

Ueber Morphinbestimmung.

Von A. Heiduschka.

Angeregt von anderer Seite möchte ich meiner früher¹⁾ angegebenen Korrekturformel für die Morphinbestimmung des Deutschen Arzneibuches noch die einfache Form anfügen:

$$M = 0,9646 m + 0,0268$$

worin m der gefundene Wert ist und M der korrigierte. Diese einfache Formel läßt sich in der Praxis ohne weiteres verwenden. Daraus läßt sich übrigens berechnen, daß die Korrektur = 0 wird, wenn $m = 0,7571$ beträgt, ein Wert, der ja praktisch kaum in Betracht kommt, und die Korrektur wird um so größer, je kleiner m wird, eine Feststellung, die ja mit den experimentellen Erfahrungen übereinstimmt.

Würzburg, am 28. Oktober 1919.

Ueber die vollkommen methylierte Chinasäure.

Von J. Herzig und Hedwig Ortony.

Die Chinasäure erwies sich bis jetzt gegen die vollkommene Alkylierung sehr widerstandsfähig. Nur der Methyl ester²⁾ und der Monomethyläther ester³⁾ waren bisher dargestellt worden.

Mit Rücksicht auf die von Herzig und Tiring⁴⁾ beim Skoparin gesammelten Erfahrungen haben wir die Methylierung nach der Methode von Irvine versucht. In der Tat gelang es, auf diesem Wege zur vollkommen methylierten Chinasäure zu gelangen. Die weiteren Ergebnisse beim Studium dieses Tetramethyläther ester ließen aber leider sehr viel zu wünschen übrig, und ist namentlich die glatte Enthydrierung vollkommen mißlungen.

Bei der Darstellung wurde folgender Weg eingeschlagen: 10 g Chinasäure wurden mit 15 g Silberoxyd und 45 g Jodmethyl 36 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Nach Beendigung der Operation wurde unter Zusatz von Methylalkohol das überschüssige Jodmethyl abdestilliert und der Rückstand mit Methylalkohol erschöpfend extrahiert. Der Extrakt wurde je nach der Konsistenz entweder im Vakuum oder bei 100° bis zur Konstanz getrocknet und der Methoxylbestimmung unterworfen.

Der Gang der Einwirkung möge aus folgender Zusammenstellung ersicht werden:

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 253, S. 464.

²⁾ Ber. 1343 (1906); dieses Archiv 244, 42 (1906).

³⁾ Dieses Archiv 245, 78 (1907).

⁴⁾ M. 39, 253 (1918).

Nach 1 maliger Behandlung:	
Rückstand zum Teil krystallinisch	16,59% OCH_3
Nach 3 maliger Behandlung:	
Rückstand amorph, fest, zerreibbar	27,53% ..
Nach 5 maliger Behandlung:	
Rückstand wird dünnflüssiger	36,30% ..
Nach 7 maliger Behandlung:	
Rückstand dünnflüssig	44,88% ..
Nach 9 maliger Behandlung:	
Rückstand dünnflüssig	51,22% ..

Bei weiterer Behandlung kamen bereits Krystalle zum Vorschein.

Das Reaktionsprodukt wurde dann mit Methylalkohol oder Petroläther kalt angerührt, wobei die Krystalle mit mehr oder weniger amorpher Substanz gemengt ungelöst zurückblieben, während die Lauge nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels weiter behandelt werden konnte. Bei der weiteren Behandlung spielte sich der Vorgang ganz ähnlich ab, und so konnten dann weitere Mengen der Krystalle gewonnen werden. Durch einen unglücklichen Zufall konnten wir nicht so weit kommen, zu konstatieren, ob außer dem krystallisierten Aetherester noch irgend ein anderes Reaktionsprodukt isolierbar wäre. Wir können daher nur angeben, daß bei konsequenter weiterer Behandlung aus 20 g Chinasäure in drei Stadien 14 g Aetherester vom richtigen Schmelzpunkt erhalten wurden, während der Rest verloren ging. Diese Ausbeute ist nicht sehr gut in Anbetracht dessen, daß man theoretisch 27,3 g zu erhalten hätte.

Der Aetherester ist sowohl aus Methylalkohol als aus Petroläther in sehr schön ausgebildeten Krystallen zu erhalten. Die Krystalle erwiesen sich aus den beiden Lösungsmitteln als identisch.

Herr Dr. Marchet hatte die Güte, diese Krystalle im Mineralogisch-petrographischen Institut der Universität Wien zu untersuchen, und teilt uns folgendes mit:

„Die Krystalle zeigen eine rhombische Figur; zur Annahme einer niedrigeren Symmetrieklasse als rhombisch-bipyramidal fehlen die nötigen Anhaltspunkte. Die Krystalle bilden nach der c-Achse gestreckte Säulen, an denen vorherrschend m (110) und n (011) entwickelt sind. Ziemlich häufig findet sich die Fläche b (010) als schmales, langgestrecktes Rechteck. Seltener trifft man die kleinen, rhombisch geformten Flächen r (101) an.

In der folgenden Tabelle sind angeführt: Die arithmetischen Mittel der goniometrischen Messungen, die arithmetischen Mittel der Differenzen zwischen Beobachtungsmittel und den einzelnen Beobachtungen (als mittlere Fehlergrenze), dann die Anzahl der Kanten, an denen die Messungen vorgenommen wurden und schließlich die Winkel, welche die Berechnung ergibt. Die ersten vier Zahlen dieser Kolonne wurden durch Ausgleich der zusammengehörigen beobachteten Winkel [z. B. 2 mal Winkel (m : b) + Winkel (m : m) = 180°] gefunden.

Aus den mit * versehenen wurde das Parametervorhältnis berechnet. Die drei letzten Zahlen dieser Kolonne wurden zur Kontrolle der Beobachtungen aus dem gefundenen Parametervorhältnis berechnet

$$a : b : c = 0.6741 : 1 : 0.5960.$$

Flächen	Winkel beobachtet	Mittlere Fehler- grenze	Anzahl der gemessenen Kanten	Winkel berechnet
m : b = 110 : 010 . . .	55° 59'	± 20'	16	56° 1'
m : m = 110 : 110 . . .	67° 54'	± 17'	12	67° 58'
n : b = 011 : 010 . . .	59° 16'	± 6'	7	59° 12 $\frac{1}{2}$ '*
n : n = 011 : 011 . . .	61° 43'	± 8'	4	61° 35 $\frac{1}{2}$ '
n : m = 011 : 110 . . .	73° 14'	± 14'	5	73° 22 $\frac{1}{4}$ '
r : n = 101 : 011 . . .	49° 58'	—	1	49° 56 $\frac{3}{4}$ '
r : m = 101 : 110 . . .	56° 40'	—	1	56° 41'

Die optischen Eigenschaften der Krystalle deuten ebenfalls auf das rhombische Krystallsystem.

Ebene der optischen Achsen \parallel b (010) — Spitze Mittellinie $\gamma \parallel$ a Achse. Stumpfe Mittellinie $\alpha \parallel$ c Achse. Durch m (110) monosymmetrisches Interferenzbild mit seitlichem Austritt von γ . 2 V Klein.

Der Aetherester besaß im reinsten Zustande einen Schmelzpunkt von 56—58°, und die bei der Analyse erhaltenen Daten sind folgende:

4,066 mgr vakuumtrockene Substanz, 8,27 mg CO₂ und 3,19 mg H₂O — 0,2035 g Substanz, 0,4117 g CO₂ und 0,1590 g H₂O — 0,1207 g Substanz nach Zeisel, 0,5385 g AgJ — 0,1165 g Substanz nach Zeisel, 0,5251 g AgJ.

Berechnet für C ₆ H ₇ (OCH ₃) ₄ COOCH ₃ :	Gefunden:	
C 54,96	55,47	55,08
H 8,39	8,77	8,08
OCH ₃ 59,16	58,88	59,40

Der reine Aetherester destilliert im Vakuum nicht ohne spurenweise Zersetzung. Das zeigt sich am Geruch und daran, daß das Destillat nach dem Erstarren keine ganz feste Konsistenz mehr besitzt. Auf eine Tonplatte gestrichen, lieferte der Aetherester aber sofort den richtigen Schmelzpunkt. Bei der Destillation unter gewöhnlichem Druck war die Zersetzung begrifflicher Weise stärker. Doch war auch hier eine quantitativ starke Zersetzung selbst bei der Wiederholung der Destillation kaum wahrzunehmen.

Der Aetherester erwies sich als optisch aktiv. Die Bestimmungen sind mit dem Apparat von Lippich ausgeführt worden und ergaben in benzolischer Lösung (5%ig und 10%ig) eine spezifische Drehung von $\alpha_D = -18,5$.

Verseifung: Die Verseifung geschah vorerst mit Alkali, nach dem Verseifen wurde die Substanz der angesäuerten Lösung mit Aether entzogen, dabei zeigte sich eine Tatsache, die auch bei der Chinasäure selbst beobachtet werden konnte, nämlich daß die Stoffe aus wässriger Lösung durch Aether nur außerordentlich schwierig entfernt werden können. Aus 1 g sind nur 0,20 g verseiftes Produkt erhalten worden. Die Methoxybestimmung dieser Probe ergab ein Resultat, welches dahin gedeutet werden konnte, daß die Verseifung über die Bildung der Aethersäure hinausgegangen war (gefunden 45,14% OCH₃, berechnet für Aethersäure C₆H₇(OCH₃)₄COOH: 50%). Die gefundene Zahl liegt zwischen der oben erwähnten für die Aethersäure geforderten und der Zahl, welche ein um ein

Methoxyl ärmeres Laktone verlangen würde $(C_6H_7 \begin{matrix} (OCH_3)_3 \\ \diagup O \\ \diagdown CO \end{matrix})$ verlangt

43,05% OC_6H_3). Mit Rücksicht hierauf ist die Verseifung, um die Ausbeute zu verbessern, anstatt mit Alkali mit 10%iger Salzsäure vorgenommen, die Salzsäure dann im Vakuum auf dem Wasserbade abdestilliert und zweimal mit Wasser nachdestilliert worden, wobei eine sirupöse Substanz zurückblieb, die nicht zum Krystallisieren gebracht werden konnte und bei der Methoxylbestimmung eine noch tiefere Zahl ergab. Weiteres Verfolgen dieser Reaktion zeigte, daß die Verseifung jedenfalls nicht sehr glatt vor sich geht, indem die Methoxylzahl, obwohl immer nahezu die gleichen Verhältnisse eingehalten wurden, doch schwankende Werte zeigte. Sie lagen zwischen 42 und 46% Methoxyl. Die Reaktion scheint tatsächlich ziemlich komplizierter Natur zu sein, und zwar schon deshalb, weil in dieser sirupösen Masse doch noch unverseifter Aetherester konstatiert werden konnte. Nach längerem Stehen ist dieser Sirup nämlich zum Teil erstarrt, und die Krystalle konnten leicht gereinigt und durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt mit dem Aetherester identifiziert werden.

Oxydation: 1 g Aetherester wurde in essigsaurer Lösung mit 0,80 g Chromsäureanhydrid auf dem Wasserbad oxydiert. Es trat sehr bald Grünfärbung ein. Die erkaltete, mit Wasser verdünnte Lösung wurde dann mit Aether ausgeschüttelt. Der Aether, mit Wasser gewaschen, ergab trotzdem einen Rückstand, der noch Essigsäure enthielt. Die Essigsäure wurde im Vakuum über Kalk entfernt, und die Methoxylbestimmung ergab einen Gehalt von 45,94%. Auch hier wird aber der Rückstand mit der Zeit krystallinisch und die Krystalle zeigten den Habitus, den Schmelz- und Mischschmelzpunkt des unveränderten Aetheresters. Es ist also jedenfalls der Aetherester unverändert vorhanden gewesen, u. zw. anscheinend nicht einmal wenig, so daß der Fehlbetrag an Methoxyl auf Rechnung einer sehr tief eingreifenden Oxydation zu setzen wäre. Ganz ähnlich verlief auch die Oxydation mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung.

Einwirkung von Jod. Für den Versuch zur Enthyrerung mittels Jod stand nicht sehr viel Substanz zur Verfügung. Immerhin konnte konstatiert werden, daß auch bei einem minimalen Zusatz von Jod bei gewöhnlicher Temperatur die Anwesenheit von freiem Jod auch nach einigen Stunden nachweisbar war.

Alle im vorhergehenden beschriebenen Versuche litten daran, daß wir aus Mangel an Substanz nur mit sehr geringen Mengen arbeiten konnten. Unser Streben ging nun begreiflicherweise dahin, eine Methode ausfindig zu machen, die es ermöglicht, den Aetherester rascher, bequemer und endlich billiger herzustellen. Mit Rücksicht auf das Resultat von Knöpfer, welcher den Monoätherester aus dem Bleisalz hergestellt hatte, wurde ein Versuch mit Bleioxyd und Jodmethyl ganz in der Art wie mit Silberoxyd und Jodmethyl gemacht. Dieser Versuch ist aber vollkommen negativ ausgefallen.

Ein Versuch zur Methylierung mit Dimethylsulfat und Natronlauge scheiterte daran, daß die Reaktionsprodukte nur ganz minimal in Aether gingen.

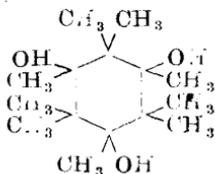
Demgegenüber ließ sich die Methylierung mit Diazomethan für den Anfang sehr gut an. Wir erhielten bei einmaliger Behandlung von 2 g Chinasäure in ätherischer Lösung mit Diazomethan (aus 10 ccm Nitrosomethylurethan) ein nicht ganz krystallisiertes Produkt mit 23,1% Methoxyl; bei der Wiederholung dieser Einwirkung stieg der Gehalt auf 31,8%; von da ab ist aber die Steigerung schon merklich geringer. Bei zweimaliger Wiederholung ist beispielsweise nur eine Steigerung auf 36,7% Methoxyl zu beobachten, und dann ist die Vermehrung des Methoxylgehaltes noch langsamer aufgetreten. Auch das Verschwinden des Diazomethans ging entsprechend langsamer vor sich. Die Herstellung einer vollkommen methylierten Chinasäure auf diesem Wege ist daher, wenn überhaupt, so doch nur unter großen Schwierigkeiten möglich.

Mit Rücksicht auf diese negativen Resultate blieb nur noch die Möglichkeit der Verbesserung der Darstellung mittels Silberoxyd und Jodmethyl übrig. In dieser Richtung sei folgendes erwähnt. Wir haben anstatt mit Jodmethyl allein mit Jodmethyl und Methylalkohol gearbeitet, weiterhin haben wir die Reaktion bei Gegenwart von etwas Kupfer und Gold vor sich gehen lassen. In keinem der untersuchten Fälle konnte eine Beschleunigung der Einwirkung beobachtet werden.

Bei dieser Gelegenheit sollen noch Versuche mitgeteilt werden, welche zum Behufe der Methylierung zweier Substanzen unternommen wurden, welche dieser Substitution bis jetzt stark widerstanden.

I. Nonamethyl-1.1.2.3.3.4.5.5.6-trioxy-2.4.6-cyclo-hexan.

Diese von Herzig und Erthal dargestellte¹⁾ Verbindung I



erwies sich nach den Angaben dieser Autoren in bezug auf die Substitution in den drei vorhandenen Hydroxylgruppen vollkommen resistent. Die angewendeten Reagenzien anlangend, erwähnen sie Essigsäureanhydrid mit und ohne Natriumacetat, Diazomethan, Phenylisocyanat, Kali und Dimethylsulfat, und Benzoylchlorid bei Gegenwart von Aetznatron oder Pyridin. In allen diesen Fällen war keine Reaktion konstatierbar. Bei der Einwirkung anderer Reagenzien trat vollkommen Verschmierung ein, so daß kein faßbares Reaktionsprodukt erhalten werden konnte. In diese Kategorie fallen die Einwirkung von Methylalkohol und Salzsäure, Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure, Acetylchlorid und Thionylchlorid. Nur durch eine Reaktion sind bis jetzt die drei vorhandenen Hydroxylgruppen nachgewiesen worden²⁾, nämlich nach Zerevitinoff.

¹⁾ M. **32**, 505 (1911).

²⁾ M. **35**, 76 (1914).

Wir haben diesen Körper neuerdings studiert in der Hoffnung, mit Silberoxyd und Jodmethyl möglicherweise den Hydroxylnachweis besser erbringen zu können. Die Darstellung des Ausgangsmaterials anlangend, sei erwähnt, daß im allgemeinen eine schlechtere Ausbeute vorzeichnen war als die seinerzeit von Herzig und Erthal angegebene. Immerhin konnten wir den Stoff mit allen seinen bisher angegebenen Eigenschaften konstatieren und eine zur weiteren Behandlung genügende Menge erhalten.

Es hat sich dabei gezeigt, daß ziemlich rasch eine Hydroxylgruppe substituiert werden kann, daß aber von da ab die Reaktion nur äußerst langsam verläuft, so daß bei der Kostbarkeit des Materials und der Reagenzien der Weg nicht gangbar erscheint. Der Verlauf der Reaktion soll durch folgende Zusammenstellung demonstriert werden.

Bei 3 maliger Behandlung ergab sich ein OCH_3 -Gehalt von 6,8%, bei weiterer 2 maliger Behandlung ein OCH_3 -Gehalt von 12,28%. von da ab ist die Steigerung merklich langsamer geworden, und zwar stieg der Methoxylgehalt bei weiterer 2 maliger Behandlung auf 12,94% und bei weiterer 2 maliger Behandlung auf 13,70%.

Der Substitution einer der frei vorhandenen Hydroxylgruppen entspricht ein Gehalt von 12,09% OCH_3 . Die Substanz blieb bis zuletzt krystallisiert, und nur die Löslichkeit in Alkohol schien bedeutend zugenommen zu haben. Der Schmelzpunkt der Krystalle lag bei 90—140°. Die Reindarstellung mußte wegen Mangels an Material unterbleiben.

Da diese Versuche in den ersten Anfängen der Anwendung dieser Methode unsererseits vor sich gegangen waren und wir begreiflicherweise im Laufe der Zeit eine gewisse Übung in der Anwendung dieser Agenzien gewonnen hatten, ist dieses Material neuerdings 11mal mit Silberoxyd und Jodmethyl behandelt worden, ohne daß eine besondere Steigerung des Methoxylgehaltes zu erzielen war.

Man kann also im großen Ganzen nach diesen Ergebnissen behaupten, daß unter diesen Umständen es hauptsächlich zur Bildung eines Monomethyläthers kommt.

II. Quereit.

Bei diesem Stoffe konnte bis jetzt in gar keiner Richtung ein halbwegs brauchbares Material erhalten werden. Weder mit Diazomethan noch mit Silberoxyd und Jodmethyl bei Abwesenheit oder Anwesenheit von Methylalkohol konnte eine befriedigende Reaktion erzielt werden, wobei hauptsächlich, wie es scheint, die Unlöslichkeit dieser Substanz in Betracht kam.

Es wurde daher noch ein extremer Versuch ausgeführt mit einer Suspension von Jodmethyl in einer wässrigen Quereitlösung bei Gegenwart von Silberoxyd. Aber auch dieser Versuch ergab ein rein negatives Resultat.

Wien, den 14. Februar 1920.

I. Chemisches Universitäts-Laboratorium.