

Totalsynthese von (\pm)-Codein durch 1,3-dipolare Cycloaddition

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum naturalium

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt

der Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften

der Technischen Universität Dresden

von

Dipl.-Chem. Thomas Erhard

geboren am 21.02.1983 in Pirna

Eingereicht am: 08.03.11

Die Dissertation wurde in der Zeit von 09/2007 bis 02/2011
im Institut für Organische Chemie der TU Dresden angefertigt.

„Der Mensch hat dreierlei Wege klug zu handeln:
Erstens durch Nachdenken, das ist der edelste.
Zweitens durch Nachahmung, das ist der leichteste.
Drittens durch Erfahrung, das ist der bitterste.“

KONFUZIUS

Mein besonderer Dank gilt

So vielen Menschen, welche mich während meiner Promotionszeit in vielerlei Hinsicht begleitet haben, und jeder Einzelne trug auf seine ganz eigene Weise zum (mutmaßlichen) Erfolg dieser Arbeit bei. Einige Persönlichkeiten möchte ich hervorheben und bitte gleichzeitig alle Nichtgenannten um Ihre Nachsicht.

Meinem Doktorvater, Prof. Peter Metz, schulde ich Dank für die Möglichkeit und das Vertrauen, mit viel persönlicher Freiheit, aber auch Verantwortung hier an der TU Dresden promovieren zu dürfen. Der Spagat zwischen wissenschaftlicher Arbeit, Lehrverantwortung und einem Dasein abseits von Chemie und Sport (sofern es so etwas gibt) zählt ohne Zweifel zu der schönsten, interessantesten und spannendsten Erfahrung meines Lebens. Zahlreiche Menschen und Häuslichkeiten kreuzten meine Wege, und guten Gewissens betrachte ich die 107 als mein (zweites) zu Hause, dass ich nun verlassen werde. Freundschaften aber bleiben, nicht nur unter gleichgesinnten Leidensgenossen, wofür ich allen „OC'lern“ (Melanie, Christian, Victor, Susi und Mo, Yuzhou, Franzi, Marie und Dirk, Christiane, Alex und Jan) meinen Dank für eine unvergessliche Zeit im und außerhalb des Labors aussprechen möchte. Christian und die Familie (Dr.) Hennig nehmen hier eine Sonderstellung ein, nicht nur wegen Ihrer überaus gründlichen und kritischen Durchsicht dieser Arbeit. Ronny als einen, von der AC verschlungenen Kollegen gebührt ebenfalls besonderer Dank, und nicht zuletzt seien alle „Kochsklaven“ und Studenten genannt, die durch Ihre (un)bewusste praktische und menschliche Zuarbeit eine großartige Hilfe boten. Was wäre ein Organiker ohne sein NMR, das ESI oder die lästige Elementaranalyse? Kurzum gebührt der gesamten Analytikabteilung um Frau Dr. Gruner und Fr. Rudolph (NMR), Herr Dr. Bauer und Frau Dr. Machill (MS), Frau Rößler (IR, MS), Frau Peritz (Elementaranalyse) sowie Frau Jäger und Herr Meyer (Kristallstrukturen) großer Dank für die zügige Bearbeitung meiner zahllosen Aufträge. Herr Püschel danke ich für sein offenes Ohr in Fragen der Chemikalienbesorgung.

Für alle unvergesslichen Momente abseits des Labors danke ich all meinen (Sport-)Freunden und meiner Familie für Ihre uneingeschränkte Unterstützung.

Publikationen

Posterbeitrag während der 16. Lecture Conference ORCHEM 2008 in Weimar.

Titel: „Towards the (Enantioselective) Total Synthesis of Morphine“.

T. Erhard, G. Ehrlich, P. Metz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3892-3894.

Titel: „A Total Synthesis of (±)-Codeine by 1,3-Dipolar Cycloaddition“

Inhaltsverzeichnis

EINLEITUNG	1
1 MORPHIN UND SCHMERZ	3
1.1 Opium und die Geschichte des Morphins.....	3
1.2 Biosynthese	4
1.3 Physiologische Wirkung	5
2 ZIELSTELLUNG.....	9
2.1 Ausgewählte Totalsynthesen von Codein	9
2.2 Erfahrungen im Arbeitskreis Metz	12
2.3 Problemstellung und Syntheseplanung	13
ERGEBNISSE UND DISKUSSION	17
3 AUFBAU DES NCA-VORLÄUFERS	19
3.1 Aromatische Bausteine	19
3.1.1 Allgemeine Betrachtungen.....	19
3.1.2 Synthese des unfunktionalisierten Dimethylacetals aus Eugenol	20
3.1.3 Aufbau des bromierten Dimethylacetals ausgehend von Isovanillin	20
3.2 Dearomatisierungsstrategien und Kupplungspartner	22
3.2.1 Allgemeine Betrachtungen.....	22
3.2.2 Phenoxidationen und <i>para</i> -Benzochinonmonoacetale	23
3.2.3 Leichter Zugang zur kostenintensiven Boronsäure.....	25
3.3 Route A – Addition an <i>p</i> BQ-Monoacetale.....	25
3.3.1 Additionsreaktionen der lithiierten Arene.....	25
3.3.2 Veretherungen am tertiären Alkohol.....	27
3.4 Route B – Suzuki-Kupplung	28
3.4.1 Palladium-katalysierte Kreuzkupplung.....	28
3.4.2 Dearomatisierung am bicyclischen Phenol	29
3.4.3 Ausblick: Recyclingstrategie	31
3.5 Schlüsselschritt: Acetalspaltung(en)	32
3.6 Zusammenfassung.....	34

4 INTRAMOLEKULARE NITRON-CYCLOADDITION	35
4.1 Allgemeine Betrachtungen.....	35
4.2 NCA mit den Aldehyden	36
4.2.1 Stereochemische Analyse der NCA	36
4.2.2 Erkenntnisse mit den Acetalen	37
4.2.3 Übertragung auf die Aldehyde als NCA-Vorläufer	37
4.3 Zusammenfassung.....	38
5 CLAISEN-UMLAGERUNG UND QUARTÄRES ZENTRUM	39
5.1 Allylische Umlagerung zum Allylalkohol	39
5.2 Claisen-Umlagerungen	40
5.2.1 Allgemeine Betrachtungen.....	40
5.2.2 Eschenmoser-Claisen-Umlagerung	41
5.2.3 Johnson-Claisen-Umlagerung.....	43
5.3 Zusammenfassung.....	44
6 AUFBAU DES MORPHINAN-GERÜSTES.....	45
6.1 Allgemeine Bemerkungen	45
6.2 Amidreduktion in der Seitenkette.....	46
6.2.1 Methodenwahl.....	46
6.2.2 Hydridreduktionen mit LAB.....	47
6.3 Domino Tosylierung – Reduktion / Alkylierung	48
6.4 Zusammenfassung.....	50
7 ALLOPSEUDOCODEIN	51
7.1 Allgemeine Bemerkungen	51
7.2 Herstellung der aktivierten Allylalkohole.....	52
7.2.1 Differenzierungsmöglichkeiten in 1,2- <i>syn</i> -Diolen	52
7.2.2 Acyclische Systeme - Chlorhydrinester	53
7.2.3 Cyclische Systeme	54
7.3 Thermische Cycloalkylierung.....	55
7.3.1 Substituenteneffekte und Substratstruktur.....	55
7.3.2 Versuche mit den aktivierten Allylchloriden.....	57
7.4 Palladiumkatalysierte Aktivierung	57
7.4.1 Vorteile der Palladium-Katalyse.....	57
7.4.2 Reaktion des Carbonates mit Palladium(0).....	58

7.5	Bortribromid-vermittelte Substitution.....	59
7.5.1	Ähnliche Versuche an Phenanthren- und Morphinanstrukturen	59
7.5.2	Experimente mit Bortribromid	60
7.5.3	Erneute Methylierung von Allo pseudomorphin	62
7.6	Ausblick: Cyclisierungsstrategie	63
7.7	Zusammenfassung.....	63
8	ALLYLISCHE TRANSPOSITION	65
8.1	Allgemeine Bemerkungen	65
8.1.1	α,β -Epoxyalkohole oder -ketone als Zwischenstufen	67
8.1.2	[3,3]-Oxoester-Umlagerungen	67
8.1.3	[2,3]-Umlagerungen von Schwefel- und Selenverbindungen	68
8.2	Semisynthetische Studien an Codein	70
8.2.1	Oxidationsversuche an Isocodein	70
8.2.2	Synthese der bekannten Chlorcodide	71
8.2.3	Hydrolysen an den Chlorcodiden	73
8.2.4	Oxidation der isomeren Codeine und Reduktion von Codeinon	74
8.3	Abschluss der zweiten Formal- wie der Totalsynthese.....	75
8.4	Zusammenfassung.....	76
9	ZUSAMMENFASSUNG	79
10	AUSBLICK	87
10.1	Verbesserter Abschluss der Totalsynthese	87
10.2	Auxiliarinduzierte, enantioselektive NCA.....	88
	EXPERIMENTELLER TEIL	91
1	ALLGEMEINE ANGABEN.....	93
1.1	Analytik.....	93
1.2	Sonstiges.....	95
2	AROMATISCHE DIMETHYLACETALE.....	97
2.1	Ausgehend von Eugenol.....	97
2.1.1	Williamson-Ethersynthese an Eugenol	97
2.1.2	Oxidative Spaltung in der Allylseitenkette	98
2.2	Ausgehend von Isovanillin.....	100
2.2.1	Hydroxyl-dirigierte Bromierung von Isovanillin	100

2.2.2	Williamson-Ethersynthese an 2-Bromisovanillin	101
2.2.3	Herstellung von MOMCl	102
2.2.4	Umsetzung von Triphenylphosphin und MOMCl	102
2.2.5	Phosphonium-Salz im Eintopfverfahren	103
2.2.6	Wittig-Verlängerung des Benzaldehyds	103
2.2.7	Methanolyse der Enoetherfraktion	105
3	(DE)AROMATISIERTE KUPPLUNGSPARTNER	107
3.1	Iod(III)-Oxidation der Hydrochinonmonoalkylether	107
3.1.1	Oxidation von <i>para</i> -Hydroxyanisol in Methanol	107
3.1.2	Oxidation von <i>para</i> -Hydroxyanisol in Gegenwart von Ethylenglykol	108
3.1.3	Monoalkylierung von Hydrochinon	109
3.1.4	Oxidation des Hydrochinonmonoethylglykolethers	110
3.1.5	Transacetalisierung am <i>para</i> -Chinondimethylacetal	110
3.2	Schneller Aufbau der Boronsäure	110
3.2.1	Silylierung des Bromaromaten	110
3.2.2	Borylierung des TBS-geschützten Bromaromaten	111
4	VERKNÜPFUNGSSCHRITTE – BICYCLISCHE ACETALE	113
4.1	DoM und Addition an das MPB-Dimethylacetal	113
4.2	MPB-Additionen nach Brom-Lithium-Austausch	117
4.2.1	Addition an das MPB-Dimethylacetal	117
4.2.2	Addition an das MPB-Dioxolan	118
4.3	Pd-katalysierte Suzuki-Kreuzkupplung	120
4.3.1	Suzuki-Kupplung von Bromaromat und Boronsäure	120
4.3.2	Desilylierung mit TBAF	121
4.3.3	Eintopfverfahren aus Kreuzkupplung und basischer Hydrolyse	123
5	DEAROMATISIERTE ALDEHYDE	125
5.1	Alkylierungen der <i>para</i> -Chinole / Chinolacetale	125
5.1.1	Benzylierung des <i>para</i> -Chinols	125
5.1.2	Benzylierung des <i>para</i> -Chinolacetals	127
5.1.3	Methylierung des <i>para</i> -Chinols	128
5.1.4	Methylierung des <i>para</i> -Chinolacetals	130
5.2	Phenoxidation am Kreuzkupplungsprodukt mit PIDA	132
5.3	Einfache und doppelte CAN-katalysierte Acetalspaltung	133

5.3.1	Hydrolyse des Benzylether-Monoacetals.....	133
5.3.2	Hydrolyse des Benzylether-Bisacetals.....	135
5.3.3	Hydrolyse des Methylether-Monoacetals.....	135
5.3.4	Hydrolyse des Methylether-Bisacetals.....	137
6	INTRAMOLEKULARE NITRON-CYCLOADDITION	139
6.1	Cycloadditionssequenz mit den Aldehyden	139
6.1.1	Nitron-Cycloaddition und Selectrid-Reduktion am Methylether.....	139
6.1.2	Einführen der TBS-Schutzgruppe	141
6.1.3	Cycloadditionssequenz mit dem Benzylether	142
7	AUFBAU DES QUARTÄREN ZENTRUMS	147
7.1	Borrichlorid-vermittelte Etherspaltung / Hydrolyse.....	147
7.1.1	Spaltung des tertiären Methylethers	147
7.1.2	Hydrolyse des Allylchlorids.....	148
7.1.3	Etherspaltung und Hydrolyse des Benzylethers	150
7.1.4	Recycling des Claisen-Nebenproduktes	151
7.1.5	Charakterisierung des epimeren Allylalkohols.....	151
7.2	Claisen-Umlagerungen	153
7.2.1	Eschenmoser-Claisen-Umlagerung in der Mikrowelle.....	153
7.2.2	Eschenmoser-Variante mit dem epimeren Alkohol.....	156
7.2.3	Thermische Eschenmoser-Variante	157
7.2.4	Johnson-Claisen-Umlagerung.....	158
8	AUFBAU DES MORPHINAN-GERÜSTES.....	161
8.1	LAB-vermittelte Amidreduktion	161
8.1.1	Reduktion zum primären Alkohol	161
8.1.2	Einsatz des epimeren Dimethylamids	163
8.2	Tosylierung und Domino Hydrogenolyse / Alkylierung	165
8.2.1	Sulfonierung in der C ₂ -Seitenkette.....	165
8.2.2	Reduktive Spaltung und transannulare Alkylierung.....	166
8.2.3	Fertigstellung des epimeren Morphinans	168
9	MODIFIKATIONEN AM ALLYLSYSTEM.....	171
9.1	Chlorhydrinester als differenzierte 1,2-Diole.....	171
9.1.1	Reaktion mit Trimethylorthoacetat und TMSCl	171
9.1.2	Reaktion mit Viehe's Salz	173

9.2	Cyclische Derivatisierungen	175
9.2.1	Epoxidierung durch basische Acetatabspaltung	175
9.2.2	Carboxylierung mit Triphosgen	177
10	INSTALLATION DER ETHERBRÜCKE	179
10.1	Versuche zur in-situ Aktivierung	179
10.1.1	Thermische Substitution des Allylchlorides	179
10.1.2	Pd(0)-katalysierte Decarboxylierung / Isomerisierung	181
10.2	Cyclisierungen infolge Lewis-saurer Etherspaltungen	182
10.2.1	Allopseudocodein aus dem Vinylepoxid	182
10.2.2	Cycloalkylierung mit dem <i>cis</i> -Diol	185
10.2.3	Erneute Methylierung von Allopseudomorphin	186
11	FINALE 1,3-TRANSPPOSITION	187
11.1	Chlorcodide	187
11.1.1	α -Chlorcodid aus Codein-Monohydrat und Thionylchlorid	187
11.1.2	α -Chlorcodid durch Substitution des Mesylates	189
11.1.3	Thermische Isomerisierung von α -Chlorcodid	189
11.1.4	Reaktion von Allopseudocodein mit Thionylchlorid	191
11.1.5	6-Demethoxythebain durch Dehydrochlorierung	191
11.2	Codeinisolomere	193
11.2.1	Mitsunobu-Inversion an Codein	193
11.2.2	Mikrowellen-assistierte Hydrolyse von α -Chlorcodid	195
11.2.3	Hydrolyse von β -Chlorcodid	195
11.2.4	Hydrolyse der Rohmischung der racemischen Chlorbasen	196
11.3	Codeinon und Pseudocodeinon	197
11.3.1	DMP-Oxidation der Codeinisolomeren	197
11.3.2	Swern-Oxidation von Isocodein	200
11.3.3	Oxidation der racemischen Mischung der Codeinisolomeren	202
11.3.4	Methylcarbammat von Pseudocodeinon	202
11.4	Codein und Morphin	204
11.4.1	Borhydrid-Reduktion von Codeinon	204
11.4.2	Reduktion der racemischen Probe von Codeinon	205
11.4.3	O-Demethylierung von Codein	206

KRISTALLOGRAPHISCHE DATEN	209
12 KRISTALLSTRUKTUREN	211
12.1 Maskiertes <i>ortho</i> -Chinon aus der Phenoloxidation	211
12.2 Aldehyd als Cyclisierungsvorläufer.....	212
12.3 Allylchlorid aus der sauren Etherspaltung	214
12.4 Cyclisches Carbonat vom 1,2- <i>syn</i> -Diol	215
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS & LITERATURVERZEICHNIS	217

Teil A

Einleitung



1

Morphin und Schmerz

Wer von uns kennt es nicht, dieses mulmige Gefühl in der Magengrube, wenn der nächste Zahnarztbesuch unmittelbar bevorsteht oder die plagenden Kopfschmerzen nach einem langen Arbeitstag? Das Phänomen „Schmerz“ sowie die vertrauten Möglichkeiten der Schmerztherapie begegnen uns alltäglich, sei es mit der Bitte nach der betäubenden Spritze oder mit dem Griff zur Aspirin-Tablette. Stärkere, z.B. postoperative oder chronische Schmerzen verlangen hingegen deutlich potentere Analgetika, die zu einer Substanzklasse führen, deren Bedeutung für unsere Lebensqualität über Jahrhunderte kaum hoch genug eingeschätzt werden kann, wie *Thomas Sydenham* (engl. Arzt, 1624-1689) bereits 1680 treffend konstatierte: „Among the remedies which it has pleased Almighty God to give to man to relieve his sufferings, none is so universal and so efficacious as opium“.^[1]

1.1 Opium und die Geschichte des Morphins

Man gewinnt Opium, dessen Anwendung bis weit v. Chr. nachweisbar ist, durch Anritzen der noch unreifen Fruchtkapseln des Schlafmohns (lat. *papaver somniferum*) und Trocknen des als Latex bezeichneten, weißen Milchsaftes. Im später abgestreiften, harzartigen Rohopium ist Morphin (**1**) als Hauptbestandteil neben zahllosen anderen Isochinolinalkaloiden mit bis zu 15 % vertreten. Eine neue Ära begann 1805/06, als Bemühungen des Paderborner Apothekergesellen *Friedrich W. A. Sertürner* fruchteten, Morphin in reiner Form zu isolieren. Die ihm unbekannt Substanz nannte er Morphinum, nach Morpheus, dem griechischen Gott der Träume. Mit seiner Leistung wurde gleichzeitig der Startschuss für die moderne Alkaloidchemie gegeben.^[2,3]

Einfache semisynthetische Arbeiten führten schnell zu Abkömmlingen wie Heroin (**3**) und Codein (**2**), indes die Strukturaufklärung in vollem Gange war. Ein Meilenstein dieser Anstrengungen kulminierte 1923/25, nach Jahren zahlreicher Abbauexperimente, mit den Vorschlägen von *Gulland* und *Robinson*, welche die korrekte Lage der Ethylenaminbrücke am Phenanthrengerüst voraussagten.^[4,5] Zweifelsfreie Belege trugen *Gates* und *Tschudi* 1952 mit der ersten Totalsynthese^[6,7] sowie *Mackay* und *Hodgkin* 1955 mit ihrer vom Morphin-Hydroiodid gelösten Kristallstruktur^[8] in kurzer Folge bei.

Der Grundkörper der Morphinalkaloide vereint neben dem 1,4a-überbrückten Isochinolin-gerüst, welches ihm die ausgeprägte T-Struktur verleiht, fünf aufeinanderfolgende stereogene Zentren, die den einzigen quartären Kohlenstoff einschließen (Abb. 1.1). Einfache Derivate sind das unlängst benannte Codein (**2**) als phenolischer Methylether sowie Heroin (**3**) als Diacetat.

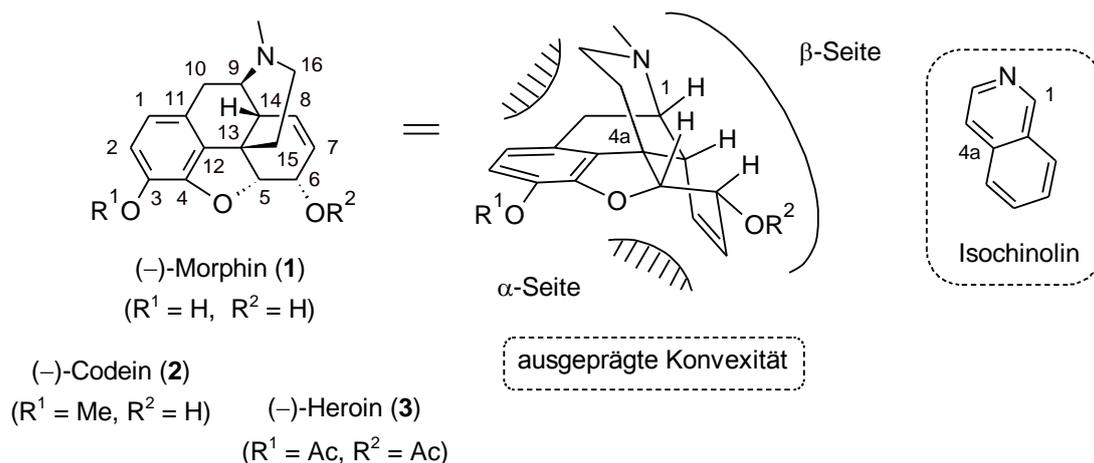


Abb. 1.1: Struktur des Morphins, Derivate und räumliche Projektion.

Als weitere wichtige Funktionalitäten können das tertiäre Amin, im Falle des Morphins (**1**) ein freies Phenol, welches amphoteren Charakter verursacht, sowie der lipophile Aromat benannt werden.

1.2 Biosynthese

Biosynthetisch baut Morphin (**1**) auf zwei Molekülen *L*-Tyrosin (**4**) auf, welche das komplette Kohlenstoffgerüst enthalten. Durch Markierungsexperimente konnten alle Teilschritte aufgeklärt werden. Nach Veränderungen am Tyrosin (**4**) mit der Genese des Phenylacetaldehyds **6** und des Dopamins (**5**) wird durch Kondensation beider Fragmente (Pictet-Spengler-Cyclisierung) (*S*)-Norcoclaurin (**7**) gebildet. Durch enzymatische Methylierungen,

Hydroxylierung und Isomerisierung zum (*R*)-Reticulin (**8**) wird der für die oxidative Phenolkupplung notwendige Vorläufer bereitgestellt. Mit Salutaridin (**9**) lässt sich nach Korrektur am Oxidationsmuster das Motiv des Benzofurans im Thebain (**10**) fertigstellen. Aus der Hydrolyse des konjugierten Enoethers geht Neopinon und nach Isomerisierung zum α,β -ungesättigten Keton Codeinon (**11**) hervor. Die Konfiguration an C14 unterliegt hierbei thermodynamischer Kontrolle (1*a*,4*a*-*trans*-verknüpftes Hydroisochinolin). Durch Reduktion über Codein (**2**) und Demethylierung wird Morphin (**1**) gebildet (Abb. 1.2).^[2]

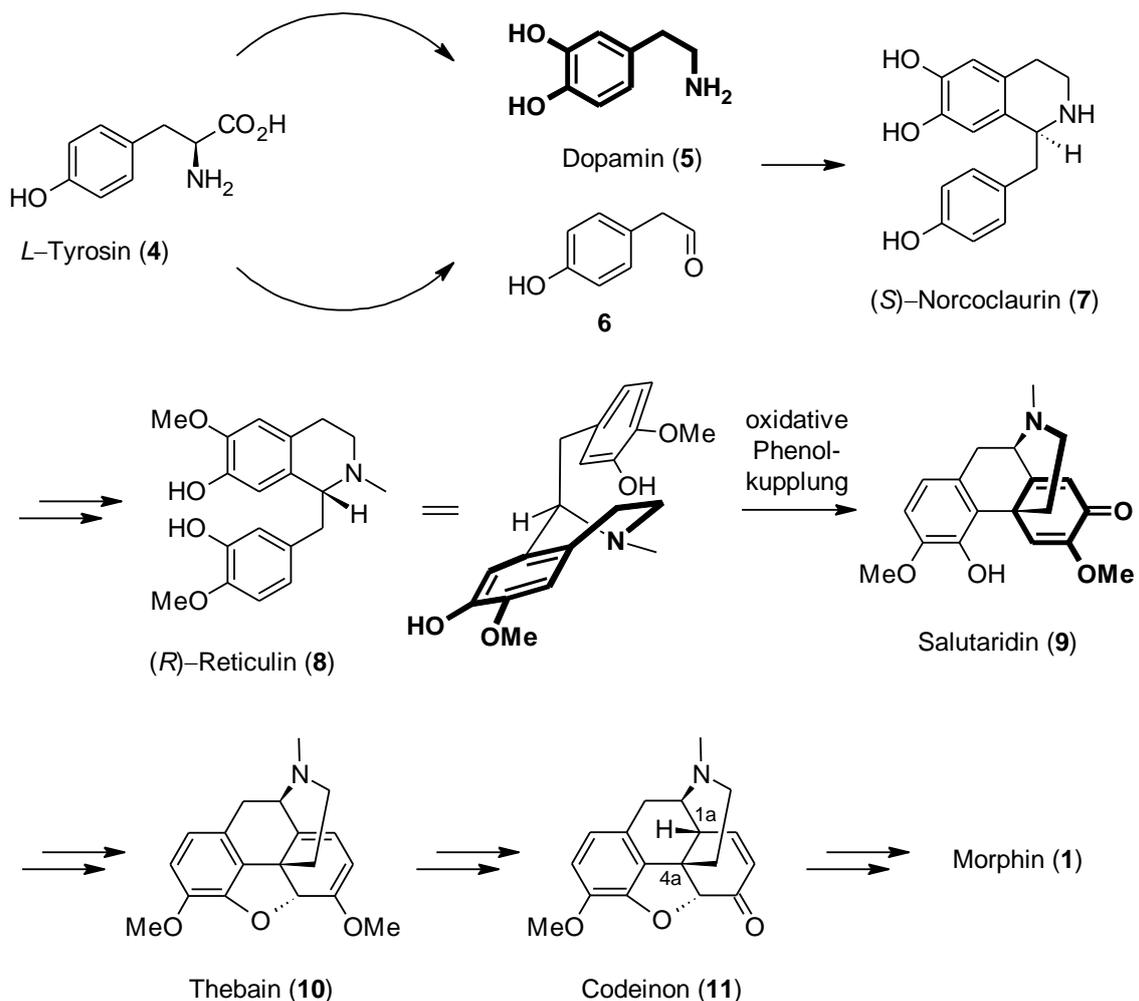


Abb. 1.2: Biosyntheseweg von Morphin.

1.3 Physiologische Wirkung

Wenn von Morphin oder Opiaten gesprochen wird, fällt im gleichen Zungenschlag, weit abseits der Schmerzlinderung, meist ein Begriff verächtlicher Bedeutung: Die Sucht. Und das, obwohl unter strenger ärztlicher Kontrolle, richtiger Dosierung und geeigneter

Applikationsform nur ein minimales Risiko für den Patienten besteht.^[9] Dennoch sind beide Faktoren miteinander verbunden.

Die Wirkung der Opiate entfaltet sich durch Wechselwirkung mit Opiatrezeptoren, welche hauptsächlich im zentralen Nervensystem exprimiert werden. Bisher wurden vier solcher Rezeptortypen identifiziert, genauer die μ -, κ -, δ - und ORL1-Rezeptoren, wovon jeweils Untergruppen existieren. Die Stimulierung jedes Rezeptortypes verursacht dabei ganz unterschiedliche Wirkungen, wobei für die schmerzstillende Wirkung die Regulierung des Ca^{2+} -Ionenflusses in die Zelle^[10] sowie die Einflussnahme auf die Ausschüttung von Neurotransmittern als primäre Wirkmechanismen akzeptiert sind (Abb. 1.3).^[11]

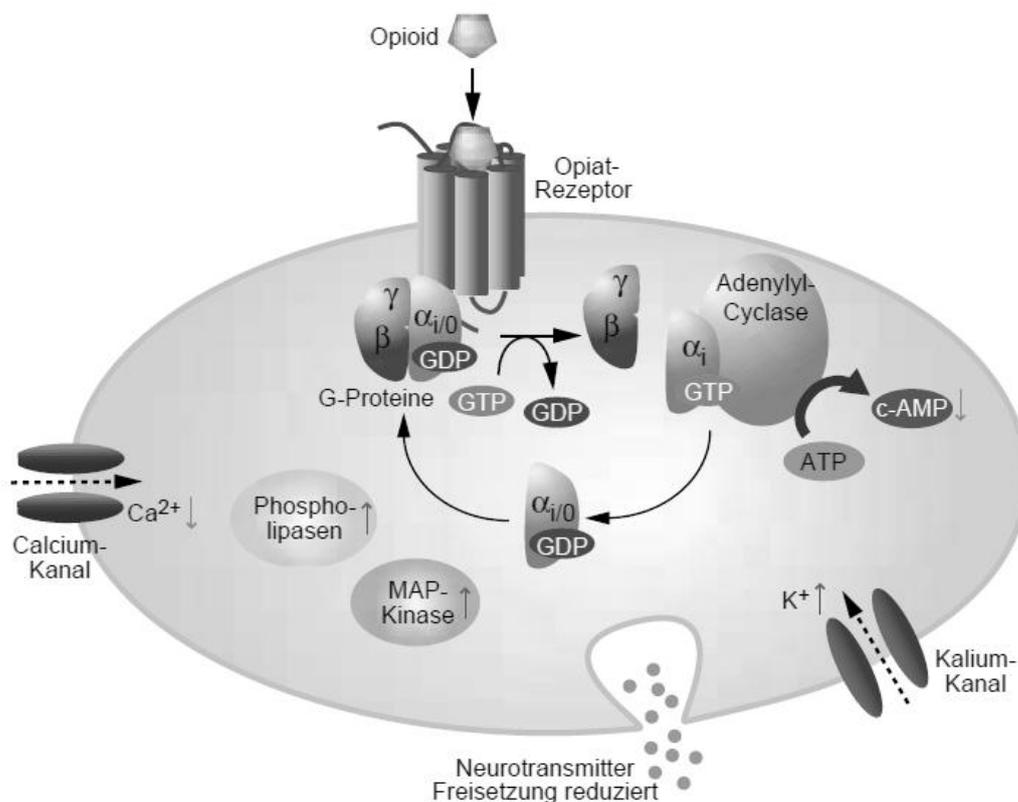


Abb. 1.3: Opiat-gesteuerte Effektorsysteme der Zelle.^[11]

Nach der Vorstellung des Schlüssel-Schloss-Modells zur unterschiedlichen Stärke der Wechselwirkung zwischen Wirkstoffen und Rezeptoren unterscheiden sich die natürlichen wie synthetischen Opiate in ihrer Affinität zu den einzelnen Rezeptortypen. Die Hoffnung bestand, die starke analgetische Wirkung des Morphins von seinen problematischen Begleiterscheinungen wie Atemdepression, Obstipation, Euphorie und Abhängigkeit zu trennen, falls diese durch die gleichzeitige Wechselwirkung mit mehreren Rezeptortypen ausgelöst werden. Dann könnten mit synthetisch weiterentwickelten Pharmaka deutliche

Fortschritte bezüglich einzelner Wirkstoff-Rezeptor-Bindungsstärken erzielt werden. Diese Hoffnung bestätigte sich nicht, da das μ -Rezeptorsystem, dominant für die Schmerzverarbeitung, auch die genannten Nebenwirkungen hervorrief, wie an μ -knockout-Mäusen¹ gezeigt werden konnte. Dennoch wurden mit partiell μ -selektiven, (semi-)synthetischen Opioiden beträchtliche Fortschritte erzielt.^[12] Naloxon (**12**) kennzeichnet beispielsweise eine rein antagonistische Wirkung am μ -Rezeptor und wird bei Opiatvergiftungen appliziert. Das weiterentwickelte Diels-Alder-Addukt Buprenorphin (**13**) als gemischter Agonist/Antagonist ist u.a. als Temgesic® bzw. Transtec® im Umlauf und besitzt die etwa 20-fache analgetische Wirksamkeit des Morphins (Abb. 1.4).^[13]

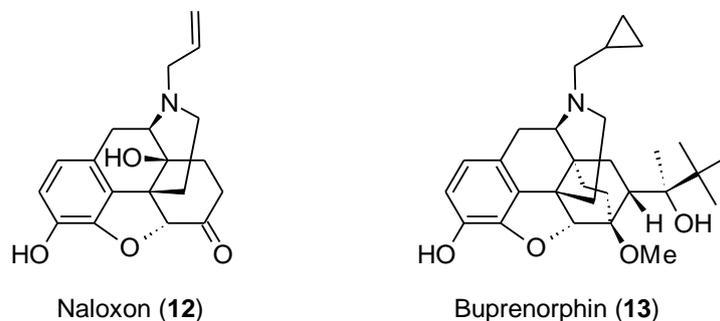


Abb. 1.4: Klinisch bedeutsame, halbsynthetische Opiode.

Doch selbst mit der Entdeckung peptidischer Opiode auf der Suche nach „endogenem Morphin“ konnte dieser Teufelskreis nicht durchbrochen werden, da dieselben Rezeptoren von den Polypeptiden angesprochen werden. Die strukturelle Verwandtschaft peptidischer Opiode zu klassischen Opiaten drückt sich dabei v.a. durch das am *N*-Terminus verankerte Tyrosin aus (vgl. Biosyntheseweg von Morphin).^[14]

In Deutschland ist der Betäubungsmittelverkehr strengen Regelungen unterworfen, sowohl für Forschungseinrichtungen als auch klinische Zwecke. Für den Umgang mit genehmigungspflichtigen Stoffen muss vorab die Erlaubnis des Bundesamtes für Arzneimittel und Medizinprodukte, im speziellen Fall die der Bundesopiumstelle, beantragt werden.^[15]

¹ In einer μ -knockout-Maus wurde das Erbmaterial gentechnisch so verändert, dass keine μ -Rezeptoren exprimiert werden können. An solchen Tieren zeigt Morphin keine schmerzstillende Wirkung. Das breite Nebenwirkungsspektrum verschwindet ebenso.

2

Zielstellung

Sicher nicht ausschließlich vom immensen medizinischen Stellenwert motiviert, traten seit den Pionierarbeiten von *Gates* und *Tschudi* zahlreiche Chemiker der Herausforderung Totalsynthese von **1** zielstrebig und einfallsreich entgegen, einige mit mehr, andere mit weniger Erfolg. Unter den zahlreichen Total- und Partialsynthesen werden einige Beispiele der jüngeren Vergangenheit hervorgehoben, welche einen Beleg für das andauernde Interesse am Morphingerüst liefern. Besondere Aufmerksamkeit wird den verschiedenen Ideen zur Installation des quartären Zentrums, mit korrekter relativer und gegebenenfalls absoluter Konfiguration, sowie der oft schwierigen Funktionalisierung des C-Ringes gewidmet. Bereits gewonnene Erkenntnisse im eigenen Arbeitskreis ergänzen den gegenwärtigen Stand der Forschung.

2.1 Ausgewählte Totalsynthesen von Codein

In der Synthese von *Fukuyama* ^[16,17] wurde ein modifiziertes Iodisovanillin **15** mit dem einfach zugänglichen Vinylepoxid **16** verknüpft, womit beinahe alle notwendigen Kohlenstoffatome von Codein (**2**) eingebracht sind. Durch intramolekulare Heck-Reaktion von **17** wurde das wichtige quartäre Zentrum korrekt installiert, wobei die Konfiguration der zuvor aufgebauten C5-Etherbrücke deren diastereoselektiven Verlauf kontrollierte. Nach Homologisierung in der Seitenkette mit Cyanid wurde durch intramolekulare Domino-Kondensation/Addition von **18** das Phenanthrengerüst **19** komplettiert. Abschließende 1,3-Transposition der Sauerstofffunktionalität im Keton **19** führte schließlich zu Morphin (**1**, Abb. 2.1).

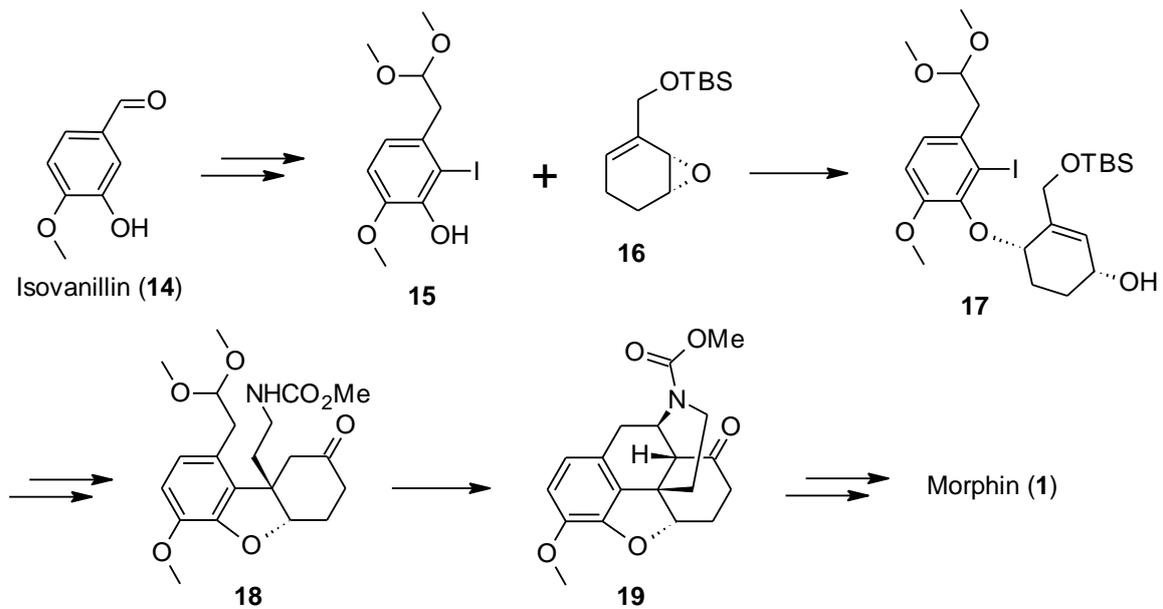


Abb. 2.1: Totalsynthese nach *Fukuyama* (2009).

Mit seiner stufenintensiven Umsetzung des Allylshiftes unzufrieden, welcher den noch stöchiometrischen Einsatz von Pd(OAc)₂ zur Oxidation des Ketons **19** erforderte, wurde von *Fukuyama* ein neues Cyclohexen **20** als Baustein ausgewählt, in dem sowohl die Ethylaminbrücke vollständig integriert als auch die Alkoholfunktionalität bereits richtig positioniert sind. Über eine vinyloge Addition/Kondensation wurde die zuvor etablierte Prozedur zum Aufbau des Phenanthrengerüsts auf die Synthese von Codeinon (**11**) übertragen (Abb. 2.2).^[18]

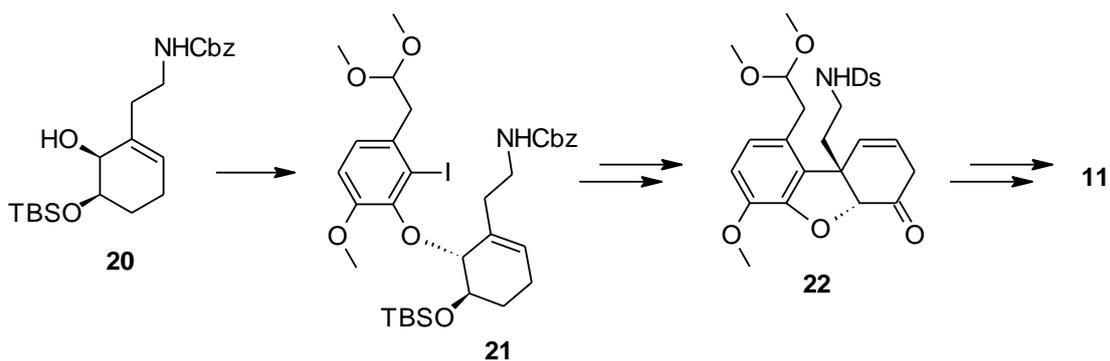


Abb. 2.2: Verbesserte Totalsynthese von *Fukuyama* (2010).

Ohne über Details der chemoenzymatischen Route von *Hudlický*^[19] genauer zu berichten, ist die enge Verwandtschaft zu *Fukuyama* (2010) anhand beider Heck-Vorläufer unverkennbar (Abb. 2.3).

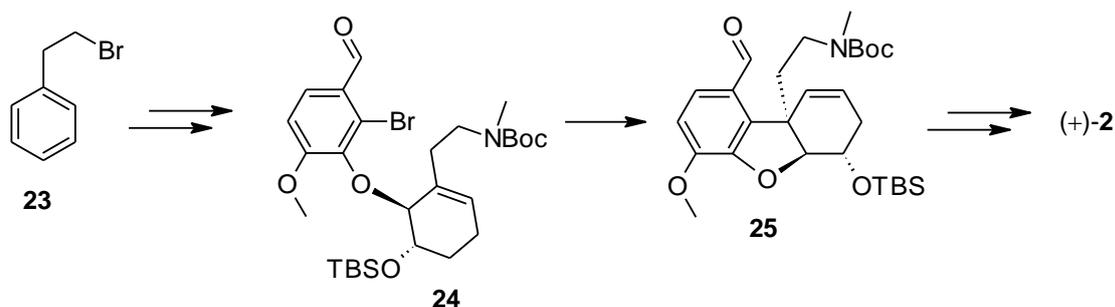


Abb. 2.3: Totalsynthese nach Hudlický (2009).

Mit der Totalsynthese von *Magnus* ^[20] wurde eine bisher einzigartige Strategie zum Aufbau des quartären Zentrums genutzt. Durch intramolekulare, alkylierende Dearomatisierung des durch Suzuki-Kupplung erhaltenen 4-arylsubstituierten Phenols **27** wurde das Dienon **28** generiert, mit dem in nur wenigen Stufen nach C₁-Verlängerung des Benzaldehyds mit Nitromethan sowohl das Phenanthren- **29** als auch das Morphingerüst **30** mit hervorragenden Ausbeuten vervollständigt wurde (Abb. 2.4).

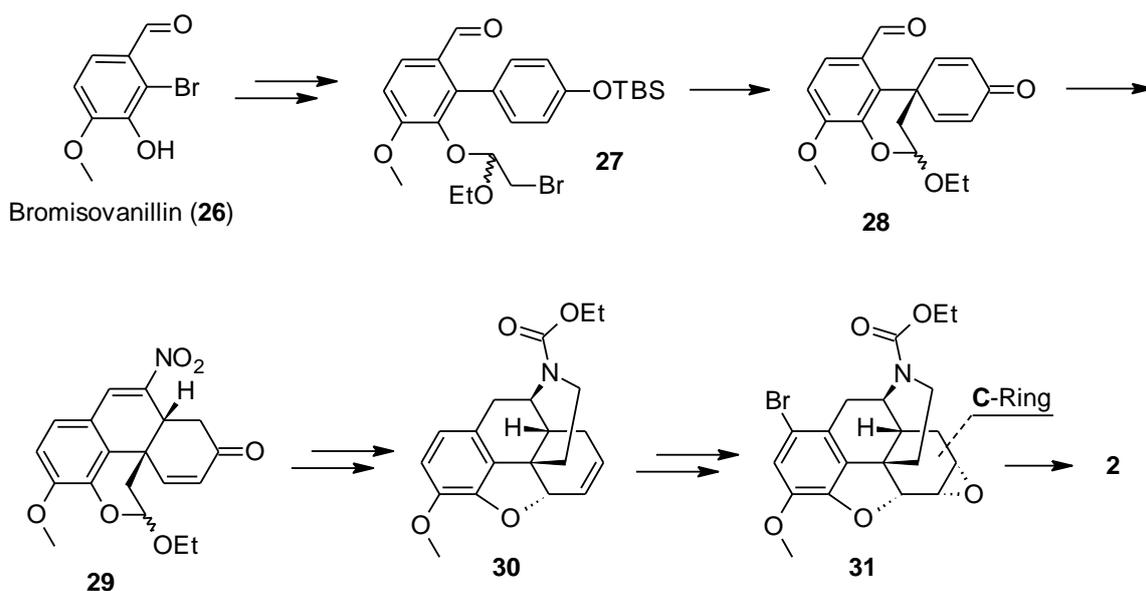


Abb. 2.4: Totalsynthese nach *Magnus* (2009).

Selbst eine Lösung zur stereoselektiven Einführung des (6 α ,7 α)-Epoxids an **30** wurde präsentiert. Da die gewöhnliche, elektrophile Epoxidierung substratinduziert verläuft und zwangsläufig zum β -Epoxid führt, wurde das Peroxid gegen eine elektrophile Bromquelle zur Aktivierung des Olefins ausgetauscht. Der nucleophile Angriff von Wasser am β -Bromonium-Ion erfolgt nun von der α -Seite. Über das Bromhydrin als Zwischenstufe gelangte *Magnus* zum Epoxid **31**. Darauffolgende, vom $-I$ -Effekt des Etherbrückensauerstoffs gelenkte

Öffnung durch Phenylselenid gefolgt von einer Selenoxidpyrolyse korrigierten das Oxidationsmuster im C-Ring. Durch die abschließende, reduktive Dehalogenierung sowie Methylierung wurde Codein (**2**) komplettiert.^[20]

2.2 Erfahrungen im Arbeitskreis Metz

In vorausgegangen Diplomarbeiten wurden verschiedene Strategien ausgehend von Eugenol (**32**) verfolgt, wobei als zentraler Ausgangspunkt das Dimethylacetal **33** diente. Anlehnend an Untersuchungen von *Parsons*^[21,22] wurde der intramolekularen Nitron-Cycloaddition (NCA) hoher Stellenwert beim diastereoselektiven Aufbau des Phenanthrengerüsts eingeräumt. Die Suche nach geeignet substituierten Cyclohexenen als einsetzbare Dipolarophile stand im Vordergrund der einzelnen Studien.

Mit den Anfängen durch *Metz* und *Ehrlich* aus dem Jahr 2002 konnte die hoch diastereoselektive NCA am chinoiden System MeO-**36** gezeigt werden. Allerdings war dessen Herstellung keineswegs optimal, zumal die Ansatzgröße für totalsynthetische Belange noch einer beträchtlichen Steigerung bedurfte.^[23]

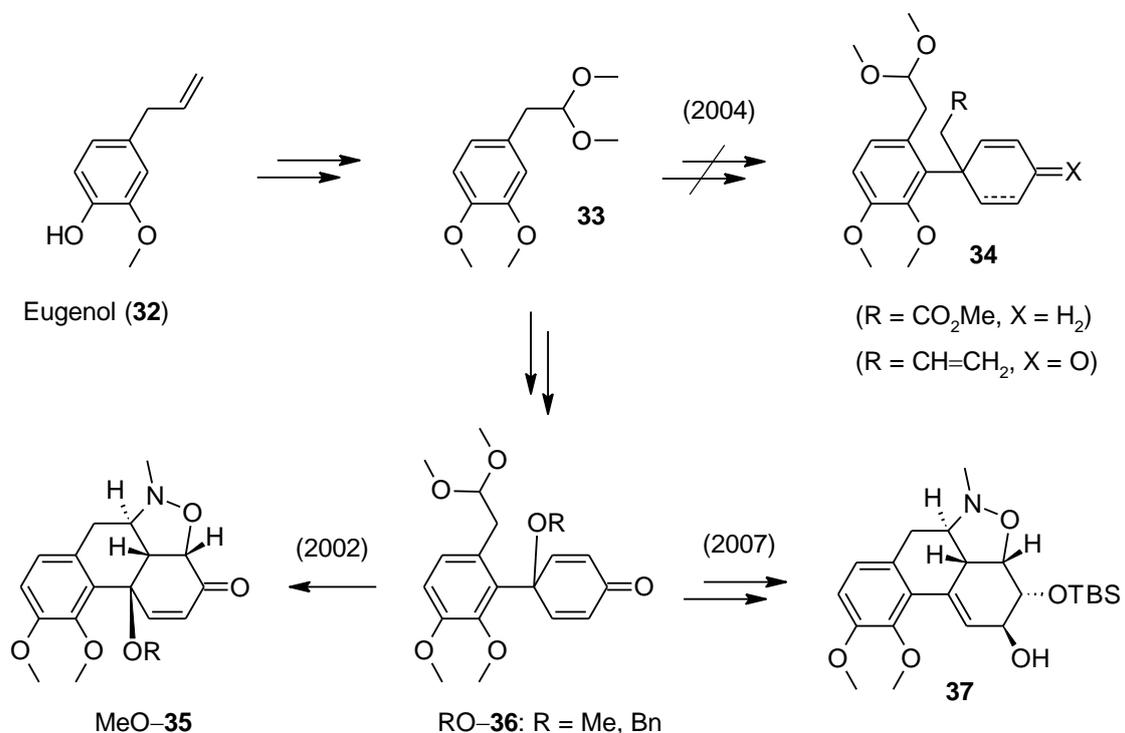


Abb. 2.5: Bisherige Arbeiten im Arbeitskreis Metz.

In darauf aufbauenden Untersuchungen durch *Metz* und *Hennig* (2004) gelang es allen Bemühungen zum Trotz nicht, ein geeignetes Enon bzw. 1,4-Dien **34** mit bereits installiertem

quartären Zentrum bereitzustellen. Demgegenüber stand die erfolgreiche, prinzipiell mögliche Desymmetrisierung des prochiralen Systems MeO-**36** mit *N*-chiralen, von Phenylglycin abgeleiteten Nitronen.^[24] Die erste Route fortsetzend wurde von Metz und Erhard das benzylgeschützte Cycloaddukt BnO-**35** soweit modifiziert, dass der Aufbau des quartären Zentrums durch Claisen-Umlagerung mit **37** in Reichweite rückte (Abb. 2.5). Die Diastereoselektivität der NCA konnte ferner anhand zweier Kristallstrukturen zweifelsfrei belegt werden.^[25] Bis dato widmeten sich eine abgeschlossene Dissertation^[26] und laufende Forschungsarbeiten der Totalsynthese von Morphin über eine Heck-Route.

2.3 Problemstellung und Syntheseplanung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der diastereoselektiven Totalsynthese von Codein (**2**). Mit den bisherigen Erkenntnissen gerüstet, soll die Synthese des Allylalkohols **37** verbessert und ein effizienter Weg zum Morphingerüst erarbeitet werden. Die hierbei verfolgte Strategie gehört zur Gruppe der Phenanthrenrouten, von dessen Skelett ausgehend das pentacyclische Gerüst sukzessive vervollständigt werden soll.

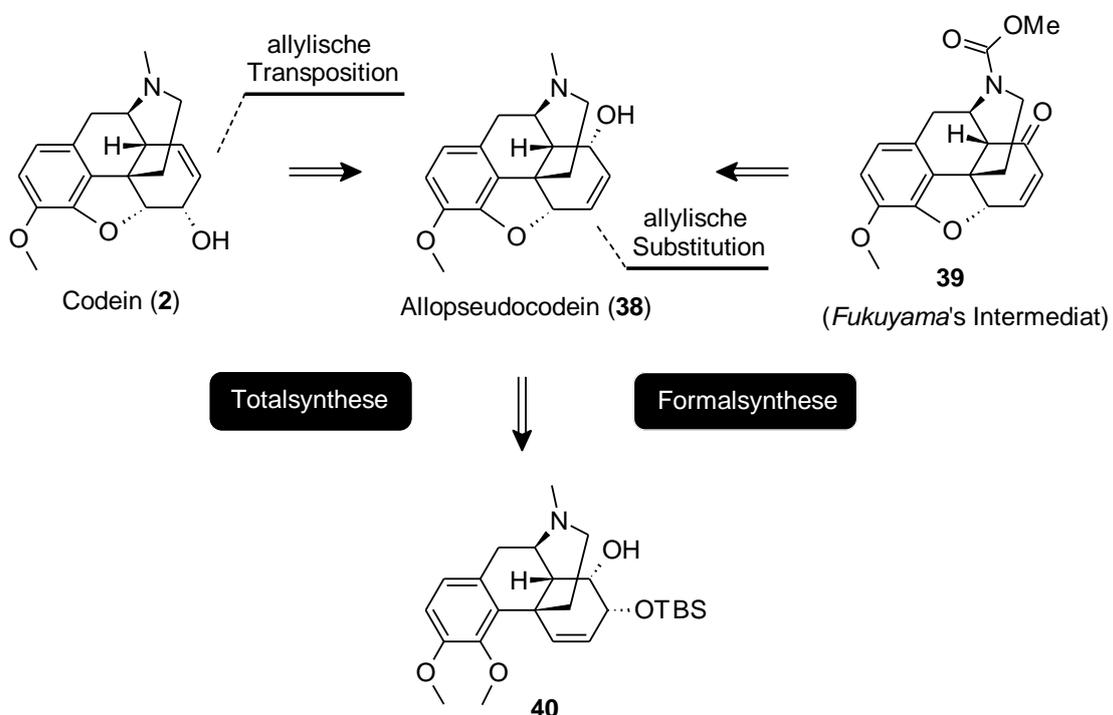


Abb. 2.6: Retrosynthetische Überlegungen am Morphinan-Gerüst.

Semisynthetischen Arbeiten an Codein (**2**) ergänzen die totalsynthetischen Erfordernisse für die abschließende Transposition von **38** zu **2**, da die klassische Morphinchemie des anfänglichen 20. Jhr. der Schlüssel zum Abschluss der Totalsynthese ist. Die Routenplanung

gestattet zudem, zwei Formalsynthesen des Morphins abzuschließen (Abb. 2.6). Mit dem Benzomorphan **40** bestehen aufgrund der vorhandenen Funktionalitäten ausreichend Möglichkeiten zur Ausbildung der noch fehlenden Etherbrücke. Mit dem gelungenen Aufbau von Allopseudocodein (**38**) ist die formale Synthese von Codein (**2**) abgeschlossen, und im Falle einer gelungenen 1,3-Transposition auch dessen Totalsynthese.^[27,28,29,30] Überdies ist aus **38** das Carbat **39** zugänglich, welches einen gemeinsamen Schnittpunkt mit *Fukuyama's* Totalsynthese von 2009 markiert (vgl. 2.1).

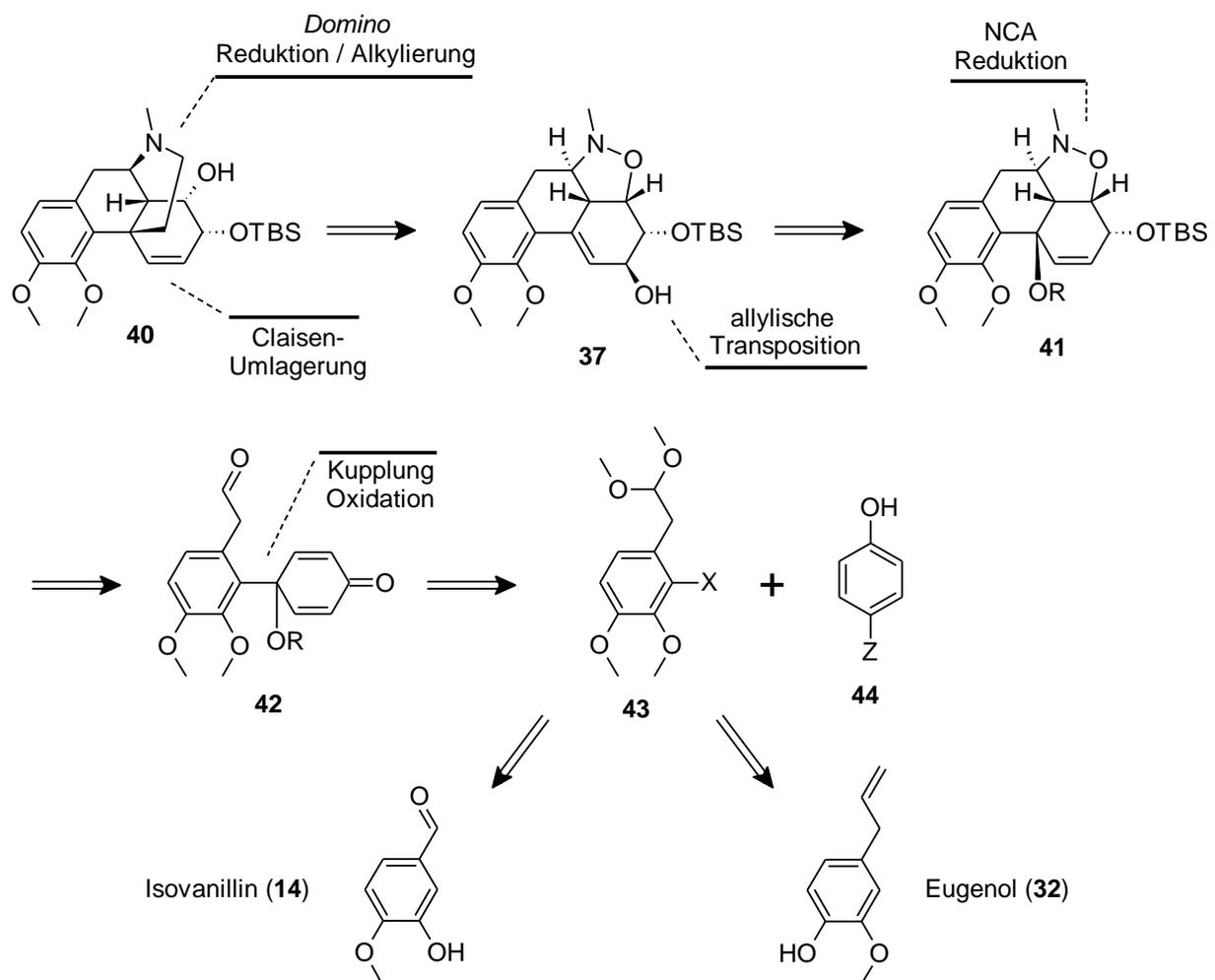


Abb. 2.7: Geplante Phenanthren-Route.

Für den fortschreitenden Aufbau des Morphinangerüsts von **40** ist der bereits erhaltene Allylalkohol **37** der geeignete Vorläufer, da durch Claisen-Umlagerung neben der noch fehlenden Ethylenbrücke gleichzeitig, durch den suprafacialen [3,3]-Shift bedingt, die korrekte relative Konfiguration am quartären Zentrum installiert werden kann. Die bekannte Allylverschiebung, gegebenenfalls mit verschiedenen Ethern [OR], führt auf das hochfunktionalisierte Phenanthren **41** zurück, das durch NCA diastereoselektiv aufgebaut wird

(vgl. 2.2). Zur Verbesserung der Cycloaddition ist die Synthese des freien Aldehyds **42** als Vorläufer substanziell (Abb. 2.7). Mit dem etablierten Isovanillin (**14**) und Eugenol (**32**) als Neuling in der Morphinsynthese stehen geeignete Aromaten in den Startlöchern, wobei eine mögliche, kommutative Vertauschung im Oxidations- bzw. Verknüpfungsschritt beider monocyclischer Fragmente **43** und **44** neue Alternativen zur Darstellung der dearomatisierten Phenole als Zwischenprodukte zur Synthese des Kohlenstoffgerüsts von **42** eröffnen können.

Teil B

Ergebnisse und Diskussion

3

Aufbau des NCA-Vorläufers

3.1 Aromatische Bausteine

3.1.1 Allgemeine Betrachtungen

Ein Großteil aller Morphinsynthesen geht von Isovanillin (**14**) aus, welches schlichtweg das Startmaterial der Wahl ist. Es erlaubt die einfache elektrophile Substitution der 2-Position, einer für die spätere C12–C13-Bindung kritischen Stelle, mit Halogenen wie Brom^[31] und Iod,^[18] indem man sich des dirigierenden Einflusses des flankierenden Phenols bedient.^[32] Per Wittig-Reaktion wird homologisiert, und der angestrebte Enolether sofort ins stabile Acetal überführt (vgl. Totalsynthesen von *Fukuyama*). Die „Blockierung“ des Phenols schließt sich in vielen Fällen an. Bei der Herstellung von 2-Bromveratrylaldehyd (**47**, Abb. 3.3) folgt die Alkylierung direkt der Bromierung.^[33]

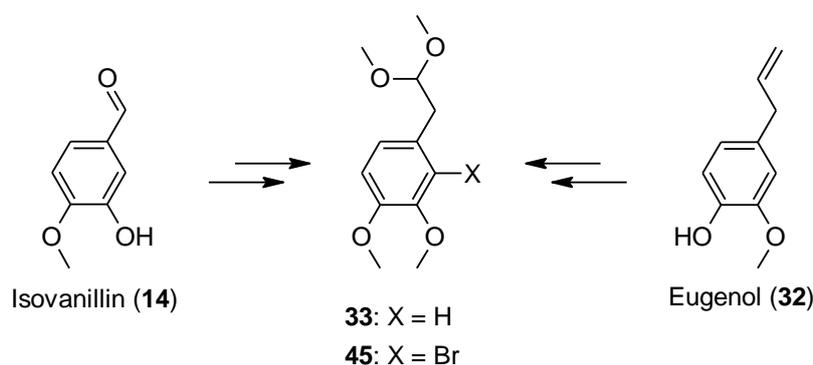


Abb. 3.1: Synthese der Dimethylacetale aus den 1,2,4-trisubstituierten Aromaten.

Das kostengünstigere Eugenol (**32**), welches in Gewürznelkenöl mit 70-95 % enthalten ist, wird dagegen in der C₃-Allylseitenkette um ein Kohlenstoffatom verkürzt. Nach Methylierung und oxidativer Spaltung des Olefins erhält man den korrespondierenden Phenylacetaldehyd,

welcher als Acetal **33** isoliert wird. Die Idee der späten Funktionalisierung in 3-Position (X = H) geht auf Studien von *Napolitano* ^[34,35] zurück, nach denen durch dirigierte *ortho*-Metallierung (DoM) am Aren zwischen den beiden flankierenden Funktionalitäten lithiiert werden kann. Entweder man konserviert die so erzeugte metallorganische Spezies als Bromid (**45**: X = Br) oder setzt sofort mit Elektrophilen um. Damit kann der Brückenschlag zum Isovanillin (**14**) als Startmaterial vollzogen werden.

3.1.2 Synthese des unfunktionalisierten Dimethylacetals aus Eugenol

Da über die Sequenz aus Williamson-Ethersynthese, Ozonolyse und Acetalisierung bereits ausführlich berichtet wurde, ^[23] folgt lediglich eine knappe Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse. Für die Belange der Totalsynthese lassen sich folgende Stufen problemlos mit ausgezeichneten Ausbeuten im 150 mmol Ansatz bewältigen, wobei sich anstelle der flashchromatographischen Reinigung die Destillation von **33** im Hochvakuum als lohnende Alternative herauskristallisierte (Abb. 3.2).

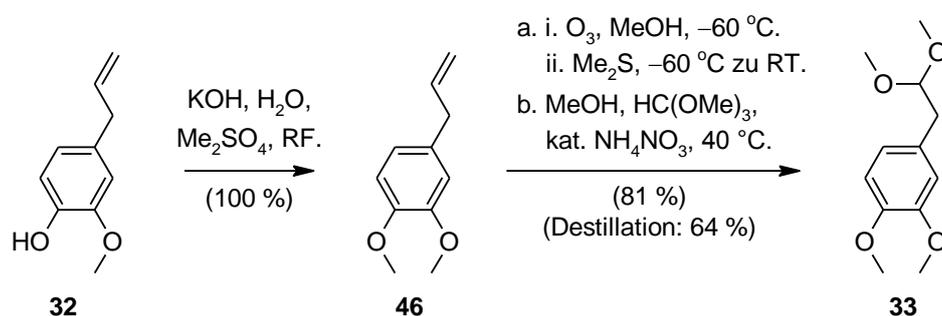


Abb. 3.2: Dreistufige Synthese des unfunktionalisierten Acetals.

3.1.3 Aufbau des bromierten Dimethylacetals ausgehend von Isovanillin

Für dessen Darstellung kann auf das ausgereifte Knowhow unzähliger Arbeitsgruppen zurückgegriffen werden (Abb. 3.3, vgl. Totalsynthesen von *Fukuyama*). Isovanillin (**14**) wurde wie zuvor beschrieben durch Bromierung in Essigsäure und basische Veretherung zum 2-Bromveratrylaldehyd (**47**) umgesetzt. Ansatzgrößen von etwa 260 mmol Isovanillin waren auf diese Weise umgänglich zu handhaben.

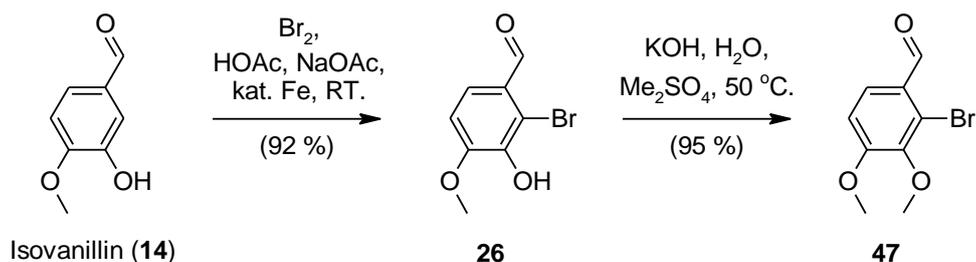


Abb. 3.3: Synthese von 2-Bromveratrylaldehyd.

Im Zuge der Arbeiten zur Synthese von **45** wurde die zügige Synthese des von MOMCl-abgeleiteten, in stöchiometrischen Mengen erforderlichen Phosphonium-Salzes vereinfacht, welche ohne die vorausgehende destillative Isolierung von MOMCl auskommt.^[36,37] Durch säurekatalysierte Methanolyse des Rohproduktes **48** gewinnt man das bromierte Acetal **45** mit hervorragender Ausbeute. Zugefügter Orthoester sollte hierbei Wasserreste binden und die Kondensation mit etwaig vorliegendem Aldehyd ermöglichen (Abb. 3.4).

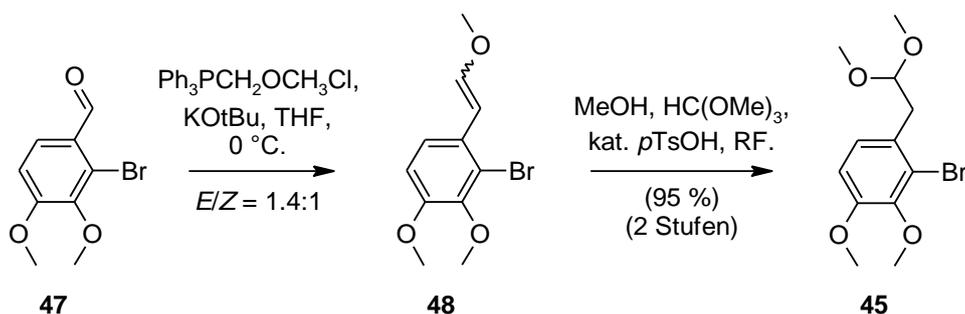


Abb. 3.4: Homologisierung des Benzaldehyds.

Die Verschmelzung beider Anläufe durch Bromierung der metallierten Spezies von **33** resultierte in keiner konstruktiven Konkurrenz zur Isovanillin-Route, da in keinem Versuch annähernd die berichteten Ausbeuten (bis ca. 70 %, Carboxylierung) unter den angegebenen Konditionen im Lithiierungsschritt erreicht wurden. Entweder verlief die Metallierung von **33** bei tieferer Temperatur so langsam, dass praktisch kein Umsatz erzielt wurde, oder der Enolether **49**^[23,35] als bekanntes Eliminierungsprodukt dominierte im Produktgemisch (Abb. 3.5). Mit nur 22 % isolierter Ausbeute am Acetal **45** bleibt die DoM-Route daher sekundär. Versuche zur Iodierung scheiterten an demselben Problem.

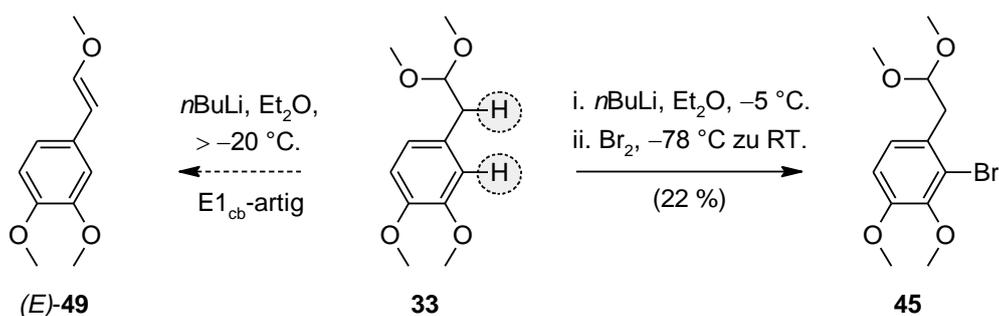


Abb. 3.5: Versuche zur DoM/Bromierung am eugenolbasierten Acetal.

Der durchaus vorhandene Optimierungsspielraum (vgl. 3.3) wurde aufgrund der überzeugenderen Alternative zur Synthese von **45** nicht weiter ausgereizt.

Es folgen detailliertere Erläuterungen über die beiden, von uns verfolgten Dearomatisierungsstrategien sowie über die Synthese der hierfür nötigen Kupplungspartner.

3.2 Dearomatisierungsstrategien und Kupplungspartner

3.2.1 Allgemeine Betrachtungen

Zur Herstellung der als Kupplungspartner nötigen *para*-Chinoether ist die Swenton-Methodik^[38] ein geeigneter Ansatzpunkt, indem *para*-Benzochinonmonoacetale, erhältlich durch Oxidation entsprechender *para*-substituierter Phenole, mit Organolithiumverbindungen umgesetzt werden (Abb. 3.6). Aus den so erhaltenen Additionsprodukten **50** lassen sich durch Acetalspaltung die *para*-Chinole freilegen. Die Überführung in die korrespondierenden *para*-Chinoether ist zwingend, da die sonst freie Alkohol- und Aldehydfunktionalität die Bildung eines Pyrans nach sich zieht (vgl. 3.5). Die verwendeten Organolithiumverbindungen können durch DoM^[23,25] (problematisch) oder per Lithium-Brom-Austausch^[39] erzeugt werden. Da der Halogen-Metall-Austausch bei tiefer Temperatur stattfindet, ist mit keiner Eliminierung zum entsprechenden Enolether **49** zu rechnen. Als kritische Größe tritt in solchen Reaktionen vielmehr die Gegenwart von Restfeuchte auf, welche eine Defunktionalisierung nach sich zieht. Für die angesprochene Kommutativität zur Erzeugung des dearomatisierten, bicyclischen Dienones wären Kreuzkupplungen zur Biarylsynthese ideal, wobei der Oxidationsschritt erst am gebildeten 4-Arylphenol **51** vollzogen wird. Da bereits *Magnus* (vgl. 2.1) die Suzuki-Kupplung des passenden Bausteins verwirklicht hat, wird auf diese Boronsäure fokussiert. Mit einer nicht trivialen Acetalspaltung hat man den Aldehyd **42** als Cyclisierungsvorläufer auf der Hand.

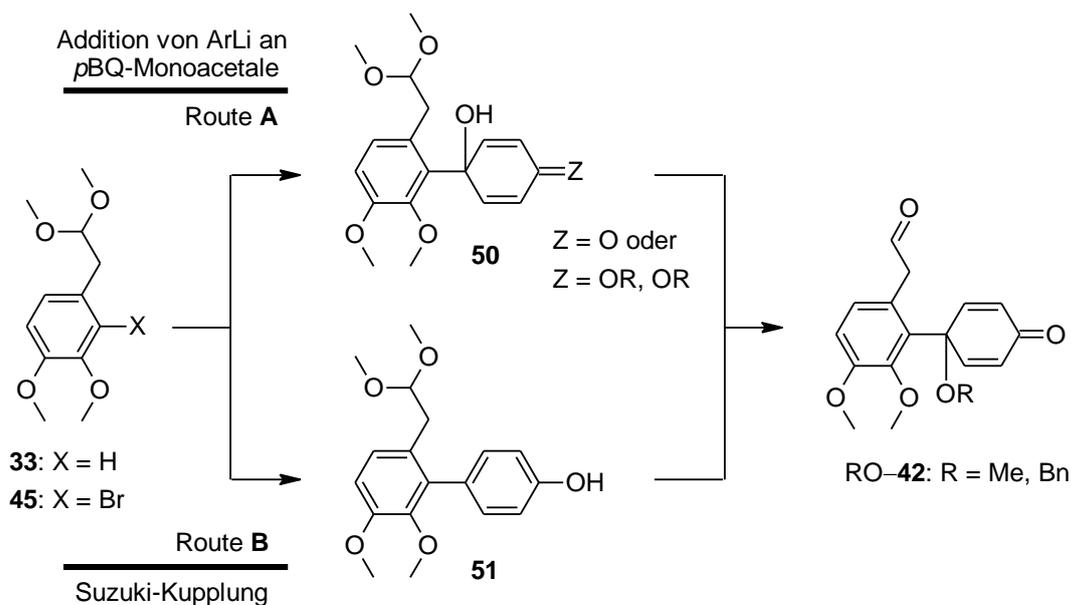


Abb. 3.6: Verknüpfungsstrategien zur Synthese des Aldehyds als NCA-Vorläufer.

3.2.2 Phenoloxidationen und *para*-Benzochinonmonoacetale

Mit der Entwicklung milder Oxidationsmethoden für Phenole, an vorderster Front Iod(III)-Verbindungen wie PIDA (Phenylioddiacetat) und PIFA (Phenyliodditrifluoracetat), startete zugleich ein Wettlauf, um das versteckte Potential der nun bequem herstellbaren, benzoiden 2,4- (MOB **C**, masked *ortho*-benzene) bzw. 2,5- (MPB **B**, masked *para*-benzene) Cyclohexadienone auszureizen (Abb. 3.7).^[40]

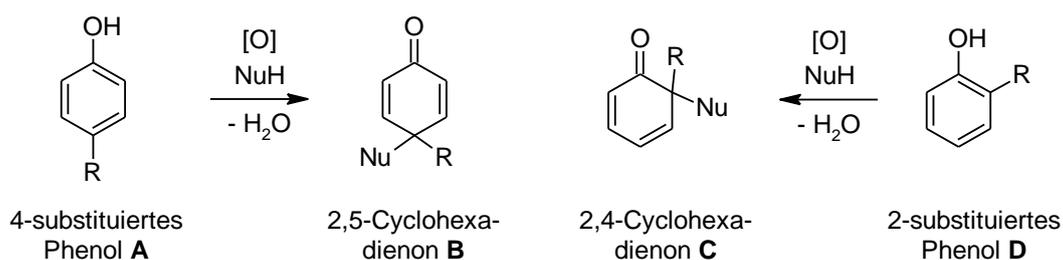


Abb. 3.7: Schematische Darstellung benzoider Systeme durch Phenoloxidation.

Interesse weckt die Vielzahl an Möglichkeiten der begleitenden (intramolekularen) C–Nu-Bindungsknüpfung im Oxidationsschritt (phenolische „Umpolung“). In den so erhaltenen Cyclohexadienonen **B/C** stecken obendrein blockierte Benzole ($R \neq H$). Die Rearomatisierung kann leicht durch eine/mehrere aufeinanderfolgende [1,2]-Verschiebungen der Substituenten [R] oder [Nu] ausgelöst werden; ein Prozess, welcher als Dienon-Phenol-Umlagerung^[41] bekannt ist und C–Nu-substituierte Phenole zugänglich macht. In

Cycloadditionen ergänzen beide Dienone das Spektrum an verfügbaren, elektronisch aktivierten Dieno- und Dipolarophilen,^[40,42] eine in dieser Umsetzung aufgegriffene Idee.

Das einfachste Monoacetal **53** wurde in beliebig großer Ansatzgröße nach einer Vorschrift von *Pelter* quantitativ gewonnen.^[43] Hierbei wird *para*-Methoxyphenol (**52**) mit PIDA in Methanol oxidiert. Die flashchromatographische Abtrennung des gebildeten Iodbenzols gelingt problemlos. Als einfachstes Acetal ist es zudem wichtigstes Bindeglied zwischen den monoalkylierten Phenolen und anderen *para*-Benzochinonmonoacetalen (Abb. 3.8).

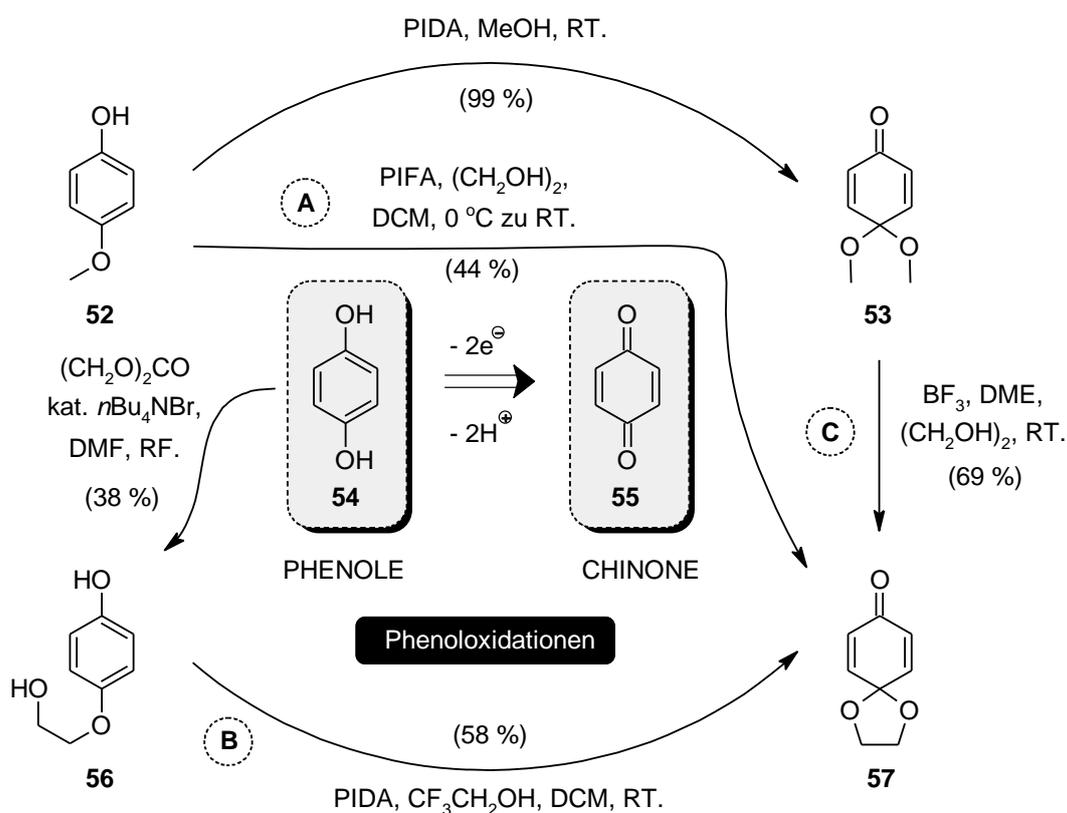


Abb. 3.8: Phenoloxidationen und Kupplungsbausteine.

Aufgrund von Stabilitätsproblemen der Additionsprodukte von **53** wurde auf ein zweites Monoacetal zurückgegriffen (vgl. 3.3). Das Dioxolan **57** kann hierbei auf drei Arten erzeugt werden. (A) Durch Oxidation von **52** mit PIFA in Gegenwart von Ethylenglykol im inerten Lösungsmittel wird die Bildung von **57** eingeleitet, wobei sich unter den trifluoressigsaurigen Bedingungen das thermodynamisch stabilere, cyclische Acetal bildet.^[44] Die deutlich bessere Literaturliteraturausbeute wurde nicht erreicht. Womöglich ist in der Transacetalisierung (Reaktionszeit, Temperatur) sowie in den Aufarbeitungsbedingungen noch ausreichend Spielraum vorhanden. Die PIDA-Oxidation des Hydrochinonmonoethylenglykolphenylethers **56**, dessen Monoalkylierung einiger Verbesserungen bedarf, wurde weiterhin verfolgt (B).

Als dritte Möglichkeit (C) wurde der Austausch des Dimethylacetals am leicht zugänglichen, benzoiden System **53** in Betracht gezogen. In Gegenwart von BF_3 -Etherat in DME^[45] gelingt der Austausch einfach und insgesamt deutlich besser als bei den Varianten (A) und (B). Nur der Vollständigkeit halber darf abschließend auf die deutlich kostengünstigere elektrochemische Oxidation, entsprechende Apparatechnik vorausgesetzt, des 2-(4-Methoxyphenoxy)ethanols in methanolischer Kaliumhydroxid-Lösung in Kombination mit der sich anschließenden einfachen Hydrolyse des entstandenen Bisacetals verwiesen werden.^[46]

3.2.3 Leichter Zugang zur kostenintensiven Boronsäure

Mit der Boronsäure **60**^[20,47] als aromatischen Kupplungspartner, welche ausgehend von *para*-Bromphenol (**58**) zweistufig nach Blockierung des Phenols mit dem TBS-Rest und Borylierung des lithiierten Aromaten mit exzellenter Ausbeute erhältlich ist, wird der Weg zur Kreuzkupplung freigemacht (Abb. 3.9).

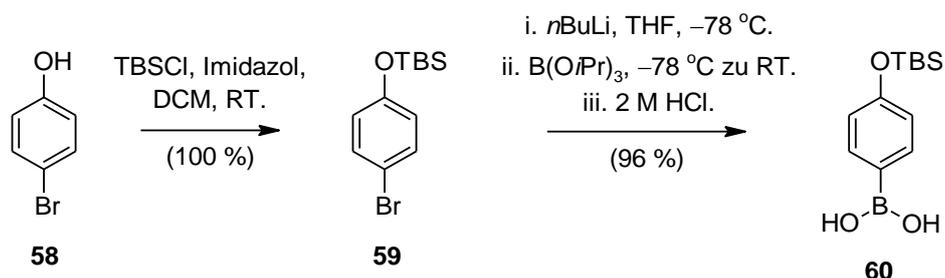


Abb. 3.9: Borylierung des Bromaromaten.

3.3 Route A – Addition an pBQ-Monoacetale

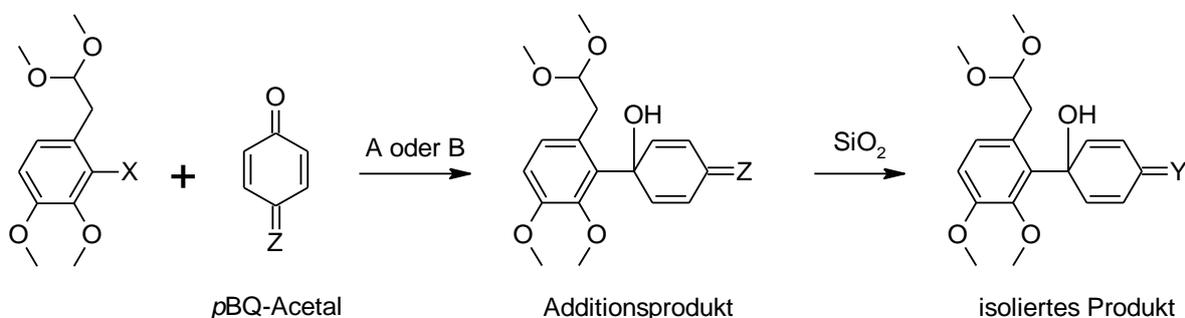
3.3.1 Additionsreaktionen der lithiierten Arene

Aufgrund der bereits gut untersuchten Metallierung durch Butyllithium am Dimethylacetal **33** (vgl. 2.2) genügen einige zusammenfassende Feststellungen an dieser Stelle:

- Die Metallierung ist bei tiefer Temperatur (-20 °C) langsam, und läuft erst bei 0 °C mit akzeptabler Geschwindigkeit. Die problematische Eliminierung von Methanolat bei dieser Temperatur führt zwangsläufig zu Produktgemischen. Die literaturbekannten Ergebnisse der Lithiierung konnten mit den angegebenen Konditionen nicht reproduziert werden.

- Als optimale Vorgehensweise erwies sich die parallele, mit der Deprotonierung einhergehende langsame Zugabe von Base und Substrat als etwa 1 M Lösungen, wobei das Kupplungsprodukt **61** mit 45 % Ausbeute isoliert wurde. Die Größenordnung der Ansatzgröße war für totalsynthetische Belange ausreichend.
- Bedingt durch die unvollständige Metallierung und Eliminierung gestaltete sich die chromatographische Trennung stets sehr aufwendig, da neben dem Substrat **33**, Enolether **49** und dem Additionsprodukt **61** stets Reste an Monoacetal **53** bzw. des Additionsproduktes von Butyllithium an **53** auftraten.
- Der Kontakt der Additionsprodukte mit Kieselgel hatte einen glücklichen Nebeneffekt zur Folge. Es wurde das *para*-Chinol **61** durch chemoselektive Spaltung des Dimethylacetals freigelegt. Diese Acetalspaltung gelingt auf nasschemischem Weg durch die Labilität von **62** nicht. Der Fakt ist insofern von Bedeutung, da unfunktionalisiertes Dimethylacetal **33** und Additionsprodukt **62** gleiches Elutionsverhalten zeigen und so voneinander nicht trennbar sind.

Tab. 3.1: Übersicht zur Addition der Organolithiumverbindungen. Methode **A** (DoM): i. Et₂O, gleichzeitige Zugabe von *n*BuLi und Substrat, -5 °C bis 0 °C; ii. -78 °C, *p*BQ-Acetal. Methode **B** (Lithium-Brom-Austausch): i. THF, -90 °C bis -78 °C, *n*BuLi; ii. *p*BQ-Acetal.



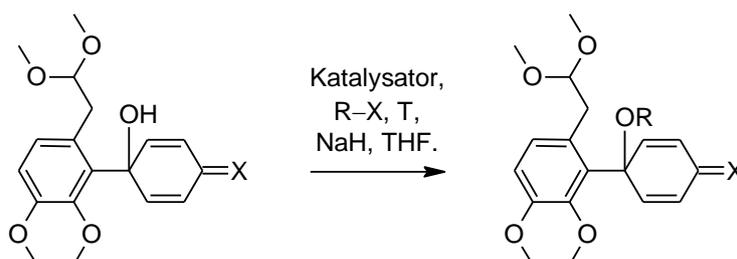
Eintrag	Substrat	<i>p</i> BQ-Acetal	Methode	isoliertes Produkt	Ausbeute
1	33 : X = H	53 : Z = OMe, OMe	A	61 : Y = O	45 %
2	45 : X = Br	53 : Z = OMe, OMe	B	62 : Y = OMe, OMe 61 : Y = O	30 % 36 %
3	45 : X = Br	53 : Z = OMe, OMe	B	62 : Y = OMe, OMe	100 %
4	45 : X = Br	57 : Z = O(CH ₂) ₂ O	B	63 : Y = O(CH ₂) ₂ O	70 %

Mit dem Halogen-Metall-Austausch als erste Maßnahme zur Erzeugung des lithiierten Aromaten gelang es, der konkurrierenden Eliminierung entgegen zu steuern. Die isolierten Ausbeuten sprechen für sich (Eintrag 2-4). Durch den Einsatz des alternativen *para*-Benzochinons **57** mit stabilerer Acetalfunktionalität ließ sich das Additionsprodukt **63** isolieren, ohne Spaltung auf Kieselgel (Eintrag 4). Partielle Hydrolyse wurde hingegen wieder bei der Addition an **53** beobachtet (Eintrag 2). Die vorausgehende Tabelle fasst die Erkenntnisse übersichtlich zusammen (Tab. 3.1).

3.3.2 Veretherungen am tertiären Alkohol

Mit den tertiären Alkoholen in der Hand und vor der so wichtigen Acetalspaltung wird alkyliert. Dafür haben sich Benzyl- und Methylether bewährt (vgl. 2.2). Mit beiden Ethern sollte die spätere Allylverschiebung gelingen, da der S_N1 -Prozess weitestgehend unabhängig vom Alkylrest ist. Über basische Veretherungen lassen sich alle Ether mit (sehr) guten Ausbeuten darstellen (Tab. 3.2, Eintrag 1-4). Die Alkylierung der tertiären Alkohole gelang meist rasch, wobei die Rohprodukte zügig vom überschüssigen Reagenz separierbar waren. Mindere Qualität (Reinheit) der Ausgangsstoffe führten zu Ausbeuteverlusten (Eintrag 2). Die Alkylierung von **62** (X = OMe, OMe) wurde präparativ nicht weiter verfolgt, da diese nicht gelang.

Tab. 3.2: Ergebnisse der Alkylierungen an den *para*-Chinolen bzw. *para*-Chinolacetalen.



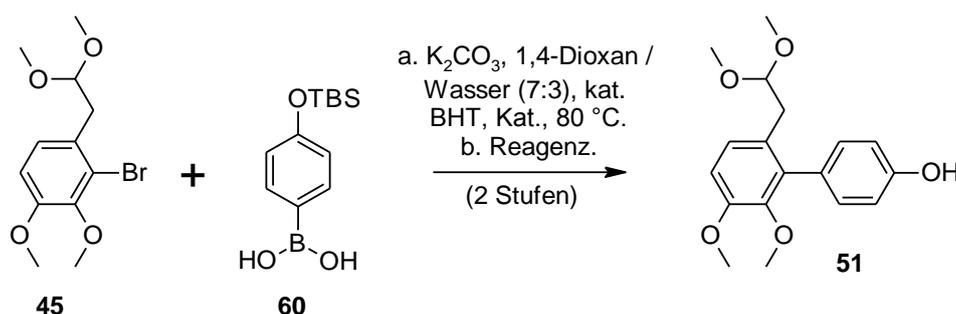
Eintrag	Substrate	R-X	Kat.	T	Produkte	Ausbeute
1	61 : X = O	Bn-Br	<i>n</i> Bu ₄ NI	40 °C	BnO- 36	93 %
2	61 : X = O	Me-I	–	RT	MeO- 36	70 %
3	63 : X = O(CH ₂) ₂ O	Bn-Br	<i>n</i> Bu ₄ NI	40 °C	BnO- 64	93 %
4	63 : X = O(CH ₂) ₂ O	Me-I	–	30 °C	MeO- 64	94 %

3.4 Route B – Suzuki-Kupplung

3.4.1 Palladium-katalysierte Kreuzkupplung

Das von *Magnus* (vgl. 2.1) beschriebene Reaktionssystem ließ sich auf den nur geringfügig veränderten Bromaromaten **45** unverändert übertragen (25 mmol Ansatz). Eine Variation im Ligandensystem, konkret der Austausch von Tricyclohexylphosphin gegen das kostengünstigere Triphenylphosphin, führte zu niedrigeren Umsätzen (Eintrag 2). Der Bromaromat **45** konnte zwar zurückgewonnen werden, wohingegen vermehrt Homokupplung der Boronsäure **60** beobachtet wurde. Bei nur stöchiometrischem Einsatz von Boronsäure und Bromid verwundert der unvollständige Umsatz in diesem Fall nicht (Tab. 3.3).

Tab. 3.3: Ergebnisse der Suzuki-Kupplung (a) und Desilylierung (b).



Eintrag	Pd-Katalysator/Beladung/Ligand	Desilylierung	Ausbeute
1	2.6 mol% Pd ₂ dba ₃ , 5.2 mol% PCy ₃	3-4 M NaOH	95 %
2	4.0 mol% Pd ₂ dba ₃ , 8.0 mol% PPh ₃	1 M TBAF	61 % (brsm. 95 %)

Übliches Entfernen der TBS-Schutzgruppe mit Fluorid in Form von TBAF bereitete keinerlei Schwierigkeiten, jedoch lassen sich phenolische Silylether aufgrund deren verminderter Basizität und damit höheren Abgangsgruppenqualität gegenüber Alkylalkoholen wesentlich einfacher basisch hydrolysieren.^[48] Im Eintopfverfahren wurde daher nach vollzogener Kupplung das wässrige Reaktionssystem auf 50 °C abgekühlt und mit Natronlauge als stärkerem Nucleophil versetzt. Nach Hydrolyse und vorsichtiger Neutralisation ließ sich so gleich das Phenol **51** in hervorragender Ausbeute von 95 % isolieren.

3.4.2 Dearomatisierung am bicyclischen Phenol

Unter den mechanistischen Vorstellungen zur Iod(III)-Oxidation lassen sich prinzipiell drei, von den exakten Reaktionsbedingungen abhängige Wege identifizieren, nachdem sich Phenol und Iodspezies miteinander verbunden haben (Ligandenaustausch).^[40]

- Als assoziativer Mechanismus wird eine Art konzertierte Verdrängung der Iod(III)-Spezies als Abgangsgruppe durch das angreifende Nucleophil bezeichnet. Solvolyseexperimente mit $(R-I-Ph)(BF_4)$ deuten auf eine etwa 10^6 mal höhere Abgangsgruppentendenz von Iod(III)-Resten gegenüber Triflat!
- Bei dieser hohen Abspaltungstendenz wird ein dissoziativer Mechanismus wahrscheinlich, wobei freie Phenoxonium-Ionen $[ArO]^+$ (vergleichbar mit einem „Benzylkation“) postuliert werden. Elektronenschiebende Substituenten am Aromat würden diesen Reaktionspfad begünstigen.
- Weiterhin sind hypervalente Iodverbindungen zu einer Art reduktiven Eliminierung befähigt (intramolekular ablaufende Oxidation), indem zwei Iod(III)-Liganden reduktiv miteinander verknüpft werden (z.B. bei Biaryliodoniumsalzen).

Aus dem mechanistischen Modell für den intermolekularen Reaktionsverlauf ergeben sich Schlussfolgerungen für die beobachtete Regioselektivität der phenolischen „Umpolung“, welche an dem Substrat **51** diskutiert werden. In kationischen bzw. kationenartigen Zwischenstufen wird das Nucleophil bevorzugt an der *ortho*-/*para*-Position des Phenoxonium-Ions $[ArO]^+$ bzw. der elektrophil-aktivierten Zwischenstufe **65** angreifen, welche den positivsten Ladungsschwerpunkt trägt. Stabilisierende Substituenten an diesen Stellen üben daher einen lenkenden Einfluss aus (vgl. Oxidation von **52**). Andererseits müssen sterische Effekte berücksichtigt werden. Eine für die *ortho*-disubstituierten Biaryle nicht zu vernachlässigende Tatsache ist der ausgeprägte Diederwinkel zwischen beiden aromatischen Systemen zur Minimierung der *van-der-Waals*-Abstoßung der sich gegenüberstehenden *ortho*-Substituenten beider Aromaten. Dadurch schirmen die überdeckenden *ortho*-Substituenten des einen Systems die *para*-Position des jeweils anderen effektiv ab. Je nach Größe der Rotationsbarriere, also der Flexibilität des Systems, wird ein Angriff auf die *para*-Position relativ schwierig sein. Überdies nimmt der stabilisierende Effekt des elektronenreichen Aromaten mit steigendem Diederwinkel ab (Orthogonalität der Orbitale), wodurch abermals die *ortho*-Oxidation bevorzugt wird (Abb. 3.10).

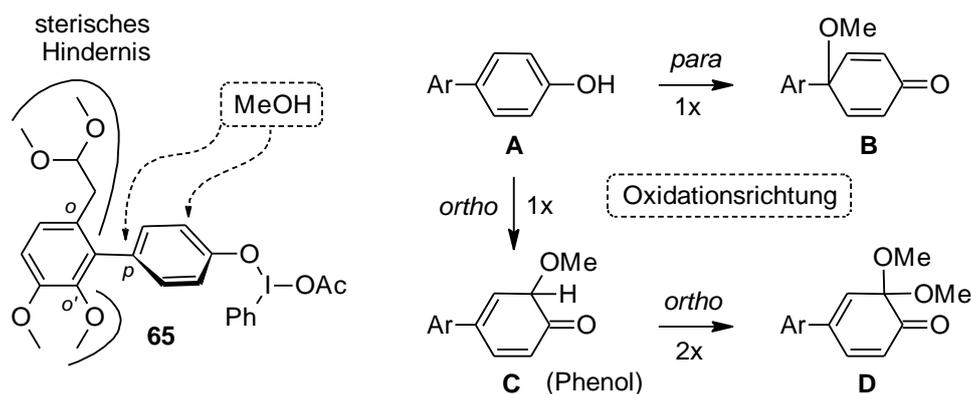


Abb. 3.10: Möglichkeiten der Oxidation am Biarylsystem mit MeOH als Gegenspieler.

Frühe Versuche mit einem Äquivalent Oxidationsmittel zeigten, dass tatsächlich mehrere Oxidationsprodukte entstehen. Erst mit ausreichender Menge an PIDA, durch das die vollständige Umsetzung des Phenols **51** gewährleistet wurde, gelang die Charakterisierung der nur schwer chromatographisch trennbaren Produkte. Mit inverser Zugabe, d.h. PIDA wurde in Methanol vorgelegt und das Phenol langsam zugetropft, wurden die besten Ergebnisse erzielt. Es erfreute, den *para*-Chinolether MeO-**36** als Hauptprodukt zu identifizieren. Als Vorfraktion trat als zweifach *ortho*-oxidiertes Phenol das *ortho*-Chinon **66** auf, da im ersten Oxidationsschritt nach Enolisierung wiederum ein oxidationsfähiges Phenol generiert wird. Der neu eingeführte *ortho*-Substituent dirigiert die Zweitoxidation abermals in die *ortho*-Position, was den superstöchiometrischen Verbrauch an PIDA erklärt (Abb. 3.11).

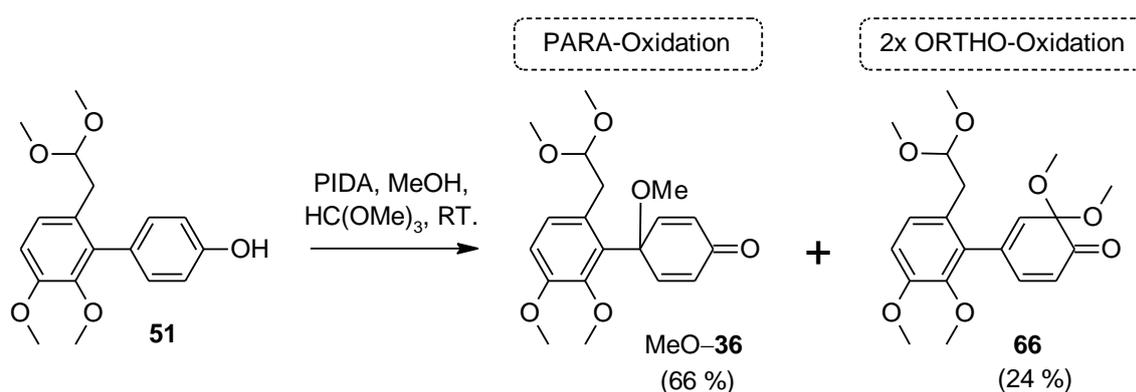


Abb. 3.11: Produkte der Oxidation des Biaryls.

Durch Verdrillung der Ringebenen und der resultierenden Abschirmung des chinoiden Systems bleibt **66** in monomerer Form stabil und dimerisiert nicht über Diels-Alder-Reaktionen wie gewöhnliche *ortho*-Chinone ohne größere Substituenten.^[49] In den NMR-

Spektren zeigt sich überdies atropisomeres Verhalten von **66** bei Raumtemperatur. Die gelöste Kristallstruktur beweist zweifelsfrei die vorliegende Situation.

3.4.3 Ausblick: Recyclingstrategie

Nicht von der Hand zu weisen sind Überlegungen zur Wiedereingliederung des Oxidationsnebenproduktes **66** in die Synthese, da das erhaltene *ortho*-Chinon **67** formal den allylverschobenen Alkohol **37** bereits in sich trägt (Abb. 3.12).

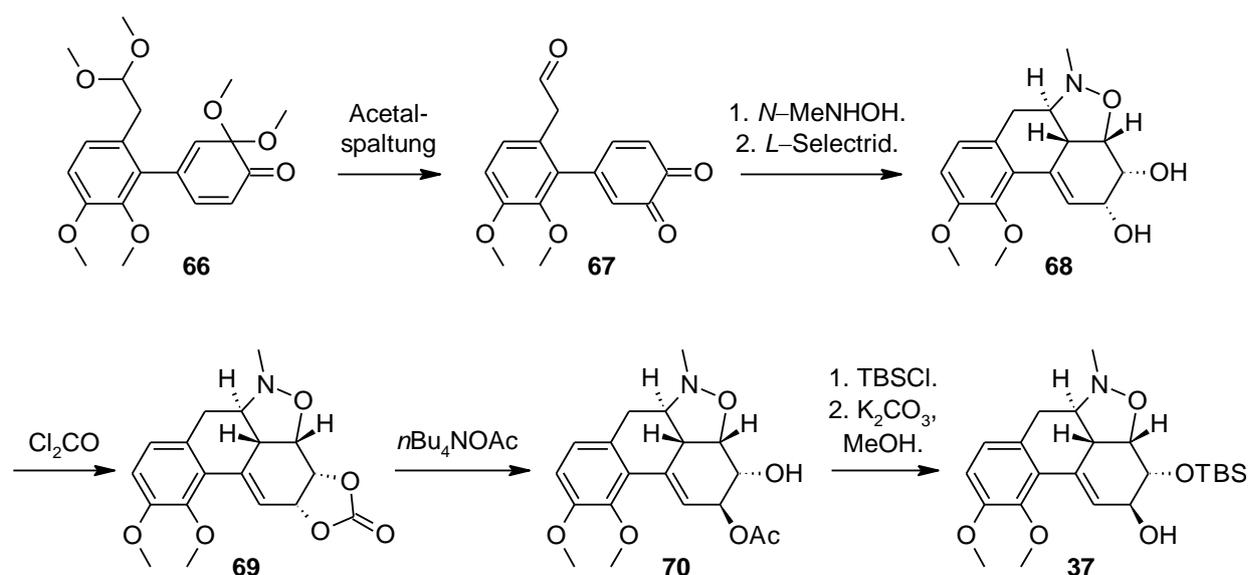


Abb. 3.12: Optionales Recycling des Oxidationsnebenproduktes.

Setzt man eine gelungene Acetalspaltung, monomere Stabilität von **67** sowie eine ähnlich ausgeprägte Diastereoselektivität und Präferenz zur Bildung des Phenanthrengrundkörpers im Cycloadditionsschritt voraus, können Recyclingversuche aufgrund der anfallenden Mengen von **66** im Grammbereich lohnenswert erscheinen. Für den Fall einer gelungenen Cycloaddition ist die 1,2-Diketonfunktionalität im Cycloaddukt zum 1,2-syn-Diol **68** zu reduzieren (vgl. 4.2). Über das Carbonat **69** kann die allylische C–O-Bindung aktiviert werden. Mit der Verdrängung durch Acetat^[50] ist die 6 β -Sauerstofffunktionalität eingeführt und zugleich vom 7 α -Alkohol differenziert. Durch Anpassen des Schutzgruppenmusters kann der Claisen-Vorläufer **37** möglicherweise mit vergleichbarer Stufenanzahl aufgebaut werden.

3.5 Schlüsselschritt: Acetalspaltung(en)

Von der Hydrolyse des Dimethylacetals wird es abhängen, ob dieses Nadelöhr vorheriger Bemühungen endlich überwunden wird. Bei genauerer Analyse der Substrate **36** bzw. **64** muss man sich eingestehen, dass die geplante Spaltung alles andere als trivial, wenn nicht sogar aussichtslos ist. Große Sorge bereitet die Instabilität/Inkompatibilität der Aldehydfunktionalität unter den Bedingungen ihrer Erzeugung, welche nicht gesondert von den restlichen Funktionalitäten betrachtet werden darf. Die E1-Eliminierung der tertiären Ether kann beispielsweise Dienon-Phenol-Umlagerungen^[41] auslösen, der freigesetzte Aldehyd **42** als gutes Elektrophil Friedel-Crafts-Kondensationen zu Phenanthrenen^[51] eingehen, oder der enolisierte Aldehyd **42** sich an das Michael-System des Dienons addieren. Es musste festgestellt werden, dass die breite Masse aller gängigen sauren, selbst mildeste Methoden wie Aceton/Iod^[52] oder Aceton/PdCl₂(MeCN)₂^[53] an dieser Acetalspaltung versagten. Es ließen sich in den komplexen Produktgemischen zwar Aldehyde identifizieren, das symmetrische Dienon-System blieb jedoch nicht erhalten. Als relativ säurestabile Verbindung unter Erhalt des ungesättigten Dienon-Systems erwies sich einzig **71**, welches auf verschiedenen Wegen unter partieller Spaltung der „nördlichen“ Acetalfunktionalität zugänglich war (Abb. 3.13) und einen toten Zweig der Synthese markiert. Das NMR-Kontrollexperiment mit dem Aldehyd greift dem späteren Erfolg zwar vorweg, jedoch verdeutlicht es die hohe Reaktivität des Aldehyds MeO-**42** hinsichtlich Cyclisierung und O-Demethylierung an einer eindeutig charakterisierbaren Substanz.

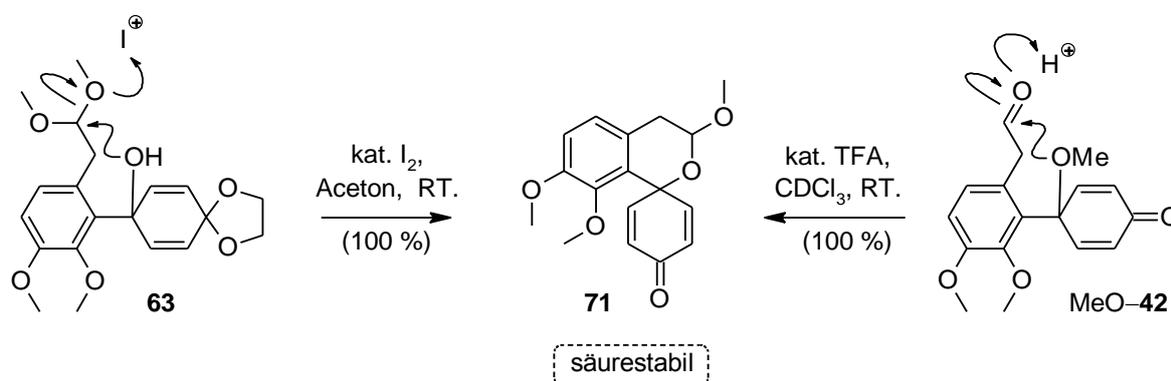
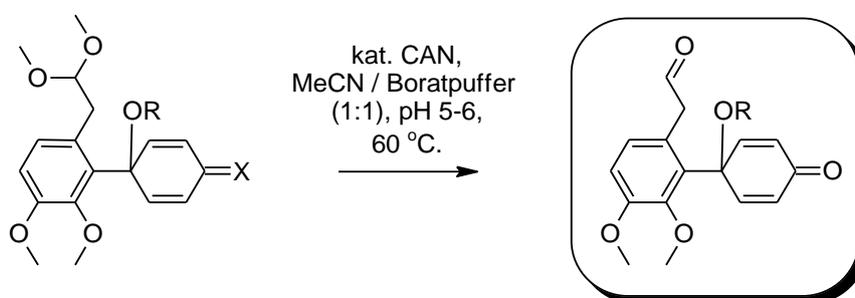


Abb. 3.13: Reaktivitätsmuster am *para*-Chinolsystem.

Wie beherrscht man nun die extreme Säureempfindlichkeit? Entweder man schafft es, den Aldehyd unter möglichst neutralen Bedingungen zu erzeugen, wogegen die Robustheit des Dimethylacetals spricht, oder man legt den Aldehyd erst während der wässrigen

Aufarbeitung frei. Zuletzt genannte Idee fand in ähnlicher Form bereits Anwendung, indem aus DMM mit Zinktriflat und Acetylchlorid MOMCl hergestellt wurde (vgl. 3.1.3). Die Umwandlung in einen α -Haloether ist geeignet, da bei milder basischer Hydrolyse der Aldehyd erhalten werden kann.^[36] Nach einem Screening unter den möglichen elektrophilen Chordquellen wurde mit Tosylchlorid ein geeigneter Kandidat ausgewählt. Bei anderen Säurechloriden, selbst bei TMSCl, traten bereits Zersetzungserscheinungen auf. Unter wasserfreien Bedingungen in DCM entstanden zwar für kleine Ansatzgrößen (unter 1 mmol) bereits Mischungen aus Acetal BnO-**36** und dem freien Aldehyd BnO-**42**, welcher nach Aufarbeitung mit wässriger NaHCO₃-Lösung immerhin unverändert vorlag, also isolierbar ist. Eine Trennung beider Verbindungen war aufgrund der Labilität auf Kieselgel sowie dem obendrein gleichen Laufverhalten mit dem Substrat ausgeschlossen. Für eine brauchbare Handhabung musste zudem die vollständige Hydrolyse gewährleistet werden. Ermutigt durch die prinzipielle Möglichkeit der Isolierung brachte schließlich eine Methode von Markó^[54] zur Spaltung von Dioxolanen den Durchbruch. Anschließende Tabelle (Tab. 3.4) fasst die Ergebnisse kurz zusammen.

Tab. 3.4: Cer(IV)-katalysierte einfache und doppelte Acetalspaltungen (Rohprodukte).



Eintrag	Substrate	Produkte	Ausbeute
1	BnO- 36 : X = O, R = Bn	BnO- 42	100 %
2	MeO- 36 : X = O, R = Me	MeO- 42	97 %
3	BnO- 64 : X = O(CH ₂) ₂ O, R = Bn	BnO- 42	100 %
4	MeO- 64 : X = O(CH ₂) ₂ O, R = Me	MeO- 42	104 %

In gepufferten MeCN-Boratlösungen bei pH 5-6 und 60 °C gelang mit katalytischen Mengen Cer(IV)-ammoniumnitrat als Lewis-Säure die quantitative Spaltung der Dimethylacetale **36** bzw. **64** als einfache bzw. auch doppelte Acetalspaltung (Eintrag 1-4). Der schwach saure pH-

Wert war erforderlich, da sonst unlösliche Cer(IV)-Salze ausfallen und keine Hydrolyse eintrat. Es ist anzunehmen, dass die Cer(IV)-Spezies die Rolle einer Lewis-Säure einnimmt, und die Hydrolyse in der Koordinationssphäre des gelösten Metall-Ions abläuft. Die Aldehyde **42** werden dabei bis auf etwaige Reste anorganischer Salze analysenrein nach wässriger Aufarbeitung isoliert. Die NMR-Spektren zeigten keine organischen Verunreinigungen. Durch Kristallisation aus Acetonitril konnten Einkristalle von MeO-**42** erhalten und dessen Struktur eindeutig belegt werden.

3.6 Zusammenfassung

Der Aufbau beider Dimethylacetale **33** und **45** als „westliche“, aromatische Kupplungspartner gelang problemlos in großer Ansatzgröße. Hierbei konnte auf ausgereiftes Wissen zurückgegriffen werden. Das bromierte Dimethylacetal **45** wurde mit 83 % über vier Stufen erhalten, das unfunctionalisierte Acetal **33** mit 81 % über drei Stufen. Die erhoffte Verknüpfung beider Strecken scheiterte an der mageren Bromierung.

Mit der schon in den Vorarbeiten verfolgten *ortho*-Metallierungsstrategie und Kupplung mit dem Acetal **53** konnten zuverlässig das Dienon **61** nach Säulenchromatographie isoliert werden. Die Rolle des Kieselgels in dieser Eigenschaft schwankte von Charge zu Charge und damit die Reproduzierbarkeit. Deutliche Verbesserungen in den Verknüpfungsstrategien wurden mit dem Lithium-Brom-Austausch zur Erzeugung des lithiierten Aromaten aus **45** bzw. mit der Suzuki-Kupplung an **45** erreicht. Die Alkylierungen verliefen mit sehr guten Ausbeuten, die Oxidation von **51** nach Anlaufschwierigkeiten in der Summe ebenso.

Nach intensiver Suche wurden endlich die Aldehyde **42** als geeignete Cyclisierungsvorläufer erhalten, und das mit exzellenten Ausbeuten. Damit ist die Tür zur neutralen NCA weit aufgestoßen. Hier steckte in der Vergangenheit viel Potential, welches nie richtig ausgeschöpft werden konnte, da stets vom Dimethylacetal **36** als Basis ausgegangen wurde.

4

Intramolekulare Nitron-Cycloaddition

4.1 Allgemeine Betrachtungen

Nitron-Cycloadditionen (NCA) gehören zur Gruppe der 1,3-dipolaren Cycloadditionen und wie die Diels-Alder-Reaktion zum thermisch erlaubten, suprafacial-suprafacialen $[4\pi+2\pi]$ -Modus der konzertierten Cycloadditionen. Je nach eingesetztem Dipol werden ganz unterschiedliche fünfgliedrige Heterocyclen erhalten. In diesem Zusammenhang nimmt das Nitron eine gewisse Sonderstellung ein, da es als Kondensationsprodukt von Carbonylen leicht herstell- und isolierbar ist. Bei der Reaktion von Nitronen **A** mit Alkenen **B** können bis zu drei stereogene Zentren im Isoxazolidin **C** gleichzeitig aufgebaut werden (Abb. 4.1).^[55,56]

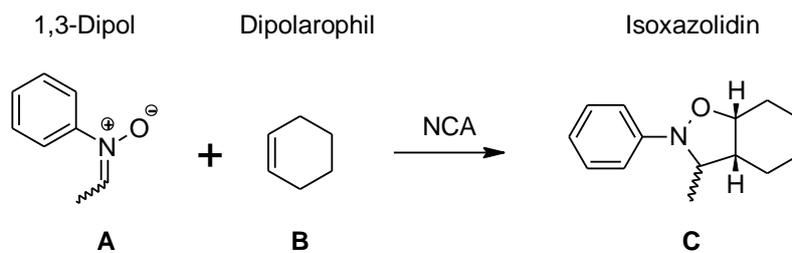


Abb. 4.1: Schematische Darstellung der Nitron-Cycloaddition.

Als heterocyclische Endprodukte finden die so gewonnenen Isoxazolidine **C** kaum Verwendung. Mit der optionalen Freisetzung der im Isoxazolidin enthaltenen, maskierten 1,3-Aminoalkohole durch Hydrogenolyse der N–O-Bindung^[57] erlaubt die NCA als leistungsfähige Methode die gezielte Einführung von C–N-Chiralität und damit den Aufbau komplexer Alkaloidsysteme.^[58]

4.2 NCA mit den Aldehyden

4.2.1 Stereochemische Analyse der NCA

Mit dem Cyclisierungsvorläufer **42** liegt ein prochirales, C_5 -symmetrisches System vor. Die enantiotopen Seiten stellt das Dienon bereit. Ohne chirale Induktion werden demnach *racemische* Cycloaddukte erhalten. Für eine effektive Überlappung der beteiligten Grenzorbitale muss das Dienonsystem in Richtung des Nitrons weisen. Damit befindet sich der Chinoether [OR] auf der gegenüberliegenden, vom Nitron angegriffenen Fläche (diastereofaciale Differenzierung). Aufgrund des intramolekularen Charakters ist die Regioselektivität determiniert. Es wird, wie von *Parsons* ^[21,22] ausgeführt, ein Phenanthrengerüst gebildet. Die *cis*-Stellung der H-Atome im Dipolarophil bleibt auch im Isoxazolidin erhalten (suprafacialer Charakter). Die korrekte Diastereoselektivität (*trans*-C9–C14-Beziehung) hängt sowohl von der Konfiguration des Nitrons (*Z*-Aldonitron) ^[59] als auch von der relativen Anordnung von Dipol zu Dipolarophil (*endo/exo*-Angriff) ab.

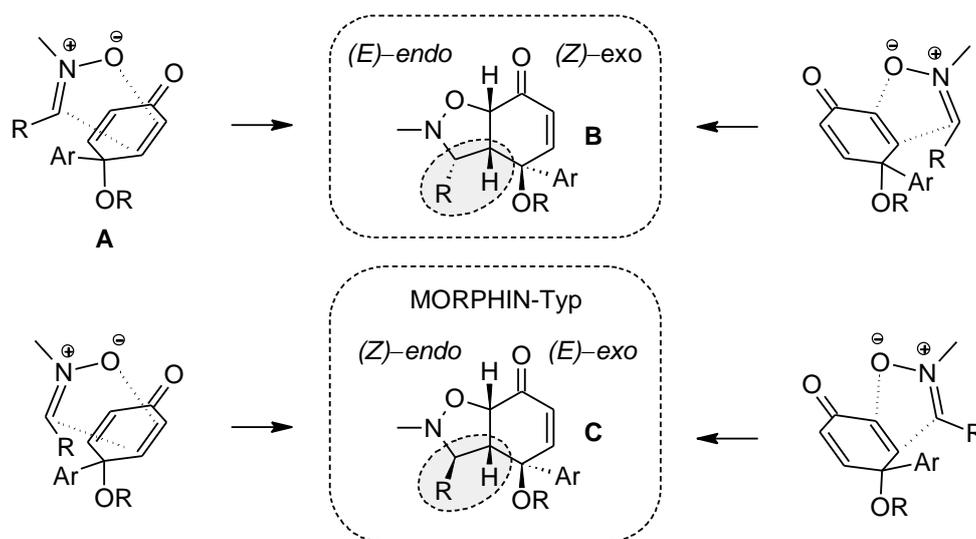


Abb. 4.2: Diastereoselektivität am prochiralen Cyclisierungsvorläufer (Übergangszustände).

In Abb. 4.2 ist die ganze Komplexität im vereinfachten Bild skizziert. Für eine prochirale Seite des Dienons („rechte Seite“) sind alle vier möglichen Anordnungen der Reaktionspartner veranschaulicht. Der *anti*-Angriff zum Rest [OR] des *N*-Methylnitrons stellt die diastereofaciale Selektivität nach. Es wird deutlich, dass bei gleicher facialer Selektivität das chinoide Dipolarophil betreffend jeweils durch paarweisen Tausch von Konfiguration am Nitron und relativer Anordnung der Reaktionspartner das gleiche Diastereomer erhalten wird.

4.2.2 Erkenntnisse mit den Acetalen

Ausgehend von den Acetalen **36** überwog deutlich die erforderliche *trans*-Konfiguration **C**. Unter den strengen Reaktionsbedingungen (Säure, 50 °C) wurde die C9-epimere Verbindung von BnO-**41** als Nebenprodukt isoliert,^[25] vermutlich durch schnelle säurekatalysierte *E/Z*-Äquilibrierung des *N*-Methylnitrons. Die unter diesen Konditionen erhaltenen Ausbeuten mit etwas über 60 % am reduzierten Cycloaddukt BnO-**73** grenzten für damalige Verhältnisse an der absoluten Obergrenze der Machbarkeit. Typisch waren eher um die 30-40 %, hervorgerufen durch Zersetzung von **36** im sauren Reaktionsmedium (vgl. 3.5). Ohne den Einsatz der Mikrowelle wäre diese Kondensations-/Cycloadditionssequenz nicht realisierbar gewesen.

4.2.3 Übertragung auf die Aldehyde als NCA-Vorläufer

Mit der gelungenen Hydrolyse der Acetale wurde eine große Hürde bereits bezwungen und zwei weitere Substrate der NCA zur Verfügung gestellt. Dass die obendrein vorliegenden, komplementären elektronischen Verhältnisse von Dipol und Dipolarophil niedrige Reaktionstemperaturen zulassen, wurde an MeO-**36** bereits gezeigt.^[23] Für *in-situ* erzeugte *N*-Methylnitronen gilt das ebenso.^[60] Beste Ergebnisse wurden in Acetonitril mit trockenem MgSO₄ als Kondensationshilfsmittel bei 0 °C erzielt. Saure Zersetzungsreaktionen traten so völlig in den Hintergrund. *N*-Methylhydroxylamin wurde durch Zugabe von NaHCO₃ aus seinem Hydrochlorid freigesetzt. Der bevorzugt durchlaufene *endo*-Übergangszustand ist im Bild gekennzeichnet, sofern man vom *Z*-Aldonitron ausgeht. Die *endo*-Topizität bezieht sich dabei auf den *N*-Methylsubstituenten (Abb. 4.3). Da erst auf Stufe der Allylalkohole **73** lagerfähige Verbindungen vorlagen, ergab sich die Notwendigkeit der diastereoselektiven Reduktion von **35**. Selectride^[61] sind für solche Fälle die Reagenzien der Wahl, doch die hydrolytische Aufarbeitung der vorhandenen Borspezies im Reaktionsgemisch erschwerte die Isolierung der resultierenden Alkohole **73** erheblich. Hierfür musste über Kieselgel chromatographiert werden. Die Rohmischung konnte in dieser Form nicht weiter umgesetzt werden. Erst durch oxidative Aufarbeitung mit alkalischem Wasserstoffperoxid der bei der Selectrid-Reduktion gebildeten Borinsäureester von **73** ließen sich die Alkohole als solche isolieren.^[62] Daraufhin wurden die sehr polaren Rohprodukte **73** sofort silyliert und man erhielt die TBS-Ether **41** beider Cycloaddukte in hervorragenden Ausbeuten über drei Stufen.

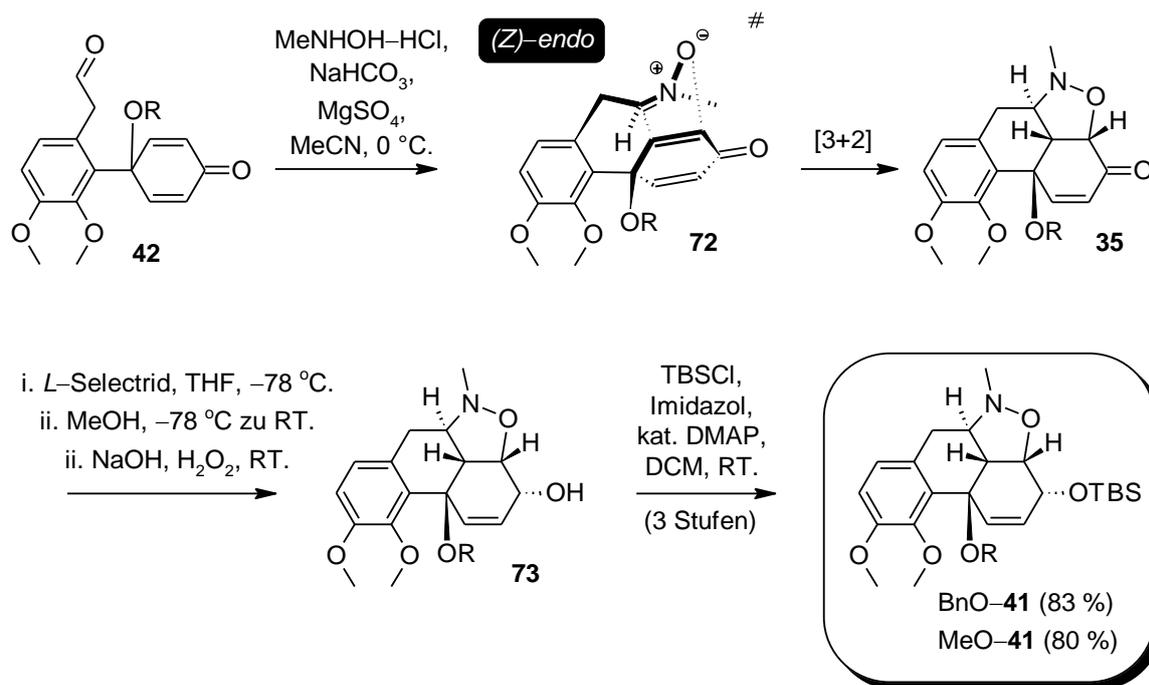


Abb. 4.3: Optimierte NCA mit möglichem Übergangszustand.

Ersatzweise durchgeführte Versuche zur Reduktion der Cycloaddukte **35** mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH)^[63] verliefen nicht mit vollständiger Diastereoselektivität. Die Trennung der aus der LAH-Reduktion erhaltenen, epimeren Alkohole **73/epi-73** gelang auf späterer Stufe jedoch einfach.

4.3 Zusammenfassung

Ein deutlicher Fortschritt im Gesamtprozess der Cycloadditionssequenz zeigte erst jetzt das ganze Potential der NCA. Problemlos gelang die Cycloaddition mit den Aldehyden **42**. Nachdem die Aufarbeitungsbedingungen überdacht wurden, konnte ohne Umweg durch Silylierung eine weitere Folgestufe direkt mit dem Rohprodukt absolviert werden. Über drei Reaktionsstufen waren die beiden TBS-geschützten Alkohole **41** mit geringem Aufwand in exzellenter Ausbeute von 80 % bzw. 83 % darstellbar. In einem Reaktionsschritt werden so zwei der benötigten fünf stereogenen Zentren direkt installiert. Durch die gewölbte Form des Phenanthrenkörpers wird ferner der diastereoselektive Aufbau des quartären Zentrums vorbereitet.

5

Claisen-Umlagerung und quartäres Zentrum

5.1 Allylische Umlagerung zum Allylalkohol

Durch Behandlung der tertiären Ether **41** mit Bortrichlorid wird eine E1-Eliminierung ausgelöst, wobei die benzyliche 3°C–OR-Bindung gelöst wird. Mutmaßlich ist diese Spaltung demnach weitestgehend unabhängig vom Alkylether [OR] und sollte sowohl mit dem Methylether MeO-**41** als auch für den Benzylether BnO-**41** gelingen. Für BnO-**41** ist die Spaltung bereits bekannt (vgl. 2.2). Die intermediär auftretenden Carbenium-Ionen werden vom Chlorid-Ion so abgefangen, dass das höhersubstituierte (konjugierte) Olefin entsteht (Abb. 5.1). Durch die ausgeprägte Konvexität des tetracyclischen Isoxazolidins erfolgt der Angriff ausschließlich von der konkaven β -Seite unter Retention der Konfiguration. Die Argumentation wird durch die Kristallstruktur von **74** gestützt, welche zweifelsfrei die korrekte Diastereoselektivität des Cycloadditionsschrittes sowie der Lewis-sauren Etherspaltung belegt.

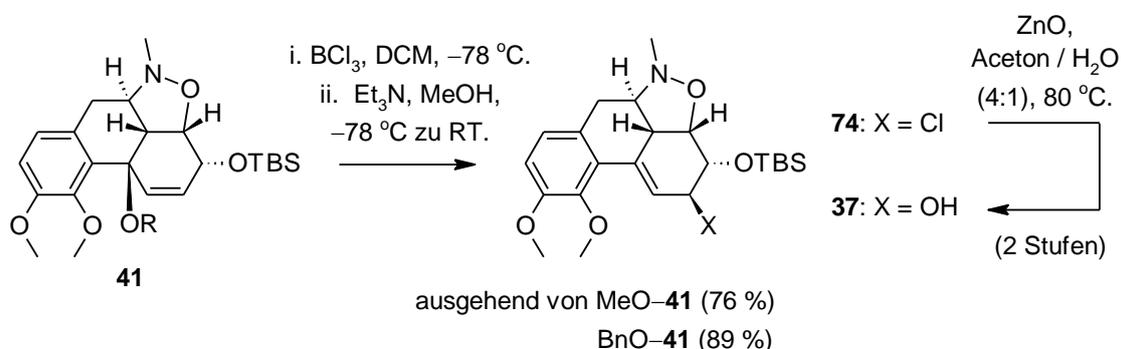


Abb. 5.1: BCl_3 -vermittelte Allylverschiebung zum Allylalkohol.

Auf chromatographische Reinigungsschritte wurde weitestgehend verzichtet, da das empfindliche Allylchlorid **74** auf Kieselgel hydrolysiert bzw. das Kieselgel alkyliert, was

drastische Ausbeuteeinbrüche bei größeren Ansatzgrößen zur Folge hatte. Die Rohmischung der Allylchloride **74** wurde daher gleich der Hydrolyse unterworfen. Aus beiden Alkylethern **41** wurde der gleiche Allylalkohol **37** erhalten. Die Ausbeuten sind über zwei Stufen durchweg sehr gut.

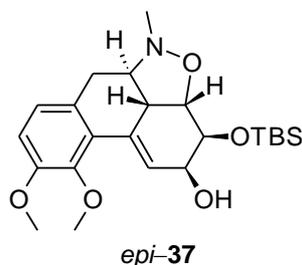


Abb. 5.2: Epimerer Allylalkohol aus der LAH-Reduktion der Cycloaddukte.

Die bei LAH-Reduktion gebildete Minderkomponente *epi-73* konnte erst auf dieser Stufe vom Alkohol **37** in variierenden Mengen (dr: ca. 8:1) separiert werden (Abb. 5.2). Sein weiterer Einsatz in der Synthese wird über die Claisen-Umlagerung bis zum fertig installierten Isochinolinkörper fortgesetzt, wodurch die Folgeschritte eine Korrelation zur relativen Konfiguration erlauben und den Strukturbeweis vervollständigen.

5.2 Claisen-Umlagerungen

5.2.1 Allgemeine Betrachtungen

Zur Komplettierung des Kohlenstoffgerüsts im Allylalkohol **37** fehlt lediglich die Ethylenbrücke, dessen diastereoselektive Installation durch Claisen-Umlagerung^[64] angestrebt wird, wobei die Konfiguration einer leicht manipulierbaren C–O-Bindung auf die einer C–C-Bindung übertragen wird. Die Beteiligung von [3,3]-Umlagerungen in diesem Zusammenhang ist keineswegs neu (Abb. 5.3). Ein Standbein der Phenanthren-Route von *Mulzer*^[65] bildete beispielsweise die Eschenmoser-Claisen-Umlagerung am Alkohol **75**. Wertvolle Hinweise zu Einschränkungen bzw. Grenzen bei der Anwendung der Claisen-Umlagerung an diesen Cyclohexylen lieferten Modellsubstrate ohne vollständigen B-Ring, mit dessen Hilfe die Flexibilität der A–C-Ringachse kontrolliert werden konnte. An solchen „biarylähnlichen“ Systemen wurden keine, für totalsynthetische Belange zufriedenstellenden Ausbeuten an Umlagerungsprodukt erhalten. Der *ortho*-Methoxysubstituent trug, aufgrund der Verdrillung von A- und C-Ring, zur Abschirmung der benzyli-schen Position bei.^[66]

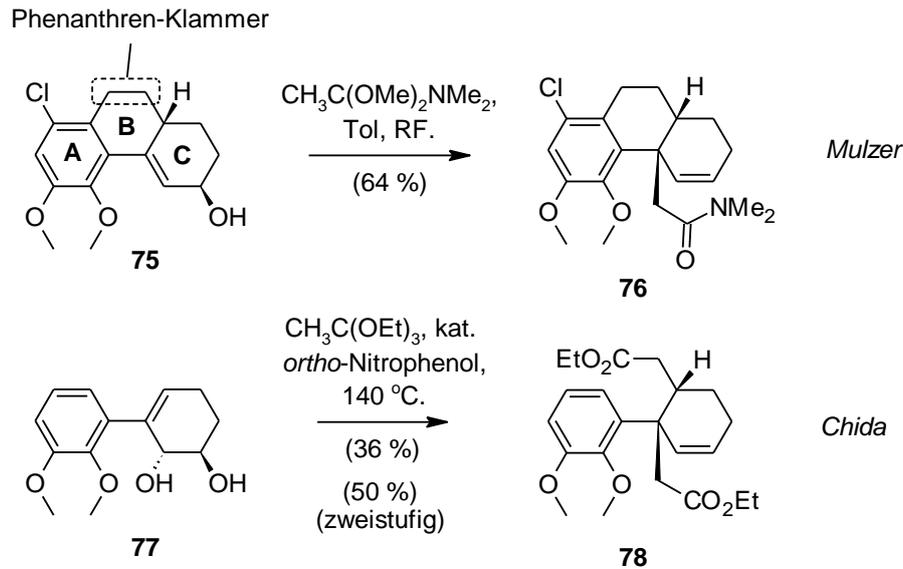


Abb. 5.3: Beispiele für [3,3]-Umlagerungen in der Morphin-Synthese.

In jüngerer Vergangenheit gelang selbst an diesen „biarylähnlichen“ Systemen eine Johnson-Claisen-Umlagerung mit akzeptabler Effizienz. Im Mittelpunkt der formalen Synthese von *Chida* ^[67] bewies die zweifache [3,3]-Umlagerung an **77** ihr Leistungsvermögen, indem neben dem Ethylenhenkel gleichwohl das Kohlenstoffgerüst der Phenanthrenklammer eingeführt wurde.

5.2.2 Eschenmoser-Claisen-Umlagerung

Unter den Claisen-Varianten fällt die Eschenmoser-Variante durch die relativ moderaten Bedingungen der Ketenaminalbildung auf (100-150 °C). Üblicherweise wird ohne Säurezusatz gearbeitet, wodurch E1-labile Substrate toleriert werden. An cyclischen Allylalkoholen wie **A** verursacht der 1,3-Chiralitätstransfer mechanismusbedingt keine Bedenken, da der [3,3]-Shift im Ketenaminal **B** suprafacial bezüglich beider Allylfragmente abläuft. Die neue Doppelbindungsgeometrie ist zwangsläufig wieder *Z*-konfiguriert (Abb. 5.4).

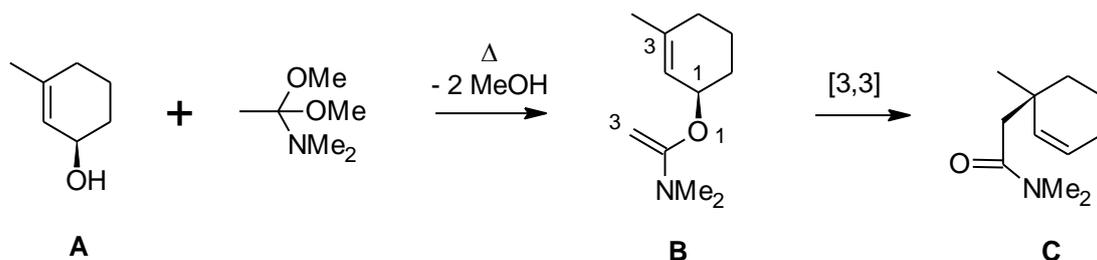


Abb. 5.4: Prinzipieller Ablauf der Orthoamid-Claisen-Umlagerung.

Die Orthoamid-Variante wurde am Substrat **37** sowohl unter rein thermischen Bedingungen als auch unter Mikrowellenbestrahlung^[68] untersucht. Entscheidend für den Erfolg der Umlagerung von **37** ist das vollständige Entfernen aller Säurespuren (HCl, Borsäurereste) aus der vorausgegangenen, Lewis-sauren Allylverschiebung, um E1-Nebenreaktionen zu verhindern. Hierfür war entweder der Zusatz von Triethylamin bei der flashchromatographischen Reinigung des Allylalkohols **37** oder das nochmalige Waschen mit verdünnter Natronlauge essentiell.

Für die thermische Aktivierung wurde mit einem Überschuss an Orthoamid in siedendem Toluol gearbeitet (Abb. 5.5). Die hohen Temperaturen sind erforderlich, um die umlagerungsfähige Spezies **B** zu generieren. Unter Rückflussbedingungen war der sehr ähnliche Siedepunkt des Orthoamides (110-118 °C) im Verhältnis zu Toluol weniger kritisch, allerdings gelang es nicht, das gebildete Methanol effektiv auszutreiben, dessen Präsenz die nur langsame Umsetzung des Substrates zur Folge hatte. Beschleunigend auf den Reaktionsverlauf wirkte sich die azeotrope Entfernung des gebildeten Methanols aus.^[69] Hierzu wurde die Reaktionsmischung am leeren Wasserabscheider erhitzt und unterstützend Argon durch die Lösung geleitet. Mit akzeptabler Geschwindigkeit konnten selbst größere Mengen an Alkohol **37** (etwa 7 mmol) umgelagert werden, ohne das Eliminierungsprodukte auftraten.

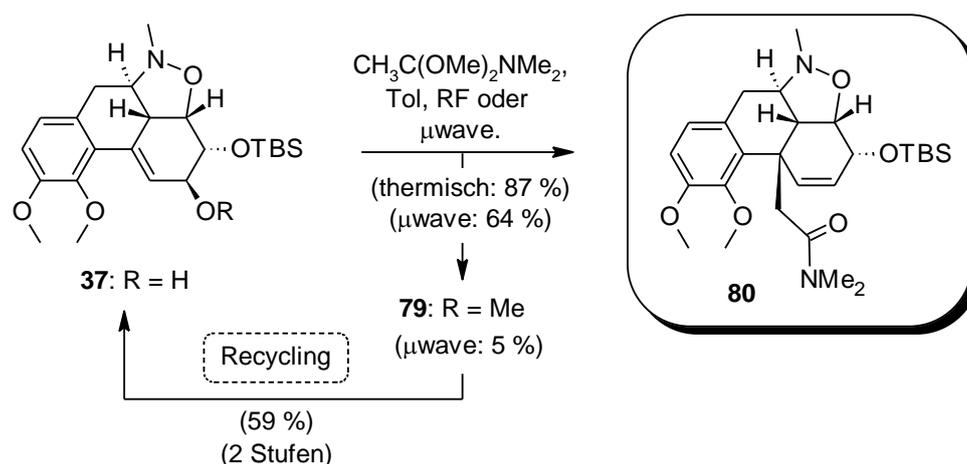


Abb. 5.5: Realisierung der Eschenmoser-Claisen-Umlagerung und Recyclingcyclus.

Die mikrowellenunterstützte Synthese erforderte drastischere Reaktionsbedingungen (140-160 °C), da die Bildung des Ketenaminals durch das stets in der geschlossenen Apparatur präsente Methanol, gelöst oder in der Gasphase, erschwert wurde. Bedingt durch die hohe Temperatur traten Nebenreaktionen auf, welche mit der E1-Eliminierung des Alkohols

eingeleitet wurden. So konnte der Methylether **79** in variierenden Mengen isoliert werden, dessen zweistufiges Recycling über das Allylchlorid **74** als Zwischenstufe gelang. Am präparativen Aufwand gemessen wurde kein Vorteil der Mikrowellen-assistierten Umlagerung gegenüber der thermischer Initiierung gewonnen. Der epimere Alkohol *epi*-**37** ließ sich wie erwartet umlagern.

5.2.3 Johnson-Claisen-Umlagerung

Im Gegensatz zu den γ,δ -ungesättigten Dimethylamiden wie **80** stände mit Hilfe der Johnson-Claisen-Umlagerung eine Esterfunktionalität als weitaus reaktiveres Carbonsäurederivat im Umlagerungsprodukt zur Verfügung. Die schärferen Belastungen des Substrates durch Säurezusatz und Reaktionstemperatur sind bedenklich, wie die Mikrowellenansätze lehrten. Setzte man den Allylalkohol **37** in Gegenwart einer schwachen Säure (EtCO₂H) um, wurde rasch die Bildung des gemischten Orthoesters **81** erkannt. Unter thermischen Bedingungen am Siedepunkt von Toluol wurde kein weiterer Reaktionsfortschritt beobachtet, selbst unter Mikrowellenbedingungen bis etwa 160 °C nicht. Dabei traten lediglich Zersetzungsreaktionen vermehrt auf. Vermeidet man saure Bedingungen bei der wässrigen Aufarbeitung, lässt sich der gemischte Orthoester **81** sogar chromatographisch reinigen (Abb. 5.6).

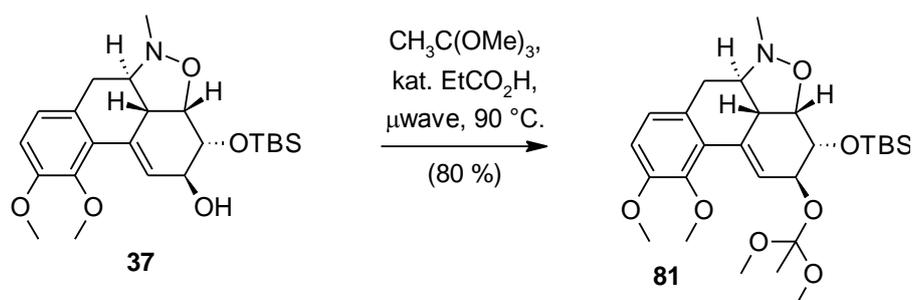


Abb. 5.6: Gemischter Orthoester als Endprodukt der Johnson-Variante.

Bei Temperaturen um 200 °C mit höhersiedendem Triethylorthoacetat und *ortho*-Nitrophenol als Katalysator konnte in der Mikrowelle mit etwa 22 % der umgelagerte Ethylester in einem einzigen Fall durch ¹H-NMR und ESI-MS charakterisiert werden. Als Folge derart beträchtlicher Schwierigkeiten bei der Erzeugung des Ketenacetals als umlagerungsfähige Spezies wurden alle weiteren Bemühungen in dieser Richtung eingestellt.

5.3 Zusammenfassung

Mit beiden Alkylethern **41** konnte die allylische Transposition mit sehr guten Ausbeuten über zwei Stufen vollzogen werden. Überdies sollte damit die mechanistische Vorstellung vom Ablauf der Etherspaltung ausreichend unterlegt sein. Jegliche Säurespuren mussten vom Allylalkohol **37** abgetrennt werden, um die beträchtliche Eliminierungsgefahr im Umlagerungsschritt zu verringern.

Einzig mit der Orthoamid-Claisen-Umlagerung gelang der Aufbau des quartären Zentrums. Bei thermischer Initiierung wurden hervorragende Ausbeuten von 87 % erreicht, selbst bei großen Ansätzen. Der Einsatz der Mikrowelle bot keinen Vorteil, wobei der geschlossene Aufbau des Mikrowellenansatzes als besonderes Hindernis wahrgenommen wurde. Die Orthoestervariante scheiterte an der Generierung des Ketenacetals.

6

Aufbau des Morphinan-Gerüsts

6.1 Allgemeine Bemerkungen

Für den transannularen Ringschluss über den C₂-Henkel muss das sekundäre Amin zuvor durch hydrogenolytische Spaltung der N–O-Bindung aus dem Isoxazolidin freigesetzt werden. Nach *Parsons* Vorstellungen^[21] wäre die direkte Transamidierung mit dem Amin-Hydrochlorid des intermediären Aminoalkohols im Vakuum bei 180 °C überlegenswert (**A** → **C**), doch lassen die drastischen Reaktionsbedingungen aufgrund wahrscheinlicher, konkurrierender Eliminierungen (Hofmann-Abbau) oder Zersetzungsreaktionen berechnete Zweifel aufkommen. Unter wesentlich mildereren Bedingungen ließe sich das aus der Hydrogenolyse freigesetzte Amin alkylieren (**B** → **D**), bestenfalls am präformierten Alkylierungsmittel (R–X) als unmittelbare Folge der Reduktion.^[70] Der hierfür nötige primäre Alkohol müsste zuvor durch Amidreduktion gewonnen werden (Abb. 6.1).

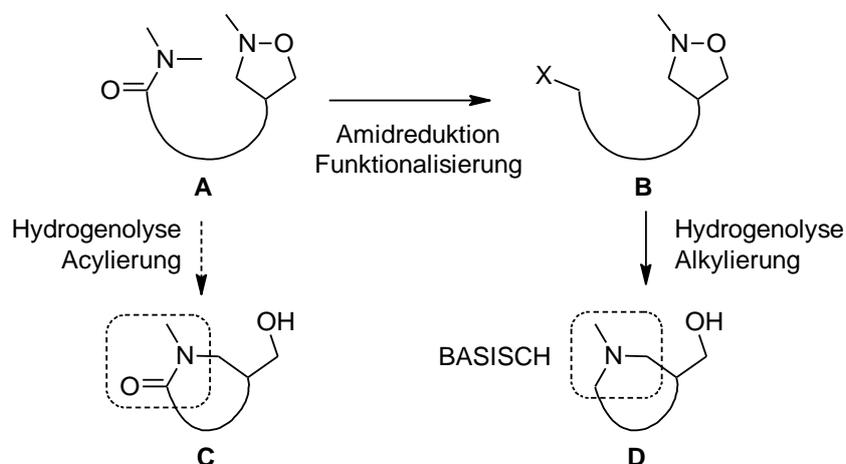


Abb. 6.1: Mögliche Strategien zur transannularen Verknüpfung (Acylierung vs. Alkylierung).

Die Alkylierungsstrategie stellt das final erforderliche, tertiäre Methylamin **D** zwar korrekt bereit, für weitere Syntheseschritte ist es allerdings nicht die ideale Wahl. Mit der präsenten, basischen Aminfunktionalität muss stets ein konkurrierendes Nucleophil sowie eine oxidationsempfindliche Gruppe in der Synthese mitgeführt werden. Ein Austausch des *N*-Methylsubstituenten gegen akzeptorsubstituierte Reste, beispielsweise mit der Überführung in ein Carbamat (vgl. *Fukuyama*), ist für den konkreten Fall zu prüfen. Da die vorgesehene Allyltransposition (vgl. 2.3), durch semisynthetische Arbeiten vorbereitet, auf Hydrolysen der Chlorbasen beruhen soll, verzichten wir auf eine strategische Demethylierung desamins. Damit bleiben die NMR-Protonenkopplungen als charakteristische Substanzinformationen auswertbar. Das Auftreten von Amidrotameren würde die Situation erheblich erschweren.

6.2 Amidreduktion in der Seitenkette

6.2.1 Methodenwahl

Die selektive Hydridreduktion von tertiären Amiden wie **A** zu den korrespondierenden Alkoholen kann durchaus als Problem von allgemeinerem Interesse behandelt werden. Wegen ihrer relativen Inertheit addieren sich nur die stärksten Reduktionsmittel an Carbonsäureamide. In den sich bildenden Halbaminal-Zwischenstufen **B** entscheidet sich im Eliminierungsschritt, ob primäre Alkohole **D** (über die Aldehyde **C**) oder tertiäre Amine **F** (über die Iminium-Ionen **E**) als Endprodukte auftreten (Abb. 6.2). Diese „Entscheidung“ hängt stark vom verwendeten Reduktionsmittel $[M-H]$ und den Reaktionsbedingungen ab.

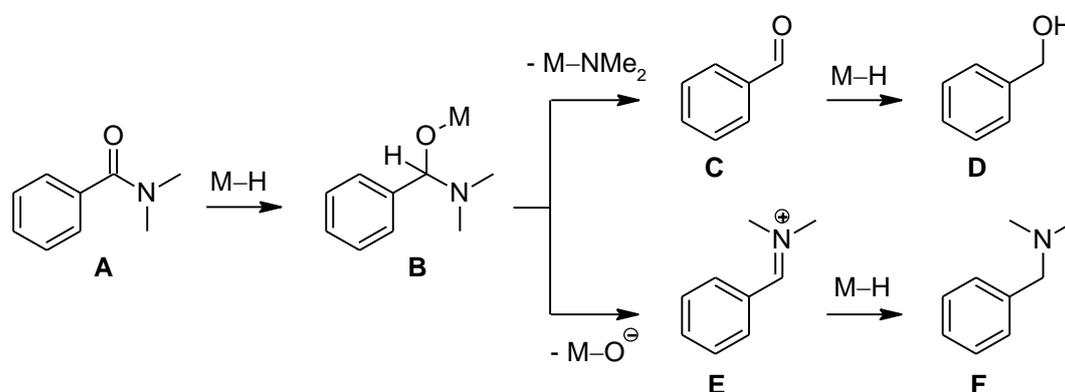


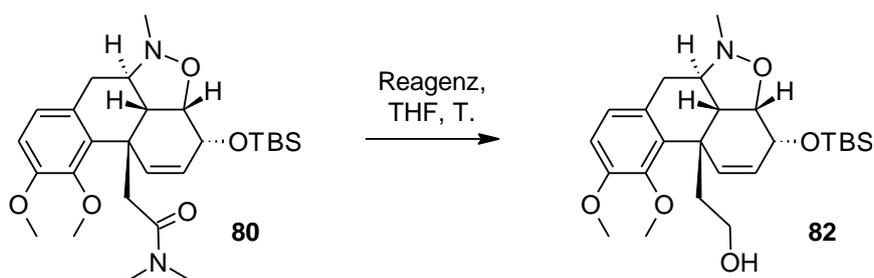
Abb. 6.2: Reduktionspfade von tertiären Amiden.

Mit LAH in etherischen Lösungsmitteln bilden sich vorrangig die tertiären Amine durch Eliminierung von Aluminiumoxidspezies.^[71] Das von *Brown*^[72] eingeführte Superhydrid

(LiBHEt₃) erlaubt dagegen die Herstellung von Aldehyden, beim superstöchiometrischen Einsatz auch die der Alkohole aus Dimethylamiden. Es wird die favorisierte Abspaltung von Dimethylaminoboraten als Schlüsselschritt postuliert. Über die erfolgreiche Sequenz aus Eschenmoser-Claisen-Umlagerung und Superhydrid-Reduktion wurde jüngst berichtet.^[73] Neuartige Amidoboran-Komplexe^[74] wie das Lithiumtrihydridoaminoborat (LAB)^[75] von Myers zur Spaltung der Pseudoephedrinamid-Auxiliare erzielen vergleichbar gute Resultate bei der reduktiven Spaltung von Amiden. Die Reaktivität und Selektivität der *in-situ*, durch Deprotonierung des zugehörigen Amin-Boran-Komplexes erzeugten Li(R₂N)BH₃-Spezies kann durch Variation der Größe der Alkylsubstituenten [R] gezielt beeinflusst werden. Kleine Reste [R] am eingesetzten primären oder sekundären Amin erleichtern reagenzseitig die Bildung und Abspaltung der Aminoborate Li[R₂N–BH₂–NMe₂] im Komplex **B**, wodurch die Alkohole **D** als Hauptprodukte bevorzugt auftreten.

6.2.2 Hydridreduktionen mit LAB

Anfängliche Versuche zur Reduktion mit Superhydrid öffneten in der Tat die Tür zum primären Alkohol **82**, jedoch stellte sich heraus, dass die Reduktion nur im kleinen Maßstab (< 1 mmol) mit etwa 10 Äquivalenten Reagenz reproduzierbar und akzeptabel verlief (Tab. 6.1). Die nicht triviale Hydrolyse der Borinsäureester wurde in diesem Zusammenhang schon angesprochen (vgl. 4.2). In einigen Versuchen wurden nach wässriger Aufarbeitung kaum organische Verbindungen rückextrahiert, was eine hohe Polarität bzw. Wasserlöslichkeit der Nebenprodukte nahelegt. Vermutlich tritt partielle Spaltung des Isoxazolidins durch Superhydrid zum Aminoalkohol unter den Reaktionsbedingungen auf, welche mit Lithiumaluminiumhydrid nach vorheriger Aktivierung des enthaltenen Stickstoffs durch *N*-Quarternisierung mit Methyljodid immerhin möglich ist.^[76] Dahingehend erlaubte die Anwendung von Lithiumtrihydridoaminoborat (LAB) die reproduzierbare Reduktion des Dimethylamids **80**, sofern ein Überschuss von etwa vier Äquivalenten LAB eingesetzt wurde.^[75] Die labilen Borsäurespezies hydrolysierten leicht auf Kieselgel, so dass von der basischen Hydrolyse mit Natronlauge abgesehen werden konnte. Der primäre Alkohol war in sehr guter Ausbeute zugänglich. Die erfolgreiche Übertragung der Reaktionsbedingungen auf das epimere Amid *epi*-**80** gelang.

Tab. 6.1: Versuche zur Amidreduktion. Superhydrid – LiBHET₃, LAB – LiNH₂·BH₃.

Eintrag	Ansatzgröße	Reagenz	Eq.	T	Ausbeute
1	0.25 mmol	Superhydrid	10	0 °C zu RT	100 %
2	0.68 mmol	Superhydrid	10	0 °C zu RT	78 %
3	1.14 mmol	LAB	3.9	0 °C zu RT	97 %
4	6.19 mmol	LAB	3.9	0 °C zu RT	86 %

Für die anschließende Sulfonierung ist die vollständige Abtrennung des restlichen, aus der LDA-Herstellung stammenden Diisopropylamins substanziell. Hierfür muss das chromatographierte Produkt notfalls mit verdünnter Säure gewaschen werden, falls die Separation des Amins auf der Säule nicht gelingt.

6.3 Domino Tosylierung – Reduktion / Alkylierung

Durch Verbesserung der Abgangsgruppenqualität des Alkohols **82** soll der notwendige Alkylierungsvorläufer zur Verfügung gestellt werden. Von den gängigen Sulfonaten bietet sich das Tosylat als geeigneter Aktivator an.^[70] Die Veresterung mit Tosylchlorid in Dichlormethan unter Standardbedingungen mit Triethylamin als Base und DMAP als Katalysator gelang mit vollständigem Umsatz (Abb. 6.3). Die Isolierung des Tosylates **83** ist möglich, aber nicht erforderlich. Einerseits bestanden berechnete Zweifel an der Stabilität des Tosylates gegenüber Hydrolyse auf Kieselgel, da dessen isolierte Ausbeute lediglich 81 % betrug. Andererseits stören weder die Aminbase noch Ammoniumsalze oder gegebenenfalls entstandenes Chlorid als sekundäres Substitutionsprodukt im Rohprodukt die geplante Alkylierung, so dass mit dem Rohprodukt der wässrigen Aufarbeitung direkt weiter verfahren werden konnte. Der Überschuss an Tosylchlorid sollte so gering wie möglich gehalten werden, da dessen hydrolytische Zersetzung mit ges. NaHCO₃-Lösung vor Freilegung des sekundären Amins sichergestellt sein muss. Es gilt stärker basische Bedingungen für die

Hydrolyse des Säurechlorids zu vermeiden, da unter Umständen die Desaktivierung von Tosylchlorid von der Hydrolyse (Substitution) der Tosylates **83** zum Substrat **82** begleitet wird. Die Bildung tertiärer Sulfonamide durch Reaktion des später freigelegten Aminoalkohols mit unvollständig abgebauten Tosylchlorid wird sonst die geplante *N*-Alkylierung unterbinden.

Die Hydrogenolyse des Isoxazolidins in **83** erfolgte mit Wasserstoff in einem Gemisch aus Ethylacetat und Ethanol mit Raney-Nickel unter Normaldruck. Als Säurefänger für die nach der Alkylierung entstandene *para*-Toluolsulfonsäure wurde abermals Triethylamin zugesetzt. Je nach zugesetzter Katalysatormenge gelingt die Reduktion sehr schnell und ist selbst bei größeren Ansätzen (5.35 mmol) unproblematisch durchführbar. Es wurde keine Überreduktion unter den Reaktionsbedingungen beobachtet.

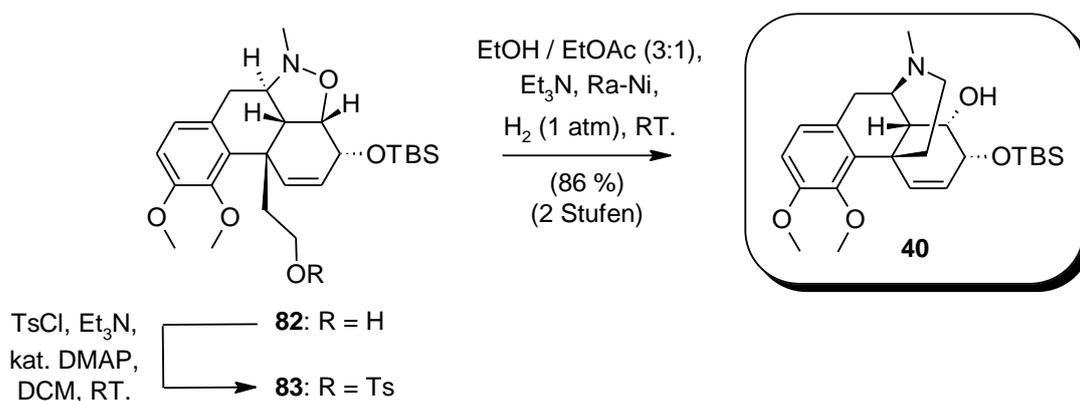


Abb. 6.3: Vervollständigung des Morphinan-Gerüsts.

Wie vorauszusehen gelang der Aufbau des Isochinolinkörpers in der epimeren Serie (Abb. 6.4). Damit ist zweifelsfrei bewiesen, dass es sich bei Verbindung *epi-37* um ein Diastereomer aus dem LAH-Reduktions- und nicht aus dem Cycloadditionsschritt handelte.

An dieser Stelle äußerte sich bereits der inherente Nachteil der Alkylierungsstrategie, da das Elutionsverhalten auf Kieselgel durch das Amin derart drastisch beeinflusst wurde, dass entweder reines Methanol bzw. Dichlormethan/Methanol-Gemische zur Anwendung kamen, mit denen selbst quartäre Ammoniumsalze eluiert werden können. Zudem erschwert die Beschränkung auf basische Aufarbeitungen das zukünftige Abtrennen zugesetzter Hilfsbasen, wenn die Fällung des Alkaloids aus wässriger Lösung ausgeschlossen ist.

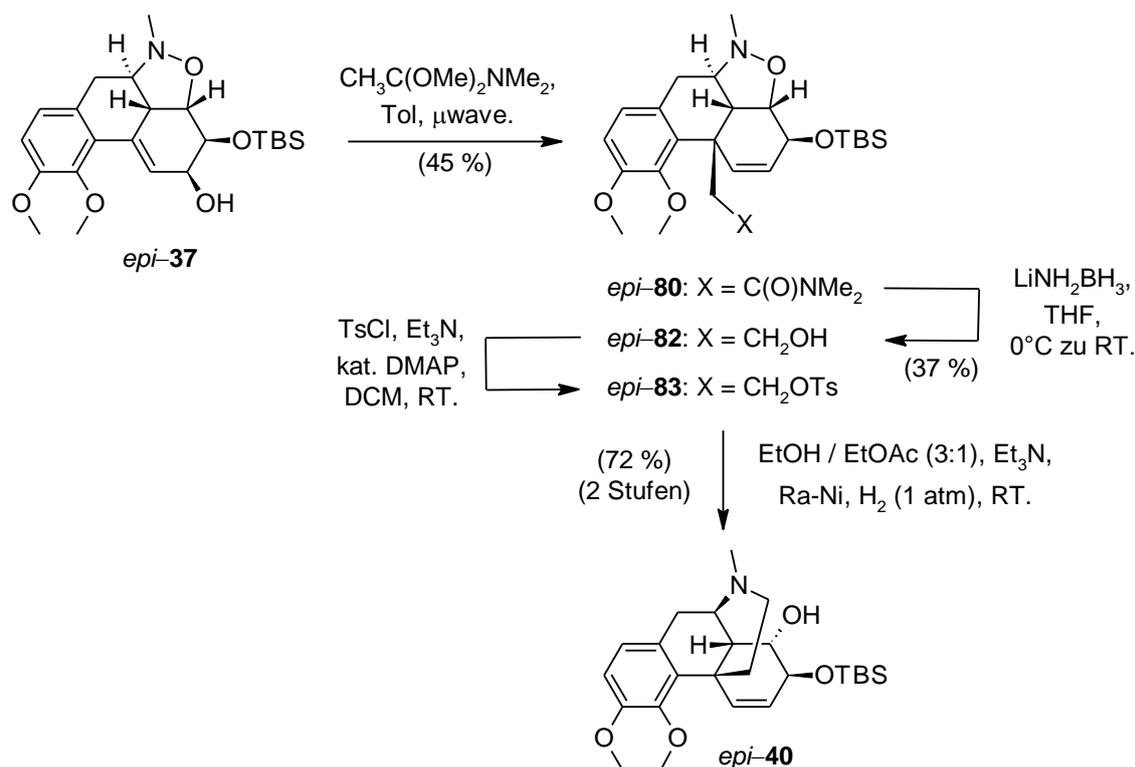


Abb. 6.4: Aufbau des Isochinolinkörpers in der epimeren Serie.

6.4 Zusammenfassung

Durch die LAB-Reduktion wurde das Potential der sonst so inerten Dimethylamide **80** aus der Claisen-Umlagerung erst in vollem Umfang entfesselt. Mit dem primären Alkohol **82** stand eine geeignete Funktionalität parat, über die eine transannulare Alkylierung möglich war. Als geeignet erwies sich die Kombination der hydrogenolytischen Spaltung des Isoxazolidins an Raney-Nickel mit der Alkylierung als Dominoprozess. Über 17 formale Stufen lässt sich das Morphinan-Gerüst mit über 20 % Gesamtausbeute für beide *para*-Chinolether **42** überaus effektiv aus Isovanillin (**14**) herstellen.

7

Allopseudocodein

7.1 Allgemeine Bemerkungen

Für die Fertigstellung des pentacyclischen Skeletts muss mit Hilfe der vorhandenen Funktionalitäten die noch fehlende Sauerstoffbrücke installiert werden. Die Planung stellt die allylische Substitution in den Mittelpunkt, wobei ausgehend vom *syn*-Diol **84** ausreichend Cyclisierungsmöglichkeiten bestehen sollten. So können nach Desilylierung von **40** zu **84** acyclische Halohydrinester, aber auch cyclische Derivate wie das Epoxid oder Carbonat als aktivierte Vorläufer eingesetzt werden (Abb. 7.1).

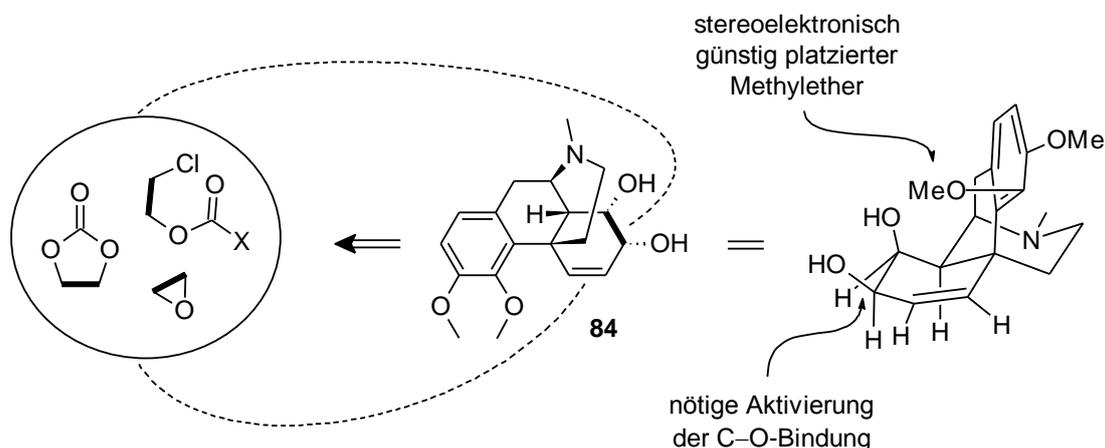


Abb. 7.1: Möglichkeiten der Aktivierung für die allylische Substitution.

Dem im Morphinangerüst **84** stereoelktronisch günstig über dem Olefin positionierten Methylether muss es gelingen, einen aktivierten Allylsubstituenten nach bzw. unter begleitender *O*-Demethylierung zu verdrängen. Ohne das verlängernde, vinyloge System war *Mulzer* ^[65,66] mit beiden, elektrophil-induzierten Domino Cyclisierungen/*O*-Demethyl-

ierungen sowohl am β -Epoxid **85** als auch am β -konfigurierten Bromketon **86** bereits erfolgreich (Abb. 7.2).

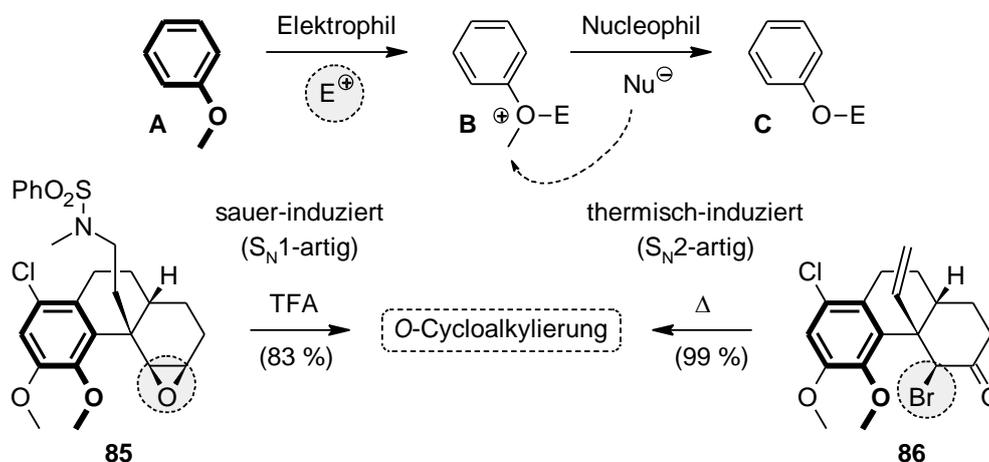


Abb. 7.2: Etherspaltung und nucleophile Substitutionen über den Methylether (Mulzer).

Das System **84** unterscheidet sich von den geschilderten Substraten **85/86** im weiter fortgeschrittenen Grundkörper, da das Isochinolin bereits aufgebaut ist. Die postulierte, günstige stereoelektronische Ausrichtung des Methylethers ist für **84** stärker ausgeprägt, da die Konformation des Phenanthrenkörpers über den geschlossenen D-Ring fest fixiert ist.

7.2 Herstellung der aktivierten Allylalkohole

7.2.1 Differenzierungsmöglichkeiten in 1,2-*syn*-Diolen

Halohydrinester **C** können als Bindeglied zwischen 1,2-*syn*-Diolen **A** und den korrespondierenden Epoxiden **D** aufgefasst werden (Abb. 7.3). Beide Funktionalitäten trennt formal nur ein Molekül Wasser, das durch geeignete Dehydratisierungsmittel abgespalten werden kann, ohne dass Pinakol-Umlagerungen^[77] oder ähnliche, über Carbenium-Ionen vermittelte Nebenreaktionen auftreten. Als wichtige Zwischenstufen treten substituierte Acetoxonium-Ionen **B** auf. Beide regioisomeren Halohydrinester **C/reg-C** werden dabei in das gleiche Epoxid **D** überführt. Hohe Regioselektivitäten im Öffnungsschritt von **B** werden nur erzielt, wenn sterische (Abschirmung eines Reaktionszentrums) oder elektronische Faktoren (Stabilität der kationischen Zwischenstufe, unterschiedliche C–O-Bindungsstärken) die Angriffsrichtung des eintretenden Nucleophils wirkungsvoll beeinflussen.^[78]

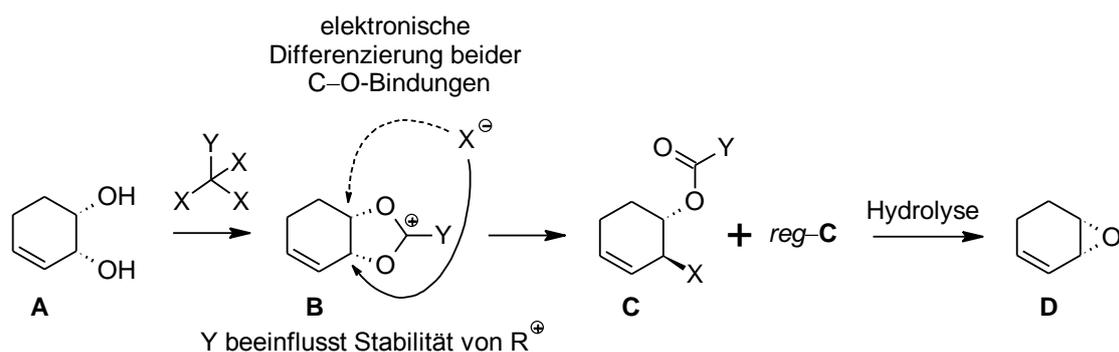


Abb. 7.3: Prinzipiell durchlaufene Zwischenstufen bei der "Dehydratisierung" zum Epoxid.

7.2.2 Acyclische Systeme - Chlorhydrinester

Die vorgeschaltete Desilylierung gelingt mit Tetrabutylammoniumfluorid in THF bei 0 °C unter Standardbedingungen quantitativ. Da die Abtrennung des Diols **84** von den anhängenden Tetrabutylammoniumsalzen nur durch wässrige Aufarbeitung gut gelingt, die aufwendige Rückextraktion des sehr polaren Produkts aber einen erheblichen Mehraufwand bedeutete, wurde stets mit dem Rotationsrückstand als Rohprodukt weitergearbeitet. Die Reinigung erfolgte nach den folgenden zwei Stufen.

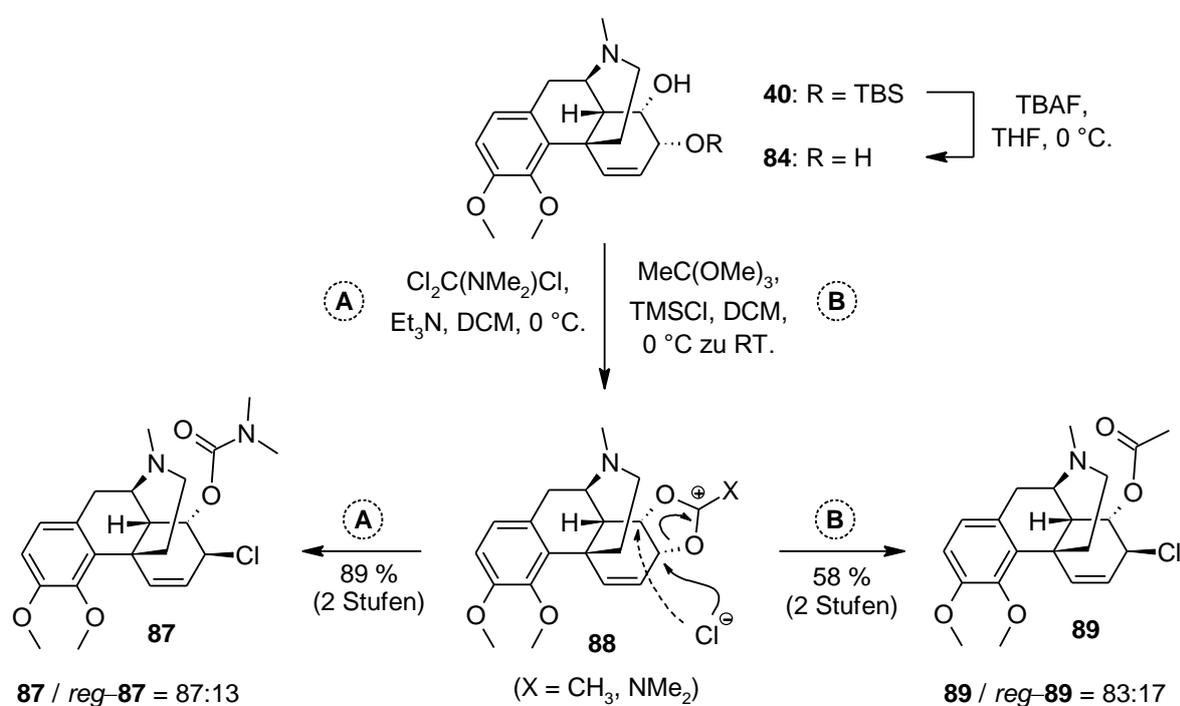


Abb. 7.4: Schnelle Synthese der Halohydrinester.

Bei der Umsetzung des Diols **84** mit Trimethylorthoacetat und ausreichend TMSCl als saure Chloridquelle, den Überschuss basisches Fluorid kompensierend, wurde das α -Chloracetat

89 direkt erhalten.^[78] Der cyclische Orthoester wurde dabei *in-situ* zum Acetoxonium-Ion **88** gespalten. Die Regioselektivität der Öffnung von Me-**88** war nicht komplett, ein minderer Anteil des anderen Regioisomers war als zweiter Signalsatz im NMR-Spektrum ersichtlich (Abb. 7.4). Beim Einsatz von *Viehe's* Salz^[79] wurde gleichermaßen das cyclische Iminium-Ion Me₂N-**88** durchlaufen, welches sogleich unter den Reaktionsbedingungen mit vergleichbarer Regioselektivität zum α -Chlorcarbammat **87** aufbrach.^[80] Die NMR-Spektren beider Chlorhydrinester ähneln sich stark und zeigen beide dasselbe Kopplungsmuster im Protonenspektrum, welches auf die erwartete, S_N2-artige Öffnung der cyclischen Zwischenstufen schließen lässt (Abb. 7.5).

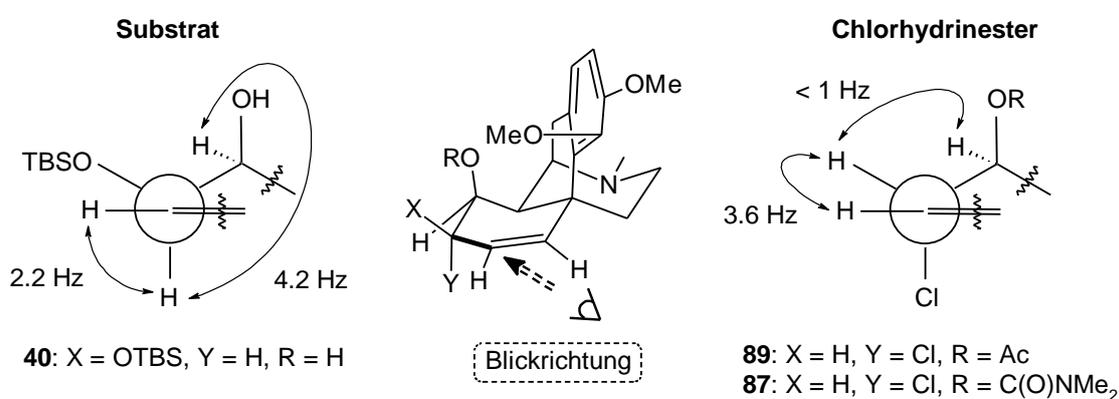


Abb. 7.5: Kopplungskonstanten im 1,2-*syn*-Diol und den 1,2-*anti*-Chlorhydrinestern.

Unter der Annahme eines angular-orientierten Chlorsubstituenten, welcher stabilisierende $\pi_{C=C}/\sigma^*_{C-Cl}$ -Wechselwirkungen gestattet, gibt die vereinfacht angenommene Halbsesselkonformation die Konfigurationsumkehr anhand der veränderten Kopplungskonstanten schlüssig wieder. Der chemische Beweis der *anti*-Stellung beider Funktionalitäten erfolgt durch das darauffolgende Epoxidierungsexperiment zum Epoxid **91** (Abb. 7.7), welches nur am *trans*-konfigurierten Chlorhydrin von **89** gelingt.

7.2.3 Cyclische Systeme

Ausgehend von **40** kann das entschützte Diol **84** (vgl. 7.2.2) mit Triphosgen^[81] als einfach handhabbarem Kohlensäureäquivalent leicht in das cyclische Carbonat **90** überführt werden (Abb. 7.6). Die Umsetzung verläuft problemlos und liefert **90** in nahezu quantitativer Ausbeute. Durch die erhaltene Kristallstruktur von **90** wird zudem die tatsächlich vorliegende Konformation des korrekt konfigurierten Isochinolingerüsts bestätigt (vgl. 12.4).

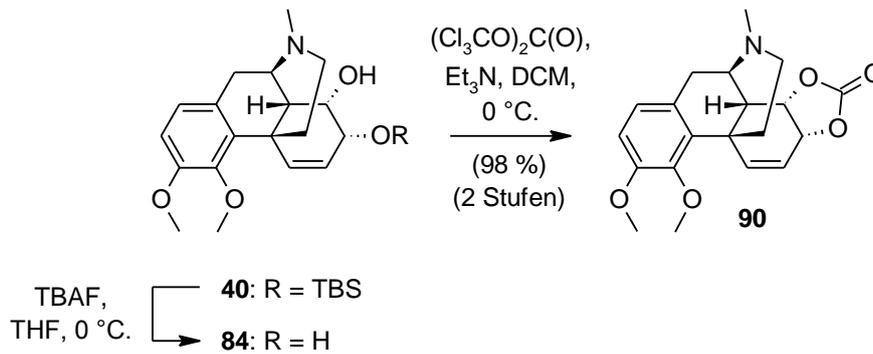


Abb. 7.6: Veresterung mit Triphosgen.

Für die Herstellung des Epoxides wurde vom Acetat **89** ausgegangen, durch dessen basische Spaltung mit Kaliumcarbonat in Methanol das intermediäre Chlorhydrin sofort und quantitativ zum α -Vinylepoxid **91** cyclisierte (vgl. Abb. 7.7). Ohne die nötige *anti*-Stellung von Ester und Chlorsubstituenten wäre der beobachtete Rückseitenangriff ausgeschlossen. Damit ist die angegebene, relative Konfiguration der Chlorhydrinester bestätigt (vgl. 7.2.2).

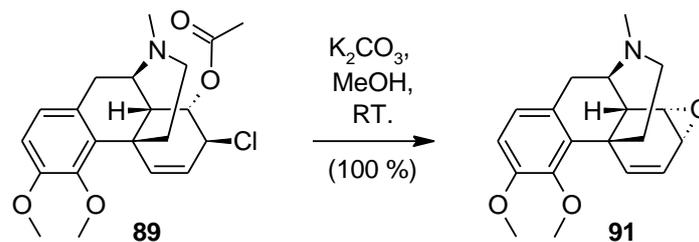


Abb. 7.7: Epoxidierung durch Alkohololyse des Chloracetates.

Da jeweils beide Regioisomere des Acetates **89** bei der Spaltung das gleiche Epoxid liefern, ist das Verhältnis **89**/*reg*-**89** für diesen Schritt ohne Belang.

7.3 Thermische Cycloalkylierung

7.3.1 Substituenteneffekte und Substratstruktur

Als selektive *O*-Demethylierungsstrategie wird die angedeutete intramolekulare Alkylierung durch das Allylchlorid in **87/89** verfolgt, die der elektrophilen Aktivierung bei sauerkatalysierten Etherspaltungen gleichzusetzen ist. Ein in der Reaktionsmischung vorhandenes Nucleophil komplettiert schließlich die Verdrängung des Methylrestes (vgl. 7.1). Beim vormaligen Einsatz des Bromketons **86** wird die notwendige, hohe elektrophile Aktivität durch die schwache C–Br-Bindung sowie durch die unmittelbare Nachbarschaft zur Ketofunktionalität^[82] garantiert. Die Chlorhydrinester **87/89** enthalten zwar eine stärkere

C–X-Bindung (C–Cl vs. C–Br), sind durch die Nachbargruppenbeteiligung der Esterfunktionalitäten dagegen leicht ionisierbar. ^[83] Das Allylchlorid **89** hydrolysiert beispielsweise mit DMF als Cosolvens und nucleophiler Reaktionspartner in Chloroform unter Rückfluss bereits schnell zum Alkohol, welcher als basisches Hydrolyseprodukt des intermediären Formiates erhalten wird. Durch Nachbargruppenbeteiligung treten wieder „symmetrische“ Zwischenstufen **88** (vgl. Abb. 7.4) auf, so dass sich beide Regioisomeren der Chlorhydrinester in der geplanten intramolekularen Alkylierung umsetzen lassen. Im Unterschied zu *Mulzer's* Substrat **86** muss das präsente tertiäre Amin hinsichtlich seiner Oxidationsempfindlichkeit als auch seines nucleophilen Charakters als Ausgangspunkt potentieller Nebenreaktionen berücksichtigt werden (Abb. 7.8). Abgespaltenes Me–X trägt bei den angewandten Temperaturen (> 100 °C) mit hoher Wahrscheinlichkeit zu *N*-Quarternisierung bei, wodurch ein Opfersubstrat als Methylfänger erforderlich wird, das selbst nicht durch das Substrat alkyliert wird. Ein anderes, tertiäres Amin wie Triethylamin gibt zusätzliche Sicherheit.

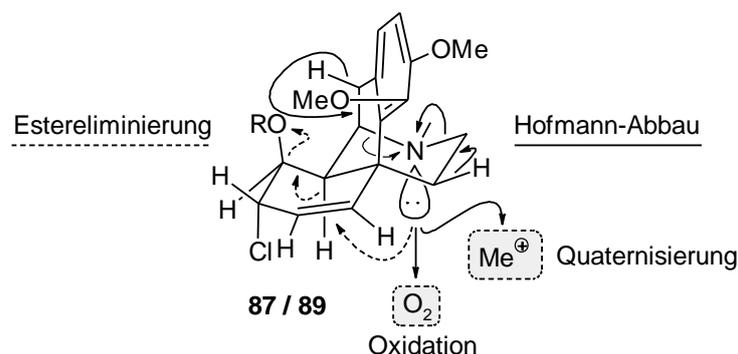


Abb. 7.8: Mögliche Konkurrenzreaktionen bei der thermischen Substitution.

Weitere Zusätze in Form schwacher Säuren wie $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ können zur temporären Blockierung des freienamins im Gleichgewicht beitragen, sind aber mit der Gefahr des Hofmann-Abbaus am quartären Ammonium-Salz $[\text{R}_3\text{N}-\text{Me}/\text{H}]^+$ verbunden. ^[84] Vorteilhaft antiperiplanar orientierte Wasserstoffe sind zu beiden Seiten des Sessels vorhanden. Die Eliminierung der Esterfunktionalität, womöglich unter Nachbargruppenbeteiligung des freien Elektronenpaares am Amin, kann weitere Schwierigkeiten verursachen. ^[85] Mit der zugesetzten Hilfsbase als Kationenfänger werden die angesprochenen baseninduzierten Eliminierungsreaktionen grundsätzlich ebenfalls gefördert.

7.3.2 Versuche mit den aktivierten Allylchloriden

Von beiden Estern ließ sich nur das Carbamat **87** durch kurzzeitiges Erhitzen in Dimethylformamid mit Triethylamin und dessen Hydrochlorid bei 120 °C erfolgreich zu **92** cyclisieren (Abb. 7.9). Bei der alleinigen Zugabe von Triethylamin wurden etwa 30 % Ausbeute erzielt. Die geringere Stabilität des Acetates **89** in Gegenwart von Triethylamin bei dieser Temperatur (Ketenabspaltung) war mutmaßlich mit für dessen Zersetzung verantwortlich.

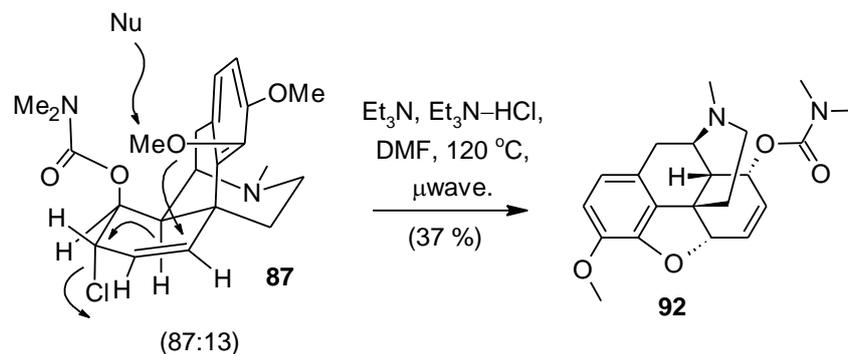


Abb. 7.9: Allylische Substitution zum Morphin-Gerüst. Nu = DMF, Chlorid-Ion, Et₃N.

Die besten Ergebnisse wurden hierbei unter Mikrowellenbestrahlung erhalten, wodurch das schnelle, nur kurzzeitige Erhitzen der Reaktionsmischung am ehesten garantiert wurde. In Anbetracht der niedrigen Ausbeute müssen in größerem Umfang auftretende Zersetzungsreaktionen eingeräumt werden, womöglich über das freie Amin als überaus kritische Funktionalität. An dieser Stelle liegen die Vorzüge eines *N*-Carbamoyl-geschützten Analogon von **87** mit verminderter Nucleophilie und Basizität auf der Hand. Eine zu prüfende *N*-Demethylierung mit Chlorameisensäuremethylester^[86] sollte auf Stufe von **87** erfolgen, welche jedoch nicht weiter umgesetzt wurde.

7.4 Palladiumkatalysierte Aktivierung

7.4.1 Vorteile der Palladium-Katalyse

Als optionale Strategie neben der Anwendung von S_N2-artigen, thermischen Bedingungen aus 7.3 orientieren sich die weiteren Cyclisierungsbestrebungen an *Mulzer's* Versuchen am β-Epoxid **85** (vgl. 7.1). Die Ringöffnung des ohnehin schon gespannten Dreiringes wird durch Trifluoressigsäure eingeleitet und die kationische Zwischenstufe vom darüber positionierten

Methylether abgefangen. Ein intermolekularer Rückseitenangriff von der α -Seite durch ein Konkurrenz-nucleophil ist in diesem Fall weder möglich, noch zu erwarten. Chida's Implementierung nutzte die vorgestellte Epoxidierung-Alkylierung/*O*-Demethylierung gleichermaßen erfolgreich.^[67] Zur Aktivierung der allylischen C–O-Bindung können neben den beschriebenen Säuren auch Pd(0)-Katalysatoren eingesetzt werden. Da der Ionisierungsschritt zur Ausbildung des η^3 - π -Allyl–Pd(II)-Komplexes^[87] als Rückseitenangriff formuliert wird, darf das Substrat dem Metallfragment mit seinen Liganden von dieser Seite keine sterischen Hindernisse entgegenstellen. Mit der freien β -Seite ist diese Voraussetzung erfüllt, zumal der komplexierte Katalysator zu dessen Abschirmung beiträgt und so intermolekulare nucleophile Angriffe verhindert. Der Aufbau eines Benzofuranmotives durch Pd(0)-katalysierte, allylische Substitution über ein freies Phenol wurde von Umezawa^[88] an einem verwandten Substrat umgesetzt.

7.4.2 Reaktion des Carbonates mit Palladium(0)

Bei der Umsetzung des Carbonates **90** mit Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) in siedendem THF wurde keine Substitution beobachtet. Als Erfolg des Aktivierungsmodus, das basische Amin störte explizit nicht, tritt brutto die Isomerisierung des korrespondierenden Epoxides **91** auf (Abb. 7.10). Die [1,2]-H-Verschiebung^[89] ist der offensichtlich bevorzugte Reaktionspfad, wenn kein gutes Nucleophil, also kein freies Phenol, im Komplex **93** zugegen ist. Die β -Hydrideliminierung zum η^3 - π -Allyl–Pd(II)–Hydridkomplex **94** gilt als wahrscheinlicher Reaktionspfad, da die für einen konzertierten Reaktionsverlauf periplanare Anordnung der wandernden C–H-Bindung zum η^3 - π -Allyl–Pd(II)-Komplex nicht gegeben ist. Die reduktive Eliminierung des Pd(0)-Katalysators schließt den angenommenen Dreischrittprozess ab. Von den beiden möglichen Ketonen als Produkte der reduktiven Eliminierung wurde das konjugierte Cyclohexenon **95** isoliert. Ein β,γ -ungesättigtes Keton hat die Möglichkeit, sauer-katalysiert auf Kieselgel zu **95** zu äquilibrieren. Die Reaktion des Vinylepoxides **91** mit Trifluormethansulfonsäure in Dichlormethan bei 0 °C folgt demselben Umlagerungspfad.

Mit Trifluoressigsäure (vgl. 7.1) hydrolysiert das Epoxid **91** lediglich zu einer Mischung an Diolen nach basischer Aufarbeitung. Es konnte keine Cycloalkylierung initiiert werden.

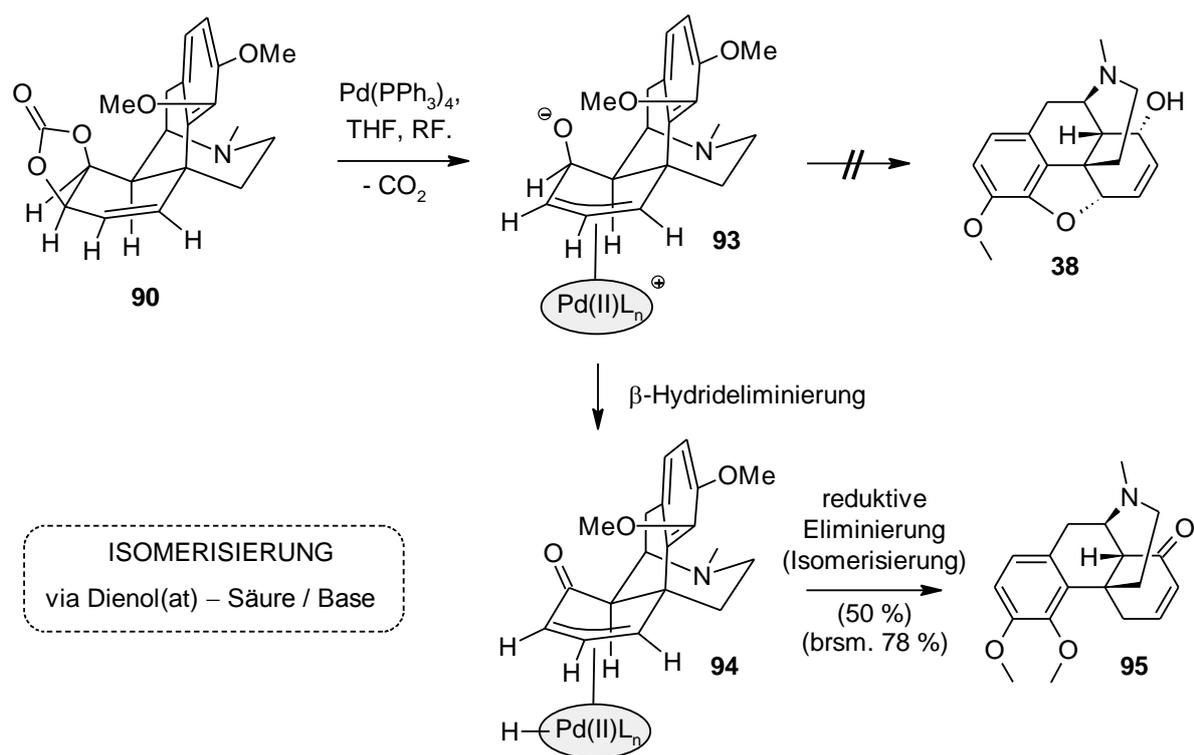


Abb. 7.10: Pd(0)-katalysierte „Isomerisierung“ des Carbonates.

7.5 Bortribromid-vermittelte Substitution

7.5.1 Ähnliche Versuche an Phenanthren- und Morphinanstrukturen

Aufgrund der nicht akzeptabel umsetzbaren *O*-Monodemethylierung im Zuge der intramolekularen Aktivierung ist die vorausgehende Methyletherspaltung wohl zwingend erforderlich, welche aufgrund der schwierigen Handhabung der amphoteren Morphide bisher vermieden wurde. Ein für diese Aufgabe übliches Reagenz in der Morphinchemie, welches zur Demethylierung von Codiden genutzt wird, ist mit Bortribromid^[90] verfügbar. Die Arbeitsgruppe um *Mulzer* zog die zweistufige Vorgehensweise am dehalogenierten Bromketon **96** für die Cycloalkylierung ursprünglich in Betracht (Abb. 7.11).^[91] Der in 7.1 diskutierten, einfacheren Variante wurde jedoch der Vorzug gegeben.



Abb. 7.11: Basische Cyclisierung durch Substitution über das freie Phenol (*Mulzer*).

Taber's Arbeitgruppe nutzte ein unserem Substrat sehr ähnliches System **98**, dessen C-Ring nur mit einem Allylalkohol substituiert war. Unter seinen Konditionen gelang die allylische Substitution unter selektiver Demethylierung des gewünschten Methylethers mit guter Ausbeute (Abb. 7.12).^[92] Weiterführende Angaben zum vermuteten Mechanismus blieben offen, insbesondere wären Informationen zum operativen Alkylierungsmittel und zur gegebenenfalls doppelten Entschützung hilfreich.

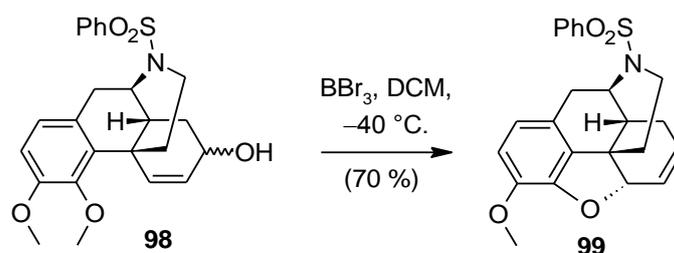


Abb. 7.12: Einfache BBr_3 -vermittelte Demethylierung/Cyclisierung (*Taber*).

7.5.2 Experimente mit Bortribromid

Einleitende Versuche zur Reaktion des Diols **84** mit überschüssigem Bortribromid zwischen $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und $-70\text{ }^\circ\text{C}$ deuteten an, dass der eben geschilderte Cyclisierungsmodus grundsätzlich übertragbar war. Jedoch konnte Allopseudocodein (**38**) nur mit bescheidenen Ausbeuten um 20-30 % isoliert werden. In diesen Versuchen wurde stets mit $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}$ -Gemischen aufgearbeitet und die Reaktionsmischung im Anschluss auf Raumtemperatur erwärmt. Nach wässriger Aufarbeitung, bei der stets mit Dichlormethan extrahiert wurde, konnte **38** nach flashchromatographischer Reinigung mit Methanol isoliert werden. In einigen Experimenten wurden bereits Mischungen aus **38** und Allopseudomorphin (**101**) isoliert. Erst modifizierte Aufarbeitungsbedingungen, bei denen auf organische Basen verzichtet und stattdessen mit NaHCO_3 -Lösung hydrolysiert wurde, sowie die deutlich gründlichere Extraktion der wässrigen Phase mit Chloroform/*iso*-Propanol, um die effizientere Rückextraktion größerer

Mengen an **101** abzusichern, verbesserten die reisolierten Substanzmengen an Produkten. Mit der Isolierung des bekannten Vinylepoxides **91** bei der Umsetzung von **84** kann ein plausibler Mechanismusvorschlag unterbreitet werden (Abb. 7.13).

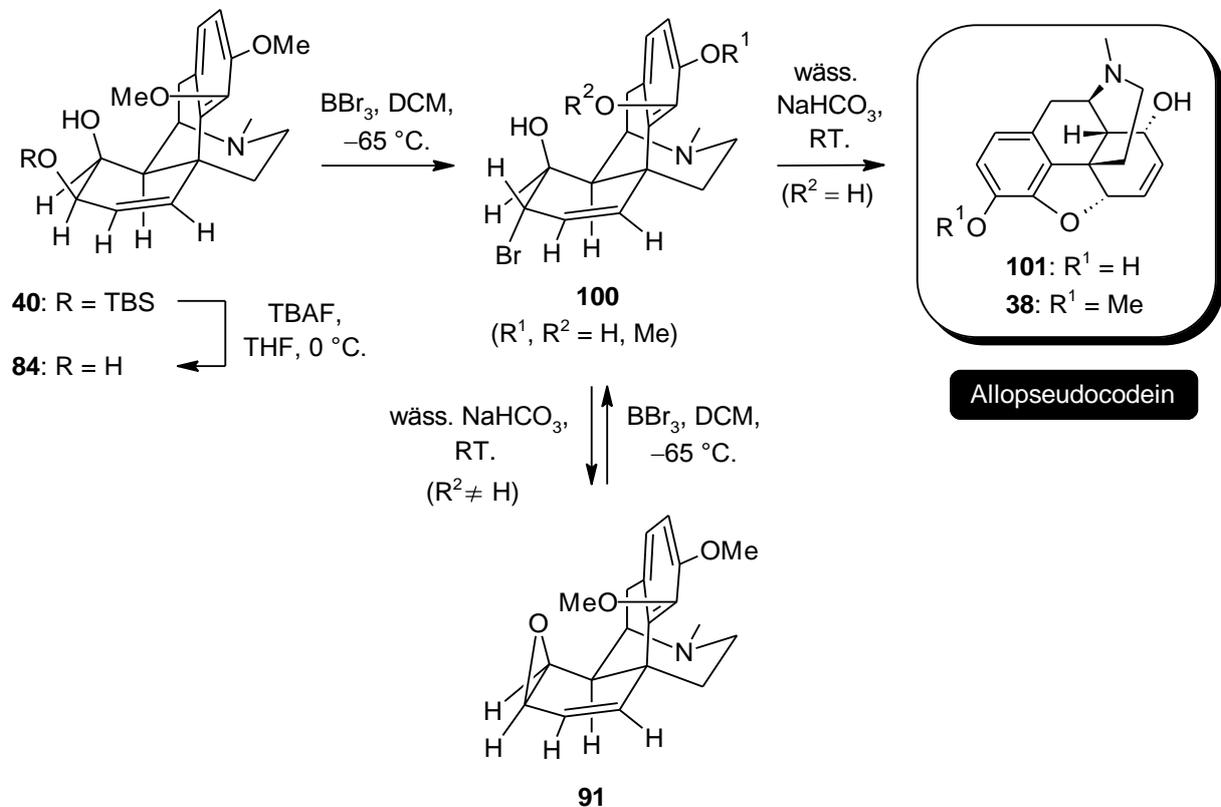


Abb. 7.13: Vorgeschlagerener Mechanismus zur Substitution der allylischen C–O-Bindung und Abschluss der formalen Synthese von (±)-Codein.

Es ist anzunehmen, dass erst bei der basischen Aufarbeitung das bei der Etherspaltung gebildete Phenolat von **100** das Allylbromid oder gebildetes Epoxid substituiert. Ist kein Phenol zugegen, wird **91** isoliert (Eintrag 1). Das *in-situ* bei tiefer Temperatur generierte Allylbromid trägt daher nicht zwangsläufig zur elektrophilen Aktivierung des Methylethers bei. Unklar bleibt daher die Ursache der hohen Selektivität bei *Taber's* Experimenten, da selbst bei gegenüber seinen Konditionen niedrigeren Reaktionstemperaturen (–65 °C bis –60 °C) stets große Mengen am korrespondierenden Morphin **101** auftraten. Nach dem unterbreiteten Vorschlag sollte auch die Umsetzung des Epoxides **91** gelingen (Eintrag 2), welche in der Tat wieder zu einer Mischung von **38/101** führte (Tab. 7.1).

Tab. 7.1: Ergebnisse der BBr₃-vermittelten Substitutionen.

Eintrag	Substrat	Produkte	Ausbeute
1	40	38	15 %
		101	19 %
		91	16 %
2	91	38	37 %
		101	16 %

Die spektralen Daten des synthetischen Allopseudocodeins (**38**) entsprechen den Literaturwerten.^[93] Mit der Gegenüberstellung der chemischen Verschiebungen wird diese Tatsache unmissverständlich belegt (Tab. 7.2). Geringere Abweichungen in den Kopplungskonstanten resultieren aus der geringeren Auflösung (60 MHz Spektrometer) der damaligen Messreihen.

Tab. 7.2: Spektrale Charakterisierung von nat. und synth. Allopseudocodein (C-Ring).

	chemische Verschiebung (ppm)					Kopplungskonstanten (Hz)				
	5-H	6-H	7-H	8-H	14-H	$J_{5/6}$	$J_{6/7}$	$J_{7/8}$	$J_{8/14}$	$J_{9/14}$
nat. P.	4.92	5.84	5.98	4.09	2.40	3.3	10.4	5.0	3.0	3.0
synth. P.	4.94	5.82	6.01	4.12	2.46	3.4	10.4	5.2	5.6	1.9

7.5.3 Erneute Methylierung von Allopseudomorphin

Da sich die Codide wesentlich leichter als die Morphide handhaben lassen, soll **101** erneut chemoselektiv methyliert werden, ohne dabei das tertiäre Amin bzw. den Alkohol anzugreifen. Großes Interesse weckte diese Problemstellung bereits in der Vergangenheit bei der technischen Methylierung von Morphin (**1**), dem Allylisomer unserer Ausgangsverbindung **101**. Mit dem eingesetzten quartären Methylammonium-Salz^[94,95] und einer stöchiometrischen Menge an Base zur Erzeugung des Phenolats wurden die Literaturbedingungen erfolgreich auf die Methylierung von **101** übertragen (Abb. 7.14).

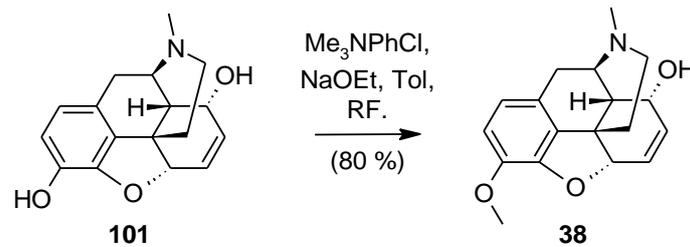


Abb. 7.14: Methylierung von Allopseudomorphin.

7.6 Ausblick: Cyclisierungsstrategie

Mit dem Wissen um die gezeichneten Grenzen der bereits verfolgten Strategien ließe sich eine attraktivere entwickeln. In dieser wird die leichte Darstellbarkeit des Carbonates **90**, dessen grundsätzliche Aktivität gegenüber $\text{Pd}(0)$ -Katalysatoren mit der Erkenntnis um den operativen Alkylierungsmechanismus verbunden. Durch gezielte Spaltung beider Methylether ist ein adäquater Vorläufer für die $\text{Pd}(0)$ -katalysierte allylische Substitution erhältlich, wobei nachgeschaltet durch erneute Methylierung das Codid **38** aus Gründen der Umgänglichkeit zurückgewonnen werden kann (Abb. 7.15).

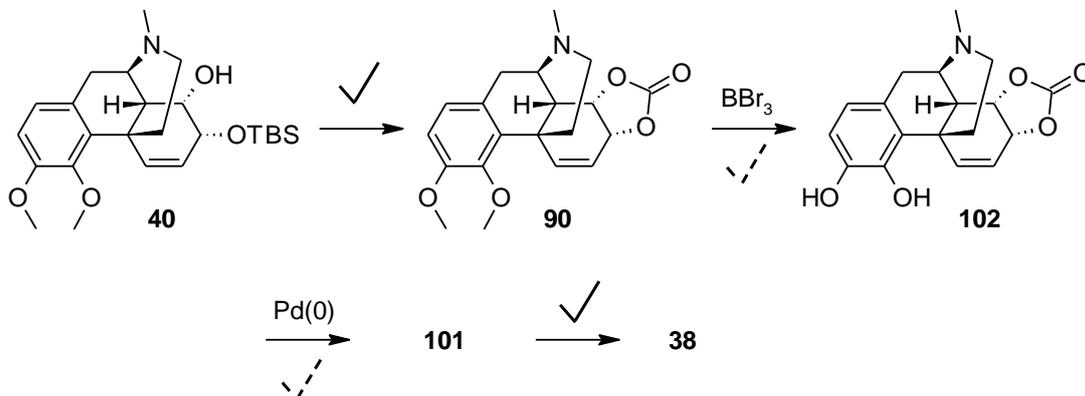


Abb. 7.15: Attraktivere Strategie als erfolgversprechende Kombination unserer Ideen.

7.7 Zusammenfassung

Die in der Strategie fest verankerte allylische Substitution erlaubte grundsätzlich die Fertigstellung von Allopseudocodeinderivaten. Für die thermische Reaktionsführung wurden mäßige Ausbeuten erzielt. Die potentiell leichte Eliminierung der Esterfunktionalität sowie das präsenste tertiäre Amin erschwerten die Aufgabe erheblich. Die $\text{S}_{\text{N}}1$ -artige, allylische Substitution versagte aufgrund der schnelleren Hydridverschiebung. Beim Einsatz von Trifluoressigsäure addierte sich das schwach basische Säurerestion bevorzugt von der

ungehinderten β -Seite, bei noch stärkeren Säuren trat abermals hauptsächlich 1,2-Umlagerung auf. Aussichtsreicher präsentierte sich die Alkylierung über das zuvor entschützte Phenol, welche sowohl vom Diol **84** als auch vom Vinylepoxid **91** aus gelang. Für die Korrektur der wenig selektiven Demethylierung von **84/91** konnte mit dem Trimethylphenylammonium-Chlorid die erneute Methylierung von **101** erfolgreich gestaltet werden. Mit Allopseudocodein (**38**) wurde die erste Formalsynthese komplettiert.

8

Allylische Transposition

8.1 Allgemeine Bemerkungen

Unter einer allylischen Transposition versteht man die 1,3-Verschiebung eines allylisch-gebundenen Substituenten. Insbesondere für die Verschiebung der Sauerstofffunktionalität (**A** → **B**) entlang des Allylsystems wurde eine Fülle allgemeiner Verfahrensweisen entwickelt (Abb. 8.1). Hierzu zählt u.a. die Vorfunktionalisierung des Olefins als Epoxid **C**, um die nötige Sauerstofffunktionalität in 3-Position einzuführen. Die [3,3]-Umlagerung von Oxoesterfunktionalitäten **D** wie die [2,3]-Umlagerung geeigneter Elementoxide **E** ergänzen die Bandbreite typischer Varianten.

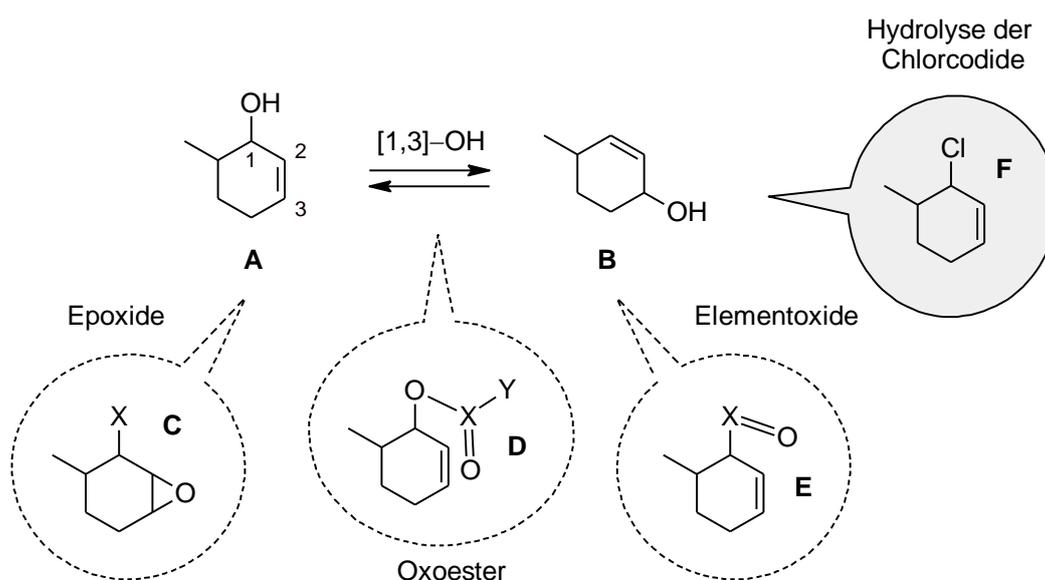


Abb. 8.1: Zum Begriff und Möglichkeiten der allylischen Transposition von Alkoholen.

Nicht jede Sequenz lässt eine irreversible Allylverschiebung zu, was ihren synthetischen Nutzen einschränkt. Neben den Oxoesterumlagerungen **D** gehört die geplante Strategie zur

Hydrolyse der Chlorcodide **F** (vgl. 2.3) in diese Kategorie. Die synthetische Effektivität der [3,3]-Umlagerung ist hierbei vorrangig an die unterschiedlich ausgeprägte Stabilität der allylisomeren Olefine gebunden, wodurch in aller Regel nur eine Gleichgewichtseinstellung zwischen beiden Allylisomeren **A** und **B** ermöglicht wird. Die Hydrolysen **F** bedingen die Kenntnis der mechanistischen Abläufe, insbesondere die Frage nach *ipso*- (S_N1 , S_N2) oder allylischer Substitution (S_N1 , S_N2') muss für das betrachtete Molekül beantwortet werden.

Wie in Kap. 7 angesprochen ist mit dem Erreichen von Allopseudocodein (**38**) eine Formalsynthese von Codein (**2**) bereits abgeschlossen, da über eine klassische Transpositionsmöglichkeit berichtet wurde (vgl. 2.3). Die vorgestellte Abfolge an Substitutionsreaktionen wurde nicht vordergründig zur Allylverschiebung entwickelt, da komplexere Mischungen separiert werden mussten. Hierzu überführte man Allopseudocodein (**38**) als 8α -Allylalkohol in das β -Chlorcodid (**103**),^[27] indem die C–O-Bindung durch eine S_N2 -Reaktion mit einem Chlorsubstituenten ersetzt wird. Anschließende Hydrolyse von **103** führte zu einer Mischung der Codeinisomeren **104**, **105** und **38**, wovon nur Isocodein (**104**) als transponiertes 6β -Isomer für unsere Belange von Bedeutung ist (Abb. 8.2).

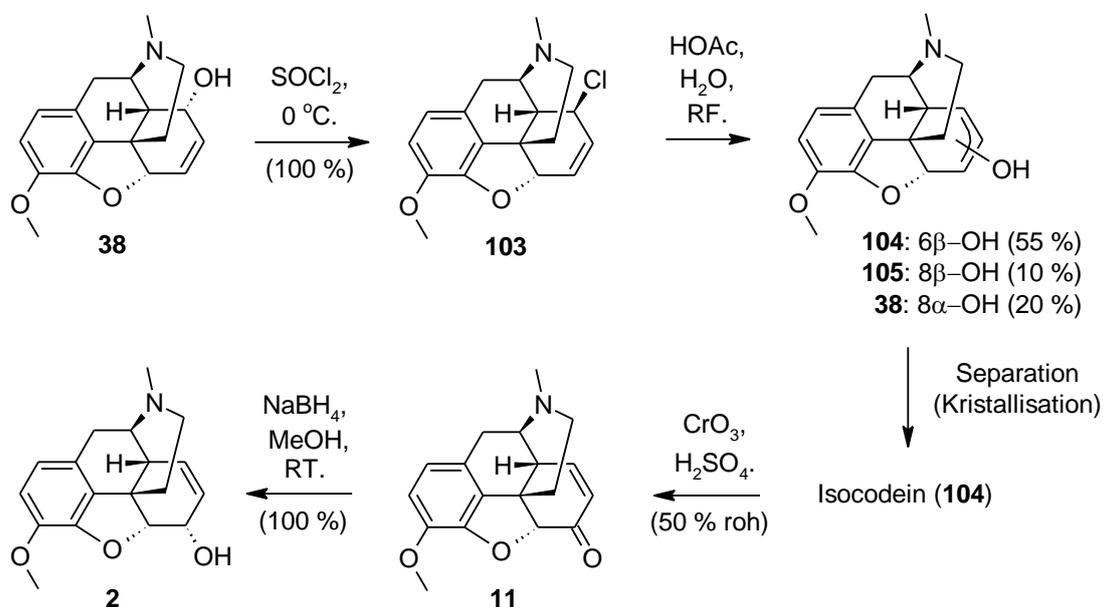


Abb. 8.2: Klassische Versuche zur Hydrolyse des Chlorcodids im Kontext der Transposition.

Über einen späteren Oxidations- und Reduktionsschritt wurde die Konfiguration am Carbinolzentrum korrigiert und man erhielt Codein (**2**) in vier Stufen mit akzeptablen Ausbeuten.^[29,30] Auf diese verlässliche Basis stützen wir unsere Bemühungen im

Transpositionsgeschehen und erarbeiten die Voraussetzungen innerhalb der semisynthetischen Vorversuche. Der Diskussion semisynthetischer Ergebnisse geht eine detailliertere Betrachtung zur Anwendbarkeit von **C-E** im engeren Blickwinkel der Transposition zur Herstellung von Codein (**2**) aus Allopercodein (**38**) voraus.

8.1.1 α,β -Epoxyalkohole oder -ketone als Zwischenstufen

Eine breit angewandte Methodik nutzt den Zerfall geeignet funktionalisierter Epoxyalkohole bzw. -ketone **B** (Abb. 8.3). Durch nucleophile Epoxidierung am Vorläuferketon oder durch elektrophile, metall-^[96] oder H-Brücken-dirigierte^[97] Epoxidierung passender Allylalkohole **A** wird die notwendige C3-Sauerstofffunktionalität oxidativ in das Substrat eingeführt.

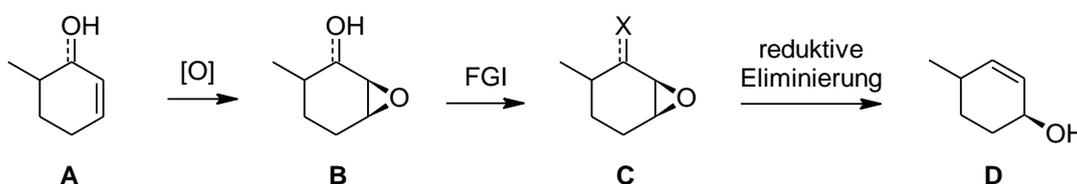


Abb. 8.3: Schematische Darstellung der drei Schritte im reduktiven Transpositionszyklus.

Mit der gezielten Funktionalisierung (**B** \rightarrow **C**) des Ketons z.B. durch Kondensation mit Hydrazin (Wharton-Umlagerung)^[98] bzw. der Alkoholfunktionalität durch Überführung ins Halogenid^[99] oder durch Veresterung^[17,100] wird deren reduktive Eliminierung (**C** \rightarrow **D**) zur Korrektur des Oxidationsmusters im Allylfragment vorbereitet und anionisch oder radikalisch initiiert zu **D** abgeschlossen.

In Anlehnung an *Fukuyama's* erste Totalsynthese (vgl. 2.1), welche nach Saegusa-Oxidation seines Ketons **19** zum dazugehörigen Enon mit der nucleophilen Epoxidierung die geschilderte Transpositionstriade eröffnete, würden wir mit dem Erreichen des Carbamates **39** formalsynthetisch diese Methodik aufgreifen.

8.1.2 [3,3]-Oxoester-Umlagerungen

Substrate wie **92** mit Oxoesterfunktionalitäten sind prinzipiell in der Lage, unter konzertierter (suprafacialer) [3,3]-Verschiebung den Platzwechsel des Allylalkohols einzuleiten. Der Begriff Oxoester soll im erweiterten Sinn neben den organischen Esterfunktionalitäten [OC(O)R] auch die der Metalloxoester [OM(O)_x] umfassen. Da es sich hierbei um Gleichgewichtsreaktionen handelt, werden ausreichende Unterschiede in den

Stabilitäten beider isomerer Alkohole *a priori* vorausgesetzt, falls nicht ein Isomer gekonnt aus dem Gleichgewicht entfernt wird.^[101] Die rein thermische Esterumlagerung erfordert recht drastische Bedingungen um 250 °C,^[102] weshalb dringend notwendige Katalysatoren zur Senkung der Aktivierungsbarriere entwickelt wurden. Typische Beispiele behandeln die Pd(II)- oder Hg(II)-katalysierte Gleichgewichtseinstellung von Carbamaten und Acetaten nach *Overman*, welche hauptsächlich für die Isomerisierung tertiärer Alkohole sehr erfolgreich angewandt wurde.^[103,104] Durch die begünstigte Bildung des höhersubstituierten Olefins wird die Reaktion vorangetrieben. Mit Rhenium(VII)-Oxiden,^[105] speziell mit *Osborn's* Rheniumkatalysator $\text{R}_3\text{SiOReO}_3$, gelang es *Tröst* zudem, seine Galanthamin-Synthese mit einem einstufigen Allylshift sehr schnell abzuschließen (Abb. 8.4).^[106,107] Galanthamin (**107**) besitzt eine dem Codein (**2**) sehr ähnliche räumliche Struktur. Die Konstitution stimmt jedoch nur in einigen Kernpunkten mit der von **2** überein, weshalb die Übertragbarkeit seiner Ergebnisse kritisch zu bewerten ist.

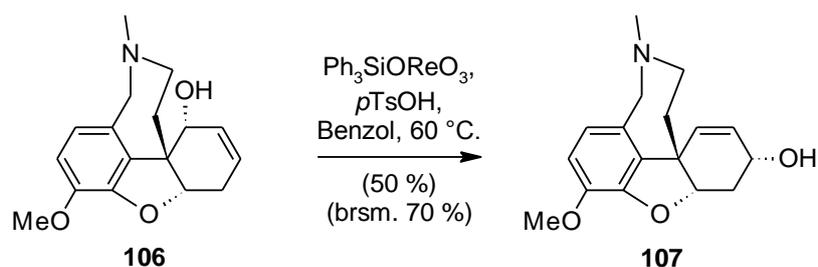


Abb. 8.4: Rhenium-katalysierte Isomerisierung von Isogalanthamin.

Eine wichtige Voraussetzung für die erfolgreiche synthetische Anwendung von Oxoestern ist der bereits angesprochene Stabilitätsunterschied, durch welchen die Richtung der Gleichgewichtseinstellung festgelegt ist. Für die Isomerisierung von Allopseudocodein (**38**) oder des konstitutionell sowie konfiguratv vorbereiteten Carbamates **92** ist die Methode nicht geeignet (kontrathermodynamische Isomerisierung), da die relativen Stabilitäten der konstitutionell verschiedenen Codeine zu unserem Ungunsten die $\Delta^{6,7}$ -Isomeren (Allopseudocodein **38**, Pseudocodein **105**) deutlich betonen, wie *Stork's* Untersuchungen zur nucleophilen Substitution an verschiedenen Halocodiden eindeutig belegten.^[108]

8.1.3 [2,3]-Umlagerungen von Schwefel- und Selenverbindungen

Um ausgeprägte Stabilitätsvorteile im transponierten Isomer zu gewährleisten, muss die konstitutionelle „Symmetrie“ zwischen beiden Verbindungen gebrochen werden, wodurch

die thermodynamische Stabilität in Bezug auf die Lage der ungesättigten Einheit nicht mehr allein ausschlaggebend für das Isomerenverhältnis ist. Bei [2,3]-Umlagerungen treten verschiedene C–Het-Bindungen an beiden Allyltermini auf, wobei sich die einander isoelektronischen Gruppen typischerweise deutlich in ihrer Stabilität unterscheiden. Nachteilig ist allerdings die Tatsache, dass dadurch keine direkte Umwandlung der Allylalkohole ineinander realisierbar ist. Man muss entweder vorbereitend die C–O-Bindung gegen eine [C–X=O]-Funktionalität austauschen oder die durch den Shift entstandene [C–X=O]-Funktionalität im Nachhinein in einen Alkohol überführen (können). Mit einem Element der VI. Hauptgruppe (X = Se) wurde ein in diesem Sinne geeigneter Kandidat identifiziert (Abb. 8.5).

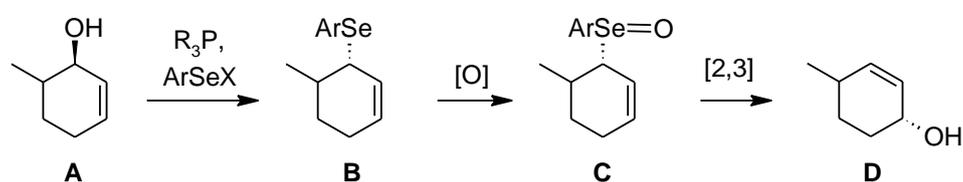


Abb. 8.5: Anwendungen der [2,3]-Umlagerung von Selenoxiden zur allylischen Transposition.

Zur Vorfunktionalisierung des Alkohols **A** bietet sich die Redoxkondensation nach Mukaiyama an, durch welche die aromatischen Selenide **B** erzeugt werden. Nach Peroxidoxidation der allylischen Selenide zu den Selenoxiden **C** werden die transponierten Allylalkohole **D** nach Hydrolyse der umgelagerten Selenigsäureester erhalten. Die Selenoxidpyrolyse ist in diesem Fall langsamer als die sigmatrope Umlagerung.^[109,110] Beispielsweise konnte so Pseudocodein (**105**) aus Codein (**2**) zweistufig gewonnen werden (Abb. 8.6).^[111] Aus dem 6 α -Isomer resultierte der invertierte 8 β -Alkohol als unmittelbare Folge der S_N2-Reaktion.

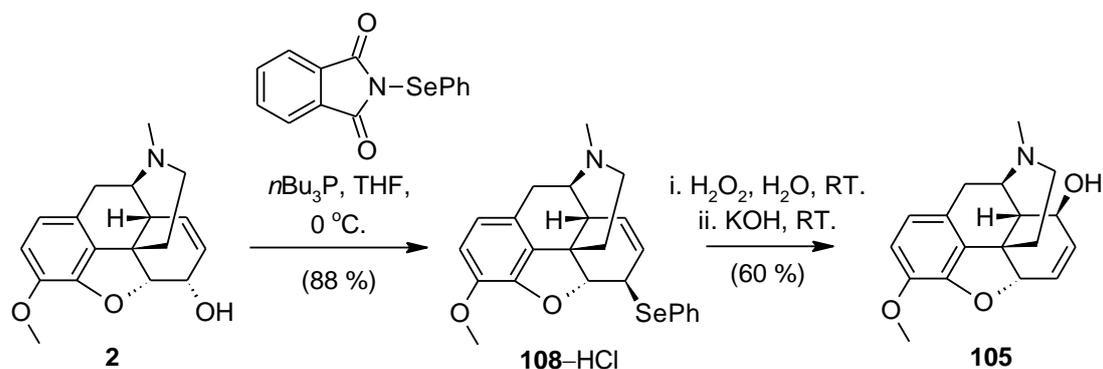


Abb. 8.6: Selektive Darstellung von Pseudocodein.

Die Methode ist unter Umständen auch für Alloposeudocodein (**38**) geeignet, vorausgesetzt die vollständige Inversion gelingt. Auf die besonders leichte Eliminierung eines aktivierten Alkohols in der 8α -Position sei daher nochmals hingewiesen (vgl. 7.3.1). Die bevorstehenden Versuche zur Chlorierung von **38** werden in diesem Sinne aufschlussreich sein.

8.2 Semisynthetische Studien an Codein

8.2.1 Oxidationsversuche an Isocodein

Ohne Isocodein (**104**) als einzigem C6-Isomer der Hydrolyseprodukte des β -Chlorcodids (**103**) wäre die Allylverschiebung nicht realisierbar, zumal dessen effiziente Oxidation zu Codeinon (**11**) vorab in Angriff genommen werden kann. Dazu wurde Isocodein (**104**) durch Mitsunobu-Inversion von Codein (**2**) mit Benzoesäure nach Verseifung des resultierenden Benzoates **110** gewonnen.^[112] Die Aktivierung des α -ständigen Alkohols von **2** als Triphenylalkoxyphosphoniumsalz **109** bereitete aufgrund dessen äquatorialer Ausrichtung, in der sich die Konvexität kaum bemerkbar macht, keine Probleme. Über zwei Stufen wird **104** in sehr guter Ausbeute erhalten (Abb. 8.7).

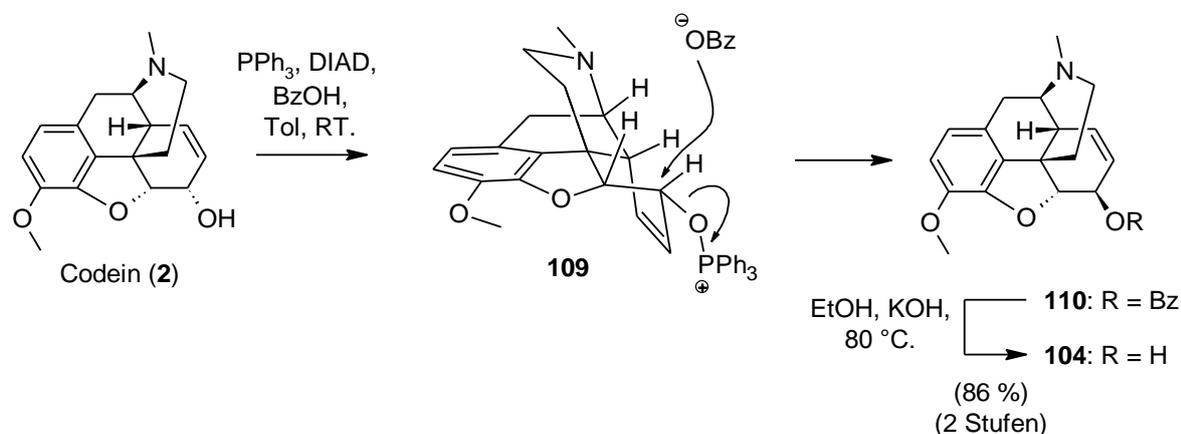
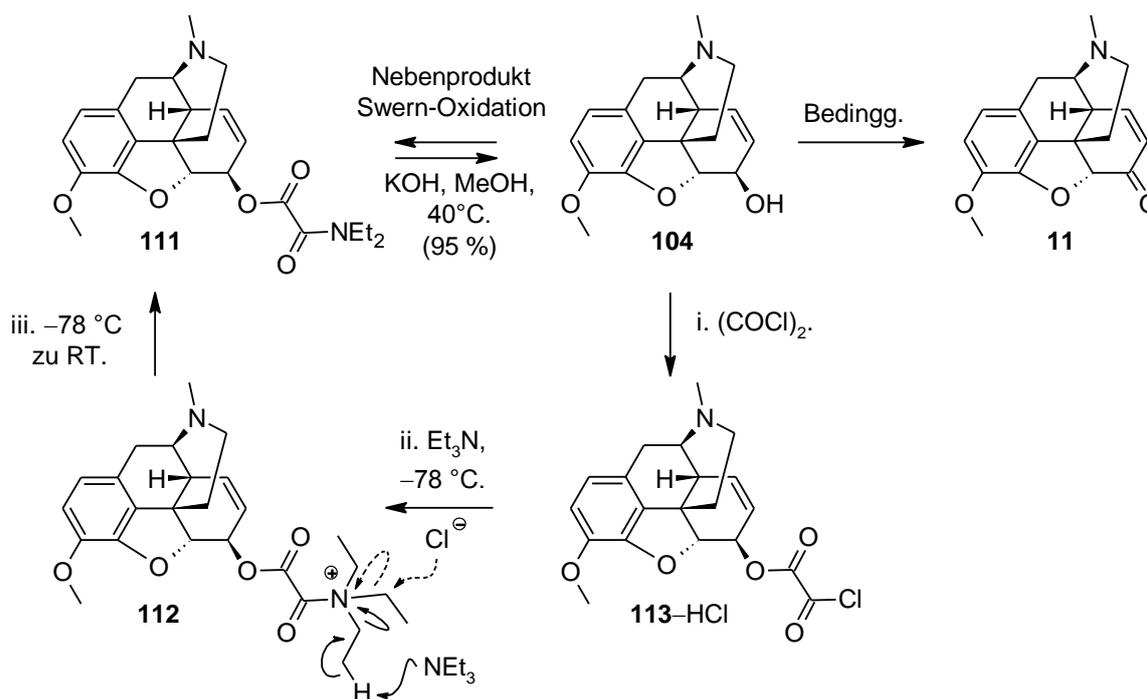


Abb. 8.7: Mitsunobu-Inversion an Codein.

Für die milde Oxidation von **104** wurde DMP erwogen, über dessen Einsatz *Fukuyama* am Isocodein-Carbamat seinerseits berichtete. In Gegenwart des freienamins verlief die Oxidation hingegen wesentlich langsamer, so dass bei Raumtemperatur anstatt bei 0°C gearbeitet wurde. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Rohprodukt **11** in sehr guter, nach flashchromatographischer Trennung mit verminderter Ausbeute isoliert (Tab. 8.1). Alternativ wurde die Swern-Oxidation^[113] untersucht, welche an Codein (**2**) selbst exzellente Ergebnisse lieferte.^[114]

Tab. 8.1: Oxidationsversuche an Isocodein (**104**).

Eintrag	Bedingungen	Produkte	Ausbeute
1	DMP, NaHCO_3 , DCM, RT.	11	58 %
2	i. DMSO, $(\text{COCl})_2$, DCM, -78°C .	11	36 %
	ii. Et_3N , -78°C zu RT.	111	19 %

Die für kleine Ansätze kritischen Wasserspuren erschwerten das Protokoll der Swern-Oxidation, wobei als Nebenprodukt interessanterweise das Oxalsäureamid **111** isoliert wurde, welches unter Dealkylierung von Triethylamin aus **112** (Eliminierung oder Substitution) entstand. Durch Hydrolyse mit Kaliumhydroxid in Methanol bei 40°C konnte Isocodein (**104**) aber leicht mit 95 % zurückgewonnen werden (Kontrollexperiment). Die DMP-Oxidation erhielt aufgrund der einfacheren Handhabbarkeit den Vorzug bei allen folgenden Oxidationen.

8.2.2 Synthese der bekannten Chlorcodide

Lediglich zwei Chlorcodide sind vom Codein (**2**) bekannt, welche als α - (**114**) und β -Chlorcodid (**103**) bezeichnet werden. Eine nicht nur aus heutiger Sicht kontroverse Wahl, ist doch beiden Verbindungen die β -Konfiguration gemein.^[108] Mit den Präfixen α und β wird lediglich zwischen den Positionen der Chlorsubstituenten unterschieden. Unter dem

α -Chlorcodid (**114**) versteht man das 6 β - und unter dem β -Chlorcodid (**103**) dessen 8 β -Epimer, wobei in dieser Arbeit an der historisch-gewachsenen Beschreibung festgehalten wird. Beide chlorhaltigen Basen können durch Reaktion der einzelnen Codeinisolomeren mit anorganischen Säurechloriden wie Thionylchlorid, Phosphorylchloriden oder Chlorwasserstoff erhalten werden. Aufgrund der gehinderten Rückseite des C-Ringes im T-artigen Codein (**2**) treten die Chlorsubstituenten ausschließlich β -seitig ein. Vorrangig treten dabei S_N2 - oder S_Ni -Reaktionen auf. Bei drastischen Reaktionsbedingungen werden bereits Verschiebungen zum stabileren $\Delta^{6,7}$ -Isomer **103** im Zuge der sauren Chlorierungen beobachtet.^[27]

Bei Behandlung von Codein (**2**) mit Thionylchlorid wurde das α -Chlorcodid (**114**) in guter Ausbeute erhalten (Abb. 8.8). Eine analytische Probe wurde durch Umkristallisation aus Ethanol gewonnen. Das Spektrum weist als 6 β -Isomer dasselbe Kopplungsmuster wie Isocodein (**104**) auf. Durch Erhitzen der Substanz in Brombenzol auf 160 °C wird über einen S_N1 -artigen Prozess die thermische Verschiebung des Chlorsubstituenten in die 8-Position initiiert, wodurch β -Chlorcodid (**103**) in sehr guter Ausbeute erhalten wird. Das Kopplungsmuster entspricht dem des beschriebenen Pseudocodeins (**105**).^[111]

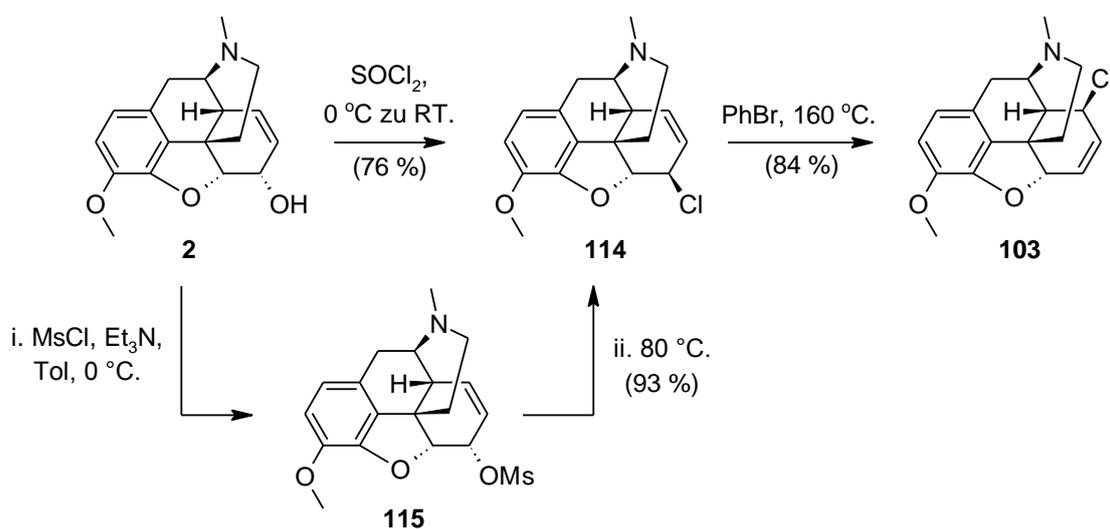


Abb. 8.8: Synthese der Chlorcodide.

Mit der Eintopfreaktion aus Veresterung und thermisch initiiertes Substitution des Mesylates **115** von Codein (**2**) durch Chlorid aus demselbigen Mesylchlorid konnte **114** optional gewonnen werden.

8.2.3 Hydrolysen an den Chlorcodiden

Der Austausch der Chlorsubstituenten in wässriger Essigsäure bereitete größere Schwierigkeiten als zu erwarten war. Erreichte *Knorr* ^[28] in seinen durchgeführten Hydrolysen die vollständige Umsetzung von etwa 100 g! des α -Chlorcodids **114** in etwa drei Stunden bzw. für das stabilere 8β -Isomer **103** durch Kochen über Nacht, ^[28] verliefen die eigenen Versuche am β -Chlorcodid (**103**) zunächst enttäuschend. Selbst Ansätze in der Größenordnung von 50-100 mg ließen sich unter den essigsauren Konditionen nicht vollständig hydrolysieren. Dabei konnte mit 6-Demethoxythebain (**116**) ^[115] als Eliminierungsprodukt eine Substanz nachgewiesen werden, über dessen Auftreten sich in den damaligen Versuchsprotokollen kein Hinweis fand (Abb. 8.9). Das Protonenspektrum der Rohmischung zeigte einen mit **116** vergleichbaren Anteil an Isocodein (**104**) an. Gewissheit erlangten wir durch den spektralen Vergleich mit einer aus α -Chlorcodid **114** unabhängig dargestellten Probe ^[116] des Eliminierungsproduktes **116**.

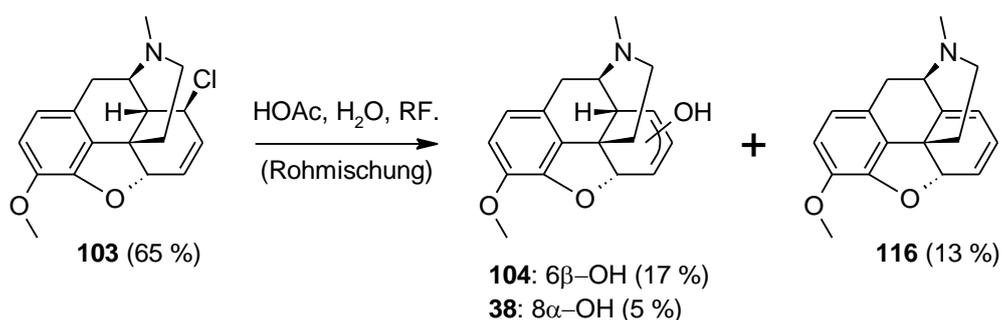


Abb. 8.9: Hydrolyse von β -Chlorcodid in essigsaurer Lösung nach zwei Stunden Reaktionszeit (¹H-NMR-Analyse der Rohmischung).

Die für die Hydrolyse des Allylchlorids **74** vielversprechende Methode mit Zinkoxid im Aceton-Wasser-Gemisch (vgl. 5.1) führte abermals vorrangig zur Eliminierung und bei der Reaktion mit Tetrabutylammoniumacetat ^[50] in Toluol zwischen 80 °C und 150 °C wurde Isocodein (**104**) nur in Mindermengen detektiert. Da Acetalspaltungen als saure Hydrolysen unter Hydrothermalbedingungen bei Mikrowelleneinstrahlung in neutralem Medium bekannt sind, ^[117] wurde das kurzzeitige Erhitzen von **103** im Dioxan-Wasser-Gemisch bei 100-120 °C als leistungsstarke Methode zur vollständigen Umsetzung entdeckt. Die mit der Zeit intensivere Bräunung der Lösung deutete auf Zersetzungs-/Oxidationsprodukte hin, welche mit zunehmender Reaktionszeit verstärkt gebildet wurden. Die isolierten Ausbeuten waren für die Größenordnung der Ansätze (< 1 mmol) mit 50-60 % akzeptabel, zumal sich

beide Chlorcodide **103/114** auf diese Art hydrolysieren ließen. Die Isomerenverhältnisse sind mit dem Wissen um die Spektren der Einzelverbindungen dem Protonenspektrum entnommen. Ergebnisse können folgender Tabelle entnommen werden (Tab. 8.2).

Tab. 8.2: Mikrowellenassistierte Hydrolyse der Chlorcodide. Reaktionsbedingungen: 1,4-Dioxan/Wasser (1:1), 120 °C, μ wave.

Eintrag	Chlorcodid	Verhältnisse der Hydrolyseprodukte			Σ Codeine
		104: 6 β	105: 8 β	38: 8 α	Ausbeute
1	114: 6 β	0.73	1	0.14	63 %
2	103: 8 β	1	0.45	0.14	52 %

Es dominierten für beide Chlorbasen die allylischen Substitutionsprodukte (Eintrag 1 und 2) mit einem nicht unerheblichen Anteil an S_N1 -Produkten. Bei den drastischen Reaktionsbedingungen und dem stark polaren Reaktionsmedium musste damit gerechnet werden. In der Hydrolysemischung des β -Chlorcodids (**103**) stellt erfreulicherweise Isocodein (**104**) die Hauptkomponente. Eine flashchromatographische Trennung der isomeren Alkohole **104**, **105** und **38** erfolgte nicht. Das Problem wurde auf die Trennung der korrespondierenden Enone **11/117** vertagt.

8.2.4 Oxidation der isomeren Codeine und Reduktion von Codeinon

Zur Oxidation der Isomerenmischung aus **104**, **105** und **38** kam erneut DMP zum Einsatz, wobei in Summe vergleichbare Ausbeuten an den Enonen **11/117** wie im Einzelversuch mit **104** erhalten wurden (Abb. 8.10). Beide isomeren Carbonylverbindungen ließen sich flashchromatographisch trennen, wodurch die Separierung des C6-isomeren Codeinons (**11**) von Pseudocodeinon (**117**) erreicht wurde. Mit der abschließenden Reduktion von **11** mit Natriumborhydrid in Methanol wurde der Kreislauf geschlossen und Codein (**2**) „zurückgewonnen“.

Damit ist bewiesen, dass die in dieser Arbeit favorisierte Prozedur zur allylischen Transposition von **38** in kleinem Maßstab erfolgreich eingesetzt werden kann. Mit der Demethylierung einer Probe natürlichen Codeins (**2**) wurde zur Vervollständigung der semisynthetischen Arbeiten eine kleine Menge Morphin (**1**) zu Vergleichszwecken dargestellt.

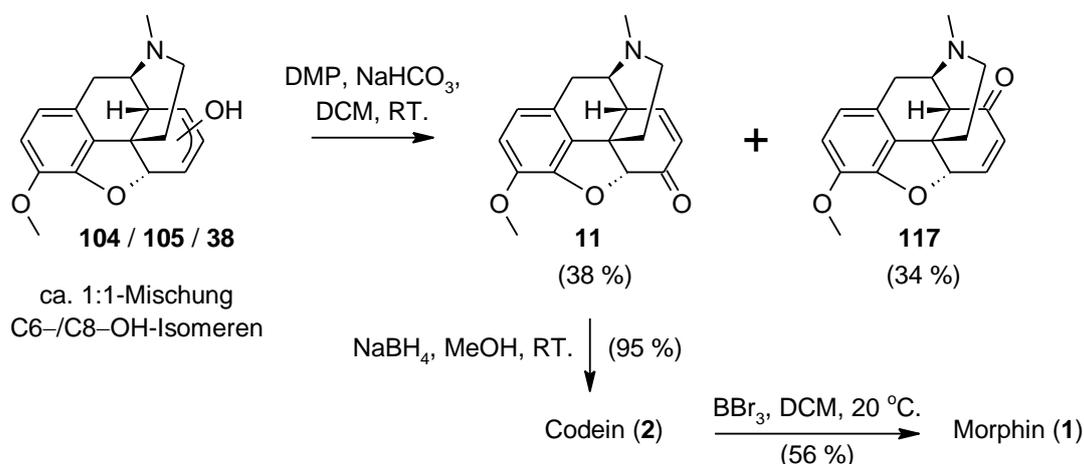


Abb. 8.10: Rückkehr zu Codein und Abschluss der semisynthetischen Arbeiten.

8.3 Abschluss der zweiten Formal- wie der Totalsynthese

Zum Abschluss der zweiten Formalsynthese wurde Allopseudocodein (**38**) mit DMP zu Pseudocodeinon (**117**) oxidiert, welches weiter durch Reaktion mit Chlorameisensäuremethylester zum Carbamat **39** demethyliert wurde (Abb. 8.11).^[86] Die spektralen Daten stimmen mit der von *Fukuyama* erhaltenen Verbindung überein.^[17]

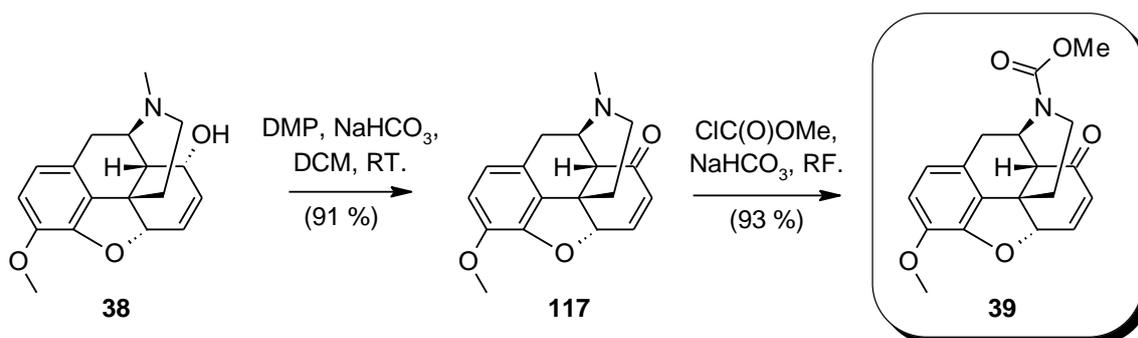


Abb. 8.11: *Fukuyama's* Intermediat und die Formalsynthese.

Durch Wiederholung der semisynthetischen Arbeiten mit synthetischem Material soll nun auch die Totalsynthese abgeschlossen werden (Abb. 8.12). Hierzu wurde Allopseudocodein (**38**) mit Thionylchlorid umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt den Hydrolysebedingungen unterworfen. Bis auf die Chlorierung wurden vergleichbare Ergebnisse zu den semisynthetischen Vorarbeiten erzielt. In der Rohmischung des β -Chlorcodids **103** wurden jedoch gleich drei Signalsätze identifiziert. Es war neben **103** eine beträchtliche Menge α -Chlorcodid (**114**) sowie des Eliminierungsproduktes 6-Demethoxythebain (**116**) an dieser

Stelle bereits präsent. Dadurch wurde sowohl die Ausbeute der Gesamtumsetzung (Chlorierung, Hydrolyse) als auch das Verhältnis der Codeinisolomeren **104**, **105** und **38** in der Hydrolysemischung ungünstig verändert. Es lag etwa eine 1:1-Mischung aus den C6- und C8-epimeren Alkoholen vor, welche sich im Verhältnis der Oxidationsprodukte **11** und **117** widerspiegelt. Nach der abschließenden Reduktion wurde Codein (**2**) mit etwa 10 % Gesamtausbeute über vier Stufen erhalten.

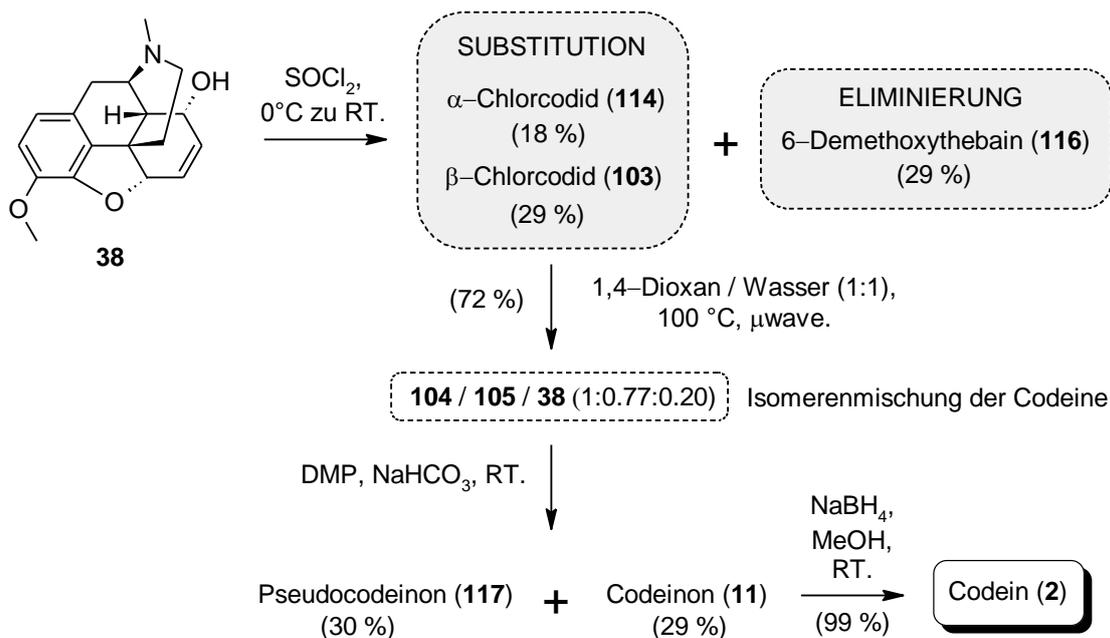


Abb. 8.12: Abschluss der diastereoselektiven Totalsynthese von (\pm)-Codein.

Die spektralen Daten des synthetischen Codeins (**2**) entsprechen denen der natürlichen Probe, womit die Totalsynthese von (\pm)-**2** erfolgreich abgeschlossen ist.

8.4 Zusammenfassung

Für die abschließende Transposition wurden Synergien zu älteren Synthesen geschaffen. Mit *Fukuyama's* Carbamat **39** als gemeinsamen Schnittpunkt der synthetischen Bemühungen wurde zugleich die zweite Formalsynthese von **2** im Rahmen dieser Arbeit verwirklicht. Semisynthetische Versuche am Naturstoff nahmen eine Vorreiterrolle für die Transpositionsarbeit ein, wodurch die Abschlussequenz verifiziert und mit synthetischem Material die diastereoselektive Synthese von Codein (**2**) über 23 Stufen vollendet wurde. Durch auftretende Mischungen der allylisomeren Zwischenprodukte in Form der Chlorcodide **103/114**, der Codeine **104**, **105** und **38** sowie der Codeinone **11/117** konnte nicht die

gesamte, zur Verfügung stehende Substanz an **38** in **2** überführt werden. Die Eliminierung von Chlorwasserstoff bei der Herstellung von **103** aus **38** war daran ebenso beteiligt.

9

Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Dissertation gelang die diastereoselektive Totalsynthese von (\pm)-Codein (**2**) sowie zwei weiterer Formalsynthesen von **2** ausgehend von Isovanillin (**14**) bzw. Eugenol (**32**). Mit der abgeschlossenen Route wurde erneut die Leistungsfähigkeit von Cycloadditionsreaktionen zum diastereoselektiven Aufbau komplexer Naturstoffgerüste eindrucksvoll gezeigt. Der stufenintensive Aufbau des Morphinangerüsts gelang durch eine Vielzahl von Eintopf- und Domino-Reaktionen einfach und stellte **40** mit Gesamtausbeuten zwischen 20-30 % über 17 Stufen bereit. Darauf folgende Schritte dienten der korrekten Funktionalisierung des C-Ringes und aufbauend von Allopseudocodein (**38**) der Fertigstellung aller drei Codein-Synthesen.

Der sukzessive Aufbau des pentacyclischen Systems startete vom kommerziell erhältlichen Isovanillin (**14**), wobei die ersten Stufen auf den Verknüpfungsschritt zum bicyclischen System hinarbeiteten. Der Brückenschlag zu Eugenol (**32**) als alternativem Startmaterial gelang, musste aufgrund von Schwierigkeiten im Metallierungsschritt jedoch zurückgestellt werden (Abb. 9.1).

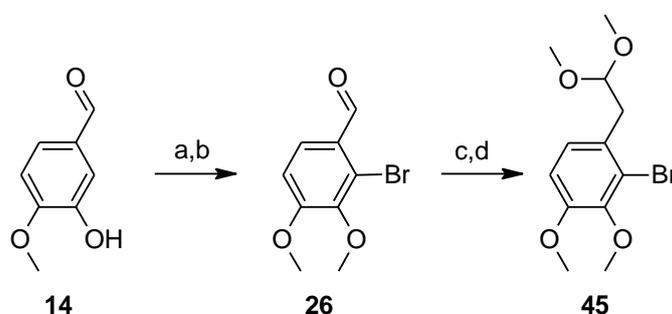


Abb. 9.1: Vorbereitung von Isovanillin. Reagenzien: (a) Br_2 , kat. Fe-Pulver, NaOAc, HOAc, RT (92 %); (b) wäss. KOH, Me_2SO_4 , 50 °C (95 %); (c) $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{OMeCl}$, $\text{KO}t\text{Bu}$, THF, 0 °C; (d) kat. $p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, MeOH, $\text{HC}(\text{OMe})_3$, RF (95 %, 2 Stufen).

Für den Aufbau des dearomatisierten Cycloadditionsvorläufers **42** wurden gegenläufige, prinzipiell vertauschbare Strategien verfolgt. Die Umsetzung des lithiierten Aromaten von **45** mit bereits dearomatisierten *para*-Benzochinonmonoacetalen stellte die prochiralen Dienon-Vorläufer bereit. Mit dem Dimethylacetal **53** und dem Dioxolan **57** kamen unterschiedlich stabile Acetale zum Einsatz, welche durch Iod(III)-Oxidation mit PIDA hergestellt wurden (Abb. 9.2).

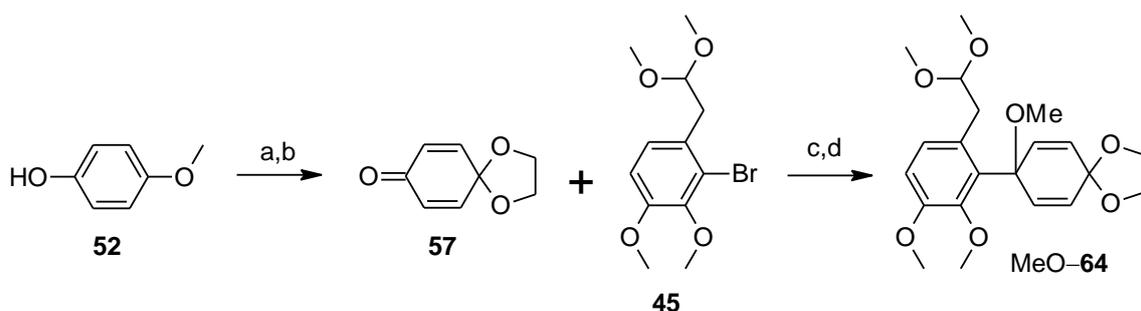


Abb. 9.2: Kupplung mit dearomatisierten Bausteinen. Reagenzien: (a) PIDA, MeOH, RT (99 %); (b) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $(\text{CH}_2\text{OH})_2$, DME, RT (69 %); (c) i. *n*BuLi, THF, -78°C ; ii. **57**, -78°C zu -70°C (70 %); (d) NaH, MeI, THF, 30°C (94 %).

Demgegenüber stand die Palladium-katalysierte Suzuki-Kupplung zum Biarylphenol, welches im folgenden Oxidationsschritt als Hauptprodukt die Synthese des *para*-Chinolethers MeO-**36** erlaubte. Es trat ein regioisomeres Oxidationsprodukt **66** auf (Abb. 9.3), dessen Struktur kristallographisch bestätigt wurde.

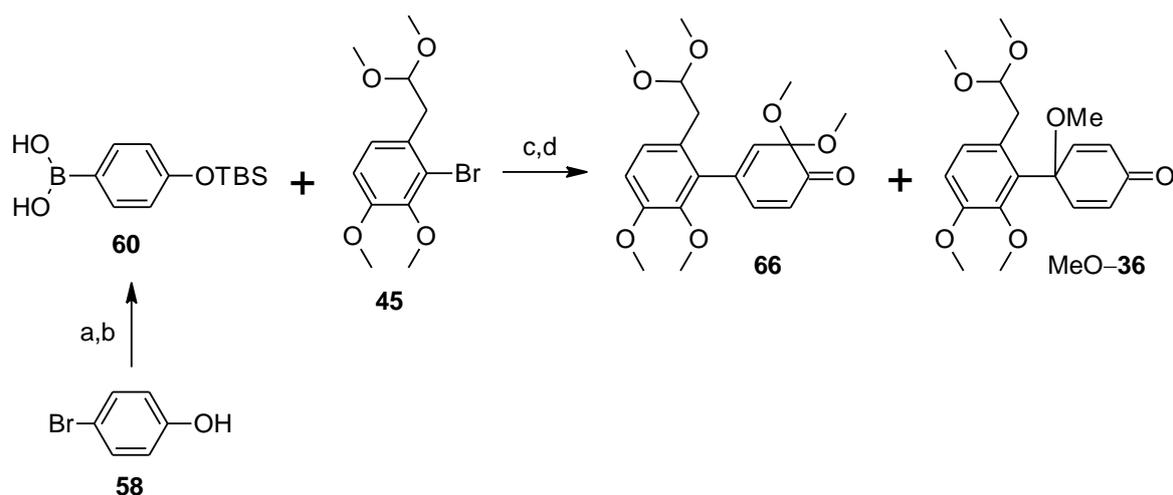


Abb. 9.3: Suzuki-Kupplung und Phenoloxidation. Reagenzien: (a) TBSCl, Imidazol, DCM, RT (100 %); (b) i. *n*BuLi, THF, -78°C ; ii. $\text{B}(\text{O}i\text{Pr})_3$, -78°C zu RT; iii. 2 M HCl (96 %); (c) i. K_2CO_3 , 1,4-Dioxan/Wasser (7:3), kat. BHT, 2.6 mol% Pd_2dba_3 , 5.2 mol% PCy_3 , 80°C ; ii. wäss. NaOH, 50°C (95 %, 2 Stufen); (d) PIDA, MeOH, $\text{HC}(\text{OMe})_3$, RT (66 % MeO-**36** + 24 % **66**).

Als ein Schlüsselschritt musste die Acetalspaltung bewältigt werden, welche vor allem unter der Instabilität des entschützten Aldehyds **42** unter den sauren Reaktionsbedingungen seiner Freisetzung litt. Erst durch umfangreiche Versuchsreihen konnten adäquate Reaktionsbedingungen identifiziert werden, welche den extrem säureempfindlichen Aldehyd **42** als unmittelbaren Cycloadditionsvorläufer für die Synthese in vollem Umfang nutzbar machten (Abb. 9.4). Vom Aldehyd MeO-**42** konnte ebenfalls eine Kristallstruktur gelöst werden.

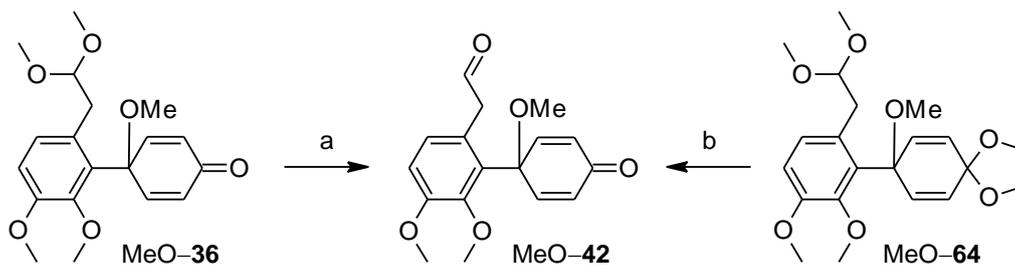


Abb. 9.4: Schlüsselschritt Acetalspaltung. Reagenzien: (a,b) kat. CAN, MeCN-Boratpuffer (1:1), pH 5-6, 60 °C; ausgehend (a) von MeO-**36** (97 % roh); (b) von MeO-**64** (104 % roh).

Die intramolekulare Nitron-Cycloaddition von **42** baute das Phenanthren-Gerüst mit korrekter Diastereoselektivität auf und trug somit entscheidend zum Erfolg der Synthese bei, wobei die Instabilität der Cycloaddukte eine sofortige Reduktion der Enone **35** erforderte. Diese gelang mit *L*-Selectrid hervorragend und nach optimierten Aufarbeitungsbedingungen zur oxidativen Spaltung der Borinsäureester wurde der resultierende Allylkohol **73** im Anschluss sofort silyliert, wobei **41** mit 80 % über drei Stufen nach einem einzigen chromatographischen Reinigungsschritt erhalten wurde (Abb. 9.5).

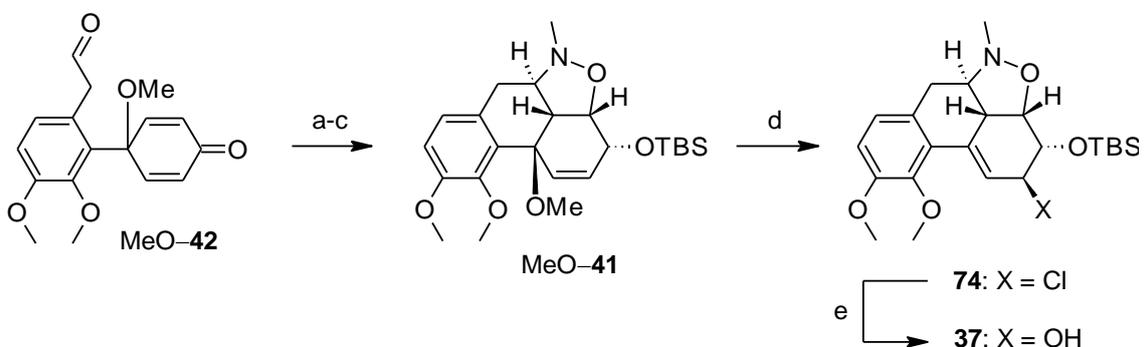


Abb. 9.5: Vorbereitung der Claisen-Umlagerung. Reagenzien: (a) *N*-MeNH₂·HCl, NaHCO₃, MgSO₄, MeCN, 0 °C; (b) i. *L*-Selectrid, THF, -78 °C; ii. MeOH, -78 °C zu RT; iii. wäss. NaOH, H₂O₂, RT; (c) TBSCl, Imidazol, kat. DMAP, DCM, RT (80 %, 3 Stufen); (d) i. BCl₃, DCM, -78 °C; ii. Et₃N, MeOH, -78 °C zu RT; (e) ZnO, Aceton/Wasser (4:1), 80 °C (76 %, 2 Stufen).

Als nächste Herausforderung wurde der Aufbau des quartären Zentrums in Angriff genommen. Eine vorgesehene Isomerisierung des tertiären Alkylethers **41** führte zu einem dem Zimtalkohol ähnlichen System **37** (Abb. 9.5). An der Kristallstruktur des Allylchlorids **74** erkennt man deutlich den korrekt konfigurierten Phenanthrenkörper. Für die Übertragung der relativen Konfiguration der Hydroxylfunktionalität nutzten wir die Claisen-Umlagerung, durch welche das quartäre Zentrum effektiv installiert, und das Kohlenstoffgerüst um die noch fehlende Ethylenbrücke erweitert und komplettiert wurde (Abb. 9.6). Die Doppelbindung shiftete im Zuge der Umlagerung in ihre vorherige $\Delta^{5,6}$ -Position zurück.

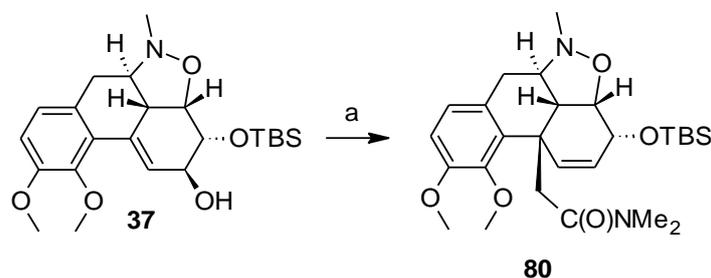


Abb. 9.6: Claisen-Umlagerung. Reagenzien: (a) $\text{MeC(OMe)}_2\text{NMe}_2$, Tol, Wasserabscheider, RF (87 %).

Der transannulare Ringschluss erforderte die Reduktion des Isoxazolidins, da die weitere Funktionalisierung über das freie sekundäre Amin erfolgen musste. Die vorteilhafte Korrektur des Oxidationsmusters in der Seitenkette von **80** wurde durch Amidreduktion mit Lithiumtrihydridoaminoborat (LAB) zum Alkohol **82** erreicht. Nach Verbesserung der Abgangsgruppenqualität des primären Alkohols durch Veresterung mit Tosylchlorid und anschließender Reduktion des Isoxazolidins **83** im Rohprodukt erfolgte der alkylierende Ringschluss spontan bei Raumtemperatur und ergab das Isochinolin **40** in exzellenter Ausbeute (Abb. 9.7).

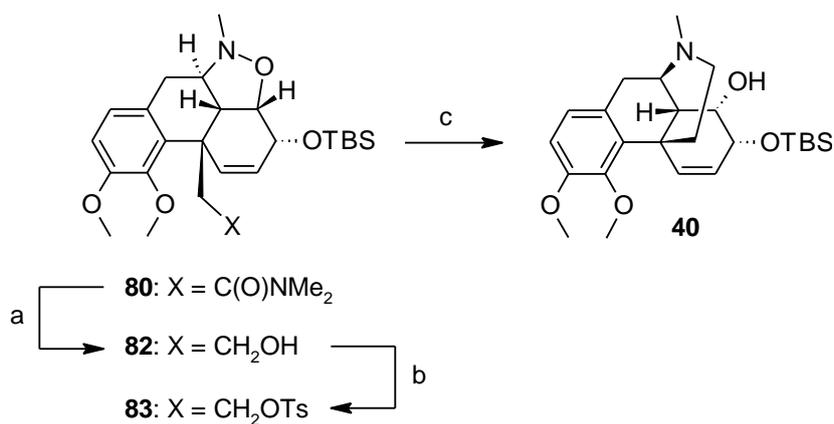


Abb. 9.7: Fertigstellung des Morphiners. Reagenzien: (a) LDA, BH₃·NH₃, 0 °C zu RT (97 %); (b) TsCl, kat. DMAP, Et₃N, DCM, 0 °C zu RT; (c) EtOH/EtOAc (3:1), Et₃N, Ra-Ni, H₂, 1 atm, RT (86 %, 2 Stufen).

Für die Komplettierung des Morphingerüsts musste die fehlende Sauerstoffbrücke an ihre vorgesehene Position eingeführt werden, wofür die allylische Substitution geeigneter Derivate vorgesehen war. Die Gegenwart des tertiären Amins sowie die der C8-Alkoholfunktionalität erschwerten das Vorhaben beachtlich. Dennoch gelang die thermische O-Demethylierung/Cyclisierung mit akzeptablem Resultat (Abb. 9.8).

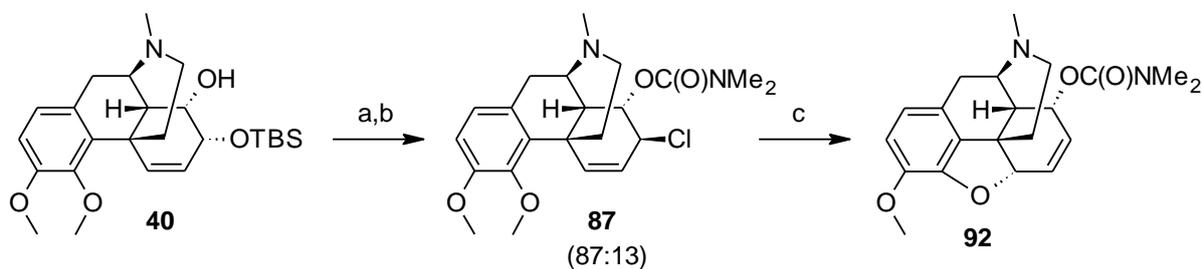


Abb. 9.8: Thermische Cyclisierung. Reagenzien: (a) TBAF, THF, 0 °C; (b) Cl₂C(NMe₂)Cl, Et₃N, DCM, 0 °C (89 %, 2 Stufen); (c) Et₃N, Et₃N·HCl, DMF, 120 °C, μ wave (37 %).

Über das freie Phenol konnte sowohl das Diol **84** als auch das hergestellte Vinylepoxid **91** alkyliert werden, nachdem ein tieferes Verständnis vom Mechanismus entwickelt wurde. Die erneute Methylierung des begleitend entstandenen Morphids **101** wurde auf bewährtem Wege abgeschlossen. Mit Allopseudocodein (**38**) wurde damit die erste Formalsynthese von **2** erreicht (Abb. 9.9). Die zweite Formalsynthese schloss mit dessen Überführung in *Fukuyama's* Carbamat **39** ab.

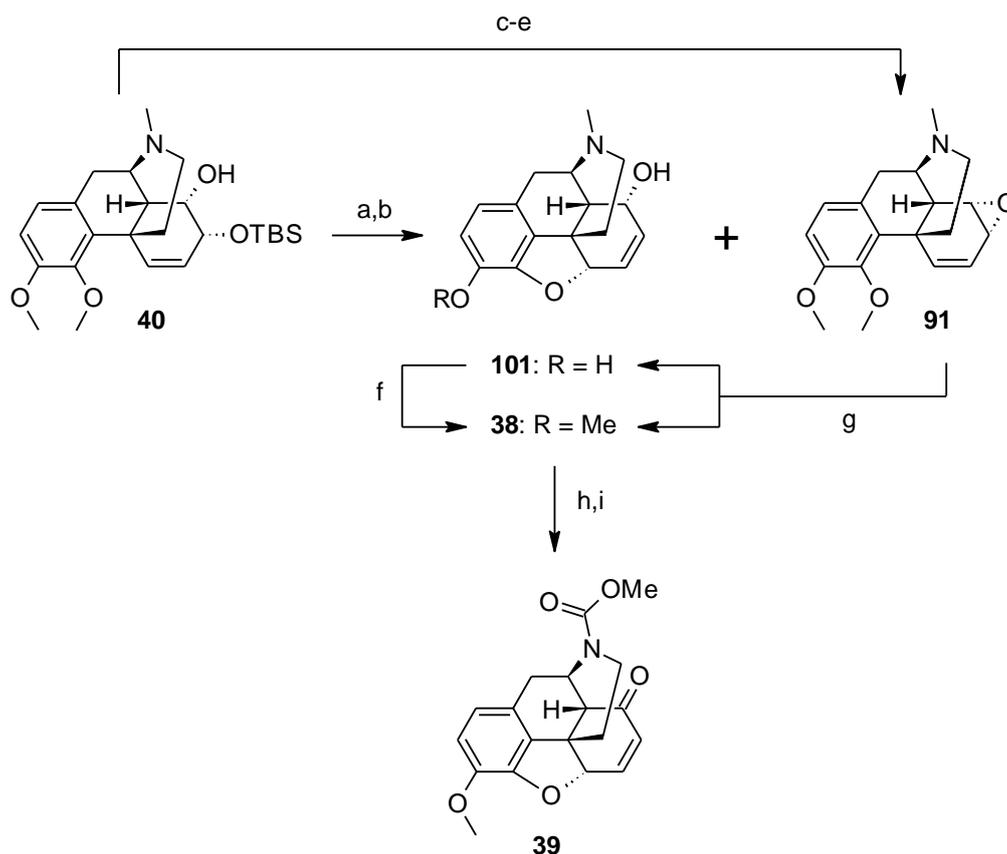


Abb. 9.9: Abschluss beider Formalsynthesen von Codein. Reagenzien: (a) TBAF, THF, 0 °C; (b) i. BBr₃, DCM, -65 °C; ii. wäss. NaHCO₃, RT (15 % **38** + 19 % **101** + 16 % **91**, 2 Stufen); (c) TBAF, THF, 0 °C; (d) MeC(OMe)₃, TMSCl, DCM, 0 °C zu RT (58 %, 2 Stufen); (e) K₂CO₃, MeOH, RT (100 %); (f) Me₃NPhCl, NaOEt, Tol, RF (80 %); (g) i. BBr₃, DCM, -65 °C; ii. wäss. NaHCO₃, RT (37 % **38** + 16 % **101**); (h) DMP, NaHCO₃, DCM, RT (91 %); (i) ClC(O)OMe, NaHCO₃, CHCl₃, RF (93 %).

Zum Abschluss der Totalsynthese wurden umfangreiche semisynthetische Untersuchungen getätigt, um den Synthesepfad von **38** zu **2** zu verifizieren. Auf diese Erkenntnisse zurückgreifend gelang die allyliche Transposition durch Hydrolyse der Chlorcodide **103/114**, welche durch Behandlung von Alloposeudocodein (**38**) mit Thionylchlorid erhalten wurden. Nach Oxidation gelang die Separation von Codeinon (**11**) und dessen 1,3-isomeren Oxidationsprodukt Pseudocodeinon (**117**), wobei durch Natriumborhydridreduktion von **11** abschließend Codein (**2**) erhalten wurde (Abb. 9.10). Hiermit mündeten alle synthetischen Anstrengungen in einer abgeschlossenen, diastereoselektiven, 23-stufigen Totalsynthese von Codein (**2**). Die Gesamtausbeute beträgt etwa 0.6 % über 23 Stufen, was einem Schnitt von 80 % pro Stufe entspricht.

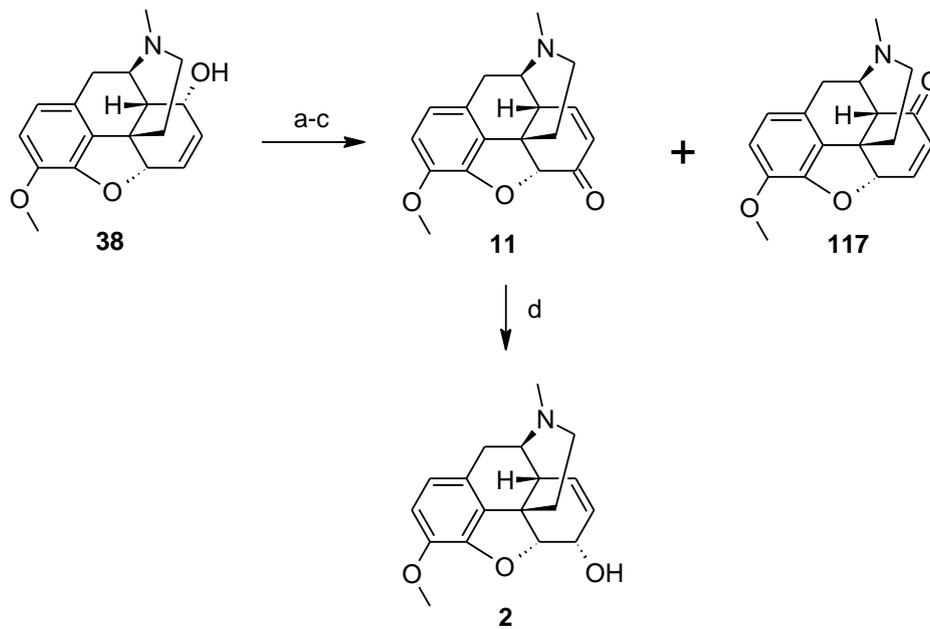


Abb. 9.10: 1,3-Transposition und die Totalsynthese von Codein. Reagenzien: (a) SOCl_2 , 0°C zu RT (47 % der Chlorcodide **103** und **114** roh); (b) 1,4-Dioxan/Wasser (1:1), 100°C , μwave (72 % Mischung der Codeinisomeren **104**, **105** und **38**); (c) DMP, NaHCO_3 , DCM, RT (29 % **11** + 30 % **117**); (d) NaBH_4 , MeOH, RT (99 %).

10

Ausblick

Trotz der abgeschlossenen Total- sowie beider Formalsynthesen von Codein (**2**) lassen sich Verbesserungsvorschläge vorbringen, wovon zwei, nach Reflexion der Synthese besonders wichtige Ansatzpunkte anzuführen sind.

- Einerseits verläuft der Abschluss der Totalsynthese nicht optimal, da die korrekte konstitutionelle wie konfigurative Modifikation des C-Ringes erheblichen Mehraufwands bedurfte. Alternative Optionen ausgehend vom Morphinan **40** müssen diskutiert werden.
- Mit Versuchen zur enantioselektiven Nitron-Cycloaddition soll ein letzter Punkt in die Planung einfließen, welcher bis *dato* zurückgestellt wurde.

10.1 Verbesserter Abschluss der Totalsynthese

Für einen geschickteren Abschluss der Synthese wäre es günstiger, sowohl das Olefin als auch das *syn*-Diol als für sich eigenständige, funktionale Einheiten zu betrachten. Damit entfernen wir uns vom vormaligen Kerngedanken der allylischen Substitution.

Das Olefin kann nach Überführung in ein Epoxid die Etherbrücke generieren (vgl. 7.1). Das Diol muss umgekehrt in ein Olefin überführbar sein, wofür die Pyrolyse von cyclischen Orthoformiaten geeignet ist.^[118] Vor der elektrophilen Epoxidierung muss das Methylamin ins Carbamat überführt werden, um eine Aminoxidation zu verhindern. Mit Chlorameisensäuremethylester wird diese Aufgabe sicher gelingen (vgl. 8.3). Die gesammelten Gedanken fügen sich zu Abb. 10.1, wobei diesmal eine transponierte Zwischenstufe aus *Fukuyama's* erster Synthese **119** (R = Me) gekreuzt würde. Selbst die Anzahl der Schritte bleibt überschaubar gering.

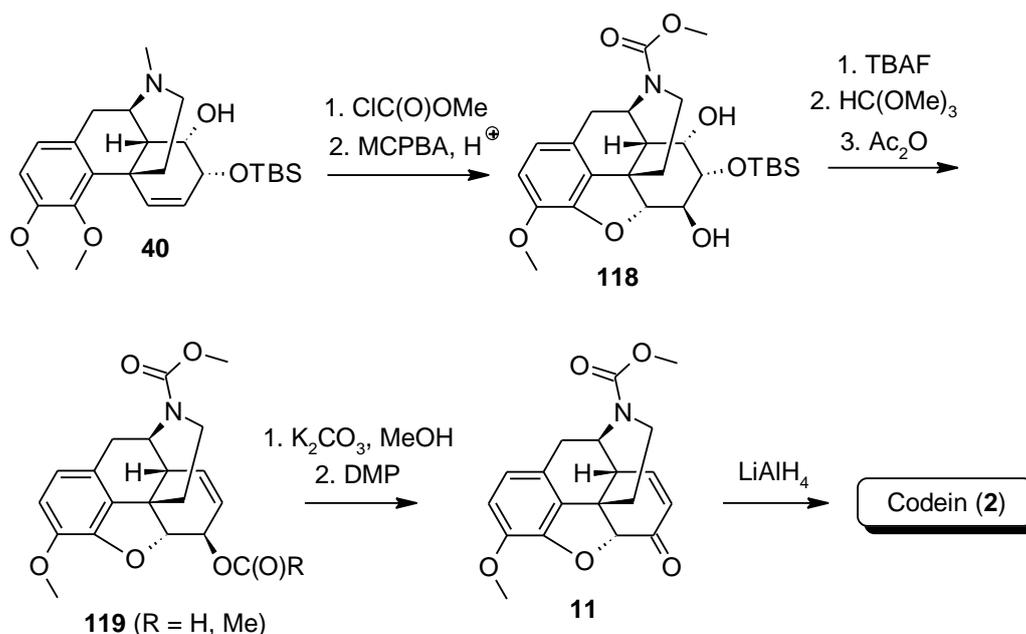


Abb. 10.1: Ein alternativer Abschluss der Totalsynthese von Codein.

10.2 Auxiliarinduzierte, enantioselektive NCA

Desymmetrisierungen erfordern chirale Zwischenverbindungen, um diastereotopie Übergangszustände zu generieren. Katalytische Varianten sind stöchiometrischen Optionen natürlich überlegen und vorzuziehen, aufgrund erster Erfahrungen mit einem auxiliarinduzierten Ansatz (vgl. 2.2) soll dieser Punkt jedoch näher analysiert werden. Der spezielle Fall bedarf *N*-chiraler Nitronen bzw. *N*-chiraler Hydroxylamine, da das in dieser Form verwendete Kohlenstoffgerüst die Einführung chiraler Informationen über das Reagenz leicht gestattet. Die vom natürlichen Morphin (**1**) vorgegebene absolute Konfiguration erfordert beim Durchlaufen des postulierten *Z-endo*-Übergangszustandes einen *Si*-Seitenangriff auf das chirale Nitron (Abb. 10.2).

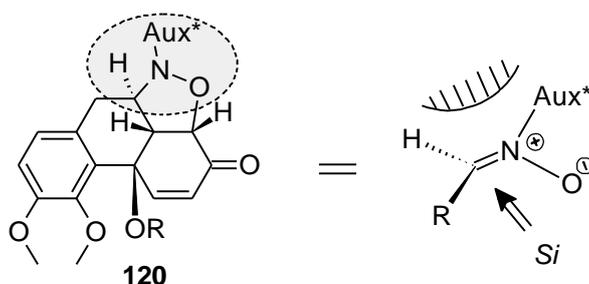


Abb. 10.2: Für die korrekte Desymmetrisierung erforderter Topizität.

Wie allen Auxiliaren gemein sollten die Bindungsverhältnisse eine möglichst rasche und einfache Abspaltung im Nachhinein erlauben, wodurch wir in die Lage versetzt werden, auf bekannte Zwischenstufen zuzusteuern. Ein für die Umsetzung zugeschnittenes Auxiliar geht auf Phenylglycin zurück. Die Modifizierung von Phenylglycin als α -Aminosäure gelingt dreistufig und beinhaltet deren Reduktion zum Aminoalkohol über den korrespondierenden Methylester und abschließende Oxidation der Aminfunktionalität zum eigentlichen Hydroxylamin **121**. Aufgrund der Verfügbarkeit beider Enantiomere steht einem gegebenenfalls nötigen Umschaltens der Induktionsrichtung nichts im Weg. Als Steuerelement wirkt der Phenylsubstituent, welcher eine Seite des Nitrons abschirmt. Konformative Freiheiten werden durch Wasserstoffbrückenbindung^[119] oder Metallchelate^[120,121] eingeschränkt, um die Diastereoselektivität weiter zu verbessern. Die hierfür zugesetzten Lewis-Säuren sollten so gewählt sein, dass die ohnehin nur geringe Stabilität des Eduktes **42** nicht weiter gefährdet wird. Bei angenommener, operativer *Z-endo*-Topizität der Nitron-Cycloaddition (vgl. 4.2.3) sollte mit dem vom (*S*)-Phenylglycin abgeleiteten Nitron die korrekte absolute Konfiguration des Morphins installiert werden (Abb. 10.3).

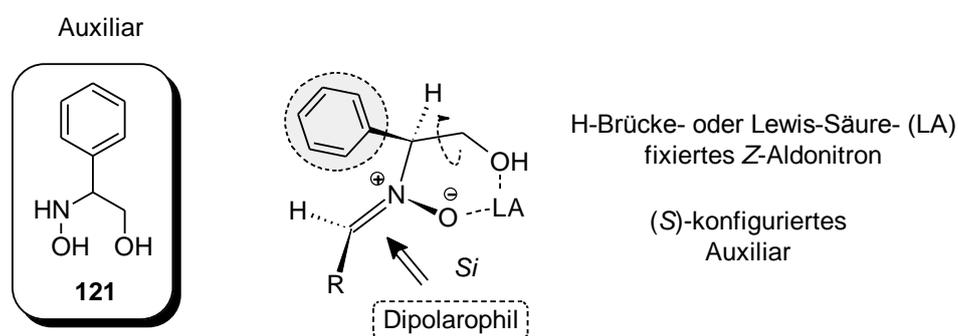


Abb. 10.3: Analyse der Phenylglycin-basierten NCA zur korrekten Desymmetrisierung.

Teil C

Experimenteller Teil

1

Allgemeine Angaben

1.1 Analytik

Die **Schmelzpunkte** wurden mit Hilfe des digitalen Schmelzpunktmessgerätes *IA9100* der Fa. *Electrothermal Engineering Ltd.* bestimmt und sind unkorrigiert.

Die **Kernresonanzspektren** wurden auf Geräten der Fa. *Bruker* mit den Modellbezeichnungen *AC-300 P* (^1H : 300.13 MHz; ^{13}C : 75.48 MHz; ^{31}P : 121.50 MHz), *DRX-500 P* (^1H : 500.13 MHz; ^{13}C : 125.77 MHz; 2D-Methoden) und *Avance III-600* (^1H : 600.16 MHz; ^{13}C : 150.92 MHz, 2D-Methoden) aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in [ppm] angegeben und für CDCl_3 auf 7.25 ppm im Protonenspektrum stets korrigiert. Als Lösungsmittel wurde CDCl_3 (99.8 mol% Deuterium), selten MeOH-d_4 , verwendet, welches zuvor durch basisches Aluminiumoxid der Fa. *Fluka* (Typ 5016A) von Säurespuren befreit wurde. Die Zuordnung der Signale erfolgte unter Beachtung von chemischer Verschiebung, Integration und Multiplizität. Die Zuhilfenahme von 2D-Methoden ist explizit vermerkt. Ist keine eindeutige Zuordnung möglich, sind die in Frage kommenden Atome bzw. Atomgruppen durch Schrägstriche voneinander getrennt angegeben. Für die Multiplizitäten der ^1H -Resonanzen gelten folgende Abkürzungen (+ Kombinationen): s – Singulett, d – Dublett, t – Triplett, m – Multipllett und br. – breites Signal. Die Kopplungskonstanten sind in [Hz] angegeben. Im Falle der AA'BB'-Spinsysteme (1,4-disubstituierte Aromaten, *para*-Benzochinonmonoacetale, *para*-Chinole usw.), welche zu Spektren höherer Ordnung führen, entsprechen die angegebenen Kopplungskonstanten nur näherungsweise den 3J -Kopplungen. Die durch DEPT-Verfahren bestimmten Multiplizitäten der ^{13}C -Resonanzen werden folgendermaßen abgekürzt: C_q – Singulett (quartärer Kohlenstoff), CH – Dublett,

CH₂ – Triplet und CH₃ – Quartett. Die Nummerierung der Strukturen erfolgte hierbei zweckmäßig, nicht zwingend den Vereinbarungen der IUPAC folgend.

Die **FT-IR-Spektren** wurden in Substanz durch abgeschwächte Totalreflexion (ATR) an einem *Avatar 360* der Fa. *Thermo Nicolet* aufgenommen. Die Lage der Absorptionsbanden wird in [cm⁻¹] angegeben und mit der höchsten Wellenzahl beginnend aufgezählt. Für die Stärke der Absorption werden folgende Abkürzungen verwendet: s – stark, m – mittel, w – wenig intensiv und br. – breite Absorptionsbande. Zum unterstützenden Strukturbeweis werden charakteristische Schwingungsmoden mit dem vorhandenen Strukturelement korreliert.

Die **Massenspektren** wurden entweder an einer **GC-MS**-Kopplung der Fa. *Agilent* (Gaschromatograph: *6890 N*, massensensitiver Detektor: *5973 N*, EI) oder an einer **LC-MS**-Kopplung der Fa. *Hewlett Packard* (*HPLC 1100*, massensensitiver Detektor: *Esquire-LC*, ESI) aufgenommen. Für die Aufnahme **hochauflösender Massenspektren** (HRMS) stand ein Gerät von *Finnigan* (*MAT95*, EI) zur Verfügung. Die Listung der Peaks sowie die Zuordnung charakteristischer Fragmente erfolgt für die EI-MS nach absteigendem m/z-Verhältnis, für die der ESI-MS nach aufsteigendem. Im Falle der EI-MS-Spektren wird zusätzlich die relative Intensität [%] bezogen auf den Basispeak in Klammern angegeben. Im Fall spezieller Isotopenverteilungen, Chlor 35/37 und Brom 79/81, wird durch hochgestellte Angabe der Atommasse das konkrete Isotop als Bezugspunkt angegeben (⁸¹M: Molekülmasse mit ⁸¹Br).

Die **Elementaranalysen** wurden auf einem Gerät der Fa. *Eurovektor Instruments & Software* des Typs *EA 3000* bestimmt. Die angegebenen Zusammensetzungen sind als Massenprozent (w/w) zu verstehen, bezogen auf die in Klammern vermerkte stöchiometrische Komposition.

Kristallstrukturen wurden durch Röntgenbeugung an einem Gerät der Fa. *Bruker-Nonius*, Modell *Kappa CCD*, ermittelt und mit SHELXS verfeinert.

Für die **analytische Dünnschichtchromatographie** wurden mit Kieselgel 60 F₂₅₄ beschichtete DC-Platten der Fa. *Merck* verwendet. Das Anfärben der Folien erfolgte in allen Fällen mit Cer(IV)-sulfat-Sprühreagenz und anschließender Entwicklung mit einem Heißluftgebläse. Retentionsfaktoren (**R_f**-Werte) sind auf die jeweilige Laufmittelzusammensetzung (v/v) bezogen.

Cer(IV)-sulfat-Sprühreagenz: 25 g Molybdänsäure, 10 g Cer(IV)-sulfat, 60 ml konz. Schwefelsäure und 940 ml destilliertes Wasser.

Für die **Flashchromatographie** wurde Kieselgel 60 (40-63 mesh) der Fa. *Merck* als stationäre Phase eingesetzt.

1.2 Sonstiges

Zur **systematischen Bezeichnung** der Strukturen wurde die *ACD Name Chemist* (Ver. 11) eingesetzt. Als Racemat vorliegende/hergestellte Verbindungen werden mit der Vorsilbe *rac* versehen. Wird eine absolute Konfiguration mit der Bezeichnung verknüpft, so ist diese dem abgebildeten Enantiomer zuzuschreiben.

Die **Ausbeute** bezieht sich auf die Stoffmenge der Minderkomponente der jeweiligen Reaktion. Angegebene Verhältnisse zur Kennzeichnung von Isomeren- bzw. Produktverteilungen sind als Stoffmengenverhältnisse anzusehen.

Mikrowellenunterstützte Synthesen wurden in der *CEM Discover* durchgeführt. Die Temperaturmessung (IR-Sensor) erfolgte am Boden des eingesetzten Gefäßes. Es wurde im geschlossenen System gearbeitet, wobei Gefäßgrößen von 4 ml bzw. 40 ml zur Verfügung standen.

Alle Reaktionen wurden unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. Die verwendeten Glasapparaturen wurden im Trockenschrank von Feuchtigkeit befreit und mit Argon gespült. Für wasserempfindliche bzw. sauerstoffempfindliche Reaktionen wurde die Apparatur im Vakuum ausgeheizt und anschließend im Argonstrom abgekühlt. Die Zugabe von Feststoffen erfolgte im Argon-Gegenstrom, Flüssigkeiten wurden über Einwegspritzen *via* Kanüle zugegeben.

Die für die synthetischen Arbeiten gebräuchlichen, absolutierten **Lösungsmittel** wurden der *SPS-800* der Fa. *MBraun* entnommen (THF, Diethylether, DCM, Ethanol, Toluol). Andere Lösungsmittel bzw. Chemikalien wurden nach gängigen Methoden (CaH₂, Natrium) getrocknet. Alle Elutionsmittel für die Flashchromatographie wurden vor Gebrauch destilliert. Die eingesetzten **Chemikalien** wurden von den Firmen *Aldrich*, *Fluka*, *Acros*, *Merck* und *Lancaster* bezogen.

2

Aromatische Dimethylacetale

2.1 Ausgehend von Eugenol

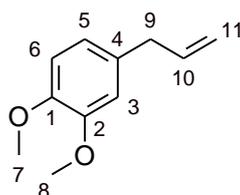
2.1.1 Williamson-Ethersynthese an Eugenol

Eine Lösung von 14.0 g (1.4 eq.) KOH in 150 ml Wasser wird langsam mit 29.2 g (0.178 mol) Eugenol (**32**) bei Raumtemperatur versetzt. Nach einer Stunde tropft man zur grünlichen Lösung des Phenolats 21.4 ml (1.25 eq.) Dimethylsulfat über 30 min zu und erhitzt nach vollendeter Zugabe nochmals für 30 min auf Rückfluss. Die handwarme Lösung wird mit EtOAc (3×100 ml) ausgeschüttelt und restliches Phenol durch Waschen der vereinten Extrakte mit 2 M Natronlauge (2×50 ml) entfernt. Man trocknet die org. Phase über MgSO₄ und engt im Vakuum ein. Man erhält *O*-Methyleugenol (**46**) als orangenes Öl, welches keiner weiteren Reinigung bedarf. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[122]

Ausbeute: 32.09 g (*0.18 mol*, **100 %**).

R_f-Wert: 0.64 (Et₂O/Pentan, 1:1).

Systematischer Name: 1,2-Dimethoxy-4-(prop-2-en-1-yl)benzen, *O*-Methyleugenol (**46**).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 3.33 (d br., 2 H, 9-H, $J_{9/10} = 6.6$ Hz), 3.85 (s, 3 H, 7-/8-H), 3.86 (s, 3 H, 7-/8-H), 4.99-5.14 (m, 2 H, 11-H), 5.95 (ddt, 1 H, 10-H, $J_{10/9} = 6.7$ Hz, $J_{10/11a} = 10.1$ Hz, $J_{10/11b} = 16.9$ Hz), 6.68-6.75 (m, 2 H, 3-H, 5-/6-H), 6.80 (d, 1 H, 5-/6-H, $J_{5/6} = 8.7$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ (ppm): 39.78 (CH₂, 9-C), 55.77 (CH₃, 7-/8-C), 55.91 (CH₃, 7-/8-C), 111.28 (CH, 3-/6-C), 111.88 (CH, 3-/6-C), 115.57 (CH₂, 11-C), 120.38 (CH, 5-C), 132.64 (C_q, 4-C), 137.67 (CH, 10-C), 147.39 (C_q, 2-C), 148.90 (C_q, 1-C).

MS (GC-MS, EI):

m/z (%): 178 [M]⁺ (100), 163 [M-Me]⁺ (31), 151 [M-CH=CH₂]⁺ (11), 147 [M-OMe]⁺ (32), 135 (11), 131 (7), 115 (10), 107 (23), 103 (27), 91 (30), 77 (13), 65 (9), 51 (6).

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 3076 (w), 3000 (w), 2935 (m), 2905 (m), 2833 (m), 1638 (m), 1605 (m), 1590 (m), 1511 (s), 1462 (s), 1417 (m), 1336 (w), 1258 (s), 1232 (s), 1188 (w), 1152 (s), 1139 (s), 1027 (s), 995 (s), 953 (w), 910 (s), 849 (m), 805 (s), 764 (s), 747 (s), 645 (m), 599 (m).

2.1.2 Oxidative Spaltung in der Allylseitenkette

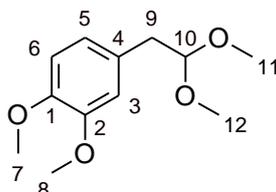
Durch eine auf -60 °C gekühlte Lösung von 22.09 g (0.124 mol) des Olefins **46** in 300 ml Methanol wird solange Sauerstoff (20 l/h) mit einem Ozongehalt von etwa 0.1 g/l geleitet, bis die Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz zeigt (Aldehyd: $R_f = 0.23$, Et₂O/Pentan, 1:1). Man spült die kalte Lösung für etwa 5 min mit Stickstoff und fügt anschließend 23 ml (2.6 eq.) Dimethylsulfid hinzu. Man belässt die Lösung für 30 min bei -50 °C und erwärmt schließlich auf Raumtemperatur. Nach weiteren 2.5 h entfernt man alle flüchtigen Bestandteile bei 30 °C am Rotationsverdampfer. Das zurückgebliebene orangene Öl wird mit 50 ml Methanol verdünnt, desweiteren 20 ml (1.5 eq.) HC(OMe)₃ wie 0.2 g NH₄NO₃ zugegeben und auf 40 °C erhitzt. Gegebenenfalls kann weiterer Orthoester zugesetzt werden. Nach vollständigem Umsatz engt man die braune Mischung im Vakuum ein und reinigt flashchromatographisch (Et₂O/Pentan, 1:1). Man erhält das Dimethylacetal **33** als schwach gelbliches Öl, welches im Tiefkühler ausfriert. Alternativ kann das Acetal aus dem Rotationsrückstand im Hochvakuum abdestilliert werden (**64 %**, 2 Stufen). Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[34]

Ausbeute: 22.86 g (0.101 mol, **81 %**, 2 Stufen).

R_f-Wert: 0.28 (Et₂O/Pentan, 1:1).

Sdp. 105-110 °C bei 6·10⁻² mbar (Lit. 115 °C bei 0.03 mmHg).

Systematischer Name: 4-(2,2-Dimethoxyethyl)-1,2-dimethoxybenzen (**33**).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 2.84 (d, 2 H, 9-H, $J_{9/10} = 5.7$ Hz), 3.34 (s, 6 H, 11-H und 12-H), 3.85 (s, 3 H, 7-/8-H), 3.86 (s, 3 H, 7-/8-H), 4.50 (t, 1 H, 10-H, $J_{10/9} = 5.7$ Hz), 6.68-6.87 (m, 3 H, 3-H, 5-H, 6-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ (ppm): 39.25 (CH₂, 9-C), 53.40 (CH₃, 11-C und 12-C), 55.80 (CH₃, 7-/8-C), 55.84 (CH₃, 7-/8-C), 105.50 (CH, 10-C), 111.08 (CH, 3-/6-C), 112.69 (CH, 3-/6-C), 121.33 (CH, 5-C), 129.56 (C_q, 4-C), 147.59 (C_q, 2-C), 148.69 (C_q, 1-C).

MS (GC-MS, EI):

m/z (%): 226 [M]⁺ (11), 195 [M-OMe]⁺ (16), 179 [ArCH₂C≡O]⁺ (7), 151 [M-HC(OMe)₂]⁺ (26), 75 [HC(OMe)₂]⁺ (100).

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 2991 (w), 2935 (m), 2832 (m), 2361 (w), 2327 (w), 1607 (w), 1590 (m), 1515 (s), 1463 (m), 1451 (m), 1418 (w), 1366 (w), 1333 (w), 1298 (w), 1261 (s), 1235 (s), 1188 (w), 1156 (s), 1140 (s), 1118 (s), 1068 (s), 1046 (s), 1028 (s), 976 (m), 918 (w), 855 (w), 833 (w), 802 (m), 767 (w), 741 (w), 640 (w).

Elementaranalyse (C₁₂H₁₈O₄):

berechnet: C: 63.70 % H: 8.02 %

gefunden: C: 63.54 % H: 8.09 %

2.2 Ausgehend von Isovanillin

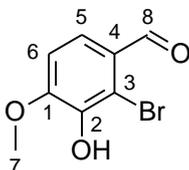
2.2.1 Hydroxyl-dirigierte Bromierung von Isovanillin

Es werden 31.7 g (1.48 eq.) NaOAc sowie 1.2 g (0.08 eq.) Eisenpulver in 240 ml Essigsäure aufgeschlämmt vorgelegt und mit 40.0 g (263 mmol) Isovanillin (**14**) versetzt. Zu der grauen Suspension werden unter kräftigem Rühren bei Raumtemperatur langsam 15.8 ml (1.18 eq.) Brom zugetropft. Nach beendeter Zugabe (etwa 45-60 min) wird 1 h weitergerührt, bis die braune Färbung des nicht umgesetzten Broms verschwindet. Man gießt auf 600 ml kaltes Wasser, saugt den ausgefallenen Bromaromaten **26** ab und wäscht den Rückstand gründlich mit Wasser. Das erhaltene weiße Pulver wird über Nacht am Rotationsverdampfer bei 40 °C getrocknet. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[31]

Ausbeute: 55.85 g (242 mmol, **92 %**, GC-Reinheit: 94 %²).

Smp.: 202-204 °C (Lit. 211-212 °C).

Systematischer Name: 2-Brom-3-hydroxy-4-methoxybenzaldehyd, 2-Bromisovanillin (**26**).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 3.99 (s, 3 H, 7-H), 6.07 (s, 1 H, ArOH), 6.91 (d, 1 H, 6-H, $J_{6/5} = 8.6$ Hz), 7.57 (d, 1 H, 5-H, $J_{5/6} = 8.6$ Hz), 10.25 (s, 1 H, 8-H).

MS (GC-MS, EI):

m/z (%): 232 [⁸¹M]⁺ (77), 231 [⁸¹M-H]⁺ (100), 230 [⁷⁹M]⁺ (80), 229 [⁷⁹M-H]⁺ (98), 187 (8), 159 (8), 122 (6), 107 (8), 94 (8), 79 [⁷⁹Br]⁺ (22), 51 (16).

² Im GC sind noch Reste nicht umgesetzten Isovanillins (**14**) detektierbar.

2.2.2 Williamson-Ethersynthese an 2-Bromisovanillin

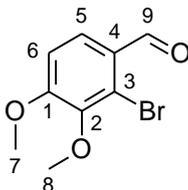
In eine Lösung von 23.7 g (85 %, 1.6 eq.) KOH in 300 ml Wasser trägt man portionsweise 51.71 g (224 mmol) 2-Bromisovanillin (**26**) ein. Die tiefgelbe Lösung des Phenolats wird auf 50 °C erwärmt und unter mechanischem Rühren (KPG-Rührer) 34.0 ml (1.6 eq.) Dimethylsulfat über 30 min zugetropft. Schnell setzt eine weiße Trübung ein, welche die Bildung des wasserunlöslichen Methylethers anzeigt. Nach 3 h ist die gelbe Farbe des Phenolats vollständig verschwunden. Man kühlt auf Raumtemperatur ab, saugt den weißen Niederschlag ab, wäscht den Rückstand zuerst mit Wasser, später portionsweise mit 0.1 M NaOH, bis das Filtrat farblos erscheint. Man trocknet bei 70 °C und erhält den Methylether **47** als grau-weißes Pulver analysenrein (GC).³ Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[123]

Ausbeute: 52.22 g (213 mmol, **95 %**).

R_f-Wert: 0.70 (Et₂O).

Smp.: 83 °C (Lit. 83-84 °C).

Systematischer Name: 2-Brom-3,4-dimethoxybenzaldehyd, 2-Bromveratrylaldehyd (**47**).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 3.88 (s, 3 H, 7-/8-H), 3.95 (s, 3 H, 7-/8-H), 6.95 (d, 1 H, 6-H, $J_{6/5} = 8.7$ Hz), 7.73 (d, 1 H, 5-H, $J_{5/6} = 8.7$ Hz), 10.25 (s, 1 H, 9-H).

³ Da die Ausbeute des Phenoethers an dieser Stelle nur etwa 80 % betrug, vermutlich durch die konkurrierende Hydrolyse des Alkylierungsmittels und der damit verbundenen Neutralisation der Lösung, wurde durch Ansäuern des Filtrats und der Waschwässer mit konz. HCl auf pH 1-2 nicht umgesetztes Phenol zurückgewonnen und nochmalig wie beschrieben umgesetzt.

MS (GC-MS, EI):

m/z (%): 246 [^{81}M] $^+$ (95), 245 [$^{81}\text{M-H}$] $^+$ (68), 244 [^{79}M] $^+$ (100), 243 [$^{79}\text{M-H}$] $^+$ (69), 231 [$^{81}\text{M-Me}$] $^+$ (20), 229 [$^{79}\text{M-Me}$] $^+$ (23), 200 (12), 185 (6), 175 (17), 173 (19), 157 (16), 143 (8), 131 (10), 122 (17), 107 (27), 94 (44), 79 [^{79}Br] $^+$ (28), 77 (35), 63 (24), 50 (30).

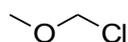
2.2.3 Herstellung von MOMCl

Man mischt 22.1 ml (250 mmol) Dimethoxymethan (DMM) und 29.0 ml (1.0 eq.) Benzoylchlorid langsam miteinander. Nach Zusatz von 0.2 ml konz. Schwefelsäure wird die Lösung über Nacht bei 60 °C belassen (Rückflusskühler). Man prüft auf vollständigem Umsatz ($^1\text{H-NMR}$ -Probe) und destilliert das gebildete MOMCl bei Normaldruck (45-56 °C) direkt aus der Reaktionsmischung ab. MOMCl fällt dabei als farblose Flüssigkeit an. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[36,37]

Ausbeute: 12.63 g (157 mmol, **63 %**).

Sdp.: 56 °C (Lit. 56 °C).

Systematischer Name: Methoxymethylchlorid, MOMCl.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

δ (ppm): 3.48 (s, 3 H, MeOCH₂Cl), 5.43 (s, 2 H, MeOCH₂Cl).

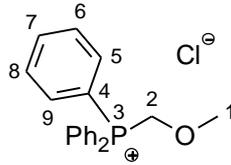
2.2.4 Umsetzung von Triphenylphosphin und MOMCl

Zur Darstellung des Wittigsalzes werden die in 2.2.3 gewonnenen 12.63 g (1.0 eq.) MOMCl zu einer Lösung von 41.18 g (157 mmol) Ph_3P in 250 ml Toluol gegeben. Man erwärmt auf 50 °C über Nacht (Rückflusskühler). Das ausgefallene Salz wird abgesaugt, mit etwas Toluol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält das Phosphonium-Salz als weißen Feststoff. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[124,125]

Ausbeute: 33.67 g (98 mmol, **63 %**).

Smp.: 187-189 °C (Lit. 191-192 °C).

Systematischer Name: (Methoxymethyl)(triphenyl)phosphonium-Chlorid.



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 3.71 (s, 3 H, 1-H), 5.95 (d, 2 H, 2-H, $J_{2/3} = 3.9$ Hz), 7.63-7.70 (m, 6 H, 6-H und 8-H), 7.76-7.85 (m, 9 H, 5-H und 9-H, 7-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ (ppm): 62.75 (d, CH₃, 1-C, $J_{1/3} = 13.3$ Hz), 65.86 (d, CH₂, 2-C, $J_{2/3} = 68.2$ Hz), 116.73 (d, C_q, 4-C, $J_{4/3} = 85.8$ Hz), 130.34 (d, CH, 6-C und 8-C, $J_{6/3} = J_{8/3} = 12.7$ Hz), 134.15 (d, CH, 5-C und 9-C, $J_{5/3} = J_{9/3} = 10.0$ Hz), 135.22 (d, CH, 7-C, $J_{7/3} = 2.9$ Hz).

³¹P-NMR (CDCl₃, 122 MHz):

δ (ppm): 17.75 (s, 3-P).

2.2.5 Phosphonium-Salz im Eintopfverfahren

Man löst 44.2 ml (500 mmol) DMM in 120 ml Toluol, versetzt bei Raumtemperatur mit 10 mg Zn(OTf)₂ und tropft über 30 min 35.6 ml (1.0 eq.) Acetylchlorid zu, wobei sich die Lösung auf etwa 40-50 °C erwärmt. Nach vollendeter Zugabe wird weitere 4 h gerührt. Man überzeugt sich durch eine ¹H-NMR-Probe vom vollständigen Umsatz, welche neben den Resonanzen des Lösungsmittels nur die des gebildeten MOMCl sowie der äquivalenten Menge Essigsäuremethylester enthält. Nun werden 131.0 g (1.0 eq.) Ph₃P in etwa 150 ml warmen Toluol gelöst zur Lösung des MOMCl getropft und die Mischung wird über Nacht bei 60 °C (Rückflusskühler) belassen. Man achte auf eine gute Durchmischung (ggfs. KPG-Rührer). Das ausgefallene, weiße Phosphoniumsalz wird abgesaugt, gründlich mit Pentan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 149.9 g (437 mmol, **87 %**, 2 Stufen).

2.2.6 Wittig-Verlängerung des Benzaldehyds

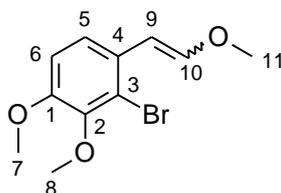
Man suspendiert 30.22 g (1.2 eq.) des Wittigsalzes in 200 ml THF und kühlt auf 0 °C ab. Mit der Bildung des Phosphonium-Ylids nach Zugabe von 12.36 g (1.5 eq.) KOtBu geht ein

Farbumschlag nach orange-rot einher. Man belässt die Lösung weitere 30 min bei 0 °C und fügt im Anschluss 17.93 g (73.2 mmol) des Aldehyds **47** portionsweise zu, wodurch sich die Lösung zügig aufhellt. Nach 30 min wird auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 150 ml ges. NaCl-Lösung gegeben und mit Ether (4×200 ml) ausgeschüttelt. Man trocknet die organische Phase über MgSO₄ und entfernt die Lösungsmittel im Vakuum. In analoger Weise werden zwei weitere Ansätze vollzogen, so dass insgesamt 53.80 g (219.5 mmol) des Aldehyds **47** umgesetzt sind. Für eine analytische Probe werden die Enolether (*E/Z*)-**48** flashchromatographisch gereinigt (Et₂O/Pentan, 1:2), welche als farbloser, öliger Rückstand anfallen, ansonsten aber direkt in der folgenden Methanolyse eingesetzt werden.

Isomerenverhältnis: *E/Z* = **1.4:1** (exemplarischer Fall).

R_f-Wert: 0.61 (Et₂O/Pentan, 1:1).

Systematischer Name: 2-Brom-3,4-dimethoxy-1-[2-methoxyethenyl]benzen (**48**).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

(*E*)-Enolether:

δ (ppm): 3.70 (s, 3 H, 11-H), 3.84 (s, 3 H, 7-/8-H), 3.85 (s, 3 H, 7-/8-H), 6.03 (d, 1 H, 9-H, *J*_{9/10} = 12.8 Hz), 6.83 (d, 1 H, 6-H, *J*_{6/5} = 8.3 Hz), 6.84 (d, 1 H, 10-H, *J*_{10/9} = 13.1 Hz), 7.05 (d, 1 H, 5-H, *J*_{5/6} = 8.6 Hz).

(*Z*)-Enolether:

δ (ppm): 3.75 (s, 3 H, 11-H), 3.82 (s, 3 H, 7-/8-H), 3.86 (s, 3 H, 7-/8-H), 5.55 (d, 1 H, 9-H, *J*_{9/10} = 7.2 Hz), 6.18 (d, 1 H, 10-H, *J*_{10/9} = 7.2 Hz), 6.80 (d, 1 H, 6-H, *J*_{6/5} = 8.8 Hz), 7.76 (d, 1 H, 5-H, *J*_{5/6} = 8.8 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ (ppm): 56.11, 56.19, 56.46 (CH₃, 7-C, 11*E*-C), 60.32, 60.37, 60.66 (CH₃, 8-C, 11*Z*-C), 103.73, 104.35 (CH, 9-C), 111.09, 111.66 (CH, 6-C), 118.76, 118.97 (C_q, 3-C), 120.76 (CH, 5-C), 125.39

(CH, 5-C), 128.60, 129.97 (C_q, 4-C), 146.28, 146.64 (C_q, 2-C), 147.96, 149.30 (CH, 10-C), 151.47, 151.65 (C_q, 1-C).

MS (GC-MS, EI):

Fraktion 1:

m/z (%): 274 [⁸¹M]⁺ (80), 272 [⁷⁹M]⁺ (100), 259 [⁸¹M-Me]⁺ (14), 257 [⁷⁹M-Me]⁺ (22), 231 (6), 229 (12), 178 [M-Br-Me]⁺ (32), 163 (28), 150 (8), 135 (50), 118 (10), 107 (22), 76 (22), 63 (20).

Fraktion 2:

m/z (%): 274 [⁸¹M]⁺ (84), 272 [⁷⁹M]⁺ (100), 259 [⁸¹M-Me]⁺ (12), 257 [⁷⁹M-Me]⁺ (18), 231 (6), 229 (8), 178 [M-Br-Me]⁺ (68), 163 (18), 135 (40), 107 (10), 89 (10), 74 (10), 63 (10).

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 2935 (m), 2836 (m), 2056 (m), 2030 (w), 2009 (w), 1734 (w), 1717 (w), 1698 (w), 1639 (s), 1590 (m), 1548 (w), 1516 (w), 1484 (s), 1458 (s), 1393 (m), 1337 (w), 1276 (s), 1253 (s), 1216 (s), 1152 (s), 1129 (m), 1098 (s), 1026 (s), 935 (s), 917 (s), 811 (s), 697 (w), 625 (s).

Elementaranalyse (C₁₁H₁₃BrO₃):

berechnet: C: 48.37 % H: 4.80 %

gefunden: C: 48.48 % H: 4.79 %.

2.2.7 Methanolyse der Enoletherfraktion

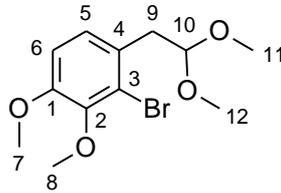
Der die Enolether (*E/Z*)-**48** enthaltene Rotationsrückstand aus 2.2.6 wird mit 200 ml Methanol aufgenommen, mit 10 ml HC(OMe)₃ sowie 500 mg *p*TsOH-Monohydrat versetzt und über Nacht auf Rückfluss erhitzt. Man entfernt alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum und reinigt flashchromatographisch (Et₂O/Pentan, 1:1). Man erhält das Bromdimethylacetal **45** als farbloses Öl, welches im Kühlschrank auskristallisiert (weißer Feststoff, Smp. um 25-30 °C).⁴

Ausbeute: 63.53 g (208.2 mmol, **95 %**, 2 Stufen).

⁴ Alternativ kann das bromierte Dimethylacetal **45** durch dirigierte *ortho*-Metallierung/Bromierung aus dem eugenolbasierten Acetal **33** gewonnen werden. Beim Einsatz von 2.40 g (10.63 mmol) des Arens **33** gewinnt man den bromierten Aromaten **45** mit **22 %** Ausbeute.

R_f-Wert: 0.48 (Et₂O/Pentan, 1:1).

Systematischer Name: 2-Brom-1-(2,2-dimethoxyethyl)-3,4-dimethoxybenzen (**45**).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 3.01 (d, 2 H, 9-H, $J_{9/10} = 5.6$ Hz), 3.34 (s, 6 H, 11-H und 12-H), 3.84 (s, 3 H, 7-/8-H), 3.85 (s, 3 H, 7-/8-H), 4.58 (t, 1 H, 10-H, $J_{10/9} = 5.6$ Hz), 6.75 (d, 1 H, 5-/6-H, $J_{5/6} = 8.5$ Hz), 7.01 (d, 1 H, 5-/6-H, $J_{5/6} = 8.5$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ (ppm): 39.47 (CH₂, 9-C), 53.82 (CH₃, 11-C und 12-C), 56.05 (CH₃, 7-C), 60.39 (CH₃, 8-C), 104.03 (CH, 10-C), 111.18 (CH, 6-C), 120.52 (C_q, 3-C), 126.62 (CH, 5-C), 129.39 (C_q, 4-C), 146.31 (C_q, 2-C), 152.19 (C_q, 1-C).

MS (GC-MS, EI):

m/z (%): 306 [⁸¹M]⁺ (2), 304 [⁷⁹M]⁺ (2), 275 [⁸¹M-OMe]⁺ (11), 273 [⁷⁹M-OMe]⁺ (12), 231 [⁸¹M-CH(OMe)₂]⁺ (13), 229 [⁷⁹M-CH(OMe)₂]⁺ (14), 194 [M-OMe-Br]⁺ (17), 179 (6), 151 (7), 135 (8), 107 (9), 89 (6), 75 [HC(OMe)₂]⁺ (100), 63 (6), 47 (16).

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 2937 (m), 2832 (m), 1682 (w), 1595 (m), 1486 (s), 1458 (s), 1402 (m), 1364 (w), 1292 (s), 1272 (s), 1208 (w), 1189 (w), 1147 (w), 1118 (s), 1068 (s), 1031 (s), 977 (m), 931 (m), 803 (s), 655 (m).

Elementaranalyse (C₁₂H₁₇BrO₄):

berechnet: C: 47.23 % H: 5.61 %

gefunden: C: 47.31 % H: 5.60 %

3

(De)aromatisierte Kupplungspartner

3.1 Iod(III)-Oxidation der Hydrochinonmonoalkylether

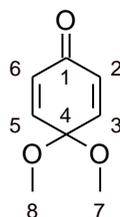
3.1.1 Oxidation von *para*-Hydroxyanisol in Methanol

Es werden 2.33 g (18.77 mmol) *para*-Hydroxyanisol (**52**) in 20 ml Methanol vorgelegt. Nun wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 6.05 g PIDA (1.0 eq.) in 55 ml Methanol über 1.5 h zur Lösung des Phenolethers **52** getropft. Man rührt weitere 60 min bei Raumtemperatur und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach flashchromatographischer Reinigung (Et₂O/Pentan, 1:1) erhält man das Monoacetal **53** als braunes Öl. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[43]

Ausbeute: 2.85 g (18.49 mmol, **99 %**).

R_f-Wert: 0.44 (Et₂O/Pentan, 1:1).

Systematischer Name: 4,4-Dimethoxycyclohexa-2,5-dien-1-on (**53**).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 3.41 (s, 6 H, 7-H und 8-H), 6.31 (d, 2 H, 2-H und 6-H, $J_{2/3} = J_{6/5} = 10.4$ Hz), 6.85 (d, 2 H, 3-H und 5-H, $J_{3/2} = J_{5/6} = 10.4$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

δ (ppm): 50.39 (CH_3 , 7-C und 8-C), 92.50 (C_q , 4-C), 130.01 (CH , 2-C und 6-C), 143.26 (CH , 3-C und 5-C), 185.12 (C_q , 1-C).

MS (GC-MS, EI):

m/z (%): 154 $[\text{M}]^+$ (6), 139 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (14), 123 $[\text{M}-\text{OMe}]^+$ (100), 111 (10), 95 (36), 80 (6), 65 (7), 52 (10), 41 (11).

3.1.2 Oxidation von *para*-Hydroxyanisol in Gegenwart von Ethylenglykol

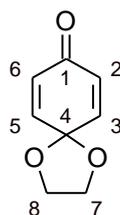
Zur eisgekühlten Lösung von 4.5 g (1.3 eq.) PIFA in 100 ml DCM wird eine Lösung aus 1.0 g (8.05 mmol) *para*-Hydroxyanisol (**52**) und 0.75 g (1.5 eq.) Ethylenglykol in 8 ml DCM über etwa 10 min langsam zugetropft. Nach vollendeter Zugabe erwärmt man auf Raumtemperatur und arbeitet nach 1 h durch Zugabe von 30 ml ges. Na_2CO_3 -Lösung auf. Die org. Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM (2×30 ml) ausgeschüttelt. Man wäscht die vereinten org. Extrakte mit ges. NaCl -Lösung (50 ml), trocknet über MgSO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Zur Aufreinigung wird die Rohmischung über Kieselgel filtriert. Zuerst wird mit EtOAc/Pentan (1:9) entstandenes Iodbenzol (gelbliche Fraktion) abgetrennt. Das Monoacetal **57** wird anschließend mit EtOAc/Pentan (1:3) eluiert. Man engt abermals im Vakuum ein, wobei das Chinon **57** als weißer Feststoff anfällt. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[44]

Ausbeute: 544 mg (3.58 mmol, **44 %**).

R_f -Wert: 0.54 (Et_2O).

Smp.: 50-51 °C (Lit. 54 °C).

Systematischer Name: 1,4-Dioxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-8-on (**57**).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 4.13 (s, 4 H, 7-H und 8-H), 6.16 (d, 2 H, 2-H und 6-H, $J_{2/3} = J_{6/5} = 10.2$ Hz), 6.61 (d, 2 H, 3-H und 5-H, $J_{3/2} = J_{5/6} = 10.2$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ (ppm): 65.82 (CH₂, 7-C und 8-C), 98.19 (C_q, 4-C), 128.93 (CH, 2-C und 6-C), 143.19 (CH, 3-C und 5-C), 185.25 (C_q, 1-C).

MS (GC-MS, EI):

m/z (%): 152 [M]⁺ (100), 124 [M-CH₂O]⁺ (45), 98 (78), 82 (84), 68 (80), 64 (90), 54 (49), 43 (14), 38 (18).

3.1.3 Monoalkylierung von Hydrochinon

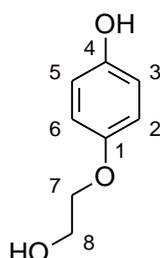
Man löst 5.51 g (2.0 eq.) Hydrochinon (**54**) in 10 ml DMF, versetzt mit 0.5 g *n*Bu₄NBr und erhitzt auf 140 °C. Zur heißen Lösung des Hydrochinons werden 2.20 g (25 mmol) Ethylencarbonat in 5 ml DMF gelöst über 1 h zugetropft und die Lösung für weitere 24 h auf dieser Temperatur belassen. Die abgekühlte Lösung wird auf 100 ml Wasser gegeben und mit Ether (3×80 ml) ausgeschüttelt. Man trocknet die vereinten org. Phasen über MgSO₄ und engt im Vakuum ein. Nach flashchromatographischer Reinigung (Et₂O) erhält man neben 3.04 g nicht umgesetztem Hydrochinon ($R_f = 0.58$, Et₂O) den Monoethylenglykolether **56** als weißen Feststoff. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[126]

Ausbeute: 1.48 g (9.6 mmol, **38 %**).

R_f-Wert: 0.33 (Et₂O).

Smp.: 88-89 °C (Lit. 88 °C).

Systematischer Name: 4-(2-Hydroxyethoxy)phenol (**56**).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 2.02 (t, 1 H, ArOCH₂CH₂OH, $J_{\text{OH}/8} = 6.1$ Hz), 3.87-3.97 (m, 2 H, 7-/8-H), 3.98-4.07 (m, 2 H, 7-/8-H), 4.55 (s, 1 H, ArOH), 6.72-6.84 (m, 4 H, 2-H und 6-H, 3-H und 5-H).

MS (GC-MS, EI):

m/z (%): 154 [M]⁺ (29), 110 [M-CH₃CHO]⁺ bzw. [Hydrochinon]⁺ (100), 93 (5), 81 (14), 65 (9), 53 (8), 45 (5), 39 (7).

3.1.4 Oxidation des Hydrochinonmonoethylenglykoethers

Man nimmt die 1.48 g (9.60 mmol) des Phenols **56** aus 3.1.3 mit etwa 8 ml CF₃CH₂OH/DCM (1:1) auf und tropft die Lösung über 10 min zu weiteren Lösung von 3.09 g (1.0 eq.) PIDA in 50 ml DCM bei Raumtemperatur (inverse Zugabe). Man rührt 30 min und engt die gelbliche Lösung im Vakuum ein. Die Abtrennung des Monoacetals **57** folgt dem in 3.1.2 beschriebenen Prozedere.

Ausbeute: 849 mg (5.58 mmol, **58 %**).

3.1.5 Transacetalisierung am *para*-Chinondimethylacetal

Zu einer Lösung von 2.53 g (16.4 mmol) des Dimethylacetals **53** und 4.8 ml (5.2 eq.) Ethylenglykol in 50 ml DME werden bei Raumtemperatur 2.7 ml (1.4 eq.) BF₃-Etherat zugegeben. Nach 10 min wird die orangene Lösung auf 0 °C abgekühlt und mit 4.0 g K₂CO₃ versetzt. Man belässt die Suspension 1 h bei dieser Temperatur und hydrolysiert vorsichtig durch Zugabe von 50 ml Wasser. Man extrahiert die schwarze Reaktionsmischung mit Ether (3×50 ml) und trocknet die vereinten Extrakte über MgSO₄. Nach flashchromatographischer Reinigung (EtOAc/Pentan, 1:3) über eine kurze Säule wird das Dioxolan **57** als weißgelblicher Feststoff isoliert.

Ausbeute: 1.73 g (11.4 mmol, **69 %**).

3.2 Schneller Aufbau der Boronsäure

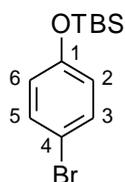
3.2.1 Silylierung des Bromaromaten

Man löst 6.03 g (34.9 mmol) *para*-Bromphenol (**58**) in 100 ml DCM, versetzt bei Raumtemperatur mit 2.61 g Imidazol (1.1 eq.) und 5.78 g TBSCl (1.1 eq.), wobei

augenblicklich Imidazol-HCl ausfällt. Man lässt die Suspension über Nacht stehen, gießt auf 50 ml Wasser, säuert mit 5 ml 1 M Salzsäure an und wäscht damit die org. Phase gründlich. Das Waschwasser wird nochmals mit DCM (2×40 ml) ausgeschüttelt, die vereinten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.⁵ Das ¹H-NMR-Spektrum sowie die GC-MS-Probe zeigen keine Verunreinigungen im Rohprodukt **59** (farbloses Öl). Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[20]

Ausbeute: 10.13 g (*35.2 mmol*, **100 %**).

Systematischer Name: (4-Bromophenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**59**).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 0.17 (s, 6 H, OSiMe₂tBu), 0.96 (s, 9 H, OSiMe₂tBu), 6.70 (d, 2 H, 2-H und 6-H, $J_{2/3} = J_{6/5} = 8.8$ Hz), 7.30 (d, 2 H, 3-H und 5-H, $J_{3/2} = J_{5/6} = 8.9$ Hz).

MS (GC-MS, EI):

m/z (%): 288 [⁸¹M]⁺ (20), 286 [⁷⁹M]⁺ (19), 231 [⁸¹M-tBu]⁺ (100), 229 [⁷⁹M-tBu]⁺ (97), 150 [M-tBu-Br]⁺ (27), 135 [M-tBu-Me-Br]⁺ (25).

3.2.2 Borylierung des TBS-geschützten Bromaromaten

Man löst die 10.13 g (34.9 mmol) des Rohproduktes **59** aus 3.2.1 in 80 ml THF, kühlt auf –78 °C ab, tropft 17.3 ml (2.5 M in Hexan, 1.25 eq.) Butyllithium über 15 min hinzu und belässt die Lösung weitere 30 min bei dieser Temperatur. Nun werden zügig 7.8 ml (2.0 eq.) Triisopropylborat zugegeben und nach 45 min erwärmt man auf Raumtemperatur (Wasserbad) und belässt die Lösung weitere 1.5 h bei dieser Temperatur. Zur Hydrolyse der Borate gießt man auf 450 ml EtOAc/2 M HCl (2:1). Man verwirft das salzsaure Waschwasser und trocknet die org. Phase durch wiederholtes Waschen mit ges. NaCl-Lösung (2×70 ml)

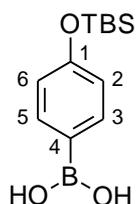
⁵ Problemlos skalierbar. Für 27.26 g (158 mmol) an eingesetzten Phenol **58** immer noch quantitativ.

und Trocknen über MgSO_4 . Nach Entfernen aller Lösungsmittel wird die Boronsäure **60** als weißer Feststoff erhalten. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt nur kleinere Verunreinigungen im Rohprodukt. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[20,47]

Ausbeute: 8.47 g (33.6 mmol, **96 %**).

Smp.: 176-189 °C.

Systematischer Name: (4-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]phenyl)boronsäure (**60**).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

δ (ppm): 0.25 (s, 6 H, OSiMe_2tBu), 1.01 (s, 9 H, OSiMe_2tBu), 6.95 (d, 2 H, 2-H und 6-H, $J_{2/3} = J_{6/5} = 8.5$ Hz), 8.11 (d, 2 H, 3-H und 5-H, $J_{3/2} = J_{5/6} = 8.3$ Hz).

4

Verknüpfungsschritte – Bicyclische Acetale

4.1 DoM und Addition an das MPB-Dimethylacetal

Es werden 50 ml Et₂O vorgelegt und innerhalb von 3 h gleichzeitig zwei Lösungen bestehend aus (a) 3.44 g (15.2 mmol) des Acetals **33** in 16 ml Et₂O und (b) 7.6 ml (2.5 M in Hexan, 1.25 eq.) Butyllithium in 11.5 ml Et₂O (ca. 1 M) bei 0 °C zugetropft. Man belässt die Mischung eine weitere Stunde bei dieser Temperatur, kühlt auf –78 °C ab und gibt das Monoacetal **53**, gelöst in 6 ml Et₂O, zügig zu (grüne Färbung). Nach weiteren 30 min bei –78 °C wird noch 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Man fügt vorsichtig 10 ml ges. NaHCO₃-Lösung sowie 80 ml Wasser zu und extrahiert mit EtOAc (3×100 ml). Die vereinten Extrakte werden mit ges. NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Trennung (Et₂O/Pentan, 1:1 zu Et₂O/Pentan, 3:1, dann EtOAc) wird **61** durch Waschen mit wenig kaltem Et₂O von noch anhaftenden Verunreinigungen befreit (weißer Feststoff). Man erhält darüber hinaus eine Mischfraktion aus Resten Monoacetal **53** und dem bekannten Enolether **49** (Öl).^[35]

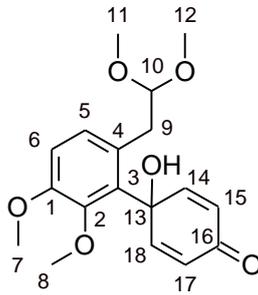
Hauptprodukt (*para*-Chinol)

Ausbeute: 2.28 g (6.82 mmol, **45 %**).

R_f-Wert: 0.16 (Et₂O/Pentan, 3:1).

Smp.: 119-120 °C (Lit. 114-117 °C).

Systematischer Name: 4-[6-(2,2-Dimethoxyethyl)-2,3-dimethoxyphenyl]-4-hydroxycyclohexa-2,5-dien-1-on (**61**).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 3.37 (s, 6 H, 11-H und 12-H), 3.44 (d, 2 H, 9-H, $J_{9/10} = 5.7$ Hz), 3.56 (s, 3 H, 7-/8-H), 3.82 (s, 3 H, 7-/8-H), 4.55 (t, 1 H, 10-H, $J_{10/9} = 5.7$ Hz), 5.27 (s, 1 H, OH), 6.15 (d, 2 H, 15-H und 17-H, $J_{15/14} = J_{17/18} = 10.0$ Hz), 6.85 (d, 1 H, 6-H, $J_{6/5} = 8.3$ Hz), 6.91 (d, 2 H, 14-H und 18-H, $J_{14/15} = J_{18/17} = 10.2$ Hz), 6.95 (d, 1 H, 5-H, $J_{5/6} = 8.7$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ (ppm): 36.98 (CH₂, 9-C), 53.89 (CH₃, 11-C und 12-C), 55.70 (CH₃, 7-C), 60.23 (CH₃, 8-C), 70.84 (C_q, 13-C), 105.95 (CH, 10-C), 112.10 (CH, 6-C), 124.75 (CH, 15-C und 17-C), 127.69 (C_q, 3-C), 128.98 (CH, 5-C), 133.18 (C_q, 4-C), 147.06 (C_q, 2-C), 150.39 (CH, 14-C und 18-C), 151.81 (C_q, 1-C), 186.51 (C_q, 16-C).

MS (GC-MS, EI):

m/z (%): 334 [M]⁺ (2), 303 [M-OMe]⁺ (2), 212 (2), 201 (3), 128 (4), 115 (5), 75 [HC(OMe)₂]⁺ (100).

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 3304 (s br., O-H), 3023 (w), 2939 (m), 2836 (w), 1666 (s, C=O_{Enon}), 1625 (m), 1601 (w), 1573 (w), 1481 (s), 1442 (m), 1411 (m), 1393 (m), 1354 (w), 1301 (w), 1274 (s), 1256 (w), 1234 (m), 1211 (w), 1158 (w), 1117 (s), 1083 (m), 1058 (m), 1032 (s), 1021 (s), 983 (s), 941 (w), 894 (s), 855 (s), 841 (m), 810 (s), 761 (w), 724 (w), 674 (m), 649 (m), 602 (w).

Elementaranalyse (C₁₈H₂₂O₆):

berechnet: C: 64.66 % H: 6.63 %

gefunden: C: 64.59 % H: 6.59 %

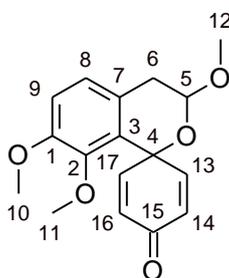
Die geringe Stabilität des *para*-Chinols **61** gegenüber Säure zeigt sich in der Tatsache, dass das Methoxypyran **71** (weißer Feststoff) bereits in nicht basisch desaktivierten CDCl₃ gebildet wird (zuzüglich äquimolare MeOH-Resonanz).⁶

cyclisiertes Produkt

R_f-Wert: 0.60 (Et₂O).

Smp.: 121-122 °C.

Systematischer Name: *rac*-3',7',8'-Trimethoxy-3',4'-dihydro-4*H*-spiro[cyclohexa-2,5-dien-1,1'-isochromen]-4-on (**71**).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, COSY):

δ (ppm): 2.88 (dd, 1 H, 6a-H, $J_{6a/5} = 3.6$ Hz, $J_{6a/6b} = 16.1$ Hz), 3.06 (dd, 1 H, 6b-H, $J_{6b/5} = 4.0$ Hz, $J_{6b/6a} = 15.9$ Hz), 3.47 (s, 3 H, 12-H), 3.63 (s, 3 H, 11-H), 3.80 (s, 3 H, 10-H), 5.09 (t, 1 H, 5-H, $J_{5/6} = 3.7$ Hz), 6.24 (dd, 1 H, 14-H, $J_{14/16} = 1.9$ Hz, $J_{14/13} = 10.2$ Hz), 6.26 (dd, 1 H, 16-H, $J_{16/14} = 1.9$ Hz, $J_{16/17} = 10.0$ Hz), 6.75 (dd, 1 H, 17-H, $J_{17/13} = 2.9$ Hz, $J_{17/16} = 10.1$ Hz), 6.87 (s, 2 H, 8-H, 9-H), 6.90 (dd, 1 H, 13-H, $J_{13/17} = 2.6$ Hz, $J_{13/14} = 10.2$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz, HSQC, HMBC):

δ (ppm): 33.37 (CH₂, 6-C), 55.83 (CH₃, 10-C), 56.12 (CH₃, 12-C), 60.57 (CH₃, 11-C), 70.63 (C_q, 4-C), 97.94 (CH, 5-C), 112.95 (CH, 9-C), 123.66 (C_q, 3-C), 124.53 (CH, 8-C), 125.25 (C_q, 7-C), 126.67 (CH, 14-C), 127.35 (CH, 16-C), 145.90 (C_q, 2-C), 147.18 (CH, 13-C), 148.18 (CH, 17-C), 151.41 (C_q, 1-C), 186.46 (C_q, 15-C).

⁶ Das Pyran **71** wird ebenfalls bei der Behandlung des säureempfindlichen Aldehyds MeO-**42** mit TFA in CDCl₃ erhalten (NMR-Experiment).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z : 271.1 [M-OMe]⁺, 303.1 [M+H]⁺, 325.1 [M+Na]⁺.

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 2995 (w), 2972 (w), 2940 (m), 2925 (m), 2840 (w), 1694 (w), 1662 (s, C=O_{Enon}), 1624 (s), 1604 (w), 1582 (w), 1493 (s), 1454 (s), 1419 (m), 1391 (w), 1378 (w), 1361 (w), 1345 (w), 1295 (m), 1277 (s), 1238 (s), 1209 (m), 1184 (w), 1169 (w), 1101 (s), 1064 (s), 1040 (s), 1015 (s), 990 (s), 958 (s), 929 (m), 902 (w), 883 (s), 854 (s), 821 (m), 803 (s), 775 (w), 756 (m).

Elementaranalyse (C₁₇H₁₈O₅):

berechnet: C: 67.54 % H: 6.00 %,

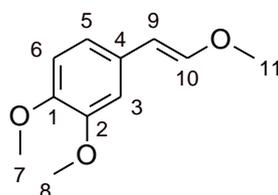
gefunden: C: 67.07 % H: 6.04 %.

Nebenprodukt (*E*-Enolether)

Ausbeute: 477 mg (2.46 mmol, **16 %**).

R_f-Wert: 0.40 (Et₂O/Pentan 1:1).

Systematischer Name: 1,2-Dimethoxy-4-[(*E*)-2-methoxyethenyl]benzen (**49**).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 3.66 (s, 3 H, 11-H), 3.85 (s, 3 H, 7-/8-H), 3.87 (s, 3 H, 7-/8-H), 5.76 (d, 1 H, 9-H, $J_{9/10} = 13.0$ Hz), 6.73-6.78 (m, 3 H, 3-H, 5-H, 6-H), 6.93 (d, 1 H, 10-H, $J_{10/9} = 13.0$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ (ppm): 55.78 (CH₃, 7-/11-C), 55.95 (CH₃, 7-/11-C), 56.48 (CH₃, 8-C), 104.85 (CH, 9-C), 108.31 (CH, 3-C), 111.55 (CH, 6-C), 117.58 (CH, 5-C), 129.32 (C_q, 4-C), 147.36 (C_q, 2-C), 147.74 (CH, 10-C), 149.05 (C_q, 1-C).

MS (GC-MS, EI):

m/z (%): 194 [M]⁺ (100), 179 [M-Me]⁺ (67), 151 [M-Me-CO]⁺ (57), 136 (14), 121 (14), 105 (18), 91 (39), 77 (22), 65 (20), 51 (15).

4.2 MPB-Additionen nach Brom-Lithium-Austausch

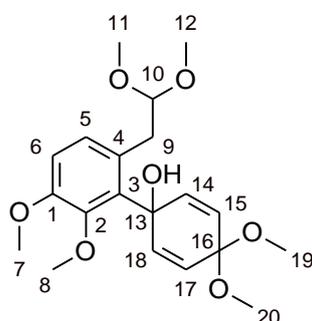
4.2.1 Addition an das MPB-Dimethylacetal

Man löst 10.15 g (33.26 mmol) des Bromids **45** in 100 ml THF und kühlt auf $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ ab (EtOH, fl. Stickstoff). Nunmehr werden 16.6 ml (2.5 M in Hexan, 1.25 eq.) Butyllithium in 30 min zugetropft. Nach weiteren 15 min wird auf Vollständigkeit des Brom-Lithium-Austausches geprüft (DC-Kontrolle, dehalogeniertes Substrat). Bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropft man innerhalb von 5 min jetzt 6.17 g (1.2 eq.) des *para*-Chinonmonoacetals **53**, gelöst in 4 ml THF, zur rotorangenen Lösung des lithiierten Aromaten hinzu (grüne Suspension, auf Kühlung achten!). Man erwärmt über 3 h auf $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ und arbeitet durch Zugabe von 30 ml EtOAc auf. Bei Raumtemperatur werden 40 ml Wasser zugesetzt, die braune Lösung auf 200 ml EtOAc gegeben und die org. Phase abgetrennt. Man extrahiert die wässrige Phase nochmals mit EtOAc (2×100 ml). Die vereinten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und alle Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (Et_2O /Pentan, 1:1) fällt **62** als orangenes Öl an, welches zu geringen Teilen bereits das *para*-Chinol **61** enthält.⁷

Ausbeute: 12.62 g (33.17 mmol, **100 %**).

R_f-Wert: 0.37 (Et_2O /Pentan, 1:1).

Systematischer Name: 1-[6-(2,2-Dimethoxyethyl)-2,3-dimethoxyphenyl]-4,4-dimethoxy-cyclohexa-2,5-dien-1-ol (**62**).



⁷ Für einen kleineren Ansatz wurde eine durchaus weiter fortgeschrittene Spaltung des Dimethylacetals auf Kieselgel beobachtet. Beim Einsatz von 2.13 g (7.0 mmol) des Bromaromaten **45** wurden neben **30 %** des Additionsproduktes **62** bereits **36 %** des Dienons **61** isoliert.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 2.84 (d, 2 H, 9-H, $J_{9/10} = 5.5$ Hz), 3.34 (s, 6 H, 19-H und 20-H), 3.37 (s, 6 H, 11-H und 12-H), 3.85 (s, 3 H, 7-/8-H), 3.87 (s, 3 H, 7-/8-H), 4.50 (t, 1 H, 10-H, $J_{10/9} = 5.6$ Hz), 6.27 (d, 2 H, 15-H und 17-H, $J_{15/14} = J_{17/18} = 10.0$ Hz), 6.73-6.86 (m, 4 H, 5-H, 6-H, 14-H und 18-H).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z: 195.0, 244.1, 271.0, 303.1, 317.1, 366.2 [M-MeOH+NH₄]⁺, 605.2.

Durch die leidliche Stabilität des Bisdimethylacetals bedingt werden hauptsächlich die Massen des Pyrans **71**, dessen Lactol (M=316, 302) bzw. deren Abbauprodukte erfasst.

4.2.2 Addition an das MPB-Dioxolan

Für den folgenden Ansatz wird wie bei 4.2.1 verfahren:

- 1.38 g (4.53 mmol) Arylbromid **45**,
- 10 ml THF,
- 3.4 ml (1.6 M in THF, 1.2 eq) Butyllithium,
- 829 mg (1.2 eq.) Dioxolan **57**, gelöst in 4 ml THF.

Hierzu wird Butyllithium über 10 min zur Lösung des Bromids **45** bei -78 °C getropft, welche nach weiteren 10 min mit der Lösung des Monoacetals **57** versetzt wird (grüne Suspension). Nach 2 h zwischen -78 °C und -70 °C wird aufgearbeitet. Bei der flashchromatographischen Trennung (EtOAc/Pentan, 3:1) erhält man das Bisacetal **63** als weißen Feststoff.⁸

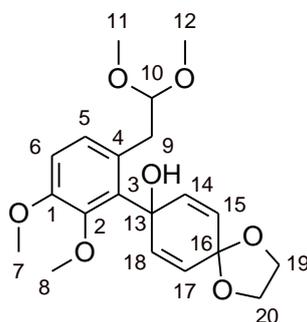
Ausbeute: 1.20 g (3.18 mmol, **70 %**).

R_f-Wert: 0.37 (Et₂O).

Smp.: 128-129 °C.

⁸ In einem anderen Ansatz wurde durch saure Hydrolyse des rohen Bisacetals **63** mit 2 M HCl in THF das Pyran **71** quantitativ (**100 %**) erhalten, das ebenso bei der Spaltung mit Aceton und Iod auftritt.

Systematischer Name: 8-[6-(2,2-Dimethoxyethyl)-2,3-dimethoxyphenyl]-1,4-dioxaspiro[4.5]-deca-6,9-dien-8-ol (**63**).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 3.29-3.39 (m, 8 H, 9-H, 11-H und 12-H), 3.68 (s, 3 H, 7-/8-H), 3.80 (s, 3 H, 7-/8-H), 4.03-4.10 (m, 4 H, 19-H und 20-H), 4.43 (s, 1 H, OH), 4.56 (t, 1 H, 10-H, $J_{10/9} = 5.7$ Hz), 5.79 (d, 2 H, 15-H und 17-H, $J_{15/14} = J_{17/18} = 10.6$ Hz), 6.18 (d, 2 H, 14-H und 18-H, $J_{14/15} = J_{18/17} = 10.4$ Hz), 6.80 (d, 1 H, 5-/6-H, $J_{5/6} = 8.7$ Hz), 6.92 (d, 1 H, 5-/6-H, $J_{5/6} = 8.7$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ (ppm): 37.58 (CH₂, 9-C), 53.55 (CH₃, 11-C und 12-C), 55.67 (CH₃, 7-C), 60.56 (CH₃, 8-C), 64.87 und 65.15 (CH₂, 19-C und 20-C), 70.03 (C_q, 13-C), 99.23 (C_q, 16-C), 106.04 (CH, 10-C), 111.52 (CH, 6-C), 124.10 (CH, 15-C und 17-C), 127.86 (C_q, 3-/4-C), 128.62 (CH, 5-C), 135.41 (C_q, 3-/4-C), 136.69 (CH, 14-C und 18-C), 147.50 (C_q, 2-C), 151.81 (C_q, 1-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z: 774.3 [2M+NH₄]⁺.

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 3336 (s, O–H), 2950 (m), 2898 (m), 2835 (m), 1677 (w), 1509 (w), 1475 (s), 1458 (m), 1445 (m), 1415 (m), 1373 (w), 1358 (w), 1339 (w), 1295 (m), 1273 (m), 1258 (w), 1205 (m), 1108 (s), 1078 (s), 1031 (s), 1005 (s), 978 (s), 950 (s), 898 (s), 836 (m), 813 (s), 775 (w), 683 (w), 650 (m), 626 (w).

Elementaranalyse (C₂₀H₂₆O₇):

berechnet: C: 63.48 % H: 6.93 %

gefunden: C: 63.72 % H: 7.00 %

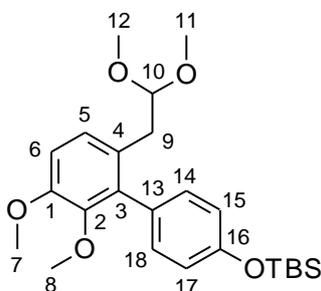
4.3 Pd-katalysierte Suzuki-Kreuzkupplung

4.3.1 Suzuki-Kupplung von Bromaromat und Boronsäure

Es werden 5.69 g (18.66 mmol) des Arylbromids **45**, 4.71 g (1.0 eq.) der Boronsäure **60** sowie 7.74 g (3.0 eq.) K_2CO_3 in 85 ml Dioxan/Wasser (7:3) gelöst. Man fügt einen Spatel BHT hinzu und entgast mit Argon für etwa 30 min. Man setzt weiter 392 mg (0.08 eq.) Ph_3P hinzu und, sobald sich dieses aufgelöst hat, 683 mg (0.04 eq.) Pd_2dba_3 . Man erhitzt über Nacht auf 70 °C und gibt die erkaltete Mischung auf 70 ml ges. NaCl-Lösung, extrahiert mit Et_2O (4×100 ml), trocknet über $MgSO_4$ und engt im Vakuum ein. Für eine analytische Probe wird der Silylether flashchromatographisch gereinigt (Et_2O /Pentan, 1:2), wobei die Abtrennung des vom Pd-Präkatalysator stammenden Dibenzylidenacetons aufgrund des annähernd parallelen Elutionsverhaltens nur sehr mühsam gelingt. Der Silylether fällt als gelbliches Öl an.

R_f-Wert: 0.49 (Et_2O /Pentan, 1:2).

Systematischer Name: *tert*-Butyl[[6'-(2,2-dimethoxyethyl)-2',3'-dimethoxybiphenyl-4-yl]oxy]-dimethylsilan.



¹H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ (ppm): 0.22 (s, 6 H, $OSiMe_2tBu$), 1.00 (s, 9 H, $OSiMe_2tBu$), 2.69 (d, 2 H, 9-H, $J_{9/10} = 5.7$ Hz), 3.14 (s, 6 H, 11-H und 12-H), 3.48 (s, 3 H, 8-H), 3.88 (s, 3 H, 7-H), 4.18 (t, 1 H, 10-H, $J_{10/9} = 5.6$ Hz), 6.84-6.92 (m, 3 H, 6-H, 15-H und 17-H), 7.05 (d, 1 H, 5-H, $J_{5/6} = 8.3$ Hz), 7.11 (d, 2 H, 14-H und 18-H, $J_{14/15} = J_{18/17} = 8.1$ Hz).

¹³C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz):

δ (ppm): -4.40 (CH_3 , $OSiMe_2tBu$), 18.24 (C_q , $OSiMe_2tBu$), 25.65 (CH_3 , $OSiMe_2tBu$), 36.37 (CH_2 , 9-C), 53.55 (CH_3 , 11-C und 12-C), 55.81 (CH_3 , 7-C), 60.39 (CH_3 , 8-C), 105.20 (CH, 10-C), 111.23 (CH, 6-C), 119.62 (CH, 15-C und 17-C), 125.78 (CH, 5-C), 128.33 (C_q , 3-/4-C), 129.80 (C_q , 3-/4-

C), 130.98 (CH, 14-C und 18-C), 136.80 (C_q, 13-C), 146.72 (C_q, 2-C), 151.33 (C_q, 1-C), 154.62 (C_q, 16-C).

MS (GC-MS, EI):

m/z (%): 432 [M]⁺ (Spuren), 75 [HC(OMe)₂]⁺ (100).

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 2952 (m), 2931 (m), 2896 (w), 2857 (w), 2826 (w), 1682 (w), 1607 (w), 1571 (w), 1558 (w), 1541 (w), 1511 (s), 1483 (s), 1419 (w), 1362 (w), 1253 (s), 1198 (w), 1168 (m), 1119 (s), 1052 (s), 1034 (s), 1010 (m), 976 (w), 909 (s), 835 (s), 802 (s), 779 (s), 721 (m), 676 (m).

Elementaranalyse (C₂₄H₃₆O₅Si):

berechnet: C: 66.63 % H: 8.39 %

gefunden: C: 66.85 % H: 8.59 %

4.3.2 Desilylierung mit TBAF

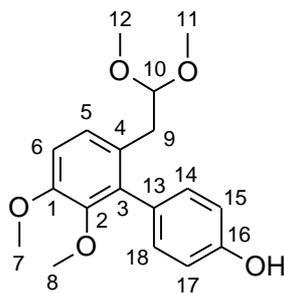
Das in 4.3.1 erhaltene, braune Öl wird mit 30 ml THF aufgenommen, auf 0 °C abgekühlt und mit 20 ml (1 M in THF, 1.07 eq.) TBAF-Lösung tropfenweise über 20 min versetzt. Man belässt die Lösung noch 10 min bei dieser Temperatur, gießt auf 100 ml ges. NH₄Cl-Lösung und schüttelt wiederum mit Et₂O (4×100 ml) aus. Die vereinten Extrakte werden mit ges. NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Trennung (Et₂O/Pentan, 2:1) fällt das Phenol **51** als weißer Feststoff an. Nicht umgesetztes Bromid **45** (2.07 g, **36 %**) kann hierbei zurück gewonnen werden.

Ausbeute: 3.60 g (11.31 mmol, **61 %**, brsm: **95 %**, 2 Stufen).

R_f-Wert: 0.27 (Et₂O/Pentan, 2:1).

Smp.: 106-107 °C.

Systematischer Name: 6'-(2,2-Dimethoxyethyl)-2',3'-dimethoxybiphenyl-4-ol (**51**).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 2.71 (d, 2 H, 9-H, $J_{9/10} = 5.7$ Hz), 3.18 (s, 6 H, 11-H und 12-H), 3.53 (s, 3 H, 8-H), 3.88 (s, 3 H, 7-H), 4.26 (t, 1 H, 10-H, $J_{10/9} = 5.7$ Hz), 5.60 (s br., 1 H, ArOH), 6.81 (d, 2 H, 15-H und 17-H, $J_{15/14} = J_{17/18} = 8.5$ Hz), 6.88 (d, 1 H, 6-H, $J_{6/5} = 8.5$ Hz), 7.05-7.12 (m, 3 H, 5-H, 14-H und 18-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ (ppm): 36.30 (CH₂, 9-C), 53.43 (CH₃, 11-C und 12-C), 55.79 (CH₃, 7-C), 60.52 (CH₃, 8-C), 105.05 (CH, 10-C), 111.26 (CH, 6-C), 115.01 (CH, 15-C und 17-C), 125.79 (CH, 5-C), 128.30 (C_q, 3-/4-C), 128.82 (C_q, 3-/4-C), 131.01 (CH, 14-C und 18-C), 136.76 (C_q, 13-C), 146.61 (C_q, 2-C), 151.31 (C_q, 1-C), 154.88 (C_q, 16-C).

MS (GC-MS, EI):

m/z (%): 318 [M]⁺ (Spuren), 75 [HC(OMe)₂]⁺ (100).

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 3277 (s br., O–H), 2998 (w), 2935 (m), 2835 (m), 1662 (w), 1613 (w), 1575 (w), 1560 (w), 1542 (w), 1516 (s), 1483 (s), 1450 (m), 1435 (m), 1418 (m), 1364 (w), 1308 (w), 1265 (s), 1220 (s), 1171 (m), 1117 (s), 1063 (s), 1032 (s), 1000 (s), 947 (w), 897 (s), 835 (s), 807 (s), 756 (w), 664 (m), 634 (w), 595 (w), 552 (s).

Elementaranalyse (C₁₈H₂₂O₅):

berechnet: C: 67.91 % H: 6.97 %

gefunden: C: 68.09 % H: 7.13 %

4.3.3 Eintopfverfahren aus Kreuzkupplung und basischer Hydrolyse

Für folgenden Ansatz wird wie bei 4.3.1 verfahren, wobei Triphenylphosphin gegen das ursprünglich eingesetzte Tricyclohexylphosphin substituiert wird.

8.26 g (27.08 mmol) Arylbromid **45**,
7.51 g (1.1 eq.) Boronsäure **60**,
11.23 g (3.0 eq.) K_2CO_3 ,
Spatel BHT,
641 mg (0.026 eq.) Pd_2dba_3 ,
391 mg (0.052 eq.) Tricyclohexylphosphin,
120 ml Dioxan/Wasser (7:3).

Nach 2 h bei 80 °C wird der vollständige Umsatz des Startmaterials detektiert. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird bei 50 °C belassen und 6.5 g (6.0 eq.) NaOH, gelöst in 50 ml Wasser, versetzt. Nach erfolgter Abspaltung (etwa 30 min) gibt man die Mischung auf 100 ml ges. NH_4Cl -Lösung und neutralisiert mit 2 M HCl. Man extrahiert mit Et_2O (4×200 ml), wäscht die vereinten Extrakte mit NaCl-Lösung (200 ml), trocknet über $MgSO_4$, entfernt alle Lösungsmittel im Vakuum und reinigt den Rückstand flashchromatographisch (Et_2O /Pentan, 2:1).

Ausbeute: 8.22 g (25.82 mmol, **95 %**, 2 Stufen).

5

Dearomatisierte Aldehyde

5.1 Alkylierungen der *para*-Chinole / Chinolacetale

5.1.1 Benzylierung des *para*-Chinols

Es werden 500 mg (1.5 mmol) des Hydroxyacetals **61** in 20 ml THF vorgelegt. Man gibt anschließend einen Spatel $n\text{Bu}_4\text{NI}$, 0.4 ml (2.0 eq.) frisch destilliertes Benzylbromid und 70 mg (2.0 eq.) mit Pentan desuspendiertes Natriumhydrid zu. Die Mischung wird für 1 h auf 40 °C erhitzt. Man versetzt die abgekühlte Suspension vorsichtig mit 40 ml Wasser und extrahiert die wässrige Phase mit Et_2O (3×60 ml). Die org. Phase wird mit ges. NaCl-Lösung. (60 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und der bräunliche Rückstand wird flashchromatographisch (Et_2O /Pentan, 3:1) getrennt, wobei der Benzylether BnO-**36** als weißer Feststoff anfällt.⁹

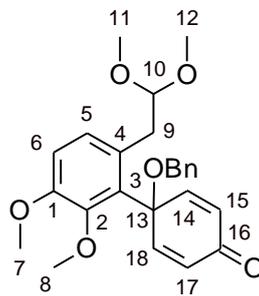
Ausbeute: 593 mg (1.40 mmol, **93 %**).

R_f-Wert: 0.40 (Et_2O /Pentan, 3:1).

Smp.: 120 °C.

⁹ Die Benzylierung im größeren Maßstab gelingt vergleichbar gut. So fällt bei der Umsetzung von 6.93 g (16.32 mmol) *para*-Chinol **61** der Benzylether BnO-**36** mit **82 %** an.

Systematischer Name: 4-(Benzyloxy)-4-[6-(2,2-dimethoxyethyl)-2,3-dimethoxyphenyl]-cyclohexa-2,5-dien-1-on (BnO-**36**).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, COSY):

δ (ppm): 3.09 (s, 6 H, 11-H und 12-H), 3.18 (d, 2 H, 9-H, $J_{9/10} = 5.4$ Hz), 3.46 (s, 3 H, 7-/8-H), 3.82 (s, 3 H, 7-/8-H), 4.44 (t, 1 H, 10-H, $J_{10/9} = 5.3$ Hz), 4.45 (s, 2 H, OCH₂Ph), 6.36 (d, 2 H, 15-H und 17-H, $J_{15/14} = J_{17/18} = 10.2$ Hz), 6.84 (d, 1 H, 6-H, $J_{6/5} = 8.6$ Hz), 7.08 (d, 1 H, 5-H, $J_{5/6} = 8.6$ Hz), 7.16 (d, 2 H, 14-H und 18-H, $J_{14/15} = J_{18/17} = 10.2$ Hz), 7.25-7.31 (m, 5 H, OCH₂Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, HSQC):

δ (ppm): 38.19 (CH₂, 9-C), 53.96 (CH₃, 11-C und 12-C), 55.76 (CH₃, 7-C), 59.63 (CH₃, 8-C), 65.37 (CH₂, OCH₂Ph), 75.84 (C_q, 13-C), 106.28 (CH, 10-C), 111.79 (CH, 6-C), 127.26 (CH, 15-C und 17-C), 127.80, 128.19 und 128.37 (CH, OCH₂Ph), 129.48 (CH, 5-C), 129.67 (C_q, 3-/4-C), 132.28 (C_q, 3-/4-C), 137.68 (C_q, OCH₂Ph), 146.72 (C_q, 2-C), 148.43 (CH, 14-C und 18-C), 151.73 (C_q, 1-C), 186.29 (C_q, 16-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z: 393.1 [M-OMe]⁺, 425.2 [M+H]⁺.

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 3037 (w), 2989 (w), 2942 (m), 2833 (w), 1668 (s, C=O_{Enon}), 1624 (m), 1599 (w), 1571 (w), 1479 (s), 1445 (m), 1270 (m), 1253 (m), 1038 (s), 1022 (s), 908 (s), 854 (s), 834 (m), 810 (s), 752 (m), 732 (s), 697 (s).

Elementaranalyse (C₂₅H₂₈O₆):

berechnet: C: 70.74 % H: 6.65 %

gefunden: C: 70.88 % H: 6.81 %

5.1.2 Benzylierung des *para*-Chinolacetals

Das dazugehörige Dioxolan **63** lässt sich in analoger Weise alkylieren. Für den folgenden Ansatz wird wie bei 5.1.1 verfahren:

405 mg (1.07 mmol) Acetal **63**,
 128 mg (5.0 eq.) mit Pentan desuspendiertes Natriumhydrid,
 0.25 ml (2.0 eq.) Benzylbromid,
 Spatel $n\text{Bu}_4\text{NI}$,
 20 ml THF.

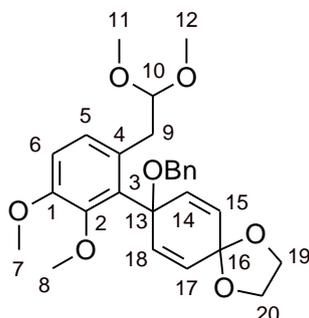
Man erwärmt die weiße Suspension auf 40 °C, lässt über Nacht Rühren und zerstört im Anschluss überschüssiges Hydrid durch vorsichtige Zugabe von 20 ml Wasser. Die Reaktionsmischung wird anschließend mit Et_2O (4×30 ml) ausgeschüttelt, die vereinten org. Extrakte mit ges. NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Man entfernt alle Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und erhält nach flashchromatographischer Trennung (Et_2O /Pentan, 3:1) den Benzylether BnO-**64** als weißen Feststoff.

Ausbeute: 467 mg (1.00 mmol, **93 %**).

R_f-Wert: 0.70 (Et_2O), 0.53 (Et_2O /Pentan, 3:1).

Smp.: 103-109 °C.

Systematischer Name: 8-(Benzyloxy)-8-[6-(2,2-dimethoxyethyl)-2,3-dimethoxyphenyl]-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-6,9-dien (BnO-**64**).



¹H-NMR (CDCl_3 , 300 MHz):

δ (ppm): 3.03 (s, 6 H, 11-H und 12-H), 3.12 (d, 2 H, 9-H, $J_{9/10} = 5.3$ Hz), 3.56 (s, 3 H, 7-/8-H), 3.80 (s, 3 H, 7-/8-H), 4.03-4.14 (m, 4 H, 19-H und 20-H), 4.41 (t, 1 H, 10-H, $J_{10/9} = 4.9$ Hz), 4.43 (s, 2 H, OCH_2Ph), 5.98 (d, 2 H, 15-H und 17-H, $J_{15/14} = J_{17/18} = 10.2$ Hz), 6.26 (d, 2 H, 14-H und

18-H, $J_{14/15} = J_{18/17} = 10.2$ Hz), 6.78 (d, 1 H, 6-H, $J_{6/5} = 8.5$ Hz), 7.01 (d, 1 H, 5-H, $J_{5/6} = 8.5$ Hz), 7.19-7.37 (m, 5 H, OCH₂Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ (ppm): 38.96 (CH₂, 9-C), 54.00 (CH₃, 11-C und 12-C), 55.72 (CH₃, 7-C), 60.23 (CH₃, 8-C), 64.37 (CH₂, OCH₂Ph), 65.06 und 65.21 (CH₂, 19-C und 20-C), 75.03 (C_q, 13-C), 99.25 (C_q, 16-C), 106.46 (CH, 10-C), 111.20 (CH, 6-C), 126.74 (CH, 15-C und 17-C), 127.20, 128.08 und 128.29 (CH, OCH₂Ph), 129.13 (CH, 5-C), 129.17 (C_q, 3-/4-C), 133.54 (CH, 14-C und 18-C), 134.87 (C_q, 3-/4-C), 138.94 (C_q, OCH₂Ph), 147.24 (C_q, 2-C), 151.87 (C_q, 1-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z: 405.3 [M-MeOH-OMe]⁺, 437.3 [M-OMe]⁺, 486.2 [M+NH₄]⁺, 959.4 [2M+Na]⁺.

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 3061 (w), 3028 (w), 2975 (w), 2932 (m), 2833 (w), 1667 (w), 1508 (m), 1475 (s), 1407 (m), 1360 (w), 1295 (m), 1272 (m), 1240 (m), 1198 (m), 1115 (s), 1093 (s), 1070 (s), 1042 (s), 1008 (s), 985 (s), 960 (s), 945 (s), 835 (w), 810 (m), 741 (s), 700 (m), 668 (w), 649 (m).

Elementaranalyse (C₂₇H₃₂O₇):

berechnet: C: 69.21 % H: 6.88 %

gefunden: C: 69.35 % H: 6.60 %

5.1.3 Methylierung des *para*-Chinols

Die Methylierung mit Methyljodid gelingt analog der bereits geschilderten Prozedur. Es wird jedoch auf das in diesem Falle überflüssige *n*Bu₄NI verzichtet. Außerdem arbeitet man lediglich bei Raumtemperatur. Für den folgenden Ansatz wird wie bei 5.1.1 verfahren:

- 3.17 g (9.48 mmol) *para*-Chinol **61**,
- 480 mg (2.1 eq.) mit Pentan desuspendiertes Natriumhydrid,
- 1.3 ml (2.2 eq.) Methyljodid,
- 40 ml THF.

Man tropft Methyljodid unter Eiskühlung zur Suspension des Alkoholats, erwärmt anschließend auf Raumtemperatur und lässt über Nacht rühren. Nach wässriger Aufarbeitung und flashchromatographischer Trennung (Et₂O/Pentan, 2:1) wird der

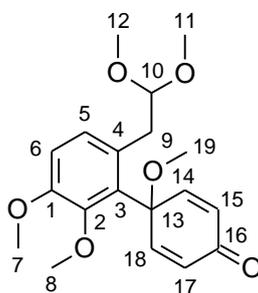
Methylether MeO-**36** als gelblicher Feststoff erhalten.¹⁰ Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[23]

Ausbeute: 2.21 g (6.60 mmol, **70 %**).

R_f-Wert: 0.27 (Et₂O/Pentan, 2:1).

Smp.: 82-83 °C (Lit. 86-89 °C).

Systematischer Name: 4-[6-(2,2-Dimethoxyethyl)-2,3-dimethoxyphenyl]-4-methoxycyclohexa-2,5-dien-1-on (MeO-**36**).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 3.15 (d, 2 H, 9-H, $J_{9/10} = 5.2$ Hz), 3.23 (s, 3 H, 19-H), 3.35 (s, 6 H, 11-H und 12-H), 3.46 (s, 3 H, 7-/8-H), 3.81 (s, 3 H, 7-/8-H), 4.61 (t, 1 H, 10-H, $J_{10/9} = 5.2$ Hz), 6.33 (d, 2 H, 15-H und 17-H, $J_{15/14} = J_{17/18} = 10.1$ Hz), 6.83 (d, 1 H, 6-H, $J_{6/5} = 8.6$ Hz), 6.96 (d, 2 H, 14-H und 18-H, $J_{14/15} = J_{18/17} = 10.1$ Hz), 7.08 (d, 1 H, 5-H, $J_{5/6} = 8.5$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ (ppm): 38.58 (CH₂, 9-C), 50.14 (CH₃, 19-C), 54.00 (CH₃, 11-C und 12-C), 55.73 (CH₃, 7-C), 59.64 (CH₃, 8-C), 75.64 (C_q, 13-C), 106.84 (CH, 10-C), 111.72 (CH, 6-C), 127.55 (CH, 15-C und 17-C), 129.66 (CH, 5-C), 129.75 (C_q, 3-/4-C), 132.37 (C_q, 3-/4-C), 146.75 (C_q, 2-C), 148.18 (CH, 14-C und 18-C), 151.71 (C_q, 1-C), 186.21 (C_q, 16-C).

MS (GC-MS, EI):

m/z (%): 318 [M-CH₂=O]⁺ entspricht [51]⁺ (7), 255 (6), 75 [HC(OMe)₂]⁺ (100).

¹⁰ Im kleinen Maßstab (0.3 mmol) gelingt die Methylierung beinahe quantitativ (**99 %**).

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 2929 (s), 2834 (m), 1665 (s, C=O_{Enon}), 1625 (m), 1600 (w), 1573 (w), 1515 (w), 1481 (s), 1462 (s), 1447 (s), 1412 (w), 1378 (w), 1355 (w), 1273 (s), 1238 (m), 1188 (w), 1164 (w), 1117 (s), 1094 (w), 1054 (s), 1009 (m), 964 (w), 930 (w), 909 (w), 858 (m), 804 (m), 756 (w), 708 (w), 673 (w).

Elementaranalyse (C₁₉H₂₄O₆):

berechnet: C: 65.50 % H: 6.94 %,

gefunden: C: 65.36 % H: 7.04 %.

5.1.4 Methylierung des *para*-Chinolacetals

Für den folgenden Ansatz mit dem korrespondierenden Dioxolan **63** wird wie bei 5.1.2 verfahren:

676 mg (1.79 mmol) Acetal **63**,
214 mg (5.0 eq.) mit Pentan desuspendiertes NaH,
0.22 ml (2.0 eq.) Methyljodid,
20 ml THF.

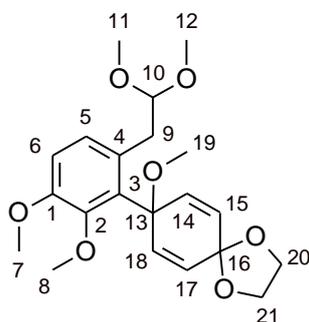
Man erwärmt die weiße Suspension über Nacht bei 30 °C, arbeitet wässrig auf und erhält nach flashschromatographischer Trennung (Et₂O) den Methylether MeO-**64** als weißen Feststoff.

Ausbeute: 659 mg (1.68 mmol, **94 %**).

R_f-Wert: 0.61 (Et₂O).

Smp.: 73-74 °C.

Systematischer Name: 8-[6-(2,2-Dimethoxyethyl)-2,3-dimethoxyphenyl]-8-methoxy-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-6,9-dien (MeO-**64**).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 3.11 (d, 2 H, 9-H, $J_{9/10} = 5.1$ Hz), 3.17 (s, 3 H, 19-H), 3.34 (s, 6 H, 11-H und 12-H), 3.55 (s, 3 H, 7-/8-H), 3.79 (s, 3 H, 7-/8-H), 4.05-4.10 (m, 4 H, 20-H und 21-H), 4.60 (t, 1 H, 10-H, $J_{10/9} = 5.1$ Hz), 5.94 (d, 2 H, 15-H und 17-H, $J_{15/14} = J_{17/18} = 10.6$ Hz), 6.06 (d, 2 H, 14-H und 18-H, $J_{14/15} = J_{18/17} = 10.2$ Hz), 6.78 (d, 1 H, 6-H, $J_{6/5} = 8.5$ Hz), 7.01 (d, 1 H, 5-H, $J_{5/6} = 8.5$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ (ppm): 39.27 (CH₂, 9-C), 49.14 (CH₃, 19-C), 54.06 (CH₃, 11-C und 12-C), 55.69 (CH₃, 7-C), 60.20 (CH₃, 8-C), 65.04 und 65.18 (CH₂, 20-C und 21-C), 74.76 (C_q, 13-C), 99.21 (C_q, 16-C), 107.05 (CH, 10-C), 111.11 (CH, 6-C), 126.93 (CH, 15-C und 17-C), 129.24 (CH, 5-C und C_q, 3-/4-C), 133.15 (CH, 14-C und 18-C), 135.00 (C_q, 3-/4-C), 147.22 (C_q, 2-C), 151.85 (C_q, 1-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z: 329.6 [M-MeOH-OMe]⁺, 361.5 [M-OMe]⁺, 379.5 [M-OMe+H₂O]⁺.

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 3033 (w), 2937 (m), 2896 (m), 2829 (m), 1516 (w), 1475 (s), 1458 (m), 1408 (m), 1361 (w), 1272 (m), 1241 (m), 1200 (m), 1112 (s), 1092 (s), 1053 (s), 996 (s), 956 (s), 838 (w), 808 (s), 766 (m), 645 (w), 622 (w).

Elementaranalyse (C₂₁H₂₈O₇):

berechnet: C: 64.27 % H: 7.19 %,

gefunden: C: 64.45 % H: 7.39 %.

5.2 Phenoxidation am Kreuzkupplungsprodukt mit PIDA

Zu einer Lösung von 6.43 g (1.4 eq.) PIDA und 5 ml $\text{HC}(\text{OMe})_3$ in 60 ml Methanol tropft man innerhalb von 4 h (Spritzenpumpe) bei Raumtemperatur eine Lösung aus 4.54 g (14.26 mmol) des Phenols **51** in 40 ml Methanol. Nach vollendeter Zugabe lässt man die Lösung noch 10 min stehen, entfernt alle leicht flüchtigen Bestandteile im Vakuum und reinigt flashchromatographisch (Et_2O /Pentan, 2:1). Man erhält in der Vorfraktion das *ortho*-oxidierte Chinonmonoacetal **66** als gelben Feststoff, neben dem gelblichen *para*-Chinolether MeO-**36** als Hauptfraktion (vgl. 5.1.3). In Summe isoliert man **90 %** an Oxidationsprodukten.

Hauptprodukt (*para*-Chinolether)

Ausbeute: 3.28 g (9.42 mmol, **66 %**).

Nebenprodukt (*ortho*-Chinonmonoacetal)

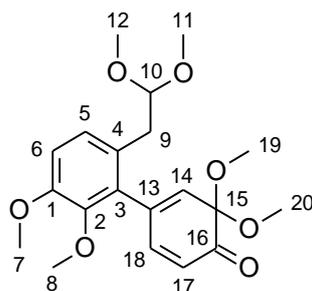
Das Chinonmonoacetal zeigt axial-chirales Verhalten (Atropisomerie), da keine (zeitgemittelte) symmetriebasierte chemische Äquivalenz (C_5 -Symmetrie) zwischen den Methoxygruppen der jeweiligen Dimethylacetale bei Raumtemperatur mehr vorliegt (anisochrone Resonanzen).

Ausbeute: 1.28 g (3.39 mmol, **24 %**).

R_f-Wert: 0.33 (Et_2O /Pentan, 2:1).

Smp.: 91-92 °C.

Systematischer Name: *rac*-4-[6-(2,2-Dimethoxyethyl)-2,3-dimethoxyphenyl]-6,6-dimethoxycyclohexa-2,4-dien-1-on (**66**).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):

δ (ppm): 2.76 (dd, 1 H, 9a-H, $J_{9a/10} = 5.3$ Hz, $J_{9a/9b} = 14.2$ Hz), 2.96 (dd, 1 H, 9b-H, $J_{9b/10} = 5.7$ Hz, $J_{9b/9a} = 14.2$ Hz), 3.26 (s, 3 H, 11-/12-H), 3.27 (s, 3 H, 11-/12-H), 3.39 (s, 3 H, 19-/20-H), 3.42 (s, 3 H, 19-/20-H), 3.72 (s, 3 H, 7-/8-H), 3.86 (s, 3 H, 7-/8-H), 4.42 (t, 1 H, 10-H, $J_{10/9} = 5.5$ Hz), 6.06 (d, 1 H, 17-H, $J_{17/18} = 9.9$ Hz), 6.26 (dd, 1 H, 14-H, $J_{14/17} = 0.4$ Hz, $J_{14/18} = 1.9$ Hz), 6.80 (dd, 1 H, 18-H, $J_{18/14} = 2.1$ Hz, $J_{18/17} = 9.9$ Hz), 6.88 (d, 1 H, 6-H, $J_{6/5} = 8.5$ Hz), 7.04 (d, 1 H, 5-H, $J_{5/6} = 8.5$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):

δ (ppm): 35.97 (CH₂, 9-C), 50.17, 50.25 (CH₃, 19-C und 20-C), 53.65 (CH₃, 11-C und 12-C), 55.77 (CH₃, 7-C), 60.68 (CH₃, 8-C), 91.66 (C_q, 15-C), 105.32 (CH, 10-C), 112.09 (CH, 6-C), 124.62 (CH, 17-C), 126.21 (CH, 5-C), 127.33 (C_q, 13-C), 133.82 (C_q, 3-/4-C), 134.24 (C_q, 3-/4-C), 134.60 (CH, 18-CH), 144.42 (CH, 14-CH), 146.36 (C_q, 2-C), 151.24 (C_q, 1-C), 195.30 (C_q, 16-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z: 315.2 [M-MeOH-OMe]⁺, 347.2 [M-OMe]⁺, 401.2 [M+Na]⁺.

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 2937 (m), 2833 (m), 1734 (w), 1672 (s, C=O_{Enon}), 1655 (s), 1602 (w), 1486 (s), 1456 (s), 1419 (m), 1393 (m), 1363 (m), 1276 (s), 1196 (m), 1144 (w), 1115 (s), 1073 (s), 1040 (s), 971 (s), 957 (s), 936 (s), 895 (m), 856 (m), 812 (s), 790 (s), 732 (w), 702 (w), 665 (m).

Elementaranalyse (C₂₀H₂₆O₇):

berechnet: C: 63.48 % H: 6.93 %

gefunden: C: 63.77 % H: 6.90 %.

5.3 Einfache und doppelte CAN-katalysierte Acetalspaltung

5.3.1 Hydrolyse des Benzylether-Monoacetals

Man löst 2.46 g (5.79 mmol) des Dimethylacetals BnO-**36** in 40 ml MeCN und setzt 40 ml einer Boratlösung (19.1 g Na₂B₄O₇·10 H₂O in 1 l H₂O) hinzu, worauf BnO-**42** wieder ausfällt. Abschließend werden 191 mg (0.06 eq.) CAN hinzugefügt, und der pH-Wert durch vorsichtige Zugabe 2 M HCl auf pH 5-6 möglichst exakt eingestellt (pH-Papier), wodurch im Alkalischen unlösliche Cer(IV)-Salze wieder in die Lösung gebracht werden. Die weiße Suspension wird nun für 3.5 h auf 60 °C erhitzt. Man kühlt unter fließendem Wasser ab, gibt

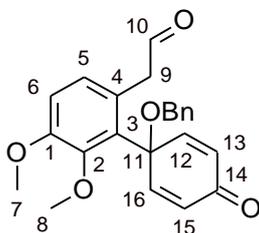
den ausgefallenen Niederschlag auf 150 ml Eiswasser, saugt ab und wäscht mit wenig Wasser nach. Der Aldehyd BnO-**42** fällt dabei analysenrein als weißes Pulver an.

Ausbeute: 2.19 g (5.78 mmol, **100 %**).

R_f-Wert: 0.58 (Et₂O).

Smp.: 117-120 °C (Zersetzung).

Systematischer Name: {2-[1-(Benzyloxy)-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-yl]-3,4-dimethoxyphenyl}acetaldehyd (BnO-**42**).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 3.57 (s, 3 H, 7-/8-H), 3.83 (s, 3 H, 7-/8-H), 3.86 (s, 2 H, 9-H), 4.38 (s, 2 H, OCH₂Ph), 6.43 (d, 2 H, 13-H und 15-H, $J_{13/12} = J_{15/16} = 10.0$ Hz), 6.83 (d, 1 H, 5-/6-H, $J_{5/6} = 8.5$ Hz), 6.87 (d, 1 H, 5-/6-H, $J_{5/6} = 8.5$ Hz), 6.93 (d, 2 H, 12-H und 16-H, $J_{12/13} = J_{16/15} = 10.0$ Hz), 7.29-7.40 (m, 5 H, OCH₂Ph), 9.28 (s, 1 H, 10-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ (ppm): 50.51 (CH₂, 9-C), 55.76 (CH₃, 7-C), 60.13 (CH₃, 8-C), 65.56 (CH₂, OCH₂Ph), 76.25 (C_q, 11-C), 112.09 (CH, 6-C), 124.86 (C_q, OCH₂Ph), 128.17, 128.50, 128.53, 128.69 und 129.72 (CH, OCH₂Ph, 5-C, 13-C und 15-C), 131.46 (C_q, 3-/4-C), 137.07 (C_q, 3-/4-C), 147.32 (C_q, 2-C), 147.69 (CH, 12-C und 16-C), 152.50 (C_q, 1-C), 186.06 (C_q, 14-C), 200.21 (CH, 10-C).

MS (EI):

m/z (%): 378 [M]⁺ (8), 349 [M-CHO]⁺ (9), 288 (21), 272 (45), 258 [M-CHO-C₇H₇]⁺ (95), 243 (60), 228 (59), 212 (51), 199 (21), 184 (17), 171 (12), 157 (11), 139 (10), 128 (15), 115 (17), 105 (14), 91 (100), 75 (44).

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 2919 (m), 2850 (w), 2709 (w), 2056 (m), 2030 (w), 1918 (w), 1868 (w), 1844 (w), 1828 (w), 1792 (w), 1771 (w), 1723 (s, HC=O), 1699 (m), 1684 (m), 1662 (s, C=O_{Enon}), 1625

(m), 1483 (s), 1458 (s), 1420 (w), 1386 (m), 1338 (w), 1295 (m), 1271 (s), 1234 (m), 1169 (w), 1098 (m), 1054 (m), 1017 (s), 921 (w), 891 (w), 865 (m), 799 (m), 757 (m), 728 (s), 698 (m), 648 (w), 597 (m).

HRMS (EI): $[\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_5]^+$

berechnet: 378.1467,

gefunden: 378.1454.

5.3.2 Hydrolyse des Benzylether-Bisacetals

Die Spaltung des Bisacetals BnO-**64** gelingt vollkommen analog. Für den folgenden Ansatz wie bei 5.3.1 / 5.3.3 verfahren (extraktive Methode), da der Aldehyd für die gewählte Ansatzgröße nicht ausfiel:

432 mg (0.92 mmol) Bisacetal BnO-**64**,

7 ml Boratlösung,

7 ml MeCN,

30 mg (0.06 eq.) CAN.

Nach wäßriger Aufarbeitung kristallisiert der Aldehyd BnO-**42** als weiß-gelblicher Feststoff.

Ausbeute: 348 mg (0.92 mmol, **100 %**).

5.3.3 Hydrolyse des Methylether-Monoacetals

Für folgenden Ansatz wird wie bei 5.3.1 verfahren:

6.34 g (18.20 mmol) Dimethylacetal MeO-**36**,

120 ml Boratlösung,

120 ml MeCN,

516 mg (0.05 eq.) CAN.

Man verteilt den Ansatz auf zwei Reaktionskolben und erhitzt für jeweils 3 h auf 60 °C (braune Lsg.). Anschließend gießt man beide Ansätze auf 200 ml ges. NaHCO₃-Lösung. und schüttelt mit CHCl₃ (4×150 ml) aus (langsame Phasentrennung, ggfs. mit NaCl-Lösung aussalzen), wäscht die chloroformhaltigen Extrakte mit ges. NaCl-Lösung. (200 ml), trocknet über MgSO₄ und entfernt alle Lösungsmittel im Vakuum. Der Aldehyd MeO-**42** fällt als

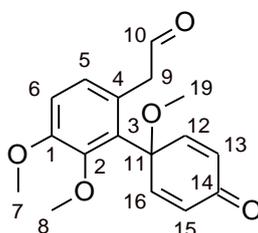
braunes Rohprodukt an, wobei die NMR-Spektren auf keinerlei organische Verunreinigung hinweisen.

Ausbeute: 5.34 g (17.67 mmol, **97 %**).

R_f-Wert: 0.55 (Et₂O).

Smp.: 114-115 °C.

Systematischer Name: [3,4-Dimethoxy-2-(1-methoxy-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-yl)-phenyl]acetaldehyd (MeO-**42**).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 3.14 (s, 3 H, 17-H), 3.55 (s, 3 H, 7-/8-H), 3.78 (d, 2 H, 9-H, $J_{9/10} = 1.5$ Hz), 3.84 (s, 3 H, 7-/8-H), 6.38 (d, 2 H, 13-H und 15-H, $J_{13/12} = J_{15/16} = 10.2$ Hz), 6.77 (d, 2 H, 12-H und 16-H, $J_{12/13} = J_{16/15} = 10.2$ Hz), 6.88 (d, 1 H, 5-/6-H, $J_{5/6} = 8.3$ Hz), 6.95 (d, 1 H, 5-/6-H, $J_{5/6} = 8.5$ Hz), 9.63 (t, 1 H, 10-H, $J_{10/9} = 1.5$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ (ppm): 49.53 (CH₃, 17-C), 50.41 (CH₂, 9-C), 55.77 (CH₃, 7-C), 60.03 (CH₃, 8-C), 75.70 (C_q, 11-C), 112.04 (CH, 6-C), 125.29 (C_q, 3-/4-C), 128.64 (CH, 13-C und 15-C), 129.87 (CH, 5-C), 132.28 (C_q, 3-/4-C), 147.31 (C_q, 2-C), 147.41 (CH, 12-C und 16-C), 152.65 (C_q, 1-C), 185.89 (C_q, 14-C), 200.00 (CH, 10-C).

MS (EI):

m/z (%): 302 [M]⁺ (40), 274 [M-CO]⁺ (33), 270 (16), 258 (12), 242 [M-CO-MeOH]⁺ (100), 227 (38), 213 (35), 211 (43), 199 (29), 183 (37), 168 (14), 155 (14), 139 (15), 128 (27), 115 (17), 91 (13), 55 (19).

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 3078 (w), 2982 (w), 2940 (w), 2905 (w), 2839 (w), 2740 (w), 1771 (w), 1734 (w), 1712 (s, HC=O), 1667 (s, C=O_{Enon}), 1655 (m), 1630 (s), 1570 (m), 1541 (w), 1519 (w), 1480 (s),

1458 (s), 1446 (s), 1414 (m), 1393 (s), 1362 (w), 1291 (m), 1268 (s), 1231 (s), 1190 (w), 1166 (w), 1093 (m), 1048 (s), 1005 (s), 973 (w), 930 (m), 913 (w), 857 (s), 824 (m), 804 (m), 788 (w), 714 (m), 670 (w), 638 (w), 590 (w), 559 (m).

HRMS (EI): $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5]^+$

berechnet: 302.1154,

gefunden: 302.1162.

5.3.4 Hydrolyse des Methylether-Bisacetals

Die Spaltung des Bisacetals MeO-**64** gelingt wiederum analog. Für den folgenden Ansatz wie bei 5.3.3 verfahren.

603 mg (1.54 mmol) Bisacetal MeO-**64**,

12 ml Boratlösung,

12 ml MeCN,

50 mg (0.06 eq.) CAN.

Nach wäßriger Aufarbeitung kristallisiert der Aldehyd MeO-**42** als weiß-gelblicher Feststoff.

Ausbeute: 484 mg (*1.60 mmol*, **104 %**).

6

Intramolekulare Nitron-Cycloaddition

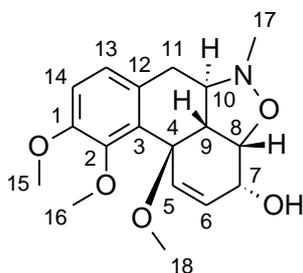
6.1 Cycloadditionssequenz mit den Aldehyden

6.1.1 Nitron-Cycloaddition und Selectrid-Reduktion am Methylether

Man suspendiert 329 mg (1.1 eq.) *N*-MeNHOH·HCl in 20 ml MeCN und versetzt mit 0.86 g (3.0 eq.) NaHCO₃ sowie 1.18 g MgSO₄. Die weiße Suspension wird auf 0 °C abgekühlt und 1.07 g (3.53 mmol) des Aldehyds MeO-**42**, in 10 ml MeCN gelöst, über 15 min zugetropft und bis zum vollständigen Umsatz (Cycloaddukt MeO-**35**: R_f 0.44, EtOAc) gerührt (etwa 30 min). Man verdünnt mit Wasser (20 ml), schüttelt die Mischung mit CHCl₃ (3×30 ml) gründlich aus, wäscht mit ges. NaCl-Lösung (50 ml), trocknet über MgSO₄ und entfernt alle Lösungsmittel im Vakuum (gelblicher Schaum). Der Rückstand von MeO-**35** wird mit 20 ml THF aufgenommen, auf -78 °C abgekühlt und über 10 min mit 5.0 ml (1 M in THF, 1.4 eq.) *L*-Selectrid[®] versetzt und 30 min bei dieser Temperatur belassen. Überschüssiges Hydrid-Reagenz wird durch anschließende Zugabe von 3 ml Methanol zerstört und die Lösung auf Raumtemperatur gebracht. Zur oxidativen Spaltung der Alkylborane setzt man 10 ml NaOH (1 g auf 10 ml) und 2 ml 30 % H₂O₂ zu und rührt weitere 7 h. Die Lösung wird wiederum mit 20 ml Wasser verdünnt und mit CHCl₃/*i*PrOH (4:1, 3×30 ml) extrahiert. Die vereinten Extrakte werden mit je 30 ml ges. Na₂S₂O₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und alle Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Für analytische Zwecke wird der Allylalkohol MeO-**73** flashchromatographisch (EtOAc/MeOH, 10:1) gereinigt (gelbliches Öl/Schaum), ansonsten wird dieser direkt in der folgenden Silylierung eingesetzt.

R_f-Wert: 0.09 (EtOAc), 0.38 (EtOAc/MeOH, 10:1).

Systematischer Name: *rac*-(3*R*,3*aS*,5*aR*,10*bR*,10*cR*)-9,10,10*b*-Trimethoxy-5-methyl-3*a*,5,5*a*,6,10*b*,10*c*-hexahydro-3*H*-phenanthro[10,1-*cd*]isoxazol-3-ol (MeO-73).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, COSY, ROESY):

δ (ppm): 2.48 (dt, 1 H, 10-H, $J_{10/11a} = 5.6$ Hz, $J_{10/9} = J_{10/11b} = 10.9$ Hz), 2.75 (s, 3 H, 17-H), 2.76-2.85 (m, 2 H, 11-H), 2.98 (dd, 1 H, 9-H, $J_{9/8} = 8.7$ Hz, $J_{9/10} = 10.8$ Hz), 3.11 (s, 3 H, 18-H), 3.84 (s, 3 H, 15-H), 3.89 (s, 3 H, 16-H), 4.35 (s br., 1 H, 7-H), 4.66 (t, 1 H, 8-H, $J_{8/7} = J_{8/9} = 7.4$ Hz), 5.98 (dd, 1 H, 6-H, $J_{6/7} = 2.4$ Hz, $J_{6/5} = 10.3$ Hz), 6.31 (d, 1 H, 5-H, $J_{5/6} = 10.2$ Hz), 6.84 (d, 1 H, 14-H, $J_{14/13} = 8.6$ Hz), 6.87 (d, 1 H, 13-H, $J_{13/14} = 8.6$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, HSQC, HMBC):

δ (ppm): 33.84 (CH₂, 11-C), 43.34 (CH₃, 17-C), 50.75 (CH, 9-C), 51.11 (CH₃, 18-C), 55.86 (CH₃, 15-C), 60.54 (CH₃, 16-C), 62.60 (CH, 7-C), 67.09 (CH, 10-C), 72.85 (CH, 8-C), 76.67 (C_q, 4-C), 112.95 (CH, 14-C), 124.56 (CH, 13-C), 128.56 (C_q, 3-C), 130.50 (CH, 5-C), 132.09 (C_q, 12-C), 132.42 (CH, 6-C), 148.86 (C_q, 2-C), 152.14 (C_q, 1-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z : 334.1 [M+H]⁺, 689.2 [2M+H]⁺.

MS (EI):

m/z (%): 333.1 (100), 256.1 (31), 255.1 (52), 240.1 (20), 227.1 (79), 224.0 (29), 212.1 (14), 197.1 (11), 196.1 (23), 182.0 (12), 115.0 (10), 43 (27), 42 (11).

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 3368 (m br., O-H), 3179 (m br.), 2988 (w), 2939 (m), 2859 (m), 1509 (m), 1481 (s), 1458 (m), 1411 (m), 1397 (w), 1362 (w), 1340 (w), 1265 (s), 1233 (s), 1202 (w), 1158 (m), 1094 (s), 1049 (s), 991 (s), 896 (m), 845 (m), 833 (m), 795 (s), 772 (m), 744 (w), 724 (m), 674 (m).

HRMS (EI): $[\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5]^+$

berechnet: 333.1576,

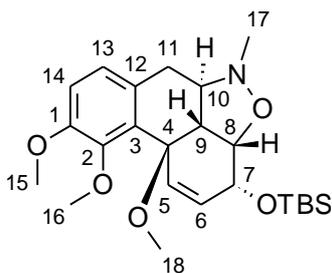
gefunden: 333.1590.

6.1.2 Einführen der TBS-Schutzgruppe

Zur Silylierung wird der rohe Allylalkohol MeO-**73** aus 6.1.1 in 30 ml DCM gelöst und mit 348 mg (1.5 eq.) Imidazol, 617 mg (1.2 eq.) TBSCl und einem Spatel DMAP versetzt, wodurch augenblicklich Imidazol·HCl auszufallen beginnt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, gibt die Reaktionsmischung auf 50 ml Wasser und extrahiert mit DCM (3×30 ml). Man trocknet über MgSO_4 und engt im Vakuum ein. Nach flashchromatographischer Reinigung (Et_2O) wird der Silylether MeO-**41** als gelbliches Öl/Schaum erhalten.¹¹

Ausbeute: 1.27 g (2.84 mmol, **80 %**, 3 Stufen).**R_f-Wert:** 0.68 (EtOAc), 0.48 (Et_2O).

Systematischer Name: *rac*-(3*R*,3*aS*,5*aR*,10*bR*,10*cR*)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-9,10,10*b*-trimethoxy-5-methyl-3*a*,5,5*a*,6,10*b*,10*c*-hexahydro-3*H*-phenanthro[10,1-*cd*]isoxazol (MeO-**41**).

**¹H-NMR** (CDCl_3 , 300 MHz):

δ (ppm): 0.13 und 0.14 (s, 6 H, OSiMe_2tBu), 0.91 (s, 9 H, OSiMe_2tBu), 2.47 (ddd, 1 H, 10-H, $J_{10/11a} = 7.4$ Hz, $J_{10/9} = 8.9$ Hz, $J_{10/11b} = 11.1$ Hz), 2.72 (s, 3 H, 17-H), 2.80 (d br., 2 H, 11-H, $J_{11/10} = 8.9$ Hz), 2.95 (dd br., 1 H, 9-H, $J_{9/8} = 6.5$ Hz, $J_{9/10} = 11.2$ Hz), 3.07 (s, 3 H, 18-H), 3.85 (s,

¹¹ Mit isoliertem Allylalkohol MeO-**73** gelingt die Silylierung mit **89 %**.

3 H, 15-/16-H), 3.90 (s, 3 H, 15-/16-H), 4.48-4.61 (m, 2 H, 7-H, 8-H), 5.92 (td, 1 H, 6-H, $J_{6/7} = J_{6/8} = 1.6$ Hz, $J_{6/5} = 10.2$ Hz), 6.22 (dd, 1 H, 5-H, $J_{5/9} = 1.9$ Hz, $J_{5/6} = 10.2$ Hz), 6.78-6.93 (m, 2 H, 13-H, 14-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz):

δ (ppm): -4.77 und -4.30 (CH_3 , OSiMe_2tBu), 18.53 (C_q , OSiMe_2tBu), 26.07 (CH_3 , OSiMe_2tBu), 34.00 (CH_2 , 11-C), 43.07 (CH_3 , 17-C), 51.00 (CH/CH_3 , 9-/18-C), 51.07 (CH/CH_3 , 9-/18-C), 55.92 (CH_3 , 15-C), 60.59 (CH_3 , 16-C), 65.64 (CH , 7-C), 67.50 (CH , 10-C), 74.27 (CH , 8-C), 76.75 (C_q , 4-C), 112.95 (CH , 14-C), 124.57 (CH , 13-C), 129.62 (C_q , 3-C), 130.78 (CH , 5-C), 132.36 (C_q , 12-C), 134.73 (CH , 6-C), 148.99 (C_q , 2-C), 151.95 (C_q , 1-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z : 448.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 895.4 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (ATR):

ν (cm^{-1}): 2929 (m), 2882 (w), 2854 (m), 1595 (w), 1573 (w), 1481 (s), 1411 (m), 1389 (m), 1361 (w), 1308 (w), 1268 (s), 1235 (s), 1184 (m), 1102 (s), 1055 (s), 1009 (m), 994 (s), 930 (w), 903 (s), 869 (s), 833 (s), 795 (s), 774 (s), 710 (m), 672 (m).

Elementaranalyse ($\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{Si}$):

berechnet: C 64.39 % H 8.33 % N 3.13 %,

gefunden: C 64.55 % H 8.49 % N 3.22 %.

6.1.3 Cycloadditionssequenz mit dem Benzylether

Für folgenden Ansatz mit dem benzylgeschützten Aldehyd BnO-**42** wird wie bei 6.1.1 / 6.1.2 verfahren:

Nitron-Cycloaddition:

340 mg (0.90 mmol) Aldehyd BnO-**42**, gelöst in 10 ml MeCN/DCM (1:1),

84 mg (1.1 eq.) MeNHOH·HCl,

219 mg (3.0 eq.) NaHCO_3 ,

300 mg MgSO_4 ,

10 ml MeCN.

Selectrid-Reduktion:

1.25 ml (1 M in THF, 1.4 eq.) L-Selectrid,

10 ml THF.

TBS-Schützung:

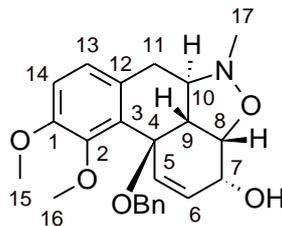
157 mg (1.2 eq.) TBSCl,
 89 mg (1.5 eq.) Imidazol,
 Spatel DMAP,
 10 ml DCM.

Man erhält den Allylkohol BnO-**73** als weißen Schaum. Gegen Ende der Silylierung ist die Suspension gegebenenfalls auf 40 °C zu erhitzen, um vollständigen Umsatz zu erzielen. Der Silylether BnO-**41** fällt nach flashchromatographischer Reinigung (Et₂O) als gelbliches Öl an.¹²

Allylkohol

R_f-Wert: 0.21 (EtOAc).

Systematischer Name: *rac*-(3*R*,3*aS*,5*aR*,10*bR*,10*cR*)-10*b*-(Benzyloxy)-9,10-dimethoxy-5-methyl-3*a*,5,5*a*,6,10*b*,10*c*-hexahydro-3*H*-phenanthro[10,1-*cd*]-isoxazol-3-ol (BnO-**73**).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, COSY, NOESY):

δ (ppm): 2.51 (dt, 1 H, 10-H, $J_{10/11a} = 6.4$ Hz, $J_{10/9} = J_{10/11b} = 10.4$ Hz), 2.75 (s, 3 H, 17-H), 2.79-2.88 (m, 3 H, 11-H, OH), 3.04 (ddd, 1 H, 9-H, $J_{9/5} = 1.1$ Hz, $J_{9/8} = 8.2$ Hz, $J_{9/10} = 11.5$ Hz), 3.82 (s, 3 H, 16-H), 3.84 (s, 3 H, 15-H), 4.25 (d, 1 H, OCH₂Ph, $^2J = 11.4$ Hz), 4.34 (d, 1 H, OCH₂Ph, $^2J = 11.4$ Hz), 4.36-4.37 (m, 1 H, 7-H), 4.49 (t, 1 H, 8-H, $J_{8/7} = J_{8/9} = 7.4$ Hz), 6.03 (dd, 1 H, 6-H, $J_{6/7} = 2.7$ Hz, $J_{6/5} = 10.3$ Hz), 6.40 (d br., 1 H, 5-H, $J_{5/6} = 10.2$ Hz), 6.86 (d, 1 H, 13-H, $J_{13/14} = 8.5$ Hz), 6.89 (d, 1 H, 14-H, $J_{14/13} = 8.5$ Hz), 7.20-7.29 (m, OCH₂Ph, 5 H).

¹² Mit isoliertem Allylkohol BnO-**73** erfolgt quantitative Silylierung (**100 %**).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, HSQC, HMBC):

δ (ppm): 33.91 (CH₂, 11-C), 43.29 (CH₃, 17-C), 52.24 (CH, 9-C), 55.84 (CH₃, 15-C), 60.68 (CH₃, 16-C), 62.62 (CH, 7-C), 65.97 (CH₂, OCH₂Ph), 67.12 (CH, 10-C), 72.97 (CH, 8-C), 76.96 (C_q, 4-C), 113.04 (CH, 14-C), 124.47 (CH, 13-C), 127.36, 127.63 und 128.29 (CH, OCH₂Ph), 128.46 (C_q, 12-C), 130.61 (CH, 5-C), 132.22 (C_q, 3-C), 132.51 (CH, 6-C), 138.62 (C_q, OCH₂Ph), 149.02 (C_q, 2-C), 152.05 (C_q, 1-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z: 410.2 [M+H]⁺, 432.1 [M+Na]⁺, 819.4 [2M+H]⁺, 841.3 [2M+Na]⁺.

MS (EI):

m/z (%): 409.1 [M]⁺ (80), 318.1 [M-Bn]⁺ (34), 301.1 [M-BnOH]⁺ (37), 285.1 (30), 283.1 (46), 272.1 (45), 270.1 (53), 255.1 (86), 241.1 (72), 227.1 (73), 224.1 (41), 211.1 (36), 196.1 (32), 183.0 (25), 168.0 (19), 152.0 (16), 139.0 (20), 127.0 (16), 108.0 [BnOH]⁺ (100), 107.0 [OBn]⁺ (76), 91 [C₇H₇]⁺ (81), 79 [C₆H₇]⁺ (82), 77 [C₆H₅]⁺ (58), 51 (22).

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 3394 (w br., O–H), 3025 (w), 2937 (m), 2853 (w), 1602 (w), 1573 (w), 1481 (s), 1452 (m), 1411 (m), 1269 (s), 1233 (s), 1048 (s), 990 (m), 837 (w), 803 (m), 738 (s), 699 (s).

HRMS (EI):

[C₂₄H₂₇NO₅]⁺

berechnet: 409.1884,

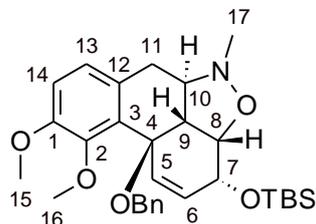
gefunden: 409.1905.

TBS-Ether

Ausbeute: 392 mg (0.75 mmol, **83 %**, 3 Stufen).

R_f-Wert: 0.50 (Et₂O), 0.77 (EtOAc).

Systematischer Name: *rac*-(3*R*,3*aS*,5*aR*,10*bR*,10*cR*)-10*b*-(Benzyloxy)-3-[[*tert*-butyl-(dimethyl)-silyl]oxy]-9,10-dimethoxy-5-methyl-3*a*,5,5*a*,6,10*b*,10*c*-hexahydro-3*H*-phenanthro[10,1-*cd*]isoxazol (BnO-**41**).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 0.11 und 0.12 (s, 6 H, OSiMe₂tBu), 0.91 (s, 9 H, OSiMe₂tBu), 2.46 (td, 1 H, 10-H, $J_{10/11a} = J_{10/11b} = 8.1$ Hz, $J_{10/9} = 11.0$ Hz), 2.70 (s, 3 H, 17-H), 2.82 (d br., 2 H, 11-H, $J_{11/10} = 7.9$ Hz), 2.96 (dd br., 1 H, 9-H, $J_{9/8} = 8.9$ Hz, $J_{9/10} = 10.2$ Hz), 3.86 (s, 3 H, 15-/16-H), 3.88 (s, 3 H, 15-/16-H), 4.19-4.28 (m, 2 H, OCH₂Ph), 4.31 (t br., 1 H, 8-H, $J_{8/7} = J_{8/9} = 7.2$ Hz), 4.63 (td, 1 H, 7-H, $J_{7/5} = J_{7/6} = 2.3$ Hz, $J_{7/8} = 6.0$ Hz), 5.97 (dd, 1 H, 6-H, $J_{6/7} = 1.5$ Hz, $J_{6/5} = 10.0$ Hz), 6.27 (d br., 1 H, 5-H, $J_{5/6} = 10.0$ Hz), 6.84-6.95 (m, 2 H, 13-H, 14-H), 7.15-7.33 (m, 5 H, OCH₂Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ (ppm): -4.80 und -4.39 (CH₃, OSiMe₂tBu), 18.54 (C_q, OSiMe₂tBu), 26.08 (CH₃, OSiMe₂tBu), 34.07 (CH₂, 11-C), 42.99 (CH₃, 17-C), 52.84 (CH, 9-C), 55.92 (CH₃, 15-C), 60.79 (CH₃, 16-C), 65.69 (CH₂, OCH₂Ph), 66.03 (CH, 7-C), 67.87 (CH, 10-C), 74.58 (CH, 8-C), 77.12 (C_q, 4-C), 113.09 (CH, 14-C), 124.52 (CH, 13-C), 127.28, 127.45 und 128.37 (CH, OCH₂Ph), 129.65 (C_q, 3-/12-C), 130.94 (CH, 5-C), 132.58 (C_q, 3-/12-C), 135.19 (CH, 6-C), 139.20 (C_q, OCH₂Ph), 149.17 (C_q, 2-C), 151.89 (C_q, 1-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z: 524.2 [M+H]⁺.

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 2928 (m), 2882 (w), 2854 (m), 1601 (w), 1572 (w), 1481 (s), 1411 (m), 1389 (m), 1361 (w), 1269 (s), 1102 (s), 1052 (s), 897 (s), 871 (s), 832 (s), 775 (s), 734 (m), 697 (s).

Elementaranalyse ($C_{30}H_{41}NO_5Si$):

berechnet: C: 68.80 % H: 7.89 % N: 2.67 %,

gefunden: C: 68.96 % H: 7.97 % N: 2.74 %.

7

Aufbau des quartären Zentrums

7.1 Bortrichlorid-vermittelte Etherspaltung / Hydrolyse

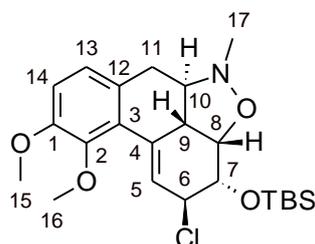
7.1.1 Spaltung des tertiären Methylethers

Eine auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlte Lösung von 1.81 g (4.05 mmol) des Silylethers MeO-**41** in 100 ml DCM wird über 15 min mit 16.2 ml (1 M in DCM, 4.0 eq.) Bortrichlorid versetzt und weitere 60 min bei dieser Temperatur belassen. Überschüssiges Säurechlorid wird durch vorsichtige Zugabe von 10 ml MeOH/Et₃N (1:1) zerstört und man erwärmt nach 15 min langsam auf Raumtemperatur (Wasserbad). Man gießt die Reaktionsmischung auf 100 ml ges. NaHCO₃-Lösung und extrahiert mit DCM (3×80 ml). Die vereinten org. Extrakte werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen (100 ml), über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt (gelblicher Feststoff). Für analytische Zwecke wird das Allylchlorid **74** flashchromatographisch (Et₂O) gereinigt, wobei ein weißer Feststoff erhalten wird.

R_f-Wert: 0.55 (Et₂O).

Smp.: 129-132 °C.

Systematischer Name: *rac*-(2*S*,3*S*,3*aS*,5*aR*,10*cR*)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-chlor-9,10-dimethoxy-5-methyl-2,3*a*,5,5*a*,6,10*c*-hexahydro-3*H*-phenanthro[10,1-*cd*]isoxazol (**74**).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, NOESY):

δ (ppm): 0.10 und 0.11 (s, 6 H, OSiMe₂tBu), 0.82 (s, 9 H, OSiMe₂tBu), 2.69-3.06 (m, 4 H, 9-H, 10-H, 11-H), 2.80 (s, 3 H, 17-H), 3.76 (s, 3 H, 16-H), 3.86 (s, 3 H, 15-H), 4.19 (t, 1 H, 7-H, $J_{7/6} = J_{7/8} = 3.6$ Hz), 4.47 (dd, 1 H, 6-H, $J_{6/7} = 3.4$ Hz, $J_{6/5} = 6.4$ Hz), 4.76 (dd, 1 H, 8-H, $J_{8/7} = 4.0$ Hz, $J_{8/9} = 8.9$ Hz), 6.83 (d, 1 H, 14-H, $J_{14/13} = 8.5$ Hz), 6.90 (d, 1 H, 13-H, $J_{13/14} = 8.5$ Hz), 7.03 (dd, 1 H, 5-H, $J_{5/9} = 1.7$ Hz, $J_{5/6} = 6.4$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, HSQC):

δ (ppm): -5.36 und -4.05 (CH₃, OSiMe₂tBu), 18.00 (C_q, OSiMe₂tBu), 25.88 (CH₃, OSiMe₂tBu), 33.80 (CH₂, 11-C), 43.25 (CH₃, 17-C), 49.39 (CH, 9-C), 55.35 (CH, 6-C), 56.03 (CH₃, 15-C), 59.75 (CH₃, 16-C), 67.48 (CH, 10-C), 67.83 (CH, 7-C), 71.79 (CH, 8-C), 112.33 (CH, 14-C), 120.24 (CH, 5-C), 125.54 (CH, 13-C), 127.52 (C_q, 3-C), 128.87 (C_q, 12-C), 135.53 (C_q, 4-C), 148.32 (C_q, 2-C), 151.69 (C_q, 1-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z: 452.2 [M+H]⁺.

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 2948 (m), 2929 (m), 2854 (m), 1635 (w), 1596 (w), 1568 (w), 1478 (s), 1388 (w), 1280 (s), 1256 (s), 1101 (s), 1084 (s), 1040 (m), 1004 (m), 963 (m), 930 (m), 908 (s), 836 (s), 798 (m), 778 (s), 707 (m).

Elementaranalyse (C₂₃H₃₄ClNO₄Si):

berechnet: C: 61.11 % H: 7.58 % N: 3.10 %

gefunden: C: 61.01 % H: 7.53 % N: 3.06 %.

7.1.2 Hydrolyse des Allylchlorids

Für die Hydrolyse des in 7.1.1 gewonnenen Allylchlorids **74** werden 363 mg (1.1 eq.) ZnO in 100 ml Aceton/H₂O (4:1) aufgeschlämmt und 30 min bei 80 °C konditioniert. Zur handwarmen Lösung wird das in wenig Aceton/H₂O gelöste Rohprodukt zügig zugetropft. Man erhitzt abermals für 15 min auf 80 °C, saugt unlösliche Bestandteile ab (Aceton) und engt im Vakuum ein. Der Rotationsrückstand wird mit 100 ml Chloroform aufgenommen, sukzessive mit 1 M Natronlauge (100 ml) und ges. NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, die chloroformhaltige Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (EtOAc/MeOH,

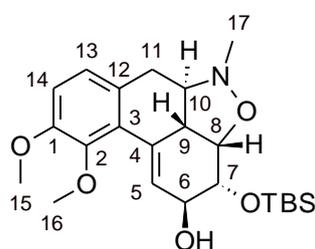
10 :1) wird der Allylkohol **37** als weißer Feststoff (Schaum) erhalten.¹³ Die basische Behandlung des Alkohols ist unbedingt erforderlich, da keine Spuren von Borsäure oder Salzsäure verschleppt werden dürfen.

Ausbeute: 1.33 g (3.06 mmol, **76 %**, 2 Stufen).

R_f-Wert: 0.09 (Et₂O), 0.23 (EtOAc).

Smp.: 98-101 °C.

Systematischer Name: *rac*-(2*S*,3*R*,3*aS*,5*aR*,10*cR*)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-9,10-dimethoxy-5-methyl-2,3*a*,5,5*a*,6,10*c*-hexahydro-3*H*-phenanthro[10,1-*cd*]isoxazol-2-ol (**37**).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, COSY, NOESY):

δ (ppm): 0.08 und 0.09 (s, 6 H, OSiMe₂tBu), 0.81 (s, 9 H, OSiMe₂tBu), 1.68 (s br., 1 H, OH), 2.74-2.80 (m, 1 H, 11a-H), 2.80 (s, 3 H, 17-H), 2.82 (dt, 1 H, 10-H, *J*_{10/11b} = 4.0 Hz, *J*_{10/9} = *J*_{10/11a} = 11.2 Hz), 2.90 (ddd, 1 H, 9-H, *J*_{9/5} = 1.9 Hz, *J*_{9/8} = 8.7 Hz, *J*_{9/10} = 10.9 Hz), 2.95 (dd, 1 H, 11b-H, *J*_{11b/10} = 3.1 Hz, *J*_{11b/11a} = 10.1 Hz), 3.77 (s, 3 H, 16-H), 3.86 (s, 3 H, 15-H), 4.07 (t, 1 H, 7-H, *J*_{7/6} = *J*_{7/8} = 3.8 Hz), 4.26 (dd, 1 H, 6-H, *J*_{6/7} = 3.7 Hz, *J*_{6/5} = 6.2 Hz), 4.60 (dd, 1 H, 8-H, *J*_{8/7} = 4.1 Hz, *J*_{8/9} = 8.6 Hz), 6.82 (d, 1 H, 14-H, *J*_{14/13} = 8.5 Hz), 6.89 (d, 1 H, 13-H, *J*_{13/14} = 8.5 Hz), 7.01 (dd, 1 H, 5-H, *J*_{5/9} = 1.9 Hz, *J*_{5/6} = 6.3 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, HSQC, HMBC):

δ (ppm): -5.31 und -4.00 (CH₃, OSiMe₂tBu), 18.07 (C_q, OSiMe₂tBu), 25.96 (CH₃, OSiMe₂tBu), 33.96 (CH₂, 11-C), 43.31 (CH₃, 17-C), 49.66 (CH, 9-C), 56.02 (CH₃, 15-C), 59.60 (CH₃, 16-C), 67.22 (CH, 7-C), 67.52 (CH, 10-C), 69.38 (CH, 6-C), 72.90 (CH, 8-C), 112.11 (CH, 14-C), 122.17

¹³ Die Hydrolyse von isoliertem Allylchlorid **74** gelingt mit **96 %**. Aufgrund der partiellen Hydrolyse/Alkylierung auf/von Kieselgel wird jedoch auf dessen flashchromatographische Reinigung verzichtet.

(CH, 5-C), 125.52 (CH, 13-C), 127.89 (C_q, 3-C), 129.08 (C_q, 12-C), 135.14 (C_q, 4-C), 148.17 (C_q, 2-C), 151.64 (C_q, 1-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z: 434.2 [M+H]⁺.

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 3374 (w br., O–H), 2952 (m), 2927 (m), 2854 (m), 1637 (w), 1598 (w), 1568 (w), 1467 (s), 1388 (w), 1360 (w), 1283 (s), 1255 (s), 1102 (s), 1082 (s), 1039 (s), 1004 (s), 964 (m), 924 (s), 836 (s), 796 (m), 776 (s), 720 (m).

Elementaranalyse (C₂₃H₃₅NO₅Si):

berechnet: C: 63.71 % H: 8.14 % N: 3.23 %,

gefunden: C: 63.62 % H: 8.32 % N: 3.39 %.

7.1.3 Etherspaltung und Hydrolyse des Benzylethers

Für folgenden Ansatz wird wie bei 7.1.1 / 7.1.2 verfahren:

Etherspaltung:

4.19 g (8.00 mmol) Benzylether BnO-**41**,
32.0 ml (1 M in DCM, 4.0 eq.) Bortrichlorid,
100 ml DCM.

Hydrolyse:

716 mg (1.1 eq.) ZnO,
100 ml Aceton/H₂O (4:1).

Für die BCl₃-vermittelte Etherspaltung wird der Ansatz geteilt (je 4.0 mmol), Aufarbeitung und Hydrolyse erfolgen hingegen wieder gemeinsam. Man erhält den Allylalkohol **37** als weißen Schaum.¹⁴

Ausbeute: 3.08 g (7.11 mmol, **89 %**, 2 Stufen).

¹⁴ Aus der Etherspaltung des Benzylethers BnO-**41** kann das Allylchlorid **74** im kleinen Maßstab (0.40 mmol) nach flashchromatographischer Reinigung quantitativ (**100 %**) isoliert werden.

7.1.4 Recycling des Claisen-Nebenproduktes

Der bei 7.2.1 als Nebenprodukt in variierenden Mengen anfallende Allylmethylether **79** kann über die zuvor geschilderte, zweistufige Sequenz wieder in den Allylkohol **37** überführt werden. Für folgenden Ansatz wird hierzu wie bei 7.1.1 / 7.1.2 verfahren:

Etherspaltung:

317 mg (0.71 mmol) Methylether **79**,
2.8 ml (1 M in DCM, 4.0 eq.) Bortrichlorid,
10 ml DCM.

Hydrolyse:

64 mg (1.1 eq.) ZnO,
15 ml Aceton/H₂O (4:1).

Ausbeute: 183 mg (0.42 mmol, **59 %**, 2 Stufen).

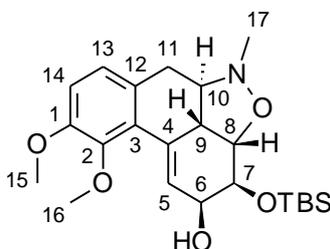
7.1.5 Charakterisierung des epimeren Allylkohols

Die Abtrennung des bei der LAH-Reduktion der Cycloaddukte MeO-/BnO-**35** in variierenden Mengen anfallenden epimeren Alkohols gelingt erst auf der Stufe von *epi*-**37** einfach.

R_f-Wert: 0.36 (Et₂O).

Smp.: 85-87 °C.

Systematischer Name: *rac*-(2*S*,3*S*,3*aS*,5*aR*,10*cR*)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-9,10-dimethoxy-5-methyl-2,3*a*,5,5*a*,6,10*c*-hexahydro-3*H*-phenanthro[10,1-*cd*]isoxazol-2-ol (*epi*-**37**).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, COSY, NOESY):

δ (ppm): 0.24 (s, 3 H, OSiMe₂tBu), 0.75 (s, 3 H, OSiMe₂tBu), 0.94 (s, 9 H, OSiMe₂tBu), 2.43 (dt, 1 H, 10-H, *J*_{10/11a} = 5.3 Hz, *J*_{10/9} = *J*_{10/11b} = 11.5 Hz), 2.71 (s br., OH), 2.76 (s, 3 H, 17-H), 2.86

(dd, 1 H, 11b-H, $J_{11b/10} = 11.2$ Hz, $J_{11b/11a} = 15.1$ Hz), 2.98 (dd, 1 H, 11a-H, $J_{11a/10} = 5.3$ Hz, $J_{11a/11b} = 15.3$ Hz), 3.14 (ddd, 1 H, 9-H, $J_{9/5} = 1.6$ Hz, $J_{9/8} = 9.3$ Hz, $J_{9/10} = 11.3$ Hz), 3.66 (dd, 1 H, 7-H, $J_{7/6} = 3.4$ Hz, $J_{7/8} = 8.4$ Hz), 3.78 (s, 3 H, 16-H), 3.85 (s, 3 H, 15-H), 4.15 (dd, 1 H, 6-H, $J_{6/7} = 3.5$ Hz, $J_{6/5} = 6.8$ Hz), 4.43 (t, 1 H, 8-H, $J_{8/7} = J_{8/9} = 8.7$ Hz), 6.82 (d, 1 H, 14-H, $J_{14/13} = 8.5$ Hz), 6.88 (d, 1 H, 13-H, $J_{13/14} = 8.4$ Hz), 7.05 (dd, 1 H, 5-H, $J_{5/9} = 1.7$ Hz, $J_{5/6} = 6.8$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz, HSQC, HMBC):

δ (ppm): -4.80 und -4.29 (CH_3 , OSiMe_2tBu), 18.10 (C_q , OSiMe_2tBu), 25.83 (CH_3 , OSiMe_2tBu), 33.60 (CH_2 , 11-C), 44.11 (CH_3 , 17-C), 51.81 (CH, 9-C), 55.99 (CH_3 , 15-C), 59.78 (CH_3 , 16-C), 68.52 (CH, 6-C), 69.64 (CH, 10-C), 75.31 (CH, 7-C), 76.17 (CH, 8-C), 112.34 (CH, 14-C), 122.83 (CH, 5-C), 125.27 (CH, 13-C), 127.61 (C_q , 3-C), 128.38 (C_q , 12-C), 134.79 (C_q , 4-C), 148.33 (C_q , 2-C), 151.74 (C_q , 1-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z : 434.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 867.4 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

MS (EI):

m/z (%): 433.3 $[\text{M}]^+$ (52), 376.2 $[\text{M}-\text{tBu}]^+$ (50), 369.3 (52), 358.2 (15), 329.2 (17), 314.2 (12), 298.2 (15), 284.2 (13), 255.2 (26), 227.2 (83), 196.2 (26), 115.1 (16), 75.1 (92), 73.1 (100), 59.1 $[\text{tBu}]^+$ (12).

IR (ATR):

ν (cm^{-1}): 3225 (w br., O-H), 2928 (m), 2887 (w), 2854 (m), 1555 (w), 1517 (w), 1509 (w), 1478 (s), 1450 (w), 1419 (w), 1361 (w), 1310 (w), 1282 (s), 1252 (s), 1110 (s), 1080 (s), 1066 (s), 1041 (m), 1006 (m), 964 (m), 942 (m), 921 (m), 875 (s), 834 (s), 795 (s), 775 (s), 720 (w), 683 (m).

HRMS (EI):

$[\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{Si}]^+$

berechnet: 433.2285,

gefunden: 433.2288.

7.2 Claisen-Umlagerungen

7.2.1 Eschenmoser-Claisen-Umlagerung in der Mikrowelle

Man löst 875 mg (2.02 mmol) des Allylkohols **37** in 24 ml abs. Toluol und verteilt den Ansatz gleichmäßig auf 8 kleine Mikrowellengefäße. Dabei werden jeweils 3 ml dieser Lösung mit 1 ml (90 %, 24.2 eq.) *N,N*-Dimethylacetamid-Dimethylacetal, 2 µl Propionsäure und einer Spatelspitze Molsieb 4 Å (gepulvert) versetzt und jedes Gefäß einzeln in der Mikrowelle für 1 h auf 160 °C erhitzt. Man kühlt auf Handwärme und filtriert von unlöslichem Molsieb ab (EtOAc). Das Filtrat wird mit 60 ml ges. NH₄Cl-Lösung gewaschen und die wässrige Phase mit Essigester (4×60 ml) ausgeschüttelt. Man trocknet über MgSO₄ und entfernt die Lösungsmittel im Vakuum. Nach flashchromatographischer Reinigung (EtOAc/MeOH, 10:1) erhält man das Dimethylamid **80** als gelblichen Feststoff. Der dem Allylkohol verwandte Methylether **79** wird in variierenden Mengen als Nebenprodukt erhalten.

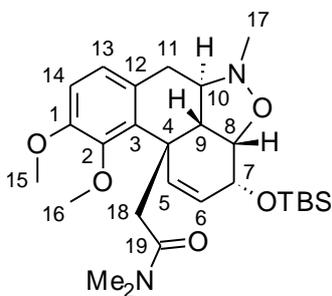
Hauptprodukt (Dimethylamid)

Ausbeute: 653 mg (1.30 mmol, **64 %**).

R_f-Wert: 0.09 (EtOAc), 0.42 (EtOAc/MeOH, 10:1).

Smp.: 121-122 °C.

Systematischer Name: *rac*-2-[(3*R*,3*aS*,5*aR*,10*bS*,10*cR*)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-9,10-dimethoxy-5-methyl-3*a*,5*a*,6,10*c*-tetrahydro-3*H*-phenanthro[10,1-*cd*]isoxazol-10*b*(5*H*)-yl]-*N,N*-dimethylacetamid (**80**).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, COSY, NOESY):

δ (ppm): 0.14 (s, 6 H, OSiMe₂tBu), 0.92 (s, 9 H, OSiMe₂tBu), 2.49 (dt, 1 H, 10-H, $J_{10/11a} = 3.9$ Hz, $J_{10/11b} = J_{10/9} = 11.5$ Hz), 2.73 (s, 3 H, C(O)NMe₂), 2.73-2.79 (m, 2 H, 11a-H, 18a-H), 2.78 (s, 3 H, 17-H), 2.84 (d, 1 H, 11b-H, $J_{11b/10} = 12.7$ Hz), 2.96 (s, 3 H, C(O)NMe₂), 3.14 (t br., 1 H, 9-H, $J_{9/7} = J_{9/10} = 9.9$ Hz), 3.23 (d, 1 H, 18b-H, $J_{18b/18a} = 15.5$ Hz), 3.82 (s, 3 H, 15-H), 3.90 (s, 3 H, 16-H), 4.35-4.36 (m, 1 H, 7-H), 4.58 (t br., 1 H, 8-H, $J_{8/7} = J_{8/9} = 7.3$ Hz), 5.70 (dd, 1 H, 6-H, $J_{6/8} = 2.1$ Hz, $J_{6/5} = 10.3$ Hz), 6.03 (d, 1 H, 5-H, $J_{5/6} = 10.3$ Hz), 6.77 (d, 1 H, 14-H, $J_{14/13} = 8.4$ Hz), 6.82 (d, 1 H, 13-H, $J_{13/14} = 8.4$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, HSQC, HMBC):

δ (ppm): -4.86 und -4.21 (CH₃, OSiMe₂tBu), 18.72 (C_q, OSiMe₂tBu), 26.15 (CH₃, OSiMe₂tBu), 34.36 (CH₂, 11-C), 35.43 (CH₃, 17-C), 37.67 (CH₃, C(O)NMe₂), 40.78 (CH₂, 18-C), 43.32 (CH₃, C(O)NMe₂ und C_q, 4-C), 53.03 (CH, 9-C), 55.77 (CH₃, 15-C), 60.30 (CH₃, 16-C), 64.96 (CH, 7-C), 66.84 (CH, 10-C), 74.90 (CH, 8-C), 111.20 (CH, 14-C), 124.78 (CH, 13-C), 129.13 (C_q, 12-C), 129.99 (CH, 6-C), 134.09 (CH, 5-C), 135.40 (C_q, 3-C), 147.70 (C_q, 2-C), 151.23 (C_q, 1-C), 170.52 (C_q, 19-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z: 503.3 [M+H]⁺.

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 2957 (m), 2927 (m), 2887 (w), 2854 (m), 1638 (s, C=O_{Amid}), 1574 (w), 1466 (s), 1438 (w), 1415 (m), 1390 (m), 1273 (m), 1257 (s), 1221 (w), 1126 (m), 1074 (m), 1045 (s), 968 (m), 935 (m), 892 (s), 862 (m), 837 (s), 774 (s), 742 (m), 714 (w).

Elementaranalyse (C₂₇H₄₂N₂O₅Si):

berechnet:	C: 64.51 %	H: 8.42 %	N: 5.57 %
gefunden:	C: 64.64 %	H: 8.68 %	N: 5.47 %

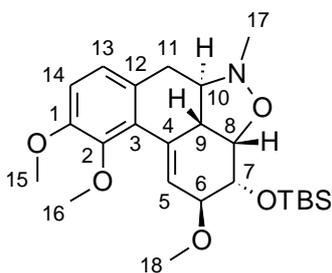
Nebenprodukt (Methylether)

Ausbeute: 46 mg (0.10 mmol, 5 %).

R_f-Wert: 0.52 (EtOAc).

Smp.: 92-94 °C.

Systematischer Name: *rac*-(2*S*,3*R*,3*aS*,5*aR*,10*cR*)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2,9,10-trimethoxy-5-methyl-2,3*a*,5,5*a*,6,10*c*-hexahydro-3*H*-phenanthro[10,1-*cd*]isoxazol (**79**).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, NOESY):

δ (ppm): 0.09 (s, 6 H, OSiMe₂tBu), 0.81 (s, 9 H, OSiMe₂tBu), 2.72-2.85 (m, 2 H, 11a-H, 10-H), 2.79 (s, 3 H, 17-H), 2.88-2.96 (m, 2 H, 9-H, 11b-H), 3.43 (s, 3 H, 18-H), 3.77 (s, 3 H, 16-H), 3.83-3.88 (m, 1 H, 6-H), 3.86 (s, 3 H, 15-H), 4.11 (t, 1 H, 7-H, $J_{7/6} = J_{7/8} = 3.8$ Hz), 4.50 (dd, 1 H, 8-H, $J_{8/7} = 4.1$ Hz, $J_{8/9} = 8.6$ Hz), 6.81 (d, 1 H, 14-H, $J_{14/13} = 8.5$ Hz), 6.89 (d, 1 H, 13-H, $J_{13/14} = 8.4$ Hz), 7.03 (dd, 1 H, 5-H, $J_{5/9} = 1.9$ Hz, $J_{5/6} = 6.0$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):

δ (ppm): -5.33 und -3.99 (CH₃, OSiMe₂tBu), 18.03 (C_q, OSiMe₂tBu), 25.86, 25.94 und 26.05 (CH₃, OSiMe₂tBu), 33.92 (CH₂, 11-C), 43.30 (CH₃, 17-C), 49.69 (CH, 9-C), 55.98 (CH₃, 18-C), 56.61 (CH₃, 15-C), 59.64 (CH₃, 16-C), 65.31 (CH, 7-/10-C), 67.43 (CH, 7-/10-C), 73.21 (CH, 8-C), 77.82 (CH, 6-C), 111.91 (CH, 14-C), 121.01 (CH, 5-C), 125.47 (CH, 13-C), 128.15 (C_q, 3-C), 129.04 (C_q, 12-C), 135.37 (C_q, 4-C), 148.19 (C_q, 2-C), 151.65 (C_q, 1-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z : 448.2 [M+H]⁺, 895.5 [2M+H]⁺.

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 3376 (w br., H₂O), 2927 (m), 2887 (w), 2855 (m), 1566 (w), 1509 (m), 1478 (s), 1418 (w), 1360 (m), 1309 (m), 1283 (s), 1254 (s), 1208 (w), 1174 (w), 1143 (m), 1083 (s), 1042 (m), 1005 (s), 964 (s), 934 (m), 921 (m), 853 (s), 835 (s), 777 (s), 720 (m), 687 (m).

HRMS (EI):

[C₂₄H₃₇NO₅Si]⁺

berechnet: 447.2441,

gefunden: 447.2440.

7.2.2 Eschenmoser-Variante mit dem epimeren Alkohol

Für den folgenden Ansatz wird wie bei 7.2.1 verfahren:

- 460 mg (1.06 mmol) Allylalkohol *epi-37*,
- 4.0 ml (90 %, 23.2 eq.) *N,N*-Dimethylacetamid-Dimethylacetal,
- Molsieb 4 Å,
- 12 ml Toluol.

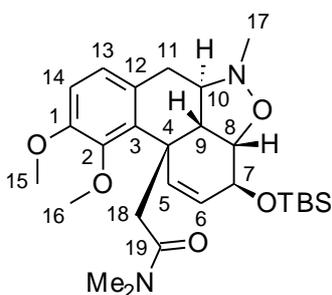
Man verteilt den Ansatz auf 8 kleine Mikrowellengefäße und erhitzt jedes 15 min auf 160 °C in der Mikrowelle. Nach wässriger Aufarbeitung und flashchromatographischer Reinigung (EtOAc) erhält man das Amid *epi-80* als gelblichen Feststoff.

Ausbeute: 241 mg (0.48 mmol, 45 %).

R_f-Wert: 0.14 (EtOAc).

Smp.: 39-41 °C.

Systematischer Name: *rac*-2-[(3*S*,3*aS*,5*aR*,10*bS*,10*cR*)-3-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-9,10-dimethoxy-5-methyl-3*a*,5*a*,6,10*c*-tetrahydro-3*H*-phenanthro[10,1-*cd*]isoxazol-10*b*(5*H*)-yl]-*N,N*-dimethyl-acetamid (*epi-80*).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 0.12 (s, 3 H, OSiMe₂tBu), 0.14 (s, 3 H, OSiMe₂tBu), 0.91 (s, 9H, OSiMe₂tBu), 2.06 (d, 1 H, 18a-H, *J*_{18a/18b} = 12.3 Hz), 2.44-2.60 (m, 1 H, 10-H), 2.73-3.04 (m, 2 H, 11-H), 2.77 (s, 3 H, C(O)NMe₂), 2.81 (s, 3 H, 17-H), 2.97 (s, 3 H, C(O)NMe₂), 3.21-3.34 (m, 1 H, 9-H), 3.46-3.60 (m, 1 H, 18b-H), 3.82 (s, 3 H, 15-/16-H), 3.87 (s, 3 H, 15-/16-H), 4.09-4.30 (m, 2 H, 7-H, 8-H), 5.55 (dd, 1 H, 6-H, *J*_{6/7} = 3.3 Hz, *J*_{6/5} = 10.3 Hz), 6.17 (d, 1 H, 5-H, *J*_{5/6} = 10.4 Hz), 6.76 (d, 1 H, 13-/14-H, *J*_{13/14} = 8.3 Hz), 6.82 (d, 1 H, 13-/14-H, *J*_{13/14} = 8.3 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz):

δ (ppm): -4.62 und -4.52 (CH_3 , OSiMe_2tBu) 18.07 (C_q , OSiMe_2tBu), 25.83 (CH_3 , OSiMe_2tBu), 34.46 (CH_2 , 11-C), 35.19 (CH_3 , 17-C), 37.27 (CH_3 , C(O)NMe_2), 42.69 (CH_2 , 18-C), 42.92 (C_q , 4-C), 45.49 (CH_3 , C(O)NMe_2), 52.70 (CH , 9-C), 55.63 (CH_3 , 15-C), 60.04 (CH_3 , 16-C), 66.09 (CH , 10-C), 70.42 (CH , 7-C), 79.65 (CH , 8-C), 110.93 (CH , 14-C), 124.75 (CH , 13-C), 126.26 (CH , 6-C), 128.81 (C_q , 12-C), 134.30 (C_q , 3-C), 135.11 (CH , 5-C), 147.38 (C_q , 2-C), 151.22 (C_q , 1-C), 170.22 (C_q , 19-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z : 503.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 525.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1005.6 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (ATR):

ν (cm^{-1}): 2929 (m), 2855 (m), 1738 (w), 1643 (s, $\text{C}=\text{O}_{\text{Amid}}$), 1571 (w), 1542 (w), 1509 (w), 1476 (s), 1393 (s), 1362 (w), 1269 (s), 1258 (s), 1224 (m), 1165 (w), 1126 (m), 1069 (s), 1051 (s), 1005 (m), 973 (w), 936 (w), 893 (m), 863 (s), 835 (s), 775 (s), 742 (w), 704 (w), 664 (m).

Elementaranalyse ($\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$):

berechnet: C: 64.51 % H: 8.42 % N: 5.57 %,

gefunden: C: 64.47 % H: 8.67 % N: 5.35 %.

7.2.3 Thermische Eschenmoser-Variante

Man löst 3.09 g (7.12 mmol) des Allylalkohols **37** in 100 ml Toluol, versetzt mit 7.0 ml (90 %, 6.1 eq.) *N,N*-Dimethylacetamid-Dimethylacetal und erhitzt am leeren Wasserabscheider unter Rückfluss, wobei das gebildete MeOH azeotrop aus dem Reaktionsgemisch entfernt wird. Hierfür wird unterstützend Argon durch die Lösung geleitet. Der unmittelbare Verlust an Lösungsmittel wird durch stetige Zugabe frischen Toluols und ggfs. von Orthoamid in den Reaktionskolben ausgeglichen. Nach 11 h wird faktisch kein Alkohol mehr detektiert (DC-Kontrolle). Man engt die Lösung im Vakuum weitestgehend ein und erhält nach flash-chromatographischer Reinigung (EtOAc/MeOH, 10:1) das Amid **80** als gelblichen Feststoff, neben 146 mg (**4 %**) nicht umgesetzten Alkohols **37**.

Ausbeute: 3.11 g (6.19 mmol, **87 %**, brsm: **91 %**).

7.2.4 Johnson-Claisen-Umlagerung

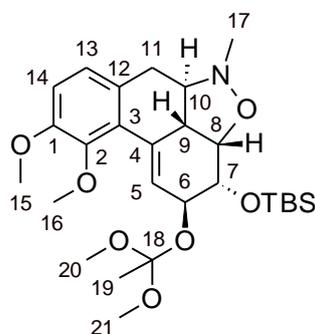
Ein kleines Mikrowellengefäß wird mit 23 mg (53 µmol) des Allylkohols **37** befüllt und mit 0.5 ml Trimethylorthoacetat sowie 1 µl Propionsäure versetzt. Man erhitzt die Lösung in der Mikrowelle für 40 min auf 90 °C. Anschließend werden 2 ml Wasser zugegeben und die wässrige Phase wird mit Et₂O (4×5 ml) extrahiert. Man trocknet die etherischen Extrakte über MgSO₄ und engt im Vakuum ein. Nach flashchromatographischer Reinigung (Et₂O/Et₃N, 1:0.01) wird der gemischte Orthoester **81** als weißer Feststoff isoliert, welcher bis 160 °C noch thermisch stabil ist (DC-Kontrolle).¹⁵

Ausbeute: 22 mg (42 µmol, **80 %**).

R_f-Wert: 0.35 (Et₂O).

Smp.: 95-97 °C.

Systematischer Name: *rac*-(2*S*,3*R*,3*aS*,5*aR*,10*cR*)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-(1,1-dimethoxyethoxy)-9,10-dimethoxy-5-methyl-2,3*a*,5,5*a*,6,10*c*-hexahydro-3*H*-phenanthro[10,1-*cd*]isoxazol (**81**).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, NOESY):

δ (ppm): 0.09 (s, 6 H, OSiMe₂tBu), 0.81 (s, 9 H, OSiMe₂tBu), 1.49 (s, 3 H, 19-H), 2.75-2.96 (m, 4 H, 9-H, 10-H, 11-H), 2.79 (s, 3 H, 17-H), 3.29 (s, 6 H, 20-H, 21-H), 3.74 (s, 3 H, 16-H), 3.85 (s, 3 H, 15-H), 4.05 (t, 1 H, 7-H, $J_{7/6} = J_{7/8} = 3.8$ Hz), 4.35 (dd, 1 H, 6-H, $J_{6/7} = 3.8$ Hz, $J_{6/5} = 6.4$ Hz),

¹⁵ Mit Triethylorthoacetat und *ortho*-Nitrophenol als Katalysator kann unter drastischeren Reaktionsbedingungen bei 200 °C Eliminierung und [3,3]-Umlagerung erzwungen werden. Mit bescheidenem Erfolg wird der Ethylester isoliert (**22 %**).

4.57 (dd, 1 H, 8-H, $J_{8/7} = 4.0$ Hz, $J_{8/9} = 8.6$ Hz), 6.80 (d, 1 H, 14-H, $J_{14/13} = 8.5$ Hz), 6.88 (d, 1 H, 13-H, $J_{13/14} = 8.5$ Hz), 6.90 (dd, 1 H, 5-H, $J_{5/9} = 1.8$ Hz, $J_{5/6} = 6.4$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

δ (ppm): -5.24 und -3.99 (CH_3 , OSiMe_2tBu), 17.99 (C_q , OSiMe_2tBu), 20.26 (CH_3 , 19-C), 25.97 (CH_3 , OSiMe_2tBu), 34.04 (CH_2 , 11-C), 43.35 (CH_3 , 17-C), 49.56 (CH, 9-C), 49.96 und 50.20 (CH_3 , 20-C, 21-C), 55.99 (CH_3 , 15-C), 59.71 (CH_3 , 16-C), 66.99 (CH, 7-/10-C), 67.38 (CH, 7-/10-C), 68.83 (CH, 6-C), 73.23 (CH, 8-C), 111.79 (CH, 14-C), 115.07 (C_q , 18-C), 122.00 (CH, 5-C), 125.43 (CH, 13-C), 128.30 (C_q , 3-/12-C), 129.03 (C_q , 3-/12-C), 134.33 (C_q , 4-C), 148.21 (C_q , 2-C), 151.64 (C_q , 1-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z : 522.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (ATR):

ν (cm^{-1}): 2988 (w), 2952 (m), 2905 (m), 2855 (w), 1644 (w), 1597 (w), 1566 (w), 1478 (s), 1384 (m), 1360 (w), 1308 (m), 1283 (s), 1248 (s), 1141 (s), 1122 (s), 1104 (s), 1080 (s), 1041 (s), 1017 (s), 967 (s), 937 (s), 888 (m), 837 (s), 799 (m), 780 (s), 725 (m), 689 (m).

Elementaranalyse ($\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_7\text{Si}$):

berechnet: C: 62.16 % H: 8.31 % N: 2.68 %,

gefunden: C: 62.33 % H: 8.24 % N: 2.73 %.

8

Aufbau des Morphinan-Gerüsts

8.1 LAB-vermittelte Amidreduktion

8.1.1 Reduktion zum primären Alkohol

Man legt 0.7 ml (4.2 eq.) $i\text{Pr}_2\text{NH}$ in 20 ml THF vor, kühlt auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ab und tropft 1.9 ml (2.5 M in Hexan, 3.9 eq.) Butyllithium zu. Man deprotoniert 15 min bei dieser Temperatur und weitere 15 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ (Eisbad). Im Anschluss werden 164 mg (90 %, 4.0 eq.) des $\text{BH}_3\cdot\text{NH}_3$ -Komplexes zügig zugegeben (H_2 -Entwicklung). Es wird 15 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ und nochmal 15 min bei Raumtemperatur gerührt (trübe Lösung). Anschließend tropft man 573 mg (1.14 mmol) Carbonsäureamid **80** in etwa 5 ml THF gelöst bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ langsam zu und erwärmt auf Raumtemperatur. Nach 1 h gibt man zur gelblichen Lösung vorsichtig 10 ml ges. NaCl-Lösung, puffert durch Zugabe weiterer 20 ml ges. NH_4Cl -Lösung und neutralisiert vorsichtig mit 1 M HCl auf pH 7-8. Etwaig ausgefallene, anorganische Salze werden durch Verdünnen mit etwas Wasser wieder in Lösung gebracht und man extrahiert die Mischung mit $\text{CHCl}_3/i\text{PrOH}$ (4:1, 3×50 ml), trocknet die chloroformhaltige Phase über MgSO_4 und engt im Vakuum ein. Nach flashchromatographischer Reinigung (EtOAc/MeOH, 10:1) erhält man den Alkohol **82** als farbloses Öl (weißer Schaum).¹⁶ Falls die chromatographische Abtrennung des zur LDA-Herstellung eingesetzten Diisopropylamins nicht vollständig gelingt, wird der Rotationsrückstand mit Chloroform aufgenommen und sukzessive mit 1 M HCl, ges. NaHCO_3 -

¹⁶ Bei der Reduktion im größeren Maßstab, z. B. von 3.11 g (6.19 mmol) Dimethylamid **80**, werden **86 %** am primären Alkohol **82** erhalten.

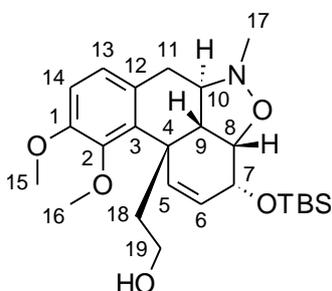
Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abermals im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 511 mg (1.11 mmol, **97 %**).

R_f-Wert: 0.25 (EtOAc), 0.48 (EtOAc/MeOH, 10:1).

Smp.: 64-65 °C.

Systematischer Name: *rac*-2-[(3*R*,3*aS*,5*aR*,10*bS*,10*cR*)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-9,10-dimethoxy-5-methyl-3*a*,5*a*,6,10*c*-tetrahydro-3*H*-phenanthro[10,1-*cd*]isoxazol-10*b*(5*H*)-yl]-ethanol (**82**).



¹H-NMR (CDCl_3 , 300 MHz):

δ (ppm): 0.15 (s, 6 H, OSiMe_2tBu), 0.93 (s, 9 H, OSiMe_2tBu), 1.82 (ddd, 1 H, 10-H, $J_{10/11a} = 6.6$ Hz, $J_{10/11b} = 8.3$ Hz, $J_{10/9} = 14.4$ Hz), 2.46-2.87 (m, 5 H, 9-H, 11-H, 18-H), 2.75 (s, 3 H, 17-H), 3.29-3.52 (m, 2 H, 19-H), 3.85 (s, 3 H, 15-/16-H), 3.95 (s, 3 H, 15-/16-H), 4.37-4.45 (m, 1 H, 7-H), 4.57 (t, 1 H, 8-H, $J_{8/7} = J_{8/9} = 7.1$ Hz), 5.67 (dd, 1 H, 6-H, $J_{6/7} = 2.4$ Hz, $J_{6/5} = 10.3$ Hz), 6.08 (d br., 1 H, 5-H, $J_{5/6} = 10.0$ Hz), 6.82 (s, 2 H, 13-H, 14-H).

¹³C-NMR (CDCl_3 , 75 MHz):

δ (ppm): -4.83 und -4.20 (CH_3 , OSiMe_2tBu), 18.70 (C_q , OSiMe_2tBu), 26.16 (CH_3 , OSiMe_2tBu), 34.46 (CH_2 , 11-C), 39.97 (CH_2 , 18-C), 42.95 (C_q , 4-C), 43.20 (CH_3 , 17-C), 53.23 (CH, 9-C), 55.86 (CH_3 , 15-C), 59.99 (CH_2 , 19-C), 60.34 (CH_3 , 16-C), 64.74 (CH, 7-/10-C), 65.86 (CH, 7-/10-C), 74.83 (CH, 8-C), 111.79 (CH, 14-C), 124.86 (CH, 13-C), 128.55 (CH, 6-C), 128.75 (C_q , 12-C), 133.82 (C_q , 3-C), 135.26 (CH, 5-C), 148.54 (C_q , 2-C), 151.31 (C_q , 1-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z : 462.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 923.5 $[2\text{M}+\text{H}]^+$, 945.4 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 3343 (w br., O–H), 2949 (w), 2928 (m), 2886 (w), 2854 (m), 1517 (w), 1477 (s), 1409 (m), 1361 (w), 1278 (s), 1256 (s), 1221 (m), 1044 (s), 1004 (m), 898 (s), 864 (s), 833 (s), 775 (s), 702 (m), 674 (m).

HRMS (EI):

[C₂₅H₃₉NO₅Si]⁺

berechnet: 461.2598,

gefunden: 461.2606.

8.1.2 Einsatz des epimeren Dimethylamids

Für den folgenden Ansatz wird wie bei 8.1.1 verfahren:

217 mg (0.43 mmol) des Amids *epi-80*,
0.27 ml (4.2 eq.) *i*Pr₂NH,
0.72 ml (2.5 M in Hexan, 3.9 eq.) Butyllithium,
63 mg (90 %, 4.1 eq.) BH₃·NH₃,
3 ml THF.

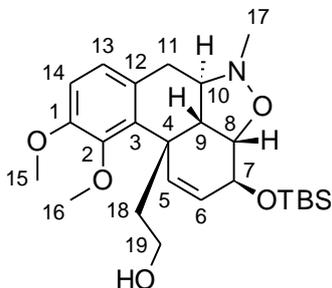
Zur LDA-Herstellung wird 10 min bei –78 °C und weitere 10 min bei 0 °C mit Butyllithium deprotoniert. Für die Generierung des Amidoborans wird 15 min bei 0 °C und weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reduktion erfolgt über 1 h bei Raumtemperatur. Nach wässriger Aufarbeitung und flashchromatographischer Reinigung (EtOAc) wird der Alkohol *epi-82* als weißer Feststoff neben 70 mg (**32 %**) nicht umgesetzten Amids *epi-80* erhalten.

Ausbeute: 74 mg (0.16 mmol, **37 %**, brsm: **54 %**).

R_f-Wert: 0.36 (EtOAc).

Smp.: 136-139 °C.

Systematischer Name: *rac*-2-[(3*S*,3*aS*,5*aR*,10*bS*,10*cR*)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-9,10-dimethoxy-5-methyl-3*a*,5*a*,6,10*c*-tetrahydro-3*H*-phenanthro[10,1-*cd*]isoxazol-10*b*(5*H*)-yl]-ethanol (*epi*-**82**).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 0.12 und 0.15 (s, 6 H, OSiMe₂tBu), 0.92 (s, 9 H, OSiMe₂tBu), 2.13 (dt, 1 H, 10-H, $J_{10/11} = 7.0$ Hz, $J_{10/9} = 14.2$ Hz), 2.47 (ddd, 1 H, 18a-H, $J_{18a/19a} = 5.9$ Hz, $J_{18a/19b} = 7.6$ Hz, $J_{18a/18b} = 13.7$ Hz), 2.51-2.64 (m, 1 H, 9-H), 2.70-2.93 (m, 3 H, 11-H, 18b-H), 2.86 (s, 3 H, 17-H), 3.40-3.62 (m, 2 H, 19-H), 3.85 (s, 3 H, 15-/16-H), 3.95 (s, 3 H, 15-/16-H), 4.17 (s br., 1 H, 7-H), 4.27 (s br., 1 H, 8-H), 5.48 (dd, 1 H, 6-H, $J_{6/7} = 3.0$ Hz, $J_{6/5} = 10.4$ Hz), 6.28 (d, 1 H, 5-H, $J_{5/6} = 10.6$ Hz), 6.82 (s, 2 H, 13-H, 14-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):

δ (ppm): -4.60 und -4.47 (CH₃, OSiMe₂tBu), 18.13 (C_q, OSiMe₂tBu), 25.86 (CH₃, OSiMe₂tBu), 34.68 (CH₂, 11-C), 43.37 (CH₂, 18-C), 43.72 (C_q, 4-C), 45.71 (CH₃, 17-C), 53.54 (CH, 9-C), 55.87 (CH₃, 15-C), 60.38 (CH₃, 16-C), 60.39 (CH₂, 19-C), 65.45 (CH, 7-/10-C), 71.53 (CH, 7-/10-C), 80.21 (CH, 8-C), 111.87 (CH, 14-C), 124.99 (CH, 13-C), 125.95 (CH, 6-C), 127.79 (C_q, 12-C), 133.11 (C_q, 3-C), 134.14 (CH, 5-C), 148.56 (C_q, 2-C), 151.62 (C_q, 1-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z: 462.3 [M+H]⁺, 484.2 [M+Na]⁺, 923.5 [2M+H]⁺, 945.4 [2M+Na]⁺.

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 3248 (w br., O–H), 3035 (w), 2928 (m), 2876 (w), 2852 (m), 1509 (m), 1478 (s), 1459 (w), 1410 (m), 1394 (m), 1280 (s), 1256 (s), 1229 (w), 1176 (w), 1078 (s), 1052 (s), 1039 (s), 1023 (s), 980 (m), 957 (w), 887 (m), 863 (s), 836 (s), 806 (w), 795 (m), 775 (s), 745 (m), 703 (m).

Elementaranalyse (C₂₅H₃₉NO₅Si):

berechnet: C: 65.04 % H: 8.51 % N: 3.03 %,

gefunden: C: 64.23 % H: 8.63 % N: 3.05 %.

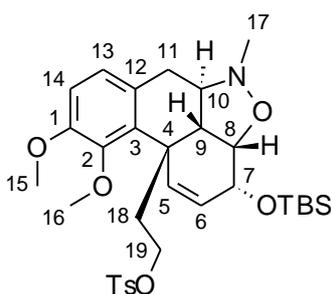
8.2 Tosylierung und Domino Hydrogenolyse / Alkylierung

8.2.1 Sulfonierung in der C₂-Seitenkette

Man löst 645 mg (1.40 mmol) des 1°Alkohols **82** in 50 ml DCM und kühlt auf 0 °C (Eisbad) ab. Nun werden 0.39 ml (2.0 eq.) Et₃N, eine Spatelspitze DMAP sowie 399 mg (1.5 eq.) umkristallisiertes Tosylchlorid zugegeben. Man erwärmt auf Raumtemperatur und lässt über Nacht rühren. Man gibt 40 ml Wasser zu, schüttelt die Mischung mit DCM (4×40 ml) aus, trocknet die organische Phase über MgSO₄ und engt im Vakuum ein. Für eine analytische Probe wird das Tosylat **83** flashchromatographisch gereinigt (Et₂O). Man erhält es als farbloses Öl/weißen Schaum, sonst wird das Rohprodukt ohne weitere Reinigungsschritte sofort umgesetzt.

R_f-Wert: 0.72 (EtOAc), 0.57 (Et₂O).

Systematischer Name: *rac*-2-[(3*R*,3*aS*,5*aR*,10*bS*,10*cR*)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-9,10-dimethoxy-5-methyl-3*a*,5*a*,6,10*c*-tetrahydro-3*H*-phenanthro[10,1-*cd*]isoxazol-10*b*(5*H*)-yl]-ethyl 4-methylbenzenesulfonat (**83**).

**¹H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 0.14 (s, 6 H, OSiMe₂tBu), 0.92 (s, 9 H, OSiMe₂tBu), 1.87 (td, 1 H, 10-H, $J_{10/11a} = J_{10/11b} = 7.0$ Hz, $J_{10/9} = 14.4$ Hz), 2.42-2.78 (m, 5 H, 9-H, 11-H, 18-H), 2.44 (s, 3 H, OS(O)₂Tol), 2.72 (s, 3 H, 17-H), 3.71-3.90 (m, 2 H, 19-H), 3.83 (s, 3 H, 15-/16-H), 3.86 (s, 3 H, 15-/16-H), 4.29-4.36 (m, 1 H, 7-H), 4.46 (dd wie t, 1 H, 8-H, $J_{8/7} = J_{8/9} = 7.1$ Hz), 5.64 (dd, 1 H, 6-H, $J_{6/7} = 2.3$ Hz, $J_{6/5} = 10.2$ Hz), 5.97 (d br., 1 H, 5-H, $J_{5/6} = 10.4$ Hz), 6.76 (d, 1 H, 13-/14-H,

$J_{13/14} = 8.5$ Hz), 6.80 (d, 1 H, 13-/14-H, $J_{13/14} = 8.5$ Hz), 7.28 (d, 2 H, OS(O)₂Tol, $J = 8.1$ Hz), 7.64 (d, 2 H, OS(O)₂Tol, $J = 8.1$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ (ppm): -4.87 und -4.25 (CH₃, OSiMe₂tBu), 18.67 (C_q, OSiMe₂tBu), 21.63 (CH₃, OS(O)₂Tol), 26.13 (CH₃, OSiMe₂tBu), 34.26 (CH₂, 11-C), 35.94 (CH₂, 18-C), 42.52 (C_q, 4-C), 43.17 (CH₃, 17-C), 53.18 (CH, 9-C), 55.91 (CH₃, 15-C), 60.31 (CH₃, 16-C), 64.74 (CH, 7-/10-C), 65.88 (CH, 7-/10-C), 67.87 (CH₂, 19-C), 74.55 (CH, 8-C), 112.23 (CH, 14-C), 124.90 (CH, 13-C), 127.77 (CH, OS(O)₂Tol), 128.80 (C_q, OS(O)₂Tol), 129.34 (CH, 5-/6-C), 129.76 (CH, OS(O)₂Tol), 132.51 (C_q, 3-/12-C), 132.94 (C_q, 3-/12-C), 134.46 (CH, 5-/6-C), 144.57 (C_q, OS(O)₂Tol), 148.37 (C_q, 2-C), 151.20 (C_q, 1-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z : 616.2 [M+H]⁺.

MS (EI):

m/z (%): 615.1 [M]⁺ (67), 598.2 [M-HC(CH₃)₃]⁺ (35), 557.2 (85), 529.2 [M-C₂H₄-HC(CH₃)₃]⁺ (31), 504 (10), 429.2 (55), 412.3 (43), 372.2 (80), 229.1 (100), 186.1 (21), 155.1 (18), 142.1 (13), 91.1 [C₇H₇]⁺ (45), 75.1 (33), 73.1 (45), 57.1 [tBu]⁺ (8).

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 2951 (m), 2927 (m), 2854 (m), 1598 (m), 1572 (w), 1481 (s), 1411 (m), 1361 (s), 1280 (s), 1255 (m), 1223 (m), 1176 (s, SO₂), 1097 (s), 1054 (s), 1006 (w), 978 (w), 960 (m), 889 (m), 859 (m), 834 (s), 776 (s), 703 (w), 663 (s).

HRMS (EI):

[C₃₂H₄₅NO₇SSi]⁺

berechnet: 615.2686,

gefunden: 615.2681.

8.2.2 Reduktive Spaltung und transannulare Alkylierung

Zur bevorstehenden Hydrogenolyse wird der Rückstand aus 8.2.1 in 40 ml EtOH/EtOAc (3:1) gelöst und mit 0.4 ml abs. Et₃N (2.0 eq.) versetzt. Im Anschluss wird das in EtOH suspendierte Raney-Nickel zugesetzt. Hierfür wird die wässrige Nickel-Suspension der Fa. Degussa (B 113 W) mehrfach mit kleinen Portionen abs. EtOH gewaschen. Der Katalysator

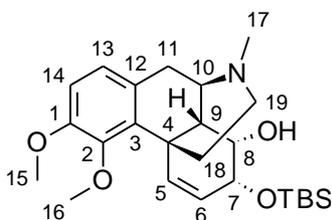
sollte sich bei moderater Rührgeschwindigkeit gut in der Lösung verteilen. Man setzt einen Wasserstoffballon auf, spült die Lösung kurz mit Wasserstoff und verschließt den Reaktionskolben. Man reduziert bei Raumtemperatur und verfolgt den Reaktionsfortschritt dünnschichtchromatographisch. Nach 12 h wird die Lösung einige Minuten mit Stickstoff gespült, über Celite (EtOAc) abgesaugt (Vorsicht: Brandgefahr durch Restwasserstoff auf dem Katalysator) und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Nach flashchromatographischer Reinigung (MeOH) wird das Isochinolin **40** als weißer Feststoff/Schaum erhalten.¹⁷ Zur Fällung als Hydrochlorid wird **40** in Et₂O gelöst und mit etherischer HCl versetzt, wodurch augenblicklich ein weißer Niederschlag ausfällt (Smp. >173 °C unter Zersetzung).

Ausbeute: 537 mg (1.20 mmol, **86 %**, 2 Stufen).

R_f-Wert: 0.27 (MeOH).

Smp.: 49-52 °C.

Systematischer Name: *rac*-(7 α ,8 α)-7-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3,4-dimethoxy-17-methyl-5,6-didehydromorphinan-8-ol (**40**).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, COSY, NOESY):

δ (ppm): 0.07 und 0.09 (s, 6 H, OSiMe₂tBu), 0.85 (s, 9 H, OSiMe₂tBu), 1.67 (dt, 18a-H, $J_{18a/19a} = 4.7$ Hz, $J_{18a/18b} = J_{18a/19b} = 12.4$ Hz), 1.75 (ddd, 1 H, 18b-H, $J_{18b/19a} = 1.8$ Hz, $J_{18b/19b} = 3.3$ Hz, $J_{18b/18a} = 12.5$ Hz), 2.00 (s, 1 H, 9-H), 2.10 (dt, 1 H, 19b-H, $J_{19b/18b} = 3.6$ Hz, $J_{19b/18a} = J_{19b/19a} = 12.2$ Hz), 2.38 (s, 3 H, 17-H), 2.51 (dd br., 1 H, 19a-H, $J_{19a/18a} = 3.1$ Hz, $J_{19a/19b} = 12.2$ Hz), 2.54 (s, OH), 3.00 (d, 1 H, 11a-H, $J_{11a/11b} = 18.1$ Hz), 3.02 (s, 1 H, 10-H), 3.12

¹⁷ Im größeren Maßstab mit 2.47 g (5.35 mmol) des Alkohols **82** gelingt die Sequenz genauso effizient (**87 %**). Ein geringerer Überschuß Tosylchlorid (1.05 eq.) ist hierbei von Vorteil, da die Hydrolyse überschüssigen Sulfonsäurechlorids durch die wässrige Aufarbeitung gewährleistet sein muss.

(dd, 1 H, 11b-H, $J_{11b/10} = 5.0$ Hz, $J_{11b/11a} = 17.6$ Hz), 3.77 (s, 3 H, 16-H), 3.79 (s, 3 H, 15-H), 3.84 (d, 1 H, 8-H, $J_{8/7} = 4.2$ Hz), 4.34 (ddd, 1 H, 7-H, $J_{7/6} = J_{7/5} = 2.2$ Hz, $J_{7/8} = 4.3$ Hz), 5.37 (td, 1 H, 6-H, $J_{6/7} = J_{6/8} = 1.9$ Hz, $J_{6/5} = 10.4$ Hz), 6.65 (dd, 1 H, 5-H, $J_{5/7} = 1.8$ Hz, $J_{5/6} = 10.4$ Hz), 6.68 (d, 1 H, 14-H, $J_{14/13} = 8.4$ Hz), 6.77 (d, 1 H, 13-H, $J_{13/14} = 8.4$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz, HSQC, HMBC):

δ (ppm): -4.87 und -4.62 (CH_3 , OSiMe_2tBu), 18.01 (C_q , OSiMe_2tBu), 25.53 (CH_2 , 11-C), 25.70 (CH_3 , OSiMe_2tBu), 35.93 (C_q , 4-C), 39.31 (CH_2 , 18-C), 42.35 (CH_3 , 17-C), 47.75 (CH , 9-C), 48.11 (CH_2 , 19-C), 55.40 (CH_3 , 15-C), 58.20 (CH , 10-C), 60.11 (CH_3 , 16-C), 70.01 (CH , 8-C), 70.41 (CH , 7-C), 109.42 (CH , 14-C), 121.79 (CH , 13-C), 125.45 (CH , 6-C), 132.05 (C_q , 12-C), 135.36 (C_q , 3-C), 137.30 (CH , 5-C), 145.82 (C_q , 2-C), 151.12 (C_q , 1-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z : 446.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 891.6 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

MS (EI):

m/z (%): 445.3 $[\text{M}]^+$ (100), 388.3 $[\text{M}-\text{tBu}]^+$ (88), 314.2 (23), 294.3 (24), 285.2 (17), 236.2 (11), 208.2 (14), 206.2 (32), 195.2 (17), 162.2 (11), 75.1 (40), 73.1 (32), 70.1 (27), 57.1 $[\text{tBu}]^+$ (9).

IR (ATR):

ν (cm^{-1}): 3545 (m, O–H), 2994 (w), 2921 (m), 2902 (m), 2854 (m), 1598 (w), 1480 (s), 1462 (s), 1450 (s), 1417 (m), 1386 (w), 1353 (w), 1317 (w), 1277 (s), 1268 (s), 1252 (s), 1215 (w), 1172 (m), 1144 (s), 1104 (w), 1044 (s), 1002 (s), 962 (w), 932 (w), 889 (s), 867 (s), 832 (s), 799 (m), 776 (s), 718 (m), 687 (s).

HRMS (EI):

$[\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{Si}]^+$

berechnet: 445.2648,

gefunden: 445.2640.

8.2.3 Fertigstellung des epimeren Morphinans

Für den folgenden Ansatz wird wie bei 8.2.1 / 8.2.2 verfahren:

Tosylierung:

58 mg (0.13 mmol) des Alkohols *epi-82*,

36 mg (1.45 eq.) Tosylchlorid,

40 μl (2.2 eq.) Et_3N ,

Krümel DMAP,

5 ml DCM.

Reduktion/Alkylierung:

0.1 ml (5.0 eq.) Et_3N ,

Spatel Raney-Nickel-Suspension in EtOH,

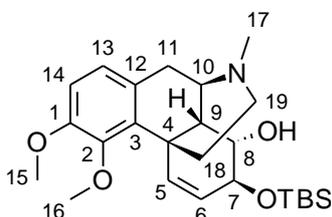
6 ml EtOH/EtOAc (3:1).

Das rohe Tosylat *epi*-**83** wird lediglich durch ESI-MS charakterisiert und gleich in der Folgestufe eingesetzt. Nach flashchromatographischer Trennung (MeOH) wird das epimere Morphinan *epi*-**40** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 42 mg (94 μmol , **72 %**, 2 Stufen).

R_f-Wert: 0.32 (MeOH).

Systematischer Name: (7 β ,8 α)-7-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3,4-dimethoxy-17-methyl-5,6-didehydromorphinan-8-ol (*epi*-**40**).



¹H-NMR (CDCl_3 , 500 MHz, COSY, NOESY):

δ (ppm): 0.07 und 0.08 (s, 6 H, OSiMe_2tBu), 0.88 (s, 9 H, OSiMe_2tBu), 1.50 (s br., OH), 1.72 (ddd, 1 H, 18a-H, $J_{18a/19b} = 1.8$ Hz, $J_{18a/19a} = 3.6$ Hz, $J_{18a/18b} = 12.6$ Hz), 1.77 (dt, 1 H, 18b-H, $J_{18b/19b} = 4.6$ Hz, $J_{18b/18a} = J_{18b/19a} = 12.5$ Hz), 2.07 (dt, 1 H, 19a-H, $J_{19a/18a} = 3.9$ Hz, $J_{19a/18b} = J_{19a/19b} = 12.0$ Hz), 2.34 (s, 1 H, 9-H), 2.39 (s, 3 H, 17-H), 2.52 (ddd, 1 H, 19b-H, $J_{19b/18a} = 2.3$ Hz, $J_{19b/18b} = 4.2$ Hz, $J_{19b/19a} = 11.9$ Hz), 3.03 (d, 2 H, 11-H, $J_{11a/10} = 2.9$ Hz), 3.10 (d, 1 H, 10-H, $J_{10/11a} = 2.9$ Hz), 3.74 (s br., 1 H, 8-H), 3.76 (s, 3 H, 16-H), 3.78 (s, 3 H, 15-H), 3.88 (dd, 1 H, 7-H, $J_{7/8} = 2.0$ Hz, $J_{7/6} = 4.1$ Hz), 5.63 (ddd, 1 H, 6-H, $J_{6/8} = 1.3$ Hz, $J_{6/7} = 4.2$ Hz, $J_{6/5} = 10.2$ Hz), 6.71 (d, 1 H, 5-H, $J_{5/6} = 10.6$ Hz), (d, 1 H, 14-H, $J_{14/13} = 8.3$ Hz), 6.79 (d, 1 H, 13-H, $J_{13/14} = 8.4$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, HSQC, HMBC):

δ (ppm): -4.74 und -4.48 (CH₃, OSiMe₂tBu), 18.18 (C_q, OSiMe₂tBu), 25.40 (CH₂, 11-C), 25.89 (CH₃, OSiMe₂tBu), 35.46 (C_q, 4-C), 38.73 (CH₂, 18-C), 42.24 (CH₃, 17-C), 42.53 (CH, 9-C), 47.80 (CH₂, 19-C), 55.60 (CH₃, 15-C), 57.61 (CH, 10-C), 60.31 (CH₃, 16-C), 70.16 (CH, 7-C), 75.15 (CH, 8-C), 110.85 (CH, 14-C), 122.88 (CH, 13-C), 124.83 (CH, 6-C), 132.07 (C_q, 12-C), 133.62 (C_q, 3-C), 137.73 (CH, 5-C), 146.95 (C_q, 2-C), 151.57 (C_q, 1-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z: 446.3 [M+H]⁺.

MS (EI):

m/z (%): 445 [M]⁺ (100), 428 (17), 388 [M-tBu]⁺ (10), 314 (31), 204 (11), 162 (12), 75 (17), 73 (15).

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 3572 (w, O–H), 3036 (w), 2928 (m), 2855 (m), 2797 (w), 1740 (m), 1518 (m), 1481 (s), 1416 (w), 1392 (w), 1358 (w), 1276 (s), 1155 (m), 1114 (m), 1045 (s), 1003 (s), 937 (m), 904 (w), 862 (s), 835 (s), 775 (s), 733 (m), 666 (m).

HRMS (EI):

[C₂₅H₃₉NO₄Si]⁺

berechnet: 445.2648,

gefunden: 445.2658.

9

Modifikationen am Allylsystem

9.1 Chlorhydrinester als differenzierte 1,2-Diole

9.1.1 Reaktion mit Trimethylorthoacetat und TMSCl

In 10 ml THF werden 417 mg (0.94 mmol) des Silylethers **40** gelöst und bei 0 °C mit 1.1 ml (1 M in THF, 1.2 eq.) TBAF versetzt. Nach 30 min wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man nimmt den Rückstand mit 10 ml DCM wieder auf und tropft bei 0 °C erst 0.21 ml (2.0 eq.) Trimethylorthoacetat, im Anschluss 0.42 ml (3.0 eq) Chlortrimethylsilan zu. Man erwärmt über Nacht auf Raumtemperatur, versetzt mit 5 ml ges. NaHCO₃-Lösung, schüttelt die Emulsion mit DCM aus (3×10 ml), trocknet die organische Phase über MgSO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach flashchromatographischer Reinigung (MeOH) wird das Allylchlorid **89** als weißer Feststoff erhalten. Ein deutlich geringerer, doppelter Signalsatz deutet auf das andere, zugehörige Regioisomer *reg-89*. Das Spektrum ähnelt dem des Carbamates **87** sehr stark.

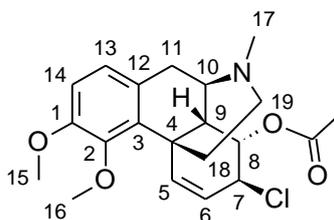
Ausbeute: 214 mg (0.55 mmol, **58 %**, 2 Stufen),

Regioselektivität: etwa 83:17.

R_f-Wert: 0.58 (MeOH).

Smp.: 168-169 °C.

Systematischer Name: *rac*-(7 β ,8 α)-7-Chlor-3,4-dimethoxy-17-methyl-5,6-didehydro-morphinan-8-yl-acetat (**89**).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 1.47 (s, 3 H, OC(O)Me), 1.78 (d br., 1 H, 18a-H, $J_{18a/18b} = 12.5$ Hz), 1.88 (dt, 1 H, 18b-H, $J_{18b/19a} = 4.5$ Hz, $J_{18b/18a} = J_{18b/19b} = 12.6$ Hz), 2.24 (d br., 1 H, 19a-H, $J_{19a/18b} = 11.7$ Hz), 2.44 (s, 3 H, 17-H), 2.47-2.65 (m, 2 H, 11a-H, 19b-H), 2.68 (s, 1 H, 9-H), 3.05 (d, 1 H, 11b-H, $J_{11b/11a} = 18.3$ Hz), 3.17 (s br., 1 H, 10-H), 3.76 (s, 3 H, 15-/16-H), 3.82 (s, 3 H, 15-/16-H), 4.22 (d, 1 H, 7-H, $J_{7/6} = 3.8$ Hz), 5.27 (s, 1 H, 8-H), 5.73 (dd, 1 H, 6-H, $J_{6/7} = 3.7$ Hz, $J_{6/5} = 10.1$ Hz), 6.68 (d, 1 H, 13-/14-H, $J_{13/14} = 8.3$ Hz), 6.75 (d, 1 H, 13-/14-H, $J_{13/14} = 8.5$ Hz), 6.81 (d, 1 H, 5-H, $J_{5/6} = 10.2$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ (ppm): 20.41 (CH₃, OC(O)Me), 24.81 (CH₂, 11-C), 35.93 (C_q, 4-C), 38.59 (CH₂, 18-C), 42.09 (CH₃, 17-C), 47.46 (CH₂, 19-C), 54.05 (CH, 7-C), 55.65 (CH₃, 15-C), 56.82 (CH, 10-CH), 60.25 (CH₃, 16-C), 73.65 (CH, 8-C), 109.86 (CH, 14-C), 121.82 (CH, 6-/13-C), 122.03 (CH, 6-/13-CH), 130.44 (C_q, 3-/12-C), 134.26 (C_q, 3-/12-C), 139.07 (CH, 5-C), 146.35 (C_q, 2-C), 151.40 (C_q, 1-C), 169.93 (C_q, OC(O)Me).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z : 392.4 [³⁵M+H]⁺.

MS (EI):

m/z (%): 391 [³⁵M]⁺ (10), 356 [M-Cl]⁺ (100), 314 (8), 296 [M-HOAc-Cl]⁺ (69).

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 3051 (w), 2968 (w), 2935 (m), 2847 (w), 2794 (w), 1733 (s, C=O_{Ester}), 1517 (m), 1481 (s), 1450 (m), 1418 (m), 1374 (m), 1361 (m), 1266 (s), 1231 (s), 1155 (s), 1118 (m), 1048 (s), 1023 (s), 998 (m), 967 (m), 919 (w), 900 (w), 876 (w), 844 (w), 805 (s), 786 (s), 761 (m), 736 (w), 708 (m).

HRMS (EI): $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClNO}_4]^+$

berechnet: 391.1550,

gefunden: 391.1549.

9.1.2 Reaktion mit Viehe's Salz

Für den folgenden Ansatz wird an 9.1.1 anlehnend wie folgt verfahren:

Desilylierung:244 mg (0.55 mmol) Silylether **40**,

0.66 ml (1 M in THF, 1.2 eq.) TBAF,

15 ml THF.

Veresterung/Substitution:

535 mg (6.0 eq.) Viehe's Salz,

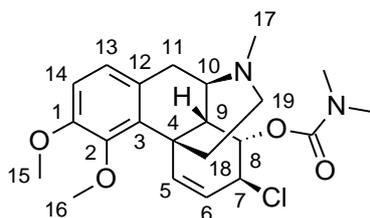
0.92 ml (12.0 eq.) Et₃N,

15 ml DCM.

Nach vollendeter Desilylierung zu **84** wird das Reaktionsgemisch mit 10 ml ges. Na₂CO₃-Lösung verdünnt und die Mischung mit CHCl₃ (4×20 ml) ausgeschüttelt. Die vereinten org. Extrakte werden mit ges. NaCl-Lösung (30 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen aller flüchtigen Komponenten im Vakuum wird das ölige Rohprodukt mit DCM aufgenommen und die Aminbase zugesetzt. Bei 0 °C gibt man zügig Dichlormethylen-dimethylammoniumchlorid (*Viehe's* Salz) hinzu, erwärmt auf Raumtemperatur und lässt 1.5 h rühren. Man arbeitet erneut wässrig auf (Na₂CO₃-Lösung, Extraktion mit CHCl₃) und erhält nach flashchromatographischer Reinigung (DCM/MeOH, 10:1) das Allylchlorid **87** als gelblichen Feststoff. Ein deutlich geringerer, doppelter Signalsatz weist auf das zugehörige Regioisomer *reg-87* hin.

Ausbeute: 206 mg (0.49 mmol, **89 %**, 2 Stufen).**Regioselektivität:** etwa 87:13.**R_f-Wert:** 0.45 (MeOH), 0.47 (DCM/MeOH, 10:1).**Smp.:** 83 °C (Einschmelzen), 89 °C (Zersetzung).

Systematischer Name: *rac*-(7 β ,8 α)-7-Chloro-3,4-dimethoxy-17-methyl-5,6-didehydro-morphinan-8-yl-dimethylcarbammat (**87**).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

δ (ppm): 1.67-1.91 (m, 2 H, 18-H), 1.81 (s, 3 H, OC(O)NMe_2), 2.18 (dt, 1 H, 19a-H, $J_{19a/18a} = 3.8$ Hz, $J_{19a/18b} = J_{19a/19b} = 12.1$ Hz), 2.41 (s, 3 H, 17-H), 2.51-2.69 (m, 3 H, 9-H, 11a-H, 19b-H), 2.74 (s, 3 H, OC(O)NMe_2), 3.02 (d, 1 H, 11b-H, $J_{11b/11a} = 18.1$ Hz), 3.14 (s br., 1 H, 10-H), 3.73 (s, 3 H, 15-/16-H), 3.78 (s, 3 H, 15-/16-H), 4.26 (d br., 1 H, 7-H, $J_{7/6} = 3.6$ Hz), 5.21 (d, 1 H, 8-H, $J_{8/6} = 1.3$ Hz), 5.74 (ddd, 1 H, 6-H, $J_{6/8} = 1.3$ Hz, $J_{6/7} = 4.2$ Hz, $J_{6/5} = 10.2$ Hz), 6.65 (d, 1 H, 13-/14-H, $J_{13/14} = 8.9$ Hz), 6.73 (d, 1 H, 13-/14-H, $J_{13/14} = 8.5$ Hz), 6.82 (d, 1 H, 5-H, $J_{5/6} = 10.4$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

δ (ppm): 25.25 (CH_2 , 11-C), 34.17 (CH_3 , OC(O)NMe_2), 36.11 (C_q , 4-C), 36.35 (CH_3 , OC(O)NMe_2), 39.05 (CH_2 , 18-C), 40.72 (CH, 9-C), 42.19 (CH_3 , 17-C), 47.56 (CH_2 , 19-C), 54.46 (CH, 7-C), 55.82 (CH_3 , 15-C), 56.87 (CH, 10-C), 60.29 (CH_3 , 16-C), 74.88 (CH, 8-C), 109.96 (CH, 14-C), 122.69 (CH, 6-C und 13-C), 131.27 (C_q , 3-/12-C), 134.57 (C_q , 3-/12-C), 138.98 (CH, 5-C), 146.71 (C_q , 2-C), 151.49 (C_q , 1-C), 155.35 (C_q , OC(O)NMe_2).

MS (ESI, positiv):

m/z : 385.2 [M-Cl] $^+$, 421.2 [$^{35}\text{M+H}$] $^+$, 423.3 [$^{37}\text{M+H}$] $^+$, 841.4 [2^{35}M+H] $^+$.

MS (EI):

m/z : 420.1 [^{35}M] $^+$ (14), 402.2 (54), 385.2 [M-Cl] $^+$ (100), 357.1 (29), 296.1 [$\text{M-HOC(O)NMe}_2\text{-Cl}$] $^+$ (89), 206.1 (22), 192.1 (25), 144.0 (10), 98.1 (16), 72.0 [O=C=NMe_2] $^+$ (51), 59.0 (12), 43.9 (16).

IR (ATR):

ν (cm^{-1}): 3402 (w br.), 2931 (m), 2842 (w), 2138 (w), 2056 (w), 2030 (w), 2009 (w), 1844 (w), 1799 (m), 1702 (s, $\text{C=O}_{\text{Carbamate}}$), 1652 (w), 1636 (w), 1508 (w), 1481 (s), 1451 (s), 1395 (m),

1358 (w), 1275 (s), 1176 (s), 1151 (s), 1110 (w), 1042 (s), 997 (m), 961 (w), 920 (w), 881 (w), 863 (w), 839 (w), 802 (s), 763 (s), 703 (w), 670 (w).

HRMS (EI):

$[\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_4]^+$

berechnet: 420.1816,

gefunden: 420.1809.

9.2 Cyclische Derivatisierungen

9.2.1 Epoxidierung durch basische Acetatabspaltung

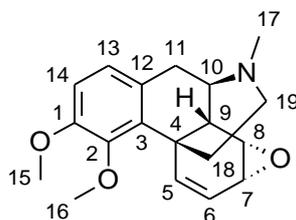
Zu einer Lösung von 138 mg (0.35 mmol) des Chlorhydrinesters **89** in 5 ml Methanol werden 243 mg (5.0 eq.) K_2CO_3 zugefügt. Man rührt die trübe Suspension 1 h bei Raumtemperatur und verdünnt mit 10 ml Wasser. Man extrahiert die erhaltene Lösung mit DCM (3×20 ml), wäscht die vereinten org. Phasen mit NaCl-Lösung (20 ml), trocknet über MgSO_4 und entfernt alle Lösungsmittel im Vakuum, wobei das Vinylepoxid **91** analysenrein als gelbliches Öl (weißer Schaum) anfällt.¹⁸ Eine analytische Probe wird durch flashchromatographische Reinigung (DCM/MeOH, 10:1 zu 5:1) gewonnen.

Ausbeute: 112 mg (*0.36 mmol*, **100 %**).

R_f-Wert: 0.18 (MeOH), 0.37 (DCM/MeOH, 10:1),
0.67 (CHCl_3 /MeOH/25 % NH_3 , 1:1:0.01).

¹⁸ Die Synthese ausgehend vom monosilylierten Diol **40** gelingt mit **47 %** (3 Stufen), indem die Zwischenstufen nach der jeweiligen, wässrigen Aufarbeitung sofort als Rohprodukt im nächsten Folgeschritt eingesetzt werden. Das Vinylepoxid **91** ist ebenso ein Nebenprodukt bei der Cyclisierung mit Bortribromid.

Systematischer Name: *rac*-(7 α ,8 α)-3,4-Dimethoxy-17-methyl-5,6-didehydro-7,8-epoxymorphinan (**91**).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, COSY, NOESY):

δ (ppm): 1.81-1.85 (m, 2 H, 18-H), 2.01 (ddd, 1 H, 19a-H, $J_{19a/18a} = 6.5$ Hz, $J_{19a/18b} = 9.6$ Hz, $J_{19a/19b} = 11.9$ Hz), 2.09 (s br., 1 H, 9-H), 2.45 (s, 3 H, 17-H), 2.53 (td, 1 H, 19b-H, $J_{19b/18a} = J_{19b/18b} = 3.2$ Hz, $J_{19b/19a} = 11.5$ Hz), 2.95 (ddd, 1 H, 11a-H, $J_{11a/9} = 0.8$ Hz, $J_{11a/10} = 4.8$ Hz, $J_{11a/11b} = 17.7$ Hz), 3.07 (d, 1 H, 11b-H, $J_{11b/11a} = 17.8$ Hz), 3.26 (dt, 1 H, 7-H, $J_{7/5} = 1.7$ Hz, $J_{7/6} = J_{7/8} = 4.1$ Hz), 3.33 (d, 1 H, 8-H, $J_{8/7} = 4.3$ Hz), 3.43 (s br., 1 H, 10-H), 3.73 (s, 3 H, 16-H), 3.78 (s, 3 H, 15-H), 5.90 (dd, 1 H, 6-H, $J_{6/7} = 4.0$ Hz, $J_{6/5} = 9.8$ Hz), 6.51 (dd, 1 H, 5-H, $J_{5/7} = 1.6$ Hz, $J_{5/6} = 9.7$ Hz), 6.65 (d, 1 H, 14-H, $J_{14/13} = 8.3$ Hz), 6.76 (d, 1 H, 13-H, $J_{13/14} = 8.3$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz, HSQC, HMBC):

δ (ppm): 25.13 (CH₂, 11-C), 36.91 (C_q, 4-C), 37.71 (CH₂, 18-C), 42.31 (CH₃, 17-C), 43.64 (CH, 9-C), 46.88 (CH, 7-C), 47.78 (CH₂, 19-C), 55.38 (CH₃, 15-C), 56.73 (CH, 10-C), 58.33 (CH, 8-C), 59.81 (CH₃, 16-C), 109.51 (CH, 14-C), 120.24 (CH, 6-C), 122.71 (CH, 13-C), 128.40 (C_q, 12-C), 138.20 (C_q, 3-C), 143.10 (CH, 5-C), 145.03 (C_q, 2-C), 151.24 (C_q, 1-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z : 314.2 [M+H]⁺, 627.2 [2M+H]⁺.

MS (EI):

m/z (%): 313.1 [M]⁺ (100), 296.1 [M-OH]⁺ (45), 285.1 (33), 270.1 (19), 204.0 (24), 192.1 (36), 162.1 (32), 43.9 (11), 41.9 (14).

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 3038 (w), 2932 (m), 2835 (m), 1632 (w), 1600 (w), 1519 (w), 1484 (s), 1457 (s), 1419 (m), 1397 (w), 1376 (w), 1357 (w), 1274 (s), 1235 (m), 1214 (w), 1174 (w), 1150 (m), 1121 (w), 1047 (s), 1001 (m), 941 (m), 880 (w), 848 (s), 824 (w), 798 (m), 775 (m), 740 (w), 713 (s), 687 (m), 664 (w).

HRMS (EI):[C₁₉H₂₃NO₃]⁺

berechnet: 313.1678,

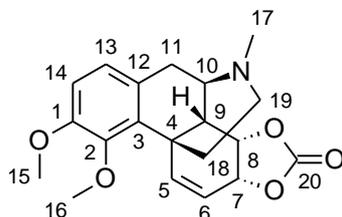
gefunden: 313.1687.

9.2.2 Carboxylierung mit Triphosgen

Man suspendiert 823 mg (1.75 mmol) des Amin-Hydrochlorides **40**·HCl in 50 ml THF und kühlt auf 0 °C ab (Eisbad). Bei Zugabe von 3.9 ml TBAF (1 M in THF, 2.2 eq.)¹⁹ klart die Suspension auf und die erhaltene Lösung wird für 4.5 h bei dieser Temperatur belassen. Man entfernt das THF am Rotationsverdampfer, nimmt den Rückstand mit 45 ml DCM auf, versetzt mit 2.9 ml (12.0 eq.) Et₃N und kühlt wiederum auf 0 °C ab. Jetzt werden portionsweise 1.04 g (2.0 eq) Triphosgen zügig zugegeben. Nach 2 h wird die Mischung mit 30 ml ges. NaHCO₃-Lösung verdünnt, mit DCM (4×40 ml) ausgeschüttelt und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Der Rotationsrückstand wird flashchromatographisch (MeOH) gereinigt. Man erhält das Carbonat **90** als weißen Feststoff.

Ausbeute: 611 mg (1.71 mmol, **98 %**, 2 Stufen).**R_f-Wert:** 0.16 (MeOH).**Smp.:** 146-149 °C (Zersetzung).

Systematischer Name: *rac*-(3a*S*,3b*R*,4*R*,9b*S*,11a*R*)-8,9-Dimethoxy-14-methyl-3a,4,5,11a-tetrahydro-3b*H*-4,9b-(epiminoethano)-phenanthro[1,2-*d*][1,3]dioxol-2-on (**90**).



¹⁹ Setzt man anstelle von **40**·HCl das Amin direkt ein, genügen bereits 1.2 eq. an TBAF. Auf das zusätzlich als Base wirkende Äquivalent Fluorid kann in diesem Fall verzichtet werden.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 1.70 (dd, 1 H, 18a-H, $J_{18a/19a} = 4.7$ Hz, $J_{18a/19a} = 12.7$ Hz), 1.74-1.84 (m, 1 H, 18b-H), 2.10-2.22 (m, 2 H, 9-H, 19b-H), 2.40 (s, 3 H, 17-H), 2.49 (ddd, 1 H, 19a-H, $J_{19a/18b} = 2.1$ Hz, $J_{19b/18a} = 4.3$ Hz, $J_{19b/19a} = 12.0$ Hz), 3.00 (dd, 1 H, 11a-H, $J_{11a/10} = 5.1$ Hz, $J_{11a/11b} = 18.2$ Hz), 3.07 (d, 1 H, 11b-H, $J_{11b/11a} = 17.9$ Hz), 3.16 (s br., 1 H, 10-H), 3.72 (s, 3 H, 15-/16-H), 3.81 (s, 3 H, 15-/16-H₃), 4.89 (dd, 1 H, 8-H, $J_{8/9} = 2.3$ Hz, $J_{8/7} = 7.7$ Hz), 5.18 (dd, 1 H, 7-H, $J_{7/6} = 4.2$ Hz, $J_{7/8} = 7.8$ Hz), 5.75 (dd, 1 H, 6-H, $J_{6/7} = 4.1$ Hz, $J_{6/5} = 10.2$ Hz), 6.72 (d, 1 H, 13-/14-H, $J_{13/14} = 8.3$ Hz), 6.81 (d, 1 H, 13-/14-H, $J_{13/14} = 8.5$ Hz), 6.98 (d, 1 H, 5-H, $J_{5/6} = 10.4$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ (ppm): 24.62 (CH₂, 11-C), 34.93 (C_q, 4-C), 39.35 (CH₂, 18-C), 42.48 (CH₃, 17-C), 46.48 (CH, 9-C), 46.99 (CH₂, 19-C), 55.49 (CH, 10-C), 56.71 (CH₃, 15-C), 60.33 (CH₃, 16-C), 73.06 (CH, 7-/8-C), 76.83 (CH, 7-/8-C), 110.60 (CH, 14-C), 117.60 (CH, 6-C), 122.65 (CH, 13-C), 130.39 (C_q, 3-/12-C), 133.38 (C_q, 3-/12-C), 145.73 (CH, 5-C), 145.91 (C_q, 2-C), 151.03 (C_q, 1-C), 154.32 (C_q, 20-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z: 358.2 [M+H]⁺, 375.2 [M+NH₄]⁺, 715.3 [2M+H]⁺.

MS (EI):

m/z (%): 357.2 [M]⁺ (100), 313.2 (13), 300.2 (33), 298.2 (28), 256.2 (12), 206.2 (69), 192.2 (16), 165.2 (10), 59.2 (26).

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 3045 (w), 2972 (w), 2934 (m), 2893 (m), 2843 (m), 2819 (m), 2774 (w), 1796 (s, C=O_{Carbonat}), 1782 (s, C=O_{Carbonat}), 1648 (w), 1517 (m), 1482 (s), 1456 (s), 1419 (m), 1381 (w), 1342 (m), 1268 (s), 1212 (w), 1163 (s), 1129 (s), 1113 (m), 1069 (m), 1046 (s), 1018 (s), 984 (w), 925 (m), 884 (m), 852 (m), 801 (s), 787 (s), 752 (m), 732 (s), 692 (m).

HRMS (EI):

[C₂₀H₂₃NO₅]⁺

berechnet: 357.1576,

gefunden: 357.1591.

10

Installation der Etherbrücke

10.1 Versuche zur in-situ Aktivierung

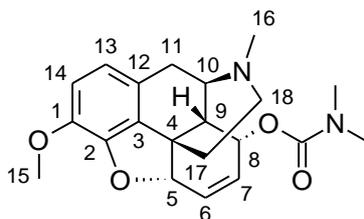
10.1.1 Thermische Substitution des Allylchlorides

Man löst 203 mg (0.48 mmol) des Carbamates **87** in 4 ml DMF und versetzt mit 70 μ l (1.0 eq.) Et_3N sowie 66 mg (1.0 eq.) $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$. Die Mischung wird für 10 min in der Mikrowelle auf 120 °C erhitzt. Zur abgekühlten Lösung werden 10 ml Wasser sowie 2 ml ges. Na_2CO_3 -Lösung gegeben und die wässrige Phase mit Ether (6×10 ml) extrahiert. Die org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (20 ml) gewaschen, mit Aktivkohle entfärbt, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (DCM/MeOH, 10:1) wird das Carbamat **92** als farbloses Öl isoliert, welches im Kühlschrank langsam ausfriert.

Ausbeute: 67 mg (0.18 mmol, **37 %**).

R_f -Wert: 0.33 (DCM/MeOH, 10:1).

Systematischer Name: *rac*-(5 α ,8 α)-3-Methoxy-17-methyl-6,7-didehydro-4,5-epoxy-morphinan-8-yl-dimethylcarbammat, Allopseudocodeindimethylcarbammat (**92**).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, COSY, NOESY):

δ (ppm): 1.70 (d br., 1 H, 17a-H, $J_{17a/17b} = 12.6$ Hz), 1.87 (dt, 1 H, 17b-H, $J_{17b/18b} = 5.2$ Hz, $J_{17b/18a} = J_{17b/17a} = 12.4$ Hz), 2.28 (s, 3 H, OC(O)NMe₂), 2.31 (dt, 1 H, 18a-H, $J_{18a/17a} = 3.7$ Hz, $J_{18a/17b} = J_{18a/18b} = 12.4$ Hz), 2.38 (s, 3 H, 16-H), 2.36-2.43 (m, 1 H, 11a-H), 2.50 (dd, 1 H, 18b-H, $J_{18b/17b} = 4.7$ Hz, $J_{18b/18a} = 12.1$ Hz), 2.61 (dd, 1 H, 9-H, $J_{9/10} = 2.2$ Hz, $J_{9/8} = 6.2$ Hz), 2.79 (s, 3 H, OC(O)NMe₂), 2.98 (d, 1 H, 11b-H, $J_{11b/11a} = 18.2$ Hz), 3.38 (dd, 1 H, 10-H, $J_{10/9} = 1.9$ Hz, $J_{10/11a} = 6.4$ Hz), 3.84 (s, 3 H, 15-H), 4.93 (d, 1 H, 5-H, $J_{5/6} = 3.3$ Hz), 5.42 (t, 1 H, 8-H, $J_{8/7} = J_{8/9} = 5.6$ Hz), 5.86 (dd, 1 H, 7-H, $J_{7/8} = 5.0$ Hz, $J_{7/6} = 10.4$ Hz), 5.92 (dd, 1 H, 6-H, $J_{6/5} = 3.4$ Hz, $J_{6/7} = 10.4$ Hz), 6.56 (d, 1 H, 13-H, $J_{13/14} = 8.2$ Hz), 6.66 (d, 1 H, 14-H, $J_{14/13} = 8.2$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, HSQC, HMBC):

δ (ppm): 22.38 (CH₂, 11-C), 35.33 (CH₃, OC(O)NMe₂), 36.40 (CH₃, OC(O)NMe₂), 37.24 (CH₂, 17-C), 38.87 (C_q, 4-C), 42.28 (CH, 9-C), 42.79 (CH₃, 16-C), 46.58 (CH₂, 18-C), 56.32 (CH₃, 15-CH₃), 57.85 (CH, 10-C), 65.16 (CH, 8-C), 86.37 (CH, 5-C), 112.57 (CH, 14-C), 118.60 (CH, 13-C), 127.82 (CH, 6-C), 128.94 (C_q, 12-C), 128.97 (CH, 7-C), 130.26 (C_q, 3-C), 142.44 (C_q, 1-C), 143.68 (C_q, 2-C), 156.12 (C_q, OC(O)NMe₂).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z: 282.1 [M-OC(O)NMe₂]⁺, 371.2 [M+H]⁺.

MS (EI):

m/z (%): 370.1 [M]⁺ (43), 297.1 (12), 282.1 [M-OC(O)NMe₂]⁺ (73), 281.0 (100), 266.0 (32), 238.0 (16), 225.0 (19), 209.1 (16), 192.1 (21), 178.1 (14), 165.0 (15), 152.0 (14), 144.0 (12), 72.0 [O=C=NMe₂]⁺ (36).

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 3028 (w), 2926 (s), 2837 (m), 2796 (w), 2225 (w), 2055 (w), 1918 (w), 1868 (w), 1844 (w), 1828 (w), 1792 (w), 1770 (w), 1692 (s, C=O_{Carbamate}), 1605 (w), 1570 (w), 1542 (w), 1499 (s), 1445 (s), 1389 (s), 1337 (m), 1274 (s), 1260 (s), 1178 (s), 1153 (s), 1109 (w), 1088 (w), 1039 (s), 979 (w), 952 (m), 907 (s), 859 (w), 797 (s), 765 (m), 738 (w), 705 (w), 683 (w).

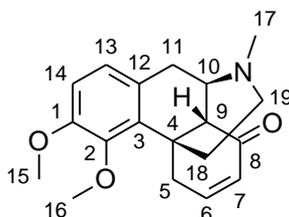
HRMS (EI): $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4]^+$

berechnet: 370.1893,

gefunden: 370.1899.

10.1.2 Pd(0)-katalysierte Decarboxylierung / Isomerisierung

Man löst 25 mg (70 μmol) des Allylcarbonates **90** in 2 ml abs. THF und fügt 4 mg (0.05 eq.) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ hinzu. Die gelbe Lösung wird für 2 h unter Rückfluss erhitzt und im Anschluss das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (MeOH) erhält man das Enon **95** neben nicht umgesetztem Carbonat **90** (9 mg, **36 %**) als weißen Feststoff.²⁰

Ausbeute: 11 mg (35 μmol , **50 %**, brsm: **78 %**).**R_f-Wert:** 0.30 (MeOH).**Smp.:** 139-140 °C.**Systematischer Name:** *rac*-3,4-Dimethoxy-17-methyl-6,7-didehydromorphinan-8-on (**95**).**¹H-NMR** (CDCl_3 , 500 MHz, COSY, NOESY):

δ (ppm): 1.85 (ddd, 1 H, 18a-H, $J_{18a/19b} = 2.1$ Hz, $J_{18a/19a} = 2.8$ Hz, $J_{18a/18b} = 12.6$ Hz), 1.98 (dt, 1 H, 18b-H, $J_{18b/19b} = 4.2$ Hz, $J_{18b/19a} = J_{18b/18a} = 12.3$ Hz), 2.10 (dt, 1 H, 19a-H, $J_{19a/18a} = 3.2$ Hz, $J_{19a/18b} = J_{19a/19b} = 12.1$ Hz), 2.35-2.39 (m, 1 H, 5a-H), 2.43 (s, 3 H, 17-H), 2.51 (d br., 1 H, 19b-H, $J_{19b/19a} = 12.5$ Hz), 2.66 (d, 1 H, 9-H, $J_{9/10} = 3.2$ Hz), 2.83-2.90 (m, 2 H, 11-H), 3.60-3.67 (m, 1 H, 10-H), 3.81 (s, 6 H, 15-H, 16-H), 4.12 (dd, 1 H, 5b-H, $J_{5b/6} = 6.9$ Hz, $J_{5b/5a} = 18.0$ Hz),

²⁰ Durch Behandlung des Vinylepoxides **91** mit TfOH in DCM bei 0 °C wird ebenfalls als Hauptprodukt das Enon **95** im Rohprodukt nachgewiesen (¹H-NMR).

5.86 (dd, 1 H, 7-H, $J_{7/9} = 3.1$ Hz, $J_{7/6} = 9.9$ Hz), 6.72 (d, 1 H, 14-H, $J_{14/13} = 8.5$ Hz), 6.76 (d, 1 H, 13-H, $J_{13/14} = 8.5$ Hz), 6.94 (ddd, 1 H, 6-H, $J_{6/5a} = 2.1$ Hz, $J_{6/5b} = 6.8$ Hz, $J_{6/7} = 9.5$ Hz).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz, HSQC, HMBC):

δ (ppm): 23.30 (CH_2 , 11-C), 37.40 (CH_2 , 5-C), 38.83 (CH_2 , 18-C), 40.73 (C_q , 4-C), 42.68 (CH_3 , 17-C), 46.80 (CH_2 , 19-C), 52.00 (CH, 10-C), 55.61 (CH_3 , 15-C), 56.85 (CH, 9-C), 60.15 (CH_3 , 16-C), 111.04 (CH, 14-C), 123.57 (CH, 13-C), 129.61 (CH, 7-C), 131.13 (C_q , 3-C), 131.98 (C_q , 12-C), 147.76 (C_q , 2-C), 149.15 (CH, 6-C), 150.92 (C_q , 1-C), 197.59 (C_q , 8-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z : 314.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 627.0 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (ATR):

ν (cm^{-1}): 3034 (w), 3002 (w), 2969 (w), 2915 (m), 2848 (m), 2010 (w), 1917 (w), 1868 (w), 1770 (w), 1733 (w), 1716 (w), 1659 (s, $\text{C}=\text{O}_{\text{Enon}}$), 1509 (m), 1482 (s), 1451 (s), 1419 (m), 1397 (w), 1349 (m), 1312 (m), 1279 (s), 1246 (w), 1215 (w), 1189 (m), 1142 (s), 1113 (s), 1076 (w), 1042 (s), 1010 (w), 979 (m), 956 (m), 923 (w), 890 (w), 872 (m), 838 (w), 808 (s), 762 (w), 747 (m), 706 (m), 661 (w), 639 (m).

Elementaranalyse ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$):

berechnet: C: 72.82 % H: 7.40 % N: 4.47 %,

gefunden: C: 72.17 % H: 7.55 % N: 4.16 %.

10.2 Cyclisierungen infolge Lewis-saurer Etherspaltungen

10.2.1 Allopseudocodein aus dem Vinylepoxid

Zu einer auf -65 °C kalten Lösung von 9.8 ml (1 M in DCM, 6.0 eq.) Bortribromid in 50 ml DCM werden über 10 min 514 mg (1.64 mmol) Vinylepoxid **91**, gelöst in 5 ml DCM, zugetropft. Nach 2 h bei dieser Temperatur wird die Suspension auf 100 ml ges. NaHCO_3 -Lösung gegeben (Vorsicht: heftige Gasentwicklung) und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Man überprüft den pH-Wert der wässrigen Phase, welcher zwischen pH 7-8 liegen sollte, und extrahiert mit $\text{CHCl}_3/i\text{PrOH}$ (4:1, 6×40 ml). Die chloroformhaltigen Extrakte werden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach flashchromatographischer Trennung ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/25\% \text{NH}_3$, 1:1:0.01) erhält man Allopseudocodein (**38**) als weißen

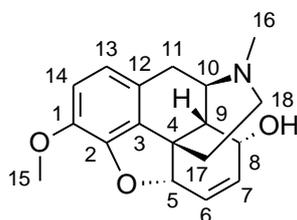
Schaum sowie eine Mischung aus Allopseudocodein (**38**) und -morphin (**101**) als gelblichen Feststoff. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[93]

Allopseudocodein

Ausbeute: 181 mg (0.60 mmol, **37 %**).

R_f-Wert: 0.18 (DCM/MeOH, 10:1), 0.43 (CHCl₃/MeOH/25 % NH₃, 1:1:0.01).

Systematischer Name: *rac*-(5 α ,8 α)-3-Methoxy-17-methyl-6,7-didehydro-4,5-epoxy-morphinan-8-ol, Allopseudocodein (**38**).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, COSY, NOESY):

δ (ppm): 1.70 (ddd, 1 H, 17a-H, $J_{17a/18b} = 1.5$ Hz, $J_{17a/18a} = 3.8$ Hz, $J_{17a/17b} = 12.5$ Hz), 1.89 (dt, 1 H, 17b-H, $J_{17b/18b} = 5.2$ Hz, $J_{17b/18a} = J_{17b/17a} = 12.4$ Hz), 2.31 (dt, 1 H, 18a-H, $J_{18a/17a} = 3.9$ Hz, $J_{18a/17b} = J_{18a/18b} = 12.3$ Hz), 2.43 (s, 3 H, 16-H), 2.43-2.49 (m, 1 H, 9-H), 2.55 (ddd, 1 H, 18b-H, $J_{18b/17a} = 1.1$ Hz, $J_{18b/17b} = 4.5$ Hz, $J_{18b/18a} = 12.4$ Hz), 2.82 (dd, 1 H, 11a-H, $J_{11a/10} = 7.0$ Hz, $J_{11a/11b} = 18.5$ Hz), 3.01 (d, 1 H, 11b-H, $J_{11b/11a} = 18.3$ Hz), 3.50 (dd, 1 H, 10-H, $J_{10/9} = 1.9$ Hz, $J_{10/11a} = 6.3$ Hz), 3.85 (s, 3 H, 15-H), 4.12 (t br., 1 H, 8-H, $J_{8/7} = J_{8/9} = 5.6$ Hz), 4.94 (d br., 1 H, 5-H, $J_{5/6} = 3.4$ Hz), 5.82 (dd, 1 H, 6-H, $J_{6/5} = 3.6$ Hz, $J_{6/7} = 10.4$ Hz), 6.01 (dd, 1 H, 7-H, $J_{7/8} = 5.2$ Hz, $J_{7/6} = 10.3$ Hz), 6.62 (d, 1 H, 13-H, $J_{13/14} = 8.3$ Hz), 6.72 (d, 1 H, 14-H, $J_{14/13} = 8.3$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz, HSQC, HMBC):

δ (ppm): 22.61 (CH₂, 11-C), 36.89 (CH₂, 17-C), 38.86 (C_q, 4-C), 42.81 (CH₃, 16-C), 43.19 (CH, 9-C), 46.68 (CH₂, 18-C), 56.31 (CH₃, 15-C), 58.65 (CH, 10-C), 64.22 (CH, 8-C), 86.74 (CH, 5-C), 113.44 (CH, 14-C), 119.02 (CH, 13-C), 125.94 (CH, 6-C), 128.94 (C_q, 12-C), 130.33 (C_q, 3-C), 132.72 (CH, 7-C), 142.82 (C_q, 1-C), 143.76 (C_q, 2-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z : 300.1 [M+H]⁺, 621.2 [2M+Na]⁺.

MS (EI):

m/z (%): 299.3 $[M]^+$ (100), 282.2 $[M-OH]^+$ (32), 270.2 (11), 242.2 (13), 225.2 (11), 162.2 (12).

IR (ATR):

ν (cm^{-1}): 3018 (w), 2921 (s), 2849 (m), 2797 (m), 2029 (w), 2007 (w), 1974 (w), 1737 (w), 1606 (m), 1570 (m), 1557 (m), 1543 (m), 1500 (s), 1444 (s), 1396 (w), 1373 (w), 1332 (m), 1276 (s), 1249 (s), 1193 (m), 1152 (s), 1108 (m), 1086 (w), 1041 (s), 989 (m), 957 (m), 898 (s), 865 (m), 790 (s), 766 (m), 738 (m), 703 (m), 678 (m).

HRMS (EI):

$[\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3]^+$

berechnet: 299.1521,

gefunden: 299.1527.

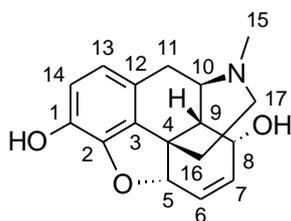
Allopseudomorphin

Die spektralen Daten von **101**, bis auf den fehlenden Methylether, entsprechen denen des Allopseudocodeins (**38**). Durch Methylierung von **101** kann wiederum **38** zurückgewonnen werden (vgl. 10.2.3).

Ausbeute: 75 mg (0.26 mmol, **16 %**).

R_f -Wert: 0.32 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/25\% \text{ NH}_3$, 1:1:0.01).

Systematischer Name: *rac*-(5 α ,8 α)-17-Methyl-6,7-didehydro-4,5-epoxymorphinan-3,8-diol, Allopseudomorphin (**101**).

 **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):**

δ (ppm): 1.68 (dd br., 1 H, 16a-H, $J_{16a/17a} = 3.2$ Hz, $J_{16a/16b} = 12.8$ Hz), 1.91 (dt, 1 H, 16b-H, $J_{16b/17b} = 5.2$ Hz, $J_{16b/17a} = J_{16b/16a} = 12.4$ Hz), 2.33 (dt, 1 H, 17a-H, $J_{17a/16a} = 3.6$ Hz, $J_{17a/16b} = J_{17a/17b} = 12.3$ Hz), 2.43 (s, 3 H, 15-H), 2.47 (dd, 1 H, 9-H, $J_{9/10} = 2.2$ Hz, $J_{9/8} = 6.0$ Hz), 2.58 (dd, 1 H, 17b-H, $J_{17b/16b} = 4.7$ Hz, $J_{17b/17a} = 12.5$ Hz), 2.81 (dd, 1 H, 11a-H, $J_{11a/10} = 6.8$ Hz,

$J_{11a/11b} = 17.9$ Hz), 3.00 (d, 1 H, 11b-H, $J_{11b/11a} = 18.5$ Hz), 3.53 (d br., 1 H, 10-H, $J_{10/11a} = 6.5$ Hz), 4.09 (t br., 1 H, 8-H, $J_{8/7} = J_{8/9} = 5.1$ Hz), 4.91 (d, 1 H, 5-H, $J_{5/6} = 3.4$ Hz), 5.75 (dd, 1 H, 6-H, $J_{6/5} = 3.4$ Hz, $J_{6/7} = 10.4$ Hz), 6.00 (dd, 1 H, 7-H, $J_{7/8} = 5.2$ Hz, $J_{7/6} = 10.3$ Hz), 6.56 (d, 1 H, 13-H, $J_{13/14} = 8.3$ Hz), 6.66 (d, 1 H, 14-H, $J_{14/13} = 8.3$ Hz).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z: 286.1 [M+H]⁺, 607.2 [M+M(ArOMe)+Na]⁺.

10.2.2 Cycloalkylierung mit dem *cis*-Diol

Für den folgenden Ansatz wird wie bei 10.2.1 verfahren, wobei erst das entschützte Diol mit Bortribromid umgesetzt wird. Für die Entschützung wird abermals TBAF vorher zugesetzt und direkt mit dem Rohprodukt weitergearbeitet.

Desilylierung:

1.15 g (2.57 mmol) TBS-Ether **40**,
3.1 ml (1 M in THF, 1.2 eq.) TBAF,
50 ml THF.

Demethylierung/Cyclisierung:

15.4 ml (1 M in DCM, 6.0 eq.) Bortribromid,
100 ml DCM.

Nach 1.5 h bei -65 °C wird auf 100 ml ges. NaHCO₃-Lösung gegossen und nach 1 h bei Raumtemperatur mit CHCl₃/*i*PrOH (4:1, 6×80 ml) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (CHCl₃/MeOH/25 % NH₃, 1:1:0.01) wird neben einer Mischung aus **38** und **101** auch das Vinylepoxid **91** als Vorfraktion isoliert.

Vinylepoxid

Ausbeute: 131 mg (0.42 mmol, **16** %, 2 Stufen).

Allopseudocodein

Ausbeute: 113 mg (0.38 mmol, **15** %, 2 Stufen).

Allopseudomorphin

Ausbeute: 141 mg (0.49 mmol, **19 %**, 2 Stufen).

10.2.3 Erneute Methylierung von Allopseudomorphin

Eine Mischung von 254 mg (0.88 mmol) Allopseudomorphin (**101**)/-codein (**38**), welche etwa 216 mg (0.76 mmol) des Phenols **101** enthält, wird in 20 ml Toluol gelöst und 10 min auf Rückfluss erhitzt (Luftkühler). Zur abgekühlten Lösung werden nacheinander 57 mg (1.1 eq.) Natriumethylat sowie 144 mg (1.1 eq.) Trimethylphenylammoniumchlorid gegeben und diese nochmals für 1 h auf Rückfluss erhitzt. Die handwarme Lösung wird mit 30 ml Wasser verdünnt und mit 5 ml ges. Na₂CO₃-Lösung alkalisiert. Man extrahiert mit DCM (3×30 ml), wäscht die vereinten Extrakte mit NaCl-Lösung (40 ml) und engt im Vakuum ein. Nach flashchromatographischer Abtrennung (CHCl₃/MeOH/25 % NH₃, 1:1:0.01) von Dimethylanilin und des überschüssigen Ammoniumsalzes wird nur Allopseudocodein (**38**) als weißer Schaum isoliert.

Ausbeute: 210 mg (0.70 mmol, **80 %**).

11

Finale 1,3-Transposition

11.1 Chlorcodide

11.1.1 α -Chlorcodid aus Codein-Monohydrat und Thionylchlorid

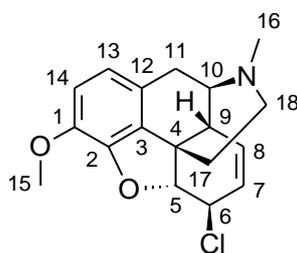
Man trägt 2.00 g (6.31 mmol) kommerziell erhältliches Codein-Monohydrat ($2 \cdot H_2O$) portionsweise in 4.1 ml eisgekühltes Thionylchlorid ein. Nach Abklingen der Gasentwicklung belässt man die gelbe Lösung für weitere 30 min bei Raumtemperatur und entfernt überschüssiges Säurechlorid anschließend im Vakuum (Ölpumpe). Der so erhaltene, gelbliche Sirup wird mit etwa 100 ml Eiswasser aufgenommen und durch langsame Zugabe gesättigter Na_2CO_3 -Lösung amorphes Chlorcodid ausgefällt. Man löst die Fällung zügig in Ether und extrahiert die wässrige Phase nochmals mit demselben Lösungsmittel (4×100 ml). Nach Trocknen über $MgSO_4$ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man α -Chlorcodid (**114**) als gelblichen Feststoff. Eine analytische Probe wird durch Umkristallisation aus EtOH gewonnen (weißer Feststoff). Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[108]

Ausbeute: 1.53 g (4.82 mmol, **76 %**).

R_f-Wert: 0.43 (MeOH).

Smp.: 143-144 °C (Zersetzung, Lit. 149-151 °C).

Systematischer Name: (5 α ,6 β)-6-Chlor-3-methoxy-17-methyl-7,8-didehydro-4,5-epoxymorphinan, α -Chlorcodid (**114**).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz, COSY):

δ (ppm): 1.85 (ddd, 1 H, 17a-H, $J_{17a/18b} = 1.3$ Hz, $J_{17a/18a} = 2.8$ Hz, $J_{17a/17b} = 12.6$ Hz), 2.16 (dt, 1 H, 17b-H, $J_{17b/18b} = 5.0$ Hz, $J_{17b/18a} = J_{17b/17a} = 12.5$ Hz), 2.31 (dd, 1 H, 11a-H, $J_{11a/10} = 6.3$ Hz, $J_{11a/11b} = 18.6$ Hz), 2.37 (dt, 1 H, 18a-H, $J_{18a/17a} = 3.8$ Hz, $J_{18a/17b} = J_{18a/18b} = 12.3$ Hz), 2.44 (s, 3 H, 16-H), 2.59 (ddd, 1 H, 18b-H, $J_{18b/17a} = 1.3$ Hz, $J_{18b/17b} = 5.0$ Hz, $J_{18b/18a} = 12.3$ Hz), 3.06 (d, 1 H, 11b-H, $J_{11b/11a} = 18.6$ Hz), 3.14 (q, 1 H, 9-H, $J_{9/7} = J_{9/8} = J_{9/10} = 2.8$ Hz), 3.36 (dd, 1 H, 10-H, $J_{10/9} = 3.2$ Hz, $J_{10/11a} = 6.0$ Hz), 3.83 (s, 3 H, 15-H), 4.53 (d, 1 H, 6-H, $J_{6/7} = 6.0$ Hz), 5.02 (s, 1 H, 5-H), 5.66 (dd, 1 H, 8-H, $J_{8/9} = 2.0$ Hz, $J_{8/7} = 9.6$ Hz), 5.97 (dddd, 1 H, 7-H, $J_{7/5} = 0.9$ Hz, $J_{7/9} = 3.2$ Hz, $J_{7/6} = 6.0$ Hz, $J_{7/8} = 9.8$ Hz), 6.56 (d, 1 H, 13-H, $J_{13/14} = 8.2$ Hz), 6.66 (d, 1 H, 14-H, $J_{14/13} = 8.2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz, HSQC):

δ (ppm): 20.29 (CH_2 , 11-C), 36.29 (CH_2 , 17-C), 40.00 (CH, 9-C), 43.11 (CH_3 , 16-C), 44.52 (C_q , 4-C), 46.69 (CH_2 , 18-C), 53.87 (CH, 6-C), 56.34 (CH_3 , 15-C), 58.70 (CH, 10-C), 93.86 (CH, 5-C), 112.73 (CH, 14-C), 119.24 (CH, 13-C), 127.45 (C_q , 12-C), 128.70 (CH, 7-C), 130.06 (C_q , 3-C), 135.27 (CH, 8-C), 141.89 (C_q , 1-C), 145.74 (C_q , 2-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z : 318.1 [$^{35}\text{M}+\text{H}$] $^+$, 320.1 [$^{37}\text{M}+\text{H}$] $^+$, 673.2 [$2^{35}\text{M}+\text{K}$] $^+$.

IR (ATR):

ν (cm^{-1}): 3030 (w), 2975 (w), 2935 (m), 2910 (m), 2834 (w), 2795 (m), 2030 (w), 1970 (w), 1605 (m), 1570 (m), 1558 (m), 1543 (m), 1502 (s), 1450 (s), 1374 (w), 1331 (m), 1276 (s), 1248 (m), 1200 (m), 1174 (s), 1154 (s), 1118 (m), 1106 (m), 1056 (s), 1041 (s), 1029 (s), 933 (s), 916 (m), 899 (w), 861 (w), 802 (s), 789 (s), 757 (s), 737 (s), 687 (s), 664 (w), 578 (w).

Elementaranalyse (C₁₈H₂₀ClNO₂):

berechnet: C: 68.03 % H: 6.34 % N: 4.41 %,

gefunden: C: 66.97 % H: 6.69 % N: 4.40 %.

11.1.2 α -Chlorcodid durch Substitution des Mesylates

Man löst 109 mg (0.34 mmol) Codein-Monohydrat (**2**·H₂O) in 5 ml Toluol und versetzt mit 0.12 ml (2.5 eq.) Triethylamin. Zur eisgekühlten Lösung tropft man anschließend 70 μ l (2.5 eq.) Mesylchlorid und belässt die weiße Suspension weitere 4 h bei dieser Temperatur. Nun wird das Eisbad entfernt und die Suspension für etwa 30 min auf 80 °C erhitzt. Die Base wird aus der abgekühlten Suspension mit 1 M Salzsäure (20 ml) extrahiert und die salzsaure Phase gründlich mit Diethylether (2×20 ml) gewaschen. Man alkalisiert mit ges. Na₂CO₃-Lösung, löst die amorphe Fällung in Diethylether und extrahiert mit demselben Lösungsmittel zurück (4×30 ml). Die vereinten Extrakte werden mit ges. NaCl-Lösung (20 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und der Diethylether im Vakuum entfernt. Man erhält das α -Chlorcodid (**114**) als weißen Feststoff.

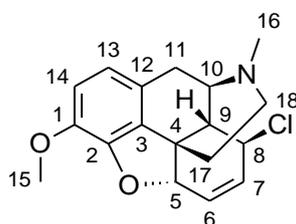
Ausbeute: 101 mg (0.32 mmol, **93 %**).**11.1.3** Thermische Isomerisierung von α -Chlorcodid

Eine Lösung von 1.11 g (3.49 mmol) α -Chlorcodid (**114**) in 25 ml Brombenzol wird 10 min mit Argon entgast und für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Aus der handwarmen, braunen Lösung wird die Morphinbase mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt (3×30 ml) und die salzsauren Extrakte mit Ether (2×50 ml) gründlich gewaschen. Durch langsame Zugabe von gesättigter Na₂CO₃-Lösung wird die amorphe Base **103** wieder ausgefällt und mit Ether rückextrahiert (4×80 ml). Man wäscht die vereinten org. Extrakte mit ges. NaCl-Lösung (50 ml), trocknet über MgSO₄ und engt im Vakuum ein. Man filtriert den Rückstand nochmals über Aktivkohle (Ether), entfernt alle Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und erhält das β -Chlorcodid (**103**) als gelblichen Feststoff. Eine analytische Probe wird abermals durch Umkristallisation aus EtOH gewonnen (weißer Feststoff). Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[108]

Ausbeute: 930 mg (2.93 mmol, **84 %**).**R_f-Wert:** 0.57 (MeOH).

Smp.: 149 °C (Lit. 153 °C).

Systematischer Name: (5 α ,8 β)-8-Chlor-3-methoxy-17-methyl-6,7-didehydro-4,5-epoxymorphinan, β -Chlorcodid (**103**).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, COSY):

δ (ppm): 1.80 (ddd, 1 H, 17a-H, $J_{17a/18b} = 1.9$ Hz, $J_{17a/18a} = 4.1$ Hz, $J_{17a/17b} = 12.9$ Hz), 1.93 (dt, 1 H, 17b-H, $J_{17b/18b} = 5.0$ Hz, $J_{17b/18a} = J_{17b/17a} = 12.3$ Hz), 2.28 (dt, 1 H, 18a-H, $J_{18a/17a} = 3.5$ Hz, $J_{18a/17b} = J_{18a/18b} = 12.3$ Hz), 2.44 (s, 3 H, 16-H), 2.45 (dd, 1 H, 11a-H, $J_{11a/10} = 6.3$ Hz, $J_{11a/11b} = 18.6$ Hz), 2.53 (dd, 1 H, 18b-H, $J_{18b/17b} = 3.9$ Hz, $J_{18b/18a} = 12.1$ Hz), 2.58 (dd, 1 H, 9-H, $J_{9/10} = 2.8$ Hz, $J_{9/8} = 9.8$ Hz), 3.07 (d, 1 H, 11b-H, $J_{11b/11a} = 18.9$ Hz), 3.58 (dd, 1 H, 10-H, $J_{10/9} = 2.8$ Hz, $J_{10/11a} = 6.0$ Hz), 3.83 (s, 3 H, 15-H), 3.97 (dq, 1 H, 8-H, $J_{8/5} = J_{8/6} = J_{8/7} = 1.9$ Hz, $J_{8/9} = 9.9$ Hz), 4.99 (d br., 1 H, 5-H, $J_{5/6} = 2.8$ Hz), 5.75 (ddd, 1 H, 6-H, $J_{6/5} = 2.5$ Hz, $J_{6/8} = 3.5$ Hz, $J_{6/7} = 10.4$ Hz), 5.89 (dd, 1 H, 7-H, $J_{7/8} = 1.1$ Hz, $J_{7/6} = 10.2$ Hz), 6.63 (d, 1 H, 13-H, $J_{13/14} = 7.9$ Hz), 6.70 (d, 1 H, 14-H, $J_{14/13} = 8.2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz, HSQC):

δ (ppm): 19.61 (CH_2 , 11-C), 35.20 (CH_2 , 17-C), 42.06 (C_q , 4-C), 43.12 (CH_3 , 16-C), 46.62 (CH_2 , 18-C), 48.87 (CH, 9-C), 54.96 (CH, 8-C), 56.21 (CH, 10-C), 56.33 (CH_3 , 15-C), 86.47 (CH, 5-C), 113.42 (CH, 14-C), 119.19 (CH, 13-C), 125.63 (CH, 6-C), 126.91 (C_q , 12-C), 128.53 (C_q , 3-C), 134.81 (CH, 7-C), 143.33 (C_q , 1-C), 144.08 (C_q , 2-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z : 318 [$^{35}\text{M}+\text{H}$] $^+$, 320 [$^{37}\text{M}+\text{H}$] $^+$, 673.2 [$2^{35}\text{M}+\text{K}$] $^+$.

IR (ATR):

ν (cm^{-1}): 3033 (w), 2999 (w), 2927 (m), 2842 (w), 2799 (m), 2770 (w), 2030 (w), 1978 (w), 1607 (m), 1570 (m), 1557 (m), 1542 (m), 1503 (s), 1474 (w), 1446 (s), 1375 (m), 1331 (m), 1281 (s), 1245 (m), 1200 (m), 1178 (w), 1157 (s), 1102 (s), 1073 (w), 1052 (s), 1037 (s), 976 (w), 920 (m), 899 (s), 859 (m), 826 (w), 783 (s), 769 (s), 740 (s), 701 (m), 663 (w), 643 (s).

Elementaranalyse (C₁₈H₂₀ClNO₂):

berechnet: C: 68.03 % H: 6.34 % N: 4.41 %,

gefunden: C: 67.97 % H: 6.10 % N: 4.45 %.

11.1.4 Reaktion von Allopseudocodein mit Thionylchlorid

Für den folgenden Ansatz wird wie bei 11.1.1 verfahren:

483 mg (1.61 mmol) Allopseudocodein **38** in 2 ml DCM gelöst,
1.5 ml Thionylchlorid.

Man tropft die in DCM gelöste Base zum eisgekühlten Thionylchlorid, erwärmt auf Raumtemperatur und lässt 1 h stehen. Nach alkalischer Aufarbeitung mit Na₂CO₃-Lösung wird über Aktivkohle entfärbt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei eine Mischung der Chlorcodide und des Eliminierungsproduktes 6-Demethoxythebain (**116**) als Schaum anfällt (¹H-NMR). Die folgende Zusammensetzung wurde dem Protonenspektrum entnommen: 24 mol% (25 %) α-Chlorcodid (**114**), 38 mol% (40 %) β-Chlorcodid (**103**) und 38 mol% (35 %) 6-Demethoxythebain (**116**). Massenprozentage sind in Klammern angegeben. Die Mischung wird ohne weitere Reinigungsoperationen der Hydrolyse unterworfen.

Summe α- und β-Chlorcodid

Ausbeute: 243 mg (0.76 mmol, **47 %**).

6-Demethoxythebain

Ausbeute: 131 mg (0.47 mmol, **29 %**).

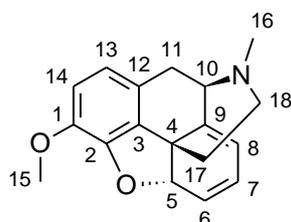
11.1.5 6-Demethoxythebain durch Dehydrochlorierung

Man löst 54 mg (0.17 mmol) α-Chlorcodid (**114**) in 5 THF, suspendiert darin 195 mg (8.3 eq.) K₂CO₃ und gibt abschließend 18 mg (0.1 eq.) des Katalysators Pd(PPh₃)₄ hinzu. Die Suspension wird über Nacht auf 35 °C erwärmt, und im Anschluss bis zur Trockne am Rotationsverdampfer eingengt. Nach flashchromatographischer Reinigung (DCM/MeOH, 10:1) erhält man neben 31 mg (57 %) nicht umgesetzter Chlorbase als Vorfraktion 6-Demethoxythebain (**116**) als gelbliches Öl. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[115]

Ausbeute: 20 mg (70 μmol , **42 %**, brsm. **98 %**).

R_f-Wert: 0.29 (DCM/MeOH, 10:1).

Systematischer Name: (5 α)-3-Methoxy-17-methyl-6,7,8,14-tetrahydro-4,5-epoxy-morphinan, 6-Demethoxythebain (**116**).



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 1.75 (dd br., 1 H, 17a-H, $J_{17a/18b} = 2.3$ Hz, $J_{17a/17b} = 12.7$ Hz), 2.22 (dt, 1 H, 17b-H, $J_{17b/18b} = 5.1$ Hz, $J_{17b/18a} = J_{17b/17a} = 12.7$ Hz), 2.47 (s, 3 H, 16-H), 2.59-2.74 (m, 2 H, 11a-H, 18a-H), 2.84 (dt, 1 H, 18b-H, $J_{18b/17a} = 5.1$ Hz, $J_{18b/17b} = J_{18b/18a} = 12.8$ Hz), 3.32 (d, 1 H, 11b-H, $J_{11b/11a} = 18.1$ Hz), 3.61 (d, 1 H, 10-H, $J_{10/11a} = 7.0$ Hz), 3.84 (s, 3 H, 15-H), 5.45 (dd, 1 H, 5-H, $J_{5/7} = 1.6$ Hz, $J_{5/6} = 3.7$ Hz), 5.60 (d, 1 H, 8-H, $J_{8/7} = 5.7$ Hz), 5.71 (dd, 1 H, 6-H, $J_{6/5} = 3.6$ Hz, $J_{6/7} = 10.0$ Hz), 5.92 (ddd, 1 H, 7-H, $J_{7/5} = 1.7$ Hz, $J_{7/8} = 5.5$ Hz, $J_{7/6} = 9.8$ Hz), 6.58 (d, 1 H, 13-H, $J_{13/14} = 8.3$ Hz), 6.65 (d, 1 H, 14-H, $J_{14/13} = 8.1$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ (ppm): 29.37 (CH₂, 11-C), 37.51 (CH₂, 17-C), 42.37 (CH₃, 16-C), 43.86 (C_q, 4-C), 46.15 (CH₂, 18-C), 56.35 (CH₃, 15-C), 61.20 (CH, 10-C), 89.35 (CH, 5-C), 111.90 (CH, 8-C), 112.56 (CH, 14-C), 118.96 (CH, 13-C), 121.79 (CH, 7-C), 125.82 (CH, 6-C), 127.45 (C_q, 12-C), 133.27 (C_q, 3-C), 139.91 (C_q, 9-C), 142.94 (C_q, 1-C), 144.87 (C_q, 2-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z : 282.1 [M+H]⁺, 299.3 [M+M·H³⁵Cl+H]⁺.

MS (EI):

m/z (%): 281.1 [M]⁺ (100), 238.1 (11), 225.1 (11), 165.1 (13), 152.0 (20), 144.0 (13).

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 3035 (w), 2995 (w), 2909 (s), 2836 (m), 2795 (w), 2688 (w), 1666 (w), 1625 (m), 1596 (m), 1558 (m), 1542 (m), 1500 (s), 1437 (s), 1398 (w), 1367 (m), 1330 (m), 1279 (s),

1253 (s), 1220 (w), 1182 (m), 1150 (s), 1096 (s), 1080 (s), 1052 (s), 1035 (s), 1015 (s), 981 (w), 948 (m), 922 (w), 897 (s), 844 (s), 789 (s), 768 (w), 744 (s), 720 (s), 694 (w), 674 (w), 649 (w).

HRMS (EI):

$[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2]^+$

berechnet: 281.1416,

gefunden: 281.1415.

11.2 Codeinisolomere

11.2.1 Mitsunobu-Inversion an Codein

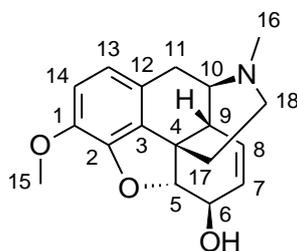
Man löst 304 mg (0.96 mmol) kommerziell erhältlich Codein-Monohydrat ($2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) in 10 ml Toluol, setzt 4 Å Molsieb sowie weitere 515 mg (2.0 eq.) Triphenylphosphin und 241 mg (2.0 eq.) Benzoessäure hinzu. Nun werden 0.39 ml (2.0 eq.) DIAD so schnell bei Raumtemperatur zugetropft, dass sich die gelbe Lösung beim Eintropfen gerade entfärbt. Nach vollendeter Zugabe wird 90 min gerührt und das Toluol am Rotationsverdampfer weitestgehend entfernt. Die basischen Komponenten des gelblichen Rückstandes werden mit wässriger Weinsäure (ca. 700 mg auf 70 ml Wasser) aufgenommen und die saure Lösung mit Ether (2×20 ml) gewaschen. Im Anschluss wird mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung alkalisiert und der Benzoessäureester (R_f 0.42, MeOH) mit Chloroform (4×30 ml) rückextrahiert. Man trocknet über MgSO_4 und entfernt alle Lösungsmittel im Vakuum. Der weiße Rückstand von **110** wird in 5 ml Ethanol gelöst, mit 5 ml 10 % Kalilauge versetzt und 10 min auf 80 °C erhitzt. Man gibt die handwarme Lösung auf 20 ml ges. NaCl-Lösung, extrahiert die wässrige Phase abermals mit Chloroform (4×20 ml), trocknet über MgSO_4 und engt ein. Nach flashchromatographischer Reinigung (MeOH) erhält man Isocodein (**104**) als weißen Feststoff. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[127]

Ausbeute: 248 mg (0.83 mmol, **86 %**, 2 Stufen).

R_f -Wert: 0.27 (MeOH).

Smp.: 170-171 °C (Lit. 172-173 °C).

Systematischer Name: (5 α ,6 β)-3-Methoxy-17-methyl-7,8-didehydro-4,5-epoxy-morphinan-6-ol, Isocodein (**104**).



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz, COSY):

δ (ppm): 1.83 (dd br., 1 H, 17a-H, $J_{17a/18b} = 2.0$ Hz, $J_{17a/17b} = 12.5$ Hz), 2.09 (dt, 1 H, 17b-H, $J_{17b/18b} = 5.0$ Hz, $J_{17b/18a} = J_{17b/17a} = 12.5$ Hz), 2.30 (dd, 1 H, 11a-H, $J_{11a/10} = 6.0$ Hz, $J_{11a/11b} = 18.3$ Hz), 2.33 (dt, 1 H, 18a-H, $J_{18a/17a} = 3.8$ Hz, $J_{18a/17b} = J_{18a/18b} = 12.3$ Hz), 2.42 (s, 3 H, 16-H), 2.56 (dd br., 1 H, 18b-H, $J_{18b/17b} = 3.9$ Hz, $J_{18b/18a} = 12.1$ Hz), 3.00-3.07 (m, 2 H, 9-H, 11b-H), 3.30 (dd, 1 H, 10-H, $J_{10/9} = 3.2$ Hz, $J_{10/11a} = 5.7$ Hz), 3.83 (s, 3 H, 15-H), 4.24 (d, 1 H, 6-H, $J_{6/7} = 5.4$ Hz), 4.77 (s, 1 H, 5-H), 5.63 (dd br., 1 H, 8-H, $J_{8/6} = 0.9$ Hz, $J_{8/7} = 10.1$ Hz), 5.98 (ddd, 1 H, 7-H, $J_{7/9} = 3.2$ Hz, $J_{7/6} = 5.8$ Hz, $J_{7/8} = 9.4$ Hz), 6.54 (d, 1 H, 13-H, $J_{13/14} = 8.2$ Hz), 6.65 (d, 1 H, 14-H, $J_{14/13} = 8.2$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz, HSQC):

δ (ppm): 20.20 (CH₂, 11-C), 35.92 (CH₂, 17-C), 40.07 (CH, 9-C), 43.06 (CH₃, 16-C), 44.08 (C_q, 4-C), 46.93 (CH₂, 18-C), 56.35 (CH₃, 15-C), 58.95 (CH, 10-C), 67.91 (CH, 6-C), 94.19 (CH, 5-C), 112.91 (CH, 14-C), 118.75 (CH, 13-C), 127.26 (C_q, 12-C), 130.48 (C_q, 3-C), 130.95 (CH, 7-C), 133.65 (CH, 8-C), 142.06 (C_q, 1-C), 145.75 (C_q, 2-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z : 300.1 [M+H]⁺, 599.0 [2M+H]⁺.

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 3117 (w br., O-H), 2972 (w), 2930 (m), 2902 (m), 2880 (m), 2845 (m), 1604 (m), 1562 (w), 1494 (s), 1460 (w), 1433 (s), 1396 (w), 1378 (w), 1339 (s), 1311 (w), 1281 (w), 1246 (s), 1200 (s), 1146 (s), 1097 (w), 1071 (w), 1016 (s), 983 (w), 960 (s), 937 (s), 899 (s), 863 (m), 823 (w), 801 (s), 767 (w), 745 (m), 710 (s), 649 (w), 620 (w), 600 (w).

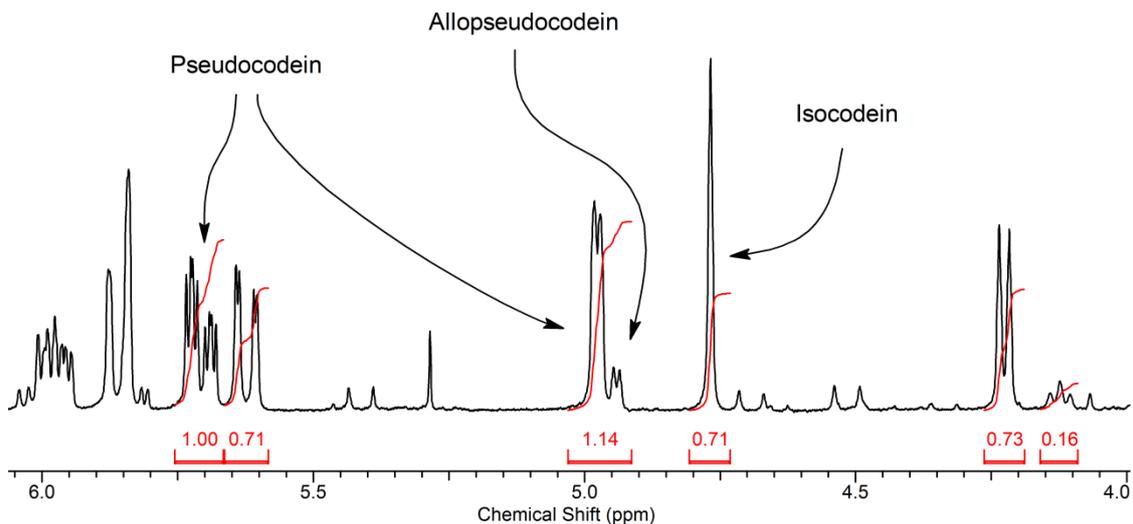
Elementaranalyse (C₁₈H₂₁NO₃):

berechnet: C: 72.22 % H: 7.07 % N: 4.68 %,

gefunden: C: 71.46 % H: 7.07 % N: 4.74 %.

11.2.2 Mikrowellen-assistierte Hydrolyse von α -Chlorcodid

Man löst 105 mg (0.33 mmol) α -Chlorcodid (**114**) in 4 ml 1,4-Dioxan/Wasser (1:1) und erwärmt 20 min auf 120 °C in der Mikrowelle (vollständiger Umsatz). Die gelbliche Lösung wird durch Zugabe von 5 ml ges. Na₂CO₃-Lösung entsäuert, auf 5 ml ges. NaCl-Lösung gegeben, mit CHCl₃ (5×10 ml) extrahiert und die vereinten org. Extrakte nochmals mit ges. NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen. Man trocknet über MgSO₄, entfernt die Lösungsmittel im Vakuum und erhält nach flashchromatographischer Trennung (DCM/MeOH, 5:1) eine Mischung der Codeinisolomeren **104**, **105** und **38** als weißen Schaum. Das Isomerenverhältnis wird durch Vergleich mit bekannten Spektren aus dem ¹H-NMR bestimmt.

Ausbeute: 62 mg (0.21 mmol, **63 %**).**Isomerenverhältnis:** Isocodein/Pseudocodein/Allopseudocodein, **0.73:1:0.14**.**11.2.3 Hydrolyse von β -Chlorcodid**

Für den folgenden Ansatz wird wie bei 11.2.2 verfahren:

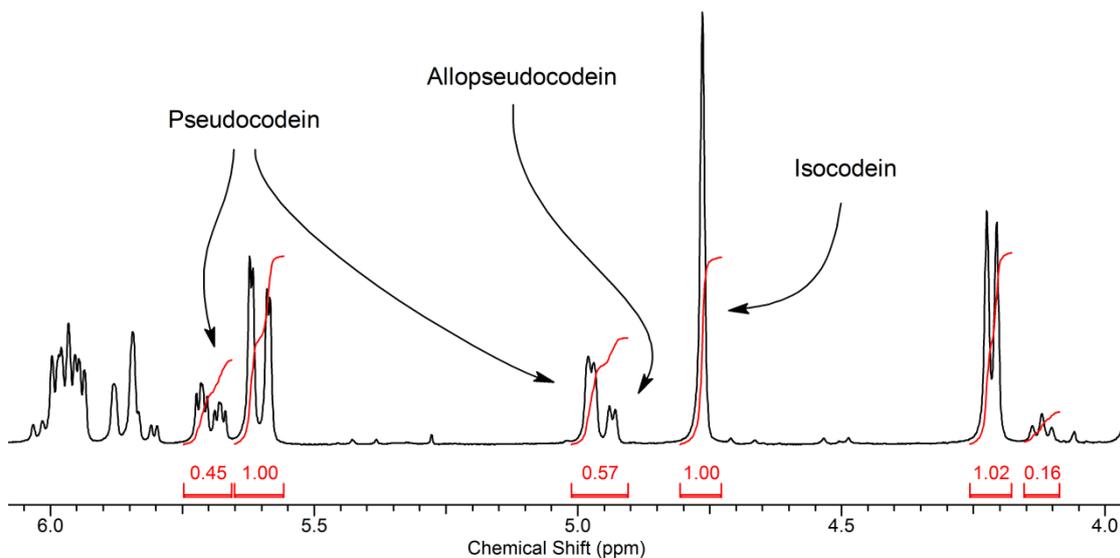
66 mg (0.21 mmol) β -Chlorcodid (**103**),

3 ml 1,4-Dioxan/Wasser (1:1).

Nach basischer Aufarbeitung und flashchromatographischer Trennung (DCM/MeOH, 5:1) erhält man wiederum eine Mischung der gleichen Codeinisolomeren **104**, **105** und **38** anderen Verhältnisses als weißen Schaum.

Ausbeute: 33 mg (0.11 mmol, **52 %**).

Isomerenverhältnis: Isocodein/Pseudocodein/Allopseudocodein, **1:0.45:0.14**.



11.2.4 Hydrolyse der Rohmischung der racemischen Chlorbasen

Für folgenden Ansatz wird wie bei 11.2.2 verfahren:

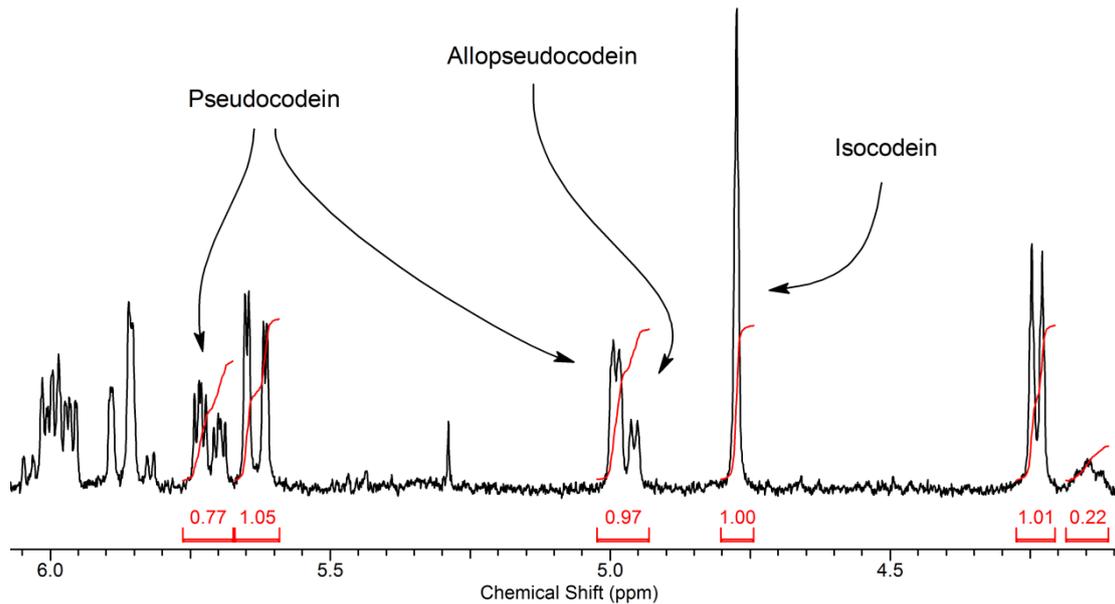
243 mg (0.76 mmol) Mischung der Chlorcodide **103/114** aus 11.1.4,

12 ml 1,4-Dioxan/Wasser (1:1).

Man erhitzt die Lösung für 70 min auf 100 °C in der Mikrowelle und erhält nach wässriger Aufarbeitung und flashchromatographischer Reinigung (DCM/MeOH, 5:1) eine Mischung der racemischen Codeinisolomeren **104**, **105** und **38** als gelblichen Feststoff. Für die Ausbeuteberechnung wird nur der Anteil der Chlorbasen berücksichtigt.

Ausbeute: 165 mg (0.55 mmol, **72 %**).

Isomerenverhältnis: Isocodein/Pseudocodein/Allopseudocodein, **1:0.77:0.20**.

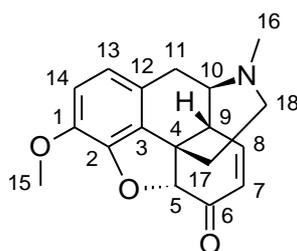


11.3 Codeinon und Pseudocodeinon

11.3.1 DMP-Oxidation der Codeinisomeren

Es werden 95 mg (0.32 mmol) einer Mischung der Codeinisomeren **105**, **106** und **38** (α -/ γ -Alkohole, etwa 1:1) in 5 ml DCM gelöst und mit 160 mg (5.9 eq.) NaHCO_3 versetzt. Man fügt 161 mg (1.2 eq.) DMP hinzu und rührt 1 h bei Raumtemperatur (tieftrote Lösung). Die Lösung wird mit 5 ml ges. Na_2CO_3 -Lösung sowie 5 ml Wasser verdünnt und mit CHCl_3 (5×10 ml) ausgeschüttelt. Die vereinten org. Extrakte werden mit ges. NaCl -Lösung (10 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (DCM/MeOH, 10:1) werden zwei Hauptprodukte, und zwar die zu den isomeren Allylalkoholen gehörigen Enone **11** und **117**, in Summe mit **72 %** erhalten.²¹ Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[128,129]

²¹ Codeinon (**11**) wird ebenso durch DMP-Oxidation von Isocodein (**104**) erhalten (**58 %**). Pseudocodeinon (*rac*-**117**) kann durch DMP-Oxidation des auf synthetischem Wege gewonnenen Allopseudocodeins (*rac*-**38**) erhalten werden (**91 %**).

Codeinon (α -Enon)**Ausbeute:** 36 mg (0.12 mmol, **38 %**).**R_f-Wert:** 0.33 (DCM/MeOH, 10:1).**Systematischer Name:** (5 α)-3-Methoxy-17-methyl-7,8-didehydro-4,5-epoxy-morphinan-6-on, Codeinon (**11**).**¹H-NMR** (CDCl₃, 600 MHz):

δ (ppm): 1.85 (ddd, 1 H, 17a-H, $J_{17a/18b} = 1.5$ Hz, $J_{17a/18a} = 3.4$ Hz, $J_{17a/17b} = 12.4$ Hz), 2.07 (dt, 1 H, 17b-H, $J_{17b/18b} = 4.9$ Hz, $J_{17b/18a} = J_{17b/17a} = 12.2$ Hz), 2.29 (dt, 1 H, 18a-H, $J_{18a/17a} = 3.7$ Hz, $J_{18a/17b} = J_{18a/18b} = 12.3$ Hz), 2.32 (dd, 1 H, 11a-H, $J_{11a/10} = 5.2$ Hz, $J_{11a/11b} = 18.4$ Hz), 2.45 (s, 3 H, 16-H), 2.62 (ddd, 1 H, 18b-H, $J_{18b/17a} = 1.1$ Hz, $J_{18b/17b} = 4.9$ Hz, $J_{18b/18a} = 12.0$ Hz), 3.10 (d, 1 H, 11b-H, $J_{11b/11a} = 18.8$ Hz), 3.19-3.23 (m, 1 H, 9-H), 3.42 (dd, 1 H, 10-H, $J_{10/9} = 3.4$ Hz, $J_{10/11a} = 4.9$ Hz), 3.83 (s, 3 H, 15-H), 4.69 (s, 1 H, 5-H), 6.08 (dd, 1 H, 7-H, $J_{7/9} = 3.0$ Hz, $J_{7/8} = 10.2$ Hz), 6.60 (d, 1 H, 13-H, $J_{13/14} = 8.3$ Hz), 6.63 (dd, 1 H, 8-H, $J_{8/9} = 1.9$ Hz, $J_{8/7} = 10.2$ Hz), 6.67 (d, 1 H, 14-H, $J_{14/13} = 8.3$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz):

δ (ppm): 20.48 (CH₂, 11-C), 33.93 (CH₂, 17-C), 41.41 (CH, 9-C), 42.88 (CH₃, 16-C), 43.11 (C_q, 4-C), 46.81 (CH₂, 18-C), 56.86 (CH₃, 15-C), 59.04 (CH, 10-C), 88.11 (CH, 5-C), 114.85 (CH, 14-C), 119.91 (CH, 13-C), 125.93 (C_q, 12-C), 128.98 (C_q, 3-C), 132.58 (CH, 7-C), 142.58 (C_q, 1-C), 144.90 (C_q, 2-C), 148.88 (CH, 8-C), 194.48 (C_q, 6-C).

MS (ESI-MS, positiv):m/z: 298.2 [M+H]⁺, 595.2 [2M+H]⁺, 617.1 [2M+Na]⁺.**MS** (EI):m/z (%): 297.1 [M]⁺ (100), 229.1 (13).

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 3018 (w), 2921 (m), 2832 (w), 2788 (m), 2056 (w), 2030 (w), 1734 (w), 1717 (w), 1699 (w), 1667 (s, C=O_{Enon}), 1609 (m), 1558 (w), 1542 (w), 1499 (s), 1436 (s), 1419 (m), 1387 (w), 1374 (w), 1316 (m), 1270 (s), 1238 (s), 1199 (w), 1174 (m), 1147 (m), 1102 (m), 1075 (w), 1054 (s), 1026 (s), 992 (w), 960 (w), 935 (s), 916 (m), 872 (m), 851 (m), 822 (w), 798 (s), 748 (s), 718 (m), 688 (s), 652 (w), 626 (m).

HRMS (EI):

[C₁₈H₁₉NO₃]⁺

berechnet: 297.1365,

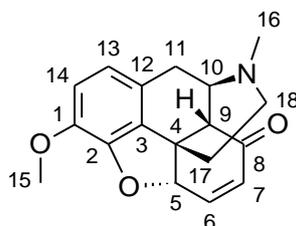
gefunden: 297.1358.

Pseudocodeinon (γ -Enon)

Ausbeute: 32 mg (0.11 mmol, **34 %**).

R_f-Wert: 0.40 (DCM/MeOH, 10:1).

Systematischer Name: (5 α)-3-Methoxy-17-methyl-6,7-didehydro-4,5-epoxy-morphinan-8-on, Pseudocodeinon (**117**).

**¹H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz):

δ (ppm): 1.82 (ddd, 1 H, 17a-H, $J_{17a/18b} = 1.7$ Hz, $J_{17a/18a} = 3.4$ Hz, $J_{17a/17b} = 12.5$ Hz), 2.05 (dt, 1 H, 17b-H, $J_{17b/18b} = 4.8$ Hz, $J_{17b/18a} = J_{17b/17a} = 12.2$ Hz), 2.25 (dt, 1 H, 18a-H, $J_{18a/17a} = 3.6$ Hz, $J_{18a/17b} = J_{18a/18b} = 12.2$ Hz), 2.39-2.62 (m, 5 H, 11a-H, 16-H, 18b-H), 2.96 (d, 1 H, 11b-H, $J_{11b/11a} = 18.5$ Hz), 3.02 (d, 1 H, 9-H, $J_{9/10} = 3.0$ Hz), 3.80 (dd, 1 H, 10-H, $J_{10/9} = 2.8$ Hz, $J_{10/11a} = 5.9$ Hz), 3.84 (s, 3 H, 15-H), 5.20 (dd, 1 H, 5-H, $J_{5/7} = 0.9$ Hz, $J_{5/6} = 3.2$ Hz), 5.97 (dd, 1 H, 7-H, $J_{7/5} = 0.9$ Hz, $J_{7/6} = 10.4$ Hz), 6.56 (dd, 1 H, 6-H, $J_{6/5} = 3.2$ Hz, $J_{6/7} = 10.4$ Hz), 6.61 (d, 1 H, 13-H, $J_{13/14} = 8.5$ Hz), 6.72 (d, 1 H, 14-H, $J_{14/13} = 8.1$ Hz).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz):

δ (ppm): 19.94 (CH_2 , 11-C), 34.50 (CH_2 , 17-C), 42.85 (C_q , 4-C), 43.09 (CH_3 , 16-C), 46.65 (CH_2 , 18-C), 50.55 (CH , 9-C), 54.97 (CH , 10-C), 56.48 (CH_3 , 15-C), 85.45 (CH , 5-C), 114.05 (CH , 14-C), 120.07 (CH , 13-C), 127.71 (C_q , 12-C), 129.31 (C_q , 3-C), 131.89 (CH , 7-C), 140.34 (CH , 6-C), 142.68 (C_q , 1-C), 142.92 (C_q , 2-C), 196.05 (C_q , 8-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z : 298.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 595.2 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

MS (EI):

m/z (%): 297.1 $[\text{M}]^+$ (100), 282.0 $[\text{M}-\text{Me}]^+$ (15), 254.0 (14), 240.0 $[\text{M}-\text{HN}=\text{CH}_2-\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2]^+$ (24), 225.0 (15), 160.1 (14), 144.0 (47), 88.0 (20), 59.0 (17).

IR (ATR):

ν (cm^{-1}): 3048 (w), 3025 (w), 2962 (w), 2927 (m), 2843 (m), 2800 (w), 2056 (w), 1734 (w), 1717 (w), 1698 (w), 1668 (s, $\text{C}=\text{O}_{\text{Enon}}$), 1623 (w), 1602 (w), 1557 (w), 1541 (w), 1496 (s), 1436 (s), 1388 (w), 1374 (w), 1334 (m), 1298 (w), 1282 (w), 1255 (s), 1204 (s), 1149 (s), 1119 (s), 1103 (s), 1060 (m), 1037 (s), 1016 (s), 979 (m), 933 (s), 919 (s), 897 (s), 868 (m), 827 (w), 809 (s), 786 (m), 769 (m), 753 (w), 704 (m), 674 (m), 655 (w), 609 (w), 589 (w), 559 (s).

HRMS (EI):

$[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3]^+$

berechnet: 297.1365,

gefunden: 297.1369.

11.3.2 Swern-Oxidation von Isocodein

Es werden 41 μl (3.1 eq.) DMSO in 2 ml DCM vorgelegt und bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit 25 μl (1.5 eq.) Oxalylchlorid versetzt. Nach 15 min der Aktivierung werden 55 mg (0.18 mmol) Isocodein (**104**), in 1 ml DCM gelöst, langsam zugetropft. Nach weiteren 10 min bei dieser Temperatur werden 0.14 ml (5.4 eq.) Et_3N zügig zugegeben und die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt (Wasserbad). Nach 30 min bei Raumtemperatur wird mit 5 ml ges. Na_2CO_3 -Lösung

alkalisiert und mit 10 ml DCM verdünnt. Zur Abtrennung des Sulfoxides wäscht man die org. Phase gründlich mit Wasser (5×10 ml), trocknet über MgSO_4 und engt im Vakuum ein (Geruch nach Dimethylsulfid). Nach flashchromatographischer Reinigung (DCM/MeOH, 10:1) wird neben Codeinon (**11**) noch der Oxalsäureester **111** von Isocodein (**104**) erhalten.²²

Hauptprodukt (Codeinon)

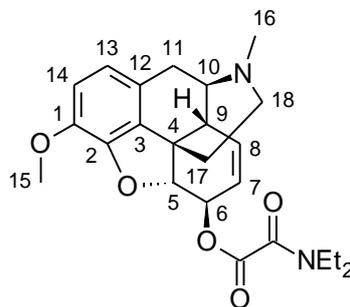
Ausbeute: 20 mg (67 μmol , **36 %**).

Nebenprodukt (Oxalsäureester)

Ausbeute: 15 mg (35 μmol , **19 %**).

R_f-Wert: 0.51 (DCM/MeOH, 10:1).

Systematischer Name: (5 α ,6 β)-3-Methoxy-17-methyl-7,8-didehydro-4,5-epoxy-morphinan-6-yl-(diethylamino)(oxo)acetat (**111**).



¹H-NMR (CDCl_3 , 300 MHz):

δ (ppm): 1.11-1.23 (m, 6 H, NEt_2), 1.83 (d br., 1 H, 17a-H, $J_{17a/17b} = 12.3$ Hz), 2.10 (dt, 1 H, 17b-H, $J_{17b/18b} = 5.3$ Hz, $J_{17b/18a} = J_{17b/17a} = 12.1$ Hz), 2.22-2.49 (m, 5 H, 11a-H, 16-H, 18a-H), 2.58 (dd, 1 H, 18b-H, $J_{18b/17b} = 3.7$ Hz, $J_{18b/18a} = 12.2$ Hz), 2.94-3.13 (m, 2 H, 9-H, 11b-H), 3.22 (q, 2 H, NEt_2 , $J = 7.3$ Hz), 3.34 (dd, 1 H, 10-H, $J_{10/9} = 3.4$ Hz, $J_{10/11a} = 5.7$ Hz), 3.40 (q, 2 H, NEt_2 , $J = 7.3$ Hz), 3.84 (s, 3 H, 15-H), 4.87 (s, 1 H, 5-H), 5.35 (d, 1 H, 6-H, $J_{6/7} = 5.7$ Hz), 5.76 (dd, 1 H, 8-H, $J_{8/9} = 1.7$ Hz, $J_{8/7} = 9.8$ Hz), 6.00 (ddd, 1 H, 7-H, $J_{7/9} = 2.8$ Hz, $J_{7/6} = 5.8$ Hz, $J_{7/8} = 9.1$ Hz), 6.56 (d, 1 H, 13-H, $J_{13/14} = 8.5$ Hz), 6.67 (d, 1 H, 14-H, $J_{14/13} = 8.1$ Hz).

²² Durch Hydrolyse des Oxalsäureesters **111** mit 10 % KOH in Ethanol bei 40 °C lässt sich Isocodein (**104**) problemlos zurückgewinnen (**95 %**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

δ (ppm): 12.57 und 14.29 (CH_3 , NEt_2), 20.16 (CH_2 , 11-C), 35.45 (CH_2 , 17-C), 39.90 (CH_2 , NEt_2), 40.19 (CH , 9-C), 42.30 (CH_2 , NEt_2), 43.04 (CH_3 , 16-C), 44.22 (C_q , 4-C), 46.76 (CH_2 , 18-C), 56.51 (CH_3 , 15-C), 58.88 (CH , 10-C), 71.44 (CH , 6-C), 90.90 (CH , 5-C), 113.46 (CH , 14-C), 119.29 (CH , 13-C), 126.17 (CH , 7-C), 127.07 (C_q , 12-C), 129.99 (C_q , 3-C), 136.86 (CH , 8-C), 142.18 (C_q , 1-C), 145.62 (C_q , 2-C), 160.90 (C_q , OC(O)C(O)NEt_2), 162.08 (C_q , OC(O)C(O)NEt_2).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z : 282.2 [M-OC(O)C(O)NEt_2] $^+$, 427.3 [M+H] $^+$.

11.3.3 Oxidation der racemischen Mischung der Codeinisomeren

Für folgenden Ansatz wird wie bei 11.3.1 verfahren:

161 mg (0.54 mmol) der racemischen Codeinisomerenmischung **104**, **105** und **38**,
274 mg (1.2 eq.) DMP,
272 mg (5.9 eq.) NaHCO_3 ,
10 ml DCM.

Nach flashchromatographischer Reinigung (DCM/MeOH, 10:1) erhält man eine nahezu äquivalente Mischung aus Pseudocodeinon (*rac*-**117**) und Codeinon (*rac*-**11**).

Codeinon

Ausbeute: 46 mg (0.16 mmol, **29 %**).

Pseudocodeinon

Ausbeute: 48 mg (0.16 mmol, **30 %**).

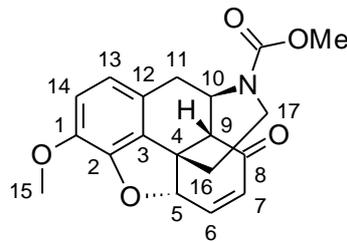
11.3.4 Methylcarbammat von Pseudocodeinon

Man löst 48 mg (0.16 mmol) synth. Pseudocodeinon (*rac*-**117**) in 6 ml Chloroform, fügt 300 mg (22.3 eq.) NaHCO_3 wie 0.30 ml (24.0 eq.) Chlorameisensäuremethylester hinzu und erhitzt 1 h auf Rückfluss. Die abgekühlte Suspension wird im Vakuum eingeeengt und nach flashchromatographischer Reinigung (EtOAc/Pentan, 1:1) erhält man das *N*-Methylcarbammat **39** als farbloses Öl/weißen Schaum. Die analytischen Daten stimmen mit der von *Fukuyama* erhaltenen Zwischenverbindung überein.^[16]

Ausbeute: 51 mg (0.15 mmol, **93 %**).

R_f-Wert: 0.68 (DCM/MeOH, 10:1), 0.32 (EtOAc/Pentan, 1:1).

Systematischer Name: *rac*-Methyl (5 α)-3-methoxy-8-oxo-6,7-didehydro-4,5-epoxymorphinan-17-carboxylat (**39**).



Die Kernresonanzspektren des Carbamates **39** zeigen einen doppelten Signalsatz, der den beiden Amidrotameren zuzuordnen ist. Das Verhältnis der Rotamere beträgt etwa 3:2 (Hauptrotamer/Nebenrotamer).

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz):

δ (ppm): 1.80-1.97 (m, 2 H, 16-H), 2.65 (d br., 1 H, 11a-H, $J_{11a/11b} = 18.4$ Hz), 2.76-2.91 (m, 2 H, 9-H, 11b-H), 2.98-3.11 (m, 1 H, 17a-H), 3.70 (s br., 0.4 3 H, NC(O)OMe) (Nebenrotamer), 3.73 (s br., 0.6 3 H, NC(O)OMe) (Hauptrotamer), 3.83 (s, 3 H, 15-H), 3.92-3.99 (m, 0.4 1 H, 17b-H) (Nebenrotamer), 4.07-4.14 (m, 0.6 1 H, 17b-H) (Hauptrotamer), 5.19 (s br., 1 H, 5-H), 5.23 (s br., 0.6 1 H, 10-H) (Hauptrotamer), 5.26 (s br., 0.4 1 H, 10-H) (Nebenrotamer), 5.98 (d br., 1 H, 7-H, $J_{7/6} = 10.9$ Hz), 6.53-6.64 (m, 2 H, 6-H, 13-/14-H), 6.74 (d br., 1 H, 13-/14-H, $J_{13/14} = 8.3$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz):

Hauptrotamer:

δ (ppm): 29.01 (CH₂, 11-C), 33.61 (CH₂, 16-C), 37.53 (CH₂, 17-C), 43.11 (C_q, 4-C), 47.08 (CH, 9-C), 49.10 (CH, 10-C), 52.84 (CH₃, NC(O)OMe), 56.35 (CH₃, 15-C), 85.06 (CH, 5-C), 114.42 (CH, 14-C), 120.37 (CH, 13-C), 126.08 (C_q, 12-C), 128.07 (C_q, 3-C), 131.67 (CH, 7-C), 140.45 (CH, 6-C), 142.73 (C_q, 1-C), 143.07 (C_q, 2-C), 155.62 (C_q, NC(O)OMe), 194.93 (C_q, 8-C).

Nebenrotamer:

δ (ppm): 28.80 (CH₂, 11-C), 33.90 (CH₂, 16-C), 37.66 (CH₂, 17-C), 43.23 (C_q, 4-C), 46.96 (CH, 9-C), 49.02 (CH, 10-C), 52.75 (CH₃, NC(O)OMe), 56.35 (CH₃, 15-C), 85.06 (CH, 5-C), 114.37

(CH, 14-C), 120.37 (CH, 13-C), 126.34 (C_q, 12-C), 128.07 (C_q, 3-C), 131.83 (CH, 7-C), 139.94 (CH, 6-C), 142.73 (C_q, 1-C), 143.07 (C_q, 2-C), 155.69 (C_q, NC(O)OMe), 194.57 (C_q, 8-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z: 342.2 [M+H]⁺, 359.2 [M+NH₄]⁺, 683.2 [2M+H]⁺, 705.2 [2M+Na]⁺.

IR (ATR):

ν (cm⁻¹): 3021 (w), 2986 (w), 2948 (w), 2922 (w), 2859 (w), 2838 (w), 2056 (w), 2030 (w), 2009 (w), 1871 (w), 1845 (w), 1772 (w), 1735 (w), 1691 (s), 1602 (m), 1570 (m), 1501 (m), 1445 (s), 1371 (s), 1344 (w), 1320 (m), 1276 (m), 1197 (s), 1170 (m), 1130 (s), 1091 (s), 1057 (s), 1027 (s), 985 (s), 900 (s), 859 (s), 772 (s), 683 (w), 625 (w), 571 (s).

11.4 Codein und Morphin

11.4.1 Borhydrid-Reduktion von Codeinon

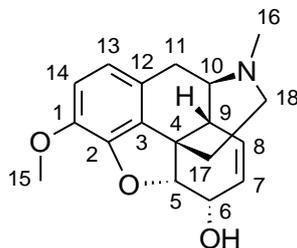
Man suspendiert 119 mg (20.3 eq.) NaBH₄ bei Raumtemperatur in 3 ml Methanol und gibt nach Abklingen der Gasentwicklung die Suspension der Methoxyborhydride zur Lösung von 46 mg (0.16 mmol) Codeinon (**11**) in ebenfalls 3 ml Methanol. Nach 30 min bei Raumtemperatur wird die gelbliche Lösung am Rotationsverdampfer weitestgehend eingengt, der Rückstand mit 3 ml 2 M Natronlauge versetzt und kurzzeitig auf 70 °C erhitzt (etwa 2 min). Die erkaltete Lösung wird mit 5 ml Wasser verdünnt und mit CHCl₃ (4×10 ml) ausgeschüttelt. Die vereinten org. Extrakte werden mit ges. NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält Codein (**2**) als weißen Feststoff ausreichender Reinheit (¹H-NMR).²³ Die spektroskopischen Daten stimmen mit der erworbenen Probe des Naturstoffes überein.

Ausbeute: 44 mg (0.15 mmol, **95 %**).

R_f-Wert: 0.42 (DCM/MeOH, 5:1), 0.11 (DCM/MeOH, 10:1).

²³ Mit *L*-Selectrid in THF gewinnt man Codein (**2**) zu **59 %**. Pseudocodeinon (**117**) lässt sich mit NaBH₄ hingegen nicht reduzieren, es entsteht lediglich Dihydroallopseudocodein zu **100 %** (Rohprodukt).

Systematischer Name: (5 α ,6 α)-3-Methoxy-17-methyl-7,8-didehydro-4,5-epoxy-morphinan-6-ol, Codein (**2**).



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):

δ (ppm): 1.85 (ddd, 1 H, 17a-H, $J_{17a/18b} = 1.6$ Hz, $J_{17a/18a} = 3.5$ Hz, $J_{17a/17b} = 12.9$ Hz), 2.05 (dt, 1 H, 17b-H, $J_{17b/18b} = 5.2$ Hz, $J_{17b/18a} = J_{17b/17a} = 12.5$ Hz), 2.28 (dd, 1 H, 11a-H, $J_{11a/10} = 6.3$ Hz, $J_{11a/11b} = 18.6$ Hz), 2.38 (dt, 1 H, 18a-H, $J_{18a/17a} = 3.6$ Hz, $J_{18a/17b} = J_{18a/18b} = 12.3$ Hz), 2.42 (s, 3 H, 16-H), 2.58 (dd br., 1 H, 18b-H, $J_{18b/17b} = 3.9$ Hz, $J_{18b/18a} = 12.5$ Hz), 2.66 (s br., 1 H, 9-H), 3.03 (d, 1 H, 11b-H, $J_{11b/11a} = 18.6$ Hz), 3.34 (dd, 1 H, 10-H, $J_{10/9} = 3.5$ Hz, $J_{10/11a} = 6.3$ Hz), 3.81 (s, 3 H, 15-H), 4.13-4.18 (m, 1 H, 6-H), 4.87 (dd, 1 H, 5-H, $J_{5/7} = 1.3$ Hz, $J_{5/6} = 6.6$ Hz), 5.27 (td, 1 H, 8-H, $J_{8/6} = J_{8/9} = 2.8$ Hz, $J_{8/7} = 9.9$ Hz), 5.68 (ddt, 1 H, 7-H, $J_{7/5} = J_{7/9} = 1.6$ Hz, $J_{7/6} = 3.2$ Hz, $J_{7/8} = 9.5$ Hz), 6.55 (d, 1 H, 13-H, $J_{13/14} = 8.2$ Hz), 6.64 (d, 1 H, 14-H, $J_{14/13} = 8.2$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):

δ (ppm): 20.32 (CH₂, 11-C), 35.69 (CH₂, 17-C), 40.65 (CH, 9-C), 42.86 (CH₃, 16-C), 43.01 (C_q, 4-C), 46.36 (CH₂, 18-C), 56.22 (CH₃, 15-C), 58.79 (CH, 10-C), 66.34 (CH, 6-C), 91.28 (CH, 5-C), 112.73 (CH, 14-C), 119.46 (CH, 13-C), 127.05 (C_q, 12-C), 128.16 (CH, 8-C), 130.95 (C_q, 3-C), 133.37 (CH, 7-C), 142.11 (C_q, 1-C), 146.21 (C_q, 2-C).

MS (ESI-MS, positiv):

m/z : 300.1 [M+H]⁺, 317.2 [M+NH₄]⁺, 322.1 [M+Na]⁺, 599.0 [2M+H]⁺, 621.2 [2M+Na]⁺.

11.4.2 Reduktion der racemischen Probe von Codeinon

Für den folgenden Ansatz wird wie bei 11.4.1 verfahren:

- 46 mg (0.16 mmol) Codeinon (*rac*-**11**), gelöst in 3 ml Methanol,
- 130 mg (22.2 eq.) NaBH₄,
- 3 ml Methanol.

Nach flashchromatographischer Reinigung (DCM/MeOH, 5:1) erhält man die racemische Probe an Codein (*rac*-**2**) als weißen Schaum nahezu quantitativ.

Ausbeute: 46 mg (0.16 mmol, **99 %**).

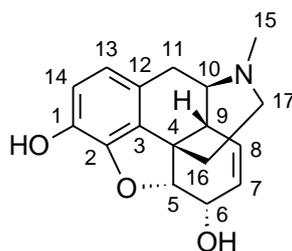
11.4.3 *O*-Demethylierung von Codein

Zu einer Lösung von 2.3 ml (1 M in DCM, 6.0 eq.) Bortribromid in 5 ml DCM bei 20 °C (Wasserbad) wird über 2 min eine Lösung von 115 mg (0.38 mmol) getrocknetem Codein (**2**) in 4 ml DCM getropft. Die gelbliche Suspension wird nach 30 min bei dieser Temperatur zügig auf 10 ml Eiswasser, versetzt mit 0.8 ml 25 % Ammoniak, gegeben (HBr-Nebel). Nach weiteren 30 min kräftigen Rührens der zweiphasigen Mischung wird die Base mit CHCl₃/*i*PrOH (4:1, 6×20 ml) ausgeschüttelt, die vereinten Extrakte über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (CHCl₃/MeOH/25 % NH₃, 1:1:0.01) wird Morphin (**1**) als weiß-gelblicher Feststoff erhalten. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[16]

Ausbeute: 61 mg (0.21 mmol, **56 %**).

R_f-Wert: 0.04 (DCM/MeOH, 10:1), 0.41 (CHCl₃/MeOH/25 % NH₃, 1:1:0.01).

Systematischer Name: (5 α ,6 α)-17-Methyl-7,8-didehydro-4,5-epoxymorphinan-3,6-diol, Morphin (**1**).



¹H-NMR (CDCl₃/MeOH-d₄, 1:1, 500 MHz):

δ (ppm): 1.87 (ddd, 1 H, 16a-H, $J_{16a/17b} = 1.8$ Hz, $J_{16a/17a} = 3.8$ Hz, $J_{16a/16b} = 13.0$ Hz), 2.05 (dt, 1 H, 16b-H, $J_{16b/17b} = 5.2$ Hz, $J_{16b/17a} = J_{16b/17a} = 12.7$ Hz), 2.34 (dd, 1 H, 11a-H, $J_{11a/10} = 6.6$ Hz, $J_{11a/11b} = 18.9$ Hz), 2.41-2.51 (m, 1 H, 17a-H), 2.44 (s, 3 H, 15-H), 2.60 (dd br., 1 H, 17b-H, $J_{17b/16b} = 4.3$ Hz, $J_{17b/17a} = 12.5$ Hz), 2.63 (quint, 1 H, 9-H, $J_{9/7} = J_{9/8} = J_{9/10} = 2.8$ Hz), 3.02 (d, 1 H, 11b-H, $J_{11b/11a} = 18.6$ Hz), 3.36 (dd, 1 H, 10-H, $J_{10/9} = 3.3$ Hz, $J_{10/11a} = 6.5$ Hz), 4.16 (dt, 1 H, 6-H, $J_{6/7} = 2.7$ Hz, $J_{6/5} = J_{6/OH} = 5.9$ Hz), 4.81 (dd, 1 H, 5-H, $J_{5/7} = 1.3$ Hz, $J_{5/6} = 6.6$ Hz), 5.27 (td, 1 H,

8-H, $J_{8/6} = J_{8/9} = 2.8$ Hz, $J_{8/7} = 9.9$ Hz), 5.64 (tdd, 1 H, 7-H, $J_{7/5} = J_{7/6} = 1.8$ Hz, $J_{7/9} = 3.1$ Hz, $J_{7/8} = 9.7$ Hz), 6.45 (d, 1 H, 13-H, $J_{13/14} = 8.2$ Hz), 6.57 (d, 1 H, 14-H, $J_{14/13} = 7.9$ Hz).

^{13}C -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH-d}_4$, 1:1, 125 MHz):

δ (ppm): 21.16 (CH_2 , 11-C), 35.62 (CH_2 , 16-C), 40.84 (CH, 9-C), 43.01 (CH_3 , 15-C), 43.64 (C_q , 4-C), 47.00 (CH_2 , 17-C), 59.59 (CH, 10-C), 67.17 (CH, 6-C), 92.08 (CH, 5-C), 117.45 (CH, 14-C), 120.21 (CH, 13-C), 126.34 (C_q , 12-C), 128.73 (CH, 8-C), 131.24 (C_q , 3-C), 133.49 (CH, 7-C), 138.97 (C_q , 1-C), 146.53 (C_q , 2-C).

MS (ESI-MS):

positiv:

m/z : 286.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 593.0 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 651.2 $[\text{M}+\text{M}\cdot\text{H}^{79}\text{Br}+\text{H}]^+$, 653.1 $[\text{M}+\text{M}\cdot\text{H}^{81}\text{Br}+\text{H}]^+$.

negativ:

m/z : 283.8 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 668.8 $[2\text{M}-\text{H}]^-$.

IR (ATR):

ν (cm^{-1}): 3494 (w, O–H), 3268 (s br., O–H), 3028 (w), 2936 (m), 2916 (m), 2863 (w), 2839 (w), 2793 (w), 2769 (w), 1642 (w), 1613 (w), 1542 (m), 1500 (s), 1474 (s), 1458 (w), 1438 (w), 1374 (s), 1347 (w), 1314 (s), 1284 (w), 1235 (m), 1196 (w), 1153 (m), 1112 (s), 1100 (s), 1048 (s), 1031 (s), 976 (m), 942 (s), 887 (w), 872 (w), 838 (s), 788 (s), 768 (m), 757 (s), 706 (m), 677 (s), 649 (s), 624 (w).

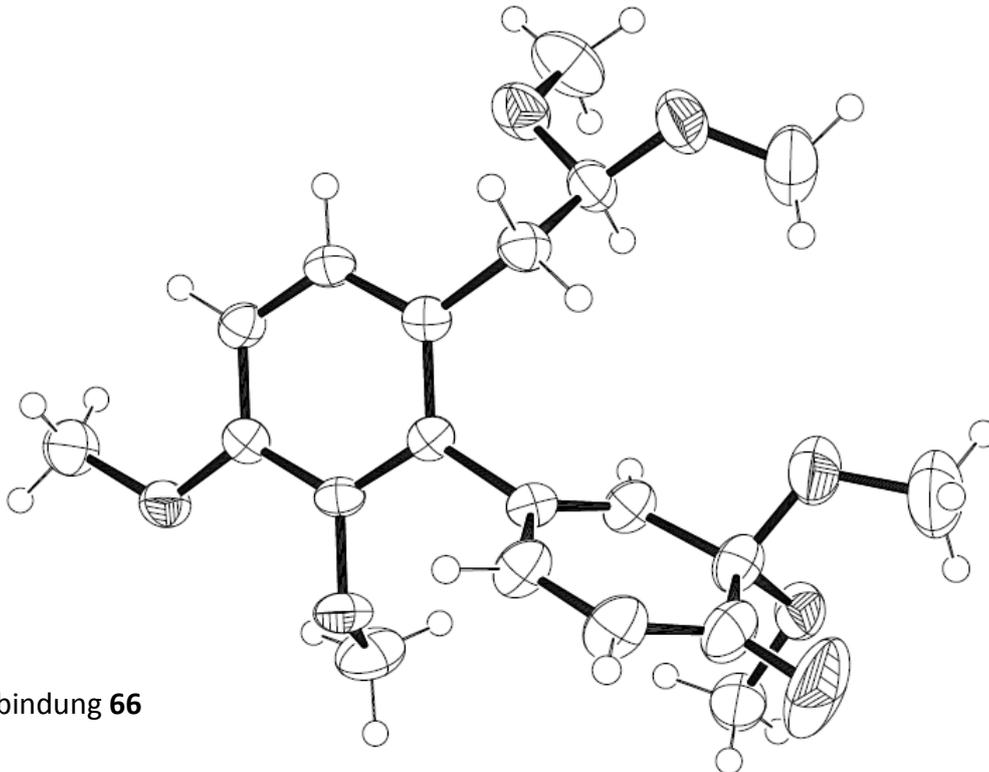
Teil D

Kristallographische Daten

12

Kristallstrukturen

12.1 Maskiertes *ortho*-Chinon aus der Phenoloxidation

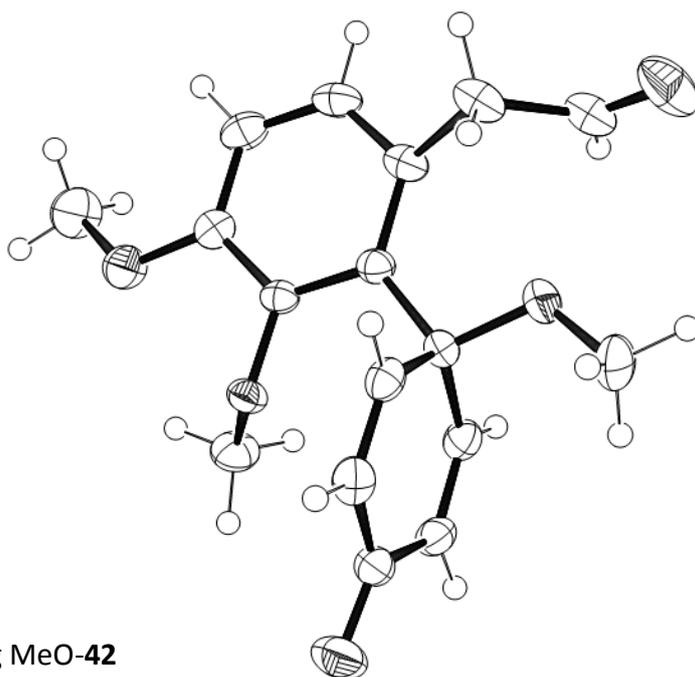


Verbindung 66

Empirische Formel:	C ₂₀ H ₂₆ O ₇
Formelmasse:	378.41 g/mol
Temperatur (Standardabweichung):	-75(2) °C
Wellenlänge:	0.71073 Å
Kristallsystem:	monoklin
Raumgruppe:	P2 ₁ /c

Gitterkonstanten (Standardabweichung):	$a = 10.624(1) \text{ \AA}$	$\alpha = 90.00^\circ$
	$b = 27.069(2) \text{ \AA}$	$\beta = 107.12(1)^\circ$
	$c = 7.107(1) \text{ \AA}$	$\gamma = 90.00^\circ$
Moleküle pro Einheitszelle:	4	
Dichte (berechnet):	1.287 g/cm^3	
Absorptionskoeffizient:	0.097 mm^{-1}	
F(000):	808 e	
Kristallgröße:	$0.28 \cdot 0.11 \cdot 0.10 \text{ mm}^3$ (gelb)	
Gesammelte Reflexe:	27455	
Unabhängige Reflexe:	3590	
Vervollständigung:	99.6 %	
Absorptionskorrektur:	SADABS	
Max./min. Durchlässigkeit:	0.99/0.973	
Einschränkungen/Parameter:	0/270	
Güte:	$R = 0.053, R_w^2 = 0.128$	
Restelektronendichte:	$0.36 (-0.28) \text{ e\AA}^{-3}$	

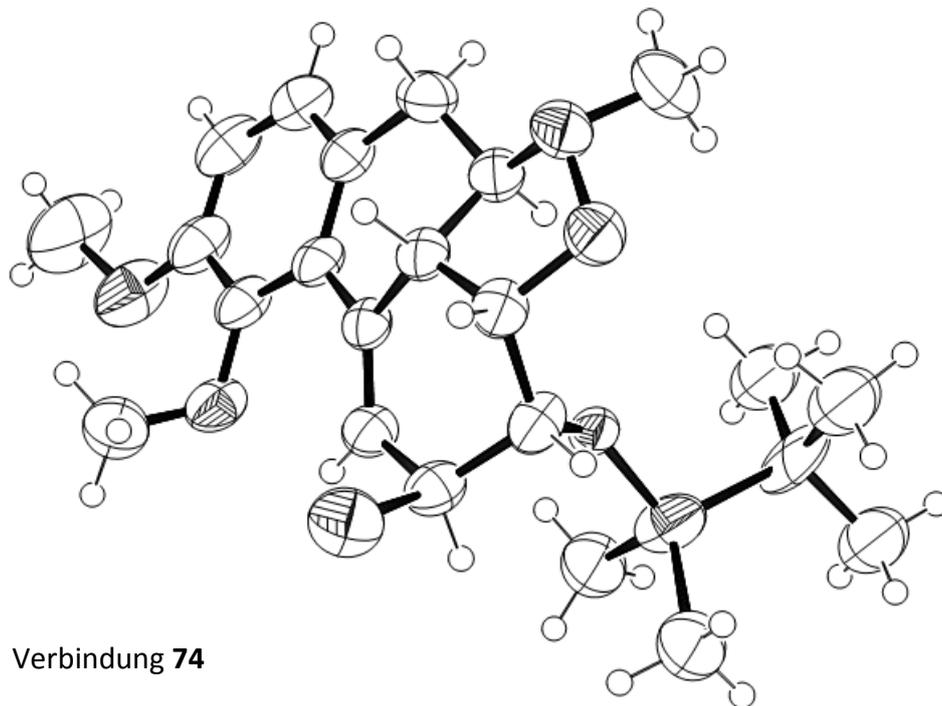
12.2 Aldehyd als Cyclisierungsvorläufer



Verbindung MeO-42

Empirische Formel:	C ₁₇ H ₁₈ O ₅	
Formelmasse:	302.31 g/mol	
Temperatur (Standardabweichung):	-75(2) °C	
Wellenlänge:	0.71073 Å	
Kristallsystem:	monoklin	
Raumgruppe:	P2 ₁ /c	
Gitterkonstanten (Standardabweichung):	a = 10.736(2) Å	α = 90.00°
	b = 13.444(1) Å	β = 113.70(1)°
	c = 11.388(1) Å	γ = 90.00°
Moleküle pro Einheitszelle:	4	
Dichte (berechnet):	1.334 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient:	0.098 mm ⁻¹	
F(000):	640 e	
Kristallgröße:	0.29·0.20·0.17 mm ³ (farblos)	
Gesammelte Reflexe:	26412	
Unabhängige Reflexe:	3285	
Vervollständigung:	99.7 %	
Absorptionskorrektur:	SADABS	
Max./min. Durchlässigkeit:	0.984/0.873	
Einschränkungen/Parameter:	3/206	
Güte:	R = 0.041, R _w ² = 0.102	
Restelektronendichte:	0.27 (-0.32) eÅ ⁻³	

12.3 Allylchlorid aus der sauren Etherspaltung



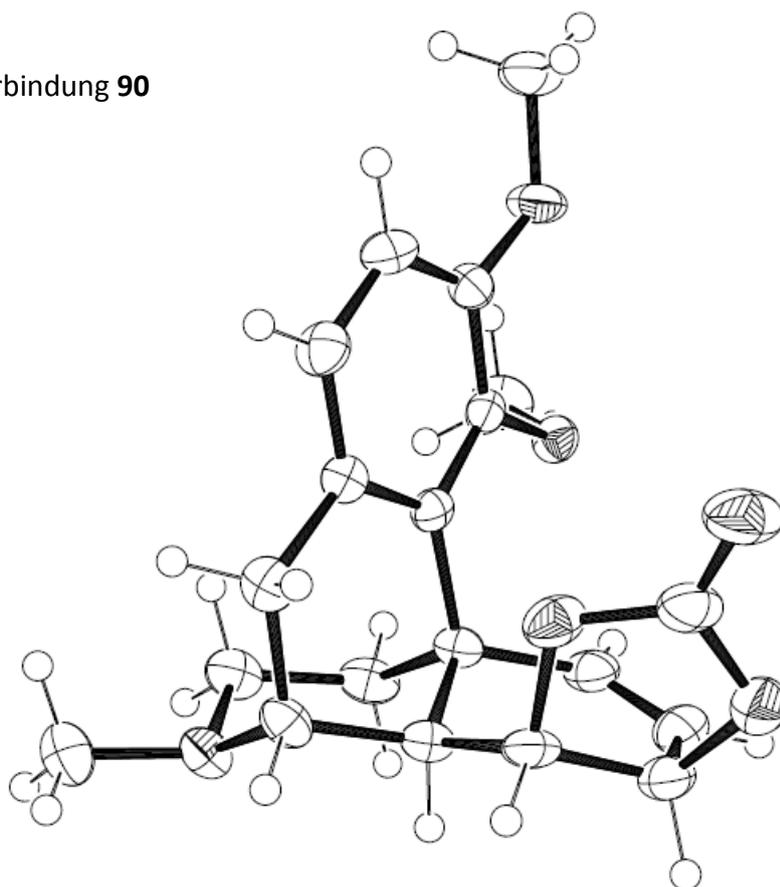
Verbindung 74

Empirische Formel:	C ₂₃ H ₃₄ ClNO ₄ Si	
Formelmasse:	452.05 g/mol	
Temperatur (Standardabweichung):	-75(2) °C	
Wellenlänge:	0.71073 Å	
Kristallsystem:	monoklin	
Raumgruppe:	C2/c	
Gitterkonstanten (Standardabweichung):	a = 24.047(5) Å	α = 90.00°
	b = 10.142(2) Å	β = 106.51(3)°
	c = 20.870(4) Å	γ = 90.00°
Moleküle pro Einheitszelle:	8	
Dichte (berechnet):	1.231 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient:	0.233 mm ⁻¹	
F(000):	1936 e	
Kristallgröße:	0.38·0.27·0.24 mm ³ (gelblich)	
Gesammelte Reflexe:	44318	
Unabhängige Reflexe:	4232	

Vervollständigung:	94.4 %
Absorptionskorrektur:	SADABS
Max./min. Durchlässigkeit:	0.946/0.680
Einschränkungen/Parameter:	19/339
Güte:	$R = 0.058, R_w^2 = 0.134$
Restelektronendichte:	$0.93 (-0.46) \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

12.4 Cyclisches Carbonat vom 1,2-*syn*-Diol

Verbindung 90



Empirische Formel:	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5$
Formelmasse:	357.39 g/mol
Temperatur (Standardabweichung):	$-75(2) \text{ }^\circ\text{C}$
Wellenlänge:	0.71073 Å
Kristallsystem:	monoklin
Raumgruppe:	$P2_1/c$

Gitterkonstanten (Standardabweichung):	$a = 10.139(3) \text{ \AA}$	$\alpha = 90.00^\circ$
	$b = 13.531(3) \text{ \AA}$	$\beta = 125.22(3)^\circ$
	$c = 15.482(5) \text{ \AA}$	$\gamma = 90.00^\circ$
Moleküle pro Einheitszelle:	4	
Dichte (berechnet):	1.368 g/cm^3	
Absorptionskoeffizient:	0.098 mm^{-1}	
F(000):	760 e	
Kristallgröße:	$0.40 \cdot 0.20 \cdot 0.09 \text{ mm}^3$ (gelblich)	
Gesammelte Reflexe:	19346	
Unabhängige Reflexe:	3539	
Vervollständigung:	99.3 %	
Absorptionskorrektur:	SADABS	
Max./min. Durchlässigkeit:	0.991/0.962	
Einschränkungen/Parameter:	0/235	
Güte:	$R = 0.051, R_w^2 = 0.106$	
Restelektronendichte:	$0.22 (-0.23) \text{ e\AA}^{-3}$	

Teil E

Abkürzungsverzeichnis & Literaturverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung	DS	
Ac	Acetyl	E	Eliminierung
Ar	Aryl	EI	electron impact
ATR	abgeschwächte Totalreflektion		ionization
Aux*	chirales Auxiliar	engl.	englisch
Bedingg.	Bedingungen	<i>epi</i>	epimere
BHT	Butylhydroxytoluol	eq.	Äquivalente
Bn	Benzyl	ESI	electrospray ionization
BOC	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl	Et	Ethyl
brsm.	based on recovered starting material	Fa.	Firma
Bz	Benzoyl	GC	Gaschromatographie
bzw.	beziehungsweise	ggfs.	gegebenenfalls
ca.	circa	HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
CAN	Cer(IV)-ammonium- nitrat	HRMS	high resolution mass spectrometry
Cbz (Z)	Benzyloxycarbonyl	HSQC	heteronuclear single quantum correlation
COSY	correlation spectroscopy	<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
Cy	Cyclohexyl	IR	Infrarot
dba	Dibenzylidenaceton	Jhr.	Jahrhundert
DC	Dünnschichtchroma- tographie	Kap.	Kapitel
DCM	Dichlormethan	kat.	katalytisch
DIAD	Diisopropylazo- dicarboxylat	Kat.	Katalysator
DMAP	4-(Dimethylamino)- pyridin	konz.	konzentrierte
DME	Dimethoxyethan	KPG	kernegezogenes Präzisionsglasgerät
DMF	Dimethylformamid	L	Ligand
DMM	Dimethoxymethan	LA	Lewis-Säure
DMP	Dess-Martin- Periodinan	LAB	Lithiumtrihydrido- aminoborat
DMSO	Dimethylsulfoxid	LAH	Lithiumaluminium- hydrid
Ds (DNBS)	2,4-Dinitrobenzen- sulfonyl	lat.	lateinisch
DoM	dirigierte <i>ortho</i> - Metallierung	LDA	Lithiumdiisopropyl- amid
dr	Diastereoselektivität	Lit.	Literatur
		<i>L</i> -Selectrid	Lithiumtri-(<i>sec</i> -butyl)- borhydrid
		M	Metall

MCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure	<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
		Tf	Trifluormethansulfonyl
Me	Methyl	TFA	Trifluoressigsäure
MOB	masked <i>ortho</i> -benzene	THF	Tetrahydrofuran
MOM	Methoxymethyl	TMS	Trimethylsilyl
MPB	masked <i>para</i> -benzene	Tol	Toluol
Ms	Mesyl	Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
nat.	natürlich	usw.	und so weiter
<i>n</i> Bu	Butyl	v. Chr.	vor Christus
NCA	Nitron-Cycloaddition	v.a.	vor allem
NMR	nuclear magnetic resonance	v/v	Volumenprozente
		Ver.	Version
NOESY	nuclear overhauser and exchange spectroscopy	verd.	verdünnte
		vgl.	vergleiche
		<i>Viehe's</i> Salz	Dichlormethylen-dimethylammoniumchlorid
Nu	Nucleophil		
org.	organische		
P.	Probe	w/w	Gewichtsprozente
<i>p</i> BQ	<i>para</i> -Benzochinon	wäss.	wässrige
Ph	Phenyl	μ wave	Mikrowellenstrahlung
pH	pH-Wert	z.B.	zum Beispiel
PIDA	Phenyloddiacetat	Δ	Hitze
PIFA	Phenylodbis-(trifluoracetat)		
R	organischer Rest		
<i>rac</i>	racemische		
<i>reg</i>	regioisomere		
RF	Rückfluss		
R_f	Retentionsfaktor		
ROESY	rotating frame nuclear overhauser effect spectroscopy		
RT	Raumtemperatur		
S_N	nucleophile Substitution		
Superhydrid	Lithiumtriethylborhydrid		
synth.	synthetisch		
T	Temperatur		
Tab.	Tabelle		
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid		
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl		

Literaturverzeichnis

- [1] J. Saunders, *J. R. Coll. Physicians Lond.* **2000**, *34*, 326-328.
- [2] J. D. White, P. R. Blakemore, *Chem. Comm.* **2002**, 1159-1168.
- [3] J. Frackenpohl, *Chemie in unserer Zeit* **2000**, *34*, 99-112.
- [4] J. M. Gulland, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1923**, *123*, 980-998.
- [5] J. M. Gulland, R. Robinson, *Mem. Proc. Manchester Lit. Phil. Soc.* **1924/5**, *69*, 79.
- [6] M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1109-1110.
- [7] M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1380-1393.
- [8] M. Mackay, D. C. Hodgkin, *J. Chem. Soc.* **1955**, 3261-3267.
- [9] U. Holzgrabe, *Pharmazie in unserer Zeit* **2002**, *31*, 5.
- [10] C. Altier, G. W. Zamponi, *Trends Pharmacol. Sci.* **2004**, *25*, 465-470.
- [11] E. Friderichs, W. Straßburger, *Pharmazie in unserer Zeit* **2002**, *31*, 32-39.
- [12] H. Buschmann, B. Sundermann, C. Maul, *Pharmazie in unserer Zeit* **2002**, *31*, 44-50.
- [13] H. Buschmann, T. Christoph, *Pharmazie in unserer Zeit* **2002**, *31*, 40-43.
- [14] W. Straßburger, E. Friderichs, *Pharmazie in unserer Zeit* **2002**, *31*, 52-58.
- [15] *BtMG - nichtamtliches Inhaltsverzeichnis*, 28. Oktober **2010**, http://www.gesetze-im-internet.de/btmg_1981/.
- [16] T. Fukuyama, K. Uchida, S. Yokoshima, T. Kan, *Heterocycles* **2009**, *77*, 1219-1234.
- [17] T. Fukuyama, S. Yokoshima, T. Kan, K. Uchida, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5311-5313.
- [18] T. Fukuyama, H. Koizumi, S. Yokoshima, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 2192-2198.
- [19] T. Hudlický, H. Leisch, A. T. Omori, K. J. Finn, J. Gilmet, T. Bissett, D. Ilceski, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9862-9875.
- [20] P. Magnus, N. Sane, B. P. Fauber, V. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16045-16047.
- [21] P. J. Parsons, M. Chandler, *Chem. Comm.* **1984**, 322-323.
- [22] P. J. Parsons, C. S. Penkett, *Chem Rev.* **1996**, *96*, 195-206.
- [23] G. Ehrlich, P. Metz, *Diplomarbeit* **2002**, TU Dresden.
- [24] A. Hennig, P. Metz, *Diplomarbeit* **2004**, TU Dresden.
- [25] T. Erhard, P. Metz, *Diplomarbeit* **2007**, TU Dresden.
- [26] A. Hennig, P. Metz, *Dissertation* **2008**, TU Dresden.
- [27] E. Speyer, H. Rosenfeld, *Chem. Ber.* **1925**, *58*, 1113-1116.
- [28] L. Knorr, H. Hörlein, *Chem. Ber.* **1908**, *41*, 969-975.
- [29] L. Knorr, H. Hörlein, *Chem. Ber.* **1907**, *40*, 4889-4892.
- [30] M. Gates, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4340-4341.
- [31] B. M. Trost, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14542-14543.
- [32] C. L. Raiford, M. F. Ravelly, *J. Org. Chem.* **1940**, *5*, 204-211.
- [33] A. K. Sinhababu, R. T. Borchardt, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2356-2360.
- [34] E. Napolitano, E. Giannone, R. Fiaschi, A. Marsili, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3653-3657.
- [35] E. Napolitano, M. Morsani, R. Fiaschi, *Gazz. Chim. Ital.* **1991**, *121*, 249-255.
- [36] M. A. Berliner, K. Belecki, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9618-9621.
- [37] M. Berliner, K. Belecki, *Org. Synth.* **2007**, *84*, 102-105.

- [38] J. S. Swenton, M. P. Capparelli, R. E. DeSchepper, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4953-4961.
- [39] D. Seyferth, *Organometallics* **2006**, *25*, 2-24.
- [40] S. Quideau, L. Pouységu, D. Deffieux, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2235-2261.
- [41] D. J. Hart, A. Kim, R. Krishnamurthy, G. H. Meniman, A. Waltos, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8179-8188.
- [42] T. R. Pettus, D. Magdziak, S. J. Meek, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383-1429.
- [43] A. Pelter, S. M. Elgandy, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1891-1896.
- [44] M. Tran-Huu-Dau, R. Wartchow, E. Winterfeldt, Y. Wong, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2349-2369.
- [45] M. C. Pirrung, D. S. Nunn, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6591-6594.
- [46] J. S. Swenton, T. N. Biggs, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5568-5573.
- [47] M. G. Bursavich, C. W. West, D. H. Rich, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2317-2320.
- [48] G. Fenteany, S. V. Ankala, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4729-4732.
- [49] S. Quideau, L. Pouységu, D. Deffieux, A. Ozanne, J. Gagnepain, I. Fabrea, M. Oxobya, *ARKIVOC* **2003**, Part (iii), 106-119.
- [50] I. S. Marcos, L. Castaneda, P. Basabe, D. Díez, J. G. Urones, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8815-8829.
- [51] C. K. Bradsher, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 1277-1297.
- [52] Y. Hu, J. Sun, Y. Dong, L. Cao, X. Wang, S. Wang, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8932-8934.
- [53] B. H. Lipshutz, D. Pollart, J. Monforte, F. Kotsaki, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 705-708.
- [54] I. E. Markó, A. Ates, A. Gautier, B. Leroy, J. Plancher, Y. Quesnel, J. Vanherck, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8989-8999.
- [55] V. C. Davis, D. S. Black, R. F. Crozier, *Synthesis* **1975**, 205-221.
- [56] J. Hamer, A. Macaluso, *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 473-495.
- [57] K. A. Jørgensen, K. V. Gothelf, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-909.
- [58] A. Ingendoh, *Pharmazie in unserer Zeit* **1982**, *11*, 48-56.
- [59] H. G. Aurich, M. Franzke, H. P. Kesselheim, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 663-668.
- [60] A. G. Schultz, W. G. McMahon, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3905-3909.
- [61] Y. Q. Tu, X. Hu, E. Zhang, S. Gao, S. Wang, A. Wang, C. Fan, M. Wang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1823-1825.
- [62] B. Ganem, J. M. Fortunato, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2194-2200.
- [63] A. Srikrishna, R. Viswajanani, J. A. Sattigeri, *Tetrahedron Asymm.* **2003**, *14*, 2975-2983.
- [64] A. M. Castro, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939-3002.
- [65] J. Mulzer, J. W. Bats, B. List, T. Opatz, D. Trauner, *Synlett* **1997**, 441-444.
- [66] J. Mulzer, D. Trauner, J. W. Bats, A. Werner, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5908-5918.
- [67] N. Chida, H. Tanimoto, R. Saito, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 358-362.
- [68] F. Langa, P. De La Cruz, A. De La Hoz, A. Diaz-Ortez, E. Diez-Barra, *Contemp. Org. Synth.* **1997**, 373-386.
- [69] P. J. De Clercq, W. Schepens, D. Van Haver, M. Vandewalle, R. Bouillon, A. Verstuyf, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4247-4250.
- [70] M. Bols, O. L. Lopez, J. G. Fernandez-Bolanos, V. H. Lillelund, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 478-482.

- [71] A. Uffer, E. Schlittler, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 1397-1400.
- [72] H. C. Brown, S. C. Kim, S. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1-12.
- [73] M. G. Banwell, A. D. Findlay, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3160-3162.
- [74] B. Singaram, G. B. Fisher, J. C. Fuller, J. Harrison, C. T. Goralski, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1091-1094.
- [75] A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496-6511.
- [76] J. J. Tufariello, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 396-403.
- [77] A. Butlerow, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1874**, *174*, 125-128.
- [78] K. B. Sharpless, H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- [79] H. G. Viehe, Z. Janousek, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 614-615.
- [80] T. K. Shing, S. H. Kok, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6865-6868.
- [81] R. M. Burk, M. B. Roof, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 395-398.
- [82] R. D. Bach, B. A. Coddens, G. J. Wolber, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1030-1033.
- [83] S. Winstein, E. Grunwald, R. E. Buckles, C. Hanson, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 816-821.
- [84] A. C. Cope, R. D. Bach, *Org. Synth.* **1973**, *Coll. Vol. 5*, 315-319.
- [85] I. R. Matthews, P. J. Parsons, *Dissertation* **1986**, University of Southampton.
- [86] P. S. Portoghese, M. M. Abdel-Monem, *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 208-210.
- [87] B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422.
- [88] K. Umezawa, T. Watanabe, Y. Shiraga, T. Takeuchi, M. Otsuka, *Heterocycles* **2000**, *53*, 1051-1064.
- [89] R. J. Kulawiec, S. Kulasegaram, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1361-1374.
- [90] E. H. Vickery, L. F. Pahler, E. J. Eisenbraun, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4444-4446.
- [91] J. Mulzer, D. Trauner, S. Porth, T. Opatz, J. W. Bats, G. Giester, *Synthesis* **1998**, 653-664.
- [92] D. F. Taber, T. D. Neubert, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12416-12417.
- [93] T. J. Batterham, K. H. Bell, U. Weiss, *Aust. J. Chem.* **1965**, *18*, 1799-1806.
- [94] V. Rodionov, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1926**, *39*, 305-325.
- [95] A. McKillop, J. Fiaud, R. P. Hug, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1379-1382.
- [96] K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136-6137.
- [97] X. C. Gonzalez-Avin, A. Mourio, N. Rochel, D. Moras, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1509-1516.
- [98] P. S. Wharton, D. H. Bohlen, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3615-3616.
- [99] J. A. Salazar, R. L. Dorta, M. S. Rodríguez, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4675-4678.
- [100] J. Zhu, Y. Wu, H. Liu, *Synlett* **2008**, 621-623.
- [101] D. Lee, E. C. Hansen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8142-8143.
- [102] R. P. Lutz, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 205-247.
- [103] L. E. Overman, C. B. Campbell, F. M. Knoll, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4822-4834.
- [104] L. E. Overman, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 579-586.
- [105] S. Bellemin-Laponnaz, J. Le Ny, *C. R. Chimie* **2002**, *5*, 217-224.
- [106] B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11262-11263.

- [107] B. M. Trost, W. Tang, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14785-14803.
- [108] G. Stork, F. H. Clarke, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4619-4624.
- [109] D. L. Clive, G. Chittattu, N. J. Curtis, S. M. Menchen, *J. C. S. Chem. Comm.* **1978**, 770-771.
- [110] T. Wirth, *Selenoxide Elimination and [2,3] Sigmatropic Rearrangement*, Y. Nishibayashi, S. Uemura, Springer Verlag: Deutschland, **2000**.
- [111] P. S. Portoghese, T. A. Kshirsagar, S. T. Moe, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1704-1705.
- [112] C. Simon, S. Hosztafi, S. Makleitb, *Synth. Comm.* **1991**, *21*, 407-412.
- [113] D. Swern, K. Omura, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.
- [114] B. Huang, Y. Lu, B. Ji, A. P. Christodoulou, US 6,008,355 **1999**.
- [115] H. Rapoport, C. W. Hutchins, G. K. Cooper, S. Pürro, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 773-777.
- [116] V. N. Kalinin, I. L. Belyakova, V. V. Derunov, J. K. Park, H. Schmidhammer, *Mendeleev Commun.* **1995**, *5*, 22-23.
- [117] A. Procopio, M. Gaspari, M. Nardi, M. Oliverio, A. Tagarelli, G. Sindona, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8623-8627.
- [118] C. Hahn, P. Metz, *Unveröffentlichte Ergebnisse* **2011**, TU Dresden.
- [119] G. Broggini, F. Colombo, I. De Marchi, S. Galli, M. Martinelli, G. Zecchi, *Tetrahedron Asymm.* **2007**, *18*, 1495-1501.
- [120] D. L. Romero, Q. Zhao, F. Han, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3317-3322.
- [121] R. Hanselmann, J. Zhou, P. Ma, P. N. Confalone, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8739-8741.
- [122] H. K. Coolen, J. A. Meeuwis, P. W. van Leeuwen, R. J. Nolte, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11906-11913.
- [123] A. K. Sinhababu, R. T. Borchardt, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2356-2360.
- [124] S. G. Levine, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6150-6151.
- [125] G. Wittig, M. Schlosser, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1373-1383.
- [126] A. J. Shukis, R. C. Tallman, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1461-1462.
- [127] A. E. Jacobsen, H. J. Yeh, L. J. Sargent, *Org. Magn. Res.* **1972**, *4*, 875-883.
- [128] T. Kolev, R. Bakalska, B. Shivachev, R. Petrova, *Acta Cryst. E* **2006**, *62*, 255-257.
- [129] S. Okuda, S. Yamaguchi, Y. Kawazoe, K. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, *12*, 104-112.

Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Betreuung von Prof. Peter Metz in der Zeit von September 2007 bis Februar 2011 am Institut für Organische Chemie der TU Dresden angefertigt.

Dresden, den 08.03.11

Thomas Erhard