

Naturstoffsynthese: Morphin

Dominik Schollenberger

Institut für Organische Chemie – Seminar zum Fortgeschrittenenpraktikum



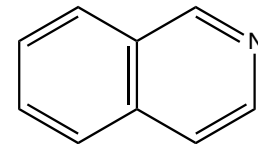
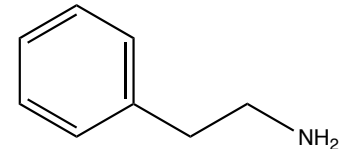
Gliederung

- Alkaloide
- Hintergründe
- Biosynthese
- Totalsynthesen
- Zahlen und Fakten
- Zusammenfassung
- Literatur



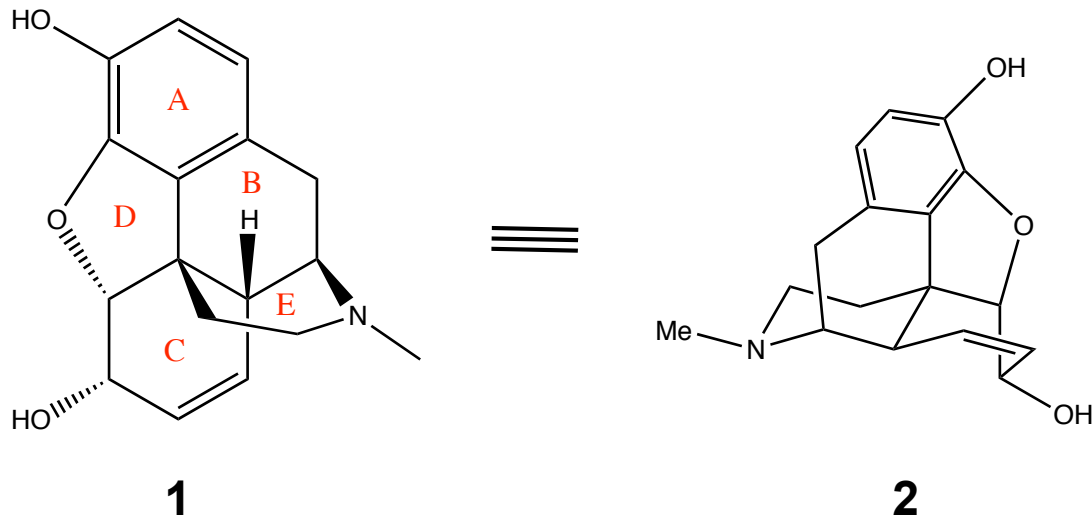
Alkaloide

- farblose Naturstoffe mit einem oder mehreren, meist heterocyclisch eingebauten N-Atomen
- oft ausgeprägte physiologische Wirkung
- i.d.R. basische Eigenschaften
- enthalten meist pharmakophore 2-Phenylethylamin-Gruppe
- Morphinane = Alkaloide mit Isochinolin-Grundgerüst (Morphin, Heroin, Codein)
- 1995: geschätzt ca. 15.000 Alkaloide



Alkaloide

- Projektionsformel **1** von (-)-Morphin, **2** Stereoformel von (-)-Morphin



Historie

- bereits im 3. Jahrtausend v. Chr. Schlafmohn von den Sumerern kultiviert
- im 1. Jhd. n. Chr. in „De Materia Medica“ erwähnt
- Verbreitung bis nach Griechenland und Ägypten
- Opium als Rauschmittel in China und orientalischen Ländern
- 1806: Andreas Sertürner isoliert erstmals (-)-Morphin aus Opium
- Begründung der Alkaloidchemie, erstmals gezielte Verabreichung eines Wirkstoffes
- 1839-1842 Erster Opiumkrieg, 1856-1860 Zweiter Opiumkrieg
- 1925: Strukturbestimmung von Morphin durch Robinson
- 1956: Erste Totalsynthese von Morphin durch Gates und Tschudi



Vorkommen und Gewinnung

- In Fruchtkapseln des Schlafmohns *Papaver somniferum*
- Hauptanbaugebiete: Mittelamerika, östlicher Mittelmeerraum und Vorderasien
- Zwischen Blüte und Reife produziert Schlafmohn Milchsaft
→ Quelle für Alkaloide
- reife Kapseln enthalten bis zu 0,4% Opiumalkaloide
- Rauchopium
 - Fruchtkapseln werden angeritzt, austretender Milchsaft härtet aus
→ harzartiges Opium
- „pharmazeutisches Opium“
 - Rauchopiumgewinnung zu aufwendig
 - Gewinnung aus Mohnstroh durch Auswaschen

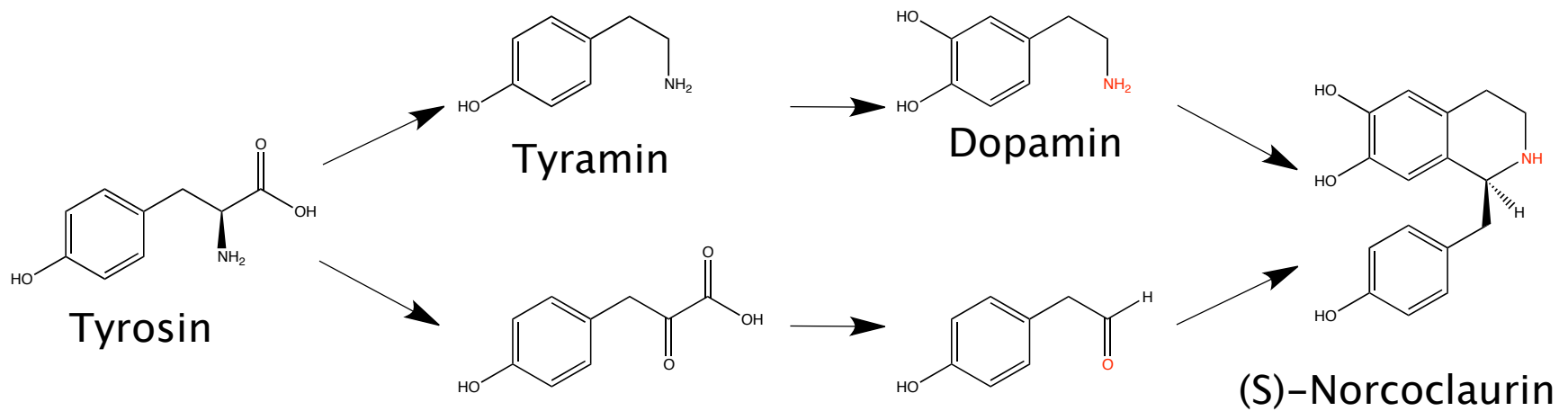


Pharmakologie

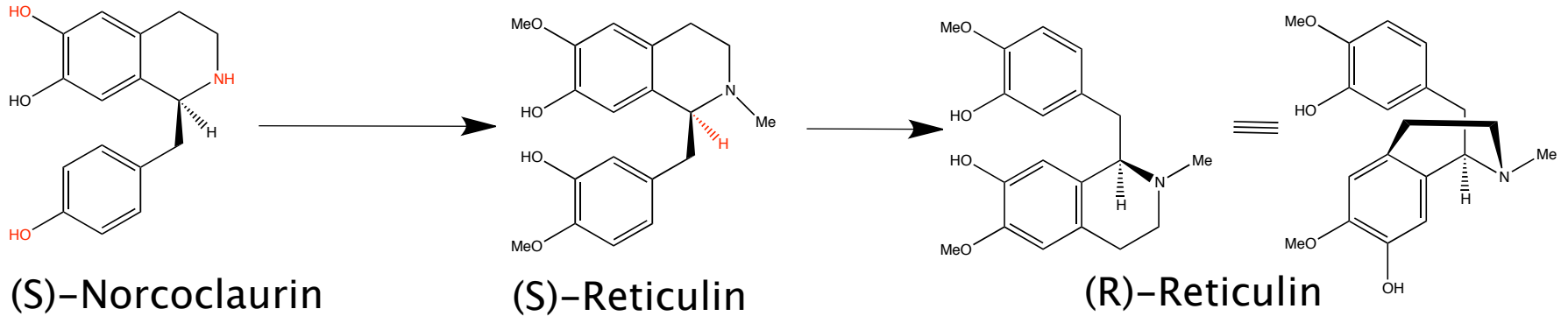
- Opiate: Opium-Alkaloide mit analgetischer Wirkung
- Opioide: Substanzen, die mit Opioid-Rezeptoren im Gehirn wechselwirken (Beckett-Casey-Rezeptormodell)
- Morphin hemmt Signalübertragung im Rückenmark und Gehirn
- Opioide können analgetische, hypnotische, hustenstillende, euphorisierende Wirkung haben
- Nebenwirkungen: Atemdepression, Pupillenverkleinerung, Übelkeit, Erbrechen
- Toleranzentwicklung, psychische und physische Abhängigkeit bei andauernder Einnahme
- Opioidantagonisten: Naxolon, Naltrexon

Biosynthese

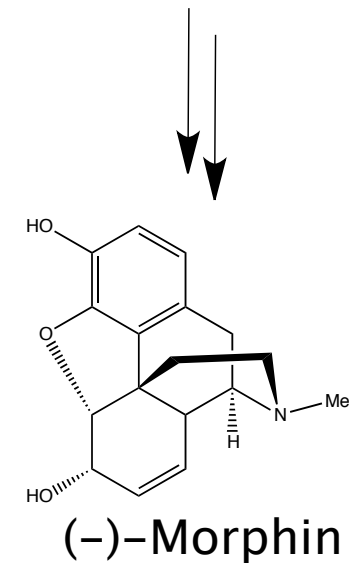
- Entstehen im Prinzip aus 2 Molekülen Tyrosin
- Pictet-Spengler-Reaktion



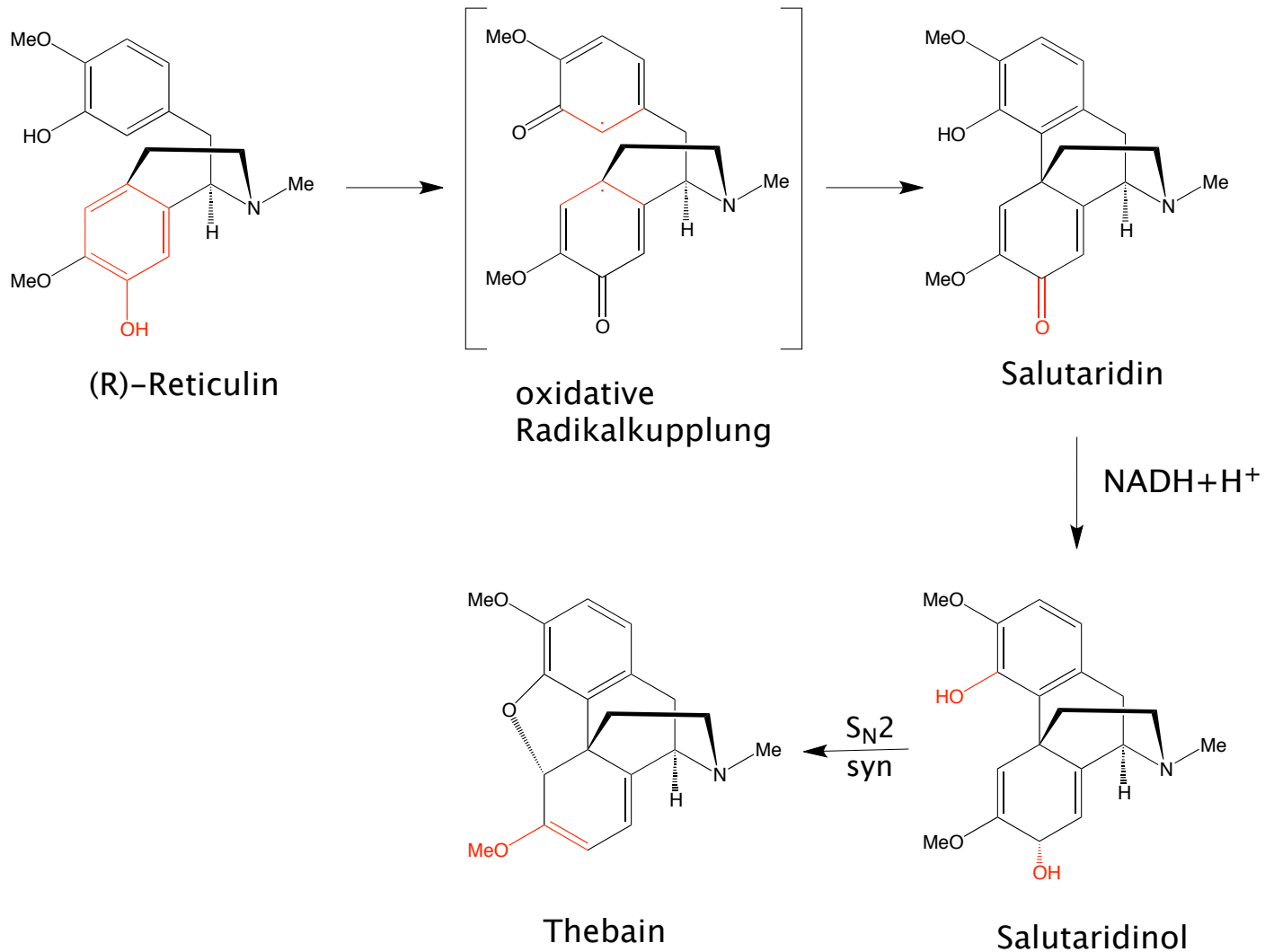
Biosynthese



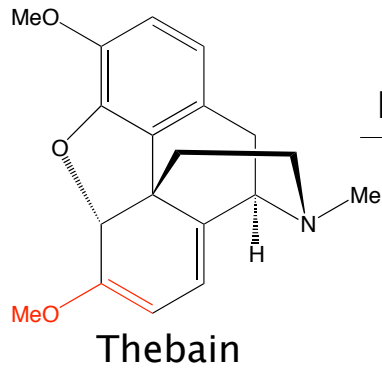
- Reticulin ist Hauptvorstufe von mehr als 2500 Isochinolin-Alkaloiden



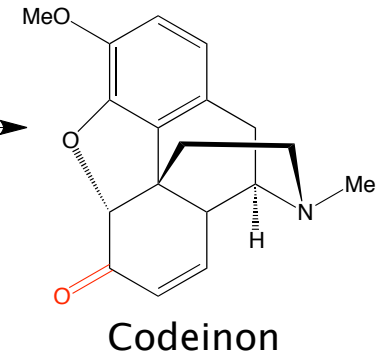
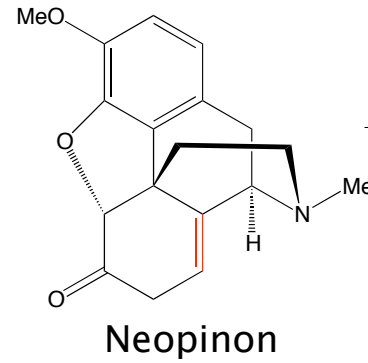
Biosynthese



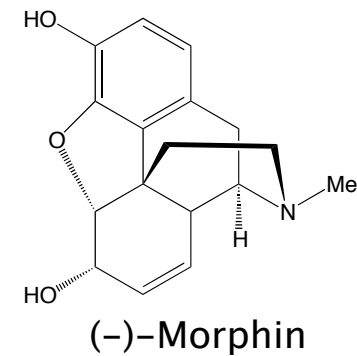
Biosynthese



Demethylierung

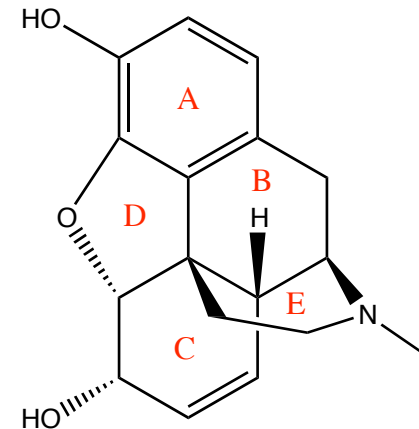


1. NADH+H⁺
2. Demethylierung

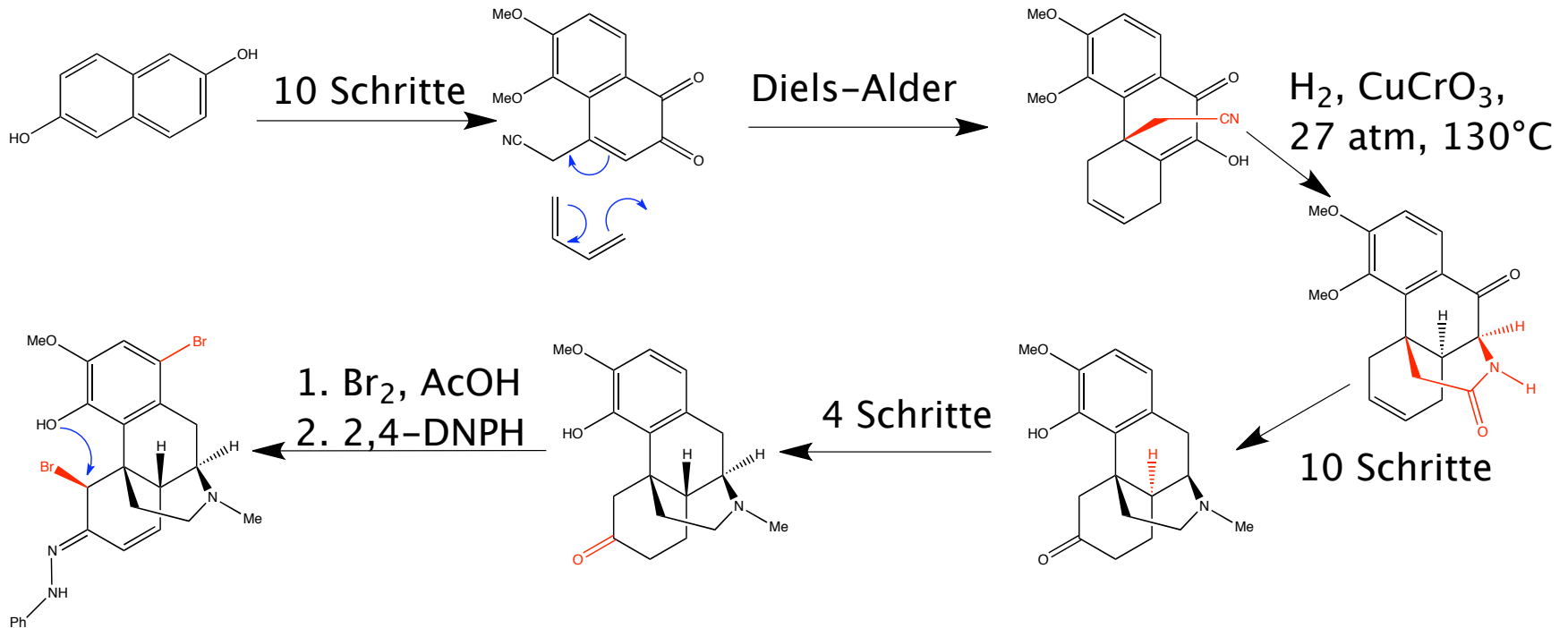


Totalsynthesen von Morphin

- komplexe Molekülstruktur, Netzwerk aus drei Carbocyclen und zwei Heterocyclen
- 1956: Erste Totalsynthese durch M.Gates und G.Tschudi
- Racemisch:
 - *Gates (1956): Diels-Alder*
 - *Rice (1980): Grewe Cyclisierung*
 - *Evans (1982): Iminium Salze*
- Asymmetrisch:
 - *Overman (1993): Heck-Reaktion*
 - *White (1997): C-H Insertion*
 - *Parker (2006): Rakalische Cyclisierung*

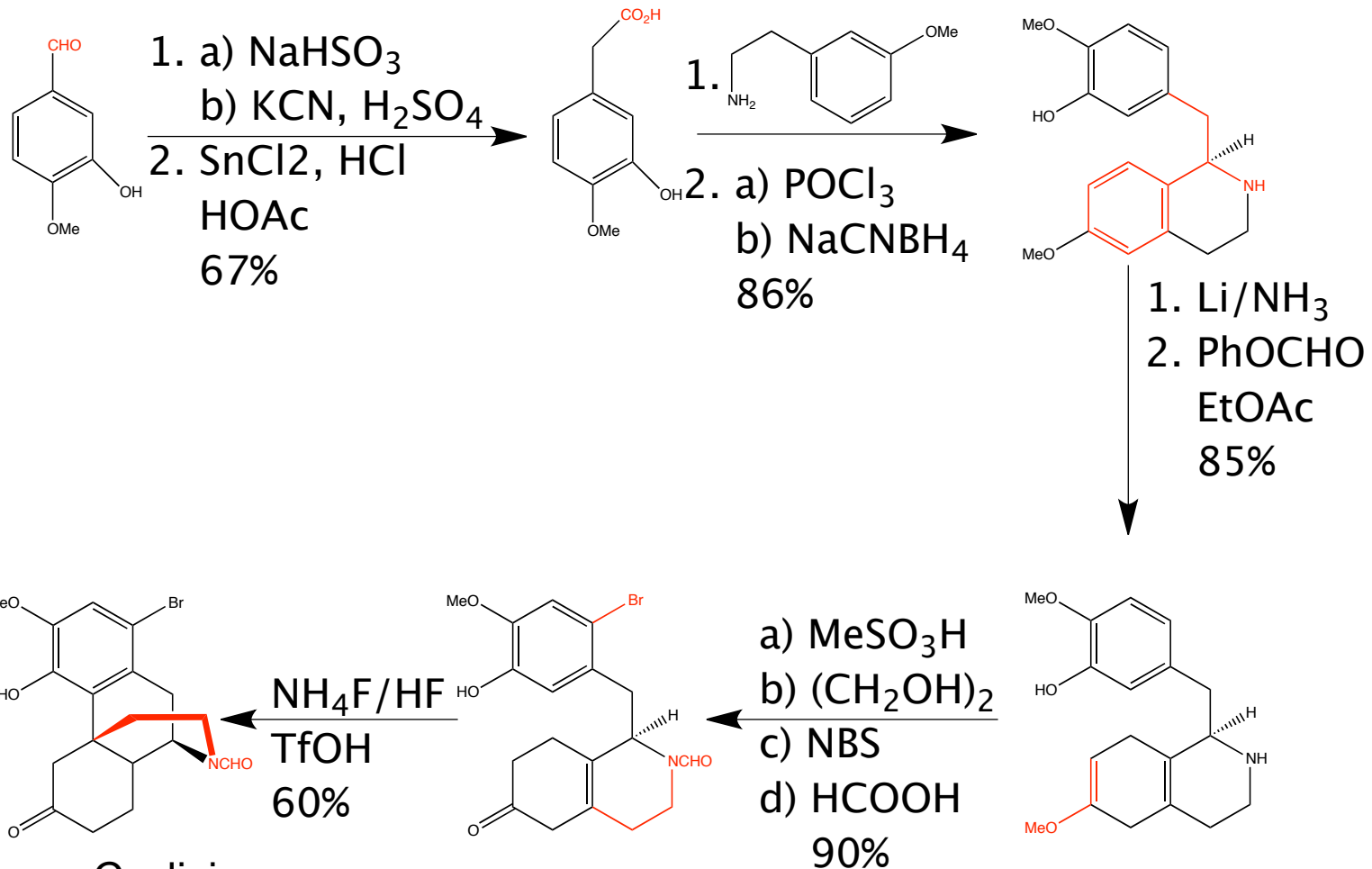


Totalsynthese nach Gates und Tschudi



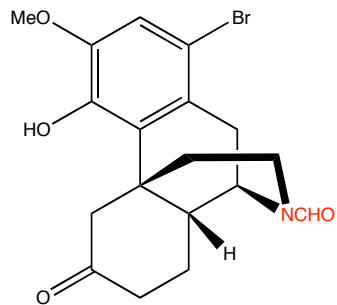
- Insgesamt 28 Schritte
- Gesamtausbeute 0,0014%
- kommt ohne heute gebräuchliche Synthesehilfsmittel und ohne moderne schonende Oxidations-/Reduktionsmethoden aus

Totalsynthese nach Rice

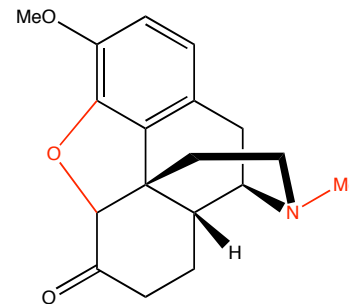


■ Grewe Cyclisierung

Totalsynthese nach Rice

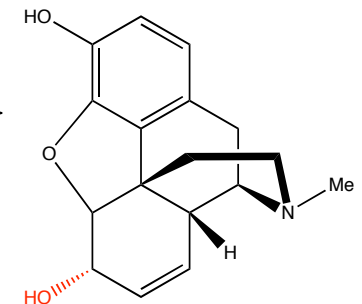


1. HCl, MeOH
 2. Br₂, AcOH
 3. CHCl₃, NaOH
 4. H₂, Pd(C)
- (79%)



Dihydrocodeinone

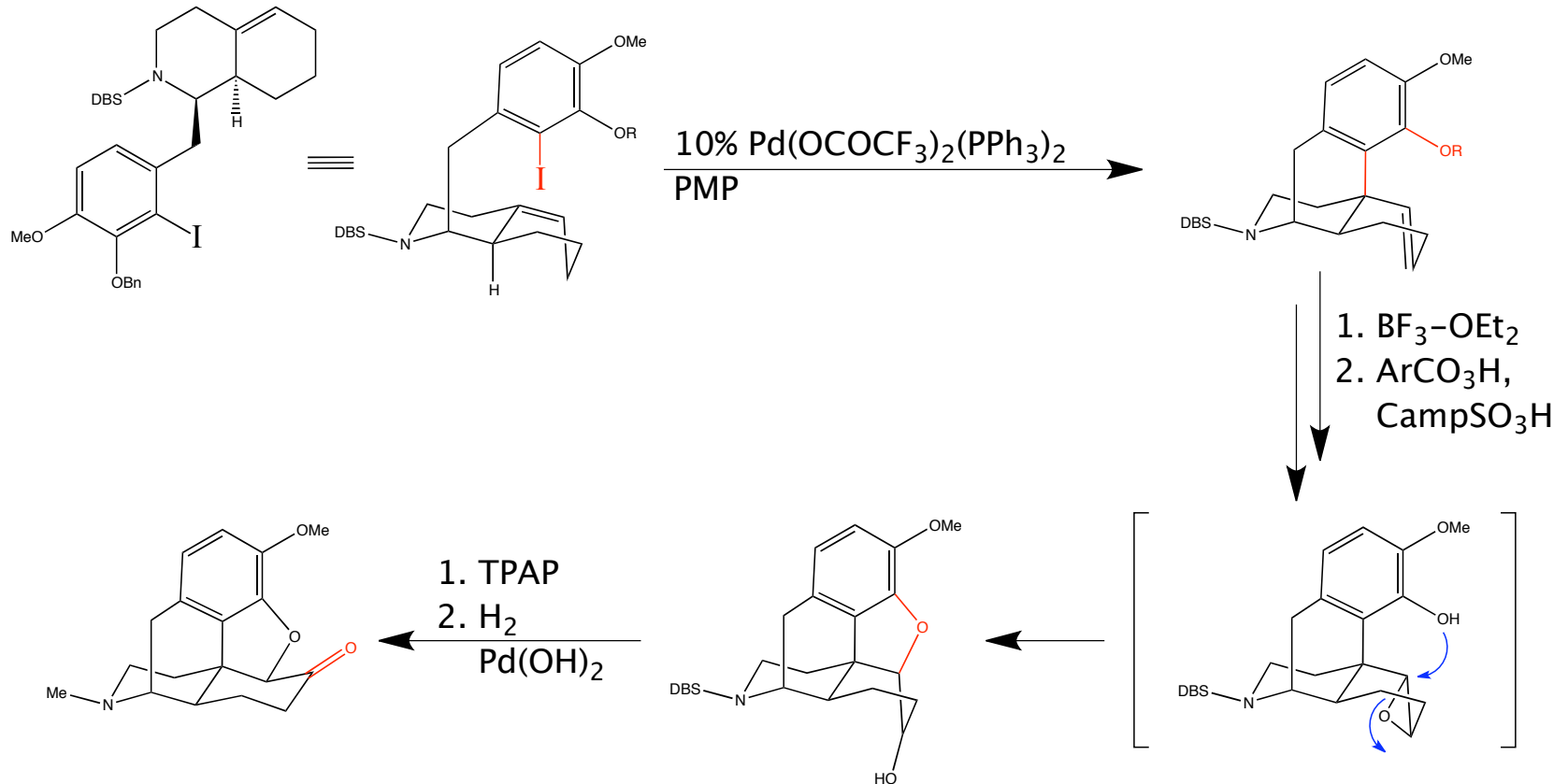
1. ClCO₂Et
 2. PhSeCl
 3. NaIO₄
 4. NaBH₄
 5. BBr₃
- (42%)



(-)-Morphin

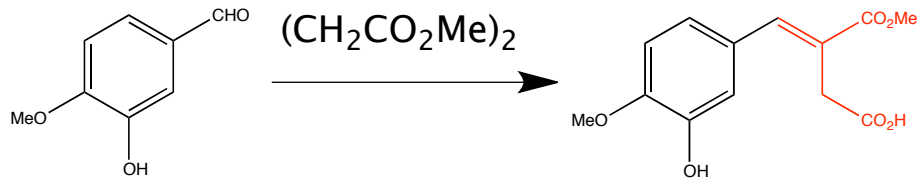
- Insgesamt 16 Schritte
- Gesamtausbeute 12%
- Schlüsselschritt: Grewe Cyclisierung
- Keine chromatographische Reinigung notwendig

Totalsynthese nach Overman

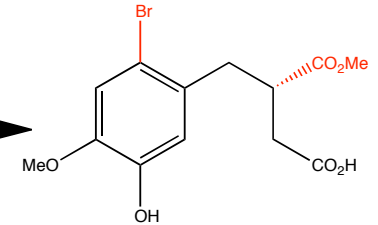


- Schlüsselschritte: Heck- und Mannich -Reaktion
- Insgesamt 26 Schritte
- Gesamtausbeute 0,184%

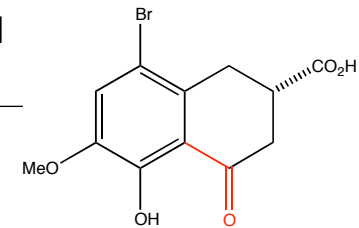
Totalsynthese nach White



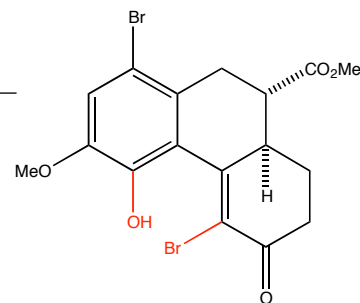
1. $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$,
(-)-MOP-DIOP, H_2
2. Br_2 , AcOH



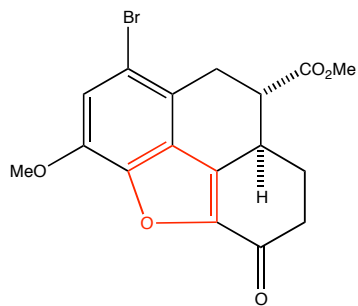
1. MsOH, P_2O_5
2. H_2 , Pd/C,
NaHCO₃
3. LiOH



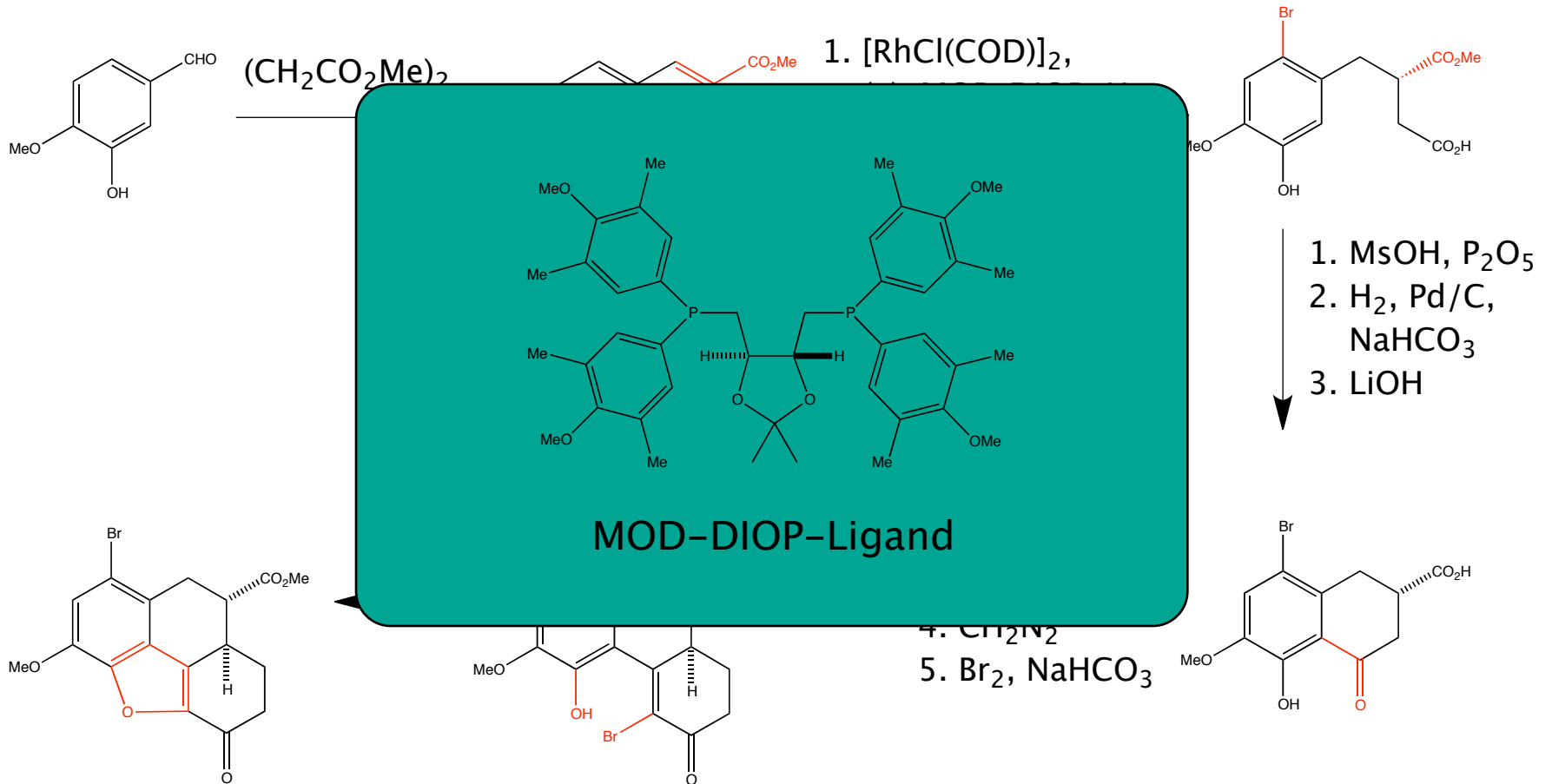
1. KH
2. Butanon, Et₃N
3. NaOH
4. CH₂N₂
5. Br₂, NaHCO₃



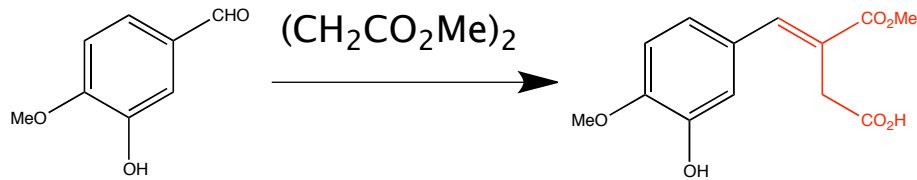
DBU



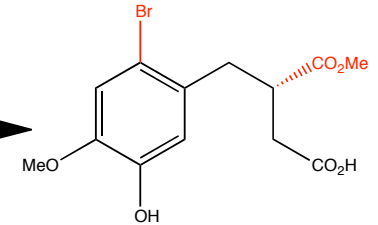
Totalsynthese nach White



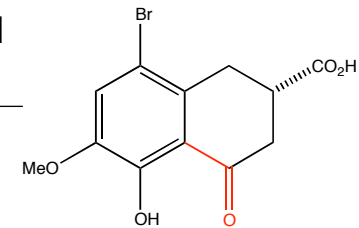
Totalsynthese nach White



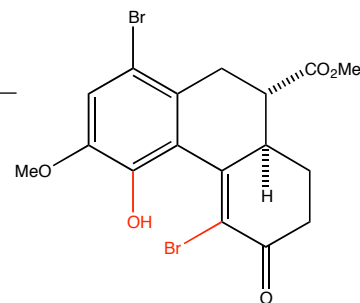
1. $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$,
(-)-MOP-DIOP, H_2
2. Br_2 , AcOH



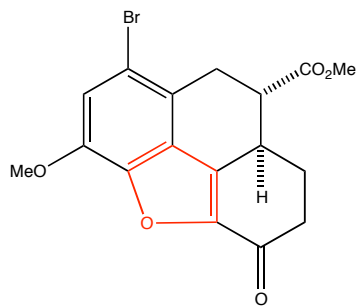
1. MsOH, P_2O_5
2. H_2 , Pd/C,
 NaHCO_3
3. LiOH



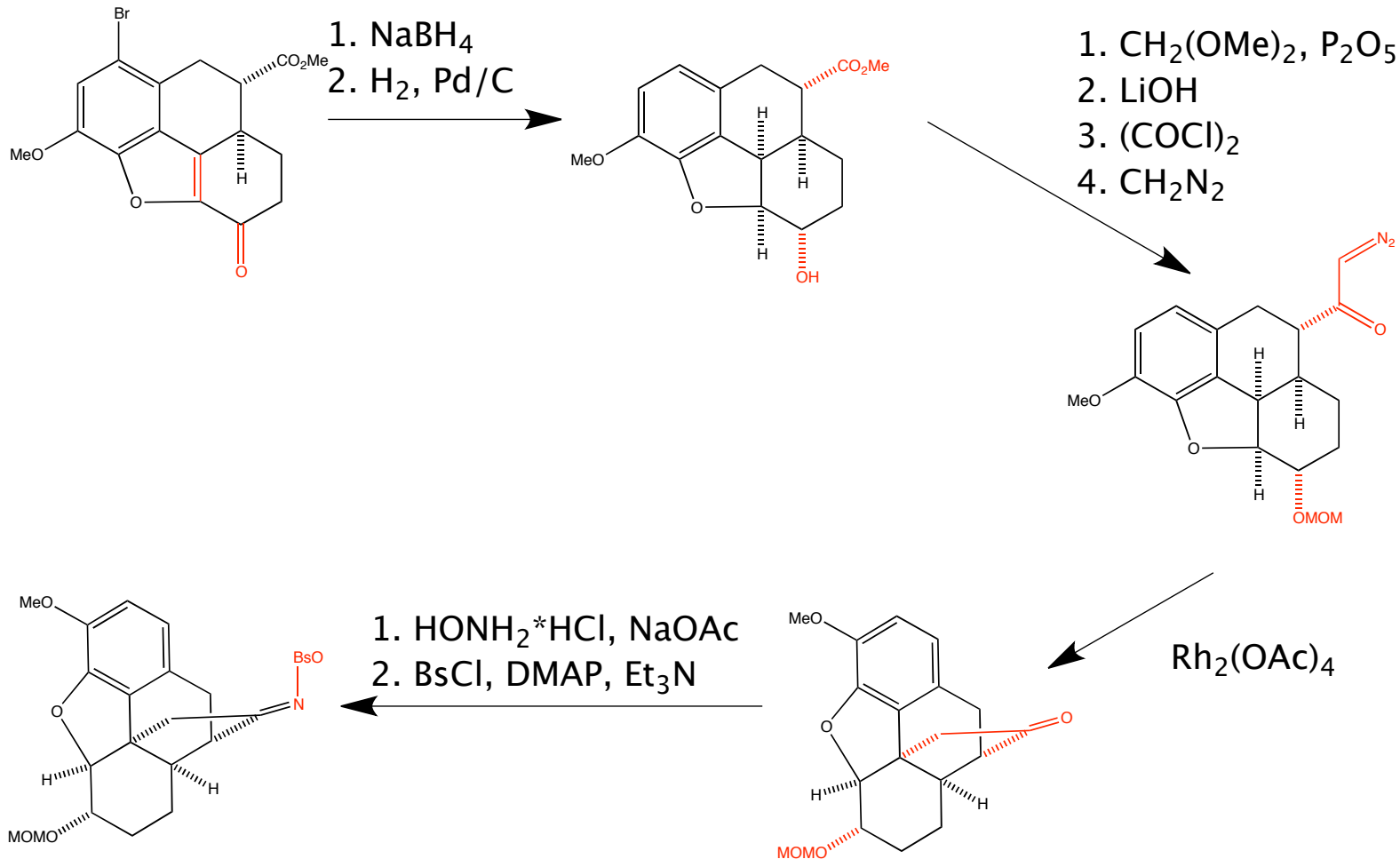
1. KH
2. Butanon, Et_3N
3. NaOH
4. CH_2N_2
5. Br_2 , NaHCO_3



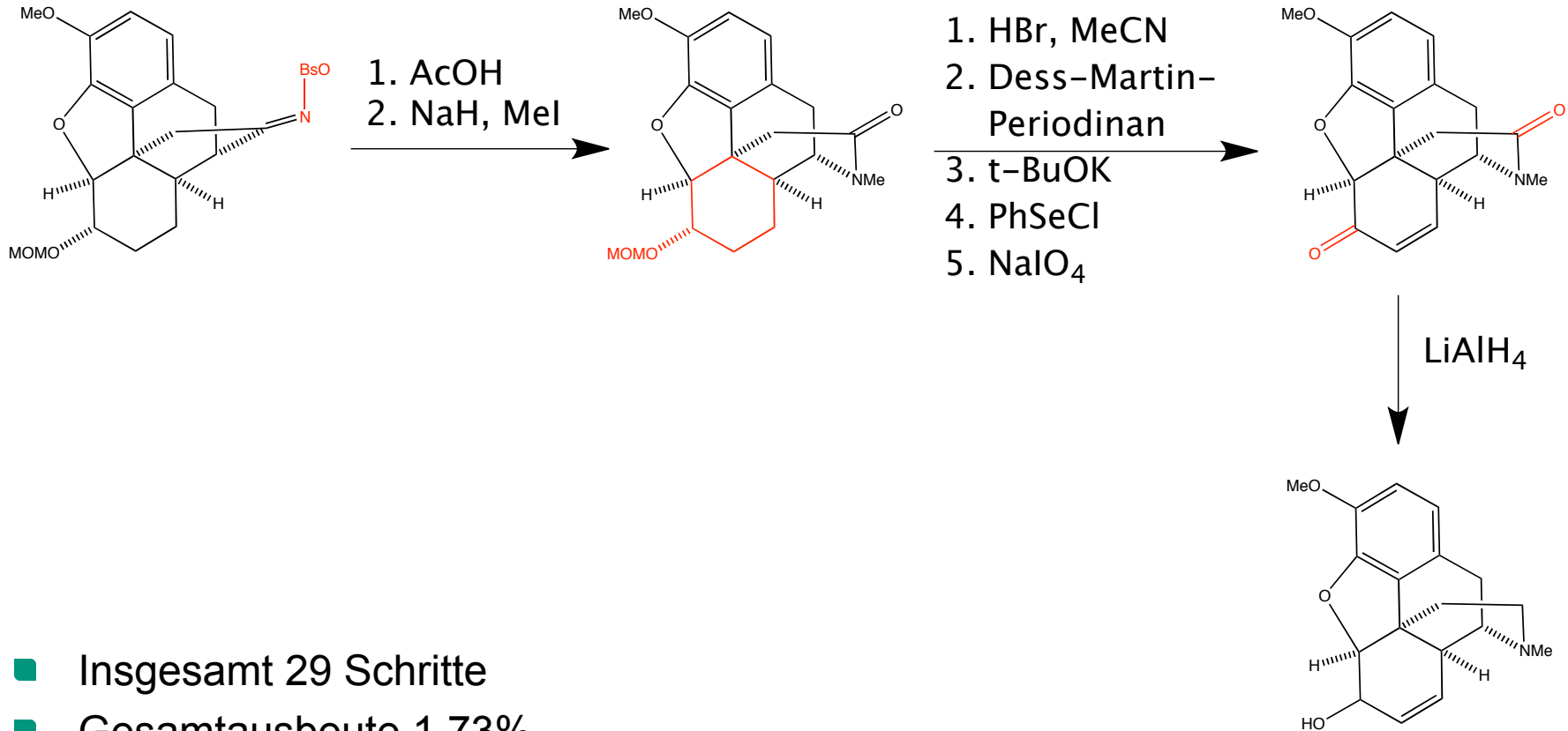
DBU



Totalsynthese nach White

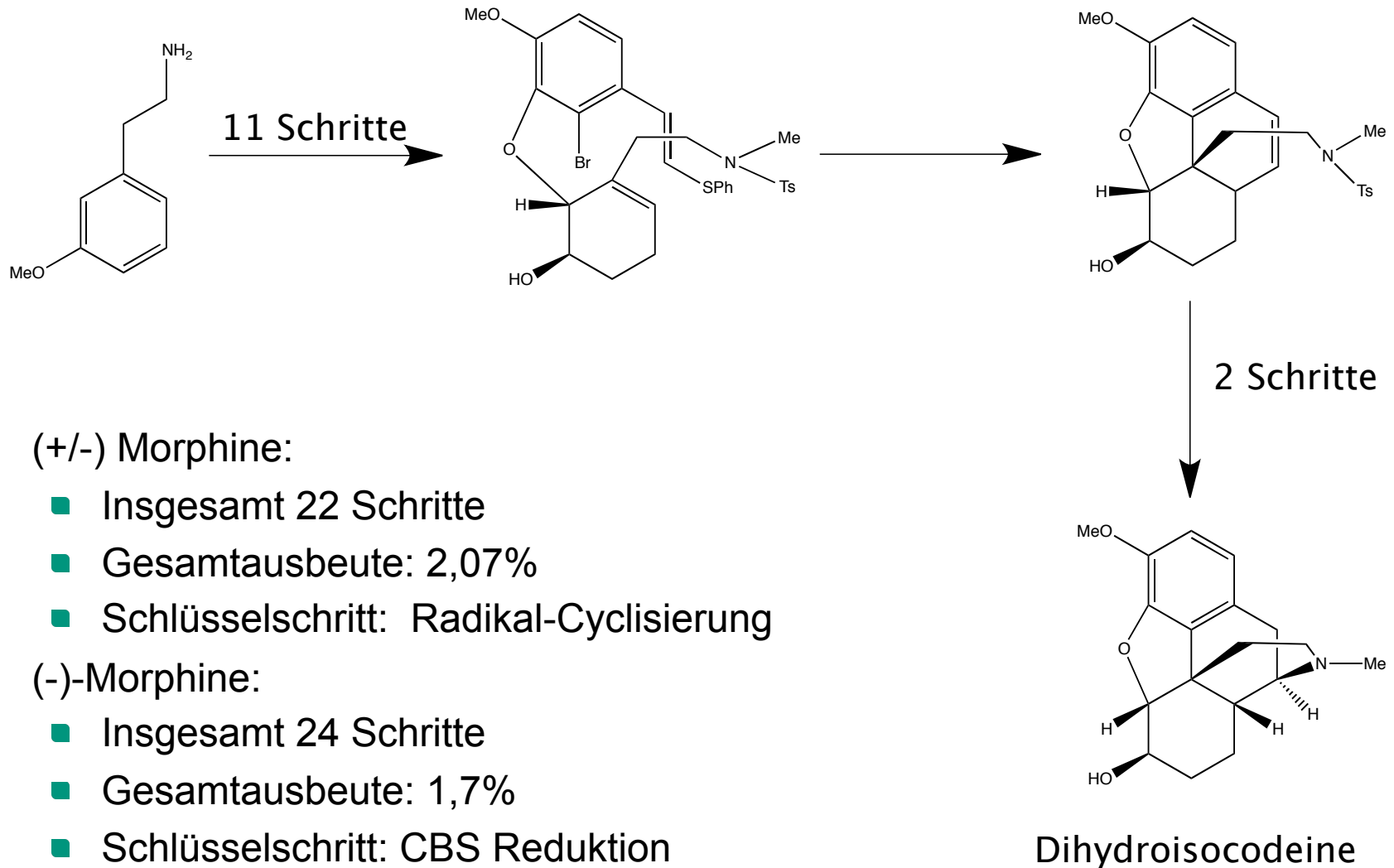


Totalsynthese nach White

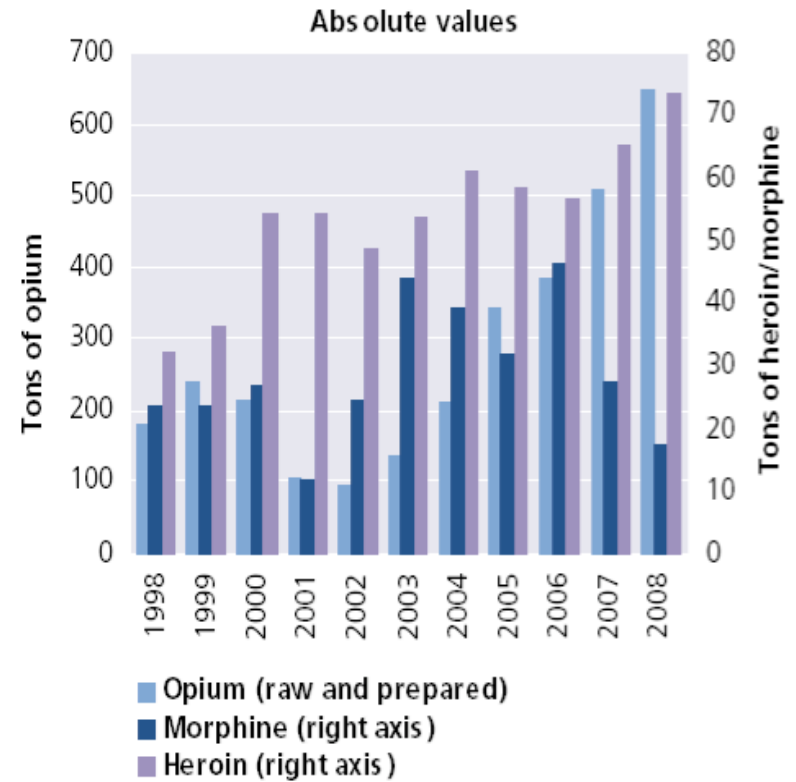
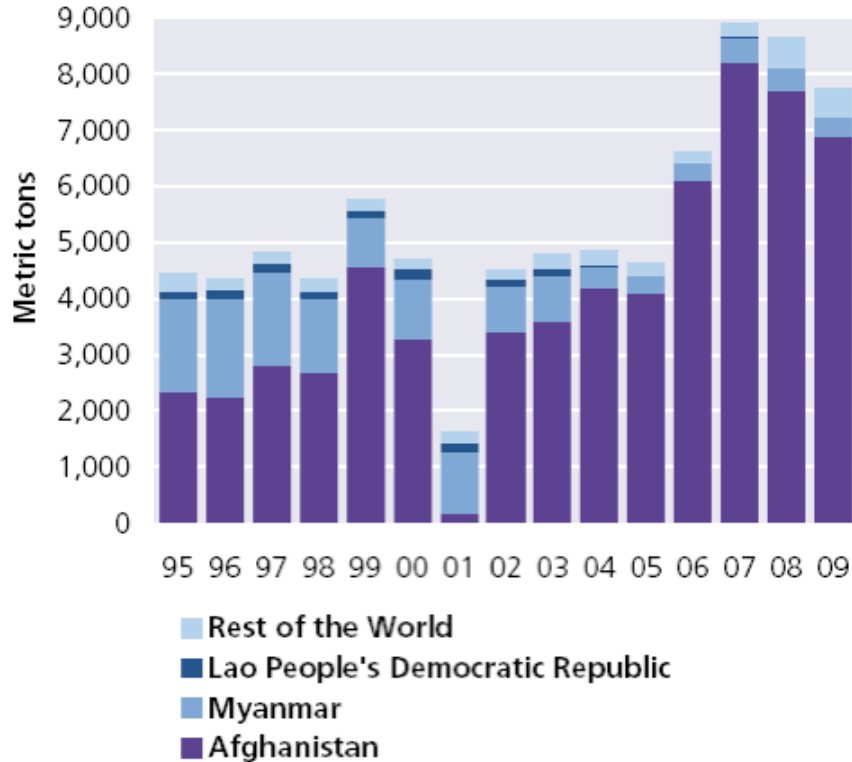


- Insgesamt 29 Schritte
- Gesamtausbeute 1,73%
- Asymmetrie früh eingeführt durch enantioselektive Hydrierung
- Schlüsselschritt: Rhodium (II) katalysierte C-H-Insertion

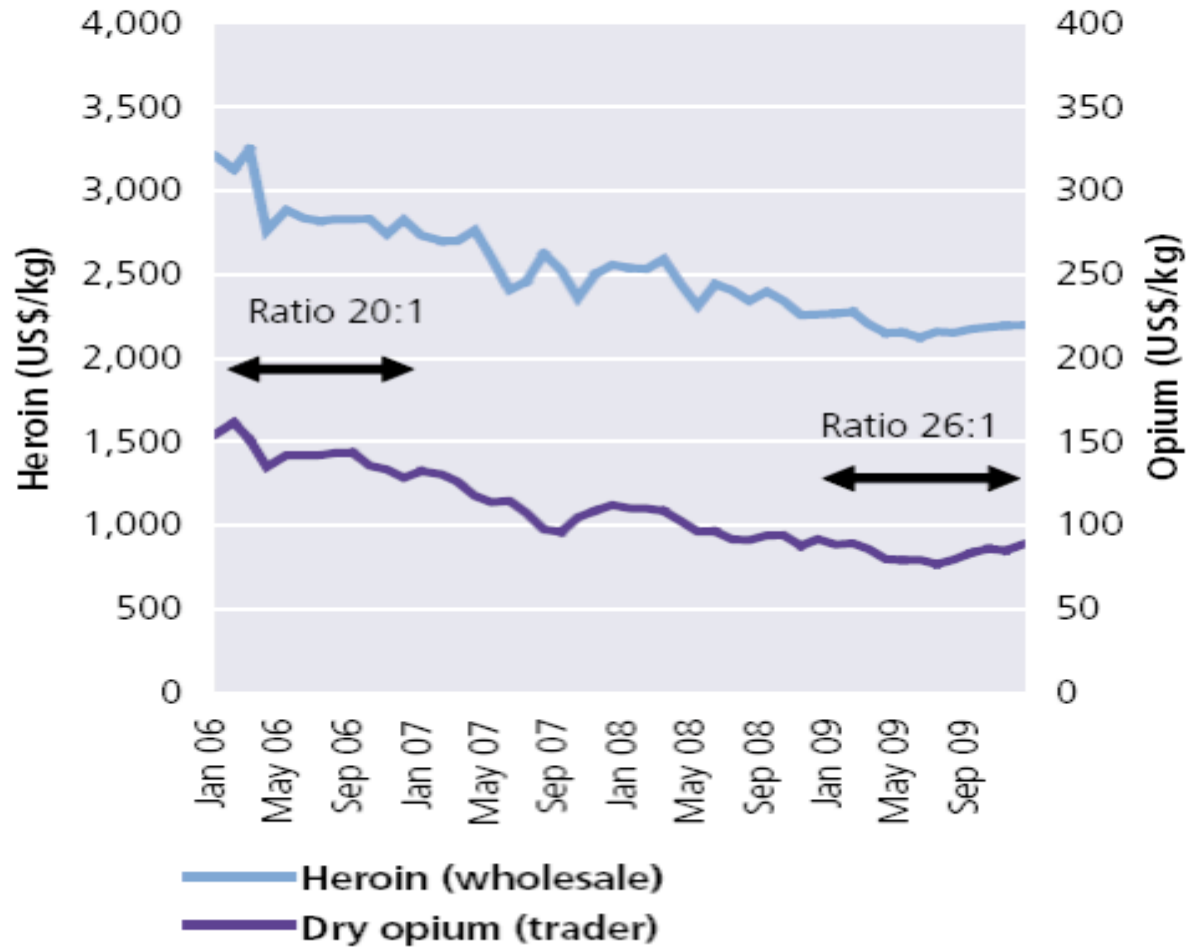
Totalsynthese nach Parker



Weltopiumproduktion und Beschlagnahmung



Einkaufspreis von Opium und Heroin



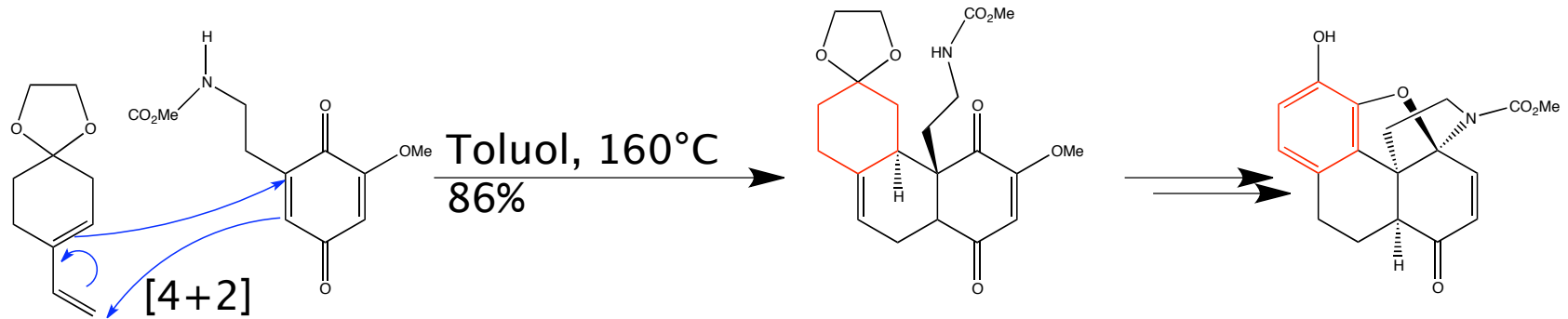
Zusammenfassung

- (-)-Morphin ist älteste Droge weltweit
- Heute noch Einsatz als Analgetikum
- Komplexe Struktur: Netzwerk aus drei Carbocyclen und zwei Heterocyclen
- Totalsynthesen:
 - Gates: CuCr Methode bildet überbrückten Heterozyklus
 - Rice: Grewe Cyclisierung zur Bildung des letzten Ringes
 - Overmann: Heck- und Mannich-Reaktion als Schlüsselschritte
 - White: Rhodium (II) katalysierte C-H-Insertion
 - Parker: Radikal-Cyclisierung und CBS-Reduktion als Schlüsselschritte

Literatur

- C. Rice, A. Brossi, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 592-601.
- L.E. Overman, *Pure and Appl. Chem* **1994**, 66, 1423-1430.
- M. Meier in *Organic Synthesis Highlights II* (Hrsg. H. Waldmann), VCH, Weinheim, **1995**, 357-369.
- J.D. White, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7871-7884.
- J. Frackenpohl, *Chem. i. u. Zeit* **2000**, 34, 99-112.
- P.R. Blakemore, J.D. White, *Chem. Comm.* **2002**, 1159-1168.
- J. Zezula, T. Hudlicky, *Synlet.* **2005**, 388-405.
- K.A. Parker, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 449-455.
- D.A. Klumpp, *Arkivoc* **2009**, i, 63-80.
- UNODC, *World Drug Report* **2010**, 137-152.

Totalsynthese nach Tius



- Diels-Alder-Reaktion
- insgesamt 24 Schritte, die meisten für aromatischen Ring