

Sur la diméthyl-morphine ou méthyl-codéine

par Emile Cherbuliez et Albert Rilliet.

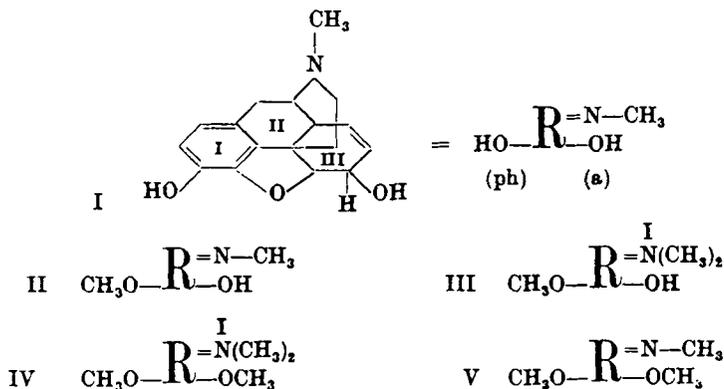
(11. V. 32.)

I. L'ALCOYLATION DE LA MORPHINE.

La morphine (I) possède deux fonctions hydroxyle, l'une phénolique, l'autre alcoolique. La transformation de ces deux fonctions hydroxyle en dérivés acylés est facile à réaliser, mais il n'en est pas tout à fait de même pour l'alcoylation de ces fonctions: si cette dernière transformation s'effectue aisément pour l'hydroxyle phénolique, elle présente des difficultés en ce qui concerne la fonction alcool.

En effet, la transformation de la morphine (I) en méthyl-morphine ou codéine (II, méthylée dans le noyau aromatique) se fait non seulement dans la plante (dans l'opium, la codéine accompagne la morphine dans la proportion de 1:10 à peu près), mais encore *in vitro*, par l'action d'agents méthylants très divers. Mais si on essaie ensuite de réaliser, par exemple, une méthylation de l'hydroxyle de la codéine, on constate que la fonction amino tertiaire de l'alcaloïde est méthylée avant la fonction alcool; on obtient d'abord un sel quaternaire de la codéine (p. ex. avec l'iodure de méthyle, l'iodométhylate de codéine, III), puis un sel quaternaire de la méthyl-codéine (p. ex. l'iodométhylate de méthyl-codéine, IV), mais jamais la méthyl-codéine elle-même (V).

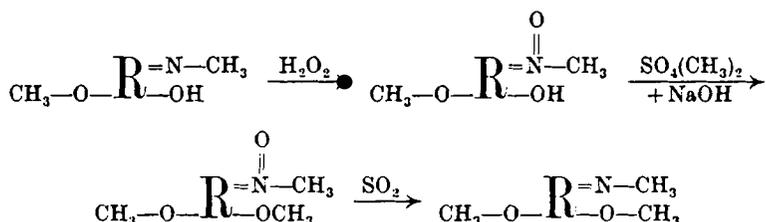
Pour éviter cette méthylation à l'azote, on peut envisager deux voies: mettre en oeuvre un agent méthylant sans action sur la fonction amino tertiaire, ou bien méthyler, non pas la codéine, mais un dérivé de la codéine, dans lequel la fonction basique serait à l'abri d'une méthylation, sans que la régénération de la fonction amino tertiaire primitive fût difficile.



A priori, la première voie semble être la plus simple, puisque nous possédons des agents méthylants qui n'ont pas d'action sur une amine tertiaire; le diazométhane ou les méthylhydrates de bases aromatiques tertiaires. Or, le diazométhane comme le méthylhydrate de diméthylaniline (introduit comme agent méthylant par *Boehringer*¹⁾, et étudié à ce point de vue tout particulièrement par *Rodionow*²⁾, nous ont donné des résultats négatifs. Cet échec était à prévoir, la méthylation de la morphine par ces deux agents conduisant, d'après des travaux antérieurs, avec un bon rendement à la codéine sans que la formation de méthyl-codéine ait jamais été signalée³⁾. Du reste, l'indifférence du diazométhane vis-à-vis d'alcools est connue; quant au méthylhydrate de diméthylaniline, on ne trouve, à notre connaissance, aucun exemple d'alcoylation d'une fonction alcool.

La seconde voie — méthylation d'un dérivé de la codéine — a été suivie par *Mannich*⁴⁾ sous deux formes d'application différentes. Pour préparer la méthyl-codéine cet auteur a fait d'abord une méthylation complète de la morphine (aux deux hydroxyles et à l'azote) et a transformé la base quaternaire en son chlorure. Ce sel, le chlorométhylate de méthyl-codéine, chauffé dans le vide, se dissocie⁵⁾ en chlorure de méthyle et en base tertiaire, la méthyl-codéine. Si on arrive ainsi à préparer assez facilement la méthyl-codéine, ce procédé ne s'est pas montré applicable aux chlorométhylates d'autres dérivés de la morphine.

La seconde méthode de *Mannich* est plus générale. Elle repose sur la série de réactions représentée par le schéma suivant:



L'application de ce procédé s'est montrée, dans nos essais, peu satisfaisante au point de vue des rendements. Nous supposons que les rendements (sur lesquels *Mannich* ne donne aucune indication) souffrent du fait que l'aminoxide de codéine (premier produit intermédiaire dans cette série de transformations) peut être méthylyé

¹⁾ D. R. P. 247180 (Fr. 10, 1215).

²⁾ Bull. [4] 39, 305 (1926).

³⁾ Action du diazométhane: p. ex. D. R. P. 92789 (Fr. 4, 1247) et D. R. P. 96145 (Fr. 5, 806); action du méthylhydrate de diméthylaniline, *Rodionow*, loc. cit.

⁴⁾ Arch. Pharm. 254, 355 (1916).

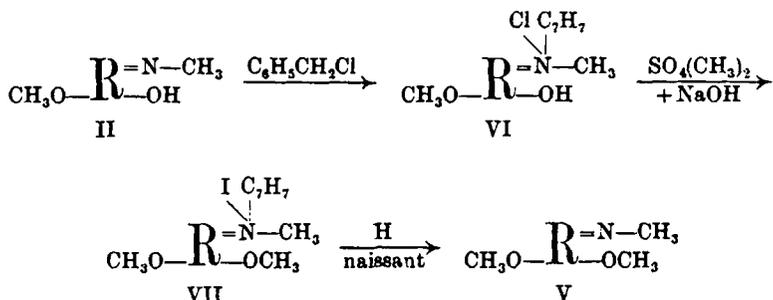
⁵⁾ L'iodométhylate se décompose complètement à chaud.

non seulement à l'oxygène alcoolique mais encore à la fonction aminoxyde.



avec production d'un dérivé quaternaire qui ne se laisse plus retransformer en dérivé tertiaire.

*Emde*¹⁾ a constaté que les bases quaternaires contenant un reste benzyle ou styryle, traitées par l'amalgame de sodium, étaient transformées en bases tertiaires, avec élimination des radicaux mentionnés sous forme de toluène, respectivement de phénylpropylène. En nous basant sur ces observations, nous avons employé avec succès l'introduction du radical benzyle dans la fonction amino de la codéine, pour la mettre à l'abri d'une alcoylation. Voici le schéma des transformations effectuées :



Nous les avons étudiées dans le cas particulier de la préparation de la méthyl-codéine; leur application à la préparation d'autres dérivés di-alcoylés de la morphine va, nous en sommes sûrs, montrer la généralité de son application.

Chlorobenzylate de codéine (VI).

2 gr. de codéine anhydre pulvérisée sont introduits dans 5 cm³ de chlorure de benzyle fraîchement distillé et chauffés au bain-marie pendant 1½ heure, sans que la température du mélange dépasse 50° (à température plus élevée, le mélange se colore). La codéine se dissout d'abord, puis tout se prend en une masse d'aiguilles du chlorobenzylate. Après refroidissement, on délaye le magma cristallin dans de l'éther absolu, on filtre et lave à l'éther. Le chlorobenzylate obtenu ainsi presque quantitativement est en petites aiguilles incolores, très solubles dans l'eau et l'alcool, facilement solubles dans le chloroforme, duquel elles recristallisent bien.

¹⁾ Arch. Pharm. 247, 314 (en particulier 329), 369 (en particulier 382) (1909).

Le produit recristallisé, séché à l'air, a fixé 4 molécules d'eau.

0,2317 gr. de subst. ont donné	0,5122 gr. CO ₂	et	0,1504 gr. H ₂ O
0,1172 gr. de subst. ont donné	3,1 cm ³ N ₂	(20°, 709 mm.)	
0,0917 gr. de subst. ont précipité	1,83 cm ³ NO ₃ Ag	0,1-n.	
Calculé pour C ₂₅ H ₂₈ O ₃ NCl·4 H ₂ O	C 60,39	H 7,24	N 2,81
Trouvé	„ 60,29	„ 7,26	„ 2,83
			Cl 7,04%
			„ 7,08%

Transformation du chlorobenzylate de codéine en codéine.

Nous avons commencé par vérifier avec le chlorobenzylate de codéine que la transformation des chlorobenzylates en amines tertiaires se faisait bien aussi dans la série de la codéine. Pour cette opération, on a dissous 3 gr. du sel quaternaire dans 50 cm³ d'eau. Dans cette solution, on introduit peu à peu, en agitant constamment, 24 gr. d'amalgame de sodium à 5%. Après 3 heures d'agitation à la température ordinaire, on porte la solution à 30—40° et continue l'agitation jusqu'à épuisement de l'amalgame. La solution est acidulée, reprise à l'éther (élimination du toluène formé), puis alcalinisée et reprise encore avec beaucoup d'éther. La solution étherée, concentrée, abandonne la codéine formée. Rendement 40%.

Iodobenzylate de méthyl-codéine (VII).

4,5 gr. de chlorobenzylate de codéine brut sont dissous dans de l'eau, alcalinisés par de la soude caustique et méthylés en milieu constamment alcalin par 2 cm³ de sulfate de méthyle, en agitant à 0° pendant 4 heures.

Par addition d'une solution concentrée d'iode de potassium, on précipite l'iodobenzylate de méthyl-codéine (VII) sous forme de cristaux microscopiques fondant à 181°.

0,1175 gr. de subst. ont précipité	2,26 cm ³ NO ₃ Ag	0,1-n.
Calculé pour C ₂₈ H ₃₀ O ₃ NI	I 23,9%	
Trouvé	„ 24,48%	

Par addition d'acide picrique en solution aqueuse à la solution aqueuse de l'iodure, on obtient le picrate en aiguilles microscopiques, qui ont été analysés.

0,1249 gr. de subst. ont donné	0,2765 gr. CO ₂	et	0,0562 gr. H ₂ O
0,0908 gr. de subst. ont donné	7,4 cm ³ N ₂	(23°, 727 mm.)	
Calculé pour C ₃₂ H ₃₂ O ₁₀ N ₄	C 60,7	H 5,07	N 8,86%
Trouvé	„ 60,38	„ 5,09	„ 8,84%

Tandis que le picrate est parfaitement stable, l'iodure semble s'altérer un peu à la dessiccation; en tout cas une fois séché, l'iodure tel qu'on l'obtient par simple précipitation ne se dissout plus intégralement dans l'eau. Pour cette raison, nous avons toujours employé l'iodure du sel méthylé encore humide pour sa transformation immédiate en méthyl-codéine.

Méthyl-codéine (V).

Sans avoir fait une étude complète des conditions de la transformation de la base quaternaire en méthyl-codéine, nous pouvons dire qu'il y a avantage à travailler en milieu nettement alcalin (amal-

game de sodium). Un essai de réduction en milieu neutre (amalgame d'aluminium) a très mal marché. Il y a encore avantage à éliminer de temps en temps le produit de réaction déjà formé, la méthyl-codéine, du mélange réactif pour le soustraire à l'action prolongée de l'agent réducteur; on évite ainsi la formation de produits accessoires (bases hydrogénées ?) dont la présence se traduirait par l'abaissement du point de fusion du produit de réduction; la purification de préparations de méthyl-codéine fondant mal s'est montrée fort onéreuse. En procédant comme suit, nous avons obtenu la méthyl-codéine avec un rendement de 40%, rapporté au chlorobenzylate de codéine; ce rendement comprend donc les deux opérations successives de méthylation et de réduction. Comme le chlorobenzylate de codéine est obtenu à peu près quantitativement, ce chiffre de 40% représente le rendement de toute la série des transformations de la codéine à la méthyl-codéine.

L'iodobenzylate de méthyl-codéine préparé à partir de 6 gr. de chlorobenzylate de codéine, tel qu'il vient d'être obtenu par précipitation à l'iodure de potassium, est dissous dans 400 cm³ d'eau tiède. La solution est refroidie à la température du laboratoire, additionnée de 20 gr. d'amalgame de sodium à 5% et agitée pendant 3 heures à la température ordinaire, puis ½ heure à 50°. La solution est alors séparée du mercure, refroidie et reprise à l'éther. La solution étherée, qui contient la méthyl-codéine formée ainsi que du toluène formé au cours de la réduction, est séchée et distillée; le résidu cristallisé est constitué par de la méthyl-codéine déjà assez pure.

La couche aqueuse est soumise encore deux fois au même traitement avec chaque fois 20 gr. d'amalgame.

La première opération fournit 1 gr., la seconde 0,4 gr. et la troisième encore 0,2 gr. de méthyl-codéine, soit un rendement total de 40,7% par rapport au chlorobenzylate de codéine. La base a été recristallisée dans l'éther. Par évaporation lente, elle peut être obtenue en lamelles hexagonales de plusieurs mm. de côté. Elle fond à 142° (*Mannich*: 141—142°).

0,2112 gr. de subst. ont donné 0,5629 gr. CO₂ et 0,1391 gr. H₂O

0,1366 gr. de subst. ont donné 5,6 cm³ N₂ (24°, 732 mm.)

Calculé pour C ₁₈ H ₂₃ O ₃ N	C 72,80	H 7,4	N 4,5%
Trouvé	.. 72,69	.. 7,41	.. 4,45%

Le picrate, obtenu en solution alcoolique aqueuse, peut servir à caractériser cette base. Recristallisé dans de l'alcool dilué, il est en petites aiguilles fondant à 242—243°.

II. SUR LA STABILITÉ DE LA MÉTHYL-CODÉINE.

La chimie du groupe de la morphine est rendue particulièrement intéressante par les transpositions intramoléculaires que les représentants de ce groupe subissent si facilement. Ces transpositions intramoléculaires tendent à faire passer le cycle III (v. formule développée

de la morphine, I) à l'état de noyau aromatique. Cette transformation ne peut se faire qu'à deux conditions: migration de la chaîne azotée et élimination d'eau du cycle III, ce qui est possible, dans le cas particulier de la morphine et de la codéine, grâce à la présence de la fonction hydroxyle alcoolique, à côté de l'oxygène du cycle hydrofuranique. C'est en partant de ces raisonnements qu'il nous a paru intéressant d'examiner un dérivé dans lequel cette fonction hydroxyle de la morphine et de la codéine fût bloquée, comme c'est précisément le cas pour la méthyl-codéine.

L'expérience a montré effectivement que la méthyl-codéine se distingue de la codéine par une stabilité remarquable, mise en évidence soit lors de l'action de réactifs qui provoquent la transposition morpholique de la codéine, soit vis-à-vis d'un agent déshydrogénant tel que le noir de palladium.

Pour comparer le dérivé méthylé à la codéine en ce qui concerne la transposition en dérivé apo, il faut avoir recours à un agent transposant qui ne risque pas de déméthyliser le dérivé méthylé; nous nous sommes adressés à l'acide oxalique, grâce auquel *Knorr*¹⁾ a pu transposer la codéine en apocodéine. Placée dans les conditions indiquées par cet auteur pour la transposition de la codéine, la méthyl-codéine ne subit pas d'altération (1 gr. de substance et 3 gr. d'acide oxalique anhydre sont maintenus 3 heures dans un bain à 150°).

La tendance du cycle III de la morphine et de la codéine à passer à l'état de noyau aromatique doit se traduire, pour ces deux alcaloïdes, par leur instabilité vis-à-vis d'agents déshydrogénants. *Späth*²⁾ a montré encore récemment que le noir de palladium agit très énergiquement comme tel. Un essai fait avec la codéine a montré que ce corps est profondément altéré en présence de noir de palladium à 165°. Placé dans les conditions dans lesquelles la codéine avait été entièrement détruite, la méthyl-codéine n'a guère été modifiée. Ces quelques constatations tendent donc à confirmer les vues générales énoncées plus haut sur la transposition morpholique.

0,5 gr. de codéine mélangés à 0,173 gr. de noir de palladium sont portés dans le vide (2 mm.) à 165°. Il se produit un dégagement de gaz qui s'arrête après 40 minutes. Le résidu noir ne renferme plus de codéine; nous n'avons pas réussi à en tirer une substance définie quelconque: la codéine a subi une destruction à peu près complète.

0,5 gr. de méthyl-codéine sont traités de la même manière. On n'observe pas de dégagement gazeux. Une partie de la base sublime telle quelle. On n'a retiré du résidu que de la méthyl-codéine non transformée.

Genève, Laboratoire de Chimie organique de l'Université.

¹⁾ B. 40, 357 (1907).

²⁾ M. 51, 191 (1930).