

Institut für Pharmazeutische Chemie<sup>1</sup> der Technischen Universität Braunschweig und Institut für Pharmazie<sup>2</sup> der Freien Universität Berlin, Germany

## Zur bromometrischen Gehaltsbestimmung von Codein

K. GÖRLITZER<sup>1</sup>, I.-M. WELTROWSKI<sup>1</sup> und R. SCHUMANN<sup>2</sup>

Codein reagiert mit Brom in Eisessig zu 1-Bromcodein (**2**) und bei gleichzeitiger Bestrahlung mit UV-A Licht zum Acetat **3**. In wässriger Lösung entstehen neben **2** die 1,7 $\beta$ ,8 $\alpha$ -Tribrom-, 1,7 $\alpha$ ,8 $\beta$ -Tribrom- und 1,2,7 $\alpha$ ,8 $\beta$ -Tetrabrom-dihydrocodeine **4–6**. Aufgrund der NMR-Daten liegt der Ring C bei **4** in der Wannen-, bei **5** und **6** in der Sessel-Konformation vor.

### Bromometric assay of codeine

Codeine reacts with bromine in acetic acid to yield the 1-bromocodeine (**2**), while together with UV-A irradiation the acetate **3** is obtained. The products formed in aqueous solution are besides compound **2** the 1,7 $\beta$ ,8 $\alpha$ -tribromo-, 1,7 $\alpha$ ,8 $\beta$ -tribromo- and 1,2,7 $\alpha$ ,8 $\beta$ -tetrabromo-dihydrocodeines **4–6**. The NMR data show that the ring C possesses a boat conformation in substance **4** and a chair conformation in compounds **5** and **6**.

### 1. Einleitung

Nach Zyka [1] verbraucht Codein bei der bromometrischen Gehaltsbestimmung unter Verwendung von Brom in Eisessig als Maßlösung 2 Äquivalente Brom. Für Morphin wird dagegen ein Verbrauch von 4 Äquivalenten Brom angegeben. Die Struktur dieses Reaktionsprodukts sowie der Bromierungsprodukte von Morphin unter anderen Bedingungen konnten, abgesehen von einem gelben Nebenprodukt, welches vermutlich Radikal-Charakter besitzt, ermittelt werden [2]. Titrationsansätze zur bromometrischen Bestimmung von Morphin nach Moussa [3] in rein wässrigem Milieu zersetzten sich bei der Aufarbeitung nach Zugabe von Ammoniak. Im Gegensatz zur oxidationsempfindlichen Phenolbase Morphin sollten derartige Probleme mit der Base Codein nicht auftreten.

### 2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

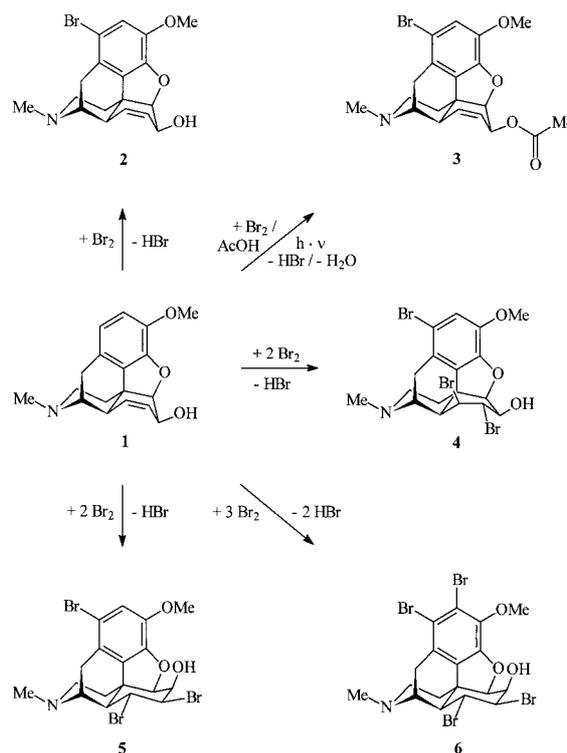
Codein (**1**) bzw. Codeinphosphat reagierte bei der Umsetzung mit 2 Äquivalenten Brom in Eisessig nach Zyka unter Substitution zu 1-Bromcodein (**2**) [4]<sup>3</sup>, das nach Alkalisieren des Titrationsansatzes isoliert werden konnte. Mit einem Überschuß von 6 Äquivalenten Brom bildete sich ein gelber kristalliner Niederschlag, der aus 1-Bromcodeinhydrobromidperbromid ( $2 \times \text{HBr} \times \text{Br}_2$ )<sup>4</sup> bestand. Wurde Codein mit 4 Äquivalenten Brom in Eisessig einer gleichzeitigen Bestrahlung mit UV-A-Licht ausgesetzt, konnte das in der Literatur beschriebene 6-Acetoxy-1-bromocodein (**3**) [5] gewonnen werden.

Moussa [3] bestimmte den Morphin-Gehalt in Injektionslösungen mit einem Überschuß an 0,01 N-Kaliumbromid-Kaliumbromat-Lösung in salzsaurem Milieu und iodometrischer Rücktitration, wobei 6 Äquivalente Brom verbraucht wurden. Die Übertragung dieser Reaktionsbedingungen auf Codein ergab nach Alkalisieren der ausfälligen Lösung, Ausschütteln mit Diethylether und sc Reinigung ein scheinbar einheitliches Produkt. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigte jedoch, daß es sich um ein Gemisch zweier Substanzen handelt, von denen eine im Aromatenbereich monobrom-, die andere dibrom-substituiert sein muß. So sind verdoppelte Signale für 5-H und 6-H vorhanden, während im Bereich der olefinischen Protonen keine Resonanzsignale auftreten. Versuche zur sc Trennung verliefen erfolglos.

Durch Variation der Reaktionsbedingungen konnten insgesamt drei Produkte, darunter die beiden NMR-spektro-

skopisch identifizierten Substanzen isoliert werden. Nach kurzer Einwirkungszeit des Bromierungsgemisches entstand als Hauptprodukt eine Tribrom-Verbindung, deren Schmelzpunkt, Verbrennungsanalyse und Molmasse mit dem von Speyer [6] beschriebenen 1,7,8-Tribromdihydrocodein übereinstimmen. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ähnelt mit Ausnahme der Resonanz des 2-H und der 3-Methoxy-Gruppe den durch 2D-Korrelationspektren (HMBC, HMQC) und NOE-Experimenten (Konformationsbestimmung des Rings C) bewiesenen Daten für 1,2,7 $\alpha$ ,8 $\beta$ -Tetrabromdihydromorphin [2]. Danach liegt das 1,7 $\alpha$ ,8 $\beta$ -Tribromdihydrocodein (**5**) mit gestauchter Sesselkonformation in Ring C vor. Bei der sc Reinigung von **5** konnte als Nebenprodukt eine Substanz abgetrennt werden, die sich von **5** im DC und Schmp. unterscheidet, aber den gleichen Molpeak  $m/z = 535$  [ $\text{M}]^+$  (<sup>79</sup>Br) mit dem Isotopenmuster für drei Bromatome [12] aufweist. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum

### Scheme



sind gegenüber **5** die Protonen 6-H und 8-H diamagnetisch, 7-H und 14-H dagegen zu tieferem Feld verschoben. Die Kopplungskonstanten entsprechen den für 1,2,7,8 $\alpha$ -Tetrabromdihydromorphin [2] ermittelten Daten. Dem Nebenprodukt kommt demnach die Struktur des 1,7 $\beta$ ,8 $\alpha$ -Tribromdihydrocodeins (**4**) mit Wannenkongformation des Ringes C zu. Durch Erhöhen des Bromierungsüberschusses und Verlängerung der Reaktionszeit konnte die zweite Substanz rein dargestellt werden. Aufgrund der spektroskopischen Daten besitzt das Produkt die Struktur des 1,2,7 $\alpha$ ,8 $\beta$ -Tetrabromdihydrocodeins (**6**). Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **6** fehlt das aromatische Proton, die übrigen Resonanzsignale sind hinsichtlich der chemischen Verschiebungen und der Kopplungskonstanten mit denen von **5** vergleichbar. Der Molpeak von **6** zeigt im EI-MS das für vier Bromatome charakteristische Isotopenmuster [12]. Die dc Untersuchung von Titrationsansätzen zur bromometrischen Bestimmung von Codeinphosphat ergab unter Verwendung der dargestellten Referenzsubstanzen **1–6**, daß nach dem Verfahren von Zyka [1] einheitlich **2** gebildet wurde, während unter den Bedingungen nach Moussa [3] ein Gemisch der vier Produkte **2, 4, 5** und **6** entstand.

### 3. Experimenteller Teil

#### 3.1. Allgemeine Angaben

Schmp.: Kofler-Heiztischmikroskop, nicht korrigiert. IR-Spektren: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 297.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Bruker WP 60 und WM 250; die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der  $\delta_{\text{TMS}}$ -Skala angegeben. MS: Finnigan MAT 711, Elektronenstoß-Ionisation (EI): Ionisierungsenergie 80 eV. DC: Fertigplatten,  $5 \times 10$  cm, Kieselgel 60 F254, Firma Merck; Fließmittel (FM): FM 1 = MeOH, FM 2 = EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1). Säulenchromatographie (SC): Kieselgel 0,063–0,2 mm; FM = MeOH, Tropfgeschwindigkeit 30–40 Tropfen/min. Polarimeter: Perkin Elmer 141. Elementaranalysen: Perkin Elmer Elementaranalysator 240B. Die Ergebnisse lagen innerhalb der üblichen analytischen Grenzen.

#### 3.2. 1-Brom-4,5 $\alpha$ -epoxy-3-methoxy-17-methyl-morphin-7-en-6 $\alpha$ -ol (2)

##### 3.2.1. Methode A

0,15 g (0,37 mmol) **1**-phosphat  $\cdot$  0,5 H<sub>2</sub>O werden in einem Jodzählkolben in 10 ml AcOH gelöst, mit 10,00 ml 0,1 N-KBr-KBrO<sub>3</sub> und 1,5 ml konz. HCl versetzt. Der Kolben wird mit einem angefeuchteten Stopfen verschlossen und unter gelegentlichem Umschütteln und Lichtausschluß 1 h stehengelassen. Nach Zufügen von 25 ml H<sub>2</sub>O und 5 ml 1 M-KI wird mit 0,1 N-Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> zurücktitriert. Ausbeute: 0,07 g (32%).

##### 3.2.2. Methode B

0,20 g (0,5 mmol) **1**-phosphat  $\cdot$  0,5 H<sub>2</sub>O werden in 20 ml AcOH gelöst und mit 1,00 ml 1 N-Br<sub>2</sub>-AcOH versetzt. Nach beendeter Umsetzung (dc Kontrolle) wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in H<sub>2</sub>O aufgenommen und mit 6 N-NH<sub>3</sub> versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Ausbeute: 0,24 g (62%).

Farblose Nadeln, Schmp.: 160–162 °C (Petroläther). IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3480 \text{ cm}^{-1}$  (OH), 1630, 1585 (C=C).  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz) ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,68–2,61 (m, 15<sub>eq</sub>-H, 15<sub>ax</sub>-H, 16<sub>eq</sub>-H, 16<sub>ax</sub>-H, 10<sub>ax</sub>-H, 14-H), 2,31 (s, 17-CH<sub>3</sub>), 2,68 (d, J<sub>10eq,10ax</sub> = 18,7 Hz, 10<sub>eq</sub>-H), 3,25 (m, 9-H), 3,75 (s, OCH<sub>3</sub>), 4,26 (m, 6-H), 4,74 (dd, J<sub>5,6</sub> = 6,0 Hz, J<sub>5,7</sub> = 0,9 Hz, 5-H), 5,00 (d, J<sub>6-OH,6</sub> = 5,5 Hz, 6-OH), 5,17 (ddd, J<sub>8,7</sub> = 11,4 Hz, J<sub>8,14</sub> = 2,3 Hz, J<sub>8,6</sub> = 2,3 Hz, 8-H), 5,60 (d, J<sub>7,8</sub> = 11,4 Hz, 7-H), 6,89 (s, 2-H).  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz) (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1,93–2,78 (m, 15<sub>eq</sub>-H, 15<sub>ax</sub>-H, 16<sub>eq</sub>-H, 16<sub>ax</sub>-H, 10<sub>ax</sub>-H, 14-H), 2,46 (s, 17-CH<sub>3</sub>), 2,88 (d, J<sub>10eq,10ax</sub> = 19,2 Hz, 10<sub>eq</sub>-H), 3,36 (m, 9-H), 3,85 (s, OCH<sub>3</sub>), 4,13 (m, 6-H), 4,90 (d, J<sub>5,6</sub> = 6,4 Hz, 5-H), 5,22 (d, J<sub>8,7</sub> = 11,5 Hz, 8-H), 5,75 (d, J<sub>7,8</sub> = 11,5 Hz, 7-H), 6,87 (s, 2-H). MS (EI): m/z (%) = 377 (60,9) [M]<sup>+</sup> (<sup>79</sup>Br). DC: R<sub>f</sub> = 0,37 (FM 1). C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>3</sub> (378,3)

#### 3.3. 1-Brom-4,5 $\alpha$ -epoxy-3-methoxy-17-methyl-morphin-7-en-6 $\alpha$ -yl-acetat (3)

0,30 g (1 mmol) **1** werden in 20 ml AcOH gelöst, mit 2,00 ml 1 N-Br<sub>2</sub>-AcOH versetzt und 10 min mit einer 300-W-Lampe bestrahlt. Anschließend werden nochmals 2,00 ml 1 N-Br<sub>2</sub>-AcOH zugetropfelt, 15 min bestrahlt und die dunkle Lösung im Vakuum eingengt. Nach Alkalisieren mit 6 N-NH<sub>3</sub> wird mit Et<sub>2</sub>O ausgeschüttelt. Die organische Phase

wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Farblose Kristalle, Schmp.: 178 °C (Petroläther). Ausbeute: 0,10 g (24%). IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1725 \text{ cm}^{-1}$  (C=O), 1625, 1590 (C=C).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz) (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1,86 (dd, J<sub>15eq,15ax</sub> = 11,9 Hz, J<sub>15eq,16ax</sub> = 3,7 Hz, 15<sub>eq</sub>-H), 2,05 (ddd, J<sub>15ax,15eq</sub> = 11,9 Hz, J<sub>15ax,16ax</sub> = 12,1 Hz, J<sub>15ax,16eq</sub> = 4,8 Hz, 15<sub>ax</sub>-H), 2,16 (s, OCOCH<sub>3</sub>), 2,17 (dd, J<sub>10ax,10eq</sub> = 19,0 Hz, J<sub>10ax,9</sub> = 6,0 Hz, 10<sub>ax</sub>-H), 2,32 (ddd, J<sub>16ax,16eq</sub> = 11,8 Hz, J<sub>16ax,15ax</sub> = 12,1 Hz, J<sub>16ax,15eq</sub> = 3,7 Hz, 16<sub>ax</sub>-H), 2,46 (s, 17-CH<sub>3</sub>), 2,61 (dd, J<sub>16eq,16ax</sub> = 11,8 Hz, J<sub>16eq,15ax</sub> = 4,8 Hz, 16<sub>eq</sub>-H), 2,75 (mc, 14-H), 2,91 (d, J<sub>10eq,10ax</sub> = 19,0 Hz, 10<sub>eq</sub>-H), 3,43 (dd, J<sub>9,10ax</sub> = 6,0 Hz, J<sub>9,14</sub> = 3,0 Hz, 9-H), 3,84 (s, OCH<sub>3</sub>), 5,09 (dd, J<sub>5,6</sub> = 6,2 Hz, J<sub>5,7</sub> = 0,9 Hz, 5-H), 5,18 (m, 6-H), 5,43 (ddd, J<sub>8,7</sub> = 10,0 Hz, J<sub>8,14</sub> = 2,5 Hz, J<sub>8,6</sub> = 2,5 Hz, 8-H), 5,64 (d, J<sub>7,8</sub> = 10,0 Hz, 7-H), 6,86 (s, 2-H). MS (EI): m/z (%) = 419 (21,9) [M]<sup>+</sup> (<sup>79</sup>Br). DC: R<sub>f</sub> = 0,45 (FM 1). C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>4</sub> (420,3)

#### 3.4. 1,7 $\beta$ ,8 $\alpha$ -Tribrom-4,5 $\alpha$ -epoxy-3-methoxy-17-methyl-morphinan-6 $\alpha$ -ol (4)

Bei der in 3.5. durchgeführten SC fällt **4** als zweite Fraktion an. Farblose Kristalle, Schmp.: 140 °C (MeOH). Ausbeute: 0,02 g (3%). IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3450 \text{ cm}^{-1}$  (OH), 1630, 1590 (C=C).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz) ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,56 (d, J<sub>15eq,15ax</sub> = 11,6 Hz, 15<sub>eq</sub>-H), 1,88–2,19 (m, 15<sub>ax</sub>-H, 16<sub>ax</sub>-H), 2,32 (s, 17-CH<sub>3</sub>), 2,44 (m, 16<sub>eq</sub>-H), 2,57 (d, J<sub>10eq,10ax</sub> = 18,9 Hz, 10<sub>eq</sub>-H), 2,92 (dd, J<sub>10ax,10eq</sub> = 18,9 Hz, J<sub>10ax,9</sub> = 6,5 Hz, 10<sub>ax</sub>-H), 3,05 (d, J<sub>14,8</sub> = 9,3 Hz, 14-H), 3,46 (m, 9-H), 3,64 (dd, J<sub>7,6</sub> = 11,8 Hz, J<sub>7,8</sub> = 9,2 Hz, 7-H), 3,81 (s, OCH<sub>3</sub>), 3,90 (m, 6-H), 4,73 (d, J<sub>5,6</sub> = 4,3 Hz, 5-H), 4,85 (dd, J<sub>8,7</sub> = 9,2 Hz, J<sub>8,9</sub> = 9,2 Hz, 8-H), 5,81 (d, J<sub>6-OH,6</sub> = 6,7 Hz, 6-OH), 7,09 (s, 2-H). MS (EI): m/z (%) = 535 (3,9) [M]<sup>+</sup> (<sup>79</sup>Br). DC: R<sub>f</sub> = 0,48 (FM 1). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -117° (c = 0,05; EtOH). C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>Br<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> (538,1)

#### 3.5. 1,7 $\alpha$ ,8 $\beta$ -Tribrom-4,5 $\alpha$ -epoxy-3-methoxy-17-methyl-morphinan-6 $\alpha$ -ol (5)

0,40 g (1 mmol) **1**-phosphat  $\cdot$  0,5 H<sub>2</sub>O werden in einem Jodzählkolben in 10 ml H<sub>2</sub>O gelöst, mit 10,00 ml 1 N-KBr-KBrO<sub>3</sub> und 2,0 ml 6 N-HCl versetzt, kurz umgeschwenkt und der Br<sub>2</sub>-Überschuß mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung beseitigt. Der Niederschlag wird abgesaugt, in H<sub>2</sub>O aufgenommen und mit 6 N-NH<sub>3</sub> auf pH 9 eingestellt. Es wird mit Et<sub>2</sub>O ausgeschüttelt, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird sc (Säulendurchmesser 2,5 cm; Füllhöhe 15 cm) aufgearbeitet und **5** als erste Fraktion erhalten. Farblose Kristalle, Schmp.: 205 °C (Zers.). Ausbeute: 0,06 g (11%). IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3500 \text{ cm}^{-1}$  (OH), 1630, 1600 (C=C).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz) ([D<sub>6</sub>]DMSO) + D<sub>2</sub>O:  $\delta$  (ppm) = 1,41 (d, J<sub>15eq,15ax</sub> = 9,3 Hz, 15<sub>eq</sub>-H), 1,79–2,59 (m, 15<sub>ax</sub>-H, 16<sub>ax</sub>-H, 16<sub>eq</sub>-H, 10<sub>ax</sub>-H, 14-H), 2,32 (s, 17-CH<sub>3</sub>), 2,83 (d, J<sub>10eq,10ax</sub> = 18,6 Hz, 10<sub>eq</sub>-H), 3,51 (mc, 9-H), 3,72 (s, OCH<sub>3</sub>), 3,94 (dd, J<sub>8,7</sub> = 10,5 Hz, J<sub>8,14</sub> = 12,0 Hz, 8-H), 4,24 (d, J<sub>6,5</sub> = 5,5 Hz, 6-H), 4,64 (d, J<sub>7,8</sub> = 10,5 Hz, 7-H), 4,74 (d, J<sub>5,6</sub> = 5,5 Hz, 5-H), 6,96 (s, 2-H).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz) (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1,70 (dd, J<sub>15eq,15ax</sub> = 12,1 Hz, J<sub>15eq,16ax</sub> = 4,5 Hz, 15<sub>eq</sub>-H), 1,88 (ddd, J<sub>15ax,15eq</sub> = 12,1 Hz, J<sub>15ax,16ax</sub> = 12,1 Hz, J<sub>15ax,16eq</sub> = 4,9 Hz, 15<sub>ax</sub>-H), 2,16 (ddd, J<sub>16ax,16eq</sub> = 12,1 Hz, J<sub>16ax,15ax</sub> = 12,1 Hz, J<sub>16ax,15eq</sub> = 4,5 Hz, 16<sub>ax</sub>-H), 2,24 (dd, J<sub>10ax,10eq</sub> = 19,0 Hz, J<sub>10ax,9</sub> = 5,5 Hz, 10<sub>ax</sub>-H), 2,45 (s, 17-CH<sub>3</sub>), 2,48–2,57 (m, 16<sub>eq</sub>-H, 14-H), 2,95 (d, J<sub>10eq,10ax</sub> = 19,0 Hz, 10<sub>eq</sub>-H), 3,69 (m, 9-H), 3,86 (s, OCH<sub>3</sub>), 4,00 (dd, J<sub>8,7</sub> = 10,1 Hz, J<sub>8,14</sub> = 12,0 Hz, 8-H), 4,29 (dd, J<sub>7,8</sub> = 10,1 Hz, J<sub>7,6</sub> = 2,6 Hz, 7-H), 4,44 (dd, J<sub>6,5</sub> = 5,6 Hz, J<sub>6,7</sub> = 2,6 Hz, 6-H), 4,70 (d, J<sub>5,6</sub> = 5,6 Hz, 5-H), 6,94 (s, 2-H). MS (EI): m/z (%) = 535 (3,0) [M]<sup>+</sup> (<sup>79</sup>Br). DC: R<sub>f</sub> = 0,74 (FM 1), R<sub>f</sub> = 0,60 (FM 2). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -108° (c = 0,05; EtOH). C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>Br<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> (538,1)

#### 3.6. 1,2,7 $\alpha$ ,8 $\beta$ -Tetrabrom-4,5 $\alpha$ -epoxy-3-methoxy-17-methyl-morphinan-6 $\alpha$ -ol (6)

0,30 g (1 mmol) **1**-phosphat  $\cdot$  0,5 H<sub>2</sub>O werden in einem Jodzählkolben in 10 ml H<sub>2</sub>O gelöst, mit 20,00 ml 1 N-KBr-KBrO<sub>3</sub> und 4,0 ml 6 N-HCl versetzt, 3 h unter Lichtausschluß stehen gelassen und anschließend der Br<sub>2</sub>-Überschuß mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung entfernt. Der Niederschlag wird abgesaugt, in H<sub>2</sub>O aufgenommen und mit 6 N-NH<sub>3</sub> auf pH 9 eingestellt. Es wird mit CHCl<sub>3</sub>/2-PROH (3:1) ausgeschüttelt, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird sc (Säulendurchmesser 2,5 cm; Füllhöhe 25 cm) aufgearbeitet und **6** als erste Fraktion erhalten. Farblose Kristalle, Schmp.: 200 °C (Zers.). Ausbeute: 0,04 g (7%). IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3400 \text{ cm}^{-1}$  (OH), 1620, 1595 (C=C).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz) ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1,44 (m, 15<sub>eq</sub>-H), 1,89 (mc, 15<sub>ax</sub>-H), 2,16–2,61 (m, 16<sub>eq</sub>-H, 16<sub>ax</sub>-H, 10<sub>ax</sub>-H, 14-H), 2,31 (s, 17-CH<sub>3</sub>), 2,84 (d, J<sub>10eq,10ax</sub> = 18,9 Hz, 10<sub>eq</sub>-H), 3,51 (mc, 9-H), 3,92 (s, OCH<sub>3</sub>), 3,97 (dd, J<sub>8,7</sub> = 11,3 Hz, J<sub>8,14</sub> = 11,4 Hz, 8-H), 4,29 (ddd, J<sub>6,6-OH</sub> = 6,7 Hz, J<sub>6,5</sub> = 5,5 Hz, J<sub>6,7</sub> = 1,8 Hz, 6-H), 4,68 (dd, J<sub>7,8</sub> = 11,3 Hz, J<sub>7,6</sub> = 1,8 Hz, 7-H), 4,81 (d, J<sub>5,6</sub> = 5,5 Hz, 5-H), 5,84 (d, J<sub>6-OH,6</sub> = 6,7 Hz, 6-OH).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz) (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1,68 (d, J<sub>15eq,15ax</sub> = 11,5 Hz, 15<sub>eq</sub>-H), 1,88 (ddd, J<sub>15ax,15eq</sub> = 11,5 Hz, J<sub>15ax,16ax</sub> = 12,1 Hz, J<sub>15ax,16eq</sub> = 4,8 Hz, 15<sub>ax</sub>-H), 2,15 (ddd, J<sub>16ax,16eq</sub> = 12,1 Hz, J<sub>16ax,15ax</sub> = 12,1 Hz,

$J_{16ax,15eq} = 3,8$  Hz, 16<sub>ax</sub>-H), 2,29 (dd,  $J_{10ax,10eq} = 19,2$  Hz,  $J_{10ax,9} = 5,6$  Hz, 10<sub>ax</sub>-H), 2,44 (s, 17-CH<sub>3</sub>), 2,53 (dd,  $J_{14,8} = 11,3$  Hz,  $J_{14,9} = 2,6$  Hz, 14-H), 2,99 (d,  $J_{10eq,10ax} = 19,2$  Hz, 10<sub>eq</sub>-H), 3,67 (mc, 9-H), 3,98 (dd,  $J_{8,7} = 10,6$  Hz,  $J_{8,14} = 11,3$  Hz, 8-H), 4,30 (dd,  $J_{7,8} = 10,6$  Hz,  $J_{7,6} = 2,5$  Hz, 7-H), 4,46 (mc, 6-H), 4,71 (d,  $J_{5,6} = 5,7$  Hz, 5-H). MS (EI):  $m/z$  (%) = 613 (<1) [M]<sup>+</sup>. (<sup>79</sup>Br). DC:  $R_f = 0,74$  (FM 1),  $R_f = 0,71$  (FM 2).  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-43^\circ$  (c = 0,05; EtOH). C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>Br<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> (617,0)

<sup>3</sup> Da die richtige Strukturformel für Codein erst durch die Arbeiten von Robinson [7] und Schöpf [8] endgültig geklärt wurde, wird die Transkription nach dem Beilstein-Werk [9] benutzt, die die korrekte Position des Broms am Aromaten aufgrund der späteren Arbeiten von Schöpf [10] einschließt.

<sup>4</sup> 1881 berichtete Vongerichten [11], der die Vorschrift von Anderson [4] nacharbeitete, daß bei Zusatz von Bromwasser zu einer wässrigen Suspension von Codein ein immer wieder in Lösung gehender Niederschlag von „Monobromcodeindibromid“ entstehe.

#### Literatur

- Zyka, J.: Pharmazie **9**, 812 (1954)
- Görlitzer, K.; Weltrowski, I.-M.; Wray, V.; Schumann, R.: Pharmazie **54**, 655 (1999)

- Moussa, A.-F. A.; Safwat, H. M.: Pharmazie **34**, 166 (1979)
- Anderson, Th.: Justus Liebigs Ann. Chem. **77**, 341 (1851)
- Suszko, J.; Wiewiorowski, M.: Rozn. Chem. **25**, 53 (1951)
- Speyer, E.; Krauß, W.: Justus Liebigs Ann. Chem. **432**, 233 (1923)
- Robinson, R.; Cahn, R. S.: J. Chem. Soc. **127**, 908 (1926)
- Schöpf, C.; Winterhalder, L.; Borkowsky, F.: Justus Liebigs Ann. Chem. **452**, 211 (1927)
- Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 2. Ergänzungswerk, Band XXVII, S. 170, 4. Auflage, Springer-Verlag Berlin–Göttingen–Heidelberg 1955
- Schöpf, C.; Pfeifer, Th.: Justus Liebigs Ann. Chem. **483**, 157 (1930)
- Vongerichten, E.: Justus Liebigs Ann. Chem. **210**, 105 (1881)
- Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W.: Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden, M 100, Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg–New York 1976

Eingegangen am 5. Januar 1999  
Angenommen am 1. März 1999

Prof. Dr. K. Görlitzer  
Institut für Pharmazeutische Chemie  
Beethovenstr. 55  
D-38106 Braunschweig  
k.goerlitzer@tu-bs.de