

# CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

111. Jahrg. Nr. 9

S. I – XXVII

## Rudolf Grewe

1910 – 1968

*Rudolf Grewe* wurde 1910 in Münster in Westfalen als Sohn des Katasterinspektors *Gustav Grewe* und seiner Ehefrau *Elfriede geb. Wülfing* als Jüngster von drei Geschwistern geboren. Seine Jugend und Schulzeit, die durch die Kriegs- und Nachkriegszeit überschattet war, verbrachte er bis zum Abitur 1929 in seiner Vaterstadt. Trotz wachsender Arbeitslosigkeit auch in den akademischen Berufen begann *Grewe* ohne Bedenken ein Studium in Münster. Er belegte zuerst Vorlesungen in Mathematik, wechselte aber nach dem Besuch der großen Experimentalvorlesung in Chemie das Studienfach und bestand Ende 1931 in Münster das erste chemische Verbandsexamen.

Als Stipendiat der Studienstiftung wurde *Grewe* schon in jungen Jahren selbständig und konnte seine Heimatstadt Münster verlassen. Sein Ziel war die Universität Göttingen, die als Hochburg der Naturwissenschaften weithin berühmt war. In zügigem Studium legte er dort Anfang 1933 das zweite chemische Verbandsexamen ab und bewarb sich bei *Adolf Windaus* um eine Doktorarbeit. Schon die ersten Schritte eigener wissenschaftlicher Forschung führten schnell zu Ergebnissen, so daß er Ende 1934 eine Dissertation „Über das antineuritische Vitamin“ vorlegen konnte und nach 11 Studiensemestern zum Dr. phil. promoviert wurde.

Als einer der jüngsten Doktoren war *Grewe* dann anschließend Forschungsassistent der Deutschen Notgemeinschaft im Arbeitskreis seines Lehrers *Adolf Windaus*. Arbeiten am Vitamin B<sub>1</sub> wurden fortgesetzt und neue am Colchicin begonnen. Aus dieser Zeit stammt auch das Gruppenbild, das *Adolf Windaus* im Kreise seiner Mitarbeiter auf der Treppe des Göttinger Instituts zeigt <sup>\*)</sup> und auf dem auch *Grewe* zu finden ist.

Unter dem politischen Druck und Zwang der damaligen Zeit schwanden die ersten Jahre ungetrübter Forschungsarbeit schnell dahin. Zwar blieb das Göttinger Chemische Institut durch die Persönlichkeit von *Adolf Windaus* vor den Zugriffen des Staates und der Partei weitgehend geschützt, doch konnte sich niemand der Spannung und der wachsenden Unruhe vor Ausbruch des zweiten Weltkrieges entziehen.

*Windaus* gab *Grewe* bald die Möglichkeit zu eigener wissenschaftlicher Forschung mit dem Ziel der Habilitation und betraute ihn gleichzeitig mit den Aufgaben des Saalassistenten im Gattermannpraktikum. Zur Wahl des Forschungsthemas schreibt *Grewe*

<sup>\*)</sup> Vgl. K. Dimroth, *Adolf Windaus 1876–1959*, Chemie in unserer Zeit **10**, 175 (1976).



Photo: Tita Binz

R. Grewel

in einer späteren Veröffentlichung: „Zur Beschäftigung speziell mit dem Morphinproblem wurde ich durch *A. Butenandt* angeregt, der damals in der *Windausschen* Schule in Göttingen wirkte und dessen Vorlesung auf dem Alkaloidgebiet auf mich einen nachhaltigen Eindruck machte“. Nach mehr als hundertjähriger Forschung war die Strukturformel des Morphins durch die Arbeiten von *R. Robinson* und *Cl. Schöpf* gesichert, nach klassischem Vorbild galt es, die Richtigkeit der Formel durch eine Synthese zu beweisen. Die Wahl des schwierigen Themas war für *Grewe*s Selbsteinschätzung charakteristisch. Geniale Veranlagung, Begeisterungsfähigkeit, Optimismus und ein Schuß Ehrgeiz waren günstige Voraussetzungen und sorgten für schnellen Fortschritt. Die Einberufung zum Wehrdienst Mitte 1939 führte zur Unterbrechung der Arbeiten, doch gelang es *Grewe* während einer Beurlaubung, sich mit einer Schrift „Synthesen in der Morphinreihe: Phenanthren-derivate mit angulärer Seitenkette“ am 22. Januar 1940 zu habilitieren. Einen Tag später ließ er sich mit *Gretel Gnant* aus Stuttgart trauen, die im Arbeitskreis von *K. Zeile* in Göttingen tätig war. Wieder wurde ein erfolgreicher Lebensabschnitt beendet und ein neuer mit ungewisser Zukunft begonnen.

Nach Ableistung des Wehrdienstes und kurzer Rückkehr nach Göttingen folgte Anfang 1942 die erneute Einberufung zum Einsatz an der Ostfront. Als Soldat erreichte ihn der Ruf auf ein Extraordinariat an der neu errichteten Universität Straßburg. Von den Kämpfen in Rußland kehrte *Grewe* mit schweren Erfrierungen der Hand in die Heimat zurück und wurde Mitte 1943 aus der Wehrmacht entlassen. Endlich konnte er sich wieder der Morphinforschung zuwenden, doch blieb ihm nur ein knappes Jahr, bis Straßburg aufgegeben wurde und die Umsiedlung zurück nach Göttingen erfolgte. Dort fand er Aufnahme im Chemischen Institut, wo er in einem behelfsmäßig eingerichteten Laboratorium im letzten Kriegswinter und auch in den Nachkriegsjahren arbeitete.

Durch aktives Eingreifen und unter Förderung der bekannten britischen Fachkollegen *H. J. Emeléus* und *A. R. Todd* aus Cambridge konnte im Herbst 1946 in Göttingen die erste wissenschaftliche Tagung der nordwestdeutschen Chemiker stattfinden. Die Zusammenkunft gab Anlaß zur Gründung der „Gesellschaft Deutscher Chemiker in der britischen Zone“, die im Jahre 1949 auf das gesamte Gebiet der Bundesrepublik erweitert wurde. Auf der Tagung trug *Grewe* zum Thema „Das Problem der Morphinsynthese“ vor und berichtete erstmals über „Morphan“ und seine schmerzstillende Wirkung. Der Vortrag und zwei kurz darauf folgende Veröffentlichungen in den Naturwissenschaften (1946) und in der Angewandten Chemie (1947) machten seinen Namen und seine Arbeiten im In- und Ausland weithin bekannt.

Als erste Auszeichnung erhielt *Grewe* durch *A. R. Todd* eine Einladung nach Cambridge für ein Jahr. Nach der Rückkehr aus England erreichte ihn wenige Monate später der ehrenvolle Ruf auf den Lehrstuhl für Organische Chemie an der Universität Kiel als Nachfolger von *Otto Diels*; er übernahm das Ordinariat am 1. Oktober 1948.

*Grewe*s Familie hatte sich inzwischen vergrößert, in Straßburg wurde 1941 sein Sohn *Gustav*, in Göttingen 1945 seine Tochter *Isabelle* geboren, in Kiel folgte 1949 *Vera* als jüngste Tochter. So mußte beim Umzug nach Kiel eine größere Wohnung gefunden werden, was damals in der zerstörten Stadt sehr schwierig war.

Der Anfang in Kiel war keineswegs leicht, da das Chemische Institut in der Brunswik weitgehend zerstört war und für die Organiker nur wenig Platz blieb. Ein im Erdgeschoß ausgebauter Laborraum und ein daneben liegendes Arbeitszimmer bildeten den Anfang.

Die wieder aufgenommene Experimentalvorlesung in der organischen Chemie mußte im Hörsaal des Botanischen Instituts gelesen werden, das ein erhebliches Stück entfernt lag; dies sei erwähnt, weil aller Zuhörer zu den Experimenten täglich hin und her getragen werden mußte. Erst im folgenden Jahr konnte in der Botanik eine Vorbereitung eingerichtet werden. In diese Zeit fielen aber auch festliche Ereignisse: einmal die Verleihung des Nobelpreises an *Otto Diels* und *Kurt Alder* im Jahre 1950 und im gleichen Jahr die Verleihung des Ehrendoktors der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät an *A. R. Todd* auf Vorschlag von *Grewe*.

Das Land Schleswig-Holstein hat nach dem Kriege den Wiederaufbau seiner Universität mit allen Kräften gefördert, am Stadtrand entstand die Neue Universität in vorhandenen Gebäudekomplexen, die den Erfordernissen entsprechend umgebaut wurden. Auch die Chemie wurde dort samt Hörsaal und Nebenräumlichkeiten angesiedelt. Schnelle Planungen für den Ausbau des neuen Instituts waren notwendig. Die große Vorlesung konnte schon 1951 in den neuen Hörsaal verlegt werden, 1952 folgte dann der Umzug des gesamten Chemischen Instituts. In seiner Ansprache zum Einzug in die neuen Räume wies *Grewe* darauf hin, um wieviel länger *A. Ladenburg*, der 1873 nach einem gewonnenen Krieg als erster Ordinarius für Chemie nach Kiel berufen worden war, hatte warten müssen, bis er in das ihm zugesagte Institut einziehen konnte.

*Grewe*s besondere Liebe und Sorgfalt galt der großen Experimentalvorlesung, die in diesen Jahren vollständig neu aufgebaut wurde. Das Praktikum richtete er nach dem Vorbild der Göttinger Schule ein und hielt für die fortgeschrittenen Studenten Spezialvorlesungen. Die Forschung erhielt kräftige Impulse durch Ausweitung der Arbeitsgebiete, so daß eine stetig wachsende Zahl von Mitarbeitern herangezogen wurde.

Gemeinsam mit *R. Juza*, der auf den Lehrstuhl für Anorganische Chemie von Heidelberg nach Kiel berufen worden war, gelang es innerhalb kurzer Zeit wieder eine Stätte zu schaffen, in der eine geregelte Ausbildung für die Studenten stattfinden konnte.

Bald erwies sich die erste Ausbauphase der Chemie in Kiel als zu klein. Mitte der fünfziger Jahre mußte ein Raumprogramm für den Neubau der Organischen Chemie ausgearbeitet werden. Hier waren die Erfahrungen, über die *Grewe* für den Bau und die Einrichtung chemischer Institute verfügte, von größtem Wert. In gleicher Weise erwies sich sein besonderes Geschick für die Verhandlungen mit den Ministerien und dem Landesbauamt als nützlich und sicherte ein schnelles Vorankommen der Bauvorhaben. Schon 1959 wurde der Grundstein für ein Hörsaal-Gebäude und den Neubau des Instituts gelegt.

*Grewe* verstand es, alle Arbeiten mit scheinbar leichter Hand zu bewältigen, doch stand dahinter eiserner Fleiß und große Anspannung bis zum Äußersten. Trotzdem wurden neue Verpflichtungen übernommen, so seine Wahl zum Dekan in den Jahren 1957/58 und der wiederholte Vorsitz in der Gesellschaft Deutscher Chemiker für den Ortsverband Kiel. Hier war es ihm stets ein Anliegen, den zum Vortrag eingeladenen Kollegen auch in persönlicher und zuvorkommender Weise zur Verfügung zu stehen.

Nachdem *Cl. Schöpf* 1955 die Herausgabe der Chemischen Berichte niedergelegt hatte, wurde ein Kollegium berufen, dem *R. Criegee*, *R. Grewe* und *A. Lüttringhaus* angehörten. Die verantwortungsvolle Arbeit als Mitherausgeber hat *Grewe* viele Jahre unter starkem, persönlichem Einsatz geleistet. In allen Bereichen seiner Wissenschaft war er durch Klarheit der Fragestellung, Prägnanz der Formulierung und Unbestechlichkeit

des Urteils weithin bekannt. Dies betraf auch seinen Grünstift beim kritischen Redigieren der Manuskripte. Aus gesundheitlichen Gründen mußte er 1963 sein Amt niederlegen.

In diesem Jahr zog in den noch nicht fertigen Neubau des Instituts *B. Franck* ein, der auf ein Extraordinariat nach Kiel berufen worden war. Erst im nächsten Jahr erfolgte dann der Umzug des gesamten Instituts.

In bewundernswerter Weise blieb *Grewe* bei allen seinen Verpflichtungen ein Lebenskünstler. So war er im privaten Bereich mehrfach als „Baumeister“ tätig und schuf sich zuerst in Kiel ein schönes Heim in Düsternbrook und später ein Landhaus in der näheren Umgebung am Westensee, wo er sich sehr wohl fühlte. Seine Erholung suchte er auf Wanderungen in der Kieler Umgebung, häufig unternahm er mit Gleichgesinnten sonntägliche Ausflüge, um die heimische Vogelwelt zu beobachten. Zu Hause gehörte seine besondere Liebe der Musik, die er auch aktiv pflegte, und dem Schachspiel, dessen wechselvolle Situationen ihm stets Anregungen boten. Starke Eindrücke empfing er auf großen Reisen ins Ausland, die er gemeinsam mit seiner Frau unternahm und über deren besondere Erlebnisse er äußerst lebendig berichten konnte. *Grewe* hielt Distanz und liebte es nicht, persönliche Angelegenheiten mitzuteilen. Diesem Zuge seines Wesens sei auch in dieser Skizze seines Lebensweges Rechnung getragen.

In den Jahren 1964–1968 war es ihm nur noch für kurze Zeit vergönnt, die Früchte seiner Lebensarbeit zu ernten. *Grewe* starb am Abend des 26. Oktober 1968 bei einem Autounfall. Viel zu früh verließ er seine Kinder und seine liebenswerte Frau, die ihm in allen Lebenslagen stets hilfreich zur Seite stand.

Das Kieler Institut, das er während zweier Jahrzehnte mit großer Tatkraft und Umsicht geleitet hat, lud im Frühjahr 1969 zu einer akademischen Feier für *Rudolf Grewe* ein. Zahlreiche Freunde und Schüler kamen nach Kiel, und *H. Henecka* aus Elberfeld hielt den Hauptvortrag über das Lebenswerk. Alle Versammelten fühlten sich durch die Ausstrahlung seiner Persönlichkeit im wissenschaftlichen und menschlichen Bereich im Gedenken an *Rudolf Grewe* zu einer großen Familie vereinigt.

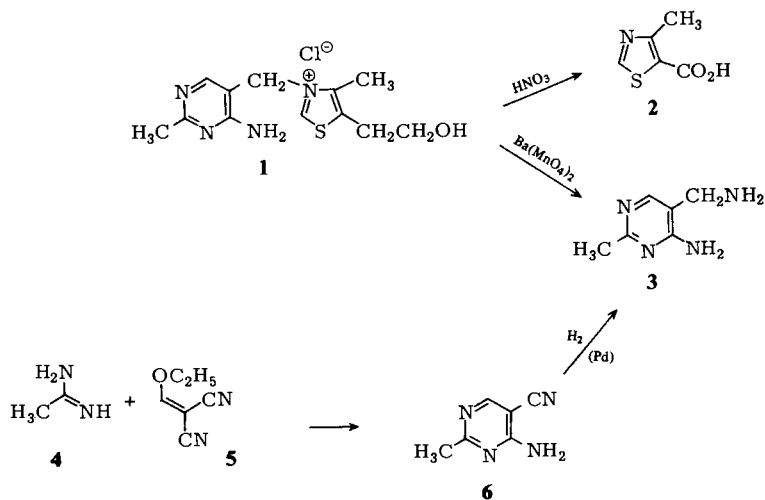
Der Verfasser verehrt in *Rudolf Grewe* den ihm in steter Freundschaft verbundenen Lehrer, dessen Forschungsweise ihm in jahrelanger Zusammenarbeit Vorbild war.

Kiel, den 26. Juli 1977

*A. Mondon*

## Das wissenschaftliche Werk Rudolf Grewe

In seiner Doktorarbeit leistete *Grewe* bereits entscheidende Beiträge zur Konstitutionsermittlung des Vitamins B<sub>1</sub>. Durch vorsichtige Oxidation mit Salpetersäure erhielt er eine Säure C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>S<sup>(1)</sup>, die kurze Zeit später von *Williams*<sup>1)</sup> als 4-Methylthiazol-5-carbonsäure (**2**) erkannt wurde. Noch wichtiger war die Isolierung und Charakterisierung des Diamins **3**, das bei der kontrollierten Oxidation von Vitamin B<sub>1</sub> mit Bariumpermanganat entsteht<sup>(2)</sup>. *Grewe*<sup>(4)</sup> gelang bald darauf der Strukturbeweis für diese Schlüsselsubstanz durch Hydrierung des Nitrils **6**, das durch Kondensation von Acetamidin (**4**) mit (Ethoxymethylen)malodinitril (**5**) erhältlich ist. Diese Erkenntnisse bereiteten den Weg zur Ableitung von Formel **1** für Vitamin B<sub>1</sub><sup>(4-6, 2)</sup> und für dessen Synthese, die kurz hintereinander *Andersag* und *Westphal*<sup>3)</sup> und *Williams*<sup>4)</sup> gelang. Das eigentliche Verdienst an der Konstitutionsaufklärung kommt neben *Williams* ohne Zweifel *Grewe* zu.



Nach Abschluß der Arbeiten am Vitamin B<sub>1</sub> hat *Grewe* kurz an der Konstitutionsfestlegung des Colchicins mitgearbeitet durch Ermittlung der Konstitution einer Iodmethoxy-phthalsäure<sup>5)</sup>, um sich dann, angeregt durch *A. Butenandt*<sup>6)</sup>, einem der ältesten Probleme der Alkaloid-Chemie, dem Problem der Morphin-Synthese, zuzuwenden.

Die Konstitutionsformel des Morphins (**8**) war dank den Arbeiten von *Robinson*<sup>7)</sup> und *Schöpf*<sup>8)</sup> seit dem Jahre 1925 bekannt.

<sup>1)</sup> R. R. Williams, J. Am. Chem. Soc. **57**, 229 (1935).

<sup>2)</sup> R. R. Williams, J. Am. Chem. Soc. **58**, 1063 (1936).

<sup>3)</sup> H. Andersag und K. Westphal, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **70**, 2035 (1937); I. G. Farbenindustrie, D. R. P. 704 236 (20. Febr. 1941) [Chem. Abstr. **36**, 1046<sup>1</sup> (1942)].

<sup>4)</sup> R. R. Williams, J. Am. Chem. Soc. **58**, 1504 (1936).

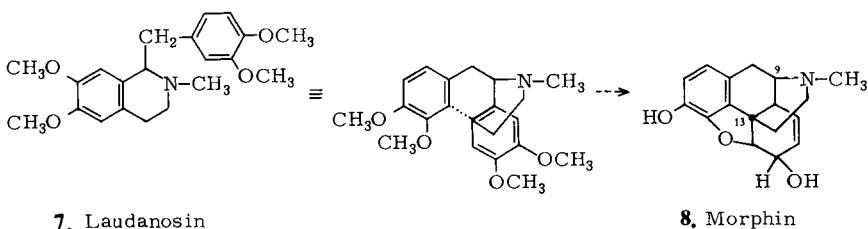
<sup>5)</sup> S. wissenschaftl. Veröffentl.<sup>(7)</sup>; etwas später liegen noch zwei kurze Arbeiten über die Lichtempfindlichkeit des Colchicins („Lumicolchicin“): Wissenschaftl. Veröffentl.<sup>(8, 9)</sup>.

<sup>6)</sup> S. in <sup>(36)</sup>, und zwar S. 199.

<sup>7)</sup> J. M. Gulland und R. Robinson, Mem. Manchester Phil. Soc. **69**, 79 (1925).

<sup>8)</sup> C. Schöpf, Liebigs Ann. Chem. **452**, 211 (1927); C. Schöpf und Th. Pfeifer, ebenda **483**, 157 (1930).

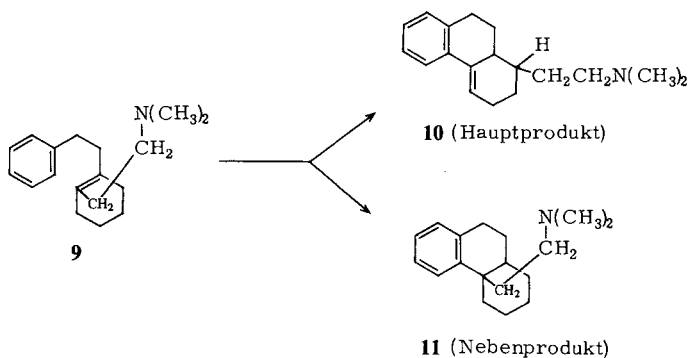
Da in der Natur einfach gebaute Isochinolin-Alkaloide wie die Py-Tetrahydro-Derivate Laudanosin (7) oder Reticulin zusammen mit den eigentlichen Opium-Alkaloiden in der gleichen Pflanze (*Papaver somniferum*) vorkommen, hatte bereits *Robinson* 1925<sup>9)</sup> einen biogenetischen Zusammenhang zwischen den Benzyl-tetrahydroisochinolin-Alkaloiden und den Morphinbasen vermutet, z. B.:



Dabei finden sich auch die sauerstoffhaltigen Substituenten des Laudanosins im Morphin an den entsprechenden Stellen wieder. Da alle damaligen Versuche, dieses biogenetische Schema experimentell zu verwirklichen, mißlangen, hat *Robinson*<sup>10)</sup> 1933 die Lage auf dem Gebiet einer der Biogenese analogen Synthese des Morphin-Skeletts resignierend dahingehend charakterisiert, daß „only a fortunate and partly fortuitous discovery will reveal the appropriate conditions“. Auch *Schöpf*<sup>11)</sup> konnte zunächst nicht erklären, unter welchen Bedingungen eine solche „recht undurchsichtige Aneinanderlagerung der zwei Benzolkerne eines Benzyl-isochinolin-Derivates“ möglich sein sollte.

Da das Morphin ein partiell hydriertes Phenanthren-System enthält, lag es zunächst nahe, dem erstrebten Ziel eines Aufbaus des Morphin-Skeletts über die Synthese geeigneter Phenanthren-Derivate näherzukommen. *Grewe*<sup>(32-37)</sup> begann 1939 mit systematischen Versuchen zur Herstellung geeignet substituierter partiell hydrierter Phenanthrene, wobei er sich der *Bogertschen* Methode zur Synthese von Octahydrophenanthrenen<sup>12)</sup> bediente.

Ein erster richtungweisender Erfolg gelang ihm dabei mit der Cyclisierung des ( $\beta$ -Phenylethyl)cyclohexen-Derivates 9, in dem die Cyclohexen-Doppelbindung ditertiär ist durch Substitution mit einem  $\beta$ -Dimethylaminoethylrest:



<sup>9)</sup> R. Robinson in Lit.<sup>7)</sup>.

<sup>10)</sup> R. Robinson und S. Sugawara, J. Chem. Soc. **1933**, 280.

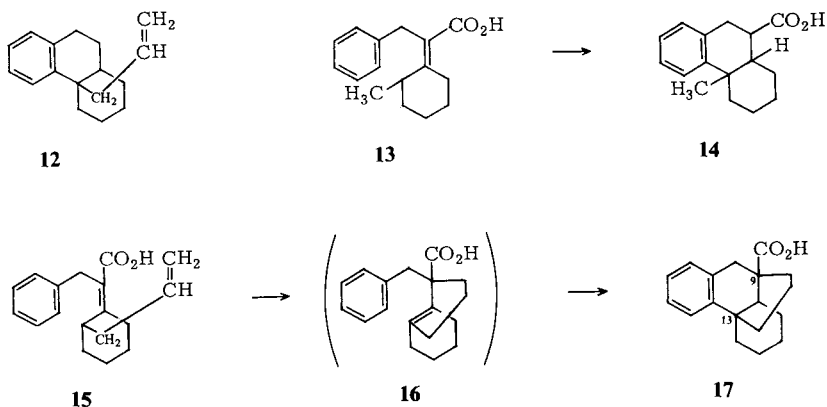
<sup>11)</sup> C. Schöpf und K. Thierfelder, Liebigs Ann. Chem. **497**, 22 (1932).

<sup>12)</sup> D. Perlman, D. Davidson und M. T. Bogert, J. Org. Chem. **1**, 288 (1936).

Neben dem durch eine Doppelbindungsverschiebung entstehenden Hauptprodukt **10** entstand in geringer Menge das gewünschte angulare Derivat **11**.

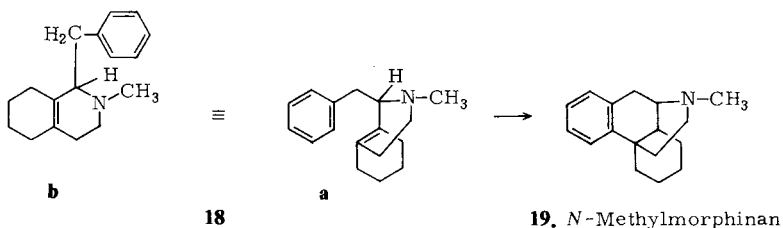
Grewe konnte dann in weiteren Versuchen zeigen, daß die Bildung eines angular substituierten Derivates **12** als Hauptprodukt möglich ist, wenn man z. B. von dem **9** entsprechenden Allylderivat ausgeht.

Weitere Versuche galten dem Ziel, das C-Atom 9 (Morphin-Zählung; vgl. **8**) zur Anbindung an eine N-Funktion reaktionsfähig zu machen, etwa über eine konventionelle Abwandlung einer Carboxylgruppe. So entsteht bei der *Bogert*-Kondensation der Carbonsäure **13** das Derivat **14** hier in besonders bemerkenswerter Weise unter primärer Verschiebung der zur Carboxylgruppe konjugierten Doppelbindung in die ditertiäre  $\beta,\gamma$ -Stellung.



Kombiniert man beide Experimente, indem man die Methylgruppe in **13** durch den Allylrest ersetzt, so gelangt man zu dem zweifach ungesättigten **15**, aus dem bei der *Bogert*-Kondensation überraschenderweise ein gesättigter Stoff entsteht, dem nur die tetracyclische Konstitution **17** zukommen kann und der nur über die nicht faßbare Zwischenstufe **16** entstanden sein kann.

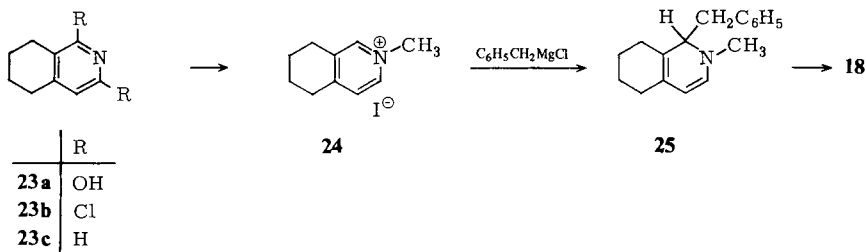
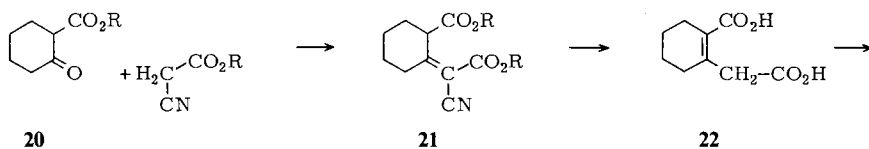
Hiermit war zum ersten Mal die Synthese eines dem tetracyclischen Kohlenstoff-Stickstoff-System des Morphins isosteren Kohlenstoff-Systems gelungen. Um zur erwünschten Synthese des Morphin-Skeletts zu gelangen, müßte man also **16** durch Ersatz der Carboxylgruppe durch Wasserstoff und des  $\alpha$ -ständigen  $\text{CH}_2$ -Ringgliedes durch eine  $\text{N}-\text{CH}_3$ -Gruppe in eine Base **18a** verwandeln, aus der bei Behandlung mit Phosphorsäure nach *Bogert* die – später *N*-Methylmorphinan genannte – Verbindung **19** entstehen sollte.





Tatsächlich ist nun **18a** nichts weiter als das damals noch unbekannte 1-Benzyl-*N*-methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin (**18b**). Da **18** relativ leicht synthetisierbar erschien, hatte *Grewe* damit erstmalig durch systematische Experimente einen Weg offen gelegt, den als Weg der Biogenese vermuteten Übergang „zwischen den Alkaloiden der 1-Benzylisochinolin-Gruppe und der Morphingruppe im Experiment nachzuahmen“<sup>(39)</sup>.

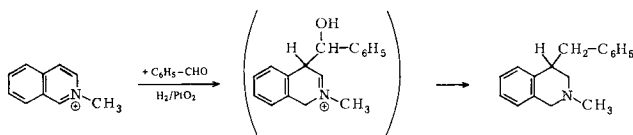
**18** ließ sich relativ leicht synthetisieren<sup>(39)</sup>: aus dem Cyclohexanon-2-carbonsäure-ester **20** entsteht bei der Kondensation mit Cyanessigester nach *Cope*<sup>(13)</sup> der Cyclohexylen-ester **21**, hieraus mit konz. Salzsäure die Dicarbonsäure **22**, die beim Erhitzen mit Ammoniumcarbonat in 1,3-Dihydroxy-*Bz*-tetrahydroisochinolin (**23a**) übergeht.



Auf konventionellem Weg erhält man hieraus über die 1,3-Dichlorverbindung (**23b**) das *Bz*-Tetrahydroisochinolin (**23c**). Beim Behandeln des zugehörigen Iodmethylats (**24**) mit Benzylmagnesiumchlorid bildet sich das sehr unbeständige 1-Benzyl-*N*-methylhexahydroisochinolin (**25**), dessen alsbaldige, leicht realisierbare katalytische Hydrierung die gesuchte Base **18**, das 1-Benzyl-*N*-methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin, ergibt, die die „Vorstufe“ zum Morphinan-Ringschluß darstellt<sup>(14)</sup>.

<sup>13)</sup> A. C. *Cope*, C. M. *Hofmann*, C. *Wyckoff* und E. *Hardenbergh*, J. Am. Chem. Soc. **63**, 3452 (1941).

<sup>14)</sup> Die Unbeständigkeit der im Py-Teil 1,2-dihydrirten *N*-Methylisochinoline, die aus quartären Isochinolinen auch bei der Hydrierung als Primärprodukte entstehen, ist bedingt durch ihre große Reaktions- und Umlagerungsfähigkeit, etwa über intermediär entstehende tautomere Enamin-Formen vom 1,4-Dihydrotyp. So fand *Grewe* später, daß beim Hydrieren von Isochinolin-iodmethylat in methanolischer Lösung bei Gegenwart von Benzaldehyd in schwach alkalischer Reaktion über  $\text{PtO}_2$  – wahrscheinlich über ein aldolartiges Addukt aus der Enaminform heraus – *N*-Methyl-4-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin entsteht:



Eine analoge Reaktion tritt auch beim Zusammenhydrieren von Isochinolin selbst mit Aldehyden oder Ketonen in Eisessiglösung ein<sup>(50)</sup>.

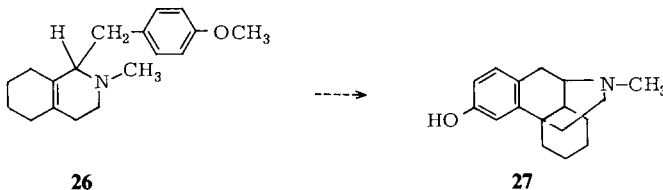
Tatsächlich entsteht nun erwartungsgemäß aus **18** bei 3-tägigem Erhitzen in konz. Phosphorsäure auf 150 °C mit etwa 50% Ausbeute eine gesättigte, leicht kristallisierende Base, die sich als das gesuchte *N*-Methylmorphinan (**19**) erwies.

Überraschenderweise besitzt diese synthetische Base trotz Fehlens sämtlicher Sauerstoff-Funktionen des Morphins eine analgetische Wirksamkeit von gleicher Größenordnung wie das natürliche Morphin. Da es als sehr wahrscheinlich gelten durfte, daß auch der vermutete biogenetische Übergang der Benzyl-tetrahydroisochinolin-Alkaloide in die Morphin-Reihe nach einem ähnlichen Ringschlußprinzip verläuft, lag es nahe zu versuchen, den neuen Morphinan-Ringschluß nun auch auf geeignete hydroxylierte Benzyl-isochinolin-Vorstufen zu übertragen, um schrittweise zu Derivaten größerer Morphin-Ähnlichkeit vorzudringen mit dem Endziel einer Totalsynthese des natürlichen Morphins.

Der *Grewesche* Morphinan-Ringschluß begegnete naturgemäß in der pharmazeutischen Industrie besonderem Interesse, da damals nur wenige rein-synthetische Substanzen mit morphinähnlicher analgetischer Wirksamkeit bekannt waren, das neue Ringschlußprinzip jedoch die Möglichkeit bot, neue Basen morphinähnlicher Konstitution und Wirksamkeit herzustellen und vielleicht auch das Suchtproblem neu anzugehen. Es ist daher nicht verwunderlich, daß neben *Grew*e auch zwei Arbeitskreise der pharmazeutischen Industrie<sup>15, 16)</sup> unabhängig voneinander versuchten, gestützt auf *Grewes* richtungsweisende Entdeckung, neue Wege zum Ausbau der Morphinan-Chemie zu entwickeln.

Präparativ am einfachsten erschien es dabei zunächst, eine oder zwei phenolische Hydroxylgruppen in den aromatischen Ring des *N*-Methylmorphinans morphingerecht einzuführen. Hierbei zeigte sich, daß das eigentliche Problem der Synthese neuer hydroxylierter Morphinane nicht der Morphinan-Ringschluß, sondern die Synthese geeigneter „Vorstufen“ war.

So benötigt man zur Herstellung von 3-Hydroxy-*N*-methyl-morphinan (**27**) mit morphinanaloger Stellung der phenolischen Hydroxygruppe die Vorstufe **26**, die entsprechend der Reaktionsfolge **24** → **25** durch Addition von *p*-Methoxybenzylmagnesiumhalogenid an **24** darstellbar sein sollte. Die präparativ ergebige Herstellung einer solchen Grignard-Verbindung war damals jedoch nach üblicher Methodik nicht möglich, da bei der Reaktion von Anisyl- oder Veratrylchlorid mit Magnesium in Ether als Reaktionshauptprodukt ein Diphenylether-Derivat, nicht jedoch ein Mg-Halogenid entsteht<sup>17)</sup>.

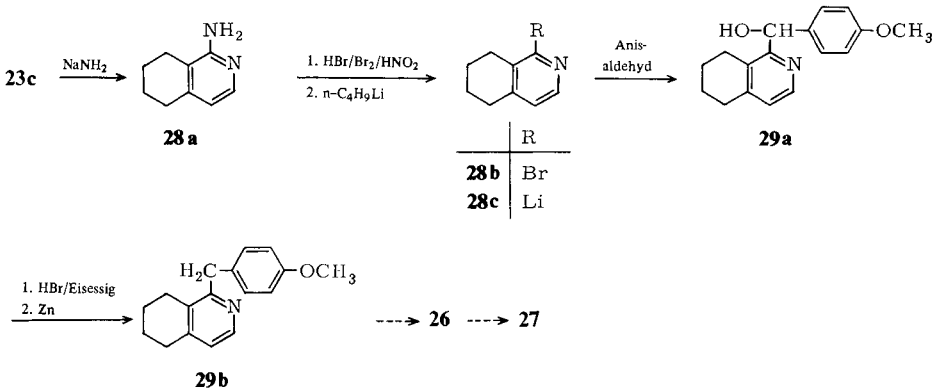


<sup>15)</sup> O. Schnider und Mitarb. (Hoffmann-La Roche AG, Basel).

<sup>16)</sup> H. Henecke (Bayer AG, Werk Elberfeld).

<sup>17)</sup> Erst M. G. Van Campen, D. F. Meisner und S. M. Parameter, J. Am. Chem. Soc. **70**, 2296 (1948), fanden, daß eine solche Grignardierung bei Anwendung eines großen Überschusses an metallischem Magnesium leicht gelingt.

Grewe<sup>(40)</sup> benutzte daher zur Herstellung der Anisyl-Vorstufe **26** einen anderen, zugleich variationsfähigen Weg: ausgehend vom Bz-Tetrahydroisochinolin (**23c**) erhält man mit Natriumamid nach *Tschitschibabin* das 1-Aminoderivat **28a**, aus dem unter vorsichtiger Reaktionsführung bei tiefer Temperatur durch Einwirkung von Bromwasserstoffsäure, Brom und Natriumnitrit das 1-Brom-Bz-tetrahydroisochinolin (**28b**) entsteht. Durch Metallierung mit n-Butyllithium in Ether bei  $-35^{\circ}\text{C}$  erhält man eine Lösung der 1-Lithio-Verbindung **28c**, die mit Aldehyden, hier mit Anisaldehyd zu Carbinolen wie **29a** reagiert.



Durch aufeinanderfolgende Behandlung von **29a** bei Raumtemperatur mit HBr/Eisessig und danach mit Zinkstaub erhält man das 1-Anisyl-Bz-tetrahydroisochinolin (**29b**), dessen Iod- bzw. Chlormethylat bei katalytischer Hydrierung über Platin in Gegenwart von Alkali und einer Spur Iod die gesuchte Anisyl-Vorstufe (**26**) ergibt, die bei 6stündigem Kochen in 48proz. Bromwasserstoffsäure in 3-Hydroxy-N-methylmorphinan (**27**) übergeht. Dieses auch in der Basizität dem Morphin analoge Morphinan-Derivat zeichnet sich durch besonders intensive und lang anhaltende analgetische Wirkung bereits bei einem Zehntel der bei Morphin üblichen Dosis (1.5 mg gegenüber 15 mg Morphin s. c.) aus; bei Einnahme per os bewirkt eine Dosis von 5 mg 6stündige Schmerzfreiheit bei stark schmerzhaften Erkrankungen.

Der neue Stoff ist auch in seinen physikalischen und chemischen Eigenschaften ein Abbild des Morphins: er zeigt ebenfalls den dem Morphin eigenen unerwartet hohen Schmelzpunkt sowie analoge Löslichkeiten. Durch Methylieren der phenolischen Hydroxylgruppe gelangt man zu einem dem Codein in Eigenschaften und Wirksamkeit analogen Methylether mit nur noch relativ geringer analgetischer, jedoch ausgeprägter anti-tussiver Wirksamkeit.

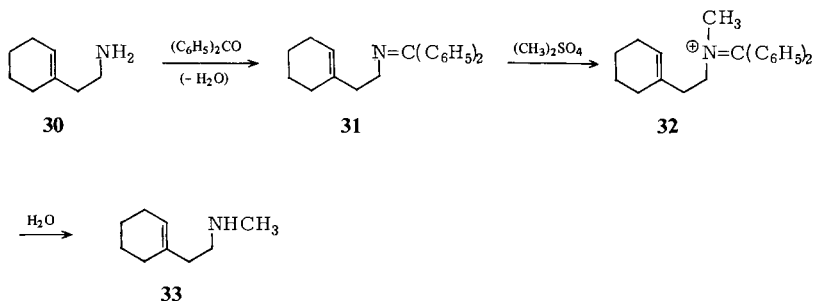
Die große Bedeutung von **27** regte auch wissenschaftliche Arbeitskreise der pharmazeutischen Industrie<sup>15, 16)</sup> zu Synthesen des Octahydroisochinolins **26** bzw. seines 9,10-Hydratationsderivates an. Dabei übertrugen Chemiker der Fa. Hoffmann-La Roche<sup>18)</sup> die *Bischler-Napieralsky*-Synthese auf die entsprechenden N-Acylderivate von  $\beta$ -(1-Cyclohexenyl)ethylamin und dessen N-Methylderivat, während von der Bayer AG<sup>19)</sup>

<sup>18)</sup> O. Schnider und A. Grüssner, *Helv. Chim. Acta* **32**, 821 (1949); O. Schnider und J. Hellerbach, ebenda **33**, 1437 (1950).

<sup>19)</sup> H. Henecka, *Liebigs Ann. Chem.* **583**, 118 (1953).

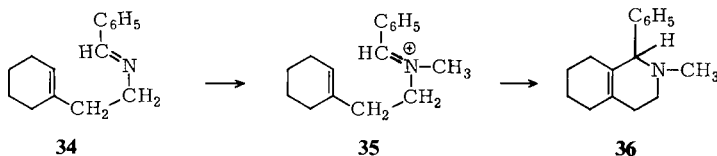
$\beta$ -(1-Cyclohexenyl)ethylamin mit *p*-Methoxyphenylglycidester nach einer modifizierten *Pictet-Spengler*-Synthese zu 1-(*p*-Methoxybenzyl)-10-hydroxy-decahydroisochinolin kondensiert wurde.

Nach Kenntnis der Synthese-Methode der Schweizer Arbeitsgruppe hat auch *Grewe*<sup>(42)</sup> die Eignung der *Pictet-Spengler*-Synthese zum Aufbau der Vorstufe in der ihm eigenen systematischen Arbeitsweise untersucht. Dabei gelang ihm eine elegante Synthese des zur Kondensation benötigten *N*-Methyl- $\beta$ -(1-cyclohexenyl)ethylamins (**33**) über die aus  $\beta$ -(1-Cyclohexenyl)ethylamin (**30**) und Benzophenon erhaltene *Schiffsche* Base **31**. Nach Addition von Dimethylsulfat zu **32** tritt mit Wasser leicht Hydrolyse zu **33** ein:



Diese Synthese läßt sich vorteilhaft ohne Isolierung der Zwischenstufen als „Eintopfverfahren“ in hoher Ausbeute (86%) durchführen. Sie hat sich zur Monomethylierung primärer Amine als allgemein anwendbar erwiesen<sup>20)</sup>.

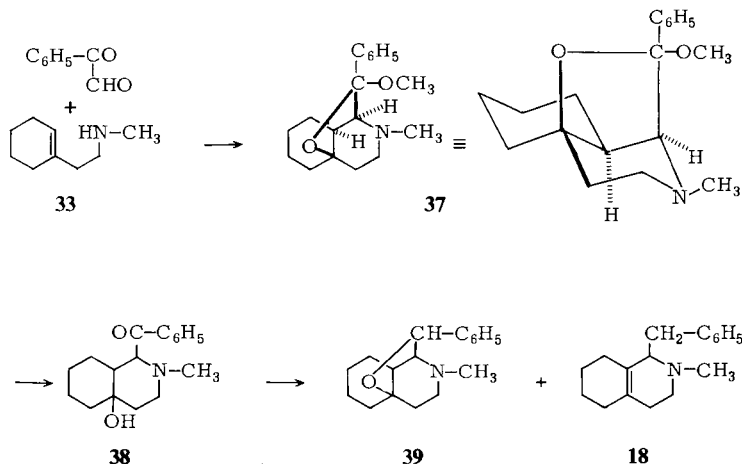
Kondensiert man **30** mit Benzaldehyd zur *Schiffschen* Base **34** und lagert Dimethylsulfat an zum quartären Salz **35**, so entsteht beim Lösen dieses Salzes in Wasser spontan das 1-Phenyl-*N*-methyl-octahydroisochinolin (**36**). Dies ist wohl die eleganteste Variante des *Pictet-Spenglerschen* Synthesepinzips.



Die besondere Empfindlichkeit des Phenylacetaldehyds und seiner Hydroxy-Derivate, die *Grewe* bei seinen *Pictet-Spengler*-Synthesen der Morphinan-Vorstufen als Reaktionskomponenten in Substanz anwandte, machte die Herstellung größerer Mengen problematisch. *Grewe* versuchte daher diese Schwierigkeiten zu umgehen durch Ersatz der Phenylacetaldehyde durch das beständige Phenylglyoxal und seine Hydroxy-Derivate<sup>(44)</sup>. Eine Kondensation von Phenylglyoxal mit dem Hydrochlorid von **33** gelingt nur beim Stehenlassen in methanolischer Lösung; es entsteht mit 53% Ausbeute ein Methylether mit Lactolid-Struktur **37**, dessen Decahydroisochinolinring vermutlich dem *trans*-Decalin-Typ angehört. Beim Auflösen von **37** in verd. wäßriger Säure entsteht dann unter Verseifung des Lactolids das gewünschte 1-Benzoyl-*N*-methyl-10-hydroxy-decahydroisochinolin (**38**) in

<sup>20)</sup> H. Henecka, unveröffentlicht.

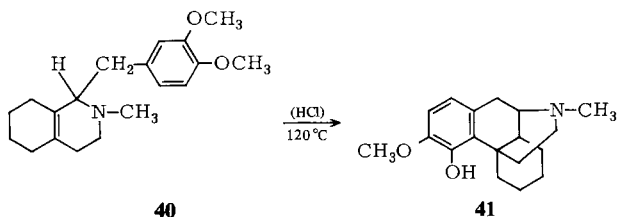
hoher Ausbeute als sehr empfindliche und nur in sehr reinem Zustand einige Zeit haltbare Verbindung.



Die Reduktion der Benzoylgruppe gelang daher erst nach einer Reihe vergeblicher Versuche durch Anwendung einer von *Kindler*<sup>21)</sup> variierten Methode nach *Rosenmund*<sup>22)</sup>, mit der arylierte  $\alpha$ -Alkanolamine zu Alkylaminen reduzierbar sind: Hydrierung in Eisessiglösung über Pd/BaSO<sub>4</sub> bei 100°C bei Gegenwart starker Schwefelsäure führte zu einem Gemisch des Ethers **39** (aus der zunächst entstandenen Benzhydrolstufe; Ausb. 66%) und dem bereits bekannten 1-Benzyl-*N*-methyl-octahydroisochinolin (**18**); Ausb. 22%.

Auch in einer analogen Versuchsreihe<sup>(48)</sup> mit 3-Acetoxy-4-methoxy-phenylglyoxal wurden ähnliche Ergebnisse erzielt. Eine präparativ günstige Synthese der „Vorstufen“ wurde daher auf dem Weg der *Pictet-Spengler*-Synthese unter Anwendung von Phenylglyoxal nicht erreicht.

*Grewe*<sup>(40)</sup> hatte inzwischen mit der bereits früher erarbeiteten Synthese der zum Morphinan-Ringschluß geeigneten Vorstufen – Kondensation von 1-Lithio-*Bz*-tetrahydroisochinolin mit aromatischen Aldehyden – durch Verwendung von Veratrumaldehyd das 1-Veratryl-*N*-methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin (**40**) erhalten.

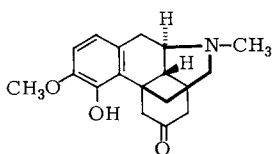
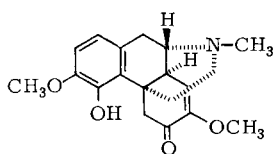


Beim Studium des Morphinan-Ringschlusses dieser Veratryl-Vorstufe gelang ihm und seinen Mitarbeitern ein spektakulärer Erfolg: bei 10stündigem Erhitzen mit konz.

<sup>21)</sup> K. Kindler, B. Hedemann und E. Schärfe, Liebigs Ann. Chem. **560**, 215 (1948).

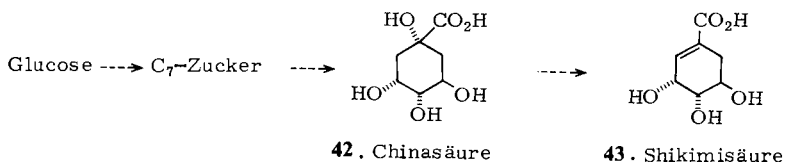
<sup>22)</sup> K. W. Rosenmund und E. Karg, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **75**, 1850 (1942).

Salzsäure auf 120°C unter Einleiten von Chlorwasserstoff wird zunächst die *meta*-ständige Methoxygruppe verseift, gefolgt vom Morphinan-Ringschluß in die *ortho*-Stellung zur freien Hydroxy-Gruppe unter Bildung von 4-Hydroxy-3-methoxy-*N*-methylmorphinan (**41**), das sich in allen Eigenschaften als identisch erwies mit einem wichtigen Abbauprodukt natürlicher Morphin-Alkaloide, dem *d,l*-Tetrahydro-desoxycodein, dessen *l*-Verbindung aus *l*-Dihydrothebainon (**41a**) und dessen *d*-Verbindung aus Sinomenin (**41b**) durch *Clemmensen*-Reduktion erhalten werden<sup>23)</sup>. Damit war erstmalig eine wissenschaftlich bedeutsame Verknüpfung der synthetischen mit der analytischen Morphin-Forschung gelungen.

**41a****41b**

Grewe war sich der Bedeutung dieses Ergebnisses seiner Forschungen voll bewußt: „Die Synthese des *l*-Tetrahydro-desoxycodeins liefert erstmalig den absoluten Beweis, daß die von *Robinson* vor 25 Jahren aufgestellte Formel für das Morphingerüst richtig ist. Darüber hinaus ist das verwendete übersichtliche Verfahren auch im Hinblick auf die Entstehung des Morphins in der Pflanze aufschlußreich. Der sehr überraschende *ortho*-Ringschluß eines Benzyl-isochinolin-Derivates und die Tatsache, daß außerdem die richtige sterische Anordnung der hydrierten Ringe resultiert, sprechen für eine enge Beziehung zwischen unserem Ringschlußprinzip und der Biogenese des Morphins“<sup>24)</sup>.

Die Leichtigkeit, mit der es gelang, die Veratryl-Vorstufe **40** durch „*ortho*-Ringschluß“ in Tetrahydro-desoxycodein **41** überzuführen, legte die Vermutung nahe, daß in der Gruppe der im Cyclohexyl-Teil der „Vorstufen“ geeignet mit Sauerstoff-Funktionen – Hydroxy- bzw. Ketogruppen – substituierten Derivate vielleicht die biogenetischen Vorstufen der Morphinalkaloide Thebain, Codein und Morphin zu suchen sind. Da die gemeinsame Vorstufe zur Biogenese der hydroxylierten Benzyltetrahydroisochinolin-Alkaloide das 2,3-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) darstellt, dieses selbst aber biogenetisch aus der mit Glucose bzw. Heptulosen verknüpften *Chinasäure* (**42**) und *Shikimisäure* (**43**) entstanden ist<sup>25a, b)</sup>, lag der Versuch nahe, durch Abwandlung der China-



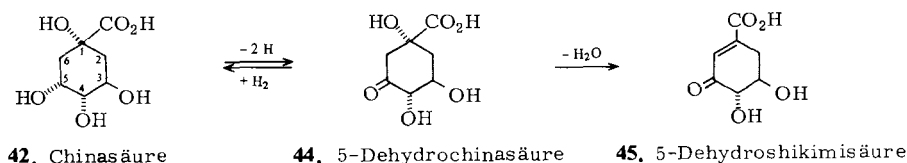
<sup>23)</sup> *H. Kondo* und *E. Ochiai*, Liebigs Ann. Chem. **470**, 227 (1929).

<sup>24)</sup> Wörtlich zitiert aus<sup>(40)</sup>, und zwar S. 179.

<sup>25)</sup> <sup>25a)</sup> Zusammenfassende Darstellung siehe bei *K. Mothes* und *H. R. Schütte*, Biosynthese der Alkaloide, S. 74 ff. und 367 ff., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1969. – <sup>25b)</sup> s. a.: *J. J. Salamon* und *B. D. Davis*, J. Am. Chem. Soc. **75**, 5567 (1953).

bzw. Shikimisäure zu geeignet substituierten Cyclohexenyl-ethylaminen zu gelangen, die durch Kondensation mit Homoveratrumaldehyd „Vorstufen“ ergeben sollten, die bei dem dann vielleicht sehr leicht eintretenden Morphinan-Ringschluß unmittelbar in Thebain, Codein, Morphin oder entsprechende, im Ring C ketonisierte Derivate übergehen würden\*).

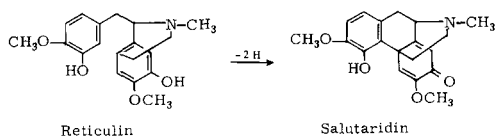
Obwohl die Auffindung der Chinasäure in der Chinarinde durch den Apotheker *Hofmann* im Jahre 1790 zu den frühesten Entdeckungen der Organischen Chemie gehört<sup>26)</sup>, war über ihre Chemie zu Beginn der fünfziger Jahre relativ wenig bekannt. Da Chinasäure nur in Ausnahmefällen Zwischenprodukt biologischer Reaktionsketten ist, und da Glucose biogenetisch über eine C<sub>7</sub>-Stufe direkt in 5-Dehydrochinasäure bzw. 5-Dehydroshikimisäure übergeht<sup>27)</sup>, untersuchte *Grewe* zunächst den Übergang Chinasäure (42) → Shikimisäure (43) auf rein chemischem Wege<sup>(20)</sup>. Er konnte zeigen, daß kalte Salpetersäure bei vorsichtiger Reaktionsführung ein geeignetes Mittel zur Dehydrierung der Chinasäure ist. Hierbei entsteht zunächst durch Dehydrierung der sekundären Hydroxygruppe in 5-Stellung die 5-Dehydrochinasäure (44) und hieraus bei weiterer Säureeinwirkung durch Wasserabspaltung aus der tertiären Hydroxygruppe in 1-Stellung die 5-Dehydroshikimisäure (45).



Bei der katalytischen Hydrierung von 44 in alkoholischer Lösung bildet sich Chinasäure (42) zurück, während in saurem Medium 5-Desoxychinasäure entsteht. Reduktion des aus 45 leicht erhältlichen Methylesters 45a mit Natriumborhydrid lieferte dann Shikimisäuremethylester 43a neben dem Epimeren 43b.

Die Umwandlung der Shikimisäure in Chinasäure gelang *Grewe*<sup>(12)</sup> über die 1,2-Dibromverbindung 46, die in wäßriger Lösung mit Silbercarbonat unter Austausch des tertiären Broms gegen Hydroxyl und anschließende Lactonisierung in 6-Bromchinid (47) übergeht. Die zugehörige Triacetylverbindung wurde katalytisch enthalogeniert und dann alkalisch zur Chinasäure (42) verseift.

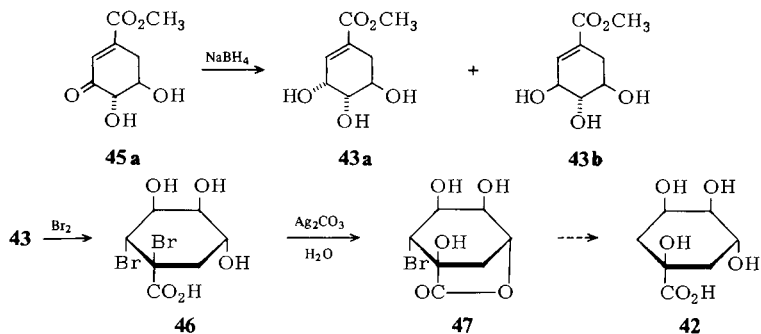
\* Wie wir heute wissen, verläuft die Biogenese des Morphins (bzw. Thebains) tatsächlich über einen Morphinan-Ringschluß eines hydroxylierten 1-Benzyl-tetrahydroisochinolin, jedoch nicht nach dem *Bogertschen* Mechanismus, sondern nach einer oxidativen Phenolkupplung entsprechend der *Pummererschen* Phenoldehydrierung ausgehend vom Reticulin über das „Dienon“ Salutaridin:



(*D. H. R. Barton, A. R. Battersby*, Literatur bei *K. Mothes* und *H. R. Schütte*, in Lit.<sup>25a)</sup>, S. 379.)

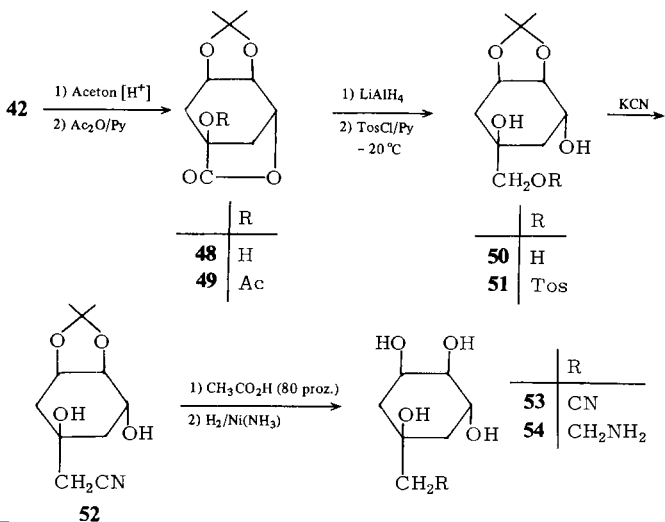
<sup>26)</sup> *M. S. Bomp*, Liebigs Ann. Chem. 6, 1 (1833).

<sup>27)</sup> *P. R. Srinivasan, M. Katagiri* und *D. B. Sprinson*, J. Am. Chem. Soc. 77, 4943 (1955).



Bereits frühzeitig hat *Grewe* neben diesen Umwandlungen versucht, zur Herstellung einer Morphinan-Vorstufe die Carboxylgruppe der Chinasäure in eine  $\beta$ -Aminoethylgruppe abzuwandeln. Zur Verwirklichung der Reaktionsfolge Carbonsäure  $\rightarrow$  Alkohol  $\rightarrow$  Cyanmethyl-Derivat  $\rightarrow$   $\beta$ -Aminoethyl-Derivat<sup>(10)</sup> mußten zwei Besonderheiten der Chemie der Chinasäure berücksichtigt werden: einmal die unter Säureeinfluß leicht eintretende Lactonisierung zum Chinid und andererseits die relativ leichte Aromatisierung durch starke Säuren zur Protocatechusäure. Die angestrebte Umwandlung der Chinasäure gelang auf folgende Weise:

Nach *H. O. L. Fischer*<sup>28)</sup> aus Chinasäure (**42**) mit Aceton/Chlorwasserstoff gewonnenes Acetonchinid (**48**) wird an der tert. Carbinolgruppe zum Acetyl-acetonchinid (**49**) acetyliert, das mit etherischer Lithiumalanat-Lösung unter gleichzeitiger Abspaltung der Acetylgruppe glatt in Aceton-chinaalkohol (**50**) übergeht. Mit *p*-Toluolsulfonylchlorid/Pyridin bei  $-20^\circ\text{C}$  wird nur die primäre Alkoholgruppe zur Monotosylverbindung **51** tosyliert, die bereits beim Schütteln in alkoholischer Lösung mit Kaliumcyanid in hoher Ausbeute in Aceton-homochinasäurenitril (**52**) übergeht. Nach Entfernen der Acetalschutzgruppe wird das Nitril **53** zum gewünschten  $\beta$ -Chino-ethylamin (**54**) hydriert.

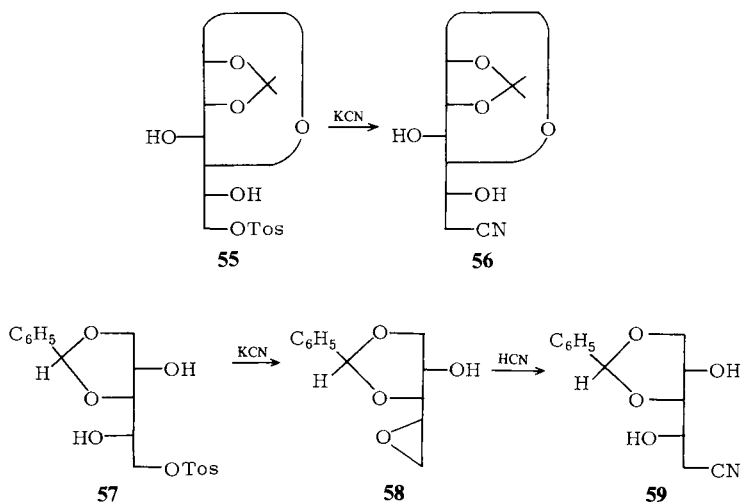


<sup>28)</sup> *H. O. L. Fischer*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **54**, 780 (1921).



Versuche zur Umsetzung des Amins **54** mit Benzaldehyd verliefen nicht in erwarteter Weise, so daß weitere Versuche in Richtung einer *Pictet-Spengler*-Synthese wenig aussichtsreich erschienen.

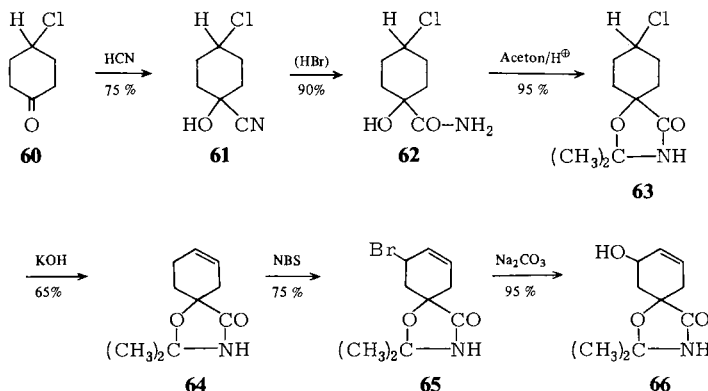
Der unerwartet leichte nucleophile Austausch des primären Tosylat-Restes in **51** gegen die Cyangruppe veranlaßte *Grewe*, eine analoge Reaktion auch in der Glucose-Reihe zu versuchen. Dabei sollte über das Tosylat der 6-ständigen primären Alkoholgruppe der Glucose eine Verlängerung der Kohlenstoffkette des Zuckers am nicht-reduzierenden Ende möglich sein. Tatsächlich gelang es *Grewe* und *Rockstroh*<sup>(11)</sup>, diese Reaktionsfolge zu verwirklichen: eine alkoholische Lösung des 6-Tosylates der 1,2-Isopropylidenglucose (**55**) reagiert bereits mit einer alkoholischen Suspension von Kaliumcyanid unter Bildung des Nitrils **56** neben einer geringen Menge des 5,6-Epoxids. Das Nitril läßt sich nach konventionellen Methoden in Derivate einer Uronsäure überführen, die ein Kohlenstoffatom mehr enthält als Glucose.



Eine ähnliche Kettenverlängerung gelang *Grewe* und *Pachaly*<sup>(13)</sup> in der Reihe des Arabits. Hierbei wurde einwandfrei gezeigt, daß die Bildung des Nitrils **59** aus dem Tosylat **57** über das Epoxid **58** verläuft.

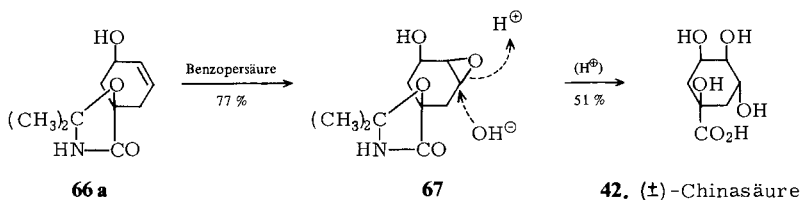
Bei weiteren Forschungen in der Reihe der China- bzw. Shikimisäure widmete sich *Grewe* zunächst Versuchen zu einer Totalsynthese der Chinasäure. Eine solche bisher noch nicht bekannte Synthese würde zunächst die Konstitutionsermittlung der Chinasäure im klassischen Sinne vervollständigen; zum andern würden weitere synthetische Arbeiten vom Naturprodukt unabhängig machen und auch alle geplanten Alkaloid-Synthesen ausgehend von Chinasäure zu Totalsynthesen machen. Der Versuch einer Chinasäure-Synthese erschien außerdem deswegen besonders reizvoll, weil „4 Asymmetriezentren am Cyclohexanring räumlich richtig besetzt werden müssen“<sup>(14)</sup>. Außerdem mußte „durch richtige Reihenfolge der Operationen dafür gesorgt werden, daß die Zwischenprodukte der Synthese..... sich weder aromatisieren noch lactonisieren können“<sup>(14)</sup>.

Die Totalsynthese der Chinasäure gelang *Grewe*<sup>(14)</sup> zusammen mit *Lorenzen* und *Vining* in besonders eleganter Weise auf folgendem Wege:



4-Chlor-cyclohexanon (**60**) wird in das Cyanhydrin **61** übergeführt, das als Gemisch der geometrischen Isomeren anfällt. Durch Hydrolyse mit HBr/Eisessig bei Gegenwart von 1 mol Wasser entsteht hieraus das Amid **62**, dessen Hydroxyl- und Carbonamidfunktion nun durch Erwärmen mit Aceton unter Säurekatalyse als das gegen Alkali beständige Oxazolidon **63** festgelegt werden. Erhitzt man das so erhaltene *cis-trans*-Gemisch des Oxazolidons **63** mit methanolischer Kalilauge, so entsteht das Cyclohexenderivat **64**, dessen Doppelbindung sowohl 3,4- als 4,5-Stellung einnehmen kann; die Verbindung liegt daher als Racemat vor. Mit Bromsuccinimid entsteht aus **64** das hydrolyse-empfindliche 5-Bromderivat **65**, das beim Behandeln mit verd. Sodalösung nahezu quantitativ das Cyclohexenolderivat **66** ergibt, das sofort rein mit scharfem Schmelzpunkt anfällt und somit wohl sterisch einheitlich ist.

Nimmt man zunächst an, daß in **66** Hydroxyl- und Carboxy-Funktion wie bei der Chinasäure selbst in *trans*-Stellung zueinander stehen (**66a**), was aus Analogiegründen wahrscheinlich schien, dann müßte eine *trans*-Addition von zwei Hydroxy-Gruppen über das Epoxid **67** unmittelbar zur racemischen Chinasäure (**42**) führen.



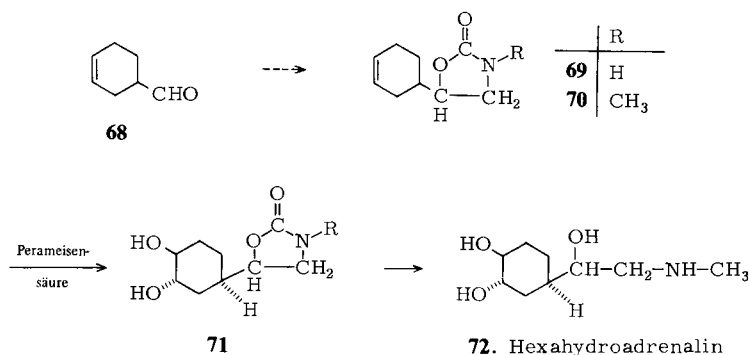
Tatsächlich wurde aus **66** mit Benzopersäure ein leicht kristallisierendes Epoxid **67** gewonnen, das durch saure Hydrolyse eine Tetrahydroxycyclohexancarbonsäure ergab, die nach Reinigung über Triacetyl-chinid und dessen alkalische Hydrolyse die reine (±)-Chinasäure lieferte, identisch mit der aus natürlicher (-)-Chinasäure durch Erhitzen erhaltenen racem. Chinasäure (**42**)<sup>29)</sup>.

In Zusammenhang mit dieser Synthese der Chinasäure und wohl als Vorarbeit zu einer geplanten Synthese der Shikimisäure hat Grewe<sup>(19)</sup> die Stereochemie von Derivaten der

<sup>29)</sup> Diese bemerkenswert leichte Racemisierung der natürlichen (-)-Chinasäure deutet Grewe durch einen über Chinid und seine Racemisierung verlaufenden Mechanismus.

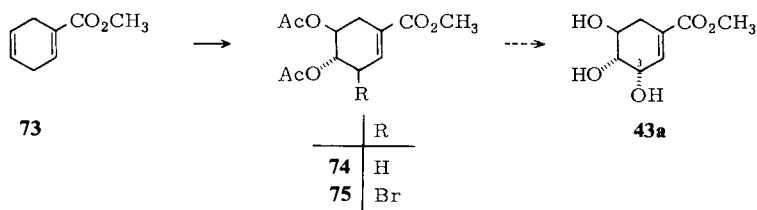
$\Delta^3$ -Tetrahydrobenzoesäure untersucht, die durch elektrophile Addition an die C=C-Doppelbindung entstehen. Dabei wurden interessante Erkenntnisse über die Nachbargruppenbeteiligung der Carboxylfunktion gewonnen.

Im Anschluß an diese Studien gelang Grewe<sup>(24)</sup> eine Totalsynthese des *Hexahydroadrenalins*, das durch Kernhydrierung des Adrenalins nicht erhältlich ist: ausgehend von dem aus Butadien und Acrolein leicht zugänglichen Tetrahydrobenzaldehyd **68** wurde nach der bereits bekannten und bewährten Reaktionsfolge von Schröter<sup>30)</sup> ein kristallisiertes Oxazolidon-Derivat **69** synthetisiert, dessen *N*-Methylderivat **70** der *trans*-Hydroxylierung mit Perameisensäure zu **71** unterworfen wurde, dem aus konformationsanalytischen Erwägungen die angegebene Konfiguration zuerteilt wurde. Durch Spaltung mit Baryt erhält man aus **71** das gesuchte Hexahydroadrenalin (**72**) als gelbes, unbeständiges Öl.



Analog läßt sich aus **69** das Hexahydroarterenol darstellen.

1964 veröffentlichte Grewe<sup>(27)</sup> eine erste, präparativ zur Herstellung größerer Mengen jedoch nur bedingt brauchbare Synthese der biologisch wichtigen *Shikimisäure*: Cyclohexa-1,4-dien-carbonsäure, die durch Diensynthese aus Butadien und Propiolsäure leicht zugänglich ist, wird als Methylester **73** durch Perameisensäure an der äußeren, zur Carboxylgruppe nicht konjugierten Doppelbindung *trans*-hydroxyliert und anschließend acetyliert zu **74**, aus dem mit Bromsuccinimid ein Gemisch von Bromderivaten entsteht, das in der Hauptsache aus der *trans-trans*-Verbindung **75** besteht.

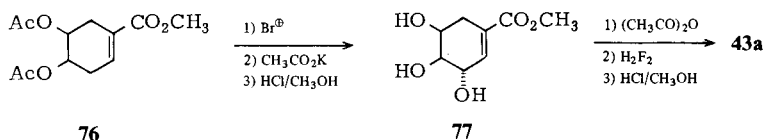


Um aus **75** Shikimisäureester **43a** zu erhalten, muß das Bromatom unter Konfigurationsumkehr durch Hydroxyl substituiert werden, was mit Silberacetat bei Gegenwart

<sup>30)</sup> G. Schröter, D.R.P. 220852 (8. April 1910) [Chem. Zentralbl. **1910**/I<sup>2</sup>, 1470]; Ber. Dtsch. Chem. Ges. **42**, 2336, 3356 (1919).

der äquivalenten Menge Wasser nach *Winstein* gelingt. Nach Entacetylierung durch Umesterung mit Methanol/HCl läßt sich aus dem Reaktionsgemisch nach chromatographischer Reinigung *racem.* Shikimisäure-methylester (**43a**) in etwa 20proz. Ausbeute isolieren. Daneben wurden noch ein 3-Epi-shikimisäureester (Konfiguration entsprechend **75**) und konstitutionsisomere Ester mit Hydroxyl in 6- statt in 3-Stellung isoliert.

Eine präparativ günstigere Synthese ohne umständliche chromatographische Reinigungsoperationen in einer Gesamtausbeute von 18% über alle Stufen gelang ein Jahr später<sup>(29, 30)</sup>: Cyclohexa-1,4-dien-carbonsäure liefert mit Silberacetat und Iod in wasserhaltigem Eisessig in 90proz. Ausbeute ein partiell acetyliertes *cis*-Diol, das durch Erhitzen mit 4proz. methanolischer Salzsäure zunächst verestert und anschließend mit Acetanhydrid/Pyridin zu **76** reacyliert wird, das isoliert wird.



**76** wird dann durch Behandlung mit Bromsuccinimid in ein Gleichgewichtsgemisch von *cis*-3- und *trans*-3-Bromderivat übergeführt, das beim Kochen mit Kaliumacetat in Eisessig über das *trans*-3-Bromderivat in die Acetoxyverbindung gleicher Konfiguration übergeht, die schließlich beim Umestern mit methanolischer Salzsäure den *racem.* 4-Epi-shikimisäure-methylester (**77**) mit 55% Ausbeute ergibt. **77** läßt sich nun als Triacetyl-derivat nach einer von *Fletcher*<sup>31)</sup> aufgefundenen Methode durch Lösen in flüssigem Fluorwasserstoff quantitativ zum ( $\pm$ )-Shikimisäureester **43a** epimerisieren, den man nach Verdampfen des Fluorwasserstoffs und Umesterung der noch vorhandenen Acetylgruppen mit methanolischer Salzsäure rein erhält.

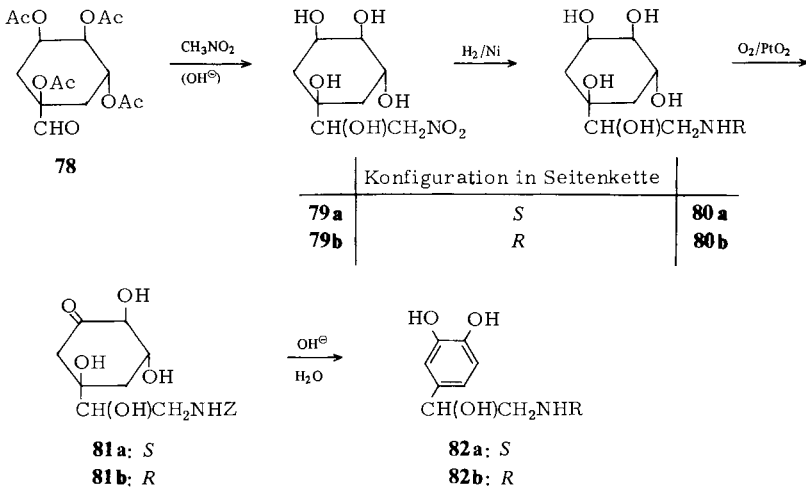
Die beiden optisch aktiven Formen wurden über die diastereomeren Salze der 3,4-Cyclohexyliden-Verbindung der Säure mit (+)- bzw. (-)- $\alpha$ -Phenylethylamin erhalten.

Die Umwandlung der Carboxylgruppe in Chinasäure- und Shikimisäure-Derivaten in die für die Synthese von Morphinan-Derivaten benötigte basische Seitenkette wurde von *Grewe* intensiv weiterverfolgt. So wurden als potentielle Vorstufen ausgehend von Tetraacetylchinasäurechlorid Tetraacetylchinaalkohol<sup>(21)</sup>, Tetraacetylshikimialkohol<sup>(21)</sup>, Tetraacetylchinaaldehyd<sup>(25, 26)</sup> und Chinaaldehyd<sup>(25, 26)</sup> dargestellt. Shikimialkohol selbst konnte durch Reduktion des Isopropylidenschikimisäure-methylesters mit Lithiumalanat und anschließende vorsichtige Abspaltung der Schutzgruppe erhalten werden<sup>(18)</sup>. Wie viele Abkömmlinge der Shikimisäure zeichnet er sich durch eine hohe Aromatisierungstendenz aus.

Nachdem Versuche zur Kettenverlängerung der Triacetylshikimisäure nach *Arndt-Eistert* infolge unerwarteter Ausweichreaktionen nicht zum Ziele führten<sup>(16)</sup>, wurde die Kondensation von Tetraacetylchinaaldehyd (**78**) mit Nitromethan untersucht<sup>(31)</sup>. Dabei entstehen die epimeren Nitroalkohole **79a** und **b**, die durch fraktionierende Kristallisation getrennt und einzeln mit Raney-Nickel zu den  $\beta$ -Chino-ethanolaminen **80a** und **b** ( $R = H$ ) reduziert werden. Deren *N*-Benzyloxycarbonyl-Derivate **80a** und **b** ( $R = Z$ ) lassen sich mit Sauerstoff/Platinoxid zu den 5-Dehydroderivaten **81a** und **b**

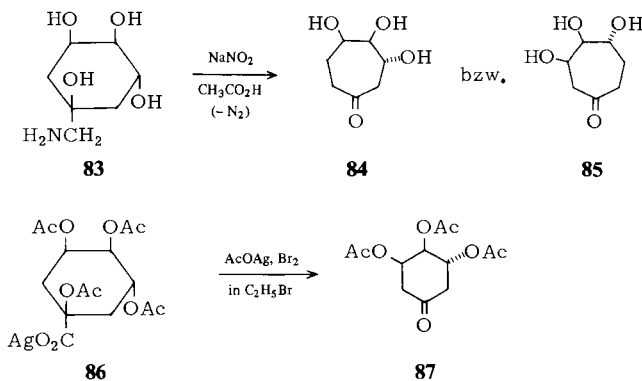
<sup>31)</sup> *J. Hedgley* und *H. G. Fletcher*, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 3726 (1962); **85**, 1615 (1963); **86**, 1576 (1964).

oxidieren, die sich bereits beim Aufbewahren in schwach alkalischer Lösung zu **82a** und **b** ( $R = Z$ ) aromatisieren. Die Abspaltung der Schutzgruppe liefert dann die beiden Noradrenaline **82a** und **b** ( $R = H$ ), wobei die über die *a*-Reihe erhaltene linksdrehende Verbindung mit natürlichem „Arterenol“ mit *S*-Konfiguration übereinstimmt.



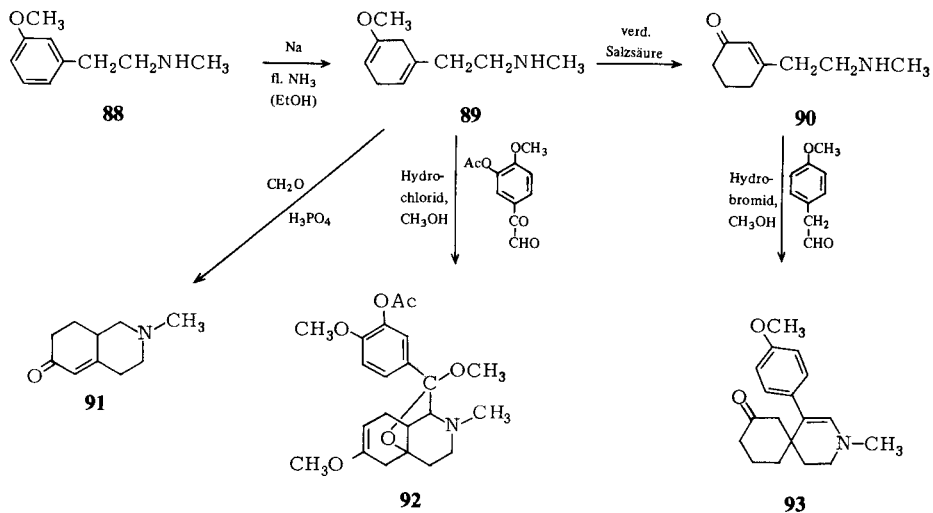
*Grewe* entwickelte damit eine interessante Synthese hydroaromatischer Vorstufen der Catecholamine, die schon unter milden Bedingungen in die physiologisch wirksamen Stammverbindungen übergehen. Fehlt in **81** ( $H$  statt  $Z$ ) die Hydroxygruppe in der Seitenkette, so führt die Aromatisierung zum Dopamin<sup>(31)</sup>.

Von weiteren Umwandlungen in der Chinasäure-Reihe seien die Ringerweiterung des Amins **83** zum 3,4,5-Trihydroxycycloheptanon (**84** bzw. **85**)<sup>(17)</sup> und der *Hunsdiecker*-Abbau der Tetraacetylchinasäure **86** zum 3,4,5-Triacetyloxycyclohexanon (**87**)<sup>(28)</sup> erwähnt.

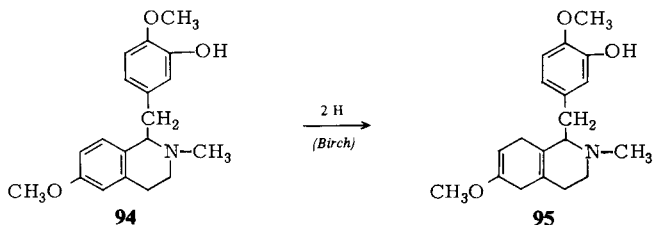


Bereits 1955 hatte *Grewe* erkannt, daß der Weg über Derivate der China- bzw. Shikimisäure nicht in einfacher Weise zur Synthese im Ring C hydroxylierter Morphinan-Derivate führt. Es wurden daher Versuche unternommen, ausgehend vom leicht zugäng-

lichen Dihydroresorcin geeignete Vorstufen aufzubauen<sup>(43)</sup>. Es gelang zwar seine Überführung in das gewünschte Amin **90**, jedoch sind dafür acht Stufen erforderlich. Einfacher ist die *Birch*-Reduktion von **88** zum Cyclohexadienyl-Derivat **89**, das beim Behandeln mit verd. Salzsäure **90** ergibt. Das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **90** erwies sich aber zur Synthese von hydrierten Isochinolin-Vorstufen als vollkommen ungeeignet: bei der *Pictet-Spengler*-Synthese mit Homoanisaldehyd entsteht überhaupt kein Isochinolin-Ringsystem, sondern die spirocyclische Base **93**<sup>(48)</sup>. Reaktivere Aldehyde wie Formaldehyd oder 3-Acetoxy-4-methoxyphenylglyoxal können dagegen mit dem Enolether **89** zu den Isochinolin-Derivaten **91** und **92** umgesetzt werden<sup>(47)</sup>.

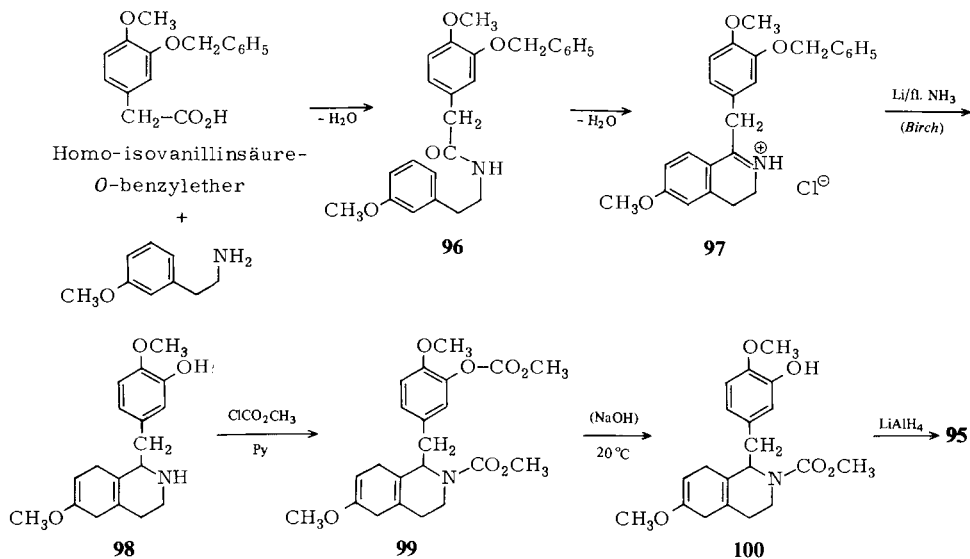


Auf eine weitere Verfolgung dieses Syntheseweges, der insbesondere wegen der erforderlichen, sicher nicht einfachen partiellen Reduktion der 1-ständigen Benzoylgruppe schwierig sein dürfte, wurde verzichtet, weil *Grewe* und seine Mitarbeiter inzwischen eine andere präparativ befriedigende Lösung des Synthese-Problems fanden, die darin besteht, daß man entsprechend substituierte 1-Benzyl-*Py*-tetrahydroisochinoline wie etwa das 1-Isovanillyl-*N*-methyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**94**) durch *selektive Birch*-Reduktion in die Morphinan-Vorstufe, die zugehörige 5,8-Dihydroverbindung **95** verwandelt.

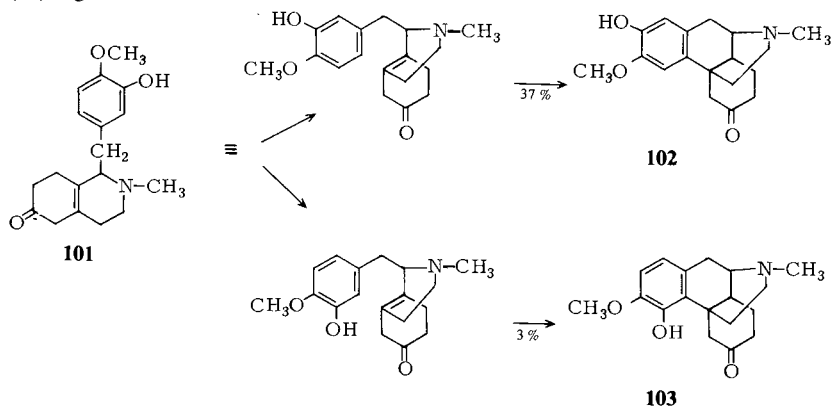


Die Lösung dieses Synthese-Problems gelang auf folgendem Wege: Homo-isovanillinsäure, deren Herstellung aus Isovanillin auf dem Cyanhydrin-Weg präparativ vervoll-

kommnet wurde<sup>(49)</sup>, wird als *O*-Benzylether durch Erhitzen mit  $\beta$ -(*m*-Methoxyphenyl)-ethylamin zum Amid **96** kondensiert, das nach *Bischler-Napieralsky* in an sich bekannter Weise ( $\text{POCl}_3/\text{CHCl}_3/20^\circ\text{C}$ ) zum Dihydroisochinolin **97** kondensiert wird. Unterwirft man **97** der *Birch*-Reduktion mit Lithium in flüssigem Ammoniak, so entsteht nach hydrogenolytischer Spaltung der Benzylethergruppe und Hydrierung der Azomethin-Gruppe durch Partialhydrierung des aromatischen Methoxyphenylteiles des Isochinolins das 1-Isovanillyl-6-methoxy-1,2,3,4,5,8-hexahydroisochinolin (**98**)<sup>(51)</sup>.



Zur *N*-Methylierung von **98** zum gewünschten **95** erwies es sich als zweckmäßig, **98** durch Behandlung mit Chlorameisensäureester/Pyridin zunächst sowohl an der NH- als auch der phenolischen OH-Gruppe zu acylieren zu **99**, danach mit methanolischer Natronlauge in der Kälte partiell zu Urethan **100** zu verseifen, dessen Reduktion mit Lithiumalanat dann das 1-Isovanillyl-*N*-methyl-6-methoxy-1,2,3,4,5,8-hexahydroisochinolin (**95**) ergibt.



Behandelt man **95** ca. 20 h mit 85proz. Phosphorsäure bei 120°C, so tritt der Morphinan-Ringschluß aus dem primär durch Enolether-Spaltung entstandenen 1-Isovanillyl-*N*-methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydro-6-isochinolon (**101**) vornehmlich in *p*-Stellung zur freien Hydroxylgruppe des Isovanillylrestes ein unter Bildung von 2-Hydroxy-3-methoxy-*N*-methyl-6-morphinon (**102**).

Daneben entsteht nun, wenn auch nur in geringer Menge, als Produkt des *ortho*-Ringschlusses das 4-Hydroxy-3-methoxy-*N*-methyl-6-morphinon (**103**), das nach Abscheidung von **102** durch chromatographische Aufarbeitung der Mutterlauge in reiner Form kristallisiert isoliert werden kann.

**103** ist nun identisch mit

*racem. Dihydrothebainon,*

dessen *l*-Form durch Hydrieren von Thebain in Eisessig über Palladium entsteht<sup>32)</sup>.

Da dieses Dihydrothebainon bereits ein Zwischenprodukt der Morphin-Synthesen nach Gates<sup>33)</sup> bzw. Ginsburg<sup>34)</sup> darstellt und über 1-Brom-codeinon in Morphin umgewandelt werden kann, hat Grewe „mit der Synthese des Dihydrothebainons zugleich eine neue Totalsynthese des Morphins erreicht“<sup>35)</sup>.

Obwohl zur Synthese des Dihydrothebainons ausgehend vom *m*-Methoxybenzaldehyd nur 9 Reaktionsschritte benötigt werden, ist diese Synthese dennoch nicht praktikabel, da der Morphinan-Ringschluß aus der *ortho*-Stellung der phenolischen Hydroxylgruppe des Isovanillylrestes der Vorstufe nur zu 3% eintritt. Es liegt daher nahe, zu versuchen, den unerwünschten *para*-Ringschluß durch eine geeignete reversible Substitution im Isovanillylrest zu unterbinden und so den *ortho*-Ringschluß zur Hauptreaktion zu machen. Eine solche Kompletierung seiner Morphin-Synthese zu versuchen, war Grewe leider nicht mehr vergönnt; dahingehende erfolgreiche Experimente sind kürzlich bekannt geworden<sup>36)</sup>.

Die große praktische Bedeutung der Greweschen Morphinan-Synthesen hat eine weltweite Bearbeitung dieses Gebietes ausgelöst, die, etwa auf dem Teilgebiet der sog. Benzomorphone, bereits zu beachtlichen Erfolgen geführt hat<sup>37)</sup>.

Nur wenige Arbeiten Grewes liegen außerhalb des seine Lebensarbeit beherrschenden Morphin-Konzepts: so etwa die kurze Arbeit zur Darstellung von Pentadienal ausgehend von Pyridin<sup>(53)</sup> und die elegante Synthese des aus Ketten und Diazomethan erstmalig hergestellten Cyclopropanon-hydrats<sup>(54)</sup>, das ausgehend von Bromacetaldehyd-diethylacetal über 4 Stufen in sehr reiner Form erhalten wird.

Schließlich haben Mondon, Freist und Neumann<sup>(55)</sup> aus dem wissenschaftlichen Nachlaß Grewes eine Arbeit über die Inhaltsstoffe des schwarzen Pfeffers veröffentlicht, veranlaßt durch die selbst in Lehrbücher übernommene, jedoch experimentell nicht bewie-

<sup>32)</sup> M. Freund, E. Speyer und E. Gutmann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **53**, 2250 (1920); C. Schöpf und L. Winterhalder, Liebigs Ann. Chem. **452**, 232 (1927).

<sup>33)</sup> M. Gates und G. Tschudi, J. Am. Chem. Soc. **74**, 1109 (1952); **78**, 1380 (1956).

<sup>34)</sup> D. Elad und D. Ginsburg, J. Chem. Soc. **1954**, 3052; J. Am. Chem. Soc. **76**, 312 (1954).

<sup>35)</sup> Zitat aus Wissenschaftl. Veröffentl. <sup>(52)</sup>, und zwar 1552.

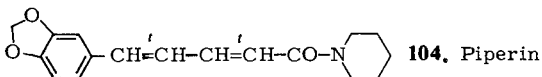
<sup>36)</sup> H. H. Bosman, E. Buurman, E. J. M. Bijsterveld und H. J. M. Sinnige, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **95**, 24, 49 (1975).

<sup>37)</sup> Internat. Ser. of Monographs in Org. Chem., Bd. 8, Synthet. Analgesics, Part II: J. Hellerbach, O. Schnider, H. Besendorf und B. Pellmont, Morphinane; N. B. Eddy und E. L. May, 6,7-Benzomorphone, Pergamon Press, Oxford 1966.



sene Behauptung, daß das sog. „Chavicin“, das aus *Piper nigrum* neben Piperin als Öl isoliert wurde, der eigentliche Geschmacksträger des Pfeffers sei.

Das natürliche Piperin (**104**) ist die *trans,trans*-Form des Piperinsäure-piperidids; das ölige „Chavicin“ wurde als *cis,cis*-Form dieses Piperidids angesprochen.



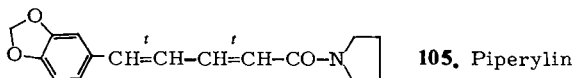
Zur Klärung dieser Frage und zur Überprüfung früherer nicht hinreichend belegter Aussagen wurden zunächst die drei geometrischen Isomeren der Piperinsäure und ihre Piperidide dargestellt unter Benutzung der *Wittigschen* Olefinierungsreaktion, und zwar:

*cis,trans*-Piperin, Schmp. 110°C<sup>38)</sup>,  
*trans,cis*-Piperin, Schmp. 89°C, und  
*cis,cis*-Piperin, Öl

Sämtliche isomeren Piperine lagern sich im Licht allmählich in das stabile, natürliche *trans,trans*-Piperin um, eine Eigenschaft, die vom „Chavicin“ nicht berichtet wurde. Da auch die bei der Verseifung von *cis,cis*-Piperin entstehende Säure *trans,cis*-Piperinsäure (Schmp. 143°C) mit der sog. „Chavicansäure“ (Schmp. 202°C) nicht identisch ist, kann das „Chavicin“ nicht *cis,cis*-Piperin sein.

Endgültige Klärung des Problems brachte dann eine erneute Untersuchung der Inhaltsstoffe des schwarzen Pfeffers. Durch chromatographische Vortrennung des Rohextrakts wurden fünf Fraktionen erhalten, die sorgfältig schichtchromatographisch weiter aufgetrennt wurden; dabei gelang es, folgende neue, bisher unbekannte Inhaltsstoffe zu isolieren und ihre Konstitution durch Analyse, UV- und IR-Spektrometrie, Massen- und NMR-Spektrum zu ermitteln und schließlich durch Synthese zu bestätigen:

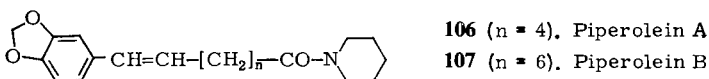
a) Ein neues, dem Piperin sehr ähnliches Alkaloid, das sich als Piperinsäure-pyrrolidid erwies und *Piperylin* (**105**) genannt wurde:



b) Drei neue Nebenalkaloide, die als Öle anfielen und daher

*Piperolein A, B und C*

genannt wurden; die Konstitutionsermittlung ergab:



*Piperolein C* ist unbeständig und konnte nicht rein erhalten werden; es enthält vermutlich eine noch längere Kohlenstoffkette als Piperolein B.

Nach *Ott* und *Eichler*<sup>39)</sup> hergestelltes „Chavicin“ erwies sich nun bei chromatographischer Aufteilung als eine Lösung von Piperin und Piperylin in den öligen Piperoleinen,

<sup>38)</sup> Zählung beginnend am Carboxylende.

<sup>39)</sup> *E. Ott* und *F. Eichler*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **55**, 2653 (1922).

die beim Zungentest wegen der durch die ölige Beschaffenheit bedingten feineren Verteilung einen schärferen Pfeffergeschmack vortäuscht als das kristalline *trans,trans*-Piperin und das Piperylin, die die alleinigen Geschmacksträger des schwarzen Pfeffers sind. Die synthetischen geometrischen Piperin-Isomeren besitzen nur schwachen Pfeffergeschmack, während die Piperoleine im Zungentest geschmacklich indifferent sind.

Hans Henecka

## Die wissenschaftlichen Veröffentlichungen von Rudolf Grewe

### I. Vitamin B<sub>1</sub>

- 1934 (1) A. Windaus, R. Tschesche und R. G., Über das antineuritische Vitamin, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **228**, 27 (1934).
- 1935 (2) A. Windaus, R. Tschesche und R. G., Über das antineuritische Vitamin, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **237**, 98 (1935).
- (3) R. G., Über das antineuritische Vitamin, Dissertation, Univ. Göttingen 1935.
- 1936 (4) R. G., Über das antineuritische Vitamin, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **242**, 89 (1936).
- (5) R. G., Die Konstitution des Aneurins (Vitamin B<sub>1</sub>), Naturwissenschaften **24**, 657 (1936).
- 1937 (6) R. G., Das Aneurin (Vitamin B<sub>1</sub>), Ergeb. Physiol., Biol. Chem. Exp. Pharmacol. **39**, 252 (1937).

### II. Colchicin

- 1938 (7) R. G., Über die Jod-methoxy-phthalsäure aus Colchicin, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **71**, 907 (1938).
- 1946 (8) R. G., Ein Umlagerungsprodukt des Colchicins durch Bestrahlung (Lumicolchicin), Naturwissenschaften **33**, 187 (1946).
- 1951 (9) R. G. und W. Wulf, Die Umwandlung des Colchicins durch Sonnenlicht, Chem. Ber. **84**, 621 (1951).

### III. China- und Shikimisäure

- 1951 (10) R. G. und E. Nolte, Synthese der Homochinasäure und des  $\beta$ -Chino-äthylamins, Liebigs Ann. Chem. **575**, 1 (1951).
- 1953 (11) R. G. und G. Rockstroh, Die Verlängerung der Kohlenstoffkette der Glucose am nichtreduzierenden Ende, Chem. Ber. **86**, 536 (1953).
- (12) R. G. und W. Lorenzen, Die Überführung der Shikimisäure in Chinasäure, Chem. Ber. **86**, 928 (1953).
- 1954 (13) R. G. und H. Pachaly, Die Darstellung der 2-Desoxy-*l*-galaktosäure aus *l*-Arabit, Chem. Ber. **87**, 46 (1954).
- (14) R. G., W. Lorenzen und L. Vining, Die Totalsynthese der Chinasäure, Chem. Ber. **87**, 793 (1954).
- (15) R. G., Homologe Derivate der Chinasäure, Tagungsber. der Chem. Ges. i. d. DDR 1954, S. 129.
- 1955 (16) R. G. und A. Bokranz, Shikimisäure und Diazomethan, Chem. Ber. **88**, 49 (1955).
- (17) R. G., A. Bokranz und H.-W. Herberg, Asymmetrische Cycloheptan-Derivate, Chem. Ber. **88**, 1367 (1955).
- 1956 (18) R. G., H. Jensen und M. Schnoor, Darstellung und Eigenschaften des Shikimialkohols, Chem. Ber. **89**, 898 (1956).
- (19) R. G., A. Heinke und Ch. Sommer, Darstellung und Konfiguration einiger 3,4-disubstituierter Cyclohexancarbonsäuren, Chem. Ber. **89**, 1978 (1956).
- (20) R. G. und J.-P. Jeschke, Die Synthese der 5-Dehydro-chinasäure, Chem. Ber. **89**, 2080 (1956).
- 1957 (21) R. G., H. Büttner und G. Burmeister, Überführung der Chinasäure in ungesättigte Verbindungen vom Typ der Shikimisäure, Angew. Chem. **69**, 61 (1957).

- 1958 (22) R. G. und H. Büttner, Darstellung und Eigenschaften des Shikimialdehyds, Chem. Ber. **91**, 2452 (1958).
- 1959 (23) R. G. und G. Winter, Zur Geschichte der 5-Dehydro-chinasäure, Angew. Chem. **71**, 163 (1959).
- (24) R. G. und H.-W. Herberg, Verbindungen der Hexahydro-adrenalin-Reihe, Chem. Ber. **92**, 1195 (1959).
- 1961 (25) R. G. und H. Haendler, Chinaaldehyd, Angew. Chem. **73**, 531 (1961).
- 1962 (26) R. G. und H. Haendler, Darstellung und Eigenschaften des Chinaaldehyds, Liebigs Ann. Chem. **658**, 113 (1962).
- 1964 (27) R. G. und I. Hinrichs, Eine neue Synthese der Shikimisäure, Chem. Ber. **97**, 443 (1964).
- 1965 (28) R. G. und E. Vangermain, Abbau der Chinasäure nach Hunsdiecker, Chem. Ber. **98**, 104 (1965).
- (29) R. G. und S. Kersten, Eine einfache Synthese der Shikimisäure, Angew. Chem. **77**, 859 (1965); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **4**, 871 (1965).
- 1967 (30) R. G. und S. Kersten, Eine einfache Synthese der Shikimisäure, Chem. Ber. **100**, 2546 (1967).
- 1968 (31) M. Fischer, W. Friedrichsen, R. G. und H. Haendler, Umwandlung der Chinasäure in Dopamin und Noradrenalin, Chem. Ber. **101**, 3313 (1967).

#### IV. Morphinane

- 1939 (32) R. G., Synthesen in der Phenanthren-Reihe (I. Mittel.), Ber. Dtsch. Chem. Ges. **72**, 426 (1939).
- (33) R. G., Synthesen in der Phenanthren-Reihe (II. Mittel.), Ber. Dtsch. Chem. Ges. **72**, 785 (1939).
- (34) R. G., Synthesen in der Phenanthren-Reihe (III. Mittel.), Ber. Dtsch. Chem. Ges. **72**, 131 (1939).
- 1943 (35) R. G., Synthesen in der Phenanthren-Reihe (IV. Mittel.), Phenanthrenderivate mit angularer Seitenkette, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **76**, 1072 (1943).
- (36) R. G., Synthesen in der Phenanthren-Reihe (V. Mittel.), Anwendung der Reformatskischen Reaktion, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **76**, 1076 (1943).
- 1946 (37) R. G., Das Problem der Morphin-Synthese, Naturwissenschaften **33**, 333 (1946).
- 1947 (38) R. G., Synthetische Arzneimittel mit Morphin-Wirkung, Angew. Chem. **59**, 194 (1947).
- 1948 (39) R. G. und A. Mondon, Synthesen in der Phenanthren-Reihe (VI. Mittel.), Synthese des Morphinans, Chem. Ber. **81**, 279 (1948).
- 1949 (40) R. G., A. Mondon und E. Nolte, Die Totalsynthese des Tetrahydro-desoxycodains, Liebigs Ann. Chem. **564**, 161 (1949).
- 1951 (41) R. G., H. Pohlmann und M. Schnoor, Ein neuer Weg zum Morphinan, Chem. Ber. **84**, 527 (1951).
- 1953 (42) R. G., R. Hamann, G. Jacobsen, E. Nolte und K. Riecke, Die Darstellung von Oktahydro-isochinolin-Derivaten durch Ringschluß, Liebigs Ann. Chem. **581**, 85 (1953).
- 1956 (43) R. G., E. Nolte und R.-H. Rotzoll, Synthesen 3-substituierter Cyclohexanon-Derivate, Chem. Ber. **89**, 600 (1956).
- 1957 (44) R. G., H. Köpnick und P. Roder, Isochinolin-Derivate mit Oxyd-Brücken, Liebigs Ann. Chem. **605**, 15 (1957).
- 1959 (45) R. G. und H.-W. Otto, Die Synthese von Hexahydroisochinolin, Chem. Ber. **92**, 644 (1959).
- (46) R. G. und G. Winter, 1-Veratryl-isochinolin-Derivate, Chem. Ber. **92**, 1092 (1959).
- (47) R. G. und H. Jensen, Säureempfindliche Isochinolin-Derivate durch Ringschluß, Chem. Ber. **92**, 1573 (1959).
- 1962 (48) R. G., H.-J. Arpe und E. Petersen, Heterocyclische Spiroverbindungen, Liebigs Ann. Chem. **653**, 97 (1962).
- 1963 (49) R. G. und H. Fischer, Die Synthese der Homoisovanillinsäure und ihre Überführung in 6-Methoxy-isochinolin-Derivate, Chem. Ber. **96**, 1520 (1963).
- 1964 (50) R. G., W. Krüger und E. Vangermann, Die Kondensation von Isochinolinbasen mit Carbonylverbindungen unter den Bedingungen der katalytischen Hydrierung, Chem. Ber. **97**, 119 (1964).

- 1967 (51) R. G., H. Fischer und W. Friedrichsen, Die partielle Birch-Reduktion von 1-Benzylisochinolin-Derivaten, Chem. Ber. **100**, 1 (1967).  
(52) R. G. und W. Friedrichsen, Die Cyclisierung von Octahydro-isochinolinderivaten durch Morphinan-Ringschluß. Synthese des Dihydrothebainons, Chem. Ber. **100**, 1550 (1967).

#### V. Sonstige Arbeiten

- 1961 (53) R. G. und W. von Bonin, Pentadienal aus Pyridin, Chem. Ber. **94**, 234 (1961).  
1963 (54) R. G. und A. Struve, Cyclopropanonhydrat, Chem. Ber. **96**, 2819 (1963).  
1970 (55) R. G., W. Freist, H. Neumann und S. Kersten, Über die Inhaltsstoffe des schwarzen Pfeffers, Chem. Ber. **103**, 3752 (1970) (posthume Veröffentlichung durch A. Mondon, W. Freist und H. Neumann, aus dem wissenschaftlichen Nachlaß von Rudolf Grewe).

[272/77]