Werk

Titel: Neuere Untersuchungen über die Opiumalkaloide

Autor: Stern, Dora

Ort: Braunschweig

Jahr: 1906

PURL: https://resolver.sub.uni-goettingen.de/purl?385489110_0021|LOG_0372

Kontakt/Contact

Digizeitschriften e.V.
SUB Göttingen
Platz der Göttinger Sieben 1
37073 Göttingen

info@digizeitschriften.de

Naturwissenschaftliche Rundschau.

Wöchentliche Berichte

über die

Fortschritte auf dem Gesamtgebiete der Naturwissenschaften.

XXI. Jahrg. 13. September 1906. Nr. 37.

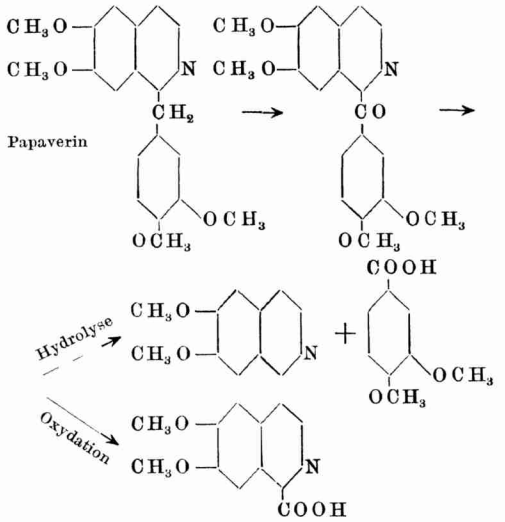
Neuere Untersuchungen über die Opiumalkaloide.

Von Dr. **Dora Stern** (Zürich).

Unter den Alkaloiden nehmen die Opiumbasen wegen ihrer Wirkung auf den Organismus von jeher eine hervorragende Stellung ein. Sie finden sich im Milchsaft des Mohns, dessen Fähigkeit, einzuschläfern, schon lange bekannt war und vielfach benutzt wurde. Es kann daher nicht erstaunen, daß die Ermittelung ihrer Konstitution den Chemikern eine wichtige und lockende Aufgabe erschien. Ihr komplizierter Bau legt allerdings der Untersuchung so viele Schwierigkeiten in den Weg, daß das Studium dieser Substanzen erst mit Erfolg in Angriff genommen werden konnte, als die Chemie schon eine gewisse Höhe erreicht hatte. Es sei gleich eingangs erwähnt, daß man trotz eifrigster Arbeit bei einem Teile der Opiumbasen auch heute noch nicht vollständig zum Ziele gekommen ist. Eine Besprechung der neueren Untersuchungen auf diesem Gebiete scheint aber angezeigt, weil gerade die letzten Jahre einen sehr großen Fortschritt in der Kenntnis dieser Körperklasse bedeuten.

Die Opiumalkaloide zerfallen in zwei natürliche Gruppen, innerhalb welcher die einzelnen Glieder in einem engeren Zusammenhang stehen. Die erste Gruppe wird gebildet von: Papaverin, Laudanosin, Narkotin, Narceïn. Der zweiten gehören an: Morphin, Codeïn, Thebaïn.

Von den Alkaloiden der ersten Gruppe ist zu sagen, daß ihre Konstitution vollständig klargelegt ist. Sie sind sämtlich Derivate des Isochinolins. Die grundlegenden Untersuchungen über dieselben verdanken wir Goldschmiedt[1]). Indem er das Papaverin oxydierte, erhielt er ein Keton, welches einerseits bei weiterer Oxydation in Dimethoxyisochinolincarbonsäure übergeht, andererseits bei der Hydrolyse durch Alkali in Dimethoxyisochinolin und Veratrumsäure zerfällt. Benzol- und Isochinolinkern müssen also durch eine CH_2-Gruppe mit einander verbunden sein, die bei der Oxydation in die Ketongruppe übergeht. Die Eingriffsstellen der CH_2-Gruppe sind durch das Ergebnis der Hydrolyse aufgedeckt. So kann aus der Kenntnis der Bruchstücke folgende Formel, welche den angeführten Reaktionen Rechnung trägt, für Papaverin aufgestellt werden:



Nahe verwandt mit Papaverin ist Laudanosin. Nach Synthese von Pictet und Athanasescu[1]) ist es ein hydriertes Papaverin, das am Stickstoff noch eine Methylgruppe trägt. Daß auch Hydrastin und Narkotin den besprochenen Alkaloiden sehr nahe stehen, sei hier nur kurz erwähnt.

Es soll nun auf die Morpholingruppe etwas näher eingegangen werden. Für die hierher gehörigen Basen, die unter einander sehr viel Ähnlichkeit haben, läßt sich nach dem heutigen Stande der Wissenschaft noch immer keine Konstitution mit Sicherheit feststellen, doch soll in großen Zügen dargelegt werden, was über sie bekannt ist und welche Formel für sie in Betracht kommen dürfte.

Schon lange kannte man die Beziehungen, welche zwischen Morphin, Codeïn und Thebaïn bestehen. Man wußte, daß Morphin zwei Hydroxylgruppen enthält und daß Codeïn sein Methyläther ist. Ferner war bekannt, daß Thebaïn zwei Methoxylgruppen besitzt, und daß es sich von den beiden anderen Alkaloiden durch den Mindergehalt von zwei Wasserstoffatomen unterscheidet.

$\begin{matrix}HO\\HO\end{matrix}\!>\!C_{17}H_{17}NO$ Morphin $\quad \begin{matrix}HO\\CH_3O\end{matrix}\!>\!C_{17}H_{17}NO$ Codeïn $\quad \begin{matrix}CH_3O\\CH_3O\end{matrix}\!>\!C_{17}H_{15}NO$ Thebaïn

Aber erst im Jahre 1889 wurde eine eingehende Bearbeitung dieser Alkaloide durch Knorr begonnen[2]). Hierbei mußte vor allem die Spaltung der komplizierten Moleküle vorgenommen werden, damit man

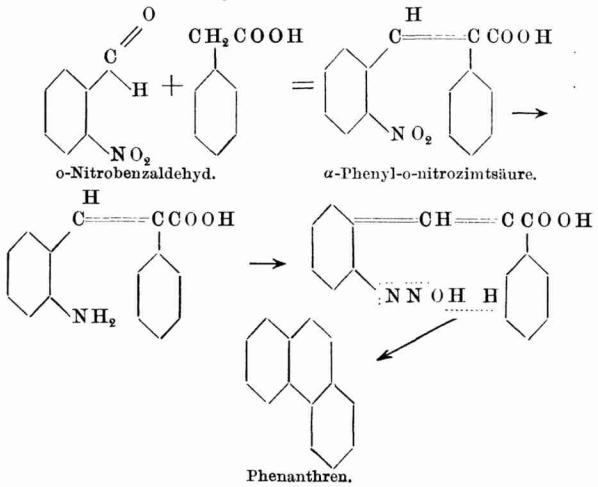
[1]) Monatsh. f. Chemie **4**, 704; **6**, 372, 667, 954; **7**, 485; **8**, 510; **9**, 42. 327, 349, 762, 778; **10**, 156, 673, 692; **13**, 697. **17**, 491.

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 2346.

[2]) Knorr, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **22**, 181; **27**, 1144; Freund, Ebenda **30**, 1364; Vongerichten, Ebenda **29**, 65; **30**, 2439.

von den unbekannten Körpern womöglich zu bekannten Abbauprodukten gelange. Durch Erhitzen der Morphiumalkaloide mit Essigsäureanhydrid erhielt Knorr Hydroxyl- und Methoxylderivate des Phenanthrens; daneben trat ein basischer Körper auf.

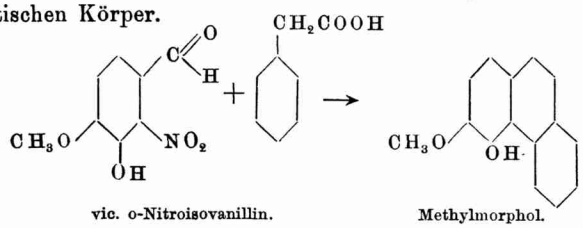
Es handelte sich nun zuerst darum, die Konstitution der entstandenen Phenanthrenkörper festzustellen, d. h. zu ermitteln, wo die Hydroxyl- bzw. Methoxylgruppen am Kerne sitzen. Mit der Lösung dieser Aufgabe hat sich Pschorr beschäftigt. Indem er eine glatte Methode zur Darstellung von Phenanthrenkörpern und ihren Derivaten fand, die ihren Ausgang von wohlbekannten Verbindungen nahm, hatte er damit ein Mittel zur Konstitutionsbestimmung von Phenanthrenkörpern in der Hand[1]). Folgendes ist der Gang der Pschorrschen Darstellungsmethode. Der erste Teil ist eine Art Perkinscher Zimtsäuresynthese. Man läßt im einfachsten Falle o-Nitrobenzaldehyd auf das Natriumsalz der Phenylessigsäure einwirken und gelangt so zu o-Nitro-α-Phenylzimtsäure. Hierauf wird durch Reduktion die Nitrogruppe in die Amidogruppe übergeführt und der entstandene Körper der Diazotierung unterworfen. Durch Verkochen der schwefelsauren Lösung entsteht daraus, unter Abspaltung von Wasser und Stickstoff, Phenanthrencarbonsäure. Bei der Destillation verliert dieselbe Kohlendioxyd, und es resultiert Phenanthren.



o-Nitrobenzaldehyd. α-Phenyl-o-nitrozimtsäure.

Phenanthren.

Aus Codeïn hatte sich ein Oxy-methoxy-phenanthren, das sog. Methylmorphol, gebildet. Pschorr konnte seine Konstitution beweisen, indem er es synthetisierte[2]). Ausgehend von vic. o-Nitroisovanillin und Phenylessigsäure gelangte er auf dem oben beschriebenen Wege zu einem mit Methylmorphol identischen Körper.



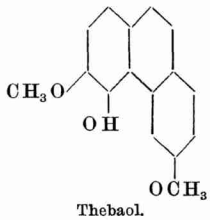
vic. o-Nitroisovanillin. Methylmorphol.

[1]) Pschorr, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, 496; **32**, 162, 176; **33**, 496.

[2]) Ebenda **35**, 4412.

Dieses hat also die Konstitution eines 3-Methoxy-4-oxy-phenanthrens. Beim Abbauprodukt des Morphins haben wir uns nur die Methoxylgruppe verseift zu denken.

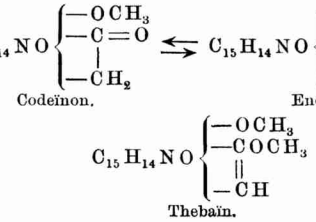
Aus Thebaïn war ein Oxydimethoxy-phenanthren, das sog. Thebaol, entstanden, dessen Struktur auch von Pschorr bewiesen wurde. Es ist ein 3,6-Dimethoxy-4-oxy-phenanthren[1]):



Thebaol.

Es ergab sich also, daß zwei Sauerstoffatome im Codeïn und Thebaïn dieselbe Stellung haben. Ob das dritte Sauerstoffatom in den verschiedenen Alkaloiden auch übereinstimme, wurde durch Knorr untersucht. Er ging von der Anschauung aus, daß bei der Codeïnspaltung das dritte Sauerstoffatom nur deshalb nicht im Phenanthrenkern bleibt wie beim Thebaïn, weil jenes System durch seinen Mehrgehalt an zwei Wasserstoffatomen dadurch befähigt wird, den Sauerstoff als Wasser austreten zu lassen. Wäre es also möglich, diese beiden überschüssigen Wasserstoffatome des Codeïns wegzuoxydieren, so müßte bei der Spaltung auch hier ein Derivat von Trioxyphenanthren entstehen. Es gelang nun Knorr, Codeïn durch Kaliumpermanganat zu einem Keton, Codeïnon, zu oxydieren. Als er dieses der Spaltung unterwarf, erhielt er ein Methoxy-dioxy-phenanthren[2]). Aus synthetischen Versuchen von Pschorr geht hervor, daß auch hier, wie bei Thebaïn, ein Derivat von 3, 4, 6-Trioxyphenanthren entstanden war, daß also auch das dritte Sauerstoffatom in den drei Alkaloiden dieselbe Stellung einnimmt.

Thebaïn, welches statt der freien Hydroxylgruppe des Codeïns eine Methoxylgruppe enthält, erscheint in bezug auf das Oxydationsprodukt Codeïnon als sein Methyläther. Dabei ist vorausgesetzt, daß die Ketoform des Codeïnons sich zur Enolform isomerisiert hat.



Codeïnon. Enolform.

Thebaïn.

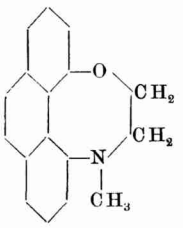
Nach diesen Überlegungen sollte es gelingen, durch Verseifung des Thebaïns zum Codeïnon zu gelangen. In der Tat konnte Knorr ganz neuerdings beim Behandeln von Thebaïn mit Schwefelsäure das Auftreten von Codeïnon, welches aber durch die anwesende Säure rasch weiter umgewandelt wird, beobachten[3]).

[1]) Pschorr, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 4400.

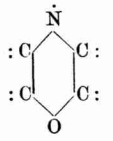
[2]) Knorr, ebenda **36**, 3067, 3077.

[3]) Ebenda **39**, 1409.

Aus der Anwesenheit der drei Hydroxylgruppen (bzw. Methoxylgruppen) im Phenanthrenkörper darf nun aber keineswegs geschlossen werden, daß dieselben sich auch als solche in den Alkaloiden vorfinden. Vielmehr lassen sich mit den üblichen Reaktionen, Benzoylieren usw. nur zwei Hydroxylgruppen nachweisen, während das dritte Sauerstoffatom indifferenten Charakter hat. Früher glaubte man nun, dieses Sauerstoffatom vermittele die Bindung des basischen, stickstoffhaltigen Bestandteiles mit dem Phenanthrenkern. Das Spaltungsprodukt, welches neben dem Phenanthrenkörper auftrat, war Dimethyläthanolamin, $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!>\!NCH_2CH_2OH$, und es lag daher nahe, eine Verkettung dieses Komplexes mit dem Phenanthrenkern durch Sauerstoff anzunehmen:



Die Atomverkettung



wird als Oxazin bezeichnet, und die Morpholinalkaloide wurden deshalb lange Zeit als Oxazinderivate angesprochen. Nun ist aber neueren Untersuchungen von Knorr zufolge das Dimethyläthanolamin gar kein primäres Produkt[1]). Wird nämlich die Spaltung der Alkaloide statt mit Essigsäureanhydrid mit Alkohol vorgenommen, so entsteht Dimethylaminoäther

$$(H_3C)_2NCH_2CH_2OC_2H_5,$$

ein Körper, welcher nicht als solcher im Alkaloid enthalten sein kann. Knorr stellte vielmehr durch Synthesen fest, daß zuerst ein unbeständiges Vinyldimethylamin, also ein sauerstofffreier Körper, sich bildet, welches durch Anlagerung von Alkohol oder Essigsäure erst in die sekundären Verbindungen Dimethylaminoäther und Dimethyläthanolamin übergeht:

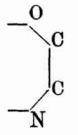
$$(CH_3)_2NCH=CH_2+C_2H_5OH=(CH_3)_2NCH_2CH_2OC_2H_5$$

Dimethylaminoäther.

$$(CH_3)_2NCH=CH_2+CH_3COOH$$
$$=(CH_3)_2NCH_2CH_2OCOCH_3$$

Dimethyläthanolamin.

Das Auftreten solcher Verbindungen ist also kein Beweis für die Atomgruppierung



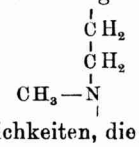
[1]) Knorr, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 37, 3494.
[2]) Ebenda 36, 3074; 38, 3153.
[3]) Ebenda 35, 4377.

im Alkaloid. Vielmehr sprechen verschiedene andere Beobachtungen entschieden gegen die Annahme, daß der stickstoffhaltige Komplex durch Sauerstoff an Phenanthren gebunden sei. Es gelang z. B., Codeïnon durch Salzsäure in Verbindungen überzuführen, die beim weiteren Abbau Trioxyphenanthrencarbonsäure geben[1]). Daß sich hier eine Carboxylgruppe herausbilden konnte, beweist, daß auch im Alkaloid Kohlenstoff direkt an den Phenanthrenkern gebunden sein muß.

Eine andere Reaktion, die gegen die Oxazinformel spricht, hat Pschorr durchgeführt[2]). Beim Erhitzen mit Chlorwasserstoff entsteht durch Wasserabspaltung aus Morphin das Apomorphin. In diesem lassen sich noch zwei Hydroxylgruppen nachweisen, also ist das indifferente Sauerstoffatom ausgetreten. Der stickstoffhaltige Ring, welcher noch im Apomorphin vorhanden ist, muß also direkt durch Kohlenstoffbindung mit dem Phenanthrenkern verknüpft sein. Es liegt nahe, dem Morphin, das so leicht in Apomorphin übergeht, eine ähnliche Struktur beizulegen.

Da das indifferente Sauerstoffatom also nicht dazu dient, den stickstoffhaltigen Ring mit dem Phenanthrenkörper zu verbinden, so ist am wahrscheinlichsten und einfachsten anzunehmen, daß es oxydartig an dem Phenanthren haftet. Eine Eingriffsstelle ist von der Spaltung der Alkaloide her bekannt; ihr entspricht die dabei entstehende Hydroxylgruppe in Stellung (4). Da die Orthostellung (3) schon durch Hydroxyl (bzw. Methoxyl) besetzt ist, liegt aus räumlichen Gründen die Annahme nahe, daß die andere Bindung in Stellung (5) stattfindet.

Nun erhebt sich aber die weitere Frage nach den Haftstellen des stickstoffhaltigen Ringes



Von den vielen Möglichkeiten, die in Betracht kommen, wählen Knorr und Pschorr diejenige als am wahrscheinlichsten aus, bei welcher ein Isochinolinring im Formelbilde erscheint. Für eine solche Struktur spricht vor allem der Umstand, daß damit die Opiumbasen auch unter das so allgemein gültige Gesetz fallen würden, nach welchem die Alkaloide derselben Pflanze chemisch eine Gruppe verwandter Körper bilden. So stehen z. B. die Alkaloide der Chinarinde in nahem Zusammenhang. Dasselbe läßt sich über die Solanumbasen und andere Pflanzengifte sagen. Das Opium enthält die Papaverin- und Morphiumalkaloide. Für jene wurde, wie eingangs erwähnt, von Goldschmiedt gefunden, daß sie sich vom Isochinolin ableiten. Stellt es sich nun heraus, daß ebenso den Morpholinalkaloiden ein Isochinolinring zugrunde liegt, so wäre auch hier die Regel gültig.

Schreibt man die auf diesem Wege gewonnenen Strukturbilder für Papaverin und Morphin neben-

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 36, 3074; 38, 3153.
[2]) Ebenda 35, 4377.