

filtrieren der Palladiumkohle wurde die essigsäure Lösung mit Ammoniak versetzt und die sich abscheidende Base aus Alkohol umkrystallisiert. Oktaeder vom Schmp. 196⁰. Ausbeute quantitativ.

0.1627 g Sbst. (bei 100⁰ getr.): 0.3859 g CO₂, 0.0946 g H₂O. — 0.2570 g Sbst. (bei 100⁰ getr.): 0.1066 g AgCl.

C₁₈H₂₂O₃NCl (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 α -Chlorokodid geht, wie Knorr und Hörlein¹⁾ fanden, beim Erhitzen mit rauchender Salzsäure unter Druck in eine isomere Verbindung über, welche β -Chlorokodid genannt wurde. Pschorr und Rollett²⁾ gelangten zu der gleichen Verbindung durch Erhitzen von α -Chlorokodid über seinen Schmelzpunkt. Die Ausbeuten an β -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 α -Chlorokodid in β -Chlorokodid in solchen indifferenten Lösungsmitteln vor, deren Siedepunkt sich dem Schmelzpunkt des α -Chlorokodids näherte. Als geeignet hierfür erwiesen sich Tetralin und Brom-benzol. Während eine Lösung von α -Chlorokodid in Tetralin nach einstündigem Kochen bereits geringe Zersetzung beobachten ließ, zeigte eine Lösung von α -Chlorokodid in Brombenzol nach einstündigem Kochen keinerlei Zersetzungserscheinungen. Bei der Aufarbeitung beider Versuche ließ sich glatt das β -Chlorokodid isolieren. Eine Überhitzung und die dadurch bedingte Zersetzung waren ausgeschlossen.

Durch Hydrolyse von α - bzw. β -Chlorokodid in schwach essigsaurer Lösung konnten Knorr und Hörlein³⁾ 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 Hörlein⁴⁾ 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 Autoren⁵⁾ fest, daß bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Pseudo-kodein neben einem öligen Produkt, aus dem sie das gleiche, bereits erwähnte krystallisierte

¹⁾ B. 40, 4885 [1907].

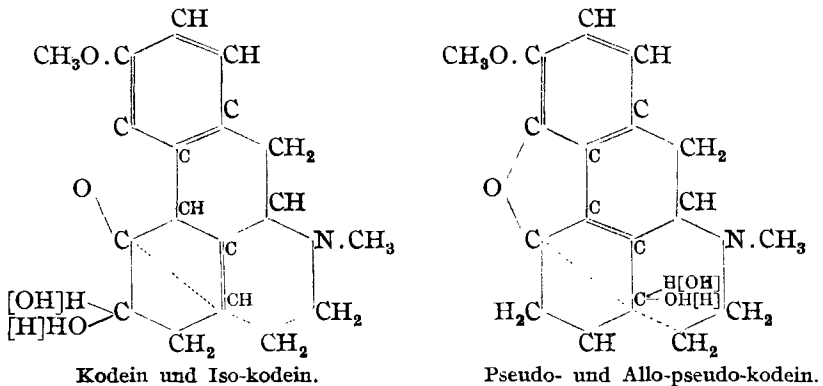
²⁾ A. 378, 6 [1910].

³⁾ B. 40, 4883 [1907].

⁴⁾ B. 40, 3352 [1907].

⁵⁾ A. 368, 315 [1909].

Jodmethylat herstellen konnten, eine kristallisierte Ausscheidung erhalten wurde, die sie als α -Chlorokodid identifizierten. Wir haben speziell die Einwirkung von Thionylchlorid auf Pseudo-kodein untersucht und konnten hierbei stets die Bildung von α -Chlorokodid wahrnehmen, während die Ausscheidung eines öligen Pseudo-chlorokodids in keinem Falle eintrat.



Durch Einwirkung von Thionylchlorid auf Allo-pseudo-kodein haben Speyer und Krauß⁶⁾ ein Chlorokodid erhalten, welches sie als Allo-pseudo-chlorokodid ansprachen. Durch Reduktion mittels Palladium-Wasserstoffs erhielten sie daraus ein Öl, das sie durch Schütteln mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung und Behandeln mit Kaliumjodid in das gleiche Tetrahydro-desoxy-kodein-methyläther-jodmethylat überführten, welches bereits von Knorr⁷⁾ und von Freund⁸⁾ auf anderem Wege hergestellt worden war.

Bei der Nachprüfung dieser Versuche konnten wir beobachten, daß beim Behandeln von Allo-pseudo-kodein mit Thionylchlorid quantitativ β -Chlorokodid gebildet wurde, was durch ein Vergleichspräparat einwandfrei nachgewiesen werden konnte. Das von Speyer und Krauß erwähnte Allo-pseudo-chlorokodid ist somit identisch mit β -Chlorokodid.

Zur Vervollständigung der Versuchsreihe haben wir auch das Iso-kodein in gleicher Weise mit Thionylchlorid behandelt und hierbei quantitativ β -Chlorokodid gewonnen.

Beim Erhitzen von Kodein mit rauchender Salzsäure im Rohr wies Knorr⁹⁾ das Entstehen von β -Chlorokodid nach. Da nun auch α -Chlorokodid mit rauchender Salzsäure in β -Chlorokodid verwandelt wird, so dürfte die Umwandlung von Kodein in β -Chlorokodid mittels rauchender Salzsäure sekundärer Natur sein. In gleicher Weise verhält sich das Pseudo-kodein bei der Chlorierung sowohl mit Phosphorpentachlorid (nach Versuchen von Knorr), als auch nach der von uns angewandten Chlorierungsmethode mittels Thionylchlorids. Es wurde stets α -Chlorokodid gebildet, während bei der von Knorr beschriebenen Einwirkung von rauchender Salzsäure auf Pseudo-kodein β -Chlorokodid entstand. Auch hier dürfte intermediär α -Chlorokodid gebildet worden sein, das sich unter dem Einfluß der rauchenden

⁶⁾ A. 432, 257 [1923].

⁷⁾ B. 40, 3667 [1907].

⁸⁾ J. pr. [2] 101, 36 [1921].

⁹⁾ B. 40, 4885 [1907].

Salzsäure in β -Chlorokodid umwandelt. Anders verhielten sich Iso- und Allo-pseudo-kodein bei der Chlorierung mittels Thionylchlorids. In beiden Fällen entstand ausschließlich α -Chlorokodid. Wie aus dem Versuchsteil hervorgeht, wurde stets unter Eiskühlung chloriert, um die Gefahr einer Umwandlung von vornherein auszuschalten.

Die Bildung von α -Chlorokodid aus Pseudo-kodein und die Bildung von β -Chlorokodid aus Allo-pseudo-kodein sind zum mindesten überraschend und nach dem heutigen Stand der Morphin-Chemie nicht befriedigend zu erklären. Die nebenstehende Tabelle zeigt eine Übersicht über das Verhalten des Kodeins und seiner Isomeren bei der Chlorierung.

Versuche, das von Freund¹⁰⁾ dargestellte Dihydro-chlorokodid in schwach essigsaurer Lösung, analog der Knorr'schen Vorschrift zu hydrolysieren, blieben erfolglos. Der negative Verlauf dieses Versuches dürfte auf die große Stabilität zurückzuführen sein, die das Kodein nach der Ab-sättigung der Doppelbindung Δ 8.14 aufweist.

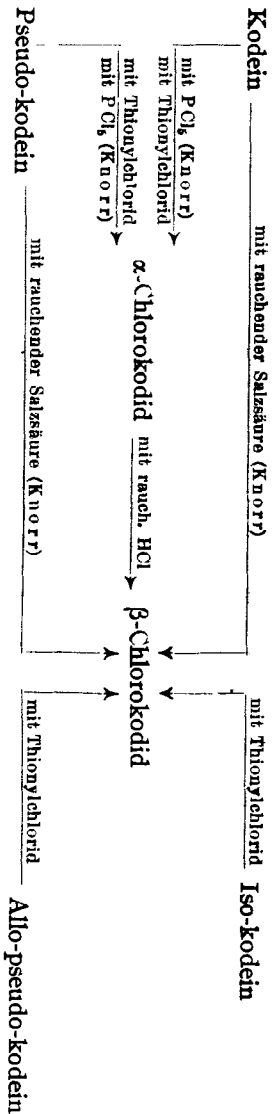
Der Chemischen Fabrik E. Merck, Darmstadt, danken wir auch an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Ausgangsmaterials.

Beschreibung der Versuche.

β -Chlorokodid aus α -Chlorokodid¹¹⁾.

Eine Probe α -Chlorokodid wurde in Tetralin gelöst und 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung färbte sich allmählich rotbraun. Nach dem Erkalten wurde die Tetralin-Lösung mit verd. Salzsäure durchgeschüttelt, dann die Salzsäure von dem Tetralin getrennt, mit überschüssigem Ammoniak versetzt und die sich abscheidende Base in Äther geschüttelt. Nach dem Verdunsten des Äthers hinterblieb das β -Chlorokodid, das nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 153° schmolz. Ausbeute ca. 50% d. Th. In noch besserer Ausbeute läßt sich die Umwandlung herbeiführen, wenn eine Probe von α -Chlorokodid in Brom-benzol gelöst und diese Lösung 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt wird. Der erkalteten Lösung wurden mit Hilfe von Salzsäure die basischen Bestandteile entzogen und die salzsaure Lösung nach der Trennung mit überschüssigem Ammoniak versetzt und mit Äther extrahiert. Beim Verdunsten des Äthers schied sich das β -Chlorokodid krystallisiert ab, das aus Alkohol gereinigt den Schmp. 153° aufwies. Ausbeute 70–75% der Theorie.

Die zu den folgenden Versuchen erforderlichen isomeren Kodeine stellten wir nach der von Knorr¹²⁾ angegebenen und von Speyer und Krauß¹³⁾ verbesserten Vorschrift dar.



¹⁰⁾ J. pr. [2] 101, 16 [1921].

¹¹⁾ A. 373, 6 [1910].

¹²⁾ B. 41, 972 [1908].

¹³⁾ A. 482, 246 [1923].

Einwirkung von Thionylchlorid auf Pseudo-kodein.

12 g Pseudo-kodein wurden unter Eiskühlung portionsweise in 40 g Thionylchlorid eingetragen, wobei sich die anfangs farblose Flüssigkeit intensiv gelb färbte. Das Thionylchlorid wurde vor seiner Anwendung zwecks Reinigung zweimal über Leinöl und Chinolin destilliert. Nach 2-stdg. Stehen bei Zimmertemperatur wurde der größte Teil des Thionylchlorids bei 25° im Vakuum abdestilliert und der zähflüssige Rückstand zwecks Zersetzung der letzten Reste des Thionylchlorids auf Eis gegossen. Auf Zusatz von Ammoniak fiel eine Base aus, die in Äther geschüttelt wurde. Nach dem Verdunsten desselben wurde der krystallinische Rückstand aus Alkohol umkrystallisiert und zeigte unter dem Mikroskop kleine Blättchen vom Schmp. 148°. Ausbeute 11 g.

0.0798 g Subst. (bei 100° getr.): 0.1992 g CO₂, 0.0472 g H₂O.

C₁₈H₂₀O₂NCl (317.72). Ber. C 68.10, H 6.30. Gef. C 68.10, H 6.61.

Das spez. Drehungsvermögen in Alkohol beträgt $[\alpha]_D^{15} = -385.2^\circ$ ($c = 0.9264$ g/l = 2.22 dm, $\alpha = -7.85^\circ$).

Die Verbindung erwies sich als α -Chlorokodid. Eine Mischprobe mit einem Vergleichspräparat ergab keine Depression, auch im optischen Drehungsvermögen war keine Verschiedenheit mit α -Chlorokodid zu beobachten.

Einwirkung von Thionylchlorid auf Allo-pseudo-kodein.

Um das Verhalten von Allo-pseudo-kodein bei der Chlorierung mittels Thionylchlorids kennen zu lernen, wurden 17 g Allo-pseudo-kodein, in analoger Weise wie beim Pseudo-kodein, in die dreifache Menge Thionylchlorid eingetragen und die Reaktionsflüssigkeit, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. Die aus Alkohol umkrystallisierte halogenhaltige Verbindung schmolz bei 153° und zeigte sowohl im Schmelzpunkt als auch im Misch-Schmelzpunkt und in der Krystallisation vollkommene Übereinstimmung mit dem β -Chlorokodid. Ausbeute 15.5 g β -Chlorokodid.

0.1234 g Subst. (bei 100° getr.): 0.3090 g CO₂, 0.0680 g H₂O.

C₁₈H₂₀O₂NCl (317.72). Ber. C 68.10, H 6.30. Gef. C 68.31, H 6.17.

Einwirkung von Thionylchlorid auf Iso-kodein.

5 g Iso-kodein wurden unter Eiskühlung in die dreifache Menge Thionylchlorid eingetragen und nach der vorher beschriebenen Weise aufgearbeitet. Der erhaltene halogenhaltige Rückstand wurde aus Alkohol umkrystallisiert und schmolz bei 153°; Ausbeute quantitativ. Die Verbindung war identisch mit β -Chlorokodid. In der Krystallform und auch im Schmelzpunkt zeigte sich keinerlei Verschiedenheit. Auch der Misch-Schmelzpunkt mit einem Vergleichspräparat ergab keine Depression.

0.0788 g Subst. (bei 100° getr.): 0.1966 g CO₂, 0.0452 g H₂O.

C₁₈H₂₀O₂NCl (317.72). Ber. C 68.10, H 6.30. Gef. C 68.06, H 6.42.