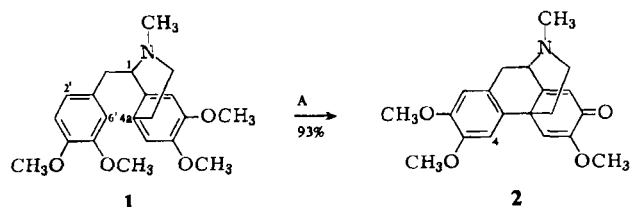


- [8] H. P. Kaufmann, A. Tobischirbel, *Chem. Ber.* 92 (1959) 2805; A. Prox, F. Weygand, *Peptides, Proc. 8. Eur. Pept. Symp.*, Noordwijle, Niederlande 1966, S. 158.
- [9] H. Kessler, *Angew. Chem.* 94 (1982) 509; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 512.
- [10] H. Kessler, A. Müller, *Liebigs Ann. Chem.*, im Druck.
- [11] A. Müller, *Dissertation*, Universität Frankfurt am Main 1986.
- [12] M. Gehrke, *Diplomarbeit*, Universität Frankfurt am Main 1986.
- [13] Kristallstrukturanalyse von $5 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$; triklin, Raumgruppe $P1$; $a = 7.370(1)$, $b = 13.092(3)$, $c = 13.544(3)$ Å, $\alpha = 66.85(2)$, $\beta = 75.05(2)$, $\gamma = 76.07(2)^\circ$; $V = 1146.6(3)$ Å³; $Z = 1$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.253$ g/cm³; Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer; $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung, Halbkugel bis $2\theta = 54^\circ$, 4941 unabhängige Reflexe mit $I > \sigma(I)$; Strukturbestimmung mit direkten Methoden; Wasserstoffpositionen an dem Kohlenstoffgerüst berechnet, alle anderen aus Differenz-Fourier-Synthese; Strukturverfeinerung bis $R(F) = 0.047$; SDP-Programmsystem. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-51982, der Autoren und des Zeitschriftenzitates angefordert werden.

Totalsynthese von *rac*-Salutaridin und Sinoacutin ((-)-Salutaridin), ein neuer Weg zum Morphingerüst**

Von Wolfgang Ludwig und Hans J. Schäfer*

Morphin hat trotz seiner suchtauslösenden Nebenwirkung erhebliche Bedeutung als Analgeticum^[1]. Es wird aus *Papaver somniferum* gewonnen; daneben gibt es leistungsfähige Totalsynthesen für das Morphingerüst mit unterschiedlichen Strategien^[2-6]. Unter diesen ist die anodische Kupplung des 1-Benzyltetrahydroisochinolins 1 recht attraktiv^[4]. Aus sterischen und elektronischen Gründen entstehen hier allerdings Morphinandienone vom Flavinantyp 2, die sich wegen der fehlenden 4-Hydroxygruppe nicht in Morphinderivate umwandeln lassen. Versuche, die C6'-C4a-Kupplung von 1 durch Blockierung der C2'-Position mit Halogen-^[4a], Nitro-^[7] oder *N*-Acetylamino-Substituenten^[7] zu erreichen, schlugen fehl^[8] (Schema 1).



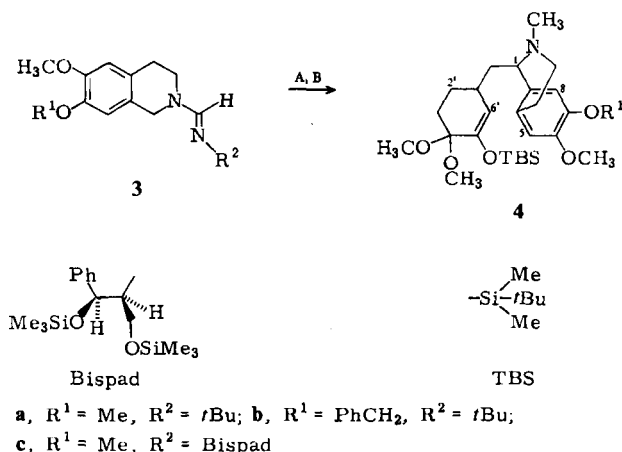
Schema 1. A) 0.1 M LiClO_4 , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{NaHCO}_3$ (99.5 : 0.5 : 2), Elektrolyse an Pt-Elektroden.

Die selektive C6'-Verknüpfung gelang uns jetzt, angeregt durch Arbeiten von Evans et al.^[9] durch säurekatalysierte Cyclisierung von 4. In 4 ist nur C6' reaktiv, weil der 1-Benzyl- gegen einen Tetrahydrobenzylrest ausgetauscht wurde.

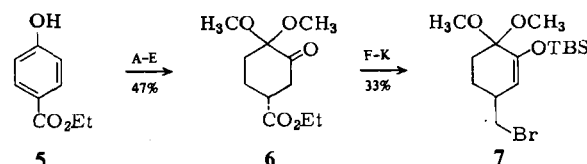
4 ist in konvergenter Synthese aus 7 und C1-lithiiertem 3 zugänglich (Schema 2). Das Bromid 7 wird über 11 Stufen in 15% Ausbeute aus *p*-Hydroxybenzoesäureethylester 5 über den Ketoester 6 erhalten (Schema 3). Die Formamidine 3a bzw. 3b lassen sich in 61% bzw. 27% Ausbeute aus β -(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin bzw. Vanillin darstellen (3c siehe unten).

[*] Prof. Dr. H. J. Schäfer, Dr. W. Ludwig
Organisch-chemisches Institut der Universität
Orléansring 23, D-4400 Münster

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

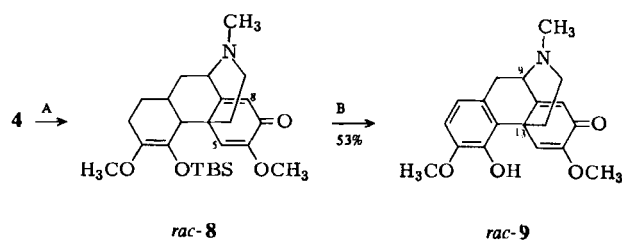


Schema 2. A) LiNiPr_2 , -78°C ; B) 7, -78°C . Ausbeuten: 4a: 71%; 4b: 79%; 4c: 81%.



Schema 3. A) H_2 , Raney-Ni, 110 bar, EtOH , 160°C ; B) $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, H_2SO_4 , Ether/ H_2O ; C) $\text{HC}(\text{OMe})_3$, MeOH , kat. TosOH ; D) *m*-Chlorperbenzoesäure, MeOH , $8-10^\circ\text{C}$; E) $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{C}_2\text{H}_5\text{N}$, CH_2Cl_2 , 20°C ; F) $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, kat. $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$, Tetrahydrofuran (THF), 20°C ; G) LiAlH_4 , Ether, 15°C ; H) Hexamethyldisilazan, Me_3SiCl , *n*-Hexan; I) 1. LiNiPr_2 , $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$, THF, -78°C ; 2. H_2O , 0°C ; J) Me_3SiCl , Et_3N , Ether; K) LiBr , Aceton.

Die Cyclisierung von 4 zu 8 gelang nach Variation der Reaktionsgrößen: Lewis-Säure (SnCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, AlCl_3 , $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$), Säureäquivalente, Temperatur, Reaktionsdauer und Abgangsgruppe R^1 . Am besten ist die Kombination 1.5 Äquivalente SnCl_4 bei 20°C , $\text{R}^1 = \text{PhCH}_2$ (= 4b, Ausbeute 46% 8) (Schema 4); mit $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ (= 4a) werden unter sonst gleichen Bedingungen nur 27% 8 erhalten. 8 ließ sich zu 53% *rac*-Salutaridin 9 dehydrieren, dessen spektroskopische Daten mit Literaturwerten^[10] übereinstimmen.



Schema 4. A) SnCl_4 , CH_2Cl_2 , 20°C ; B) 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*p*-benzochinon in siedendem Benzol.

rac-Salutaridin 9 ist damit in einer 15stufigen Totalsynthese in einer Gesamtausbeute von 3% erhältlich; 9 läßt sich über Codein^[11a] in Morphin^[11b] umwandeln.

Der beschriebene Weg ermöglicht ebenfalls die enantioselective Synthese von Sinoacutin ((-)-Salutaridin)^[12]. Nach Meyers et al.^[13] lassen sich lithiierte Formamidine 3 mit chiralen Hilfsgruppen am Iminstickstoff in hoher Enantioselectivität zu (1*S*)-1-Alkyltetrahydroisochinolinen alkylieren. Wir nutzten diese Reaktion zum Aufbau der (9*S*)- und (13*R*)-Konfiguration in (-)-Salutaridin. Dazu wurde 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin mit *N'*-Bispad-*N,N*-dimethylformamidin in 3c (78%) umgewan-

delt, das mit 7, wie 3a, über 4c in 6% Ausbeute in (–)-9 (85.2% ee, siehe Tabelle 1) überführt wurde. Physikalische Daten ausgewählter Verbindungen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1. Einige physikalische Daten der Verbindungen 4b, 7, rac-8 und (–)-9.

4b: Farbloses, zersetzliches Öl; IR (Film): $\bar{\nu}$ = 1655 cm ⁻¹ (C=C, Enolether); ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 0.15, 0.92 (2s, 15H, –SiMe ₂ tBu), 1.5–3.72 (m, 11H), 2.44 (s, 3H, NCH ₃), 3.28, 3.81 (jeweils s, 9H, OCH ₃), 4.24, 4.65 (2m, 2H), 5.02 (s, 2H, CH ₂ Ph), 6.59, 6.60 (jeweils s, 2H, 5-, 8-H), 7.2–7.5 (m, 5H, Ph); MS (70 eV): m/z 567 (1%, M ⁺), 282 (100%)
7: Dunkelgelbes Öl; IR (Film): $\bar{\nu}$ = 3025 (vinyl. H), 1655 cm ⁻¹ (C=C, Enolether); ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 0.15, 0.96 (jeweils s, 15H, SiMe ₂ tBu), 2.2–2.45 (m, 4H, CH ₂), 2.37 (m, 1H, CH), 3.24 (m, 2H, CH ₂ Br), 3.35 (s, 6H, OCH ₃), 4.72 (d, 1H, vinyl. H); MS (70 eV): m/z 366 (0.5%, M ⁺ + 1), 75 (100%)
rac-8: Gelbes, viskoses Öl; UV (n-Hexan): λ_{\max} (lg ϵ) = 247 nm (4.2); IR (Film): $\bar{\nu}$ = 1665 (C=O), 1655 cm ⁻¹ (Enolether); ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 0.13, 0.92 (jeweils s, 15H, SiMe ₂ tBu), 1.4–3.4 (m, 13H), 2.42 (s, 3H, NCH ₃), 3.43, 3.52 (jeweils s, 6H, OCH ₃), 5.73 (s, 1H, 5-H), 6.24 (s, 1H, 8-H); MS (70 eV): m/z 445 (68%, M ⁺)
(–)-9: Fp = 197°C (Ether); UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 276 (3.76), 240 nm (4.24); IR (Film): $\bar{\nu}$ = 3555 (OH), 1670, 1645, 1622 cm ⁻¹ (Cyclohexadienon); ¹ H-NMR (CDCl ₃) (Auswahl): δ = 2.44 (s, 3H, NCH ₃), 3.75, 3.87 (jeweils s, 6H, OCH ₃), 6.31 (s, 1H, 8-H), 6.69 (d, J = 7.0 Hz, 1H, 1-H), 6.74 (d, J = 7.0 Hz, 1H, 2-H), 7.54 (s, 1H, 5-H); MS (70 eV): m/z 327 (100%, M ⁺); $[\alpha]_D^{20}$ –98° (c = 0.55 g/100 mL CH ₃ OH), Lit. [14]: $[\alpha]_D^{20}$ –115° (c = 0.55 g/100 mL CH ₃ OH) für optisch reines (–)-9

Eingegangen am 4. Juli,
veränderte Fassung am 5. August 1986 [Z 1844]

CAS-Registry-Nummern:

3a: 81763-87-3 / 3b: 104779-65-9 / 3c: 104779-66-0 / 4a: 104779-63-7 / 4b: 104779-64-8 / 5: 120-47-8 / 6: 104779-68-2 / 7: 104779-67-1 / (±)-8: 104779-69-3 / (±)-9: 23979-21-7 / (–)-9: 4090-18-0.

- [1] G. Ehrhardt, H. Ruschig: *Arzneimittel*, Bd. 1, S. 316, Verlag Chemie, Weinheim 1968.
- [2] a) R. Grewe, W. Friedrichsen, *Chem. Ber.* 100 (1967) 1550; b) T. S. Lie, L. Maat, H. C. Beyerman, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 98 (1979) 419 und frühere Arbeiten; c) K. C. Rice, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 3135.
- [3] a) D. H. R. Barton, D. S. Bhakuni, R. James, G. W. Kirby, *J. Chem. Soc. C1967*, 128; b) M. A. Schwartz, I. S. Mami, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 1239; M. A. Schwartz, M. F. Zoda, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 4625; c) C. Szántay, G. Blaskó, M. Bárczai-Beke, P. Péchy, G. Dörnyei, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3509.
- [4] a) L. L. Miller, R. F. Stewart, J. P. Gillespie, V. Ramachandran, Y. H. So, R. F. Stermitz, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 1580 und frühere Arbeiten; b) E. Kotani, S. Tobinaga, *Tetrahedron Lett.* 1973, 4759; c) H. Klünenberg, C. Schäffer, H. J. Schäfer, *ibid.* 23 (1982) 4581.
- [5] D. A. Evans, C. H. Mitch, R. C. Thomas, D. M. Zimmerman, R. L. Robey, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 5955; D. A. Evans, C. H. Mitch, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 285.
- [6] a) M. Chandler, P. J. Parsons, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 322; b) A. G. Schultz, R. D. Lucci, J. J. Napier, H. Kinoshita, R. Ravichandran, P. Shannon, Y. K. Yee, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 217.
- [7] H. Klünenberg, *Dissertation*, Universität Münster 1981.
- [8] Durch geeignete Substitution des 1-Benzylrestes mit Alkoxygruppen gelingt die Kupplung zu Morphinvorstufen. So läßt sich aus 1-(3,5-Dibenzoyloxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin durch anodische Kupplung als Schlüsselschritt 2-Hydroxy-3-desoxythebain gewinnen; C. Schlegel, *Dissertation*, Universität Münster 1984.
- [9] D. A. Evans, D. J. Hart, P. M. Koelsch, P. A. Cain, *Pure Appl. Chem.* 51 (1979) 1285.
- [10] a) D. M. S. Wheeler, T. H. Kinstle, K. L. Rinehart, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 4494; b) D. H. R. Barton, G. W. Kirby, W. Steglich, G. M. Thomas, A. R. Battersby, T. A. Dobson, H. Ramuz, *J. Chem. Soc.* 1965, 2423.
- [11] a) J. D. White, G. Caravatti, T. B. Kline, E. Edstrom, K. C. Rice, A. Brossi, *Tetrahedron* 39 (1983) 2393; b) K. C. Rice, *J. Med. Chem.* 20 (1977) 164.
- [12] K. W. Bentley in R. H. F. Manske (Hrsg.): *The Alkaloids*, Vol. 13, Academic Press, New York 1971, S. 126.
- [13] a) A. I. Meyers, M. Boes, D. A. Dickman, *Angew. Chem.* 96 (1984) 448; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 458; b) A. I. Meyers, L. M. Fuentes, Y. Kubota, *Tetrahedron* 40 (1984) 1361.
- [14] T. Kametani, M. Ihara, K. Fukumoto, H. Yagi, *J. Chem. Soc. C* 1969, 2030.

Direkte Messung der „isokinetischen Geschwindigkeitskonstanten“ bei Additionen von Diarylcarbenium-Ionen an 2-Methyl-2-buten**

Von Reinhard Schneider und Herbert Mayr*

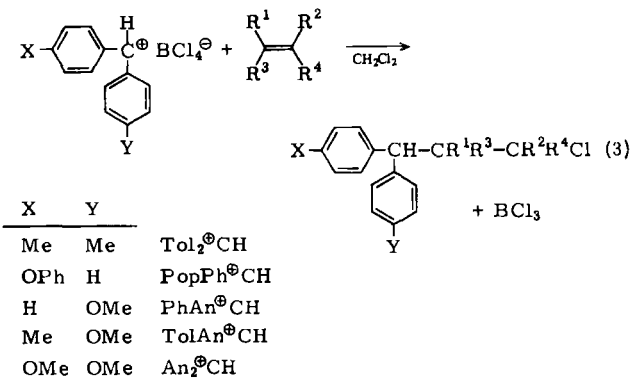
In einer Reaktionsserie, in der die Temperatur (T) und die Struktur der Reaktionspartner (σ) die einzigen Variablen sind, läßt sich die Geschwindigkeitskonstante k als Funktion dieser beiden Parameter darstellen [Gl. (1)].

$$k = f(T, \sigma) \quad (1)$$

Es ist möglich, daß k von einem dieser Parameter unabhängig wird, wenn der zweite einen bestimmten Wert annimmt^[1–4]. Unabhängigkeit von der Temperatur ist dann gegeben, wenn die Struktur (σ) so gewählt wird, daß die Arrheniussche Aktivierungsenergie $E_a = 0$ wird. Existiert eine isokinetische Beziehung [Gl. (2)], ist die Geschwindigkeitskonstante bei der isokinetischen Temperatur $T_{iso} = \beta$ von der Struktur unabhängig, weil die durch strukturelle Variation verursachte Änderung $\delta\Delta H^\ddagger$ durch das $T\delta\Delta S^\ddagger$ -Glied exakt kompensiert wird^[5].

$$\delta\Delta H^\ddagger = \beta \cdot \delta\Delta S^\ddagger \quad (2)$$

Unabhängig davon, welche der Variablen ihren Einfluß auf k verliert, erhält man in beiden Fällen den gleichen Wert der durch Gleichung (1) ausgedrückten Funktion: k_{iso} , die isokinetische Geschwindigkeitskonstante, deren Logarithmus als isoparametrischer Wert^[1] oder isokinetischer Punkt^[2] bezeichnet worden ist.



Wir berichten hier über ein System, in dem sich k_{iso} direkt messen läßt. Kürzlich gelang es uns, die Kinetik der Additionsreaktionen von Diarylcarbenium-Ionen an Alkene zu verfolgen [Gl. (3)]^[6]. Wir fanden, daß bei der Addition *p*-substituierter Diarylcarbenium-Ionen an 2-Methyl-1-penten eine Variation der Substituenten ausschließlich ΔH^\ddagger beeinflusst, während ΔS^\ddagger innerhalb der Meßgenauigkeit konstant bleibt (-121 ± 4 J mol⁻¹ K⁻¹). Tabelle 1 zeigt, daß auch bei der Addition der Diarylcarbenium-Ionen an 2-Methyl-2-buten die Substituentenvariation lediglich ΔH^\ddagger ändert, während ΔS^\ddagger wiederum einen annähernd konstanten Wert einnimmt.

Wie früher berichtet^[6], ergeben die Logarithmen der Geschwindigkeitskonstanten der Additionen von Diarylcar-

* Prof. Dr. H. Mayr, Dipl.-Chem. R. Schneider
Institut für Chemie der Medizinischen Universität
Ratzeburger Allee 160, D-2400 Lübeck 1

** Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Frau U. Grabis für die experimentelle Mitarbeit.