

$\text{Li}_2\text{CuSu}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Ber. (OH)-Ionen 13.94,

N 11.51, Cu 13.03.

Gef. » 13.86, 13.77, 13.81, 13.83, » 11.58, » 13.21.

Das Wassermolekül ist äußerst fest gebunden. Es entweicht weder im Trockenschrank bei 100°, noch bei längerem Verweilen im Exsiccator.

268. R. Pschorr und H. Einbeck:

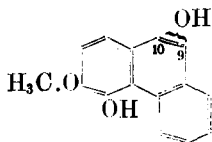
Zur Konstitution des Morphins. Über die Konstitution des Oxymethyl-morphimethins.

[Aus dem chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 29. April 1907.)

In einer vor kurzem veröffentlichten Abhandlung erheben Knorr und Hörlein¹⁾ einen Einspruch gegen die von dem einen von uns bereits früher aufgestellte »Pyridin«-Formel²⁾ des Morphins auf Grund folgender Beobachtungen:

Knorr und Ach³⁾ erhielten durch Oxydation des Kodeins (Morphin-methyläthers) mit Chromsäure ein Oxykodein, dessen neueingetretenes Hydroxyl an die Brücke des Phenanthrenkerns (9 oder 10) gebunden sein muß, da der Abbau ein 9- oder 10-Oxyderivat des Methylmorphols ergab:



Ferner lieferte die Hofmannsche Spaltung des Oxykodeinjodmethylates mit Alkali unter Aufspaltung des hydrierten stickstoffhaltigen Ringes als neue tertiäre Base das Oxymethylmorphimethin, welches nach Knorr und Schneider⁴⁾ den Charakter eines zweiwertigen Alkohols besitzt und sich als unlöslich in Alkalien erweist.

Nach Knorr und Hörlein erlauben diese Tatsachen »folgende wichtige Schlußfolgerungen: Da jenes an einem der Brückenkohlenstoffatome des Phenanthrenkerns befindliche Hydroxyl sowohl im Oxykodein, als auch im Oxymethylmorphimethin als Alkoholhydroxyl

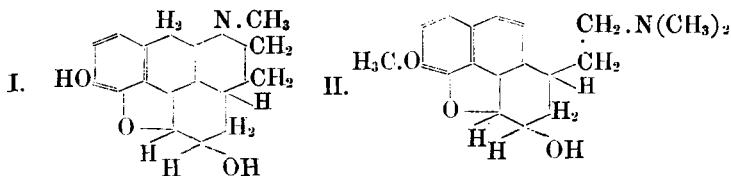
¹⁾ Diese Berichte **39**, 3252 [1906].

²⁾ Diese Berichte **35**, 4382 [1902].

³⁾ Diese Berichte **36**, 3067 [1903].

⁴⁾ Diese Berichte **39**, 1414 [1906]. Dissert., Jena 1906.

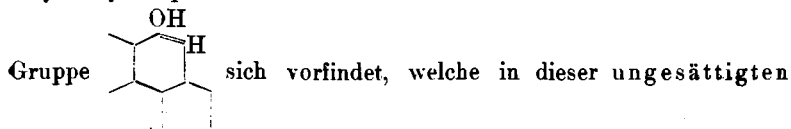
fungiert, so steht außer Zweifel, daß die Brücke des Phenanthrenkerns nicht nur im Kodein, sondern auch im Methylmorphin dihydriert ist.« Unvereinbar mit dieser Beobachtung erscheint ihnen »die von Pschorr zur Erörterung gestellte »Pyridin«-Formel für Morphin I, weil hier das Stickstoffatom des Seitenringes



an der Brücke gebunden angenommen wird, so daß diese nach Pschorr zwar im Kodein (oder Morphin) aber nicht mehr im Methylmorphin (II) nach erfolgter Ablösung des Stickstoffs hydriert angenommen wird.« Knorr und Hörlein glauben sich »deshalb auf Grund des experimentellen Materials zu dem Schlusse berechtigt, daß in den Morphinalkaloiden (Morphin, Kodein, Thebain) nicht wie Pschorr annimmt, das Stickstoffatom, sondern vielmehr die Kohlenstoffkette des Seitenringes der hydrierten Brücke des Phenanthrenkerns angefügt ist.«

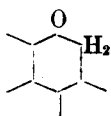
Um diesen scheinbar sehr berechtigten Einwand zu prüfen, haben wir geglaubt, folgende Versuche mit dem von Knorr und seinen Schülern entdeckten und ausführlicher untersuchten Oxymethylmorphin ausführen zu müssen. Die in der nächstfolgenden Abhandlung¹⁾ beschriebenen, neuerdings festgestellten Tatsachen brachten uns zu der Überzeugung, daß die für die Auffassung von Knorr und Hörlein ausschlaggebende Beobachtung der Unlöslichkeit des Oxymethylmorphin in Alkalien auf die eigentümliche Struktur dieser Verbindung zurückzuführen sei, und in der Tat lieferte die Untersuchung ein Resultat, welches mit der Auffassung von Knorr und Hörlein in Widerspruch steht. Denn wir konnten feststellen, daß das Oxymethylmorphin, welches nach Knorr und Schneider den Charakter eines zweiwertigen Alkohols besitzt, auch die Reaktionen eines Ketons wiedergibt.

Diese Tatsache kann nur dadurch ihre Erklärung finden, daß im Oxymethylmorphin an der Brücke des Phenanthrenkerns die



¹⁾ Pschorr, Konstitution des Apomorphins.

Enolform die Reaktionen eines Alkohols, in der gesättigten Ketoform



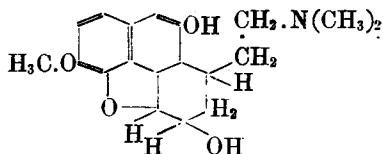
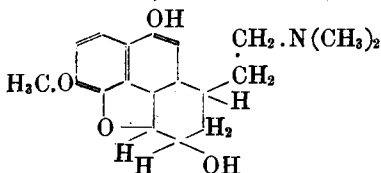
die Reaktionen eines Ketons zeigt.

Daraus ergibt sich: 1. daß die im Oxykodein dihydrierte Brücke des Phenanthrenkerns im Oxymethylmorphimethin ungesättigt ist,

2. daß der Stickstoff und nicht die Kohlenstoffkette des Seitenringes sowohl im Oxykodein wie in den Morphinalkaloiden an der Brücke haftet; denn die ungesättigte Gruppe C(OH):CH . bzw. der Komplex $\text{CO}\cdot\text{CH}_2$. tritt erst mit der Ablösung des Stickstoffs vom Phenanthrenkern auf, und das Oxymethylmorphimethin gleicht in seinen übrigen Reaktionen völlig dem α -Methylmorphimethin, so daß mit Sicherheit auf die gleiche Struktur beider Verbindungen geschlossen werden kann.

Diese Feststellung bildet, wie in der nächstfolgenden Abhandlung weiter ausgeführt ist, einen weiteren Stützpunkt für die »Pyridin«formel des Morphins.

Das eigentümliche, interessante Verhalten des Oxymethylmorphimethins, dem eine der beiden folgenden Formeln nunmehr zuerteilt werden muß¹⁾:



findet eine naheliegende Erklärung in dem Einfluß des benachbarten hydrierten Benzolkerns.

Wie aus einer Reihe von Reaktionen hervorgeht, nimmt bereits im Phenanthren selbst der mittelständige Benzolkern eine Sonderstellung ein, die auf einer Abschwächung seines aromatischen Charakters beruht. In ihm erfolgt die Oxydation zum Chinon; der direkte Austausch von Amin²⁾ oder Halogen³⁾ gegen Hydroxyl ist möglich, wenn diese Substituenten in 9 oder 10 sich befinden.

Im Oxymethylmorphimethin ist der eine benachbarte Benzolkern hydriert, sein Einfluß auf die benachbarte Doppelbindung ist abgeschwächt, so daß es verständlich wird, wenn der aromatische

¹⁾ Es ist noch unentschieden, ob das Hydroxyl die Stellung 9 oder 10 einnimmt.

²⁾ Pschorr und Schröter, diese Berichte **35**, 2728 [1902].

³⁾ Pschorr und Kultz, diese Berichte **39**, 3138 [1906].

Charakter des mittelständigen Benzolkerns so weit vermindert ist, daß ein an der Brücke befindliches Hydroxyl eine Löslichkeit des Produktes in Alkalien nicht mehr bedingt, sondern zu den Reaktionen eines ungesättigten tertiären Alkohols Veranlassung gibt.

Semicarbazon des Oxymethyl-morphimethins.

Das Oxymethylmorphimethin wurde nach der Vorschrift von Knorr und Schneider¹⁾ hergestellt, das in Verarbeitung genommene Chlorhydrat zeigte den für die reine Substanz angegebenen Schmp. 244—246°.

Man gibt zur Lösung von einem Teil Chlorhydrat in zehn Teilen Wasser eine wäßrige Lösung von Semicarbazidchlorhydrat und Natriumacetat hinzu und läßt bei Zimmertemperatur 12—24 Stunden stehen. Beim Versetzen mit 50-prozentiger Pottaschelösung fällt dann ein voluminöser, flockiger Niederschlag aus, der leicht von Chloroform aufgenommen wird.

Durch Umkrystallisieren des nach Verdampfen des Chloroforms zurückbleibenden, blasigen Rückstandes aus Essigester erhält man das Semicarbazon in glänzenden Blättchen, die Krystallessigester enthalten.

Die reine Substanz löst sich in ca. 50 Teilen heißem Essigester. Nach dem Trocknen im Exsiccator schmilzt das Semicarbazon bei 106—107°; nach dem Erhitzen im Vakuum auf 100° und dann auf 118° bis zur Gewichtskonstanz beginnt es bei 140° zu sintern, bei ca. 155° zu schmelzen und zersetzt sich bei 230°.

Die Ausbeute an krystallisiertem Produkt beträgt 70—80% der Theorie.

0.1160 g Sbst. (bei 118° im Vakuum getr.): 0.2657 g CO₂, 0.0737 g H₂O.
0.1116 g Sbst.: 13.6 ccm N (12°, 755 mm).

C₂₀H₂₆N₄O₄. Ber. C 62.17, H 6.73, N 14.51.

Gef. » 62.46, » 7.06, » 14.37.

In ähnlicher Weise läßt sich auch das Oxim erhalten, das selbst wenig Neigung zum Krystallisieren zeigt. Doch kann leicht in alkoholisch-ätherischer Lösung das gut krystallisierende Chlorhydrat isoliert werden, welches aus Alkohol in glänzenden, bei 279° (korr.) sich zersetzenden Blättchen krystallisiert.

0.1410 g Sbst.: 8.7 ccm N (10°, 767 mm).

C₁₉H₂₅N₂O₄Cl. Ber. N 7.37. Gef. N 7.46.

Behandelt man in ähnlicher Weise das Oxykodein, α- oder β-Methylmorphimethin, so resultiert nur unverändertes Ausgangsprodukt.

¹⁾ Diese Berichte **39**, 1417 [1906]. Dissertation, Jena 1906.