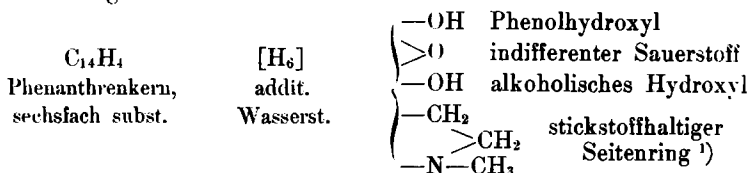


**269. Robert Pschorr: Konstitution des Apomorphins.
Ein Beitrag zur Konstitutionsfrage des Morphins.**

[Aus dem chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 29. April 1907.)

Die Formel des Morphins, $C_{17}H_{19}NO_3$, läßt sich in folgender Weise zergliedern:



In nächster Beziehung zum Morphin stehen zwei weitere, im Opium enthaltene Alkaloide, das Kodein, $C_{18}H_{21}NO_3$, und das Thebain, $C_{19}H_{21}NO_3$. Das Kodein ist der Methyläther des Morphins, das Thebain unterscheidet sich vom Morphin dadurch, daß es zwei additionelle Wasserstoffatome weniger besitzt und an Stelle der beiden Hydroxyle zwei Methoxyle enthält. Diese nahe Beziehung beider Alkaloide ist von Freund²⁾ wahrscheinlich gemacht und von Knorr³⁾ experimentell erwiesen worden.

Durch konzentrierte Salzsäure wird Morphin in Apomorphin, $C_{17}H_{17}NO_2$, umgewandelt; aus Thebain entstehen durch das gleiche Reagens zwei einander isomere Verbindungen der Zusammensetzung $C_{18}H_{19}NO_3$: eine sekundäre Base, das Thebenin, und eine tertiäre, das Morphothebain, je nachdem verdünnte oder konzentrierte Salzsäure zur Anwendung kommt. Bei der jetzt klargestellten nahen Verwandtschaft des Thebains zum Morphin müssen auch die beiden letztgenannten Abbauprodukte, ebenso wie das Apomorphin, zur Beurteilung des Morphins, des wichtigsten Alkaloides der Gruppe, herangezogen werden.

Wie bereits Matthiessen, Wright⁴⁾ und E. L. Meyer⁵⁾ zeigten, erfolgt bei der Bildung des Apomorphins aus Morphin die Abspaltung von einem Molekül Wasser. Eine eingehende Untersuchung dieses Morphinderivates unternahm ich vor einigen Jahren gemeinsam

¹⁾ Für den stickstoffhaltigen Seitenring wäre noch die isomere Gruppierung, $—CH(CH_3)—N(CH_3)—$ denkbar, doch kann von ihr abgesehen werden, da in keiner Weise die Annahme einer verzweigten Kette sich rechtfertigen läßt, während für die unverzweigte eine Reihe von Gründen spricht.

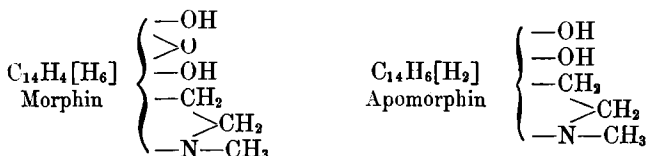
²⁾ Diese Berichte **30**, 1357 [1897]; **32**, 168 [1899].

³⁾ Diese Berichte **36**, 3067 [1903]. ⁴⁾ Ann. d. Chem., Suppl. **7**, 712.

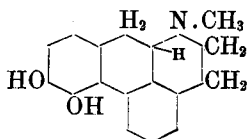
⁵⁾ Diese Berichte **4**, 121 [1871].

mit Jaeckel und Fecht¹⁾, die eine viel weiter gehende Veränderung des Stammalkaloides, als man allgemein angenommen hatte, feststellte:

Das Apomorphin enthält zwei Phenolhydroxyle, im Gegensatz zum Morphin, das nur eine dieser Gruppen besitzt. Von den drei Sauerstoffatomen im Morphin kann für die Bildung eines zweiten Phenolhydroxyls nur das ätherartig gebundene, indifferente in Betracht kommen, da von den beiden übrigen das eine bereits in der erhaltenen Form vorliegt, während das alkoholische Hydroxyl die Ablösung von Wasser bedingt. Die Aufspaltung des indifferenten Sauerstoffs und der Verlust von Wasser führt gleichzeitig zu einer Verminderung der Hydrierungsstufe. Der Stickstoff befindet sich in der Apobase gleichfalls tertiär und ringförmig gebunden vor, wie in der Stammsubstanz.



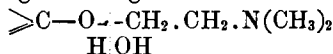
Unter den möglichen Formulierungen der Apomorphins bezeichnete ich die nachstehende als die wahrscheinlichste; die jetzigen Untersuchungen bestätigen diese Auffassung.



Apomorphin.

Die bei der früheren Bearbeitung der Apobase festgestellten Tatsachen ließen sich mit der damals herrschenden Auffassung des Morphins als Oxazinderivat kaum vereinbaren, denn nach dieser hätte die Aufrichtung des indifferenten Sauerstoffs nur unter gleichzeitiger Sprengung des stickstoffhaltigen Seitenringes erfolgen können.

Die Annahme des Oxazinringes war von Knorr²⁾ auf Grund der für eine ätherartige Bindung des Seitenrestes sprechenden Spaltung



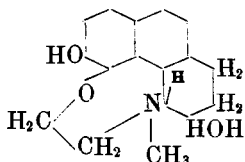
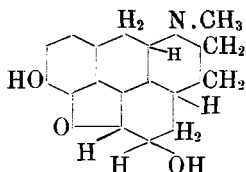
des α -Methylmorphimethins [Zerfall in Phenanthrol und Hydramin, $C_{14}H_6(OH)(H, OH)(O)[CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2]$]



¹⁾ Diese Berichte **35**, 4379 [1902].

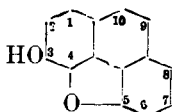
²⁾ Ann. d. Chem. **801**, 1. — Diese Berichte **22**, 181, 1113 [1889]; **32**, 742 [1899]; **36**, 3074 [1903].

getroffen und eingehend begründet worden. Freund ¹⁾ hatte die gleiche Anschauung auf das Thebain übertragen.

Morphin (Oxazinformel) ²⁾

Morphin (Pyridinformel).

Im Gegensatz zu den Beobachtungen von Knorr ³⁾ und Freund ¹⁾ wies die Konstitution des Apomorphins darauf hin, daß auch im Morphin der stickstoffhaltige Seitenring sauerstofffrei anzunehmen ist, und daß Stickstoff und indifferenten Sauerstoff getrennten Ringen angehören. Damit kam auch die wichtige Beobachtung von Vongerichten ⁴⁾, der im Morphenol



schon früher ein stickstoffreies Spaltungsprodukt, das den indifferenten Sauerstoff noch als solchen in Stellung 4.5 enthielt, isoliert hatte, zur verdienten Geltung, während vorher die Bildung des Morphenols als sekundärer Prozeß aufgefaßt worden war ⁵⁾.

Meine Anschauung über die Konstitution des Morphins brachte ich unter vorläufig hypothetischer Annahme der Haftstellen des Seitenringes in obiger »Pyridin«-formel zum Ausdruck.

Die gegen die Existenz eines sauerstofffreien, stickstoffhaltigen Ringes im Morphin und Thebain vornehmlich sprechende Tatsache der Hydraminbildung ⁶⁾ bei der Spaltung des α -Methylmorphimethins mußte durch die beim Abbau des Thebainons ⁷⁾ gewonnenen Resultate auf die Abspaltung der Seitenkette unter Lösung der Bindung von Kohlenstoff an Kohlenstoff zurückgeführt werden. Denn dieses erleidet den gleichen Zerfall in Phenanthrol und Hydramin, wie das α -Methylmorphimethin, ohne daß es einen indiffe

¹⁾ Diese Berichte **30**, 1357 [1897]; **32**, 168 [1899].

²⁾ Diese Berichte **32**, 747 [1899]; **36**, 3080 [1903].

³⁾ vergl. Note 2 auf S. 1985. ⁴⁾ Diese Berichte **30**, 2439 [1897].

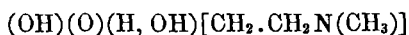
⁵⁾ Knorr, diese Berichte **37**, 3503 [1904].

⁶⁾ Knorr, diese Berichte **36**, 3081 [1903]; **37**, 3503 [1904].

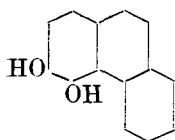
⁷⁾ Pschorr, diese Berichte **38**, 3160 [1905]. — Knorr, *ibid.*, 3171. — Knorr und Pschorr, *ibid.* 3172 [1905].

renten Sauerstoff enthält. Die Abspaltung der Seitenkette unter Bildung von Hydramin fand somit ihre Erklärung in den eigentümlichen Bindungsverhältnissen, die im Thebain eine chinoider Struktur wahrscheinlich machen und in dem Bestreben des Systems, von dem partiell hydrierten Zustand in den rein aromatischen überzugehen. Auch durch andere Arbeiten ist die für die Konstitution des Morphins ausschlaggebende Frage nach der Natur des Seitenringes zu Gunsten meiner Auffassung beantwortet worden. Pschorr und Massaciu¹⁾ führten für das Thebenin, Knorr und Pschorr²⁾ für das Morphothebain den Nachweis, daß auch in diesen Morphinderivaten die Kohlenstoffkette des Seitenringes ohne Vermittlung von Sauerstoff an den Phenanthrenkern gebunden ist. Ein gleiches wurde für das Morphin und Thebain von Knorr³⁾ aus dem Verhalten synthetischer Basen aus Morphol und Thebaol gegen die methylmorphimethinspaltenden Reagenzien und von Freund⁴⁾ aus der Art der Einwirkung magnesiumorganischer Verbindungen auf Thebain geschlossen.

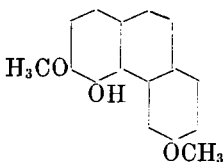
Dagegen war es bisher noch nicht gelungen, die Stellung der sämtlichen Substituenten am Phenanthrenkern,



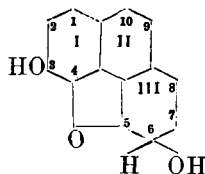
zu ermitteln. Nur für die Lagerung der drei Sauerstoffe im Morphin konnte dies erreicht werden. Ihre Verteilung auf die Kohlenstoffe 3, 4, 6 ergab sich aus den von meinen Mitarbeitern und mir⁵⁾ ausgeführten Synthesen von Derivaten des Morphols und Thebaols, die von Knorr⁶⁾, Vongerichten⁷⁾ und Freund⁸⁾ aus Morphin oder Thebain erhalten worden waren. Welche von den Stellungen 3, 4, 6,



Morphol



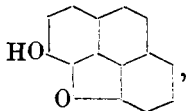
Thebaol.



dem indifferenten Sauerstoff zuzuschreiben sei, ergab sich, außer aus dem Verhalten von Methylmorphol und Thebaol gegen Alkali im

- 1) Diese Berichte **37**, 2780 [1904]. 2) Diese Berichte **38**, 3153 [1905].
 3) Diese Berichte **38**, 3143 [1905]. 4) Diese Berichte **38**, 3234 [1905].
 5) Diese Berichte **33**, 1810 [1900]; **35**, 4412, 4400 [1902].
 6) Diese Berichte **22**, 1113 [1889]; **36**, 3074 [1903].
 7) Diese Berichte **31**, 3198 [1898]; **33**, 352, 1824 [1900]; **35**, 4410 [1902].
 8) Diese Berichte **30**, 1357 [1897].

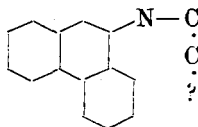
Vergleich zu Isomethylmorphol und ψ -Thebaol¹⁾, mit Bestimmtheit aus der von Vongerichten²⁾ erzielten Umwandlung des Morphenols,



in Morphol. Für die Lagerung des alkoholischen Hydroxyls war die von Knorr³⁾ durchgeführte Bearbeitung des Kodeinons maßgebend, der dabei nachwies, daß das alkoholische Hydroxyl des Morphins einem Methoxyl des Thebaols entspricht.

Bezüglich der Stellung des stickstoffhaltigen Seitenringes $[-CH_2.CH_2.N(CH_3)-]$ konnte bisher nur gefolgert werden, daß er sich im hydrierten Teil des Morphinsystems befinden mußte, also nicht dem gleichen Benzolkern (I), wie das Phenolhydroxyl des Morphins angehören konnte.

Der Nachweis, daß der Stickstoff an einem der Brückenkohlenstoffatome des Phenanthrenkerns haftet,



ist nunmehr durch die in der vorhergehenden Mitteilung wiedergegebenen Tatsachen erbracht worden.

Zur Ermittlung der Haftstelle der Kohlenstoffkette des Seitenringes schien mir in erster Linie die Untersuchung des Apomorphins geeignet, welches das einfachste jener Umwandlungsprodukte der Morphinbasen darstellt, die den Stickstoff noch ringförmig gebunden enthalten und bei der Aufspaltung des Seitenringes in rein aromatische Basen übergehen.

I. Konstitution des Apomorphins.

Die gemeinsam mit den HHrn. Einbeck und Spangenberg erneut in Angriff genommene Bearbeitung des Apomorphins⁴⁾ ergab zunächst:

die Kohlenstoffkette des Seitenringes kann nicht an der Brücke des Phenanthrenkerns (9.10) haften.

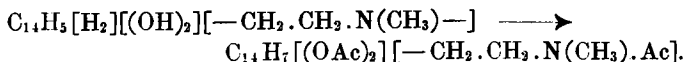
Wie ich in der früheren Abhandlung zeigte, nimmt das Apomorphin drei Benzoylreste auf, von denen zwei von den beiden Hydroxylen

¹⁾ Pschorr, diese Berichte **33**, 1816 [1900].

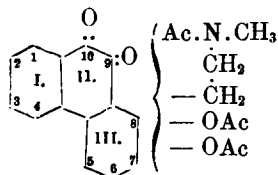
²⁾ Diese Berichte **33**, 354 [1900]. ³⁾ Diese Berichte **36**, 3074 [1903].

⁴⁾ Vergl. die nächstfolgenden Abhandlungen.

fixiert werden, während der dritte Säurerest unter Aufspaltung des Seitenringes an den Stickstoff tritt:



Wird dieses Tribenzoylapomorphin mit Chromsäure in Eisessiglösung oxydiert, so resultiert ein Phenanthrenchinonderivat, das sämtliche Substituenten der ursprünglichen Substanz noch enthält¹⁾:



Tribenzoyl-apomorphinchinon.

Damit ist eine Substitution am Benzolkern II ausgeschlossen, denn andernfalls hätte bei der Chinonbildung die Abspaltung eines an der Brücke (9.10) haftenden Substituenten erfolgen müssen. Da, wie bereits erwähnt, für die Anlagerung des Seitenrings auch der Benzolkern I, als der aromatische Teil des Morphins, nicht in Betracht kommt, so bleiben für die Position des Komplexes $—CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3) \cdot R$, nur noch die vier Möglichkeiten der Substitution am Benzolkern III.

Der früher durchgeführte Abbau des Apomorphins hatte bisher als Endprodukt eine Dimethoxyphenanthrencarbonsäure ergeben, in der ich das 3.4.8-Derivat des Phenanthrens vermutete. Synthetische Versuche, zum Vergleich eine 3.4-Dimethoxyphenanthren-8-carbonsäure zu gewinnen, waren erfolglos geblieben²⁾; dagegen konnte ich inzwischen gemeinsam mit Karo³⁾ die Methoden zur Darstellung der Abbausäure soweit verbessern, daß diese selbst einer eingehenden Bearbeitung zugänglich wurde.

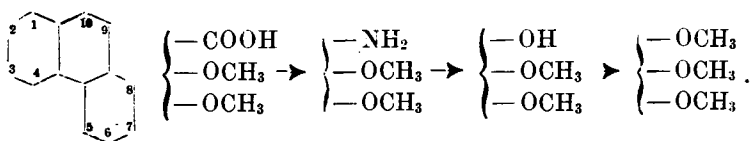
Im Hinblick auf die Möglichkeit, Methoxylderivate des Phenanthrens durch die Erweiterung meiner Phenanthrensynthese in größerer Anzahl zu erhalten⁴⁾, wurde nunmehr die Umwandlung der Dimethoxyphenanthrencarbonsäure aus Apomorphin in ein Trimethoxyphen-

¹⁾ Die Bildung des Tribenzoyl-apomorphinchinons bestätigt die Folgerungen, die ich vor kurzem aus den Resultaten der Zinkstaubdestillation des Dimethoxyvinylphenanthrens aus Apomorphin gezogen habe. Diese Berichte **39**, 3124 [1906].

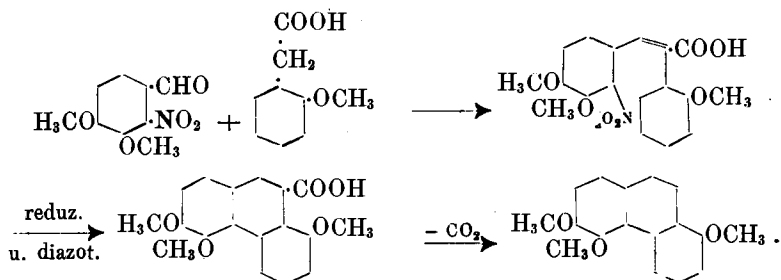
²⁾ Diese Berichte **39**, 3106 [1906]. ³⁾ *ibid.* 3124 [1906].

⁴⁾ Diese Berichte **29**, 496 [1896]; **33**, 136, 176, 1810, 1826, 1829 [1900]; **34**, 3998 [1901]; **35**, 4400, 4412 [1902]; **39**, 3106 [1906].

anthren erstrebt. Sie gelang durch Überführen der Säure nach der Methode von Curtius in das Amin und durch Methylieren des hieraus durch Diazotierung gewonnenen Phenanthrolderivates:

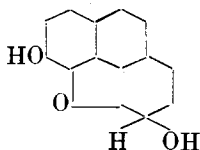


Dieses Trimethoxyphenanthren erwies sich identisch mit dem 3.4.8-Derivat, das ich bereits früher aus dem Pseudothebaol erhalten hatte¹⁾, und dessen Konstitution auch aus folgender neuerdings gemeinsam mit Hrn. Busch ausgeführten Synthese²⁾ mit Bestimmtheit hervorgeht:



Erforderlich blieb noch zu entscheiden, auf welche Gruppen im Apomorphin die einzelnen Methoxyle des Abbauproduktes zurückzuführen sind, was auf Grund folgender Erwägungen gelingt.

Die beiden benachbarten Methoxyle müssen aus den beiden Hydroxylen des Apomorphins entstanden sein; denn diese entsprechen, wie oben ausgeführt, dem Phenolhydroxyl und dem indifferenten Sauerstoffatom des Morphins, die ebenfalls gemäß der Verteilung:



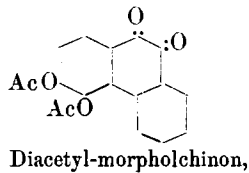
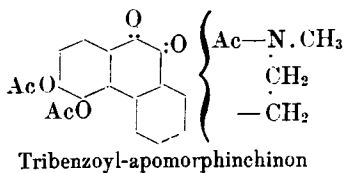
sich in *o*-Stellung befinden.

Ferner geht die *o*-Stellung (3.4) der Hydroxyle im Apomorphin auch aus der Beobachtung hervor, daß das vorerwähnte

¹⁾ Diese Berichte **33**, 176 [1900].

²⁾ Vergl. die Abhandlung auf S. 2001 ff. dieses Heftes.

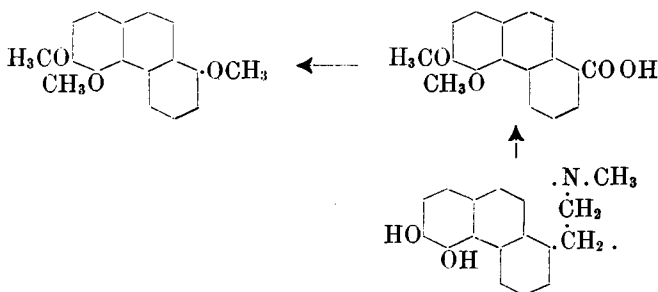
Tribenzoylapomorphinchinon die gleichen, sehr charakteristischen Farbenreaktionen wie das Diacetylmorpholchinon zeigt,



die Vongerichten¹⁾ auf die *o*-Stellung der acylierten Hydroxyle zurückführen konnte.

Somit muß das Methoxyl in Stellung 8 aus dem Carboxyl hervorgegangen sein. Da dieses dem Komplex $-\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{N}(\text{CH}_3).\text{R}$ des Apomorphins entspricht, so ergibt sich für die Seitenkette die gleiche Stellung. Mit anderen Worten:

Die Kohlenstoffkette des Seitenringes ist im Apomorphin an das Kohlenstoffatom 8 des Phenanthrenkerns gebunden.



Um die zuletzt wiedergegebene Formel zu jener des Apomorphins zu vervollständigen, bleibt noch die Frage zu beantworten, an welchem Kohlenstoff des Phenanthrenkerns der Stickstoff den Ring schließt, sowie welche Stellung die beiden additionellen Wasserstoffatome einnehmen.

Daß im Apomorphin dieser Ringschluß an der Brücke des Phenanthrenkerns anzunehmen ist, dafür spricht der Umstand, daß auch im Morphin, wie oben erwähnt der Stickstoff sich an einem der Brückenkohlenstoffatome befindet, und es liegt kein Grund vor, eine Wanderung des Stickstoffs bei der Bildung des Apomorphins anzunehmen.

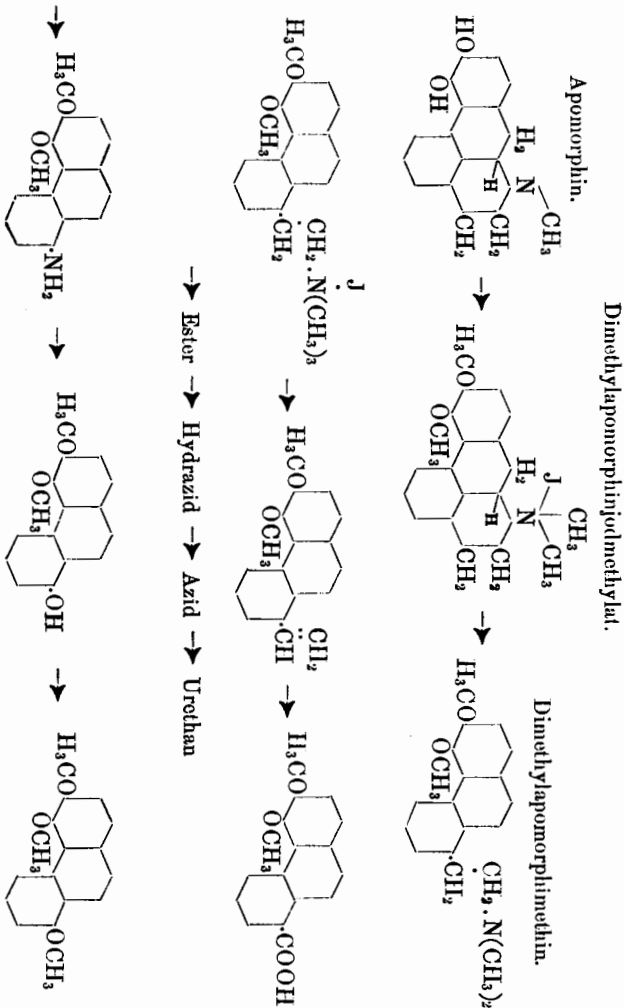
Auch für die beiden hydrierenden Wasserstoffatome im Apomorphin ist die Stellung an der Brücke (9, 10) gegeben, sowohl aus

¹⁾ Diese Berichte **32**, 1523 [1899].

dem Verlauf der Hofmannschen Spaltung, wie aus dem Umstande, daß im Morphin die additionellen sechs Wasserstoffatome in den Stellungen 9, 10 (Benzolkern II) und 5, 6, 7, 8 (III) angenommen werden müssen, von denen bei der Apomorphinbildung die vier letztgenannten, im Benzolkern III befindlichen in Wegfall kommen.

Damit findet die von mir bereits vor mehreren Jahren aufgestellte Formel des Apomorphins ihre Bestätigung.

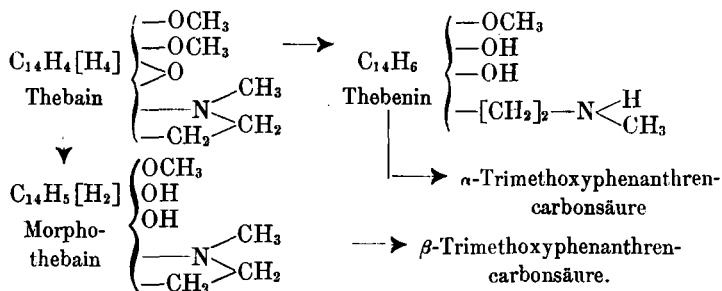
Der Abbau des Apomorphins zum Trimethoxyphenanthren läßt sich nunmehr in folgender Weise wiedergeben:



II. Zur Konstitution des Morphins.

Die Übertragung der Formel des Apomorphins auf das Morphin ist jedoch nach den bei der Untersuchung der oben genannten Abbauprodukte Thebenin und Morphothebain gewonnenen Erfahrungen nicht ohne weiteres statthaft.

Von den beiden isomeren Basen der Zusammensetzung $C_{18}H_{19}NO_3$ entsteht, wie oben bereits kurz erwähnt, das Thebenin nach Hesse¹⁾ durch Erwärmen mit verdünnter, das Morphothebain nach Howard²⁾ durch Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure aus Thebain, $C_{19}H_{21}NO_3$. Unter gleichen Bedingungen erhielt Knorr³⁾ beide Produkte aus dem Kodeinon, wodurch das Thebain als der Methyläther der Enolform des Kodeinons erkannt wurde. Freund⁴⁾ stellte bei eingehender Untersuchung fest, daß im Thebenin eine sekundäre, im Morphothebain eine tertiäre Base vorliegt, sowie daß bei der Bildung beider Verbindungen ein Methoxyl des Thebains verseift wird. Im Anschluß an die Untersuchung des Apomorphins gelang es Pschorr und Massaciu⁵⁾ nachzuweisen, daß auch im Thebenin der indifferente Sauerstoff der Stammalkaloide in ein Phenolhydroxyl umgewandelt ist; ein Gleiches wurde dann von Knorr und Pschorr⁶⁾ für das Morphothebain erwiesen, denn beide Produkte ließen sich zu Trimethoxyphenanthrencarbonsäuren abbauen:



Die Untersuchungen von Pschorr und Massaciu, sowie von Knorr und Pschorr ergaben die überraschende Tatsache, daß die beiden, beim Abbau gewonnenen Säuren nicht identisch waren. Daraus war zu ersehen, daß entweder bei der Entstehung des Thebenins oder jener des Morphothebains eine Verschiebung der im gemein-

¹⁾ Ann. d. Chem. **153**, 47.

²⁾ Diese Berichte **17**, 527 [1884]. Dissert., Marburg 1885.

³⁾ Diese Berichte **36**, 3074 [1903].

⁴⁾ Diese Berichte **30**, 1357 [1897]; **32**, 168 [1899].

⁵⁾ Diese Berichte **37**, 2780 [1904]. ⁶⁾ Diese Berichte **38**, 3153 [1905].

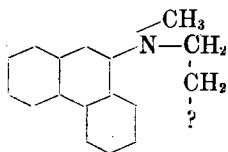
samen Ausgangsprodukt, dem Thebain, vorhandenen Substituenten eingetreten sein mußte.

Doch ist es noch nicht mit Sicherheit erwiesen, ob es sich bei der Isomerie der Thebenin- und Morphothebainreihe um eine Wanderung des dem Methoxyl in Benzolkern III zu Grunde liegenden Hydroxyls, oder um eine Verschiebung der Kohlenstoffkette des Seitenringes $-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{R}$ handelt.

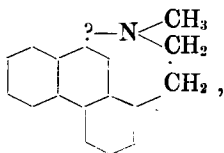
Da das Apomorphin unter gleichen Versuchsbedingungen aus Morphin entsteht, wie das Morphothebain aus Thebain, so kann die Möglichkeit noch nicht als ausgeschlossen gelten, daß auch bei der Bildung des Apomorphins eine Wanderung der Kohlenstoffkette stattgefunden hat.

Gegen eine solche scheint mir jedoch folgendes zu sprechen:

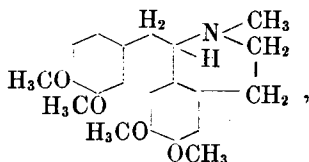
Wie in der vorhergehenden Mitteilung gezeigt ist, haftet im Morphin und somit auch im Thebain der Stickstoff an einem der Brückenkohlenstoffatome des Phenanthrenkerns:



Zieht man unter Voraussetzung dieser Tatsache in Betracht, daß im Apomorphin ein Morphinderivat vorliegt, welches die Kohlenstoffkette des Seitenringes erwiesenermaßen in 8, also benachbart der Brücke enthält,



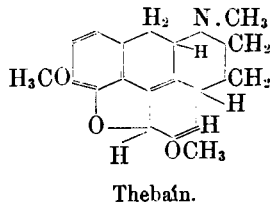
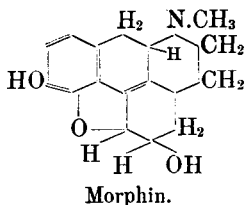
und andererseits, daß die Morphinalkaloide unter gleicher Annahme in nahe Beziehungen zu den übrigen aus dem Opium gewonnenen Alkaloiden, z. B. Landanosin,



ihrer Konstitution nach treten, so muß unter den für die Anlagerung der Kohlenstoffkette des Seitenringes im Morphin noch bleibenden

Möglichkeiten die genannte Position 8 als die bei weitem wahrscheinlichste bezeichnet werden.

Diese Stellung ist schon in der von mir vor fünf Jahren aufgestellten »Pyridin«-formel des Morphins gegeben,



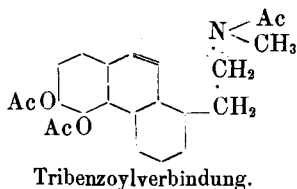
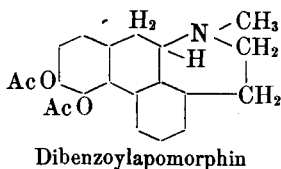
und die oben erwähnten experimentellen Resultate können als neue wesentliche Stützpunkte gelten.

270. R. Pschorr und O. Spangenberg: Oxydation des Tribenzoyl-apomorphins.

[Aus dem chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Vorgetr. i. d. Sitzung am 25. Februar 1907; eingegangen am 29. April 1907.)

Wie Pschorr, Jaeckel und Fecht¹⁾ zeigten, führt die Benzoylierung des Apomorphins zu verschiedenen Produkten, je nachdem die Einwirkung in der Kälte und bei Gegenwart von Alkali oder in der Wärme vor sich geht. Im ersteren Falle resultiert eine Dibenzoylverbindung, die noch basischen Charakter zeigt, ein Jodmethylat liefert und noch optisch aktiv ist, während man beim Erhitzen ein optisch inaktives Tribenzoylderivat erhält, das keine basischen Eigenschaften mehr besitzt. Dies läßt erkennen, daß die Aufnahme des dritten Benzoylrestes unter Sprengung des stickstoffhaltigen Ringes vor sich gegangen ist:



Frühere Versuche der Oxydation des Tribenzoyl apomorphins zum entsprechenden Chinon waren ergebnislos geblieben, da nur chrom-

¹⁾ Diese Berichte **35**, 4385 [1902].