

$C_7H_5J_2OAg$. Ber. C 17.99, H 1.07, J 54.39, Ag 23.67.

Gef. • 17.96, • 1.17, • 54.53, • 23.23.

2.4.6-Trijodphenolsilber besitzt fast dieselben Eigenschaften.

$C_6H_3J_3OAg$. Ber. J 65.80, Ag 18.65.

Gef. • 65.93, • 18.40.

Wegen der Analogie zwischen Silber und Thallium wurden auch die Thalliumsalze aus Dibromkresol und Tribromphenol untersucht; sie waren jedoch nur in einer einzigen und zwar farblosen Form zu erhalten; sie fielen amorph nieder, gingen aber dann in lange farblose Nadeln über.

703. Ludwig Knorr und Heinrich Hörlein: Über ein neues Chlorokodid.

XVI. Mitteilung: Zur Kenntnis des Morphins von Ludwig Knorr.

[Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 26. November 1907.)

Vor kurzem haben Ach und Steinbock¹⁾ über ein Zwischenprodukt bei der Apomorphinbildung berichtet, das dem Chloromorphid²⁾ isomer ist, und das sie deshalb als β -Chloromorphid bezeichnen. Da uns unsere neuesten Untersuchungen über das Morphin³⁾ zu der Auffassung geführt haben, daß bei der Apomorphinbildung eine Verschiebung der Kohlenstoffkette des Seitenringes von der Stellung 5 des Phenanthrenkerns nach 8 anzunehmen sei, so schien uns eine eingehende Untersuchung des β -Chloromorphids erwünscht, da sie uns vielleicht einen tieferen Einblick in den Mechanismus der Apomorphinbildung ermöglichen konnte. Hr. Dr. Ach hatte deshalb die Freundlichkeit, uns die nähere Untersuchung des β -Chloromorphids zu überlassen.

Es ergab sich, daß das β -Chloromorphid durch Methylierung ein neues Chlorokodid liefert, das auch aus dem bekannten Chlorokodid, sowie aus Kodein und Pseudokodein durch Einwirkung von Salzsäure erhalten werden konnte und das zu dem bekannten Chlorokodid⁴⁾ in derselben Beziehung steht, wie das β -Chloromorphid zum Chloromorphid, weshalb wir die Verbindung in der Folge als β -Chlorokodid und das bekannte Isomere als α -Chlorokodid bezeichnen wollen.

1) Ach und Steinbock, diese Berichte **40**, 4281 [1907].

2) Schryver und Lees, Journ. Chem. Soc. **77**, 1029 [1900].

3) Knorr und Hörlein, diese Berichte **40**, 3341 [1907].

4) Vongerichten, Ann. d. Chem. **210**, 105 [1881].

Durch Reduktion konnten wir dieses β -Chlorokodid ebenso wie früher das α -Chlorokodid in Desoxykodein¹⁾ überführen. Daraus ergibt sich, daß das β -Chlorokodid und ebenso das β -Chloromorphid noch das Kohlenstoffstickstoffskelett des Morphins enthalten, weshalb anzunehmen ist, daß die Isomerie der beiden Chloromorphide und Chlorokodide als optische Isomerie oder Stellungsisomerie gedeutet werden muß, ebenso wie die Beziehung der isomeren Morphine und Kodeine²⁾.

Dieser Auffassung entspricht es, daß wir bei dem Austausch des Chlors im β -Chlorokodid gegen Hydroxyl andere Produkte der Hydrolyse nachweisen konnten, als sie aus dem α -Chlorokodid von uns erhalten worden sind.

Dieses liefert, wie wir kürzlich³⁾ gezeigt haben, bei der Hydrolyse als Hauptprodukt das Pseudokodein. Bei der Verseifung des β -Chlorokodids scheint dagegen Pseudokodein nicht oder nur in geringer Menge zu entstehen.

Als Hauptprodukt der Hydrolyse erhielten wir das von Lees entdeckte Isokodein⁴⁾ (B-Base von Lees und Tutin⁵⁾) und das

¹⁾ Knorr und Hörlein, diese Berichte **40**, 376 [1907]. Knorr und Wäntig, diese Berichte **40**, 3860 [1907].

²⁾ Man vergleiche die folgende Mitteilung.

³⁾ Diese Berichte **89**, 4409 [1906]. Mit der Untersuchung der Nebenprodukte sind wir beschäftigt.

⁴⁾ Proc. Chem. Soc. **28**, 200; Journ. Chem. Soc. **91**, 1408; Chem. Zentralbl. **1907**, II, 1249.

⁵⁾ Hr. stud. Grimme konnte bei der Untersuchung der Hydrolyseprodukte des Bromkodids durch fraktionierte Krystallisation aus Essigester nach der Angabe von Lees und Tutin (Proc. Chem. Soc. **27**, 253 [1906]) die von diesen Forschern beschriebene Base B (Schmp. 171–172°) nicht gewinnen. Dagegen gelang es ihm leicht, in Form des Jodhydrats das Pseudokodein (Schmp. 181°) zu isolieren.

Diese Ergebnisse und die von uns oft gemachte Beobachtung, daß der Schmelzpunkt des Pseudokodeins durch geringe Verunreinigungen sehr beträchtlich herabgedrückt wird, veranlaßten uns, anzunehmen, daß die B-Base von Lees und Tutin unreines Pseudokodein sei.

Wir haben dieser Überzeugung, die wir jetzt als irrtümlich erkannt haben, in unseren Mitteilungen gelegentlich (diese Berichte **40**, 3343 [1907], Anmerkung, und **40**, 3846 [1907], Tabelle) Ausdruck gegeben.

Eine briefliche Mitteilung von Hrn. Lees, der uns freundlichst eine Probe von Isokodein übersandte, und seine ausführliche Publikation (Journ. Chem. Soc. **91**, 1408; Chem. Zentralbl. **1907**, II, 1249) beseitigten jeden Zweifel an der Reinheit seines bei 171–172° schmelzenden Präparates.

Wir benutzen gerne diese Gelegenheit, um unseren Irrtum zu korrigieren und unser Bedauern darüber auszusprechen.

kürzlich von uns ausführlich beschriebene Allo pseudokodein¹⁾, das kurz vor uns auch von Lees als Methylierungsprodukt des β -Isomorphins erhalten, als Bestandteil des Rohisokodeins erkannt und als β -Isokodein bezeichnet worden ist²⁾.

Experimentelles.

β -Chlorokodid aus β -Chloromorphid.

Das β -Chloromorphid stellten wir nach der Vorschrift von Ach und Steinbock (loc. cit.) dar. Es zeigt, wie wir fanden, im Gegensatz zum Chloromorphid eine schwache Linksdrehung $[\alpha]_D^{15} = -5^\circ$ in Methylalkohol ($c=3.975$). α -Chloromorphid zeigt nach Schryver und Lees $\alpha_D = -375^\circ$.

Durch Methylierung mit Diazomethan erhielten wir aus dem β -Chloromorphid in nahezu quantitativer Ausbeute das β -Chlorokodid. Dieses krystallisiert aus absolutem Alkohol in derben, unregelmäßigen Schuppen, aus Äther in gut ausgebildeten, rechteckigen Blättchen. Es schmilzt gleichzeitig mit α -Chlorokodid bei $152-153^\circ$. Als Isomeres dieser Base gibt es sich durch den um ca. 30° herabgedrückten Schmelzpunkt einer Mischprobe beider Substanzen und durch das geringere spezifische Drehungsvermögen zu erkennen.

0.2606 g Sbst.: 0.6480 g CO_2 , 0.1524 g H_2O . — 0.2333 g Sbst.: 0.1045 g AgCl.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Cl}$. Ber. C 68.03, H 6.30, Cl 11.18

Gef. » 67.80, » 6.49, » 11.08.

$[\alpha]_D^{15} = -10^\circ$ in absolutem Alkohol ($c = 0.824$). α -Chlorokodid zeigt nach Lees³⁾ $[\alpha]_D = -380^\circ$.

β -Chlorokodid aus Kodein.

Matthiessen und Wright⁴⁾ haben vor längerer Zeit schon durch Einwirkung von Salzsäure auf Kodein bei Wasserbadtempe-

¹⁾ Diese Berichte 40, 3844 [1907].

²⁾ Der bedauerliche Zufall, daß wir in unserer letzten Mitteilung (Ferienheft der Berichte) diese Base als Allo pseudokodein und das von Hrn. Oppé aufgefundenen, zum Pseudokodein gehörige Morphinisomere als γ -Isomorphin beschrieben haben, während Hr. Lees die gleichen Basen in einer uns damals noch nicht zugänglichen Publikation mit dem Namen β -Isokodein und Neoisomorphin bezeichnet hatte, zwingt uns, diese synonymen Namen so lange neben einander zu gebrauchen, bis zwischen Hrn. Lees und uns eine Verständigung über die zweckmäßigste Bezeichnung dieser Verbindungen erzielt sein wird.

³⁾ Journ. Chem. Soc. 91, 1412 [1907].

⁴⁾ Ann. d. Chem. Suppl. 7, 364 [1870].

ratur ein amorphes Chlorokodid gewonnen. Göhlich¹⁾, der den Versuch später wiederholte, erhielt, in allerdings geringer Ausbeute Kristalle, die er als identisch mit dem von Vongerichten (loc. cit.) aus Kodein mit Phosphorpentachlorid dargestellten Chlorokodid ansprach, während Vongerichten das amorphe Chlorokodid von Matthiessen und Wright als isomer mit seinem Chlorokodid angesehen hatte.

Wir konnten, indem wir nach dem Verfahren von Ach und Steinbock (loc. cit.) zur Darstellung des β -Chloromorphids Kodein mit rauchender Salzsäure im Rohr auf 60—70° erhitzen, ein kristallisiertes Chlorokodid in einer Ausbeute von 40—50 % der Theorie gewinnen, daß sich mit dem durch Methylierung von β -Chloromorphid erhaltenen β -Chlorokodid identisch erwies.

Da sich die beiden isomeren Chlorokodide wohl durch das Drehungsvermögen, nicht aber durch den Schmelzpunkt unterscheiden, so ist wohl nicht daran zu zweifeln, daß Göhlich β -Chlorokodid in Händen hatte, dessen Verschiedenheit vom Chlorokodid aber nicht erkannte.

30 g Kodein wurden mit 150 ccm konzentrierter Salzsäure im Rohr 24 Stunden auf 65° erhitzt. Beim Öffnen des Rohres zeigte sich, daß bereits bei dieser Temperatur Chlormethyl in nicht unbedeutlicher Menge entstanden war. Es wurde der Rohrinhalt im Vakuum eingedampft und die wäßrige Lösung des hinterbleibenden Sirups mit Natronlauge übersättigt und mit Äther extrahiert.

Nach dem Einengen des mit Kaliumcarbonat getrockneten und mit Tierkohle entfärbten Äthers hinterblieben 14 g kristallisiertes β -Chlorokodid. Zur Analyse diente uns die aus absolutem Alkohol umgelöste Substanz. Schmp. 152—153°.

$$[\alpha]_D^{15} = -12^\circ \text{ in Alkohol (c = 0.96)}$$

0.3917 g Sbst.: 0.1730 g AgCl.

$C_{18}H_{20}NO_2Cl$. Ber. Cl 11.18. Gef. Cl 10.93.

β -Chlorokodid aus Pseudokodein.

Das Pseudokodein wurde in gleicher Weise wie das Kodein mit Salzsäure behandelt. Die Rohausbeute an β -Chlorokodid war etwa die gleiche wie aus Kodein, dagegen erhielten wir aus Pseudokodein nur ca. 20 % der Theorie an reiner, aus Alkohol umkristallisierter Base vom Schnp. 152—153°.

$$[\alpha]_D^{15} = -10^\circ \text{ in absol. Alkohol (c = 1.0).}$$

¹⁾ Arch. d. Pharm. **231**, 262 [1893].

β -Chlorokodid aus α -Chlorokodid.

Auch hier benutzten wir das vorher beschriebene Verfahren und erhielten das reine umkrystallisierte β -Chlorokodid vom Schmp. 152—153° in einer Ausbeute von 50 % der Theorie.

$$[\alpha]_D^{15} = -10^\circ \text{ in Alkohol (c = 1.0).}$$

Desoxykodein aus β -Chlorokodid.

Das β -Chlorokodid wurde in der früher¹⁾ angegebenen Weise mit Zinkstaub und Alkohol reduziert. Es zeigte sich, daß beim β -Chlorokodid die Reduktion etwas langsamer und schwieriger erfolgt als bei dem Isomeren; denn bei Einhaltung der früher angegebenen Versuchsbedingungen wurde in diesem Falle ein Teil des angewandten β -Chlorokodids unverändert zurückgewonnen. Die Trennung der beiden Basen konnte leicht in folgender Weise erzielt werden. Das aus dem Äther hinterbliebene Gemenge der Basen wurde in heißem absolutem Alkohol zur Lösung gebracht. Beim Abkühlen krystallisierte der größte Teil des unverändert gebliebenen β -Chlorokodids aus. Durch Zugabe von alkoholischer Salzsäure zum Filtrat wurde das sehr schwer lösliche Hydrochlorid des Desoxykodeins zur Abscheidung gebracht, während der Rest des β -Chlorokodids in Form des in Alkohol leicht löslichen Hydrochlorids in der Mutterlauge blieb.

Das erhaltene Desoxykodeinchlorhydrat zeigte den charakteristischen doppelten Schmelzpunkt ca. 165° und 270° und $[\alpha]_D^{15} = +87^\circ$ (in Wasser). Die aus dem Salz abgeschiedene Base schmolz gleichzeitig mit einem Vergleichspräparat bei 126° unter Aufschäumen.

0.2324 g Sbst.: 0.6280 g CO₂, 0.1610 g H₂O.

C₁₈H₂₁NO₂ + 1/2 H₂O. Ber. C 73.97, H 7.53.

Gef. » 73.70, » 7.68.

Hydrolyse des β -Chlorokodids.

Die Verseifung des β -Chlorokodids wurde in bekannter Weise durch mehrstündiges Kochen der Base in verdünnter Essigsäure bewirkt. Das durch Natronlauge gefällte und mit Äther isolierte Hydrolyseprodukt zeigte den unscharfen Schmp. 140—150° und die spezifische Drehung $[\alpha]_D^{15} = -170^\circ$ (in Chloroform). Es erwies sich demnach recht ähnlich dem »Rohisokodein«, dem Verseifungsprodukt des Bromkodids²⁾.

Es gelang uns indessen nicht, aus diesem Produkt durch öfteres Umkrystallisieren aus Essigester das Isokodein (Base B von Lees

¹⁾ Knorr und Hörlein, diese Berichte **40**, 376 [1907]; Knorr und Wäntig, diese Berichte **40**, 3860 [1907].

²⁾ Schryver und Lees, Journ. Chem. Soc. **79**, 576 [1901]; Lees und Tutin, Proc. Chem. Soc. **22**, 253 [1906]; Lees, Proc. Chem. Soc. **23**, 200, Journ. Chem. Soc. **91**, 1408, Chem. Zentralbl. **1907**, II, 1249.

und Tutin¹⁾) zu isolieren. Unser Verseifungsprodukt zeigte auch nach achtmaligem Umkrystallisieren aus Essigester den gleichen unscharfen Schmelzpunkt wie vorher, während die spezifische Drehung des achtmal umkrystallisierten Präparats $[\alpha]_D^{15} = -194^\circ$, also erheblich verändert gefunden wurde.

Das Umkrystallisieren führte demnach offenbar zur Isolierung der Base A von Lees und Tutin¹⁾) (Schmp. 147.5° , $[\alpha]_D = -205^\circ$), welche von Lees²⁾) als Molekularverbindung von Isokodein und β -Isokodein erkannt worden ist.

Die Isolierung des Isokodeins aus dem Basengemenge gelang uns schließlich in der Weise, daß wir das Rohprodukt der Hydrolyse in das saure Oxalat überführten und dieses wiederholt aus 90-proz. Alkohol umkrystallisierten³⁾). Der Schmelzpunkt des sauren Oxalats konnte durch Umkrystallisieren bis ca. 230° gesteigert werden, während ein aus reinem Isokodein dargestelltes Vergleichspräparat bei ca. 235° unter Schäumen zu einem klaren Öle schmolz. Das Salz krystallisiert aus verdünntem Alkohol in schön ausgebildeten rechteckigen Blättchen.

0.2092 g Sbst.: 0.4725 g CO₂, 0.1150 g H₂O.

C₁₈H₂₁NO₃·C₂H₂O₄. Ber. C 61.70, H 5.91.

Gef. > 61.60, > 6.10.

Aus dem zwölfmal umkrystallisierten Oxalat konnten wir eine Base abscheiden, die durch Umkrystallisieren aus Essigester in derben rhombischen Prismen erhalten wurde und gleichzeitig mit einer Probe von reinem Isokodein, die wir Hrn. Lees verdanken, bei 172° schmilzt.

Die spez. Drehung dieses Präparates fanden wir $[\alpha]_D^{15} = -152^\circ$ (in Chloroform; $c = 2.38$). (Lees fand für Isokodein -150° und -155°).

0.2116 g Sbst.: 0.5590 g CO₂, 0.1350 g H₂O.

C₁₈H₂₁NO₃. Ber. C 72.24, H 7.02.

Gef. > 72.03, > 7.10.

Aus der Mutterlauge des sauren Isokodeinoxalats ließ sich das Allospeudokodein (β -Isokodein von Lees) leicht nach den früher von uns beschriebenen Methoden abscheiden⁴⁾.

Isokodein und Allospseudokodein sind somit die Hauptprodukte⁵⁾ der Hydrolyse des β -Chlorokodids.

¹⁾ loc. cit.

²⁾ loc. cit.

³⁾ Nach dieser Methode konnte Herr stud. Grimme auch aus dem Verseifungsprodukt des Bromkodids das reine Isokodein (Schmp. 171°) isolieren, während ihm dies nach den Angaben von Lees und Tutin durch Krystallisation des Basengemenges aus Essigester bei wiederholten Versuchen nicht gelungen ist.

⁴⁾ Diese Berichte 40, 3844 [1907].

⁵⁾ Ob als Nebenprodukt noch Pseudokodein gebildet wird, hoffen wir bald feststellen zu können.

Auch in Form der Jodmethylate konnten wir nach dem von Lees¹⁾ angegebenen Verfahren die beiden Basen aus dem Hydrolyseprodukte abscheiden.

Wir erhielten aus 3 g des bereits zweimal aus Essigester unlöslichen Basengemisches ($[\alpha]_D^{15} = -180^\circ$ in Chloroform) 2,6 g Isokodeinjodmethylat in Form prismatischer Nadeln vom Zersetzungspunkt 270° und der spez. Drehung $[\alpha]_D^{15} = -102^\circ$ (in Wasser) und 1.1 g Allopseudo-kodein (β -Isokodein)-jodmethylat in Form rechteckiger Blättchen, die den Schmp. $215-216^\circ$ und $[\alpha]_D^{15} = -142^\circ$ zeigen.

704. Ludwig Knorr und Heinrich Hörlein: Über die Beziehung des Isokodeins zum Kodein.

XVII. Mitteilung: Zur Kenntnis des Morphins von Ludwig Knorr.

[Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 26. November 1907.)

Wir haben kürzlich²⁾ gezeigt, daß das Allopseudo-kodein, das wir aus dem Rohisokodein von Schryver und Lees isolieren konnten, und das Hr. Lees³⁾, wie uns inzwischen bekannt geworden ist, durch Methylierung des β -Isomorphins erhalten hat, zu dem Pseudokodein in sehr naher Beziehung steht. Beide Basen liefern bei der Oxydation das gleiche Keton »Pseudokodeinon«⁴⁾ und unterscheiden sich demnach nur durch die Konfiguration am asymmetrischen Kohlenstoffatom 8.

Dieses Ergebnis ließ uns vermuten, daß andererseits auch Kodein und Isokodein zu einander in der gleichen Beziehung stehen. Durch die Gewinnung von Isokodein bei der Hydrolyse des β -Chlorokodids⁵⁾ sind wir in den Besitz einer ausreichenden Menge von reinem Isokodein gekommen, so daß wir jene Vermutung durch den angekündigten Oxydationsversuch als richtig erweisen konnten. Wir erhielten bei der Oxydation des Isokodeins mit Chromsäure in schwefelsaurer Lösung Kodeinon⁶⁾ nach dem gleichen Verfahren und in fast gleicher Ausbeute wie aus Kodein.

¹⁾ Journ. Chem. Soc. **91**, 1416. Chem. Zentralbl. **1907**, II, 1249.

²⁾ Diese Berichte **40**, 3844 [1907].

³⁾ Proc. Chem. Soc. **23**, 200; Journ. Chem. Soc. **91**, 1408; Chem. Zentralbl. **1907**, II, 1249.

⁴⁾ Diese Berichte **40**, 2032, 3341 [1907].

⁵⁾ Man vergleiche die vorhergehende Mitteilung.

⁶⁾ Ach und Knorr, diese Berichte **36**, 3067 [1903].