

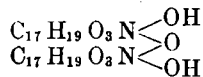
63. Martin Freund und Edmund Speyer: Beitrag zur Kenntnis des Morphins.

(Nach Versuchen von H. Herminghaus¹⁾.)

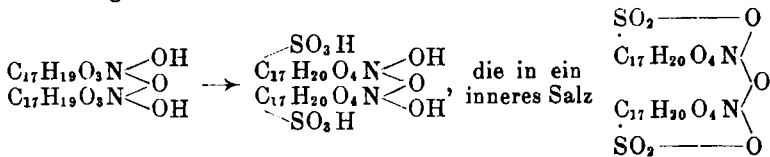
[Mittel. aus dem Chem. Lab. der Univ. Frankfurt. Inst. des Phys. Vereins.]

(Eingegangen am 15. März 1915.)

Bei der Einwirkung von Wasserstoffsperoxyd auf Morphin, $C_{17}H_{19}NO_3$, haben wir vor einiger Zeit²⁾ die Bildung eines Körpers von der Zusammensetzung $C_{17}H_{19}NO_4$ beobachtet, von welchem wir nachgewiesen haben, daß er als Aminoxyd, $C_{17}H_{19}O_3N:O$, aufzufassen ist. Weiter haben wir gezeigt³⁾, daß dies Aminoxyd bei der Behandlung mit Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure in eine Verbindung $C_{17}H_{19}N_2S_2O_{15}$ übergeht, welche die Eigenschaften einer starken Säure besitzt. Zur Erklärung dieses Verhaltens kann man annehmen, daß zunächst zwei Mol. Morphin-oxyd zu einer bimolekularen Verbindung zusammentreten:



in der Weise, wie dies auch von Moßler⁴⁾ für das bimolekulare Kodein-oxyd angenommen worden ist. Treten nun in diese bimolekulare Verbindung unter dem Einfluß der Schwefelsäure zwei Sulfogruppen substituierend ein, und wird im Kern des Morphinmoleküls gleichzeitig je ein Mol. Wasser aufgenommen, so käme man zu der Verbindung:



übergehen kann. Diese Verbindung soll als Morphin-hydrat-oxyd-sulfo-säure bezeichnet werden. Da die basischen Eigenschaften vollkommen neutralisiert erscheinen, in jedem Morphinkomplex sich aber ein Phenolhydroxyl befindet, so werden die sauren Eigenschaften des letzteren jetzt ungeschwächt zum Vorschein kommen, wodurch sich die Löslichkeit des Produktes in Ammoniak und Soda erklären

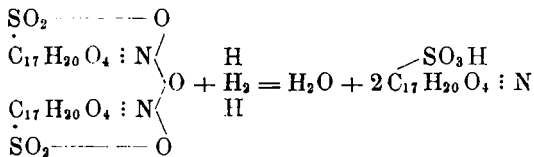
¹⁾ Vergl. Heinrich Herminghaus, Zur Kenntnis des Berberins und Morphins. Inaug.-Diss., Erlangen 1913.

²⁾ B. 43, 3310 [1910].

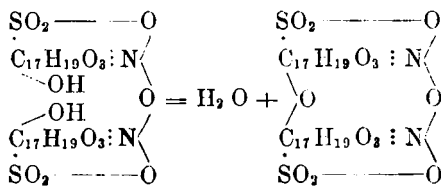
³⁾ B. 44, 2342 [1911].

⁴⁾ B. 44, 105 [1911].

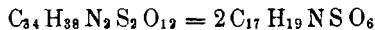
ließe. Daß eine Formel, wie sie hier angenommen, eine gewisse Berechtigung hat, geht aus dem Verhalten der bimolekularen Morphinhydratoxydsulfosäure gegen schwellige Säure hervor. Wie wir¹⁾ gefunden haben, wird dabei eine neue Verbindung von der Zusammensetzung $C_{17}H_{21}NO_7S$ gebildet, deren Entstehung auf folgende Weise interpretiert werden kann:



Die Verbindung würde sich demzufolge vom Morphin in der Weise herleiten, daß ein Mol. Wasser an dessen Mol. addiert und eine Sulfo-Gruppe in den Kern eingetreten ist. Sie könnte demnach Morphinhydrat-sulfonsäure benannt werden. An welcher Stelle des Morphin-komplexes sich diese Veränderungen vollziehen, läßt sich vorläufig nicht sagen. In der Hoffnung, einen Beitrag zu dieser Frage liefern zu können, haben wir das Verhalten der bimolekularen Morphinhydratoxydsulfosäure gegen konzentrierte Schwefelsäure studiert und gefunden, daß dabei ein neues krystallinisches Produkt entsteht, dessen Analysen am besten auf die Zusammensetzung $C_{34}H_{38}N_2S_2O_{14}$ hinweisen. Demzufolge wäre aus der bimolekularen Verbindung ein Mol. Wasser ausgetreten, was in folgender Weise vor sich gehen könnte:



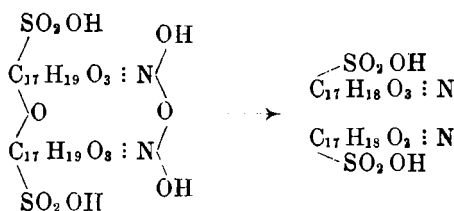
Die beiden Morphinkomplexe wären demnach ätherartig untereinander gebunden, und man könnte die Substanz als Anhydroderivat der Morphinhydratoxyd-sulfonsäure auffassen. Diese Verbindung scheint in der Tat noch ein Aminoxyd zu sein, denn sie läßt sich mit schwelliger Säure reduzieren, wobei ein krystallinischer Körper erhalten wird, dessen Analysen auf die Zusammensetzung:



hinweisen. Dies wäre die Zusammensetzung einer monomolekularen Morphin-sulfonsäure, deren Entstehung durch Abtrennung des am

¹⁾ B. 44, 2342 [1911].

Stickstoff hängenden Sauerstoffs unter gleichzeitiger Abspaltung von ein Mol. Wasser aus dem Kern gedacht werden könnte.



Herstellung von Morphin-oxyd.

Wir fanden schon früher¹⁾, daß bei Einwirkung von Wasserstoffsperoxyd auf Morphin dieses in ein Aminoxyd von der Formel $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ übergeführt wird. Der genaue Verlauf dieser Oxydationsmethode ist folgender:

20 g fein pulverisiertes Morphin werden in einer Porzellanschale auf dem Wasserbade mit 20 ccm 30 proz. Wasserstoffsperoxyd digeriert. Hierbei geht das Morphin unter Aufschäumen in Lösung, während gleichzeitig das Aminoxyd sich abzuscheiden beginnt. Zu Ende der Oxydation erhält man eine dickflüssige, schwach gelb gefärbte Masse. Diese wird mit absolutem Alkohol angerührt, abgesaugt und so lange mit Alkohol nachgewaschen, bis das ablaufende Filtrat Jodkalium-StärkeLösung nicht mehr bläut. Die Ausbeute war nicht quantitativ; bei mehreren Versuchen wurden aus 40 g Morphin 28—30 g Morphinoxid erhalten. Es wurde daher das Filtrat untersucht und zu diesem Zweck im Vakuum eingedampft. Aus der konzentrierten Lösung schieden sich weiße Krystalle ab, die nach dem Trocknen den Schmp. 273° zeigten. Dieser ausgeschiedene Körper gab mit verdünnter Salpetersäure verrieben ein Nitrat, das aus Wasser umkrystallisiert, in schönen langen Stäbchen sich abschied. Das bei 150° getrocknete Nitrat schmolz bei 208° und erwies sich identisch mit dem von uns früher dargestellten Morphin-oxyd-Nitrat. Der beim Eindampfen des Filtrats im Vakuum ausgeschiedene Körper ist also reines Morphin-oxyd. Auf diese Weise konnte die Ausbeute an Morphinoxid aus 40 g Morphin auf 38 g verbessert werden. Bequemer läßt sich das im Filtrat enthaltene Morphinoxid durch Zugabe von Äther abscheiden, wobei es fast quantitativ ausfällt.

Herstellung von Morphin-hydrat-oxyd-sulfonsäure.

Wie früher gefunden, liefert das Morphinoxid in analoger Weise wie das Kodeinnoxid mit Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure behandelt eine Oxydsulfosäure von der Formel $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_{15}\text{N}_2\text{S}_2$, welche bei Digestion mit schwefliger Säure in eine Verbindung $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_7\text{S}$ übergeführt wird. Der Reaktionsverlauf ist folgender:

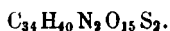
¹⁾ B. 43, 3312 [1910].

18 g bei 110° getrocknetes Morphinoxyd werden nach und nach in ein erkaltetes Gemisch von 90 ccm Essigsäureanhydrid und 9 ccm konzentrierter Schwefelsäure eingetragen. Zur vollständigen Lösung wird kurze Zeit zum Sieden erhitzt und alsdann die noch heiße Lösung mit etwa 300 ccm Alkohol portionsweise zersetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf dem Wasserbade erwärmt, bis ein weißer krystallinischer Körper sich abzuschneiden beginnt. Nach dem Erkalten wird abfiltriert; das Filtrat wird wiederholt eingedampft und mit neuen Mengen Alkohol versetzt, bis keine Abscheidung mehr erfolgte. Der abfiltrierte Körper wurde mit Alkohol und Äther gewaschen; er erwies sich als schwefel- und stickstoffhaltig. Da er in den üblichen organischen Lösungsmitteln unlöslich war, wurde er zwecks Reinigung in Ammoniak gelöst und mit verdünnter Schwefelsäure ausgefällt.

Der Körper krystallisiert in schönen, langgestreckten Nadeln, die sich gegen 280° allmählich schwärzen. Die Ausbeute betrug 23 g, die Reaktion verläuft also quantitativ.

Die Analysen ergaben folgende Werte:

0.2040 g Sbst.: 0.3955 g CO₂, 0.1003 g H₂O. — 0.2020 g Sbst.: 0.3917 g CO₂, 0.1011 g H₂O. — 0.1309 g Sbst.: 0.2532 g CO₂, 0.0622 g H₂O. — 0.1646 g Sbst.: 0.3171 g CO₂, 0.0780 g H₂O. — 0.1294 g Sbst.: 0.2482 g CO₂, 0.0629 g H₂O. — 0.2411 g Sbst.: 0.4628 g CO₂, 0.1120 g H₂O. — 0.2670 g Sbst.: 0.1742 g BaSO₄. — 0.1081 g Sbst.: 3.5 ccm N (15°, 708 mm).



Ber. C 52.31,

H 5.12,

Gef. » 52.85, 52.89, 52.76, 52.56, 52.33, 52.34, » 5.46, 5.56, 5.32, 5.26, 5.40, 5.16,

Ber. N 3.59, S 8.2.

Gef. » 3.50, » 8.96.

Die Morphinhydratoxydsulfonsäure reduziert Fehlingsche Lösung. Wird die Säure längere Zeit unter Rückfluß mit Alkali gekocht, dann mit Salzsäure versetzt und abfiltriert, so gibt die klare, salzsaure Lösung auf Zusatz von Bariumchlorid-Lösung eine Fällung von Bariumsulfat. Gibt man zu der reinen Morphinhydrat-oxydsulfonsäure wenig verdünnte Salpetersäure, so löst sich erstere hierbei vollkommen mit gelbrötlicher Farbe auf. Nach kurzer Zeit, besonders leicht beim Abkühlen, krystallisieren aus der Lösung feine gelbe Nadeln aus, die auf Ton gepreßt farblos werden. Dieser Körper ist sehr empfindlich, auf Zusatz von Alkali färbt er sich tiefrot und zersetzt sich. Wird eine Spur des Körpers auf dem Platinspatel über die Flamme gebracht, so tritt Verpuffung ein.

Behandlung der Morphin-hydrat-oxyd-sulfonsäure mit schwefliger Säure.

1 g Sulfonsäure wurde in der Wärme mit wäßriger schwefliger Säure behandelt, bis völlige Lösung eingetreten war. Beim Erkalten und Verdunsten krystallisierte eine Substanz in harten Prismen aus,

die in Wasser schwer löslich sind. Der Schmelzpunkt dieser Morphinhydratsulfonsäure liegt oberhalb 300°. Das Analysenmaterial wurde aus Wasser umkrystallisiert und bei 150° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die Analysen gaben folgende Werte:

0.2048 g Sbst.: 0.8982 g CO₂, 0.0988 g H₂O. — 0.1548 g Sbst.: 0.3092 g CO₂, 0.0750 g H₂O. — 0.2172 g Sbst.: 0.4268 g CO₂, 0.1082 g H₂O. — 0.2138 g Sbst.: 0.1420 g BaSO₄.

C₁₇H₂₁NO₇S. Ber. C 53.24, H 5.57, S 8.35.
Gef. » 53.02, 53.25, 53.57, » 5.36, 5.26, 5.27, » 9.1.

Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf Morphin-hydrat-oxyd-sulfonsäure.

5 g reine Morphinhydratoxydsulfonsäure wurden mit 20 ccm konzentrierter Schwefelsäure (spez. Gewicht 1.84) versetzt und 5 Minuten auf einer Temperatur von 110° erhalten. Die noch heiße schwefelsaure Lösung wurde in 40 ccm Wasser gegossen und durch Reiben die Krystallisation herbeigeführt. Nachdem der Körper sich abgeschieden hatte, wurden noch 60 ccm Wasser hinzugegeben und die ausgeschiedenen Krystalle abfiltriert. Häufig scheidet sich der Körper zuerst ölig ab, doch durch mäßiges Erwärmen und Anreiben tritt Krystallisation ein. Unter dem Mikroskop erscheinen zunächst kleine kugelige Gebilde, die sich allmählich in feine Krystallnadeln verwandeln.

Der Körper färbt sich bei 250° schwarz und zersetzt sich langsam bis zum Siedepunkt der Schwefelsäure. Da der Körper in den meisten organischen Lösungsmitteln vollkommen unlöslich ist, und auch durch Auflösen in Ammoniak und Fällen mit verdünnter Schwefelsäure eine Zersetzung erleidet, so wurde das aus analysenreiner Morphinhydratoxydsulfonsäure gewonnene Produkt, ohne daß es weiter gereinigt worden wäre, bei 110° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und zur Analyse gebracht.

0.1646 g Sbst.: 0.3273 g CO₂, 0.0725 g H₂O. — 0.1572 g Sbst.: 0.3105 g CO₂, 0.0687 g H₂O.

C₃₄H₃₈N₂O₁₄S₂. Ber. C 53.6, H 4.9.
Gef. » 54.23, 53.85, » 4.93, 4.9.

Wird dies Anhydroderivat der Morphinhydratsulfonsäure mit verdünnter Salpetersäure verrieben, so krystallisiert ein schöner, gelber Körper in Nadeln aus, die auf Ton gebracht farblos werden. Der Körper ist sehr zersetzlich.

Einwirkung von schwefliger Säure auf das Anhydroderivat der Morphin-hydrat-oxyd-sulfonsäure.

1 g Sulfonsäure wird mit 50 ccm wäßriger, schwefliger Säure aufgeschlämmt und auf dem Wasserbade bis zur vollständigen Lösung

erwärmt. Beim Erkalten krystallisiert ein gelblichgrüner Körper in feinen Nadeln aus. Der Körper ist in fast allen organischen Lösungsmitteln schwer löslich und erleidet bereits beim Kochen mit Wasser Zersetzung. Selbst durch Auflösen des Körpers in Ammoniak und Ausfällen mit verdünnter Schwefelsäure tritt Zersetzung ein. Am besten ließ sich der Körper noch aus einem Gemisch von verdünnter Essigsäure und schwelliger Säure umkrystallisieren, wobei er in schönen Nadeln zum Vorschein kommt, die sich bei 275° schwarz färben.

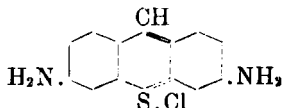
0.2132 g Sbst.: 0.4421 g CO₂, 0.0996 g H₂O. — 0.1833 g Sbst.: 0.3791 g CO₂, 0.0873 g H₂O.

C₁₇H₁₉NO₆S. Ber. C 55.9, H 5.2.
Gef. » 56.55, 56.41, » 5.22, 5.33.

64. P. Ehrlich und Hugo Bauer: Über 3.6-Diamino-seleno-pyronin (3.6-Diamino-xantho-selenonium).

[Aus der Chem. Abteil. des Georg-Speyer-Hauses, Frankfurt a. M.]
(Eingegangen am 22. März 1915.)

Nachdem die Darstellung und biologische Untersuchung des 1.3-Diamino-phenazselenoniumchlorids als eines Vertreters der Selenazin-Farbstoffe durchgeführt war¹⁾, erschien es Ehrlich wünschenswert, auch in der Pyronin-Reihe den Einfluß ringförmig gebundenen Selen auf Eigenschaften und Wirkung der Farbstoffe kennen zu lernen. Da für biologische Zwecke, wie schon früher¹⁾ erwähnt, Farbstoffe mit unsubstituierten Aminogruppen sich als geeigneter erwiesen hatten, wurde von vornherein die Darstellung eines derartigen Seleno-pyronins ins Auge gefaßt. Als einziges Analogon hierzu war nur das 3.6-Diamino-thiopyronin bekannt, das



Kehrmann und Löwy²⁾ unter Anwendung einer Methode Sandmeyers³⁾ durch Einwirkung von Schwefelsesquioxid, S₂O₃, auf das diacetylierte 3.6-Diamino-diphenylmethan in sehr schlechter Ausbeute erhalten hatten.

¹⁾ B. 47, 1873 [1914].

²⁾ B. 45, 290 [1912].

³⁾ D. R.-P. 65739.