

Auch in Form der Jodmethylate konnten wir nach dem von Lees<sup>1)</sup> angegebenen Verfahren die beiden Basen aus dem Hydrolyseprodukte abscheiden.

Wir erhielten aus 3 g des bereits zweimal aus Essigester ungelösten Basengemisches ( $[\alpha]_D^{15} = -180^\circ$  in Chloroform) 2,6 g Isokodeinjodmethylat in Form prismatischer Nadeln vom Zersetzungspunkt  $270^\circ$  und der spez. Drehung  $[\alpha]_D^{15} = -102^\circ$  (in Wasser) und 1.1 g Allopseudo-kodein ( $\beta$ -Isokodein)-jodmethylat in Form rechteckiger Blättchen, die den Schmp.  $215-216^\circ$  und  $[\alpha]_D^{15} = -142^\circ$  zeigen.

#### 704. Ludwig Knorr und Heinrich Hörlein: Über die Beziehung des Isokodeins zum Kodein.

##### XVII. Mitteilung: Zur Kenntnis des Morphins von Ludwig Knorr.

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

(Eingegangen am 26. November 1907.)

Wir haben kürzlich<sup>2)</sup> gezeigt, daß das Allopseudo-kodein, das wir aus dem Rohisokodein von Schryver und Lees isolieren konnten, und das Hr. Lees<sup>3)</sup>, wie uns inzwischen bekannt geworden ist, durch Methylierung des  $\beta$ -Isomorphins erhalten hat, zu dem Pseudokodein in sehr naher Beziehung steht. Beide Basen liefern bei der Oxydation das gleiche Keton »Pseudokodeinon«<sup>4)</sup> und unterscheiden sich demnach nur durch die Konfiguration am asymmetrischen Kohlenstoffatom 8.

Dieses Ergebnis ließ uns vermuten, daß andererseits auch Kodein und Isokodein zu einander in der gleichen Beziehung stehen. Durch die Gewinnung von Isokodein bei der Hydrolyse des  $\beta$ -Chlorokodids<sup>5)</sup> sind wir in den Besitz einer ausreichenden Menge von reinem Isokodein gekommen, so daß wir jene Vermutung durch den angekündigten Oxydationsversuch als richtig erweisen konnten. Wir erhielten bei der Oxydation des Isokodeins mit Chromsäure in schwefelsaurer Lösung Kodeinon<sup>6)</sup> nach dem gleichen Verfahren und in fast gleicher Ausbeute wie aus Kodein.

<sup>1)</sup> Journ. Chem. Soc. **91**, 1416. Chem. Zentralbl. **1907**, II, 1249.

<sup>2)</sup> Diese Berichte **40**, 3844 [1907].

<sup>3)</sup> Proc. Chem. Soc. **23**, 200; Journ. Chem. Soc. **91**, 1408; Chem. Zentralbl. **1907**, II, 1249.

<sup>4)</sup> Diese Berichte **40**, 2032, 3341 [1907].

<sup>5)</sup> Man vergleiche die vorhergehende Mitteilung.

<sup>6)</sup> Ach und Knorr, diese Berichte **36**, 3067 [1903].

8 g reines Isokodein (Schmp. 172°) lieferten uns 4 g rohes Oxydationsprodukt, das in bekannter Weise mit Hydroxylamin behandelt 2.4 g Kodeinonoxim neben 1 g unverändertem Isokodein gewinnen ließ.

Das erhaltene Kodeinon-oxim erwies sich in der Krystallform (rechteckige Blättchen), dem Drehungsvermögen und dem Schmelzpunkt identisch mit dem aus Kodein dargestellten Vergleichspräparat. Beide Präparate sintern bei ca. 140° etwas unter Abgabe von Krystallalkohol und schmelzen gleichzeitig bei ca. 212° unter Rotfärbung. Den gleichen Schmelzpunkt ergab auch eine Mischprobe beider Präparate.

0.2420 g Sbst. (bei 125° getr.): 0.6123 g CO<sub>2</sub>, 0.1437 g H<sub>2</sub>O. — 0.2266 g Sbst.: 16.8 ccm N (13°, 752 mm).

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 69.23, H 6.40, N 8.97.

Gef. » 69.01, » 6.59, » 8.76.

Kodein und Isokodein sind nach diesem Ergebnis strukturentidentisch und unterscheiden sich lediglich durch die Konfiguration am asymmetrischen Kohlenstoffatom 6.

Somit ist die Isomerie der vier isomeren Kodeine völlig aufgeklärt, und das Gleiche gilt auch für die vier isomeren Morphine, deren Zugehörigkeit zu den entsprechenden Kodeinen durch die Überführung in diese bereits sicher festgestellt worden ist<sup>1)</sup>.

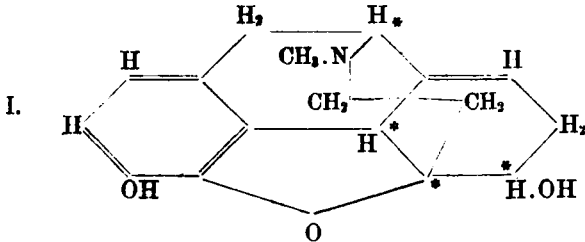
Die genetischen Beziehungen<sup>2)</sup> dieser Basen sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich:

Morphin	α-Isomorphin	β-Isomorphin	γ-Isomorphin (Neoisomorphin)
Schmp. 253°	Schmp. 247°	Schmp. 182°	Schmp. 278°
α <sub>D</sub> = -133°	α <sub>D</sub> = -167°	α <sub>D</sub> = -216°	α <sub>D</sub> = -94°
↓	↓	↓	↓
Kodein	Isokodein	Allo pseudokodein (β-Isokodein)	Pseudokodein (Neoisokodein)
Schmp. 155°	Schmp. 172°	Öl	Schmp. 181°
α <sub>D</sub> = -135°	α <sub>D</sub> = -155°	α <sub>D</sub> = -228°	α <sub>D</sub> = -94°
↘	↘	↘	↘
Kodeinon		Pseudokodeinon	
Schmp. 187° α <sub>D</sub> = -205°		Schmp. 174° α <sub>D</sub> = -25°	
↓		↓	
3.4.6-Trimethoxyphenanthren Öl		3.4.8-Trimethoxyphenanthren Schmp. 136—137°	

<sup>1)</sup> Schryver und Lees, Journ. Chem. Soc. **79**, 579 [1901]. Lees und Tutin, Proc. Chem. Soc. **22**, 253 [1906]; Chem. Zentralbl. **1907**, I, 352. Oppé, diese Berichte **40**, 2033, Fußnote 1, 3847 [1907]. Lees, Proc. Chem. Soc. **23**, 200; Journ. Chem. Soc. **91**, 1408; Chem. Zentralbl. **1907**, II, 1249.

<sup>2)</sup> Wir sind damit beschäftigt, diese Beziehungen auch durch die Reduktion der beiden Ketone, Kodeinon und Pseudokodeinon, zu den zugehörigen Kodeinen zu bestätigen.

Wir hatten uns die Aufklärung dieser Isomerieverhältnisse zur Aufgabe gestellt, um neue Prüfsteine für die Richtigkeit der von uns kürzlich zur Diskussion gestellten »Brückenringformel«<sup>1)</sup> des Morphins (I) zu gewinnen.



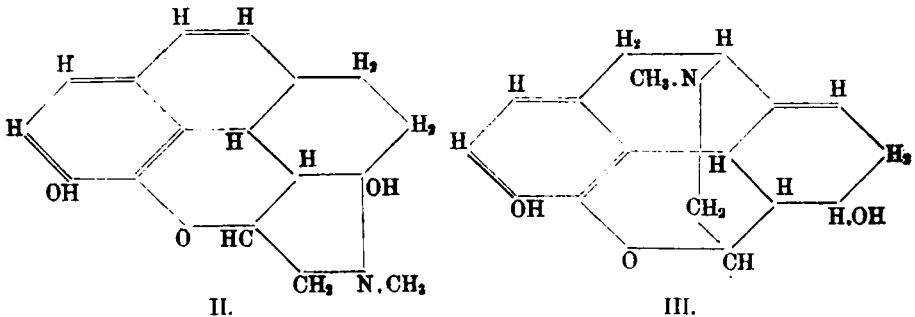
Das Morphin enthält nach dieser Formel 4 asymmetrische Kohlenstoffatome (durch \* gekennzeichnet). Wie man sich am Modell leicht überzeugen kann, sind durch die Brücke von 5 nach 9 die Konfigu-

<sup>1)</sup> Diese Berichte 40, 3347 [1907]. Hr. Faltis machte uns inzwischen brieflich auf einen Aufsatz in der »Pharm. Post«, Nr. 31/32, 1906, aufmerksam, in dem er die gleiche Auffassung von der Angliederung des Nebenringes im Morphin befürwortet, wie sie von uns inzwischen experimentell abgeleitet worden ist.

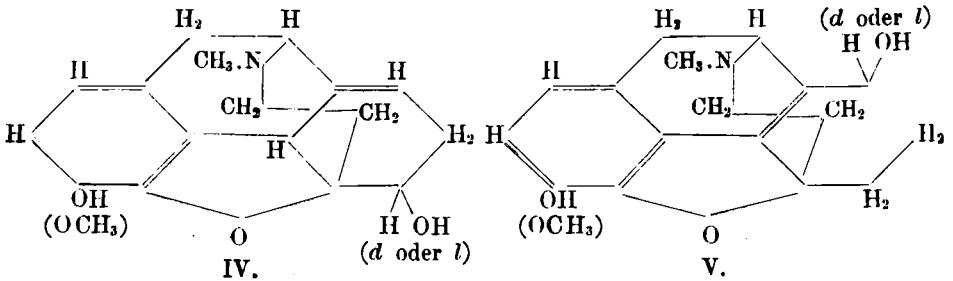
Eine von der unsrigen sehr wesentlich abweichende Morphinformel (II) empfiehlt Hr. Bucherer (Journ. f. prakt. Chem. [2] 76, 428 [1907]), ebenfalls ohne neues experimentelles Material für seine Auffassung beizubringen.

Nach der Formulierung Bucherers würde das Morphin ein tertiärer Alkohol sein und den Stickstoff an der Haftstelle 6 des Phenanthrenkerns tragen, Thebainon und Kodelnon müßten als sekundäre Basen aufgefaßt werden. Diese Annahmen widersprechen aber den experimentell festgestellten Tatsachen.

Dagegen erscheint Bucherers Auffassung von der Bindung des indifferenten Sauerstoffs, welche auf Grund des von uns gewonnenen experimentellen Materials zu der Formel III hinleiten würde, immerhin der Erwägung wert.

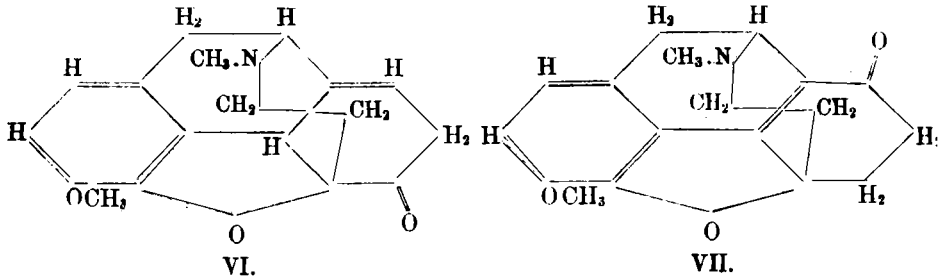


rationen bei 5, 9 und 13 festgelegt<sup>1)</sup>. Konfigurationsänderungen sind an diesen asymmetrischen Kohlenstoffatomen also ausgeschlossen. Es sind demnach nur zwei optisch Isomere, entsprechend den beiden Konfigurationen am Kohlenstoffatom 6, zu erwarten. Diese beiden Konfigurationen liegen im Morphin und  $\alpha$ -Isomorphin und in den Methyläthern dieser Basen, dem Kodein und Isokodein, vor (Formel IV):



$\gamma$ -(Neo-) und  $\beta$ -Isomorphin und ihre Methyläther, Pseudokodein (Neoisokodein) und Allospseudokodein ( $\beta$ -Isokodein), unterscheiden sich von den Basen der ersten Gruppe durch die Stellung des Alkoholhydroxyls in 8. Sie entsprechen der Formel V.

In den zugehörigen Ketonen »Kodeinon« (Formel VI) und Pseudokodeinon (Formel VII) kommt nur mehr die Strukturisomerie beider Gruppen von Basen zum Ausdruck:



<sup>1)</sup> Über die Numerierung der Kohlenstoffatome im Phenanthren cf. diese Berichte **40**, 3341 [1907].