

# **Die Morphinanalkaloide der Papaveraceen und ihre halbsynthetischen Derivate**

Eine Übersicht über ihre Chemie unter Berücksichtigung  
pharmakologischer Aspekte

**Von Stud. Rer. Nat. Korbinian Keller  
Ludwig-Maximilian-Universität München**

# Vorwort

Gewidmet Herrn Dr. W. einem meiner Chemielehrer am Gymnasium, der mich mit seiner Begeisterung für die Chemie angesteckt hat.

## Inhaltsverzeichnis

1. Vorwort
2. Die Morphinanalkaloide
  - 2.1. Morphin und Codein
  - 2.2. Oripavin und Thebain
  - 2.3. Weitere Morphinanalkaloide
  - 2.4. Die Biosynthese der Morphinanalkaloide
  - 2.5. Die Synthese von Morphinanalkaloiden
3. Synthetische Derivate
  - 3.1. „Einfache Derivate“
    - 3.1.1. 7,8-Dihydroderivate
    - 3.1.2. Ether
    - 3.1.3. Ester
    - 3.1.4. Ketone
    - 3.1.5. 14-Hydroxyketone
    - 3.1.6. Desoxyderivate
    - 3.1.7. Alkylnormorphinane
  - 3.2. Ringerweiterte Derivate
  - 3.3. Abbaureaktionen und Strukturaufklärung

Appendix I - In Literaturverweisen verwendete Abkürzungen für Zeitschriften

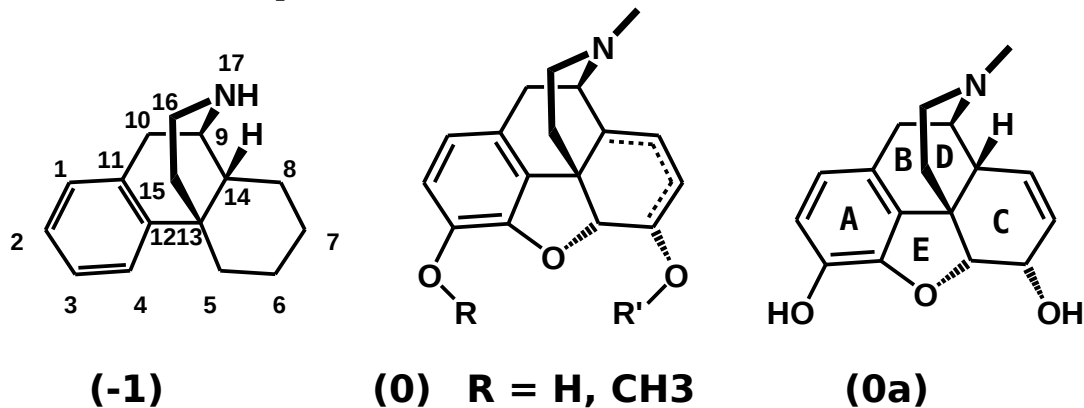
Appendix II - Verwendete Abkürzungen für Namen von Stoffen

## 1. Vorwort

Von Opium leiten sich natürlich die Begriffe „Opioide“ und „Opiate“ ab, wobei ersterer erst lange nach dem zweiten eingeführt wurde, um mit den beiden Wörtern engere Bedeutungsfelder zu beschreiben. Das Wort „Opioid“ kann sowohl als Adjektiv als auch als Substantiv verwendet werden und heisst „dem Opium zugehörig“ bzw. „ähnlich“. Der Begriff kann insbesondere auf vollkommen künstliche Substanzen angewendet werden, die mit dem Opium ihrer Entstehung nach nichts zu tun haben. Das Substantiv „Opiat“ bezeichnet dagegen einen Bestandteil des Opiums wie Morphin, im weiteren Sinne jedoch auch Stoffe, die aus solchen Opiumbestandteilen hervorgehen, z.B. Heroin (Diamorphin). Von alters her wird dieser Begriff häufig

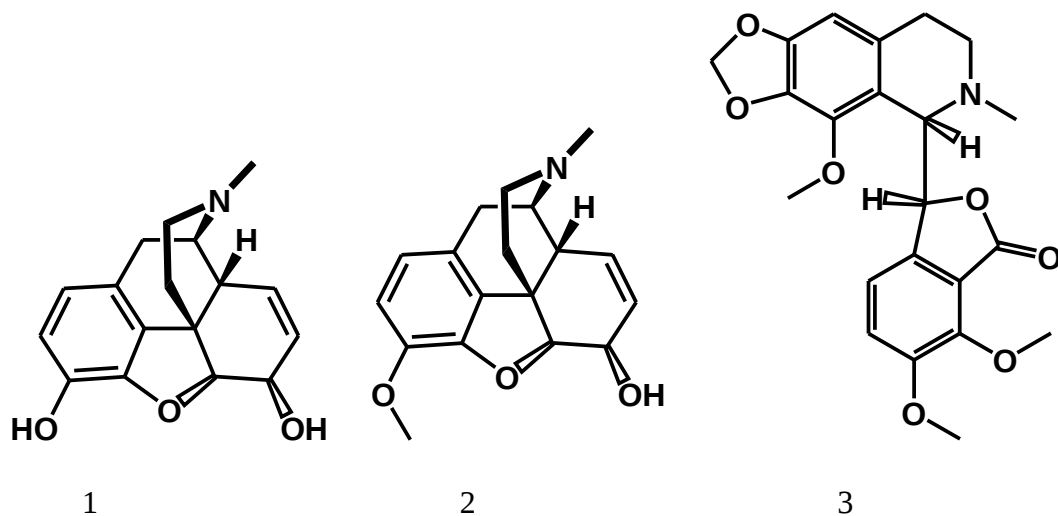
jedoch auch in Fällen verwendet, wo „Opiod“ sachlich korrekt wäre. Ich werde mich bemühen, diese Unterscheidung in diesem Buch möglichst exakt durchzuführen und hoffe, dass sich der Leser dem anschließen wird.

## 2. Die Morphinanalkaloide



Gewidmet ist dieser Band den natürlichen Vertretern eines komplexen Ringsystems, sowie den Stoffen die sich daraus durch Synthese ableiten. Dieses Ringsystem, das sich in der gezeigten (L)-R???? Konfiguration in nennenswerten Mengen nur im Milchsaft einiger Papaveraceen findet, wird Morphinan (-1) genannt, wobei alle wesentlichen Alkaloide dieses Typs folgende Merkmale aufweisen (0): einen N-Methyl-Substituenten, eine 4, 5-Epoxybrücke, zwei weitere Sauerstoffatome in 3- und 6- Stellung, die als Hydroxy- oder Methoxygruppe ausgebildet sein können, sowie ein oder zwei Doppelbindungen im C-Ring, genauer gesagt entweder in 7- oder in 6- UND 8-Stellung. Die übliche, denkbar unlogische, Nummerierung des Morphinansystems ist in Abb. (-1) zu ersehen, die übliche Bezeichnung der einzelnen Ringe im Morphinmolekül in (0a) [0]. Im Folgenden soll auf die besonders wichtigen Alkaloide Morphin und Codein, sowie Oripavin und Thebain näher eingegangen werden. Diese sind im Übrigen wie (?) fast alle in den Papaveraceen vorkommenden Morphinanalkaloide und deren wichtige Derivate linksdrehend.

## 2.1. Morphin und Codein



**Morphin (1) und sein Methylether Codein (2) dürften zweifelsohne zwei der bekanntesten Alkaloide überhaupt sein. Die Namen dieser Alkaloide gehen zurück auf den Gott des Schlafes nach Ovid, Morpheus, sowie auf das alt-griechische Wort für Mohnkapsel, „Codeia“. Ihr wohl prominentestes Vorkommen liegt im Opium, dem eingetrockneten Milchsaft des Schlafmohns (*Papaver Somniferum*). Dieser wird durch vorsichtiges Anritzen der nahezu reifen Samenkapseln zum Austritt gebracht und an der Pflanze trocknen gelassen. Der Begriff Opium ist dem altgriechischen ὀπιο entlehnt (und bedeutet eigentlich allgemein Saft?).**

**Dieser Schlafmohn scheint im Übrigen kein natürliches Produkt der Evolution zu sein, sondern wurde bereits früh von den Menschen durch Auslese entwickelt. Trotz diverser Untersuchungen muss bei kritischer Betrachtung als ungesichert gelten, aus welcher der rund 700 Arten der Gattung *Papaver* sich diese Pflanze entwickelt hat.**

**Auch moderne genetische Verfahren haben allenfalls zur Entkräftung mancher Hypothesen über die Entstehung des Schlafmohns geführt. Als gesichert gilt jedoch, dass das Herkunftsgebiet im östlichen Mittelmeerraum liegt. In die heutigen Hauptregionen des illegalen Anbaus - Afghanistan soll seit der amerikanischen Besetzung bis zu 90 % der unkontrollierten Weltproduktion ausmachen - wurde die Pflanze erst vor weniger als Tausend Jahren im Rahmen der islamischen Expansion eingeführt. Das Opium aber wurde schon in der Antike in weite Teile Eurasiens exportiert.**

**Entdeckt wurde das Morphin als qualitativ und meist auch quantitativ wichtigster Bestandteil des Opiums in unreiner Form durch Sertürner im Jahre 1804 (?).**

**Auch wenn man vorher schon kristalline Niederschläge in aus Opium bereiteten Lösungen bemerkt hatte, war Morphin doch das**

erste Alkaloid überhaupt, welches bewusst isoliert wurde. Es muss aber gerechterweise hinzugefügt werden, dass französische Apotheker, namentlich Antoine Baumé und Charles Derosne, schon ein Jahr früher Kristallisate aus Opiumtinktur gewonnen hatten, welche vermutlich hauptsächlich aus Narkotin (3) bestanden. Das Codein, das nur in untergeordneter Menge im Opium vorkommt und daher heutzutage hauptsächlich synthetisch gewonnen wird, wurde von Robiquet im Jahre 1833 entdeckt. Erst 1870 entdeckten Matthiessen und Wright, dass das Codein zum Morphin in der einfachen Beziehung eines Methylethers steht. Die Fähigkeit zur Bildung von Codein und Morphin besitzt in jedem Fall auch der ... Mohn *Papaver Bracteatum*. Codein neben weiteren Morphinanalkaloiden (s.u.), nicht aber Morphin, kommt außerdem im Orientalischen Mohn (*Papaver Orientalis*) vor, der auch Türken- oder Gartenmohn genannt wird. Diese Art findet sich in deutschen Gärten übrigens reichlich, zu Zierzwecken darf sie nämlich kultiviert werden.

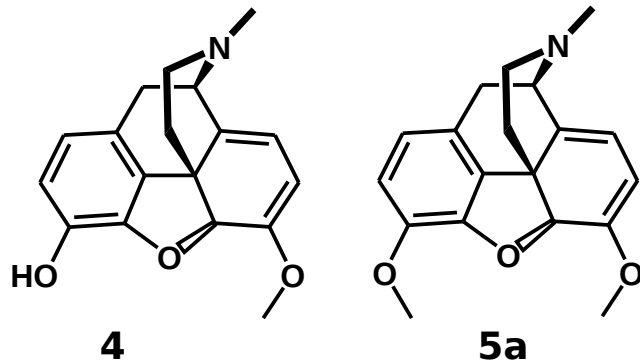
Dem Morphin, als Prototyp und Standard der starken Analgetika, kommen zahlreiche physiologische Wirkungen zu, die mehr oder weniger auch von anderen Opioidanalgetika hervorgerufen werden. Besonders hervorzuheben ist zuerst einmal natürlich die schmerzstillende Wirkung, die wohl von keinem anderen Typ von Wirkstoffen übertroffen wird, und insbesondere auch meist von nur geringen Bewusstseinstörungen begleitet wird. Diese Wirkung stellt heutzutage praktisch die einzige von der Schulmedizin anerkannte Indikation zum Einsatz von Opioiden dar. Bei höheren Dosen, setzt jedoch sehrwohl eine beruhigende und schlafmachende Wirkung ein, die typischerweise von einer Hebung der Stimmung und Anregung der Phantasie begleitet ist, so dass trotz körperlicher Ruhe nicht selten, besonders bei fehlender Gewöhnung, ein geradezu ekstatischer Zustand erreicht wird, wengleich auch im Gegenteil eine Dysphorie aufkommen kann. Diese beglückende Wirkung begründet natürlich schon rein psychisch das hohe Missbrauchspotenzial der Opiode und Opiate, wengleich manche alternativen Mediziner [ ], wie es jahrtausendelang üblich war, diese Wirkung zur Therapie, auch therapieresistenter Depressionen schätzen. Weiterhin zeigt das Morphin eine spezifische hustenstillende Wirkung, in höheren Dosen jedoch sogar eine atemlähmende Wirkung die letztlich bei Opiatvergiftung die primäre Todesursache darstellt. Es treten außerdem regelmäßig verschiedene andere körperliche Nebenwirkungen auf, die jedoch grundsätzlich nicht bedrohlich sind. Zuerst sei die harnverhaltende Wirkung erwähnt, an die jedoch zum Glück rasch Gewöhnung eintritt. Auch auf die Darmmotilität besteht ein spezifisch hemmender Einfluss, weshalb bei legitimer wie illegitimer Anwendung Verstopfung eine nahezu bei jedem Konsumenten auftretende Erscheinung ist. Der Süchtige mit seinem oft sehr hohen Tageskonsum ist jedoch kaum schlimmer betroffen als der ordentliche Patient, da die obstipierende Wirkung einen ausgeprägten ceiling effect zeigt [-1]. Ferner kann auch Übelkeit oder Erbrechen hervorgerufen

werden, wie es bei vielen Alkaloiden beobachtet werden kann. Echte Morphinallergien sind bekannt, wesentlich häufiger aber tritt eine Art Juckreiz ein, der am ganzen Körper lokalisiert sein kann [-1a]. Anders als die meisten Alkaloide führt das Morphin nicht zu Mydriasis, sondern zu einer deutlichen Miosis. Bei hohen Dosen können sich die Pupillen tatsächlich auf Stecknadelgröße verkleinern [-1b]. Diese Wirkung zeigen interessanterweise viele Synthetika nicht.

Das Morphin wird zu arzneilichen Zwecken nur in Form von Salzen, genauer Morphiniumsalzen, verwendet, wobei das Hydrochlorid, das Phosphat und das Sulfat von besonders großer Bedeutung sind. Das früher bedeutende Acetat findet keine Verwendung mehr, da es selbst in kristalliner Form und vor Feuchtigkeit geschützt in Morphinbase und Essigsäure zu zerfallen neigt, was schon am Essiggeruch bemerkbar ist, den das Präparat entwickelt. Als Phenol vermag das Morphin natürlich auch mit starken Basen wie den Ätzalkalien Salze zu bilden, diese finden jedoch gar keine Verwendung, womöglich weil das Morphin als sehr schwache Säure leicht durch die Kohlensäure der Luft verdrängt wird. Das Morphin kann auf vielfältige Weise appliziert werden, besonders bedeutend sind in der Medizin die i. v. sowie die s. c. Injektion, aber auch die orale Applikation findet trotz eines ausgeprägten First Pass Effekts ausgedehnte Verwendung. Von Süchtigen wird der Stoff aber häufig auch geschnupft oder geraucht. Für letzteren Zweck muss jedoch die Base eingesetzt werden, da sich die Salze leichter zersetzen als verflüchtigen. Besonders beliebt ist es, und dies gilt auch für Opium und Heroin, die Droge auf einem Stück Aluminiumfolie von unten mit einer Flamme zu erhitzen, wodurch das Opiat schmilzt und sich unter teilweiser Zersetzung verflüchtigt. Der charakteristisch aromatisch riechende Dampf wird dann mit einem Röhrchen eingesaugt und tief inhaliert.

Das Codein zeigt grundsätzlich ein ähnliches Wirkungsspektrum wie das Morphin, die analgetische Wirkung beträgt aber nur etwa 1/10 derer dieses Alkaloids. Im Verhältnis weit ausgeprägter ist dagegen die antitussive Wirkung. Da das Codein weniger suchtbildend wirkt wie das Morphin wird es als Hustenmittel deutlich bevorzugt. Bei mittelstarken Schmerzen, oft in Kombination mit NSAIDS, wird es ebenfalls viel eher verwendet. Erwähnenswert ist jedoch das kleine Kinder und Säuglinge kein Codein vertragen, hier wird daher auch für die oben erwähnten Indikationen Morphin eingesetzt. Die Wirkung des Codeins basiert maßgeblich auf der in vivo Demethylierung zu Morphin, wie auch die meisten anderen Ether und Ester des Morphins zu diesem als Wirkform verseift werden. Aus diesem Grunde wird Codein nur oral gegeben, denn ein First-Pass Effekt ist hier ja wünschenswert. Es darf sogar auf keinen Fall gespritzt oder geraucht werden, da es auf diesen Wegen unerwartete und äußerst gefährliche Nebenwirkungen zeigt!

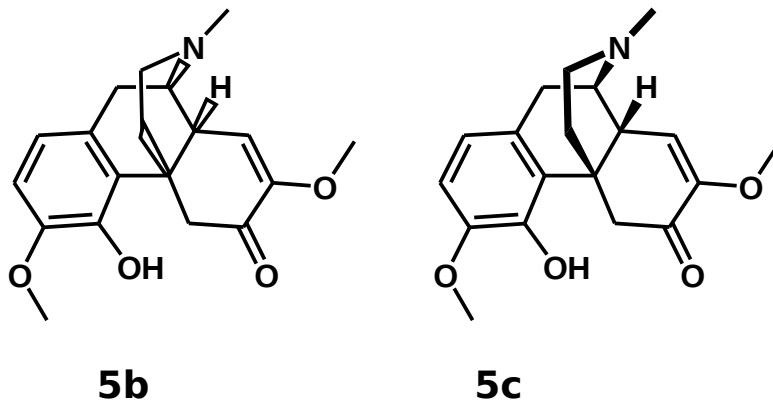
## 2.2. Oripavin und Thebain



Diese beiden Alkaloide sind neben Morphin und Codein wohl die wichtigsten Morphinanalkaloide. Oripavin (4) stellt das Hauptalkaloid des Orientalischen Mohns dar, in welchem auch sein Methylether, das Thebain (5a), zu finden ist. Morphin steht also zu Codein in der gleichen Beziehung wie Oripavin zu Thebain. Der Name Oripavin ist ein Kunstwort, das aus dem lateinischen Namen der Pflanze, *Papaver Orientalis*, gebildet wurde. Auf das ägyptische Theben, schon in der Antike eine Quelle hochwertigen Opiums, geht dagegen die Bezeichnung Thebain zurück. Letzteres findet sich auch in *Papaver Bracteatum* und *Papaver Somniferum* in bedeutenden Mengen. Im Schlafmohn kommt mitunter auch Oripavin vor, jedoch höchstens in Spuren. Entdeckt wurde das Thebain im Opium bereits 1835 durch Pelletier und Thiboumery, das Oripavin dagegen wurde erst ein Jahrhundert später im Jahre 1934 von den sowjetischen Forschern R. Konowalowa, S. Yunussoff und A. Orechhoff in orientalischem Mohn aus dem Kaukasus entdeckt [1]. Das Thebain fand dort vorher schon W. Klee [2]. Arzneiliche Verwendung kommt den beiden Alkaloiden keine zu, da sie anders als ihre nahen Verwandten Morphin und Codein keine bedeutende schmerzstillende Wirkung zeigen, sehrwohl jedoch eine ausgeprägte krampfauslösende. Daher darf das Opium des DAB (??) auch nur höchstens 3 % Thebain enthalten. Erhebliche Bedeutung hat das Thebain aber zur Gewinnung halbsynthetischer Opiatagonisten und -antagonisten. Das Oripavin wäre hierfür wenigstens so nützlich, kann jedoch bisher nicht in ausreichender Menge gewonnen werden [3].

### 2.3. Weitere Morphinanalkaloide

Neben den oben besprochenen Alkaloiden Morphin, Codein, Oripavin und Thebain lassen sich noch weitere L-Morphinanderivate aus Papaveraceen isolieren, die jedoch allesamt nur in untergeordneten Mengen auftreten, sowie auch medizinisch und technisch ohne Interesse sind.



Wie bereits in der Einführung erwähnt, widmet sich dieses Buch speziell den Morphinanen mit L-Konfiguration. Diese Einschränkung legt bereits die Vermutung nahe, dass in der Natur auch derartige Alkaloide mit D-Konfiguration vorkommen dürften. Wenngleich bisher bei den Papaveraceae keine D-Morphinane gefunden werden konnten, war dies erstmals 1923 mit dem Sinomenin (5b) aus der Wurzel von *Sinomenium acutum* (Menispermaceae), einer traditionellen ostasiatischen Rheumadroge der Fall [Ref]. Das L-Enantiomere dagegen kommt übrigens als Methoxythebainon (5c) in Opium vor [13].

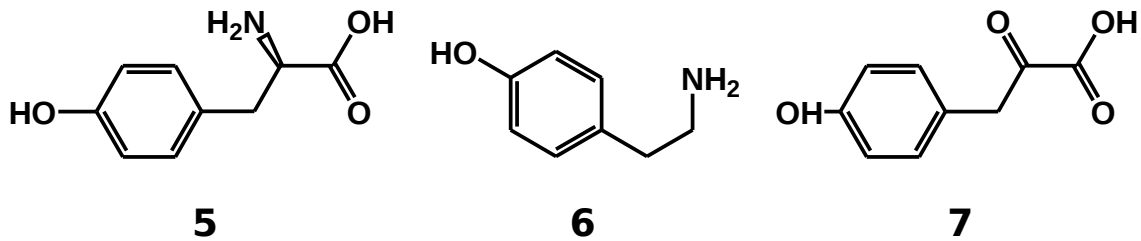
### 2.4. Biosynthese der Morphinanalkaloide [4, 12]

Die Entstehung der Morphinanalkaloide ist genau nur im Schlafmohn untersucht worden, dort sind dafür alle wesentlichen Zwischenstufen bekannt. Die einzelnen Syntheseschritte werden jeweils durch eigene, hochspezifische Enzyme katalysiert. Dabei gehen die Morphinanalkaloide über einen einheitlichen, nur zum Schluss hin verzweigten, Syntheseweg auf das (S)-Reticulin zurück, welches auch als Ausgangsstoff für die wenigen Tausend anderen Isochinolinalkaloide dient, von denen ebenfalls einige im Opium und in diversen Mohnarten vorkommen.

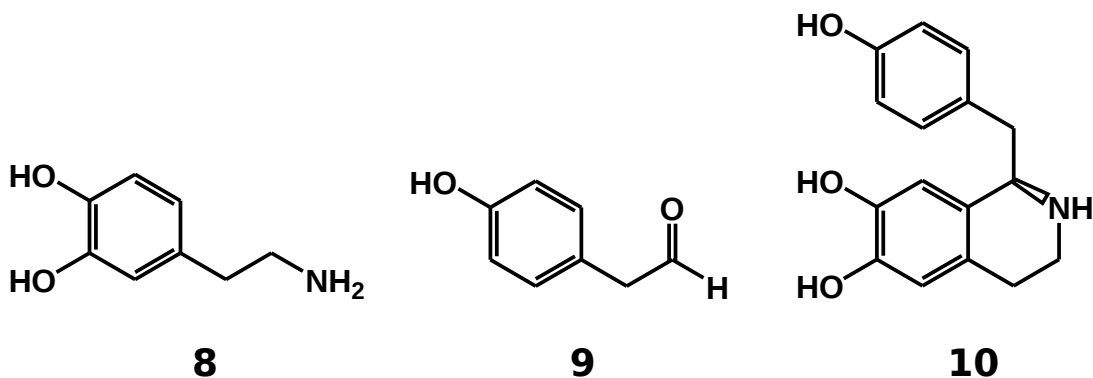
Das Reticulin, welches schon alle C-Atome und das N-Atom des Morphinans (-1) enthält wird letztlich aus zwei Einheiten L-Tyrosin (5) aufgebaut [4], so dass man feststellen kann, dass das Morphin und seine nahen Verwandten zum größten Teil aus dieser Aminosäure errichtet werden. Es ist in diesem Zusammenhang äußerst bemerkenswert, dass die Opiopeptide der Tiere und des Menschen als pharmakophoren Bestandteil ebenfalls L-Tyrosin



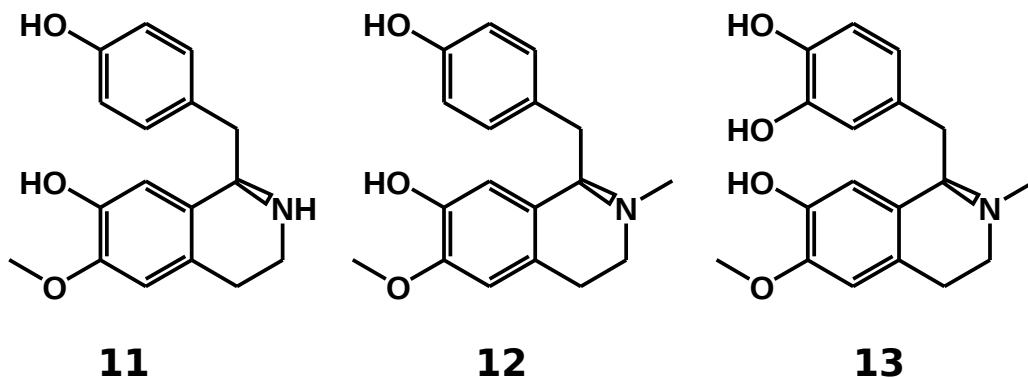
**aufweisen! Man geht sogar davon aus, dass das Tyraminfragment im Morphin an die selbe Stelle im Opiat-Rezeptor bindet, wie das Tyrosin in den Endorphinen und Enkephalinen.**



**Die besagte Aminosäure wird am Anfang der Reaktionsfolge einerseits zum Tyramin (6) decarboxyliert und andererseits in der Seitenkette oxidativ zur p-Hydroxyphenylbrenztraubensäure (7) desaminiert.**

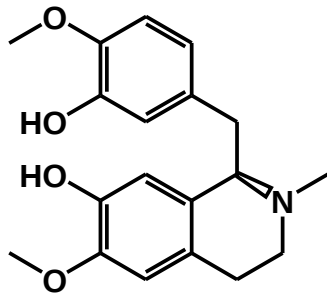


**Letztere wird dann ebenfalls decarboxyliert und es entsteht der für chemisch-praktische Zwecke generell zu instabile p-Hydroxyphenylacetaldehyd (9). Das Tyramin dagegen wird nun auch oxidiert, jedoch im Kern. Es entsteht das auch für Tiere eminent wichtige Dopamin (8). In einer Art biologischen Pictet-Spengler-Synthese werden die beiden Komponenten dann zum Benzylisochinolinderivat (S)-Norcoclaurin (10) kondensiert.**

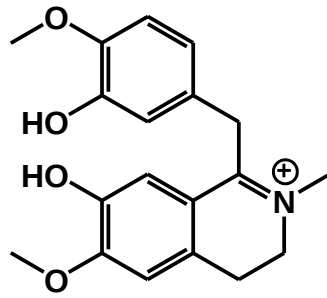


**Dieses wird zuerst zweifach methyliert, einmal am aromatischen Hydroxyl, einmal am sekundären N-Atom, dann im Kern oxidiert und schließlich erneut O-methyliert.**

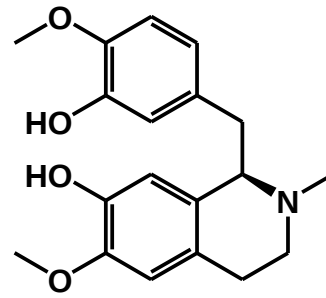
Über (S)-Coclaurin (11), (S)-N-Methylcoclaurin (12) und (S)-3'-Hydroxy-N-methylcoclaurin (13) entsteht so das (S)-Reticulin (14).



14

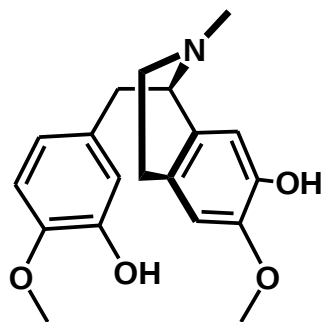


15

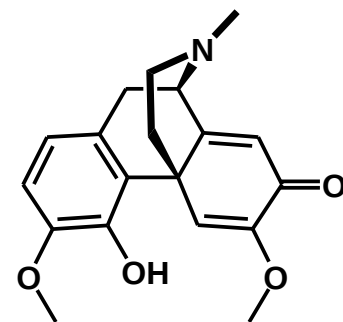


16

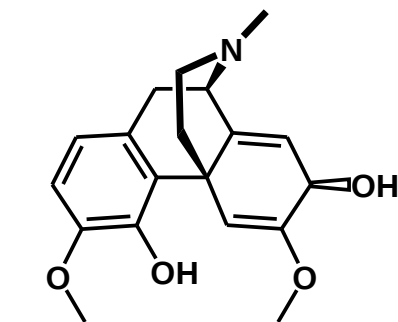
Das (S)-Reticulin wird zuerst über die Iminiumzwischenstufe 1,2-Dehydroreticulium (15), katalysiert durch (S)-Reticulin-Oxygenase und Dehydroreticulium Reductase, unter NADPH-Verbrauch in sein (R)-Enantiomer (16) umgelagert.



17

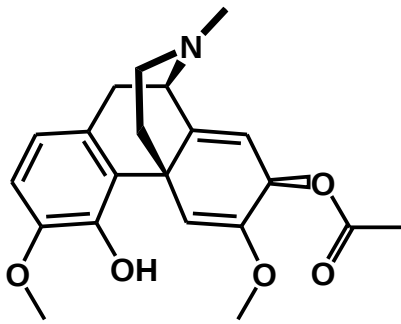


18

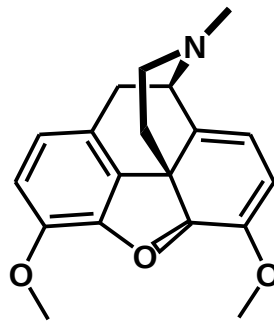


19

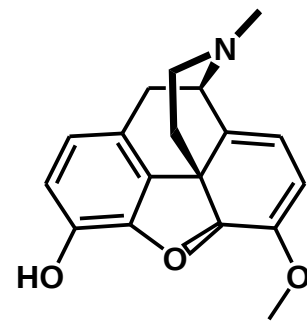
Ein Enzym der Cytochrom-P 450-Gruppe, Salutaridin Synthase, cyclisiert das (R)-Reticulin, welches anschaulicher als (17) dargestellt werden kann, durch oxidative Phenolkupplung mittels  $O_2$  zum Salutaridin (18), welches bereits das fertige Morphinangerüst aufweist. Zur Bildung der in nennenswerten Mengen isolierbaren Alkaloide müssen also nur noch funktionelle Gruppen (?) verändert werden. Zuerst wird die ... wie sagt man nicht konjugiert nicht kumuliert... Ketonfunktion durch NADPH-abhängige (?) Salutaridin-Synthase zum Hydroxyl reduziert. Es liegt dann das Salutaridinol (19) vor.



20



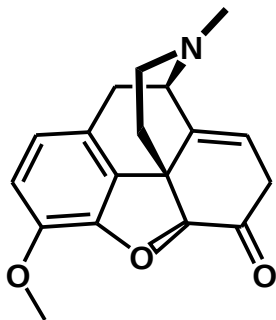
21



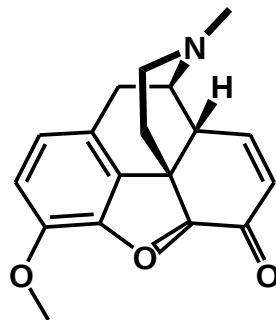
4

Um die völlige Abspaltung dieses Sauerstoffatoms zu ermöglichen, wird es zuerst mit AcCoA durch Salutaridinol-Acetyltransferase acetyliert. Das Salutaridinol-7-O-acetat (20) wird dann spontan unter formaler Abspaltung von Essigsäure zum Thebain (21) cyclisiert. Durch die Schließung der Etherbrücke ist die Ringstruktur von Morphin, Codein, Oripavin und Thebain hier fertiggestellt.

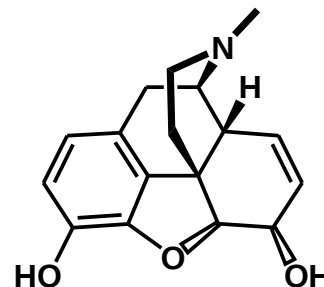
Das Oripavin (4) kann durch einfache Spaltung der 3-O-Etherbrücke entstehen, die 6-O-Demethylierung führt dagegen zu einem Enol, das sich sofort zum Keton Neopinon (22) umlagert.



22



23



2

Durch Umlagerung der Doppelbindung innerhalb des C-Rings entsteht Codeinon (23) welches durch Codeinon-Reductase zum Codein (2) reduziert wird. Hieraus entsteht durch O-Demethylierung schließlich das Morphin. Das Thebain ist die erste in Mengen isolierbare Verbindung in der Reaktionskette, Neopinon und Codeinon scheinen dagegen rasch weiter umgesetzt zu werden, da erst Codein und Morphin wieder mühelos fassbar sind.

## 2.5. Die Synthese von Morphinanalkaloiden

Die Synthese insbesondere des Morphins ist seit seiner Entdeckung angestrebt worden, musste aber lange Zeit allein daran scheitern, dass die Konstitution der Morphinanalkaloide trotz vielfältiger Bemühungen durch bedeutende Chemiker wie

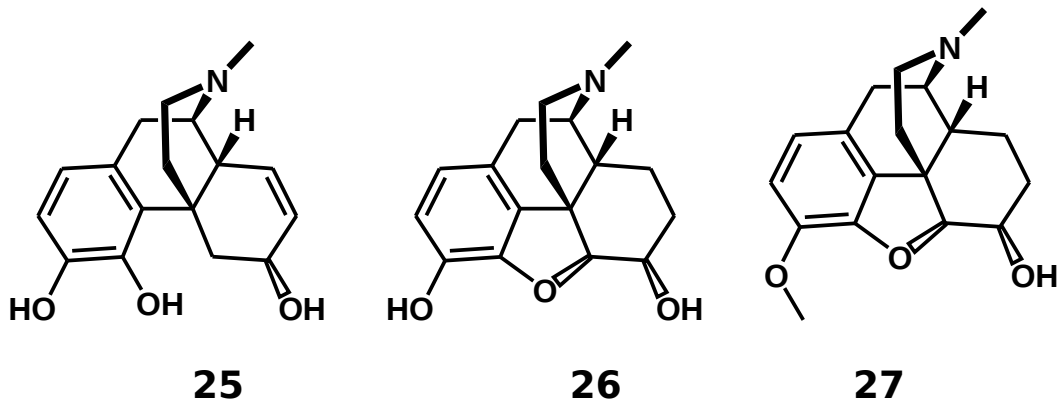
**Pschorr .... erst 1925 durch Robinson aufgeklärt werden konnte, der in genialer Weise die Struktur aus seinen, wie man inzwischen weiß (s. ..Bios.) richtigen, Vorstellungen über die Biosynthese ableitete. Die Beziehungen dieser Alkaloide untereinander, mit Ausnahme des Oripavins natürlich, welches erst spät entdeckt wurde (s. Orechoiv), waren schon einige Jahrzehnte vorher im wesentlichen entschlüsselt, so dass Robinsons Morphinformel auch hier Klarheit brachte. Die Synthese der Morphinanalkaloide sollte aber erst ein viertel Jahrhundert später gelingen.**

**Bedeutende Impulse hierfür brachte die erstmalige Synthese des C-N-Gerüsts des Morphins in Form des N-Methyl-morphinans, die dem Deutschen Rudolf Grewe trotz der chaotischen Verhältnisse unmittelbar nach dem 2. Weltkrieg gelang (s. fff). 1952 (?) verwirklichten Gates und Tschuddi die erste Totalsynthese des Morphins, womit auch die Totalsynthese von Codein und Thebain im Grunde erreicht war, da die Interkonvertierung der Morphinanalkaloide schon lange untersucht worden war.**

**Codein wird industriell durch Methylierung von Morphin erhalten, wobei vor allem Phenyltrimethylammoniumhydroxid (?) als Alkylierungsmittel dient**

### 3. Synthetische Derivate

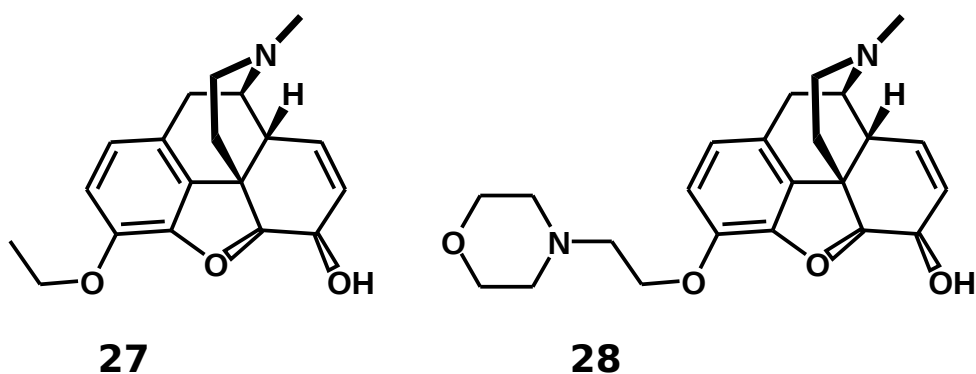
#### 3.1. „Einfache Derivate“ (Ringsystem außer –O-Brücke unverändert)



Die Etherbrücke im Ring E macht alle Epoxymorphinanderivate empfindlich gegen stark saure Bedingungen, da sie ziemlich leicht Hydrolyse erleidet. Die entstehenden Alkohole bzw. Phenol weisen gegenüber Morphin grundsätzlich eine sehr stark verringerte analgetische Potenz auf. Gleiches gilt für die Produkte einer reduktiven Spaltung. So zeigt das ..... (25) eine um neunzig Prozent verringerte Wirkung.

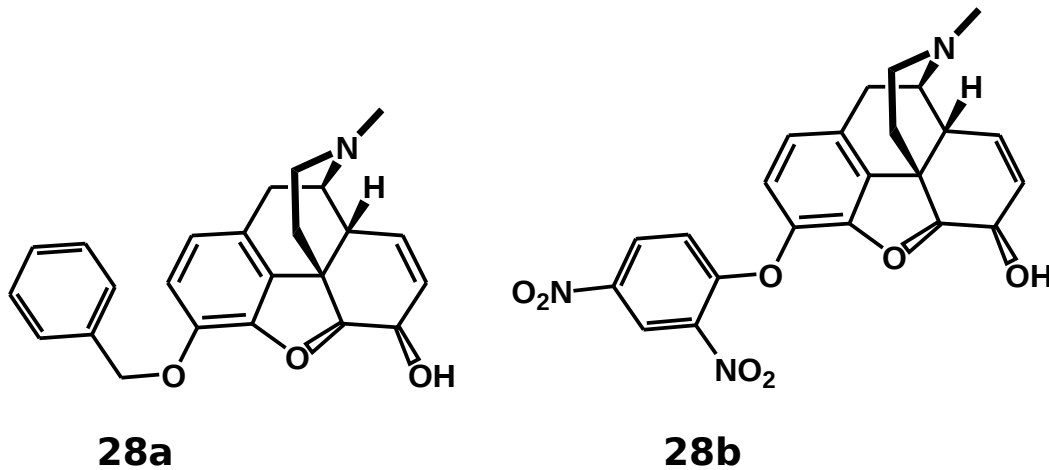
#### 3.1.1. 7,8-Dihydroderivate

Die Doppelbindung von Morphin und Codein kann durch Hydrierung am Edelmetallkatalysator recht glatt abgesättigt werden. Die entstehenden Dihydroderivate (26 , 27) zeigen jeweils bis zum Doppelten der schmerzstillenden Wirkung der Muttersubstanz. Beide werden auch medizinisch verwendet, besonders das Dihydrocodein (27) dient als orales Analgetikum zu ähnlichen Zwecken wie das Codein.

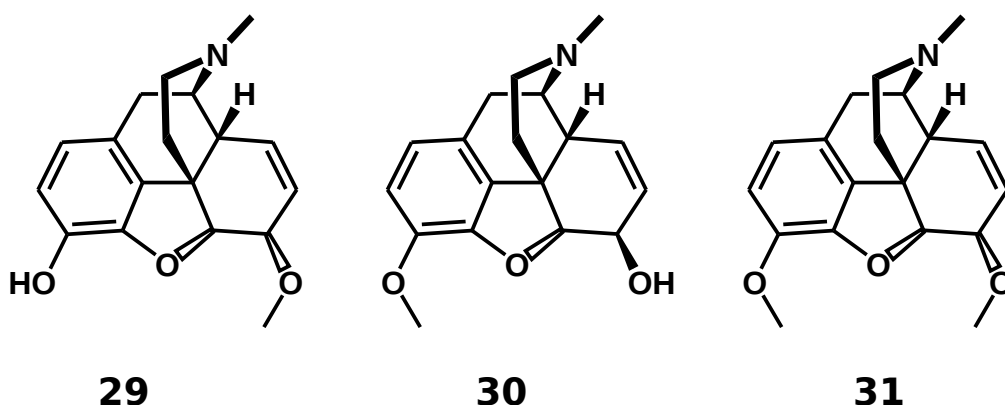


### 3.1.2. Ether

Neben letzterem sind auch andere 3-O-Alkylether des Morphins entwickelt worden, auch wenn diese kaum noch medizinische Verwendung finden, da ihre Wirkung grundsätzlich keine Vorteile gegenüber Codein zeigt. Besonders erwähnenswert sind in diesem Zusammenhang das 3-O-Ethylmorphin (27), welches eher potenter wirkt als Codein, sowie das 3-O-(2-Morpholino-ethyl)-morphin (28), welches auch als Pholcodin bekannt ist. Nur zu analytischen Zwecken dient der Morphin-dinitrophenylether (28b), 3-O-(2,4-Dinitro-phenyl)-morphin. Es kann leicht durch regioselective Veretherung von Morphin mit 1-Chlor-2,4-dinitro-benzen erhalten werden und ist, weil es außerdem recht schön kristallisiert, für die gravimetrische Bestimmung von Morphin das Derivat der Wahl. Selbst aus nur grob gereinigtem Opiumextrakt ergibt die Fällung noch eine ungefähre Orientierung über den Morphingehalt.

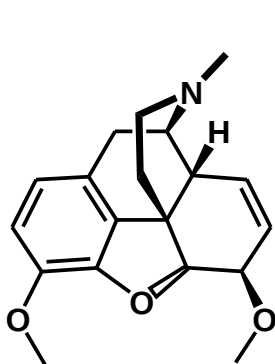


Auch der 3-O-Benzylether des Morphins, kurz Benzylmorphin genannt, fand als Peronin (Merck) arzneiliche Verwendung. Ausgehend von Morphin kann es mit BnCl in Anwesenheit von NaOEt [5] oder mit Benzyl-dimethyl-phenyl-ammoniumhydroxid [6] erhalten werden. Eine zusätzliche Vergrößerung der Ethergruppe darüber hinaus führt grundsätzlich zur Wirkungsabnahme.

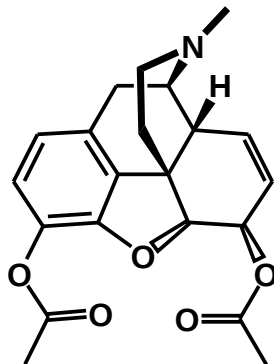


Ein dem Codein isomerer Methylether ist das Heterocodein (29), 6-O-Methylmorphin. Anders als dem Codein kommt dieser Verbindung gegenüber Morphin eine gesteigerte Wirkung zu. Die Synthese kann nach Barber und Rapoport [3] in einem Schritt aus Morphin erfolgen, indem dieses in THF mit KH in das Dianion überführt wird und anschließend mit MeI selektiv 6-O-methyliert wird. Die Ausbeute beträgt 92 %. Ein Diastereomer und ohne pharmakologische Relevanz ist dagegen das Isocodein (30), dessen Konfiguration am C6 invertiert ist. Gemäß den oben erwähnten Forschern kann es direkt durch Isomerisierung des Codeins mit DMF-dineopentyl-acetal in Anwesenheit von AcOH in 71 % Ausbeute erhalten werden.

Auch ohne medizinische Bedeutung ist der Codein-methylether (31) bzw. das O,O'-Dimethylmorphin. Die Darstellung gelingt nach Barber und Rapoport wiederum durch Überführung von Codein in das Anion mittels KH in THF und anschließende Alkylierung mit MeI (83% d.T.). Analog kann auch der Isocodein-methylether (32) aus Isocodein erhalten werden.



32

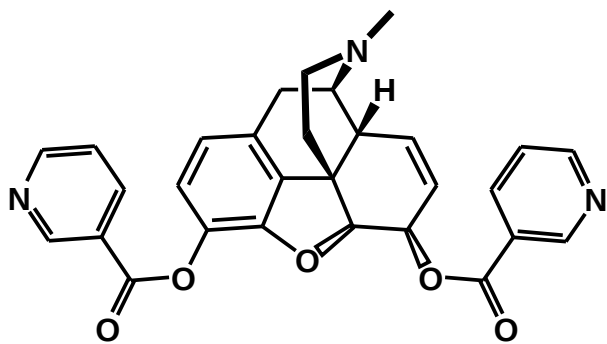


33

34

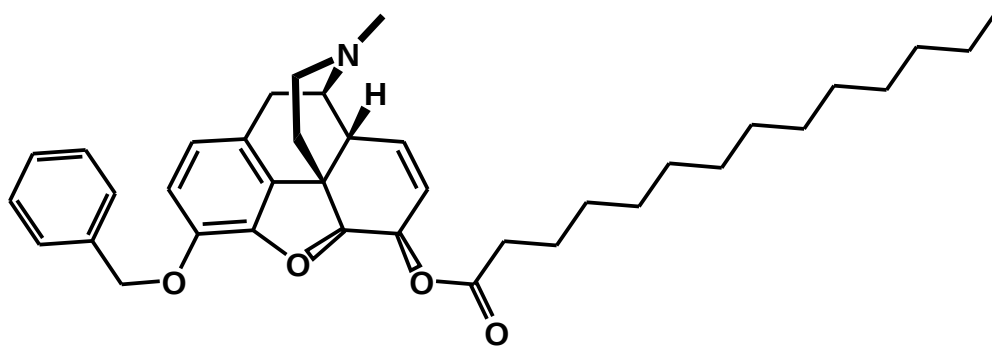
### 3.1.3. Ester

Trotz der Säureempfindlichkeit der Epoxymorphinane gelingt die Einführung von Acylgruppe im Allgemeinen leicht. Verwendung finden hierfür vor Allem Carbonsäureanhydride, wobei wiederum den Acetylderivaten besonderes Interesse zukommt. Bereits seit 1874 bekannt ist das Diamorphin (33), O,O'-Diacetylmorphin, welches 1890 (?) von Bayer als Heroin ® auf den Markt gebracht wurde und wohl jedem Leser bekannt sein dürfte. Es wird für den Schwarzmarkt aus rohem Morphin in kruden Gerätschaften mit „diverted?“ Ac<sub>2</sub>O in roher Form erhalten und heutzutage meist wenig aufgearbeitet. Entsprechend gelingt auch die Laboratoriumsdarstellung glatt. Die Wirksamkeit wird gewöhnlich als mindestens doppelt so groß angegeben wie die des Morphins, mitunter wird selbst die zehnfache Wirkungskraft behauptet. Die gesteigerte Potenz ist maßgeblich auf die gesteigerte Lipophilie des Moleküls zurückzuführen, unter anderem weil es so die Blut-Hirn-Schranke leicht passieren kann. Gestützt wird diese These dadurch, dass Acetylierung bei Morphinderivaten bzw. -analoga die selbst schon deutlich lipophiler als Morphin sind, eher eine Abschwächung der Wirkung bedingt. Wie die sehr breite Anwendung zur Zeit seiner Einführung, sowie die heutige Verwendung in der Palliativmedizin (z.B. in Großbritannien) nahelegen, wäre es durchaus ein nützliches Pharmakon, der Nimbus von der schrecklichen Droge die jeden sofort abhängig macht hat sich aber derart festgesetzt, dass die medizinische Anwendung praktisch auf der ganzen Welt verboten ist. Auch andere Diacylmorphine sind im Laufe der Zeit entwickelt worden und fanden teilweise auch medizinische Verwendung, heutzutage kommt solchen Derivate jedoch keine Bedeutung mehr zu. Ernsthaftes pharmakologisches Interesse weckte das Nicomorphin (35), O,O'-Dinicotinoylmorphin, das bemerkenswerter Weise neben Morphin in Nicotinsäure gespalten wird, welche ja bekanntlich Vitaminwirkung zeigt! Sarkastisch betrachtet eine harte Droge die gesund ist!



35

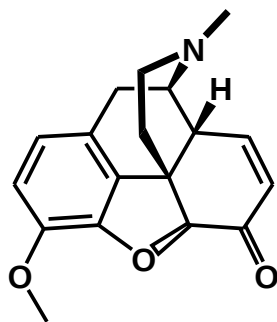




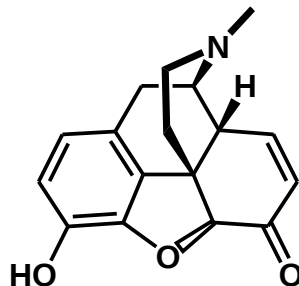
36

Eine Kombination von Veretherung und Veresterung führt zum Myrorphin, 3-O-Benzyl-6-O-Tetradecanoylmorphin. Der Name Myrorphin ergibt sich aus dem Trivialnamen der C<sub>14</sub>-Carbonsäure, Myristinsäure (?).

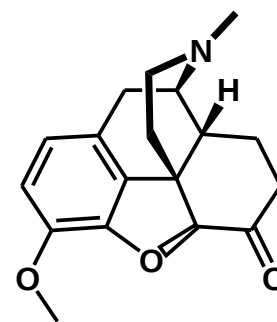
### 3.1.4. Ketone



23

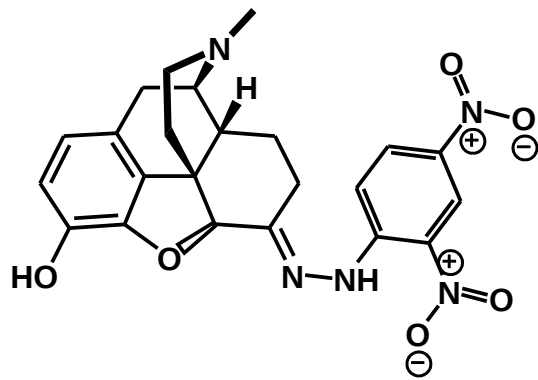


37

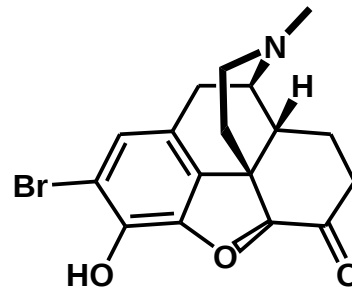


38

Erwartungsgemäß ist das alkoholische Hydroxyl im C-Ring (?) von Morphin und Codein leicht oxidabel und es entstehen hierbei die  $\alpha\beta$ -ungesättigten Ketone Codeinon (23) und Morphinon (37), von denen das erstere auch als metabolische Zwischenstufe in *Papaver Somniferum* vorkommt (s. ...) . Die Oxidation zum Keton geht mit einer Verringerung der analgetischen Potenz einher, beim Morphin um gut drei Fünftel [7]. Da auch sonst kein günstigeres Wirkungsbild zu beobachten ist, fanden diese Derivate nie nennenswerte medizinische Verwendung. Anders liegen die Dinge, wenn die Oxidation der Hydroxylgruppe mit der Reduktion der benachbarten Doppelbindung kombiniert wird. Vom Codein leitet sich so das Hydrocodon (38), 7,8-Dihydrocodeinon ab, das(?) sich in seiner schmerzstillenden Wirkung dem Morphin auf etwa die Hälfte annähert, und vom Morphin entsprechend das Hydromorphon (39), 7,8-Dihydromorphinon. Es wirkt bis zu fünfmal (?) so stark wie die Muttersubstanz. Diese kombinierte Oxidation/Reduktion lässt sich formal als Isomerisierung betrachten und die Synthese von Hydrocodon und Hydromorphon kann tatsächlich mit Vorteil als solche durchgeführt werden.

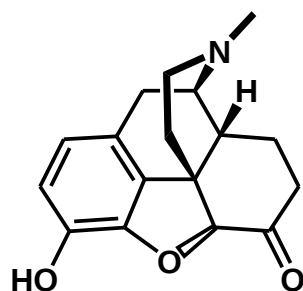


**38a**

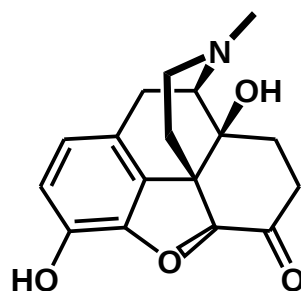


**38b**

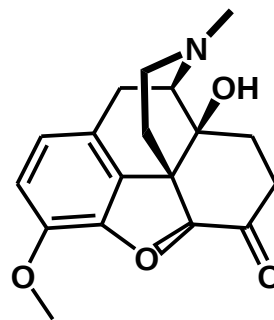
[20] Die Bestimmung von Hydromorphon kann gravimetrisch mittels des (2,4-Dinitro-phenyl)-hydrazons (38a) durchgeführt werden. Alternativ kann mit Brom in AcOH titriert werden, wobei sich 2-Bromhydromorphon (38b) bildet.



**39**



**40**

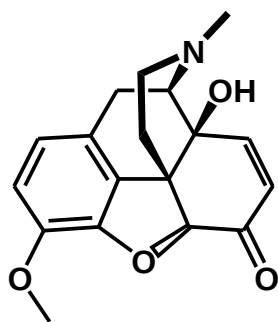


**41**

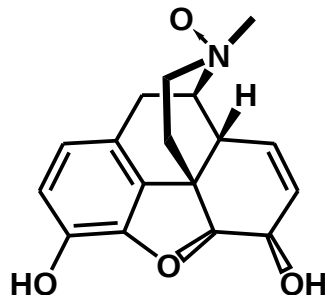
### 3.1.5. 14-Hydroxyketone

Die formale Einführung einer Hydroxylgruppe am C-14 von Hydromorphon und Hydrocodon führt zu Oxymorphon (40), 7,8-Dihydro-14-hydroxymorphinon, und Oxycodon (41) 7,8-Dihydro-14-hydroxycodoneinon. Sie gehören zu den potentesten Derivaten, die ohne Knüpfung neuer C-C-Bindungen dargestellt werden können. Das Oxymorphon, soll bis zu zehn mal so stark wirken wie Morphin. Da aber auch das Suchtpotenzial wenigstens so groß wie das des Morphins zu sein scheint, ist die Verwendung generell auf schwerste Schmerzen begrenzt. Das Oxycodon zeigt gegenüber dem Codein eine ähnlich erhöhte Wirkung, so dass es dem Morphin in dieser Hinsicht gleicht. Unter dem Handelsnamen Oxycontin wurde seine Verwendung in den U.S.A. in den letzten Jahren durch aggressives Marketing forciert, wodurch letztlich das doch sehr beträchtliche Suchtpotenzial offenbar wurde, indem auch in traditionell eher drogenfernen Schichten bzw. Regionen

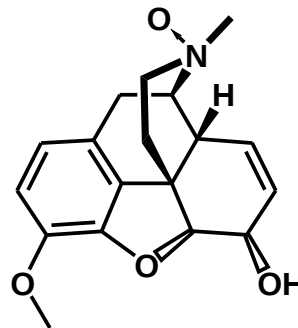
(„Hilly-Billy-Heroin“) sich der Missbrauch, insbesondere unter jungen Leuten, häufte. Notorisch ist auch der Fall des kompromisslosen Drogenbekämpfers .... ,der sich selbst als schwer oxycodonabhängig herausstellte. Die Synthese des Oxycodons [8] kann mit Vorteil ausgehend von Thebain durchgeführt werden. Dieses wird zuerst mit  $H_2O_2$  oder  $K_2Cr_2O_7$  zum 14-Hydroxycodeinon (42) oxidiert, wobei man den Vorgang als Hydrolyse des Enoethers, gefolgt von Oxidation in 14-Stellung unter Allylinversion deuten kann. Auf Grund der ausgesprochenen Rigidität des Epoxymorphinan-Ringsystem verläuft die Reaktion extrem stereoselektiv. (sicjher begriff=?) . Hydrierung über Palladium ergibt dann das Oxycodon. Oxymorphon kann direkt aus diesem durch Etherspaltung mit HBr bei 120 °C erhalten werden. ?ausbeute?.



42



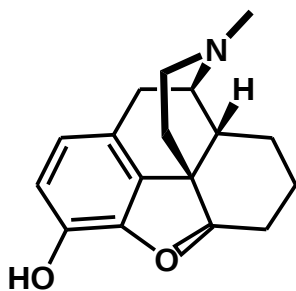
43



44

Durch Oxidation am Stickstoff kommt man andererseits zu Morphin-N-oxid (43) und Codein-N-oxid (44). .....

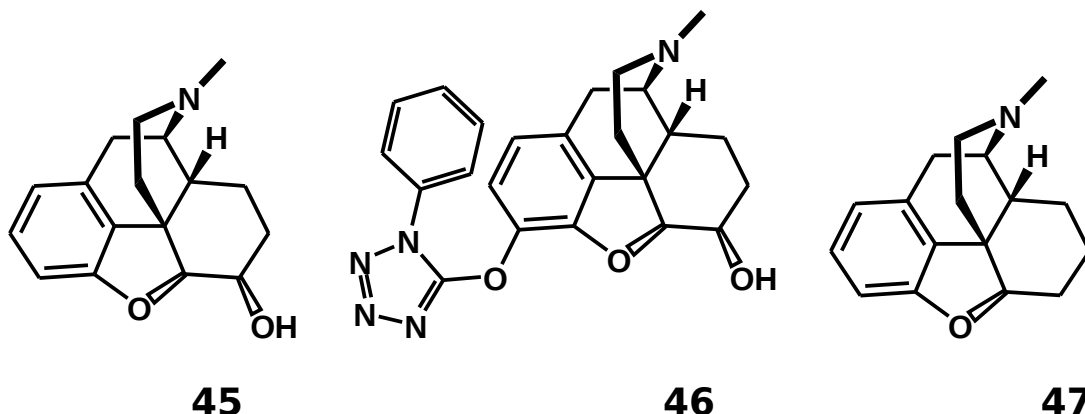
#### Desoxyderivate



44a

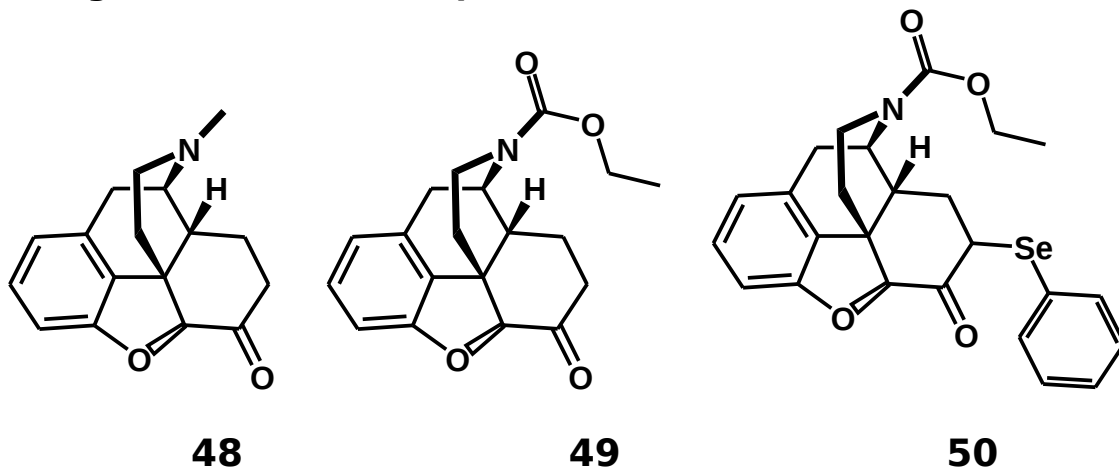
Durch formale Absättigung der Doppelbindung und Entfernung der alkoholischen Hydroxylgruppe dagegen kommt man, ausgehend von Morphin, zum Desomorphin z (44a), 6-Desoxy-7,8-dihydromorphin oder 4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan. Die Wirkungskraft ist gegenüber dem Morphin vervielfacht, allerdings soll auch dass Suchtpotential wenigstens so groß sein.

Vermutlich deshalb findet es heutzutage keine arzneiliche Verwendung mehr. Auch ein entsprechendes Codeinderivat, 6-Desoxy-7,8-dihydrocodein oder 4,5-Epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan, aus historischen Gründen auch Dihydrodesoxycodeine D genannt, ist bekannt. [9] Es kann in ausgezeichneter Ausbeute (95 %) durch katalytische Dehalogenierung von  $\alpha$ -Chlorcodid (#) in verd. AcOH in Gegenwart von kolloidalem Pd erhalten werden. Eine quantitative Ausbeute gar kann erreicht werden, wenn der Katalysator auf BaSO<sub>4</sub> aufgebracht ist. Die Reaktion muss mit Geduld durchgeführt werden, da eine zu große Menge an Katalysator bewirkt, dass die Reduktion über den gewünschten Grad hinausgeht. Zum gleichen Produkt führt in befriedigender Ausbeute die Hydrierung von  $\beta$ -Chlorcodid, ebenfalls in Gegenwart von Pd/BaSO<sub>4</sub>.  $\gamma$ -Bromcodid verhält sich ähnlich wie  $\alpha$ -Chlorcodid und ergibt mit dem Pd/BaSO<sub>4</sub>-Katalysator eine 94 % Ausbeute an Dihydrodesoxycodeine D. Weniger glatt, aber immer noch annehmbar (70 %) reagiert das einzige bekannte (???) Iodcodid unter gleichen Bedingungen.

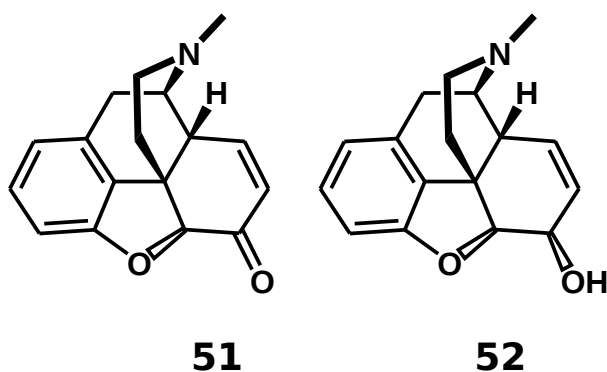


Ein anderes Dihydrodesoxymorphin (45) leitet sich formal vom 7,8-Dihydromorphin durch Entfernung des aromatischen Hydroxyls ab. Die Notwendigkeit des letzteren für eine Opioidwirkung bei Opiumderivaten wurde schon lange diskutiert [10], die nötigen synthetischen Methoden um diese Frage zu klären sind jedoch erst seit wenigen Jahrzehnten bekannt. [11] Um eine Hydrogenolyse der zu brechenden C-O-Bindung zu ermöglichen, wird 7,8-Dihydromorphin (26) mit 5-Chlor-1-phenyl-1H-tetrazol in DMF unter Anwesenheit von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in den entsprechenden Ether (46) überführt. Nach Reinigung via das Oxalat wird die Hydrogenolyse durch Druckhydrierung in AcOH über 5 % Pd/C vorgenommen. Aus dem Produkt lässt sich auch noch die verbleibende Hydroxylgruppe entfernen und man gelangt zum Dihydrodidesoxymorphin, 4,5-Epoxy-N-Methylmorphinan (47). Um anschließend die zu letzterem führende Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> zu ermöglichen, wird das Dihydrodesoxymorphin zuerst mit Tosylchlorid in Pyridin

verestert. Bei Mäusen wirkt das 7,8-Dihydro-3-desoxymorphin nur wenig schwächer als Morphin.

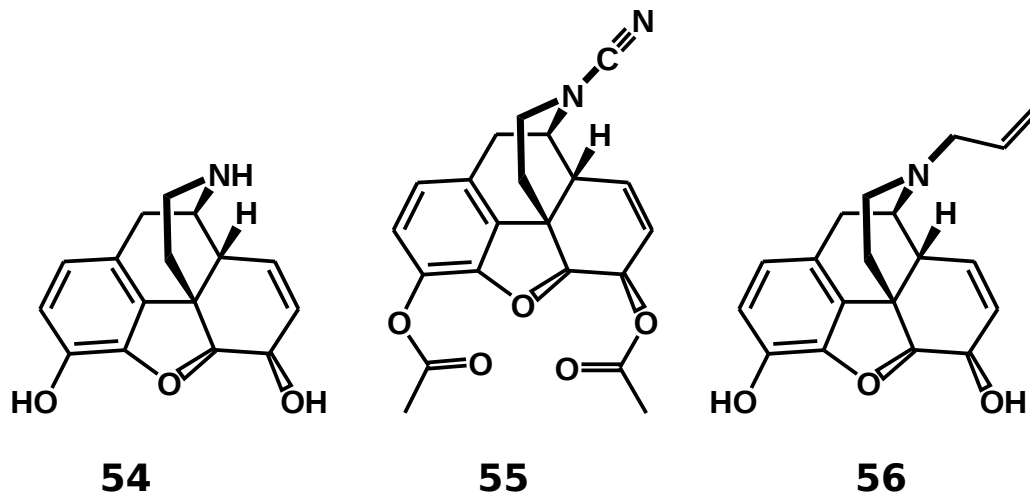


Das Dihydrodidesoxymorphin wirkt wieder deutlich stärker, bald dreimal so stark wie Morphin. Auch die entsprechende ungesättigte Reihe wird von der gleichen Quelle beschrieben. Hierzu wird auf das 7,8-Dihydro-3-desoxymorphin zurückgegriffen welches durch Oppenauer-Oxidation mit t-BuOK als Base in das 7,8-Dihydro-3-desoxymorphinon (48) überführt wird. Um für die weitere Reaktionsführung ein Molekül ohne basische Eigenschaften zu erhalten wird mit Chlorameisensäureethylester das Urethan des entsprechenden Norketons (49) gewonnen. Dieses kann dann mit PhSeCl zum N-Carbethoxy-7,8-dihydro-7-(phenylseleno)-3-desoxymorphinon (50) umgesetzt werden. Oxidation mit überschüssigem NaIO<sub>4</sub> führt formal zur Abspaltung von PhSeH und Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> in THF führt über 3-Desoxymorphinon (51) schließlich zum 3-Desoxymorphin (52). Dieses wirkt nur noch wenig mehr als ein Drittel so stark wie Morphin.



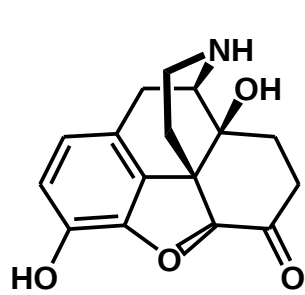
Aus diesen Beobachtungen folgt, dass die aromatische Hydroxylgruppe zwar die analgetische Potenz sehr günstig beeinflusst, jedoch weniger stark als in der nahe verwandten einfachen Morphinanreihe [ref], so dass diese Desoxyverbindungen Codein oder Pethidin durchaus überragen.

## Alkylnormorphinane

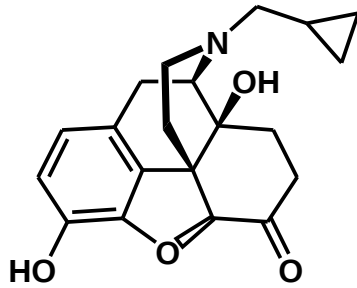


Die Möglichkeit Morphinanalkaloidderivate mit anderen N-Substituenden als Methyl zu untersuchen war erstmals durch die von Braunsche Abbaureaktion möglich geworden, da sie das hierfür notwendige Normorphin (54) zugänglich machte. Wegen der hohen Reaktivität von BrCN kann man nicht Morphin selbst als Edukt heranziehen, sondern man benötigt ein an beiden O-Atomen geschütztes Derivat. Diamorphin, beispielsweise, reagiert mit BrCN zu N-Cyan-O,O'-diacetylnormorphin (55). Durch Behandlung mit Salzsäure werden sowohl die beiden Acetylgruppen als auch die Cyanfunktion abhydrolysiert und man erhält das gewünschte Normorphin.

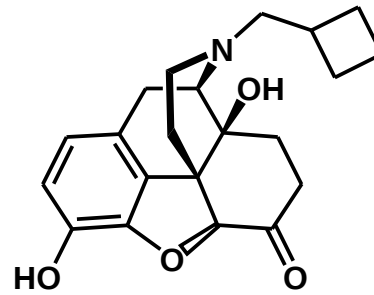
Es wurden verschiedenste Alkylreste erprobt, wobei sich verblüffende Wirkungsqualitäten ergaben. Unter den niederen Alkylresten zeitigt der genuine Me-Rest gegenüber Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, (...?) die stärkste analgetische Wirkung. Beinhalten diese niederen Alkylreste aber eine Doppel- oder Dreifachbindung so ergibt sich neben einer schwachen schmerzstillenden Wirkung eine ausgeprägte antagonistische Komponente, weshalb solche Derivate die Wirkung von Morphin und anderen Opioiden aufheben bzw. blockieren können. Klinisch wird diese Eigenschaft zur spezifischen Behandlung von Opiatvergiftungen ausgenutzt, aber auch bei der Behandlung der Opiatabhängigkeit finden sie Verwendung. Nimmt nämlich der abhängige einen solchen Antagonisten ein, so verpürt er im Falle eines Rückfalls nicht die beglückende Opiatwirkung und wird folglich bei regelmäßiger Einnahme des Heilmittels von einer wiederholten Einnahme des Suchtgiftes abgebracht. Klinische Bedeutung hat das Nalorphin, N-Allylnormorphin (56), welches durch Alkylierung von Normorphin mit Allylbromid gewonnen wird.



**57**



**58**



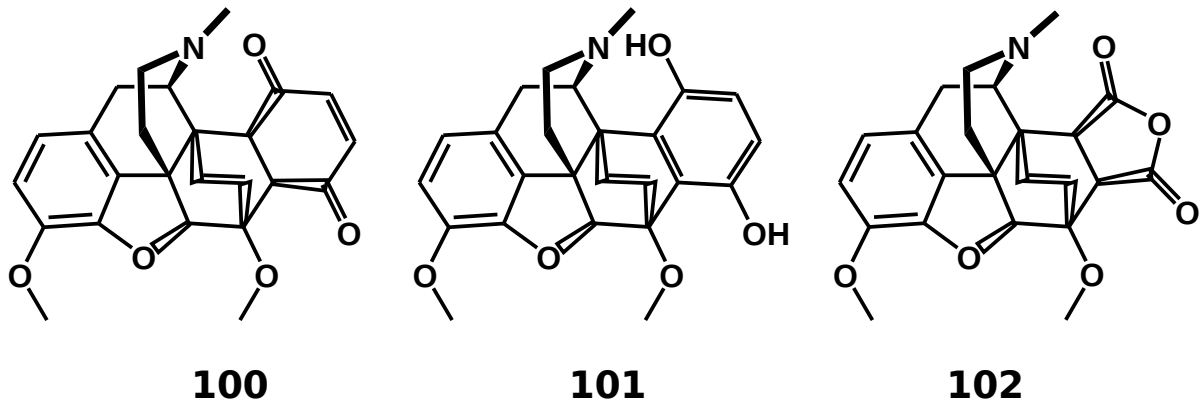
**59**

Vom verwandten Noroxymorphon (57), welches durch Demethylierung von Oxymorphon erhalten wird, leiten sich die Antagonisten Naltrexon, N-(Cyclopropyl-methyl)-noroxymorphon (58), und Nalbuphin, N-(Cyclobutyl-methyl)-noroxymorphon (59), welches auch eine agonistische Wirkkomponente aufweist, ab. Es sei daran erinnert, dass die Eigenschaften von ringgespannten (??) Cycloalkanen, besonders von Cyclopropan, oft mit denen der Alkene verglichen werden. Diese beiden Cycloalkylmethyl-derivate können durch direkte Alkylierung mit  $c\text{-PrCH}_2\text{X}$  und  $c\text{-BuCH}_2\text{X}$  oder durch Acylierung mit  $c\text{-PrCOCl}$  und  $c\text{-BuCOCl}$ , gefolgt von  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion, erhalten werden.

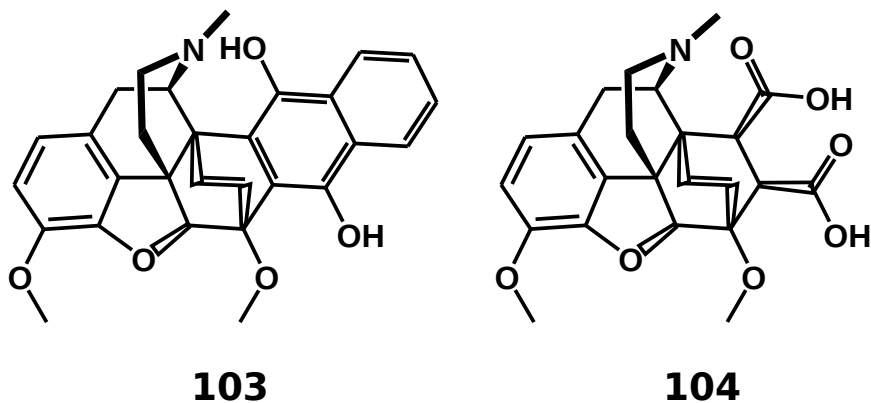
Bei längeren gesättigten Alkylketten zeigt sich dann wieder eine Erhöhung der agonistischen Wirkung. (....!). Besonders Arylalkylketten können zu potenten Analgetika führen. Das N-(2-Phenyl-ethyl)-normorphin zeigt bis zum 10-fachen [18] der analgetischen Potenz des Morphins. Die Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Alkylnormorphinderivate korrelieren also insgesamt gut mit denen der einfacheren N-Alkyl-3-Hydroxymorphinane [ref] und teilweise mit denen der noch einfacheren Benzomorphone.

### 3.2 Ringerweiterte Derivate

#### Diels-Alder-Reaktion (Endo-Etheno-blablaba)

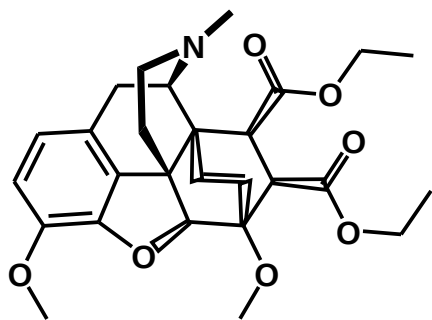


Die im Grunde naheliegende Idee, das Thebain der Diels-Alder-Reaktion mit ausgesprochenen Dienophilen wie Benzochinon oder Maleinsäureanhydrid zu unterwerfen, wurde erst 1937 (?) von W. Sandermann aufgegriffen. [15] Durch Erhitzen von Thebain mit Chinon in EtOH auf dem Wasserbad erhielt er bei kurzer Reaktionsdauer ein gelbes Addukt, das sich bei weiterem Erhitzen in Lösung oder trocken in eine isomere farblose Verbindung umwandelt. Nach neueren Erkenntnissen (ref!) stellt die gelbe Verbindung, die Sandermann bereits für ein ordentliches Ethenothebainderivat hielt, nur eine Art Charge-Transfer-Complex (?) dar, der sich aber eben bei Zufuhr von thermischer Energie bereitwillig und irreversibel in das echte Addukt (100) umwandelt, welches (?) durch Keto-Enol-Tautomerie bevorzugt die Hydrochinonform annimmt (101). Im Rahmen der selben Arbeit wurden auch die ähnlich glatt verlaufenden Reaktionen mit Maleinsäureanhydrid und 1,4-Naphtochinon entdeckt, die direkt zu den Addukten (102 und 103) führen.

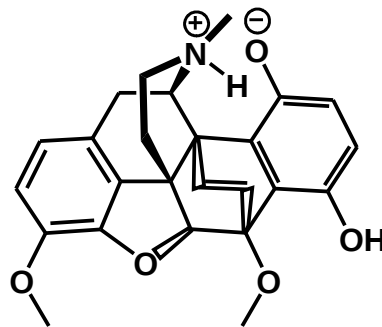




[16] Das Maleinsäureanhydridaddukt, historisch kurz als Thebain-maleinsäureanhydrid bezeichnet, lässt sich erwartungsgemäß durch alkoholische KOH zum Dikaliumsalz der entsprechenden Dicarbonsäure (104) verseifen, welches wiederum mit EtI den Diethylester (105) dieser Säure ergibt. Letzterer kann aber auch direkt durch Reaktion des Anhydrids mit HCl in EtOH gewonnen werden. Die Methoxygruppe in der Brückenkopfstellung ist übrigens beim Thebain-maleinsäureanhydrid, anders als die entsprechende im Thebain selbst, kaum hydrolisierbar, was dadurch erklärt werden kann, das durch die Diels-Alder-Reaktion aus einem Enol-ether einen gesättigten tertiären Ether macht, der überdies in ein rigides Ringsystem eingebunden ist.

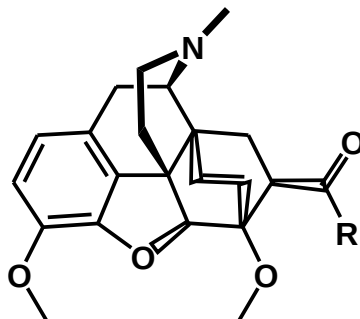
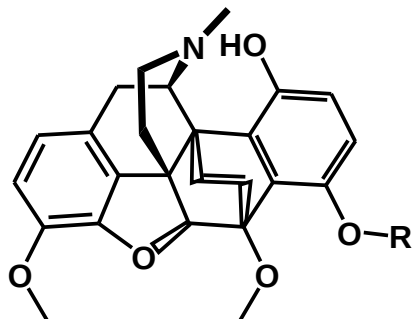


105



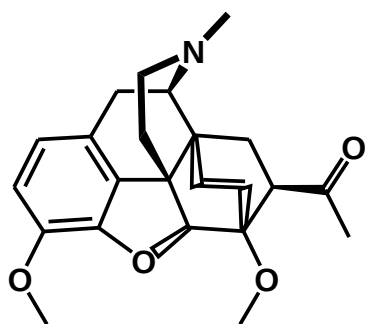
106

Auch das Benzochinonaddukt (10), historisch analog dem Maleinsäureanhydridaddukt Thebain-hydrochinon genannt, lässt sich weiteren Reaktionen unterwerfen. Die Veresterung mit  $\text{Ac}_2\text{O}$  führt interessanterweise nur zu einem Monoacetylderivat, was nach [17] darauf hinweist, dass das Thebain-hydrochinon bevorzugt als Phenolbetain (106) vorliegt. Demnach sollte dem Monoacetat Struktur (107a) zukommen. Für die Betainstruktur spricht weiterhin, dass die Behandlung mit p-TosOMe keine Quaternisierung am Stickstoff bewirkt, sondern zum p-TosOH-Salz eines Monomethylethers (folglich 107b) führt.

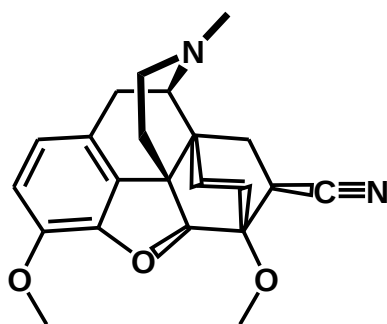


107 (a: R = Ac, b: R = Me) 108 (a: R = H, b: R = Me, c: R = Et, d: R = OEt, e: R = OH, f: R = Cl, g: R = Ar, h: R = Ph etc.)

Einen dramatischen Ausbau und die Entwicklung erster pharmakologisch interessanter Derivate erfuhr das Gebiet endo-Ethenooripavine und -thebaine durch K. W. Bentley, D. G. Hardy et al. von Reckitt and Sons Ltd. in Großbritannien. Diese Gruppe nahm zuerst die Untersuchung der Diels-Alder-Reaktion mit monosubstituierten Dienophilen auf. Die Reaktion mit Acrolein in PhH führt in mäßiger Ausbeute zum 6,14-endo-Etheno-7 $\alpha$ -formyl-tetrahydrothebain (108a). Unter den Alkyl-vinyl-ketonen ist das But-1-en-3-on bei weitem das bedeutendste, weshalb dem 7 $\alpha$ -Addukt (108b) der Trivialname Thevinon, von Thebain und Methylvinyl-keton, verliehen wurde. Es kann in excellenter Ausbeute (93 %) durch Reaktion mit überschüssigem But-1-en-3-on, welches zugleich als Reaktionsmedium dient, erhalten werden. Das entsprechende 7 $\beta$ -Addukt (109) kann selbst bei einem kg-Ansatz nur zu einigen Gramm erhalten werden. Das Propionylhomologe (108c) kann analog in etwas geringerer Ausbeute (80%) durch Verwendung von Pent-1-en-3-on erhalten werden. Erhitzen am Rückfluss von Thebain mit Acrylsäureethylester führt in guter Ausbeute zum 6,14-endo-Etheno-7 $\alpha$ -ethoxycarbonyl-tetrahydrothebain (108d). Ein 7 $\beta$ -Addukt kann wiederum nur in Spuren erhalten werden. Analog verhält sich Acrylsäuremethylester. Die entsprechende 7 $\alpha$ -Carbonsäure (108e) kann zweckmäßig durch Verseifen ihres Ethylesters mit konz. HCl auf dem Wasserbad gewonnen werden. Daraus kann ein rohes Säurechlorid (108f) von ausreichender Qualität bequem durch Erhitzen der Säure mit (ClCO)<sub>2</sub> in PhH auf dem Wasserbad und anschließendes Abziehen der flüchtigen Bestandteile dargestellt werden.



**109**



**110**

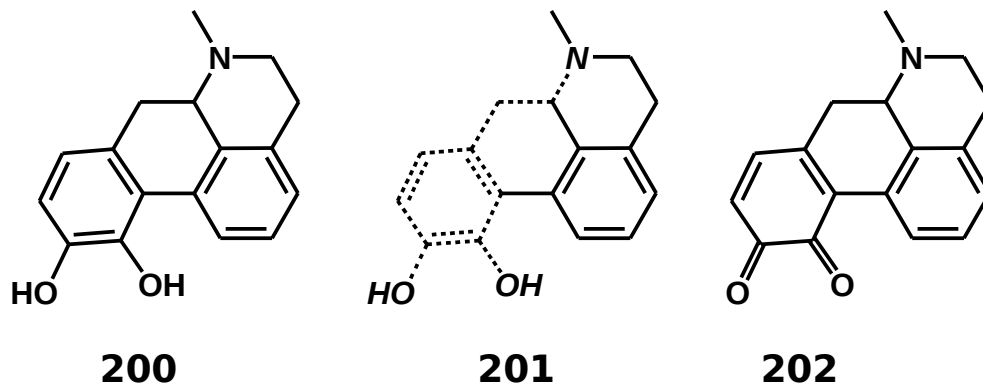
Das Nitril (110) der Säure kann direkt durch Erhitzen von Thebain in überschüssigem Acrylonitril erhalten werden, wenngleich in geringer Ausbeute. Das Nitril eignet sich zur Gewinnung von aromatischen Ketonen (108g) mittels Grignard-Reaktion. Das auf diesem Wege in sehr geringer Ausbeute zugängliche Phenylketon (108h) trägt den Trivialnamen Nepenthon, von ...? Thevinon und vor allem ähnliche Ketone können auch aus dem oben erwähnten Säurechlorid und Cadmiumalkylen, die hierzu in situ aus den betreffenden Grignardverbindungen synthetisiert werden, dargestellt werden. Es scheint keine Änderung der Konfiguration

am C7 aufzutreten, so dass man in annehmbarer Ausbeute die  $\alpha$ -Ketone, neben Spuren von  $\beta$ -Ketonen erhält. Eine weitere Möglichkeit zur Gewinnung der aliphatischen Ketone besteht darin, dass man das 6,14-endo-Etheno-7 $\alpha$ -ethoxycarbonyl-tetrahydrothebain der Grignard-Reaktion unterwirft, wobei die etherische Lösung des Alkylmagnesiumhalogenids am Rückfluss gekocht wird und hierdurch langsam der Ester aus einer Extraktionshülse in die Reaktionsmischung gewaschen wird. Die Ausbeute ist aber extrem gering.

### 3.3 Abbaureaktionen und Strukturaufklärung

Insbesondere, da derartige Reaktionen für die Strukturaufklärung des Morphins und seiner Derivate von eminenter Bedeutung waren, soll in diesem Abschnitt auch auf chemische Transformationen eingegangen werden, die weder eine Erweiterung, noch eine einfache Umlagerung des Morphinangerüst darstellen, sondern durch Ringsprengung zu deutlich vereinfachten Strukturen führen. (n och änder!)

Die für die Aufklärung ungesättigter Naturstoffe oftmals gewinnbringende Ozonbehandlung [14] führt auch bei den Morphinanalkaloiden zu fassbaren Derivaten.



[ 19] Bemerkenswert ist auch die Umlagerung die das Morphin in stark saurer (z.B.  $H_2SO_4$ ) Lösung erfährt. In einem mehrstufigen Prozess migriert die Brücke zwischen quartärem C- und dem N-Atom, öffnet sich die Etherbrücke und aromatisiert der C-Ring, während das Phenantrengerüst bestehen bleibt. Es entsteht das sogenannte Apomorphin (200), das bemerkenswerter Weise zwar keine analgetische Wirkung mehr zeigt, jedoch ein ausgeprägtes Emetikum ist, was auf eine dopamin-agonistische Wirkung zurückzuführen ist. Man kann sogar interessanterweise das Dopamin als Teilstruktur im Apomorphin ausmachen. Diese ist in Abb. (201) durch gestrichelte Bindungen bzw. kursive Elementsymbole hervorgehoben. Der Nachweis des oxidationsempfindlichen Apomorphins kann nach *Pellagri* durch

**Oxidation zum grün gefärbten Phenyl-o-Chinonderivat (202) erfolgen.**

- [-1] Im Tierversuch nachgewiesen in: I. Jurna und J. Baldauf, Der Schmerz, 7 (1993), S. 314 - 321**
- [-1a] Anm.: Nach eigener Erfahrung kann dieser Effekt sogar angenehm sein, da vorsichtiges Kratzen ein wohltuendes Gefühl der Linderung zeitigt !**
- [-1b] Anm.: Wie man vielleicht erwarten würde, hatte ich selbst durchaus das Gefühl, die Anpassung der Augen an schwaches Licht bzw. Dunkelheit würde nachgelassen.**
- [0] J. G. Henkel, „Learning Module for Analgesic Drug Design“, Internet ??**
- [1] R. Konowalowa, S. Yunusoff und A. Orechhoff, Ber., 68 (1935), S. 2158 - 21**
- [2] W. Klee, Arch. d. Pharm. (?), (1914), S. 211 - 273**
- [3] R. B. Barber und H. Rapoport, J. Med. Chem., 18 (1975), S. 1074 - 1077**
- [4] Die Bildung des L-Tyrosins wird kurz beschrieben in: E. Breitmaier, „Alkaloide“, B. G. Teubner, Stuttgart, 1997, S. 94 f.**
- [5] D. Pat. 91,813, (1897) an Merck**
- [6] Rodionow, Bull. Soc. Chim. France 45 (1929), S. 109**
- [7] “Chemistry of Opioid Analgesics”, Internet ??**
- [8] E. Schröder, C. Rufer und R. Schmiechen, “Pharmazeutische Chemie”, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1982 S. 178f.**
- [9] Erich Moseittig, Frank L. Cohen and Lyndon F. Small, J. Am. Chem. Soc., 54 (1932), S. 793 - 801**
- [10] R. Grewe., Angew. Chem., 59 (1947), S. 196**
- [11] J. Reden, M. F. Reich, K. C. Rice, A. E. Jacobson, A. Brossi, J. Med. Chem., 22 (1979), S. 256 - 259**
- [12] B. H. Novak, T. Hudlicky, J. W. Reed, J. Mulzer, D. Trauner, Curr. Org. Chem, 4 (2000), S. 344 -346**
- [13] [4], aber S. 69**
- [14] Anm.: Der spitzfindige Leser mag natürlich zu Recht einzuwenden, dass der Abbau von Alkenen mit Ozon, in Gestalt der cyclischen Ozonide, intermediär eine Erhöhung der strukturellen Komplexität beinhaltet.**
- [15] W. Sandermann, Ber., 71 (1938), S. 648 - 651?**
- [16] C. Schöpf, K. v. Gottberg, W. Petri, Ann., 536 (1938), S. 216 - 221**
- [17] ebenda, aber S. 222 - 22**
- [18] David S. Fries in „Principles in Medicinal Chemistry“, 4 th ed., Williams & Wilkins Media, PA, USA, 1995, S. 256**
- [19] ? {Starke Analgetika (Narkoanalgetika)}, S. 13**
- [20] [19], aber S. 14**



Morphin      C17H19O3N

## **Appendix I - In Literaturverweisen verwendete Abkürzungen für Zeitschriften:**

**Angew. Chem.** - Angewandte Chemie  
**Ann.** - Liebigs Annalen der Chemie  
**Arzneim. Forsch.** - Arzneimittelforschung / Drug Research  
**Ber.** - Chemische Berichte  
**Curr. Org. Chem** - Current Organic Chemistry  
**Helv. Chim. Acta** - Helvetica Chimica Acta  
**J. Am. Chem. Soc.** - Journal of the American Chemical Society  
**J. Chem. Soc.** - Journal of the Royal Chemical Society ???  
**J. Med. Chem.** - Journal of Medicinal Chemistry  
**J. Org. Chem.** - Journal of Organic Chemistry  
**Tetrahedron Lett.** - Tetrahedron Letters

**Sonstige in Literaturverweisen zitierte Zeitschriften:**

**Der Schmerz**  
**Tetrahedron**

## **Appendix II - Verwendete Abkürzungen für Namen von Stoffen**

**Ac** - Acetyl  
**AcO** - Acetoxy  
**AcCoA** - Acetylcoenzym A  
**AcOAc, Ac<sub>2</sub>O** - Essigsäureanhydrid, Acetanhydrid  
**t-BuOK** - Kalium-tert-Butanolat bzw- Kalium-(1,1-dimethyl)-ethanolat  
**(ClCO)<sub>2</sub>** - Oxalylchlorid  
**Et** - Ethyl-  
**EtI** - Ethyliodid, Iodethan  
**EtO** - Ethoxy  
**EtOH** - Ethanol  
**MeOH** - Methanol  
**PhCO** - Benzoyl-  
**PhCOCl** - Benzoylchlorid  
**PhH** - Benzen  
**PhMe** - Toluol  
**THF** - Tetrahydrofuran  
**p-TosOH** - p-Toluolsulfonsäure  
**p-TosOMe** - p-Toluolsulfonsäuremethylester