

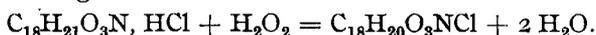
und wenig Chalkon. Der getrocknete Niederschlag wurde mit Schwefelkohlenstoff extrahiert, wobei das Chalkon sowie braune, harzige Bestandteile in Lösung gingen, und 0.85 g Roh-Flavanon als bräunliches Pulver zurückblieben. Durch nochmaliges Kochen des wiedergewonnenen Chalkons wurden noch 0.3 g Flavanon erhalten. Das Flavanon II krystallisiert aus Alkohol in weichen, rosettenartig angeordneten Nadeln vom Schmp. 173—174°. Konz. Schwefelsäure löst es mit schwachgelber Farbe. — Zu einer siedenden Lösung von 1 g Flavanon in 100 ccm heißem Alkohol tropfte man im Laufe einiger Minuten 2 g Amylnitrit und fügte gleichzeitig in kleinen Anteilen 18 ccm 38-proz. Salzsäure hinzu. Der nach dem Erkalten durch Wasser gefällte flockige Niederschlag wurde durch Lösen in Kalilauge und Fällen mit Essigsäure gereinigt (0.2 g).

Das Isonitroso-flavanon III krystallisiert aus Alkohol in gelben Krystallblättchen vom Schmp. 210—211° unt. Zers. In konz. Schwefelsäure löst es sich mit orangegelber Farbe und grüner Fluorescenz. — Eine Lösung des Isonitroso-flavanons in 15 ccm Eisessig wurde nach dem Zusatz von 5 ccm 10-proz. Schwefelsäure 10 Min. gekocht. Aus der erkalteten Lösung schieden sich gelbe Krystallnadeln vom Schmp. 230° ab. Die Lösung in konz. Schwefelsäure war gelb gefärbt.

### 207. Edmund Speyer und Hans Rosenfeld: Darstellung von Monobrom- und Monochlor-kodein und ihr Verhalten bei der katalytischen Reduktion.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]  
(Eingegangen am 3. April 1925.)

Die Einführung des Halogens in den Benzolkern des Kodein-Moleküls wurde bereits von Anderson<sup>1)</sup> beschrieben. Er erhielt durch Einwirkung von Bromwasser auf eine wäßrige Suspension von Kodein das Monobrom-kodein von der Zusammensetzung  $C_{18}H_{20}O_3NBr$ . In ähnlicher Weise stellte Anderson durch Einwirken von Kaliumchlorat auf eine salzsaure Lösung von Kodein das entsprechende Monochlor-kodein dar. Wir haben nunmehr beobachtet, daß bei nicht genauer Einhaltung der Versuchsbedingungen bei der Herstellung von Monochlor-kodein leicht amorphe Produkte auftreten. Dies veranlaßte uns, die Andersonsche Vorschrift zu vereinfachen und zu verbessern. Löst man nämlich Kodein-Chlorhydrat in 30-proz. Ameisensäure auf und versetzt mit 30-proz. Wasserstoffsuperoxyd, so erfolgt beim Erwärmen dieser Lösung heftiges Aufschäumen. Auf Zusatz von Natronlauge scheidet sich in guten Ausbeuten eine chlorhaltige Base ab, die sich als Monochlor-kodein erwies und nach folgender Gleichung sich bildet:



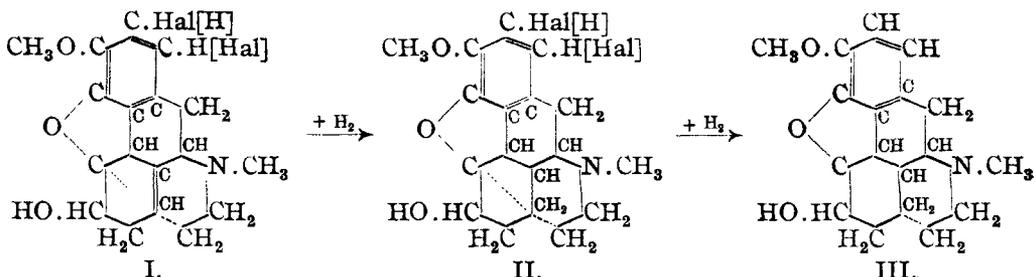
In analoger Weise wie beim Monochlor-kodein konnten wir durch Einwirkung von 30-proz. Wasserstoffsuperoxyd auf eine ameisensaure Lösung von Kodein-Bromhydrat das gleiche, von Anderson beschriebene Monobrom-kodein erhalten.

<sup>1)</sup> A. 77, 369 [1851].

Bei der Hydrierung des Monobrom-kodeins mittels Palladium-Wasserstoffs fand nach mehrstündigem Schütteln eine Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff statt. Das erste Mol. Wasserstoff wurde im Zeitraum weniger Minuten absorbiert, während das zweite Mol. Wasserstoff nur langsam aufgenommen wurde. Bei der Aufarbeitung des Versuchs ließ sich einwandfrei Dihydro-kodein nachweisen, welches zu seiner Charakterisierung in sein Bitartrat verwandelt werden konnte. Unterbricht man jedoch nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff die Hydrierung, so läßt sich nach Zusatz von Ammoniak eine krystallisierte Base von der Zusammensetzung  $C_{18}H_{22}O_3NBr$  isolieren. Das so erhaltene Monobrom-dihydrokodein geht bei weiterer Wasserstoff-Katalyse unter Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff in Dihydrokodein über.

Anders verläuft die katalytische Hydrierung von Monochlor-kodein mittels Palladium-Wasserstoffs. Auch hier fand eine sehr schnelle Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff statt. Es war jedoch unmöglich, unter den gleichen Bedingungen wie bei der Hydrierung des Monobrom-kodeins eine weitere Absorption von Wasserstoff zu erzielen. Das bei der Hydrierung erhaltene Monochlor-dihydrokodein hatte die Zusammensetzung  $C_{18}H_{22}O_3NCl$ .

Bei der Hydrierung von Monobrom-kodein wird somit zuerst die Doppelbindung 8.14 abgesättigt (I  $\rightarrow$  II) und dann das Brom durch Wasserstoff ersetzt (III). Das Chlor im Monochlor-kodein haftet jedoch wesentlich fester, so daß die Absättigung der Doppelbindung 8.14 erfolgt, ohne daß das Chlor im Benzolkern durch Wasserstoff ausgetauscht wird (II). Die katalytische Hydrierung der beiden halogenierten Kodeine wird durch nachstehende Formelbilder erklärt:



Für die Überlassung des Ausgangsmaterials sind wir der Chemischen Fabrik E. Merck, Darmstadt, zu Dank verpflichtet.

### Beschreibung der Versuche.

#### Monochlor-kodein.

5 g Kodein-Chlorhydrat wurden in 25 ccm 30-proz. Ameisensäure in der Wärme gelöst, dieser Lösung 20 ccm 30-proz. Wasserstoffsperoxyd zugefügt und bis zum Eintreten der Reaktion erhitzt, wobei unter starkem Schäumen ein Farbumschlag in Gelbrot eintrat. Nach dem Erkalten wurde die ameisen-saure Lösung mit überschüssiger Natronlauge versetzt, wobei sich ein Öl abschied, welches nach kurzer Zeit krystallinisch erstarrte. Die Krystalle wurden auf Ton gepreßt und aus absol. Alkohol

umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 175–176°. Ausbeute 3 g. Das so dargestellte Monochlor-kodein erwies sich sowohl im Schmelzpunkt als auch in der Krystallform mit dem von Anderson auf anderem Wege hergestellten identisch. Eine Mischprobe zeigte keinerlei Depression. Die Identität mit dem Andersonschen Monochlor-kodein ergibt sich auch aus dem optischen Drehungsvermögen, das in beiden Fällen das gleiche Ergebnis zeitigte.

Monochlor-kodein (nach der Vorschrift von Anderson hergestellt): Drehung in Alkohol  $[\alpha]_D^{17} = -149.41^\circ$  ( $c = 1.004$  g,  $l = 2.2$  dm,  $\alpha = -3.3^\circ$ ).

Monochlor-kodein (neue Darstellung): Drehung in Alkohol  $[\alpha]_D^{16} = -147.21^\circ$  ( $c = 1.0048$  g,  $l = 2.2$  dm,  $\alpha = -3.25^\circ$ ).

#### Monobrom-kodein.

In Anlehnung an die beschriebene Darstellung von Monochlor-kodein wurden 5 g Kodein-Bromhydrat in 25 ccm 30-proz. Ameisensäure gelöst, dann mit 20 ccm 30-proz. Wasserstoffsüberoxyd versetzt und solange erhitzt, bis unter Schäumen lebhaftere Reaktion eintrat. Aus der erkalteten Lösung fiel auf Zusatz von Natronlauge ein Öl aus, welches nach kurzer Zeit krystallinisch erstarrte. Die Krystalle wurden auf Ton getrocknet, aus Alkohol umkrystallisiert und zeigten Nadeln vom Schmp. 162°. Das Monobrom-kodein war somit identisch mit dem in der Literatur<sup>2)</sup> beschriebenen. Ausbeute 3.5 g.

#### Monobrom-dihydrokodein.

3 g Monobrom-kodein wurden in 30 ccm 10-proz. Essigsäure gelöst und mit Palladiumkohle in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Nach Aufnahme von 178 ccm Wasserstoff (= 1 Mol.) wurde die Wasserstoff-Absorption unterbrochen und die saure Flüssigkeit von der Palladiumkohle filtriert. Auf Zusatz von Ammoniak fiel eine krystallinische Base aus, die, aus Alkohol umkrystallisiert, Oktaeder vom Schmp. 190° zeigte. Ausbeute 2 g.

0.1002 g Subst. (bei 100° getr.): 0.2106 g CO<sub>2</sub>, 0.0520 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>NBr (380.20). Ber. C 56.84, H 5.83. Gef. C 57.34, H 5.76.

Schüttelte man das Monobrom-kodein in essigsaurer Lösung mit Palladiumkohle in der Wasserstoff-Atmosphäre so lange, bis keine Wasserstoff-Aufnahme mehr erfolgte, so beobachtete man, daß das erste Mol. Wasserstoff sehr leicht aufgenommen wurde unter Bildung von Monobrom-dihydrokodein, während die Aufnahme des zweiten Mol. Wasserstoff sich mit großer Verzögerung vollzog. Die nach dem Abfiltrieren der Palladiumkohle erhaltene essigsaurer Lösung wurde mit Ammoniak versetzt und das nur wenig getrübe Filtrat mit Chloroform ausgezogen. Beim Verdunsten des Chloroforms hinterblieb ein Öl, welches beim Erkalten krystallinisch erstarrte und sich als Dihydro-kodein erwies. Zwecks genauerer Identifizierung wurde es mit Weinsäurelösung in das charakteristische Bitartrat verwandelt.

#### Monochlor-dihydrokodein.

Zur Darstellung von Monochlor-dihydrokodein wurden 3 g Monochlor-kodein in 30 ccm 10-proz. Essigsäure gelöst und mit Palladiumkohle im Wasserstoff-Strom geschüttelt. Im ganzen wurden 206 ccm Wasserstoff verbraucht, was einer Aufnahme von 1 Mol. entspricht. Nach dem Ab-

<sup>2)</sup> A. 77, 362 [1851].

filtrieren der Palladiumkohle wurde die essigsäure Lösung mit Ammoniak versetzt und die sich abscheidende Base aus Alkohol umkrystallisiert. Oktaeder vom Schmp. 196<sup>0</sup>. Ausbeute quantitativ.

0.1627 g Subst. (bei 100<sup>0</sup> getr.): 0.3859 g CO<sub>2</sub>, 0.0946 g H<sub>2</sub>O. — 0.2570 g Subst. (bei 100<sup>0</sup> getr.): 0.1066 g AgCl.

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>NCl (335.72). Ber. C 64.37, H 6.61, Cl 10.56. Gef. C 64.71, H 6.51, Cl 10.68.

Versuche, aus dem Monochlor-dihydrokodein durch weitere Reduktion mit Palladium-Wasserstoff zum Dihydro-kodein zu gelangen, analog der Reaktion, wie sie beim Monobrom-dihydrokodein beobachtet wurde, führten zu keinem Ergebnis.

### 208. Edmund Speyer und Hans Rosenfeld: Über die Einwirkung von Thionylchlorid auf Kodein und seine Isomeren.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 3. April 1925.)

Das durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Kodein entstehende  $\alpha$ -Chlorokodid geht, wie Knorr und Hörlein<sup>1)</sup> fanden, beim Erhitzen mit rauchender Salzsäure unter Druck in eine isomere Verbindung über, welche  $\beta$ -Chlorokodid genannt wurde. Pschorr und Rollett<sup>2)</sup> gelangten zu der gleichen Verbindung durch Erhitzen von  $\alpha$ -Chlorokodid über seinen Schmelzpunkt. Die Ausbeuten an  $\beta$ -Chlorokodid waren wesentlich besser als nach der von Knorr-Hörlein angegebenen Methode; es erwies sich jedoch, daß beim Überschreiten der erforderlichen Temperaturgrenze eine plötzliche Zersetzung des gesamten Materials eintrat. Um dem abzuhelpfen, nahmen wir die Umwandlung von  $\alpha$ -Chlorokodid in  $\beta$ -Chlorokodid in solchen indifferenten Lösungsmitteln vor, deren Siedepunkt sich dem Schmelzpunkt des  $\alpha$ -Chlorokodids näherte. Als geeignet hierfür erwiesen sich Tetralin und Brom-benzol. Während eine Lösung von  $\alpha$ -Chlorokodid in Tetralin nach einstündigem Kochen bereits geringe Zersetzung beobachten ließ, zeigte eine Lösung von  $\alpha$ -Chlorokodid in Brombenzol nach einstündigem Kochen keinerlei Zersetzungserscheinungen. Bei der Aufarbeitung beider Versuche ließ sich glatt das  $\beta$ -Chlorokodid isolieren. Eine Überhitzung und die dadurch bedingte Zersetzung waren ausgeschlossen.

Durch Hydrolyse von  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Chlorokodid in schwach essigsaurer Lösung konnten Knorr und Hörlein<sup>3)</sup> drei Isomeren des Kodeins: Iso-kodein, Pseudo-kodein und Allo-pseudo-kodein fassen, für die sie auf Grund umfangreicher experimenteller Untersuchungen die auf S. III4 wiedergegebenen Formelbilder aufstellten.

Schon Knorr und Hörlein<sup>4)</sup> haben Versuche unternommen, aus dem Pseudo-kodein mit Hilfe von Phosphorpentachlorid ein Pseudo-chlorokodid darzustellen. In der Tat entstand ein öliges Produkt, aus dem sie nur ein krystallisiertes Jodmethylat erhielten.

In einer späteren Arbeit stellten die genannten Autoren<sup>5)</sup> fest, daß bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Pseudo-kodein neben einem öligen Produkt, aus dem sie das gleiche, bereits erwähnte krystallisierte

<sup>1)</sup> B. 40, 4885 [1907].

<sup>2)</sup> A. 378, 6 [1910].

<sup>3)</sup> B. 40, 4883 [1907].

<sup>4)</sup> B. 40, 3352 [1907].

<sup>5)</sup> A. 368, 315 [1909].