6	RuCl[(<i>S,S</i>)TsDPEN] (<i>p</i>-Cymol)	3 mol-%	über 40 min.	DMF	+	0 °C	68%	95%
7	RuCl[(<i>S,S</i>)TsDPEN] (<i>p</i> -Cymol)	3 mol-%	über 40 min.	DMF	+	–20 °C	58%	77%
8	RuCl[(<i>S,S</i>)TsDPEN] (<i>p</i> -Cymol)	3 mol-%	über 40 min.	MeCN	–	0 °C	58%	63%
9	(<i>S,S</i>)-(EBTHI)TiF ₂ ^c	1 mol-%	auf einmal (PhSiH ₃)	THF	–	25 °C	–	–

a) Entfernung des Cyanids ohne Schutzgas, Lösungsmittel nicht entgast. b) Mit Isochinolin verunreinigt.

c) (*S,S*)-Ethylen-1,2-*bis*(η^5 -4,5,6,7-tetrahydro-1-indenyl)titandifluorid.

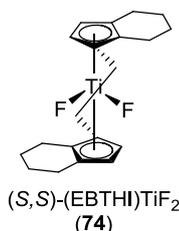
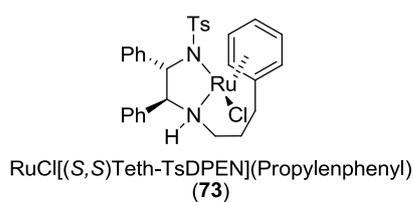
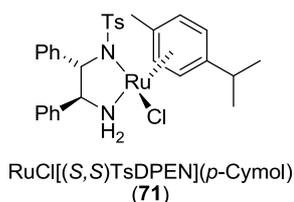
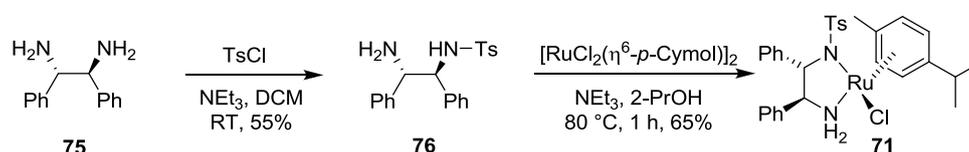


Abbildung 6: Verwendete Katalysatoren.

Die Erhöhung der Reaktivität des Katalysators durch Ausfällen des Chloro-Liganden mit AgSbF_6 ergab zwar eine leichte Erhöhung der Ausbeute, jedoch zeigte sich keine Verbesserung des Enantiomerenüberschusses (Eintrag 4). Die Verwendung eines von Wills et al.^[89] entwickelten modifizierten Katalysators, bei dem der η^6 -koordinierte Aromat über eine Propyleneinheit mit dem TsDPEN-Liganden verankert ist, ergab bei vergleichbarer Ausbeute eine deutlich geringere optische Reinheit (Eintrag 5). Alternativ zu dem von Noyori etablierten System wurde eine von Buchwald et al.^[90] entwickelte Methode zur Hydrosilylierung von Iminen getestet. Der Titan-Katalysator (*S,S*)-(EBTHI)TiF₂ (**74**) in Kombination mit PhSiH_3 als Reduktionsmittel zeigte aber keinerlei Reaktivität und weitere Versuche in dieser Richtung wurden nicht unternommen (Eintrag 9).

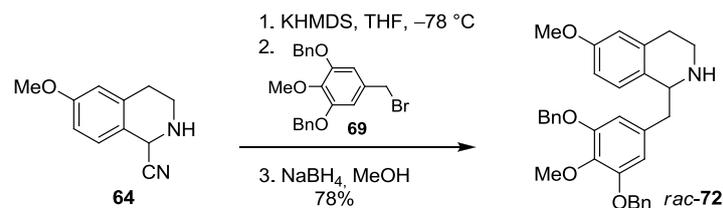
Obwohl es prinzipiell möglich ist, $\text{RuCl}[(S,S\text{-TsDPEN})(p\text{-Cymol})]$ (**71**) vor der eigentlichen Reaktion *in situ* aus Dichloro-*p*-cymol-ruthenium(II)-Dimer und *S,S*-TsDPEN (**76**) herzustellen, hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den Katalysator separat zu synthetisieren und als Feststoff zuzugeben (Schema 18). Dies führte zu einer deutlich verbesserten Reproduzierbarkeit. Bei der Synthese wurde sowohl selbst hergestelltes *S,S*-TsDPEN (**76**) als auch kommerziell erhältliches verwendet, wobei beides zu identischer Enantiomerenreinheit bei der asymmetrischen Transferhydrierung führte.



Schema 18: Synthese von $\text{RuCl}[(S,S\text{-TsDPEN})(p\text{-Cymol})]$ (**71**).

Unter optimierten Bedingungen (Eintrag 6) gelang es, 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (*R*)-**72** in einer Ausbeute von 68% über zwei Stufen und einer optischen Reinheit von 95% herzustellen. Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler HPLC bestimmt. Um eine Referenz für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses zu haben, wurde *rac*-**72** durch Reduktion von **70** mit Natriumborhydrid hergestellt. Da es hierbei nicht nötig war, Cyanid-Ionen vor der Zugabe des Reduktionsmittels zu entfernen, konnte die Alkylierung und Reduktion in einer Eintopf-Reaktion durchgeführt werden. Durch die vereinfachte Reaktionsführung im Vergleich zur enantioselektiven Synthese, konnte dabei eine etwas höhere Ausbeute von 78% erreicht werden (Schema 19).

3 Ergebnisse und Diskussion



Schema 19: Synthese von *rac*-72 durch Reduktion mit NaBH_4 .

Abbildung 7 zeigt die Chromatogramme der chiralen HPLC. Die obere Spur zeigt die Probe nach der enantioselektiven Transferhydrierung, während unten die racemische Vergleichsprobe zu sehen ist.

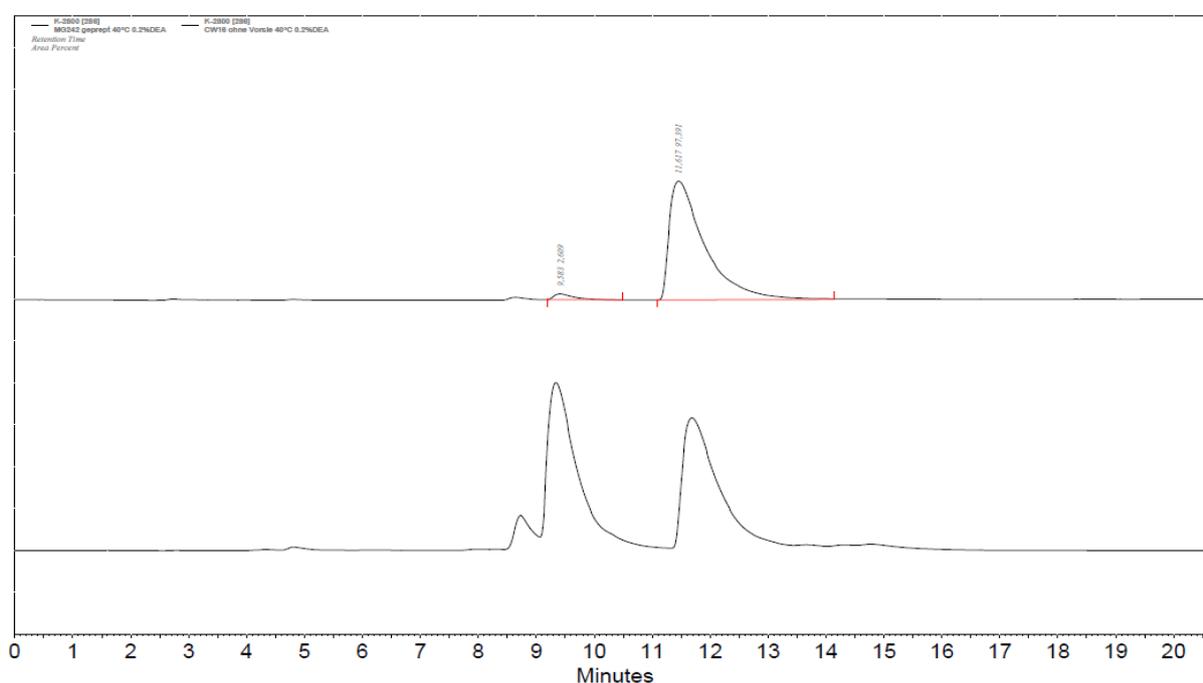


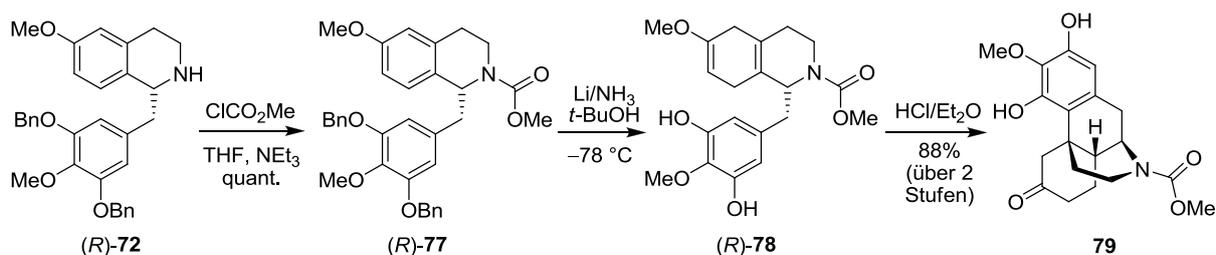
Abbildung 7: Chirale HPLC: $R_t = 9.6\text{ min}$ [(*S*)-72], $R_t = 11.6\text{ min}$ [(*R*)-72], Chiralpak[®] IB-3, Eluent Hexan/2-Propanol/Diethylamin 80:20:0.002, 1.2 mL/min, 40 $^{\circ}\text{C}$, $\lambda = 232\text{ nm}$. Der Peak bei $R_t = 8.8\text{ min}$ stammt von achiralem Isochinolin, welches durch Luftoxidation entsteht.

Beim „scale-up“ der asymmetrischen Transferhydrierung konnte ein identischer ee-Wert erreicht werden, jedoch fiel die Ausbeute auf 44% ab. Ein Grund hierfür könnten möglicherweise thermische Effekte der exothermen Alkylierungsreaktion sein, da in einem großen Reaktionsgefäß die Reaktionswärme deutlich schlechter an das umgebende Kühlbad abgeführt wird und es somit lokal zu erhöhten Temperaturen kommen kann. Um dieses Problem zu umgehen, könnte man die Möglichkeit in Betracht ziehen, die Reaktion in einem Flow-Reaktor durchzuführen. Da bei dieser Art der Reaktionsführung zu einer bestimmten Zeit immer nur eine kleine Substanzmenge abreagiert, ist eine Kontrolle der Reaktionstemperatur deutlich besser möglich als bei großen Batch-Ansätzen.

3.1.4 Birch-Reduktion und Grewe-Cyclisierung

Zum Aufbau des Morphinan-Gerüsts wurde auf eine Strategie zurückgegriffen, die erstmals von Grewe et al. beschrieben wurde.^[17,24,91] Ihm war es gelungen, durch eine Birch-Reduktion zunächst ein 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin zum 1-Benzyl-1,2,3,4,5,8-hexahydroisochinolin zu dearomatisieren und anschließend mit Phosphorsäure zum Morphinan-Derivat zu cyclisieren. Diese Methode wurde unter anderem auch von Rice^[15] und Beyerman^[92] in ihren racemischen Synthesen erfolgreich genutzt. Durch einige der in dieser Arbeit durchgeführten Versuche zeigte sich, dass die Verwendung einer Methoxycarbonyl-Schutzgruppe am Stickstoff die besten Ergebnisse bei der Übertragung dieser Strategie auf das hier verwendete Tetrahydroisochinolin-Derivat (*R*)-**72** lieferte. Auf weitere weniger erfolgreiche bzw. nicht zielführende Experimente wird detailliert im nächsten Kapitel eingegangen.

Nachdem die sekundäre Aminogruppe von (*R*)-**72** quantitativ mit Methylchlorformiat blockiert werden konnte, wurde das Carbamat (*R*)-**77** einer Birch-Reduktion mit Lithium in flüssigem Ammoniak unterzogen (Schema 20). Der Vorteil der Methoxycarbonyl-Gruppe zeichnet sich nicht nur durch hervorragende Stabilität gegenüber diesen harschen Reaktionsbedingungen aus, sondern hat auch den Vorteil, dass sie am Ende der Totalsynthese nicht in einem zusätzlichen Schritt wieder abgespalten werden muss, sondern direkt zur benötigten *N*-Methylgruppe reduziert werden kann.



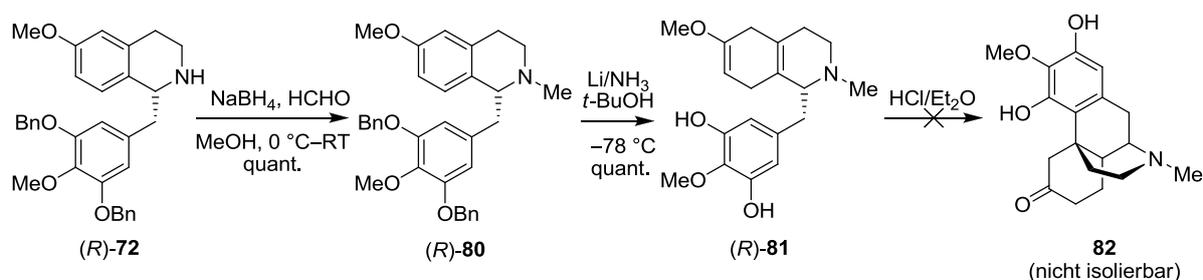
Schema 20: Blockierung der Aminogruppe, Birch-Reduktion und Grewe-Cyclisierung.

Ein weiterer Vorteil zeigt sich nun auch in der Wahl der *O*-Benzyl-Schutzgruppen, da diese ebenfalls unter den reduktiven Bedingungen simultan mit abgespalten werden und somit durch Erhöhung der Elektronendichte den zukünftigen A-Ring vor Dearomatisierung schützen. Das oxidationsempfindliche 1-Benzyl-1,2,3,4,5,8-hexahydroisochinolin (*R*)-**78** wurde ohne weitere Reinigung in einer Mischung aus konzentrierter Salzsäure und Diethylether zu Morphinan **79** cyclisiert. Die Ausbeute über beide Stufen betrug 88% und konnte auch im Gramm-Maßstab ohne Ausbeuteverluste reproduziert werden. Durch die

vorgegebene Konstitution am C-1 von (*R*)-**72** konnten somit erfolgreich diastereoselektiv zwei weitere der insgesamt fünf Stereozentren aufgebaut werden.

3.1.5 Erfolgreiche Experimente zur Synthese des Morphinan-Gerüsts

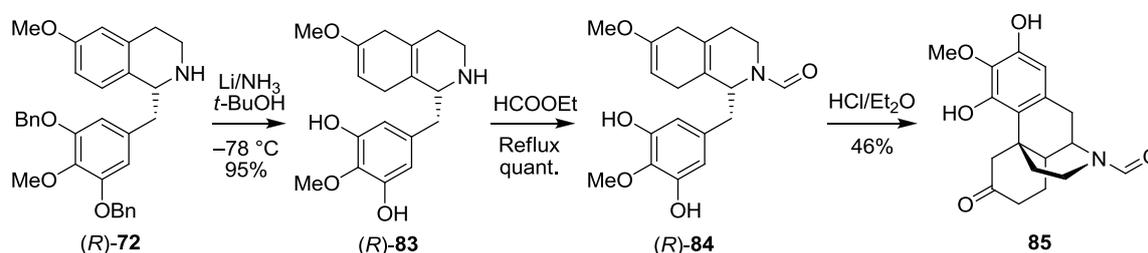
Bevor sich die in Kapitel 3.1.4 beschriebene Verwendung der Methoxycarbonyl-Schutzgruppe als optimal herauskristallisierte, wurden Versuche mit alternativen Substituenten am Stickstoff unternommen. Eine Strategie war es, bereits an dieser Stelle der Totalsynthese, die für das Zielmolekül notwendige *N*-Methyl-Gruppe einzuführen. Dazu wurde (*R*)-**72** zunächst in einer reduktiven Aminierung mit Formaldehyd und Natriumborhydrid umgesetzt und konnte quantitativ *N*-methyliert werden (Schema 21).



Schema 21: Versuch zur Grewe-Cyclisierung mit *N*-Methyl-Schutzgruppe.

Die anschließende Birch-Reduktion von (*R*)-**80** lief ebenfalls problemlos und (*R*)-**81** konnte in quantitativer Ausbeute erhalten werden. Leider erwies sich die säurekatalysierte Grewe-Cyclisierung als problematisch. Auch wenn nicht ausgeschlossen werden konnte, dass sich das gewünschte Produkt **82** bei der Reaktion bildete, war es nicht möglich dieses aus der Reaktionslösung zu isolieren. Der Grund hierfür liegt vermutlich in dem amphoteren Charakter des basischen Phenols **82**, da dieses je nach pH-Wert sowohl protoniert als auch deprotoniert vorliegen kann und somit eine hohe Löslichkeit in wässrigem Medium aufweist. Eine mögliche Puffer-Wirkung der Substanz kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Selbst eine viertägige, kontinuierliche Extraktion mit DCM im Perforator bei pH 7–8 lieferte kein befriedigendes Ergebnis. Auf Grund dieser Problematik wurde der Weg wieder verworfen.

Als weitere Variante wurde die Verwendung einer *N*-Formyl-Schutzgruppe untersucht. Durch die Überführung der Aminogruppe in ein Amid verliert (*R*)-**83** seinen amphoteren Charakter, wodurch eine Isolierung des Cyclisierungsproduktes **85** deutlich erleichtert werden sollte. Ein weiterer Vorteil der Formylgruppe ist, dass sie am Ende der Totalsynthese direkt zu einer Methylgruppe reduziert werden kann und somit ein zusätzlicher Schritt zur Deblockierung entfällt. Da ein Formamid unter den Bedingungen der Birch-Reduktion nicht stabil ist und zum Teil gespalten als auch reduziert werden kann, wurde zuerst (*R*)-**72** mit Lithium in flüssigem Ammoniak reduziert (95% Ausbeute) und das erhaltene Produkt (*R*)-**83** mit Ethylformiat quantitativ formyliert (Schema 22).



Schema 22: Birch-Reduktion, *N*-Formylierung und Grewe-Cyclisierung.

Analog zur von Beyerman^[92a] durchgeführten racemischen Synthese konnte das Morphinangerüst aufgebaut und **85** in 46% Ausbeute erhalten werden. Die von ihm angegebene Ausbeute von 67% konnte nicht reproduziert werden und auch verschiedene Modifikationen der Reaktionsbedingungen ergaben keine Verbesserung (Tabelle 7).

Tabelle 7: Reaktionsbedingungen der Grewe-Cyclisierung von (*R*)-**84** zu **85**.

#	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	HCl/Et ₂ O, 60 °C 7 h dann RT 10 h	46%
2	HCl/Et ₂ O, 40 °C 3 h dann RT 10 h	33%
3	HCl/Et ₂ O, 0 °C bis RT, 16 h	45%
4	HCl/Et ₂ O, 0 °C bis RT, 2 d	23%
5	HCl/CHCl ₃ , 0 °C bis RT, 16 h	43%
6	H ₂ SO ₄ (80%)/Et ₂ O, 0 °C bis RT, 16 h	40%

Obwohl eine Ausbeute von 46% für den Aufbau einer solch komplexen molekularen Architektur durchaus akzeptabel war, ergab sich im Zuge der säulenchromatographischen Reinigung folgendes Kuriosum: bei der Dünnschichtchromatographie zeigte sich bei zunehmender Verdünnung der Analysenlösung, dass die Substanzbande der Reinverbindung tatsächlich aus zwei, sehr nah beieinanderliegenden Banden bestand. Dies war verwunderlich,

da eine massenspektrometrische Analyse das Vorhandensein von nur einer einzelnen Verbindung ergab und die Reaktion in der Literatur als diastereoselektiv beschrieben war. Somit lag die Vermutung nahe, dass es sich möglicherweise um zwei Rotamere handelte, hervorgerufen durch die Isomerisierung der Amid C-N-Bindung. Dies wäre sehr ungewöhnlich, da in der Regel nur sterisch sehr anspruchsvolle Amide über eine so hohe Rotationsbarriere verfügen, die eine chromatographische Trennung ermöglichen würde. Formamide wie bspw. DMF zeigen zwar im NMR-Spektrum einen für Rotamere üblichen, doppelten Signalsatz, jedoch erfolgt diese Rotation bei Raumtemperatur so schnell, dass eine Trennung unmöglich ist. Um die Theorie zu bestätigen, wurde ein zweidimensionales DC-Experiment durchgeführt, das in Abbildung 8 schematisch dargestellt ist. Wurde die DC nach dem ersten Lauf getrocknet und sofort in die zweite Dimension entwickelt, wurden zwei Flecken auf der Diagonalen erhalten. Ließ man jedoch zwischen erster und zweiter Entwicklung eine Stunde vergehen, so zeigten sich außerhalb der Diagonalen schwach zwei neue Flecken, die darauf hinwiesen, dass sich jeweils ein Teil der einen Verbindungen in die jeweils andere umwandelte. Dies konnte noch bestätigt werden, in dem die Equilibrierung durch Lagerung bei erhöhter Temperatur (Trockenschrank 75 °C) forciert wurde.

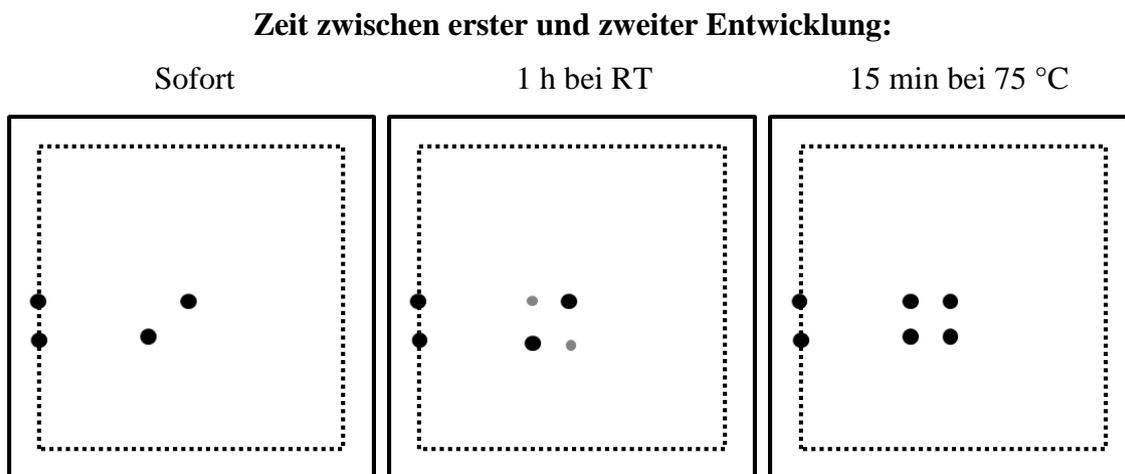


Abbildung 8: Schematische Darstellung der zweidimensionalen DC-Experimente.

Dies sprach für die Theorie der Rotamere, da eine thermodynamische Umwandlung der möglichen Diastereomere ineinander ausgeschlossen ist. Um diese Vermutung weiter zu bestätigen, wurde ein dynamisches NMR-Experiment durchgeführt und ^1H -Spektren in einem Temperaturintervall von 24–140 °C (297–413 K) aufgenommen (Abbildung 9). Theoretisch müsste durch Erhöhung der Temperatur der doppelte Signalsatz bei der sogenannten Koaleszenztemperatur zu einem einzigen verschmelzen.

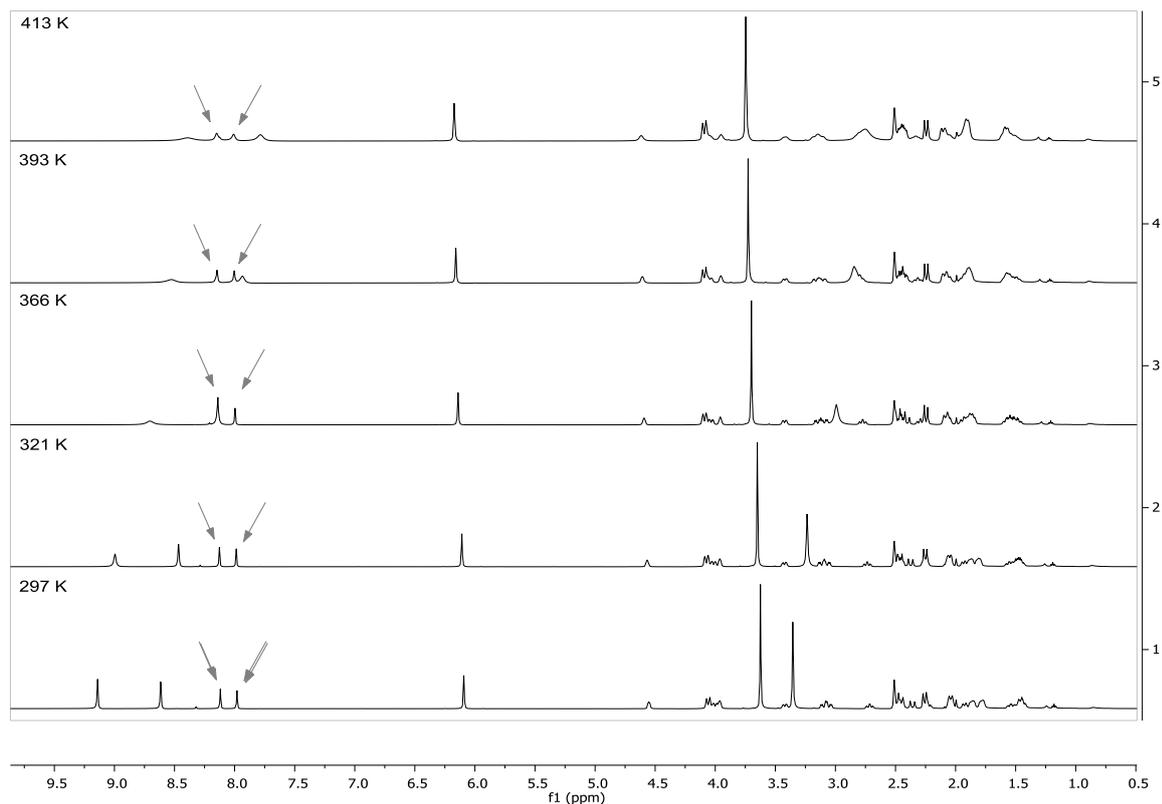
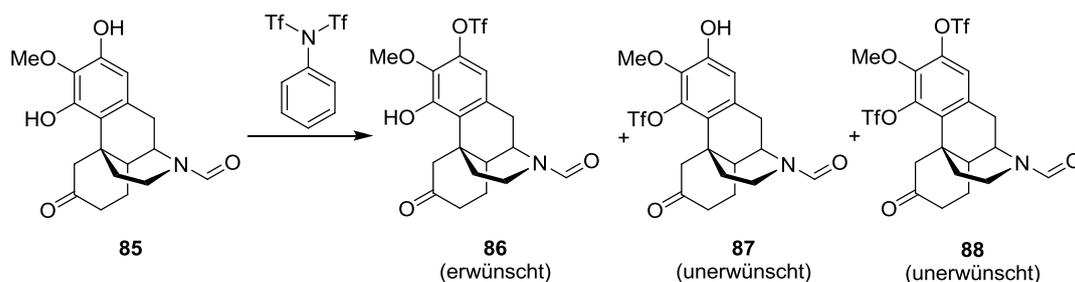


Abbildung 9: ^1H -NMR-Spektren von **85** in (400 MHz, DMSO-d_6) bei 24–140 °C (297–413 K).

Leider zeigten sich keine Anzeichen für eine Koaleszenz und die mit Pfeilen markierten Formylprotonen blieben über den gesamten Temperaturbereich in gleichem Abstand zueinander. Dieses Ergebnis stand nun im direkten Gegensatz zu den Resultaten der zweidimensionalen DC-Experimente und somit war keine abschließende Interpretation dieses Phänomens möglich. Dass es sich tatsächlich um Rotamere handelte, sei an dieser Stelle vorweggenommen. Eine tiefergehende Untersuchung, die letztlich dieses Ergebnis bestätigt, wird in Kapitel 3.4 durchgeführt und ausführlich beschrieben.

Auch wenn zu diesem Zeitpunkt die tatsächliche Struktur von **85** noch unklar war, wurden dennoch Versuche unternommen, die Phenolgruppe in 2-Position selektiv in eine Abgangsgruppe zu überführen, welche die Desoxygenierung ermöglichen sollte. Die Wahl fiel auf eine Trifluormethansulfonyl-Gruppe, da Triflate einerseits gut in einer Palladium-katalysierten Reaktion durch Wasserstoff substituiert werden können und andererseits, die Verwendung des sterisch anspruchsvollen *N*-Phenyl-*bis*-(trifluormethansulfonimid) eine regioselektive Reaktion an der leichter zugänglichen OH-Gruppe ermöglichen sollte.

Schema 23: Versuche zur regioselektiven Triflylierung von **85**.Tabelle 8: Versuche zur regioselektiven Triflylierung von **85**.

#	Reaktionsbedingungen
1	PhN(Tf) ₂ (1.1 eq.), DIPEA (2.2 eq.), DCM, RT, 16 h
2	PhN(Tf) ₂ (1.1 eq.), K ₂ CO ₃ (1.1 eq.), DMF, RT, 2 d
3	PhN(Tf) ₂ (1.1 eq.), K ₂ CO ₃ (10.0 eq.), MeCN, RT, 16 h
4	PhN(Tf) ₂ (1.1 eq.), K ₂ CO ₃ (5.0 eq.), MeCN, RT, 16 h
5	PhN(Tf) ₂ (1.1 eq.), K ₂ CO ₃ (5.0 eq.), MeCN, RT, 2 h

Die regioselektive Triflylierung der 2-OH-Gruppe von **85** wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen versucht (Tabelle 8), jedoch ergab sich jedes Mal ein Gemisch aus **86**, **87** und **88**. Bei einem unvollständigen Umsatz befanden sich also mindestens vier ähnliche Verbindungen in der Reaktionslösung, die zudem jede für sich aus zwei chromatographisch trennbaren Rotameren bestand und somit acht Banden im Dünnschichtchromatogramm ergaben, die sich teilweise auch noch überlagerten. Da eine Trennung dieses Gemisches praktisch unmöglich war, wurde dieser Weg verworfen und die Strategie auf die besser geeignete Methoxycarbonyl-Schutzgruppe fokussiert. Deren erfolgreiche Anwendung wurde bereits in Kapitel 3.1.4 ausführlich beschrieben.

3.1.6 Cyclisierung zum Aufbau des E-Rings

Da die Versuche an **85** in Kapitel 3.1.5 bereits zeigten, dass eine regioselektive Triflylierung der 2-OH-Gruppe nicht möglich war, wurde nun dazu übergegangen, zuerst die Etherbrücke zum Aufbau des E-Ringes zu schließen und die Funktionalisierung des verbliebenen Phenols zu einem späteren Zeitpunkt durchzuführen. Dazu galt es zunächst, in die α -Position des Ketons am C-5 eine geeignete Abgangsgruppe einzuführen, welche anschließend in einer intramolekularen S_N2-Reaktion durch das Phenol an Position C-4 substituiert werden konnte. Die verschiedenen Reagenzien und Reaktionsbedingungen, die für diese Transformation getestet wurden, sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Reaktionsbedingungen zur Einführung einer geeigneten Abgangsgruppe in die α -Position des Ketons **79** und der direkten intramolekularen Veretherung.

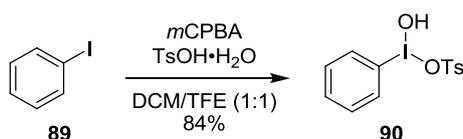
#	Reagenz	Eq.	Lösemittel	Temp. ^a	Verhältnis 93:94	Rohausbeute
1	CuBr ₂	1.5	CHCl ₃	75 °C	65:35	32%
2	CuBr ₂	2.2	CHCl ₃	75 °C	32:68	85%
3	CuBr ₂	2.0	CHCl ₃	RT	0:100	34%
4	CuBr ₂	1.0	CHCl ₃ /EtOAc (1:1)	75 °C	73:27	71%
5	CuBr ₂	2.0	CHCl ₃ /EtOAc (1:1)	75 °C	38:62	53%
6	CuBr ₂	1.0	CHCl ₃ /EtOAc (1:1)	100 °C ^b	79:21	65%
7	CuBr ₂	1.1	CHCl ₃ /EtOAc (1:1)	120 °C ^c	66:34	49%
8	CuBr ₂	1.0	CHCl ₃ /EtOAc (1:1)	100 °C	78:22	62%
9	CuBr ₂	1.2	CHCl ₃ /EtOAc (1:1)	100 °C	70:30	69%
10	CuBr ₂	2.0	CHCl ₃ /EtOAc (1:1)	100 °C	66:34	68%
11	CuBr ₂	2.1	CHCl ₃ /EtOAc (1:1)	100 °C	63:37	73% ^b
12	CuBr ₂	3.0	CHCl ₃ /EtOAc (1:1)	100 °C	14:86	54%
13	CuBr ₂	4.0	CHCl ₃ /EtOAc (1:1)	100 °C	11:89	50%
14	CuBr₂	2.8^d	CHCl₃/EtOAc (1:1)	100 °C	49:51	93%^e
15	PhNMe ₃ Br ₃	1.0	CH ₂ Cl ₂	RT	0:100 + unidentifiziertes Nebenprodukt	
16	Kosers Reagenz	1.1	CH ₂ Cl ₂	RT	n.d.	-
17	Kosers Reagenz	1.1	MeCN	90 °C	n.d.	-
18	CuO/I ₂	1.0	MeOH	70 °C	n.d.	-
19	H ₂ O ₂ / <i>n</i> -Bu ₄ NI	2.0/0.1	THF	RT	n.d.	-

a) Ölbadtemperatur, wenn nicht anderweitig angegeben. b) 100 W μ W. c) 200 W μ W. d) Zugabe portionsweise ca. alle 30 min. e) Isolierte Ausbeute.

Insbesondere bei den Reagenzien zur Bromierung (CuBr₂, PhNMe₃Br₃) bestand stets die Gefahr den Aromaten am C-1 ebenfalls zu bromieren. Obwohl CuBr₂ geeignet ist, selektiv enolisierbare Ketone in Anwesenheit von Arenen zu bromieren,^[93] konnte eine aromatische Bromierung bei dem vorliegenden Substrat **79** nicht gänzlich vermieden werden, was vermutlich auf die sehr hohe Elektronendichte zurückzuführen ist. Aus diesem Grund wurde durch Variation der Reagenzienmenge und Reaktionsbedingungen versucht, das Verhältnis von Keton-Bromierung zu Kern-Bromierung zu Gunsten der ersteren zu verschieben (Einträge 1–14). Das in Tabelle 9 angegebene Verhältnis wurde durch NMR-Analyse der Rohprodukte bestimmt, was problemlos möglich war, da die Reaktion i.d.R. sehr sauber verlief und kaum Nebenprodukte ergab. Durch die Verwendung einer 1:1-Mischung aus Chloroform und Ethylacetat als Lösungsmittel konnten im Vergleich zu reinem Chloroform Nebenreaktionen gänzlich unterdrückt werden. Die Verwendung von PhNMe₃Br₃ (Eintrag

15)^[94] lieferte eine vollständige Kern-Bromierung und zusätzlich eine beträchtliche Menge eines nicht weiter identifizierten Nebenproduktes.

Zusätzlich zu Bromid wurde auch die Einführung alternativer Abgangsgruppen untersucht. So wurde z.B. versucht mit Hilfe von Kosers Reagenz (**90**)^[95] eine Tosyloxy-Gruppe in die α -Position einzuführen. Dabei handelt es sich um eine hypervalente Iodverbindung, die wie in Schema 24 beschrieben nach einer Vorschrift von Olofson et al. aus Iodbenzen (**89**) synthetisiert wurde.^[96]

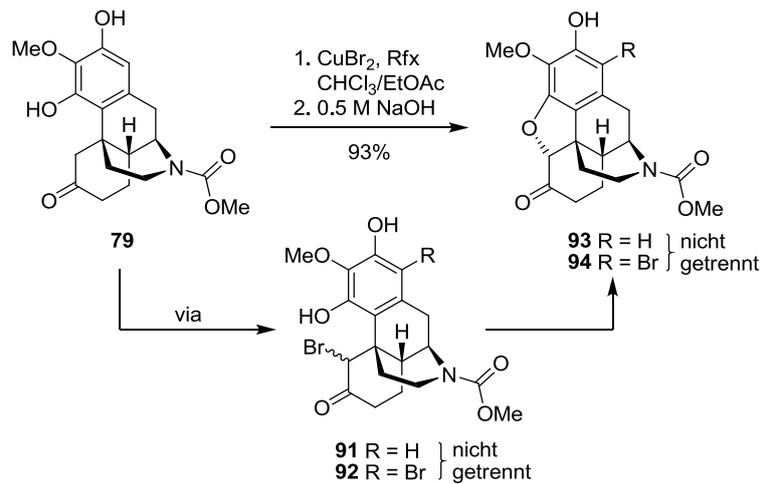


Schema 24: Synthese von Kosers Reagenz.

Leider führten die Umsetzungen von **79** mit diesem Reagenz nicht zum gewünschten Produkt. Gründe hierfür könnten eventuell sein, dass dieses sterisch anspruchsvolle Reagenz die etwas schwer zugängliche C-5-Position nicht erreichen konnte und/oder dass durch das sehr hohe Oxidationspotential der Iod(III)-Verbindung bevorzugt der elektronenreiche Aromat als das enolisierte Keton oxidiert wurde. Ein weiterer Grund für die erhöhte Regioselektivität bei der Verwendung von CuBr₂ könnte durch die Komplexierung des Kupferions durch die OH-Gruppe des Enols gegeben sein.

Auch die Versuche einer Iodierung des Ketons schlugen fehl. Dabei konnte weder bei der Verwendung von CuO/I₂ (Eintrag 18),^[97] noch mit H₂O₂/n-Bu₄NI (Eintrag 19)^[98] ein Umsatz beobachtet werden.

Das beste Ergebnis konnte mit 2.8 Äquivalenten CuBr₂ in Chloroform /Ethylacetat (1:1) bei 100 °C Ölbadtemperatur erreicht werden (Eintrag 14 & Schema 25). Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, das Kupfersalz in kleinen Portionen nach und nach zuzugeben und nicht sofort alles auf einmal, um die Konzentration an freiem Brom möglichst gering zu halten. Unter optischer Kontrolle wurde die nächste Portion immer dann zugegeben, wenn sich das vorhandene schwarze CuBr₂ vollständig in weißes CuBr umgewandelt hatte. Die Reaktion wurde außerdem per LC/MS kontrolliert und abgebrochen, sobald kein Edukt mehr vorhanden war.

Schema 25: E-Ringschluss mittels CuBr_2 .

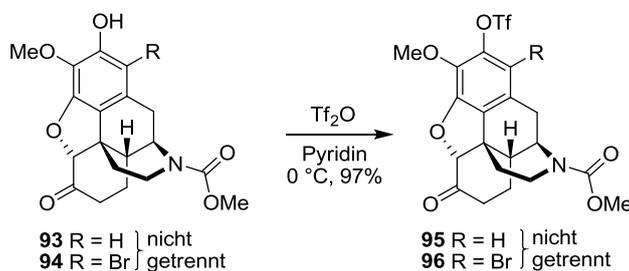
Die eigentliche Veretherung wurde durch Zugabe von 0.5 M NaOH-Lösung und kurzes Rühren des zweiphasigen Gemisches erreicht. Somit war es möglich in 93% Ausbeute eine ca. 1:1-Mischung aus **93** (R = H) und **94** (R = Br) zu erhalten. Auf eine Abtrennung von **94** konnte verzichtet werden, da das unerwünschte Bromid am C-2 zu einem späteren Zeitpunkt gleichzeitig mit der überflüssigen OH-Gruppe am C-3 entfernt werden konnte, ohne dass dazu ein zusätzlicher Reaktionsschritt notwendig wäre.

Bei der Übertragung dieser Reaktion auf einen Gramm-Maßstab konnte ebenfalls eine 1:1-Mischung aus **93** (R = H) und **94** (R = Br) in 69% Ausbeute erhalten werden.

3.1.7 Reduktive Desoxygenierung und Debromierung

Zur Entfernung der OH-Gruppe am C-3 musste diese zuerst in eine geeignete Abgangsgruppe überführt werden. Wie bereits in Kapitel 3.1.5 erwähnt, wurde dazu die Überführung des Phenols in ein Triflat gewählt, da dieses sich leicht in einer Palladium-katalysierten Reaktion durch Hydrid substituieren lässt. Die Probleme, die bei der Diskriminierung der beiden Phenolgruppen in **85** auftraten, spielten bei dem nun vorliegenden 1:1-Gemisch aus **93** und **94** keine Rolle mehr, da nunmehr nur noch ein einziges Phenol verblieben war. Dies erlaubte weiterhin den Verzicht auf das sterisch anspruchsvolle Reagenz *N*-Phenyl-*bis*-(trifluormethansulfonimid) und die Verwendung von Trifluormethansulfonsäureanhydrid zur Einführung der Trifluormethansulfonsäure-Gruppe. Daraus ergeben sich -insbesondere im Hinblick auf die Wirtschaftlichkeit- gleich zwei Vorteile: erstens ist das Anhydrid im Vergleich zum Sulfonimid-Reagenz preiswerter und zweitens ist dessen Anwendung unter atomökonomischen Gesichtspunkten sinnvoller.

Zur Triflylierung wurde die Mischung aus **93** und **94** nach einer modifizierten Vorschrift von Node et al.^[84] in Pyridin gelöst und mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid versetzt (Schema 26).



Schema 26: Triflylierung von **93/94** mit Tf_2O .

Die gewünschten triflylierten Verbindungen **95** und **96** konnten so in 97% Ausbeute erhalten werden und wurden auch weiterhin als 1:1-Mischung weiterverarbeitet. Beim „scale-up“ der Reaktion wurde eine leicht geringere Ausbeute von 84% erreicht, was allerdings vielmehr dem Umstand verschuldet ist, dass diese Reaktion nur ein einziges Mal in dieser Größenordnung durchgeführt wurde. Durch Wiederholung und Optimierung ließe sich wahrscheinlich eine ebenso hohe Ausbeute erreichen wie im kleineren Maßstab.

Zur simultanen Substitution des Triflats und des Bromids durch Hydrid wurden verschiedene Katalysatoren und Reduktionsmittel getestet, die in Tabelle 10 aufgelistet sind. Der Fortschritt der Reaktionen wurde mittels LC/MS verfolgt und nur diejenigen Ansätze aufgearbeitet,

Tabelle 10: Reaktionsbedingungen zur reduktiven Desoxygenierung und Debromierung von **95/96**.

#	Katalysator	Reduktionsmittel	Lsm.	Temp.	Reduktion des			Ausbeute ^a
					Triflat	Bromid	Keton	
1	Pd/C ^[99]	H ₂ (1 atm)	MeOH	RT	–	+	–	n.a.
2	Pd(PPh ₃) ₄	HCOOH/NEt ₃	DMF	60 °C	+	+	–	80% ^b
3	Pd(PPh ₃) ₄	HCOOH/NEt ₃	DMF	60 °C	+	+	–	82% ^c
4	(SIPr)Pd(cinnamyl)Cl ^d	HCOOH/NEt ₃	DMF	60 °C	–	+	–	n.a.
5	Pd(AcO) ₂ / <i>t</i> -Bu ₃ PH·BF ₄	HCOOH/NEt ₃	DMF	60 °C	–	+	(+)	n.a.
6	Pd(PPh ₃) ₄	HCOOH/N(<i>n</i> -Bu) ₃	DMF	80 °C	+	+	–	69%
7	Pd(PPh ₃) ₄	<i>n</i> -BuOH	<i>n</i> -BuOH	60 °C	+	+	(+)	n.a.
8	Pd(PPh ₃) ₄	<i>n</i> -BuOH	<i>n</i> -BuOH	80 °C	+	+	(+)	n.a.
9	Pd(PPh ₃) ₄	<i>n</i> -BuOH	<i>n</i> -BuOH	100 °C	+	+	(+)	32%

a) n.a. = nicht aufgearbeitet. b) „small scale“. c) „large scale“. d) Phenylallylchloro-[1,3-*bis*(diisopropylphenyl)-2-imidazolidinyliden]-palladium(II).

welche einen erfolgsversprechenden Verlauf nahmen. Unter manchen Reaktionsbedingungen zeigte sich zusätzlich eine partielle Reduktion des Ketons (Einträge 5 & 7–9), allerdings nicht in einem solchen Maße, dass es präparativ von Nutzen gewesen wäre.

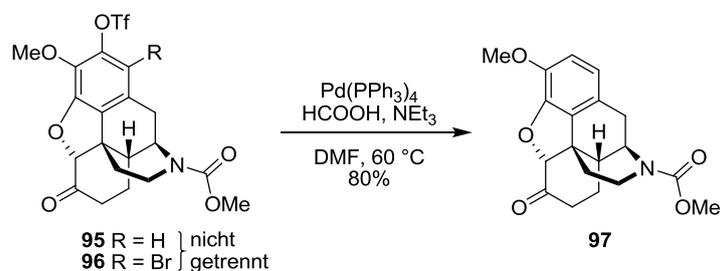
Die reduktive Substitution des Bromids verlief unter allen getesteten Reaktionsbedingungen problemlos und teilweise sogar relativ schnell, zum Teil binnen 30 Minuten. Im Vergleich dazu gestaltete sich die Reduktion des Triflats etwas schwieriger, da die Reaktionszeit bei der Verwendung von Pd(PPh₃)₄ als Katalysator zur vollständigen Entfernung auf bis zu drei Tage ausgedehnt werden musste. Die Vermutung war zunächst, dass die Insertion des Palladiums in die C-O-Bindung als geschwindigkeitsbestimmender Schritt durch die hohe Elektronendichte des Aromaten gehemmt sein könnte. Allerdings zeigte sich, dass die Verwendung von Liganden, die die Elektronendichte am Metallzentrum ebenfalls erhöhen, um diesen Effekt auszugleichen, nicht zum gewünschten Ziel führte. Obwohl ein NHC-Ligand, wie im Falle von (SIPr)Pd(cinnamyl)Cl (Eintrag 4), ein sehr starker σ -Donor ist, ohne eine π -Rückbindung zuzulassen und somit die Elektronendichte am Palladium erhöht wird, blieb die Detriflylierung gänzlich aus. Dieselbe Beobachtung wurde bei der Verwendung von Tributylphosphin gemacht, obwohl auch hier ein elektronenreicherer Ligand verglichen mit Triphenylphosphin vorlag (Eintrag 5). Weitere Versuche in dieser Richtung wurden daher nicht unternommen.

Als weitere Möglichkeit, die Reaktionsrate zu erhöhen, wurde in Betracht gezogen, die Reaktion bei erhöhter Temperatur durchzuführen. Dazu wurde Triethylamin durch das höhersiedende Tri-*n*-butylamin ersetzt und die Reaktionstemperatur auf 80 °C erhöht (Eintrag 6). Auch dies hatte keinen positiven Einfluss auf die Reaktionsdauer.

3 Ergebnisse und Diskussion

Die Verwendung von *n*-Butanol als Hydrid-Donor^[100] ermöglichte zwar auch eine simultane Desoxygenierung und Debromierung des Substrats, allerdings ließ sich eine partielle Reduktion des Ketons auch bei verschiedenen Temperaturen nicht vermeiden (Einträge 7–9).

Die besten Ergebnisse konnten durch eine modifizierte Prozedur von Node et al.^[84] erreicht werden (Einträge 2 & 3). Als kommerziell erhältlicher Katalysator kam das robuste und vielseitig einsetzbare Pd(PPh₃)₄ zum Einsatz und preiswerte Ameisensäure diente als Reduktionsmittel. Letzteres ist in Hinblick auf die Wirtschaftlichkeit einer Produktion im größeren Maßstab ein großer Vorteil. Unter diesem Gesichtspunkt wäre es auch durchaus möglich, den Katalysator an einer festen Phase zu immobilisieren um dessen Mehrfachverwendung oder Recycling zu ermöglichen.

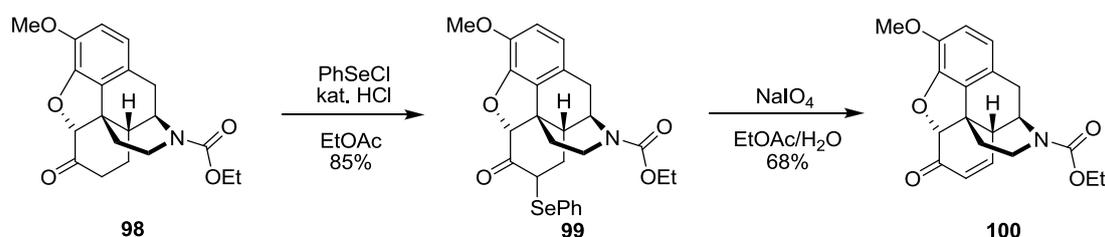


Schema 27: Desoxygenierung und Debromierung von **95/96**.

Mit dieser Methode gelang es, bei einer Reaktionsdauer von 48 h, die Mischung aus **95** und **96** in 80% Ausbeute zu einem einheitlichen Produkt **97** zu reduzieren. Die Durchführung der Reaktion im Gramm-Maßstab gelang problemlos und ergab sogar eine etwas höhere Ausbeute von 82%.

3.1.8 Versuche zur Einführung der $\Delta^{7,8}$ -Doppelbindung

Für die Einführung der $\Delta^{7,8}$ -Doppelbindung wurde bereits von Rice et al. eine sehr gute zweistufige Methode entwickelt.^[101] Dazu wurde zunächst die α -Position des Ketons am C-7 seleniert und anschließend die Selenverbindung **99** mit Natriumperiodat oxidiert, wobei unter β -Eliminierung das Enon **100** generiert wurde (Schema 28).

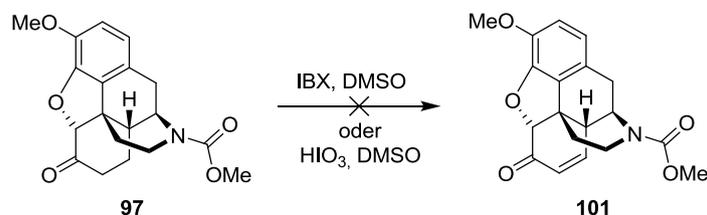


Schema 28: Einführung der $\Delta^{7,8}$ -Doppelbindung nach Rice et al.^[101]

Da bei der vorliegenden Arbeit (–)-Dihydrocodein (**106**) als Zielmolekül gewählt wurde, war eine Wiederholung dieser Synthese nicht notwendig. Nichtsdestotrotz wurden einige Experimente durchgeführt, um zu prüfen, ob es durch die Wahl moderner Reagenzien nicht möglich wäre, diese Transformation in nur einem einzigen Schritt durchzuführen.

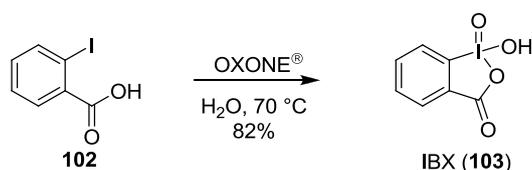
Eine von Nicolaou et al. beschriebene Methode zur Oxidation von Ketonen zu Enonen beruht auf der Umsetzung mit der hypervalenten Iodverbindung IBX (2-Iodoxybenzoesäure).^[102] Selbst bei mehrtägigem Rühren und Erhöhung der Reaktionstemperatur von 60 °C auf 80 °C konnte kein Umsatz detektiert werden. Auch dem Hinweis von Iida et al.,^[103] dass die Zugabe katalytischer Mengen Trifluoressigsäure essentiell für das Gelingen der Reaktion sei, wurde nachgegangen. Dabei konnte allerdings keine Verbesserung beobachtet werden.

Als alternatives Reagenz für diese Transformation wurde ebenfalls von Nicolaou et al. Iodsäure (HIO_3) beschrieben.^[104] Auch hiermit konnte kein Umsatz nachgewiesen werden.



Schema 29: Versuche zur Oxidation von **97** nach Nicolaou.^[102,104]

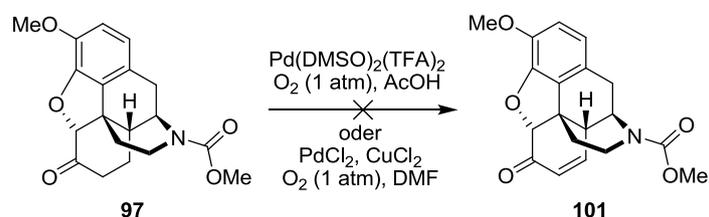
Da kommerziell erhältliches IBX nur in einer Reinheit von 39–40% vorliegt und zudem Stabilisator enthält, wurde das Reagenz zusätzlich selbst synthetisiert, um diese beiden Faktoren als mögliche Fehlerquellen ausschließen zu können. Dazu wurde 2-Iodbenzoesäure (**102**) nach einer Vorschrift von Iida et al.^[103] mit OXONE[®] (KHSO₅) umgesetzt und IBX (**103**) in 82% Ausbeute erhalten. Die Reinheit betrug laut NMR-Analyse 94%, wobei 2-Iodbenzoesäure (**102**) die einzige Verunreinigung darstellte. Versuche mit diesem frisch hergestellten Reagenz zeigten ebenfalls keine Reaktion bei der Oxidation von **97**, so dass weitere Versuche eingestellt wurden.



Schema 30: Synthese von IBX (**103**) nach Iida et al.^[103]

Als nächstes wurde eine von Stahl et al. beschriebene Methode untersucht, mit der unter Palladium-Katalyse Enone aus Ketonen dargestellt werden können.^[105] Der Katalysator wurde in situ aus Pd(TFA)₂ und zwei Äquivalenten DMSO gebildet. Beim Verlauf der Reaktion sollte nach der Palladierung an C-7 über die Enolform des Ketons, eine β-Hydrideliminierung zur Ausbildung der Doppelbindung führen. Die dabei freiwerdende Palladiumhydrid-Spezies sollte nach anschließender Oxidation mit Sauerstoff wieder dem Katalysecyclus zur Verfügung stehen. Leider fand auch bei diesem Verfahren kein Umsatz statt (Schema 31).

Als Variation dieser Methode wurde ein bikatalytischer Ansatz untersucht, bei dem analog zur Wacker-Oxidation, die Reoxidation des Palladiums durch Kupfer(II) als Cokatalysator vermittelt werden sollte. Auch hierbei konnte keine Reaktion beobachtet werden (Schema 31).

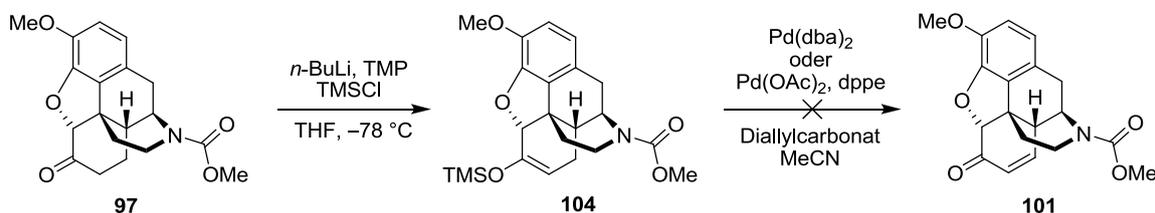


Schema 31: Palladium-katalysierte Versuche zur Oxidation von **97**.

Eine weitere weit verbreitete Methode für die Darstellung α,β -ungesättigter Ketone ist die Saegusa-Oxidation. Diese besitzt allerdings die beiden Nachteile, dass zuerst das Keton in den entsprechenden Silylenolether überführt werden muss und dass das für die Oxidation

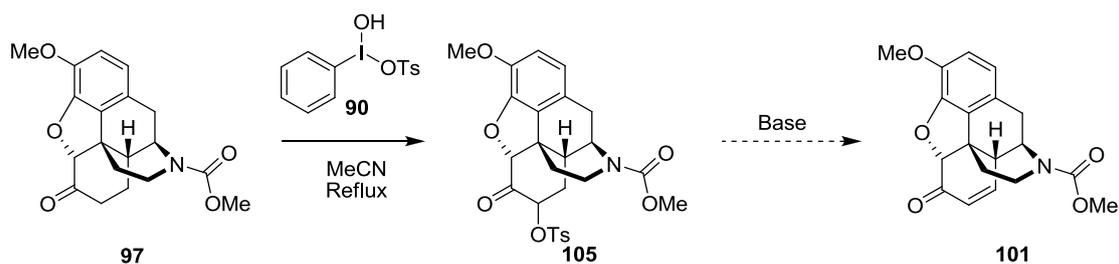
benötigte Palladiumsalz in stöchiometrischen Mengen zugegeben werden muss. Insbesondere der letztgenannte Punkt macht diese Reaktion in Hinblick auf die Wirtschaftlichkeit sehr unattraktiv, jedoch wurden in den letzten Jahren einige katalytische Variationen entwickelt, von denen nun im Folgenden die vielversprechendste an Keton **97** getestet wurde (Schema 32).

Die Synthese des TMS-Enolethers **104** gelang zunächst problemlos und dieser wurde ohne weitere Reinigungsschritte direkt in der nächsten Stufe eingesetzt. Im zweiten Schritt in der von Tsuji et al.^[106] beschriebenen Variante der Saegusa-Oxidation sollte nun Diallylcarbonat als stöchiometrisches Oxidationsmittel dienen. Leider konnte mit beiden Katalysatorsystemen keine Reaktion beobachtet werden.



Schema 32: Versuche zur Einführung der $\Delta^{7,8}$ -Doppelbindung mittels katalytischer Saegusa-Oxidation.

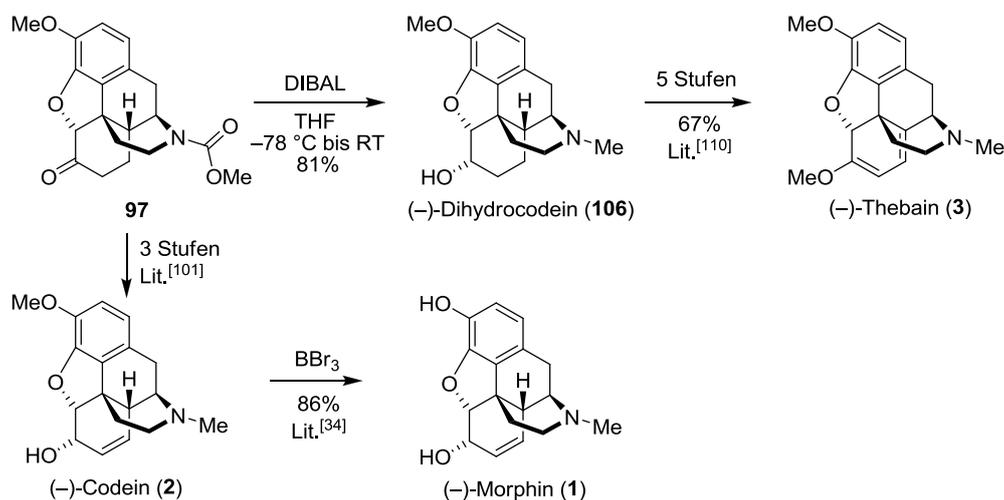
Als letztes wurde versucht, mit Kosers Reagenz (**90**) eine Tosyloxy-Gruppe in die α -Position des Ketons einzuführen und diese anschließend unter basischen Bedingungen zu eliminieren (Schema 33). Dies wäre der Rice-Methode sehr ähnlich, jedoch mit dem Vorteil, dass auf toxische Selen-Reagenzien verzichtet werden könnte. Bei der α -Funktionalisierung des Ketons nach Koser et al.^[95] konnte massenspektrometrisch zwar das gewünschte Produkt nachgewiesen werden, jedoch fand in erhöhtem Maße eine zusätzliche, zweifache Oxidation des Produktes statt, so dass sich auch diese Methode nicht für die Einführung der $\Delta^{7,8}$ -Doppelbindung eignete. Wie schon bei den Experimenten mit Kosers Reagenz (**90**) in Kapitel 3.1.6, liegt das Problem vermutlich in der Unverträglichkeit des stark elektronenreichen Aromaten mit dem hohen Oxidationspotential der hypervalenten Iodverbindung.



Schema 33: Versuch der Einführung einer Tosyloxy-Gruppe mit Kosers Reagenz (**90**).^[95]

3.1.9 (-)-Dihydrocodein und formale Synthese von (-)-Codein, (-)-Morphin und (-)-Thebain

Mit Keton **97** liegt nun eine wichtige Schlüsselverbindung vor, die als Ausgangspunkt für die Synthese verschiedener Mophinan-Alkaloide dienen kann (Schema 34).



Schema 34: DIBAL-Reduktion von **97** zu (-)-Dihydrocodein (**106**) und formale Synthese von (-)-Codein (**2**), (-)-Morphin (**1**) und (-)-Thebain (**3**).

Als Zielverbindung für diese Arbeit wurde (-)-Dihydrocodein (**106**) gewählt, welches durch Hydrid-Reduktion aus **97** dargestellt werden konnte. Wichtig hierbei war es, ein Reduktionsmittel zu nehmen, welches in der Lage ist, sowohl die Keto-Gruppe zum Alkohol als auch das Carbamat zur benötigten *N*-Methyl-Gruppe zu reduzieren. Die erste Wahl fiel dabei auf Lithiumaluminiumhydrid, da dieses beiden Anforderungen entsprach. Allerdings zeigte sich, dass die Reduktion des Ketons nicht ausreichend stereoselektiv verlief und neben dem gewünschten (-)-Dihydrocodein (**106**) noch ca. 28% des epimeren Alkohols gebildet wurden (Tabelle 11, Eintrag 1). Unter thermodynamischer Kontrolle konnte durch Absenken der Temperatur auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ der Anteil des unerwünschten Epimers auf 17% verringert werden (Eintrag 2). Durch die Verwendung von DIBAL als sterisch anspruchsvollem Hydrid-Reagenz, konnte letztlich mit einer modifizierten Prozedur von Noyori et al.^[107] eine vollständig stereoselektive Reduktion in 81% Ausbeute erreicht werden (Eintrag 3).

Tabelle 11: Reaktionsbedingungen für die Reduktion von **97** zu (–)-Dihydrocodein (**106**).

#	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	LAH, THF, 70 °C	77% (davon 28% <i>epi</i> - 106)
2	LAH, THF, –78 °C bis RT	58% Rohausbeute (davon 17% <i>epi</i> - 106)
3	DIBAL, THF, –78 °C bis RT	81%

Somit konnte die geplante enantioselektive Totalsynthese von (–)-Dihydrocodein (**106**) erfolgreich zum Abschluss gebracht werden. Ausgehend von 3-Methoxybenzaldehyd (**60**) und Methylgallat (**65**) wurde die Zielverbindung in 19.3% Gesamtausbeute über 14 lineare Stufen in einer optischen Reinheit von 95% ee ($[\alpha]_D^{28} = -124$, $c = 1$, 96% EtOH, Lit:^[108] $[\alpha]_D^{20} = -130$, $c = 1$, 96% EtOH) erhalten. Für das Keton **97**, welches die Vorstufe für die formale Totalsynthese von (–)-Morphin (**1**) und (–)-Codein (**2**) darstellt, ergab sich eine Gesamtausbeute von 23.8% über 13 lineare Stufen. Berücksichtigt man ferner, dass das Dihydroisochinolin **63** und der Ester **65** prinzipiell ebenfalls kommerziell erhältlich sind, verkürzt sich die hier entwickelte Syntheseroute auf 12 Stufen (31% Gesamtausbeute) für (–)-Dihydrocodein (**106**) bzw. 11 Stufen (38% Gesamtausbeute) für Keton **97**. Erste Versuche eines linearen „scale-ups“ der Syntheseroute auf einen Multigramm-Maßstab lieferte Keton **97** in 15% Gesamtausbeute (11 Stufen) und 95% ee. Obwohl dies noch kein optimiertes Ergebnis darstellt, liegt die Ausbeute bereits jetzt schon weit über den bisher von anderen Arbeitsgruppen publizierten Synthesen in kleinem Maßstab. Ein Vergleich der derzeit veröffentlichten enantioselektiven Totalsynthesen ist in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12: Vergleich der bisher publizierten enantioselektiven Morphinan-Synthesen (Stand 07/2016).

Autor	Jahr	Zielmolekül	Stufen	Aubeute
Overman ^[18]	1993	(–)-Dihydrocodeinon	14	1.9%
White ^[31]	1997	<i>ent</i> -Morphin	28	3.0%
Ogasawara ^[33]	2001	(–)-Dihydrocodeinonethylenketal	21	1.5%
Taber ^[34]	2002	(–)-Morphin	27	0.51%
Trost ^[35]	2002	(–)-Codein	14	3.7%
Parker ^[36]	2005	(–)-Dihydrocodeinon	14	3.4%
Hudlicky ^[41]	2009	(–)-Codein	18	0.19%
Fukuyama ^[43]	2010	(–)-Morphin	18	4.8%
Hudlicky ^[46]	2013	(–)-Dihydrocodein	19	0.76-0.83%
Hudlicky ^[48]	2014	<i>ent</i> -Hydromorphon	12	1.8-2.1%
Diese Arbeit^[109]	2014	(–)-Dihydrocodein	12	31%
Gaunt ^[16]	2014	(–)-Morphin	18 (25) ^a	4.3% (0.9%) ^a

a) In Klammern Anzahl der formalen Stufen/Gesamtausbeute bis zu Morphin.

Wie aus Schema 34 ersichtlich, ergibt sich aus den hier hergestellten Verbindungen (–)-Dihydrocodein (**106**) und Keton **97** des Weiteren die Möglichkeit einer formalen Totalsynthese von (–)-Morphin (**1**),^[34,101] (–)-Codein (**2**)^[101] und (–)-Thebain (**3**)^[110] nach bereits literaturbekannten Methoden.

3.2 Oxidativer Weg

3.2.1 Allgemeine Betrachtungen

Die zweite in dieser Arbeit untersuchte Syntheseroute von Morphinan-Alkaloiden orientiert sich stärker an der in Kapitel 1.3 beschriebenen Biosynthese. Zwar sollen erneut die bereits erfolgreich etablierten Schlüsselschritte der Alkylierung eines α -Aminonitrils und die asymmetrische Transferhydrierung zur Synthese des benötigten 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins zur Anwendung gelangen, jedoch soll der Aufbau des quartären Stereozentrums am C-13 diesmal über eine biomimetische oxidative Phenol-Kupplung erfolgen. Dieser Schlüsselschritt gelang erstmals Barton^[111] im Jahre 1967, der durch Oxidation von Reticulin (**17**) mit $K_3[Fe(CN)_6]$ das gewünschte Produkt der *para-ortho'*-Kupplung Salutaridin (**19**) in 0.03% Ausbeute erhielt. Hierbei bereitete insbesondere die Regiochemie Probleme, da vier verschiedene Isomere gebildet werden können (Abbildung 10).

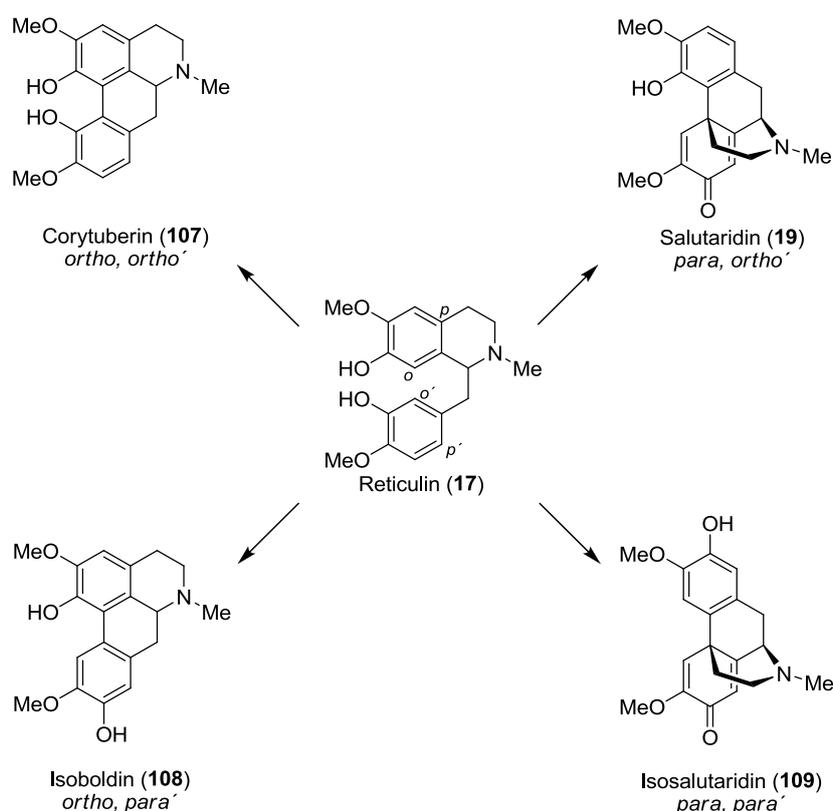
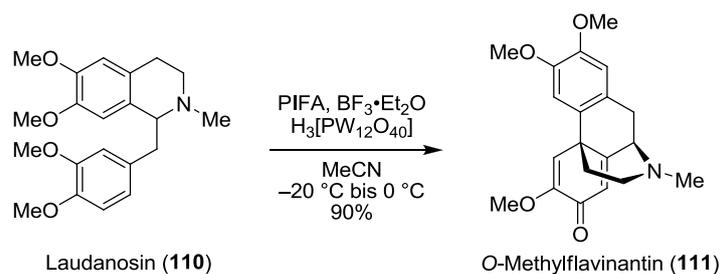


Abbildung 10: Die vier möglichen Isomere bei der Oxidation von Reticulin (**17**).

Weitere in der Literatur beschriebene Oxidationsmittel für diesen Schritt sind u.a. $MnO_2@SiO_2$,^[112] $Ag_2CO_3@SiO_2$,^[113] $Tl(CF_3CO_2)_3$,^[114] $VOCl_3$,^[115] $Pb(OAc)_4$ ^[116] und

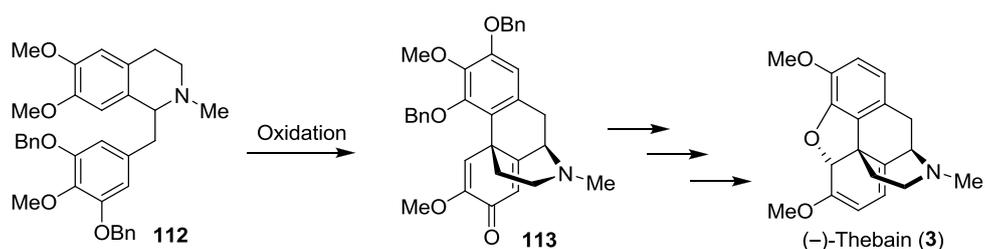
$\text{PhI}(\text{OAc})_2$.^[117] Wegen der problematischen Regioselektivität und der Gefahr der Überoxidation auf Grund freier Phenolgruppen wurden nur Ausbeuten von maximal 30% erreicht, in den meisten Fällen lagen sie jedoch nur im einstelligen Prozentbereich.

Erst eine Publikation von Kita et al.^[118] aus dem Jahre 2004 ließ diese Methode wieder attraktiv erscheinen. Den Autoren gelang es, durch Kombination von $\text{PhI}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$ (PIFA), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und $\text{H}_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ Laudanosin (**110**) in 90% Ausbeute zu *O*-Methylflavinantin (**111**) zu oxidieren (Schema 35).



Schema 35: Oxidation von Laudanosin (**110**) nach Kita et al.^[118]

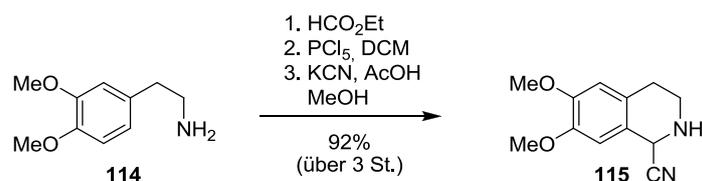
Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, dass Methylether anstelle freier Phenole eingesetzt wurden und auch keine Oxidation des tertiärenamins auftrat. Inspiriert von diesen Ergebnissen sollte im Folgenden versucht werden, diese Methode auf ein am 1-Benzylrest symmetrisch substituiertes Substrat **112** zu übertragen um über das Morphinandienon **113** einen kurzen Zugang zu (-)-Thebain (**3**) zu erhalten (Schema 36).



Schema 36: Geplante *para*, *ortho'*-Kupplung zum Aufbau von (-)-Thebain (**3**).

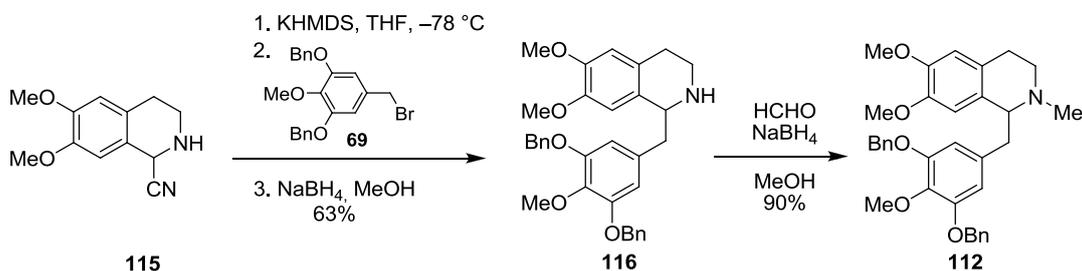
3.2.2 PIFA-Oxidation

Um bei der oxidativen Cyclisierung eine Dienon-Struktur zu erhalten, wird ein α -Aminonitril benötigt, welches sowohl in 6- als auch in 7-Position über eine Methoxy-Gruppe verfügt. Das entsprechende α -Aminonitril **115** kann in drei Schritten mit hoher Ausbeute aus kommerziell erhältlichem Homoveratrylamin (**114**) hergestellt werden (Schema 37). Die Synthese wurde bereits von unserer Arbeitsgruppe publiziert.^[119] Somit war es möglich auf große Lagerbestände von **115** zurückzugreifen, ohne es erneut zu synthetisieren.



Schema 37: Darstellung von **115** aus Homoveratrylamin (**114**) nach Opatz et al.^[119]

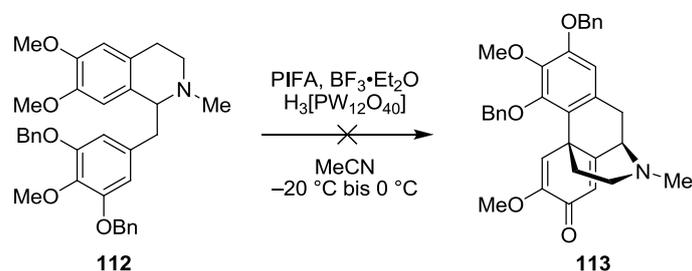
Da zur Überprüfung der Methode die absolute Stereochemie zunächst von untergeordneter Rolle war, wurde das 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **116** in racemischer Form dargestellt (Schema 38). Nach Deprotonierung von **115** und Alkylierung mit **69** konnte das intermediär auftretende Imin *in situ* mit Natriumborhydrid reduziert werden. Eine Entfernung der Cyanid-Ionen durch Extraktion mit NiCl_2 -Lösung war in diesem Fall nicht notwendig, da auch eventuell entstehendes Natriumcyanoborhydrid dazu in der Lage ist, Imine zu reduzieren. Die *N*-Methylierung von **116** gelang mit Formalin und Natriumborhydrid, wonach **112** in 90% Ausbeute erhalten wurde.



Schema 38: Synthese von **116** und *N*-Methylierung zu **112**.

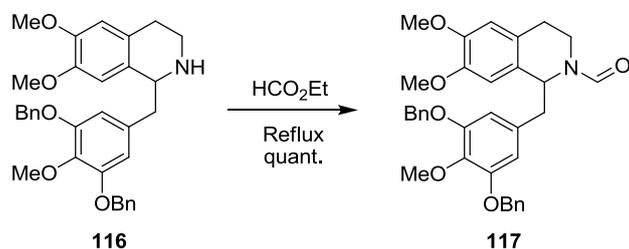
Der eigentliche Schlüsselschritt, die intramolekulare oxidative Kupplung von **112** zu **113**, blieb leider ohne Erfolg (Schema 39). Zwar konnte bei der dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle die Bildung mehrerer neuer Verbindungen beobachtet werden, allerdings war es auf Grund starker Tailing-Effekte nicht möglich, diese Verbindungen zur

weitergehenden Charakterisierung in reiner Form zu isolieren. Das gewünschte Produkt **113** konnte massenspektrometrisch nicht einmal in Spuren nachgewiesen werden.



Schema 39: Versuch zur oxidativen Kupplung von **112** nach Kita et al.^[118]

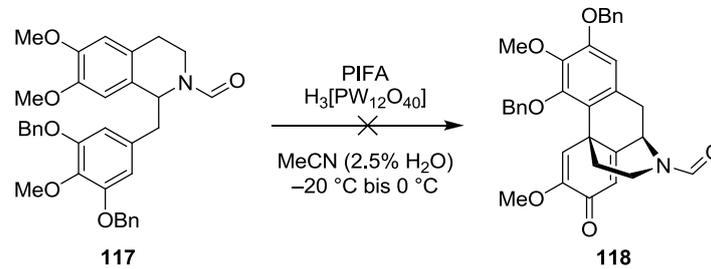
Obwohl die Anwesenheit eines freien Amins laut Kita et al. keinen störenden Einfluss haben sollte, wurde im Folgenden eine als Formamid geschützte Verbindung hergestellt, um eine unerwünschte Oxidation des Amins ausschließen zu können. Dazu wurde **116** in Ethylformiat refluxiert und **117** in quantitativer Ausbeute erhalten (Schema 40). Interessanterweise zeigte sich bei Formamid **117** das gleiche Phänomen, welches - wie schon in Kapitel 3.1.5 beschrieben - bei Verbindung **85** auftrat. Die Reinverbindung ergab bei der Dünnschichtchromatographie zwei getrennte Banden, die auch bei zweidimensionalen DC-Experimenten scheinbar ineinander umwandelbar waren. Zwar zeigten sich auch hier bei der dynamischen NMR-Spektroskopie, selbst bei erhöhten Temperaturen bis 130 °C, keine Anzeichen einer Koaleszenz, jedoch verfügt **117** im Vergleich zu **85** nur über ein einziges Stereozentrum, so dass das Vorhandensein von Diastereomeren definitiv ausgeschlossen werden konnte. Dies wurde zum Anlass genommen, **117** einer tieferehenden kinetischen Untersuchung zu unterwerfen, auf die in Kapitel 3.4 ausführlich eingegangen wird.



Schema 40: Formylierung von **116** mit Ethylformiat.

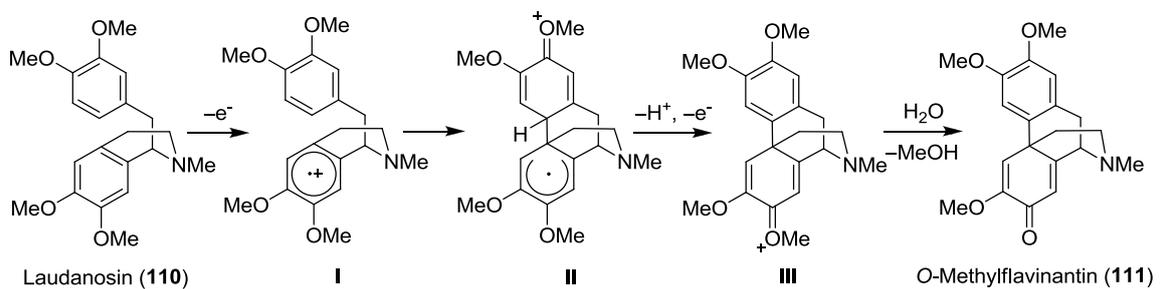
Unter gegenüber den von Kita et al.^[118] zur Synthese von *N*-Trifluoracetat-geschützten Morphinandienonen beschriebenen, geringfügig veränderten Reaktionsbedingungen, sollte **117** nun mit PIFA oxidiert werden. Auf eine Zugabe von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ zur temporären

Blockierung der Aminfunktion konnte dabei verzichtet werden. Auch bei dieser Reaktion konnte kein identifizierbares Produkt isoliert werden (Schema 41).



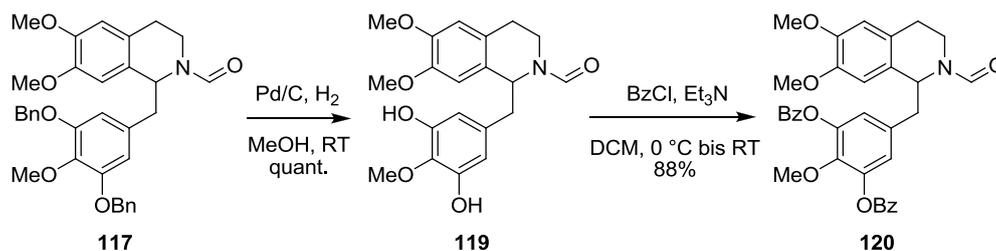
Schema 41: Versuch zur oxidativen Kupplung von **117** nach Kita et al.^[118]

Ein Problem bei der Übertragung der Methode von Laudanosin (**110**) auf **112** oder **117** als Edukt könnte sein, dass der dreifach Alkoxy-substituierte 1-Benzylrest bei diesen Verbindungen deutlich elektronenreicher als das Tetrahydroisochinolin ist. Auf Grund der erhöhten Elektronendichte wäre es denkbar, dass die Oxidation primär dort stattfindet und nicht, wie von Kita et al. postuliert, am Aromaten des Tetraisoquinolin-Fragmentes.



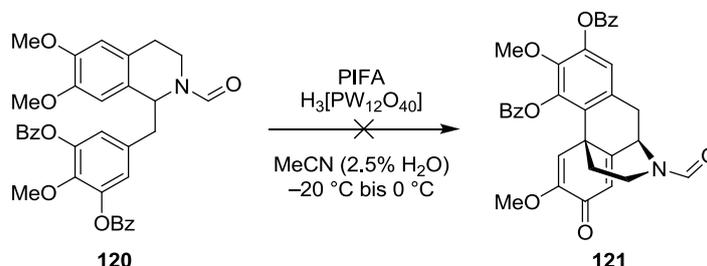
Schema 42: Von Kita et al. postulierter Mechanismus für die oxidative Kupplung von Laudanosin (**110**).^[118]

Um den starken +M-Effekt der drei Alkoxy-Substituenten etwas zu verringern, wurden die beiden Benzylether hydrogenolytisch abgespalten und durch Benzoyl ester ersetzt (Schema 43).



Schema 43: Austausch der Benzyl- gegen Benzoylschutzgruppen.

Bei der Umsetzung von **120** mit PIFA unter den zuvor beschriebenen Reaktionsbedingungen konnte allerdings ebenfalls nicht das gewünschte Produkt **121** erhalten werden (Schema 44). Auf Grund der vorliegenden negativen Ergebnisse wurden keine weiteren Versuche zur oxidativen Phenolkupplung mit chemischen Oxidationsmitteln unternommen.



Schema 44: Versuch zur oxidativen Kupplung von **120** nach Kita et al.^[118]

3.2.3 Elektrochemische Oxidation

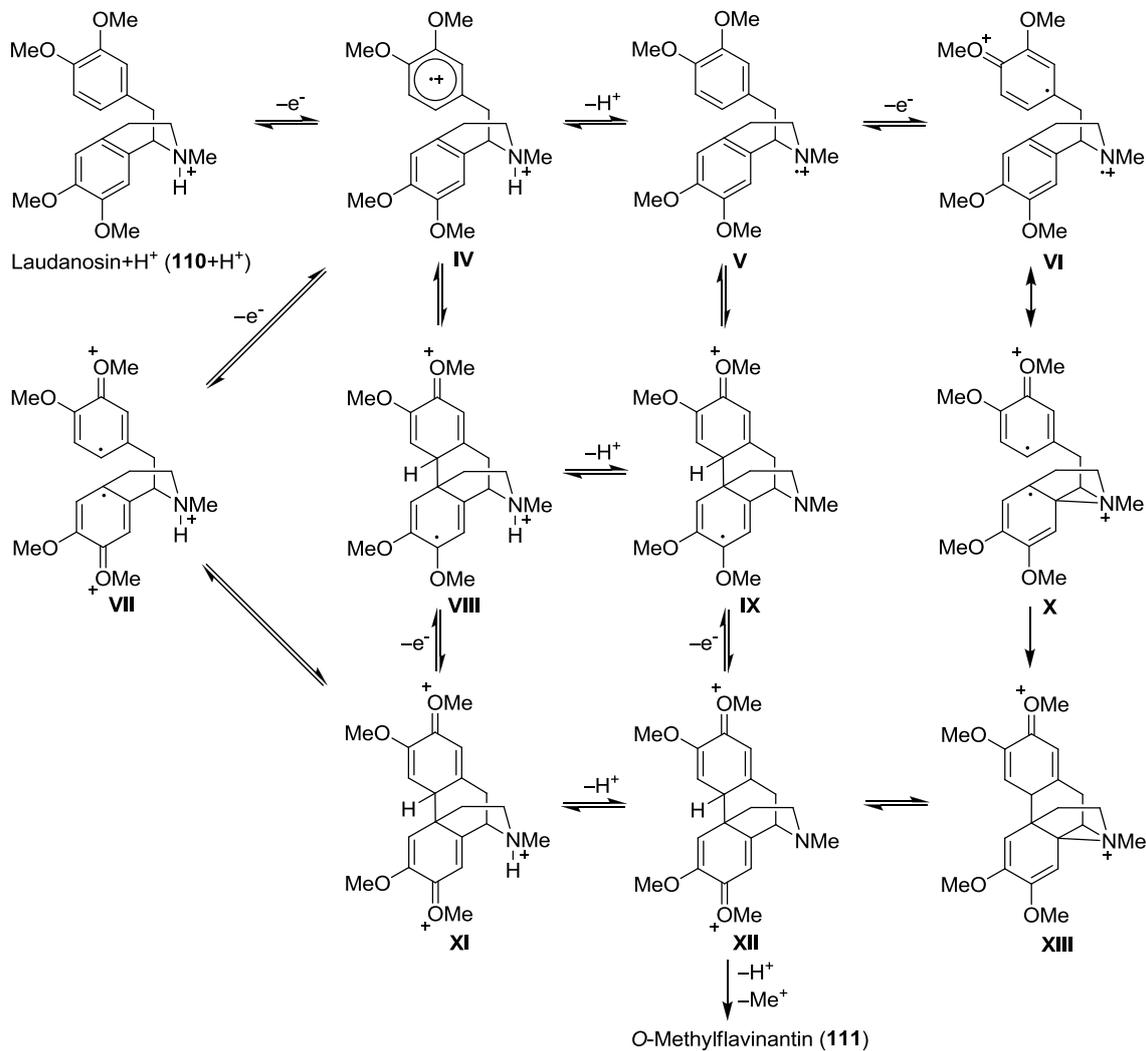
3.2.3.1 Allgemeine Betrachtungen

Eine Alternative zu der Verwendung chemischer Oxidationsmittel stellt die Elektrochemie dar. Ein großer Vorteil dabei ist, dass keine teuren und gesundheitsschädlichen Reagenzien benötigt werden und die Reaktion besonders atomökonomisch abläuft. Je nach Anwendungsgebiet bietet sich die Möglichkeit, sowohl Reduktions- als auch Oxidationsreaktionen durchzuführen und dabei je nach Bedarf das Redox-Potential variabel anzupassen.

Die elektrochemische oxidative Kupplung von Laudanosin (**110**) zu *O*-Methylflavinantin (**111**) wurde erstmals 1973 von Miller et al. beschrieben (3-Kammerzelle, Pt-Elektrode, 52% Ausbeute).^[120] Durch Zugabe von Säureadditiven zur temporären Blockierung des Amins, gelang es ihm, die Ausbeute an *O*-Methylflavinantin (**111**) auf über 90% zu steigern.^[121] Weitere Experimente zur Aufklärung des Mechanismus folgten im Jahre 1979 (Schema 45).^[122] Besonders interessant ist, dass er im Gegensatz zu Kita et al.^[118] als ersten Schritt eine Oxidation des 1-Benzylrestes zum Radikalkation **IV** formuliert. Dies wäre im Hinblick auf die geplante Cyclisierung von **112** von großem Vorteil, da der dreifach Alkoxy-substituierte Aromat auf Grund seiner hohen Elektronendichte den bevorzugten Angriffspunkt bei der Oxidation darstellt.

Als weitere mögliche Reaktionspfade kommen nun entweder ein weiterer SET und eine Kombination des Biradikals **VII** (**IV**→**VII**→**XI**→**XII**), oder ein intramolekularer nucleophiler

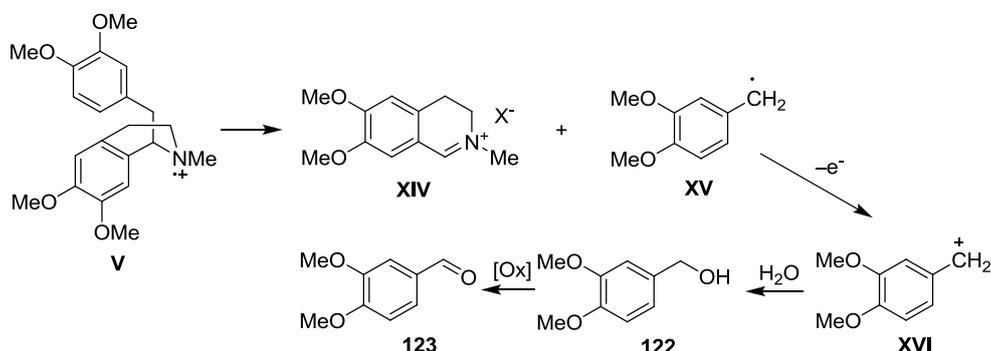
Angriff auf **IV** unter Bildung von **VIII** in Frage. Ob danach zuerst ein SET und dann die Abspaltung eines Protons auftritt (**VIII**→**XI**→**XII**) oder umgekehrt (**VIII**→**IX**→**XII**), bleibt ungeklärt. Da die Protonierung desamins nur eine Gleichgewichtsreaktion ist, ergibt sich als weiterer Weg noch die Deprotonierung von **IV** und ein intramolekularer Elektronentransfer zum Stickstoff (oder die direkte Oxidation von Laudanosin (**110**) am Stickstoff). Über die intermediäre Bildung eines Aziridins folgt auch hier die Weiterreaktion zum gewünschten Produkt (**IV**→**V**→**VI**→**X**→**XIII**→**XII**). Dieser Weg dominiert, wenn auf die Zugabe von Säure verzichtet wird.



Schema 45: Postulierter Mechanismus der anodischen Oxidation von Laudanosin (**110**) nach Miller et al.^[122]

Das durch Oxidation am Stickstoff entstehende Radikal **V** spielt weiterhin eine entscheidende Rolle bei einer häufig auftretenden Nebenreaktion, der α -Benzylspaltung. Dabei kommt es zur Fragmentierung des Substrates in das Dihydroisochinolinium-Ion **XIV** und ein Benzylradikal

XV. Letzteres wird schließlich über das entsprechende Benzylkation **XVI** und den Benzylalkohol **122** bis zum Benzaldehyd **123** oxidiert (Schema 46).



Schema 46: Möglicher Verlauf der α -Benzylspaltung nach Miller.^[122]

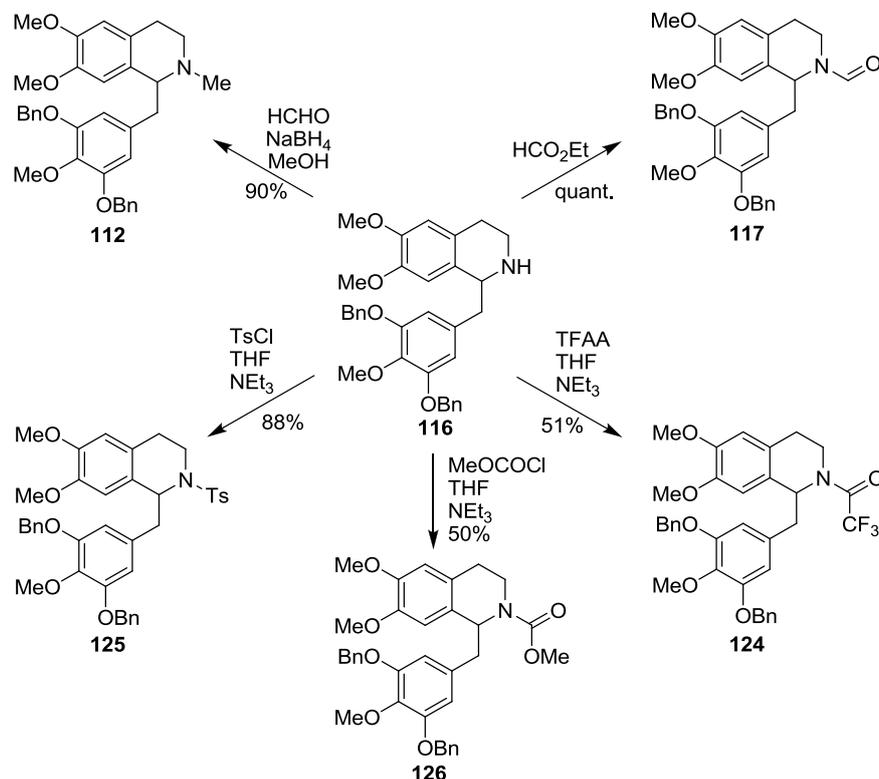
Bentley et al. konnten 1986 zeigen, dass die von Miller beschriebene Synthese auch in einer ungeteilten Elektrolysezelle möglich ist. Die Ausbeute war zwar geringfügig niedriger (75% vs. 90%), jedoch bietet die Möglichkeit die Reaktion selbst in einem Becherglas durchzuführen einen entscheidenden operativen Vorteil.^[123]

In der Arbeitsgruppe Schäfer an der Universität Münster wurden im Rahmen der Dissertation von Andreas Brockmeyer bereits Versuche zur Reaktionsoptimierung der anodischen intramolekularen Kupplung von **112** unternommen und das Morphinandienon **113** in 49% Ausbeute erhalten.^[124] Eine höhere Ausbeute konnte nicht erreicht werden, da stets die oben genannte α -Benzylspaltung auftrat. In einer Kooperation mit Professor Schäfer wurden nun im Folgenden Versuche unternommen, durch Verwendung verschiedener elektronenziehender Schutzgruppen die unerwünschte Oxidation am Stickstoff zu vermeiden und somit die Ausbeute zu erhöhen.

3.2.3.2 Synthese der Vorstufen für die anodische Kupplung

Um den Einfluss unterschiedlicher Schutzgruppen auf den Verlauf der anodischen Oxidation zu untersuchen, wurde **116** mit einer Reihe verschiedener *N*-Substituenten versehen (Schema 47). Während eine *N*-Methylgruppe (**112**) bereits die im Zielmolekül benötigte Funktionalität darstellt, besitzen die *N*-Formyl- (**117**) und *N*-Methoxycarbonylgruppen (**126**) den Vorteil, dass sie durch eine einzige Transformation in das entsprechende tertiäre Amin umgewandelt werden können. Die *N*-Trifluoracetat- (**124**) und *N*-Tosylsubstituenten (**125**) müssten zwar in einem separaten Schritt wieder abgespalten werden, allerdings sollten diese auf Grund ihres stark elektronenziehenden Charakters die Elektronendichte am Stickstoff besonders

verringern und somit eine Oxidation weniger begünstigen. Die Synthesen der Amide **124**, **125** und **126** wurde nach dem gleichen Verfahren durchgeführt, wobei lediglich das entsprechende Säurechlorid bzw. -anhydrid variiert wurde. Es handelt sich also um nicht optimierte Ausbeuten. Auf die Darstellung von **112** und **117** wurde bereits in Kapitel 3.2.2 eingegangen.



Schema 47: Derivatisierung von **116** mit verschiedenen *N*-Substituenten.

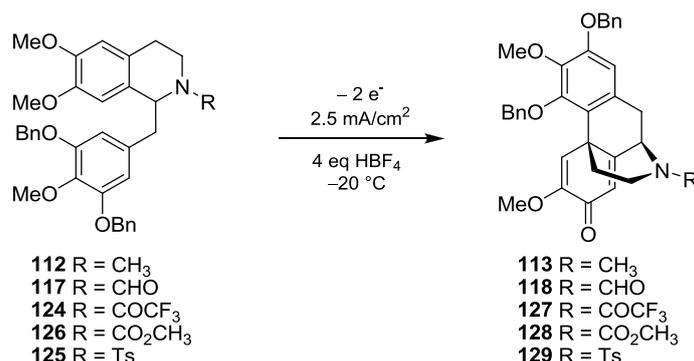
3.2.3.3 Anodische Oxidation

Die anodische Oxidation zur intramolekularen Cyclisierung der 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-Derivate wurde galvanostatisch bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Acetonitril mit Tetrafluoroborsäure als Elektrolyt durchgeführt. Die ungeteilten Elektrolysezellen bestanden aus Teflon, zudem standen für Reaktionen im präparativen Maßstab Zellen aus Glas mit Kühlmantel zur Verfügung. Als Elektrodenmaterial wurde entweder Platin oder Glaskohlenstoff verwendet. Ein Galvanostat, ein Coulombzähler, sowie alle weiteren benötigten Gegenstände wurden freundlicherweise durch den Arbeitskreis Waldvogel bereitgestellt.

3 Ergebnisse und Diskussion

Die allgemeinen Parameter der Reaktion, wie Stromdichte, Menge an Tetrafluoroborsäure und Temperatur wurden bereits von Brockmeyer im Arbeitskreis Schäfer durch cyclovoltametrische Untersuchungen optimiert und übernommen (Schema 48).^[124]

Tabelle 13 gibt einen Überblick der Experimente zum Einfluss verschiedener *N*-Substituenten auf den Verlauf der Oxidation. Die Reaktionen wurden beendet, nachdem eine Ladungsmenge von 2.2 F/mol aufgenommen worden war.



Schema 48: Allgemeine Reaktionsparameter der anodischen Oxidation.

Tabelle 13: Reaktionsbedingungen der Versuche zur anodischen Kupplung.

#	Verbindung	R	Lösungsmittel	An.	Kat.	Konz. (mol/L)	Ausbeute (Testansatz) ^a	Ausbeute (Präparativ) ^b
1	117	Formyl	MeCN	Pt	Pt	0.01	kein Produkt, nur Spaltprodukt	
2	124	Trifluoracetat	MeCN	Pt	Pt	0.01	22%	
3	126	Methylcarbamat	MeCN	Pt	Pt	0.01	kein Produkt, nur Spaltprodukt	
4	125	Tosyl	MeCN	Pt	Pt	0.01	kein Produkt, nur Spaltprodukt	
5	125	Tosyl	Aceton	Pt	Pt	0.01	kein Produkt, nur Spaltprodukt	
6	112	Methyl	MeCN	Pt	Pt	0.01	55%	47%
7	112	Methyl	MeCN	Pt	Pt	0.02	61%	33%
8	112	Methyl	MeCN	Pt	Pt	0.03	31%	
9	112	Methyl	MeCN	Pt	Pt	0.05	33%	
10	112	Methyl	Aceton	Pt	Pt	0.01	22%	
11	112	Methyl	MeCN/MeOH 9:1	Pt	Pt	0.01	wenig Produkt, viele Nebenprodukte	
12	112	Methyl	MeCN	GC ^c	Pt	0.01	36%	
13	112	Methyl	MeCN	GC ^c	GC ^c	0.01	nur Edukt, etwas Spaltprodukt	

a) Testansatz: 0.075 mmol Substrat, b) Präparativ: 0.75 mmol Substrat, c) GC = Glaskohlenstoff .

Entgegen den Erwartungen führte bei den eingesetzten Amiden eine Verringerung der Elektronendichte am Stickstoff nicht zu einer Unterdrückung der α -Benzylspaltung, sondern begünstigte diese sogar (Einträge 1–5). Lediglich bei der Oxidation des Trifluoracetamids **124**

konnte das gewünschte Morphinandienon **127** in 22% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 2). Beim Tosylat **125** traten zusätzlich Probleme auf, da dieses auf Grund seiner geringen Löslichkeit in Acetonitril bei -20 °C wieder präzipitierte (Eintrag 4). Da Bentley^[123] bei der Oxidation von Laudanosin (**110**) in Aceton ebenfalls sehr gute Ergebnisse erhielt, wurde ein weiterer Versuch in diesem Lösungsmittel unternommen. Die Löslichkeit von **125** in Aceton war zwar höher als in Acetonitril, jedoch trat auch hier ausschließlich eine α -Benzylspaltung auf (Eintrag 5).

Mit der *N*-methylierten Verbindung **112** konnte das gewünschte Morphinandienon **113** in 55% Ausbeute erhalten werden. Es war zudem möglich, die Ansatzgröße um das Zehnfache zu skalieren und eine dabei eine Ausbeute von 47% zu erreichen (Eintrag 6). Damit konnten die von Brockmeyer erhaltenen Ergebnisse (Ausbeute 49%)^[124] bestätigt und erfolgreich reproduziert werden.

Da es im Hinblick auf die Herstellung größerer Mengen wünschenswert wäre, die Reaktion in einer höheren Konzentration durchzuführen um den Verbrauch an Lösungsmittel zu reduzieren, wurden weitere Optimierungsversuche unternommen (Einträge 7–9). Die Verdoppelung der Konzentration auf 0.02 mol/L erschien zwar zunächst vielversprechend, jedoch konnte die Ausbeute von 61% beim „scale-up“ nicht reproduziert werden (Eintrag 7). Eine weitere Steigerung der Konzentration führte zu sinkenden Ausbeuten, vermutlich auf Grund vermehrter intermolekularer Nebenreaktionen.

Alternative Lösungsmittelsysteme lieferten ebenfalls geringe Ausbeuten (Eintrag 10) bzw. mehr Nebenprodukte (Eintrag 11).

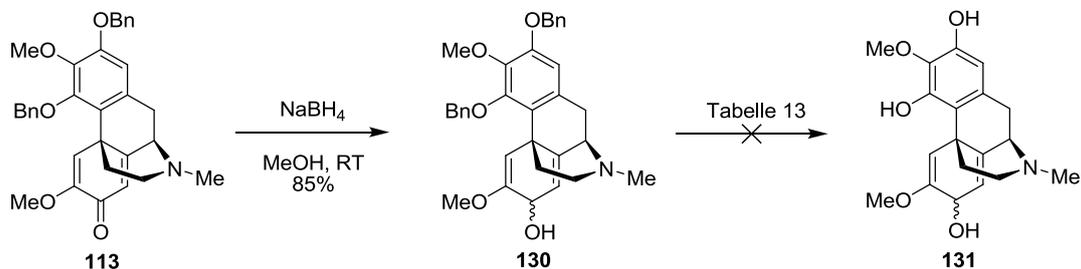
Abschließend wurde untersucht, ob das sehr teure Elektrodenmaterial Platin durch preiswertere Glaskohlenstoffelektroden ersetzt werden könnte. Beim Austausch der Anode konnte das gewünschte Produkt in 36% Ausbeute isoliert werden. Wurden jedoch beide Platinelektroden durch Glaskohlenstoff ersetzt, war nach der Aufnahme von 2.2 F/mol fast ausschließlich Edukt und eine geringe Menge Spaltprodukt vorhanden. Diese Hemmung der Reaktion ist sehr wahrscheinlich auf die extrem hohe Wasserstoffüberspannung (-2.1 V ggü. Normal-Wasserstoffelektrode bei 25 °C)^[125] bei der Reduktion von Protonen an der Glaskohlenstoff-Kathode zurückzuführen.

3.2.3.4 Reduktion des Dienons und Versuche zur Abspaltung der Benzylether

Das durch anodische Oxidation erhaltene Morphinandienon **113** wurde mittels Natriumborhydrid in 89% Ausbeute zum Dienol **130** reduziert (Schema 49). Dabei wurden

3 Ergebnisse und Diskussion

zwei diastereomere Produkte (*7R*)-**130** und (*7S*)-**130** erhalten. Da die chirale Information am C-7 beim späteren E-Ringschluss unter Eliminierung der OH-Gruppe wieder verloren geht, war eine Trennung der beiden Diastereomere nicht notwendig.



Schema 49: Reduktion des Dienons mit NaBH₄ und Versuche zur Abspaltung der Benzylether-Schutzgruppen

Tabelle 14: Versuche zur Abspaltung der Benzylether-Schutzgruppen.

#	Reaktionsbedingungen	Ergebnis ^a
1	Pd/C (5 mol%), 1,4-Cyclohexadien (20 eq.), EtOH, 80 °C	keine Reaktion
2	Pd/C (11 mol%), Cyclohexen (40 eq.), EtOH, 80 °C	keine Reaktion
3	Pd/C (6 mol%, H ₂ akt.), 1,4-Cyclohexadien (36 eq.), EtOH, RT	Monodebenzyliert
4	Pd/C (6 mol%, H ₂ akt.), 1,4-Cyclohexadien (36 eq.), EtOH, RT, Ultraschall	Monodebenzyliert
5	Pd/C (5 mol%), Ammoniumformiat (10 eq.), MeOH, 70 °C	etwas Produkt + red. DoBi
6	Pd/C (6 mol%), Ammoniumformiat (15 eq.), EtOH, RT, Ultraschall	etwas Produkt + red. DoBi
7	Pd(OH) ₂ (10 mol%), 1,4-Cyclohexadien (40 eq.), EtOH, 80 °C	keine Reaktion
8	Pd(OH) ₂ (2 eq.), MeOH, 70 °C	keine Reaktion
9	Lindlar-Kat. (5 mol%), Ammoniumformiat (30 eq.), EtOAc/MeOH 1:3, 70 °C	keine Reaktion
10	Lindlar-Kat (5 mol%), H ₂ (Ballon), MeOH, 50 °C	keine Reaktion
11	Li/NH ₃ , -78 °C	Produktgemisch
12	Lithium-Naphtalid, THF, 0 °C	Produktgemisch
13	Lithium-Naphtalid, THF, 20 °C, Ultraschall	Produktgemisch
14	BCl ₃ , DCM, -78°C	Produkt + gesp. Enolether

a) Der Verlauf der Reaktion wurde mittels LC/MS verfolgt.

Auf Grund der Doppelbindungen im C-Ring konnte für die Abspaltung der Benzylether-Schutzgruppen nicht auf die Standardmethode mit Pd/C und Wasserstoff zurückgegriffen werden. Zur Vermeidung elementaren Wasserstoffs wurden zunächst verschiedene Methoden der Transfer-Hydrierung untersucht, allerdings zeigte sich sowohl mit 1,4-Cyclohexadien als auch mit Cyclohexen als Wasserstoff-Donoren keinerlei Umsatz (Einträge 1 & 2). Um auszuschließen, dass der Palladiumkatalysator durch längere Lagerzeit bereits seine Aktivität verloren hatte, wurde er vor der Reaktion in einem separaten Kolben für eine Stunde in einer

Wasserstoffatmosphäre „aktiviert“. Dies führte zwar in der Tat zu einer Steigerung der Reaktivität, allerdings stoppte die Reaktion immer nach der Abspaltung von nur einer Benzylgruppe (Einträge 3 & 4). Auch durch die weitere Zugabe von neuem Katalysator, 1,4-Cyclohexadien oder auch durch Erhöhung der Temperatur war es nicht möglich, die Reaktion zu vervollständigen.

Bei der Verwendung von Ammoniumformiat als Wasserstoff-Donor konnten zwar laut LC/MS beide Benzylether gespalten werden, allerdings nur in Verbindung mit Reduktion der Doppelbindung in erheblichem Maße (Einträge 5 & 6).

Der Austausch von Pd/C gegen Pd(OH)₂ als Katalysator führte zu einem vollständigen Ausbleiben der Reaktion (Einträge 7 & 8).

Inspiziert durch die in Bezug auf die Benzylether positiven Ergebnisse mit Ammoniumformiat wurde untersucht, ob sich durch Einsatz des Lindlar-Katalysators anstelle von Pd/C die Reduktion der Doppelbindung unterdrücken lässt. Der mit Blei vergiftete Palladiumkatalysator wird bevorzugt zur Hydrierung von Alkinen zu Alkenen verwendet und ermöglicht eine selektive Reduktion von Dreifachbindungen in Anwesenheit von Doppelbindungen. Leider konnte auch hier weder mit Ammoniumformiat als auch elementarem Wasserstoff keinerlei Reaktion beobachtet werden (Einträge 9 & 10).

Versuche mit Lithium in flüssigem Ammoniak und Lithium-Naphthalid führten zu sehr ausgeprägten Nebenreaktionen und infolgedessen zu komplexen Produktgemischen (Einträge 11–13).

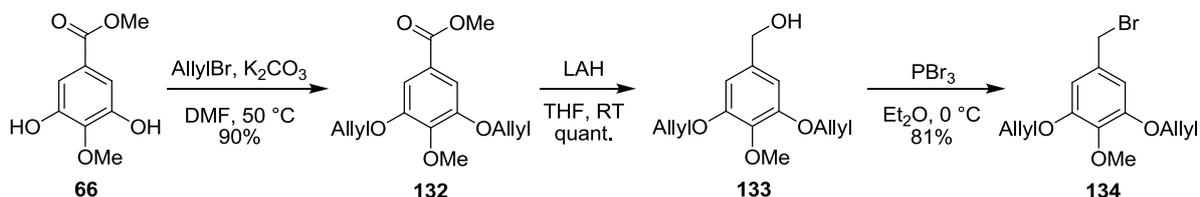
Der Einsatz von Bortrichlorid führte zwar zur Abspaltung der Schutzgruppen, allerdings wurde unter den lewissauren Bedingungen der Enolether im C-Ring ebenfalls gespalten, wodurch auch diese Methode für die Syntheseroute ungeeignet ist (Eintrag 14).

3.2.3.5 Versuche zur (-)-Thebain-Synthese mit Allylether-Schutzgruppen

Auf Grund der auftretenden Probleme bei der Benzylether-Spaltung wurde als alternative Schutzgruppen-Strategie die Verwendung von Allylethern zur Blockierung der Phenolgruppen untersucht. Dazu wurde ausgehend von Ester **66** ein entsprechender Allyl-geschützter Benzylbromid-Baustein **134** synthetisiert (Schema 50). Die Allylierung der Phenolgruppen und Reduktion des Esters **132** zum Benzylalkohol **133** wurde analog zur Benzyl-substituierten Verbindung durchgeführt und gelang in 90% bzw. quantitativer Ausbeute. Da die Verwendung von NBS wegen der Gefahr allylischer Bromierung nicht in

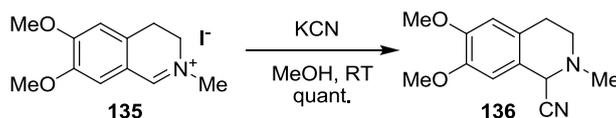
3 Ergebnisse und Diskussion

Frage kam, wurde Benzylalkohol **133** mit Phosphortribromid in 81% Ausbeute zum Benzylbromid **134** umgesetzt.



Schema 50: Synthese des Allyl-geschützten Benzylbromid-Bausteins **134**.

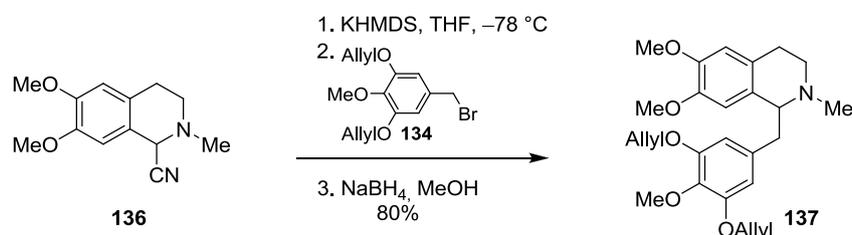
Da die Synthese zunächst racemisch durchgeführt werden sollte, wurde zum Aufbau des 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins auf ein bereits *N*-methyliertes α -Aminonitril **136** zurückgegriffen, welches zu einem früheren Zeitpunkt aus Iminiumsalz **135** hergestellt worden war (Schema 51).



Schema 51: Synthese des α -Aminonitrils **136**.

Dieses wäre zwar für eine Alkylierung mit anschließender Noyori-Reduktion ungeeignet, bot aber an dieser Stelle den Vorteil, dass der Schritt der reduktiven Aminierung eingespart werden konnte.

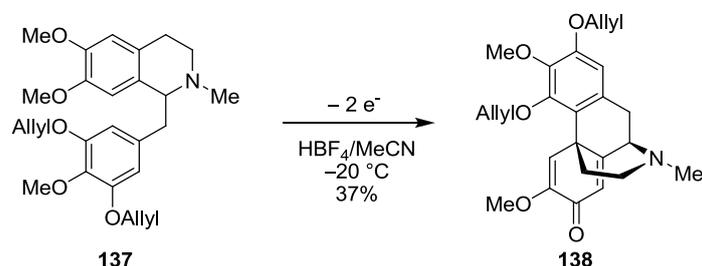
Nach Deprotonierung mit KHMDS wurde **136** mit **134** alkyliert und direkt in einer Eintopfreaktion mit Natriumborhydrid reduziert. Die Ausbeute an 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **137** betrug 80% (Schema 52).



Schema 52: Alkylierung von **136** mit **134** und *in situ* Reduktion mit NaBH₄ zu **137**.

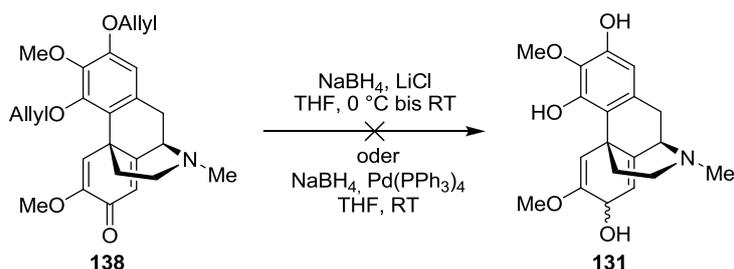
Die anodische Oxidation von **137** zum Morphinandienon **138** erfolgte nach der gleichen Methode, die zuvor auch bei **112** zur Anwendung kam. Allerdings wurde eine andere

Elektrolysezelle mit größerem Fassungsvermögen verwendet und die Reaktion nur ein einziges Mal durchgeführt, daher kann die Ausbeute von 37% eventuell noch gesteigert werden.



Schema 53: Anodische Oxidation von **137** zu Morphinandienon **138**.

Da bei beiden untersuchten Methoden zur Abspaltung der Allylether Natriumborhydrid als Reagenz zur Anwendung kam, wurde auf eine vorherige Reduktion des Dienons verzichtet, da dieses unter den verwendeten Reaktionsbedingungen direkt zum Dienol reduziert werden würde (Schema 54).



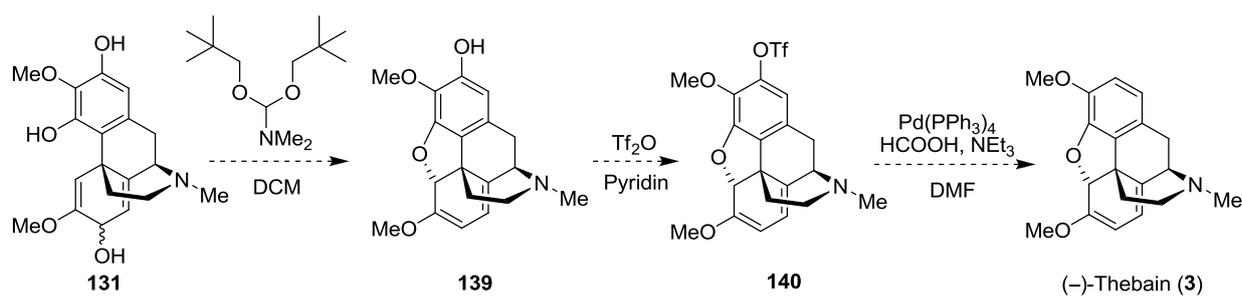
Schema 54: Versuche zur Abspaltung der Allylether.

Die von Iyengar et al.^[126] beschriebene Prozedur mit Natriumborhydrid und Lithiumchlorid führte zu keiner Deallylierung, sondern lediglich zu einer Totalreduktion des Enons. Bei der Palladium-katalysierten Methode nach Lee et al.^[127] konnte mittels LC/MS zumindest die Abspaltung einer Allylgruppe nachgewiesen werden, allerdings fanden im größeren Maße Nebenreaktionen statt, wie z.B. die vollständige Reduktion des C-Rings zum 1,2-Diol.

Wie gezeigt werden konnte, sind sowohl Benzyl- als auch Allylschutzgruppen für die geplante Synthese ungeeignet, da die zur Abspaltung erforderlichen reduzierenden Bedingungen - seien sie auch noch so mild - stets zu Problemen mit weiteren im Molekül vorhandenen Funktionalitäten führen. Verfahren mit Lewissäuren oder Oxidationsmittel kommen ebenfalls nicht in Frage, daher wäre es ratsam auf Schutzgruppen auszuweichen, welche sich unter neutralen Bedingungen entfernen lassen. In Frage kämen beispielsweise Silyl-Schutzgruppen, die durch einfaches Behandeln mit Fluorid-Ionen abgespalten werden

können. Allerdings ist darauf zu achten, dass diese mit der in der anodischen Oxidation verwendeten Tetrafluoroborsäure nicht kompatibel sind und daher auf eine andere Säure als Elektrolyt ausgewichen werden müsste. Wie Miller^[121] in seinen Untersuchungen bereits zeigen konnte kämen dazu eine Reihe verschiedener Alternativen in Frage, wie z.B. Trifluoressigsäure, Essigsäure, Perchlorsäure, Phosphorsäure etc.

Sollte es gelingen eine alternative Schutzgruppenstrategie zu entwickeln um die Probleme bei der Deblockierung der Phenole zu überwinden, würden lediglich drei weitere Schritte notwendig sein, um die Totalsynthese von (-)-Thebain (**3**) zu vervollständigen. Die biomimetische S_N2' -Reaktion zum Aufbau des E-Rings mit DMF-Dineopentylacetal wurde bereits von White et al.^[26] bei einem ähnlichen Molekül beschrieben. Zur Entfernung der OH-Gruppe am C-2 könnte dieselbe Sequenz aus Triflylierung/Reduktion angewendet werden, die wie in Kapitel 3.1.7 beschrieben bereits erfolgreich zur Synthese von **97** und (-)-Dihydrocodein (**106**) führte.



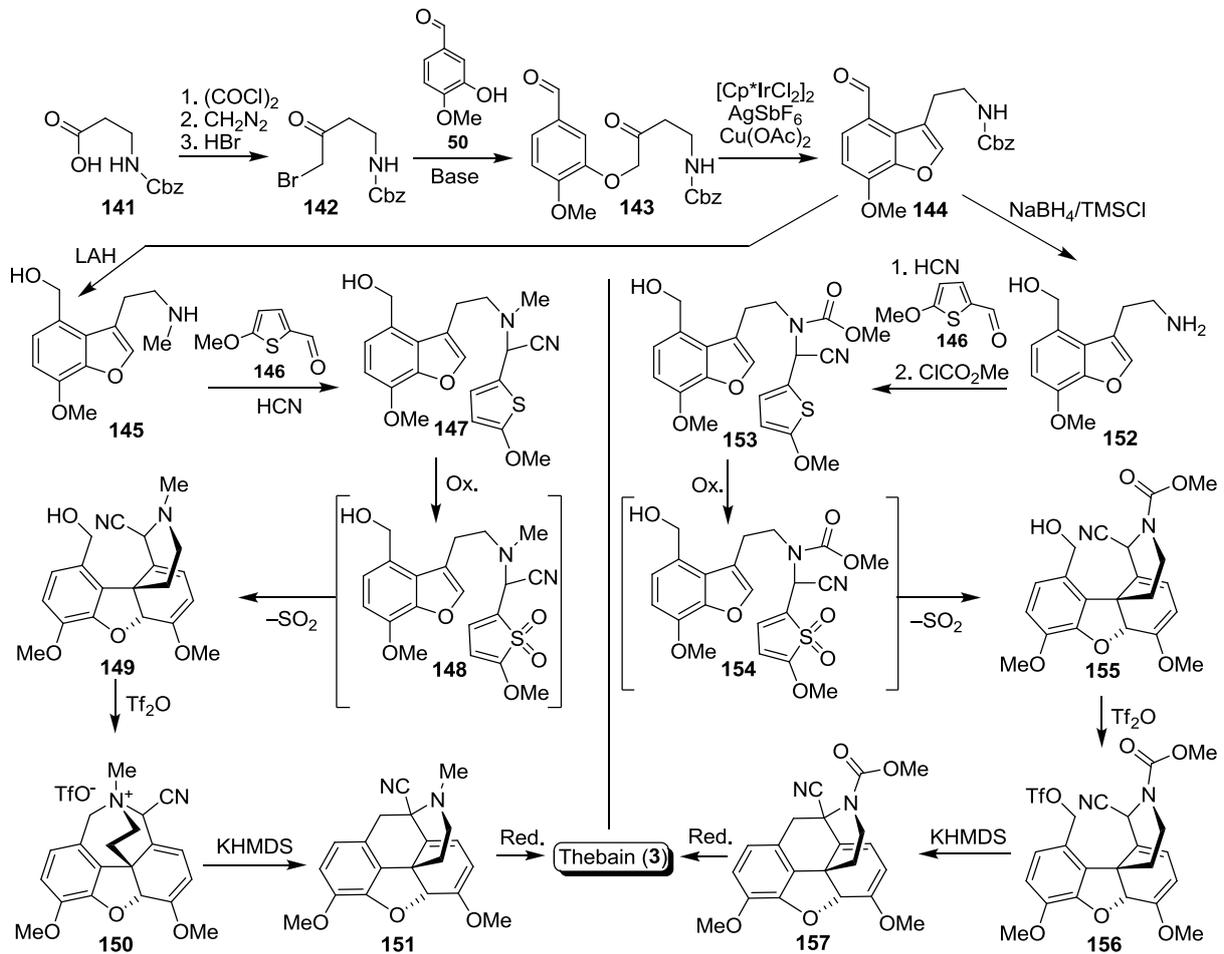
Schema 55: Benötigte Schritte zur vollständigen Totalsynthese von (-)-Thebain (**3**).

3.3 Alternative Syntheseroute via Diels-Alder-Reaktion

3.3.1 Allgemeine Betrachtungen

Zusätzlich zu den beiden ursprünglich geplanten Totalsynthesen von Morphinan-Alkaloiden, wurde noch eine weitere Syntheseroute erdnen, bei der ausgehend von einem Benzofuran-Derivat der Aufbau des C- und D-Ringes in einem Schritt über eine Cycloadditions/Cycloreversions-Kaskade realisiert werden sollte. Einige in diesem Kapitel vorgestellten Reaktionen wurden unter meiner Anleitung von Studenten (Mathias Schmitt, Danijel Vidakovic, Laura Besch) während ihrer Forschungspraktika im Arbeitskreis Opatz durchgeführt.

Die grundlegenden Schritte der geplanten Synthese sind in Schema 56 wiedergegeben.



Schema 56: Übersicht der geplanten Synthese von (-)-Thebain (3) mit *N*-Methyl- (links) oder *N*-Methylcarbamat-Schutzgruppe (rechts).

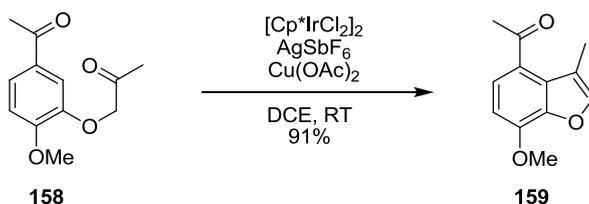
Zunächst sollte aus *N*-Benzyloxycarbonyl- β -alanin (**141**) und Isovanillin (**50**) das Benzofuran-Derivat **144** aufgebaut werden. Nach Überführung der Aminosäure **141** in ein Bromketon **142** und Synthese des Ethers **143** sollte dieser durch eine von Shibata et al.^[128] beschriebene, intramolekulare CH-Aktivierung zum Benzofuran-Gerüst cyclisiert werden.

Ab diesem Punkt ergeben sich zwei leicht unterschiedliche Syntheserouten, abhängig von der Wahl der *N*-Schutzgruppe. Bei der Reaktion von **144** mit Lithiumaluminiumhydrid würde simultan sowohl der Aldehyd zum Benzylalkohol, als auch die Carbamatschutzgruppe zur *N*-Methylgruppe reduziert werden (linke Seite). Aus dem sekundären Amin **145** wäre durch Umsetzung mit Blausäure und 5-Methoxythiophencarbaldehyd (**146**) das α -Aminonitril **147** zugänglich. Als Schlüsselschritt der Totalsynthese war geplant, durch selektive Oxidation des Schwefels *in situ* ein Thiophen-1,1-dioxid (**148**) zu erzeugen, welches als sehr elektronenarmes Dien eine Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf mit dem elektronenreichen Benzofuran eingeht. Eine darauf folgende Cycloreversion unter Abspaltung von SO₂ ergäbe den Tetracyclus **149**. Nach Überführung des Benzylalkohols in eine Abgangsgruppe und Stevens-Umlagerung des quartären Ammoniumsalz **150**, könnte nach Decyanierung von **151** (–)-Thebain (**3**) erhalten werden.

Da die Verwendung des ungeschützten Amins den Nachteil hat, dass die korrespondierenden α -Aminonitrile verhältnismäßig instabil sind und weiterhin bei der Oxidation die Bildung eines *N*-Oxids möglich ist, wurde eine zweite Variante in Erwägung gezogen (rechts). Dabei wird durch die Wahl eines milderen Reduktionsmittels neben der Aldehydreduktion auch eine Deblockierung des Amins zum Benzofuranylethylamins **152** erreicht. Nach der Bildung des α -Aminonitrils wird dieses in ein Methylcarbammat **153** überführt. An dieser Stelle sei zu erwähnen, dass durch die Verwendung chiraler Katalysatoren in einer asymmetrischen Strecker-Reaktion ein erstes Stereozentrum aufgebaut werden könnte. Obwohl dieses bei der späteren Deprotonierung des α -Aminonitrils wieder epimerisieren würde, könnte dadurch der stereochemische Verlauf der Diels-Alder-Reaktion gesteuert werden. Die Cycloadditions/Cycloreversions-Kaskade von **153** sollte über **154** analog zum bereits beschriebenen Syntheseweg ablaufen, wobei die unerwünschte Bildung eines *N*-Oxids ausgeschlossen werden kann. Durch Transformation des Benzylalkohols in eine Abgangsgruppe sollte es möglich sein, den B-Ring durch eine intramolekulare Alkylierung des durch Deprotonierung von **156** erhaltenen α -Aminocarbanions zu schließen. Durch reduktive Decyanierung wäre aus **157** (–)-Thebain (**3**) zugänglich.

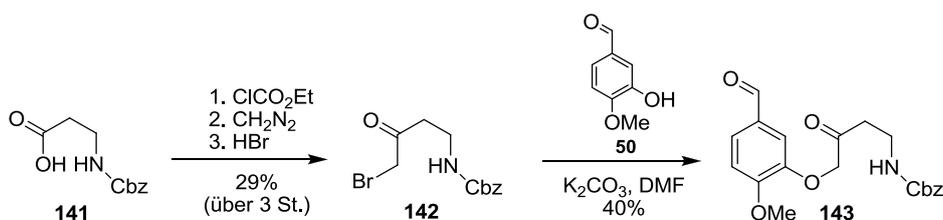
3.3.2 Versuche zum Aufbau des Benzofurangerüsts durch CH-Aktivierung

Der Aufbau des Benzofurangerüsts sollte über eine intramolekulare CH-Aktivierung realisiert werden. Shibata et al.^[128] berichteten über eine Iridium-katalysierte Benzofuran-Synthese aus α -Aryloxyketonen, bei der ein Acetyl-Substituent als dirigierende Gruppe wirkte (Schema 57).



Schema 57: Benzofuran-Synthese nach Shibata et al.^[128]

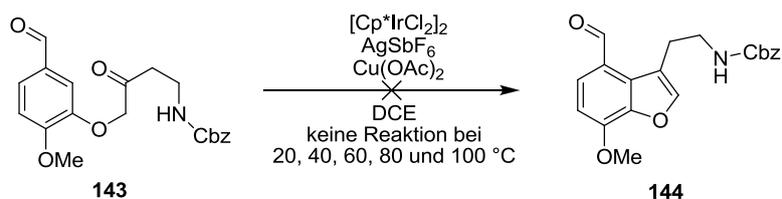
Durch den Austausch der Acetyl- gegen eine Formyl-Gruppe und Variation der Seitenkette, sollte versucht werden, diese Methode auf die hier geplante Synthese zu übertragen. Dazu wurde zunächst *N*-Benzyloxycarbonyl- β -alanin (**141**) mit Ethylchloroformiat in das gemischte Anhydrid überführt und anschließend mit Diazomethan umgesetzt. Das entstandene Diazoketon wurde direkt *in situ* mit Bromwasserstoffsäure in das Bromketon **142** überführt. Veretherung von **142** mit Isovanillin (**50**) ergab das α -Aryloxyketon **143** (Schema 58).



Schema 58: Synthese von **142** und **143**.

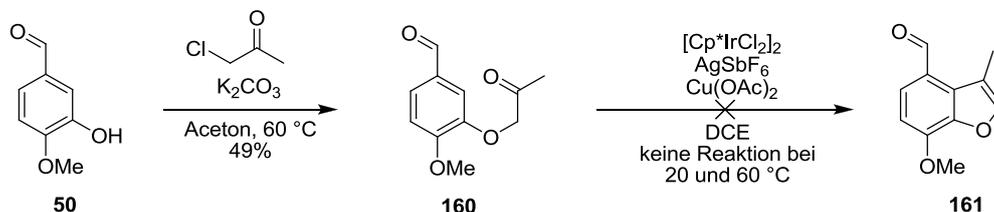
Leider zeigte sich bei der Reaktion von **143** unter den von Shibata et al. beschriebenen Bedingungen keinerlei Umsatz, auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur brachte keine Verbesserung (Schema 59). Laut einer persönlichen Mitteilung von Professor Shibata[†] befürchte er, dass die Anwesenheit einer Formyl-Gruppe zu einer Decarbonylierungsreaktion führen könnte, jedoch konnte dies experimentell unter keiner der verwendeten Reaktionsbedingungen beobachtet werden.

[†] Die Mitteilung erfolgte im März 2013 im Rahmen der FLOHET-Konferenz, Gainesville, Florida, USA.

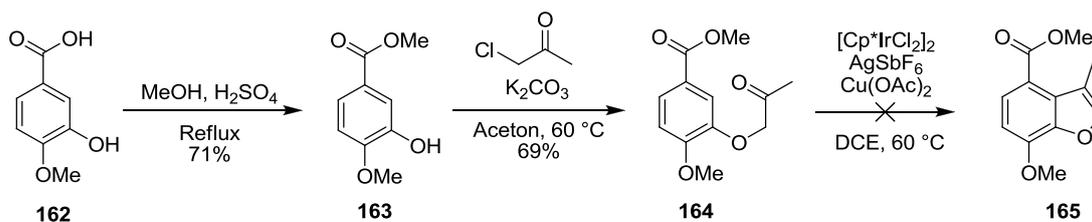


Schema 59: Versuche zur Benzofuran-Synthese durch intramolekulare CH-Aktivierung.

Um den negativen Einfluss der Formyl-Gruppe ausschließen zu können, wurde ein Modell-Substrat synthetisiert, welches sich lediglich durch die Art der Carbonyl-Gruppe von der in der Literatur beschriebenen Verbindung unterscheidet. Dabei sollte auch geprüft werden, ob eine eventuelle Komplexierung durch die Carbamat-Seitenkette zu einer Inaktivierung des Katalysators führen könnte. Nach der Veretherung von Isovanillin (**50**) mit Chloraceton, wurde das erhaltene α -Aryloxyketon **160** den schon zuvor beschriebenen Reaktionsbedingungen unterworfen (Schema 60). Auch hierbei war keinerlei Umsatz des Substrates zu beobachten. Ein komplexierender und somit inhibierender Einfluss der Seitenkette konnte somit jedoch ausgeschlossen werden.

Schema 60: Synthese der Modellverbindung **160** und Versuche zur CH-Aktivierung.

Da eine Acetyl-Gruppe für die geplante Synthese ungeeignet war, wurde als letzte Möglichkeit noch die Verwendung eines Methylesters als dirigierende Gruppe untersucht. Nach Veresterung von Isovanillinsäure (**162**) mit Methanol und Veretherung von **163** mit Chloraceton, wurde das α -Aryloxyketon **164** erhalten (Schema 61).



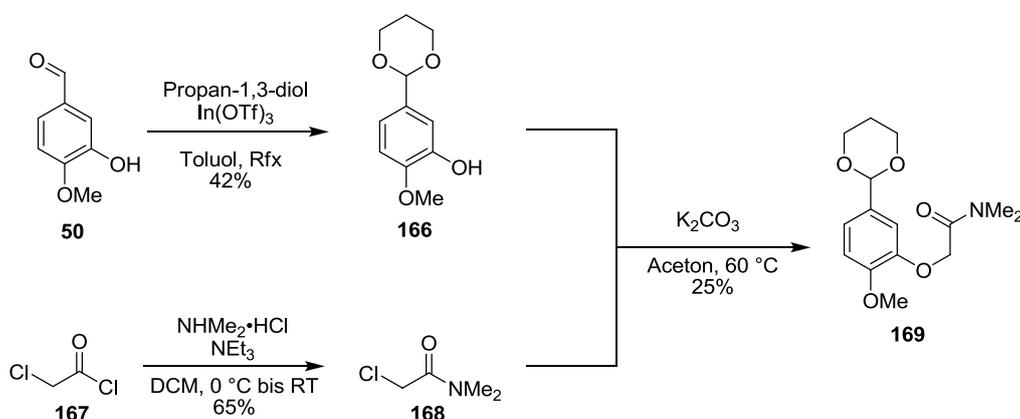
Schema 61: Versuche zur intramolekularen CH-Aktivierung mit Methyl ester als dirigierender Gruppe.

Bei der angestrebten CH-Aktivierung zeigte sich ebenfalls keinerlei Umsatz. Nach diesen Ergebnissen wurden keine weiteren Versuche mehr unternommen, das Benzofuran-Gerüst über eine CH-Aktivierung aufzubauen.

3.3.3 Versuche zum Aufbau des Benzofurangerüsts durch intramolekulare Vilsmeier-Reaktion

Als weitere Möglichkeit wurde untersucht, ob durch eine intramolekulare Vilsmeier-Reaktion zunächst ein Benzofuranon synthetisiert werden könnte, welches anschließend zum entsprechenden Benzofuran weiterverarbeitet werden kann.

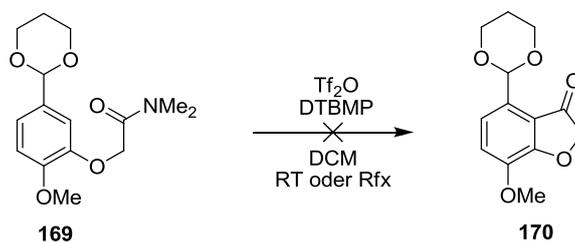
Die Aldehyd-Gruppe von Isovanillin (**50**) wurde mit Propan-1,3-diol als Acetal geschützt, einerseits um für die Vilsmeier-Reaktion den $-M$ -Effekt auf die *ortho*-Position zu beseitigen und andererseits um bei einer Wittig-Reaktion des Benzofuranons eine Selektivität der beiden Carbonyl-Funktionen zu gewährleisten. Aus Chloracetylchlorid (**167**) und Dimethylamin wurde der benötigte Amid-Baustein **168** dargestellt, aus dem zusammen mit **166** das Acetal **169** erhalten wurde (Schema 62).



Schema 62: Synthese von **169** aus **166** und **168**.

Für die intramolekulare Vilsmeier-Reaktion wurde eine Methode von Bélanger et al.^[129] gewählt, bei der Trifluormethansulfonsäureanhydrid als Reagenz zur Generierung des Iminium-Ions zur Anwendung kam. Das normalerweise bei dieser Reaktion verwendete Phosphoroxychlorid kam auf Grund der hohen Säureempfindlichkeit der Acetal-Schutzgruppe nicht in Betracht. Unter den getesteten Reaktionsbedingungen konnte leider nicht das gewünschte Cyclisierungsprodukt **170** isoliert werden (Schema 63). Die Reaktionslösung

färbte sich tiefschwarz unter Bildung nicht identifizierbarer Nebenprodukte. Möglicherweise kam es unter anderem zu unerwünschten intermolekularen Reaktionen.

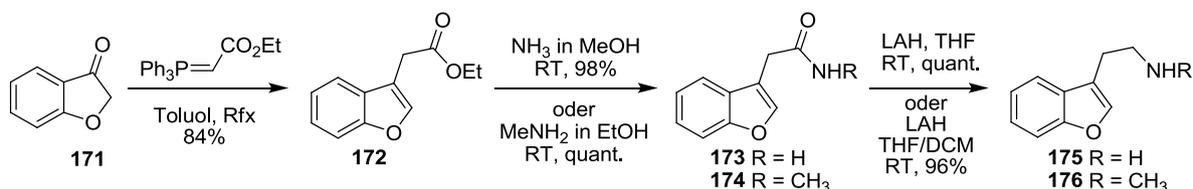


Schema 63: Versuche zur intramolekularen Vilsmeier-Reaktion.

3.3.4 Synthese zweier Modellverbindungen und Versuche zur oxidativen Cycloaddition

Bevor für den Aufbau des Benzofuran-Gerüsts weiter Zeit investiert wurde, sollte zunächst anhand von Modellverbindungen überprüft werden, ob der eigentliche Schlüsselschritt - die oxidative Cycloaddition/Cycloreversion - überhaupt realisierbar ist. Dafür wurde, ausgehend von Cumaranon (**171**), für jeden der in Schema 56 (Kapitel 3.3.1) skizzierten Wege, je eine Modellverbindung synthetisiert.

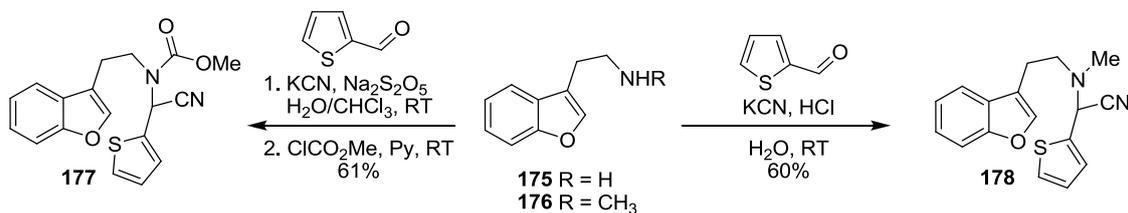
Die Wittig-Reaktion von Cumaranon (**171**) mit (Carbethoxymethylen)triphenylphosphoran ergab Ester **172**, wobei die primär entstandene exocyclische Doppelbindung bei den gewählten Reaktionsbedingungen unter Bildung des aromatischen Benzofuran-Systems isomerisierte. Durch Aminolyse des Esters **172** mit entweder Ammoniak- oder Methylaminlösung wurden die Amide **173** (R = H) und **174** (R = CH₃) erhalten. Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte die Benzofuranylethylamine **175** und **176** (Schema 64).



Schema 64: Synthese der Benzofuranylethylamine **175** und **176**.

3.3 Alternative Syntheseroute via Diels-Alder-Reaktion

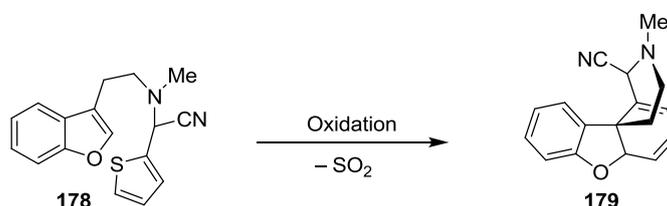
Die beiden Amine wurden nun in einer Strecker-Reaktion zu den entsprechenden α -Aminonitrilen **177** und **178** umgesetzt (Schema 65).



Schema 65: Strecker-Synthesen zur Darstellung der α -Aminonitrile **177** und **178**.

Es wurde nun versucht, Reaktionsbedingungen zu finden unter denen das Schwefelatom selektiv oxidiert werden konnte um die geplante Cycloadditions/Cycloreversions-Kaskade einzuleiten. Dazu wurden solche Oxidationsmittel ausgewählt, die in der Lage sind Sulfide und (Benzo)thiophene in Anwesenheit von Amin- und Alkoholfunktionalitäten zu oxidieren.

Die erste Modelverbindung die untersucht wurde, war das *N*-Methyl-substituierte α -Aminonitril **178** (Schema 66). Der Reaktionsverlauf wurde via LC/MS verfolgt, da auf Grund der Instabilität der Verbindung eine Reaktionskontrolle per DC nicht möglich war. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 zusammengefasst.



Schema 66: Versuch der oxidativen Cycloaddition/Cycloreversion von **178**.

Tabelle 15: Untersuchte Reaktionsbedingungen zur oxidativen Cycloaddition/Cycloreversion von **178**.

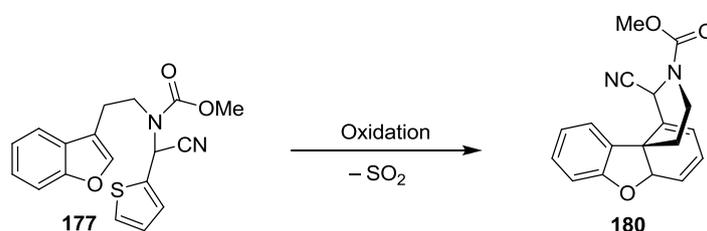
#	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	NaBO ₃ •4H ₂ O, AcOH, RT, 1–3 d	Retro-Strecker
2	NaBO ₃ •4H ₂ O, AcOH, 40 °C, 1 h	Retro-Strecker
3	NaOCl, DMF, 0 °C–RT, mehrere Tage	keine Reaktion
4	<i>m</i> -CPBA, DCM, 0 °C, 1 h	[M+16] ^a
5	CF ₃ CO ₃ H, CF ₃ COOH, 0 °C–RT, 90 min	[M+16] ^a

a) M = molare Masse Edukt

3 Ergebnisse und Diskussion

Die Verwendung von Natriumperborat^[130] führte sowohl bei Raumtemperatur, als auch bei 40 °C ausschließlich zur Zersetzung des Substrates im Sinne einer Retro-Strecker-Reaktion (Einträge 1 & 2). Mit Natriumhypochlorit^[131] als Oxidationsmittel konnte keinerlei Umsatz beobachtet werden und selbst nach mehrtägigem Rühren lag das Substrat unverändert vor (Eintrag 3). Sowohl mit *meta*-Chlorperbenzoesäure^[132] (Eintrag 4), als auch Trifluorperessigsäure^[133] (Eintrag 5) konnte massenspektrometrisch ein Oxidationsprodukt ([M+16]) nachgewiesen werden, allerdings war es nicht möglich diese zu isolieren. Daher konnte nicht mit Sicherheit bestimmt werden, an welcher Stelle im Molekül die Oxidation stattfand. Unter den stark sauren Reaktionsbedingungen bei Eintrag 5 sollte zwar eine Oxidation des Amins zum *N*-Oxid sehr unwahrscheinlich sein, jedoch kann diese Möglichkeit bei der Verwendung von *meta*-Chlorperbenzoesäure (Eintrag 4) nicht ausgeschlossen werden. Unter keiner der untersuchten Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Produkt **179** nachgewiesen werden.

Als nächstes wurde die Oxidation der Modellverbindung **177** untersucht (Schema 67). Diese bot im Vergleich zu **178** den Vorteil, dass sie einerseits deutlich stabiler ist und zusätzlich die Oxidation des Stickstoffs durch die elektronenziehende Schutzgruppe verhindert werden kann. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 zusammengefasst.



Schema 67: Versuch der oxidativen Cycloaddition/Cycloreversion von **177**.

Tabelle 16: Untersuchte Reaktionsbedingungen zur oxidativen Cycloaddition/Cycloreversion von **177**.

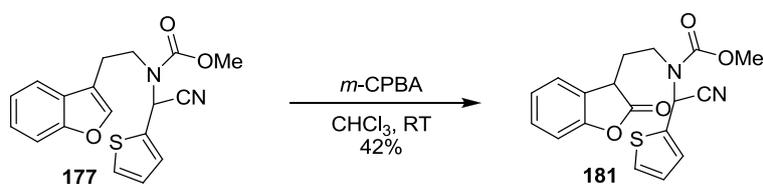
#	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	OXONE [®] , H ₂ O, MeOH, RT	[M+16] ^a
2	NaBO ₃ •4H ₂ O, AcOH, 60 °C	[M+16] ^a
3	<i>m</i> -CPBA, CHCl ₃ , RT	42% (181)
4	<i>m</i> -CPBA, BF ₃ •Et ₂ O, DCM, -20 °C	Unidentifizierbares Produktgemisch

a) M = molare Masse Edukt

Sowohl mit OXONE[®] (KHSO₅),^[134] als auch mit Natriumperborat konnte ein oxidiertes Produkt ([M+16]) massenspektrometrisch nachgewiesen, aber leider nicht isoliert werden (Einträge 1 & 2). Die Kombination aus *meta*-Chlorperbenzoesäure und BF₃•Et₂O^[135] (Eintrag 70

3.3 Alternative Syntheseroute via Diels-Alder-Reaktion

4) sollte eigentlich eine selektive Reaktion zum Thiophen-1-oxid bewirken, indem der Sauerstoff durch die Lewissäure blockiert und eine Weiterreaktion zum Thiophen-1,1-dioxid verhindert wird. Allerdings führten diese Reaktionsbedingungen zu zahlreichen Nebenreaktionen und einem unidentifizierbaren Produktgemisch. Letztlich konnte bei der Umsetzung mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (Eintrag 3) ein Oxidationsprodukt in 42% Ausbeute isoliert und identifiziert werden. Es zeigte sich jedoch, dass die Oxidation nicht wie geplant am Thiophenring erfolgte, sondern stattdessen das Benzofuran unter Verlust der Aromatizität zum cyclischen Lacton **181** oxidiert wurde (Schema 68).



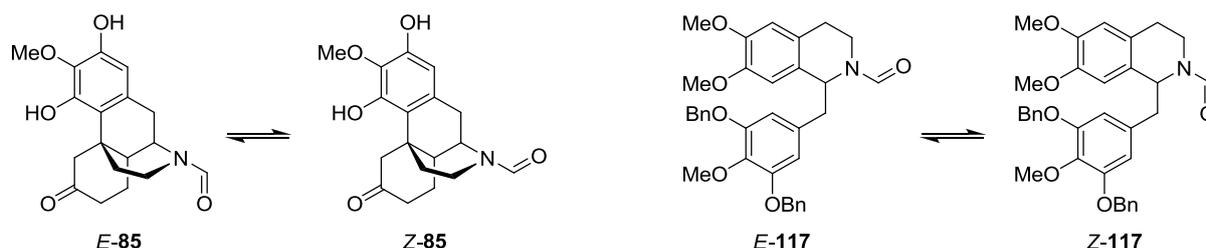
Schema 68: Oxidation von **177** zu **181** mit *m*-CPBA.

Auf Grund dieser negativen Ergebnisse wurden keine weiteren Versuche mehr unternommen, da es scheinbar nicht möglich ist, selektiv den Schwefel zu oxidieren bevor der Benzofuran-Teil des Moleküls angegriffen wird.

3.4 Kinetische Messungen und DFT-Rechnungen

3.4.1 Allgemeine Betrachtungen

Wie bereits in den Kapiteln 3.1.5 und 3.2.2 erwähnt, trat bei den Verbindungen **85** und **117** das ungewöhnliche Phänomen auf, dass sich die Reinverbindungen bei der Dünnschichtchromatographie in zwei separate Banden auftrennten. Die widersprüchlichen Ergebnisse der zweidimensionalen DC-Experimente und der dynamischen NMR-Messungen bei **85** ließen keine eindeutigen Rückschlüsse zu, ob es sich um Diastereomere oder um Amid-Rotamere handelte. Als das gleiche Verhalten jedoch auch bei **117** beobachtet wurde, erhärtete sich die Rotameren-These, da diese Verbindung nur über ein einziges Stereozentrum verfügt und somit das Auftreten von Diastereomeren gänzlich ausgeschlossen werden konnte. Da eine Trennung von Rotameren in der Regel eine hohe sterische Hinderung voraussetzt, wurden verschiedene weitere Experimente durchgeführt um die für einfache Formamide ungewöhnlich große Rotationsbarriere zu ermitteln.



Schema 69: *E*- und *Z*-Rotamere von **85** und **117**.

Ein Blick in die Literatur zeigte, dass das Auftreten trennbarer Amid-Rotamere von 1-Benzyl-*N*-formyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ebenfalls unabhängig voneinander von Rice, Brossi^[136] und Szántay^[137] berichtet wurde. Bei ihren Untersuchungen zu 6'-Brom-*N*-formylnorreticulिन beobachteten sie sowohl die zu erwartende Signalverdoppelung im NMR-Spektrum, als auch eine Trennung der *E*- und *Z*-Rotamere bei der Dünnschichtchromatographie. Des Weiteren waren sie in der Lage, beide Rotamere durch Kristallisation in Reinform zu erhalten. Während Rice und Brossi ihr Augenmerk auf die optischen und kristallographischen Eigenschaften der Verbindungen legten, waren Szántay et al. in der Lage eine erste Abschätzung der Aktivierungsenergie für die Umwandlung der beiden Rotamere ineinander zu liefern. Durch dynamische NMR-Spektroskopie ermittelten sie einen Wert von 94 kJ/mol bei einer Koaleszenztemperatur von 170 °C, versäumten aber leider die

Offenlegung wichtiger Daten, wie beispielsweise die Spektrometerfrequenz, welche für die Berechnung eine entscheidende Rolle spielt.

Sulima et al.^[138] berichteten über eine Rotationsbarriere von 92 kJ/mol für 1-Brom-*N*-formyl-4-hydroxy-3-methoxymorphinan-6-on, basierend auf dynamischen NMR-Untersuchungen, wobei eine detaillierte Zuordnung der enthalpischen und entropischen Beiträge mit dieser Methode nicht möglich war.

Im Folgenden werden nun die Experimente beschrieben, die mit **117** durchgeführt wurden und zu einer detaillierten Ermittlung der Rotationsbarriere führten. Ergänzend wurden von Lars Andernach in unserer Arbeitsgruppe DFT-Rechnungen durchgeführt und diese Ergebnisse mit den experimentell ermittelten Werten verglichen.

3.4.2 Dynamische NMR-Studien

Zuerst wurden wie schon bei **85** (Kapitel 3.1.5) NMR-Messungen bei variabler Temperatur durchgeführt. Auch bei **117** konnte bei steigender Temperatur keine Annäherung der beiden Formyl-Signale (Abbildung 11, graue Pfeile) beobachtet werden. Da bereits bei 130 °C (403 K) temperaturbedingt eine Signalverbreiterung stattfand und die Qualität des Spektrums abnahm, wurde die Messreihe abgebrochen. Die scheinbar beginnende Koaleszenz der anderen Signale bei ca. 5.0–5.1 ppm und 6.5–6.9 ppm ist vermutlich nur der Signalverbreiterung geschuldet, da diese deutlich näher beieinander liegen als die beiden Formyl-Protonen, welche bei genauerer Analyse ihren Abstand zueinander überhaupt nicht verringerten. Da durch die Arbeiten von Szántay et al.^[137] bekannt war, dass die Koaleszenztemperatur vermutlich deutlich höher als 170 °C liegen muss, schied die dynamische NMR-Spektroskopie als Methode zur Bestimmung der Rotationsbarriere aus.

Die Bestimmung von relativ hohen Rotationsbarrieren mit Hilfe der dynamischen NMR-Spektroskopie gestaltet sich durch die fortlaufende Entwicklung leistungsfähiger Spektrometer prinzipiell immer schwieriger, da die Geschwindigkeitskonstante k_1 direkt proportional zur Messfrequenz ist.[‡] Daraus folgt, dass mit steigender Spektrometerfrequenz immer höhere Koaleszenztemperaturen zu erwarten sind. Aus diesem Grund wurde nach alternativen Methoden Ausschau gehalten, die zur Ermittlung thermodynamischer Parameter geeignet sind.

[‡] $k_1 = \frac{\pi\Delta\nu}{\sqrt{2}}$

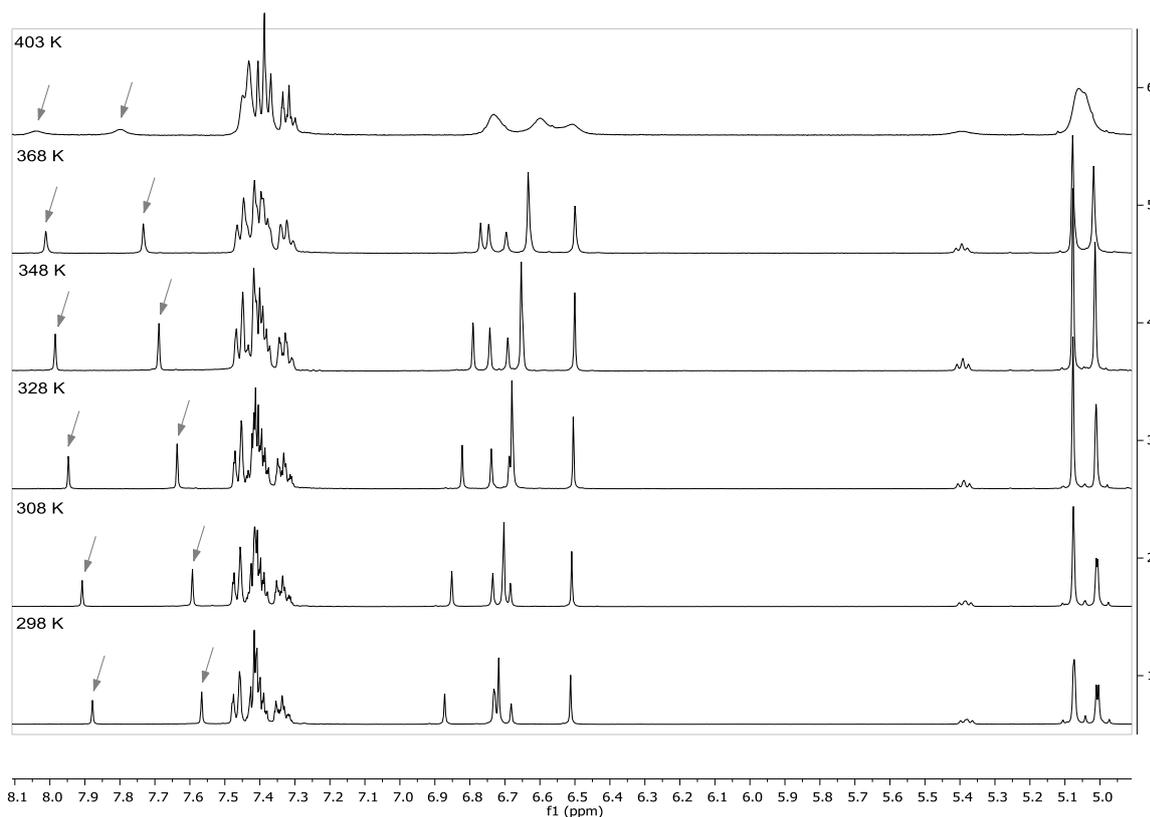


Abbildung 11: ¹H-NMR-Spektren (Ausschnitt) von **117** (400 MHz, DMSO-d₆) bei 25–130 °C (298–403 K).

3.4.3 Kinetische Studien mittels HPLC

Da bereits bei der Dünnschichtchromatographie eine Separierung der beiden Rotamere auftrat, wurde die Trennung auf die HPLC übertragen. Dazu diente eine Normalphasen-HPLC (Details siehe Kapitel 5.6 und 6.2) mit Hexan/2-Propanol als mobile Phase. Jedes Rotamer wurde separat gesammelt und zu definierten Zeitintervallen (7–8 min) erneut injiziert, um die Umwandlung zu verfolgen. Abbildung 12 und Abbildung 13 zeigen den Verlauf der Umwandlung beider Rotamere ineinander zu ausgewählten Zeitpunkten. Ein vollständiges Gleichgewicht wurde nach 2 h erreicht.

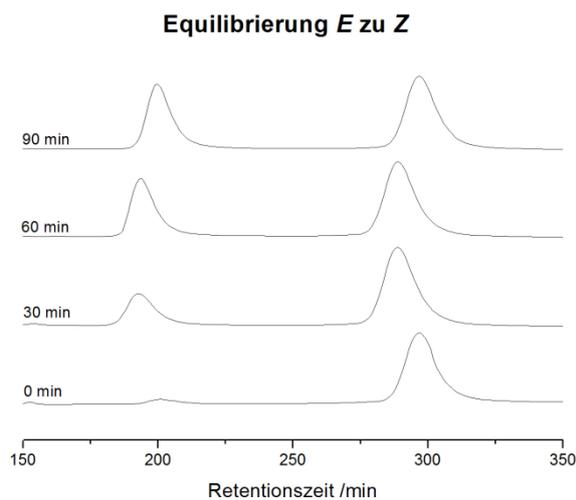


Abbildung 12: Umwandlung von E-117 zu Z-117.

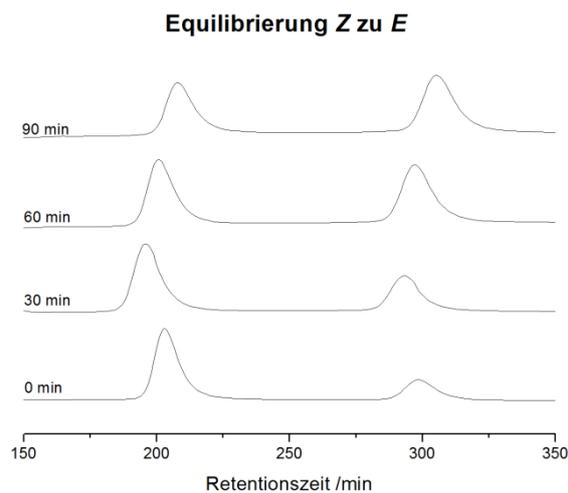
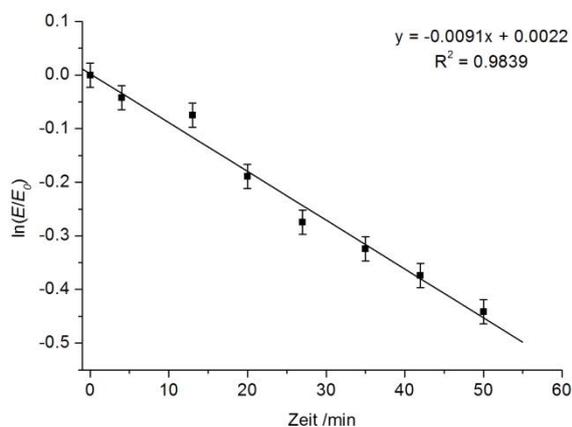
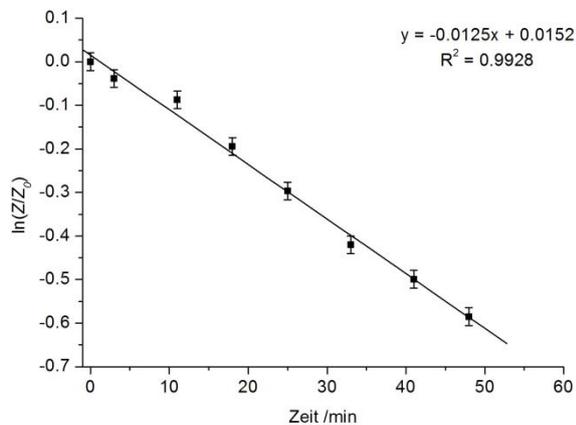


Abbildung 13: Umwandlung von Z-117 zu E-117.

Die Datenpunkte der jeweils ersten 50 min wurden zur Bestimmung der Anfangsgeschwindigkeiten herangezogen. Die Integrale der Peaks wurden zur Quantifizierung der jeweiligen Rotamere herangezogen und als $\ln(A/A_0)$ gegen die Zeit aufgetragen (Abbildung 14[§] & 15^{**}). Die Steigung der linearen Ausgleichsgeraden ergibt dabei die Ratekonstante k_1 für eine Umwandlung erster Ordnung.

Abbildung 14: Equilibrierung des E-Rotamers von 117.[§]Abbildung 15: Equilibrierung des Z-Rotamers von 117.^{**}

Mit Hilfe der Eyring-Gleichung

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln \left(\frac{k_1 h}{k_b T} \right)$$

[§] Abgewandelt von Geffe et al.^[139] Die Abbildung unterliegt dem „Beilstein-Institut Open Access License Agreement“.

^{**} Abgewandelt von Geffe et al.^[139] Die Abbildung unterliegt dem „Beilstein-Institut Open Access License Agreement“.

(mit R = universelle Gaskonstante, T = Temperatur, h = Planck-Konstante, k_b = Boltzmann-Konstante) konnten die Rotationsbarrieren zu ΔG^\ddagger (293 K) = 93.2 ± 0.1 kJ/mol (E zu Z), bzw. ΔG^\ddagger (293 K) = 92.4 ± 0.1 kJ/mol (Z zu E) berechnet werden. Die Fehlergrenzen wurden mit Hilfe des Gaußschen Fehlerfortpflanzungsgesetz ermittelt.

3.4.4 Dynamische HPLC-Studien

Eine einfache kinetische Analyse wie sie in Kapitel 3.4.3 durchgeführt wurde, ermöglicht zwar die Bestimmung der freien Aktivierungsenergie ΔG^\ddagger der Rotation, allerdings nicht die Aufschlüsselung der einzelnen enthalpischen und entropischen Beiträge. Eine detailliertere Analyse erfordert zudem die Variation der Temperatur, weshalb zusätzlich dynamische HPLC-Messungen^[139] in dem Temperaturbereich zwischen 20 °C und 55 °C durchgeführt wurden.

Die erhaltenen Elutionsprofile weisen mit zunehmender Temperatur die Ausprägung charakteristischer Plateaus auf, welche auf die Interkonversion der beiden zuerst sauber getrennten Rotamere hindeuten (Abbildung 16^{††}).

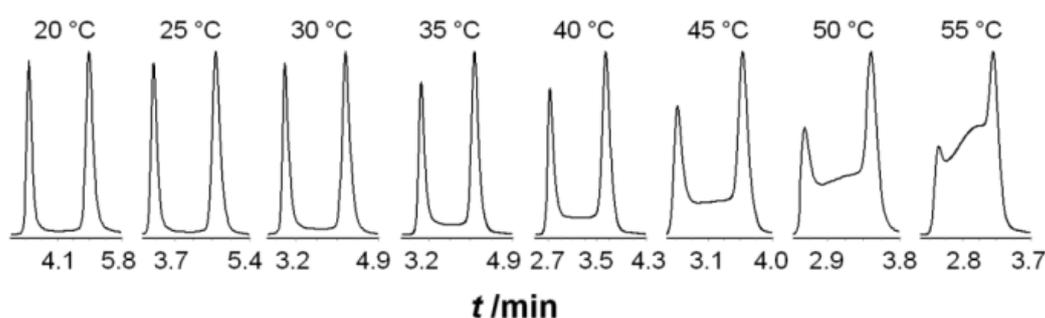


Abbildung 16: Elutionsprofile der dynamischen HPLC bei 20 °C bis 55 °C.^{††}

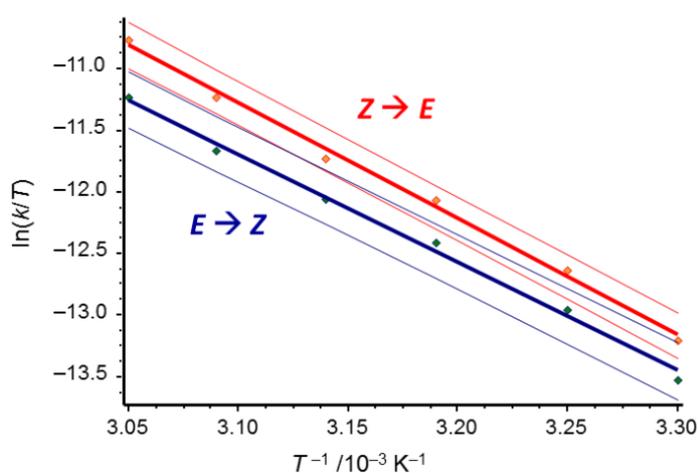
Mit Hilfe der aus diesen Chromatogrammen entnommenen Werten, wie den Retentionszeiten (t_R^A und t_R^B), Höhe (h_A und h_B) und Halbwertsbreite der Peaks (ω_A und ω_B), sowie der Höhe des Plateaus (h_p) zwischen den Peaks, ist es möglich, die Gleichgewichtskonstante k_1^{ue} des Umwandlungsprozesses zu berechnen. Dies wird ermöglicht, durch die von Prof. Oliver Trapp (Universität Heidelberg) entwickelte, sogenannte „Unified Equation“.^[140]

^{††} Übernommen von Geffe et al.^[139] Die Abbildung unterliegt dem „Beilstein-Institut Open Access License Agreement“.

$$k_1^{ue} = -\frac{1}{t_R^A} \ln \left(\begin{array}{l} B_0 e^{-\frac{A_\infty}{B_\infty} k_1^{ue} t_R^i} \left(\frac{100 e^{-\frac{(t_R^A - t_R^B)^2}{8\sigma_B^2}} - h_p}{\sigma_B \sqrt{2\pi}} + \frac{h_p \left(1 - \sqrt{\frac{2}{\pi N}}\right) - 100}{t_R^B - t_R^A} \right) \\ + \frac{100 A_0 + B_0 \left(100 - h_p \left(1 - \sqrt{\frac{2}{\pi N}}\right)\right)}{t_R^B - t_R^A} \\ - \ln \left(A_0 \left(\frac{h_p e^{-\frac{(t_R^B - t_R^A)^2}{2\sigma_A^2}} - 100 e^{-\frac{(t_R^B - t_R^A)^2}{8\sigma_A^2}}}{\sigma_A \sqrt{2\pi}} + \frac{100}{t_R^B - t_R^A} \right) \right) \end{array} \right)$$

mit $\sigma_i = \frac{\omega_i}{\sqrt{8 \ln 2}}$ $i \in \{A, B\}$, A_0, B_0 = Konzentrationen von Z-117 und E-117, N = Anzahl theoretischer Trennböden der Säule.

Die Auswertung der analytischen Daten wurde von Professor Trapp mit Hilfe seiner, ebenfalls selbst entwickelten, Software DCXplorer^[141] durchgeführt. Zur Berechnung von k_1^{ue} wurden nur die Experimente bei 30 °C bis 55 °C berücksichtigt, da bei tieferen Temperaturen die Plateauhöhe zu niedrig war um mit ausreichend hoher Genauigkeit bestimmt zu werden (Details zur Berechnung siehe Kapitel 5.7). Aus den ermittelten Geschwindigkeitskonstanten konnte die freie Aktivierungsenergie $\Delta G^\ddagger(T)$ durch Anwendung der Eyring-Gleichung (siehe Kapitel 3.4.3) berechnet werden. Die Aktivierungsenthalpie ΔH^\ddagger und Aktivierungsentropie



ΔS^\ddagger wurden aus der Steigung bzw. dem Achsenabschnitt des Eyring-Plots ermittelt (Abbildung 17^{††}). Die Fehlergrenzen der Aktivierungsparameter wurden durch Fehlerbandanalyse der linearen Ausgleichsgeraden mit einem Konfidenzniveau von 95% erhalten.

Abbildung 17: Eyring-Plot für die Interkonversion von E-117 und Z-117.^{††}

^{††} Übernommen von Geffe et al.^[139] Die Abbildung unterliegt dem „Beilstein-Institut Open Access License Agreement“.

Für die Umwandlung von *E*-**117** zu *Z*-**117** ergaben sich somit ΔG^\ddagger (293 K) = 93.1 kJ/mol, $\Delta H^\ddagger = 73.2 \pm 2.3$ kJ/mol und $\Delta S^\ddagger = -68 \pm 4$ J/(K mol) ($R^2 = 0.9950$, $\sigma_y = 0.0575$), bzw. für *Z*-**117** zu *E*-**117** ΔG^\ddagger (293 K) = 92.5 kJ/mol, $\Delta H^\ddagger = 78.3 \pm 1.8$ kJ/mol und $\Delta S^\ddagger = -49 \pm 2$ J/(K mol) ($R^2 = 0.9958$, $\sigma_y = 0.0560$).

Diese Ergebnisse sind in sehr guter Übereinstimmung mit den in Kapitel 3.4.3 durch konventionelle, kinetische Analyse erhaltenen Werten.

3.4.5 DFT-Berechnungen

Ergänzend zu den experimentellen Befunden wurden von Lars Andernach DFT-Berechnungen durchgeführt, um den Umwandlungsprozess der beiden Rotamere ineinander *in silico* zu studieren.

Zu diesem Zweck wurde in Spartan'10 mit der semi-empirischen PM6-Methode eine Konformationsanalyse von **117** durchgeführt.^[142] Anschließend wurden alle 2111 daraus resultierenden Konformere in ORCA^[143] mit der BP-D3/def2-SVP-Methode^[144] einer DFT-Geometrieoptimierung unterworfen.

Das BP-Funktional wurde gewählt, weil es für dieses Molekül die Differenz der Grundzustände besser wiedergibt als B3LYP und PBE. Mit dem energetisch niedrigsten Konformer wurde ein Potentialhyperflächen-Scan für die Rotation um die C–N-Bindung in 10° Schritten durchgeführt, wobei sowohl zwei lokale Minima als auch zwei lokale Maxima erhalten wurden (Abbildung 18^{§§}).

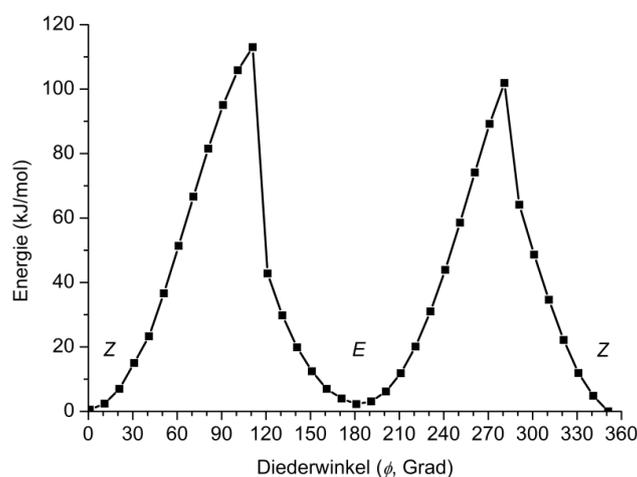


Abbildung 18: Potentialhyperflächen-Scan für den Diederwinkel O–C–N–C1 (Φ) in **117** (BP-D3/def2-SVP).^{§§}

^{§§} Abgewandelt von Geffe et al.^[139] Die Abbildung unterliegt dem „Beilstein-Institut Open Access License Agreement“.

Die Ursache für die asymmetrische Peakform liegt in der Inversion des pyramidalen Stickstoffs zwischen $\Phi = 110^\circ$ und $\Phi = 120^\circ$ bzw. $\Phi = 280^\circ$ und $\Phi = 290^\circ$. Die Konformationen beider Minima dienten als Startgeometrie für eine Geometrieoptimierung und anschließende Berechnung der thermodynamischen Daten bei 298 K. Der Potentialhyperflächen-Scan und alle nachfolgenden Berechnung wurden weiterhin mit der COSMO-Methode^[145] für die Solvataion in Hexan, Ethanol und DMSO durchgeführt.

Die Geometrien der *E*- und *Z*-Grundzustände von **117**, sowie der beiden Übergangszustände (ÜZ1 und ÜZ2) sind in Abbildung 19 gemeinsam mit dem Diederwinkel O–C–N–C1 (Φ) und der C–N-Bindungslänge dargestellt. Beide Übergangszustände weisen eine einzige imaginäre Frequenz auf (-280.1 cm^{-1} (ÜZ1) und -364.5 cm^{-1} (ÜZ2) in Hexan bzw. -284.0 cm^{-1} (ÜZ1) und -362.2 cm^{-1} (ÜZ2) im Vakuum). Diese imaginäre Frequenz entspricht der Rotationsschwingung des Formyl-Wasserstoffs und des Formyl-Sauerstoffs entlang des Reaktionspfades der *E/Z*-Isomerisation (Abbildung 19^{***}).

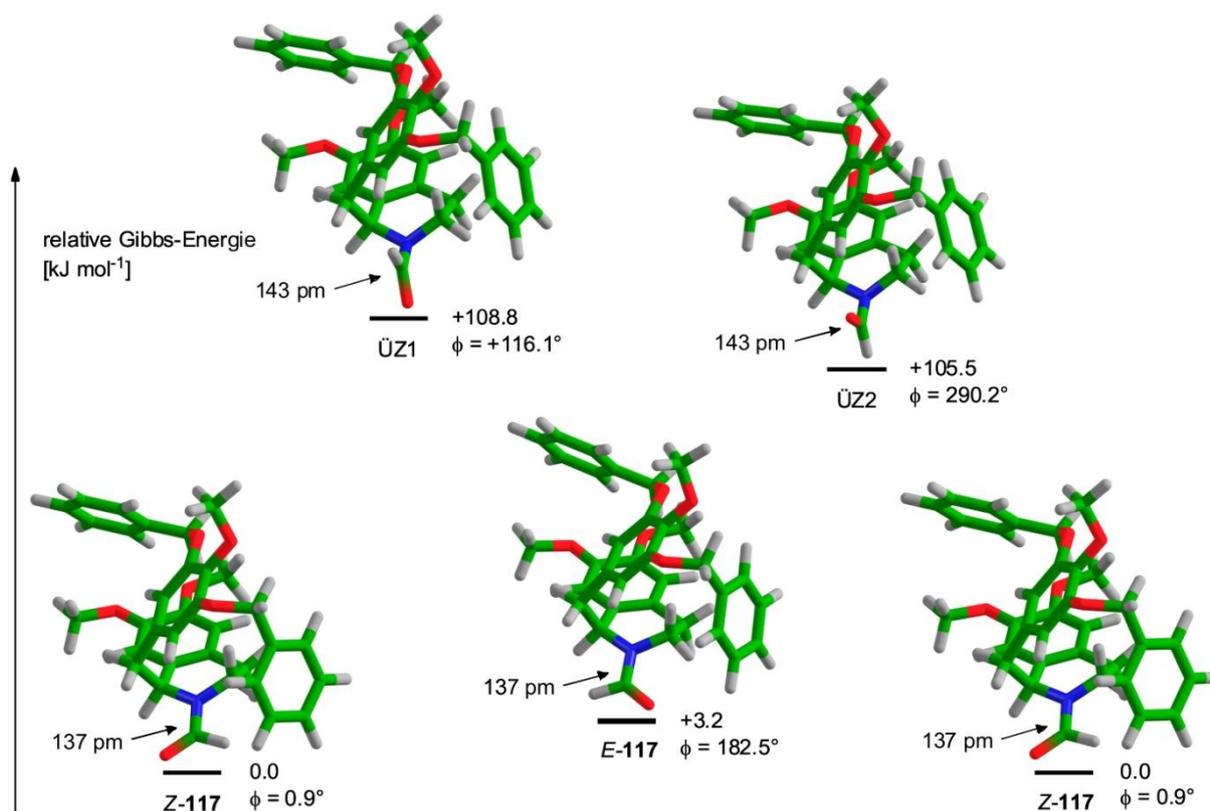


Abbildung 19: Geometrien und Energiedifferenzen für *E*-**117** und *Z*-**117** und beide Übergangszustände (ÜZ1 und ÜZ2) in Hexan. Zusätzlich zum Diederwinkel O–C–N–C1 (Φ) ist die C–N-Bindungslänge für jeden Zustand angegeben (BP-D3/def2-SVP).^{***}

^{***} Abgewandelt von Geffe et al.^[139] Die Abbildung unterliegt dem „Beilstein-Institut Open Access License Agreement“.

In beiden Übergangszuständen ist die C–N-Bindung (143 pm) signifikant länger verglichen mit den Grundzuständen (137 pm) und der Stickstoff zeigt eine pyramidale, anstelle einer trigonal-planaren Geometrie. Dies steht im Einklang mit der verringerten C–N-Bindungsordnung, die durch die fehlende Überlappung des Carbonyl- π^* -Orbitals mit dem lone-pair des Stickstoffs verursacht wird.

Die erhaltenen Werte für die relative freie Gibbs-Energie von *Z-117*, *E-117* sowie den beiden Übergangszuständen (ÜZ1 und ÜZ2) sind in Tabelle 17 wiedergeben. Der energetische Unterschied zwischen den beiden Rotameren wurde zu 3.2 kJ/mol in Hexan bzw. 5.8 kJ/mol im Vakuum berechnet. Die Übergangszustände liegen bei 108.8 kJ/mol (ÜZ1) und 105.5 kJ/mol (ÜZ2) oberhalb des *Z*-Rotamers in Hexan bzw. bei 107.3 kJ/mol (ÜZ1) und 102.1 kJ/mol (ÜZ2) in der Gasphase.

Tabelle 17: Relative freie Gibbs-Energie (kJ/mol) von *Z-117*, *E-117*, ÜZ1, ÜZ2, GZ_{DMF}, ÜZ1_{DMF} und ÜZ2_{DMF} in der Gasphase und mit COSMO-Solvatation in Hexan, Ethanol und DMSO bei 298 K (BP-D3/def2-SVP).

	Gasphase	Hexan	Ethanol	DMSO
<i>Z-117</i>	0	0	0	0
ÜZ1	+107.3	+108.8	109.0	110.0
ÜZ2	+102.1	+105.5	109.8	110.4
<i>E-117</i>	+5.8	+3.2	+2.7	+3.1
GZ _{DMF}	0	0	0	0
ÜZ1 _{DMF}	+99.7	+100.8	+103.7	+103.9
ÜZ2 _{DMF}	+102.0	+104.4	+110.2	+110.7

Leider ergaben die Berechnungen einen um mindestens 10 kJ/mol zu hohen Wert für die Rotationsbarriere der *E/Z*-Isomerisation von **117**. Eine mögliche Erklärung für diese Differenz könnte die hohe Basizität des pyramidalen Stickstoffs in beiden Übergangszuständen sein, welche die Ausbildung von Wasserstoffbrücken-Bindungen und damit verbunden eine Verringerung der Gesamtenergie begünstigen würde. Andere Gründe könnten eine ungenügende Repräsentation der Solvatation durch das COSMO-Model oder der limitierte Double-Zeta Basissatz sein, dessen Austausch durch einen Triple-Zeta Basissatz sehr aufwändig in Bezug auf Rechenzeit wäre.

Eine Steigerung der Lösungsmittelpolarität in COSMO bis hin zu reinem Ethanol oder DMSO brachte leider auch keine Verbesserung des Ergebnisses.

Sulima et al. berichteten über ähnliche Abweichungen in ihren Berechnungen der Rotationsbarriere eines Morphinan-Formamids, bei denen sie vergleichbare Parameter (B3LYP/6-31G*) verwendeten und dabei ein fast identisches Energieprofil erhielten.^[138]

Während in ihrem Fall *in silico* nur eine kleine Energiedifferenz zwischen den Grundzuständen vorhergesagt und auch experimentell bestätigt wurde, weichen unsere DFT-Berechnungen signifikanter von den HPLC- und NMR-Ergebnissen ab, bei denen das *E*- und nicht das *Z*-Rotamer energetisch um 0.6–0.8 kJ/mol niedriger liegt. Die Größe von **117** und die damit verbundene hohe Anzahl von konformationellen Freiheitsgraden könnten ebenfalls zu den erhaltenen Abweichungen beitragen.

Vergleichsrechnungen mit gleichen Parametern bei der Modellverbindung 1-Benzyl-*N*-formyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin zeigten, dass in Abhängigkeit der relativen Anordnung des Benzylsubstituenten sowohl der *E*- als auch der *Z*-Grundzustand energetisch günstiger sein kann. Als weiterer Vergleich wurde mit dem gleichen Funktional und Basissatz die Rotationsbarriere von DMF berechnet (Tabelle 17). Auch hierbei wurde ein um 18–22 kJ/mol zu hoher Wert verglichen mit dem literaturbekannten, experimentellen Wert von 82.6 kJ/mol in Cyclohexan gefunden.^[146] Mit dem B3LYP-Funktional konnte die Differenz auf 15–18 kJ/mol verringert werden. Für die hier durchgeführten Kalkulationen erwies sich dennoch das BP-Funktional als geeigneter, da dieses die Energiedifferenz der *E*- und *Z*-Grundzustände besser widerspiegelte.

3.4.6 Abschließende Betrachtungen

Da auf Grund der sehr hohen Koaleszenztemperatur eine Bestimmung der Rotationsbarriere des Formamids **117** mittels dynamischer NMR-Spektroskopie nicht möglich war, wurden alternative Methoden gesucht um diese zu bestimmen. Sowohl eine einfache kinetische Untersuchung der Interkonversion der beiden separierten Rotamere mittels HPLC, als auch die Anwendung der dynamischen HPLC ergaben eine hohe Übereinstimmung der ermittelten Werte. Durch DFT-Rechnungen konnte ebenfalls eine, für ein einfaches ungehindertes Formamid relativ hohe Rotationsbarriere bestätigt werden, jedoch wichen die Ergebnisse signifikant von den experimentell ermittelten Werten ab.

Die dynamischen HPLC in Kombination mit der „Unified Equation“ stellt also eine hervorragende Alternative zur dynamischen NMR-Spektroskopie dar, insbesondere wenn durch instrumentelle Limits eine bestimmte Temperatur nicht überschritten werden kann. Weiterhin ergibt sich der Vorteil, dass zusätzlich enthalpische und entropische Beiträge zu reversiblen Umwandlungsprozessen ermittelt werden können.

3.5 Xylochemische Aspekte

Fossile Rohstoffe wie Erdöl, Erdgas und Kohle stellen heutzutage, neben ihrer Verwendung als Energielieferanten, die wohl wichtigste Quelle für die Herstellung kohlenstoffhaltiger Chemikalien dar. Da die Förderung und der Verbrauch dieser natürlichen Ressourcen beträchtliche ökologische Schäden verursacht und ihre zunehmende Verknappung vermehrt zu geopolitischen Konflikten führt, ist es geboten, eine von endlichen Rohstoffquellen unabhängige, nachhaltige chemische Infrastruktur zu entwickeln.

Neben der in 1990er Jahren etablierten *Green Chemistry*, stellt die sogenannte *Xylochemie* ein ähnliches nachhaltiges Konzept dar. Diese beruht auf der Verwendung von Holz als nachwachsende Rohstoffquelle für die Herstellung chemischer Grundstoffe (*Xylochemikalien*) und zur Entwicklung neuartiger Reagenzien und Katalysatoren. Die vier wichtigsten chemischen Fragestellungen, die es diesbezüglich zu lösen gilt, wurden von Arduengo und Opatz wie folgt formuliert:^[147]

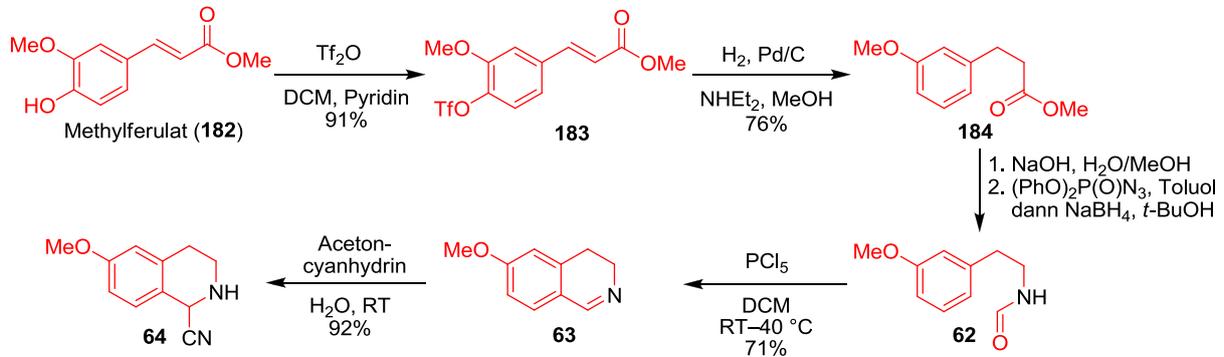
1. Erschließung nachwachsender Rohstoffe als Quelle von chemischen Bausteinen und Reagenzien.
2. Weitgehender Erhalt und Nutzung natürlich vorkommender Funktionalität (funktionelle Gruppen, Chiralität, Heteroatome), anstatt sie zu beseitigen und neu aufzubauen.
3. Entwurf von Katalysatoren und Reagenzien, die das strukturelle Potential der Biomasse voll ausschöpfen.
4. Design chemischer Transformationen, Solventien und Synthesen in der Art, so dass sie eher kontinuierlich als im Batch-Verfahren durchgeführt werden können.

Im Zuge seiner Diplomarbeit^[148] gelang es Daniel Stubba in unserem Arbeitskreis die ersten Schritte dieses Konzeptes zu verwirklichen und den Naturstoff Ilicifolin B zu synthetisieren, wobei sämtliche Kohlenstoffatome des Zielmoleküls aus holzbasierten Ausgangsstoffen stammten.

Weiterhin war es ihm möglich, das für die in dieser Arbeit entwickelten Morphinan-Synthese benötigte Formamid **62** nach xylochemischen Prinzipien darzustellen. Dies ermöglicht nun einen kurzen, effizienten und auf Holz basierenden Zugang zu (-)-Dihydrocodein (**106**), sowie weiteren pharmakologisch wichtigen Morphinan-Alkaloiden.

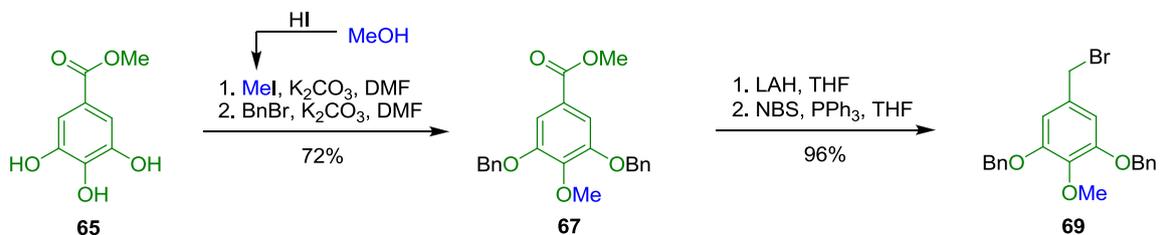
Ausgehend von Methylferulat (**182**), welches aus der Rinde von Nadelbäumen^[149] oder durch Methanolyse von Holz erhältlich ist, wurde in einer zweistufigen Synthese Methyl 3-(3-

methoxyphenyl)propanoat (**184**) hergestellt. Nach Verseifung, Curtius-Umlagerung und Reduktion wurde Formamid **62** erhalten, welches nach den in Kapitel 3.1.1 beschriebenen Methoden zu α -Aminonitril **64** weiterverarbeitet werden kann (Schema 70).



Schema 70: Xylochemische Synthese des Formamids **62** nach Stubba^[148] und Weiterverarbeitung zu α -Aminonitril **64**.

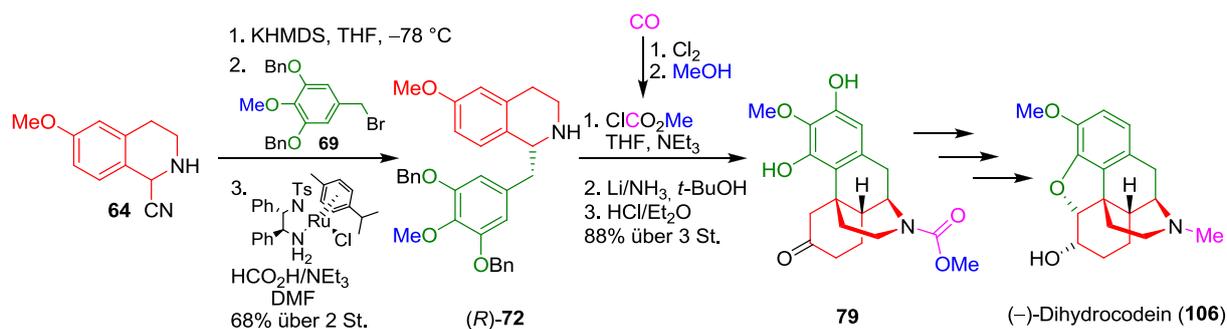
Bei dem für den Aufbau des zweiten Synthesebausteins benötigten Methylgallat (**65**) handelt es sich bereits um einen bekannten Holzinhaltstoff.^[150] Das für die *O*-Methylierung erforderliche Methyljodid wäre aus Methanol (Holzgeist) und Iodwasserstoffsäure zugänglich. Die weitere Umsetzung erfolgt nach den in Kapitel 3.1.2 beschriebenen Verfahren (Schema 71).



Schema 71: Xylochemische Synthese des Benzylbromid-Bausteins **69**.

Die weiteren Transformationen entsprechen der in dieser Arbeit entwickelten Syntheseroute. Das für die xylochemische Variante der Synthese benötigte Methylchlorformiat kann aus Kohlenstoffmonoxid (aus Holzgas), Chlor und Methanol hergestellt werden. Somit wäre es möglich, das Kohlenstoffgerüst von (-)-Dihydrocodein (**106**) vollständig aus holzbasierten Ausgangsstoffen herzustellen. Die farbliche Markierung verdeutlicht den Ursprung der entsprechenden Kohlenstoffatome im Endprodukt (Schema 72).

3 Ergebnisse und Diskussion



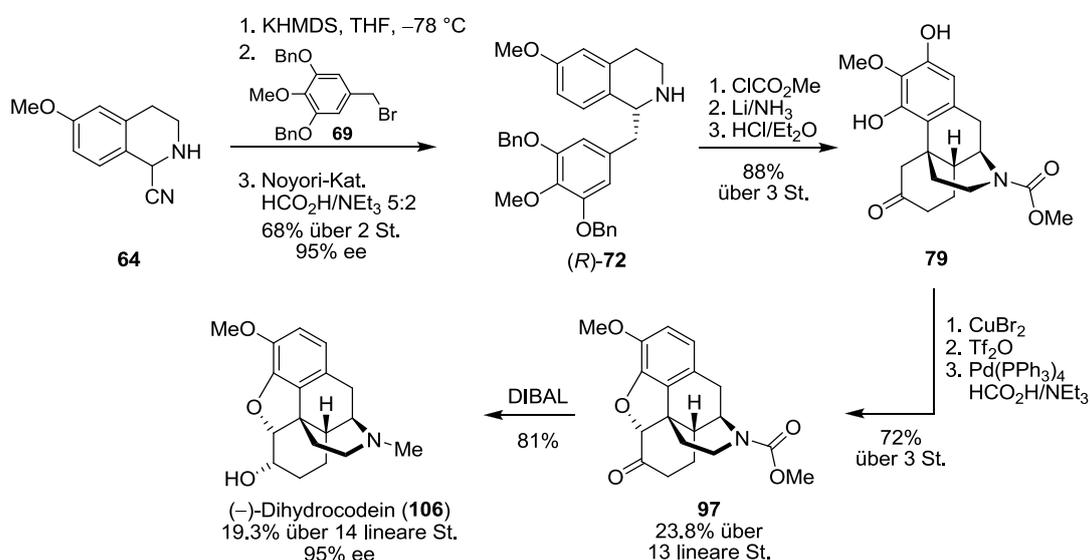
Schema 72: Xylochemische Synthese von (-)-Dihydrocodein (**106**).

Der xylochemische Ansatz liefert (-)-Dihydrocodein (**106**) in 11.2% Gesamtausbeute und 95% ee über 15 lineare Stufen, ausgehend von Methylferulat (**182**). Beim Vergleich mit bisher literaturbekannten enantioselektiven Synthesen (Tabelle 12, Kapitel 3.1.9) zeigt sich, dass die Vermeidung petrochemischer Ausgangsstoffe nicht zwangsläufig mit einer Verringerung der Effizienz verbunden ist, sondern im Gegensatz dazu sogar bessere Ergebnisse erzielt werden können.

4. Zusammenfassung

Morphinan-Alkaloide stellen eine der wichtigsten pharmakologisch wirksamen Verbindungsklassen dar und gelten heutzutage, insbesondere in der Schmerztherapie, als unverzichtbar. Ziel dieser Arbeit war es, ausgehend von α -Aminonitrilen einen enantioselektiven Zugang zu dieser Substanzfamilie zu erschließen.

Ausgehend von kommerziell erhältlichen Ausgangsmaterialien wurden zunächst die beiden Synthesebausteine **64** (55% über 5 Stufen) und **69** (50% über 4 Stufen) erfolgreich dargestellt (Schema 73). Der erste Schlüsselschritt der in Kapitel 3.1 als „reduktiver Weg“ beschriebenen Syntheseroute war die Alkylierung des α -Aminonitrils **64** mit **69** und eine darauf folgende asymmetrische Transferhydrierung nach Noyori. So konnte das 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (*R*)-**72** in einer sehr hohen optischen Reinheit (68% über 2 Stufen, 95% ee) erhalten werden. Nach Blockierung des Amins als *O*-Methylcarbamat wurde als zweiter Schlüsselschritt eine Birch-Reduktion mit anschließender Grewe-Cyclisierung zur Synthese des Morphinans **79** durchgeführt (88% über 3 Stufen).



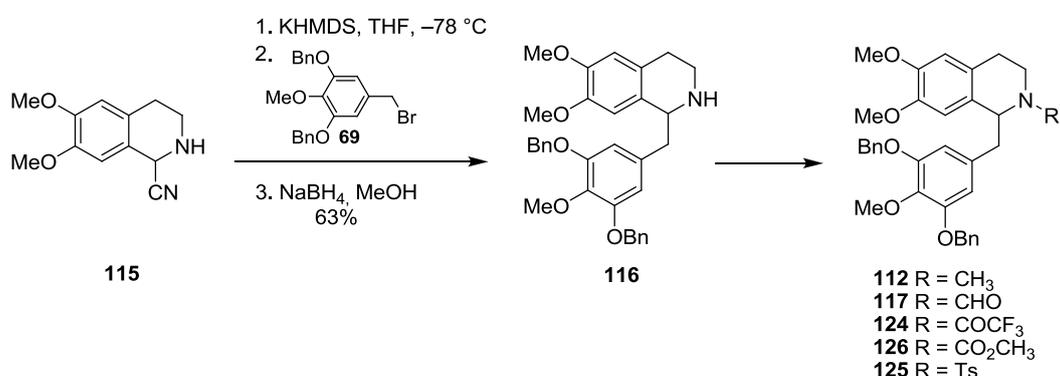
Schema 73: Erfolgreiche enantioselektive Synthese von (-)-Dihydrocodein (**106**) und Keton **97**.

Nach dem Aufbau des E-Rings durch intramolekulare Veretherung, wurde die verbliebene freie Phenolgruppe nach Überführung in ein Triflat Palladium-katalysiert durch Wasserstoff substituiert (72% über 3 Stufen). Durch Reduktion von **97** mit DIBAL konnte letztlich das Morphinan (-)-Dihydrocodein (**106**) mit 95% ee in einer Gesamtausbeute von 19.3% über 14 lineare Stufen erhalten werden. Ausgehend von (-)-Dihydrocodein (**106**) ergibt sich weiterhin

eine formale Totalsynthese von (-)-Thebain (**3**) nach literaturbekannten Methoden (siehe Schema 34, Kapitel 3.1.9). Das Keton **97**, welches in einer Gesamtausbeute von 23.8% über 13 lineare Stufen erhalten wurde, dient außerdem als Ausgangsmaterial für die formalen Totalsynthesen von (-)-Codein (**2**) und (-)-Morphin (**1**).

Die in dieser Arbeit entwickelte Syntheseroute stellt nach momentanem Stand der Forschung den bisher effizientesten Weg zur enantioselektiven Darstellung von Morphinan-Alkaloiden dar (vergl. Tabelle 12, Kapitel 3.1.9). Ein weiterer interessanter Aspekt ist, dass Daniel Stubba in seiner Diplomarbeit in unserem Arbeitskreis zeigen konnte, dass das α -Aminonitril **64** aus Ferulasäure, einem bekannten Holzinhaltstoff, dargestellt werden kann. Da es sich bei Methylgallat (**65**), welches als Ausgangsmaterial für die Synthese des Benzylbromids **69** dient, ebenfalls um eine aus Holz zugängliche Verbindung handelt, ist es möglich, die gesamte hier entwickelte Totalsynthese auf der Basis nachwachsender Rohstoffe durchzuführen (Kapitel 3.5).

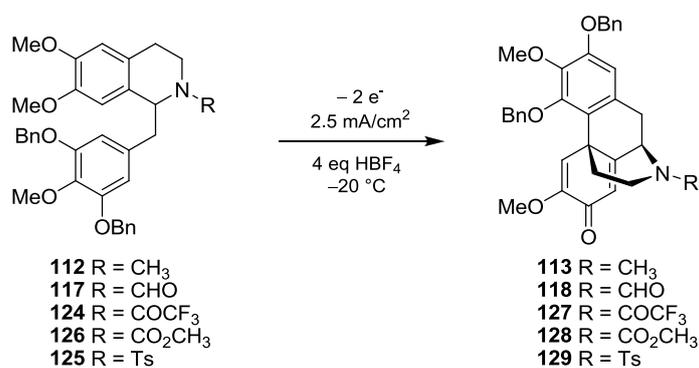
Die zweite in dieser Arbeit durchgeführte Syntheseroute basiert ebenfalls auf der Alkylierung eines α -Aminonitrils mit anschließender asymmetrischer Transferhydrierung nach Noyori. Als Schlüsselschritt der in Kapitel 3.2 als „oxidativer Weg“ beschriebenen Totalsynthese wurde zum Aufbau des Morphinan-Gerüsts eine oxidative Phenolkupplung untersucht, welche sich stark an der Biosynthese von Morphinan-Alkaloiden orientiert. Die Synthesen wurden vorerst in racemischer Form durchgeführt. Nach der Alkylierung des α -Aminonitrils **115** mit **69** wurde das intermediär entstandene 1-Benzyl-3,4-dihydroisochinolin mit Natriumborhydrid reduziert (Schema 74). Um den Einfluss der *N*-Schutzgruppe auf den Verlauf der oxidativen Kupplung zu untersuchen, wurden aus **116** fünf verschiedene Derivate dargestellt.



Schema 74: Synthese der 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline für die oxidative Phenolkupplung.

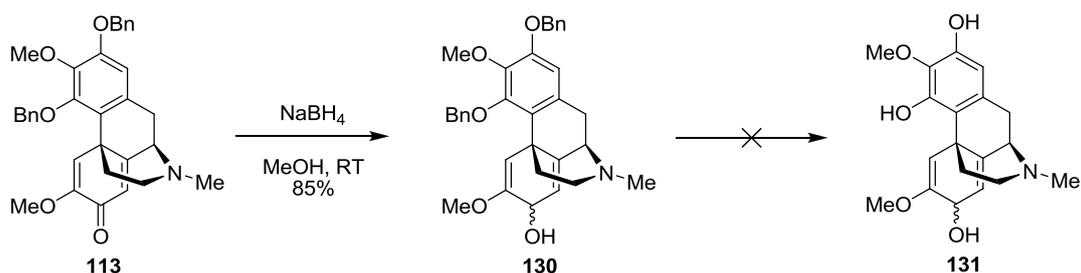
Mit den Verbindungen **112** und **117** wurde zunächst eine oxidative Phenolkupplung mit PIFA versucht, jedoch führte dies nicht zum Erfolg.

Als nächstes wurden die fünf Derivate einer elektrochemischen anodischen Oxidation unterworfen. Das beste Ergebnis lieferte dabei die *N*-Methyl-Verbindung **112**, die in 47-55% Ausbeute erfolgreich zum Morphinandienon **113** cyclisiert werden konnte (Schema 75).



Schema 75: Elektrochemische oxidative Phenolkupplung

Die anschließende Reduktion zum Morphinandienol **130** verlief problemlos, jedoch ergaben sich erhebliche Schwierigkeiten bei der Abspaltung der Benzylether-Schutzgruppen (Schema 76). So war unter keiner der getesteten Reaktionsbedingungen eine saubere Abspaltung beider Benzylgruppen möglich. Entweder ergaben sich unerwünschte Nebenreaktionen, wie eine Reduktion der Doppelbindungen oder Spaltung des Enoleters, oder die Reaktion kam nach der Abspaltung einer Benzylgruppe vollständig zum Erliegen.



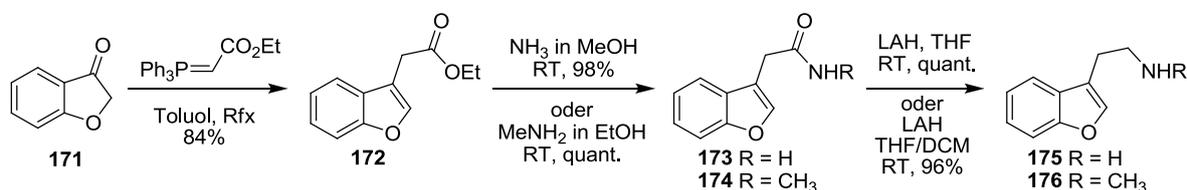
Schema 76: Reduktion von **113** zum Morphinandienol **130** und erfolglose Abspaltung der Benzylether.

Die gesamte Syntheseroute wurde nochmals unter Verwendung von *O*-Allyl-Schutzgruppen wiederholt, allerdings konnte auch hiermit keine erfolgreiche Deblockierung der Phenole erreicht werden (siehe Kapitel 3.2.3.5).

Es konnte somit gezeigt werden, dass es durch eine elektrochemische oxidative Phenolkupplung möglich ist, ausgehend von α -Aminonitril **115** in vier Stufen zum Morphinandienol

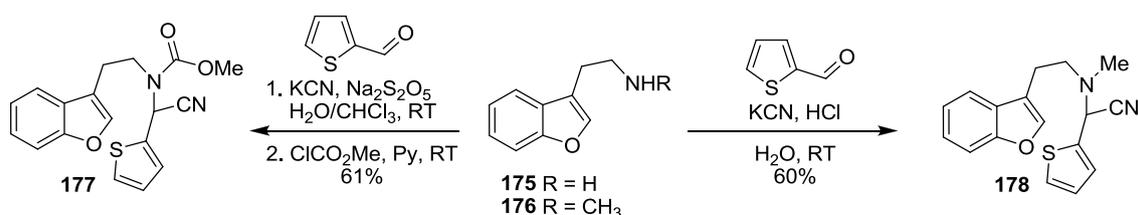
130 zu gelangen. Der Fokus weiterer Untersuchungen sollte insbesondere auf der Optimierung der Schutzgruppenstrategie liegen. Gelänge die Deblockierung der Phenole unter neutralen Bedingungen, beispielsweise durch die Verwendung von Silyl-Schutzgruppen, wäre somit ein sehr kurzer Zugang zu (-)-Thebain (**3**) erschlossen.

Die dritte in dieser Arbeit untersuchte Synthesestrategie basiert auf einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des Morphinan-Gerüsts. Um zu überprüfen ob dieser geplante Schlüsselschritt überhaupt realisierbar ist, wurden erfolgreich zwei verschiedene α -Aminonitrile als Modellverbindungen synthetisiert. Ausgehend von Cumaranon (**171**) wurden zunächst die beiden Benzofuranylethylamine **175** und **176** hergestellt (Schema 77).



Schema 77: Synthese der Benzofuranylethylamine **175** und **176**.

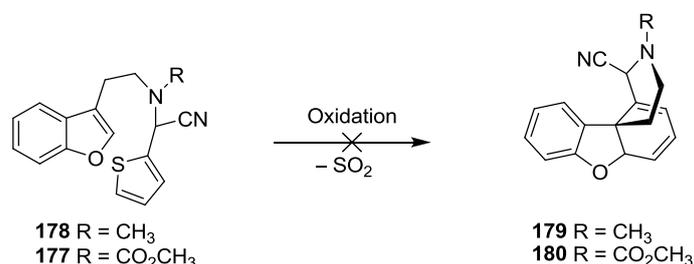
Die beiden Verbindungen **175** und **176** wurden anschließend in einer Strecker-Reaktion zu den α -Aminonitrilen **177** und **178** umgesetzt (Schema 78).



Schema 78: Strecker-Synthesen zur Darstellung der α -Aminonitrile **177** und **178**.

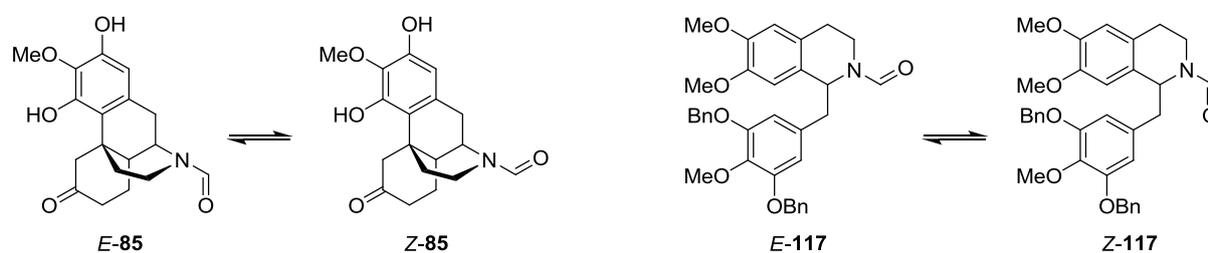
Geplant war, durch die Verwendung eines geeigneten Oxidationsmittels selektiv den Thiophenring zum Thiophen-1,1-dioxid zu oxidieren, so dass dieses als sehr elektronenarmes Dien in einer Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf an die Doppelbindung des Benzofurans addiert. Durch eine darauf folgende Cycloreversion unter Extrusion von SO_2 wäre es möglich gewesen, in einem Schritt den C- und D-Ring des Morphinan-Gerüsts aufzubauen (Schema 79). Leider ist es nicht gelungen, ein geeignetes Oxidationsmittel für diese Reaktion zu finden. Entweder war das Oxidationspotential nicht ausreichend um

überhaupt zu einer Reaktion zu führen, oder es war zu hoch und führte in Folge dessen zu einer Oxidation des Benzofuran-Ringes.



Schema 79: Geplante Cycloadditions-/Cycloreversions-Kaskade.

Das vierte in dieser Arbeit durchgeführte Teilprojekt ergab sich der Beobachtung, dass manche in dieser Arbeit synthetisierten Formamide über eine ungewöhnlich hohe Rotationsbarriere verfügen und sich chromatographisch, zumindest temporär, voneinander trennen ließen (Schema 80). Voraussetzung für eine Separation von Amid-Rotameren ist normalerweise ein sehr hoher sterischer Anspruch der Substituenten, was bei diesen einfachen Formamiden allerdings nicht der Fall war. Um diesem Phänomen auf den Grund zu gehen, wurden verschiedene kinetische Untersuchungen an **117** durchgeführt.



Schema 80: *E*- und *Z*-Rotamere von **85** und **117**.

Durch einfache kinetische Studien zur Interkonversion der *E*- und *Z*-Rotamere mittels HPLC konnte erfolgreich die Rotationsbarriere der Amidbindung von **117** ermittelt werden. Des Weiteren wurden dynamische HPLC Experimente durchgeführt, die einerseits die zuvor bestimmten Werte bestätigten und darüber hinaus zusätzliche Information über die enthalpischen und entropischen Beiträge lieferten. Abgerundet wurde die Studie durch DFT-Kalkulationen und den Vergleich der Ergebnisse der unterschiedlichen Methoden.

5. Experimenteller Teil

5.1 Allgemeines und Messgeräte

Reagenzien und Lösungsmittel

Absolutes Tetrahydrofuran, Diethylether und Toluol wurden durch Erhitzen zum Rückfluss mit Kalium/Benzofuran in einer Argon-Atmosphäre und anschließender Destillation erhalten. Dichlormethan wurde unter Argon-Atmosphäre über Calciumhydrid getrocknet und anschließend destilliert. *N,N*-Dimethylformamid (Acros, *Extra Dry*, über Molekularsieb) wurde kommerziell erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Für die elektrochemischen Versuche wurde Acetonitril (Optima-LC/MS) der Firma Fisher Scientific verwendet. Die zur Chromatographie verwendeten Lösungsmittel Cyclohexan und Ethylacetat wurden vor der Verwendung destilliert. Zur Entfernung von Säurespuren wurde CDCl_3 über basischem Aluminiumoxid gelagert.

Alle weiteren Chemikalien und Lösemittel wurden, falls nicht anders vermerkt, kommerziell bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Dünnschichtchromatographie

Zur Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel 60 F₂₅₄-DC-Fertigfolien der Firma Merck mit Fluoreszenzindikator verwendet. Die Laufmittelgemische sind als Verhältnisse der zusammengemischten Volumina (V/V) angegeben. Die Detektion erfolgte durch UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$) und mittels folgender Färbereagenzien:

- *p*-Anisaldehyd-Reagenz: Lösung von 1 mL *p*-Anisaldehyd und 2 mL konz. Schwefelsäure in 100 mL Eisessig.
- Ninhydrin-Reagenz: Lösung von 1.5 g Ninhydrin in 15 mL Eisessig und 485 mL Methanol.
- DNPH-Reagenz: Lösung von 4 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 100 mL Ethanol, 32 mL Wasser und 20 mL konz. Schwefelsäure.
- FeCl_3 -Reagenz: Lösung von 1 g Eisen(III)chlorid in 99 mL Wasser.

Nach Eintauchen der DC-Platten in die jeweilige Lösung wurde durch Erhitzen mit einem Heißluftfön entwickelt.

Säulenchromatographie

Flashchromatographie wurde mit unmodifiziertem Silicagel (Partikelgröße: 25–40 μm , Porendurchmesser: 60 \AA , Macherey-Nagel oder 32–63 μm , 60 \AA , Acros Organics) mit selbstgepackten Glas-Säulen, bestückt mit einem Lösungsmittelreservoir und einem angelegten Überdruck (N_2) von 0.4–1.0 bar, durchgeführt. Die Analyse der Fraktionen erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie und/oder LC/MS. Die Laufmittelgemische sind als Verhältnisse der zusammengemischten Volumina (V/V) angegeben.

NMR-Spektroskopie

NMR-Spektren wurden unter Verwendung von Standard-Pulssequenzen in 5 mm Probenköpfen mit folgenden Spektrometern der Firma Bruker aufgenommen: ARX 400, AVIII 400 (400 MHz ^1H und 100.6 MHz ^{13}C) oder AVIII 600 (600 MHz ^1H und 151 MHz ^{13}C). Die chemische Verschiebung wurde auf das jeweilige Lösungsmittelsignal kalibriert (CDCl_3 : $\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 77.16$ ppm;^[151] $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$: $\delta_{\text{H}} = 6.00$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 73.78$ ppm;^[152] DMSO-d_6 : $\delta_{\text{H}} = 2.50$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 39.52$ ppm;^[151] Pyridin- d_5 : $\delta_{\text{H}} = 8.74, 7.58, 7.22$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 150.35, 135.91, 123.87$ ppm^[152], CD_3OD : $\delta_{\text{H}} = 3.31$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 49.00$ ppm^[151]).

Zur Auswertung der Spektren wurde die Software MestReNova der Firma Mestrelab Research verwendet.

ESI-HRMS

Hochaufgelöste ESI-Massenspektren wurden auf einem Q-ToF-Ultima 3 der Firma Waters mit einem Lockspray-Interface aufgenommen. Die Proben wurden in einem 50:50-Acetonitril/Wasser-Gemisch mit einer Konzentration von nicht mehr als 0.01 mg/mL gelöst.

Die angegebenen Molekülmassen, die durch hochaufgelöste Massenspektrometrie mit Hilfe des hier aufgeführten Gerätes bestimmt wurden, beziehen sich auf die Neutalmoleküle, da die Kalibrierung die Masse des Elektrons (0.000549 u) berücksichtigt.

LC/MS

Für HPLC-ESI-MS-Analysen wurde eine 1200 Series HPLC mit binärer Pumpe, UV-Diodenarraydetektor und einem angekoppelten LC/MSD-Trap-XCT-Massenspektrometer der Firma Agilent Technologies verwendet. Ionisierung wurde durch eine Elektronen-Spray-Ionisationsquelle (ESI) erreicht. Als Säule wurde eine Ascentis C18 (Partikelgröße: 2.7 μm , Länge: 3 cm, Durchmesser: 2.1 mm) der Firma Supelco bei 40 $^\circ\text{C}$ genutzt. Die Proben wurden in einem 50:50-Acetonitril/Wasser-Gemisch mit einer Konzentration von nicht mehr

als 0.01 mg/mL gelöst. Als Laufmittel wurde ein Wasser/Acetonitril-Gemisch bei einer Flussrate von 0.5 mL/min bis 1 mL/min verwendet.

HPLC

HPLC-Messungen wurden auf folgendem System der Firma Knauer durchgeführt: Pumpe: K-1001 Smartline, low-pressure gradient mode, Detektor: K-2800 (DAD), Injektionsvolumen: 20 μ L, Flussrate: 0.5–1.5 mL \cdot min⁻¹, Säulenofen: JetStream, Säulen: Macherey Nagel Nucleodur 100-3, Daicel ChiralPak IB-3.

IR-Spektroskopie

IR-Spektren wurden mit einem Bruker Tensor 27 FTIR-Spektrometer mit einer Diamant-ATR-Einheit aufgenommen. Zur Auswertung wurde die Software Opus 6.5 der Firma Bruker verwendet.

Elementaranalyse, Schmelzpunktbestimmung

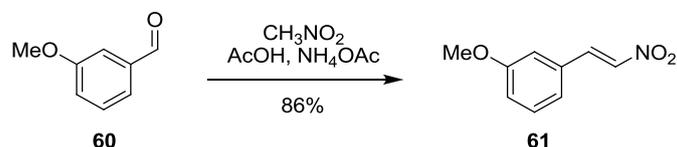
Verbrennungsanalysen wurden mit einem CHN-O-Rapid der Firma Heraeus durchgeführt. Schmelzbereiche wurden an einem Schmelzpunktmessgerät der Firma Krüss gemessen und sind unkorrigiert.

Polarimetrie

Die Drehwerte optisch aktiver Verbindungen wurden mit einem Perkin Elmer 241 Polarimeter bei den Wellenlängen $\lambda = 546$ und 578 nm (Hg-Lampe) bestimmt. Der spezifische Drehwert $[\alpha]_D^T$ einer chiralen, nichtracemischen Substanz (T = Temperatur der Probe während der Messung), wurde mit Hilfe der ersten Näherung der Drudeschen-Gleichung,^[153] durch Extrapolation der gemessenen Werte auf die Natrium-D-Linie ($\lambda = 589$ nm) erhalten.

5.2 Synthesen zu Kapitel 3.1 – Reduktiver Weg

3-Methoxy- β -nitrostyren (**61**)



Modifizierte Prozedur nach Chinnasamy et al.^[74]

3-Methoxybenzaldehyd (**60**) (40.0 g, 294 mmol), Nitromethan (39.3 mL, 735 mmol, 2.5 eq.) und Ammoniumacetat (15.9 g, 206 mmol, 0.7 eq.) wurden in Essigsäure (160 mL) gelöst und für 2.5 h auf 100 °C erwärmt. Die Lösung wurde abgekühlt, auf Eis gegossen und der Feststoff abfiltriert. Das Produkt wurde in Toluol gelöst und am Rotationsverdampfer eingengt, um Reste von Wasser und Essigsäure zu entfernen (dreimal). Nach dem Trocknen im Vakuum wurde ein gelber Feststoff erhalten (45.1 g, 252 mmol, 86%).

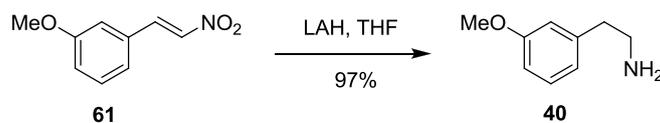
DC: $R_f = 0.45$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 7.97 (d, $J = 13.7$ Hz, 1 H, β -CH), 7.57 (d, $J = 13.7$ Hz, 1 H, α -CH), 7.37 (dd, $J = 9.0, 7.8$ Hz, 1 H, H-5), 7.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.07–7.01 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H, OCH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3111, 3087, 1637, 1577, 1495, 1342, 1272, 1042, 993, 839, 781$.

Schmelzbereich: 87–90 °C, Lit.:^[74] 90 °C (Et_2O).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[74,154]

3-Methoxyphenethylamin (40)

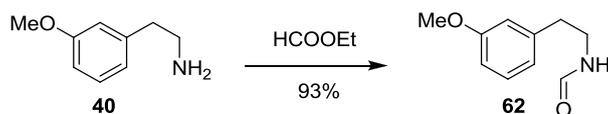
Modifizierte Prozedur nach Lee und Cho et al.^[154]

Unter Argonatmosphäre wurde LAH (21.1 g, 558 mmol, 4.0 eq.) in absolutem THF (390 mL) vorgelegt und eine Lösung aus 3-Methoxynitrostyren (**61**) (25.0 g, 140 mmol) in absolutem THF (130 mL) unter Kühlung (Eisbad) langsam zugetropft. Das Kühlbad wurde entfernt und die Lösung für 40 h refluxiert. Nach dem Abkühlen wurde überschüssiges LAH durch vorsichtige Zugabe von zunächst Ethanol und später Wasser zerstört. Der Niederschlag wurde abgesaugt und der Filterkuchen mehrmals mit Diethylether (3 x 100 mL) nachgewaschen. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. (75 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Es wurde ein bräunliches Öl (20.5 g, 135.6 mmol, 97%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 7.21 (td, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1 H, 5-H), 6.82–6.72 (m, 3 H, 2-H, 4-H, 6-H), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 2.96 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H, β -CH₂), 2.72 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H, α -CH₂), 1.34 (br s, 2 H, NH₂).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3367, 2938, 2835, 1583, 1487, 1257, 1152, 1041, 865, 778, 695$.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[154]

N-Formyl-3-methoxyphenethylamin (62)

Modifizierte Prozedur nach Rohloff et al.^[78]

3-Methoxyphenethylamin (**40**) (20.5 g, 136 mmol) wurde unter Argon in Ethylformiat (300 mL, 3.66 mol, 27 eq.) gelöst und 2 Tage refluxiert. Überschüssiges Ethylformiat wurde unter reduziertem Druck abdestilliert, der Rückstand in DCM (100 mL) aufgenommen und mit 1 M HCl-Lsg. (3 x 25 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde ein braunes Öl (22.5 g, 126 mmol, 93%) erhalten.

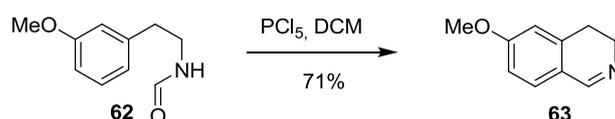
DC: $R_f = 0.15$ (Cyclohexan/Ethylacetat/Diethylamin = 7:2:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 8.11 (s, 1 H, CHO), 7.24 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 5-H), 6.82–6.74 (m, 3 H, 2-H, 4-H, 6-H), 5.85 (s, 1 H, NH), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 3.57 (dd, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 2 H, β -CH₂), 2.82 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H, α -CH₂).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3282, 3052, 2939, 2864, 1657, 1584, 1488, 1257, 1152, 1038, 872.$

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[78]

6-Methoxy-3,4-dihydroisochinolin (**63**)



Modifizierte Prozedur nach Rohloff et al.^[78]

Eine Lösung aus *N*-Formyl-3-methoxyphenethylamin (**62**) (5.16 g, 28.8 mmol) in trockenem DCM (5.3 mL) wurde zu einer Suspension von Phosphorpentachlorid (6.60 g, 31.7 mmol, 1.1 eq.) in trockenem DCM (5.3 mL) zugetropft, so dass das Lösungsmittel gelinde am Sieden gehalten wurde. Nach der Zugabe wurde weitere 30 min gerührt, auf Eis gegossen und die wässrige Phase mit DCM extrahiert (3 x 25 mL). Die organische Phase wurde mit Wasser (30 mL) gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen durch Zugabe von KOH-Lsg. alkalisch gestellt (pH 12–14). Nach Extraktion mit DCM (3 x 50 mL) und Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert, um ein leicht gelbliches Öl (3.31 g, 20.5 mmol, 71%) zu erhalten.

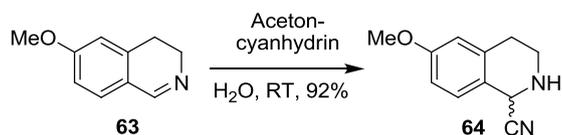
DC: $R_f = 0.38$ (Cyclohexan/Ethylacetat/Diethylamin = 7:2:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 8.25 (t, $J = 2.2$ Hz, 1 H, 1-H), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 8-H), 6.79 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1 H, 7-H), 6.68 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, 5-H), 3.83 (s, 3 H, OCH_3), 3.76–3.69 (m, 2 H, $\beta\text{-CH}_2$), 2.76–2.69 (m, 2 H, $\alpha\text{-CH}_2$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3004, 2940, 1626, 1603, 1568, 1500, 1276, 1252, 1157, 1109, 1031$.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[78]

6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (**64**)



Modifizierte Prozedur nach Galletti et al.^[83]

Imin **63** (875.7 mg, 5.4 mmol) wurde mit Wasser (20 mL) und Acetoncyanhydrin (0.74 mL, 8.1 mmol, 1.5 eq.) versetzt und 3–4 Tage stark gerührt. Nach Extraktion mit DCM (3 x 10 mL) wurde die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand (1024.9 mg) wurde in Et_2O (0.3 mL) gelöst und für mehrere Tage in den Gefrierschrank gestellt (-20 °C). Nach vollständiger Auskristallisation wurde das Produkt abfiltriert und mit wenig kaltem (-78 °C) Et_2O gewaschen. Trocknen im Vakuum ergab α -Aminonitril **64** (932.2 mg, 5.0 mmol, 92%) als orangefarbenen Feststoff.

Ein „scale-up“ mit Imin **63** (2.73 g, 16.9 mmol) und einer äquimolaren Menge Acetoncyanhydrin (1.55 mL, 16.9 mmol, 1.0 eq.) ergab α -Aminonitril **64** (2.08 g, 11.0 mmol) in 65% Ausbeute. Ein Ansatz mit Imin **63** (1.53 g, 12.0 mmol) und Acetoncyanhydrin (1.10 mL, 12.0 mmol, 1.0 eq.) ergab α -Aminonitril **64** (1.53 g, 8.2 mmol) in 68% Ausbeute. Die geringeren Ausbeuten im Vergleich zum „small-scale“ Ansatz sind vermutlich auf die geringere Menge Acetoncyanhydrin zurückzuführen.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, 8-H), 6.78 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1 H, 7-H), 6.66 (d, J = 2.6 Hz, 1 H, 5-H), 5.00 (s, 1 H, 1-H), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 3.30–3.23 (m, 2 H, 3- $\text{H}_{\text{a,b}}$), 2.92 (ddd, J = 16.6, 10.3, 6.4 Hz, 1 H, 4- H_{a}), 2.73 (dt, J = 16.6, 3.5 Hz, 1 H, 4- H_{b}), 2.17 (br s, 1 H, NH).

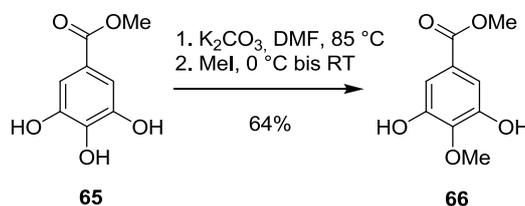
^{13}C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 159.6 (C-6), 136.2 (C-4a), 128.4 (C-8), 121.7 (C-8a), 120.5 (CN), 114.4 (C-5), 113.1 (C-7), 55.4 (OCH_3), 48.1 (C-1), 40.8 (C-3), 28.7 (C-4).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3319, 3009, 2964, 2836, 1611, 1581, 1500, 1331, 1297, 1126, 814.

EA: ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: C 70.19, H 6.43, N 14.88; gef.: C 69.96, H 6.45, N 14.75.

Schmelzbereich: 64.5–66 °C.

Methyl 3,5-dihydroxy-4-methoxybenzoat (**66**)



Nach einer Vorschrift von Node et al.^[84]

Methyl-3,4,5-trihydroxybenzoat (**65**) (15.2 g, 82.7 mmol, 1.0 eq.) in DMF (127 mL) wurde mit Kaliumcarbonat (13.7 g, 99.2 mmol, 1.2 eq.) versetzt und 1 h bei 85 °C gerührt. Anschließend wurde bei 0 °C Methyljodid (5.4 mL, 12.3 g, 85.8 mmol, 1.0 eq.) zugegeben, weitere 30 min bei 0 °C und dann 16 h bei RT gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, die Reaktionslösung mit gesättigter NaCl-Lösung (75 mL) versetzt und mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Chloroform/Methanol 50:1). Es wurde ein farbloser Feststoff (10.5 g, 53.0 mmol, 64%) erhalten.

DC: $R_f = 0.12$ (Chloroform/Methanol = 50:1).

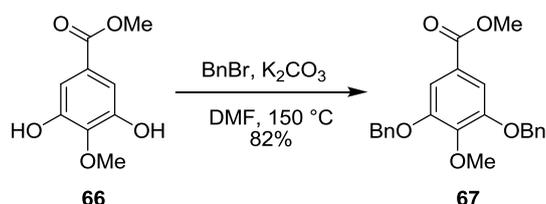
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm = 8.31 (s, 2 H, OH), 6.94 (s, 2 H, 2,6-H), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 3.73 (s, 3 H, OCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3381, 3000, 2947, 2844, 1707, 1591, 1456, 1248, 1159, 1001, 982$.

Schmelzbereich: 140–143 °C, Lit.:^[84] 147–148 °C (Toluol).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[84]

Methyl-3,5-dibenzoyloxy-4-methoxybenzoat (67)



Modifizierte Prozedur nach Maat und Sheldon et al.^[87]

Zu einer Lösung aus Methyl-3,5-dihydroxy-4-methoxybenzoat (**66**) (9.29 g, 46.9 mmol, 1.0 eq.) in DMF (50 mL) wurden Kaliumcarbonat (23.2 g, 168.0 mmol, 3.6 eq.) und Benzylbromid (13.1 mL, 18.8 g, 110.0 mmol, 2.4 eq.) zugegeben und die Mischung für 2.5 h bei 150 °C gerührt. Danach wurde der Feststoff abgesaugt, der Filterkuchen mit Ethylacetat (2 x 25 mL) gewaschen und das Filtrat unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in Chloroform (150 mL) gelöst und mit 1 M NaOH-Lösung (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach Umkristallisation aus Ethanol wurde ein farbloser Feststoff (14.5 g, 38.3 mmol, 82%) erhalten.

DC: $R_f = 0.49$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1).

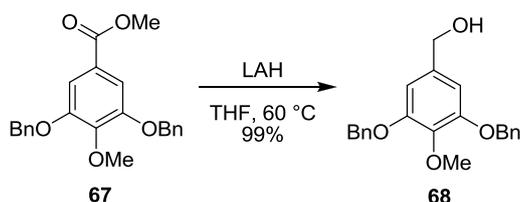
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 7.49–7.30 (m, 12 H, Bn-H, 2,6-H), 5.16 (s, 4 H, 2 x CH₂), 3.94 (s, 3 H, OCH₃), 3.88 (s, 3 H, OCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3009, 2944, 2880, 1707, 1454, 1382, 1261, 1100, 1001, 748, 696.$

Schmelzbereich: 118–121 °C (EtOH), Lit.:^[87] 117–119 °C (EtOH).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[87]

(3,5-bis(Benzyloxy)-4-methoxyphenyl)methanol (68)



Modifizierte Prozedur nach Node et al.^[84]

Unter Argonatmosphäre wurde LAH (2.26 g, 59.5 mmol, 1.65 eq.) in absolutem THF (70 mL) vorgelegt. Methyl-3,5-dibenzyloxy-4-methoxyzoat (**67**) (13.64 g, 36.0 mmol, 1.0 eq.) wurde in absolutem THF (110 mL) gelöst und langsam bei Raumtemperatur zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 2 h bei 60 °C gerührt. Danach wurde das überschüssige LAH durch Zugabe von Ethanol und dest. Wasser unter Eiskühlung zersetzt. Der entstandene $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Niederschlag wurde durch Zugabe von 10%ige H_2SO_4 -Lösung wieder gelöst. Diethylether wurde hinzugegeben, bis eine gute Phasentrennung erreicht war. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl -Lösung (50 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt um einen farblosen Feststoff (12.4 g, 35.5 mmol, 99%) zu erhalten.

DC: $R_f = 0.08$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1).

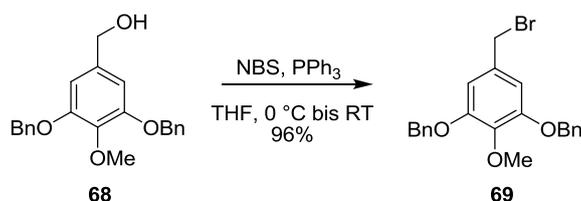
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 7.49–7.28 (m, 10 H, Bn-H), 6.65 (s, 2 H, 2,6-H), 5.14 (s, 4 H, 2 x CH_2 -Benzyl), 4.55 (s, 2 H, CH_2 -OH), 3.90 (s, 3 H, OCH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3515, 3036, 2965, 1592, 1501, 1436, 1254, 1100, 1080, 1027, 990.$

Schmelzbereich: 102–105 °C, Lit.:^[84] 103–105 °C (Hexan/Ethylacetat).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[84]

1,3-bis(Benzyloxy)-5-(bromomethyl)-2-methoxybenzen (**69**)



Modifizierte Prozedur nach Yamaguchi et al.^[85]

Zu einer Lösung aus Alkohol **68** (12.43 g, 35.5 mmol) und Triphenylphosphin (13.96 g, 53.2 mmol, 1.5 eq.) in THF (110 mL) wurde bei 0 °C NBS (9.47 g, 53.2 mmol, 1.5 eq.) zugesetzt und 2.5 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Wasser (180 mL) wurde mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 1 M NaOH (30 mL) und ges. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat 4:1) und ergab **69** (14.1 g, 34.2 mmol, 96%) als farblosen Feststoff.

DC: $R_f = 0.63$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 7.47–7.43 (m, 4 H, 2 x 2,6-H Bn), 7.39 (ddd, $J = 8.0, 6.9, 1.0$ Hz, 4 H, 2 x 3,5-H Bn), 7.35–7.30 (m, 2 H, 2 x 4-H Bn), 6.67 (s, 2 H, 2,6-H), 5.13 (s, 4 H, 2 x CH₂ Bn), 4.39 (s, 2 H, CH₂Br), 3.89 (s, 3 H, 4-OCH₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 152.8 (2 C, C-3,5), 139.8 (C-4), 137.0 (2 C, 2 x C-1 Bn), 133.1 (C-1), 128.7 (4 C, 2 x C-3,5 Bn), 128.1 (2 C, 2 x C-4 Bn), 127.5 (4 C, 2 x C-2,6 Bn), 108.9 (2 C, C-2,6), 71.3 (2 C, 2 x CH₂ Bn), 61.1 (OCH₃), 34.3 (CH₂Br).

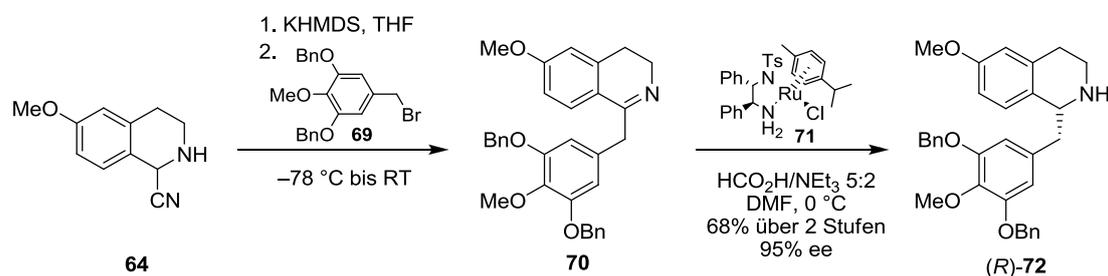
IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3063, 3030, 2929, 2855, 1589, 1504, 1333, 1245, 1212, 1107, 1001$.

EA: ber. für C₂₂H₂₁BrO₃: C 63.93, H 5.12; gef.: C 63.91, H 5.03.

Schmelzbereich: 77.5–78.5 °C.

**(R)-1-(3,5-bis(Benzyloxy)-4-methoxybenzyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin
(72)**

Enantioselektive Synthese:



Modifizierte Prozedur nach Opatz et al.^[72b]

Alle Lösungsmittel und Lösungen wurden durch Durchleiten von Argon im Ultraschallbad entgast.

Stufe 1:

Zu einer Lösung aus Aminonitril **64** (470.6 mg, 2.5 mmol) in THF (17 mL) wurde bei -78 °C KHMDS (997.5 mg, 5.0 mmol, 2.0 eq.) in THF (11 mL) zügig zugetropft. Nach 5 min wurde Benzylbromid **69** (1136.6 mg, 2.75 mmol, 1.1 eq.) in THF (11 mL) zugegeben und die Lösung zuerst 90 min bei -78 °C und anschließend 90 min bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 1 M NaOH (20 mL) abgebrochen und mit Ethylacetat (3 x 20 mL) extrahiert. Unter Ausschluss von Sauerstoff wurden die vereinigten organischen Phasen mit 1%iger NiCl_2 -Lsg. (3 x 15 mL), 12.5%iger Ammoniak-Lsg. (3 x 15 mL) und ges. NaCl-Lsg (15 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergab ein gelbes Öl, welches sehr oxidationsempfindlich ist und direkt in der nächsten Stufe weiterverarbeitet wurde.

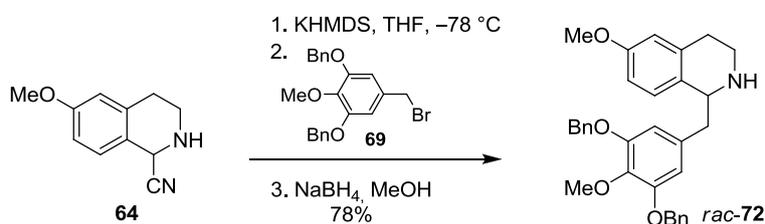
5 Experimenteller Teil

Stufe 2:

Eine Lösung des Rohproduktes aus Stufe 1 und $\text{RuCl}[(S,S)\text{-TsDPEN}](p\text{-Cymol})$ (63.6 mg, 0.1 mmol, 4 mol%) in DMF (15 mL) wurde auf 0 °C gekühlt (Eisbad) und mittels Spritzenpumpe binnen 45 min mit Ameisensäure/Triethylamin-Azeotrop (5:1, 2.5 mL) versetzt. Zur Entfernung des CO_2 aus dem Gleichgewicht wurde kontinuierlich ein Argonstrom durch die Lösung geleitet. Das Reaktionsgemisch wurde langsam über Nacht auf RT erwärmt und durch Zugabe von ges. K_2CO_3 -Lsg. (5 mL) abgebrochen. Es wurde Wasser und Ethylacetat zugegeben, bis zwei klare Phasen entstanden und nach der Trennung wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (15 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat/Diethylamin 8:1:1) und ergab **72** (829.7 mg, 1.7 mmol, 68%, 95% ee (chirale HPLC)) als leicht gelbliches Öl.

Ein „scale-up“ mit **64** (2.35 g, 12.5 mmol) in THF (100 mL), KHMDS (5.00 g, 25.1 mmol, 2.0 eq.) in THF (60 mL) und Benzylbromid **69** (6.79 g, 13.8 mmol, 1.1 eq.) in THF (60 mL) ergab nach Reduktion mit $\text{RuCl}[(S,S)\text{-TsDPEN}](p\text{-Cymol})$ (318.1 mg, 0.5 mmol, 4 mol%) in DMF (65 mL) und Ameisensäure/Triethylamin-Azeotrop (5:1, 12.5 mL) das Tetrahydroisochinolin **72** (2.75 g, 5.6 mmol) in 44% Ausbeute und 95% ee (chirale HPLC). Die geringere Ausbeute im Vergleich zum „small-scale“ Ansatz liegt vermutlich an thermischen Effekten der exothermen Alkylierungsreaktion.

Racemische Synthese:



Die Lösungsmittel wurden durch Durchleiten von Argon im Ultraschallbad entgast.

Zu einer Lösung aus Aminonitril **64** (1.882 g, 10.0 mmol) in THF (60 mL) wurde bei -78 °C unter Argon KHMDS (3.990, 20.0 mmol, 2.0 eq.) in THF (30 mL) zugetropft. Nach 5 min

wurde Benzylbromid **69** (4.546 g, 11.0 mmol, 1.1 eq.) in THF (30 mL) zugegeben und für 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, sowie 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit MeOH (80 mL) verdünnt, mit NaBH_4 (945.8 mg, 25.0 mmol, 2.5 eq.) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter reduziertem Druck entfernt, der Rückstand in ges. NaHCO_3 -Lösung (50 mL) aufgenommen und mit DCM (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat/Diethylamin = 7:2:1). Es wurde ein gelbliches Öl (3.847 g, 7.8 mmol, 78%) erhalten.

DC: $R_f = 0.29$ (Cyclohexan/Ethylacetat/Diethylamin = 8:1:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 7.45–7.41 (m, 4 H, 2 x 2,6-H Bn), 7.37 (ddd, $J = 8.0, 6.9, 1.0$ Hz, 4 H, 2 x 3,5-H Bn), 7.33–7.28 (m, 2 H, 2 x 4-H Bn), 7.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, 8-H), 6.73 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1 H, 7-H), 6.62 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 5-H), 6.48 (s, 2 H, 2',6'-H), 5.12 (s, 4 H, 2 x CH_2 Bn), 4.18–4.13 (m, 1 H, 1-H), 3.91 (s, 3 H, 4'- OCH_3), 3.79 (s, 3 H, 6'- OCH_3), 3.14 (dd, $J = 13.8, 4.3$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{Ar}'_a$), 3.07 (dt, $J = 12.2, 5.5$ Hz, 1 H, 3- H_a), 2.88–2.81 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{Ar}'_b$, 3- H_b), 2.82–2.73 (m, 2 H, 4-H), 1.85 (br s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 157.9 (C-6), 152.5 (2 C, C-3',5'), 138.3 (C-4'), 137.3 (2 C, 2 x C-1 Bn), 136.8 (C-4a), 134.4 (C-1'), 130.7 (C-8a), 128.6 (4 C, 2 x C-3,5 Bn), 127.9 (2 C, 2 x C-4 Bn), 127.4 (4 C, 2 x C-2,6 Bn), 127.2 (C-8), 113.8 (C-5), 112.2 (C-7), 109.2 (2 C, C-2',6'), 71.1 (2 C, 2 x CH_2 Bn), 61.1 (4'- OCH_3), 56.8 (C-1), 55.3 (6'- OCH_3), 42.7 (CH_2 Ar'), 41.1 (C-3), 30.3 (C-4).

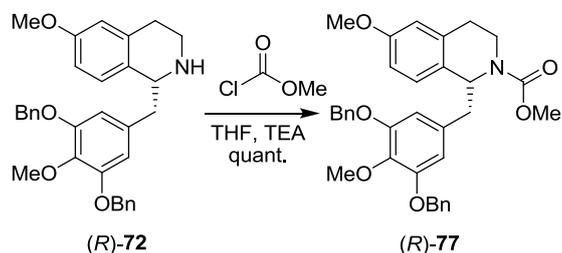
IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3062, 2927, 1734, 1607, 1585, 1501, 1432, 1234, 1153, 1029, 939$.

ESI-MS: $m/z = 496.3$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

ESI-HR: ber. für $[\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{NO}_4 + \text{H}]$: $m/z = 496.2488$, gef.: $m/z = 496.2490$.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} : +26$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$).

Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschuss wurde eine kleine Menge per HPLC (Nucleodur 100-3, Eluent: Hexan/2-Propanol/Diethylamin = 95:5:0.002, 1.0 mL/min) gereinigt und analysiert via chiraler HPLC (Chiralpak IB-3, Eluent Hexan/2-Propanol/Diethylamin = 80:20:0.002, 1.2 mL/min, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\lambda = 232\text{ nm}$, R_t (S-Enantiomer) = 9.6 min, R_t (R-Enantiomer) = 11.6 min). **er = 2.6:97.4, ee = 95% (R-Enantiomer)**. Für die „large-scale“ Reduktion ergab der er = 2.7:97.3, ee = 95%.

**(R)-Methyl 1-(3,5-dihydroxy-4-methoxybenzyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroiso-
chinolin-2(1H)-carboxylat (77)**

Modifizierte Prozedur nach Kubota et al.^[155]

Zu einer Lösung aus Tetrahydroisochinolin (R)-72 (1405.5 mg, 2.84 mmol) und Triethylamin (0.47 mL, 3.41 mmol, 1.2 eq.) in THF (9.2 mL) wurde bei 0 °C Methylchloroformiat (0.24 mL, 3.12 mmol, 1.1 eq.) in THF (1.6 mL) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 90 min bei RT gerührt und anschließend unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (30 mL) aufgenommen, mit 5%iger Citronensäure-Lsg. (3 x 10 mL) und ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde (R)-77 (1577.2 mg, 2.84 mmol, quant.) erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ein „scale-up“ mit (R)-72 (5.45 g, 11.0 mmol), Triethylamin (1.83 mL, 13.2 mmol, 1.2 eq.) in THF (35 mL) und Methylchloroformiat (0.94 mL, 12.1 mmol, 1.1 eq.) in THF (6.2 mL) ergab (R)-77 (5.46 g, 9.9 mmol) in 90% Ausbeute.

DC: $R_f = 0.41$ (Cyclohexan/Ethylacetat/Diethylamin = 8:1:1).

¹H NMR, COSY (400 MHz, 353 K, Pyridin-d₅): δ / ppm = 7.66–7.58 (m, 4 H, 2 x 2,6-H Bn), 7.49–7.40 (m, 4 H, 2 x 3,5-H Bn), 7.41–7.32 (m, 2 H, 2 x 4-H Bn), 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 8-H), 6.88 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1 H, 7-H), 6.82 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 5-H), 6.78 (s, 2 H, 2',6'), 5.56 (br s, 1 H, 1-H), 5.23 (s, 4 H, 2 x CH₂ Bn), 4.17–4.01 (br m, 1 H, 3-H_a), 4.01 (s, 3 H, 4'-OCH₃), 3.77 (s, 3 H, 6-OCH₃), 3.72 (s, 3 H, COOCH₃), 3.44 (ddd, $J = 13.0, 9.2, 4.9$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.24–3.13 (m, 2 H, CH₂Ar'), 2.85 (ddd, $J = 15.8, 9.2, 6.1$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.66 (dt, $J = 15.8, 4.9$ Hz, 1 H, 4-H_b).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, 353 K, Pyridin-d₅): δ / ppm = 159.8 (C-6), 156.9 (COOCH₃), 153.8 (2 C, C-3',5'), 140.5 (C-4'), 139.0 (2 C, 2x C-1 Bn), 137.0 (C-4a), 135.1

(C-1'), 130.3 (C-8a), 129.5 (C-8), 129.4 (4 C, 2 x C-3,5 Bn), 128.7 (2 C, 2 x C-4 Bn), 128.5 (4 C, 2 x C-2,6 Bn), 114.9 (C-5), 113.5 (C-7), 111.8 (2 C, C-2',6'), 72.7 (2 C, 2 x CH₂ Bn), 61.5 (4'-OCH₃), 57.2 (C-1), 56.1 (6-OCH₃), 53.0 (COOCH₃), 44.1 (CH₂ Ar'), 39.8 (C-3), 29.6 (C-4).

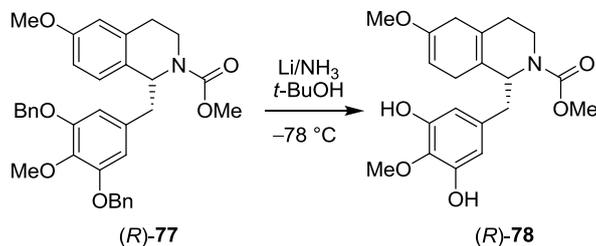
IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3004, 2937, 1693, 1610, 1588, 1503, 1437, 1333, 1285, 1232, 1029.

ESI-MS: m/z = 220.0 (100%, [M - (BnO)₂MeOC₆H₃CH₂]⁺), 576.3 (33%, [M + Na]⁺), 554.3 (29%, [M + H]⁺).

ESI-HR: ber. für [C₃₄H₃₅NO₆ + H]: m/z = 554.2543, gef.: m/z = 554.2545.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$: -26 (c = 1, CHCl₃).

(R)-Methyl 1-(3,5-dihydroxy-4-methoxybenzyl)-6-methoxy-1,2,3,4,5,8-hexahydroiso-chinolin-2(1H)-carboxylat (78)



Modifizierte Prozedur nach Beyerman et al.^[92a]

Ein Dreihalskolben mit Aceton/Trockeneis-Kühler und glasummanteltem Magnetrührfisch wurde bei -78 °C mit flüssigem Ammoniak (ca. 50 mL), Diethylether (8.0 mL) und Lithium (302.4 mg, 43.6 mmol, 23.3 eq.) beschickt. Carbamat (R)-77 (1033.1 mg, 1.87 mmol) in THF (5 mL) wurde zugegeben und nach 1 h eine Mischung aus *tert*-Butanol (5.7 mL) und Diethylether (0.9 mL) zugetropft. Nach weiteren 90 min wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol abgebrochen (Verschwinden der blauen Farbe). Das Kühlbad wurde entfernt und der Ammoniak in einem schwachen Stickstoffstrom verdampft. Der Rückstand wurde mit NH₄Cl (2.6 g) in Wasser (10 mL) versetzt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem

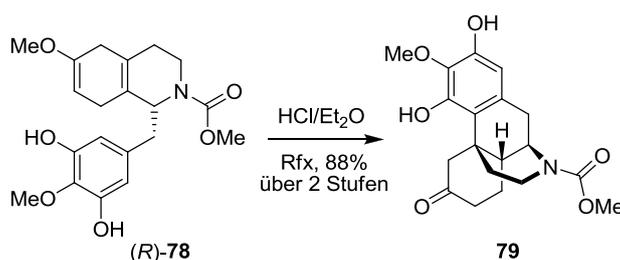
Druck entfernt. Es wurde ein farbloser Schaum (929.9 mg) erhalten, der sehr empfindlich gegenüber Oxidation an Luft ist und direkt im nächsten Schritt weiter umgesetzt wurde.

Ein „scale-up“ mit (*R*)-**77** (4.07 g, 7.3 mmol), flüssigem Ammoniak (150 mL), Diethylether (17 mL), Lithium (1.18 g, 170.1 mmol, 23.3 eq.), *tert*-Butanol (22.3 mL) und Diethylether (3.5 mL) ergab (*R*)-**78** (3.25 g) als farblosen Schaum, der direkt weiter umgesetzt wurde.

DC: $R_f = 0.31$ (Chloroform/Methanol = 95:5).

ESI-MS: $m/z = 376.2$ (100%, $[M + H]^+$), 398.2 (62%, $[M + Na]^+$).

Methyl 2,4-dihydroxy-3-methoxy-6-oxomorphinan-17-carboxylat (**79**)



Modifizierte Prozedur nach Beyerman et al.^[92a]

Das Rohprodukt aus dem vorherigen Schritt (929.9 mg) wurde in Diethylether (25 mL) gelöst, mit konz. Salzsäure (12.5 mL) versetzt und unter starkem Rühren für 2 h bei 50 °C (Ölbadtemperatur) refluxiert. Nach dem Abkühlen auf RT wurde mit Wasser (75 mL) verdünnt und mit DCM (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Chloroform/Methanol 98:2 bis 95:5) und ergab **79** (592.2 mg, 1.64 mmol, 88% über 2 Stufen) als farblosen Feststoff.

Ein „scale-up“ mit (*R*)-**78** (3.25 g) in Diethylether (100 mL) und konz. Salzsäure (50 mL) ergab Morphinan **79** (2.31 g, 6.4 mmol, 88% über 2 Stufen).

DC: $R_f = 0.19$ (Chloroform/Methanol = 95:5).

$^1\text{H NMR}$, COSY (400 MHz, 353 K, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) δ / ppm = 6.26 (s, 1 H, 1-H), 5.95 (s, 1 H, OH), 5.32 (s, 1 H, OH), 4.50 (br s, 1 H, 9-H), 4.12 (dd, $J = 13.9, 2.2$ Hz, 1 H, 5- H_a), 3.95–3.89 (m, 1 H, 16- H_a), 3.87 (s, 3 H, 3- OCH_3), 3.76 (s, 3 H, COOCH_3), 3.11 (ddd, $J = 18.5, 6.2, 1.1$ Hz, 1 H, 10- H_a), 2.66 (dd, $J = 13.6, 3.6$ Hz, 1 H, 16- H_b), 2.61 (d, $J = 18.5$ Hz, 1 H, 10- H_b), 2.43 (dddd, $J = 14.3, 13.1, 6.8, 1.0$ Hz, 1 H, 7- H_a), 2.29 (ddt, $J = 14.3, 5.0, 2.2$ Hz, 1 H, 7- H_b), 2.21 (dd, $J = 13.9, 1.0$ Hz, 1 H, 5- H_b), 2.06 (dt, $J = 12.4, 3.6$ Hz, 1 H, 14-H), 1.99–1.89 (m, 2 H, 8- $\text{H}_a, 15-\text{H}_a$), 1.73–1.60 (m, 2 H, 8- $\text{H}_b, 15-\text{H}_b$).

$^{13}\text{C NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, 353 K, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) δ / ppm = 209.4 (C-6), 155.9 (COOCH_3), 148.3 (C-4), 146.7 (C-2), 133.7 (C-3), 132.6 (C-11), 115.2 (C-12), 107.4 (C-1), 61.1 (3- OCH_3), 52.4 (COOCH_3), 50.1 (C-5), 49.2 (C-9), 43.9 (C-14), 41.0 (C-13), 40.6 (C-7), 38.3 (C-15), 37.8 (C-16), 31.8 (C-10), 26.7 (C-8).

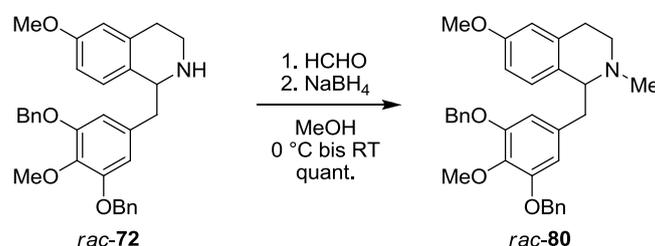
IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3328$ br, 2941, 1670, 1611, 1584, 1448, 1336, 1270, 1109, 1006, 961.

ESI-MS: $m/z = 362.2$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 384.1 (27%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

ESI-HR: ber. für $[\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_6 + \text{Na}]$: $m/z = 384.1423$, gef.: $m/z = 384.1422$.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$: -141 ($c = 1.25$, CHCl_3).

1-(3,5-bis(Benzyloxy)-4-methoxybenzyl)-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroiso-chinolin (80)



Amin *rac-72* (1.61 g, 3.2 mmol) wurde in Methanol (100 mL) gelöst, mit Formalin (37%ig, 6.42 mL, 64.9 mmol, 20 eq.) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde bei 0 °C mit NaBH_4 (3.632 g, 96.0 mmol, 30 eq.) versetzt, 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde

5 Experimenteller Teil

mit 1 M NaOH-Lsg. (75 mL) versetzt und mit DCM (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Es wurde ein leicht gelbliches Öl (1.63 g, 3.2 mmol, quant.) erhalten.

DC: $R_f = 0.24$ (Cyclohexan/Ethylacetat/Diethylamin = 9:0.5:0.5).

¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 7.47–7.39 (m, 4 H, 2 x 2,6-H Bn), 7.37 (ddd, $J = 7.8, 6.8, 0.9$ Hz, 4 H, 2 x 3,5-H Bn), 7.35–7.26 (m, 2 H, 2 x 4-H Bn), 6.64–6.60 (m, 2 H, 7-H & 8-H), 6.59 (s, 1 H, 5-H), 6.34 (s, 2 H, 2',6'-H), 5.04 (s, 4 H, 2 x CH₂ Bn), 3.89 (s, 3 H, 4'-OCH₃), 3.76 (s, 3 H, 6-OCH₃), 3.65 (t, $J = 5.9$ Hz, 1 H, 1-H), 3.10–3.00 (m, 1 H, 3-H_a), 3.04–2.94 (m, 1 H, CH₂Ar'_a), 2.86–2.75 (m, 1 H, 4-H_a), 2.79–2.69 (m, 1 H, CH₂Ar'_b), 2.66 (dt, $J = 12.1, 5.1$ Hz, 3-H_b), 2.57 (dt, $J = 16.2, 5.1$ Hz, 1 H, 4-H_b), 2.43 (s, 3 H, NCH₃).

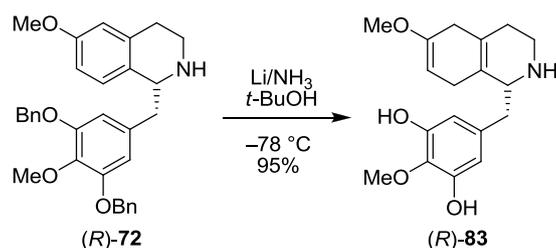
¹³C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 157.8 (C-6), 152.1 (2 C, C-3',5'), 137.8 (C-4'), 137.5 (2 C, 2 x C-1 Bn), 135.9 (C-4a), 135.4 (C-1'), 129.9 (C-8a), 129.0 (C-8), 128.6 (4 C, 2 x C-3,5 Bn), 127.8 (2 C, 2 x C-4 Bn), 127.3 (4 C, 2 x C-2,6 Bn), 113.1 (C-5), 111.8 (C-7), 109.6 (2 C, C-2',6'), 71.1 (2 C, 2 x CH₂ Bn), 64.4 (C-1), 61.1 (4'-OCH₃), 55.3 (6-OCH₃), 47.4 (C-3), 42.9 (NCH₃), 41.6 (CH₂ Ar'), 26.7 (C-4).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2933, 2832, 1587, 1500, 1433, 1238, 1106, 1030, 1010, 736, 697$.

ESI-MS: $m/z = 510.3$ (100%, [M + H]⁺).

ESI-HR: ber. für [C₃₃H₃₅NO₄ + H]: $m/z = 510.2644$, gef.: $m/z = 510.2641$.

(R)-2-Methoxy-5-((6-methoxy-1,2,3,4,5,8-hexahydroisochinolin-1-yl)methyl)benzol-1,3-diol (**83**)



Modifizierte Prozedur nach Beyerman et al.^[92a]

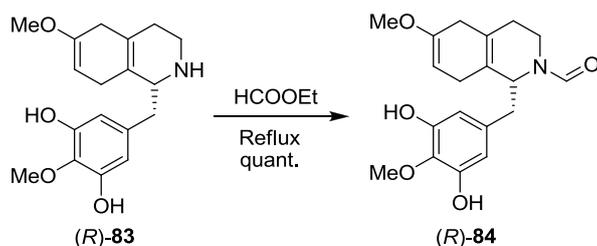
Ein Dreihalskolben mit Aceton/Trockeneis-Kühler und glasummanteltem Magnetrührfisch wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit flüssigem Ammoniak (ca. 15 mL), Diethylether (3 mL) und Lithium (251.5 mg, 36.2 mmol, 23.4 eq.) beschickt. Amin (*R*)-**72** (769.1 mg, 1.55 mmol) in THF (1 mL) wurde zugegeben und nach 90 min eine Mischung aus *tert*-Butanol (4.7 mL) und Diethylether (0.6 mL) zugetropft. Nach weiteren 2.5 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol abgebrochen (Verschwinden der blauen Farbe). Das Kühlbad wurde entfernt und der Ammoniak in einem schwachen Stickstoffstrom verdampft. Der Rückstand wurde mit NH_4Cl (2.1 g) in Wasser (8.5 mL) versetzt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Es wurde ein farbloser Schaum (467.3 mg, 1.47 mmol, 95%) erhalten, der sehr empfindlich gegenüber Oxidation an Luft ist und direkt im nächsten Schritt weiter umgesetzt wurde.

DC: $R_f = 0.18$ (Chloroform/Methanol = 9:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 6.25 (s, 2 H), 5.71 (s, 1 H), 5.43 (s, 1 H), 4.66 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 3.53 (dd, $J = 11.1, 5.7$ Hz, 1 H), 3.15–2.82 (m, 3 H), 2.78–2.49 (m, 5 H), 2.21–1.97 (m, 2 H).

ESI-MS: $m/z = 318.2$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

(*R*)-1-(3,5-Dihydroxy-4-methoxybenzyl)-6-methoxy-1,2,3,4,5,8-hexahydroisochinolin-2(1*H*)-carbaldehyd (84**)**



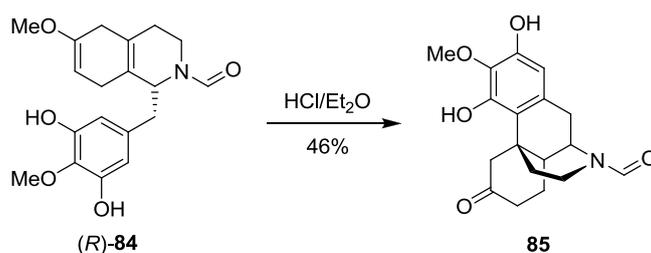
Modifizierte Prozedur nach Beyerman et al.^[92a]

Amin (*R*)-**83** (408.9 mg, 1.29 mmol) wurde in Ethylformiat (13.5 mL) gelöst und für 24 h unter Argonatmosphäre refluxiert. Der Überschuss Ethylformiat wurde unter reduziertem Druck entfernt und ergab (*R*)-**84** (445.6 mg, 1.29 mmol, quant.) als leicht gelben Schaum. Auf Grund der sehr hohen Empfindlichkeit gegenüber Oxidation an Luft, wurde die Verbindung sofort im nächsten Schritt weiter umgesetzt

DC: $R_f = 0.49$ (Chloroform/Methanol = 9:1).

ESI-MS: $m/z = 346.2$ (100%, $[M + H]^+$).

N-Formyl-2,4-dihydroxy-3-methoxy-6-oxomorphan (**85**)



Modifizierte Prozedur nach Beyerman et al.^[92a]

Das Rohprodukt (*R*)-**84** (403.5 mg, 1.17 mmol) aus dem vorherigen Schritt wurde in Diethylether (10.3 mL) gelöst, mit konz. Salzsäure (5.2 mL) versetzt und unter starkem Rühren für 7 h bei 50 °C (Ölbadtemperatur) refluxiert. Nach dem Abkühlen auf RT wurde mit Wasser (5 mL) verdünnt und mit Chloroform/2-Propanol 3:2 (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Chloroform/Methanol 9:1) und ergab **85** (178.4 mg, 0.54 mmol, 46%) als farblosen Schaum.

DC: $R_f = 0.37$ (Chloroform/Methanol = 9:1).

ESI-MS: $m/z = 332.1$ (100%, $[M + H]^+$).

Das NMR-Spektrum zeigt zwei Signalsätze der Amid-Rotamere im Verhältnis 1:1.

Rotamer A:

¹H NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CD₃OD) δ / ppm = 8.01 (s, 1 H, CHO), 6.15 (s, 1 H, 1-H), 4.69 (dd, $J = 5.9, 3.7$ Hz, 1 H, 9-H), 3.74 (s, 3 H, 3-OCH₃), 3.45 (ddd, $J = 13.4, 5.1, 1.6$ Hz, 1 H, 16-H_a), 3.17 (dd, $J = 18.4, 5.9$ Hz, 1 H, 10-H_a), 2.94 (td, $J = 13.4, 3.5$ Hz, 1 H, 16-H_b), 2.57–2.50 (m, 1 H, 7-H_a), 2.53–2.47 (m, 1 H, 10-H_b), 2.29 (s, 2 H, 5-H), 2.18 (dt, $J = 4.8, 2.2$ Hz, 1 H, 7-H_b), 2.04 (dt, $J = 12.6, 3.7$ Hz, 1 H, 14-H), 2.00–1.93 (m, 2 H, 15-H_a, 8-H_a), 1.69–1.61 (m, 2 H, 15-H_b, 8-H_b).

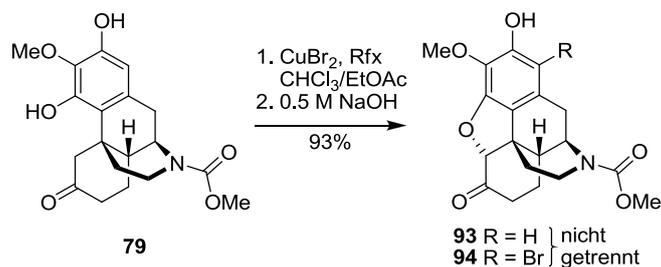
¹³C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD₃OD) δ / ppm = 213.7 (C-6), 163.2 (CHO), 151.2 (C-4), 150.0 (C-2), 135.7 (C-3), 133.0 (C-11), 115.0 (C-12), 107.8 (C-1), 60.9 (3-OCH₃), 50.3 (t, $J_{C-D} = 21.3$ Hz, C-5), 47.2 (C-9), 44.6 (C-14), 43.4 (C-13), 42.0 (C-16), 41.5 (C-7), 39.5 (C-15), 32.3 (C-10), 27.9 (C-8).

Rotamer B:

¹H NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CD₃OD) δ / ppm = 8.15 (s, 1 H, CHO), 6.15 (s, 1 H, 1-H), 4.13 (ddd, $J = 13.3, 4.8, 1.5$ Hz, 1 H, 16-H_a), 3.99 (dd, $J = 6.1, 3.5$ Hz, 1 H, 9-H), 3.74 (s, 3 H, 3-OCH₃), 3.22 (ddd, $J = 18.4, 6.1, 1.2$ Hz, 1 H, 10-H_a), 2.60–2.54 (m, 1 H, 10-H_b), 2.56–2.50 (m, 1 H, 7-H_a), 2.49–2.41 (m, 1 H, 16-H_b), 2.28 (s, 2 H, 5-H), 2.20 (dt, $J = 4.8, 2.3$ Hz, 1 H, 7-H_b), 2.14 (dt, $J = 12.7, 3.5$ Hz, 1 H, 14-H), 2.00–1.93 (m, 2 H, 15-H_a, 8-H_a), 1.65–1.61 (m, 1 H, 8-H_b), 1.57 (td, $J = 13.0, 5.0$ Hz, 1 H, 15-H_b).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD₃OD) δ / ppm = 213.7 (C-6), 163.2 (CHO), 151.2 (C-4), 150.0 (C-2), 135.6 (C-3), 132.9 (C-11), 114.9 (C-12), 107.7 (C-1), 60.9 (3-OCH₃), 54.4 (C-9), 50.3 (t, $J_{C-D} = 21.3$ Hz, C-5), 45.7 (C-14), 43.4 (C-13), 41.5 (C-7), 38.4 (C-15), 35.6 (C-16), 33.6 (C-10), 27.8 (C-8).

Verbindungen 93/94



Modifizierte Prozedur nach Razdan et al.^[156]

Zu einer refluxierenden Lösung aus Carbamat **79** (144.6 mg, 0.40 mmol) in Chloroform/Ethylacetat (1:1, 15 mL) wurde binnen 3.5 h Kupfer(II)bromid (1.11 mmol, 2.8 eq.) in 8 Portionen zugesetzt. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 0.5 M NaOH (5 mL) aufgenommen, 10 min gerührt und anschließend mit Salzsäure auf pH 1-2 gebracht. Nach Extraktion mit Chloroform (3 x 5 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Chloroform/Methanol 99:1) und ergab eine Mischung aus **93** und **94** (146.7 mg, 0.37 mmol, 93%) im Verhältnis 49:51 (¹H NMR Integrale). Da die beiden Verbindungen säulenchromatographisch nicht trennbar waren, wurde die Synthese mit der Mischung weitergeführt.

Ein „scale-up“ mit **79** (2.31 g, 6.4 mmol) in Chloroform/Ethylacetat (1:1, 240 mL) und Kupfer(II)bromid (4.21 g, 18.8 mmol, 2.9 eq.) ergab **93/94** (50:50-Mischung laut ¹H NMR, 1.75 g, 4.4 mmol) in 69% Ausbeute.

DC: **93:** $R_f = 0.52$ (Chloroform/Methanol = 95:5).

94: $R_f = 0.60$ (Chloroform/Methanol = 95:5)

Charakteristische NMR Signale:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

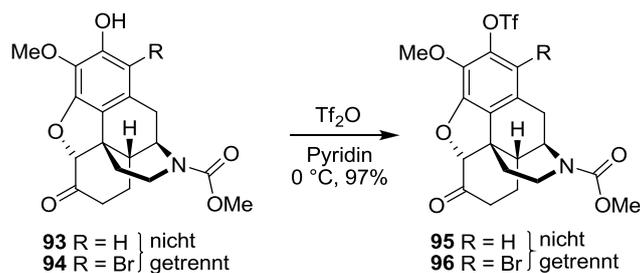
93: δ / ppm = 6.30 (s, 1 H, 1-H), 4.62 (s, 1 H, 5-H), 4.11 (s, 3 H, 3-OCH₃).

94: δ / ppm = 4.66 (s, 1 H, 5-H), 4.14 (s, 3 H, 3-OCH₃).

ESI-MS: **93:** $m/z = 360.2$ (100%, $[M + H]^+$), 382.1 (49%, $[M + Na]^+$).

94: $m/z = 438.1$ (100%, $[M + H]^+$), 460.0 (57%, $[M + Na]^+$).

Verbindungen 95/96



Modifizierte Prozedur nach Node et al.^[84]

Eine Mischung aus **93** und **94** (121.9 mg, 0.15 mmol **93** und 0.16 mmol **94**) wurde in Pyridin (4.0 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (125.3 μ L, 0.74 mmol, 2.4 eq.) versetzt. Nach 90 min Rühren bei 0 °C wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand in 1 M HCl aufgenommen. Nach Extraktion mit Chloroform (3 x 5 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen mit 1 M NaOH (5 mL) und ges. NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergab eine Mischung aus **95** und **96** (163.3 mg, 0.30 mmol, 97%) im Verhältnis 50:50 (1H NMR Integrale).

Ein „scale-up“ mit einer 50:50-Mischung aus **93** und **94** (1.74 g, 4.4 mmol), Pyridin (50 mL) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1.7 mL, 10.1 mmol, 2.3 eq.) **95/96** (50:50-Mischung laut 1H NMR, 1.95 g, 3.7 mmol) in 84% Ausbeute.

DC: $R_f = 0.47$ (Chloroform/Methanol = 99:1).

Charakteristische NMR Signale:

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

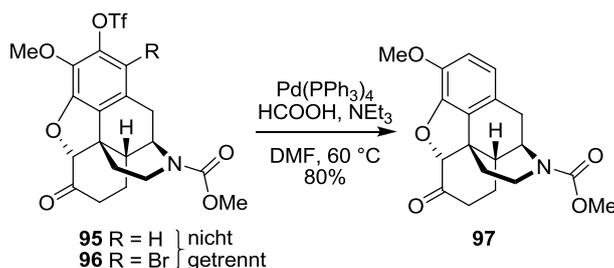
95: δ / ppm = 6.58 (s, 1 H, 1-H), 4.71 (s, 1 H, 5-H), 4.13 (s, 3 H, 3- OCH_3).

96: δ / ppm = 4.75 (s, 1 H, 5-H), 4.15 (s, 3 H, 3- OCH_3).

ESI-MS: **95:** $m/z = 492.1$ (100%, $[M + H]^+$), 514.1 (75%, $[M + Na]^+$).

96: $m/z = 570.0$ (100%, $[M + H]^+$).

N-Methoxycarbonyl-*nor*-dihydrocodeinon (**97**)



Modifizierte Prozedur nach Node et al.^[84]

Eine Mischung aus **95** und **96** (161.4 mg, 0.15 mmol **95** und 0.15 mmol **96**) in DMF (3.0 mL) wurde mit Pd(PPh₃)₄ (8.7 mg, 7.5 μmol, 2.5 mol%), Triethylamin (831.7 μL, 6.0 mmol, 20 eq.) und Ameisensäure (170.0 μL, 4.5 mmol, 15 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 60 °C gerührt und nach 24 h erneut mit derselben Menge Katalysator, Triethylamin und Ameisensäure versetzt. Nach insgesamt 48 h wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt, der Rückstand in Ethylacetat (20 mL) aufgenommen und mit Wasser (3 x 5 mL) und ges. NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Ethylacetat/Cyclohexan 15:85 bis 80:20) und ergab **97** (80.8 mg, 0.24 mmol, 80%) als leicht gelben Schaum.

Ein „scale-up“ mit einer 50:50-Mischung aus **95** und **96** (1.73 g, 3.3 mmol) in DMF (33 mL), Pd(PPh₃)₄ (94.5 mg, 82 μmol, 2.5 mol%), Triethylamin (9.1 mL, 65.4 mmol, 20 eq.) und Ameisensäure (1.85 mL, 49.1 mmol, 15 eq.) ergab **97** (921.1 mg, 2.7 mmol) in 82% Ausbeute.

DC: $R_f = 0.32$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 6:4).

^1H NMR, COSY (400 MHz, 353 K, Pyridin- d_5): δ / ppm = 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, 2-H), 6.72 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, 1-H), 4.88 (s, 1 H, 5-H), 4.84 (br. s, 1 H, 9-H), 4.10 (br. s, 1 H, 16- H_a), 4.01 (s, 3 H, 3- OCH_3), 3.84 (s, 3 H, COOCH_3), 2.88 (dd, J = 12.9, 3.7 Hz, 1 H, 16- H_b), 2.85–2.82 (m, 1 H, 10- H_a), 2.75 (d, J = 18.3 Hz, 1 H, 10- H_b), 2.48–2.33 (m, 3 H, 14-H, 7- H_a , 7- H_b), 1.98 (td, J = 12.9, 5.4 Hz, 1 H, 15- H_a), 1.83–1.78 (m, 1 H, 15- H_b), 1.78–1.72 (m, 1 H, 8- H_a), 1.15 (qd, J = 13.1, 3.9 Hz, 1 H, 8- H_b).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, 353 K, Pyridin- d_5): δ / ppm = 207.1 (C-6), 156.6 (COOCH_3), 147.4 (C-4), 144.3 (C-3), 128.2 (C-12), 126.8 (C-11), 121.2 (C-1), 118.3 (C-2), 92.2 (C-5), 58.4 (3- OCH_3), 53.1 (COOCH_3), 52.2 (C-9), 48.0 (C-13), 42.3 (C-14), 40.6 (C-7), 39.1 (C-16), 35.9 (C-15), 29.6 (C-10), 26.3 (C-8).

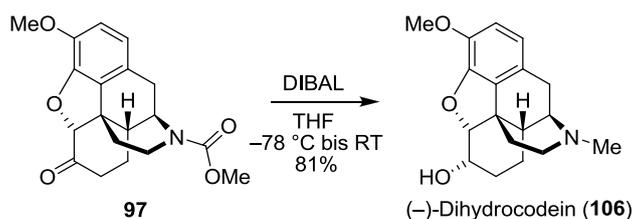
IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3006, 2952, 1728, 1692, 1636, 1608, 1504, 1370, 1294, 1124, 1033.

ESI-MS: m/z = 344.2 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 366.1 (34%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

ESI-HR: ber. für $[\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5 + \text{Na}]$: m/z = 366.1318, gef.: m/z = 366.1322.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$: -196 (c = 1, CHCl_3).

(–)-Dihydrocodein (106)



Modifizierte Prozedur nach Noyori et al.^[107]

Eine Lösung aus **97** (103.0 mg, 0.30 mmol) in THF (1.5 mL) wurde bei -78°C mit DIBAL (1 M in THF, 4.5 mL, 4.5 mmol, 15 eq.) versetzt und 6 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam über Nacht auf RT erwärmt, mit einer weiteren Portion DIBAL (1 M in THF, 4.5 mL, 4.5 mmol, 15 eq.) versetzt und weitere 8 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. Na/K-Tartrat-Lsg. (10 mL) abgebrochen und über Nacht gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Chloroform extrahiert

(3 x 5 mL). Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. Na/K-Tartrat-Lsg. (5 mL) und ges. NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat/Diethylamin 7:2:1) und ergab **106** (73.3 mg, 0.24 mmol, 81%) als leicht gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.14$ (Cyclohexan/Ethylacetat/Diethylamin = 7:2:1).

¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 6.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 2-H), 6.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 1-H), 4.60 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H, 5-H), 4.07–4.00 (m, 1 H, 6-H), 3.86 (s, 3 H, 3-OCH₃), 3.13 (dd, $J = 5.9, 2.8$ Hz, 1 H, 9-H), 2.99 (d, $J = 18.5$ Hz, 1 H, 10-H_a), 2.57 (dd, $J = 12.6, 4.0$ Hz, 1 H, 16-H_a), 2.43 (s, 3 H, NCH₃), 2.46–2.38 (m, 1 H, 10-H_b), 2.32–2.23 (m, 2 H, 14-H, 16-H_b), 2.14 (br s, 1 H, 6-OH), 1.93 (td, $J = 12.5, 5.0$ Hz, 1 H, 15-H_a), 1.70 (ddd, $J = 12.5, 3.7, 1.7$ Hz, 1 H, 15-H_b), 1.63–1.52 (m, 1 H, 7-H_a), 1.51–1.38 (m, 2 H, 7-H_b, 8-H_a), 1.18–1.06 (m, 1 H, 8-H_b).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 146.3 (C-4), 141.8 (C-3), 130.3 (C-12), 126.6 (C-11), 119.3 (C-1), 113.4 (C-2), 90.5 (C-5), 67.2 (C-6), 60.0 (C-9), 56.5 (3-OCH₃), 47.1 (C-16), 43.0 (NCH₃), 42.1 (C-13), 40.6 (C-14), 37.2 (C-15), 27.3 (C-7), 20.3 (C-10), 19.1 (C-8).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 3353 br, 2932, 2837, 1634, 1608, 1502, 1441, 1336, 1276, 1203.

ESI-MS: $m/z = 302.2$ (100%, [M + H]⁺).

ESI-HR: ber. für [C₁₈H₂₃NO₃ + H]: $m/z = 302.1756$, gef.: $m/z = 302.1754$.

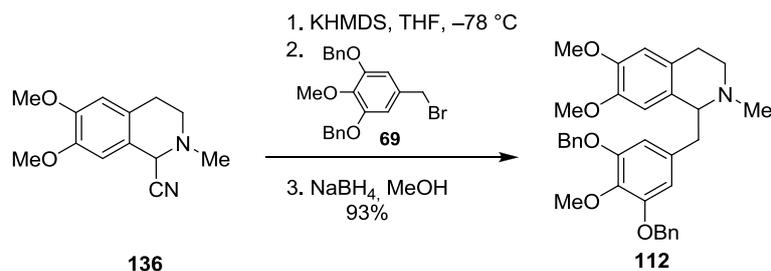
Drehwert: $[\alpha]_D^{28}$: -124 ($c = 1$, 96% EtOH), -108 ($c = 1$, 99.8% EtOH), Lit.:^[108] $[\alpha]_D$: -125 ($c = 1$, 96% EtOH).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[46,108]

5.3 Synthesen zu Kapitel 3.2 – Reduktiver Weg

1-(3,5-bis(Benzyloxy)-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroiso- chinolin (112)

Variante A:

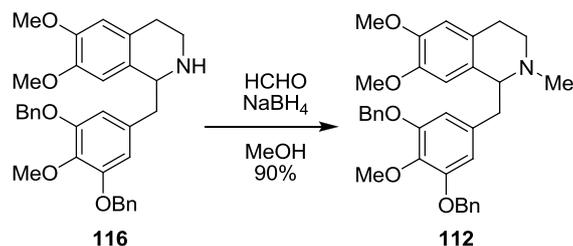


Modifizierte Prozedur nach Opatz et al.^[72b]

Alle Lösungsmittel wurden durch Durchleiten von Argon im Ultraschallbad entgast.

Zu einer Lösung aus Aminonitril **136** (1161.4 mg, 5.0 mmol) in THF (65 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Argon KHMDS (1994.8 mg, 10.0 mmol, 2.0 eq.) in THF (22 mL) zugetropft. Nach 5 min wurde Benzylbromid **69** (2273.2 mg, 5.5 mmol, 1.1 eq.) in THF (22 mL) zugegeben und für 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, sowie 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit MeOH (60 mL) verdünnt, mit NaBH_4 (945.8 mg, 25.0 mmol, 5.0 eq.) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter reduziertem Druck entfernt, der Rückstand in ges. NaHCO_3 -Lösung (75 mL) aufgenommen und mit DCM (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat/Diethylamin = 8:1:1). Es wurde ein farbloses Öl (2497.5 mg, 4.6 mmol, 93%) erhalten.

Variante B:



Amin **116** (607.6 mg, 1.16 mmol) wurde in MeOH (40 mL) gelöst, mit Formalin (37%ig, 2.64 mL, 26.7 mmol, 20.8 eq.) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Nach dem Abkühlen auf 0 °C (Eisbad) wurde NaBH₄ (1.45 g, 38.3 mmol, 30.0 eq.) portionsweise zugesetzt und anschließend 1 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand mit 1 M NaOH-Lsg. (50 mL) versetzt und mit DCM (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (25 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Es wurde ein farbloses Öl (565.0 mg, 1.05 mmol, 90%) erhalten.

DC: $R_f = 0.35$ (Cyclohexan/Ethylacetat/Diethylamin = 8:1:1).

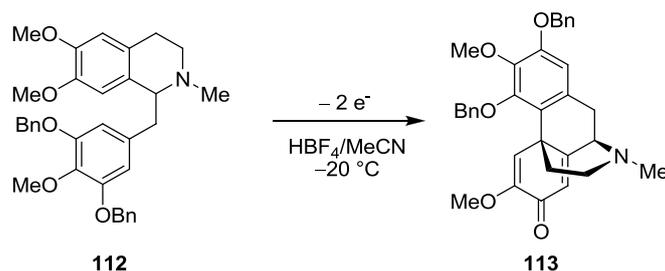
¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 7.45–7.37 (m, 4 H, 2 x 2,6-H Bn), 7.36 (ddd, $J = 7.8, 6.8, 0.8$ Hz, 4 H, 2 x 3,5-H Bn), 7.33–7.24 (m, 2 H, 2 x 4-H Bn), 6.55 (s, 1 H, 5-H), 6.36 (s, 2 H, 2',6'-H), 5.97 (s, 1 H, 8-H), 5.04 (s, 4 H, 2 x CH₂ Bn), 3.86 (s, 3 H, 4'-OCH₃), 3.83 (s, 3 H, 7-OCH₃), 3.62 (dd, $J = 7.8, 4.9$ Hz, 1 H, 1-H), 3.56 (s, 3 H, 6-OCH₃), 3.14–3.11 (m, 1 H, 3-H_a), 3.10–3.08 (m, 1 H, CH_{2a} Ar'), 2.86–2.79 (m, 1 H, 4-H_a), 2.79–2.73 (m, 1 H, 3-H_b), 2.73–2.66 (m, 1 H, CH_{2b} Ar'), 2.56 (dt, $J = 15.6, 4.6$ Hz, 1 H, 4-H_b), 2.49 (s, 3 H, NCH₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 152.2 (2 C, C-3',5'), 147.5 (C-7), 146.5 (C-6), 138.0 (C-4'), 137.4 (2 C, 2 x C-1 Bn), 135.2 (C-1'), 128.8 (C-8a), 128.6 (4 C, 2 x C-3,5 Bn), 127.9 (2 C, 2 x C-4 Bn), 127.4 (4 C, 2 x C-2,6 Bn), 125.9 (C-4a), 111.3 (C-5), 111.0 (C-8), 109.8 (2 C, C-2',6'), 71.2 (2 C, 2 x CH₂ Bn), 64.7 (C-1), 61.1 (4'-OCH₃), 55.9 (7-OCH₃), 55.7 (6-OCH₃), 46.9 (C-3), 42.6 (NCH₃), 41.5 (CH₂ Ar'), 25.5 (C-3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3010, 2934, 1588, 1507, 1435, 1225, 1100, 1010, 745, 665.$

ESI-MS: $m/z = 540.2$ (100%, [M + H]⁺).

ESI-HR: ber. für [C₃₄H₃₇NO₅ + H]: $m/z = 540.2750$, gef.: $m/z = 540.2745.$

2,4-Dibenzyloxy-3,6-dimethoxy-5,6,8,14-tetrahydro-17-methyl-morphinan-7-on (113)

Tetrahydroisochinolin **112** (40.5 mg, 0.075 mmol) mit HBF_4 (48%ig, 39 μL , 0.3 mmol, 4 eq.) in Acetonitril (7.5 mL, hplc grade) wurde bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ in einer ungeteilten Elektrolysezelle (Platinelektroden, $A = 2\text{ cm}^2$) solange oxidiert, bis bei einer Stromdichte von 2.5 mA/cm^2 eine Ladungsmenge von 16 C aufgenommen wurde. Die Lösung wurde mit einer Spatelspitze NaHCO_3 versetzt und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Ethylacetat/Triethylamin 95:5) und ergab ein leicht gelbliches Öl (21.7 mg, 0.041 mmol, 55%).

„Large-scale“:

Tetrahydroisochinolin **112** (404.7 mg, 0.75 mmol) mit HBF_4 (48%ig, 390 μL , 3.0 mmol, 4 eq.) in Acetonitril (75 mL, hplc grade) wurde bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ in einer ungeteilten Elektrolysezelle (Platinelektroden, $A = 13.5\text{ cm}^2$) solange oxidiert, bis bei einer Stromdichte von 2.5 mA/cm^2 eine Ladungsmenge von 159 C aufgenommen wurde. Die Lösung wurde mit einer Spatelspitze NaHCO_3 versetzt und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Ethylacetat/Triethylamin 9:1) und ergab ein leicht gelbliches Öl (181.5 mg, 0.35 mmol, 47%).

DC: $R_f = 0.35$ (Ethylacetat/Triethylamin = 95:5).

$R_f = 0.42$ (Ethylacetat/Triethylamin = 9:1).

$^1\text{H NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 7.51–7.47 (m, 2 H, 2,6-H Bn), 7.46–7.42 (m, 2 H, 2,6-H Bn $\hat{}$), 7.42–7.31 (m, 6 H, 2 x 3,5-H & 4-H Bn), 7.21 (s, 1 H, 5-H), 6.54 (s, 1 H, 1-H), 6.27 (s, 1 H, 8-H), 5.41 (d, $J = 11.3\text{ Hz}$, 1 H, CH_2 Bn), 5.15–5.02 (m, 3 H, CH_2 Bn), 3.86 (s, 3 H, 3- OCH_3), 3.67 (d, $J = 5.7\text{ Hz}$, 1 H, 9-H), 3.36 (s, 3 H, 6- OCH_3), 3.33–3.26 (m, 1 H, 10- H_a), 3.06–2.95 (m, 1 H, 10- H_b), 2.66–2.51 (m, 2 H, 16-H), 2.45 (s, 3 H, NCH_3), 2.10 (dt, $J = 13.3, 2.6\text{ Hz}$, 1 H, 15- H_a), 1.76 (td, $J = 12.4, 5.0\text{ Hz}$, 1 H, 15- H_b).

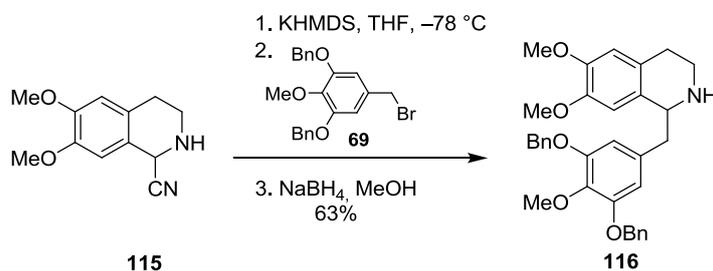
^{13}C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 181.3 (C-7), 161.0 (C-14), 151.8 (C-2), 151.1 (C-4), 151.0 (C-6), 142.0 (C-3), 137.6 (C-1 Bn), 136.7 (C-1 Bn'), 132.5 (C-11), 128.8 (2 C, C-3,5 Bn), 128.7 (2 C, C-3,5 Bn'), 128.3 (C-4 Bn), 128.2 (C-4 Bn'), 127.7 (2 C, C-2,6 Bn), 127.4 (2 C, C-2,6 Bn'), 124.1 (C-12), 122.6 (C-8), 121.2 (C-5), 108.5 (C-1), 75.1 (CH_2 Bn), 70.9 (CH_2 Bn'), 61.2 (3-OCH₃), 60.9 (C-9), 54.8 (6-OCH₃), 46.7 (C-16), 43.4 (C-13), 41.7 (NCH₃), 39.0 (C-15), 33.7 (C-10).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 3032, 2933, 1670, 1644, 1615, 1486, 1396, 1216, 1109, 1025, 911.

ESI-MS: m/z = 524.3 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

ESI-HR: ber. für $[\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{NO}_5 + \text{Na}]$: m/z = 546.2256, gef.: m/z = 546.2267.

1-(3,5-bis(Benzyloxy)-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (116)



Modifizierte Prozedur nach Opatz et al.^[72b]

Alle Lösungsmittel wurden durch Durchleiten von Argon im Ultraschallbad entgast.

Zu einer Lösung aus Aminonitril **115** (1.091 g, 5.0 mmol) in THF (33 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ unter Argon KHMDS (1.995, 10.0 mmol, 2.00 eq.) in THF (22 mL) zugegeben. Nach 5 min wurde Benzylbromid **69** (2.273 g, 5.5 mmol, 1.10 eq.) in THF (22 mL) zugegeben und für 2 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$, sowie 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit MeOH (40 mL) verdünnt, mit NaBH_4 (472.9 mg, 12.5 mmol, 2.50 eq.) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter reduziertem Druck entfernt, der Rückstand in ges. NaHCO_3 -Lösung (30 mL) aufgenommen und mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter 120

reduziertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, CH/EE/Et₂NH = 6:3:1). Es wurde ein farbloses Öl (1.651 g, 3.14 mmol, 63%) erhalten.

DC: $R_f = 0.35$ (Cyclohexan/Ethylacetat/Diethylamin = 6:3:1).

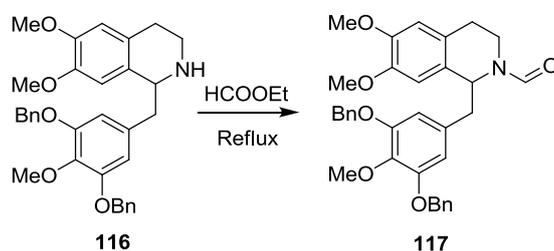
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 7.45–7.41 (m, 4 H, 2 x 2-H, 6-H Bn), 7.40–7.34 (m, 4 H, 2 x 3-H, 5-H Bn), 7.33–7.28 (m, 2 H, 2 x 4-H Bn), 6.58 (s, 1 H, 8-H), 6.58 (s, 1 H, 5-H), 6.48 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 5.11 (s, 4 H, 2 x CH₂ Bn), 4.05 (dd, $J = 9.0, 4.3$ Hz, 1 H, 1-H), 3.90 (s, 3 H, 4'-OCH₃), 3.85 (s, 3 H, 7-OCH₃), 3.81 (s, 3 H, 8-OCH₃), 3.14–3.01 (m, 2 H, 3-H, CH₂), 2.85–2.73 (m, 2 H, 3-H, CH₂), 2.73–2.62 (m, 2 H, 4-H), 1.90 (br s, 1 H, NH).

¹³C NMR HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 152.6 (C-3', C-5', 2 C), 147.6 (7-OCH₃), 147.2 (6-OCH₃), 138.3 (C-4'), 137.3 (C-1 Bn, 2 C), 134.3 (C-1'), 130.1 (C-8a), 128.7 (C-3 Bn, C-5 Bn, 4 C), 128.0 (C-4 Bn, 2 C), 127.5 (C-4a), 127.4 (C-2 Bn, C-6 Bn, 4 C), 111.9 (C-5), 109.4 (C-8), 109.2 (C-2', C-6', 2 C), 71.2 (CH₂ Bn, 2 C), 61.1 (4'-OCH₃), 56.8 (C-1), 56.1 (C-6), 56.0 (C-7), 42.8 (CH₂), 41.0 (C-3), 29.5 (C-4).

IR(ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2932, 2830, 1586, 1506, 1433, 1326, 1258, 1222, 1028, 1008, 906, 857.$

ESI-HR: ber. für [C₃₃H₃₅NO₅ + H]: $m/z = 526.2593$, gef.: $m/z = 526.2611$.

N-Formyl-1-(3,5-bis(benzyloxy)-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (117)



Tetrahydroisochinolin **116** (445.5 mg, 0.85 mmol) wurde in Ethylformiat (30 mL) gelöst und für 16 h unter Ar-Atmosphäre refluxiert. Der Überschuss Ethylformiat wurde unter reduziertem Druck entfernt und ergab **117** (473.1 mg, 0.85 mmol, quant.) als leicht gelben Schaum.

DC: $R_f = 0.50$ und 0.60 (Rotamere, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:4).

Z-Rotamer:

^1H NMR, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm = 7.88 (s, 1 H, CHO), 7.49–7.44 (m, 4 H, 2 x 2-H, 6-H Bn), 7.45–7.37 (m, 4 H, 2 x 3-H, 5-H Bn), 7.37–7.30 (m, 2 H, 2 x 4-H Bn), 6.74 (s, 1 H, 8-H), 6.68 (s, 1 H, 5-H), 6.52 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 5.39 (dd, $J = 8.1, 5.6$ Hz, 1 H, 1-H), 5.01 (d, $J = 5.8$ Hz, 4 H, 2 x CH_2 Bn), 3.71 (s, 3 H, 6- OCH_3), 3.68 (s, 3 H, 4'- OCH_3), 3.66 (s, 3 H, 7- OCH_3), 3.51 (ddd, $J = 13.4, 6.5, 1.9$ Hz, 1 H, 3-H), 3.20 (ddd, $J = 13.2, 11.7, 4.5$ Hz, 1 H, 3-H), 3.01 (dd, $J = 13.8, 5.5$ Hz, 1 H, CH_2), 2.90 (dd, $J = 13.8, 8.2$ Hz, 1 H, CH_2), 2.72–2.67 (m, 1 H, 4-H), 2.58 (ddd, $J = 16.1, 4.5, 1.8$ Hz, 1 H, 4-H).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm = 161.3 (CHO), 151.5 (C-3', C5', 2 C), 147.6, 147.1, 137.3 (C-1 Bn, 2 C), 136.9 (C-4'), 133.4 (C-1'), 128.5 (C-3, C-5 Bn, 4 C), 127.8 (C-8a), 127.7 (C-4 Bn, 2 C), 127.4 (C-2, C-6 Bn, 4 C), 125.5 (C-4a), 111.8 (C-5), 110.7 (C-8), 108.7 (C-2', C-6', 2 C), 70.0 (CH_2 Bn, 2 C), 60.1 (4'- OCH_3), 55.5 (OCH_3), 55.4 (OCH_3), 50.7 (C-1), 41.1 (CH_2), 39.1 (C-3), 28.6 (C-4).

E-Rotamer:

^1H NMR, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm = 7.57 (s, 1 H, CHO), 7.49–7.44 (m, 4 H, 2 x 2-H, 6-H Bn), 7.45–7.37 (m, 4 H, 2 x 3-H, 5-H Bn), 7.37–7.30 (m, 2 H, 2 x 4-H Bn), 6.88 (s, 1 H, 8-H), 6.73 (s, 1 H, 5-H), 6.73 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 5.08 (d, $J = 3.9$ Hz, 4 H, 2 x CH_2 Bn), 4.78 (dd, $J = 10.5, 4.4$ Hz, 1 H, 1-H), 4.18 (ddd, $J = 13.2, 5.7, 3.1$ Hz, 1 H, 3-H), 3.74 (s, 3 H, 7- OCH_3), 3.73 (s, 3 H, 6- OCH_3), 3.68 (s, 3 H, 4'- OCH_3), 3.11 (ddd, $J = 13.1, 10.3, 6.2$ Hz, 1 H, 3-H), 3.07 (dd, $J = 13.8, 4.4$ Hz, 1 H, CH_2), 2.85 (dd, $J = 13.7, 10.6$ Hz, 1 H, CH_2), 2.70–2.67 (m, 2 H, 4-H).

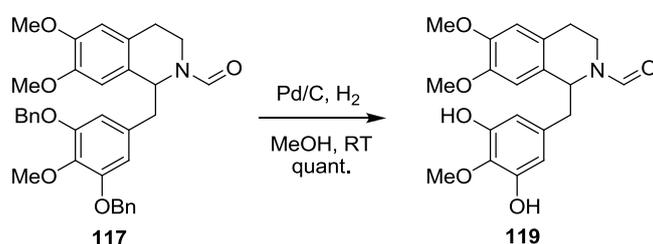
^{13}C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO) δ / ppm = 160.8 (CHO), 151.9 (C-3', C5', 2 C), 147.7, 147.2, 137.2 (C-1 Bn, 2 C), 137.0 (C-4'), 133.7 (C-1'), 128.5 (C-3, C-5 Bn, 4 C), 128.1 (C-8a), 127.7 (C-4 Bn, 2 C), 127.4 (C-2, C-6 Bn, 4 C), 125.6 (C-4a), 112.0 (C-5), 110.5 (C-8), 108.7 (C-2', C-6', 2 C), 70.2 (CH_2 Bn, 2 C), 60.2 (4'- OCH_3), 57.2 (C-1), 55.7 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 42.2 (CH_2), 33.0 (C-3), 27.1 (C-4).

E- und *Z*-Rotamer:

IR(ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2934, 2832, 1662, 1588, 1506, 1433, 1255, 1230, 1190, 1109, 1007.$

ESI-HR: ber. für $[\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{NO}_6 + \text{H}]$: $m/z = 576.2362$, gef.: $m/z = 576.2360$.

1-(3,5-dihydroxy-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydroiso-chinolin (119)



Formamid **117** (235.8 mg, 0.43 mmol) und Pd/C 10% (22.9 mg, 0.02 mmol, 5 mol%) wurden in MeOH (5 mL) über Nacht unter H_2 -Atmosphäre (Ballon) gerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Chloroform/Methanol 9:1) und ergab einen beige-farbenen Schaum (160.6 mg, 0.43 mmol, quant.).

DC: $R_f = 0.46$ (Chloroform/Methanol = 9:1).

Das NMR-Spektrum zeigt zwei Signalsätze der Amid-Rotamere im Verhältnis $E/Z = 60:40$.

Z-Rotamer:

^1H NMR, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO-d_6) δ / ppm = 8.90 (s, 2 H, 2 x OH), 8.07 (s, 1 H, CHO), 6.67 (s, 1 H, 5-H), 6.46 (s, 1 H, 8-H), 6.10 (s, 2 H, 2',6'-H), 5.25 (t, $J = 6.9$ Hz, 1 H, 1-H), 3.72–3.71* (m, 1 H, 3- H_a) 3.70 (s, 3 H, 7- OCH_3), 3.62 (s, 3 H, 4'- OCH_3), 3.58 (s, 3 H, 6- OCH_3), 3.35–3.35* (m, 1 H, 3- H_b) 2.79 (d, $J = 6.9$ Hz, 2 H, CH_2 Ar'), 2.74–2.73 (m, 1 H, 4- H_a), 2.70–2.67 (m, 1 H, 4- H_b).

Die mit * gekennzeichneten Signale überlappen mit OCH_3 - bzw. H_2O -Signalen und wurden mit Hilfe der HSQC- und HMBC-Spektren zugeordnet.

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm = 161.3 (CHO), 150.3 (2 C, C-3',5'), 147.5 (C-7), 146.7 (C-6), 134.0 (C-4'), 133.3 (C-1'), 127.3 (C-4a), 125.3 (C-8a), 111.8 (C-5), 110.7 (C-8), 108.7 (2 C, C-2',6'), 59.7 (4'-OCH₃), 55.4 (7-OCH₃), 55.1 (6-OCH₃), 51.2 (C-1), 41.1 (CH₂ Ar'), 40.1 (C-3), 28.7 (C-4).

E-Rotamer:

^1H NMR, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm = 8.93 (s, 2 H, 2 x OH), 7.64 (s, 1 H, CHO), 6.83 (s, 1 H, 8-H), 6.71 (s, 1 H, 5-H), 6.19 (s, 2 H, 2',6-H), 4.67 (dd, J = 10.3, 4.4 Hz, 1 H, 1-H), 4.20 (ddd, J = 13.1, 5.9, 2.6 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.72 (s, 6 H, 6,7-OCH₃), 3.64 (s, 3 H, 4'-OCH₃), 3.07 (ddd, J = 13.1, 10.8, 5.6 Hz, 1 H, 3-H_b), 2.90 (dd, J = 13.8, 4.4 Hz, 1 H, CH_{2a} Ar'), 2.72–2.71 (m, 1 H, CH_{2b} Ar'), 2.70–2.65 (m, 2 H, 4-H).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm = 160.8 (CHO), 150.4 (2 C, C-3',5'), 147.6 (C-7), 147.1 (C-6), 134.1 (C-4'), 133.4 (C-1'), 128.2 (C-4a), 125.5 (C-8a), 111.9 (C-5), 110.6 (C-8), 108.5 (2 C, C-2',6'), 59.8 (4'-OCH₃), 57.5 (C-1), 55.5 (2 C, 6,7-OCH₃), 42.0 (CH₂ Ar'), 33.1 (C-3), 27.2 (C-4).

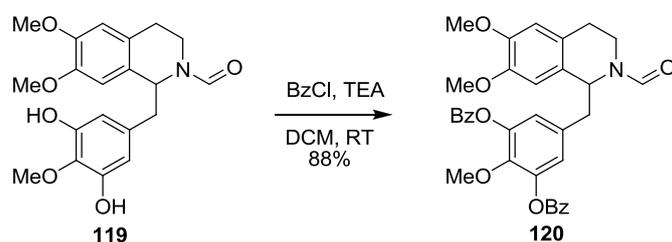
E- und *Z*-Rotamer:

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3264, 3016, 2938, 1753, 1649, 1517, 1440, 1257, 1195, 1113, 1058.

ESI-MS: m/z = 374.2 (100%, [M + H]⁺).

ESI-HR: ber. für [C₂₀H₂₃NO₆ + Na]: m/z = 396.1423, gef.: m/z = 396.1429.

1-(3,5-bis(Benzoyloxy)-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (120)



Formamid **119** (128.1 mg, 0.34 mmol) in DCM (5 mL) wurde bei 0 °C (Eisbad) mit Triethylamin (283 μ L, 206.4 mg, 2.04 mmol, 6.0 eq.) und Benzoylchlorid (157 μ L, 191.2 mg, 1.36 mmol, 4.0 eq.) versetzt und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (5 mL) abgebrochen und die wässrige Phase mit DCM (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (5 mL), ges. NaHCO₃-Lsg. (5 mL) und ges. NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck von Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Ethylacetat/Cyclohexan 3:2), um einen farblosen Feststoff (172.3 mg, 0.30 mmol, 88%) zu erhalten.

DC: R_f = 0.24 (Rotamer 1), 0.34 (Rotamer 2) (Ethylacetat/Cyclohexan = 3:2).

Das NMR-Spektrum zeigt zwei Signalsätze der Amid-Rotamere im Verhältnis E/Z = 46:54.

Z-Rotamer:

¹H NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 8.22–8.16 (m, 5 H, CHO, 2 x 2,6-H Bz), 7.69–7.61 (m, 2 H, 2 x 4-H Bz), 7.56–7.48 (m, 4 H, 2 x 3,5-H Bz), 6.84 (s, 2 H, 2',6'-H), 6.56 (s, 1 H, 5-H), 6.39 (s, 1 H, 8-H), 5.54 (t, J = 6.3 Hz, 1 H, 1-H), 3.81 (s, 3 H, 6-OCH₃), 3.78 (s, 3 H, 7-OCH₃), 3.76 (s, 3 H, 4'-OCH₃), 3.65–3.58 (m, 1 H, 3-H_a), 3.39 (ddd, J = 12.9, 10.6, 4.4 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.15 (d, J = 6.3 Hz, 2 H, CH₂ Ar'), 2.83 (ddd, J = 15.9, 10.6, 5.8 Hz, 1 H, 4-H_a), 2.65 (dt, J = 15.9, 3.7 Hz, 1 H, 4-H_b).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 164.7 (2 C, 2 x PhCO), 161.9 (CHO), 148.0 (C-6), 147.6 (C-7), 144.4 (2 C, C-3',5'), 143.4 (C-4'), 133.9 (2 C, 2 x C-4 Bz), 133.3 (C-1'), 130.4 (4 C, 2 x C-2,6 Bz), 129.1 (2 C, 2 x C-1 Bz), 128.8 (4 C, 2 x C-3,5 Bz), 126.5 (C-8a), 125.7 (C-4a), 122.6 (2 C, C-2',6'), 111.3 (C-5), 110.1 (C-8), 61.5 (4'-OCH₃), 56.1 (7-OCH₃), 55.9 (6-OCH₃), 52.4 (C-1), 41.41 (C-3), 41.36 (CH₂ Ar'), 29.0 (C-4).

E-Rotamer:

¹H NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 8.23–8.21 (m, 4 H, 2 x 2,6-H Bz), 7.96 (s, 1 H, CHO), 7.67–7.63 (m, 2 H, 2 x 4-H Bz), 7.55–7.49 (m, 4 H, 2 x 3,5-H Bz), 6.95 (s, 2 H, 2',6'-H), 6.62 (s, 1 H, 5-H), 6.51 (s, 1 H, 8-H), 4.69 (dd, J = 8.7, 5.6 Hz, 1 H, 1-H), 4.49 (ddd, J = 13.2, 6.4, 2.5 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.86 (s, 3 H, 6-OCH₃), 3.84 (s, 3 H, 7-OCH₃), 3.80 (s, 3 H, 4'-OCH₃), 3.21–3.16 (m, 1 H, 3-H_b), 3.10 (d, J = 5.6 Hz, 2 H, CH₂ Ar'), 2.92 (ddd, J = 16.7, 11.2, 6.4 Hz, 1 H, 4-H_a), 2.72 (ddd, J = 16.7, 4.8, 2.5 Hz, 1 H, 4-H_b).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 164.7 (2 C, 2 x PhCO), 161.7 (CHO), 148.5 (C-6), 147.7 (C-7), 144.8 (2 C, C-3',5'), 143.6 (C-4'), 134.0 (2 C, 2 x C-4 Bz), 133.1 (C-1'), 130.5 (4 C, 2 x C-2,6 Bz), 129.0 (2 C, 2 x C-1 Bz), 128.8 (4 C, 2 x C-3,5 Bz), 126.9 (C-8a), 126.1 (C-4a), 122.2 (2 C, C-2',6'), 111.7 (C-5), 109.7 (C-8), 61.6 (4'-OCH₃), 58.9 (C-1), 56.2 (7-OCH₃), 56.0 (6-OCH₃), 43.1 (CH₂ Ar'), 34.6 (C-3), 27.7 (C-4).

E- und *Z*-Rotamer:

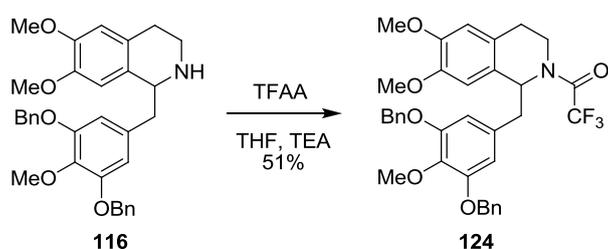
IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3010, 2980, 1710, 1650, 1500, 1445, 1245, 1224, 1108, 1014, 869.

ESI-MS: m/z = 582.3 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 604.2 (26%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

ESI-HR: ber. für $[\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{NO}_8 + \text{Na}]$: m/z = 604.1947, gef.: m/z = 604.1953.

Schmelzbereich: 170–173 °C.

1-(1-(3,5-bis(Benzyloxy)-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin-2(1*H*)-yl)-2,2,2-trifluoethanon (124)



Tetrahydroisochinolin **116** (403.1 mg, 0.77 mmol) und Triethylamin (127 μL , 0.92 mmol, 1.2 eq.) wurden in THF (2.5 mL) vorgelegt und bei 0 °C (Eisbad) mit Trifluoressigsäureanhydrid (130 μL , 0.92 mmol, 1.2 eq.) in THF (0.5 mL) versetzt. Es wurde 30 min bei 0 °C und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Wegen unvollständigem Umsatz wurde Triethylamin (260 μL , 1.84 mmol, 2.4 eq.) und Trifluoressigsäureanhydrid (260 μL , 1.84 mmol, 2.4 eq.) bei 0°C nachgesetzt und erneut über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wurde unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in Ethylacetat (25 mL) aufgenommen und mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL), 1 M HCl-Lsg. (3 x 10 mL) und erneut ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über

Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat = 9:1 → 7:3). Es wurde ein farbloses Öl (243.9 mg, 0.39 mmol, 51%) erhalten.

DC: $R_f = 0.43$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 7:3).

Das NMR-Spektrum zeigt zwei Signalsätze der Amid-Rotamere im Verhältnis 86:14. Bei 60 °C wurden keine Anzeichen einer Koaleszenz beobachtet, jedoch nahm die Qualität der Spektren durch Linienverbreiterung zu. Im Folgenden sind die Signale des Hauptrotamers bei 20 °C:

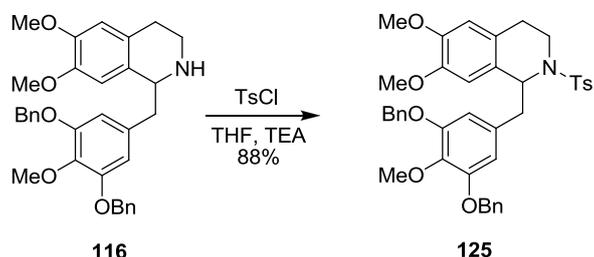
¹H NMR, COSY, NOESY, TOCSY (600 MHz, C₂D₂Cl₄) δ / ppm = 7.46–7.43 (m, 4 H, 2 x 2,6-H Bn), 7.43–7.40 (m, 4 H, 2 x 3,5-H Bn), 7.38–7.34 (m, 2 H, 2 x 4-H Bn), 6.58 (s, 1 H, 5-H), 6.38 (s, 2 H, 2',6'-H), 6.25 (s, 1 H, 8-H), 5.55 (t, $J = 6.6$ Hz, 1 H, 1-H), 5.04–4.93 (m, 4 H, 2 x CH₂ Bn), 3.85 (s, 3 H, 4'-OCH₃), 3.84 (s, 3 H, 6-OCH₃), 3.83–3.81 (m, 1 H, 3-H_a), 3.65 (s, 3 H, 7-OCH₃), 3.38 (ddd, $J = 14.2, 10.8, 4.2$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.06 (dq, $J = 13.6, 7.5$ Hz, 2 H, CH₂ Ar'), 2.87 (ddd, $J = 16.1, 10.8, 5.4$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.63 (dt, $J = 16.2, 4.0$ Hz, 1 H, 4-H_b).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, C₂D₂Cl₄) δ / ppm = 155.6 (q, $J = 35.4$ Hz, CF₃CO), 152.2 (2 C, C-3',5'), 148.0 (C-6), 147.2 (C-7), 137.9 (C-4'), 136.7 (2 C, 2 x C-1 Bn), 132.3 (C-1'), 128.5 (4 C, 2 x C-3,5 Bn), 127.9 (2 C, 2 x C-4 Bn), 127.3 (4 C, 2 x C-2,6 Bn), 126.0 (C-8a), 124.9 (C-4a), 116.3 (q, $J = 288.1$ Hz, CF₃CO), 111.0 (C-5), 110.0 (C-8), 108.9 (2 C, C-2',6'), 70.8 (2 C, 2 x CH₂ Bn), 61.0 (4'-OCH₃), 55.8 (6-OCH₃), 55.7 (7-OCH₃), 55.0 (C-1), 41.7 (CH₂ Ar'), 40.4 (C-3), 28.3 (C-4).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3050, 2941, 1810, 1652, 1508, 1349, 1250, 1211, 1135, 1101, 999$.

ESI-MS: $m/z = 644.2$ (100%, [M + Na]⁺), 622.4 (53%, [M + H]⁺).

ESI-HR: ber. für [C₃₅H₃₄NO₆F₃ + Na]: $m/z = 644.2236$, gef.: $m/z = 644.2227$.

1-(3,5-bis(Benzyloxy)-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (125)


Tetrahydroisochinolin **116** (241.0 mg, 0.46 mmol) und Triethylamin (70 μL , 0.51 mmol, 1.1 eq.) wurden in THF (3.6 mL) vorgelegt, mit Tosylchlorid (97.2 mg, 0.51 mmol, 1.1 eq.) versetzt und 2 Tage bei RT gerührt. Die Lösung wurde unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand mit Chloroform (20 mL) und Wasser (20 mL) versetzt und die wässrige Phase erneut mit Chloroform (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M HCl-Lsg. (2 x 10 mL), ges. NaHCO_3 -Lsg. (2 x 10 mL) und ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat = 95:5 bis 7:3). Es wurde ein beige-farbener Feststoff (274.6 mg, 0.40 mmol, 88%) erhalten.

DC: $R_f = 0.30$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 7:3).

$^1\text{H NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H, 2,6-H Ts), 7.43–7.39 (m, 4 H, 2 x 2,6-H Bn), 7.36 (ddd, $J = 7.8, 6.8, 0.9$ Hz, 4 H, 2 x 3,5-H Bn), 7.32 – 7.27 (m, 2 H, 2 x 4-H Bn), 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H, 3,5-H Ts), 6.42 (s, 1 H, 5-H), 6.28 (s, 2 H, 2',6'-H), 6.06 (s, 1 H, 8-H), 5.03 (dd, $J = 7.4, 5.5$ Hz, 1 H, 1-H), 4.99 (s, 4 H, 2 x CH_2 Bn), 3.87 (s, 3 H, 4'- OCH_3), 3.79 (s, 3 H, 7- OCH_3), 3.62 (s, 3 H, 6- OCH_3), 3.59–3.51 (m, 1 H, 3- H_a), 3.25 (ddd, $J = 13.4, 10.2, 4.5$ Hz, 1 H, 3- H_b), 3.05 (dd, $J = 13.4, 5.5$ Hz, 1 H, CH_{2a} Ar'), 2.91 (dd, $J = 13.4, 7.4$ Hz, 1 H, CH_{2b} Ar'), 2.58 (ddd, $J = 16.2, 10.2, 6.0$ Hz, 1 H, 4- H_a), 2.39 (t, $J = 4.5$ Hz, 1 H, 4- H_b), 2.33 (s, 3 H, CH_3 Ts).

$^{13}\text{C NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 152.2 (2 C, C-3',5'), 147.8 (C-7), 146.9 (C-6), 143.1 (C-4 Ts), 138.2 (C-4'), 137.2 (2 C, 2 x C-1 Bn), 133.1 (C-1'), 129.5 (2 C, C-3,5 Ts), 128.5 (4 C, 2 x C-3,5 Bn), 127.8 (2 C, 2 x C-4 Bn), 127.24 (4 C, 2 x C-2,6 Bn), 127.19 (2 C, C-2,6 Ts), 127.1 (C-4a), 125.5 (C-8a), 111.1 (C-5), 110.1 (C-8), 109.4 (2 C, C-

2',6'), 70.9 (2 C, 2 x CH₂ Bn), 61.0 (4'-OCH₃), 57.3 (C-1), 55.8 (7-OCH₃), 55.7 (6-OCH₃), 44.6 (CH₂ Ar'), 39.9 (C-3), 26.9 (C-4), 21.5 (4-CH₃ Ts).

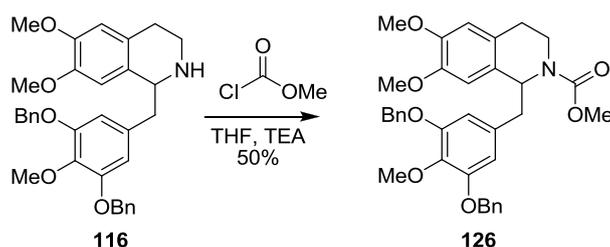
IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3008, 2938, 1599, 1508, 1448, 1310, 1252, 1111, 972, 720.

ESI-MS: m/z = 346.1 (100%, [M - (BnO)₂MeOC₆H₃CH₂]⁺), 702.1(8%, [M + Na]⁺), 680.1 (5%, [M + H]⁺).

ESI-HR: ber. für [C₄₀H₄₁NO₇S + Na]: m/z = 702.2501, gef.: m/z = 702.2493.

Schmelzbereich: 170–173 °C.

Methyl 1-(3,5-bis(Benzyloxy)-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-carboxylat (126)



Tetrahydroisochinolin **116** (398.7 mg, 0.76 mmol) und Triethylamin (126 μL , 0.91 mmol, 1.2 eq.) wurden in THF (2.5 mL) vorgelegt und bei 0 °C (Eisbad) mit Methylchlorformiat (65 μL , 0.84 mmol, 1.1 eq.) in THF (0.5 mL) versetzt. Es wurde 30 min bei 0 °C und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Wegen unvollständigem Umsatz wurde Triethylamin (260 μL , 1.84 mmol, 2.4 eq.) und Methylchlorformiat (130 μL , 1.68 mmol, 2.2 eq.) bei 0 °C nachgesetzt und erneut über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wurde unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in Ethylacetat (25 mL) aufgenommen und mit Wasser (10 mL), 1 M HCl-Lsg. (3 x 10 mL) und ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat = 9:1 \rightarrow 7:3). Es wurde ein farbloses Öl (220.1 mg, 0.38 mmol, 50%) erhalten.

DC: $R_f = 0.29$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 7:3).

Das NMR-Spektrum zeigt zwei Signalsätze der Amid-Rotamere im Verhältnis 1:1.

Rotamer A:

^1H NMR, COSY, NOESY, TOCSY (600 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) δ / ppm = 7.48–7.45 (m, 4 H, 2 x 2,6-H Bn), 7.45–7.40 (m, 4 H, 2 x 3,5-H Bn), 7.40–7.33 (m, 2 H, 2 x 4-H Bn), 6.58 (s, 1 H, 5-H), 6.37 (s, 2 H, 2',6'-H), 6.19 (s, 1 H, 8-H), 5.25 (t, $J = 6.7$ Hz, 1 H, 1-H), 5.03–4.95 (m, 4 H, 2 x CH_2 Bn), 3.85 (s, 3 H, 4'- OCH_3), 3.82 (s, 3 H, 6- OCH_3), 3.78 (dt, $J = 13.2, 5.4$ Hz, 1 H, 3- H_a), 3.71 (s, 3 H, COOCH_3), 3.61 (s, 3 H, 7- OCH_3), 3.27–3.20 (m, 1 H, 3- H_b), 3.07 (dd, $J = 13.5, 5.9$ Hz, 1 H, CH_{2a} Ar'), 2.97–2.90 (m, 1 H, CH_{2b} Ar'), 2.74 (ddd, $J = 15.6, 9.3, 5.4$ Hz, 1 H, 4- H_a), 2.49 (dt, $J = 15.6, 4.8$ Hz, 1 H, 4- H_b).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) δ / ppm = 155.9 (COOCH_3), 152.0 (2 C, C-3',5'), 147.5 (C-6), 146.7 (C-7), 137.6 (C-4'), 136.9 (2 C, 2 x C-1 Bn), 133.6 (C-1'), 128.5 (4 C, 2 x C-3,5 Bn), 127.9 (2 C, 2 x C-4 Bn), 127.8 (C-8a), 127.3 (4 C, 2 x C-2,6 Bn), 126.3 (C-4a), 111.1 (C-5), 110.4 (C-8), 109.0 (2 C, C-2',6'), 70.8 (2 C, 2 x CH_2 Bn), 61.0 (4'- OCH_3), 55.8 (6- OCH_3), 55.7 (7- OCH_3), 55.5 (C-1), 52.6 (COOCH_3), 42.3 (CH_2 Ar'), 39.0 (C-3), 27.8 (C-4).

Rotamer B:

^1H NMR, COSY, NOESY, TOCSY (600 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) δ / ppm = 7.48–7.45 (m, 4 H, 2 x 2,6-H Bn), 7.45–7.40 (m, 4 H, 2 x 3,5-H Bn), 7.40–7.33 (m, 2 H, 2 x 4-H Bn), 6.60 (s, 1 H, 5-H), 6.39 (s, 2 H, 2',6'-H), 6.26 (s, 1 H, 8-H), 5.10 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H, 1-H), 5.08–5.02 (m, 4 H, 2 x CH_2 Bn), 4.11 (ddd, $J = 12.4, 5.4, 3.6$ Hz, 1 H, 3- H_a), 3.85 (s, 3 H, 4'- OCH_3), 3.83 (s, 3 H, 6- OCH_3), 3.68 (s, 3 H, 7- OCH_3), 3.56 (s, 3 H, COOCH_3), 3.20 (dd, $J = 12.4, 4.3$ Hz, 1 H, 3- H_b), 2.99 (dd, $J = 13.6, 7.2$ Hz, 1 H, CH_{2a} Ar'), 2.89 (dd, $J = 13.8, 6.7$ Hz, 1 H, CH_{2b} Ar'), 2.84 (td, $J = 16.0, 5.4$ Hz, 1 H, 4- H_a), 2.61 (dt, $J = 16.0, 4.3$ Hz, 1 H, 4- H_b).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) δ / ppm = 155.9 (COOCH_3), 152.1 (2 C, C-3',5'), 147.6 (C-6), 146.8 (C-7), 137.8 (C-4'), 136.9 (2 C, 2 x C-1 Bn), 133.8 (C-1'), 128.5 (4 C, 2 x C-3,5 Bn), 128.0 (2 C, 2 x C-4 Bn), 127.7 (C-8a), 127.4 (4 C, 2 x C-2,6 Bn), 126.2 (C-4a), 111.3 (C-5), 110.1 (C-8), 109.1 (2 C, C-2',6'), 71.1 (2 C, 2 x CH_2 Bn), 61.0 (4'- OCH_3), 55.8 (6- OCH_3), 55.71 (7- OCH_3), 55.67 (C-1), 52.5 (COOCH_3), 43.0 (CH_2 Ar'), 37.9 (C-3), 27.8 (C-4).

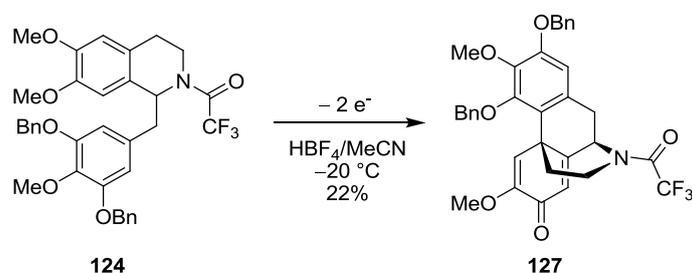
Rotamer A und B:

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3010, 2930, 1690, 1631, 1609, 1443, 1321, 1199, 1118, 962, 724$.

ESI-MS: $m/z = 606.2$ (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$), 250.2 (82%, $[\text{M} - (\text{BnO})_2\text{MeOC}_6\text{H}_3\text{CH}_2]^+$), 582.2 (35%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

ESI-HR: ber. für $[\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{NO}_7 + \text{Na}]$: $m/z = 606.2468$, gef.: $m/z = 606.2469$.

2,4-Dibenzyloxy-3,6-dimethoxy-5,6,8,14-tetrahydro-17-trifluoracetyl-morphinan-7-on
(127)



Trifluoracetamid **124** (46.6 mg, 0.075 mmol) mit HBF_4 (48%ig, 39 μL , 0.3 mmol, 4 eq.) in Acetonitril (7.5 mL, hplc grade) wurde bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ in einer ungeteilten Elektrolysezelle (Platinelektroden, $A = 2\text{ cm}^2$) solange oxidiert, bis bei einer Stromdichte von 2.5 mA/cm^2 eine Ladungsmenge von 16 C aufgenommen wurde. Die Lösung wurde mit Ethylacetat (15 mL) verdünnt, mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (5 mL) und ges. NaCl -Lsg. (5 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat 3:2) und ergab ein leicht gelbliches Öl (10.1 mg, 0.017 mmol, 22%).

DC: $R_f = 0.24$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:2).

Das NMR-Spektrum zeigt zwei Signalsätze der Amid-Rotamere im Verhältnis 88:12. Im Folgenden sind die Signale des Hauptrotamers bei $20\text{ }^\circ\text{C}$:

$^1\text{H NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl_3) $\delta / \text{ppm} = 7.46\text{--}7.44$ (m, 2 H, 2,6-H 2-OBn), $7.42\text{--}7.39$ (m, 2 H, 3,5-H 2-OBn), $7.37\text{--}7.33$ (m, 1 H, 4-H 2-OBn), $7.33\text{--}7.30$ (m, 2 H, 2,6-H 4-OBn), $7.28\text{--}7.24$ (m, 3 H, 3,5-H & 4-H 4-OBn), 6.82 (s, 1 H, 5-H), 6.55 (s, 1 H, 1-H), 5.73

(s, 1 H, 8-H), 5.17–5.10 (m, 4 H, 2 x CH_2 Bn), 4.51 (dd, $J = 5.8, 2.0$ Hz, 1 H, 9-H), 3.93 (s, 3 H, 3- OCH_3), 3.70 (s, 3 H, 6- OCH_3), 3.55 (dt, $J = 12.6, 6.9$ Hz, 1 H, 16- H_a), 3.04 (dd, $J = 16.1, 2.0$ Hz, 1 H, 10- H_a), 2.93 (dt, $J = 11.3, 7.4$ Hz, 1 H, 16- H_b), 2.73 (ddd, $J = 16.1, 5.8, 1.1$ Hz, 1 H, 10- H_b), 1.79 (dt, $J = 13.3, 7.4$ Hz, 1 H, 15- H_a), 1.44 (ddd, $J = 13.3, 7.4, 6.1$ Hz, 1 H, 15- H_b).

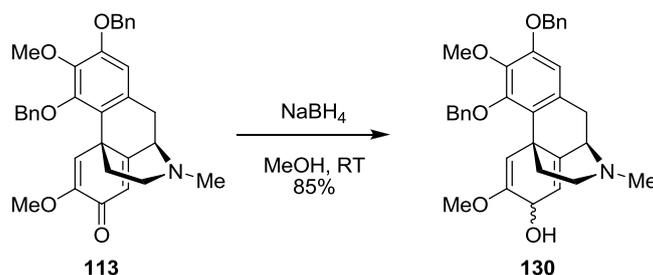
^{13}C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, $CDCl_3$) δ / ppm = 181.0 (C-7), 155.5 (q, $J = 37.1$ Hz, CF_3CO), 154.2 (C-2), 152.8 (C-14), 150.6 (C-6), 149.6 (C-4), 142.3 (C-3), 137.2 (C-1 4-OBn), 136.3 (C-1 2-OBn), 131.3 (C-11), 129.2 (2 C, C-2,6 4-OBn), 128.8 (2 C, C-3,5 2-OBn), 128.5 (2 C, C-3,5 4-OBn), 128.4 (C-4 4-OBn), 128.3 (C-4 2-OBn), 128.0 (C-5), 127.4 (2 C, C-2,6 2-OBn), 121.8 (C-12), 117.9 (C-8), 115.6 (q, $J = 287.9$ Hz, CF_3CO), 109.5 (C-1), 75.1 (CH_2 4-OBn), 71.0 (CH_2 2-OBn), 61.6 (C-9), 61.2 (3- OCH_3), 55.2 (6- OCH_3), 49.0 (C-13), 46.0 (C-16), 40.7 (C-15), 32.4 (C-10).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/cm^{-1} = 3050, 2950, 1650, 1440, 1270, 1221, 1175, 1071, 1028, 1009, 841$.

ESI-MS: $m/z = 606.2$ (100%, $[M + H]^+$).

ESI-HR: ber. für $[C_{34}H_{30}NO_6F_3 + Na]$: $m/z = 628.1923$, gef.: $m/z = 628.1933$.

2,4-Dibenzyloxy-3,6-dimethoxy-5,6,8,14-tetrahydro-17-methyl-morphinan-7-ol (130)



Dienon **113** (574.6 mg, 1.1 mmol) wurde in Methanol (30 mL) gelöst und bei 0 °C (Eisbad) mit $NaBH_4$ (969.7 mg, 25.6 mmol, 23 eq.) versetzt. Die Mischung wurde 4 h bei RT gerührt und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel bereitet. Der Rückstand wurde mit Wasser (20 mL) versetzt und mit DCM extrahiert (3 x 15 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter

reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wurde in Form eines farblosen Schaum (491.7 mg, 0.94 mmol, 85%) erhalten.

Die Reaktion führte zu einer Mischung epimerer Alkohole am C-7. Da dieses Stereozentrum in dem geplanten E-Ringschluss wieder vernichtet werden würde, wurden keine Versuche unternommen die beiden Epimere zu trennen.

DC: $R_f = 0.09$ und 0.19 (Ethylacetat/Triethylamin = 9:1).

Epimer 1:

$^1\text{H NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 7.46–7.44 (m, 4 H, 2 x 2,6-H Bn), 7.41–7.37 (m, 4 H, 2 x 3,5-H Bn), 7.35–7.31 (m, 2 H, 2 x 5-H Bn), 6.51 (s, 1 H, 1-H), 6.04 (s, 1 H, 5-H), 5.75 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H, 8-H), 5.37–5.30 (m, 1 H, CH_2 Bn), 5.13–5.04 (m, 3 H, CH_2 Bn), 4.53 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H, 7-H), 3.84 (s, 3 H, 3- OCH_3), 3.50 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H, 9-H), 3.31 (s, 3 H, 6- OCH_3), 3.27–3.16 (m, 1 H, 10- H_a), 2.94 (ddd, $J = 18.3, 13.4, 6.0$ Hz, 1 H, 10- H_b), 2.63–2.47 (m, 2 H, 16-H), 2.43 (s, 3 H, NCH_3), 1.99–1.92 (m, 1 H, 15- H_a), 1.86 (td, $J = 12.7, 4.6$ Hz, 1 H, 15- H_b).

$^{13}\text{C NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 153.2 (C-6), 151.3 (C-2), 151.1 (C-4), 141.8 (2 C, C-3 & C-14), 138.1 (C-1 Bn), 136.9 (C-1 Bn'), 132.8 (C-11), 128.7 (2 C, C-3,5 Bn), 128.6 (2 C, C-3,5 Bn'), 128.1 (C-4 Bn), 127.9 (C-4 Bn'), 127.7 (C-12), 127.4 (2 C, C-2,6 Bn), 127.3 (2 C, C-2,6 Bn'), 118.7 (C-8), 108.6 (C-1), 102.8 (C-5), 74.6 (CH_2 Bn), 70.8 (CH_2 Bn'), 63.5 (C-7), 61.2 (C-9), 61.1 (3- OCH_3), 54.4 (6- OCH_3), 47.4 (C-16), 41.9 (NCH_3), 40.7 (C-15), 39.4 (C-13), 33.2 (C-10).

Epimer 2:

$^1\text{H NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 7.51–7.48 (m, 4 H, 2 x 2,6-H Bn), 7.41–7.37 (m, 4 H, 2 x 3,5-H Bn), 7.35–7.31 (m, 2 H, 2 x 5-H Bn), 6.50 (s, 1 H, 1-H), 6.09 (s, 1 H, 5-H), 5.79 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H, 8-H), 5.37–5.30 (m, 1 H, CH_2 Bn), 5.13–5.04 (m, 3 H, CH_2 Bn), 4.56 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H, 7-H), 3.83 (s, 3 H, 3- OCH_3), 3.50 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H, 9-H), 3.31 (s, 3 H, 6- OCH_3), 3.27–3.16 (m, 1 H, 10- H_a), 2.94 (ddd, $J = 18.3, 13.4, 6.0$ Hz, 1 H, 10- H_b), 2.63–2.47 (m, 2 H, 16-H), 2.45 (s, 3 H, NCH_3), 1.97–1.97 (m, 1 H, 15- H_a), 1.72 (td, $J = 12.7, 4.4$ Hz, 1 H, 15- H_b).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 153.4 (C-6), 151.2 (C-2), 151.0 (C-4), 141.8 (2 C, C-3 & C-14), 138.2 (C-1 Bn), 137.0 (C-1 Bn'), 132.6 (C-11), 128.7 (2 C, C-3,5 Bn), 128.6 (2 C, C-3,5 Bn'), 128.1 (C-4 Bn), 127.8 (C-4 Bn'), 127.7 (C-12), 127.4 (2 C, C-2,6 Bn), 127.3 (2 C, C-2,6 Bn'), 119.8 (C-8), 108.6 (C-1), 103.1 (C-5), 74.5 (CH_2 Bn), 70.8 (CH_2 Bn'), 63.7 (C-7), 61.2 (C-9), 61.1 (3-OCH₃), 54.3 (6-OCH₃), 47.6 (C-16), 41.8 (NCH₃), 40.6 (C-15), 40.4 (C-13), 32.1 (C-10).

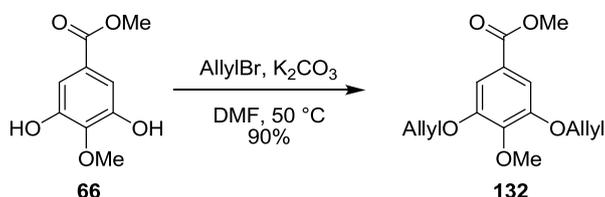
Mischung aus Epimer 1 und 2:

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3300 br, 2932, 2830, 1655, 1434, 1370, 1287, 1225, 1108, 1024, 840.

ESI-MS: m/z = 526.3 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

ESI-HR: ber. für $[\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{NO}_5 + \text{H}]$: m/z = 526.2593, gef.: m/z = 526.2596.

Methyl-3,5-diallyloxy-4-methoxybenzoat (132)



Nach einer Vorschrift von Node et al.^[84]

Zu einer Lösung aus Methyl-3,5-dihydroxy-4-methoxybenzoat (**66**) (8.0 g, 40 mmol, 1.0 eq.) in DMF (300 mL) wurden Kaliumcarbonat (16.7 g, 121 mmol, 3.0 eq.) und Allylbromid (8.1 mL, 11.3 g, 93 mmol, 2.3 eq.) zugegeben und die Mischung für 2 h bei 50°C gerührt. Danach wurde der Feststoff abgesaugt, der Filterkuchen mit Ethylacetat gewaschen und das Filtrat unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in Ethylacetat (100 mL) gelöst, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat 4:1), um ein farbloses Öl (10.1 g, 36 mmol, 90%) zu erhalten.

DC: $R_f = 0.51$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1).

$^1\text{H NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 7.27 (s, 2 H, 2,6-H), 6.06 (ddt, $J = 17.3, 10.5, 5.3$ Hz, 2 H, 2 x $\text{CH}_2=\text{CH}-$), 5.41 (dq, $J = 17.3, 1.6$ Hz, 2 H, 2 x $\text{CH}_2=\text{CH}-$), 5.28 (dq, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 2 H, 2 x $\text{CH}_2=\text{CH}-$), 4.61 (dt, $J = 5.3, 1.6$ Hz, 4 H, 2 x OCH_2), 3.91 (s, 3 H, OCH_3), 3.87 (s, 3 H, COOCH_3).

$^{13}\text{C NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 166.7 (COOCH_3), 152.1 (2 C, C-3,5), 143.3 (C-4), 133.0 (2 C, $\text{CH}_2=\text{CH}-$), 125.0 (C-1), 117.9 (2 C, $\text{CH}_2=\text{CH}-$), 108.8 (2 C, C-2,6), 70.0 (2 C, OCH_2), 60.9 (OCH_3), 52.3 (COOCH_3).

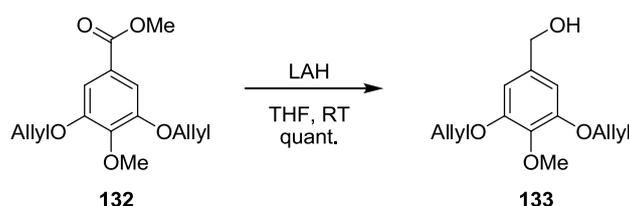
IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2952, 1714, 1433, 1361, 1331, 1222, 1109, 905, 724, 649$.

FD-MS: $m/z = 278.0$ (100%, $[\text{M}]^+$).

ESI-HR: ber. für $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5 + \text{H}]$: $m/z = 279.1232$, gef.: $m/z = 279.1233$.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[84]

(3,5-bis(Allyloxy)-4-methoxyphenyl)methanol (**133**)



Modifizierte Prozedur nach Node et al.^[84]

Unter Argonatmosphäre wurde LAH (4.0 g, 105.4 mmol, 3.0 eq.) in absolutem THF (35 mL) vorgelegt. Methyl-3,5-diallyloxy-4-methoxybenzoat (**132**) (9.7 g, 34.9 mmol, 1.0 eq.) wurde in absolutem THF (150 mL) gelöst und langsam bei Raumtemperatur zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 2.5 h bei RT gerührt. Danach wurde das überschüssige LAH durch Zugabe von dest. Wasser (4 mL), 15%iger NaOH (4 mL) und erneut dest. Wasser (12 mL) unter Eiskühlung zersetzt. Der entstandene $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Niederschlag wurde durch Zugabe von 10%iger H_2SO_4 -Lösung wieder gelöst. Diethylether wurde hinzugegeben, bis eine gute Phasentrennung erreicht war. Die wässrige Phase wurde

5 Experimenteller Teil

mit Diethylether (3 x 25 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat 3:1). Es wurde ein farbloses Öl (8.7 g, 34.8 mmol, quant.) erhalten.

DC: $R_f = 0.32$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 6.59 (s, 2 H, 2,6-H), 6.07 (ddt, $J = 17.3, 10.5, 5.1$ Hz, 2 H, 2 x CH₂=CH-), 5.41 (dq, $J = 17.3, 1.6$ Hz, 2 H, 2 x CH₂=CH-), 5.27 (dq, $J = 10.5, 1.6$ Hz, 2 H, 2 x CH₂=CH-), 4.60 (dt, $J = 5.1, 1.4$ Hz, 4 H, 2 x OCH₂), 4.59 (s, 2 H, CH₂OH) 3.86 (s, 3 H, OCH₃), 1.69 (s, 1 H, OH).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 152.6 (2 C, C-3,5), 138.6 (C-4), 136.5 (C-1), 133.5 (2 C, CH₂=CH-), 117.6 (2 C, CH₂=CH-), 106.1 (2 C, C-2,6), 70.0 (2 C, OCH₂), 65.6 (CH₂OH), 60.9 (OCH₃).

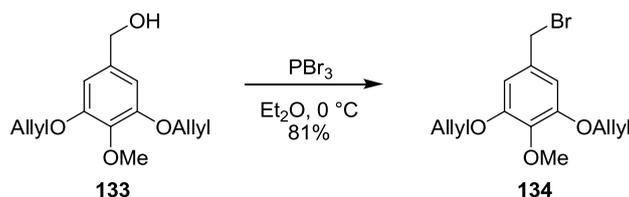
IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3520, 3035, 2963, 1592, 1505, 1439, 1327, 1234, 1128, 1002, 904$.

ESI-MS: $m/z = 233.0$ (100%, [M - OH]⁺), 273.1 (20%, [M + Na]⁺).

ESI-HR: ber. für [C₁₄H₁₈O₄ + Na]: $m/z = 273.1103$, gef.: $m/z = 273.1095$.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[84]

1,3-bis(Allyloxy)-5-(brommethyl)-2-methoxybenzen (134)



Modifizierte Prozedur nach Prabhu et al.^[157]

Zu einer Lösung aus (3,5-bis(Allyloxy)-4-methoxyphenyl)methanol (**133**) (6.76 g, 27.0 mmol, 1.0 eq.) in absolutem Diethylether (70 mL) wurde bei 0 °C (Eisbad) Phosphortribromid **136**

(2.9 mL, 8.35 g, 30.9 mmol, 1.14 eq.) zugetropft und weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. (50 mL) abgebrochen und die wässrige Phase mit Chloroform (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat 95:5) und ergab ein farbloses Öl (6.86 g, 21.9 mmol, 81%).

DC: $R_f = 0.22$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 95:5).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 6.61 (s, 2 H, 2,6-H), 6.06 (ddt, $J = 17.3, 10.5, 5.3$ Hz, 2 H, 2 x CH₂=CH-), 5.42 (dq, $J = 17.3, 1.6$ Hz, 2 H, 2 x CH₂=CH-), 5.29 (dq, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 2 H, 2 x CH₂=CH-), 4.60 (dt, $J = 5.3, 1.6$ Hz, 4 H, 2 x OCH₂), 4.42 (s, 2 H, CH₂Br), 3.87 (s, 3 H, OCH₃).

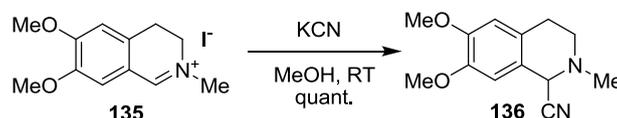
¹³C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 152.4 (2 C, C-3,5), 139.3 (C-4), 133.1 (2 C, CH₂=CH-), 132.8 (C-1), 117.7 (2 C, CH₂=CH-), 108.3 (2 C, C-2,6), 69.9 (2 C, OCH₂), 60.8 (OCH₃), 34.3 (CH₂Br).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3034, 2964, 1589, 1505, 1441, 1331, 1239, 1212, 1130, 1002, 903$.

ESI-MS: $m/z = 233.3$ (100%, [M - Br]⁺).

ESI-HR: ber. für [C₁₄H₁₇O₃Br + Na]: $m/z = 335.0259$, gef.: $m/z = 335.0252$.

6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (136)



Modifizierte Prozedur nach Opatz et al.^[158]

Iminiumsalz **135** (499.5 mg, 1.5 mmol) wurde in MeOH (15 mL) suspendiert, mit KCN (195.4 mg, 3.0 mmol, 2 eq.) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. (10 mL) unterbrochen und mit DCM (3 x 20 mL)

extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und α -Aminonitril **136** wurde in Form eines gelblichen Feststoff (348.5 mg, 1.5 mmol, quant.) erhalten.

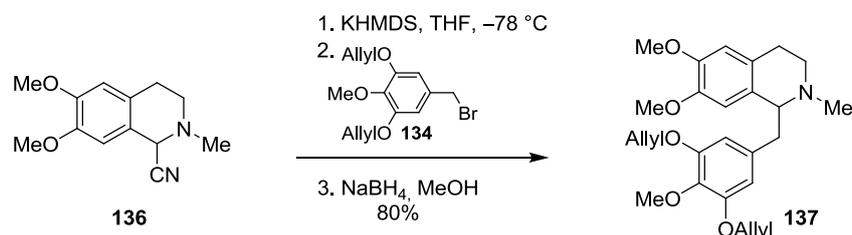
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 6.65 (s, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 4.64 (s, 1 H, 1-H), 3.85 (s, 6 H, 2 x OCH_3), 3.02–2.65 (m, 4 H, 2 x CH_2), 2.58 (s, 3 H, NCH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3014, 2966, 2810, 2220, 1612, 1520, 1280, 1259, 1125, 1103, 1012.

Schmelzbereich: 125–127 °C (Zers.), Lit.:^[158] 126–128 °C (Zers.).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[158]

1-(3,5-bis(Allyloxy)-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroiso-chinolin (**137**)



Modifizierte Prozedur nach Opatz et al.^[72b]

Alle Lösungsmittel wurden durch Durchleiten von Argon im Ultraschallbad entgast.

Zu einer Lösung aus Aminonitril **136** (306.6 mg, 1.32 mmol) in THF (17 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ unter Argon KHMDS (526.6 mg, 2.64 mmol, 2.0 eq.) in THF (6 mL) zugetropft. Nach 5 min wurde Benzylbromid **134** (454.2 mg, 1.45 mmol, 1.1 eq.) in THF (6 mL) zugegeben und für 90 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$, sowie 90 min bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit MeOH (20 mL) verdünnt, mit NaBH_4 (249.7 mg, 6.60 mmol, 5.0 eq.) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter reduziertem Druck entfernt, der Rückstand in ges. NaHCO_3 -Lösung (20 mL) aufgenommen und mit DCM (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter

reduziertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat/Diethylamin = 8:1:1). Es wurde ein farbloses Öl (463.3 mg, 1.05 mmol, 80%) erhalten.

DC: $R_f = 0.34$ (Cyclohexan/Ethylacetat/Diethylamin = 8:1:1).

¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 6.56 (s, 1 H, 5-H), 6.31 (s, 2 H, 2',6'-H), 6.06–5.95 (m, 2 H, 2 x CH₂=CH–), 6.01 (s, 1 H, 8-H) 5.36 (dq, $J = 17.3, 1.6$ Hz, 2 H, 2 x CH₂=CH–), 5.23 (dq, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 2 H, 2 x CH₂=CH–), 4.52–4.48 (m, 4 H, 2 x OCH₂), 3.83 (s, 3 H, 7-OCH₃), 3.83 (s, 3 H, 4'-OCH₃), 3.70 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1 H, 1-H), 3.57 (s, 3 H, 6-OCH₃), 3.21–3.16 (m, 1 H, 3-H_a), 3.16–3.11 (m, 1 H, CH₂Ar'_a), 2.85 (dd, $J = 15.8, 6.1$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.82–2.75 (m, 1 H, 3-H_b), 2.71 (dd, $J = 13.5, 8.0$ Hz, 1 H, CH₂Ar'_b), 2.66–2.57 (m, 1 H, 4-H_b), 2.55 (s, 3 H, NCH₃).

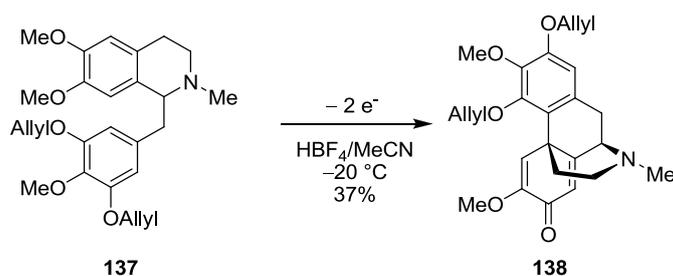
¹³C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 152.1 (2 C, C-3',5'), 147.5 (C-7), 146.5 (C-6), 137.6 (C-4'), 135.2 (C-1'), 133.6 (2 C, 2 x CH₂=CH–), 128.8 (C-8a), 125.8 (C-4a), 117.5 (2 C, 2 x CH₂=CH–), 111.3 (C-5), 111.1 (C-8), 109.2 (2 C, C-2',6'), 70.0 (2 C, 2 x OCH₂), 64.8 (C-1), 60.9 (4'-OCH₃), 55.9 (7-OCH₃), 55.7 (6-OCH₃), 47.0 (C-3), 42.7 (NCH₃), 41.6 (CH₂Ar'), 25.5 (C-4).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2935, 2832, 1586, 1507, 1439, 1332, 1227, 1102, 1007, 923, 828, 730.$

ESI-MS: $m/z = 440.2$ (100%, [M + H]⁺).

ESI-HR: ber. für [C₂₆H₃₃NO₅ + H]: $m/z = 440.2437$, gef.: $m/z = 440.2435.$

2,4-Diallyloxy-3,6-dimethoxy-5,6,8,14-tetrahydro-17-methyl-morphinan-7-on (138)



Tetrahydroisochinolin **137** (445.8 mg, 1.01 mmol) mit HBF_4 (48%ig, 524 μL , 4.04 mmol, 4 eq.) in Acetonitril (100 mL, hplc grade) wurde bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ in einer ungeteilten Elektrolysezelle (Platinelektroden, $A = 19.5\text{ cm}^2$) solange oxidiert, bis bei einer Stromdichte von 2.5 mA/cm^2 eine Ladungsmenge von 214 C aufgenommen wurde. Die Lösung wurde mit einer Spatelspitze NaHCO_3 versetzt und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Ethylacetat/Triethylamin 9:1) und ergab ein leicht gelbliches Öl (160.4 mg, 0.38 mmol, 37%).

DC: $R_f = 0.17$ (Ethylacetat/Triethylamin = 95:5).

$R_f = 0.29$ (Ethylacetat/Triethylamin = 9:1).

$^1\text{H NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 7.28 (s, 1 H, 5-H), 6.44 (s, 1 H, 1-H), 6.30 (s, 1 H, 8-H), 6.20–6.07 (m, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$ - Allyl), 6.11–5.98 (m, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$ - Allyl'), 5.49 (dq, $J = 17.2, 1.7\text{ Hz}$, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$ - Allyl), 5.41 (dq, $J = 17.2, 1.6\text{ Hz}$, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$ - Allyl'), 5.30 (dq, $J = 10.5, 1.5\text{ Hz}$, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$ -Allyl), 5.33–5.24 (m, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$ - Allyl'), 4.76 (ddt, $J = 12.8, 5.1, 1.6\text{ Hz}$, 1 H, OCH_2 Allyl), 4.64–4.47 (m, 3 H, OCH_2 Allyl/Allyl'), 3.82 (s, 3 H, 3- OCH_3), 3.72 (s, 3 H, 6- OCH_3), 3.69 (d, $J = 5.7\text{ Hz}$, 1 H, 9-H), 3.34–3.25 (m, 1 H, 10- H_a), 3.01 (dd, $J = 18.0, 5.7\text{ Hz}$, 1 H, 10- H_b), 2.64 (dd, $J = 13.1, 3.9\text{ Hz}$, 1 H, 16- H_a), 2.54 (t, $J = 12.4\text{ Hz}$, 1 H, 16- H_b), 2.18 (dt, $J = 12.7, 2.7\text{ Hz}$, 1 H, 15- H_a), 1.81 (td, $J = 12.7, 4.7\text{ Hz}$, 1 H, 15- H_b).

$^{13}\text{C NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 181.4 (C-7), 161.0 (C-14*), 151.6 (C-2), 151.2 (C-6), 151.0 (C-4), 141.9 (C-4), 134.1 ($\text{CH}_2=\text{CH}$ - Allyl), 133.0 ($\text{CH}_2=\text{CH}$ - Allyl'), 132.3 (C-11), 123.9 (C-12), 122.6 (C-8), 121.1 (C-5), 118.0 ($\text{CH}_2=\text{CH}$ - Allyl'), 117.2 ($\text{CH}_2=\text{CH}$ - Allyl), 108.3 (C-1), 73.8 (OCH_2 Allyl), 69.7 (OCH_2 Allyl'), 61.0 (2 C, C-9 & 3- OCH_3), 55.2 (6- OCH_3), 46.8 (C-16), 43.4 (C-13), 41.7 (NCH_3), 38.9 (C-15), 33.7 (C-10).

* Das Signal bei 161.0 ppm war im ^{13}C -Spektrum nur sehr schwach zu sehen und wurde über HMBC-Kontakte identifiziert.

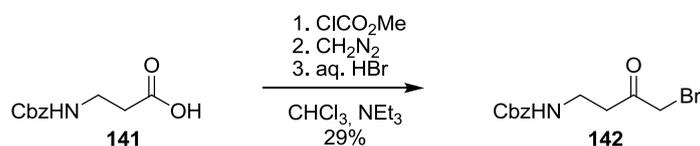
IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3086, 2934, 1670, 1644, 1614, 1486, 1413, 1341, 1218, 1110, 1024$.

ESI-MS: $m/z = 424.2$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

ESI-HR: ber. für $[\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_5 + \text{Na}]$: $m/z = 446.1943$, gef.: $m/z = 446.1926$.

5.4 Synthesen zu Kapitel 3.3 – Diels-Alder-Route

Benzyl 4-brom-3-oxobutylcarbammat (142)



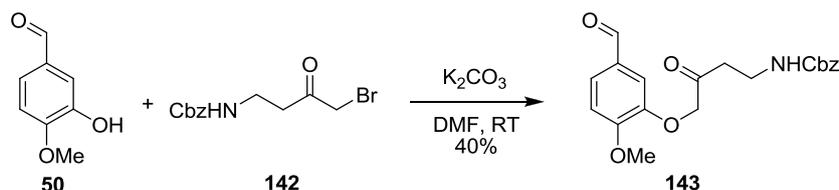
Modifizierte Prozedur nach Shiba et al.^[159]

Bei 0 °C (Eisbad) wurde zu einer Lösung aus *N*-Benzyloxycarbonyl-β-alanin (**141**) (1.00 g, 4.5 mmol) in Chloroform (30 mL) Triethylamin (0.46 g, 4.5 mmol, 1.0 eq.) und Methylchlorformiat (0.49 g, 4.5 mmol, 1.0 eq.) zugegeben und für 1 h gerührt. Die Lösung wurde mit Diazomethan (0.50 g, 12.0 mmol, 2.7 eq.) in Diethylether (40 mL) versetzt, das Rühren für 1 h fortgesetzt und anschließend kurz auf 30 °C erwärmt, um überschüssiges Diazomethan auszutreiben. Nach erneutem Kühlen auf 0 °C (Eisbad) wurde aq. HBr (48%ig, 0.8 mL, 4.5 mmol, 1.0 eq.) zugetropft und 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg. (5 mL) neutralisiert und mit Ethylacetat (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat 8:2 → 1:1) und ergab ein farbloses Wachs (0.40 g, 1.3 mmol, 29%).

DC: $R_f = 0.11$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 8:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 7.37–7.33 (m, 5 H, Ph), 5.08 (s, 2 H, PhCH₂O), 3.88 (s, 2 H, 4-CH₂), 3.69 (s, 1 H, NH), 3.46–3.50 (m, 2 H, 1-CH₂), 2.93 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H, 2-CH₂).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[159]

Benzyl 4-(5-formyl-2-methoxyphenoxy)-3-oxobutylcarbamate (143)

Eine Lösung aus Isovanillin (**50**) (200.0 mg, 1.3 mmol) und K_2CO_3 (210.0 mg, 1.5 mmol, 1.2 eq.) in DMF (15 mL) wurde mit Benzyl 4-brom-3-oxobutylcarbamate (**142**) (397.0 mg, 1.3 mmol, 1.0 eq.) versetzt und 12 h bei RT gerührt. Nach Extraktion mit Ethylacetat (3 x 15 mL) und Waschen der vereinigten organischen Phasen mit 0.5 M NaOH-Lsg. (2 x 5 mL) wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat 2:3) und ergab einen farblosen Feststoff (191.1 mg, 0.51 mmol, 40%).

DC: $R_f = 0.46$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:3).

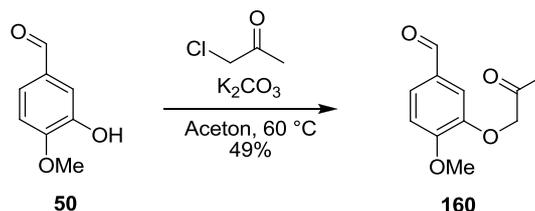
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ / ppm = 9.82 (s, 1 H, CHO), 7.51 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1 H, 4-H Ph), 7.37–7.26 (m, 5 H, Bn), 7.27 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H, 6-H Ph), 7.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 3-H Ph), 5.30 (br s, 1 H, NH), 5.07 (s, 2 H, CH_2 Bn), 4.66 (s, 2 H, 4- CH_2), 3.96 (s, 3 H, OCH_3), 3.51 (q, $J = 6.0$ Hz, 2 H, 1- CH_2), 2.89 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H, 2- CH_2).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, $CDCl_3$) δ / ppm = 206.2 (C-3), 190.6 (CHO), 156.4 (NC(O)O), 155.0 (C-2 Ph), 147.8 (C-1 Ph), 136.5 (C-1 Bn), 130.1 (C-5 Ph), 128.6 (2 C, C-3,5 Bn), 128.3 (C-4 Bn), 128.2 (2 C, C-2,6 Bn), 127.9 (C-4 Ph), 111.6 (C-6 Ph), 111.3 (C-3 Ph), 73.5 (C-4), 66.8 (CH_2 Bn), 56.3 (OCH_3), 39.4 (C-2), 35.4 (C-1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/cm^{-1} = 3352, 2938, 1724, 1684, 1585, 1510, 1257, 1141, 1021, 829, 735$.

ESI-MS: $m/z = 394.1$ (100%, $[M + Na]^+$), 372.1 (17%, $[M + H]^+$).

ESI-HR: ber. für $[C_{20}H_{21}NO_6 + Na]$: $m/z = 394.1267$, gef.: $m/z = 394.1253$.

4-Methoxy-3-(2-oxopropoxy)benzaldehyd (160)

Modifizierte Prozedur nach Cuerva et al.^[160]

Isovanillin (**50**) (3.00 g, 19.7 mmol) und K_2CO_3 (4.10 g, 29.6 mmol, 1.5 eq.) wurden in Aceton (40 mL) vorgelegt, langsam mit Chloracetone (2.4 mL, 29.6 mmol, 1.5 eq.) versetzt und 3 h bei 60 °C gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat 4:1 → 2:3) und ergab einen farblosen Feststoff (2.02 g, 9.7 mmol, 49%).

DC: $R_f = 0.38$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:2).

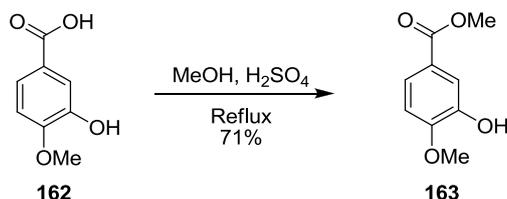
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ / ppm = 9.79 (s, 1 H, CHO), 7.49 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1 H, 6-H), 7.23 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H, 2-H), 7.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 5-H), 4.67 (s, 2 H, CH_2), 3.95 (s, 3 H, 4- OCH_3), 2.27 (s, 3 H, CH_3).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, $CDCl_3$) δ / ppm = 204.2 (C=O), 190.6 (CHO), 154.9 (C-4), 147.9 (C-3), 130.0 (C-1), 127.7 (C-6), 111.3 (C-2), 111.2 (C-5), 73.6 (CH_2), 56.3 (4- OCH_3), 26.5 (CH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} / cm^{-1} = 1717, 1679, 1584, 1511, 1418, 1268, 1231, 1137, 1018, 826, 753, 640$.

ESI-MS: $m/z = 231.1$ (100%, $[M + Na]^+$), 209.1 (75%, $[M + H]^+$).

ESI-HR: ber. für $[C_{11}H_{12}O_4 + Na]$: $m/z = 231.0633$, gef.: $m/z = 231.0634$.

Methyl 3-hydroxy-4-methoxybenzoat (163)

Modifizierte Prozedur nach Schultz et al.^[161]

Isovanillinsäure (**162**) (2.00 g, 11.9 mmol) wurde in Methanol (15 mL) gelöst, mit konz. Schwefelsäure (0.15 mL, 2.8 mmol, 0.2 eq.) versetzt und 12 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand in Diethylether (50 mL) aufgenommen. Die Lösung wurde mit Wasser (10 mL), ges. Na₂CO₃-Lsg. (10 mL) und ges. NaCl-Lsg (10 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde ein farbloser Feststoff (1.56 g, 8.5 mmol, 71%) erhalten.

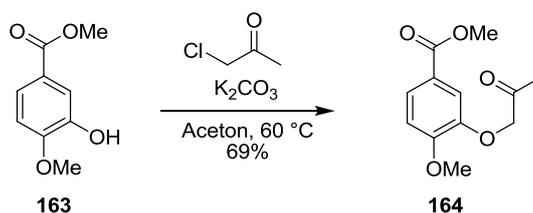
DC: $R_f = 0.58$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:3).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 7.61 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.70 (br s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3410, 2955, 1696, 1612, 1586, 1512, 1441, 1306, 1220, 1122, 1020$.

ESI-MS: $m/z = 183.2$ (100%, [M + H]⁺).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[161]

Methyl 4-methoxy-3-(2-oxopropoxy)benzoat (164)

Modifizierte Prozedur nach Cuerva et al.^[160]

Ester **163** (0.30 g, 1.6 mmol) und K_2CO_3 (0.23 g, 1.9 mmol, 1.2 eq.) wurden in Aceton (4 mL) vorgelegt, langsam mit Chloraceton (0.13 mL, 1.6 mmol, 1.0 eq.) versetzt und 3 h bei 60 °C gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat 4:1 → 1:1) und ergab einen farblosen Feststoff (0.26 g, 1.1 mmol, 69%).

DC: $R_f = 0.32$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:2).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ / ppm = 7.72 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1 H, 6-H), 7.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, 2-H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 5-H), 4.65 (s, 2 H, CH_2), 3.93 (s, 3 H, 4- OCH_3), 3.87 (s, 3 H, $COOCH_3$), 2.29 (s, 3 H, CH_3).

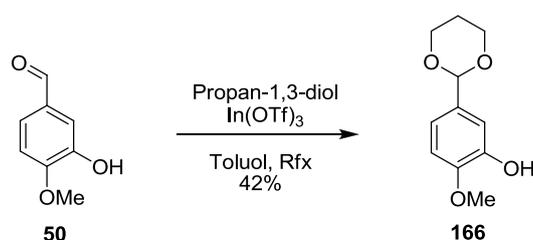
^{13}C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, $CDCl_3$) δ / ppm = 204.8 (C=O), 166.5 ($COOCH_3$), 153.5 (C-4), 146.8 (C-3), 124.9 (C-6), 122.6 (C-1), 114.4 (C-2), 111.0 (C-5), 73.9 (CH_2), 56.1 (4- OCH_3), 52.1 ($COOCH_3$), 26.5 (CH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/cm^{-1} = 2945, 1715, 1699, 1603, 1590, 1518, 1348, 1260, 1240, 1134, 1023$.

ESI-MS: $m/z = 261.1$ (100%, $[M + Na]^+$), 239.1 (14%, $[M + H]^+$).

ESI-HR: ber. für $[C_{12}H_{14}O_5 + Na]$: $m/z = 261.0739$, gef.: $m/z = 261.0732$.

5-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-methoxyphenol (**166**)



Modifizierte Prozedur nach Gregg et al.^[162]

Isovanillin (**50**) (2.60 g, 17.0 mmol), Propan-1,3-diol (2.5 mL, 34.0 mmol, 2.0 eq.) und Indium(III)triflat (19.1 mg, 34 μ mol, 0.2 mol%) wurden in Toluol (80 mL) gelöst und 3 Tage am Wasserabscheider refluxiert. Nach Waschen mit Wasser (3 x 20 ml) und Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in heißem Ethylacetat gelöst und durch Zugabe von Cyclohexan ausgefällt. Nach Filtration wurde ein farbloser Feststoff (1.50 g, 7.1 mmol, 42%) erhalten.

DC: $R_f = 0.61$ (Chloroform/Methanol = 9:1).

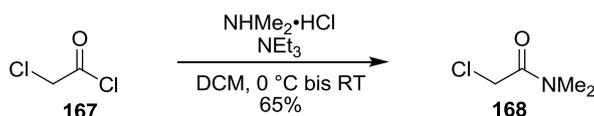
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 7.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.98 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1 H), 6.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 5.42 (s, 1 H), 4.25 (dd, $J = 10.7, 5.0$ Hz, 2 H), 3.98 (dd, $J = 10.0, 2.1$ Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 2.21 (qt, $J = 12.5, 5.0$ Hz, 1 H), 1.47–1.39 (m, 1 H).

IR (ATR): $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3296, 2937, 1446, 1242, 1052, 1024, 981, 867, 798, 650$.

ESI-MS: $m/z = 211.1$ (100%, [M + H]⁺).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[163]

2-Chlor-*N,N*-dimethylacetamid (**168**)



Nach einem Patent von Kyowa Hakko Kogyo Co.^[164]

Dimethylamin Hydrochlorid (3.40 g, 42.7 mmol) wurde in DCM (68 mL) suspendiert, unter Eiskühlung zuerst mit Triethylamin (11.7 mL, 83.7 mmol, 2.0 eq.) und anschließend mit Chloracetylchlorid (**167**) (3.4 mL, 42.7 mmol, 1.0 eq.) versetzt und 6 h bei RT gerührt. Ausgefallenes Triethylamin Hydrochlorid wurde abfiltriert und das Filtrat unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Es wurde eine leicht gelbliche Flüssigkeit (3.33 g, 27.4 mmol, 65%) erhalten.

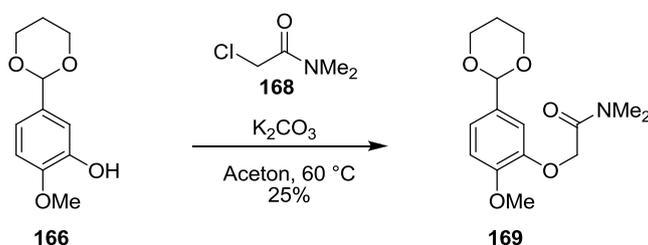
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 4.06 (s, 2 H, CH_2), 3.07 (s, 3 H, NCH_3), 2.96 (s, 3 H, NCH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 2941, 1646, 1498, 1399, 1257, 1119, 793, 655.

ESI-MS: m/z = 122.2 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[164]

2-(5-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-methoxyphenoxy)-*N,N*-dimethylacetamid (**169**)

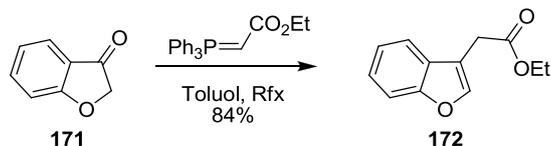


Modifizierte Prozedur nach Cuerva et al.^[160]

Acetal **166** (0.50 g, 2.4 mmol) und K_2CO_3 (0.40 g, 2.9 mmol, 1.2 eq.) wurden in Aceton (5 mL) vorgelegt, langsam mit 2-Chlor-*N,N*-dimethylacetamid (**168**) (0.29 g, 2.4 mmol, 1.0 eq.) versetzt und 3 h bei $60\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat 4:1 \rightarrow 1:1) und ergab einen farblosen Feststoff (170 mg, 0.6 mmol, 25%).

DC: R_f = 0.31 (Chloroform/Methanol = 95:5).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ / ppm = 6.95–6.93 (m, 2 H), 6.89 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 5.39 (s, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 4.11 (ddd, J = 11.9, 5.1, 1.4 Hz, 2 H), 3.94–3.85 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.04–1.89 (m, 1 H), 1.47–1.36 (m, 1 H).

Ethyl 2-(benzofuran-3-yl)acetat (172)

Modifizierte Prozedur nach Padwa et al.^[165]

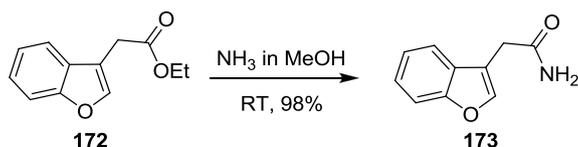
Cumaranon (**171**) (11.59 g, 86.4 mmol) und (Carbethoxymethylen)triphenylphosphoran (50.98 g, 146.3 mmol, 1.7 eq.) in Toluol (1000 mL) wurden für 5 Tage unter Rückfluss erhitzt (Ölbad 120–130 °C). Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat 9:1). Es wurde ein gelbes Öl (14.77 g, 72.3 mmol, 84%) erhalten.

DC: $R_f = 0.38$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 9:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta / \text{ppm} = 7.64$ (s, 1 H, 2-H Bf), 7.58 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1 H), 7.49 (dt, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1 H), 7.30 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1 H), 7.26 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1 H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 3.70 (d, $J = 1.1$ Hz, 2 H, CH_2), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3051, 2941, 1720, 1435, 1260, 1170, 1069, 1009, 934, 856, 707, 625$.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[165]

2-(Benzofuran-3-yl)acetamid (173)

Ethyl 2-(benzofuran-3-yl)acetat (**172**) (3.30 g, 16.2 mmol) wurde in 7 M methanolischer NH_3 -Lsg. (100 mL, 700.0 mmol, 43 eq.) für 6 Tage bei RT gerührt. Nach Entfernen des

Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde ein bräunlicher Feststoff (2.79 g, 15.9 mmol, 98%) erhalten.

DC: $R_f = 0.21$ (Ethylacetat/Cyclohexan = 8:2).

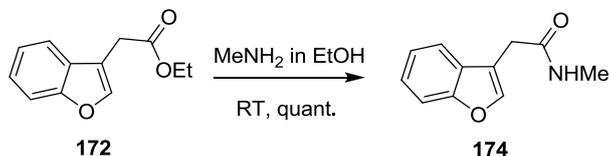
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm = 7.82 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H, 2-H Bf), 7.63 (ddd, $J = 7.5, 1.5, 0.7$ Hz, 1 H), 7.54 (dt, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1 H), 7.30 (ddd, $J = 8.3, 7.2, 1.5$ Hz, 1 H), 7.25 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1 H), 6.99 (br s, 2 H, NH_2), 3.48 (d, $J = 1.1$ Hz, 2 H, CH_2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3320, 3160, 2880, 1609, 1450, 1404, 1299, 1260, 1188, 1104, 856$.

Schmelzbereich: >180 °C (Zers.).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[166]

2-(Benzofuran-3-yl)-*N*-methylacetamid (**174**)



Ethyl 2-(benzofuran-3-yl)acetat (**172**) (6.01 g, 29.4 mmol) wurde in 33%iger ethanolischer Methylamin-Lsg. (18.1 mL, 441.0 mmol, 15 eq.) 5 Tage bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde ein bräunliches Wachs (5.57 g, 29.4 mmol, quant.) erhalten.

DC: $R_f = 0.29$ (Ethylacetat/Cyclohexan = 8:2).

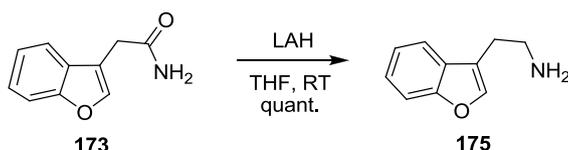
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 7.58 (s, 1 H, 2-H Bf), 7.55–7.51 (m, 1 H, 4-H Bf), 7.51–7.47 (m, 1 H, 7-H Bf), 7.32 (ddd, $J = 8.2, 7.2, 1.5$ Hz, 1 H, 6-H Bf), 7.29–7.22 (m, 1 H, 5-H Bf), 5.82 (br s, 1 H, NH), 3.62 (s, 2 H, CH_2), 2.75 & 2.73 (s, 3 H, NCH_3 Rotamere).

$^{13}\text{C NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 170.5 (C=O), 155.5 (C-7a Bf), 143.3 (C-2 Bf), 127.4 (C-3a Bf), 125.0 (C-6 Bf), 123.1 (C-5 Bf), 119.7 (C-4 Bf), 114.0 (C-3 Bf), 111.8 (C-7 Bf), 31.6 (CH_2), 26.6 (NCH_3).

ESI-MS: $m/z = 190.0$ (100%, $[M + H]^+$).

ESI-HR: ber. für $[C_{11}H_{11}NO + H]$: $m/z = 190.0868$, gef.: $m/z = 190.0865$.

2-(Benzofuran-3-yl)ethylamin (175)



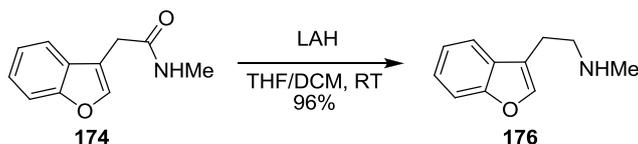
Unter Schutzgasatmosphäre wurde LAH (3.0 g, 79.1 mmol, 5.1 eq.) in absolutem THF (100 mL) vorgelegt und unter Kühlung im Eisbad Amid **173** (2.7 g, 15.4 mmol) in absolutem THF (300 mL) langsam zugetropft. Nach Rühren über Nacht bei RT wurde langsam 2-Propanol und anschließend 1 M NaOH-Lsg. zugegeben, um überschüssiges LAH zu zersetzen. Die Lösung wurde mit Diethylether (150 mL) verdünnt und der Al(OH)₃-Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wurde mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde ein leicht gelbliches Öl (2.5 g, 15.4 mmol, quant.) erhalten.

DC: $R_f = 0.13$ (Ethanol/Cyclohexan/Triethylamin = 6.5:3:0.5).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 7.58–7.55 (m, 1 H), 7.50–7.46 (m, 2 H), 7.33–7.27 (m, 1 H), 7.26–7.22 (m, 1 H), 3.05 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 2.83 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 1.31 (br s, 2 H).

ESI-MS: $m/z = 162.1$ (100%, $[M + H]^+$).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[167]

2-(Benzofuran-3-yl)-*N*-methylethylamin (176)

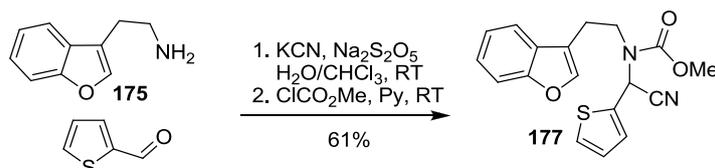
Unter Schutzgasatmosphäre wurde LAH (5.40 g, 142.3 mmol, 4.9 eq.) in absolutem THF (90 mL) vorgelegt und unter Kühlung im Eisbad Amid **174** (5.53 g, 29.2 mmol) in DCM (180 mL) langsam zutropft. Nach Rühren über Nacht bei RT wurde langsam 2-Propanol und anschließend 1 M NaOH-Lsg. zugegeben um überschüssiges LAH zu zersetzen. Die Lösung wurde mit Diethylether (50 mL) verdünnt und der Al(OH)₃-Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wurde mit ges. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde ein leicht gelbliches Öl (4.92 g, 28.1 mmol, 96%) erhalten.

DC: $R_f = 0.17$ (Ethanol/Cyclohexan/Triethylamin = 6.5:3:0.5).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 7.59 (dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1 H), 7.51–7.47 (m, 2 H), 7.30 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1 H), 7.25 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1 H), 2.97–2.86 (m, 4 H, 2 x CH₂), 2.47 (s, 3 H, NHCH₃), 1.66 (br s, 1 H, NHCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3091, 2909, 2820, 1440, 1275, 1069, 1009, 933, 857, 794, 741$.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[168]

Methyl 2-(benzofuran-3-yl)ethyl(cyano(thiophen-2-yl)methyl)carbamat (177)

Modifizierte Prozedur nach Gibson et al.^[169]

Thiophen-2-carbaldehyd (77 μL , 0.82 mmol, 1.00 eq.) und Natriumdisulfit (81.8 mg, 0.42 mmol, 0.53 eq.) wurden in Wasser (1 mL) bei RT für 1 h gerührt. Amin **175** (132.3 mg, 0.82 mmol, 1.00 eq.) in Chloroform (0.5 mL) wurde zugegeben und weitere 2 h bei RT gerührt, gefolgt von der Zugabe von KCN (80.1 mg, 1.23 mmol, 1.50 eq.) und Rühren über Nacht. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Chloroform (3 x 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (1 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt (Eisbad), mit Methylchlorformiat (191 μL , 2.46 mmol, 3.00 eq.) und Pyridin (2.0 mL) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Nach der Zugabe von Wasser (2 mL) und Extrahieren der wässrigen Phase mit Chloroform (3 x 2 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat 9:1) und ergab ein farbloses Öl (170.1 mg, 0.50 mmol, 61%).

DC: $R_f = 0.17$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 9:1).

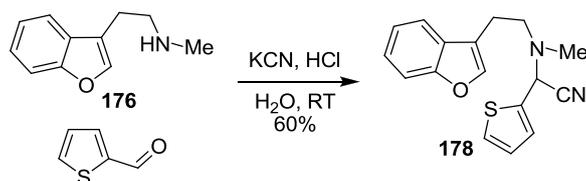
^1H NMR, COSY (400 MHz, 323 K, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) δ / ppm = 7.54–7.45 (m, 2 H, 6,7-H Bf), 7.44 (dd, $J = 5.2, 1.3$ Hz, 1 H, 3-H Th), 7.43 (s, 1 H, 2-H Bf), 7.34 (dd, $J = 3.3, 1.4$ Hz, 1 H, 5-H Th), 7.32 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1 H, 4-H Bf), 7.28 (td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1 H, 5-H Bf), 7.06 (dd, $J = 5.2, 3.6$ Hz, 1 H, 4-H Th), 6.60 (s, 1 H, CHCN), 3.82 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.69–3.48 (m, 2 H, $\beta\text{-CH}_2$), 3.05 (ddd, $J = 15.2, 10.3, 5.4$ Hz, 1 H, $\alpha\text{-CH}_{2a}$), 2.89–2.76 (m, 1 H, $\alpha\text{-CH}_{2b}$).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, 323 K, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) δ / ppm = 155.7 (CO_2CH_3), 155.1 (C-7a Bf), 141.8 (C-2 Bf), 134.9 (C-2 Th), 128.3 (C-5 Th), 127.9 (C-3 Th), 127.5 (C-3a Bf), 127.1 (C-4 Th), 124.3 (C-4 Bf), 122.5 (C-5 Bf), 119.3 (C-6 Bf), 116.6 (C-3 Bf), 116.3 (CN), 111.4 (C-7 Bf), 53.6 (CO_2CH_3), 47.2 (CHCN), 44.8 ($\beta\text{-CH}_2$), 22.9 ($\alpha\text{-CH}_2$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3112, 2955, 1702, 1452, 1394, 1285, 1169, 1093, 991, 856, 745, 707$.

ESI-MS: $m/z = 363.1$ (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$), 341.1 (85%, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 314.1 (63%, $[\text{M} - \text{CN}]^+$).

ESI-HR: ber. für $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{Na}]$: $m/z = 363.0779$, gef.: $m/z = 363.0780$.

2-((2-(Benzofuran-3-yl)ethyl)(methyl)amino)-2-(thiophen-2-yl)acetonitril (**178**)

Modifizierte Prozedur nach Enders et al.^[170]

Amin **176** (0.83 g, 4.7 mmol, 1.05 eq.) wurde in Wasser (6 mL) vorgelegt und durch Zugabe von 1 M HCl auf pH 5–6 gebracht. Nach der Zugabe von KCN (0.31 g, 4.7 mmol, 1.05 eq.) und Thiophen-2-carbaldehyd (0.4 mL, 0.51 g, 4.5 mmol, 1.00 eq.) wurde 2 Tage bei RT gerührt. Da der Umsatz laut DC-Kontrolle unvollständig war, wurde KCN (54.2 mg, 0.9 mmol, 0.20 eq.) nachgesetzt und einen weiteren Tag bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit DCM extrahiert (3 x 5 mL) und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat/Triethylamin 9:1:0.2) und ergab ein farbloses Öl (0.84 g, 2.8 mmol, 62%).

Die Verbindung ist sehr instabil und zerfällt in einer Retro-Strecker-Reaktion sowohl nach kurzer Verweildauer auf einer DC-Platte als auch in Lösung in CDCl₃.

DC: $R_f = 0.39$ (Cyclohexan/Ethylacetat/Triethylamin = 9:1:0.2).

$R_f = 0.61$ (Cyclohexan/Ethylacetat/Diethylamin = 8:1:1).

¹H NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 7.51 (s, 1 H, 2-H Bf), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 7-H Bf), 7.46 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 4-H Bf), 7.33 (ddd, $J = 5.1, 1.2, 0.7$ Hz, 1 H, 5-H Th), 7.29 (ddd, $J = 8.2, 7.4, 1.3$ Hz, 1 H, 6-H Bf), 7.26–7.22 (m, 1 H, 3-H Th), 7.22 (dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1 H, 5-H Bf), 6.97 (dd, $J = 5.1, 3.6$ Hz, 1 H, 4-H Th), 5.08 (s, 1 H, CHCN), 2.99–2.78 (m, 4 H, α -CH₂, β -CH₂), 2.45 (s, 3 H, NCH₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ / ppm = 155.3 (C-7a Bf), 141.8 (C-2 Bf), 137.7 (C-2 Th), 128.1 (C-3a Bf), 127.4 (C-5 Th), 127.2 (C-3 Th), 126.7 (C-4 Th), 124.4 (C-6 Bf), 122.5 (C-5 Bf), 119.5 (C-4 Bf), 117.6 (C-3 Bf), 115.0 (CN), 111.6 (C-7 Bf), 58.0 (CHCN), 53.5 (β -CH₂), 38.7 (NCH₃), 22.3 (α -CH₂).

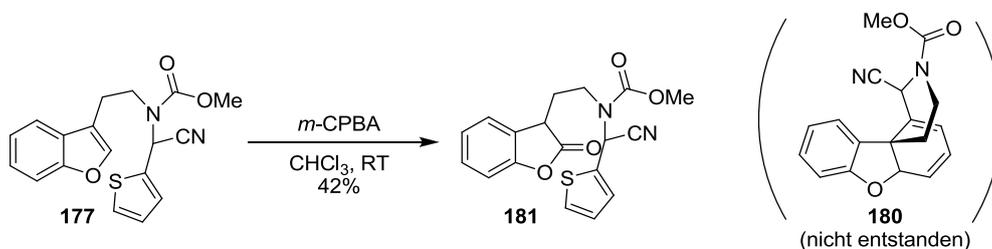
Die in den Spektren zu sehenden Signale bei 183.1, 144.1, 136.5, 135.3, 128.5 ppm (^{13}C), sowie bei 9.95 und 7.77 ppm (^1H) stammen von Thiophen-2-carbaldehyd, durch eine langsame Retro-Strecker-Reaktion in Lösung.

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3010, 2930, 1695, 1580, 1490, 1430, 1220, 1100, 1009, 741, 694$

ESI-MS: $m/z = 297.0$ (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 270.0 (25%, $[\text{M} - \text{CN}]^+$).

ESI-HR: ber. für $[\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS} - \text{CN}]$: $m/z = 270.0953$, gef.: $m/z = 270.0951$.

Methyl cyano(thiophen-2-yl)methyl(2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)ethyl)-carbammat (**181**)



Modifizierte Prozedur nach Poli et al.^[132]

α -Aminonitril **177** (39.8 mg, 0.12 mmol) wurde in Chloroform (5 mL) gelöst und mit *m*-CPBA (70%ig, 74.0 mg, 0.30 mmol, 2.5 eq.) versetzt. Die Mischung wurde über Nacht gerührt, mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (2 mL) gewaschen und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat 9:1) und ergab ein farbloses Öl (16.7 mg, 0.05 mmol, 42%).

DC: $R_f = 0.13$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 9:1).

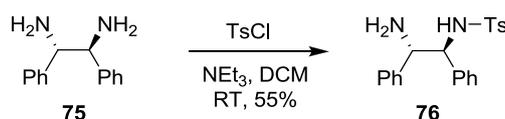
^1H NMR, COSY (400 MHz, 323 K, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) $\delta / \text{ppm} = 7.48\text{--}7.39$ (m, 1 H, 3-H Th), $7.39\text{--}7.15$ (m, 4 H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 7-H Bf), $7.11\text{--}7.00$ (m, 1 H, 4-H Th), 6.53 (s, 1 H, *CHCN*), 3.85 & 3.83 (s, 3 H, CO_2CH_3 Rotamere), 3.67 (dd, $J = 7.3, 6.5$ Hz, 1 H, 3-H Bf), $3.58\text{--}3.34$ (m, 2 H, $\beta\text{-CH}_2$), $2.40\text{--}2.20$ (m, 1 H, $\alpha\text{-CH}_{2a}$), $2.13\text{--}1.95$ (m, 1 H, $\alpha\text{-CH}_{2b}$).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, 323 K, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) δ / ppm = 176.0 (C-2 Bf), 155.4 (CO_2CH_3), 153.4 (C-7a Bf), 134.5 (C-2 Th), 129.1, 128.5, 128.1 (C-3 Th), 127.2 (C-4 Th), 126.1 (C-3a Bf), 124.2, 123.9, 116.1 (CN), 110.7 (C-7 Bf), 53.7 (CO_2CH_3), 47.1 (CHCN), 41.9 ($\beta\text{-CH}_2$), 41.1 (C-3 Bf), 29.5 ($\alpha\text{-CH}_2$).

ESI-MS: m/z = 379.1 (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$), 357.2 (62%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

5.5 Synthese verschiedener Reagenzien und Katalysatoren

N-((1*S*,2*S*)-2-amino-1,2-diphenylethyl)-4-methylbenzonsulfonamid (TsDPEN, 76)



Nach einer Vorschrift von Opatz et al.^[171]

(1*S*,2*S*)-1,2-Diphenylethan-1,2-diamin (**75**) (2.386 g, 11.2 mmol) und Triethylamin (2.5 mL, 18.0 mmol, 1.6 eq.) wurden in absolutem DCM (25 mL) vorgelegt und bei RT Tosylchlorid (2.135 g, 11.2 mmol, 1.0 eq.) in absolutem DCM (75 mL) zugetropft. Nach 90 min Rühren bei RT wurde die Reaktionslösung mit DCM (75 mL) verdünnt, mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (2 x 50 mL) und ges. NaCl -Lsg. (50 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat 2:3) und anschließend aus Benzol umkristallisiert. Es wurden feine, farblose Nadeln (2.258 g, 6.2 mmol, 55%) erhalten.

DC: R_f = 0.26 (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ / ppm = 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, 2,6-H Ts), 7.18–7.08 (m, 10 H, 2 x Ph), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, 3,5-H Ts), 4.43 (d, J = 5.7 Hz, 1 H, CH), 4.21 (d, J = 5.7 Hz, 1 H, CH), 2.31 (s, 3 H, 4- CH_3 Ts).

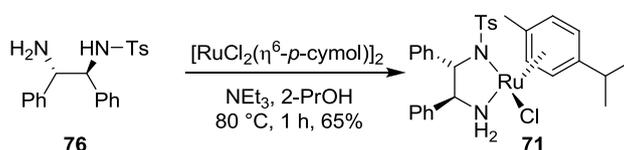
IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3343, 3285, 3067, 2864, 1596, 1454, 1328, 1153, 1053, 984, 911, 811.$

Schmelzbereich: 126–127 °C (Benzol), Lit.:^[87] 125–126 °C (Benzol), Lit.:^[171] 130 °C (Benzol).

Drehwert: $[\alpha]_D^{24}: -90$ ($c = 1, \text{MeOH}$), Lit.:^[171] $[\alpha]_D^{23}: -90$ ($c = 1, \text{MeOH}$).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[87,171]

RuCl[(*S,S*-TsDPEN)](*p*-Cymol) (**71**)



Modifizierte Prozedur nach Noyori et al.^[172]

Triethylamin, 2-Propanol und Methanol wurden durch Durchleiten von Argon im Ultraschallbad entgast.

Unter Argonatmosphäre wurden $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-Cymol})]_2$ (612.6 mg, 1.0 mmol), *S,S*-TsDPEN (**76**) (733.0 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.) und Triethylamin (0.55 mL, 4.0 mmol, 4.0 eq.) in 2-Propanol (21 mL) gelöst und 1 h bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel durch Kälte­destillation unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand aus Methanol (15 mL) umkristallisiert. Filtration und Trocknen der Kristalle im Ölpumpenvakuum ergab einen orange-roten Feststoff (713.1 mg). Die Mutterlauge wurde unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand erneut aus Methanol (5 mL) umkristallisiert und somit weitere 113.4 mg Feststoff erhalten. Die Gesamtausbeute betrug 826.5 mg (1.3 mmol, 65%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta / \text{ppm} = 7.04\text{--}6.95$ (m, 1 H), 6.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 6.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 6.69 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 6.67–6.57 (m, 5 H), 6.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 6.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 5.86 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 5.77–5.64 (m, 3 H), 3.66 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H),

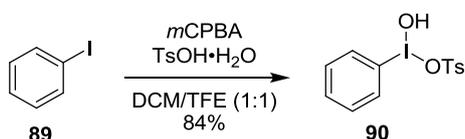
3.54 (t, $J = 11.9$ Hz, 1 H), 3.26 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H), 3.07 (hept, $J = 5.5, 4.8$ Hz, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.40–1.26 (m, 6 H).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3270, 3216, 3063, 1265, 1124, 1083, 914, 818, 698$.

ESI-MS: $m/z = 601.2$ (100%, $[\text{M} - \text{Cl}]^+$).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[172]

Hydroxy(tosyloxy)iodbenzen (Kosers Reagenz, **90**)



Nach einer Vorschrift von Olofsson et al.^[96]

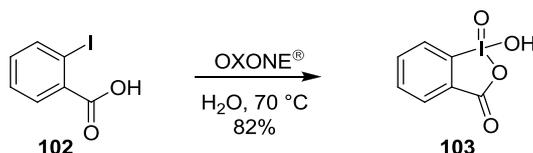
Iodobenzen (**89**) (112 μL , 204.0 mg, 1.0 mmol) wurde in DCM/TFE (1:1, 10 mL) vorgelegt und mit *m*CPBA (77%ig, 224.1 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) und *p*-Toluolsulfonsäure-Hydrat (190.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Nach 30 min Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel in der Kälte im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Et_2O (20 mL) gerührt. Nach ca. 20 min wurde die Suspension im Eisbad gekühlt und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Nach dem Trocknen im Vakuum wurde ein farbloser Feststoff (328.3 mg, 0.84 mmol, 84%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta / \text{ppm} = 9.76$ (br s, 1 H, OH), 8.24–8.19 (m, 2 H), 7.74–7.69 (m, 1 H), 7.62 (dd, $J = 8.4, 6.9$ Hz, 2 H), 7.51–7.43 (m, 2 H), 7.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 2.29 (s, 3 H, CH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3088, 1442, 1238, 1150, 1108, 1066, 1025, 992, 815, 742, 680$.

Schmelzbereich: 133–135 $^\circ\text{C}$, Lit.:^[96] 132–134 $^\circ\text{C}$.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[96]

2-Iodoxybenzoesäure (IBX, 103)

Nach einer Vorschrift von Iida et al.^[103]

Eine Suspension von 2-Iodbenzoesäure (**102**) (1.00 g, 4.0 mmol) und OXONE[®] (3.62 g, 5.8 mmol, 1.5 eq.) in Wasser (13 mL) wurde für 3.5 h auf 70 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch für 1 h in den Kühlschrank gestellt und die Kristalle anschließend abgesaugt, mit Wasser und Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurde ein farbloser Feststoff (918.3 mg, 3.3 mmol, 82%, Reinheit 94% laut NMR) erhalten.

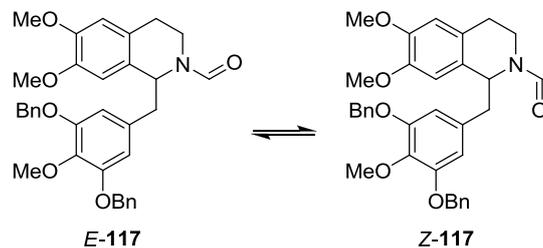
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm = 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.07–7.98 (m, 2 H), 7.85 (td, J = 7.3, 1.1 Hz, 1 H).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 3060, 2987, 1630, 1563, 1453, 1331, 1245, 1139, 831, 774, 743.

Schmelzbereich: 225–230 °C, Lit.:^[173] 226–234 °C.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[173]

5.6 Kinetische Studien mittels HPLC

Abbildung 20: *E*- und *Z*-Rotamere von und **117**.

Die Rotamere wurden getrennt über eine *Macherey-Nagel* EC 125/4.6 Nucleodur 100-3 Säule mit einer Flussrate von 1.0 mL/min bei 20 °C (Eluent: Hexan/2-Propanol 80:20). Jedes Rotamer wurde getrennt gesammelt und alle 7–8 min erneut injiziert (Tabelle 18). Die Integrale dienten als Grundlage der Berechnungen in Kapitel 3.4.3.

Tabelle 18: Daten der kinetischen HPLC-Studien der Equilibrierung von *E*- und *Z*-**117**.

Equilibrierung <i>Z</i> → <i>E</i>			Equilibrierung <i>E</i> → <i>Z</i>		
Zeit /min	Integral <i>Z</i> /a.u.	ln (<i>Z</i> / <i>Z</i> ₀)	Zeit /min	Integral <i>E</i> /a.u.	ln (<i>E</i> / <i>E</i> ₀)
0	100	0	0	100	0
3	96.2	-0.03874083	4	95.9	-0.0418642
11	91.6	-0.08773891	13	92.8	-0.07472355
18	82.3	-0.19479908	20	82.8	-0.18874212
25	74.3	-0.29705923	27	76.0	-0.27443685
33	65.7	-0.42007126	35	72.3	-0.32434606
41	60.7	-0.49922649	42	68.8	-0.37396644
48	55.7	-0.58519004	50	64.3	-0.44161055
55	53.7	-0.62175718	57	64.9	-0.43232256
62	48.9	-0.71539279	64	62.6	-0.46840491
69	48.7	-0.71949116	71	60.8	-0.4975804
76	47.0	-0.75502258	79	60.1	-0.50916034
83	45.8	-0.78088609	86	61.9	-0.47965001
91	46.8	-0.75928698	94	58.9	-0.5293291
99	45.8	-0.78088609	101	58.6	-0.53443549
107	45.5	-0.78745786			
115	43.2	-0.83932969			
123	42.5	-0.85566611			

5.7 Dynamische HPLC-Studien

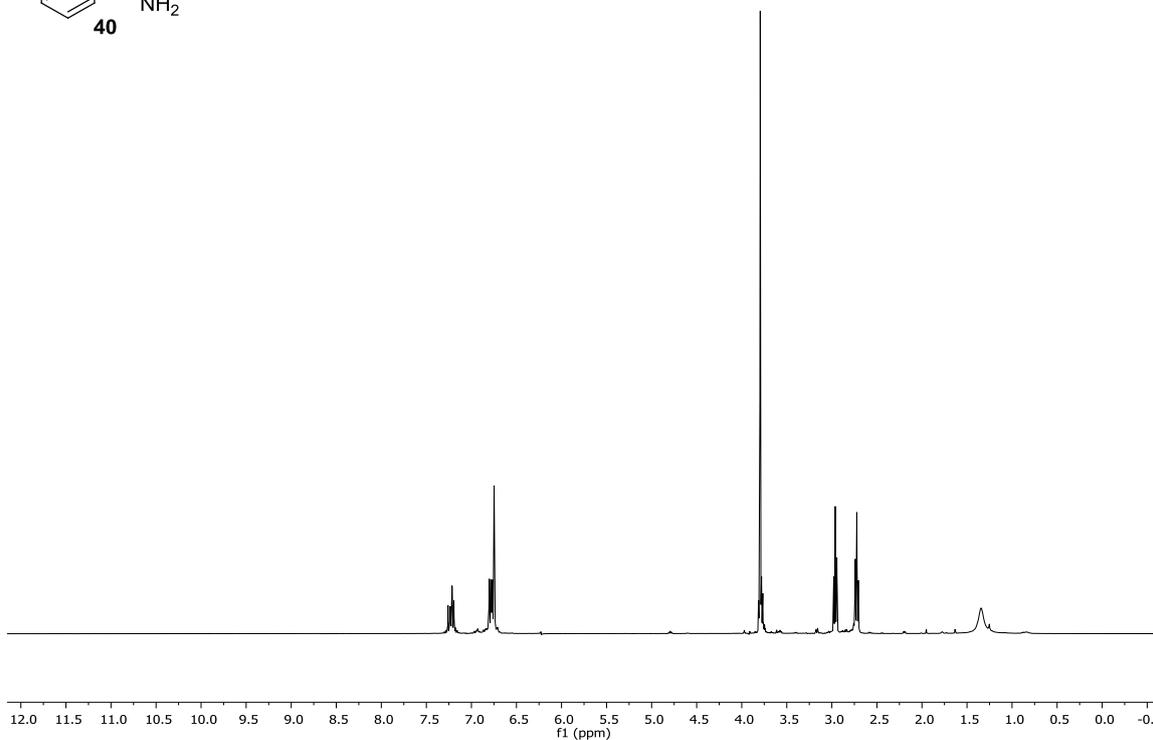
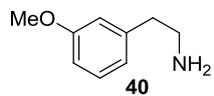
Die dynamischen HPLC-Messungen wurden bei 20–55 °C mit einer *Macherey-Nagel* EC 125/4.6 Nucleodur 100-3 Säule und einer Flussrate von 1.0 mL/min (Eluent: Hexan/2-Propanol 80:20) durchgeführt. Die Auswertung der analytischen Daten wurde von Professor Oliver Trapp (Universität Heidelberg) mit Hilfe seiner selbst entwickelten Software DCXplorer^[141] durchgeführt. Die Ergebnisse der Berechnungen sind in Tabelle 19 wiedergegeben.

Tabelle 19: Daten der dynamischen HPLC-Messungen von 117.

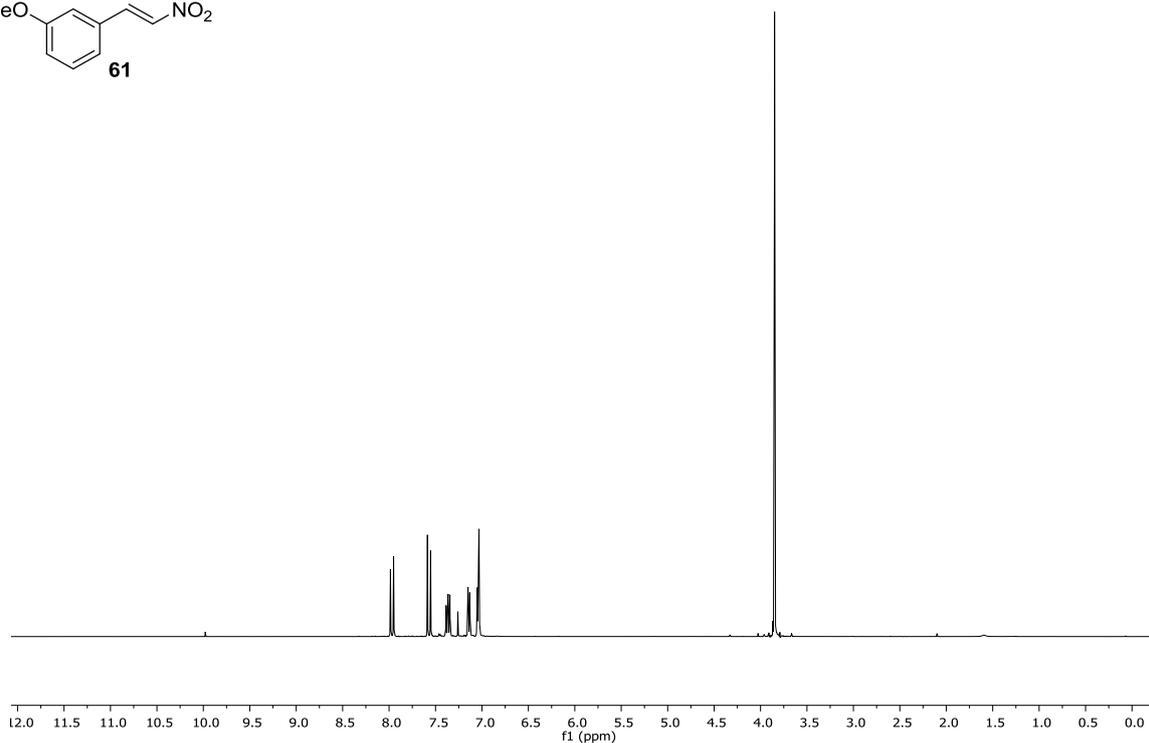
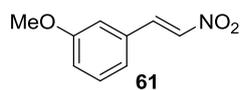
#	T [°C]	t_R^1 [min]	t_R^2 [min]	w_h^1 [s]	w_h^2 [s]	h_p [%]	Fläche			$Z \rightarrow E$		$E \rightarrow Z$	
							A_1	A_2	α	k_1 [10 ⁻⁴ 1/s]	ΔG^\ddagger [kJ/mol]	k_1 [10 ⁻⁴ 1/s]	ΔG^\ddagger [kJ/mol]
1	20.0	3.42	4.92	8	14	1.6	42.38	57.62	1.62				
2	20.0	3.30	4.82	8	14	1.2	46.13	53.87	1.66				
3	20.0	3.40	4.95	10	14	1.8	40.58	59.42	1.65				
4	25.0	2.90	4.67	12	12	2.4	40.73	59.27	1.93				
5	25.0	3.23	4.62	10	12	1.6	41.83	58.17	1.62				
6	25.0	3.33	4.73	8	14	1.8	40.72	59.28	1.60				
7	30.0	2.93	4.17	8	12	3.0	41.89	58.11	1.64	5.85	93.05	4.22	93.88
8	30.0	3.03	4.25	8	12	3.2	42.3	57.7	1.60	5.93	93.02	4.35	93.80
9	30.0	3.08	4.32	8	12	2.7	41.95	58.05	1.59	5.06	93.42	3.65	94.24
10	35.0	2.88	3.97	8	10	5.3	44.11	55.89	1.58	10.6	93.10	8.38	93.71
11	35.0	3.05	4.12	8	10	5.4	41.67	58.33	1.52	10.4	93.16	7.40	94.03
12	35.0	2.92	3.97	10	12	5.3	40.71	59.29	1.55	9.05	93.51	6.21	94.47
13	40.0	2.82	3.75	8	8	9.4	42.77	57.23	1.51	19.8	93.04	14.8	93.80
14	40.0	2.90	3.83	8	10	9.9	41.11	58.89	1.49	17.1	93.41	12.0	94.35
15	40.0	2.72	3.65	8	10	9.2	40.52	59.48	1.54	17.1	93.41	11.7	94.41
16	45.0	2.65	3.47	8	10	15.5	41.4	58.6	1.50	25.1	93.94	17.7	94.86
17	45.0	2.73	3.57	8	10	17.6	41.83	58.17	1.48	27.6	93.68	19.8	94.55
18	45.0	2.57	3.35	8	10	15.5	41.6	58.4	1.50	24.8	93.97	17.6	94.87
19	50.0	2.70	3.45	8	10	28.9	39.04	60.96	1.44	41.4	94.10	26.5	95.30
20	50.0	2.73	3.48	8	10	30.6	40.26	59.74	1.43	42.3	94.05	28.5	95.11
21	50.0	2.68	3.45	6	10	30.4	38.63	61.37	1.46	44.8	93.89	28.2	95.14
22	55.0	2.63	3.30	10	10	52.1	37.94	62.06	1.41	67.4	94.27	41.2	95.62
23	55.0	2.55	3.20	8	10	54.7	38.77	61.23	1.42	70.4	94.16	44.6	95.40
24	55.0	2.53	3.17	10	10	55.3	38.36	61.64	1.41	71.4	94.12	44.4	95.41

6. Anhang

6.1 NMR-Spektren

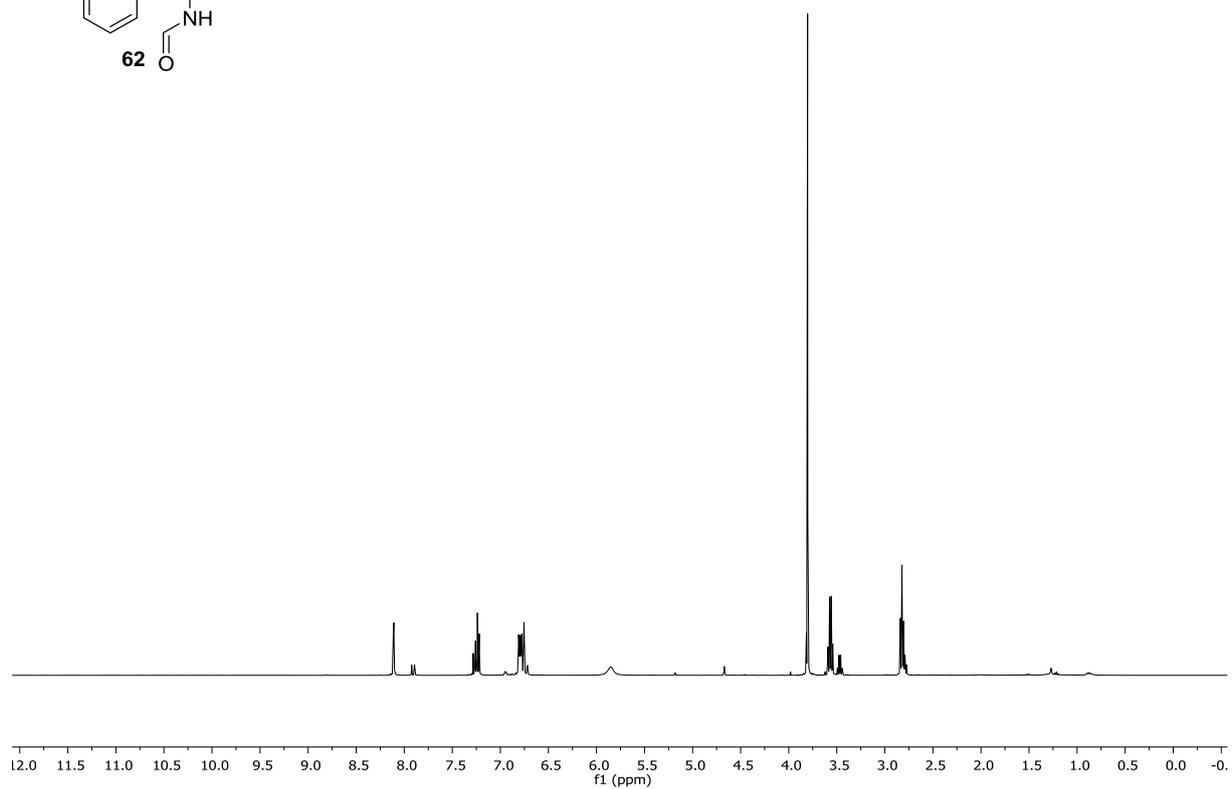
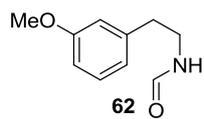


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von **40**.

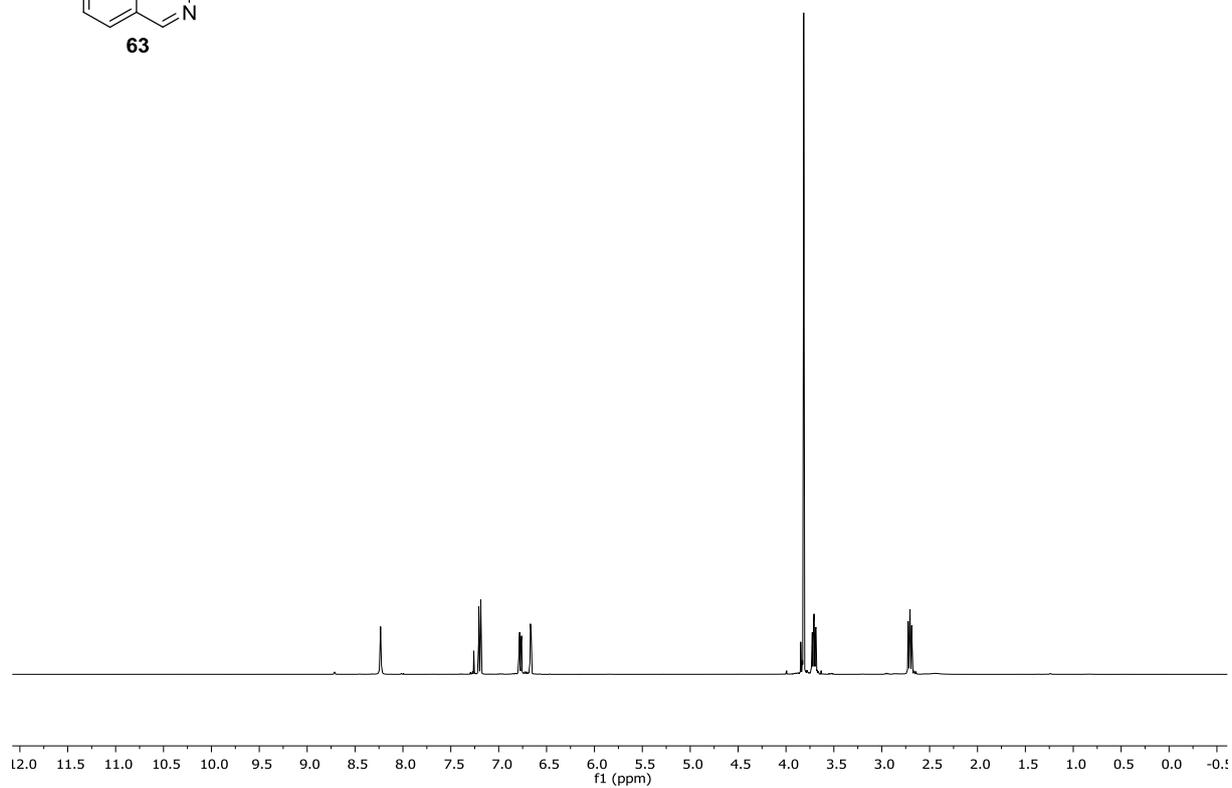
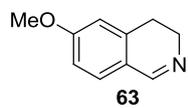


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von **61**.

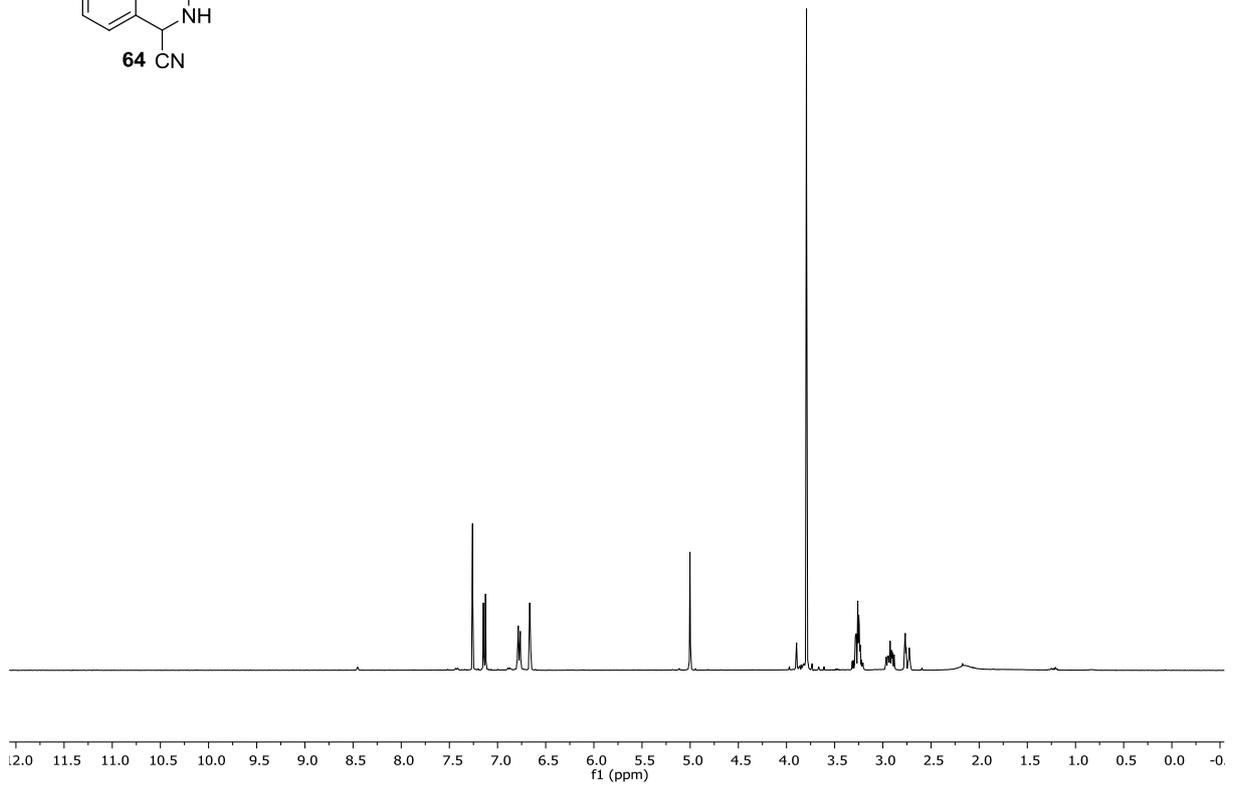
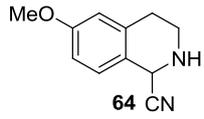
6 Anhang



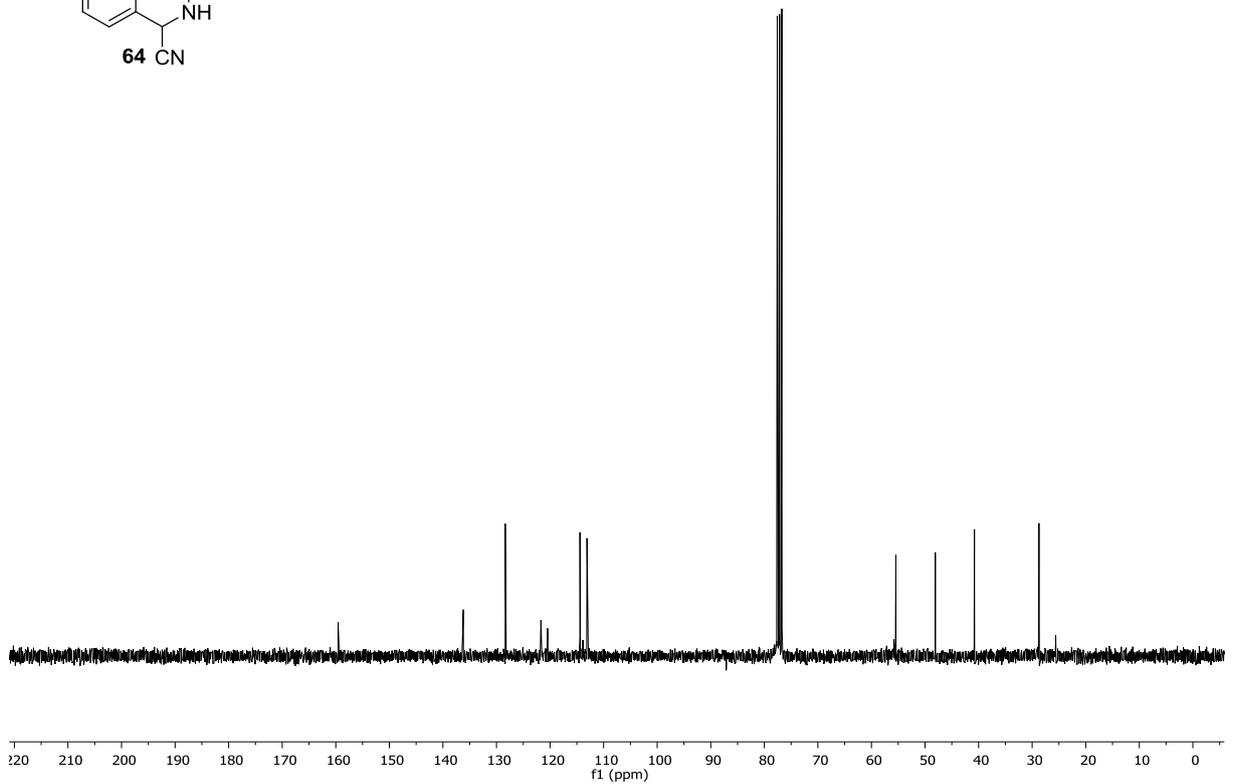
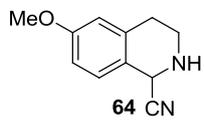
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) von **62**.



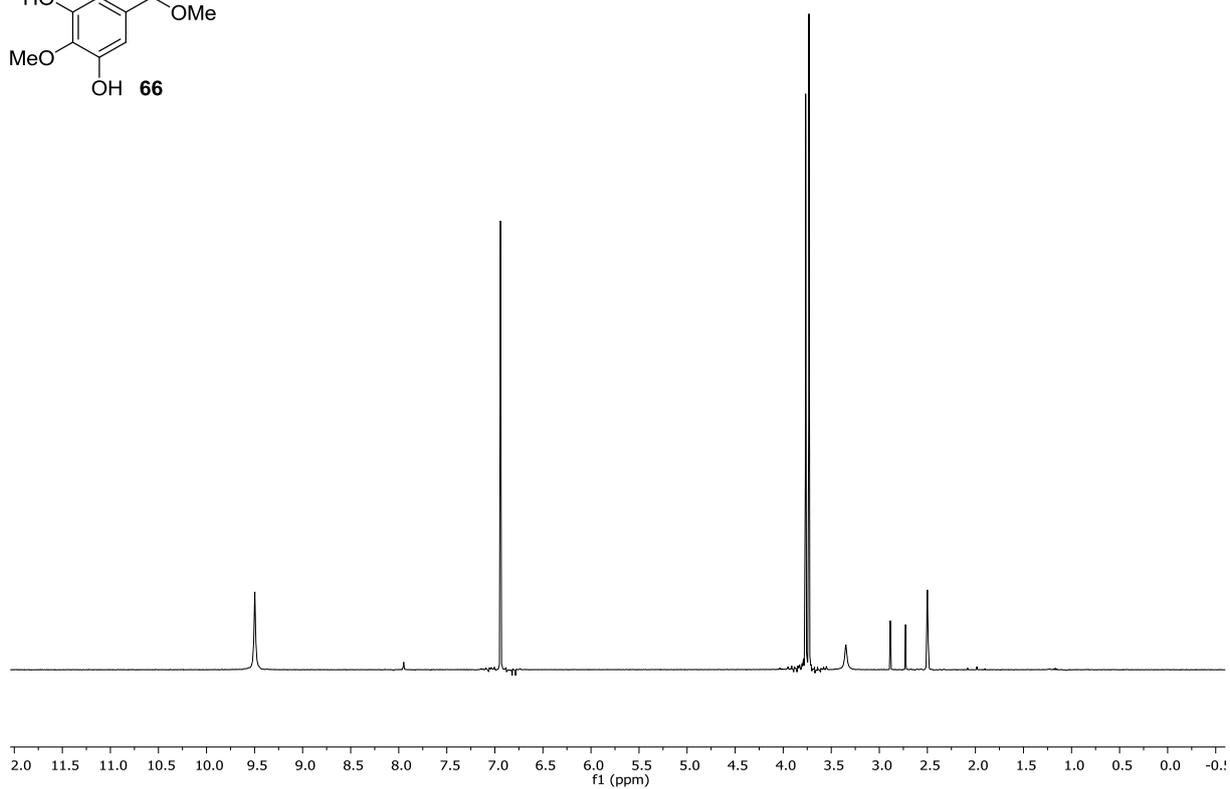
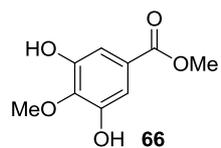
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) von **63**.



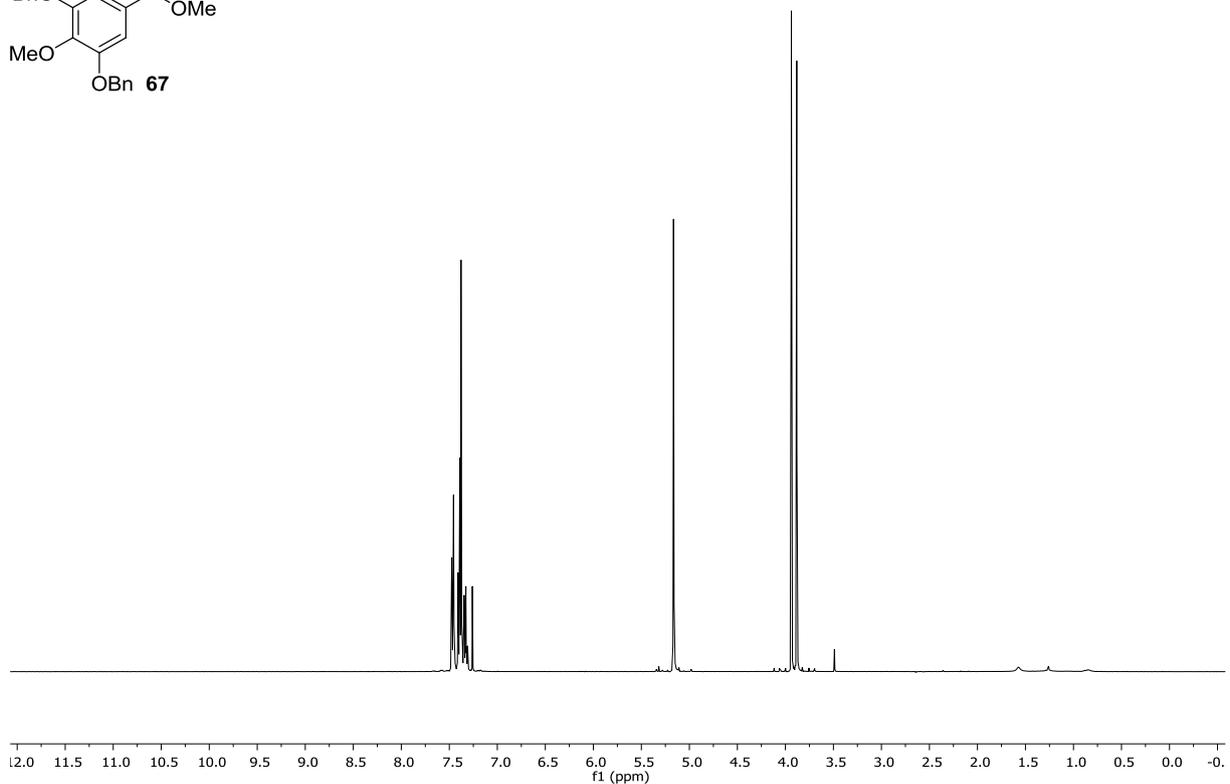
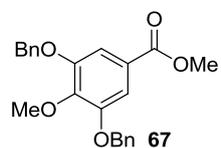
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von **64**.



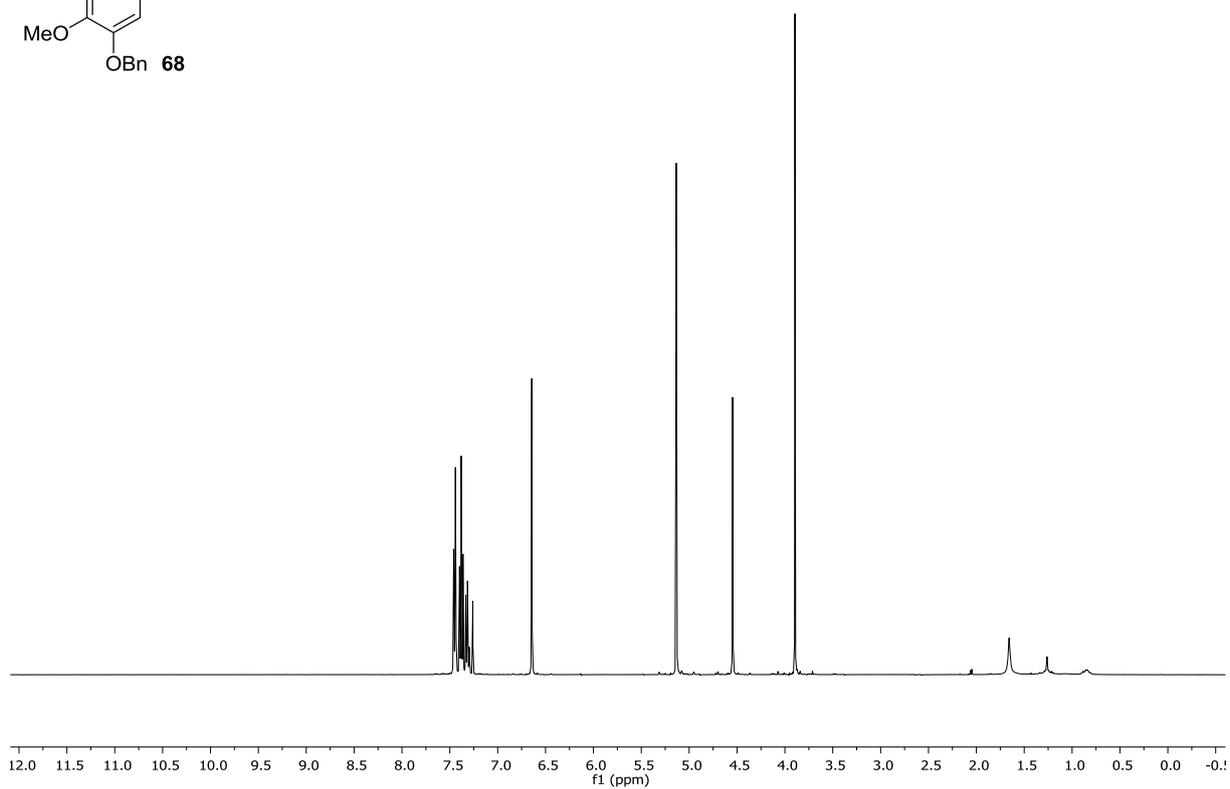
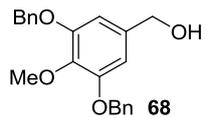
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) von **64**.



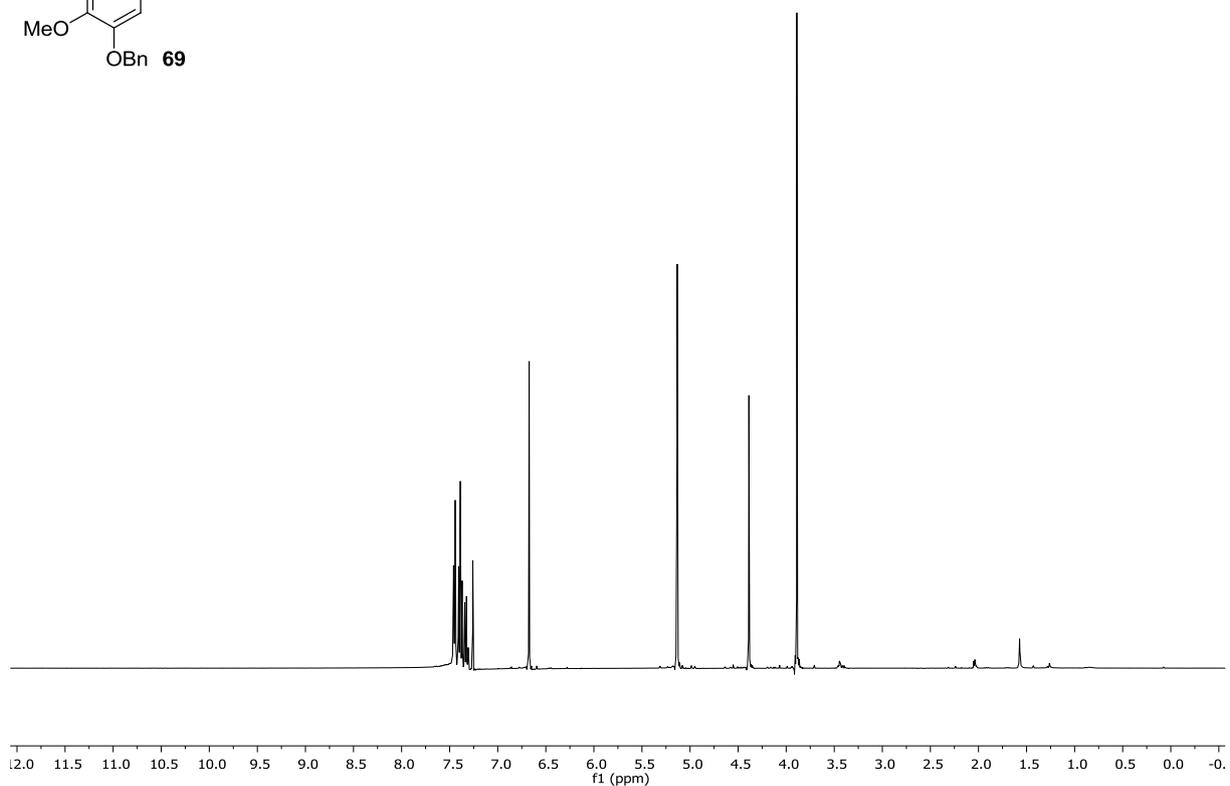
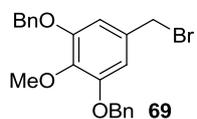
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) von **66**.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **67**.

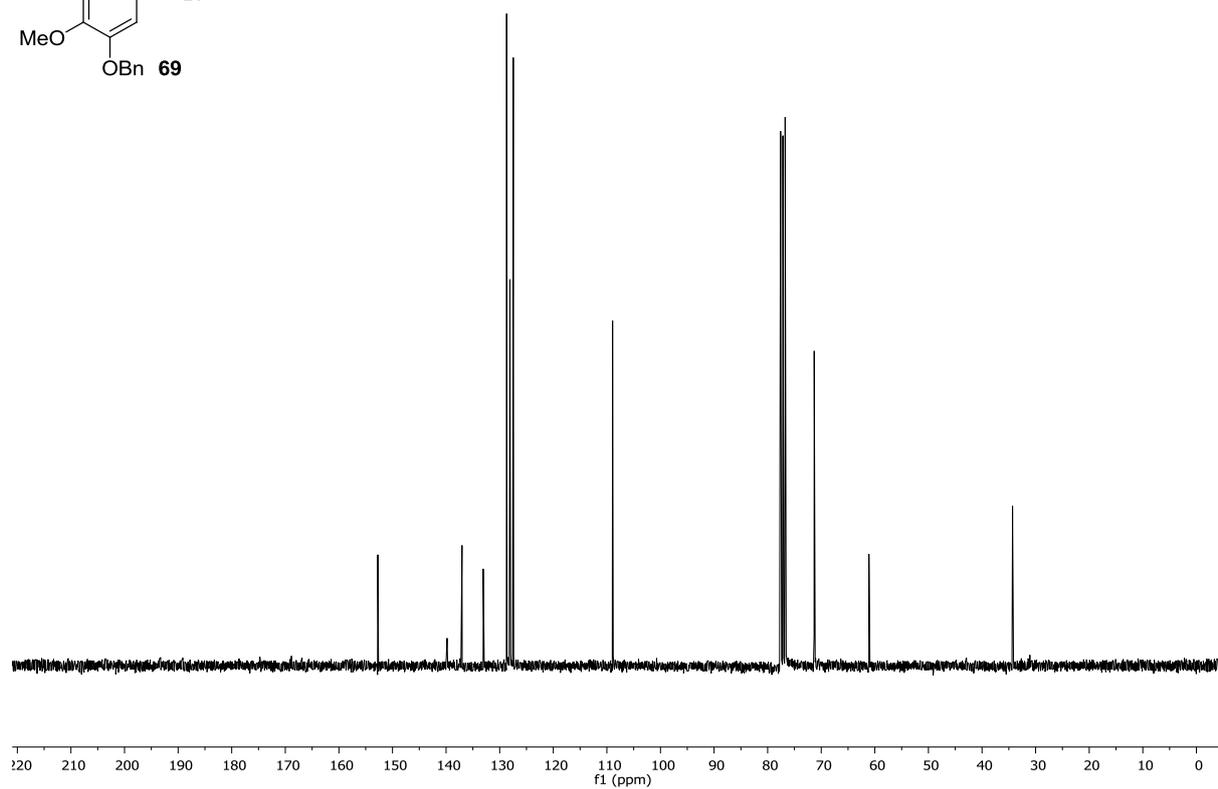
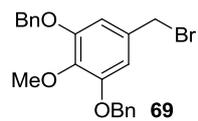


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **68**.

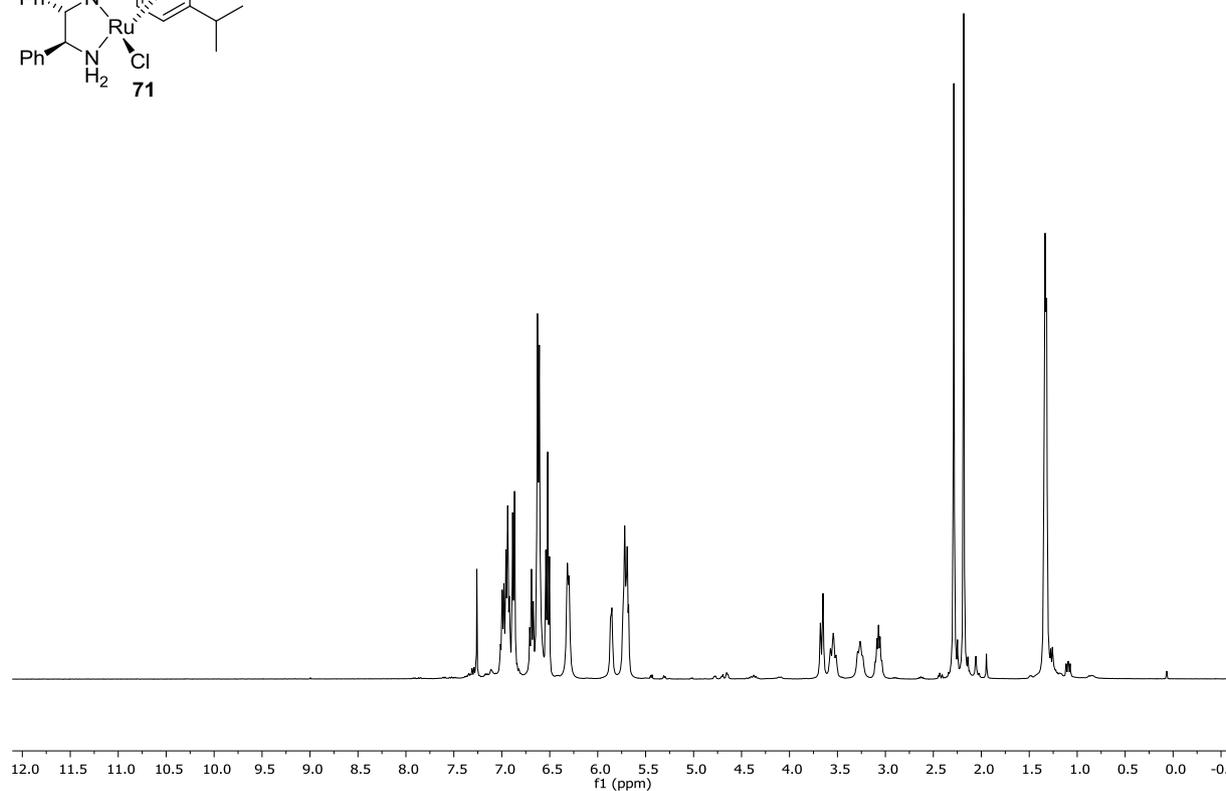
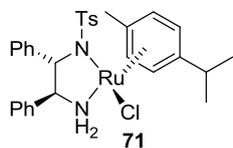


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **69**.

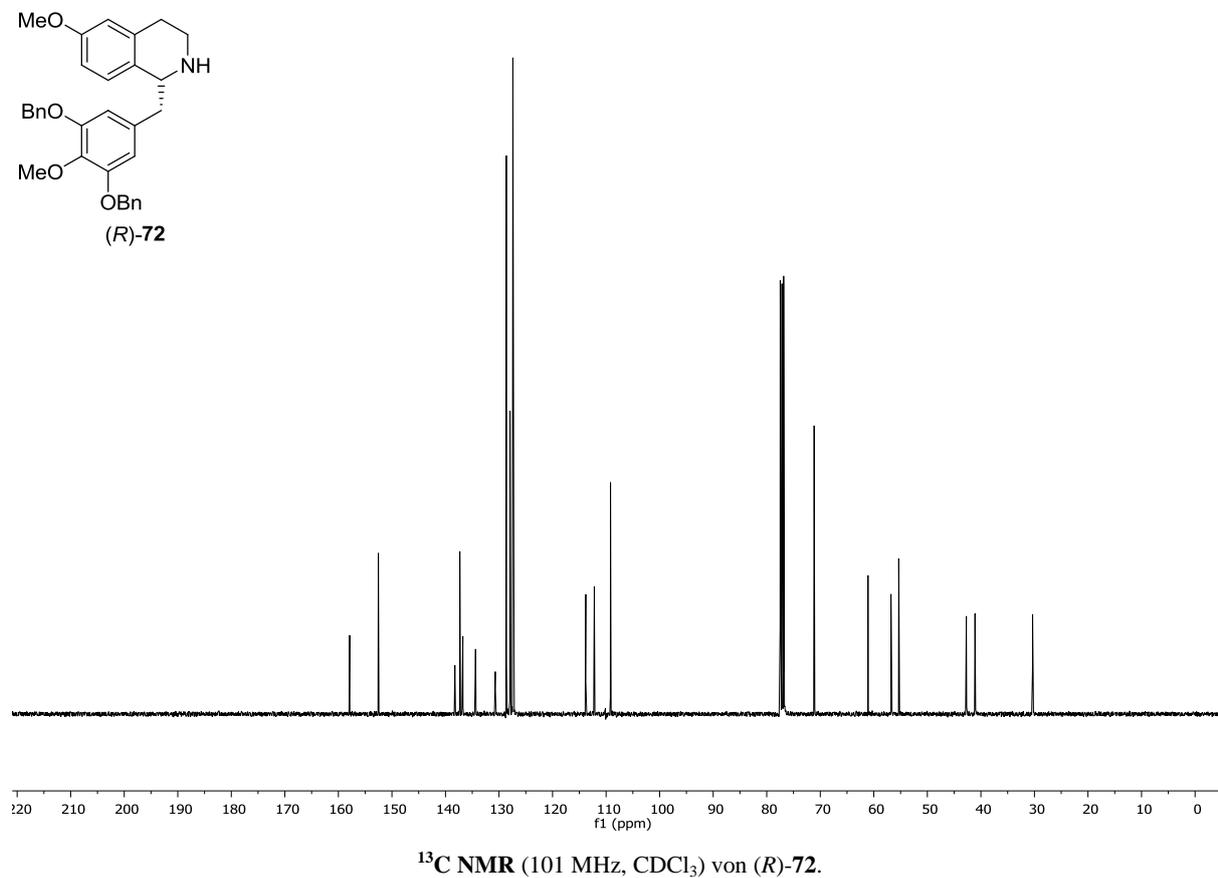
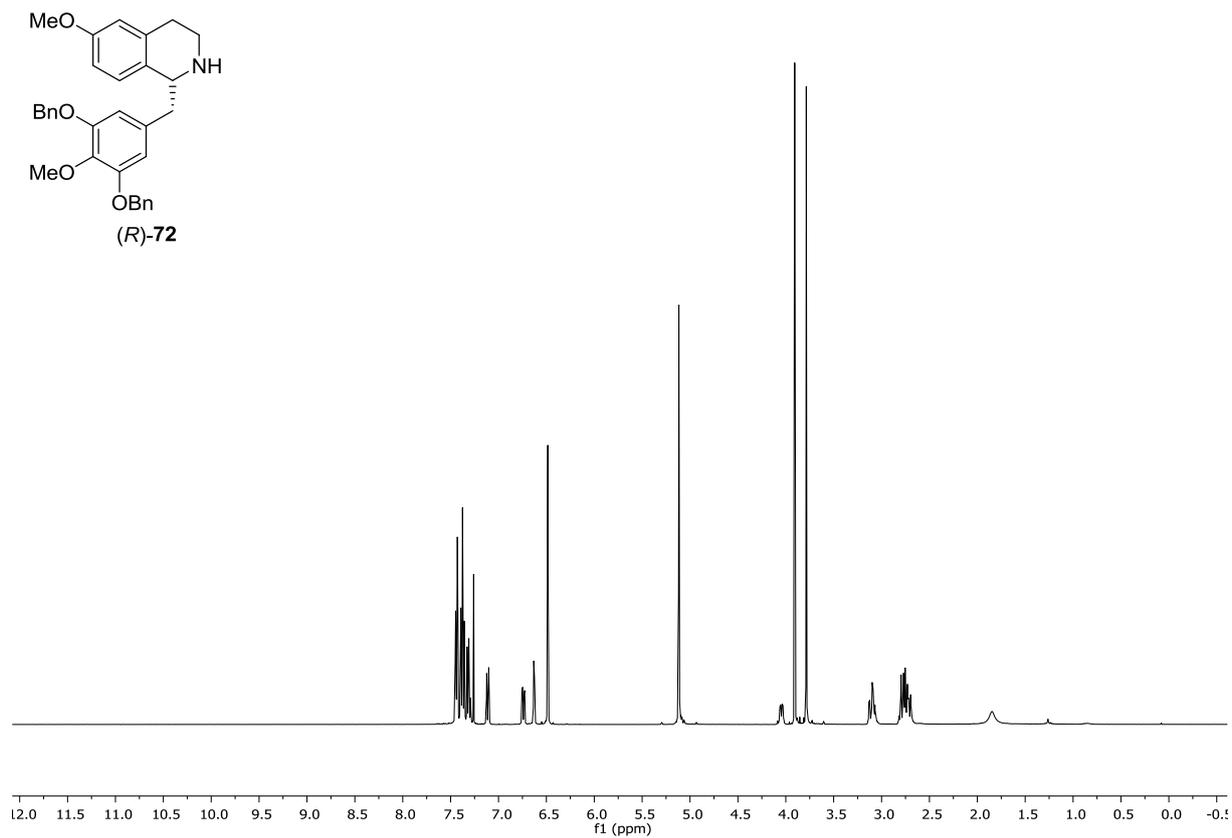
6 Anhang



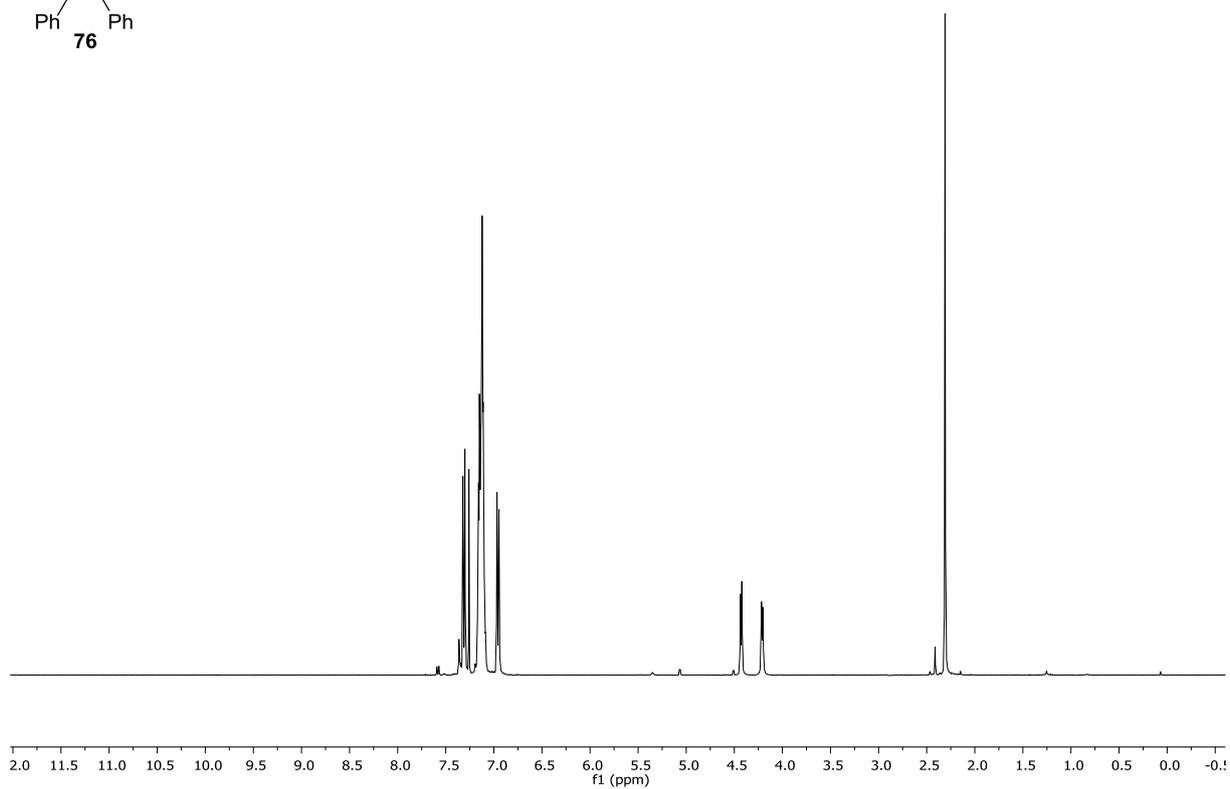
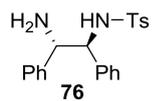
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) von **69**.



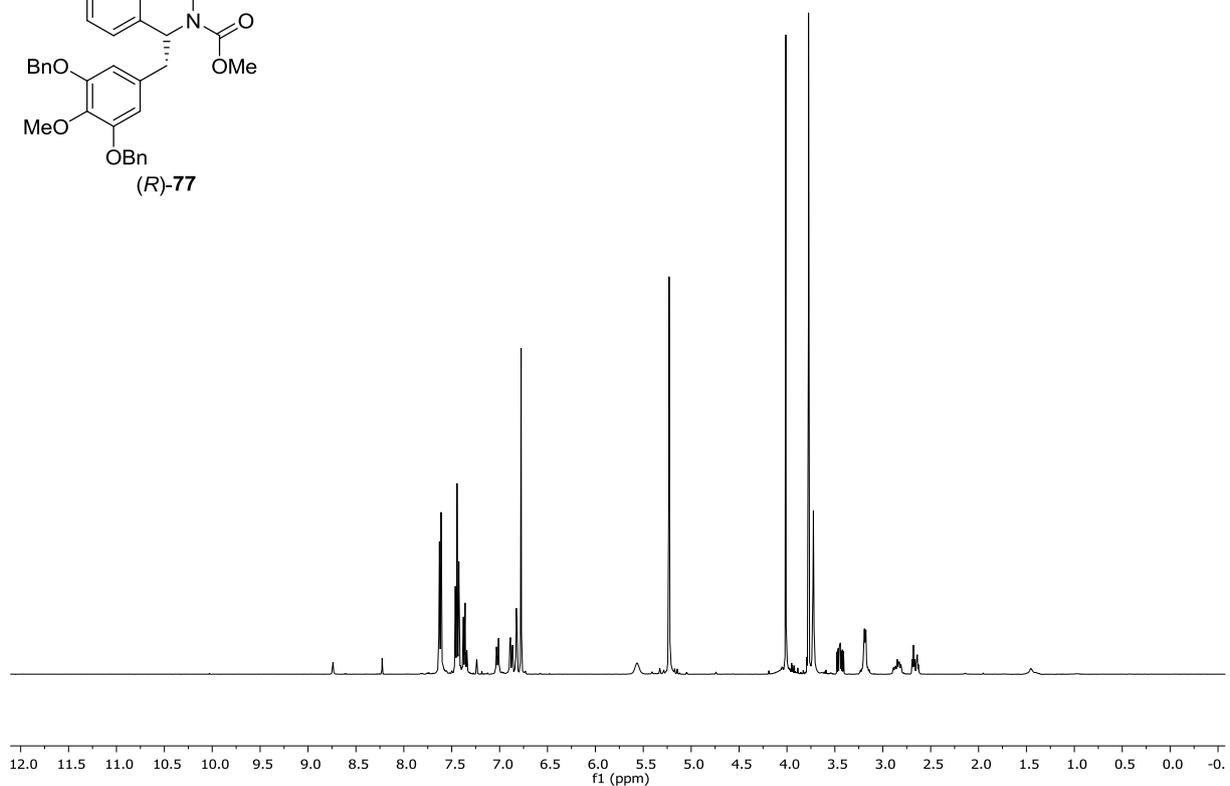
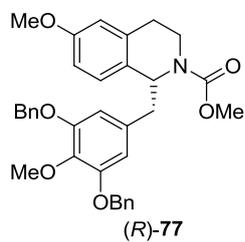
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von **71**.



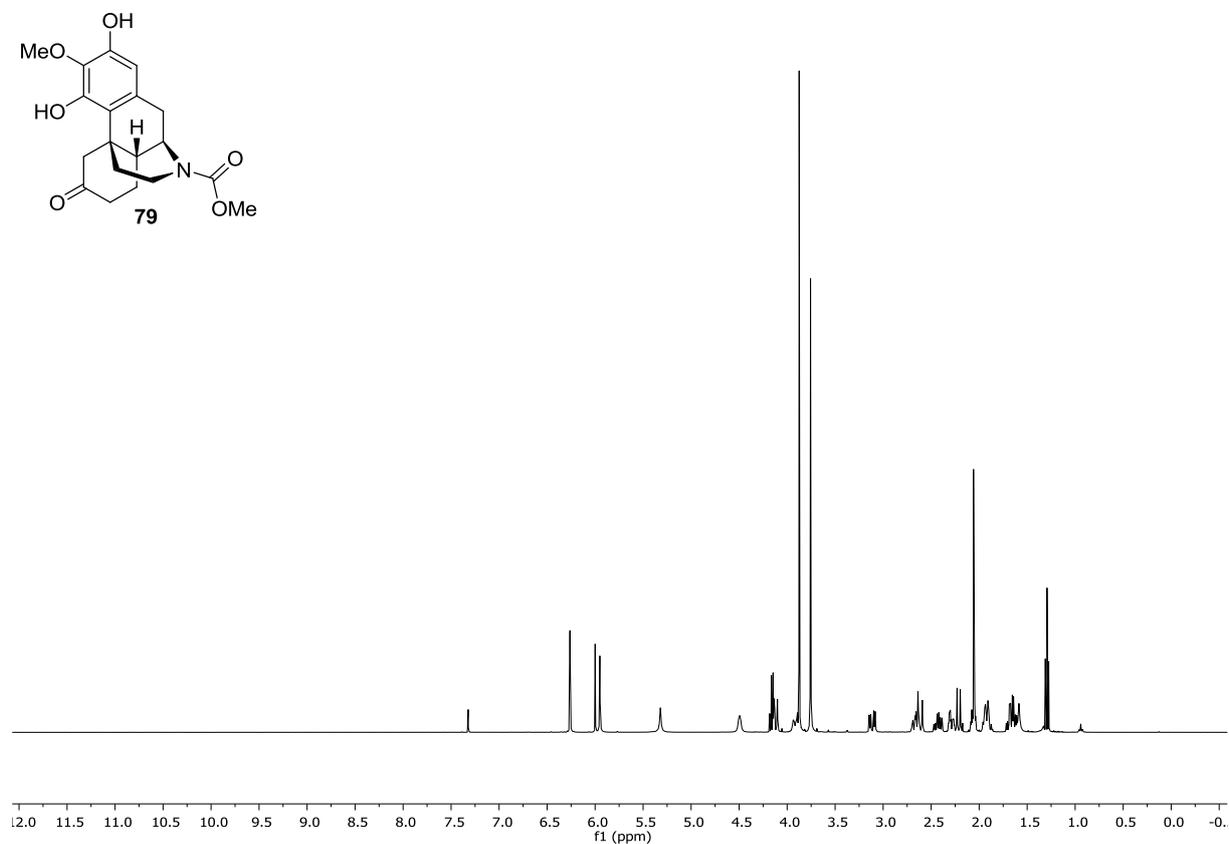
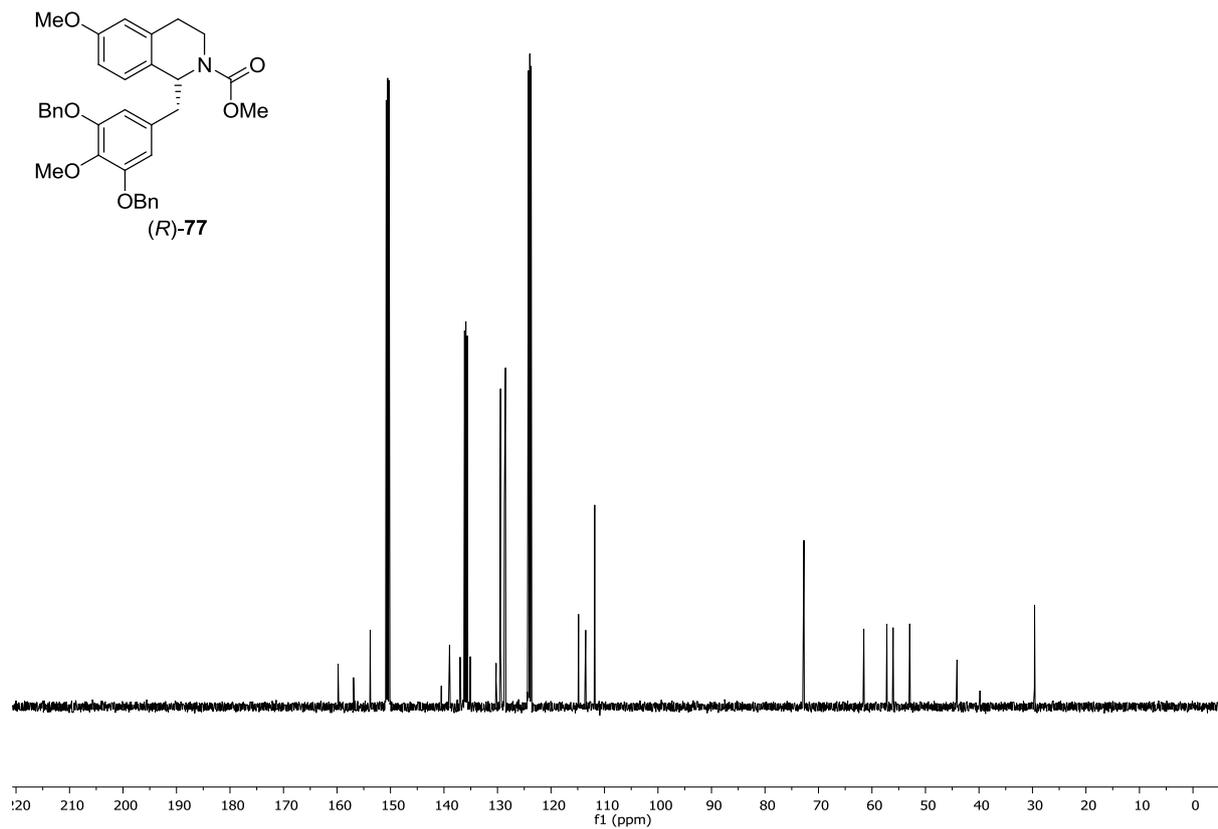
6 Anhang

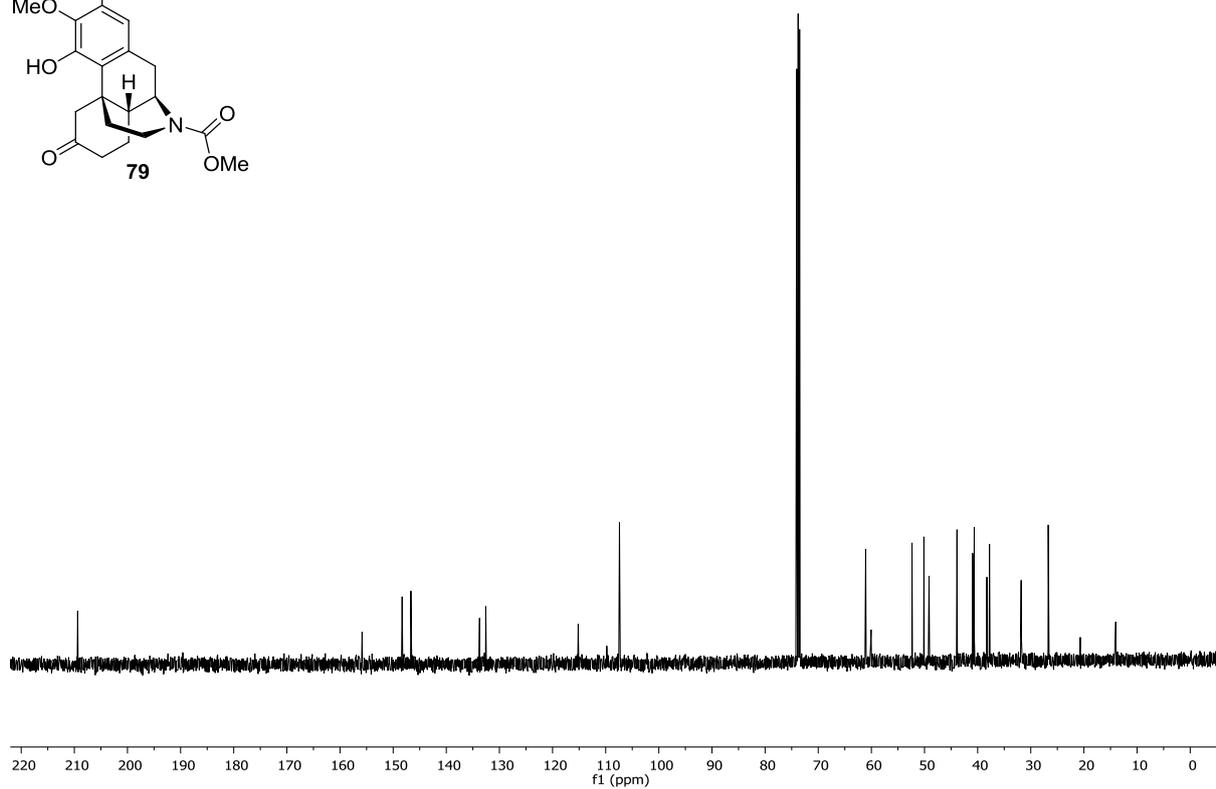
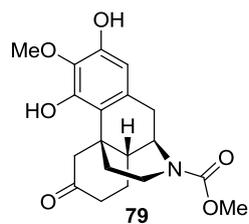


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **76**.

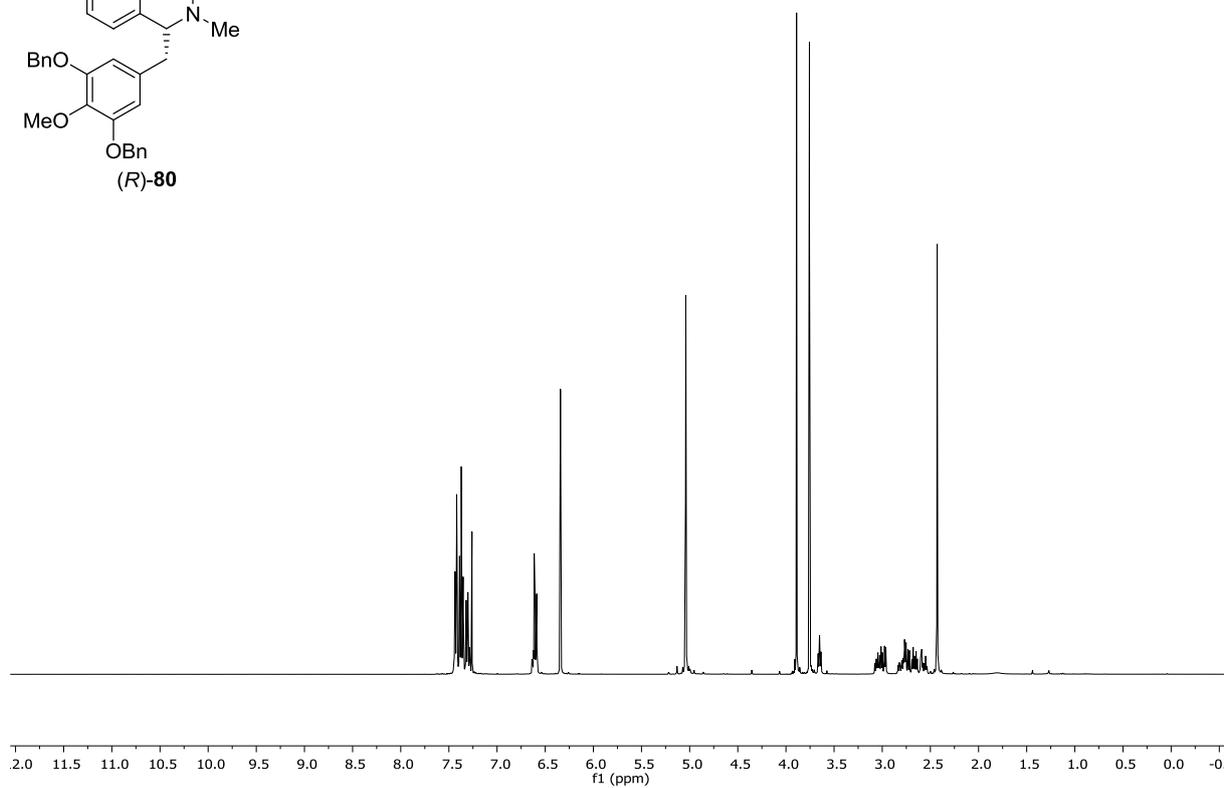
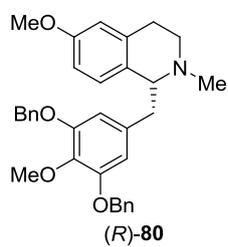


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 353 K, $\text{Pyridin-}d_5$) von **(R)-77**.

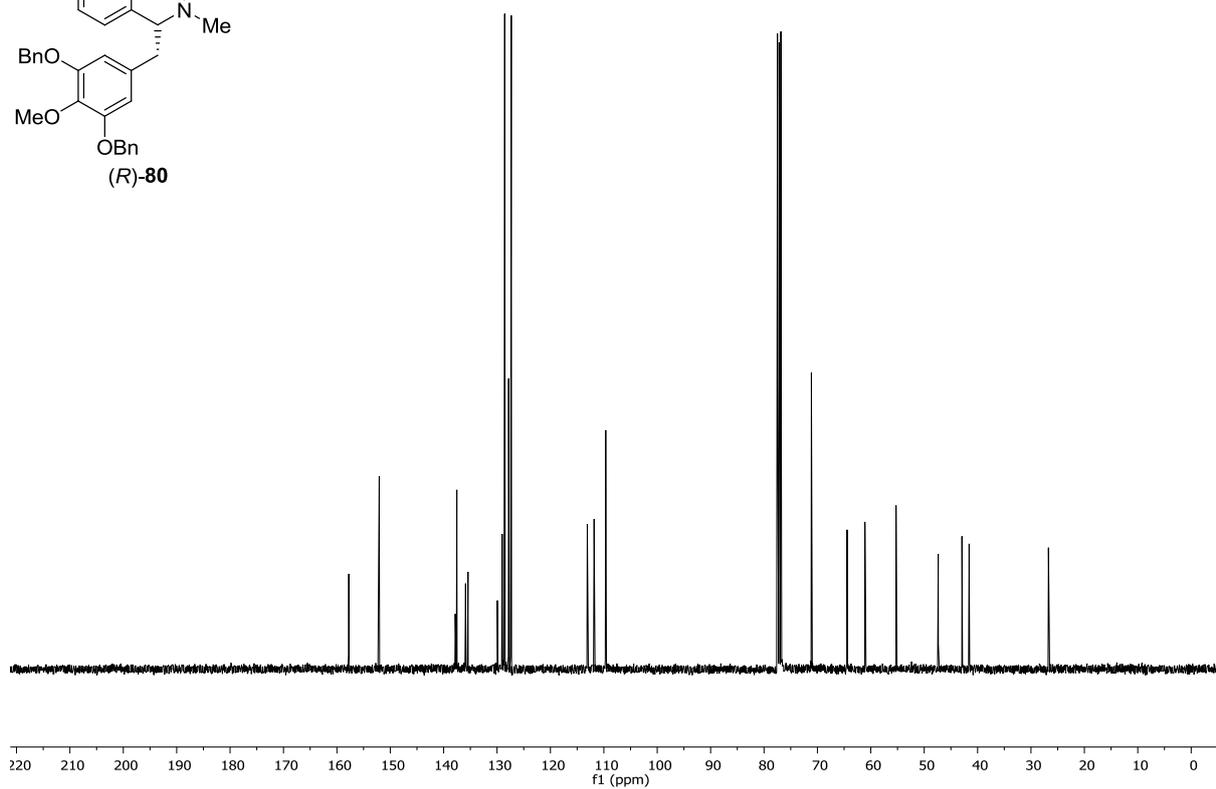
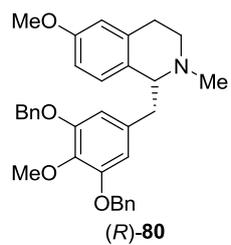




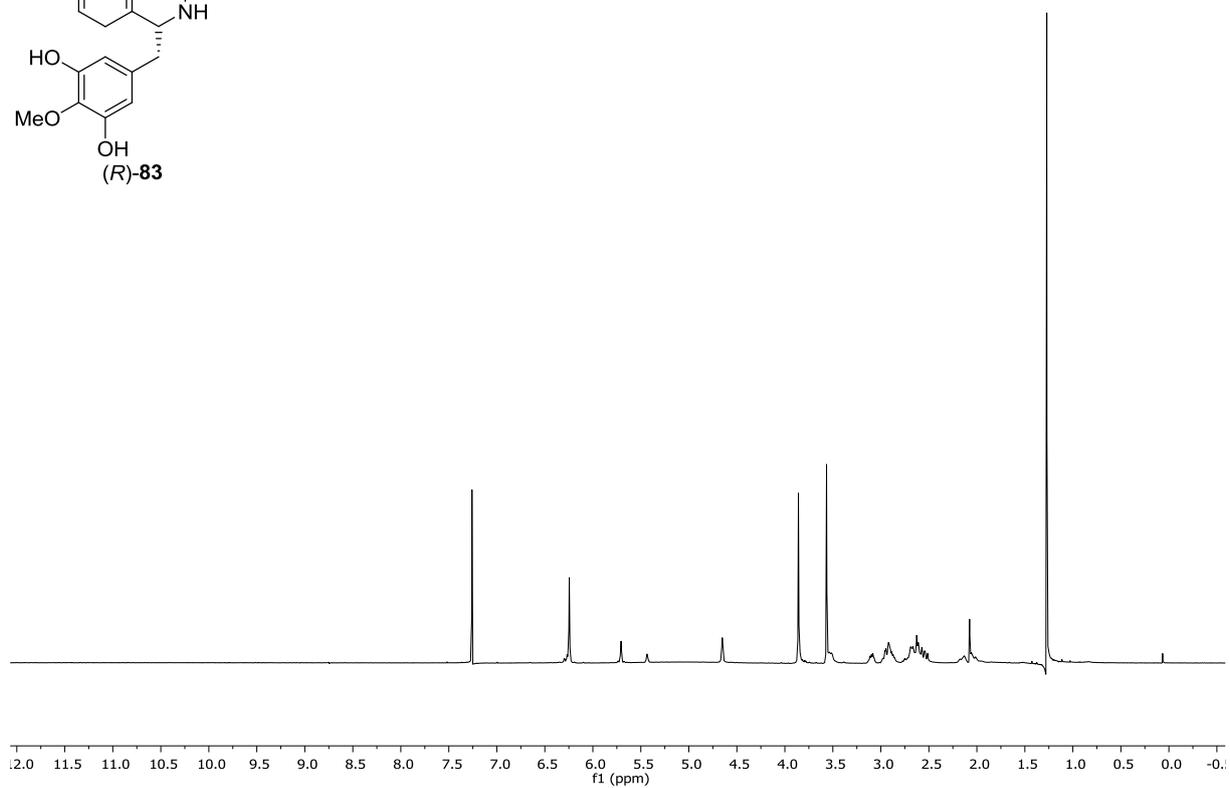
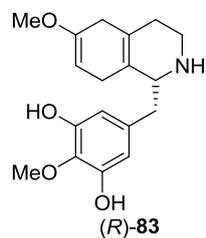
^{13}C NMR (101 MHz, 353 K, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) von **79**.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von **(R)-80**.

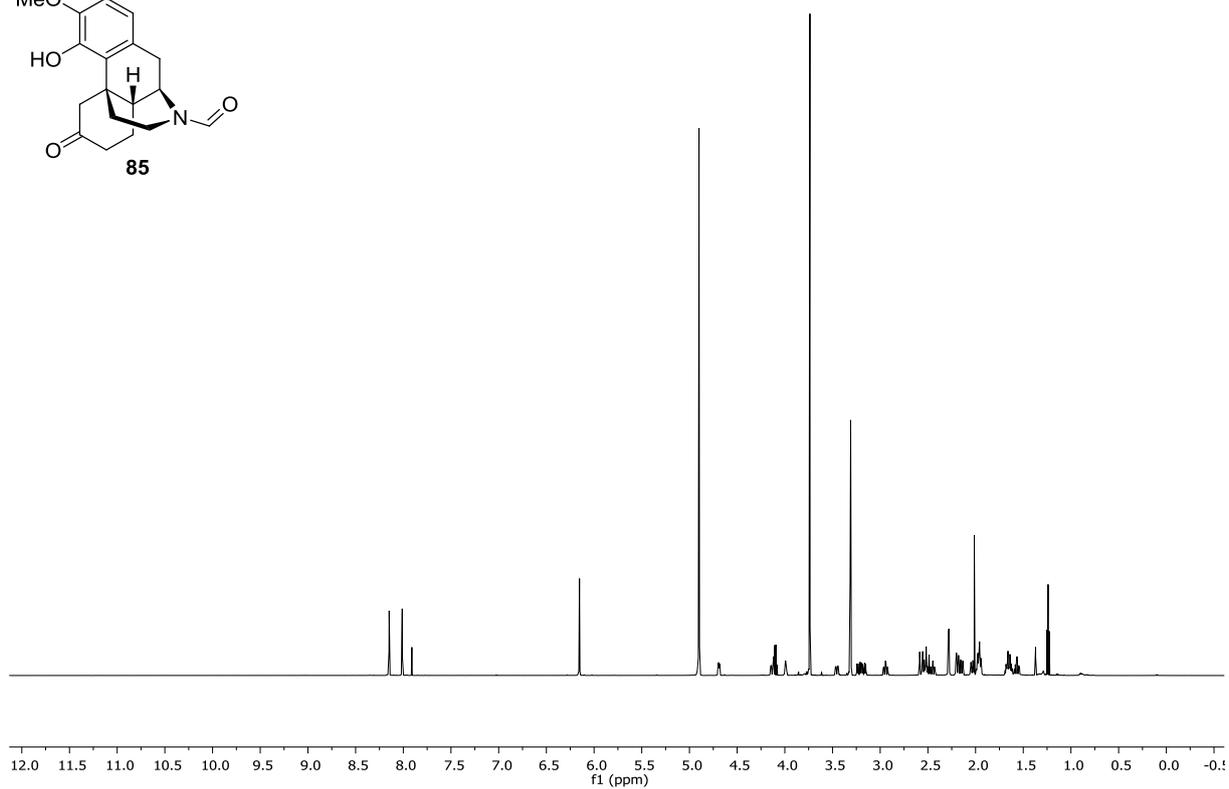
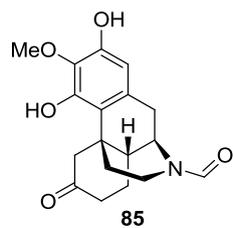


^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) von (R)-80.

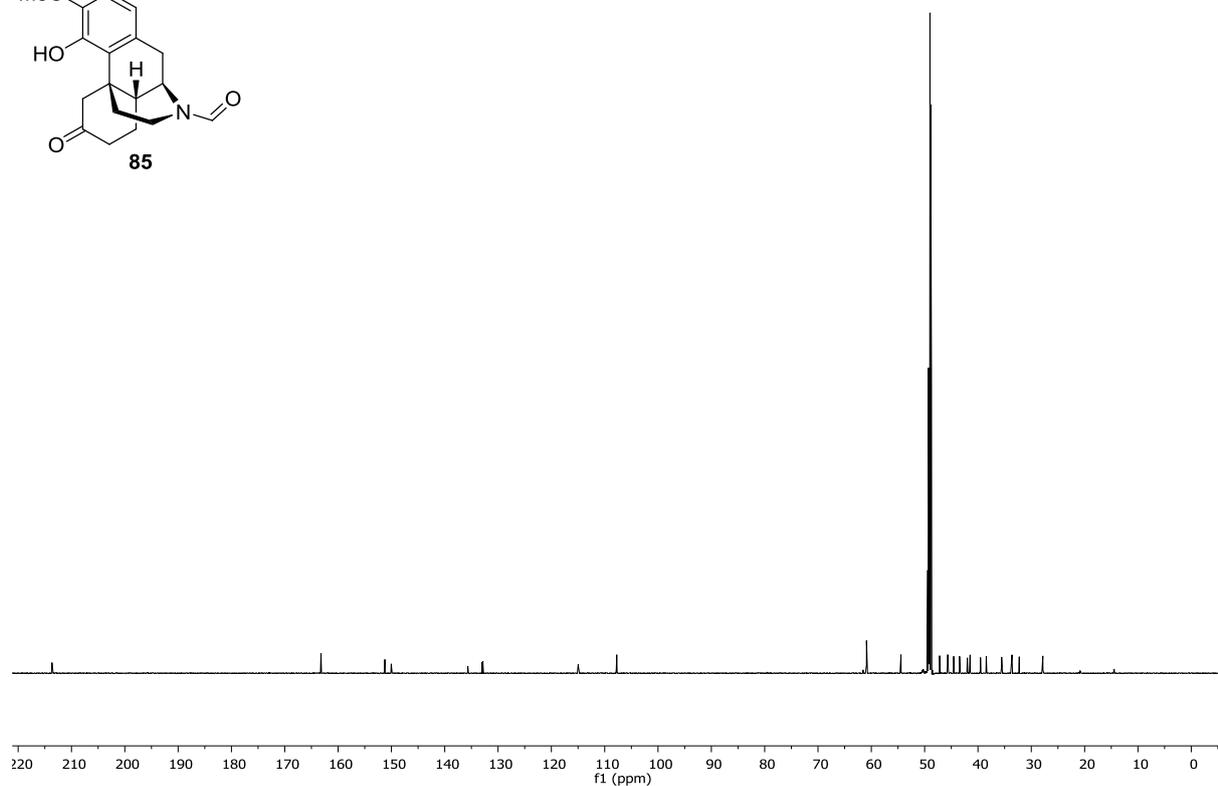
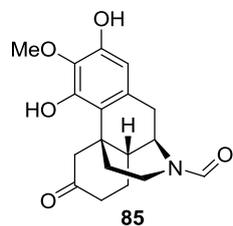


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von (R)-83.

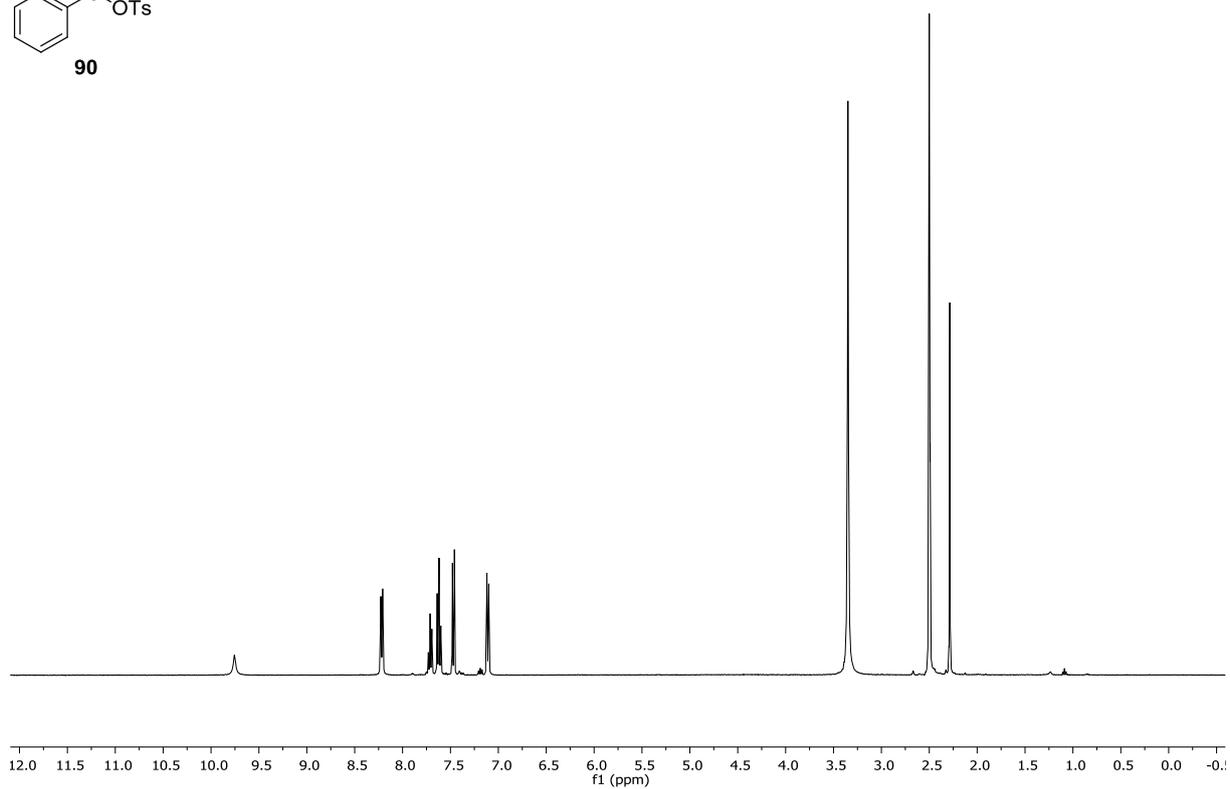
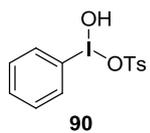
6 Anhang



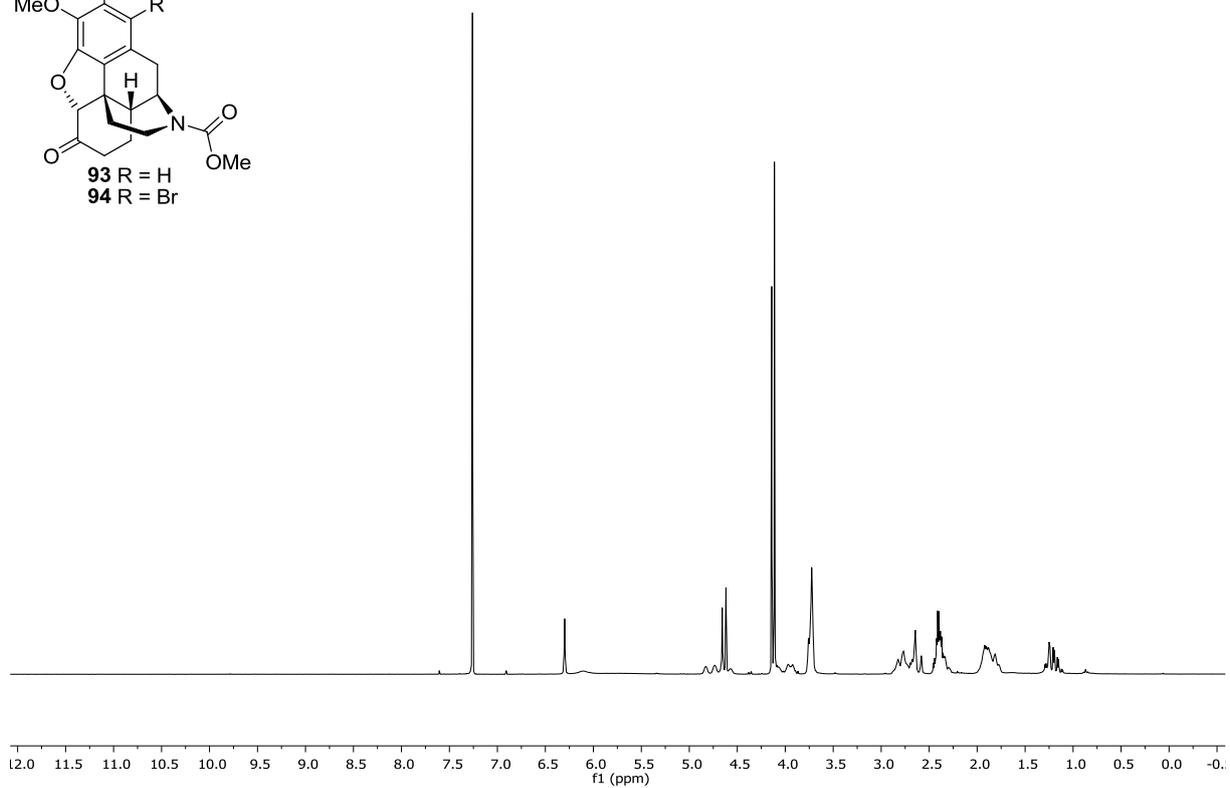
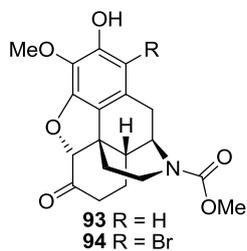
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) von **85**.



$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CD_3OD) von **85**.

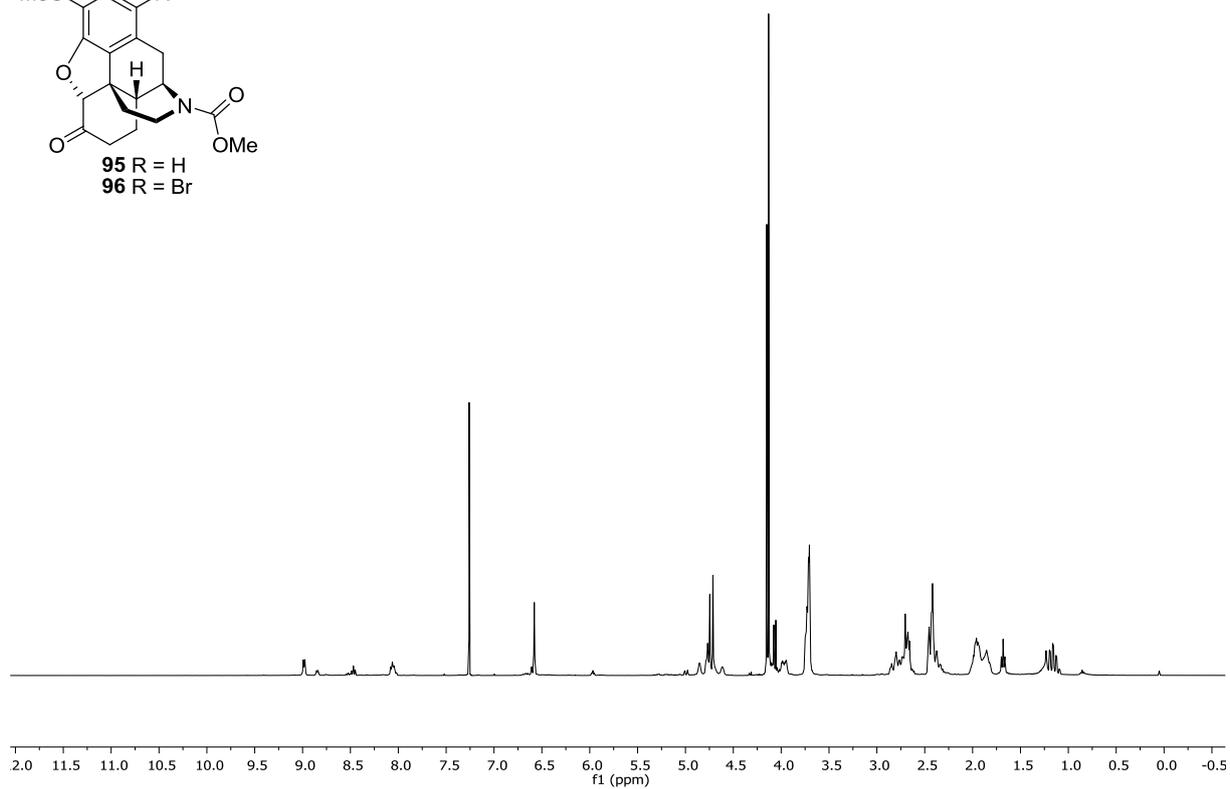
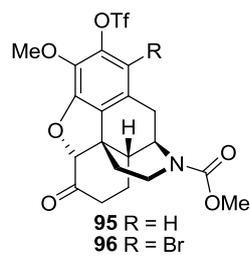


¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) von **90.**

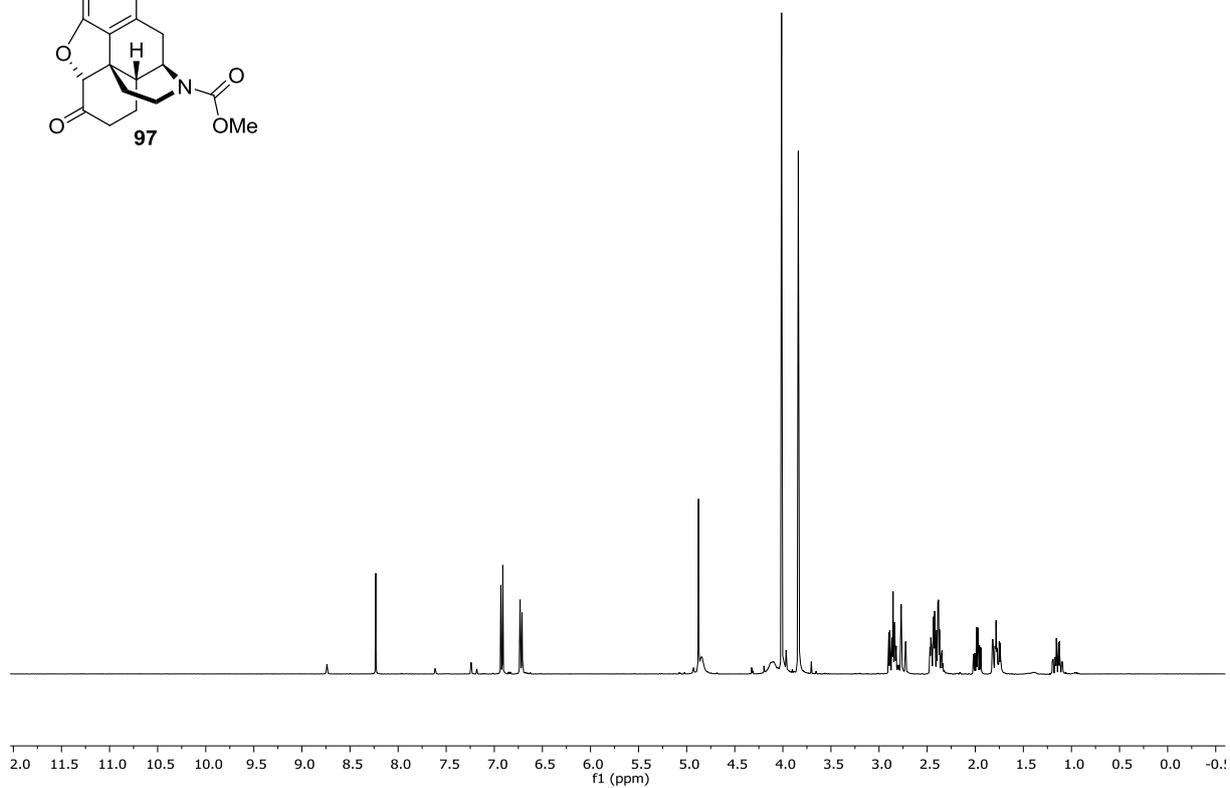
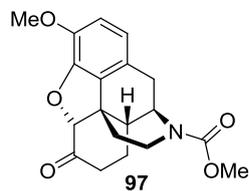


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) von **93/94.**

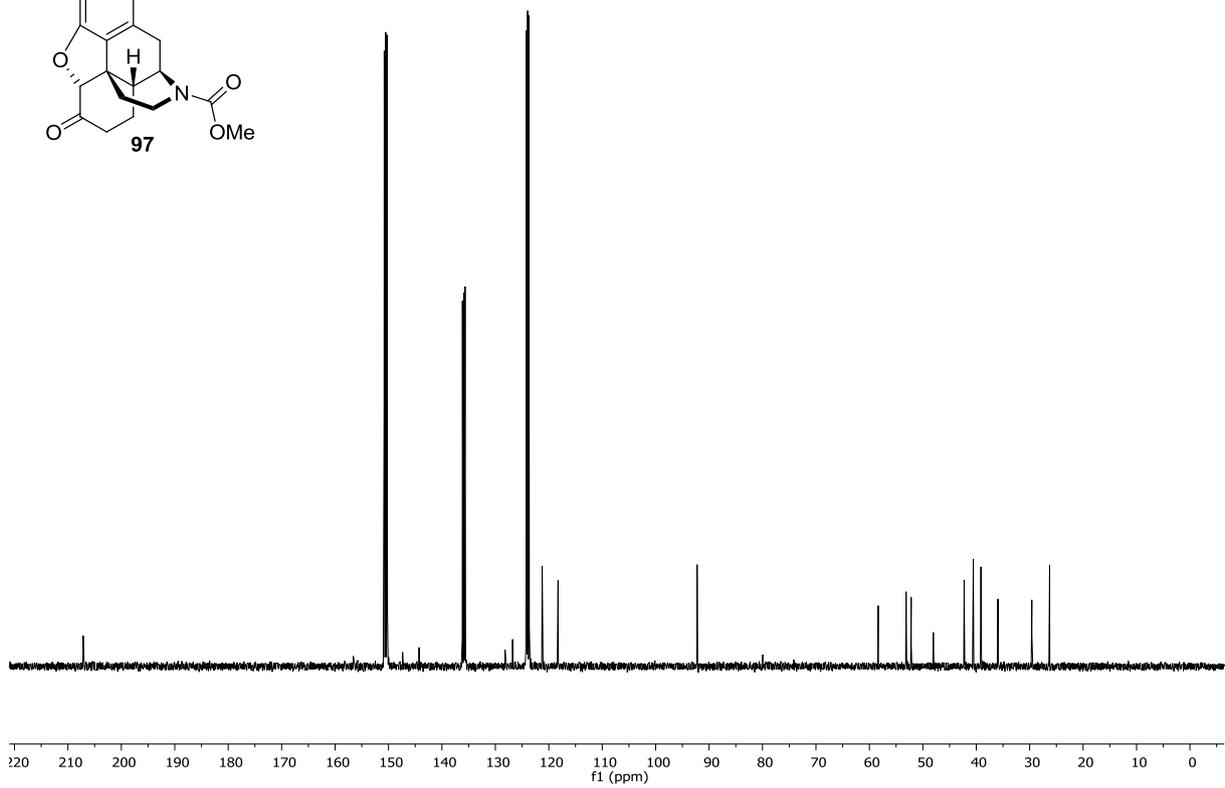
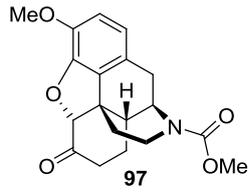
6 Anhang



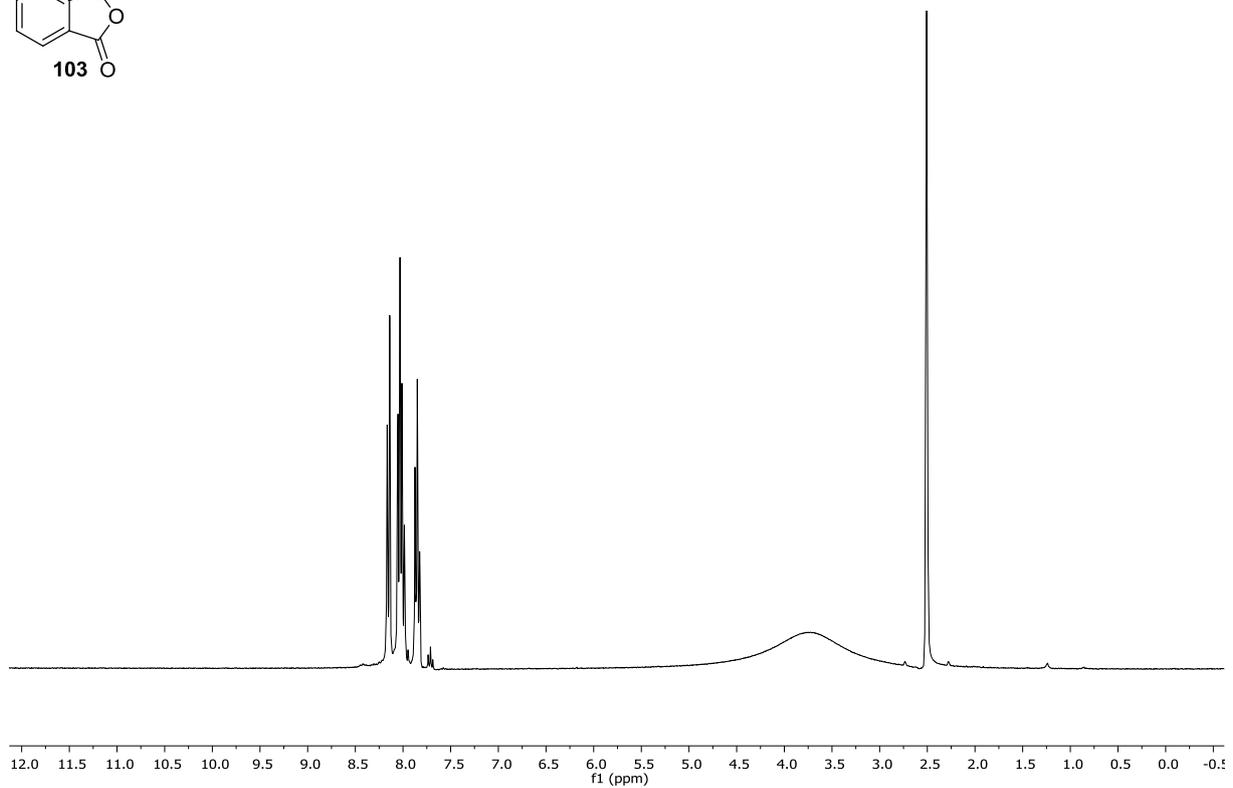
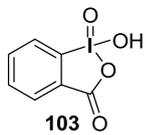
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) von 95/96.



¹H NMR (400 MHz, 353 K, Pyridin-*d*₅) von 97.

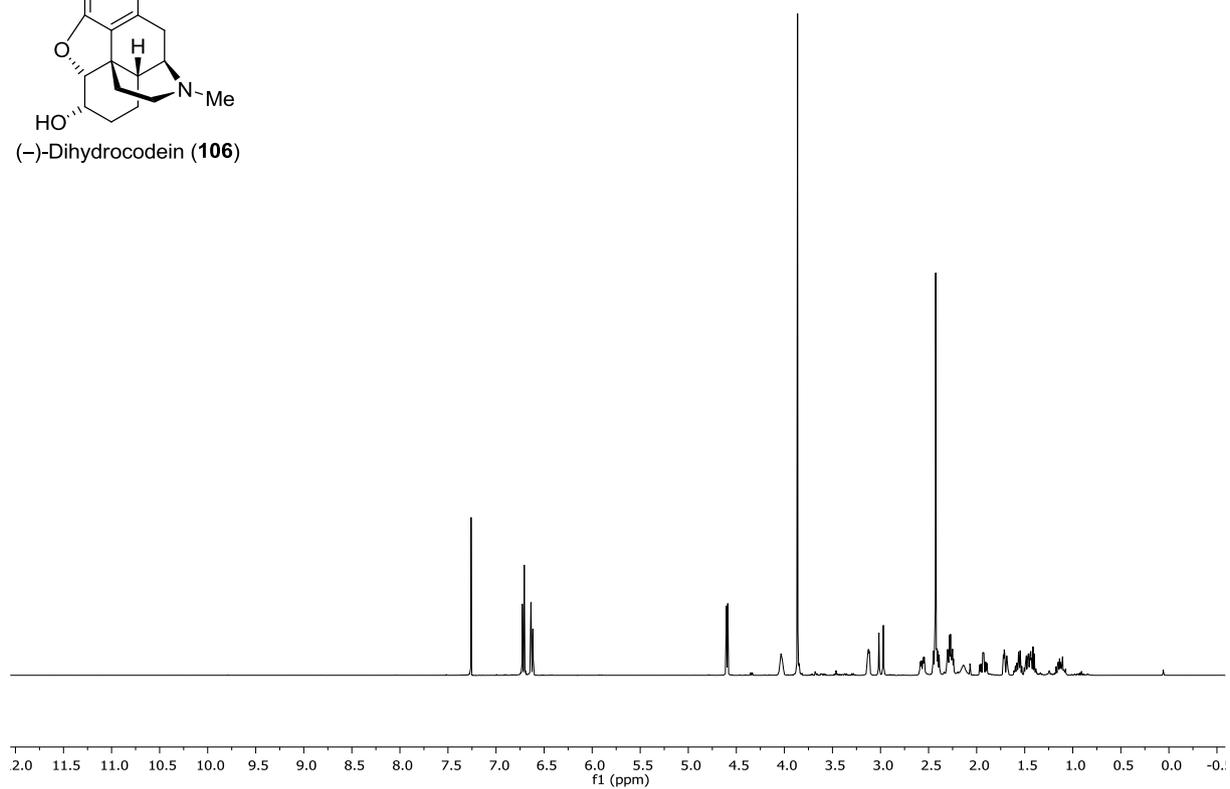
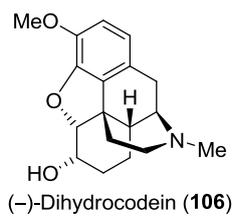


^{13}C NMR (101 MHz, 353 K, Pyridin- d_5) von **97**.

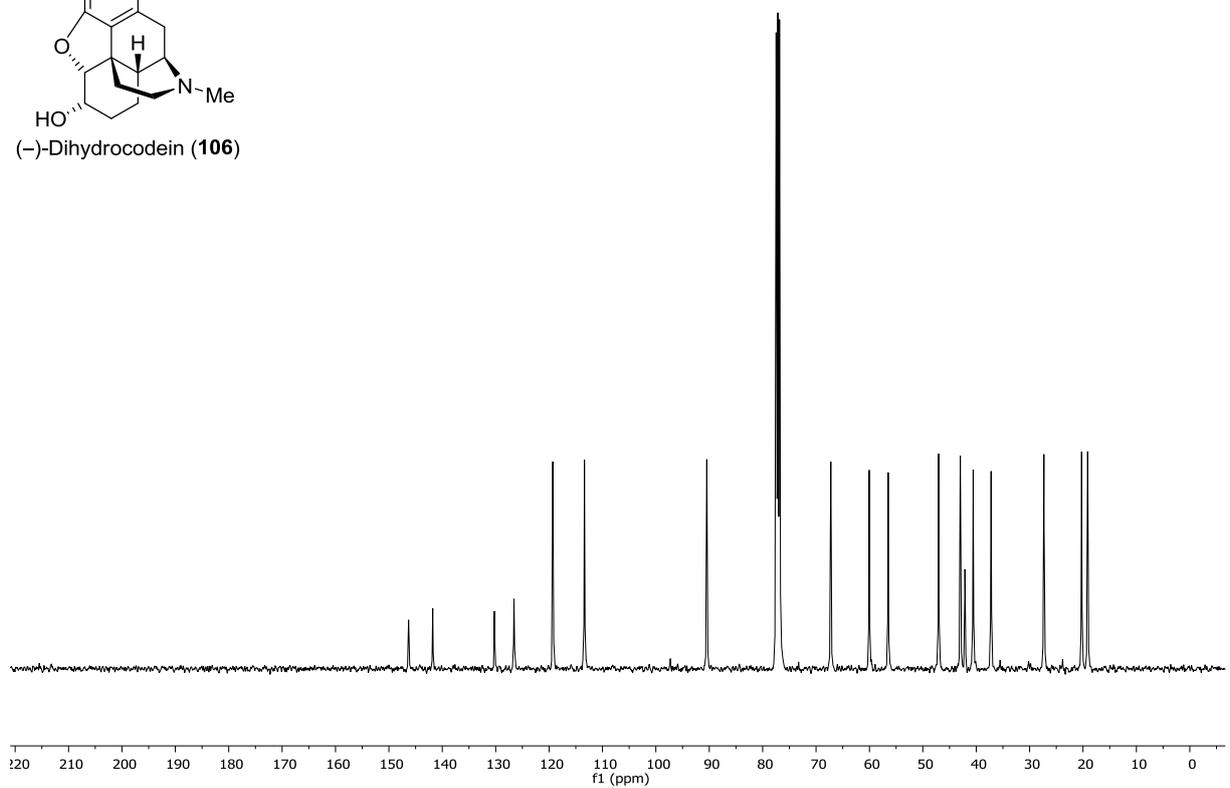
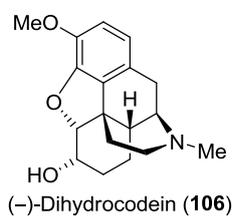


^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) von **103**.

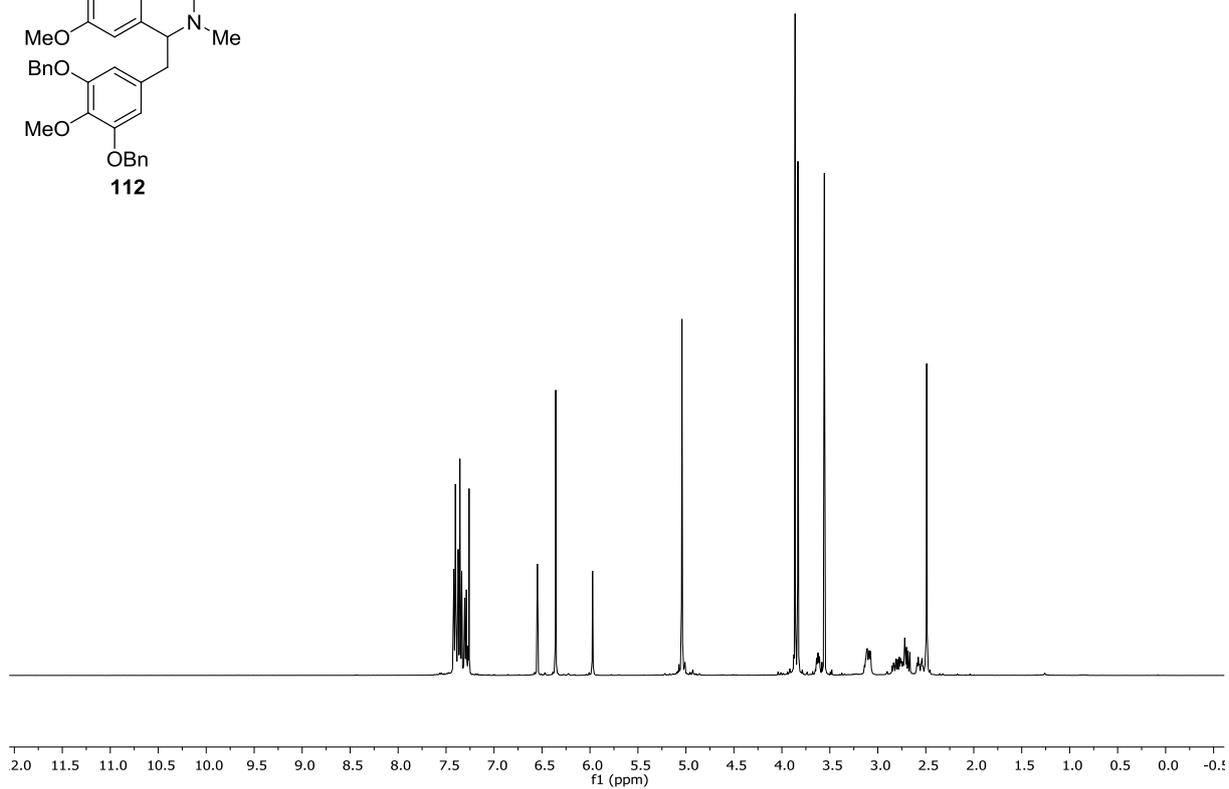
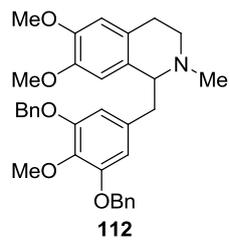
6 Anhang



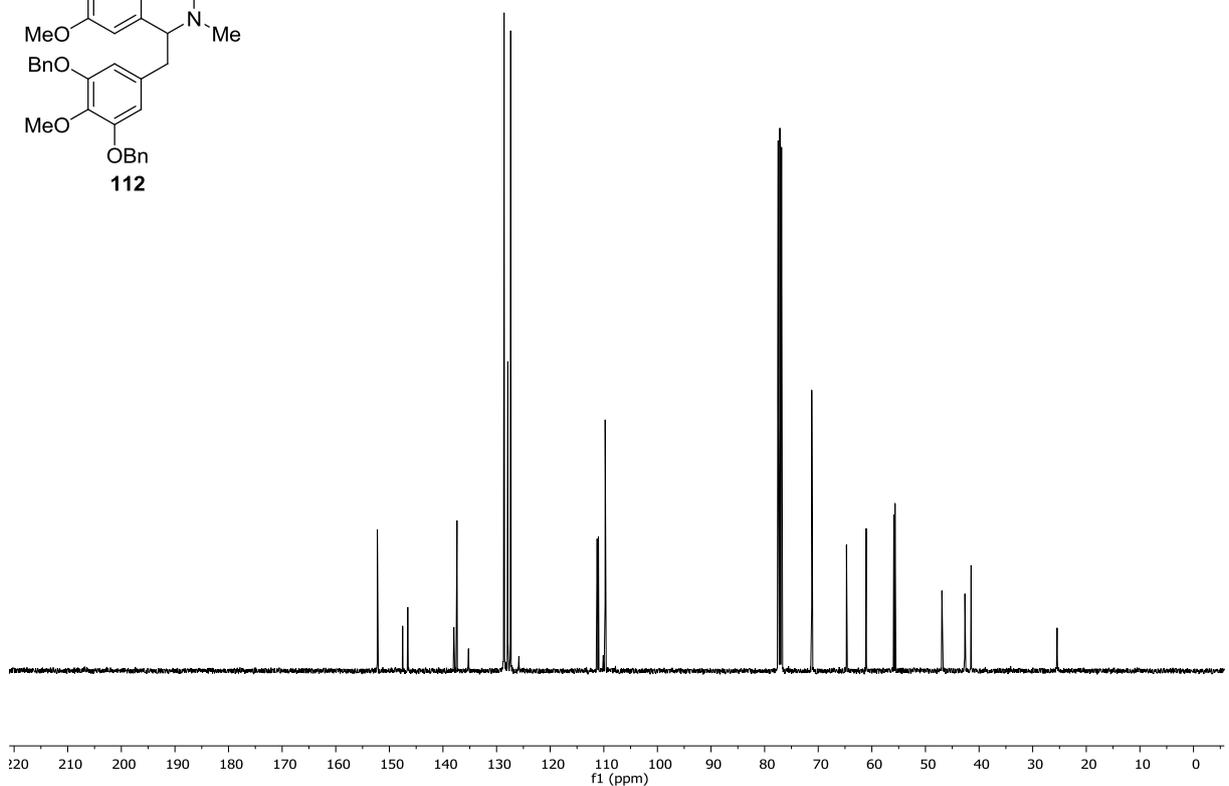
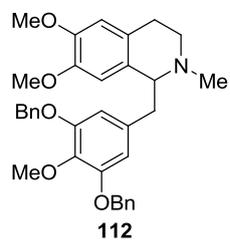
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von (-)-Dihydrocodein (**106**).



$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) von (-)-Dihydrocodein (**106**).

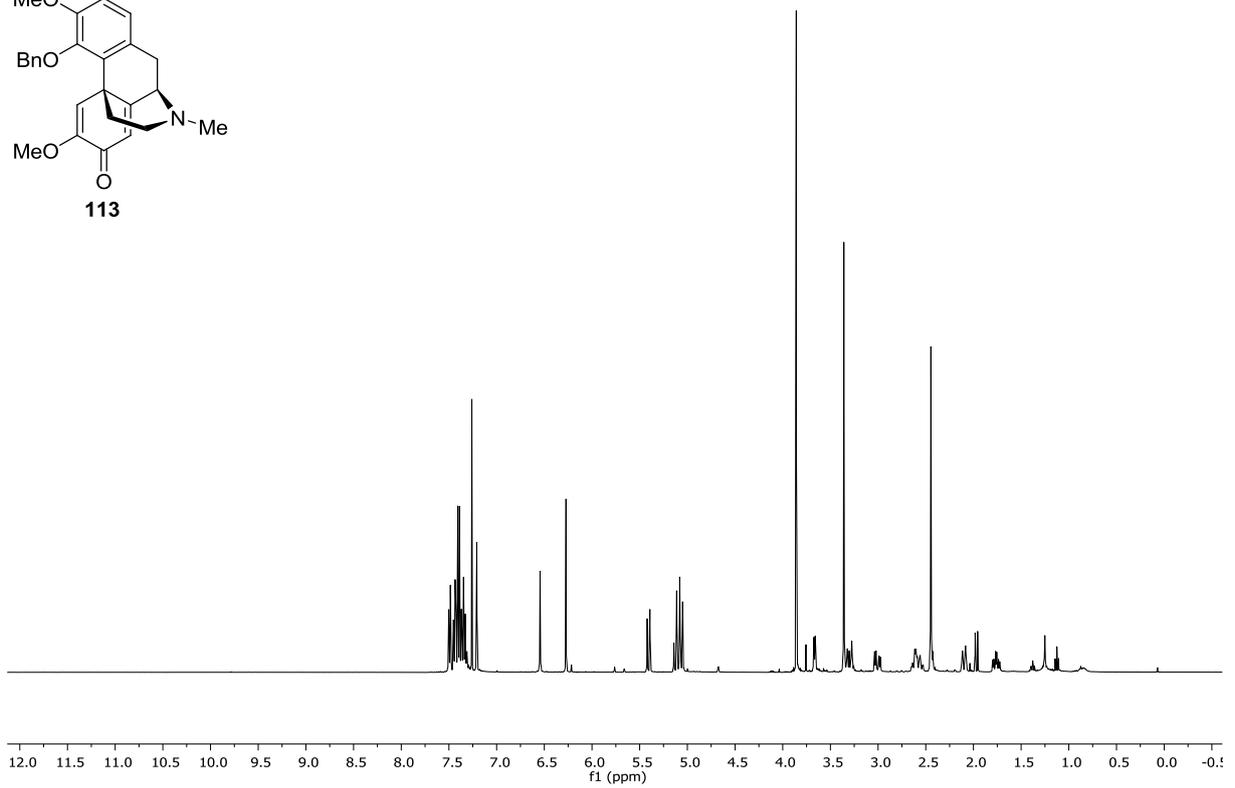
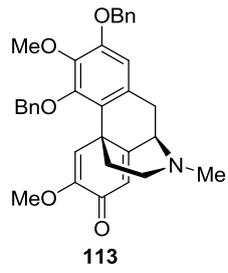


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **112**.

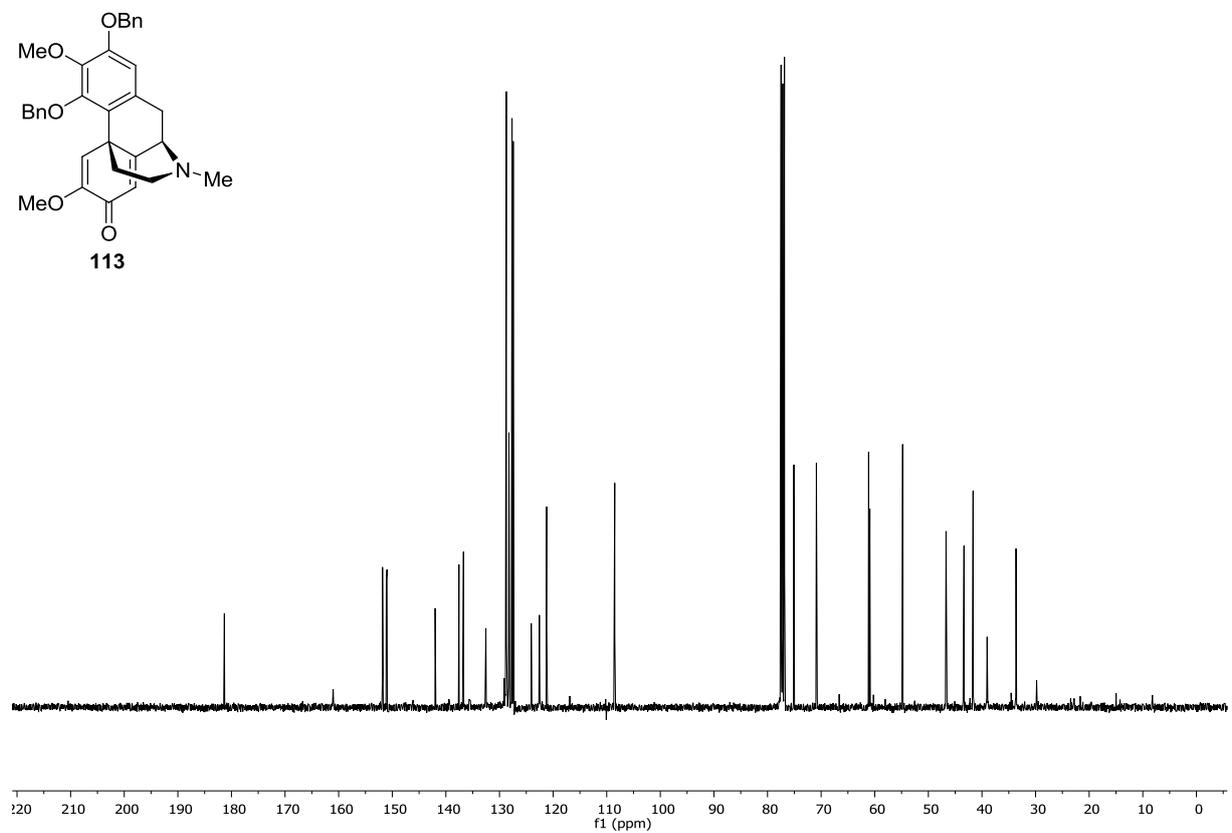
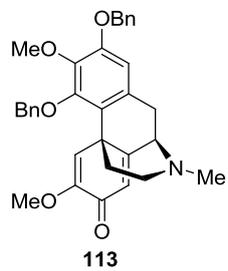


$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) von **112**.

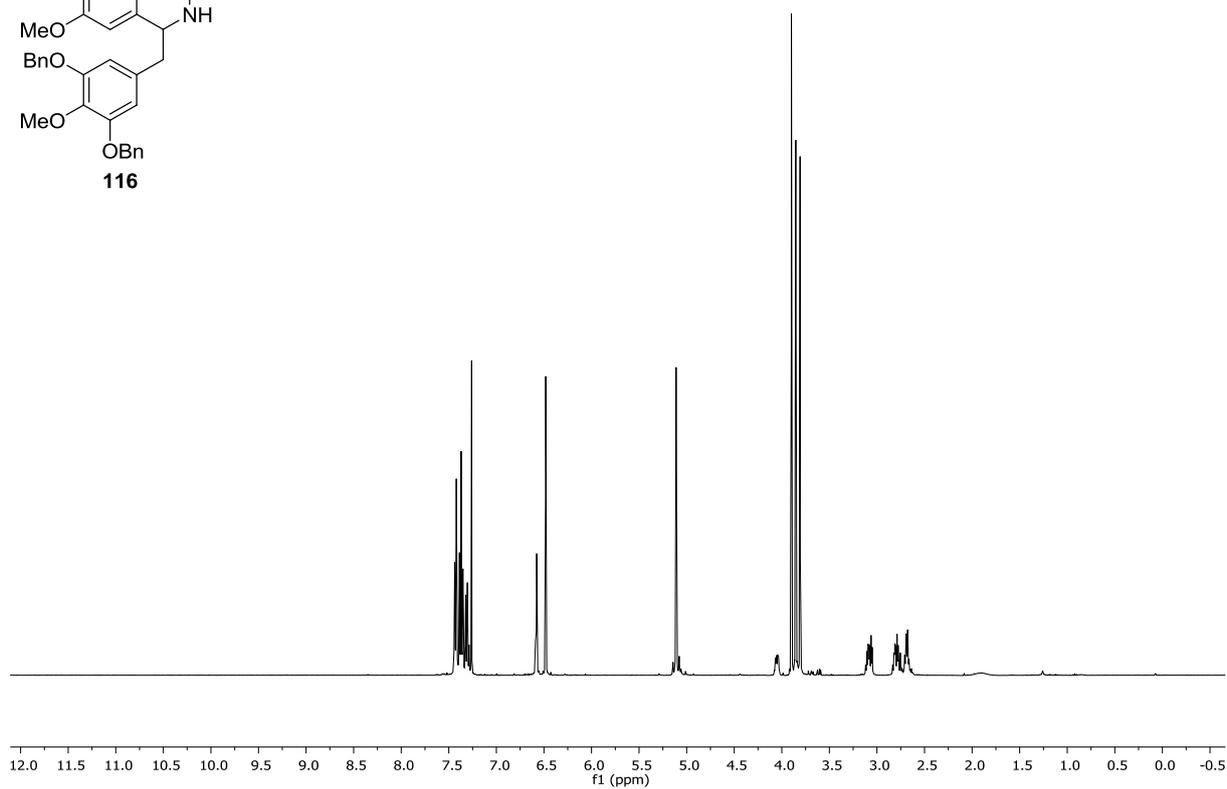
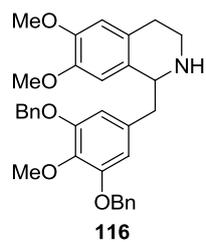
6 Anhang



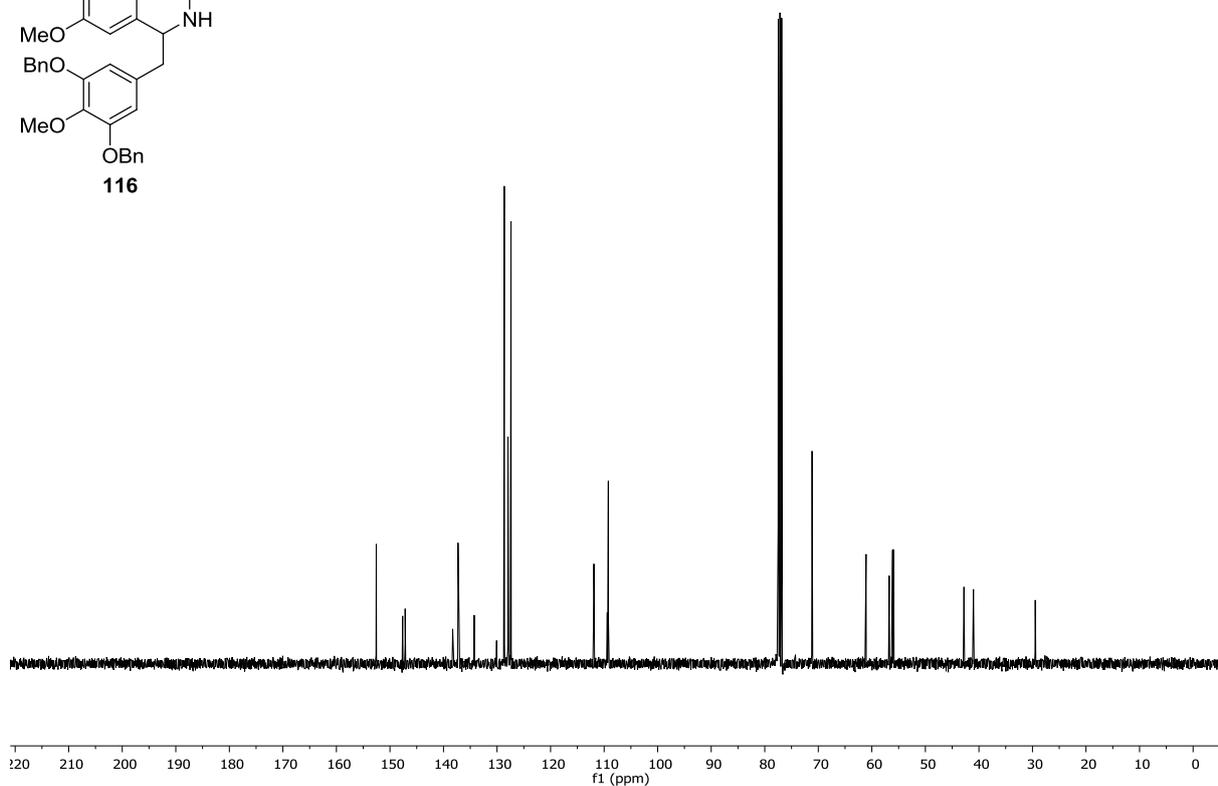
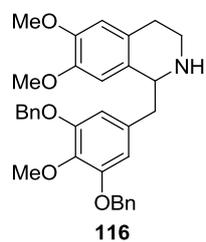
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **113**.



$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) von **113**.

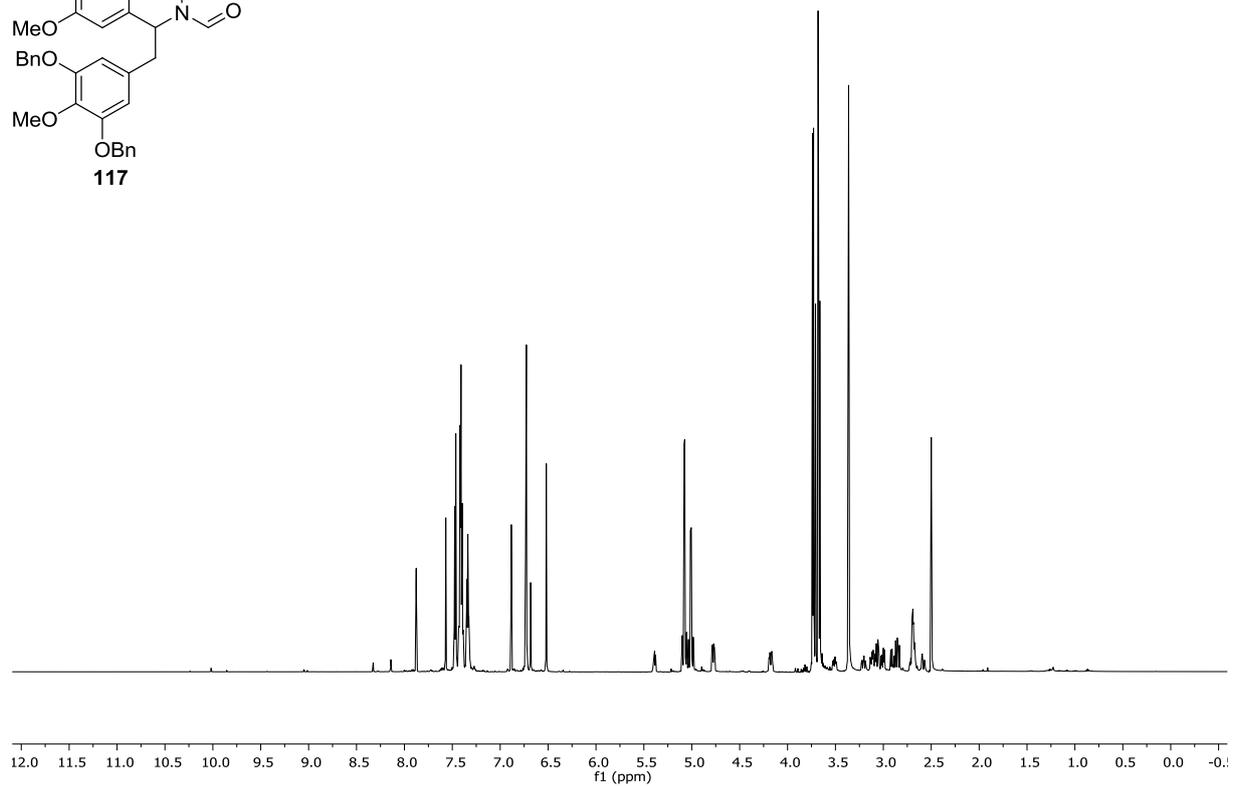
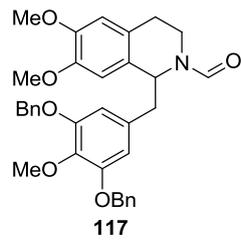


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **116**.

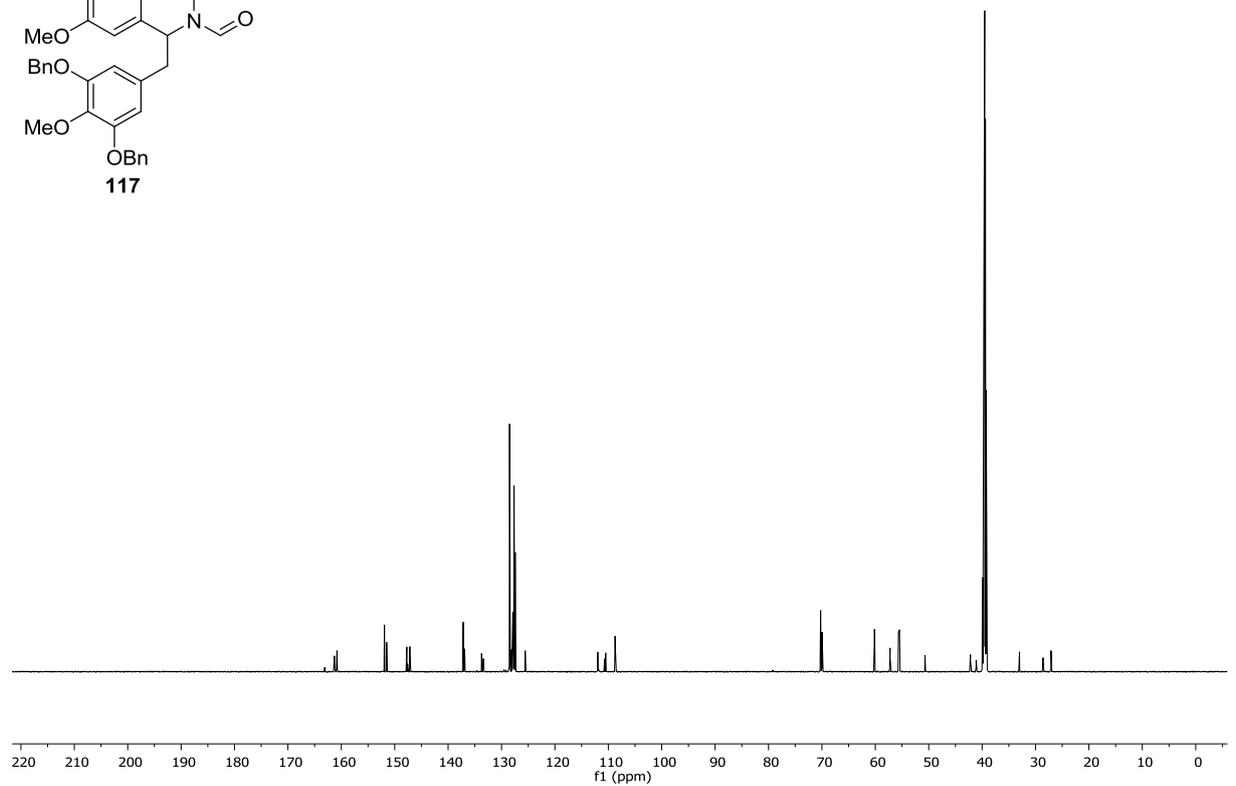
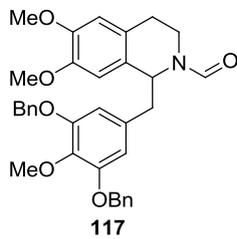


$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) von **116**.

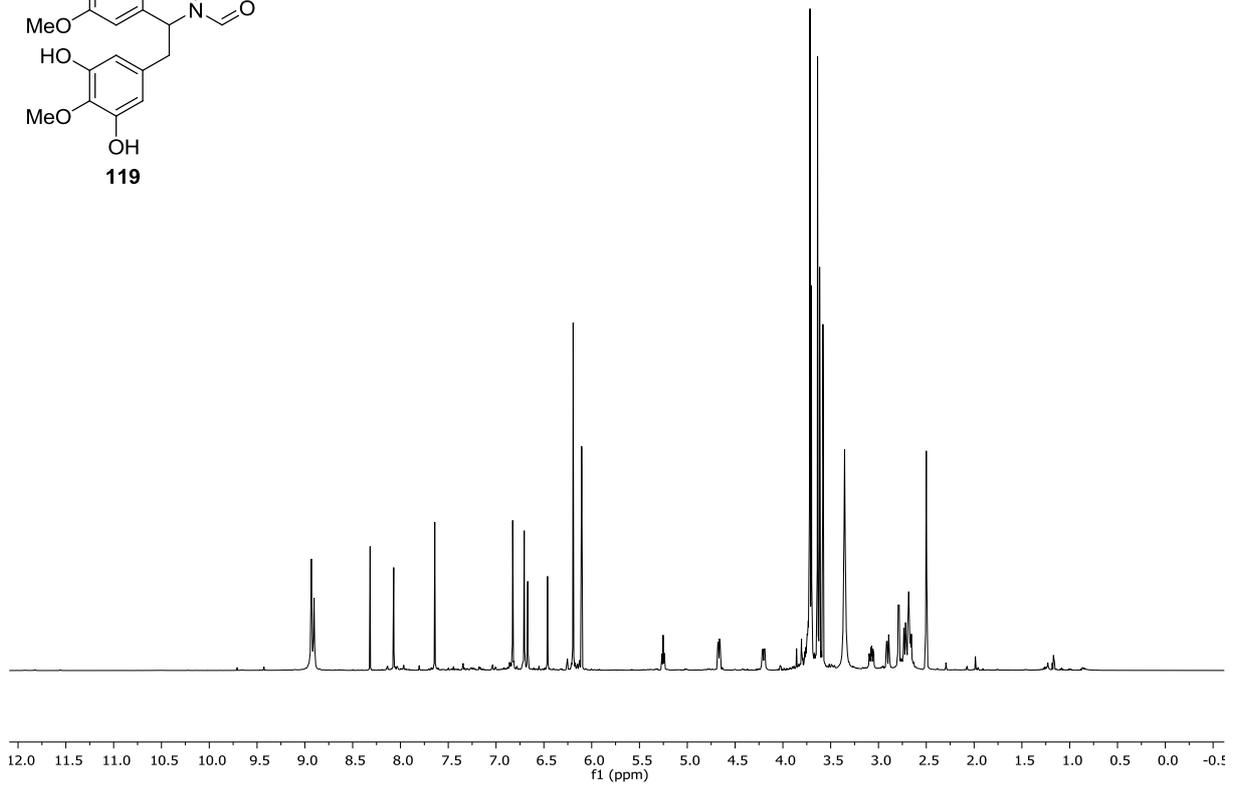
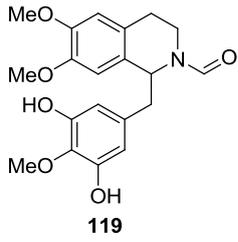
6 Anhang



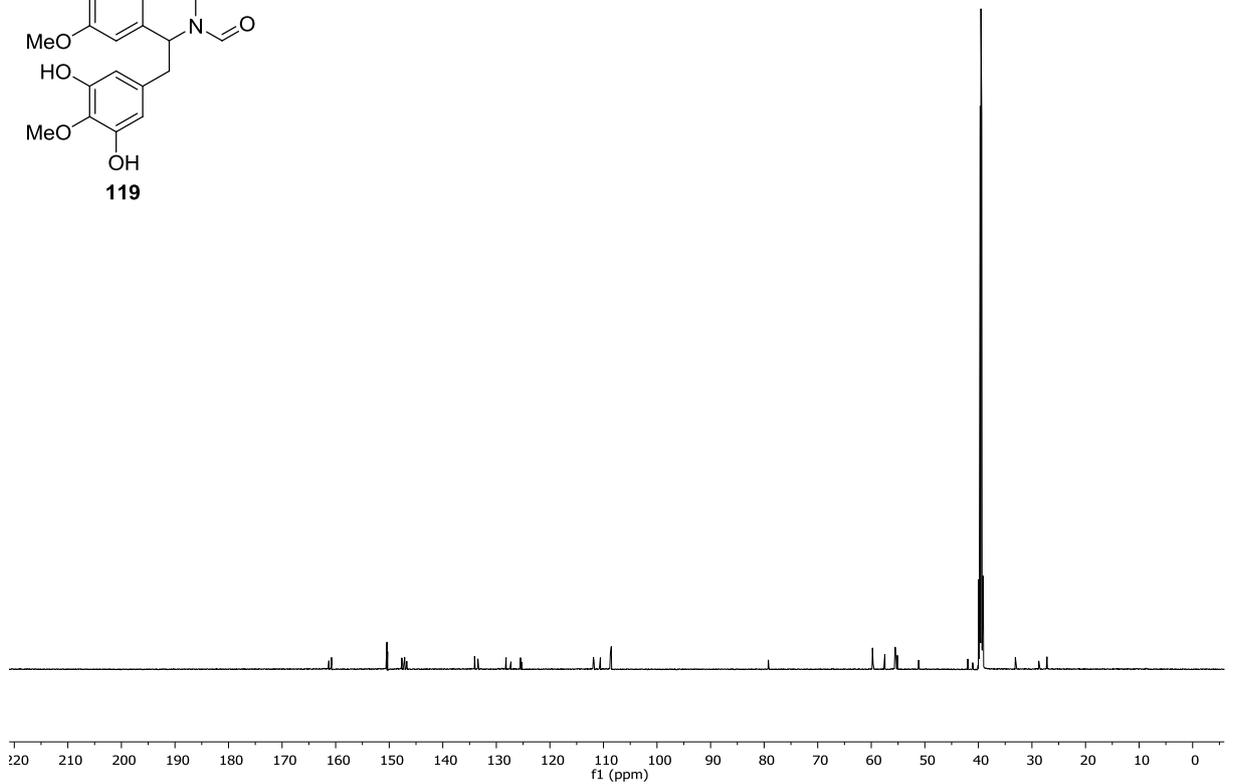
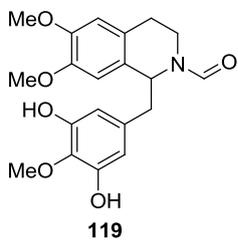
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) von **117**.



$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) von **117**.

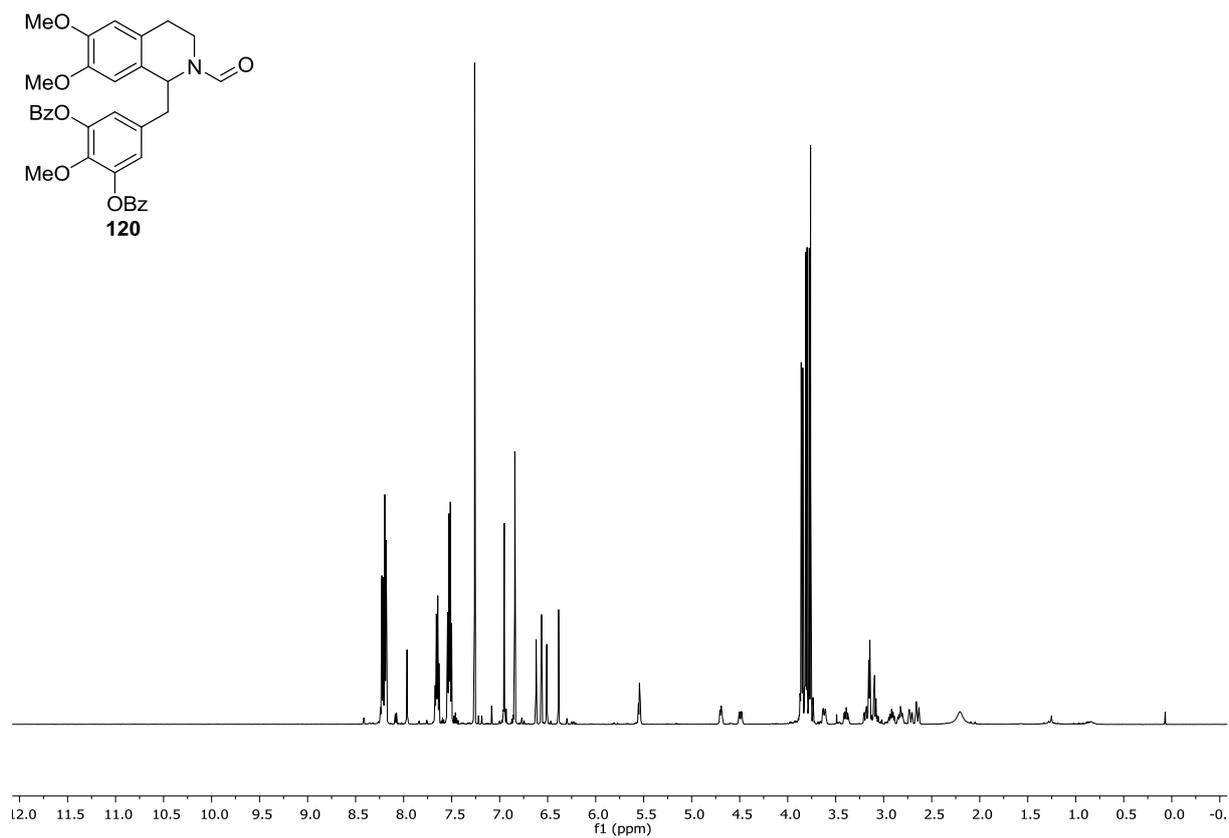


$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) von **119**.

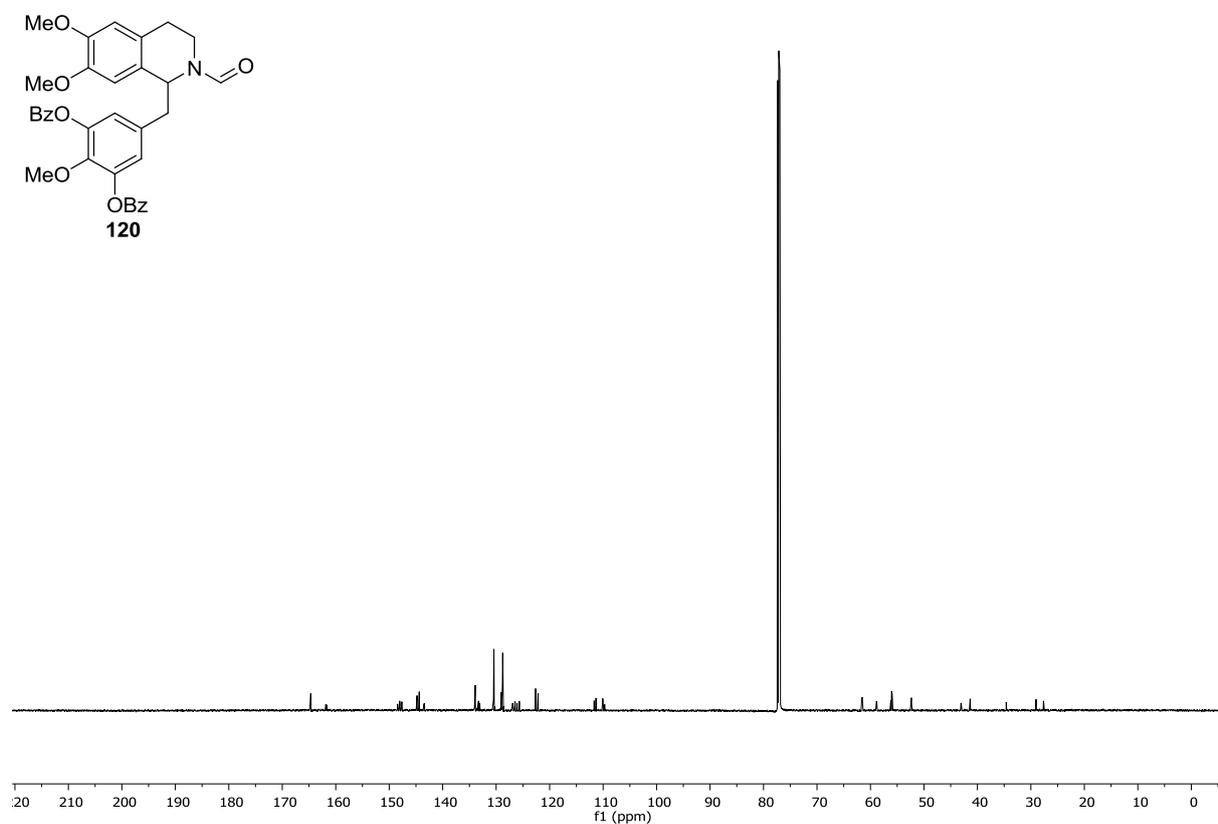


$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) von **119**.

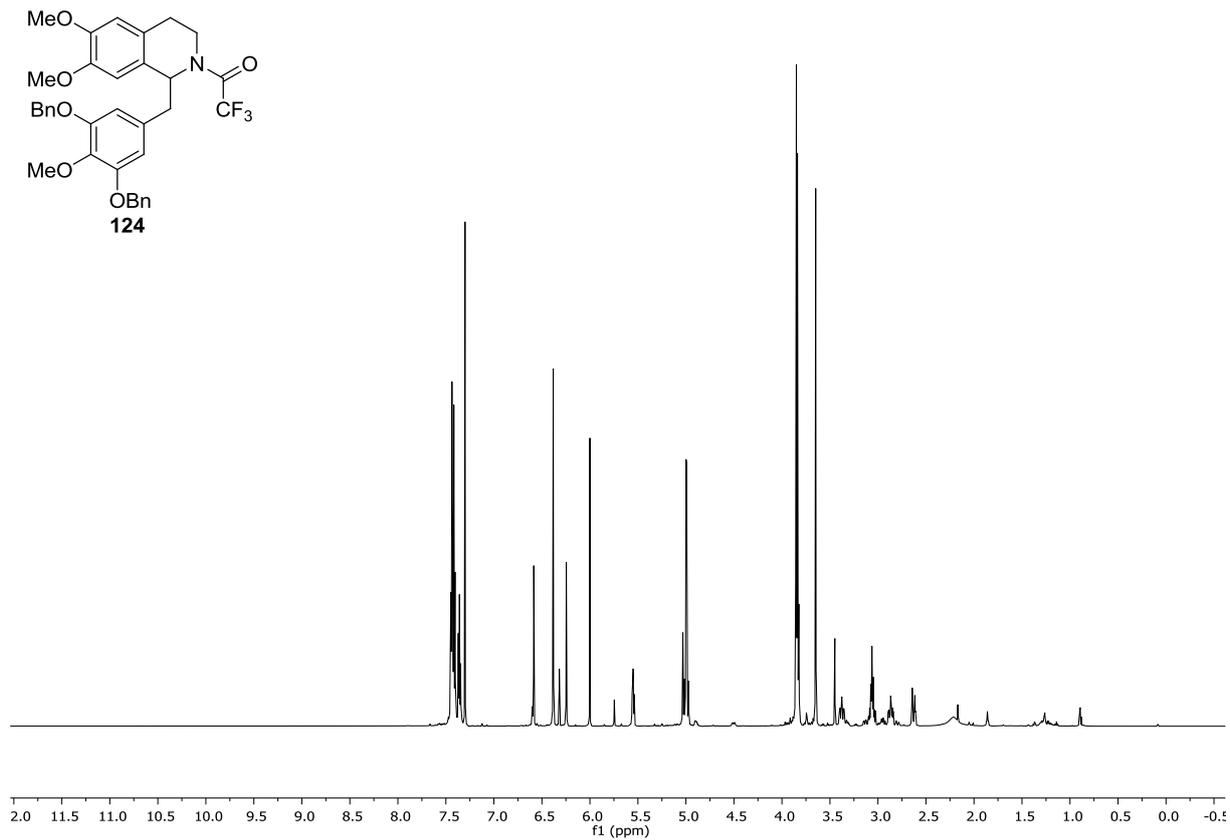
6 Anhang



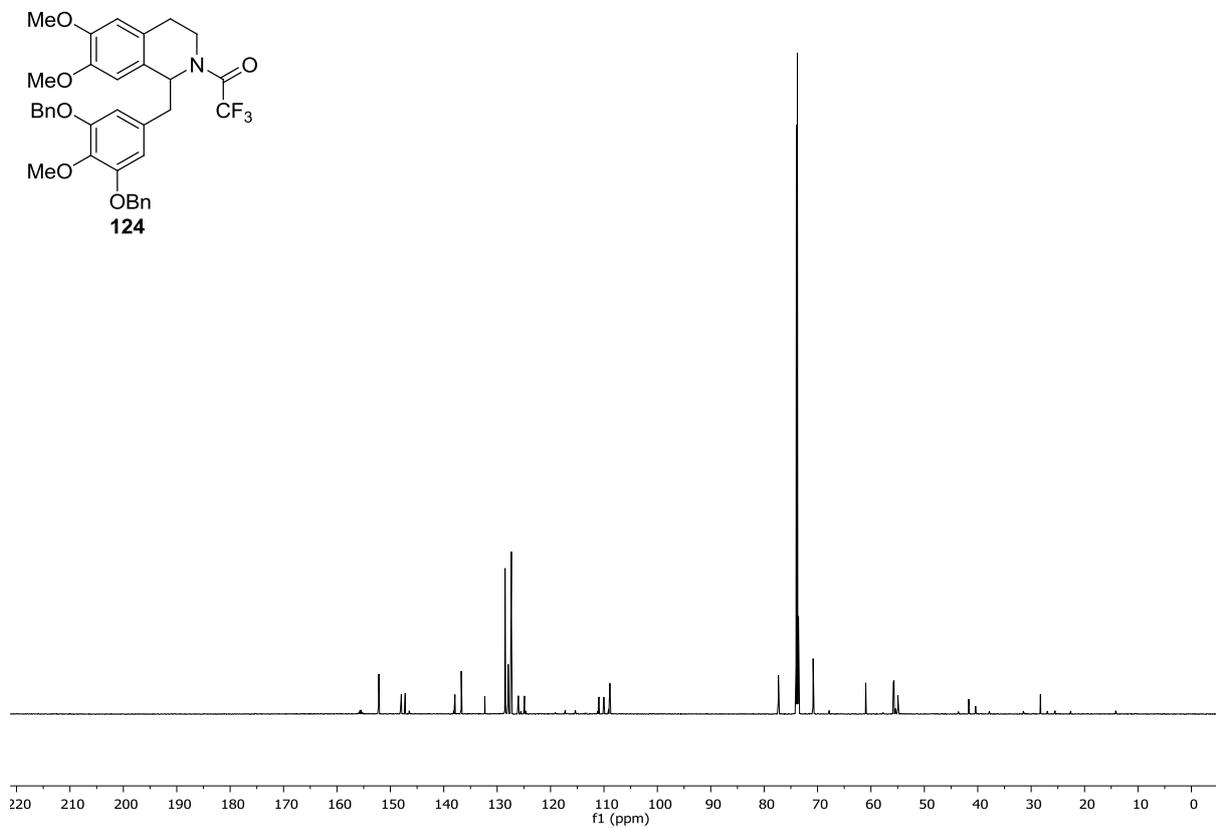
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) von **120**.



^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) von **120**.

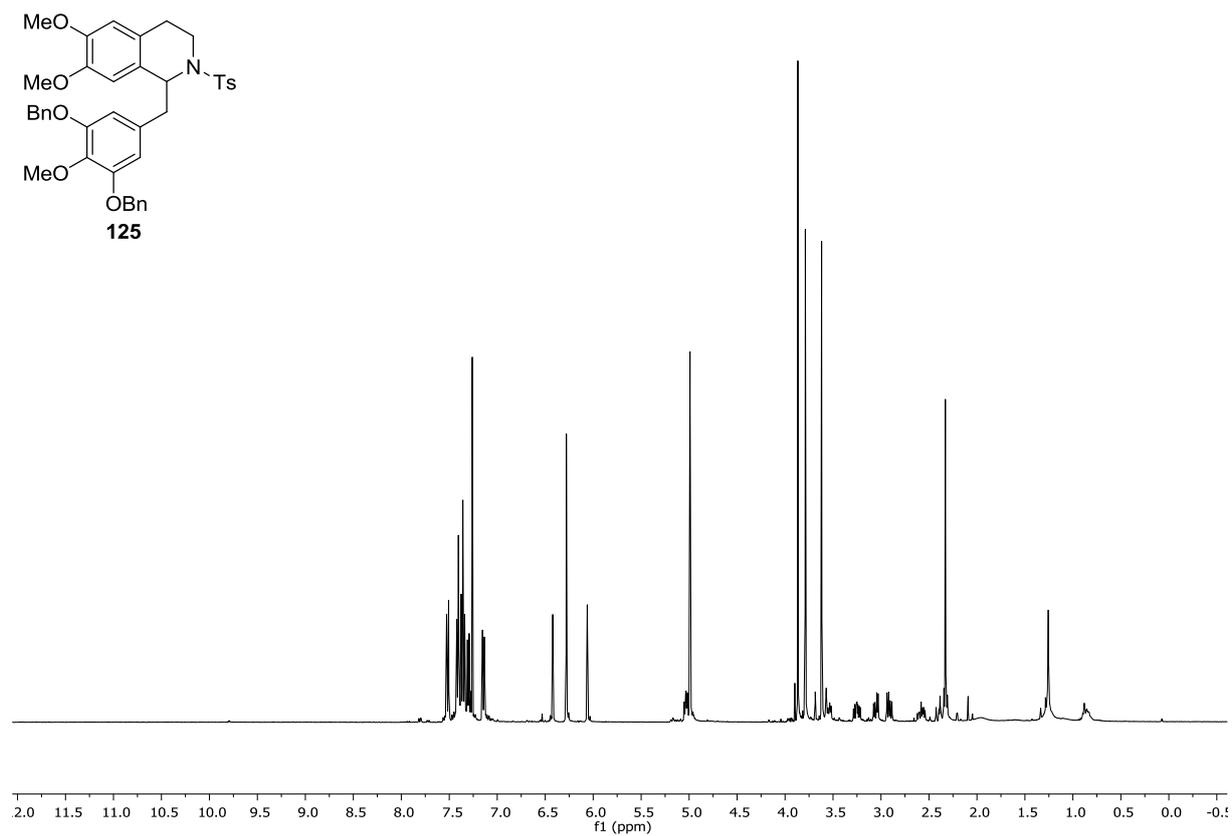


¹H NMR (600 MHz, C₂D₂Cl₄) von **124**.

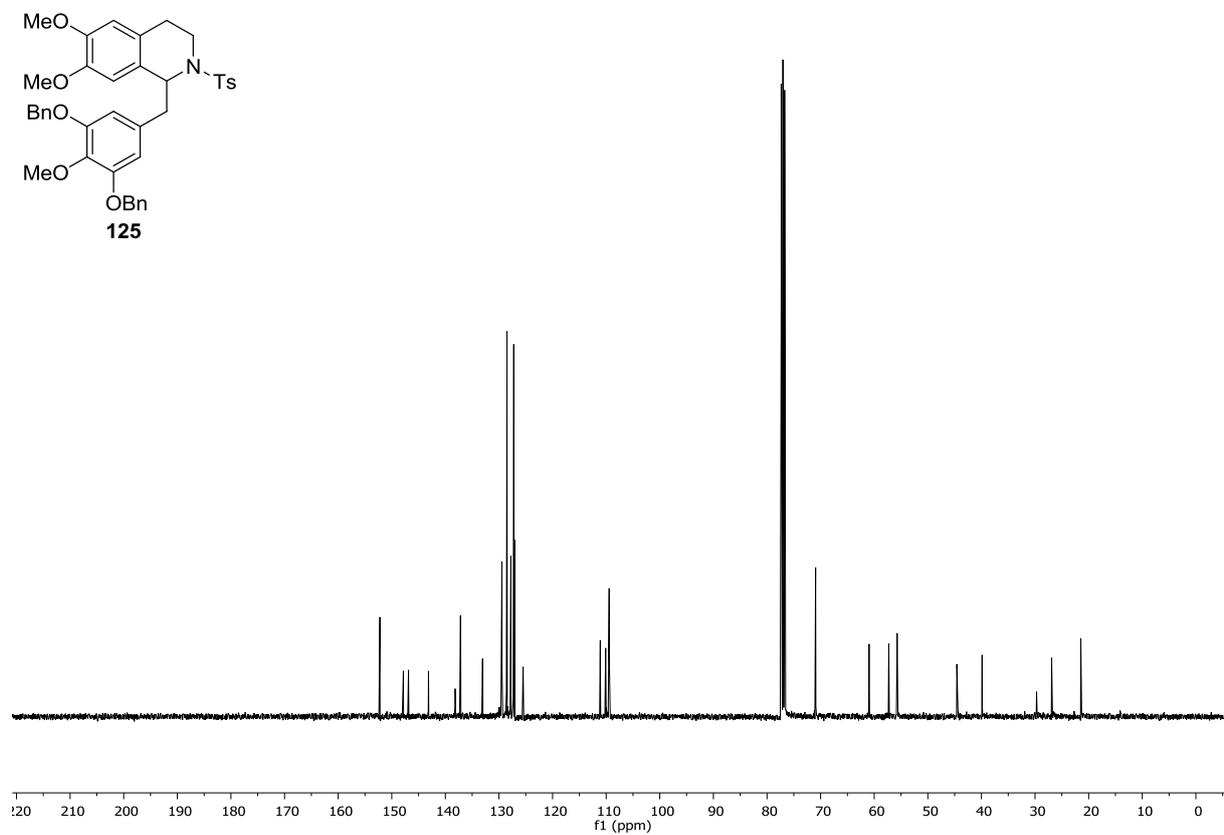


¹³C NMR (151 MHz, C₂D₂Cl₄) von **124**.

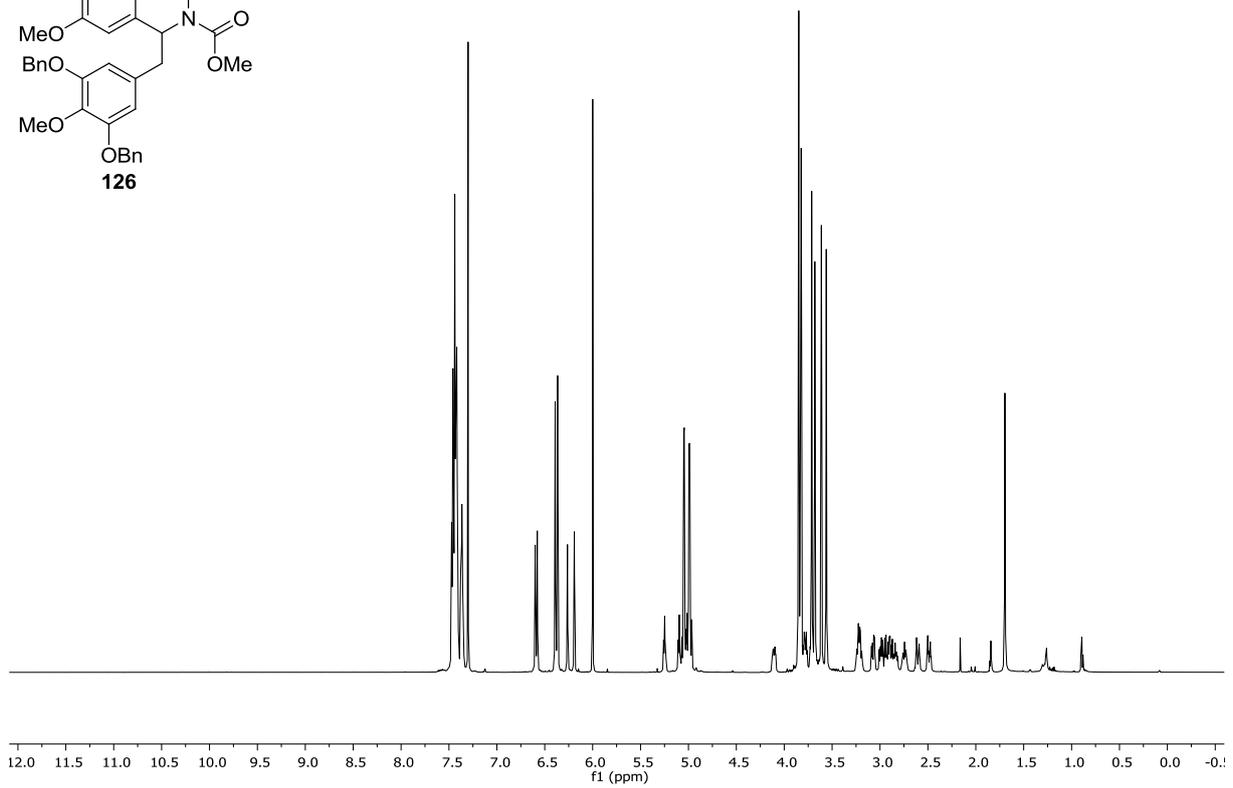
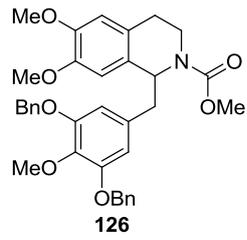
6 Anhang



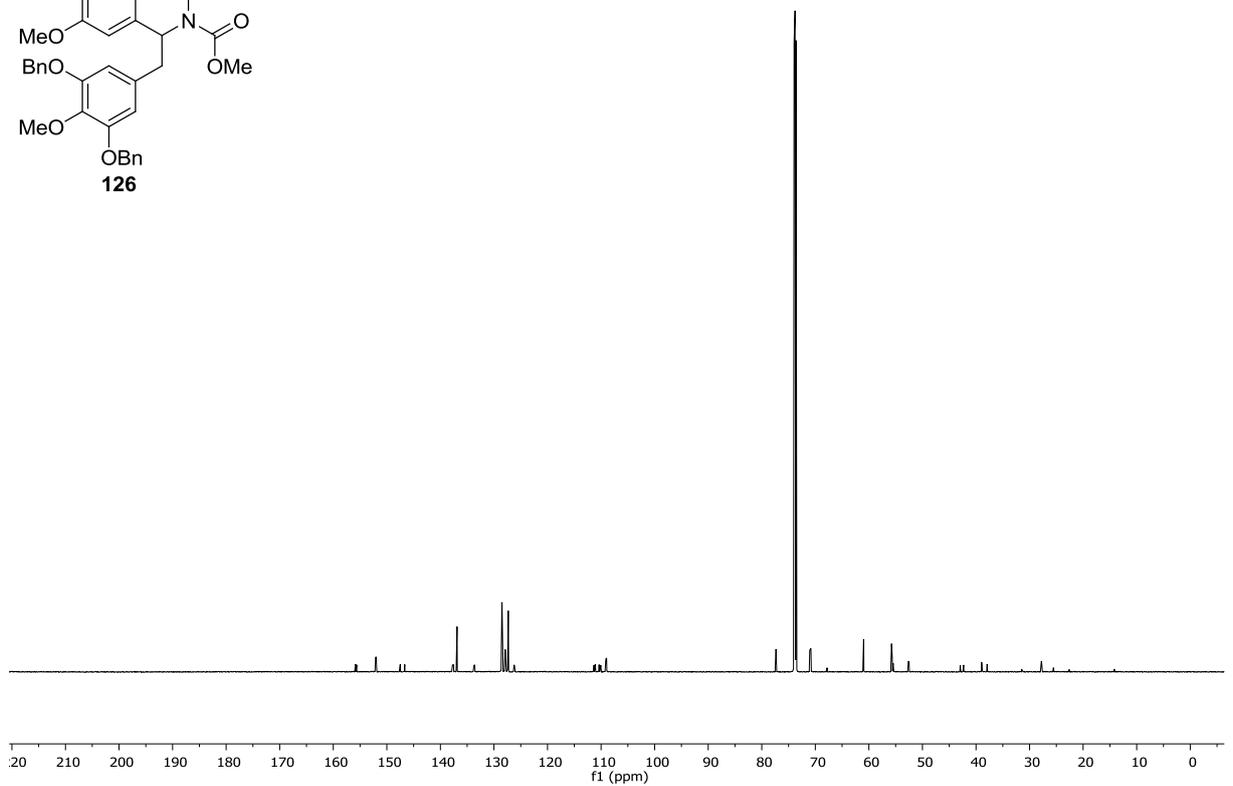
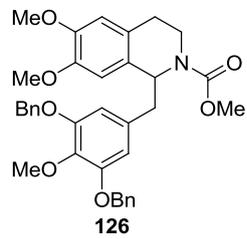
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) von **125**.



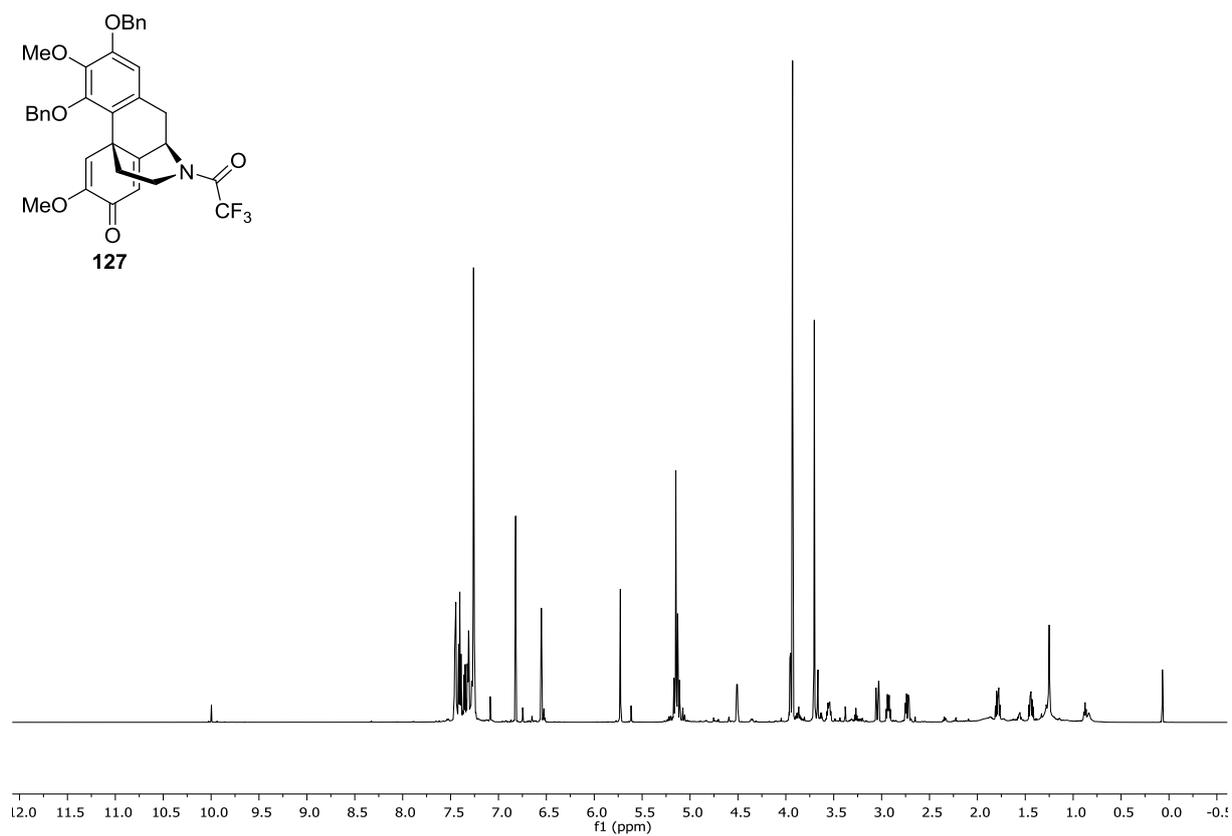
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) von **125**.



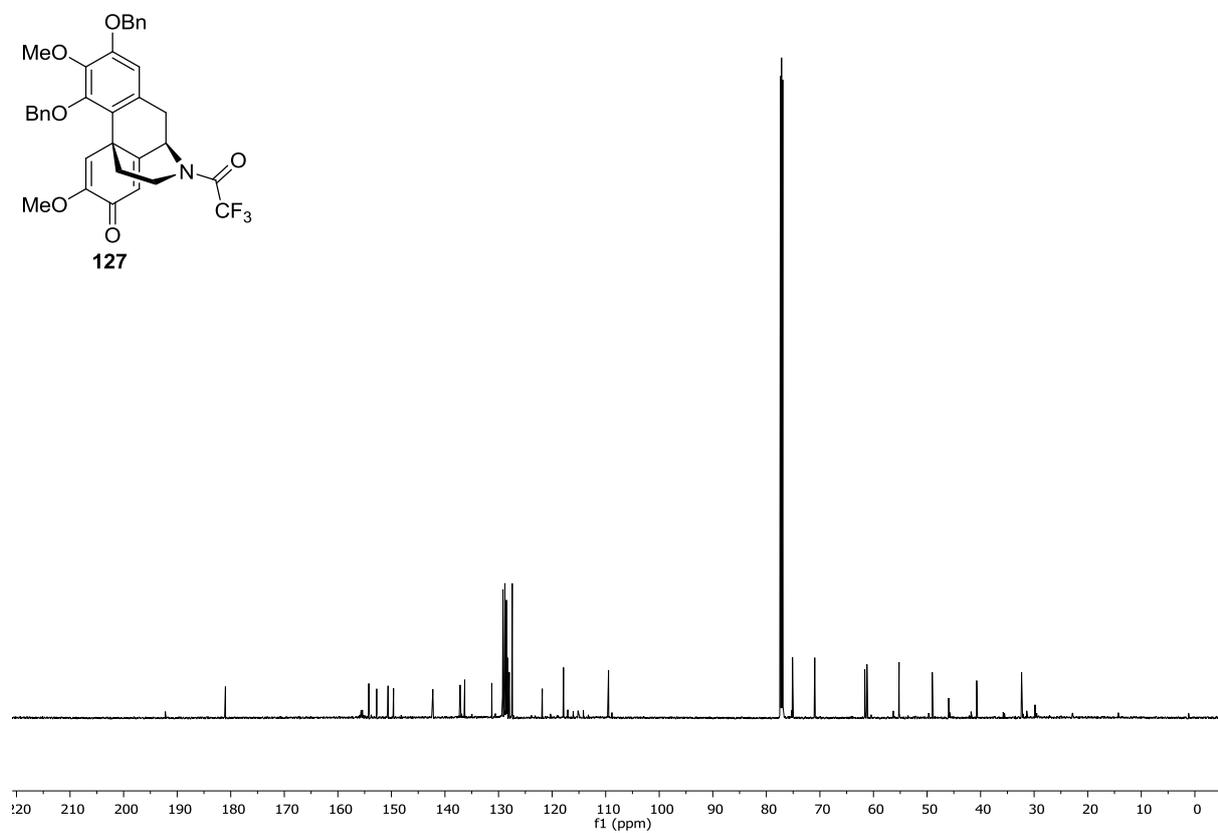
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) von **126**.



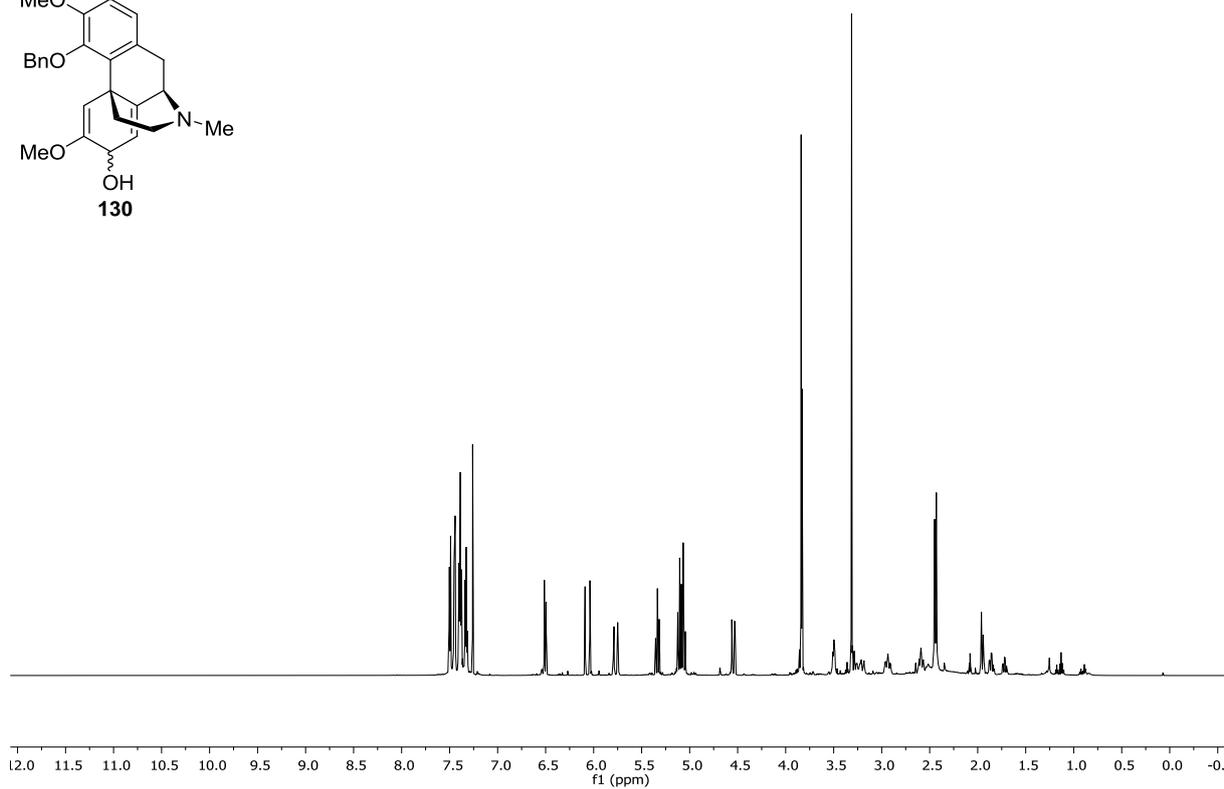
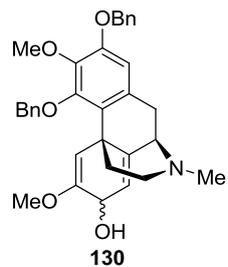
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) von **126**.



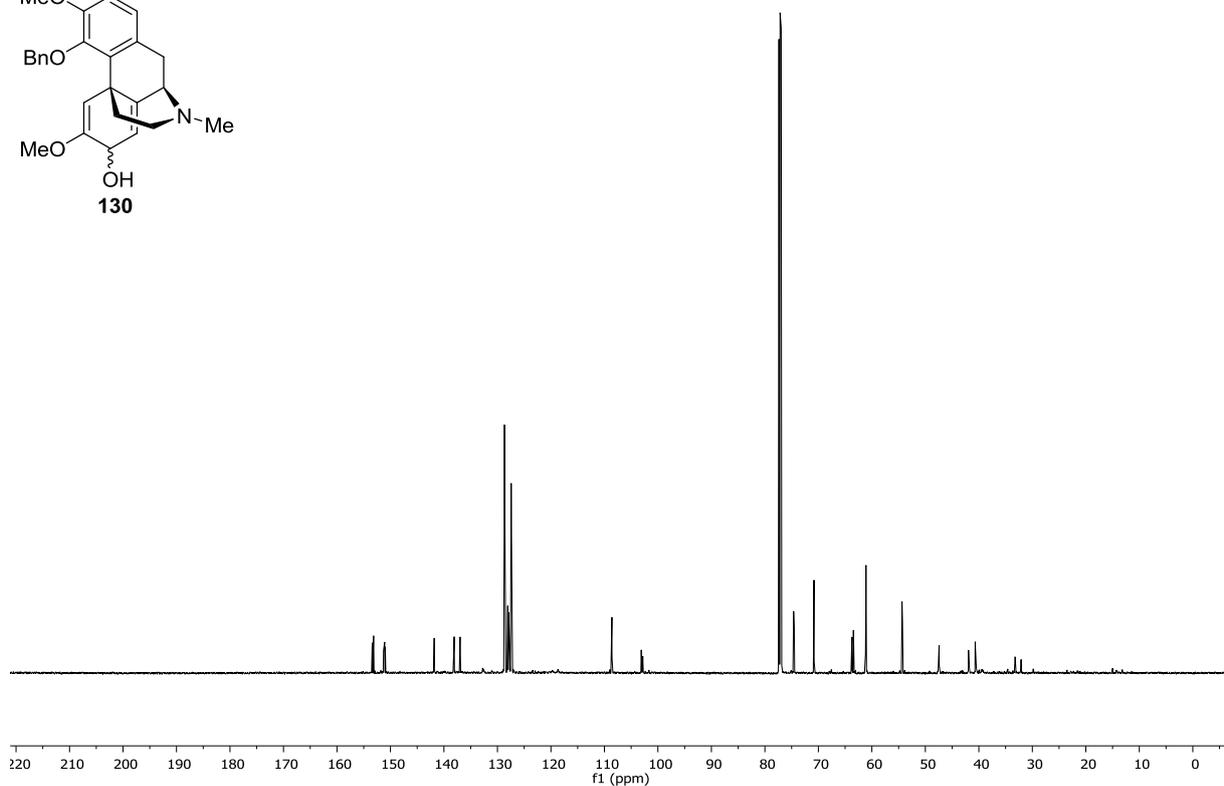
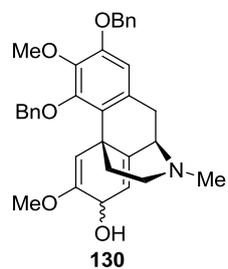
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) von **127**.



¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) von **127**.

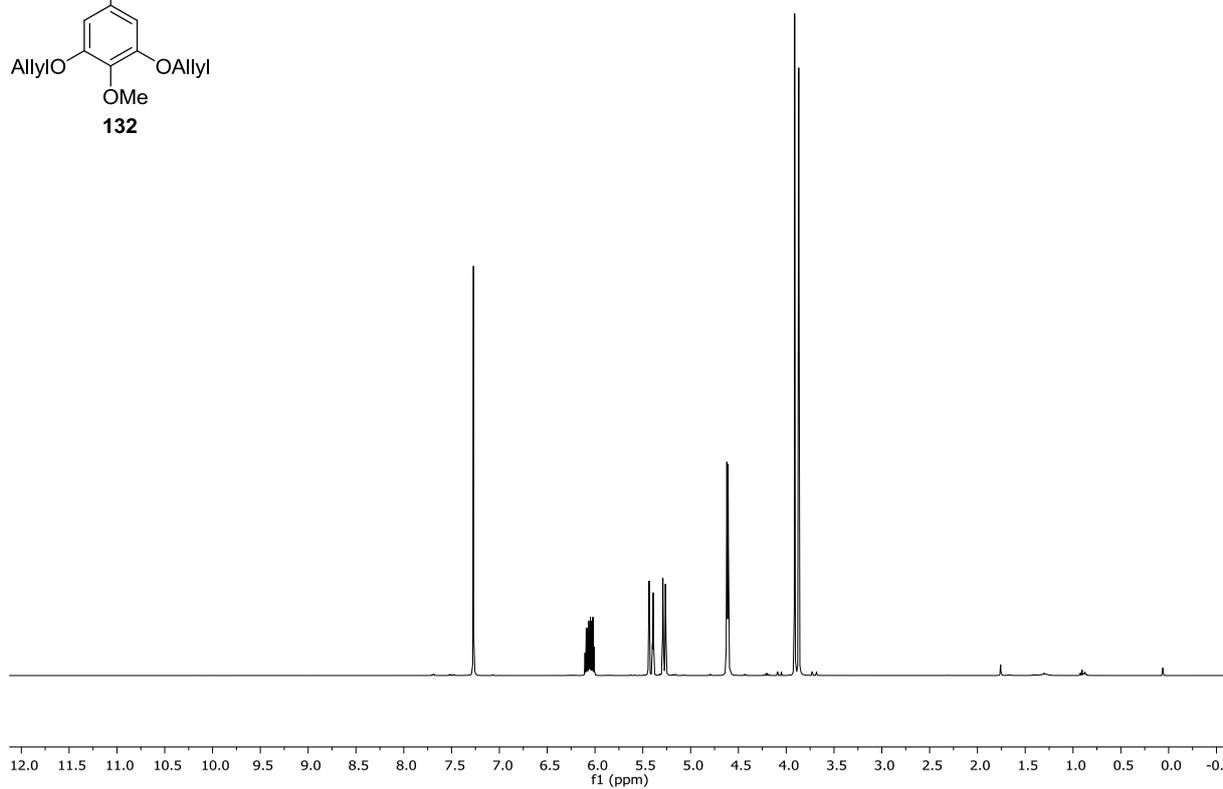
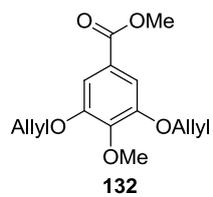


$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) von **130**.

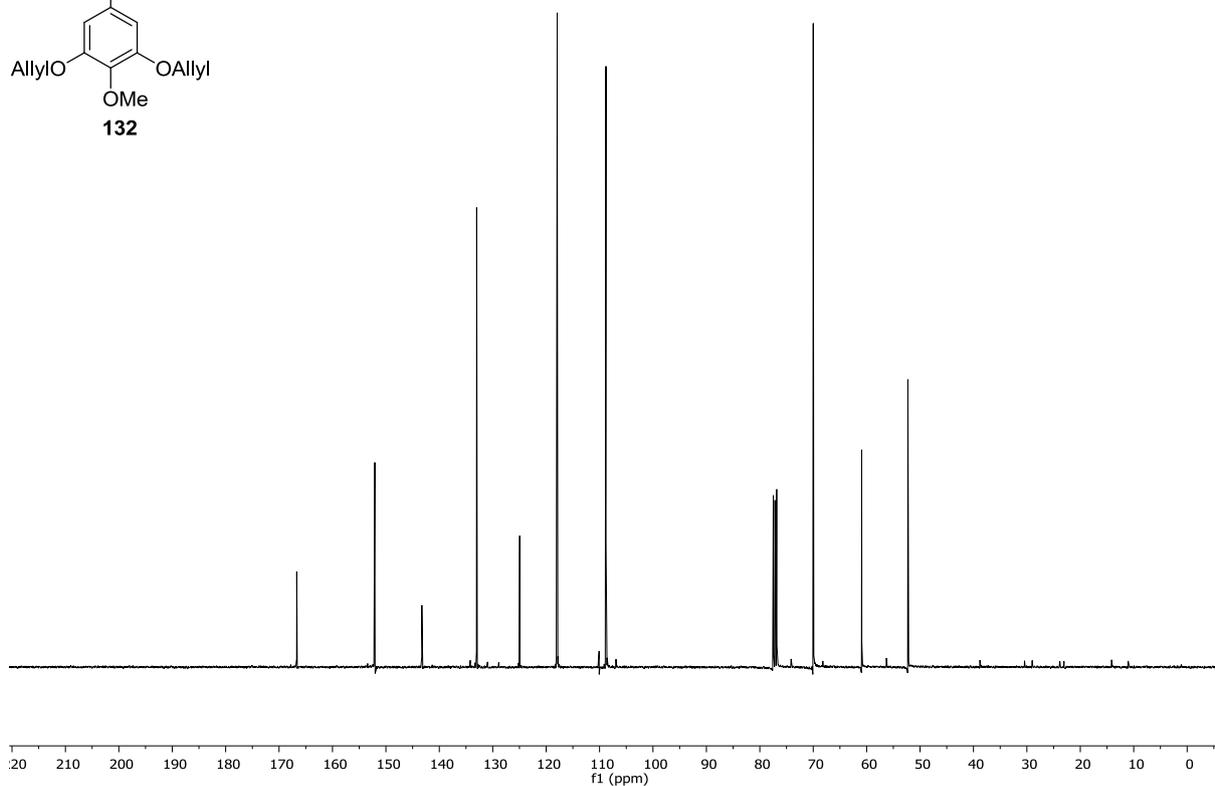
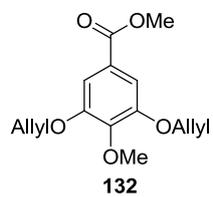


$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) von **130**.

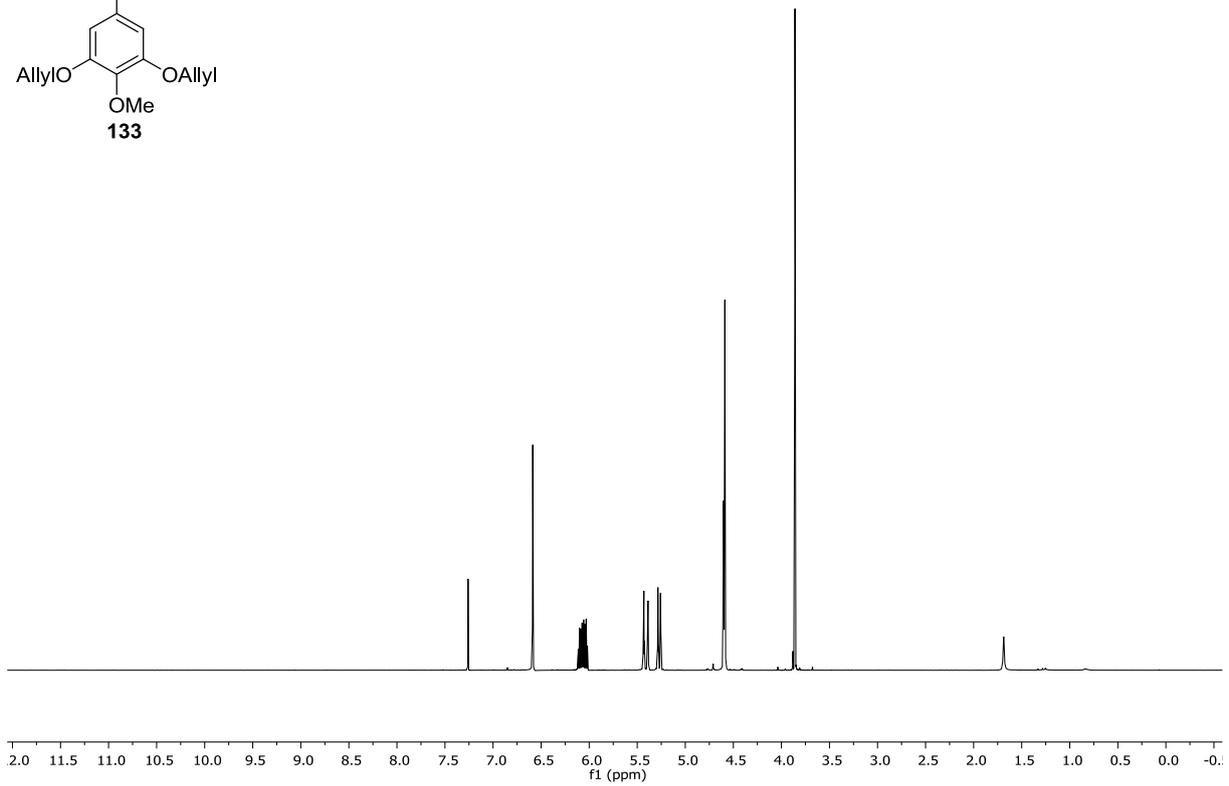
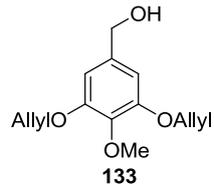
6 Anhang



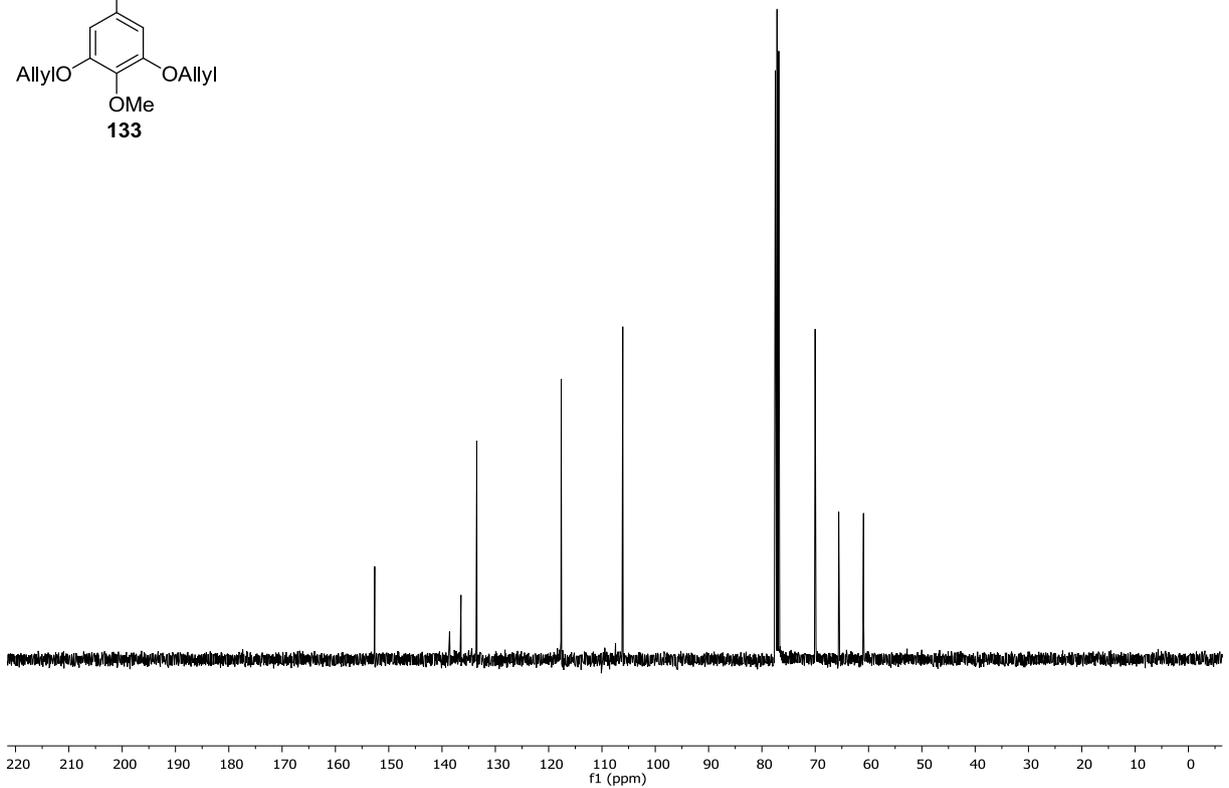
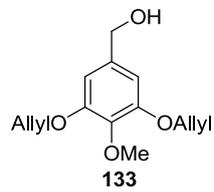
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **132**.



$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) von **132**.

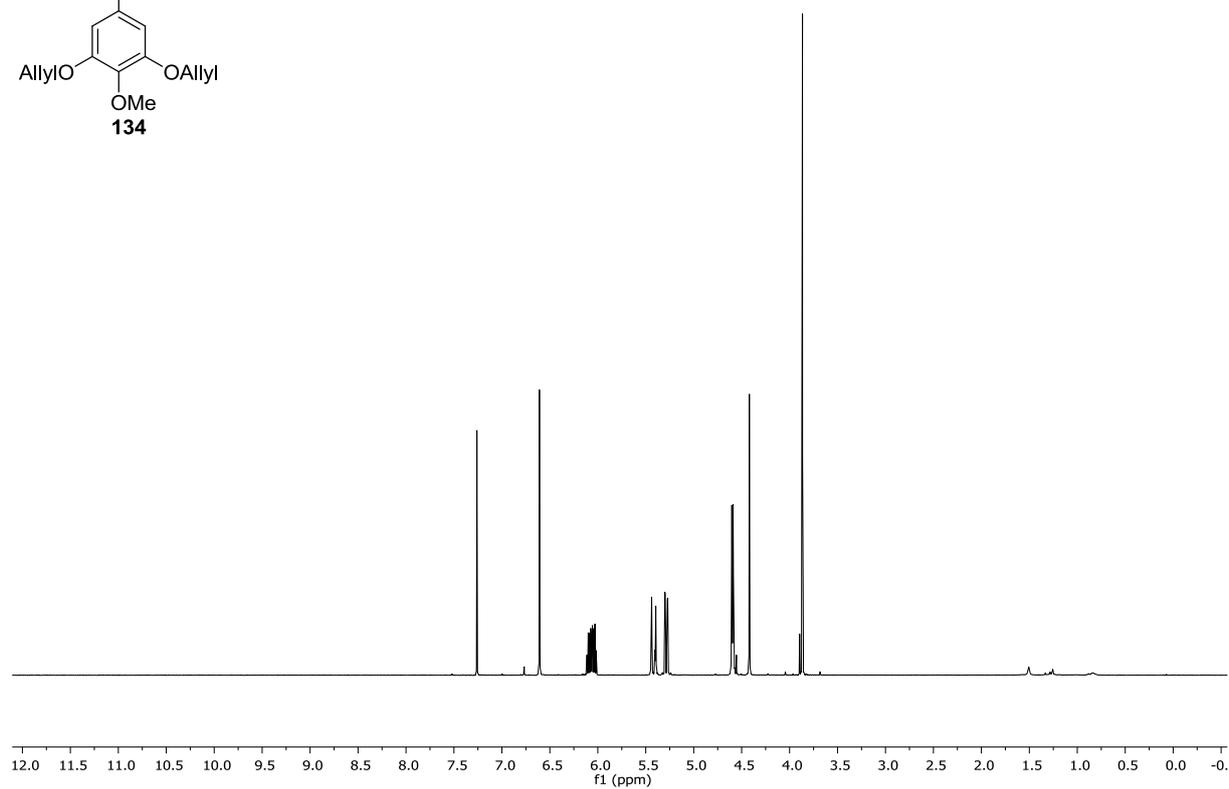
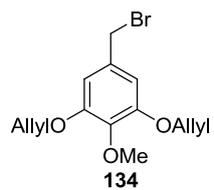


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von 133.

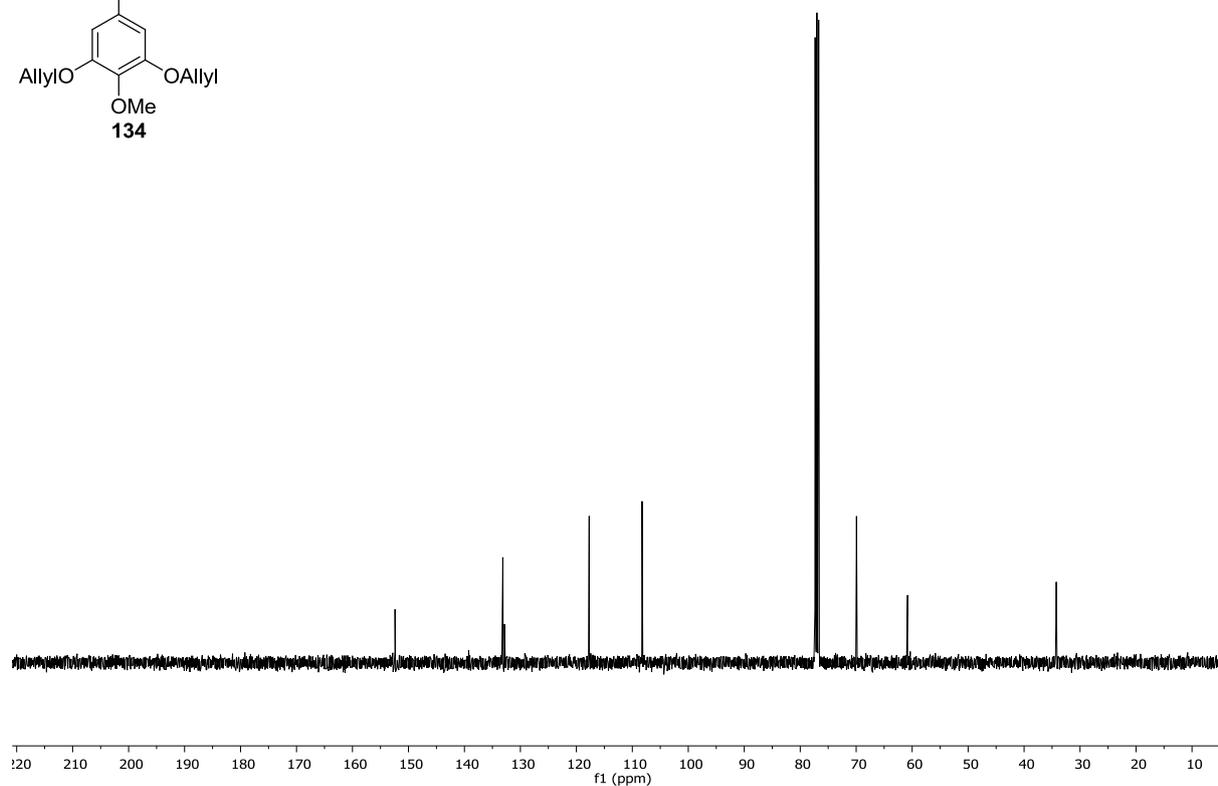
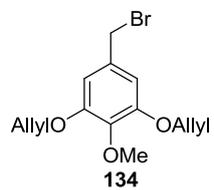


^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) von 133.

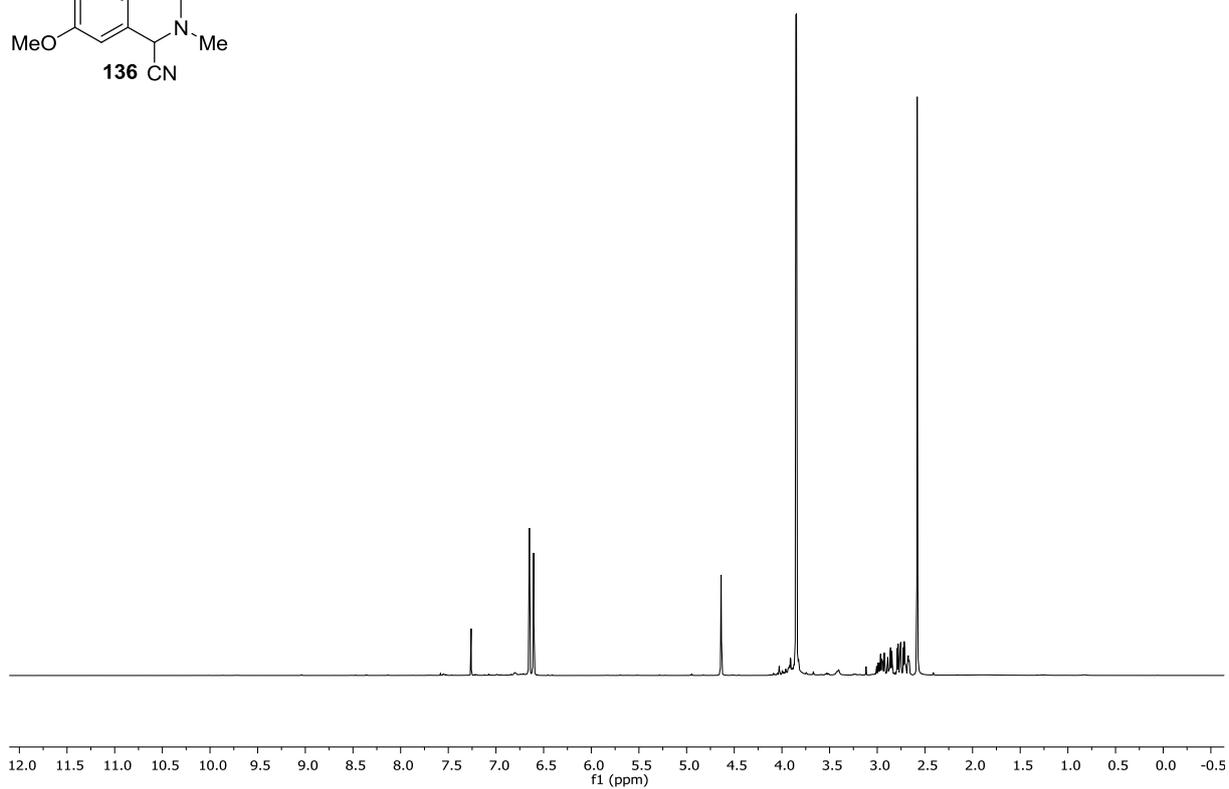
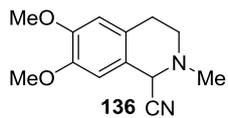
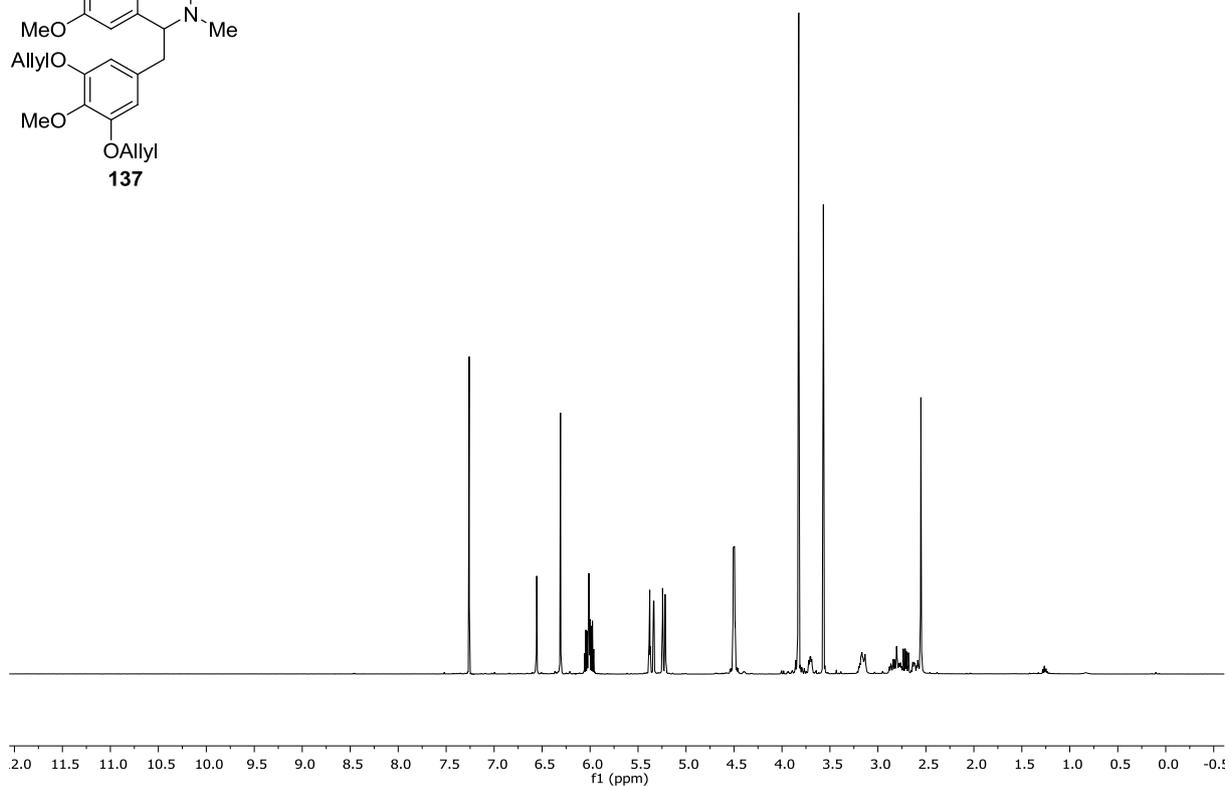
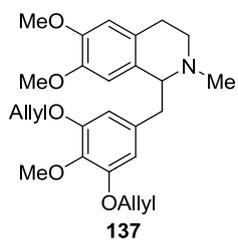
6 Anhang



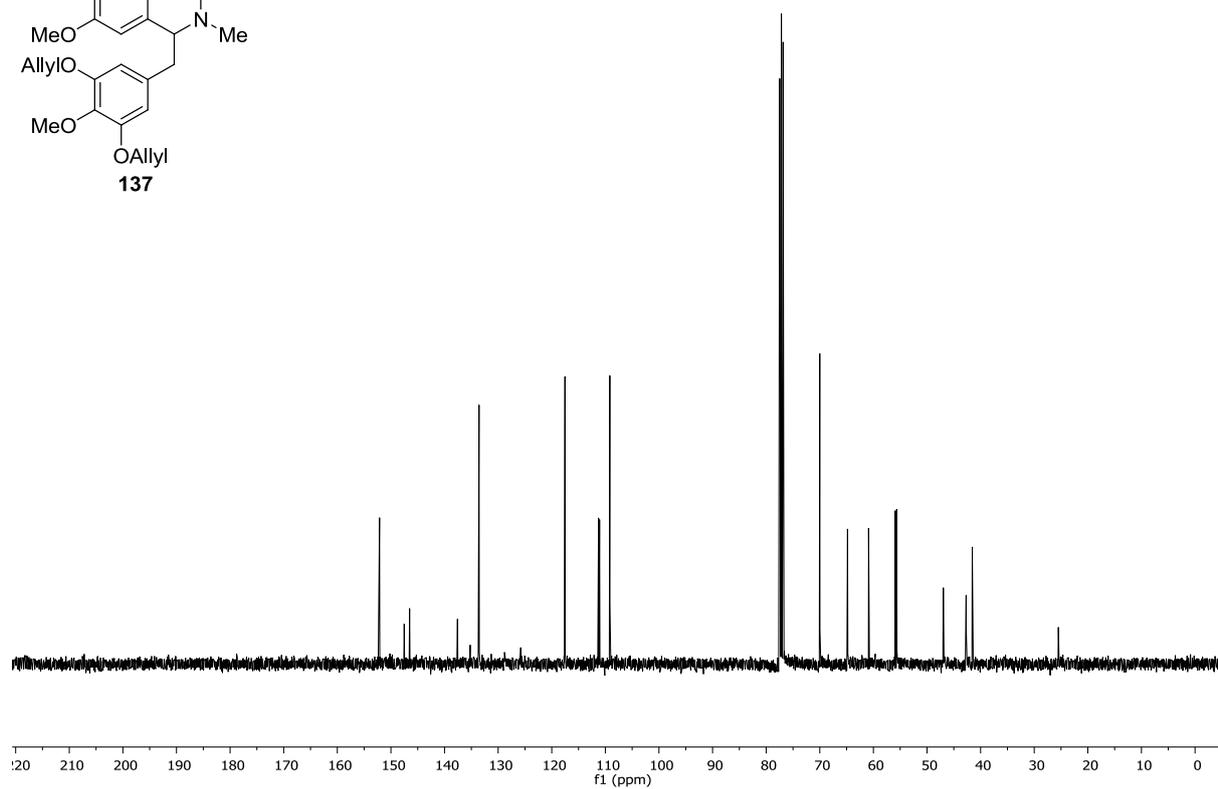
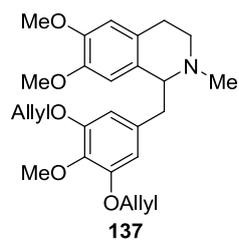
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) von 134.



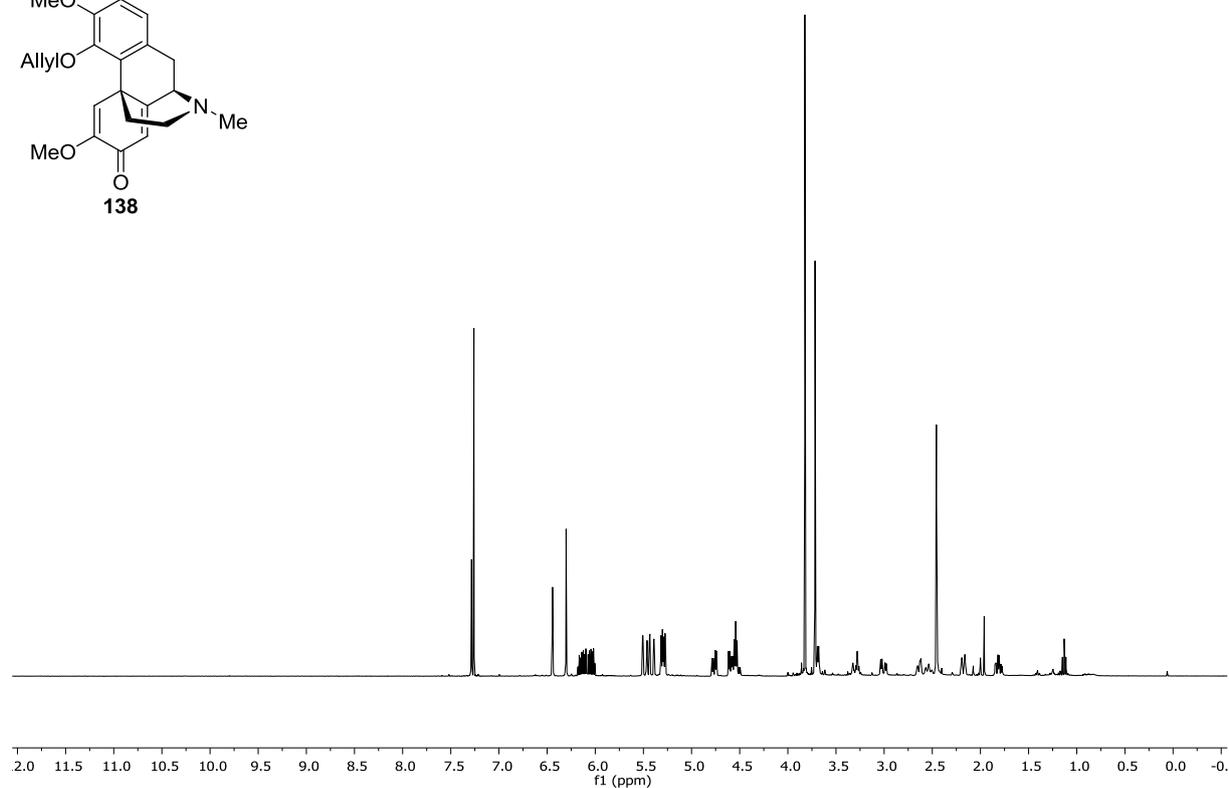
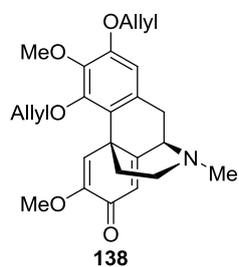
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) von 134.

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von **136**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von **137**.

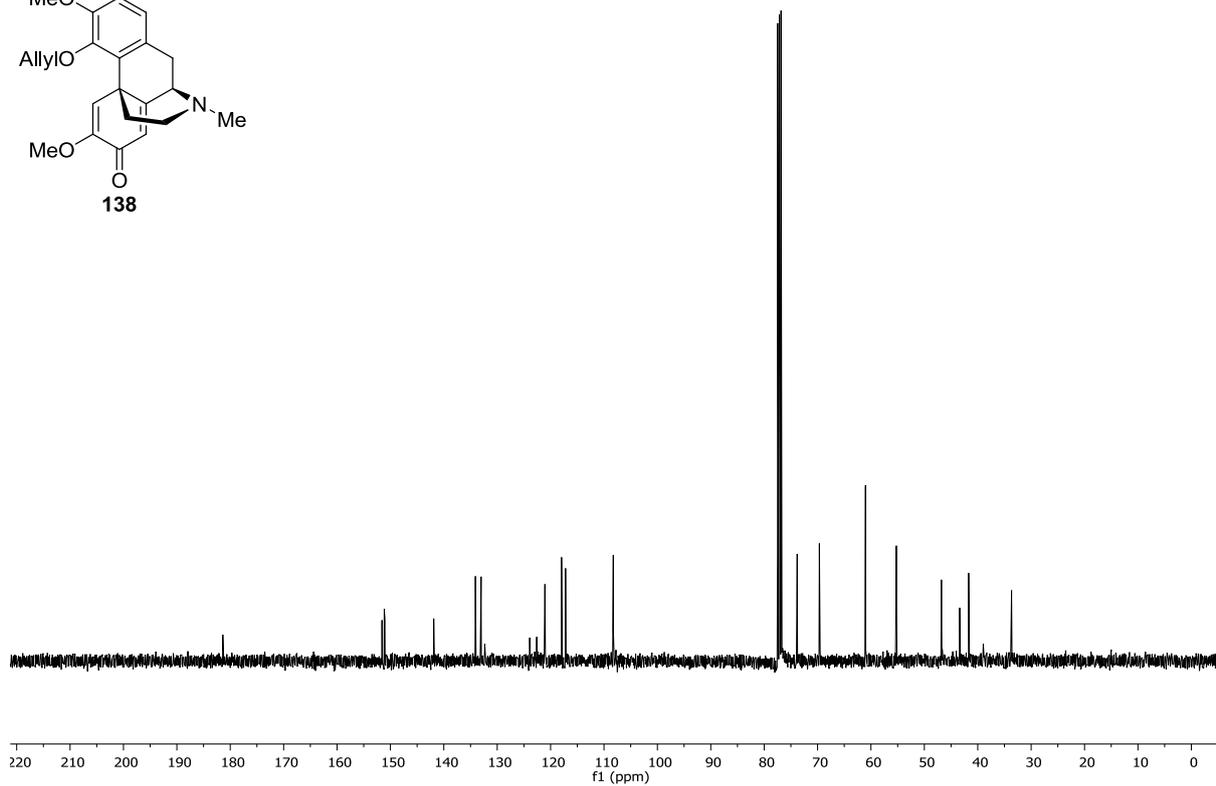
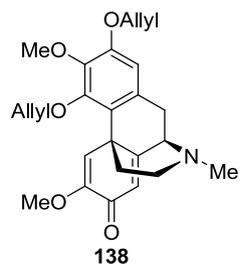
6 Anhang



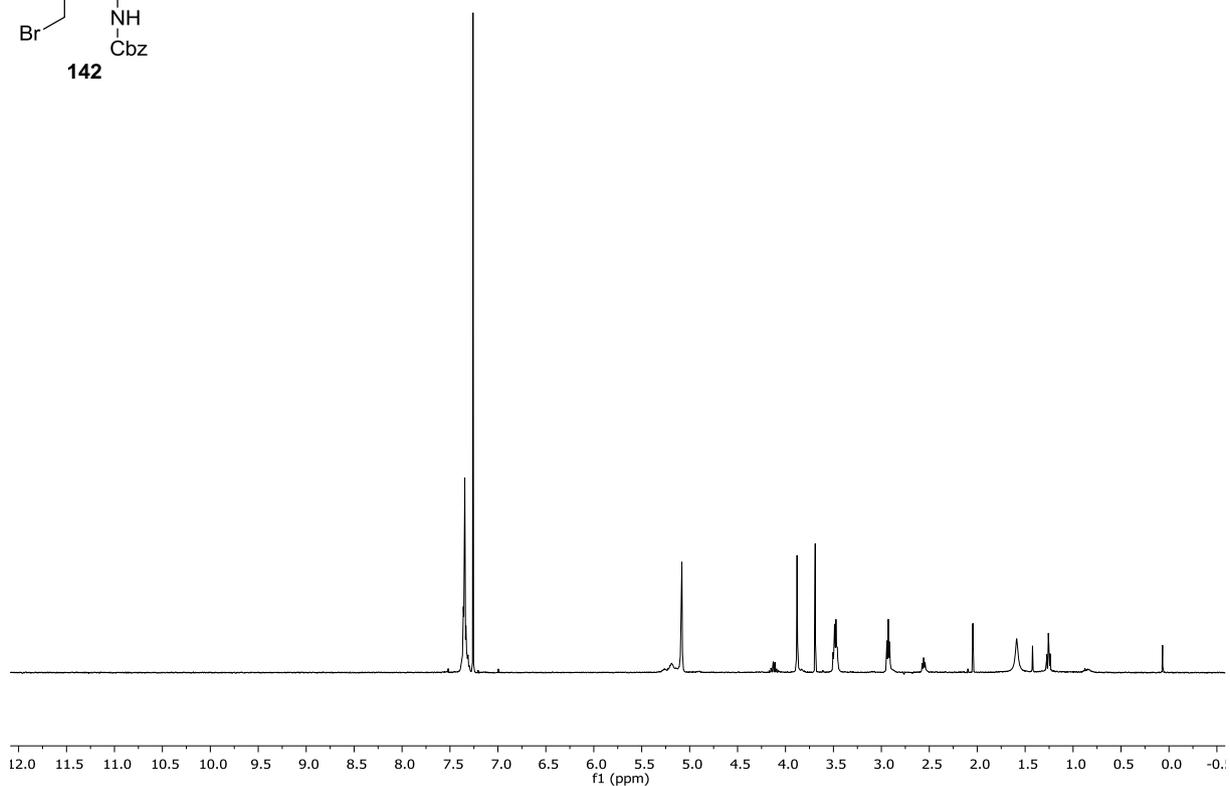
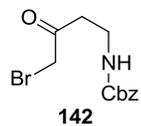
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) von 137.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von 138.

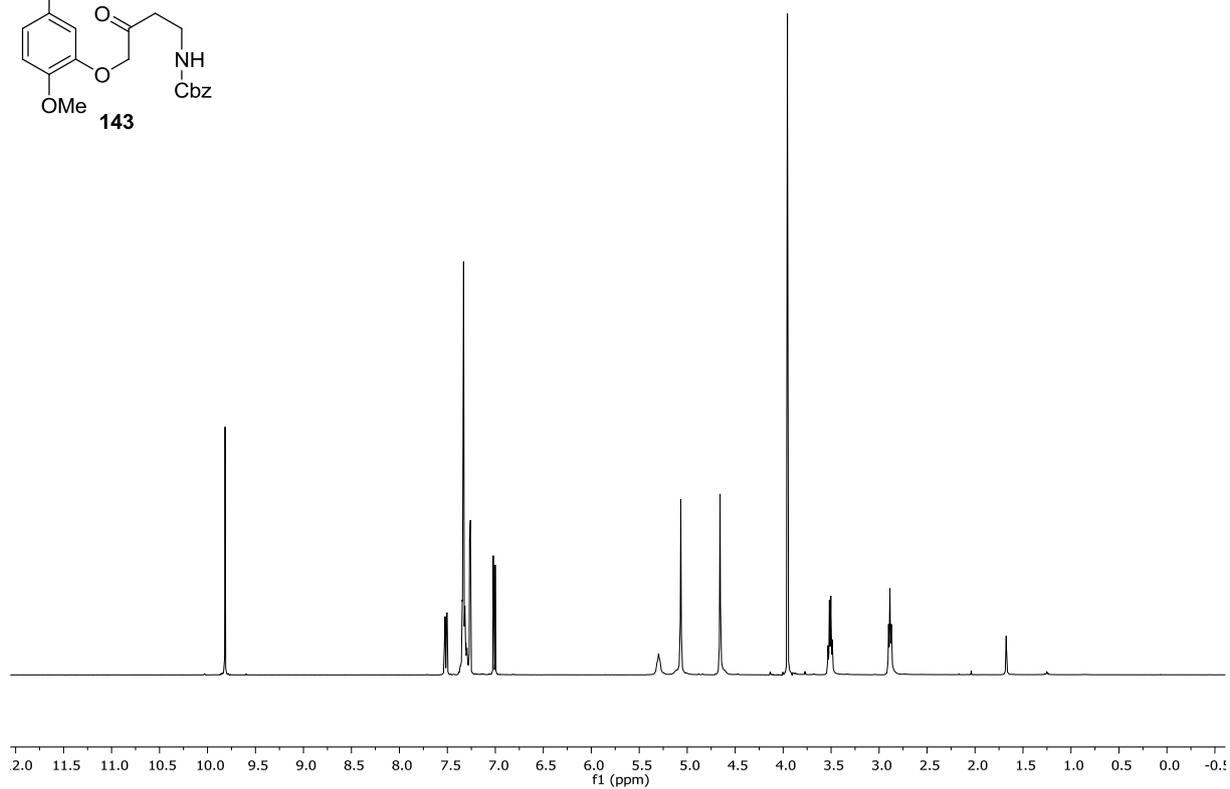
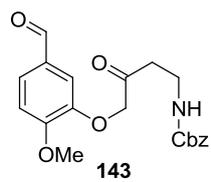


^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) von 138.

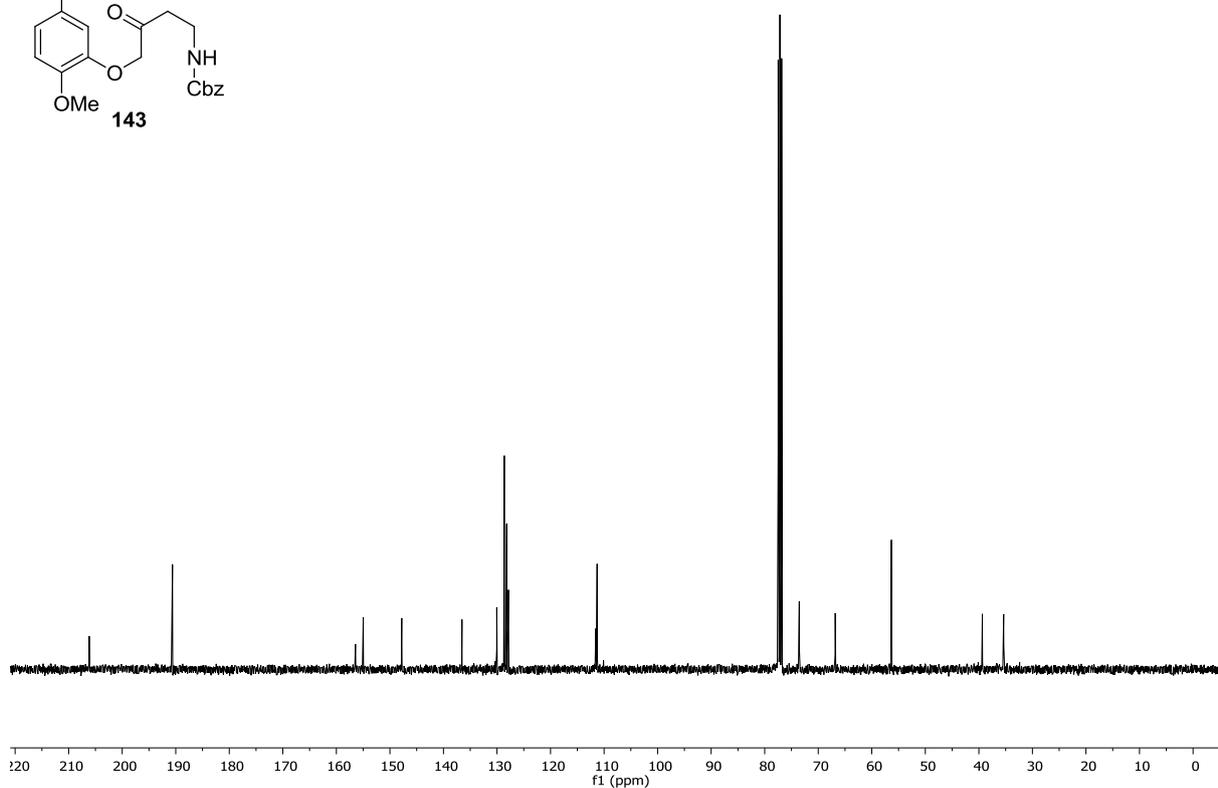
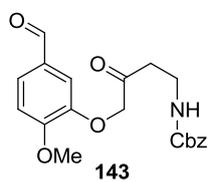


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von 142.

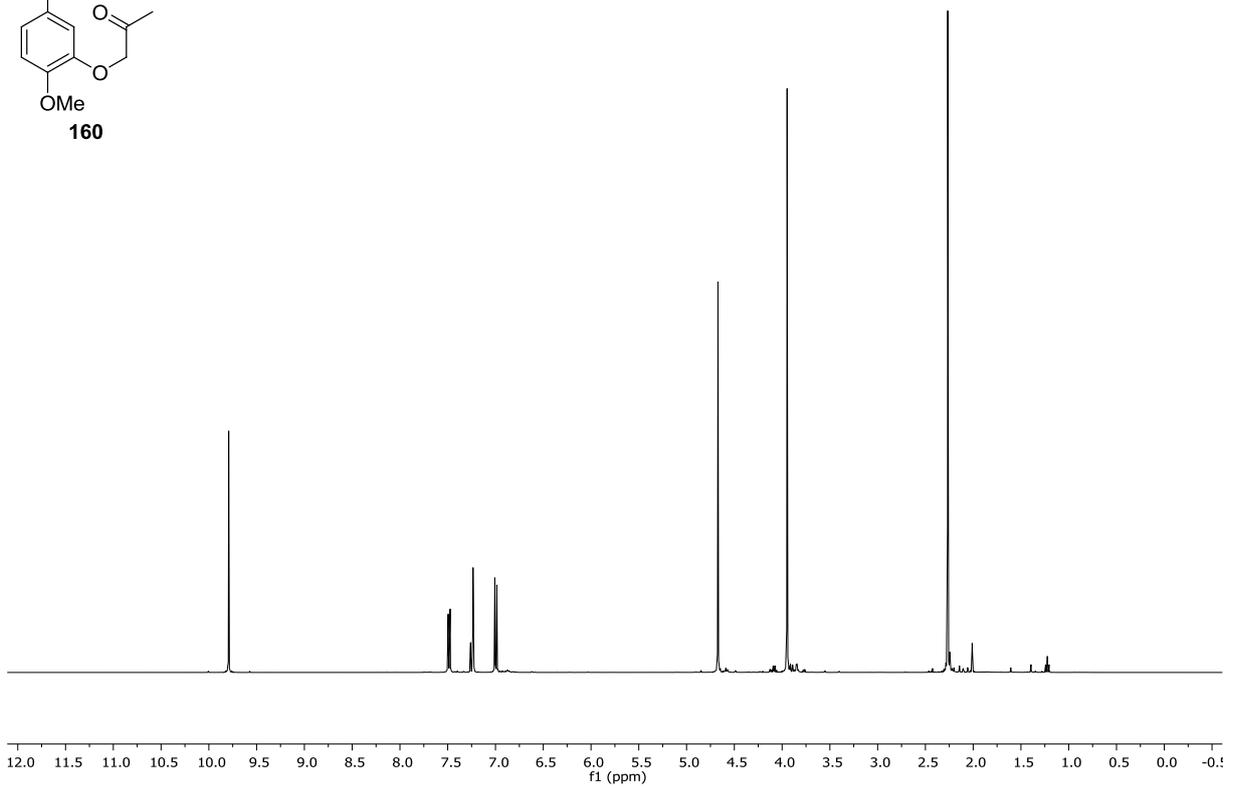
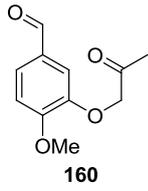
6 Anhang



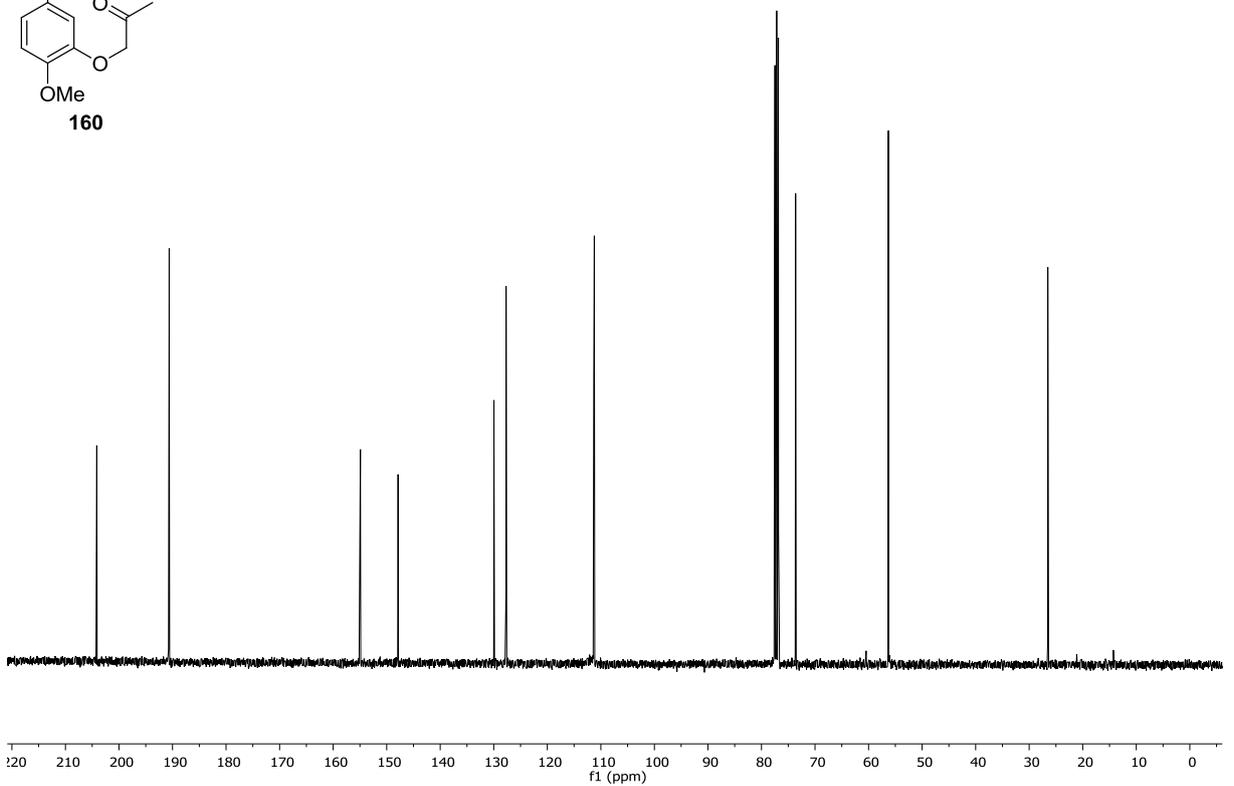
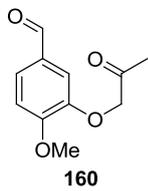
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **143**.



$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) von **143**.

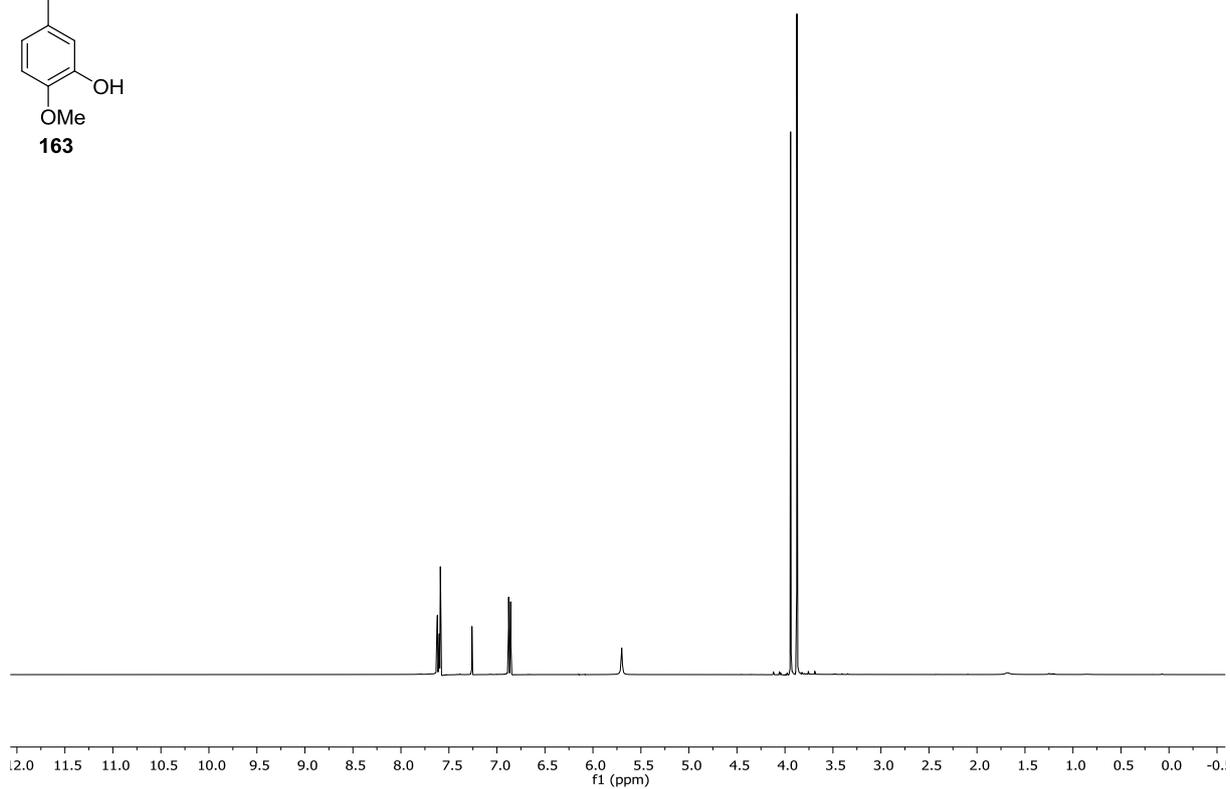
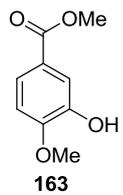


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **160**.

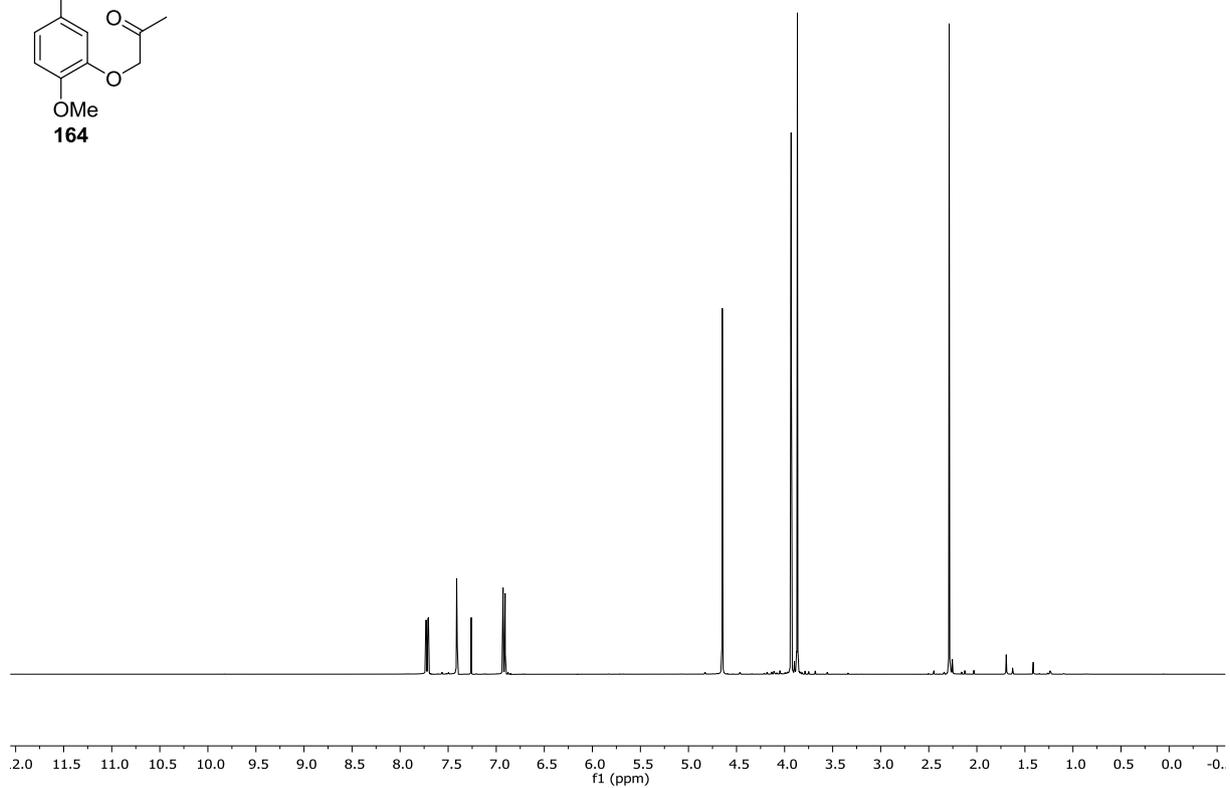
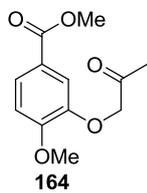


$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) von **160**.

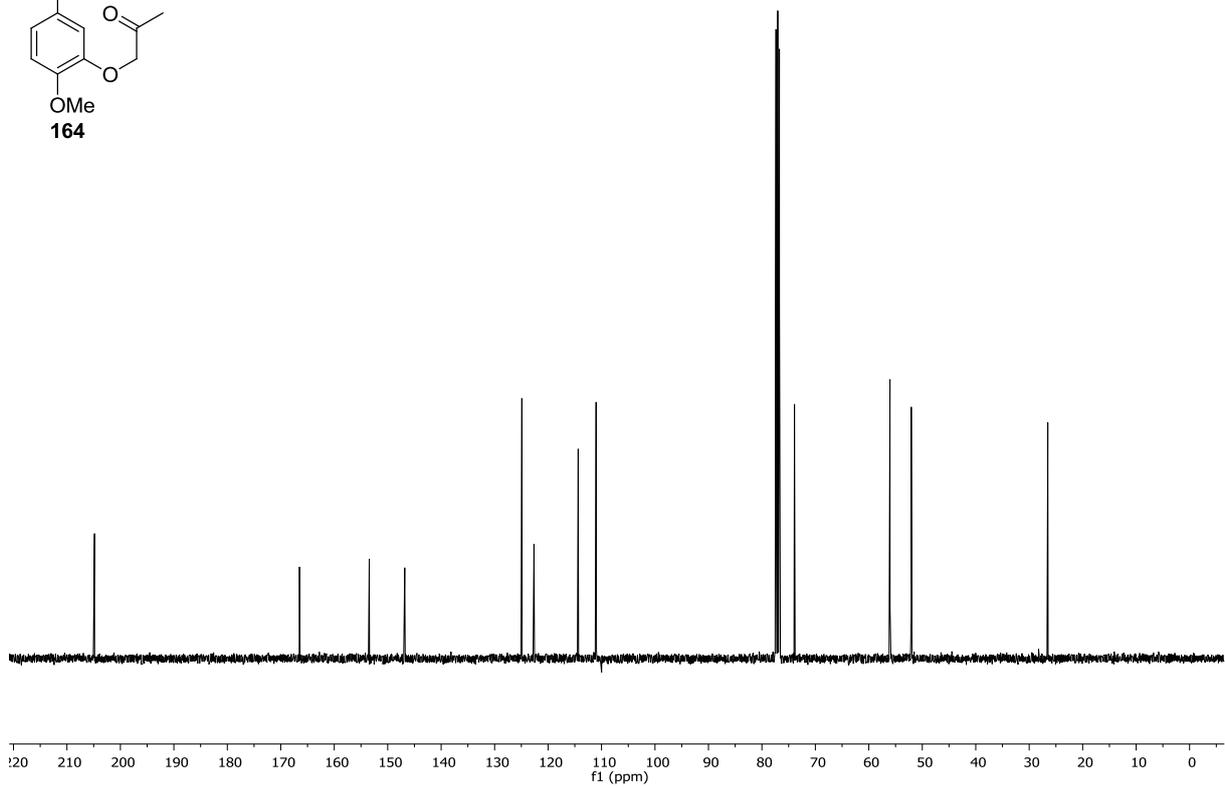
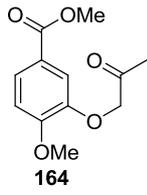
6 Anhang



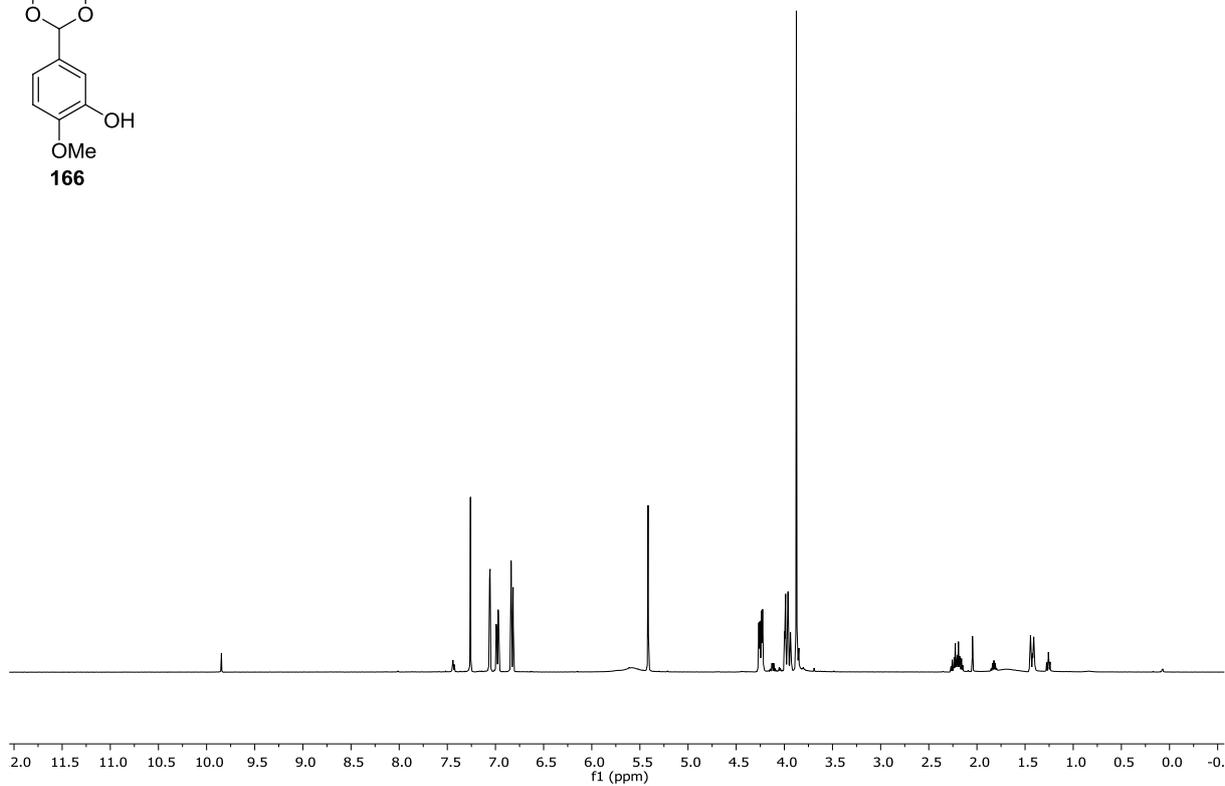
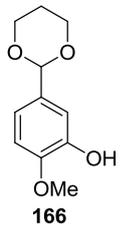
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **163**.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **164**.

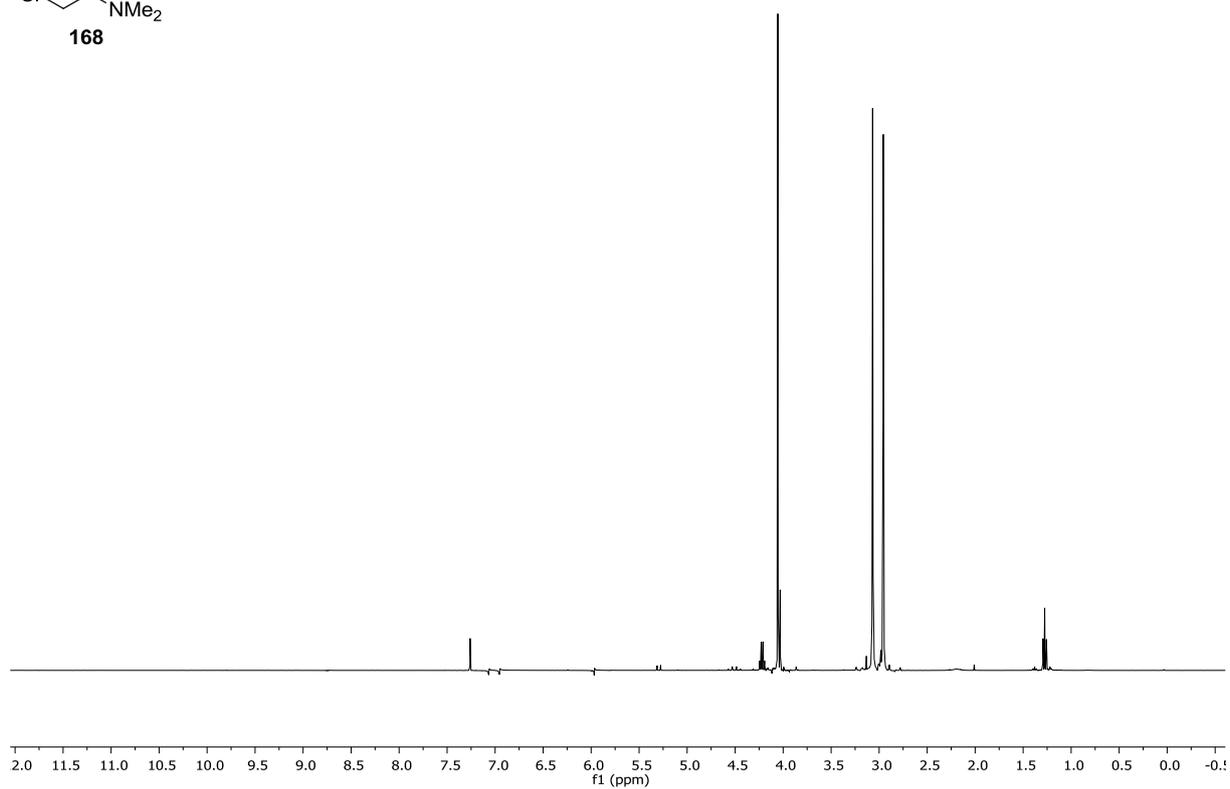
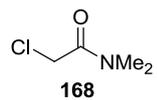


^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) von **164**.

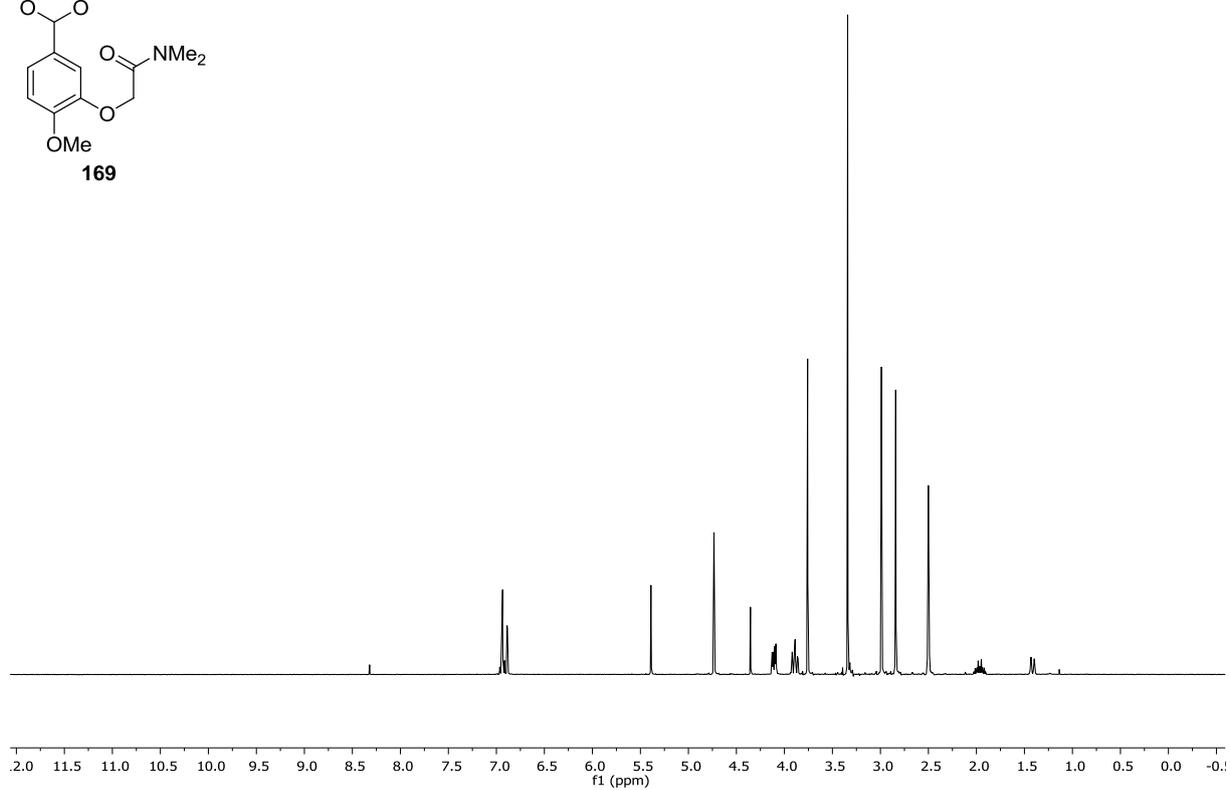
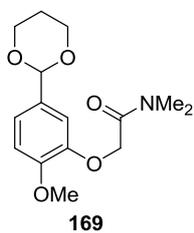


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) von **166**.

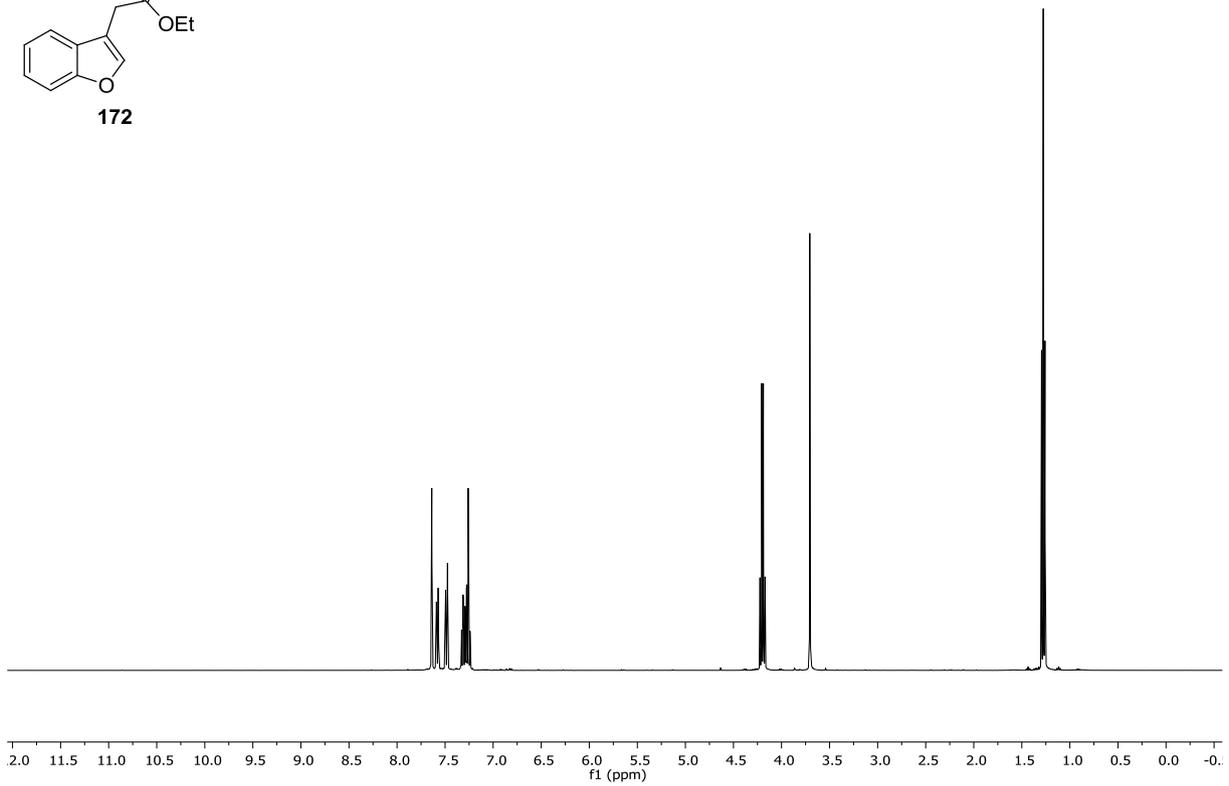
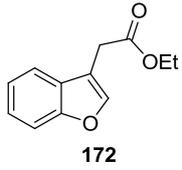
6 Anhang



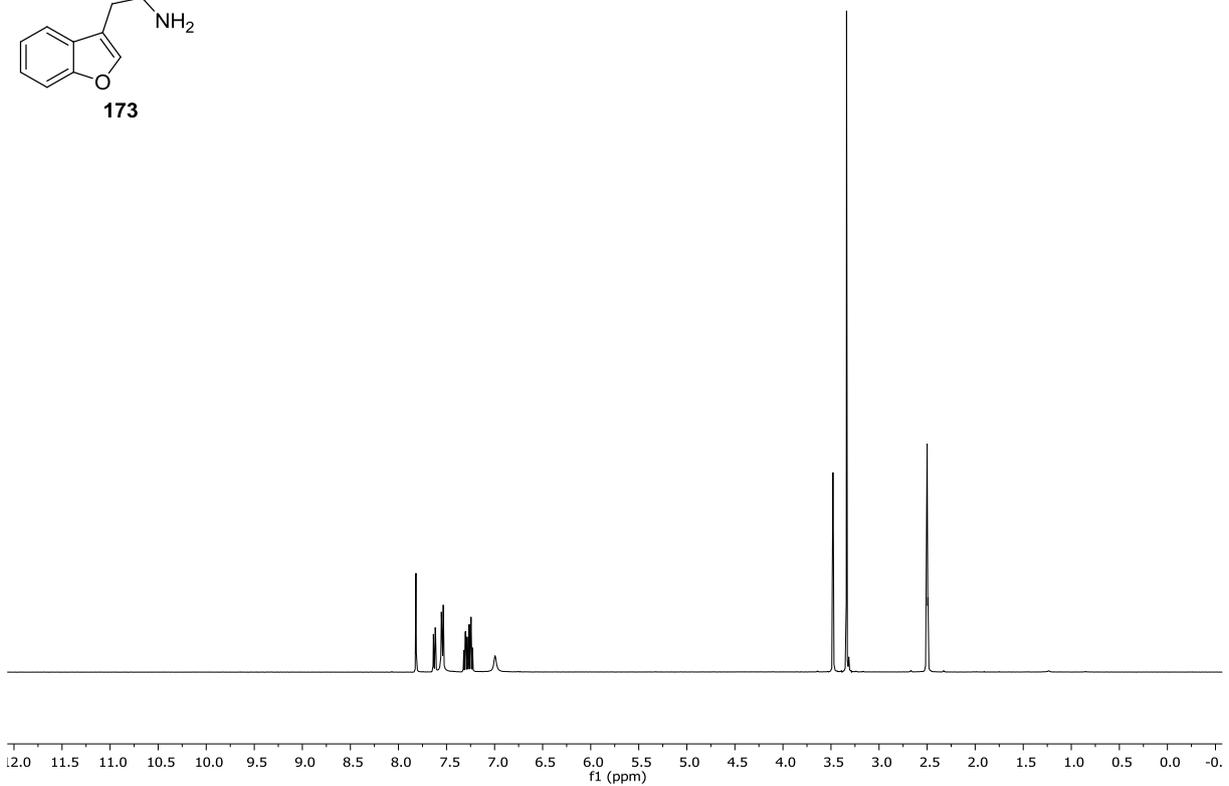
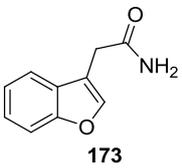
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) von 168.



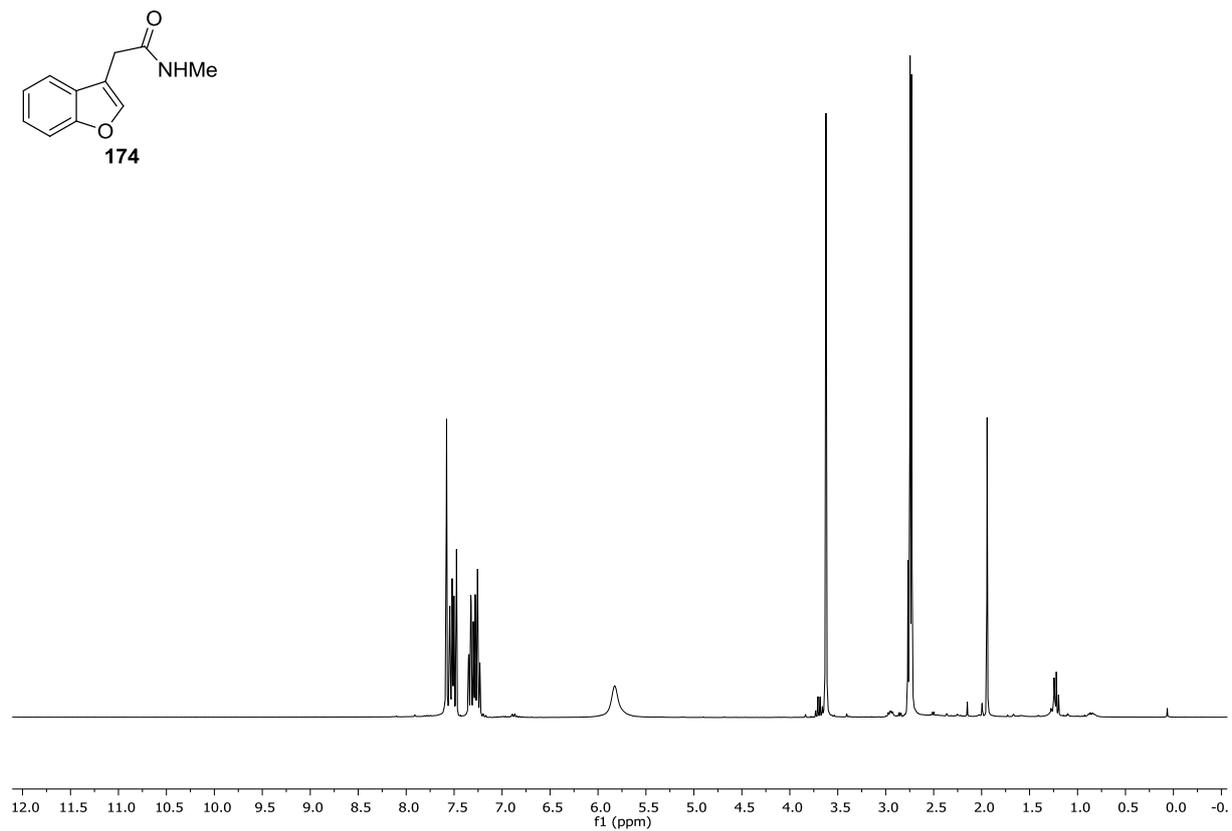
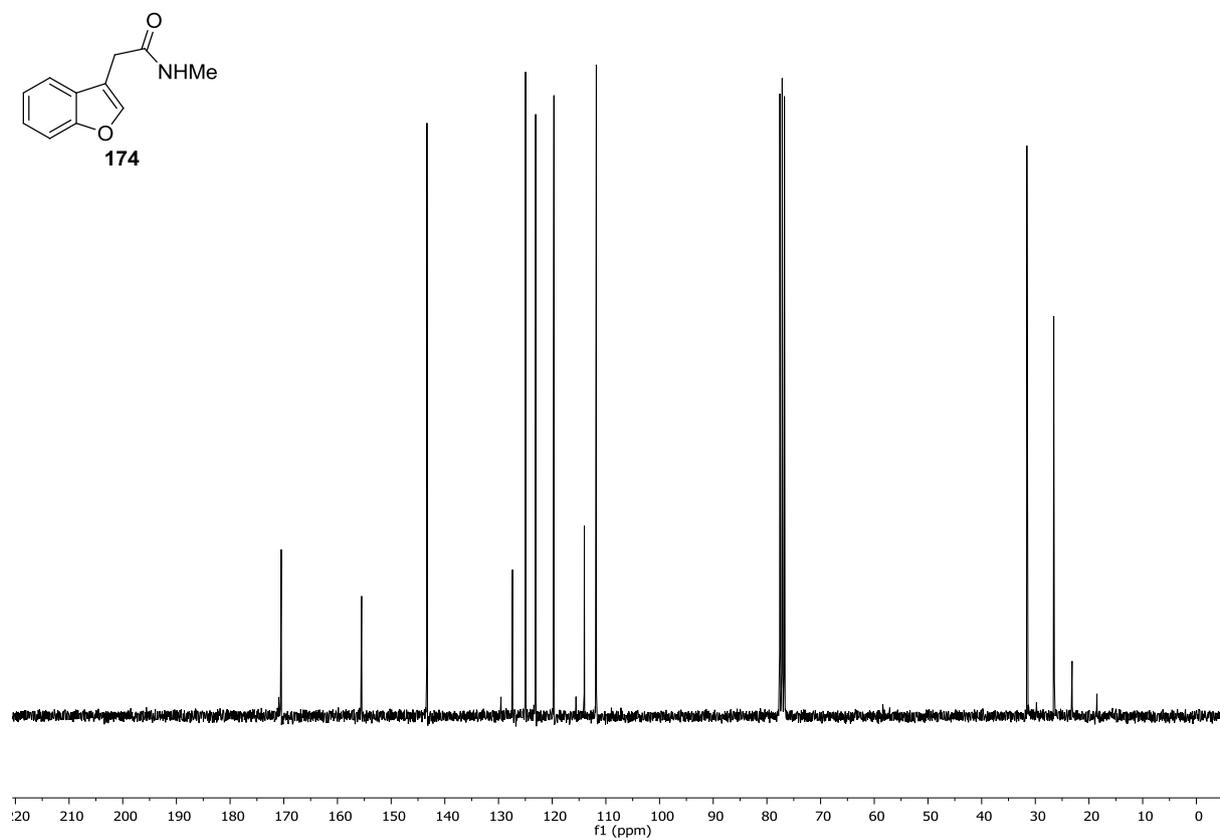
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) von 168.

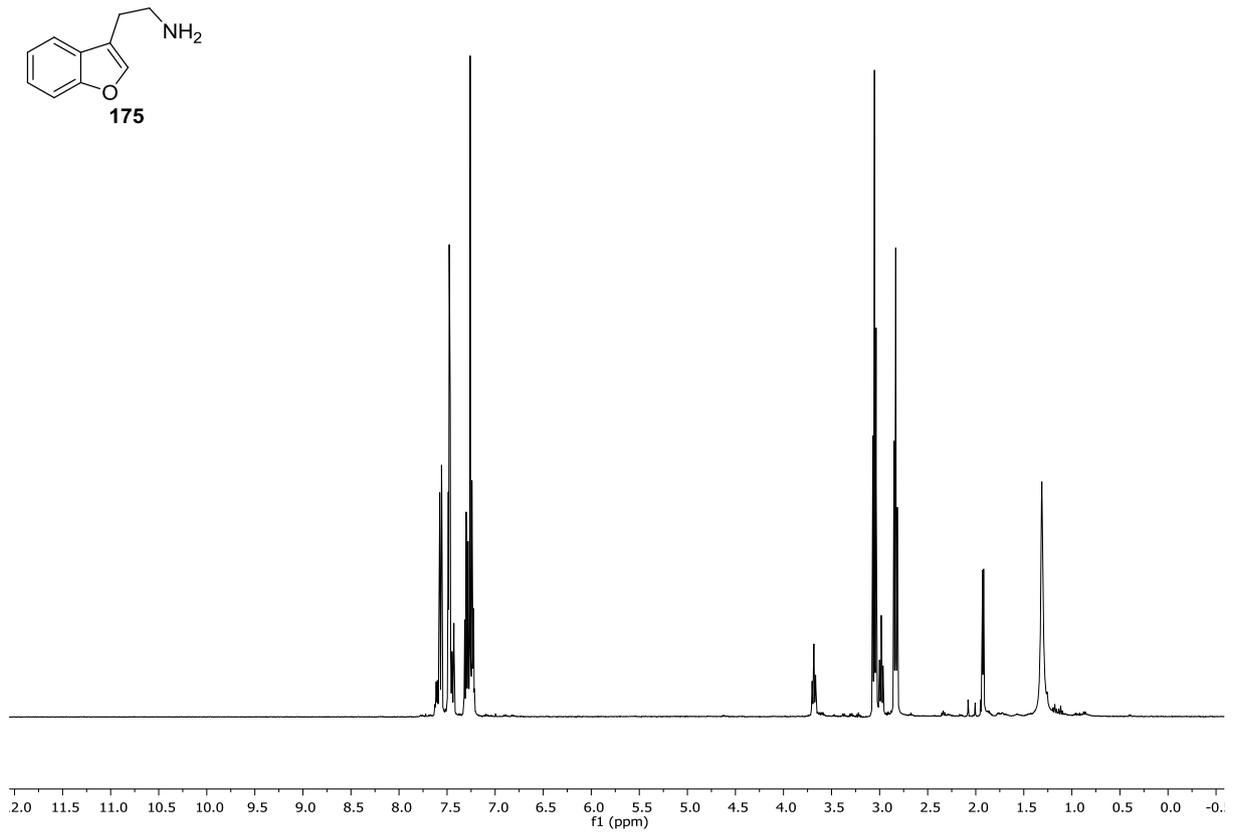


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von **172**.

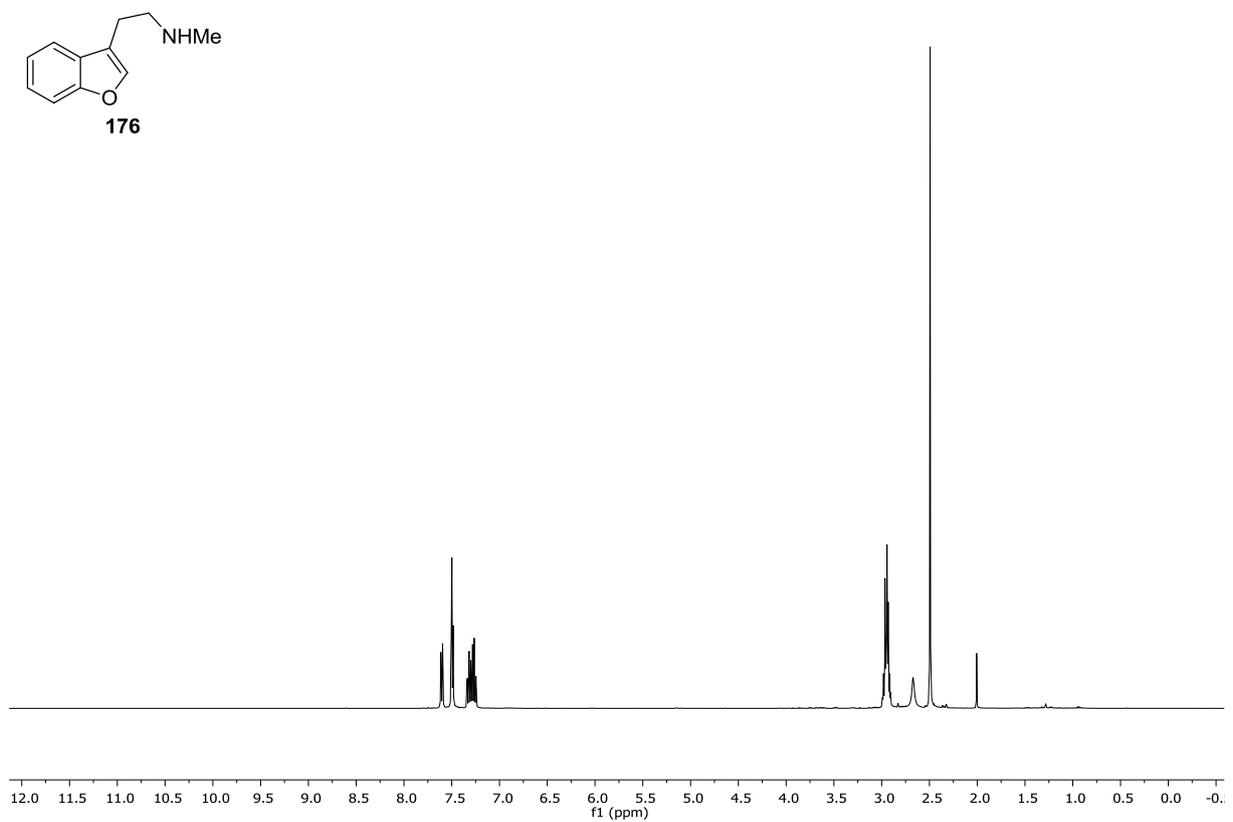


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) von **173**.

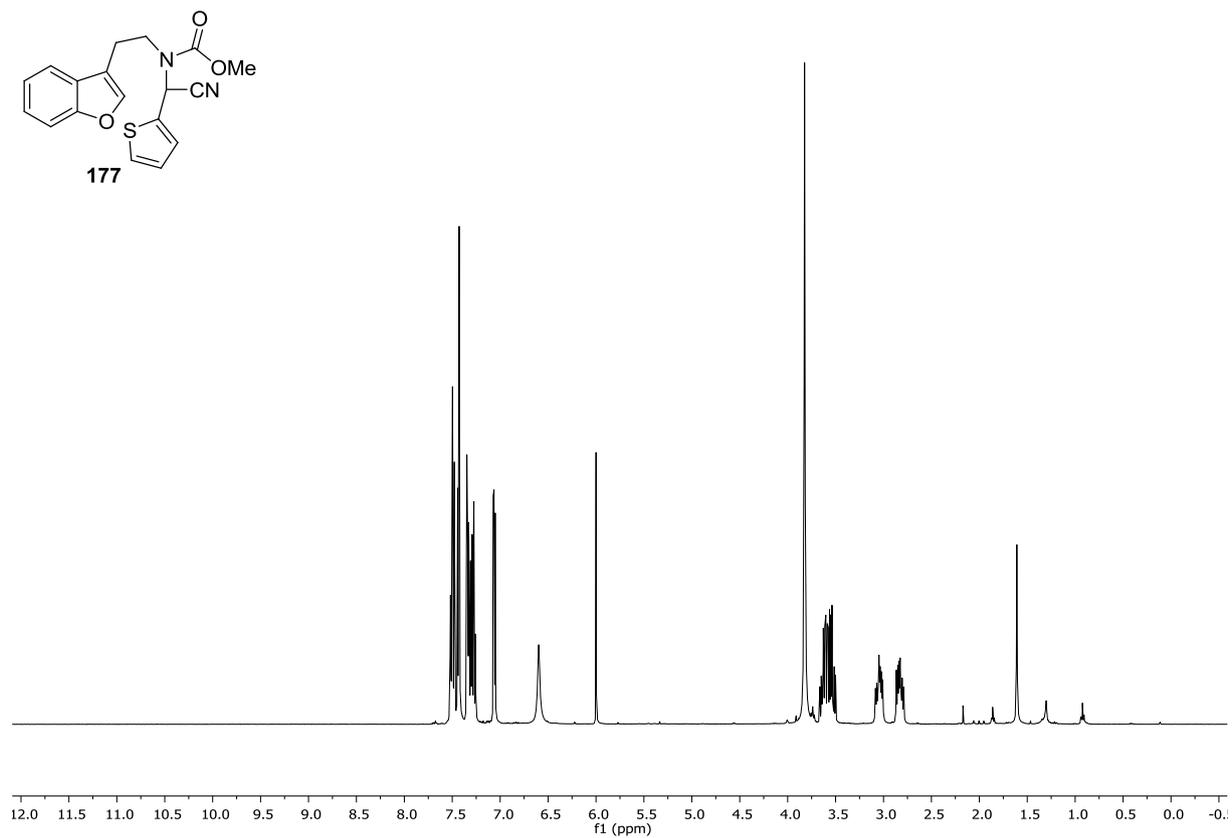
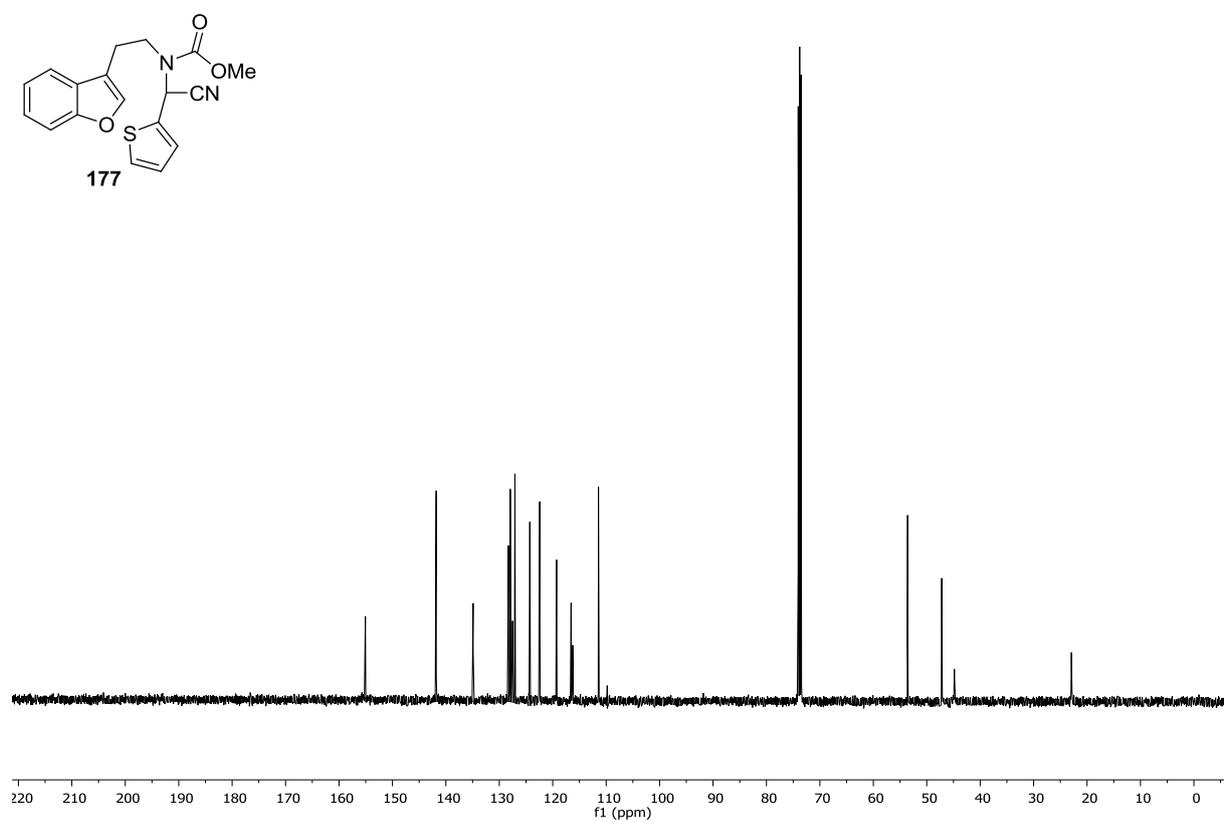
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) von 174. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) von 174.

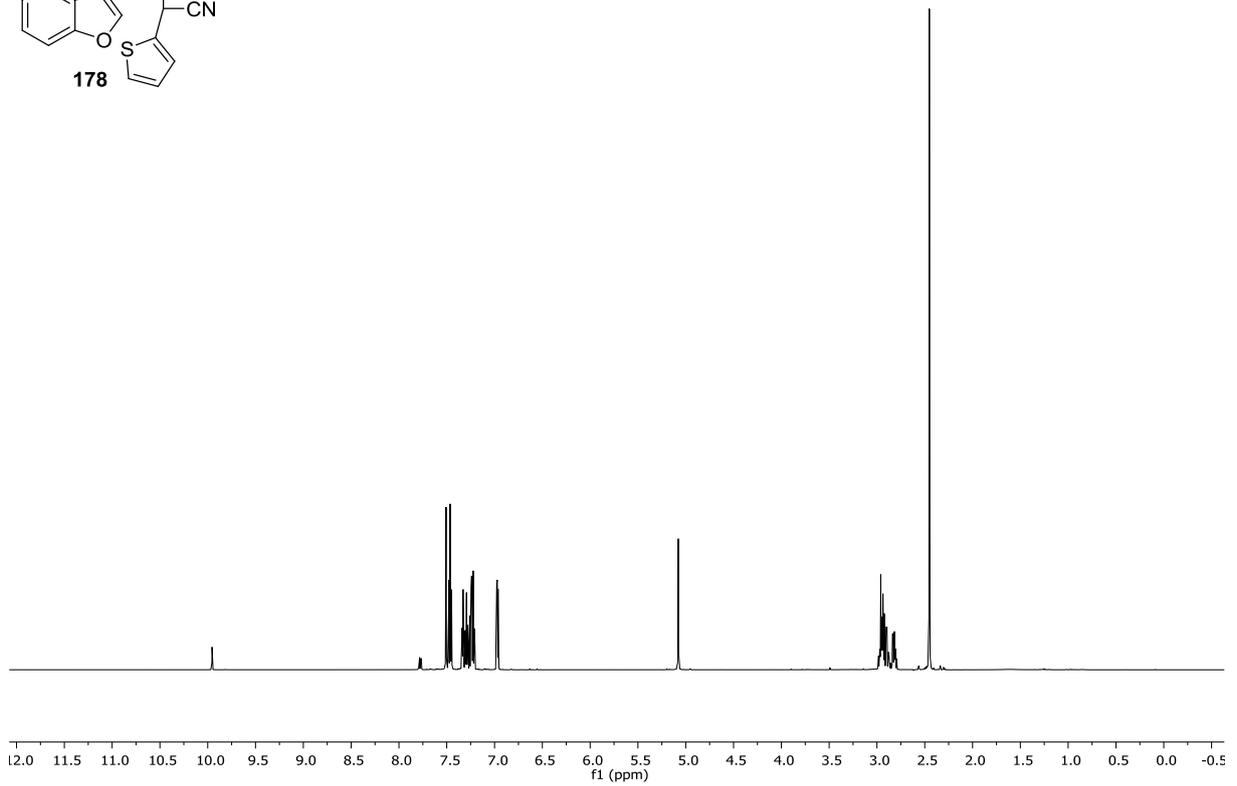
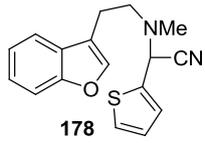


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) von **175**.

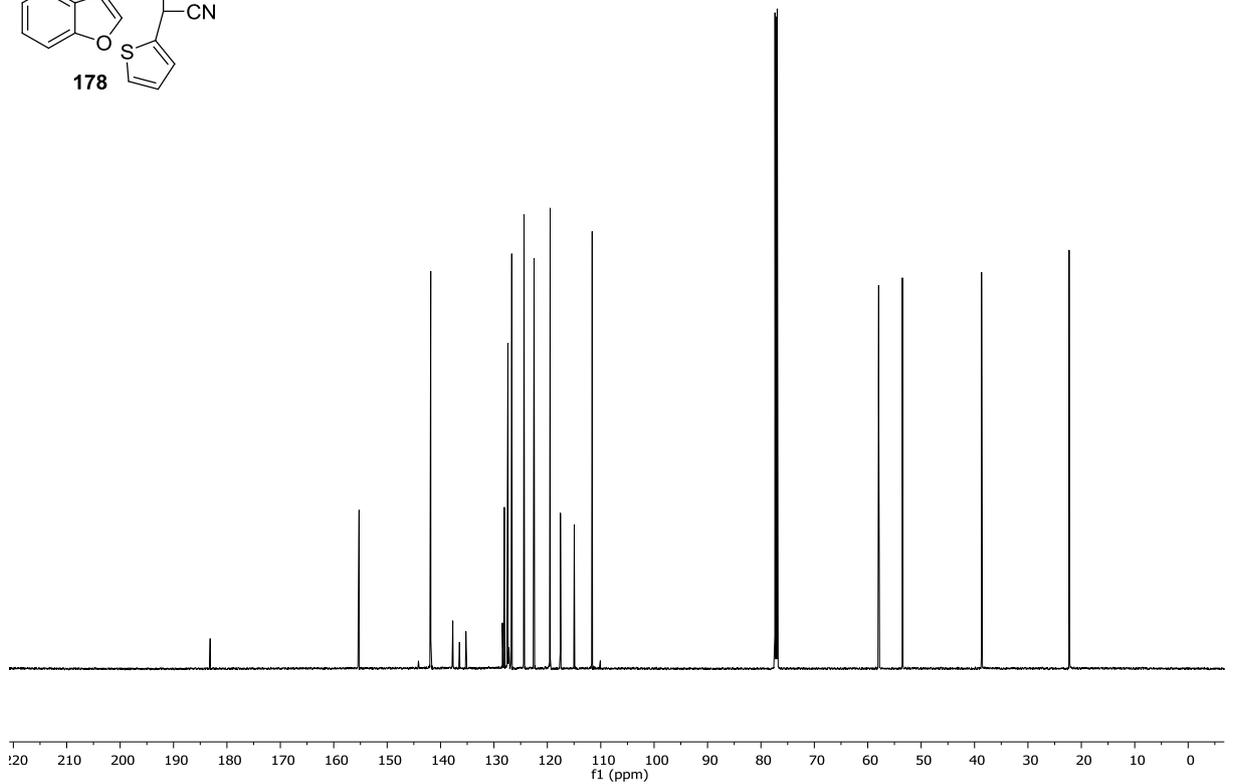
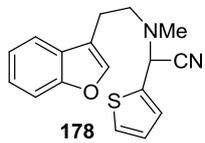


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) von **176**.

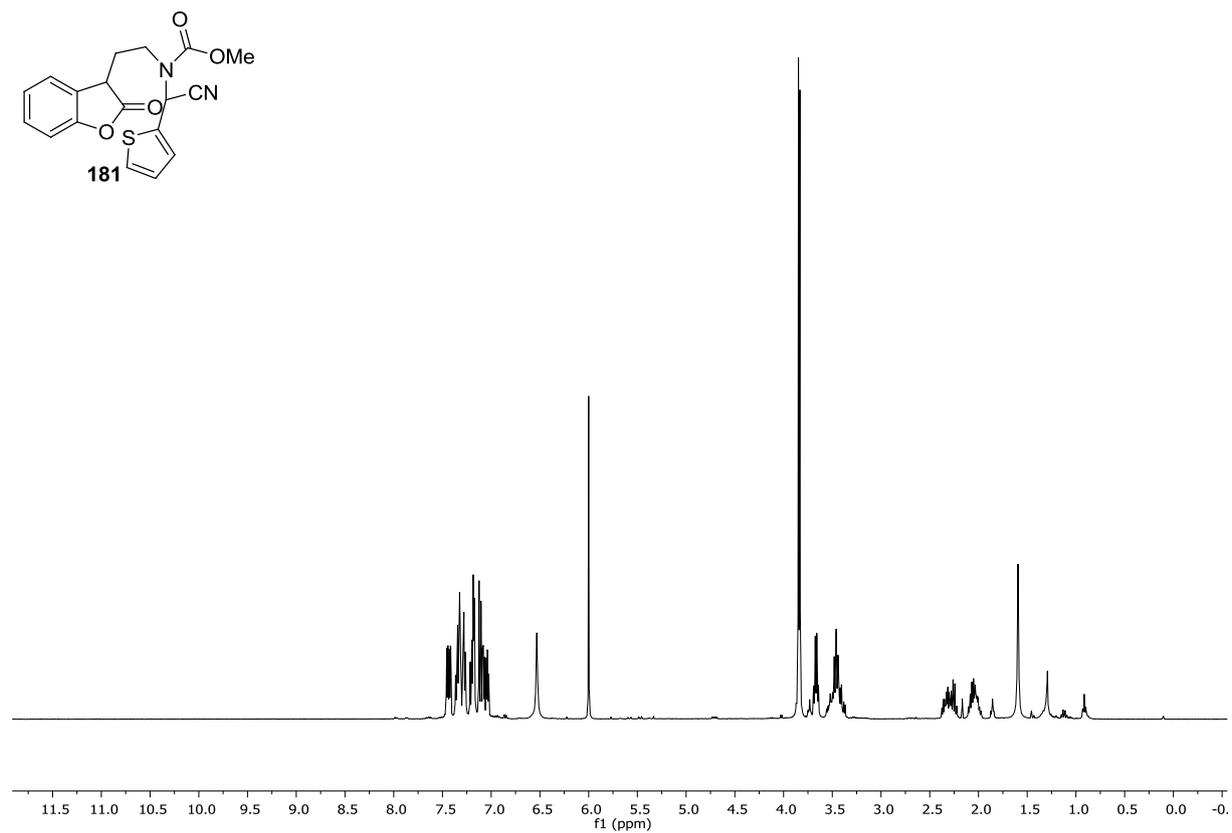
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 323 K, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) von **177**. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, 323 K, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) von **177**.



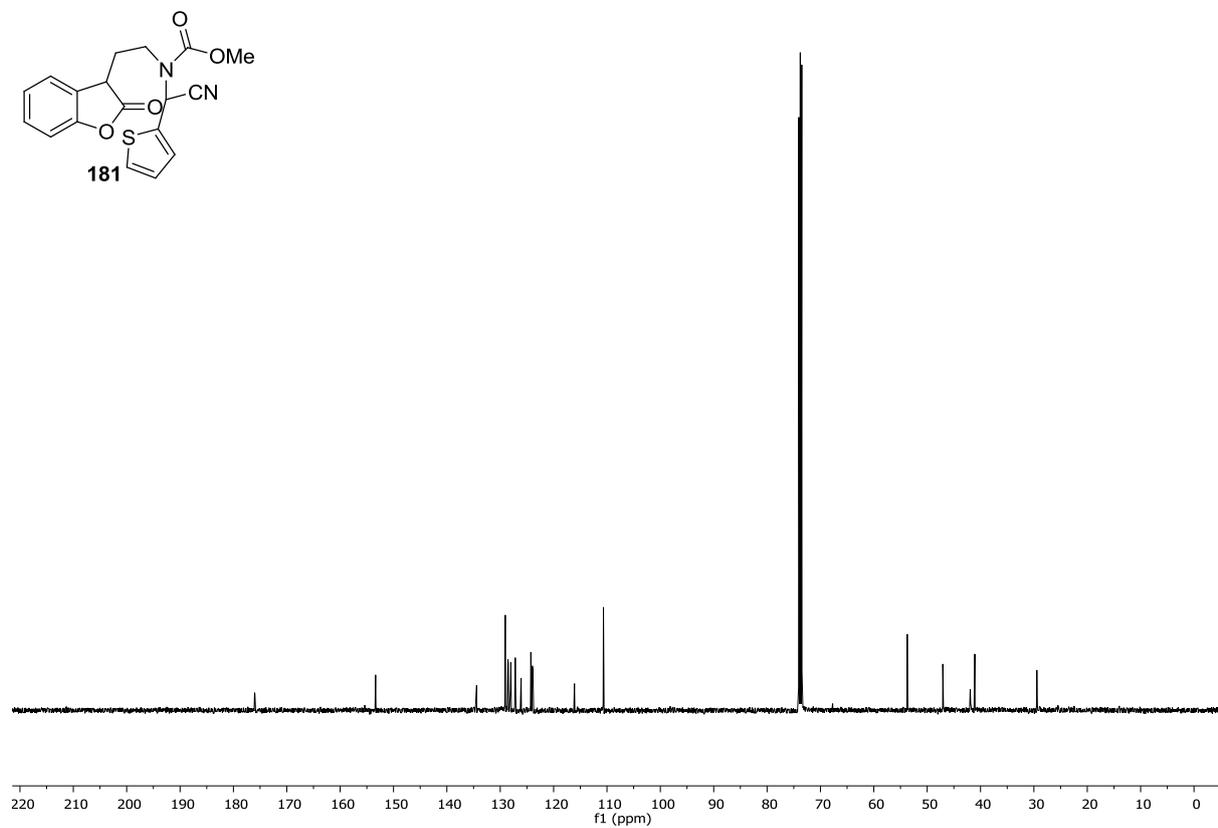
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) von **178**.



^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) von **178**.



^1H NMR (400 MHz, 323 K, C₂D₂Cl₄) von **181**.

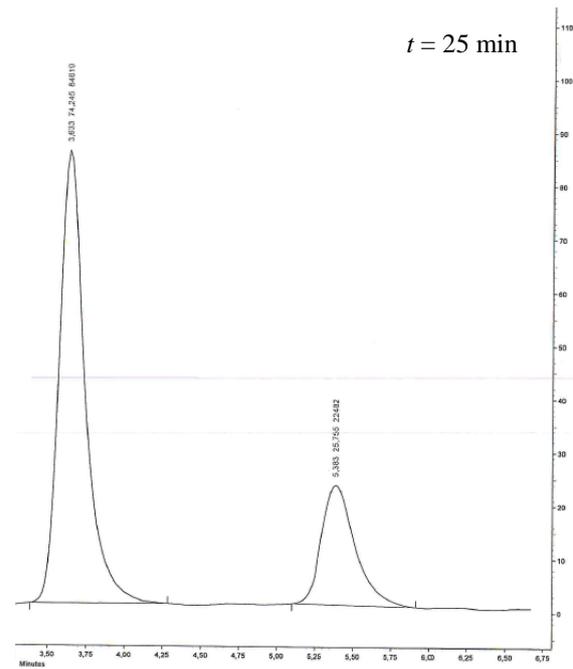
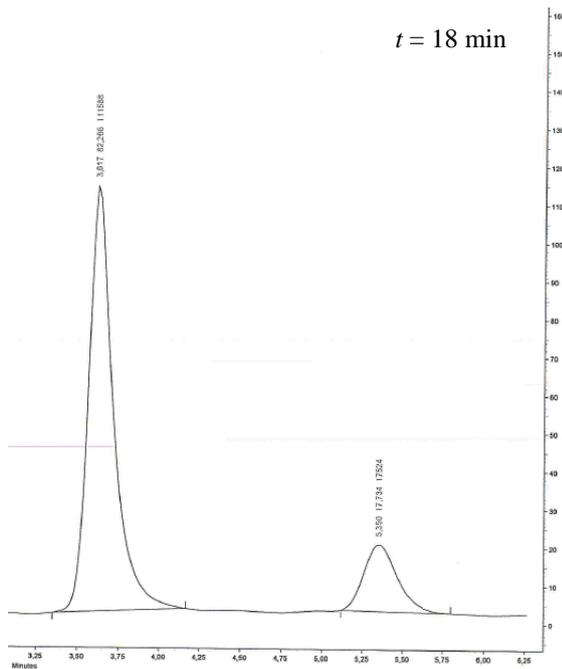
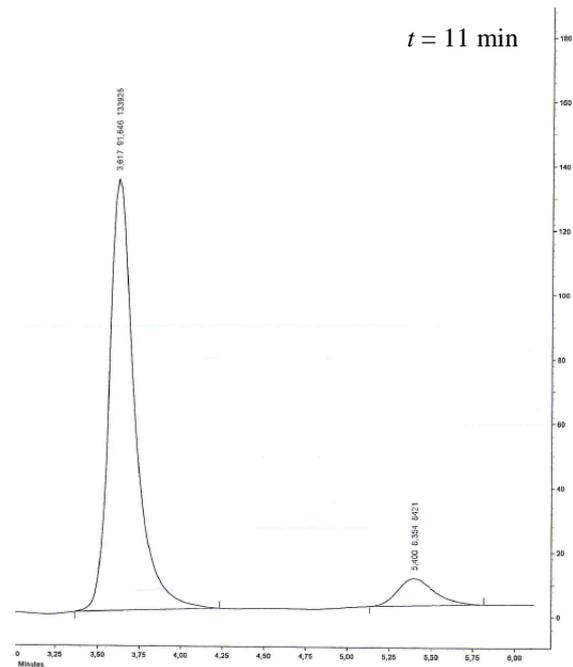
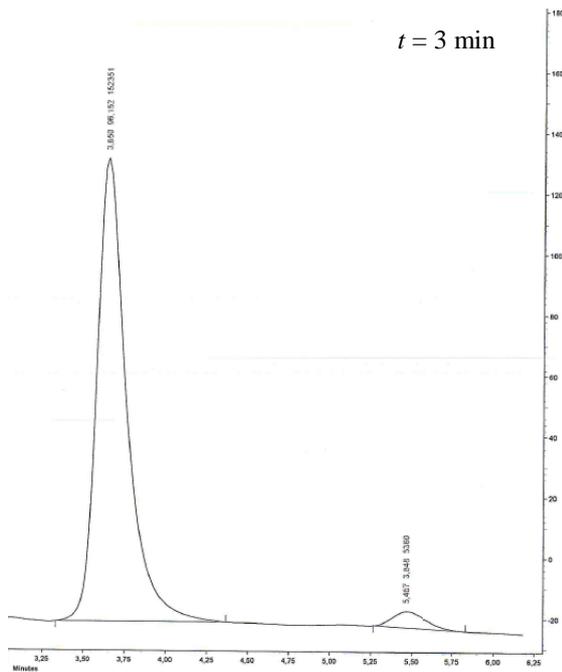


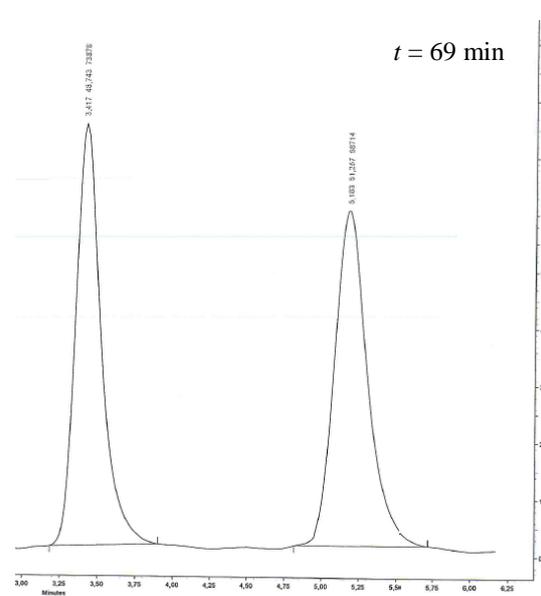
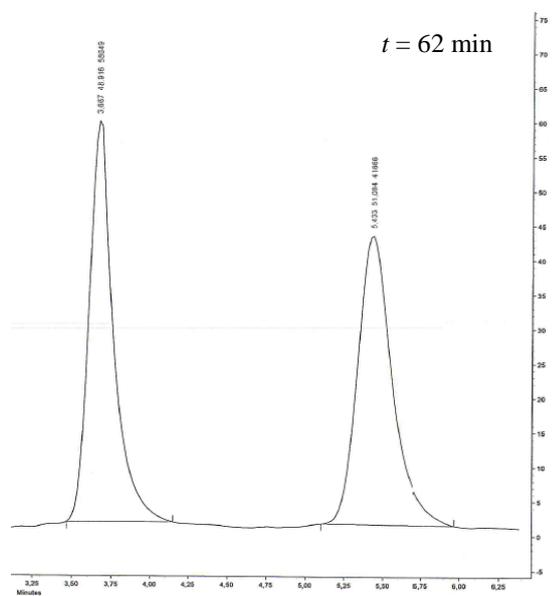
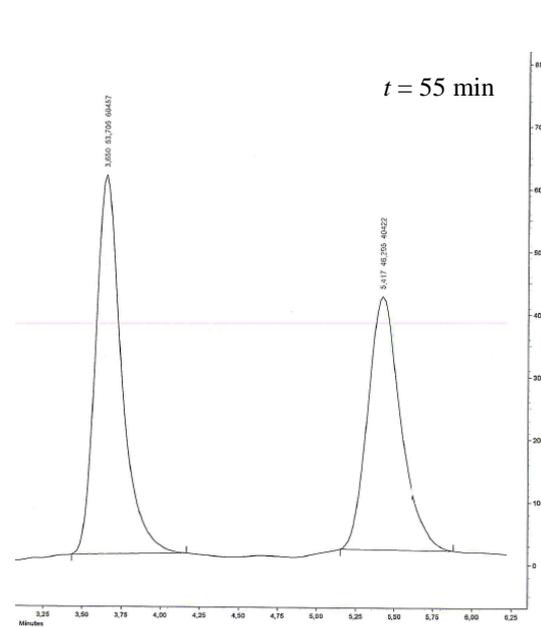
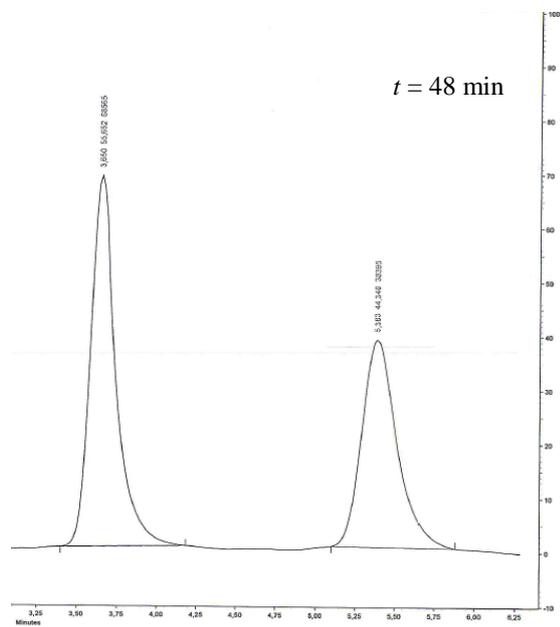
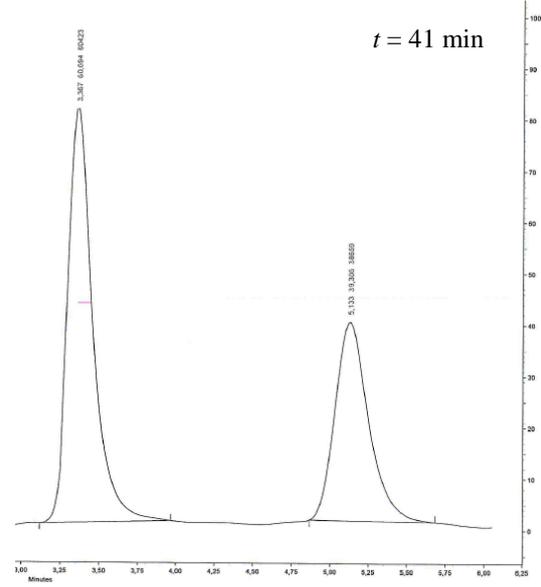
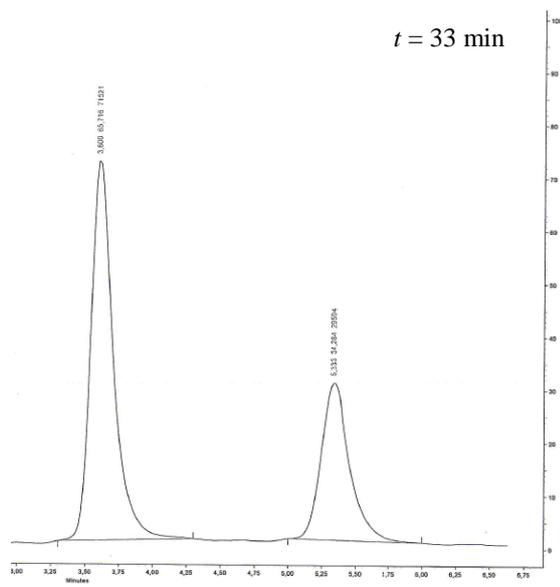
^{13}C NMR (101 MHz, 323 K, C₂D₂Cl₄) von **181**.

6.2 HPLC-Chromatogramme

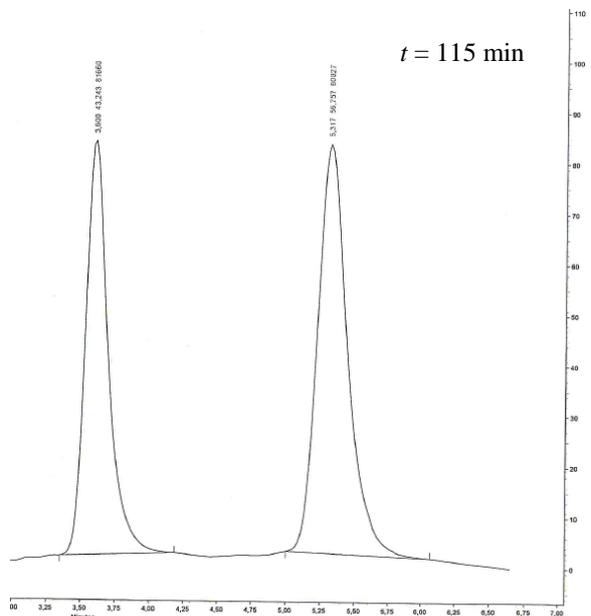
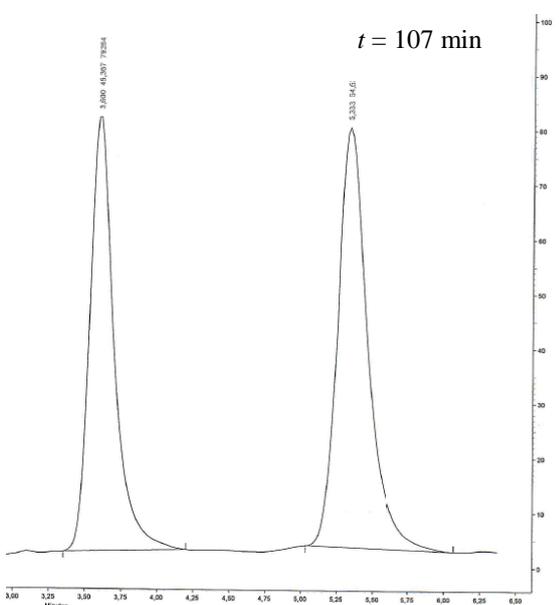
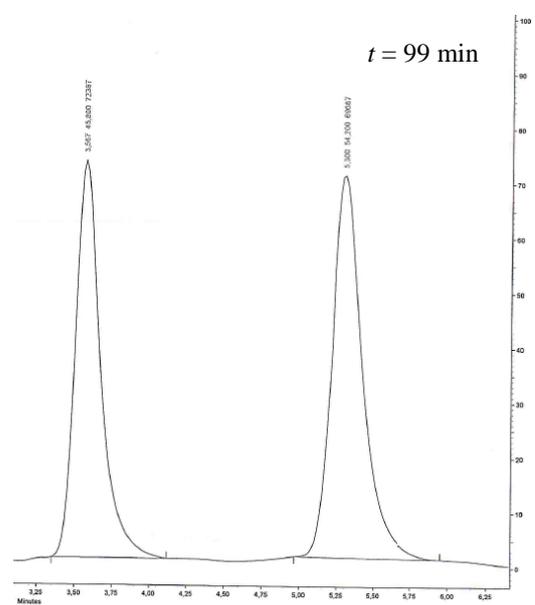
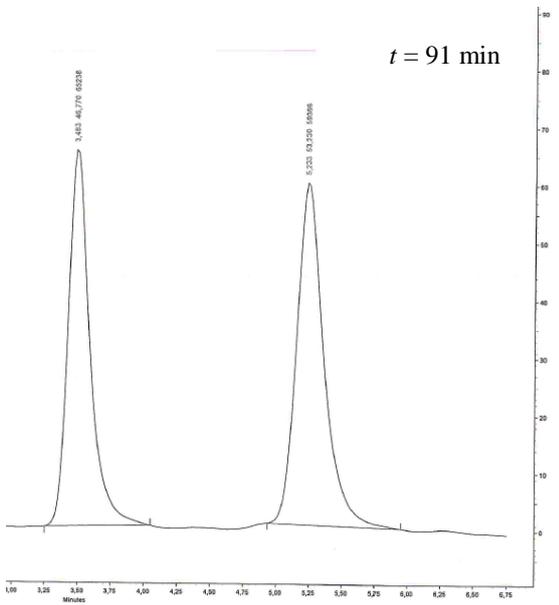
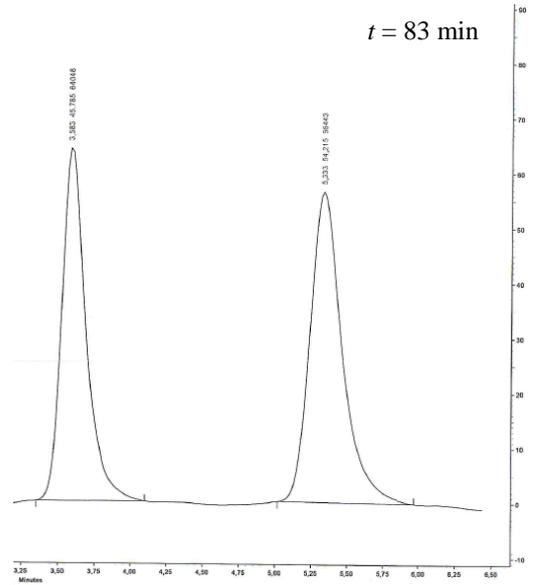
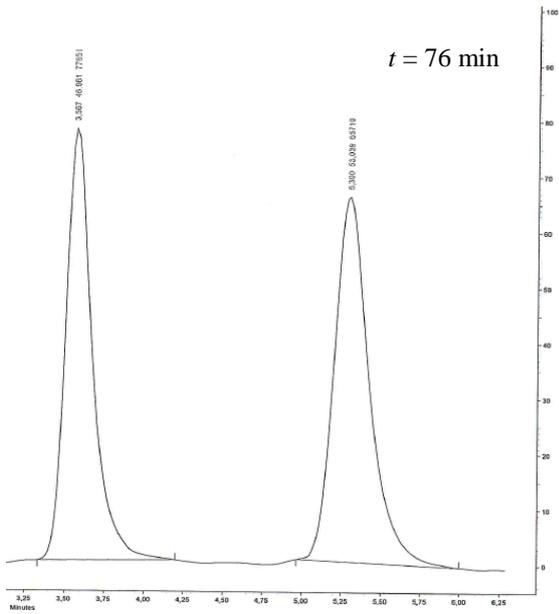
Alle Chromatogramme wurden unter den in Kapitel 5.6 beschriebenen Bedingungen aufgenommen.

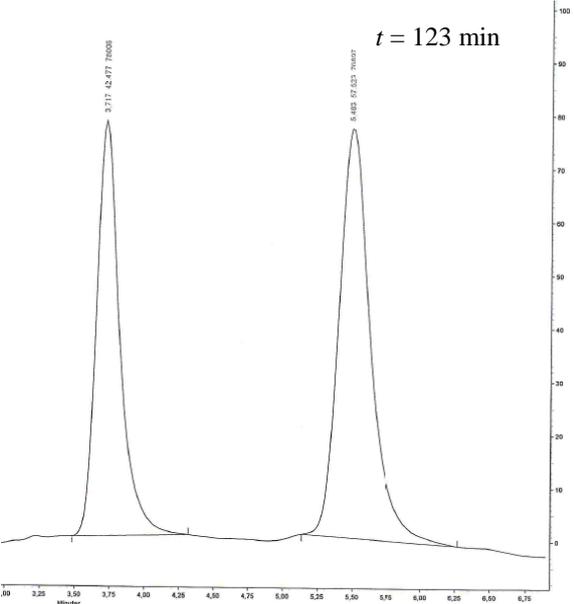
6.2.1 Equilibrierung von *Z*-117 zu *E*-117



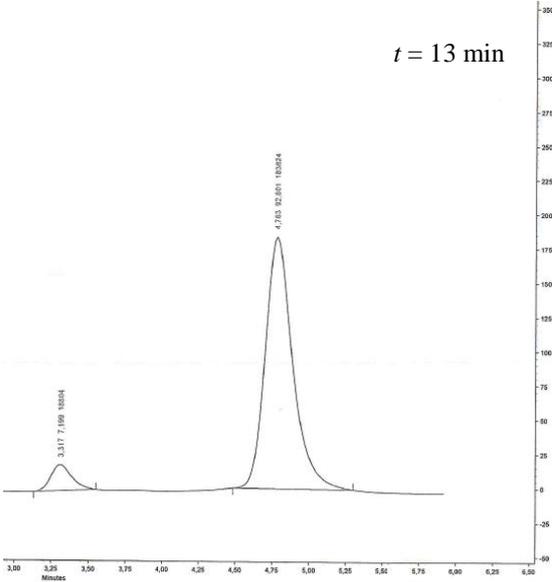
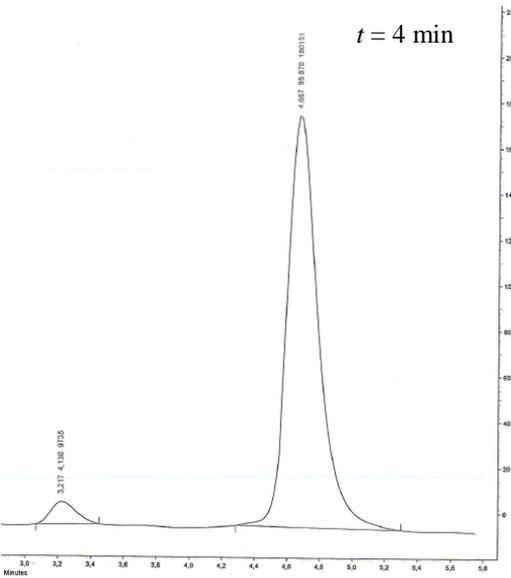


6.2 HPLC-Chromatogramme

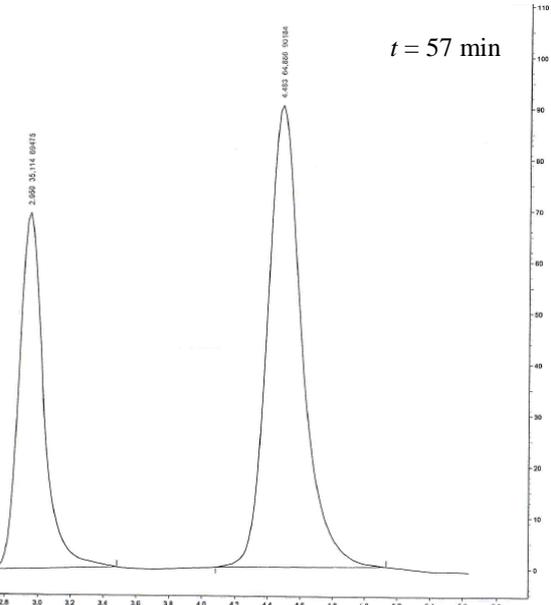
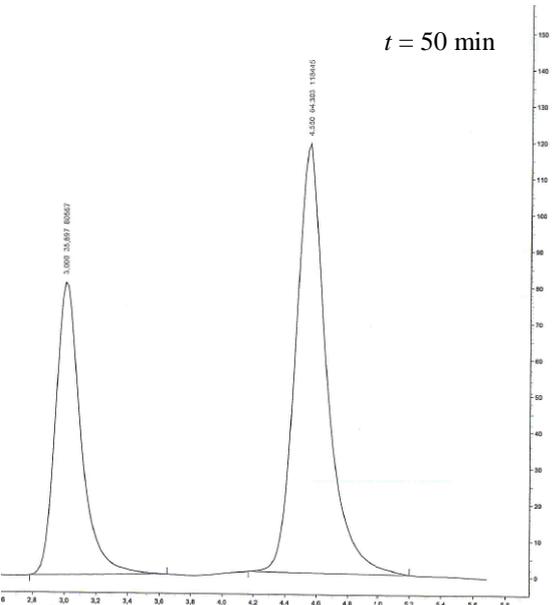
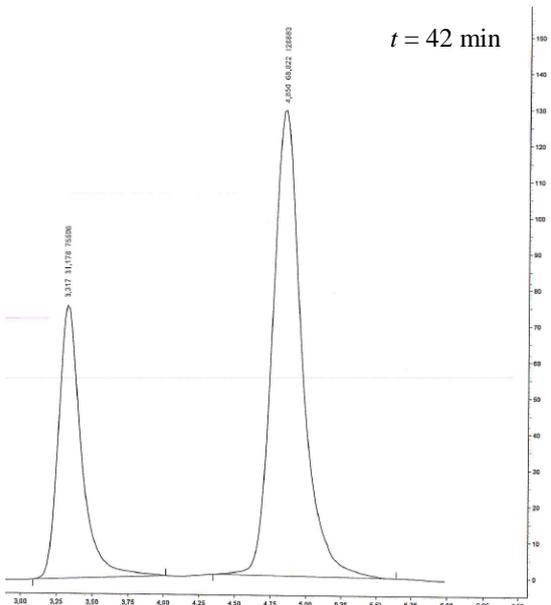
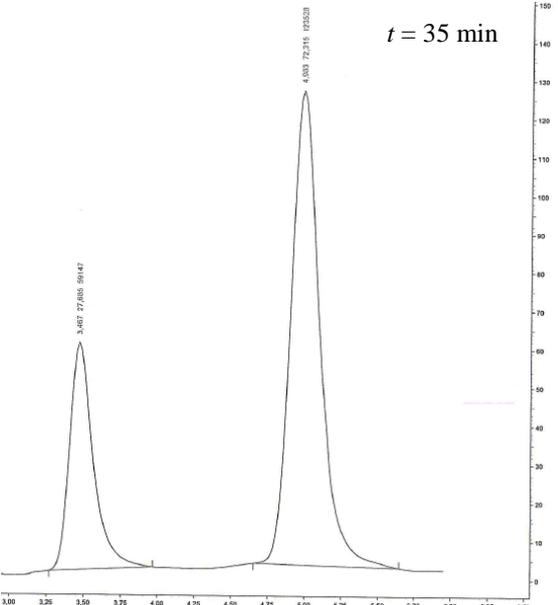
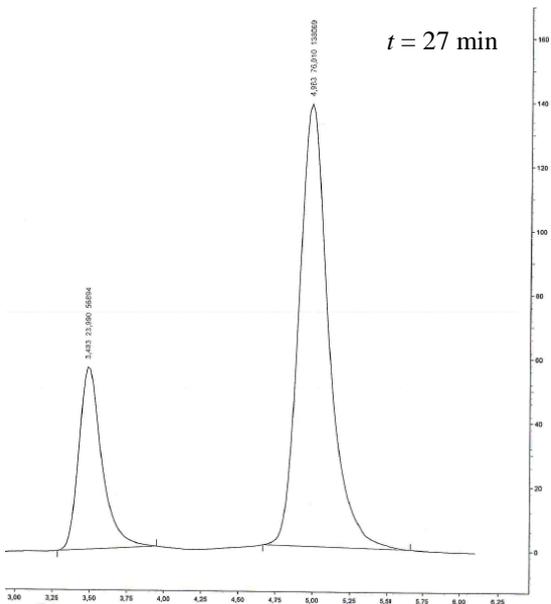
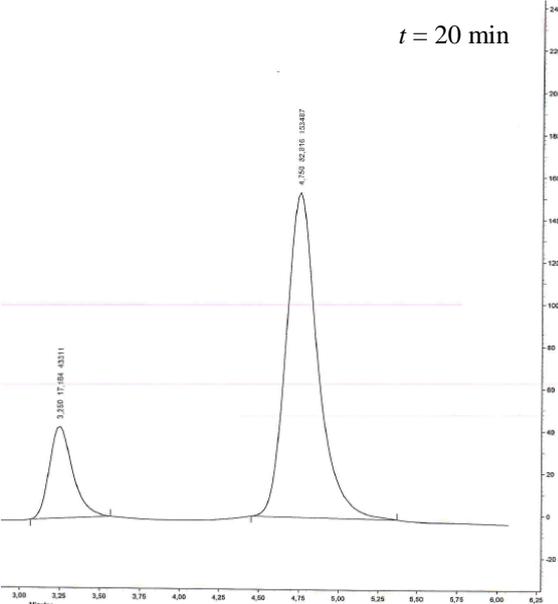


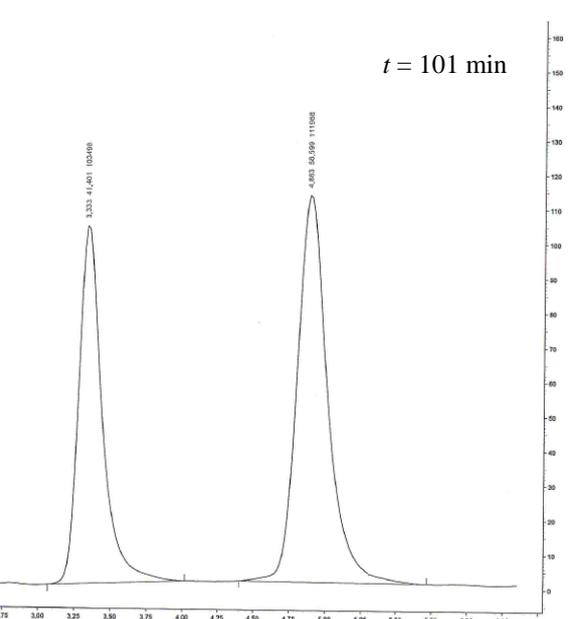
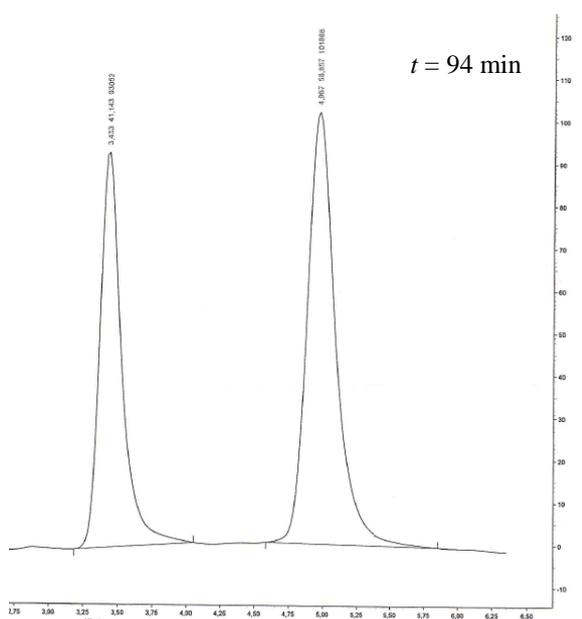
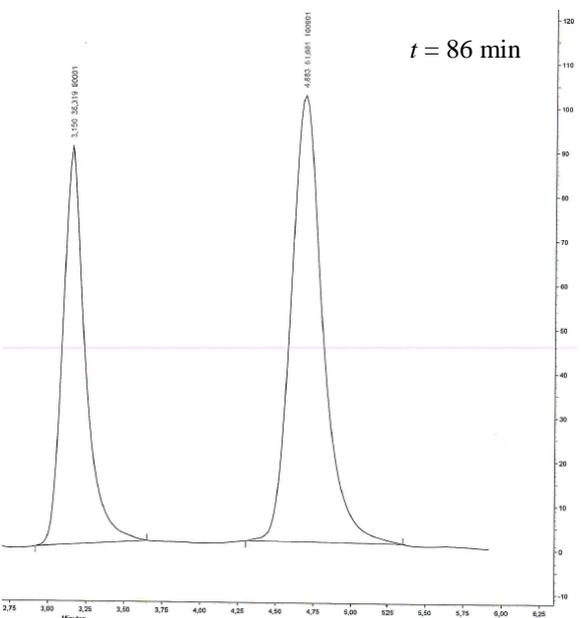
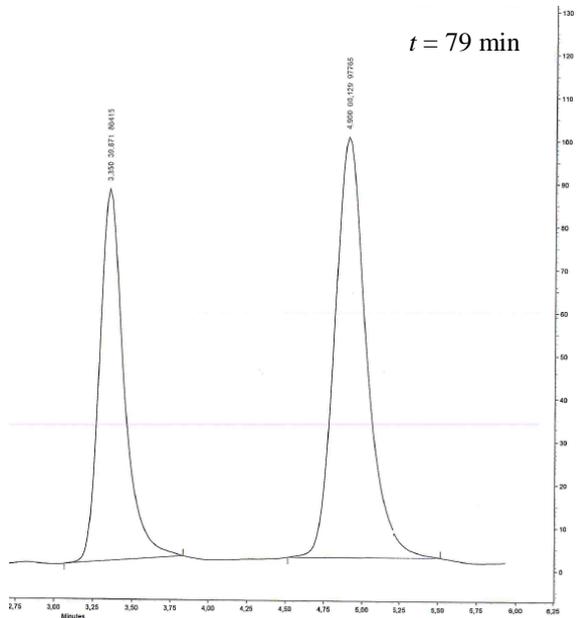
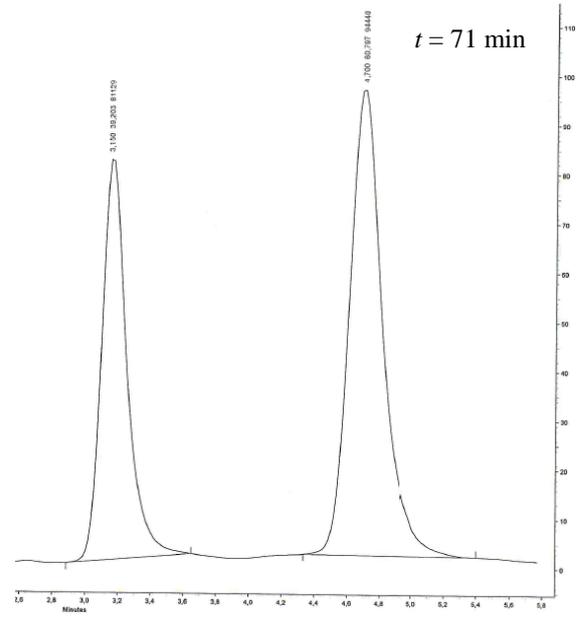
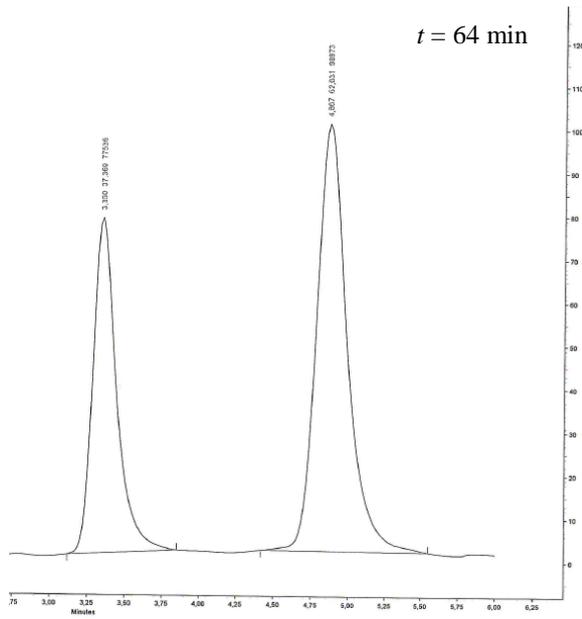


6.2.2 Equilibrierung von E-117 zu Z-117



6.2 HPLC-Chromatogramme





6.3 Literaturverzeichnis

- [1] M. J. Brownstein, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 5391-5393.
- [2] J. Frackenhohl, *Chem. Unserer Zeit* **2000**, *34*, 99-112.
- [3] P. R. Blakemore, J. D. White, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2002**, 1159-1168.
- [4] A. Laurent, *Ann. Chim. Phys.* **1847**, *19*, 359-377.
- [5] J. M. Gulland, R. Robinson, *Memoirs of the Literary and Philosophical Society of Manchester* **1925**, *69*, 79-86.
- [6] M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1109-1110.
- [7] E. Teuscher, M. F. Melzig, U. Lindequist, *Biogene Arzneimittel*, 7. ed., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, **2012**.
- [8] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting, *Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 9. ed., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, **2008**.
- [9] K. W. Bentley, D. G. Hardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3281-3292.
- [10] K. Aktories, U. Förstermann, F. B. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 11. ed., Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, **2013**.
- [11] a) E. Breitmaier, *Alkaloide: Betäubungsmittel, Halluzinogene und andere Wirkstoffe, Leitstrukturen aus der Natur*, Teubner, **2002**; b) B. H. H. Novak, Tomas; Reed, Josephine W.; Mulzer, Johann; Trauner, Dirk, *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 343-362.
- [12] D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavec, H. J. Roth, *Medizinische Chemie*, 2. ed., Deutscher Apotheker Verlag, **2010**.
- [13] P. L. Graham, *An Introduction to Medicinal Chemistry*, 5. ed., Oxford Univ. Press, Oxford, **2013**.
- [14] E. Friderichs, W. Straßburger, *Pharm. Unserer Zeit* **2002**, *31*, 32-39.
- [15] K. C. Rice, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3135-3137.
- [16] M. Tissot, R. J. Phipps, C. Lucas, R. M. Leon, R. D. M. Pace, T. Ngouansavanh, M. J. Gaunt, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13498-13501.
- [17] R. Grewe, A. Mondon, *Chem. Ber.* **1948**, *81*, 279-286.
- [18] C. Y. Hong, N. Kado, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11028-11029.
- [19] K. A. Parker, D. Fokas, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9688-9689.
- [20] G. Stork, A. Yamashita, J. Adams, G. R. Schulte, R. Chesworth, Y. Miyazaki, J. J. Farmer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11402-11406.

- [21] J. Mulzer, G. Dürner, D. Trauner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 2830-2832.
- [22] U. Rinner, T. Hudlicky, *Top. Curr. Chem.* **2012**, *309*, 33-66.
- [23] D. Elad, D. Ginsburg, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 312-313.
- [24] R. Grewe, W. Friedrichsen, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1550-1558.
- [25] D. A. Evans, C. H. Mitch, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 285-288.
- [26] J. D. White, G. Caravatti, T. B. Kline, E. Edstrom, K. C. Rice, A. Brossi, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2393-2397.
- [27] W. H. Moos, R. D. Gless, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 227-238.
- [28] J. E. Toth, P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 473-475.
- [29] M. A. Tius, M. A. Kerr, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5959-5966.
- [30] P. J. Parsons, C. S. Penkett, A. J. Shell, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195-206.
- [31] J. D. White, P. Hrnčiar, F. Stappenbeck, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5250-5251.
- [32] J. Mulzer, J. W. Bats, B. List, T. Opatz, D. Trauner, *Synlett* **1997**, *1997*, 441-444.
- [33] H. Nagata, N. Miyazawa, K. Ogasawara, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2001**, 1094-1095.
- [34] D. F. Taber, T. D. Neubert, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12416-12417.
- [35] B. M. Trost, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14542-14543.
- [36] K. A. Parker, D. Fokas, *J. Org. Chem.* **2005**, *71*, 449-455.
- [37] K. Uchida, S. Yokoshima, T. Kan, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5311-5313.
- [38] A. T. Omori, K. J. Finn, H. Leisch, R. J. Carroll, T. Hudlicky, *Synlett* **2007**, *2007*, 2859-2862.
- [39] M. Varin, E. Barré, B. Iorga, C. Guillou, *Chem.–Eur. J.* **2008**, *14*, 6606-6608.
- [40] H. Tanimoto, R. Saito, N. Chida, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 358-362.
- [41] H. Leisch, A. T. Omori, K. J. Finn, J. Gilmet, T. Bissett, D. Ilceski, T. Hudlický, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9862-9875.
- [42] P. Magnus, N. Sane, B. P. Fauber, V. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16045-16047.
- [43] H. Koizumi, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Chem.–Asian J.* **2010**, *5*, 2192-2198.
- [44] J. Duchek, T. G. Piercy, J. Gilmet, T. Hudlicky, *Can. J. Chem.* **2011**, *89*, 709-729.
- [45] T. Erhard, G. Ehrlich, P. Metz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3892-3894.
- [46] V. Varghese, T. Hudlicky, *Synlett* **2013**, *24*, 369-374.
- [47] M. A. A. Endoma-Arias, J. R. Hudlicky, R. Simionescu, T. Hudlicky, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 333-339.

- [48] V. Varghese, T. Hudlicky, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 4355-4358.
- [49] Q. Li, H. Zhang, *Chem.–Eur. J.* **2015**, *21*, 16379-16382.
- [50] a) J. Zezula, T. Hudlicky, *Synlett* **2005**, *2005*, 388-405; b) N. Chida, in *Chemistry of Opioids, Vol. 299* (Ed.: H. Nagase), Springer Berlin Heidelberg, **2011**, pp. 1-28.
- [51] C. Y. Hong, L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3453-3456.
- [52] A. Strecker, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1850**, *75*, 27-45.
- [53] P. Bruylants, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1924**, *33*, 467-478.
- [54] a) M. Freifelder, R. B. Hasbrouck, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 696-698; b) P. Rajagopalan, B. G. Advani, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 2197-2200.
- [55] W. v. Miller, J. Plöchl, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2718-2720.
- [56] V. Boekelheide, J. Weinstock, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 660-663.
- [57] F. D. Popp, W. E. McEwen, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3773-3777.
- [58] N. Meyer, T. Opatz, *Synlett* **2003**, *2003*, 1427-1430.
- [59] a) C. Kison, N. Meyer, T. Opatz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5662-5664; b) C. Kison, T. Opatz, *Synthesis* **2006**, *2006*, 3727-3738.
- [60] C. Kison, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 2740-2745.
- [61] I. Netz, M. Kucukdisli, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6864-6869.
- [62] a) N. Meyer, T. Opatz, *Synlett* **2004**, *2004*, 0787-0790; b) N. Meyer, F. Werner, T. Opatz, *Synthesis* **2005**, *2005*, 945-956.
- [63] a) T. Opatz, D. Ferenc, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4473-4475; b) I. Bergner, C. Wiebe, N. Meyer, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8243-8253.
- [64] a) I. Bergner, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7083-7090; b) M. Kucukdisli, D. Ferenc, M. Heinz, C. Wiebe, T. Opatz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 466-470.
- [65] C. Kison, T. Opatz, *Chem.–Eur. J.* **2009**, *15*, 843-845.
- [66] A. Romek, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 5841-5849.
- [67] J. Letessier, H. Detert, K. Götz, T. Opatz, *Synthesis* **2012**, *44*, 747-754.
- [68] a) M. Kucukdisli, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 4555-4564; b) M. Kucukdisli, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6670-6676.
- [69] D. Enders, J. P. Shilvock, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 359-373.
- [70] T. Opatz, *Synthesis* **2009**, *2009*, 1941-1959.
- [71] N. Otto, T. Opatz, *Chem.–Eur. J.* **2014**, *20*, 13064-13077.
- [72] a) F. Werner, N. Blank, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 3911-3915; b) N. Blank, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9777-9784.

- [73] H. C. Beyerman, T. S. Lie, L. Maat, H. H. Bosman, E. Buurman, E. J. M. Bijsterveld, H. J. M. Sinnige, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1976**, *95*, 24-25.
- [74] P. Chinnasamy, K. Iwasa, S. Angerer, C. Weimar, W. Wiegrebe, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1987**, *320*, 790–798.
- [75] M. Kohno, S. Sasao, S.-I. Murahashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1252–1254.
- [76] S. Malancona, S. Colarusso, J. M. Ontoria, A. Marchetti, M. Poma, I. Stansfield, R. Laufer, A. Di Marco, M. Taliani, M. Verdirame, O. Gonzalez-Paz, V. G. Matassa, F. Narjes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4575-4579.
- [77] Z. M. A. Judeh, C. B. Ching, J. Bu, A. McCluskey, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5089-5091.
- [78] J. C. Rohloff, N. H. Dyson, J. O. Gardner, T. V. Alfredson, M. L. Sparacino, J. Robinson, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1935-1938.
- [79] J. Kobor, K. Koczka, *Szegedi Tanarkepzo Foiskola Tudomanyos Kozlomenyei* **1969**, 179–183.
- [80] K. Surendra, N. S. Krishnaveni, A. Mahesh, K. R. Rao, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2532-2534.
- [81] J.-P. Leblanc, H. W. Gibson, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6295-6298.
- [82] R. Martínez, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8471-8474.
- [83] P. Galletti, M. Pori, D. Giacomini, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 3896-3903.
- [84] M. Node, S. Kodama, Y. Hamashima, T. Katoh, K. Nishide, T. Kajimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1662-1679.
- [85] S. Yamaguchi, N. Tsuchida, M. Miyazawa, Y. Hirai, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7505-7511.
- [86] N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916-4917.
- [87] G. J. Meuzelaar, M. C. A. van Vliet, L. Maat, R. A. Sheldon, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 2315-2321.
- [88] N. A. Strotman, C. A. Baxter, K. M. J. Brands, E. Cleator, S. W. Krska, R. A. Reamer, D. J. Wallace, T. J. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8362-8371.
- [89] a) J. Hannedouche, G. J. Clarkson, M. Wills, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 986-987;
b) A. M. Hayes, D. J. Morris, G. J. Clarkson, M. Wills, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7318-7319.
- [90] X. Verdaguer, U. E. W. Lange, M. T. Reding, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6784-6785.

- [91] R. Grewe, H. Fischer, W. Friedrichsen, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1-8.
- [92] a) H. C. Beyerman, J. van Berkel, T. S. Lie, L. Maat, J. C. M. Wessels, H. H. Bosman, E. Buurman, E. J. M. Bijsterveld, H. J. M. Sinnige, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1978**, *97*, 127-130; b) T. S. Lie, L. Maat, H. C. Beyerman, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1979**, *98*, 419-420.
- [93] L. C. King, G. K. Ostrum, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3459-3461.
- [94] J. Jacques, A. Marquet, *Org. Synth.* **1973**, *53*, 111-115.
- [95] G. F. Koser, A. G. Relenyi, A. N. Kalos, L. Rebrovic, R. H. Wettach, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2487-2489.
- [96] E. A. Merritt, V. M. T. Carneiro, L. F. Silva, B. Olofsson, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7416-7419.
- [97] G. Yin, M. Gao, N. She, S. Hu, A. Wu, Y. Pan, *Synthesis* **2007**, *2007*, 3113-3116.
- [98] M. Uyanik, H. Okamoto, T. Yasui, K. Ishihara, *Science* **2010**, *328*, 1376-1379.
- [99] S. E. O'Toole, C. A. Rose, S. Gundala, K. Zeitler, S. J. Connon, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 347-357.
- [100] J. Chen, Y. Zhang, L. Yang, X. Zhang, J. Liu, L. Li, H. Zhang, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4266-4270.
- [101] I. Iijima, J. V. Silverton, K. C. Rice, *Heterocycles* **1977**, *6*, 1157-1165.
- [102] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y. L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245-2258.
- [103] T. Iida, K. Omura, R. Sakiyama, M. Kodomari, *Chem. Phys. Lipids* **2014**, *178*, 45-51.
- [104] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1444-1447.
- [105] T. Diao, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14566-14569.
- [106] I. Minami, K. Takahashi, I. Shimizu, T. Kimura, J. Tsuji, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2971-2977.
- [107] Y. Hayakawa, Y. Baba, S. Makino, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1786-1791.
- [108] H. Dieterle, P. Dickens, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1926**, *264*, 257-301.
- [109] M. Geffe, T. Opatz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5282-5285.
- [110] a) D. D. Weller, H. Rapoport, *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 1171-1175; b) T. H. Black, J. C. Forsee, D. A. Probst, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 3195-3201.
- [111] D. H. R. Barton, D. S. Bhakuni, R. James, G. W. Kirby, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 128-132.
- [112] B. Franck, G. Dunkelmann, H. J. Lubs, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1967**, *6*, 1075-1076.

- [113] T. Kametani, A. Kozuka, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 1021-1024.
- [114] M. A. Schwartz, I. S. Mami, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1239-1240.
- [115] M. A. Schwartz, M. F. Zoda, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4623-4625.
- [116] C. Szantay, M. Barczai-Beke, P. Pechy, G. Blasko, G. Dornyei, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 594-596.
- [117] C. Szántay, G. Blaskó, M. Bárczai-Beke, P. Péchy, G. Dörnyei, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3509-3512.
- [118] H. Hamamoto, Y. Shiozaki, H. Nambu, K. Hata, H. Tohma, Y. Kita, *Chem.–Eur. J.* **2004**, *10*, 4977-4982.
- [119] G. Lahm, J.-G. Deichmann, A. L. Rauen, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2010-2016.
- [120] L. L. Miller, F. R. Stermitz, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2651-2656.
- [121] J. Y. Becker, L. L. Miller, F. R. Stermitz, *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1976**, *68*, 181-191.
- [122] J. B. Kerr, T. C. Jemphy, L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7338-7346.
- [123] T. W. Bentley, S. J. Morris, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5005-5007.
- [124] A. Brockmeyer, *Dissertation, Universität Münster* **2003**.
- [125] D. T. Sawyer, A. Sobkowiak, J. L. Roberts, *Electrochemistry for Chemists*, 2. ed., John Wiley & Sons, **1995**.
- [126] S. Raja Ram, K. Purushothama Chary, S. Salahuddin, D. S. Iyengar, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 133-137.
- [127] M. J. Kim, S. H. Lee, S. O. Park, H. Kang, J. S. Lee, K. N. Lee, M. E. Jung, J. Kim, J. Lee, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5468-5479.
- [128] T. Shibata, Y.-k. Hashimoto, M. Otsuka, K. Tsuchikama, K. Endo, *Synlett* **2011**, *22*, 2075-2079.
- [129] G. Bélanger, R. Larouche-Gauthier, F. Ménard, M. Nantel, F. Barabé, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 704-712.
- [130] a) A. McKillop, D. Kemp, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3299-3306; b) A. McKillop, W. R. Sanderson, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6145-6166; c) M. Shimazaki, M. Takahashi, H. Komatsu, A. Ohta, K. Kajii, Y. Kodama, *Synthesis* **1992**, *1992*, 555-557.
- [131] W. G. Trankle, M. E. Kopach, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 913-917.
- [132] D. Madec, F. Mingoia, C. Macovei, G. Maitro, G. Giambastiani, G. Poli, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 552-557.

- [133] C. G. Venier, T. G. Squires, Y. Y. Chen, B. F. Smith, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3773-3774.
- [134] H.-H. Chen, J. A. May, V. M. Lynch, *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 249-256.
- [135] Y. Li, T. Thiemann, T. Sawada, S. Mataka, M. Tashiro, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7926-7936.
- [136] a) K. Rice, A. Brossi, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 592-601; b) P. Buchs, K. C. Rice, A. Brossi, J. V. Silverton, R. Potenzzone, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4134-4137.
- [137] C. Szántay, G. Blaskó, M. Bárczai-Beke, G. Dörnyei, L. Radics, *Heterocycles* **1980**, *14*, 1127-1130.
- [138] A. Sulima, K. Cheng, A. E. Jacobson, K. C. Rice, K. Gawrisch, Y.-S. Lee, *Magn. Reson. Chem.* **2013**, *51*, 82-88.
- [139] a) I. D'Acquarica, F. Gasparri, M. Pierini, C. Villani, G. Zappia, *J. Sep. Sci.* **2006**, *29*, 1508-1516; b) O. Trapp, G. Schoetz, V. Schurig, *Chirality* **2001**, *13*, 403-414; c) C. Wolf, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 595-608.
- [140] a) O. Trapp, *Anal. Chem.* **2006**, *78*, 189-198; b) O. Trapp, *Chirality* **2006**, *18*, 489-497; c) O. Trapp, S. Bremer, S. K. Weber, *Anal. Bioanal. Chem.* **2009**, *395*, 1673-1679; d) O. Trapp, L. Sahraoui, W. Hofstadt, W. Könen, *Chirality* **2010**, *22*, 284-291; e) G. Uray, S. Jahangir, W. M. F. Fabian, *J. Chromatogr., A* **2010**, *1217*, 1017-1023.
- [141] O. Trapp, *J. Chromatogr., B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* **2008**, *875*, 42-47.
- [142] a) *Spartan '10*, Wavefunction, Inc., Irvine, CA, **2011**; b) J. J. P. Stewart, *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 1173-1213.
- [143] a) F. Neese, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **2012**, *2*, 73-78; b) F. Neese, F. Wennmohs, A. Hansen, U. Becker, *Chem. Phys.* **2009**, *356*, 98-109.
- [144] a) A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098-3100; b) J. P. Perdew, *Phys. Rev. B* **1986**, *33*, 8822-8824; c) F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297-3305; d) S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
- [145] A. Klamt, G. Schuurmann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 799-805.
- [146] K. B. Wiberg, P. R. Rablen, D. J. Rush, T. A. Keith, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4261-4270.
- [147] a) D. Stubba, G. Lahm, M. Geffe, J. W. Runyon, A. J. Arduengo, T. Opatz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 14187-14189; b) D. Stubba, G. Lahm, M. Geffe, J. W. Runyon, A. J. Arduengo, T. Opatz, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 14394-14396.

- [148] D. Stubba, *Diplomarbeit, Universität Mainz* **2015**.
- [149] T. Suga, S. Ohta, K. Munesada, N. Ide, M. Kurokawa, M. Shimizu, E. Ohta, *Phytochemistry* **1993**, *33*, 1395-1401.
- [150] S. A. O. Santos, C. Vilela, C. S. R. Freire, C. P. Neto, A. J. D. Silvestre, *J. Chromatogr., B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* **2013**, *938*, 65-74.
- [151] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176-2179.
- [152] S. Budavari, M. J. O'Neil, A. Smith, P. E. Heckelman, *The Merck Index, an Encyclopedia of Chemical, Drugs, and Biologicals*, 11. ed., Merck Co., Rahway, NJ, **1989**.
- [153] G. Lippke, H. Thaler, *Starch - Stärke* **1970**, *22*, 344-351.
- [154] S. H. Yang, C.-H. Song, H. T. M. Van, E. Park, D. B. Khadka, E.-Y. Gong, K. Lee, W.-J. Cho, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3414-3418.
- [155] H. Kubota, T. Watanabe, A. Kakefuda, N. Masuda, K. Wada, N. Ishii, S. Sakamoto, S. Tsukamoto, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 871-882.
- [156] A. Manmade, J. L. Marshall, R. A. Minns, H. Dalzell, R. K. Razdan, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1717-1721.
- [157] M. Lamani, K. R. Prabhu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6622-6625.
- [158] J. C. Orejarena Pacheco, G. Lahm, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4985-4992.
- [159] T. Shiba, H. Akiyama, I. Umeda, S. Okada, T. Wakamiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 899-903.
- [160] Á. Martínez-Peragón, A. Millán, A. G. Campaña, I. Rodríguez-Márquez, S. Resa, D. Miguel, L. Álvarez de Cienfuegos, J. M. Cuerva, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 1499-1503.
- [161] A. G. Schultz, R. D. Lucci, J. J. Napier, H. Kinoshita, R. Ravichandran, P. Shannon, Y. K. Yee, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 217-231.
- [162] B. T. Gregg, K. C. Golden, J. F. Quinn, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3287-3295.
- [163] A. Speicher, M. Groh, M. Hennrich, A.-M. Huynh, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6760-6778.
- [164] L. KYOWA HAKKO KOGYO CO., *Patent* **2006**, *EP1650194 (A1)*.
- [165] J. M. Mejía-Oneto, A. Padwa, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3241-3244.
- [166] A. P. Kozikowski, I. N. Gaisina, H. Yuan, P. A. Petukhov, S. Y. Blond, A. Fedolak, B. Caldarone, P. McGonigle, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8328-8332.

-
- [167] E. McCoy, M. C. Galan, S. E. O'Connor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2475-2478.
- [168] E. Ciganek, D. PONT, 1981, US4243668 A1
- [169] J.-P. Leblanc, H. W. Gibson, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1072-1077.
- [170] D. Enders, J. Kirchhoff, D. Mannes, G. Raabe, *Synthesis* **1995**, *1995*, 659-666.
- [171] C. Schlemmer, D. Schollmeyer, N. Blank, A. Stoye, T. Opatz, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2010**, *66*, o3343.
- [172] T. Ikariya, S. Hashiguchi, K. Murata, R. Noyori, *Org. Synth.* **2005**, *82*, 10-17.
- [173] M. Frigerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019-8022.