

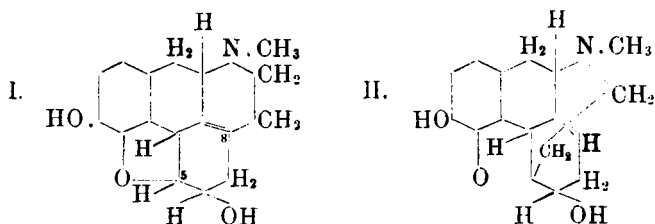
274. R. Pschorr: Zur Konstitution des Morphins. Abbau der Methyläther des α - und ε -Methyl-morphimethins zum 3.4.6- bzw. 3.4.8-Trimethoxy-phenanthren.

(Mitarbeitet von F. Dickhäuser und C. d'Avis.)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingeg. am 3. Juli 1912; vorgetr. in d. Sitzung vom 22. April 1912 vom Verf.)

Von den Formeln, die zur Wiedergabe der Konstitution des Morphins in Vorschlag gebracht wurden, sind nur die beiden nachfolgenden eingehender experimentell begründet worden:



Von diesen wurde die eine (I) vor 10 Jahren von Pschorr¹⁾, die andere (II) 5 Jahre später von Knorr und Hörlein²⁾ zur Diskussion gestellt. Wie ersichtlich, unterscheiden sich beide Formeln nur bezüglich der einen Haftstelle des stickstoffhaltigen Seitenringes, indem die Abzweigung des Systems .C.C.N in der Formel I am Kohlenstoff 8, in der Formel II vom Kohlenstoff 5 des Phenanthrenkerns angenommen ist.

Die Formulierung I, die einen Pyridinring (bzw. Isochinolinring) vor- sieht, stützte sich auf die Untersuchung des Apomorphins³⁾, die ergeben hatte, daß in diesem Derivat des Morphins die Kette .C.C.N vom Kohlenstoff 8 abzweigt. Die Übertragung des Ringsystems des Apomorphins auf das Stammalkaloid war um so näher liegend, als damit das Morphin in nahe Beziehung zu den ebenfalls dem Opium entstammenden Basen der Papaverin-Reihe trat.

Diese Beweisführung verlor jedoch an Sicherheit, als durch die Untersuchungen von Freund⁴⁾ und Knorr⁵⁾ gezeigt wurde, daß durch Salzsäure — das gleiche Reagens, das die Bildung von Apo-

¹⁾ B. 35, 4382 [1902]. Die dort wiedergegebene Formel enthielt die im hydrierten Teil des Systems befindliche Doppelbindung zwischen den Kohlenstoff 13 und 14. Von dieser Hypothese mußte auf Grund der Untersuchung des Ketodihydro-methyl-morphimethins von Knorr (B. 40, 2042 [1907]) abgesehen werden.

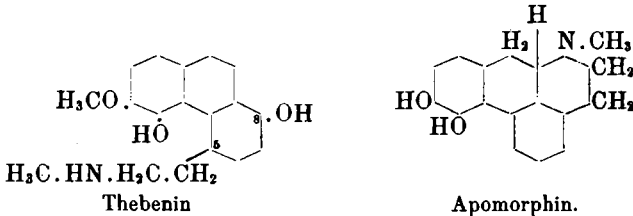
²⁾ B. 40, 3343 [1907].

³⁾ Pschorr, B. 40, 1991 [1907].

⁴⁾ B. 30, 1375 [1897]; 32, 168 [1899]; 38, 3234 [1905].

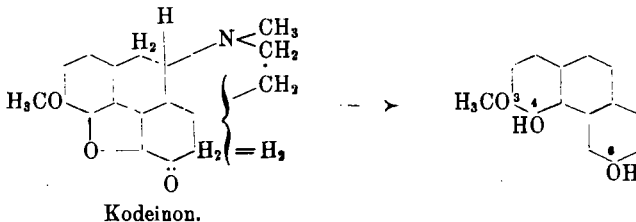
⁵⁾ B. 36, 3077 [1903].

morphin herbeiführt — auch ein Abbauprodukt, das Thebenin, erhalten werden kann, dessen Seitenkette .C.C.N, wie Pschorr¹⁾ nachwies, am Kohlenstoff 5 haftet, während die Stellung 8 von einem Hydroxyl eingenommen wird:



Freund sowie Knorr legten das Kohlenstoffskelett des Thebenins ihren Formulierungen zugrunde. Am zwingendsten sprachen für diese Ansicht die Untersuchungen von Knorr. Auf dessen Beweisführung muß hier etwas näher eingegangen werden, da die nachfolgend beschriebenen Versuche sich eng daran anschließen.

Zunächst gelang es Ach und Knorr²⁾, den Methyläther des Morphins, das Kodein, durch Oxydation des alkoholischen Hydroxyls in das zugehörige Keton, das Kodeinon, zu verwandeln, dessen Abbau ein Derivat des 3.4.6-Trioxy-phenanthrens³⁾ ergab. Diese Beobachtung stand bezüglich der Stellung der Sauerstoffatome des Morphins in Übereinstimmung mit dem durch frühere Untersuchungen erfolgten Nachweis:



Dem gleichen Abbau unterwarfen Knorr und Hörlein⁴⁾ auch das Pseudokodein, das sie fast gleichzeitig mit Schryver und Lees⁵⁾ aus Kodein über das Chlorokodid (Ersatz des alkoholischen Hydroxyls durch Halogen) durch Hydrolyse erhalten hatten. Die Zerlegung des Pseudokodeinons⁶⁾ führte jedoch nicht zum Spaltprodukt des Kodeinons, sondern zu seinem Isomeren, dem 3.4.8-Trioxy-phenanthren-Derivat. Knorr schloß daraus, daß, ebenso wie im ersten Falle beim Abbau des Kodeins das Hydroxyl in 6 des Spaltproduktes dem Ketonsauerstoff des Kodeinons entspricht, auch bei der Spaltung des Pseudokodeinons das in 8 auftretende

¹⁾ B. 37, 2780 [1904]; A. 373, 51 [1910].

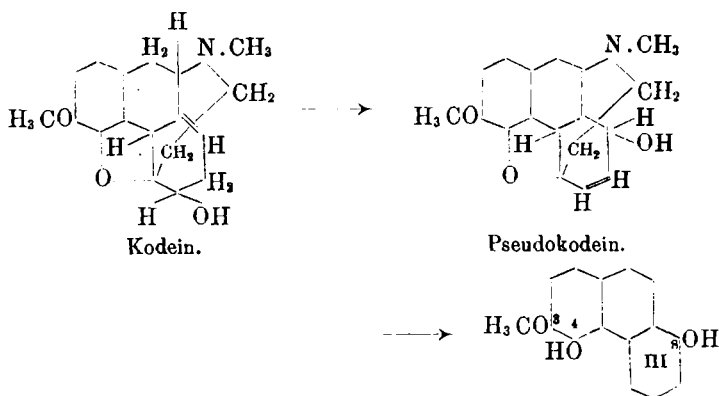
²⁾ B. 36, 3068 [1903]. ³⁾ B. 37, 3501 [1904]. ⁴⁾ B. 39, 4409 [1906].

⁵⁾ P. Ch. S. 22, 253 [1906]; Soc. 91, 1408 [1907].

⁶⁾ B. 40, 3341 [1907].

Hydroxyl des Benzolkerns III die Stellung des Ketonsauerstoffs wiedergibt. Durch die Rückverwandlung des Pseudokodeins über das β -Chlorokodid in Verbindungen der normalen Reihe¹⁾ erbrachten Knorr und Hörlein den Nachweis, daß in beiden Kodein-Reihen das gleiche Ringsystem vorliegt, so daß der Übergang des Kodeins in das Pseudokodein nur auf einer Wanderung des alkoholischen Hydroxyls von 6 nach 8 unter Verschiebung der Doppelbindung beruht.

Eine Absättigung der Valenzen des Phenanthren-Kohlenstoffs 8 durch den zweiwertigen Komplex des sekundären, alkoholischen Hydroxyls schließt es aus, daß vom Kohlenstoff 8, wie es die Formel I vorsieht, die Kette $-C-C-N$ abzweigt. Ein derartiger Vorgang am Kohlenstoff 8 läßt sich jedoch nach der Formulierung II (s. o.) ohne weiteres erklären:



Die hier nur in ihren Hauptzügen kurz wiedergegebene Beweisführung Knorrs ließ in dem einen Punkt, der auf einem Analogieschluß beruhte, noch einen Einwand zu. Zum Ausschluß der Stelle 8 bedurfte es, wie ich glaube, noch des exakten Nachweises, daß die von Knorr und Hörlein festgestellte Wanderung des Hydroxyls ihrer Annahme entsprechend in der ersten Phase der Reaktionsfolge, also beim Übergang von Kodein in Pseudokodein und nicht — was bei der ungewöhnlichen Reaktionsfähigkeit

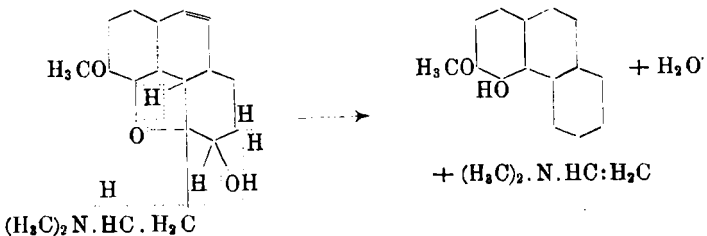
¹⁾ B. 40, 4886 [1907]. Die dort beschriebene Bildung von β -Chlorokodid aus Kodein einerseits und Pseudokodein andererseits und die Hydrolyse des β -Chlorokodids in das der normalen Reihe angehörende Isokodein und das der Pseudoreihe angehörende Allo-pseudokodein bringen meines Erachtens einen viel zwingenderen Beweis über die Identität der Ringsysteme der normalen und der Pseudo-Reihe mit sich, als die hierfür von Knorr und Hörlein (B. 40, 3344 [1907]) hervorgehobene Umwandlung von Kodein und Pseudokodein in das gleiche Desoxykodein. Denn hierbei ist es nicht ausgeschlossen, daß in einem Falle die Bildung des Desoxykodeins unter Umwandlung des labileren Systems in das stabilere erfolgt. R. Pschorr.

des Morphin-Moleküls ebenso in Betracht kam — in der zweiten Phase Pseudokodein \longrightarrow Trioxy-phenanthren stattfand. Denn in letzterem Falle ließ sich auch nach der Formel I die Entstehung des 3.4.8-Trioxy-phenanthren-Derivates zwanglos erklären.

Die Entscheidung dieser Frage schien uns nach einer Reihe vergeblicher Versuche in den Bereich der Möglichkeit gerückt, als es uns gelungen war, den Sauerstoff des alkoholischen Hydroxyls unter Bedingungen, die eine Umlagerung ausgeschlossen erscheinen lassen, mit einem dauernd anhaftenden Kennzeichen zu versehen, so daß er auch unter den Sauerstoffen des Spaltproduktes wiedererkannt werden konnte. Dies hatte sich dadurch erreichen lassen, daß Kodein, wie auch Pseudokodein in wäßriger, alkalischer Suspension durch Schütteln mit Dimethylsulfat bei gewöhnlicher Temperatur am alkoholischen Hydroxyl methyliert wurden¹⁾.

Immerhin war auch jetzt noch eine zweite Schwierigkeit zu überwinden. Denn bei den üblichen Spaltungen der Morphin-Derivate wird, sobald in ihnen das alkoholische Hydroxyl (sei es als solches, sei es als Methoxyl) noch vorhanden ist, gerade dieses als Wasser (oder Methylalkohol) abgelöst, so daß das Spaltprodukt über dessen Stellung keinen Aufschluß zu geben vermag.

Zu diesen Spaltungen finden nicht die Stammalkaloide selbst, sondern fast ausschließlich die »Methinbasen« Verwendung, die aus den Jodmethylaten der erstgenannten durch den Hofmannschen Abbau entstehen. Bei der durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid bewirkten Spaltung z. B. des α -Methyl-morphimethins findet gleichzeitig die Aufspaltung der Sauerstoff-Brücke und Ablösung der Kette $—C—C—N$ statt:



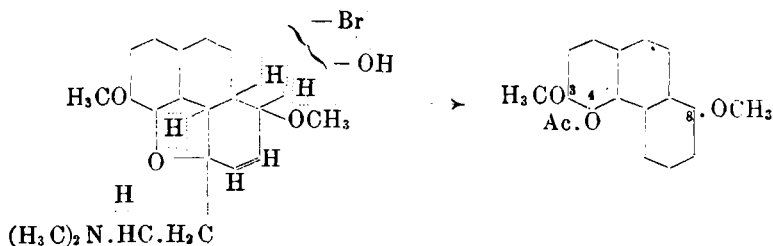
Daß bei der vorerwähnten Spaltung des Kodeinons und Pseudokodeins das Spaltprodukt noch ein drittes Hydroxyl aufweist, ist auf die Oxydationsstufe des Ketons zurückzuführen, das zwei zur obigen Spaltung nötige Wasserstoffe nicht mehr enthält.

¹⁾ B. 44, 2635 [1911]. Durch einen speziellen Versuch wurde festgestellt, daß Pseudokodein-jodmethylat, unter analogen Bedingungen mit Methylalkohol behandelt, nicht verändert wird.

Die Wegnahme bezw. Verwendung des auch für unsere Zwecke störenden Überschusses von zwei Wasserstoffen erzielten wir durch die Bromierung der Methyläther der Methinbasen des Kodeins und Pseudokodeins. Diese verläuft in ähnlicher Weise, wie sie von Vongerichten¹⁾ bei der Bromierung von α -Methyl-morphimethin beobachtet worden ist. Bei der Bromierung in Eisessiglösung wird an der Doppelbindung (oder der konjugierten Doppelbindung) Br und O.CO.CH₃ aufgenommen; erfolgt die Bromierung in Chloroformlösung, so enthält das Produkt nach der Aufarbeitung ein Bromatom sowie ein Hydroxyl mehr als das Ausgangsmaterial. In beiden Fällen dürfte sich intermediär ein unbeständiges Dibromid gebildet haben, das ein Halogen gegen den Acetoxy-Rest oder gegen Hydroxyl austauschte.

Die Spaltung dieser Bromverbindung verlief in der gewünschten Weise. Der Methyläther des Brom-acetoxy-dihydro- α -methyl-morphimethins lieferte beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid das schon früher aus Thebain erhaltene 3.6-Dimethoxy-4-acetoxy-phenanthren, dessen Konstitution durch Pschorr und Vogtherr²⁾ auf synthetischem Wege erwiesen worden ist.

Unter den gleichen Bedingungen ergab der aus dem Pseudokodein hervorgegangene Methyläther des Brom-oxy-dihydro- ϵ -methyl-morphimethins das 3.8-Dimethoxy-4-acetoxy-phenanthren. Die Stellung der Substituenten in 3.4.8 wurde durch die Umwandlung in das von Pschorr synthetisch dargestellte 3.4.8-Trimethoxy-phenanthren ermittelt:



Die hierdurch erzielte Feststellung, daß im Pseudokodein, entsprechend der Ansicht von Knorr, das sekundäre, alkoholische Hydroxyl am Kohlenstoff 8 des Phenanthrenkerns sich befindet, schließt im Zusammenhang mit dem von Knorr geführten Nachweis der gleichen Struktur von Kodein (Morphin) und Pseudokodein die Hypothese der Formel I aus, nach welcher der Seitenring — C.C.N — vom Kohlenstoff 8 abzweigt. Durch diesen Ausschluß gewinnt die von Knorr vorgeschlagene Formel II erheblich an Wahrscheinlichkeit,

¹⁾ B. 40, 2828, 4146 [1907].

²⁾ B. 35, 4412 [1902].

gleichzeitig ist durch ihn eine wesentliche Klärung in den Betrachtungen über die Konstitution des Morphins erreicht worden.

Experimentelles.

Bromierung von α -Methyl-morphimethin-methyläther

A) Brom-oxy-dihydro- α -methyl-morphimethin-methyläther. Die Lösung von 22 g α -Methyl-morphimethin-methyläther in 88 ccm Chloroform wurde unter Kühlung mit einem geringen Überschuß an *n*-Br-Chloroformlösung allmählich versetzt, wobei sich jeder Zusatz fast momentan entfärbte. Nach Verdünnen mit 440 ccm Äther und Durchschütteln mit 220 ccm Wasser wurden beide Schichten getrennt. (Die Äther-Chloroform-Lösung hinterließ nach dem Abdampfen einen geringen öligen Rückstand, der nicht weiter untersucht wurde.) Die wäßrige Lösung überschichteten wir mit 440 ccm Äther und versetzten sie unter Durchschütteln mit Pottaschelösung bis zur alkalischen Reaktion. Die über Pottasche getrocknete Ätherlösung, nach dem Einengen in der Wärme mit Petroläther versetzt, bis die entstehende Trübung nur mehr langsam verschwand, schied beim Reiben den Brom-oxy-dihydro- α -methyl-morphimethin-methyläther in einer Ausbeute von ca. 75 % der Theorie krystallinisch ab. Nach dem Umkrystallisieren durch Lösen in 20 Tln. absolutem Äther und Zusatz von etwa gleicher Menge warmem Petroläther krystallisierte das Produkt in kleinen, glänzenden Prismen, die bei 112° (korr.) schmolzen und in den meisten organischen Lösungsmitteln leicht löslich waren.

0.1496 g Sbst.: 0.3097 g CO₂, 0.0818 g H₂O. — 0.1538 g Sbst.: 0.0669 g AgBr.

C₂₀H₂₆NO₄Br. Ber. C 56.59, H 6.18, Br 18.84.
Gef. » 56.46, » 6.12, » 18.57.

B) Brom-acetoxy-dihydro- α -dimethyl-morphimethin-methyläther. 20 g Methyläther, vermischt mit 6.6 g wasserfreiem Natriumacetat, lösten wir in 60 ccm warmem Eisessig, kühlten bis zur Krystallisation des Acetats ab und gaben *n*-Br₂-Eisessiglösung in geringem Überschuß allmählich zu, wobei sofort Entfärbung erfolgte und eine rasch wieder verschwindende, gelbe Abscheidung auftrat. Hierauf wurde die Lösung 1 Stunde auf dem Wasserbade erwärmt, dann abgekühlt, mit Eis vermenget, mit 300 ccm Äther überschichtet und unter Durchschütteln mit Pottaschelösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt. (Vor Eintritt der alkalischen Reaktion schied sich ein dunkles Öl ab, das weder in der wäßrigen, noch in der ätherischen Schicht sich löste und mit Eintritt der alkalischen Reaktion sofort verschwand.) Die ätherische Lösung, vereint mit nochmaligem

ätherischem Auszug, zur oberflächlichen Trocknung durch ein doppeltes Filter filtriert und auf etwa 90 ccm eingeengt, schied beim Abkühlen und Reiben das Bromierungsprodukt krystallinisch ab; aus 3 Tln. verdünntem, 66-proz. Methylalkohol krystallisierte es in stark lichtbrechenden Prismen, aus Petroläther in langen farblosen Nadeln. Schmp. 126° (korr.). Die Ausbeuten schwankten zwischen 50 und 75 % der Theorie.

0.1276 g Sbst.: 0.2664 g CO₂, 0.0702 g H₂O. — 0.1475 g Sbst.: 0.0589 g Ag Br.

C₂₂H₂₈NO₅Br. Ber. C 56.63, H 6.05, Br 17.15.

Gef. » 59.64, » 6.16, » 17.00.

0.7404 g Sbst. drehten in 30 ccm methylalkoholischer Lösung 5.35° nach rechts. $[\alpha]_D^{26} = +108.4^\circ$.

Spaltung des Brom-acetoxy-dihydro- α -methyl-morphin-methin-methyläthers.

Die Lösung von 4 g des Bromderivates in 20 ccm Essigsäureanhydrid wurde etwa 6 Stunden am Rückflußkühler gekocht und alsdann im Vakuum fast zur Trockne verdampft. Den Rückstand nahmen wir mit Chloroform und Äther auf und schüttelten diese Lösung zur Entfernung des letzten Restes von Essigsäureanhydrid mit Sodälösung, dann zur Entfernung basischer Bestandteile mit verdünnter Salzsäure durch.

Die getrocknete und mit Tierkohle geschüttelte, ätherische Lösung hinterließ nach dem Verdampfen ein dickflüssiges Öl, das beim Anreiben mit Acetylthebaol (3,6-Dimethoxy-4-acetoxy-phenanthren) krystallisierte.

Zur Reinigung stellten wir mit der berechneten Menge $\frac{1}{5}$ -alkoholischer Pikrinsäurelösung das Pikrat dar, aus dem nach einmaligem Umkrystallisieren das Phenanthren-Derivat durch Zerlegen mit verdünntem Ammoniak und Ausäthern gewonnen wurde. Der ammoniakalischen Lösung wurde es mit Äther entzogen. Der krystallinische Ätherrückstand, krystallisiert aus Methylalkohol in Blättchen, die den für Acetylthebaol geforderten Schmp. 118—122° zeigten. Die Mischprobe zeigte keine Depression des Schmelzpunktes.

0.1270 g Sbst.: 0.3394 g CO₂, 0.0601 g H₂O.

C₁₃H₁₆O₄. Ber. C 72.97, H 5.41.

Gef. » 72.89, » 5.29.

Das aus reinem Produkt hergestellte Pikrat bildete flache, ziegelrote Nadeln vom geforderten Schmp. 139° (korr.).

Bromierung des ε -Methyl-morphimethin-methyläthers.

Da die Bromierungsversuche in Eisessiglösung kein krystallisierendes Produkt ergaben, wurde die Bromierung in Chloroformlösung durchgeführt.

Auf Zusatz gekühlter n -Br-Chloroformlösung (76 ccm) zur eisgekühlten Lösung von 10 g ε -Methyläther in 40 ccm Chloroform trat sofort Entfärbung ein. Die Lösung wurde in einen Schütteltrichter auf Eiswasser gegossen und allmählich unter Schütteln mit Äther versetzt, so lange die ätherische Lösung sich erneut trübte. Aus der abgelassenen wäßrigen Lösung schied Natronlauge die bromierte Base ab, die leicht in Äther ging. Diese ätherische Lösung, über Pottasche getrocknet, schied, auf etwa 25 ccm eingeengt, den Brom-oxy-dihydro- ε -methyl-morphimethin-methyläther in reiner Form als feine, bei 127–128° schmelzende Nadeln (6.3 g) ab. Die Base war in Äthyl- oder Methylalkohol erheblich leichter löslich als in Äther. Aus 2 Tln. Methylalkohol krystallisierte sie nach längerem Stehen in Prismen vom Schmp. 127–128°.

0.1498 g Sbst.: 0.0655 g AgBr.

$C_{20}H_{26}NO_4Br$. Ber. Br 18.84. Gef. Br 18.61.

Das Jodhydrat bildet prismatische Nadeln vom Zers.-Punkt 155–156°.

0.1454 g Sbst. (110° getr.): 0.1103 g AgJ + AgBr.

$C_{20}H_{26}NO_4Br, HJ$. Ber. Br + J 37.52. Gef. Br + J 37.13.

Spaltung des Brom-oxy-dihydro- ε -methyl-morphimethin-methyläthers.

Nach 2-stündigem Erhitzen von 5 g der Verbindung und 1.5 g Natriumacetat mit 50 ccm Essigsäureanhydrid auf 150° resultierte eine klare, dunkelbraune Lösung, die von dem Bodensatz (Bromnatrium) abgegossen und mit Äther versetzt wurde. Dabei schied sich eine gelbliche, flockige Masse ab (Verarbeitung s. u.). Die filtrierte Lösung wurde nach dem Verdampfen des Äthers mit Wasser bis zur Zerstörung des Anhydrids erwärmt. Dabei schied sich das 3.4-Dimethoxy-4-acetoxy-phenanthren in glänzenden Blättchen oder breiten Nadeln (0.2 g) ab, die nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol (hierin schwer löslich) bei 196° schmolzen.

0.1186 g Sbst.: 0.3171 g CO_2 , 0.0573 g H_2O . — 0.1090 g Sbst.: 0.1623 g AgJ (nach Zeisel).

$C_{18}H_{16}O_4$. Ber. C 72.94, H 5.44, $(OCH_3)_2$ 20.95.

Gef. » 72.92, » 5.40, » 19.65.

Zum Stellungsnachweis wurde die Verbindung verseift und methyliert. 0.1 g Acetylverbindung erhitzen wir mit 12 ccm Alkohol, in dem 0.18 g Natrium gelöst waren, in einem mit Stickstoff gefüllten

Einschlußrohr etwa zwanzig Minuten im Wasserbad, gaben nach dem Abkühlen 2 ccm Dimethylsulfat und 20 ccm Wasser durch die geöffnete Capillare hinzu und schüttelten durch. Nach kurzer Zeit schieden sich aus der alsbald sauer reagierenden Flüssigkeit glänzende Blättchen (0.06 g) ab, die nach dem Umkrystallisieren bei 138° übereinstimmend mit 3.4.8-Trimethoxy-phenanthren schmolzen.

In gleicher Übereinstimmung stand das in roten Stäbchen krystallisierende Pikrat vom Schmp. 128°. Mischproben ergaben keine Depression.

Nebenprodukt. Wie oben erwähnt, fiel auf Ätherzusatz aus der Essigsäureanhydrid-Lösung ein gelblicher, flockiger Niederschlag aus, der abfiltriert worden war. Dieser ergab, in Wasser unter Zusatz von schwelliger Säure gelöst, mit Jodkalium gefällt und mehrmals aus Wasser umkrystallisiert, ein Jodhydrat, das aus glänzenden, bei 158° sich zersetzenden Prismen bestand. Bei 110° getrocknet, verlor es ca. 8.5% an Gewicht, schmolz bei 190–195°, zersetzte sich bei 215° und nahm um das verlorene Gewicht beim Stehen an der Luft rasch wieder zu.

Die Analyse ergab die Zusammensetzung $C_{24}H_{29}NO_6$, HJ. Es scheint demnach ein Derivat eines Dehydro- ϵ -methyl-morphimethin-methyläthers, $C_{20}H_{23}NO_3$, vorzuliegen, das (unter Aufspaltung der Sauerstoffbrücke?) einen Acetyl- und einen Acetoxyrest aufgenommen hat.

0.1522 g Subst. (110° i. V. getr.): 0.2900 g CO_2 , 0.0712 g H_2O . —
0.1626 g Subst. (110° i. V. getr.): 0.0693 g AgJ.

$C_{24}H_{29}NO_6$, HJ. Ber. C 51.87, H 5.44, J 22.87.

Gef. » 51.97, » 5.23, » 23.03.

0.1719 g Subst. Gewichtsverlust bei 110° i. V.: 0.0093 g.

$C_{24}H_{29}NO_6$, HJ + 2 H_2O . Ber. H_2O 6.09. Gef. H_2O 5.41.

Aus der wäßrigen Lösung des Jodhydrats wurde durch konzentrierte Pottasche-Lösung eine Base gefällt. Sie krystallisierte in langen, glänzenden Blättchen, die von 78° an zu sintern beginnen, bei 105° aufschäumen, bis bei ca. 125° völlige Zersetzung eintritt. Auffallenderweise ist diese Base löslich in Wasser und unlöslich in Äther. Auf 110° im Vakuum erhitzt, verlor sie 4.6% Wasser; die getrocknete Base erwies sich als löslich in Äther und unlöslich in Wasser.

Diese Erscheinungen erinnern an das Verhalten des »Hydrats«, des ϵ -Methyl-morphimethins, über das vor kurzem berichtet wurde¹⁾. Bei der großen Schwierigkeit, das Produkt in größerer Menge zu beschaffen, mußte von seiner eingehenden Untersuchung Abstand genommen werden.

¹⁾ B. 45, 1570 [1912].