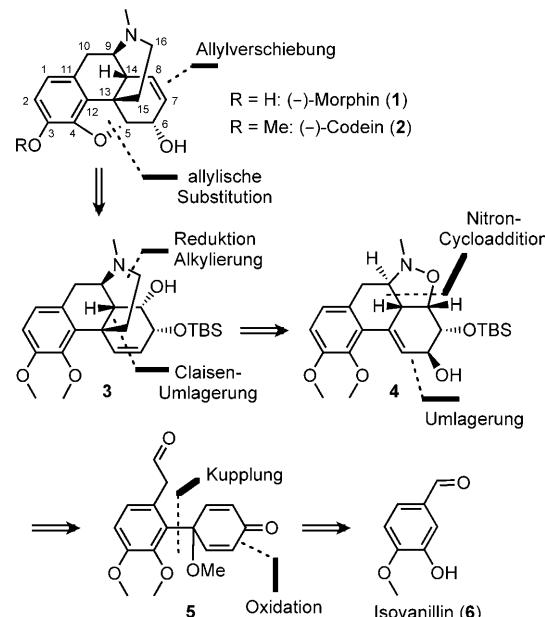


Eine Totalsynthese von (\pm)-Codein durch 1,3-dipolare Cyclo-addition**

Thomas Erhard, Gunnar Ehrlich und Peter Metz*

($-$)-Morphin (**1**) zählt nicht nur wegen seiner hohen analgetischen Wirksamkeit, sondern auch wegen seiner komplizierten Struktur zu den interessantesten und am gründlichsten erforschten Alkaloiden. Seit Jahrtausenden wird das Morphin enthaltende Opium von Menschen zur Schmerzlinderung genutzt. Bei der Suche nach Morphinderivaten mit reduzierten Nebenwirkungen bietet die Totalsynthese attraktive Möglichkeiten, allerdings ist eine ökonomische Route, die konkurrenzfähig zur Isolierung ist, bis heute nicht in Reichweite.^[1,2] Etliche Anstrengungen in der jüngeren Vergangenheit, wie die elegante Synthese von Magnus,^[3] die verbesserte Strategie von Fukuyama,^[4] der chemoenzymatische Ansatz von Hudlicky^[5] und die innovative Route von Stork,^[6] zeugen vom andauernden Interesse der Forschung. Unter den zahlreichen Strategien zum Aufbau des Phenanthrengerüsts scheint ein Ansatz basierend auf einer intramolekularen Nitron-Cycloaddition ausgehend von einem geeignet substituierten Aldehyd dieser Herausforderung gewachsen zu sein.^[7] Anfängliche Untersuchungen in unserer Gruppe konzentrierten sich auf den prochiralen *p*-Chinolether **5** als adäquates Dipolarophil, das auch eine Option zur enantioselektiven Modifizierung bietet (Schema 1). Die Schlüsselzwischenstufe **4** enthält bereits die gewünschte relative Konfiguration an C9 und C14. Das carbocyclische Gerüst soll mithilfe einer Claisen-Umlagerung^[8] komplettiert werden, wodurch zudem das quartäre Zentrum installiert wird. Durch Anpassen der Oxidationsstufe in der Seitenkette würde der Morphinankern **3** über eine transannulare Alkylierung des aus einer reduktiven Spaltung der N-O-Bindung freigesetzten sekundären Amins vervollständigt werden.^[9] Eine allylische Substitution^[10] würde zu Allopseudocodein und eine weitere Allylverschiebung der Hydroxygruppe von C8 zu C6 schließlich zu Codein (**2**) führen. Auf der Stufe des Allopseudocodeins ist eine formale Synthese bereits abgeschlossen.^[11] Zusätzlich ist eine zweite formale Synthese



Schema 1. Pentacyclisches Morphin (**1**) und retrosynthetische Analyse der angewendeten Phenanthrenroute.

möglich, indem ein von Fukuyama zuvor genutztes Carbamat erreicht wird.^[4a,b]

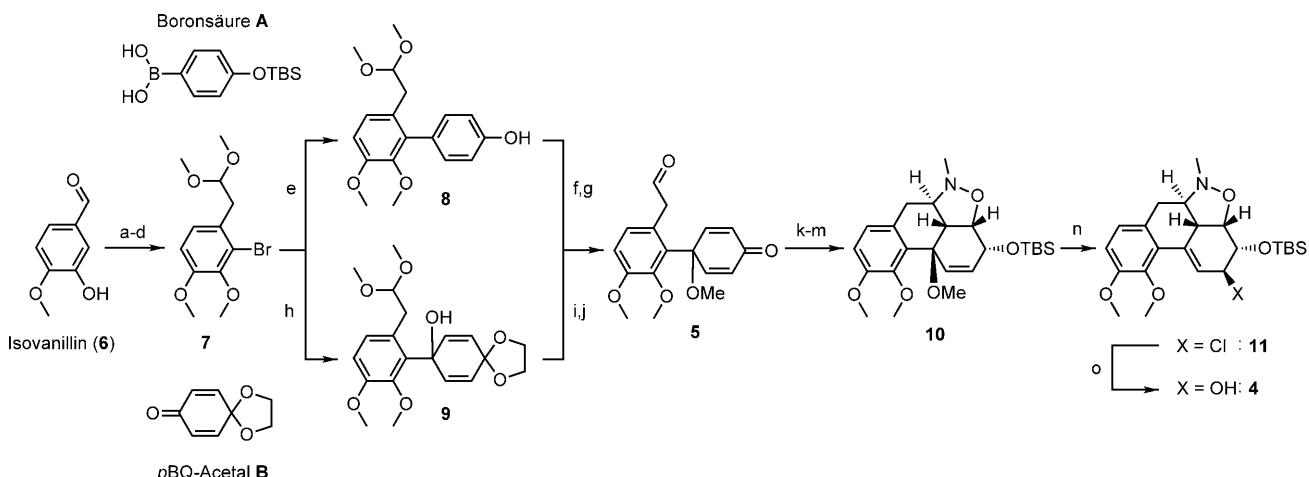
Unsere Synthese begann mit kommerziell erhältlichem Isovanillin (**6**, Schema 2). Eine hydroxydirigierte Bromierung^[12] gefolgt vom Schutz des Phenols^[13] als Methylether ergab 2-Bromveratrylaldehyd. Nach Kettenverlängerung mit dem von Methoxymethylchlorid (MOMCl) abgeleiteten Wittig-Ylid und Methanolysen der so erhaltenen Enolether war das Dimethylacetal **7** im großen Maßstab leicht verfügbar.^[4a,b] Für den Aufbau der erforderlichen Dienoneinheit könnten austauschbare Strategien hinsichtlich der Abfolge von Kupplung und Oxidation attraktiv sein. Die Suzuki-Kupplung mit **A**^[3] nach dem Protokoll von Magnus lieferte nach basischer Hydrolyse des TBS-Ethers das Biaryl **8** in hervorragender Ausbeute.^[14] Eine Phenoloxidation^[15] mit PhI(OAc)₂ (PIDA) unter inverser Zugabe (d.h. PIDA wurde in Methanol vorgelegt und **8** langsam zudosiert) führte zum *p*-Chinolether sowie zu einem 2,2-Dimethoxy-3,5-cyclohexadienon^[16a] als Nebenprodukt in guter Gesamtausbeute. Alternativ ergaben ein Brom-Lithium-Austausch, Reaktion mit dem *p*-Benzochinon-Monoacetal **B**^[17] und eine Williamson-Ethersynthese am Bisacetal **9** den entsprechenden Methylether. Nach umfangreichem Experimentieren gelang das Zusammenführen beider Wege durch die einfache und doppelte Acetalspaltung der hoch säurelabilen Substrate mit einer katalytischen Menge an CAN im gepufferten MeCN-Wasser-Gemisch bei 60°C in nahezu quantitativen Ausbeu-

[*] T. Erhard, Dr. G. Ehrlich, Prof. Dr. P. Metz

Fachrichtung Chemie und Lebensmittelchemie
Professur für Organische Chemie I, Technische Universität Dresden
Bergstrasse 66, 01069 Dresden (Deutschland)
Fax: (+49) 351-463-33162
E-Mail: peter.metz@chemie.tu-dresden.de
Homepage: <http://www.chm.tu-dresden.de/oc1/>

[**] Wir danken Dipl.-Chem. Anne Jäger und Dipl.-Chem. Dirk Meyer für die Kristallstrukturanalysen und dem Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte, insbesondere der Bundesopiumstelle, für die Erteilung der Erlaubnis zum Umgang mit genehmigungspflichtigen Betäubungsmitteln und zum Erwerb einer authentischen Probe von ($-$)-Codein.

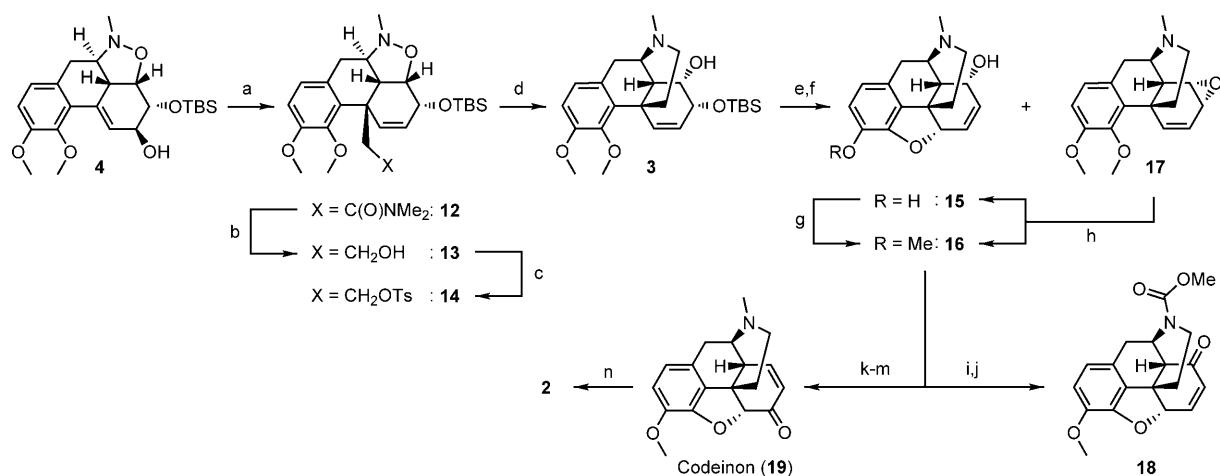
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201007448> zu finden.



Schemata 2. Einfache Herstellung des hoch funktionalisierten Phenanthrens **4**. a) Br_2 , kat. Fe-Pulver, NaOAc , HOAc , RT, 92%; b) wässr. 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 , $\text{HC}(\text{OMe})_3$, Rückfluss, 95% (2 Stufen); e) 1. Boronsäure **A**, K_2CO_3 , 1,4-Dioxan/Wasser (7:3), kat. BHT, 2.6 Mol-% $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, 5.2 Mol-% PCy_3 , 80°C, 2. wässr. NaOH , 50°C, 95% (2 Stufen); f) PIDA, MeOH , $\text{HC}(\text{OMe})_3$, RT, 66% + 24% o-Chinondimethylacetal; g) kat. CAN, $\text{MeCN}/\text{Boratpuffer}$ (1:1), pH 5–6, 60°C, 97% roh; h) 1. BuLi , THF, –78°C, 2. $p\text{BQ}$ -Acetal **B**, –78°C → –70°C, 70%; i) NaH , MeI , THF, 30°C, 94%; j) kat. CAN, $\text{MeCN}/\text{Boratpuffer}$ (1:1), pH 5–6, 60°C, 104% roh; k) $\text{MeNHOH}\cdot\text{HCl}$, NaHCO_3 , MgSO_4 , MeCN , 0°C; l) 1. L-Selectrid, THF, –78°C, 2. MeOH , –78°C → RT, 3. wässr. NaOH , H_2O_2 , RT; m) TBSCl , Imidazol, kat. DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 80% (3 Stufen); n) 1. BCl_3 , CH_2Cl_2 , –78°C, 2. Et_3N , MeOH , –78°C → RT; o) ZnO , Aceton/Wasser (4:1), 80°C, 76% (2 Stufen). BHT = 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol, CAN = Cerammoniumnitrat, Cy = Cyclohexyl, dba = Dibenzylidenacetone, DMAP = 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin, L-Selectrid = Lithium-*tri-sec*-butylborhydrid, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, *p*Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

ten.^[18] Eine Kristallstrukturanalyse^[16b] von **5** bewies zweifelsfrei die Isolierung dieser wichtigen Zwischenstufe. Intramolekulare Nitron-Cycloaddition, Reduktion mit L-Selectrid und Silylierung unter Standardbedingungen führten zum geschützten Alkohol **10** mit vollständiger Diastereoselektivität in exzellenter Ausbeute über drei Stufen. Eine durch Bortrichlorid induzierte Allylumlagerung und nachfolgende Solvolyse des Allylchlorids **11**^[16c] lieferten den sekundären Alkohol **4**, womit die Voraussetzung zur Einführung des benzylichen quartären Zentrums durch thermische Eschenmoser-Claisen-Umlagerung geschaffen war.

Der Alkohol **4** wurde mit sehr guter Ausbeute in das Amid **12** überführt (Schema 3), und die Amidreduktion mit LiH₂N·BH₃ ergab den primären Alkohol **13** nahezu quantitativ.^[19] Der gebräuchlichere Einsatz von Superhydrid^[20] schlug wegen der möglicherweise begleitend auftretenden Reduktion des Isoxazolidins fehl. Tosylierung des resultierenden Alkohols und Hydrogenolyse des Isoxazolidins mit Raney-Nickel^[9] induzierten eine spontane intramolekulare Alkylierung, welche das korrekt überbrückte Isochinolin **3**^[16d] ergab. Desilylierung mit TBAF und Spaltung der phenolischen Methylether mit Bortribromid bewirkten nach basi-



Schema 3. Abschluss von beiden formalen Synthesen und der Totalsynthese von (\pm)-Codein. a) MeC(OMe)₂NMe₂, Toluol, Wasserabscheider, Rückfluss, 87%; b) LDA, BH₃·NH₃, 0°C → RT, 97%; c) pTsCl, Et₃N, kat. DMAP, CH₂Cl₂, 0°C → RT; d) EtOH/EtOAc (3:1), Et₃N, Raney-Ni, 1 atm H₂, RT, 86% (2 Stufen); e) TBAF, THF, 0°C, 100% roh; f) 1. BBr₃, CH₂Cl₂, -65°C, 2. wässr. NaHCO₃, RT, 15% **16** + 19% **15** + 16% **17** (2 Stufen); g) Me₂NPhCl, NaOEt, Toluol, Rückfluss, 80%; h) 1. BBr₃, CH₂Cl₂, -65°C, 2. wässr. NaHCO₃, RT, 37% **16** + 16% **15**; i) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 91%; j) ClC(O)OMe, NaHCO₃, CHCl₃, Rückfluss, 93%; k) SOCl₂, 0°C → RT, 77% roh; l) 1,4-Dioxan/Wasser (1:1), 100°C, Mikrowellenbestrahlung, 72%; m) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 29% **19** + 30% Pseudocodeinon; n) NaBH₄, MeOH, RT, 99%. DMP = Dess-Martin-Periodinan, LDA = Lithiumdiisopropylamid, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

scher Aufarbeitung eine Cyclisierung zu einer Mischung aus Allopseudocodein (**16**) und Allopseudomorphin (**15**) neben nicht demethyliertem Epoxid **17**.^[10] Die allylische Substitution mit BBr_3 konnte auch ausgehend von **17** durchgeführt werden, was eine Weiterverwendung dieses Materials ermöglichte. Eine chemoselektive Methylierung des Phenols **15** gelang nach einer beschriebenen Verfahrensweise mit Natriumethylat und Me_3NPhCl als Methylierungsmittel.^[21] An dieser Stelle war die erste formale Synthese erfolgreich vollendet. Oxidation von **16** mit DMP zu Pseudocodeinon und N-Demethylierung mit Chlorameisensäuremethylester^[22] ergaben die bekannte Codein-Vorstufe **18**,^[4a,b] deren spektroskopische Daten mit den von Fukuyama et al. berichteten identisch waren.

Für die kritische Allylverschiebung zur Umwandlung von **16** in **2** wurde die Hydrolyse von β -Chlorcodid (**21**, Schema 4) in Betracht gezogen.^[11a,b] Anders als in Lit. [11a] beschrieben, führte die Behandlung von **16** mit Thionylchlorid nicht ausschließlich zu reinem **21**, sondern zu einer Mischung aus beiden isomeren Chlorcodiden **21/23** sowie zu dem Eliminierungsprodukt 6-Demethoxythebain (**24**).^[23] Die Hydrolyse dieser Rohmischung unter Mikrowellenbestrahlung in Dioxan-Wasser ergab eine chromatographisch nicht trennbare Mischung von Isocodein (**22**) neben Pseudocodein (**20**) und **16**. Jedoch konnte nach Oxidation dieser Mischung mit DMP Codeinon (**19**) problemlos von Pseudocodeinon abgetrennt und schließlich mit Natriumborhydrid^[11d] in Methanol nach der Vorschrift von Gates reduziert werden. Das so erhaltene synthetische (\pm)-Codein (**2**) zeigte spektroskopische Daten, die mit denen einer authentischen Probe übereinstimmten.

Zusammenfassend haben wir eine geradlinige Route von Isovillin (**6**) zu Allopseudocodein (**16**) als Teil einer Totalsynthese und zweier formaler Synthesen des Zielalkaloids **2** entwickelt. Einige kritische Schritte wie die anspruchsvolle Acetalspaltung, die intramolekulare Nitron-Cycloaddition und die Claisen-Umlagerung gestatteten den einfachen Aufbau der Morphingrundstruktur. Eine weitere Optimie-

zung der abschließenden Allylverschiebung ist Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten.

Eingegangen am 26. November 2010
Online veröffentlicht am 23. März 2011

Stichwörter: Allylverschiebung · Claisen-Umlagerung · Dearomatisierung · Nitron-Cycloaddition · Totalsynthesen

- [1] J. Frackenpohl, *Chem. Unserer Zeit* **2000**, *34*, 99–112.
- [2] T. Hudlicky, J. Zezula, *Synlett* **2005**, 388–405.
- [3] P. Magnus, N. Sane, B. P. Fauber, V. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16045–16047.
- [4] a) T. Fukuyama, S. Yokoshima, T. Kan, K. Uchida, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5311–5313; b) T. Fukuyama, S. Yokoshima, T. Kan, K. Uchida, *Heterocycles* **2009**, *77*, 1219–1234; c) T. Fukuyama, H. Koizumi, S. Yokoshima, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 2192–2198.
- [5] T. Hudlicky, H. Leisch, A. T. Omori, K. J. Finn, J. Gilmet, T. Bissett, D. Ilceski, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9862–9875.
- [6] G. Stork, A. Yamashita, J. Adams, G. R. Schulte, R. Chesworth, Y. Miyazaki, J. J. Farmer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11402–11406.
- [7] a) P. J. Parsons, M. Chandler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 322–323; b) P. J. Parsons, C. S. Penkett, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195–206.
- [8] a) A. M. M. Castro, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939–3002; b) J. Mulzer, J. W. Bats, B. List, T. Opatz, D. Trauner, *Synlett* **1997**, 441–444; c) J. Mulzer, D. Trauner, J. W. Bats, A. Werner, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5908–5918; d) N. Chida, H. Tanimoto, R. Saito, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 358–362.
- [9] M. Bols, O. L. Lopez, J. G. Fernández-Bolaños, V. H. Lillelund, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 478–482.
- [10] D. F. Taber, T. D. Neubert, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12416–12417.
- [11] a) E. Speyer, H. Rosenfeld, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1925**, *58*, 1113–1116; b) L. Knorr, H. Hörlein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 969–975; c) L. Knorr, H. Hörlein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 4889–4892; d) M. Gates, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4340–4341.
- [12] B. M. Trost, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14542–14543.
- [13] A. K. Sinhababu, R. T. Borchardt, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2356–2360.
- [14] G. Fenteany, S. V. Ankala, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4729–4732.
- [15] S. Quideau, L. Pouységu, D. Deffieux, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2235–2261.
- [16] a) CCDC 801503, b) 801502 (**5**), c) 801501 und d) 801500 enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [17] M.-E. Trân-Huu-Dâu, R. Wartchow, E. Winterfeldt, Y.-S. Wong, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2349–2369.
- [18] I. E. Markó, A. Ates, A. Gautier, B. Leroy, J.-M. Plancher, Y. Quesnel, J.-C. Vanherck, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8989–8999.
- [19] A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496–6511.
- [20] M. G. Banwell, A. D. Findlay, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3160–3162.
- [21] V. M. Rodionov, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1926**, *39*, 305–325.
- [22] P. S. Portoghesi, M. M. Abdel-Moneim, *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 208–210.
- [23] a) H. Rapoport, C. W. Hutchins, G. K. Cooper, S. Pürro, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 773–777; b) V. N. Kalinin, I. L. Belyakova, V. V. Derunov, J. K. Park, H. Schmidhammer, *Mendeleev Commun.* **1995**, *5*, 22–23.

Schema 4. Ein genauerer Blick auf die Allylverschiebung.