

### B) Bestimmung der Molekulargröße durch das Verteilungsgleichgewicht

Benzol und 85% Methanol werden miteinander bei 15° bis zur gegenseitigen Sättigung geschüttelt. Dann werden verschiedene Mengen Trimethyl-oxy-phenazin durch Schütteln mit einem Gemisch von je 10 cm<sup>3</sup> beider Lösungen verteilt. Die in beiden Phasen gelöste Menge wird durch Eindampfen im Vakuum bestimmt. Das Verhältnis der beiden Konzentrationen C<sub>1</sub>/C<sub>2</sub> bleibt bei verschiedenen Einwaagen konstant, während sich die Werte  $\sqrt{C_1/C_2}$  und  $C_1/\sqrt{C_2}$  stark ändern:

Einwaage	Methanol	Benzol	$C_1/C_2$	$\sqrt{C_1/C_2}$	$C_1/\sqrt{C_2}$
4.0 mg	2.8 mg	1.2 mg	2.3	1.4	2.3
9.9 mg	6.7 mg	3.2 mg	2.07	0.8	3.7
17.4 mg	11.9 mg	5.6 mg	2.13	0.6	5.0
39.7 mg	26.6 mg	13.7 mg	2.03	0.39	7.4

### C) Arbeitsvorschrift zur kolorimetrischen Charakterisierung von Kohlenwasserstoffen

476,00 mg des Trimethyl-oxy-phenazins (II) werden in reinem Benzylalkohol durch gelindes Erwärmen aufgelöst und im Meßkolben auf genau 100 cm<sup>3</sup> aufgefüllt. Die Lösung ist, im Dunkeln aufbewahrt, monatelang haltbar. Gegen diffuses Licht ist sie wenig empfindlich, direkte Bestrahlung muß vermieden werden. Von dieser Lösung wird mittels einer Mikrobürette 1,80 cm<sup>3</sup>

zu je 50 cm<sup>3</sup> des zu untersuchenden Kohlenwasserstoffes gegeben und nach dem Durchschütteln sofort in einer 30-cm<sup>3</sup>-Tubusküvette von 3 em Schichtdicke die Messung im Lange-Kolorimeter durchgeführt. Bei der Messung muß auf sehr gute Temperaturkonstanz geachtet werden. Zu diesem Zweck umgibt man während der Messung die Küvette mit einem genau auf 24° geheizten Wassermantel und man wärmt sowohl die zu untersuchende Lösung als auch die Indicatorlösung auf diese Temperatur vor. Die Temperatur wird mit einem auf 1/10° geeichten Thermometer kontrolliert. Vor und nach jeder Messung wird der 0- und 100-Punkt der Skala durch Eingeben von reinen Kohlenwasserstoffmischungen kontrolliert; dann wird die eine Küvette durch die mit dem Farbstoff versetzte Kohlenwasserstoffmischung ersetzt und sofort nach den Gebrauchs vorschriften des Lange-Kolorimeters gemessen, nachdem man vorher an Modellversuchen die geeigneten Filter herausgefunden hat.

Es werden mehrere Messungen durchgeführt und Mittelwerte gebildet. Notwendig ist, daß die Konstanz der Lichtquelle während der Messungen gewahrt bleibt, was man entweder durch einen Spannungsgleichhalter erreicht oder noch besser dadurch, daß man eine Niedervoltlampe verwendet, die man mit einer Akkumulatoren batterie betreibt; dadurch vermeidet man auch die sich sehr ungünstig auswirkende Aufheizung der gesamten Kolorimetereinrichtung.

Eingeg. am 18. Juli 1947. [A 59].

## Synthetische Arzneimittel mit Morphin-Wirkung

von Prof. Dr. RUDOLF GREWE, Göttingen

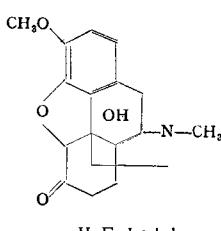
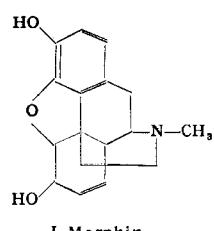
Den ersten Platz unter allen schmerzstillenden Arzneimitteln nimmt unbestritten das Morphin ein, das bereits in sehr kleinen Mengen die menschliche Schmerzempfindung auszuschalten vermag, ohne Schlafbedürfnis zu erzeugen. Eine größere Dosis Morphin ruft beim Menschen die bekannte schlaferzeugende und berauschende Wirkung hervor. Bei wiederholter Anwendung vermag sich der Organismus an das Morphin zu gewöhnen; gleichzeitig wird er süchtig. Diese unerwünschte Eigenschaft des Morphins steht seiner unbeschränkten therapeutischen Anwendung im Wege, und deshalb hat sich auch immer wieder die Frage erhoben, ob es nicht möglich ist, ein Analgetikum zu finden, welches in seiner schmerzlindernden Wirkung dem Morphin gleicht oder es sogar darin übertrifft, ohne gleichzeitig Sucht zu erzeugen. Die Lösung dieses Problems wird auf drei verschiedenen Wegen angestrebt:

- I Chemische Umwandlung des natürlichen Morphins in Verbindungen morphinähnlicher Struktur,
- II Synthese und empirische Abwandlung einfacher Modellspezies,
- III Totalsynthese von Verbindungen morphinähnlicher Struktur.

Über den heutigen Stand der Forschung soll in dieser Reihenfolge berichtet werden.

### I. Chemische Umwandlung des natürlichen Morphins in Verbindungen morphinähnlicher Struktur

Die Arbeiten der ersten Gruppe gehen von der fertigen Molekel des Morphins (I) aus, deren funktionelle Gruppen in mannigfacher Weise abgeändert werden können. Diese Arbeiten reichen viele Jahre zurück bis in eine Zeit, als die Formel des Morphins noch nicht bekannt war. Bereits im Jahre 1916 wurde beispielsweise das Eudokal (II) dargestellt und in den Arzneischatz wegen seiner günstigen, das Morphin in gewisser Hinsicht ergänzenden Eigenschaften eingereiht.



Das Eudokal besitzt jedoch neben diesen günstigen schmerzlindernden Eigenschaften eine starke suchterzeugende Wirkung. Ebenso verhalten sich alle anderen lange bekannten Morphin-

präparate, so daß man vermuten kann, analgetische und suchterzeugende Wirkung seien nicht voneinander zu trennen.

Nach Aufstellung der obigen Morphinformel im Jahre 1925 erhielt die Forschung neue und starke Impulse in den Vereinigten Staaten, wo alle Kräfte durch den National Research Council zu dem „Drug Addiction Committee“ zusammengefaßt wurden, dem zahlreiche bedeutende Organisationen wie die Rockefeller-Stiftung, der U.S. Public Health Service usw. angehören. Innerhalb dieser Organisationen bilden die Universitäten von Virginia und Michigan besondere Forschungszentren; an ersterer wird die chemische Seite des Problems durch L. F. Small systematisch bearbeitet, in Michigan ist es N. B. Eddy und sein Arbeitskreis, der die neuen Substanzen pharmakologisch untersucht.

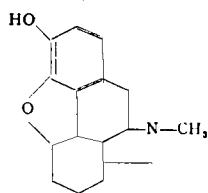
Die seit 1929 erzielten Forschungsergebnisse werden laufend vom National Institute of Health veröffentlicht; sie sind in den wesentlichen Punkten von Mitarbeitern der Roche-Unternehmungen in der Festschrift E. C. Barel 1946<sup>1)</sup> folgendermaßen kurz zusammengefaßt:

1. Blockierung der phenolischen Hydroxyl-Gruppe des Morphins durch Verätherung setzt die analgetische Wirkung stark herab.
2. Veränderungen an der alkoholischen Hydroxyl-Gruppe, wie Verätherung oder Ersatz durch Carbonyl-Sauerstoff, Wasserstoff, Halogen usw. erhöhen im allgemeinen Toxizität und Stärke der analgetischen Wirkung; dafür ist die Wirkung von kürzerer Dauer.
3. Öffnung der Sauerstoff-Brücke setzt die analgetischen und toxischen Wirkungen herab.
4. Substitution im aromatischen Ring setzt die pharmakologischen Wirkungen ebenfalls herab.
5. Substitution im alicyclischen Ring kann die Wirksamkeit erhöhen und auch erniedrigen, je nach den übrigen Merkmalen der Molekel. Einige Vertreter dieser Reihe zeigen eine deutliche Entkopplung verschiedener Morphin-Funktionen.
6. Überführung der tertiären Amino-Gruppe in die quartäre Ammonium-Gruppe bringt die Morphinwirkung weitgehend zum Verschwinden, dafür treten curare-ähnliche Wirkungen auf.
7. Öffnung des Piperidin-Ringes, wie bei der Darstellung der Morphinmethine, verursacht völligen Verlust der analgetischen Eigenschaften.

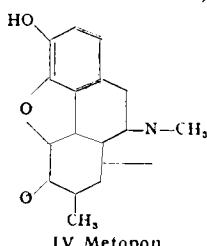
Zwei in neuerer Zeit aus dem Morphin bzw. Thebain gewonnene Substanzen sind in diesem Zusammenhang von Interesse. Das

<sup>1)</sup> A. L. Morrison u. H. Rinderknecht: Festschrift E. C. Barel 1946, 253.

Dihydro-desoxy-morphin (Desomorphin, III) ist durch eine besonders starke analgetische Wirkung ausgezeichnet, die diejenige des Morphins um mehr als das 5fache übertrifft. Es ist als „Permonid Roche“ im Handel. Dieser Substanz fehlt, wie man



III Desomorphin



IV Metopon

an der Formel sieht, sowohl die sekundäre alkoholische Hydroxyl-Gruppe, als auch die olefinische Doppelbindung des Morphins; die analgetische Wirkung ist also nicht an diese Substituenten im alicyclischen Ring gebunden.

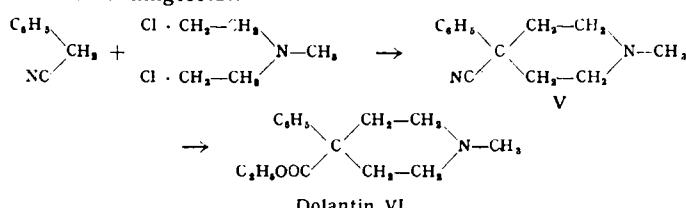
Ein anderes bemerkenswertes Morphin-Derivat ist das Methyl-dihydro-morphinon (Metopon), dem abgesehen von der vielleicht noch fraglichen Stellung der Methyl-Gruppe die Formel IV zukommt. Das Metopon ist viel stärker analgetisch wirksam als Morphin. Besonders interessant aber sind quantitative Versuche, die C. K. Himmelsbach<sup>2)</sup> mit diesem Stoff an morphinsüchtigen Menschen gemacht hat. Bei den Versuchspersonen konnte die gewohnte tägliche Morphin-Injektion ohne weiteres durch die bekannten Morphin-Derivate bei entsprechender Dosierung ersetzt werden. Allein bei Metopon war dies nur in beschränktem Maße möglich; auch bei größerer Dosierung traten alsbald die typischen Abstinenzerscheinungen auf.

Es wird aus diesen Versuchen gefolgert, daß entgegen der häufig ausgesprochenen Vermutung analgetische und suchterzeugende Effekte bei Morphinderivaten nicht miteinander gekoppelt sind, so daß man Hoffnung haben kann, auf dem beschrittenen Wege weiter zu kommen. Allerdings sind der Forschung in dieser Richtung durch die chemischen Eigenschaften des Morphins und die dadurch beschränkte Zahl der Umwandlungsmöglichkeiten gewisse Grenzen gesetzt. Überblickt man das vielseitige experimentelle Material, das sich in den letzten 20 Jahren angesammelt hat, so scheint es, daß man diesen Grenzen schon recht nahe gekommen ist.

## II. Synthese und empirische Abwandlung einfacher Modellsubstanzen

Ein ganz neues Gebiet wurde der Forschung durch die Arbeiten von O. Eisleb und O. Schaumann im Jahre 1939 erschlossen<sup>3)</sup>. Sie machten die völlig unerwartete Feststellung, daß der 4-Phenyl-1-methylpiperidin-4-carbonsäureäthylester (VI) außer den Eigenschaften als Spasmolytikum eine zentralanalgetische Wirkung von morphinartigem Charakter besitzt. Das Hydrochlorid dieser einfachen Verbindung ist nach 2jähriger klinischer Erprobung unter dem Namen „Dolantin“ in Deutschland in den Handel gebracht worden. In England heißt es „Pethidin“, in Amerika „Demerol“. Es besitzt eine suchterzeugende Wirkung, die aber nicht so „primärer“ Art zu sein scheint wie die des Morphins. Wenn nach extrem hoher und langer Dosierung eine Sucht beobachtet wird, so sind die Abstinenzerscheinungen verhältnismäßig milde.

Der in den Forschungslaboratorien der I.G.-Farbenindustrie von den Entdeckern eingeschlagene Weg zur Synthese des Dolantins ist außerordentlich einfach<sup>4)</sup>. Dichlordiäthylmethylamin wird mit Benzylcyanid bei Gegenwart von Natriumamid zum Piperidin-Derivat V umgesetzt.



Bei der nachfolgenden Umwandlung der Cyan-Gruppe in die Carboxy-Gruppe entsteht das Dolantin (VI).

<sup>2)</sup> J. Pharmacol. exp. Therapeut. 67, 239 [1939].  
<sup>3)</sup> Dtsch. med. Wschr. 65, 967 [1939].  
<sup>4)</sup> O. Eisleb, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1433 [1941].

Eine andere brauchbare Synthese für das Dolantin ist später von Bergel und Mitarbeitern<sup>5)</sup> in den Roche-Laboratorien ausgearbeitet worden.

Mit der Entdeckung des Dolantins hat, wie es häufig bei der Entdeckung von Arzneimitteln geschieht, ein Zufallstreffer in ein völlig neues Stoffgebiet geführt. Eine systematische Durchforschung des Neulandes kann in solchen Fällen nicht ausbleiben. An entscheidender Stelle steht in diesem Stadium der Entwicklung neben dem Chemiker der Pharmakologe, denn es gilt, große Serien chemischer Substanzen rasch und zuverlässig pharmakologisch zu sichten. Das ist nur im Tierversuch möglich. Bei der Beurteilung des in unserem Falle hauptsächlich interessierenden schmerzlindernden Effektes liegen die Dinge nicht so einfach wie bei vielen anderen Arzneimitteln. Auf der einen Seite haben wir die Teilvergänge von Ursache, Auslösung und Empfindung des Schmerzes beim Menschen, die wir nach dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse nur unvollkommen zu deuten und miteinander zu verknüpfen vermögen. Andererseits stehen wir vor der Unmöglichkeit, beim Tier die reine Schmerzlinderung als solche zu erkennen, ganz abgesehen von der mit jeder Tierart wechselnden, manchmal sogar ins Gegenteil umschlagenden therapeutischen Empfindlichkeit. Wegen der Bedeutung der Tierversuche für das vorliegende Problem sollen an dieser Stelle einige wichtige pharmakologische Testmethoden beschrieben werden.

## Morphin-Teste

1. Allgemeine Wirkungen des Morphins haben in verschiedenen Fällen zu brauchbaren Testmethoden geführt. Es ist bekannt, daß Morphin auf viele Tierarten eine zentralerregende Wirkung ausübt. Im Verhalten der Maus zeigt sich diese Wirkung in einer typischen, S-förmigen Schwanzhaltung. Dieses von Straub-Herrmann<sup>6)</sup> entdeckte „Morphin-Schwanz“-Phänomen läßt sich zu einer quantitativen Morphin-Bestimmung heranziehen? Katzen<sup>8)</sup> geraten durch Morphin in einen Zustand äußerster psychischer und motorischer Erregung, in dem sie Stundenlang herumtoben; gleichzeitig sind die Pupillen maximal geöffnet („Morphin-Erregung“). Sehr charakteristisch für Morphin ist ferner seine atemhemmende Wirkung bei Kaninchen (Dreser-Test). Die Herabsetzung der Atemfrequenz und des Minutenvolumens ist der angewendeten Morphindosis proportional<sup>9)</sup>. Dieser Test wird deshalb gern für vergleichende pharmakologische Prüfungen von Morphin-Derivaten herangezogen.

Eine ganz andere spezifische Wirkung wird bei Ratten und Mäusen ausgelöst, die auf kleine Dosen Morphin mit einer allgemeinen Depression antworten, die sich in einer auffallenden Verringerung der Motilität äußert. Die deprimierende Wirkung des Morphins läßt sich durch Messung der Spontanbeweglichkeit quantitativ erfassen, indem man die Versuchstiere auf einen kippbaren Teller setzt und dessen Schwankungen, die durch das Hin- und Herlaufen der Tiere verursacht werden, an elektrischen Kontakten registriert<sup>10)</sup>. Zwei weitere Methoden zur Bestimmung der Morphindepression stammen von Eddy. Für die erste Methode werden die Ratten in einem Irrgarten geschult, ihr Futter zu finden. Nach Injektion des Morphins wird die Zeit bestimmt, die verstreicht, bevor die trainierten Tiere ihr Futter zu suchen beginnen<sup>11)</sup>. Einfacher durchführbar ist die zweite Eddy-Methode: Wenn Ratten, die in Rückenlage gefesselt waren, befreit werden, so springen sie augenblicklich auf die Füße (righting reflex). Haben die Tiere jedoch 30 min. vor der Befreiung eine Morphin-Injektion erhalten, so bleiben sie längere Zeit (bis zu 20 sec.) auf dem Rücken liegen<sup>12)</sup>.

2. Die spezielle analgetische Wirkung von Morphin-Präparaten läßt sich auf mehrfache Weise feststellen. Die erste Versuchsanordnung dieser Art wurde 1929 von Haffner<sup>13)</sup> ange-

<sup>5)</sup> F. Bergel, A. L. Morrison u. H. Rinderknecht, J. chem. Soc. [London] 1944, 265.  
<sup>6)</sup> O. Herrmann, Biochem. Z. 39, 216 [1912].  
<sup>7)</sup> L. Mayer, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 161, 163 [1931].  
<sup>8)</sup> W. Straub, Biochem. Z. 41, 421 [1912].  
<sup>9)</sup> C. J. Wright u. F. A. Barbour, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 53, 34 [1935].  
<sup>10)</sup> W. Straub u. E. Friendt, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 195, 481 [1940].  
<sup>11)</sup> N. B. Eddy, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 45, 339 [1932].  
<sup>12)</sup> N. B. Eddy u. H. A. Howes, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 53, 430 [1935].  
<sup>13)</sup> F. Haffner, Dtsch. med. Wschr. 55, 731 [1929].

geben. Sie besteht einfach darin, daß Mäuse an der Schwanzwurzel mechanisch gereizt werden, z. B. durch Aufsetzen einer Arterienklammer. Das normale Tier fährt herum und sucht die Klammer mit der Schnauze zu entfernen, unter dem Einfluß von Morphin läßt dieser Reflex jedoch nach und bleibt schließlich ganz aus.

Dieser Test ist in der Folgezeit vielfach abgeändert und verbessert worden. Nach Eddy<sup>14)</sup> dient am besten die Katze als Versuchstier, die wie alle katzenartigen Raubtiere besonders morphinempfindlich zu sein scheint. Das Morphin wird intramuskulär injiziert, der auf den Schwanz ausgeübte Druck ist variier- und meßbar. Dieser Test hat große Vorzüge, weil er reproduzierbare Werte gibt, die mit den klinischen Erfahrungen am Menschen übereinstimmen; leider ist bei größerem Bedarf die Beschaffung des Tiermaterials verhältnismäßig kostspielig.

Von guter Morphin-Spezifität ist auch der Hildebrandt-Test<sup>15)</sup>. Als Versuchstiere dienen Meerschweinchen, die einem Temperaturreiz ausgesetzt werden. Berührt man die Tiere mit einem Reagenzglas oder einem ähnlichen Gerät, welches von warmem Wasser durchflossen ist, so ertragen sie Temperaturen bis zu 45°, ohne sich abzuwenden. Unter der Wirkung von Morphin steigt die Temperaturschwelle bis auf 60° an.

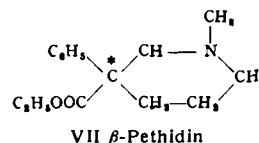
Exaktere Messungen gestattet die Wolff-Hardy-Methode<sup>16)</sup>, die kürzlich von Ercoli<sup>17)</sup> verbessert ist und seitdem in den Laboratorien der Roche Products Nutley, USA, angewendet wird. Als Versuchstiere dienen junge Albino-Ratten, denen das Morphin-Präparat unter die Haut gespritzt ist. Zur Erzeugung des Temperaturreizes bedient man sich einer konstanten Lichtquelle, deren Wärmestrahlung durch ein Brennglas auf einer Hautstelle des Tieres vereinigt werden. Man mißt die Zeit, bis das Tier die erste Abwehrreaktion zeigt. Unter den von Ercoli gewählten Bedingungen beträgt die maximale Versuchsdauer 15 sec. Wenn in dieser Zeit keine Reaktion erfolgt, so ist vollständige Analgesie eingetreten und der Versuch kann abgebrochen werden, da längere Einstrahlung nur zu Brandwunden führen würde, ohne einen Abwehr-Effekt zu verursachen. Man kann deshalb den Test am gleichen Tier sehr oft und rasch wiederholen und auf diese einfache Weise bequem eine Intensitäts-Zeit-Kurve der analgetischen Wirkung aufnehmen, was mit anderen Methoden nicht möglich ist. Außerdem spricht dieser Test ebenso wie der Temperaturtest von Haffner nur bei Morphin-Derivaten an; andere, z. T. pseudoanalgetisch wirkende Stoffe, wie Abkömmlinge der Pyrazolon- oder Salicylsäure-Reihe, oder Schlafmittel, sind unwirksam.

Einen anderen wertvollen Morphin-Test hat A. Weiss<sup>18)</sup> beschrieben. Ihm liegt die Beobachtung zu Grunde, daß die lokalanästhetische Wirkung des Novocains durch Morphin verstärkt wird. Der Versuch wird an Kaninchen durchgeführt, deren Augen mit Novocain behandelt sind. Berührt man den Augapfel der Tiere mit einer vibrierenden Borste, so zwinkern sie mit den Augenlidern. Sind dieselben Versuchstiere mit Morphin gespritzt, so bleibt der Lidschlag aus. Dieser Test ermöglicht eine exakte Einstufung der analgetisch wirksamen Präparate; er liefert überdies die gleichen Verhältniswerte wie die Atemhemmungs-Methode, die ebenfalls am Kaninchen durchgeführt wird. Der Weiss-Test ist auch für Versuche am Menschen brauchbar.

Es ist klar, daß man bei der Übertragung dieser verschiedenartigen, im Tiertest erhaltenen Befunde auf den Menschen sehr vorsichtig sein muß. Unter allen Lebewesen erscheint der Mensch gegen Morphin als am meisten empfindlich, aber auch von Mensch zu Mensch bestehen in dieser Hinsicht bedeutende Unterschiede. Ferner können Schein- oder Ausnahmebefunde am Tier leicht zu Irrtümern führen; so wirkt z. B. das Codein bei Kaninchen sehr stark krampferregend im Vergleich zum Morphin, während es für den Menschen viel weniger giftig ist als Morphin. Aus diesen Gründen gibt es keine Sicherheit, welche die Wirkungen einer nur in einem Tiertest erprobten Substanz auf den menschlichen Organismus abzuschätzen gestattet. Wohl aber kann man nach mehreren Versuchen an verschiedenen Tierarten mit Bestimmtheit sagen, ob die untersuchte Substanz morphinähn-

liche Wirkungen besitzt oder nicht, und auch ungefähr die Intensität der analgetischen Wirkung im Vergleich zum Morphin angeben.

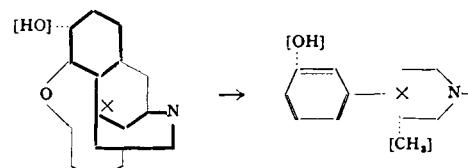
Nachdem mit der Entdeckung des Dolantins zum ersten Male gezeigt war, daß die komplizierte Molekel des Morphins therapeutisch in gewisser Weise durch ein einfaches Piperidin-Derivat ersetzt werden kann, hat man die Synthese ähnlicher, einfacher Modellsubstanzen auf breitesten Basis in Angriff genommen. Es ist ein merkwürdiges Spiel des Zufalls, daß die zuerst erhaltene Verbindung, das Dolantin, bis heute bezüglich seiner pharmakologischen Wirksamkeit und leichten Zugänglichkeit nicht übertragen werden konnte. Als Analgetikum mit dem Dolantin ungefähr gleichwertig ist das neuerdings von Bergel u. Mitarb.<sup>19)</sup> synthetisierte „β-Pethidin“ (VII), welches im Gegensatz zum Dolantin



VII β-Pethidin

asymmetrisch gebaut ist. Man hat festgestellt, daß die linksdrehende Form des β-Pethidins wesentlich aktiver ist als die rechtsdrehende Form<sup>20)</sup>. Die bisherigen Erfahrungen mit β-Pethidin in klinischen Versuchen sprechen dafür, daß seine suchterzeugende Wirkung noch geringer ist als die des Dolantins.

Es ist sehr auffallend, daß das Dolantin nicht nur die analgetische Wirkung des Morphins besitzt, sondern auch einige andere allgemeine Wirkungen, wie die suchterzeugende Wirkung, mit dem Morphin teilt. Man fragt sich deshalb unwillkürlich, ob nicht auch chemisch zwischen beiden Stoffen eine Verwandtschaft besteht. In der Tat haben beide Formeln gewisse Bezirke gemeinsam. Hebt man einige Ringpartien im Morphin-Gerüst wie in der nachfolgenden Skizze besonders hervor, so ist leicht zu erkennen,



daß das Dolantin als 4-Phenylpiperidin-Derivat ein Teilstück der Morphin-Formel ist. Dieser Zusammenhang ist vielleicht zufällig, aber auf jeden Fall sehr auffällig.

Mehrere Beobachtungen sprechen dafür, daß die Gegenüberstellung der Formeln begründet ist: Dolantin-Abkömmlinge können nur dann voll wirksam sein, wenn das Kohlenstoffatom 4 des Piperidin-Ringes, in obigen Formeln durch ein Kreuz gekennzeichnet, quartär wie im Morphin ist. Ferner kann man feststellen, daß eine Methyl-Gruppe am Piperidin-Ring die analgetische Wirkung der Substanz erhöht. Durch diese Methyl-Gruppe wird der vierte Ring der Morphin-Molekel angedeutet. Die Einführung einer phenolischen Hydroxyl-Gruppe wie im Morphin verändert die Wirksamkeit des Dolantins nicht. Nach Morrison und Rinderknecht<sup>1)</sup> ist es denkbar, daß die phenolische Hydroxyl-Gruppe im Morphin lediglich zur Aktivierung der benachbarten Sauerstoff-Brücke dient, daß sie also nicht für den analgetischen Effekt des Morphins direkt notwendig ist. Wegen der experimentellen Schwierigkeiten ist es nicht möglich, diese Hypothese durch Abbau der Morphinmolekel zu beweisen. Da das Dolantin keine Sauerstoff-Brücke enthält, ist in ihm eine metastabile phenolische Hydroxyl-Gruppe auch nicht erforderlich. In diesem Zusammenhang sind aber die Derivate des Meta-Hydroxydolantins von Interesse: Acetylierung verändert, wie beim Morphin, die analgetische Wirkung kaum; Methylierung setzt sie dagegen stark herab, was auch bei der Überführung des Morphins in Codein der Fall ist.

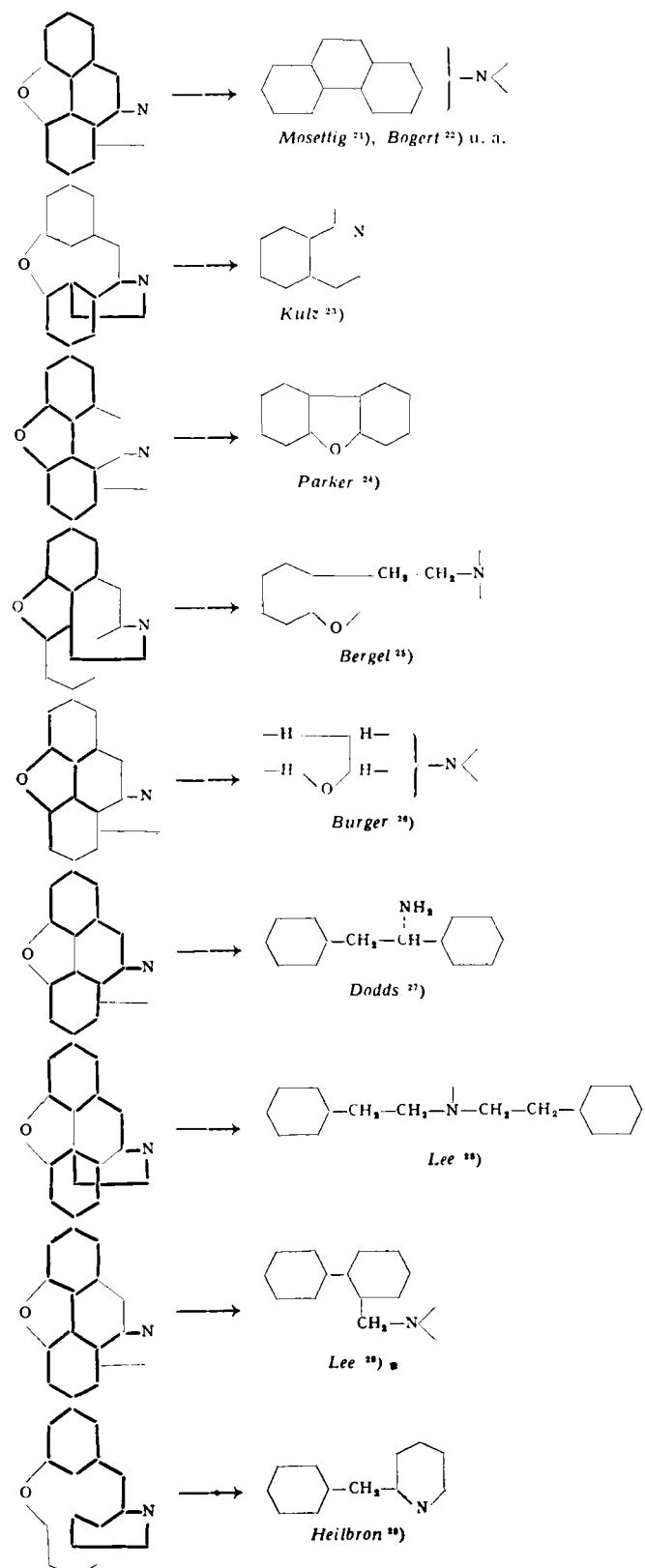
Diese formale Übertragung der Formeln hat ihre Grenzen; das sieht man am Beispiel des β-Pethidins. Es bedarf keiner Begründung, daß derartige Schattenspiele des Chemikers vorläufig nur tastende Versuche sind, deren tieferer Sinn – oder Unsinn –

<sup>14)</sup> N. B. Eddy, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 45, 339 [1932].  
<sup>15)</sup> F. Hildebrandt, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 174, 405 [1934].

<sup>16)</sup> J. D. Hardy, H. G. Wolff u. H. Govdell, J. Clin. Invest. 19, 649 [1940].  
<sup>17)</sup> N. Ercoli u. M. N. Lewis, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 84, 301 [1945].  
<sup>18)</sup> Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 167, 177 [1932].

vielleicht später von Fall zu Fall aufgedeckt werden wird. Entscheidend ist hier der praktische Wert dieser Forschungsweise, hat man doch so, gerade in der Chemotherapie, häufig große Erfolge erzielt.

Nach dem Dolantin-Muster hat man viele andere Teilstücke des Morphins konstruiert. Die bisher synthetisierten und pharmakologisch geprüften Verbindungstypen seien in folgender Tabelle zusammengestellt.



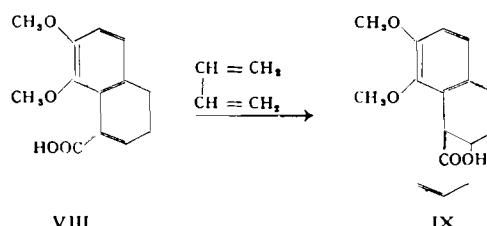
Keine dieser Verbindungen hat sich als brauchbares Analgetikum erwiesen, die meisten waren sehr schwach oder überhaupt nicht wirksam.

Überblicken wir rückschauend das große experimentelle Material, das von zahlreichen Forschungslaboren bisher zusammengetragen wurde, so erscheint das praktische Ergebnis relativ gering. Wenn auch viele der synthetisierten Substanzen gute analgetische Eigenschaften besitzen, so fehlen ihnen stets manche Merkmale, die man beim natürlichen Morphin, trotz seiner suchterzeugenden Wirkung, besonders schätzt. Auch die Spitzenleistungen wie Desmophin oder Dolantin haben es deshalb nicht vermocht, das Morphin aus seiner souveränen Stellung als schmerzlinderndes Mittel zu verdrängen.

### **III. Totalsynthese von Verbindungen morphinähnlicher Struktur**

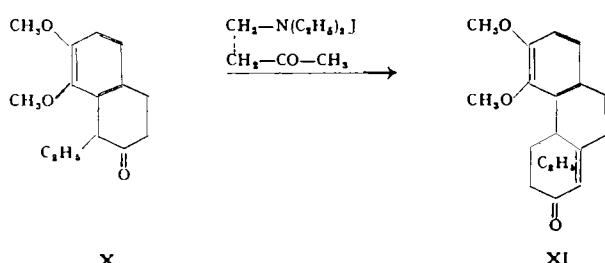
Die Totalsynthese des Morphins wird bereits seit Liebigs Zeiten als ein besonders erstrebenswertes Ziel angesehen. Die Königlich Preußische Akademie der Wissenschaften zu Berlin hat im Jahre 1870 sogar einen Preis von 100 Dukaten für die Lösung dieses Problems ausgesetzt. Wir wundern uns heute nicht, daß damals die Lösung nicht gelang, bevor die Konstitution des Morphins ermittelt war, aber auch jene 100000 Dollar, die 1925 ein Fabrikant in New York stiftete, haben die Forschung nicht beflügeln können. Bis heute ist das Problem der Morphin-Synthese unge löst geblieben, doch lohnt es sich, die bisher auf diesem Gebiete geleistete Vorarbeit zu beschreiben.

Im Jahre 1936 sind zum ersten Male synthetische Versuche mit positivem Teilerfolg veröffentlicht worden. Der von Fieser<sup>30</sup> eingeschlagene Weg geht aus von der Dihydronaphthalin-carbonsäure VIII, die mit Butadien umgesetzt das Tetrahydro-phenanthren-Derivat IX ergibt. Die Formel des Reaktionsproduktes



hat mit dem Phenanthren-Gerüst des Morphins den substituierten aromatischen Ring und das quartäre Kohlenstoffatom am richtigen Platz gemeinsam. Man ist jedoch synthetisch bisher nicht über diese Stufe hinausgekommen, denn es war unmöglich, die sehr wenig reaktionsfähige Carboxyl-Gruppe in geeigneter Weise umzuwandeln.

Eine Substanz ähnlichen Typs hat 1944 Robinson<sup>31)</sup> dargestellt, indem er das  $\beta$ -Tetralon-Derivat X mit 4-Diäthylamino-butanon-2-jodmethyle zur Verbindung XI umsetzte. Damit ist man bereits sehr nahe an gewisse stickstoff-freie Abbauprodukte



der Morphin-Reihe herangekommen und es ergibt sich die Möglichkeit, auf diese Weise die in der Morphin-Forschung noch fehlende Verbindung zwischen Abbau und Synthese herzustellen.

Eine weitere Arbeit aus dem Oxfordner Laboratorium hat im März 1947 *Barltrop*<sup>32)</sup> veröffentlicht. Durch Kondensation des Methyltetralons XII mit  $\beta$ -Chloräthyl-diäthylamin entsteht die Verbindung XIII, die durch nachfolgende Behandlung mit Brom

<sup>11)</sup> E. Mosettig u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. 1930-1940.

<sup>11</sup>) E. Mosettig u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. 1930-1940.  
<sup>11</sup>) J. T. Cassady u. M. T. Bogert, J. Amer. chem. Soc. 61, 3055 [1939].

<sup>22)</sup> Kütz u. Mitarb., D. R. P. 185733.

<sup>24)</sup> W. H. Kirkpatrick u. P. T. Parker, J. Amer. chem. Soc. 57, 1123 [1935].  
<sup>25)</sup> F. Bergel, J. W. Haworth, A. L. Morrison u. H. Rinderknecht, J. chem.

*J. P. Berger, J. W. Haworth, A. E. Morrison et al.* *Proc. Roy. Microbiol. Soc. [London]* 1944, 261.

<sup>21</sup>) A. Burger u. G. H. Harness, J. Amer. chem. Soc. 65, 2382 [1943].  
<sup>22</sup>) E. C. Dodds, W. Lawson u. P. C. Williams, Proc. Roy. Soc., [London],

"*E. C. Dodds, W. L.*  
*Ser. B., 132, 119*"

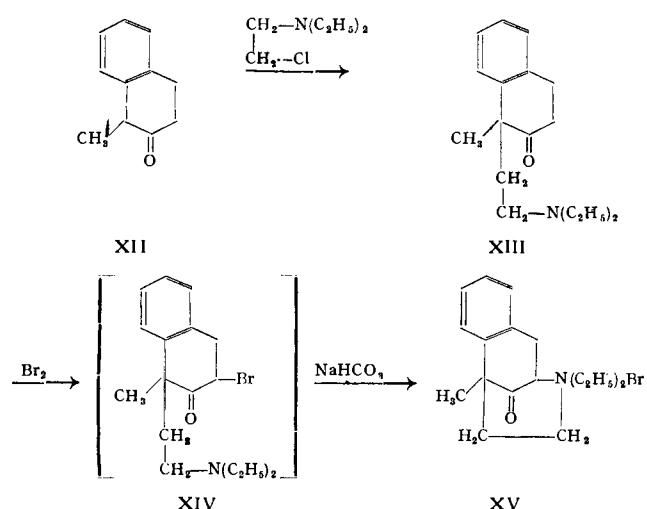
<sup>22</sup>) J. Lee, A. Ziering, L. Berger u. St. D. Heineman: Festschrift E. C. Barell 1946, 264.  
<sup>23</sup>) R. M. Anker, A. H. Cook u. I. M. Heilbron, J. chem. Soc. [London]

<sup>38</sup>) J. E. Eisinger and H. A. Holmes, J. Amer. Chem. Soc., 58, 2319 [1936].

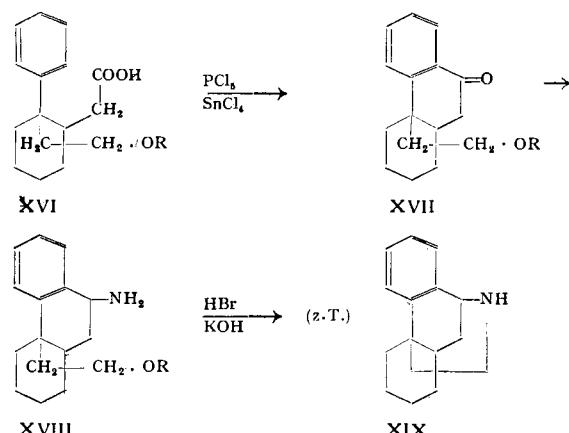
20) L. F. Fieser u. H. A. Holmes, J. Amer. chem. Soc. 58, 231  
21) R. Ghos u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1944, 506

<sup>32</sup>) J. A. Barltrop, J. chem. Soc. [London], 1947, 399.

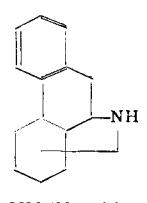
und Natriumcarbonat vermutlich über XIV in die quartäre Base XV übergeht. Dieser neue Stoff hat mit der Morphinmolekel Ringe gemeinsam. Die geeignete Anordnung seiner Substituenten läßt es möglich erscheinen, daß auf diesem Wege auch der noch fehlende carbocyclische Ring des Morphins angeschlossen werden kann.



Die neuere Literatur enthält ferner eine bemerkenswerte Arbeit von Newman<sup>33)</sup>, in der das angulär substituierte Phenanthren-Derivat XVI durch eine intramolekulare Friedel-Crafts-Reaktion aus der Säure XVI gewonnen wird. Die Keto-Gruppe des Stoffes



XVII läßt sich auf bekannte Weise in eine Amino-Gruppe überführen, wonach der Ringschluß mit der Seitenkette, wenn auch mit minimaler Ausbeute, zu XIX möglich ist. Das vermutliche Endprodukt der Synthese XIX mit dem 7gliedrigen heterocyclischen Ring zeigt, daß auf ähnlichen Wege vielleicht auch die gesuchte isomere Verbindung XX zugänglich sein dürfte. Versuche in dieser Richtung hat Newman in der oben genannten Arbeit bereits angekündigt.



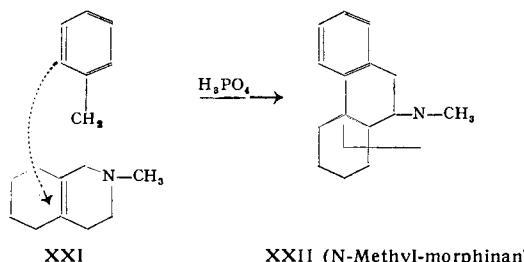
XX (Morphinan)

Die Synthese einer Substanz vom Typus XX, welcher die vier charakteristischen Ringe des Morphins enthält und für die deshalb der Name „Morphinan“ vorgeschlagen sei<sup>34)</sup>, ist dem Verfasser inzwischen auf einem anderen, sehr einfachen Wege gelungen. Die Überlegungen, welche auf diesen Weg geführt haben, und die Einzelheiten der Synthese sind inzwischen teilweise veröffentlicht<sup>35)</sup>.

<sup>33)</sup> M. S. Newman u. B. J. Magerlein, J. Amer. chem. Soc. 69, 942 [1947].  
<sup>34)</sup> Der Name „Morphinan“ geht auf eine Anregung von Sir Robert Robinson zurück, nachdem sich herausgestellt hat, daß der ursprünglich vorgesehene Name „Morphan“ (vgl. diese Ztschr. 59, 26 [1947]) von Barltrop (l. c.) zur Bezeichnung des 2-Azabicyclo[3 : 3 : 1]nonans vorweggenommen ist.

<sup>35)</sup> R. Grewe, Naturwiss. 33, 333 [1946].

Wenn man das 1-Benzyl-N-methyl-oktahydroisochinolin XXI, eine Base, die sehr leicht auf verschiedenen Wegen zugänglich ist, mit Phosphorsäure erwärmt, so tritt glatt Ringschluß ein und es entsteht in guter Ausbeute das gesuchte N-Methylmorphinan XXII. Der Pfeil in Formel XXI gibt an, wie dieser eigenartige



Ringschluß zustande kommt, bei der sich der Benzolkern an die sonst so reaktionsträge, zwei Ringen gemeinsame Doppelbindung anlagert, so daß eine angulare Phenyl-Gruppe entsteht. Für diese Reaktion gibt es in der Literatur keine Analogie. Sie hat jedoch große Ähnlichkeit mit den theoretischen Vorstellungen, die sich Robinson über die Bildung des natürlichen Morphins im pflanzlichen Zellsaft gemacht hat, wonach 1-Benzyl-isochinolin-Derivate die natürlichen Vorstufen der Morphin-Alkaloide sind. Die oben formulierte Reaktion zeigt, daß derartige Ringschlüsse in der Tat experimentell möglich sind.

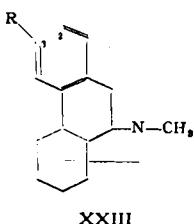
Mit dem Ringschluß zum N-Methylmorphinan XXII ist erstmals die Totalsynthese einer Substanz mit Morphinstruktur gelungen. Es ist deshalb ziemlich wahrscheinlich, daß der neue Stoff eine gewisse pharmakologische Wirkung entfaltet. Diese Erwartungen werden noch übertroffen durch die ausgesprochen starken morphinähnlichen Eigenschaften des N-Methylmorphinans. Das synthetische Produkt erzeugt bei der Maus den typischen „Morphin-Schwanz“, bei der Katze die „Morphinerregung“ und bei Kaninchen die Atemhemmung in gleicher Weise wie das Morphin! Außer diesen für das Morphin typischen allgemeinen zentralerregenden Wirkungen ruft das N-Methylmorphinan im Tierversuch auch eine starke Analgesie von morphinähnlichem Charakter hervor. Quantitative Messungen am Meerschweinchen und an der Ratte zeigen, daß die schmerzlindernde Wirkung nur wenig geringer ist als die des Morphins.

Dieses Ergebnis der pharmakologischen Prüfung ist deshalb besonders bemerkenswert, weil das synthetische Produkt lediglich das Grundgerüst des natürlichen Morphins, aber keine sauerstoffhaltige Gruppe und deshalb auch völlig andere chemische Eigenschaften wie das Morphin besitzt. Man kann diesen Befund nicht erklären – es sei denn, daß man die früheren Erkenntnisse in der Morphin- und Dolantin-Reihe zum Vergleich heranzieht. Man sieht am Beispiel des Dolantins, daß Substanzen mit typisch basischen Eigenschaften in vieler Hinsicht morphinähnlich wirken können. Andererseits machen es die pharmakologischen Untersuchungen an Morphin-Derivaten wahrscheinlich, daß sich Hydroxyl-Gruppe und Doppelbindung im alicyclischen Kern der Morphinmolekel gegenseitig stützen; fehlen sie beide, („Desomorphin“), so bleibt die Morphin-Wirkung trotzdem erhalten. Über die Entbehrlichkeit der beiden Sauerstoff-Gruppen im benzolischen Kern haben schon früher Fourneau sowie Morrison und Rinderknecht<sup>1</sup> ähnliche Betrachtungen angestellt. Die jetzt tatsächlich gefundenen pharmakologischen Wirkungen des N-Methylmorphinans, dem alle genannten funktionellen Gruppen des Morphins fehlen, sind eine schöne Bestätigung dieser Vermutungen.

Die Synthese des N-Methylmorphinans enthält ein neues Ringschlußprinzip das chemisch in weitem Umfange variierbar ist und zahlreiche Substanzen mit Morphinstruktur zugänglich macht<sup>36)</sup>. So ist die Erweiterung der Synthese auf 3-substituierte Morphinan-Derivate XXIII, ausgehend von den entsprechenden para-substituierten Benzyl-Verbindungen des Oktahydroisochinolins durch Ringschluß mit Phosphorsäure ohne weiteres möglich. Andererseits liefert das N-Methylmorphinan bei der Nitrierung ein Gemisch der 2- bzw. 3-substituierten Mono-

<sup>36)</sup> Vermutlich wird die neue Ringschlußidee bereits in anderen Laboratorien erfolgreich verwertet. Seitens der chemischen Industrie scheinen diese Arbeiten auch zu entsprechenden Patentanmeldungen durch Hoffmann-La Roche geführt zu haben.

Nitro-Verbindungen, die einzeln durch Reduktion und Diazotierung auf die übliche Weise in 2- bzw. 3-Oxy-N-methylmorphinan überführt werden können.



In pharmakologischer Hinsicht beanspruchen die 3-Oxy-Derivate des N-Methylmorphinan ein besonderes Interesse, weil bei ihnen die Oxy-Gruppe an der gleichen Stelle steht wie im Morphin. Befindet sich in 3-Stellung eine freie phenolische Hydroxyl-Gruppe (XXIII, R = OH), so zeigt der Stoff alle für das Morphin charakteristischen Allgemeinwirkungen. Analgetisch ist das 3-Oxy-N-Methylmorphinan im Rattenversuch dem Morphin hinsichtlich Grenzdosis, Intensität und Dauer überlegen, am Meerschweinchen hat es jedoch eine schwächere Wirkung als Morphin. Die 3-Oxy-Verbindung ist also dem hydroxyl-freien N-Methylmorphinan nicht wesentlich überlegen. Methylierung der phenolischen Hydroxyl-Gruppe zu XXIII (R = OCH<sub>3</sub>) setzt die analgetische Wirkung stark herab, Acetylierung dagegen bewirkt am Meerschweinchen

eine stärkere Analgesie als Morphin, die Wirkung ist aber von kürzerer Dauer.

Ähnliche Wirkungsverschiebungen sind von den entsprechenden methylierten und acetylierten Morphin-Derivaten bekannt; besonders auffallend sind aber die gleichen Parallelen vom Dolantin zum Meta-Hydroxydolantin und dessen Derivaten. Die früheren Modellvorstellungen an der Dolantin-Moleköl erhalten damit eine weitere Stütze.

Die Synthese von Morphinan-Derivaten, die im alicyclischen Ring geeignet substituiert sind, erscheint in gleicher Weise möglich. Da das Grundgerüst des Morphans wahrscheinlich mit dem des Morphins sterisch übereinstimmt (cis-Dekalin-Typ) und auch Methoden bekannt sind, „offene“ Morphin-Derivate mit einer Sauerstoff-Brücke zu versehen, dürfte das neue Ringschlußprinzip zahlreiche morphinähnliche Basen zugänglich machen, deren pharmakologische Untersuchung mit Rücksicht auf das Sucht-Problem von besonderem Interesse ist. Im gleichen Rahmen bietet sich auch erstmalig eine diskutierbare Grundlage für die praktische Totalsynthese des natürlichen Morphins.

*In A. Windaus verehre ich meinen einzigartigen Lehrer, der mein ganzes Studium seit 1931 gelenkt hat und dessen Forschungsweise später in jahrelanger Zusammenarbeit für mich ein Vorbild war. Zur Beschäftigung speziell mit dem Morphinproblem wurde ich durch A. Butenandt angeregt, der damals in der Windausschen Schule in Göttingen wirkte und dessen Vorlesungen auf dem Alkaloid-Gebiet auf mich einen nachhaltigen Eindruck machten.*

Eingeg. am 24. Juli 1947. [A 61].

## Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der chromatographischen Adsorption

Von Prof. Dr. HANS BROCKMANN, aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen

1. Der Adsorptionsvorgang
2. Die Variation des Adsorptionsmilieus
3. Adsorbentien mit abgestufter Adsorptionsaktivität
4. Die „elutropie“ Reihe der Lösungsmittel

5. Konstitution und Adsorption
6. Chromatographische Trennung farbloser Substanzen
7. Das Verteilungchromatogramm

Durch die chromatographische Adsorption ist die Chemie um eine Trennungsmethode bereichert worden, die eine Verarbeitung auch kleinsten Mengen gestattet und dadurch ausgezeichnet ist, daß sie oft gerade dort eine verblüffende Leistungsfähigkeit zeigt, wo die klassischen Trennungsverfahren versagen. Die Zahl der Beispiele, die ihre erfolgreiche Anwendung auf den verschiedensten Gebieten der Chemie demonstrieren, ist sehr groß und nimmt noch dauernd zu. Diesen Erfolgen ist es wohl zuzuschreiben, daß man der Frage, ob sich die Methode durch eine systematische Untersuchung ihrer Grundlagen noch verfeinern läßt, lange Zeit wenig Beachtung geschenkt hat. Wir haben uns mit dieser Frage im Zusammenhang mit Arbeiten auf dem Naturstoffgebiet etwas eingehender beschäftigt, denn hier ist die chromatographische Adsorption oft das einzige Verfahren, das die Isolierung unbekannter Verbindungen ermöglicht und daher ein besonderes Bedürfnis vorhanden, die Methode wirklich bis an die Grenzen ihrer Leistungsfähigkeit auszunutzen. Zwei Ziele sollten bei unseren Versuchen erreicht werden:

1. Eine Steigerung der Trennleistung durch Anwendung von Adsorbentien mit abstuferbarer und in weiten Grenzen variierbarer Aktivität sowie durch Verwendung von Lösungsmitteln mit abstuftbarem Elutionsvermögen.
2. Eine Verbesserung der Methoden zur chromatographischen Trennung farbloser Verbindungen.

Einige unserer Ergebnisse sollen zusammen mit denen anderer Autoren, die in ähnlicher Richtung gearbeitet haben, im folgenden geschildert werden.

### Der Adsorptionsvorgang

Die zur Chromatographie verwendeten Adsorbentien sind fast ausnahmslos Oxyde, Oxyhydrate oder Salze, also polar gebaute Stoffe (hydrophile Adsorbentien), und die sich an ihrer Oberfläche abspielenden Adsorptionsvorgänge sog. chemische Adsorptionen, bei denen sich, je nachdem, ob der Adsorbent in dissoziierter oder undissoziierter Form vorliegt, zwei Reaktionsweisen unterscheiden

lassen. Die Bindung dissoziierter Verbindungen erfolgt fast immer auf dem Wege der Austauschadsorption, die nichts anderes ist als eine doppelte Umsetzung zwischen den Ionen des Adsorbenden und denen des Adsorbens. Die Austauschadsorption ist im wesentlichen auf wäßrige Lösungen beschränkt und dadurch charakterisiert, daß nicht die ganze Moleköl des Adsorbenden, sondern nur ein Teil davon als Ion gebunden wird. Chromatographisch wurde sie in den letzten Jahren vielfach mit Erfolg verwendet<sup>1)</sup>, besonders zur Trennung von Aminosäuren<sup>2)</sup>. Auf ihre Bedeutung in biologischer Hinsicht hat kürzlich Bersin<sup>3)</sup> hingewiesen.

Wir wollen im folgenden die Austauschadsorption unberücksichtigt lassen und uns auf die zweite der beiden oben genannten Adsorptionsarten, auf die Adsorption undissoziierter Verbindungen aus nicht wäßrigen Lösungsmitteln beschränken, die als eigentliche Domäne der Chromatographie anzusehen ist. Bei ihr werden polare bzw. polarisierbare Verbindungen von den an der Oberfläche des Adsorbens liegenden Bausteinen des Kristallgitters (Ionen) additiv gebunden, weshalb man hier, um den Unterschied zur Austauschadsorption zu betonen, auch von Additionsadsorption<sup>1)</sup> spricht. Die Kräfte, die den Adsorbenden binden, sind die gleichen, die für den Zusammenhalt des Gitters verantwortlich sind. Sie wirken bei den an der Oberfläche liegenden Gitterbausteinen z. T. nach außen, besonders stark an den „aktiven Stellen“ d. h. dort, wo Ionen nach mehreren Seiten freiliegen, wie es an den Kanten, Spitzen und Bruchstellen der kristallinen Partikel des Adsorbens und an den Fehlstellen des Gitters der Fall ist. Diese zuerst von Haber und später von Rheinboldt und Wedekind<sup>4)</sup> vertretene Auffassung der Adsorptionskräfte als Randkräfte des Gitters macht verständlich, daß die Adsorptionsaktivität der hydrophilen Adsorbentien durchweg der Härteskala parallel geht, die ja ein gewisses Maß für die Größe der Gitterkräfte gibt.

<sup>1)</sup> Vgl. G. Hesse, Adsorptionsmethoden im Chemischen Laboratorium, Berlin 1943, S. 32.

<sup>2)</sup> Zusammenfassung bei Th. Wieland, diese Ztschr. 58, 213 [1943].

<sup>3)</sup> Th. Bersin, Naturwiss. 33, 108 [1946].

<sup>4)</sup> H. Rheinboldt u. E. Wedekind, Kolloidchem.-Beih. 17, 118 [1923].