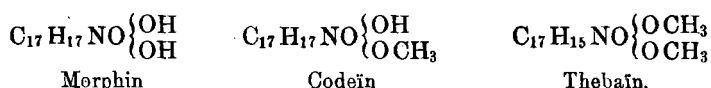


528. Ludwig Knorr: Zur Kenntniss des Morphins.  
IV. Mittheilung: Ueberführung des Codeïns in Thebain, Morpho-  
thebain und Methylthebaol.

[Mittheilung aus dem chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 10. August 1903.)

Die Vermuthung, dass das Thebain zum Morphin und Codein in einfacher Beziehung stehen dürfte, ist bereits von Howard<sup>1)</sup> und Roser<sup>2)</sup> ausgesprochen worden, denen wir den Nachweis zweier Methoxylgruppen im Thebain verdanken. Diese Vermuthung wird durch den Vergleich der empirischen Formeln dieser Opiumalkaloide nahegelegt:



Freund, der bei seinen erfolgreichen Untersuchungen<sup>3)</sup> über das Thebain von dem Gedanken ausging, »dass das Thebain mit dem Morphin nicht verwandt sei«, gelangte bekanntlich zu Resultaten, welche eine weitgehende Analogie im Verhalten beider Alkaloide erkennen liessen.

Er konnte durch Kochen mit Essigsäureanhydrid das Thebain in Acetylthebaol, ein Trioxyphenanthrenderivat, einerseits und Aethanolmethylamin andererseits zerlegen und in gleicher Weise auch das Thebainjodmethylat in Acetylthebaol und Aethanoldimethylamin spalten.

»Beide Spaltungen, besonders aber die Letztere, sind«, wie er sich äussert<sup>4)</sup>, »ganz analog derjenigen, welche beim Abbau des Morphins resp. Codeïns beobachtet worden ist.«

Bekanntlich liefert das aus Codeinjodmethylat durch Kochen mit Natronlauge darstellbare Methocodein (Methylmorphimethin) beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid Aethanoldimethylamin<sup>5)</sup> neben Acetylmethylmorphol<sup>6)</sup>, einem Dioxyphenanthrenderivat. Dementsprechend wurde Freund zu der Thebainformel<sup>7)</sup> (II) geführt, »die sich an die

<sup>1)</sup> Howard, diese Berichte 17, 527 [1884].

<sup>2)</sup> Howard und Roser, diese Berichte 19, 1596 [1886].

<sup>3)</sup> Freund, diese Berichte 27, 2961 [1894]; 30, 1357 [1897]; 32, 168 [1899].

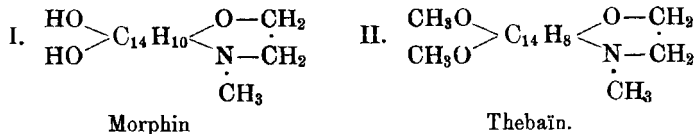
<sup>4)</sup> Freund, diese Berichte 30, 1364 [1897].

<sup>5)</sup> Knorr, diese Berichte 22, 1113 [1889].

<sup>6)</sup> Vongerichten und O. Fischer, diese Berichte 19, 792 [1886].

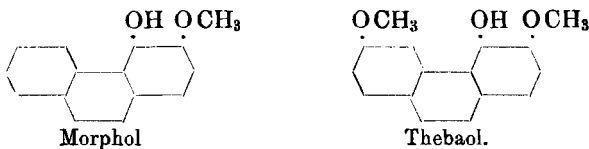
<sup>7)</sup> Freund, diese Berichte 27, 2963 [1894]; 30, 1367 [1897].

von Knorr für das Morphin aufgestellte Formel (I) anlehnt und das Thebain als Derivat eines Dihydrophenanthrens erscheinen lässt<sup>1</sup>.



Die Unterschiede, die sich beim Abbau beider Alkaloide ergeben haben, nämlich die auffälligen Thatsachen, dass Thebain sich direct spalten lässt, unter Entstehung eines Trioxyphenanthrenderivates, während das Codein nicht direct, sondern erst nach vorheriger Umwandlung in das Methylmorphimethin das stickstofffreie Spaltungsproduct in Form eines Dioxypheanthrenderivats liefert, erklären sich nach Freund's <sup>1)</sup> Meinung, deren Richtigkeit durch meine neueren Untersuchungen bestätigt wird, daraus, »dass Morphin resp. Codein von einem tetrahydriten, Thebain aber von einem dihydriten Phenanthren herzuleiten sind«.

Der Versuch, durch Reduction des Thebains zum Dimethyläther des Morphins und von diesem zum Codein zu gelangen, erschien demnach nicht aussichtslos, und Freund hat, von diesem Gesichtspunkte ausgehend, das Thebain der Reduction mit Natrium und Alkohol unterworfen. Er erhielt bei diesem Versuche ein Dihydrothebain, das sich aber nicht in Codein, sondern in eine dem Codein isomere Base umwandeln liess. Das eigentliche Ziel dieses Versuches ist also nicht erreicht worden. Später haben die Arbeiten von Pschorr <sup>2)</sup> und Vongerichten <sup>3)</sup> die Aufklärung der stickstofffreien Spaltungsstücke des Morphins und Thebains gebracht. Durch die eleganten Synthesen Pschorr's sind für Methylmorphol und Thebaol <sup>4)</sup> die folgenden Strukturformeln festgestellt worden:



<sup>1)</sup> Freund, diese Berichte 30, 1373 [1897].

<sup>2)</sup> Pschorr, diese Berichte 33, 1810 [1900]; 35, 4412 [1902].

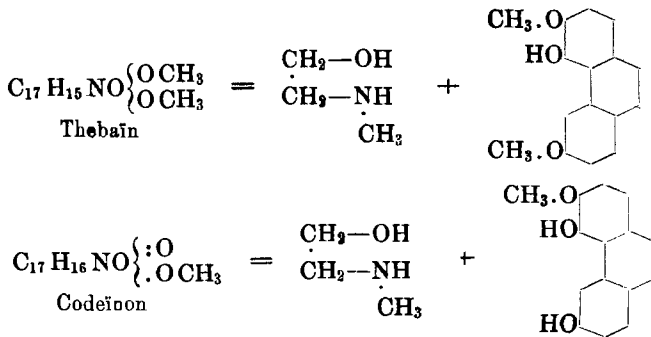
<sup>3)</sup> Vongerichten, diese Berichte 33, 352, 1824 [1900]; 35, 4410 [1902].

<sup>4)</sup> Leider herrscht bei der Benennung dieser Abbauprodukte keine völlige Uebereinstimmung. Vongerichten bezeichnet als Morphol das Dioxypheanthren. Es wäre zweckmässig, wenn in analoger Weise das Trioxyphenanthren, die Muttersubstanz des Thebains, Thebaol genannt würde, während jetzt nach Freund's Vorschlag der Dimethyläther des Trioxyphenanthrens Thebaol heisst.

Von den drei Sauerstoffatomen im Morphin und Thebain nehmen demnach zwei in beiden Alkaloiden die Stellen 3 und 4 ein. Dagegen bleibt es vorläufig noch unentschieden, ob auch die Stellung des dritten Sauerstoffatoms bei beiden Basen die gleiche ist, ebenso ist es noch unbestimmt, ob der Ort der Anlagerung des stickstoffhaltigen Seitenringes an den Phenanthrencomplex bei beiden Alkaloiden übereinstimmt<sup>1)</sup>.

Die Untersuchung, welche den Gegenstand dieser Abhandlung bildet, hat diese für die Constitutionsfrage des Morphins wichtigen Fragen jetzt zur Entscheidung gebracht. Das in der vorhergehenden Mittheilung beschriebene Codeinon ist der Pfeiler geworden, der es ermöglicht hat, die längst gesuchte Brücke zwischen Morphin und Thebain zu schlagen, sodass sich jetzt die beim Abbau des Thebains durch Freund und bei der Synthese des Methylthebaols durch Pschorr gewonnenen wichtigen Ergebnisse auch für das Morphin und Codein verwerthen lassen, wodurch sich neue, höchst wichtige Gesichtspunkte für die Constitutionsfrage dieser Alkaloide ergeben.

Ganz ähnlich dem Thebain lässt sich das Codeinon schon durch mehrstündiges Kochen mit Essigsäureanhydrid direct in Hydramin und Phenanthrenderivat spalten:

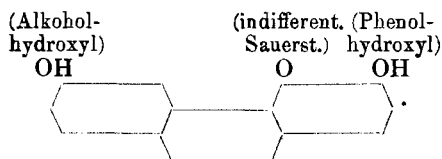


Die Spaltungsstücke des Codeinons sind Aethanolmethylamin und ein Methoxydioxyphenanthren, das zunächst in Form seines Diacetylderivates erhalten wird und ein Abkömmling des gleichen Trioxyphenanthrens ist, von dem sich auch das Thebain herleitet, denn

<sup>1)</sup> Bezüglich dieser beiden Punkte, Stellung des 3-Sauerstoffatoms und des stickstoffhaltigen Seitenringes im Phenanthrenkern, sind alle bis jetzt erzwungenen Morphinformeln hypothetisch.



Die Stellung der drei Morphinsauerstoffatome verschiedener Function entspricht also dem Schema:



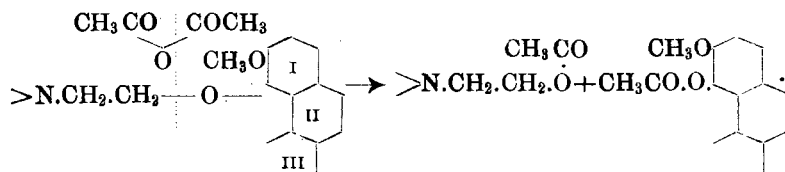
Damit ist gleichzeitig bewiesen, dass

5. bei der Morpholbildung das Alkoholhydroxyl und nicht der indifferente Sauerstoff abgestossen wird<sup>1)</sup>, ferner, dass

6. das (6)-Methoxyl des Thebaïns es ist, welches bei der Thebeninbildung die auffällige Verseifung zum Phenolhydroxyl erfährt.

7. Bei den so leicht und glatt verlaufenden Essigsäureanhydridspaltungen des Thebaïns und Codeïnons resultiren vier Hydroxyle, drei in den Trioxyphenanthrenderivaten und eines im Hydramin.

Die einzige ungezwungene Erklärung dafür bildet die Annahme, dass der Hydraminrest durch den »indifferenten« Sauerstoff an den Phenanthrenkern geknüpft ist, und dass aus diesem »Brückensauerstoff« bei der Spaltung zwei Hydroxyle hervorgehen:



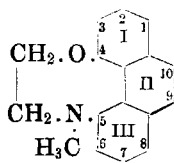
Macht man diese Annahme, so würden jetzt nur noch die Frage nach der Stellung des Stickstoffatoms im Phenanthrenkern und die damit eng verknüpfte Frage nach den Anlagerungsstellen der additiven Wasserstoffatome der Entscheidung harren.

8. Es liegt offenbar am nächsten, anzunehmen, dass der Stickstoff im Morphin an der Stelle 5 dem Phenanthrenkern eingefügt ist<sup>2)</sup>, da die *o*-Stelle 3 durch das Methoxyl bereits belegt ist.

<sup>1)</sup> Dahin deuten auch einige andere Erfahrungen, welche seither theils von Hrn. R. Pschorr (Privatmittheilung), theils von mir bei den weiteren Untersuchungen mit Methylmorphimethin gemacht worden sind.

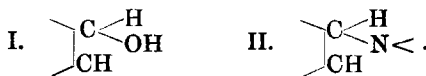
<sup>2)</sup> Es empfiehlt sich, die in mancher Hinsicht bevorzugte, für die Angliederung von Ringen offenbar begünstigte Stellung 4,5 im Phenanthren durch eine besondere Benennung zu kennzeichnen. Ich bringe dafür die Bezeichnung *meso*-Stellung (von μέσος mitten, das Centrale bezeichnend) in]Vorschlag.

Das Morphin würde nach dieser Auffassung von dem *meso*-Morpholin des Phenanthrens:



abzuleiten sein<sup>1)</sup>.

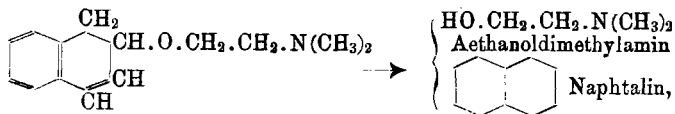
9. Das Morphin leitet sich von einem Tetrahydrophenanthren ab. Es kann nicht zweifelhaft sein, dass die vier additionellen Wasserstoffatome dem Benzolkern III angehören, dem das Alkoholhydroxyl und, wie unter 8 ausgeführt worden ist, wahrscheinlich auch das Stickstoffatom eingefügt sind; denn das Alkoholhydroxyl und der Stickstoff gehören dihydrierten Systemen (I und II) an.



Auch wird der so bedeutsame Unterschied im Verhalten des Codeins einerseits, des Codeinons und Thebains andererseits gegenüber Essigsäureanhydrid und Salzsäure nur verständlich, wenn man die Annahme macht, dass diese beiden dihydrierten Systeme einem tetrahydrierten Benzolkern angehören. Die relativ grosse Beständigkeit des Codeins würde sich dann durch die Beständigkeit des tetrahydrierten Systems erklären. Die grosse Neigung dihydrierter Systeme, in die rein aromatischen überzugehen, ist aus vielen Beispielen<sup>2)</sup> bekannt und würde bei obiger Annahme die leichte Ablösung des Stickstoffs im Thebain und ebenso auch im Codeinon, das in seiner Enolform ja auch ein dihydriertes System bildet, vollkommen verständlich machen.

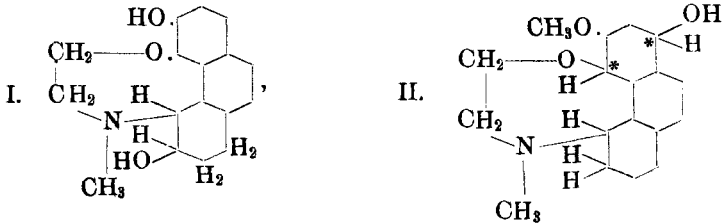
<sup>1)</sup> Man vergleiche die früher bereits discutirten Formeln, Knorr, diese Berichte 32, 747 [1899]; 33, 356, Anm. [1900]; Vongerichten, diese Berichte 33, 355 [1900].

<sup>2)</sup> Man vergleiche z. B. den leichten Zerfall des Dihydro- $\beta$ -Naphtholäthers vom Dimethyläthanolamin



diese Berichte 32, 744, 745 [1899] und die anderen, dort citirten Beispiele.

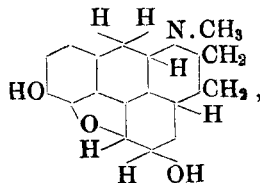
Wenn somit eine Reihe gewichtiger Gründe, von denen freilich die unter 7, 8 und 9 angeführten noch theilweise hypothetisch sind, auf die *meso*-Morpholin-Formel I für das Morphin hinweisen, so muss



andererseits ausdrücklich betont werden, dass diese Formel mit einigen Thatsachen nicht in Uebereinstimmung steht.

So z. B. lässt sich die Existenz der vier optisch-activen Methylmorphimethine<sup>1)</sup>, welche zur Annahme von zwei asymmetrischen Kohlenstoffatomen in diesen Basen zwingt, nicht in ungezwungener Weise aus jener Morphinformel heraus erklären. Die Rücksicht auf diese vier isomeren Methylmorphimethine hat mich früher<sup>2)</sup> veranlasst, die noch hypothetische Stelle der Anlagerung von Wasserstoff und Hydroxyl an das *meso*-Phenanthrenmorpholin in dem Benzolringe I anzunehmen, der auch das Phenolhydroxyl und das indifferente Sauerstoffatom trägt, weil bei dieser Annahme das Methylmorphimethin zwei (in der Formel II mit \* bezeichnete) asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten würde.

Diese Annahme ist jetzt durch die Thatsachen widerlegt, denn das Alkoholhydroxyl gehört dem Benzolkern III an. Die Schwierigkeit aber, die Existenz der vier Methylmorphimethine zu erklären, bleibt bestehen<sup>3)</sup>. Auch die von Pschorr zur Discussion gestellte »Pyridin«-Formel<sup>4)</sup>



steht mit einer Reihe wichtiger Thatsachen, wie zum Beispiel mit der

<sup>1)</sup> Knorr, diese Berichte 35, 3010 [1902].

<sup>2)</sup> Knorr, diese Berichte 32, 747 [1899].

<sup>3)</sup> Ich habe deshalb ein erneutes, eingehendes Studium dieser Isomeren unternommen. Knorr.

<sup>4)</sup> Pschorr, diese Berichte 35, 4382 [1902].

Abspaltung der Hydramine und der Bildung von Pyren aus Thebenol<sup>1)</sup> und Thebenin<sup>2)</sup> in kaum lösbarem Widerspruch.

Trotz des jetzt vorliegenden, sehr reichhaltigen, experimentellen Materials kann also das letzte Wort über die Constitution des Morphins heute noch nicht gesprochen werden, und ich möchte deshalb eine kritische Besprechung des gesammten experimentellen Materials im Lichte der neu aufgefundenen Thatsachen einer späteren Abhandlung vorbehalten.

#### Experimentelles.

##### Spaltung des Codeïnon mit Essigsäureanhydrid.

9 g Codeïnon vom Schmp. 183—184° wurden mit der 5-fachen Menge Essigsäureanhydrid einige Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach der Zersetzung des Essigsäureanhydrids durch kochendes Wasser blieb ein Oel ungelöst, das nach dem Abgiessen der überstehenden, sauren Lösung beim Verreiben mit Alkohol zu gelben Nadeln erstarrte. Die Verbindung erwies sich als stickstofffrei. Sie schmilzt nach dem Umkrystallisiren aus Alkohol oder Eisessig bei 162—163°. Die Analyse dieses stickstofffreien Spaltungskörpers weist auf ein Methyl-di-acetyl-trioxyphenanthren hin.

0.2101 g Sbst.: 0.5446 g CO<sub>2</sub>, 0.0969 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 70.30, H 4.9.

Gef. » 70.22, » 5.1.

Nach der von Vongerichten<sup>3)</sup> zur Darstellung des Dimethylmorphols und Methylthebaols benutzten Methode liessen sich die Acetylreste in dieser Verbindung durch Methylene ersetzen. Es resultirte ein gelbes Oel, das in alkoholischer Lösung mit Pikrinsäure ein dunkelrothes, beim Reiben erstarrendes Pikrat lieferte. Dieses zeigte nach mehrmaligem Umkrystallisiren aus Alkohol den Schmp. 107—109°. [Schmelzpunkt des Methylthebaols 108—109° nach Vongerichten<sup>4)</sup>, 109—110° (corr.) nach Pschorr<sup>5)</sup>.] Es liegt in dem stickstofffreien Spaltungsproduct des Codeïnon also in der That ein Derivat desselben Trioxyphenanthrens vor, dessen Dimethyläther das Thebaol ist.

Aus der vom Phenanthrenderivat abgegossenen essigsäuren Lösung konnte durch Soda Acetylcodeïn ausgefällt werden, dessen Entstehung sich vermuthlich durch eine Verunreinigung des verwendeten

<sup>1)</sup> Freund, diese Berichte 30, 1383 [1897].

<sup>2)</sup> Vongerichten, diese Berichte 34, 768, Anm. [1901].

<sup>3)</sup> Vongerichten, diese Berichte 33, 1824 [1900].

<sup>4)</sup> Vongerichten, diese Berichte 35, 4411 [1902].

<sup>5)</sup> Pschorr, diese Berichte 35, 4407 [1902].



Codeïnons durch beigemengtes Codeïn erklärt. Nach Entfernung dieser Base durch Ausäthern wurde die alkalische Lösung mit viel überschüssiger Natronlauge versetzt und durch Kochen unter zeitweiligem Wasserzusatz das basische Spaltungsproduct abdestillirt. Das Destillat reagirte nur schwach alkalisch, denn das übergehende Hydramin ist mit Wasserdämpfen so schwer flüchtig, dass im Liter Destillat nur 0.4 g Base nachgewiesen werden konnten. Das mit Salzsäure angesäuerte Destillat hinterliess nach dem Eindampfen salzsaures Aethanolmethylamin, das in Form des charakteristischen Goldsalzes identificirt wurde. Das Präparat zeigte beim Vergleich vollkommene Uebereinstimmung mit einem aus synthetischem Aethanolmethylamin und einem anderen aus Thebain gewonnenen Aurat.

0.2598 g Sbst.: 0.0851 g CO<sub>2</sub>, 0.0547 g H<sub>2</sub>O. — 0.6224 g Sbst.: 0.2958 g Au.  
 C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>NO.HAuCl<sub>4</sub>. Ber. C 8.67, H 2.41, Au 47.96.  
 Gef. » 8.69, » 2.34, » 47.53.

#### Ueberführung des Codeïnons in Thebenin.

Kocht man die Lösung des Codeïnons in verdünnter Salzsäure einige Minuten am Rückflusskühler, so scheidet sich beim Erkalten der Lösung ein salzsaures Salz als zähes, gelbes Oel aus. Das Oel ist spielend leicht in Wasser löslich und kann aus der Lösung durch Zusatz von Salzsäure wieder abgeschieden werden. Die wässrige Lösung lässt auf Zusatz von Natronlauge eine amorphe Base fallen, die sich in überschüssigem Alkali löst. Die alkalische Lösung, aus der Kohlensäure die Base wieder abscheidet, färbt sich an der Luft allmählich dunkel, sodass offenbar eine Substanz mit Phenolcharakter vorzuliegen scheint. Alle diese Erscheinungen gleichen vollkommen denen, die beim Kochen des Thebains mit verdünnter Salzsäure beobachtet werden. In der That erwies sich das ölige Hydrochlorat als salzsaures Thebenin. Es konnte durch Impfen mit diesem leicht zur Krystallisation gebracht werden und zeigte, aus Wasser umkrystallisirt, den Schmelzpunkt 235° des salzsauren Thebenins.

0.7536 g Sbst. verloren bei 110° 0.104 g an Gewicht.

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>.HCl + 3H<sub>2</sub>O. Ber. H<sub>2</sub>O 13.9. Gef. H<sub>2</sub>O 13.8.

0.2137 g getrocknete Sbst.: 0.5047 g CO<sub>2</sub>, 0.118 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>.HCl. Ber. C 64.8, H 6.0.  
 Gef. » 64.4, » 6.1.

Wird die Zersetzung des Codeïnons mit methylalkoholischer Salzsäure vorgenommen, so entsteht, ganz ebenso wie Freund<sup>1)</sup> es beim Thebain gezeigt hat, das Methebenin. Das Hydrochlorat der Base

<sup>1)</sup> Freund, diese Berichte 32, 179 [1899].

zeigte, aus Wasser umkrystallisirt, den Schmp. 245° (Methebenin-Chlorhydrat schmilzt nach Freund bei 245°).

0.2153 g Sbst.: 0.5193 g CO<sub>2</sub>, 0.1234 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>.HCl. Ber. C 65.61, H 6.33.

Gef. » 65.7, » 6.34.

Das nach Freund's Angaben aus dem Salz dargestellte Diacetyl-derivat zeigte ebenfalls die von Freund für Diacetylmethebenin angegebenen Eigenschaften (Schmp. 176°).

#### Ueberführung des Codeïnon's in Morphothebain.

5 g Codeïnon wurden mit 25 ccm rauchender Salzsäure im Rohr 2—3 Stunden auf 100° erhitzt. Der ausgeschiedene, graue Krystallbrei wurde aus Wasser umkrystallisirt. Das so gewonnene salzsaure Morphothebain zeigte denselben Schmp. 158° wie das nach Freund's Angaben aus Thebain dargestellte Salz und wurde auch in gleicher Ausbeute gewonnen. Es bildet sich aus Codeïnon nur etwas langsamer als aus Thebain. Auch die aus beiden Salzen durch Soda ausgefällten Basen schmolzen gleichzeitig gegen 197° unter Zersetzung. Da das Morphothebain meines Wissens bis jetzt nur in Form des salzsauren Salzes analysirt worden ist, wurde die aus Codeïnon gewonnene Base analysirt.

0.2932 g Sbst.: 0.7844 g CO<sub>2</sub>, 0.1704 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>. Ber. C 72.72, H 6.4.

Gef. » 72.96, » 6.5.

Hrn. Dr. H. Fecht, dessen thatkräftiger und werthvoller Hülfeleistung ich mich bei der Ausführung dieser Untersuchung erfreute, spreche ich auch an dieser Stelle meinen herzlichen Dank aus.

#### 529. J. Houben: Eine neue Synthese von Kohlenwasserstoffen mittels magnesiumorganischer Verbindungen.

[Vorläufige Mittheilung.]

(Eingegangen am 4. August 1903.)

Durch eine militärische Dienstleistung acht Wochen lang meiner Berufsthätigkeit entzogen, lese ich erst heute die Abhandlung von Werner und Zilkens<sup>1)</sup>: »Ueber eine neue Synthese von Kohlenwasserstoffen«. Dieselbe handelt über die Einwirkung von Methylsulfat auf magnesiumorganische Verbindungen, ein Gebiet, auf welchem ich schon geraume Zeit thätig bin. Bereits zu Anfang dieses Jahres

<sup>1)</sup> Diese Berichte 36, 2116 [1903].