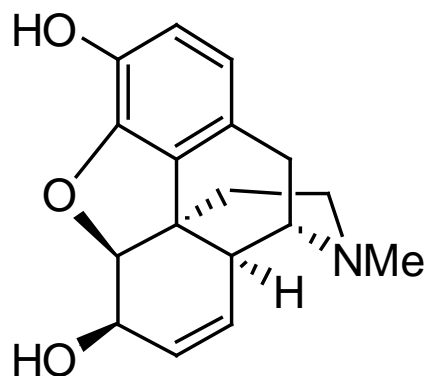
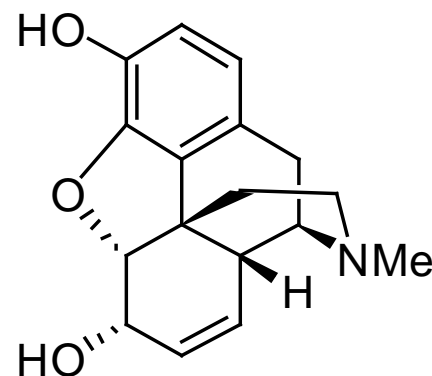


Totalsynthese von (\pm)-Morphin



(+)-Morphin



(-)-Morphin

Basierend auf Fukuyama et.al., *Heterocycles*, **2009**, 77(2),
1219-1234

- 1. Prolog**
- 2. Retrosynthese**
- 3. Funktionalisierung des A-Ringes**
- 4. Anknüpfung des C-Ringes**
- 5. Funktionalisierung des C-Ringes**
- 6. Konstruktion des E-Ringes**
- 7. Konstruktion des B- und D-Ringes**
- 8. Modifikation des C-Ringes**
- 9. Synthese von Morphin aus Codein**

1. Prolog

1.1 Alkaloide

1.2 Biosynthese

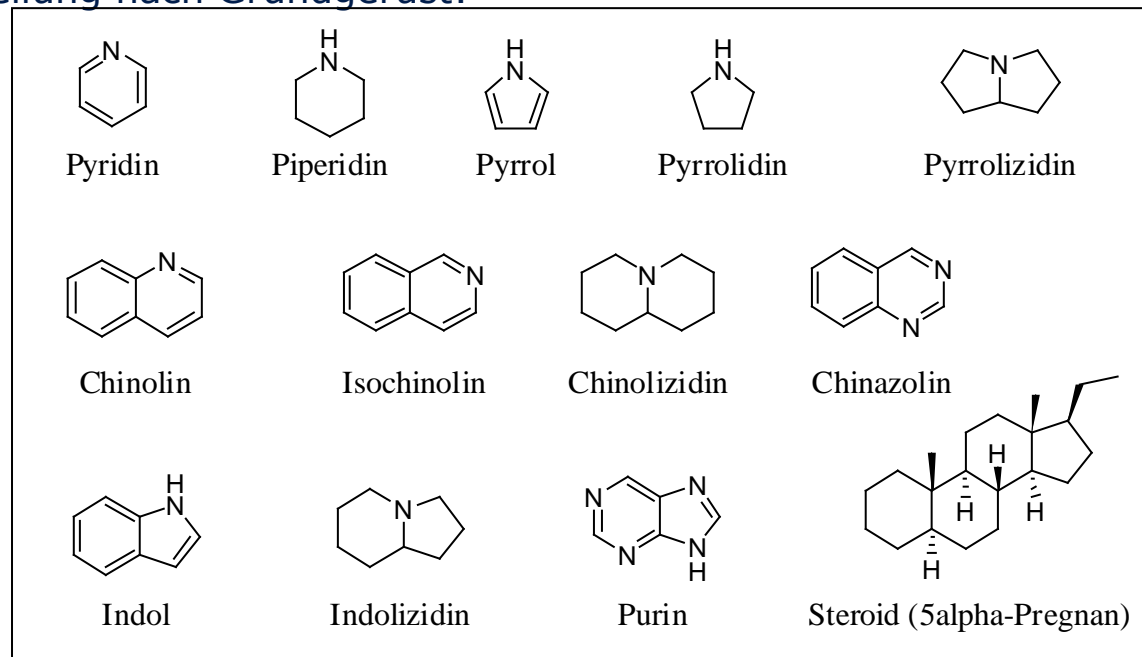
1.3 Historie

1.4 Opiumgewinnung

1.5 Pharmakologie der Opioide



- Alkaloide = N-haltige, meist heterocyclische, organische Verbindungen, i.d.R. basische Reaktion und biologische Aktivität
- Einteilung nach Grundgerüst:

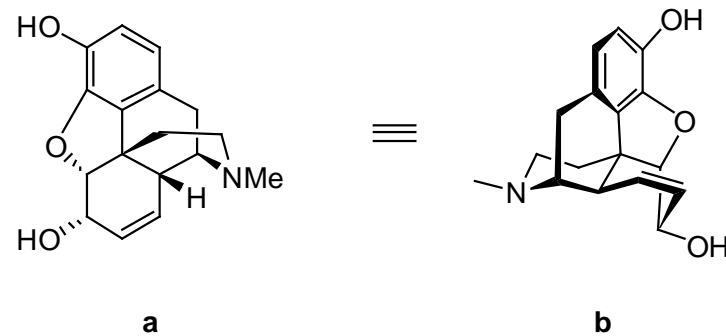


- Morphin, Codein und Heroin = Morphinane, also Alkaloide mit Isochinolin-Grundgerüst

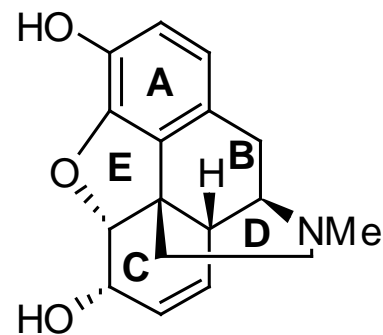
Habermehl, Hammenn, *Naturstoffchemie, 1. Auflage*, Berlin, Springer-Verlag, **1992**, 143-267
 Breitmaier, *Alkaloide, 2. Auflage*, Stuttgart, Teubner Verlag, **2002**, 9-91

TU Dresden, 25.01.2010

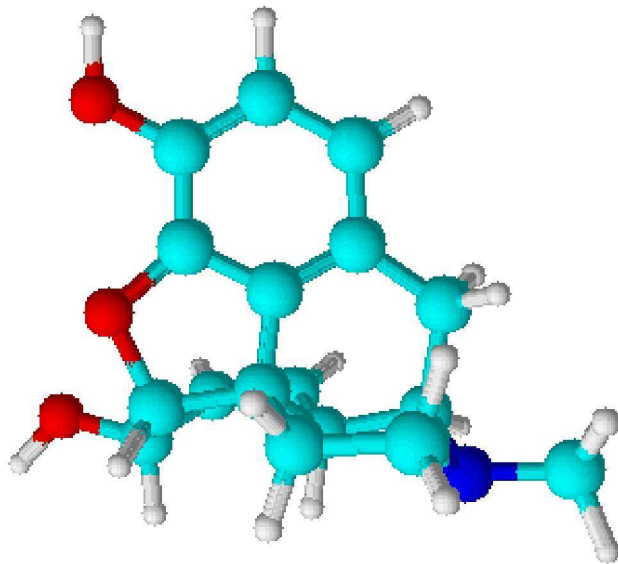
- Strukturformel **a** von (-)-Morphin gängige Darstellung, T-Struktur aber in **b** besser ersichtlich



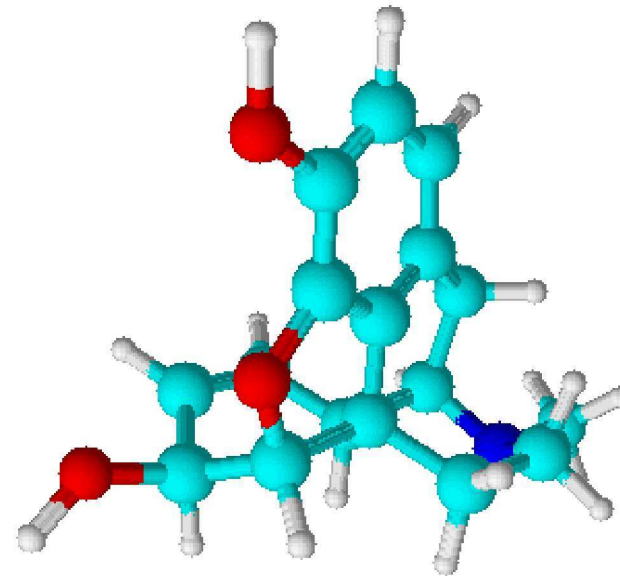
- Nomenklatur der Einzelringe am Beispiel von (-)-Morphin:



•(-)-Morphin: Vorderansicht



•(-)-Morphin: Seitenansicht



- Alle pharmazeutischen Morphinpräparate sind der BtM-VV unterstellt
- Exemplarische Statistiken zu Opium, Morphin, Heroin:
 - Weltweit beschlagnahmtes Heroin/Morphin von 1997-2007

Jahr	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
t	54	56	60	81	66	74	98	100	91	103	92

- **Angenommene** Anzahl an Personen (15-64 J.), die zumindest einmal im Jahr 2007 Opiate eingenommen haben (Auswahl):

Region	Mindestperso- nenzahl	Höchstperso- nenzahl	Mindestanteil der Bevölkerung	Maximalanteil der Bevölkerung
Europa	3 440 000	4 050 000	0,6 %	0,7 %
Weltweit	15 160 000	21 130 000	0,3 %	0,5 %

www.netdokter.de/Medikamente/MSR-10-mg-20-mg-30-mg-Mun-100004946.html – 21.12.2009

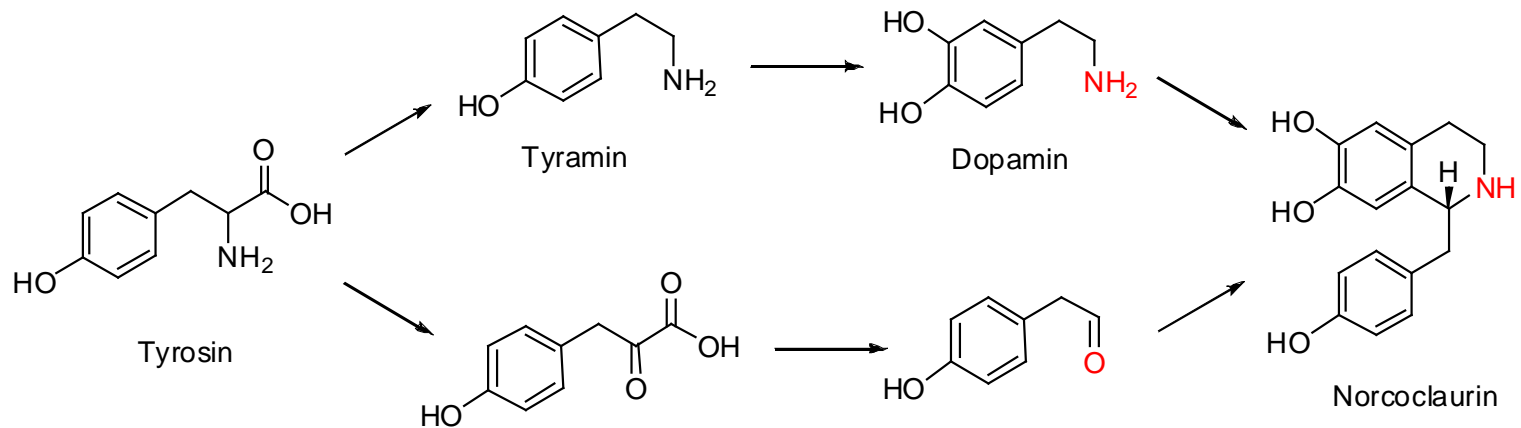
Lüllmann, Mohr, *Pharmakologie und Toxikologie*, 14. Auflage, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, **1999**, 255-268

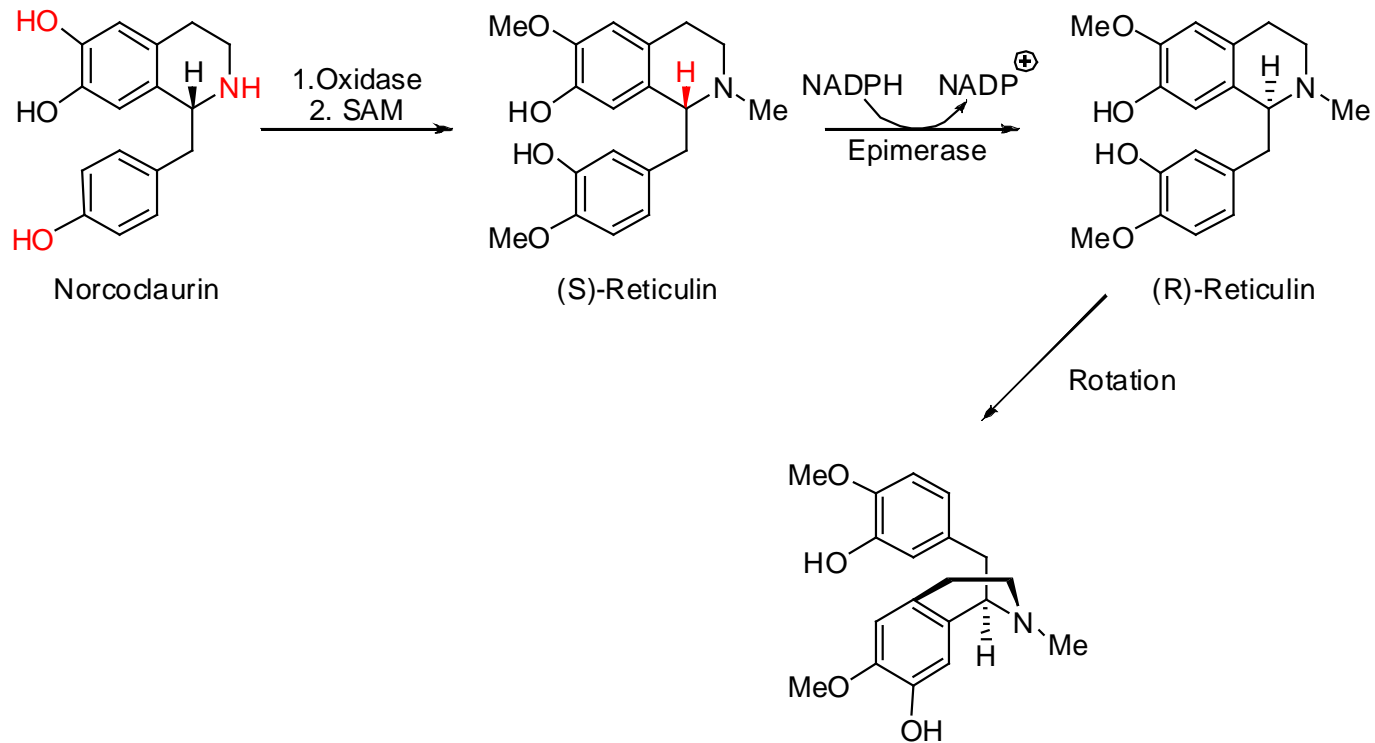
UNODC, *World Drug Report 2009*, **2009**, 56-58

TU Dresden, 25.01.2010

Folie 7 von 66

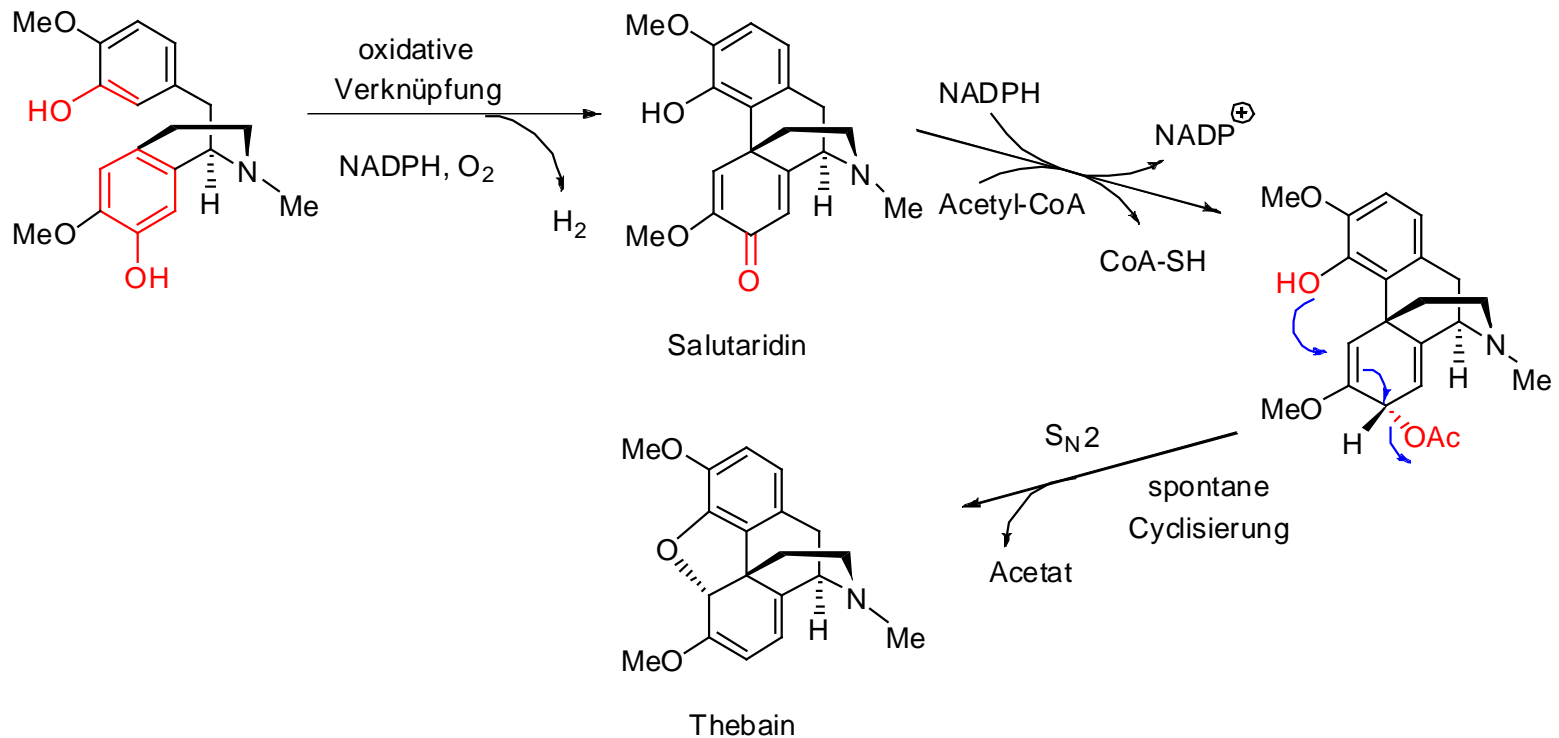
- Findet im Milchsaft des Schlafmohns statt
- aus zwei Molekülen Tyrosin entsteht Norcoclaurin → Pictet-Sprengler-Reaktion

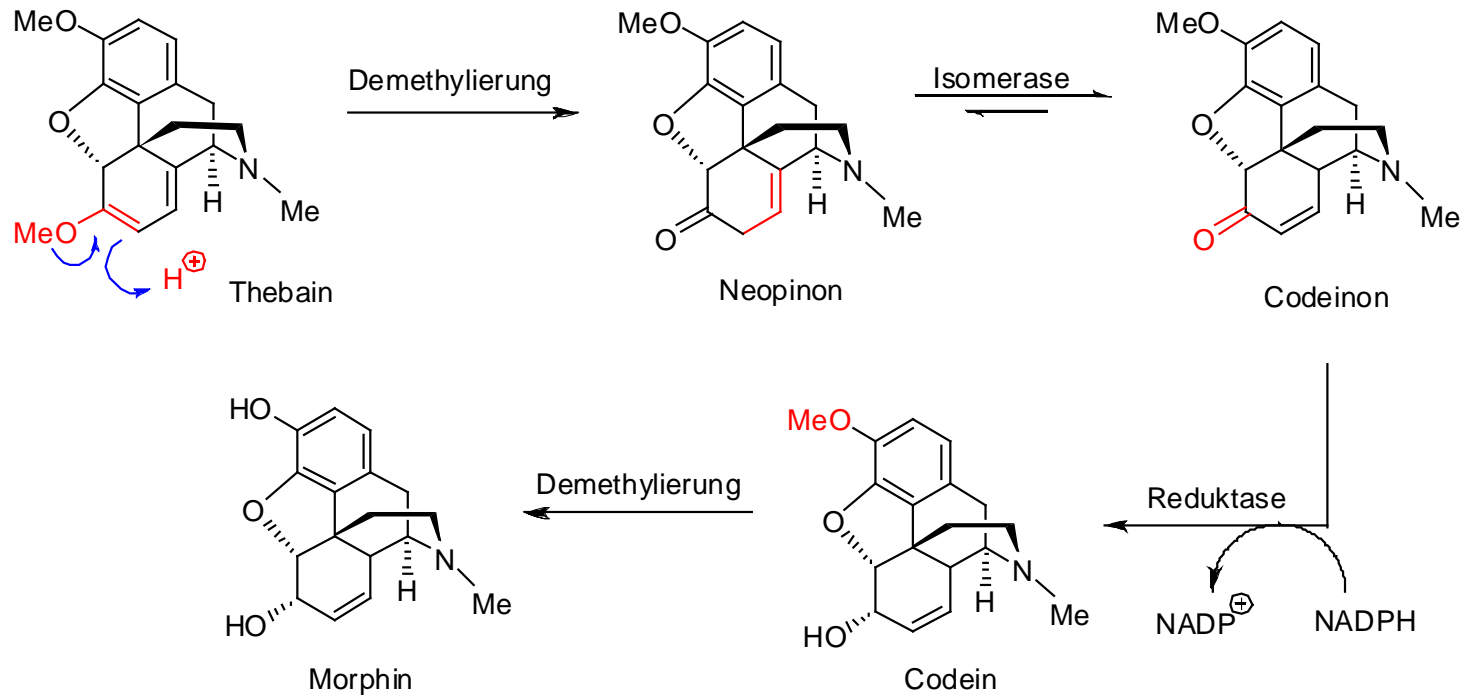




- Reticulin ist Ausgangsstoff für weitere 2500 bisher isolierte Isochinolin-Alkaloide

- Cyclisierung zu Salutaridin verläuft enzymatisch über oxidative radikalische Phenolkupplung





- Codein kann auch im Körper langsam durch metabolische Demethylierung zu Morphin umgewandelt werden (10%)

- Bereits im 3. Jahrtausend v. Chr. Schlafmohn von den Sumerern kultiviert
- Verbreitung bis nach Griechenland und Ägypten
- Opium ist Bestandteil zahlreicher Zauber- und Allheilmittel
- Beispiel: Theriak, vom Leibarzt Neros aus Wein, Opium und Schlangengiften zubereitete Arznei
- 1804: der 21-jährige Paderborner Apotheker Adam Sertürner (1783-1841) isoliert aus Opium Morphin und erkannte es später als Hauptwirkstoff
- „Morphin“ Anlehnung an griechischen Gott Morpheus
- -> Begründung der Alkaloidchemie und erstmalige gezielte Verabreichung eines Wirkstoffes statt des Gemisches in Opium
- 1925 Strukturbestimmung von Morphin durch Robinson
- 1952: Erste Totalsynthese durch Gates und Tschudi (0,01% Gesamtausbeute)

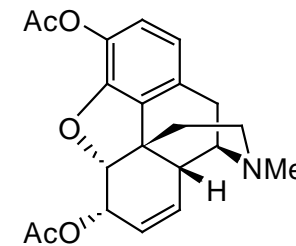


Chemie in unserer Zeit, 34. Jahrg., Weinheim, WILEY-VCH Verlag, **2000** (2), 99-112

Bild: Paderborn - Geschichte der Stadt in ihrer Region. Band 2. Die frühe Neuzeit: gesellschaftliche Stabilität und politischer Wandel, Paderborn, Verlag Ferdinand Schöningh, **1999**, 402

Zežula, Hudlický, *Synlett.*, **2005**, 388-405

- Erster Opium-Krieg 1839-1842, Zweiter Opiumkrieg 1856-1860
- um 1900: Synthese von Heroin durch Bayer Chemiebetrieb und kurze Zeit Einsatz u.a. als „nicht süchtigmachendes Medikament“ gegen Entzugssymptome des Morphins und Opiums
- Heroin erst 1930 als verschreibungspflichtiges Betäubungsmittel eingestuft und die Produktion bei Bayer eingestellt
- Isolierung einiger weiterer Alkaloide:
 - 1818 Strychnin durch Caventou & Pelletier
 - 1828 Nicotin durch Posselt & Reimann
 - 1832 Codein durch Robiquet
 - 1833 Atropin durch Geiger & Hess
 - 1833 Thebain durch Pelletier & Dumas
 - 1842 Theobromin durch Woskresenky
 - 1860 Cocain durch Niemann



Heroin



Huxtable, Schwarz, *The isolation of morphine--first principles in science and ethics*, Mol Interv. **2001** Oct;1(4), 189-191
www.biozac.de/biozac/canvil/Cypapav.htm Geschichte - 04.12.2009

Chemie in unserer Zeit, 34. Jahrg., Weinheim, WILEY-VCH Verlag, **2000** (2), 99-112

Lüllmann, Mohr, *Pharmakologie und Toxikologie*, 14. Auflage, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, **1999**, 255-268

- Rauchopium:
 - Anritzen der Samenkapsel des Schlafmohns (*Papaver somniferum*) am Spätnachmittag
 - Über Nacht Oxidation des rosaroten Milchsaftes zum schwarzen Rohopium
 - Abschaben und anschließendes Erhitzen, Kneten, Rösten, Extraktion von Wasser, Reaktion mit speziellem Schwarzschildmispilz unter Luftausschluss
 - Rauchopium kann inhaliert, getrunken oder injiziert werden
- Opium für die Pharmazie
 - Rauchopiumgewinnung für pharmazeutisches Opium zu aufwendig
 - Gewinnung aus Mohnstroh durch Abmähen der Pflanzen, Trocknung, Zerkleinerung und Auswaschung

- Opiate : Opium-Alkaloide mit analgetischer Wirkung
- Opiode: Substanzen, die mit den Opioidrezeptoren (vor allem in ZNS) Wechselwirkung treten
- Alkaloid-Gehalt im Rohopium (natürliche Schwankungen): 10% Morphin, 6% Narcotin (Noscapin), 0,8% Papaverin, 0,5% Codein, 0,3% Narcein, 0,2% Thebain (Opiate schattiert)
- Opiode können analgetische, hypnotische, hustenstillende, euphorisierende Wirkung haben
- Stark analgetisch wirkende Opiate ähnliche Struktur wie Enkephaline, somit Blockierung Schmerzleitung
- Euphorisierender Effekt durch erregende Wirkung auf limbisches System -> hohes Suchtpotential
- Nebenwirkungen: Atemdepression, Übelkeit und Erbrechen, Tonussteigerung der Muskulatur (kann zu Spasmen, Miosis, Bradykardie führen)

1.5 Pharmakologie der Opiode

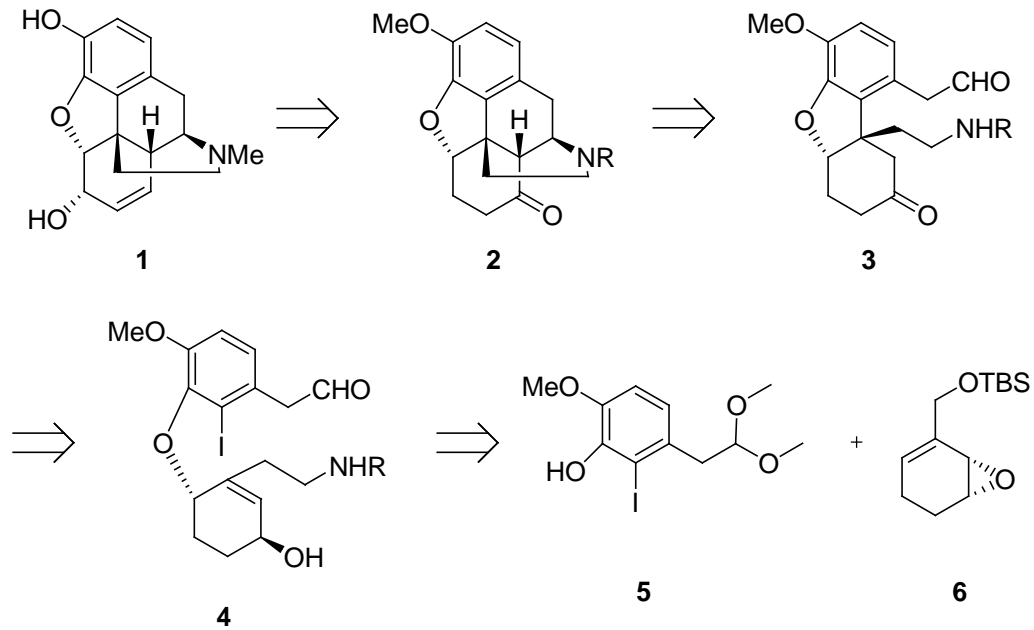
Stoff	Vorkommen	Pharmakologische Bedeutung
Morphin	nativ	Gegen starke, anhaltende Schmerzen, z.B. bei Tumorbehandlung
Codein/Dihydrocodein	nativ/halbsynthetisch aus Codein	Als Antitussiva (Hustenstiller bei trockenem Reizhusten)
Heroin (Diamorphin)	halbsynthetisch aus Morphin	Keine medizinische Indikation, reines Rauschmittel (früher Analgetikum)
Levomethadon	vollsynthetisch	Substitution bei Opiat-Sucht, verhindert Entzugserscheinungen ohne selbst einen Rausch auszulösen
Fentanyl	vollsynthetisch	Analgetikum in der Anästhesie, wirksamer als Morphin
Buprenorphin	halbsynthetisch aus Thebain	Potentestes Schmerzmittel überhaupt, weniger Nebenwirkungen
Naloxon	halbsynthetisch aus Thebain	Opioid-Antagonist (also Verwendung zur Aufhebung u./o. Verhinderung von Nebenwirkungen der Opiode)
Naltrexon	halbsynthetisch aus Thebain	Opioid-Antagonist

Lüllmann, Mohr, *Pharmakologie und Toxikologie*, 14. Auflage, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, **1999**, 255-268
 Herz, *Handbook of Experimental Pharmacology, Opioids I*, Vol. 104/I, Springer-Verlag, **1993**, 247-248

TU Dresden, 25.01.2010

Folie 16 von 66

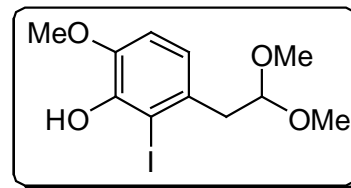
2. Retrosynthese



- Synthese mit insgesamt 20 Syntheseschritten und ca. 5% Ausbeute

3. Funktionalisierung des A-Ringes

Zielmolekül:

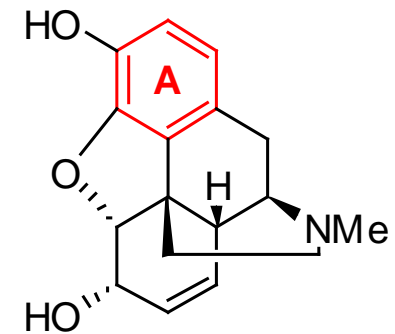


3.1 Iodierung

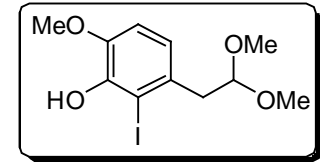
3.2 Saure Hydrolyse

3.3 Wittig-Olefinierung

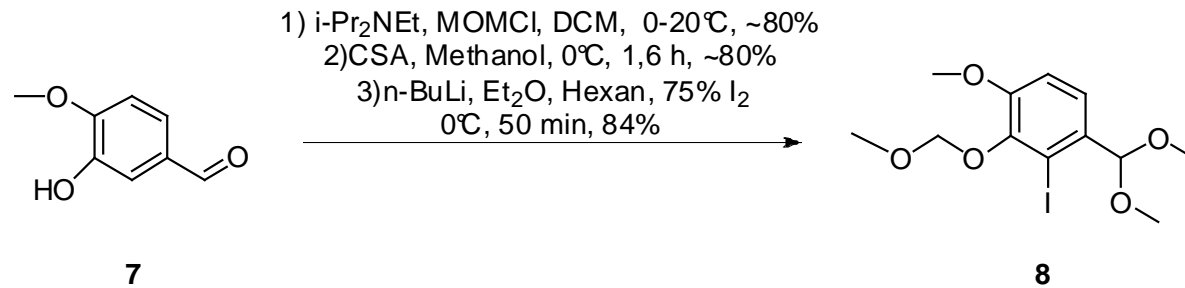
3.4 Addition



3.1 Iodierung

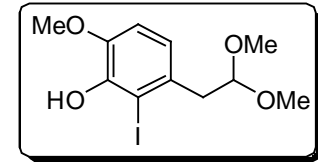


- Zur Iodierung 3 Teilschritte nötig: Schützung der Hydroxyl- und der Ketogruppe und die eigentliche Iodierung

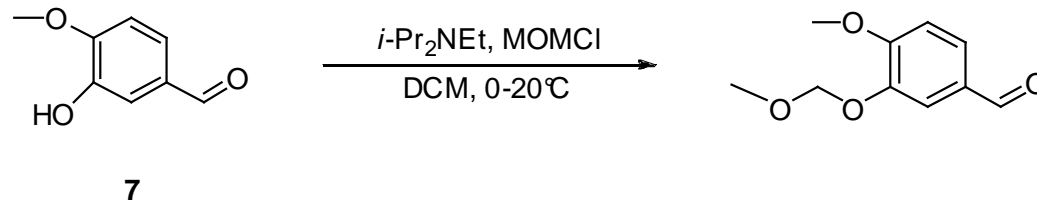


Hong, Kado, Overman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 11028
 Zezula, Hudlicky, *Synlett*, **2005**, 388
 Plauman, Kaey, Rodrigo, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 20, 4921
 TU Dresden, 25.01.2010

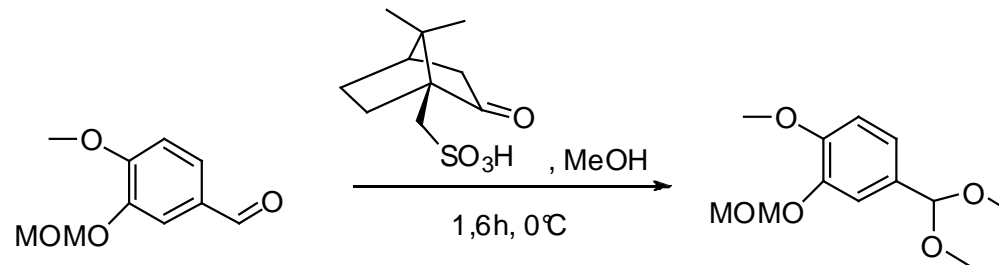
3.1 Iodierung

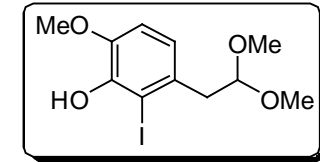


- 1. Schritt: Schutz der Hydroxylgruppe
 - Ziel: Schutzgruppe für anschließende Vollacetalbildung

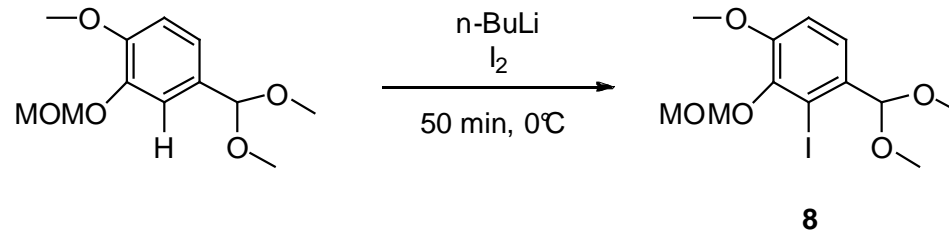


- 2. Schritt: Acetalisierung
 - Ziel: Beständigkeit gegen *n*-BuLi, Lenkung in *ortho*-Position bei Iodierung

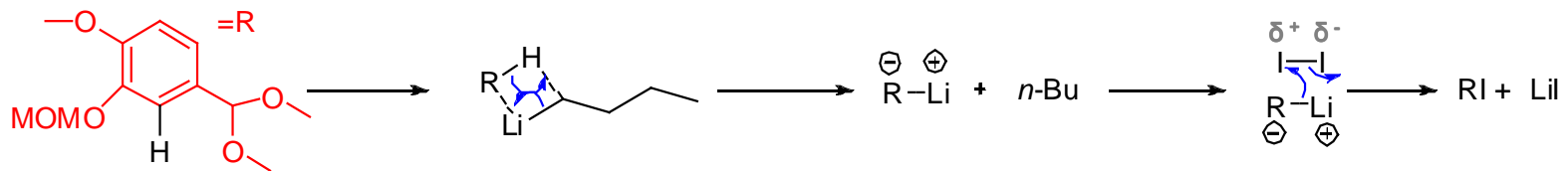




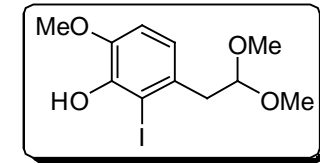
- 3. Schritt: Lithiierung und Orthoiodierung
 - Ziel: Schaffung eines Ringkopplungspunktes



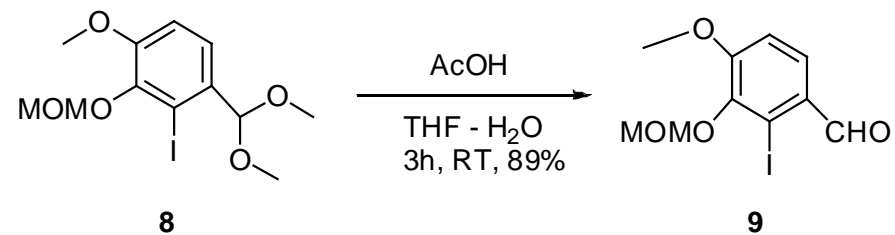
- Mechanismusvorschlag:



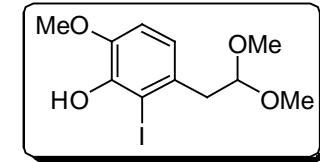
3.2 Saure Hydrolyse



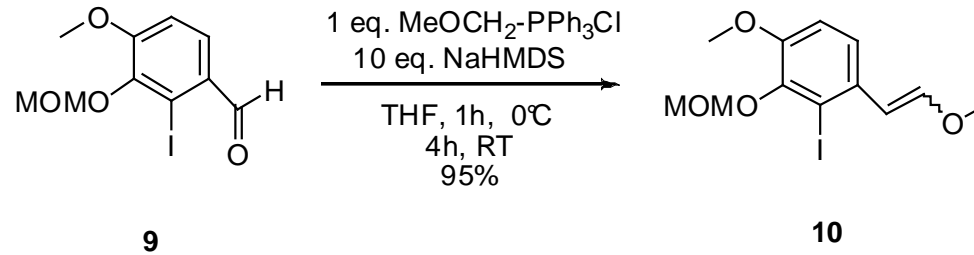
- Entschützung der Carbonylgruppe
 - Ziel: Schaffung reaktives Zentrum für *Wittig*-Reaktion



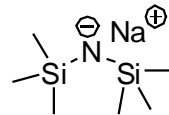
3.3 Wittig-Olefinierung



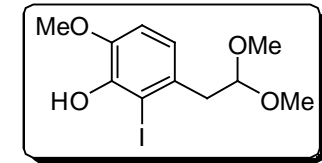
- Schaffung einer Doppelbindung in **10**
 - Ziel: Kettenverlängerung für den Ringschluss



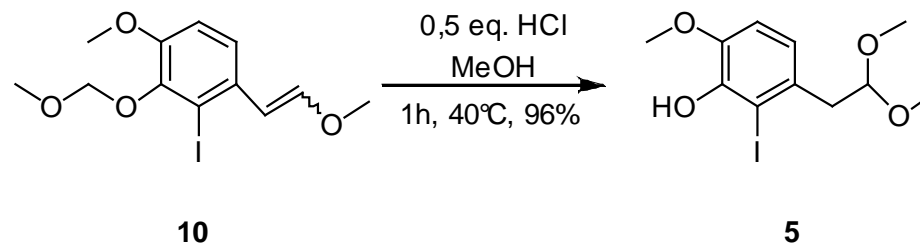
- NaHMDS: Natriumhexamethyldisilazid, sterisch anspruchsvolle Base



3.4 Addition



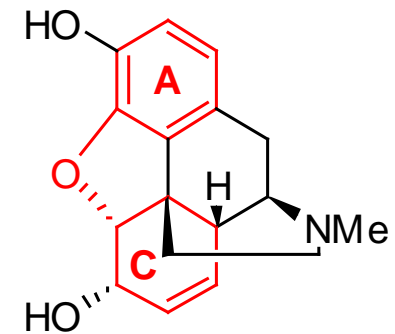
- Ziel: Entschützung der OH- Gruppe für Tsuji- Trost- Kupplung und Bildung eines Vollacetals



4. Anknüpfung des C-Ringes

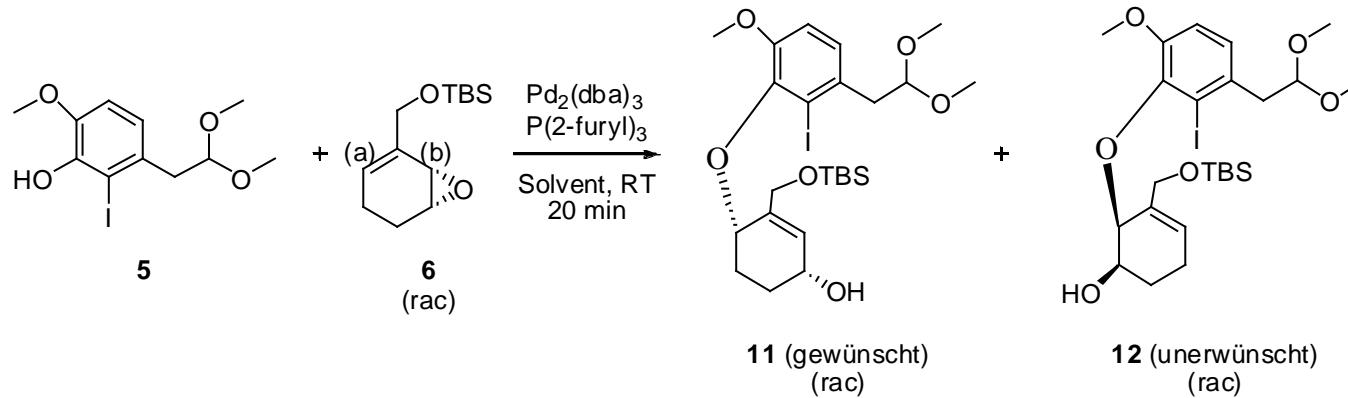
Ziel:

**Verknüpfung von A- und C-Ring
über Tsuji-Trost-Kupplung**

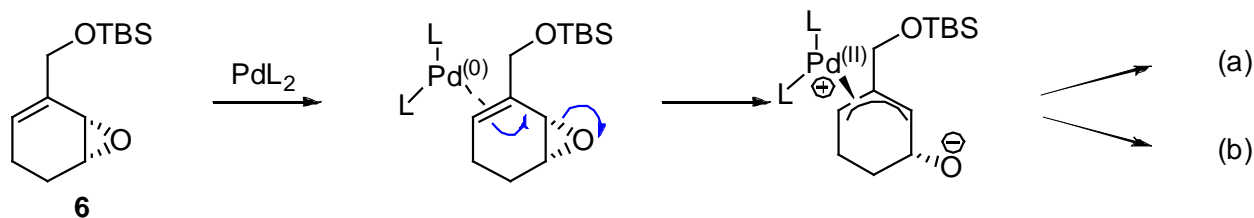


4. Anknüpfung des C-Ringes

- Ziel: Ringverknüpfung über Sauerstoffbrücke

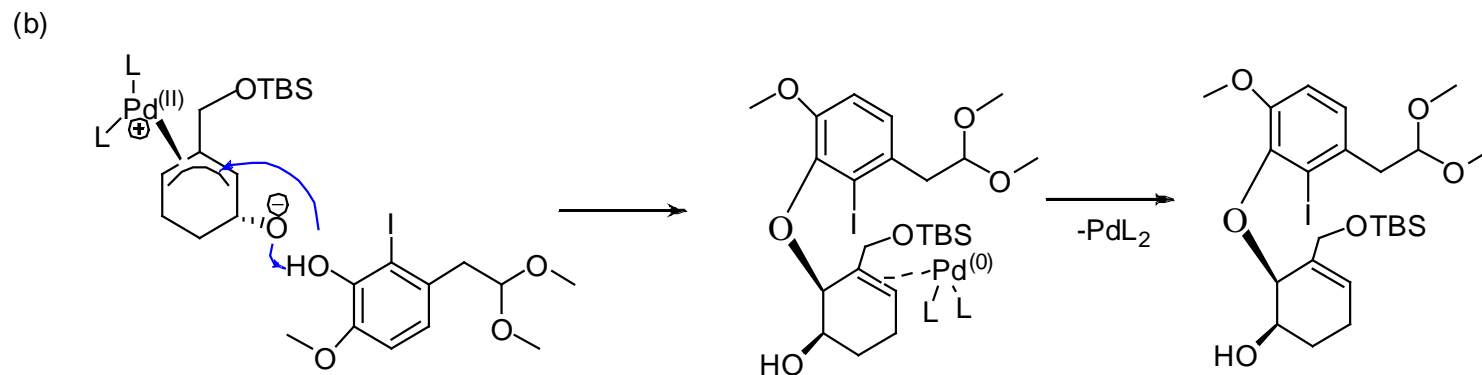
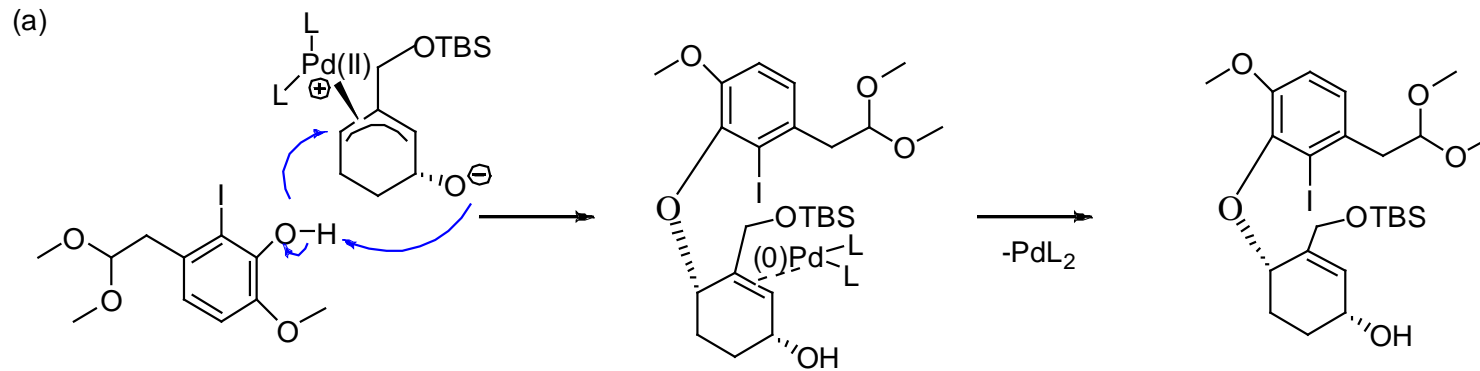


- Mechanismusvorschlag:
 - Angriff der Palladiumverbindung von der Oberseite



4. Anknüpfung des C-Ringes

- Fortsetzung Mechanismusvorschlag:



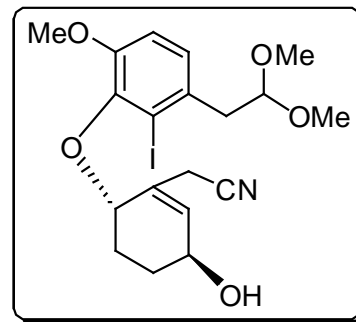
4. Anknüpfung des C-Ringes

Lösemittel	Ausbeute (a:b) (%)
Toluol	64:30
THF	71:18
DMF	91: Spuren
MeCN	91:Spuren

- Je polarer das Lösungsmittel ist, desto besser wird (a) gebildet, weil Angriffspunkt (b) blockiert wird, Wahl des Lösungsmittels beeinflusst also die Regioselektivität
- Durch Einsatz **6** als Racemat entscheidet sich in Konfiguration von **11**, ob am Ende (+)-Morphin oder (-)-Morphin entsteht

5. Funktionalisierung des C-Ringes

Zielmolekül:



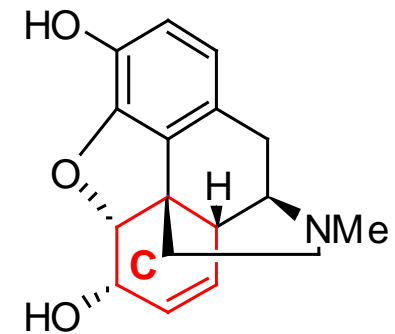
5.1 Inversion und Veresterung

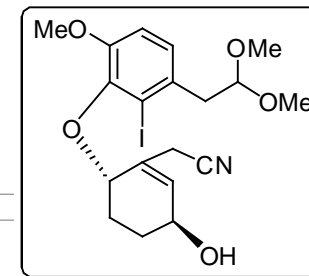
5.2 Entschützung

5.3 Mitsunobu-Reaktion

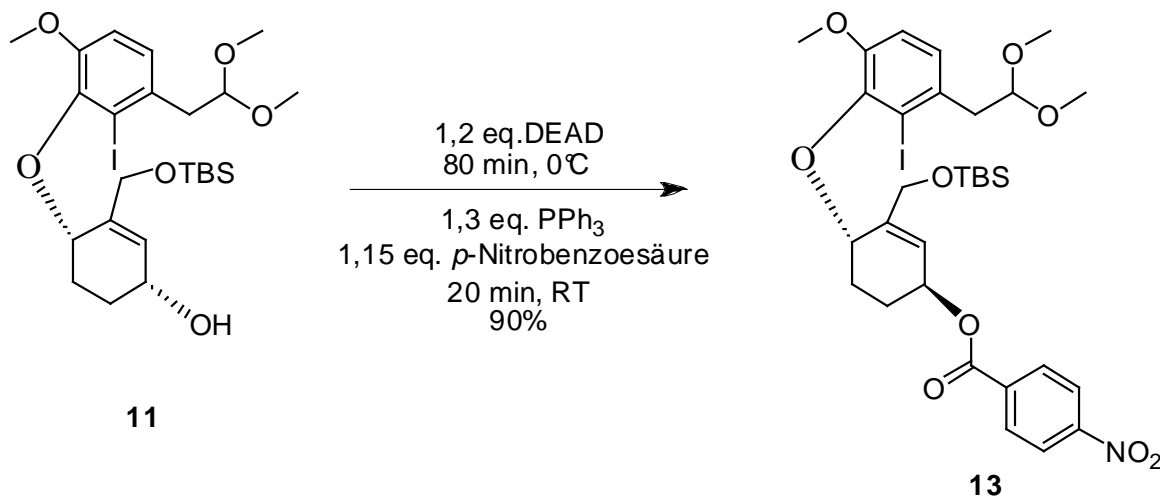
5.4 Sackgasse: Verseifung

5.5 Reduktion des Esters

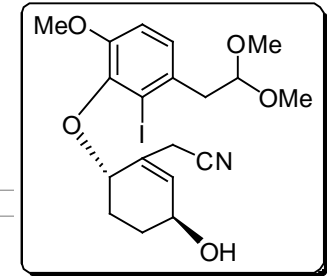




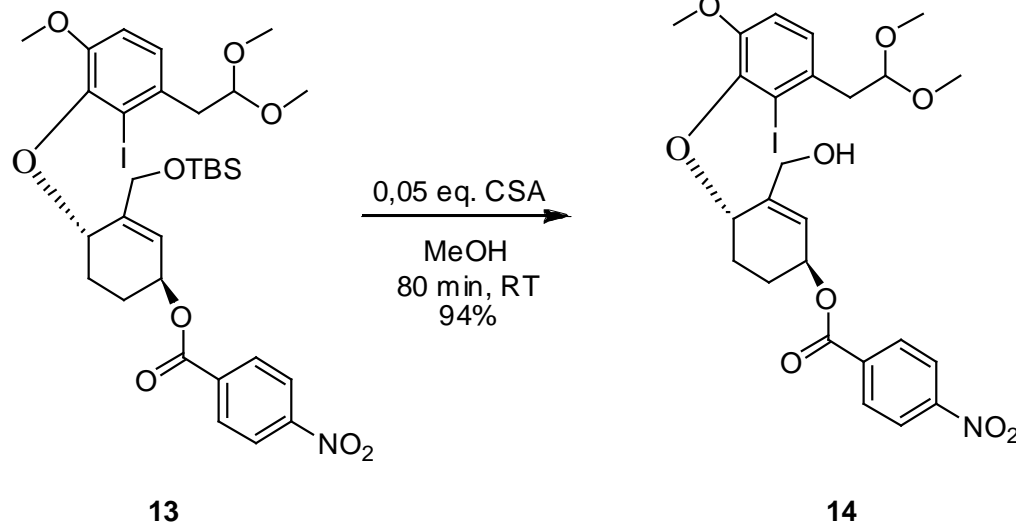
- Ziel: Inversion des Stereozentrums



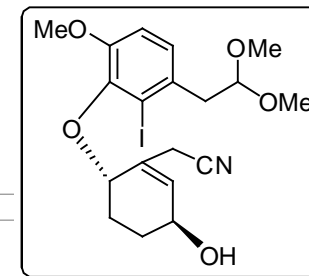
5.2 Entschützung



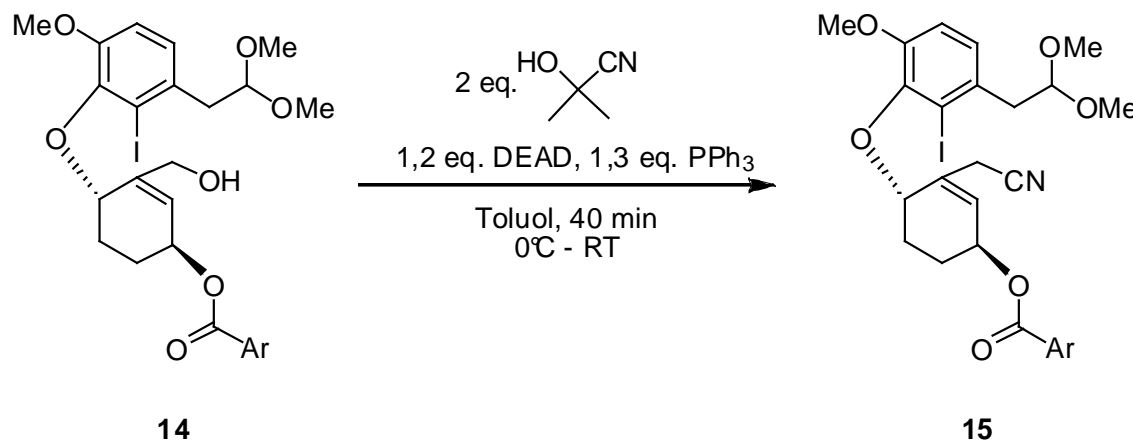
- Ziel: Wiederherstellung der Nucleophilie des Sauerstoffes



5.3 Mitsunobu-Reaktion



- Mitsunobu-Reaktion zum Austausch der Hydroxylgruppe in **14** gegen eine Nitrilfunktionalität zu **15**
 - Ziel: Kettenverlängerung und Funktionalisierung mit endständigem Stickstoff für späteren Ringschluss



- Verwendung von Cyanhydrin erspart Arbeit mit Blausäure oder toxischen Alkalicyaniden

Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Weinheim, WILEY-VCH Verlag, **2004**, 97-99

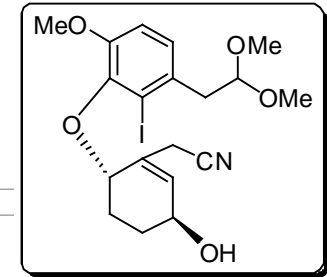
Wilk, *Synth. Commun.*, **1993**, 23, 2481-2484

Peter, Vollhardt, Schore, *Organische Chemie*, 4. Auflage, Weinheim, WILEY-VCH Verlag, **2005**, 887

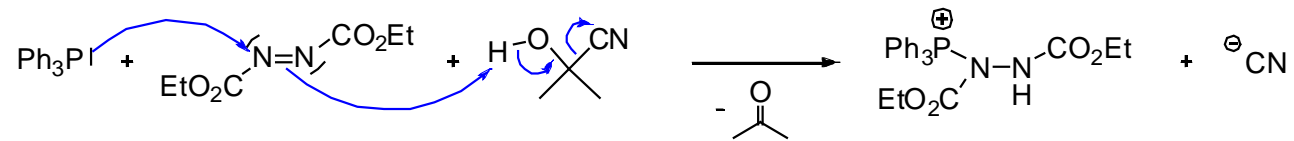
TU Dresden, 25.01.2010

Folie 32 von 66

5.3 Mitsunobu-Reaktion

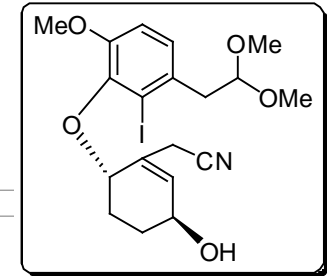


- Säurekomponente hier Cyanhydrin (stärkere Säure als der primäre Alkohol)

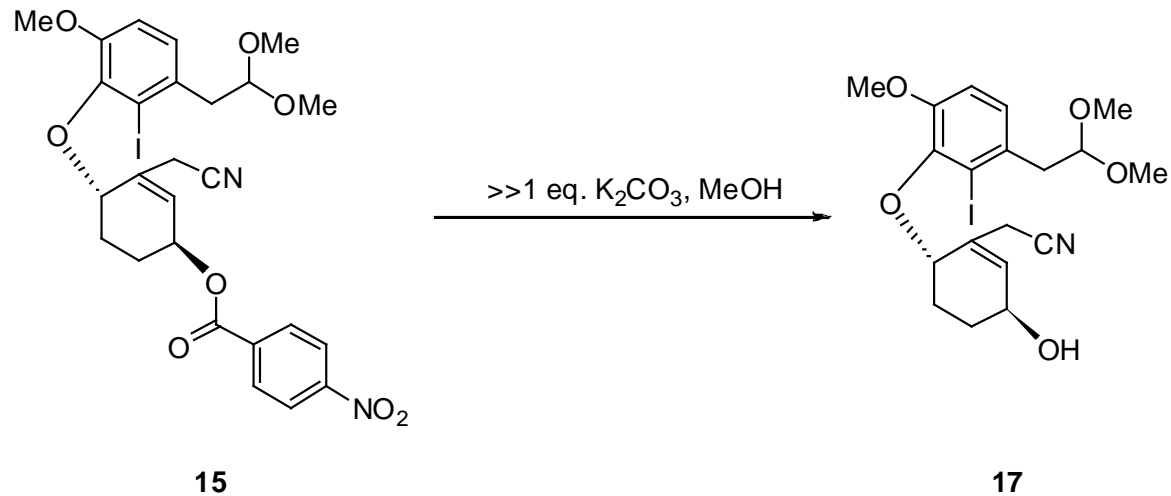


- Stereochemischer Verlauf irrelevant
- Vorgehen unter Mitsunobu-Bedingungen bietet milde Bedingungen und direkte Transformation

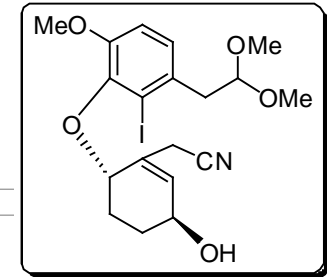
5.4 Sackgasse: Verseifung



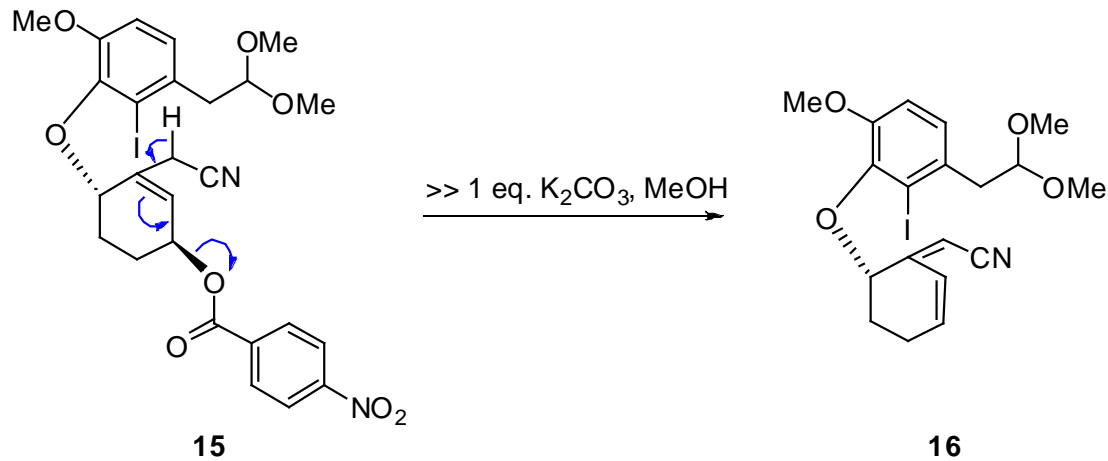
- Verseifung des *p*-Nitrobenzoesäureesters in **15** um freien Alkohol zu erhalten
 - Gewünschte Reaktion:



5.4 Sackgasse: Verseifung

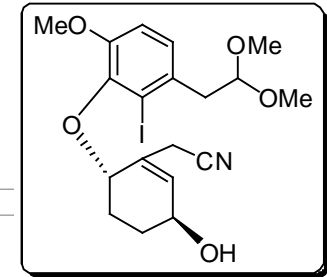


- Tatsächlich: 1,4-Eliminierung

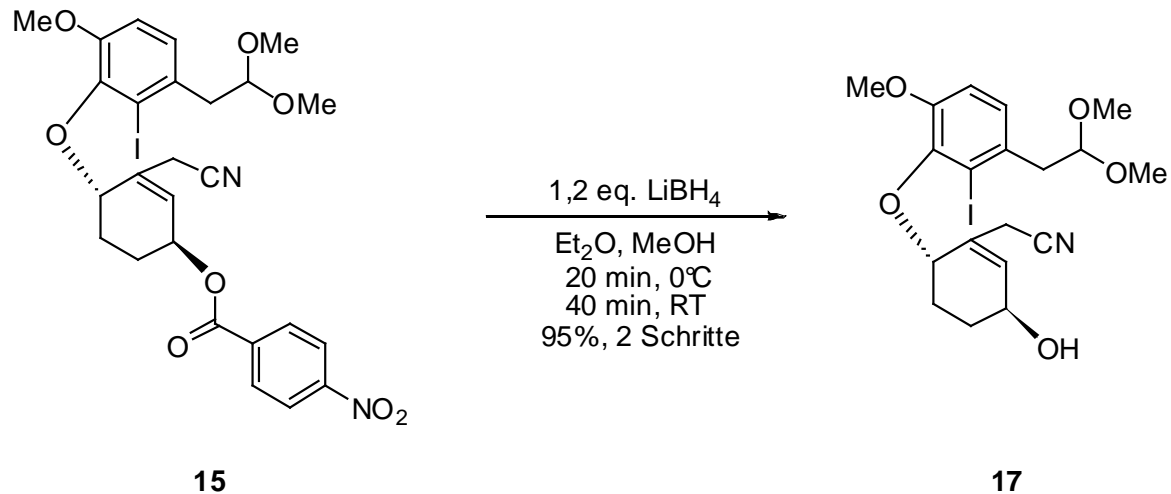


- Basische Esterspaltung hier also nicht geeignet
- Saure Bedingungen würden Acetal spalten
- Lösung: Reduktion

5.5 Reduktion des Esters



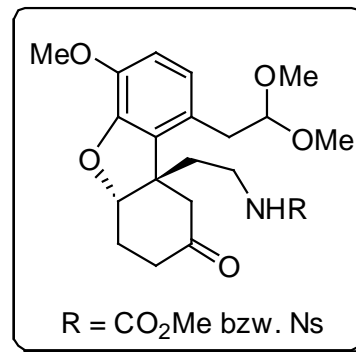
- Reduktion zum Alkohol **17**
 - Ziel: Erhalt freier Alkohol anstelle von *p*-Nitrobenzoesäureester



- LiBH_4 reduziert Ester, aber keine Nitrile
- „2 Schritte“ meint Reaktionen von **14** zu **15** und von **15** zu **17**

6. Konstruktion des E-Ringes

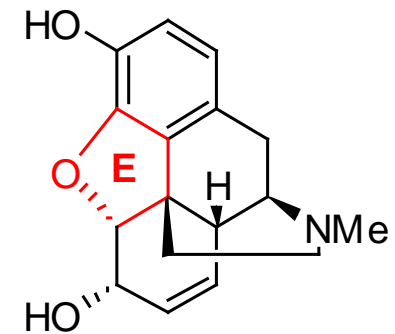
Zielmolekül:



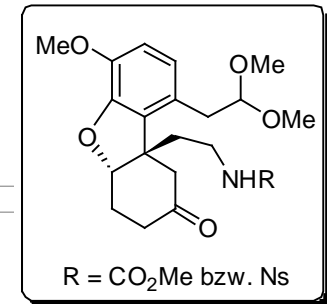
6.1 Schützung

6.2 Reduktion des Nitrils

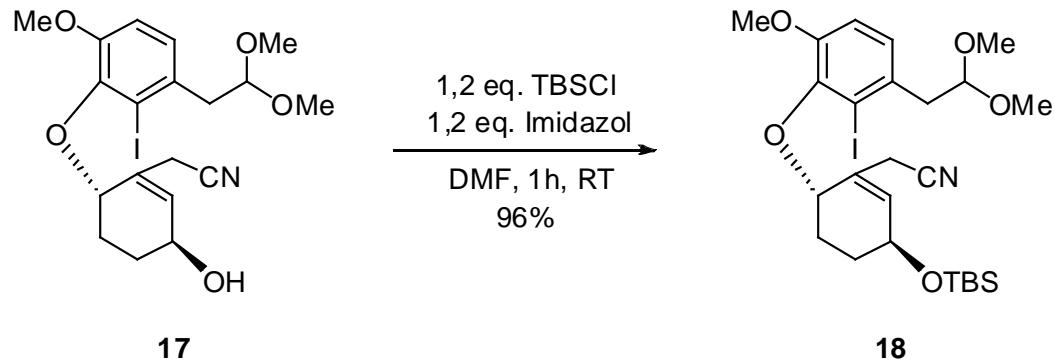
6.3 Heck-Reaktion



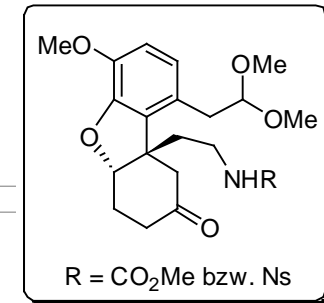
6.1 Schützung



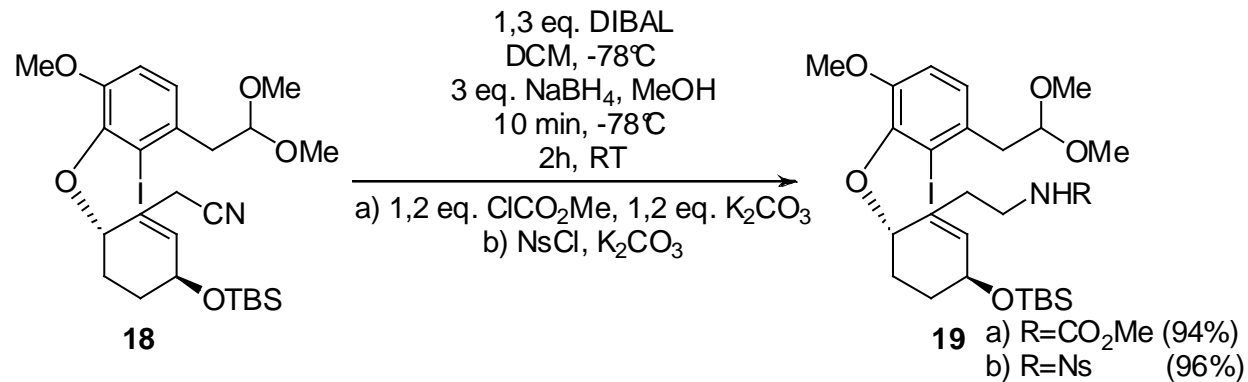
- Schutz des Phenols **17** als Silylether **18**
 - Ziel: Maskierung der Nucleophilie



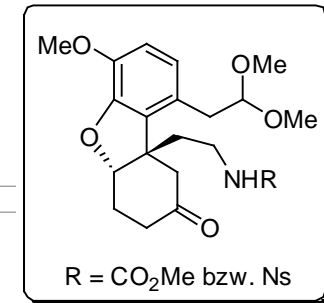
6.2 Reduktion des Nitrils



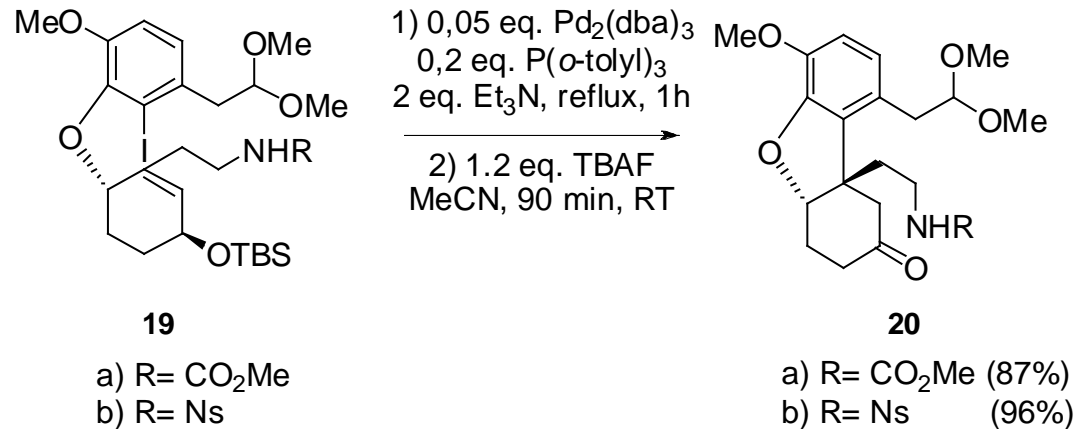
- Reduktion der Nitril-Gruppe zu einem primären Amin und anschließender Umsetzung zu einem sekundären Amin
 - Ziel: Darstellung eines Nucleophils für späteren Ringschluss



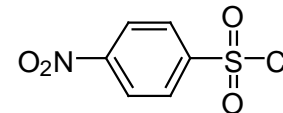
6.3 Heck-Reaktion



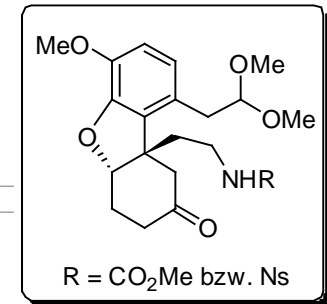
- Intramolekulare Heck-Reaktion zur Bildung des E-Rings, anschließende Abspaltung der TBS-Schutzgruppe
 - Heckreaktion = Palladium-katalysierte Kreuzkupplung, die es ermöglicht neue C-C Bindungen zu knüpfen
 - Ziel: Ringschluss und Entschützung



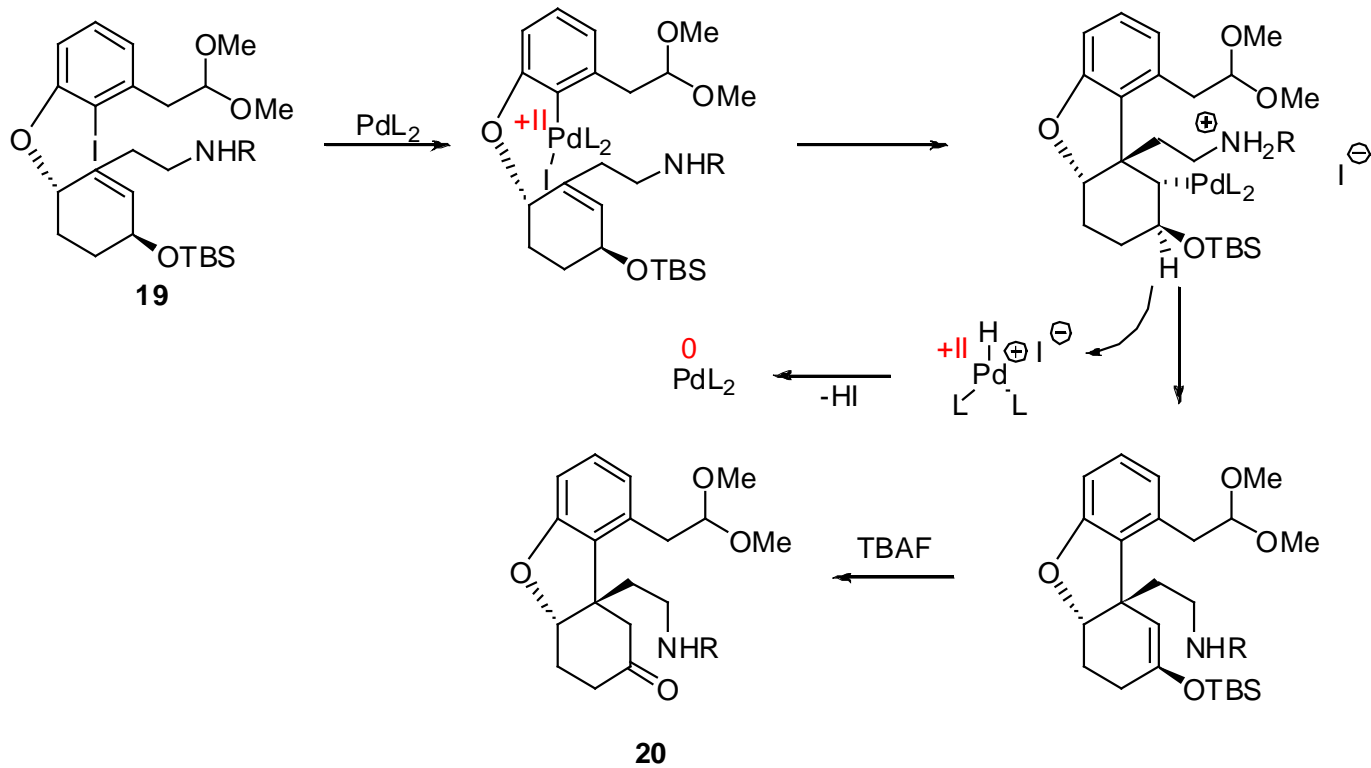
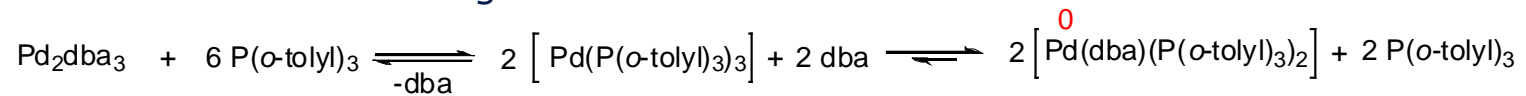
- NsCl: *p*-Nitrobenzoesulfonchlorid



6.3 Heck-Reaktion

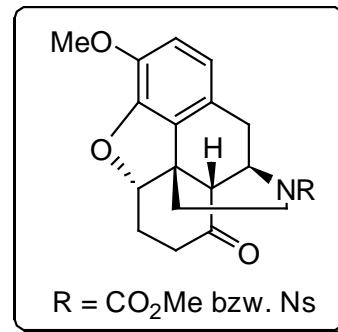


- Mechanismusvorschlag:



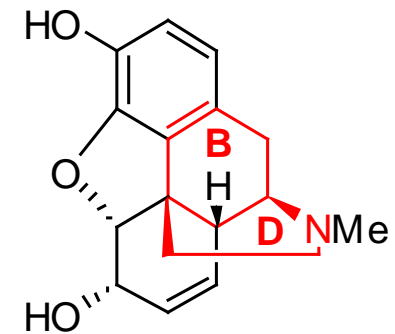
7. Konstruktion des B- und D-Ringes

Zielmolekül:

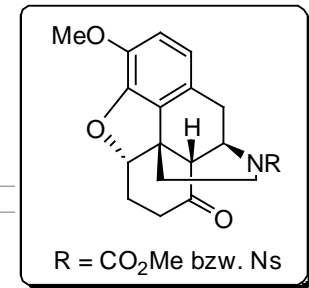


7.1 Saure Hydrolyse 1

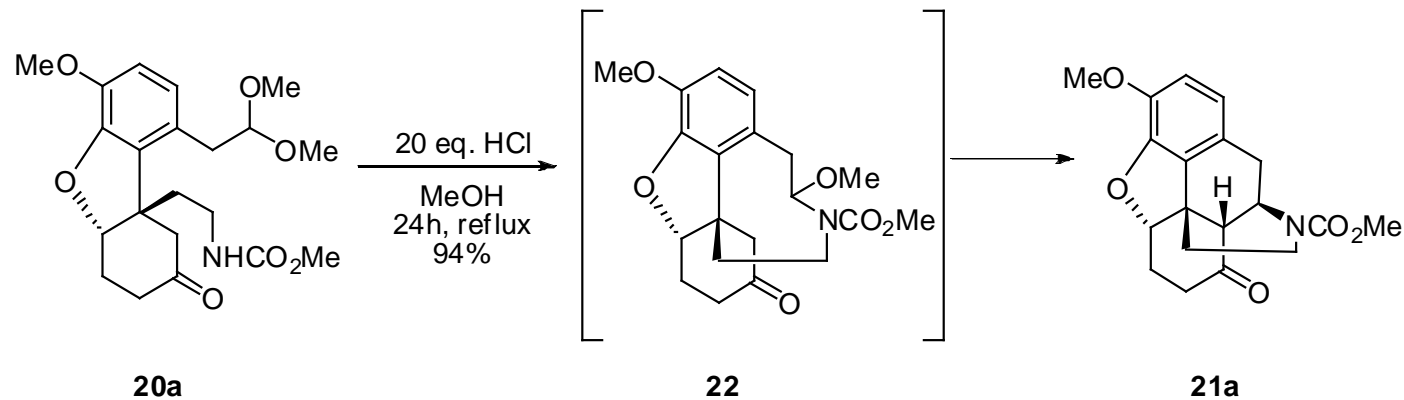
7.2 Saure Hydrolyse 2



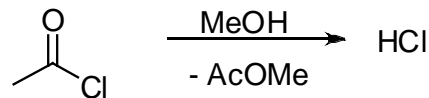
7.1 Saure Hydrolyse 1



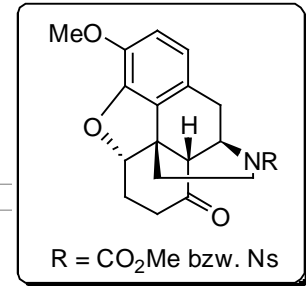
- Saure Hydrolyse zur Esterspaltung
 - Ziel: Ringschluss zur Bildung des B- und D-Rings



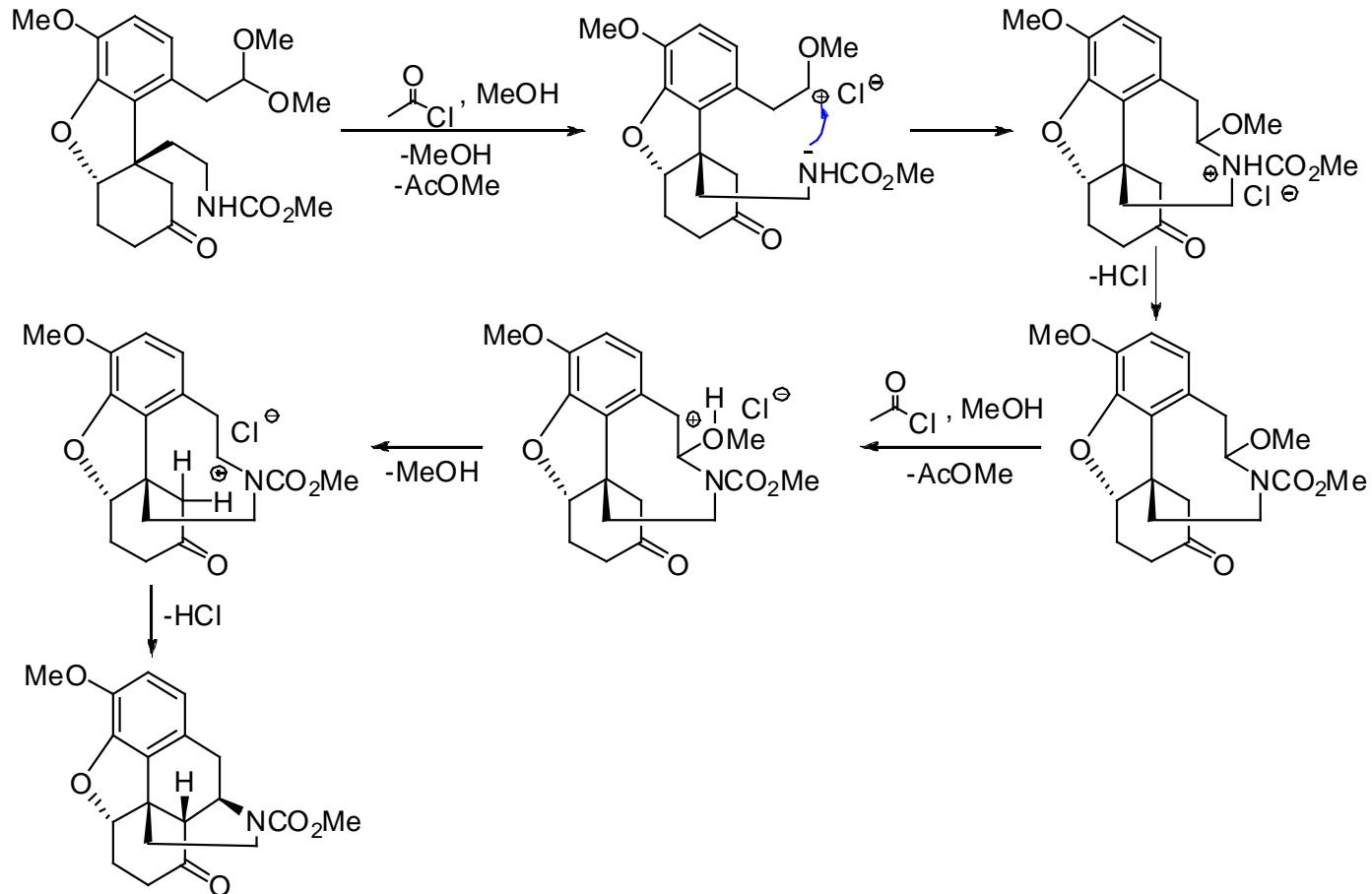
- Mechanismus beinhaltet eine Mannich-Typ Reaktion (letzter Schritt des Mechanismus zur Bildung des B-Rings)
- In situ Herstellung von wasserfreier HCl aus Acetylchlorid und Methanol:



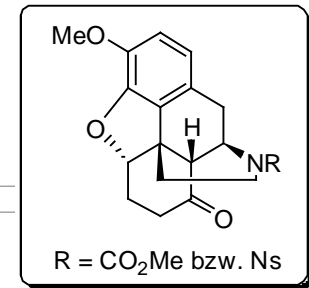
7.1 Saure Hydrolyse 1



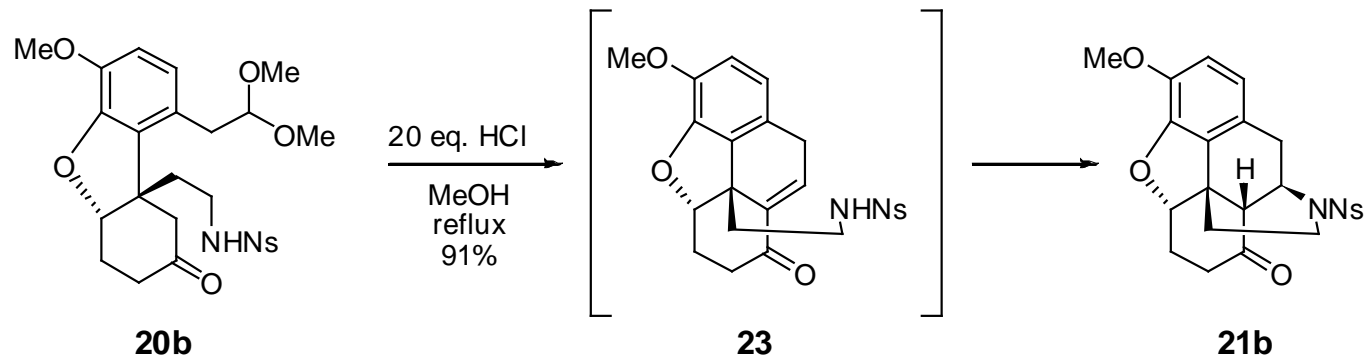
- Mechanismus-Vorschlag



7.2 Saure Hydrolyse 2

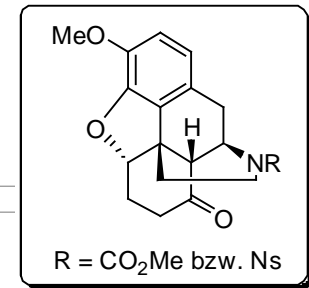


- Saure Hydrolyse zur Esterspaltung
 - Ziel: Ringschluss zur Bildung des B- und D-Rings

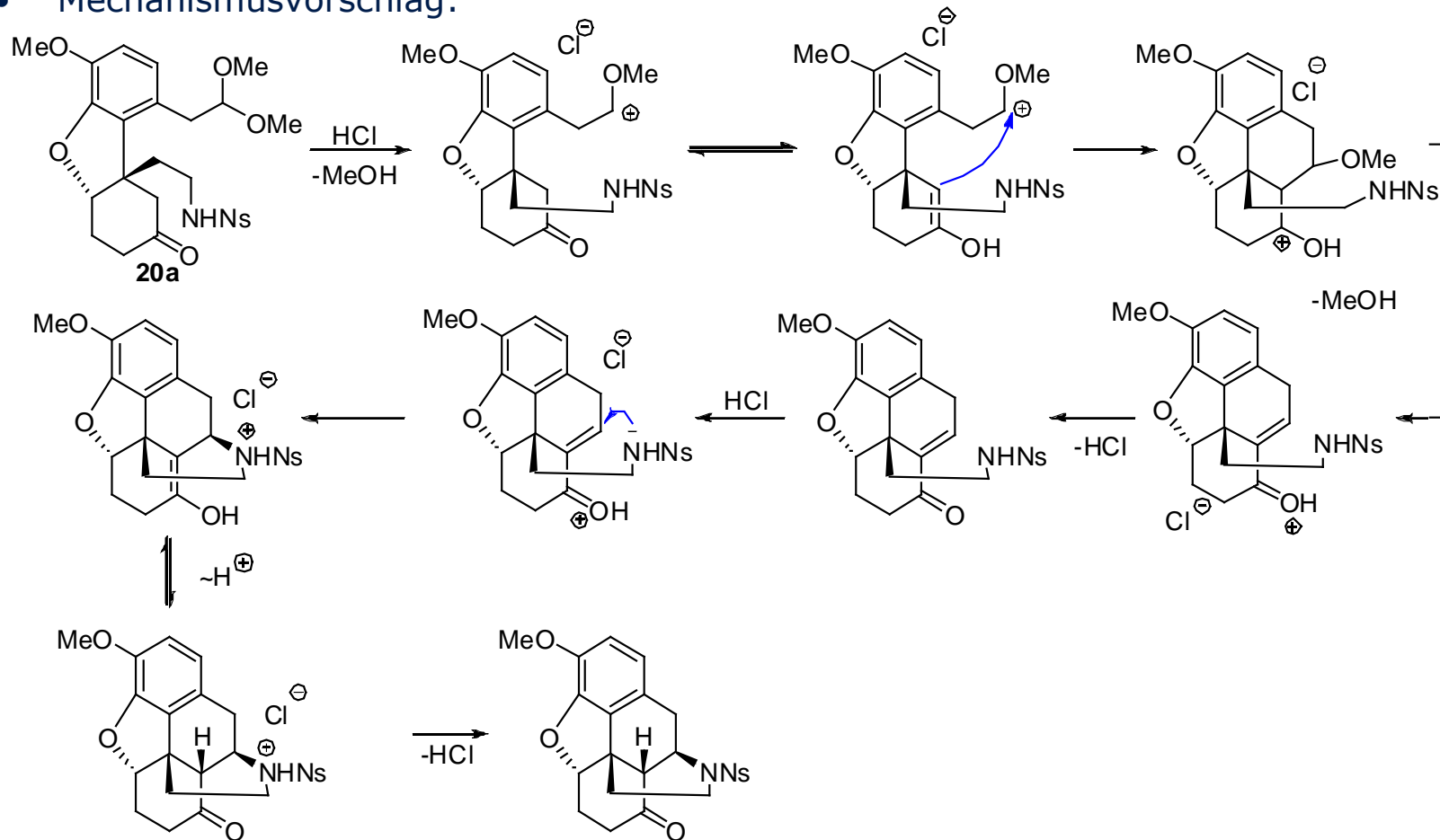


- Reaktion ist eine Aldol-Kondensation mit anschließender Michael-Addition (Angriff des Stickstoffs an die Doppelbindung des B-Rings)

7.2 Saure Hydrolyse 2

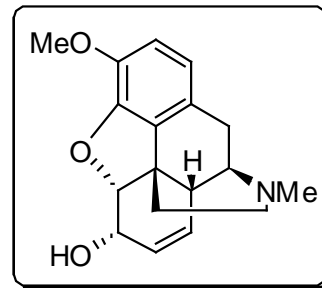


- Mechanismusvorschlag:

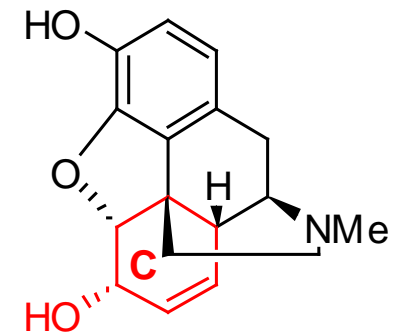


8. Modifikation des C-Ringes

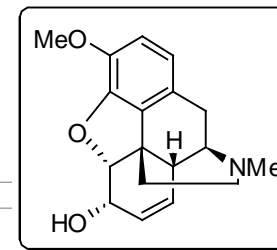
Zielmolekül:



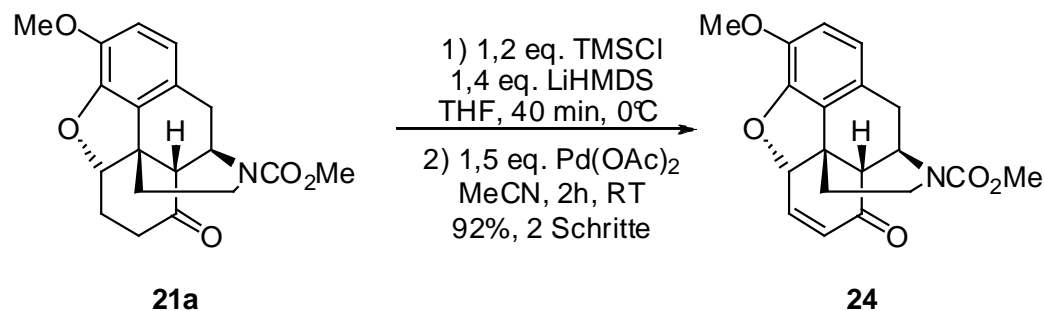
- 8.1 Oxidation des C- Ringes**
- 8.2 Epoxidierung**
- 8.3 Sackgasse: Wharton- Reaktion**
- 8.4 Reduktion der Ketogruppe**
- 8.5 Barton McCombie-Reaktion**
- 8.6 Dess-Martin-Oxidation**
- 8.7 Reduktion des Ketons**



8.1 Oxidation des C- Ringes

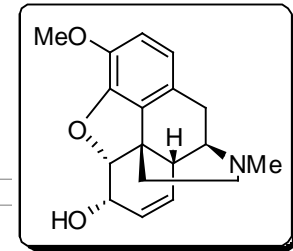


- Oxidation des Ketons **21a** zum Enon (Vinylketon) **24**
 - Ziel: Oxidation ohne Angriff säurelabiler Gruppen

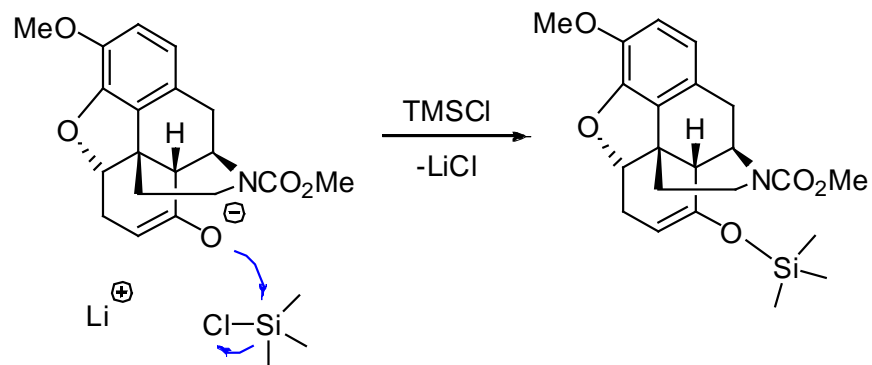
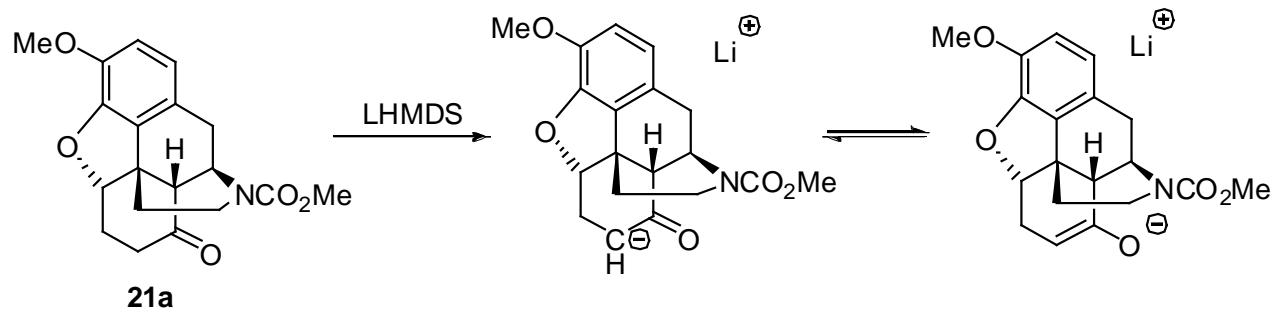


- 2 Schritte: Bildung Silylenolether und anschließende *Ito-Saegusa*-Reaktion (*Saegusa*-Oxidation) zur Enonbildung
- LHMDS (Lithiumhexamethyldisilazid) = sterisch anspruchsvolle Base

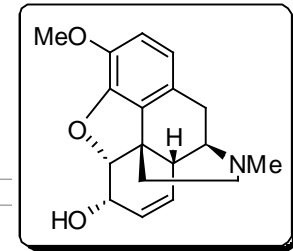
8.1 Oxidation des C- Ringes



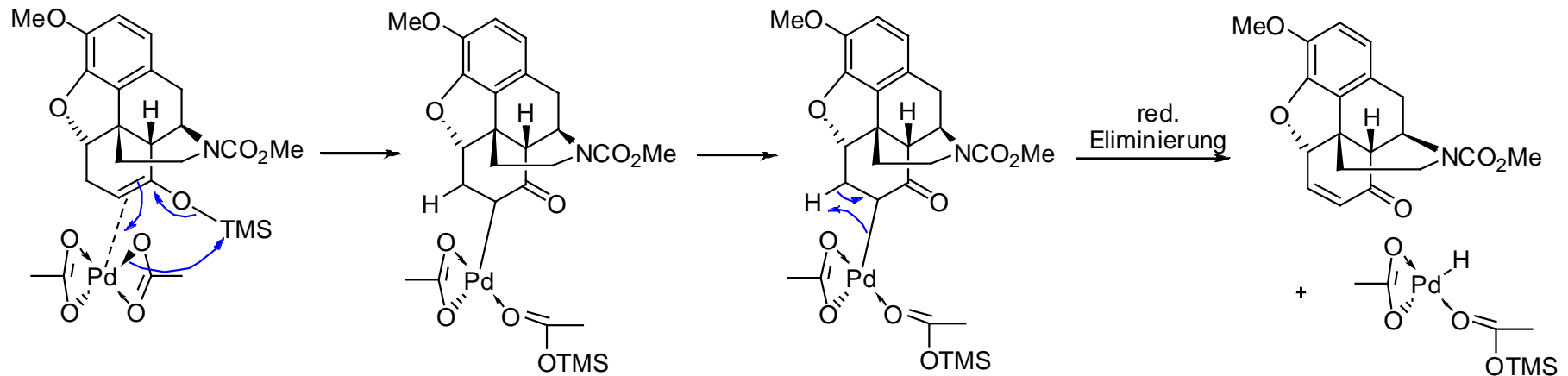
- 1. Schritt: Bildung des Silylenolethers
 - Gezielte Abstraktion des Ring-Wasserstoffs mit sterisch anspruchsvoller Base
 - Stabilisierung durch Bildung des Silyl-Ethers



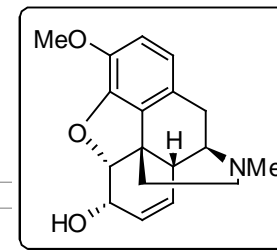
8.1 Oxidation des C- Ringes



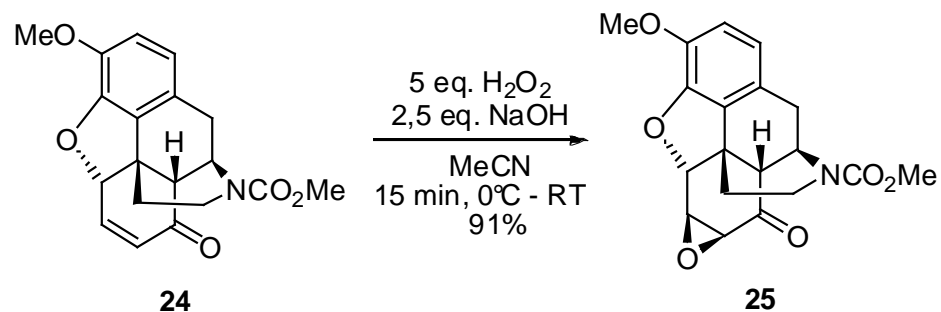
- 2. Schritt: Saegusa-Oxidation zur Pd-katalysierten Enonbildung
 - Umsetzung mit Pd(II)(OAc)₂
 - > 1 eq (keine Pd-Regeneration in situ)
 - Selektivität durch Oxo-Allyl-Palladium-Komplex



8.2 Epoxidierung

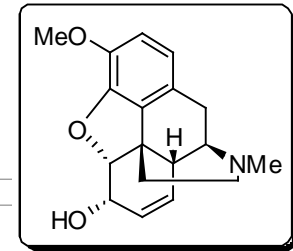


- *Scheffer-Weitz*-Epoxidierung zu **25** im basischen Milieu
 - Ziel: selektive Epoxidierung elektronenarmer Doppelbindung in **24**

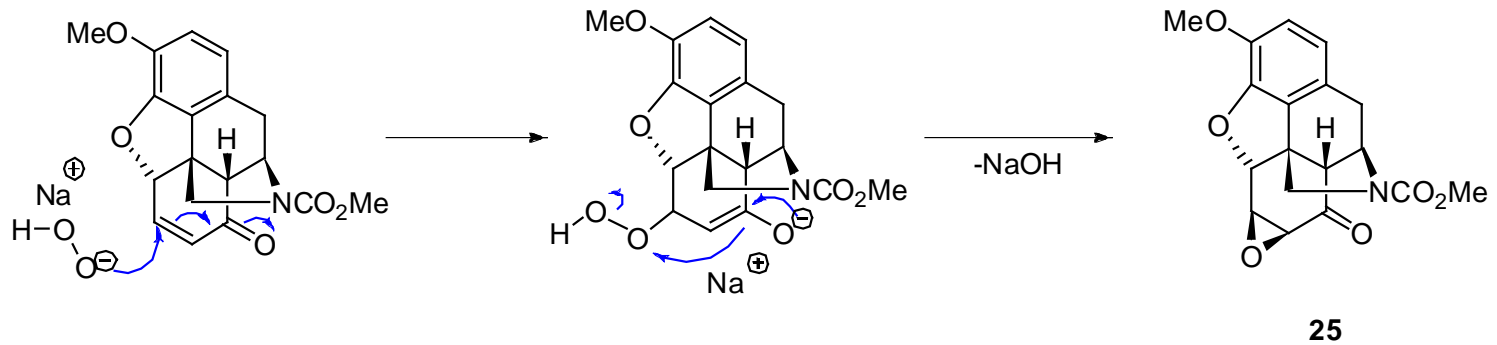


- Reaktivität des Enons gegenüber Elektrophilen herabgesetzt (-I/-M-Effekt)

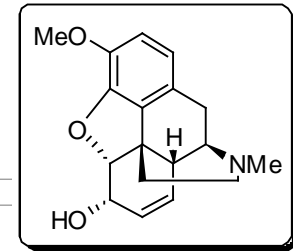
8.2 Epoxidierung



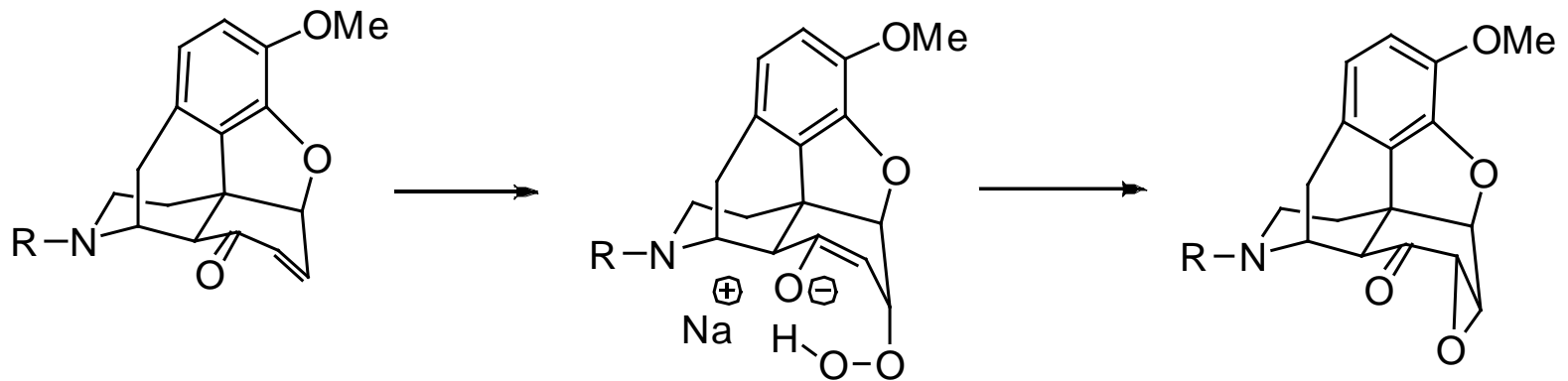
- Mechanismusvorschlag der *Scheffer-Weitz*-Epoxidierung:



8.2 Epoxidierung



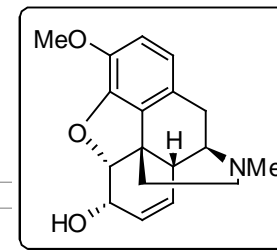
- Stereoselektivität der Epoxidierung



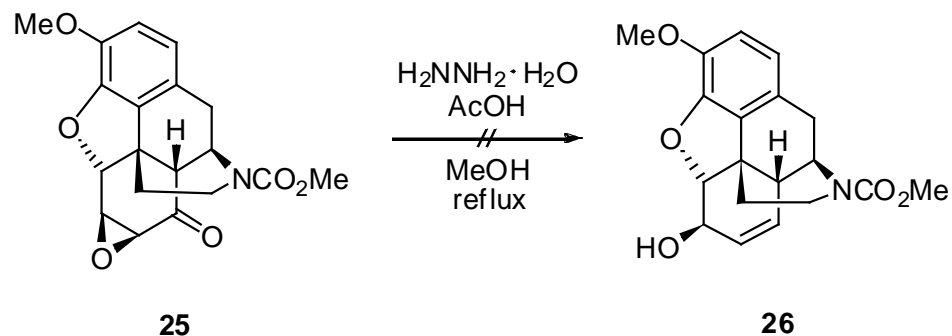
- Nahezu planar
- Nur konkave Seite ohne sterische Hemmung

- ÜZ zyklisch

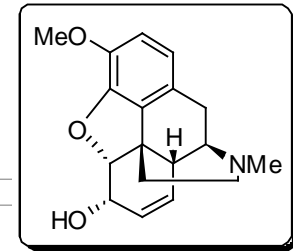
→ ÜZ entscheidend



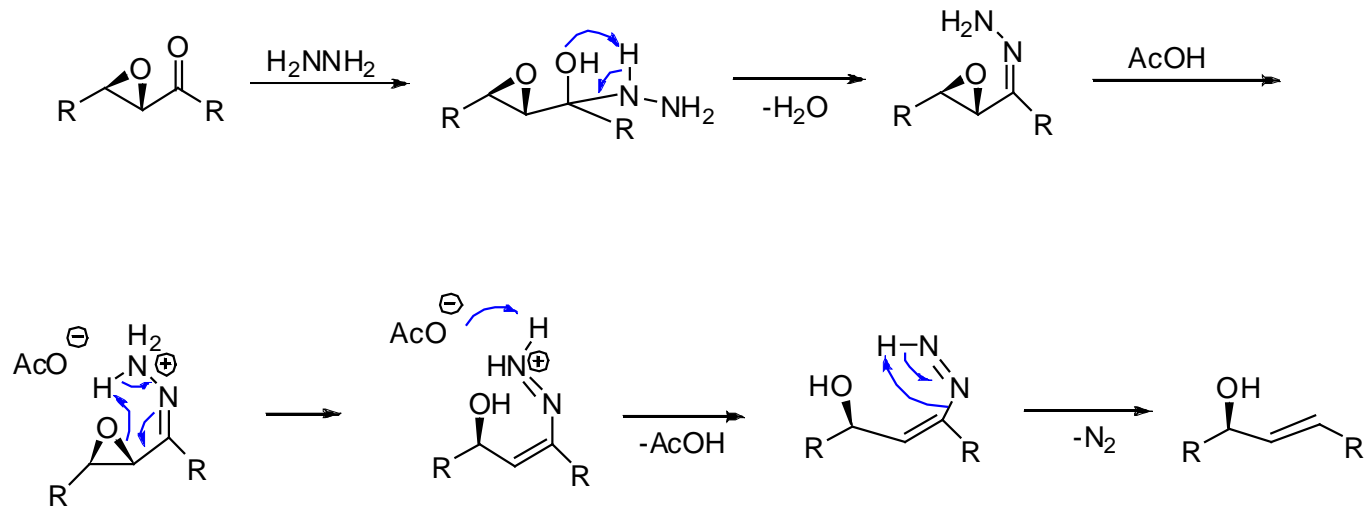
- Wharton-Reaktion zum Erhalt des Allylalkohols **26** aus Keto-Epoxid **25**
 - Ziel: Reduktion des Carbonylkohlenstoffes, Abspalten des entstandenen Alkohols und Aufbrechen des Epoxids in einem Schritt

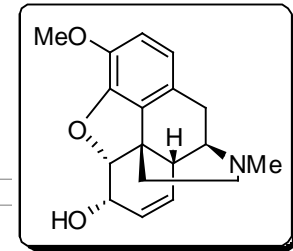


„Although this reaction usually gives good to almost quantitative yields, the Wharton rearrangement fails for certain fused molecules“

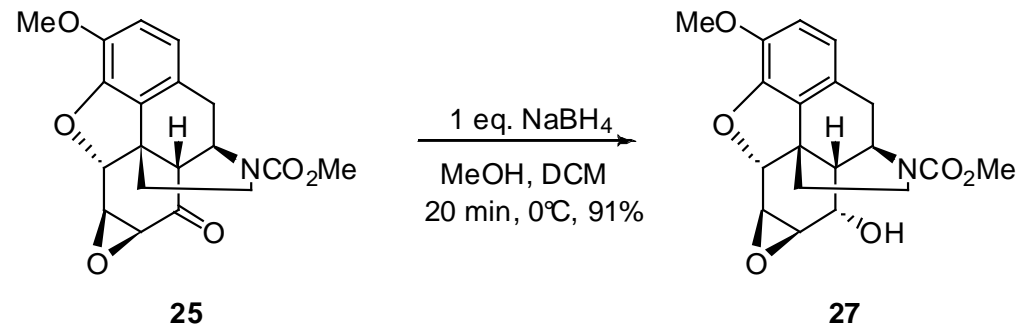


- Allgemeiner Mechanismus der *Wharton*-Reaktion:

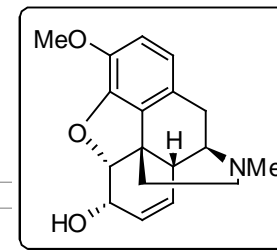




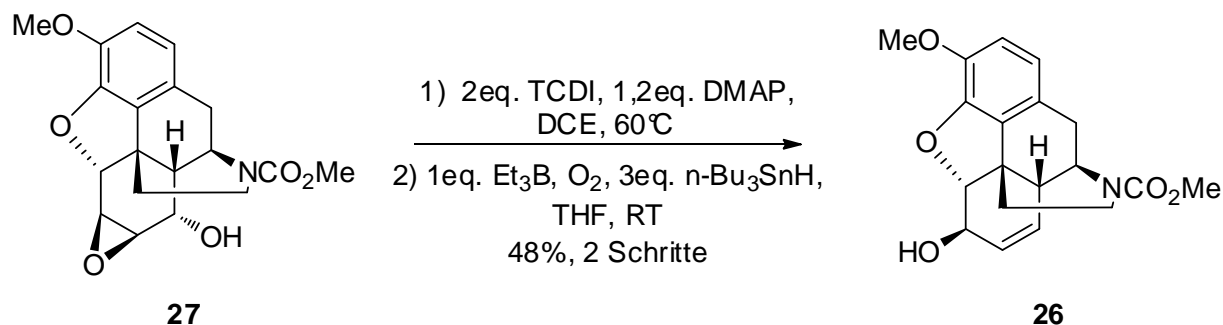
- Chemoselektive Reduktion des Ketons **25** mit NaBH_4
 - Ziel: Reduktion des Ketons ohne gleichzeitige Reduktion des Carbamats



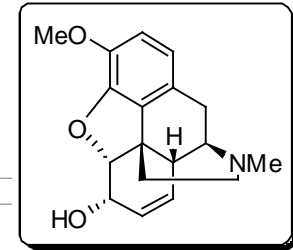
- NaBH_4 reduziert keine Carbamate



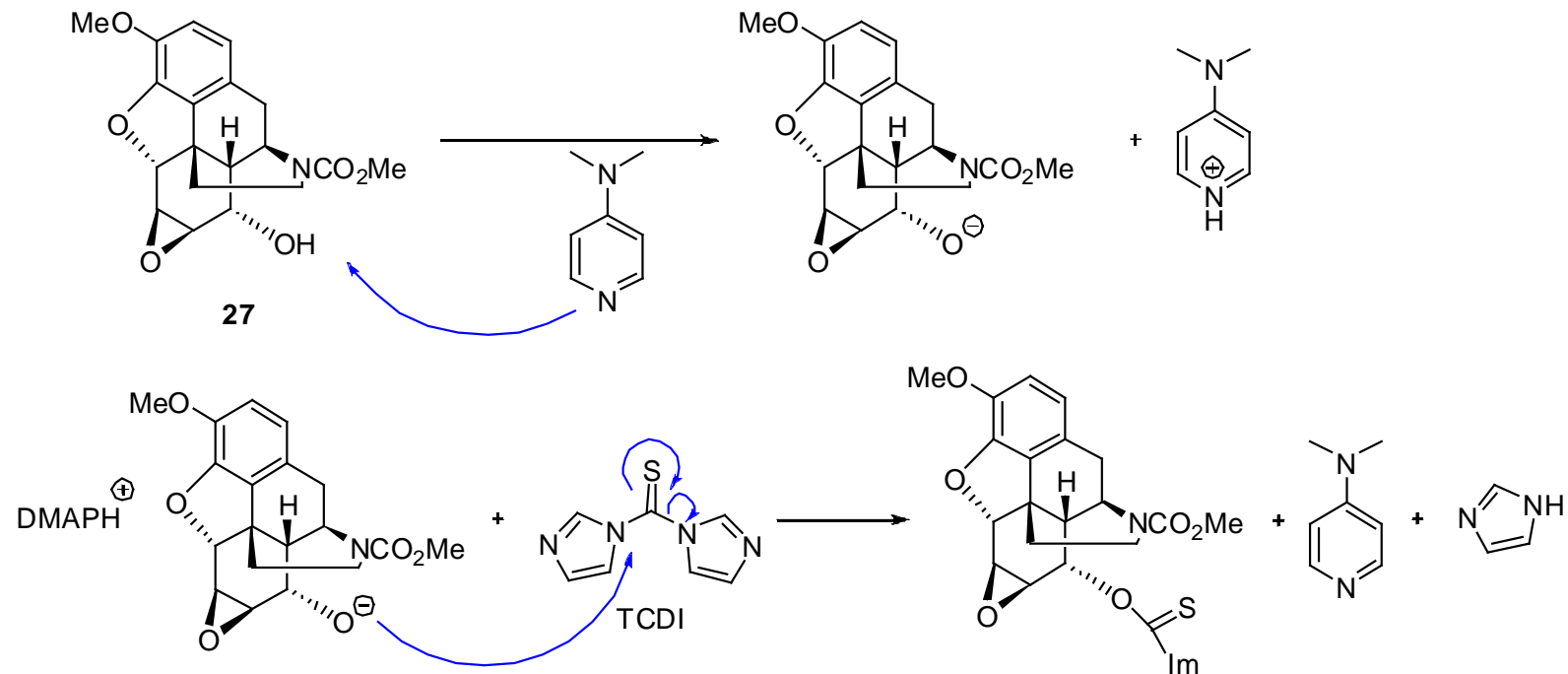
- „Desoxygenierung“ der Alkoholgruppe in **27** in 2 Schritten
 - Ziel: Erhalt Allylalkohol durch Epoxidöffnung und Entfernung Alkoholgruppe



- TCDI = Thiocarbonyldiimidazol
- 1. Schritt (Bildung Thiocarbamat): Vorbereitung zur eigentlichen Reaktion im 2. Schritt



- 1. Schritt: Derivatisierung der Alkoholgruppe zum Thiocarbamat
 - Veresterung mit TCDI und DMAP

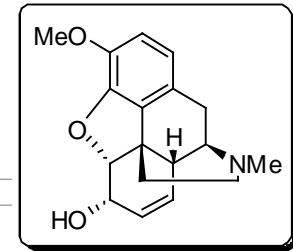


- Verwendung von Thiocarbonyldiimidazol wegen der starken Bindung zwischen Schwefel und Zinn (wichtig im zweiten Schritt)

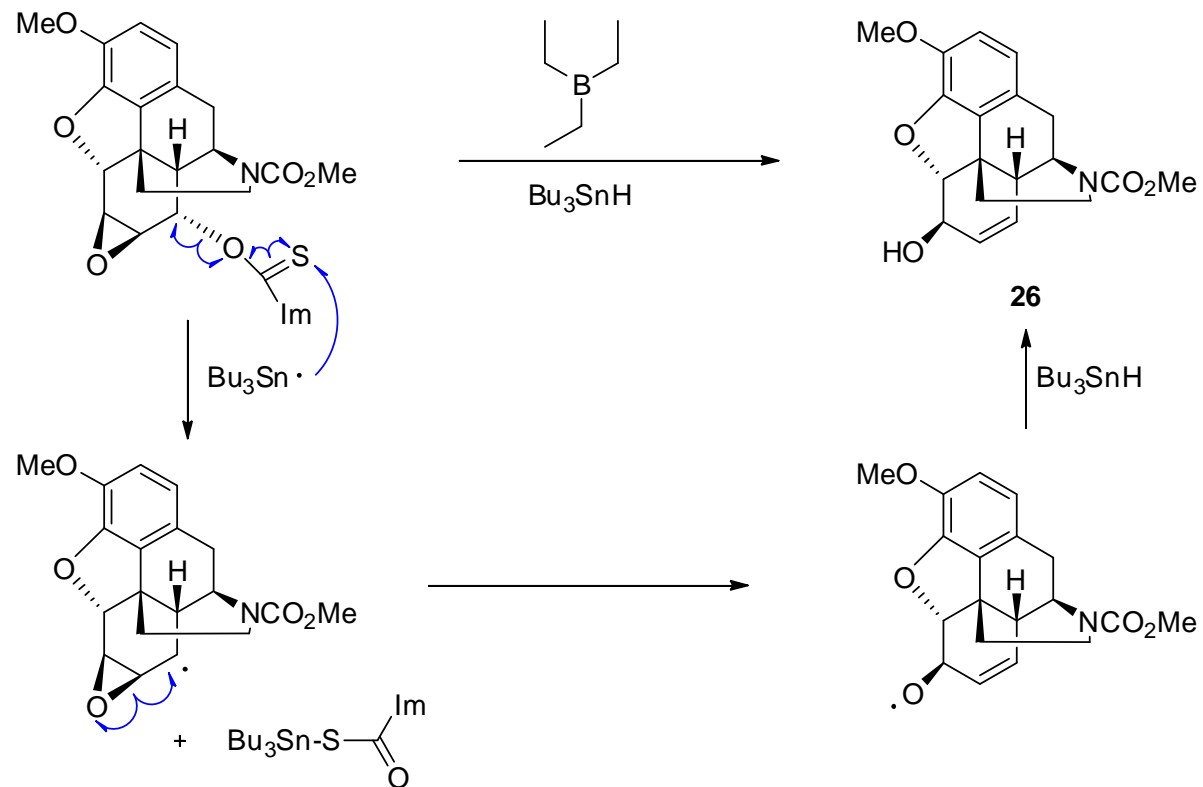
Barton, R. Motherwell, W. Motherwell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 2363 – 2367
www.organische-chemie.ch/OC/Namen/Barton-McCombie.htm - 05.01.2010

TU Dresden, 25.01.2010

Folie 58 von 66



- 2. Schritt → radikalische Epoxidöffnung durch Fragmentierung
 - Ziel: Abspaltung des Thioe-carbamates und Ausbildung des Allylalkohols

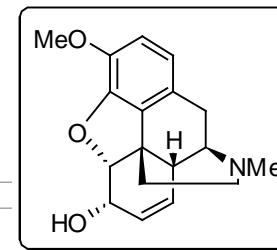


Barton, R. Motherwell, W. Motherwell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 2363 – 2367
www.organische-chemie.ch/OC/Namen/Barton-McCombie.htm - 05.01.2010

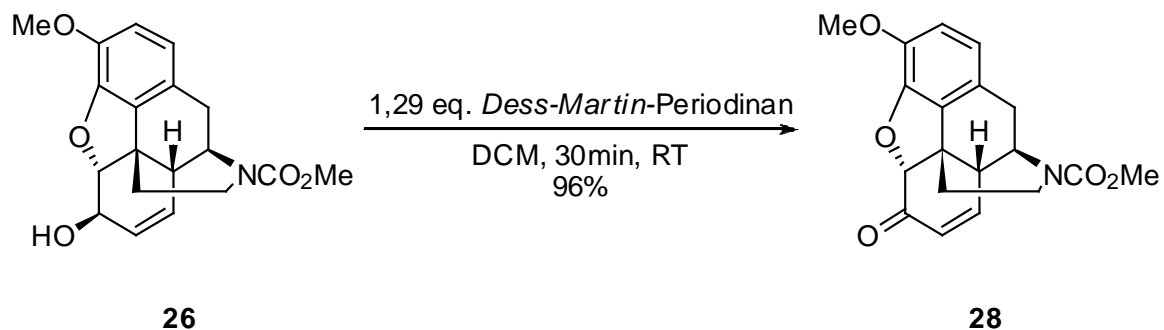
TU Dresden, 25.01.2010

Folie 59 von 66

8.6 *Dess-Martin*-Oxidation

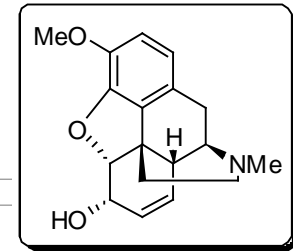


- *Dess-Martin* Oxidation zur Umwandlung des Alkohols in **26** in Keton **28**
 - Ziel: Inversion des Stereozentrums

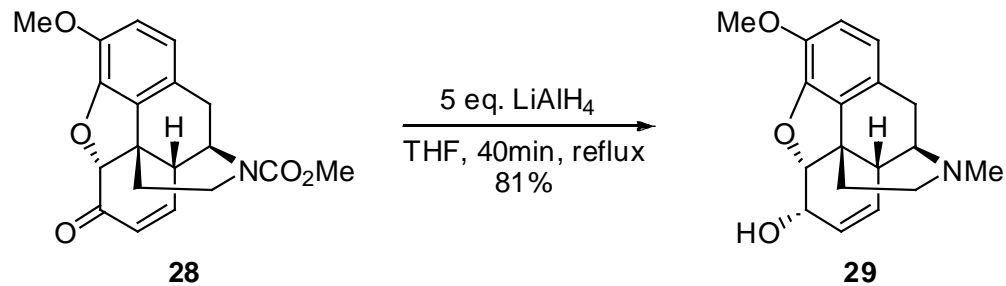


- Diese Oxidation bietet milde Reaktionsbedingungen
- *Dess-Martin*-Periodinan löslich in vielen organischen Lösungsmitteln

8.7 Reduktion des Ketons



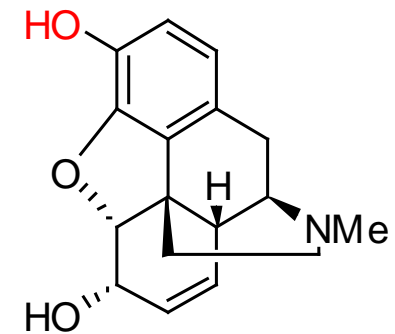
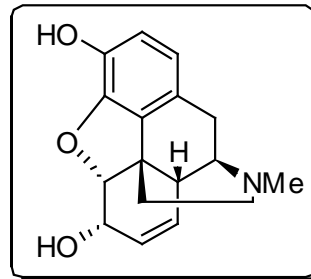
- Reduktion zu Codein (**29**)
 - Ziel: Überführung Ketons in Alkohol und Carbamat in Amin



- 1 eq. LiAlH_4 für Reduktion Keton, 3 eq. LiAlH_4 für Reduktion Carbamat in Amin

9. Synthese von Morphin aus Codein

Zielmolekül:

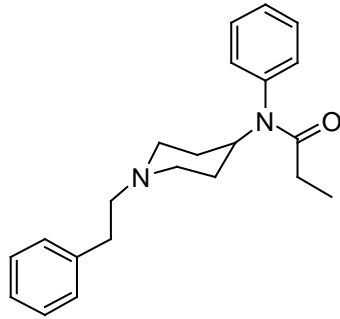


9. Synthese von Morphin aus Codein

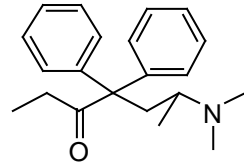
- Entschützung des Methylethers in **29** mit Bortribromid zu Morphin (**1**)
 - Ziel: Entschützung zum freien Alkohol



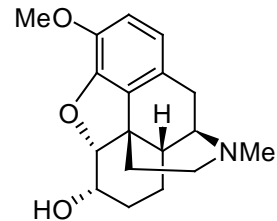
- Etherspaltung über Boralkoholatverbindung



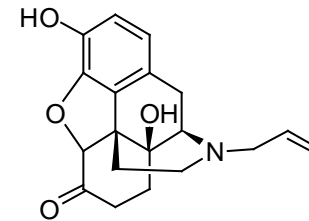
Fentanyl



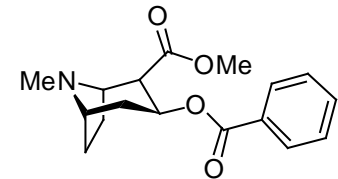
Levomethadon



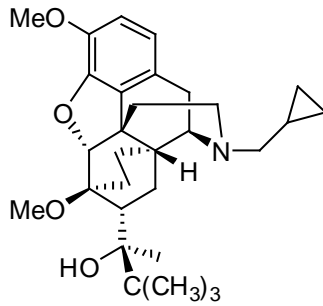
(-)-Dihydrocodein



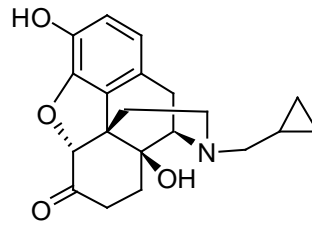
Naloxon



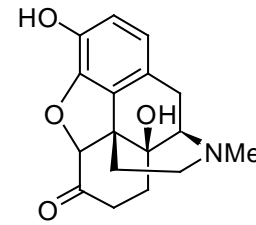
Cocain



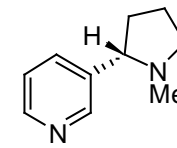
Buprenorphin



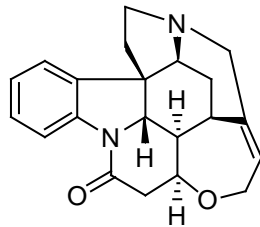
Naltrexon



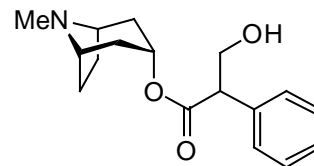
Oxymorphon



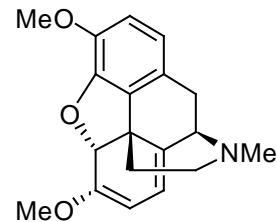
Nicotin



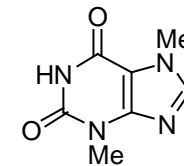
Strychnin



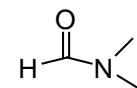
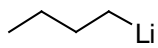
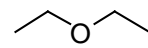
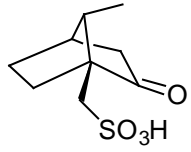
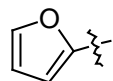
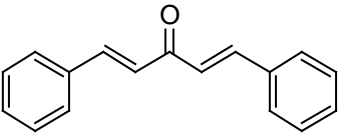
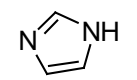
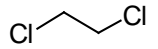
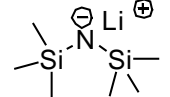
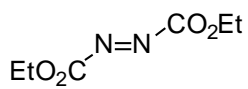
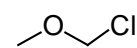
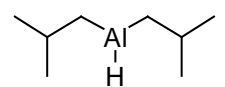
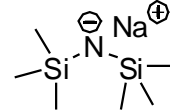
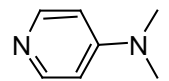
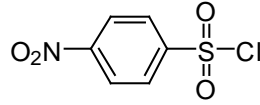
Atropin

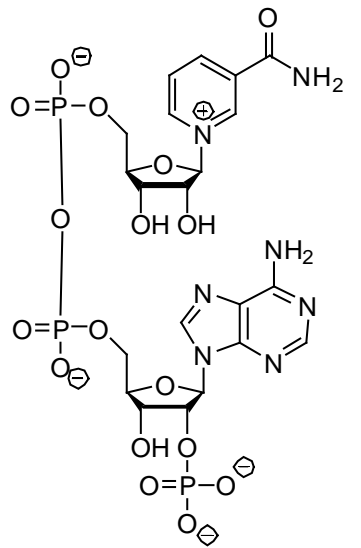
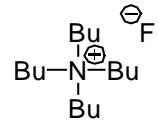
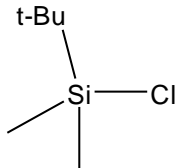
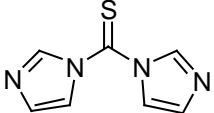

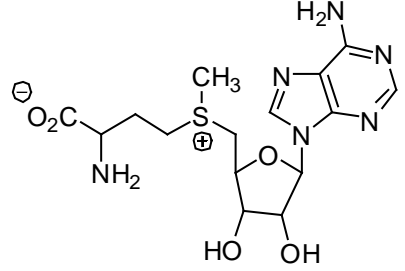
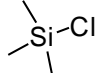


Thebain



Theobromin

BtM-VV	Betäubungsmittelverschreibungsverordnung	-	DMF	Dimethylformamid	
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium		Et ₂ O	Diethylether	
CSA	10-Camphersulfonsäure		furyl	Furanrest	
dba	Dibenzylidenaceton		Im	Imidazol	
DCE	1,2-Dichlorethan		J.	Jahre	-
DCM	Dichlormethan	CH ₂ Cl ₂	LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid	
DEAD	Diethylazodicarboxylat		MOMCl	Methoxymethylchlorid	
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid		NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid	
DMAP	Dimethylaminopyridin		NsCl	Nitrobenzoesulfonylchlorid	

NADPH	Nicotinamide- nucleotid- phosphat		t	Tonnen	-
			TBAF	Tetrabutylam- moniumfluorid	
			TBSCl	<i>tert</i> - Butyldimethyl- silylchlorid	
RT	Raumtemperatur	-	TCDI	Thiocarbonyldi- imidazol	
			THF	Tetrahydrofuran	
SAM	<i>S</i> - Adenosylmethio- nin		TMSCl	Trimethylsilyl- chlorid	
			ZNS	Zentrales Nervensystem (Hirn, Rückenmark)	-