

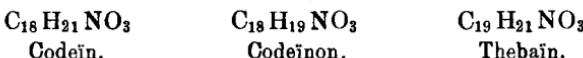
214. Ludwig Knorr: Zur Kenntniss des Morphins.

## VII. Mittheilung (mit Heinrich Hörlein): Ueberführung des Thebals in Codeinon und Codein.

[Aus dem chemischen Institut der Universität Jena.]

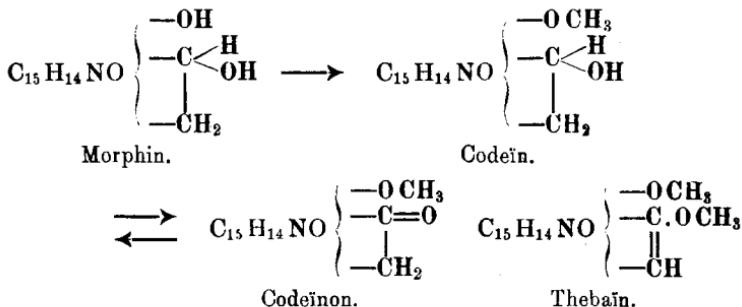
(Eingegangen am 26. März 1906.)

Das Codeïnon, welches von Ach und Knorr<sup>1)</sup> aus Codeïn durch Oxydation mit Chromsäure oder Permanganat erhalten und durch Reduction in Codeïn zurückverwandelt werden konnte, nimmt eine Mittelstellung zwischen Codeïn und Thebaïn ein:



Knorr hat die nahe Beziehung des Codeinons zum Thebaïn experimentell aufgeklärt und in seiner IV. Mittheilung: »Zur Kenntniss des Morphins<sup>2)</sup> den Beweis geführt, »dass das Thebaïn der Methyläther der Enolform des Codeinons ist«, zu diesem also in ähnlicher Beziehung steht, wie das Codein zum Morphin.

Die Beziehungen dieser Alkaloide zum Morphin kommen somit in den folgenden Formeln, in denen die in Betracht kommenden Complexe durch den Druck hervorgehoben sind, klar zum Ausdruck. Die Pfeile zeigen die bis jetzt ausgeführten Umwandlungen an<sup>3</sup>):



Das Methoxyl des Thebaïns in Stellung 6 des Phenanthrenkerns wird so leicht verseift, dass es in den Umwandlungsproducten des Thebaïns, welche unter Verwendung von Säuren erhalten werden, z. B. im Thebenin und Morphothebaïn, als Phenolhydroxyl erscheint.

<sup>1)</sup> Ach und Knorr, diese Berichte 36, 3067 [1903].

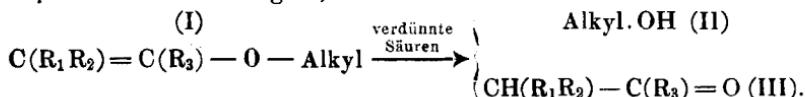
<sup>2)</sup> Knorr, diese Berichte 36, 3074 [1903].

<sup>3)</sup> Bezuglich der weiteren Auflösung dieser Formeln, soweit sie experimentell sichergestellt, also frei von Hypothesen ist, vergleiche man Knorr und Pschorr, diese Berichte 38, 3172 [1905].

Bei der Thebeninbildung wird diese Verseifung schon durch kurzes Aufkochen mit verdünnter Salzsäure bewirkt, ja wie wir uns durch zahlreiche Versuche überzeugt haben, erfolgt sie schon unter der Wirkung verdünnter Säuren in der Kälte allmählich. Diese im Hinblick auf die grosse Beständigkeit der Phenoläther zunächst auffällige Erscheinung kann nicht überraschen, wenn man berücksichtigt, dass die Atomgruppierung



die auch für aliphatische Vinyläther<sup>1)</sup> charakteristisch ist, durch Säuren spielend leicht zerlegt wird in Alkohol (Formel II) und Aldehyd resp. Keton (Formel III), wie zahlreiche Beispiele aus der aliphatischen Reihe zeigen<sup>2)</sup>:



Es ist deshalb kaum zweifelhaft, dass bei der Umwandlung des Thebaïns in Thebenin und Morphothebaïn zunächst die Verseifung zum Codeïnon erfolgt, und dass secundär aus diesem Zwischenprodukt erst Thebenin und Morphothebaïn entstehen. In der That lassen sich beide Basen<sup>3)</sup>, und ebenso auch das Thebaïnon<sup>4)</sup>, in ganz gleicher Weise aus dem Codeïnon gewinnen.

<sup>1)</sup> Wir schlagen für derartige ungesättigte Aether obiger Formel I die kurze Bezeichnung »Enoläther« vor, da alle diese Verbindungen als Aether der Enolformen von Aldehyden oder Ketonen aufgefasst werden können. Das Thebaïn kann dementsprechend als Codeïnon-enol-methyläther bezeichnet werden.

<sup>2)</sup> Nach J. Wislicenus (Ann. d. Chem. 192, 118 [1878]) zerfällt der Vinyläthyläther unter dem Einflusse verdünnter Schwefelsäure sehr leicht in Alkohol und Acetaldehyd.

Der Isopropenyläthyläther wird nach Faworsky (Journ. für prakt. Chem. [2] 37, 534 [1888]) schon durch 1-proc. Schwefelsäure in der Kälte *rasch und vollständig* in Aceton und Alkohol zerlegt.

Ahnliche Beobachtungen sind bereits im Jahre 1877 von A. Eltekoff gemacht worden: cfr. G. Wagner, diese Berichte 10, 705 [1877].

Auch ein basischer »Enoläther« ist bekannt. Es ist dies der Vinyläther des Aethanoldimethylamins, den Knorr und Matthes (diese Berichte 32, 736 [1899]) durch Aufspaltung des Morphinringes (Destillation des Methylmorpholinmethylhydroxyds) erhalten haben. Die Base ist inzwischen von Knorr und Zimmerman eingehender untersucht worden. Sie wird durch Säuren spielend leicht in Aldehyd und Aethanoldimethylamin zerlegt.

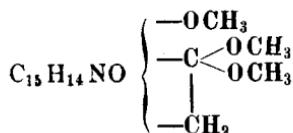
<sup>3)</sup> Knorr, diese Berichte 36, 3074 [1903].

<sup>4)</sup> Pschorr, diese Berichte 38, 3160 [1905]; Knorr, diese Berichte 38, 3170 [1905].

Auf Grund dieser Auffassung, die sich aus den Ergebnissen der Experimental - Untersuchungen Knorr's über die Beziehung des Codeïnons zum Thebaïn ableitet, ist der Eine von uns seit längerer Zeit bemüht, die naheliegende Umwandlung von Thebaïn in Codeïnon und umgekehrt von Codeïnon in Thebaïn zu realisiren.

Wie wir im Folgenden zeigen werden, ist der erste Theil dieser Aufgabe gelöst worden. Wir konnten Thebaïn durch einfache Verseifung mit kochenden oder kalten verdünnten Säuren in Codeïnon umwandeln.

Die Möglichkeit der Lösung der zweiten Aufgabe konnte trotz zahlreicher Versuche, die der Eine von uns mit Hrn. Dr. Roth im Laufe der letzten Monate angestellt hat, um Codeïnon durch seinen Orthoäther, das Ketal der Formel



hindurch in Thebaïn zu verwandeln, bis jetzt experimentell nicht sichergestellt werden.

Es war unsere Absicht, alle diese Versuche seiner Zeit im Zusammenhange in einer ausführlichen Abhandlung zu publiciren. Die Mittheilung des Hrn. Freund<sup>1)</sup> im vorletzten Heft dieser Berichte, in der er Einwirkungsproducte von Brom auf Thebaïn beschreibt, und an deren Schluss er kurze Angaben über die Entstehung von Codeïnon aus diesen Bromverbindungen macht, zwingt uns, unsere bisher gewonnenen, noch keineswegs abgerundeten Resultate im Folgenden vorläufig mitzutheilen. Wir hoffen, bald ausführliche Angaben, namentlich auch über die noch fehlenden optischen Constanten der aus dem Thebaïn erhaltenen Substanzen und über das Verhalten des Codeïnons gegen Orthoameisensäureester, sowie über einige neu gewonnene Codeïnonderivate in einer weiteren Mittheilung folgen lassen zu können.

#### Experimenteller Theil.

##### Verseifung des Thebaïns zum Codeïnon durch verdünnte Schwefelsäure.

Bei der ausserordentlichen Leichtigkeit, mit der die »Enoläther«, wie oben ausgeführt, in Berührung mit Säuren Verseifung erleiden, muss die Aufgabe der Umwandlung des Thebaïns in Codeïnon auf

<sup>1)</sup> Diese Berichte 39, 844 [1906].

den ersten Blick als eine ganz einfache und leichte erscheinen. Diese Umwandlung durch Verseifung erfolgt, wie unsere Versuche ergeben haben, in der That spielend leicht, doch wird das resultirende Codeïnon fast ebenso rasch durch Säuren weiter verändert und in Thebenin und andere, noch nicht genau bekannte, alkalilösliche Phenolbasen verwandelt, sodass immer nur kleine Mengen des Codeïnons unter den Producten der Verseifung nachgewiesen werden können.

Die besten Erfolge erzielten wir bis jetzt, wenn wir die Verseifung nicht bis zum vollständigen Verschwinden des Thebaïns trieben, z. B. dieses mit Normalschwefelsäure nur einige Minuten kochten, oder die saure Lösung bei Zimmertemperatur einige Wochen sich selbst überliessen.

Auch unter diesen Bedingungen wird der grösste Theil des Thebaïns resp. Codeïnons in alkalilösliche Producte (Thebenin etc.) verwandelt. In dem Niederschlag, der aus der Reactionsflüssigkeit durch überschüssiges Alkali ausgefällt wurde, liess sich stets noch unverändertes Thebaïn nachweisen neben dem Rest des Codeïnons, der der weiteren Umwandlung entgangen war.

Von den zahlreichen Versuchen, die wir angestellt haben, seien im Folgenden nur zwei als Beispiele kurz angeführt.

#### *1. Verseifungsversuch mit kochender Normalschwefelsäure.*

Je 3 g Thebaïn<sup>1)</sup> wurden in je 30 ccm kochender Normalschwefelsäure gelöst und die Lösung 6—7 Minuten kochend erhalten. Dann wurde die Lösung rasch in Eis gekübt, in 50 ccm 10-procentiger Natronlauge eingegossen und der abgeschiedene Niederschlag sofort durch Schütteln in 100 ccm Aether aufgenommen. Die kaum gefärbte ätherische Lösung wurde mit Pottasche getrocknet und dann stark eingeengt. Es schieden sich Krystalle ab (ca. 0.15—0.2 g aus je 3 g Thebaïn), die leicht als Codeïnon erkannt wurden, da sie gleichzeitig mit einer Probe reinsten Codeïnons (aus Codeïn) unter der für schmelzendes Codeïnon charakteristischen Rothfärbung zusammenschmolzen. Beide Proben begannen schon vor dem Schmelzen von ca. 180° ab sich ein wenig zu bräunen und schmolzen scharf bei 185—186° zusammen. Thebaïn schmilzt, ohne sich zu färben, bei 193°.

Das Codeïnon aus Thebaïn ist indessen noch nicht rein: es enthält noch Thebaïn, wie sich an der Rothfärbung beim Lösen in concentrirter Schwefelsäure — einer sehr empfindlichen Reaction auf Thebaïn — erkennen liess.

Durch Umkrystallisiren lässt sich das Thebaïn in Folge seiner Schwerlöslichkeit schlecht entfernen. Wir haben deshalb das Codeïnon

---

<sup>1)</sup> Es empfiehlt sich nicht, grössere Mengen auf einmal zu verarbeiten.

zur sicheren Identificirung nach den Angaben von Ach und Knorr<sup>1)</sup> in das charakteristische Oxim übergeführt. Dieses wurde durch Aufnehmen in Natronlauge, Filtriren dieser Lösung und Ausfällen mit Kohlensäure gereinigt und schliesslich aus Alkohol umkristallisiert. Die sehr charakteristische Verbindung erwies sich mit dem Codeïnonoxim identisch. Sie kristallisiert aus Alkohol in rechteckigen Blättchen, die 1 Mol. Krystallalkohol enthalten. Rasch erhitzt, geben die Krystalle zwischen 140° und 160° unter Sintern und Aufschäumen den Krystallalkohol ab und schmelzen dann ebenso wie die getrocknete Substanz bei 212°. Diese Erscheinungen sind für Codeïnonoxim charakteristisch.

0.1663 g Sbst.: 0.0213 g Verlust bei 125°.

$C_{18}H_{20}N_2O_3 + C_2H_5.OH$ . Ber.  $C_9H_8.OH$  12.85. Gef.  $C_2H_5.OH$  12.81.

0.1450 g bei 125° getrocknete Sbst.: 0.3678 g  $CO_2$ , 0.0830 g  $H_2O$ .

$C_{18}H_{20}N_2O_3$ . Ber. C 69.23, H 6.40.

Gef. » 69.18, » 6.36.

Thebaïn reagirt, wie wir uns durch besondere Versuche überzeugt haben, unter den von uns bei der Darstellung des Codeïnonoxims eingehaltenen Bedingungen nicht mit Hydroxylamin<sup>2)</sup>.

## 2. Verseifungsversuch mit kalter Normalschwefelsäure.

Eine Lösung von 3 g Thebaïn in 50 ccm Normalschwefelsäure wurde nach 17-tägigem Stehen bei Zimmertemperatur in gleicher Weise aufgearbeitet, wie es bei dem ersten Versuch beschrieben worden ist.

Die Gleichartigkeit aller Erscheinungen bei beiden Verseifungsmethoden liess keinen Zweifel, dass auch bei der Verseifung mit kalter Schwefelsäure Codeïnon entstanden war. Die Menge der alkalilöslichen Umwandlungsproducte des Codeïnons (Thebenin u. s. w.) war hier geringer als bei Versuch 1 und betrug 60—70 pCt. des angewandten Thebaïns. Dafür erwies sich das Codeïnon stärker durch Thebaïn verunreinigt.

Die beiden Versuchsreihen zeigen, dass das Codeïnon zwar langsamer durch Säuren angegriffen wird als das Thebaïn, dass seine Unbeständigkeit in saurer Lösung aber so gross ist, dass wenig Hoffnung besteht, die geschilderte Bildungsweise der Base zu einer bequemen Darstellungsmethode ausarbeiten zu können.

Immerhin dürfte dieser völlig durchsichtigen Bildungsweise des Codeïnons aus Thebaïn insofern ein erhebliches Interesse zukommen, als sie den denkbar einfachsten Weg zur Umwandlung des Thebaïns

<sup>1)</sup> Diese Berichte 36, 3067 [1903].

<sup>2)</sup> cfr. auch Freund, diese Berichte 30, 1357 [1897].

in das Codeïnon darstellt und die von dem Einen von uns früher auf indirektem Wege erwiesene Beziehung des Thebaïns zum Codeïnon in klarer, durchsichtiger Form bestätigt.

Die Arbeit wird fortgesetzt. Auch bin ich mit einigen Schülern beschäftigt, meine Arbeiten über das Codeïnon weiterzuführen und bitte, mir dieses Gebiet vorläufig noch zu überlassen. Knorr.

**215. Ludwig Knorr und Wilhelm Schneider: Ueber den Abbau des Oxy-codeïns durch erschöpfende Methylirung.**

[Aus dem chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 26. März 1906.)

Vor einiger Zeit haben Ach und Knorr<sup>1)</sup> zwei Oxydationsprodukte des Codeïns, das Oxycodeïn,  $C_{18}H_{21}NO_4$ , und das Codeïnon,  $C_{18}H_{19}NO_3$  beschrieben.

Während das Codeïnon, wie Knorr<sup>2)</sup> gezeigt hat, sich in seinem ganzen Verhalten neben das Thebaïn stellt, z. B. ganz ebenso wie dieses durch Erhitzen mit verdünnter Salzsäure in Thebenin und mit rauchender Salzsäure in Morphothebaïn verwandelt wird, und beim Kochen mit Essigsäureanhydrid direct in Aethanolmethylamin und 3-Methoxy-4,6-dioxyphenanthren zerfällt, zeigt das Oxycodeïn in seinem Verhalten vollkommene Analogie mit dem Codeïn.

Es wird dadurch die schon mehrfach hervorgehobene Wahrnehmung abermals bestätigt, dass das Verhalten der »Morphiumalkaloïde« ganz ausserordentlich durch die Hydrirungsstufe des reducirten Theiles, an dem der stickstoffhaltige Seitenring haftet, beeinflusst wird.

Das Oxycodeïn erweist sich gegen Essigsäureanhydrid, ebenso wie das Codeïn, sehr beständig. Es liefert mit diesem Reagens ein *Diacetyl derivat*, welches selbst beim Erhitzen mit überschüssigem Anhydrid auf 180° nur geringfügige Zersetzung erfährt.

Der Abbau durch erschöpfende Methylirung nach A. W. Hofmann's Methode, gestaltet sich vollkommen analog dem des Codeïns. Das Jodmethylat des Oxycodeïns liefert beim Kochen mit Natronlauge eine »*Methinbase*«, das *Oxymethylmorphimethin*, welches ähnlich dem  $\alpha$ -Methylmorphimethin durch kochendes Essigsäureanhydrid zerlegt wird. Als stickstoffhaltiges Spaltungsproduct wurde auch hier *Aethanoldimethylamin* isolirt, als stickstofffreies Spaltungsproduct entsteht ein *Methyldiacetyltrioxyphenanthren*.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 36, 3067 [1903].    <sup>2)</sup> Diese Berichte 36, 3074 [1903]