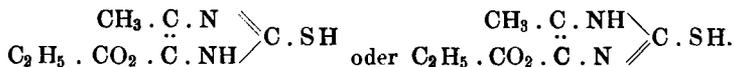


Wie aus dem Amidoaceton das Methylglyoxalphenylosazon, $\text{CH}_3\text{C}(:\text{N}_2\text{HC}_6\text{H}_5)\text{CH}(:\text{N}_2\text{HC}_6\text{H}_5)$ entsteht¹⁾, ist mithin aus dem Amidoacetessigester wenigstens intermediär der jenem Osazon entsprechende Carbonsäureester $\text{CH}_3 \cdot \text{C}(:\text{N}_2\text{HC}_6\text{H}_5)\text{C}(:\text{N}_2\text{HC}_6\text{H}_5)\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ hervorgegangen: letzterer hat alsdann unter Austritt der Elemente des Aethylalkohols das Pyrazolonderivat geliefert.

2. *Rhodankalium* und salzsaurer Amidoacetessigester geben, wenn man sie in äquivalenten Mengen in Wasser löst und auf dem Wasserbade eindampft, einen Krystallkuchen, welcher nach dem Auswaschen mit Wasser ein schwach gelbes Pulver darstellt und alsdann aus siedendem Wasser in schneeweißen Nadeln anschießt. Schmelzpunkt 229° unter Schäumen. Die Analysen stimmen auf den

Mercaptomethylimidazolcarbonsäureester,



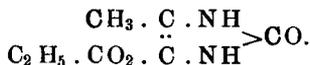
Analyse: Ber. für $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{SO}_2$.

Procente: C 45.2, H 5.4, S 17.2.

Gef. » » 45.2, » 5.4, » 17.7.

3. *Kaliumcyanat* wirkt analog dem Rhodankalium; die Lösung jenes Salzes und des salzsauren Amidoacetessigesters erstarrt auf dem Wasserbade zu einem farblosen Krystallbrei. Das Product krystallisirt aus siedendem Wasser in weissen Nadeln vom Schmp. $220-221^\circ$ und besteht der Analyse zufolge aus

Methylimidazolcarbonsäureester,



Analyse: Ber. für $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$.

Procente: C 49.4, H 5.9.

Gef. » » 49.4, » 5.9.

215. Ludwig Knorr: Zur Kenntniss des Morphins.²⁾

[III. Mittheilung.]

[Aus dem chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 19. April; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. W. Will.)

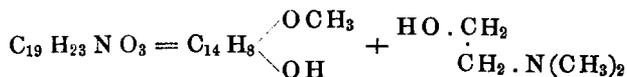
Da ich in der Folge die analytische Untersuchung des Morphins gemeinschaftlich mit befreundeten Fachgenossen fortsetzen werde, so sehe ich mich veranlasst, einige bereits vor längerer Zeit ausgeführte,

¹⁾ Diese Berichte 26, 2202.

²⁾ Frühere Mittheilungen: Diese Berichte 22, 181, 1113 (2081). Die Folgerungen, welche ich für die Constitution des Methylmorphimethins und

nur theilweise abgeschlossene Versuche mit dem Methylmorphimethin, sowie meine bei der Darstellung dieser Base gewonnenen Erfahrungen zu veröffentlichen.

Das Methylmorphimethin wird beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid in Methoxyoxyphenanthren und Oxäthylidimethylamin gespalten¹⁾.



Wie früher erwähnt, erleidet nur etwa die Hälfte des Methylmorphimethins diese Spaltung. Die andere Hälfte wird unter den von mir eingehaltenen Versuchsbedingungen in Form einer Base zurückgewonnen, die nicht krystallisirt erhalten werden konnte, und deshalb in Form ihres Jodmethylates²⁾ analysirt werden musste.

Dieses Jodmethylat besitzt, wie die frühere und wiederholte Analysen zeigen, die Zusammensetzung des Methylmorphimethinjodmethylates, unterscheidet sich aber von diesem durch den Schmelzpunkt und die Krystallform.

Die nähere Untersuchung hat ergeben, dass hier optisch-isomere Verbindungen³⁾ vorliegen.

Ich werde in der Folge das bekannte Methylmorphimethin vom Schmp. 118 als α -Methylmorphimethin, die nach der Essigsäureanhydridspaltung zurückgewonnene Base als β -Methylmorphimethin⁴⁾ bezeichnen.

Die wesentlichen Unterschiede beider Basen sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

Morphins aus den Resultaten meiner früheren Arbeiten gezogen habe, sind inzwischen von Hrn. G. N. Vis (Die Constitution des Morphins, Journal für prakt. Chem. 47, 584, Freiburg i. Br., April 1893) einer Kritik unterzogen worden. Da Herr Vis sich auf keinerlei eigenes experimentelles Material stützt, sondern lediglich versucht, seine vorgefasste Meinung über die Constitution des Morphins durch eine Reihe unmöglicher Formulierungen den experimentell festgestellten Thatsachen aufzuzwingen, so halte ich eine Erwiderung für überflüssig und möchte durch diese Zeilen nur verhindern, dass mein Schweigen zu dieser Kritik von irgend einer Seite als Zustimmung gedeutet werde.

¹⁾ Diese Berichte 22, 1113. ²⁾ Diese Berichte 22, 1113.

³⁾ Hesse (Ann. d. Chem. 222, 226) hat diese isomeren Jodide bereits in Händen gehabt, ohne die Ursache der Isomerie zu erkennen, da er das optische Verhalten der isomeren Verbindungen nicht untersuchte.

⁴⁾ Das β -Methylmorphimethin findet sich nach der Essigsäureanhydridspaltung des α -Methylmorphimethins in der Reactionsmasse zunächst als Acetylderivat vor, das beim Erwärmen mit Natronlauge leicht in Essigsäure und β -Methylmorphimethin verseift wird.

	α -Methylmorphimethin	β -Methylmorphimethin
	Nadeln vom Schmp. 118,5°	bis jetzt nicht in Kry- stallen erhalten
in Aether	schwer löslich	leicht löslich
specifische Drehung in 99proc. Alkohol	$[\alpha]_D^{17} = -212$ 1) (c = 2.13)	$[\alpha]_D^{17} = +437.3$ (c = 3.746)
Farbe der Lösung in conc. Schwefelsäure	kirschroth	violet
verändert sich bei vorsichtigem Wasser- zusatz in	blauroth dann kirschroth	blau dann grün
tödliche Dosis: beim Frosch beim Kaninchen	0.03 bis 0.05 g 0.5 bis 1 g	0.06 bis 0.1 g 2 g
Hydrochlorat	in Wasser schwer lösliche Nadeln. Schmp. 102—104°	in Wasser leicht löslich
Tartrat	in Alkohol schwer löslich Schmp. 165°	in Alkohol leicht löslich
Jodmethylat	Schmp. 245°, derbe Kry- stalle, ziemlich leicht lös- lich in Alkohol, leicht löslich in heissem Wasser, die Lösung trübt sich beim Abkühlen erst ölig	Schmp. 297, Nadeln, sehr schwer löslich in Alkohol, schwer löslich in heissem Wasser, kommt beim Ab- kühlen sofort in Nadeln
specifische Drehung des Jodmethylates in 99proc. Alkohol	$[\alpha]_D^{17} = -94.56$ (c = 1.4)	$[\alpha]_D^{17} = +227.45$ (c = 1.248)
Acetylderivat	Schmp. 66°, schwer lös- lich in eiskaltem Aether $[\alpha]_D^{17} = -96.3$ (c = 2.698)	zeigt keine Neigung zu krystallisiren, leicht löslich in Aether $[\alpha]_D^{17} = +413.9$ (c = 0.798)
Jodmethylat ²⁾ der Ace- tylverbindung	Schmp. 207°, krystallisirt aus heissem Wasser in langen perlmutterglänzen- den Blättchen $[\alpha]_D^{17} = -73.87$ (c = 0.586)	amorph $[\alpha]_D^{17} = +257.6$ (c = 0.59)

α - und β -Methylmorphimethin sind optisch-isomer, aber keine optischen Antipoden.

1) Nach Hesse $[\alpha]_D^{15}$ in 97procentigem Alkohol = -208.6 (p = 4).

2) Analyse des α -Acetylmethylmorphimethinjodmethylates: Berechnet für $C_{22}H_{29}NO_4J$.

Procente: C 53.11, H 5.63, N 2.81, S 25.51.

Gef. » » 53.29, » 5.67, » 2.81, » 25.3.

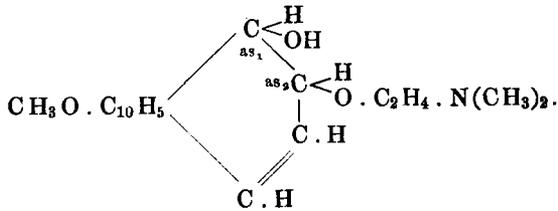
Analyse des β -Acetylmethylmorphimethinjodmethylates:

Ber. Procente: N 2.81.

Gef. » » 2.78.

Man ist deshalb zu der Annahme berechtigt, dass das Methylmorphimethin zwei asymmetrische Kohlenstoffatome besitzt, und dass die Umwandlung¹⁾ des α -Methylmorphimethins in β -Methylmorphimethin z. B. der Umlagerung²⁾ von d -Mannonsäure in d -Glucosäure analog ist.

Dieses Resultat steht im Einklang mit der Formel, welche ich in der früheren Mittheilung als einfachsten Ausdruck für die über das Methylmorphimethin bekannten Thatsachen abgeleitet habe:



Spaltung des Methylmorphimethins mit Salzsäuregas.

Die Auffassung des Methylmorphimethins als ätherartiges Derivat eines Dihydrotrioxyphenanthrens legte den Versuch nahe, die Spaltung der Base in Phenanthrenderivat und Alkin durch Erhitzen mit Salzsäure zu bewirken. Der Versuch scheiterte indessen bei Anwendung wässriger Salzsäure an der Unbeständigkeit der Phenanthrenphenole.

Wird Methylmorphimethin mit 30procentiger Salzsäure auf 180° erhitzt, so resultiren schwarze, kohlige Massen.

Aehnliche Zersetzungsproducte erhält man auch, wie ein Controlversuch zeigte, wenn man das Methylacetyldioxyphenanthren vom Schmp. 131° mit 25procentiger Salzsäure auf Temperaturen gegen 200° erhitzt.

Nach vielen Versuchen gelang die Spaltung durch trockenes Salzsäuregas in der gewünschten Weise nach folgender Methode:

Je 10 g Methylmorphimethin werden auf dem Boden eines geräumigen Erlenmeyer-Kolbens ausgebreitet, im Oelbad allmählich auf ca. 180° erhitzt, während gleichzeitig ein langsamer Strom trockenen Salzsäuregases über die Base streicht. Die Operation ist beendet,

¹⁾ Das β -Methylmorphimethin entsteht nach Versuchen, über die hier nicht berichtet werden soll, auch beim Kochen des α -Methylmorphimethins mit Wasser oder Natronlauge.

Aehnlich dem Methylmorphimethin gehen auch Morphin und Codein unter verschiedenen Einflüssen, z. B. beim Kochen mit Natronlauge, in Producte mit verändertem Drehungsvermögen über. Es wird darüber später ausführlicher berichtet werden.

²⁾ Diese Berichte 23, 800. Man vergleiche auch Beckmann Ann. d. Chem. 250, 322.

wenn die Schmelze aufhört, Blasen zu werfen. Nach dem Erkalten resultirt ein zähflüssiger Syrup, der zu einem Glase erstarrt.

Das Product enthält ein Dioxyphenanthren, das leicht in Form des Essigesters isolirt werden kann.

Man löst die Reaktionsmasse in überschüssigem Essigsäureanhydrid, kocht die Lösung 15—20 Minuten, destillirt das Essigsäureanhydrid grösstentheils ab und zersetzt den Rest durch kochendes Wasser, wobei sich das Phenanthrenderivat als flockige Masse abscheidet. Es wird mit Aether aufgenommen und resultirt nach dem Ausschütteln der Aetherlösung mit verdünnter Salzsäure und Soda als rasch erstarrender Syrup.

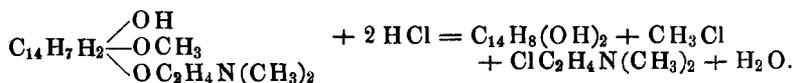
Die Krystalle schmelzen nach dem Waschen mit wenig Aether bei 153°. Nach einmaligem Umkrystallisiren aus Alkohol zeigen sie den Schmp. 157° und die Zusammensetzung $C_{18}H_{14}O_4$.

Analyse: Ber. Procente: C 73.47, H 4.76.

Gef. « « 73.45, » 4.99.

Die Substanz ist demnach identisch mit dem von Vongerichten und O. Fischer beschriebenen Diacetyldioxyphenanthren, Schmp. 158°.

Die Spaltung verläuft wahrscheinlich nach der Gleichung:



Chlormethyl konnte als Spaltungsproduct nachgewiesen werden.

Das basische Spaltungsproduct wurde bis jetzt nicht berücksichtigt.

Bei einem Versuch wurde die Temperatur des Oelbades niedriger gehalten. Es konnte in diesem Falle in der vorherbeschriebenen Weise an Stelle des Diacetyldioxyphenanthrens das Acetylmethyldioxyphenanthren vom Schmp. 130° isolirt werden.

Analyse: Ber. für $C_{17}H_{14}O_3$.

Procente: C 76.69, H 5.26.

Gef. » » 76.5, » 5.5.

Auch durch Salzsäuregas konnte niemals die ganze Menge des Methylmorphimethins gespalten werden.

Es wurde stets ein Theil der Base in Form von β -Methylmorphimethin zurückgewonnen. Dieses wurde durch das Jodmethylat vom Schmp. 297° identificirt. Die specifische Drehung wurde in einem Falle $[\alpha]_D^{20} = + 347.97$ in 99procentigem Alkohol (C = 0,346) gefunden. Es dürfte die Base demnach noch etwas α -Methylmorphimethin enthalten haben.

Zinkstaubdestillation des Methylmorphimethins.

Meine Anschauung über die Constitution des Methylmorphimethins und Morphins liess mich erwarten, dass ersteres bei der Destillation

mit Zinkstaub leichter zum Phenanthren reducirt würde, als das Morphin.

10 g Methylmorphimethin wurden mit der 20fachen Menge Zinkstaub in üblicher Weise destillirt. Aus dem Destillat, welches nach Aminbasen roch und eine schwache Fichtenspahnreaction zeigte, konnte leicht Phenanthren isolirt werden. Der mit Säuren und Alkalien gereinigte und mit Wasserdampf destillirte Kohlenwasserstoff destillirte zwischen 310 und 350° über und erwies sich durch den Schmp. 98—99° und die Eigenschaften des Pikrates als reines Phenanthren.

Aus 10 g Methylmorphimethin wurde 1 g Phenanthren, also 10 pCt., vom Gewicht des Methylmorphimethins erhalten. Vorge richtet und Schrötter¹⁾ erhielten bei der Destillation des Morphins mit Zinkstaub 3—4 pCt. vom Gewicht des Morphins an Phenanthren.

Darstellung des Methylmorphimethins aus Morphin.²⁾

Folgendes Verfahren hat sich bei oft wiederholten Darstellungen als durchaus zuverlässig bewährt:

303 Gewichtstheile (1 Mol.) des käuflichen krystallwasserhaltigen Morphins werden mit einer Auflösung von 24 g Natrium in 1 L Methylalkohol zur Lösung gebracht. Diese Lösung wird zu 350 g Jodmethyl gefügt und das Gemisch am Rückflusskühler erhitzt. Nach 15—20 Minuten beginnt die Abscheidung des Codeinjodmethylates und ist nach ca. 2 Stunden gewöhnlich beendet. Die Mutterlange reagirt dann neutral. Das Codeinjodmethylat kann aus Wasser, Alkohol oder Methylalkohol umkrystallisirt werden. Das mit Alkohol ausgewaschene Rohproduct ist genügend rein, um sofort weiter auf Methylmorphimethin verarbeitet werden zu können.

Die Ausbeute³⁾ beträgt ca. 400 g aus 303 g Morphin, also circa 90 pCt. der Theorie.

Das Codeinjodmethylat zersetzt sich bei 270°, seine spezifische Drehung beträgt in 99procentigem Alkohol $[\alpha]_D^{20} = -81.9^\circ$ ($c = 1.139$).

400 g Codeinjodmethylat werden in 2 L kochenden Wassers gelöst, dazu fügt man 500 ccm 25procentige Natronlauge und hält das Gemisch ca. 10 Minuten im Sieden. Das α -Methylmorphimethin scheidet sich am Boden des Gefäßes als dunkles Oel ab und stellt nach dem Erkalten einen zähen Syrup dar, von dem die alkalische Mutterlange bequem durch Abgiessen und Nachspülen mit Wasser getrennt werden kann.

¹⁾ Ann. d. Chem. 210, 396.

²⁾ Vergl. Hesse, Ann. d. Chem. 222, 219.

³⁾ Die Verarbeitung der alkoholischen Mutterlange des Jodmethylates lohnt sich kaum.

Durch Uebergiessen mit wenig Aether kann die Base zum Krystallisiren gebracht werden.

Besser löst man den Syrup in etwa der dreifachen Menge Alkohol und fällt die Base durch allmählichen Wasserezusatz, indem man gleichzeitig durch Impfung mit einigen Methyilmorphimethinkryställchen dafür sorgt, dass die Abscheidung der Base in Krystallen (concentrisch gruppirten Nadeln) erfolgt. Das so gewonnene Methyilmorphimethin ist leicht gefärbt, aber chemisch rein.

Durch Ausäthern der alkalischen Mutterlauge kann noch eine geringe Menge der Base gewonnen werden, welche aber mit β -Methyilmorphimethin verunreinigt ist, wie die Bildung beider Jodmethylate und das optische Verhalten der Base $[\alpha]_D^{17} = +43.7$ in 99procentigem Alkohol ($C = 0.823$) sofort erkennen lässt.

Die Gesamtausbeute beträgt ca. 230–240 g Base aus 400 g Codeinjodmethylat. d. i. über 80 pCt. der Theorie.

Die physiologischen Eigenschaften des α - und β -Methyilmorphimethins

hat auf meinen Wunsch Hr. Dr. Heinz in meinem Laboratorium untersucht und mit dem Verhalten des Morphins und Codeïns verglichen. Er theilt mir darüber Folgendes mit:

Das α -Methyilmorphimethin besitzt local geringe Reizwirkungen; resorptiv führt es zu Krämpfen, Herzverlangsamung, später Herzschwäche, Athemstillstand, Tod.

Mit der Wirkung des Morphins und Codeïns hat die α -Methyilmorphimethinwirkung nur sehr wenig Uebereinstimmendes. Es fehlt 1. die schmerzstillende und schlafmachende Wirkung des Morphins und Codeïns, 2. die pupillenverengende Wirkung. Mit Morphin gemeinsam ist die lähmende Wirkung auf das Athemcentrum; während aber Morphin auf Blutdruck und Herz in selbst grossen Dosen nicht schädigend wirkt, setzt α -Methyilmorphimethin den Blutdruck wie die Herzthätigkeit herab.

Das β -Methyilmorphimethin hat analoge, nur quantitativ geringere Wirkungen. Die Dosen sind ungefähr die doppelten, wie bei α -Methyilmorphimethin.

Hrn. Dr. Reuter, welcher mich bei der Ausführung dieser Versuche unterstützt hat, sage ich für seine werthvolle Hülfe meinen besten Dank.