

Ein äquimolekulares Gemenge der Einzelsalze, etwa 6 g, wurde mit 0.1 g Wasser sorgfältig verrieben, in ein gut verschlossenes Fläschchen gefüllt und etwa 36 Stunden auf 59—60° erwärmt. Es war alsdann völlig staubtrocken und zeigte den Schmp. 70—72°, der sehr gut mit dem oben angegebenen Schmelzpunkt des  $\gamma$ -Hydrochinaldinbitartrats übereinstimmt.

Wenn nun auch, wie aus diesen Versuchen hervorgeht, der im Eingang dieser Abhandlung mitgeteilte Gedankengang zu richtigen Schlußfolgerungen geführt hat, so erscheint er mir dadurch doch noch nicht erwiesen. Man kann allerdings annehmen, daß beim Zusammenbringen von  $d$ -Weinsäure mit  $\alpha$ -Hydrochinaldin zunächst das partiell racemische Salz entsteht, welches sich aber, da es sich jenseits der Umwandlungstemperatur befindet, alsbald in die Einzelsalze zerlegt. Diese Zerlegung wird um so langsamer vor sich gehen, je mehr man sich der Umwandlungstemperatur nähert, und es wäre daher immerhin möglich, daß das geringere Drehungsvermögen der bei höherer Temperatur auskrystallisierenden Salze in dieser Weise erklärt werden könnte. Wahrscheinlich finde ich es aber nicht.

Plausibler ist die Annahme, daß die Löslichkeiten der beiden Einzelsalze bei höherer Temperatur einander näher kommen, so daß das auskrystallisierende Salz bei höherer Temperatur mehr von der leichter löslichen Komponente enthält und dadurch weniger aktiv ist. Leider haben die Eigenschaften der Salze nicht gestattet, Löslichkeitsbestimmungen zu machen und eine Entscheidung zwischen beiden Möglichkeiten zu treffen.

---

**178. Ludwig Knorr und Heinrich Hörlein:**  
**Über die Produkte der Hydrolyse des  $\alpha$ - und  $\beta$ -Chlorokodids.**  
**XVIII. Mitteilung: Zur Kenntnis des Morphins von**  
**Ludwig Knorr.**

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

(Eingegangen am 25. Februar 1908.)

Das Alkoholhydroxyl im Kodein läßt sich nach älteren Erfahrungen leicht durch Halogen ersetzen. Matthiessen und Wright<sup>1)</sup> erhielten ein amorphes, nicht näher untersuchtes Chlorokodid durch Einwirkung von konzentrierter Salzsäure auf Kodein bei 100°; Vongerichten<sup>2)</sup> bediente sich des Phosphorpentachlorids zur Darstellung

---

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. Suppl. 7, 371 [1870].

<sup>2)</sup> Ann. d. Chem. 210, 105 [1881].

seines kristallisierten Chlorokodids. Durch analoge Reaktionen sind später von Schryver und Lees<sup>1)</sup> das Chloromorphid durch Einwirkung von Phosphortrichlorid auf Morphin und das Bromomorphid und Bromokodid durch Einwirkung von Phosphortribromid oder Bromwasserstoffsäure auf Morphin und Kodein dargestellt worden. Pschorr und Vogtherr<sup>2)</sup> geben an, daß sie durch Einwirkung flüssiger, wasserfreier Salzsäure das ( $\alpha$ )-Chloromorphid von Schryver und Lees gewonnen haben, während nach L. Ach und Steinbock<sup>3)</sup> beim Erwärmen von Morphin mit rauchender Salzsäure auf 65° eine isomere Verbindung, das  $\beta$ -Chloromorphid, entsteht.

In Weiterführung der Arbeit von L. Ach und Steinbock erhielten wir<sup>4)</sup> kürzlich aus dem Kodein durch Einwirkung von Salzsäure ein dem  $\alpha$ -Chlorokodid Vongerichtens isomeres  $\beta$ -Chlorokodid, das wir auch aus dem Pseudokodein und dem  $\alpha$ -Chlorokodid durch Erwärmen mit rauchender Salzsäure und aus dem  $\beta$ -Chloromorphid von Ach und Steinbock durch Methylierung gewinnen konnten.

Die folgende Zusammenstellung gewährt einen Überblick über die wichtigsten Konstanten dieser sechs Halogenderivate des Morphins und Kodeins.

$\alpha$ -Chloromorphid . . . . .	Schmp. ca. 204° (u. Zers.)	$[\alpha]_D - 375^{\circ}$
$\beta$ -Chloromorphid . . . . .	» » 188°	$[\alpha]_D - 5^{\circ}$
$\alpha$ -Chlorokodid . . . . .	» » 152—153°	$[\alpha]_D - 380^{\circ}$
$\beta$ -Chlorokodid . . . . .	» » 152—153°	$[\alpha]_D - 10^{\circ}$
Bromomorphid . . . . .	» » 169—170°	$[\alpha]_D + 66^{\circ}$
Bromokodid . . . . .	» » 162°	$[\alpha]_D + 56^{\circ}$

Der Ersatz des Halogenatoms durch Hydroxyl erfolgt in allen diesen Verbindungen sehr leicht. Matthiessen und Wright<sup>5)</sup> und ebenso Göhlich<sup>6)</sup> wollen durch Hydrolyse Kodein<sup>7)</sup> aus Chlorokodid zurückgewonnen haben, doch scheinen uns diese Angaben irrtümlich zu sein.

Das Alkoholhydroxyl haftet im Morphin und Kodein an einem asymmetrischen Kohlenstoffatom. Beim Ersatz solcher Hydroxyle durch Halogenatome und beim umgekehrten Vorgang treten aber be-

<sup>1)</sup> Journ. Chem. Soc. **77**, 11, 1024 [1900]; **79**, I, 563 [1901].

<sup>2)</sup> Diese Berichte **39**, 3130 [1906].    <sup>3)</sup> Diese Berichte **40**, 4281 [1907].

<sup>4)</sup> Diese Berichte **40**, 4883 [1907].

<sup>5)</sup> Ann. d. Chem. Suppl. **7**, 371 [1870].

<sup>6)</sup> Arch. d. Pharm. **231**, 235 [1893].

<sup>7)</sup> Man vergl. auch Vongerichten, Ann. d. Chem. **297**, 204 [1897] und diese Berichte **36**, 1591 [1903].

kauntlich leicht Konfigurationsänderungen<sup>1)</sup> ein, und man durfte deshalb bei der Hydrolyse jener Halogenderivate des Morphins und Kodeins das Auftreten von Isomeren erwarten.

Beobachtungen dieser Art sind zuerst von Schryver und Lees<sup>2)</sup> bei der Hydrolyse von Bromokodid, sowie Bromo- und Chloromorphid gemacht worden. Sie gewannen zwei isomere Morphine, das  $\alpha$ - und  $\beta$ -Isomorphin, durch Verseifung des Bromomorphids mit verdünnter Essigsäure. Aus dem Chloromorphid erhielten sie zunächst nur das  $\beta$ -Isomere. In gleicher Weise verseift, lieferte ihnen das Bromokodid ein »Isokodein«.

Die Verseifungsprodukte des Bromokodids und des Chloromorphids haben sich später als Gemenge von je drei Isomeren des Kodeins resp. Morphins zu erkennen gegeben<sup>3)</sup>.

Die genetischen Beziehungen der isomeren Kodeine zu den vier Morphinen sind durch Methylierung der letzteren festgestellt worden<sup>4)</sup>, und die Oxydation der vier Kodeine zu den Ketonen Kodeinon und Pseudokodeinon hat schließlich volle Aufklärung über die hier vorliegenden Isomerieverhältnisse gebracht<sup>5)</sup>.

Bei der Hydrolyse des  $\alpha$ -Chlorokodids<sup>6)</sup> haben wir vor Jahresfrist als Hauptprodukt das Pseudokodein aufgefunden. Als Hydrolyseprodukt des  $\beta$ -Chlorokodids<sup>7)</sup> isolierten wir dagegen kürzlich Isokodein und Allopsendokodein ( $\beta$ -Isokodein).

Dieses Ergebnis erschien uns deshalb sehr auffallend, weil  $\alpha$ - und  $\beta$ -Chlorokodid sehr wahrscheinlich als optisch-isomeres Paar der gleichen Strukturformel aufgefaßt werden dürfen, da sie sich sehr wesentlich durch ihr spezifisches Drehungsvermögen, aber sehr wenig durch die übrigen physikalischen Eigenschaften unterscheiden. Beide Verbindungen zeigen z. B. den gleichen Schmelzpunkt.

<sup>1)</sup> Man vergleiche z. B. die wechselseitigen Umwandlungen der  $d$ - und  $l$ -Apfelsäuren und Chlorbernsteinsäuren nach Walden, diese Berichte **29**, 133 [1896]; **30**, 2795, 3146 [1897]; **32**, 1833, 1855 [1899].

<sup>2)</sup> Journ. Chem. Soc. **77**, II, 1024 [1900]; **79**, I, 563 [1901].

<sup>3)</sup> Lees und Tutin, Proc. Chem. Soc. **22**, 253 [1906]; Knorr und Hörlein, diese Berichte **40**, 3341, 3844 [1907]; Lees, Proc. Chem. Soc. **23**, 200; Journ. Chem. Soc. **91**, 1408 [1907].

<sup>4)</sup> Lees und Tutin, Proc. Chem. Soc. **22**, 253 [1906]; Oppé, diese Berichte **40**, 2033, Fußnote 1, 3847 [1907]; Lees, Proc. Chem. Soc. **23**, 200; Journ. Chem. Soc. **91**, 1408 [1907].

<sup>5)</sup> Knorr und Hörlein: man vergleiche die tabellarische Übersicht, diese Berichte **40**, 4890 [1907].

<sup>6)</sup> Diese Berichte **39**, 4409 [1906]. <sup>7)</sup> Diese Berichte **40**, 4883 [1907].

<sup>8)</sup> Diese Berichte **40**, 4885 [1907], zweite Fußnote.

Wir haben deshalb beide Hydrolysen mit größeren Substanzmengen wiederholt und konnten durch möglichst quantitative Aufarbeitung der Hydrolyseerzeugnisse mit Hilfe der von uns bereits in den früheren Mitteilungen<sup>1)</sup> beschriebenen Trennungsmethoden den Nachweis führen, daß die beiden Hydrolysen die gleichen Produkte, aber in verschiedenen Mengenverhältnissen entstehen.

Wir erhielten im Durchschnitt:

	aus $\alpha$ -Chlorokodid <sup>2)</sup>	aus $\beta$ -Chlorokodid
Pseudokodein . . .	ca. 45 %	ca. 10 %
Allopseudokodein . . . ( $\beta$ -Isokodein)	» 15 »	» 20 »
Isokodein . . . . .	» 25 »	» 55 »

bezogen auf das Gewicht des nach der Hydrolyse isolierten Basengemisches. Diese Zahlen sind selbstverständlich nur Näherungswerte, die aber immerhin einen genügenden Einblick in den Verlauf der Hydrolysen gewähren.

Die Parallelversuche, welche auf unsere Veranlassung durch Hrn. stud. Oppé im Laufe des Jahres 1907 mit dem  $\alpha$ -Chloromorphid ausgeführt worden sind, ergaben ein ähnliches Resultat. Hr. Oppé konnte in den Verseifungsprodukten des  $\alpha$ -Chloromorphids die drei Isomeren des Morphins auffinden (sfr. die folgende Mitteilung).

Der Verlauf aller dieser Verseifungen zeigt somit weitgehende Übereinstimmung. Besonders auffällig muß es erscheinen, daß es Hrn. Lees und uns bis jetzt in keinem Falle geglückt ist, Morphin und Kodein unter den Hydrolyseerzeugnissen ihrer Halogenderivate nachzuweisen.

### Hydrolyse des $\alpha$ -Chlorokodids.

Je 106 g  $\alpha$ -Chlorokodid wurden mit 500 ccm heißem Wasser übergossen und durch Zutropfen von Eisessig zur Lösung gebracht.

<sup>1)</sup> Diese Berichte **39**, 4409 [1906]; **40**, 3341, 3344, 4883 [1907].

<sup>2)</sup> Nach einer brieflichen Mitteilung des Hrn. Dr. R. Tambach hat er bei einer aus technischen Gründen gemeinschaftlich mit Hrn. Dr. Madelung ausgeführten Untersuchung des  $\alpha$ -Chlorokodids ähnliche Resultate erhalten wie wir. Es gelang diesen Herren, das  $\alpha$ -Chlorokodid durch Behandlung mit tertiären Basen in  $\beta$ -Chlorokodid umzuwandeln, und bei der in relativ großem Maßstabe ausgeführten Verseifung des  $\alpha$ -Chlorokodids erhielten sie ebenfalls Isokodein und Allopseudokodein ( $\beta$ -Isokodein) als Nebenprodukte neben dem Pseudokodein in einer Ausbeute von je 12 %, berechnet auf das angewandte  $\alpha$ -Chlorokodid.

Hr. Dr. Tambach hat uns zur Förderung unserer Arbeiten im Namen der Firma Fr. Knoll & Co. einige seiner wertvollen Präparate freundlichst überlassen, wofür wir ihm und der genannten Firma auch an dieser Stelle unseren herzlichsten Dank aussprechen möchten.

Nach dreistündigem Kochen dieser Lösung erwies sich die Hydrolyse als beendet, da die aus einer Probe abgeschiedenen Basen halogenfrei waren.

Zur Aufarbeitung des bei der Hydrolyse gebildeten Basengemenges dienten uns zwei Methoden, welche in verhältnismäßig einfacher Weise die annähernd quantitative Trennung der isomeren Kodeine ermöglichen und im wesentlichen die gleichen, oben bereits angeführten Ergebnisse lieferten.

*1. Methode:* Die essigsäure Lösung wird mit Natronlauge übersättigt und das abgeschiedene Basengemenge mit Äther gesammelt. Die Ausbeute an Basen beträgt ca. 88% der Theorie. Der Rest findet sich in Form von schwer zu reinigenden Phenolbasen in der tief gefärbten Natronlauge. Zur Trennung der isomeren Kodeine dient die verschiedene Löslichkeit der jodwasserstoffsäuren Salze dieser Basen. Das Basengemisch wird in der fünffachen Menge 90-prozentigen Alkohols gelöst und mit der berechneten Menge Eisessig und Jodkalium versetzt. Nach mehrstündigem Stehen im Eisschrank enthält die abgeschiedene Krystallmasse fast alles jodwasserstoffsäure Allospseudokodein ( $\beta$ -Isokodein) und den größten Teil des jodwasserstoffsäuren Pseudokodeins. Das Salz des Isokodeins bleibt in der Mutterlauge gelöst.

Die Trennung der jodwasserstoffsäuren Salze von Pseudokodein und Allospseudokodein ( $\beta$ -Isokodein) geschieht in der früher bereits beschriebenen Weise<sup>1)</sup> durch systematisches Auskochen mit Alkohol.

Zur Isolierung und Reinigung des Isokodeins endlich dient zweckmäßig die Ausfällung der Base in Form des in Alkohol sehr schwer löslichen und durch Krystallisation leicht zu reinigenden, sauren Oxalates.

Aus der Mutterlauge dieses Isokodeinsalzes kann schließlich noch der Rest des Pseudokodeins mit Jodkalium ausgefällt werden.

Durch eine möglichst weitgehende Reinigung der drei Basen durch systematisches Umkrystallisieren und durch Aufarbeiten der Mutterlauen wurden schließlich die oben angegebenen durchschnittlichen Ausbeuten erzielt.

*2. Methode.* Fast dieselben Mengenverhältnisse der Basen ergaben sich bei einem zweiten Trennungsverfahren, bei dem wir zunächst in der früher bereits beschriebenen Weise<sup>2)</sup> das Pseudokodein in Form des in Alkohol fast unlöslichen Hydrochlorides zur Abscheidung brachten, dann durch Fällung der beiden anderen Basen mit Natronlauge die Entfernung der Phenolbasen bewirkten und schließlich wieder Allospseudokodein ( $\beta$ -Isokodein) als jodwasserstoffsäures Salz vom Isokodein trennten.

Die Ausführung des Verfahrens ist kurz folgende:

Nach beendeter Verseifung wird die essigsäure Lösung im Vakuum eingedampft und der hinterbleibende Sirup mit 200 ccm absolutem Alkohol digeriert.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 40, 4883 [1907].    <sup>2)</sup> Diese Berichte 39, 4409 [1906].

Nach mehrstündigem Stehen der erkalteten Emulsion wird das salzsaure Pseudokodein abfiltriert und durch Krystallisation aus verdünntem Alkohol gereinigt.

Der Rückstand der eingedampften Mutterlauge wird in Wasser aufgenommen. Aus dieser Lösung wurden mit Natronlauge Allopseudokodein ( $\beta$ -Isokodein) und Isokodein ausgefällt und mit Äther gesammelt. Aus der essigsauren Lösung dieser Basen wird mit Jodkalium das Allopseudokodein ( $\beta$ -Isokodein) gefällt. Das Isokodein wird aus der Mutterlauge in bekannter Weise abgeschieden und durch Umkrystallisieren aus Alkohol oder Essigester gereinigt.

### Hydrolyse des $\beta$ -Chlorokodids.

Die Hydrolyse des  $\beta$ -Chlorokodids wurde in gleicher Weise ausgeführt wie bei dem  $\alpha$ -Chlorokodid. Nur zeigte sich, daß zur Umsetzung des  $\beta$ -Isomeren ein längeres Kochen (etwa über Nacht) erforderlich ist, denn es erwies sich, daß nach dreistündigem Kochen die aus einer Probe ausgeschiedene Base noch stark chlorhaltig war.

Diese Wahrnehmung steht in Übereinstimmung mit anderen Beobachtungen, welche uns ebenfalls die größere Haftfestigkeit des Chlors im  $\beta$ -Chlorokodid gezeigt haben. Wir erinnern z. B. an die größere Beständigkeit des  $\beta$ -Isomeren bei der Reduktion mit Zinkstaub und Alkohol<sup>1)</sup>.

Nach beendeter Verseifung wurde durch Natronlauge ebenfalls ein Gemenge der drei isomeren Basen in einer Gesamtausbeute von gegen 90% der Theorie abgeschieden.

Die zur Aufarbeitung der Hydrolyseprodukte des  $\alpha$ -Chlorokodids benutzten Methoden konnten in diesem Falle nicht gut zur Anwendung kommen, weil hier das Isokodein im Basengemisch überwiegt.

Es wurde deshalb zunächst das Isokodein zur Abscheidung gebracht. Dies geschah in der kürzlich bereits angegebenen Weise<sup>2)</sup> durch Abscheidung des Bioxalates, das von dem in geringerer Menge mit ausfallenden Allopseudokodeinbioxalat<sup>3)</sup> durch oft wiederholtes Umkrystallisieren aus 90-prozentigem Alkohol befreit werden kann.

<sup>1)</sup> Diese Berichte **40**, 4888 [1907].    <sup>2)</sup> Diese Berichte **40**, 4888 [1907].

<sup>3)</sup> Dieses bisher noch nicht beschriebene Salz ist ebenfalls sehr schwer löslich in Alkohol und krystallisiert aus verdünntem Sprit in derben Prismen, die bei ca. 250° unter Zersetzung schmelzen.

Analyse, ausgeführt von Hrn. stud. Grimme:

0.2686 g Sbst.: 0.6048 g CO<sub>2</sub>, 0.1446 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>·C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 61.71, H 5.91.

Gef. » 61.41, » 6.02.

Aus den Mutterlaugen wurden Allo pseudokodein ( $\beta$ -Isokodein) und Pseudokodein dann als Jodhydrate in der wiederholt angegebenen Weise abgeschieden und getrennt.

Die quantitative Durchführung der Methode ergab bei sorgfältiger Aufarbeitung aller Mutterlaugen im Durchschnitt die oben bereits angegebenen Mengenverhältnisse der drei Basen.

### 179. Alfred Oppé: Über die Produkte der Hydrolyse des $\alpha$ -Chloromorphids.

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

(Eingegangen am 25. Februar 1908.)

Schryver und Lees<sup>1)</sup> haben im Jahre 1901 das ( $\alpha$ )-Chloromorphid dargestellt und der Hydrolyse unterworfen. Als Produkt der Hydrolyse beobachteten sie das  $\beta$ -Isomorphin, das sie bereits aus Bromomorphid neben  $\alpha$ -Isomorphin erhalten hatten. Außerdem beobachteten sie das salzsaure Salz einer Base, dessen geringe Linksdrehung von  $-92.5^\circ$  bis  $-94^\circ$  ihnen auffiel. Das Salz konnte demnach keinem der bis dahin bekannten Morphine angehören. Es ist von Schryver und Lees weder analysiert noch sonst weiter untersucht worden, doch wurde eine weitere Mitteilung darüber in Aussicht gestellt.

Nachdem seit dieser Publikation von Schryver und Lees über 5 Jahre verstrichen waren, habe ich auf Veranlassung des Hrn. Prof. Knorr das Studium der isomeren Morphine aufgenommen in der Absicht, die Beziehungen der isomeren Morphine zu den isomeren Kodeinen möglichst vollständig aufzuklären, da diese Beziehungen für die Konstitutionsfrage des Morphins bedeutungsvoll erschienen. Die Wiederholung des Hydrolysierungsversuchs von Schryver und Lees beim ( $\alpha$ )-Chloromorphid führte zu der Beobachtung, daß neben dem von Schryver und Lees erhaltenen  $\beta$ -Isomorphin unter den Verseifungsprodukten auch das  $\alpha$ -Isomorphin und als Hauptprodukt eine dritte, dem Morphin isomere Base auftritt, die das Analogon des Pseudokodeins darstellt, da sie durch Methylierung in Pseudokodein übergeführt werden konnte. Später hat sich dann herausgestellt, daß das oben erwähnte, bereits 1901 von Schryver und Lees isolierte Chlorhydrat als ein allerdings noch ziemlich unreines Salz dieses neuen

<sup>1)</sup> Schryver und Lees, Journ. Chem. Soc. **77**, 1024 [1900]; **79**, 563 [1901].