

227. Ludwig Knorr: Zur Kenntniss des Morphins.

[Zweite Mittheilung.]

(Eingegangen am 3. Mai.)

Ueber die Spaltungsproducte des Methylmorphimethins.

In meiner früheren Mittheilung ¹⁾ habe ich gezeigt, dass aus dem Methylmorphimethin Dimethylamin, aus dem Methylmorphimethinmethylhydroxyd Trimethylamin abgespalten werden kann.

Ich zog aus diesen Resultaten den Schluss, dass von den drei Kohlenstoffatomen, welche ausserhalb des Phenanthrenkernes im Morphin anzunehmen sind, eines als Methyl an den Stickstoff des Morphins gebunden ist, dass das Morphin demnach sehr wahrscheinlich, entgegen der bisherigen Annahme, keinen Pyridinring enthält.

Das nähere Studium der Spaltungsproducte des Methylmorphimethins durch Essigsäureanhydrid hat mich inzwischen zu Beobachtungen geführt, welche geeignet sind, auch die Bindungsverhältnisse der zwei letzten noch räthselhaften Kohlenstoffatome und des indifferenten dritten Sauerstoffatomes im Morphin aufzuklären.

Ich habe bereits in der ersten Mittheilung flüchtig erwähnt, dass ausser dem Dimethylamin noch drei andere Verbindungen in der bei der Behandlung des Methylmorphimethins mit Essigsäureanhydrid resultirenden Masse beobachtet werden konnten. Es sind das:

1. das Acetylmethylendioxyphenanthren vom Schmelzpunkt 131°, das schon v. Gerichten und O. Fischer beschrieben haben;
2. eine ölige Base, die nicht zum Erstarren gebracht, aber in Form ihres krystallisirenden Jodmethylates analysirt werden konnte.

Der Schmelzpunkt dieses Jodmethylates stimmt zwar nicht mit dem des Methylmorphimethinjodmethylates und dem des Acetylmethylmorphimethinjodmethylates überein, die analytischen Zahlen zeigen jedoch mit Sicherheit, dass die Base dem Methylmorphimethin jedenfalls sehr nahe steht und wahrscheinlich ein unreines Methylmorphimethin darstellt, das der Zersetzung durch das Essigsäureanhydrid entgangen ist.

Gefunden	Ber. für Methylmorphimethinjodmethylat $C_{20}H_{26}NO_3J$	Ber. für Acetylmethylmorphimethinjodmethylat $C_{22}H_{28}NO_4J$
C 52.6	52.7	53.1 pCt.
H 5.8	5.7	5.6 ›
N 3.1	3.1	2.8 ›

¹⁾ Diese Berichte XXII, 181.

3. Aus dem Reaktionsgemisch lässt sich endlich ein stickstoffhaltiges Spaltungsproduct des Methylmorphimethins isoliren, das für die Frage nach der Constitution des Morphins von der allergrössten Wichtigkeit ist. Es ist dies das β -Oxyäthyl dimethylamin¹⁾:



ein Zwischenglied zwischen Oxäthylamin und Cholin, das bereits von Ladenburg²⁾ nach der Wurtz'schen Methode durch Einwirkung von Chlorhydrin auf Dimethylamin gewonnen und unter dem Namen Dimethyläthylalkin beschrieben ist.

Gewinnung des Oxyäthyl dimethylamins aus dem Methylmorphimethin.

Nach vielen Versuchen blieb ich bei dem folgenden Verfahren stehen.

Methylmorphimethin wird mit der achtfachen Menge Essigsäureanhydrid 3—4 Tage lang auf 160—190° erhitzt. Aus der Reaktionsmasse destillirt man das Essigsäureanhydrid ab, bis das Thermometer höchstens 150° zeigt, fügt nochmals Essigsäureanhydrid zu und destillirt abermals in derselben Weise ab. Das Oxyäthyl dimethylamin geht dabei fast vollständig in Form des Acetylderivates mit dem Essigsäureanhydrid über. Die rückständige Masse giesst man in verdünnte Salzsäure ein, schüttelt kräftig durch und sammelt die ausgeschiedenen Flocken in Aether. Der Aether hinterlässt das Acetylmethyl dioxypheanthren als krystallinisch erstarrende Masse, die zweckmässig aus Alkohol umkrystallisirt wird. Aus der salzsauren Mutterlauge des Phenanthrenkörpers scheidet Natronlauge die ölige Base aus, die der Zersetzung durch das Essigsäureanhydrid entgangen ist. Das abdestillirte Essigsäureanhydrid wird in kochendem Wasser gelöst und die Lösung mit überschüssiger Salzsäure auf dem Wasserbade eingedampft. Es bleibt salzsaures Oxyäthyl dimethylamin gemengt mit wenig salzsaurem Dimethylamin zurück.

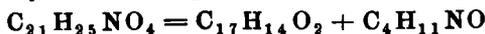
Bei einem quantitativ durchgeführten Versuche wurden aus 10 g Methylmorphimethin, das 72 Stunden mit Essigsäureanhydrid auf 160—190° erhitzt worden war, 6 g Base zurückgewonnen.

¹⁾ In der vorigen Mittheilung habe ich bereits ein öliges Product erwähnt, das damals auf ziemlich complicirte Weise aus dem Methylmorphimethin abgespalten worden war. Dasselbe ging zwischen ca. 100—186° über (in der früheren Mittheilung steht in Folge eines Druckfehlers 160—186°) und enthielt, wie die nähere Untersuchung ergab, als Hauptbestandtheil das Acetylderivat des β -Oxyäthyl dimethylamins.

²⁾ Diese Berichte XIV, 2408.

Aus den übrigen 4 g hatten sich 3.2 g Acetylmethylendioxyphenanthren und 1.5 g salzsaures Oxyäthyl dimethylamin gebildet, d. i. für beide Körper ca. 90 pCt. der theoretischen Menge.

Es geht daraus hervor, dass die Spaltung des zunächst gebildeten Acetylmethylmorphimethins¹⁾ in Acetylmethylendioxyphenanthren und Oxyäthyl dimethylamin²⁾ sich glatt nach der Gleichung:



vollzieht.

Oxyäthyl dimethylamin.

Zur Gewinnung der freien Base wurde das Hydrochlorat in wenig Wasser gelöst und mit festem Aetzkali zerlegt. Das abgeschiedene Oel wurde abgehoben oder mit Aether gesammelt und über Baryumoxyd getrocknet und destillirt. Es ging zwischen 128—130° vollständig über und zeigte alle Eigenschaften des zum Vergleich dargestellten Dimethyläthylalkins von Ladenburg.

Analyse:

	Gefunden	Ber. für $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}$	Gefunden von Ladenburg
C	53.01	53.93	51.66 pCt.
H	12.22	12.36	12.18 >
N	15.5	15.72	15.79 >

Das Ergebniss der Analyse zeigt, dass auch die über Baryumoxyd getrocknete Base noch etwas Wasser hartnäckig zurückhält. Auch Ladenburg ist es nicht gelungen, das Dimethyläthylalkin wasserfrei zu gewinnen.

Das Goldsalz des Oxyäthyl dimethylamins gleicht vollständig demjenigen der Ladenburg'schen Base.

Es krystallisirt aus Wasser in langen dünnen Prismen und besitzt die Zusammensetzung $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO} \cdot \text{HCl} \cdot \text{AuCl}_3$.

	Gefunden	Berechnet
Au	46.1	45.9 pCt.
C	11.2	11.2 >
H	2.8	2.8 >

Das Acetyloxyäthyl dimethylamin fällt in Form des salzsauren Salzes aus, wenn zur ätherischen Lösung der Base Acetylchlorid gefügt wird.

	Gefunden	Ber. für $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{Cl}$
Cl	21.8	21.2 pCt.

¹⁾ Das Methylmorphimethin wird durch Essigsäureanhydrid schon bei 100° in das bereits von Hesse beschriebene Acetylderivat verwandelt.

²⁾ Selbstverständlich wird das Oxyäthyl dimethylamin bei dieser Haltung zunächst ebenfalls in Form des Essigesters erhalten, der dann beim Eindampfen mit Salzsäure Verseifung erleidet.

Das Aurat der acetylrirten Base krystallisirt aus Wasser in schimmernden Blättchen und gleicht vollständig dem zum Vergleich aus Ladenburg's Base dargestellten Salz.

	Gefunden	Ber. für $C_6H_{14}NO_2Cl \cdot AuCl_3$
Au	41.63	41.78 pCt.

Bei der hohen Bedeutung, welche der Gewinnung des Oxyäthyl-dimethylamins aus dem Methylmorphimethin für die Constitutionsfrage des Morphins zukommt, habe ich die Base schliesslich durch Einwirkung von Jodmethyl in das Cholin übergeführt, um ihre Identität mit dem Dimethyläthylalkin ausser Zweifel zu stellen.

Jodwasserstoffsäures Cholin aus dem Oxyäthyl-dimethylamin.

Jodmethyl wirkt auf die Base äusserst heftig ein. Es empfiehlt sich daher die Componenten in absolut ätherischer Lösung auf einander wirken zu lassen.

Beim Vermischen der ätherischen Lösungen tritt sofort ölige Trübung ein und beim Umschütteln krystallisirt innerhalb weniger Minuten das Jodhydrat des Cholins in schneeweissen Krystallflocken vollständig aus.

	Gefunden	Ber. für $C_5H_{14}NOJ$
J	55.1	55.0 pCt.

Das Jodhydrat wurde in das Hydrochlorat und dieses in das charakteristische Aurat verwandelt. Dasselbe krystallisirt aus Wasser in an beiden Enden zugespitzten Nadeln und gleicht vollständig dem von v. Baeyer¹⁾ beschriebenen und zum Vergleich dargestellten Cholinaurat.

	Gefunden	Ber. für $C_5H_{14}NOCl \cdot AuCl_3$
Au	44.23	44.42 pCt.
C	13.71	13.56 »
H	3.26	3.16 »

Somit steht das Cholin, das im organischen Reiche eine so wichtige und mannigfaltige Rolle spielt auch zum Morphin in naher Beziehung.

Die genaue Beschreibung der im vorhergehenden niedergelegten Beobachtungen, sowie der Erfahrungen, welche ich bei der Darstellung des Methylmorphimethins und seiner Derivate in grösserem Maassstabe gesammelt habe und alles übrige experimentelle Material, das nicht direct in den Rahmen dieser kurzen Mittheilung gehört, werde ich in den Annalen nachfolgen lassen. Indessen möchte ich es nicht unterlassen, jetzt schon die Bedeutung der beschriebenen Thatsachen für die Constitutionsfrage des Morphins hervorzuheben, da auch von anderer Seite²⁾ über das Morphin gearbeitet wird.

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 142, 322.

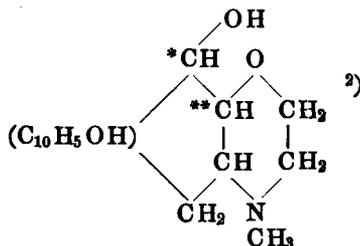
²⁾ Skraup und Wiegmann: »Ueber das Morphin«, Monatshefte für Chemie X, 101.

Constitution des Morphins.

Aus dem jetzt vorliegenden thatsächlichen Materiale scheinen mir zur Aufstellung einer rationellen Formel für das Morphin folgende Punkte als besonders wichtig hervorzuheben:

1. Das Morphin ist eine tertiäre Base.
 2. Das Morphin enthält ein Methyl an Stickstoff gebunden.
 3. Im Methylmorphimethin sind zwei Methyle am Stickstoff gebunden. Man kann sich daher die Umwandlung des Codeïns in das Methylmorphimethin nur so vorstellen, dass dabei ein ringförmiger Complex, der den Morphinstickstoff als Glied enthält, geöffnet wird.
 4. In Uebereinstimmung damit steht die Thatsache, dass unter gleichen Umständen das Methylmorphimethin zwei Bromatome mehr zu addiren¹⁾ vermag als das Codeïn.
 5. Das Morphin enthält einen Phenanthrenkern, der bei dem hohen Wasserstoffgehalt des Morphins theilweise reducirt sein muss.
 6. Das Methylmorphimethin wird durch Essigsäureanhydrid glatt in das β -Oxyäthylidimethylamin und ein Phenanthrenderivat zerlegt.
- Die Bindung beider Complexe muss eine ätherartige sein. Sie kann nur durch das Sauerstoffatom des Oxyäthylidimethylamins vermittelt werden.
7. Das Morphin enthält ein Phenolhydroxyl, ein Alkoholhydroxyl und ein indifferentes, also wahrscheinlich ätherartig gebundenes Sauerstoffatom.
 8. Das Alkoholhydroxyl des Morphins behält seinen Charakter im Methylmorphimethin bei und erscheint erst als Phenolhydroxyl nach der Spaltung des Methylmorphimethins in dem Acetylmethyldioxyphenanthren.

Combinirt man dieses Material, so erscheint wohl folgende Formel als der einfachste Ausdruck der bis jetzt bekannten Thatsachen:

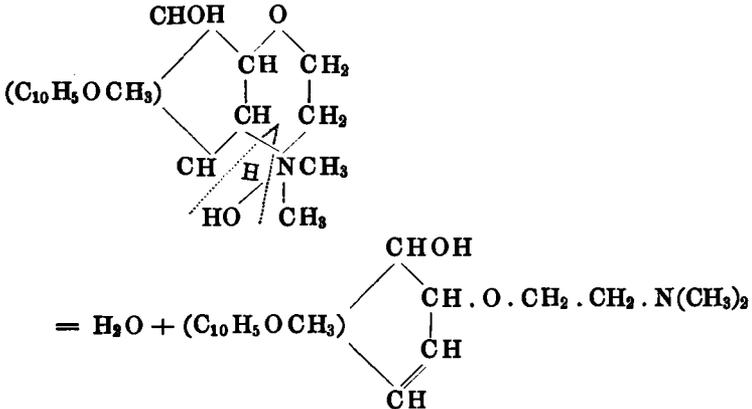


¹⁾ Die bezüglichen Versuche werde ich später an geeigneter Stelle beschreiben.

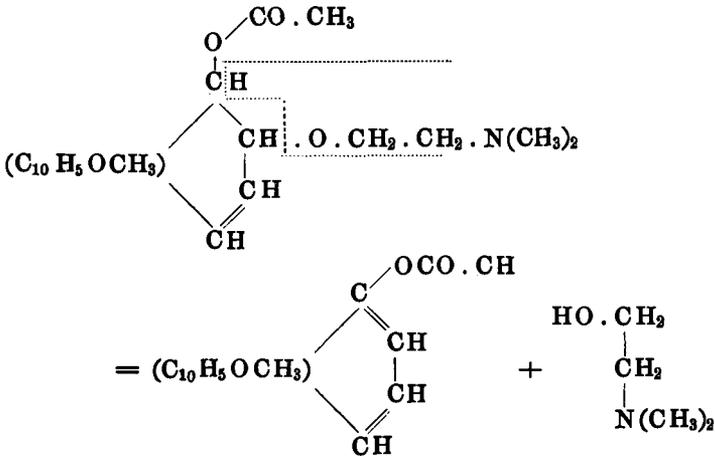
²⁾ Es bleibt unentschieden, ob das Alkoholhydroxyl an den mit * oder an den mit ** bezeichneten Kohlenstoff gebunden ist.

Um dieselbe definitiv festzustellen und vollständig aufzulösen¹⁾, bleibt freilich noch manche Frage experimentell zu erledigen.

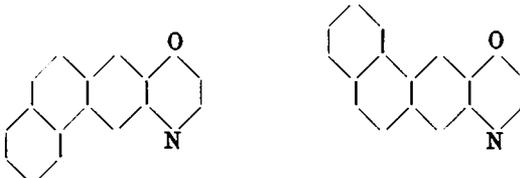
Die Umwandlung des Codeïn methylhydroxyds in Methylmorphimethin würde an der Hand dieser Formel so zu interpretiren sein:



und die Spaltung des Acetylmethylmorphimethins in Acetylmethyldioxyphenanthren und Oxyäthyl dimethylamin würde sich in folgender Weise einfach erklären:



¹⁾ Diese Formel entscheidet nicht zwischen den beiden isomeren Kernen

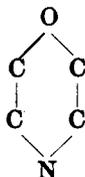


und lässt die Stellung des Phenolhydroxyls im Morphin unbestimmt.

Die eingehende Discussion dieser Formeln verschiebe ich bis weiteres experimentelles Material zu Gebote stehen wird.

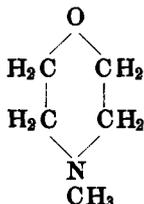
Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung regen nach mancher Richtung hin zu weiteren Versuchen an.

Zunächst erscheint es mir von höchstem Interesse festzustellen, welcher Atomcomplex im Morphin der Träger seiner physiologischen Wirkung ist und ich betrachte es als meine nächste Aufgabe, die verschiedensten Derivate des Oxazinringes¹⁾,



darzustellen und auf ihre physiologische Wirkung prüfen zu lassen.

Einen einfachen derartigen Ring,



gewonnen aus Methylamin und Chlorhydrin, glaube ich bereits in Händen zu haben.

Complicirtere Glieder dieser Reihe hoffe ich aus den Orthoamidophenolen verschiedener aromatischer Kerne zu gewinnen.

Ich richte an die Fachgenossen die Bitte, mir das Studium dieser Oxazinringe für die nächste Zeit zu überlassen. Auch das Studium des Morphins, insbesondere das des Methylmorphimethins und der von v. Gerichten aus dem Morphin gewonnenen Phenanthrenkörper werde ich weiter führen.

Hrn. Dr. Laubmann sage ich für seine werthvolle Unterstützung meinen besten Dank.

Würzburg, im April 1889.

¹⁾ Die einzigen bis jetzt bekannten Vertreter dieser Reihe sind das Phenazoxin Bernthsen's (diese Berichte XX, 942) und die als »Oxazine« bezeichneten Farbstoffe, welche sich von dem Phenazoxin als Muttersubstanz ableiten.