

p-TFPB), 48.7 (C1/6 und C7/9), 46.1 (C3/4), 26.8 (C2/5), 20.4 (C8) (in CDCl₃ ähnlich); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3345 (N-H), 1599 cm⁻¹ (Ph, NCN⁺).

2⁺TFPB⁻ entsteht beim Lösen von **3⁺TFPB⁻** in Acetonitril oder DMSO: ¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN, TMS ext.): δ = 7.66 (s, 12H, TFPB), 7.70 (m, 2H, *m*-Ph), 7.55 (m, 3H, *o*-*p*-Ph), 3.62 (br., 2H), 2.9–3.2 (br. m, 10H), 2.2 (br., 4H), 1.45 (br., 2H) (in [D₆]DMSO ähnlich sowie 8.8 (br., 1H, NH) und Signale für **1** [5]); ¹³C{¹H}-NMR (50 MHz, CD₃CN, TMS ext.): δ = 162.6 (q, J(CB) = 150 Hz, *ipso*-TFPB), 135.7 (*o*-TFPB), 131.6 (*ipso*-Ph), 131.1 (*o*-*p*-Ph), 129.9 (q, J(CF) = 32 Hz, *m*-TFPB), 129.8 (*m*-Ph), 125.5 (q, J(CF) = 272 Hz, CF₃), 118.7 (sept., J(CF) = 4 Hz, *p*-TFPB), 49 (CCN), 23.5 (CCN).

Eingegangen am 1. August 1996 [Z9408]

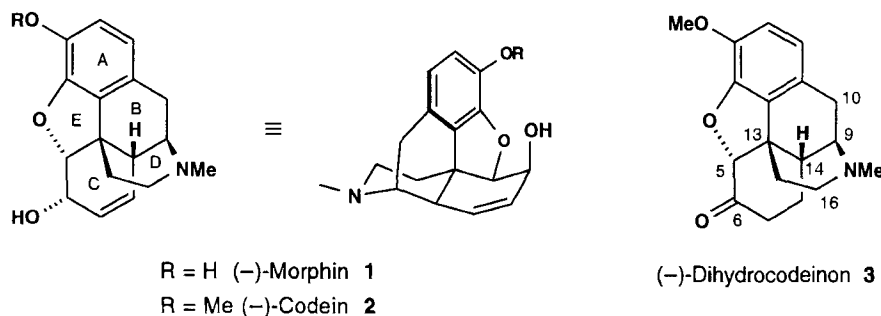
Stichworte: Bindungslängenisomerie · Isomerie · Lösungsmittelleffekte · Stickstoffverbindungen

Formale Totalsynthese von (–)-Morphin über konjugierte Cuprataddition

Johann Mulzer*, Gerd Dürner und Dirk Trauner

Professor Wilhelm Fleischhacker zum 65. Geburtstag gewidmet

Die Opiumalkaloide (–)-Morphin **1** und (–)-Codein **2** gehören seit langem zu den großen Herausforderungen in der Naturstoffsynthese^[1]. Wie bei anderen „klassischen“ Alkaloiden haben die Aktivitäten auf diesem Gebiet neuerdings wieder zugenommen. Der Reiz von **1** und **2** liegt in deren komplexer Molekülstruktur, einem dichten Netzwerk von drei Carbocyclen und zwei Heterocyclen, in das fünf vicinale stereogene C-Atome eingebettet sind. Das C-13-Zentrum ist benzylich-quarternär und dementsprechend schwer aufzubauen.



In der Tat konzentrieren sich die in letzter Zeit publizierten Totalsynthesen von Morphin auf den Aufbau des benzylich-quarternären Zentrums, wobei die intramolekulare Heck-Reaktion^[2a], die Tandem-Radikalcyclisierung^[2b], die Diels-Alder-Reaktion^[2c], die intramolekulare konjugierte Addition an ein Vinylsulfon^[2d] und die Claisen-Eschenmoser-Umlagerung^[2e] als Schlüsselreaktionen Verwendung gefunden haben. Eine der effizientesten Methoden zur Synthese von quarternären Zentren, die 1,4-Addition von Cupraten^[3], wurde bislang allerdings nicht berücksichtigt.

Ziel unserer Synthesestrategie war es, zuerst ein funktionalisiertes Phenanthrenderivat vom Typ **5** mit richtig substituiertem aromatischem A-Ring und dann durch konjugierte Addition eines C₂-Synthons das benzylich-quarternäre Zentrum aufzubauen^[4]. Formales Einfügen eines N-CH₃-Restes zwischen C-16 und C-9 sollte dann das Morphinan-Gerüst liefern.

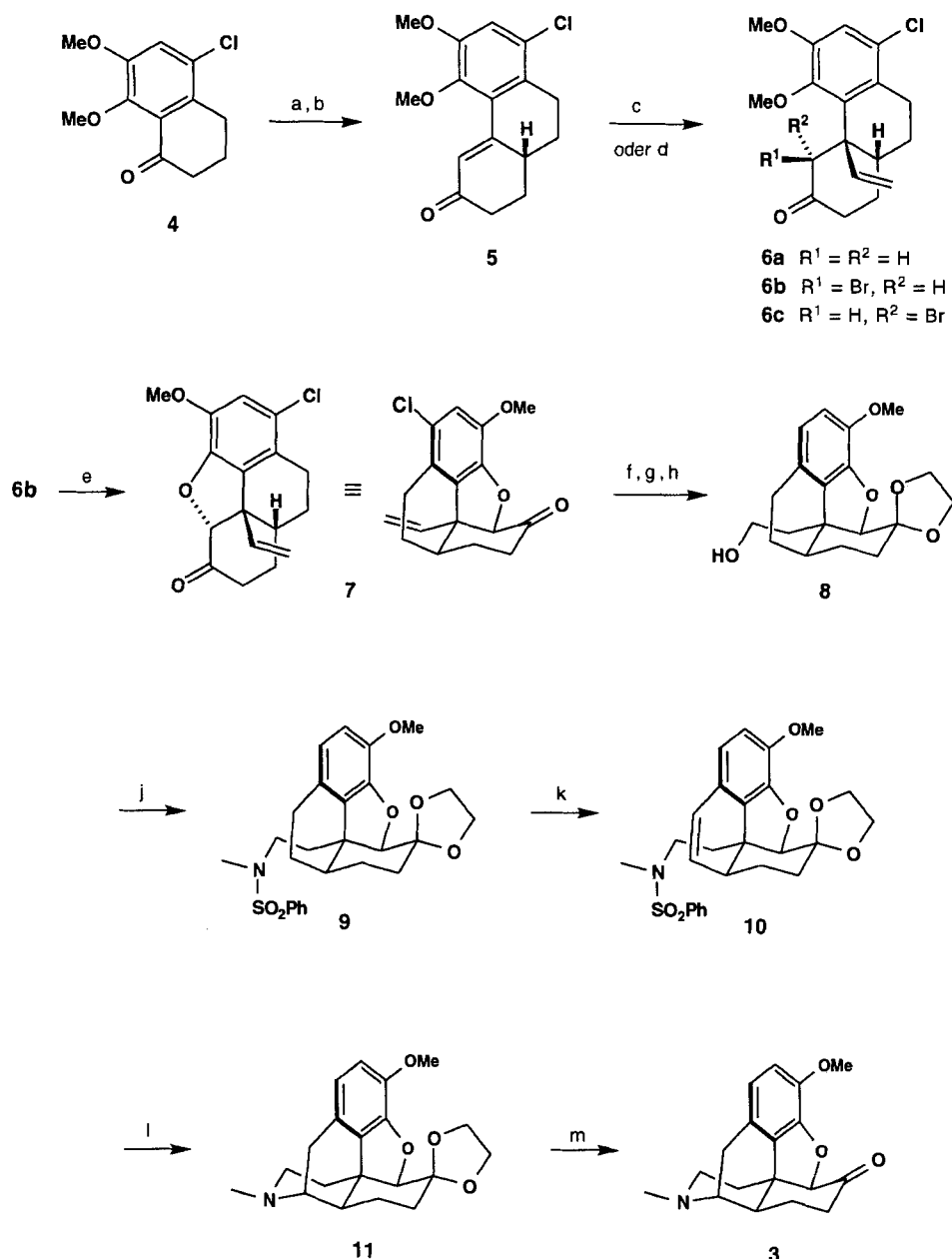
Zur Verwirklichung dieses Konzepts wurde das leicht zugängliche Tetralon **4**^[5] durch Robinson-Anellierung in das Phenanthrenon **5** umgewandelt, das 14 der 17 Kohlenstoffatome und die drei carbocyclischen Ringe des Morphinans enthält (Schema 1). Verbindung **5** wurde durch Chromatographie an Cellulosetriacetat^[6] im präparativen Maßstab in die Enantiomere gespalten. Das unerwünschte Enantiomer ließ sich unter Basenkatalyse racemisieren.

Wir wandten uns dann dem entscheidenden Schritt, der konjugierten Addition eines Vinylcuprates an **5** zu. Angesichts der großen sterischen Hinderung am Reaktionsort schien uns eine Aktivierung durch Trimethylchlorsilan (TMSCl) ange-

[*] Prof. Dr. J. Mulzer, Dipl.-Chem. D. Trauner
Institut für Organische Chemie der Universität
Währingerstraße 38, A-1090 Wien (Österreich)
Telefax: Int. + 1313672280
E-mail: mulzer@felix.orc.univie.ac.at

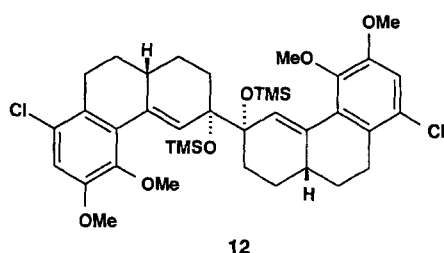
Dr. G. Dürner
Institut für Organische Chemie der Universität
Marie-Curie-Straße 11, D-60439 Frankfurt am Main
Telefax: Int. + 69/798-29464

- [1] a) J. Chatt, L. Manojlovic-Muir, K. W. Muir, *Chem. Commun.* **1971**, 655–656; b) J. M. Mayer, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 293–295; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 286–288, zit. Lit.
- [2] W.-D. Stohrer, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1661–1668.
- [3] G. Parkin, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 887–911.
- [4] W.-D. Stohrer, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 779–786; M. D. Newton, J. M. Schulmann, *ibid.* **1972**, *94*, 4391–4392; J. J. Dannenberg, T. M. Prociw, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 291.
- [5] R. D. Köhn, G. Seifert, G. Kociok-Köhn, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 21–24.
- [6] Röntgenstrukturanalysen: CAD4-Enraf-Nonius-Diffraktometer ($\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0.71069 \text{ \AA}$) im ω -2 θ -Scan-Mode; Strukturlösung mit den Programmen SHELXS-86 und SHELXL-93, Verfeinerung gegen F^2 ; Nichtwasserstoffatome wurden anisotrop und H-Atome (auf geometrisch idealisierte Positionen gesetzt) im Riding-Modell verfeinert. – Röntgenstrukturanalyse von **2⁺Cl⁻**: C₁₆H₂₄N₂Cl, trigonal, Raumgruppe $R\bar{3}$ (Nr. 148), $a = 15.549(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 113.66(2)^\circ$, $V = 2340.4(9) \text{ \AA}^3$, $Z = 6$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.251 \text{ Mg m}^{-3}$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.240 \text{ mm}^{-1}$, $F(000) = 948$, $T = 163 \text{ K}$, Kristallabmessungen: $0.8 \times 0.8 \times 0.5 \text{ mm}$, $6^\circ \leq 2\theta \leq 50^\circ$ ($-18 \leq h \leq 12$, $-8 \leq k \leq 11$, $-11 \leq l \leq 15$); 1848 gemessene Reflexe, davon 1287 unabhängige und 1256 mit $I > 2\sigma(I)$, die für die Verfeinerung verwendet wurden; Restelektronendichte min/max $-0.71/0.74 \text{ e \AA}^{-3}$; bei der Verfeinerung der 185 Parameter mit dem Kleinst-Fehlerquadrat-Verfahren konvergierte die Struktur bei $R = 0.0637$; $wR(F^2) = 0.1765$, GOF = 1.057; das H-Atom H1 an N1 wurde lokalisiert und isotrop verfeinert.
- [7] Röntgenstrukturanalyse von **(3⁺)₂[Fe₂Cl₆O]²⁻**: C₃₂H₄₈N₆Cl₆Fe₂O, monoklin, Raumgruppe $P2_1/c$ (Nr. 14), $a = 14.910(6)$, $b = 16.747(9)$, $c = 15.512(7) \text{ \AA}$, $\beta = 100.12(4)^\circ$, $V = 3813(3) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.493 \text{ Mg m}^{-3}$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 1.194 \text{ mm}^{-1}$, $F(000) = 1776$, $T = 166 \text{ K}$, Kristallabmessungen: $0.18 \times 0.35 \times 0.55 \text{ mm}$, $3^\circ \leq 2\theta \leq 46^\circ$ ($-16 \leq h \leq 16$, $0 \leq k \leq 18$, $0 \leq l \leq 16$); 5989 gemessene Reflexe, davon 4406 unabhängige und 4392 mit $I > 4\sigma(I)$, die für die Verfeinerung verwendet wurden; Absorptionskorrektur DIFABS (min. 0.688, max. 1.116). Restelektronendichte min/max $-0.39/0.65 \text{ e \AA}^{-3}$; bei der Verfeinerung der 431 Parameter mit dem Kleinst-Fehlerquadrat-Verfahren konvergierte die Struktur bei $R = 0.0409$; $wR(F^2) = 0.1057$, GOF = 1.017; die H-Atome H2 und H5 an N2 und N5 wurden lokalisiert und isotrop verfeinert. – Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter den Hinterlegungsnummern CSD-405863 für **2⁺Cl⁻** und CSD-405864 für **(3⁺)₂[Fe₂Cl₆O]²⁻** angefordert werden.
- [8] J. M. Erhardt, J. D. Wuest, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6363–6364.
- [9] L. J. Dolby, G. W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1391–1398.
- [10] J. E. Huheey, *Inorganic Chemistry*, 3. Aufl., Harper & Row, New York, **1983**.
- [11] Die Elektronenkonfiguration entlang der C-N-Bindung wird derzeit von W.-D. Stohrer et al. theoretisch untersucht.
- [12] M. Brookhart, B. Grant, A. F. Volpe, Jr., *Organometallics* **1992**, *11*, 3920–3922.
- [13] Jeweils scheinbares Kopplungsmuster mit $J < 13 \text{ Hz}$, teilweise sind weitere Kopplungen mit $J < 4 \text{ Hz}$ zu erkennen.
- [14] Zuordnung nach ¹H, ¹H-COSY-NMR-Spektroskopie; die Positionsnummer bezieht sich jeweils auf das zugehörige C-Atom aus Abbildung 2.



Schema 1. a) HCOOMe , NaOMe , C_6H_6 (95%); b) 1. Methylvinylketon (MVK), Et_3N , MeOH ; 2. KOH , Dioxan, H_2O (77%); c) $(\text{H}_2\text{C}=\text{CH})_2\text{CuMgCl}$, THF , $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$ (91%); d) 1. $(\text{H}_2\text{C}=\text{CH})_2\text{CuMgCl}$, THF , $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$; 2. TMSCl , Et_3N , $0^\circ\text{C} \rightarrow 25^\circ\text{C}$; 3. NBS , THF , -78°C (84%); e) DMF , 140°C (100%); f) TMSCl , $(\text{CH}_2\text{OH})_2$, CH_2Cl_2 (92%); g) 1. $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$, THF ; 2. H_2O_2 , OH^- (70%); h) RaNi , MeOH , KOH (98%); j) PhSO_2NHMe , ADDP , Bu_3P (81%); k) NBS , $(\text{PhCOO})_2$, CCl_4 , Rückfluß (65%); l) Li , NH_3 , THF , $t\text{BuOH}$ (79%); m) 3N HCl , 90°C (95%).

bracht^[3,7]. Unter literaturbekannten Bedingungen wurden allerdings komplexe Reaktionsgemische gebildet; der gewünschte Silylenolether wurde nur in mäßigen Ausbeuten erhalten. Als Nebenprodukt konnte das C_2 -symmetrische, silylierte Pinakol **12** isoliert werden. Dies deutet darauf hin, daß die konjugierte



Cuprataddition an **5** durch einen Single-electron-transfer (SET)-Schritt eingeleitet wird^[8].

Dagegen lieferte die Reaktion des Vinylcuprates $(\text{CH}_2=\text{CH})_2\text{-CuMgCl}$ ^[9] mit **5** in Abwesenheit von Chlorsilanen das Keton **6a** in 91% Ausbeute. Das nach der konjugierten Addition vorliegende Enolat konnte durch Zugabe von TMSCl abgefangen werden. Umsetzung des rohen Silylenolethers mit *N*-Bromsuccinimid (NBS)^[10] ergab die α -Bromketone **6b** und **6c** im Verhältnis 3:1. Die Verbindungen **6a–c** weisen die korrekte relative Konfiguration an C-13 und C-14 auf und enthalten alle Kohlenstoffatome von Morphin mit Ausnahme des *N*-Methylrestes.

Das Hauptisomer **6b** cyclisierte beim kurzzeitigen Erhitzen auf 140°C in DMF ^[11] quantitativ zu **7**, während **6c** unter diesen Bedingungen unverändert blieb. Ketalisierung der Carbonylgruppe in **7**^[12], Hydroborierung der Vinylgruppe und nachfolgende Dechlorierung des Aromaten mit Raney-Nickel verliefen problemlos. Der primäre Alkohol **8** wurde durch eine neue Variante der Mitsunobu-Reaktion^[13] mit *N*-Methylbenzolsulfonamid, 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (ADDP) und Tributylphosphan in das Secomorphinan **9** überführt.

Für die abschließende Bindungsknüpfung zwischen C-9 und dem Stickstoffatom nutzten wir den von Parker und Focas beschriebenen Piperidin-Ringschluß^[2b]. Benzylische Bromierung von **9** mit NBS, gefolgt von spontaner HBr-Eliminierung^[14] lieferte das Styrol **10**, das mit Lithium reaktiv desulfonyliert wurde und dabei radikalisch (oder anionisch) zum Morphinan **11**

cyclisierte. Tabelle 1 enthält ausgewählte physikalische Daten der Verbindungen **5**, **6b**, **7**, **9**, **10**, **11** und **12**. Die Benzolsulfonylgruppe spielt in der Sequenz von **8** zu **11** eine dreifache Rolle (Acidifizierung der NH-Bindung für die Mitsunobu-Reaktion, Schutz gegen NBS, Bildung des Stickstoffradikals) und ist damit mehr als nur eine Schutzgruppe. Die saure Hydrolyse des Ethylketals **11** ergab (–)-Dihydrocodeinon **3**, das auf bekanntem Weg effizient in (–)-Codein und (–)-Morphin umgewandelt werden kann^[15]. Synthetisches **3** war laut physikalischer Daten (^1H -, ^{13}C -NMR, IR, MS, DC, $[\alpha]_D^{20}$, Schmp.) identisch mit einer authentischen Probe.

Unsere chiral ökonomische^[16], asymmetrische Totalsynthese ist linear und mit elf isolierten Stufen (Gesamtausbeute: 11.5%) vom Tetralon **4** zu Dihydrocodeinon **3** sehr kurz^[17]. Ihr stereochemischer Verlauf wird vom ersten stereogenen Zentrum an

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische Daten der Verbindungen **5**, **6b**, **7**, **9**, **10**, **11** und **12**.

<p>5: farblose Kristalle, Schmp. 113–115 °C; $[\alpha]_D^{20} = -245.1$ ($c = 2$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.73$ (mc, 1H), 1.83 (dddd, 1H, $J = 5.9, 8.5, 13.3, 19.1$ Hz), 2.03 (mc, 1H), 2.24 (mc, 1H), 2.40–2.62 (m, 3H), 2.72–2.84 (m, 1H), 2.92 (ddd, 1H, $J = 4.3, 5.5, 17.1$ Hz), 3.74 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.99 (s, 1H), 7.16 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (68 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.99, 29.54, 29.73, 36.14, 36.53, 56.17, 60.05, 114.79, 127.66, 128.42, 128.51, 129.72, 147.82, 151.69, 154.54, 200.65$; korrekte Elementaranalyse für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClO}_3$.</p> <p>6b: farblose Kristalle, Schmp. 102–104 °C; $[\alpha]_D^{20} = -1.2$, $[\alpha]_D^{25} = +33.7$ ($c = 2$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.64$–1.82 (m, 2H), 1.94–2.16 (m, 3H), 2.61–2.75 (m, 3H), 3.14 (ddd, 1H, $J = 6.6, 10.7, 10.8$ Hz), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.47 (dd, 1H, $J = 1.1, 17.2$ Hz), 5.21 (dd, 1H, $J = 1.1, 10.5$ Hz), 5.87 (s, 1H), 6.34 (dd, 1H, $J = 10.5, 17.2$ Hz), 6.93 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.56, 23.81, 24.88, 32.22, 34.58, 50.85, 55.87, 57.80, 60.32, 113.76, 116.78, 127.79, 128.67, 128.84, 142.24, 147.94, 151.29, 203.54$; korrekte Elementaranalyse für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrClO}_3$.</p> <p>7: farblose Kristalle, Schmp. 178–179 °C; $[\alpha]_D^{20} = -35.7$ ($c = 2$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.29$ (dq, 1H, $J = 4.9, 12.6$ Hz), 1.70–2.20 (m, 3H), 2.23–2.45 (m, 4H), 2.61 (ddd, 1H, $J = 0.9, 7.3, 18.0$ Hz), 3.82 (s, 3H), 4.52 (dd, 1H, $J = 0.7, 17.0$ Hz), 4.71 (s, 1H), 5.14 (dd, 1H, $J = 0.7, 10.2$ Hz), 5.97 (dd, 1H, $J = 10.2, 17$ Hz), 6.71 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.94, 22.91, 26.45, 36.10, 39.35, 55.19, 56.64, 91.73, 114.69, 117.12, 123.84, 125.03, 126.83, 141.76, 142.94, 145.58, 206.46$; korrekte Elementaranalyse für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClO}_3$.</p> <p>9: farblose Kristalle, Schmp. 175 °C; $[\alpha]_D^{20} = -15.0$ ($c = 1$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.29$ (mc, 1H), 1.46–1.53 (m, 2H), 1.61 (mc, 1H), 1.70–1.82 (m, 2H), 1.90 (ddd, 1H, $J = 5.2, 10.3, 15.1$ Hz), 2.03–2.16 (m, 2H), 2.54 (mc, 1H), 2.68 (mc, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.88 (ddd, 1H, $J = 5.2, 10.5, 15.7$ Hz), 3.34 (ddd, 1H, $J = 5.6, 10.5, 16.1$ Hz), 3.75 (mc, 1H), 3.84 (mc, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.94 (mc, 1H), 4.17 (mc, 1H), 4.59 (s, 1H), 6.60 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.74 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.48–7.58 (m, 3H), 7.72–7.74 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.05, 23.60, 23.89, 32.96, 34.51, 34.88, 37.03, 46.20, 46.53, 56.66, 64.85, 66.37, 93.37, 108.33, 113.87, 120.34, 125.39, 127.28, 129.04, 129.93, 132.48, 137.70, 141.91, 147.09$; korrekte Elementaranalyse für $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{S}$.</p> <p>10: farblose Kristalle, Schmp. 115–117 °C; $[\alpha]_D^{20} = -24.1$ ($c = 1$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.24$ (dq, 1H, $J = 2.7, 12.8$ Hz), 1.38–1.62 (m, 2H), 1.66–1.93 (m, 3H), 2.43 (mc, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.86 (ddd, 1H, $J = 5.4, 10.7, 16.0$ Hz), 3.18 (ddd, 1H, $J = 5.4, 10.7, 16.0$ Hz), 3.66–3.90 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.00 (mc, 1H), 4.20 (mc, 1H), 4.69 (s, 1H), 5.79 (dd, 1H, $J = 5.7, 9.6$ Hz), 6.36 (d, 1H, $J = 0.8, 9.6$ Hz), 6.63 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.44–7.58 (m, 3H), 7.67–7.72 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.18, 31.31, 34.65, 36.47, 38.84, 45.25, 46.12, 56.27, 64.80, 66.42, 94.07, 108.01, 112.93, 117.55, 122.95, 123.05, 127.14, 128.87, 129.60, 132.30, 137.59, 143.78, 146.05$; korrekte Elementaranalyse für $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{S}$.</p> <p>11: farblose Kristalle, Schmp. 173–175 °C; $[\alpha]_D^{20} = -173.3$ ($c = 1$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.16$ (dq, 1H, $J = 2.3, 12.8$ Hz), 1.50–1.56 (m, 2H), 1.64–1.71 (m, 2H), 1.88 (td, 1H, $J = 4.9, 12.3$ Hz), 2.19–2.24 (m, 2H), 2.36 (dd, 1H, $J = 5.4, 18.3$ Hz), 2.41 (s, 3H), 2.53 (dd, 1H, $J = 3.8, 12.2$ Hz), 3.00 (d, 1H, $J = 18.3$ Hz), 3.11 (dd, 1H, $J = 2.6, 5.4$ Hz), 3.79 (mc, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (mc, 1H), 4.11 (mc, 1H), 4.18 (mc, 1H), 4.48 (s, 1H), 6.62 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.74 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.03, 22.20, 33.22, 36.33, 42.37, 42.73, 43.45, 47.02, 56.43, 59.46, 64.77, 66.28, 94.24, 108.44, 113.40, 118.51, 126.18, 128.98, 142.07, 146.39$; korrekte Elementaranalyse für $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$.</p> <p>12: farblose Kristalle, Schmp. 157–159 °C; $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0$ (s, 18H), 1.29–1.81 (m, 12H), 1.97 (mc, 2H), 2.62 (mc, 4H), 3.68 (s, 6H), 3.72 (s, 6H), 6.73 (s, 2H), 6.88 (d, 2H, $J = 1.6$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.35, 26.62, 27.53, 29.57, 31.61, 34.82, 55.85, 60.50, 80.23, 111.63, 127.70, 129.43, 130.90, 131.08, 134.92, 146.51, 151.59$; korrekte Elementaranalyse für $\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{Cl}_2\text{O}_6\text{Si}_2$.</p>	
---	--

C-14 bestimmt. Die Krümmung des Phenanthrenons **5** bewirkt, daß die Vinylgruppe und das Bromatom bevorzugt an die konvexe Seite des Moleküls addiert werden. Stereospezifisch verläuft dann die Bildung der beiden Heterocyclen durch $\text{S}_\text{N}2$ -Reaktion und Radikalcyclisierung. Die Synthese kommt daher ohne chirale Hilfestellung seitens der Reagentien aus. Die Verwendung von Schutzgruppen, die nur als solche fungieren, ist auf ein Minimum (das C-6-Ethylenketal) beschränkt.

Eingegangen am 21. Juni 1996 [Z9249]

Stichworte: Cuprate • Morphin-Alkaloide • Totalsynthesen

- [1] Einen exzellenten Überblick über die Totalsynthese von Morphin-Alkaloiden bieten: a) T. Hudlicky, G. Butora, S. P. Fearnley, A. G. Gum, M. R. Stabile in *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 18 (Hrsg.: Atta-ur-Rahman), Elsevier, Amsterdam, **1996**, S. 43; b) M. Maier in *Organic Synthesis Highlights II* (Hrsg.: H. Waldmann), VCH, Weinheim, **1995**, S. 357; c) G. Szántay, G. Dörnyei in *The Alkaloids*, Vol. 45 (Hrsg.: G. A. Cordell, A. Brossi), Academic Press, New York, **1994**, S. 127.
- [2] a) C. Y. Hong, N. Kado, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11028; b) K. A. Parker, D. Focas, *ibid.* **1992**, *114*, 9688; c) M. A. Tius, M. A. Kerr, *ibid.* **1992**, *114*, 5959; d) J. E. Toth, P. R. Hamann, P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4694; e) P. J. Parsons, C. S. Penkett, A. Shell, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195.
- [3] a) *Organocopper Reagents, A Practical Approach* (Hrsg.: R. K. Taylor), Oxford University Press, **1994**; b) B. H. Lipshutz in *Organometallics in Synthesis*, Kap. 4 (Hrsg.: M. Schlosser), Wiley, Chichester, **1994**; c) B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React.* **1992**, *41*, 135; d) P. Perlmutter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1992**.
- [4] Alternativ wurden die Claisen- und [2,3]-Wittig-Umlagerung erfolgreich angewendet. Beide Wege konnten parallel zueinander verfolgt werden, da die konjugierte Addition an ein Alkenon erfolgt, das bei Reduktion den für die sigmatropen Umlagerungen nötigen Allylalkohol liefert.
- [5] R. Ghosh, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1944**, 506.
- [6] Flash-Chromatographie; Cellulosetriacetat von Merck, (Bestell-Nr. 16362); Methanol als Eluens; 0.5 g 5/200 g Cellulosetriacetat.
- [7] E. Nakamura in Lit. [3a]; b) S. Matsuzawa, Y. Horiguchi, E. Nakamura, I. Kuwajima, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 349; c) E. J. Corey, N. W. Boaz, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6019.
- [8] J. Mulzer, J. W. Bats, D. Trauner, *Synlett*, eingereicht.
- [9] a) K. E. Harding, B. A. Clement, L. Moreno, J. Peter-Katalinic, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 940; b) P. M. Wege, R. D. Clark, C. H. Heathcock, *ibid.* **1976**, *41*, 3144.
- [10] a) M. Ihara, A. Katsumata, M. Egashira, S. Suzuki, Y. Tokunaga, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5560; b) M. J. Chapdelaine, M. Hulce, *Org. React.* **1990**, *38*, 225.
- [11] T. K. Kawabata, P. A. Grieco, H.-L. Sham, H. Kim, J. Y. Jaw, S. Tu, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3347.
- [12] T. H. Chan, M. A. Brook, T. Chaly, *Synthesis* **1983**, 203.
- [13] T. Tsunoda, Y. Yamamiya, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1639.
- [14] T. Kametani, Y. Suzuki, T. Honda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 1372.
- [15] a) D. D. Weller, H. Rapoport, *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 1173; b) I. Ijima, J. Minamikawa, A. E. Jacobson, A. Brossi, K. C. Rice, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1463; c) K. C. Rice, *ibid.* **1980**, *45*, 3135.
- [16] J. Mulzer in *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, Vol. E21a, Kap. A.2.1 (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart **1995**, S. 91.
- [17] Vgl. Lit. [2a]: 14 Stufen (6.5%); Lit. [2b]: 13 Stufen (9.5%); Lit. [12c]: 9 Stufen (29%).

„Goldene“ Pyrazolatringe – Dreikernkomplexe, die bei Raumtemperatur columnare Mesophasen bilden**

Joaquín Barberá, Anabel Elduque, Raquel Giménez, Luis A. Oro* und José Luis Serrano*

Das Interesse an supramolekularen columnaren Verbindungen nimmt zu, da diese viele Eigenschaften aufweisen, die für die Photonik, die Elektronik und den Ionentransport erforderlich sind^[1]. Der Einbau von Metallatomen in mesogene Verbindun-

[*] Prof. J. L. Serrano, Dr. J. Barberá, R. Giménez
Dpto de Química Orgánica, Facultad de Ciencias-ICMA
Universidad de Zaragoza-CSIC, E-50009 Zaragoza (Spanien)
Telefax: Int. +76/761209
E-mail: bros@msf.unizar.es
Prof. L. A. Oro, Dr. A. Elduque
Dpto de Química Inorgánica, Facultad de Ciencias-ICMA
Universidad de Zaragoza-CSIC, E-50009 Zaragoza (Spanien)
Telefax: Int. +76/761143
E-mail: oro@msf.unizar.es

[**] Diese Arbeit wurde von der Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (Proyecto MAT93-0104 und MAT94-0717-CO2-01) und der Diputación General de Aragón (Forschungsspendium für R. G.) gefördert.