

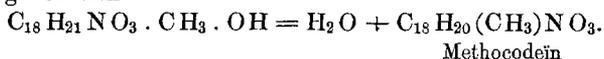
**293. E. von Gerichten und Hugo Schrötter: Ueber Morphin und Codein.**

[Mittheilung aus dem chemischen Laboratorium der Universität Erlangen.]

(Eingegangen am 27. Juni.)

Vor einiger Zeit haben wir<sup>1)</sup> durch Destillation des Morphins mit Zinkstaub Phenanthren erhalten. Wir glaubten uns dadurch zu der Annahme berechtigt, dass dieser Kohlenwasserstoff dem Morphin zu Grunde liege. Da aber immerhin das Phenanthren bei dieser tiefgreifenden Zersetzung als secundäres Produkt entstanden sein konnte, war eine Bestätigung unserer Beobachtung durch eine glatter verlaufende Reaktion sehr wünschenswerth. Nach vielen vergeblichen Versuchen, eine einfache Spaltung des Morphins zu erzielen, fanden wir endlich in der von A. W. Hofmann<sup>2)</sup> aufgefundenen Art der Spaltung stark mit Wasserstoff beladener Pyridinkerne eine auch auf das Morphin resp. den Monomethyläther desselben, das Codein, anwendbare Methode.

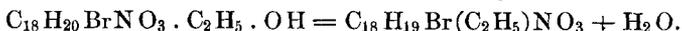
Als Ausgangsmaterial zu diesen Versuchen erschien uns vor Allem jene Reihe tertiärer Basen geeignet, die E. Grimaux<sup>3)</sup> kürzlich durch Addition von Alkyljodiden an Codein und darauf folgende Abspaltung von Wasser aus den diesen Jodiden entsprechenden Ammoniumbasen erhalten hat. Die Bildung derselben geht z. B. nach folgender Gleichung vor sich:



Es findet hier, wie es scheint, ein analoger Vorgang statt, wie z. B. bei dem von A. W. Hofmann beobachteten Uebergange von Dimethylpiperylammoniumhydroxyd in Dimethylpiperidin:



Da wir nun zufälliger Weise eine grössere Menge Bromcodein zur Verfügung hatten, führten wir dieses zunächst in das Aethyljodidadditionsprodukt und letzteres in die entsprechende Ammoniumbase über. Diese zerfällt beim Kochen nach Analogie mit der entsprechenden bromfreien Grimaux'schen homologen Base gemäss der Gleichung:



Die so entstandene tertiäre Base, Aethobromcodein, liefert mit Methyljodid ein Additionsprodukt. Die diesem Jodide entsprechende Ammoniumbase wird beim Erhitzen auf dem Wasserbade zerlegt in

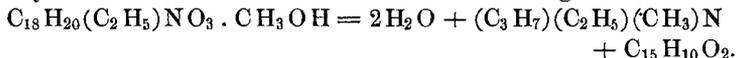
1) Ann. d. Chem. 210, 396.

2) Diese Berichte XIV, 494, 659, 705.

3) Compt. rend. 93, 591. Diese Berichte XIV, 2693.

einen stickstofffreien Körper,  $C_{15}H_9BrO_2$ , und in trimethylaminartig riechende Basen.

Die beim Codein selber in analoger Weise ausgeführte Reaktion ergab für die Spaltung des Additionsproduktes der Elemente des Methylalkohols an das Aethocodein die Gleichung:



Der dabei auftretende Spaltungskörper  $C_{15}H_{10}O_2$  ist ein Derivat des Phenanthrens.

Wir geben in Folgendem die Details dieser Untersuchung.

Bromcodein mit Jodäthyl im geschlossenen Rohre behandelt, giebt Aethylbromcodeinjodid. Das letztere wurde mit frisch gefälltem Silberoxyd entjodet. Die wässrige Lösung der freien Ammoniumbase schied beim Eindampfen auf dem Wasserbade ein Oel ab, das schon in der Wärme zu sternförmig geordneten langen Nadeln erstarrte. Dieselben sind ohne Zweifel Aethobromcodein, welches dem von Grimaux auf analoge Weise dargestellten Methocodein entsprechen wird. Das Aethobromcodein löst sich leicht in Säuren und wird aus den Lösungen seiner Salze durch Alkalien, Alkalicarbonate und Ammoniak gefällt. In überschüssigem starkem Ammoniak ist es löslich und krystallisirt daraus in weissen Nadeln. Das Aethobromcodein ist eine tertiäre Base und verbindet sich leicht mit Jodmethyl zu Methyläthobromcodeinjodid. Letzteres mit Silberoxyd entjodet, giebt die entsprechende Ammoniumbase, deren wässrige Lösung auf dem Wasserbade zur Trockne gebracht wurde. Schon die verdünnte wässrige Lösung der Ammoniumbase scheint sich allmählich zu zersetzen, da sie stets schwach nach Trimethylamin riecht. Dieser Geruch tritt sehr stark hervor beim Eindampfen der Flüssigkeit. Wird die zur Trockne gebrachte Masse mit wenig Wasser aufgenommen, so bleibt ein in braunen Flocken sich abscheidender Körper ungelöst; nach etwa zweitägigem Erhitzen auf dem Wasserbade unter zeitweiligem Anfeuchten mit Wasser ist die Zersetzung beendet. Die ganze Masse wird nun mit Wasser behandelt, der unlösliche Rückstand mit Schwefelsäure übergossen und mit Aether extrahirt. Beim Verdunsten des Aethers bleiben lange, noch etwas braun gefärbte Nadeln zurück, die in heissem Alkohol aufgenommen wurden. Beim Erkalten des Alkohols scheiden sich lange, farblose, glänzende Nadeln eines stickstofffreien, bromhaltigen Körpers von der Formel  $C_{15}H_9BrO_2$  ab. Dieselben ergaben, bei 100° getrocknet, bei der Analyse:

|    |      | Gefunden |      | Ber. für $C_{15}H_9BrO_2$ |
|----|------|----------|------|---------------------------|
| C  | 59.5 | 59.6     | —    | 59.80 pCt.                |
| H  | 3.0  | 3.2      | —    | 2.99 »                    |
| Br | —    | —        | 26.5 | 26.5 »                    |

Der Körper ist unlöslich in heissem Wasser, unlöslich in Säure oder Alkali, schwer löslich in kaltem Alkohol, leichter in kochendem, leicht löslich in Aether. Er schmilzt bei 121—122° und ist unter schwacher Zersetzung destillirbar. Mit Phosphorpentachlorid reagirt er bei 130°. Das Einwirkungsprodukt ist weiss und krystallinisch, schwer löslich in Alkohol und ist ohne constanten Schmelzpunkt. Bei 180° fängt es an zu zerfließen und ist erst bei 260 — 270° vollständig geschmolzen. Mit Chromsäure in Eisessiglösung reagirt der Körper  $C_{15}H_9BrO_2$  sehr energisch unter Entwicklung von Kohlensäure. Nach vollendeter Reaction erhält man beim Verdünnen der Eisessiglösung mit Wasser Abscheidung orangegelber Flocken. Der entstandene Körper ist schwer löslich in heissem Alkohol und in Aether, leichter löslich in Eisessig. Er sublimirt in kleinen, gelben Nadeln, aber erst bei ziemlich hoher Temperatur. Im Allgemeinen besitzt er die Eigenschaften eines Chinons und zwar scheint er dem Phenanthrochinon v. Siemienski's<sup>1)</sup> am nächsten zu stehen. Durch Einwirkung reducirender Mittel wird er entfärbt. In concentrirter Natriumbisulfatlösung löst er sich leicht auf und wird daraus durch Schwefelsäure gefällt. Kohlensäure und fixe Alkalien lösen ihn mit Leichtigkeit. Seine Lösung in Natronlauge ist dunkelgelb, durch Säuren wird er daraus wieder in gelben Flocken gefällt. Die weitere Untersuchung des Körpers oder der analogen Oxydationskörper aus den stickstofffreien Spaltungsprodukten des Codeïns, resp. Morphins, ist von Werth für die Feststellung der Constitution der letzteren und wir setzen deshalb dieselbe fort.

Nachdem wir diese Resultate erhalten, lag es nahe, die gleiche Hofmann'sche Reaction auf Codeïn selber anzuwenden. Wir glaubten damit nicht das Arbeitsgebiet des Herrn Grimaux zu berühren, da derselbe Versuche in dieser Richtung nicht angedeutet hat. Das dem Grimaux'schen Methocodeïn homologe, von uns nicht weiter untersuchte Aethocodeïn reagirt sehr energisch schon bei gewöhnlicher Temperatur mit Jodmethyl. Das entstandene Jodmethylat wurde entjodet und die wässrige Lösung der Ammoniumbase auf dem Wasserbade verdampft. Beim Eintrocknen der syrupös gewordenen Masse und schliesslichem Erhitzen im Oelbade auf circa 130° entweichen stark nach Trimethylamin riechende Dämpfe. Dieselben wurden durch verdünnte Salzsäure und weiter durch einen Absorptionsapparat mit Brom geleitet, zur Aufnahme allenfalls freiwerdender, ungesättigter Kohlenwasserstoffe. Nach tagelanger Behandlung in angegebener Weise wurde die Masse mit Wasser aufgenommen. Dabei schied sich ein fein vertheilter, flockiger Niederschlag aus, der auf einem Filter gesammelt wurde. Nach dem Abspülen mit Wasser und Ansäuern der Flüssigkeit mit Schwefel-

<sup>1)</sup> Inauguraldissertation, Erlangen 1881.

säure wurde er mit Aether aufgenommen. Die grüne Fluorescenz der braungefärbten, ätherischen Lösung ist durch Verunreinigungen verursacht. Nach dem Verjagen des Aethers hinterblieb ein öliger, braungefärbter Rückstand, aus dem sich nach längerem Stehen in der Kälte Krystalle abschieden. Er wurde zur weiteren Reinigung mit Petroleumäther gekocht, in welchem der grösste Theil der Verunreinigungen unlöslich ist. Aus dem Filtrate setzten sich beim Erkalten und allmählichen Verdunsten des Petroleumäthers geringe Mengen gelber Flocken ab, die durch Filtration entfernt wurden. Bei genügender Concentration der Lösung schieden sich weisse Nadeln ab, denen hartnäckig Petroleumäther anhaftete. Sie wurden in möglichst wenig heissem, absolutem Alkohol gelöst. Nach dem Erkalten schieden sich daraus lange, farblose, stark glänzende Nadeln eines stickstofffreien Körpers aus. Dieselben schmolzen scharf bei 65°. Ihre Analyse ergab Zahlen, die zu der Formel  $C_{15}H_{10}O_2$  passen.

|   | Gefunden | Ber. für $C_{15}H_{10}O_2$ |
|---|----------|----------------------------|
| C | 80.9     | 81.08 pCt.                 |
| H | 4.3      | 4.50 »                     |

Der Körper ist fast ohne Zersetzung destillirbar. Er löst sich weder in Säuren, noch in Alkalien, ist in Wasser unlöslich, löslich in Ligroin, leichter in Aether und in Alkohol. — Bei der Destillation mit Zinkstaub wurde in verhältnissmässig reichlicher Menge ein dunkelgelb gefärbtes, stark nach Phenanthren riechendes Oel erhalten, das in der Kälte rasch zu Blättchen erstarrte. Die rohe Krystallmasse, zwischen Fliesspapier gut abgepresst, schmolz etwas über 80°. Bei der Oxydation mit Chromsäuremischung lieferte dieselbe ein in concentrirter Natriumbisulfidlösung leicht lösliches Chinon, von dem Aussehen und den allgemeinen Eigenschaften des Phenanthrenchinons. Bei weiterer Oxydation bildete sich eine Säure, die mit Natronkalk erhitzt, intensiven Diphenylgeruch gab. Zu Analysen reichte das vorhandene Material nicht aus. Doch geht schon aus diesen Beobachtungen hervor, dass hier unzweifelhaft Phenanthren vorliegt, und dass der Körper  $C_{15}H_{10}O_2$  ein Abkömmling dieses Kohlenwasserstoffs ist. Dieses Resultat steht im Einklang mit unserer früheren Beobachtung, dass das Morphin bei der Zinkstaubdestillation reichliche Mengen von Phenanthren liefert.

Die bei der Spaltung des Codeins auftretende flüchtige Base wurde, wie oben erwähnt, in Salzsäure aufgefangen. Dabei gingen stets geringe Mengen eines in weissen Nadeln sublimirenden Körpers mit über, der in Säure unlöslich ist. Nach der Filtration wurde die Lösung mit wenig Platinchlorid versetzt und concentrirt. Nach dem Verdünnen der warmen, concentrirten Lösung mit Alkohol schieden sich beim Erkalten prachtvolle, lange, orangegelbe, glänzende Nadeln eines Platindoppel-

