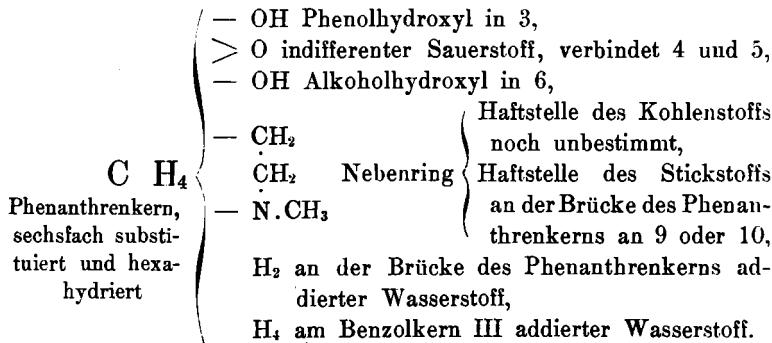


471. Ludwig Knorr und Heinrich Hörlein:
Über die Haftstellen des stickstoffhaltigen Nebenringes im Kodein und über die Konstitution der Morphiumalkaloide.
XII. Mitteilung: Zur Kenntnis des Morphins von Ludwig Knorr.

[Aus dem I. chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 6. Juli 1907.)

Wenn man das Morphin als Phenanthrenderivat¹⁾ betrachtet, so gestalten die heute vorliegenden experimentellen Ergebnisse der Morphinforschung die folgende Auflösung²⁾ der empirischen Formel C₁₇H₁₉NO₃.

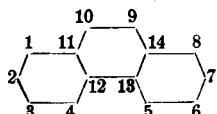


Zur hypothesenfreien Aufstellung der Konstitutionsformel des Morphins fehlt also immer noch die experimentelle Ermittlung der Haftstellen des stickstoffhaltigen Nebenringes. Die jüngsten Ergebnisse unserer Untersuchungen, über die wir im folgenden kurz berichten wollen, bringen diese wichtige Frage, die den einen von uns seit langem beschäftigt, der Lösung sehr nahe.

Pschorr, der diese Frage nach den Haftstellen des Nebenringes durch die Bearbeitung des Apomorphins zu lösen bemüht ist, befür-

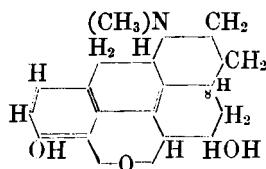
¹⁾ Man vergleiche diese Berichte 40, 2034, 2046 und 2047 [1907].

²⁾ Die beigefügten Zahlen bedeuten die Kohlenstoffatome des Phenanthrengerüstes entsprechend dem Schema:



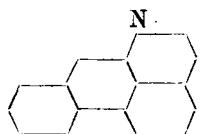
In diesem Schema sind, entgegen dem bisherigen Usus, sämtliche vierzehn Kohlenstoffatome des Phenanthrens numeriert. Es erweist sich dies zur Lagebezeichnung von Doppelbindungen im teilweise hydrierten Phenanthren als zweckmäßig.

wortet in seiner letzten Publikation¹⁾ »als die bei weitem wahrscheinlichste« Formel des Morphins die von ihm²⁾ bereits im Jahre 1902 zur Diskussion gestellte »Pyridinformel«.

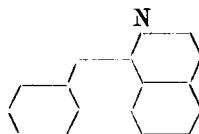


Diese Formel stützt sich vor allem auf die von Pschorr, Einbeck und Spangenberg³⁾ kürzlich festgestellte Tatsache, daß im Apomorphin die Kohlenstoffkette des Seitenringes am Kohlenstoff 8 haftet.

Das Gerüst des Morphinmoleküls würde nach der Pyridinformel große Ähnlichkeit mit dem anderer Opiumalkaloide aufweisen, was offenbar sehr zu Gunsten dieser Formulierung spricht:



Kohlenstoffstickstoffgerüst
im Morphin nach der
Pyridinformel⁴⁾



Kohlenstoffstickstoffgerüst
im Papaverin, Narkotin,
Laudanin und Laudanosin

Die Ergebnisse unserer weiteren Untersuchung des Pseudokodeins und des aus diesem gewonnenen Ketons, das wir in der Folge als Pseudokodeinon⁵⁾ (nicht wie kürzlich vorgeschlagen worden ist, als Isokodeinon) bezeichnen wollen, haben uns indessen zu einer von der Pschorrschen abweichenden Auffassung über die Angliederung des

¹⁾ Diese Berichte **40**, 1995 [1907]. ²⁾ Diese Berichte **35**, 4385 [1902].

³⁾ Diese Berichte **40**, 1998 [1907].

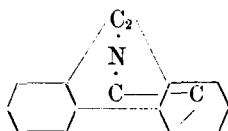
⁴⁾ Man vergleiche auch Vongerichten, diese Berichte **34**, 1162 [1901].

⁵⁾ Wir haben kürzlich (diese Berichte **40**, 2032 [1907]) mitgeteilt, daß Pseudokodein (Schmp. 180°) und Isokodein (Schmp. 144°), dargestellt nach dem Verfahren von Schryver und Lees (Journ. Chem. Soc. **79**, 576 [1901]) bei der Oxydation mit Chromsäure das gleiche Keton (Schmp. 174—175°) liefern und haben für dieses den Namen Isokodeinon vorgeschlagen.

Inzwischen sind wir auf das Referat einer Mitteilung von Lees und Tutin (Chem. Centralbl. **1907**, I, 352) aufmerksam geworden, nach der das Isokodeinon von Schryver und Lees ein Gemenge einer Base A (Schmp. 145°) und einer Base B (Schmp. 170°) darstellt.

Hr. stud. Grimme hat diese Angabe nachgeprüft und konnte feststellen, daß der hochschmelzende Gemengteil (Base B von Lees und Tutin) mit

stickstoffhaltigen Nebenringes geführt, nach welcher dieser eine »Brücke« bildet, welche die Stelle 5 mit einem der sogenannten Brückenkohlenstoffatome (9 oder 10) des Phenanthrenkerns verbindet, entsprechend dem Skelett:



Diese Auffassung wird durch folgende Tatsachen und Überlegungen bewiesen:

Das Jodmethylat des Pseudokodeinons erleidet beim Erhitzen mit Alkohol eine Aufspaltung, welche der früher von Knorr¹⁾ beschriebenen Zerlegung des Kodeinonjodmethylats in Dimethylaminoäthyläther und 3-Methoxy-4,6-dioxyphenanthren analog ist.

Da diese Spaltung des Kodeinons ohne Verschiebung von Substituenten verläuft, so darf das gleiche auch von der unter gleichen Bedingungen durchgeführten Pseudokodeinonspaltung angenommen werden.

Pseudokodein identisch ist. Die Identifizierung wurde durch den Vergleich der Basen (Schmp. 180—181°), ihrer Jodhydrate (Schmp. 260—265°; $[\alpha]_D^{15} = -57^\circ$ in Wasser, $c = 1.524$), Jodmethylate (Schmp. 270° u. Zers.) und der daraus dargestellten Methinbasen (Hydrochlorat, Schmp. ca. 150°; $[\alpha]_D^{15} = -154^\circ$ in Wasser, $c = 4.757$) ausgeführt.

Nach diesem Ergebnis vermuten wir, daß das Keton vom Schmp. 174°, das wir früher aus dem nach der Angabe von Schryver und Lees dargestellten, also stark mit Pseudokodein verunreinigten Präparat in schlechter Ausbeute erhalten haben, vom Beigemengen Pseudokodein herstammt.

Wir lassen deshalb den Namen Isokodeinon für dieses Keton fallen und werden es in der Folge als Pseudokodeinon bezeichnen, da nur seine Zugehörigkeit zum Pseudokodein außer Zweifel steht. Wir werden den Oxydationsversuch mit reinem Isokodein wiederholen. Er muß entscheiden, ob Isokodein das optische Isomere des Pseudokodeins oder Kodeins darstellt oder ob es mit diesen beiden Strukturisomeren ist.

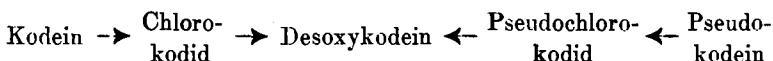
Die Existenz des Isokodeins steht außer Zweifel, da durch Schryver und Lees daraus ein charakteristisches Methylmorphimethin, das γ -Isomere erhalten worden ist, das von allen isomeren Methylmorphimethinen den höchsten Schmelzpunkt (166—167°) besitzt. Da das ϵ -Methylmorphimethin aus Pseudokodein ölig ist (Knorr und Hörlein, diese Berichte 39, 4412 [1906]), so konnte eine Beimengung des ϵ -Isomeren bei der Darstellung des γ -Methylmorphimethins von Schryver und Lees leicht übersehen werden.

¹⁾ Knorr, diese Berichte 37, 3499 [1904].

Das stickstofffreie Spaltprodukt ist indessen, wie schon mitgeteilt wurde¹⁾, mit dem Phenanthrenkörper aus Kodeinon isomer.

Wir haben es inzwischen durch Methylierung in das zugehörige Trimethoxyphenanthren übergeführt, das sich mit dem bekannten²⁾ 3.4.8-Trimethoxyphenanthren identisch erwies.

Das dem Kodeinon isomere Pseudokodeinon enthält also den Carbonylsauerstoff in 8 und bei der Umwandlung von Kodein in Pseudokodein³⁾ tritt also eine Verschiebung⁴⁾ des Alkoholhydroxyls von 6 nach 8 ein. Die Haftstellen des Nebenringes erleiden bei dieser interessanten Hydroxylwanderung keine Verschiebung, denn das Pseudokodein lässt sich, wie wir festgestellt haben, in das gleiche Desoxykodein, Schmp. 126°, überführen, dessen Gewinnung aus dem Kodein wir kürzlich⁵⁾ beschrieben haben.



Beide Basen besitzen also das gleiche Kohlenstoffstickstoffskelett. Die Kohlenstoffkette des Nebenringes kann somit weder im Pseudokodein, noch in den Morphinalkaloiden Morphin, Kodein und Thebain, deren Beziehungen sicher festgestellt sind, an der Stelle 8 haften. Diese Stelle ist in den Morphinalkaloiden nicht substituiert. Daraus ergibt sich, daß bei der Bildung des Apomorphins aus Morphin die Kohlenstoffkette des Nebenringes von ihrer ursprünglichen Haftstelle abgelöst wird und erst sekundär durch einen Kondensations- oder Additionsvorgang an der Stelle 8 substituierend eintritt.

Ein dem Chloromorphid isomeres, chlorhaltiges Zwischenprodukt, das bei der Durcharbeitung der technischen Apomorphindarstellung von Hrn. Dr. Lorenz Ach entdeckt und uns zur näheren Unter-

¹⁾ Knorr und Hörlein, diese Berichte **40**, 2032 [1907].

²⁾ Pschorr, diese Berichte **33**, 176 [1900]; Pschorr und Busch, diese Berichte **40**, 2001 [1907].

³⁾ Diese Umwandlung findet bekanntlich unter dem Einflusse von Mineralsäuren statt. Auch beim Zusammenschmelzen von Kodein mit Oxalsäure wird, wie ich mit Hrn. Dr. Roth feststellen konnte, Pseudokodein gebildet. Es entsteht daneben eine gut krystallisierende Base $C_{18}H_{19}NO_2$. Diese Substanz ist ein Abkömmling des Pseudokodeins. Sie wird in der folgenden Mitteilung unter dem Namen Pseudoapokodein beschrieben werden. Knorr.

⁴⁾ Die Erörterung des Mechanismus dieser merkwürdigen Hydroxylwanderung möchten wir verschieben, bis uns weiteres experimentelles Material zur Verfügung stehen wird.

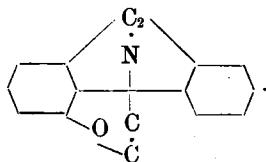
⁵⁾ Knorr und Hörlein, diese Berichte **40**, 376 [1907].

suchung freundlichst überlassen worden ist, scheint dabei eine wichtige Rolle zu spielen.

Die Apomorphinbildung ist somit ein viel komplizierterer Prozeß, als Pschorr angenommen hat und die von ihm und seinen Mitarbeitern beim Abbau des Apomorphins in mühevollen und ausgezeichneten Untersuchungen gewonnenen wertvollen Ergebnisse und Schlußfolgerungen können demnach, soweit sie die Haftstelle der Kohlenstoffkette des Nebenringes betreffen, nicht auf das Mutteralkaloid Morphin übertragen werden.

Außer der Stelle 8 kann ferner die Stelle 6 auf Grund der Kodeinonbildung als Haftstelle des Nebenringes nicht in Frage kommen. Das gleiche gilt von der Stelle 7, wo sich eine Methylengruppe befindet. Denn wir konnten nach den bekannten Methoden, die wir den ausgezeichneten Arbeiten Claisens verdanken, den Nachweis erbringen, daß beide Ketone, Kodeinon und Pseudokodeinon, die Gruppierung $\text{CO} \cdot \text{CH}_2$ enthalten. Dies ist nur möglich bei der Annahme einer Methylengruppe zwischen 6 und 8, also in 7. Ebenso können die Stellen 13 und 14 als Haftstellen für den Nebenring nicht in Betracht kommen, da auch im völlig aromatischen Thebenin die Seitenkette $\text{C} \cdot \text{C} \cdot \text{N}$ noch am Benzolkern III haftet.

Nun lassen aber die bekannten Spaltungsreaktionen der Methylmorphimethine keinen Zweifel, daß die Seitenkette $\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ in diesen Basen dem hydrierten Teil des Moleküls, also dem tetrahydrierten Benzolkern III angehört, wenn man nicht annehmen will, daß diese Seitenkette durch Vermittlung des indifferenten Sauerstoffs, also durch ätherartige Bindung an dem Phenanthrenkern haftet, entsprechend dem Schema:



Diese ursprünglich auf Grund der Morpholspaltung aufgestellte Hypothese mußte Knorr bekanntlich auf Grund eingehender Untersuchungen¹⁾ fallen lassen.

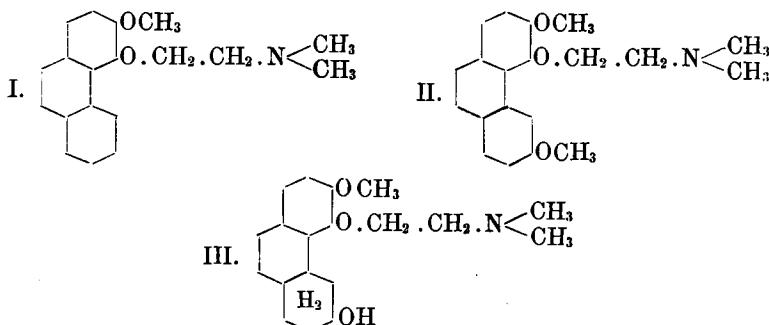
Die von Pschorr gegen diese Annahme aus den Apomorphinarbeiten abgeleiteten Gründe²⁾ kommen nunmehr zugleich mit der »Pyridinformel« Pschorrs für das Morphin in Wegfall. Und auch auf

¹⁾ Diese Berichte 37, 3494, 3499, 3503 [1904]; 38, 3143 [1905].

²⁾ Diese Berichte 35, 4382 [1902]; 40, 1986 [1907].

Grund der von Knorr und Pschorr¹⁾ erkannten Hydraminbildung beim Abbau des Thebainons »mußte« nicht, wie Pschorr²⁾ sich kürzlich ausdrückte, die Morpholspaltung des α -Methylmorphimethins »auf die Abspaltung der Seitenkette unter Lösung der Bindung von Kohlenstoff zu Kohlenstoff zurückgeführt werden«.

Die Hydraminbildung aus Thebainon beweist nur, daß auch bei der Lösung von Kohlenstoffbindungen Hydramin auftreten kann³). Auch die von Knorr⁴⁾ synthetisch dargestellten Phenoläther des Äthanoldimethylamins mit Methylmorphol und Thebaol (Formel I und II) erleiden beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid eine der Morphol-



spaltung völlig gleiche Zersetzung. Die Morpholspaltung lässt sich also genau ebenso gut auf Grund der Oxazinhypothese, wie in Analogie mit dem Thebainonabbau deuten.

Dagegen schließen die von Knorr festgestellten Unterschiede jener synthetischen Ätherbasen⁴⁾ im Vergleich mit dem α -Methylmorphimethin, dem nach der Oxazinhypothese die analoge Konstitution III zukommen müßte, namentlich das verschiedene Verhalten gegen Natriumäthylat, sowie der Nachweis, daß die Hydraminbildung bei der Morpholspaltung ein sekundärer Vorgang ist⁵⁾, die Oxazinhypothese nach wie vor mit Sicherheit aus. Ebenso hat Freund⁶⁾ bei der Einwirkung von Grignard-Lösungen auf das Thebain Ergebnisse erhalten, welche sich ebenfalls mit der von ihm auf dieses Alkaloid übertragenen Oxazinformel nicht in Einklang bringen ließen. Er hat deshalb die Vermutung ausgesprochen, daß der Nebenring als Parabrücke in einem reduzierten Benzolkern, fixiert in 5 und 8, vorhanden sei. Die auf Grund dieser Vermutung zur Diskussion gestellte The-

¹⁾ Diese Berichte **38**, 3172 [1905]. ²⁾ Diese Berichte **40**, 1986 [1907].

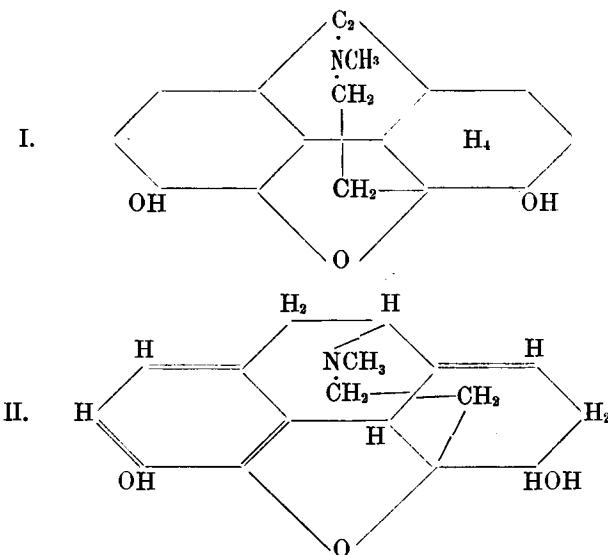
³⁾ Man vergl. diese Berichte 38, 3173 [1905].

⁴⁾ Diese Berichte 38, 3143 [1905].

⁵⁾ Diese Berichte 37, 3502 [1904]. ⁶⁾ Diese Berichte 38, 3234 [1905].

bainformel trägt dem Abbau des Alkaloids über Thebenin und Thebenol zum Pyren Rechnung. Wie wir zeigen werden, hat Freund bezüglich der einen Haftstelle des Nebenringes das Richtige getroffen.

Obige Beweisführung zeigt, daß als Haftstelle für die Seitenkette $\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ in den Methylmorphimethinen nur die Stelle 5 im tetrahydrierten Benzolkern III übrig bleibt, und es ergibt sich somit für das Morphin die »Brückenringformel« I. in der lediglich die Stellung des Stickstoffs in 9 oder 10 und die Lage der Doppelbindung im Kern III noch unsicher ist.



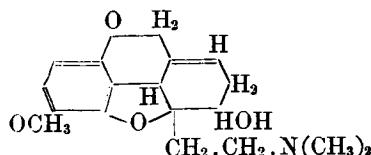
Gewichtige Gründe, namentlich der oben dargelegte Mechanismus der Apomorphinbildung, sprechen für die Stellung des Stickstoffs in 9, so daß die Formel I sehr wahrscheinlich aufgelöst werden darf in Formel II. Durch die Weiterführung unserer Versuchsreihe in der X. Mitteilung¹⁾ zur Kenntnis des Morphins hoffen wir auch diese Frage nach der Stellung des Stickstoffs an der Phenanthrenbrücke experimentell bald zur definitiven Entscheidung bringen zu können.

Zur Annahme der Doppelbindung²⁾ zwischen 8 und 14 in der Formel II veranlaßt uns der Ketoncharakter der Methinbase aus Oxy-

¹⁾ Knorr und Hörlein, diese Berichte **40**, 2040 [1907].

²⁾ Aus der Verschiebung dieser Doppelbindung von $\Delta 8.14$ nach $\Delta 14.13$ (cfr. das Schema S. 3341) beruht nach unserer Meinung die Umwandlung von α - in β - und γ - in δ -Methylmorphimethin. Da sich das ϵ -Methylmorphimethin aus Pseudokodein nicht in gleicher Weise wie α - und γ -Methylmorphimethin

kodein, der seine Erklärung nur in der Hydrierungsstufe des Benzolkerns II finden kann¹⁾), wie sie in der Formel III für diese Methinbase zum Ausdruck gebracht ist.



Der Vergleich der neuen Morphinformel mit den Formeln des Papaverins, Narkotins und Laudanosins zeigt, daß die drei wichtigsten Opiumbasen Morphin, Kodein und Thebain nach einem anderen Typus aufgebaut sind, als die übrigen Alkaloide des Mohns.

Die von Pschorr festgestellte Konstitution des Apomorphins macht es wahrscheinlich, daß ein Übergang zwischen den beiden Typen möglich ist.

Wir beabsichtigen, das Mengenverhältnis beider Typen in verschiedenen Reifestadien des Mohns zu ermitteln, um dadurch die Beantwortung der interessanten Frage zu versuchen, ob in der Pflanze Übergänge zwischen den beiden Verbindungstypen stattfinden und welcher Typus in solchem Falle als der primäre anzusehen sein würde.

Die neue Morphinformel erklärt nach unserer Meinung die sämtlichen bekannten Umwandlungen und Abbaureaktionen der Morphiumalkaloide in ungezwungener und befriedigender Weise.

Konstruiert man die Formel mit Atommodellen, so kann man sich leicht überzeugen, daß der Siebenring, dem der Stickstoff als Glied angehört, infolge der Hydrierungsstufe der Kerne II und III nur eine sehr geringe Spannung aufweist, die im Thebain mit dihydriertem Kern III erheblich anwächst und bei völligem Wegfall der Hydrierung in III, also bei dem Übergang dieses Kernes in einen wahren Benzolkern (Thebenin-Morphothebain-Apomorphin-Bildung) zur Ablösung des Brückenringes führen muß.

Dem entspricht völlig die Unbeständigkeit des Thebains im Vergleich mit dem Morphin und Kodein, z. B. beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid; ferner die leichte Sprengung des Brückenringes, die bei der Apomorphinbildung (und wahrscheinlich ganz analog bei der Bildung des Morphothebains) unter Lösung der Kohlenstoffbindung

isomerisieren läßt, so muß im Pseudokodein die Doppelbindung bereits zwischen 13 und 14 angenommen werden, was mit dem Charakter dieser Base als sekundärem Alkohol in bestem Einklang steht.

¹⁾ Man vergleiche die Ausführungen: diese Berichte **40**, 2046, 2047 [1907].

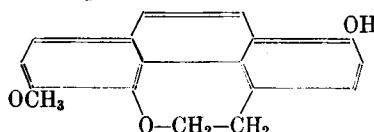
bei 5 und Bildung eines neuen Fünf- oder Sechsringssystems¹⁾ erfolgt, bei der Thebeninbildung²⁾ unter Ablösung des Stickstoffs geschieht, während die Kohlenstoffbindung in 5 erhalten bleibt, wodurch der Abbau zum Thebenol und Pyren³⁾ erklärlich wird.

Es würde an dieser Stelle zu weit führen, die sämtlichen Umwandlungen und Abbaureaktionen der Morphinumalkaloide mit Hilfe der neuen Morphinformel klarzulegen. Dies soll in einer abschließenden Arbeit später an anderer Stelle geschehen. Wir begnügen uns deshalb damit, nur noch darauf hinzuweisen, daß eine Reihe bisher unklarer oder widerspruchsvoller Tatsachen, wie z. B. die rätselhafte Isomerie der Thebenin- und Morphothebainabkömmlinge, die Unfähigkeit des Vinylkörpers aus Morphothebain zur Bildung eines thebenolähnlichen Derivates, die komplizierten Isomerieverhältnisse bei den Methylmorphimethinen, das von Herrschmann⁴⁾ konstatierte Verhalten des Thebainons bei der Einwirkung von Benzaldehyd, Amylnitrit usw.,

¹⁾ Es bedarf noch der experimentellen Feststellung, ob das Apomorphin einen reduzierten Pyrrol- oder Pyridinring enthält. In dieser Hinsicht ist Pschorrs Pyridinformel des Apomorphins noch hypothetisch.

²⁾ Wir halten es für wahrscheinlich, daß bei der Bildung des Thebenins aus Thebain oder Kodeinon ganz ebenso wie bei dem Übergang von Kodein in Pseudokodein die Verschiebung des Hydroxyls von 6 nach 8 erfolgt; denn Pseudokodeinon liefert, mit Essigsäureanhydrid gekocht, Triacetylthebenin. Es muß also bei einer dieser Reaktionen Hydroxylwanderung eingetreten sein.

Diese Frage wird sich experimentell leicht entscheiden lassen, wenn es gelingt, die von Pschorr und Massaciu (diese Berichte 37, 2780 [1904]) beim Abbau des Thebenins gewonnene Trimethoxyphenanthrencarbonsäure in Kohlensäure und Trimethoxyphenanthren (3.4.6 oder 3.4.8) zu zerlegen. Ist das Thebenin, wie wir es vermuten, ein Derivat des 3.4.8-Trioxypheanthrens, so würde dem Thebenol folgende Formel zukommen müssen:



Es würde das Thebenol demnach einen sauerstoffhaltigen Ring von anderem Typus enthalten müssen, als das Phenylidihydrothebenol, in dem nach Freunds Untersuchungen (diese Berichte 38, 3234 [1905]) der Sauerstoff in 6 an der Ringschließung beteiligt ist, so daß also hier ein Dihydrofuranring vorliegt.

Die von Freund konstatierte Verschiedenheit der Leichtigkeit der Ringschließung in beiden Fällen würde dadurch eine Erklärung finden können.

³⁾ Freund, diese Berichte 30, 1363 [1897]; Chem.-Ztg. 5. Dezember 1906, S. 1207.

⁴⁾ Dissertation, Berlin 1906.

das Auftreten des sogenannten sauren Chlorhydrats bei der Bildung des Morphothebains und besonders auch die für »Chinole«¹⁾ charakteristische leichte Ablösung der Kohlenstoffkette des Nebenringes bei der Morphol- und Morphenolspaltung, sich im Lichte der neuen Konstitutionsformeln befriedigend erklären lassen.

Die oben ausführlich erörterten Unsicherheiten, welche den neuen Konstitutionsformeln der Morphinumalkaloide noch anhaften, werden sich, wie wir hoffen, nunmehr ohne allzu große Mühe auf experimentellem Wege lösen lassen, so daß die Zeit nicht mehr fern zu sein scheint, in der die letzten Schleier fallen werden, die das Geheimnis der Konstitution dieser interessanten Basen solange verhüllt haben.

Experimenteller Teil.

3.4.8- Trimethoxyphenanthren aus Pseudokodein.

Das Pseudokodeinonjodmethyletat zerfällt beim Erhitzen mit Alkohol auf 160—170° in flüchtige Basen und ein Methyltrioxyphenanthren, das leicht als Diacetyl derivat vom Schmp. 155—156° gefäßt und analysiert werden konnte²⁾.

Zur kochenden Lösung von 9.72 g dieser Substanz in 100 ccm Alkohol wurde die ebenfalls kochende Lösung von 4 g Natrium in 100 ccm Alkohol gegeben. Es wurde dafür Sorge getragen, daß der Kolben stets mit Alkoholdampf erfüllt und dadurch der Zutritt der Luft verhindert war. Die größte Menge des Alkohols wurde dann am absteigenden Kühler abdestilliert. Die Verseifung der Acetylverbindung gab sich durch das Überdestillieren von Essigester und die Abscheidung eines Natriumsalzes zu erkennen, das auf Zusatz von wenig Wasser wieder in Lösung ging. Das durch Eingießen des Kolbeninhalts in verdünnte Salzsäure abgeschiedene Phenanthrol wurde durch Aufnehmen in Äther isoliert. Der mit Wasser gewaschene und mit Chlorcalcium getrocknete Äther hinterließ 6 g des Methyltrioxyphenanthrens, welches keine Neigung zum Krystallisieren zeigte und deshalb gleich auf den Methyläther weiter verarbeitet wurde.

Ein mit Stickstoff gefülltes Einschnürlrohr wurde beschickt mit diesen 6 g der Verbindung, gelöst in 20 ccm Methylalkohol, ferner mit 10 g Jod-methyl und einer Natriuminethylatlösung, dargestellt aus 3 g Natrium.

Nach mehrstündigem Erhitzen im Wasserbade war die anfangs tiefrote Lösung hellgelb geworden. Es wurde nun der Methylalkohol auf dem Wasserbade abdestilliert und der Rückstand mit Wasser und Äther aufgenommen.

Die Ätherlösung wurde zur Entfernung etwa noch vorhandenen Phenols mit Natronlauge durchgeschüttelt, mit Chlorcalcium getrocknet und mit Tierkohle entfärbt. Der Äther hinterließ 6 g Trimethoxyphenanthren als Krystall-

¹⁾ Wegen der gleichzeitigen Bindung von Kohlenstoff und Sauerstoff in 5 müssen die Morphinumalkaloide offenbar Chinol-Eigenschaften besitzen.

²⁾ Knorr und Hörlein, diese Berichte **40**, 2039 [1907].

krusté. Die Verbindung wurde aus absolutem Alkohol umkristallisiert, bis der Schmelzpunkt konstant blieb.

Es resultierten 3.8 g der Verbindung, die sich mit einem synthetisch¹⁾ gewonnenen Vergleichspräparate des *3.4.8-Trimethoxyphenanthrens*, das wir Hrn. Prof. Pschorr verdanken, identisch erwies.

Die Substanz löst sich in ca. 20 Teilen heißen Alkohols und kristallisiert daraus in feinen Blättchen vom Schmp. 136—137°. Den gleichen Schmelzpunkt zeigte das Vergleichspräparat, sowie eine Mischprobe beider Präparate.

0.2491 g Sbst.: 0.6920 g CO₂, 0.1345 g H₂O.

C₁₇H₁₆O₃. Ber. C 76.13, H 5.97.

Gef. » 75.76, » 6.00.

Bei der großen Bedeutung, welche wir der Entstehung dieser Verbindung aus dem Pseudokodeinon für die Beurteilung der Morphinkonstitution zuschreiben, haben wir es nicht unterlassen, auch noch die beiden charakteristischen, von Pschorr beschriebenen Derivate des 3.4.8-Trimethoxyphenanthrens, das Pikrat und das Dibromid aus unserem Präparate darzustellen.

Das *Pikrat* erhielten wir in feinen Nadeln vom Schmp. 127—129° (Angaben Pschorrs: 126° und 129—130°).

0.2250 g Sbst.: 17 ccm N (16°, 744 mm).

C₁₇H₁₆O₃.C₆H₃N₃O₇. Ber. N 8.45. Gef. N 8.62.

Das *Dibromtrimethoxyphenanthren* aus Pseudokodeinon, erst aus Eisessig und dann aus Alkohol umkristallisiert, stellt feine verfilzte Nadeln dar vom Schmp. 140—142° (Angabe Pschorrs: 139—141° [korrig.]).

0.2004 g Sbst.: 0.1770 g AgBr.

C₁₇H₁₄Br₂O₃. Ber. Br 37.56. Gef. Br 37.58.

Die beiden anderen bis jetzt bekannten Trimethoxyderivate des Phenanthrens zeigen gegenüber dem 3.4.8-Trimethoxyphenanthren beträchtliche Unterschiede, wie aus folgender Zusammenstellung ersichtlich ist.

Das *3.4.5-Trimethoxyphenanthren*, das von Vongerichten und Dittmer²⁾ aus Morphenol erhalten wurde, schmilzt bei ca. 90°, das Pikrat bei 166°

¹⁾ Pschorr, diese Berichte **33**, 176 [1900]; Pschorr und Busch, diese Berichte **40**, 2001 [1907].

²⁾ Diese Berichte **39**, 1719 [1906].

Das **3.4.6-Trimethoxyphenanthren**, das aus Thebain¹⁾, Kodeinon²⁾ und synthetisch³⁾ erhalten worden ist, ist ein dickes Öl, dessen Pikrat bei 108—110°, und dessen Dibromid bei 122—124° schmilzt.

Desoxykodein aus Pseudokodein.

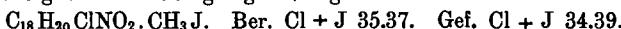
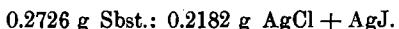
Das Chlorokodid, $C_{18}H_{20}NO_2Cl$, lässt sich, wie wir kürzlich gezeigt haben⁴⁾, durch Reduktion mit Zinkstaub und Salzsäure in eine chlorfreie Base verwandeln, welche aus Äther oder verdünntem Methylalkohol in Krystallen von der Formel $C_{18}H_{21}NO_2 + \frac{1}{2}H_2O$ erhalten wurde. Wir haben die Substanz unter dem Namen Desoxykodein beschrieben.

Die Darstellungsmethode ist inzwischen von Hrn. stud. Waentig mannigfach variiert und wesentlich verbessert worden. Hr. Waentig erhielt bei der Reduktion mit Zinkstaub und Alkohol die günstigsten Resultate. Das Desoxykodein in inzwischen als Phenolbase erkannt und eingehend untersucht worden. Es wird darüber demnächst ausführlich berichtet werden.

Das gleiche Desoxykodein haben wir inzwischen aus dem Pseudokodein gewinnen können.

10 g reinstes, sorgfältig getrocknetes Pseudokodein, gelöst in 30 ccm Chloroform, wurden in kleinen Portionen unter Kühlung zur Emulsion von 10 g Phosphorpentachlorid und 20 ccm Chloroform hinzugefügt. Im Verlaufe der Reaktion geht das Phosphorpentachlorid in Lösung. Diese wurde nach 12-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur in viel Äther eingegossen und das ausgefällt, hygroskopische Chloropseudokodeinchlorhydrat nach dem Absaugen durch Pottaschelösung zerlegt. Das erhaltene Pseudochlorokodid (9.5 g) konnte bis jetzt nicht zur Krystallisation gebracht werden und wurde deshalb zum Teil in das Jodmethylat verwandelt, zum Teil sogleich der Reduktion mit Zinkstaub und Alkohol unterworfen.

Analyse⁵⁾ des Jodmethylats: Blättchen aus Methylalkohol vom Schmp. 185—186° unter Zersetzung:



Das bei der Reduktion erhaltene Desoxykodein zeigte alle Eigenschaften der früher aus Kodein über Chlorokodid erhaltenen Substanz. Um ganz sicher zu gehen, haben wir das sehr charakteristische, in absolutem Alkohol schwer lösliche Hydrochlorat der Base dargestellt,

¹⁾ Freund, diese Berichte **30**, 1357 [1897]; **38**, 3255 [1905]; Von-gerichten, diese Berichte **35**, 4410 [1902].

²⁾ Knorr, diese Berichte **36**, 3074 [1903].

³⁾ Pschorr, diese Berichte **35**, 4400 [1902].

⁴⁾ Knorr und Hörlein, diese Berichte **40**, 376 [1907].

⁵⁾ Ausgeführt von Hrn. stud. Grönne.

das sich nach unseren Erfahrungen zur Abscheidung und Reinigung des Desoxykodeins vorzüglich eignet. Das von uns erhaltene Salz schmilzt gleichzeitig mit einem Vergleichspräparat aus Kodein gegen 165° unter Aufschäumen und besitzt die Zusammensetzung $C_{19}H_{21}NO_2$. $HCl + C_2H_5OH$.

0.2560 g Sbst.: 0.0986 g AgCl. — 0.2496 g Sbst.: 0.0970 g AgCl. — 0.2500 g Sbst.: 0.3080 g AgJ (Zeisel).

$C_{19}H_{21}NO_2 \cdot HCl + C_2H_5OH$.	Ber. Cl 9.71,	$OCH_3 + OC_2H_5$ 20.8.
	Gef. » 9.51, 9.60,	» 20.0.

Das Drehungsvermögen des Salzes bestimmten wir $[\alpha]^{15}_D = +86^{\circ}$ in Wasser ($c = 5.251$). Für das Vergleichspräparat aus Kodein fanden wir $[\alpha]^{15}_D = +84^{\circ}$ ($c = 6.226$).

Nachweis der Gruppe CO.CH₃ im Pseudokodeinon.

Benzalpseudokodeinon.

Eine Lösung von 3 g Keton und 5 ccm Benzaldehyd in 50 ccm absolutem Äther wurde zu 1.5 g trocknem, in absolutem Äther suspendiertem Natriumäthylat gegeben. Über Nacht hatte sich das Natriumäthylat in eine voluminöse Masse umgewandelt. Nach dem Durchschütteln mit Wasser wurde die gelbgfärbierte Ätherlösung abgehoben. Zur Trennung des basischen Reaktionsproduktes vom überschüssigen Benzaldehyd wurde die Ätherlösung mit Schwefelsäure ausgeschüttelt. Aus dem Sulfat erhielten wir das Benzalpseudokodeinon als Öl, das keine Neigung zum Krystallisieren zeigte. Es wurde deshalb in Form des Jodmethylats zur Analyse gebracht.

Das Benzalpseudokodeinon-Jodmethylat krystallisiert aus Methylalkohol, zu dem einige Tropfen Wasser gefügt worden sind, in rechteckigen Nadeln und Blättchen vom Zersetzungspunkt ca. 250° . (Der Schmelzpunkt des Pseudokodeinonjodmethylats ist 220° .)

0.2557 g Sbst. (120° getr.): 0.1132 g AgJ.

$C_{25}H_{23}NO_3 \cdot CH_3J$. Ber. J 24.10. Gef. J 23.92.

Für Pseudokodeinonjodmethylat berechnen sich 28.93% Jod, ein Dibenzalpseudokodeinonjodmethylat würde 20.65% Jod verlangen.

Isonitrosopseudokodeinon.

Zur Emulsion von 3 g Pseudokodeinon in einem Gemisch von 5 ccm Eisessig und 5 ccm Amylnitrit wurden unter guter Kühlung 20 ccm eiskalt gesättigten Eisessig-Chlorwasserstoffs gegeben. Das Pseudokodeinon ging beim Umschütteln in Lösung. Beim Stehen über Nacht war das Keton völlig in das Isonitrosoderivat verwandelt worden, denn nach dem Verdünnen der Reaktionsmasse mit Wasser und Eingießen in verdünnte Natronlauge zeigte sich, daß alles alkalilöslich geworden war. Nach dem Ausschütteln des überschüssigen Amylnitrits mit Äther wurde die Isonitrosoverbindung durch Einleiten von Kohlensäure in Form gelber Flocken ausgefällt. Die

mit Wasser gut ausgewaschene Substanz wurde nach dem Trocknen in Chloroform gelöst, die Lösung filtriert und der Chloroformrückstand mit Äther angereichert. Es resultierte ein gelbes Pulver, das sich unter Schwarzfärbung allmählich von ca. 200° ab zersetzt.

0.2233 g Sbst.: 16.5 ccm N (20°, 755 mm).

$C_{18}H_{18}N_3O_4$. Ber. N 8.60. Gef. N 8.50.

Pseudokodeinon enthält 4.72% Stickstoff und schmilzt bei 174—175°.

Pseudokodeinon und Benzoldiazoniumchlorid.

Pseudokodeinon reagiert im Gegensatz zum Pseudokodein und Kodein mit Diazoniumlösungen unter Bildung von Farbstoffen, welche als Hydrazone des Pseudokodein-7.8-dions anzusprechen sind.

Wir arbeiteten nach der guten Methode, welche Willstädter¹⁾ zur Gewinnung der analogen Tropinonderivate benutzt hat.

Das Keton wurde in Essigsäure gelöst und unter Kühlung durch Kältemischung mit der Benzoldiazoniumchloridlösung versetzt. Nach Zusatz von Natriumacetat blieb das Reaktionsgemisch einige Stunden in Kältemischung und dann im Eisschrank stehen.

Die Lösung färbte sich nach und nach rot und erstarnte über Nacht zu einem roten Brei.

Die Eigenschaften der Verbindung ließen eine Reinigung durch Krystallisation nicht zu, doch lässt die Analyse der Substanz keinen Zweifel über den Eintritt eines Azorestes.

0.1915 g Sbst.: 16.6 ccm N (20°, 745 mm).

$C_{24}H_{23}N_3O_3$. Ber. N 10.47.

$C_{24}H_{23}N_3O_3 \cdot CH_3COOH$. » » 9.11.

Gef. » 9.90.

Nachweis einer Methylengruppe im Kodeinon.

Kondensationsreaktionen sind mit dem Kodeinon wegen der überaus großen Empfindlichkeit dieses Ketons, namentlich gegenüber Säuren (Thebeninbildung), schwer ausführbar.

Wir glaubten uns daher beim Kodeinon mit dem Nachweis, daß ein Azorest in die Verbindung in gleicher Weise wie in das Pseudokodeinon eintritt, um so mehr begnügen zu können, als der Nachweis einer Methylengruppe in 7 ja bereits durch das Verhalten des Pseudokodeinons gegen Benzaldehyd, Amylnitrit und Benzoldiazoniumchlorid bewiesen ist.

Kodeinon und Benzoldiazoniumchlorid.

Der Versuch ist von Hrn. Dr. W. Schneider¹⁾ ausgeführt worden:

¹⁾ Diese Berichte 30, 2679 [1897].

¹⁾ Schneider, Diss., Jena 1906.

Zur essigsauren Lösung von 3 g Kodeinon wurde unter guter Kühlung in Kältemischung eine Diazoniumchloridlösung aus 0.95 g Anilin gegeben. Nach Zusatz von 20 g krystallisiertem Natriumacetat blieb die Reaktionsmasse zunächst drei Stunden in Kältemischung, dann über Nacht bei Kellertemperatur stehen. Die Flüssigkeit war nach dieser Zeit zu einem dicken, roten Brei erstarrt.

Nach dem Absaugen wurde das rote Produkt durch Aufschlemmen mit Wasser gut ausgewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet. Ausbeute 3 g.

Die Substanz erwies sich als schwer löslich in Wasser, Äther und Ligroin, leicht löslich in Alkohol, Essigester und Chloroform; sie färbt auf Wolle im essigsauren Bade gelb.

Die Analyse deutet auf das Acetat des erwarteten Phenylhydrazons vom Kodeindion.

0.2120 g Sbst.: 0.5236 g CO₂, 0.1048 g H₂O. — 0.2586 g Sbst.: 22.2 ccm N (23°, 752 mm); 0.2868 g CO₂: 25.0 ccm N (23°, 748 mm).

C₂₄H₂₃N₃O₃.CH₃COOH. Ber. C 67.68, H 5.85, N 9.11.
Gef. » 67.62, » 5.55, » 9.78, 9.88.

Aus wenig Alkohol konnte der Farbstoff nur mit großen Verlusten umkrystallisiert werden. Dabei tritt aber eine Veränderung ein, wie der Umschlag der Farbe in gelb und die erhaltenen, unter sich differierenden Analysenzahlen zeigten. Die erhaltenen lanzettförmigen Krystalle schmolzen unter Zersetzung sehr unscharf zwischen 210° und 220° unter vorhergehendem starkem Sintern von etwa 175° ab.

472. Ludwig Knorr und Paul Roth: Über die Einwirkung von Oxalsäure auf Kodein. XIII. Mitteilung zur Kenntnis des Morphins von Ludwig Knorr.

[Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 8. Juli 1907.)

Beckett und Wright¹⁾ haben vor 32 Jahren bereits die Einwirkung zweibasischer, organischer Säuren auf Kodein und Morphin untersucht. Sie erhielten bei der Einwirkung schmelzender Oxalsäure auf Kodein basische Substanzen, die sie als *Polymerisationsprodukte des Kodeins* ansahen und dementsprechend als »Dikodein«, »Trikodein« und »Tetrakodein« bezeichneten.

¹⁾ Journ. Chem. Soc. **28**, 696 [1875].