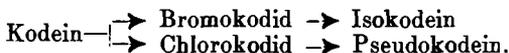


**281. Ludwig Knorr und Heinrich Hörlein:
Zur Kenntnis des Morphins. IX. Mitteilung. Über das Iso-
kodeinon und über die Isomerie von Kodein, Isokodein
und Pseudokodein.**

[Aus dem chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 29. April 1907.)

Aus dem Kodein (Schmp. 155°) sind bekanntlich zwei isomere Basen dargestellt worden. Schryver und Lees¹⁾ haben durch Einwirkung von Phosphortribromid auf Kodein ein Bromokodid gewonnen, bei dessen Behandlung mit kochender Essigsäure sie Isokodein (Schmp. 144°) erhielten. Das Chlorokodid, das aus Kodein unter der Einwirkung von Phosphorpentachlorid²⁾ oder Phosphortrichlorid³⁾ entsteht, lieferte uns bei der gleichen Behandlung das Pseudokodein (Schmp. 180°⁴⁾).



Um die Frage zu entscheiden, ob diese drei Kodeine und die daraus abgeleiteten fünf Methylmorphimethine⁵⁾ strukturidentisch und nur stereoisomer sind, oder ob neben der Stereoisomerie auch Strukturisomerie vorliegt, haben wir Isokodein und Pseudokodein der Oxydation mit Chromsäure unterworfen. Beide Basen verhalten sich dabei ähnlich dem Kodein. Sie werden unter Verlust von zwei Wasserstoffatomen beide in das gleiche Keton verwandelt, das sich von dem Kodeinon, dem Oxydationsprodukt des Kodeins⁶⁾, charakteristisch unterscheidet. Wir werden diese neue Ketonbase in der Folge als Isokodeinon bezeichnen.

Diese Tatsachen und der Abbau des Isokodeinons zu einem Phenanthrenderivat, das mit dem entsprechenden Phenanthrenkörper aus Kodeinon isomer ist, führen zu folgenden Schlußfolgerungen:

1. Isokodein und Pseudokodein sind strukturidentisch und nur optisch isomer, analog dem Borneol und Isoborneol oder Tropin und Pseudotropin.

¹⁾ Journ. Chem. Soc. **79**, 576 [1901].

²⁾ Vongerichten, Ann. d. Chem. **210**, 107 [1881].

³⁾ Nach einer Beobachtung des Hrn. stud. Grimme.

⁴⁾ Knorr und Hörlein, diese Berichte **39**, 4409 [1906].

⁵⁾ Hr. stud. Butler hat in Fortsetzung unserer Versuche über ϵ -Methylmorphimethin inzwischen festgestellt, daß diese Base sich durch alkoholisches Kali nicht wie das α - oder γ -Methylmorphimethin in ein Isomeres umlagern läßt.

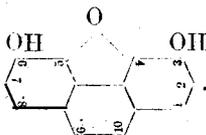
⁶⁾ Ach und Knorr, diese Berichte **36**, 3067 [1903].

2. Das Kodein ist mit Isokodein und Pseudokodein strukturisomer¹⁾.

Um zu beweisen, daß allen drei Kodeinen das gleiche Kohlenstoffstickstoffskelett zu Grunde liegt, haben wir aus dem Isokodein und Pseudokodein das Alkoholhydroxyl nach derselben Methode durch Wasserstoff ersetzt, die wir vor kurzem für die Überführung von Kodein in Desoxykodein (Schmp. 126°) beschrieben haben. Wir erhielten aus beiden Basen durch die entsprechenden Halogenverbindungen²⁾ hindurch das gleiche Desoxykodein, das wir kürzlich aus Kodein resp. Chlorokodid dargestellt haben³⁾.

Die Isomerie des Kodeins mit Iso- und Pseudokodein kann nach diesem Ergebnis nur auf die verschiedene Stellung des Alkoholhydroxyls zurückgeführt werden, und man ist zu der Annahme gezwungen, daß bei der Umwandlung des Kodeins in die isomeren Basen eine Verschiebung des Alkoholhydroxyls eintritt.

Unter der zur Zeit allgemein angenommenen Voraussetzung, daß sich das Kodein vom 3.6-Dioxyphenanthrylenoxyd ableitet, kann



¹⁾ Das Stereoisomere des Kodeins ist demnach noch unbekannt. Wir werden bemüht sein, dieses vierte Kodein aus dem Kodeinon durch ein geeignetes Reduktionsverfahren oder aus einem der Isomorphine von Schryver und Lees durch Methylierung zu gewinnen.

Hr. stud. Oppé ist damit beschäftigt, die noch ziemlich unvollständigen Angaben über die Isomorphine zu ergänzen und durch die Methylierung dieser Basen ihre Beziehungen zu den isomeren Kodeinen festzustellen. Aus dem Chloromorphid erhielt Hr. Oppé ein Isomorphin, welches in seinen Eigenschaften von den bisher beschriebenen Isomorphinen abweicht und sich durch Methylierung als zum Pseudokodein gehörig erwies.

²⁾ Mit der genauen Untersuchung der verschiedenen isomeren Halogenverbindungen, welche aus den drei Kodeinen und den isomeren Morphinen unter der Verwendung von Halogenphosphor entstehen, ist Hr. stud. Grimme beschäftigt.

³⁾ Knorr und Hörlein, diese Berichte **40**, 376 [1907]. Die Reduktion des Chlorokodids verläuft nach neuen Versuchen, des Hrn. Waentig besser bei Verwendung von Zinkstaub und Alkohol als von Zinkstaub und Salzsäure. Hr. Waentig hat inzwischen das Desoxykodein zu einer Methinbase (Schmp. 164°) abgebaut, die sich durch Essigsäureanhydrid in flüchtige Basen und einen Phenanthrenkörper spalten läßt. Über diese Versuche soll später berichtet werden.

lediglich die Wanderung des Alkoholhydroxyls von der Stelle 6 nach 7 oder 8 in Betracht kommen. Wir möchten indessen ausdrücklich betonen, daß die zur Zeit allseitig gemachte Annahme, die Morphinalkaloide (Morphin, Kodein und Thebain) seien Phenanthrenderivate, experimentell noch keineswegs sicher bewiesen ist. Die Möglichkeit ist nicht außer Acht zu lassen, daß den Morphinalkaloiden ein Skelett mit zwei Benzolkernen, ähnlich wie im Papaverin, zu Grunde liegt, und daß der Zusammenschluß dieses Skeletts zum Phenanthrenkern erst bei einer Phase der Ablösung des stickstoffhaltigen Seitenringes oder bei dem Übergang der hydrierten Systeme in die rein aromatischen erfolgt.

Die interessante Feststellung, daß bei dem Übergang von Kodein in Pseudokodein, der schon unter dem Einflusse verdünnter Schwefelsäure erfolgt, eine Wanderung des Alkoholhydroxyls eintritt, ist insofern besonders lehrreich, als sie die große Labilität der Morphinalkaloide namentlich gegenüber der Einwirkung von Säuren illustriert. Man wird nach dieser Erfahrung die Ergebnisse, welche bei der Untersuchung von Apomorphin, Morphothebain und Thebenin gewonnen worden sind, nicht ohne weiteres auf die Mutteralkaloide übertragen dürfen. Da diese abgeleiteten Basen aus den Alkaloiden durch Einwirkung von Mineralsäuren hervorgehen, so sind bei ihrer Entstehung Umlagerungen mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen.

In dieser Hinsicht ist es besonders interessant, daß es uns gelungen ist, Isokodein und Pseudokodein in ein Thebeninderivat überzuführen. Das Isokodeinon wird nämlich, wie wir gefunden haben, durch kochendes Essigsäureanhydrid nur zu etwa 20 % analog dem Kodeinon und Thebain in Methyläthanolamin und Phenanthrenkörper aufgespalten. Die Hauptmenge wird dabei in Triacetylthebenin umgewandelt. Die beiden strukturisomeren Ketone Kodeinon und Isokodeinon lassen sich also beide in Thebenin resp. Thebeninderivat umwandeln. Es muß demnach bei einer dieser Reaktionen eine Wanderung von Sauerstoff angenommen werden. Wir halten es für wahrscheinlich, daß bei der Bildung von Thebenin beim Aufkochen von Kodeinon oder Thebain mit verdünnter Salzsäure die gleiche Verschiebung des Hydroxyls aus der Stellung 6 nach 7 oder 8 erfolgt, wie sie bei der Entstehung von Pseudokodein aus Kodein unter dem Einflusse verdünnter Schwefelsäure angenommen werden muß.

Die Ermittlung der Stellung dieses Hydroxyls im Thebenin erscheint uns deshalb besonders wichtig, weil dieses Hydroxyl bei der Thebenolbildung den Sauerstoff des Furanringes (oder furanähnlichen Ringes) liefert und deshalb aus seiner Stellung voraussichtlich ein Rückschluß auf die Haftstelle der Kohlenstoffkette des stickstoffhaltigen Seitenringes möglich sein wird.

Auch in Bezug auf die noch unaufgeklärte Isomerie von Thebenin und Morphothebain erscheint die durch obige Versuche festgestellte Beziehung von Isokodeinon und Thebenin wichtig. Wir hoffen die Stellung des Alkoholhydroxyls im Iso- und Pseudokodein auf experimentellem Wege ermitteln zu können. Wir konnten nämlich das Isokodeinonjodmethylat durch Erhitzen mit Alkohol in derselben Weise zerlegen, in der die Spaltung des Kodeinonjodmethylates früher von Knorr¹⁾ durchgeführt worden ist.

Als stickstoffreies Spaltungsprodukt des Isokodeinons tritt bei dieser Zerlegung ein Methyltrioxyphenanthren auf, das vorläufig als Diacetylderivat gefaßt worden ist und mit der entsprechenden Verbindung aus Kodeinon isomer ist. Wir sind damit beschäftigt, dieses Phenanthrenderivat aus Isokodein nach bekannten Methoden in das entsprechende Trimethoxyphenanthren zu verwandeln.

Da das 3.4.8-Trimethoxyphenanthren bekannt ist²⁾, so muß der Vergleich beider Trimethoxyphenanthrene darüber Aufklärung bringen, ob dem Iso- und Pseudokodein ein 3.4.7- oder 3.4.8-Trioxyphenanthren zu Grunde liegt.

Isokodeinon.

Dieses dem Kodeinon isomere Keton entsteht aus Iso- und aus Pseudokodein bei gemäßigter Oxydation mit Chromsäure. Wir oxydierten je 100 g der Basen, gelöst in der fünffachen Menge 25-prozentiger Schwefelsäure mit je 30 g Chromsäureanhydrid in 50 ccm Wasser. Es empfiehlt sich, die Chromsäurelösung ziemlich rasch hinzuzufügen, so daß die Temperatur bis auf 60° ansteigt. Die zunächst abgeschiedenen Chromate lösen sich beim Umrühren während des Verlaufes der Oxydation wieder auf. Die Isolierung des Reaktionsproduktes kann zweckmäßig in der Weise geschehen, daß man das Isokodeinon in Form seines schwer löslichen Chromates aus der gut abgekühlten Lösung ausfällt.

Das zunächst harzig ausfallende Salz wird durch Dekantieren und Durchkneten mit Wasser möglichst von der Mutterlauge befreit, dann mit warmem Wasser digeriert, worauf es pulvrig wird und filtriert werden kann.

Durch Zerlegung des Salzes mit Natronlauge und Ausschütteln mit Äther (2 l) wird das Isokodeinon meistens in Form fester Krusten erhalten. Die Ausbeute an Rohbase beträgt bei Verwendung von

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

²⁾ Auf synthetischem Wege dargestellt von Pschorr, diese Berichte **33**, 178 [1900].

Pseudokodein ca. 35 % der Theorie. Bei Verwendung von Isokodein ist sie erheblich geringer, auch wird das Rohprodukt meistens zunächst ölig erhalten, so daß die Darstellung aus Pseudokodein vorzuziehen ist.

Durch Umkrystallisieren aus Alkohol wird das Isokodein leicht analysenrein erhalten.

0.2979 g Subst. (aus Pseudokodein): 0.7904 g CO₂, 0.1800 g H₂O. — 0.2087 g Subst. (aus Isokodein): 0.5550 g CO₂, 0.1250 g H₂O.

C₁₈H₁₉NO₃. Ber. C 72.72, H 6.40.

Gef. » 72.40, 72.53, » 6.71, 6.65.

Das Auftreten von Kodeinon wurde bei häufig wiederholten Darstellungen von Isokodeinon niemals beobachtet. Andererseits erhielten wir aus Kodein unter den oben angegebenen Versuchsbedingungen nur Kodeinon und kein Isokodeinon.

Das Isokodeinon schmilzt bei 174—175° zu einem klaren, leicht gelb gefärbten Öle, das bei ca. 240° unter Gasentbindung und Zersetzung aufschäumt. Die Base löst sich in ca. 6 Teilen kochendem und in ca. 50 Teilen kaltem, absolutem Alkohol und kann deshalb zweckmäßig aus Alkohol umkrystallisiert werden, aus dem es in derben, langen Spießern krystallisiert.

Für die Bestimmung des Drehungsvermögens diente eine Lösung in 99-prozentigem Alkohol $[\alpha]_D^{15} = -25^\circ$ ($c = 2.1125$).

Für das Kodeinon haben Ach und Knorr¹⁾ $[\alpha]_D^{15} = -205^\circ$ angegeben.

Mit konzentrierter Schwefelsäure zeigt das Isokodeinon keine besonders charakteristische Reaktion. Die Farbe der schwach gelbroten Lösung vertieft sich bei gelindem Erwärmen zu Rot.

Als Keton gibt sich die Base durch die Bildung eines Oxims und Semicarbazons zu erkennen.

Isokodeinon-Oxim.

Das Oxim der Base wurde, in der üblichen Weise dargestellt, in guter Ausbeute erhalten. Es ist unlöslich in Wasser, dagegen leicht löslich in Alkohol, verdünnten Säuren und Alkalien. Die Verbindung konnte nur amorph erhalten werden. Sie unterscheidet sich dadurch charakteristisch von dem gut krystallisierten Oxim des Kodeinons.

0.2930 g Subst.: 23.0 ccm N (0°, 760 mm).

C₁₈H₂₀N₂O₃. Ber. N 8.97. Gef. N 9.44.

Isokodeinon-Semicarbazon.

Die Verbindung wurde leicht nach der gebräuchlichen Methode erhalten. Sie krystallisiert aus verdünntem Alkohol in feinen Nadeln, die unter Gasentwicklung unscharf bei ca. 180° schmelzen.

¹⁾ Diese Berichte **36**, 3067 [1903].

0.1465 g Sbst.: 20.6 ccm N ($13\frac{1}{2}^{\circ}$, 744 mm).

$C_{19}H_{22}N_4O_3$. Ber. N 15.82. Gef. N 16.22.

Kodeinon-Semicarbazon¹⁾.

Auch diese Verbindung krystallisiert aus verdünntem Alkohol in Nadelchen, kann aber durch die sehr charakteristische Erscheinung beim Schmelzen leicht von dem isomeren Semicarbazon des Isokodeinons unterschieden werden. Die Substanz schmilzt zunächst unter Gasentwicklung bei ca. 185° . Die Gasentwicklung dauert jedoch nur kurze Zeit an, dann erstarrt die Probe bei etwas höherer Temperatur wieder, um sich bei ca. 250° lebhaft zu zersetzen.

0.1916 g Sbst.: 25.6 ccm N (22° , 750 mm). — 0.2620 g Sbst.: 35.4 ccm N (22° , 751 mm).

$C_{19}H_{22}N_4O_3$. Ber. N 15.82. Gef. N 15.76, 15.43.

Verhalten des Isokodeinons gegen Salzsäure.

Auch im Verhalten gegen Salzsäure unterscheidet sich das Isokodeinon sehr charakteristisch vom Kodeinon. Dieses wird bekanntlich ganz ebenso wie Thebain bei kurzem Aufkochen mit verdünnter Salzsäure in Thebenin übergeführt¹⁾. Isokodeinon ist gegen verdünnte Salzsäure relativ beständig.

1 g Isokodeinon wurde mit 10 ccm 14-prozentiger Salzsäure eine halbe Stunde bei Rückfluß gekocht. Nach dieser Zeit konnten 0.8 g unverändertes Keton vom Schmp. $174-175^{\circ}$ zurückgewonnen werden.

Beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure im Wasserbade wird das Isokodeinon vollständig in alkalilösliche Phenolbasen verwandelt. Der Versuch ist bis jetzt nur mit kleiner Menge (1 g) angestellt worden, so daß die Reaktionsprodukte nicht näher untersucht werden konnten. Das charakteristische »saure« Chlorhydrat des Morphothebains konnte nicht unter den Reaktionsprodukten wahrgenommen werden.

Verhalten des Isokodeinons gegen Essigsäureanhydrid.

Auch gegen Essigsäureanhydrid verhält sich das Isokodeinon wesentlich anders als das Kodeinon. Während dieses beim Kochen mit Essigsäureanhydrid ebenso wie Thebain in Hydranin und Phenanthrenkörper zerlegt wird²⁾, tritt die analoge Aufspaltung beim Isokodeinon ganz zurück. Nach achtstündigem Kochen der Base mit der zehnfachen Menge Essigsäureanhydrid erwiesen sich nur 20% des Ketons unter Bildung von Methyl-äthanolamin zerlegt. Dieses wurde als Aurat, Prismen vom Schmp. $145-147^{\circ}$, nachgewiesen.

0.3605 g Sbst.: 0.1707 g Au.

$(C_3H_5NO.HAuCl_4)$. Ber. Au 47.51. Gef. Au 47.35.

¹⁾ dargestellt von Hrn. Schneider; Diss., Jena 1906.

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

Die Hauptmenge war in eine Substanz verwandelt worden, welche wegen ihrer Schwerlöslichkeit in verdünnten Säuren zunächst als Phenanthrenkörper angesprochen, bei näherer Untersuchung aber als Triacetylthebenin¹⁾ erkannt wurde.

Die mehrmals aus absolutem Alkohol umkrystallisierte Substanz schmilzt gleichzeitig mit Triacetylthebenin (aus Thebenin) bei 160—161°, und auch beim Vermischen beider Substanzen wird der Schmelzpunkt nicht herabgedrückt.

Beide Präparate krystallisieren aus verdünntem Alkohol in feinen verfilzten Nadeln und lösen sich in konzentrierter Schwefelsäure mit tief violetter Farbe.

Analyse des Triacetylthebenins aus Isokodeinon:

0.2784 g Sbst.: 0.6912 g CO₂, 0.1512 g H₂O. — 0.2977 g Sbst.: 0.7410 g CO₂, 0.1548 g H₂O. — 0.3090 g Sbst.: 0.7660 g CO₂, 0.1652 g H₂O. — 0.4595 g Sbst.: 13 ccm N (11.5°, 749 mm).

C₂₄H₂₈NO₆. Ber. C 68.09, H 5.91, N 3.31.
Gef. » 67.72, 67.88, 67.60, » 6.04, 5.78, 5.94, » 3.32.

Isokodeinon-Jodmethylat.

Zur heiß gesättigten Lösung des Isokodeinons in absolutem Alkohol fügten wir überschüssiges Jodmethyl und erwärmten am Rückflußkühler. Nach einigen Minuten schon begann die Abscheidung des Jodmethylats in flachen Nadeln vom Zersetzungspunkt ca. 220°. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ. In wäßriger Lösung fanden wir $[\alpha]_D^{150} = -12^\circ$ ($c = 0.8930$).

0.2407 g Sbst.: 0.1288 g AgJ.

C₁₈H₁₉NO₃.CH₃J. Ber. J 28.93. Gef. J 28.92.

Das Jodmethylat des Isokodeinons ist erheblich beständiger als das isomere Derivat des Kodeinons. Es läßt sich aus Wasser sehr gut umkrystallisieren und in wäßriger Lösung ohne wahrnehmbare Zersetzung einige Zeit kochen.

Beim Kochen mit Natronlauge wird das Isokodeinonjodmethylat in eine alkalilösliche Phenolbase von der Zusammensetzung einer Methinbase C₁₉H₂₁NO₃ verwandelt. Diese Base wurde aus der alkalischen Lösung durch Chlorammonium zur Abscheidung gebracht und, aus absolutem Alkohol umgelöst, in Form eines sandigen mikrokristallinischen Pulvers vom Zersetzungspunkt ca. 235° erhalten.

0.2815 g Sbst.: 0.7520 g CO₂, 0.1770 g H₂O. — 0.2557 g Sbst.: 9.6 ccm N (20°, 746 mm).

C₁₉H₂₁NO₃. Ber. C 73.31, H 6.75, N 4.50.
Gef. » 72.86, » 6.99, » 4.21.

¹⁾ Freund, diese Berichte 30, 1376 [1897].

Spaltung des Isokodeinon-jodmethylats mit Alkohol.

Das Isokodeinonjodmethylat erleidet beim Erhitzen mit Alkohol auf 160—170° eine ganz ähnliche Zersetzung wie das Kodeinonjodmethylat. Dieses wird, wie Knorr¹⁾ nachgewiesen hat, beim Erhitzen mit Alkohol in 3-Methoxy-4.6-dioxyphenanthren und Dimethylaminoäthyläther zerlegt.

4.4 g Isokodeinonjodmethylat wurden mit 50 ccm Alkohol im Schüttelofen 10 Stunden auf 160—170° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde mit verdünnter Salzsäure versetzt und mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand wurde mit Essigsäureanhydrid zwei Stunden gekocht. Nach der Zersetzung des Essigsäureanhydrids durch Wasser konnte ein Methyl-diacetyl-trioxyphenanthren isoliert werden (1.5 g), das bei ca. 155—156° schmilzt.

Das Methyl-diacetyl-trioxyphenanthren aus Kodeinon schmilzt bei ca. 163°²⁾. Der Schmelzpunkt einer Mischprobe beider Substanzen wurde bei etwa 135° gefunden. Die beiden Präparate sind demnach zweifellos verschieden.

Analyse des Methyl-diacetyl-trioxyphenanthrens aus Isokodeinon:

0.2620 g Subst.: 0.6730 g CO₂, 0.1170 g H₂O.

C₁₃H₁₆O₅. Ber. C 70.37, H 4.95.

Gef. » 70.06, » 4.96.

Die basischen Spaltungsprodukte des Isokodeinonjodmethylats wurden aus alkalischer Lösung mit Wasserdampf abgetrieben. Die Titration des Destillats ergab, daß 70% des vorhandenen Stickstoffs in Form flüchtiger Basen übergegangen waren. Die nähere Untersuchung zeigte, daß bei der Spaltung des Isokodeinonjodmethylats ein Gemenge verschiedener Basen erhalten wird, das zwischen 70° und 150° überdestilliert. Aus den bei ca. 120° siedenden Anteilen konnte das charakteristische, ölig ausfallende Aurat des Dimethylaminoäthyläthers erhalten werden.

0.1712 g Subst.: 0.0746 g Au.

C₆H₁₅NO.HAuCl₄. Ber. Au 43.15. Gef. Au 43.58.

Die anderen Basen, welche bei dieser Spaltung auftreten, konnten wegen Mangel an Material bis jetzt nicht festgestellt werden. Wir werden den Versuch in größerem Maßstabe wiederholen, da es uns, wie in der Einleitung bereits ausgeführt worden ist, besonders wichtig erscheint, die Stellung der Hydroxyle in dem erhaltenen Phenanthrenkörper experimentell festzustellen.

Die Untersuchung des Isokodeins und Pseudokodeins wird fortgesetzt.

¹⁾ Diese Berichte **37**, 3499 [1904].

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