Sinteza morfina

Kalebić, Demian

Undergraduate thesis / Završni rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:954826

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Demian Kalebić

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Kemijski odsjek
Prirodoslovno-matematički fakultet
Sveučilište u Zagrebu

SINTEZA MORFINA

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za Organsku kemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Rosana Ribić

Zagreb, 2016.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:	10. kolovoza 2016.
Datum predaje korigirane verzije Završnog rada:	28. kolovoza 2016.
Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:	23. rujna 2016.

Mentor rada: doc. dr. sc. Rosana Ribić	Potpis:

Sadržaj

§ 1. Uvod 1
1.1. Povijesni pregled 1
1.2. Struktura i fizikalno-kemijska svojstva morfina 2
1.3. Biološko djelovanje morfina 3
§ 2. Prikaz odabrane teme 5
2.1. Gatesova sinteza (1952) 6
2.2. Riceova sinteza (1980) 11
2.3. Pregled ostalih sinteza 16
2.3.1. Trostova sinteza (2002) 16
2.3.2. Magnusova sinteza (2009) 19
2.3.3. Fukuyamina sinteza (2010) 23
2.4. Zaključak 27
§ 3. Literaturna vrela 28

§ Sažetak

Morfin, alkaloid izoliran iz opijumskog maka, široko je korišteni opioidni analgetik složene kemijske strukture i fascinanta sintetska meta organskih kemičara. Sertürnerova izolacija morfina iz opijuma 1804. godine smatra se početkom kemije alkaloida, a njegova opažanja svojstava izoliranog spoja potaknula su brojne znanstvenike na dugogodišnje analize kemijskih i fizikalnih svojstava morfina što je kulminiralo Robinsonovim prijedlogom strukture morfina 1925. godine. Prva totalna sinteza morfina Marshalla Gatesa 1952. godine potvrdila je predloženu strukturu te također potakla brojne studije čija su otkrića uvelike doprinjele napretku na cijelom području organske sinteze, kao i medicinske kemije. Njegova enantioselektivna sinteza postala je klasični primjer totalne sinteze pokazujući zadivljujuće znanje ondašnjih organskih kemičara. Od tada je poznato preko 20 sinteza morfina, racemičnih i enantioselektivnih, koje implementiraju različite kemijske reakcije i inovativne sintetske metodologije. Jedna od tih je i Riceova sinteza biomimetičkim pristupom koja je rezultirala dosad najefikasnijim sintetskim putem s najvećim potencijalom za primjenu u industrijskoj proizvodnji morfina i njegovih derivata.

§ 1. Uvod

1.1. Povijesni pregled

Morfin ili morfij je glavni alkaloid izoliran iz opijuma, osušenog lateksa dobivenog iz ploda opijumskog maka (*Papaver somniferum*). Morfin odgovara 45-90% alkaloidnog sastava opijuma odnosno 8-14% mase opijuma. U alkaloidni sastav opijuma također ulaze kodein, tebain, papaverin te noskapin. Alkaloidi izolirani iz opijuma nazivaju se opijati.[1-3]

Uporaba opijuma seže u vremena prije nove ere kada su Sumerani kultivirali mak i koristili ga u religijske svrhe zbog njegovog učinka induciranja euforije, dok su njegova analgetička svojstva korištena za olakšavanje boli ljudi na samrti i umirivanje djece. Širenje uporabe opijuma svijetom dovelo je i do pojave ovisnosti, pogotovo u Kini gdje je praksa pušenja opijuma postala učestalija nakon zabrane pušenja duhana sredinom 17. stoljeća.[4]

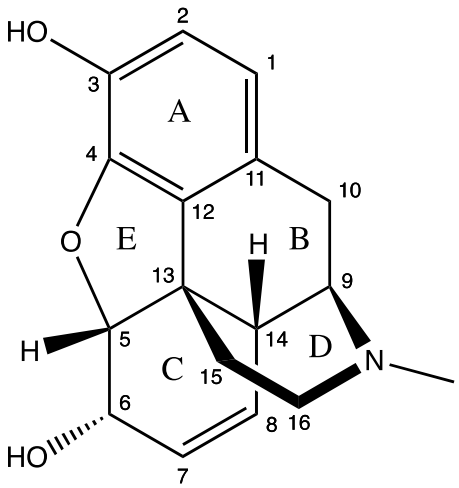
Morfin je prvi izolirao njemački farmaceut Friedrich Sertürner 1804. godine Imenovao ga je morfijem po grčkom bogu snova Morfeju, te se on smatra prvim medicinskim alkaloidom izoliranim iz biljaka.[5,6] Njegova komercijalna proizvodnja i generalna uporaba kao analgetika počinje polovicom 19. stoljeća, ponajviše na ratištima. Iako deset puta potentniji od opijuma promovirao se, ne samo kao njegova alternativa, već kao navodni lijek za ovisnost o opijumu. Kako se tada smatralo da je ovisnost fenomen koji se javlja kao rezultat ingestije lijeka, a ne djelovanja lijeka na mozak te je javnost već bila upoznata s ovisnošću zbog proširene uporabe opijuma i kokaina, morfin nije općeprihvaćen kao lijek sve do izuma hipodermičke igle. Izumom hipodermičke igle efektivnost morfina kao lijeka naglo je porasla, a uz to i broj ovisnika o njemu. Ta činjenica, zajedno s prohibicijskim pokretom protiv uporabe droga, dovela je do donošenja zakona 1914. godine koji su ograničavali uporabu morfina. Javnost je još uvijek mogla koristiti morfin, no njegova distribucija je zahtjevala odgovarajuću dokumentaciju i oporezivanje. 60 godina kasnije doneseni su stroži zakoni koji su svrstali morfin među najstrože regulirane supstance.

Regulacija morfina ostala je takva do današnjice, no on je još uvijek sastavni dio kliničke medicine gdje se koristi za ublažavanje poslijeoperativne i kronične boli. Uz to, većina morfina prevodi se u njegove derivate kao što su oksikodon, hidromorfon, oksimorfon i

metadon koji također nalaze svoju primjenu u medicini. Oksikodon, hidromorfom i oksimorfon koriste se kao anelgetici blažeg učinka od morfina dok se metadon koristi u zamjenskoj terapiji za ovisnost o opioidima.[7]

1.2. Struktura i fizikalno-kemijska svojstva morfina

Kemija morfina i njegovih derivata detaljno je istražena. Određivanje strukture morfina započelo je određivanjem njegove točne molekulske formule $C_{17}H_{19}O_3N$ elementnom analizom (Laurent 1847.)[8] te nastavila jednostavnim kemijskim pretvorbama kao što su acetilacija u heroin (Wright 1874.)[9], metilacija u kodein (Grimaux 1881.)[10], zamjena C_6 hidroksilne skupine halogenidima te oksidacija kodeina u kodeinon. Navedene reakcije ukazale su na prisutnost dviju hidroksilnih skupina u strukturi. Nereaktivnost trećeg atoma kisika ukazala je na njegov smještaj u eterskoj vezi. Godine istraživanja koje su uslijedile smatraju se jednim od najzahtjevnijih pothvata u određivanju strukture prirodnih spojeva u kojem su sudjelovali znanstvenici poput Hessea, Knorra, Pschorra i Vongerichtena, te Gullanda, Robinsona i Schöpfa. 1925. godine Gulland i Robinson predložili su točnu strukturu morfina.[11-14,]

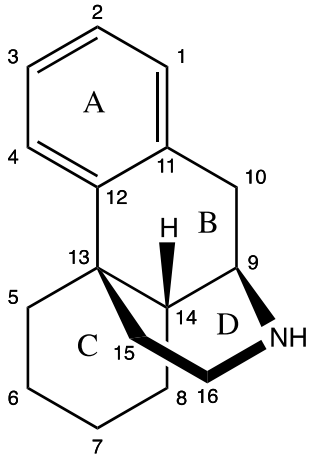


Slika 1. Struktura morfina

Morfin odnosno 7,8-didehidro-4,5-epoksi-17-metil-(5α,6α)-morfinan-3,6-diol (slika 1), je amfoterni pentaciklički alkaloid sa pet kiralnih centara, no prisutnost C_9-C_{13} etilenaminskog mosta čini strukturu rigidnom i ograničava broj optičkih izomera morfina na 16. Morfin

posjeduje dvije hidroksilne skupine od kojih je jedna alkoholna, a druga fenolna. Fenolna hidroksilna skupina čini ga topljivim u lužinama alkalijskih metala te umjereno topljivim u lužinama zemnoalkalijskih metala. Također, morfin kao tercijarni amin tvori u vodi topljive kvaterne soli s brojnim kiselinama od kojih su najučestaliji sulfati zbog njihove medicinske primjene. Topljiv je u vodi poput ostalih alkaloida, dajući lužnatu otopinu.[12,15,16]

Posjedovanje različitih funkcionalnih skupina učinila je morfin predmetom raznih kemijskih pretvorbi u semi-sintetske opioide kao što su zamjena fenolne hidroksilne skupine eterskom, modifikacije alkoholne hidroksilne skupine, otvaranje furanskog prstena, zamjena metilne skupine na dušiku alkilnim ili alkenilnim skupinama te supstitucije na aromatskom prstenu. Strukturna okosnica morfina koju dijeli s ostalim opijatima te semi-sintetskim i sintetskim opioidima naziva se morfinan (slika 2). Označavanje atoma i prstena morfinana identično je onome morfina.[16]



Slika 2. Struktura morfinana

1.3. Biološko djelovanje morfina

Važnost morfina očituje se u njegovoj mogućnosti da otkloni teške bolove odnosno njegovom analgetičkom učinku. Morfin djeluje na središnji živčani sustav (CNS) i gastrointestinalni trakt (GIT) pa uz analgeziju dovodi i do respiratorne depresije (zbog smanjene osjetljivosti moždanih kemoreceptora na ugljikov dioksid), euforije i letargičnosti smanjene mobilnost probavnog trakta, uzrokuje mučninu i povraćanje te naposljetku dovodi do psihičke i fizičke ovisnosti.[16,18]

Morfin i njegovi derivati spadaju u skupinu spojeva koji se nazivaju opioidi zbog svojeg djelovanja na opioidne receptore na koje inače djeluju endogeni opioidi, peptidi koje proizvodi organizam. Većina neurona reagira na opioide hiperpolarizacijom što se izražava većom provodnosti K^+ iona. Tijekom ekscitacije neurona smanjuje se unos Ca^{2+} iona u živčanu stanicu što inhibira otpuštanje ekscitatornih neurotransmitera i dovodi do smanjene sinaptičke aktivnosti. Analgetički efekt rezultat je djelovanja opioida na opioidne receptore u leđnoj moždini što dovodi do inhibicije prijenosa nociceptivnih impulsa (impulsa koji dovode do osjećaja boli), te njihovo djelovanje na opioidne receptore u mozgu što rezultira postepenim usporavanjem širenja nociceptivnih impulsa i smanjenjem osjeta boli.[18]

Samo (−)-morfin apsolutne konfiguracije (5*R*, 6*S*, 9*R*, 13*S*, 14*R*), jedini izomer koji se pojavljuje u prirodi, biološki je aktivan. Konfiguracija njegovih stereogenih centara ključna je za njegovo farmakološko djelovanje te su mnogi znanstvenici kroz povijest istraživali promjene biološkog djelovanja raznim stereokemijskim i strukturnim modifikacijama morfina posebice pokušavajući sintetizirati opioidne analgetike bez nuspojava kao što je razvoj ovisnosti.[16]

§ 2. Prikaz odabrane teme

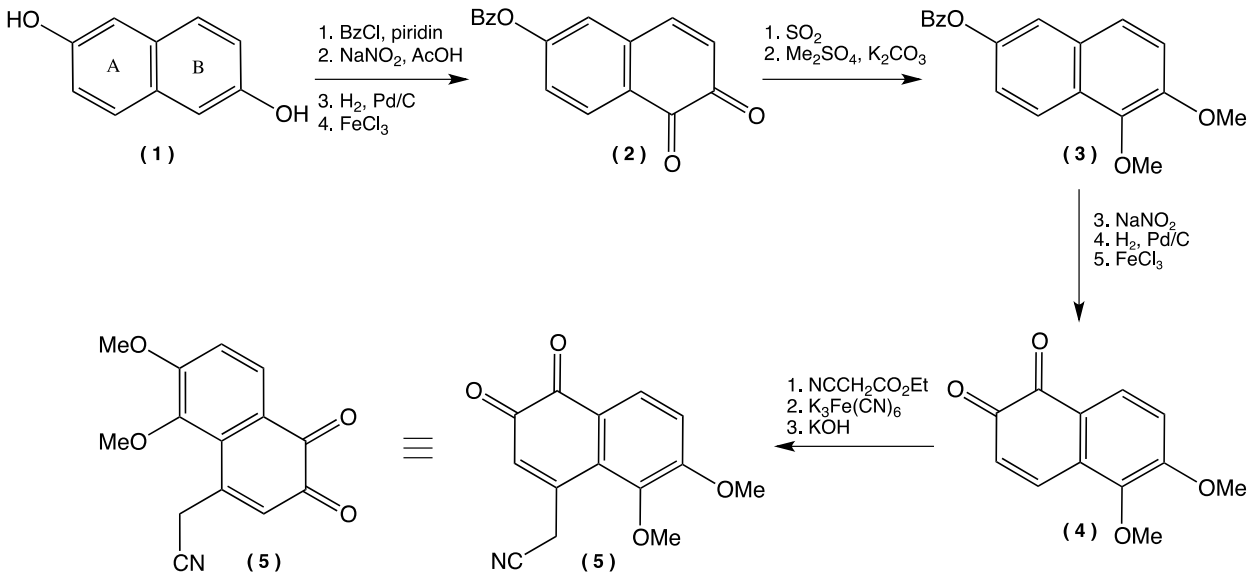
Određivanje strukture morfina 1925. godine potaklo je znanstvenike na pokušaj totalne sinteze morfina kako bi ju potvrdili.[14] Složena pentaciklička struktura s brojnim kiralnim centrima i funkcionalnim skupinama predstavljala je velik izazov za organske sintetičare, izazov koji su savladali Marshall Gates i Gilg Tschudi 1952. te objavili prvu totalnu sintezu morfina potvrdivši time strukturu morfina predloženu od strane Gullanda i Robinsona.[19] Njihova enantioselektivna sinteza postala je poznati primjer totalne sinteze. Zanimljivo je da se Gates, kako metoda nuklearne magnetske rezonancije tada nije bila dosutupna za strukturnu identifikaciju spojeva, za identifikaciju međuprodukata koristio usporedbom njihovih fizikalnih svojstava s onima derivata i produkata razgradnje morfina izoliranog iz prirodnih izvora.

Od Gatesove sinteze poznato je još mnogo sinteza morfina, racemičnih i enantioselektivnih. Svaki od pristupa znanstvenika pokazuje različite primjene postojeće tehnologije, no svim sintetskim putevima poznatima u literaturi uz svu kreativnost nedostaje praktičnost i potencijal za primjenu u proizvodnji morfina na višoj skali. Iznimka je jedino Riceova sinteza morfina također opisana u ovom radu.

Zasad još uvijek ne postoji dovoljno praktični izvor morfina koji bi se mogao uspoređivati s troškovima njegove izolacije iz opijumskog maka zbog niskih plaća berača maka u Afganistanu, Turskoj i Indiji. Mnogi znanstvenici još uvijek rade na novim, praktičnijim i efikasnijim putevima sinteze morfina kako bi učinili proizvodnju morfina ekonomski isplativijom i neovisnom o njegovim prirodnim izvorima. Razvoj sinteze morfina ujedno je važna i za proizvodnju njegovih sintetičkih derivata kako bi omogućila njihova detaljnija farmakološka istraživanja.[13,20]

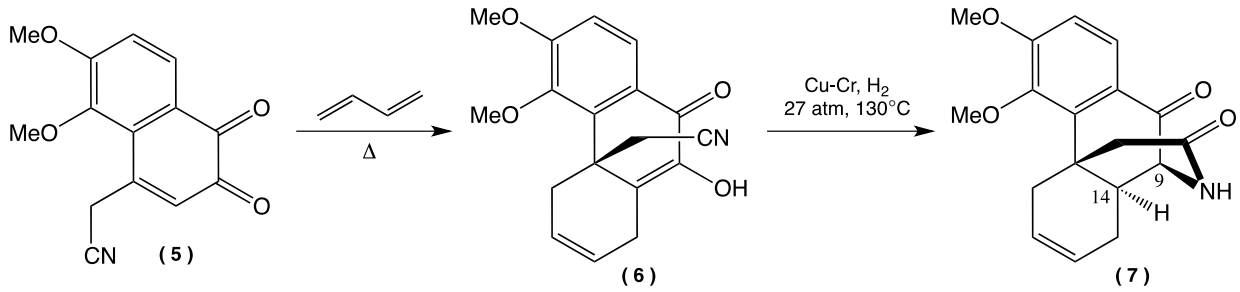
2.1. Gatesova sinteza (1952)

Gatesova sinteza morfina započinje sintezom 3-cijanometil-5,6-dimetoksi-1,2-naftokinona (**5**), ključnog međuprodukta koji je definirao jedan od najvažnijih koraka cijele Gatesove sinteze. Kao početni spoj Gates je upotrijebio 2,6-dihidroksinaftalen (**1**), čiji su prsteni očuvani i finalno tvore prstene A i B morfina. 2,6-dihidroksinaftalen (**1**) je preveden u 5,6-dimetoksi-1,2-naftokinon (**4**) nizom reakcija koristeći supstrate uobičajeno korištene u tekstilnoj industriji (shema 1). Zaštitom jedne hidroksilne skupine prevođenjem u odgovarajući ester benzojeve kiseline zatim nitrozilacijom nakon koje je uslijedilo katalitičko hidrogeniranje formiran je ortokinon (**2**). Potom je uvođenjem sumporova dioksida uz dodatak dimetil-sulfata dobiven metilirani katehol (**3**). Ponovljenim postupkom nitrozilacije metilirani katehol (**3**) preveden je u odgovarajući naftokinon (**4**). Michaelova adicija etil-cijanoacetata na **4** dovela je do stvaranja C_{13}-C_{15} veze morfina i uvela dušik sadržan u D prstenu morfina u strukturu. Nakon reoksidacije kalijevim heksacijanoferatom i dekarboksilacijom u bazičnim uvjetima sintetiziran je **5**, iznimno važan međuprodukt koji sudjeluje u jednom od ključnih koraka Gatesove sinteze, Diels-Alderovoj reakciji.[21]



Shema 1. Gatesova sinteza, prvi dio

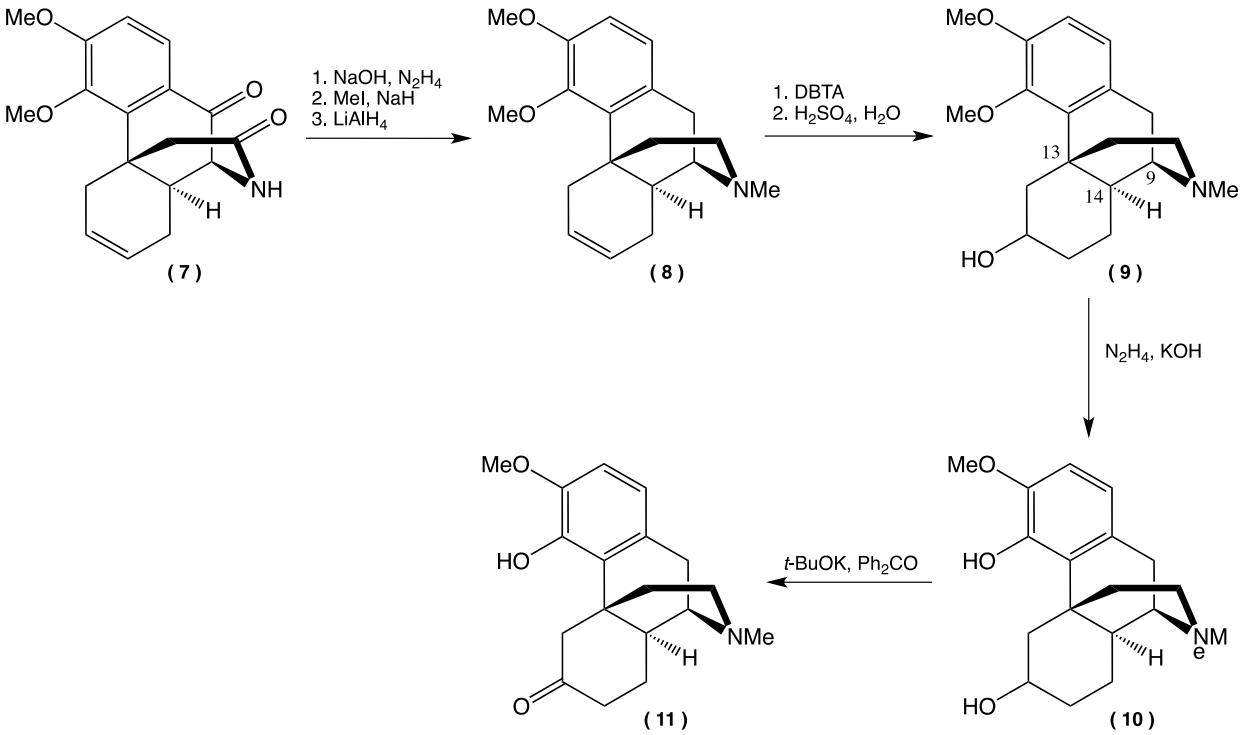
[4+2] cikloadicijskom reakcijom **5** i butadiena nastaje fenantrenski nitril (**6**) prikazan u enolnom obliku (shema 2). Važnost te reakcije očitovana je u mnogim činjenicama. Njome je oformljen C prsten morfina upotpunjavajući time njegovu fenantrensku jezgru. Uz to je formirana i odgovarajuća konfiguracija C_{13} centra, prvog stereogenog centra sinteze. Cikloadicijska reakcija je također u strukturu uvela dvostruku vezu na mjestu pogodnom za uvođenje hidroksilne skupine na položaju C_6, no o tome će biti govora kasnije. Postizanje odgovarajuće konfiguracije na C_{13} centru omogućilo je adekvatno zatvaranje D prstena reduktivnom ciklizacijom **6** uz bakrov kromit kao katalizator što je rezultiralo nastajanjem ketolaktama (**7**). Time je definirana morfinanska jezgra morfina. Postignuta je odgovarajuća konfiguracija C_9 stereogenog centra, no također i neželjena konfiguracija C_{14} centra. Selektivnost te reakcije ovisna je o reakcijskim uvjetima što je pokazano korištenjem Renijevog nikla kao katalizatora pri čemu je uz ciklizaciju došlo i do zasićenja C_6-C_7 alkenske veze.[20,24]



Shema 2. Gatesova sinteza, drugi dio

Karbonilna skupina na položaju C_{10} s lakoćom je uklonjena Wolf-Kishnerovom redukcijom u blažim uvjetima od onih predloženih postupkom Huang-Minlona[25] kako bi se izbjegla demetilacija kateholnih skupina (shema 3). Zatim je metilacijom dušika i redukcijom amidne skupine litij aluminij hidridom dobiven racemat metilnog etera Δ^6-β-dihidrodezoksikodeina (**8**). Rezolucija racemata također je s lakoćom izvedena kristalizacijom s dibenzoilvinskom kiselinom (DBTA) pri čemu je izoliran enantiomer s ispravnom konfiguracijom na centrima C_9 i C_{13}, ali i neželjenom konfiguracijom na centru C_{14}. Prefiks "β" označava da se ti spojevi razlikuju od svojih analoga postojanih u prirodi samo u konfiguraciji na C_{14} stereogenom središtu. Kao metodu identifikacije produkta Gates se koristio usporedbom tališta soli dobivenog enantiomera *d*-Δ^6-β-dihidrodezoksikodeina (**8**) sa talištima odgovarajućih soli

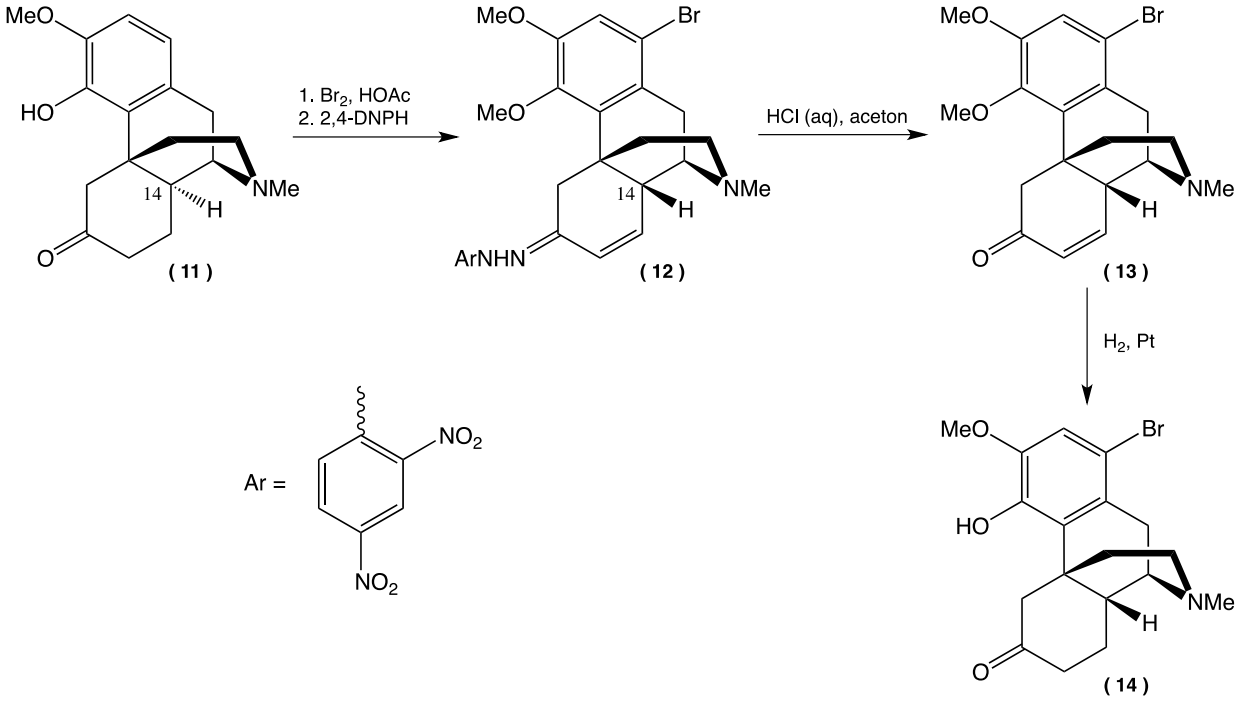
derivata produkta degradacije kodeina izoliranog iz opijuma. Time je utvrđeno da se etilenaminski lanac uistinu nalazi na položaju C_{13} morfina i ostalih opijata što je prvobitno bila najslabija točka Gulland-Robinsonove predložene strukture.[13] Identifikacija produkta također je omogućila daljnja istraživanja sintetskih puteva koristeći alkaloide iz prirodnih izvora, kao što je to β-tebainon, za pripravu metilnog etera Δ^6-β-dihidrodezoksikodeina (**8**).[26,27]



Shema 3. Gatesova sinteza, treći dio

Utvrđivanjem strukture **8** sintetičkog i prirodnog podrijetla sintetski put usmjeren je ka uvođenju hidroksilne skupine na položaj C_{14} čemu je poslužila dvostruka veza formirana Diels-Alderovom reakcijom. Nakon neuspjelih pokušaja sinteze metilnog etera β-dihidrotebainola (**9**) redukcijom odgovarajućeg epoksidnog derivata **8** te neuspjele konverzije odgovarajućih 6,7-*cis* i 6,7-*trans*-diolnih derivata **8**, **9** je uspješno sintetiziran regioselektivnom hidratacijom **8** razrijeđenom sumpornom kiselinom. Opažanja da Wolf-Kishnerova redukcija korištena pri dobivanju **8** dovodi do demetilacije u određenim uvjetima, iskorišteno je u sljedećem koraku za selektivno cijepanje C_4 metoksilne skupine pa je β-dihidrotebainol (**10**) uspješno priređen iz **9**. Spoj **10** je potom oksidiran Woodwardovom

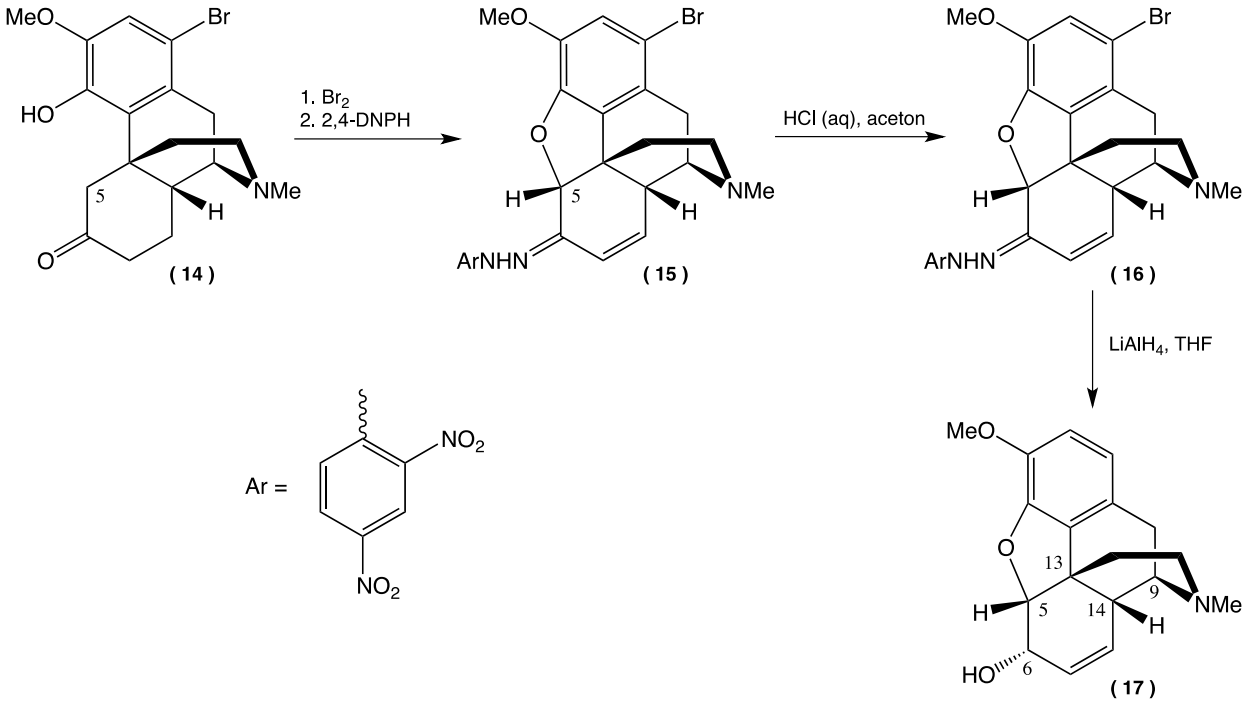
modifikacijom Oppenauerova postupka u odgovarajući keton, β-dihidrotebainon (**11**). Oppenaurova metoda koristi aluminijev alkoksid kao katalizator i keton kao oksidans, no u reakcijama sa supstratima koji sadrže bazični dušikov atom ne daje dobre rezultate. Pretpostavlja se da zbog kisele prirode katalizatora u prisutstvu baze dolazi do nastajanja kompleksa tipa R_3N^+:AlR_3^- koji deaktivira katalizator. Woodward je iz tog razloga u sintezi kininona kao katalizator koristio kalijev *tert*-butoksid uz benzofenon kao oksidans što je rezultiralo uspješnom pretvorbom uz kvantitativno iskorištenje.[28] Oksidacijom **10** u **11** ostvarena je struktura jezgre morfina u kojoj je svaki atom bio na svome mjestu, sve što je preostalo za potpunu sintezu morfina bila je inverzija stereokemije na C_{14} stereogenom centru zatim formacija E prstena morfina.[20,22,23]



Shema 4. Gatesova sinteza, četvrti dio

Problem konfiguracije stereogenog centra C_{14} riješen je usporedbom sa sličnim α,β-enonom koji je zagrijavanjem u octenoj u obliku 2,4-dinitrofenilhidrazona izomerizirao iz *trans*- u *cis*-kondenzirane prstene.[29] α,β-nezasićenje uvedeno je α-brominacijom **11**, prilikom čega je bromiran i aromatski A prsten na položaju C_1. Zatim je reakcijom s 2,4-dinitrofenilhidrazinom (DNPH) dobiven bromo-α,β-nezasićeni dinitrofenilhidrazon (**12**) (shema 4). Transformacija u α,β-nezasićeni spoj popraćena je epimerizacijom C_{14} stereogenog centra u termodinamički

povoljniju konfiguraciju. Nastanak željenog izomera potvrđen je cijepanjem dinitrofenilhidrazona (**12**) acetonom i klorovodičnom kiselinom u 1-bromotebainon (**13**) potom katalitičkim hidrogeniranjem u već poznati 1-bromodihidrotebainon (**14**).[29]

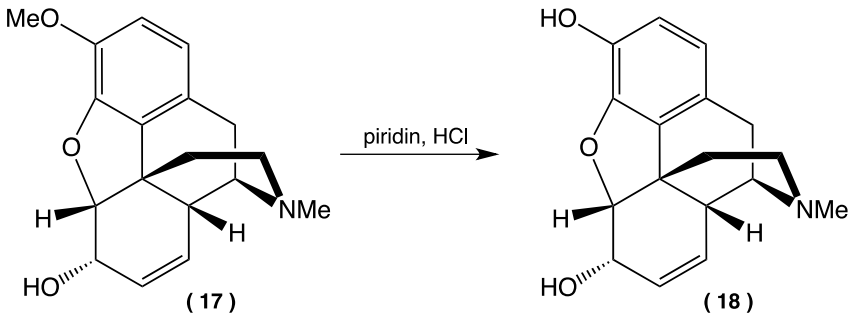


Shema 5. Gatesova sinteza, peti dio

Zatvaranje E prstena postignuto je ponovljenim postupkom pretvorbe **12** u **13** (shema 5), bromiranjem **14** na položaju C_5 potom reakcijom s 2,4-dinitrofenilhidrazinom čime je C_5 položaj aktiviran za nukleofilni napad C_4 hidroksilne skupine. To je rezultiralo formacijom prstena i zadnjeg stereogenog centra na poziciji C_5 te nastankom 1-bromokodeinon-2,4-dinitrofenilhidrazona (**15**). Ponovljen postupak hidrolize hidrazona **15** dala je odgovarajući keton, 1-bromokodeinon (**16**). Hidroliza je bila otežana ne samo stabilnošću hidrazona već i osjetljivošću nastalog nezasićenog ketona na kisele uvjete u kojima dolazi do raznih pregradnji. Briljantna ideja upotrebe nezasićenog hidrazona i za epimerizaciju i za α-brominaciju na položaju C_5 pokazuje koliko je vremena, truda i znanja uloženo u razvoj ovog sintetskog puta.[20,22,23]

Nastali 1-bromokodeinon (**16**) identificiran je usporedbom s 1-bromokodeinonom dobivenim Oppenauerovom oksidacijom 1-bromokodeina.[30] Stereospecifičnom redukcijom karbonilne skupine litij aluminij hidridom, uz gubitak broma, nastaje kodein (**17**). Naposljetku

je kodein (**17**) preveden u morfin (**18**) demetilacijom eterske skupine na položaju C_3 koristeći piridinijev hidroklorid, postupkom koji je opisao Rapoport 1951 (shema 6).[31] Time je završena prva totalna sinteza morfina ujedno i prva enantioselektivna sinteza (-)-morfina.



Shema 6. Rapoportov postupak pretvorbe kodeina u morfin

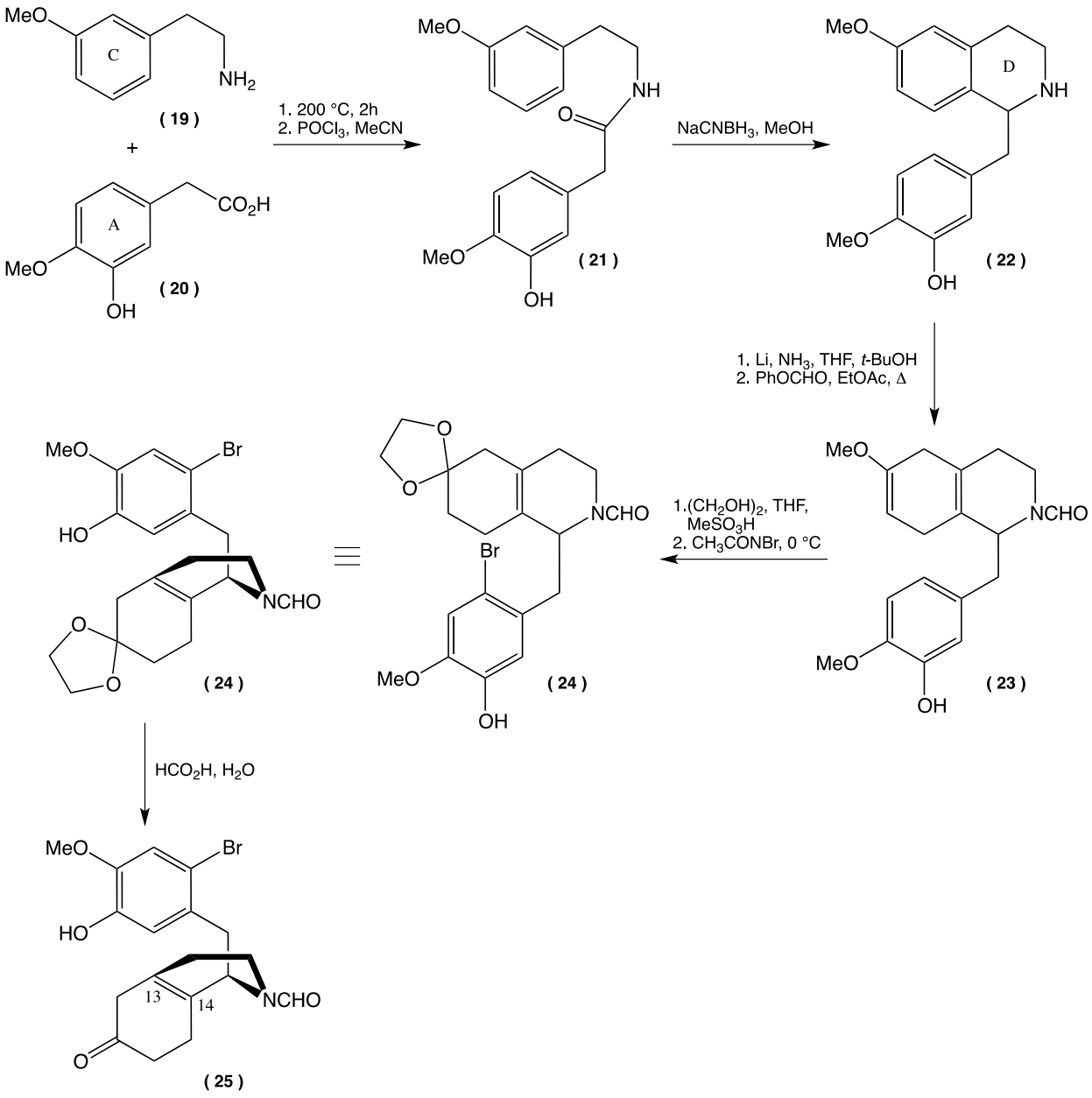
Gatesova enantioselektivna sinteza, prva totalna sinteza (−)-morfina, kao polazni spoj koristi 2,6-dihidroksinaftalen(**1**). Sastoji od 31-og koraka uz ukupno iskorištenje od 0,06%. Njegova briljantna, domišljata sinteza je, uz potvrdu predložene strukture morfina, potakla znanstvenike na opsežne studije morfina te osmišljavanje novih reakcija i razvoj inovativnih sintetskih metodologija dovodeći do napretka u cijelom području organske sinteze.

2.2. Riceova sinteza (1980)

Riceova sinteza je efikasna racemična sinteza morfina biomimetičkim pristupom. Ističe se svojom kratkoćom i relativno velikim ukupnim iskorištenjem, uz Magnusovo najvećim u području sinteze morfina. Zbog njene praktičnosti, za Riceovu sintezu se smatra da posjeduje najveći potencijal za primjenu u proizvodnji morfina na industrijskoj skali.[22,32]

Svoju sintezu Rice je započeo kondenzacijom 3-metoksifenetilamina (**19**) i 2-(3-hidroksi-4-metoksifenil)octene kiseline (**20**) (shema 7), početnih spojeva čiji prsteni finalno tvore A i C prstene morfina. Nastali amid (**21**) podvrgnut je Bischler-Napieralski ciklizaciji dajući 1,2-dehidro derivat tricikličkog amina (**22**) čime je formiran D prsten morfina. Redukcijom dvostruke veze natrijevim cijanoborhidridom priređen je odgovarajući triciklički amin (**22**) te formirana odgovarajuća konfiguracija prvog stereogenog centra C_9. Birchevom redukcijom aromatskog sustava potom zaštitom dušika formilacijom pomoću fenil-formijata dobiven je metil enolni eter (**23**). Spoj **23** je ketalizacijom i bromiranjem aromatskog prstena *N*-

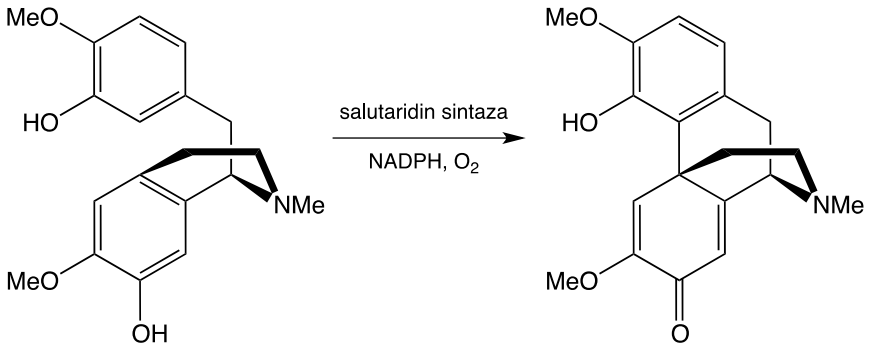
bromoacetamidom na mjestu C_1 preveden u bromketal (**24**). Deketalizacija **24** mravljom kiselinom dala je bromoketon (**25**) s dvostrukom vezom na položaju C_{13}-C_{14}, međuprodukt koji sudjeluje u ključnoj reakciji Riceove sinteze, elektrofilnoj ciklizaciji prvi put opisanoj od strane Grewea 1967. godine.[22,32,33]



Shema 7. Prvi dio Riceove sinteze

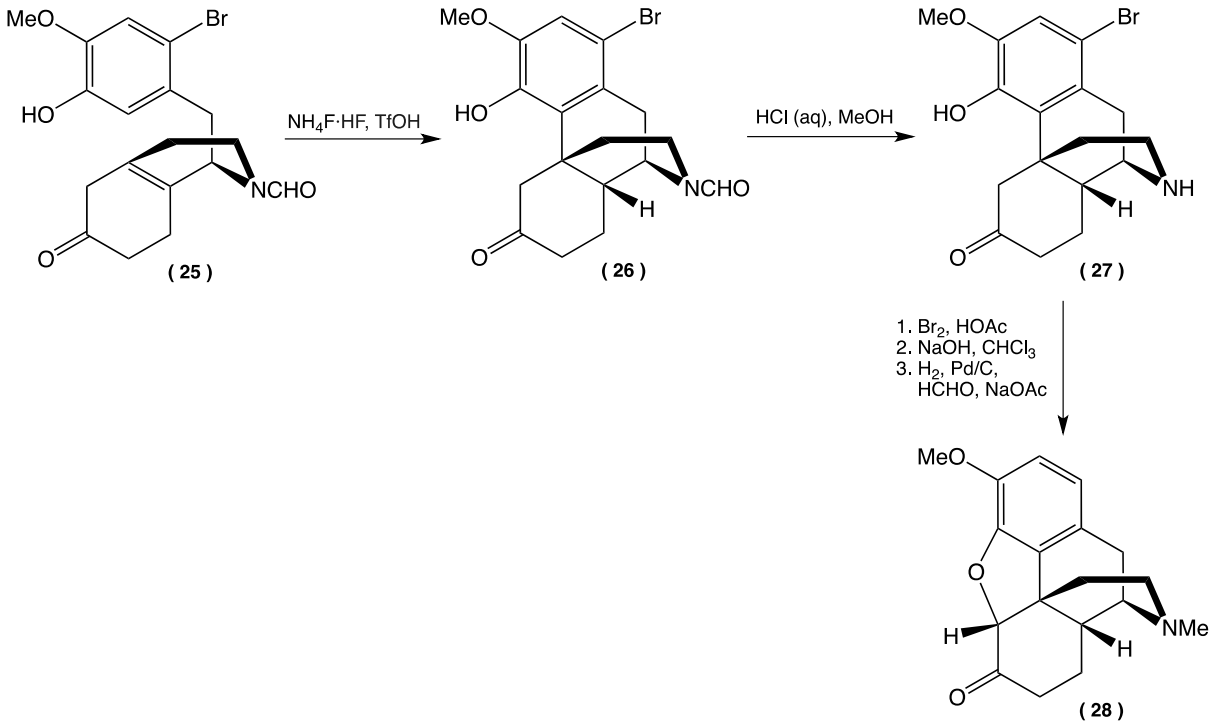
Greweova ciklizacija analogna je reakciji ciklizacije (*R*)-retikulina u salutaridin oksidativnim fenolnim sprezanjem prilikom biosinteze morfina (shema 8).[34] Ta reakcija katalizirana je salutaridin sintazom, a nastali salutaridin se nizom bioloških reakcija *in vivo* prevodi u tebain,

zatim kodein (**17**) te naposljetku demetilacijom u morfin (**18**). Greweova ciklizacija bila je korištena u mnogim biomimetičkim sintezama kodeina i morfina i prije Riceove,[35,36] no uz veoma mala iskorištenja zbog niske razine selektivnosti oksidativnog fenolnog sprezanja. Uz željeno *para-ortho* sprezanje, moguća su i *ortho-ortho*, *ortho-para te para-para* sprezanja. Različite skupine znanstvenika pokušale su problem riješiti uvođenjem blokirajućeg supstituenta s ciljem usmjeravanja ciklizacije ka nastajanju željenog izomera. Korištenje metilnog supstituenta pokazalo se uspješno u usmjeravanju reakcije, no usmjeravajuća skupina trebala je biti lako uklonjiva, što nije slučaj s metilnom skupinom. Iz tog razloga rješenje problema nađeno je u bromidnom supstituentu umjesto metilnog te je Riceov supstrat ciklizacije **23** bromiran na položaju C_1.[32,37]



Shema 8. Ciklizacija (*R*)-retikulina u salutaridin

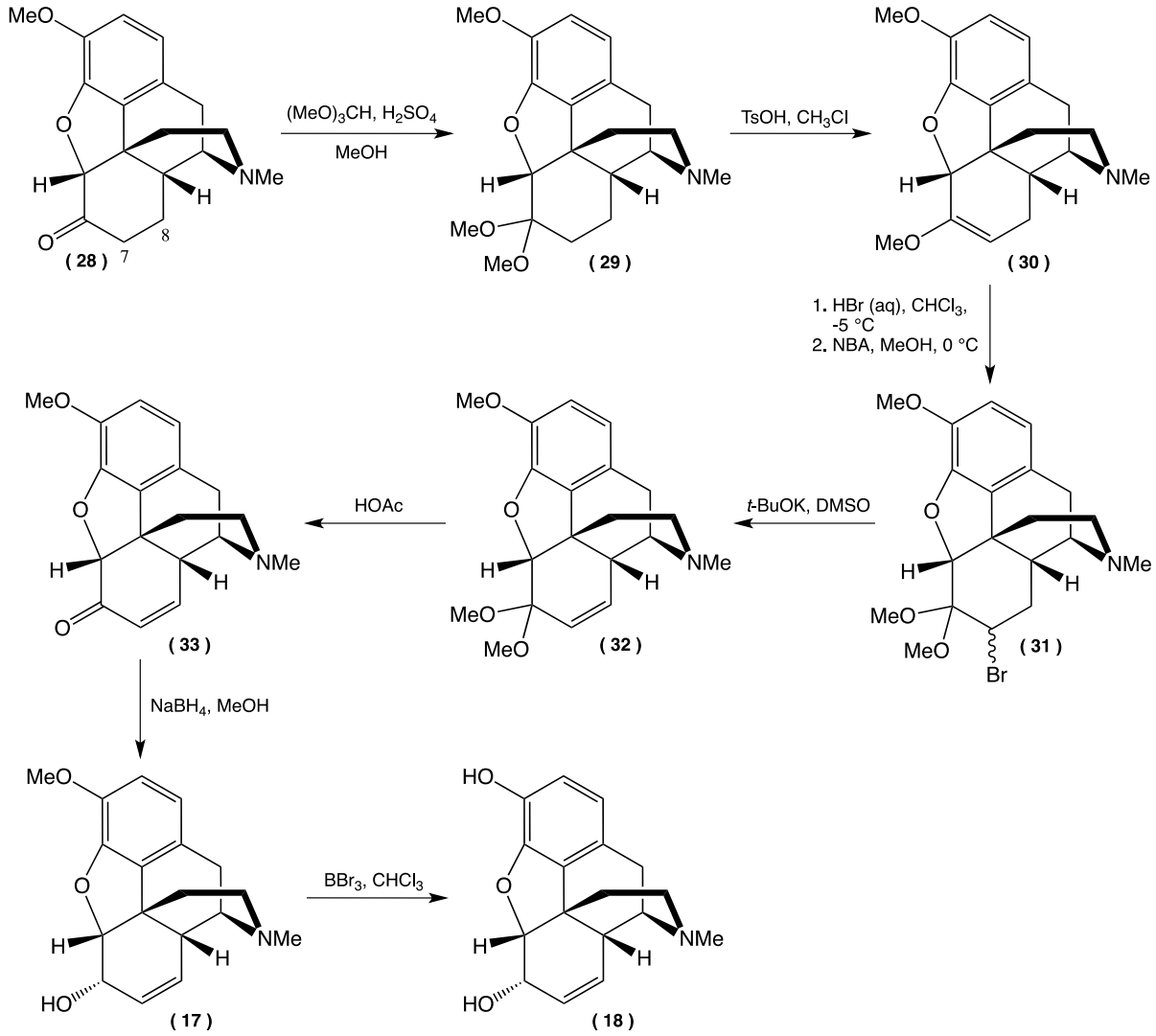
Tako je ciklizacijom **25** u trifluormetansulfonskoj kiselini uz amonijev hidrogendifluorid kao katalizator dobiven željeni racemat 1-bromo-*N*-formilnordihidrotebainona (**26**) čime je upotpunjena morfinanska jezgra morfina (shema 9). Uz to, geometrijska ograničenja ciklizacije dovele su do nastajanja ispravne *cis*-kondenzirane konfiguracije stereogenih centara C_{13} i C_{14}. Deformilacija **26** dala je racemat 1-bromonordihidrotebainona (**27**) koji je *in situ* bromiran na položaju $C_{?}$. Deprotonacijom C_4 hidroksilne skupine i njenim nukleofilnim napadom na položaj C_5 došlo je do zatvaranja E prstena morfina, a reduktivna *N*-metilacija koja je uslijedila rezultirala je nastankom racemata dihidrokodeinona (**28**) uz hidrogenolitičko odcijepljivanje broma.[23,32]



Shema 9. Drugi dio Riceove sinteze

Uvođenje dvostruke veze na položaju C_7-C_8 bilo je problematično jer je položaj C_7 trebao biti funkcionaliziran u prisutstvu drugih reaktivnih položaja kao što su položaj C_1 i metilirani dušik. Tome su Rapoport i Weller pristupili prevođenjem (−)-**28** u dimetilni ketal (−)-dihidrokodeinona (**29**) uz pomoć trimetil ortoformata (shema 10). Zatim je zagrijavanjem (−)-**29** u kloroformu uz *p*-toluensulfonsku kiselinu preveden u metilenolni eter (−)-dihidrokodeinona (**30**). Prevođenjem (−)-**30** u odgovarajući hidrobromid potom adicijom metil-hipobromita na dvostruku vezu (−)-**30** pomoću *N*-bromoacetamida (NBA) u metanolu dobiven je dimetilketal (−)-7-bromodihidrokodeinona (**31**). Ketalizacija je smanjila reaktivnost sustava pa je mogla uslijediti dehidrobrominacija (−)-(**31**) reakcijom s kalijevim *tert*-butoksidom u dimetilsulfoksidu što je rezultiralo nastajanjem dimetilketala (−)-kodeinona (**32**). Hidrolizom (−)-**32** priređen je (−)-kodeinon (**33**) čijom je redukcijom pomoću natrijeva borhidrida dobiven kodein (**17**).[38] Ukupno iskorištenje 6 koraka pretvorbe (−)-**28** u (−)-(**17**) iznosi 56%. (−)-(**17**) je naposljetku preveden u (−)-morfin(**18**) Riceovim postupkom uz iskorištenje od 91%.[39] Taj je postupak mnogo efikasniji od Rapoportovog[31] čije iskorištenje iznosi svega 22%, a za metilaciju umjesto piridinijevog klorida koristi borov tribromid.

Riceova izrazito efikasna metoda demetilacije kodeina u morfin postala je standardni završni korak u svim narednim sintezama morfina.



Shema 10. Konverzija dihidrokodeinona u morfin

Riceova sinteza racemata dihidrokodeinona (**28**) iz 3-metoksifenetilamina (**19**) i 2-(3-hidroksi-4-metoksifenil)octene kiseline (**20**) izvršena je u 14 koraka uz iskorištenje od 30% te zahtjeva izolaciju samo šest međuprodukata zadovoljavajuće čistoće za daljnje transformacije. Uz konverziju (−)-dihidrokodeinona (**28**) u (−)-morfin (**18**) prema prethodno opisanim postupcima broj koraka iznosi 21 a ukupno iskorištenje sinteze (−)-morfina svodi se na 8%.

2.3. Pregled ostalih sinteza

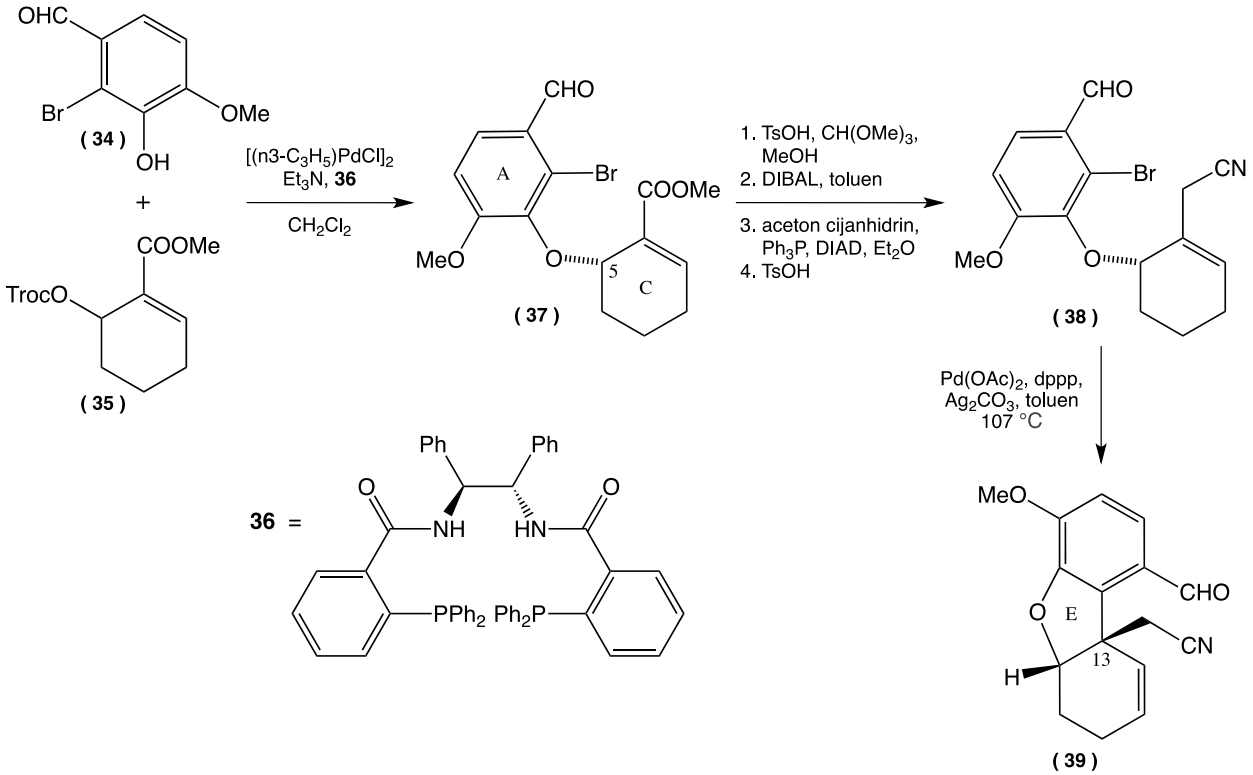
Većina znanstvenika kao ciljnu molekulu svoj sintetskih puteva formalno je odabrala kodein, no zahvaljujući već navedenoj efikasnoj metodi Riceove konverzije kodeina u morfin, njihove sinteze ujedno predstavljaju i sintezu morfina. Razlog zbog kojeg su znanstvenici birali kodein kao ciljnu molekulu njegova je postojanost na zraku, dok morfin zbog svojih kiselinsko-baznih svojstava i lakoće oksidacije na zraku nije toliko jednostavan za rukovanje. U prilog tome išla je i činjenica da se morfin i kodein razlikuju samo u eterskoj skupini na mjestu fenolne hidroksilne skupine. Navedene sinteze zanimljivi su primjeri postojeće tehnologije i kreativnosti znanstvenika koji su se odali na pothvat kao što je to totalna ili formalna sinteza morfina.[40]

2.3.1. Trostova sinteza (2002)

Trostova sinteza je efikasna enantioselektivna sinteza morfina koja koristi asimetričnu alilnu alkilaciju kataliziranu paladijem (Pd-AAA) za dobivanje odgovorajuće početne konfiguracije stereogenih centara. Ključni koraci sinteze također su i dvije intramolekulske Heckove reakcije koje rezultiraju formacijom fenantrofuranske jezgre pa je finalni korak Trostove sinteze bila formacija D prstena morfina postignuta hidroaminacijom kataliziranom zračenjem vidljive svjetlosti.[40-42]

Sinteza započinje asimetričnom alilnom alkilacijom 2-bromoizovanilina (**34**) i alilnog karbonata (**35**) uz kompleks paladija(II) kao katalizator u prisutsvu kiralnog stilbendiaminskog liganda (**36**) za postizanje željene stereokemije (shema 11). Uporaba paladijevog kompleksa umjesto elementarnog paladija kao katalizatora povećala je enantioselektivnost reakcije na 88%, a dobiveni alilni eter (**37**) se uz odgovarajuću konfiguraciju na C_5 stereogenom centru pokazao kao izvrstan međuprodukt za izgradnju prstenova olakšavajući ostvarenje željene konfiguracije preostalih stereogenih centara. Prisutnost elektron-odvlačeće skupine na olefinskom prstenu favorizirala je ionizaciju kataliziranu paladijem umjesto intramolekulske Heckove reakcije. Iz tog razloga trebalo je estersku skupinu **37** prevesti u nitrilnu. Prije svega je aldehidna skupina zaštićena prevođenjem u dimetilacetal nakon čega je esterska skupina reducirana u alkoholnu uz pomoć diizobutilaluminij hidrida (DIBAL). Modifikacijom Mitsonobu reakcije, pri čemu je umjesto karboksilne kiseline korišten aceton cijanhidrin,

zatim hidrolizom acetala u kiselim uvjetima priređen je β,γ-nezasićeni nitril (**38**). Intramolekulskom Heckovom reakcijom uz katalitičke količine 1,3-Bis(difenilfosfino)propana (dppp) i paladijeva(II) acetata te suvišak srebrova karbonata **38** je preveden u (**39**) formacijom E prstena morfina i odgovarajuće konfiguracije na kvaternom C_{13} stereogenom centru.

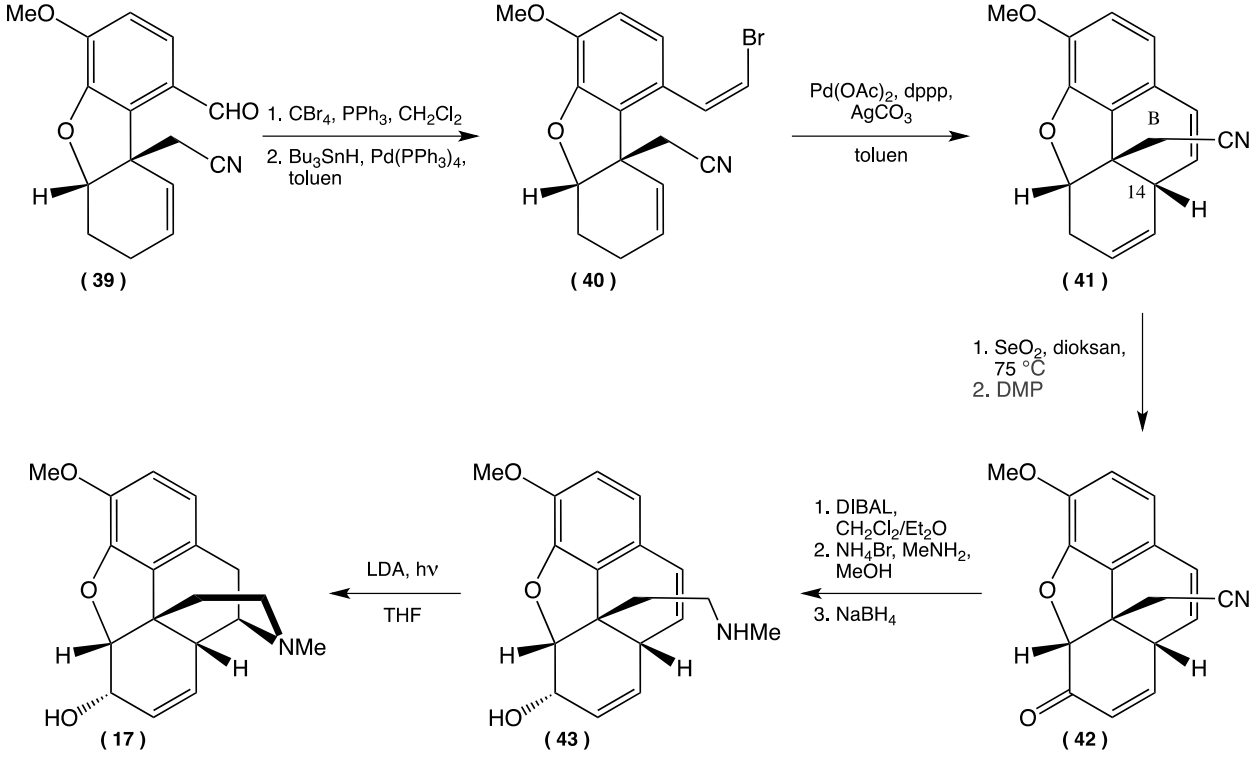


Shema 11. Trostova sinteza, prvi dio

Corey-Fuchsovom dibormoolefinacijom (**39**) zatim hidrogenolizom jednog bromidnog supstituenta vinilne skupine dobiven je *Z*-vinil bromid (**40**), supstrat druge intramolekulske Heckove reakcije Trostove sinteze. Intramolekulskom Heckovom reakcijom **40** došlo je do nastajanja tetracikličkog spoja (**41**) formacijom B prstena morfina uz odgovarajuću konfiguraciju C_{14} stereogenog centra. Nakon formacije fenantrofuranske jezgre, daljnja sinteza usmjerena je ka funkcionalizaciji C prstena.

Alilnom oksidacijom **41** uz pomoć selenovog dioksida dobivena je smjesa alilnog alkohola i α,β-nezasićenog ketona (**42**). Dodatkom Dess-Martinova perjodinana (DMP) izoliran je keton (**42**) nakon čega je proveden postupak redukcije-transaminacije-redukcije (shema 12). Koristeći diizobutilaluminij hidrid karbonilna skupina je reducirana u alkoholnu, a nitrilna

skupina prevedena u imino skupinu. Zatim je dodan amonijev bromid kako bi se uništio suvišak diizobutilaluminij hidrida, te metilamin čime je imin preveden u stabilniji sekundarni imin. Naposljetku je dodan natrijev borhidrid za njegovu redukciju u sekundarni amin (**43**). Trostova efikasan i praktičan postupak redukcije-transaminacije-redukcije izveden je bez izolacije međuprodukata. Nakon sinteze **43**, s dovršenom fenantrofuranskom strukturnom okosnicom morfina i odgovarajućom funkcionalizacijom svih supstituenata na prstenima, sve što je preostalo bilo je zatvaranje D prstena.



Shema 12. Trostova sinteza, drugi dio

Nakon detaljnog proučavanja literature i kompatibilnosti funkcionalnih skupina, Trost se odlučio za hidroaminaciju **43** u lužnatim uvjetima kao metodu koja je najviše obećavala. Refluksiranjem **43** u prisutstvu različitih količina litijevog diizopropilamida (LDA) ili *n*-butil litija u THF-u nije dolazilo do nikakve reakcije, no uz dosjetku da bi reakcija mogla biti potaknuta jednoelektronskim prijenosom, reakcijska smjesa ozračena je wolframovom žaruljom od 150W na sobnoj temperaturi što je rezultiralo cikloizomerizacijom **43** i nastankom (−)-kodeina (**17**) koji se s lakoćom prevodi u (−)-morfin (**18**) Riceovim postupkom.[41,42]

Trostova sinteza (−)-morfina odlikuje se kratkoćom i minimalnom uporabom zaštitnih skupina. Sačinjena je od 15 koraka uz ukupno iskorištenje od 3%. Pd-AAA, i dvije Heckove reakcije dovode do formiranja cijele tetracikličke okosnice morfina uz odgovarajuću konfiguraciju stereogenih centara, dok "one-pot" redukcija-transaminacija-redukcija nitrila značajno skraćuje sintetski put. Na kraju, Vis-katalizirana hidroaminacija bi se zbog svoje efikasnosti i praktičnosti mogla pokazati korisnom u daljnjoj sintezi alkaloida.

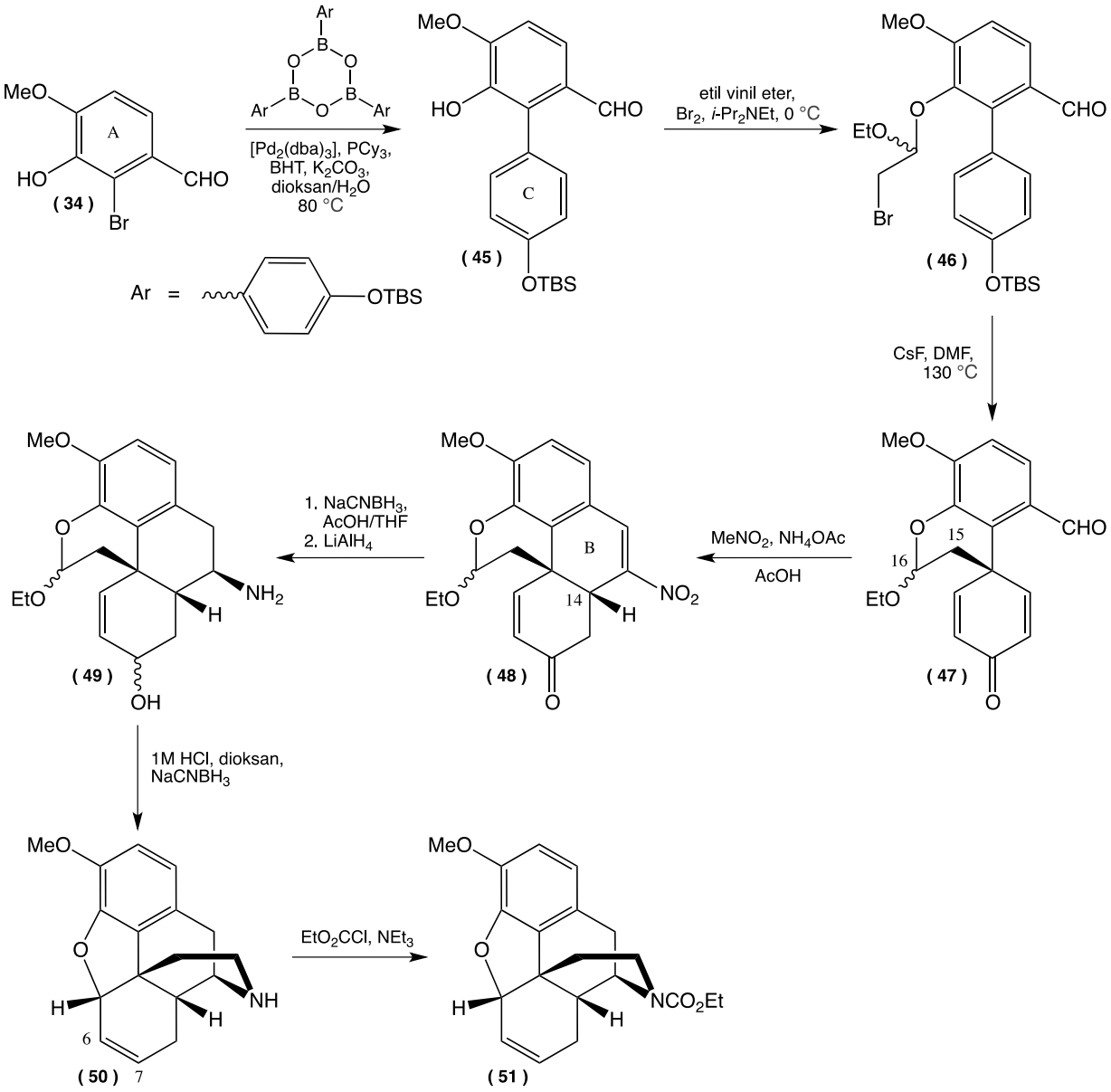
2.3.2. Magnusova sinteza (2009)

Magnusova racemična sinteza spada u jedne od najefikasnijih sinteza morfina. Ključni korak sinteze je intramolekulska fenolna alkilacija koja je omogućila izbjegavanje biomimetičke reakcije analogne reakciji oksidativnog fenolnog sprezanja prilikom transformacije (*R*)-retikulina u salutaridin u biosintezi morfina (shema 8).[22,43]

Početni spoj Magnusove sinteze je također 2-bromoizovanilin (**34**) koji tvori A prsten morfina. **34** u Suzukijevoj reakciji s triarilboroksinom tvori bifenilni aldehid (**45**) (shema 13). Reakcija **45** s etil vinil eterom u prisutsvu broma rezultira nastankom bromo acetala (**46**). Vinilna skupina uvedena je u strukturu kako bi njeni ugljikovi atomi finalno tvorili C_{15}-C_{16} etilenaminski most u strukturi morfina. Tretman **46** cezijevim fluoridom potaknuo je intramolekulsku fenolnu alkilaciju i rezultirao nastankom dienona (**47**).

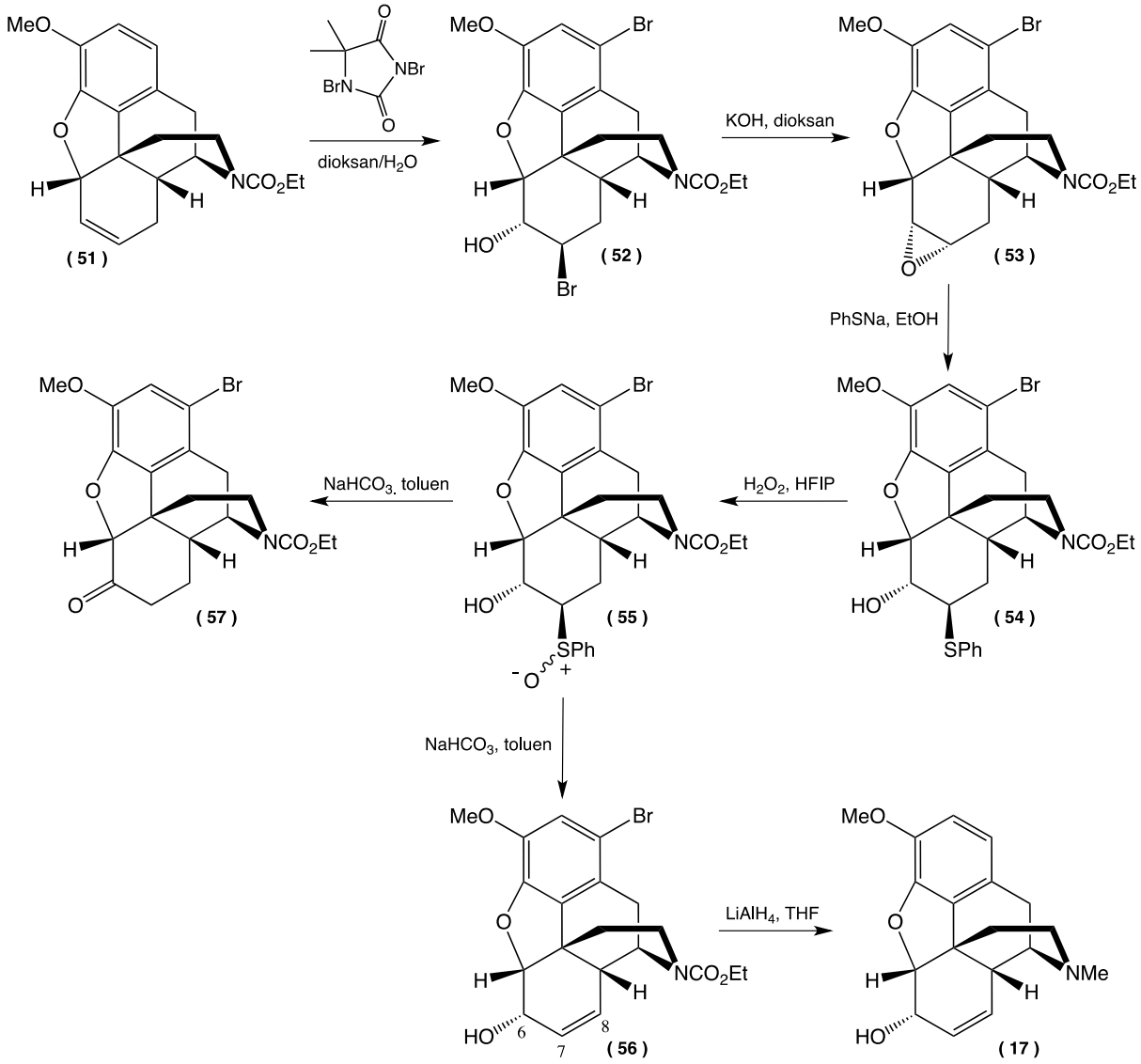
Henryjevom reakcijom **47** s nitrometanom potom intramolekulskom Michaelovom adicijom oformljen je B prsten morfina uz odgovarajuću konfiguraciju C_{14} stereogenog centra čime je upotpunjena fenantrenska jezgra prstena morfina i dobiven nitroenon (**48**). Dvostruka veza B prstena reducirana je pomoću natrijevog cijanoborhidrida dok je redukcija nitro skupine u amino skupinu provedena pomoću litij aluminij hidrida dajući amino alkohol (**49**) uz popratnu redukciju enonske karbonilne skupine. Tretiranjem spoja **49** natrijevim borhidridom u kiselim uvjetima došlo je do intramolekulske reduktivne aminacije aldehidne skupine nastale hidrolizom acetala te su formiran D prsten morfina upotpunjavajući time njegovu morfinansku jezgru. Pritom je također došlo do zatvaranja E prstena uz nastajanje dvostruke veze na položaju C_6-C_7 dehidratacijom. Time je dobiven (**50**) koji je preveden u odgovarajući karbamat (**51**) reakcijom s etil-kloroformatom u svrhu zaštite amino skupine i

karakterizacije spoja. Naime, **51** je već poznati, okarakterizirani međuprodukt Taberove sinteze morfina 2002. godine.[44] Magnusov sintetski put doveo je do konstrukcije pentacikličke jezgra morfina u relativno malo koraka uz dobro iskorištenje reakcija. U sedam koraka sinteze **50** iz **34** ukupno iskorištenje iznosi 38%.



Shema 13. Magnusova sinteza, prvi dio

Nastavak sinteze usmjeren je ka konverziji **51** u kodein (**17**) (shema 14). Toj problematici je u dotadašnjoj literaturi pristupano konverzijom u kodeinon potom redukcijom u **17**. Razlog tomu bio je bio je što se epoksidacija C_6-C_7 dvostruke veze **51** odvija s najmanje ometane strane dajući β-epoksid koji naposljetku zahtjeva inverziju stereokemije na položaju C_6. Magnus se odlučio za pristup koji dotad nije bio zabilježen u literaturi, adiciju hipobromitne kiseline na dvostruku vezu na položaju C_6-C_7. To je postignuto reakcijom s 5,5-dimetil-1,3-dibromohidantoinom uz popratnu brominaciju na položaju C_1 i nastajanje odgovarajućeg bromhidrina (**52**). Deprotonacijom C_7 hidroksilne skupine **52** kalijevim hidroksidom potaknuta je intramolekulska S_N2 supstitucija kojom je nastao α-epoksid (**53**). Za otvaranje epoksidnog prstena **53** korišten je natrijev tiofenolat. Time je nastao tioeter (**54**) koji je potom vodikovim peroksidom u heksafluoroizopropanolu (HFIP) oksidiran u smjesu dijastereoizomernih sulfoksida (**55**). Bez daljnjeg pročišćavanja, zagrijavanjem sirove smjese dijastereozomera u toluenu, u prisutstvu natrijeva hidrogenkarbonata, došlo je do nastajanja željenog eliminacijskog produkta (**56)** uz iskorištenje od 76% uz nastajanje neželjenog ketona (**57**) uz iskorištenje od 17%. S druge strane, iste transformacije sa selenovim analozima rezultirali su s nastajanjem **56** uz ukupno iskorištenje od 72% kroz tri koraka. Magnusov postupak je time doveo do nastajanja dvostruke veze na odgovarajućem položaju te odgovarajuće konfiguracije C_6 stereogenog centra. Naposljetku je redukcijom etil-karbamatne skupine **56** pomoću litij aluminij hidrida, uz hidrogenolizu broma, dobiven racemat kodeina (**17**).[43]



Shema 14. Magnusova sinteza, drugi dio

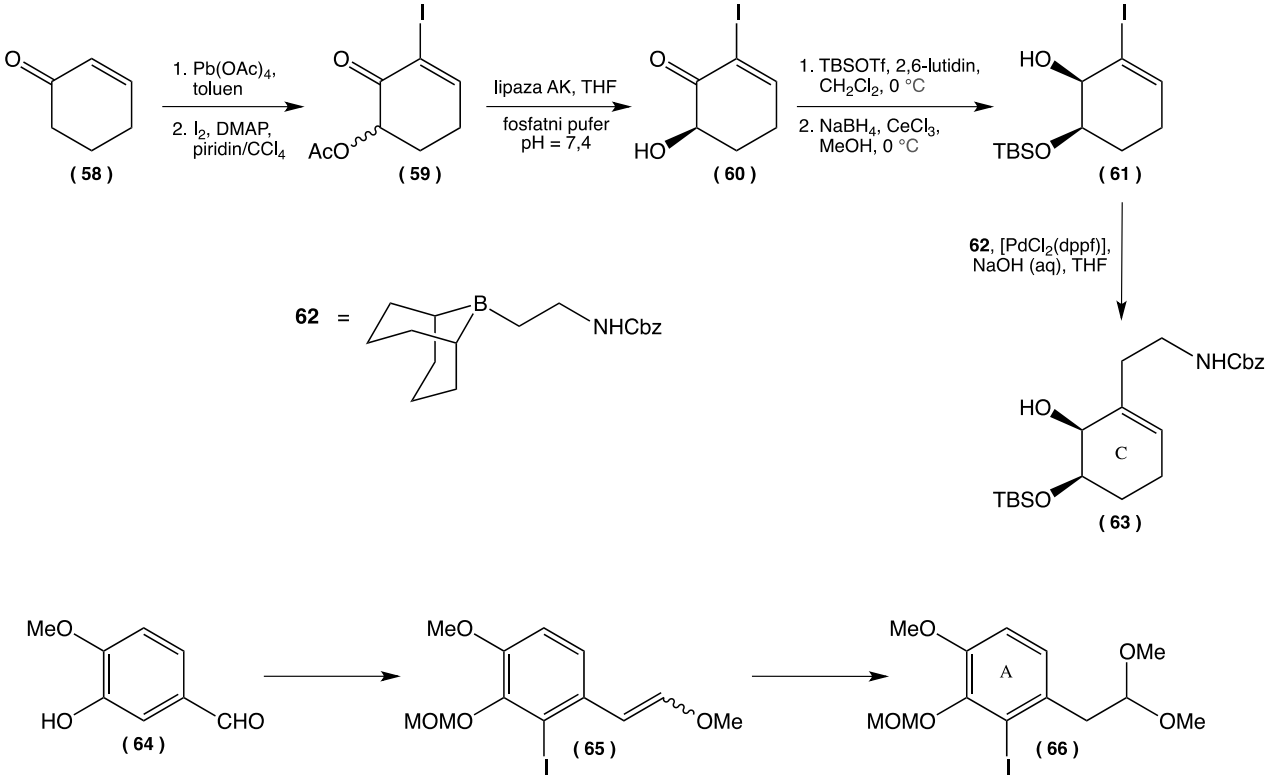
Magnusova racemična sinteza kodeina (**17**) iz 2-bromoizovanilina (**34**) sastoji se od 13 koraka uz ukupno iskorištenje od 20%. Relativno visoko iskorištenje rezultat je inovativnih, promišljenih koraka sinteze poput formacije α-epoksida adicijom hipobromitne kiseline na dvostruku vezu u svrhu postizanja odgovarajuće konfiguracije C_6 stereogenog centra uz brojne reakcije u kojima su produkti nastajali kvantitativno kao što je to briljantna kombinacija Henryeve reakcije i Michaelove adicije koristeći nitrometan kao strukturnu komponentu za zatvaranje B prstena te naposlijetku D prstena reduktivnom aminacijom. Pretvorbom (−)-kodeina u (−)-morfin Ricevim postupkom ukupno iskorištenje iznosilo bi 9%,

no unatoč relativno velikom iskorištenju, zbog složenosti same sinteze, ona ipak nije dovoljno praktična za primjenu u industrijskoj sintezi morfina.

2.3.3. Fukuyamina sinteza (2010)

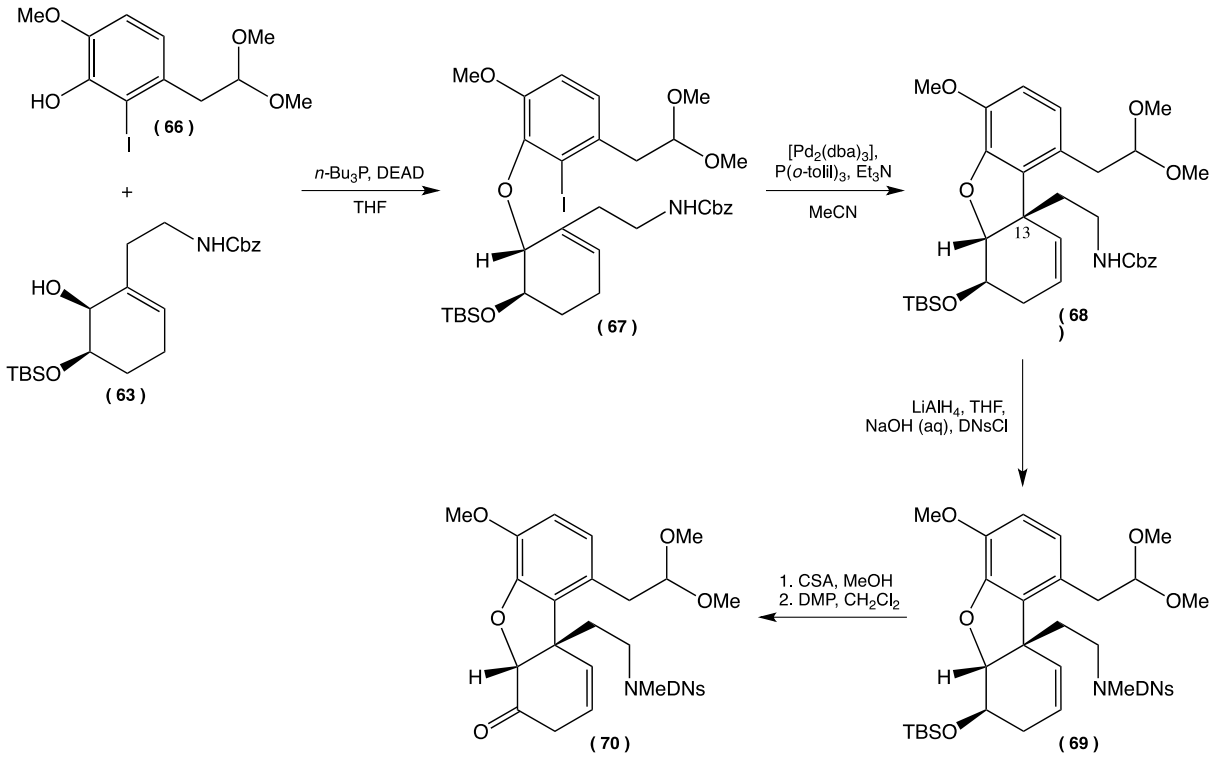
Fukuyamina racemična sinteza morfina 2006. godine[45] najavila je efikasniju enantioselektivnu sintezu objavljenu 2010. godine.[46] Ključne reakcije enantioselektivna sinteze su enzimska rezolucija za postizanje odgovarajuće početne stereokemije, Suzukijeva reakcija za pripravu međuprodukta koji sudjeluje u Mitsonobuovoj reakciji te intramolekulska aldolna reakcija popraćenoj intramolekulskom 1,6-adicijom za konstrukciju morfinanske jezgre morfina.

Fukuyamina sinteza započinje α-acetoksilacijom 2-cikloheksen-1-ona (**58**), spoja koji finalno tvori C prsten morfina, zatim jodiranjem nastalog a α-acetoksiketona dajući jodoketon (**59**) (shema 15). Enzimskom rezolucijom **59** lipazom AK dobiven je željeni (*R*)-alkohol (**60**). Nakon zaštite alkoholne skupine **60** *tert*-butildimetilsililnom (TBS) zaštitnom skupinom, Lucheovom redukcijom dobiven je *cis*-alkohol (**61**). Suzukijevom reakcijom **61** uz borov reagens (**62**) dobiven je alkohol (**63**), produkt koji sudjeluje u Mitsonobuovoj reakciji za konstrukciju ACE sustava prstena morfina. Drugi supstrat Mitsonobuove reakcije **66** priređen je iz izovanilina (**64**) počevši s njegovim jodiranjem zatim zaštitom hidroksilne skupine metoksimetilnom (MOM) skupinom te Wittigovom olefinacijom čime je dobiven enolni eter (**65**). **65** je zatim tretiran metanolnom otopinom klorovodika što je rezultiralo nastajanjem fenola (**66**), strukturne jedinice A prstena morfina.



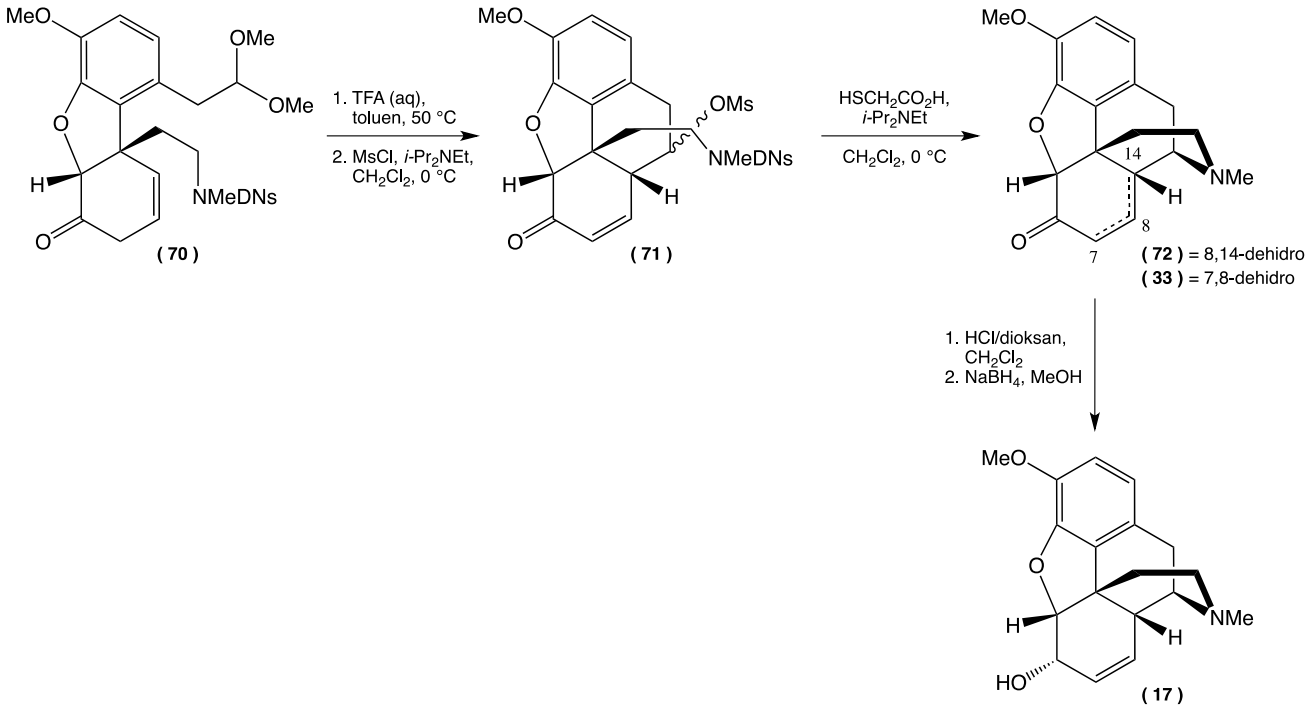
Shema 15. Fukuyamina sinteza, prvi dio

Mitsonobuovom reakcijom **63** i **66** nastao je eter (**67**), koji je u uvjetima Heckove reakcije preveden u triciklički spoj (**68**) uz formaciju E prstena morfina i odgovarajuće stereokemije C_{13} stereogenog centra (shema 16)**.** Amidna skupina **68** reducirana je u metilaminsku uz pomoć litij aluminij hidrida zatim zaštićena 2,4-dinitrobenzensulfonilnom (DNs) skupinom dajući odgovarajući tercijarni sulfonamid (**69**). Uklanjanjem TBS zaštitne skupine **69** zatim oksidacijom nastalog alkohola Dess-Martinovim perjodinanom nastao je β,γ-nezasićeni keton (**70**). Sintezom željenog međuprodukta daljnja sinteza usmjerena je ka formiranju morfinanske strukturne okosnice morfina kombinacijom intramolekulske aldolne reakcije i popratne intramolekulske 1,6-adicije.



Shema 16. Fukuyamina sinteza, drugi dio

70 je tretiran trifluoroctenom kiselinom u toluenu što je rezultiralo hidrolizom acetala nakon čega je uslijedila intramolekulska aldolna reakcija dajući smjesu alkoholnih epimera koja je nakon reakcije s mezil-kloridom dala α,β-nezasićeni keton (**71**) s oformljenim B prstenom morfina i odgovarajućom konfiguracijom C_{14} stereogenog centra (shema 17). Pokušaji uklanjanja meziloksi skupine epimera **71** bili su neuspješni zbog različite reaktivnosti α- i β-mezilata. Eliminacija β-mezilata odvijala se pri sobnoj temperaturi dok su za eliminaciju α-mezilata bili potrebni žešći reakcijski uvjeti dovodeći do raspada pozamašne količine spoja. Riješenje je nađeno u uklanjanju DNs zaštitne skupine **71** što je uzrokovalo eliminaciju α- i β-mezilata uz formaciju morfinanske jezgre morfina. Tako je reakcijom **71** s merkaptooctenom kiselinom i *N,N*-diizopropiletilaminom u diklormetanu oformljen D prsten morfina te su time priređeni neopinon (**72**) i kodeinon (**33**). Nastali **72** je *in situ* preveden u kodeinon (**33**) u kiselim uvjetima postupkom opisanim od strane Rapaporta[47] nakon čega je redukcijom s natrijevim borhidridom dobiven (−)-kodein (**17**). Riceovim postupkom (−)-kodein (**17**) je preveden u (−)-morfin (**18**).[46]



Shema 17. Fukuyamina sinteza, treći dio

Fukuyamina enantioselektivna sinteza morfina iz 2-cikloheksen-1-ona (**58**) odlikuje se ukupnim iskorištenjem od 5% u 17 koraka uz ključne korake kao što su enzimska rezolucija za postizanje željene konfiguracije stereokemije i Suzukijeva reakcija za pripravu alkohola (**63**) te intramolekulska aldolna reakcija popraćena intramolkulskom 1,6-adicijom za konstrukciju morfinanske jezgre morfina. Konstrukciju same morfinanske jezgre uvelike je olakšalo komplementarno uklanjanje 2,4-dinitrobenzensulfonilne (DNs) zaštitne skupine i eliminacija α- i β-mezilata u blagim uvjetima.

2.4. Zaključak

Sinteza morfina zbog njegove složene strukture i višestrukih stereogenih centara još uvijek ostaje veliki izazov na polju organske sinteze. Gatesova sinteza morfina pokazuje zadivljujuće znanje ondašnjih organskih kemičara, impresivno poznavanje kemijskih reakcija te metoda pročišćavanja i određivanja strukture međuprodukata sinteze bez pristupa metodama kao što su nuklearna magnetska rezonancija. Od prve sinteze prošlo je više od 60 godina, no znanstvenici još uvijek tragaju za novim sintetskim putevima. Iako još uvijek ne postoji sinteza koja bi učinila proizvodnju morfina sintetskim putem isplativijom od izolacije morfina iz opijumskog maka, razvoj novih puteva sinteze iznimno je važan ne samo zbog same proizvodnje morfina, već i poboljšanja proizvodnje, istraživanja i razvoja mnogih njegovih derivata. Posebice su važni derivati koji posjeduju biološka svojstva slična onima morfina, ali uz manji potencijal za razvoj ovisnosti te derivati koji se teško dobivaju kemijskim pretvorbama alkaloida. No ipak, razvojem cijelog područja sinteze, razvijaju se nove sintetske metode i raznoliki sintetski putevi biološki važnih spojeva pa postoji mogućnost da u budućnosti svjetlo dana ugleda sintetski put koji će nadmašiti efikasnost Riceove sinteze, sinteze s najviše potencijala za primjenu u sintetskoj proizvodnji morfina i njegovih derivata na industrijskoj skali. Važno je imati na umu da bi se takva sinteza, kako bi se njeni troškovi uopće približili današnjoj vrijednosti morfina na tržištu, trebala sastojati od pet do šest koraka uz jeftine, lako dostupne početne spojeve.

§ 3. Literaturna vrela

1. C. B. Bural, G. N. Demirer, O. Kantoglu and F. B. Dilek, *Radiat. Phys. Chem.* **79** (2010) 519.
2. I. Stranska, M. Skalicky, J. Novak, E. Matyasova and V. Hejnak, *Ind. Crop. Pro.* **41** (2013) 120.
3. L. D. Kapoor, *Opium Poppy: Botany, Chemistry, and Pharmacology*, Food Products Press, New York, 1995, str. 164.
4. M. J. Brownstein, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90** (1993) 5391-5393.
5. A. P. Klockgether-Radke, *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **37** (2002) 244-249.
6. A. N. Hayes and S. G. Gilbert, *Historical milestones and discoveries that shaped the toxicology sciences*, in: A. Luch (Ed.) *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology*, Vol. 1: Molecular Toxicology, Birkhäuser, Basel, Boston, Berlin, 2009, str. 1-35.
7. G. D. Busse, D. J. Triggle, *Morphine (Drugs: The Straight Facts)*, Chelsea House Publications, New York, 2006, str. 13-24, 83-85.
8. M. A. Laurent, *Ann. Chim. et Phys.* **19** (1847) 359-377.
9. C. R. A. Wright, *J. Chem. Soc.* **27** (1874) 107.
10. E. Grimaux, *CR Acad. Sci.* **93** (1881) 591.
11. R. H. F. Manske, H. L. Holmes, *The Alkaloids: Chemistry and Physiology*, Vol. II, Academic Press Inc, New York, 1952, str. 3-216.
12. P. L. Schiff Jr., *Am. J. Pharm. Educ* **66** (2002) 186-194.
13. K. C. Rice, *The development of a practical total synthesis of natural and unnatural codeine, morphine and thebaine*, in: J. D. Phillipson, M. F. Roberts and M. H. Zenk (Ed.), *The Chemistry and Biology of Isoquinoline Alkaloids*, Springer-Verlag, Berlin, 1985, str. 191-203.
14. J. M. Gulland and R. Robinson, *Mem. Proc. Manchester Lit. Phil. Soc.* **69** (1925) 79
15. K. W. Bentley, *The morphine alkaloids*, in: S. W. Pelletier (Ed.), *Chemistry of the Alkaloids*, Van Nostrand Reinhold, New York, 1970, str. 16.
16. A. F. Cassy, R. T. Parfitt, *Opioid Analgesics,* Springer, New York, London, 1986, str. 9-104
17. J. Hellerbach, O. Schnider, H. Besendorf and B. Pellmont, *Synthetic Analgesics: Part IIa Morphinans*, Pergamon Press Ltd, Oxford, London, 1966, str. 3
18. H. Lullmann, K. Mohr, A. Ziegler and D. Bieger, *Color Atlas of Pharmacology*, Thieme, Stuttgart, 2000, str. 210-214.
19. M. Gates and G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 1109-1110.

20. M. Gates and G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **78** (1956) 1380-1393.
21. M. Gates, *J. Am. Chem. Soc.* **72** (1950) 228–234.
22. U. Rinner and T. Hudlicky, *Top. Curr. Chem.* **309** (2012) 33–66.
23. D. F. Taber, T. D. Neubert and M. F. Schlecht, *The enantioselective synthesis of morphine*, in: M. Harmata (Ed.), *Strategies and Tactics in Organic Synthesis,* Vol. 5, Elsevier, London, 2004, str. 353-389.
24. M. Gates, R. B. Woodward, W. F. Newhall, R. Künzli, *J. Am. Chem. Soc.* **72** (1950) 1141.
25. Huang-Minlon, *J. Am. Chem. Soc.* **68** (1946) 2487-2488.
26. L. F. Small and G. L. Browning Jr., *J. Org. Chem.* **3** (1939), 618.
27. W. Rodionov, *Bull. Soc. Chim.* **39** (1926) 305.
28. R. B. Woodward, N. Wendler and F. J. Brutschy, *J. Am. Chem. Soc.* **67** (1945) 1425-1429.
29. M. Gates and R. Helg, *J. Am. Chem. Soc.* **75** (1953) 379-381.
30. E. Speyer and H. Rosenfeld, *Chem. Ber.* **58** (1925) 58.
31. H. Rapoport, C. H. Lovell and B. M. Tolbert, *J. Am. Chem. Soc.* **73** (1951) 5900.
32. K. C. Rice, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 3135-3137.
33. R. Grewe, W. Freidrich, *Chem. Ber.* **100** (1967) 1550.
34. B. H. Novak, T. Hudlicky, J. W. Reed, J. Mulzer and D. Trauner, *Curr. Org. Chem.* **4** (2000) 343-362
35. G. C. Morrison, O. R. Waite and J. Shavel, *J. Tetrahedron. Lett.* (1967) 4055.
36. H. C. Beyerman, T. S. Lie, L. Maat and H. H. Bosman, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **95** (1976) 24.
37. H. C. Beyerman, E. Buurman and L. Maat, *J. Chem Soc., Chem Commun.* (1972) 918.
38. D. D. Weller and H. Rapoport, *J. Med. Chem.* **19** (1976) 1171-1175.
39. K. C. Rice, *J. Med. Chem.* **20** (1977) 164–165.
40. N. Chida, *Top. Curr. Chem.* **299** (2011) 1-28.
41. B. M. Trost and W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 14542-14543.
42. B. M. Trost, W. Tang and F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 14785-14803.
43. P. Magnus, N. Sane, B. P. Fauber and V. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.* **131** (2009) 16045-16047.
44. D. F. Taber, T. D. Neubert and A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 12416-12417
45. K. Uchida, S. Yokoshima, T. Kan and T. Fukuyama, *Org. Lett.* **8** (2006) 5311-5313.
46. H. Koizumi, S. Yokoshima and T. Fukuyama, *Chem. Asian J.* **5** (2010) 2192-2198.
47. R. B. Barber and H. Rapoport, *J. Med. Chem.* **19** (1976) 1175-1180