

Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.

1927, Nr. 1.

— Abteilung A (Vereinsnachrichten) —

12. Januar.

LUDWIG KNORR
zum Gedächtnis
(1859—1921).

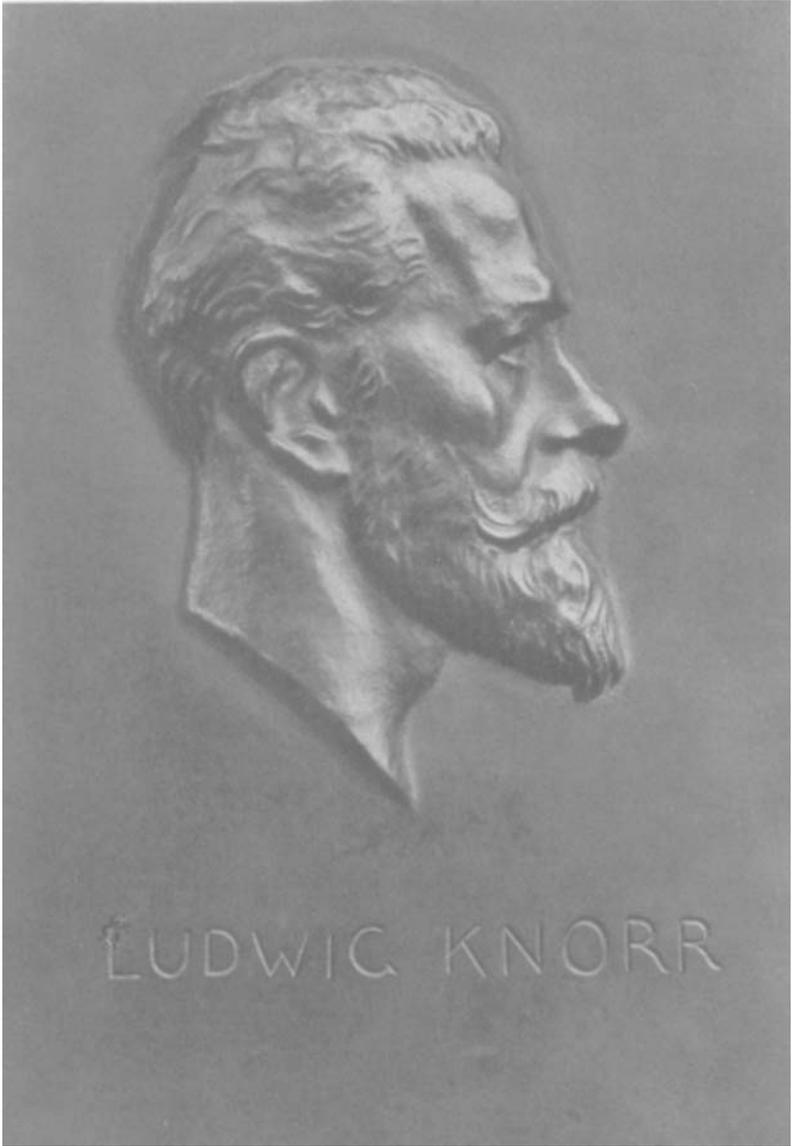
Besondere widrige Umstände haben es mit sich gebracht, daß das Lebensbild Ludwig Knorrs, der noch in voller Rüstigkeit, am 5. Juni 1921 der Wissenschaft und den Seinen vorzeitig entrissen wurde, bisher noch nicht in den „Berichten“ festgehalten worden ist, der Zeitschrift, in der er am liebsten und häufigsten die Ergebnisse seiner Forschungsarbeiten veröffentlichte. Stand er doch seit seinen Erstlingsarbeiten im Emil Fischerschen Laboratorium der Deutschen Chemischen Gesellschaft, deren Präsidium er später viele Jahre hindurch angehörte, und mit der ihn zahlreiche persönliche Beziehungen und Freundschaften eng verknüpften, besonders nahe. Gerade für eine Natur wie die seine waren solche persönlichen Beziehungen mehr von Gewicht, als es gemeinhin zu sein pflegt, denn Wissenschaft und Leben flossen bei ihm in eins zusammen. Dies wurzelte letzten Endes darin, daß auf ihn selbst, wie auf wenige, das Goethe-Wort vom höchsten Glück der Persönlichkeit zutraf. Was Wunder, wenn eine solche Persönlichkeit besonderer Prägung auch ihre Umwelt erwärmte und noch lange bei denen nachwirkt, die ihr nahe standen. Sie auch für weitere Kreise in diesen Blättern festzuhalten, sei im Folgenden versucht.

Die Erinnerung gilt einem Manne, bei dem die schönsten Herzens- und Geistesanlagen sich mit einem glücklichen Lebensgeschicke in seltener Weise zu einem harmonischen Ganzen verbanden.

Familie, Jugendzeit.

Ursprünglich in der Nähe von München ansässig, war die Familie Knorr seit zwei Generationen in der Hauptstadt heimisch geworden und hatte es zu Ansehen und Wohlstand gebracht.

Es war das München Königs Ludwigs I., das München, das so klassisch und so altväterlich-gemütlich zugleich war, in dem das großväterliche Geschäft, das Handelshaus Sabbadini-Knorr, aufblühte; und in dem alten Geschäftshaus in der Kaufinger Straße wurde Ludwig Knorr am 2. Dezember 1859 geboren. Wenn später seine Erinnerungen in die Kindheit zurückgingen, so verglich er wohl das elterliche Geschäftshaus mit dem in „Soll und Haben“: Die gefüllten Stapelräume mit den aus Tirol und Italien herangeholten Gütern, die patriarchalische Geschäftsführung, die Solidität und Pflichttreue, die als gute Geister in den engen Kontorräumen walteten. Doch war sein Vater, Angelo Knorr, fast ebenso Künstler und Kunstfreund



Modelliert von Fritz Klimsch

als Kaufmann und machte seinen von ihm schon in den 50er Jahren geschaffenen und in italienischem Landhausstil erbauten schönen Besitz am Starnberger See zum Mittelpunkt einer angeregten Geselligkeit, in der besonders die Künstler- und Musiker-Welt Münchens sich heimisch fühlte.

Hier wuchs Ludwig zusammen mit 4 Brüdern in einer sonnigen Jugendzeit auf, frei und ungebunden, in inniger Berührung mit der schönen Natur, die auf See und Berge hinauslockte. — Frohsinn und Verstehen der Jugend war auch seiner Mutter eigen. Sie leitete nach dem frühen Tode des Vaters die Erziehung, die zunächst mit dem Abgangszeugnis des Ludwigs-Gymnasiums 1878 ihren äußeren Abschluß fand.

Studien- und Assistenten-Jahre.

Der Glanz des Baeyerschen Laboratoriums hatte es Knorr angetan, und er blieb zunächst in München, wo Jacob Volhard damals im anorganischen Saal ein strenges Regiment führte, bis er 1879 München mit Erlangen vertauschte, während Emil Fischer in München den anorganischen Unterricht übernahm. Emil Fischers Lebenserinnerungen schildern anschaulich, wie er sich seines ersten Lehramtes und jedes einzelnen annahm. Knorr behauptete später gern, daß lediglich ein besonders bequemer Schemel an seinem Arbeitsplatz ihm die Zuneigung Fischers eingetragen habe — etwas anderes dürfte indes diesen Menschenkenner an den jungen Studenten so gefesselt haben, daß er ihm nach nur einjähriger Bekanntschaft eine Assistenten-Stelle anbot. Vorerst schob sich aber noch ein Sommer-Semester in Heidelberg bei Bunsen ein, dessen feiner Experimentierkunst Knorr später bei eigenen schwierigen Arbeiten mit besonderer Dankbarkeit gedachte. Der Beziehungen, die sich zwischen Emil Fischer und Ludwig Knorr immer mehr entwickelten, nachdem letzterer im Herbst 1880 eine Assistenten-Stelle in München übernommen, hat er in so warmherziger und tiefempfundener Weise in seiner Gedächtnisrede auf den heimgegangenen Freund Fischer gedacht, daß ein Dritter hier nichts hinzufügen kann; er hat dies stets zu dem Besten gerechnet, was ihm das Leben geschenkt hat. 1882 übersiedelte er mit Fischer nach Erlangen, wo das Laboratorium nun im Zeichen der eben entdeckten Hydrazine stand. Knorr promovierte mit seiner Erstlingsarbeit „Über das Piperyl-hydrazin“ und aus dem weiten Neuland, das er aufgeschlossen, überließ Fischer seinem Assistenten nun im Sommer 1883 die Einwirkung von Phenyl-hydrazin auf Acetessigester und verwandte Verbindungen, während ihn selbst die aus einfachen Ketonen hervorgehenden Indole fesselten.

Erlangen: Das Antipyrin.

Das chemische Interesse der jungen Erlanger Forscher galt damals, angeregt durch die Synthesen Skraups, W. Königs' und Otto Fischers, dem Chinolin und „chinin-ähnlichen“ Chinolinbasen. Das Kairin war gerade von W. Filehne aus der Taufe gehoben und sollte in den Höchster Farbwerken die erste technische Alkaloid-Synthese begründen. Als nun Knorr aus dem Phenyl-hydrazon des Acetessigesters, das Emil Fischer schon in Händen gehabt hatte, durch weitere Alkohol-Abspaltung das Methyl-phenyl-oxy-pyrazol erhielt, da lag es wohl in der Erlanger Luft, daß er es Filehne zur pharmakologischen Prüfung übergab. Das Präparat ließ nur eine mäßige fieberwidrige Wirkung erkennen. Nun halfen die Erfahrungen

weiter, nach welchen in der Chinolingruppe mehrfach durch Methylierung der sekundären Basen zu tertiären die therapeutischen Eigenschaften sich verbessern ließen. Methylierung lieferte aus dem mäßig löslichen Pyrazol das leichtlösliche Methylderivat, das im Tierversuch und in der klinischen Überprüfung sofort die günstigsten Temperatur-Kurven ergab. Nach eigenem Widerstreben gelang es auch, Emil Fischer, der zu jener Zeit noch nichts vom Patent-Nehmen für wissenschaftliche Erfindungen wissen wollte, davon zu überzeugen, daß im vorliegenden Falle eine Patentierung angebracht sei. „Ich hätte“, schreibt Knorr an Professor Vongerichten, der damals das wissenschaftliche Laboratorium der Höchster Farbwerke leitete, „gern auf eine rasche Verwertung der von mir gefundenen Chinolin-Synthese aus billigen Materialien verzichtet, um der lästigen Verzögerung der Publikation zu entgehen. Indessen scheint mir die Sache doch zu wichtig zu sein, um den materiellen Standpunkt ganz außer acht zu lassen.“ So wurde nach kurzer Konferenz in Höchst das Verfahren zur Darstellung von Oxy-pyrazol im Juli 1883 von Knorr zum Patent angemeldet.

Etwas schwieriger als die Geburt sollte für das Antipyrin die Taufe werden. Zunächst der wissenschaftliche Name: Die Höchster Freunde glaubten wohl, eine so ausgezeichnete fieberwidrige Wirkung könne nur einem dem Chinin konstitutionsverwandten Produkt zukommen, und so wurde gemeinsam die etwas gesuchte Formel des „Methyl-oxy-chinizins“ für das Pyrazolon konstruiert, die als sekundäre Base die Methylierung zu Antipyrin ohne Umlagerungen zu formulieren gestattet. Knorr erkannte indes bald das Irrtümliche dieser Auffassung, zumal als er bei seiner Kondensation von β -Diketonen und β -Diketo-carbonestern unzweifelhafte Pyrazole kennen lernte. Er kehrte deshalb für das Antipyrin bald reumütig zum Pyrazol-Kern zurück. In den Jenaer Jahren hat er jene Formel dann durch die bekannten klassischen Untersuchungen weiter erhärtet und vertieft. Für die therapeutische Verwendung konnte man aber nicht mit dem Namen Pyrazolon oder Oxy-pyrazol kommen, nach Ansicht von Filehne aber auch nicht mit dem von Knorr vorgeschlagenen Namen „Antipyrin“. „Wir dürfen“, schreibt Filehne nach Höchst, geleitet von dem Wunsch des jeder Reklame abholden Arztes, „das Antipyrin nicht unter diesem geheimmittel-ähnlichen Namen in die Welt schicken, — wir würden die Substanz wissenschaftlich diskreditieren durch den Namen Antipyrin. Wählen Sie einen neuen indifferenten Namen — meinerwegen Knorrin oder Höchstin. . . .“ Schließlich mußte Knorr die Entscheidung geben: da er gerade auf der Hochzeitsreise in Venedig war, hat er wohl kaum die Zeit gefunden, jene Bedenken eingehend zu würdigen und telegraphierte von dort kurzer Hand: „Antipyrin bleibt“. So blieb es auch. Noch hatte es aber in der Periode der klinischen Durchprüfung und Einführung seine Überlegenheit gegenüber dem Kairin zu erweisen, das damals von mehreren Seiten als ein in der Hand des vorsichtig und kritisch dosierenden Arztes dem Antipyrin ebenbürtiges, wenn nicht überlegenes Mittel betrachtet wurde. Ein hervorragender Pharmakologe schrieb mit sarkastischer Feder nach Höchst: „Die Kamele allerdings werden mit dem Antipyrin viel zufriedener sein wie mit dem Kairin, vielleicht sogar vollständig zufrieden. Für mich hat das Kairin, rein in seiner Wirkung, nicht in seiner schlendrianmäßigen Anwendung, große Vorzüge vor dem Antipyrin. Das Kairin ist ein Präzisionsmittel, bei welchem man die Regulierung in der Hand hat, und beim Antipyrin geht es so in Bausch und

Bogen.....“ Als dann in diesem Meinungsstreit doch bald die Partei der Kamele siegte, blieb die Anregung Filehnes nicht unbeachtet, noch weiter nach etwas Besserem zu suchen. Sie führte 1893 durch gemeinsame Arbeiten Knorrs und der Höchster Farbwerke zur Auffindung des dreimal wirksameren Pyramidons durch Friedrich Stolz. In seinen vorzüglichen Eigenschaften bestätigte es glänzend die Prognose Filehnes, die der ausgezeichnete Forscher der Einführung des Dimethylamino-Restes in das Antipyrin-Molekül gestellt hatte.

Nur mit einem Wort sei darauf hingewiesen, wie anregend und fördernd die Einführung des Antipyrins in die Technik in mehrfacher Richtung gewirkt hat. Die technischen Schwierigkeiten der Großfabrikation waren bald überwunden. Mit Acetessigester half anfangs Kahlbaum aus. Natrium, damals noch nicht in Deutschland fabriziert, wurde zu 13 Franken aus Südfrankreich bezogen, und die Fabrikation entwickelte sich unter Leitung von H. Besthorn ohne Rückschläge und Unglücksfälle. Die segensreichste Wirkung entfaltete das Präparat in den schweren Influenza-Epidemien der 80er und 90er Jahre, und sein großer ideeller und materieller Erfolg war ein starker Ansporn für die damals in den ersten Anfängen stehende Fabrikation der synthetischen Heilmittel aus Teerprodukten überhaupt. Erwähnt sei, daß auch die Malaria-Bekämpfung mit Antipyrin und verwandten Produkten verschiedentlich, besonders in Italien, studiert wurde. Hierzu wurde durch Vermittlung Bismarcks die Unterstützung des Auswärtigen Amtes in Anspruch genommen. „Ich gebe Ihnen alles, nur kein Geld“, erwiderte damals Bismarck. Trotz dieser „Hilfe“ blieb diesen Bemühungen ein Erfolg allerdings versagt. Erst in unseren Tagen ist bekanntlich aus dem der Leitung des Knorr-Schülers Hörlein unterstehendem Laboratorium in Elberfeld ein vollwertiger Chinin-Ersatz in Plasmochin hervorgegangen, während gleichzeitig ein zweiter Schüler Knorrs, P. Rabe, die wertvollen Arbeiten Skraups und W. Königs' über das Chinin in der glücklichsten Weise zum Ziel bringen konnte.

Inzwischen hatte Knorr seine bisherigen synthetischen Arbeiten als Habilitationsschrift zusammengefaßt, und diese Emil Fischer zugesandt, der in Ajaccio zur Erholung von seiner Chlorphosphor-Affektion weilte. „Lange hat mir nichts so große Freude gemacht“, erwidert dieser in einem herzlichen Schreiben, „wie Ihre stattliche Habilitationsschrift. Ich habe die Arbeit sofort, trotz meiner sonstigen Abneigung gegen chemische Literatur, mit größtem Interesse durchgelesen, und kann Ihnen aus vollem Herzen zu den vielen und schönen Resultaten gratulieren. Wenn man selber als Invalide zur Untätigkeit gezwungen ist, so nimmt man unwillkürlich lebhafter und freudiger als in den Tagen der Arbeit Anteil an den Erfolgen guter Freunde und gewinnt dadurch zugleich die köstliche Überzeugung, daß auch ohne einen selbst die Dinge munter weiter laufen.....“ Fischer spricht dann weiter in diesem Brief davon, daß ihm die ganze Chemie gründlich zuwider geworden und er zur Lieblingsbeschäftigung seiner Jugend, der Mathematik, zurückgekehrt sei. Stundenlang könne ihn ein Integral oder Differential amüsieren.... Nun, mit der Gesundheit kam auch die Liebe zur Chemie und die gemeinsame Arbeit der beiden Forscher wieder. Nur kurz kam Fischer im Sommer 1885 nach Erlangen zurück, um im Herbst zusammen mit Knorr nach Würzburg zu ziehen, wo er die Nachfolge von Johannes Wislicenus angenommen hatte und Knorr die Leitung der anorganischen Abteilung übertrug.

Würzburg: Lehrtätigkeit, synthetische Arbeiten.

Es war eine ungetrübte und erfolgreiche Zeitspanne, die Knorr in Würzburg beschieden war. Kurz zuvor, noch vor seiner Habilitation, hatte er sich aus dem Künstlerhaus C. Piloty in München seine junge Frau geholt und damit ein reiches Glück begründet, das immer mehr der Inhalt seines Lebens wurde. Es überschreitet den Rahmen dieser Erinnerungsblätter, hierbei näher zu verweilen. Unter den Lesern aber, die im Hause Knorr verweilt, wird keiner sein, der nicht dankbar und oft der genußreichen Stunden mit diesen so für einander geschaffenen sonnigen Menschen gedächte.

Das Würzburger Laboratorium in der Ludwigstraße bot besonders nach seinem Ausbau im Erdgeschoß zwar nicht glänzende, aber doch ausreichende Räume für den Anfänger-Unterricht, der dem jugendlichen Dozenten anvertraut war. Seine frische, temperamentvolle Art fesselte gleicherweise im Hörsaal wie im Praktikum; der Unterricht wurde nach den bekannten Volhardschen Anleitungen gegeben, aber durch Heranziehen von präparativen Aufgaben, durch Hinweis auf die Zusammenhänge des Periodischen Systems u. dergl. aufs auerregendste ausgestaltet. Zu diesem Zwecke hatte sich Knorr selbst einen Eckplatz im allgemeinen Arbeitssaal reserviert, an dem er seltener Elemente und interessante Verbindungen im Experiment vorführte und in Frage und Antwort den Wißbegierigen erläuterte. Und daß nicht nur wissenschaftlicher Sinn, sondern auch Witz und Humor in dem Laboratorium bald heimisch waren, bewiesen die alljährlichen Feste der Würzburger Chemischen Gesellschaft mit ihren berühmten chemischen Schwänken und Opern. Deren bekannteste „das Hydrazinchen“, aus einer Preisaufgabe der Fakultät entstanden, förderte die ungeahntesten Talente des Laboratoriums ans Tageslicht und erlebte vor einem illustren Kreise von akademischen Berühmtheiten eine glänzende Premiere.

Dem in Erlangen angeschnittenen Arbeitsgebiet konnte Knorr gleichzeitig bald weitere wertvolle Resultate abgewinnen. Sie wurden, abgesehen von kürzeren Mitteilungen in den „Berichten“, in 4 umfangreicheren Annalen-Arbeiten als „Synthetische Versuche mit dem Acetessigester“ zusammengefaßt und zeigen eine erstaunlich reiche und vielseitige Ernte; symmetrisch und unsymmetrisch substituierte Pyrrol- und Furan-Derivate, Pyrazol-Abkömmlinge aus β -Ketoverbindungen oder β -ungesättigten Ketoverbindungen mannigfaltigster Art, Chinolin-Derivate. So waren die hauptsächlichsten heterocyclischen Ringsysteme, denen damals das Interesse galt, auf breiter Basis erschlossen und durch verwandte Ausgangsmaterialien miteinander verknüpft. Dabei scharfsinnig und kritisch in ihren Konstitutionsformeln gedeutet, so daß auch spätere Bearbeiter nichts von Belang daran zu ändern fanden. Sie können den klassischen Arbeiten der an Erfolg so reichen Epoche der synthetischen Chemie, wie sie besonders die Baeyersche Schule pflegte, beigezählt werden und sind in ihren Hauptergebnissen heute Bestand jedes chemischen Lehrbuches geworden, so daß hier von einer detaillierteren Wiedergabe abgesehen sei.

Schon 1889 fand die Würzburger Zeit für Knorr ihr Ende, als die Universität Jena ihm das Ordinariat für Chemie, das durch den Tod Geuthers frei geworden war, anbot. Ernst Haeckel holte persönlich die erforderlichen Informationen in Würzburg ein, und im Herbst übersiedelte Knorr, noch nicht dreißigjährig, nach der Thüringischen Hochschule, die ihm zur zweiten Heimat werden sollte.

Jena.

Universität und Leben; Studien über das Pyrazol.

Illuster war zwar der Ursprung der Chemie in Jena, der Goethe und Karl August dort hundert Jahre zuvor — 1789 — ein Haus bestellt hatten, weniger illuster aber das Laboratorium, das 1889 Knorr dort vorfand. Der neueren experimentellen Entwicklung entsprachen die beengten Räume und Hilfsmittel des alten Instituts in der Krautgasse, in dem Geuther den Acetessigester entdeckt hatte, in keiner Weise, und ein vollständiger Neubau war deshalb Knorrs erste Aufgabe. Knorr hatte die Genugtuung, nach zwei Jahren angestrenzter Arbeit etwas wirklich Zweckmäßiges geschaffen zu haben, das über ein Menschenalter auch den wachsenden Ansprüchen von Forschung und Unterricht voll genügte. Gleichzeitig hatte er für seine Familie vor den Toren der Stadt ein schönes Heim gegründet, und bald war dieses für die ihm so zusagende Geselligkeit im neuen Universitätskreis ein Mittelpunkt geworden. Ein lebhaftes geistiges Leben erfüllte jene Jahre: Ernst Haeckel mit seinem jugendlichen Feuerkopf, die nächsten Kollegen, A. Winckelmann, E. Stahl, G. Linck, ferner der Jurist E. Danz, der Zoologe Kückental, die Mediziner Max Verworn, A. Wagemann, C. Riedel, O. Binswanger und viele andere gehörten zu den nächststehenden Freunden des Hauses. Wissenschaftliche und gesellige Abende, Kegelbahn und Feste führten sie da zusammen. Und Frau Elisabeths heitere, sprühende Künstlernatur war da so recht in ihrem Element, ihren Mann aufs beste ergänzend. Feinsinnig hatte dieser seinem beglückenden Empfinden in dem über dem Kamin eingemeißelten Spruch Ausdruck gegeben:

„Es kann der Mann wohl bau'n ein stattlich Haus,
Ein trautes Heim macht nur die Frau daraus.“

Da ging es denn in solchen Stunden oft lustig und vergnügt her, ist es doch ein nicht hoch genug zu schätzender Vorzug unserer kleineren deutschen Hochschulen, nicht nur eine frische akademische Jugend, sondern auch unverbrauchte, frische akademische Lehrer in großer Zahl zu besitzen, zwischen denen sich durch gleiches Empfinden, rascher und leichter ein persönliches Band knüpft.

So war es auch hier: Die Verhältnisse im Laboratorium entwickelten sich aufs glücklichste. Zum ersten Male seit Jahren wurden in Jena organische und anorganische Chemie modern vorgetragen. Knorr pflegte seine Vorlesungen aufs sorgfältigste vorzubereiten; er trug klar und eindringlich vor und gestaltete den Vortrag durch glänzendes Experimentieren überaus anschaulich. So hatte er vom ersten bis zum letzten Wort den geistigen Kontakt mit seinen Zuhörern, der für beide Teile so wertvoll ist. Dazu hatte er eine seltene Gabe, die Herzen seiner Schüler zu gewinnen und ihnen seine Begeisterung für die Chemie mitzuteilen. Unwillkürlich riß seine hochstehende, allem Kleinen abgeneigte Natur die jüngeren Talente mit. Er gab ihnen freien Spielraum und verstand, durch herzliche Anteilnahme und uneigennützigte Förderung die besten Kräfte zu wecken. So ging bald eine mit den Jahren nur steigende Anziehungskraft von seinem Laboratorium aus, die auch den wissenschaftlichen Arbeiten zugute kam.

Zunächst stand für Knorr noch die Pyrazol-Frage im Vordergrund. Ihre planmäßige Durcharbeitung füllt einen großen Teil der 90er Jahre aus,

bis mehr und mehr die schon in Würzburg begonnenen Morphin-Arbeiten einerseits, das Tautomerie-Problem andererseits die Arbeitskraft in Anspruch nahmen.

Die Hauptrichtung dieser

Pyrazol-Arbeiten

geht nach einer vertieften Erkenntnis des Baues, der feineren Struktur, dieser Verbindungen, zunächst an den einfach gebauten sauerstoff-freien Basen: Experimentell wird erwiesen, daß der oxydative Abbau der beiden isomeren 1-Phenyl-3- bzw. -5-methyl-pyrazole zu ein und demselben 3-(5-)Methylpyrazol führt, ebenso wie die auf verschiedenen Wegen durchführbare Synthese. Eine ähnliche Lücke also, wie sie in dem Fehlen der 1.2- und 1.6-Isomeren des Benzols vorliegt. Knorr entwickelt nun für das dem Benzol so verwandte Ringsystem des Pyrazols die gleiche Oscillationshypothese, deren sich Kekulé für das Benzol bedient hatte, um den Isomerie-Verhältnissen dort gerecht zu werden. Seinem besonders ausgeprägten Bedürfnis nach Anschaulichkeit folgend, kleidet er sie in eigenartige Tetraeder-Modelle. Es folgen ähnliche Untersuchungen mit sauerstoff-haltigen Pyrazolen, insbesondere dem Antipyrin selbst: bei zahlreichen Additionsreaktionen mit Halogenalkylen, Säurechloriden usw. reagieren die Endpunkte 2 und 5 des Ringsystems, indem das Halogen vom Stickstoff 2 aufgenommen wird, während der organische Rest an die Stelle 5 bzw. den dort befindlichen Sauerstoff sich anlagert. Auch hier ist nur mit einer Weiterentwicklung des Valenz-Begriffes vorwärts zu kommen, und Knorr sieht diese in einer gewissen Labilität, in einem Fließen der Bindungen in derartigen Systemen. Er hat solchen Anschauungen lange Zeit den Vorzug gegeben vor den Teilvalenzen Thieles und anderer Forscher.

Rückschauend müssen wir, die wir heute den Mikrokosmos des Atoms und des Moleküls zu durchleuchten gelernt haben, alle diese Bemühungen werten als eine wesentliche Etappe auf dem Wege zum heutigen Stand der Erkenntnis auf diesem hochinteressanten Gebiet.

Die vorstehend geschilderten Arbeiten L. Knorrs leiten über zu seinen

Studien über das Tautomerie-Problem,

die ihn von 1895 an mit mehrfachen Unterbrechungen bis kurz vor dem Kriege beschäftigten. Sie seien nachfolgend ausführlicher wiedergegeben, da hier ein Überblick aus der vorhandenen Literatur weniger leicht zu gewinnen ist.

Im Jahre 1880 stellte Erlenmeyer die bekannte Regel auf, daß ungesättigte Alkohole vom Typus des Vinylalkohols sich spontan in Aldehyde oder Ketone umlagern und deshalb nicht existenzfähig sind. Damit beginnt die Zeit, in der die Tautomerie-Erscheinungen im Mittelpunkt der strukturechemischen Forschung auf dem Gebiet der organischen Chemie gestanden haben. Zur Erklärung der auf der verschiedenen Stellung eines Wasserstoff-Atoms beruhenden Isomerie-Erscheinungen wurden verschiedene Theorien aufgestellt. Dem Kern der Frage kam zuerst A. v. Baeyer¹⁾ nahe. Er beobachtete gelegentlich der Studien auf dem Indigo-Gebiet, daß die beiden isomeren Äthyl-isatine bei Abspaltung der Äthyl-Gruppen ein und dasselbe

¹⁾ Baeyer und Oeconomides, B. 15, 2100 [1882].

Isatin lieferten, und daß umgekehrt aus Isatin zwei Reihen isomerer Abkömmlinge zu erhalten sind. Zur Erklärung dieser Erscheinungen nahm Baeyer an, daß auf Grund der „Beweglichkeit eines Wasserstoff-Atoms“ nur die eine Form beständig ist, während die andere, die „Pseudoform“, sich infolge ihrer Labilität spontan umlagert. Dieser „Pseudomerie-Hypothese“ schlossen sich in kurz darauf erscheinenden Arbeiten Hantzsch (Isomerie des Lutidostyrils²⁾) und von Pechmann (Pyridon-Isomerie³⁾) an, während Laar ihr die „Oscillations-Hypothese“ gegenüberstellte⁴⁾. Für die Fälle, „bei denen die Theorie Isomere vorauszusehen gestattet, welche sich als nicht realisierbar erweisen“, prägte er den Namen „Tautomerie“⁵⁾. Die Richtigkeit der aufgestellten Theorien war erst zu erkennen, wenn es gelang, bei tautomeren Substanzen wirkliche Fälle der Struktur-Isomerie nachzuweisen. Dieses Ziel wurde 1896 und in den darauffolgenden Jahren erreicht, und zwar durch die grundlegenden Arbeiten von L. Claisen⁶⁾, W. Wislicenus⁷⁾, L. Knorr⁸⁾ und A. Hantzsch⁹⁾. Claisen charakterisierte die alkoholischen Formen mit dem Atomkomplex —C(OH)=C—CO— , die er „Enole“ nannte, als säure- und salzbildend und eine Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid gebend, während die „Ketoformen“ mit der Gruppe —CO—CH—CO— neutral reagieren, mit Alkali aber Salze der Enole geben, also „pseudo-acid“ sind. Beide Formen lagern sich sehr leicht, z. B. beim Schmelzen oder Umkrystallisieren, ineinander um. Auf dem Boden der Baeyerschen Theorie stehend, hielt Claisen daran fest, daß die eine oder die andere Form je nach den Versuchs-Bedingungen beständig sei. Dementsprechend benannte er seine Isomeriefälle mit dem Namen „relative Pseudomerie“. Für die Fälle, in denen die auf der verschiedenen Stellung des Wasserstoff-Atoms beruhenden Isomeren dargestellt werden konnten, schlug Knorr die Bezeichnung „Desmotropie“ vor.

a) Die Desmotropie des Diacetyl-bernsteinsäure-äthylesters.

Mit diesem Stoff befassen sich die wichtigsten Arbeiten Knorrs auf dem Gebiet der Keto-Enol-Desmotropie. Sie gehen zurück auf die synthetischen Versuche unter Verwendung von Acetessigester, mit dem der Diacetyl-bernsteinsäure-ester weitgehende Analogien zeigte. Aus ihm bildeten sich mit Hydrazinen die Bis-pyrazolone¹⁰⁾, mit Ammoniak Pyrrol-Abkömmlinge (Dimethyl-pyrrol-dicarbonensäure-ester¹¹⁾), bei Wasser-Entziehung Furan-Derivate (Carbo-pyrotitarsäure-ester¹²⁾). Acetonyl-aceton konnte aus dem Diacetylbernsteinsäure-ester auf einfache Weise gewonnen werden¹³⁾.

²⁾ B. **17**, 2907 [1884]. ³⁾ B. **18**, 318 [1885].

⁴⁾ B. **18**, 648 [1885], **19**, 730 [1886]; siehe auch Kekulé, A. **162**, 77 [1872].

⁵⁾ Nach Vorschlägen von Knorr und Wislicenus wurde später dieser Ausdruck als Bezeichnung des Fehlens der Desmotropie, abgesehen von jedem theoretischen Inhalt, gebraucht. Die Bezeichnung „Tautomerie“ ist in diesem Sinne nicht glücklich gewählt; sie bezeichnet nicht die „versteckte“ Isomerie.

⁶⁾ A. **291**, 25 [1896].

⁷⁾ A. **291**, 147 [1896]; B. **28**, 767 [1895], **32**, 2837 [1899].

⁸⁾ A. **293**, 70 [1896], **303**, 133 [1898], **306**, 332 [1899].

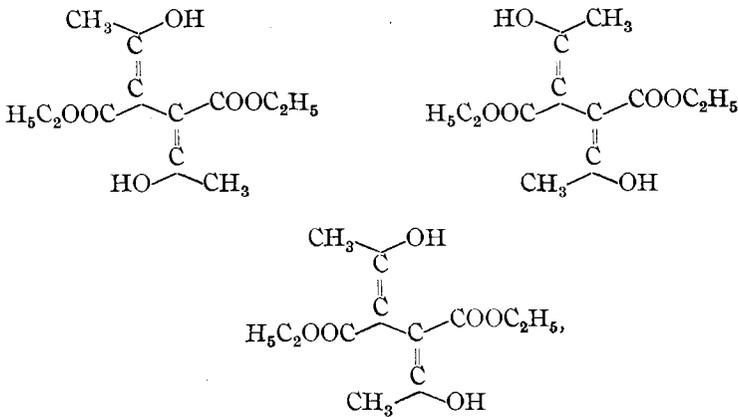
⁹⁾ B. **29**, 699, 2251 [1896], **31**, 2854 [1898], **32**, 575, 607 [1899].

¹⁰⁾ Dissertat. Eidam, Jena 1893. ¹¹⁾ B. **18**, 299, 1558 [1885].

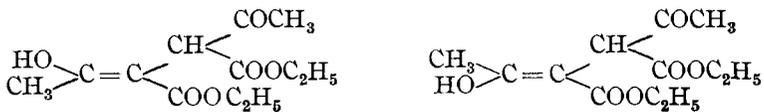
¹²⁾ B. **17**, 2863 [1884]. ¹³⁾ B. **22**, 169, 2100 [1889].

Bei diesen Arbeiten wurden die Desmotrop-Isomeren des Diacetbernsteinsäure-esters zuerst beobachtet, die man bis dahin übersehen hatte, trotzdem die Verbindung — schon 20 Jahre vorher von Rügheimer entdeckt — Gegenstand zahlreicher experimenteller Untersuchungen gewesen war und sogar als Übungsbeispiel im Unterrichts-Laboratorium dargestellt wurde.

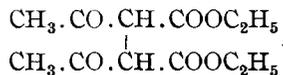
Nicht weniger als 13 isomere Formen des Diacetbernsteinsäure-esters sind theoretisch möglich: Neben optisch aktiven Formen 7 optisch inaktive Isomere, nämlich 3 *cis-trans*-isomere Dienolformen:



2 *cis-trans*-isomere Keto-Enolformen:



und schließlich 2 optisch inaktive Doppelketoformen, im Verhältnis der Traubensäure zur Mesoweinsäure stehend:



Es mag im ersten Augenblick überraschen, daß dieser Stoff, der durch das Hinzutreten der optischen und geometrischen Isomerie viel kompliziertere Verhältnisse bietet als andere keto-enol-desmotrope Verbindungen, die Grundlagen für die Auffindung wichtiger Gesetzmäßigkeiten gegeben hat. Der Erschwerung durch die größere Mannigfaltigkeit der Isomeriemöglichkeiten stehen aber bestimmte Vorteile gegenüber, die in der Hauptsache auf das große Molekül zurückzuführen sind: Die isomeren Formen sind (bis auf eine) bei Zimmer-Temperatur fest, durch Krystallisation zu reinigen, und ihre Umlagerung geht weit langsamer vor sich als beispielsweise die des Acetessigesters. Dieser lagert sich bei Zimmer-Temperatur mit einer Geschwindigkeit um, die der Diacetbernsteinsäure-ester erst bei ungefähr 100° erreicht. Zur Aufklärung des Gewirres der Isomeren, ihrer Reindarstellung und zur Untersuchung der Gleichgewichts-Verhältnisse gehörte

allerdings eine Experimentierkunst und Beobachtungsgabe, wie sie Knorr eigen waren.

Bereits in der ersten Abhandlung „Studien über Tautomerie“¹⁴⁾ konnte Knorr 3 Desmotrop-Isomere, wenige Jahre darauf¹⁵⁾ 5 derselben beschreiben. Mit zahlreichen Schülern¹⁶⁾ wurden diese Isomeren untersucht, und die Gewinnung in reiner Form wurde ständig verbessert. Aus der Diketoform von Rügheimer (β -Ester vom Schmp. 89°) gewannen Knorr und Smyth über das Dinatriumsalz das Dienol vom Schmp. 45° , das in reiner Form jahrelang haltbar ist (α -Ester). Die Darstellung wurde mit Hager so vervollkommen, daß eine Ausbeute von 96% sich erreichen ließ. Die von Knorr bereits zu Anfang seiner Untersuchungen beobachteten Halbenole ließen sich in einer flüssigen Form (α_1, β -Ester) und in einer zweiten vom Schmp. 20° (α_2, β -Ester) gewinnen, der erste sichere Fall von geometrischer Isomerie bei Enolen. Durch Schmelzen des β -Esters oder auch aus Lösungs-Gleichgewichten konnte eine zweite Diketoform, der aus gesättigter Ligroin-Lösung in derben Prismen vom Schmp. 30° krystallisierende γ -Ester, dargestellt werden.

Die bei Zimmer-Temperatur festen Isomeren erwiesen sich, wenn völlig rein, als unverändert haltbar. Im Schmelzfluß und in Lösungen stellte sich aber ein Gleichgewicht der Formen ein, das die gleiche Zusammensetzung hatte, einerlei, von welchem Ester man ausging. War die Möglichkeit der Abscheidung eines Isomeren aus dem Gleichgewicht gegeben, so trat früher oder später die völlige Umwandlung in die betreffende Form ein. Das gilt in erster Linie für den schwer löslichen β -Ester, der daher am häufigsten auftritt und am längsten bekannt ist. Bei Gegenwart von Katalysatoren ist die Geschwindigkeit dieser das Gleichgewicht störenden Reaktionen oft so groß, daß eine plötzliche Kettisierung, bei Gleichgewichten im Schmelzfluß unter Erstarren, eintritt¹⁷⁾.

Die Trennung der im Gleichgewicht vorliegenden Isomeren gelang Knorr zunächst auf mechanischem Wege, ermöglicht durch die in der Kälte langsam verlaufenden Umwandlungen. Eine zweite Methode, die sich auf der Schwerlöslichkeit des β -Esters aufbaut, haben Knorr und Fischer ausgearbeitet. Die Soda-Methode Claisens¹⁸⁾, die Knorr und Zahn beim Acetyl-dibenzoyl-methan mit gutem Erfolg benutzten, und das Ammoniak-Verfahren von Hantzsch¹⁹⁾ waren bei dem Diacetbernsteinsäure-ester nicht anzuwenden. Dagegen ließ sich die von Wislicenus²⁰⁾ zuerst, später von anderer Seite (Hantzsch²¹⁾, Rabe²²⁾, Stobbe²³⁾ u. a.) häufig benutzte Methode des Vergleichs der Färbung der Enol-Eisensalze zu einem quantitativen colorimetrischen Nachweis ausbauen. Die Eisensalze und das die tiefviolette Färbung der alkoholischen Lösungen hervorruhende Chloreisensalz wurden in reiner Form dargestellt²⁴⁾. Die quantitative Untersuchung der Gleichgewichte mit Hilfe der Eisenchlorid-Methode

¹⁴⁾ A. **293**, 70 [1896]. ¹⁵⁾ A. **306**, 332 [1899].

¹⁶⁾ Dissertationen Jena: Smyth 1901; Hörlein 1905; Fischer 1906; Dehn, Waldmann, Hager 1910; Aitken 1911; Schubert, Kaufmann 1912.

¹⁷⁾ A. **306**, 371 [1899]; Diskussions-Bemerkung bei dem Vortrag von W. Wislicenus: „Einfluß des Lösungsmittels auf die Konstitution des Acetessigesters“ auf der Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte, München, September 1899.

¹⁸⁾ A. **291**, 82 [1896]. ¹⁹⁾ B. **35**, 232 [1902]. ²⁰⁾ A. **291**, 177 [1896].

²¹⁾ B. **29**, 2856 [1896]. ²²⁾ A. **313**, 195 [1900]. ²³⁾ A. **326**, 347 [1903].

²⁴⁾ I. Knorr † und H. P. Kaufmann, B. **55**, 232 [1922].

wies auf die Gegenwart des Dienols in Lösungsmitteln starker dissoziierender Kraft hin, das auch präparativ daraus isoliert werden konnte²⁵⁾.

Auf Grund der Untersuchungen über die isomeren Diacetbernsteinsäure-ester konnte Knorr bereits 1899 Gesetzmäßigkeiten erkennen, die noch heute für die Keto-Enol-Tautomerie maßgebend sind. Sie zeigen, daß die Hypothesen von Baeyer und Laar der Wirklichkeit nur zum Teil entsprechen. Den kristallisierten tautomeren Substanzen muß mit Baeyer und gegen Laar eine bestimmte Struktur zugeschrieben werden. Im flüssigen, dampfförmigen und gelösten Zustand erweisen sich die Isomeren labil, und ihre wechselseitigen Isomerisationen führen zu Gleichgewichts-Gemischen, die Knorr als „allelotrope Gemische“ bezeichnete. Die Wanderung des Wasserstoff-Atoms verläuft bei keto-enol-tautomeren Stoffen mit ganz verschiedener Geschwindigkeit. Sie kann in kürzester Frist vollendet sein, der Kreislauf Keton → Enol → Keton kann aber auch Monate und Jahre erfordern. Die Umlagerungs-Geschwindigkeit steigt naturgemäß mit der Temperatur; in Lösungen zeigt sich der Einfluß von Katalysatoren, vor allem basischer Substanzen, und häufig ist die dissoziierende Kraft des Lösungsmittels von ausschlaggebender Bedeutung. Wandelt sich ein Isomeres mit sehr viel größerer Geschwindigkeit in das andere um, als die Rückumwandlung erfolgt, so tritt es im Gleichgewicht völlig zurück. Man hat dann „Pseudomerie“, die also einen Grenzfall der Allelotropie darstellt. Nimmt man an, daß die Isomeren gleiche und sehr große Umwandlungs-Geschwindigkeit haben, so würde dieser Grenzfall einem Zustand entsprechen, den Laar in seiner Oscillations-Hypothese entworfen hat. Werden die Umwandlungen der Isomeren sehr schnell, so muß jede Gleichgewichts-Störung sofort zur einseitigen Umlagerung führen. Die Umwandlungs-Geschwindigkeit, die alle Werte annehmen kann, erklärt uns die überraschende Mannigfaltigkeit der Erscheinungen auf dem Gebiet der Desmotrop-Isomerie.

Spätere Untersuchungen haben eine vollkommene Bestätigung der Ergebnisse L. Knorrs gebracht²⁶⁾. Die Erkennung der Gleichgewichte, die Knorr durch mechanische Trennung der Isomeren nur angenähert möglich war, wurde durch Hinzuziehung chemischer Methoden quantitativ gestaltet. Die Feststellung des verschiedenen Verhaltens der Enole gegenüber Eisenchlorid und Brom und die Heranziehung der Ozon-Spaltung nach Scheiber²⁷⁾ gestattete in kombinierter Anwendung dieser drei Methoden die quantitative Bestimmung von 4 Isomeren in Lösungs-Gleichgewichten. Die genetischen Zusammenhänge der einzelnen Formen waren klar zu erkennen. So darf dieser Fall der Keto-Enol-Desmotropie, der zweifellos der schwierigste der bisher untersuchten ist, als im wesentlichen geklärt betrachtet werden.

b) Verschiedene Fälle der Keto-Enol-Desmotropie.

Zur Bestätigung der bei dem Diacetbernsteinsäure-ester gefundenen Gesetzmäßigkeiten untersuchte Knorr mit verschiedenen Mitarbeitern auch andere Fälle der Keto-Enol-Desmotropie, auf die nur kurz hingewiesen sein soll: Dibenzoyl-bernsteinsäure-äthylester²⁸⁾, Acetyl-angelica-

²⁵⁾ L. Knorr und H. P. Kaufmann, l. c.

²⁶⁾ H. P. Kaufmann und Mitarbeiter, B. **55**, 2255 [1922]; A. **429**, 247 [1922]; B. **56**, 2521 [1923], **57**, 934 [1924], **58**, 216, 1560 [1925].

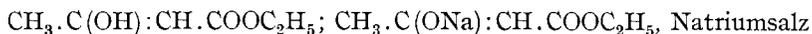
²⁷⁾ A. **405**, 295 [1914].

²⁸⁾ A. **293**, 72 [1896], **306**, 385 [1899]; Dissertat. Aeverbeck, Jena 1910.

lacton²⁹⁾, Acetyl-dibenzoyl-methan³⁰⁾, Thio-bis-acetessig-ester³¹⁾, Tribenzoyl-aceton³²⁾, Mesityloxyd-oxalsäure-methylester³³⁾. Auch bei den Desmotropie-Fällen Claisens, die Knorr mit dessen Einverständnis untersuchte, bestätigten sich die früher gefundenen Gesetzmäßigkeiten.

c) Das Acetessigester-Problem.

Seit der Entdeckung des Acetessigesters durch Geuther³⁴⁾ hat die Diskussion über dieses bekannteste Beispiel der Keto-Enol-Tautomerie die namhaftesten Forscher bis in die jüngste Zeit beschäftigt³⁵⁾. Die Frage, ob die Geuthersche Ansicht der Enol-Form („Äthyldiacetsäure“):



oder die von Frankland und Duppa³⁶⁾ verteidigte Ketoform („acetonkohlen-saures Äthyl“)



richtig ist, füllt ein sehr umfangreiches Schrifttum aus. Chemische und physikalische Methoden wurden zur Erklärung herangezogen, und die eine oder andere Form verteidigte man mit großer Hartnäckigkeit. Die Diskussion Keton oder Enol zeigt, daß die Laarsche Oscillations-Hypothese wenig Anklang gefunden hatte, im Gegensatz zur Ansicht Baeyers über die stabile und instabile Form. Mit der Auffindung der bereits besprochenen Desmotropie-Fälle des Jahres 1896 war ein richtigeres Bild zu gewinnen, und L. Knorr setzte sich, auf den Arbeiten über den Diacetbernsteinsäure-ester fußend, alsbald für die Desmotropie des Acetessigesters ein. Die entgegenstehenden Beobachtungen, die nur für eine Form zu sprechen schienen, mußten widerlegt werden (Verhalten gegenüber Orthoameisensäure-ester³⁷⁾, Phenylisocyanat³⁸⁾, Diazo-methan³⁹⁾, Ammoniak und Säurechloride⁴⁰⁾). Schon 1904 war das Problem von Knorr mit voller Klarheit formuliert und die Frage „Ist der Acetessigester Keton oder Enol oder allelotropes Gemisch beider?“ — unter Heranziehung der Beobachtungen von Traube⁴¹⁾ und Schaum⁴²⁾ — wie folgt beantwortet worden⁴³⁾: „Dagegen scheinen die Folgerungen Knorrs gewiß gerechtfertigt, daß der Acetessigester ein allelotropes Gemisch von Keto- und Enolform darstellt, nachdem sich der Diacetbernsteinsäure-ester (= Bisacetessigester) im flüssigen Zustande experi-

²⁹⁾ Knorr und Caspari, A. **303**, 133 [1898]; Dissertat. Kaufmann, Jena 1912.

³⁰⁾ Dissertat. Zahn, Jena 1910. ³¹⁾ Dissertat. Hicks, Jena 1907.

³²⁾ Dissertat. Gerlach, Jena 1911.

³³⁾ Dissertat. Alzmann, Jena 1910, Schubert, Jena 1912; B. **44**, 2772 [1911].

³⁴⁾ Göttinger Anzeiger **1863**, 323 [1863], **1865**, 302 [1865]; Jenaer Ztschr. Mediz. Naturwiss. **2**, 387 [1866]; A. **219**, 119 [1883].

³⁵⁾ Ladenburg, B. **3**, 305 [1870]; J. Wislicenus, A. **186**, 161 [1877]; Conrad, A. **188**, 269 [1877]; Brühl, A. **203**, 37 [1880]; Laar, B. **18**, 648 [1885]; Claisen, B. **20**, 651 [1887], **21**, 1154 [1888]; Michael, Journ. prakt. Chem. [2] **37**, 473 [1888]; Nef, A. **266**, 52 [1891]; Perkin, Journ. chem. Soc. London **61**, 808 [1892]; Schiff, B. **31**, 205 [1898]; Schaum, B. **31**, 1964 [1898]; W. Wislicenus, B. **32**, 2837 [1899] usw.

³⁶⁾ A. **135**, 217 [1865], **138**, 204 [1866], **145**, 78 [1868].

³⁷⁾ Claisen, B. **29**, 1006 [1896]. ³⁸⁾ v. Pechmann, B. **28**, 1626 [1895].

³⁹⁾ Goldschmidt, B. **23**, 257 [1890].

⁴⁰⁾ Hantzsch und Dollfuß, B. **35**, 226 [1902].

⁴¹⁾ B. **29**, 1720 [1896]. ⁴²⁾ B. **31**, 1964 [1898].

⁴³⁾ Dissertat. Hörlein, Jena 1905; B. **37**, 3488 [1904].

mentell als allelotropes Keto-Enol-Gemisch hat erweisen lassen. Es existiert keine experimentelle Beobachtung, die mit dieser Auffassung nicht in Einklang zu bringen wäre.“ Trotzdem konnte Knorrs Ansicht nicht völlig durchdringen. Gegen ihn als den Verfechter der Desmotropie-Auffassung des Acetessigesters wandte sich die gegnerische Kritik mit großer Schärfe. So schrieb Brühl⁴⁴⁾ „.....kann man es da noch für möglich halten, daß, nach der Doktrin des Herrn Knorr der Acetessigesters in flüssigem, unvermischem Zustande aus einem im Gleichgewichte befindlichen Gemenge beider tautomerer Formen besteht?..... Solange in den exakten Wissenschaften Tatsachen, Maß und Zahl mehr Vertrauen genießen als auf Analogieschlüsse gegründete Verallgemeinerungen, solange wird der Glaubenssatz, daß alle flüssigen tautomerisierbaren Gebilde unter allen Umständen im Gleichgewichtszustand befindliche Gemenge sein müßten, für nichts weiter zu gelten haben als eben für ein Dogma.“

Es war Knorr vergönnt, selbst den schlagendsten Beweis der Richtigkeit seiner Ansicht zu erbringen. Nachdem die mit Rothe⁴⁵⁾ versuchte colorimetrische Methode zur Feststellung der Menge des Enols infolge schneller Nach-enolisierung des Ketons versagen mußte, wandte sich Knorr dem bei dem Diacetbernsteinsäure-ester oft mit Erfolg benutzten Mittel der mechanischen Trennung unter Abkühlung zu. Mit Rothe und Averbek⁴⁶⁾ gelang es ihm, bei der Temperatur der Äther-Kohlensäure-Mischung die Ketoform aus hinreichend konzentrierten Lösungen des gewöhnlichen Acetessigesters in bei -78° nicht erstarrenden Lösungsmitteln auszukristallisieren und in reinem Zustand zu erhalten. Der isomere Enol-ester wurde durch Zersetzung des analysenreinen Natrium-acetessigesters mit gasförmiger Salzsäure bei niedriger Temperatur isoliert. Damit war die Richtigkeit der Anschauungen Geuthers und Claisens über die Natur dieses Salzes endgültig bewiesen. Die beiden Isomeren unterscheiden sich besonders auffällig durch ihr Lichtbrechungsvermögen. Die Refraktion der Ketoform war etwas niedriger, die der Enolform erheblich höher als die des gewöhnlichen Acetessigesters. Durch Vermischen der beiden isomeren Formen konnten Präparate mit den Brechungs-exponenten des gewöhnlichen Esters erhalten werden. Es ergab sich daraus, daß der homogene Acetessigesters ein Gemisch von viel Keto-ester mit wenigen Prozenten Enol-ester ist.

Kurz vorher hatte K. H. Meyer⁴⁷⁾ die Mitteilung gemacht, daß sich der Gehalt des Gleichgewichts-Esters an Enol durch geeignete Titration mit Brom ermitteln läßt. Er fand die Menge des Enols etwas größer als Knorr — die Darstellung der Isomeren bei tiefer Temperatur veranlaßt geringe Ungenauigkeiten —, doch ist die Differenz (2 % gegen 7 %) gegenüber dem wichtigen Ergebnis beider Arbeiten, dem experimentellen Nachweis eines stark zugunsten der Ketoform verschobenen Gleichgewichts im Acetessigesters, nicht von wesentlicher Bedeutung.

Die Methode der Isolierung keto-enol-desmotroper Formen durch Temperatur-Erniedrigung konnte Knorr auch bei anderen Fällen mit Erfolg durchführen, so mit H. O. L. Fischer⁴⁸⁾ beim Acetyl-aceton, mit Laurent⁴⁹⁾ beim Acetessigsäure-methylester.

Der Acetessigesters war somit vom Tautomerie-Fall zum Desmotropie-Fall geworden, und man darf wohl sagen, daß dieses Ergebnis den Schlußstein der langjährigen Arbeiten Knorrs auf dem Tautomerie-Gebiet vor-

⁴⁴⁾ Ztschr. physikal. Chem. **51**, 522 [1905]. ⁴⁵⁾ Dissertat., Jena 1912.

⁴⁶⁾ B. **44**, 1138 [1911]. ⁴⁷⁾ A. **380**, 312 [1911].

⁴⁸⁾ Dissertat., Jena 1912; B. **44**, 2771 [1911]. ⁴⁹⁾ Dissertat., Jena 1911.

stellt. Treffend schreibt E. Mohr⁵⁰⁾ in einer Übersicht über die Fortschritte auf dem Gebiet der organischen Chemie im Jahre 1911, in der die Lösung des Tautomerie-Problems beim Acetessigester als „das“ organisch-chemische Ereignis des Jahres genannt wurde: „Da die Arbeiten von Knorr und seinen Schülern die folgerichtige Fortsetzung der Arbeiten über den Diacetbernsteinsäure-ester sind, sind ihre Resultate, über deren außerordentlichen Wert natürlich nicht der geringste Zweifel bestehen kann, von vielen wohl kaum als Überraschung, sicher nicht als etwas gänzlich Unerwartetes, empfunden worden. Denn die Erkenntnis des Sachverhalts und der maßgebenden Einflüsse war bereits soweit fortgeschritten, daß die endgültige Lösung des Problems im wesentlichen nur noch eine Temperatur- d. h. eine Zeitfrage war.“ Und Knorr selbst schloß seinen Vortrag auf der Tagung des Vereins Deutscher Chemiker in Freiburg 1912 mit den Worten: „Die Lösung des Tautomerie-Problems beim Acetessigester war die Frucht, die auf dem mühsam bearbeiteten Boden der Desmotropie-Studien allmählich herangereift ist, um von uns dann, als die Zeit dafür gekommen war, mühelos gepflückt zu werden.“

Man kann diesen Worten Knorrs nur die Bewunderung hinzufügen, die jeder Fachgenosse diesen zähe und zielbewußt geführten Arbeiten zollen muß. Sie konnten nur von einer Hand kommen mit feinsten Beherrschung der Experimentaltechnik, und es liegt etwas ausgesprochen Künstlerisches in der Art, wie hier die subtilsten Atom-Verschiebungen erfaßt und interpretiert sind.

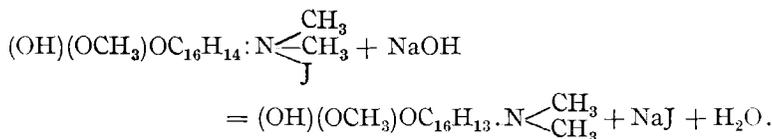
Ein drittes großes Arbeitsgebiet Knorrs bilden seine

Untersuchungen auf dem Morphin-Gebiet.

Die ersten Arbeiten Knorrs auf diesem Gebiet stammen aus der Würzburger Zeit; sie schließen sich an die seines Freundes Vongerichten an.

a) Die Morphin-Formel,

Nachdem das Kodein als Methyläther des Morphins erkannt war⁵¹⁾, konnte die Struktur-Erforschung von beiden Alkaloiden ihren Ausgang nehmen. Das Jodmethylat des Kodeins lieferte in der Wärme⁵²⁾ oder bei der Behandlung mit Natronlauge⁵³⁾ eine tertiäre Base auf Grund einer Reaktion, die Vongerichten und Schrötter⁵⁴⁾ wie folgt formulierten:



Der neue Stoff, von Hesse als Methyl-morphimethin bezeichnet, war in der Folgezeit Gegenstand zahlreicher Untersuchungen; er ist, wie

⁵⁰⁾ Chem.-Ztg. **36**, 269 [1912].

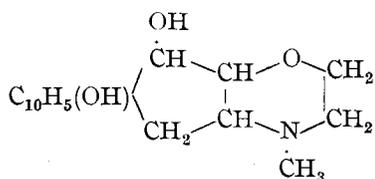
⁵¹⁾ Matthiessen und Wright, Ann. Suppl. **7**, 364 [1870]; Grimaux, Compt. rend. Acad. Sciences **92**, 1140 [1881].

⁵²⁾ Grimaux und Hesse, Compt. rend. Acad. Sciences **93**, 591 [1881].

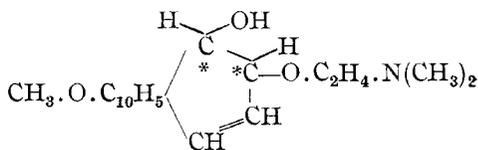
⁵³⁾ Hesse, A. **222**, 203 [1884].

⁵⁴⁾ B. **15**, 1484, 2179 [1882], A. **210**, 390 [1881].

Knorr sagte, „der Schlüssel zum Verständnis der Morphin-Konstitution“ geworden. Bei der erschöpfenden Methylierung⁵⁵⁾ und beim Erhitzen mit Eisessig und Silberacetat⁵⁶⁾ entstanden aus ihm — ein Ergebnis, das nicht sehr überraschen konnte, nachdem bereits Vongerichten 1881 bei der Zinkstaub-Destillation des Morphins Phenanthren gewonnen hatte — Derivate des 3.4-Dioxy-phenanthrens, des Morphols. Ihre Struktur wurde später durch die Synthesen von Pschorr⁵⁷⁾ bestätigt. Neben den von Vongerichten untersuchten stickstoff-freien Spaltprodukten bildeten sich basische Stoffe, mit deren Studium die Arbeiten Knorrs beginnen. Knorr konnte nachweisen, daß aus Methyl-morphimethin in der Wärme Trimethylamin, bei der Behandlung mit Eisessig Dimethylamin entsteht⁵⁸⁾. Damit war bewiesen, daß eines der drei Kohlenstoff-Atome des Morphins, deren Bindungsweise bis dahin ungeklärt war, als Methylgruppe am Stickstoff des Morphins haftete. Bei der weiteren Untersuchung⁵⁹⁾ fand Knorr unter den Produkten der Essigsäure-anhydrid-Spaltung das Acetylderivat des seit Ladenburg⁶⁰⁾ schon bekannten β -Oxäthyl-dimethyl-amins. Das Auftreten dieses Hydramins gab über die beiden bisher noch vermißten Kohlenstoff-Atome Auskunft; es deutete auf einen Komplex $-C-C-N-$ hin, der möglicherweise ringförmig dem Phenanthren-Kern angegliedert war, und zwar mit Hilfe des indifferenten Sauerstoff-Atoms, das nach der Spaltung im Alkohol-Hydroxyl des Hydramins erscheint. Der hohe Wasserstoff-Gehalt des Morphins wies auf eine teilweise Hydrierung des Phenanthren-Kerns hin. Unter der Annahme, daß der dem stickstoff-haltigen Ring benachbarte Benzol-Kern tetrahydriert ist, stellte Knorr folgende Formeln auf:

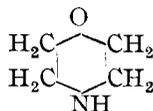


Morphin-Formel 1889 (Knorr)



Methyl-morphimethin.

Das Morphin wäre demnach ein Abkömmling der Base



eines reduzierten Oxazins, dessen Darstellung — als Anhydrid des Bis- $[\beta$ -oxy-äthyl]-amins $[\text{HO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2]_2\text{NH}$ von Wurtz — durch Erhitzen im Einschlußrohr mit Salzsäure gelang⁶¹⁾. Diesen vermeintlichen Grundstoff des Morphins nannte Knorr Morpholin und studierte ihn und ihm verwandte Stoffe im Hinblick auf die Morphin-Struktur in der Folgezeit eingehend.

Nitroso-morpholin, Benzoyl-morpholin, Morpholyl-harnstoff, Methyl-morpholin und Äthyl-morpholin wurden synthetisiert und die Methoden der Morpholin-Darstellung verbessert⁶²⁾. Zu diesem Zweck erschien die genaue Untersuchung

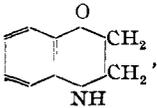
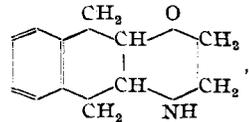
⁵⁵⁾ Vongerichten und Schrötter, l. c.

⁵⁶⁾ O. Fischer und Vongerichten, B. **19**, 792 [1886].

⁵⁷⁾ B. **33**, 1810 [1900]. ⁵⁸⁾ B. **22**, 181 [1889]. ⁵⁹⁾ B. **22**, 1113 [1889].

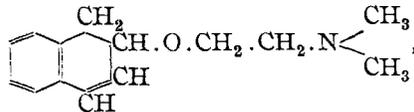
⁶⁰⁾ B. **14**, 2408 [1881]. ⁶¹⁾ B. **22**, 2083 [1889]. ⁶²⁾ A. **301**, 1 [1898].

des Äthanolamins, Diäthanolamins und Triäthanolamins angebracht⁶³). Aus Äthylenoxyd und Äthylendiamin gewannen Knorr und Brownsdon⁶⁴) das Mono-äthanol-äthylendiamin, $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$, und das Tetraäthanol-äthylendiamin $(\text{HO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2)_2 \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH})_2$; letzteres ging beim Erhitzen mit Schwefelsäure in das entsprechende Morpholin-Derivat über. Die Umsetzung von Hydrazin und Äthylenoxyd und die Überführung des so gewonnenen Diäthanolhydrazins in Morpholyl-hydrazin, das auch aus Nitroso-morpholin nach E. Fischer darstellbar war, wurden genau verfolgt. Kondensierte Morpholine mußten dem Morphin ähnlicher sein; deshalb stellte Knorr das Naphthalan-morpholin⁶⁵)

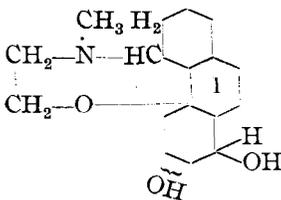
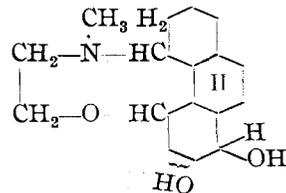
das Naphthalan-morpholin⁶⁵)

und zahlreiche Derivate her, prüfte ihr Verhalten bei der erschöpfenden Methylierung — wie auch des Morpholins selbst bei dieser Reaktion (Knorr und Matthes⁶⁷)) —, um so neue Gesichtspunkte für die Beurteilung der Kodein-Spaltung zu gewinnen. Auch die physiologische Wirkung verschiedener Morpholine wurde festgestellt. Die *N*-Alkylderivate des Naphthalan-morpholins erinnerten in der Wirkung auf den menschlichen Organismus an Morphin.

Die alkaloid-artige Natur des Naphthalan-morpholins und seine ähnlich dem Kodein verlaufende Spaltung bei dem Hofmannschen Abbau (in Naphthalin und Äthanol-dimethyl-amin) schienen auf eine Analogie mit dem Morphin hinzuweisen, doch mußte auf Grund der im Vergleich mit dem Methyl-morphimethin sehr leichten, schon mit verd. Säuren in der Kälte eintretenden Aufspaltung des Dihydro- β -naphtholäthers des Oxäthyl-dimethyl-amins,



der als erstes Spaltprodukt der erschöpfenden Methylierung bei Behandlung des Methyl-naphthalanmorpholin-Jodmethylates mit Natronlauge entstand, die Annahme fallen gelassen werden, daß der Rest des Oxäthylamins im Morphin dem tetrahydrierten Phenanthren-Kern in *ortho*-Stellung, analog dem Naphthalan-morpholin, angefügt sei. Knorr stellte daher folgende Formeln zur Diskussion⁶⁸):

Morphin-Formeln 1899
(Knorr)

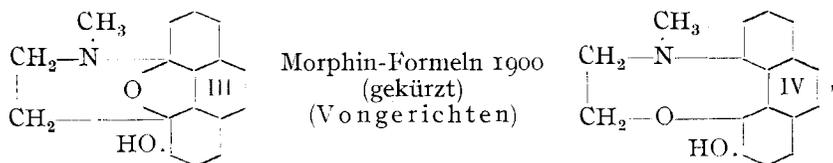
Dieser Auffassung schloß sich Vongerichten⁶⁹) im folgenden Jahre an. Bei der Diskussion der (gekürzten) Formeln III und IV

⁶³) B. **30**, 909, 915, 918 [1897], **32**, 729 [1899]. ⁶⁴) B. **35**, 4470 [1902].

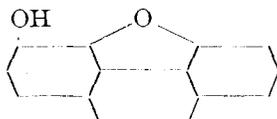
⁶⁵) B. **32**, 732 [1899]. ⁶⁶) A. **307**, 171 [1899]; B. **32**, 742 [1899].

⁶⁷) B. **32**, 736 [1899]. ⁶⁸) B. **32**, 747 [1899], **33**, 356 (Fußnote) [1900].

⁶⁹) B. **33**, 354 [1900].



in denen erstmalig das phenolische Hydroxyl fixiert werden konnte, zog er die der Knorr'schen Formel II entsprechende Konfiguration IV vor, da sie „bis jetzt wenigstens“ den experimentellen Ergebnissen am besten zu entsprechen schien. Allerdings mußte man dann auf die verlockende Annahme verzichten, daß das Morphenol — von Vongerichten beim Morphin-Abbau früher⁷⁰⁾ gefunden und in der in Frage stehenden Arbeit gerade als Phenanthren-Abkömmling der Struktur



sichergestellt — im Morphin präexistierte. Die das Morphenol enthaltende Formel III erschien aber zur Erklärung der Morphol-Spaltung nicht geeignet.

Da die Oxydation des Morphins Produkte ergab, die zur weiteren Bearbeitung nicht verlockten, zogen Knorr und Ach⁷¹⁾ das Kodein zur Untersuchung heran. Mit Chromsäure in schwefelsaurer Lösung entstanden aus Kodein je nach der Temperatur Kodeinon, $C_{18}H_{19}NO_3$, und Oxykodein, $C_{18}H_{21}NO_4$. Ersteres erwies sich als Keton, da es ein Oxim (Knorr und Ach), ein Semicarbazon und ein Phenyl-hydrizon (Knorr und Schneider⁷²⁾) lieferte und bei der Reduktion sich in das Kodein zurückverwandelte. Während beim Kodeinon durch die Oxydation zwei Wasserstoff-Atome verschwanden, war im Oxykodein durch Eintritt eines Sauerstoff-Atoms eine weitere Hydroxylgruppe geschaffen worden, erkennbar daran, daß mit Essigsäure-anhydrid ein Diacetylderivat entstand. Die Oxydation des Kodeins lieferte für die Struktur-Erforschung des Morphins neue Ausgangsmaterialien, deren sich Knorr und seine Mitarbeiter in der Folgezeit erfolgreich bedienen konnten.

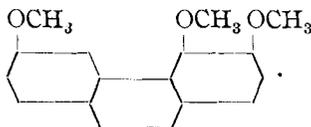
Neben den Versuchen Knorrs gingen die Arbeiten von M. Freund über das Thebain und die Synthesen von R. Pschorr in der Phenanthren-Reihe, die eine für die Struktur-Erforschung der Morphin-Alkaloide bzw. ihrer Abbauprodukte wichtige Grundlage schufen, einher. Freund⁷³⁾, auf den Arbeiten von Howard und Roser⁷⁴⁾ fußend, erhielt aus Thebain mit verd. Salzsäure die sekundäre Base Thebenin, bei der Spaltung mit Essigsäure-anhydrid neben Oxäthyl-methyl-amin das Acetylderivat eines stickstofffreien Produktes, des Thebaols, als Dimethyläther eines Trioxy-phenanthrens angesprochen. Daß es sich um das 3.6-Dimethoxy-4-oxyphenanthren handelte, erkannte Vongerichten⁷⁵⁾ durch Überführung

⁷⁰⁾ B. **30**, 2439 [1897]. ⁷¹⁾ B. **36**, 3067 [1903]. ⁷²⁾ Dissertat., Jena 1906.

⁷³⁾ B. **30**, 1357 [1897], **32**, 168 [1899]. ⁷⁴⁾ B. **17**, 527 [1884], **19**, 1597 [1886].

⁷⁵⁾ B. **35**, 4410 [1902].

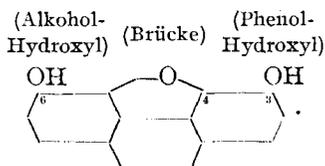
des Thebaols in das von Pschorr⁷⁶⁾ synthetisch erhaltene 3.4.6-Trimethoxy-phenanthren=Methyl-thebaol:



Das Kodeinon bot nun Knorr die Möglichkeit, die Brücke zu schlagen zwischen Thebain und Morphin. Bei der Behandlung mit Essigsäure-anhydrid entstand aus Kodeinon das Diacetylprodukt eines Methoxy-dioxy-phenanthrens, das beim Ersatz der Acyle durch Methylgruppen gleichfalls das 3.4.6-Trimethoxy-phenanthren lieferte⁷⁷⁾. Diese Beobachtung, wie auch die Tatsache, daß Kodeinon bei Behandlung mit Salzsäure Thebenin und Morphothebain lieferte, bestätigte die schon von Howard⁷⁸⁾, Roser⁷⁹⁾, Freund⁸⁰⁾ und Vongerichten⁸¹⁾ ausgesprochene Vermutung, daß Thebain zum Morphin und Kodein in einfacher Beziehung steht. Thebain ist durch Knorrs Versuche als Methyläther der Enolform des Kodeinons experimentell erkannt worden^{81a)}.

Wenn im Kodeinon die Gruppe CO—CH, im Thebain bei sonst gleicher Struktur der Komplex C(OCH₃) = C vorhanden war, so konnte man den Schluß ziehen, daß bei der von Freund beobachteten Umwandlung des Thebains in Thebenin und Morphothebain als primäres Produkt der Verseifung Kodeinon entsteht. In der Tat konnte Knorr⁸²⁾ Thebain durch vorsichtige Behandlung mit verd. Schwefelsäure in Kodeinon überführen.

Die Erkennung der geschilderten strukturellen Beziehungen gab die Möglichkeit, die bei dem Abbau des Thebains durch Freund und bei der Synthese des Methyl-thebaols durch Pschorr gewonnenen Ergebnisse für das Morphin und Kodein zu verwerten und eine Reihe wichtiger Schlüsse, z. B. für die Stellung des alkoholischen Hydroxyls, zu ziehen. Für die drei Morphin-Sauerstoffe verschiedener Funktion konnte folgendes Schema entworfen werden:



Da bei der so glatt verlaufenden Essigsäure-anhydrid-Spaltung des Thebains und Kodeinons 4 Hydroxyle resultierten — drei in den Trioxy-phenanthren-Derivaten und eines im Hydramin — glaubte Knorr annehmen zu dürfen, daß der Hydramin-Rest durch den Brücken-Sauerstoff in Stelle 4 an den Phenanthren-Kern geknüpft sei. Aus diesem Brücken-Sauerstoff konnten bei Essigsäure-anhydrid-Spaltung zwei Hydroxyle hervorgehen:

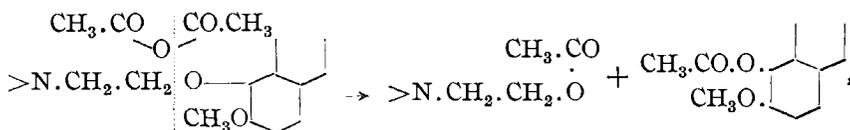
⁷⁶⁾ B. **35**, 4400 [1902]. ⁷⁷⁾ B. **36**, 3074 [1903]. ⁷⁸⁾ B. **17**, 527 [1884].

⁷⁹⁾ Howard und Roser, B. **19**, 1596 [1886].

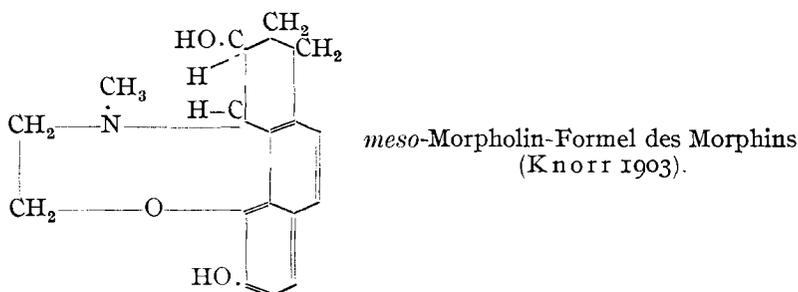
⁸⁰⁾ B. **30**, 1357 [1897], **32**, 168 [1899]. ⁸¹⁾ B. **35**, 4410 [1902], **33**, 355 [1900].

^{81a)} Siehe hierzu H. Wieland und P. Garbsch, B. **59**, 2490 [1926].

⁸²⁾ B. **39**, 1409 [1906].



Diese Überlegung und die Verwertung früherer experimenteller Ergebnisse führten zur Aufstellung der *meso*-Morpholin-Formel des Morphins⁸³⁾ vom Jahre 1903:



Daß sie nicht alle Beobachtungen deuten und somit nicht restlos befriedigen konnte, darauf wies Knorr selbst hin. So war besonders die Existenz der 4 optisch-aktiven Methyl-morphimethine nicht ungezwungen zu erklären.

Aber auch andere Ergebnisse sprachen bald gegen die *meso*-Morpholin-Formel. So lag Veranlassung vor zu der Annahme, daß der bei der Spaltung auftretende basische Rest überhaupt nicht als primäres Reaktionsprodukt angesprochen werden darf. Um diese Frage zu klären, wurden verschiedene Spaltungen genauer untersucht. Bei der Wiederholung der Umsetzung des Methyl-morphimethins mit gasförmigem Chlorwasserstoff ließ sich als Spaltprodukt Chloräthyl-dimethyl-amin, bzw. daraus gebildetes Tetramethyl-äthylendiamin — das Freund⁸⁴⁾ aus Thebain-Jodmethylat und starker Natronlauge schon erhalten hatte — und Äthanol-dimethyl-amin nachweisen⁸⁵⁾. Die Entstehung der letztgenannten Basen aus Chloräthyl-dimethyl-amin konnte experimentell sichergestellt werden durch den Befund⁸⁶⁾, daß dieses eine Polymerisation zu Dimethyl-piperazin-Dichlormethylat erleidet, welches beim Kochen mit Alkalien in Acetylen, Tetramethyl-äthylendiamin und Äthanol-dimethyl-amin zerfällt. Mit Natriumäthylat spalteten sich α - und β -Methyl-morphimethin in Methylmorphol und β -Dimethylamino-äthyläther, $(\text{CH}_3)_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3$, dessen Konstitution durch die Synthese erhärtet wurde⁸⁷⁾. Ebenso wichtig war die Beobachtung, daß Thebain-Jodmethylat und Kodein-Jodmethylat durch einfaches Erhitzen mit Alkohol auf 150–160° eine völlige Aufspaltung in Dimethylamino-äthyläther und Thebaol bzw. Methoxy-4.6-dioxy-phenanthren erfuhren. Die entstandenen Ätherbasen sah Knorr nicht als primäre Spaltprodukte an. Er glaubte sich vielmehr zu der Annahme berechtigt, daß der dreigliedrige Seitenring des Morphins in Form

⁸³⁾ B. **36**, 3074 [1903].

⁸⁴⁾ B. **30**, 1387 [1897].

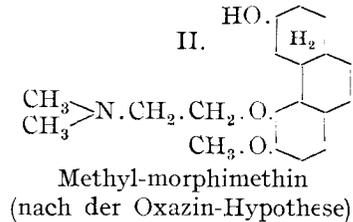
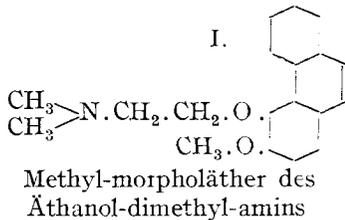
⁸⁵⁾ B. **37**, 3494 [1904].

⁸⁶⁾ B. **37**, 3507 [1904].

⁸⁷⁾ B. **37**, 3504 [1904].

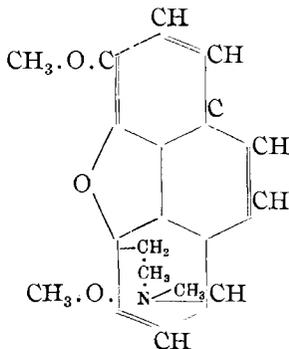
einer ungesättigten Verbindung, z. B. als Vinyl-dimethyl-amin, $(\text{CH}_3)_2\text{N}\cdot\text{CH}:\text{CH}_2$, abgelöst wird und sekundär mit Alkohol oder Essigsäure Alkohol- oder Ätherbasen erzeugt. Danach wäre die Bildung der Hydramine bei der Morphol-Spaltung ein sekundärer Vorgang.

Diese Ergebnisse und die Tatsache, daß von Knorr zum Vergleich synthetisch gewonnene Phenanthroläther, z. B. I, im Gegensatz zum Methyl-



morphimethin (II) gegen Natriumäthylat sich beständig erwiesen, ließen die Oxazin-Formel des Morphins als unhaltbar erscheinen. Knorr entschied sich daher für die *meso*-Sauerstoff-Brücke und nahm für den Komplex $-\text{C}_2\text{H}_4\cdot\text{N}\cdot\text{CH}_3$ eine Bindung an Kohlenstoff-Atome des Phenanthren-Kerns an⁸⁸). Daß auch ohne Sauerstoff-Bindung der stickstoff-haltige Rest sich ablösen kann, bewiesen die gemeinsam mit Pschorr ausgeführten Spaltungen des Thebainons. Dieses Keton hatte Pschorr⁸⁹) durch Reduktion des Thebains mit Zinnchlorür in stark salzsaurer Lösung erhalten und den Beweis erbracht, daß in ihm ein indifferentes Sauerstoff-Atom nicht vorhanden ist. Das Thebainon — das übrigens Knorr auch aus Kodeinon darstellte⁹⁰) — ließ sich bei den Versuchen von Knorr und Pschorr⁹¹) zu Oxäthyl-dimethylamin abbauen, trotzdem also der Komplex $-\text{C}_2\text{H}_4\cdot\text{N}\cdot\text{CH}_3$ durch Kohlenstoff-Bindung an dem Phenanthren-Kern haftete.

Zu der Ansicht, daß der basische Rest nicht durch das indifferente Sauerstoff-Atom an den Phenanthren-Kern gekettet war, diese vielmehr in einer dem Morphenol entsprechenden Form gebunden ist, kam auch Freund⁹²). Die Ergebnisse der Untersuchungen über die Einwirkung Grignardscher Lösungen auf Thebain veranlaßten ihn zu der Aufstellung nachstehender hypothetischer Thebain-Formel, bei welcher der Nebenring als *para*-Brücke in einen reduzierten Benzol-Kern, fixiert in 5 und 8, eingegliedert ist:



Thebain-Formel 1905
(Freund).

⁸⁸) B. 38, 3148 [1905].

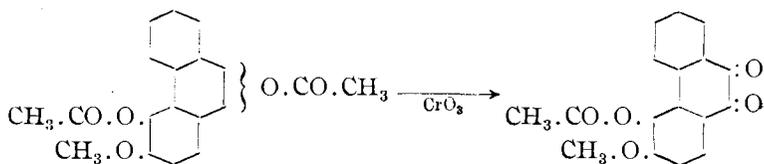
⁸⁹) B. 38, 3160 [1905].

⁹⁰) B. 38, 3172 [1905].

⁹¹) B. 38, 3172 [1905].

⁹²) B. 38, 3234 [1905].

War nun die Sauerstoff-Bindung des Nebenringes ausgeschlossen, so harrte die Frage nach dessen Haftstellen am Phenanthren-Rest noch immer der experimentellen Klärung. Hier gaben Versuche mit dem Oxy-kodein Auskunft. Mit W. Schneider⁹³⁾ unterwarf Knorr diese Base dem Hofmannschen Abbau, der analog dem des Kodeins verlief. Mit heißer Natronlauge entstand aus dem Jodmethylat des Oxy-kodeins das dem Methyl-morphimethin entsprechende „Oxymethyl-morphimethin“, welches mit Essigsäure-anhydrid Oxäthyl-dimethyl-amin und Methyl-diacetyl-trioxy-phenanthren lieferte. Letztgenannte Verbindung konnten Knorr und Hörlein⁹⁴⁾ durch Oxydation in das Methyl-acetyl-morpholchinon (= 3-Methoxy-4-acetoxy-phenanthrenchinon) Vongerichtens⁹⁵⁾ überführen:



Die als Oxy-methyl-morphimethin bezeichnete Base erkannten die gleichen Forscher⁹⁶⁾ als Keton — ein Ergebnis, das auch Pschorr gleichzeitig erzielte⁹⁷⁾ — und nannten sie nunmehr Keto-dihydro-methyl-morphimethin. Sie lieferte eine Monoacetylverbindung. Da das Oxy-kodein aber zwei Alkohol-Hydroxyle enthält, so war zu erkennen, daß der bei der Oxydation des Kodeins zu Oxy-kodein eingetretene Sauerstoff im Keto-dihydro-methyl-morphimethin nicht in Hydroxyl-Form vorhanden war. Er erschien aber bei Spaltung der Base als Phenol-Hydroxyl an der „Brücke“ des Phenanthren-Kerns. Die Bildung des Keto-dihydro-methyl-morphimethins aus Oxy-kodein verglichen Knorr und Hörlein mit der Toxin-Spaltung der China-Alkaloide oder dem Übergang des Narkotin-Jodmethylates in Narcein und hielten es auf Grund der vorstehend geschilderten Versuche für erwiesen, daß der Stickstoff des Seitenringes in den Morphin-Alkaloiden mit dem Kohlenstoff-Atom 9 oder 10 des Phenanthren-Kerns verbunden ist. Der Mechanismus der Apo-morphin-Bildung, von der gleich die Rede sein soll, wies auf die Stelle 9 hin.

Eine Aufklärung über die andere Haftstelle des Nebenringes schienen Versuche zu erbringen, die Pschorr in der Zwischenzeit mit dem Apo-morphin angestellt hatte. Apo-morphin entsteht aus Morphin durch eine anscheinend sehr einfache Reaktion, nämlich durch Wasser-Abspaltung mit Hilfe von Säuren, Zinkchlorid usw.⁹⁸⁾ Pschorr erhielt aus Apo-morphin auf dem Wege des Hofmannschen Abbaus eine Dimethoxy-phenanthren-carbonsäure, als 3,4-Dimethoxy-8-carbonsäure identifiziert⁹⁹⁾. Sie wurde zu diesem Zweck nach der Methode von Curtius in das Amin übergeführt, dieses diazotiert und das gewonnene Phenanthrol-Derivat methyliert. Das Reaktionsprodukt erwies sich als identisch mit dem synthetisch erhaltenen¹⁰⁰⁾

⁹³⁾ B. **39**, 1414 [1906]. ⁹⁴⁾ B. **39**, 3252 [1906]. ⁹⁵⁾ B. **31**, 52 [1898].

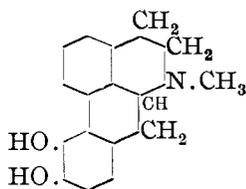
⁹⁶⁾ B. **40**, 2042 [1907]. ⁹⁷⁾ Pschorr und Einbeck, B. **40**, 1980 [1907].

⁹⁸⁾ Matthiessen, Wright und Meyer, B. **4**, 121 [1871]; Ann. Suppl. **7**, 172, 364 [1870].

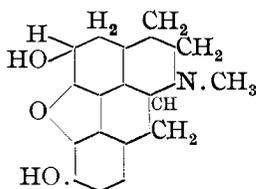
⁹⁹⁾ Pschorr, Einbeck und Spangenberg, B. **40**, 1998 [1907].

¹⁰⁰⁾ Pschorr und Busch, B. **40**, 2001 [1907].

3.4.8-Trimethoxy-phenanthren. In Übertragung der so gewonnenen Erkenntnis auf das Morphin fand Pschorr die bereits früher¹⁰¹⁾ mit hypothetischer Annahme der Haftstellen des Seitenringes aufgestellte „Pyridin“-Formel des Morphins bestätigt:



Apo-morphin
(Pschorr, 1902).



„Pyridin“-Formel des Morphins
(Pschorr, 1902, 1907).

Die experimentellen Befunde der Apo-morphin-Versuche waren allerdings nicht ohne weiteres auf das Morphin-Molekül zu übertragen, hatten doch Knorr und Pschorr¹⁰²⁾ nachgewiesen, daß die beim Abbau des Morphothebains gefundene Phenanthren-carbonsäure nicht identisch war mit der von Pschorr und Massaciu¹⁰³⁾ in analoger Weise aus Thebenin erhaltenen. Daraus war zu schließen, daß entweder bei der Entstehung des Thebenins oder bei der des Morphothebains Verschiebungen in der Stellung der Substituenten des Thebains stattgefunden haben mußten. Wenn also auch für das unter ähnlichen Bedingungen (wie Morphothebain aus Thebain) aus Morphin gewonnene Apo-morphin eine Wanderung der Substituenten denkbar war, so bezeichnete Pschorr die Haftstelle der Seitenkette des Morphins am Kohlenstoff-Atom 8 — wie es in der „Pyridin“-Formel zum Ausdruck kommt — doch als die wahrscheinlichste.

Bei der Untersuchung des durch Oxydation von Pseudo-kodein entstehenden Pseudo-kodeinons erzielten Knorr und Hörlein¹⁰⁴⁾ kurz darauf Ergebnisse, die gegen die Pyridin-Formel sprachen. Das Jodmethylat des Pseudo-kodeinons erleidet beim Erhitzen mit Alkohol eine Aufspaltung in ein Methyl-trioxy-phenanthren, das sich in das 3.4.8-Trimethoxy-phenanthren überführen ließ. Da aus dem isomeren Kodeinon bei der gleichen Behandlung das 3.4.6-Trimethoxy-phenanthren entsteht, so mußte bei der schon unter dem Einfluß verd. Schwefelsäure erfolgenden Überführung von Kodein in Pseudo-kodein eine Wanderung des alkoholischen Hydroxyls von 6 nach 8 stattgefunden haben. Daß die Haftstellen des Nebenringes dabei keine Änderung erfahren hatten, ging daraus hervor, daß Kodein und Pseudo-kodein das gleiche Desoxy-kodein lieferten¹⁰⁵⁾. Die von Knorr und Hörlein¹⁰⁶⁾ weiter festgestellte Tatsache, daß das Pseudo-kodeinon durch Essigsäure-anhydrid größtenteils in Triacetyl-thebain umgewandelt wird, wies darauf hin, daß auch beim Übergang von Thebain in Thebenin die gleiche Verschiebung des Alkohol-Hydroxyls eingetreten ist. Pseudo-kodein und Thebenin sind also Derivate des 3.4.8-Trioxy-phenanthrens.

Die Kohlenstoffkette des Nebenringes kann nach diesen Versuchen bei Morphin, Kodein und Thebain nicht am Kohlenstoff-Atom 8 des Phenanthren-Kerns haften. Die beim Apo-morphin erzielten Ergebnisse dürfen

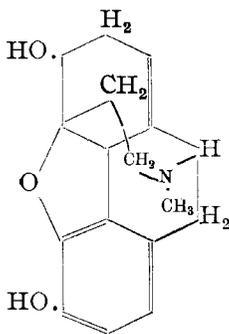
¹⁰¹⁾ Pschorr, Jäckel und Fecht, B. **35**, 4377 [1902].

¹⁰²⁾ B. **38**, 3153 [1905]. ¹⁰³⁾ B. **37**, 2780 [1904]. ¹⁰⁴⁾ B. **40**, 3341 [1907].

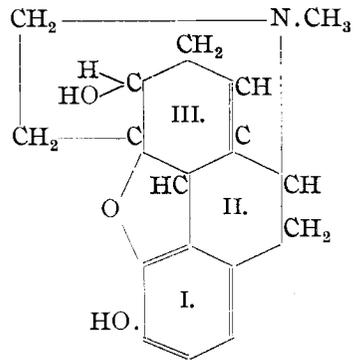
¹⁰⁵⁾ B. **40**, 376 [1907]. ¹⁰⁶⁾ B. **40**, 2032 [1907].

nicht auf das Morphin übertragen werden. Die Apo-morphin-Bildung ist ein Komplex verschiedener Reaktionen. Neben der Abspaltung der alkoholischen Hydroxylgruppe findet eine Aufrichtung des Sauerstoffs der ätherartigen Brücke statt, der reduzierte Ring im Morphin verwandelt sich zu gleicher Zeit in einen aromatischen, und eine Haftstelle des stickstoffhaltigen Ringes wandert nach Stelle 8 des Phenanthren-Kerns.

Ein direkter experimenteller Nachweis der zweiten Haftstelle des Nebenringes konnte nicht erbracht werden; doch erlaubten die Ergebnisse der geschilderten Versuche mit ziemlicher Sicherheit einen Rückschluß auf die Bindungsverhältnisse im Morphin-Molekül. Außer dem Kohlenstoff-Atom 8 kam auch 6 als Haftstelle des Nebenringes nicht in Frage, wie aus der Kodeinon-Bildung zu schließen war. In Stelle 7 ließ sich nach der Claisenschen Reaktion eine CH_2 -Gruppe nachweisen¹⁰⁷⁾. Somit blieb als Haftstelle das Kohlenstoff-Atom 5 übrig, zumal die Spaltungsreaktionen des Methyl-morphimethins darauf hinwiesen, daß die Seitenkette dem tetrahydrierten Kern III angegliedert ist. Auch die Bildung von Pyren aus Thebenin findet nur so eine Erklärung. Diese Überlegungen führten zu der folgenden Morphin-Formel¹⁰⁸⁾:



„Brückenring-
Formel“
des Morphins
(Knorr und
Hörlein, 1907)



(andere Schreibweise).

Diese Formel ließ die Erklärung aller bekannten Reaktionen des Morphins zu. Bei ihrer Konstruktion mit Atommodellen konnte man erkennen, daß der Siebenring, dem der Stickstoff angehört, infolge der Hydrierungsstufe der Benzol-Kerne II und III nur eine geringe Spannung aufweist, die im Thebain mit dem dihydrierten Kern III erheblich wächst und bei dem Übergang dieses Kernes in einen wahren Benzol-Kern (Thebenin-, Morphothebain- und Apo-morphin-Bildung) zur Ablösung des Brückenrings führen muß. Die aliphatische Doppelbindung im Kern III nahm Knorr besonders mit Rücksicht auf den Keton-Charakter der Methinbase aus Oxy-kodein an, der seine Erklärung nur in der Hydrierungsstufe von Kern II finden kann. Wenn es auch Beobachtungen gibt, die gegen die aliphatische Doppelbindung zu sprechen scheinen (schwere Hydrierung, Spaltung mit Bromcyan¹⁰⁹⁾, so lassen sich auf der anderen Seite wieder bestimmte Reaktionen, z. B. bei den

¹⁰⁷⁾ B. 40, 3353 [1907].

¹⁰⁸⁾ Knorr und Hörlein, loc. cit.; Faltis befürwortete die gleiche Auffassung von der Angliederung des Nebenringes im Morphin (Pharmaz. Post 1906, Nr. 31/32, zitiert nach Knorr und Hörlein).

¹⁰⁹⁾ von Braun, B. 47, 2312 [1914], 52, 1999 [1919].

Studien von E. Speyer in der Oxy-kodeinon-Reihe¹¹⁰), mit der Annahme der aliphatischen Doppelbindung besser erklären als etwa mit einer Diagonalbindung. Vielleicht ist die sterische Lagerung des Nebenringes mit der Erschwerung bestimmter Reaktionen in Verbindung zu bringen.

b) Isomerie-Verhältnisse von Morphin, Kodein und Abkömmlingen.

Innig verknüpft mit den vorstehend beschriebenen Arbeiten sind eingehende Versuche Knorrs über die Isomerie-Verhältnisse der Morphin-Alkaloide und ihrer Abbauprodukte. Ihre Aufklärung konnte als Prüfstein für die Richtigkeit der Morphin-Formel dienen. Auch hier geht das Studium des Morphins mit dem des Kodeins Hand in Hand. Die isomeren Basen wurden meist durch die Hydrolyse der bei Substitution der alkoholischen Hydroxylgruppe durch Halogen entstehenden Halogenderivate (Chloromorphid und Chlorokodid, Bromomorphid und Bromokodid) gewonnen. Die direkte Umwandlung, z. B. durch Einwirkung von Säuren, ist nur selten möglich (Kodein und Pseudo-kodein). Die Kodeine waren außerdem durch Methylierung der entsprechenden Morphine zugänglich. Mit Knorr ungefähr gleichzeitig bearbeiteten Schryver und Lees die gleichen Probleme. Da sie den entdeckten Isomeren zum Teil andere Bezeichnungen beilegte, so ist die Nomenklatur nicht ganz einheitlich.

Morphin existiert — außer in der lange bekannten Form Sertürners — in drei isomeren Formen. Bei der Hydrolyse von Bromomorphid entstanden α - und β -Iso-morphin¹¹¹). Ein neues Isomeres, das γ -Iso-morphin, beobachteten Knorr und Oppé¹¹²) bei der Hydrolyse des α -Chloromorphids — ein isomeres β -Chloromorphid gewann Knorrs Schüler Ach¹¹³) — fast gleichzeitig mit den obengenannten englischen Forschern, die ihm den Namen Neo-isomorphin gaben¹¹⁴). In der Reihe der Kodeine hatte L. Merck¹¹⁵) durch Behandlung des von Robiquet¹¹⁶) entdeckten Kodeins mit verd. Schwefelsäure das Pseudo-kodein erhalten. Knorr und Hörlein¹¹⁷) konnten es auch bei der Einwirkung von siedendem Wasser auf Chlorokodid beobachten, als sie den Versuch von Göhlich¹¹⁸), der Kodein auf diese Weise darstellte, unter etwas anderen Verhältnissen wiederholten. Unter den Hydrolyseprodukten des Bromokodids entdeckten Schryver und Lees¹¹⁹) eine weitere isomere Form, das Iso-kodein, Knorr und Hörlein einige Jahre später ein viertes Isomeres¹²⁰). Bei dem Versuch, reines Iso-kodein durch Hydrolyse des Bromokodids darzustellen, fiel ihnen eine isomere Base in die Hand, die sie im Hinblick auf die nahen Beziehungen zum Pseudo-kodein als Allo-pseudokodein bezeichneten. Den gleichen Stoff erhielten Schryver und Lees durch Methylierung von β -Iso-morphin und nannten ihn β -Iso-kodein. Nach den Versuchen von Knorr, Hörlein und Oppé lassen sich also aus den Halogenderivaten bei geeigneten Versuchsbedingungen drei Isomere nebeneinander fassen. So aus α - und β -Chlorokodeid die drei isomeren Kodeine,

¹¹⁰) Ztschr. angew. Chem. **35**, 320 [1922]; A. **430**, 17 [1923]; B. **57**, 1422 [1924].

¹¹¹) Schryver und Lees, Journ. chem. Soc. London **77**, 1024 [1900], **79**, 562 [1901]; Lees, Journ. chem. Soc. London **91**, 1408 [1907].

¹¹²) B. **41**, 975 [1908]. ¹¹³) B. **40**, 4282 [1907].

¹¹⁴) Lees und Tutin, Proceed. chem. Soc. London **22**, 257 [1906].

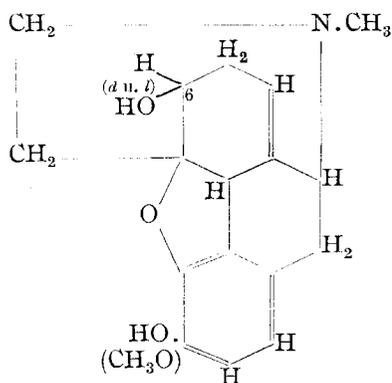
¹¹⁵) Arch. Pharmaz. **229**, 161 [1891]. ¹¹⁶) Ann. Chim. Phys. **51**, 259 [1832].

¹¹⁷) B. **39**, 4409 [1906]. ¹¹⁸) Arch. Pharmaz. **231**, 262 [1893].

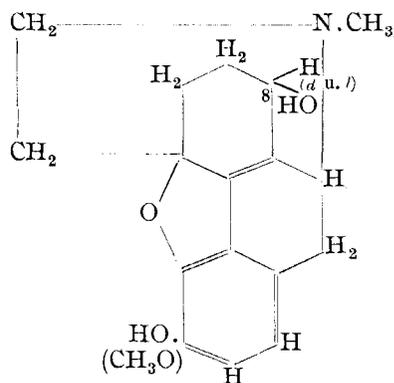
¹¹⁹) Journ. chem. Soc. London **79**, 576 [1901]. ¹²⁰) B. **40**, 3844 [1907].

aus α -Chloromorphid die drei isomeren Morphine. Kodein und Morphin bildeten sich dagegen nicht¹²¹⁾. Wie die Chlorokodide verhielt sich das Jodokodid¹²²⁾.

Die nähere Aufklärung über die Ursache der Isomerien verdanken wir Knorrs Arbeiten. In der Absicht, den Nachweis zu erbringen, daß allen Kodeinen das gleiche Kohlenstoff-Stickstoff-System zugrunde liegt, führten Knorr und Hörlein¹²³⁾ sie in die Chlorverbindungen über und reduzierten diese mit Zinkstaub und Salzsäure oder Natrium und Alkohol. In allen Fällen entstand das gleiche Desoxy-kodein. Die Art der Isomerie ging aus den Versuchen der Oxydation hervor. Kodein und Iso-kodein lieferten mit Chromsäure und Schwefelsäure Kodeinon¹²⁴⁾, Pseudo-kodein und Allo-pseudokodein Pseudo-kodeinon¹²⁵⁾. Mit dem Verschwinden der Hydroxylgruppe hörte also die Isomerie innerhalb der genannten Paare auf. Früher wurde bereits erwähnt, daß bei dem Abbau des Kodeinons 3.4.6-Trimethoxyphenanthren, bei dem des Pseudo-kodeinons das 3.4.8-Isomere gewonnen wurde. Der Unterschied des Kodeins und Iso-kodeins einerseits und des Pseudo-kodeins und Allo-pseudokodeins andererseits beruht also darauf, daß bei erstgenanntem Paar die alkoholische Hydroxylgruppe am Kohlenstoff-Atom 6, bei letztgenanntem am Kohlenstoff-Atom 8 steht. Da aus den beschriebenen Oxydationsversuchen hervorgeht, daß Kodein und Iso-kodein bzw. Pseudo-kodein und Allo-pseudokodein strukturidentisch sind, so muß ihre Isomerie auf die Asymmetrie der Kohlenstoff-Atome 6 bzw. 8 zurückgeführt werden. Die Isomerie-Verhältnisse sind also durch folgende Formeln wiederzugeben:



Morphin und α -Iso-morphin
(Kodein und Iso-kodein)



β -Iso-morphin und γ -Iso-morphin
(Allo-pseudokodein u. Pseudo-kodein)

Die Zugehörigkeit der Kodeine und Morphine war bereits ermittelt, somit auch die Isomerie der letzteren jetzt erkannt. α -Iso-morphin entspricht dem Iso-kodein, β -Iso-morphin dem Allo-pseudokodein und γ -Iso-morphin dem Pseudo-kodein¹²⁶⁾. Auch die Konstitution der nachstehend zusammen-

¹²¹⁾ B. **41**, 969 [1908]. ¹²²⁾ Knorr und Hartmann, B. **45**, 1350 [1912].

¹²³⁾ B. **40**, 376, 2032 [1907].

¹²⁴⁾ Knorr und Ach, B. **36**, 3067 [1903]; Knorr und Hörlein, B. **40**, 4889 [1907].

¹²⁵⁾ Knorr, Hörlein und Grimme, B. **40**, 3844 [1907].

¹²⁶⁾ Knorr und Oppé, B. **41**, 975 [1908].

gestellten isomeren Methyl-morphimethine, deren Auftreten früher wichtige Hinweise für die Existenz der isomeren Alkaloide gegeben und deren Abbau solch große Bedeutung für die Struktur-Erforschung erlangt hatte, war nunmehr geklärt.

α -Methyl-morphimethin ist das am längsten bekannte Isomere¹²⁷⁾.

β -Methyl-morphimethin erhielt Knorr¹²⁸⁾, als er die Essigsäure-anhydrid-Spaltung des α -Isomeren genauer untersuchte, zunächst als öliges Nebenprodukt, dessen Jodmethylat sich von dem Ausgangsmaterial unterschied. Hesse hatte dieses Isomere in der Hand, ohne die optische Isomerie zu erkennen. Die Umlagerung der α - in die β -Form geht schon beim Erhitzen mit Wasser oder Natronlauge¹²⁹⁾, ja schon beim einfachen Erwärmen vor sich¹³⁰⁾.

α - und β -Methyl-morphimethin sind also Abbauprodukte des Kodeins bzw. Morphins.

γ -Methyl-morphimethin haben Schryver und Lees¹³¹⁾ durch Kochen von Iso-kodein-Jodmethylat mit Natronlauge hergestellt.

δ -Methyl-morphimethin entstand aus dem γ -Isomeren durch Umlagerung mit alkoholischer Natronlauge (Knorr und Haworth¹³²⁾).

γ - und δ -Methyl-morphimethin leiten sich also vom Iso-kodein ab.

ϵ -Methyl-morphimethin. Dieses Isomere beobachteten Knorr und Hörlein¹³³⁾ bei der Spaltung des Pseudo-kodein-Jodmethylates mit heißer Natronlauge. Es läßt sich nicht isomerisieren.

ζ -Methyl-morphimethin stellten Knorr, Hörlein und Grimme¹³⁴⁾ in analoger Weise aus Allo-pseudokodein her. Es läßt sich gleichfalls nicht isomerisieren.

Ein Gesamtbild der von Knorr erkannten Isomerie-Verhältnisse gibt das Schema auf Seite 27 wieder.

Die vorstehende Schilderung bringt nur die wichtigsten Ergebnisse der Morphin-Studien Knorrs. Sie läßt kaum die Fülle des unermülich, in edlem Wettstreit mit anderen, auf dem gleichen Gebiet tätigen Forschern, herbeigebrachten experimentellen Materials erkennen. Sind doch allein über die Morphin-Formel 24 Mitteilungen in den Berichten unserer Gesellschaft niedergelegt. Berücksichtigt man, daß daneben die Arbeiten auf dem Tautomerie- und Pyrazol-Gebiet einhergingen und auch andere Themen (z. B. Pyrrol-Verbindungen¹³⁵⁾) eine Bearbeitung fanden, so erscheint die Schaffensfreude Knorrs im hellsten Lichte. Die theoretische Deutung der experimentellen Ergebnisse lag wohl nirgends schwieriger als bei den Morphin-Studien. Sie ist mit dem wissenschaftlichen Scharfsinn durchgeführt, den wir an Knorr gekannt haben.

Es darf nicht Wunder nehmen, daß eine so wichtige Frage wie die Konstitution des Morphins noch viele andere Forscher beschäftigte und unsere Besten — unter Verwertung der von Knorr erbrachten Grundlagen — sich in der Aufstellung von Morphin-Formeln versuchten. Es ist hier nicht der Ort, das Für und Wider derselben zu beleuchten. Wenn wir auch in Bezug auf die therapeutische Verwendung der Morphin-Alkaloide einigen wichtigen Neuerungen begegnen (Eukodal, Dikodid), so ist doch in chemischer Beziehung seit Knorr nichts grundlegend Neues gefunden worden. Erschwerend hat naturgemäß die Not der Kriegs- und Nachkriegszeit die Erforschung

¹²⁷⁾ Grimaux, Hesse, l. c. ¹²⁸⁾ B. **27**, 1144 [1894].

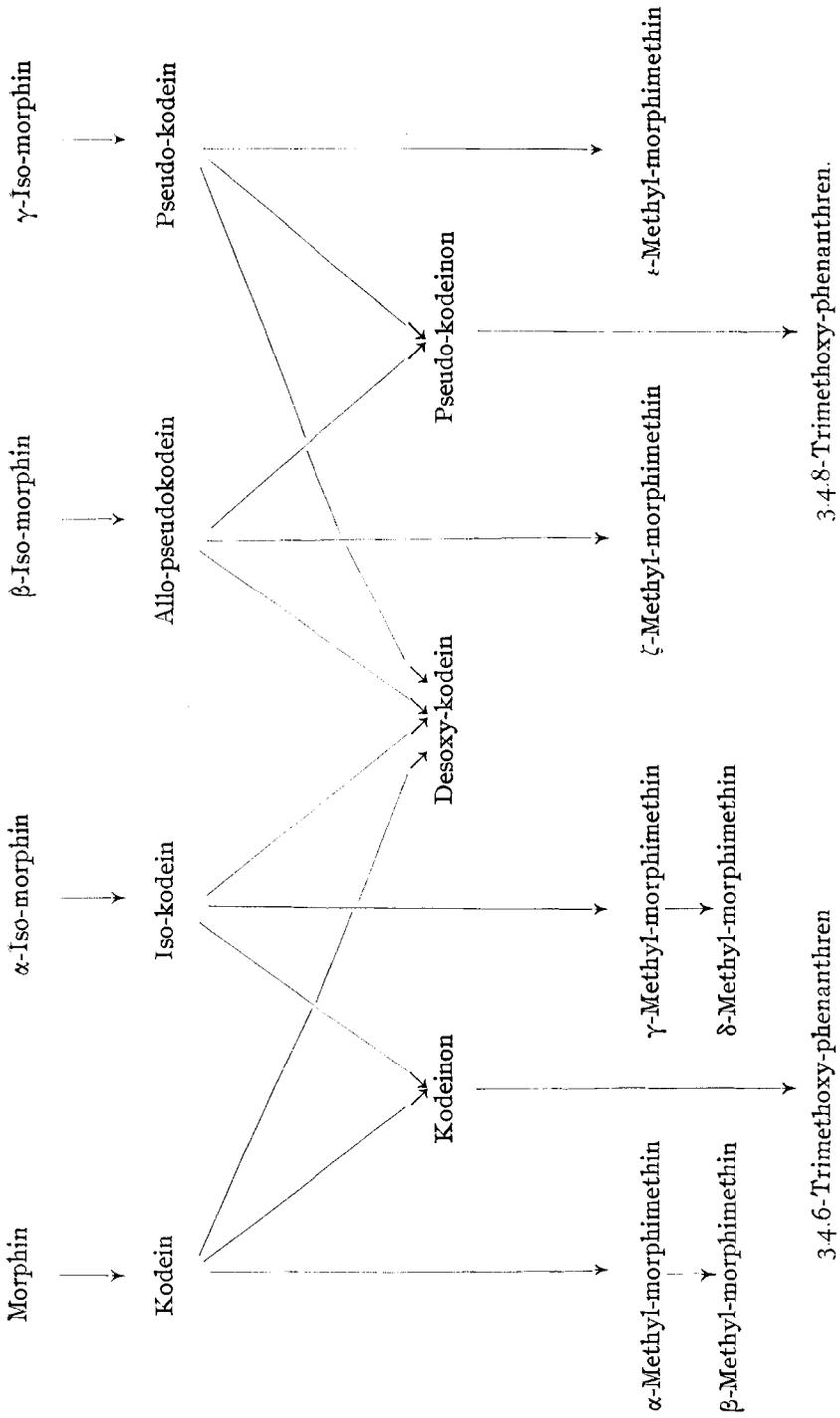
¹²⁹⁾ Knorr und Smiles, B. **35**, 3009 [1902].

¹³⁰⁾ Pschorr, Roth und Tannhäuser, B. **39**, 19 [1906].

¹³¹⁾ Journ. chem. Soc. London **79**, 577 [1901].

¹³²⁾ B. **35**, 3012 [1902]. ¹³³⁾ B. **39**, 4412 [1906]. ¹³⁴⁾ B. **40**, 3844 [1907].

¹³⁵⁾ A. **236**, 296 [1886]; B. **33**, 3801 [1900], **35**, 3001, 3008 [1902], **44**, 2758 [1911], **45**, 2626, 2631 [1912].



dieser wertvollsten Naturstoffe — zumindest in unseren Laboratorien — beeinflußt. Aber doch will es scheinen, als ob das Rüstzeug der organischen Arbeitsmethoden noch nicht vollkommen genug ist, dieses Problem zur endgültigen Lösung zu bringen. Wir harren noch des glücklichen Forschers, der die Konstitution des Morphins mit absoluter Sicherheit ergründet und uns die Synthese dieses königlichen Alkaloides schenkt. Knorrs Hoffnung¹³⁶⁾, daß „die Zeit nicht mehr fern sei, in der die letzten Schleier fallen werden, die das Geheimnis der Konstitution dieser interessanten Basen umhüllten“, ist nicht restlos in Erfüllung gegangen. Die Tatsache aber, daß die Morphin-Formel vom Jahre 1907 zwanzig Jahre nicht übertroffen worden ist und noch heute als Grundlage der experimentellen Forschung auf diesem Gebiet benutzt wird¹³⁷⁾, zeigt besser als alles andere das experimentelle Geschick und die Verstandesschärfe Ludwig Knorrs.

Doch zurück nach diesem Überblick über die wissenschaftlichen Früchte zum Persönlichen.

Immer mehr wuchsen Knorr und seine Familie mit den Jahren in Jena fest. 1901 schlug er eine Berufung nach Freiburg, 1910 eine solche nach Würzburg aus. So hoch schätzte er äußeren Vorteilen gegenüber die Freundschaften und Sympathien, die ihm und den Seinen im Jenaer Universitäts-Kreise entgegengebracht wurden.

In der Ausgestaltung des Laboratoriums durch Erweiterungsbauten und innere Verbesserungen kam ihm die Regierung in verständnisvoller Weise entgegen, so daß den Bedürfnissen des Unterrichts auch in den sich neu entwickelnden Wissenschaftszweigen durch Heranziehung jüngerer Dozenten im wesentlichen entsprochen werden konnte.

Allem Schönen mit lebhaftem Geist und Temperament zugewandt, hat Knorr seinen „Entdeckungsfahrten durch unerforschte Länder“, wie er seine Arbeiten gerne scherzhaft nannte, in den Ferien die schönsten Reisen hinzugefügt. Wissenschaftliche Kongresse führten ihn nach Rom, Paris, London und 1912 nach New-York und weiter in dem „long trip“ der deutschen Professoren in genußreicher Fahrt bis nach Kalifornien. Im Jahre darauf, mit Frau, Söhnen, Auto und Büchse nach Ceylon und Ägypten. Da war der gams- und hirschgerechte Jäger, der so leidenschaftlich die Jagd liebte, in seinem Element! Wurde auch kein Tiger erlegt, sondern nur ein Leopard mit dem Auto angefahren, so gab es doch genug Jagdgeschichten und herrliche Erinnerungen, die nachher dem Freundeskreis vorgelesen wurden.

Seine persönliche Freude am Sport jeder Art hat er in all diesen Jahren für andere nutzbar gemacht. Zu einer Zeit, wo an den meisten Hochschulen hiervon noch nicht viel zu sehen war, hat er für Stadt und Universität vorbildliche Sport- und Übungsplätze schaffen helfen. Da wurde denn auf den grünen Plätzen jenseits der Saale der Professor gänzlich zu Hause gelassen und im eifrig gepflegten Tennis-Turnier holte sich die ganze Familie, Vater, Mutter, Tochter und Söhne, Lorbeeren. Eine besondere Quelle der Freude und Erholung war für Knorr auch der jährliche Aufenthalt am Starnberger See, wo er nach dem Tode seiner Mutter den Besitz übernommen hatte. Hier war stets Jugend und heiteres Leben zu finden, und herzlich waren die Freunde willkommen, die der Weg nach München führte.

¹³⁶⁾ B. 40, 3350 [1907].

¹³⁷⁾ siehe z. B. die Studien von Friends Mitarbeiter E. Speyer, loc. cit.

Kriegszeit und letzte Jahre.

In dies überaus glückliches Familien- und Berufsleben griff jäh das schwere Geschick ein, das im August 1914 über unser Vaterland kam. Wir waren am 30. Juli mit zahlreichen Fachgenossen in Mühlheim zur Einweihung des Kohlen-Instituts der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft vereinigt, weit ausschauende Pläne wissenschaftlicher und technischer Forschung wurden erörtert, da meldeten vertrauliche Berliner Depeschen von der bedrohlichen Wendung der Dinge. Die Kriegserklärung am 1. August brachte das ungeheure Geschehen ins Rollen und riß jeden einzelnen in seinen Bann. Knorr, der nicht selbst Soldat gewesen war, glaubte am besten im Sanitätsdienst nützen zu können. Er erwirkte vom Bayerischen Kriegsministerium die Erlaubnis, eine Sanitätsautokolonne ausrüsten und ins Feld führen zu dürfen. Mit einer seine Kräfte verzehrenden Tatkraft betrieb er zusammen mit Gleichgesinnten die Ausrüstung und erreichte es, daß seine Wagen noch im August an die Front kamen. Zu einer Zeit, wo der Verwundeten-Transport noch mangelhaft war, konnten sie an verschiedenen Stellen wertvolle Hilfe leisten. Er war indes diesen Strapazen doch nicht gewachsen und mußte schwer erkrankt nach einigen Wochen heimkehren. Nach seiner Genesung stellte er sich für kriegschemische Aufgaben zur Verfügung und hatte bald die Genugtuung, durch seine Arbeiten dem Flugzeugbau und den Fliegertruppen nützen zu können. Gleichzeitig waren vier Söhne und ein Schwiegersohn im Felde, und es gab Aufregungen und Sorgen genug, die leider seine Gesundheit aufs neue stark erschütterten. Litt doch eine Natur wie die seine, die so ganz zum Leben eingestellt war, seelisch schwer unter dem eisernen Geschehen der Zeit. So traf ihn auch der Zusammenbruch des Jahres 1918 schwer, — er hatte ihm bis zuletzt seinen Optimismus entgegengesetzt.

Neue Pflichten, neue Aufgaben, das war das Beste und das Einzige, was in jenen schweren Tagen aufrecht erhalten konnte, und mit größter Hingabe hat Knorr sie damals auf sich genommen. Es kam eine außerordentliche Belastung für die Hochschulen: Den zurückkehrenden Kriegs-Teilnehmern mußte geholfen werden. Platz und Mittel waren zu schaffen, um regelmäßigen Unterricht trotz aller Hemmungen durchzuführen. In diesen Jahren hat Knorr der akademischen Jugend, der zeitlebens in guten Tagen sein Herz so warm entgegenschlug, die Treue gehalten, seine Person und seine Mittel ihr zur Verfügung gestellt, in Rat und Tat beigestanden, wo es ihm möglich war. Einst galt bei einem unvergeßlichen Erinnerungsfest des Jahres 1910 sein Trinkspruch „der Jugend, die trotz schäumender Lebenslust doch ernsten Sinnes das Auge auf die Ziele der Zukunft gerichtet hat“ — dieser Jugend hat er bis zuletzt ihre Zukunft wieder aufbauen helfen.

Wir kommen zum Ausklang. Wohl brachten Knorr die letzten Jahre, in denen das alte Jena durch die Revolution so ganz auf den Kopf gestellt war, neben vielen Schwierigkeiten noch manchen Höhepunkt: Die Verheiratung seiner Söhne Hans und Robert, der Wunsch der Berliner Freunde, ihm den Lehrstuhl Emil Fischers zu übertragen; doch traute er sich nicht mehr die Kraft zu, sich dieser neuen großen Aufgabe zu unterziehen. Bis zuletzt kam er seinen Verpflichtungen in Vorlesung und Unterricht mit Aufbietung aller Willenskräfte nach, und ein gütiges Geschick ersparte ihm ein schmerzliches Siechtum. Am 5. Juni 1921 endete der Tod nach kurzer Erkrankung dieses so reich gesegnete Leben.

Unvergessen aber werden sein Werk und seine edle Persönlichkeit in Wissenschaft und Freundeskreis fortwirken, unvergessen seinen Schülern und allen, die den von ihm ausgehenden Zauber kennen lernen durften.

P. Duden, H. P. Kaufmann.

Arbeiten von Knorr und seinen Mitarbeitern.

I. Synthesen heterocyclischer Verbindungen und verwandte Arbeiten.

1882. Über Piperyl-hydrazin, München (B. **15**, 859—861).
 1883. Neue Synthese von Chinolin-Derivaten (B. **16**, 2593—2596).
 1883. Einwirkung von Acetessigester auf Phenyl-hydrazin (B. **16**, 2597—2599).
 1884. Darstellung von Chinolin-Derivaten durch Einwirkung von Carboketonsäureestern oder deren Substitutionsprodukten und Homologen auf aromatische Amidokörper (B. **17**, 148—149).
 1884. Darstellung von Oxy-pyrazolen durch Einwirkung von Acetessigestern, ihren Substitutionsprodukten und Homologen auf Hydrazine (B. **17**, 149).
 1884. Synthese von Chinolin-Derivaten (B. **17**, 540—546).
 1884. Einwirkung von Acetessigester auf Hydrazin-Chinin-Derivate (B. **17**, 546—552).
 1884. Synthese von Pyrrol-Derivaten (B. **17**, 1635—1642).
 1884. Über die Konstitution der Chinizin-Derivate (B. **17**, 2032—2049).
 1884. Synthese von Furfuran-Derivaten aus dem Diacetbernsteinsäure-ester (B. **17**, 2863—2870).
 1884. (mit Otto Antrick): Zur Konstitutionsfrage des Chinolins (B. **17**, 2870—2880).
 1884. (mit Albert Blank): Einwirkung substituierter Acetessigester auf Phenylhydrazin (B. **17**, 2049—2052).
 1884. (mit Carl Bülow): Einwirkung von Succinyl-bernsteinsäureester auf Phenylhydrazin (B. **17**, 2053—2057); Einwirkung von Diacet-bernsteinsäureester auf Phenylhydrazin (B. **17**, 2057—2060).
 1885. Einwirkung des Diacetbernsteinsäure-esters auf Ammoniak und primäre Aminbasen (B. **18**, 299); Einwirkung des Diacetbernsteinsäure-esters auf Ammoniak (B. **18**, 1558—1567); Notiz über die Einwirkung von Diacetbernsteinsäure-ester auf Phenylhydrazin (B. **18**, 1568—1569).
 1885. (mit Albert Blank): Über die Einwirkung des Benzoyl-acetessigesters auf Phenylhydrazin (B. **18**, 311—317); Über die Einwirkung von Acet-benzal-essigester auf Phenylhydrazin (B. **18**, 931—935).
 1885. (mit Friedrich Joedicke): Über die Einwirkung des *p*- und *o*-Nitrobenzoyl-acetessigesters auf Phenylhydrazin (B. **18**, 2256—2263).
 1886. Ammoniak als Reagens auf Doppelketone der Stellung 1.8 (B. **19**, 46—49); Berichtigung (B. **19**, 3303).
 1886. (mit Karl Klotz): Reduktionsversuche mit Oxy-lepidin und Methyl-lepidon (B. **19**, 3299—3303).
 1886. Synthetische Versuche mit dem Acetessigester. Überführung des Diacetbernsteinsäure-esters und des Acetessigesters in Pyrrol-Derivate: Einwirkung von Ammoniak und primären Aminen auf den Diacetbernsteinsäure-ester. Überführung des Acetessigesters in Pyrrol-Derivate (A. **236**, 290—332).
 1887. Über die Isomerie der aus Benzoyl-acetessigester und Benzal-acetessigester gewonnenen Pyrazol-Derivate (B. **20**, 1096—1106); Über eine Umwandlung des Cinnamyl-hydrazins (B. **20**, 1107); Notiz zu der Abhandlung von M. Conrad und L. Limpach: „Synthesen von Chinolin-Derivaten mittels Acetessigester“ (B. **20**, 1397—1400); Synthetische Versuche mit dem Acetessigester: Überführung des Acetessigesters in Pyrazol-Derivate (A. **238**, 137—219).
 1887. (mit C. Klotz): Pyrazolon-Derivate aus Benzoyl-essigester (B. **20**, 2545—2550).

1888. Über die Identität des Phenyl-methyl-pyrazolons mit dem Phenyl-hydrazin-ketophenyl-methyl-pyrazolon und über die innere Anhydridbildung der Diphenyl-hydrazin-acetyl-glyoxylsäure und Diphenyl-hydrazin-dioxy-weinsäure (B. **21**, 1201 bis 1205); Synthetische Versuche mit dem Acetessigester (A. **245**, 357—382).
1888. (mit H. Laubmann): Über das Verhalten der Pyrazole und Pyrazoline (B. **21**, 1205—1213).
1889. Über die Konstitution der Carbo-pyrotitritsäure (B. **22**, 146—152).
1889. (mit W. Cavallo): Zur Kenntnis der Carbo-pyrotitritsäure (B. **22**, 153—158).
1889. Über eine neue Reihe von Abkömmlingen des Diacetbernsteinsäure-esters (B. **22**, 158—168); Verseifungsprodukte des Diacetbernsteinsäure-esters: Acetonyl-aceton und Diacet-bernsteinsäure (B. **22**, 168—172); Notiz zur Darstellung des Acetonyl-acetons aus dem Diacetbernsteinsäure-ester (B. **22**, 2100—2101).
1889. (mit H. Laubmann): Über das Verhalten der Pyrazole und Pyrazoline (B. **22**, 172—181).
1892. (mit P. Duden): Pyrazol-Derivate aus ungesättigten Säuren und Hydrazinen (B. **25**, 759—768).
1892. (mit H. Taufkirch): β -Methylamino-crotonsäure-anilid und seine Beziehung zu Antipyrin (B. **25**, 768—775).
1892. Zur Kenntnis des Acetessig-anilids (B. **25**, 775—778).
1893. Notiz über die Pyrazolin-Reaktion (B. **26**, 100—103).
1893. (mit P. Duden): Pyrazol-Derivate aus ungesättigten Säuren und Hydrazinen (B. **26**, 103—108); Pyrazol-Derivate aus ungesättigten Säuren und Hydrazinen (B. **26**, 109—111); Über die Isomerie der Diphenyl-pyrazole und der aus Benzoyl-acetessigester gewonnenen Pyrazol-Derivate (B. **26**, 111—116).
1894. Untersuchungen in der Pyrazolon-Reihe. Über die Konstitution des Pyrazols (A. **279**, 153—188); Über die Kondensation von Methyl-hydrazin mit β -Diketonen (A. **279**, 232—236).
1894. (mit Fritz Haber): Über die Konstitution des Diacetbernsteinsäure-esters (B. **27**, 1151—1167).
1894. (mit B. Reuter): Zur Kenntnis des Acetessig-anilids (B. **27**, 1169—1177).
1894. (mit B. Oettinger): Die Kondensation von Hydrazin mit Dimethyl-acetyl-aceton (A. **279**, 247—248).
1894. (mit M. Scheidt): Notiz über das Verhalten des Dibenzoyl-bernsteinsäure-esters beim Erhitzen (B. **27**, 1167—1168).
1894. (mit J. Schmidt): Über isomere Diacet-bernsteinsäuren (B. **27**, 1164).
1895. (mit R. v. Rothenburg): Bemerkungen zu den Abhandlungen von E. Buchner: „Über am Kohlenstoff phenylierte Pyrazole“ und von Isomerie-Fällen in der Pyrazol-Reihe (B. **28**, 688—696).
1895. (mit C. Walker): Weitere Bemerkungen zu den Abhandlungen von R. v. Rothenburg: „Isomerie-Fälle in der Pyrazol-Reihe“ und von C. Walker „The condensation-products of aromatic hydrazides of acetacetic ether“ (B. **28**, 701—714).
1895. Über die Kondensation von Benzoyl-aldehyd mit Hydrazin (B. **28**, 696—698); Über eine Bildungsweise des 4-Phenyl-pyrazols (B. **28**, 699—701); Über Abkömmlinge der Phenol-Form des 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolons (B. **28**, 706—714); Über den aromatischen Charakter der Pyrazole (B. **28**, 714—719).
1896. Über das Pyrazolon (B. **29**, 249—259); Erwiderung auf die Abhandlung von R. v. Rothenburg: „Isomerie-Fälle in der Pyrazol-Reihe“ (Journ. prakt. Chem. [2] **53**, 127—132); Untersuchungen in der Pyrazol-Reihe. Beiträge zur Kenntnis des Antipyrins (B. **29**, 958—962).
1896. (mit Th. Geuther): Über die Reduktion des Nitroso-antipyrins (A. **293**, 55—57).
1896. (mit P. Rabe): Über ein Additionsprodukt des Antipyrins mit Benzoylchlorid (A. **293**, 42—48).
1896. (mit Fr. Stolz): Über das Amino-antipyrin (A. **293**, 58—69).

1897. Über die Addition von Jodmethyl an Methyl-chinaldon (B. **30**, 922—926); Über das Verhalten des Sauerstoff-esters des Carbostyrils und α -Oxy- γ -Iepidins gegen Halogenalkyle (B. **30**, 929—933); Notiz über die Addition von Jodmethyl an Nitrosodimethylanilin (B. **30**, 933—936); Berichtigung (B. **30**, 1492); Über isomere Diacetbernsteinsäure-ester (B. **30**, 2387—2389).
1897. (mit E. Fertig): Über das Verhalten des α -Phenyl- γ -methoxy-chinofins gegen Jodmethyl (B. **30**, 937—940).
1897. (mit P. Rabe): Über ein Additionsprodukt des Methyl-chinaldons mit Benzoylchlorid (B. **30**, 927—928).
1900. Über eine bequeme Methode zur Darstellung des Acetonyl-acetons (B. **33**, 1219).
1900. (mit P. Rabe): Über das Auftreten von Zwischenprodukten bei der Synthese von Pyrrolen aus 1,4-Diketonen (B. **33**, 3801—3803).
1901. (mit Hermann Matthes): Über die Umwandlung der Pyrrole in Pyrroline (B. **34**, 3491—3502).
1902. (mit H. Lange): Über die Bildung von Pyrrol-Derivaten aus Isonitroso-ketonen (B. **35**, 2998—3008).
1903. Über intramolekulare Methyl-Wanderungen bei Pyrazol-Derivaten (B. **36**, 1272 bis 1274); Untersuchungen in der Pyrazol-Reihe: Beiträge zur Kenntnis des Antipyrins (A. **328**, 62—87).
1902. (mit E. Jochheim): Über das 1-Phenyl-3,4,4-trimethyl-5-oxy-pyrazolin und seine Umwandlung in 1-Phenyl-3,4,5-trimethyl-pyrazol (B. **36**, 1275—1278).
1903. (mit F. Müller): Verhalten des Nitroso-antipyrins gegen Hydrazin (A. **328**, 62—84).
1904. (mit P. Morentz): 3,5-Diamino-pyrazol (B. **37**, 3520—3525).
1904. (mit Pemsel): 3(5)-Amino-pyrazol (B. **37**, 2520—2524).
1904. (mit W. Treff und G. Lorentz): Amino-pyrazole: 4-Amino-pyrazol (B. **37**, 3520—3525).
1905. (mit H. Hörlein und P. Roth): Über Piperazin-Derivate aus Chloräthyl-methylamin und Chloräthyl-piperidin (B. **38**, 3136—3141).
1906. Über die Darstellung der *symm.* sekundären Hydrazine aus Antipyrin (B. **39**, 3265—3267).
1906. (mit K. Köhler): Über das *symm.* Dimethyl-hydrazin (B. **39**, 3257—3265).
1911. (mit K. Heß): Synthese des 2,4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrols — ein Beitrag zur Lösung der Konstitutionsfrage des Hämopyrrols (B. **44**, 2756—2767).

II. Studien über das Tautomerie-Problem.

1896. Studien über Tautomerie: Isomerie-Erscheinungen bei den Diacyl-bernsteinsäure-estern (A. **293**, 70—120).
1897. Über das Tautomerie-Problem (B. **30**, 2387) (Verhandl. Deutsch. Naturforsch. u. Ärzte **1897**, 89—91).
1898. Studien über Tautomerie (A. **303**, 133—149).
1898. (mit Caspari): Über einen Fall von Desmotropie bei dem 2-Acetyl-angelicalacton (A. **303**, 133—149).
1899. Studien über Tautomerie. Über isomere Diacyl-bernsteinsäure-ester und ihre reziproken Umwandlungen in homogene Systeme (A. **306**, 332—393).
1904. (mit H. Hörlein): Die Ammoniak-Reaktion in ihrer Anwendung auf die Enol-Formen des Diacetbernsteinsäure-esters (B. **37**, 3490—3493).
1904. Bemerkungen zur Konstitutionsfrage des Acetessigesters (B. **37**, 3488—3489).
1906. (mit William Hicks): Über einen neuen Fall von „Desmotropie“ (B. **39**, 3955 bis 3957).
1911. (mit H. Fischer): Über die Enol-Formen des Benzoyl-essigsäure-methylesters und Acetyl-acetons (B. **44**, 2767—2772).
1911. (mit O. Rothe und H. Averbek): Desmotropie beim Acetessigester (B. **44**, 1138—1157).
1911. (mit H. Schubert): Über eine colorimetrische Methode zur quantitativen Bestimmung von Enolen in allelotropischen Gemischen (B. **44**, 2772—2778).

III. Arbeiten in der Morphin-Gruppe (einschl. Hydramine, Morpholine und verwandte Verbindungen).

1889. Zur Kenntnis des Morphins (B. **22**, 181—185); Zur Kenntnis des Morphins (B. **22**, 1113—1119); Synthesen in der Oxazin-Reihe (B. **22**, 2081—2095).
1897. Über den Amino-äthylalkohol (B. **30**, 909—915); Über Diäthanolamin (B. **30**, 916—918); Über Triäthanolamin (B. **30**, 918—921).
1898. (mit H. Matthes): Über das Äthanol-methylamin und Diäthanolamin (B. **31**, 1069—1072).
1898. (mit W. Schmidt): Über Alkohol-Basen aus Äthylamin (B. **31**, 1072—1077).
1898. Beiträge zur Kenntnis der Morpholin-Basen (A. **301**, 1—18).
1899. Über den Einfluß des Wassers auf die Addition des Äthylenoxyds an Ammoniak und Amine (B. **32**, 729—732).
1899. Über die Aufspaltung des Phenmorpholins durch erschöpfende Methylierung (B. **32**, 732—736).
1899. (mit H. Matthes): Über die Zerlegung des Morpholins durch erschöpfende Methylierung (B. **32**, 736—742).
1899. (mit E. Knorr): Über die Synthese von Propandiolaminen durch Einwirkung von Ammoniak und Aminen auf das Glycid (B. **32**, 650—657).
1901. (mit H. Matthes): Über das Dimethyl-äthanolamin (B. **34**, 3482—3504); Synthese von Oxazolindinen durch Einwirkung von Aldehyden auf Hydramine (B. **34**, 3489 bis 3490).
1902. (mit H. Brownsdown): Über Alkoholbasen aus Äthylen-diamin und über das Äthylen-bis-morpholin (B. **35**, 4470—4473).
1902. (mit John Hawthorne): Über ein 4. Methyl-morphimethin (B. **35**, 3010—3013).
1902. Beiträge zur Kenntnis der Morpholin-Basen: Über die Naphthalan-morpholine (A. **307**, 171—187).
1902. (mit P. Duden): Beiträge zur Kenntnis der Morpholin-Basen: Über Morpholin-Basen der Campher-Reihe (A. **307**, 187—189).
1902. (mit Ed. Knorr): Beiträge zur Kenntnis der Morpholin-Basen: Über das 1-Methyl-3-morpholon, ein basisches Lacton (A. **307**, 199—207).
1902. (mit S. Smiles): Notiz über das β -Methyl-morphimethin (B. **35**, 3009—3010).
1902. (mit H. W. Brownsdown): Über das Morpholy-hydrazin (B. **35**, 4474—4478).
1903. (mit P. Rößler): Zur Kenntnis des Äthanolamins (B. **36**, 1278—1283).
1903. Zur Kenntnis des Morphins. Überführung des Kodeins in Thebain, Morphothebain und Methyl-thebaol (B. **36**, 3074—3083).
1904. Synthetische Darstellung des Dimethylamino-äthyläthers (B. **37**, 3504—3505); Notiz über den Amino-äthyläther (B. **37**, 3506—3507); Über die Synthese eines Piperazin-Derivates durch Polymerisation des Chloräthylamins und über die Zerlegung der quartären Salze des Piperazins durch Alkalien (B. **37**, 3507—3519); Zur Kenntnis des Morphins: „Über neue basische Spaltungsprodukte des Methyl-morphimethins, Tetramethyl-äthylendiamin und Dimethylamino-äthyläther“ (B. **37**, 3494—3498); Zur Kenntnis des Morphins: Dimethylamino-äthyläther als Spaltungsprodukt des Thebain-Jodmethylats (B. **37**, 3499—3504).
1905. (mit H. Hörlein und P. Rotli): Über den β -Piperidino-äthyläther (B. **38**, 3141 bis 3142).
1905. (mit G. Meyer): Über den Amino-äthyläther (B. **38**, 3129—3136).
1905. Über synthetische Basen aus Methyl-morphol und Thebanol und ihr Verhalten gegen die das Methyl-morphimethin spaltenden Reagenzien (B. **38**, 3143—3153).
1905. (mit R. Pschorr): Über den Abbau des Morpho-thebains zu stickstoff-freien Phenanthren-Derivaten (B. **38**, 3153—3159); Spaltungsprodukte des Thebainos (B. **38**, 3172—3181).
1906. (mit P. Roth): Synthese und Abbau eines dem N-Dimethyl-piperazin-Dichlor-methylat kern-homologen Achtringes (B. **39**, 1420—1429).
1906. (mit H. Hörlein): Überführung des Thebains in Kodeinon und Kodein (B. **39**, 1409—1414).

1906. (mit W. Schneider): Über den Abbau des Oxy-kodeins durch erschöpfende Methylierung (B. **39**, 1414—1420).
1906. (mit H. Hörlein): Über die Umwandlung des Chlorokodids in Pseudo-kodein (B. **39**, 4409—4411); Über ein 5. Methyl-morphimethin (B. **39**, 4412—4414); Über die Umwandlung des Chlorokodids in Pseudo-kodein (B. **40**, 376—377); Über das Jod-kodeinon und über die Isomerie von Kodein, Iso-kodein und Pseudo-kodein (B. **40**, 2032—2039); 3,4-Dimethoxy-9-amino-phenanthren aus 3,4-Dimethoxy-phenanthren-9-carbonsäure (B. **40**, 2040—2042).
1907. (mit H. Hörlein): Notiz über das Oxy-methyl-morphimethin (Keto-dihydro-methyl-morphimethin (B. **40**, 2042—2048); Über die Haftstellen des stickstoffhaltigen Nebenringes im Kodein und über die Konstitution der Morphin-Alkaloide (B. **40**, 3341—3355).
1907. (mit H. Hörlein und C. Grimme): Über das Allo-pseudokodein, ein neues Isomeres des Kodeins (B. **40**, 3844—3851).
1907. (mit R. Waentig): Über Desoxy-kodein und Desoxy-dihydrokodein (B. **40**, 3860—3868).
1907. (mit P. Roth): Über die Einwirkung von Oxalsäure auf Kodein (B. **40**, 3355 bis 3358).
1907. (mit H. Hörlein): Über ein neues Chlorokodid (B. **40**, 4883—4889); Über die Beziehung des Iso-kodeins zum Kodein (B. **40**, 4889—4892).
1908. (mit H. Hörlein): Über die Produkte der Hydrolyse des β -Chlorokodids (B. **41**, 969—975).
1908. (mit F. Raabe): Über die Beziehung des Pseudo-apokodeins zum Apo-morphin (B. **41**, 3050—3054).
1909. (mit H. Butler und H. Hörlein): Beiträge zur Kenntnis des Pseudo-kodeins (A. **368**, 305—323); Synthese von Derivaten des 3,4,8-Trioxy-phenanthrens (B. **42**, 3497—3503).
1909. (mit H. Hörlein und F. Staubach): Über das Acetoacetyl-kodein (B. **42**, 3511—3521).
1909. (mit H. Hörlein und F. Staubach): Über die Acetoacetyl-Derivate des Iso-kodeins, Pseudo-kodeins und Allo-pseudokodeins (B. **42**, 3521—3522).
1911. (mit P. Roth): Über den Methyläther des Kodeins und sein Verhalten bei der erschöpfenden Methylierung (B. **44**, 2754—2758).
1912. (mit W. Hartmann): Darstellung und Hydrolyse eines Jodkodids (B. **45**, 1350—1353).
1912. (mit W. Hartmann): Methode zur Darstellung von Äthern des Pseudo-kodeins (B. **45**, 1354—1358).
-