

## 241. L. Oldenberg: Über Hydromorphin.

[Vorläufige Mitteilung.]

(Eingegangen am 7. Juni 1911.)

Während von den meisten wichtigeren Alkaloiden, soweit sie Doppelbindungen enthalten, die entsprechenden Hydroderivate teils natürlich vorkommend aufgefunden, teils synthetisch dargestellt sind, kennt man in der Morphingruppe bisher nur ein solches hydriertes Derivat, das von Freund<sup>1)</sup> aus Thebain durch Reduktion mit Natrium und Alkohol gewonnene Dihydrothebain. Dagegen haben die vom Tetrahydrophenanthren-Kern abgeleiteten Alkaloide Morphin und Kodein sich bisher allen Reduktionsversuchen gegenüber widerstandsfähig gezeigt. Nach den Erfolgen, die neuerdings mit dem von Paal<sup>2)</sup> angegebenen Verfahren — Auflösung von Doppelbindungen mit Hilfe von molekularem Wasserstoff bei Gegenwart von kolloidalem Palladium als Katalysator — von Skita<sup>3)</sup>, Kötz und Rosenbusch<sup>4)</sup> und vor allem von Wallach<sup>5)</sup> erzielt worden sind, war es von Interesse, diese neue Methode auch bei dem Morphin zu versuchen. Bei der Untersuchung des Hydromorphins war außer den chemischen Gesichtspunkten auch noch die Frage nach dem physiologischen Verhalten dieses neuen Körpers insofern von Bedeutung, als durch Versuche in dieser Richtung nunmehr feststellbar ist, ob die einzige wirkliche Doppelbindung im Molekül (von den Doppelbindungen des einen Benzolkernes abgesehen) mit die physiologische Wirkung des Morphins bedingt oder nicht.

Die Reduktion des Morphins nach Paal verläuft äußerst glatt; beispielsweise nahm 1 g Morphinechlorhydrat (mit 3 H<sub>2</sub>O) in etwa 2 Min. 63 ccm Wasserstoff auf (ber. für 2 Atome Wasserstoff 63.8 ccm), und auch nach längerem Schütteln war keine weitere nennenswerte Absorption bemerkbar. Unter Zugrundelegung der Pyridin-Formel von Pschorr<sup>6)</sup> kann es als sicher gelten, daß die zwei Atome Wasserstoff zur Aufhebung der einen isolierten Doppelbindung im Isochinoxalinern (zwischen den Kohlenstoffatomen 11 und 12) gedient haben;

1) B. 32, 192 [1899].

2) B. 37, 124 [1904]; 38, 1386, 1394, 1398, 1406, 2414 [1905]; 40, 1392, 2201, 2209 [1907]; 41, 805, 818, 2273, 2282 [1908]; 42, 1541, 1553, 2239, 3930 [1909]; 44, 1013 [1911]. D. R.-P. Nr. 230724; C. 1911, I, 522.

3) B. 42, 1627 [1909].

4) B. 44, 464 [1911].

5) Mitteil. d. K. Gesellsch. d. Wissensch., Göttingen, Okt. 1910, S. 517; A. 381, 51 [1911].

6) B. 35, 4382 [1902]; 40, 1995 [1907].

gegen die einzige andere Möglichkeit, nämlich Aufspaltung des Furanringes unter Bildung einer dritten Hydroxylgruppe, spricht außer der Geschwindigkeit, mit der die Reduktion erfolgt, auch die Tatsache, daß eine Aufspaltung einer solchen ätherartigen Bindung nach Paal noch nie beobachtet ist.

#### Experimentelles.

0.1 g Palladium (nach Paal-Amberger) wurde in 10 ccm Wasser gelöst und bis zur Sättigung mit Wasserstoff geschüttelt; dann wurden 10 g Morphinchlorhydrat,  $C_{17}H_{19}NO_2 \cdot HCl + 3H_2O$  (Merck), in 250 ccm Wasser gelöst, zugegeben und das Gefäß weiter geschüttelt, bis die berechnete Menge Wasserstoff absorbiert war. Trotzdem die Lösung ganz neutral reagierte, schied sich doch bei längerem Stehenlassen das Palladium teilweise in ganz feinen Flocken aus; um sowohl das ausgeflockte wie das noch in Lösung befindliche Palladium quantitativ zu entfernen, habe ich Ultrafiltration durch Kollodium angewandt. Nachdem Absaugen mit Hilfe einer Nutsche sich wegen der zu geringen wirksamen Oberfläche des Filters nicht bewährt hatte, wurde die von Malfitano<sup>1)</sup> angegebene Anordnung — Kollodiumsäckchen mit aufgesetztem Steigrohr — mit gutem Erfolge benutzt; auf diese Weise konnten in einer Nacht bei Anwendung eines Kollodiumsäckchens in Reagensglasform und einer Flüssigkeitssäule von 2 m Höhe etwa 500 ccm filtriert und ein ganz wasserklares Filtrat gewonnen werden. Die letzten 20—30 ccm wurden dann auf der Nutsche mit Hilfe der Pumpe abgesaugt. Zu dem in einem Rundkolben befindlichen Filtrat, aus dem natürlich das Chlorhydrat des Hydromorphins leicht direkt zu gewinnen ist, wurde zur Isolierung des freien Hydromorphins die berechnete Menge Natriumcarbonat zugegeben; in kurzer Zeit schied sich die Base in Gestalt von feinen, fast farblosen Nadeln ab. Nach 24 Stunden wurde der Niederschlag abfiltriert und mit verdünntem Alkohol ausgewaschen. Der noch in Lösung befindliche Rest des Hydromorphins konnte aus dem Filtrat gewonnen werden, indem dasselbe auf dem Wasserbade im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand zur Entfernung des Natriumchlorids mit wenig Wasser gewaschen wurde.

Aus heißem, verdünntem Methyl- oder Äthylalkohol krystallisiert das Hydromorphin in ganz feinen, farblosen Nadeln aus, die bei 155—157° schmelzen und ein Molekül Krystallwasser enthalten, das sie auch bei längerem Stehen im Vakuumexsiccator nicht verlieren.

<sup>1)</sup> G. Malfitano, C. r. **139**, 1221 [1904]. Genauer beschrieben von A. Cotton und H. Mouton: Les ultramicroscopes et les objets ultramicroscopiques, S. 117—118. R. S. Lillie, Amer. Journal of Physiol. **20**, 127 [1907].

Aus heißem Aceton oder viel heißem Chloroform wird das Hydromorphin in ziemlich großen Prismen, aus viel heißem Benzol in mikroskopischen Prismen vom gleichen Schmelzpunkt erhalten. Es hat denselben bitteren Nachgeschmack wie Morphin und gibt die Reaktionen mit Ferrichlorid, nach Fröhde, Husemann, Marquis in gleicher Weise. Silbernitrat wird momentan reduziert.

0.1814 g Sbst.: 0.4454 g CO<sub>2</sub>, 0.1206 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O. Ber. C 67.29, H 6.99.

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O. » • 66.85, » 7.59.

Gef. » 66.96, » 7.44.

Im Wasserstoffstrom 2 Stunden auf 120° erhitzt, verloren 0.2342 g Sbst. 0.0153 g H<sub>2</sub>O. Ber. für 1 H<sub>2</sub>O: 0.0137 g.

Zur Darstellung des Chlorhydrates wurde feingepulvertes Hydromorphin mit der berechneten Menge  $\frac{1}{10}$ -n. HCl bis zur Lösung erwärmt und das überschüssige Wasser im Vakuumexsiccator bis zur beginnenden Krystallisation vertrieben. Das Salz wurde so in mikroskopischen Prismen erhalten, die in Wasser sehr leicht löslich sind und scheinbar kein Krystallwasser enthalten:

Wasserbestimmung der lufttrocknen Substanz:

0.4960 g Sbst.: 0.0009 g = 0.182 %.

0.5082 » » 0.0020 » = 0.394 %.

Chlortitration der entwässerten Substanz:

0.2007 g Sbst.: 6.3 ccm  $\frac{1}{10}$ -n. Silbernitrat.

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>, HCl. Ber. Cl 10.95. Gef. Cl 11.13.

Das in gleicher Weise gewonnene Sulfat (HM)<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> + n H<sub>2</sub>O kam beim Einengen der Lösung immer ölig heraus und wurde erst nach längerem Digerieren mit warmem Aceton fest; indessen waren auch unter dem Mikroskop keine einheitlichen Krystalle erkennbar.

Die bisherigen Versuche über die physiologischen Eigenschaften haben ergeben, daß die narkotische Wirkung des Morphins durch die Reduktion nicht aufgehoben ist.

Über weitere Untersuchung des Hydromorphins, ferner über Reduktion des Kodeins und Thebains, sowie über die physiologischen Eigenschaften dieses Körper wird berichtet werden.

Institut für anorganische Chemie der Universität Göttingen.