

# HANDBUCH DER EXPERIMENTELLEN PHARMAKOLOGIE

BEGRÜNDET VON A. HEFFTER  
FORTGEFÜHRT VON W. HEUBNER

## ERGÄNZUNGSWERK

HERAUSGEGEBEN VON

**O. EICHLER**      UND      **A. FARAH**

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE  
AN DER UNIVERSITÄT HEIDELBERG

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE  
AN DER STATE UNIVERSITY OF NEW YORK

ZWÖLFTER BAND

## MORPHIN UND MORPHINÄHNLICH WIRKENDE VERBINDUNGEN

VON

**O. SCHAUMANN**



SPRINGER-VERLAG

BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

1957

# HANDBUCH DER EXPERIMENTELLEN PHARMAKOLOGIE

BEGRÜNDET VON A. HEFFTER  
FORTGEFÜHRT VON W. HEUBNER

ERGÄNZUNGSWERK

HERAUSGEGEBEN VON

O. EICHLER      UND      A. FARAH

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE  
AN DER UNIVERSITÄT HEIDELBERG

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE  
AN DER STATE UNIVERSITY OF NEW YORK

ZWÖLFTER BAND

MORPHIN UND MORPHINÄHNLICH  
WIRKENDE VERBINDUNGEN

VON

O. SCHAUMANN



SPRINGER-VERLAG

BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

1957

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten.  
Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es auch nicht gestattet, dieses  
Buch oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie)  
zu vervielfältigen.

© by Springer-Verlag oHG, Berlin · Göttingen · Heidelberg 1957

Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw.  
in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der  
Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-  
Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt  
werden dürfen.

BRÜHLSCHES UNIVERSITÄTS-DRUCKEREI GIESSEN

MORPHIN  
UND MORPHINÄHNLICH WIRKENDE  
VERBINDUNGEN

VON

O. SCHAUMANN

MIT 19 ABBILDUNGEN



SPRINGER-VERLAG  
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

1957

## Vorwort

Um den Umfang der vorliegenden Monographie in erträglichen Grenzen zu halten und eine größere Übersichtlichkeit zu wahren, wurden von der Literatur bis zum Jahre 1940 nur diejenigen Arbeiten besprochen, die wesentliches zur Pharmakologie des Morphin beitrugen und auch heute noch Geltung besitzen. Diese Beschränkung war um so eher möglich, als in der ausgezeichneten Monographie von KRUEGER, EDDY und SUMWALT aus dem Jahr 1941 "The pharmacology of the opium alkaloids" die Weltliteratur bis zu diesem Zeitpunkt fast lückenlos gesammelt und kritisch besprochen worden ist.

Dagegen wurde die Literatur nach 1940 bis Anfang 1957 nach Möglichkeit vollständig bearbeitet, wobei von klinischen Arbeiten allerdings nur diejenigen Berücksichtigung fanden, die für die Pharmakologie von Bedeutung sind.

Das Jahr 1940 ist durch die Entdeckung der vollsynthetischen, morphinähnlich wirkenden Verbindungen ein Markstein in der Pharmakologie dieser wichtigen Therapeutica. Da infolge der fast unbegrenzten Variationsmöglichkeit der chemischen Grundtypen jetzt Hunderte von Verbindungen mit morphinähnlicher Wirkung verfügbar wurden, konnte versucht werden, gemeinsames im chemischen Aufbau und in der Pharmakodynamie herauszuarbeiten. Dabei zeigte sich, daß die schmerzstillende Wirkung nicht die einzige, vielleicht nicht einmal die wichtigste therapeutisch verwertbare Eigenschaft dieser Verbindungen ist. Deshalb wurde mit Absicht im Titel das Wort „Analgetica“ vermieden und der allgemeinere Ausdruck „morphinähnlich wirkende Verbindungen“ gewählt.

Obwohl die vorliegende Literatur so weit als möglich besprochen wird, soll durch Anführung zahlreicher Versuchsdaten in Tabellenform dem Leser ermöglicht werden, sich selbst ein Urteil über die einander mitunter widersprechenden Ansichten verschiedener Autoren zu bilden, ohne die Originalarbeiten einsehen zu müssen. Dem Suchtproblem, das trotz intensiver weltweiter Bemühungen von einer Lösung noch weit entfernt ist, wurde besondere Aufmerksamkeit zugewandt. Da auch manche andere Fragen nicht befriedigend gelöst erscheinen, wurde in einem Nachwort zu ihnen Stellung genommen und die eigene Ansicht zur Diskussion gestellt.

Den Farbwerken Hoechst bin ich für die Beschaffung zahlreicher, schwer zugänglicher Literaturstellen zu großem Dank verpflichtet. Besonders herzlich möchte ich auch an dieser Stelle Fr. G. OBRUSCHKA danken für ihre wertvolle unermüdliche Hilfe bei der Fertigstellung des Manuskriptes und der Register sowie beim Lesen der Korrekturen.

Innsbruck, im Juli 1957

O. SCHAUMANN

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
Historische Einleitung . . . . .	1
Nomenklatur . . . . .	3
Opium- und Morphinproduktion . . . . .	4
Vorkommen . . . . .	7
Chemie . . . . .	7
Morphin . . . . .	7
Biogenese . . . . .	9
Chemisch-physikalische Eigenschaften des Morphin . . . . .	9
Löslichkeit . . . . .	9
Salze des Morphin . . . . .	11
Halbsynthetische Morphinderivate . . . . .	11
Vollsynthetische Verbindungen . . . . .	13
Morphinanderivate . . . . .	13
Pethidin-Klasse . . . . .	13
Methadon-Klasse . . . . .	16
1. Ketone S. 17. — 2. sekundäre Alkohole S. 18. — 3. Ketimine S. 18. — 4. Sul- fone S. 18. — 5. Carbonsäureester S. 19. — 6. Carbonsäureamide S. 19. — 7. Kohlenwasserstoffe S. 19. — 8. Tertiäre Carbinole S. 19.	
Dithienylbutenylamine . . . . .	19
Konstitution und Wirkung . . . . .	20
Analytik . . . . .	21
Qualitative Reaktionen auf Morphin . . . . .	21
I. Fällungsreaktionen . . . . .	21
II. Farbreaktionen . . . . .	24
A. Reaktionen auf die Phenolgruppe . . . . .	24
B. Oxydative Reaktionen . . . . .	24
C. Aldehydreagentien . . . . .	25
D. Teste an Umwandlungsprodukten . . . . .	26
Apomorphinteste . . . . .	26
E. Reduktionsteste . . . . .	28
Qualitative Teste für Pethidin u. Methadon . . . . .	28
Farbreaktionen . . . . .	29
Mikro-Schmelzpunkt . . . . .	30
Quantitative Bestimmung . . . . .	30
Morphin . . . . .	30
Fällungsmethoden . . . . .	30
Colorimetrische Methoden . . . . .	32
Morphinbestimmung im Opium . . . . .	33
Die Kalkmethoden S. 33. — Methode nach Mannich S. 34.	
Quantitative Bestimmung der synthetischen Analgetica . . . . .	36
Papierchromatographie . . . . .	37
Andere physikalische Bestimmungsmethoden . . . . .	39
Polarographie S. 39. — Elektrodialyse, Elektrophorese S. 39. — Isotopenmethode S. 39. — Röntgenspektren S. 39. — Ultraviolett-Spektrophotometrie S. 40. — Infrarot-Spektrometrie S. 40.	
Biologische Bestimmungsmethoden . . . . .	41
Mäuseschwanzreaktion . . . . .	41
Mäusepupille . . . . .	42
Blutegelmuskel . . . . .	42
Isolierter Meerschweinchendarm . . . . .	42
Schicksal im Organismus . . . . .	43
Morphin . . . . .	43

	Seite
Morphinanderivate . . . . .	52
Pethidin . . . . .	54
Methadon . . . . .	56
Phenadoxon . . . . .	60
Dithienylbutene . . . . .	60
Wirkung auf Fermente . . . . .	60
Wirkung auf niedrigere Organismen . . . . .	64
Wirkung auf Blut und Blutbestandteile . . . . .	65
Stoffwechsel . . . . .	70
Wirkung auf den Wasser- und Salzstoffwechsel . . . . .	70
Blutzucker . . . . .	73
Stickstoff-Stoffwechsel . . . . .	79
Fettstoffwechsel . . . . .	79
Grundumsatz . . . . .	80
Zentralnervensystem . . . . .	81
Elektroencephalogramm . . . . .	84
Nausea und Erbrechen . . . . .	85
Temperaturregulation . . . . .	87
Rückenmarksreflexe . . . . .	88
Sinnesorgane . . . . .	90
Pupille . . . . .	91
Lokalanaesthetische Wirksamkeit . . . . .	92
Vegetatives Nervensystem . . . . .	94
Entzündungshemmende Wirkung . . . . .	95
Analgesie . . . . .	97
Methodik . . . . .	97
Mechanischer Reiz . . . . .	98
Elektrischer Reiz . . . . .	99
Thermischer Reiz . . . . .	101
I. Wärmestrahlung . . . . .	101
a) Reizdauer konstant, Reizstärke variabel S. 101. — b) Konstante Reizstärke, variable Reizdauer S. 101. — c) Reiz von konstanter Dauer und Intensität; Maß: Prozentsatz der nicht mehr reagierenden Tiere S. 102.	
II. Wärmeleitung . . . . .	102
a) Konstante Reizdauer, variable Reizstärke S. 102. — b) Konstante Reizstärke, variable Reizdauer S. 102.	
Verschiedene Methoden . . . . .	103
Kritik der Methodik . . . . .	104
Resultate der vergleichenden Analgieprüfung . . . . .	109
Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus . . . . .	117
Allgemeines, spezifische und unspezifische Wirkungen, antiprotektive Wirkung . . . . .	117
Protektives System . . . . .	118
Lokalisierung des Angriffspunktes . . . . .	119
Wirkungsmechanismus . . . . .	123
Adrenerger Mechanismus der Analgesie . . . . .	123
Spezifische Antagonisten . . . . .	125
Eigenwirkungen des Nalorphin . . . . .	131
Synergismus — Antagonismus (Narkotica, Phenothiazine) . . . . .	132
Cholinerge Verbindungen (Prostigmin) . . . . .	134
Anticholinerge Verbindungen (Scopolamin) . . . . .	136
Lokalanaesthetica, basische Ester, Verschiedenes . . . . .	137
Atmung . . . . .	140
Wirkung auf die Normalatmung . . . . .	140
Wirkung auf die Atmung bei erhöhter Kohlensäurespannung . . . . .	144
Gasstoffwechsel . . . . .	146
Blutgase und Alkalireserve . . . . .	148
Synergismus — Antagonismus . . . . .	149
Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus . . . . .	151
Hustenreflex . . . . .	155
Methoden . . . . .	156
Experimentelle Ergebnisse . . . . .	156
Kreislauf . . . . .	160
Isoliertes Herz . . . . .	160
Herz in situ . . . . .	161

	Seite
Gefäße . . . . .	163
Blutdruck . . . . .	165
Kreislaufregulation . . . . .	166
Drüsen des Verdauungsstraktes . . . . .	167
Endokrine Organe . . . . .	168
Wirkung auf glattmuskelige Organe . . . . .	170
Magen-Darm-Kanal . . . . .	170
Methodik . . . . .	170
Analyse der Wirkung . . . . .	170
Oesophagus . . . . .	170
Magen . . . . .	171
Dünndarm . . . . .	172
Hund S. 172. — Katze S. 176. — Kaninchen S. 176. — Meerschweinchen S. 177.	
Ratte S. 180. — Mensch S. 181.	
Dickdarm . . . . .	182
Defäkation . . . . .	183
Mechanismus der Wirkung auf den Darm . . . . .	185
Schlußbetrachtungen . . . . .	187
Uterus . . . . .	190
Ureter . . . . .	191
Harnblase . . . . .	191
Gallensystem . . . . .	193
Bronchialmuskel . . . . .	193
Andere glattmuskelige Organe . . . . .	193
Spasmolyse . . . . .	194
Skelettmuskel . . . . .	195
Toxicität . . . . .	195
Todesursache . . . . .	202
Chronische Vergiftung . . . . .	202
Vergiftungen am Menschen . . . . .	204
Sucht (Suchtkrankheit) . . . . .	208
Nomenklatur und Definitionen . . . . .	209
Toleranz (Gewöhnung) . . . . .	211
Abstinenz . . . . .	216
Mechanismus von Toleranz und Abstinenzerscheinungen . . . . .	222
Oxydimorphin („Pseudomorphin“) . . . . .	222
Bildung eines Antitoxins . . . . .	222
Vermehrte Entgiftung . . . . .	223
Abnahme der cellulären Empfindlichkeit . . . . .	225
Phasische Wirkung, chronische Vergiftung . . . . .	226
Änderung des Teilungskoeffizienten . . . . .	227
Auswaschwirkung (exocle action) . . . . .	227
Steigerung der Gegenregulationen . . . . .	228
Allgemeines zur Sucht . . . . .	229
Euphorie . . . . .	232
Der „Lexington-Test“ . . . . .	233
Somatische Folgen des chronischen Mißbrauches . . . . .	233
Stellung der Suchtkranken in der menschlichen Gesellschaft . . . . .	234
Behandlung der Suchtkranken . . . . .	236
Suchtstatistik . . . . .	239
Suchtkranker und Suchtgiftgesetz . . . . .	249
Nachwort . . . . .	250
Therapeutische Breite . . . . .	251
„Atemlähmende“ Wirkung . . . . .	251
Analgetische-antiprotektive Wirkung . . . . .	252
Therapeutisch induzierte Suchtkrankheit . . . . .	256
Literatur . . . . .	257
Namenverzeichnis . . . . .	329
Sachverzeichnis . . . . .	357

## Historische Einleitung

Nach den historischen Studien von TSCHIRCH (1924) dürfte Opium, der eingetrocknete Milchsaft der unreifen Früchte von *Papaver somniferum*, als Therapeuticum bei den klassischen Ärzten des Altertums erst im 3.—4. Jh. v. Chr. in Gebrauch gekommen sein; HIPPOKRATES (460—370 v. Chr.) erwähnt es jedenfalls noch nicht. Die erste einwandfreie Erwähnung als *δάκρυον μίμνονος*, als „Mohnträne“ geht auf NIKANDER (geb. 135 v. Chr.) zurück. Als schmerzstillendes und schlafförderndes Mittel wird es unter der Bezeichnung „*Lacrymae papaveris*“ von CELSUS (25 v. bis 50 n. Chr.) verwendet, während SCRIBONIUS LARGUS in einer etwa 47 n. Chr. geschriebenen Rezeptsammlung Opium, das er als den eingedickten Milchsaft von *Papaver somniferum* ausdrücklich vom minderwertigen „*Meconium*“, dem Extrakt aus den Blättern, unterscheidet, auch schon bei Koliken und Diarrhoe empfiehlt. Seit dieser Zeit verschwindet das Opium nicht mehr aus den Arzneibüchern der westlichen Welt. Die wahrscheinlich im 13. Jh. zusammengestellte Arzneimittelliste der „*Alphita*“ erwähnt drei Sorten von Opium, von denen wohl nur das Opium *thebaicum* unserem officinellen Opium entsprach. Die erste amtliche Pharmakopoe, in der Opium angeführt wird, ist das im Auftrag des Magistrates der Stadt Nürnberg zusammengestellte „*Dispensatorium*“ des VALERIUS CORDUS (1515—1544), dessen erste Ausgabe 1546 in Nürnberg bei JOH. PETREIUS gedruckt erschien. Die älteste, auch in der Schulmedizin verwendete Opiumzubereitung, die sich bis auf den heutigen Tag erhalten hat, ist die etwa 1664 von dem Londoner Arzt THOMAS SYDENHAM in die Therapie eingeführte *Tinctura opii crocata* (*Laudanum liquidum Sydenhami*). Lange Zeit gebräuchliche Synonyma für Opiumzubereitungen waren außerdem: *Tinct. Thebaica*, *Syr. Sedativus*, *Saidischer Syrup*, *Syr. diacodii*.

Über die Frage, wem die Priorität für die Isolierung des Morphin aus dem Opium gebühre und welche Jahreszahl als Datum dieser Entdeckung anzunehmen wäre, hat sich ein langer Meinungsstreit entwickelt (vgl. TSCHIRCH 1924, COENEN 1954).

Im Jahre 1803 teilte der Pariser Apotheker CHARLES DEROSNE mit, daß es ihm gelungen wäre, aus dem Opium ein in Prismen mit rhomboidaler Basis kristallisierendes „Salz“ darzustellen, das an einen geringen Teil Alkali aus dem Darstellungsprozeß gebunden wäre. Es wäre in Wasser schwer, in Säuren leicht löslich und als neuer Bestandteil aus dem Pflanzenreiche anzusehen. Dieses «*sel d'opium*» sei hauptsächlich für die therapeutischen Eigenschaften des Opium verantwortlich.

Am 24. Dezember 1804 hielt der Pariser Chemiker ARMAND SÉGUIN einen Vortrag über seine Untersuchungen an Opium, in dem er unter anderen Bestandteilen eine kristallisierte «*matière végétale-animale toute particulière*» beschrieb, «*qu'on ne peut jusqu'ici considérer que comme une substance nouvelle*»; im Druck erschien dieser Vortrag jedoch erst 1814.

Inzwischen veröffentlichte im Jahr 1806 der junge deutsche Apotheker FRIEDRICH WILHELM ADAM SERTÜRNER in Trommsdorffs *Journal der Pharmacie* seine Arbeit: „*Darstellung der reinen Mohnsäure nebst einer chemischen Untersuchung des Opiums mit vorzüglicher Hinsicht auf einen darin neu entdeckten*

Stoff und die dahin gehörigen Bemerkungen.“ Diese neue Substanz, auf deren alkalischen Charakter er hinwies, bezeichnete er als das „schlafmachende Prinzip“ des Opiums, dem er in einer weiteren, 1811 erschienenen Mitteilung den Namen „Morphium“ gab. In seiner zusammenfassenden Arbeit vom Jahr 1817 in Gilberts Annalen der Physik „Über das Morphin, eine neue salzfähige Grundlage und die Mekonsäure als Hauptbestandteile des Opium“ bezeichnet er dann das Morphin als eine „neue alkalische, salzfähige Grundlage, eine der sonderbarsten Substanzen, welche sich dem Ammoniak zunächst anzuschließen scheint“. Diese Erkenntnis macht SERTÜRNER auch zum Begründer der ganzen Alkaloidchemie. Aus verschiedenen Stellen seiner schriftlichen Aufzeichnungen und solcher seiner Zeitgenossen glaubt COENEN entnehmen zu können, daß SERTÜRNER bereits im Jahr 1803 das erste Mal reines Morphin in Händen gehabt hat.

In den Jahren 1803—1804 haben also fast gleichzeitig und unabhängig voneinander drei Forscher aus dem Opium eine kristallisierte Substanz abgeschieden, die sie als das wirksame Prinzip bezeichneten, DEROSNE, SÉGUIN und SERTÜRNER. DEROSNE dürfte als Entdecker des Morphin wohl ausscheiden, da er mit größter Wahrscheinlichkeit keine reine Substanz, sondern ein Gemisch von Morphin mit Nebenalkaloiden, vor allem Narkotin, in Händen hatte; mit dem gleichen Recht könnte man auch BOYLE als den Entdecker bezeichnen, der bereits 1694 durch Pottasche aus Opium einen sehr wirksamen Niederschlag abgeschieden hatte. SÉGUIN und SERTÜRNER dürften wohl ziemlich gleichzeitig und unabhängig voneinander das Morphin in reiner Form isoliert haben. Die Charakterisierung des Morphin als Pflanzenbase sowie die Feststellung der Wirkung durch Tierversuch und Selbstversuch geben aber den Arbeiten SERTÜRNERS das größte Gewicht.

Dies hat auch das Institut de France anerkannt, das SERTÜRNER über Antrag CUVIERS den «Prix Montyon» von 2000 Fr. zusprach, «pour avoir reconnu la nature alcaline de la morphine et avoir ainsi ouvert une voie qu'a produit de grandes découvertes médicales». Heute wird daher auch in der Weltliteratur allgemein SERTÜRNER das größere Verdienst zugeschrieben und ihm die „Priorität“ für die Entdeckung des Morphin zugebilligt, wenn auch rein zeitlich gesehen SÉGUINs Verdienste nicht übersehen werden dürfen.

Die heute übliche offizinelle Bezeichnung Morphin(um) anstelle von Morphinum wurde von GAY-LUSSAC vorgeschlagen.

Ein weiterer Markstein in der Geschichte des Morphin ist der Nachweis, daß in seinem Molekül das Kohlenstoffskelett des Phenanthrenringes enthalten ist, durch VONGERICHTEN und SCHRÖTTER im Jahre 1881. Trotzdem dauerte es noch bis zum Jahre 1924, in dem GULLAND und ROBINSON die richtige Konstitutionsformel aufstellen konnten. Ihren Abschluß fand die Geschichte des Morphin in seiner Totalsynthese durch GATES und TSCHUDI im Jahr 1952, nachdem bereits 1946 GREWE die Synthese des N-Methyl-morphinan gelungen war.

Den vielen mühevollen Versuchen, durch Vereinfachung des Moleküls zu synthetisch zugänglichen Modellsubstanzen mit morphinähnlicher Wirksamkeit zu gelangen, ein Weg, der von Cocain zu den Erfolgen der synthetischen Lokalanästhetica geführt hatte, ist ein Erfolg versagt geblieben; das Naturprodukt und die aus ihm (bzw. dem Thebain) halbsynthetisch dargestellten Abwandlungsprodukte beherrschten konkurrenzlos die Therapie, bis ihnen durch relativ einfach gebaute vollsynthetische Verbindungen unerwartet eine ernsthafte Konkurrenz entstand.

In die Jahre 1937—39 fällt die Synthese von Derivaten des 1-Methyl-4-phenylpiperidin mit einem zentralen quartären C-Atom durch O. EISLEB und der Nachweis ihrer morphinähnlichen Eigenschaften durch O. SCHAUMANN. In einer kurzen Mitteilung wurden die Ergebnisse dieser Arbeiten, die zum *Dolantin* (EWZ)

als erster in die Therapie eingeführter vollsynthetischer Verbindung mit morphinähnlicher Wirksamkeit führten, von EISLEB und SCHAUMANN erstmalig im Juli 1939 bekannt gegeben.

Die Arbeiten von EHRHART (1938) sowie BOCKMÜHL, EHRHART und SCHAUMANN (1949) über basisch substituierte Diphenylalkane mit zentralem quartären C-Atom in den Jahren 1938 bis 1942 erschlossen dann eine weitere Klasse leicht zugänglicher, vollsynthetischer Verbindungen mit morphinähnlichen Eigenschaften.

In Tab. 1 sind die Daten der Darstellung und pharmakologischen Prüfung der wichtigsten Verbindungen aus der Pethidin- und Methadonklasse in den wissenschaftlichen Laboratorien der Hoechst Werke aufgezeichnet, die von der "Field Information Agency Technical" allgemein zugänglich gemacht worden sind (Publication Board, Dep. of Commerce, Washington D. C. Rep. 981).

Schließlich haben noch ADAMSON und GREENE (1949) in den Dithienylalkenylaminen eine weitere Gruppe morphinähnlich wirkender Analgetica aufgefunden.

Tabelle 1.

Phenylpiperidine	Hoechst Nr.	EISLEB u. SCHAUMANN
Pethidin . . . . .	8909	1937 <sup>1</sup>
Bemidon . . . . .	10446	1940
Ketobemidon . . . . .	10720	1941
Diphenylalkane		BOCKMÜHL, EHRHART u. SCHAUMANN
Piperidinoäthyl-carbäthoxy- diphenylmethan . . . . .	9496	1938 <sup>2</sup>
Phenadoxon . . . . .	10600	1941 <sup>3</sup>
Methadon . . . . .	10820	1942 <sup>3</sup>

### Nomenklatur

Die Entwicklung der pharmazeutischen Industrie in den letzten Jahrzehnten hat dazu geführt, daß die gebräuchlichsten Arzneimittel als „Spezialitäten“ unter den verschiedensten geschützten Wortmarken in den Arzneiverkehr gebracht wurden. Es ist daher sehr zu begrüßen, daß für die wichtigsten der therapeutisch gebrauchten Verbindungen einheitliche internationale Bezeichnungen ("international non-proprietary names") eingeführt wurden, die keinem Markenschutz unterliegen und es ermöglichen, eine Verbindung eindeutig zu bezeichnen, ohne die oft langatmige chemische Nomenklatur benutzen zu müssen. Besonders wichtig ist die Einführung einer solchen einheitlichen internationalen Bezeichnung für die strengen gesetzlichen Einschränkungen unterliegenden morphinähnlich wirkenden Verbindungen, von denen einige von der pharmazeutischen Industrie aller Kulturstaaten unter zahlreichen, nicht mehr übersehbaren Wortmarken auf dem Arzneimittelmarkt sind.

In Tab. 2 sind daher die internationalen Freizeichen, die chemische Bezeichnung und eine Reihe von synonymen Markennamen für die wichtigsten morphinähnlich wirkenden Verbindungen zusammengestellt. Bei den eingetragenen Warenzeichen (EWZ) wurden aus historischer Gerechtigkeit die Namen der deutschen Originalpräparate an die Spitze gestellt, während die anderen alphabetisch geordnet sind.

<sup>1</sup> EISLEB, O.: DRP 679281 vom 8. 8. 1937.

<sup>2</sup> EHRHART, G., u. M. BOCKMÜHL: DRP 711069 vom 11. 9. 1938.

<sup>3</sup> EHRHART, G., u. M. BOCKMÜHL: DRP 865314 vom 5. 8. 1941.

Im weiteren Text der vorliegenden Monographie werden im allgemeinen die internationalen Freizeichen benutzt, um trotz Verwendung verschiedener Markenpräparate in den Arbeiten der zahlreichen Autoren die Einheitlichkeit wenigstens in der Nomenklatur zu wahren. Die im Text wiederholt gebrauchte Bezeichnung „*morphinähnlich wirkende Verbindungen*“ (mo.ä. V.) soll alle Verbindungen — das Morphin und seine Derivate eingeschlossen — zusammenfassen, welche die spezifischen, für das Morphin charakteristischen pharmakodynamischen Eigenschaften in mehr oder weniger großem Ausmaße besitzen.

Tabelle 2

Internationale Freizeichen	Warenzeichen	Chemische Bezeichnung
Diamorphin	Heroin	3,6-Diacetylmorphin
Desomorphin	Permonid	Dihydrodesoxymorphin
Hydromorphone	Dilaudid	Dihydromorphinon
Metopon	—	7-Methyl-dihydromorphinon
Hydrocodone	Dikodid	Dihydrocodeinon
Oxycodone	Eukodal	Dihydro-10-oxycodeinon
—	Paracodin	Dihydro-Codein
Nalorphin	Nallin	N-allyl-nor-morphin
—	Lethidron	—
Levorphan(ol)	Dromoran	L-3-Oxy-N-methylmorphinan
Racemorphan	Citarin	DL-3-Oxy-N-methylmorphinan
Methorphan	—	DL-3-Methoxy-N-methylmorphinan
Dextrometorphan	Romilar	D-3-Methoxy-N-methylmorphinan
Levallorphan	—	L-N-allyl-3-oxy-morphinan
Pethidin	<sup>1</sup>	1-Methyl-4-phenylpiperidin-4-carbonsäureäthylester
Bemidon	—	1-Methyl-4-(3-oxyphenyl)-4-carbonsäureäthylester
Ketobemidon	Cliradon	1-Methyl-4-(3-oxyphenyl)-piperidyläthylketon
Alphaprodine	Nisentil	$\alpha$ 1,3-dimethyl-4-phenyl-4-propion-oxy-piperidin
Methadon	<sup>2</sup>	4,4-Diphenyl-6-dimethylaminoheptanon-3
Isomethadon	—	4,4-Diphenyl-5-methyl-6-dimethyl-aminoheptanon-3
Phenadoxon	<sup>3</sup>	4,4-Diphenyl-6-morpholinoheptanon-3
—	Hexalgon, Hoe 10495	4,4-Diphenyl-6-piperidino-hexanon-3
Methadol	—	3-Oxy-4,4-diphenyl-6-dimethyl-aminoheptan
Methadylacetat	—	3-Acetoxy-4,4-diphenyl-6-dimethyl-aminoheptan
Pipidon	—	4,4-Diphenyl-6-piperidinoheptanon-3
Diethyl-thiambutene	—	3-Diäthylamino-1,1-di(2'-thienyl)-1-buten
Methylethyl-thiambutene	—	3-Methyläthylamino-1,1-di(2'-thienyl)-1-buten

### Opium- und Morphinproduktion

Obwohl durch die Totalsynthese von GATES und TSCHUDI (1952) das Morphin heute vollsynthetisch zugänglich ist, wird das synthetische Produkt rein kostenmäßig mit dem aus dem Opium gewonnenen Naturprodukt nicht konkurrieren

<sup>1</sup> Pethidin, Synonyma: Dolantin, Adolens, Alodan, Antiduol, Biphenal, Centralgin, D-140, Demerol, Dispadol, Dodonal, Dolantal, Dolantol, Dolaren, Dolarenil, Dolarin, Dolatol, Dolental, Dolestine, Dolinal, Dolisina, Dolopetin, Dolor, Dolosal, Dolosil, Dolvanol, Eudolat, Felidin, Gratidine, Isonipecaïne, Lydol, Meperidine, Mephedina, Mephedine, Operidine, Pantalgine, Piridosal, Precedyl, Sauteralgyl, Sinesalgina, Spasmedal, Suppolosal, Spasmodolin.

<sup>2</sup> Methadon, Synonyma: Polamidon, Hoechst 10820, Adanon, Algidon, Algil, Algolysin, Algoxale, Amidone, Amidosan, Butalgin, Depridol, Diaminon, Dianone, Dolafin, Dolamid, Dolosona, Dolophine, Dorexol, Fenadone, Heptadon, Heptanal, Ketalgin, Mecodin, Mepecton, Mephenon, Miadone, Moheptan, Phenadon, Physeptone, Sin-Algin, Symoron, Turanone, Vermonyl.

<sup>3</sup> Phenadoxon, Synonyma: Heptalgin, Heptalin, C. B. 11, Hoechst 10600.

können, so daß die Opiumproduktion neben der Extraktion des Mohnstrohs auch weiterhin als Ausgangsmaterial für Morphin und die halbsynthetischen Morphin-Derivate interessant bleiben wird.

Nach den Unterlagen der Welt-Gesundheitsorganisation [Bull. on Narcot. 6, Nr. 1, 39 (1954)] betrug die Opiumproduktion — soweit sie erfaßt wurde — in den Hauptproduktionsländern für die Jahre 1948—1952 die in Tab. 3 angegebenen Mengen.

Tabelle 3. *Opiumproduktion in Tonnen*

Land	1948	1949	1950	1951	1952
Türkei . . . . .	380,2	10,4	184,8	357,8	463,6
Indien . . . . .	342,2	220,0	230,7	526,7	349,7
Iran . . . . .	21,5	199,7	480,9	32,2	130,6
USSR . . . . .	75,0	76,0	85,7	93,8	104,3
Jugoslawien . . . .	21,5	0,5	19,2	22,0	12,1
Bulgarien . . . . .	4,4	0,7	1,0	0,9	6,7
Andere Länder . . .	10,1	—	0,5	—	—
	844,7	507,3	1002,8	1033,4	1067,0

Um die für die Bekämpfung des Opiumschmuggels wichtige Frage des Herkunftslandes einer Opiumprobe zu entscheiden, sind von der Suchtgiftkommission des Völkerbundes in Genf große Untersuchungsreihen veranlaßt worden. Eines der einfachsten Merkmale scheint nach BARTLET und FARMILO (1954) die Zusammensetzung der Asche zu sein; vor allem das Verhältnis K/Ca kann sehr wichtige Hinweise geben.

Die Weltproduktion von Morphin für das Jahr 1951 betrug [Bull. on Narcot. 5, Nr. 1, 52 (1953)] rund 77 000 kg, von denen 84%, d. i. 64 700 kg auf Codein, und etwa 10% auf halbsynthetische Morphin-Derivate weiterverarbeitet wurden, so daß nur etwa 6%, d. i. 5 000 kg, als Morphin selbst zur Verwendung gelangten. Für das Jahr 1952, in dem auch das Codein unter internationale Kontrolle gestellt wurde, ging der für die Codeinproduktion verbrauchte Anteil des Morphin auf 82% und der in andere halbsynthetische Morphin-Derivate umgewandelte Teil auf 8% zurück, so daß der als Morphin selbst übrig bleibende Anteil auf 10% anstieg [Bull. on Narcot. 6, Nr. 1, 39 (1954)].

Diese Zahlen sind insofern ergänzungsbedürftig, als zu dem aus dem Opium stammenden Morphin noch das aus Mohnstroh gewonnene hinzukommt, das mit einem Gehalt von 0,25—0,5% Morphin für die westlichen Länder eine wichtige Grundlage für die Morphin-Versorgung bietet und vor allem während des 2. Weltkrieges die Mittelmächte vor Morphin-Mangel schützte. Die Menge des anfallenden Mohnstrohs und damit die daraus gewinnbare Morphinmenge läßt sich aus der bekannten Menge des geernteten Mohnsamens recht genau schätzen.

Für das Jahr 1950 finden sich im Bull. on Narcot. 5, Nr. 3, 16 (1953) die in Tab. 4 angeführten Zahlen.

Die gesamte erfaßte, aus Mohnstroh gewonnene Morphinmenge betrug im Jahr 1951 11 700 kg, das ist 18% der gesamten Morphinproduktion; im Jahr 1952 stiegen diese Zahlen auf 16 900 kg bzw. 22% an.

Tabelle 4. *Morphinproduktion aus Mohnstroh. 1950*

Land	Geerntete Samen t	Morphin aus Stroh	
		möglich kg	tatsächlich kg
Österreich . . . .	1645	3300	—
Deutschland . . .	42000	84000	4620
Tschechoslowakei	12500	24900	812
Ungarn . . . . .	2000	3900	4500

Der kontrollierte legale Verbrauch von Morphin selbst betrug für die USA, Großbritannien und Frankreich die in Tab. 5 angegebenen Mengen.

Im Jahre 1951 erreichte die Weltproduktion an Morphin 72 000 kg, von denen aber etwa 85% auf Codein und etwa 10% auf andere Morphinderivate weiter verarbeitet wurden. Von Morphin als solchem standen somit 1951 nur 5% der gesamten Produktion (etwa 3 600 kg) zur Verfügung. Demgegenüber betrug der Verbrauch bzw. die Produktion der synthetischen mo.ä. V. die auf Tab. 6 angegebenen Mengen.

Tabelle 5. *Legaler Verbrauch von Morphin (kg)*

Land	1936	1948	1949
USA . . . . .	2226	1582	1605
Großbritannien . . . . .	709	747	876
Frankreich . . . . .	329	206	135

Tabelle 6. *Weltproduktion in kg von Pethidin und Methadon [Bull. on Narcot. 8, Nr. 1, 11 (1956)]*

	1949	1950	1951	1952	1953	1954
Pethidin . . . . .	6600	7423	12154	11612	10320	12555
Methadon . . . . .	210	510	521	381	395	609

Für 1955 werden als Weltproduktion folgende Mengen in Kilogramm angegeben [Bull. on Narcot. 9, Nr. 1, 41 (1957)]: Morphin 88 340 (davon als Morphin verbraucht 4500), Codein 76 785, Dihydrocodein 1013, Hydrocodon 755, Oxycodon 383, Hydromorphon 125, Acetyldihydrocodeinon 103; Pethidin 14 543, Methadon 461.

Von Interesse ist die Abnahme der Produktion des Diamorphin (Heroin) von 381 kg im Jahr 1951 auf 120 kg im Jahr 1952; in diesem Jahre wurde es legal nur mehr in 5 Ländern erzeugt: Großbritannien 88 kg, Belgien 16 kg, Argentinien 9 kg, Frankreich 5 kg und Ungarn 2 kg. Dementsprechend hat auch der Verbrauch stark abgenommen: Von 2651 kg im Jahr 1929 auf 266 kg im Jahr 1952 [Bull. on Narcot. 6, Nr. 1, 39 (1954)]. 1954 wurde nur noch in 3 Staaten Heroin hergestellt: Großbritannien 120 kg, Belgien 8 kg und Portugal 4 kg. Der Weltverbrauch fiel im Jahr 1954 auf 147 kg und stieg 1955 wieder auf 166 kg.

Den Verbrauch an Pethidin und Methadon in den Jahren 1949—1954 gibt Tab. 6 und den Verbrauch von Pethidin und Methadon im Jahre 1954 in den einzelnen Staaten in Kilogramm pro Million Einwohner gibt Tab. 7 wieder [Bull. on Narcot. 8, Nr. 1, 11 (1956)]. Ketobemidon wurde im Jahr 1954 noch in der Schweiz und in Dänemark produziert; der Weltverbrauch betrug 64 kg. Die Weltproduktion für 1954 betrug ferner: Alphaprodine 52 kg, Phenadoxon 38 kg und Levorphan 12 kg.

Tabelle 7. *Verbrauch von Pethidin in kg pro Million Einwohner [nach Bull. on Narcot. 8, Nr. 1, 11 (1956)]*

Land	Verbrauch kg	Land	Verbrauch kg	Land	Verbrauch kg
Chile . . . . .	1	Niederlande . . . . .	4,8	Irland . . . . .	15,5
Mexiko . . . . .	1	Belgien . . . . .	5	Kanada . . . . .	22,5
Jugoslawien . . . . .	1	Frankreich . . . . .	5,3	Großbritannien . . . . .	23,5
Schweden . . . . .	1	Italien . . . . .	7,5	Australien . . . . .	32
Tschechoslowakei . . . . .	1,3	Schweiz . . . . .	8	Dänemark . . . . .	41,5
Österreich . . . . .	2,5	Südafrik. Union . . . . .	9,5	Neuseeland . . . . .	42
Finnland . . . . .	2,6	Deutschland . . . . .	10,2	USA . . . . .	44,2
Uruguay . . . . .	4	Norwegen . . . . .	12	Island . . . . .	71,4

## Vorkommen

Die einzigen Pflanzen, in denen bisher Morphin mit Sicherheit nachgewiesen wurde, sind *Papaver somniferum* und *Papaver setigerum*, eine in den Mittelmeerlandern wild wachsende Mohnart. In 26 anderen Mohnarten oder diesen nahestehenden Papaveraceen konnte entgegen älteren Literaturangaben nach den Untersuchungen von FARMILLO u. Mitarb. (1953) kein Morphin nachgewiesen werden. Dabei ist von besonderem Interesse, daß *Papaver somniferum* 22 Chromosomen, *Papaver setigerum* 22 oder 44 Chromosomen enthalten — also ein Vielfaches von 11 —, während die anderen untersuchten Papaveraceen 7 Chromosomen oder ein Vielfaches von 7 enthalten (DARLINGTON u. Mitarb. 1945). Bemerkenswert ist, daß der als Ziermohn gezogene *Papaver orientale* zwar kein Morphin, aber dessen Dimethyläther, das Thebain, während der Vegetationsperiode in einer Menge von etwa 0,2—0,3% enthält, was ungefähr dem Morphin-Gehalt der gesamten Pflanzen von *Papaver somniferum* entspricht (KLEE 1914). Als Chromosomenzahl wird hier im Chromosomen-Atlas von DARLINGTON u. Mitarb. (1945) 42 angegeben, also ebenfalls ein Vielfaches von 7. Es wäre aber bei der Unsicherheit der Chromosomenzählung bei so großen Chromosomenzahlen nicht ausgeschlossen, daß dem *Papaver orientale* 44 Chromosomen zugehören. Damit würde dieser doch auch in dieser Beziehung dem *Papaver somniferum* nahestehen.

## Chemie

## Morphin

Nach vielen Fehldeutungen haben erstmalig GULLAND und ROBINSON im Jahre 1924 die richtige Konstitutionsformel des Morphin aufgestellt. Das Morphin bereitete schon deshalb der Konstitutionsermittlung besonders große Schwierigkeiten, weil in seinem Molekül ein System von nicht weniger als 5 konjugierten

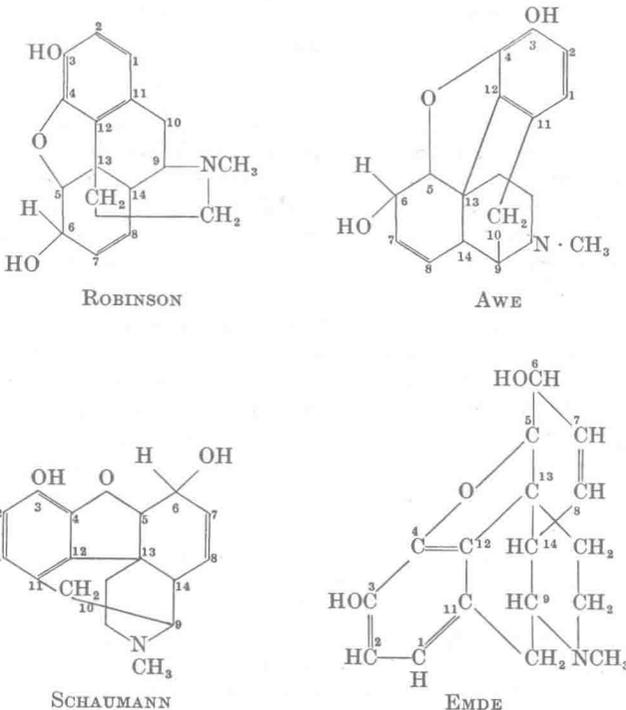


Abb. 1

Ringsystemen vorliegt und vor allem der stickstoffhaltige Ring in befriedigender Weise schwer unterzubringen war. Für das in einer Ebene schwer wiederzugebende Formelbild des Morphin sollen einige der vorgeschlagenen Schreibweisen angeführt werden, von denen jede ein anderes Ringsystem als Grundlage wählt.

Die Phenanthrenformel von ROBINSON deutet darauf hin, daß als erster größerer Molekülkomplex durch VONGERICHTEN und SCHRÖTTER (1881) aus dem Morphin durch Zinkstaubdestillation Phenanthren erhalten wurde. Die Formulierung nach AWE (1934), die das Morphin als Derivat eines hydrierten Isochinolin darstellt, läßt am besten die dreidimensionale Anordnung erkennen, während die Phenylpiperidinformel von SCHAUMANN (1940) die für die Wirkung maßgebliche Gruppierung hervorheben soll, wie sie sich auf Grund der morphinähnlichen Wirkung des Pethidin herauschälen läßt.

Sowohl beim Morphin, wie dementsprechend auch beim Codein sind von den zahlreichen möglichen Isomeren einige bekannt, über die folgende Tabelle eine Übersicht gibt.

Tabelle 8

Morphin	$\alpha$ -Isomorphin	$\beta$ -Isomorphin	$\gamma$ -Isomorphin
Fp. 253°, ( $\alpha$ ) <sub>D</sub> = -133°	Fp. 247°, ( $\alpha$ ) <sub>D</sub> = -167°	Fp. 183°, ( $\alpha$ ) <sub>D</sub> = -216°	Fp. 278°, ( $\alpha$ ) <sub>D</sub> = -94°
↓	↓	↓	↓
Codein	Isocodein	Allo pseudocodein	Pseudocodein
Fp. 255°, ( $\alpha$ ) <sub>D</sub> = -135°	Fp. 172°, ( $\alpha$ ) <sub>D</sub> = -155°	Öl, ( $\alpha$ ) <sub>D</sub> = -228°	Fp. 181°, ( $\alpha$ ) <sub>D</sub> = -94°
↘	↘	↘	↘
Codeinon		Pseudocodeinon	
Fp. 187°, ( $\alpha$ ) <sub>D</sub> = -205°		Fp. 174°, ( $\alpha$ ) <sub>D</sub> = -25°	

Nach P. KARRER, Lehrbuch der organischen Chemie.

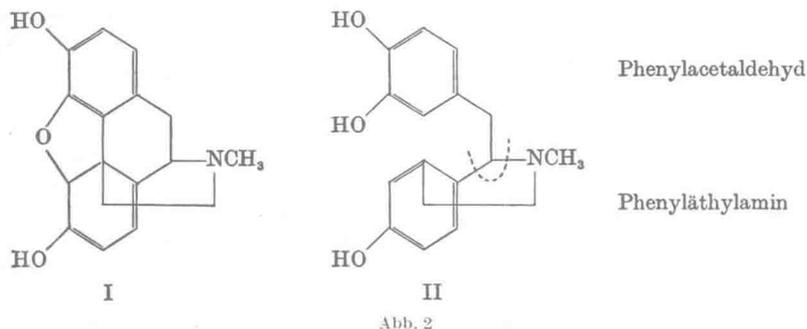
Morphin und  $\alpha$ -iso-Morphin, sowie Codein und Iso-Codein einerseits,  $\beta$ -Iso-Morphin und  $\gamma$ -Iso-Morphin sowie Allo pseudocodein und Pseudocodein andererseits sind Paare von Stereoisomeren, die sich durch räumliche Anordnung von H und OH am C<sub>6</sub> unterscheiden; sie gehen bei der Oxydation in das gleiche Keton über. Die beiden anderen Isomerenpaare enthalten die alkoholische OH-Gruppe nicht am C<sub>6</sub>, sondern am C<sub>8</sub> und geben bei der Oxydation dementsprechend ein anderes „Pseudo“-Keton.

Um den fünf asymmetrischen Kohlenstoffatomen des Morphin (C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>13</sub> und C<sub>14</sub>) eine ähnliche Anordnung zu geben wie bei der üblichen Schreibweise der Zucker, hat EMDE (1930) eine weitere Schreibweise der Morphin-Formel angegeben (Abb. 1). Dieser Autor stellte die Hypothese auf, daß drei der asymmetrischen C-Atome (C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>9</sub>) die Ebene des polarisierten Lichtes nach links, die zwei restlichen (C<sub>13</sub> und C<sub>14</sub>) nach rechts drehen. Für das natürliche Alkaloid ist die ( $\alpha$ )<sub>D</sub> = -132° in Methanol.

Über die Konfiguration des Morphin-Moleküls, das ist über die Einzelheiten der räumlichen Anordnung der einzelnen Atome und Atomgruppen, können die üblichen Schreibweisen der Formel keine Vorstellung geben. Eine Darstellung dieser komplizierten Verhältnisse, die in ihren Einzelheiten noch nicht völlig geklärt sind, würde den Rahmen dieser Monographie überschreiten. Es muß diesbezüglich auf die Spezialliteratur verwiesen werden (BARTON und HOLNESS 1952, RAPOPORT und PAYNE 1950, GATES und TSCHUDI 1953, GINSBURG 1954).

*Biogenese*

Als Weg für die Biogenese des Morphin in der Pflanze stellt SCHOEFF (1952) die Bildung des hypothetischen Enols (I) des Morphinon aus dem 3',4',6-Trioxo-tetrahydroisochinolin (II) (Abb. 2) durch Dehydrierung und Ringschluß zur Diskussion. Letzteres ist wie die anderen Tetrahydroisochinolinalkaloide des Opiums aus der auch unter physiologischen Bedingungen möglichen Kondensation des Dioxyphenylacetaldehyds mit Oxyphenyläthylamin entstanden. Dadurch lassen sich sämtliche Alkaloide des Opiums auf die Aminosäure Phenylalanin zurückführen; durch Decarboxylierung entsteht aus dem Phenylalanin das Phenyläthylamin, das seinerseits durch oxydative Desaminierung Phenylacetaldehyd gibt. Auf den genetischen Zusammenhang zwischen den verschiedenen Alkaloiden des Opiums weist AWE (1934) hin.



Der Ort der Morphin-Bildung dürfte auch bei *Papaver somniferum* in die Wurzel zu verlegen sein. Nach WEGNER (1951) ist bei Keimpflänzchen des Mohns das Morphin zuerst in der Wurzel nachzuweisen, um sich dann bei der weiteren Entwicklung im Sproß von unten nach oben auszubreiten. Während der Reife konzentriert sich das Morphin immer mehr in der Fruchtkapsel. Zur Zeit der Samenreife enthält die ganze Mohnpflanze im Durchschnitt 33 mg Morphin, wovon 24 mg allein auf die Samenkapsel entfallen.

*Chemisch-physikalische Eigenschaften des Morphin*

Die Morphinbase ( $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot H_2O$ ;  $M = 303,35$ ;  $\alpha_D = -132^\circ$  in Methanol bei  $25^\circ$ ) kristallisiert nach L. u. A. KOFLER (1933) in drei verschiedenen Kristallformen, die alle dem rhombischen System angehören, und zwar einer kristallwasserhaltigen und zwei wasserfreien Formen. Die durch Sublimation erhältliche wasserfreie Form kristallisiert in zwei Modifikationen, von denen die metastabile scharf bei  $197^\circ$ , die stabile über  $240^\circ$  unter Zersetzung schmilzt. Der letztere Schmelz- bzw. Zersetzungspunkt ist von der Schnelligkeit des Temperaturanstiegs abhängig; er beträgt  $240^\circ$  bei einem Anstieg um  $2^\circ$  pro Minute und etwa  $248^\circ$  bei einer Steigerung der Temperatur um  $8^\circ$  pro Minute. Die übliche, mit einem Molekül Wasser kristallisierende Form verliert am Mikro-Heiztisch ab  $130^\circ$  das Kristallwasser und geht dabei größtenteils in die stabile Form über.

*Löslichkeit*

Morphinbase: Nach den neueren sorgfältigen Untersuchungen von BAGGESGAARD-RASMUSSEN und REIMERS (1935) wurde die Löslichkeit zu 0,14 g wasserfreier Base in 1000 g frisch destilliertem Wasser gefunden, ein Wert, der in guter Übereinstimmung mit denjenigen früherer Autoren (siehe bei KOLTHOFF