





Organische Chemie

**SYNTHESE VON ISOCHINOLINALKALOIDEN UND  
DEREN ELEKTROOXIDATION ZU MORPHINANDIENONEN**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
der Naturwissenschaften im Fachbereich Chemie und Pharmazie  
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von  
Andreas Brockmeyer  
aus Herford

**Münster 2003**

Dekan: Herr Prof. Dr. Jens Leker

Erster Gutachter: Herr Prof. Dr. H. J. Schäfer

Zweiter Gutachter: Herr Prof. Dr. G. Erker

Tage der mündlichen Prüfungen: 28.04., 9.05. und 12.05.2003

Tag der Promotion: 12. Mai 2003

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. H. J. Schäfer in der Zeit von Juli 1998 bis August 2002 im Institut für Organische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Schäfer danke ich für interessante Themenstellung und für die stete Diskussionsbereitschaft bei der Anfertigung dieser Arbeit.



**MEINER FAMILIE**





## Inhaltsverzeichnis

### I. Theoretischer Teil

1	Einleitung	1
1.1	Allgemeines	1
1.2	Biosynthese	2
1.3	Pharmakologie der Opioide	3
2	Problemstellung	5
2.1	Retrosynthetische Betrachtung	5
2.2	Literaturbekannte Synthesen	5
2.3	Biomimetischer Zugang zu Morphin (1)	8
2.3.1	Anodische Aryl-Aryl-Kupplung zu Morphinandienonen	10
2.4	Eigene Zielsetzung	11
3	Untersuchungen zur Blockierung der <i>para</i> '-Position	15
3.1	Syntheseplanung	15
3.2	Synthese von Laudanosin	17
3.2.1	Allgemeine Überlegungen	17
3.2.2	Darstellung des Carbamats <b>29</b>	19
3.2.3	Wittig-Reaktion zum Vinylether <b>31</b>	19
3.2.4	<i>Pictet-Spengler</i> -Cyclisierung zum <i>N</i> -Methoxycarbonylnorlaudanosin ( <b>32</b> )	20
3.2.5	Reduktion zum Laudanosin ( <b>10</b> )	21
3.2.6	Synthese von 6'-Bromlaudanosin ( <b>26</b> )	22
3.2.7	Synthese von 6'-TMS-Laudanosin ( <b>34</b> )	22
3.3	Anodische Oxidationen von Laudanosin ( <b>10</b> ) und der <i>para</i> '-geblockten Laudanosin-Derivate <b>26</b> und <b>34</b>	25
3.3.1	Überlegungen zum Mechanismus der Elektrooxidation von Laudanosin ( <b>10</b> )	25
3.3.2	Cyclovoltammetrische Untersuchungen	29
3.3.2.1	Allgemeine Grundlagen der Cyclovoltammetrie	29
3.3.3	Elektroanalytik von Laudanosin ( <b>10</b> )	31
3.3.3.1	Coulometrie von Laudanosin ( <b>10</b> )	35
3.4	Präparative Elektrolysen	37
3.4.1	Optimierung der Elektrolysebedingungen an Laudanosin ( <b>10</b> )	37

3.4.2	Elektrolyse der substituierten Laudanosin-Derivate 26 und 34	41
3.4.2.1	Cyclische Voltammetrie und mechanistische Betrachtung	43
<b>3.5</b>	<b>Synthese und Elektrooxidation von 6'-Methylaudanosin (40)</b>	<b>46</b>
3.5.1	Allgemeine Überlegungen und Syntheseplanung zur Darstellung eines methylierten Vorläufers	46
3.5.2	Synthese des Cyclisierungsvorläufers 46	47
3.5.3	<i>Pictet-Spengler</i> -Cyclisierung zum 6'-Methyl- <i>N</i> -methoxycarbonylnorlaudanosin (47)	49
3.5.4	Reduktion zum 6'-Methylaudanosin (40)	50
3.5.5	Elektrolyse von 6'-Methylaudanosin (40)	51
3.5.6	Kupplungsmechanismus und Hinweise aus der Cyclischen Voltammetrie (CV)	52
<b>3.6</b>	<b>Zusammenfassung und Schlussbemerkung</b>	<b>54</b>
<b>4</b>	<b>Synthese und Elektrooxidation eines 1-Benzyltetrahydroisochinolins mit quasi-symmetrischem Benzylteil (75)</b>	<b>58</b>
<b>4.1</b>	<b>Allgemeine Überlegungen</b>	<b>58</b>
<b>4.2</b>	<b>Syntheseplanung</b>	<b>59</b>
<b>4.3</b>	<b>Untersuchungen zum Syntheseweg I: Synthese eines pentahydroxylierten 1-Benzyltetrahydroisochinolins 55</b>	<b>62</b>
4.3.1	Wittig-Reaktion zum <i>E/Z</i> -1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-2-methoxyethen (53)	62
4.3.2	<i>Pictet-Spengler</i> -Cyclisierung zum 6,7-Dimethoxy-(3,4,5-trimethoxybenzyl)- <i>N</i> -methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (54)	63
4.3.3	Methyletherspaltung zum 6,7-Dihydroxy-(3,4,5-trihydroxybenzyl)- <i>N</i> -methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (55)	63
4.3.4	Versuch zur Einführung von Methylenbrücken	64
<b>4.4</b>	<b>Syntheseweg II: Synthese eines Laudanosinderivats mit quasi-symmetrischen Benzylteil (75)</b>	<b>65</b>
4.4.1	Schutz zweier Hydroxyfunktionen als 1,3-Dioxolan 65	66
4.4.2	Benzylierung zum dreifachgeschütztem Gallusester 67	67
4.4.3	Reduktion zum Benzylalkohol 68	67
4.4.4	Oxidation zum 7-Benzylloxy-1,3-benzodioxol-5-carbaldehyd (69)	68
4.4.5	Wittig-Reaktion zum <i>E/Z</i> -(7-Benzylloxy-1,3-benzodioxol)-2-methoxyethen (70)	69
4.4.6	<i>Pictet-Spengler</i> -Cyclisierung zu 71	70
4.4.6.1	Ausblick: Stereoselektive Variante der <i>Pictet-Spengler</i> -Reaktion	70
4.4.7	Reduktion zum 6,7-Dimethoxy-1-(7-Benzylloxy-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)- <i>N</i> -methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (75)	72
4.4.8	Zusammenfassung	73

<b>4.5 Anodische Oxidation von 75</b>	<b>73</b>
4.5.1 Cyclovoltammetrische Untersuchung	74
4.5.2 Präparative Elektrolysen	76
<b>4.6 Weitere Synthese zum Thebain-Derivat 86</b>	<b>79</b>
4.6.1 Reduktion des Morphinandienon 77 zum Salutaridinol 81	79
4.6.2 Debenzylierung des Salutaridinols 81 zu 82	80
4.6.3 Dihydrofuranringschluß zum 2,3-Methylendioxythebain 86	83
<b>4.7 Untersuchungen zu Spaltung der Methylenschutzgruppe</b>	<b>85</b>
4.7.1 Versuch zur Demethylierung an 86 mit Silyliodid	86
4.7.2 Versuche zur Spaltung des Dioxolans mit Lewissäuren	87
4.7.3 Basische Spaltungsreagenzien	90
4.7.4 Versuche zur Umacetetalisierung	91
4.7.5 Sonstige Methoden	93
4.7.6 Schlussbemerkung	93
4.7.7 Untersuchungen und Ausblick zur Desoxygenierung	94
<b>4.8 Zusammenfassung</b>	<b>97</b>
<b>5 Synthese und Elektrooxidation von 1-Benzyltetrahydroisochinolin mit symmetrischem Benzylteil (115 und 123)</b>	<b>100</b>
<b>5.1 Synthese von 6,7-Dimethoxy-(3,5-bis[(2-methoxyethoxy-4-methoxy-benzyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (115)</b>	<b>100</b>
5.1.1 Vorüberlegungen und Syntheseplanung	100
5.1.2 Synthese des Enolethers 127	102
5.1.3 <i>Pictet-Spengler</i> -Cyclisierung mit dem Enolether 120 und dem Carbamat 29	105
<b>5.2 Synthese von 115 über die Darstellung eines 6,7-Dimethoxy-(3,5-dibenzyloxy-4-methoxybenzyl)-N-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (122)</b>	<b>106</b>
5.2.1 Syntheseplanung	106
5.2.2 Synthese des Enolethers 127	107
5.2.3 <i>Pictet-Spengler</i> -Cyclisierung zum Norlaudanotin 122	109
5.2.4 Weitere Umsetzungen zu den 1-Benzyltetrahydroisochinolin 115 und 123	109
<b>5.3 Zusammenfassung</b>	<b>112</b>
<b>5.4 Elektrooxidation der Tetrahydroisochinoline mit symmetrischem Benzylteil (115 und 123)</b>	<b>112</b>
5.4.1 Cyclovoltammetrische Untersuchungen	114
5.4.2 Schlussbemerkung	116
<b>6 Zusammenfassung</b>	<b>118</b>

## II. Experimenteller Teil

1 Allgemeine Angaben	125
<b>1.1 Verwendete Messgeräte und Methoden</b>	<b>125</b>
<b>1.2 Chemikalien</b>	<b>127</b>
<b>1.3 Elektrochemische Ausrüstung</b>	<b>128</b>
1.3.1 Cyclovoltammetrie (CV)	128
1.3.2 Präparative Elektrolysen	129
<b>1.4 Allgemeine Arbeitsvorschriften</b>	<b>130</b>
1.4.1 Darstellung von Vinylethern durch <i>Wittig</i> -Reaktion	130
1.4.2 Darstellung von 1-Benzyl- <i>N</i> -methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin durch die <i>Pictet-Spengler</i> -Reaktion	130
2 Synthese substituierter Laudanosine	131
<b>2.1 Synthese von (±)-Laudanosin (10) und 6'-Trimethylaudanosin (34)</b>	<b>131</b>
2.1.1 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl- <i>N</i> -methoxycarbonylamin (29)	131
2.1.2 Darstellung von <i>E</i> - und <i>Z</i> -1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-methoxyethen (31)	132
2.1.3 <i>Pictet-Spengler</i> -Cyclisierung zu 6,7-Dimethoxy-1-(3,4-dimethoxybenzyl)- <i>N</i> - methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (32)	134
2.1.4 Reduktion zum Laudanosin (10)	135
2.1.5 Bromierung zum 1-(2-Brom-4,5-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy- <i>N</i> -methyl- 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (26)	137
2.1.6 Halogen-Metall-Austausch zum 1-(4,5-Dimethoxy-2-trimethylsilylbenzyl)-6,7- dimethoxy- <i>N</i> -methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (34)	138
2.1.7 Darstellung von 6'-TMS-Laudanosin (34) über eine <i>Grignard</i> -Reaktion	140
2.1.8 Darstellung von 6'-TMS-Laudanosincarbamat (33) über eine Heterolyse aus 35 mit Hexamethyldisilan	141
<b>2.2 Synthese von 6'-Methylaudanosin (40)</b>	<b>144</b>
2.2.1 Synthese von 2-Brom-3,4-dimethoxybenzaldehyd (42)	144
2.2.2 Synthese von Ethylenglykol geschütztem Bromveratrylaldehyd (43)	145
2.2.3 Synthese von 3,4-Dimethoxy-6-methylbenzaldehyd (45)	146
2.2.4 <i>Wittig</i> -Reaktion zum <i>E</i> - und <i>Z</i> -1-(3,4-Methoxy-6-methylphenyl)-2- methoxyethen (46)	147
2.2.5 <i>Pictet-Spengler</i> -Cyclisierung zum 1-(4,5-Dimethoxy-2-methylbenzyl)-6,7- dimethoxy- <i>N</i> -methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (47)	149
2.2.6 Reduktion zum 1-(4,5-Dimethoxy-2-methylbenzyl)-6,7-dimethoxy- <i>N</i> -methyl- 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (40)	151

<b>2.3 Elektrolysen von Laudanosin (10) und der <i>para</i>'-geblockten Laudanosinderivate (26, 34 und 40)</b>	<b>153</b>
2.3.1 Elektrochemische Oxidation von Laudanosin (10)	153
2.3.2 Elektrolyse von 6'-Bromlaudanosin (26)	156
2.3.3 Elektrolyse von 6'-Trimethylsilyllaundanosin (34)	157
2.3.4 Elektrolyse von 6'-Methylaundanosin (40)	158
<b>3 Darstellung von 2,3-Methylenedioxythebain (86)</b>	<b>161</b>
<b>3.1 Synthese von 6,7-Dihydroxy-(3,4,5-trihydroxybenzyl)-<i>N</i>-methoxy-carbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (63)</b>	<b>161</b>
3.1.1 Wittig-Reaktion zu <i>E</i> - und <i>Z</i> -1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-2-methoxyethen (53)	161
3.1.2 Pictet-Spengler-Cyclisierung zu 6,7-Dimethoxy-(3,4,5-trimethoxybenzyl)- <i>N</i> -methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (54)	162
3.1.3 Methyletherspaltung von 54 mit Bortribromid	164
3.1.4 Versuche zur Methylenierung von 55	166
<b>3.2 Synthese des 1-Benzyltetrahydroisochinolins 77</b>	<b>167</b>
3.2.1 Darstellung von Ethyl-7-hydroxy-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (65)	167
3.2.2 Ethyl-(7-benzyloxy)-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (67)	169
3.2.3 Reduktion zum [7-Benzyloxy-1,3-benzodioxol-5-yl]methanol (68)	170
3.2.4 Oxidation 7-(Benzyloxy)-1,3-benzodioxol-5-carbaldehyd (69)	171
3.2.5 Wittig-Reaktion zum <i>E</i> - und <i>Z</i> -1-(7-Benzyloxy-1,3-benzodioxol)-2-methoxy-ethen (70)	173
3.2.6 Pictet-Spengler-Cyclisierung zu 71	174
3.2.7 Reduktion zum 1-(7-Benzyloxy-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-6,7-dimethoxy- <i>N</i> -methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (75)	176
<b>3.3 Elektrolyse zum Morphinandienon 77</b>	<b>178</b>
<b>3.4 Weitere Synthese zum Thebainderivat 86</b>	<b>180</b>
3.4.1 Reduktion zum Morphinandienol 81	180
3.4.2 Debenzylierung zum Morphinandienol 82	181
3.4.2.1 Debenzylierung von 81 mit Palladium auf Aktivkohle und 1,4-Cyclohexadien	182
3.4.2.2 Debenzylierung von 81 mittels einer Birch-Reduktion	184
3.4.2.3 Versuch der Debenzylierung von 81 mittels Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff	185
3.4.3 Ringschluss zum Thebainderivat 86	186

<b>3.5 Versuche zur Spaltung des Dioxolans von 86</b>	<b>188</b>
3.5.1 Versuch zur Demethylierung von <b>86</b> mit Natriumiodid/Trichlormethylsilan	188
3.5.2 Versuche zur Demethylierung von <b>86</b> mit Bortrihalogeniden	190
3.5.3 Versuche zur Demethylierung von <b>86</b> mit Aluminiumhalogeniden	192
3.5.4 Versuch der Demethylierung von <b>86</b> mit Phosphorpentachlorid	192
3.5.5 Versuche zur Umacetalisierung an <b>86</b> mit Ethylenglykol/1,3-Dithiopropyl	193
3.5.5.1 Versuch zur Umacetalisierung an <b>86</b> mit Fe(II) als Katalysator	193
3.5.6 Versuch zur Demethylierung von <b>86</b> mit L-Selectride	194
<b>3.6 Untersuchungen zur Desoxygenierung von Phenolen an einer Modellverbindung</b>	<b>195</b>
3.6.1 Desoxygenierung von 2,3-Dihydroxytoluol ( <b>108</b> ) über ein Phenyltetrazol	195
3.6.2 Desoxygenierung von 2,3-Dihydroxytoluol ( <b>108</b> ) über ein Tosylat	196
<b>4 Synthese und Elektrooxidation der 1-Benzyltetrahydroisochinolin mit</b>	
<b>symmetrischem Benzylteil (115 und 123)</b>	<b>197</b>
<b>4.1 Darstellung eines Di-MEM-geschützten Cyclisierungsvorläufer 120</b>	<b>197</b>
4.1.1 Darstellung von 3,5-Hydroxy-4-methoxybenzoesäureethylester ( <b>116</b> )	197
4.1.2 Schutz der freien Hydroxygruppen mit der MEM-Gruppe	198
4.1.3 Reduktion zum 4-Methoxy-3,5-bis[(2-methoxyethoxy)methoxy]benzylalkohol ( <b>118</b> )	199
4.1.4 Oxidation zum 4-Methoxy-3,5-bis[(2-methoxyethoxy)methoxy]-benzaldehyd ( <b>119</b> )	200
4.1.5 Wittig-Reaktion zum <i>E</i> - und <i>Z</i> -1-(4-Methoxy-3,5-bis[(2-methoxyethoxy-phenyl)-2-methoxyethen] ( <b>120</b> )	201
4.1.6 Versuch der Pictet-Spengler-Cyclisierung zum 6,7-Dimethoxy-(3,5-bis[(2-methoxyethoxy)methoxy]-4-methoxybenzyl)- <i>N</i> -methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ( <b>125</b> )	203
<b>4.2 Darstellung eines Dibenzyl-oxo-geschützten Laudanosinderivats 123</b>	<b>205</b>
4.2.1 Synthese von 3,5-Dibenzyl-oxo-4-methoxybenzoesäuremethylester ( <b>124</b> )	205
4.2.2 Reduktion zum 3,5-Dibenzyl-oxo-4-methoxybenzylalkohol ( <b>125</b> )	206
4.2.3 Oxidation zum 3,5-Dibenzyl-oxo-4-methoxybenzaldehyd ( <b>126</b> )	207
4.2.4 Wittig-Reaktion zum <i>E</i> - und <i>Z</i> -1-(3,5-Dibenzyl-oxo-4-methoxyphenyl)-2-methoxyethen ( <b>127</b> )	208
4.2.5 Pictet-Spengler-Cyclisierung zum 6,7-Dimethoxy-(3,5-dibenzyl-oxo-4-methoxybenzyl)- <i>N</i> -methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ( <b>122</b> )	210
4.2.6 Reduktion zum 6,7-Dimethoxy-(3,5-dibenzyl-oxo-4-methoxybenzyl)- <i>N</i> -methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ( <b>123</b> )	211

<b>4.3 Einführung der Methoxyethoxymethyl (MEM)-Schutzgruppe in 122</b>	<b>213</b>
4.3.1 Debenzylierung von <b>122</b> zu <b>124</b>	213
4.3.2 Schutz der freien Hydroxygruppen von <b>124</b> mit 2-Methoxyethoxymethylchlorid (MEMCl)	214
4.3.3 Reduktion von 125 zum 1-Benzyltetrahydroisochinolin <b>115</b>	216
<b>4.4 Anodische Oxidation der 1-Benzyltetrahydroisochinoline mit symmetrischem Benzylteil 115 und 123</b>	<b>218</b>
4.4.1 Elektrolyse vom 6,7-Dimethoxy-(3,5-dibenzyloxy-4-methoxybenzyl)- <i>N</i> -methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ( <b>123</b> )	218
4.4.2 Elektrolyse vom 6,7-Dimethoxy-(3,5-bis[(2-methoxyethoxy)methoxy]-4-methoxybenzyl)- <i>N</i> -methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ( <b>115</b> )	219
<b>III. Anhang</b>	
1 Liste der verwendeten Abkürzungen und Symbole	221
2 Kristallstrukturanalysen	223
2.1 Kristallstruktur von <b>77</b>	223
2.2 Kristallstruktur von <b>86</b>	227
3 Literaturverzeichnis	230





## ***I. Theoretischer Teil***



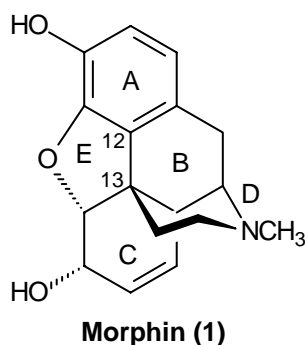
# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemeines

Die schmerzstillende und psychotrope Wirkung von Opium ist schon seit Jahrtausenden bekannt. Vermutlich wurde es schon bei den Sumerern als Rauschmittel zu rituellen Zwecken verwendet<sup>[1]</sup>. Die Kultivierung der Mohnpflanze verbreitete sich von dort aus nach Ägypten und in den Mittelmeerraum, sowie nach Griechenland und Kleinasien. *Theophrastus*, ein Schüler von *Aristoteles*, erwähnte Opium um 350 v. Chr. in seinen Schriften, hierher stammt der Name (griech. *opos* = Saft)<sup>[2]</sup>. In den Werken *Homers* handelt es sich bei dem Vergessenheitstrank "Nepenthes" vermutlich ebenfalls um ein Opiumpräparat (*Odyssee* IV, Vers. 219ff.). Seit dem Mittelalter wurde Opium insbesondere in China, Indien und in einigen islamischen Ländern - aufgrund des Verbots von Alkohol - zum Rauschmittel der Massen erhoben. Zur Finanzierung des Teehandels forcierte die britische East Indian Company den Export von bengalischem Opium nach China, was im Jahre 1839 zum Opiumkrieg führte.

Medizinisch findet Opium von altersher als starkes Analgetikum (=Morphin-Wirkung) sowie als Mittel gegen starke Durchfälle und als Hustenmittel (=Codein-Wirkung) Verwendung. Gewonnen wird Opium aus dem an der Luft getrockneten Milchsaft der unreifen Fruchtkapseln des Schlafmohns (*Papaver somniferum* Linné) und wird in Form von braunen Stücken oder Pulver in Verkehr gebracht. Es wird geraucht, gekaut oder in Wasser gelöst appliziert und zeichnet sich durch einen sehr bitteren, etwas scharfen Geschmack aus.

In der Trockenmasse von Opium sind ca. 12% des Hauptalkaloids Morphin enthalten. Insgesamt kann man neben Fetten, Proteinen, Zuckern und Wachsen bis zu 40 weitere Isochinolinalkaloide finden (20-30%), von denen nur noch das (-)- $\alpha$ -Narcotin, Papaverin, Codein und Thebain nennenswerte Anteile ausmachen<sup>[3,4]</sup>.



**Morphin (1)**

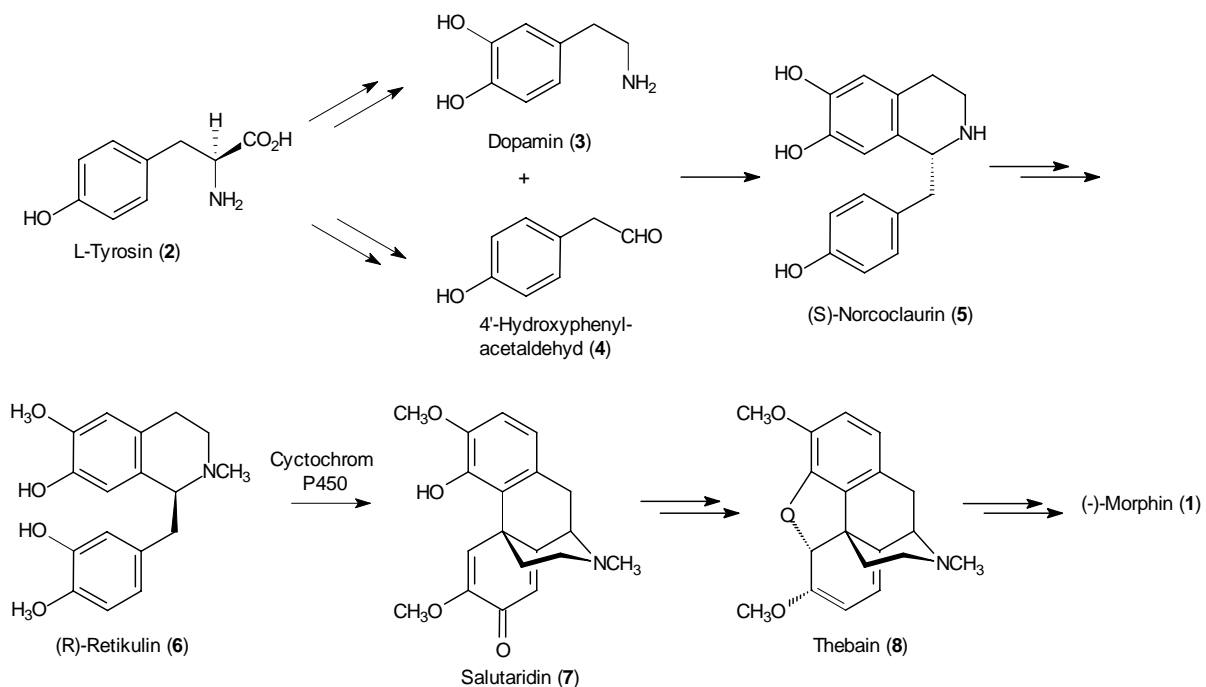
Im Jahre 1806 isolierte der Paderborner Apotheker *Sertürner*<sup>[5]</sup> Morphin (1) erstmals als Reinsubstanz. Von ihm stammt auch der Name, der sich von *Morpheus*, dem griechischen Gott des Schlafes, ableitet. 1832 und 1848 wurden zwei weitere Opiumalkaloide, Codein und Papaverin, isoliert.

Durch die Erfindung der Hohnadel 1853 verbesserte sich die therapeutische Applikation der Opiode. Inzwischen ist daher die Verwendung der reinen Alkaloide in der modernen Medizin nicht mehr wegzudenken<sup>[6]</sup>. Die Struktur des Morphins (1) wurde schon 1925 von *Robinson* und

Gulland<sup>[7]</sup> postuliert, konnte aber erst in den fünfziger Jahren dank moderner Spektroskopiemethoden und Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden<sup>[8]</sup>.

## 1.2 Biosynthese

Schon 1931 postulierte *Robinson* die Bildung von Morphin (**1**) ausgehend von L-Tyrosin (**2**) über verschiedene Benzylisochinolinalkaloide<sup>[9]</sup>. Anhand von Markierungsexperimenten konnte auf enzymatischer Ebene die Biosynthese von Morphin geklärt werden<sup>[4,10,11]</sup>. Ausgehend von Tyrosin (**2**) wird sowohl zum Dopamin (**3**) decarboxyliert und hydroxyliert als auch zum Hydroxyphenylacetaldehyd (**4**) desaminiert. Über eine enzymatische Cyclisierung zum Norcocclaurin (**5**) wird das Retikulin (**6**) gebildet. Ein Schlüsselschritt in der Biosynthese ist die sich anschließende oxidative radikalische Phenolkupplung zum Salutaridin (**7**). Katalysiert wird diese intramolekulare Oxidation durch enzymgebundenes Cytochrom P 450, einem eisenhaltigen Hämprotein, das in vielen Organismen als Oxygenase sowohl Entgiftungs- als auch Giftaktivierungsprozesse katalysiert<sup>[12]</sup>. Unter Reduktion der Ketofunktion und Ausbildung des Dihydrofuranrings E wird das Alkaloid Thebain (**8**) gebildet, das in wenigen Schritten zum Codein und dann zum Morphin (**1**) führt (Schema 1).

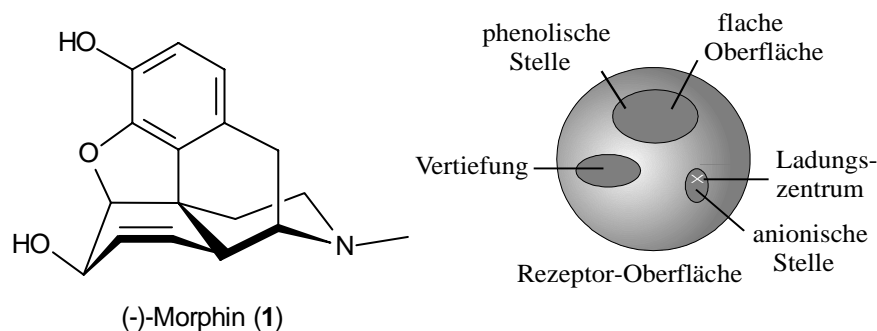


**Schema 1:** Biosynthese von Morphin (**1**).

### 1.3 Pharmakologie der Opioide

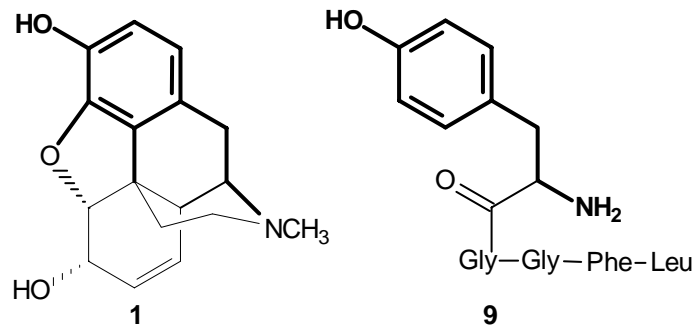
Im Organismus existieren vier verschiedene Rezeptorsysteme für therapeutisch wirksame Alkaloide, die entsprechend als adrenerg, cholinerg, serotoninerger und opioid bezeichnet werden. Natürliche und synthetische Verbindungen, die mit den Opioid-Rezeptoren in Gehirn und Rückenmark interagieren, gehören zu der Klasse der Opioide<sup>[13]</sup>.

Eine gute Beschreibung der Struktur-Wirkungs-Beziehung liefert das *Beckett-Casy-Rezeptormodell*<sup>[14]</sup>. Demnach verfügt ein Opioid-Rezeptor über verschiedene Regionen, die selektiv mit den funktionellen Gruppe des Opioids wechselwirken. Wichtig für die Bindung des Opioids an den Rezeptor scheinen eine phenolische Hydroxygruppe, der aromatische Ring und ein im kritischen Abstand dazu tertiäres, basisches Amin zu sein (Abb. 1).



**Abbildung 1** : *Beckett-Casy-Rezeptormodell* am Beispiel eines Opioid-Rezeptors.

Aufgrund klinischer Untersuchungen wird weiterhin das opioide Rezeptorsystem in drei Typen unterteilt ( $\mu$ -,  $\kappa$ -,  $\sigma$ -Rezeptoren), die sich hauptsächlich im zentralen Nervensystem, d. h. im Gehirn und Rückenmark, befinden. Die entsprechenden Opioidtypen induzieren dort jeweils eine rezeptortypische Wirkung. Durch diese Erkenntnis ergeben sich mehrere Möglichkeiten für den Einsatz neuer, rezeptorspezifischer Derivate. So erzeugt der  $\kappa$ -Rezeptor im Vergleich zum morphinspezifischen  $\mu$ -Rezeptor ein vergleichsweise geringes Abhängigkeitspotential, wenngleich mit nicht so effektiver analgetischer Wirkungsweise. Selbstverständlich sind diese Opioidrezeptoren nicht vordergründig für exogene Wirkstoffe, wie Morphin (1) vorgesehen. Im menschlichen Organismus existieren drei Gruppen endogener Opioidpeptide, die als Endorphine, Dynorphine und Enkephaline bezeichnet werden. Die Enkephaline binden an einen vierten Rezeptor - dem  $\delta$ -Rezeptor - allerdings nur mit regulatorischer Wirkung. Vergleicht man Morphin (1) und ein Enkephalin (9) dann erkennt man eine strukturelle Ähnlichkeit, die im kausalen Zusammenhang mit dem oben beschriebenen Rezeptormodell steht (Abb. 2).



**Abbildung 2 :** Strukturvergleich Morphin (1) - Leu-Enkephalin (9).

Die unterschiedliche Rezeptor-Affinität der Morphin-Derivate wird bei Vergiftungen ausgenutzt. Opioidantagonisten sind spezifische Rezeptorblocker, die die lebensbedrohenden Symptome, wie Koma oder Atemdepression, innerhalb kurzer Zeit aufheben<sup>[15]</sup>.

Aufgrund ihrer starken analgetischen Wirkungsweise werden Morphin (1) und verwandte Alkaloide häufig zur Behandlung akuter und postoperativer Schmerzzustände sowie bei unheilbaren Krebserkrankungen verwendet<sup>[16]</sup>. Neben der schmerzlindernden Eigenschaft werden auch andere Reflexe des protektiven Systems gedämpft. So wird Infarktpatienten neben dem Schmerz auch das „Vernichtungsgefühl“ und die Todesangst genommen. Infolge des Angriffs auf das limbische System wird bei den meisten Patienten ein Gefühl der Euphorie verursacht<sup>[17]</sup>. Da neben Atemdepression und Darmträgheit eine hohe Suchtgefährdung einhergeht, ist die Schmerztherapie mit Morphin (1) speziell in Deutschland stark umstritten. Bei Überdosis stellt sich ein narkoseähnlicher Zustand ein.

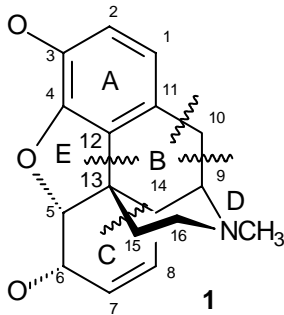
Therapeutisch wird Morphin als *i.v.*-Injektion verabreicht, bei weniger akuten Fällen kann auch subkutan gespritzt werden. Die Wirkung hält nur 3-4 Stunden an. Retard-Tabletten (Morphinsulfat) geben den Wirkstoff langsam frei und ermöglichen so Schmerzfreiheit über längere Zeiträume<sup>[18]</sup>. Des weiteren werden subkutan implantierte Pumpen eingesetzt, die den Wirkstoff langsam abgeben. Durch neue Applikationsformen, wie z. B. transdermale oder buccale Applikation\*) kann das Risiko einer Abhängigkeit neuerdings so stark gesenkt werden, dass eine therapeutische Anwendung nahezu risikofrei ist<sup>[19]</sup>. Zur Verhinderung des nichttherapeutischen Missbrauchs begrenzt der Gesetzgeber die Verwendung von Opioiden und anderen starken Analgetika durch das Betäubungsmittelgesetz (BtMG) und durch die Betäubungsmittel-Verschreibeverordnung (BtMVVO).

---

\*) Form der Arzneimittelanwendung, bei der z.B. Tabletten, in einer Backettasche der Mundhöhle (buccal) oder unter der Zunge (sublingual) deponiert werden und der Wirkstoff von hier über die Mundschleimhaut aufgenommen wird. Dabei wird eine Metabolisierung durch den Leberkreislauf umgangen.

## 2 Problemstellung

### 2.1 Retrosynthetische Betrachtung

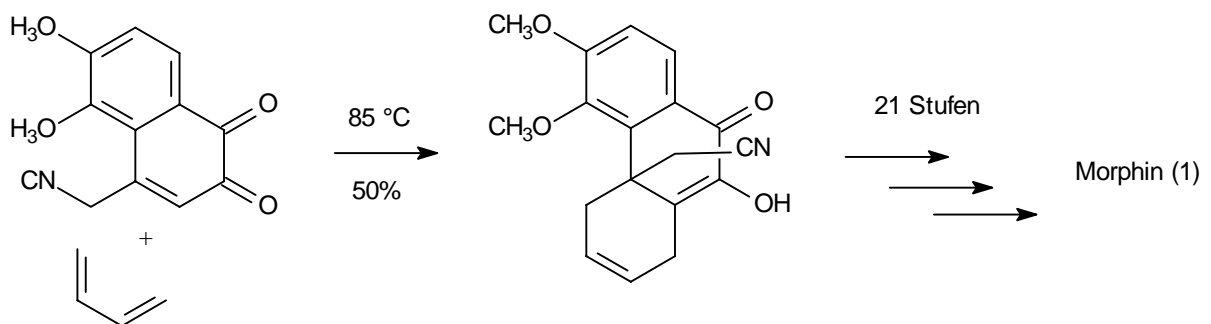


Die Synthese von Morphin (**1**) stellt für den organischen Synthetiker eine große Herausforderung dar, aufgrund seiner pentacyclischen Struktur mit fünf aufeinanderfolgenden Stereozentren an den Kohlenstoffen C-5, C-6, C-9, C-13 und C-14. Die retrosynthetische Zerlegung von Morphin nach Corey<sup>[20]</sup> ergibt strategische Bindungsbrüche zwischen den Kohlenstoffzentren C-9 und C-10, C-10 und C-11 sowie C-13 und C-15. Als besonders schwierig gilt die Etablierung des quartären Kohlenstoffs C-13.

Deshalb muss man ebenfalls die Bindung zwischen C-12 und C-13 zu einer strategischen Bindung zählen.

### 2.2 Literaturbekannte Synthesen

Insgesamt sind bis jetzt fast zwanzig verschiedene, größtenteils zu racemischen Produkten führende Totalsynthesen<sup>[21]</sup> von Morphin (**1**) veröffentlicht worden, die häufig über Zwischenstufen verlaufen, die auf den ersten Syntheseweg durch *Gates* und *Tschudi*<sup>[22]</sup> von 1952 zurückzuführen sind. Bei deren Synthese diente eine Diels-Alder-Reaktion als Schlüsselschritt (Schema 2). Das Dienophil wurde hierbei in einer zehnstufigen Sequenz ausgehend von 2,6-Dihydroxynaphthalin synthetisiert.

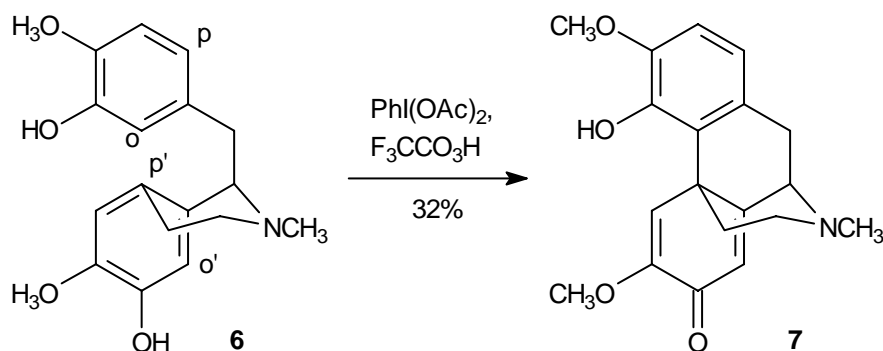


**Schema 2** : Morphintotalsynthese nach *Gates* und *Tschudi*<sup>[22]</sup>.

Als synthetisch besonders herausfordernd und insbesondere im Hinblick auf dieses Arbeit wichtig stellt sich die Cyclisierung zwischen C-12 und C-13 und der damit verbundene Aufbau des quartären, stereogenen Zentrums am C-13 dar. Hier bereitet besonders die

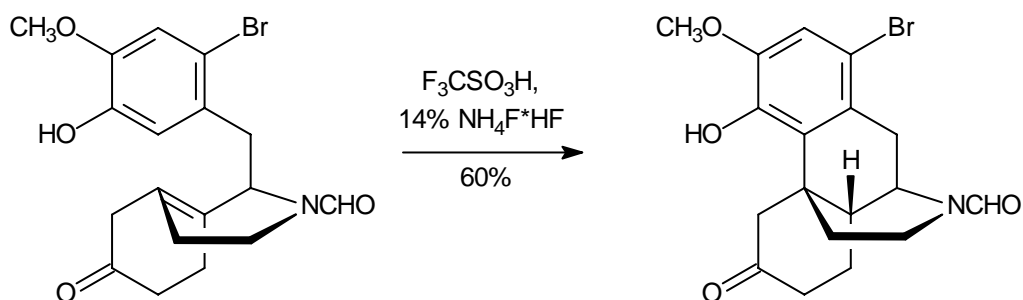
Regiochemie des biomimetischen Schrittes - der oxidativen Phenolkupplung - Probleme, da vier verschiedene Isomere gebildet werden können (vgl. Kap. 2.3). *Barton*<sup>[23]</sup> konnte 1967 das gewünschte Produkt der *ortho-para'*-Kupplung Salutaridin (**7**) in 0.03% Ausbeute bei der Oxidation von Retikulin (**6**) mit Kaliumhexacyanoferrat(III) nachweisen. Weitere verwendete chemische Oxidationsmittel für diesen Schlüsselschritt waren Mangandioxid auf Kieselgel<sup>[24]</sup>, Silbercarbonat auf Celite<sup>[25]</sup>, Vanadiumoxidtrichlorid bzw. -fluorid<sup>[26]</sup>, Bleitetraacetat<sup>[27]</sup> sowie Mangantriacetylacetonat<sup>[28]</sup>. Hierbei wurden allerdings jeweils nur Ausbeuten unter 10% erzielt. Die besten Ergebnisse in diesem Zusammenhang wurden von *Szantay*<sup>[29]</sup> mit *I,I*-Diacetoxyiodosobenzol erzielt (Gl. 1).

(1)



Mit Hilfe der von *Grewe*<sup>[30]</sup> entdeckten intramolekularen, elektrophilen aromatischen Substitution gelang *Rice*<sup>[31]</sup> die Knüpfung der Bindung zwischen C-12 und C-13 in einer 60%igen Ausbeute (Gl. 2). Die Regioselektivität dieser Kupplung wurde hierbei durch Blockierung der *para*-Position mit Brom kontrolliert. In einer nur neunstufigen Synthese konnte so ein Dihydrocodeinon erhalten werden.

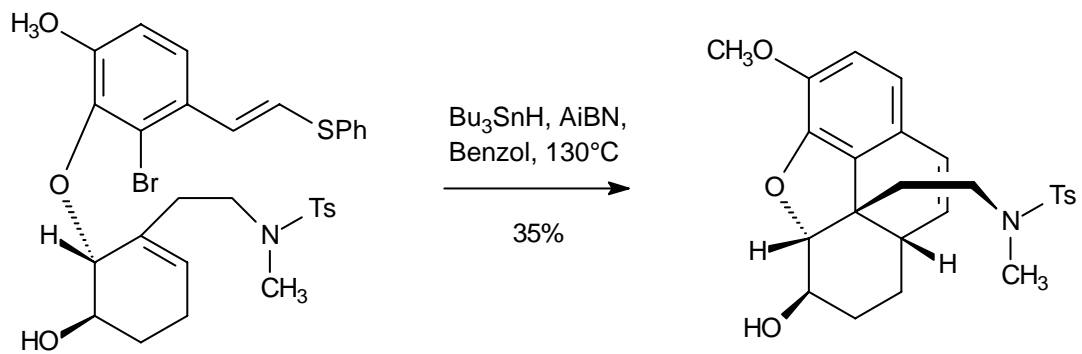
(2)



1992 gelang es *Parker*<sup>[32]</sup> mit einer radikalischen Tandem-Cyclisierung, gleichzeitig sowohl den quartären Kohlenstoff C-13 als auch die Ringe E und B zu etablieren (Gl. 3). Ausgehend von käuflichen Produkten wurde in nur elf Schritten Codein synthetisiert.

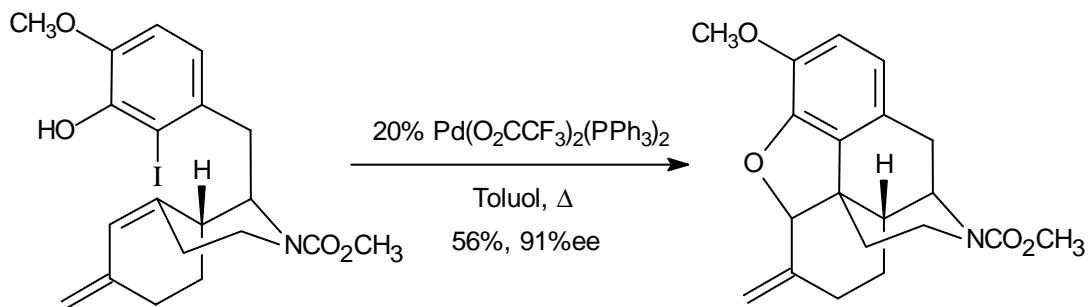


(3)



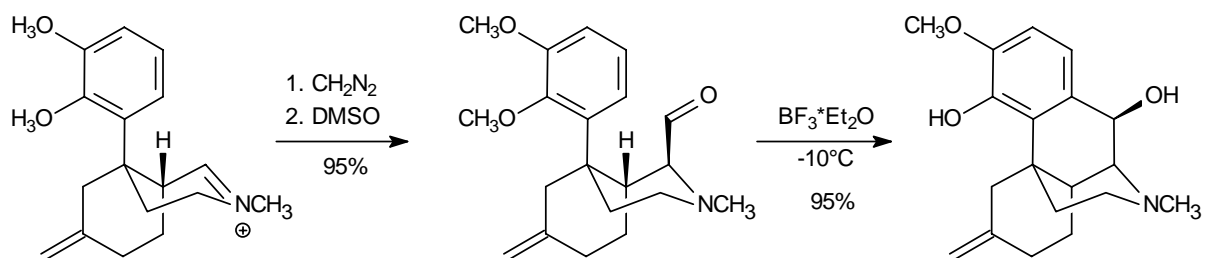
Mittels einer Heck-Reaktion gelang es *Overmann*<sup>[33]</sup> in einer doppelten Cyclisierung gleichzeitig sowohl den B-Ring als auch den Dihydrofuranring E aufzubauen. Mit Hilfe dieser Methode konnte man erstmals enantiomerenreines (-)-Morphin in 24 Stufen synthetisieren. Der Enantiomerenüberschuss des Palladium-katalysierten Schlüsselschritts lag mit mittleren Ausbeuten bei 91% *ee* (Gl. 4).

(4)



Ein weitere Möglichkeit zur Synthese von Morphin (**1**) ist der Ringschluss zwischen C-10 und C-11, der einen Schlüsselschritt in vielen Syntheseansätzen darstellt. Erwähnenswert sind hierzu unter anderem die Synthesen von *Rapoport*<sup>[34]</sup>, *McMurry*<sup>[35]</sup> und *Tius*<sup>[36]</sup>. In dem Ansatz von *Evans*<sup>[37]</sup> wurde ein Iminiumsalz zunächst alkyliert und durch eine anschließende *Kornblum*-Oxidation in einen  $\alpha$ -Aminoaldehyd überführt (Gl. 5). Durch nachfolgende Lewisäure-katalysierte Friedel-Crafts-Acylierung konnte der B-Ring aufgebaut werden.

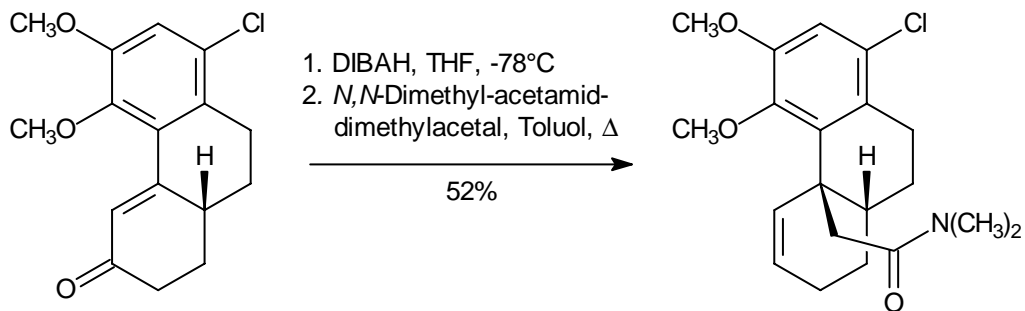
(5)



Die neuesten Ergebnisse im Hinblick der Morphin-Totalsynthese wurden 1998 von *Mulzer*<sup>[38]</sup> veröffentlicht. Nach diastereoselektiver 1,2-Reduktion des ungesättigten Ketons wurde das

quartäre Stereozentrum am C-13 durch eine *Eschenmoser-Claisen-Umlagerung* aufgebaut (Gl. 6).

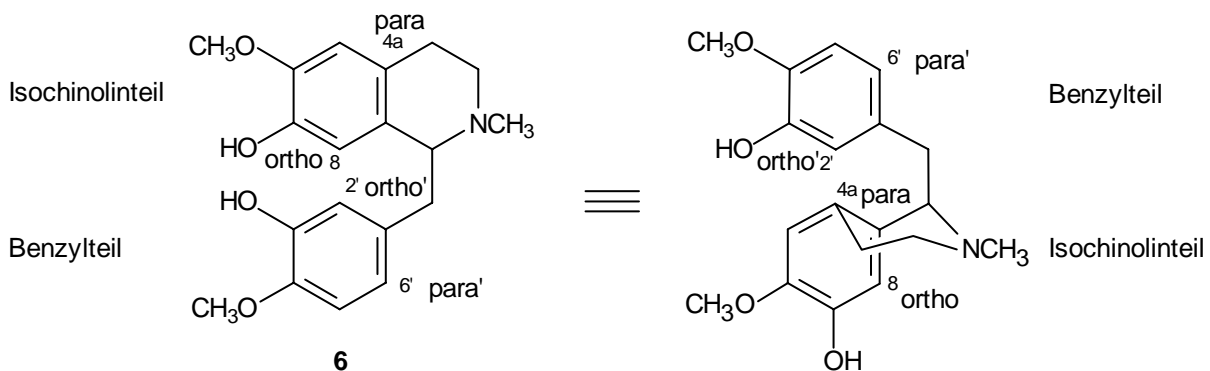
(6)



### 2.3 Biomimetischer Zugang zu Morphin (1)

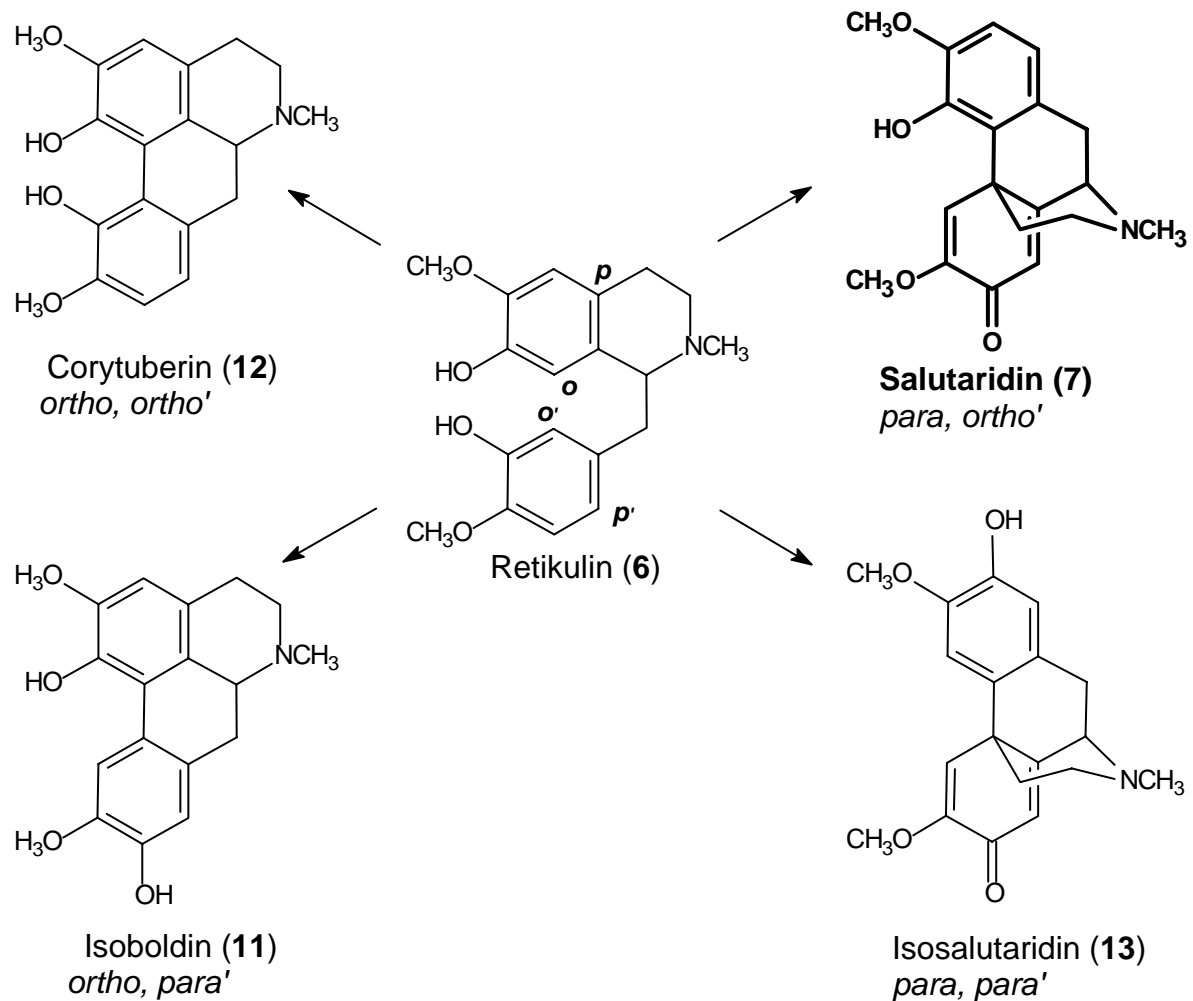
Der Schlüsselschritt des biomimetischen Zugangs zu Morphin (1) besteht in der intramolekularen, oxidativen Aryl-Aryl-Kupplung von 1-Benzyltetrahydroisochinolin (vgl. Kap. 1.2). Dabei können bis zu vier verschiedene Regioisomere entstehen (Schema 3). Am Beispiel des bei der Biosynthese vorkommenden Retikulins (6) werden die Kupplungsprodukte über die Phenolfunktionen im Benzyl- sowie im Tetrahydroisochinolin teil definiert\*).

\*) Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird es notwendig sein, die 1-Benzyltetrahydroisochinoline, wie z. B. Laudanosin (10) in zwei unterschiedlichen Ansichten abzubilden. Zu deren Verdeutlichung sind die beiden Formen hier abgebildet. Dabei werden die Positionen, auch bei den nicht hydroxylierten Laudanosinen relativ zu den Hydroxygruppen am Retikulins (6) beschrieben. C-4a = *para*, C-8 = *ortho*, C-6' = *para'* und C-2' = *ortho'*.



Eine Kupplung an der *ortho*-Position im Tetrahydroisochinolineteil führt zu den Aporphinalkaloiden Isoboldin (**11**) und Corytuberin (**12**), wohingegen die Reaktion an der *para*-Position zum Aufbau des Morphinangerüsts führt.

Von den beiden hierbei möglichen Regioisomeren ist es nur ausgehend von Salutaridin (**7**) möglich, zum Morphin zu gelangen, da beim Isosalutarin (**13**) der Ringschluss zum Dihydrofuranring aufgrund der fehlenden *ortho*-Hydroxyfunktion nicht realisierbar ist.

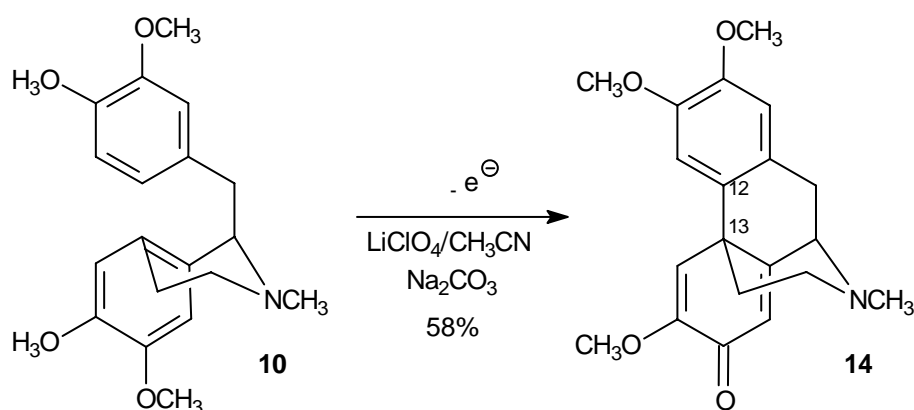


**Schema 3** : Mögliche Oxidationsprodukte des Retikulins (**6**).

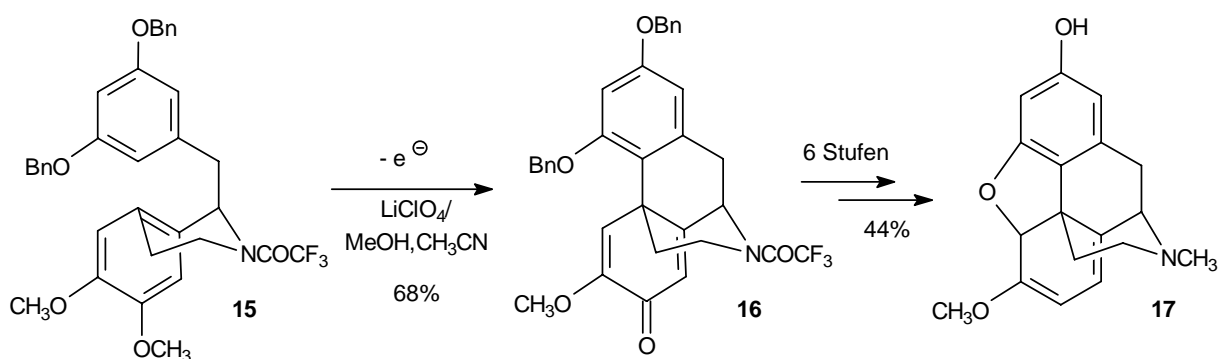
### 2.3.1 Anodische Aryl-Aryl-Kupplung zu Morphinandienonen

Neben den chemischen Verfahren zur Etablierung des quartären Kohlenstoffs am C-13, wurde das Morphinangerüst ebenfalls mittels elektrooxidativen Kupplungen aufgebaut. *Miller*<sup>[39]</sup> synthetisierte verschiedene Morphinandienone in mittleren Ausbeuten (Gl. 7), die anschließend von *Bentley*<sup>[40]</sup> bis auf 98% optimiert werden konnten. Dieser Weg führte allerdings bei der Kupplung von Laudanosin (**10**) ausschließlich zum *para-para'*-Produkt *O*-Methylflavinantin (**14**). Damit bestand keine weitere Möglichkeit zum Ringschluss zum Dihydrofuran E.

(7)



Um das Problem der Regioselektivität teilweise zu umgehen, synthetisierten *Schlegel* und *Klünenberg*<sup>[41]</sup> verschiedene 1-Benzyltetrahydroisochinoline mit symmetrischem Benzylteil. Bei dem Vorläufer **15** gelang die Kupplung zum Morphinandienon **16** in guten Ausbeuten (Schema 4).



**Schema 4** : Elektrosynthese von 2-Hydroxy-2-Desoxythebain (**17**)

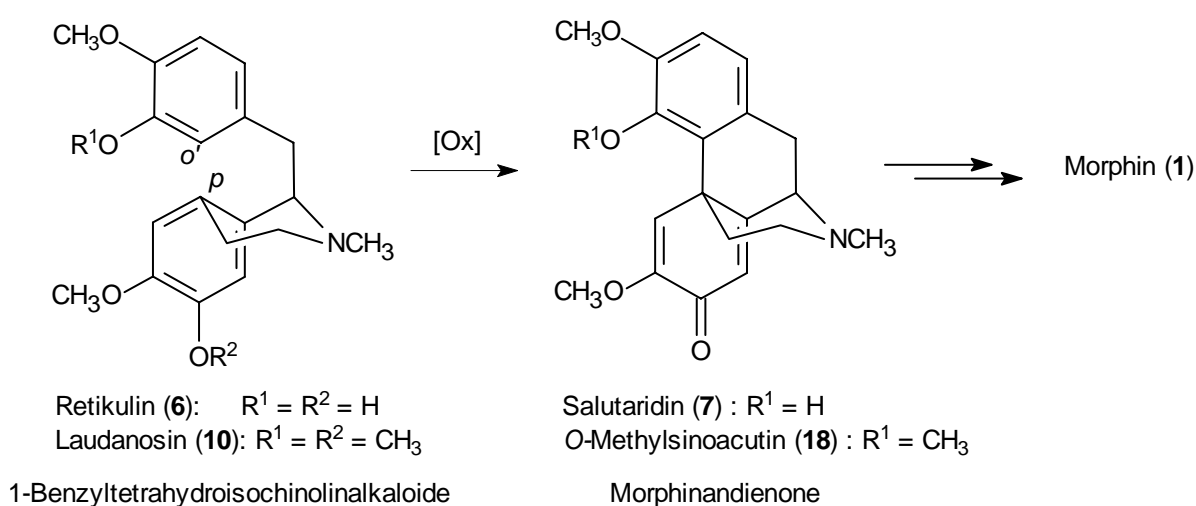
In wenigen Stufen konnte von **16** ausgehend das Morphingerüst komplett aufgebaut werden. Aus dem Thebainderivat **17** kann allerdings nicht Morphin gewonnen werden, da die Hydroxygruppe nicht in der dazu erforderlichen *ortho*-Position zur Oxybrücke steht.

## 2.4 Eigene Zielsetzung

Wie in Schema 3 gezeigt, können ausgehend von 1-Benzyltetrahydroisochinolininen vier verschiedene regioisomere Produkte bei deren intramolekularen Aryl-Aryl-Kupplung entstehen. Obwohl die Kontrolle der Regiochemie dieses Kupplungsschrittes schwierig ist, ist dieser biomimetische Syntheseansatz attraktiv, da die Cyclisierung von 1-Benzyltetrahydroisochinolininen zum verbrückten Tetracyclus der Morphinanalkaloiden immer diastereoselektiv verläuft<sup>[42]</sup>. In diesem Schritt werden gleichzeitig drei von fünf Stereozentren des Morphin (**1**) festgelegt. Durch die literaturbekannte, asymmetrische Synthese von Retikulinderivaten sind die enantiomerenreinen Ausgangsverbindungen ebenfalls leicht verfügbar<sup>[43,44]</sup>.

Im Rahmen dieser Arbeit soll daher über die Synthese geeigneter 1-Benzyltetrahydroisochinoline ein Zugang zum Morphin-Gerüst erschlossen werden. Dies soll über eine Aryl-Aryl-Kupplung, angelehnt an die Morphinbiosynthese, geschehen. Dabei wird die Bindung zwischen C-12 und C-13 unter Aufbau des quartären Zentrums am C-13 etabliert.

Wenn es gelingt, die Regiochemie der Aryl-Aryl-Kupplung an **6** bzw. **10** so zu steuern, dass die Morphinandienone **7** bzw. **18** (*para-ortho'*-Produkt) entstehen, dann erhält man hochfunktionalisierte Zwischenstufen für die weitere Synthese von Morphin (**1**)<sup>[45]</sup> (Schema 5). In der direkten chemischen Oxidation solcher Tetrahydroisochinolinalkaloide sind bis jetzt nur bis zu 32% einer *para-ortho'*-gekuppelten Verbindung isoliert worden<sup>[27]</sup> (vgl. auch Kap. 2.2).

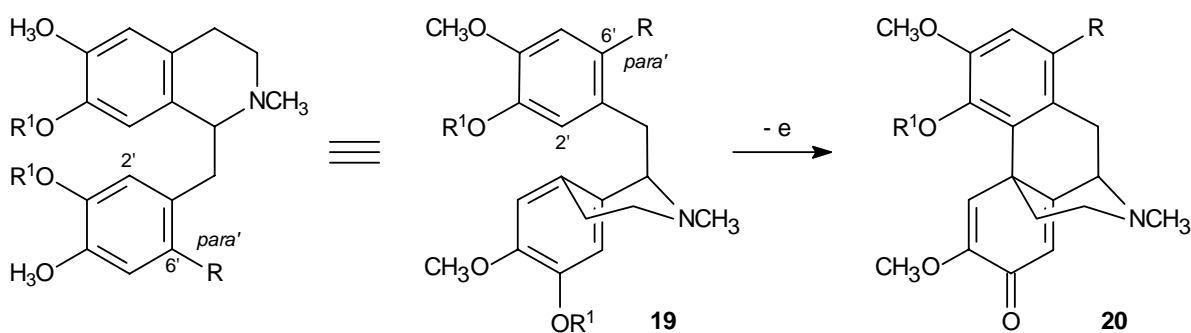


**Schema 5** : *ortho-para'*-Kupplung von Tetrahydroisochinolinalkaloiden und dessen weitere Umsetzung zu Morphin (**1**).

Es hat sich in den in Kap. 2.2 (Gl. 1) und Kap. 2.3 vorgestellten Vorarbeiten gezeigt, dass hierzu die elektrochemische Kupplung an Tetrahydroisochinolinalkaloiden die besten Ausbeuten liefert. Daher soll dieser Schlüsselschritt über eine anodische Oxidation der Aromaten in Derivaten von Retikulin (**6**) bzw. Laudanosin (**10**) realisiert werden.

Zur Verwirklichung dieser Synthese sollte die Regiochemie der anodischen Kupplung von Tetrahydroisochinolinalkaloiden beeinflusst werden. Dazu wurden zwei Strategien entwickelt, die im folgenden vorgestellt werden.

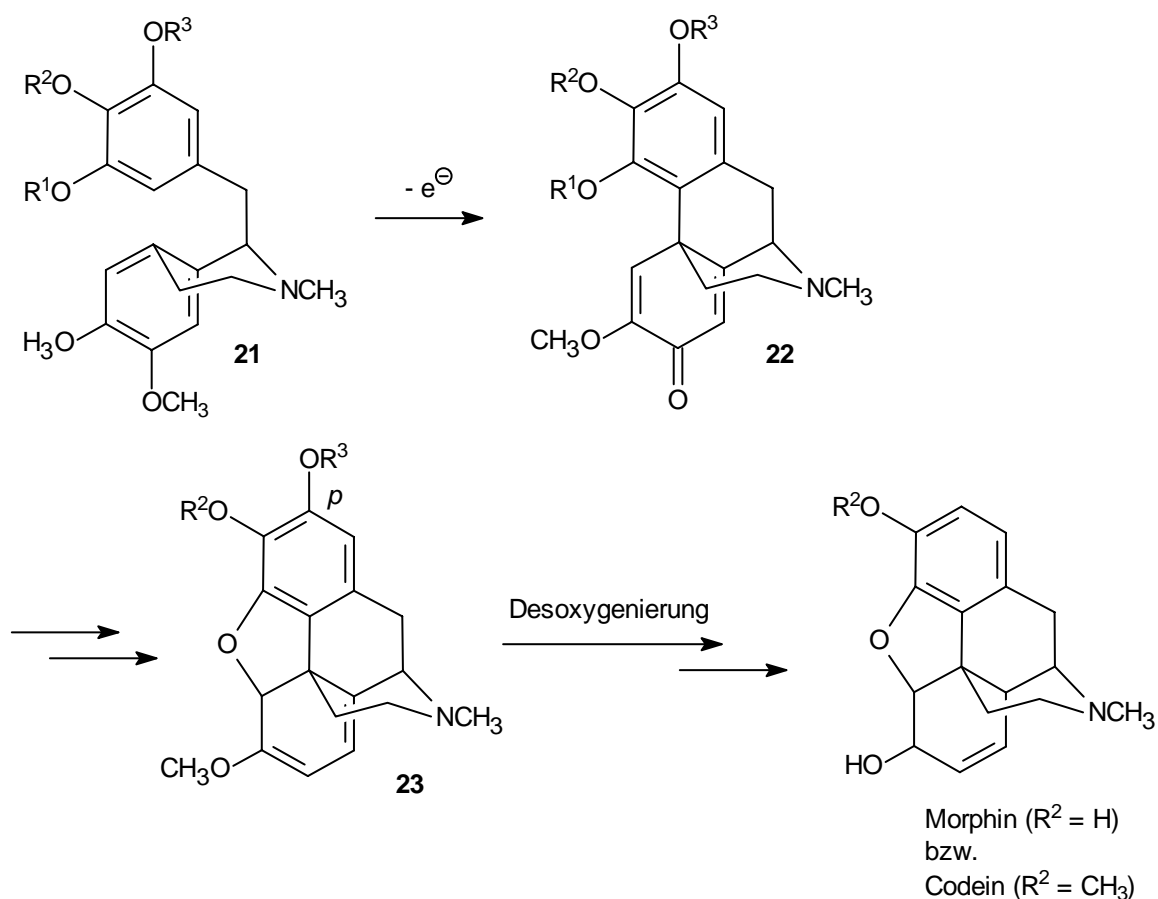
Die erste Strategie dieser Dissertation befasst sich mit der Einführung einer geeigneten Schutzgruppe R. So soll die unerwünschte *para'*-Kupplungsstellung von 1-Benzyltetrahydroisochinolin **19** blockiert werden und dadurch eine *para-ortho'*-Kupplung zu **20** ermöglicht werden (Schema 6).



**Schema 6** : Strategie I : Blockierung der *para'*-Position.

Dabei ist es sinnvoll, von Laudanosinderivaten als Kupplungsvorläufer auszugehen, da Laudanosin (**10**) ( $R^1 = \text{CH}_3$ ) innerhalb weniger Stufen synthetisierbar ist. Da die Elektrooxidation von solchen Verbindungen stark abhängig von der Zellgeometrie ist, sollten zunächst anhand von **10** die Elektrolyseparameter für den genutzten Zellaufbau optimiert werden.

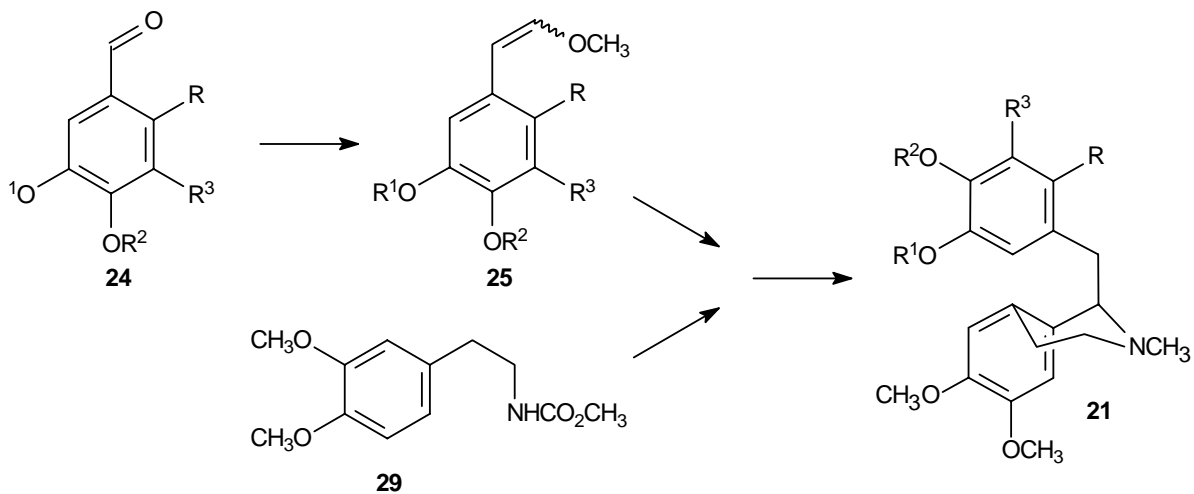
Eine zweite Strategie besteht darin, Tetrahydroisochinoline mit einem symmetrischen bzw. quasi-symmetrischen 3,4,5-trioxygenierten 1-Benzylrest **21** zu synthetisieren. Eine Elektrooxidation dieser Verbindungen sollte zu Morphinandienonen **22** mit einer Oxygruppe *ortho* zur Kupplungsstelle führen, wodurch ein Ringschluss des Furanrings E in wenigen Schritten möglich ist (Schema 7). Mit einer Verbindung **23** wäre das Morphinskelett vollständig aufgebaut.



**Schema 7** : Strategie II : Symmetrisierung des Benzylteils.

Eine spätere Entfernung der *para*-Hydroxygruppe wurde von *Beyermann*<sup>[46]</sup> bei einer Morphinsynthese über eine *Grewe*-Cyclisierung realisiert und könnte auch auf diese Verbindungen angewendet werden.

Die für beide Strategien nötigen, verschiedenen 1-Benzyltetrahydroisochinoline **21** sollen ausgehend von Benzaldehyden **24** dargestellt werden. Nach deren Kettenverlängerung über eine Wittig-Reaktion können die Enoether **25** mit geeigneten  $\beta$ -Phenylethylaminen in einer Pictet-Spengler-Reaktion zu den Tetrahydroisochinolininen **21** cyclisiert werden (Schema 8).



**Schema 8** : Synthese von 1-Benzyltetrahydroisochinolininen **21**.



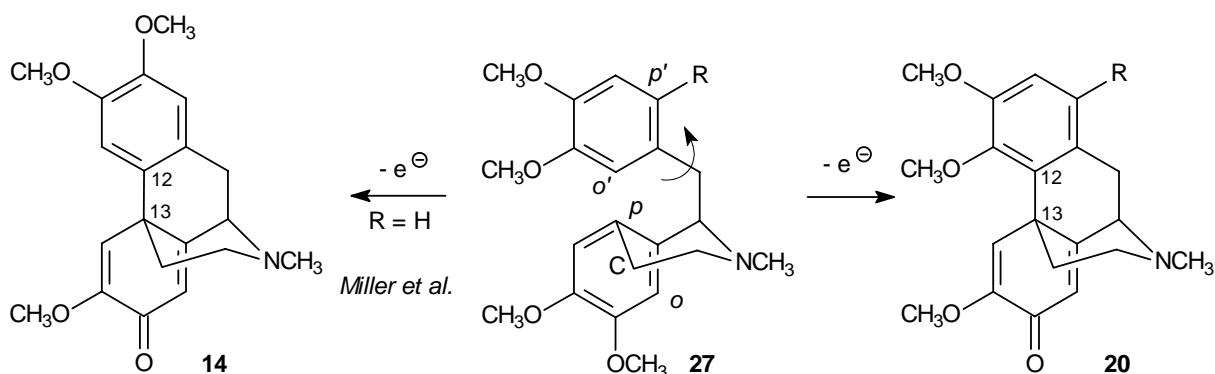
### 3 Untersuchungen zur Blockierung der *para*'-Position

Um die unerwünschte *para-para*'-Kupplung an Laudanosin (**10**) zu verhindern, sollten an der *para*'-Position geblockte Laudanosinderivate synthetisiert und elektrochemisch umgesetzt werden.

#### 3.1 Syntheseplanung

Wie die direkte anodische Oxidation von Laudanosin (**10**) nach Miller<sup>[39]</sup> gezeigt hat, wird von vier verschiedenen möglichen Kupplungsprodukten nur das Produkt der *para-para*'-Kupplung *O*-Methylflavinantin (**14**) erhalten (Gl. 7). Dieses Morphinandienon **14** kann nicht weiter zum Morphin (**1**) umgesetzt werden, weil eine Oxyfunktion *ortho* zur neugebildeten C-12/C-13-Bindung für die Cyclisierung zum E-Ring fehlt.

Durch die Einführung einer geeigneten Schutzgruppe R in den Benzylteil des 1-Benzyltetrahydroisochinolins **27** sollte die unerwünschte *para*'-Kupplungsposition blockiert und somit eine Kupplung in *ortho*'-Stellung zum *para-ortho*'-Produkt **20** ermöglicht werden (Schema 9).



**Schema 9** : Mögliche Aryl-Aryl-Kupplung bei Blockierung der *para*'-Position.

Nach der Abspaltung der Blockgruppe R aus dem Produkt der elektrochemischen Cyclisierung ist so der direkte Morphinvorläufer Thebain (**8**) über den Ringschluss des Hydrofuranrings E und somit auch Morphin (**1**) zugänglich (vgl. Schema 10).

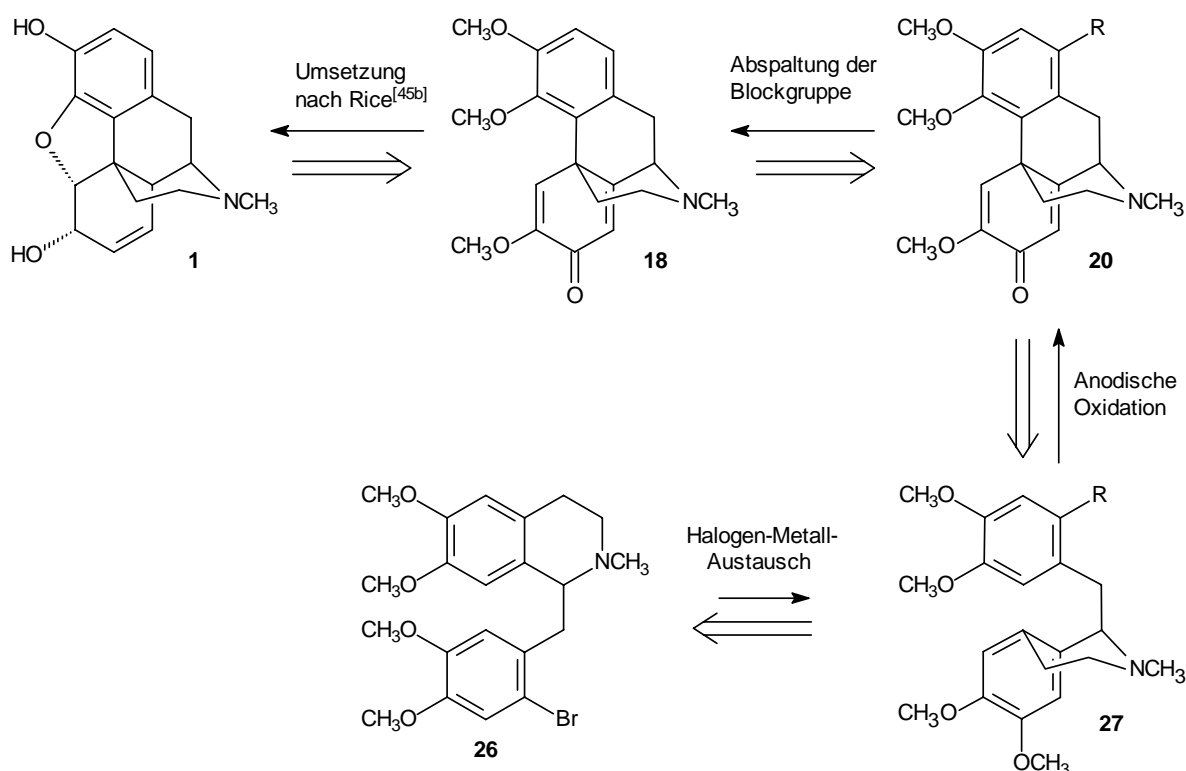
An die möglichen Substituenten R sind folgende Anforderungen zu stellen:

- Die Blockgruppe R muss sich selektiv und in hohen Ausbeuten, sowie über einen kurzen Syntheseweg in die 6'-Position einführen lassen.
- R soll innerhalb der Synthese des Tetrahydroisochinolins sowie während der Elektrolyse stabil sein und zu keinen Nebenreaktionen führen.
- Die Schutzgruppe muss nach der elektrochemischen Reaktion einfach und in hohen Ausbeuten entfernbar sein.

Von *Miller* wurden schon das Brom-<sup>[47]</sup> als auch das Chloratom<sup>[48,49]</sup> als geeignete Schutzgruppen angesehen. Die anodische Oxidation der bromierten Verbindung führt aber nicht zu einem erhofften *para-ortho'*-gekuppelten Brommorphinandienon sondern ebenfalls zum *O*-Methylflavinant **14**. Unter den Reaktionsbedingungen wird das Brom eliminiert und die Kupplung findet wieder in der unerwünschten 6'-Position statt.

Die Chlorierung ist im kleinen Maßstab aufgrund der schwierigen Dosierung von elementarem Chlor nicht einfach. Für eine selektive *para*-Substitution muss Chlor exakt stöchiometrisch eingesetzt werden, um Mehrfachchlorierungen zu vermeiden. Der Versuch der elektrochemischen Arylkupplung durch *Miller* führte zur oxidativen Spaltung der chlorierten Verbindung<sup>[48]</sup>.

Trotzdem ist eine Synthese von 6'-Bromlaudanin (**26**) sinnvoll, da davon ausgehend können weitere *para'*-geblockte Derivate dargestellt werden. Die Blockgruppen R können dabei durch einen Halogen-Metall-Austausch zu **27** eingeführt werden (Schema 10). Als mögliche Blockgruppen bietet sich z. B. die später wieder abspaltbare Trimethylsilylgruppe an. Nach der anodischen Kupplung sollten diese Gruppen R durch eine geeignete Reaktion wieder entfernt werden, um so zum *O*-Methylsinoacutin (**18**) zu gelangen. Davon ausgehend ist die Synthese von *rac*-Morphin (**1**) innerhalb weniger und weitgehend bekannter Schritte möglich<sup>[45b]</sup>.



**Schema 10** : Retrosynthese von **1** über eine anodische Kupplung von *para'*-geblockten Laudanosinen als Schlüsselschritt.

## 3.2 Synthese von Laudanosin

Laudanosin (**10**) soll mit geeigneten Blockgruppen für die anodische Cyclisierung substituiert werden. Außerdem kann es als leicht zugängliches 1-Benzyltetrahydroisochinolin-Alkaloid als Modellsubstanz zur Optimierung der Elektrolysebedingungen dienen. Aufgrund der größeren benötigten Mengen und des hohen Preises<sup>\*)</sup> dieses Naturstoffs wurde **10** daher zunächst synthetisiert.

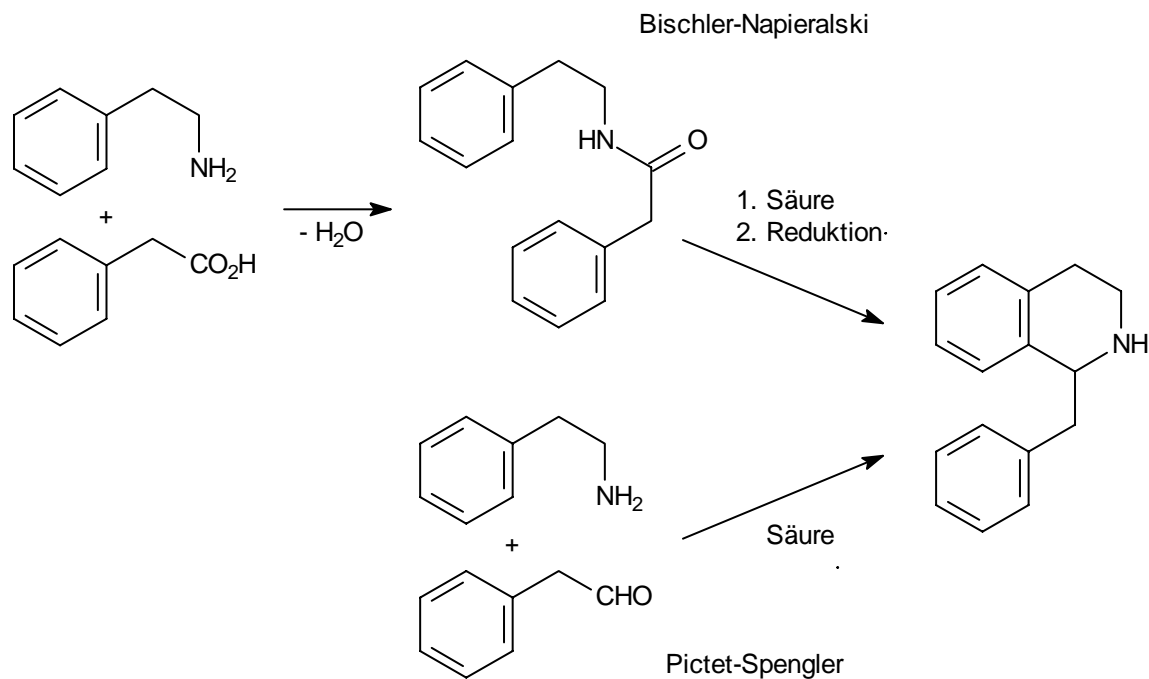
### 3.2.1 Allgemeine Überlegungen

Die Synthese des Tetrahydroisochinolingerüsts erfolgt klassisch über die Cyclisierung eines Phenylethylamins mit einer entsprechenden Carbonylkomponente. Ein Vorteil dieses Zugangs ist, dass eine konvergente Synthese die Variation der Edukte und damit eine Auswahl von

<sup>\*)</sup> 36 €/g bei Aldrich

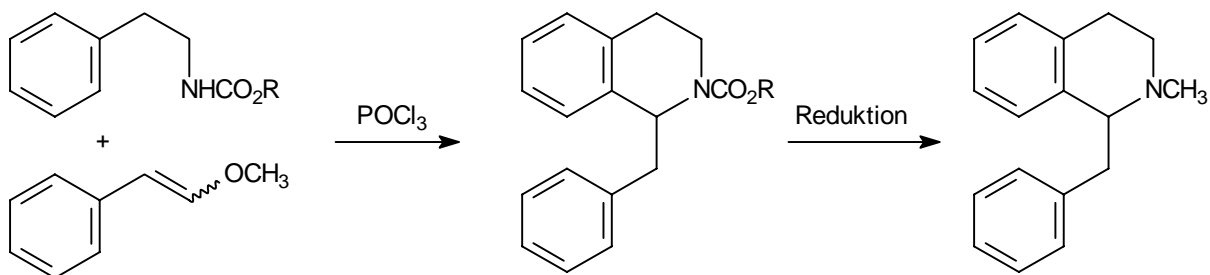
unterschiedlichen 1-Benzyltetrahydroisochinolinen ermöglicht.

Zur Cyclisierung der Komponenten bieten sich sowohl die *Bischler-Napieralski-Reaktion*<sup>[50]</sup> als auch die *Pictet-Spengler-Reaktion*<sup>[51]</sup> an (Schema 11). Als jeweilige Carbonylkomponenten dienen hierzu substituierte Phenyllessigsäuren bzw. Phenylacetaldehyd. Ein Nachteil bei diesen Methoden ist, dass starke Mineralsäuren benötigt werden, die nicht von allen Substituenten toleriert werden.

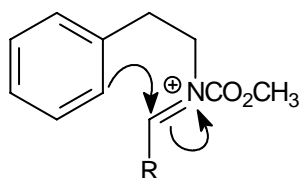


**Schema 11 :** Varianten der *Pictet-Spengler*-Cyclisierung.

In einer neueren Variante der *Pictet-Spengler*-Cyclisierung nach *Comins*<sup>[44]</sup> wird ein Phenylcarbamat mit einem Vinylether unter milderen Bedingungen umgesetzt (Schema 12). Enthält das Carbamat hierbei ein chirales Auxiliär R, dann ist sogar eine diastereoselektive Synthese möglich (vgl. dazu auch Kap. 4.4.6.1).



**Schema 12 :** *Pictet-Spengler*-Cyclisierung nach *Comins*<sup>[44]</sup>.



**Abb. 3** : Ringschluss in der *Pictet-Spengler*-Reaktion

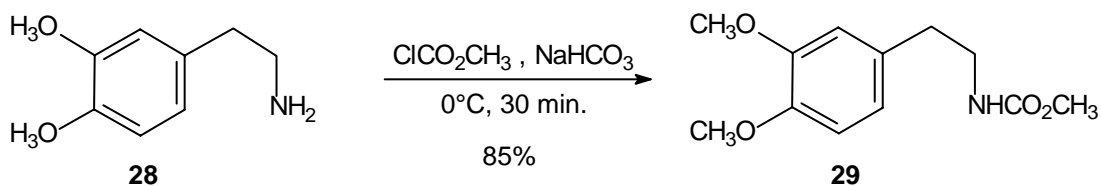
Dabei entspricht der Enoether im Prinzip einem maskierten Aldehyd, der eine *Mannich*-Reaktion mit dem Carbamat eingeht. Das Imin reagiert anschließend in einer intramolekularen *Friedel-Crafts*-Reaktion zum Isochinolinsystem (Abb. 3).

### 3.2.2 Darstellung des Carbamats 29

*Comins*<sup>[44]</sup> setzte für die *Pictet-Spengler*-Cyclisierung ein Phenylcarbamat als Edukt ein. *Wiegand*<sup>[43]</sup> fand aber, dass als Nebenreaktion eine basenkatalysierte Abspaltung des Phenols zum Isocyanat eintritt. Deshalb wurde ein Methylcarbamat **29** synthetisiert, das erheblich selektiver reagierte.

**29** lässt sich in 85%igen Ausbeute aus dem käuflichen Homoveratrylamin **28** durch basenkatalysierte Reaktion mit Chlorameisensäuremethylester erhalten (Gl. 8). Dabei wird die Literaturausbeute<sup>[43]</sup> von 70% auf 85% verbessert.

(8)



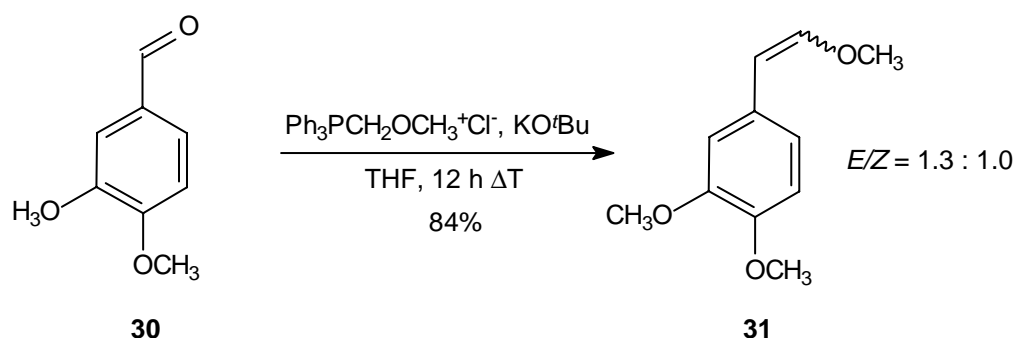
Die Struktur von **29** ergibt sich aus den Signalen der Estermethylgruppe im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bei 3.66 ppm (s, 3H) und im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum bei 52.4 ppm sowie bei 157.0 ppm für den Carbonylkohlenstoff. Des weiteren zeigt sich die Carbonylgruppe im IR-Spektrum durch die starke Bande bei 1689 cm<sup>-1</sup>.

### 3.2.3 Wittig-Reaktion zum Vinylether 31

Nach einer Vorschrift von *Salemink*<sup>[52]</sup> kann der Enoether **31** durch eine *Wittig*-Reaktion aus dem Dimethoxybenzaldehyd **30** erhalten werden (Gl. 9). Das entsprechende freie Ylid kann man durch Reaktion des käuflichen Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorids mit der starken Base Kalium-*tert*-butoxid erzeugen. Die großen Mengen des anfallenden Triphenylphosphinoxids können entfernt werden, indem man es aus der konzentrierten Lösung des Rohprodukts in Dichlormethan unter starkem Rühren mit eiskaltem Petrolether ausfällt. Durch Wiederholung dieser Prozedur und nach anschließender

flashchromatographischer Reinigung erhält man **31** in einer Ausbeute von 84% mit einem Verhältnis der *E/Z*-Doppelbindungsisomeren von 1.3 : 1.0.

(9)

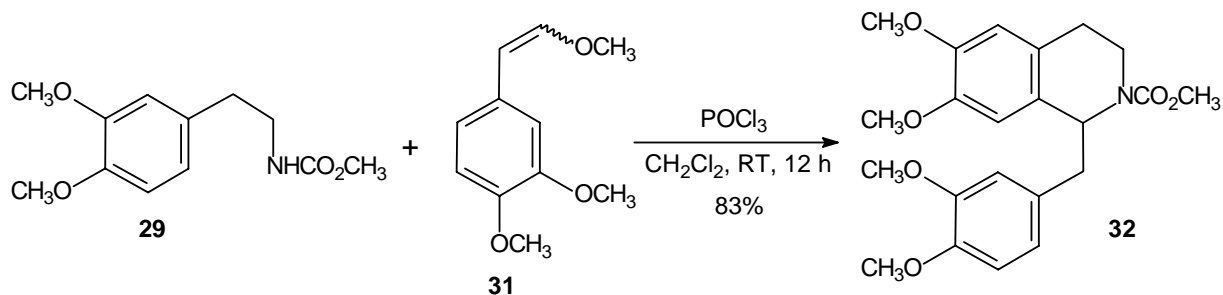


Die spektroskopischen Daten von **31** stimmen gut mit den Literaturangaben<sup>[43]</sup> überein.

### 3.2.4 *Pictet-Spengler*-Cyclisierung zum *N*-Methoxycarbonylnorlaudanin (**32**)

Durch die von Comins<sup>[44]</sup> abgewandelte *Pictet-Spengler*-Cyclisierung des Enolethers **31** mit dem Carbamat **29** in Gegenwart des sauren Katalysators Phosphorylchlorid erhält man das 1-Benzyltetrahydroisochinolin **32** in einer Ausbeute von 83% (Gl. 10).

(10)



Da die Bindung zwischen Stickstoff- und Carbonylkohlenstoffatom partiellen Doppelbindungscharakter aufweist, ist die Rotation um diese Bindung behindert. Auf der Zeitskala des Kernresonanzexperiments wandeln sich die *E/Z*-Rotamere so langsam ineinander um, dass im NMR-Spektrum zwei Isomere erkennbar sind. Dadurch sind Verdopplungen und eine Verbreiterung der Signale zu beobachten, aus denen durch Tieftemperatur-NMR-Messungen die einzelnen Kopplungen bestimmt werden können.

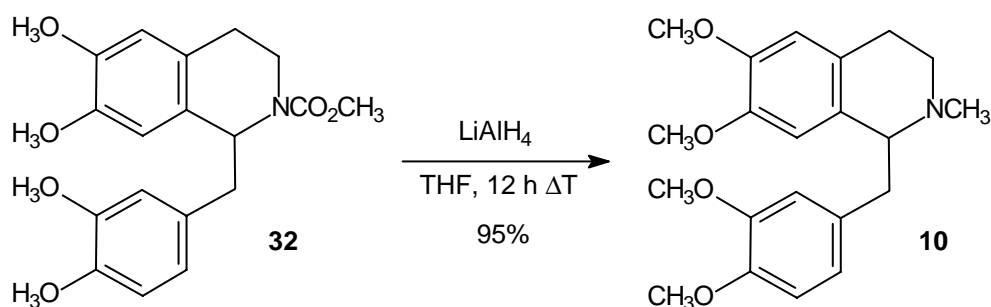
Durch Vergleich der Daten mit den Literaturangaben<sup>[43]</sup> konnte **32** eindeutig identifiziert werden. Charakteristisch für diese Verbindungsklasse ist insbesondere im Massenspektrum der Basispeak des Tetrahydroisochinolinfragmentes bei  $m/z = 250$ , der durch Abspaltung eines Benzylradikals an C-1 entsteht.

### 3.2.5 Reduktion zum Laudanosin (10)

Für die Reduktion von Carbamaten zu *N*-Methylaminen stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung. So kann man mit Diboran zu einen stabilen Amin-Boran-Komplex reduzieren<sup>[53]</sup>, der anschließend durch Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure zerstört werden kann<sup>[54]</sup>. Da diese Synthese als Modell für andere, teilweise säurelabile Verbindungen dient, wurde mit stattdessen Lithiumaluminiumhydrid<sup>[55]</sup> reduziert (Gl. 11).

Bei dieser Reduktion ist die Abtrennung des oftmals kolloidal ausfallenden und daher schlecht filtrierbaren Aluminiumhydroxid-Niederschlages problematisch, da dabei häufig das Produkt mitgefällt wird, was zu einer schlechteren Ausbeute führt. Als gute Methode hat sich für die eigenen Versuche die Hydrolyse mit einer hinreichenden Menge gesättigter Natriumsulfatlösung erwiesen, die zu körnigen und filtrierbaren Niederschlägen führt. Damit ist die Ausbeute an Laudanosin (**10**) mit 95% nahezu quantitativ.

(11)



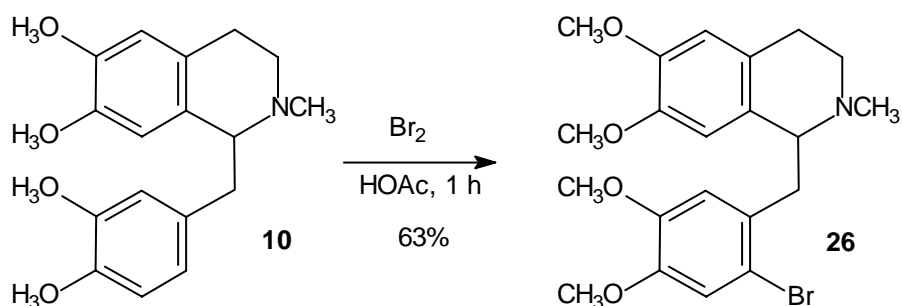
Die physikalischen und spektroskopischen Daten von **10** stimmen sehr gut mit den Literaturdaten<sup>[56]</sup> überein. Charakteristisch für das Massenspektrum ist besonders der Basispeak des Tetrahydroisochinolinfragments von  $m/z = 206$ . Die Elementaranalyse bestätigt zusätzlich die Reinheit der isolierten Verbindung.

(±)-Laudanosin (**10**) konnte so in einer vierstufigen Synthese aus den Edukten Homoveratrylamin (**28**) und Veratrumaldehyd (**30**) in einer Gesamtausbeute von 67% synthetisiert werden. Damit konnte die literaturbeschriebene Gesamtausbeute von 47% erheblich verbessert werden.

### 3.2.6 Synthese von 6'-Bromlaudanisin (26)

Bereits 1939 wurde **10** von Schöpf und Thierfelder bromiert<sup>[57]</sup>. Hier wird aber eine neuere Variante nach Rice und Brossi<sup>[58]</sup> verwendet. Der Arylring kann theoretisch in *ortho* und *para*-Stellung zur Methoxygruppe elektrophil durch Brom substituiert werden. Durch langsame Zugabe von nur einem Äquivalent Brom wird eine regioselektive Bromierung an der einzigen freien *para*-Position ermöglicht, die gegenüber der *ortho*-Position etwas reaktiver ist. Bei dieser direkten Bromierung in Eisessig wird so 63% an **26** erhalten (Gl. 12).

(12)



Nicht umgesetztes Laudanosin (**10**) konnte flashchromatographisch durch eine mit Triethylamin desaktivierte Säule abgetrennt werden. Die Bromierung kann man insbesondere durch das Isotopenmuster des bromierten Laudanosins (**26**) im Elektrospray-Massenspektrum ( $M + H^+ = 436/438$ ) nachweisen. Die weiteren spektroskopischen Daten von **26** stimmen gut mit den Literaturangaben<sup>[58,59]</sup> überein.

### 3.2.7 Synthese von 6'-TMS-Laudanosin (34)

Eine Trimethylsilylgruppe kann in einen Aromaten auf prinzipiell drei Wegen eingeführt werden. Einerseits besteht die Möglichkeit einer nukleophilen aromatischen Substitution an Halogenaromaten (Br, Cl) mit heterolytisch gespaltenem Hexamethyldisilan in Gegenwart von Hexamethylphosphortriamid und Natriummethanolat<sup>[60]</sup>. Des weiteren kann in einer Pd-katalysierten Insertion<sup>[61]</sup> silyliert werden, wobei ebenfalls HMPTA das Lösungsmittel ist.

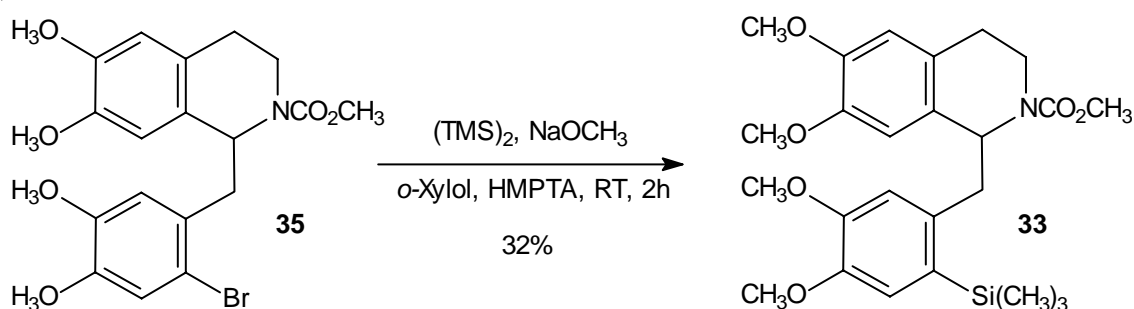
Eine weitere günstigere Methode ist ein Halogen-Metall-Austausch. Dabei kann entweder ein lithiiertes<sup>[62]</sup> bzw. magnesiertes<sup>[63]</sup> Aromaten erzeugt und anschließend durch Trimethylsilylchlorid substituiert werden. Erwähnenswert hierzu ist gleichfalls die elektroreduktive Silylierung an einfachen Chloraromaten mit einer Aluminiumopferanode<sup>[64]</sup>. Hierbei wird allerdings ebenfalls ein HMPTA-haltiges Lösungsmittelsystem benötigt, weshalb diese



Methode nicht auf das bestehende Problem angewendet wurde.

In der nukleophilen Substitution nach der Methode von *Kita*<sup>[60]</sup> wird das Carbamat **35** in einem präparativen Ansatz silyliert (Gl. 13). Dabei kann die silylierte Verbindung **33** in 32% Ausbeute erhalten werden. Allerdings stellt sich diese Reaktion aufgrund der geringen Ausbeute und der großen anfallenden Menge an kanzerogenem HMPTA-Abfall als nicht praktikabel heraus. Die geringe Ausbeute ist auf eine schwierige Abtrennung des Produkts vom HMPTA zurückzuführen. Trotz mehrfachem Extrahieren mit ges. Lithiumchloridlösung waren im Rohprodukt noch erhebliche Mengen HMPTA vorhanden, was die flashchromatographische Reinigung erschwerte.

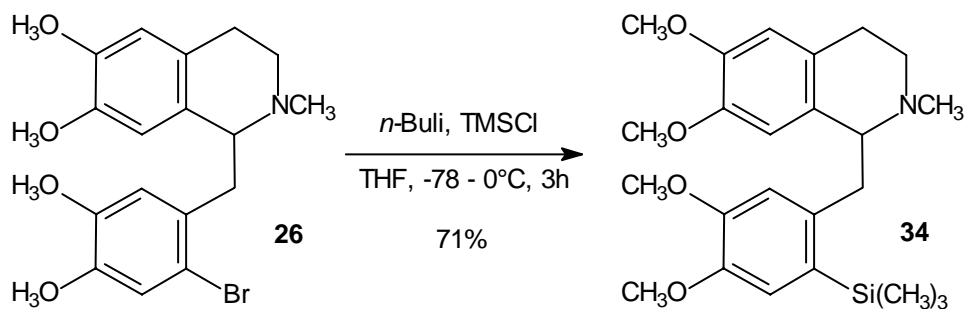
(13)



Die Transmetallierung über die Grignard-Verbindung von **26** liefert nur mittlere Ausbeuten an silyliertem Laudanosin **34**. In der Literatur werden an einfacheren Aromaten ebenfalls schlechte Umsätze mit Arylmagnesium-Verbindungen beschrieben<sup>[65]</sup>. Daher wird Bromlaudanosin (**26**) mit *n*-Butyllithium lithiiert (Gl. 14).

Problematisch für die Silylierung ist, dass Trimethylsilylchlorid stets mit Salzsäure verunreinigt ist und damit die metallorganische Verbindung zum Laudanosin (**10**) protoniert wird. Daher muss Trimethylsilylchlorid zunächst über Calciumhydrid getrocknet und anschließend über Polyvinylpyrrolidon (PVP) als Protonenfänger absolutiert werden. Da ein Überschuss an Silylierungsmittel zur quantitativen Reaktion nötig ist, werden trotz verlängerter Reaktionszeit bei der Silylierungsreaktion von **26** noch bis zu 20% der unsubstituierten Verbindung **10** erhalten. Eine quantitative Lithiierung konnte in einem analytischen Versuch durch Abfangen mit Deuteriumoxid und anschließender massenspektrometrischer Analyse nachgewiesen werden. Trotz dieser Schwierigkeiten wird die silylierte Verbindung **34** letztendlich in einer guten Ausbeute von 71% erhalten (Gl. 14).

(14)



Die Silylierung kann insbesondere in den NMR-Spektren durch das Auftreten des Signals der Silylmethylgruppe bei 0.16 ppm nachgewiesen werden. Im Massenspektrum erkennt man weiterhin den Molekülmassenpeak bei 430  $[\text{M} + \text{H}^+]$  sowie das für das Tetrahydroisochinolinsystem typische Fragment von  $m/z = 206$  (100)  $[(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_9\text{H}_6\text{NCH}_3^+]$ . Die exakte Massenbestimmung unterstützt zusätzlich das Ergebnis.

Eine Desilylierung zur Entfernung der Schutzgruppe ist prinzipiell mit Bortrichlorid bzw. mit einer starken Säure wie Trifluoressigsäure oder konzentrierter Salzsäure möglich<sup>[60]</sup>.

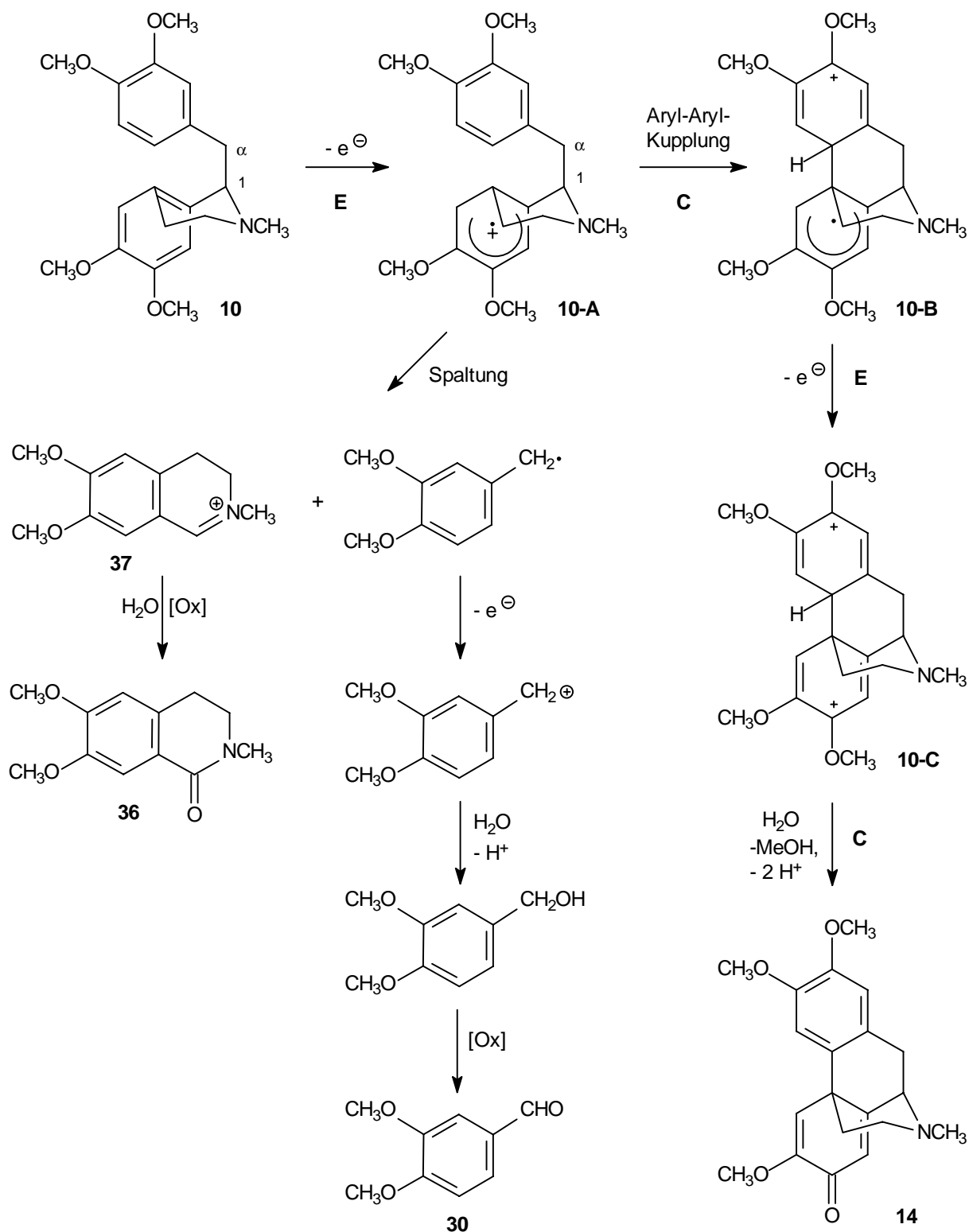
### 3.3 Anodische Oxidationen von Laudanosin (**10**) und der *para'*-geblockten Laudanosin-Derivate **26** und **34**

#### 3.3.1 Überlegungen zum Mechanismus der Elektrooxidation von Laudanosin (**10**)

Der literaturbeschriebene Mechanismus für die Elektrooxidation von Laudanosin ist zunächst ein Ein-Elektronen-Transfer zum Radikalkation **10-A** (Schema 13, rechter Weg)<sup>[66]</sup>. Dieses greift elektrophil den Benzylteil des Tetrahydroisochinolinteils zu **10-B** an. Ein weiterer Oxidationsschritt liefert das Dikation **10-C**. Nach Deprotonierung und nach der Hydrolyse entsteht daraus das Morphinandienon **14**. Diese Abfolge beschreibt man als **ECEC-Mechanismus**<sup>\*)</sup>. Es wird in manchen Untersuchungen<sup>[67]</sup> postuliert, dass das freie Elektronenpaar am Stickstoff bei der Oxidation von **10** beteiligt ist. Dieser Reaktionsweg wird nicht weiter erläutert, da in den eigenen Versuchen nur protoniertes **10** elektrolysiert wird. Durch ESI-MS-Untersuchung konnte im Anolyt nur **14** nachgewiesen werden. Offenbar reicht das im Grundelektrolyt vorhandene Wasser zur Hydrolyse von **10-C** zum Halbacetal und dessen Rückspaltung zum Dienon **14** aus. Diese Reaktion geschieht offensichtlich sehr rasch, da im ESI-MS **10-C** bzw. ein Halbacetal nicht detektiert wurden.

Als Konkurrenzreaktion wird neben der intramolekularen Aryl-Kupplung des Radikalkations **10-A** zum Morphinandienon **14** die Abspaltung des Tetrahydroisochinolinrestes zu **37** beobachtet. Da dadurch zwei Moleküle entstehen, ist diese Reaktion entropisch gegenüber der aromatischen Kupplung begünstigt. Aufgrund der durch die Aromaten doppelt aktivierten Dibenzylbindung zwischen C-1 und C- $\alpha$  ist diese Bindung am labilsten. Weiterhin erlauben im Übergangszustand mehr Freiheitsgrade eine Spaltungsreaktion, wohingegen eine Aryl-Aryl-Kupplung nur aus genau einer Konformation möglich ist. Durch Folgeoxidation können das literaturbekannte *O*-Methylcorypaldin **36** sowie der Aldehyd **30** entstehen (Schema 13, linker Weg). Diese Nebenreaktion wurde schon häufig für die Elektrooxidation von 1-Benzyltetrahydroisochinolinalkaloiden beschrieben<sup>[47]</sup>.

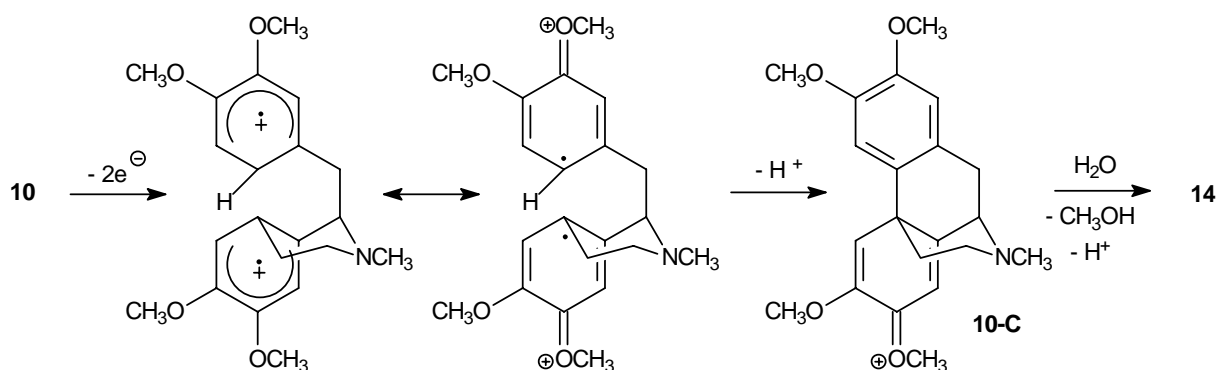
<sup>\*)</sup> E = Elektrochemischer Reaktionsschritt, C = Chemischer Reaktionsschritt



**Schema 13 :** ECEC-Mechanismus der anodischen Kupplung und der Benzylspaltung.

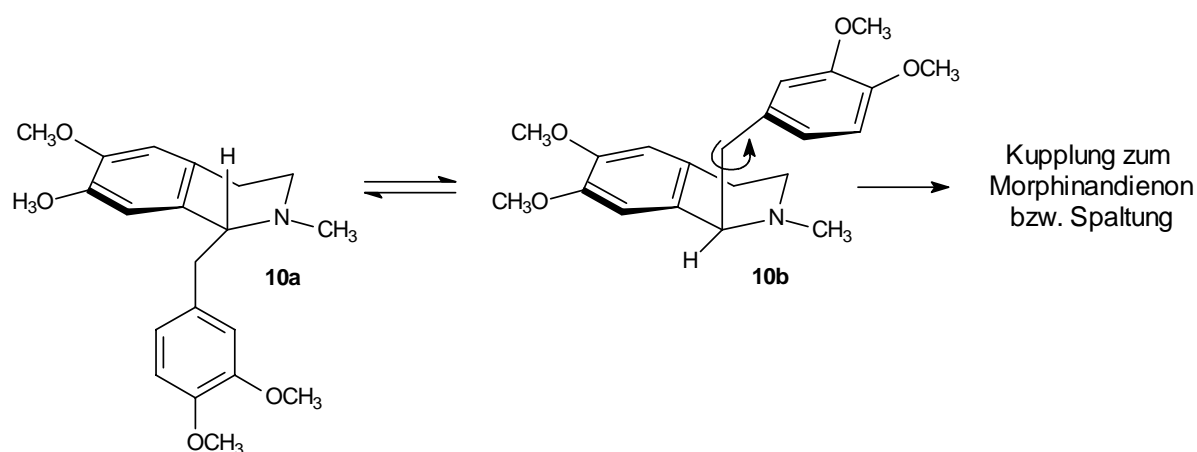
Ein weiterer denkbarer Mechanismus, der für Aryl-Aryl-Kupplungen in der Literatur beschrieben wird<sup>[68,69]</sup>, ist die Oxidation zu einem Diradikalkation, das radikalisch koppelt und zur Vorstufe **10-C** deprotoniert wird (Schema 14). Durch Hydrolyse und Methanol-

Abspaltung entsteht das Dienonsystem. In diesem Fall liegt dann ein **EECC**-Mechanismus vor. Allerdings konnte dieser Mechanismus, der evtl. für die Kupplung anderer Edukte wichtig ist, elektroanalytisch für Laudanosin (**10**) nicht nachgewiesen werden<sup>[70]</sup>.



**Schema 14** : möglicher **EECC**-Mechanismus der anodischen Kupplung von **10**.

Hart<sup>[71]</sup> nimmt an, dass für eine Benzylspaltung bzw. für eine erfolgreiche Kupplung die Anordnung des Radikalkations **10-A** in die Konformeren **10a** bzw. **10b** entscheidend ist. (Schema 15). Damit eine Aryl-Aryl-Kupplung zu Morphinandienonen eintritt, muss der Benzylteil am C-1 in einer axialen Anordnung über dem Tetrahydroisochinolinteil stehen. Nur Konformer **10b** (axiale Anordnung) erlaubt eine *para*'-Kupplung. Steht der Benzylteil äquatorial (Konformer **10a**) kann keine Kupplung eintreten.



**Schema 15** : Konformere von Laudanosin **10** bzw. dessen Radikalkationen **10-A**.

Die unerwünschte Benzylspaltung ist stereoelektronisch vermutlich ebenfalls nur aus **10b** möglich. Da sie aus mehr Rotationsfreiheitsgraden der dibenzylische C- $\alpha$ -C-1-Bindung entstehen kann, ist sie gegenüber der Kupplung begünstigt.

Thermodynamisch betrachtet sollte für ungeladenes **10** eine Präferenz für das Konformer **10a** bestehen, da dessen Bildungsenthalpie nach semiempirischen Berechnungen\*<sup>1</sup> um ca. 2 kcal/mol gegenüber Konformer **10b** stabiler ist (Tab. 1). Betrachtet man allerdings die Werte der entsprechenden Konformere des kuppelnden Radikalkations **10-A**, dann erhält man ähnliche Bildungsenthalpien.

**Tabelle 1** : Berechnete Bildungsenthalpien der Konformere **10a** und **10b**.

Konformer	neutrale Verbindung $\Delta H_B$ [kcal/mol]	Radikalkation $\Delta H_B$ [kcal/mol]
<b>10a</b>	- 96.95	+ 75.11
<b>10b</b>	- 94.91	+ 75.37

Aus den Ergebnissen lässt sich folgern, dass sich das Radikalkation **10-A** vor der Aryl-Aryl-Kupplung zunächst in der Konformation **10b** anordnen muss.

Für die präparativen Elektrolyse gilt daher die Anforderung, dass einerseits die entropisch begünstigte Spaltungsreaktion durch Temperaturenniedrigung zurückgedrängt werden muss und andererseits die Aryl-Aryl-Kupplung schneller als eine andere Folgereaktion sein muss. Sonst wird bei thermodynamischer Reaktionsführung bzw. durch Folgereaktion das kationische Intermediat **10-A** bevorzugt gespalten.

\*<sup>1</sup>) AM1-Berechnung mit MOPAC 6.0.

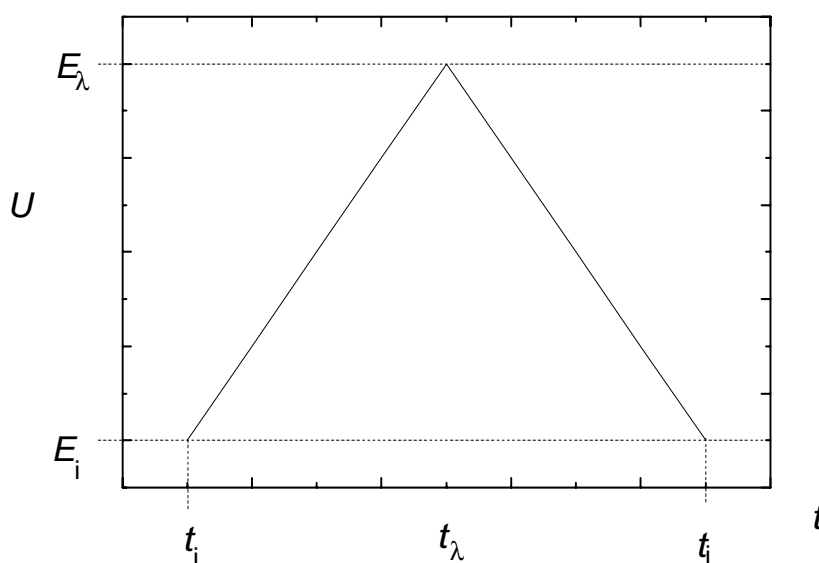
### 3.3.2 Cyclovoltammetrische Untersuchungen

Das elektrochemische Verhalten von Laudanosin (**10**) und dessen *para'*-geblockten Derivate wurde vor den anodischen Umsetzungen mittels der Cyclovoltammetrie untersucht. Anhand dieser Erkenntnisse kann man oft auf den Verlauf der präparativen Elektrolysen schließen.

#### 3.3.2.1 Allgemeine Grundlagen der Cyclovoltammetrie

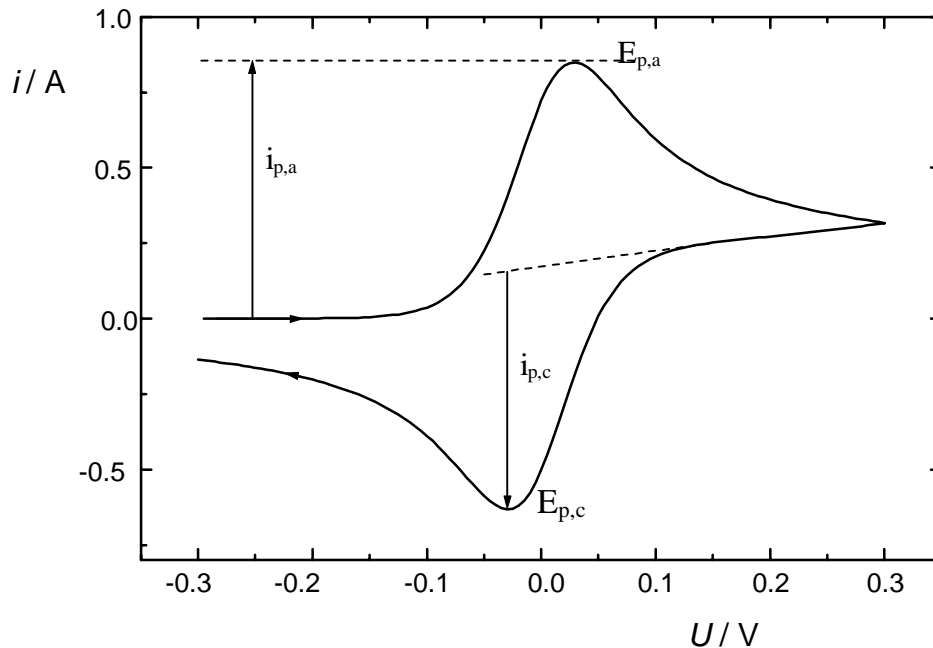
Neben der Polarographie und der rotierenden Scheibenelektrode zählt die Cyclovoltammetrie zu den wichtigsten elektrochemischen Untersuchungsmethoden zur Analyse elektroaktiver Substanzen<sup>[72,73,74]</sup>. Besonders in der organischen Chemie dient sie zur Planung und Optimierung der organischen Elektrosynthese. Hierbei wird sie insbesondere verwendet, um Einblicke in das kinetische und thermodynamische Verhalten der elektrochemischen Reaktionen zu gewinnen (s. u.).

Der Messaufbau besteht bei der Cyclovoltammetrie aus einer Dreielektrodenanordnung mit Arbeits-, Gegen- und Referenzelektrode. Die Cyclovoltammogramme werden in einer ungerührten Lösung aufgenommen. Das Arbeitspotential wird dazu in Form einer Dreiecksspannung linear bis zum Umkehrpotential  $E_\lambda$  gesteigert und dann wieder linear auf das Anfangspotential  $E_i$  zurückgefahren (Abb. 4). Die Steigung  $v = dE/dt$ , gemessen in V/s, bezeichnet man als Durchfahrgeschwindigkeit oder im englischen als Scanrate.



**Abbildung 4** : Potential-Zeit-Verlauf bei der linearen Cyclovoltammetrie.

Der Stromfluss durch die Messzelle wird in Abhängigkeit des Potentials an der Arbeitselektrode aufgezeichnet. Jeder Spannungspunkt wird dabei zweimal durchlaufen. Man erhält deshalb zwei, bei dem Umkehrpotential zusammenhängende Kurventeile, die charakteristisch für ein Cyclovoltammogramm sind (Abb. 5).



**Abbildung 5 :** Cyclovoltammogramm eines reversiblen Systems.

Die Kurvenform des Cyclovoltammogramms eines chemisch reversiblen Systems wird von zwei Prozessen bestimmt: der Diffusion des elektroaktiven Materials zur Elektrodenoberfläche und der Elektronenübertragung an der Elektrode. Nach einem Bereich ohne nennenswerten Stromfluss steigt ab einem bestimmten Potential der Stromfluss exponentiell an, da dann die elektroaktive Spezies die Elektronen aufnimmt bzw. abgibt. Der Strom steigt bis zu einem gewissen Grenzwert an, weil der Massentransport aufgrund von fehlender Migration (hohe Leitsalzkonzentration) und fehlender Konvektion (ungerührte Lösung) diffusionskontrolliert erfolgt. Dadurch vergrößert sich die Diffusionsschichtdicke und nach dem 1. Fickschen Gesetz verringert sich die Stromdichte.

Die entsprechenden Parameter für das Maximum des Anoden- bzw. Kathodenstroms werden als anodischer und kathodischer Peakstrom  $i_{p,a}$  bzw.  $i_{p,c}$  sowie die dazugehörigen Spannungen als anodisches und kathodisches Peakpotential  $E_{p,a}$  bzw.  $E_{p,c}$  bezeichnet (Abb. 5). Die Lage des Peakpotentials ist dabei ein Maß für die Oxidierbarkeit bzw. die Reduzierbarkeit des elektroaktiven Substrates und der dazugehörige Peakstrom ist ein Hinweis auf die Zahl der übertragenden Elektronen.



Aus den Cyclovoltammogrammen lassen sich neben Oxidationspotentialen auch Informationen über die chemische Reversibilität der Redoxreaktion sowie kinetische Daten<sup>[75]</sup> ermitteln. Bei chemisch reversiblen Reaktionen wird im 2. Halbcyclus des CV das von der elektroaktiven Spezies abgegebene Elektron wieder aufgenommen.

Des Weiteren kann man aus der chemischen Reversibilität Aussagen über die Kinetik einer Folgereaktion erhalten. Wenn die beim Oxidationspeak umgesetzte Stoffmenge im Rücklauf wieder vollständig reduziert wird, dann ist das Verhältnis der Peakströme  $i_{p,a}/i_{p,c} = 1$ . In diesem Fall nennt man das System chemisch reversibel. D. h. die erzeugte Spezies geht nur eine sehr langsame bzw. keine Folgereaktion ein. Wenn kein zweiter Halbcyclus zu beobachten ist, dann liegt ein chemisch irreversibles System vor, d. h. die erzeugte Spezies reagiert in einer schnellen Folgereaktion ab. Anhand von Variation der Scanrate kann man Aussagen über die Geschwindigkeit der Folgereaktion machen<sup>[76]</sup>. So kann man oft bei hohen Durchfahrgeschwindigkeiten für zunächst chemisch irreversible Prozesse einen Rückpeak beobachten.

### 3.3.3 Elektroanalytik von Laudanosin (10)

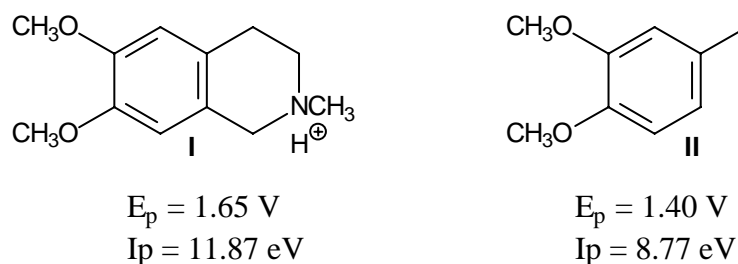
Die Cyclovoltammogramme wurden in einer Messzelle aufgenommen, die im experimentellen Teil dieser Arbeit (Abb. 31) gezeigt und beschrieben ist. Wenn nicht anders aufgeführt, wurde die CV mit einer Durchfahrgeschwindigkeit von 0.1 V/s aufgenommen.

Aufgrund der Dreielektroden-Anordnung des Messaufbaus kann es bei organischen Lösungsmitteln vorkommen, dass die Kurvenform der Cyclovoltammogramme durch einen hohen Innenwiderstand verfälscht wird. Mit Hilfe einer, im Gerät aktivierbaren, elektronischen Rückkopplung (*positive-feedback-Schleife*<sup>[77]</sup>) wurde der Spannungsabfall weitgehend kompensiert.

Veröffentlichungen von *Miller*<sup>[78]</sup> zufolge können im CV von Laudanosin fünf Peaks unterschieden werden. Hierbei wird bei ca. 0.9 V der Stickstoff im Tetrahydroisochinolinanteil und ab 1.45 V das aromatische System oxidiert. Weitere Peaks sind auf die Oxidation der Folge- bzw. Spaltprodukte zurückzuführen. Um eine unerwünschte Oxidation des tertiären Stickstoff zu unterbinden, kann man das freie Elektronenpaar entweder durch *N*-Acylierung oder durch Zugabe einer Säure binden. Zu letzterem werden Natriumhydrogencarbonat oder Tetrafluorborsäure verwendet.

Um den im vorherigen Kapitel (Schema 13) beschriebenen Mechanismus zu stützen, wurde zuerst das CV von Laudanosin (vgl. Abb. 7) mit den Peakpotentialen  $E_p$  der korrespondieren

Fragmente **I** und **II** verglichen (Abb. 6). Des weiteren wurden dazu die ersten Ionisierungsenergien  $I_p$  berechnet<sup>\*)</sup>, die sich oft gut mit den  $E_p$ <sup>\*\*)</sup> korrelieren lassen<sup>[79]</sup>. Dabei ergibt sich übereinstimmend, dass bei sauren Reaktionsbedingungen zuerst der Benzylteil oxidiert wird. Ein anderer Mechanismus könnte vorliegen, wenn im neutralen oder basischen Medium oxidiert wird, weil dann als erstes der ungeschützte Stickstoff im Tetrahydroisochinolinteil reagiert.

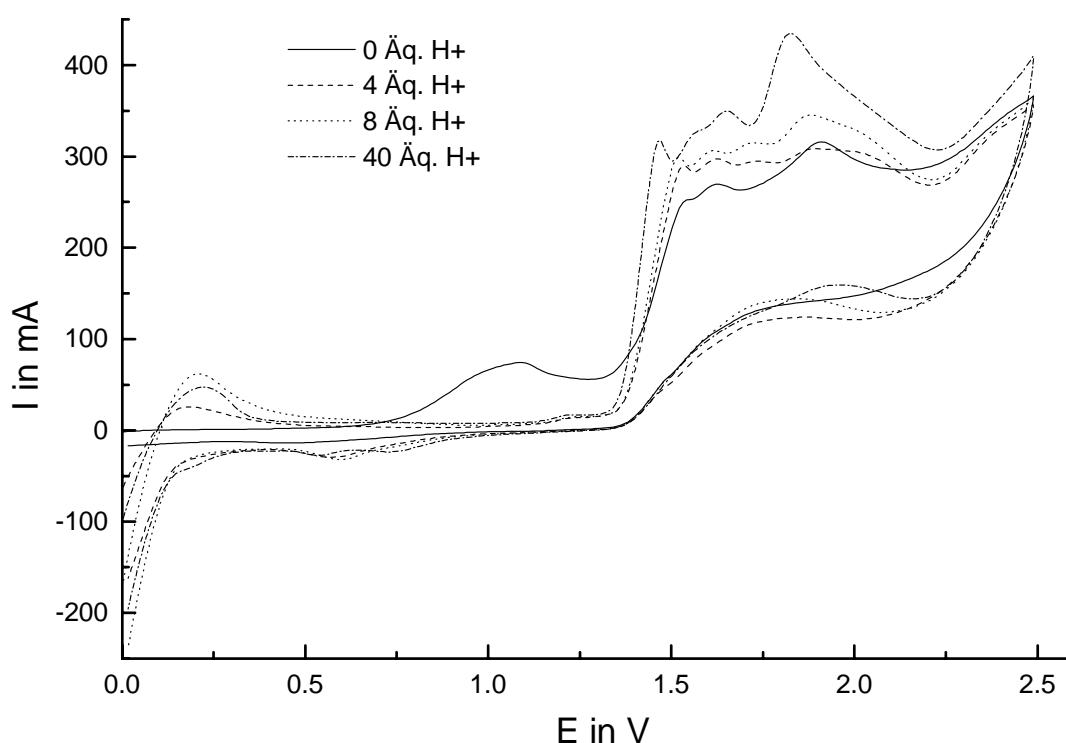


**Abbildung 6** : Vergleich von Oxidationspotentialen  $E_p$  und Ionisierungsenergien  $I_p$  der Laudanosin-Fragmente **I** und **II**.

Um die benötigte Säuremenge für die Protonierung des Stickstoffatoms zu bestimmen, wurden CVs von Laudanosin (**10**) nach Zugabe verschiedener Äquivalente Tetrafluorborsäure aufgenommen (Abb. 7).

<sup>\*)</sup> AM1-Berechnung mit MOPAC 6.0.

<sup>\*\*)</sup> 0.1 mmol Substrat, 0.1 M  $\text{LiClO}_4/\text{CH}_3\text{CN}$ , Pt-Tip-Elektrode vs. Ag/AgCl (ges. LiCl/Ethanol), 100 mV/s.



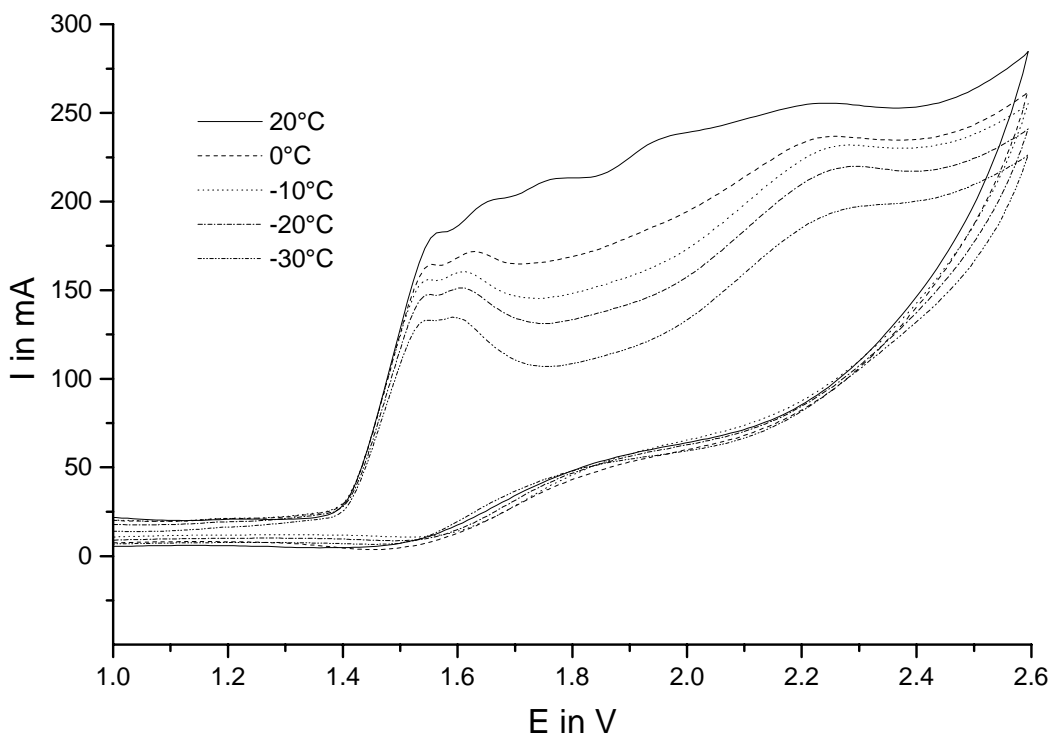
**Abbildung 7** : CV von **10** mit steigenden Mengen HBF<sub>4</sub> (0.01 mol/l **10**, 0.1 M LiClO<sub>4</sub>/CH<sub>3</sub>CN, Pt-Tip-Elektrode vs. Ag/AgCl (ges. LiCl/Ethanol), Scanrate 100 mV/s).

Ohne Säurezugabe erkennt man den breiten Peak der Aminoxidation ab 0.9 V (durchgezogene Linie). Aufgrund von Passivierungseffekten an der Anodenoberfläche ist dieser Peak kleiner und breiter als übliche Oxidationspeaks<sup>[80]</sup>. Schon bei einer geringen Protonen-Konzentration kann der ausreichende Schutz des Amins durch das Verschwinden dieses Signals belegt werden. Dabei werden die übrigen Oxidationspeaks steiler und größer. Dies deutet auf die Aufhebung einer Passivierung und auch auf eine schnellere Diffusion der elektroaktiven Spezies in der Helmholtz-Doppelschicht hin. Dadurch kommt es zu einem rascheren Elektronentransfer - also zu einer zunehmenden elektrochemischen Reversibilität. Bei Zugabe von weiterer Säure wird dieser Effekt verstärkt. Des Weiteren kann man dabei den Peak des Redox-Systems :  $\frac{1}{2} \text{H}_2/\text{H}^+$  bei 0 - 200 mV beobachten. Für die präparativen Elektrolysen wurde aufgrund dieser Ergebnisse ein geringer Überschuss an Säure als ausreichend angesehen, da ein zu saurer Grundelektrolyt wiederum eine Benzylspaltung begünstigen könnte. Des Weiteren wird das Produkt **14** als so säureempfindlich beschrieben, dass schon drei Säureäquivalente zur Oxidation von protonierten **14** und dessen nachfolgenden Umlagerung ausreichen<sup>[48]</sup>.

Bei der Spaltung von Laudanosin (**10**) an der exocyclischen Dibenzylbindung zwischen C-12

und C-13 entstehen zwei Moleküle. Daher ist dieser Reaktionsweg entropisch günstiger als die Aryl-Aryl-Kupplung. Um den Entropieterm in der *Gibbs-Helmholtz*-Gleichung zu verkleinern, kann die Reaktionstemperatur abgesenkt werden.

Deshalb sollte - als Vorbereitung für eine Elektrolyse von **10** bei tieferen Temperaturen - dessen temperaturabhängiges Oxidationsverhalten durch cyclische Voltammetrie untersucht werden (Abb. 8).



**Abbildung 8** : CV von **10** bei verschiedenen Temperaturen (0.01 mol/l **10**, 0.04 M HBF<sub>4</sub>/CH<sub>3</sub>CN, Pt-Tip-Elektrode vs. Ag/AgCl (ges. LiCl/Ethanol), Scanrate 100 mV/s).

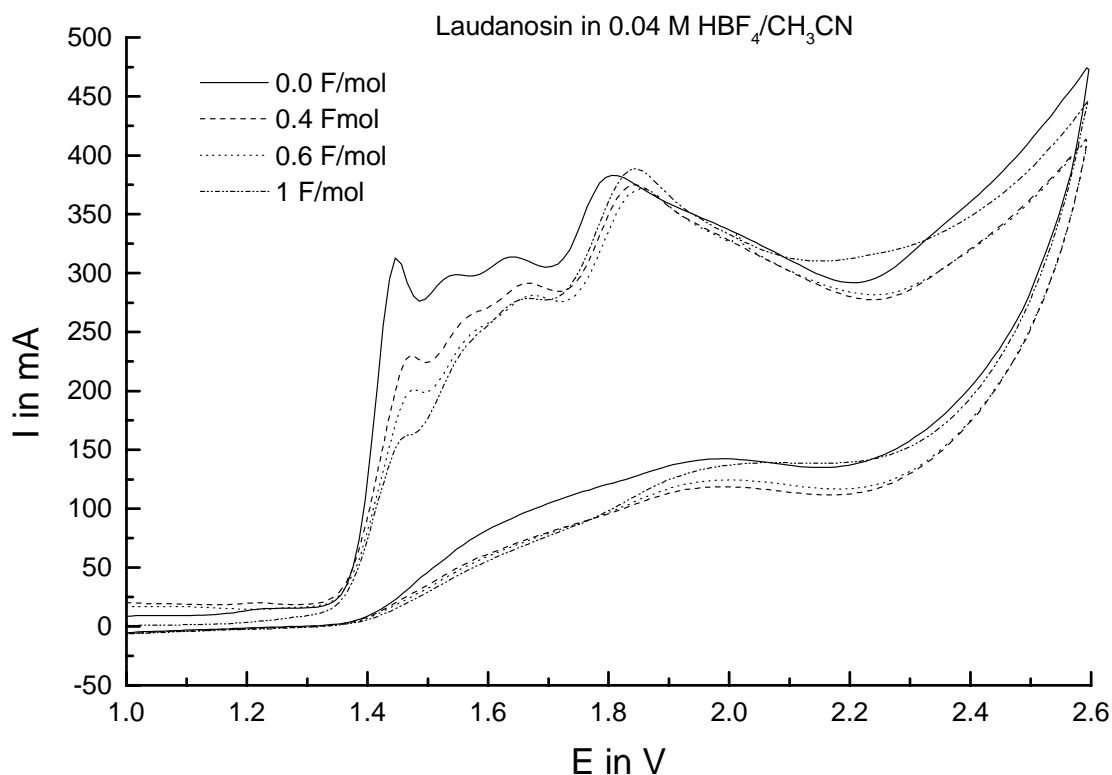
Wenn man die Peaks oberhalb von 1.6 V teilweise der oxidativen Spaltung des Laudanosins (**10**) bzw. dessen Kupplungsprodukt **14** zuordnet, dann erkennt man im CV bei 0°C eine Abnahme dieser Peaks. Weiterhin nimmt mit sinkender Temperatur auch der Peakstrom ab, was aufgrund der langsameren Diffusion der elektroaktiven Spezies zur Elektrode zu erklären ist. Da bei -20°C der Peakstrom mit ca. 60% noch ausreichend hoch ist und dabei keine weiteren Peaks zu beobachten sind, wird diese Temperatur für die präparativen Elektrolysen ausgewählt.

### 3.3.3.1 Coulometrie von Laudanosin (10)

Durch die Cyclovoltammetrie kann die Anzahl der übertragenen Elektronen nur mittels eines internen Standards wie z. B. Ferrocen bestimmt werden. Dabei muss dieser eine ähnliche Diffusionsgeschwindigkeit wie die zu untersuchende Spezies haben und darf weiterhin keine Folgereaktionen eingehen.

Alternativ dazu ist die Coulometrie eine geeignete Methode, um die absolute Zahl der übertragenen Elektronen zu ermitteln. Hierbei können die den Kupplungsprozess bestimmenden Oxidationspeaks den Elektrophoren im Molekül zugeordnet werden. Das Prinzip besteht in der Messung der für einen vollständigen Umsatz benötigten Ladungsmenge bei einer bekannten Substanzmenge. Dabei wird in einer potentialkontrollierten Elektrolyse in gerührter Lösung die geflossene Ladungsmenge durch Integration der Strom-Zeit-Kurve bestimmt. Nachdem ein bestimmtes Ladungsäquivalent geflossen ist, wird ein Cyclovoltammogramm aufgenommen, dessen Peakströme ein Maß für die verbliebene Substratmenge darstellen.

Laudanosin (**10**) wurde potentialkontrolliert bei 1.45 V elektrolysiert und es wurden in regelmäßigen Abständen Cyclovoltammogramme aufgenommen (Abb. 9). Weiterhin wurde die Abnahme von **10** sowie die Zunahme von **14** ( $m/z = 342 [M+H^+]$ ) durch ESI-MS überprüft. Da bei abnehmenden Mengen Edukt die Amperometrie aufgrund abnehmender Stromstärke immer länger dauert und zunehmend durch den Grundstrom der Elektrolyse gestört wird, wird die Coulometrie bei einem halben Umsatz abgebrochen. Im ESI-MS konnte dabei ebenfalls ein halber Umsatz von **10** detektiert werden.



**Abbildung 9** : Coulometrie von Laudanosin (**10**) (0.01 mol/l **10**, 0.04 M HBF<sub>4</sub>/CH<sub>3</sub>CN, Pt-Tip-Elektrode vs. Ag/AgCl (ges. LiCl/Ethanol), Scanrate 100 mV/s).

Man kann im Laufe der Elektrolyse eine Abnahme des Peakstroms des ersten Oxidationspeaks (1.45 V) von 300 mA bei 0 F/mol auf ca. 150 mA erkennen. Durch diesen Befund und durch die Produktverteilung im ESI-MS wird bestätigt, dass bei einer verbrauchten Ladungsmenge von 1 F/mol der halbe Umsatz erreicht wird. Aus diesen Daten kann man folgern, dass es sich bei dieser Reaktion um einen Zwei-Elektronen-Oxidation handelt (vgl. Schema 13). Des weiteren kann man feststellen, dass die weiteren Peaks bei 1.50 V, 1.65 V und bei 1.8 V nicht mehr für den Mechanismus der Aryl-Aryl-Kupplung zum Morphinandienon **14** bestimmend sind, da sich deren Peakhöhen im Verlauf der Coulometrie nicht signifikant verändern. Vermutlich handelt es sich hierbei um die Oxidation von **14** bzw. um die Oxidation der möglichen Benzylspaltungsprodukte (vgl. Abb. 6). In der Literatur<sup>[81]</sup> wird ebenfalls beschrieben, dass **14** nur um ca. 50 mV anodischer oxidiert wird als **10**.

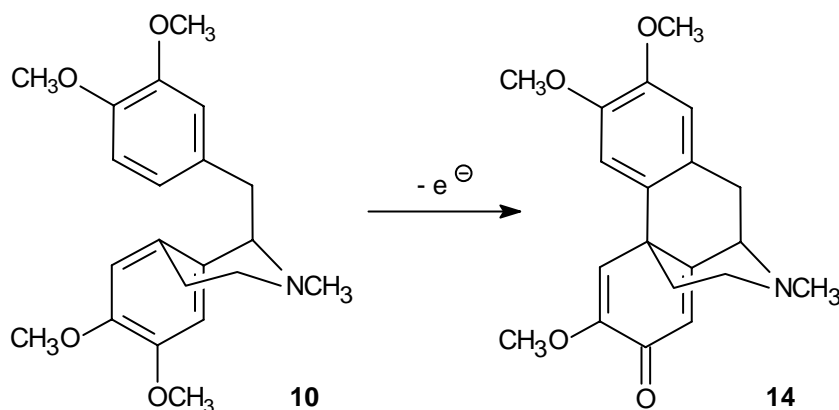
### 3.4 Präparative Elektrolysen

Die Elektrooxidation von 1-Benzyltetrahydroisochinolinen ist schwieriger und weniger leicht reproduzierbar<sup>[40]</sup> als andere elektrooxidativen Aryletherkupplungen<sup>[82,83]</sup> in der Becherglaszelle. Zum einen sind die resultierenden Morphinandienone relativ säurelabil und fast so leicht oxidierbar wie die Edukte und zum anderen ist die Elektrolyse sehr empfindlich hinsichtlich der Variation der Parameter<sup>[40]</sup>. Daher sollte diese Reaktion zunächst an **10** nachvollzogen und danach auf die neuen Verbindungen übertragen werden.

#### 3.4.1 Optimierung der Elektrolysebedingungen an Laudanosin (10)

Die elektrochemische Oxidation an 1-Benzyltetrahydroisochinolinalkaloiden wurde außer von *Miller*<sup>[39]</sup> u. a. auch von *Bentley*<sup>[40]</sup>, *Tobinaga*<sup>[84]</sup>, *Sainsbury*<sup>[85]</sup> und *Kupchan*<sup>[86]</sup> untersucht. So konnte Laudanosin (**10**) zum *para-para'*-Produkt *O*-Methylflavinantin (**14**) anodisch oxidiert werden (Gl. 15). In der Literatur<sup>[39,40]</sup> werden dafür Ausbeuten bis zu 92% beschrieben, die aber in ersten eigenen Versuchen zunächst nicht reproduzierbar waren.

(15)



Da in den potentiostatischen Elektrolysen nach *Miller*<sup>[39]</sup> nur geringe Ausbeuten an **14** erhalten wurden und die Benzylspaltung überwog, wurde - wie von *Bentley*<sup>[40]</sup> beschrieben - galvanostatisch elektrolysiert. Dabei wurde u. a. die Zellgeometrie, die Temperatur, das Leitsalz sowie die Ladungsmenge variiert. Um die Oxidation an der Methylaminogruppe zu verhindern, wurde diese durch Zusatz unterschiedlich starker Säuren protoniert. Die Optimierungsversuche sind in der nachfolgenden Tabelle 2 zusammengefasst.

Die Elektrolysen werden mittels Elektrospray-Massenspektrometrie verfolgt, dabei kann neben dem Produkt **14** die Benzylspaltung anhand des Fragments **37** ( $m/z = 206$ ) nachgewiesen werden. Beim Auftreten bzw. der Zunahme von **37** werden die Elektrolysen abgebrochen. Aus den massenspektrometrischen Intensitäten von **37** lässt sich dessen Anteil nicht quantitativ ermitteln, da das Kation **37** besonders intensiv erscheint. Trotzdem zeigte sich, dass die Intensität von  $m/z = 206$  im Anolyt einen Hinweis auf den Elektrolyseverlauf gibt, da immer dann, wenn dieses Ion detektiert wird, wenig Produkt **14** bzw. Edukt **10** isoliert wird.

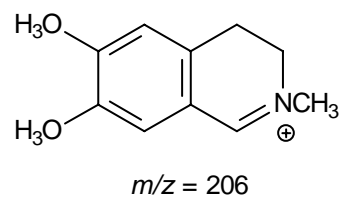


Abb. 10 : Fragment **37** der Benzylspaltung.

Zunächst wurde mit Lithiumperchlorat als Leitsalz elektrolysiert, wobei aber nur geringe Ausbeuten an Kupplungsprodukt **14** erhalten wurde (Tab. 2, Versuch 1 und 2). Dabei wurde Tetrafluorborsäure bzw. Natriumhydrogencarbonat als Säure verwendet. Bei Versuch 2 ist es möglich, dass **10** durch die schwache Säure Natriumhydrogencarbonat nicht vollständig protoniert wird und daher auch der Stickstoff der Methylamino-Gruppe oxidiert wird. Ist dies der Fall, dann ist ein anderer Mechanismus möglich, als in Schema 13 aufgeführt wurde. Die unzureichende Protonierung in diesem Versuch wird auch durch die Bildung von polaren, schwerlöslichen Verbindungen an der Anode bestätigt.

Da durch Tetrafluorborsäure protoniertes **10** zu einer zufriedenstellenden Leitfähigkeit führt, wurde in den nachfolgenden Versuchen auf zusätzliches Leitsalz verzichtet.

Bei der Elektrolyse in einer quasi-geteilten Zelle wurden bessere Umsätze als in den vorher beschriebenen Versuchen erzielt (Versuch 3). Bei diesem Zellaufbau ist die Anodenfläche (18 cm<sup>2</sup>) sehr viel größer als die Fläche der Kathode (Platindraht), wodurch die Stromdichte an der Kathode genau um den Faktor des Flächenquotients erhöht wird. Dadurch wird die Grenzstromdichte für eine Rückreaktion der oxidierten Spezies weit überschritten. So wird durch den kathodischen Strom weitgehend nur Grundelektrolyten zersetzt. Durch diese Maßnahme werden bei der galvanostatischen Elektrolyse im Versuch 3 umsatzbezogen bis zu 59% *O*-Methylflavinantoin (**14**) isoliert.



**Tabelle 2** : Galvanostatische Elektrolysen von **10** in der ungeteilten Zelle(2 × Platin-Elektrode (F = 4 cm<sup>2</sup>)):

Nr.	Potential <sup>a)</sup> [V]	Leitsalz (0.1 M)	Säure/ Temp.	Stromdichte (mA/cm <sup>2</sup> )	Ladung [F/mol]	Produkt <b>14</b> [%]	Edukt <b>10</b> [%]	Spaltung <b>37</b> [%] <sup>b)</sup>
1 <sup>b)</sup>	1.3	LiClO <sub>4</sub>	HBF <sub>4</sub> 10°C	5	3.0	Spuren	40	(60)
2 <sup>b)</sup>	3.0 - 4.0	LiClO <sub>4</sub>	NaHCO <sub>3</sub> 0°C	5	5.0	15	50	(60) <sup>f)</sup>
3 <sup>e)</sup>	n. b.	---	HBF <sub>4</sub> 10°C	0.5	3.7	34	42	(20)
4	1.2 - 1.3	---	HBF <sub>4</sub> 10°C	5	3.0	42	33	(10)
5 <sup>b)</sup>	1.35	---	HBF <sub>4</sub> 20°C	2.5	6.0	30	50	(20)
6 <sup>d)</sup>	1.4 - 2.3	---	HBF <sub>4</sub> -10°C	5	7.0	65	9	(5)
7 <sup>d)</sup>	1.3 - 1.4	---	HBF <sub>4</sub> 10°C	2.5	6.0	69	12	---
8 <sup>d)</sup>	1.3 - 1.5	---	HBF <sub>4</sub> -20°C	2.5	3.0	82	5	---

a) Klemmenspannung

b) rel. Anteil lt. ESI-MS

c) 0.1 ml (0.04 M) 48%ige wässrige HBF<sub>4</sub> auf 10 ml Acetonitril (HPLC-grad.).d) 0.1 ml (0.04 M) 48%ige wässrige HBF<sub>4</sub> auf 10 ml Acetonitril (getr. über MS 4Å, dann abs. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>).e) Quasi-geteilte Zelle: Anode: zylindr. Pt-Blech (F = 18 cm<sup>2</sup>), Kathode: Pt-Draht (Ø 0.5 mm, Länge: 2 cm).

f) Bildung von polymeren Verbindungen an der Anode.

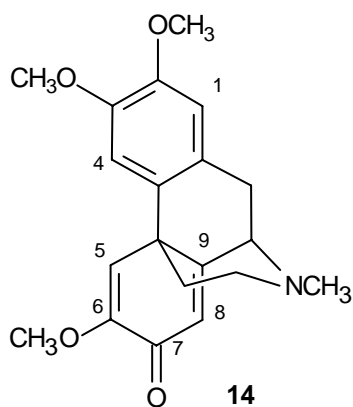
Die besten Ergebnisse zur elektrooxidativen Aryl-Aryl-Kupplung von **10** zu **14** ergeben sich durch Variationen des Versuchsaufbaus von *Bentley*<sup>[40]</sup> (Tab. 2, Versuche 4 - 8). Auf zusätzliches Leitsalz kann hierbei ebenfalls verzichtet werden, da das mit der Tetrafluorborsäure protonierte **10** bei den verwendeten geringen Stromdichten zur Stromleitung ausreicht. Es wird in der ungeteilten Zelle unter galvanostatischen Bedingungen elektrolysiert.

Bei einer Stromdichte von 5 mA/cm<sup>2</sup> werden bessere Umsätze als in den vorherigen Versuchen erreicht (Versuch 4). Bei weiterer Verringerung der Stromdichte auf 2.5 mA/cm<sup>2</sup> (Versuch 5) wird auch nach einem Ladungsfluss von 6 F/mol (3 eq.) keine zufriedenstellende Ausbeute an **14** erhalten. Stattdessen wird im ESI-MS ein höherer relativer Anteil an Spaltungsprodukt **37** detektiert. Wird die Temperatur gesenkt (Versuch 6), dann werden trotz

hohem Ladungsverbrauch 65% **14** isoliert, wobei übereinstimmend dazu durch ESI-MS nur noch Spuren von **37** gefunden werden. Entscheidend für die Ausbeuteverbesserung ist aber nicht allein die Temperaturniedrigung sondern die Verwendung eines hochreinen Acetonitrils. Dies wird in Versuch 7 bestätigt, in dem trotz höherer Temperatur eine ähnlich gute Ausbeute an **14** erhalten wird. Das Acetonitril wurde durch Absolutierung über Phosphorpentachlorid und anschließende fraktionierte Destillation von Nucleophilen, wie z. B. auch Aminen, befreit. Die kationischen Intermediate von **10** bzw. **14** könnten sonst einerseits nucleophil angegriffen werden und andererseits wird **10** nicht ausreichend protoniert, wenn Amine aus dem Acetonitril die Protonen verbrauchen (Versuche 6 - 8).

Die besten Ergebnisse werden bei der Kombination der positiven Faktoren erhalten (Versuch 8). Bei einer niedrigen Stromdichte sowie bei tieferen Temperatur von  $-20^{\circ}\text{C}$  wird zusätzlich die Reaktivität der Zwischenstufen gegenüber der Benzylspaltung soweit herabgesetzt, dass über 80% des Kupplungsproduktes erhalten werden können. Weiterhin ist übereinstimmend mit den CV-Untersuchungen (vgl. Kap. 3.3.3) eine geringe Säurekonzentration wichtig.

Nach flashchromatographischer Reinigung über eine mit Triethylamin desaktivierte Säule konnte letztendlich das *para-para'*-Kupplungsprodukt **14** in sehr guten Ausbeuten von bis zu 82% isoliert werden (Versuch 8).



*O*-Methylflavinantin (**14**) konnte eindeutig durch Vergleich der spektroskopischen Daten mit den Literaturangaben<sup>[87]</sup> identifiziert werden. Das neu gebildete Morphinansystem kann im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum gut durch die Dubletts bei 119.0 ppm (C-5) und 123.2 ppm (C-8) sowie den Carbonylkohlenstoff bei 180.7 ppm nachgewiesen werden. Die Regiochemie der Kupplung lässt sich am besten im  $^1\text{H}$ -NMR durch die isolierten aromatischen Protonen bei 6.65 ppm (s, 1H, 1-H) und 6.86 ppm (s, 1H, 4-H) belegen.

### 3.4.2 Elektrolyse der substituierten Laudanosin-Derivate **26** und **34**

Wie die anodische Kupplung von **10** gezeigt hatte, tritt die Cyclisierung an der *para*'-Position des 1-Benzylsubstituenten ein. Bei Blockierung der *para*'-Position durch eine geeignete Substituenten könnte die gewünschte *ortho*-Kupplung induziert werden.

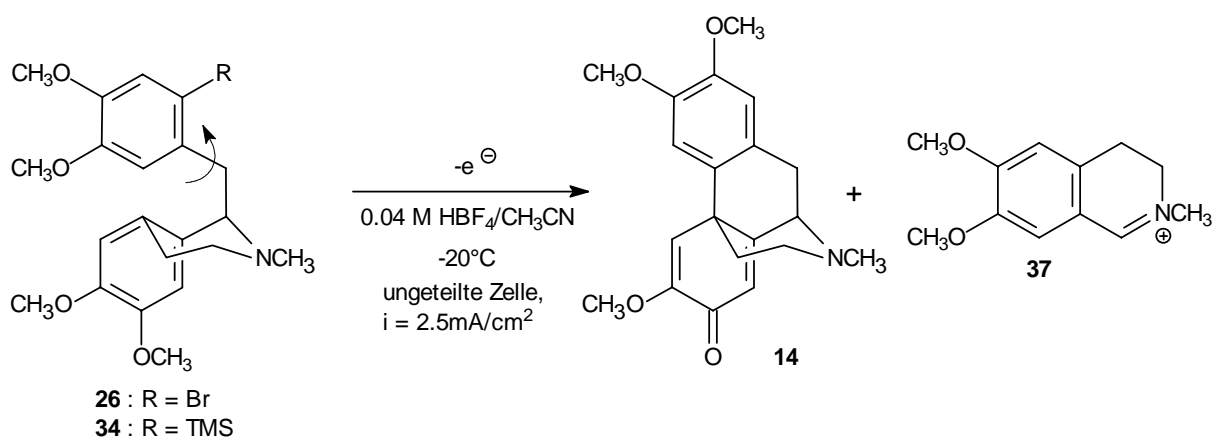
Nachdem für die Aryl-Aryl-Kupplung von **10** sehr gute Ausbeuten reproduzierbar erhalten wurden, sollen die *para*'-geblockten Derivate **26** und **34** unter diesen Bedingungen elektrolysiert werden. Aufgrund der Blockierung der *para*'-Position sollte, wie in Schema 9 beschrieben (Kap. 3.1), eine *para-ortho*' Kupplung zu einem *O*-Methylsinuacutin-Derivat **20** möglich sein.

Die Elektrooxidation der *para*'-geblockten Verbindungen **26** bzw. **34** führt aber nicht zu dem erwarteten Produkt. Statt dessen wird jeweils - unter Verlust der Blockgruppen und in nur sehr mäßigen Ausbeuten - das schon bekannte *para-para*'-Produkt *O*-Methylflavinantin (**14**) erhalten.

Bei dem Brom-substituierten **26** wird neben 12% **14** weiterhin bis zu 32% des Edukts zurückgewonnen (Tab. 3). Im ESI-MS kann ebenfalls ein relativ hoher Anteil des schon im vorherigen Kapitel beschriebenen Spaltungsprodukts **37** gefunden werden. Der Bromsubstituent hat in diesem Versuch eine *ipso*-Substitution an der geblockten *para*'-Position ermöglicht, wobei anstatt eines Protons ein Bromkation abgespalten wird. Anscheinend ist die *para*'-Kupplung so stark bevorzugt, dass diese Blockgruppe nicht ausreicht.

Im Versuch mit der Trimethylsilyl-Blockgruppe zeigt sich, dass diese nicht stabil gegenüber den Elektrolysebedingungen ist. In diesem Fall wird neben 14% **14** zusätzlich anstatt des Edukts unsubstituiertes **10** isoliert. Eine Benzylspaltung zum Spaltprodukt **37**, das mittels ESI-MS detektiert wird, lässt sich auch hier nicht weiter zurückdrängen (Tab. 3). Durch Überwachung der Elektrolyse mittels ESI-MS kann schon in der Elektrolyse von 6'-TMS-Laudanosin (**34**) die Bildung des ungeblockten Laudanosin (**10**) beobachtet werden, das dann anodisch zu **14** gekuppelt wird. Daher wird vermutlich schon im schwach sauren Elektrolyt die Trimethylsilylgruppe abgespalten.

(16)

**Tabelle 3** : Elektrolyse der *para'*-geblockten Laudanosine **26** und **34**.

R	<i>para'</i> -Kupplungsprodukt <b>14</b> (%)	reisoliertes Edukt (%)	Spaltprodukt <b>37</b> <sup>a)</sup> (%)
Br ( <b>26</b> )	12%	32% <b>26</b>	(45)
TMS ( <b>34</b> )	14%	24% <b>10</b>	(30)

a) rel. Anteil lt. ESI-MS, vgl. S. 38

Die spektroskopischen Daten des Kupplungsprodukts **14**, das aus den in Tabelle 3 aufgeführten Versuchen isoliert wird, stimmen mit den im vorherigen Kapitel 3.4.1 beschriebenen Daten überein.

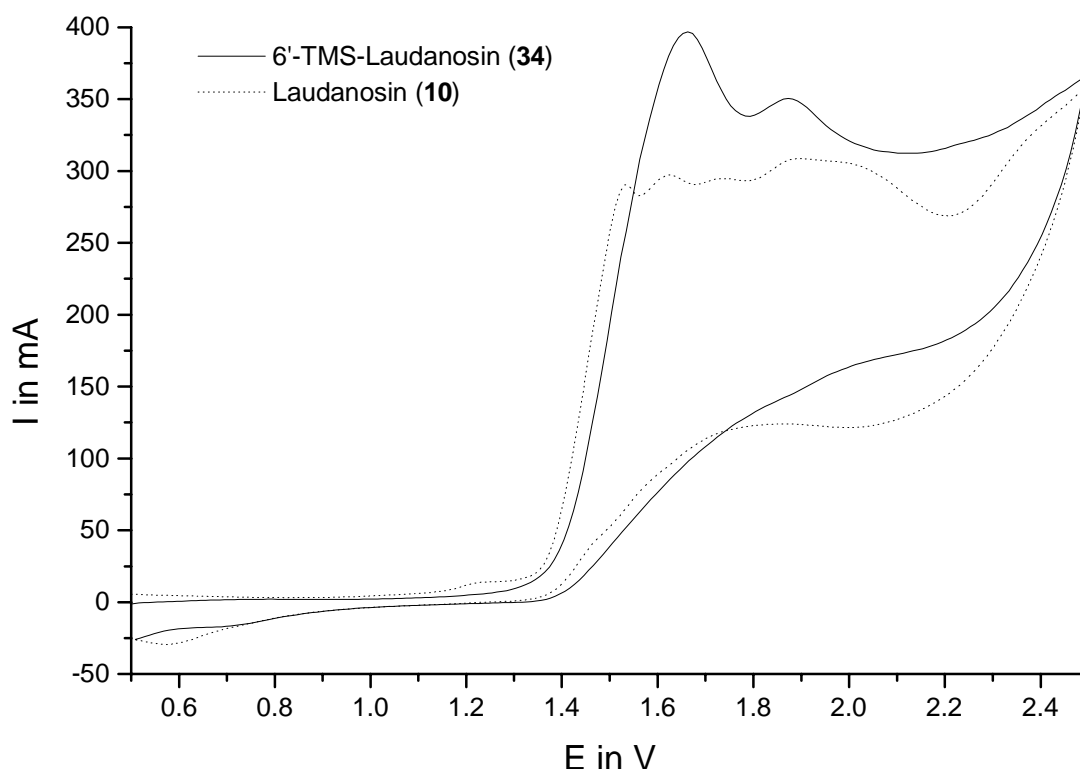
Da aus der Elektrolyse von **34** ebenfalls **10** isoliert wird, wurde das Verhalten von **34** gegenüber Säure geprüft. Dabei findet man schon nach vierstündigem Rühren in Gegenwart von 0.05 M Tetrafluorborsäure anstatt der silylierten Verbindung **34** nur das an der *para'*-Position desilylierte **10**. Bei einer Elektrolyse von **34** mit 5%iger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ist die Silylgruppe stabil, allerdings kann hierbei statt eines Kupplungsproduktes nur die Benzylspaltung zu **37** gefunden werden. Des weiteren ist auch an der Elektrode und im Anolyt die Bildung von unlöslichen und vermutlich höher molekularen Verbindungen zu beobachten, wie die schon für Tab. 2, Versuch 2 beschrieben wurde.

In den Versuchen mit den entfernbaren TMS- und Brom-Blockgruppen hat sich gezeigt, dass diese unter den im vorherigen Kap. 3.4.1 gefundenen optimalen Bedingungen nicht stabil sind. Dabei wird entweder die Blockgruppe im schwach sauren Elektrolyt abgespalten oder es findet eine *ipso*-Substitution statt. Des weiteren ist in diesen Versuchen eine unerwünschte Benzylspaltung stärker begünstigt als bei der Elektrooxidation von **10**, da eine schnelle Aryl-Aryl-Kupplung über die bevorzugte *para'*-Position vermutlich sterisch gehindert und die

*ortho*'-Kupplung elektronisch ungünstig ist.

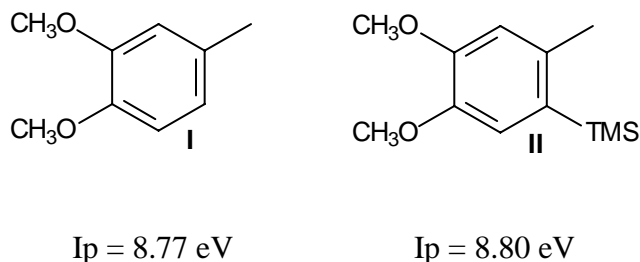
### 3.4.2.1 Cyclische Voltammetrie und mechanistische Betrachtung

Zur Elektroanalyse der anodischen Reaktion von **34** wurde ein CV aufgenommen und dieses mit dem der unsubstituierten Verbindung **10** verglichen. Im Vergleich zu Laudanosin (**10**) zeigt **34** dabei eine anodische Verschiebung des Peakpotentials der Aromatenoxidation von 1.40 V auf 1.65 V (Abb. 11). Des Weiteren ist für **34** bei dem ersten Peak ein größerer Peakstrom von 400 mA zu beobachten. Durch Vergleich mit dem max. Peakstrom  $i_p$  von **10** kann man deuten, dass es sich bei dem Peak bei 1.65 V (**34**) um einen Transfer von ca. 3 Elektronen handelt. Vermutlich ist dies durch eine Überlagerung der Oxidation der Aromaten von **34** und der Oxidation möglicher Folgeprodukte, die bei einem ähnlichen Potential oxidiert werden, zu begründen. Da aber bei den präparativen Versuchen kein solches Folgeprodukt isoliert werden konnte, kann man folgern, dass dieses bei seinem Bildungspotential sofort weiter oxidativ zersetzt wird.



**Abb. 11** : CV von Laudanosin (**10**) und 6'-Trimethylsilyllaudanosin (**34**) (0.01 mol/l **34**, 0.04 M HBF<sub>4</sub>/CH<sub>3</sub>CN, Pt-Tip-Elektrode vs. Ag/AgCl (ges. LiCl/Ethanol), Scanrate 100 mV/s).

Vergleicht man - wie dies schon in Kap. 3.3.3 beschrieben - die semiempirisch berechneten Ionisierungsenergien<sup>\*)</sup>  $I_p$  der Benzylteile **I** und **II** von **10** und **34** (Abb. 12) und korreliert diese Werte mit den Peakpotentials  $E_p$  in den Cyclovoltammogrammen, dann sollte **34** - aufgrund ähnlicher  $I_p$  der Benzylteile - nur wenig anodischer als **10** oxidiert werden. Dies stimmt gut mit den experimentellen Beobachtungen überein. Es werden hier nur die Benzylfragmente **I** und **II** verglichen, da der Tetrahydroisochinolinenteil nicht verändert wurde und daher keinen Einfluss auf Verschiebung der Oxidationspotentiale haben sollte.



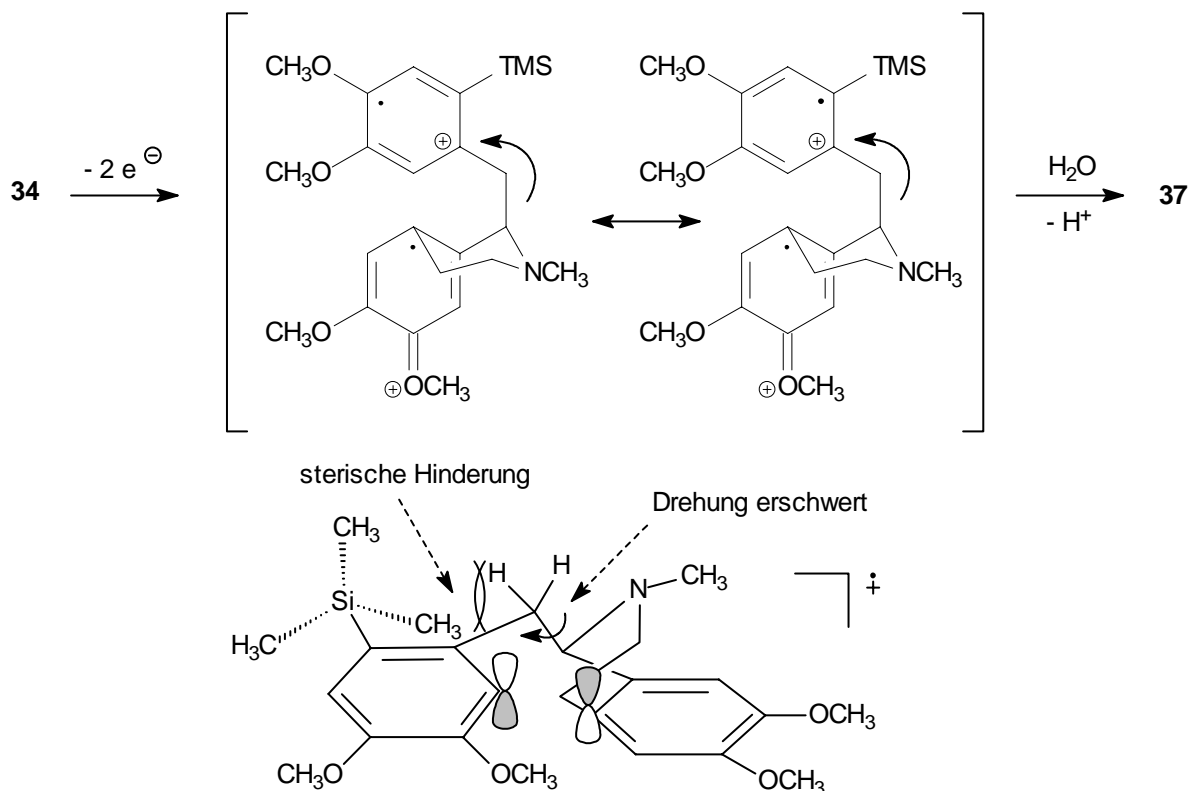
**Abbildung 12 :** Vergleich der Ionisierungsenergien  $I_p$  der Benzylteile in **10** und **34**.

Ein möglicher Mechanismus kann eine Zwei-Elektronen-Oxidation sein. Wie bei **10** liefert dieser Schritt ein Diradikaldikation, das aber nicht erfolgreich zu einem *ortho*'-Produkt koppelt, sondern zur Benzylspaltung zu **37** führt (Schema 16).

Trotz des vergleichbaren Oxidationsverhaltens wird eine Kupplung der Aromaten vermutlich durch eine eingeschränkte Drehung des Benzylteils verhindert, weil dessen TMS-Substituent zu sperrig ist. Eine nötige Anordnung von **34** in ein für eine erfolgreiche Aromatenkupplung günstiges Konformer - wie dies in Schema 15 (Kap. 3.3.1) beschrieben wurden, kann sich daher vermutlich nicht bzw. nur langsam einstellen. Weiterhin wird eine für die Kupplung nötige parallele Ausrichtung der aromatischen p-Orbitale aufgrund der repulsiven Wechselwirkungen der TMS-Methylgruppen mit den exocyclischen  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-Gruppe schwieriger (Schema 16, unten). Aus diesen Gründen ist bei der Elektrooxidation von **34** die Benzylspaltung zu **37** nicht nur thermodynamisch durch den Entropiefaktor, sondern auch kinetisch begünstigt.

Der Trimethylsilylrest am Edukt **34** kann ebenfalls durch ein Proton substituiert werden. Durch Verfolgung der Elektrolyse mittels ESI-MS bzw. durch das im vorherigen Kapitel beschriebenen Kontrollexperiment kann eine säurekatalysierte Bildung von unsubstituiertem Laudanosin (**10**, R = H) bewiesen werden. Die desilylierte Verbindung **10** kann dann zum *O*-Methylflavinantin (**14**) gekuppelt werden bzw. wie oben beschrieben zu **37** spalten.

<sup>\*)</sup> Semiempirische AM1-Berechnung mit MOPAC 6.0.



**Schema 16** : Mechanismus der elektrooxidativen Spaltung von 6'-TMS-Laudanosin (**34**).

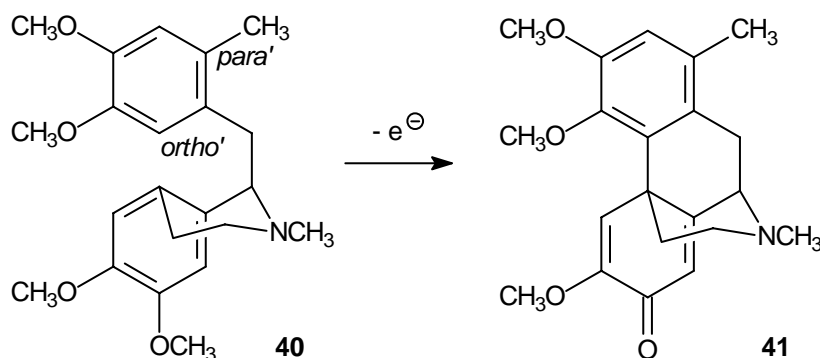
Bei der *ipso*-Substitution vom Brom in **26** wird der gleiche Mechanismus wie bei der anodischen Kupplung von **10** vorausgesetzt (vgl. Schema 13). Anstatt eines Protons wird hierbei ein Bromkation abgespalten. Begründen kann man diese dadurch, dass eine *para'*-Kupplung aufgrund des *para*-dirigierenden Effekts der Methoxygruppe elektronisch stark gegenüber dem sterischen Effekt der Blockgruppe bevorzugt ist. Die auf der vorherigen Seite erläuterten Faktoren der sterischen Hinderung für die Anordnung der Konformeren gelten ebenfalls - allerdings in geringerem Umfang - für die Umsetzung von **26**.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass die beiden, nach einer erfolgreichen Aryl-Aryl-Kupplung wieder entfernbaren Blockgruppen ungeeignet sind, da beide unter den Elektrolyse-Bedingungen nicht genügend stabil sind. Die Brom-geblockte Verbindung **26** ist aufgrund der Neigung zur *ipso*-Substitution nicht sinnvoll. Die Trimethylsilylgruppe in **34** ist einerseits nicht hinreichend säurestabil und andererseits aufgrund der zu großen sterischen Hinderung durch die Silylgruppe für die Ausbildung einer günstigen Kupplungsposition untauglich.

### 3.5 Synthese und Elektrooxidation von 6'-Methylaudanosin (40)

Ziel war es, die unerwünschte *para'*-Kupplung durch Blockierung mit geeigneten Schutzgruppen R zu verhindern. Als Blockgruppen haben R = TMS und Br sich als zu labil gegenüber den Elektrolysebedingungen erwiesen. Daher soll eine nicht abspaltbare Schutzgruppe in Laudanosin (**10**) eingeführt und die resultierende Verbindung dann elektrolysiert werden. Hierfür eignet sich zunächst die Methylgruppe. Sie ist so klein, dass die Einstellung des günstigen Konformerengleichgewichts am C-1 nicht behindert werden sollte. Daher könnte die elektrooxidative Aryl-Aryl-Kupplung eines *para'*-Methylaudanosins **40** zu einem *ortho'*-Kupplungsprodukt **41** führen (Gl. 17).

(17)



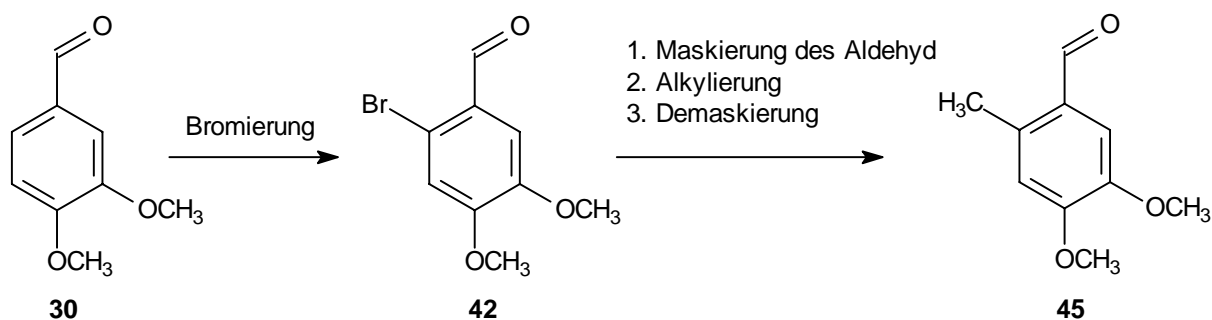
#### 3.5.1 Allgemeine Überlegungen und Syntheseplanung zur Darstellung eines methylierten Vorläufers

In orientierenden Versuchen hat sich gezeigt, dass bei der Alkylierung von 6'-Bromlaudanosin (**26**) über einen Halogen-Metall-Austausch auch ein *N*-Alkylierungsprodukt gebildet wird<sup>[88]</sup>. In einem als Carbamat geschützten 6'-Bromlaudanosin war zum Halogen-Metall-Austausch konkurrierend eine Carbonyladdition des Alkylolithiums zu befürchten, was durch analytische Vorversuche bestätigt wurde.

Deshalb sollte die Alkylierung am C-6'-Kohlenstoff von Laudanosin (**10**) schon vor dem Aufbau des Tetrahydroisochinolinsystems geschehen (Schema 17). Als Vorläufer für die *Pictet-Spengler*-Reaktion muss dafür ein entsprechend methylierter Enoether synthetisiert werden, der durch Methoxymethylenierung des Aldehyds **45** in einer *Wittig*-Reaktion erhalten werden könnte. **45** sollte durch Bromierung vom Veratrumaldehyd (**30**), Acetalisierung des gebildeten Bromaldehyds **42** mit anschließendem Halogen-Metall-Austausch und



Methylierung zugänglich sein.



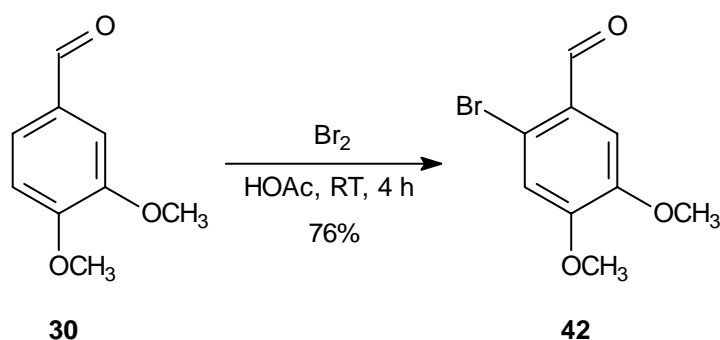
### Schema 17

Der Aldehyd **45** kann wie in Kap. 3.2 beschrieben in einer *Pictet-Spengler*-Cyclisierung als Baustein für die Darstellung eines 1-Benzyltetrahydroisochinolins verwendet werden.

### 3.5.2 Synthese des Cyclisierungsvorläufers **46**

Durch direkte Bromierung in Eisessig wird der Aldehyd **30** regioselektiv *para* zur Methoxygruppe substituiert <sup>[89,90]</sup>. Das bromierte Produkt **42** fällt dabei als voluminöser, weißer Feststoff an, der nicht weiter gereinigt werden muss (Gl. 18).

(18)

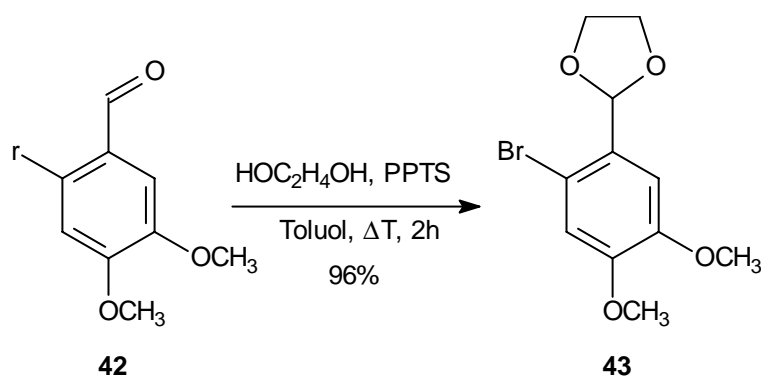


Die erfolgreiche Bromierung lässt sich durch das Isotopenmuster des Molekülpeaks bei  $m/z = 244/246$  belegen. Im Bereich der aromatischen Protonen sind im  $^1\text{H-NMR}$  zwei Singuletts bei 7.06 ppm und 7.41 ppm zu erkennen, die die Struktur von **42** stützen. Wenn an der 3-Position bromiert worden wäre, würden beide Protonen bei tieferem Feld liegen. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur<sup>[90]</sup> überein.

Vor der Alkylierung muss der Aldehyd **42** als Dioxolan geschützt werden. Dazu bieten sich mehrere Methoden an<sup>[91]</sup>. Als sehr schonendes Verfahren beschreibt *Sterzycki*<sup>[92]</sup> die

säurekatalysierte Acetalisierung in Toluol mit Pyridinium-*para*-Toluolsulfonsäure (PPTS) als Katalysator. Nach dieser Methode wird **42** geschützt, wobei das bei der Reaktion entstehende Wasser an einer Wasserabscheider entfernt wird (Gl. 19). Das Dioxolan **43** wird auf diese Weise nahezu quantitativ erhalten.

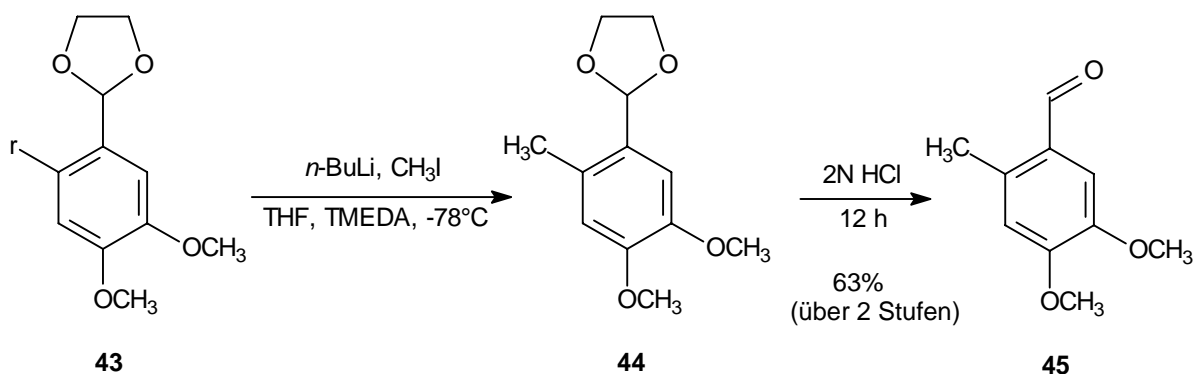
(19)



Anhand des Massenspektrums kann man die Bildung des Dioxolans **43** zum einem durch das Isotopenmuster des Molekülmassenpeaks bei  $m/z = 288/290$  [ $\text{M}^+$ ] und zu anderen durch die charakteristische Abspaltung der Dioxolaneinheit ( $m/z = 73$  (100) [ $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2^+$ ]) gut belegen.

Durch Lithiierung der geschützten Verbindung **43** und anschließendem Abfangen mit Methyljodid wird das alkylierte **44** erhalten. Zur Aktivierung der lithiierten Spezies wird Tetramethylethyldiamin (TMEDA) hinzugesetzt. Nach Hydrolyse über Nacht in Gegenwart von 2 N Salzsäure kann der Aldehyd **45** in einer Gesamtausbeute von 63% über beide Stufen isoliert werden (Gl. 20).

(20)



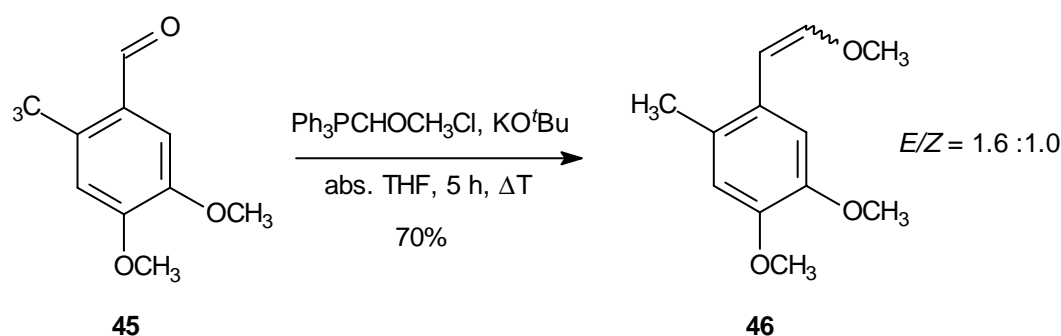
Die Konstitution des Dioxolans **44** kann mittels GC/MS-Kopplung gestützt werden. Der Molekülmassenpeak bei  $m/z = 224$  (60) und die Fragmente der Abspaltung der Dioxolaneinheit bei  $m/z = 152$  (100) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2$ ] und 73 (25) [ $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2^+$ ] belegen die Struktur.

Die Carbonylgruppe des freigesetzten Aldehyds **45** kann man anhand der NMR-Spektren durch die Peaks bei 190.1 ppm und bei 10.20 ppm sowie der starken Carbonylbande im

IR-Spektrum bei  $1668\text{ cm}^{-1}$  identifizieren. Die Einführung der Methylgruppe an C-6 lässt sich im  $^1\text{H-NMR}$ - durch das Signal bei  $2.62\text{ ppm}$  (s, 3H) und im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum durch den Peak des hochfeldverschobenen Methyl-Kohlenstoff bei  $18.5\text{ ppm}$  stützen.

Nach der oben beschriebenen Methode (Kap. 3.2.3) kann **45** um ein Kohlenstoff verlängert werden. Der Enoether **46** wird nach Ausfällen von Triphenylphosphinoxid und anschließender flashchromatographischer Reinigung in 70%iger Ausbeute erhalten (Gl. 21). Die Doppelbindungsisomere bilden sich im Verhältnis  $E/Z = 1.6:1$  vor (lt. Integration im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum).

(21)

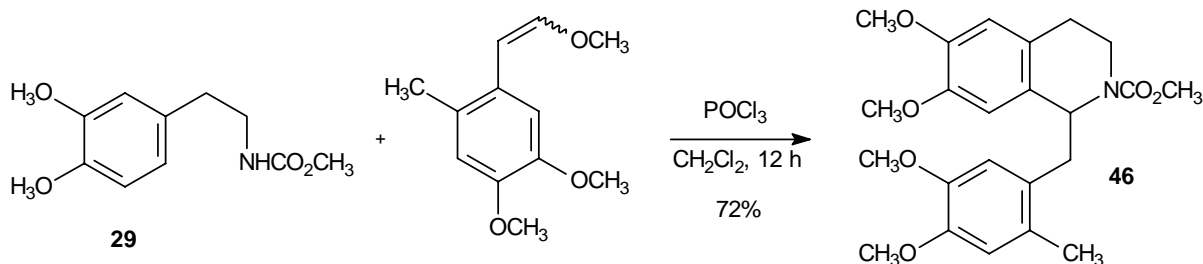


Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum können die  $E/Z$ -Isomere anhand der Kopplungskonstanten von  $7.2\text{ Hz}$  für die  $Z$ - und  $12.8\text{ Hz}$  für die  $E$ -olefinischen Protonen sowie durch die Verschiebung der Signale des  $Z$ -Isomers zum tieferem Feld unterschieden werden. Charakteristisch für das IR-Spektrum der Verbindung ist die Bande der olefinische Doppelbindung bei  $1642\text{ cm}^{-1}$ . Der intensive Molekülpeak bei  $m/z = 208$  (100) im Massenspektrum unterstützt weiterhin den Strukturbeweis.

### 3.5.3 Pictet-Spengler-Cyclisierung zum 6'-Methyl-*N*-methoxycarbonylnorlaudanosin (47)

Der so erhaltene Vorläufer **46** wird mit dem Carbamat **29** zum alkylierten Norlaudanosin **47** cyclisiert (Gl. 22), das als weißer Feststoff in einer guten Ausbeute von 72% erhalten werden kann.

(22)

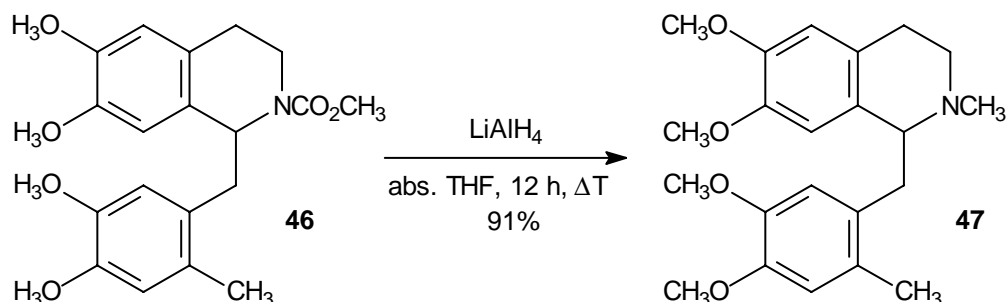


Charakteristisch für **47** ist das Auftreten von Peakverdoppelungen in den NMR-Spektren aufgrund der isomeren Carbamate. Des Weiteren kann man die vier aromatischen Methoxygruppen bei 55 - 57 ppm in  $^{13}\text{C}$ - und bei 3.52 - 3.75 ppm im  $^1\text{H}$ -Spektrum identifizieren. Im IR-Spektrum tritt eine starke Carbonylbande bei  $1703\text{ cm}^{-1}$  auf, die spezifisch für ein Carbamat ist. Außerdem wurde der Basispeak des Tetrahydroisochinolinfragments bei  $m/z = 250$  und der Molekülpeak bei  $m/z = 415$  [ $\text{M}^+$ ] in der GC-MS-Kopplung nachgewiesen. Das ESI-MS der Verbindung zeigte eine Natriumanlagerung bei  $m/z = 438$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ].

### 3.5.4 Reduktion zum 6'-Methylaudanosin (**40**)

Durch Reduktion des Carbamats **47** mit Lithiumaluminiumhydrid und nach flashchromatographischer Reinigung kann das am Benzylteil methylierte Laudanosinderivat **40** nahezu quantitativ erhalten werden.

(23)



Die Struktur von **40** kann sowohl durch die Signale der Protonen der *N*-Methylgruppe bei 2.57 ppm im  $^1\text{H}$ -NMR- und des Methylkohlenstoffs bei 43.0 ppm im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum gesichert werden. Weiterhin charakteristisch ist das Massenspektrum der Verbindung mit dem Basispeak des Tetrahydroisochinolinfragments bei  $m/z = 206$  [ $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_9\text{H}_6\text{NCH}_3^+$ ] und dem Molekülpeak bei  $m/z = 372$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]. Eine exakte Massenbestimmung unterstützt den Strukturbeweis.

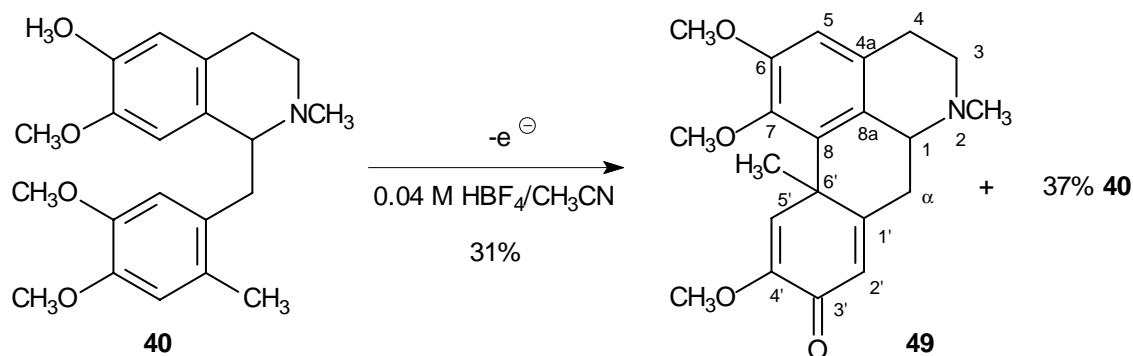
Damit wurde 6'-Methylaudanosin (**40**) über 7 Stufen in 21% Gesamtausbeute dargestellt.

### 3.5.5 Elektrolyse von 6'-Methylaudanosin (**40**)

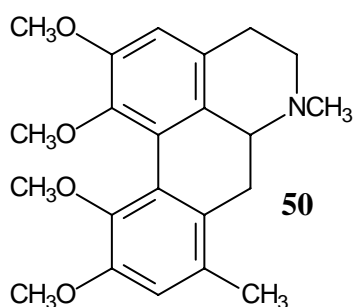
Das *para*'-Methyl-geblockte Laudanosin **40** wurde unter denselben Bedingungen wie **10**, **26** - **34** elektrooxidiert. Der Verlauf der Elektrolysen wurden mittels ESI-MS überwacht und bei Auftreten des schon bekannten Spaltprodukt **37** wurde die Reaktion abgebrochen. Eine erfolgreiche Aryl-Aryl-Kupplung konnte dabei massenspektrometrisch durch den Verlust von 16 Da (- H - CH<sub>3</sub>) im gegenüber dem Edukt **40** ( $m/z = 372$  [M + H<sup>+</sup>]) belegt werden.

Als Kupplungsprodukt wird das Dienon **49** nach flashchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 31% neben 37% reisoliertem **40** erhalten (Gl. 24). Weitere regioisomere Kupplungsprodukte werden nicht gefunden (vgl. Schema 3, Kap. 2.3). Des weiteren werden mit fortschreitender Elektrolyse zunehmend Anteile an Spaltprodukt **37** mittels ESI-MS detektiert, worauf die die Elektrolyse abgebrochen wird. Aufgrund der Blockierung der 6'-Position wurde eine *para-ortho*'-Kupplung erwartet. Tatsächlich entsteht mit Verbindung **49** ein *ortho-para*'-Produkt, mit dem neu gebildeten quartären Zentrum an der blockierten - vormaligen *para*'-Stellung. Man erhält also eine inverse Kupplung.

(24)



Aus dem Massenspektrum kann man durch das Molekülion von protonierten **49** bei  $m/z = 356$  [M + H<sup>+</sup>] die Abspaltung einer CH<sub>4</sub>-Einheit (CH<sub>3</sub> + H) nachweisen. Daraus kann man u. a.



folgern, dass ein Dienonsystem entstanden sein muss. Wenn ein Aporphinalkaloid **50** erhalten hätte (vgl. auch Schema 3), dann wäre dieses nur 2 Dalton (2 × H) leichter ist als das Edukt **40** (Abb. 13).

Die Aryl-Aryl-Kupplung wird massenspektrometrisch auch dadurch belegt, dass in **49** die für Laudanosinderivate typische

Abb. 13

Fragmentierung zwischen C-1 und C- $\alpha$  fehlt.

Die Struktur des Dienons wird weiterhin im Infrarotspektrum durch die Schwingungsbanden des Cyclohexadienonsystems bei  $1667\text{ cm}^{-1}$ ,  $1642\text{ cm}^{-1}$  und  $1611\text{ cm}^{-1}$  gestützt.

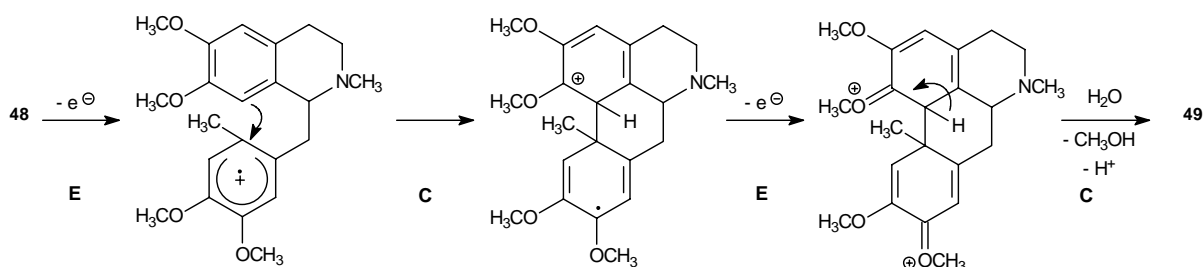
Das inverse Verknüpfungsmuster lässt sich nur mittels NMR-Korrelationsmessungen (GHSQC, GHMQC) belegen. Der neu gebildete quartäre Kohlenstoff C-6' wird im  $^{13}\text{C}$ -NMR bei  $53.9\text{ ppm}$  detektiert. Die Methylgruppe bei  $1.73\text{ ppm}$  im Protonenspektrum ist nach der C-H-Fernkopplung mit dem quartären Kohlenstoffatom (C-6') verknüpft. Des Weiteren ist das Dienonsystem im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum durch die Verschiebungen der Carbonylgruppe nach  $181.0\text{ ppm}$  und den Dubletts der vinylischen CH-Gruppen bei  $122.3\text{ (d, C-5')}$  und  $124.3\text{ (d, C-2')}$  gesichert.

### 3.5.6 Kupplungsmechanismus und Hinweise aus der Cyclischen Voltammetrie (CV)

Die inverse Kupplung lässt auf einen anderen Mechanismus der oxidativen Kupplung schließen, als er für unsubstituiertes Laudanosin (**10**) beschrieben ist.

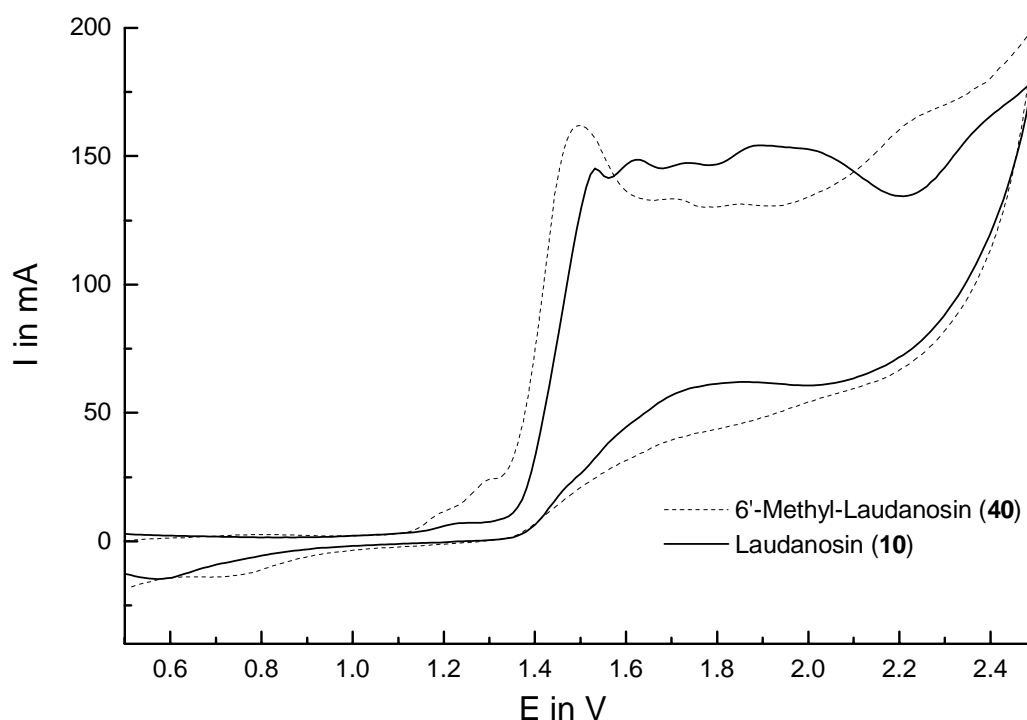
Durch den elektronenschiebenden Effekt der Methylgruppe wird vermutlich zuerst der Benzylteil und dann erst der Tetrahydroisochinolinteil oxidiert (Schema 18). Dadurch könnte im Vergleich zur Aryl-Aryl-Kupplung in **10** eine inverse Kupplung ablaufen, in der der oxidierte Benzylteil in einer schnellen Folgereaktion nukleophil angegriffen wird. Das resultierende Kupplungsprodukt **49-A** wird weiter oxidiert und das Cyclohexadienylradikal durch Deprotonierung rearomatisiert. Durch im Anolyt vorhandenes Wasser wird abschließend zum Dienon **49** hydrolysiert. Diese Reaktionsfolge kann man als **ECEC-Mechanismus\*** bezeichnen.

Die inverse *para'*-*ortho*-Kupplung wird auch dadurch gefördert, dass der *para*-dirigierende Effekt der Methoxygruppe am Benzylteil die geringe sterische Hinderung der Methylgruppe kompensiert.



**Schema 18** : Postulierter **ECEC**-Mechanismus der elektrooxidativen Kupplung zu **49**.

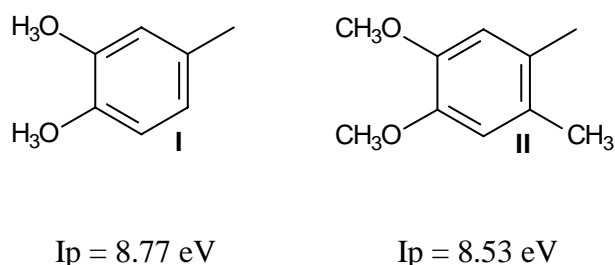
Dieser postulierte Mechanismus wird durch das Cyclovoltammogramm von **49** gestützt werden (Abb. 14). Im Vergleich zu **10** (gestrichelte Linie) wird **48** (durchgezogene Linie) um ca. 50 mV früher oxidiert. Da der Tetrahydroisochinolinteil gleich geblieben ist, weist dies auf einen leichter oxidierbaren, methylsubstituierten Benzylteil hin. Da der Oxidationspeak bei 1.48 V vergleichsweise breit und zusätzlich höher als im Laudanosin (**10**) ist, kann es sich hierbei um eine Überlagerung mit einer zweiten Oxidation handeln.



**Abbildung 14 :** Cyclovoltammogramme von Laudanosin (**10**) und 6'-Methyl-Laudanosin (**40**) (0.01 mol/l **40**, 10 ml 0.04 M HBF<sub>4</sub>/CH<sub>3</sub>CN, Pt-Tip-Elektrode (vs. Ag/AgCl (ges.LiCl/Ethanol), Scanrate 100 mV/s).

\*) E = Elektrochemischer Reaktionsschritt, C = Chemischer Reaktionsschritt

Berechnet man dazu die Ionisierungsenergien der Benzylfragmente von **10** und von **40**, ergibt sich ein guter Hinweis auf den inversen Mechanismus. Der methylierte Benzylteil **II** wird um 0.24 eV (7 kcal/mol) früher oxidiert wird als der entsprechende Benzylteil **I** ohne Methylgruppe<sup>\*)</sup>. (Abb. 15). Dies entspricht einer berechneten kathodischen Verschiebung des Oxidationspotentials um ca. 240 mV, was die experimentellen Ergebnisse unterstützt.



**Abbildung 15** : Vergleich der Ionisierungsenergien I<sub>p</sub> der Benzylteile.

### 3.6 Zusammenfassung und Schlussbemerkung

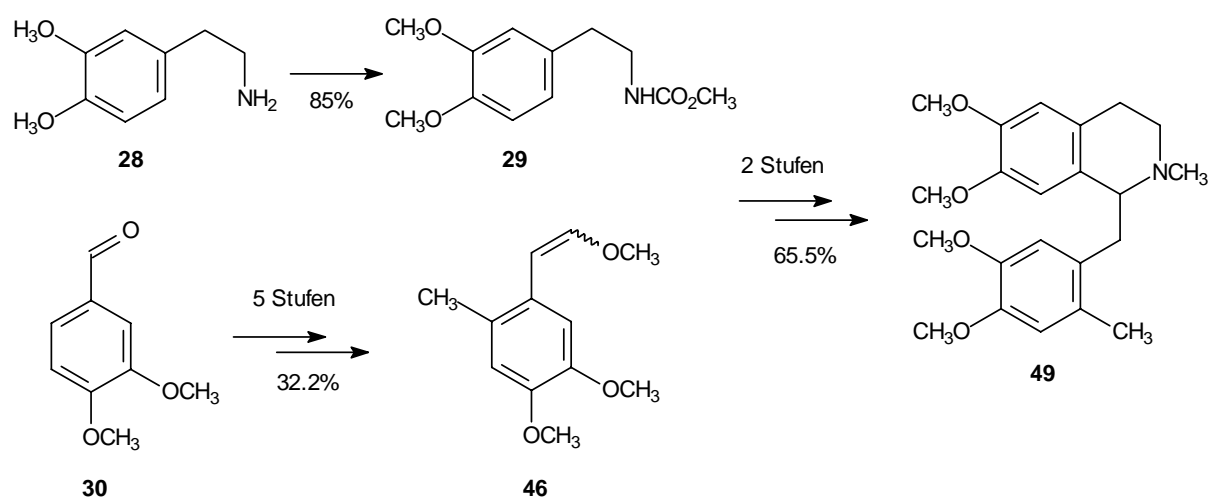
In einer vierstufigen Synthese konnte der Naturstoff (±)-Laudanosin (**10**) über die *Comins*-Variante der *Pictet-Spengler*-Cyclisierung synthetisiert werden. Dabei wurden jeweils Ausbeuten von über 80% erzielt. Diese Methode zum Aufbau eines Tetrahydroisochinolin ist für die weiteren, noch zu synthetisierenden 1-Benzyltetrahydroisochinolin aufgrund der sehr guten Ausbeuten und unproblematischen Reaktionsbedingungen gut geeignet.

Ausgehend von **10** wurden die C-6'-substituierten Laudanosinderivate **26** und **34** dargestellt. Die Synthese der 6'-Trimethylsilyl-substituierten Verbindung **34** war über einen Halogen-Metall-Austausch an 6'-Bromlaudanosin **26** möglich und konnte ausgehend von Veratrumaldehyd (**30**) über sechs Stufen in einer Gesamtausbeute von 27.4% erhalten werden.

Die Synthese des 6'-Methyl-Laudanosin **40** war nicht direkt aus dem bromierten Derivat **26** möglich. Dazu musste ein, dem modifizierten Benzylteil entsprechender Vorläufer synthetisiert werden, der dann zum Aufbau des 1-Benzyltetrahydroisochinolingerüsts genutzt wurde. Die Gesamtausbeute dieser siebenstufigen Synthese lag ebenfalls ausgehend von **30** bei 21.1% (Schema 19). Diese entspricht einer Ausbeute von durchschnittlich 80 % pro Stufe.

<sup>\*)</sup> AM1-Berechnung mit MOPAC 6.0



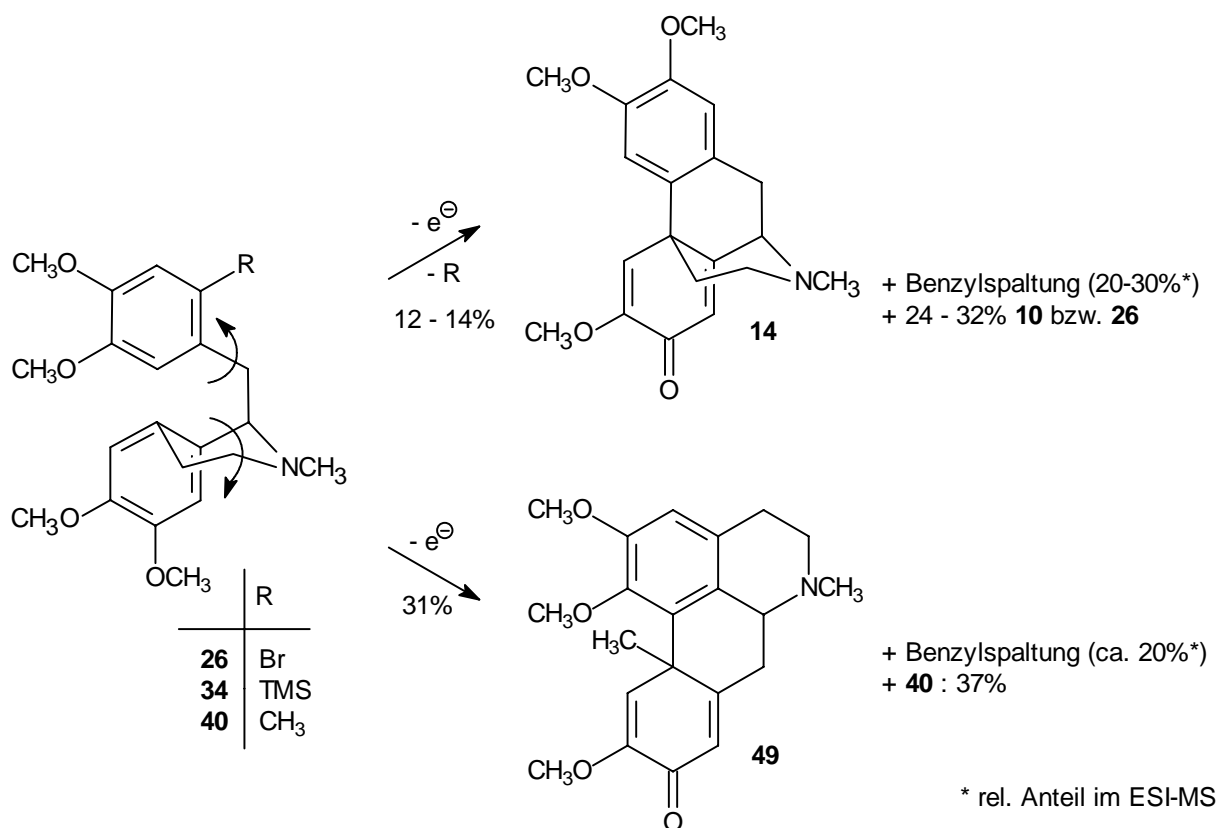


**Schema 19** : Synthese von 6'-Methylaudanosin (**40**).

Die synthetisierten Laudanosin-Derivate **26**, **34** und **40** sowie das unsubstituierte Laudanosin (**10**) wurden nach Optimierung der Elektrolyseparameter anodisch oxidiert (Schema 20). Dabei konnten aus **10** bis zu 82% des erwarteten *para-para'*-Produkt *O*-Methylflavinantin (**14**) gewonnen werden.

Die elektrochemischen Kupplungen der substituierten Verbindungen **26** und **34** lieferte ebenfalls **14** als Produkt einer *ipso*-Substitution. Des weiteren wurde die unerwünschte Benzylspaltung der Edukte in erheblichen Anteilen gefunden.

Die Elektrooxidation von **40** führte nicht wie erwartet zu einem *para-ortho'*-Morphinandienon. Statt dessen wurde als Ergebnis einer inversen Kupplung das *ortho-para'*-Produkt **49** isoliert.



**Schema 20** : Anodische Oxidation der *para'*-geblockten Laudanosine **26**, **34** und **40**.

Aus diesen Ergebnissen der Optimierung an Laudanosin (**10**) kann man folgern, dass die Abspaltung eines Benzylfragments vom Radikalkation (Benzylspaltung) thermodynamisch begünstigt ist. Einerseits wegen der entropisch vorteilhaften Bildung von zwei Bruchstücken und andererseits wegen der offenbar nötigen Ausbildung einer Vorzugskonformation für die Aryl-Aryl-Kupplung. Die Spaltung lässt sich bei tiefen Temperaturen und bei kleiner Stromdichte zurückdrängen, da sich dabei offenbar die, für die Kupplung günstige Konformation von **10** einstellen kann und deren Benzylspaltung thermodynamisch ungünstig wird.

Des Weiteren ist durch eine langsamere Aryl-Aryl-Kupplung bei den *para'*-geblockten Verbindungen die unerwünschte Benzylspaltung nicht nur thermodynamisch, sondern auch kinetisch begünstigt. Durch die sterische Hinderung können sich die Aromaten in **26**, **34** und **40** nur schlecht bzw. gar nicht in der nötigen Kupplungskonformation anordnen. Daher wurde in diesen Versuchen ein größerer Anteil an **37** detektiert.

Bei diesen Untersuchungen hat sich ferner ergeben, dass die unerwünschte *para'*-Kupplung an **10** bzw. an dessen substituierten Derivaten **26**, **34** und **40** immer elektronisch stark bevorzugt ist. Wenn die Bildung eines *para'*-Kupplungsproduktes nicht möglich ist, dann dominiert eine Benzylspaltung. Im Fall von *para'*-Methylaudanosin (**40**) trat mit der inversen Kupplung eine

Verknüpfung an der nun sterisch ungünstigeren, aber elektronisch stark bevorzugten, *para'*-Position ein.

Zusammenfassend heißt dies, das in den elektrochemischen Aryl-Kupplungen von Laudanosinderivaten ein *para'*-Kupplungsprodukt das einzig mögliche Produkt ist.

Daraus wurde daher eine alternative Strategie entwickelt, bei der diese zunächst nachteilige Regioselektivität positiv genutzt wird.

## 4 Synthese und Elektrooxidation eines 1-Benzyltetrahydroisochinolins mit quasi-symmetrischem Benzylteil (75)

Im zweiten Teil dieser Arbeit soll die Tendenz der Laudanosine zur unerwünschten *para*'-Kupplung genutzt werden, indem Tetrahydroisochinolone mit symmetrischem Benzylteil synthetisiert und elektrochemisch umgesetzt werden.

### 4.1 Allgemeine Überlegungen

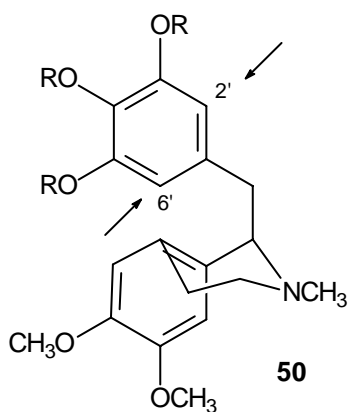
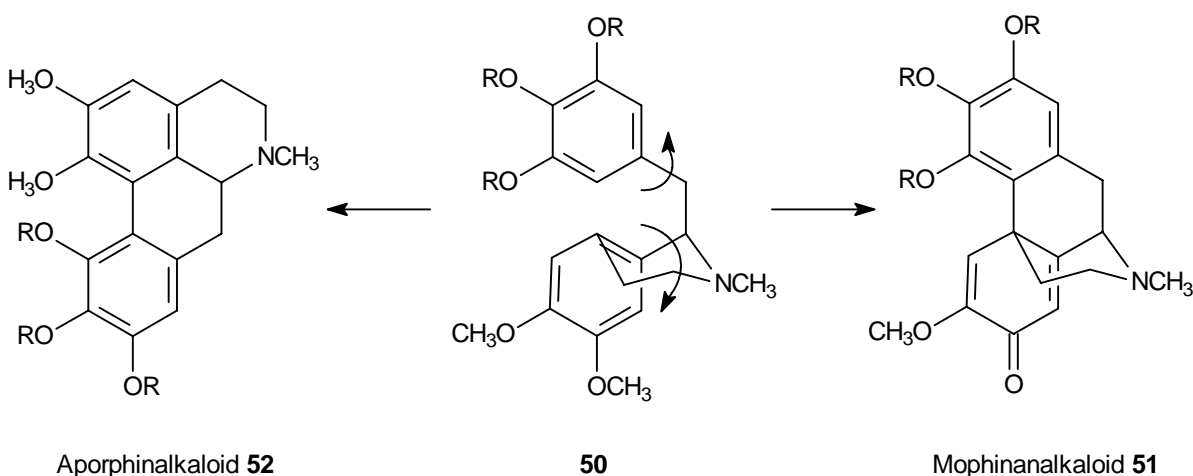


Abb. 16

Die Elektrolyse der *para*'-substituierten Laudanosine hat gezeigt, dass die Cyclisierung immer in der *para*'-Position des Benzylsubstituenten auftritt. Trotz Blockierung dieser Position wurde nie an der gewünschten *ortho*'-Position gekuppelt, was auf eine Desaktivierung des Benzylrings an dieser Position zurückzuführen ist. Wenn nun an der 5'-Position eine weitere funktionelle Gruppe eingeführt wird, dann sind die 2'- und die 6'-Stellung in **50** äquivalent (Abb. 16). Mit solch einem symmetrischen Benzylteil sind im Vergleich zu dem in Kap. 2.3 beschriebenen Schema 3 nur noch zwei Kupplungsprodukte der direkten Aryl-Aryl-

Kupplung möglich, nämlich an der *para* = *ortho*-Position im Benzylteil mit dem *para*-Kohlenstoff im Tetrahydroisocholinteil zum Morphinalkaloid **51** sowie mit dessen *ortho*-Kohlenstoff zum Aporphinalkaloid **52** (Schema 21).



Schema 21 : Mögliche Reaktionsprodukte **51** und **52** ausgehend von 1-Benzyltetrahydroisochinolinen **50** mit symmetrischem Benzylteil.

Deshalb sollte ein geeignetes 1-Benzyltetrahydroisochinolin **50** mit einem symmetrisch oxygenierten Benzylteil synthetisiert werden. Für diesen Ansatz sind drei geschützte Hydroxygruppen als Substituenten sinnvoll, wobei nach einer anodischen erfolgreichen Kupplung die 3'-Hydroxyfunktion entfernt werden muss. Hierzu sind eine Reihe von Methoden beschrieben (vgl. auch Kap. 4.7.7)<sup>[136,141]</sup>. Zur Unterscheidung der Hydroxygruppen sollen unterschiedliche Schutzgruppen eingeführt werden, die mit verschiedenen Methoden entfernbar sind. So soll nach der Aryl-Aryl-Kupplung die 3'-Position selektiv desoxygeniert werden. Wenn man zwei Hydroxygruppen mit einer Schutzgruppe R<sup>1</sup> verknüpft, sollte eine Desoxygenierung der dritten Hydroxyfunktion selektiv möglich sein (Abb. 17). Dazu ist es notwendig, dass diese verbrückende Gruppe gegenüber den Abspaltungsbedingungen von R<sup>2</sup> stabil ist. Zur Einführung einer verbrückenden Schutzgruppe an ein Catechol werden in der Literatur ein Reihe von Reagenzien beschrieben<sup>[93]</sup>. Hierzu bieten sich in erster Linie cyclische Acetale bzw. Ketale von Formaldehyd, Aceton oder Cyclohexanon an.

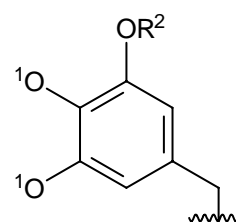
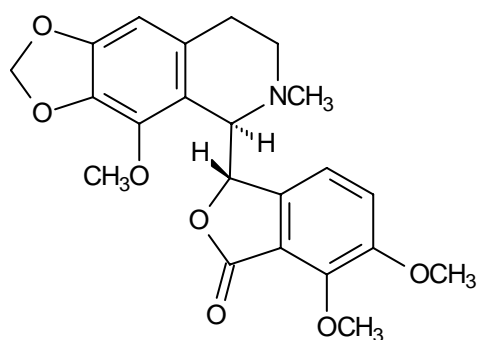


Abb. 17

## 4.2 Syntheseplanung

Aufgrund des konvergenten Synthesewegs von Tetrahydrochinolinalkaloiden besteht die Möglichkeit der Einführung der unterschiedlichen Schutzgruppen sowohl vor als auch nach der *Pictet-Spengler*-Cyclisierung. Einerseits könnte ein pentamethoxyliertes Tetrahydroisochinolin zunächst komplett demethyliert werden, um danach jeweils zwei benachbarte Hydroxygruppen gemeinsam als 1,3-Dioxolan zu schützen. Die Methylengruppe

Abb. 18 : (-)- $\alpha$ -Narcotin

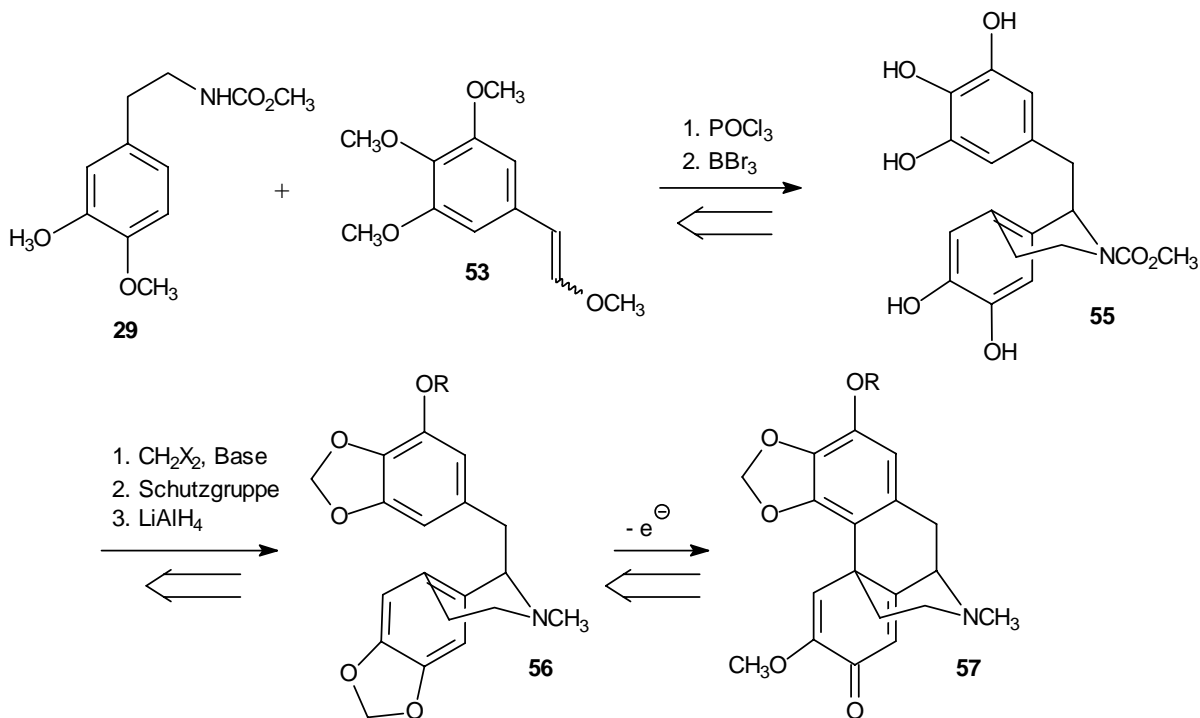
ist eine gängige Funktion zum Schutz von Catecholen. Vorteilhaft ist, dass diese gegenüber vielen Reagenzien stabil ist. Sie wird insbesondere häufig bei der Synthese von pharmakologisch interessanten Substanzen eingesetzt, da sie in einem großen pH-Bereich stabil ist. So kommt sie z. B. auch in dem natürlich vorkommenden Naturstoff Narcotin vor (Abb. 18), das sowohl reflexstimulierende als auch narkotisierende Eigenschaften hat<sup>[94]</sup>.

Eine zweite Schutzgruppe R<sup>2</sup> sollte zudem sperriger sein als ein 1,3-Dioxolan. Dazu eignet sich z. B. ein Benzylether, der vermutlich aufgrund des Raumanpruchs bei der anodischen Kupplung *para* zur Kupplungsstelle stehen wird. Vorteilhaft ist dabei auch, dass ein

Benzylether unter reduktiven Bedingungen selektiv abgespalten werden kann.

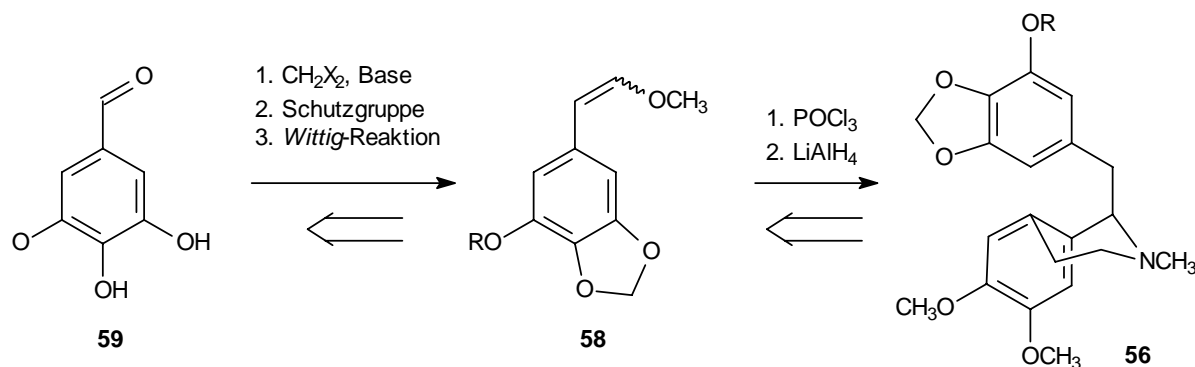
Daraus resultieren folgende Synthesestrategien:

Einerseits kann ein trimethoxylierter Enolether **53** mit dem Carbamat **29** zum Tetrahydroisochinolin cyclisiert und dann nach gängigen Verfahren die Methylether gespalten werden (Schema 22). Nach Einführung der unterschiedlichen Schutzgruppen kann zum Elektrolysevorläufer **56** reduziert und zu **57** elektrooxidiert werden.



**Schema 22** : Retrosynthese I eines 2,3,4-trioxygenierten Salutaridin **57**.

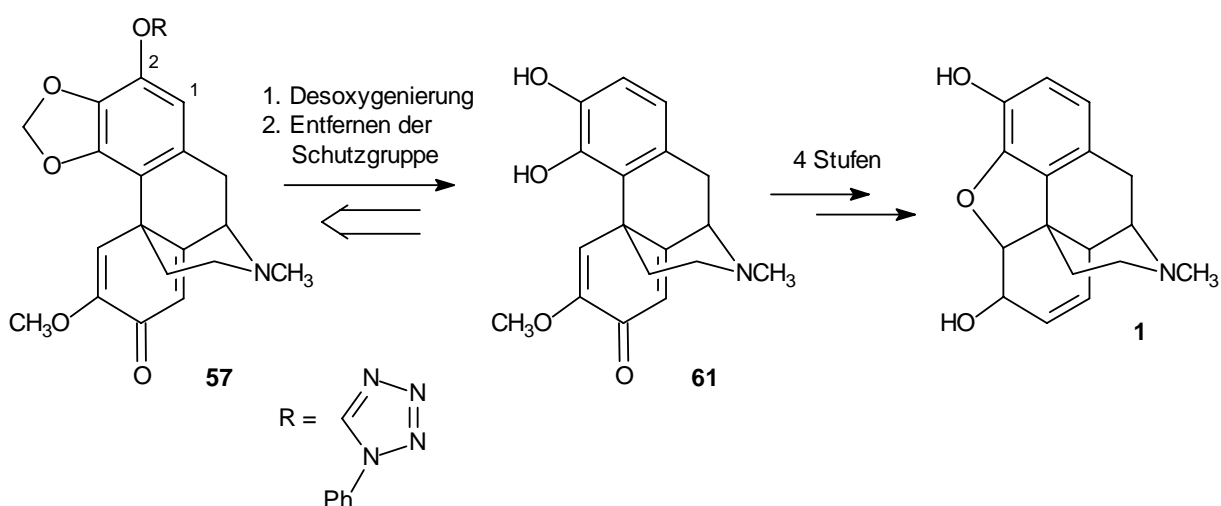
Des weiteren kann zur Darstellung von **56** zunächst ein hochfunktionalisierter Cyclisierungspartner **58** synthetisiert werden, so dass sich nach Aufbau des Alkaloids und Reduktion zum Methylamin sofort die anodische Oxidation anschließt (Schema 23). Dazu könnte z. B. vom Gallusaldehyd **59** ausgegangen werden, der mit unterschiedlichen Schutzgruppen versehen wird.



**Schema 23** : Retrosynthese II eines Tetrahydroisochinolins **56** mit trioxygenierten Benzylteil.

Von der Stufenanzahl bzw. der möglichen Gesamtausbeute des Elektrolysevorläufers aus betrachtet, sind beide Synthesestrategien gleichwertig. Da der erste Weg schon in wenigen Schritten zu einem 1-Benzyltetrahydroisochinolin führt, sollte damit begonnen werden.

Der abschließende Schritt in einer möglichen Morphinsynthese ist die Desoxygenierung der Hydroxygruppe am C-2 (Schema 24). Dieser wurde an einer ähnlichen Verbindung schon von *Beyermann*<sup>[95]</sup> bei der Synthese des Codeins angewandt. Die Reaktion der entschützten *para*-Hydroxyfunktion mit 5-Chlor-1-phenyltetrazol führt zum korrespondierenden Ether **57**, welcher unter Palladiumkatalyse mit Wasserstoff oder einem Wasserstoffdonor zum 3-Demethylsalutaridin **61** reduziert werden kann. Ausgehend davon ist die Morphinsynthese in vier Stufen realisierbar und z. T. auch bekannt<sup>[45]</sup>.



**Schema 24** : Synthesepfad für die Synthese von Morphin (**1**) aus **56**.

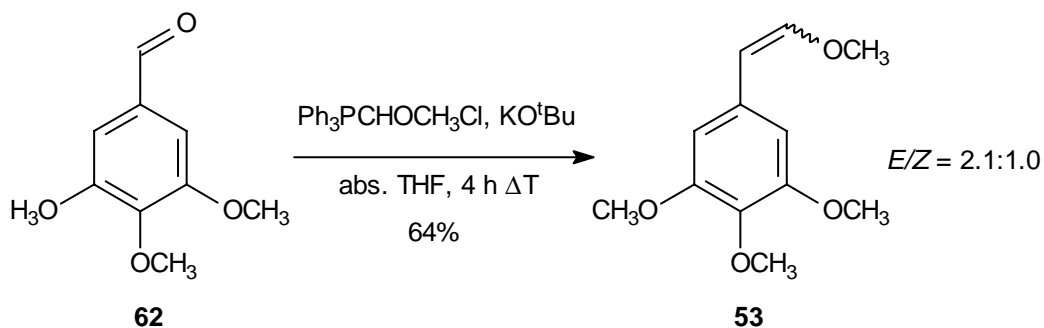
### 4.3 Untersuchungen zum Syntheseweg I: Synthese eines pentahydroxylierten 1-Benzyltetrahydroisochinolins 55

Der einfachste Zugang zu einem Tetrahydroisochinolinalkaloid mit symmetrischem und unterschiedlich oxygenierten Benzylteil ist nach dem Syntheseweg I realisierbar (Schema 21). Hierbei lässt sich das Laudanosinskelett innerhalb weniger Stufen aufbauen. Als gut verfügbares Edukt bietet sich für diese Synthese der 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd (**62**) an.

#### 4.3.1 Wittig-Reaktion zum *E/Z*-1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-2-methoxyethen (**53**)

Der trimethoxylierte Enolether **53** kann nach der schon gut ausgearbeiteten Vorschrift (vgl. Kap. 3.2.3) in einer guten Ausbeute von 64% synthetisiert werden (Gl. 25). Die Doppelbindungsisomere liegen nach dem Gaschromatogramm sowie dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum im Verhältnis *E/Z*- von 2.1:1.0 vor. Im Vergleich zu den zuvor beschriebenen Enolethern **31** und **46** ist dieses Verhältnis zugunsten des *E*-Isomers verschoben. Dies liegt vermutlich an dem größeren Platzbedarf der drei Methoxygruppen.

(25)



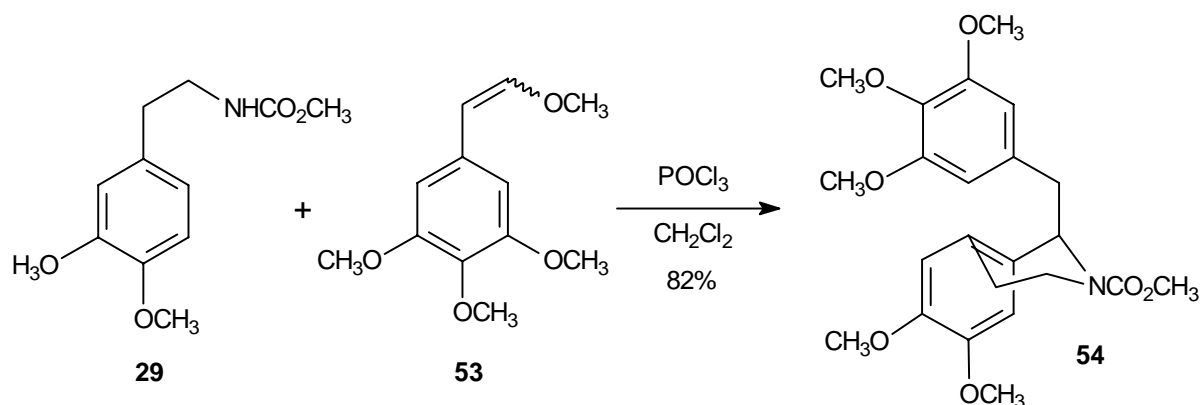
Die Struktur von **53** wird im GS-MS durch den intensiven Molekülpeak bei  $m/z = 224$  (90) gestützt. In den Kernresonanzspektren sind Verschiebungen der chemisch äquivalenten Kerne am der 2'- und 3'-Position für die symmetrische Verbindung **53** charakteristisch. Des weiteren lässt sich **53** durch Vergleich mit den Literaturdaten<sup>[96]</sup> eindeutig identifizieren.



### 4.3.2 Pictet-Spengler-Cyclisierung zum 6,7-Dimethoxy-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-*N*-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (54)

Die Pictet-Spengler-Cyclisierung der Enolether **53** mit dem Carbamat **29** liefert das pentamethoxylierte 1-Benzyltetrahydroisochinolin **54** (Gl. 26). Es kann nach flashchromatographischer Reinigung in einer sehr guten Ausbeute von 82% isoliert werden.

(26)

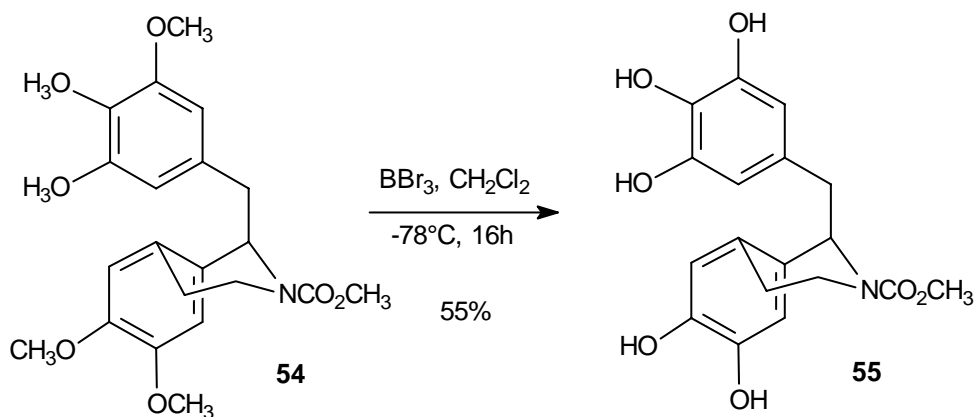


Im Massenspektrum von **54** kann man anhand der charakteristischen Spaltung zum Fragment mit  $m/z = 250$  (100) [ $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_4^+$ ] den Tetrahydroisochinolineteil identifizieren. Aufgrund der eingeschränkten Rotation um die C-N-Bindung des Carbamats kann man in den NMR-Spektren der Verbindung einen doppelten Signalsatz erkennen, der bei einer Frequenz von 600 MHz und einer Temperatur von  $0^\circ\text{C}$  gut aufgelöst werden kann. Durch Spinentkopplung mittels Einstrahlung in die Frequenzen der 1-H und der 4-H-Protonen können die Protonen jeweils den einzelnen Isomeren zugewiesen werden.

### 4.3.3 Methyletherspaltung zum 6,7-Dihydroxy-(3,4,5-trihydroxybenzyl)-*N*-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (55)

Ein gängige Methode zur Spaltung eines Methylethers ist die Reaktion mit Bortribromid. Da in diesem Fall alle fünf Methoxygruppen gespalten werden sollen, muss ein großer Überschuss des Reagenzes eingesetzt werden. Um bei den drastischen Bedingungen eine Zersetzung der Verbindung zu vermeiden, wird das Bortribromid in Dichlormethan verdünnt und bei tiefer Temperatur ( $-78^\circ\text{C}$ ) innerhalb eines längeren Zeitraums zugetropft (Gl. 27). Dennoch können nur 55% des pentahydroxylierten 1-Benzyltetrahydroisochinolins **55** isoliert werden. Ein Teil des etwas wasserlöslichen Phenols geht zusätzlich beim Extrahieren verloren.

(27)



Die freien Hydroxygruppen an **63** lassen sich im Infrarotspektrum durch eine breite Bande bei  $3347\text{ cm}^{-1}$  und ein breites Signal bei 4.85 ppm im Protonenspektrum nachweisen. Die Abspaltung aller Methoxygruppen kann durch das Fehlen der entsprechenden Verschiebungen bei 55 - 60 ppm bzw. bei 3.5 - 3.8 ppm in den NMR-Spektren sowie durch den intensiven Molekülmassenpeak bei  $m/z = 362$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] im Elektrospray-MS belegt werden.

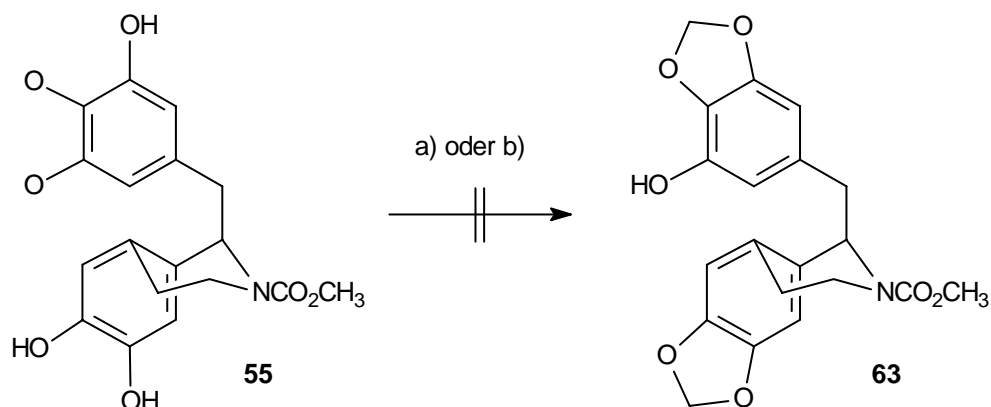
#### 4.3.4 Versuch zur Einführung von Methylenbrücken

Jeweils zwei benachbarte Hydroxygruppen sollten nun mit einer Methylenbrücke verknüpft werden. Dies geschieht mit Methylenhalogeniden in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel. Es wurden zwei Methoden versucht, um dies zu realisieren (Gl. 28).

Zum einen wird das Phenolat von **55** erzeugt und dann mit Methyleniodid umgesetzt (Methode a)<sup>[97]</sup>). Zum anderen werden die Hydroxygruppen durch Cäsiumfluorid aktiviert (Methode b)<sup>[98]</sup>). Dabei bildet sich eine starke O-H...F-Bindung aus<sup>[99]</sup>.

Bei beiden Versuchen konnte weder das gewünschte Produkt **63** gefunden noch das Edukt **55** isoliert werden. Statt dessen wurde ein Gemisch isoliert, das sich nur teilweise in polaren Lösungsmitteln löste. Im Experiment a) konnten massenspektrometrisch lediglich Spuren einer einfach methylierten Verbindung detektiert werden ( $m/z = 374$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]).

(28)



a)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{I}_2$ , DMSO,  $120^\circ\text{C}$ ; b) CsF,  $\text{CH}_2\text{Br}_2$ , DMF,  $150^\circ\text{C}$

Vermutlich entstanden höher molekulare, über intermolekulare Methylenbrücken verknüpfte, Tetrahydroisochinoline.

Da die direkte Einführung der Methylenedioxygruppe nicht zum Erfolg führte, sollten wiederum die Vorteile der konvergenten Synthese genutzt werden und vor der *Pictet-Spengler*-Reaktion zunächst ein hochfunktionalisierter Enolether mit einer Methylenedioxygruppe dargestellt werden (vgl. Kap. 4.4).

#### 4.4 Syntheseweg II: Synthese eines Laudanosinderivats mit quasi-symmetrischen Benzylteil (75)

Die erste Variante zur Darstellung eines Laudanosinderivates mit quasi-symmetrischem Benzylteil war nicht zu verwirklichen. Deshalb wurde zur Synthesestrategie II übergegangen (vgl. Schema 22).

Da der dazu nötige Gallusaldehyd **59** nur als Hydrat verfügbar ist und zudem sehr teuer ist <sup>\*)</sup>, wurde zur Synthese des Cyclisierungsvorläufers vom Gallusester **64** ausgegangen.

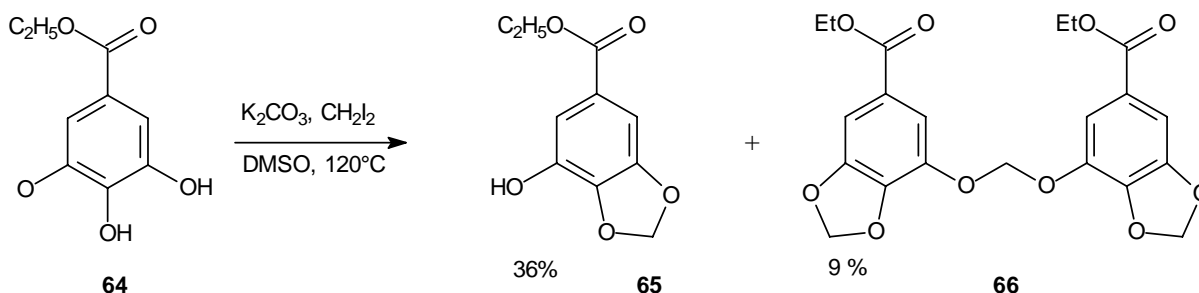
<sup>\*)</sup> 76 €/g bei Aldrich

#### 4.4.1 Schutz zweier Hydroxyfunktionen als 1,3-Dioxolan 65

Zunächst sollten zwei Hydroxygruppen des Gallusesters **64** durch eine Methylenbrücke geschützt werden. Dies geschieht in der Regel durch Reaktion mit einer schwachen Base und einem Methylendihalogenid<sup>[99,100]</sup>.

Da eine freie Hydroxyfunktion erhalten bleiben sollte, wird mit äquimolaren Mengen Alkylierungsmittel gearbeitet. Zusätzlich wird die Reaktion vor Erreichen des vollständigen Umsatzes abgebrochen. Trotzdem erhält man ca. 10% der intermolekular verknüpften Verbindung **66**, die flashchromatographisch abgetrennt wurde. Die gewünschte Verbindung **65** wird nur in Ausbeuten von bis zu 36% erhalten (Gl. 29), was mit den Ergebnissen in der Literatur übereinstimmt<sup>[101]</sup>. Versuche zur Erhöhung der Ausbeute durch Verlängerung der Reaktionszeit, Erhöhung der Temperatur sowie Zusatz von Kronenether führten nur zu einem größeren Anteil des Dimers **66**. Aufgrund des wohlfeilen Edukts **64** wurde auf weitere Optimierungsversuche verzichtet.

(29)



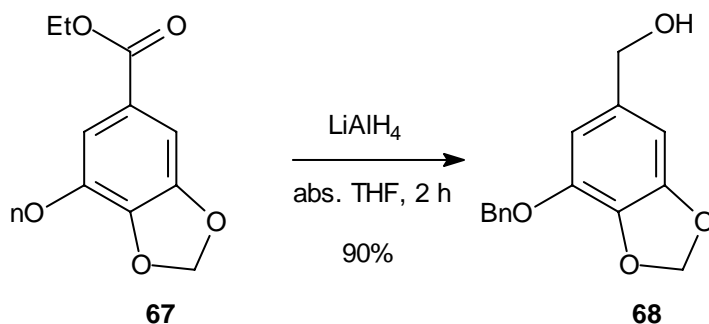
Anhand des Massenspektrums der silylierten Verbindung ( $m/z = 282$ ) lässt sich **65** gut nachweisen. Des ist im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die starke Tieffeld-Verschiebung der intramolekularen Methylenbrücke bei 6.02 ppm im  $^1\text{H}$ - und bei 102.6 ppm im  $^{13}\text{C-NMR}$  charakteristisch.

Das intermolekular verbrückte Nebenprodukt **66** wurde sowohl massenspektrometrisch als auch durch Kernresonanzspektroskopie charakterisiert. Dabei liegen die Protonen der Dioxolanfunktion mit 5.92 und 5.95 ppm bei tieferem Feld als die der intermolekularen Methylenbrücke mit 5.75 ppm. Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum treten teilweise Peakverdoppelungen auf, da sich auf der NMR-Zeitskala die sonst chemisch äquivalenten Kerne unterscheiden. Der Basispeak bei  $m/z = 195$  (100) [ $\text{M}^+ - \text{EtO}_2\text{CC}_7\text{H}_4\text{O}_3\text{CO}$ ] im Massenspektrum wird durch die Spaltung an der labilere exocyclischen Methylenbrücke bestimmt,



Ausbeute von 90% nahezu quantitativ (Gl. 31). Das Produkt **68** konnte ohne Reinigung weiter eingesetzt werden.

(31)

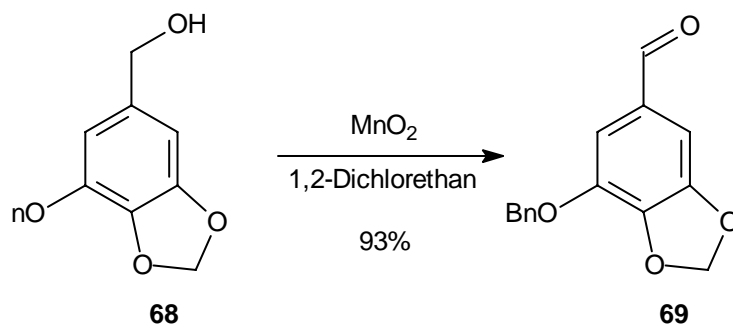


Im IR-Spektrum erkennt man die typische OH-Schwingung um  $3200\text{ cm}^{-1}$ . Sowohl im  $^{13}\text{C}$ -NMR- als auch im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum kann man die neue benzyliche  $\text{CH}_2$ -Gruppe bei einer Verschiebung von 65.7 ppm und 4.51 ppm identifizieren. Das Massenspektrum der silylierten Verbindung ( $m/z = 330\text{ [M}^+]$ ) sowie der Literaturvergleich<sup>[102]</sup> unterstützt die anderen spektroskopischen Ergebnisse.

#### 4.4.4 Oxidation zum 7-Benzyloxy-1,3-benzodioxol-5-carbaldehyd (**69**)

In einer heterogenen Oxidation mit Braunstein wird der Benzaldehyd **69** synthetisiert (Gl. 32). Obwohl die Reaktion zur besseren Verteilung des Oxidationsmittels im Ultraschallbad durchgeführt wird, dauert die Reaktion je nach Ansatzgröße 3-5 Tage. Zur Abtrennung des Braunsteins muss über eine kurze Kieselgelsäule filtriert werden. Auch hier kann das Produkt **69** in einer sehr guten Ausbeute von 93% erhalten werden.

(32)

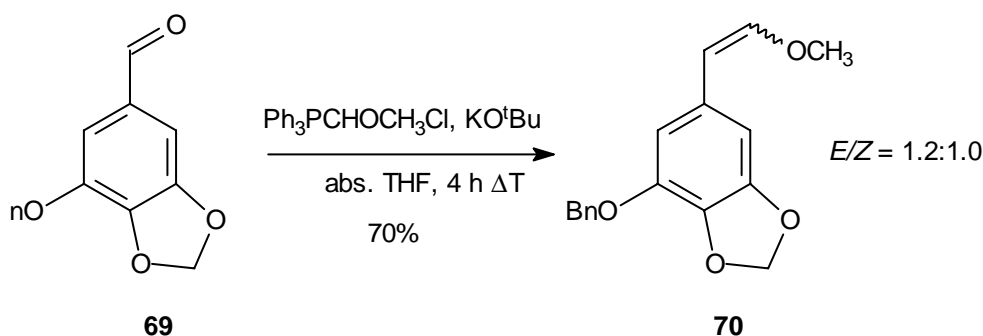


Die Carbonylgruppe in **69** führt zu einer starken Tieffeldverschiebung. Diese kann im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum bei 9.73 ppm als auch im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum bei 190.4 ppm nachgewiesen werden. Im Infrarotspektrum erkennt man die typische Carbonylschwingung bei  $1684\text{ cm}^{-1}$ . Die weiteren Daten stimmen gut mit der Literatur<sup>[102]</sup> überein.

#### 4.4.5 Wittig-Reaktion zum *E/Z*-(7-Benzyloxy-1,3-benzodioxol)-2-methoxyethen (**70**)

Analog der Vorschrift zur Synthese von **31** kann der Enolether **70** aus dem Benzaldehyd **69** und dem entsprechenden Triphenylphosphoniumsalz erhalten werden (Gl. 33). Dabei wird das entstehende Triphenylphosphosphinoxid durch Ausfällen mit Petrolether und durch anschließende flashchromatographische Reinigung entfernt. Man erhält **70** in einer guten Ausbeute von 70%.

(33)

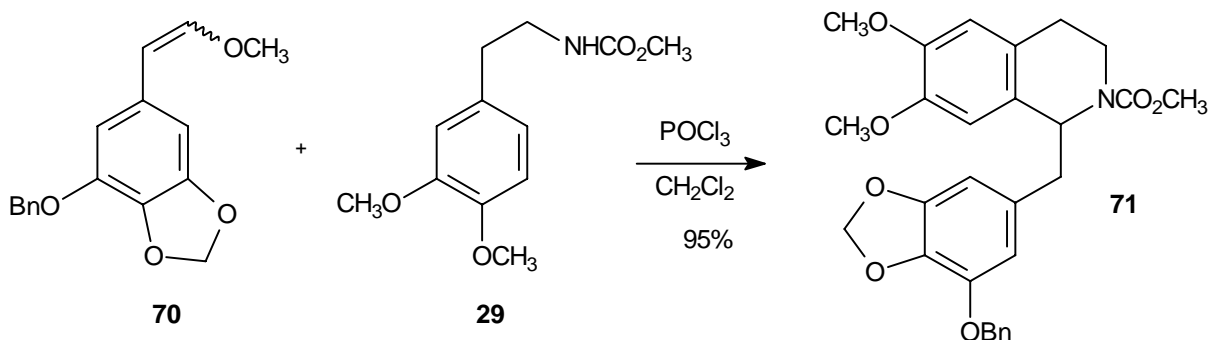


Die Doppelbindungsisomere traten nach Integration im Gaschromatogramm im Verhältnis von  $E/Z = 1.2 : 1.0$  auf. Die Integration der olefinischen Protonen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestätigt dieses Ergebnis. Die olefinischen Doppelbindungen sind durch die Verschiebungen bei 5.07 (d, *E*-1-H) und 5.68 (d, *Z*-1-H), 6.01 (d, *E*-2-H), 6.86 ppm (d, *Z*-2-H) belegt. Durch die Kopplungskonstanten und durch die Protonenintegration ist die eindeutige Zuordnung der Signale zu den *E*- und *Z*-Isomeren möglich. Die typischen Signale der Methylenbrücke treten im  $^1\text{H-NMR}$  bei 5.90 ppm und  $^{13}\text{C NMR}$  bei 101.5 ppm auf. Die korrekte Elementaranalyse bestätigt die Summenformel.

#### 4.4.6 Pictet-Spengler-Cyclisierung zu 71

Durch die schon in Kap. 3.2.4 beschriebene *Pictet-Spengler*-Reaktion kann das 1-Benzyltetrahydroisochinolingerüst aufgebaut werden. Bei der Cyclisierung mit dem dreifach substituierten Enolether **70** erhält man das Carbamat **29** in einer sehr guten Ausbeute von 95% (Gl. 34).

(34)

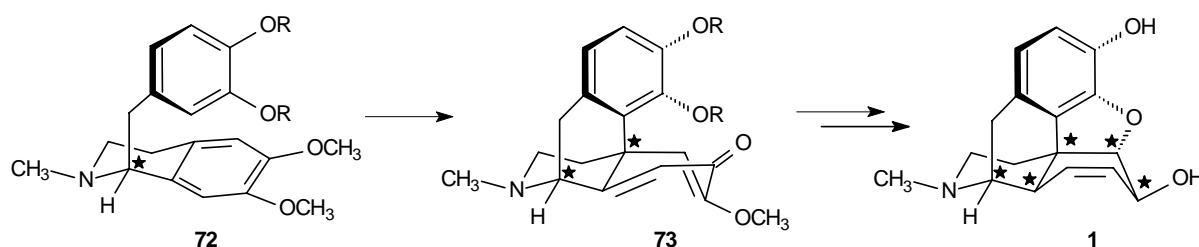


Auch bei diesem Carbamat **71** tritt in den NMR-Spektren aufgrund der eingeschränkten Rotation um die N-C-Bindung ein doppelter Signalsatz auf (vgl. Kap. 3.2.4). Die Carbonylgruppe kann man im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum durch das Singulett bei 155.8 und 155.9 ppm und im IR-Spektrum durch die charakteristische Bande bei 1693 cm<sup>-1</sup> identifizieren. Des Weiteren kann die Stabilität der Methylengruppe des Dioxolans gegenüber den Reaktionsbedingungen belegt werden. Zum einen durch die Peaks im tiefen Feld des Protonenspektrum bei 5.88 und 5.90 ppm, zum anderen im <sup>13</sup>C-NMR durch das Triplett bei 101.04 ppm. Im Elektrospray-MS-Tochterspektrum tritt die typische Benzylspaltung zum Tetrahydroisochinolinfragment bei *m/z* = 250 auf. Die exakte Massenbestimmung durch ESI-MS und die Elementaranalyse unterstützen die erfolgreiche Bildung von **71** zusätzlich.

##### 4.4.6.1 Ausblick: Stereoselektive Variante der *Pictet-Spengler*-Reaktion

Beim Aufbau eines 1-Benzyltetrahydroisochinolins wird das für die weitere Synthese entscheidende Stereozentrum am C-1 etabliert. Morphin (**1**) besitzt fünf stereogene Kohlenstoffatome, von denen sich bei dem gewählten Zugang drei durch die chirale Information am C-1-Atom im 1-Benzyltetrahydroisochinolin **72** ergeben (Schema 25). Eine Aryl-Aryl-Kupplung zu **73** kann nur erfolgen, wenn der Benzylteil axial am Cyclohexansessel steht. Daher kann die Kupplung nur diastereoselektiv von einer Seite erfolgen. Das gleiche gilt für den Ringschluss zum Dihydrofuran.



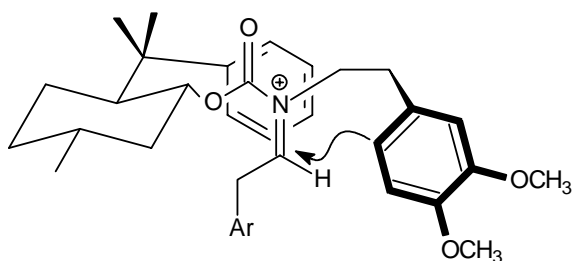
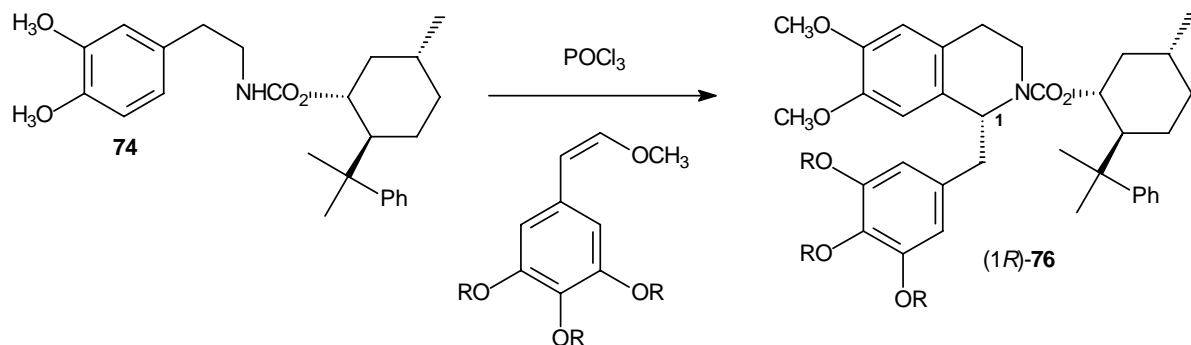


**Schema 25:** Diastereoselektive Synthese von Morphin (**1**) über die Aryl-Aryl-Kupplung eines enantiomerenreinen 1-Benzyltetrahydroisochinolins **72**.

Das Stereozentrum am C-6-Atom im Morphingerüst kann man leicht durch diastereoselektive Reduktion des Ketons mit einem sperrigem Borhydrid, wie z. B. L-Selectrid aufbauen.

Zum enantioselectiven Aufbau des C-1 bieten sich nun zwei Varianten an. Zum einen eignet sich die diastereoselektive Variante der *Pictet-Spengler*-Reaktion nach Comins<sup>[44]</sup>. Hierbei wird die Chiralitätsinformation durch Verwendung eines mit (-)-8-Phenylmenthol veresterten Carbamats **74** eingebracht. Es entsteht das (-)-Diastereomer, also das (1*R*)-1-Benzyltetrahydroisochinolin (1*R*)-**76** im Überschuss (Gl. 35). Dies entspricht der natürlichen Konfiguration von (-)-Morphin. Die beiden so gebildeten Diastereomere kann man durch Flashchromatographie trennen. Das (-)-8-Phenylmenthylcarbamate kann anschließend reaktiv entfernt werden.

(35)



**Abb. 19 :** Übergangszustand der diastereoselektiven *Pictet-Spengler*-Cyclisierung<sup>[44]</sup>

Durch den in Abb. 19 gezeigten Übergangszustand lässt sich die Selektivität der Cyclisierung erklären. Die  $\pi$ -Orbitale der Carbonylgruppe ordnen sich parallel zu den  $\pi^*$ -Orbitalen der C=N-Bindung an. Des weiteren ist eine *Z*-Anordnung an der C=N-Bindung günstiger, da so die Wechselwirkungen mit dem 1-Benzylrest minimal sind. Die in Abb. 19 angegebene Konformation ist bezüglich der

Anordnung des Mentholrestes unter diesen Voraussetzungen die energetisch günstigste. Der Aromat des 8-Phenylmenthol schirmt die eine Seite des Imminiumions ab, wodurch der

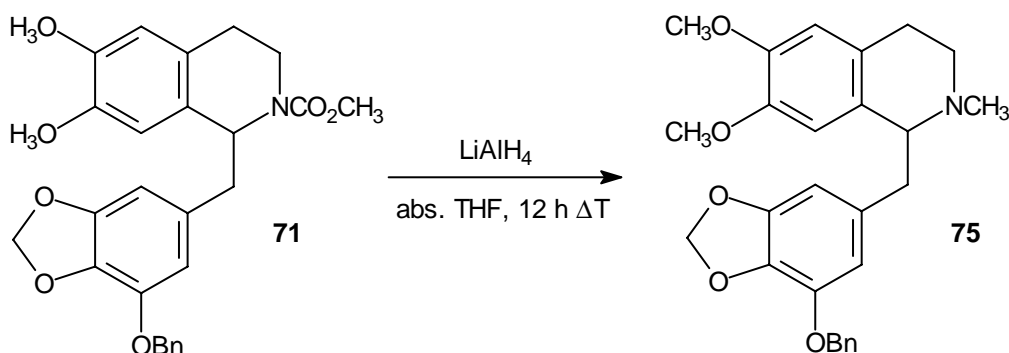
intramolekulare Ringschluss von der *re*-Seite bevorzugt ist.

Eine weitere Methode das Stereozentrum am C-1 zu etablieren, ist die diastereoselektive Hydrierung des 1,2-Imins. Dieses wurde zum einem von *Noyori*<sup>[104]</sup> mit Wasserstoff und einem Katalysator, an dessen Metallzentrum chirale Liganden gebunden sind und zum anderen mittels eines asymmetrischen Borhydrids<sup>[105]</sup> verwirklicht. Durch *N*-Methylierung kann man daraus das entsprechende chirale 1-Benzyltetrahydroisochinolinalkaloid erhalten.

#### 4.4.7 Reduktion zum 6,7-Dimethoxy-1-(7-Benzoyloxy-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**75**)

Die Reduktion zum hochfunktionalisierten 1-Benzyltetrahydroisochinolin **75** geschieht mit 95% Ausbeute nahezu quantitativ (Gl. 36). Nach flashchromatographischer Reinigung kann so der Elektrolysevorläufer **75** mit einem quasi-symmetrischen Benzylteil gewonnen werden.

(36)



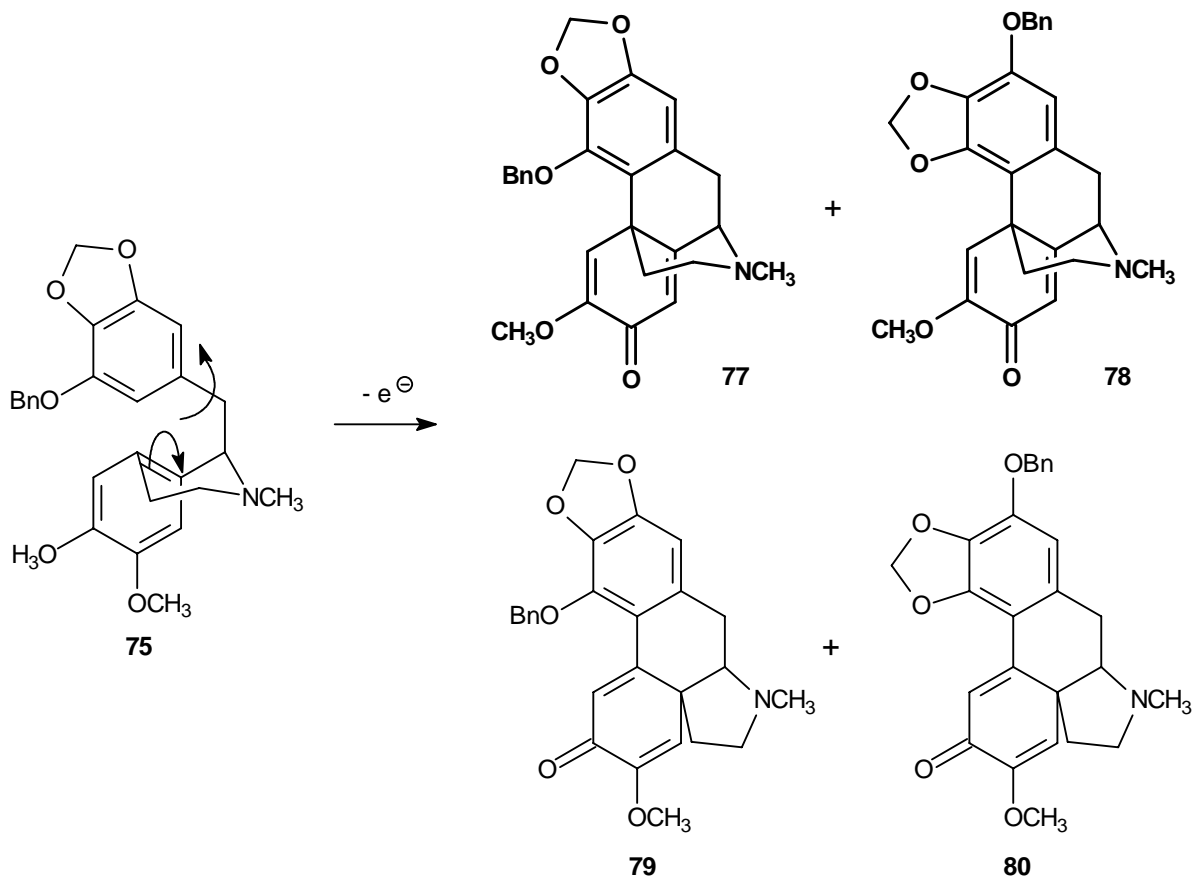
Die Reduktion zur *N*-Methylgruppe zeigt sich im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum durch das Signal bei 43.1 ppm. Die Schutzgruppen blieben erhalten, was im <sup>1</sup>H-NMR anhand des Multipletts der Benzylgruppe bei 7.36 ppm und durch den Peak der Methylenbrücke bei 5.89 ppm belegt werden kann. Der Molekülmassenpeak von **75** ( $m/z = 448$  [ $M + H^+$ ]), und die typische intensive Fragmentierung im ESI-MS-Tochterspektrum ( $m/z = 206$  [ $(CH_3O)_2C_9H_6NCH_3^+$ ]) sind zusätzlich charakteristisch für diese Struktur.

#### 4.4.8 Zusammenfassung

Der Elektrolysevorläufer **75** konnte in einer siebenstufigen Synthesesequenz mit einer Gesamtausbeute von 19% erhalten werden. Dies entspricht einer durchschnittlichen Stufenausbeute von 79%, nimmt man die mit nur mäßigen Ausbeuten verlaufende erste Stufe heraus, dann ergeben sich sogar über 90%. Mit **75** steht also ein für die anodischen Kupplungen gut zugängliches Edukt zur Verfügung.

#### 4.5 Anodische Oxidation von **75**

Im folgenden sollte nun das Laudanosin-Derivat **75** mit einem quasi-symmetrischen Benzylteil mit den in Kap. 3.4.1 für Laudanosin (**10**) optimierten Bedingungen elektrolysiert werden. Geht man von einer anodischen Kupplung an der *para*-Position des Tetrahydroisochinolinteils aus, dann stehen am Benzylteil zwei Verknüfungspositionen zur Verfügung. Daher sind theoretisch die beiden Kupplungsprodukte **77** und **78** möglich, die beide über einen Oxy-Substituenten *ortho* zur neuen C-12/C-13-Bindung verfügen (Schema 26). Für die anodische Oxidation von 1-Benzyltetrahydroisochinolinen mit trioxygenierten Benzylteil ist konkurrierend zur gewünschten Kupplung die Umlagerung zu Spirodienonen (**79** und **80**) bekannt, die bei der Verwendung von 0.1 M LiClO<sub>4</sub> in Acetonitril als Grundelektrolyt beobachtet wurde<sup>[41]</sup>. Von Kupchan<sup>[106]</sup> wurde diese Umlagerung erstmals bei der Verwendung von Vanadyloxyfluorid als Oxidationsmittel gefunden. Weiterhin ist als Nebenreaktion, wie bei den *para'*-geblockten Verbindungen, die Benzylspaltung zu **37** möglich.

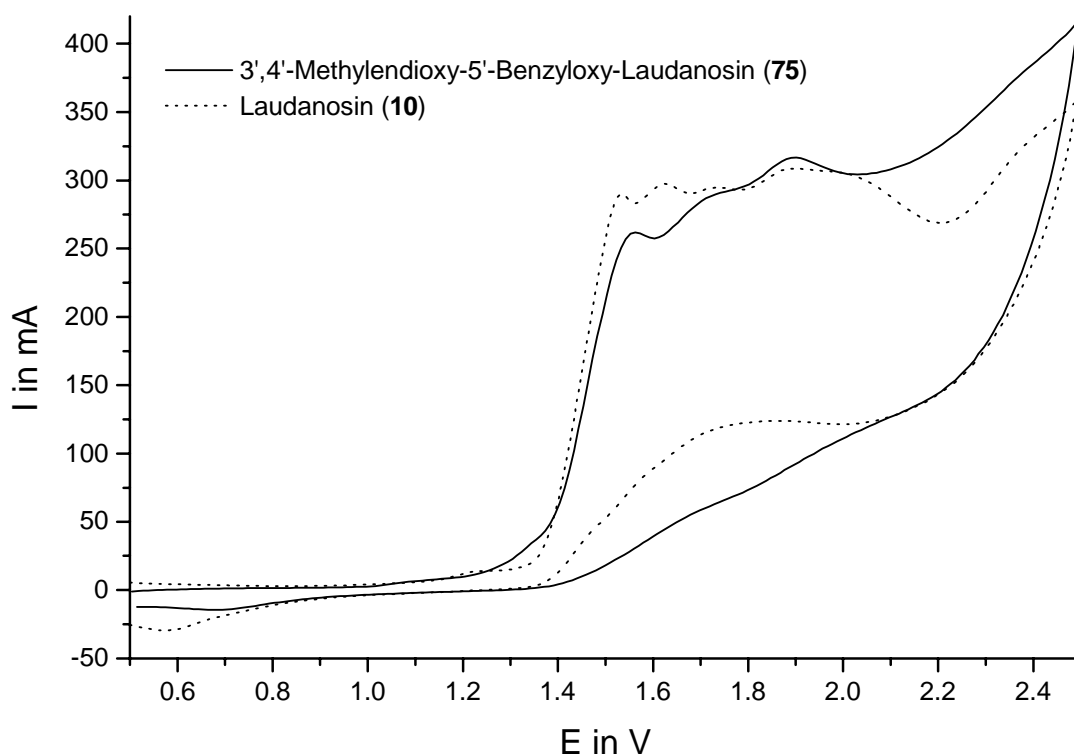


**Schema 26 :** Mögliche Elektrolyseprodukte bei der anodischen Oxidation von **75**.

#### 4.5.1 Cyclovoltammetrische Untersuchung

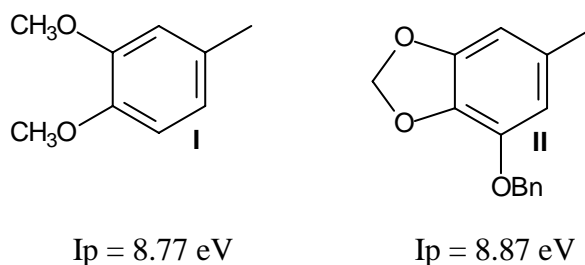
Vor den präparativen Elektrolysen sollte das cyclovoltammetrische Verhalten der Verbindung **75** bestimmt werden (vgl. auch Kap 3.3.2).

Im Vergleich zum Laudanosin (**10**) (durchgezogene Linie) erkennt man für **75** (gestrichelte Linie) eine geringe anodische Verschiebung des ersten Oxidationspeaks nach ca. 1.55 V (Abb. 20). Weitere, teilweise überlagerte, Oxidationspeaks sind bei 1.7 V und 1.9 V zu erkennen. Bei einer kleineren Durchfahrgeschwindigkeit (20 mV/s), als die hier abgebildete, konnten die ersten beiden Peaks soweit aufgelöst werden, dass sich dafür die Differenz  $E_p - E_{p/2}$  bestimmen lässt. Ein Wert von 56.5 mV weist auf einen elektrochemisch reversiblen Elektronenübergang hin, d. h. einer vergleichsweise raschen Elektronenübertragung. Für den Peak bei 1.55 V ergibt sich ein  $E_p - E_{p/2}$  Wert von 52 mV, so dass man in diesem Fall auf einen elektrochemisch reversiblen Oxidationsschritt schließen kann.



**Abbildung 20** : CV von **75** und Vergleich mit dem CV von **10** (0.01 mol/l **75**, 0.04 M  $\text{HBF}_4/\text{CH}_3\text{CN}$ , Pt-Tip-Elektrode vs. Ag/AgCl (ges. LiCl/Ethanol), Scanrate 100 mV/s).

Wenn man den ersten Peak der Oxidation dem Aromaten im Tetrahydroisochinolineteil und dem zweiten dem Benzylrest zuordnet, dann wird bei **75** im Vergleich zum CV von Laudanosin (**10**) der Benzylteil etwas später oxidiert. Diese ist plausibel, da dieser in **75** aufgrund des Substitutionsmusters elektronenärmer ist. Übereinstimmend dazu ist die berechnete Ionisierungsenergie des Benzylfragments **II** von **75** um ca. 0.1 eV (2.4 kcal/mol) höher als die eines 3,4-Dimethoxytoluols **I** (Benzylteil von **10**).



**Abbildung 21** : Vergleich der Ionisierungsenergien  $I_p$  der Benzylteile.

Des weiteren lässt sich aus dem zweiten Oxidationspeak im CV, der einem Kupplungsprodukt zukommt, schließen, dass dieses später oxidiert wird als *O*-Methylflavinantin (**14**). D. h., dass für dessen Bildung ein größeres Fenster besteht in dem das Kupplungsprodukt von **75** nicht weiter oxidiert wird.

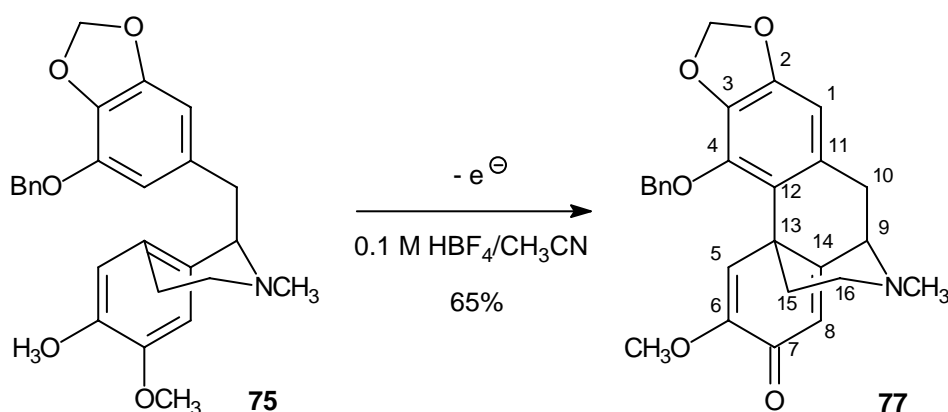
#### 4.5.2 Präparative Elektrolysen

Auf der Grundlage der cyclovoltametrischen Untersuchungen sowie den Voruntersuchungen aus Kap. 3.4.1 wurde **75** elektrochemisch umgesetzt.

Im präparativen Maßstab wird **75** (0.5 - 2.0 mmol in 10 - 80 ml 0.04 M HBF<sub>4</sub>/abs. Acetonitril) nach den optimierten Bedingungen bei einer Temperatur von -20°C elektrolysiert (Gl. 37). Der Strom wird hierbei konstant gehalten (Stromdichte : 2.5 mA/cm<sup>2</sup>). Die Elektrolysen wurden jeweils dann abgebrochen, wenn mittels Elektrospray-Massenspektrometrie das Fragment **37** (*m/z* = 206) der Spaltung detektiert wurde bzw. sämtliches Edukt verbraucht war. Dies war in der Regel nach einem Ladungsumsatz von 3 F/mol der Fall.

Nach flashchromatographischer Reinigung über eine mit Triethylamin desaktivierte Säule werden Ausbeuten von 42 - 65% eines Kupplungsproduktes **77**, mit einer Masse von *m/z* = 432 für die protonierte Verbindung (lt. ESI-MS) erhalten. Trotz der Vielzahl von möglichen Regioisomeren wird selektiv nur **77** in guter Ausbeute isoliert. Andere Reaktionsprodukte waren nicht nachweisbar. Dieses Ergebnis übersteigt damit sämtliche bis dahin erzielte Ausbeuten von am Benzylteil trioxygenierten Morphinandienonen<sup>[26, 107]</sup>.

(37)

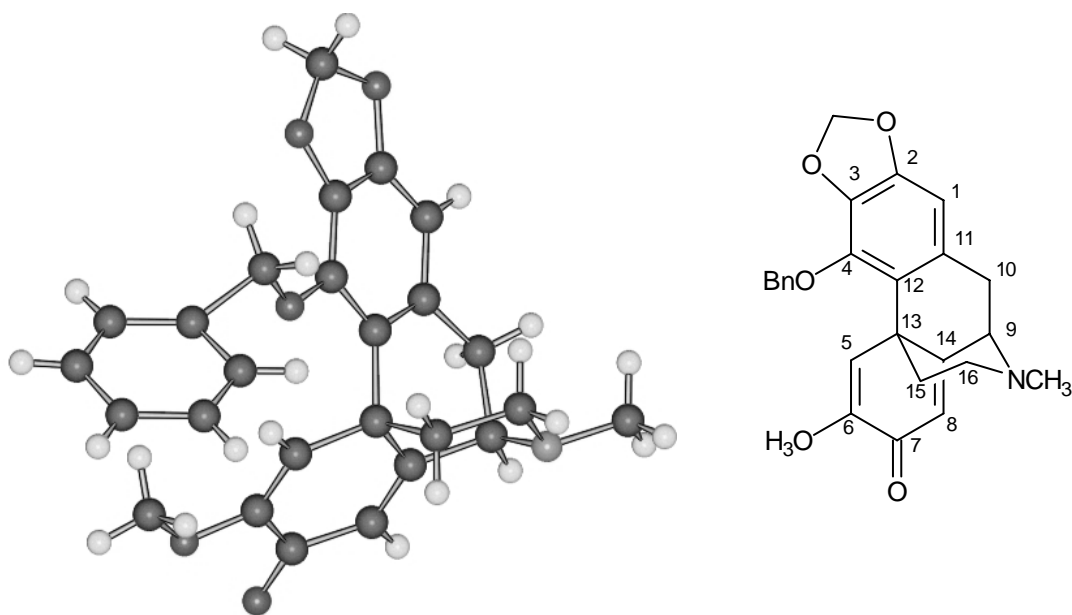


Das entstandene Dienonsystem kann im Infrarotspektrum durch die intensive Carbonylbande bei 1671 cm<sup>-1</sup> und der Banden des Diens bei 1644 und 1613 cm<sup>-1</sup> nachgewiesen werden.

Die Regiochemie der Kupplung wird durch NMR-Spektroskopie aufgeklärt. Da die vier möglichen Verbindungen (vgl. Schema 26) ein identisches Kopplungsmuster aufweisen, wird

die Struktur anhand der Long-Range-Korrelationen zugeordnet. Die Fernkopplung des 15-H über zwei C-C-Bindungen zum C-12 ist bei den Spirodienonen **79** und **80** nicht möglich (vgl. Schema 26, S. 73). Verbindung **78** ist wegen der beobachteten Long-Range-Kopplung vom 1-H zu den Kohlenstoffatomen C-2 und C-3 am 1,3-Dioxolan ausgeschlossen. Die korrekte Elementaranalyse spricht für die Reinheit der Substanz.

Die vermutete Struktur wird durch eine Röntgenstrukturanalyse des Kupplungsproduktes **77** eindeutig bewiesen (Abb. 22).

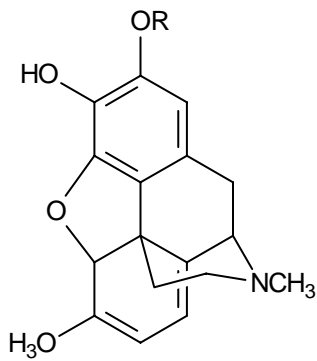


**Abbildung 22** : Röntgenstrukturanalyse des Morphinandienons **77**

Die leicht gelben Kristalle, die aus Essigester erhalten werden konnten, kristallisieren in einem triklinen Raumgitter. Ausgehend von dem entstandenen Stereozentrum der *Pictet-Spengler*-Cyclisierung reagierten die beiden Enantiomere von **75** zu einem Racemat mit den chiralen Kohlenstoffatomen C-13 und C-9, die (*RS*) und (*SR*) konfiguriert sind. Daraus ergeben sich die Konfigurationen (*9R,13S*)-**77** und (*9S,13R*)-**77**.

Mit der Synthese des am Benzylteil trioxygenierten Morphinandienons **77** steht nun für eine Morphinsynthese ein neues Salutaridinderivat zur Verfügung. Durch das unterscheidbare Substitutionsmuster der Sauerstoff-Schutzgruppen stehen zur weiteren Verwertung von **77** zwei Möglichkeiten offen.

Da bei diesem Morphinandienon **77** die *para*-Hydroxyfunktion ihren Zweck erfüllt hat, muss sie auf dem Weg zu Morphin (**1**) entfernt werden. Für eine selektive Desoxygenierung wäre



**Abb. 23 :** Vorstufe für eine selektivve Desoxygenierung von **77**

eine Kupplung *para* zur Benzyloxygruppe vorteilhafter gewesen, da diese durch eine katalytische Hydrierung zunächst einfach und selektiv zu entschützen gewesen wäre. Dann hätte sich die Desoxygenierung an die anodischen Kupplung anschließen können. So muss zunächst das Morphingerüst komplettiert werden, bevor dieser Schritt vorgenommen werden kann. Nach der Freisetzung der als 1,3-Dioxolan geschützten benachbarten Hydroxygruppen, könnte sich deren Unterscheidung als problematisch erweisen. Mit einem sterisch anspruchsvollen Desoxygenierungsreagenz R sollte aber zugunsten der *para*-Hydroxyfunktion differenziert werden können (Abb. 23) (vgl. Kap. 4.7.7).



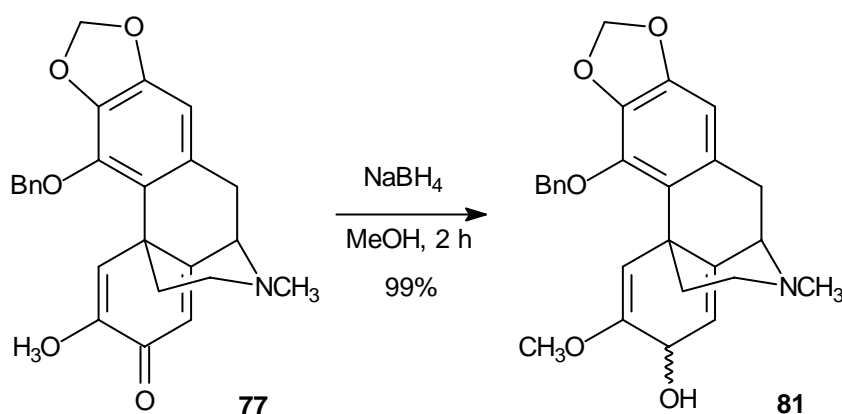
## 4.6 Weitere Synthese zum Thebain-Derivat **86**

### 4.6.1 Reduktion des Morphinandienon **77** zum Salutaridinol **81**

Um einen Ringschluss zu einem Dihydrofuran zu erreichen, muss die Benzylschutzgruppe entfernt sowie das Dienon zum Dienol reduziert werden. Ein gutes Reduktionsmittel für diese Problemstellung ist Natriumborhydrid<sup>[23]</sup>, das für eine ähnliche Verbindung genutzt wurde. Auch andere Reduktionsmittel wie Lithiumaluminiumhydrid sind hierzu nutzbar<sup>[29]</sup>.

Das Elektrolyseprodukt **77** kann nahezu quantitativ zum Salutaridinol **81** reduziert werden (Gl. 38). Das weiße Produkt fällt dabei analysenrein an und kann ohne Reinigung direkt weiter eingesetzt werden. Es werden zwei diastereomere Produkte (*7R*)-**81** und (*7S*)-**81** erhalten, deren Trennung aber nicht nötig ist, da die chirale Information am C-7 beim Ringschluss zum Dihydrofuran wieder verloren geht.

(38)



Die Reduktion zu **81** kann im IR-Spektrum sowohl durch eine breite OH-Bande bei  $3300\text{ cm}^{-1}$  als auch durch das Fehlen der Carbonylbande des Dienonsystems belegt werden. In den NMR-Spektren kann man eine Signalverdoppelung aufgrund des Vorliegens der Diastereomeren (*7R*)-**81** und (*7S*)-**81** beobachten (im Exp. Teil sind die Isomere A und B aufgeführt, da durch NMR nicht die einzelnen Diastereomere einander zugeordnet werden konnten). Laut Integration im  $^1\text{H-NMR}$  beträgt deren Verhältnis - wie erwartet - 1.0:1.0. Ein weiterer Hinweis auf **81** ist das Auftreten zweier Dubletts der diastereomeren Protonen am C-7 bei 5.63 ppm (d,  $^3J_{7,8} = 3.0\text{ Hz}$ , 1H, 7-H (A)) und bei 5.68 ppm (d,  $^3J_{7,8} = 4.5\text{ Hz}$ , 7-H (B)). Aufgrund des geringen Unterschieds können anhand der Kopplungskonstanten die einzelnen Signale nicht dem jeweiligen Diastereomer zugeordnet werden. Der Molekülmassenpeak der protonierten Verbindung bei  $m/z = 434$  (100) und dessen exakte Massenbestimmung belegen den Strukturvorschlag zusätzlich.

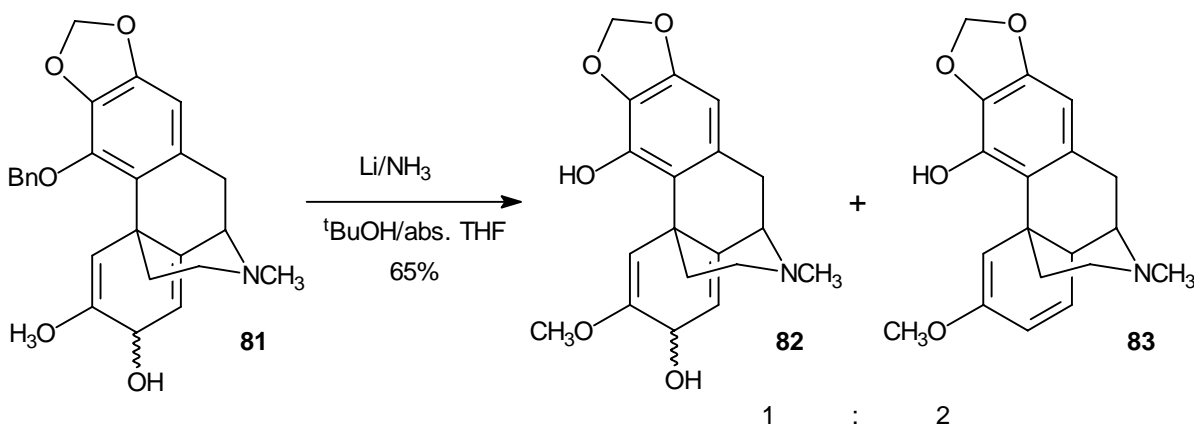
4.6.2 Debenzylierung des Salutaridinols **81** zu **82**

Der Benzylether konnte nicht unter den üblichen Bedingungen abgespalten werden, da die Hydrierung in einer Wasserstoffatmosphäre in Gegenwart eines Palladiumkatalysators zu einem unidentifizierbaren Produktgemisch führte.

In der Literatur wird dieses Problem durch Abspaltung unter den Bedingungen einer *Birch*-Reduktion mit Lithium in flüssigem Ammoniak angegangen. Dies gelingt in guten Ausbeuten und unter Erhalt der Gesamtstruktur<sup>[108, 109]</sup>.

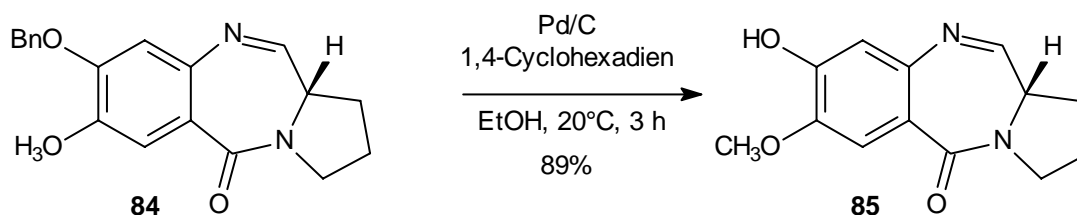
Die Birch-Reduktion an **81** findet hierbei unter protischen Bedingungen durch Zusatz von *tert*-Butanol und abs. Tetrahydrofuran als Cosolventien statt. Dabei wird ein Überschuss Lithium bei  $-78^{\circ}\text{C}$  in flüssigem Ammoniak, der vorher über Natrium getrocknet wurde, solvatisiert. Die Reaktion führt zu einem Gemisch des erwünschten debenzylierten Produktes **82** und einer Verbindung **83**, der eine Hydroxygruppe fehlt. Durch NMR-Spektroskopie konnte die Struktur von **83** wahrscheinlich gemacht werden. **83** entstand vermutlich durch Reduktion einer Doppelbindung des Dienols und durch anschließende Wassereliminierung.

(39)



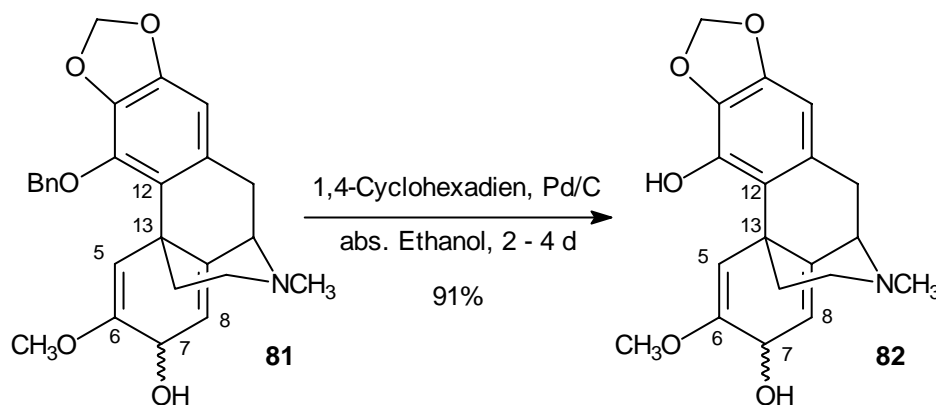
Eine weitaus mildere Methode mit einfacherer Handhabung im Vergleich zur *Birch*-Reduktion ist die Verwendung von 1,4-Cyclohexadien als Wasserstoffdonor in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle. Diese katalytische Transferhydrierung wurde erstmals von *Felix*<sup>[110]</sup> zur Debenzylierung von Peptiden genutzt. *Thurston*<sup>[111]</sup> gelang es, mit diesem System erfolgreich einen Benzylether unter Erhalt der Doppelbindung eines cyclischen Imins **84** zu spalten (Gl. 40). Andere Debenzylierungsmethoden führten nur zur Ringspaltung.

(40)



In den eigenen Versuchen werden mit diesem System ebenfalls gute Ergebnisse erzielt. Allerdings ist die Reaktionszeit stark von der Katalysatoraktivität abhängig. Wichtig ist auch die Verwendung von möglichst trockenem Ethanol. Innerhalb von 1-5 Tagen (je nach Aktivität des Katalysators) kann das freie Phenol **82** in sehr guten Ausbeuten erhalten werden (Gl. 41). Auch hier werden zwei Diastereomere (*7R*)-**82** und (*7S*)-**82** erwartungsgemäß im Verhältnis 1.0 : 1.0 erhalten, die man flashchromatographisch auftrennen kann.

(41)



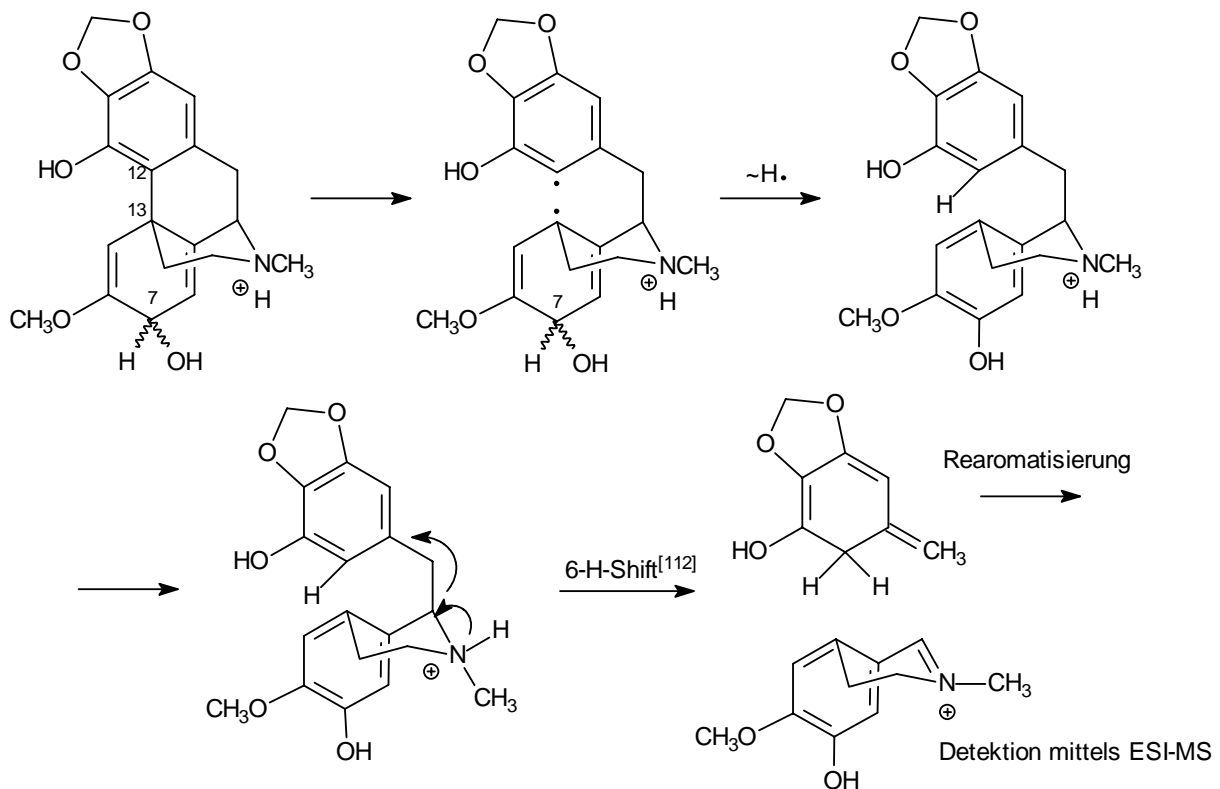
Auf eine Debenzylierung weist das Verschwinden des Multipletts der aromatischen Protonen bei 7.26 - 7.40 ppm im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sowie der Peakgruppe um 128 ppm im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum hin. Die beiden Diastereomere unterscheiden sich anhand der Dubletts der diastereotopen Protonen an C-7 mit Kopplungskonstanten von 3.2 Hz (**82-A**) und 4.2 Hz (**82-B**). Die kleine Differenz in diesen Werten reicht allerdings nicht für eine genaue Zuordnung der Stereochemie aus. Die beiden Stereoisomere unterscheiden sich erheblich in ihren Schmelzpunkten von 94°C (**82-A**) bzw. 152°C (**82-B**).

Im ESI-MS kann man den Peak des protonierten **82** bei  $m/z = 344$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] detektieren. Das stabile Fragment im ESI-MS/MS bei  $m/z = 192$  (100) entspricht der Abspaltung der Tetrahydroisochinolineinheit. Dieses Fragment, das typisch für die 1-Benzyltetrahydroisochinoline (z. B. **10**) ist, war nach der erfolgreichen Aryl-Kupplung zu **77** zunächst nicht mehr zu beobachten. Erst bei den Diolen **81** und **82** kann man es wieder detektieren und ist im ESI-MS das charakteristische Fragment (Schema 27). Vermulich wird zunächst die C-12/C-13-Bindung homolytisch gespalten und dann bildet sich durch einen Radikalshift von C-7 zum C-12 und gleichzeitiger Aromatisierung ein phenolischer Tetrahydroisochinolinteil.

In der üblichen Weise wird danach die labile Dibenzylbindung zu dem beobachteten Tetrahydroisochinolinfragment gespalten, was mit einem 6-H-Shift<sup>[112]</sup> einhergeht. Das Benzylfragment kann anschließend rearomatisieren.

Treibende Kraft dieses Fragmentierungsmechanismus ist die - durch das Dienol mögliche - Aromatisierung zum Tetrahydroisochinolin.

Eine korrekte exakte Massenbestimmung unterstützt den Strukturvorschlag zusätzlich.



**Schema 27** : Mechanismus der Bildung des charakteristischen Tetrahydroisochinolinfragment ( $m/z = 192$  (100)) im ESI-MS/MS.

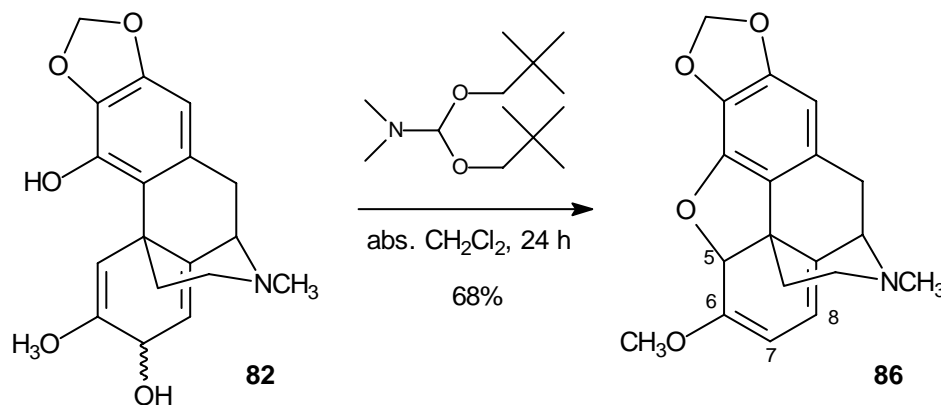
### 4.6.3 Dihydrofuranringschluß zum 2,3-Methylenedioxythebain **86**

In der Literatur sind für das Schließen des Dihydrofuranrings E mehrere Verfahren beschrieben. Eine der ältesten Methoden ist der Einsatz von verdünnten Mineralsäuren<sup>[113]</sup>, wobei allerdings nur geringe Ausbeuten an Thebain bzw. dessen Derivaten erhalten wurden. Auch für die Verwendung von Thionylchlorid in Natriumhydroxid/Pyridin sind keine besseren Ergebnisse beschrieben<sup>[114]</sup>. Ein biochemischer Weg zum Schließen der Oxybrücke wurde von *Zenk*<sup>[115]</sup> entwickelt. Dabei wird nach enzymkatalysierter Acetylierung der Hydroxygruppe an C-7 bei einem pH-Wert von 8-9 der Ring spontan geschlossen.

Mit dem unter milden Bedingungen reagierenden Dimethylformamiddineopentylacetal als Kondensationsmittel<sup>[116, 117]</sup> werden die besten Ausbeuten erzielt. In einer S<sub>N</sub>2'-Reaktion reagiert der aktivierte Hydroxyrest als Abgangsgruppe<sup>[115]</sup>.

In Gegenwart des DMF-Acetals wird **82** über Nacht unter Feuchtigkeitsausschluss in abs. Dichlormethan gerührt (Gl. 42). Nach der Aufarbeitung und anschließender flashchromatographischer Reinigung kann man so das Thebainderivat **86** in einer Ausbeute von 68% erhalten. Mit diesem Ringschluss zum Ring E ist das Morphinskelett jetzt komplett aufgebaut. Ausgehend hiervon sind eine Reihe von Morphin-Alkaloiden synthetisierbar.

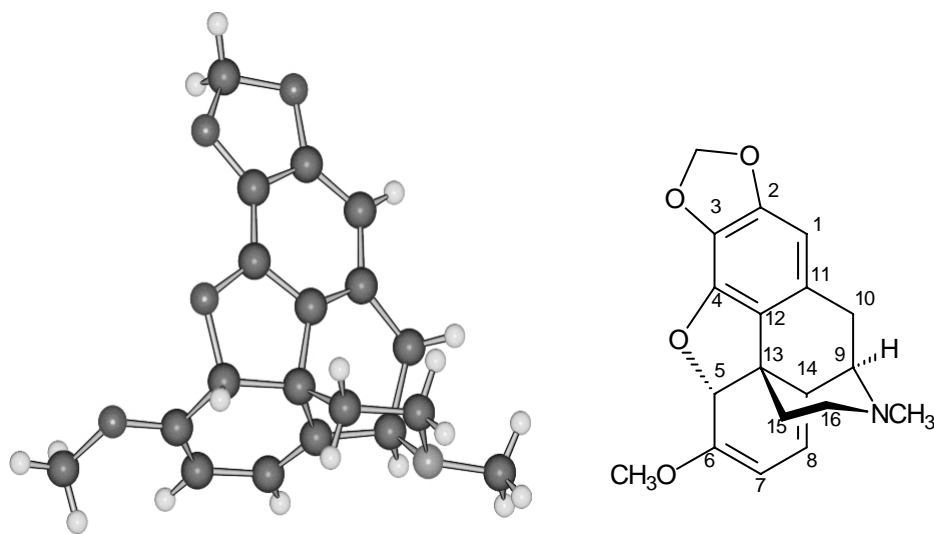
(42)



Die spektroskopischen Daten stimmen gut mit dem Strukturvorschlag überein. Bei der Reaktion der vereinigten Diastereomeren **82-A** und **82-B** geht das stereogene Zentrum an C-7 verloren, und es wird nur ein Diastereomer als Enantiomerenpaar **86** erhalten. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sind deshalb nur noch zwei Dubletts mit einer Kopplungskonstanten von 6.6 Hz für die Protonen am C-7 (5.06 ppm) und C-8 (5.54 ppm) zu beobachten. Des weiteren ist das Signal des vorher sp<sup>2</sup>-hybridisierte 5-H um ca. 1 ppm auf nun 5.30 ppm Hochfeld-verschoben. Im IR-Spektrum ist die charakteristische breite Bande um 3300 cm<sup>-1</sup> der freien Hydroxygruppe verschwunden. Die intensive Bande des konjugierten Diens lässt sich bei 1637 cm<sup>-1</sup> identifizieren. Der intensive Molekülmassenpeak der protonierten Verbindung bei *m/z* = 326

sowie dessen exakte Massenbestimmung komplettieren die Strukturanalyse.

Durch eine Röntgenstrukturanalyse wird die Konfiguration von **86** eindeutig gesichert (Abb. 24).



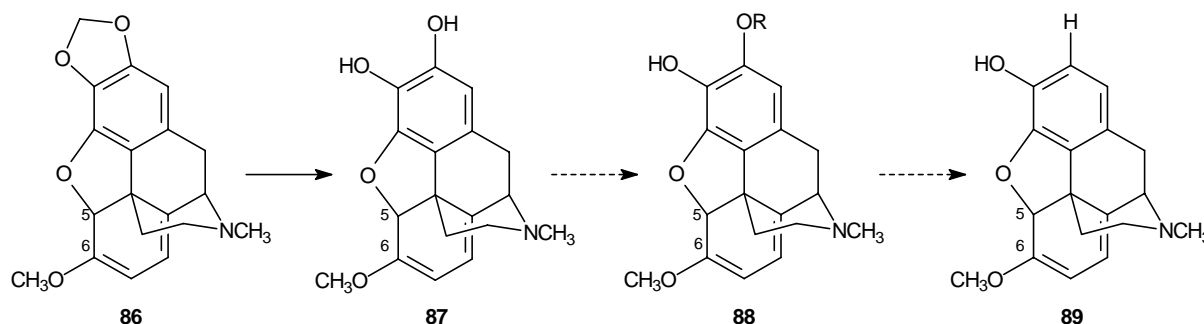
**Abbildung 24** : Röntgenstrukturanalyse von Thebain **86**.

Das Thebain-Derivat **86** kristallisiert in hellgelben Kristallen. Es liegt ein monoklines Raumgitter ( $P2_1/c$ -No. 14) vor - der dritte Winkel beträgt hierbei  $98.7^\circ$  - mit einer Gleitspiegelebene. Bei dem Kristall handelt es sich um ein Racemat mit den aufeinanderfolgenden Stereozentren an C-5, C-13, und C-9 in **86** (*SSR*) und (*RRS*) konfiguriert sind. Die Stereochemie des in Abb. 24 gezeigten (*5S,9S,13R*)-**86** Enantiomers entspricht der natürlichen Konfiguration des in *Papaver somniferum* vorkommenden (-)-Thebains (**8**).

Eine enantiomerenreine Synthese von **86** ist leicht durch die in Kap. 4.4.6.1 beschriebene enantioselektive *Pictet-Spengler*-Cyclisierung realisierbar, da bei diesem Zugang durch das erste Stereozentrum an C-1 alle weiteren Stereozentren festgelegt werden.

## 4.7 Untersuchungen zu Spaltung der Methylenschutzgruppe

Zur Vervollständigung der Totalsynthese des Morphinvorläufers Thebain (**8**) muss die *para*-Hydroxyfunktion aus **86** selektiv entfernt werden. Dazu müssen die beiden verbrückten Hydroxygruppen zunächst entschützt und dann die 2-Hydroxyfunktion selektiv derivatisiert werden. Anschließend kann reaktiv desoxygeniert werden (Schema 28).



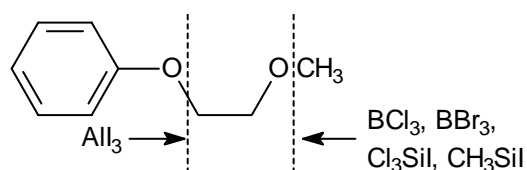
**Schema 28** : Weitere Syntheseplanung bis zum 3-Demethyl-Thebain (**89**).

Zur Entschützung von Ethern steht eine Vielzahl von Methoden zur Verfügung<sup>[118]</sup>. Viele dieser Verfahren werden ebenfalls zur Spaltung von Arylmethylethern verwendet. Dabei kann man die Verfahren in verschiedene Kategorien einteilen<sup>[119]</sup>. Es sind hierbei sowohl Methoden mit (Lewis)-Säuren als auch mit Basen beschrieben.

Bei der Spaltung des 1,3-Dioxolans muss beachtet werden, dass in **86** neben der Methylendioxygruppe noch zwei weitere Etherfunktionen, nämlich das Dihydrofuran an C-5 und der Methyl-Enolether an C-6 vorhanden sind. Daher muss eine Methode gefunden werden, bei der weder den E-Ring angegriffen und noch den Enolether gespalten wird.

Durch die Wahl der Reagenzien könnte es gelingen, die Regiochemie der Etherspaltung zu kontrollieren. So beschreibt *Bhatt*<sup>[120]</sup> eine andere Reaktivität von Aluminiumtriiodid im Vergleich zu den üblichen Reagenzien für die Etherspaltung (Abb. 25). Im Gegensatz zu den Borhalogeniden sowie Silyliodiden, die bevorzugt die Methylether spalten, reagiert Aluminiumtriiodid am phenolischen Sauerstoff.

**Abb. 25**



Da von der in zwölf Stufen dargestellten Verbindung **86** nur ca. 500 mg verfügbar waren, werden die nun nachfolgenden Versuche zumeist im Maßstab von 10 mg durchgeführt und das Rohprodukt mittels ESI-MS analysiert\*).

#### 4.7.1 Versuch zur Demethylierung an **86** mit Silyliodid

Trimethylsilyliodid wird als sehr geeignet zur Spaltung von Ethern beschrieben<sup>[121]</sup>. Dieses Reagenz ist jedoch extrem feuchtigkeitsempfindlich sowie sehr reaktiv und erfordert deshalb eine aufwendige Handhabung. Olah<sup>[122]</sup> entwickelte daher das System Natriumiodid/Trichlormethylsilan, woraus *in situ* Dichlormethylsilyliodid erzeugt wird, das eine ähnlich reaktive Spezies ist.

Mit dem so generierten Dichlormethylsilyliodid wird ein vollständiger Umsatz des Thebains **86** erzielt. Zur Entfernung des während der Reaktion entstandenen elementaren Iods werden die organischen Phasen mit ges. Thiosulfatlösung gewaschen.

Es konnten Verbindungen mit der gewünschten Molekülmasse von 313 Da sowie mit der Masse des Produktes einer Methyletherspaltung an C-6 (311 Da) gefunden werden. Die Reaktion konnte soweit optimiert werden, dass lt. Elektrospray-MS nur das erwartete Produkt der Dioxolanspaltung mit  $m/z = 314$  [ $M + H^+$ ] entstand. Erst die NMR-Analytik ergab, dass doch nicht das erwartete **87** sondern die Verbindung **91** entstanden war, in der der Enoether am C-6 und die Etherbrücke gespalten ist. Die angestrebte Spaltung der Methylenbrücke konnte hingegen nicht erreicht werden. Vermutlich wurde während der Reaktion das Hydrofuran zum freien Phenol und zum Iodid **90** geöffnet. Zur Entfernung von elementarem Iod wird nach der Reaktion mit Thiosulfat extrahiert, dabei wird vermutlich das Zwischenprodukt **90** reduktiv deiodiert. Durch Reaktionskontrolle vor der Aufarbeitung konnte die iodierter Verbindung **90** im Elektrospray detektiert werden ( $m/z = 440$  [ $M + H^+$ ]).

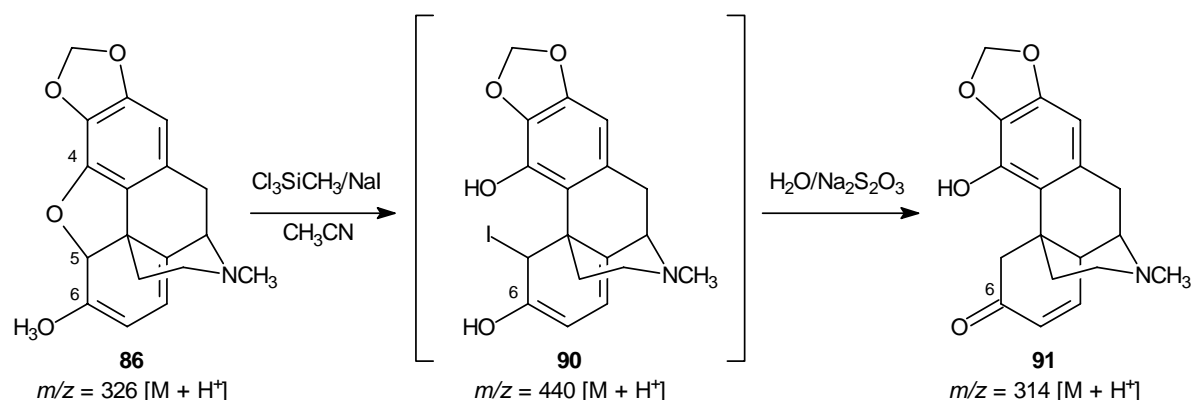
Der Umsatz war lt. ESI-MS quantitativ, trotzdem konnte **91** nur in 32 % Ausbeute isoliert werden. Das Produkt lässt sich flashchromatographisch nur mit einem sehr polaren, aminhaltigen Laufmittel reinigen. Aufgrund des kleinen Ansatz ging vermutlich ein Teil von **91** bei dessen Aufarbeitung und bei der Reinigung verloren.

---

\*<sup>)</sup> Aufgrund der eingesetzten geringen Substanzmenge wurde nur qualitativ mittels ESI-MS analysiert. Da die entstandenen Verbindungen eine ähnliche Molekülmasse und Basizität besitzen, werden sie jedoch ähnlich gut ionisiert. Daher kann man deren relative Anteile aus den Intensitäten der Ionen quantitativ realistisch abschätzen.



(43)



Im Massenspektrum kann die Verbindung **91** durch den Peak des protonierten Moleküls bei  $m/z = 314 [\text{M} + \text{H}^+]$  nachgewiesen werden. Da diese Masse ebenfalls für die demethylierte Verbindung gilt, konnten nur die Kernresonanzspektren über die Struktur Aufschluss geben.

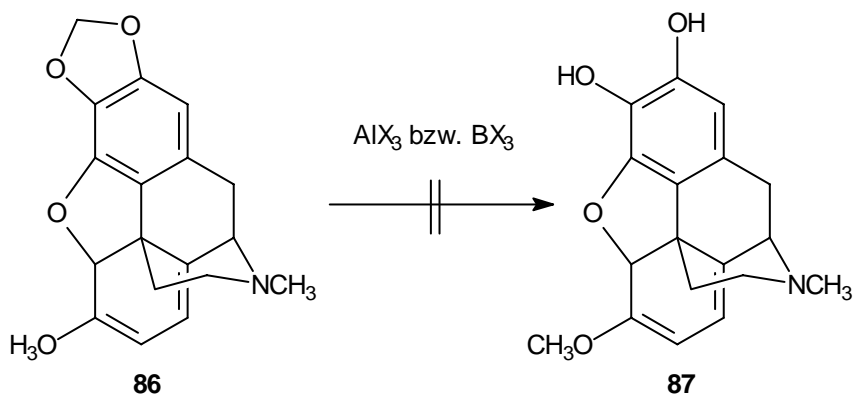
Die noch vorhandene Methylenbrücke kann in den Kernresonanzspektren bei 5.85 ppm bzw. bei 100.8 ppm nachgewiesen werden. Das neu gebildete  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton wird im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum durch die tieffeldverschobenen Dubletts bei 130.6 ppm (d, C-7) und bei 149.9 ppm (d, C-8) sowie durch den Carbonylkohlenstoff bei 200.8 ppm (s, C-6) nachgewiesen. Durch das Dublett des 5- $\text{CH}_2$  kann die Spaltung des E-Rings belegt werden.

#### 4.7.2 Versuche zur Spaltung des Dioxolans mit Lewissäuren

Zur Spaltung von Ethern sind ebenfalls Lewissäuren, wie Aluminium-<sup>[120]</sup> oder Borhalogenide<sup>[123,124]</sup> weit verbreitet. In einer  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion wird hierbei der Alkylrest substituiert.

Zur Spaltung des Dioxolan wird **86** mit unterschiedlichen Lewissäuren umgesetzt (Gl. 44). Es werden zum einen Bortrichlorid und -bromid verwendet und zum anderen die Aluminiumhalogenide eingesetzt. Letztere werden zur Schwächung der Aktivität mit verschiedenen schwefelhaltigen Lösungsmitteln, wie z. B. Kohlenstoffdisulfid kombiniert.

(44)



Mit Bortrichlorid und Bortribromid wurde jedoch nicht das Dioxolan, sondern erneut der konjugierte Enolether gespalten (Tab. 4, 1-7). Dabei wurde sowohl die Reaktionszeit, als auch die Temperatur und die Reagenzmenge variiert. Die genauen Reaktionsbedingungen sowie die Ergebnisse dazu sind in Tabelle 4 aufgeführt. Bei einer kurzen Reaktionszeit und einer Reagenzmenge von 4 eq. Bortribromid wurde nur ein Produkt mit nahezu vollständigem Umsatz erhalten (Versuch 3).

Bei der Aufarbeitung entstand wiederum eine Verbindung mit  $m/z = 314$   $[\text{M} + \text{H}^+]$ , deren Tochtterspektrum mit dem oben beschriebenen Produkt **91** übereinstimmt. Des weiteren wurde das 311 Da schwere Produkt **92** der Methyletherspaltung detektiert. Im ESI-MS<sup>+</sup> der Rohprodukte konnten ebenfalls die Acetale **93** - **96** detektiert werden, da die Reaktion mit Methanol hydrolysiert wurde.

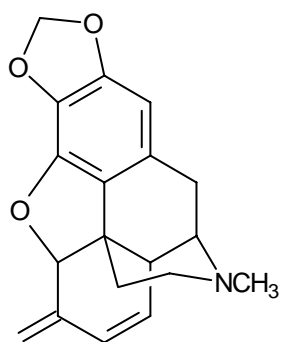
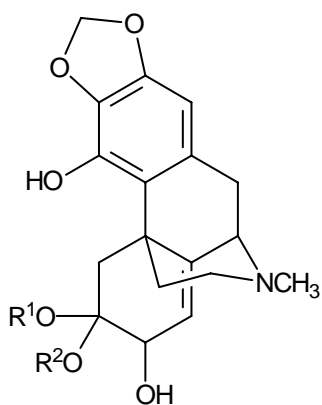
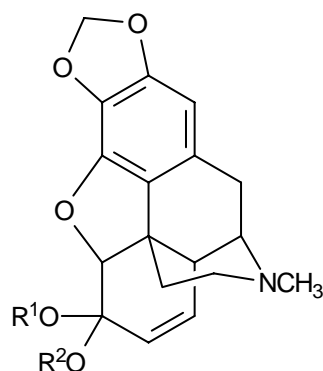
Mit Aluminiumhalogeniden (Tab. 4, Nr. 8-11) konnte - außer im Versuch Nr. 8 - nur eine vollständige Zersetzung des Edukts gefunden werden.

**Tabelle 4** : Versuche zur Demethylierung von **86** mit verschiedenen Lewissäuren.

Nr.	Lewisäure/Lösungsmittel	Bedingungen	Produkte <sup>a)</sup> ( $m/z$ [ $M + H^+$ ])
1	BBr <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2 eq, -40°C, 45 min	5% <b>86</b> , 80% <b>91</b> (314), 15% <b>92</b> (312)
2	BBr <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3.2 eq, -40°C, 45 min	10% <b>86</b> , 60% <b>91</b> (314), 20% <b>92</b> (312)
3	BBr <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4 eq, -40°C, 30 min	5% <b>97</b> (392/394), 80% <b>91</b> (314), 5% <b>92</b> (312)
4	BBr <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10 eq, -40°C, 45 min	60% <b>94</b> (358), 5% <b>93</b> (344), 5% <b>86</b> , 15% <b>91</b> (314), 10% <b>92</b> (312)
5	BBr <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2 eq., -78°C, 45 min	60% <b>86</b> , 20% <b>91</b> (314), 5% <b>92</b> (312)
6	BBr <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2.5 eq, 0°C, 45 min	50% <b>92</b> (312), 10% <b>86</b>
7	BCl <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-40°C, 45 min	50% <b>95</b> (376), 40% <b>93</b> (344), 10% <b>86</b>
8	AlI <sub>3</sub> /CS <sub>2</sub>	0°C, 1 h	40% <b>86</b> , 60% <b>94</b> (358)
9	AlCl <sub>3</sub> /EtSH	0°C, 1 h	100% Zersetzung (<250)
10	AlI <sub>3</sub> /EtSH	0°C, 1 h	100% Zersetzung (<250)
11	AlI <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub> CN	0°C, 1 h, dann 60°C, 1 h	100% Zersetzung (<250)

a) rel. Anteil lt. ESI-MS+ [ $M + H^+$ ].

Aufgrund der eingesetzten geringen Substanzmenge wurde nur qualitativ mittels ESI-MS analysiert. Da die entstandenen Verbindungen eine ähnliche Molekülmasse und Basizität besitzen, kann man deren relative Anteile aus den Intensitäten quantitativ realistisch abschätzen. Die Massen im ESI-MS deuteten auf das Vorliegen folgender Verbindungen hin (Abb. 26):

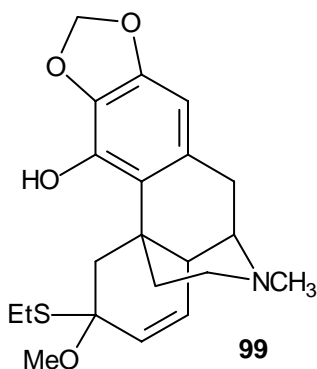
**92** ( $m/z = 312$ )**95** ( $m/z = 376$ ) :  $R^1 = R^2 = CH_3$ **93** ( $m/z = 344$ ) :  $R^1 = H, R^2 = CH_3$ **94** ( $m/z = 358$ ) :  $R^1 = R^2 = CH_3$ **Abbildung 26** : Mögliche entstandene Verbindungen lt. ESI-MS ( $m/z [M + H^+]$ ).

#### 4.7.3 Basische Spaltungsreagenzien

Basische Reagenzien gelten im allgemeinen nicht als besonders effektiv für die Etherspaltung. Trotzdem sind hierzu einige wirksame Systeme beschrieben<sup>[119]</sup>. Da mit den sauren Reagenzien entweder der Methylether am C-6 gespalten bzw. **86** zersetzt wird, besteht die Möglichkeit, dass sich mit Basen diese Reaktionen zugunsten der Demethylierung unterdrücken lässt.

Zur Demethylierung wird die Verwendung von gehinderten Basen, wie Lithiumdiisopropylamin bzw. Natriumhexamethyldisilazan in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel beschrieben<sup>[125]</sup>. Die dazu nötigen hohen Temperaturen führten jedoch mit **86** nur zur vollständigen Zersetzung (Tab. 5, Nr. 1).

Die Reagentien Nr. 2 bis Nr. 4 (Tab. 5) gelten als geeignet für die Methyletherspaltung und werden daher auch für das vorliegende Problem genutzt. Die Versuche hierzu sind in Tab. 5 aufgeführt. Trotzdem wird bei den Reaktionen 2 und 3 mit **86** selbst nach längerer Reaktionszeit und Erhitzen kein Umsatz erzielt. Bei Versuch 4 kann neben dem Edukt **86** auch ein Thioacetal als Reaktionsprodukt detektiert werden, dem vermutlich die Struktur **99** zukommt.

**99**

**Tabelle 5** : Versuche zur Demethylenierung von **86** mit basischen Reagenzien.

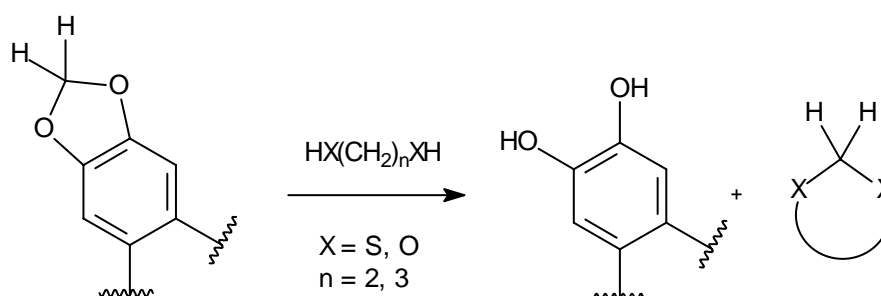
Nr.	Lewisäure/Lösungsmittel	Bedingungen	Ergebnis <sup>a)</sup> ( $m/z$ [ $M+H^+$ ])
1	NaN(TMS) <sub>2</sub> /DMEU <sup>[125]</sup>	150°C	100% Zersetzung
2	L-Selectride/abs. THF <sup>[126]</sup>	60°C	100% <b>86</b>
3	NaSPh/ DMF	r. t., 14 d, dann 80°C, 24 h	100% <b>86</b>
4	EtSNa/DMF <sup>[127]</sup>	80°C, 24 h	30% <b>86</b> , 60% <b>99</b> (388)

a) rel. Anteil lt. ESI-MS+ [ $M+H^+$ ]\*)

#### 4.7.4 Versuche zur Umacetetalisierung

Bei dem Dioxolan **86** handelt es sich im Prinzip um einen acetalisierten Formaldehyd. Deshalb besteht ebenfalls die Möglichkeit der Umactalisierung. Als weitverbreitete Actalisierungsreagenzien bieten sich Ethylenglykol bzw. 1,3-Dithiopropan an<sup>[128]</sup>, da diese gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können (Gl. 45).

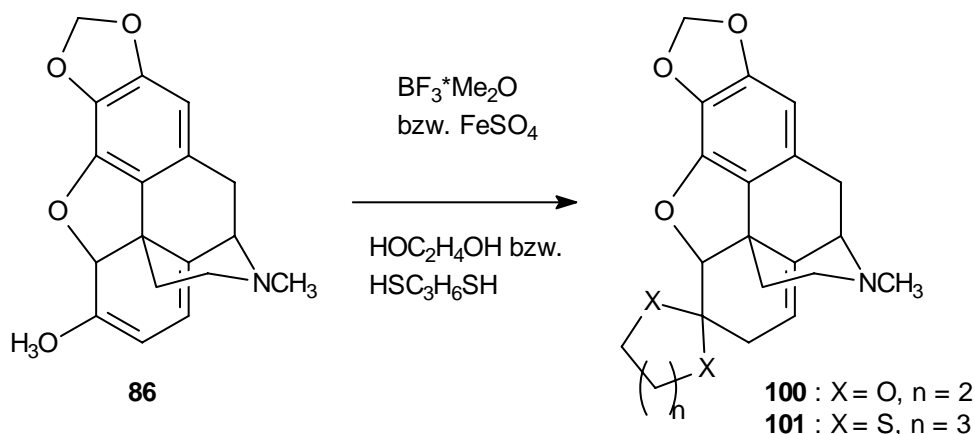
(45)



Für die Acetalisierungsreaktionen werden Bortrifluorid-Etherat<sup>[129,130]</sup> als saurer Katalysator verwendet (Tab. 6, Nr. 1 und 2). Des weiteren wird in einem Versuch Eisen-(II)-sulfat zugesetzt (Nr. 3). Eisen(II) kann Katechole komplexieren, was das Gleichgewicht der Reaktion zugunsten des gewünschten Diphenols **87** verschieben könnte. Die Versuche führen jedoch nicht zur gewünschten Spaltung des Dioxalans. In allen drei Reaktionen wird der Methylether an C-6 zum Keton gespalten und damit cyclische und offene Acetale gebildet.

\*<sup>a)</sup> Aufgrund der eingesetzten geringen Substanzmenge wurde nur qualitativ mittels ESI-MS analysiert. Da die entstandenen Verbindungen eine ähnliche Molekülmasse und Basizität besitzen, werde diese ähnlich gut ionisiert. Daher kann man deren relative Anteile quantitativ realistisch abschätzen.

(46)



Bei Reaktion Nr. 1 (Tab. 6) von **86** in Ethylenglykol wurde auch nach mehrtägigem Rühren größtenteils nur Edukt sowie die an C-6 acetalisierte Verbindung **100** ( $m/z = 356$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]) gefunden.

In 1,3-Dithiopropan (Nr. 2) wurden lt. ESI-MS schwefelhaltige Verbindungen der Masse  $m/z = 404$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] und  $510$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] gefunden. Die Auswertung mittels ESI-MS+ deutet sowohl auf eine Thioacetalisierung am C-6 (**101**) als auch auf eine Addition eines Dithiopropan hin (**102**).

Mit Eisen(II) als Katalysator (Nr. 3) wurde neben **86** ebenfalls eine Acetalisierung am C-6 nachgewiesen. Hier konnten im Elektrospray-MS sowohl das cyclische Acetal **100** als auch die offenen Acetale **103** und **104** ( $m/z = 374$  und  $388$  [jeweils  $\text{M} + \text{H}^+$ ]) detektiert werden.

**Tabelle 6** : Versuche zur Umacetalisierung.

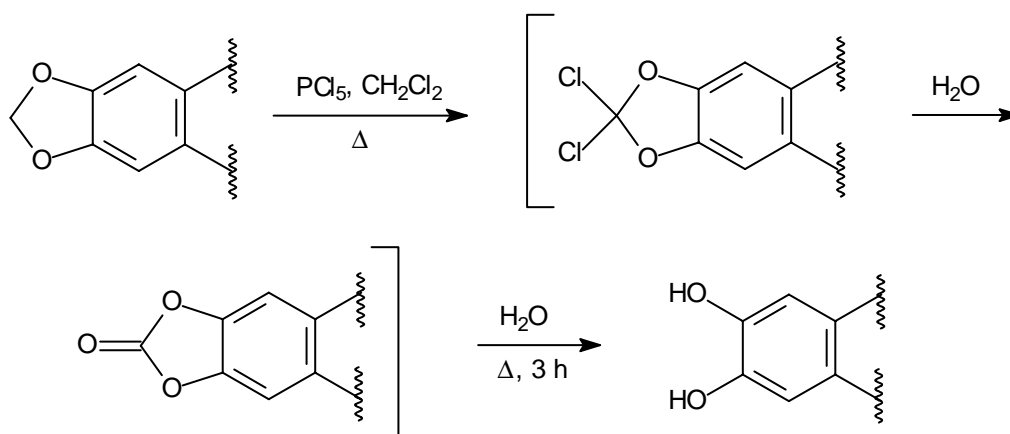
Nr.	Katalysator	Acetalbildner	Bedingungen	Produkte <sup>a)</sup> ( $m/z = \text{M} + \text{H}^+$ )
1	$\text{BF}_3$ -Etherat	Ethylenglykol	3 d, r. t.	70% <b>86</b> , 30% <b>100</b> (356)
2	$\text{BF}_3$ -Etherat	1,3-Dithiopropan	3 d, r. t.	90% <b>101</b> (404), 10% <b>102</b> (510)
3	$\text{FeSO}_4$	Ethylenglykol	2 d, 70°C	30% <b>86</b> , 30% <b>100</b> (356), 30% (374), 10% (388)

a) rel. Anteil lt. ESI-MS+ [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]\*)

\*<sup>a)</sup> Aufgrund der eingesetzten geringen Substanzmenge wurde nur qualitativ mittels ESI-MS analysiert. Da die entstandenen Verbindungen eine ähnliche Molekülmasse und Basizität besitzen, werde diese ähnlich gut ionisiert. Daher kann man deren relative Anteile quantitativ realistisch abschätzen.

#### 4.7.5 Sonstige Methoden

Eine weitere Methode zur Demethylierung ist die Chlorierung der Methylenereinheit mit Phosphorpentachlorid<sup>[131]</sup> und dessen Hydrolyse zum Carbonat. Durch Verkochen des Carbonats konnte man nach dieser Vorschrift die freien Hydroxygruppen erhalten (Schema 29).



**Schema 29** : Demethylierung mit Phosphorpentachlorid.

Doch die Reaktion von Phosphorpentachlorid mit **86** in Dichlormethan führte lt. ESI-MS zu einer Vielzahl von polychlorierten Verbindungen, die nicht mit einem möglichen Produkt übereinstimmen. Daher ist diese Methode für diese Problemstellung ungeeignet.

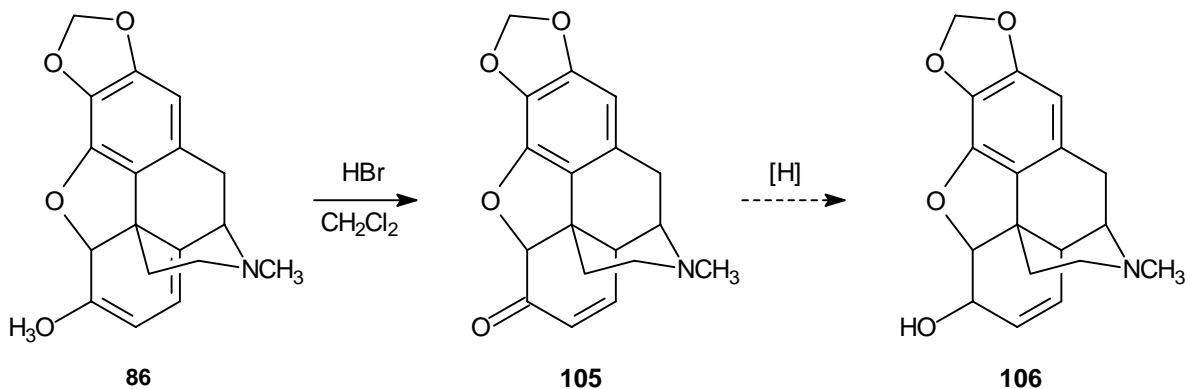
#### 4.7.6 Schlussbemerkung

Die Spaltung des 1,3-Dioxolans war trotz Anwendung verschiedener saurer und basischer Methoden in keinem Fall erfolgreich. Statt dessen wurden sowohl Spaltungen des Methylenolethers am C-6 als auch des Furanrings E beobachtet.

Falls doch noch eine Methode gefunden werden kann, bei der sowohl die Spaltung des Dioxolans als auch des Dihydrofuran in **86** eintritt, könnte man letztere verhindern, indem man die Reaktivität an C-5 durch vorherige Methyletherspaltung herabsetzt. Des Weiteren ist dieser Schritt zur Transformierung eines Thebainderivats in ein Morphinderivat nötig. Das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **105** (Codeinonderivat) kann anschließend entweder mit Natriumborhydrid bzw. bei einer diastereoselektiven Synthese mit dem sperrigen L-Selectride zum Codeinonderivat (**106**) reduziert werden (Gl. 47). Der Methylether kann in Gegenwart von Quecksilberacetat in Eisessig<sup>[132]</sup> gespalten werden, wobei dieses wegen der Giftigkeit der

Quecksilbersalze unvorteilhaft ist. Günstiger kann die Methyletherspaltung durch die Reaktion mit trockenem Bromwasserstoff in Dichlormethan<sup>[133]</sup> oder *n*-Dibuthylether<sup>[134]</sup> realisiert werden.

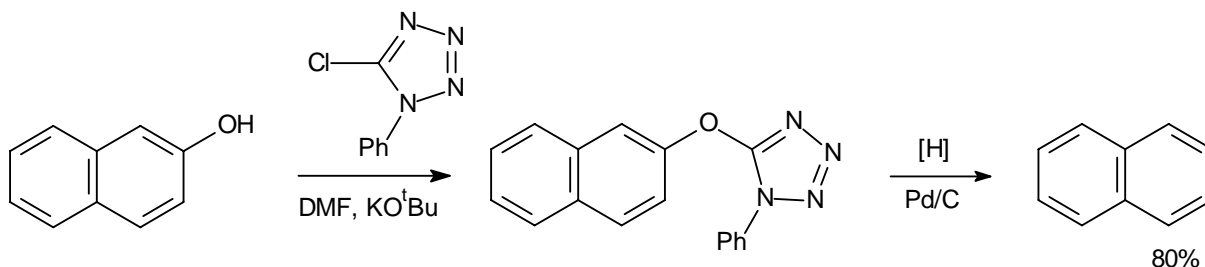
(47)



#### 4.7.7 Untersuchungen und Ausblick zur Desoxygenierung

In der Literatur sind zur Desoxygenierung von Phenolen eine Reihe von Methoden beschrieben. So wurde bei einem ähnlichen Problem die phenolische Hydroxy-Gruppe mit einem 5-Chlor-1-phenyltetrazol (**107**) verethert und in einer Wasserstoffatmosphäre in Gegenwart eines Palladiumkatalysators unter Erhalt der übrigen Funktionen desoxygeniert<sup>[135,136]</sup>. Bei der Hydrierung wurden allerdings nur mittlere Ausbeuten erzielt. Bessere Ergebnisse wurden mit derivatisierten Naphthol in einer Transferhydrierung mit Hydrazinhydrat als Wasserstoffdonor und Palladium auf Aktivkohle<sup>[137]</sup> (Gl. 48) erzielt. Als Wasserstoffdonoren wurden auch Natriumphosphinat, Cyclohexen und Ameisensäure eingesetzt.

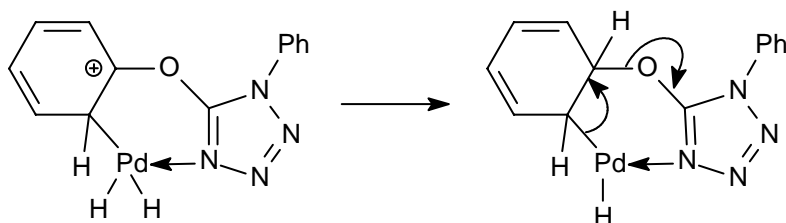
(48)





Johnstone<sup>[138]</sup> postulierte für die Hydrierung des Tetrazolethers eine Insertion des wasserstoffbeladenen Palladium in die benachbarte Aryl-Wasserstoff-Bindung (Gl. 49). Vor dort aus wird ein Wasserstoff schnell zum substituierten Kohlenstoff übertragen, gefolgt von der Eliminierung der Tetrazols.

(49)

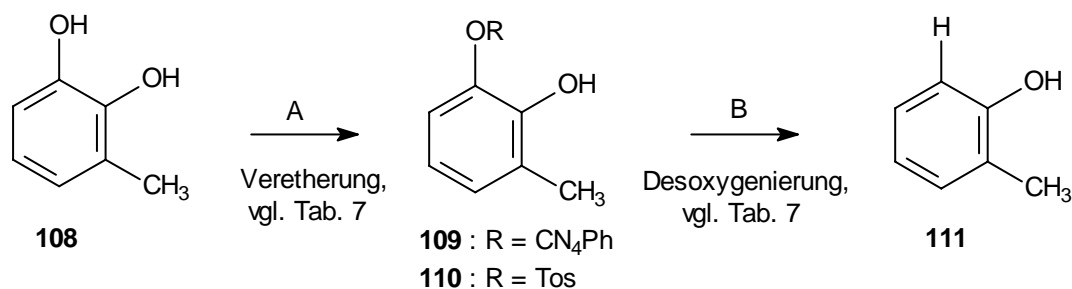


Ein weitere Möglichkeit der Desoxygenierung ist die Tosylierung der Hydroxygruppe und die anschließende Reduktion des Sulfonats mit *in situ* erzeugtem Nickelborhydrid<sup>[139]</sup>. Hierbei werden ebenfalls eine Reihe von funktionellen Gruppe, wie z. B. Doppelbindungen toleriert. Eine weitere neuere Methode ist die Überführung in ein Nonaflat und die anschließende katalytische Hydrierung<sup>[140,141]</sup>.

Da nach einer Demethylierung zu **87** beide Hydroxygruppen desoxygeniert werden könnten, wurde in eigenen Versuchen anhand einer Modellverbindung die Regioselektivität der Desoxygenierung untersucht. Entscheidend ist hier die Veretherung zum 2-Phenyltetrazol bzw. Tosylat. Aufgrund der Größe der Abgangsgruppe wurde angenommen, dass eine Reaktion an der 2-Hydroxygruppe sterisch begünstigt sein sollte. Insbesondere der 2-Phenylsubstituent am Tetrazol übt eine erhebliche sterische Hinderung auf die Veretherung der 3-Hydroxygruppe aus.

Die oben vorgestellten Desoxygenierung-Reaktionen werden an der Modellverbindung untersucht (Gl. 50). Um die Selektivität bezüglich einer Hydroxygruppe festzustellen, wird das Catechol **108** verwendet. Die Reaktionsbedingungen und die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 7 aufgeführt. Da diese Versuche rein qualitativer Natur sind und nur dazu dienen die Regiochemie einer Desoxygenierung an Diphenolen zu ermitteln, wurden keine absoluten Ausbeuten bestimmt.

(50)

**Tabelle 7** : Versuche zur Desoxygenierungen an einer Modellverbindung **108**.

Nr.	A) Veretherung	rel. Ausbeute <sup>a)</sup>	B) Desoxygenierung	rel. Ausbeute <sup>b)</sup>
1	KOtBu, PhN <sub>4</sub> CCl, DMF, 90 min., r. t.	60 % <b>109</b> 40 % <b>108</b>	Pd/C, aq. N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> /EtOH/H <sub>2</sub> O (7:3:1), 3 d	80% <b>111</b>
2	NaH, TosCl, THF, 4 h, r. t.	75 % <b>110</b> 25 % <b>108</b>	NiCl <sub>2</sub> *6H <sub>2</sub> O, NaBH <sub>4</sub> , CHCl <sub>3</sub> /MeOH, 30 min	41% <b>111</b> 31% <b>110</b>

a) rel. Anteil lt. ESI-MS+ [M + H<sup>+</sup>]

b) ungeeichte GC-Integration

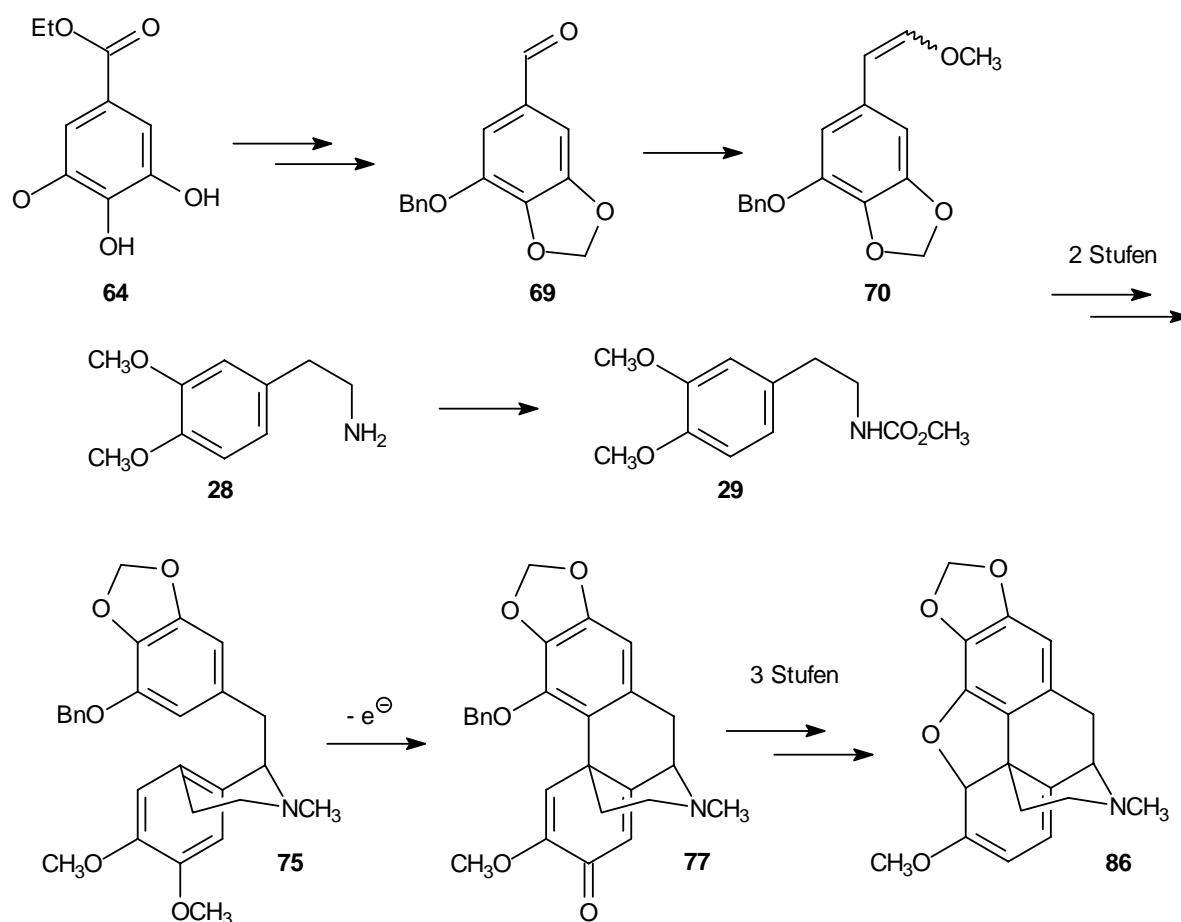
Die Veretherung mit dem Tetrazol **107** geschieht unter polar aprotischen Bedingungen in Dimethylformamid (Tab. 7, Nr. 1). Dabei reagiert nahezu selektiv nur eine Hydroxygruppe. Der Umsatz ist dabei allerdings nicht quantitativ. Anschließend wird unter Phasentransferbedingungen in einem heterogenen Lösungsmittelgemisch unter starkem Rühren desoxygeniert. Die Desoxygenierung zum Kresol (**111**) ist dabei laut GC-MS-Kopplung nahezu quantitativ.

Die Desoxygenierung über das Tosylat **110** verläuft ebenfalls zum Kresol (**111**). Allerdings sind auch hierbei die Umsätze nicht vollständig. Zur Erzeugung des Hydrierreagenzes wird zum vorgelegten Nickel(II)chlorid portionsweise Natriumborhydrid hinzugegeben. Trotz Zugabe eines sehr großen Überschusses wurde das Tosylat **110** nicht vollständig desoxygeniert. Da die Methode 1 zu guten Ausbeuten und Selektivitäten führt, wurden die Reaktionen nicht weiter optimiert.

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **111** kann die selektive Desoxygenierung durch das Kopplungsmuster der vier nebeneinanderstehenden Protonen bei 7.5 - 7.64 und 7.65 ppm belegt werden. Das Fehlen eines Singulett für ein isoliertes aromatisches Proton belegt, dass nicht die mittlere Hydroxygruppe reagiert hat.

## 4.8 Zusammenfassung

Das 2,3-Methylenedioxythebain (**86**) konnte insgesamt in einer 12-stufigen konvergenten Synthesesequenz ausgehend von den wohlfeilen Edukten Homoveratrylamin (**28**) und Gallussäureethylester (**64**) synthetisiert werden. (Schema 30). Hierbei betrug die Gesamtausbeute über alle Stufen 7.5%. Das ergibt eine durchschnittliche Stufenausbeute von über 80%. Abgesehen von der ersten Stufe, der Darstellung des methylenverbrückten Gallusesters **65**, wurden dabei stets gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt.

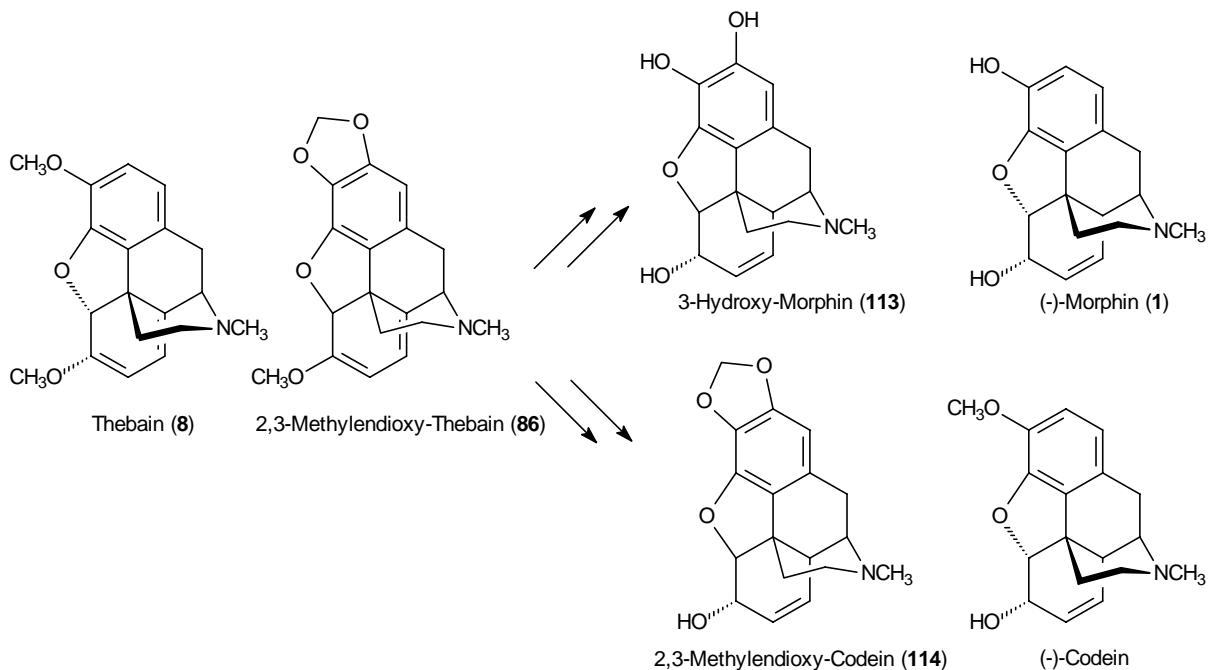


**Schema 30** : Totalsynthese von 2,3-Methylenedioxythebain (**86**).

Mit der Elektrosynthese des am Benzylteil trioxygenierten Morphinandienons **77** stand ein für eine Morphinsynthese neues Salutarindinderivat zur Verfügung. Trotz der Vielzahl von möglichen Regioisomeren im elektrochemischen Oxidationsschritt wurde die Verbindung **77** in guter Ausbeute und hoher Selektivität erhalten. Dieses Ergebnis übersteigt damit sämtliche bis dahin erzielte Ausbeuten an am Benzylteil trioxygenierten Morphinandienonen <sup>[26, 107]</sup>. Damit wurden die Anforderungen an eine biomimetische Synthese mit elektrochemischem Schlüsselschritt erfüllt. Ausgehend von **77** konnte ein neues Thebainderivat (**86**) synthetisiert

werden.

Mit dem Thebainderivat **86** steht so ein neues Naturstoffderivat zur Verfügung. Die Thebaine sind in der Regel pharmakologisch nicht aktiv, dienen aber als Ausgangsverbindung für viele wirksame Pharmaka. Ausgehend davon können Derivate von Codeinon, Codein und nicht zuletzt Morphin (**1**) innerhalb weniger Stufen synthetisiert werden (Schema 31). Die Methyletherspaltung am C-6 zum ungesättigten Keton führt zum Codeinonderivat, das durch Reduktion in ein Codeinderivat **114** überführt werden kann. An dieser Verbindung könnten erneut Untersuchungen zur Spaltung des 1,3-Dioxolan vorgenommen werden, was zum Morphinderivat **113** führen würde.



**Schema 31** : Weitere Transformationen ausgehend vom 2,3-Methylenedioxy-Thebain (**86**).

Da all diese Transformationsschritte bekannt sind, werden sie im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter ausgeführt. Insbesondere die 2,3-Methylenedioxybrücke von **86** eröffnet den Weg zu neuen Pharmazeutika. In vielen bekannten, neuen Wirkstoffen ist diese Funktion oft ausschlaggebend für eine hohe Wirkstoff-Aktivität. So hat z. B. das methylenedioxy-substituierte Isochinolinalkaloid Liriodenin eine höhere Aktivität gegenüber phytopathogenen Pilze als das entsprechend dimethoxylierte Lysicamin<sup>[142]</sup>.

Eine abschließende Spaltung der Methylendioxygruppe wurde mit verschiedenen Reagenzien, die entweder zur Demethylenierung oder zur Demethylierung bekannt sind<sup>[143]</sup>, versucht. Dabei wurde statt der Spaltung des Dioxolans einerseits die 6-OCH<sub>3</sub>-Gruppe und/oder das Dihydrofuran am C-5 angegriffen.

Für den Fall einer erfolgreichen Demethylenierung wurde anhand einer Modellverbindung eine geeignete Methode zur selektiven Desoxygenierung einer weniger gehinderten *para*-Hydroxygruppe gefunden.

## 5 Synthese und Elektrooxidation von 1-Benzyltetrahydroisochinolinen mit symmetrischem Benzylteil (115 und 123)

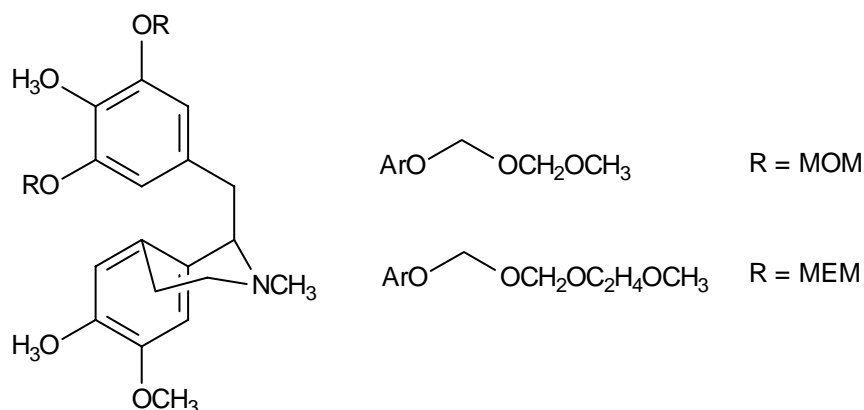
In den vorherigen Kapiteln 4.5 und 4.6 wurde die Elektrosynthese eines trioxygenierten Morphinandienons **77** beschrieben. In der weiteren Synthese zum Thebainderivat **86** stellte sich die Spaltung der 1,2-Methyldioxygruppe als unerwartet schwierig heraus. Daher sollte alternativ ein 1-Benzyltetrahydroisochinolin mit einem symmetrischen Benzylteil und einfacher entfernbaren Schutzgruppen synthetisiert und elektrolysiert werden. Bei solchen Verbindungen existieren zwei gleichwertige *para*-Positionen. Wie gezeigt, ist die anodische Arylkupplung *para* zu den Oxy-Funktionen stark favorisiert. Bei der Syntheseplanung war aber zusätzlich der elektronische Einfluss des Substitutionsmusters auf unerwünschte Nebenreaktionen bei der anodischen Kupplung zu berücksichtigen. Zur Verhinderung einer thermodynamisch begünstigten Benzylspaltung muss der Benzylteil in dem geplanten 1-Benzyltetrahydroisochinolin möglichst elektronenarm sein, um so eine schnelle Aryl-Kupplungsreaktion zu ermöglichen. Des weiteren muss eine zu frühe Oxidation des Benzylteils, die bei der Elektrooxidation von 6'-Methylaudanosin (**40**) beobachtet wurde, verhindert werden.

### 5.1 Synthese von 6,7-Dimethoxy-(3,5-bis[(2-methoxyethoxy-4-methoxybenzyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (115)

#### 5.1.1 Vorüberlegungen und Syntheseplanung

Die 1,3-Dioxolanschutzgruppe am Benzylteil des 1-Benzyltetrahydroisochinolins **75** war vermutlich für die erfolgreiche elektrochemische Kupplung zu **77** ausschlaggebend. Vorarbeiten<sup>[41]</sup> zeigten, dass am Benzylteil trioxygenierte 1-Benzyltetrahydroisochinoline unter anodischen Bedingungen eher zur Benzylspaltung neigen. Es wurde in den eigenen Untersuchungen festgestellt, dass durch den Einfluss der Methyldioxygruppe (OCH<sub>2</sub>O) der Benzylring relativ elektronenarm ist, was eine Spaltungsreaktion unterdrückt.

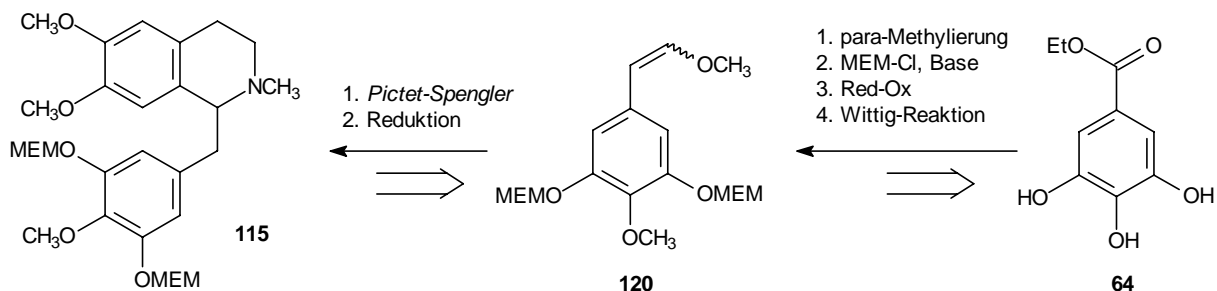
**Abb. 27:** Vergleich der verschiedenen möglichen Schutzgruppen



Aufgrund der Probleme mit der Abspaltung der intramolekularen Methylengruppe des Dioxolans, wurden Schutzgruppen mit ähnlichen elektronenziehenden Eigenschaften gesucht (Abb. 27). Strukturell verwandt ist insbesondere der Methoxymethylether (MOM). Dieser wird normalerweise durch Veretherung mit MOM-Chlorid eingeführt. Wegen des hohen cancerogenen Potentials und schlechter Verfügbarkeit<sup>\*)</sup>, wurde auf Untersuchungen mit der MOM-Gruppe verzichtet. Eine weitere Alternative stellt das weniger flüchtige 2-Methoxyethoxymethylchlorid (MEMCl) dar. Der elektronische Einfluss dieser Schutzgruppe ist mit dem der MOM-Gruppe vergleichbar. Außerdem ist die MEM- im Vergleich zur MOM-Gruppe stabiler gegenüber Säuren und Basen<sup>[143]</sup>. Des Weiteren ist die Einführung und Abspaltung weitaus einfacher als bei einem Dioxolan.

Zur Synthese eines geeigneten 1-Benzyltetrahydroisochinolins **115** kann man erneut vom Gallusester **64** ausgehen und diesen zum einen *para*-ständig methylieren und zum anderen mit 2-Methoxyethoxymethylchlorid schützen (Schema 32). Nach der schon in Kap. 4.4 beschriebenen Reaktionssequenz sollte der Enolether **120** in wenigen Schritten erhalten werden. Die *Pictet-Spengler*-Reaktion und anschließende Reduktion zum *N*-Methylamin würde den neuen Elektrolysevorläufer **115** liefern.

<sup>\*)</sup> Aufgrund des cancerogenen Potentials wurde MOMCl von vielen Chemikalienhändlern aus dem Programm genommen.



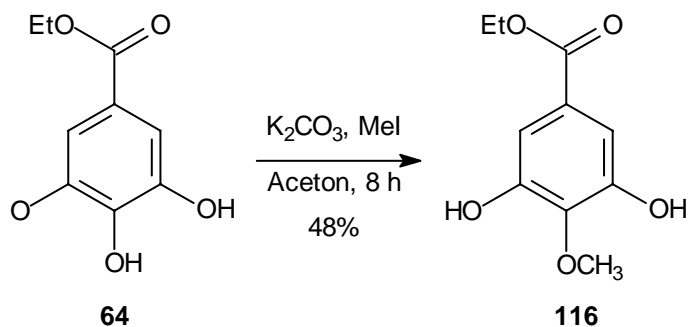
**Schema 32:** Retrosynthese von 6,7-Dimethoxy-(3,5-bis[(2-methoxyethoxy-4-methoxybenzyl)-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**115**).

Nach einer anodischen Kupplung von **115** könnte - wie in Kap. 4.7.7 beschrieben - eine Desoxygenierung erfolgen.

### 5.1.2 Synthese des Enolethers **127**

Nach einer Vorschrift von *Pedro*<sup>[144]</sup> kann der Gallusester **64** selektiv an der *para*-ständige Hydroxygruppe methyliert werden. Dazu lässt man Substrat und Methylierungsmittel in großer Verdünnung in Aceton reagieren (Gl. 51). Obwohl die elektronenziehende Esterfunktion eine Deprotonierung zum Phenolat an die *para*-Hydroxygruppe dirigiert, muss die Reaktion bei halbem Umsatz abgebrochen werden, um Mehrfachmethylierungen zu unterbinden. Die Verbindung **116** kann so in 48% Ausbeute erhalten werden, was gut mit den in der Literatur beschriebenen Ausbeuten für die Darstellung von **116** übereinstimmt.

(51)

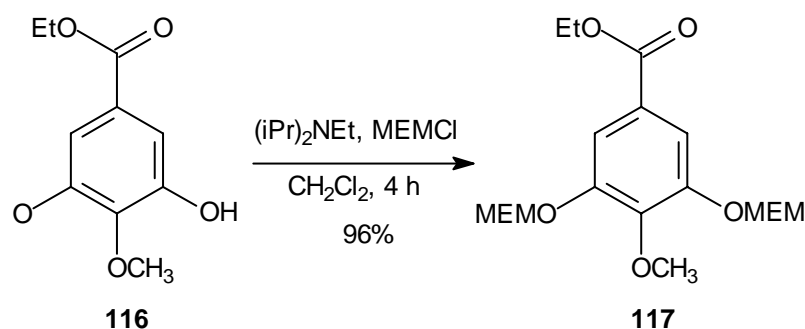


Die Methylierung zu **116** wird durch das Signal der *para*-Methoxygruppe bei 4.06 ppm und bei 61.3 ppm belegt. Das Auftreten von nur einem Signal der äquivalenten aromatischen Protonen bei 7.12 ppm beweist eine *para*-ständige Methylierung.



Um die MEM-Schutzgruppen einzuführen<sup>[145]</sup>, wird **116** in Dichlormethan in Gegenwart von Diisopropylamin und 2-Methoxyethoxymethylchlorid gerührt (Gl. 52). Nach Entfernen von überschüssigem MEM-Chlorid durch mehrfaches Waschen mit Natronlauge wird der dreifach geschützte Gallusester **117** in sehr guter Ausbeute erhalten.

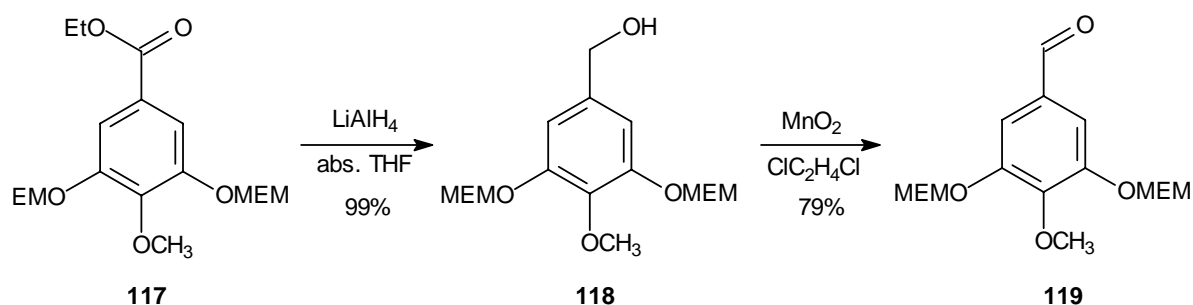
(52)



Für die MEM-Gruppe sind die stark tieffeld-verschobenen Signale der isolierten MEM-Methylengruppe (OCH<sub>2</sub>O) bei 5.47 ppm im <sup>1</sup>H- und bei 94.8 ppm im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum charakteristisch. Durch Integration der MEM-Methoxygruppe in Relation zu der aromatischen Methoxygruppe ergibt sich ein Verhältnis von 2:1, was klar die Einführung von zwei MEM-Gruppen belegt. Im IR-Spektrum ist zusätzlich der breite Peak der freien Hydroxygruppe verschwunden. Der Molekülmassenpeak bei  $m/z = 388$  (30) und der Basispeak der abgespaltenen MEM-Einheit bei  $m/z = 89$  (100) bestätigen zusätzlich die Struktur.

Wie schon in Kap. 4.4.4 beschrieben, ist es ökonomischer, den Aldehyd **119** über eine Reduktions-Oxidations-Sequenz zu synthetisieren (Gl. 53). Nach Reduktion von **116** mit Lithiumaluminiumhydrid zu **118** und anschließender heterogener Oxidation mit Braunstein kann der Aldehyd **119** in einer Gesamtausbeute von 78% über beide Stufen dargestellt werden.

(53)

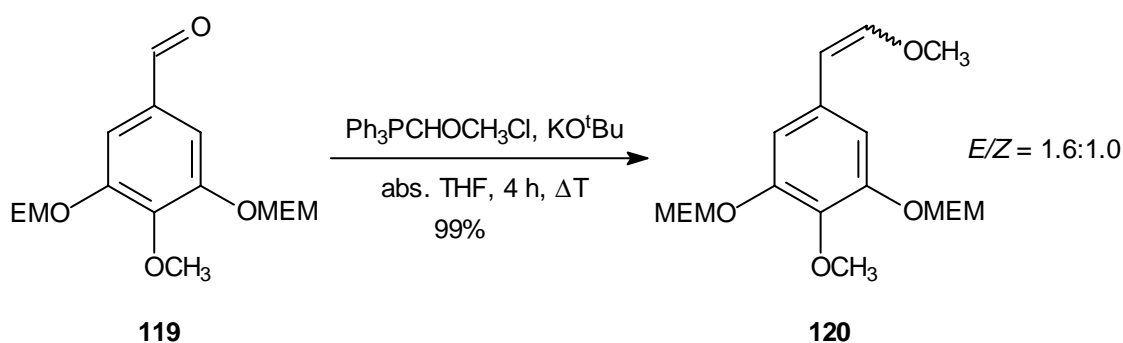


Die Reduktion lässt sich sowohl durch das breite Signal bei  $3426\text{ cm}^{-1}$  der Hydroxygruppe im IR-Spektrum als auch durch die Peaks der Methylengruppe bei  $4.49\text{ ppm}$  (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ) im  $^1\text{H}$ - und bei  $63.9\text{ ppm}$  (t,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ) im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum belegen.

Für den Aldehyd aus der anschließenden Oxidation sind insbesondere die Signale der Carbonylgruppe bei  $190.8\text{ ppm}$  (s,  $\text{CHO}$ ) und des Aldehydprotons bei  $9.88\text{ ppm}$  (s, 1H,  $\text{CHO}$ ) charakteristisch. Im Infrarotspektrum lässt sich die Carbonylgruppe durch den intensiven Peak bei  $1650\text{ cm}^{-1}$  identifizieren.

Mit der schon beschriebenen Wittig-Reaktion wird der Aldehyd **119** in einer sehr guten Ausbeute in den Enolether **120** überführt (Gl. 54).

(54)



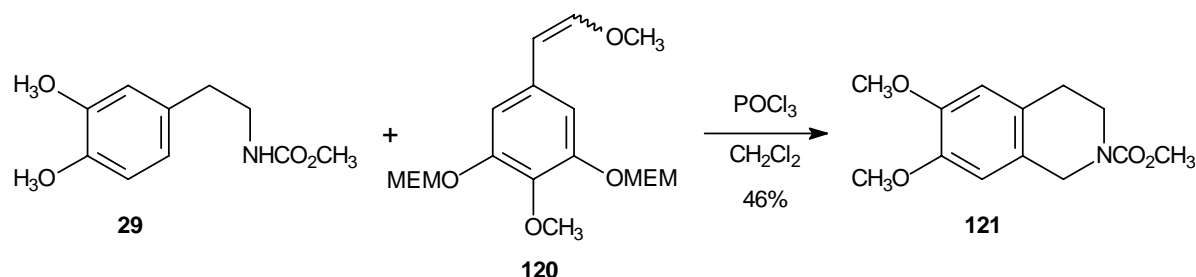
Die Methinprotonen des Enolethers **120** bei  $5.13\text{ ppm}$  (d,  $^3J_{1,2} = 6.9\text{ Hz}$ , Z-1-H) und  $6.06\text{ ppm}$  (d,  $^3J_{1,2} = 6.9\text{ Hz}$ , Z-2-H) sowie bei  $5.72\text{ ppm}$  (d,  $^3J_{1,2} = 12.9\text{ Hz}$ , E-1-H) und  $6.96\text{ ppm}$  (d,  $^3J_{1,2} = 12.9\text{ Hz}$ , E-2-H) belegen die erfolgreiche Reaktion. Es wurde nach Integration sowohl im  $^1\text{H}$ -NMR als auch im GC ein E/Z-Verhältnis von 1.6:1 erhalten. Des weiteren ist der Molekülpeak bei  $m/z = 372$  (25) sowie der Basispeak bei 89 [ $\text{MEM}^+$ ] charakteristisch.

Der so in fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 35.7% synthetisierte Enolether **120** stand nun als weiterer Baustein für die Pictet-Spengler-Cyclisierung zu einem 1-Benzyl-tetrahydroisochinolin zur Verfügung.

### 5.1.3 Pictet-Spengler-Cyclisierung mit dem Enolether **120** und dem Carbamat **29**

Die Cyclisierung von **29** und **120** lieferte nicht das erwartete 1-Benzyltetrahydroisochinolin. Durch den für diese Reaktion nötigen sauren Katalysator Phosphoroxychlorid werden die MEM-Gruppen gespalten. Da es sich bei der MEM-OCH<sub>2</sub>O quasi um ein Formaldehyd-Acetal handelt, reagiert statt dem Enolether **120** der freigesetzte Formaldehyd in einer *Manich*-Reaktion mit dem Carbamat **29**. Die anschließende *Friedel-Crafts*-Reaktion liefert das Tetrahydroisochinolin **121** (Gl. 55).

(55)

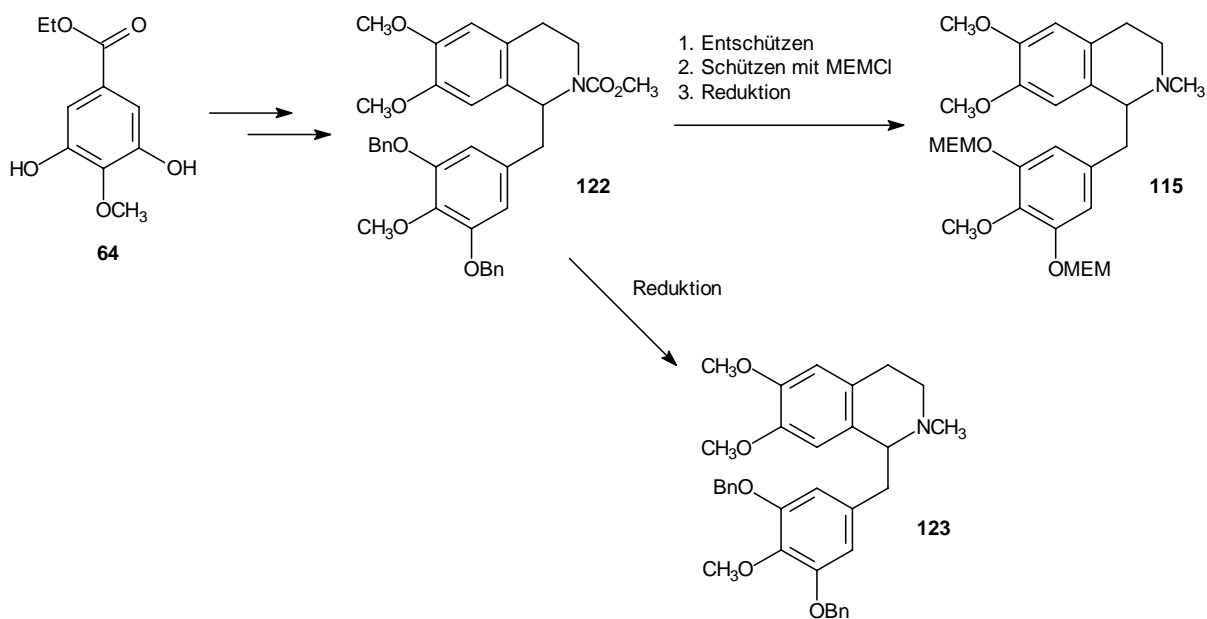


Da die Versuche fehlschlagen, die Cyclisierung durch andere Reagenzien, wie zum Beispiel *para*-Toluolsulfonsäure<sup>[146]</sup>, zu katalysieren, muss die Synthese des 1-Benzyltetrahydroisochinolins **115** auf anderem Wege realisiert werden.

## 5.2 Synthese von 115 über die Darstellung eines 6,7-Dimethoxy-(3,5-dibenzyloxy-4-methoxybenzyl)-*N*-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (122)

### 5.2.1 Syntheseplanung

Da die MEM-Gruppe gegenüber den Bedingungen der *Pictet-Spengler*-Cyclisierung nicht stabil war, musste die Synthesestrategie zur Darstellung eines 1-Benzyltetrahydroisochinolins mit symmetrischem Benzylteil geändert werden. Es wurde gezeigt, dass die Benzylgruppen im Verlauf der Synthese stabil sind, deshalb sollte zunächst auf der in Kap. 5.1.2 vorgestellten Syntheseroute ein dibenzylierter Elektrolysevorläufer hergestellt werden. Zum einem kann diese Verbindung ebenfalls elektrolysiert werden und zum anderen kann nach der *Pictet-Spengler*-Reaktion debenzyliert und dann erneut mit der MEM-Gruppe geschützt werden (Schema 33).

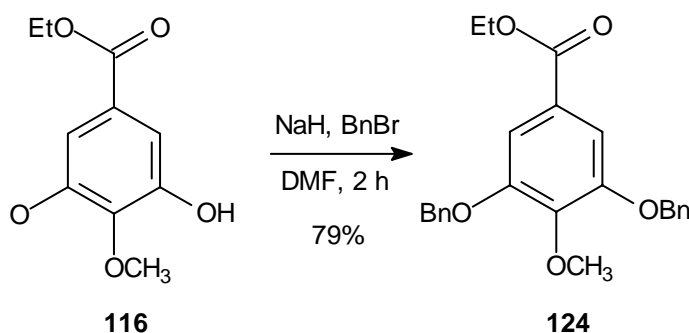


**Schema 33** : Syntheseplanung für die Darstellung der Tetrahydroisochinolone mit symmetrischen Benzylteil **115** und **123**.

## 5.2.2 Synthese des Enolethers 127

Nach einer Vorschrift von *Schöpf* und *Winterhalder*<sup>[147]</sup> werden die freien Hydroxygruppen des Gallusester **116** benzyliert. Dazu wird mit Natriumhydrid deprotoniert und mit Benzylbromid verethert (Gl. 56). Der nach Extraktion mit Essigester in 79% Ausbeute erhaltenen gelbe Feststoff kann ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt werden.

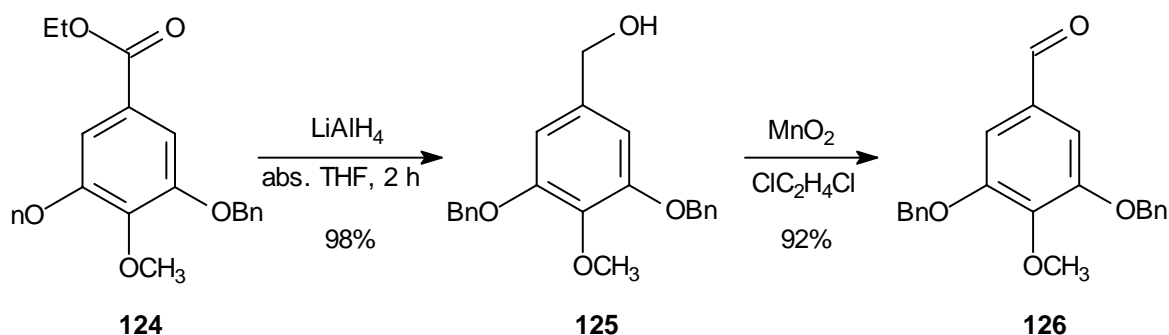
(56)



Eine erfolgreiche Einführung der Schutzgruppe kann insbesondere durch das Massenspektrum belegt werden. Bei  $m/z$  (%) = 288 (20)  $[M^+]$  erkennt man den Peak des ionisierten Moleküls und bei  $m/z$  (%) = 91 (100)  $[C_7H_7^+]$  den charakteristischen Basispeak des Benzylgruppenfragments. Die anderen spektroskopischen Daten für **124** stimmen gut mit den Literaturangaben<sup>[41]</sup> überein.

Der Aldehyd **126** kann wiederum durch eine Reduktions-Oxidations-Sequenz synthetisiert werden (Gl. 57). Man erhält ihn, ausgehend vom Ester **124**, in einer sehr guten Gesamtausbeute von über 90%.

(57)



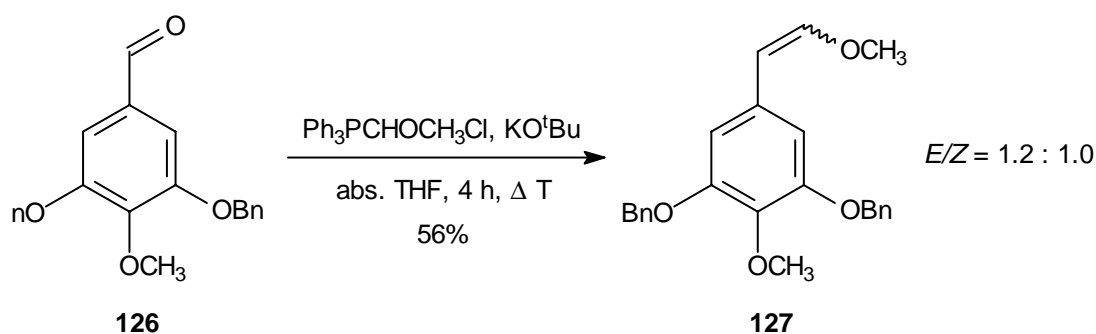
**125** und **126** können massenspektrometrisch durch die Molekülionenpeaks bei  $m/z$  (%) = 350 (25)  $[M(\mathbf{125})^+]$  bzw. 348 (25)  $[M(\mathbf{126})^+]$  nachgewiesen werden. Im  $^1\text{H}$ - sowie im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **126** sind die Signale des Aldehyds bei 9.81 ppm (s, 1H, CHO) bzw. 191.3 ppm (d, CHO) besonders charakteristisch. Im IR-Spektrum kann der Alkohol **125** insbesondere

durch die breite Bande bei 3512 (s, br., OH) und der Aldehyd **126** durch die charakteristische Carbonylbande bei 1692 (s, C=O) nachgewiesen werden.

Die übrigen spektroskopischen Daten von **125** und **126** stimmen gut mit den Literaturangaben überein.<sup>[41b/c, 148]</sup>

Mittels einer *Wittig*-Reaktion wird der Aldehyd **126** um einen Kohlenstoff zum Enolether **126** verlängert (Gl. 58). Die Ausbeute ist hierbei geringer als bei den vorher in dieser Arbeit beschriebenen Enolethersynthesen, da beim anschließenden Entfernen von Triphenylphosphinoxid durch Fällung mit unpolarem Petrolether auch **127** verloren ging.

(58)



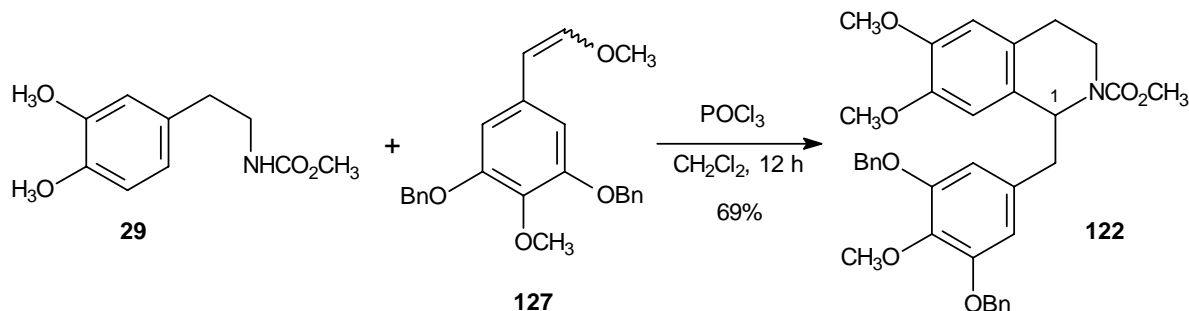
Laut Integrationen im Gaschromatogramm sowie der 1-H-Protonen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum werden die *E/Z*-Isomeren **127** in einen Verhältnis von 1.2:1 erhalten. Bisher wurde bei dieser Reaktion ein höherer Anteil von *E*-**127** isoliert. Daher liegt die Vermutung nahe, dass *E*-**127** bevorzugt bei Fällung von Triphenylphosphoniumoxid mitgerissen wurde. Weiterhin wird die Bildung von **127** im Massenspektrum durch den Molekülionenpeak bei  $m/z = 376$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] belegt.

Mit dem Enolether **127** konnte ein weiterer Vorläufer für eine *Pictet-Spengler*-Cyclisierung erhalten werden. Die Gesamtausbeute dieser vierstufigen Kettenverlängerung lag ausgehend vom *para*-methylierten Gallusester **116** bei 26%.

### 5.2.3 Pictet-Spengler-Cyclisierung zum Norlaudanotin 122

Durch die *Pictet-Spengler*-Cyclisierung kann das Laudanosincarbamat mit symmetrischem Benzylteil synthetisiert werden. Die Reaktion des Carbamats **29** und des Enolethers **127** ergibt nach flashchromatographischer Reinigung das 1-Benzyltetrahydroisochinolin **122** als gelben Feststoff in einer Ausbeute von 69% (Gl. 59).

(59)



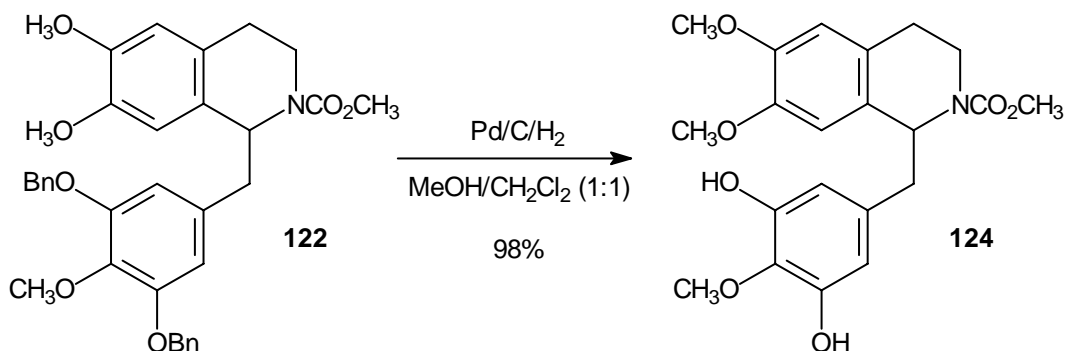
Typisch für diese Carbamate ist die Peakverdopplung in den NMR-Spektren, die aufgrund der *E/Z*-Isomerie am tertiären Carbamatstickstoff auftritt (vgl. Kap. 3.2.4). Das Multiplett der Benzylgruppen ist bei 7.26-7.40 ppm im Protonenspektrum zu erkennen. Die starke Tieffeldverschiebung am benzylichen 1-H bei 5.14 ppm belegt die erfolgreiche Cyclisierung. Im Elektrospray-Massenspektrum ist der Basispeak des Tetrahydroisochinolinfragments bei  $m/z = 250$  sehr charakteristisch.

### 5.2.4 Weitere Umsetzungen zu den 1-Benzyltetrahydroisochinolinen 115 und 123

Um doch noch das gewünschte Tetrahydroisochinolin **115** mit einem symmetrischen MEM-geschützten Benzylteil zu erhalten, muss die Schutzgruppe gewechselt werden. Debenzylierungen lassen sich am einfachsten Palladium-katalysiert in einer Wasserstoffatmosphäre vornehmen.

Verbindung **122** wird in einem Gemisch von Methanol/Dichlormethan (1:1) in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle hydriert (Gl. 60). Nach zwei Tagen Reaktionszeit und anschließendem Abtrennen des Katalysators über eine kurze Kieselgelsäule kann **124** in hervorragenden Ausbeute erhalten werden.

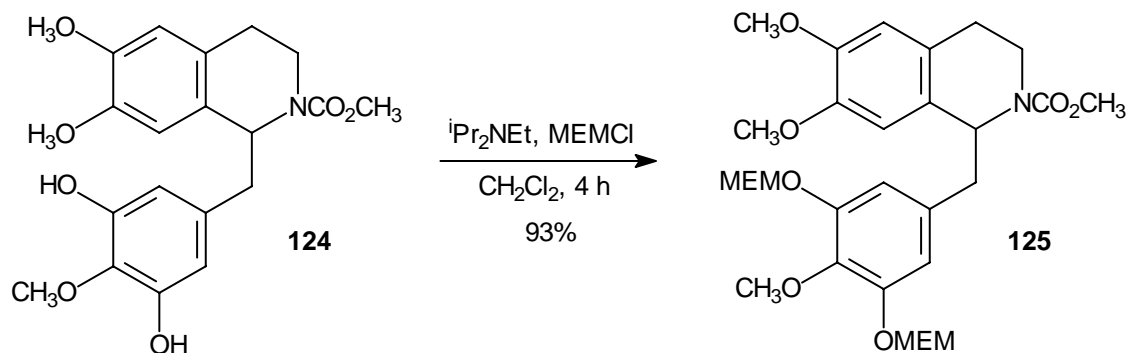
(60)



Die erfolgreiche Debenzylierung wird sowohl durch das breite Signal der freien Hydroxygruppen bei  $3397\text{ cm}^{-1}$  im Infrarot- als auch durch das Verschwinden des Multipletts der Benzylgruppen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum belegt. Im Elektrospray-Massenspektrum sind die Signale der protonierten Verbindung bei  $m/z = 404$   $[\text{M} + \text{H}^+]$  sowie mit Natriumanlagerung bei  $m/z = 426$   $[\text{M} + \text{Na}^+]$  ein weiterer Strukturbeweis. Eine Elementaranalyse unterstützt die Summenformel.

Die MEM-Gruppen lassen sich - wie schon in Kap. 5.1.2 beschrieben - im basischen Medium durch Veretherung mit MEM-Chlorid einführen (Gl. 61). Schon nach einer kurzen Reaktionszeit wird Verbindung **125** so sauber erhalten, dass eine weitere flashchromatographische Reinigung nicht nötig ist.

(61)

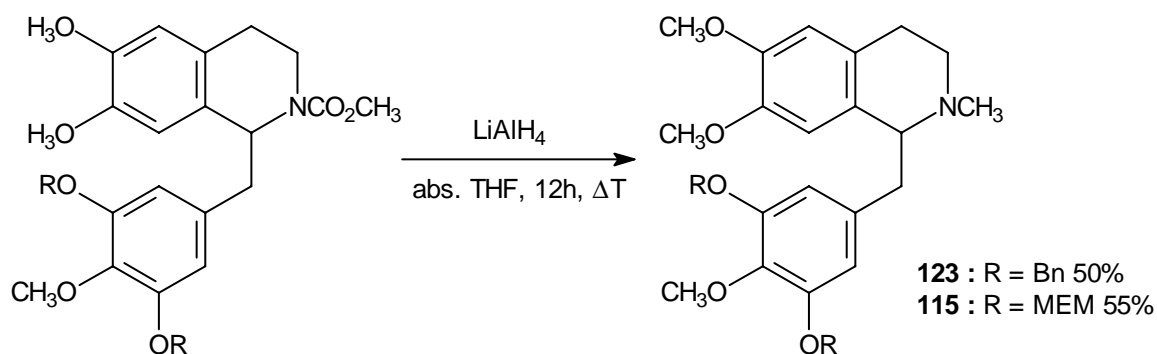


Im Massenspektrum der Verbindung lässt sich die gelungene Veretherung gut belegen - zum einen durch den ionisierten Molekülmassenpeak bei  $m/z = 602$   $[\text{M} + \text{Na}^+]$  und zum anderen anhand durch das Fragment der Abspaltung einer MEM-Einheit bei  $m/z = 514$   $[\text{M} + \text{Na}^+ - \text{MEM}]$ , und durch den Tetrahydroisochinolin-teils bei  $m/z = 250$   $[(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_9\text{H}_7\text{NCO}_2\text{CH}_3^+]$ . In den NMR-Spektren kann man die charakteristisch tieffeldverschobene  $\text{OCH}_2\text{O}$ -Einheit der MEM-Gruppe klar durch Signale bei 5.24 ppm und bei 94.5 ppm identifizieren.



Die Reduktion zu den Tetrahydroisochinolinalkaloiden **115** und **123** verläuft in beiden Fällen nicht in den sonst erzielten hohen Ausbeuten (Gl. 62). Die Umsätze waren jedoch laut dünnschichtchromatographischer und ESI-massenspektrometrischer Kontrolle vollständig. Da die Reduktion in relativ kleinem Maßstab (1 mmol) durchgeführt wurden, liegt die Vermutung nahe, dass bei der Aufarbeitung ein nicht unerheblicher Anteil am kolloidalen Aluminiumhydroxidniederschlag oder am Kieselgel adsorbiert wurde.

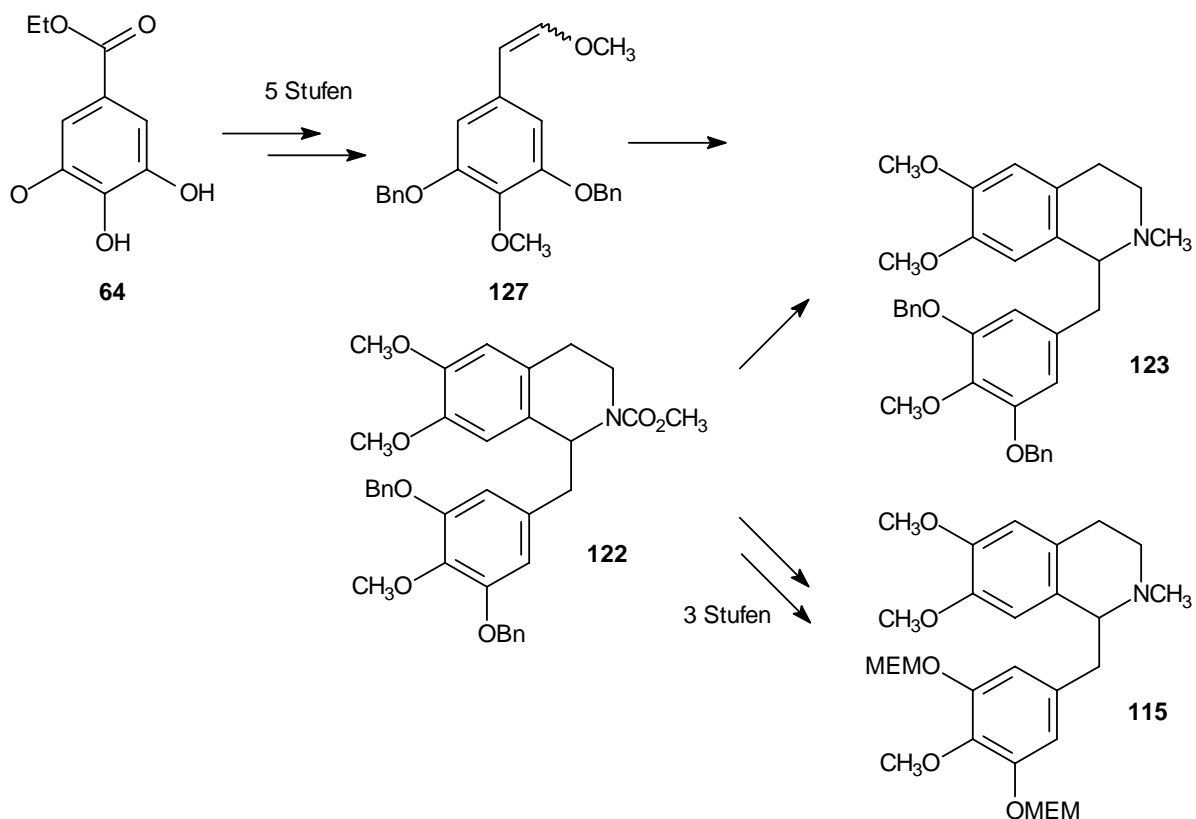
(62)



Die gelungene Umsetzung lässt sich massenspektrometrisch durch die Molekulationpeaks bei  $m/z = 540$   $[M + H^+]$  (**115**) und  $536$   $[M + H^+]$  (**125**) und durch das charakteristische Tetrahydroisochinolinfragment bei  $m/z = 206$   $[(CH_3O)_2C_9H_7NCH_3^+]$  belegen. In den NMR-Spektren findet man die Singulets der *N*-Methylgruppe im Protonenspektrum bei 2.46 bzw. 2.51 ppm und im  $^{13}C$ -Spektrum bei 42.7 bzw. 43.6 ppm. Die korrekten Elementaranalysen bestätigen die Reinheiten der Verbindungen.

### 5.3 Zusammenfassung

Mit dem schon literaturbekannten Benzyl-geschützten **123** und dem neuen MEM-geschützten **115** stehen so zwei weitere 1-Benzyltetrahydroisochinoline für elektrochemische Oxidationen zur Verfügung. **123** konnte in einer siebenstufigen Synthese in einer Gesamtausbeute von 13.7% und **115** in einer neunstufigen Synthese in einer Gesamtausbeute von 13.8% erhalten werden. Dabei wurde jeweils vom wohlfeilen Gallusester **64** ausgegangen (Schema 34). Das entspricht einer durchschnittlichen Stufenausbeute von jeweils ca. 75% bzw. 80%.



**Schema 34** : Synthese der Laudanosine **123** und **115**.

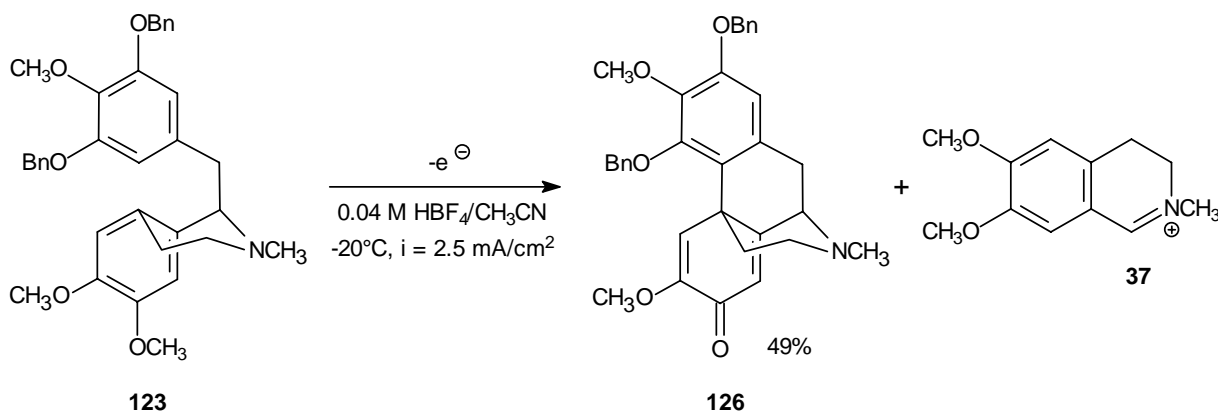
### 5.4 Elektrooxidation der Tetrahydroisochinoline mit symmetrischem Benzylteil (**115** und **123**)

Das 1-Benzyltetrahydroisochinolin **123** konnte unter den schon in Kapitel 3.4.1 beschriebenen Bedingungen elektrochemisch oxidiert werden (Gl. 64).

Dabei wird mit einer geringen Säure-Konzentration an einer Platinanode galvanostatisch mit einer Stromdichte von  $2.5 \text{ mA/cm}^2$  elektrolysiert. Als Produkt werden fast 50% des Morphinandienons **126** erhalten. Diese stellt eine erheblich Verbesserung der von

Klünenberg<sup>[41b]</sup> beschriebenen Ausbeuten von 8 - 15% dar. Dort wird die Bildung von beträchtlichen Mengen an Spaltungsprodukten beschrieben. In den eigenen Versuchen wird ebenfalls das Spaltprodukt **37** gefunden, das im ESI-MS des Rohproduktes mit ca. 30% detektiert wird. Die Elektrolyse wird abgebrochen, wenn im Elektrospray-MS ein Anstieg dieser Verbindung registriert wurde. Das war nach einem Umsatz von 4.2 F/mol der Fall.

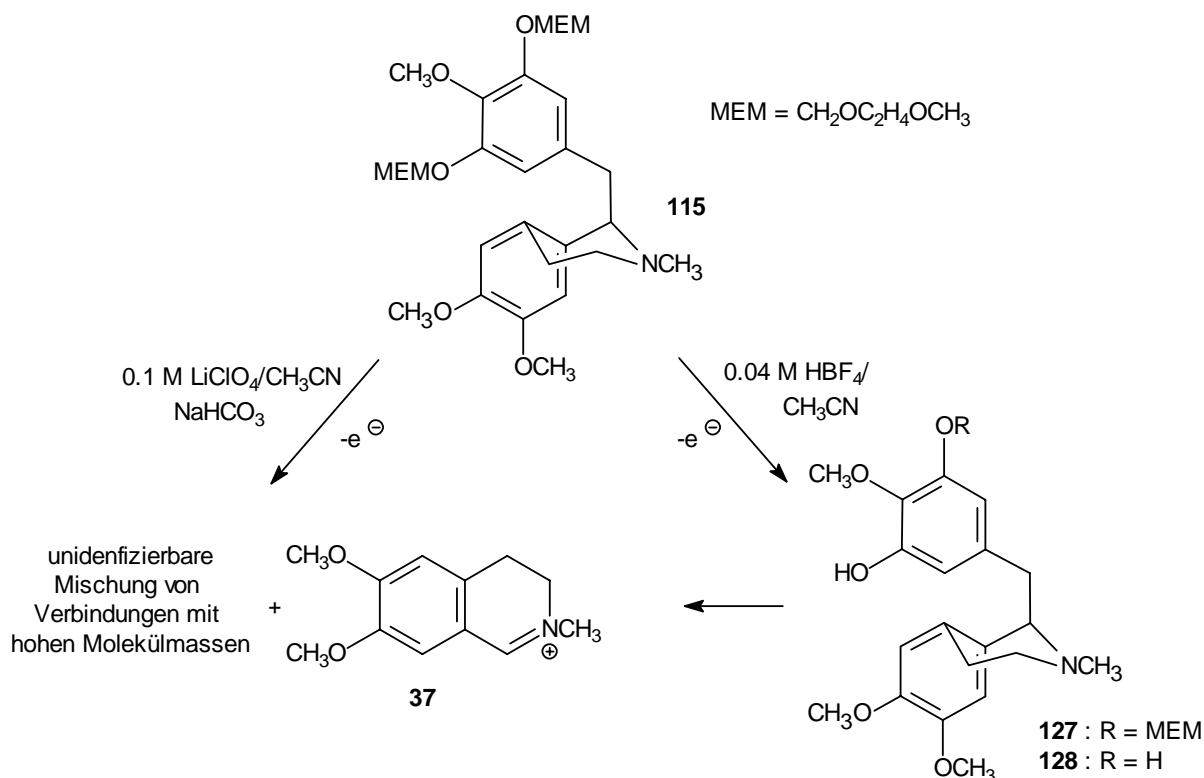
(64)



Das Massenspektrum von **126** zeigt den Molekülpeak der gekuppelten Verbindung bei  $m/z = 524$  [ $M + H^+$ ]. Außerdem wird nicht mehr die typische Fragmentierung an der Dibenzylbindung detektiert, was für die Stabilität des Tetracyclus spricht. Die Struktur des Morphinandienons wird im Infrarotspektrum durch die Schwingungsbanden eines Cyclohexadiensystems bei 1671 (s, C=O), 1643 (s, C=C) und 1617  $\text{cm}^{-1}$  (m, C=C), bestätigt. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **126** kann man das Dienonsystem durch die isolierten, olefinischen Protonen bei 6.26 ppm (s, 1H, 8-H) und 7.21 ppm (s, 1H, 5-H) identifizieren. Das 5-H liegt aufgrund des benachbarten quartären Kohlenstoffs stark im tiefen Feld. Die Benzylgruppen bleiben bei der Elektrolyse erhalten, was durch das Multiplett bei 7.28 - 7.51 (m, 10H, Bn-CH) belegt wird. Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum kann man das Signal der Carbonylgruppe bei 192.5 ppm beobachten. Weiterhin charakteristisch sind die stark tieffeldverschobenen Peaks des Dienonsystems bei 121.2 und 122.4 ppm ( $2 \times$  d, C-5 und C-8) sowie bei 151.7 (s, C-6) und 161.1 ppm (s, C-9). Die Daten des  $^1\text{H-NMR}$ - und des Infrarotspektrum stimmen gut mit den Literaturangaben überein<sup>[41c]</sup>.

Die Elektrolyse von **115** mit einem MEM-geschützten, symmetrischen Benzylteil unter denselben Bedingungen wie oben ergibt kein Morphinandienon (Schema 35). Vielmehr wird unter den sauren Konditionen der Elektrolyse die MEM-Gruppe abgespalten und die Hydroxygruppe (**127** und **128**) freigelegt. Im weiteren Verlauf wird dann wiederum nur das Fragment **37** einer Benzylspaltung detektiert.

Aber auch eine Elektrolyse unter weniger sauren Bedingungen führt nicht zum Kupplungsprodukt. Dabei wird in einer geteilten Zelle mit Natriumhydrogencarbonat als Säure bei  $-20^{\circ}\text{C}$  elektrolysiert. Diesmal erweist sich die MEM-Gruppe gegenüber den Elektrolyseparametern als stabil. Allerdings setzt sich **115** erst nach Erhöhung der Stromdichte auf  $50\text{ mA/cm}^2$  um. Dabei kann erneut nur eine Benzylspaltung zum Fragment **37** detektiert werden. Daneben bildeten sich im Anodenraum polare  $R_f = 0$ -Verbindungen, die nicht weiter identifiziert werden konnten.

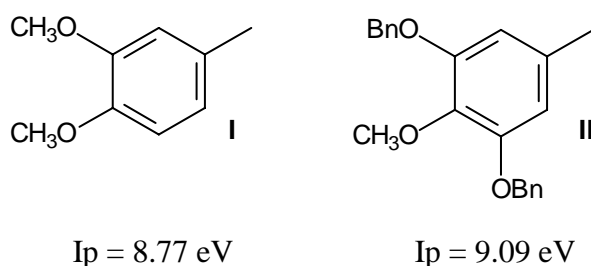


**Schema 35** : Elektrooxidation von **115**.

### 5.4.1 Cyclovoltammetrische Untersuchungen

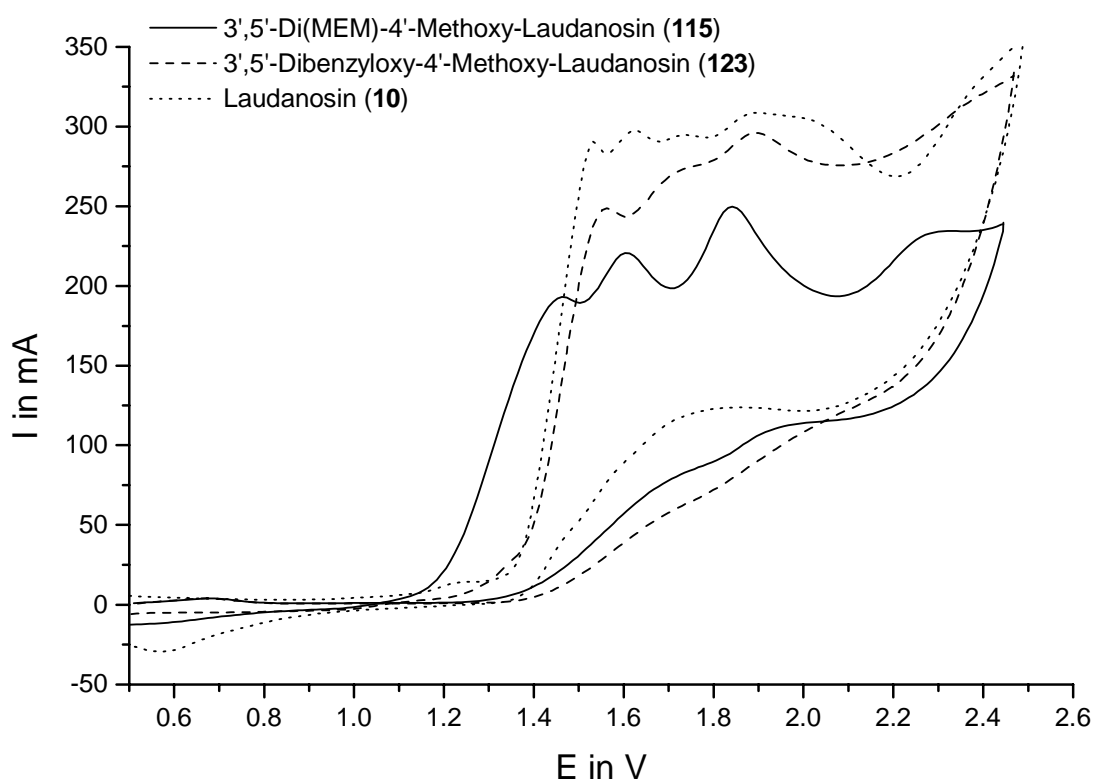
Im Vergleich zum Laudanosin (**10**) (gepunktete Linie) erkennt man für **123** (gestrichelte Linie) wie bei **75** eine geringe anodische Verschiebung des ersten Oxidationspeaks nach ca.  $1.55\text{ V}$  (Abb. 29). Auch hier wird das Molekül etwas später als Laudanosin (**10**) oxidiert, da der trioxygenierte Benzylteil von **123** elektronenärmer ist. Dies führt an **75** ebenfalls zu einer erfolgreichen Kupplung. Vergleicht man, wie es schon in Kap. 3.3.2 beschrieben wurde, die

berechneten Ionisierungspotentiale<sup>\*)</sup> der Benzylteile und von **123** und **10**, dann ist die höhere Ionisierungsenergie des entsprechenden Benzylfragments **II** von **123** ein guter Beleg für dessen höheren Oxidationspotentials.



**Abbildung 28** : Vergleich der Ionisierungsenergien  $I_p$  der Benzylteile **I** und **II**.

Ebenfalls kann man aus einem späteren zweiten Oxidationspeak schließen, dass das Morphinandienon **126** (aus **123**) später oxidiert wird als *O*-Methylflavinantin (**14**) (aus **10**) und so dessen leichte oxidative Spaltung verhindert wird.



**Abbildung 29** : CVs von **115** und **123** und Vergleich mit dem CV von **10** (0.01 mol/l, 0.04 M  $\text{HBF}_4/\text{CH}_3\text{CN}$ , Pt-TiElektrode vs.  $\text{Ag}/\text{AgCl}$  (ges.LiCl/Ethanol), Scanrate 100 mV/s).

<sup>\*)</sup> AM1-Berechnung mit MOPAC 6.0

Das Cyclovoltammogramm vom **115** zeigt einen langsamen Anstieg des ersten Oxidationspeaks. Vermutlich werden schon durch sauer katalysierter Abspaltung der MEM-Schutzgruppen die freien Phenole **127** und **128** gebildet und diese ab einem Potential von 1.2 V elektrooxidiert. Wie in Kap. 5.1.3 beschrieben, wird die MEM-Gruppe unter Formaldehyd-Freisetzung abgespalten.

Eine Aufnahme eines CVs des MEM-geschützten Esters **117** (Synthese, vgl. S. 100, Kap. 5.1.2) zeigt, dass schon der pH-Wert der 0.04 M HBF<sub>4</sub> ausreicht, ein freies Phenol zu erhalten. Ein Vergleich des CV von **117** (in 0.04 M HBF<sub>4</sub>) mit einem unter aprotischen Bedingungen (0.1 M LiClO<sub>4</sub>/CH<sub>3</sub>CN) aufgenommenen CVs, zeigte eine anodische Verschiebung des ersten Oxidationspeaks um 200 mV, was auf die Bildung freier Phenole hinweist.

#### 5.4.2 Schlussbemerkung

Die anodische Oxidation des benzylgeschützten, symmetrischen Tetrahydroisochinolins **123** führte wie erwartet zu dem Morphinandienon **126**. Dabei konnten fast 50% **126** erhalten werden und so die literaturbeschriebene Ausbeute erheblich verbessert werden. Diese Verbesserungen ergeben sich einerseits durch das Zurückdrängen einer entropisch begünstigten Benzylspaltung durch Absenkung der Reaktionstemperatur und andererseits durch bessere Kontrolle der Oxidation durch eine galvanostatische Elektrolyse bei niedrigen Stromdichten. Durch diese Bedingungen wird eine Weiteroxidation von **126**, das - wie dies schon für **14** beschrieben - nur wenig anodischer oxidiert wird, verhindert.

Mit **126** stand ein weiteres Salutaridinderivat zur Verfügung, das durch eine wie in Kap. 4.6 beschriebene Reaktionssequenz und nach einer anschließenden Desoxygenierung in Thebain **8** überführt werden könnte. Da die Synthese von **126** in früheren Arbeiten schon beschrieben wurde, wurde diese in den eigenen Arbeiten nicht durchgeführt. Im Kap. 4.6 wurde diese Synthese zu einem Thebainderivat - ausgehend von einem Morphinandienon **77** - so optimiert, dass diese einfach auf **126** anwendbar ist.

Die MEM-geschützte Verbindung **115** ließ sich dahingegen nicht zu einem Morphinandienon oxidieren. Es stellte sich heraus, dass die MEM-Schutzgruppe aufgrund der zu geringen Säurestabilität nicht für die anodischen Aryl-Kupplungen geeignet ist.

Aus den Problemen mit der *Pictet-Spengler*-Cyclisierung mit dem MEM-geschützten Enolether **120** sowie dem Ergebnis der Elektrolyse der MEM-geschützten Verbindung **115**

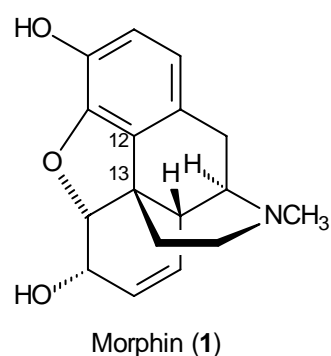
kann man folgern, dass eine Schutzgruppe, die die sauren Bedingungen der Cyclisierung zu 1-Benzyltetrahydroisochinolin toleriert, ebenfalls in der anschließenden Elektrooxidation stabil ist.

Aus den Ergebnisse der Elektrooxidation der *para*-geblockten sowie der 1-Benzyltetrahydroisochinoline mit symmetrischem Benzylteil ergibt sich für deren Design folgendes wichtige Konzept für die Cyclisierung zu Morphinandienonen:

- Ein elektronenarmer Benzylteil führt zu einer schwierigeren Oxidation des Kupplungsproduktes und erschwert so dessen Weiteroxidation.
- Nur hinreichend säurestabile Substituenten tolerieren die *Pictet-Spengler*-Reaktion und die Elektrooxidation.

## 6 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein effektiver und leistungsfähiger Zugang zu Morphinandienonen entwickelt. Dazu wurde, orientiert an der Morphinbiosynthese, eine biomimetische Morphin-Synthese über die Tetrahydroisochinolinalkaloide ausgearbeitet. Der Schlüsselschritt der Biosynthese sollte hierbei insbesondere über eine elektrooxidative Aryl-Aryl-Kupplung unter gleichzeitiger Bildung der C-12/C-13-Bindung und des quartären Zentrums am C-13 von Morphin (**1**) verwirklicht werden.

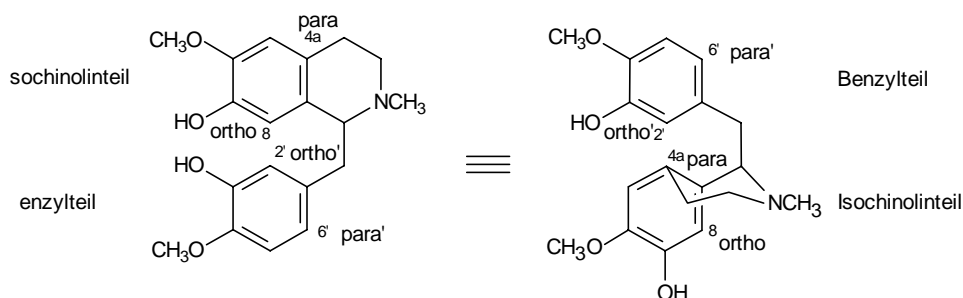


Bei der Aryl-Aryl-Kupplung von Laudanosin (**10**) sind vier verschiedene Regioisomere möglich. Es gibt chemische Oxidationsmittel, die zu dem für eine Morphinsynthese benötigten *para-ortho'*-Kupplungsprodukt\*) führen, allerdings werden hierbei nur schlechte Ausbeuten erzielt<sup>[26,27]</sup>. In elektrochemischen Verfahren entsteht bisher nur das *para-para'*-Produkt **14** in guten bis sehr guten Ausbeuten.

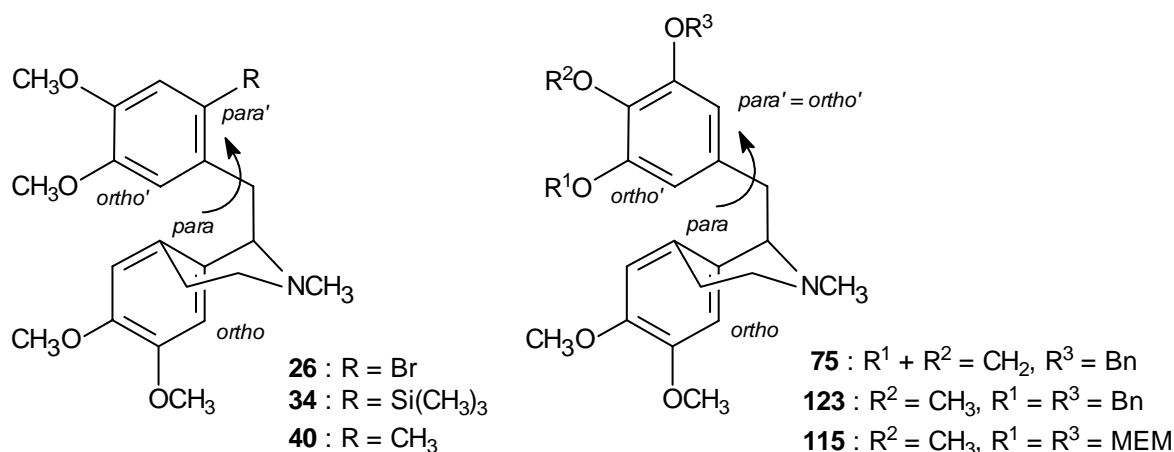
Da die nötige *para-ortho'*-Kupplung in diesem Schritt in den literaturbekannten Syntheseansätzen nicht zu erreichen ist<sup>[39,40]</sup>, wurden für die Verwirklichung dieser Regiochemie zwei Strategien entwickelt. Ziel war es, dabei die guten Ergebnisse der elektrochemischen Reaktionen mit strukturell geschickt gewählten Edukten zu kombinieren, um so eine *ortho'*-Kupplung zu erzwingen:

Zum einen sollte dazu die *para'*-Position in Laudanosin (**10**) mit geeigneten Substituenten R blockiert werden (**26**, **34** und **40**) (Abb. 30). Zum anderen sollten 1-Benzyltetrahydroisochinolinalkaloide mit symmetrischem Benzylteil (**75**, **115** und **123**) synthetisiert werden, die nur Kupplungsprodukte ergeben, bei denen der, für die Morphinsynthese nötige, Ringschluss zum Dihydrofuranring E möglich ist.

\*) Die 1-Benzyltetrahydroisochinoline, wie z. B. Laudanosin (**10**), werden in zwei unterschiedlichen Ansichten abgebildet. Dabei werden die Positionen, auch bei den nicht hydroxylierten Laudanosinen relativ zu den Hydroxygruppen am Retikulिन (**6**) beschrieben. C-4a = *para*, C-8 = *ortho*, C-6' = *para'* und C-2' = *ortho'*.





lockierung der *para'*-Position

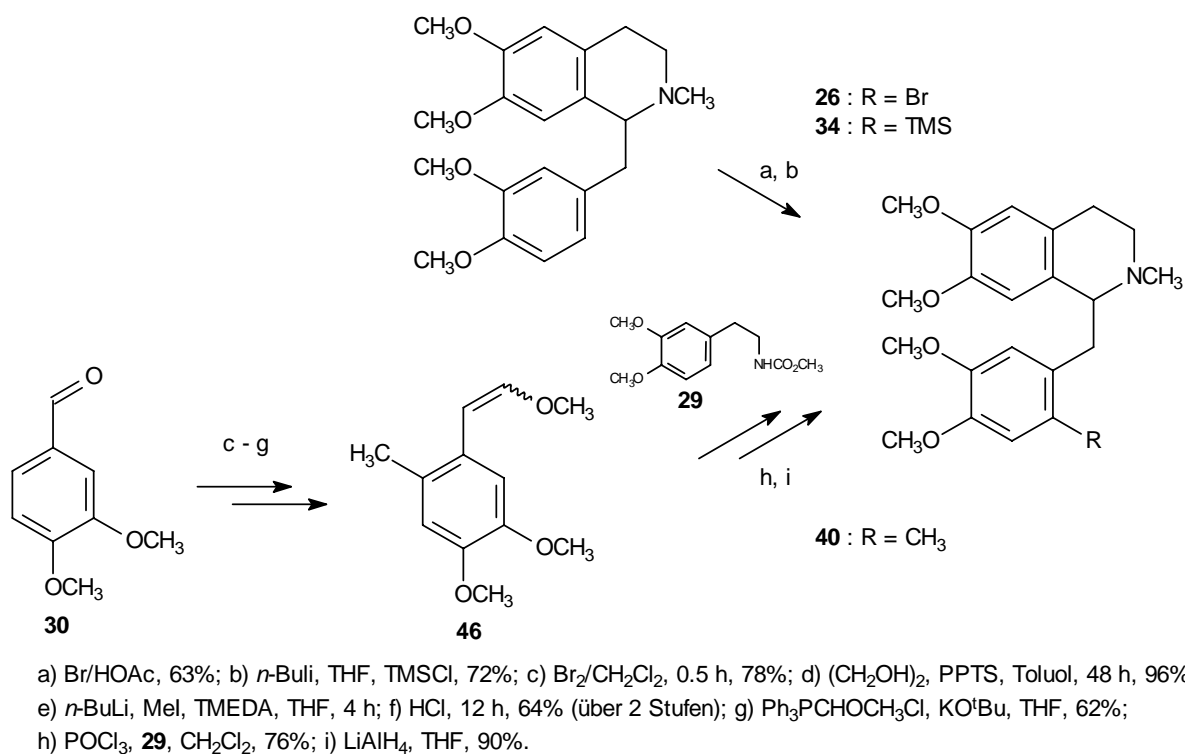
Symmetrisierung des Benzylteils

**Abbildung 30** : Unterschiedliche Strategien zur Verwirklichung der *ortho'*-Kupplung.

Im Rahmen der ersten Strategie wurde die bei der oxidativen Kupplung von **10** begünstigte *para'*-Position am Benzylring mit verschiedenen Blockgruppen R geschützt. Dabei standen sowohl abspaltbare als auch nicht entfernbare Substituenten zur Disposition.

Zur Darstellung von **26** und **34** wurde zunächst ausgehend von dem in vier Stufen aus Homoveratrylamin (**28**) und Veratrumaldehyd (**30**) synthetisierbaren Laudanosin (**10**) selektiv die *para'*-Position mit entfernbaren Schutzgruppen (R = Br, TMS) blockiert (Schema 36). Weiterhin wurde ein *para'*-Methyl-geblocktes Laudanosin **40** in einer siebenstufigen Synthese ebenfalls ausgehend vom Veratrumaldehyd (**30**) dargestellt (Schema 36).

Die Gesamtausbeute an *para'*-Bromlaudanosen **26** betrug hierbei 38% während die Ausbeute der sechsstufigen *para'*-Trimethylsilyl-geblockten Verbindung **34** bei 27% lag. Das *para'*-Methyl-geblockte Laudanosin (**40**) konnte in einer guten Gesamtausbeute von 21% erhalten werden, dies entspricht einer durchschnittlichen Ausbeute von 80% pro Reaktionsschritt. Mit den Laudanosinderivaten **34** und **40** standen so zwei neue Verbindungen für die elektrooxidativen Untersuchungen zur Verfügung.

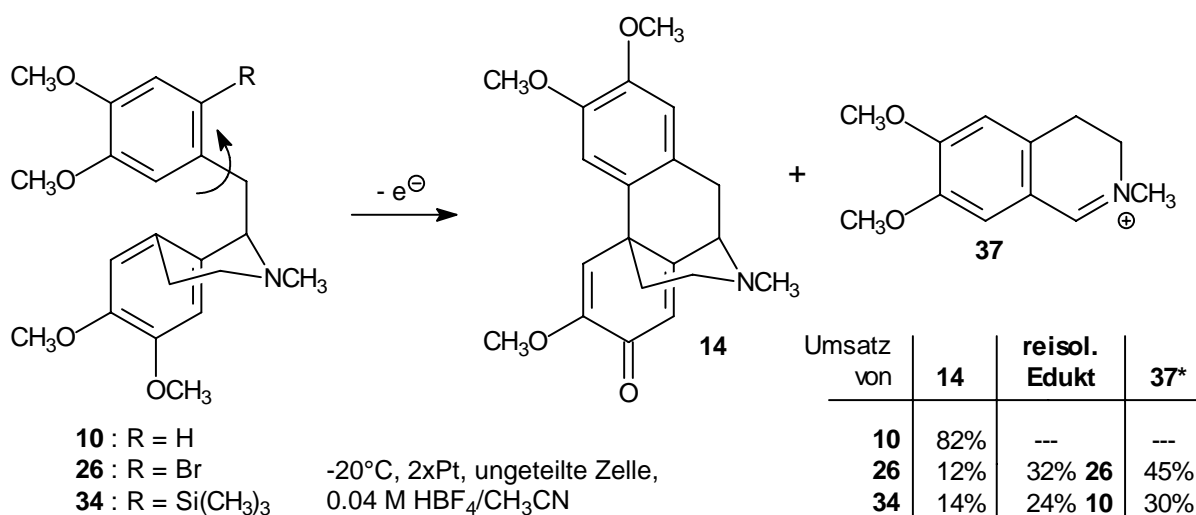


**Schema 36** : Synthese der *para*'-geblockten Laudanosinen **26**, **34** und **40**.

Es ist bekannt<sup>[40]</sup>, dass hohe Ausbeuten bei der anodischen Kupplung von 1-Benzyltetrahydroisochinolin schwer reproduzierbar sind, da die Reaktion empfindlich gegenüber der Variation der Elektrolyseparameter ist. Als Konkurrenzreaktion zur Aryl-Aryl-Kupplung tritt eine Spaltung an der Dibenzylbindung ein.

Zunächst wurde deshalb die literaturbekannte Elektrooxidation von **10** zum *para-para*'-Produkt *O*-Methylflavinantoin (**14**) nachvollzogen. Nach intensiver Optimierung der Elektrolyseparameter wurden hierbei Ausbeuten von 82% erhalten (Schema 37). Besonders wesentlich war hierbei die Verwendung eines von Nukleophilen befreiten Acetonitrils, eine niedrige Stromdichte und eine tiefe Reaktionstemperatur. Mit diesen Parametern gelang es, eine unerwünschte Benzylspaltung vollständig zurückzudrängen.

Die anodische Kupplung der mit Brom- und Trimethylsilyl- geblockten Laudanosine **26** und **34** ergab unter den zuvor optimierten Bedingungen nicht das erwartete *ortho*'-Kupplungsprodukt (Schema 37). Stattdessen wurde neben der Benzylspaltung zu **37** wiederum das elektronisch begünstigte *para-para*'-gekuppelte Morphinandienon **14** als Produkt einer *ipso*-Substitution in mäßiger Ausbeute isoliert.

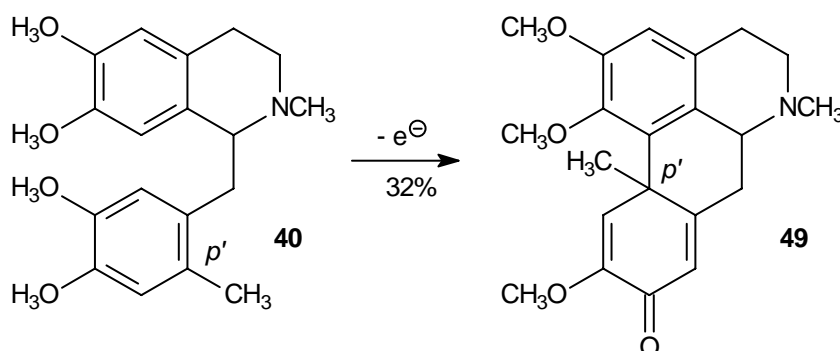


\*rel. Anteil lt. ESI-MS

**Schema 37** : Anodische Oxidation der *para'*-geblockten Laudanosine **10**, **26** und **34**.

Die anodische Kupplung der Methyl-substituierten Verbindung **40** ergab nicht - wie erwartet - ein *para-ortho'*-gekuppeltes Morphinandienon. Da die *para'*-Stellung am Benzylteil elektronisch aufgrund des *para*-dirigierenden Effekts der 3'-Methoxygruppe stark bevorzugt ist, trat trotz der Hinderung durch die Blockgruppe wiederum die Kupplung an dieser Position ein. Dabei wurde mit dem *ortho-para'*-Produkt (**49**) ein inverses Kupplungsprodukt in 32% Ausbeute erhalten (Gl. 65). Durch cyclische Voltammetrie ließ sich ermitteln, dass abweichend von den anderen Laudanosinderivaten hierbei der Benzylteil leichter als der Tetrahydroisochinolinteil oxidiert wird. Dadurch kommt es zu einem elektrophilen Angriff des benzylicischen Radikalkations an den ungeladenen Tetrahydroisochinolinteil.

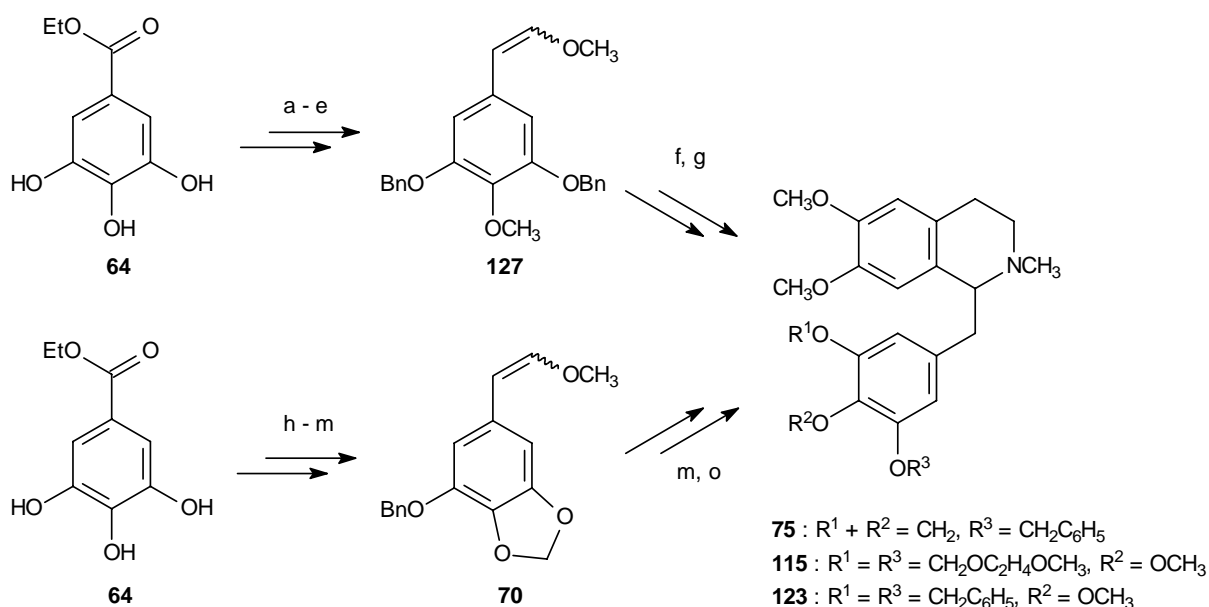
(65)



Es hat sich bei den Untersuchungen zur *para'*-Blockierung gezeigt, dass eine *para'*-Kupplung bei den elektrochemischen Reaktionen immer stark bevorzugt ist. Weiterhin ist eine Benzylspaltung wegen der entropisch günstigen Bildung zwei Moleküle thermodynamisch favorisiert.

Blockiert man die *para*'-Position, dann ist eine Benzylspaltung auch kinetisch begünstigt, da die Blockgruppen eine für die Kupplung günstige Anordnung der Aromaten erschwert. Daher wurde der zunächst offensichtliche Nachteil der elektronisch begünstigten *para*'-Reaktion für eine andere Strategie positiv genutzt.

Die zweite Strategie erforderte die Synthese von Tetrahydroisochinolinalkaloiden mit einem symmetrisierten Benzylteil (Schema 38). Die Enolether **46** und **127**, die zum Aufbau dieser Verbindungen durch eine *Pictet-Spengler*-Cyclisierung benötigt wurden, konnten jeweils ausgehend von dem wohlfeilen Gallusester **64** in fünf Schritten dargestellt werden. Das Di(MEM)-geschützte 1-Benzyltetrahydroisochinolin **115** wurde dabei über das Dibenzylsubstituierte Carbamat **122** durch Schutzgruppentausch erhalten.



- )  $K_2CO_3$ ,  $CH_3I$ , Aceton, 48%; b) NaH, BnBr, DMF, 79%; c)  $LiAlH_4$ , abs. THF, 98%; d)  $MnO_2$ , 1,2-Dichlorethan, 92%;  
 )  $Ph_3PCHOCH_3Cl$ ,  $KO^tBu$ , abs. THF,  $\Delta T$ , 56%; f) **29**,  $POCl_3$ ,  $CH_2Cl_2$ , 69%; g)  $LiAlH_4$ , abs. THF,  $\Delta T$ , 50%;  
 der g) : i) Pd/C/ $H_2$ , MeOH/ $CH_2Cl_2$ ; ii) 98%;  $^iPr_2NEt$ , MEMCl,  $CH_2Cl_2$ , 93%; iii)  $LiAlH_4$ , abs. THF,  $\Delta T$ , 55%;  
 )  $K_2CO_3$ ,  $CH_2I_2$ , DMSO, 120°C, 36%; j) NaH, BnBr, DMF, 99%; k)  $LiAlH_4$ , abs. THF, 90%; l)  $MnO_2$ , 1,2-Dichlorethan, 93%;  
 )  $Ph_3PCHOCH_3Cl$ ,  $KO^tBu$ , abs. THF,  $\Delta T$ , 70%; n) **29**,  $POCl_3$ ,  $CH_2Cl_2$ , 95%; o)  $LiAlH_4$ , abs. THF,  $\Delta T$ , 95%.

### Schema 38 : Synthese der 1-Benzyltetrahydroisochinoline **75**, **123** und **115**.

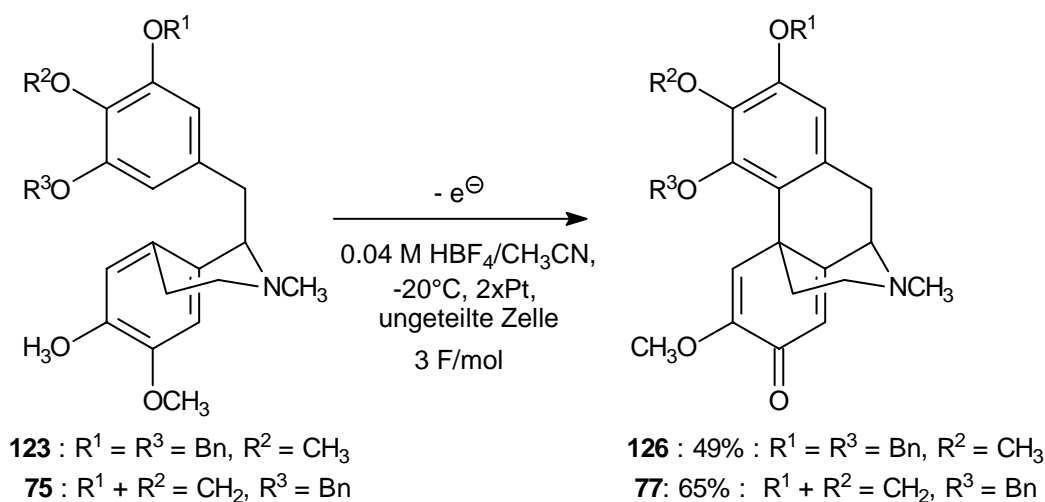
Damit konnten die 1-Benzyltetrahydroisochinoline **75**, **123** und **115** in sieben bzw. neun Schritten in einer Gesamtausbeute von 19% und je 14% synthetisiert werden. Dies entspricht jeweils einer durchschnittlichen Ausbeute von 75 - 80% pro Syntheseschritt.

Die Elektrooxidationen der Verbindungen **75** und **123** unter den für **10** optimierten Bedingungen lieferten die Morphinandienone **77** und **125** in mittleren bis guten Ausbeuten (Schema 39). Beide Verbindungen besitzen jeweils eine Oxyfunktion *ortho* zur neu gebildeten

C-12/C-13-Bindung, so dass hiervon ausgehend das Morphinskelett durch Aufbau des Dihydrofuranrings E vollständig etabliert werden kann.

Die anodische Oxidation des Tetrahydroisochinolins **115** mit symmetrischem, MEM-geschütztem Benzylteil führte unter den Elektrolysebedingungen sowohl zur Abspaltung der Schutzgruppen als auch erneut zur Spaltung an der labilen dibenzylischen Bindung.

(66)



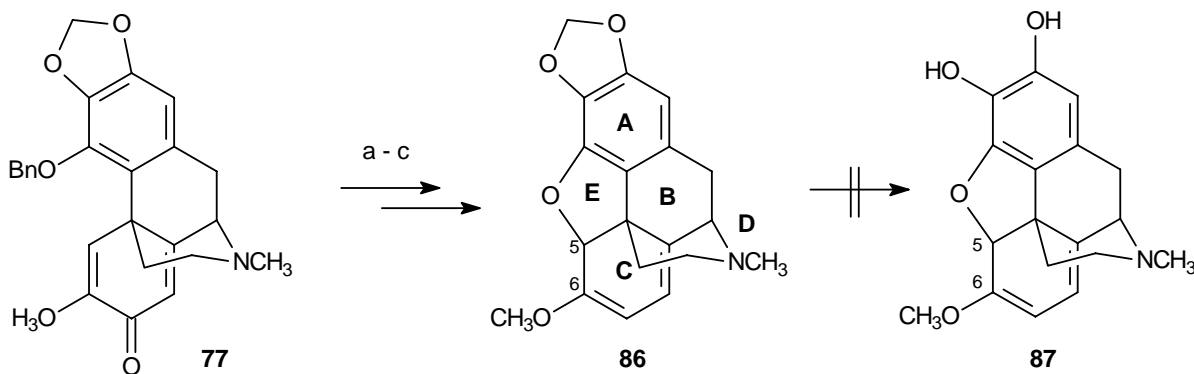
**Schema 39** : Anodische Aryl-Kupplung der 1-Benzyltetrahydroisochinoline **75** und **123**.

Die elektrooxidative Aryl-Aryl-Kupplung des Tetrahydroisochinolinalkaloids **75** mit quasi-symmetrischem Benzylteil ergab das Morphinandienon **77** mit dem Benzyloxysubstituent *ortho* zur neu gebildeten Bindung in guter Ausbeute von 65%. Dieses Ergebnis überstieg damit sämtliche bis dahin erzielte Ausbeuten an am Benzylteil trioxygenierten Morphinandienonen<sup>[26,107]</sup>. Aus **77** war ein weiterer Aufbau des Morphingerüsts möglich.

Durch die für Laudanosin (**10**) gefundenen optimalen Elektrolyseparameter konnte die Ausbeute des, schon von Klünenberg<sup>[41b]</sup> beschriebenen, Morphinandienons **126** mit 49% nahezu vervierfacht werden. Mit dieser Ausbeuteverbesserung wird aus **126** ebenfalls die unten für **77** beschriebenen Synthese zu einem Thebainderivat möglich. Da aber **126** schon bekannt ist und der Ringschluss zum E-Ring schon ausgehend von **77** verwirklicht wurde, wurden diese Synthesen im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr ausgeführt.

Ausgehend von dem aus der Elektrolyse von **75** entstandenen Morphinandienon **77** konnte in drei Schritten der E-Ring zum Thebainderivat **86** geschlossen werden (Schema 40). Mit der Totalsynthese des 2,3-Methylenedioxythebains (**86**) wurde das Morphinskelett komplett aufgebaut. Eine abschließende Spaltung des 1,3-Dioxolan wurde versucht, konnte aber im Rahmen dieser Arbeit trotz intensiver Untersuchungen nicht mehr erzielt werden. Hierzu wurde **86** mit eine Vielzahl von Reagentien umgesetzt, die zur Demethylenierung bzw. zur Methyletherspaltung geeignet sind. Dazu wurde Silylchloride, Lewissäuren, basische

Reagentien als auch Acetalisierungsmittel verwendet. Dabei wurde statt der gewünschten Spaltung der Methylenedioxygruppe zum Diol **87** entweder der Methylether am C-6 und/oder das Furan am C-5 gespalten. Bei den drastischeren Methoden zersetzte sich **86** vollständig.



a)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH, 2 h, 99%; b) Pd/C, 1,4-Cyclohexadien, EtOH, 91%; c)  $(i\text{PrO})_2\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 68%.

**Schema 40** : Synthese von 2,3-Methylenedioxythebain (**86**) ausgehend von **77**.

Das Thebainderivat **86** konnte so in 12 Stufen ausgehend vom Gallusester **64** synthetisiert werden. Die Gesamtausbeute an **86** betrug dabei 7.5%, d. h. ca. 80% pro Reaktionsschritt. Mit dieser racemischen Synthese wurde erstmals ein guter und kurzer Zugang zu einem neuen Morphin-Analoga erschlossen.

Mit den entwickelten Synthesen wurde gezeigt, dass die anodische Kupplung eine günstige Methode zur Synthese des Morphinskeletts ist. Ein Vorteil ist, dass mit dieser Strategie die Darstellung enantiomerenangereicherter Morphin-derivate über eine enantioselektive *Pictet-Spengler*-Reaktion<sup>[44]</sup> möglich ist.







## ***II. Experimenteller Teil***



## 7 Allgemeine Angaben

### 7.1 Verwendete Messgeräte und Methoden

**$^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren** wurden mit dem Gerät WM 300 der Fa. *Bruker* aufgenommen bei Resonanzfrequenzen von 75.4 MHz für  $^{13}\text{C}$ - und 300 MHz für  $^1\text{H}$ -Kerne. Für Sondermessungen (COSY, GHSQC, GHMBC, NOE) stand ein Gerät AM 360 der Fa. *Bruker* (360.1 MHz/90.5 MHz), ein Gerät AX 400 der Fa. *Bruker* (400.1 MHz/100 MHz) und ein Gerät Unityplus 600 (599.9MHz/150.8 MHz) zur Verfügung.

Die angegebenen chemischen Verschiebungen wurden auf der  $\delta$ -Skala (ppm) aufgetragen und sind bezogen auf Tetramethylsilan (0 ppm) im  $^1\text{H}$ -NMR- bzw. Deuteriochloroform im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (77.0 ppm) als innere Standards. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden unter Zuhilfenahme der  $^1\text{H}$ -Breitbandentkopplung aufgenommen, Multiplizitäten wurden gegebenenfalls durch DEPT-Pulsmethoden<sup>[149,150]</sup> ermittelt.

Die Aufspaltungen der Signale in  $^1\text{H}$ -Spektren wurden folgendermaßen gekennzeichnet:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, m = Multiplett,  $m_c$  = zentriertes Multiplett, q = Quartett, dd = Dublett vom Dublett, ddd = Dublett vom Dublett vom Dublett, dt = Dublett vom Triplet, br. = breit.

**Schmelzpunkte** wurden mit einem Heitzischmikroskop nach *Kofler* der Fa. *Reichert*, Wien, bestimmt. Die dabei ermittelten Werte sind nicht korrigiert.

**FT-IR-Spektren** wurden mit einem *IFS 28*-Spektrometer der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Meßwerte sind in reziproken Wellenlängen ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben. Bei den nicht näher gekennzeichneten Banden handelt es sich um Valenzschwingungen. Für die anderen Schwingungsarten werden die folgende Abkürzungen verwendet: Def. = Deformationsschwingung und rocking = Gerüstschwingung. Die Charakterisierung der Bandenform und -intensität erfolgt durch folgende Abkürzungen:

s = stark, m = mittel, w = schwach und br. = breit.

Bei der **gaschromatographischen Analytik** kamen folgende Gerätekombinationen zum Einsatz:

- *HP 5890 Series II* mit dem automatischen Probenaufgeber *HP 7673 A* und eingebauter Quarzkapillarsäule *HP 1* (25 m, 0.31 mm Innendurchmesser, 0.3  $\mu\text{m}$  Filmdicke) der Fa. *Hewlett Packard*. Die Registrierung der gemessenen Spektren erfolgte mit dem Integrator *HP 3396 Series II* der Fa. *Hewlett Packard*.

- *HP 5890 Series II* mit dem automatischen Probenaufgeber *HP 7673 A* und eingebauter Quarzkapillarsäule *HP 5* (25 m, 0.20 mm Innendurchmesser, 0.52  $\mu\text{m}$  Filmdicke) der Fa. *Hewlett Packard*. Die Registrierung der gemessenen Spektren erfolgte mit dem Integrator *HP 3396 Series II* der Fa. *Hewlett Packard*.

In beiden Systemen diente Stickstoff als Trägergas. Die Detektion erfolgte mit einem Flammenionisationsdetektor (FID).

- *HP 6890 Series II* mit dem automatischen Probenaufgeber und eingebauter Quarzkapillarsäule *HP 5* (25 m, 0.20 mm Innendurchmesser, 0.2  $\mu\text{m}$  Filmdicke) der Fa. *Hewlett Packard* mit Wasserstoff als Trägergas. Zur Registrierung und Ausgabe diente das Programm *ChemStation* der Fa. *Hewlett-Packard*.

Freie Amine und Alkohole wurden mit *N,O*-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid (BSA) derivatisiert. Hierbei wird die Probe mit einem 5- bis 10-fachen Überschuß an BSA für 10 min in einem Schraubdeckelgläschen auf 50°C erhitzt. Die Reaktion verläuft quantitativ.

**Massenspektren** mit GC/MS-Kopplung (EI, 70 eV) wurden mit folgenden Geräte-kombinationen aufgenommen:

- *Finnigan Mat. 8230* gekoppelt mit *Varian GC 3400* mit dem Datensystem *SS 300*.
- *GCT Micromass GC-TOF-Massenspektrometer* der Fa. *Micromass*, Manchester, UK.

Als Kapillarsäule diente eine 25 m Quarzsäule *SE 54* bzw. *HP U2* (0.2 mm Innendurchmesser, 0.33  $\mu\text{m}$  Filmdicke) der Fa. *Hewlett Packard*.

**Elektronspray-Massenspektren** wurden mit dem Gerät *Quattro LCZ* von der Fa *Micromass* aufgenommen.

Für Massenspektren (EI, 70 eV) mit Direkteinlaß (Schubstange) wird das Gerät *MAT 312* in Verbindung mit dem Datensystem *SS 200* bzw. *SS 300* der Fa. *Finnigan Mat.* verwendet.

Die Signale sind als  $m/z$  mit relativen Intensitäten in Klammern angegeben. Bei der Angabe der Massenspektren sind strukturspezifische Fragmentierungen sowie intensive Peaks aufgelistet.

**MALDI/LDI-Flugzeitspektren** wurden auf dem Gerät *LAZARUS II* (Eigenbau *Dr. H. Luftmann*, Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster) gemessen:

$\text{N}_2$ -Laser 337 nm, 3 ms Pulslänge, Beschleunigungsspannung 16 kV, Fluglänge 1 m. Die Genauigkeit der Massenbestimmung lag bei  $\pm 0.1\%$ . Als Matrix bei den MALDI-Flugzeitmassenspektren diente 2,4-Dihydroxybenzoesäure bzw. *trans*-2-[3-(4-*tert*-butylphenyl)-2-methyl-2propenylidene]-malononitril (DCTB).

**Elementaranalysen** wurden vom Analytischen Laboratorium des Organisch-Chemischen Instituts der Universität Münster angefertigt. Dabei kamen die Geräte *CH-O-Rapid* der Fa.

*Heraeus* und VarioEL III der Fa. *Elementaranalysensysteme* zum Einsatz.

**Kristallstrukturanalysen** wurden von der Röntgenabteilung des Organisch-Chemischen Institutes der Westf. Wilhelms-Universität Münster angefertigt. Die Kristalle wurden auf den folgenden Röntgen-Diffraktometern vermessen:

- Enraf-Nonius CAD4 mit Sealed Tube Generator FR590
- Nonius KappaCCD mit Rotating Anode Generator FR591

Zur Lösung der Röntgenstrukturen wurden die Programme SHELXS-86 bzw. SHELXS-97 und zu deren graphische Darstellung SCHAKAL-92 bzw. SCHAKAL-97 verwendet.

Für die analytische **Dünnschichtchromatographie** fanden DC-Alufolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub> der Firma *Merck* mit einer Schichtdicke der Kieselgelphase von 0.2 mm Verwendung.

Die Detektion erfolgte mit folgenden Methoden:

- Besprühen der DC-Platte mit einer Mischung aus 1%iger Cer(IV)-sulfat-Lösung und 2.3%iger Molybdätophosphorsäure in 10%iger Schwefelsäure. Bei der Entwicklung mit dem Heißluftfön erschienen die detektierbaren Substanzen als blaue Flecken.
- Bestrahlen mit UV-Licht der Wellenlänge 254 nm.

Zur präparativen Trennung mittels **Flashchromatographie**<sup>[151]</sup> wurden Glassäulen mit einem Innendurchmesser von 10-60 mm verwendet, der jeweilige Durchmesser und die Höhe werden in der Versuchsbeschreibung angegeben. Als stationäre Phase diente *Kieselgel 60* (70 - 230 mesh) der Firma *Merck* mit einer Korngröße von 40 - 63 µm.

**Prozentangaben** beziehen sich auf Gewichtsprozent (m/m). Die **Mischungsverhältnisse** der Laufmittel sind volumenbezogen (v/v) angegeben.

**Ausbeuteangaben** beziehen sich auf das als Minderkomponente eingesetzte Edukt.

## 7.2 Chemikalien

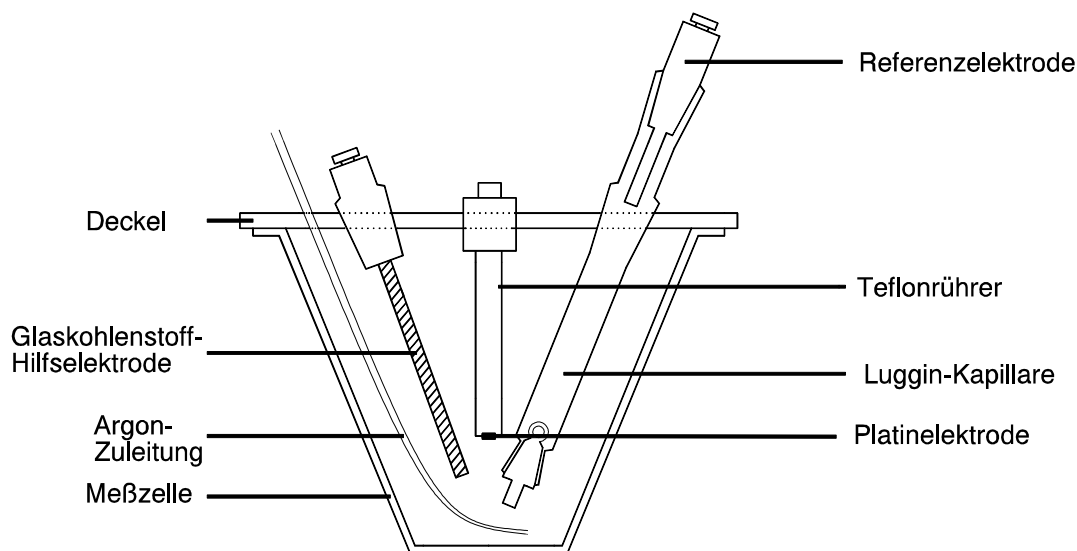
Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen *Aldrich*, *Acros*, *Merck*, *Lancaster* und *Fluka* bezogen und, wenn nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Die benutzten Lösungsmittel wurden destillativ gereinigt und gegebenenfalls nach gängigen Vorschriften<sup>[152]</sup> absolutiert.

**Acetonitril** (1000 ml) für die Elektrolyse wurde zunächst drei Tage lang über Molekularsieb  $4 \text{ \AA}$  getrocknet. Dann wurde in einer ausgeheizten Apparatur unter Argon 4 h über Phosphorpentoxid absolutiert. Bei der anschließenden Destillation wurden die ersten 150 ml verworfen und dann die mittlere Fraktion (ca. 500 ml) aufgefangen.

## 7.3 Elektrochemische Ausrüstung

### 7.3.1 Cyclovoltammetrie (CV)

Die **Cyclovoltamogramme** wurden in einer ungeteilte Zelle aufgenommen (Abb. 31). Der Meßaufbau bestand aus einer Dreielektrodenanordnung. Als Arbeitselektrode diente eine Scheibenelektrode aus Platin (3 mm Durchmesser in einer Teflonhülse) und als Gegenelektrode ein Glaskohlenstoffstab. Die Messungen erfolgten gegen eine Silber/Silberchlorid-Referenzelektrode (Ag/AgCl/ges. LiCl/Ethanol), die über eine mit Grundelektrolyt gefüllte Lugginkapillare mit der Elektrolyselösung verbunden war.

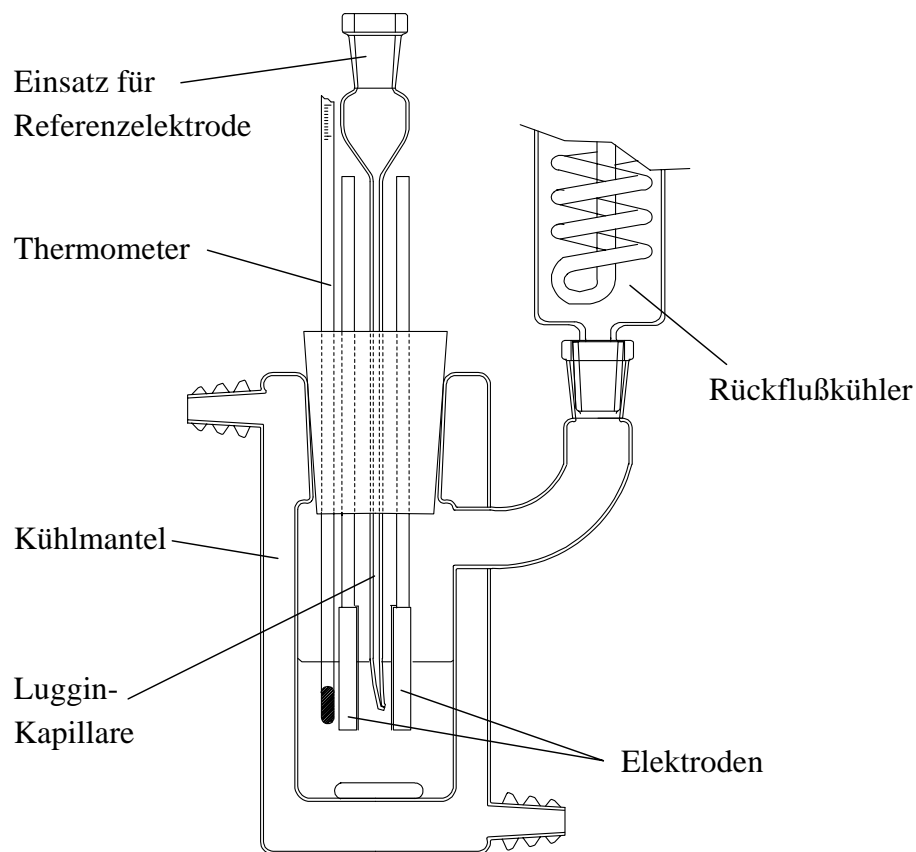


**Abbildung 31** : Ungeteilte CV-Messzelle

Als Stromquelle und Steuereinheit stand ein Potentiostat *PGSTAT 20* in Kombination mit einem *VA Stand 663* der Firma *Metrohm* zur Verfügung. Meßdatenerfassung und Auswertung erfolgten mit dem Programm *GPES 4.8* der Firma *ECO Chemie B.V.*, Utrecht.

### 7.3.2 Präparative Elektrolysen

Die präparativen Elektrolysen wurden in einer ungeteilten Becherglaszelle mit einem maximalen Fassungsvermögen von 25 ml durchgeführt (Abb. 32). Die Becherglaszelle war mit einem Teflonstopfen, der Bohrungen für die Stromzuführungen und die Lugginkapillare enthielt, verschlossen. Als Arbeitselektrode diente entweder Graphit, Graphitfilz, eine auf einen Teflonhalter aufgespannte Graphitfolie oder ein Platinblech mit jeweils  $4\text{ cm}^2$  Elektrodenfläche. Als Gegenelektrode wird ein  $4\text{ cm}^2$  großes Platinblech bzw. eine Graphitelektrode verwendet. Für potentialkontrollierte Elektrolysen wird als Referenzelektrode eine Silber/Silberperchlorat-Elektrode ( $\text{Ag}/0.01\text{ M AgNO}_3/0.1\text{ M LiClO}_4$ ) eingesetzt.



**Abbildung 32** : Schematische Darstellung der verwendeten ungeteilten Becherglaszelle.

Für die Temperierung der Elektrolysezelle wurden die Kryostaten *MC 5* und *MC 15* der Firma *Colora Meßtechnik GmbH* verwendet. Als Stromquelle dienten die Potentiostaten *Wenking Modell HP 88* der Firma *Bank Elektronik* sowie der Galvanostat-Potentiostat *IMP 83* der Fa. *Jaissle*. Der Ladungsverbrauch wird mit einem kalibrierten Gleichstromintegrator<sup>[153]</sup> bestimmt.

## 7.4 Allgemeine Arbeitsvorschriften

### 7.4.1 Darstellung von Vinylethern durch Wittig-Reaktion

In einer ausgeheizten Apparatur wird unter Argon Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid in abs. Tetrahydrofuran suspendiert und bei 0°C Kalium-*tert*-butoxid zugegeben. Die tiefrote Lösung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann wird der substituierte Benzaldehyd hinzugegeben und noch eine weitere Stunde gerührt.

Nach vier Stunden Erhitzen unter Rückfluss wird mit 100 ml dest. Wasser vorsichtig hydrolysiert und soviel Diethylether (80 ml) hinzugegeben, bis eine Phasentrennung zu erkennen war.

Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 30 ml dest. Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Als Rohprodukt erhält man ein mit Triphenylphosphinoxid verunreinigtes rotes Öl.

Das Rohprodukt wird in 10 ml Dichlormethan aufgenommen und schnell 500 ml eiskalter Petrolether zugegeben. Hierbei fiel das Triphenylphosphinoxid in Form eines hellbraunen Feststoffes aus. Nach Abtrennen des Feststoffes wird diese Prozedur wiederholt, wobei die Mischung 48 h bei -10°C belassen wird, um so das restliche Triphenylphosphinoxid vollständig zu entfernen. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man ein rotes Öl, das flashchromatographisch gereinigt werden muss.

### 7.4.2 Darstellung von 1-Benzyl-*N*-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen durch die Pictet-Spengler-Reaktion

Der Enolether und das Carbamat werden in 30 ml Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur vorsichtig mit Phosphorylchlorid versetzt. Im Laufe der Reaktion veränderte sich die Farbe der Lösung von hellgelb nach schwarz. Die Reaktionsmischung wird 12 h gerührt, auf 0°C abgekühlt und vorsichtig mit einer von 20%igen Kaliumhydroxid-Lösung alkalisch gemacht.

Die Reaktionslösung wird dreimal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Dann werden die vereinigten organischen Phasen mit 10 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Als Rohprodukt wird ein Feststoff erhalten, der flashchromatographisch gereinigt wird.



## 8 Synthese substituierter Laudanosine

### 8.1 Synthese von ( $\pm$ )-Laudanosin (10) und 6'-Trimethylaudanosin (34)

#### 8.1.1 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl-N-methoxycarbonylamin (29)

6.8 ml (40 mmol) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethylamin (**28**) und 6.65 g (80 mmol) Natriumhydrogencarbonat werden in Dichlormethan suspendiert. Unter Kühlung im Eiswasserbad werden langsam 3.1 ml (40 mmol) Chlorameisensäuremethylester zugetropft. Nach 30 Min. Rühren bei Raumtemperatur wird mit 20 ml dest. Wasser versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit jeweils 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 ml dest. Wasser gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird ein hellgelbes Öl erhalten, das über eine kurze Flash-Säule ( $\varnothing$  6 cm, 5 cm Kieselgel) mit Diethylether als Laufmittel filtriert wird. Man erhält das Carbamat **29** als weißen Feststoff.

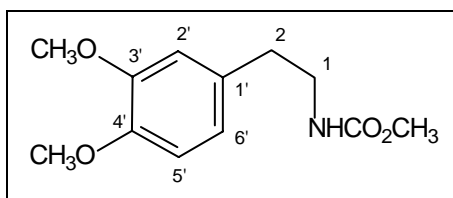
**Ausbeute:** 8.10 g (34.0 mmol, 85%)      **Lit.** <sup>[43]</sup>: 70%

**Schmp.:** 66-67°C      **Lit.** <sup>[43]</sup>: 67°C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.36 (Diethylether)

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3302 (s, br., N-H), 3064, 3014 (m, CH-arom.) 2957, 2934 (m, CH-aliph.), 2836 (m, O-CH<sub>3</sub>), 1689 (s, C=O), 1591 (m, C=C-arom.), 1545 (s), 1517 (s), 1460 (m, C-H-Def.), 1416 (m), 1310 (m), 1262 (s, C-O) 1234 (s, C-O), 1139 (s), 1027 (s), 861(m) , 820 (m), 639 (m).



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 2.75 (t, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 7.2 Hz, 2H, 2-H), 3.41 (m, 2 H, 1-H), 3.66 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 4.71 (s, br., 1H, N-H), 6.71 - 6.82 (m, 3H, 2'-H, 5'-H und 6'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 36.1 (t, C-2), 42.7 (t, C-1), 52.4 (q, COO-CH<sub>3</sub>), 56.3, 56.4 (2 × q, 2 × Ar-OCH<sub>3</sub>), 112.0 , 112.5 (2 × d, C-2' und C-5'), 121.1 (d, C-6'), 131.7 (s, C-1'), 148.2, 149.5 (2 × s, C-3' und C-4'), 157.0 (s, COOCH<sub>3</sub>).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%) = 239 (25) [ $M^+$ ], 208 (10) [ $M^+ - OCH_3$ ], 207 (19) [ $M^+ - CH_3OH$ ], 165 (10) [ $M^+ - NHCOOCH_3$ ], 164 (60) [ $M^+ - NH_2COOCH_3$  (*McLafferty-Umlagerung*)], 152 (15), 151 (100) [ $C_9H_{11}O_2^+$ ], 149 (8), 135 (5), 107 (7), 88 (6), 77 (5) [ $C_6H_5^+$ ], 65 (5) [ $C_5H_5^+$ ], 59 (5) [ $CO_2CH_3^+$ ], 44 (5).

**CHN-Analyse:**

	Ber.:	C 60.24%	H 7.16%	N 5.85%
$C_{12}H_{17}NO_4$ (239.3)	Gef.:	C 60.20%	H 6.87%	N 5.96%

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Angaben in der Literatur<sup>[43]</sup>.

### 8.1.2 Darstellung von *E*- und *Z*-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-methoxyethen (**31**)

Durchführung nach Allg. Arbeitsvorschrift 1.4.1

**Ansatzgröße:**

20.6 g (60 mmol)	Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid
6.8 g (60 mmol)	Kalium- <i>tert</i> -butoxid
3.35 g (20 mmol)	3,4-Dimethoxybenzaldehyd ( <b>30</b> )
120 ml	abs. Tetrahydrofuran

Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man ein orangegelbes Öl, das durch Flashchromatographie ( $\varnothing$  6 cm, 15 cm Kieselgel, Laufmittel: Diethylether/ Petrolether 2:1) gereinigt wird. Man erhält den Vinylether **31** als hellgelbes Öl mit einem Verhältnis der Doppelbindungsisomeren von 1.4:1 (lt. GC-Integration).

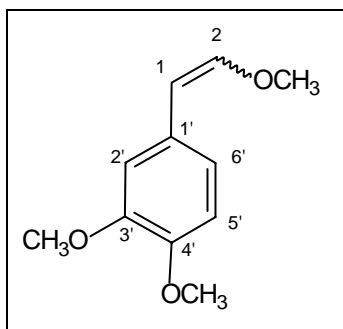
**Ausbeute:** 3.27 g (17 mmol, 84%)

**Lit.** <sup>[43]</sup>: 82%

**$R_f$ -Wert:** 0.41 (Petrolether/Diethylether 1:2)

**FT-IR**(Film):

$\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3001 (m, CH-arom.), 2954 (s, br., CH-aliph.), 2935 (s, CH-aliph.), 1681 (m, C=CH-OCH<sub>3</sub>), 1643 (m, C=C-olefin.), 1586 (m, C=C-arom.), 1515 (s, C=C-arom.), 1463 (s), 1416 (m), 1323 (m), 1267 (s, C-O), 1240 (s, C-O), 1190 (m), 1150 (s), 1138 (s), 1095 (s), 1027 (s), 937 (m), 857 (m), 814 (m), 783 (w), 759 (m), 732 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 3.64 (s, 3H, *E*-CH-O-CH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3 H, *Z*-CH-O-CH<sub>3</sub>), 3.83, 3.840, 3.844, 3.85 (4 × s, 12H, *E/Z*-Ar-OCH<sub>3</sub>), 5.15 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> = 7.1 Hz, 1H, *Z*-1-*H*), 5.76 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> = 13.0 Hz, 1H, *E*-1-*H*), 6.03 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>2,1</sub> = 7.1 Hz, 1H, *Z*-2-*H*), 6.74-6.82 (m, 4H, *E*-2'-*H*, *E*-6'-*H*, *E*- und *Z*-5'-*H*), 6.91 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>2,1</sub> = 13.0 Hz, 1H, *E*-2-*H*), 7.05 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>6',5'</sub> = 7.2 Hz, *J*<sub>6',2'</sub> = 2.1 Hz, 1H, *Z*-6'-*H*), 7.23 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>2',6'</sub> = 1.9 Hz, 1H, *Z*-2'-*H*).

Die beiden Doppelbindungsisomere treten nach Integration der Protonen im Verhältnis von *E/Z* = 1.2:1.0 auf.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 56.2, 56.3 (2 × q, 2 × *E*-Ar-OCH<sub>3</sub>), 56.4, 56.50 (2 × q, 2 × *Z*-Ar-OCH<sub>3</sub>), 56.9 (q, *E*-CH-O-CH<sub>3</sub>), 60.9 (q, *Z*-CH-O-CH<sub>3</sub>), 105.4 (d, *E*-C-1), 105.9 (d, *Z*-C-1), 109.0, 109.5, 111.6, 112.2 (4 × d, *E*- und *Z*-C-2', *E*- und *Z*-C-5'), 118.1 (d, *E*-C-6'), 121.3 (d, *Z*-C-6'), 129.6, 129.8 (2 × s, *E*- und *Z*-C-1'), 146.9 (d, *Z*-C-2), 147.7, 147.9 (2 × s, *E*- und *Z*-C-4'), 148.2 (d, *E*-C-2), 149.0, 149.6 (2 × s, *E*- und *Z*-C-3').

**MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):**

*m/z* (%) = 194 (100) [M<sup>+</sup>], 180 (10), 179 (65) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 151 (25) [M<sup>+</sup> - COCH<sub>3</sub>], 148 (12), 121 (8), 119 (9), 107 (7), 97 (9), 91 (15) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 77 (9) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 65 (7) [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 51 (8) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 39 (5) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

Die Massenspektren der Doppelbindungsisomeren, die sich gaschromatographisch trennen lassen, unterscheiden sich nicht. Darum wird hier nur das Spektrum von einem Isomer aufgeführt.

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Angaben in der Literatur<sup>[43]</sup>.

### 8.1.3 Pictet-Spengler-Cyclisierung zu 6,7-Dimethoxy-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-*N*-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (32)

Durchführung nach Allg. Arbeitsvorschrift 1.4.2

#### Ansatzgröße:

2.9 g (15.0 mmol)	<i>E/Z</i> -1-(3,4-Dimethoxy-)-2-methoxyethen ( <b>31</b> )
3.6 g (15.0 mmol)	2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl- <i>N</i> -methoxycarbonylamin ( <b>29</b> )
3.0 ml (32.2 mmol)	Phosphoroxchlorid
30 ml	Dichlormethan

Als Rohprodukt wird ein hellbrauner Feststoff erhalten, der flashchromatographisch ( $\varnothing$  6 cm, 13 cm Kieselgel) mit Diethylether als Laufmittel gereinigt werden konnte. Man erhält **29** als einen hellgelben Feststoff.

**Ausbeute:** 5.02 g (12.5 mmol, 83%)      **Lit.**<sup>[43]</sup>: 90%

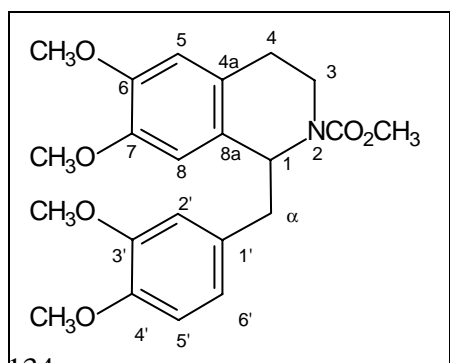
**Schmp.:** 109-110°C      **Lit.**<sup>[43]</sup>: 110°C

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.25 (Diethylether)

#### FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3007 (m, CH-arom.), 2954 (m, br., CH-aliph.), 2924 (m, CH-aliph.), 2862 (w, CH-aliph), 2837 (m, CH-aliph.), 1697 (s, C=O), 1611 (m, C=C-arom.), 1589 (m, C=C-arom.), 1515 (s, C=C-arom.), 1452 (s, C-H-Def.), 1407 (s), 1362 (m), 1331 (m), 1313 (m), 1260 (s, C-O), 1207 (s, C-O), 1152 (m, C-O), 1137 (m), 1123 (m), 1101 (m), 1023 (m), 983 (m), 967 (m), 941 (w), 836 (m), 816 (m), 786 (m), 764 (m), 634 (w).

Aufgrund der eingeschränkten Rotation um die N-C-Bindung der Carbamatfunktion treten in den NMR-Spektren Verdoppelungen der Peaks auf.



#### <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 2.51-2.61, 2.70-2.84, 2.91-2.98, 3.08-3.13, 3.26-3.33 (jeweils m, 10H, 3-H (a oder b), 4-H (a und b), 2  $\times$   $\alpha$ -H (a und b)), 3.56 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub> (a)), 3.63 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>(b)), 3.72, 3.78, 3.80, 3.84 (jeweils s, 12H, 4  $\times$  Ar-OCH<sub>3</sub> (a und b)), 4.05-4.15 (m, 2H, 3-H (a oder

b)), 5.13 (m, 1H, 1-H (a)), 5.24 (m, 1H, 1-H (b)), 6.20 (s, 1H, 8-H (a)), 6.35 (s, 1H, 8-H (b)), 6.56 - 6.79 (m, 8H, 5-H (a und b), 2'-H (a und b), 5'-H (a und b), und 6'-H (a und b)).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 28.4 (t,  $\alpha\text{-C}$ ), 38.6 (t, C-4 (a)), 39.7 (t, C-4 (b)), 42.6 (t, C-3 (a)), 43.1 (t, C-3 (b)), 52.9 (q,  $\text{COOCH}_3$  (a und b)), 56.3 (d, C-1 (a und b)), 56.5 (q, Ar- $\text{OCH}_3$ ), 56.6 (q, Ar- $\text{OCH}_3$ ), 110.9, 111.2, 111.6, 111.9, 113.4 ( $5 \times$  d, C-5, C-8, C-2' und C-5' (a und b)), 122.3 (t, C-6'), 126.7, 128.6, 131.2 ( $5 \times$  s, C-4a, C-8a, und C-1'), 147.5, 148.2, 149.1 ( $3 \times$  s, C-6, C-7, C-3' und C4'), 156.4 (s,  $\text{COOCH}_3$ ).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%) = 401 (<1) [ $\text{M}^+$ ], 400 (0.4) [ $\text{M}^+ - \text{H}$ ], 370 (1) [ $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ ], 252 (2) [*McLafferty*], 251 (30) [ $\text{M}^+ - \text{CHC}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ ], 250 (100) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ ], 235 (3) [250 -  $\text{CH}_3$ ], 190 (10), 151 (8) [ $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2^+$ ], 145 (2), 107 (4), 77 (3) [ $\text{C}_6\text{H}_5^+$ ], 59 (5) [ $\text{COOCH}_3^+$ ].

**CHN-Analyse:**

	Ber.:	C 65.82%	H 6.78%	N 3.48%
$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ (401.30)	Gef.:	C 65.78%	H 6.42%	N 3.38%

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturangaben<sup>[43]</sup>.

#### 8.1.4 Reduktion zum Laudanosin (10)

In einer ausgeheizten Apparatur werden 1.0 g (26 mmol) Lithiumaluminiumhydrid unter Argon in 30 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert. Bei 0°C werden 2.0 g (5 mmol) Carbat **32**, gelöst in 30 ml abs. Tetrahydrofuran, vorsichtig in die Suspension getropft.

Die Reaktionsmischung wird zwölf Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann bei 0°C vorsichtig mit 20 ml 10% Kaliumhydroxidlösung hydrolysiert. Die Mischung wird aufgeköcht, um so den ausfallenden Hydroxidniederschlag körnig werden zu lassen. Der Niederschlag wird abgetrennt und gründlich mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wird zweimal mit 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Man erhält das ( $\pm$ )-Laudanosin (**10**) als leicht gelben Feststoff.

#### 1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

**(Laudanosin) (10)**

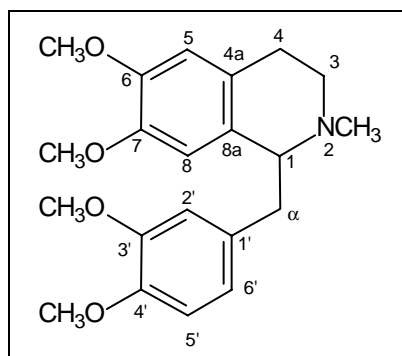
**Ausbeute:** 1.62 g (4.56 mmol, 91%)      **Lit.** <sup>[43]</sup>: 91%

**Schmp.:** 115-117°C      **Lit** <sup>[154]</sup>: 116-117°C

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.33 (Dichlormethan/Methanol 10:1)

**FT-IR (KBr):**

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2997 (w, CH-arom.), 2933 (m, CH-aliph.), 2835 (m, O-CH<sub>3</sub>), 2788 (m, N-CH<sub>3</sub>), 1606 (m), 1588 (m, C=C-arom.), 1514 (s, C=C-arom), 1451 (s, C-H-Def.), 1417(m), 1374 (m), 1334 (m), 1264 (s, C-O), 1227 (s, C-O), 1203 (m), 1155 (m), 1141 (s), 1104 (w), 1029 (m), 1017 (m), 991 (w) 860 (m), 816 (m).



**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 2.54 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.56-2.63, 2.72-2.87 (2 x m, 4H, 3-H und 4-H), 3.12-3.20 (m, 2H,  $\alpha$ -H), 3.58 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.70 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1, $\alpha$ 1</sub> = 5.0 Hz, J<sub>1, $\alpha$ 2</sub> = 7.6 Hz, 1-H), 3.78 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 6.09 (s, 1H, 5-H), 6.56 (s, 1 H, 8-H), 6.60 (d, J<sub>2',6'</sub> = 1.9 Hz, 1H, 2-H), 6.63 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>6',5'</sub> = 8.1 Hz, J<sub>6',2'</sub> = 1.9 Hz, 6'-H), 6.76 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>6',5'</sub> = 8.1 Hz, 5'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 26.0 (t,  $\alpha$ -C), 41.3 (t, C-4), 43.0 (q, NCH<sub>3</sub>), 47.5 (t, C-3), 56.0, 56.2, 56.2, 56.4 (4 x q, 4 x Ar-OCH<sub>3</sub>), 65.3 (d, C-1), 111.6, 111.7, 111.8, 113.6 (4 x d, C-5, C-8, C-2', C-6'), 122.3 (d, C-5'), 126.4 (s, C-4a), 129.6 (s, C-8a), 132.9 (s, C-1'), 146.9, 147.8, 147.9, 149.1 (4 x s, C-6, C-7, C-3', C-4').

**MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 357 (1) [M<sup>+</sup>], 356 (1) [M<sup>+</sup> - H], 341 (1) [M<sup>+</sup> - CH<sub>4</sub>], 208 (5), 207 (20) [M<sup>+</sup> - CHC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 206 (100) [M<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 190 (11), 145 (5), 132 (4), 65 (2) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 42 (2) [C<sub>3</sub>H<sub>6</sub><sup>+</sup>].

**CHN-Analyse:**

	Ber.:	C 70.56%	H 7.61%	N 3.92%
C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub> (357.33)	Gef.:	C 70.34%	H 7.24%	N 3.99%

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Angaben in der Literatur<sup>[154]</sup>.

### 8.1.5 Bromierung zum 1-(2-Brom-4,5-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (26)

Zur Darstellung des Bromlaudanons (26) werden 2.35 g (8.5 mmol) ( $\pm$ )-Laudanosin (10) in 20 ml Eisessig bei 40°C gelöst und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Innerhalb von 30 min wird unter starkem Rühren eine Lösung von 0.5 ml (1.56 g, 9.75 mmol) Brom in 20 ml Eisessig zugetropft. Dann lässt man noch weitere 45 min rühren. Die dunkelrote Lösung wird auf 0°C gekühlt und vorsichtig mit 2 N Natronlauge neutralisiert. Es wird dreimal mit 100 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Es wird eingeeengt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Der ausfallende Feststoff wird abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Die Mutterlauge wird über Nacht bei -18°C belassen und dann noch einmal filtriert. Man erhält 6'-Bromlaudanons (26) als hellbraunen Feststoff.

**Ausbeute:** 2.34 g (5.3 mmol, 63%)

**Lit.**<sup>[58]</sup>: 60%

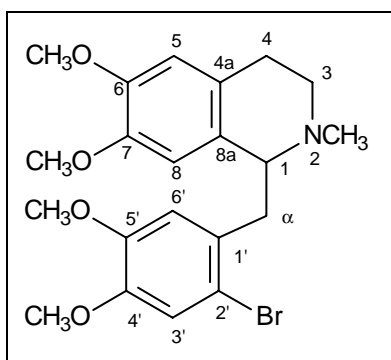
**Schmp.:** 127 - 128°C

**Lit.**<sup>[57]</sup>: 128°C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.48 (Aceton/Triethylamin 10:1)

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2999 (w, CH-arom.), 2935 (s, CH-aliph.), 2837 (m, CH-aliph.), 2799 (w), 1646 (w), 1605 (m, C=C-arom.), 1511 (s, C=C-arom), 1464 (s, CH-Def.), 1381 (w), 1337 (w), 1257 (s, C-O), 1222 (s, C-O), 1164 (m, C-O), 1138 (w), 1103 (m), 1031 (m), 961 (w), 914 (w), 860 (w), 801 (w), 731 (m).



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 2.54 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.58-2.66 (m, 2H,  $\alpha$ -H), 2.81-2.92 (m, 2H, 4-H), 3.19-3.26 (m, 2H, 3-H), 3.58, 3.71 (2  $\times$  s, 2  $\times$  3H, 2  $\times$  Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.81 (m, 1H, 1-H), 3.83, 3.84 (2  $\times$  s, 2  $\times$  3H, 2  $\times$  Ar-OCH<sub>3</sub>), 6.05 (s, 1H, 8-H), 6.54 (s, 1H, 5-H), 6.57 (s, 1H, 3'-H), 7.01 (s, 1H, 5'-H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm) = 25.72 (t, C-α), 40.8 (t, C-4) 43.0 (q, NCH<sub>3</sub>), 46.9 (t, C-3), 56.0, 56.2, 56.4, 56.6 (4 × q, 4 × Ar-OCH<sub>3</sub>), 63.2 (d, C-1), 111.9 (d, C-8), 115.3, 115.7, 115.9 (3 × d, C-5, C-3', C-6'), 116.5 (s, C-2'), 126.5, 129.3, 131.6 (3 × s, C-4a, C-8a, C-1'), 146.9, 147.9, 148.3, 148.5 (4 × s, C-6, C-7, C-4', C-5').

MS (ESI/MS+):

*m/z* (%) = 460/458 (30) [M + Na<sup>+</sup>], 436/438 (100) [M + H<sup>+</sup>].

CHN-Analyse:

	Ber.:	C 57.81%	H 6.01%	N 3.21%
C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> BrNO <sub>4</sub> (436.35)	Gef.:	C 57.57%	H 6.08%	N 3.21%

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Angaben in der Literatur<sup>[58]</sup>.

### 8.1.6 Halogen-Metall-Austausch zum 1-(4,5-Dimethoxy-2-trimethylsilylbenzyl)-6,7-dimethoxy-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (34)

In einer ausgeheizten Apparatur werden bei -78°C zu einer Lösung von 880 mg (2.00 mmol) 6'-Bromlaudanin (**26**) in 50 ml abs. Tetrahydrofuran 2.5 ml (4.0 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Buthyllithium in *n*-Hexan innerhalb von 5 min hinzugegeben. Die Mischung wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt und dann 0.8 ml (0.92 g, 8.50 mmol) Trimethylsilylchlorid, das vorher zur Entfernung von Salzsäure über Calciumhydrid und dann über Polyvinylpyrrolidon (PVP) absolutiert werden muss. Die Reaktionslösung lässt man für drei Stunden rühren und dabei auf 0°C auftauen. Es werden weitere 0.8 ml (0.92 g, 8.50 mmol) Trimethylsilylchlorid hinzugegeben und weitere 15 min gerührt. Unter Zugabe von ges. Ammoniumchloridlösung wird hydrolysiert, es wird dreimal mit 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Durch flashchromatographische Reinigung (Ø 3 cm, 20 cm Kieselgel, Cyclohexan/ Aceton/Triethylamin 6:3:1) erhält man das Produkt als beigen Feststoff.

#### 1. Fraktion: 1-(4,5-Dimethoxy-2-trimethylsilylbenzyl)-6,7-dimethoxy-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (34)

**Ausbeute:** 613 mg (1.42 mmol, 71%)

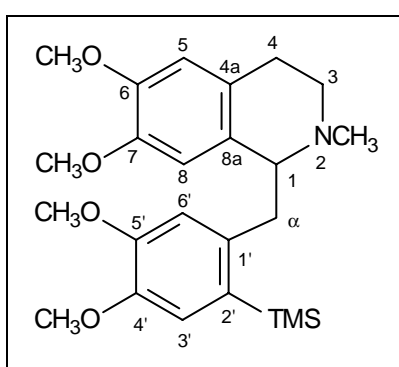


**Schmp.:** 135°C

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.32 (Cyclohexan/Aceton/Triethylamin 6:3:1)

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2949 (m, CH-aliph.), 2838 (w, CH-aliph.), 2792 (w), 1606 (w, C=C), 1592 (m, C=C), 1515 (s, C=C), 1466 (s, CH-Def.), 1449 (s, CH-Def.), 1373 (w), 1357 (w), 1342 (w), 1289 (m, C-O), 1210 (s, C-O), 1178 (s, C-O), 1132 (s, C-O), 1102 (m), 1036 (w), 1022 (w), 1002 (m), 937 (w), 923 (w), 867 (s), 836 (s), 803 (m), 762 (w), 743 (w).



**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 0.16 (s, 9H, TMS-CH<sub>3</sub>), 2.57 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.64 (m, 1H, 4-Ha), 2.79 (m, 1H, 4-Hb), 2.86-2.96 (m, 2H,  $\alpha$ -Ha und 3-Ha), 3.26-3.33 (m, 2H,  $\alpha$ -Hb und 3-Hb), 3.43 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.81 (m, 1H, 1-H), 3.83 (s, 6H, 2 × Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 5.82 (s, 1H, 8-H), 6.57 (s, 1H, 5-H), 6.82 (s, 1H, 6'-H), 6.95 (s, 1H, 3'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 0.04 (q, TMS-CH<sub>3</sub>), 24.2 (t, C-4), 40.4 (t, C- $\alpha$ ), 41.9 (q, NCH<sub>3</sub>), 45.9 (t, C-3), 54.8, 55.2, 55.4, 55.6 (4 × q, 4 × Ar-OCH<sub>3</sub>), 64.1 (d, C-1), 111.0 (d, C-8), 111.1 (d, C-5), 113.2 (d, C-6'), 117.1 (d, C-3'), 125.4 (s, C-8a), 128.3 (s, C-4a), 130.1 (s, C-1'), 138.5 (s, C-2'), 145.7 (s, C-6), 146.2 (s, C-4'), 147.1 (s, C-7), 149.3 (s, C-5').

**COSYGS-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):

$\delta$  (ppm) = **2.64 (4-Ha)** / 2.79 (4-Hb), 2.86-2.96 (3-Ha), 3.26-3.33 (3-Hb); **2.79 (4-Hb)** / 2.64 (4-Ha), 2.86-2.96 (3-Ha), 3.26-3.33 (3-Hb); **2.86-2.96 (3-Hb)** / 2.64 (4-Ha), 2.79 (4-Hb), 3.26-3.33 (3-Ha); **3.26-3.33 (3-Hb)** / 2.64 (4-Ha), 2.79 (4-Hb), 2.86-2.96 (3-Ha); **3.81 (1-H)** / 2.86-2.96 ( $\alpha$ -Ha), 3.26-3.33 ( $\alpha$ -Hb).

**GHMQC-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz / 400 MHz):

$\delta$  (ppm) = 0.04 / 0.16 (TMS-C-H); 24.2 / 2.64, 2.79 (C-4-H); 40.4 / 2.86 - 2.96, 3.26 - 3.33 (C- $\alpha$ -H); 41.9 / 2.57 (NCH<sub>3</sub>-C-H); 45.9 / 2.86 - 2.96, 3.26 - 3.33 (C-3-H); 54.8, 55.2, 55.4, 55.6 / 3.43, 3.83, 3.87 (ArOCH<sub>3</sub>-C-H); 64.6 / 3.81 (C-1-H); 111.0 / 5.82 (C-8-H); 111.1 / 6.57 (C-5-H); 113.2 / 6.82 (C-6'-H), 117.1 / 6.95 (C-3'-H).

**GHMBC-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz / 400 MHz (auszugsweise)):

$\delta$  (ppm) = **64.1 (C-1)** / 2.79 (4-H), 2.86 - 2.96 ( $\alpha$ -H), , 3.26 - 3.33 ( $\alpha$ -H);  
**138.5 (C-2')** / 0.16 (TMS-C-H), 2.86 - 2.96 ( $\alpha$ -H), 6.82 (6'-H), 6.95 (3'-H);  
**149.3 (C-5')** / 6.82 (6'-H), 6.95 (3'-H).

**MS** (ESI/MS-MS+):

$m/z$  (%) = 430 (10) [M + H<sup>+</sup>], 206 (100) [(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NCH<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**CHN-Analyse:**

	Ber.:	C 67.10%	H 8.21%	N 3.26%
C <sub>24</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>4</sub> Si (429.63)	Gef.:	C 66.55%	H 8.05%	N 3.08%

Ein korrekte Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden, da **34** hygroskopisch ist. Zur Absicherung der Struktur wurde daher die Exakte Masse bestimmt.

**Exakte Massenbestimmung** (ESI/MS+):

C <sub>24</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>4</sub> Si + H <sup>+</sup>	ber.	430.2414	gef.	430.2417
---	------	----------	------	----------

## **2. Fraktion: 1-(4,5-Dimethoxy-benzyl)-6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin (10)**

**Ausbeute:** 150 mg (0.42 mmol, 21%)

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.23 (Cyclohexan/Aceton/Triethylamin 6:3:1)

Die Daten stimmen mit den spektroskopischen Daten in Kap. 8.1.4 für Verbindung **10** überein.

### **8.1.7 Darstellung von 6'-TMS-Laudanosin (34) über eine Grignard-Reaktion**

48 mg (2 mmol) Magnesiumspäne werden in 20 ml abs. Tetrahydrofuran vorgelegt und 220 mg (0.5 mmol) 6'-Bromlaudanosin (**26**) hinzugegeben. Es wird zu Starten der Reaktion wenig Jod hinzugefügt und bis zur vollständigen Auflösung des Magnesiums unter Rückfluss erwärmt. Dann werden 0.1 ml (1.3 mmol) Trimethylsilylchlorid zugetropft und weitere 30 min gerührt. Danach wird mit ges. Ammoniumchlorid hydrolysiert und dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Das Rohprodukt wurde mittels ESI-MS analysiert, wobei 140

neben dem erwarteten Produkt **34** sowohl Laudanosin (**10**) als auch 6'-Bromlaudanosin (**26**) gefunden wurde.

**MS** (ESI-MS+, Rohprodukt):

$m/z$  (%) = 448/446 (20) [M(**26**) + H<sup>+</sup>], 430 (60) [M(**34**) + H<sup>+</sup>], 358 (100) [M(**10**) + H<sup>+</sup>].

### 8.1.8 Darstellung von 6'-TMS-Laudanosincarbamat (**33**) über eine Heterolyse aus **35** mit Hexamethyldisilan

0.480 g (1 mmol) 6'-Bromnorlaudanosin **35** werden in 3 ml HMPTA und 2 ml o-Xylol weitestgehend gelöst. Dazu werden bei Raumtemperatur 0.162 g (3 mmol) Natrium-methanolat und 0.44 g (3 mmol) Hexamethyldisilan gegeben. Dabei kann es zu einer leichten Erwärmung des Gemisches kommen. Nach 2 h Rühren wird die Reaktionslösung mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hydrolysiert und anschließend dreimal mit Diethylether extrahiert. Man wäscht die vereinigten organischen Phasen noch einmal mit etwas gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, trocknet über Magnesiumsulfat und engt dann im Vakuum ein. Im als Rohprodukt erhaltenen gelbbraunen Öl wurde mittels ESI-MS noch eine größere Menge HMPTA nachgewiesen, deshalb wurde das Öl in Diethylether gelöst und noch viermal mit einer ges. Lithiumchlorid-Lösung geschüttelt. Das nach dem Einengen erhaltene Öl wurde aufgrund der schlechten Trennung der Bestandteile dreimal säulenchromatographisch (Säule: Ø = 3 cm, 25 cm Kieselgel; Laufmittelgemisch: Toluol/Aceton 10:1 (2% DMEA)) gereinigt. Als Produkt wurde ein nahezu farbloses Öl erhalten, welches später fest wurde.

**MS** (ESI-MS+, Rohprodukt):

$m/z$  (%) = 881 (10) [M(**32**) + M(**33**) + Li<sup>+</sup>], 809 (15) [(2 × M(**32**) + Li)<sup>+</sup>], 659 (8) [M(**33**) + HMPTA + Li<sup>+</sup>], 587 (19) [M(**32**) + HMPTA + Li<sup>+</sup>], 544 (13) [3 × HMPTA + Li<sup>+</sup>], 480 (13) [M(**33**) + Li<sup>+</sup>], 408 (38) [M<sub>1</sub>(**32**) + Li<sup>+</sup>], 365 (100) [2 × HMPTA + Li<sup>+</sup>].

#### 1. Fraktion: 6,7-Dimethoxy-(3,4-dimethoxybenzyl)-N-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**32**)

**Ausbeute:** 110 mg (0.26 mmol, 26%)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.48 (Toluol /Aceton 10:1, 2% DMEA)

Die Daten stimmen mit Verbindung **32** in Kap. 8.1.3 überein.

**2. Fraktion: 6,7-Dimethoxy-(4,5-dimethoxy-2-trimethylsilylbenzyl)-N-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (33)**

**Ausbeute:** 0.150 g (0.32 mmol, 32%)

**Schmp.:** 89-91°C

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.48 (Toluol/Aceton 10:1, 2% DMEA)

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3003 (m, CH-arom.), 2938 (m, CH-aliph.), 2926 (m, CH-aliph.), 2832 (m, CH-aliph), 1696 (s, C=O), 1609 (m, C=C-arom.), 1590 (m, C=C-arom.), 1515 (s, C=C-arom.), 1447 (s, C-H-Def.), 1403 (m), 1357 (m), 1352 (m), 1266 (s, C-O), 1225 (s, C-O), 1190 (m, C-O), 1155 (m), 1137 (m), 1098 (m), 1026 (m), 989 (m), 962 (w), 931 (w), 853 (m), 766 (m).

In den NMR-Spektren erkennt man eine teilweise Verdopplung einzelner Signale, was auf das Auftreten zweier Rotationsisomere hinweist.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):

$\delta$  (ppm) = 0.14 (s, 9H, TMS-CH<sub>3</sub> (a)), 0.25 (s, 9H, TMS-CH<sub>3</sub> (b)), 2.18 - 2.21, 2.33 - 2.40, 2.81 - 3.00, 3.13 - 3.19, 3.20 - 3.23, 3.25 - 3.42 (jeweils m, 12H, 3-H, 4-H,  $\alpha$ -H (a und b)), 3.51 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (a)), 3.57 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (b)), 3.59, 3.73, 3.84, 3.87 (4  $\times$  s, 24H, 4  $\times$  Ar-OCH<sub>3</sub> (a und b)), 5.25 (t, <sup>3</sup>J<sub>7,10</sub> = 5.4 Hz, 1H, 1-H (a)), 5.45 (t, <sup>3</sup>J<sub>7,10</sub> = 5.4 Hz, 1H, 1-H (b)), 6.03, 6.16 (2  $\times$  s, 2  $\times$  1H, 8-H (a und b)), 6.59, 6.62, 6.68, 6.93, 6.97, 6.98 (4  $\times$  s, 6H, 5-H, 3'-H, 6'-H (a und b)).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):

$\delta$  (ppm) = 27.5 (t, C- $\alpha$  (a)), 28.8 (t, C- $\alpha$  (b)), 37.5 (t, C-4 (a)), 38.2 (t, C-4 (b)), 40.8 (t, C-3 (a)), 41.2 (t, C-3 (b)), 51.9 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52.1, 55.0, 55.2, 55.3 (4  $\times$  q, 4  $\times$  Ar-OCH<sub>3</sub>), 55.4 (d, C-1 (a)), 55.6 (d, C-1 (b)), 109.8, 110.1, 111.0, 112.7, 116.9, 117.2 (6  $\times$  d, C-5, C-8 (a und b), C-3' (a und b), C-6' (a und b)), 124.8 (s, C-2'), 127.7, 128.5, 129.9 (3  $\times$  s, C-4a, C-8a, C-1'), 146.4, 147.4, 148.7, 148.9 (4  $\times$  s, C-6, C-7, C-4', C-5'), 155.4 (s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**MS** (GC-MS-Kopplung, 70eV):

$m/z$  (%) = 458 (2) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 443 (4) [M<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>O], 250 (100) [M<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].

Es konnte keine CHN-Analyse erhalten werden, da lt. ESI-MS immer noch etwas HMPTA im gereinigten Produkt vorhanden war.

**Exakte Massenbestimmung (ESI/MS+):**

$C_{25}H_{35}NO_6Si + H^+$	ber.	474.2312	gef.	474.2302
$C_{25}H_{35}NO_6Si + Na^+$	ber.	496.2131	gef.	430.2151

## 8.2 Synthese von 6'-Methylaudanosin (40)

### 8.2.1 Synthese von 2-Brom-3,4-dimethoxybenzaldehyd (42)

8.39 g (50.6 mmol) Veratrylaldehyd (**20**) werden in 50 ml Eisessig gelöst. Zu dieser Lösung wird langsam 177 ml einer 0.56 molaren Lösung (100 mmol) von Brom in Eisessig getropft. Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 72 h bei 4°C im Kühlschrank stehen gelassen. Es fiel ein weißer Niederschlag aus, der scharf abgesaugt wird. Der watteähnliche, weiße Feststoff **42** wird mit wenig Eiswasser gewaschen, dann wird ca. 45 min. Luft hindurch gesaugt und abschließend im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 9.33 g (38.3 mmol, 75.8%)

**Lit.** <sup>[89]</sup>: 74%

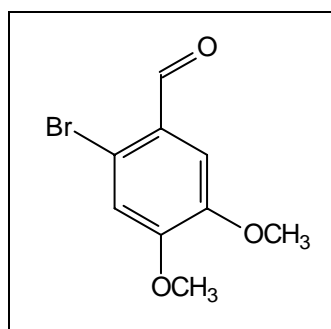
**Schmp.:** 150°C

**Lit.** <sup>[89]</sup>: 150-151°C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.13 (Cyclohexan/Essigester 10:1)

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3089 (w), 309 (m, CH-arom.), 2980 (w, CH-aliph.), 2947 (w, CH-aliph.), 2866 (w, CHO), 2847 (w), 1670 (s, C=O), 1589 (s, C=C), 1507 (s, C=C), 1470 (m) 1446 (m, CH-Def.), 1386 (m, CH-Def.), 1341 (w), 1272 (s, C-O) 1218 (m, C-O), 1189 (m), 1156 (s, C-O), 1042 (m, C-Br), 1016 (m), 980 (w), 868 (m), 812 (w), 738 (m), 656 (w).



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 3.92, 3.96 (2 × s, 2 × 3H, 2 × Ar-OCH<sub>3</sub>), 7.06, 7.41 (2 × s, 2 × 1H, 2-H und 5-H), 10.19 (s, 1H, CHO).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 56.8 (q, Ar-OCH<sub>3</sub>), 57.0 (q, Ar-OCH<sub>3</sub>), 111.1 (s, C-1), 116.0 (d, C-2), 116.5 (d, C-5), 120.8 (s, C-6), 127.2 (s, C-4), 155.1 (s, C-3), 191.1 (d, CHO).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70eV):

$m/z$  (%) = 244/246 (100) [M<sup>+</sup>], 243/245 (78) [M<sup>+</sup> - H], 229/231 (9) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 215/217 (3) [M<sup>+</sup> - CHO], 199/201 (7) [M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O, *McLafferty*], 171/173 (10) [M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> - C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O], 159/157 (5), 122 (5), 107 (5), 94 (40) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OH<sup>+</sup>], 79 (25) [Br<sup>+</sup>], 65 (20) [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 51 (30) [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 39 (10) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**CHN-Analyse:**

	Ber.:	C 44.11%	H 3.70%
C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> BrO <sub>3</sub> (245.07)	Gef.:	C 43.82%	H 3.63%

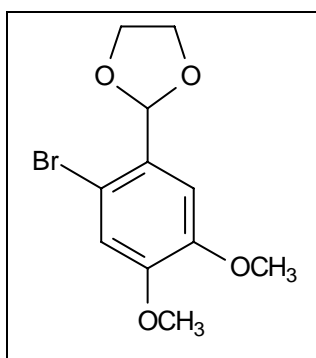
Die spektroskopischen Daten entsprechen den Angaben in der Literatur<sup>[155]</sup>.

**8.2.2 Synthese von Ethylenglykol geschütztem Bromveratrylaldehyd (43)**

Es werden 7.3 g (30 mmol) 2-Bromveratrylaldehyd und 1.72 g (60 mmol) Ethylenglykol in 500 ml Toluol gelöst und mit 1.5 g (6 mmol) Pyridinium-*para*-toluolsulfonsäure als saurem Katalysator versetzt. Die Mischung wird unter starkem Rühren für 2 h unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung wird mit 150 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phasen wird noch dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt **43**, ein schwach gelber Feststoff, wird ohne zusätzliche Reinigung sofort weiter eingesetzt.

**2-(2-Bromo-4,5-dimethoxyphenyl)-1,3-dioxolan (43)**

**Ausbeute:** 8.30 g (28.8 mmol, 96%)



**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

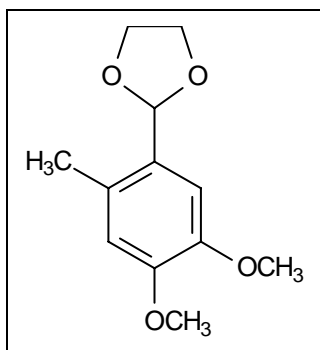
$m/z$  (%) = 290/288 (60) [M], 289/ 287 (60) [M<sup>+</sup> - H], 259/257 (10) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>O], 245/243 (50) [M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O], 218/216 (90) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O<sub>3</sub>], 209 (10) [M<sup>+</sup> - Br], 201/203 (15), 187/185 (5), 166 (15) 166 (20), 136 (10), 109 (10), 108 (10), 94 (45) [C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sup>+</sup>], 73 (100) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>], 63 (30), 45 (55) [C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O<sup>+</sup>].

Das Massenspektrum stimmt mit dem Literaturspektrum von **43** überein<sup>[156]</sup>

### 8.2.3 Synthese von 3,4-Dimethoxy-6-methylbenzaldehyd (45)

Bei  $-78^{\circ}\text{C}$  werden in einer ausgeheizten Apparatur 19 ml (30.4 mmol) einer Lösung von 1.6 M *n*-Buthyllithium in *n*-Hexan zu einer Lösung von 4.2 g (14.5 mmol) **43** in 100 ml abs. Tetrahydrofuran und 10 ml TMEDA getropft. Die Reaktionslösung wird 1 h bei dieser Temperatur gerührt und dann werden 9 ml (145 mmol) Methyllithium zugetropft. Dabei ist eine Fällung von Lithiumiodid zu beobachten. Die Mischung wird weitere 5 h auftauend gerührt. Durch Reaktionskontrolle mittels GC/MS wurde der Umsatz zum methylierten Acetal **44** nachgewiesen.

Es werden 100 ml 2 N Salzsäure hinzugegeben und 13 h gerührt, wobei eine rote Lösung entsteht. Es wird viermal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung entsäuert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und flashchromatographischer Reinigung ( $\varnothing$  6 cm, 20 cm Kieselgel, Petrolether/Diethylether 2:1) erhält man einen glasigen Feststoff.



**MS** (GC/MS, Reaktionskontrolle des maskierten Aldehyds)<sup>[157]</sup>:

**2-(4,5-Dimethoxy-2-methylphenyl)-1,3-dioxolan (44):**

$m/z$  (%) = 224 (60) [ $\text{M}^+$ ], 223 (50) [ $\text{M}^+ - \text{H}$ ], 209 (5) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 193 (10) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$ ], 178 (20) 179 (50) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ], 165 (30) [179- $\text{CH}_3$ ], 163 (10), 152 (100) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2$ ], 151 (20) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}$ ], 137 (30) [152 -  $\text{CH}_3$ ], 121 (10), 109 (20), 91 (20), 77 (15), 73 (25) [ $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2^+$ ], 65 (10) [ $\text{C}_5\text{H}_5^+$ ], 51 (10) [ $\text{C}_4\text{H}_4^+$ ], 45 (20) [ $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}^+$ ], 39 (15) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ].

### 3,4-Dimethoxy-6-methylbenzaldehyd (45)

**Ausbeute:** 1.74 g (9.2 mmol, 63%, über zwei Stufen)

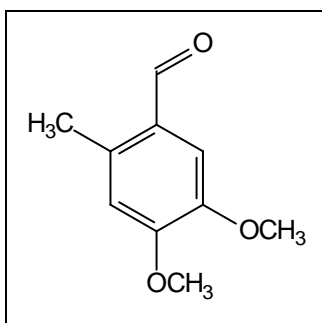
**Schmp.:**  $75^{\circ}\text{C}$

**$R_f$ -Wert:** 0.16 (Petrolether/Diethylether 2:1)

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3075 (w, CH-arom.), 3009 (m, CH-arom.), 2928 (m, CH-aliph.), 2855 (m, CH-aliph.), 1668 (s, C=O), 1600 (s, C=C), 1520 (s, C=C), 1468 (m, C-H-Def.), 1448 (m, CH-Def.), 1403 (m), 1352 (s), 1282 (s), 1224 (s, C-O), 1192 (m), 1104 (s, C-O), 1033 (m), 997 (m), 871 (m), 845 (w), 748 (m), 671 (m).





**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 2.62 (d,  $J = 0.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.91, 3.49 ( $2 \times$  s,  $2 \times$  3H,  $2 \times$  Ar- $\text{OCH}_3$ ), 6.69 (s, 1H, 5-H), 7.34 (s, 1H, 2-H), 10.2 (s, 1H, CHO).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 18.5 (q,  $\text{CH}_3$ ), 56.4 (q,  $2 \times$  Ar- $\text{OCH}_3$ ), 111.8 (d, C-2), 114.1 (d, C-5), 127.5 (s, C-1), 136.2 (s, C-6), 147.9, 154.1 ( $2 \times$  s, C-3 und C-4), 190.1 (d, CHO).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70eV):

$m/z$  (%) = 180 (100) [ $\text{M}^+$ ], 179 (60) [ $\text{M}^+ - \text{H}$ ], 165 (20) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 151 (25) [ $\text{M}^+ - \text{CHO}$ ], 137 (10) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{CO}$ ], 136 (10) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ , *McL*], 109 (30) [137 - CO], 107 (10), 91 (10), 81 (10), 77 (10), 65 (10) [ $\text{C}_5\text{H}_5^+$ ], 51 (10) [ $\text{C}_4\text{H}_4^+$ ], 39 (15) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ].

**CHN-Analyse:**

	Ber.:	C 66.65%	H 6.71%
$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (180.20)	Gef.:	C 66.31%	H 6.51%

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Angaben in der Literatur<sup>[158]</sup>.

### 8.2.4 Wittig-Reaktion zu *E*-und *Z*-1-(3,4-Methoxy-6-methylphenyl)-2-methoxyethen (46)

Durchführung nach Allg. Arbeitsvorschrift 1.4.1

**Ansatzgröße:**

6.87 g (20 mmol)	Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid
2.45 g (22 mmol)	Kalium- <i>tert</i> -butoxid
1.6 g (9.1 mmol)	3,4-Dimethoxy-6-methylbenzaldehyd ( <b>45</b> )
100 ml	abs. Tetrahydrofuran

Das Rohprodukt wird flashchromatographisch gereinigt ( $\varnothing$  6 cm, 20 cm Kieselgel, Petrolether/Diethylether 4:1). Man erhält ein farbloses Öl, das im Eisschrank erstarrt.

**Ausbeute:** 1.23 g (5.9 mmol, 65%)

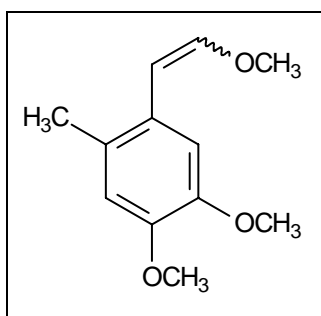
**Schmp.:** <30°C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.3 (Petrolether/Diethylether 4:1)

Laut GC- und NMR-Integration liegen die Doppelbindungsisomere *E*-**45** und *Z*-**45** in einem Verhältnis von *E/Z* 1.6:1 vor.

**FT-IR** (Film):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2997 (w, CH-arom.), 2936 (m, CH-aliph.), 2831 (w, CH-aliph.), 1642 (m, C=C-OMe), 1606 (w, C=C-arom.), 1577 (w, C=C-arom.), 1516 (s, C=C), 1464 (s, C-H-Def.), 1395 (w), 1327 (m), 1301 (m), 1261 (s, C-O), 1214 (s, C-O), 1195 (m, C-O), 1150 (s, C-O), 1133 (m), 1111 (s), 1021 (m), 1006 (m), 973 (w), 936 (w), 869 (w), 760 (w).



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 2.24 (s, 6H, *E*- und *Z*-CH<sub>3</sub>), 3.64 (s, 3H, *E*-CH-OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3H, *Z*-CH-OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 6H, *E*- und *Z*-Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 6H, *E*- und *Z*-Ar-OCH<sub>3</sub>), 5.26 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> = 7.2 Hz, 1H, *Z*-1-H), 5.87 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> = 12.8 Hz, 1H, *E*-1-H), 6.09 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> = 7.2 Hz, 1H, *Z*-2-H), 6.64, 6.65 (2 × s, 2 × 1H, *E* und *Z*-6'-H), 6.77 (s, 2H, *E*- und *Z*-5'-H), 6.78 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> = 12.3 Hz, 1H, *Z*-2-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 19.5, 19.6 (2 × q, 2 × CH<sub>3</sub>), 55.8, 56.0, 56.1, 56.5, 56.6 (5 × q, 3- und 4-*E/Z*-Ar-OCH<sub>3</sub>, *E*-CH-OCH<sub>3</sub>), 60.5 (q, *Z*-CH-OCH<sub>3</sub>), 102.7, 103.3 (2 × d, *E/Z*-C-1), 111.2, 112.8, 113.4, 113.9 (4 × d, *E/Z*-C-3' und *E/Z*-C-6'), 126.6, 127.1, 127.2, 127.6 (4 × q, *E/Z*-C-1' und *E/Z*-C-2'), 146.4, (d, *E*-C-2), 146.7, 147.1, 147.3, 147.5 (4 × s, *E/Z*-C-4' und *E/Z*-C-5'), 148.4 (d, *Z*-C-2).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

*m/z* (%) = 208 (100) [M<sup>+</sup>], 193 (20) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 178 (5) [M<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>O], 165 (30) [M<sup>+</sup> - CO - CH<sub>3</sub>], 162 (35) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub> - OCH<sub>3</sub>], 150 (10), 135 (20), 133 (25), 121 (20) [C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sup>+</sup>], 105 (20), 91 (30), 77 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 65 (10) [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 43 (5), 39 (5) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**CHN-Analyse:**

	Ber.:	C 69.21%	H 7.74%
C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> (208.26)	Gef.:	C 68.23%	H 7.62%

Da von **46** keine richtige CHN-Analyse erhalten wurde, wurde zur Absicherung der Struktur eine Exakte Masse bestimmt.

**Exakte Massenbestimmung** (GC-ToF-MS):

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>                      ber.    208.1085                      gef.    208.1101

### 8.2.5 Pictet-Spengler-Cyclisierung zum 1-(4,5-Dimethoxy-2-methylbenzyl)-6,7-dimethoxy-*N*-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**47**)

Durchführung nach Allg. Arbeitsvorschrift 1.4.2

**Ansatzgröße:**

1.20 g (5.8 mmol)	<i>E/Z</i> -1-(3,4-Methoxy-6-Methylphenyl)-2-methoxyethen ( <b>46</b> )
2.15 g (9.0 mmol)	2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl- <i>N</i> -methoxycarbonylamin ( <b>29</b> )
2.0 ml (20.0 mmol)	Phosphoroxchlorid
30 ml	Dichlormethan

Das Rohprodukt wird flashchromatographisch gereinigt (Ø 6 cm, 25 cm Kieselgel Petrolether/Diethylether 1:8). Man erhält **47** als einen weißen Feststoff.

**Ausbeute:** 1.77 g (4.37 mmol, 72%)

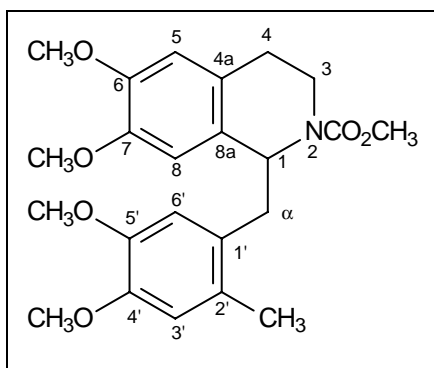
**Schmp.:** 117°C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.26 (Petrolether/Diethylether 1:8)

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3010 (w, CH-arom.), 2960 (m, CH-aliph.), 2930 (m, CH-aliph.), 2848 (w, OCH<sub>3</sub>), 1703 (s, C=O), 1610 (w, C=C), 1517 (s, C=C), 1473 (m, CH-Def.), 1440 (m, CH-Def.), 1415 (m), 1360 (w), 1336 (w), 1311(w), 1260 (s, C-O), 1241 (s, C-O), 1225 (s, C-O), 1125 (m, C-O), 1102 (s, C-O), 1021 (m), 996 (w), 980 (w), 864 (w), 784 (w), 761 (w).

Aufgrund der eingeschränkten Rotation um die N-C-Bindung der Carbamatfunktion treten in den NMR-Spektren Verdopplungen der Peaks auf.



**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  (ppm) = 1.98 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$  (a)), 2.11 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$  (b)), 2.66, 2.76-2.86, 1.94-2.99, 3.05-3.09 (jeweils m, 10H, 1  $\times$  3-H (a oder b), 4-H (a und b), 2  $\times$   $\alpha$ -H (a und b), 3.38 (m, 1H, 3-H (a oder b), 3.49 (m, 1H, 3-H (a oder b), 3.52 (s, 3H, Ar- $\text{OCH}_3$  (a oder b)), 3.58 (s, 3H, Ar- $\text{OCH}_3$  (a oder b)), 3.62 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  (a oder b)), 3.72 (s, 3H, Ar- $\text{OCH}_3$  (a oder b)), 3.73 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  (a oder b)),

3.73, 3.74 (2  $\times$  s, 2  $\times$  3H, 2  $\times$  Ar- $\text{OCH}_3$  (a und b)), 3.82, 3.83, 3.84 (3  $\times$  s, 2  $\times$  3H und 1  $\times$  6H, 4  $\times$  Ar- $\text{OCH}_3$  (a und b), 4.09 (m, 1H, 3-H (a oder b), 5.08 (m<sub>c</sub>, 1H,  $\alpha$ -H (a oder b), 5.17 (m<sub>c</sub>,  $\alpha$ -H (a oder b), 5.96 (s, 1H, 8-H (a)), 6.10 (s, 1H, 8-H (b)), 6.41 (s, 1H, 5-H (a)), 6.51 (s, 1H, 5-H (b)), 6.58, 6.59, 6.60, 6.63 (4  $\times$  s 4  $\times$  1H, 2  $\times$  3'-H (a und b), 2  $\times$  6'-H (a und b)).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  (ppm) = 18.76, 18.79 (2  $\times$  q, 2  $\times$   $\text{CH}_3$  (a und b)), 28.0, 28.1 (2  $\times$  t, 2  $\times$  C-4 (a und b)), 38.5, 38.9, 39.5, 39.7 (4  $\times$  t, 2  $\times$  C- $\alpha$  (a und b), 2  $\times$  C-3 (a und b)), 52.5, 52.6 (2  $\times$  q,  $\times$   $\text{CO}_2\text{CH}_3$  (a und b)), 55.4, 55.6, 55.7, 55.8, 55.85, 55.9, 56.0, 56.1 (6  $\times$  q, 8  $\times$  Ar- $\text{OCH}_3$  (a und b, nicht vollst. aufgelöst), 56.0, 56.1 (2  $\times$  d, 2  $\times$  C-1 (a und b)) 110.5, 110.8, 110.9, 111.0, 113.2, 113.4, 113.9, 114.2 (8  $\times$  d, 2  $\times$  C-5 (a und b), 2  $\times$  C-8 (a und b), 2  $\times$  C-3' (a und b), 2  $\times$  C-6' (a und b), 126.2, 126.4, 127.9, 128.0, 128.27, 128.29, 128.8, 129.2 (8  $\times$  s, 2  $\times$  C-4a (a und b), 2  $\times$  C-8a (a und b), 2  $\times$  C-1' (a und b) 2  $\times$  C-2' (a und b), 146.6, 146.65, 146.7, 147.8, 147.2, 147.4, 147.7, 147.8 (8  $\times$  s, 2  $\times$  C-6 (a und b), 2  $\times$  C-7 (a und b), 2  $\times$  C-4' (a und b), 2  $\times$  C-5' (a und b), 155.8, 156.1 (2  $\times$  s, 2  $\times$   $\text{CO}_2\text{CH}_3$  (a und b)).

**MS (ESI/MS+):**

$m/z$  (%) = 438 (100) [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ].

**MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 415 (1) [ $\text{M}^+$ ], 414 (1) [ $\text{M}^+ - \text{H}$ ], 413 (1) [ $\text{M}^+ - \text{H} - \text{H}$ ], 399 (1), 384 (1) [ $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ ], 250 (100) [ $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_9\text{H}_7\text{NCO}_2\text{CH}_3^+$ ], 235 (5) [250 -  $\text{CH}_3$ ], 206 (5), 192 (10), 133 (15).

**CHN-Analyse:**

	Ber.:	C 66.49%	H 7.04%	N 3.27%
$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ (415.49)	Gef.:	C 65.99%	H 6.84%	N 3.36%

Ein korrekte Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden, da **47** hygroskopisch ist. Zur Absicherung der Struktur wurde daher die Exakte Masse bestimmt.

**Exakte Massenbestimmung (ESI/MS+) :**

$C_{23}H_{29}NO_6 + Na^+$                       ber.    438.1893                      gef.    438.1896

### 8.2.6 Reduktion zum 1-(4,5-Dimethoxy-2-methylbenzyl)-6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (40)

In einer ausgeheizten Apparatur werden 1.0 g (26.0 mmol) Lithiumaluminiumhydrid unter Argon in 30 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert. Bei 0°C werden 1.74 g (4.19 mmol) des Carbamats **47**, gelöst in 20 ml abs. Tetrahydrofuran, langsam in die Suspension getropft.

Die Reaktionsmischung wird 13 h unter Rückfluss erhitzt und dann bei 0°C vorsichtig soweit mit ges. Natriumsulfatlösung hydrolysiert, bis ein filtrierbarer Niederschlag von Aluminiumhydroxid entsteht. Der Feststoff wird abfiltriert und mehrmals mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhält das 6'-Methylaudanosin (**40**) als gelben Feststoff.

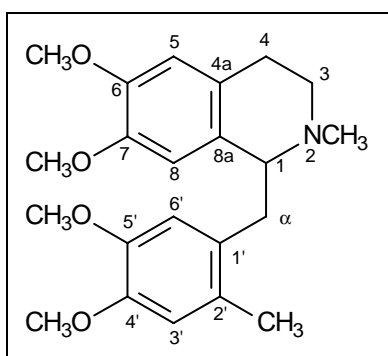
**Ausbeute:** 1.55 g (4.05 mmol, 91%)

**Schmp.:** 102-103°C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.46 (Cyclohexan/Aceton/Triethylamin 7:2:1)

**FT-IR (KBr):**

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3038 (w, CH-arom.), 2988 (w, CH-aliph.), 2938 (m, CH-aliph.), 2833 (m, OCH<sub>3</sub>), 2793 (m, NCH<sub>3</sub>), 2766 (w), 1608 (m, C=C), 1519 (s, C=C), 1452 (m, CH-Def.), 1373 (w), 1342 (m), 1257 (s, C-O), 1202 (s, C-O), 1202 (w), 1157 (m, C-O), 1139 (m, C-O), 1098 (m), 1063 (w), 1017 (m), 1001 (w), 947 (w), 922 (w), 859 (m), 820 (w), 745 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 1.98 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.57 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.62 - 2.66, 2.72 - 2.91 (2 × m, 4H, 3-H und 4-H), 3.15 (dd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>1,α1</sub> = 4.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1,α2</sub> = 13.2 Hz, α-H), 3.45 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.65 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1,α1</sub> = 4.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1,α2</sub> = 9.6 Hz, 1H, 1-H), 3.77 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 6H, 2 × Ar-OCH<sub>3</sub>), 5.76 (s, 1H, 5-H), 6.54, 6.57, 6.61 (3 × s, 3 × 1H, 8-H, 3'-H, 6'-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 19.4 (q, Ar- $\text{CH}_3$ ), 25.7 (t, C- $\alpha$ ), 38.0 (t, C-4), 43.0 (q, N- $\text{CH}_3$ ), 46.8 (t, C-3), 55.8, 56.2, 56.4, 56.5 ( $4 \times$  q,  $4 \times$  Ar- $\text{OCH}_3$ ), 64.4 (d, C-1), 111.8, 114.0, 114.8 6 ( $3 \times$  d, C-5, C-8, C-6'), 122.3 (d, C-3'), 126.0, 129.2, 129.5, 130.3 ( $4 \times$  s, C-4a, C-8a, C-1', C-2'), 146.5, 147.2, 147.6, 147.8 ( $4 \times$  s, C-6, C-7, C-4', C-5').

**MS** (ESI/MS-MS+):

$m/z$  (%) = 372 (15) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], 341 (10) [ $\text{M} + \text{H}^+ - \text{CH}_3\text{O}$ ], 206 (100) [ $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_9\text{H}_6\text{NCH}_3^+$ ], 189 (30), 179 (10), 165 (20) [ $\text{M} - 206$ ], 151 (5).

**CHN-Analyse:**

	Ber.:	C 71.13%	H 7.87%	N 3.77%
$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ (371.48)	Gef.:	C 70.47%	H 7.64%	N 3.69%

Ein korrekte Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden, da **40** hygroskopisch ist. Zur Absicherung der Struktur wurde daher die Exakte Masse bestimmt.

**Exakte Massenbestimmung** (ESI/MS+):

$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_4 + \text{H}^+$	ber.	372.2175	gef.	372.2177
--	------	----------	------	----------

### 8.3 Elektrolysen von Laudanosin (10) und der *para'*-geblockten Laudanosinderivate (26, 34 und 40)

#### 8.3.1 Elektrochemische Oxidation von Laudanosin (10)

180 mg (0.5 mmol) Laudanosin (10) werden in 10 ml abs. Acetonitril (vgl. Kap. 7.2) gelöst und mit 0.5 ml (0.4 mmol) wässriger Tetrafluorborwasserstoffsäure versetzt. Es wird in einer ungeteilten Zelle bei -20°C elektrolysiert. Dabei werden zwei Platinbleche als Anode und als Kathode verwendet. Es wird galvanostatisch bei einer Stromstärke von  $I = 5 \text{ mA} - 20 \text{ mA}$  elektrolysiert (Stromdichte  $i = 1.25 - 5.0 \text{ mA/cm}^2$ ). Die Elektrolyse wurde abgebrochen, wenn lt. ESI-MS bzw. Dünnschichtchromatographie entweder ein Anstieg des Benzylspaltungsprodukts 37 bei  $m/z = 206$  oder ein vollständiger Umsatz detektiert wurde. Dies war in der Regel bei einem Umsatz von 3 F/mol der Fall.

Zur Aufarbeitung wird die Elektrolyselösung mit Kieselgel versetzt und bis zur Trockene eingengt. Die Suspension wird auf eine mit Triethylamin desaktivierte Kieselgelsäule gegeben und mit einem triethylaminhaltigen Laufmittelgemisch eluiert. Man erhält die beiden Verbindungen 10 und 14 als Feststoffe. Das Spaltprodukt 37 war dabei nicht eluierbar.

**Ausbeuten und Variation der Elektrolysebedingungen:**

**Tabelle 8 :** Galvanostatische Elektrolysen von **10** in der ungeteilten Zelle

(2 × Platin-Elektrode (F = 4 cm<sup>2</sup>)):

Nr.	Potential <sup>a)</sup> [V]	Leitsalz (0.1 M)	Säure/ Temp.	Stromdichte (mA/cm <sup>2</sup> )	Ladung [F/mol]	Produkt <b>14</b> [%]	Edukt <b>10</b> [%]	Spaltung <b>37</b> [%] <sup>b)</sup>
1 <sup>b)</sup>	1.3	LiClO <sub>4</sub>	HBF <sub>4</sub> 10°C	5	3.0	Spuren	40	(60)
2 <sup>b)</sup>	3.0 - 4.0	LiClO <sub>4</sub>	NaHCO <sub>3</sub> 0°C	5	5.0	15	50	(60)
3 <sup>e)</sup>	n. b.	---	HBF <sub>4</sub> 10°C	0.5	3.7	34	42	(20)
4	1.2 - 1.3	---	HBF <sub>4</sub> 10°C	5	3.0	42	33	(10)
5 <sup>b)</sup>	1.35	---	HBF <sub>4</sub> 20°C	2.5	6.0	30	50	(20)
6 <sup>d)</sup>	1.4-2.3	---	HBF <sub>4</sub> -10°C	5	7.0	65	9	(5)
7 <sup>d)</sup>	1.3 - 1.4	---	HBF <sub>4</sub> 10°C	2.5	6.0	69	12	---
8 <sup>d)</sup>	1.3-1.5	---	HBF <sub>4</sub> -20°C	2.5	3.0	82	5	---

a) Klemmenspannung

b) rel. Anteil lt. ESI-MS

c) 0.1 ml (0.04 M) 48%ige wässrige HBF<sub>4</sub> auf 10 ml Acetonitril (HPLC-grad.)

d) 0.1 ml (0.04 M) 48%ige wässrige HBF<sub>4</sub> auf 10 ml Acetonitril (getr. über MS 4Å, dann abs. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)

e) quasi-geteilte Zelle: Anode: zylindr. Pt-Blech (F = 18 cm<sup>2</sup>), Kathode: Pt-Draht (Ø 0.5 mm, Länge: 2 cm)

Die relative Anteile von **37** sind nicht quantitativ zu sehen, da es leichter ionisiert wird. Trotzdem hat die Erfahrung gezeigt, dass der Anteil von  $m/z = 206$  im Anolyt durchaus ein Hinweis auf den Elektrolyseverlauf gibt, da immer wenn dieses Ion detektiert wird gleichermaßen wenig Produkt bzw. Edukt isoliert wird.

Die massenspektrometrische Detektion des Fragments **37** stimmt mit der Literatur<sup>[47]</sup> überein.

**1. Fraktion: Laudanosin (10)**

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.5 (Aceton/Triethylamin 10:1)



Die spektroskopischen Daten entsprechen den Angaben in Kap. 8.1.4 ermittelten Daten für **10**.

Ergebnis aus der Aufarbeitung von Ansatz Nr. 8 (Tab. 8):

## 2. Fraktion: *O*-Methylflavinantin (**14**)

**Ausbeute:** 140 mg (0.41 mmol, 82%)

**Lit.:** 98%

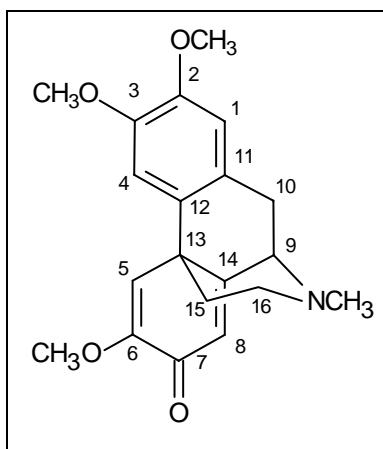
**Schmp.:** 159°C

**Lit.** <sup>[159]</sup>: 158-160°C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.35 (Cyclohexan/Aceton/Triethylamin 10:1)

### FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2999 (w, CH-aliph.), 2934 (m, CH-aliph), 2836 (w, CH-aliph.), 1668 (s, C=O), 1619 (s, C=C), 1518 (s, C=C-arom.), 1464 (m, CH-Def.), 1449 (m), 1405 (w), 1374 (w), 1352 (m), 1286 (w), 1265 (s, C-O), 1246 (m, C-O), 1221 (s, C-O), 1188 (m), 1174 (m), 1143 (m), 1118 (m), 1102 (m), 1083 (w), 1054 (w), 1031 (w), 888 (w).



### <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 1.95 (m, 2H, 15-H), 2.58 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.69-2.77 (m, 2H, 16-H), 3.10 (m<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J<sub>9,10</sub> = 6.0 Hz, 2H, 10-H), 3.40 (d, J<sub>gem.</sub> = 18.0 Hz, 1H, 9-H), 3.81, 3.86, 3.89 (3 × s, 3 × 3H, 3 × OCH<sub>3</sub>), 6.37 (s, 1H, 8-H), 6.44 (s, 1H, 5-H), 6.65 (s, 1H, 1-H), 6.86 (s, 1H, 4-H).

### <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 32.7 (t, C-10), 40.2 (t, C-15), 41.5 (q, NCH<sub>3</sub>), 42.0 (s, C-13), 46.0 (t, C-16), 55.2 (q, 6-OCH<sub>3</sub>), 55.9, 56.4 (2 × q, 2 × Ar-OCH<sub>3</sub>), 61.1 (d, C-9), 109.0, (d, C-4), 110.6 (d, C-1), 119.0 (d, C-5), 123.2 (d, C-8), 127.9 (s, C-11), 129.7 (s, C-12), 148.3, 148.6 (2 × s, C-2 und C-3), 151.5 (s, C-6), 159.8 (s, C-14), 180.7 (s, C=O).

### MS (ESI/MS-MS<sup>+</sup>):

$m/z$  (%) = 364 (15) [M + Na<sup>+</sup>], 342 (100) [M + H<sup>+</sup>], 206 (10) [(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NCH<sub>3</sub><sup>+</sup>].

Die physikalischen und spektroskopischen Daten von **14** stimmen mit den Angaben in der Literatur<sup>[87]</sup> überein.

### 8.3.2 Elektrolyse von 6'-Bromlaudanin (26)

218 mg (0.5 mmol) 6'-Bromlaudanin (**26**) wurden unter den in Kap. 8.3.1 beschriebenen Bedingungen elektrolysiert und aufgearbeitet. Mittels ESI-MS wurde in dem Rohprodukt neben dem Edukt **26** und dem Kupplungsprodukt **14** auch das Spaltungsprodukt **37** identifiziert. Nach flashchromatographischer Reinigung wurde *O*-Methylflavinantoin (**14**) und das Edukt **26** isoliert ( $\emptyset$  3 cm, 20 cm SiO<sub>2</sub>, Aceton/Triethylamin 10:1).

**MS** (ESI/MS+, Rohprodukt):

$m/z$  (%) = 436/438 (50) [M(**26**) + H<sup>+</sup>], 342 (20) [M(**14**) + H<sup>+</sup>], 206 (100) [M (**37**) ((CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NCH<sub>3</sub><sup>+</sup>)].

Die massenspektrometrische Detektion des Fragments **37** stimmt mit der Literatur<sup>[47]</sup> überein.

#### 1. Fraktion: 6'-Bromlaudanin (26)

**Ausbeute:** 70 mg (0.16 mmol, 32%)

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.5 (Aceton/Triethylamin 10:1)

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Angaben in Kap. 8.1.6 ermittelten Daten für **26** überein.

#### 2. Fraktion: *O*-Methylflavinantoin (14)

**Ausbeute:** 20 mg (0.06 mmol, 12%)

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.35 (Cyclohexan/Aceton/Triethylamin 10:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 1.95 (m, 2H, 15-H), 2.58 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.69 - 2.77 (m, 2H, 16-H), 3.10 (m, <sup>3</sup>J<sub>9,10</sub> = 6.0 Hz, 2H, 10-H), 3.40 (d, J<sub>gem.</sub> = 18.0 Hz, 1H, 9-H), 3.81, 3.86, 3.89 (3 × s, 3 × 3H, 3 × OCH<sub>3</sub>), 6.37 (s, 1H, 8-H), 6.44 (s, 1H, 5-H), 6.65 (s, 1H, 1-H), 6.86 (s, 1H, 4-H).

**MS** (ESI/MS-MS+):

$m/z$  (%) = 342 (100) [M + H<sup>+</sup>], 206 (10) [(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NCH<sub>3</sub><sup>+</sup>].

Die Daten stimmen mit den für **14** in Kap. 8.3.1 beschriebenen Daten überein.

### 8.3.3 Elektrolyse von 6'-Trimethylsilyllaudanosin (**34**)

215 mg (0.5 mmol) 6'-TMS-Laudanosin (**34**) wurden unter den in Kap. 8.3.1 beschriebenen Bedingungen bis zu einem Umsatz von 3 F/mol elektrolysiert. Mittels ESI-MS wurde in dem Rohprodukt neben dem Spaltungsprodukt das Kupplungsprodukt **14** identifiziert. Nach flashchromatographischer Reinigung wurde **14** und das Edukt **34** isoliert ( $\emptyset$  3 cm, 20 cm SiO<sub>2</sub>, Aceton/Triethylamin 10:1).

MS (ESI/MS+, Rohprodukt):

$m/z$  (%) = 430 (10) [M(**34**) + H<sup>+</sup>], 358 (100) [M(**10**) + H<sup>+</sup>] 342 (15) [M (**14**) + H<sup>+</sup>], 206 (20) [M(**37**) ((CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NCH<sub>3</sub><sup>+</sup>)].

Die massenspektrometrische Detektion des Fragments **37** stimmt mit der Literatur<sup>[47]</sup> überein.

#### 1. Fraktion: Laudanosin (**10**)

**Ausbeute:** 42 mg (0.12 mmol, 24%)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.46 (Cyclohexan/Aceton/Triethylamin 10:1)

Die Daten stimmen mit den für **34** in Kap. 8.1.5 beschriebenen Daten überein.

#### 2. Fraktion : O-Methylflavinantin (**14**)

**Ausbeute:** 25 mg (0.07 mmol, 14%)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.35 (Cyclohexan/Aceton/Triethylamin 10:1)

Die Daten stimmen mit den für **14** in Kap. 8.3.1 beschriebenen Daten überein.

### 8.3.4 Elektrolyse von 6'-Methyllaudanosin (40)

190 mg (0.5 mmol) **40** werden nach der Vorschrift in Kap. 8.3.1 elektrolysiert. Nach flashchromatographischer Reinigung ( $\varnothing$  2 cm, 20 cm Kieselgel, Aceton/Triethylamin 10:1) wurde **49** als ein hellbrauner zäher Feststoff erhalten. Außerdem konnte 6'-Methyllaudanosin (**40**) reisoliert werden.

**MS** (ESI/MS+, Rohprodukt):

$m/z$  (%) = 372 (100) [M(**40**) + H<sup>+</sup>], 356 (40) [M(**49**) + H<sup>+</sup>], 206 (10) [(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NCH<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**1. Fraktion: 1-(4,5-Dimethoxy-2-methylbenzyl)-6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (6'-Methyllaudanosin) (40)**

**Ausbeute:** 68 mg (0.18 mmol, 37%)

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.37 (Aceton/Triethylamin 10:1)

**MS** (ESI/MS+):

$m/z$  = 394 (15) [M + Na<sup>+</sup>], 372 (100) [M + H<sup>+</sup>].

Die Daten stimmen mit den für **40** in Kap. 8.2.6 beschriebenen Daten überein.

**2. Fraktion: 1,2,10-Trimethoxy-6,11a-dimethyl-5,6,6a,11a-tetrahydro-4H,7H-dibenzo-[de,ge]chinolin-9-on (49)**

**Ausbeute:** 55 mg (0.15 mmol, 31%)

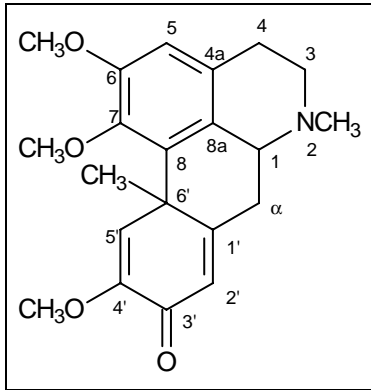
**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.45 (Aceton/Triethylamin 10:1)

**MS** (ESI/MS-MS+):

$m/z$  = 356 (100) [M + H<sup>+</sup>], 341 (10) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 325 (25) [M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>], 310 (40) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub> - OCH<sub>3</sub>], 293 (75) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>O - CH<sub>3</sub>OH], 281 (80) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>OH - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N], 265 (20), 262 (20), 250 (15), 190 (5), 44 (15) [C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>N<sup>+</sup>].

**FT-IR** (Film):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2934 (m, CH-aliph), 2850 (w, CH-aliph.), 1667 (s, C=O), 1642 (s, C=C), 1611 (s, C=C), 1517 (s, C=C-arom.), 1466 (m, CH-Def.), 1326 (w), 1263 (s, C-O), 1207 (m, C-O), 1116 (m), 1041 (w), 875 (w), 728 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 1.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.49 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.55 - 2.68, (m, 2H, 3-Ha,  $\alpha$ -Ha), 2.73 (m, 4-Ha), 2.96 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1, $\alpha$</sub>  = 10.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1, $\alpha$ b</sub> = 4.2 Hz, 1H,  $\alpha$ -Hb) 3.03 (m, 1H, 1-H), 3.06 (m 3-Hb), 3.15 (m, 1H, 4-Hb), 3.69 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>), 3.87, 3.99 (2  $\times$  s, 2  $\times$  3H, 2  $\times$  Ar-OCH<sub>3</sub>), 6.24 (s, 1H, 2'-H), 6.63 (s, 1H, 5-H), 7.14 (s, 1H, 5'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 28.5 (t, C-4), 31.5 (q, CH<sub>3</sub>), 36.5 (t, C- $\alpha$ ), 42.7 (q, NCH<sub>3</sub>), 45.6 (s, C-6'), 53.9 (t, C-3), 54.9 (q, 4'-OCH<sub>3</sub>), 55.7, 60.9 (2  $\times$  q, 2  $\times$  Ar-OCH<sub>3</sub>), 66.4 (d, C-1), 111.9 (d, C-5), 122.3 (d, C-5'), 124.3 (d, C-2'), 126.2 (s, C-8a), 129.5 (s, C-4a), 131.8 (s, C-8), 148.3, 152.1 (2  $\times$  s, C-6 und C-7), 150.8 (C-4'), 166.0 (s, C-1'), 181.0 (s, C=O).

**GMQC-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):

$\delta$  (ppm) = **2.55 - 2.68 (3-Ha)** / 2.73 (4-Ha), 3.06 (3-Hb), 3.15 (4-Hb); **2.73 (4-Ha)** / 2.55 - 2.68 (3-Ha), 3.06 (3-Hb), 3.15 (4-Hb); **2.96 ( $\alpha$ -Hb)** / 2.55 - 2.68 ( $\alpha$ -Ha), 3.03 (1-H); **3.03 (1-H)** / 2.96 ( $\alpha$ -Hb) / 2.55 - 2.68 ( $\alpha$ -Ha), **3.06 (3-Hb)** / 2.55 - 2.68 (3-Ha) / 2.73 (4-Ha), 3.15 (4-Hb); **3.15 (4-Hb)** / 2.55 - 2.68 (3-Ha) / 2.73 (4-Ha), 3.06 (3-Hb).

**GHSQC-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz/600 MHz):

$\delta$  (ppm) = 28.5 / 2.73, 3.15 (C-4-H); 31.5 / 1.73 (CH<sub>3</sub>-C-H); 36.5 / 2.55-2.68, 2.96 (C- $\alpha$ -H); 42.7 / 2.49 (NCH<sub>3</sub>-C-H); 53.9 / 2.55-2.68, 3.06 (C-3-H); 54.9 / 3.69 (C-4'-OCH<sub>3</sub>); 55.7, 60.9 / 3.87, 3.99 (ArOCH<sub>3</sub>-C-H); 66.4 / 2.96 (C-1-H); 111.9 / 6.63 (C-5-H); 122.3 / 7.14 (C-5'-H); 124.3 / 6.24 (C-2'-H).

**GHMQC-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz / 150 MHz, (auszugsweise)):

$\delta$  (ppm) = **2.73 (4-Ha)** / 111.9 (C-5), 122.3 (C-5'), 129.4 (C-4a);  
**2.96 ( $\alpha$ -Hb)** / 45.6 (C-6'), 66.4 (C-1), 122.3 (C-5'), 124.3 (C-8a), 166.0 (C-1');  
**6.14 (2'-H)** / 36.5 (C- $\alpha$ ), 45.6 (C-6'), 150.8 (C-4');  
**7.14 (5'-H)** / 131.8 (C-8), 150.8 (C-4'), 166.0 (C-1'), 181.0 (C=O);

**MS (ESI/MS-MS+):**

$m/z$  (%) = 356 (100) [M + H<sup>+</sup>], 341 (10) [M + H<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 325 (30) [M + H<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>], 310 (40) [325 - CH<sub>3</sub>], 293 (75) [M + H<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>OH - CH<sub>3</sub>O], 281 (80) [310 - CHO], 265 (20), 262 (20), 250 (10), 44 (10).

Ein korrekte Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden, da **49** hygroskopisch ist. Zur Absicherung der Struktur wurde daher die Exakte Masse bestimmt.

**Exakte Massenbestimmung (ESI/MS+):**

C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> + H <sup>+</sup>	ber.	356.1862	gef.	356.1863
C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> + Na <sup>+</sup>	ber.	378.1681	gef.	378.1667

## 9 Darstellung von 2,3-Methylenedioxythebain (86)

### 9.1 Synthese von 6,7-Dihydroxy-(3,4,5-trihydroxybenzyl)-*N*-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (63)

#### 9.1.1 Wittig-Reaktion zu *E*- und *Z*-1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-2-methoxyethen (53)

Durchführung nach Allg. Arbeitsvorschrift 1.4.1.

##### Ansatzgröße:

20.6 g (60 mmol)	Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid
7.10 g (63.4 mmol)	Kalium- <i>tert</i> -butoxid
5.88 g (30 mmol)	3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd (62)
150 ml	abs. Tetrahydrofuran

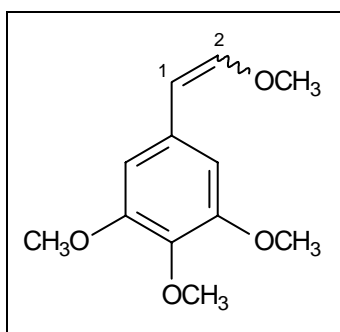
Der Vinylether **53** wird als hellgelbes Öl erhalten. Das Verhältnis der Doppelbindungsisomeren liegt bei 2.2:1 (lt. GC-Integration).

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.23 (Petrolether/Diethylether 2:1)

**Ausbeute:** 4.31 g (19.3 mmol, 64%)

##### FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2939 (s, CH-aliph.), 2836 (m, CH-aliph.), 1691 (m, C=CH-OCH<sub>3</sub>), 1644 (m, C=C-olefin.), 1581 (m, C=C-arom.), 1507 (s, C=C-arom.), 1463 (s), 1417 (m), 1328 (m), 1274 (w), 1274 (s, C-O), 1239 (s, C-O), 1125 (br., s, C-O) 1042 (w), 1008 (m), 937 (m), 844 (m), 814 (m), 770 (w), 707 (m).



##### <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 3.66 (d,  $J_{\text{fern}} = 0.9$  Hz, 3H, *E*-CH-O-CH<sub>3</sub>), 3.76 (d,  $J_{\text{fern}} = 0.9$  Hz, 3 H, *Z*-CH-O-CH<sub>3</sub>), 3.82 (d,  $J_{\text{fern}} = 0.9$  Hz, 3H, *E*-4'-ArOCH<sub>3</sub>), 3.83 (s,  $J_{\text{fern}} = 0.9$  Hz, 3H, *Z*-4'-ArOCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 6H, *E*-3'-ArOCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 6H, *Z*-3'-ArOCH<sub>3</sub>), 5.13 (d,  $^3J_{1,2} = 6.9$  Hz, 1H, *Z*-1-H), 5.75 (d,  $^3J_{1,2} = 13.2$  Hz, 1H, *E*-1-H), 6.07 (d,  $^3J_{1,2} = 6.9$  Hz, 1H, *Z*-2-H), 6.44 (s, 2H, *E*-2'-H), 6.84 (s, 2H, *E*-2'-H), 6.96 (d,  $^3J_{1,2} = 13.2$  Hz, 1H, *E*-2-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 56.5 (3  $\times$  q, 3  $\times$  *E*-Ar-OCH<sub>3</sub>), 56.9 (3  $\times$  q, 3  $\times$  *Z*-Ar-OCH<sub>3</sub>), 61.0 (q, *Z*-CH-O-CH<sub>3</sub>), 61.2 (q, *E*-CH-O-CH<sub>3</sub>), 103.0 (d, *E*- und *Z*-C-2'), 105.7 (d, *Z*-C-1), 106.2 (d, *E*-C-1), 132.0, (s, *Z*-C-1'), 132.5 (s, *E*-C-1'), 137.0 (s, *E*- und *Z*-C-4'), 146.0 (d, *Z*-C-2), 149.0 (d, *E*-C-2), 153.8, 153.3 (2  $\times$  s, *E*- und *Z*-C-3').

Die beiden Doppelbindungsisomere treten nach Integration der 2-H-Protonen im Verhältnis von *E/Z* = 2.1:1.0 auf.

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%) = 224 (90) [ $\text{M}^+$ ], 209 (100) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 192 (5) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$ ], 181 (25) [ $\text{M}^+ - \text{COCH}_3$ ], 178 (20) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{OCH}_3$ ], 166 (10), 151 (20), 137(5), 121 (10), 95 (10), 77 (10) [ $\text{C}_6\text{H}_5^+$ ], 65 (10) [ $\text{C}_5\text{H}_5^+$ ], 51 (5) [ $\text{C}_4\text{H}_3^+$ ], 39 (5) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ].

**Exakte Massenbestimmung** (GC-ToF-MS):

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$	ber.	224.1053	gef.	224.1048
--	------	----------	------	----------

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Angaben in der Literatur<sup>[96]</sup>.

### 9.1.2 *Pictet-Spengler*-Cyclisierung zu 6,7-Dimethoxy-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-*N*-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (54)

Durchführung nach Allg. Arbeitsvorschrift 1.4.2

**Ansatzgröße:**

3.86 g (17.3 mmol)	<i>E/Z</i> -1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-2-methoxyethen ( <b>53</b> )
4.11 g (17.2 mmol)	2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl- <i>N</i> -methoxycarbonylamin ( <b>29</b> )
3 ml (32 mmol)	Phosphoroxchlorid
80 ml	Dichlormethan

### 6,7-Dimethoxy-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-*N*-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (54)

**Ausbeute:** 6.1 g (14.1 mmol, 82%)

**Schmp.:** 53 - 54 °C

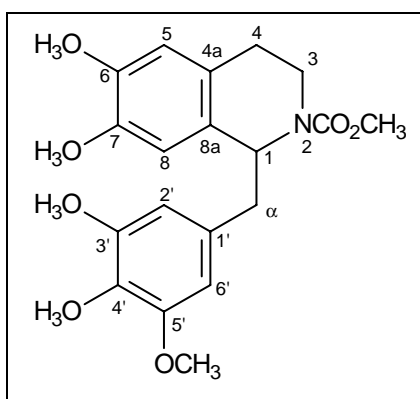


**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.18 (Diethylether)

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2939 (m, br., CH-aliph.), 2838 (w, CH-aliph), 1693 (s, C=O), 1591 (m, C=C-arom.), 1511 (s, C=C-arom.), 1454 (s, C-H-Def.), 1441 (w), 1334 (m), 1313 (m), 1242 (br., s, C-O), 1125 (m, C-O), 1103 (m), 1010 (m), 861 (w), 786 (w), 733 (w), 700 (w).

Aufgrund der eingeschränkten Rotation um die N-C-Bindung der Carbamatfunktion treten in den NMR-Spektren Verdopplungen der Peaks auf.



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):

$\delta$  (ppm) = 2.63 (m, 2H, 3-Ha (a und b)), 2.80 (m<sub>z</sub>, 1H, 3-Hb (a oder b)), 2.85-2.96 (m, 4H, 3-Ha (a oder b), 4-H (a oder b),  $\alpha$ -Ha (a und b)), 3.04 (dd,  $^3J_{1,\alpha} = 7.4$  Hz,  $^3J_{\alpha a,\alpha b} = 13.2$  Hz, 1H,  $\alpha$ -Hb (b)), 3.15 (dd,  $^3J_{1,\alpha} = 5.4$  Hz,  $^2J_{\alpha a,\alpha b} = 13.2$  Hz, 1H,  $\alpha$ -Hb (a)), 3.23 -3.45 (2  $\times$  m<sub>z</sub>, 2H, 4-H (a und b)), 3.56, 3.52, (2  $\times$  s, 2  $\times$  3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (a und b)), 3.73, 3.77 (2  $\times$  s, 2  $\times$  6 H, 3'-Ar-OCH<sub>3</sub> (a und b)), 3.82, 3.83 (2  $\times$  s, 3H und 9H, (6- und 7-Ar-OCH<sub>3</sub> (a und b))), 3.86, 3.87 (2  $\times$  s, 2  $\times$  3H, 4'-Ar-OCH<sub>3</sub> (a und b)), 4.20 (m<sub>z</sub>, 1H, 4-H (a oder b)), 5.16 (dd,  $^3J_{1,\alpha} = 5.4$  Hz, 1H, 1-H (b)), 5.25 (dd,  $^3J_{1,\alpha} = 5.4$  Hz, 1H, 1-H (a)), 6.11 (s, 1H, 5-H (a)), 6.29 (s, 1H, 2'-H (a)), 6.31 (s, 1H, 2'-H (b)), 6.35 (s, 1H, 5-H (b)), 6.61 (s, 1H, 8-H (a)), 6.61 (s, 1H, 8-H (b)).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 27.9, 27.9 (2  $\times$  t, C- $\alpha$  (a und b)), 37.8, 39.1 (2  $\times$  t, C-4 (a und b)), 42.8, 43.1 (2  $\times$  t, C-3 (a und b)), 52.5, 52.7 (2  $\times$  q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (a und b)), 55.4, 55.6, 55.9 (4  $\times$  q, 4  $\times$  Ar-OCH<sub>3</sub> (a und b)), 55.8, 55.9 (2  $\times$  s, 2  $\times$  3'-Ar-OCH<sub>3</sub> (a und b)), 60.7 (d, C-1 (a und b)), 106.0, 106.1 (2  $\times$  d, C-2' (a und b)), 109.6, 110.1, 110.5, 110.9 (4  $\times$  d, C-5, C-8 (jeweils a und b)), 125.9, 126.1 (2  $\times$  s, C-4a (a und b)), 127.6, 127.8 (2  $\times$  s, C-8a (a und b)), 133.8, 133.9 (2  $\times$  s, C-1' (a und b)), 135.8, 135.9 (2  $\times$  s, C-4' (a und b)), 146.2, 146.6, 147.2, 147.4 (4  $\times$  s, C-6, C-7, (a und b)), 152.6, 152.7 (2  $\times$  s, C-3' (a und b)), 155.8, 156.9 (2  $\times$  s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (a und b)).

**MS** (ESI-MS<sup>+</sup>):

$m/z$  (%) = 454 (20) [M + Na<sup>+</sup>], 432 (100) [M + H<sup>+</sup>].

**MS** (ESI-MS<sup>+</sup>):

$m/z$  (%) = 432 (10) [M + H<sup>+</sup>], 356 (20), 250 (100) [C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup>].

**CHN-Analyse:**

	Ber.:	C 64.02%	H 6.77%	N 3.25%
C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>7</sub> (431.49)	Gef.:	C 63.38%	H 6.54%	N 2.90%

Ein korrekte Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden, da **54** hygroskopisch ist. Zur Absicherung der Struktur wurde daher die Exakte Masse bestimmt.

**Exakte Massenbestimmung (ESI/MS+):**

C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>7</sub> + H <sup>+</sup>	ber.	432.2022	gef.	423.2000
C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>7</sub> + Na <sup>+</sup>	ber.	454.1842	gef.	454.1816

**9.1.3 Methyletherspaltung von 54 mit Bortribromid**

1.85 g (4.3 mmol) **54** werden in 50 ml Dichlormethan gelöst und bei -78°C innerhalb von 30 min eine Lösung von 2 ml (21.5 mmol) Bortribromid in 20 ml Dichlormethan hinzuge tropft. Man lässt 1 h bei dieser Temperatur rühren und dann unter Auftauen der Mischung bis auf Raumtemperatur für weiter 16 h rühren. Dabei färbte sich die Mischung schwarz. Bei 0°C wird vorsichtig mit dest. Wasser hydrolysiert und dann mit 2 N Natronlauge basisch gemacht. Die wässrige Phase wird zweimal mit 10 ml Dichlormethan gewaschen und dann erneut mit 2 N Salzsäure angesäuert. Es wird mit fünfmal mit 50 ml Dichlormethan und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

**6,7-Dihydroxy-(3,4,5-trihydroxybenzyl)-N-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (55)**

**Ausbeute:** 860 mg (2.4 mmol, 55%)

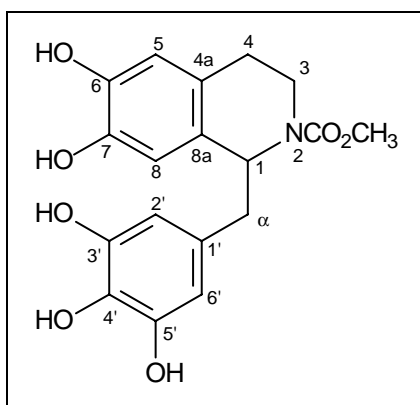
**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.22 (Aceton/Cyclohexan 1:1, 5% Eisessig)

**Schmp.:** 107 - 110 °C (Eisessig)

**FT-IR (KBr):**

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3347 (br., s, OH), 1693 (s, C=O), 1526 (m, C=C-arom), 1454 (s, C-H-Def.), 1368 (m), 1336 (m), 1282 (br., s, C-O), 1233 (m, C-O), 1200 (m, C-O), 1121 (s), 1097 (m), 1059 (w), 1006 (w), 871 (w), 766 (w).

Aufgrund der eingeschränkten Rotation um die N-C-Bindung der Carbamatfunktion treten in den NMR-Spektren Verdopplungen der Peaks auf.



**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 600 MHz):

$\delta$  (ppm) = 2.43 - 2.66 (m, 6H,  $\alpha$ -H (a oder b), 3-H (a und b)), 2.77- 2.83 (m, 2H,  $\alpha$ -H (a oder b)), 3.21 - 3.33 (m, 4H, 4-H (a und b)), 3.47, 3.66 ( $2 \times$  s,  $2 \times$  3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  (a und b)), 5.03 (m, 2H, 1-H (a oder b)), 4.85 (s, br. 10H, OH), 6.06, 6.12 ( $2 \times$  s,  $2 \times$  2H, 5-H (a und b)), 6.37, 6.50, ( $2 \times$  s, 2H, 8-H (a und b)), 6.47, 6.51 ( $2 \times$  s,  $2 \times$  2H, 2'-h (a und b)).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (150 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

$\delta$  (ppm) = 29.0 ( $2 \times$  t, C- $\alpha$  (a und b)), 39.9, 41.1 ( $2 \times$  t, C-4 (a und b)), 43.6, 44.2 ( $2 \times$  t, C-3 (a und b)), 53.2, 53.5 ( $2 \times$  q,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  (a und b)), 67.1 (d, C-1 (a und b)), 110.0, 110.1 ( $2 \times$  d, C-2' (a und b)), 115.1, 115.4, 116.3, 116.7 ( $4 \times$  d, C-5, C-8 (jeweils a und b)), 126.8, 127.0 ( $2 \times$  s, C-4a (a und b)), 129.2 (s, C-8a (a und b)), 131.0, 133.0 ( $2 \times$  s, C-1' (a und b)), 135.7 (s, C-4' (a und b)), 144.8, 145.0, 145.5, 145.6 ( $4 \times$  s, C-6, C-7, (a und b)), 146.9.6, 147.0 ( $2 \times$  s, C-3' (a und b)), 158.2, 158.4 ( $2 \times$  s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  (a und b)).

**MS** (ESI-MS+):

$m/z$  (%) = 745 (5) [ $2 \times \text{M} + \text{Na}^+$ ], 723 (20) [ $2 \times \text{M} + \text{H}^+$ ], 384 (10) [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ], 379 (5) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ], 362 (100) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

**CHN-Analyse:**

Ber.:	C 59.83%	H 5.30%	N 3.88%
$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_7$ (361.35) Gef.:	C 59.47%	H 5.25%	N 3.65%

### 9.1.4 Versuche zur Methylenierung von 55

#### Methode 1:

180 mg (0.5 mmol) **55** werden in 5 ml DMSO gelöst. Bei Raumtemperatur werden 400 mg (2 mmol) Kaliumcarbonat, 0.25 ml (1.5 mmol) Diiodmethan und 20 mg (0.25 mmol) Kupfer(II)oxid hinzugegeben. Die Mischung wird 4 h bei 120°C gerührt. Dann wird in Wasser gegeben und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Es entstand lt. ESI-MS eine Mischung von vielen Substanzen, die nicht weiter analysiert wurde.

**MS** (ESI-MS+, Rohprodukt):

$m/z$  (%) = 492 (15), 446 (40), 430 (60), 413 (30), 392 (10), 380 (20), 274 (20), 358 (45), 301 (100), 279 (25), 239 (60), 230 (65), 208 (20).

#### Methode 2:

180 mg (0.5 mmol) **55** werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst. Bei Raumtemperatur werden 750 mg (0.5 mmol) Cäsiumfluorid, 0.15 ml (2.2 mmol) Dibrommethan und 20 mg (0.25 mmol) Kupfer(II)oxid hinzugegeben. Die Mischung wird 3 h unter Rückfluss gehalten. Dann wird in Wasser gegeben mit dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Es entstand laut ESI-MS eine Mischung von vielen Substanzen, die nicht weiter analysiert wurde.

**MS** (ESI-MS+, Rohprodukt):

$m/z$  (%) = 618 (40), 574 (50), 565 (20) 558 (15), 530 (70), 514 (100), 501 (35), 486 (70), 482 (70), 441 (70), 398 (30), 375 (60).

**MS** (ESI-MS-, Rohprodukt):

$m/z$  (%) = 520 (10), 492 (10) [467 + Cl<sup>-</sup>], 472 (25) [437 + Cl<sup>-</sup>], 467 (5) [468 - H<sup>+</sup>], 440 (100) [405 + Cl<sup>-</sup>], 436 (5) [437 - H<sup>+</sup>] 420 (55) [383 + Cl<sup>-</sup>], 404 (15) [405 - H<sup>+</sup>], 384 (10) [385 - Cl<sup>-</sup>],

## 9.2 Synthese des 1-Benzyltetrahydroisochinolins 77

### 9.2.1 Darstellung von Ethyl-7-hydroxy-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (65)

19.8 g (100 mmol) Gallussäuremethylester (**64**) werden in 120 ml Dimethylsulfoxid gelöst, und dann 20 g (145 mmol) Kaliumcarbonat sowie 13 ml (43.3 g, 162 mmol) Diiodmethan hinzugegeben. Die Suspension wird für 4 h bei 120°C unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit 100 ml Eis versetzt und viermal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird in drei Portionen flashchromatographisch gereinigt ( $\varnothing$  6 cm, 25 cm Kieselgel, Cyclohexan/Essigester 4:1). **65** wird als weißer Feststoff erhalten. In einer weiteren Fraktion wird das Nebenprodukt **66** als weißer Feststoff isoliert werden.

#### 1. Fraktion: Ethyl-7-({[6-(ethoxycarbonyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]oxy}methoxy)-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (**66**)

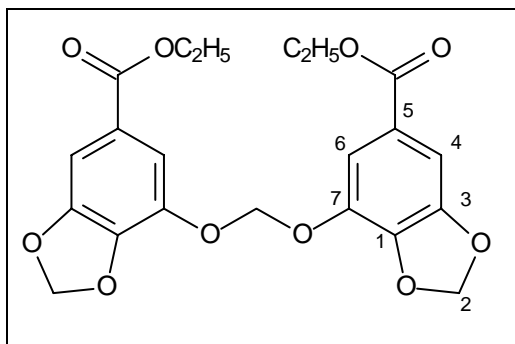
**Ausbeute:** 1.85 g (4.3 mmol, 8.6%)

**Schmp.:** 92-93°C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.2 (Cyclohexan/Essigester 4:1)

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2991 (m, CH-aliph.), 2914 (m, OCH<sub>2</sub>O), 1702 (s, C=O), 1642 (s, C=C), 1517 (m, C=C), 1453 (s, CH-Def.), 1342, 1317 (s, O<sub>2</sub>Et), 1245 (s, C-O), 1182 (w), 1079 (s, C-O), 1031 (s, C-O), 921 (w), 879 (w), 864(w), 762 (w).



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 1.27 (q, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 4.25 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.75 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5.92, 5.95 (2 × s, 2 × 2H, cycl. OCH<sub>2</sub>O) 7.03, 7.18, 7.30, 7.44 (4 × s, 4 × 1H, 2 × 4-H, 2 × 6-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 14.1, 14.2 (2  $\times$  q, 2  $\times$   $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 61.08, 61.13 (2  $\times$  t, 2  $\times$   $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 92.6 (t,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 102.0, 102.3 (2  $\times$  t, 2  $\times$  cycl. $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 102.7, 105.2 (d, C-6), 114.1, 115.0 (2  $\times$  d, 2  $\times$  C-6), 124.4, 124.7 (2  $\times$  s, 2  $\times$  C-5), 138.4, 139.3, 139.6, 140.6 (4  $\times$  s, 2  $\times$  C-1, 2  $\times$  C-3), 148.7, 149.1 (2  $\times$  s, 2  $\times$  C-7), 165.7, 164.3 (2  $\times$  s, 2  $\times$   $\text{CO}_2\text{Et}$ ).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%) = 432 (10) [ $\text{M}^+$ ], 431 (45) [ $\text{M}^+ - \text{H}$ ], 386 (25) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_2\text{H}_4$ ], 357 (20) [ $\text{M}^+ - \text{H} - \text{CO}_2\text{Et}$ ], 340 (5), 328 (5), 223 (60) [ $\text{M}^+ - \text{EtO}_2\text{CC}_7\text{H}_4\text{O}_3$ ], 209 (5) [ $\text{EtO}_2\text{CC}_7\text{H}_4\text{O}_3^+$ ], 195 (100) [223 - CO], 193 (25) [ $\text{EtO}_2\text{CC}_7\text{H}_4\text{O}_2^+$ ], 176 (15), 167 (30) [195 - CO], 165 (80) [193 - CO], 137 (40) [ $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_3^+$ ], 109 (40) [137 - CO], 93 (60), 65 (30) [ $\text{C}_5\text{H}_5^+$ ], 53 (10), 51 (10) [ $\text{C}_4\text{H}_4^+$ ], 39 (10) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ].

**Exakte Massenbestimmung** (ESI/MS+):

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{10} + \text{Na}^+$                       ber.    455.0954                      gef.    455.0976

## 2. Fraktion: Ethyl-7-hydroxy-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (65)

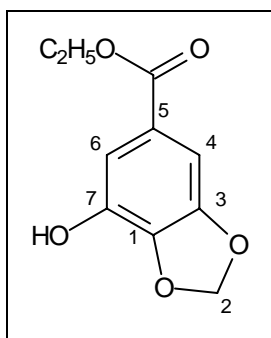
**Ausbeute:** 7.50 g (36%)

**Schmp.:** 101°C

**$R_f$ -Wert:** 0.1 (Cyclohexan/Essigester 4:1)

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3366 (s, OH), 3010 (w, CH-arom.), 2982 (w, CH-aliph.), 2797 (w,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 1688 (s, C=O), 1644 (m, C=C), 1612 (m), 1514 (s, C=C), 1446 (s, CH-Def.), 1411 (m, OH-Def.), 1318 (m,  $\text{O}_2\text{Et}$ ), 1245 (s, C-OH), 1221 (m), 1177 (w), 1084, 1068 (m, C-O), 1031 (s, C-O), 926 (w), 861 (w), 762 (w), 722 (w), 637 (w).



**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.37 (t, 3H,  $^3J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 4.34 (q, 2H,  $^3J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.02 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.61 (s, br., 1H, OH), 7.13 (d,  $^4J = 1.5$  Hz, 1H, 6-H), 7.41 (d,  $^4J = 1.5$  Hz, 1H, 4-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 14.6 (q,  $\text{CH}_3$ ), 61.7 (t,  $\text{CH}_2$ ), 102.6 (d,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 103.4 (d, C-4), 114.7 (d, C-6), 124.8 (s, C-5), 139.0, 139.4 ( $2 \times$  s, C-1 und C-3), 149.2 (s, C-7), 167.0 (s, C=O).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV, silylierte Probe):

$m/z$  (%) = 283 (10) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], 282 (100), [ $\text{M}^+$ ], 267 (10) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 254 (5) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$ ,  $\text{McL}$ ], 239 (30) [ $\text{M}^+ - \text{CO} - \text{CH}_3$ ], 237 (30) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ], 211 (30) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4 - \text{CO} - \text{CH}_3$ ], 209 (35) [ $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Et}$ ], 195 (10) [ $\text{EtO}_2\text{CC}_6\text{H}_2\text{OHO}_2^+$ ], 193 (15) [ $\text{EtO}_2\text{CC}_6\text{H}_2\text{O}_2\text{CH}_2^+$ ], 183 (20), 167 (80) [195 - CO, 151 (10), 137 (10), 135 (10), 111 (10), 83 (10), 73 (35) [ $\text{Si}(\text{CH}_3)_3^+$ ], 45 (10) [ $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$ ].

**CHN-Analyse:**

	Ber.:	C 57.14%	H 4.80%
$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_5$ (210.19)	Gef.:	C 57.10%	H 4.59%

### 9.2.2 Ethyl-(7-benzyloxy)-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (67)

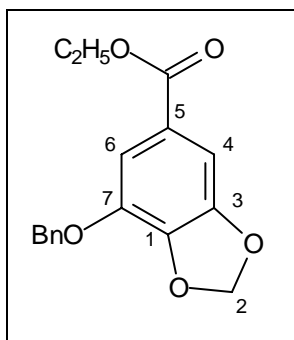
7.66 g (24.7 mmol) **65** werden in 25 ml Dimethylformamid, das über  $\text{MS } 3\text{\AA}$  getrocknet wird, gelöst und bei  $0^\circ\text{C}$  zu einer Suspension von 1.2 g (30 mmol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) zugetropft. Es wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt und danach 3.6 ml (30 mmol) Benzylbromid hinzugegeben. Die Mischung lässt man für weitere 2 h bei Raumtemperatur rühren und gibt sie dann in 50 ml dest. Wasser. Es wird viermal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Produkt **67** als cremefarbenen Feststoff.

**Ausbeute:** 7.44 g (24.5 mmol, 99%)

**Schmp.:**  $76^\circ\text{C}$

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3060, 3029 (w, CH-arom.), 2989, 2903 (w, CH-aliph.), 2779 (OCH<sub>2</sub>O), 1709 (s, C=O), 1633 (m, C=C), 1508 (w, C=C), 1470 (m (CH-Def.)), 1430 (s, CH-Def.), 1384 (w), 1364 (m), 1324 (s, O<sub>2</sub>Et), 1253 (s, C-O), 1182 (s, C-O), 1076, 1037 (m, C-O), 914 (m), 845 (m), 823 (w), 763, 752 (m, 5 ben. Bn-H), 696 (w).



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 1.36 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.32 (q, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>), 5.19 (s, 2H, Bn-CH<sub>2</sub>), 6.03 (s, 3H, OCH<sub>2</sub>O), 7.21 (d, 1H, 6-H), 7.37-7.43 (m, 6H, 4-H und 5 × Bn-CH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 14.3 (q, CH<sub>3</sub>), 61.0 (t, CH<sub>2</sub>), 71.7 (t, Bn-CH<sub>2</sub>), 102.2 (t, OCH<sub>2</sub>O), 104.0 (d, C-4), 112.4 (d, C-6), 124.9 (s, C-5), 127.7, 128.2, 128.6 (3 × d, Bn-CH), 136.4 (s, Bn-C), 139.9, 142.3 (s, C-1 und C-3), 148.9 (s, C-7), 165.8 (s, CO<sub>2</sub>Et).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%) = 301 (5) [M<sup>+</sup> + H], 300 (30) [M<sup>+</sup>], 255 (10) [M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O], 227 (5) [M<sup>+</sup> - CO<sub>2</sub>Et], 168 (5), 92 (10), 91 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 65 (15) [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 51 (5) [C<sub>4</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>], 39 [59 [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

**CHN-Analyse:**

	Ber.:	C 67.99%	H 5.37%
C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub> (300.21)	Gef.:	C 67.68%	H 5.60%

**9.2.3 Reduktion zum [7-Benzyloxy-1,3-benzodioxol-5-yl]methanol (68)**

Es werden 2.1 g (55.3 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert und eine Lösung von 14.2 g (47.3 mmol) **67** in 100 ml abs. Tetrahydrofuran hinzugegeben. Die Mischung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und bei 0°C gibt man soviel ges. Natriumsulfatlösung hinzu, bis sich ein filtrierbarer Niederschlag bildet. Es wird abfiltriert und der Rückstand mehrmals mit Essigester gewaschen. Das Filtrat wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei man den Benzylalkohol **67** als weißen Feststoff erhält.



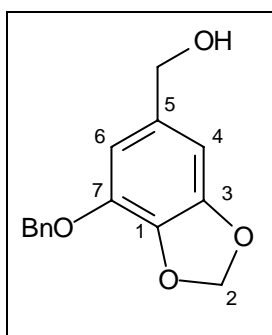
Ausbeute: 11.1 g (43 mmol, 90%)

Lit.<sup>[160]</sup>: 90%

Schmp.: 64°C

Lit.<sup>[160]</sup>: 62-63°C**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3285, 3194 (m, br., OH), 3030 (w, CH-arom.), 2921 (m, CH-aliph.), 2855 (m, OCH<sub>2</sub>O), 1634 (m, C=C), 1511 (s, C=C), 1437 (s, CH-Def.), 1367 (m), 1322 (s, OH-Def.), 1242 (w), 1195 (m), 1127 (s, C-O), 1088 (s, C-O), 1031 (m), 1004 (m), 954 (w), 925 (w), 806 (w), 752, 701 (m, 5 ben. Ar-H).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 1.76 (s, br., 1H, OH), 4.51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 5.16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Bn), 5.94 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.35 (d, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 6-H), 6.82 (d, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 4-H), 7.36-7.41 (m, 5H, Bn-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 65.7 (t, CH<sub>2</sub>OH), 72.0 (t, Bn-CH<sub>2</sub>), 101.8 (t, OCH<sub>2</sub>O), 102.0 (d, C-4), 109.2 (d, C-6), 128.0, 128.5, 128.9 (3 × d, Bn-CH), 136.0, 137.2, 139.7, 143.0 (4 × s, C-1, C-3, C-5, Bn-C), 148.6 (s, C-7).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV, silylierte Probe):

$m/z$  (%) = 331 (10) [M<sup>+</sup> + H], 330 (30) [M<sup>+</sup>], 315 (5) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 300 (5) [M<sup>+</sup> - 2 × CH<sub>3</sub>], 241 (10) [M<sup>+</sup> - C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>], 239 (10), 223 (5) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sup>+</sup>], 211 (5), 165 (5), 164 (5), 151 (5), 150 (5), 92 (10), 91 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 73 (15) [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>], 65 (10) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 45 (5) [EtO<sup>+</sup>].

**CHN-Analyse:**

	Ber.:	C 69.76%	H 5.46%
C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> (258.27)	Gef.:	C 69.98%	H 5.40%

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Angaben in der Literatur<sup>[160]</sup>.

**9.2.4 Oxidation 7-(Benzyloxy)-1,3-benzodioxol-5-carbaldehyd (69)**

11.1 g (43 mmol) des Benzylalkohol **68** werden in 30 ml 1,2-Dichlorethan gelöst und 7.83 g (90 mmol) Braunstein darin suspendiert. Die Mischung wird für 3 Tage unter Rückfluss im

Ultraschallbad belassen. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel eingengt und durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert ( $\varnothing$  6 cm, Essigester), um so anorganische Verbindungen abzutrennen. Der Benzaldehyd **69** wird als gelber Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 10.2 g (40 mmol, 93%)

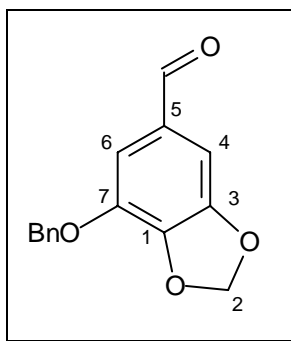
**Lit.**<sup>[160]</sup>: 95%

**Schmp.:** 64-65°C

**Lit.**<sup>[160]</sup>: 64-65°C

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3066, 3034 (w, CH-arom.), 2905 (m, CH-aliph.), 2731 (w, OCH<sub>2</sub>O), 1684 (s, C=O), 1626 (s, C=C), 1598 (m, C=C), 1503 (m, C=C), 1435 (s, CH-Def.) 1407 (w), 1345 (m), 1321 (s), 1226 (m), 1205 (m), 1119 (s, C-O), 1083 (s, C-O), 1039 (s, C-O), 973 (m), 926 (m), 843 (m), 735 (m, 5 ben. Ar-H), 698 (w).



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 5.20 (s, 2H, BnCH<sub>2</sub>), 6.06 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 7.03 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H, 6-H), 7.16 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H, 4-H), 7.34 - 7.42 (m, 5H, Bn-H), 9.73 (s, 1H, CHO).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 72.1 (t, CH<sub>2</sub>Bn), 102.9 (t, OCH<sub>2</sub>O), 103.7 (d, C-4), 113.6 (d, C-6), 128.0, 128.7, 129.1 (3  $\times$  d, Bn-CH), 132.2, 136.5, 141.8, 143.3 (s, C-1, C-3, C-5, Bn-C), 150.1 (s, C-7), 190.4 (d, CHO).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%) = 256 (15) [M<sup>+</sup>], 228 (8) [M<sup>+</sup> - CO], 181 (3), 135 (5), 92 (10) [C<sub>7</sub>H<sub>8</sub><sup>+</sup>], 91 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 65 (10), 51 (8), 39 (5).

**CHN-Analyse:**

Ber.: C 70.31% H 4.72%

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> (256.26) Gef.: C 69.93% H 4.62%

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Angaben in der Literatur<sup>[160]</sup>.

9.2.5 Wittig-Reaktion zum *E/Z*-1-(7-Benzyloxy-1,3-benzodioxol)-2-methoxy-ethen (70)

Durchführung nach Allg. Arbeitsvorschrift 1.4.1

Ansatzgröße: 23.94 g (70 mmol)	Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid
7.84 g (70 mmol)	Kalium- <i>tert</i> -butoxid
10.2 g (40 mmol)	7-Benzyloxy-1,3-benzodioxol-5-carbaldehyd ( <b>69</b> )
150 ml	abs. Tetrahydrofuran

Das Rohprodukt wird flashchromatographisch gereinigt ( $\varnothing$  6 cm, 20 cm Kieselgel, Petrolether/Diethylether 20:1, dann 10:1). Man erhält ein farbloses Öl mit einem Verhältnis der Doppelbindungsisomeren von *E/Z* = 1.2:1 (lt. GC-Integration).

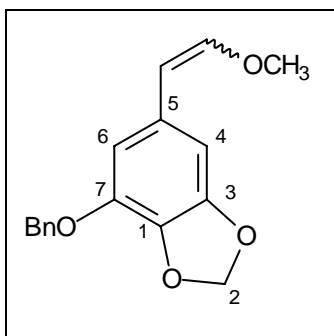
**Ausbeute:** 7.94 g (27.9 mmol, 70%)

**Schmb.:** 42-47°C

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.15 (Petrolether/Diethylether 20:1)

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3033 (w, CH-arom.), 2935 (m, CH-aliph.), 2887 (m, CH-aliph.), 1650 (s, C=C-OMe), 1622 (m, C=C-arom.), 1508 (m, C=C-arom.), 1454 (s, CH-Def.), 1408 (w), 1357 (w), 1322 (m), 1274 (m), 1229 (w), 1192 (s, C-O), 1154 (m, C-O), 1127 (s, C-O), 1089 (s, C-O), 1042 (s), 936 (m), 844 (w), 740 (m, 5 ben. Ar-H), 699 (w).



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 3.63 (s, 3H, *E*-OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3H, *Z*-OCH<sub>3</sub>), 5.07 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>1',2'</sub> = 7.2 Hz, *E*-1'-H), 5.16 (s, 4H, *E*- und *Z*-CH<sub>2</sub>Bn), 5.68 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1',2'</sub> = 12.9 Hz, 1H, *Z*-1'-H), 5.90, 5.91 (2 × s, 4H, *E*- und *Z*-OCH<sub>2</sub>O), 6.01 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1',2'</sub> = 6.9 Hz, 1H, *E*-2'-H), 6.41, 6.44 (2 × d, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, 2 × 1H, *E* und *Z*-6-H), 6.79 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, 1H, *E*-4-H), 6.86 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1',2'</sub> = 12.9 Hz, 1H, *Z*-2'-H), 6.87 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, 1H, *Z*-4-H), 7.41 (m, 10H, *E*- und *Z*-Bn-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 56.9 (q, *E*-OCH<sub>3</sub>), 60.9 (q, *Z*-OCH<sub>3</sub>), 72.0 (t, Bn-CH<sub>2</sub>), 99.7 (d, *E*-C-4), 101.5, 101.5 (2 × t, *E*- und *Z*-OCH<sub>2</sub>O) 103.5 (d, *Z*-C-4), 105.5 (d, *E*-C-6), 105.9 (d, *Z*-C-6), 108.0 (d, *E*-C-1'), 110.5 (d, *Z*-C-1'), 128.0, 128.0, 128.3, 128.4, 128.9, 128.9, (6 × d, 6 × *E*- und *Z*-Bn-CH), 131.0, 131.5, 134.3, 134.5, 137.4, 137.7, 142.7, 143.1 (8 × s, *E*- und *Z*- C-1, C-3, C-5 und Bn-C), 147.3 (t, *E*-C-2') 148.7, (t, *Z*-C-2'), 149.2, 149.8 (2 × s, *E*- und *Z*-C-7).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%) = 285 (10) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 284 (55) [ $\text{M}^+$ ], 252 (3) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$ ], 226 (10), 198 (8), 165 (6), 164 (20) [ $\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_2^{+\bullet}$ ], 162 (15), 135 (8), 120 (5), 92 (10), 91 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 77 (10) [ $\text{C}_6\text{H}_5^+$ ], 65 (12) [ $\text{C}_5\text{H}_5^+$ ], 59 (3), 39 (2) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ].

**CHN-Analyse:**

	Ber.:	C 71.82%	H 5.67%
$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (256.26)	Gef.:	C 71.62%	H 5.67%

**Exakte Massenbestimmung** (GC-ToF-MS):

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$	ber.	284.1068	gef.	284.1038
--	------	----------	------	----------

### 9.2.6 Pictet-Spengler-Cyclisierung zu 71

Durchführung nach Allg. Arbeitsvorschrift 1.4.2

**Ansatzgröße:**

5.4 g (19.0 mmol)	<i>E/Z</i> -1-(7-Benzyloxy-1,3-benzodioxol)-2-methoxy-ethen ( <b>70</b> )
4.78 g (20.0 mmol)	2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl- <i>N</i> -methoxycarbonylamin ( <b>29</b> )
3.75 ml (40 mmol)	Phosphoroxchlorid
50 ml	Dichlormethan

Das Rohprodukt wird in zwei Portionen flashchromatographisch gereinigt ( $\varnothing$  6 cm, 20 cm Kieselgel, Petrolether/ Diethylether 1:2). Man erhält **71** als einen gelben Feststoff.

**1-[(7-Benzyloxy-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]-6,7-dimethoxy-*N*-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**71**)**

**Ausbeute:** 8.93 g (18 mmol, 95%)

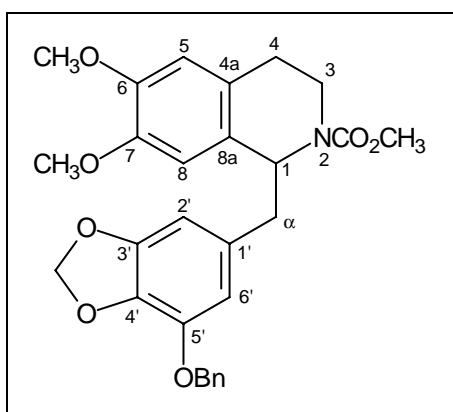
**Schmp.:** 43°C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.17 (Petrolether/Diethylether 1:2)

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3000 (w, CH-arom), 2952 (m, CH-aliph.), 2836 (w, CH-aliph.), 1693 (s, C=O), 1632 (m, C=C), 1612 (m, C=C), 1512 (s, C=C), 1447 (s, CH-Def.), 1405 (w), 1389 (w), 1360 (m, CO-CH<sub>3</sub>), 1315 (w), 1257 (s, C-O), 1194 (m, C-O), 1101 (m, C-O), 1041 (m, C-O), 983 (w), 913 (m), 852 (w), 808 (w), 733 (s, 5 ben. Ar-H), 699 (w).

Aufgrund der eingeschränkten Rotation um die N-C-Bindung der Carbamatfunktion treten in den NMR-Spektren Verdopplungen der Peaks auf. Die einzelnen Signale der Carbamatisomere (als a bzw. b angegeben) konnten durch Korrelationsmessungen (GMQC, GHSQC, GHMBC) exakt zugeordnet werden.



**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 2.50-2.60 (m, 2H,  $\alpha$ -H (a oder b)), 2.72-2.89 (m, 4H,  $\alpha$ -H (a oder b), 3-Ha (a und b)), 2.94 (m<sub>c</sub>, 1H, 3-Hb (b)), 3.03 (m<sub>c</sub>, 1H, 3-Hb (a)), 3.18-3.28 (m, 2H, 4-H (a und b)), 3.58 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (a)), 3.65 (2, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub> (a oder b)), 3.70 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub> (a oder b)), 3.71 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (b)), 3.78 (m, 1H, 4-H (b)), 3.82, 3.83 (2  $\times$  s, 2  $\times$  3H, Ar-OCH<sub>3</sub> (a oder b)), 5.05 (s, 2H, BnCH<sub>2</sub>(a)), 5.07 (m, 1H, 1-H (a oder b)), 5.09 (s, 2H, BnCH<sub>2</sub>(b)), 5.19 (m, 1H, 1-H (a oder b)), 5.88, 5.90 (2  $\times$  s, 4H, OCH<sub>2</sub>O (a und b)), 6.21, 6.25, 6.27, 6.28, 6.29, 6.56, 6.58 (7  $\times$  s, 8H, 5-H, 8-H, 2'-H, 6'-H (a und b)), 7.28-7.39 (m, 10H, BnH (a und b)).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 27.8, 28.0 (2  $\times$  t, C- $\alpha$  (a und b)), 39.07, 39.11 (2  $\times$  t, C-4 (a und b)), 42.4, 42.9 (2  $\times$  t, C-3 (a und b)), 52.4, 52.5 (2  $\times$  q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (a und b)), 55.6, 55.7, 55.72, 55.8 (q, 4  $\times$  Ar-OCH<sub>3</sub> (a und b)), 55.97, 56.01 (2  $\times$  d, C-1 (a und b)), 71.2, 71.5 (2  $\times$  t, BnCH<sub>2</sub> (a und b)), 101.0 (t, OCH<sub>2</sub>O (a und b)), 103.9, 104.2 (2  $\times$  d, C-6' (a und b)), 110.1, 110.4, 110.8, 110.9, 111.1, 111.2 (6  $\times$  d, C-5, C-8, C-2' (jeweils a und b)), 126.1, 126.2 (2  $\times$  s, C-4a (a und b)), 127.4, 127.8, 127.9, 128.0, 128.37, 128.4 (6  $\times$  d, Bn-CH (jeweils a und b)), 132.4, 132.5 (2  $\times$  s, C-8a (a und b)), 134.1, 136.7 (2  $\times$  s, C-1' (a und b)), 134.1, 136.7, 142.2 (3  $\times$  s, C-3',

C-4', Bn-C), 146.8, 146.9, 147.6, 147.8, 148.6, 148.7 (6 × s, C-6, C-7, C-5' (a und b)), 155.8, 155.9 (2 × s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (a und b)).

**MS (ESI/MS-MS+):**

$m/z$  (%) = 492 [M + H<sup>+</sup>], 250 (100) [(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub><sup>+</sup>], 165 (5).

**CHN-Analyse:**

	Ber.:	C 68.42%	H 5.95%	N 2.85%
C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>7</sub> (491.92)	Gef.:	C 68.74%	H 5.92%	N 2.88%

**Exakte Massenbestimmung (ESI/MS+):**

C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>7</sub> + Na <sup>+</sup>	ber.	514.1841	gef.	514.1856
---	------	----------	------	----------

### 9.2.7 Reduktion zum 1-(7-Benzyloxy-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (75)

In einer ausgeheizten Apparatur werden unter Argon 3.0 g (79 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert und bei 0°C 7.5 g (15 mmol) des Norlaudanosin **71** gelöst in 100 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Die Suspension wird 14 h unter Rückfluss erhitzt. Unter Kühlung im Eiswasserbad wird dann vorsichtig soviel ges. Natriumsulfatlösung hinzutropft, bis sich ein filtrierbarer Aluminiumhydroxidniederschlag bildet (ca. 5 ml). Der Niederschlag wird abgetrennt und mehrmals mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Durch Reinigung mittels Flashchromatographie (Ø 6 cm, 20 cm Kieselgel, Cyclohexan/Aceton/Triethylamin 7:2:1) erhält man **75** als weißen Feststoff.

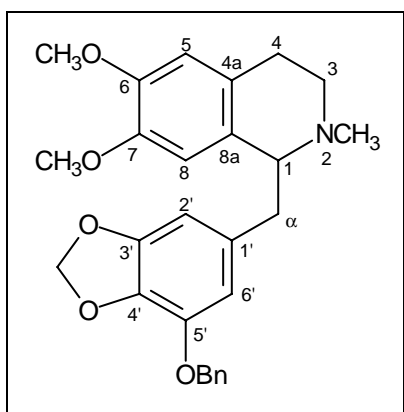
**Ausbeute:** 6.4 g (14.3 mmol, 95%)

**Schmp.:** 76-77°C

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.20 (Cyclohexan/Aceton/Triethylamin 7:2:1)

**FT-IR (KBr):**

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2936 (m, CH-aliph.), 2794 (w, NCH<sub>3</sub>), 1735 (m), 1631 (m), 1610 (m), 1508 (s, C=C), 1436 (m, CH-Def.), 1373 (m, CH-Def.), 1356 (m), 1254 (s, C-O), 1227 (s, C-O), 1191 (m, C-O), 1123 (m, C-O), 1077 (m), 1042 (m), 929 (w), 829 (w), 808 (w), 738 (w, 5 ben. Ar-H), 699 (w).



**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 2.48 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.53-2.60, 2.68-2.80 ( $2 \times$  m, 5H, 1-H, 3-H und 4-H), 3.00-3.15 (m, 2H,  $\alpha$ -H), 3.63 (s, 3H, 7- $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H, 6- $\text{OCH}_3$ ), 5.09 (s, 2H,  $\text{Bn-CH}_2$ ), 5.89 (dd,  $^2J = 1.5$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.15 (s, 1H, 5-H) 6.31, 6.33 (d,  $^4J = 1.5$  Hz, 2H, 2'-H und 6'-H), 6.55 (s, 1H, 8-H), 7.36 (m, 5H,  $\text{Bn-H}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 25.9 (t, C- $\alpha$ ), 41.7 (t, C-4), 43.1 (q,  $\text{NCH}_3$ ), 47.4 (t, C-3), 56.1, 56.2 ( $2 \times$  q,  $2 \times$  Ar- $\text{OCH}_3$ ), 65.2 (d, C-1), 72.0 (t,  $\text{BnCH}_2$ ), 101.4 (t,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 104.6 (d, C-6'), 111.5, 111.6, 111.8 ( $3 \times$  d, C-5, C-8, C-2'), 126.6 (s, C-4a), 127.9, 128.4, 128.9 ( $3 \times$  d,  $\text{Bn-CH}$ ), 129.7 (s, C-8a), 134.3, 134.9, 137.4, 142.6 ( $4 \times$  s, (C-1', C-4', C-5' und  $\text{Bn-C}$ ), 147.1, 147.8, 149.1 ( $3 \times$  s, C-6, C-7, C-3').

**MS** (ESI/MS-MS+):

$m/z$  (%) = 448 (10) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], 206 (100) [ $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_9\text{H}_6\text{NCH}_3^+$ ], 189 (5), 91 (6) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ].

**CHN-Analyse:**

	Ber.:	C 72.46%	H 6.53%	N 3.13%
$\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ (447.53)	Gef.:	C 72.22%	H 6.48%	N 2.92%

**Exakte Massenbestimmung** (ESI/MS+):

$\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_5 + \text{H}^+$	ber.	448.2124	gef.	448.2122
--	------	----------	------	----------

### 9.3 Elektrolyse zum Morphinandienon 77

225 mg (0.5 mmol) **75** werden unter den Standardbedingungen (Kap. 8.3.1) elektrolysiert. Dabei wird die Elektrolyse regelmäßig mittels ESI-MS überwacht. Bei vollständigem Umsatz bzw. bei Detektion des Fragment der anodischen Zersetzung des Edukts bei  $m/z = 206$  wird die Elektrolyse abgebrochen. Dies geschieht in Regel bei einer geflossenen Ladungsmenge von 3.0 F/mol. Die Elektrolyselösung wird auf etwas Kieselgel eingengt und dann flashchromatographisch gereinigt ( $\varnothing$  2 cm, 20 cm Kieselgel, Cyclohexan/Aceton/Triethylamin 7:2:1) Das Produkt **77** wird als leicht gelber Feststoff erhalten.

#### 4-Benzyloxy-2,3-methylenedioxy-6-methoxy-5,6,8,14-tetrahydro-17-methyl-morphinan-7-on (**77**)

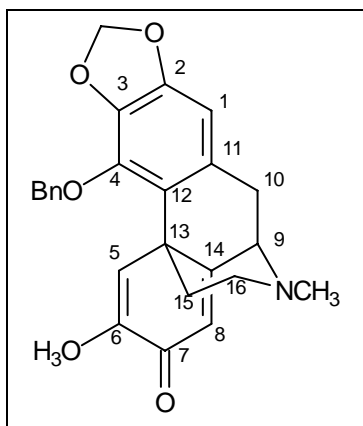
**Ausbeute:** 112 mg (0.5 mmol, 65%)

**Schmp.:** 172°C

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.1 (Cyclohexan/Aceton/Triethylamin 7:2:1)

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2921 (m, CH-aliph.), 2860 (w, OCH<sub>2</sub>O), 1671 (s, C=O), 1644 (s, C=C), 1613 (s, C=C), 1498 (w), 1474 (s, C=C-arom.), 1432 (m, C-H-Def.), 1375 (m, C-H-Def.), 1311 (w), 1217 (m, C-O), 1175 (m, C-O), 1142 (w), 1084 (s, C-O), 1054 (m), 976 (w), 934 (w), 887 (w), 833 (w), 747 (m, 5 ben. Ar-H), 700 (m).



**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 1.67 (dt,  $^3J_{15,16} = 4.2$  Hz,  $^3J_{15,16} = 12.0$  Hz, 1H, 15-Ha), 2.14 (dm,  $^3J_{15,16} = 12.4$  Hz, 1H, 15-Hb), 2.39 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.47 (dt,  $^3J_{15,16} = 12.0$  Hz,  $^3J_{15,16} = 3.0$  Hz, 1H, 16-Ha), 2.56 (m, 1H, 16-Hb), 2.91 (dd,  $^3J_{9,10} = 6.0$  Hz,  $^3J_{\text{gem.}} = 18.0$  Hz, 1H, 10-Ha), 3.22 (m, 1H, 10-Hb), 3.23 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.59 (d,  $^3J_{9,10} = 6.0$  Hz, 9-H), 5.30 (q,  $J = 11.4$  Hz, 2H, Bn-CH<sub>2</sub>), 5.87 (d,  $^2J = 1.2$  Hz, 1H, OCHHO), 5.94 (d,  $^2J = 1.2$  Hz, 1H, OCHHO), 6.22 (s, 1H, 8-H), 6.36 (s, 1H, 1-H), 7.14 (s, 1H, 5-H), 7.26 - 7.44 (m, 5H, Bn-H).



**$^{13}\text{C}$ -NMR** (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 33.5 (t, C-10), 38.3 (t, C-15), 41.5 (q,  $\text{NCH}_3$ ), 43.5 (s, C-13), 46.8 (t, C-16), 54.4 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 60.7 (d, C-9), 73.6 (t,  $\text{Bn-CH}_2$ ), 101.0 (t,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 102.6 (d, C-1), 120.5 (d, C-5), 122.0 (d, C-8), 122.6 (s, C-12), 127.6, 128.3, 128.7 ( $3 \times$  s,  $3 \times$   $\text{Bn-CH}$ ), 131.3 (s, C-11), 136.3 (s, C-4), 136.7 (s,  $\text{Bn-C}$ ), 140.5 (s, C-3), 148.1 (s, C-2), 150.9 (s, C-6), 161.3 (s, C-14), 181.2 (s,  $\text{C=O}$ ).

**GMQC-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):

$\delta$  (ppm) = **1.67 (15-Ha)** / 2.14 (15-Hb), 2.47 (16-Ha), 2.56 (16-Hb); **2.14 (15-Hb)** / 1.67 (15-Ha), 2.47 (16-Ha), 2.56 (16-Hb); **2.47 (16-Ha)** / 1.67 (15-Ha), 2.14 (15-Hb), 2.56 (16-Hb); **2.56 (16-Hb)** / 1.67 (15-Ha), 2.14 (15-Hb), 2.47 (16-Ha); **2.91 (10-Ha)** / 3.22 (10-Hb), 3.59 (9-H); **3.22 (10-Hb)** / 2.91 (10-Ha), 3.59 (9-H); **3.59 (9-H)** / 2.91 (10-Ha), 3.22 (10-Hb); **5.30 (OCHHO)** / 5.94 (OCHHO); **5.94 (OCHHO)** / 5.30 (OCHHO).

**GHSQC-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz / 600 MHz):

$\delta$  (ppm) = 33.5 / 2.91, 3.22 (C-10-H); 38.3 / 1.67, 2.14 (C-15-H); 41.5 / 2.39 ( $\text{NCH}_3\text{-C-H}$ ); 46.8 / 2.47, 2.56 (C-16-H); 54.4 / 3.23 ( $\text{OCH}_3\text{-C-H}$ ); 60.7 / 3.59 (C-9-H); 73.6 / 5.30 ( $\text{BnCH}_2\text{-C-H}$ ); 101.0 / 5.87, 5.94 ( $\text{OCH}_2\text{O-C-H}$ ); 102.6 / 6.36 (C-1-H); 120.5 / 7.14 (C-5-H); 122.0 / 6.22 (C-8-H); 127.6 - 128.7 / 7.26 - 7.44 ( $\text{Bn-C-H}$ ).

**GHMQC-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz / 150 MHz, (auszugsweise)):

$\delta$  (ppm) = **1.67 (15-Ha)** / 43.5 (C-13), 46.8 (C-16), 122.6 (C-12);  
**2.14 (15-Hb)** / 43.5 (C-13), 46.8 (C-16);  
**2.47 (16-Ha)** / 38.3 (C-15), 41.5 ( $\text{NCH}_3$ ), 43.5 (C-13), 60.7 (C-9);  
**2.56 (16-Hb)** / 38.3 (C-15), 41.5 ( $\text{NCH}_3$ ), 43.5 (C-13), 60.7 (C-9);  
**2.91 (10-Ha)** / 60.7 (C-9), 102.6 (C-1), 122.6 (C-12), 131.3 (C-11), 161.3 (C-14);  
**3.22 (10-Hb)** / 60.7 (C-9), 102.6 (C-1), 122.6 (C-12), 131.3 (C-11);  
**6.36 (1-H)** / 122.6 (C-12), 140.5 (C-3), 148.1 (C-2).

**MS** (ESI/MS-MS+):

$m/z$  (%) = 432 (100) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], 341 (50) [ $\text{M} + \text{H}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$ ], 326 (10) [ $341 - \text{CH}_3$ ], 310 (40) [ $341 - \text{OCH}_3$ ], 298 (10), 284 (20), 191 (90) [ $\text{CH}_3\text{OCCOC}_7\text{H}_6\text{NCH}_3^+$ ], 162 (10), 91 (20) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 58 (70) [ $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}^+$ ], 44 (10) [ $\text{C}_2\text{H}_6\text{N}^+$ ].

**CHN-Analyse:**

Ber.:	C 72.46%	H 5.84%	N 3.25%
$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (431.49) Gef.:	C 72.00%	H 6.05%	N 3.15%

## 9.4 Weitere Synthese zum Thebainderivat 86

### 9.4.1 Reduktion zum Mophinandienol 81

750 mg (1.75 mmol) des Elektrolyseproduktes **77** werden in 50 ml Methanol (getr. über MS 3Å) gelöst und unter Kühlung im Eiswasserbad werden 1.80 g (47.4 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Nach 4 h Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, mit Wasser hydrolysiert und dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittel erhält man das Dienol **81** als gelblichen Feststoff.

#### 4-Benzoyloxy-2,3-methylenedioxy-6-methoxy-5,6,8,14-tetrahydro-17-methyl-morphinan-7-ol (**81**)

**Ausbeute:** 760 mg (1.75 mmol, 99%)

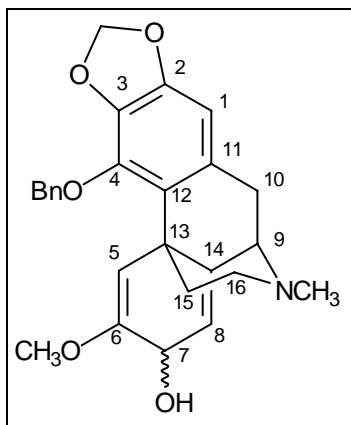
**Schmb.:** 63-70°C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.1 (Cyclohexan/Aceton/Triethylamin 7:2:1)

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3336 (m, br., OH), 2938 (CH-aliph.), 1736 (m), 1655 (m, C=C), 1614 (m, C=C-arom.), 1489 (w), 1473 (s, CH-Def.), 1432 (m, CH-Def.), 1373 (m, OH-Def.), 1225 (s, C-O), 1178 (m, C-O), 1145 (w), 1074 (s, C-O), 1043 (s, C-O), 971 (w), 936 (m), 840 (m), 737 (m, 5 ben. Ar-H), 698 (m).

**81** liegt in einem Gemisch zweier Diastereomeren (*7R*)- und (*7S*)-**81** (A und B) vor, die nicht genauer bestimmt wurden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 1.59 (dt,  $^2J = 4.5$  Hz,  $^3J_{15,16} = 12.6$  Hz, 2H, 15-H (A)), 1.72 (dt,  $^2J = 4.5$  Hz,  $^3J_{15,16} = 12.6$  Hz, 2H, 15-H (B)), 1.89 (m, 2H, 16-H (A oder B)), 2.32 (s, 6H,  $2 \times \text{NCH}_3$  (A und B)), 2.32-2.51 (m, 2H, 16-H (A oder B)), 2.78 (d,  $^3J_{9,10} = 5.7$  Hz, 1H, 10-H (A)), 2.84 (d,  $^3J_{9,10} = 5.7$  Hz, 1H, 10-H (B)), 3.17 (s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 3.36 (d,  $^3J_{9,10} = 5.7$  Hz, 2H, 9-H (A und B)), 4.44 (m, 2H, 8-H (A und B)), 5.22 (m, 4H,  $2 \times \text{Bn-CH}_2$ ), 5.63 (d,  $^3J_{7,8} = 3.0$  Hz, 1H, 7-H (A)), 5.68 (d,  $^3J_{7,8} = 4.5$  Hz, 7-H (B)), 5.78 (d,  $J = 1.5$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{O}$  (A oder B)), 5.87 (d,  $J = 3.0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{O}$  (A oder B)), 5.93 (s, 1H, 5-H (A oder B)), 5.97 (s, 1H, 5-H (A oder B)), 6.27, 6.28 ( $2 \times$  s, 2H, 1-H (A und B)), 7.26-7.40 (m 10H, Bn-H (A und B)).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 32.2, 33.2 (t, C-10 (A und B)), 38.9, 39.7 (t, C-15 (A und B)), 40.8, 40.9 (s, C-13 (A und B)), 41.7, 41.8 (q,  $\text{NCH}_3$  (A und B)), 47.5, 47.6 (t, C-16 (A und B)), 53.9, 54.0 (q,  $\text{OCH}_3$  (A und B)), 60.8, 60.9 (d, C-9 (A und B)), 63.3, 63.5 (d, C-7 (A und B)), 73.2, 73.3 (t,  $\text{Bn-CH}_2$  (A und B)), 100.7 (t,  $\text{OCH}_2\text{O}$  (A und B)), 102.5 (d, C-8 (A)), 102.67, 102.7 (d, C-1 (A und B)), 118.2, 118.9 (d, C-5 (A und B)), 122.0 (d, C-8 (B)), 122.6, 126.2 (s, C-12 (A und B)), 127.6, 128.3, 128.7 ( $3 \times$  s,  $3 \times \text{Bn-CH}$ ), 131.49, 131.54 (s, C-11 (A und B)), 136.2 (s, Bn-C), 137.2, 137.3 (s, C-4 (A und B)), 140.3, 140.5 (s, C-2 (A und B)), 140.6, 141.9 (s, C-3 (A und B)), 147.4, 147.5 (s, C-6 (A und B)), 153.3, 153.6 (s, C-14 (A und B)).

**MS** (ESI/MS-MS<sup>+</sup>):

$m/z$  (%) = 434 (100) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], 343 (50) [ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$ ], 286 (20), 256 (10), 192 (90) [ $\text{CH}_3\text{OCCOHC}_7\text{H}_6\text{NCH}_3^+$ ], 162 (10), 91 [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 58 (70) [ $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}^+$ ], 44 (10) [ $\text{C}_2\text{H}_6\text{N}^+$ ].

**Exakte Massenbestimmung** (ESI/MS<sup>+</sup>):

$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_5 + \text{H}^+$                       ber.    434.1967                      gef.    434.1963

Eine exakte Massenbestimmung wurde angefertigt, da aufgrund Wasserspuren, die auch durch intensives Trocknen nicht entfernt werden konnten, keine korrekte Elementaranalyse erhalten werden konnte.

**9.4.2 Debenzylierung zum Morphinandienol 82**

#### 9.4.2.1 Debenzylierung von **81** mit Palladium auf Aktivkohle und 1,4-Cyclohexadien

760 mg (1.75 mmol) des Dienols **81** werden in 30 ml abs. Ethanol (getr. über MS 3Å) gelöst und darin 120 mg Palladium (10% auf Aktivkohle) suspendiert. Es werden 6 ml 1,4-Cyclohexadien hinzuge tropft und solange bei Raumtemperatur gerührt bis nach 1-5 Tagen dünn schicht chromatographisch kein Edukt mehr detektiert werden kann. Bei zu langsamen Umsatz wird gegebenenfalls noch 1,4-Cyclohexadien hinzugefügt. Die Mischung wird auf Kieselgel suspendiert und der Katalysator über eine kurze Kieselgelsäule abfiltriert (Cyclohexan/Aceton/Triethylamin 7:3:1 (Diastereomer **82-A**) Aceton/Triethylamin 10:1 (Diastereomer **82-B**)).

**(7R)- und (7S)-4-Hydroxy-2,3-methylenedioxy-6-methoxy-5,6,8,14-tetrahydro-17-methyl-morphinan-7-ol (82)**

**Ausbeute:** 550 mg (1.60 mmol, 91%)

**Schmp.:** Diastereomer **82-A**: 94°C  
Diastereomer **82-B**: 142°C

**R<sub>f</sub>-Wert:** Diastereomer **82-A**: 0.24  
Diastereomer **82-B**: 0.05 (Cyclohexan/Aceton/Triethylamin 7:3:1)

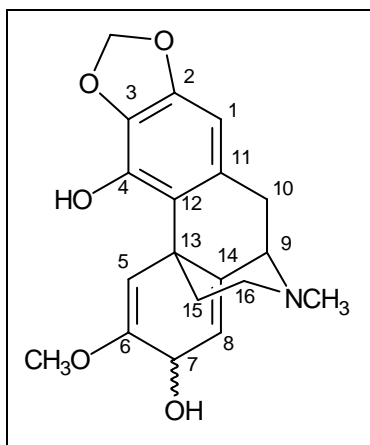
**FT-IR** (KBr):

Diastereomer **82-A**:

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3424 (s, br., OH), 2928 (s, CH-aliph.), 2785 (m, OCH<sub>2</sub>O), 1657 (w, C=C), 1624 (m, C=C-arom.), 1499 (w), 1477 (s, C-H-Def.), 1375 (m, O-H-Def.), 1223 (s, C-O), 1203 (s, C-O), 1178 (w), 1145 (m, C-O), 1073 (s, C-O), 1029 (s), 968 (w), 932 (m), 892 (w), 842 (w), 825 (w), 733 (w), 694 (w).

Diastereomer **82-B**:

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3435 (s, br., OH) 2935 (s, C-H-aliph.), 1700 (w), 1657 (m, C=C), 1622 (m, C=C-arom.), 1488 (w), 1478 (s, C-H-Def.), 1365 (m, OH-Def.), 1224 (s, C-O), 1179 (m, C-O), 1146 (m, C-O), 1072 (s, C-O), 1033 (s), 969 (w), 931 (m), 844 (m), 763 (w), 688 (w).



**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

Diastereomer **82-A**:

$\delta$  (ppm) = 1.63 (dt,  $^3J_{15,16} = 4.8$  Hz,  $^3J_{15,16} = 12.6$  Hz, 1H, 15-Ha), 1.98 (m, 1H, 15-Hb), 2.34 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.49 (dd,  $^3J_{15,16} = 12.6$  Hz,  $^3J_{15,16} = 3$  Hz, 1H, 16-Ha), 2.63 (m<sub>c</sub>, 1H, 16-Hb), 2.81 (dd,  $^3J_{9,10} = 5.4$  Hz,  $^3J_{10a,10b} = 18.0$  Hz, 1H, 10-Ha), 3.08 (d,  $^2J_{10a,10b} = 18.0$  Hz, 1H, 10-Hb), 3.40 (d,  $^3J_{9,10} = 4.8$  Hz, 1H, 9-H), 3.60 (s, 3H, 6- $\text{OCH}_3$ ) 4.54 (d,  $^3J_{7,8} = 4.2$  Hz, 1H, 7-H), 5.71 (d,  $^3J_{7,8} = 4.2$  Hz, 1H, 8-H), 5.85, 5.92 (2  $\times$  s, 2H,  $\text{OCHHO}$ ), 6.23 (s, 1H, 1-H), 6.31 (s, 1H, 5-H).

Diastereomer **82-B**:

$\delta$  (ppm) = 1.84 (dt,  $^3J_{15,16} = 4.2$  Hz,  $^3J_{15,16} = 16.8$  Hz, 1H, 15-Ha), 2.07 (dm,  $^3J_{15,16} = 12.6$  Hz, 1H, 15-Hb), 2.41 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.49 (m, 1H, 16-Ha), 2.60 (dm,  $^3J_{15,16} = 12.6$  Hz, 1H, 16-Hb), 2.92 (dd,  $^3J_{9,10} = 6.0$  Hz,  $^2J_{10a,10b} = 17.4$  Hz, 1H, 10-Ha), 3.18 (d,  $^2J_{10a,10b} = 17.4$  Hz, 1H, 10-Hb), 3.46 (d,  $^3J_{9,10} = 6.0$  Hz, 1H, 9-H), 3.65 (s, 3H, 6- $\text{OCH}_3$ ) 4.56 (d,  $^3J_{7,8} = 3.2$  Hz, 1H, 7-H), 5.71 (d,  $^3J_{7,8} = 3.2$  Hz, 1H, 8-H), 5.80, 5.89 (2  $\times$  d,  $J = 1.2$  Hz, 2H,  $\text{OCHHO}$ ), 6.17 (s, 1H, 1-H), 6.44 (s, 1H, 5-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

Diastereomer **82-A**:

$\delta$  (ppm) = 32.4 (t, C-10), 40.7 (t, C-15), 41.7 (s, C-13), 45.9 (q,  $\text{NCH}_3$ ), 47.6 (t, C-16), 54.2 (q, 6- $\text{OCH}_3$ ), 60.9 (d, C-9), 63.6 (d, C-7), 100.3 (d, C-1), 100.8 (t,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 102.6 (d, C-5), 118.1 (d, C-8), 122.9 (s, C-11), 131.3 (s, C-12), 133.8 (s, C-2), 138.4, 142.0 (s, C-4 und C-14), 146.2 (s, C-3), 153.3 (s, C-6).

Diastereomer **82-B**:

$\delta$  (ppm) = 33.2 (t, C-10), 37.8 (t, C-15), 40.7 (s, C-13), 41.7 (q,  $\text{NCH}_3$ ), 47.5 (t, C-16), 54.3 (q, 6- $\text{OCH}_3$ ), 60.8 (d, C-9), 63.4 (d, C-7), 100.4 (d, C-1), 101.0 (t,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 102.2 (d, C-5), 118.9 (d, C-8), 122.6 (s, C-11), 131.0, (s, C-12), 133.6 (s, C-2), 138.2, 138.3 (s, C-4 und C-14) 146.2 (s, C-3), 153.9 (s, C-6).

**MS** (ESI/MS-MS<sup>+</sup>):

$m/z$  (%) = 344 (40) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], 283 (5) 269 (5), 256 (20), 239 (10), 227 (15), 192 (100) [ $\text{CH}_3\text{OCCOHC}_7\text{H}_6\text{NCH}_3^+$ ], 162 (20), 151 (10), 58 (80) [ $\text{C}_2\text{H}_8\text{N}^+$ ], 44 (15) [ $\text{C}_2\text{H}_6\text{N}^+$ ].

**Exakte Massenbestimmung** (ESI/MS<sup>+</sup>):

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5 + \text{H}^+$  ber. 344.1498 gef. 344.1483

Eine exakte Massenbestimmung wurde angefertigt, da aufgrund Wasserspuren, die auch durch intensives Trocknen nicht entfernt werden konnten, keine korrekte Elementaranalyse erhalten werden konnte.

#### 9.4.2.2 Debenzylierung von **81** mittels einer Birch-Reduktion

Bei  $-78^{\circ}\text{C}$  werden ca. 20 ml Ammoniak in eine Kühlfalle einkondensiert. Bei dieser Temperatur werden 100 mg Lithium hinzugefügt, wobei eine blaue Lösung entsteht. Dann tropft man bei  $-78^{\circ}\text{C}$  zunächst 8 ml eines 1:1-Gemisches von Tetrahydrofuran und *tert*-Butanol hinzu und danach 220 mg (0.5 mmol) des Dienols **81** gelöst in 3 ml Tetrahydrofuran/*tert*-Butanol-Gemisch. Es werden weitere 10 min gerührt, dann der Ammoniak abgedampft und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum entfernt. Man versetzt erst mit Isopropanol, dann mit ges. Ammoniumchloridlösung und schließlich mit Wasser. Es wird dreimal mit je 30 ml eines 3:2-Gemisches von Chloroform/Isopropanol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum bis zur Trockene eingeengt.

#### 1. Fraktion: 4-Hydroxy-2,3-methylenedioxy-6-methoxy-5,6,8,14-tetradehydro-17-methylmorphinan-7-ol (**82**)

**Ausbeute:** 36 mg (0.1 mmol, 21%)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.15 (Cyclohexan/Aceton/Triethylamin 6:2:1)

**MS** (ESI/MS-MS<sup>+</sup>):

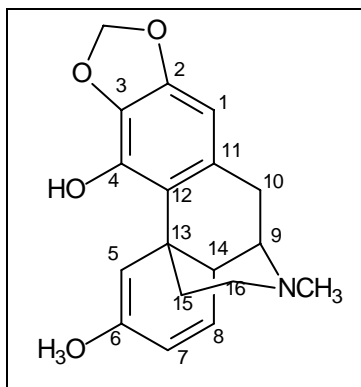
$m/z$  (%) = 344 (40) [M + H<sup>+</sup>], 316 (5), 285 (5) 269 (5), 256 (20), 239 (10), 227 (15), 192 (100) [CH<sub>3</sub>OCCOHC<sub>7</sub>H<sub>6</sub>NCH<sub>3</sub><sup>+</sup>], 162 (20), 151 (10), 58 (80) [C<sub>2</sub>H<sub>8</sub>N<sup>+</sup>], 44 (15) [C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>N<sup>+</sup>].

Die Daten stimmen mit den spektroskopischen Daten von Verbindung **82** (Kap. 9.4.2.1) überein.

## 2. Fraktion: 4-Hydroxy-2,3-methylenedioxy-6-methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-17-methylmorphinan (83)

**Ausbeute:** 110 mg (0.22 mmol, 44%)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.26 (Cyclohexan/Aceton/Triethylamin 6:3:1)



**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%) = 327 (80) [ $M^+$ ], 326 (50) [ $M^+ - H$ ], 312 (100) [ $M^+ - CH_3$ ], 296 (25) [ $M^+ - OCH_3$ ], 284 (20) [ $M^+ - CO - CH_3$ ], 270 (30), 256 (20), 239 (20), 211 (10), 197 (10), 176 (60) [ $C_{11}H_{14}NO^+$ ], 162 (25), 161 (25) [176 -  $CH_3$ ], 128 (10), 115 (10), 94 (5), 58 (10), 44 (40) [ $CO_2^+$ ], 42 (60) [ $C_2H_4N^+$ ].

**MS** (ESI/MS-MS+):

$m/z$  (%) = 328 (30) [ $M + H^+$ ], 296 (10) [ $M + H^+ - CH_3OH$ ], 271 (10) [ $M - C_2H_7N + H$ ], 256 (50) [ $271^+ - CH_3$ ], 241(30), 239 (50) [ $296^+ - C_2H_7N$ ], 227 (15), 209 (30), 176 (100) [ $C_{11}H_{14}NO^+$ ] 135 (20), 58 (30) [ $C_2H_8N^+$ ], 44 (25) [ $C_2H_6N^+$ ].

### 9.4.2.3 Versuch der Debenzylierung von 81 mittels Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff

Es werden 221 mg (5 mmol) des Dienols **81** in Methanol gelöst und mit 50 mg Palladium auf Aktivkohle versetzt. Es wird 2 Tage bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum bis zur Trockene eingeengt.

Statt des erwarteten Produkts **82** wurde im ESI/MS+ unidentifizierbares Gemisch an Verbindungen weit unterhalb der gewünschten Molekülmasse von  $m/z = 344$  ( $M + H^+$ ) gefunden.

### 9.4.3 Ringschluss zum Thebainderivat 86

Zu einer Lösung von 350 mg (1.02 mmol) des Phenols **82** in 10 ml abs. Dichlormethan werden unter Argon 0.7 ml (570 mg, 2.5 mmol) Dimethylformamidineopentylacetal zugetropft. Die Reaktionsmischung wird zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach einer Reaktionskontrolle mittels ESI/MS+ wird die Mischung auf Kieselgel eingeeengt und flashchromatographisch getrennt ( $\varnothing$  3 cm, 20 cm Kieselgel, Cyclohexan/Aceton/Triethylamin 7:2:1).

#### 4,5-Epoxy-2,3-methylenedioxy-6-methoxy-6,7,8,14-tetrahydro-17-methylmorphinan (**86**)

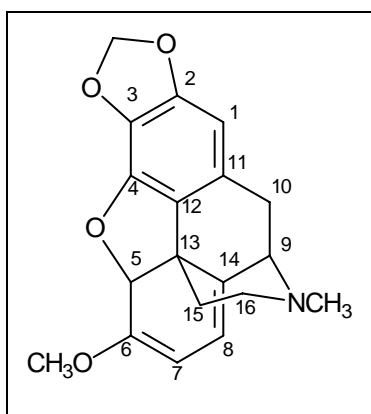
**Ausbeute:** 225 mg (0.68 mmol, 68%)

**Schmp.:** 55-56°C

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.26 (Cyclohexan/Aceton/Triethylamin 7:2:1)

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3014 (w, CH-arom.), 2922 (m, CH-aliph.), 2869 (w, C-H-aliph.), 2799 (w, OCH<sub>2</sub>O), 1734 (w), 1673 (w), 1638 (s, C=C), 1614 (m, C=C-arom.), 1475 (s, CH-Def.), 1421 (s), 1370 (m), 1328 (w), 1314 (w), 1284 (w), 1240 (s, C-O), 1195 (m), 1141 (m), 1101 (m, C-O), 1063 (s, C-O), 1042 (s, C-O), 1020 (m), 968 (w), 953 (w), 926 (w), 895 (w), 867 (m), 833 (w), 819 (w), 769 (w), 699 (w), 668 (w).



**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 1.68 (dd, <sup>2</sup>J<sub>15a,15b</sub> = 2.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>15,16</sub> = 12.2 Hz, 1H, 15-Ha). 2.17 (dt, <sup>3</sup>J<sub>15,16</sub> = 5.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>15b,16b</sub> = 12.6 Hz, 1H, 15-Hb), 2.45 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.64 (m, 3H, 16-Ha, 10-H), 2.80 (dt, <sup>3</sup>J<sub>15,16</sub> = 3.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>15b,16b</sub> = 12.6 Hz, 1H, 16-Hb), 3.59 (d, <sup>3</sup>J<sub>9,10</sub> = 6.8 Hz, 9-H), 3.61 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.06 (d, <sup>3</sup>J<sub>7,8</sub> = 6.6-Hz, 1H, 7-H), 5.30 (s, 1H, 5-H), 5.54 (d, <sup>3</sup>J<sub>7,8</sub> = 6.6 Hz, 1H, 8-H), 5.84, 5.87 (2 × d, <sup>2</sup>J = 1.4 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.21 (s, 1H, 1-H).



**$^{13}\text{C}$ -NMR** (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 30.2 (t, C-10), 36.9 (t, C-15), 42.3 (q,  $\text{NCH}_3$ ), 45.9 (d, C-16), 55.0 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 60.7 (d, C-9), 90.3 (d, C-5), 96.2 (d, C-7), 99.9 (d, C-8), 101.0 (t,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 111.0 (d, C-1), 127.70, 127.73, 128.6, 129.5 ( $4 \times$  s, C-11, C-12, C-13 und C-14), 132.5 (s, C-3), 138.5 (s, C-4), 149.7 (s, C-2), 152.2 (s, C-6).

**MS** (ESI/MS+):

$m/z$  (%) = 326 (100) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

**CHN-Analyse:**

	Ber.:	C 70.14%	H 5.89%	N 4.30%
$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (432.53)	Gef.:	C 69.15%	H 5.95%	N 4.26%

Da eine korrekte Elementaranalyse von Verbindung **86** nicht erhalten werden konnte, wurde zur Absicherung der Struktur eine exakte Massenbestimmung durchgeführt.

**Exakte Massenbestimmung** (ESI/MS+):

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4 + \text{H}^+$	ber.	326.1392	gef.	326.1424
--	------	----------	------	----------

## 9.5 Versuche zur Spaltung des Dioxolans von 86

### 9.5.1 Versuch zur Demethylenierung von 86 mit Natriumiodid/Trichlormethylsilan

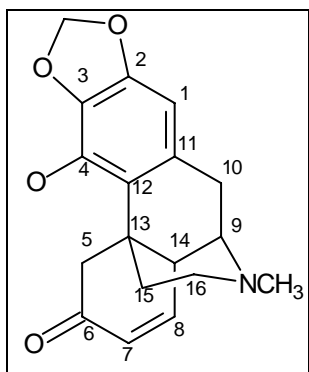
In einem ausgeheizten Schlenkrohr werden 300 mg (2 mmol) Natriumiodid in 4 ml abs. Acetonitril suspendiert und bei Raumtemperatur 0.28 ml (360 mg, 2.4 mmol) Trichlormethylsilan innerhalb von fünf Minuten hinzugegeben. Es werden 130 mg (0.4 mmol) des Thebainderivates **86** gelöst in 4 ml abs. Acetonitril hinzugegeben und anschließend die Mischung für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird mit soviel 10% Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt bis sich ein pH-Wert von 8-9 einstellt. Es wird dreimal mit je 20 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumthiosulfatlösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man als weißen Feststoff, der flashchromatographisch gereinigt wird ( $\emptyset$  1 cm, 30 cm SiO<sub>2</sub>, (Chloroform/Methanol/Ammoniak 150:10:1).

#### 4-Hydroxy-2,3-methylenedioxy-7,8-didehydro-17-methyl-morphinan-6-on (90)

**Ausbeute:** 40 mg (0.13 mmol, 32%)

**Schmp.:** 94-97°C

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.07 (Chloroform/Methanol/Ammoniak 150:10:1)



**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 1.84 (dt,  $^2J = 4.2$  Hz,  $^3J_{15,16} = 12.6$  Hz, 1H, 15-Ha), 1.91 (d, br.,  $^3J_{15,16} = 12.0$  Hz, 1H, 15-Hb), 2.10 (dt,  $^2J = 3.6$  Hz,  $^3J_{15,16} = 12.6$  Hz, 1H, 16-Ha), 2.82 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.57 (dd,  $^2J = 2.4$  Hz,  $^3J_{15,16} = 12.0$  Hz, 1H, 16-Hb), 2.61 (dd,  $^2J = 5.4$  Hz,  $^3J_{9,10} = 18.6$  Hz, 1H, 10-Ha), 2.88 (s, br., 1H, 10-Hb), 2.91 (d,  $^3J_{9,14} = 19.2$  Hz, 1H, 14-H), 3.20 (t,  $^3J = 4.2$  Hz, 1H, 9-H), 4.20 (d,  $^2J = 15$  Hz, 2H, 5-H), 5.83 (dd,  $J = 1.2$  Hz,  $J = 42.6$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5.85 (dd,  $^3J_{7,8} = 9.6$  Hz,  $J = 3$  Hz, 1H, 7-H), 6.12 (s, 1H, 1-H), 6.64 (d,  $^3J_{7,8} = 9.6$  Hz, 1H, 8-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 25.6 (t, C-10), 35.6 (t, C-15), 40.7 (s, C-13), 42.1 (q,  $\text{NCH}_3$ ), 46.7 (s, C-5), 47.1 (t, C-14), 49.0 (d, C-16), 55.9 (d, C-9), 100.1 (d, C-1), 100.8 (t,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 118.1 (s, C-12), 130.6 (d, C-7), 130.7 (s, C-4) 133.9 (s, C-3), 139.5 (s, C-11), 146.5 (s, C-2), 149.9 (d, C-8), 200.8 (s, C-6).

**GMQC-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):

$\delta$  (ppm) = **1.84 (15-Ha)** / 1.91 (15-Ha), 2.10 (16-Ha), 2.57 (16-Hb); / **1.91 (15-Hb)** / 1.84 (15-Ha), 2.10 (16-Ha); **2.10 (16-Ha)** / 1.84 (15-Ha), 1.91 (15-Ha), 2.57 (16-Hb); **2.57 (16-Hb)** / 1.84 (16-H), 2.10 (16-Ha); **2.61 (10-Ha)** / 2.88 (10-Ha), 3.20 (9-H); **2.88 (10-Hb)** / 2.61 (10-Ha), 3.20 (9-H); **2.91 (14-H)** / 2.88 (10-Hb), 3.20 (9-H); **3.20 (9-H)** / 2.61 (10-Ha), 2.91 (14-H); **5.83 (OCH<sub>2</sub>O)** / 5.83 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ); **5.85 (7-H)** / 6.64 (8-H); **6.64 (8-H)** / 5.85 (7-H).

**GHSQC-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz / 600 MHz):

$\delta$  (ppm) = 25.6 / 2.61, 2.88 (C-10-H); 35.6 / 1.84, 1.91 (C-15-H); 42.1 / 2.82 ( $\text{NCH}_3\text{-C-H}$ ); 46.7 / 4.20 (C-5-H); 49.0 / 2.10, 2.57 (C-16-H); 47.1 / 2.91 (C-14-H); 55.9 / 3.20 (C-9-H), 100.1 / 6.12 (C-1-H) 100.8 / 5.83 ( $\text{OCH}_2\text{O-C-H}$ ), 130.6 / 5.85 (C-7-H), 149.9 / 6.64 (C-8-H).

**GHMQC-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz / 600 MHz, (auszugsweise)):

$\delta$  (ppm) = **25.6 (C-10)** / 6.12 (1-H);  
**40.7 (C-13)** / 1.84 (15-Ha), 2.61 (10-Ha), 3.20 (9-H), 4.20 (5-H), 6.64 (8-H);  
**47.1 (C-10)** / 4.20 (5-H), 5.85 (7-H), 6.64 (8-H);  
**118.1 (C-12)** / 1.84 (15-Ha), 1.91 (15-Hb), 4.20 (5-H), 2.61 (10-Ha),  
 2.88 (10-Hb), 6.12 (1-H);  
**200.8 (C-6)** / 4.20 (5-H), 6.64 (8-H).

**MS** (ESI/MS-MS+):

$m/z$  (%) = 314 (20) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], 255 (50) [ $\text{MH}^+ - \text{C}_3\text{H}_8\text{N}$ ], 239 (25), 225 (100) [ $\text{MH}^+ - \text{C}_3\text{H}_8\text{N} - \text{CH}_2\text{O}$ ], 209 (75) [ $255^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_2\text{H}_4$ ], 197 (70) [ $225^+ - \text{C}_2\text{H}_4$ ], 181 (80), 151 (20), 121 (20), 93 (20), 58 (90) [ $\text{C}_3\text{H}_8\text{N}^+$ ], 44 (80) [ $\text{CH}_2\text{NCH}_3^+$ ], 32 (10).

**Exakte Massenbestimmung** (ESI/MS+):

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4 + \text{H}^+$                       ber.    314.1392                      gef.    314.1383

Da von **90** nur eine geringe Substanzmenge vorhanden war, wurde hiervon nur eine exakte Masse bestimmt.

### 9.5.2 Versuche zur Demethylierung von **86** mit Bortrihalogeniden

10 mg (0.03 mmol) **86** werden in abs. Dichlormethan gelöst und bei verschiedenen Temperaturen werden innerhalb von 5 min Bortribromid bzw. Bortrichlorid (1.0 M in Dichlormethan) hinzugegeben. Die Mischung wird gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmen lassen. Die genauen Stoffmengen und Reaktionsbedingungen dazu sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Es wird zunächst mit Methanol versetzt und für einige Zeit gerührt und dann mit dest. Wasser hydrolysiert. Die Mischung wird mittels ESI-MS<sup>+</sup> analysiert (vgl. Tab. 9).

Mit 2 N Ammoniaklösung wird die Mischung auf pH 8-9 eingestellt und anschließend dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockene eingeengt.

**Tabelle 9** : Reaktionsbedingungen und ESI-MS<sup>+</sup> des Rohprodukts

BBr <sub>3</sub> [μl]	Temp. [°C]	Zeit [min]	ESI-MS [M + H <sup>+</sup> ] m/z (%) =
25 (2 eq.)	-78	45	326 (80), 314 (30), 312 (10)
25 (2 eq.)	0	45	326 (10), 314 (100), 312 (20)
50 (4 eq.)	-40 - 20	30	392/394 (5), 314 (100), 312 (5)
40 (3.2 eq.)	-40	45	326 (10), 314 (100), 312 (30)
120 (10 eq.)	-40°C	45	358 (80), 344 (10), 326 (10), 314 (20), 312 (10)
BCl <sub>3</sub> (1M/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )			
80 (2.5 eq.)	-40 - 20	30	376 (100), 344 (90), 326 (15)

#### ESI-MS-Tochterspektren:

MS (ESI/MS-MS<sup>+</sup>):

m/z (%) = 314 (20) [M + H<sup>+</sup>], 255 (50) [MH<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>N], 239 (25), 225 (100), 209 (75), 197 (70), 181 (80), 151 (20), 121 (20), 93 (20), 58 (90) [C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>N<sup>+</sup>], 44 (80) [CH<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub><sup>+</sup>], 32 (10).

Das Spektrum stimmt dem von Verbindung **90** überein.

Halbacetal **93** :

MS (ESI/MS-MS+):

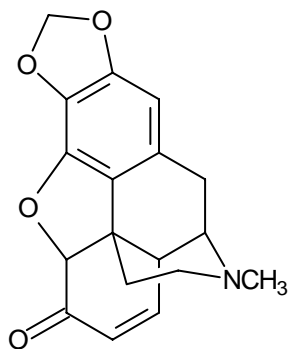
$m/z$  (%) = 344 (70)  $[M + H^+]$ , 313 (20)  $[M - CH_3O + H^+]$ , 295 (70)  $[313^+ - H_2O]$ , 285 (35)  $[M - C_3H_7N + H]$ , 270 (100)  $[313^+ - C_2H_6N]$ , 265 (80)  $[295^+ - CH_2O]$ , 255 (30), 237(20), 58 (5)  $[C_3H_8N^+]$ .

Acetal **95**:

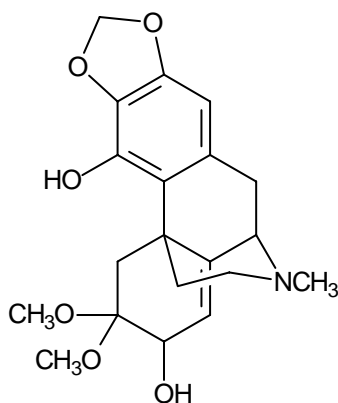
MS (ESI/MS-MS+):

$m/z$  (%) = 376 (70)  $[M + H^+]$ , 358 (100)  $[M - H_2O + H^+]$ , 344 (10)  $[M - CH_3OH + H^+]$ , 297 (49), 295 (40)  $[344^+ - CH_3OH - H_2O]$ , 265 (80)  $[295^+ - CH_2O]$ , 247 (10), 237 (20), 58 (10)  $[C_3H_8N^+]$ .

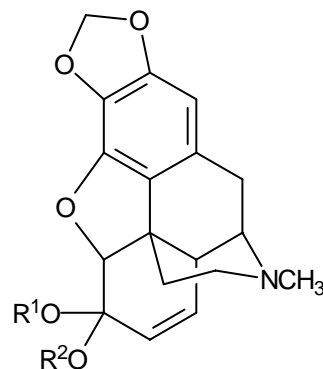
Anhand der Massenspektren konnten folgende Verbindungen vermutet werden:



**92** :  $m/z$  = 312



**95** :  $m/z$  = 376



**93** ( $R^1 = H, R^2 = CH_3$ ) :  $m/z$  = 344

**94** ( $R^1 = R^2 = CH_3$ ) :  $m/z$  = 358

### 9.5.3 Versuche zur Demethylierung von **86** mit Aluminiumhalogeniden

In einem ausgeheizten Schlenkkolben werden 10 mg (0.03 mmol) **86** in 2 ml Acetonitril oder Thioethanol oder Kohlenstoffdisulfid gelöst und jeweils mit 10 mg Aluminiumhalogenid versetzt (vgl. Tab. 10). Es wird eine Stunde bei 0°C gerührt und dann mittels ES/MS+ analysiert. Danach wird noch eine weitere Stunde erhitzt und erneut der Umsatz mittels ESI-MS kontrolliert.

**Tabelle 10** : Reaktionsbedingungen und ESI-MS-Analytik der Rohmischung

Reagenz/Lösungsmittel	MS (ESI/MS):
AlI <sub>3</sub> /CS <sub>2</sub>	Zersetzung ( $m/z < 250$ )
AlI <sub>3</sub> /EtSH	Zersetzung ( $m/z < 250$ )
AlI <sub>3</sub> /EtSH	Zersetzung ( $m/z < 250$ )

Anhand der Elektrospray-Massenspektren konnten keine Verbindungen detektiert werden, die im Bereich eines sinnvollen Reaktionsproduktes liegen.

### 9.5.4 Versuch der Demethylierung von **86** mit Phosphorpentachlorid

5 mg (0.01 mmol) **86** werden in 3 ml abs. Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur 10 µl (6 mg, 0.03 mmol) Phosphorpentachlorid hinzugegeben. Die Mischung wird 3 h bei gerührt und dann mit 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Es konnten im ESI-MS eine Anzahl von chlorierter Verbindungen gefunden, deren Struktur nicht weiter aufgeklärt wurden.

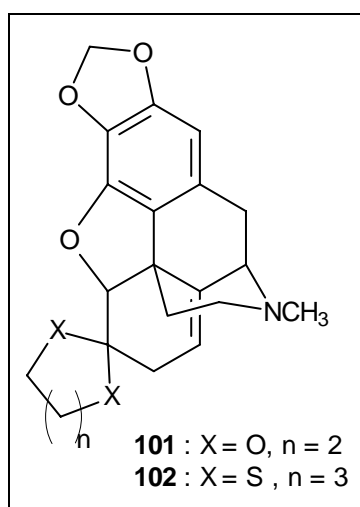
MS (ESI/MS+):

$$m/z (\%) = 466 [(M_{\text{Edukt}} + 4 \times \text{Cl}) + \text{H}^+], 432 [(M_{\text{Edukt}} + 3 \times \text{Cl}) + \text{H}^+], 396 [(M_{\text{Edukt}} + 2 \times \text{Cl}) + \text{H}^+].$$

### 9.5.5 Versuche zur Umacetalisierung an **86** mit Ethylenglykol/1,3-Dithiopropan

5 mg (0.01 mmol) **86** werden in 1 ml Lösungsmittel a) bzw. b) gelöst und bei 0°C 30 µl (26 mg, 0.4 mmol) Bortrifluorid-Etherat hinzugegeben. Es wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mittels ESI-MS analysiert.

Durch ESI-MS-Analytik konnten folgenden Reaktionsprodukte wahrscheinlich gemacht werden:



a) Lösungsmittel: Ethylenglykol

**MS** (ESI/MS+):

$m/z$  (%) = 326 (100) [M(**86**) + H<sup>+</sup>], 356 (30) [M(**101**) + H<sup>+</sup>].

b) Lösungsmittel: 1,3-Dithiopropan

**MS** (ESI/MS+):

$m/z$  (%) = 404 (100) [M(**102**) + H<sup>+</sup>], 512 (15) [M(**102**) HSC<sub>3</sub>H<sub>6</sub>S + H<sup>+</sup>].

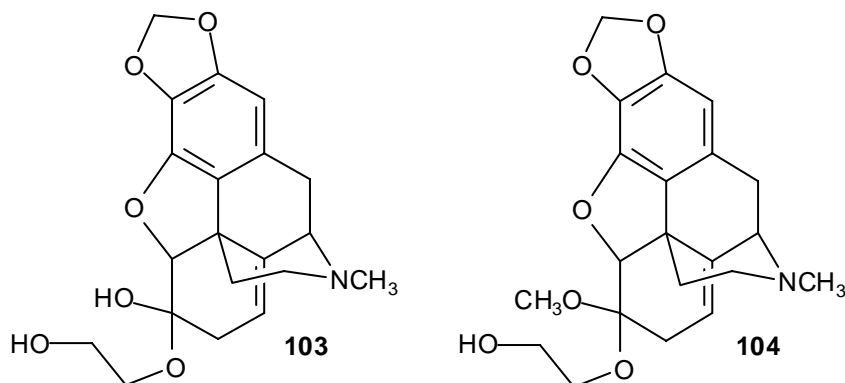
#### 9.5.5.1 Versuch zur Umacetalisierung an **86** mit Fe(II) als Katalysator

5 mg (0.01 mmol) **86** werden in 2 ml Ethylenglykol gelöst und mit 10 mg Eisen(II)sulfat bei 70°C für mehrere Tage gerührt. Die Rohmischung wird mittels ESI-MS analysiert.

**MS** (ESI/MS+, Rohprodukt):

$m/z$  (%) = 326 (60) [M(**86**) + H<sup>+</sup>], 356 (60) [M (**101**) + H<sup>+</sup>], 374 (60) [M(**103**) + H<sup>+</sup>], 388 (20) [(M (**104**) + H<sup>+</sup>].

Anhand des Massenspektrums konnte folgende Verbindungen vermutet werden:



### 9.5.6 Versuch zur Demethylierung von **86** mit L-Selectride

6.1 mg (0.02 mmol) **86** werden in 2 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und 0.05 ml (0.05 mmol) einer 1.0 M Lösung von L-Selectride in Tetrahydrofuran hinzuge tropft. Die Mischung wird bei Raumtemperatur gerührt. Da lt. ESI-MS<sup>+</sup> kein Umsatz detektiert wurde, werden weitere 0.1 ml (0.1 mmol) der L-Selectride-Lösung hinzugegeben und 24 h bei 60°C gerührt. Auch hierbei konnte kein Umsatz erhalten werden, es konnte nur das Edukt **86** nachgewiesen werden.

MS (ESI/MS<sup>+</sup>):

$m/z$  (%) = 326 (100) [M(**86**) + H<sup>+</sup>].

Das Massenspektrum stimmt mit der Verbindung **86** überein.



## 9.6 Untersuchungen zur Desoxygenierung von Phenolen an einer Modellverbindung

### 9.6.1 Desoxygenierung von 2,3-Dihydroxytoluol (**108**) über ein Phenyltetrazol

a)

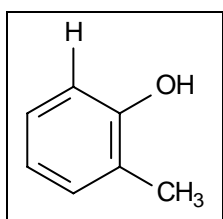
124 mg (1 mmol) 2,3-Dihydroxytoluol (**108**) werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und 140 mg (1.2 mmol) Kalium-*tert*-butoxid sowie 198 mg (1.1 mmol) 5-Chlor-1-Phenylchlortetrazol hinzu hinzugefügt. Es wird 90 min bei Raumtemperatur gerührt, dann mit wenig 2 N Salzsäure hydrolysiert und mit dreimal mit je 10 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das mit 1-Phenyltetrazol einfach veretherte Katechol **109** sowie nicht umgesetzte Edukt **108** wurden mittels ESI-MS nachgewiesen. Da diese Versuche rein qualitativer Natur sind, wurden keine absoluten Ausbeuten bestimmt.

**MS** (ESI/MS-):

$m/z$  (%) = 303(10) [M (**109**) + Cl<sup>-</sup>], 267 (100) [M(**109**) - H<sup>+</sup>], 123 (50) [M(**108**) - H<sup>+</sup>].

b)

Das Rohprodukt vom vorherigen Versuch wurde in 10 ml eines Gemisch von Benzol/Ethanol/dest. Wasser (7:3:2) gelöst und 150 mg Palladium (10% auf Aktivkohle) hinzugefügt. Es werden 4 ml Hydrazinhydrat hinzugegeben und für 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wird abgetrennt und die Mischung mit 5 ml 2 N Kaliumhydroxid versetzt. Es wird dreimal mit je 10 ml Essigester extrahiert, dann die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Da diese Versuche rein qualitativer Natur sind, wurden keine absoluten Ausbeuten bestimmt.



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>[161]</sup>:

$\delta$  (ppm) = 1.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.55 (s, br., 1H, OH), 6.61 (d, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 1H, 2-H), 7.50-7.65 (m, 2H, 3-H, 4-H, 4-H), 7.74 (d, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 1H, 5-H).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%) = 108 (100) [M<sup>+</sup>], 91 (90) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 77 (50) [C<sub>6</sub>H<sub>6</sub><sup>+</sup>], 65 (10) [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 64 (30), 51 (25) [C<sub>4</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>], 39 (10) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

### 9.6.2 Desoxygenierung von 2,3-Dihydroxytoluol (**108**) über ein Tosylat

a)

248 mg (2 mmol) **108** werden in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst, 88 mg (2.9 mmol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) und nach 5 min 418 mg (2.2 mmol) Tosylchlorid hinzugegeben. Es wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit ges. Natriumchloridlösung hydrolysiert. Es wird dreimal mit Essigester extrahiert, mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Mittels ESI-MS konnte im Rohprodukt das Edukt **108** als auch einfach tosyliertes Produkt **110** nachgewiesen werden. Da diese Versuche rein qualitativer Natur sind, wurden keine Ausbeuten bestimmt.

**MS (ESI/MS-):**

$m/z$  (%) = 313 (100) [M (**110**) + Cl<sup>-</sup>], 267 (60) [M(**110**) - H<sup>+</sup>], 123 (50) [M(**108**) - H<sup>+</sup>].

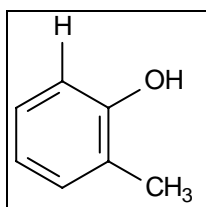
**MS (ESI/MS+):**

$m/z$  (%) = 579(40) [2 × M (**110**) + Na<sup>+</sup>], 301(100) [M(**110**) + Na<sup>+</sup>].

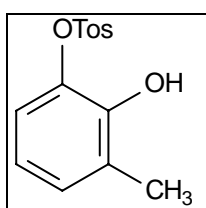
b)

Das Rohprodukt wird in 25 ml Chloroform/Methanol (1:1) gelöst und 480 mg (2 mmol) Nickelchlorid-Hexahydrat hinzugefügt. Unter starkem Rühren werden 2 g (52 mmol) Natriumborhydrid portionsweise zugegeben, wobei sich ein schwarzer Niederschlag bildet. Nach 30 min Rühren wird abfiltriert und der Rückstand mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde mittels GC-MS-Kopplung analysiert. Da diese Versuche rein qualitativer Natur sind, wurden keine Ausbeuten bestimmt.

**MS ( GC-MS-Kopplung, 70 eV):**



Einfach desoxygeniertes Produkt: *o*- Kresol (**111**): 41 % rel. GC-Ausbeute:  
 $m/z$  (%) = 108 (100) [M<sup>+</sup>], 107 [M<sup>+</sup> - H], 90 (20) [C<sub>7</sub>H<sub>6</sub><sup>+</sup>], 77 (30) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>],  
 51 (10)[C<sub>4</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>], 39 (10) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].



Nicht umgesetztes einfach tosyliertes Edukt (**110**)<sup>[162]</sup>: 32 % rel. GC-Ausbeute:  
 $m/z$  (%) = 278 (30) [M<sup>+</sup>], 155 (30) [Tos<sup>+</sup>], 123 (100) [M<sup>+</sup> - Tos], 91 (50) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 77 (30) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 65 (10) [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 51 (10)[C<sub>4</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>], 39 (10) [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>].

## 10 Synthese und Elektrooxidation der 1-Benzyltetrahydroisochinolinen mit symmetrischem Benzylteil (115 und 123)

### 10.1 Darstellung eines Di-MEM-geschützten Cyclisierungsvorläufer 120

#### 10.1.1 Darstellung von 3,5-Hydroxy-4-methoxybenzoesäureethylester (116)

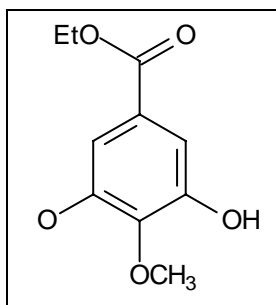
14.2 g (71.2 mmol) Gallussäureethylester (**64**), 15.3 g (111.0 mmol) Kaliumcarbonat und 8.1 ml (131 mmol) Methyljodid werden in 700 ml Aceton gelöst und die Mischung 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit 200 ml Wasser und 200 ml Diethylether versetzt und dreimal mit je 300 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Ammoniumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittels erhält man einen weißen Feststoff von **116**, der zu 5% mit einer dimethoxylierten Verbindung verunreinigt ist.

**Ausbeute:** 7.22 g (34.1 mmol, 48%)

**Lit.**<sup>[144]</sup>: 50%

**Schmp.:** 147-149°C

**Lit.**<sup>[144]</sup>: 148°C



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 1.51 (t,  $^3J = 6.9$  Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.06 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 4.45 (q,  $^3J = 6.9$  Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.12 (s, 2H, 2-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 14.4 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 61.3 (q, Ar-OCH<sub>3</sub>), 67.5 (t, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 109.7 (d, C-2), 125.9 (s, C-1), 141.8 (s, C-4), 146.3 (s,

C-3), 166.3 (CO<sub>2</sub>Et).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%) = 212 (100) [M<sup>+</sup>], 198 (5) [213 - CH<sub>3</sub>], 197 (40) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 185 (5) [213 - CO], 184 (30) [M<sup>+</sup> - CO], 169 (30) [M<sup>+</sup> - CO - CH<sub>3</sub>], 168 (20) [213 - CO - CH<sub>3</sub>], 167 (100) [M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O], 153 (10), 152 (10), 141 (10), 139 (10), 125 (10) [M<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et].

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Angaben in der Literatur<sup>[144]</sup>.

### Nebenprodukt: 3,4-Dimethoxy-5-hydroxybenzoesäureethylester

MS (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%) = 227 (10) [ $M^+ + H$ ], 226 (100) [ $M^+$ ], 212 (5) [213 -  $CH_3$ ], 211 (40) [ $M^+ - CH_3$ ], 198 (30) [ $M^+ - CO$ ], 183 (30) [ $M^+ - CO - CH_3$ ], 182 (20) [213 -  $CO - CH_3$ ], 181 (100) [ $M^+ - C_2H_5O$ ], 154 (10), 153 (10), 139 (10), 139 (10), 127 (10).

#### 10.1.2 Schutz der freien Hydroxygruppen mit der MEM-Gruppe

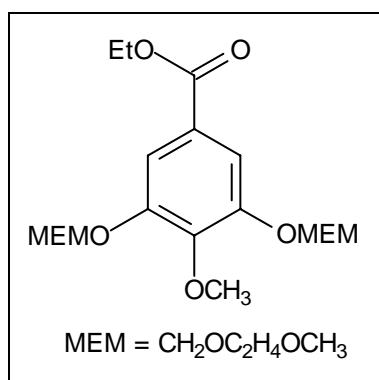
Unter Argon werden 6.68 g (28.7 mmol) des monogeschützten Gallusester **116** in 120 ml abs. Dichlormethan gelöst. Es wird mit 15.0 ml (11.3 g, 86.1 mmol) Diisopropylethylamin versetzt und bei Raumtemperatur langsam 9.8 ml (10.7 g, 86.1 mmol) Methoxyethoxymethylchlorid hinzugetropft. Die Reaktionslösung wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 20 ml Wasser versetzt. Man extrahiert zweimal mit je 30 ml Wasser und mit 30 ml 1 N Natronlauge. Es wird noch einmal mit dest. Wasser und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man **117** als farbloses Öl, das nicht weiter gereinigt werden muss.

#### 4-Methoxy-3,5-bis[(2-methoxyethoxy)methoxy]benzoesäureethylester (**117**)

**Ausbeute:** 10.5 g (27.1 mmol, 96%)

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 2931 (m, br., CH-aliph.), 1716 (s, C=O), 1590 (m, C=C), 1500 (m, C=C), 1437 (m, CH-Def.), 1395 (m), 1368 (s, C-O), 1327 (s, C-O), 1218 (s, C-O), 1167 (w), 1115 (s, C-O-C), 1047 (s, C-O-C), 914 (m), 851 (w), 768 (w), 730 (w).



**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1,51 (t,  $^3J = 6.9$  Hz, 3H,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 3,51 (s, 6H, MEM- $OCH_3$ ), 3,71, 4,01 (2  $\times$  m, 2  $\times$  4H, MEM- $OCH_2CH_2O$ ), 4,06 (s, 3H, Ar- $OCH_3$ ), 4,48 (q,  $^3J = 6.9$  Hz, 2H,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 5,47 (s, 4H, MEM- $OCH_2O$ ), 7,70 (s, 2H, 2-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 14.6 (q,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 59.2 (q, MEM-OCH<sub>3</sub>), 61.2 (q, Ar-OCH<sub>3</sub>), 67.9 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 68.4, 71.2 (2 × t, MEM-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 94.8 (t, MEM-OCH<sub>2</sub>O), 112.7 (d, C-2), 126.2 (s, C-1), 144.8 (s, C-4), 150.8 (s, C-3), 166.3 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%) = 388 (30) [ $\text{M}^+$ ], 343 (50) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ], 312 (30) [343 -  $\text{CH}_3\text{O}$ ], 267 (10), 237 (5), 223 (10), 195 (5), 179 (5), 90 (60) [MEM +  $\text{H}^+$ ], 89 (100) [MEM<sup>+</sup>], 60 (50) [ $\text{CH}_3\text{OC}_2\text{H}_4 + \text{H}^+$ ], 59 (100), [ $\text{CH}_3\text{OC}_2\text{H}_4^+$ ], 45 (40) [ $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$ ].

**CHN-Analyse:**

	Ber.:	C 55.66%	H 7.27%
$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_9$ (388.41)	Gef.:	C 55.55%	H 7.23%

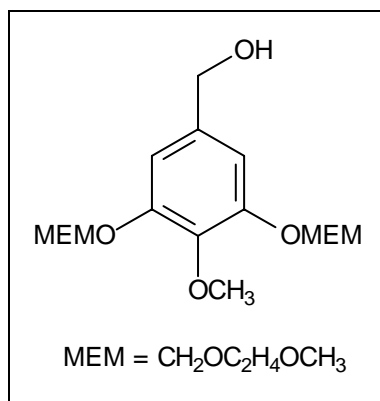
### 10.1.3 Reduktion zum 4-Methoxy-3,5-bis[(2-methoxyethoxy)methoxy]benzylalkohol (118)

2.1 g (55 mmol) Lithiumaluminiumhydrid werden in 150 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert und bei 0°C eine Lösung von 10.9 g (28.1 mmol) **117** in 20 ml abs. Tetrahydrofuran hinzugetropft. Die Mischung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und bei 0°C soviel ges. Natriumsulfatlösung hinzugegeben bis sich ein filtrierbarer Niederschlag bildete. Es wird abfiltriert und der Rückstand mehrmals mit Essigester gewaschen. Das Filtrat wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wobei man den Benzylalkohol **118** als helles Öl erhält.

**Ausbeute:** 8.99 g (26.0 mmol, 93%)

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3426 (m, br., OH), 2926 (m, br., CH-aliph.), 1592 (s, C=C), 1502 (m, C=C), 1442 (m, CH-Def.), 1401 (m, C-O), 1365 (w, C-O), 1323 (m, C-O), 1236 (m, C-O), 1200 (m, C-O), 1094 (s, C-O-C) 1044 (s, C-O-C), 912 (w), 845 (w), 782 (w).



<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm) = 3.30 (s, 6H, MEM-OCH<sub>3</sub>), 3.51, 3.81 (2 × m, 2 × 4H, MEM-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.79 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 4.49 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 5.23 (s, 4H, MEM-OCH<sub>2</sub>O), 6.82 (s, 2H, 2-H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm) = 58.3 (q, MEM-OCH<sub>3</sub>), 60.4 (q, Ar-OCH<sub>3</sub>), 63.9 (t, CH<sub>2</sub>OH), 67.4, 71.2 (2 × t, MEM-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 94.0 (t, MEM-OCH<sub>2</sub>O), 108.8 (d, C-2), 137.0 (s, C-1), 138.7 (s, C-4), 150.3 (s, C-3).

MS (GC /MS-Kopplung, 70 eV):

*m/z* (%) = 346 (30) [M<sup>+</sup>], 270 (20) [M<sup>+</sup> + H - OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCH<sub>3</sub>], 240 (25) [270 - CH<sub>2</sub>O], 195 (20) [M<sup>+</sup> + H - 2 × OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCH<sub>3</sub>], 182 (10), 165 (20) [195 - CH<sub>2</sub>O], 90 (60) [MEM + H<sup>+</sup>], 89 (100) [MEM<sup>+</sup>], 60 (50) [CH<sub>3</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub> + H<sup>+</sup>], 59 (100), [CH<sub>3</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>], 45 (40) [C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O<sup>+</sup>].

CHN-Analyse:

	Ber.:	C 55.48%	H 7.57%
C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>8</sub> (346.38)	Gef.:	C 55.34%	H 7.63%

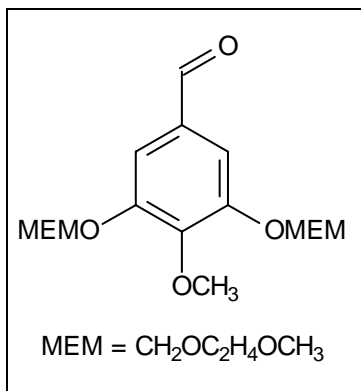
#### 10.1.4 Oxidation zum 4-Methoxy-3,5-bis[(2-methoxyethoxy)methoxy]benzaldehyd (119)

8.90 g (26 mmol) des Benzylalkohol **118** werden in 20 ml 1,2-Dichlorethan gelöst und 7.83 g (90 mmol) Braunstein darin suspendiert. Die Mischung wird für 3 Tage unter Rückfluss im Ultraschallbad belassen. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel einrotiert und durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert (Ø 6 cm, Essigester) um so anorganische Verbindungen abzutrennen. Der Benzaldehyd **118** wird als gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 7.25 g (20.8 mmol, 79%)

FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2927 (m, br., CH-aliph.), 2730 (w, O-CH<sub>3</sub>), 1650 (s, C=O), 1587 (s, C=C), 1497 (m, C=C), 1448 (m, CH-Def.), 1382 (m, C-O), 1384 (s, C-O), 1322 (m, C-O), 1240 (m, C-O), 1200 (w), 1200-1047 (s, br., C-O-C), 912 (m), 849 (w), 789 (w), 758 (w), 732 (w), 664 (w).



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm) = 3.41 (s, 6H, MEM-OCH<sub>3</sub>), 3.62, 3.93 (2 × t, <sup>3</sup>J = 4. Hz, 2 × 4H, MEM-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.01 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 5.41 (s, 4H, MEM-OCH<sub>2</sub>O), 7.47 (s, 2H, 2-H), 9.88 (s, 1H, CHO).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm) = 59.0 (q, MEM-OCH<sub>3</sub>), 61.2 (q, Ar-OCH<sub>3</sub>), 68.1, 71.9 (2 × t, MEM-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 94.6 (t, MEM-OCH<sub>2</sub>O), 112.6 (d, C-2), 137.7 (s, C-1), 145.9 (s, C-4), 151.5 (s, C-3), 190.8 (s, CHO).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

*m/z* (%) = 344 (5) [M<sup>+</sup>], 269 (20) [M<sup>+</sup> - OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCH<sub>3</sub>], 90 (10) [MEM + H<sup>+</sup>], 89 (100) [MEM<sup>+</sup>], 60 (10) [CH<sub>3</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub> + H<sup>+</sup>], 59 (100), [CH<sub>3</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>], 45 (10) [C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O<sup>+</sup>].

**CHN-Analyse:**

	Ber.:	C 55.81%	H 7.02%
C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> O <sub>8</sub> (344.36)	Gef.:	C 55.59%	H 6.93%

### 10.1.5 Wittig-Reaktion zum *E*- und *Z*-1-(4-Methoxy-3,5-bis[(2-methoxyethoxy-phenyl)-2-methoxyethen] (120)

Durchführung nach Allg. Arbeitsvorschrift 1.4.1

**Ansatzgröße:**

17.1 g (50 mmol) Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid  
 6.30 g (50 mmol) Kalium-*tert*-butoxid  
 6.88 g (20 mmol) 4-Methoxy-3,5-bis[(2-methoxyethoxy)-methoxy]-benzaldehyd (**119**)  
 150 ml abs. Tetrahydrofuran

Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt flashchromatographisch gereinigt (Ø 6 cm, 20 cm Kieselgel, Petrolether/Diethylether 2:3 dann 1:2). Man erhält ein farbloses Öl mit einem Verhältnis der Doppelbindungsisomeren *E*- und *Z*-**120** von 1.6:1.0 (lt. GC-Integration).

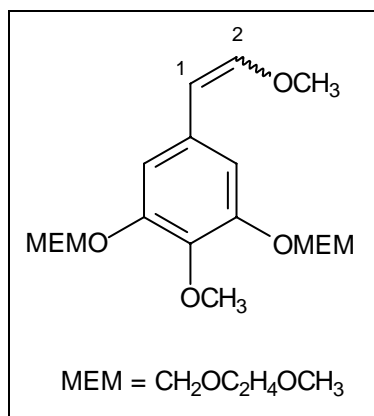
**Ausbeute:** 8.99 g (26.0 mmol, 99%)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.1 (Petrolether/Diethylether 2:3)

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3053 (m, CH-arom.), 2930 (s, CH-aliph.), 2829 (m, O-CH<sub>3</sub>), 1643 (s, C=C-olefin.), 1581 (s, C=C-arom.), 1504 (m, C=C-arom.), 1478 (m), 1434 (s, CH-Def.), 1399 (m, C-O) 1365 (w, C-O), 1324 (m, C-O), 1285 (w), 1240 (s, C-O), 1240 (m, C-O), 1211 (w), 1200 - 1000 (s, br., C-O-C), 936 (m), 850 (m), 745 (s), 721 (w), 697 (m).

In den NMR-Spektren ist eine teilweise Verdopplung der Signale durch *E/Z*-Isomerie zu beobachten (Verhältnis lt. NMR 1.6:1).



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 3.37 (s, 12H, *E*- und *Z*-MEM-OCH<sub>3</sub>), 3.56 (m, 8H, *E*- und *Z*-MEM-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.64 (s, 3H, *E*-OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3H, *Z*-OCH<sub>3</sub>), 3.84 (m, 14H, *E*- und *Z*-MEM-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O und *E*- und *Z*-Ar-OCH<sub>3</sub>), 5.13 (d, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 6.9 Hz, 1H, *Z*-1-H), 5.29 (s, 4H, MEM-OCH<sub>2</sub>O), 5.72 (d, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 12.9 Hz, 1H, *E*-1-H), 6.06 (d, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 6.9 Hz, 1H, *Z*-2-H), 6.77 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, *Z*-2'-H), 6.96 (d, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 12.9 Hz, 1H, *E*-2-H), 7.12 (d, *J* = 1.5-Hz, 1H, *E*-2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 56.5 (q, *E*- und *Z*-Ar-OCH<sub>3</sub>), 59.0 (q, *E*- und *Z*-MEM-CH<sub>3</sub>), 60.6, 61.1 (2 × q, *E*- und *Z*-OCH<sub>3</sub>), 67.9, 71.6 (2 × t, *E* und *Z*-MEM-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 94.5, 94.6 (2 × t, *E* und *Z*-MEM-OCH<sub>2</sub>O), 104.9, 105.4 (2 × d, *Z*-C-1 und *Z*-C-2'), 107.8 (d, *E*-C-1), 111.3 (s, *E*-C-2'), 132.0, 132.5 (2 × s, *E*- und *Z*-C-1'), 137.3, 137.4 (2 × s, *E*- und *Z*-C-4'), 147.5 (d, *Z*-C-2), 148.9 (d, *Z*-C-2), 152.1, 152.5 (2 × s, *E*- und *Z*-C-3').

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

*m/z* (%) = 372 (25) [M<sup>+</sup>], 340 (5) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>OH], 296 (5) [M<sup>+</sup> - OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCH<sub>3</sub>], 277 (20), 208 (5), 207 (5), 183 (5), 89 (100) [MEM<sup>+</sup>], 59 (100) [CH<sub>3</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>], 45 (10) [C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O<sup>+</sup>].

Da Triphenylphosphinoxid nicht vollständig abgetrennt werden konnte, wurde von **120** keine korrekte Elementaranalyse erhalten. Als Ersatz wurde die Exakte Masse bestimmt.

**Exakte Massenbestimmung** (GC-ToF-MS):

C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub> ber. 372.1784 gef. 372.1759



### 10.1.6 Versuch der Pictet-Spengler-Cyclisierung zum 6,7-Dimethoxy-(3,5-bis[(2-methoxyethoxy)methoxy]-4-methoxybenzyl)-*N*-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (125)

Durchführung nach Allg. Arbeitsvorschrift 1.4.2

#### Ansatzgröße:

5.0 g (13.3 mmol)	1-(4-Methoxy-3,5-bis[(2-methoxyethoxy-phenyl)-2-methoxyethen] (120)
3.18 g (13.3 mmol)	2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl- <i>N</i> -methoxycarbonylamin (29)
2.7 ml (26.1 mmol)	Phosphoroxchlorid
30 ml	Dichlormethan

Nach Hydrolyse mit 6 g Kaliumhydroxid in 30 ml dest. Wasser entsteht ein zäher Rückstand, der sich erst in Benzol und Essigester einigermaßen löste. Es wurde dann mit Dichlormethan extrahiert. Es wird flashchromatographisch gereinigt ( $\varnothing$  6 cm, 20 cm SiO<sub>2</sub>, Petrolether/Diethylether 2:1). Anstatt der erwarteten Produktes wird **121** als gelber Feststoff erhalten.

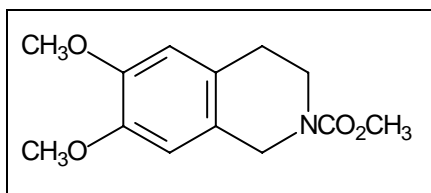
**Ausbeute:** 1.51 g (6.1 mmol, 46 %)

**Schmp.:** 149-150°C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.3 (Petrolether/Diethylether 2:1)

#### IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2953 (m, CH-aliph.), 2786 (w, O-CH<sub>3</sub>), 1701 (s, C=O), 1612 (w, C=C-arom.), 1519 (s), 1467 (m, C-H-Def.), 1444 (m), 1418 (w), 1360 (w), 1262 (s, C-O), 1245 (s, C-O), 1231 (m), 1202 (m), 1130 (s), 1101 (s), 1016 (m), 969 (w), 932 (w), 870 (w), 788 (w).



#### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 2.78 (m, 2H, 3-H), 3.39 (s, 3H, NCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.71 (m, 2H, 4-H), 3.84, 3.85 (2 × s, 6H, 2 × Ar-OCH<sub>3</sub>), 4.54 (s, 2H, 1-H), 6.58 (s, 1H, 5-H), 6.54 (s, 1H, 5-H), 6.62 (s, 1H, 8-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 30.1 (t, C-1), 43.3 (t, C-4), 47.2 (t, C-3), 54.3 (q,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 57.7, 60.7 ( $2 \times$  q,  $2 \times$  Ar-OCH<sub>3</sub>) 111.0, 113.2 ( $2 \times$  d, C-5, C-8), 126.2, 124.4 (s, C-4a), 126.2 (s, C-8a), 149.5, 149.5 (C-6, C-7), 157.9 (s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Angaben in der Literatur<sup>[146]</sup>.

## 10.2 Darstellung eines Dibenzyloxy-geschützten Laudanosinderivats 123

### 10.2.1 Synthese von 3,5- Dibenzyloxy-4-methoxybenzoesäuremethylester (124)

18.8 g (100 mmol) 3,5-Dihydroxy-4-methoxybenzoesäure (**116**) in 100 ml Dimethylformamid (getr. über MS 4 Å) werden bei 0°C zu einer Suspension von 4.8 g (120.0 mmol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) in 40 ml Dimethylformamid getropft. Man lässt die Mischung 30 min bei Raumtemperatur rühren und tropft dann 14.4 ml (120.0 mmol) Benzylbromid hinzu. Die Reaktionslösung wird weitere 2 h gerührt und dann in 100 ml Wasser gegeben. Man extrahiert viermal mit Essigester, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Produkt **124** als gelben Feststoff.

**Ausbeute:** 22.7g (79 mmol, 79%)

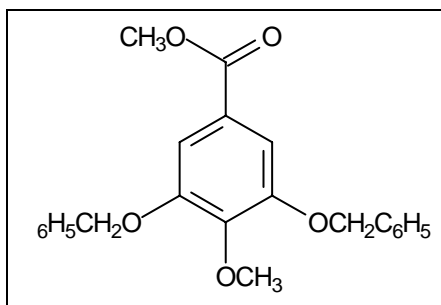
**Lit.**<sup>[163]</sup>: 51%

**Schmp.:** 120-121°C

**Lit.**<sup>[163]</sup>: 121-122°C

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3032 (w, CH-arom.), 2949 (w, CH-aliph.), 1716 (s, C=O), 1589 (s, C=C), 1502 (m, C=C), 1454 (w, CH-Def.), 1427 (s, CH-Def.), 1372 (m, C-O), 1335 (s, O<sub>2</sub>Me), 1255 (w), 1221 (s, C-O), 1111 (s, C-O), 1002 (m), 908 (w), 863 (w), 738 (m, 5 ben. Ar-H), 697 (m).



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 3.85 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 5.10 (s, 4H, Bn-CH<sub>2</sub>), 7.22 - 7.30 8 (m, 10H, Bn-CH), 7.40 (s, 2H, 2-H und 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 52.1 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 61.3 (q, Ar-OCH<sub>3</sub>), 70.9 (t, Bn-CH<sub>2</sub>), 107.7 (d, C-2), 125.6 (s, C-1), 127.6, 127.9, 128.7 (3 × d, Bn-CH), 136.3 (s, C-4), 152.5 (s, C-3), 166.3 (s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%) = 288 (20) [ $M^+$ ], 256 (5) [ $M^+ - CH_3OH$ ], 241 (5) [ $M^+ - CH_3OH - CH_3$ ], 196 (5), 141 (5), 91 (100) [ $C_7H_7^+$ ], 65 (10) [ $C_6H_5^+$ ], 39 (5) [ $C_3H_3^+$ ].

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Angaben in der Literatur<sup>[163]</sup>.

### 10.2.2 Reduktion zum 3,5-Dibenzyloxy-4-methoxybenzylalkohol (**125**)

1.9 g (50.0 mmol) Lithiumaluminiumhydrid werden in 200 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert und bei 0°C eine Lösung von 14.4 g (50.0 mmol) **124** in 20 ml abs. Tetrahydrofuran hinzugetropft. Die Mischung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und bei 0°C soviel ges. Natriumsulfatlösung hinzugegeben bis sich ein filtrierbarer Niederschlag bildete. Es wird abfiltriert und der Rückstand mehrmals mit Essigester gewaschen. Das Filtrat wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeignet, wobei man den Benzylalkohol **125** als leicht gelber Feststoff erhält.

**Ausbeute:** 17.2 g (49.1 mmol, 98%)

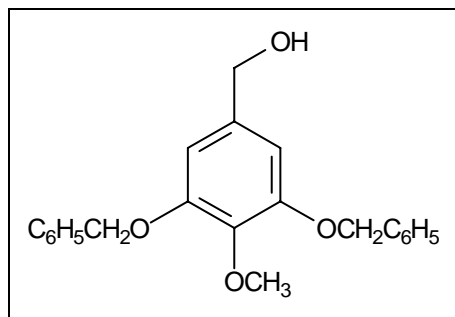
**Lit.** <sup>[164]</sup>: 93%

**Schmp.:** 105-106°C

**Lit.** <sup>[165]</sup>: 105-106°C

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3512 (s, br., OH), 3032 (w, CH-arom.), 2927 (w, CH-aliph.), 1593 (s, C=C), 1502 (m, C=C), 1438 (w, CH-Def.), 1372 (m), 1328 (m), 1254 (w), 1231 (s, C-O), 1204 (s, C-O), 1103 (s, C-O), 1055 (m), 1027 (w), 819 (w), 738 (m, 5 ben. Ar-H), 697 (m).



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 5.03 (s, 4H, BnCH<sub>2</sub>), 6.58 (s, 2H, 2-H), 7.23-7.40 (m, 10H, BnCH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 61.4 (q, Ar-OCH<sub>3</sub>), 65.5 (t, CH<sub>2</sub>OH), 71.6 (t, Bn-CH<sub>2</sub>), 106.9 (d, C-2), 127.3, 127.9, 128.9 (3 × d, Bn-CH), 137.2, 137.7 (2 × s, C-1 und C-4), 153.1 (s, C-3).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%) = 350 (25) [ $M^+$ ], 259 (30) [ $M^+ - C_7H_7$ ], 227 (5), 197 (10), 151 (5), 125 (15), 109 (5), 92 (20), 91 (100) [ $C_7H_7^+$ ], 65 (10) [ $C_6H_5^+$ ], 39 (5) [ $C_3H_3^+$ ].

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Angaben in der Literatur<sup>[148]</sup>.

### 10.2.3 Oxidation zum 3,5-Dibenzyloxy-4-methoxybenzaldehyd (**126**)

17.1 g (48.9 mmol) des Benzylalkohol **125** werden in 50 ml 1,2-Dichlorethan gelöst und 8.7 g (100.0 mmol) Braunstein darin suspendiert. Die Mischung wird für 5 Tage unter Rückfluss im Ultraschallbad belassen. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel einrotiert und durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert ( $\varnothing$  6 cm, Essigester) um so anorganische Verbindungen abzutrennen. Der Benzaldehyd **126** wird als gelber Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 15.4 g (44.4 mmol, 91%)

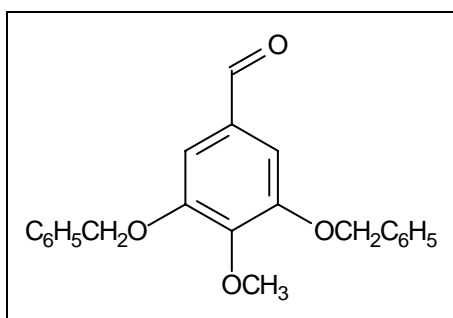
**Lit.**<sup>[164]</sup>: 89%

**Schmp.:** 87°C

**Lit.**<sup>[166]</sup>: 85-88°C

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3031 (w, CH-arom.), 2928 (w, CH-aliph.), 1692 (s, C=O), 1587 (s, C=C), 1499 (m, C=C), 1454 (m, CH-Def.), 1438 (s, CH-Def.), 1382 (m, C-O), 1327 (s, C-O), 1235 (m, C-O), 1113 (s, C-O), 1028 (w), 1002 (m), 908 (w), 834 (w), 735 (m, 5 ben. Ar-H), 697 (m).



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 4.03 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 5.20 (s, 4H, Bn-CH<sub>2</sub>), 7.24 (s, 2H, 1,2-H), 7.32-7.51 (m, 10H, Bn-H), 9.81 (s, 1H, CHO).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 61.4 (q, Ar-OCH<sub>3</sub>), 75.7 (t, Bn-CH<sub>2</sub>), 110.0 (d, C-2), 127.9, 128.3, 128.6 (3 × d, Bn-CH), 130.2 (s, C-1), 132.1 (s, Bn-C), 137.0 (s, C-4), 153.4 (s, C-3), 191.3 (d, CHO).

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%) = 348 (25) [ $M^+$ ], 257 (30) [ $M^+ - C_7H_7$ ], 225 (5), 181 [ $C_7H_6 + C_7H_7^+$ ] (25), 168 (10), 151 (5), 123 (15), 91 (100) [ $C_7H_7^+$ ], 65 (10) [ $C_6H_5^+$ ].

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Angaben in der Literatur<sup>[166]</sup>.

#### 10.2.4 Wittig-Reaktion zum *E*- und *Z*-1-(3,5-Dibenzyloxy-4-methoxyphenyl)-2-methoxyethen (**127**)

Durchführung nach Allg. Arbeitsvorschrift 1.4.1

##### Ansatzgröße:

20.6 g (60.0 mmol)	Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid
6.72 g (60.0 mmol)	Kalium- <i>tert</i> -butoxid
8.70 g (25 mmol)	3,5-Dibenzyloxy-4-methoxybenzaldehyd ( <b>126</b> )
150 ml	abs. Tetrahydrofuran

Der Vinylether **127** wird als hellgelbes Öl erhalten, das im Kühlschrank fest wird. Das Verhältnis der Doppelbindungsisomeren liegt bei 2.2:1 (lt. GC-Integration).

Man erhält ein cremefarbenen Feststoff mit einem Verhältnis der Doppelbindungsisomeren *E*- und *Z*-**127** von 1.2:1 (lt. <sup>1</sup>H-NMR-Integration).

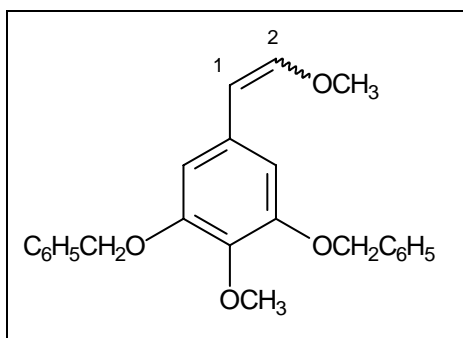
**Ausbeute:** 5.25 g (14.0 mmol, 56.0%)

**Schmp.:** <30°C

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.19 (Petrolether/Diethylether 4:1)

##### FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3032 (w, CH-arom.), 2934 (m, CH-aliph.), 2829 (m, CH-aliph.), 1643 (s, C=C-OMe), 1571 (s, C=C-arom.), 1504 (m, C=C-arom.), 1454 (m, CH-Def.), 1424 (w), 1378 (w), 1327 (m, C-O), 1237 (m), 1211 (m, C-O), 1148 (w), 1112 (s, C-O), 1027 (w), 1007 (m), 935 (w), 842 (w), 737 (m, 5 ben. Ar-H), 697 (m).



**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 3.55 (s, 3H, *E*- $\text{OCH}_3$ ), 3.63 (s, 3H, *Z*- $\text{OCH}_3$ ), 3.79 (s, 6H, *E*- und *Z*-Ar- $\text{OCH}_3$ ), 4.98 (d,  $^3J_{1,2} = 6.9$  Hz, 1H, *Z*-1-H), 5.04 (s, 8H, *E*- und *Z*- Bn- $\text{CH}_2$ ), 5.59 (d,  $^3J_{1,2} = 12.9$  Hz, 1H, *E*-1-H), 5.95 (d,  $^3J_{1,2} = 6.9$  Hz, *Z*-2-H), 6.42 (s, 2H, *E*-2'-H), 6.77 (d,  $^3J_{1,2} = 12.9$  Hz, 1H, *E*-2-H), 6.82 (s, 2H, *Z*-2'-H), 7.18 - 7.38 (m, 20H, *E*- und *Z*-Bn-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 56.9 (q, *E*- und *Z*-Ar- $\text{OCH}_3$ ), 61.0, 61.4 ( $2 \times$  q, *E*- und *Z*- $\text{OCH}_3$ ) 71.7, 17.8 (t, *E*- und *Z*-Bn- $\text{CH}_2$ ), 105.5 (d, *Z*-C-1), 105.9 (d, *Z*-C-2'), 106.0 (d, *E*-C-1), 108.9 (*E*-C-2'), 127.2, 127.3, 127.5, 127.7, 127.8, 128.4, 128.5 ( $6 \times$  d, *E*- und *Z*-Bn-CH), 132.4, 132.8 ( $2 \times$  s, *E*- und *Z*-C-1' und *E*- und *Z*-Bn-C), 137.4, 137.6 ( $2 \times$  s, *E*- und *Z*-C-4'), 147.8 (d, *Z*-C-2), 149.1 (d, *Z*-C-2), 152.3, 152.6 ( $2 \times$  s, *E*- und *Z*-C-3').

**MS** (GC/MS-Kopplung, 70 eV):

$m/z$  (%) = 377 (10) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 376 (35) [ $\text{M}^+$ ], 285 (10) [ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$ ], 281 (10), 257 (20) [285 - CHO], 225 (10), 207 (25), 197 (5), 151 (10), 92 (15), 91 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 78 (20) [ $\text{C}_6\text{H}_6^+$ ], 65 (10) [ $\text{C}_5\text{H}_5^+$ ].

**CHN-Analyse:**

	Ber.:	C 76.57%	H 6.43%
$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (376.45)	Gef.:	C 76.69%	H 6.35%

### 10.2.5 Pictet-Spengler-Cyclisierung zum 6,7-Dimethoxy-(3,5-dibenzyloxy-4-methoxybenzyl)-*N*-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (122)

Durchführung nach Allg. Arbeitsvorschrift 1.4.2

#### Ansatzgröße:

5.0 g (13.3 mmol)	<i>E/Z</i> -1-(3,5-Dibenzyloxy-4-methoxyphenyl)-2-methoxyethen ( <b>127</b> )
3.2 g (13.3 mmol)	2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl- <i>N</i> -methoxycarbonylamin ( <b>29</b> )
2.7 ml (26.1 mmol)	Phosphoroxchlorid
30 ml	Dichlormethan

Als Rohprodukt wird ein hellbrauner Feststoff erhalten, der flashchromatographisch ( $\varnothing$  6 cm, 13 cm Kieselgel) mit Diethylether/Petrolether 3:1 als Laufmittel gereinigt werden konnte. Man erhält einen gelben Feststoff.

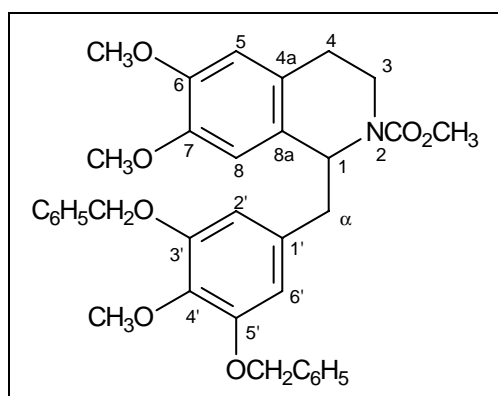
**Ausbeute:** 5.13 g (9.13 mmol, 69%)

**$R_f$ -Wert:** 0.18 (Diethylether/Petrolether 3:1)

#### FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3031 (w, CH-arom), 2937 (m, CH-aliph.), 2834 (w, CH-aliph.), 1696 (s, C=O), 1589 (m, C=C), 1516 (s, C=C), 1449 (s, CH-Def.), 1390 (w), 1369 (w), 1332 (m, CO-CH<sub>3</sub>), 1254 (m, C-O), 1242 (s, C-O), 1103 (s, C-O), 1027 (m), 860 (w), 739 (s, 5 ben. Ar-H), 699 (w).

Die Peaks im <sup>1</sup>H-NMR sind aufgrund eingeschränkter Rotation um die N-C-Bindung der Carbamatfunktion teilweise verdoppelt oder verbreitert. Deshalb wird die Integration für zwei Isomere vorgenommen.



#### <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 2.55-3.42 (m, 12H,  $\alpha$ -H, 3-H, 4-H), 3.59, 3.66, 3.84, 3.85 (5  $\times$  s, 24H, 3  $\times$  Ar-OCH<sub>3</sub>, 2  $\times$  NCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.00, 5.05 (2  $\times$  s, 8H, Bn-CH<sub>2</sub>), 5.14 (m, 2H, 1-H), 6.11, 6.19 (2  $\times$  s, 2H, 5-H), 6.33 (s, 4H, 2'-H), 6.57 (s, 2H, 8-H), 7.26-7.40 (m, 20H, Bn-H).



**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 28.1, 28.6 (2  $\times$  t, C- $\alpha$  (a und b)), 38.3, 39.4 (2  $\times$  t, C-4 (a und b)), 42.4, 42.8, (2  $\times$  t, C-3 (a und b)), 52.6 (q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (a und b)), 55.8, 55.9, 56.1 (3  $\times$  q, 3  $\times$  Ar-OCH<sub>3</sub> (a und b)), 61.0 (d, C-1 (a und b)), 71.1, 71.4 (t, Bn-CH<sub>2</sub>), 109.8, 109.9 (d, C-2' (a und b)), 110.7, 111.2, 111.5, 111.6 (4  $\times$  d, C-5, C-8 (jeweils a und b)), 126.2, 126.4 (2  $\times$  s, C-4a (a und b)), 127.3, 127.8, 128.5 (3  $\times$  d, Bn-CH), 128.1, 128.2 (2  $\times$  s, C-8a (a und b)), 131.7 (s, C-1' (a und b)), 133.4 (s, C-3' (a und b)), 134.7, 134.9 (2  $\times$  s, C-4' (a und b)), 137.3 (s, Bn-C), 146.8, 147.4, 147.8, 149.0 (4  $\times$  s, C-6, C-7, (a und b)), 156.2, 156.4 (2  $\times$  s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**MS** (ESI/MS+):

$m/z$  (%) = 606 [M + Na<sup>+</sup>], 584 [M + H<sup>+</sup>].

**MS** (ESI/MS-MS+):

$m/z$  (%) = 606 (35) [M + Na<sup>+</sup>], 515 (10) [M + Na<sup>+</sup> - C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>], 500 (5) [515 - CH<sub>3</sub>], 438 (5), 424 [M + Na<sup>+</sup> - 2  $\times$  C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>], 341 (10), 324 (30) [M + Na<sup>+</sup> - 2  $\times$  C<sub>7</sub>H<sub>7</sub> - CH<sub>3</sub>OH], 309 (20) [324 - CH<sub>3</sub>], 267 (15), 265 (40), 250 (100) [(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub><sup>+</sup>], 218 (10), 159 (5), 23 (5) [Na<sup>+</sup>].

**CHN-Analyse:**

Ber.:	C 72.02%	H 6.39%	N 2.40%
C <sub>35</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>7</sub> (583.68) Gef.:	C 72.22%	H 6.48%	N 2.82%

**10.2.6 Reduktion zum 6,7-Dimethoxy-(3,5-dibenzyloxy-4-methoxybenzyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (123)**

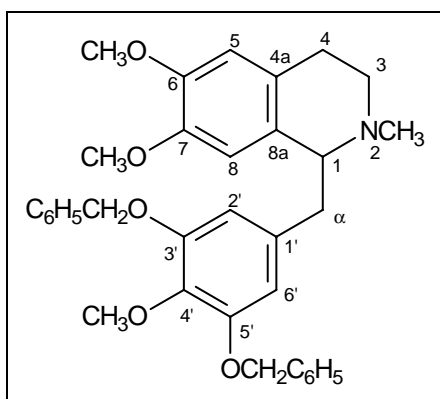
Unter Argon in einer ausgeheizten Apparatur werden 200 mg (5.3 mmol) Lithium-aluminiumhydrid in 30 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert und bei 0°C 583 mg (1.0 mmol) des Norlaudanin **122** gelöst in 15 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Die Suspension wird 12 h unter Rückfluss erhitzt. Unter Kühlung im Eiswasserbad wird dann vorsichtig soviel ges. Natriumsulfatlösung hinzutropft bis sich ein filtrierbarer Aluminiumhydroxidniederschlag bildete (2-3 ml). Der Niederschlag wird abgetrennt und mehrmals mit Dichlormethan und Essigester gewaschen. Das Filtrat wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Durch Reinigung mittels Flashchromatographie ( $\varnothing$  6 cm, 20 cm Kieselgel, Cyclohexan/Aceton/Triethylamin 9:1:1) erhält man **123** als einen hellgelben Sirup.

**Ausbeute:** 262 mg (0.5 mmol, 50%)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.11 (Cyclohexan/Aceton/Triethylamin 9:1:1)

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3031 (w, CH-arom.), 2934 (m, CH-aliph.), 2825 (w, N-CH<sub>3</sub>), 1588 (m, C=C-arom.), 1509 (s, C=C-arom), 1437 (s, C-H-Def.), 1372 (m), 1335 (m), 1255 (s, C-O), 1228 (s, C-O), 1103 (s, C-O), 1013 (m), 828 (m), 737 (m, 5 ben. Ar-H), 698 (m).



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 2.46 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.49-2.54, 3.64-2.77 (2 × m, 4H,  $\alpha$ -H, 4-H), 3.00-3.07 (m, 3-H), 3.56 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.58 (m, 1H, 1-H), 3.82, 3.85 (2 × s, 2 × Ar-OCH<sub>3</sub>), 5.03 (s, 4H, Bn-CH<sub>2</sub>), 6.01 (s, 1H, 5-H), 6.36 (s, 2H, 2'-H), 6.54 (s, 1H, 8-H), 7.24-7.42 (m, 10H, Bn-CH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 25.7 (t, C- $\alpha$ ), 41.4 (t, C-4), 42.7 (q, NCH<sub>3</sub>), 47.1 (t, C-3), 55.6, 55.8 (2 × q, 2 × Ar-OCH<sub>3</sub>), 60.9 (q, Ar-OCH<sub>3</sub>), 64.6 (d, C-1), 71.3 (t, Bn-CH<sub>2</sub>), 109.9, 111.1, 111.4, (3 × d, C-5, C-8, C-2'), 126.2 (s, C-4a), 127.3, 127.4, 128.5 (3 × d, Bn-CH), 129.3 (s, C-8a), 135.4, 137.4, 138.1 (3 × s, C-1', C-4', Bn-C), 146.6, 147.4 (2 × s, C-6, C-7), 152.2 (s, C-3').

**MS** (ESI/MS+):

$m/z$  (%) = 547 [M + Li<sup>+</sup>], 540 [M + H<sup>+</sup>].

**MS** (ESI/MS-MS+):

$m/z$  (%) = 547 (10) [M + Li<sup>+</sup>], 206 (100) [(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NCH<sub>3</sub><sup>+</sup>], 198 (5).

**CHN-Analyse:**

Ber.:	C 75.67%	H 6.91%	N 2.60%
C <sub>34</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>5</sub> (539.67) Gef.:	C 75.08%	H 6.73%	N 2.38%

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Angaben in der Literatur<sup>[163]</sup>.

## 10.3 Einführung der Methoxyethoxymethyl (MEM)-Schutzgruppe in 122

### 10.3.1 Debenzylierung von 122 zu 124

3.50 g (6.0 mmol) **122** werden in 40 ml Dichlormethan/Methanol (1:1) gelöst und 100 mg Palladium (10% auf Aktivkohle) hinzugegeben. Die Suspension wird solange in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt bis kein Wasserstoff mehr verbraucht wird (zwei Tage). Der Katalysator wird über eine kurze Kieselgelsäule abfiltriert und jeweils mit 100 ml Essigester und 100 ml Dichlormethan nachgespült. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trocknen eingengt. Man erhält **124** als einen weißen Feststoff, der nicht weiter gereinigt werden musste.

### 6,7-Dimethoxy-(3,5-hydroxy-4-methoxybenzyl)-*N*-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**124**)

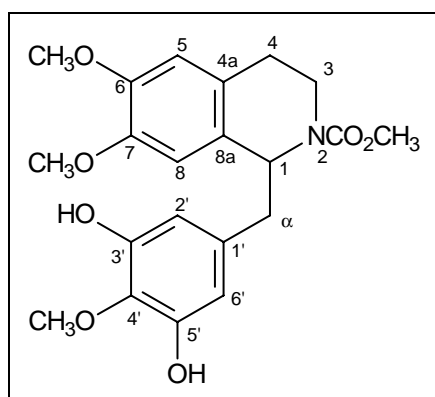
**Ausbeute:** 2.37 g (5.9 mmol, 98%)

**Schmp.:** 49 - 51°C

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3397 (s, br., OH), 3001 (w, CH-arom.), 2939 (m, CH-aliph.), 2837 (w, CH-aliph), 2837 (m, CH-aliph.), 1677 (s, C=O), 1597 (m, C=C-arom.), 1517 (s, C=C-arom.), 1453 (s, C-H-Def.), 1407 (m), 1362 (m), 1358 (m), 1313 (m), 1257 (s, C-O), 1218 (s, C-O), 1125 (w, C-O), 1104 (m), 1057 (m), 1023 (m), 963 (w), 912 (m), 860 (w), 766 (m), 731 (s).

Aufgrund der eingeschränkten Rotation um die N-C-Bindung der Carbamatfunktion treten in den NMR-Spektren Verdopplungen der Peaks auf.



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 2.63 (dm, <sup>3</sup>J<sub>1, $\alpha$</sub>  = 15.4 Hz, 2H,  $\alpha$ -H (a oder b)), 2.74 - 2.99 (m, 6H,  $\alpha$ -H (a oder b), 3-H (a und b)), 3.23 - 3.45 (m, 4H, 4-H (a und b)), 3.49, 3.54, 3.63, 3.67, 3.71, 3.74 (6  $\times$  s, 6  $\times$  3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 6-Ar-OCH<sub>3</sub>, 7-Ar-OCH<sub>3</sub> (jeweils a und b)), 3.83, 3.86 (2  $\times$  s, 2  $\times$  3H, 4'-Ar-OCH<sub>3</sub>), 5.17 (m, 2H, 1-H (a und b)), 6.30, 6.31 (2  $\times$  s, 2  $\times$  2H, 2'-H (a und b)), 6.22, 6.37, 6.58, 6.70 (4  $\times$  s, 8H, 5-H, 8-H (a und b)).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 28.1, 28.6 (2  $\times$  t, C- $\alpha$  (a und b)), 38.0, 39.0 (2  $\times$  t, C-4 (a und b)), 42.4, 42.8 (2  $\times$  t, C-3 (a und b)), 52.6, 52.8 (2  $\times$  q,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  (a und b)), 55.9, 56.0, 56.1 (3  $\times$  q, 3  $\times$  Ar-OCH<sub>3</sub> (a und b)), 60.1 (d, C-1 (a und b)), 109.3 (d, C-2' (a und b)), 110.8, 111.3, 111.6, 112.2, (4  $\times$  d, C-5, C-8 (jeweils a und b)), 126.1, 126.2 (2  $\times$  s, C-4a (a und b)), 128.1, 128.2 (2  $\times$  s, C-8a (a und b)), 131.7 (s, C-1' (a und b)), 133.4 (s, C-3' (a und b)), 134.7, 134.9 (2  $\times$  s, C-4' (a und b)), 146.9, 147.2, 147.9, 149.0 (4  $\times$  s, C-6, C-7, (a und b)), 156.5, 156.6 (2  $\times$  s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  (a und b)).

**MS** (ESI/MS+):

$m/z$  = 404 [M + H<sup>+</sup>], 436 [M + Na<sup>+</sup>].

**CHN-Analyse:**

	Ber.:	C 62.52%	H 6.25%	N 3.47%
$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_7$ (403.43)	Gef.:	C 62.47%	H 6.25%	N 3.65%

**10.3.2 Schutz der freien Hydroxygruppen von 124 mit 2-Methoxyethoxymethylchlorid (MEMCl)**

Unter Argon werden 600 mg (1.5 mmol) des Laudanosinderivates **124** in 30 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 0.84 ml (0.63 g, 5 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Bei Raumtemperatur werden langsam 0.57 ml (5.0 mmol) 2-Methoxyethoxymethylchlorid hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 10 ml Wasser versetzt. Man extrahiert zweimal mit je 10 ml Wasser und mit 10 ml 1 N Natronlauge. Es wird noch je einmal mit Wasser und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält **125** als eine hellrote, zähflüssige Substanz.

**6,7-Dimethoxy-(3,5-bis[(2-methoxyethoxy)methoxy]-4-methoxy-benzyl)-*N*-methoxy-carbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (125)**

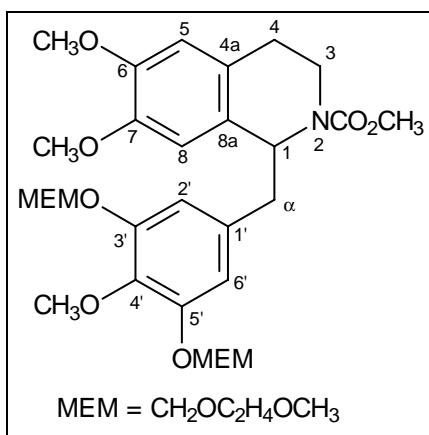
**Ausbeute:** 820 mg (1.4 mmol, 93%)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.18 (Cyclohexan/Aceton/Triethylamin 8:3:1)

**FT-IR** (KBr):

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2939 (m, CH-aliph.), 1691 (s, C=O), 1591 (m, C=C-arom.), 1517 (s, C=C-arom.), 1450 (s, C-H-Def.), 1406 (m), 1365 (m), 1330 (m), 1243 (s, C-O), 1103 (w, C-O), 1045 (m), 1023 (m), 851 (w), 764 (w).

Aufgrund der eingeschränkten Rotation um die N-C-Bindung der Carbamatfunktion treten in den NMR-Spektren Verdopplungen der Peaks auf.



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 2.50-2.92 (m, 8H,  $\alpha$ -H, 4-H (jeweils a und b)), 3.05-3.24 (m, 4H, 3-H (a und b)), 3.37 (s, br., 12H, MEM-OCH<sub>3</sub>), 3.38 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (a)), 3.39 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (b)), 3.56 (m, 8H, MEM-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O (a und b)), 3.64 - 3.74 (m, 10H, 1-H und MEM-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O (a und b)), 3.82, 3.84 (2 $\times$  s, br., 2 $\times$  6H, 6-Ar-OCH<sub>3</sub> und 4'-Ar-OCH<sub>3</sub> (a und b)), 3.86 (s, 3H, 7-Ar-OCH<sub>3</sub> (a)), 3.86 (s, 3H, 7-Ar-OCH<sub>3</sub> (b)), 5.24 (m, 8H, MEM-OCH<sub>2</sub>O), 6.34 (s, 1H, 5-H (a)), 6.60 (s, 4H, 2'-H (a und b)), 6.67 (s, 1H, 8-H (a)), 6.70 (s, 1H, 8-H (b)).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 28.0, 28.9 (2 $\times$  t, C- $\alpha$  (a und b)), 37.8, 39.1 (2 $\times$  t, C-4 (a und b)), 42.4, 43.0 (2 $\times$  t, C-3 (a und b)), 52.4, 52.5 (2 $\times$  q, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (a und b)), 55.9, 56.0, 56.1 (3 $\times$  q, 3 $\times$  Ar-OCH<sub>3</sub> (a und b)), 59.0 (s, MEM-OCH<sub>3</sub>), 61.0 (d, C-1 (a und b)), 66.9, 67.9, 71.6, 71.8 (4 $\times$  t, MEM-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O (a und b)), 94.5 (t, MEM-OCH<sub>2</sub>O), 110.4, 110.8 (2 $\times$  d, C-2' (a und b)), 111.6, 112.0, 112.1, 116.8 (4 $\times$  d, C-5, C-8 (jeweils a und b)), 120.8, 126.3 (2 $\times$  s, C-4a (a und b)), 128.3 (2 $\times$  s, C-3 (a und b)), 133.1 (s, C-1' (a und b)), 131.3 (s, C-8a (a und b)), 134.29, 134.31 (2 $\times$  s, C-4' (a und b)), 146.9, 147.1, 147.8, 150.6 (4 $\times$  s, C-6, C-7, (a und b)), 156.0 (2 $\times$  s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**MS (ESI/MS+):**

$m/z$  (%) = 602 [M + Na<sup>+</sup>], 588 [M + H<sup>+</sup>]

**MS (ESI/MS-MS+):**

$m/z$  (%) = 602 [M + Na<sup>+</sup>], 514 [M + Na<sup>+</sup> - MEM], 337 [M + Na<sup>+</sup> - 250 - CH<sub>3</sub>], 250 [(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub><sup>+</sup>], 23 [Na<sup>+</sup>].

**CHN-Analyse:**

	Ber.:	C 60.09%	H 7.13%	N 2.24%
C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>11</sub> (579.64)	Gef.:	C 60.16%	H 7.08%	N 2.28%

### 10.3.3 Reduktion von **125** zum **1-Benzyltetrahydroisochinolin 115**

Unter Argon in einer ausgeheizten Apparatur werden 200 mg (5.3 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert und bei 0°C 579 mg (1.0 mmol) des Norlaudanosin **125** gelöst in 15 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Die Suspension wird 12 h unter Rückfluss erhitzt. Unter Kühlung im Eiswasserbad wird dann vorsichtig soviel ges. Natriumsulfatlösung hinzutropft bis sich ein filtrierbarer Aluminiumhydroxidniederschlag bildete (2-3 ml). Der Niederschlag wird abgetrennt und mehrmals mit Dichlormethan und Essigester gewaschen. Das Filtrat wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung mittels Flashchromatographie (Ø 6 cm, 20 cm Kieselgel, Cyclohexan/Aceton/Triethylamin 8:2:1) erhält man ein gelbes, zähes Öl.

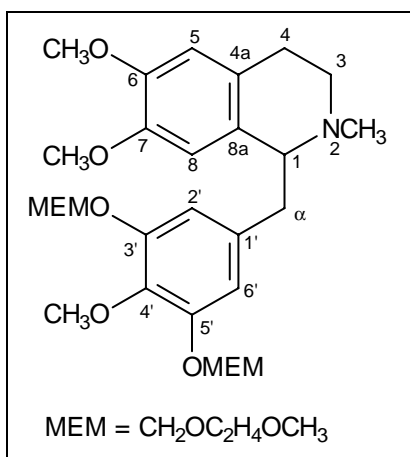
#### **6,7-Dimethoxy-(3,5-bis[(2-methoxyethoxy)methoxy]-4-methoxybenzyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (115)**

**Ausbeute:** 295 mg (0.55 mmol, 55%)

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.11 (Cyclohexan/Aceton/Triethylamin 8:2:1)

**FT-IR (KBr):**

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2937 (m, CH-aliph.), 1611 (m, C=C-arom.), 1514 (s, C=C-arom.), 1446 (s, C-H-Def.), 1402 (m), 1353 (m), 1314 (m), 1250 (s, C-O), 1227 (s, C-O), 1102 (s, C-O), 1046 (m), 848 (m), 788 (w), 761 (w).



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 2.51 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.52 - 2.89 (m, 4H,  $\alpha$ -H, 4-H), 3.05 - 3.24 (m, 2H, 3-H), 3.37 (s, 6H, MEM-OCH<sub>3</sub>), 3.53 (m, 4H, MEM-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.55 (s, 3H, 6-Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.71 (t, 1H, 1-H, 3.82 (q überlagert durch s, 8H, 4'- und 7-Ar-OCH<sub>3</sub> und MEM-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 5.24 (s, 4H, MEM-OCH<sub>2</sub>O), 6.00 (s, 1H, 5-H), 6.54 (s, 1H, 8-H), 6.65 (s, 2H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 25.3 (t, C- $\alpha$ ), 41.1 (t, C-4), 43.6 (s, NCH<sub>3</sub>), 46.6 (t, C-3), 55.5, 55.8 (2  $\times$  s, 2  $\times$  Ar-OCH<sub>3</sub>), 59.0 (s, MEM-OCH<sub>3</sub>), 61.0 (s, Ar-OCH<sub>3</sub>), 64.6 (d, C-1), 67.9, 71.6 (2  $\times$  t, MEM-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) 94.5 (t, MEM-OCH<sub>2</sub>O), 111.2, 111.4, (2  $\times$  d, C-5, C-8), 112.3 (d, C-2'), 126.0 (s, C-4a), 129.1 (s, C-8a), 136.1, 138.3 (2  $\times$  s, C-1', C-4'), 146.4 147.4 (2  $\times$  s, C-6, C-7), 150.7 (s, C-3').

**MS** (ESI/MS<sup>+</sup>):

$m/z$  (%) = 542 [M + Li<sup>+</sup>], 536 [M + H<sup>+</sup>].

**MS** (ESI/MS-MS<sup>+</sup>):

$m/z$  (%) = 542 (10) [M + Li<sup>+</sup>], 337 (5), 321 (100) [M + Li<sup>+</sup> - 2  $\times$  MEM - CH<sub>3</sub> - CO], 247 (10), 233 (10), 206 (20) [(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub><sup>+</sup>], 198 (5).

**CHN-Analyse:**

	Ber.:	C 62.79%	H 7.72%	N 2.61%
C <sub>28</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>9</sub> (535.63)	Gef.:	C 63.14%	H 8.03%	N 2.52%

## 10.4 Anodische Oxidation der 1-Benzyltetrahydroisochinoline mit symmetrischem Benzylteil 115 und 123

### 10.4.1 Elektrolyse vom 6,7-Dimethoxy-(3,5-dibenzyloxy-4-methoxybenzyl)-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (123)

Elektrolyse nach Standard-Vorschrift Kap. 8.3.1:

#### Ansatzgröße:

133 mg (0.25 mmol) 6,7-Dimethoxy-(3,5-dibenzyloxy-4-methoxybenzyl)-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**123**)  
0.25 ml HBF<sub>4</sub> (50% in H<sub>2</sub>O)  
10 ml abs. Acetonitril  
 $i = 2.5 \text{ mA/cm}^2$

Die Elektrolyse wurde nach 102 C (4.2 F/mol) beendet. Die Elektrolyselösung wurde auf Kieselgel eingengt und flashchromatographisch aufgetrennt (Ø 3 cm, 20 cm Kieselgel, Cyclohexan/Aceton/Triethylamin 5:4:1). Das Morphinandienon **126** wurde als zähes Öl erhalten.

### 2,4-Dibenzyloxy-3,6-dimethoxy-5,6,8,14-tetrahydro-17-methyl-morphinan-7-on (136)

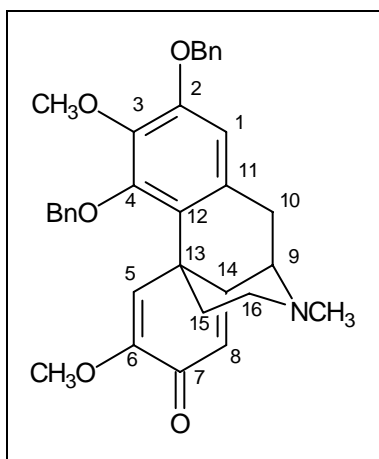
**Ausbeute:** 66 mg (0.12 mmol, 49%)

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.12 (Cyclohexan/Aceton/Triethylamin 5:4:1)

#### FT-IR (KBr):

$\tilde{\nu} \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 2931 \text{ (m, CH-aliph.)}, 1671 \text{ (s, C=O)}, 1643 \text{ (s, C=C)}, 1617 \text{ (m, C=C)}, 1592 \text{ (m, C=C-arom.)}, 1454 \text{ (s, C-H-Def.)}, 1366 \text{ (m, C-H-Def.)}, 1344 \text{ (w)}, 1214 \text{ (m, C-O)}, 1175 \text{ (m, C-O)}, 1109 \text{ (s, C-O)}, 1027 \text{ (m)}, 937 \text{ (w)}, 738 \text{ (w)}.$





**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.70-2.13 (m, 4H, 15-H, 16-H), 2.43 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.00 (dd,  $^3J_{10,14} = 5.7$  Hz, 1H, 10-Ha), 3.31 (m, 1H, 10-Hb), 3.36 (s, 3H, 6- $\text{OCH}_3$ ), 3.64 (d,  $^3J_{10,14} = 5.7$  Hz, 1H, 14-H), 3.86 (s, 3H, Ar- $\text{OCH}_3$ ), 5.08 (m, 4H, Bn- $\text{CH}_2$ ), 6.26 (s, 1H, 8-H), 6.55 (s, 1H, 1-H), 7.21 (s, 1H, 5-H), 7.28-7.51 (m, 10H, Bn- $\text{CH}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 29.5 (t, C-10), 39.1 (t, C-15), 41.6 (q,  $\text{NCH}_3$ ), 43.3 (s, C-13), 46.6 (t, C-16), 53.9, 54.7 ( $2 \times$  s,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 61.0 (d, C-14), 69.5, 69.7 ( $2 \times$  t,  $2 \times$  Bn- $\text{CH}_2$ ), 108.1 (d, C-1), 121.2, 122.4 ( $2 \times$  d, C-5 und C-8), 124.2 (s, C-12), 127.3, 127.6, 127.7, 128.2, 128.3, 128.7 ( $6 \times$  d,  $6 \times$  Bn- $\text{CH}$ ), 132.5 (s, C-11), 136.7, 137.5 ( $2 \times$  s, Bn-C und C-4), 142.0 (s, C-3), 150.9, 151.7 ( $2 \times$  s, C-2 und C-6), 161.1 (s, C-9), 192.5 (s, C=O).

**MS** (ESI/MS<sup>+</sup>):

$m/z$  (%) = 546 (10) [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ], 524 (100) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

**Exakte Massenbestimmung** (ESI/MS<sup>+</sup>):

$\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{NO}_5 + \text{H}^+$                       ber.    524.2437                      gef.    524.2418

Die spektroskopischen Daten für **126** stimmen mit den Literaturangaben<sup>[163]</sup> überein.

#### 10.4.2 Elektrolyse vom 6,7-Dimethoxy-(3,5-bis[(2-methoxyethoxy)methoxy]-4-methoxybenzyl)-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**115**)

**Methode A:** vgl. Standard-Vorschrift Kap. 8.3.1

**Ansatzgröße:**

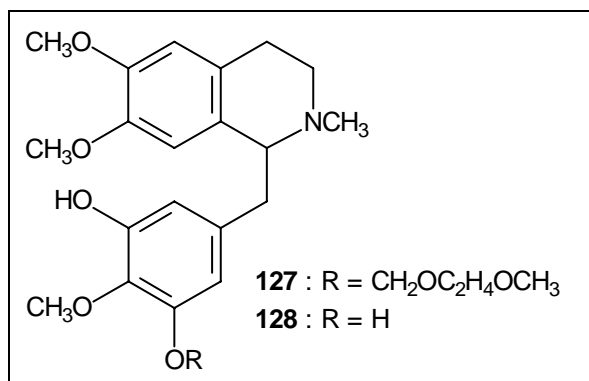
190 mg (0.35 mmol)    6,7-Dimethoxy-(3,5-bis[(2-methoxyethoxy)-methoxy]-4-methoxybenzyl)-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**115**)

0.25 ml  $\text{HBF}_4$  (50% in  $\text{H}_2\text{O}$ )

10 ml abs. Acetonitril

$i = 2.5 \text{ mA/cm}^2$

**115** wurde nach der in Kap. 8.3.1 beschriebenen Vorschrift in der ungeteilten Zelle elektrolysiert. Dabei wurde nach 0.5 F/mol und 1 F/mol eine Reaktionskontrolle mittels ESI-MS durchgeführt. Die Elektrolyse wurde nach 49 C (1.4 F/mol) abgebrochen, da sowohl die MEM-Schutzgruppen gespalten waren als eine Benzylspaltung des Edukt zum Fragment **37** beobachtet wurde.

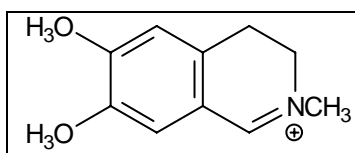


**MS** (ESI/MS+, Elektrolyselösung 0.5 F/mol):  
 $m/z$  (%) = 448 (80) [M(**127**) + H<sup>+</sup>], 360 (100) [M(**128**) + H<sup>+</sup>].

**MS** (ESI/MS+, Elektrolyselösung, 1.0 F/mol):  
 $m/z$  (%) = 448 (30) [M(**127**) + H<sup>+</sup>],  
 360 (30) [M(**128**) + H<sup>+</sup>], 206 (25),  
 [(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NCH<sub>3</sub><sup>+</sup>].

#### Methode B:

190 mg (0.5 mmol) **115** werden in einer geteilten Elektrolysezelle in 10 ml Grundelektrolyt gelöst (50 ml Grundelektrolyt: 0.1 M LiClO<sub>4</sub> in abs. Acetonitril und 800 mg Natriumhydrogencarbonat) gelöst. In den Anodenraum werden zusätzlich noch 50 mg Natriumhydrogencarbonat suspendiert. Es wird galvanostatisch in der geteilten Zelle bei -20°C elektrolysiert (I = 5 mA/cm<sup>2</sup>). Da nach 2 F/mol lt. ESI-MS kein Umsatz detektiert wurde, wurde die Stromstärke schrittweise bis auf 50 mA/cm<sup>2</sup> erhöht. Dabei wurde neben dem Edukt nur Spaltungsprodukt **37** detektiert. Da man im weiteren Verlauf der Elektrolyse die Bildung von unidentifizierbaren polymeren Verbindungen im Anodenraum beobachtet, wurde nach ca. 6 F/mol abgebrochen. Der Versuch wurde nur mittels ESI-MS ausgewertet.



**MS** (ESI/MS+, Elektrolyselösung, 6 F/mol):  
 $m/z$  (%) = 536 (100) [M(**115**) + H<sup>+</sup>], 206 (20) [(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NCH<sub>3</sub><sup>+</sup>] (**37**).

Die massenspektrometrische Detektion des Fragments **37** stimmt mit der Literatur<sup>[47]</sup> überein.





### ***III. Anhang***



## 11 Liste der verwendeten Abkürzungen

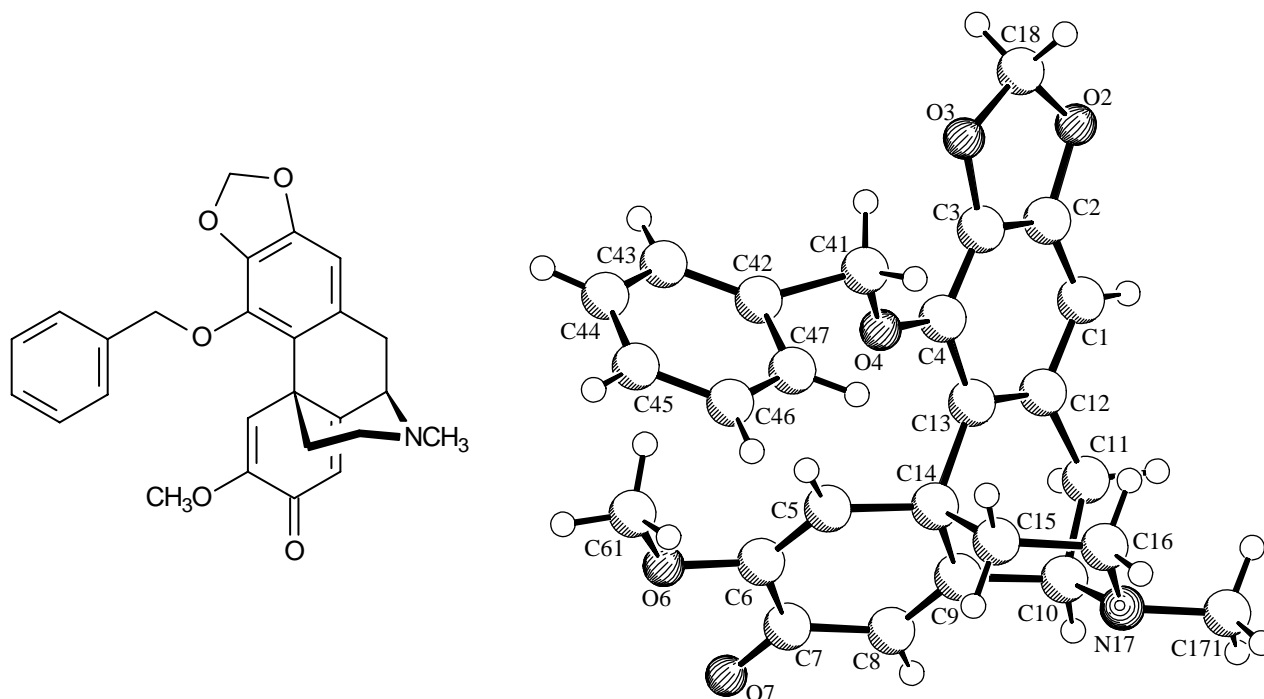
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
aliph.	aliphatisch
arom.	aromatisch
eq.	Äquivalent
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
CI	Chemische Ionisation
CV	Cyclische Voltammetrie, Cyclovoltammogramm
Da	Dalton
DC	Dünnschichtchromatographie
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
dest.	destilliert
DMEU	1,3-Dimethylimidazolidinon
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
Fa.	Firma
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
GHMBC	Gradient Enhanced Heteronuclear Multiple Bond Correlation
GHSQC	Gradient Enhanced Heteronuclear Single Quantum Coherence
Gl.	Gleichung
h	Stunde
HMPTA	Hexamethylphosphortriamid
i. v.	intra venös
IR	Infrarotspektroskopie
Kap.	Kapitel
konz.	konzentriert
Lit.	Literatur
lt.	laut
min	Minuten

M	molar
McL	McLafferty
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MEM	Methoxyethoxymethyl
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
N	normal
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
olefin.	olefinisch
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
PVP	Polyvinylpyrrolidon
RT oder r. t.	Raumtemperatur
Sdb.	Siedebereich
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
Tab.	Tabelle
tert.	tertiär
TBA	Tetrabutylammonium
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N,N</i> -Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl
Ts	<i>para</i> -Toluoylsulfonyl



## 12 Kristallstrukturanalysen

### 12.1 Kristallstruktur von 77



#### Daten der Kristallstrukturanalyse von 77

Identifikationscode	AB 180-7
Empirische Formel	$C_{26}H_{25}NO_5$
Molmasse	431.47
Temperatur	223(2) K
Wellenlänge	1.54178 Å
Kristallsystem	triklin
Gitterkonstanten	$a = 9.708(3) \text{ Å}$ $\alpha = 110.68(3)^\circ$ $b = 11.053(5) \text{ Å}$ $\beta = 95.45(2)^\circ$ $c = 11.539(3) \text{ Å}$ $\gamma = 108.12(3)^\circ$
Zellvolumen	$1071.3(6) \text{ Å}^3$
Dichte (berechnet)	2, 1.338 Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	$0.755 \text{ mm}^{-1}$
F(000)	456

Kristallgröße	0.35 x 0.30 x 0.20 mm
Theta-Bereich für die Datensammlung	4.21 to 74.20°.
Bereiche der Indices	0<=h<=12, -13<=k<=13, -14<=l<=14
Gesammelte Reflexe	4631
Unabhängige Reflexe	4362 [R(int) = 0.0247]
Max. und min. Transmission	0.8636 and 0.7779
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Daten / Einschränkungen / Parameter	4362 / 0 / 344
Goodness-of-fit von F <sup>2</sup>	1.029
Abschließende R-Indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0512, wR <sup>2</sup> = 0.1311
R-Indices (alle Daten)	R1 = 0.0746, wR <sup>2</sup> = 0.1480
Extinktions-Koeffizient	0.0066(7)
Restelektronendichte	0.434 and -0.491 eÅ <sup>-3</sup>

**Bindungswinkel und Bindungslängen:**

Bindungslänge [Å]	
C(1)-C(2)	1.366(3)
C(1)-C(12)	1.405(3)
C(2)-C(3)	1.371(3)
C(2)-O(2)	1.376(2)
O(2)-C(18)	1.420(3)
C(3)-C(4)	1.377(3)
C(3)-O(3)	1.386(2)
O(3)-C(18)	1.425(3)
C(4)-O(4)	1.361(2)
C(4)-C(13)	1.419(3)
O(4)-C(41B)	1.294(4)
O(4)-C(41A)	1.301(4)
C(41A)-C(42A)	1.6007
C(42A)-C(43A)	1.3900
C(42A)-C(47A)	1.43(2)
C(43A)-C(44A)	1.379(13)
C(44A)-C(45A)	1.370(14)
C(45A)-C(46A)	1.387(15)
C(46A)-C(47A)	1.35(2)
C(41B)-C(42B)	1.6222
C(42B)-C(47B)	1.32(2)
C(42B)-C(43B)	1.3900
C(43B)-C(44B)	1.388(18)
C(44B)-C(45B)	1.356(17)
C(45B)-C(46B)	1.370(18)
C(46B)-C(47B)	1.40(2)

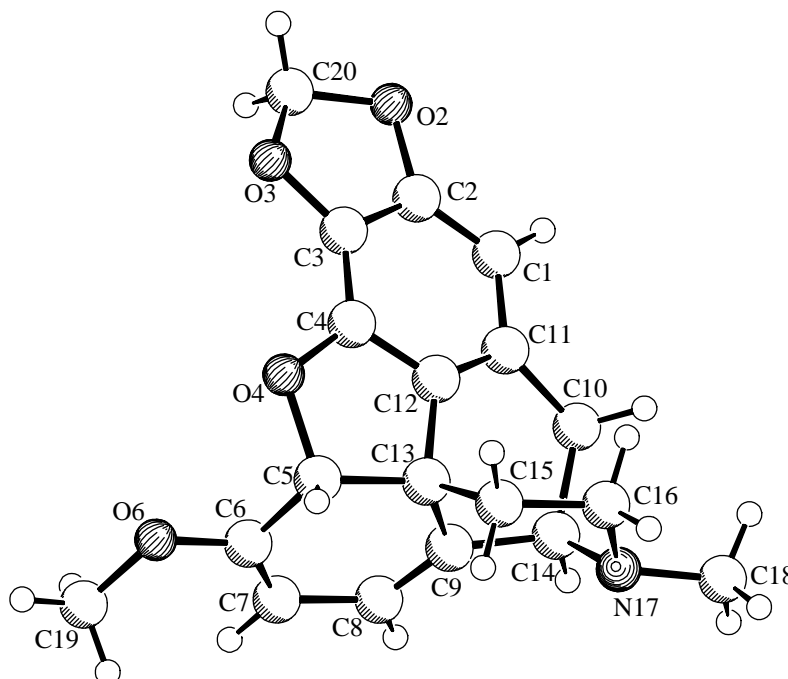
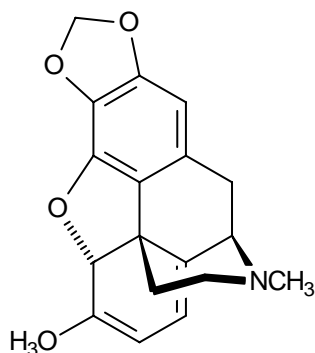
C(5)-C(6)	1.336(3)
C(5)-C(14)	1.503(3)
C(6)-O(6)	1.362(2)
C(6)-C(7)	1.470(3)
O(6)-C(61)	1.422(3)
C(7)-O(7)	1.227(2)
C(7)-C(8)	1.453(3)
C(8)-C(9)	1.333(3)
C(9)-C(10)	1.492(3)
C(9)-C(14)	1.503(3)
C(10)-N(17)	1.477(3)
C(10)-C(11)	1.539(3)
C(11)-C(12)	1.514(3)
C(12)-C(13)	1.403(3)
C(13)-C(14)	1.552(3)
C(14)-C(15)	1.562(3)
C(15)-C(16)	1.515(3)
C(16)-N(17)	1.463(3)
N(17)-C(171)	1.461(3)

Bindungswinkel [°]
--------------------

C(2)-C(1)-C(12)	117.34(18)
C(1)-C(2)-C(3)	122.27(18)
C(1)-C(2)-O(2)	127.69(19)
C(3)-C(2)-O(2)	109.93(19)
C(2)-O(2)-C(18)	105.81(16)
C(2)-C(3)-C(4)	121.79(19)
C(2)-C(3)-O(3)	110.07(17)
C(4)-C(3)-O(3)	128.11(18)
C(3)-O(3)-C(18)	105.13(16)
O(4)-C(4)-C(3)	122.94(19)
O(4)-C(4)-C(13)	119.02(17)
C(3)-C(4)-C(13)	118.02(17)
C(41B)-O(4)-C(41A)	38.5(2)
C(41B)-O(4)-C(4)	124.6(2)
C(41A)-O(4)-C(4)	128.8(2)
O(4)-C(41A)-C(42A)	104.93(17)
C(43A)-C(42A)-C(47A)	118.7(8)
C(43A)-C(42A)-C(41A)	141.8
C(47A)-C(42A)-C(41A)	96.1(8)
C(44A)-C(43A)-C(42A)	119.5(5)
C(45A)-C(44A)-C(43A)	122.0(11)
C(44A)-C(45A)-C(46A)	118.2(11)
C(47A)-C(46A)-C(45A)	122.2(13)
C(46A)-C(47A)-C(42A)	119.2(14)
O(4)-C(41B)-C(42B)	107.46(18)
C(47B)-C(42B)-C(43B)	119.2(8)
C(47B)-C(42B)-C(41B)	136.0(10)
C(43B)-C(42B)-C(41B)	94.2
C(44B)-C(43B)-C(42B)	119.6(8)

C(45B)-C(44B)-C(43B)	119.5(17)
C(44B)-C(45B)-C(46B)	121.3(15)
C(45B)-C(46B)-C(47B)	117.4(13)
C(42B)-C(47B)-C(46B)	122.5(14)
C(6)-C(5)-C(14)	123.99(19)
C(5)-C(6)-O(6)	125.5(2)
C(5)-C(6)-C(7)	122.11(18)
O(6)-C(6)-C(7)	112.38(18)
C(6)-O(6)-C(61)	116.64(18)
O(7)-C(7)-C(8)	122.0(2)
O(7)-C(7)-C(6)	122.4(2)
C(8)-C(7)-C(6)	115.57(17)
C(9)-C(8)-C(7)	122.81(19)
C(8)-C(9)-C(10)	122.50(18)
C(8)-C(9)-C(14)	123.82(18)
C(10)-C(9)-C(14)	113.65(16)
N(17)-C(10)-C(9)	109.16(16)
N(17)-C(10)-C(11)	118.43(17)
C(9)-C(10)-C(11)	105.77(16)
C(12)-C(11)-C(10)	114.36(16)
C(13)-C(12)-C(1)	121.55(18)
C(13)-C(12)-C(11)	122.24(17)
C(1)-C(12)-C(11)	116.16(17)
C(12)-C(13)-C(4)	118.90(17)
C(12)-C(13)-C(14)	120.08(17)
C(4)-C(13)-C(14)	120.72(16)
C(5)-C(14)-C(9)	111.53(16)
C(5)-C(14)-C(13)	113.46(16)
C(9)-C(14)-C(13)	108.90(15)
C(5)-C(14)-C(15)	109.22(16)
C(9)-C(14)-C(15)	105.65(16)
C(13)-C(14)-C(15)	107.72(15)
C(16)-C(15)-C(14)	111.13(16)
N(17)-C(16)-C(15)	111.85(16)
C(171)-N(17)-C(16)	110.79(18)
C(171)-N(17)-C(10)	111.86(18)
C(16)-N(17)-C(10)	113.85(16)
O(2)-C(18)-O(3)	108.88(17)

## 12.2 Kristallstruktur von 86



## Daten der Kristallstrukturanalyse von 86

Identifikationscode	AB 195-4
Empirische Formel	$C_{19}H_{19}NO_4$
Molmasse	325.35
Temperatur	223(2) K
Wellenlänge	1.54178 Å
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2_1/c$ (No.14)
Gitterkonstanten	$a = 8.622(1)$ Å $b = 6.643(1)$ Å $c = 26.869(2)$ Å $\beta = 98.69(1)^\circ$
Zellvolumen	$1521.3(3)$ Å <sup>3</sup>
berechnete Dichte	4, 1.421 Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	$0.818 \text{ mm}^{-1}$
F(000)	688
Kristallgröße	0.25 x 0.20 x 0.10 mm
Theta-Bereich für die Datensammlung	3.33 to 74.21°.
Bereiche der Indices	$-10 \leq h \leq 0$ , $-8 \leq k \leq 0$ , $-33 \leq l \leq 33$

Gesammelte Reflexe	3314
Unabhängige Reflexe	3102 [R(int) = 0.0815]
Max. und min. Transmission	0.9227 and 0.8217
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Daten/ Einschränkungen /Parameter	3102 / 0 / 220
Goodness-of-fit von F <sup>2</sup>	1.007
Abschließende R-Indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0413, wR <sup>2</sup> = 0.1199
R-Indices (alle Daten)	R1 = 0.0489, wR <sup>2</sup> = 0.1249
Extinktions-Koeffizient	0.0060(7)
Restelektronendichte	0.293 and -0.238 eÅ <sup>-3</sup>

**Bindungswinkel und Bindungslängen:**

Bindungslänge [Å]	
C(1)-C(2)	1.376(2)
C(1)-C(11)	1.411(2)
C(2)-O(2)	1.3856(18)
C(2)-C(3)	1.389(2)
O(2)-C(20)	1.431(2)
C(3)-C(4)	1.372(2)
C(3)-O(3)	1.3798(17)
O(3)-C(20)	1.434(2)
C(4)-O(4)	1.3594(17)
C(4)-C(12)	1.3940(19)
O(4)-C(5)	1.4866(16)
C(5)-C(6)	1.498(2)
C(5)-C(13)	1.5484(19)
C(6)-C(7)	1.340(2)
C(6)-O(6)	1.3593(17)
O(6)-C(19)	1.423(2)
C(7)-C(8)	1.460(2)
C(8)-C(9)	1.327(2)
C(9)-C(14)	1.5099(19)
C(9)-C(13)	1.5107(18)
C(10)-C(11)	1.516(2)
C(10)-C(14)	1.567(2)
C(11)-C(12)	1.3825(19)
C(12)-C(13)	1.5115(18)
C(13)-C(15)	1.5435(18)
C(14)-N(17)	1.4775(18)
C(15)-C(16)	1.514(2)
C(16)-N(17)	1.4658(18)
N(17)-C(18)	1.4563(19)

Bindungswinkel [°]
--------------------

---

C(2)-C(1)-C(11)	117.03(13)
C(1)-C(2)-O(2)	127.30(14)
C(1)-C(2)-C(3)	124.29(13)
O(2)-C(2)-C(3)	108.30(13)
C(2)-O(2)-C(20)	104.93(12)
C(4)-C(3)-O(3)	130.48(14)
C(4)-C(3)-C(2)	118.80(13)
O(3)-C(3)-C(2)	110.67(13)
C(3)-O(3)-C(20)	103.82(12)
O(4)-C(4)-C(3)	128.30(13)
O(4)-C(4)-C(12)	113.86(12)
C(3)-C(4)-C(12)	117.60(13)
C(4)-O(4)-C(5)	107.04(10)
O(4)-C(5)-C(6)	109.40(11)
O(4)-C(5)-C(13)	107.07(10)
C(6)-C(5)-C(13)	114.15(11)
C(7)-C(6)-O(6)	126.34(13)
C(7)-C(6)-C(5)	123.31(13)
O(6)-C(6)-C(5)	110.27(12)
C(6)-O(6)-C(19)	116.44(13)
C(6)-C(7)-C(8)	121.75(13)
C(9)-C(8)-C(7)	121.65(13)
C(8)-C(9)-C(14)	127.18(13)
C(8)-C(9)-C(13)	121.43(13)
C(14)-C(9)-C(13)	110.97(11)
C(11)-C(10)-C(14)	114.36(12)
C(12)-C(11)-C(1)	118.09(13)
C(12)-C(11)-C(10)	118.96(13)
C(1)-C(11)-C(10)	122.30(13)
C(11)-C(12)-C(4)	123.66(13)
C(11)-C(12)-C(13)	125.96(12)
C(4)-C(12)-C(13)	108.92(12)
C(9)-C(13)-C(12)	102.43(10)
C(9)-C(13)-C(15)	109.38(11)
C(12)-C(13)-C(15)	114.43(11)
C(9)-C(13)-C(5)	117.62(11)
C(12)-C(13)-C(5)	101.53(10)
C(15)-C(13)-C(5)	111.13(11)
N(17)-C(14)-C(9)	106.76(11)
N(17)-C(14)-C(10)	114.61(11)
C(9)-C(14)-C(10)	111.29(11)
C(16)-C(15)-C(13)	112.35(12)
N(17)-C(16)-C(15)	111.30(12)
C(18)-N(17)-C(16)	111.21(12)
C(18)-N(17)-C(14)	112.89(12)
C(16)-N(17)-C(14)	111.00(11)
O(2)-C(20)-O(3)	107.55(12)

## 13 Literaturverzeichnis

- [1] Übersicht: J. Frackenpohl, *Chemie in unserer Zeit*, **2000**, 34, 99-112.
- [2] K. A. Lehmann, *Opiode und Antagonisten*, Springer Verlag, Berlin, **1990**, 75.
- [3] H. P. Dörfler, G. Roselt, *Heilpflanzen - Gestern und heute*, Urbania, Leipzig, **1990**, 204.
- [4] a) H. Lotter, J. Gollwitzer, M. H. Zenk, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2443.  
b) R. Lenz, M. H. Zenk, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3897.
- [5] a) F. W. Sertürner, *J. Pharm.* **1806**, 13, 234ff.  
b) F. W. Sertürner, *J. Pharm.* **1806**, 14, 47f.
- [6] P. Kurzweil, L. Pittrow, *Vom Schlafmohn zu den synthetischen Opiaten*, Verlag Shaker, Aachen, **1994**.
- [7] J. Gulland, R. Robinson, *Mem. Prox.-Manchester Philos. Soc.* **1925**, 59, 79.
- [8] a) H. Rapoport, J. B. Lavigne, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 5329-5334;  
b) O. Jeger, P. Buchschneider, *Helv. Chim. Acta*, **1955**, 38, 1847-1856;  
c) G. Stork, H. Clarke, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 4619-4624.
- [9] R. Robinson, S. Sugawara, *J. Chem. Soc.* **1931**, 3163.
- [10] Übersicht: B. H. Novak, T. Hudlicky, J. W. Reed, J. Mulzer, D. Trauner, *Curr. Org. Chem.* **2000**, 4, 343-362.
- [11] D. H. Barton, G. Kirby, W. Steglich, G. M. Thomas, A. R. Battersby, t. A. Dobson, H. Ramuz, *J. Chem. Soc.* **1965**, 2423-2438.
- [12] *CD-Römpf Chemie Lexikon, Version 1.0 1995*, Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York.
- [13] Übersicht: U. Holzgrabe (Editor) et. al., *Pharmazie in unserer Zeit*, **2002**, 31, 13-117.
- [14] A. F. Casy, *Opioid Analgesics*, Plenum Press, New York **1986**.
- [15] T. Christoph, H. Buschmann, *Pharmazie in unserer Zeit*, **2002**, 31, 40-43.
- [16] H. W. Stribel, R. Schwagmeier, N. Boerger, *Der Schmerz*, **1993**, 7, 131-139.
- [17] M Zimmermann, T. Tschirner, *Der Schmerz*, **1991**, 5, 112-114.
- [18] Internet-Recherche: [www.drogen-wissen.de](http://www.drogen-wissen.de)
- [19] J. Bartolomäus in *Pharmazie in unserer Zeit*, **2002**, 31, 74-81.
- [20] E. J. Corey, X. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, J. Wiley Sons, Inc., New York, **1989**.
- [21] Überblick: P. R. Blackmore, J. D. White, *Chem, Commun.* **2002**, 1159-1168.
- [22] a) M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1109-1110.  
b) M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1380-1393.
- [23] D. H. R. Barton, D. S. Bhakuni, R. James, G. W. Kirby, *J. Chem. Soc.* **1967**, 128-132.
- [24] a) B. Franck, G. Dunkelmann, H. J. Lubbs, *Angew. Chem.* **1967**, 79, 989-990; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 969-970.



- b) B. Franck, H. J. Lubbs, G. Dunkelmann, *Angew. Chem.* **1967**, 79, 1066-1067; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 1075-1076.
- [25] G. Blásko, G. Dörnyei, M. Bárzcai-Beke, P. Péchy, C. Szántay, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1439-1441.
- [26] M. A. Schwartz, M. F. Zoda, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4623-4625.
- [27] C. Szántay, M. Bárzcai-Beke, P. Péchy, G. Blásko, G. Dörnyei, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 594-596.
- [28] T. Kametani, A. Kozuka, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. C*, **1971**, 1021-1024.
- [29] C. Szántay, G. Blásko, M. Bárzcai-Beke, P. Péchy, G. Dörnyei, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3509-3512.
- [30] R. Grewe, A. Mondon, *Chem. Ber.* **1948**, 81, 279-286.
- [31] K. C. Rice, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3135-3137.
- [32] K. A. Parker, D. Fokas, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9688-9689.
- [33] C. Y. Hong, L. E. Overmann, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3453-3456.
- [34] W. H. Moos, R. D. Gless, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 227-238.
- [35] J. E. McMurry, V. Farins, W. J. Scott, A. H. Davidson, D. R. Summers, A. Shenvi, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3803-3812.
- [36] M. Tius, M. A. Kerr, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5959-5966.
- [37] A. Evans, C. H. Mitch, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 285-288.
- [38] B. H. Novak, T. Hudlicky, J. W. Reed, H. Mulzer, D. Trauner, *Curr. Org. Chem.*, **2000**, 4, 343-362.
- [39] a) L. L. Miller, F. R. Stermitz, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5941-5942.  
b) L. L. Miller, F. R. Stermitz, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2651-2556.
- [40] T. W. Bentley, St. J. Morris, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5005-5007.
- [41] a) C. Schlegel, Dissertation, Univ. Münster **1984**.  
b) H. Klünenberg, Dissertation, Univ. Münster **1981**.  
c) H. Klünenberg, C. Schäffer, H. J. Schäfer, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 44, 4581-4584.
- [42] M. E. Maier, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1993**, 41, 1120-1128.
- [43] St. Wiegand, *Dissertation*, Univ. Münster **1994**
- [44] D. L. Comins, M. M. Badawi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2995-2996.
- [45] a) W. G. Dauben, C. P. Baskin, H. C. H. A. van Riel, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1567-1569.  
b) K. C. Rice, *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 164.
- [46] H. C. Beyermann, J. v. Berkel, T. S. Lie, L. Maat, J. C. M. Wessel, Bosmann, E. Burman, J. M. Bijsterveld, J. M. Sinnige, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1978**, 97, 127-130.
- [47] J. R. Falck, L. L. Miller, F. R. Stermitz, *Tetrahedron*, **1974**, 30, 931-34.

- [48] L. L. Miller, R. F. Stewart, J. P. Gillespie, V. Ramachandra, Y. H. So, F. R. Stermitz *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1580-1586.
- [49] C. Szántay, G. Dörnyei, G. Blásko, M. Bárzcai-Beke, P. Péchy, *Arch. Pharm.* **1981**, *314*, 983-991.
- [50] T. Kametani, K. Fuikomoto in *Isoquinolins* (Hrsg.: G. Grewe), Part I, John Wiley & Sons Inc. New York, **1981**, 139-274.
- [51] A. Pictet, T. Spengler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, *44*, 2030-2036.
- [52] J. Novac, C. A. Salemink, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1063-1064.
- [53] D. E. McClure, B. H. Arison, J. H. Jones, J. J. Baldwin, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2431-2433.
- [54] H. C. Brown, Y. M. Choi, S. Narasimhan, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3295-3302.
- [55] M. Overhand, S. M. Hecht, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4721-22.
- [56] L. Gottlieb, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5659-5662.
- [57] D. Schöpf, B. Thierfelder, *Liebigs Ann. Chem.* **1939**, *537*, 143-157.
- [58] K. C. Rice, A. Brossi, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 592-601.
- [59] L. Gottlieb, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5659-5662.
- [60] Y. Kita, M. Arisawa, M. Gyoten, M. Nakajima, R. Hamada, H. Tohma, T. Takaka, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6625-6633.
- [61] P. Babin, B. Bennetau, M. Theurig, J. Dunoguès, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *446*, 135-138.
- [62] D. L. Boger, C. E. Brotherton, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4050-4055.
- [63] J. A. Albanese, D. E. Gingrich, C. D. Schaeffer, S. M. Coley, J. C. Otter, M. S. Samples, C. H. Yoder, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *365*, 23-35.
- [64] M. Bordeau, C. Biran, P. Pons, M.-P. Léger-Lambert, J. Dunoguès, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4705-4711.
- [65] T. Kitamura, N. Fukatsu, Y. Fuyikara, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8579-81.
- [66] L. L. Miller, F. R. Stermitz, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2651-2656.
- [67] L. L. Miller, F. R. Stermitz, J. Y. Becker, V. Ramachandran, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2922-2923.
- [68] H. J. Schäfer in *Org. Electrochemistry*, 4<sup>th</sup> Edition, ed. H. Lund, O. Hammerich, **2001**, 883-967.
- [69] D. Kyriacou, *Modern Elektrorganic Chemisty*, **1994**, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- [70] J. B. Kerr, T. C. Jemphy, L. L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7338-7346.
- [71] D. A. Burnett, D. J. Hart, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5662-5667.
- [72] H. J. Schäfer, *Kontakte* (Merck, Darmstadt) **1987**, 17-31.

- [73] O. Hammerich, V. D. Parker, *Org. Electrochemistry* (ed. H. Lund, M. M. Baizer), Marcel Dekker, New, York, **1991**, 21-141.
- [74] J. Heinze, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 823-840, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *84*, 831-848.
- [75] B. Speiser, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2623-2626, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2471-2474.
- [76] a) L. R. Faulkner, *J. Chem Educ.* **1983**, *60*, 697-701.  
b) J. T. Maloy, *J. Chem Educ.* **1983**, *60*, 285-301.  
c) G. A. Mabott, *J. Chem Educ.* **1983**, *60*, 697-701.  
d) J. J. Van Benschoten, J. Y. Lewis, W. R. Heineman, D. A. Roston, P. T. Kissinger, *J. Chem Educ.* **1983**, *60*, 772-776.
- [77] D. Garreau, J. M. Savéant, *J. Electroanal. Chem.* **1978**, *86*, 63-73.
- [78] L. L. Miller, F. R. Stermitz, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5941-5942.
- [79] L. L. Miller, G. D. Nordblom, E. A. Mayeda, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 916-919.
- [80] J. Y. Becker, L. L. Miller, F. R. Stermitz, *J. Elektroanal. Chem.* **1976**, *68*, 181-191.
- [81] L. Christensen, L. L. Miller, *J. Org. Chem.* **1981**, *24*, 4876-4880.
- [82] A. Rolán, K. Bechgaard, V. D. Parker, *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 2375.
- [83] H. J. Schäfer in *Org. Electrochemistry*, 4th Edition, ed. H. Lund, O. Hammerich, **2001**, 895-899.
- [84] E. Kotani, S. Tobinaga, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *48*, 4759-4762.
- [85] a) M. Hutchins, M. Sainsbury, D. I. Scopes, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans I*, **1983**, 2059-2064.  
b) A. J. Majeed, P. J. Patel, M. Sainsbury, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans I*, **1985**, 1195-1199.
- [86] S. M. Kupchan, C. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5623-5625.
- [87] a) A. N. Tackie, D. Dwuma-Badu, J. E. Knapp, D. J. Slatkin, P. L. Schiff, *Phytochem. Reports*, **1974**, 2884-2885.  
b) F. Roblot, R. Hocquemiller, A. Cavé, *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1984**, 139-141.
- [88] F. Hennlein, *Diplomarbeit*, Univ. Münster **1995**.
- [89] R. Pschorr, *Liebigs Ann Chem.* **1912**, *391*, 44-55.
- [90] C. J. Moody, G. J. Warreallow, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, **1990**, *11*, 2929-2936.
- [91] Übersicht: *Protective Groups in Organic Synthesis* (Hrsg. T. W. Greene, P. G. Wuts), 3<sup>rd</sup> Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1999**, 297-325.
- [92] R. Sterzycki, *Synthesis*, **1979**, 724-725.
- [93] T. W. Greene, P. G. M. Wuts (Editors), *Protective Groups in Organic Synthesis* 3rd Ed. **1999**, J. Wiley & Sons, Inc., New York, 287-292.

- [94] W. Steglich, B. Fugmann, S. Lang-Fugmann (Hrsg.), *Römpp-Lexikon Naturstoffe* **1997**, Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York.
- [95] a) H. C. Beyermann, T. S. Lie, L. Maat, H. H. Bosmann, E. Burman, J. M. Bijsterveld, J. M. Sinnige, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1976**, *94*, 24-25.  
b) H. C. Beyermann, J. v. Berkel, T. S. Lie, L. Maat, J. C. M. Wessel, . Bosmann, E. Burman, J. M. Bijsterveld, J. M. Sinnige, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1978**, *97*, 127-130.
- [96] D. D. Halton, G. A. Morrison, *J. Chem. Res. Miniprint*, **1979**, 301-351.
- [97] H. Irie, S. Tani, H. Yamane, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1972**, 2985-2990.
- [98] T. Geller, J. Jakupovic, H.-G. Schmalz, *Tetrahedron Lett.* 1997, *39*, 1541-1544.
- [99] J. H. Clark, H. L. Holland, J. M. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *38*, 3361-3364.
- [100] A. P. Bashall, J. F. Collins, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *40*, 3489-3490.
- [101] G. Keserü, M. Nógrádi, M. Kaitár-Peredy, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 361-364.
- [102] S. Jinno, T. Okita, *Heterocycles* **1999**, *51*, 303-314.
- [103] a) K. S. Feldmann, C. K. Weinreb, W. J. Youngs, J. D. Bradshaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9019-9026.  
b) C. Meyer, I. Marck, J.-F. Normant, *Synlett*, **1993**, 386-388.
- [104] R. Noyori, M. Ohta, Y. Hsiao, M. Kitamura, T. Ohta, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117-7119.
- [105] A. R. Hajipour, M. Hantehzadeh, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 8475-8478.
- [106] a) S. M. Kupchan, V. Kameswaran, J. Lynn, D. K. Williams, A. J. Liepa, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5622-5623.  
b) S. M. Kupchan, C. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5623-565.
- [107] a) B. Franck, V. Teetz, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 409-410.  
b) S. Dvoráková, L. Hruban, V. Preiniger, F. Šantavý, *Heterocycles* **1975**, *3*, 575-609.
- [108] a) F. L. Hsu, R. C. Rice, A. Brossi, *Helv. Chim. Acta*, **1980**, *63*, 2042-2045.  
b) F. L. Hsu, R. C. Rice, A. Brossi, *Helv. Chim. Acta*, **1982**, *65*, 1576-1589.
- [109] C. Schlegel, Dissertation, Univ. Münster **1984**.
- [110] A. M. Felix, E. P. Heimer, T. J. Lambros, C. Tzougraki, J. Meinenhöfer, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4194-4196.
- [111] D. E. Thurston, V. S. Murty, D. R. Langley, G. B. Jones, *Synthesis*, **1990**, 81-84.
- [112] F. W. McLafferty, F. Turecek, *Interpretation of Mass Spectra* 4<sup>th</sup> Ed. **1993**, University Science Books
- [113] H. C. Beyerman, J. van Berkel, T. S. Lie, L. Maat, J. C. M. Wessels, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1978**, *97*, 127-130.
- [114] P. Sohar, E. F. Schoenevaldt, U. S. Pat. 3.894.026, *Chem. Abstr.* **1976**, *84*, 5226.
- [115] R. Lenz, M. H. Zenk, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (23), 3897-3990.

- [116] J. D. White, G. Caravatti, T. B. Kline, E. Edelstrom, K. C. Rice, A. Brossi, *Tetrahedron*, **1983**, 39, 2393-2397.
- [117] H. Brechbühler, H. Büchi, E. Hatz, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta*, **1965**, 48, 1746-1771.
- [118] Überblick: T. W. Greene, P. G. M. Wuts (Editoren), *Protective Groups in Organic Synthesis* 3rd Ed. **1999**, J. Wiley & Sons, Inc., New York, 287-288.
- [119] M. V. Bhatt, S. U. Kulkarni, *Synthesis*, **1983**, 249-281.
- [120] M. V. Bhatt, J. R. Babu, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3497-3500.
- [121] M. E. Jung, M. A. Lyster, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3761-3764.
- [122] G. A. Olah, A. Husain, B. G. B. Gupta, S. C. Narang, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 705-706.
- [123] M. Gerecke, R. Borer, A Brossi, *Helv. Chim. Acta*, **1976**, 59, 2551-2557.
- [124] P. Williard, C. B. Fryhle, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3731-3734.
- [125] J. R. Hwu, F. F. Wong, J.-J. Huang, S.-C. Tsay, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 4097-4104.
- [126] A. Coop, J. W. Janetka, J. W. Lewis, K. C. Rice, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4392-4396.
- [127] J. A. Dodge, M. G. Stocksdale, K. J. Frahey, C. D. Jones, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 739-743.
- [128] Überblick: T. W. Greene, P. G. M. Wuts (Editors), *Protective Groups in Organic Synthesis* 3rd Ed. **1999**, J. Wiley & Sons, Inc., New York, 312-322 und 333-344.
- [129] L. F. Fieser, R. Stevenson, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1728-1733.
- [130] J. A. Marshall, J. L. Belletire, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 871-874.
- [131] G. I. Trammell, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 18, 1525-1528.
- [132] A. Manmade, J. L. Marshall, R. A. Minns, H. Dalzell, R. K. Razdan, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1717-1721.
- [133] M. P. Kotick, D. L. Leland, J. O. Polazzi, R. N. Schut, *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 166-174.
- [134] A. M. Schwartz, T. K. P. Pham, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2318-2322.
- [135] A. Brossi, F.-L.Hsu, K. C. Rice, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5214-5216.
- [136] H. C. Beyermann, T. S. Lie, L. Maat, H. H. Bosmann, E. Buurmann, E. J. M. Bijsterveld, H. J. M. Sinnige, *Recl. Trav. Chim Pays-Bas*, **1976**, 95, 24-25.
- [137] a), I. D. Entwistle, B. Hussey, R. Johnstone, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4747-4748.  
b) B. Hussey, R. Johnstone, I. D. Entwistle, *Tetrahedron*, **1982**, 38, 3775-3781.
- [138] A. F. Brigast, R. A. W. Johnstone, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 7735-7746.
- [139] F. Wang, K. Chiba, M. Tada, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1992**, 1897-1900.
- [140] L. R. Subraanian, A. G. Martinez, A. H. Fernandez, R. Martinez, *Synthesis* **1984**, 481-485.
- [141] Y. Pan, C. R. Holmes, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2769-2771

- [142] M. Hesse, *Alkaloide-Fluch oder Segen der Natur?* **2000**, Wiley-VCH, Weinheim u. VHCA, Zürich, 288.
- [143] T. W. Greene, P. G. M. Wuts (Editoren), *Protective Groups in Organic Synthesis* 3rd Ed. **1999**, J. Wiley & Sons, Inc., New York, 709-711.
- [144] M. L. Cardona, M. I. Fernandez, M. B. Garcia, J. R. Pedro, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 2725-2730.
- [145] E. Th. Everhart, J. C. Craig, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans C*, **1991**, 1701-1707.
- [146] A. P. Venkov, L. K. Lukanov, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 755-762.
- [147] C. Schöpf, L. Winterhalder, *Liebigs Ann. Chem* **1940**, *544*, 62-77.
- [148] D. L. Boger, R. M. Robert, S. Nukui, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3561-3565.
- [149] R. Benn, H. Günther, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 381-411; *Angew. Chem. Int. Ed.. Engl.* **1983**, *22*, 390-401.
- [150] H. Friebolin, *Ein- und Zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, VCH, Weinheim **1988**.
- [151] W.C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- [152] Autorenkollektiv, *Organikum*, 18. Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin **1990**, 638-659.
- [153] Konstruktion: Dr. H. Luftmann, M. Letzel, Universität. Münster
- [154] a) L. Gottlieb, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5659-5662;  
b) B. Giese, J. Stellmach, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *19*, 857-860;  
c) J. Bruneton, M. Shamma, R. D. Mnard, A. J. Freyer, H. Guinaudeau, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3957-3960.
- [155] ) R. Olivera, R. SanMartin, E. Dommguez, X. Solans, K. M. Urriaga, M. I. Arriotua, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6398 - 6411.
- [156] J. L. Charlton, M. M. Alauddin, *J. Org. Chem.* 1986, *51*, 3490-3493.
- [157] R. D. Clark, Jahangir, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2378-2381.
- [158] P. S. Manchand, P. Rosen, P. S. Belica, G. V. Oliva, A. V. Perrotta, H. S. Wong, *J.Org.Chem.* **1992**, *57*, 3531-3535.
- [159] B. Gregson-Allcott, J. M. Osbond, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *22*, 1771-1774.
- [160] S. Jinno, T. Okita, *Heterocycles* **1999**, *51*, 303-314.
- [161] A. H. Haines, M. S. Shandiz, *J.Chem.Soc.Perkin Trans. I* **1981**, 1671-1678.
- [162] A. Endo, Atsushi, T. Kann, T. Fukuyama, *Synlett* **1999**, 1103-1105.
- [163] H. Klüenberg, *Dissertation*, Universität Münster **1981**.
- [164] M. L. Sethi, S. C.Taneja, K. L. Dhar, C. K. Atal, *Indian J. Chem. Sect. B* **1981**, *20*, 770-772.
- [165] J. J. De Graw, J. C. Christen, V. H. Brown, M. Cory, *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, *11*, 363.
- [166] A. S. Krauss, W. C. Taylor, *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 1307-1333.







## Danke!

An dieser Stelle möchte ich mich zunächst bei allen Mitgliedern des Arbeitskreises für ein von Freundschaft und Hilfsbereitschaft geprägtes Arbeitsklima bedanken.

Speziell meinen Laborkollegen aus 3.04 *Katrin Bürger, Tim Küpper, Matthias Schämman* und *Jens Heimann* möchte ich für die gute Laboratmosphäre, stete Diskussionsbereitschaft und Geduld danken. Besonders auch, dass sie den WDR 4-Tag immer so gut ertragen haben.

Mein Dank gilt ebenfalls den Service-Abteilungen des Organisch-Chemischen Institutes. Angefangen beim Team der Werkstatt, die vieles schnell und unbürokratisch erledigten. Für die zügige Aufnahme von Massenspektren danke ich den wechselnden Team von *MS-Sklaven* und insbesondere *Bärbel Wippich*, die auch immer dafür sorgte, dass die Arbeit als MS-Sklave Spaß machte und auch die Schoko-Versorgung gesichert war. Für die Hilfe bei der Interpretation der Massenspektren sowie wie weiteren fruchtbaren Gesprächen danke *Dr. Heinrich Luftmann* (der Herr und Meister). *Karin Voss, Dieter Kaiser* und *Dr. Klaus Bergander* gilt mein Dank für die rasche Aufnahme von NMR-Spektren und für die Hilfe bei deren Interpretation, *Karin Gottschalk* und *Doris Wingbermhühle* für die Anfertigung der Elementaranalysen. *Marion Rother* danke ich für die Unterstützung bei der Synthese einiger Edukte.

Für die redaktionelle Hilfe bei der Fertigstellung dieser Arbeit bedanke ich mich besonders bei *Katharina Dreger, Markus Dierker* und *Matthias Schämman* sowie bei *Sabine Langhoff*.

Ferner danke ich meinen Mitwohnis *Stefan* und *Diana* sowie allen anderen Freunden, die mir oft eine nicht chemische Sicht der Dinge ermöglichten und den Laborfrust oft auffingen. Nochmals danken möchte ich meinen Freunden *Markus* und *Jens*, die mir in allen Lebenslagen mit Rat und Tat zur Seite stehen.

Zum Schluss danke ich meiner *Familie* für die weitreichende Unterstützung - meiner *Mutter* für die emotionelle Betreuung, meinem *Vater* für die wirtschaftliche Beratung, meiner *Oma* für ein wenig Familie in Münster und meiner kleinen Schwester *Iris* für die gute Stimmung und stete Kritik.

Last but not least danke ich noch mal meiner Freundin *Sabine* dafür, dass sie immer für mich da ist. Ohne sie hätten Studium und Doktorarbeit nur halb so viel Spaß gemacht.



# Lebenslauf

## ***Andreas Brockmeyer***

---

geboren: 25. Juli 1973 in Herford  
Eltern: Rainer Brockmeyer  
Marion Brockmeyer, geb. Kröger  
Familienstand: ledig

## **Schulischer Werdegang**

---

09/80 - 06/84 Grundschule in Bad Salzuflen-Wüsten  
08/84 - 06/93 Gymnasium im Schulzentrum Lohfeld in Bad Salzuflen  
28.05.1993 Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife

## **Akademischer Werdegang**

---

Chemie/Diplom, Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
10/93 - 10/95 Grundstudium  
10/95 Diplom-Chemiker Vorexamen  
11/95 - 07/97 Hauptstudium  
26.06.97 mündliche Diplomprüfung  
27.03.98 Diplom-Chemiker Hauptexamen

## **Diplomarbeit**

09/97 - 03/98 Diplomarbeit bei Herrn Prof. Dr. H. J. Schäfer  
*Untersuchung zur regioselektiven anodischen Aryl-Aryl-Kupplung im Hinblick auf die Synthese von Morphinalkaloiden*

## **Dissertation**

04/98 - 04/03 Dissertation bei Herrn Prof. Dr. H. J. Schäfer  
*Synthese von Isochinolinalkaloiden und deren Elektrooxidation zu Morphinandienonen*

## **Tätigkeiten**

---

09/97 - 03/98 Studentische Hilfskraft am Organisch-Chemischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster  
04/98 - 03/03 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Organisch-Chemischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster