

626. C. Mannich:

**Eine neue Methode zur Bestimmung des Morphins,
insbesondere im Opium.**

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.)

Eingegangen am 16. Januar 1935*).

Im Jahre 1932 trat auf Veranlassung des Hygienekomitees des Völkerbundes eine internationale Kommission zusammen mit dem Auftrag, eine Methode zur Bestimmung des Morphins in Opium auszuarbeiten, die maßgebend sein sollte für die Überwachung des Verkehrs mit Opium im Zusammenhang mit der Rauschgiftkontrolle. Als reichsdeutsches Mitglied dieser Kommission habe ich den bisherigen Stand der Morphinbestimmung genau kennengelernt. Die Arbeiten der Kommission, an denen ich fast bis zum Abschluß teilgenommen habe, führten zur Ausarbeitung eines Verfahrens, das inzwischen vom Hygienekomitee des Völkerbundes als „internationale“ Methode angenommen wurde. Über die Methode hat der Vorsitzende der Kommission, Professor L. van Itallie, Leiden, an zwei Stellen berichtet¹⁾. Die „internationale“ Methode ist von den letzten Pharmakopöen, der schweizerischen und der dänischen, bereits aufgenommen, da diese Länder in der Kommission vertreten waren und daher Kenntnis von dem Stande der Arbeiten hatten. Die Kommission war sich klar darüber — auch ich habe mich in der Schlußsitzung vom August 1933 in diesem Sinne ausgesprochen —, daß die von ihr empfohlene Methode — eine „Kalkmethode“, die sich an die von der britischen und holländischen Pharmakopöe gegebenen Vorschriften anschließt — nicht ohne Mängel ist; insbesondere ist der Korrekturzuschlag, der für die in den Mutterlaugen gelösten bleibenden beträchtlichen Morphinmengen zu machen ist, unerwünscht groß und einigermaßen willkürlich. Zu dem durch Titration erfaßten Morphin ist nämlich ein Zuschlag von nicht weniger als 1.14% zu machen; d. h. wenn die Titration 10.0% Morphin ergibt, ist das Ergebnis auf 11.14% zu erhöhen.

Ich habe mich daher bemüht, eine auf neuer Grundlage beruhende Methode zu finden, welche diesen Mangel nicht zeigt. Das nachstehend beschriebene Verfahren, bei dem das Morphin als ein neues Derivat — Dinitrophenyläther — abgeschieden wird, liefert Werte, die man für exakt halten darf. Die Ergebnisse stimmen — ohne Zuschlag! — mit den nach der internationalen Methode errechneten ziemlich überein. Hingegen werden für das in Deutschland offizinelle Opium pulveratum mit angeblich 10% Morphin nach der neuen Methode beträchtlich höhere Werte gefunden.

*) Die Abhandlung ist im August 1934 niedergeschrieben, das Schrifttum daher nur bis zu diesem Zeitpunkt berücksichtigt.

¹⁾ Bull. Fédér. Internat. Pharmac. 14, 98—101 (1933). — Pharmac. Weekblad 71, 4—9 (1934).

Der Grundgedanke des Verfahrens wurde erst nach meinem Ausscheiden aus der Internationalen Kommission, das durch den Austritt Deutschlands aus dem Völkerbund notwendig wurde, gefaßt. Die Methode konnte somit nicht im Benehmen mit den ausländischen Kollegen entwickelt werden, vielmehr ist sie ausschließlich in Berlin entstanden. Dabei hatte ich mich der vortrefflichen Mitwirkung zweier bewährter Mitarbeiter zu erfreuen, anfangs von Dr. Kurt Handke, später von Dr. Günther Baumgarten. Es ist mir ein Bedürfnis, den beiden Herren an dieser Stelle herzlich zu danken.

Bisherige Methoden zur Morphinbestimmung im Opium.

Die Bemühungen um eine quantitative Bestimmung des Morphins — insbesondere im Opium — reichen weit über 100 Jahre zurück. A. Jermstadt²⁾ kann 1920 mehr als 125 Methoden anführen; seitdem sind weitere hinzugekommen³⁾.

Von den verschiedenen Methoden haben nur diejenigen praktische Bedeutung erlangt, z. B. durch Aufnahme in amtliche Arzneibücher, bei welchen das Morphin als solches in kristallisiertem Zustande abgeschieden und dann titrimetrisch oder gravimetrisch bestimmt wird. Dagegen sind die Versuche, die optische Aktivität, das Reduktionsvermögen, die Molekularrefraktion u. a. m. der Morphinbestimmung zugrunde zu legen, vorerst als gescheitert zu betrachten.

Die von den Arzneibüchern benutzten Methoden sind keineswegs ideal; es sind konventionelle Methoden, die keine absoluten Werte liefern. Die Methoden lassen sich in zwei große Klassen teilen, in die sogenannte „Helfenberger“ (von E. Dieterich) und in die „Kalkmethode“ (von Debourdeaux). Nachstehend sollen die Mängel kurz besprochen werden.

Die Helfenberger Methode läßt aus einem wässerigen Opiumauszug durch zwei aufeinanderfolgende Zusätze von Ammoniak zunächst die Nebenalkaloide, dann das Morphin ausfallen. Für ein Gelingen dieser Trennung durch fraktionierte Fällung ist — abgesehen von richtiger Dosierung der Ammoniakzusätze — die Anwesenheit von Kolloidstoffen erforderlich, welche die Kristallisation des Morphins nach dem ersten Ammoniakzusatz verzögern. Für Mischungen reiner Opiumalkaloide, wie sie beispielsweise das Narkophin und das Opialum der Schweizer Pharmakopöe V darstellen, ist die Methode infolgedessen nicht anwendbar. Auch bei einem Opium, dessen Zusammensetzung von der Norm erheblich abweicht, versagt die Methode. Einerseits besitzt der wässrige Opiumauszug nach Stuber und Kljatschkina⁴⁾ einen verschiedenen Säuregrad, so daß gegebenenfalls die zuerst zugesetzte Ammoniakmenge im wesentlichen zur Neutralisation der Säure — nicht zur Fällung der Nebenalkaloide — dient; andererseits reicht bei normalem Säuregrad, aber zu hohem Alkaloidgehalt die erste Ammoniakmenge nicht aus,

²⁾ Monographie und Kritik zur Bestimmung des Morphins im Opium. Dissertation Basel 1920.

³⁾ Eine Literaturübersicht bis 1930 findet sich bei F. Reimers: Dansk Tidsskr. Farmac. 4, 237—258 (1930).

⁴⁾ Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 268, 213 (1930).

um alle Nebenalkaloide auszufällen. Die Kolloidstoffe des Opiumauszuges, welche die Kristallisation des Morphins anfangs in erwünschter Weise verzögern, wirken später einer quantitativen Abscheidung des Morphins entgegen, so daß die gefundenen Werte erheblich zu niedrig ausfallen. Es kommen nach unseren Erfahrungen auch Opiumsorten vor, bei denen die Abscheidung der Morphinkristalle so unvollkommen ist, daß eine weitgehende Abtrennung der Kolloidstoffe durch Ultrafiltration notwendig wird. Auch die übliche Verwendung von Essigäther als Lösungsmittel für Reste von Nebenalkaloiden wird wegen der meist sauren Reaktion des Esters vielfach angefeindet. Obgleich die Durchführung der Bestimmung praktisch nach verschiedenen technischen Vereinfachungen, wie sie von Hairs⁵⁾, Boehm⁶⁾, Frerichs und Mannheim⁷⁾ vorgeschlagen sind, wenig Schwierigkeiten bereitet, ist die Methode nicht als exakt anzusprechen, zumal üblicherweise eine Korrektur für die beträchtlichen, in der Mutterlauge verbleibenden Morphinmengen nicht angebracht wird.

Der Kalkmethode von Debourdeaux⁸⁾ liegt die Extraktion des Morphins als Kalzium-Morphinat zugrunde. Es ist ein großer Vorteil dieser Methode, daß die Nebenalkaloide nicht in den Auszug gelangen, sondern als freie Basen unlöslich zurückbleiben. Daß das Morphin durch Kalkmilch quantitativ aus Opium ausgezogen wird, ist kürzlich von G. Baumgarten⁹⁾ nachgewiesen. Die Schwierigkeiten bei der Kalkmethode bestehen in der Abscheidung eines kalkfreien Alkaloids und in der richtigen Abschätzung des in der Mutterlauge gelöst bleibenden Morphins. Während die erste Schwierigkeit bei Anwendung der „internationalen“ Methode als behoben angesehen werden kann, hat man sich bei der Berücksichtigung des in Lösung bleibenden Morphins mit Anbringung einer konstanten Korrektur zu helfen gesucht, die z. B. von der britischen Pharmakopöe von 1932 mit 1.04%, bei der „internationalen“ Methode mit 1.14% angesetzt wird, für 10%iges Opium also reichlich 10% der gefundenen Morphinmenge ausmacht. Eine derartig hohe Korrektur liegt weit außerhalb der sonst für erträglich gehaltenen Grenzen. Abgesehen von der ungewöhnlichen Höhe dieser Korrektur ist es zweifelhaft, ob sie stets das Richtige trifft, denn Löslichkeit und Kristallisationsfähigkeit des Morphins sind insbesondere abhängig von dem p_H der Lösung und der Menge und Art der vorhandenen Kolloidstoffe. Nun ist zwar nach Hollmanns¹⁰⁾ bei der Kalkmethode das p_H ziemlich konstant, da bei der Ausfällung des Morphins mit Ammoniumchlorid ein Ammoniak-Ammoniumchlorid-Puffergemisch entsteht. Jedoch ist es sehr fraglich, ob die in Opiumauszügen vorhandenen Kolloidstoffe das Auskristallisieren bzw. die Löslichkeit des Morphins stets in gleicher Weise beeinflussen. Aus Untersuchungen von Hollmanns und von Debourdeaux ergibt sich, daß die Kristallisationsfähigkeit deutlich abhängig ist von „kristallisationshemmenden Stoffen“, wie Kolloiden des Opiums, Verfälschungen oder Stärke, die dem Opium zwecks Einstellung auf einen bestimmten Gehalt zugemischt wird. — Von verschiedenen Seiten sind für die Kalkmethode noch Änderungen vorgeschlagen, so von Rusting¹¹⁾ ein Zu-

⁵⁾ Jahresber. d. Pharmazie 1927, S. 32.

⁶⁾ Apoth.-Ztg. 44, 88 (1929).

⁷⁾ Ebenda 26, 613 (1911).

⁸⁾ J. Pharm. et Chim. 4, 13 (1911).

⁹⁾ Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 271, 216 (1933).

¹⁰⁾ Pharmac. Weekbl. 62, 52 (1925).

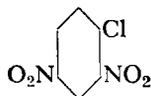
¹¹⁾ Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 269, 613 (1931).

satz von Mangaril-Salz, um die Oxydation von Morphin in dem alkalischen Kalkauszug zu verhindern; von Stuber und Kljatschkina¹²⁾ wird empfohlen, statt mit Ammoniumchlorid mit Borax zu fällen.

Die in den letzten Jahren veröffentlichten Arbeiten von Eder und Stucki¹³⁾, die das Morphin nicht kristallisieren lassen, sondern ausschütteln, sowie von Baggesgaard-Rasmussen¹⁴⁾, der eine Kombination der Kalk- und Ausschüttelungsmethode vorschlägt, sowie von v. Knaffl-Lenz¹⁵⁾ haben bisher keine weitgehende Bedeutung erlangen können.

Grundlagen der neuen Methode zur Morphinbestimmung.

Eine Verbesserung der Morphinbestimmung wird in erster Linie darauf hinauslaufen müssen, die Abscheidung des Morphins so weit zu vervollständigen, daß die in den Mutterlaugen bleibenden Mengen nicht größer sind, als es in der analytischen Chemie üblicherweise der Fall ist. Der Grundgedanke der neuen Methode ist somit darauf gerichtet, das Morphin in ein schwerlösliches Derivat von hoher Kristallisationsfähigkeit überzuführen. Es ist dem organischen Chemiker geläufig, daß die Einführung von Nitrogruppen in ein Molekül die Kristallisationsfähigkeit in der Regel erhöht, die Löslichkeit meist herabsetzt. Es wurde daher versucht, das Morphin im phenolischen Hydroxyl mit einer organischen Nitroverbindung zu veräthern. Geeignet hierfür schien das 2,4-Dinitrochlorbenzol(1),



da in dieser Verbindung das Halogen locker gebunden ist und somit in schwach alkalischer Lösung eine glatte Verätherung zu erwarten war. (Voraussichtlich würden auch andere, nach den gleichen Gesichtspunkten ausgewählte Substanzen sich in ähnlicher Weise verwenden lassen.) In der Tat geht die Verätherung des Morphins mit Dinitrochlorbenzol in schwach alkalischer, wässrig-methanolischer Lösung praktisch quantitativ vor sich. Da der neue Morphin-2,4-dinitrophenyläther, wie erwartet, sehr wenig löslich ist und ein hohes Kristallisationsvermögen besitzt, ist er zur gewichtsanalytischen Bestimmung des Morphins brauchbar. Die durch Einführung des Dinitrophenylrestes bedingte Molekülvergrößerung um mehr als die Hälfte (Molgewicht des Morphins 285, Molgewicht des Äthers 451) ist für die Genauigkeit der Methode naturgemäß günstig.

¹²⁾ Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 269, 221 (1930).

¹³⁾ Pharm. Acta Helv. 7, 259 (1932).

¹⁴⁾ Pharm. Acta Helv. 7, 249 (1932).

¹⁵⁾ Pharmaz. Monatshefte 13, 84 (1932).

Morphin-2,4-dinitrophenyl-äther.

Darstellung: 3.75 g Morphinhydrochlorid ($\frac{1}{100}$ Mol) werden in 300 ccm Wasser gelöst, mit einer Lösung von 1 g Natriumhydroxyd $\frac{2.5}{100}$ Mol) in 20 ccm Wasser und mit 150 g Methanol versetzt. Schließlich wird die Lösung von 5 g Dinitrochlorbenzol ($\frac{2.5}{100}$ Mol) in 210 g Methanol zugegeben. Nach wenigen Minuten beginnt die Abscheidung des Reaktionsproduktes in feinen Nadeln. Man läßt über Nacht stehen, saugt ab und wäscht mit Methanol und Äther. Ausbeute nahezu quantitativ.

0.1301 g Sbst.: 0.2907 g CO₂, 0.0564 g H₂O. — 0.1189 g Sbst.: 9.65 ccm N₂ (20°, 752 mm).

C₂₃H₂₂N₃O₇ (451.19). Ber.: C 61.17 H 4.69 N 9.32.
Gef.: C 60.94 H 4.85 N 9.35.

Eigenschaften: Der Morphin-2,4-dinitrophenyläther bildet feine, fast farblose Nadeln, die ohne Wasser oder Alkohol kristallisieren und bei längerem Liegen am Licht gelb werden. Wird die Verbindung hoch erhitzt, so wird sie ab 200° rasch dunkler, und ist bei etwa 260° völlig zersetzt, ohne einen gut erkennbaren Schmelzpunkt zu zeigen.

Der Äther löst sich schwer in Kohlenwasserstoffen, in Alkoholen, in Azeton, in verdünnten Mineralsäuren, Ameisensäure und Essigsäure, leichter in Eisessig und Dioxan. Die Löslichkeit ist bei Siedetemperatur ungefähr: in Methanol 1:1000; Äthanol 1:600; Benzol 1:350; Toluol 1:300; Xylol 1:300; Dioxan 1:75.

Bei Zimmertemperatur lösen 100 ccm Methanol von 50 Gew.-% 0.006 g Morphinäther.

Durch Laugen wird die Verbindung verseift, längeres Kochen mit überschüssiger Säure bewirkt geringfügige Zersetzung.

Verseifung durch Lauge: 2.25 g des Äthers ($\frac{1}{200}$ Mol) werden mit einer Lösung von 0.6 g Natriumhydroxyd ($\frac{1.5}{100}$ Mol) in 50 ccm Methanol und 20 ccm Wasser auf dem Wasserbad 50 Minuten im Sieden gehalten. Innerhalb von 20 Minuten geht der Morphinäther in Lösung; die Flüssigkeit wird braunrot. Nach dem Erkalten säuert man an und destilliert den Alkohol im Vakuum weitgehend ab. Der Rückstand wird mit Äther ausgeschüttelt, mit Natronlauge übersättigt, mit Ammoniumchlorid versetzt und auf Eis gestellt. Es kristallisiert fast reines Morphin aus (1.3 g). Durch Ausschütteln mit warmem Chloroform lassen sich aus der Mutterlauge noch 0.06 g unreines Alkaloid gewinnen, im ganzen 1.36 g = 90% d. Th. Die ätherische Ausschüttelung hinterläßt 0.9 g unreines Dinitrophenol.

Salze: Beim Erkalten von heiß bereiteten Lösungen des Äthers in verdünnten Säuren scheiden sich die Salze als mikroskopisch feine Nadeln aus. Sie sind in Wasser und in Alkoholen viel leichter löslich als der Äther selbst. Das Hydrochlorid bildet feine dünne Nadeln, die bei etwa 220° verkohlen. 100 g Wasser lösen zwischen 30 und 35° etwa 0.5 g. Die wässrige Lösung gibt Fällungen mit Sublimat, Kaliumquecksilberjodid, Ammoniummolybdat. Das p_H der gesättigten wässrigen Lösung liegt bei etwa 5. Das Nitrat bildet feine Nadeln, die sich oberhalb 110° stark verfärben. 100 g Wasser lösen bei Zimmertemperatur etwa 0.2 g.

Titration des Morphinäthers: Eine titrimetrische Bestimmung durch Lösen des Äthers in überschüssiger $n/10$ Salzsäure

und Zurücktitrieren der freien Säure mit $n_{/10}$ Kalilauge ist ohne weiteres nicht möglich, da der Indikatorumschlag (Methylrot und Methylorange) unscharf ist. Wie mein Mitarbeiter Dr. Baumgarten gefunden hat, gelingt die Titration nach Zugabe von viel Kochsalz, wodurch die Löslichkeit des Hydrochlorids so weit herabgesetzt wird, daß die Hydrolyse des Salzes nicht mehr stört. Die Bestimmung wird folgendermaßen durchgeführt:

0.25 bis 0.35 g Dinitrophenylmorphin werden in einem 100-ccm^r Erlenneyer kolben genau gewogen und mit 10 ccm $n_{/10}$ Salzsäure versetzt. Hierauf wird auf dem Wasserbade erhitzt, bis der Äther in kurzer Zeit mit gelblicher Farbe in Lösung gegangen ist. Die warme Lösung wird mit 15 ccm Wasser versetzt und erkalten lassen. Nachdem das salzsaure Salz des Morphinäthers sich abgeschieden hat, werden 5 g Kochsalz und so viel Wasser — 20 bis 30 ccm — zugegeben, daß ein dünnflüssiger Kristallbrei entsteht, der sich leicht umschütteln läßt. Nach Zusatz von 3 Tropfen Methylrotlösung wird die überschüssige Salzsäure mit $n_{/10}$ Kalilauge aus einer Feinbürette zurücktitriert. 1 ccm $n_{/10}$ Säure = 0.045119 g Morphinäther.

0.2497 g Morphinäther verbr. 5.56 ccm $n_{/10}$ HCl. Gef.: 0.2508 g Morphinäther. — 0.2520 g Morphinäther verbr. 5.55 ccm. $n_{/10}$ HCl. Gef.: 0.2503 g Morphinäther.

Bestimmung des Morphins in reinen Morphinlösungen.

Die Herstellung der Morphinlösung geschah folgendermaßen:

Zur Lösung von mehrfach umkristallisiertem Morphin in reinem Methanol wurde die berechnete Menge einer titrierten Lösung von trockenem Chlorwasserstoff in Methanol gegeben. Das ausgeschiedene wasserfreie Morphinhydrochlorid wurde mit wenig Methanol gewaschen und bei 80° im Vakuum über P_2O_5 bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. 1.6159 g dieses wasserfreien Hydrochlorids wurden in Wasser zu 250 ccm gelöst.

Zu 25 ccm der Lösung (aus der Bürette abgemessen) werden 20 ccm Methanol, 2 ccm n -Kalilauge und eine Lösung von 0.45 g 2,4-Dinitrochlorbenzol in 15 ccm Methanol gegeben. Nach Stehen über Nacht werden die ausgeschiedenen Kristalle (Morphinäther und evtl. Spuren von Dinitrochlorbenzol) vollständig auf einen Porzellanfildertiegel (Berl. Porzellan-Manufaktur) oder einen Jenaer Glassinterfildertiegel (3/G/3) gebracht und abgesaugt. Die Kölbchen werden mit 2 ccm reinem Methanol nachgewaschen und diese Waschflüssigkeit zu den Kristallen auf dem Filter gegeben. Man wäscht durch tropfenweises Aufgießen von weiteren 4 ccm Methanol aus, gibt zweimal 2 ccm Äther nach, saugt scharf ab und trocknet kurze Zeit bei 100°. (Nr. 1 bis 3 der Tab. I.)

Zur Feststellung, nach welcher Zeit der Niederschlag abgesaugt werden kann, wurden die Versuche 4 bis 6 nur 5 Stunden stehen gelassen; Nr. 7 und 8 wurden 3 Stunden auf Eis gestellt. Sie zeigen, daß nach 3 bis 5 Stunden die Fällung noch nicht vollständig ist.

Tabelle I*).

Für jeden Versuch sind 161.6 mg Morphinhydrochlorid verwendet.

Nr.		Morphin- äther mg	Morphin- HCl mg	% der an- gewandten Menge
1	} Über Nacht stehengelassen {	224.9	160.3	99.2
2		224.4	160.0	98.9
3		225.3	160.5	99.3
4	} Nach fünfstündigem Stehen abgesaugt {	221.7	158.0	97.8
5		223.3	159.2	98.5
6		222.4	158.5	98.1
7	} Nach dreistündigem Stehen auf Eis {	223.0	159.0	98.4
8		223.8	159.5	98.7

*) Analysen von Dr. Handke.

Tab. II enthält Kontrollversuche mit einer wässrigen Lösung, die 142.6 mg Morphin in 15 ccm enthält. (Titrimetrisch bestimmt mit $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ -Lösung nach Baggesgard-Rasmussen, Tschirch-Festschrift 1926, S. 263 u. f.)

Tabelle II*).

Für jeden Versuch sind 142.6 mg Morphin verwendet.

Nr.		Morphin- äther mg	Morphin mg	% der an- gewandten Menge
1	} 15 ccm wässrige Morphin- hydrochlorid-Lösung + 10 ccm H_2O + 20 ccm Methanol + 2.3 ccm n-Natronlauge + Lösung von 0.45 g Dinitro- Chlorbenzol in 15 ccm Methanol {			
2		222.6	140.7	98.7
3		223.3	141.1	99.0
4		224.2	141.7	99.4
		223.3	141.1	99.0
5	} wie 1-4, aber in 70%igem Methanol {	216.0	136.5	95.7
6		217.4	137.5	96.4

*) Analysen von Dr. Handke.

Es werden also im Durchschnitt 99% des angewandten Morphins als 2,4-Dinitrophenylmorphin wiedergefunden, wenn man in 50-gew.-%igem Methanol arbeitet. Nimmt man 70-gew.-%iges Methanol, so sind die Ergebnisse zu niedrig. Da bei den Versuchen

62 ccm Mutterlauge anfallen, die Löslichkeit des Morphinäthers in 50-gew.-%igem Methanol aber 6 mg für 100 ccm beträgt, so bleiben etwa 3.5 mg gelöst. Demgemäß ist die abfiltrierte und gewogene Menge etwas zu klein, es müßte noch eine Korrektur von etwa 1 mg Morphin angebracht werden, wonach dann tatsächlich 100% gefunden sind.

Bestimmung des Morphins in Mischungen von Opiumalkaloiden.

Die vorstehend geschilderte Methode hat sich auch für die Bestimmung des Morphins im Gemisch mit anderen Alkaloiden bewährt. Allerdings ist die Beseitigung größerer Mengen Narkotin erforderlich, da dieses wegen seiner schweren Löslichkeit leicht zusammen mit dem Dinitrophenyläther des Morphins ausfällt. Die anderen Nebenalkaloide des Opiums stören nicht, so daß nur das Morphin als Dinitrophenyläther abgeschieden wird; das Dinitrochlorbenzol ist gewissermaßen ein spezifisches Reagens auf Morphin.

Bestimmung des Morphins in Opialum.

Das Opial der Schweizer Pharmakopöe V ist eine Mischung aus:

Narzeinhydrochlorid	1 Teil.
Thebainhydrochlorid	2 Teile,
Kodeinhydrochlorid	2.5 „ ,
Papaverinhydrochlorid	4 „ ,
Narkotinhydrochlorid	24.5 „ ,
Morphinhydrochlorid	66 „ .

Es enthält 50% Morphin (wasserfreie Base). Das für die Mischung verwendete Morphinhydrochlorid besaß die richtige Zusammensetzung.

Führt man die Morphinbestimmung im Opial aus, ohne auf die Nebenalkaloide Rücksicht zu nehmen, so erhält man Überwerte, wie aus den Versuchen 1 und 2 der Tab. III hervorgeht. In der Tat ist die Flüssigkeit für Narkotin übersättigt; denn 100 g 50%iges Methanol lösen nur 55 mg Narkotin. Die Beseitigung der störenden Nebenalkaloide erfolgt durch Ausschütteln der ätzalkalischen Lösung mit einem Gemisch von 3 Vol. Äther und 1 Vol. Chloroform. Dieses Gemisch hatte sich schon früher zur Entfernung der Nebenalkaloide bei einer Analyse des Pantopons bewährt¹⁶⁾.

Arbeitsvorschrift: 0.4000 g Opial werden im Scheidetrichter in 15 ccm Wasser gelöst, mit 75 ccm Äther-Chloroform (3 Vol. + 1 Vol.) überschichtet und mit 5 ccm n-Kalilauge (genau!) versetzt. Unter vorsichtigem Schütteln bringt man die ausgeschiedenen Nebenalkaloide in Lösung, was 1 bis 2 Minuten dauert. Nach Klärung, die nach höchstens einer Stunde erfolgt ist, läßt man die untere wässrige Schicht ab und wäscht die Äther-Chloroform-Lösung noch zweimal mit je 2 ccm Wasser, dem 2 Tropfen n-Lauge zugesetzt sind. Zu den vereinigten wässrigen Lösungen werden 2.5 ccm n-Salzsäure (genau!), 18 g Methanol und die Lösung von 0,9 g Dinitrochlorbenzol in 10 g Methanol zugegeben. Nach Stehen über

¹⁶⁾ C. Mannich u. L. Schwedes. Apoth.-Ztg. 1913, S. 82.

Nacht wird das Abgeschiedene auf einem Patenttiegel gesammelt, mit 8 ccm Methanol und dreimal mit 2 ccm Äther gewaschen.

Zur annähernden Bestimmung der Nebenalkaloide wird die Äther-Chloroform-Lösung in einem mit Siedesteinen tarierten Kölbchen verdampft, der Rückstand in wenig kaltem Methanol aufgenommen und wieder eingedampft. (Dabei verflüchtigen sich die letzten, oft festhaftenden Chloroformspuren.) Man läßt erkalten und wägt. Die gefundenen Werte sind wohl um 1 bis 2% niedriger, als der wahre Gehalt ausmacht, da ein Bruchteil der Nebenalkaloide in die wässrige Flüssigkeit hineingeht.

Tabelle III*).

Vers.-Nr.		Morphin- äther in mg	Morphin in mg	% Morphin	Neben- alkaloide in mg	% Neben- alkaloide
	Berechnet:			50.1	—	—
1	{ 0.3000 g Opial ohne Ausschütteln der Nebenalkaloide }	264.2	166.9	55.6	—	—
2		263.2	166.3	55.4	—	—
3	{ 0.4000 g Opial, Ne- benalkaloide wie in vorstehender Vor- schrift ausgeschüttelt }	314.1	198.5	49.6	112.3	28.7
4		312.8	197.6	49.4	116.7	29.1
5		310.1	196.9	49.3	116.9	29.2

*) Analysen von Dr. Handke.

Die Versuche 3 bis 5 in der vorstehenden Tabelle zeigen, daß das Morphin sich mit genügender Genauigkeit nach der neuen Vorschrift bestimmen läßt.

Am Opialum wurde ferner untersucht, wie sich das bei der Kalkmethode benutzte Extraktionsverfahren mit der neuen Methode kombinieren läßt. Auch hier waren die Erfolge befriedigend. Es wurden gefunden: statt 50% Morphin 49.02% und 48.88%. Die Arbeitsweise war die gleiche, wie sie später für die Bestimmung des Morphins im Opium beschrieben wird. Die Einwage betrug etwa 1 g Opialum.

Bei sämtlichen Versuchen ist keine Korrektur für die in der Mutterlauge bleibenden Reste angebracht. In Lösung bleiben noch 3 bis 4 mg Dinitrophenylmorphin, entsprechend etwa 2 mg Morphinebase. Die Korrektur würde also die gefundenen Werte von 49 bis 49.5% auf 49.5 bis 50% erhöhen.

Bestimmung des Morphins in Pantopon und Opium concentratum.

Auch beim Pantopon erhält man ohne Beseitigung der Nebenalkaloide Überwerte, die durch mitausgefälltes Narkotin verursacht werden (s. Versuch 1 bis 3 der Tab. IV).

Der Versuch, bei Pantopen und Opium conc. die Nebenalkaloide aus der mit Lauge versetzten Lösung auszuschütteln, macht kleine technische Schwierigkeiten, da die Bildung schlecht trennbarer Emulsionen sich störend bemerkbar macht. Man muß daher, statt zu schütteln, durch rotierendes Schwenken die Äther-Chloroform-Schicht in innige Berührung mit der alkalischen Flüssigkeit bringen. In zwei bis drei Minuten lassen sich auf diese Weise die ausgefallenen Nebenalkaloide lösen. Trotz dieser Vorsicht wird die Trennung der Flüssigkeitsschichten nur langsam vollständig. Man kann erst nach etwa 1½ Stunden die untere Schicht ablassen. Sie ist auch dann immer noch leicht getrübt, klärt sich aber sofort bei Zusatz des Methanols.

Tabelle IV*).

Vers.Nr.		Morphin- äther in mg	Morphin in mg	% Morphin	Neben- alkaloide in mg	% Neben- alkaloide
1	0.3097 g	260.9	168.7	54.5		
2	0.2038 g					
3	0.3033 g					
	{ Pantopen ohne Ausschüttelung der Nebenalkaloide }					
4	{ 0.4000 g Pantopen, Nebenalkaloide wie bei Opialum ausgeschüttelt }	321.5	203.3	50.8	102.1	25.5
5		323.1	204.2	51.1	100.5	25.1
6		324.1	204.9	51.2	104.7	26.2
7		323.4	204.4	51.1	—	—
8		325.2	205.6	51.4	—	—
9	{ 0.4000 g Opium conc., Verarbeitung wie bei Versuch 4—8 }	298.8	188.8	47.2	115.1	28.8
10		300.0	189.0	47.4	113.4	28.4
11		297.5	187.7	47.0	—	—

*) Analysen von Dr. Handke.

Unter Berücksichtigung des vorstehend Gesagten kann die für Opialum benutzte Arbeitsweise ohne weiteres zur Morphinbestimmung in Pantopen und in Opium conc. verwendet werden. Der ausgefallene Morphin-dinitrophenyläther ist jedoch bräunlich gefärbt; bei Opium conc. weniger als bei Pantopen. Auch beim Ausschütteln der Nebenalkaloide macht Opium conc. geringere Schwierigkeiten als das Original-Pantopen.

Bei den in der Tabelle enthaltenen Versuchen ist keine Korrektur für die in Lösung bleibenden Teile angebracht; sie würde die Ergebnisse um 0.5% erhöhen. Nach dem Ausfall der Analysen enthält das Pantopen etwas mehr als 50%, Opium conc. etwas weniger als 50% Morphin. Es scheint somit, als ob die bisherigen analytischen Methoden nicht ausreichen, um derartige Präparate auf einen Morphin Gehalt von genau 50% einzustellen.

Bestimmung des Morphins in Opium.

Die Ausarbeitung einer Vorschrift, welche ermöglicht, das Morphin in Opiumauszügen quantitativ als reinen Morphin-dinitrophenyläther niederzuschlagen, hat einige Schwierigkeiten bereitet. Es

empfahl sich, das Opium mit Kalkmilch auszuziehen, um die störenden Nebenalkaloide von vornherein zu beseitigen. Wählt man dabei reines Wasser als Lösungsmittel, so ergeben sich später auf Methanolzusatz, der notwendig ist, feine Trübungen, die schwer zu beseitigen sind; denn Wasser löst aus dem Opium gummiartige Substanzen heraus, welche durch Methanol gefällt werden. Diese Schwierigkeit läßt sich nicht dadurch beseitigen, daß man das Opium bei Gegenwart von Kalk von vornherein mit 50%igem Methanol auszieht. Die abfiltrierten Lösungen sind nämlich recht empfindlich gegen Konzentrationsänderungen: ein kleiner Zusatz von Methanol bewirkt die Ausfällung von gummiartigen, ein kleiner Zusatz von Wasser die Ausfällung von harzartigen Stoffen. Es besteht somit die Gefahr, daß derartige Stoffe sich dem Dinitrophenylmorphin beimischen und durch Auswaschen dann schwer beseitigt werden können. Vorversuche ergaben ferner, daß der Morphinäther stets kalkhaltig ausfällt. Die Verwendung von Kalisz oder Natronlauge an Stelle von Kalkmilch erweist sich insofern als ungünstig, als die Auszüge sehr dunkel werden. Offenbar adsorbiert das reichlich vorhandene Kalziumhydroxyd beträchtliche Mengen von färbenden Substanzen.

Alle Schwierigkeiten haben sich schließlich überwinden lassen, indem man das Opium zunächst mit wässriger Kalkmilch auszieht, dem Filtrat alkalische Kalziumoxalatlösung und Methanol hinzufügt, wodurch man nach einiger Zeit Filtrate erhält, die praktisch kalkfrei sind und auch bei längerem Stehen Ausscheidungen von gummi- und harzartigen Stoffen nicht mehr ergeben. Aus diesen Lösungen fällt durch Dinitrochlorbenzol der Morphinäther in hinreichend reiner Form aus; freilich muß man dafür Sorge tragen, daß beträchtliche Änderungen in der Methanolkonzentration nicht stattfinden.

Für die Brauchbarkeit der ganzen Methode ist entscheidend, ob der abfiltrierte und ausgewaschene Morphinäther genügend rein ist. Diese Frage ist mit besonderer Sorgfalt geprüft worden. Zu dem Zweck sind die gewogenen Niederschläge regelmäßig durch azidimetrische Titration kontrolliert worden; Beimischung von größeren Mengen gummi- oder harzartiger Stoffe hätten dabei erkannt werden müssen. Die titrimetrische Bestimmung stand aber stets in befriedigender Übereinstimmung mit der Gewichtsanalyse. Ferner hat sich die Reinheit des Morphinäthers auf präparativem Wege dartun lassen. Zu diesem Zwecke wurde aus einer größeren Menge Opium das Morphin genau nach der angegebenen analytischen Vorschrift als Dinitrophenyläther abgeschieden. 3,5 g des Präparates wurden in der berechneten Menge verdünnter Salzsäure heiß gelöst und das Hydrochlorid sorgfältig fraktioniert kristallisiert. Es gelang, 98% des Präparates in schönen, einheitlichen Kristallen zu erhalten. Die letzten 2% waren unansehnlich. Bei einem zweiten Versuch wurden 5 g Morphinäther in der berechneten Menge verdünnter Salpetersäure heiß gelöst und ebenfalls sorgfältig kristallisiert. Auch hier konnten 98% der Ausgangsmenge als einheitliches Salz erhalten werden. Größere Mengen von Verunreinigungen hätten in der Mutterlauge erscheinen müssen. Zur Kontrolle wurden noch 5 g eines aus reinem

Morphin bereiteten Morphinäthers in der gleichen Weise als Nitrat kristallisiert. Hier konnten 99% als einheitlich kristallisiertes Salz erhalten werden. Man kann also sagen, daß der aus Opiumauszügen erhaltene Dinitrophenyl-Morphinäther eine Reinheit von 98 bis 99% besitzt.

Nachstehend wird eine Arbeitsvorschrift für die Bestimmung des Morphins in Opium gegeben. Die Bestimmungen der Feuchtigkeit und des Extraktgehaltes decken sich mit den Vorschriften der „internationalen“ Methode.

Bestimmung der Gewichtsabnahme beim Trocknen.

1 g Opium (mit einer Genauigkeit von ± 5 mg gewogen) wird in einem mit eingeschliffenem Stöpsel versehenen Wägegglas abgewogen, zwei Stunden bei 103 bis 105° getrocknet und dann gewogen; das Trocknen wird fortgesetzt, bis die Gewichtsabnahme nach je einstündigem Trocknen nicht größer ist als 0.005 g. Die Gewichtsabnahme wird in Prozenten berechnet.

Bei weichem Opium wird die Masse mit etwas Wasser angerieben und in dünner Schicht getrocknet.

Bestimmung des Extraktgehaltes und des Morphins.

Man reibt 4 g Opium (mit einer Genauigkeit von ± 5 mg gewogen) mit 1 g Kalziumhydroxyd und 10 ccm Wasser in einem Mörser an, bis man ein einheitliches Gemisch erhalten hat; man rührt dann mit noch 10 ccm Wasser an, und läßt unter häufigem Umrühren eine Viertelstunde stehen; dann spült man das Gemisch mit kleinen Portionen Wasser in ein tariertes Kölbchen, und fügt Wasser hinzu, bis das Gesamtgewicht 45 g (mit einer Genauigkeit von ± 0.1 g gewogen) beträgt. Man schließt das Kölbchen, schüttelt kräftig und dauernd während einer halben Stunde und filtriert durch einen Glassinterfilter (3/G/3 von Schott & Gen. oder ein anderes Filter ähnlicher Porenweite und Größe) anfangs ohne, dann mit möglichst schwachem Saugen. Das Filtrat wird teils zur Extraktbestimmung, teils zur Morphinbestimmung verwendet.

a) Bestimmung des Extraktgehaltes.

3 g des Filtrates (mit einer Genauigkeit von ± 0.1 g gewogen) werden auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft und bei 103 bis 105° getrocknet, bis die Gewichtsabnahme bei einstündigem Trocknen nicht mehr größer ist als 0.003 g. Aus dem Gewicht des Rückstandes berechnet man den Extraktgehalt nach folgender Formel:

$$E = \frac{(100 + F)M}{3 - M}$$

worin M das Gewicht des Rückstandes und F der Feuchtigkeitsgehalt des Opiums in Prozenten ist.

b) Bestimmung des Morphingehaltes.

25 g des Filtrates (mit einer Genauigkeit von ± 0.1 g gewogen) werden in einem 100-ccm-Erlenmeyerkolben erst mit 38 g Methanol, sodann mit 7 g alkalischer Kaliumoxalatlösung (in 100 g 18.4 g neutrales Kaliumoxalat, $C_2O_4K_2 + H_2O$, und 10 ccm n-Kalilauge enthaltend) gemischt, so daß das Gesamtgewicht 70 g (± 0.1 g) beträgt. Man erwärmt den locker verschlossenen Kolben eine Viertelstunde im Wasserbade auf 50° und läßt dann erkalten. 56 g der durch Filtrieren durch ein bedecktes Faltenfilter von 8 cm Durchmesser oder Zentrifugieren erhaltenen Flüssigkeit (mit einer Genauigkeit von ± 0.1 g gewogen) werden mit einer Lösung von 0.6 g 2,4-Dinitrochlorbenzol(1) in 10 g Methanol, sodann mit 10 g Wasser gemischt. Die anfangs klare Flüssigkeit wird über Nacht zur Kristallisation beiseite gestellt.

Hierauf wird der Niederschlag in einem der gebräuchlichen Porzellanfiltrertiegel (z. B. H₁, Größe 1 der Staatl. Porzellan-Manufaktur, Berlin) gesammelt und unter ganz schwachem Saugen nacheinander mit 2 ccm Methanol, 5 ccm Wasser, 8 ccm Methanol und 2mal je 4 ccm Äther gewaschen. Zwischen den einzelnen Waschungen wird abgesaugt. Der Morphinäther wird dann eine halbe Stunde bei 100 bis 103° getrocknet und gewogen.

Der Gehalt an Morphin wird nach folgenden Formeln berechnet:

a) für wasserfreies Opium:

$$\% \text{ Morphin} = \frac{(1000 + E + F) \cdot G \cdot 3.16}{100}$$

b) für nichtgetrocknetes Opium:

$$\% \text{ Morphin} = \frac{(1000 + E + F) \cdot G \cdot 3.16}{100 - F}$$

In den vorstehenden Formeln bedeuten

E = Extrakt in Prozenten, berechnet auf Opium.

F = Trockenverlust des Opiums in Prozenten.

G = Gewogene Menge Niederschlag in Gramm.

Die Reinheit des Morphinäthers läßt sich durch Titration kontrollieren. Zu dem Zweck bringt man etwa 0,3 g (genau gewogen) des Niederschlages in einen Erlenmeyerkolben von 100 ccm und führt die Titration nach der oben gegebenen Vorschrift durch. 1 ccm $n/_{10}$ Salzsäure = 0.04512 g Morphin-dinitrophenyläther.

Erläuterungen zu den Formeln.

Die Formeln für die Berechnung des Morphingehaltes leiten sich folgendermaßen ab:

Die bei dem Ausziehen des Opiums mit Kalziumhydroxyd und Wasser entstehende Lösung setzt sich zusammen aus dem verwendeten Wasser, dem im Opium als Feuchtigkeit enthaltenen Wasser und den in Lösung gehenden

Stoffen. Die beim Ausziehen von 100 g Opium erhaltene Flüssigkeitsmenge würde sich mithin zusammensetzen aus 1000 g verwendetem Wasser, E g in Lösung gehenden Stoffen und F g als Feuchtigkeit im Opium vorhandenem Wasser, also $(1000 + E + F)$ g.

Die gefundene Morphinmenge ergibt sich aus der gewogenen Menge Morphinäther (G), multipliziert mit 0.632 (dem Verhältnis der Molekulargewichte des Morphins und des Morphinäthers). Hierzu kommt eine erste Korrektur für den in Lösung verbleibenden Teil des Morphinäthers. Bei einer Löslichkeit von 7 mg in 100 g 50-gew.%igem Methanol bleiben, da 76 g etwa 50-gew.%iges Methanol als Mutterlauge vorhanden sind, 5.32 mg in Lösung, entsprechend 3.34 mg Morphin, so daß die gefundene Morphinmenge $(G \times 0.632 + 0.0034)$ g beträgt. Diese Menge stammt nicht aus den in Arbeit genommenen 25 g Kalkauszug, sondern nur aus den davon verwendeten $\frac{56}{70}$ g. Man hat mithin folgende Proportion:

$$\frac{\% \text{ Morphin}}{1000 + E + F} = \frac{G \cdot 0.632 + 0.0034}{25 \cdot \frac{56}{70}}$$

demnach

$$\% \text{ Morphin} = \frac{(1000 + E + F) \cdot (G \cdot 0.632 + 0.0034) \cdot 70}{25 \cdot 56}$$

An dieser Formel ist eine weitere Korrektur anzubringen: der durch die Oxalatfällung erhaltene Niederschlag enthält kein Morphin; wenn nun $\frac{56}{70}$ des Gesamtgewichtes abfiltriert werden, so stellen diese in Wirklichkeit mehr als $\frac{56}{70}$ der Lösung dar. Es muß mithin die Menge des Kalziumoxalat-Niederschlages — etwa 0.8 g — von den abgewogenen 70 g abgezogen werden. Die vollständig korrigierte Formel lautet dann:

$$\% \text{ Morphin} = \frac{(1000 + E + F) \cdot (G \cdot 0.632 + 0.0034) \cdot (70 - 0.8)}{25 \cdot 56}$$

Durch Anbringen dieser zweiten Korrektur erniedrigt sich die berechnete Morphinmenge um rund den hundertsten Teil (genau 1.14%); da bei 12%igem Opium etwa 0.24 g Morphin zur Bestimmung gelangen, so würde die Korrektur ein Minus von etwa 2.7 mg Morphin bedeuten. Bei höherprozentigem Opium wird die Korrektur größer, bei 18%igem würde sie auf etwa 4 mg anwachsen.

Man erkennt leicht, daß die beiden Korrekturen sich praktisch gegenseitig aufheben. Denn die Korrektur für den in der Mutterlauge gelöst bleibenden Morphinäther bedingt ein Plus von konstant 3.34 mg, die Korrektur für den Oxalatniederschlag bedingt ein Minus von 2.7 bis 4 mg. Es kann daher auf beide Korrekturen verzichtet werden. Die Formeln vereinfachen sich damit

a) für nicht getrocknetes Opium zu:

$$\% \text{ Morphin} = \frac{(1000 + E + F) \cdot G \cdot 0.632 \cdot 70}{25 \cdot 56} = \frac{(1000 + E + F) \cdot G \cdot 3.16}{100}$$

b) für getrocknetes Opium (durch Multiplikation mit $\frac{100}{100-F}$) zu:

$$\% \text{ Morphin} = \frac{(1000 + E + F) \cdot G \cdot 3.16}{100 - F}$$

Opium-Analysen.

Nach vollständiger Ausarbeitung der Methode sind schließlich folgende Opiumsorten analysiert worden:

1. Ein aus dem Handel bezogenes Opium Guévé, das nach der Methode des Deutschen Arzneibuches 10% Morphin enthalten sollte.
2. Ein persisches Opium.
3. Ein Smyrna-Opium.
4. Ein Opium unbekannter Herkunft.
5. Ein jugoslawisches Opium.
6. Ein Opium von anormaler Zusammensetzung.

Die unter 2 bis 6 aufgeführten Opiumsorten sind dieselben, welche der eingangs erwähnten Völkerbundskommission für ihre Arbeiten zur Verfügung standen. In der untenstehenden Tabelle sind

Tabelle V*).

Morphingehalt in getrocknetem Opium.

Opiumsorte	Feuchtigkeitsgehalt (Mittelwert aus 3 Bestimmungen) %	Extraktgehalt (Mittelwert aus 3 Bestimmungen) %	Morphingehalt (neue Methode)				Morphingehalt intern. Methode	
			gravimetrisch		titrimetrisch		Einzelwerte %	Mittelwert %
			Einzelwerte %	Mittelwert %	Einzelwerte %	Mittelwert %		
1. Opium Guévé	4.89	33.91	12.03 11.94 11.98	} 11.96	12.12 11.93 11.95	} 12.00	—	—
2. Opium A (Persien)	4.77	40.99	12.84 12.86 2.89	} 12.86	12.88 13.03 12.92	} 12.94	12.37 12.28 12.56	} 12.40
3. Opium B (Smyrna)	5.74	39.51	17.66 17.72 17.78	} 17.72	17.53 17.79 17.84	} 17.72	17.69 17.63 17.57	} 17.63
4. Opium C (unb. Herk.)	5.56	42.13	15.46 15.61 15.47	} 15.51	— 15.75 15.55	} 15.65	14.72 14.91 14.88	} 14.83
5. Opium D (Jugoslaw.)	4.48	43.25	18.50 18.46 18.56	} 18.51	18.39 18.57 18.61	} 18.53	18.47 18.55 18.37	} 18.47
6. Opium E (anormal)	6.94	35.54	5.19 5.27 5.27	} 5.24	— — —	— — —	— — —	— — —

*) Analysen von Dr. Baumgarten.

Zu den Titrationen wurden jeweils etwa 0.32 g der gewogenen Niederschläge von Morphinäther verwendet.

bei diesen Opiumsorten sowohl die Resultate eingetragen, die bei der neuen Methode erhalten wurden, als auch die, welche früher in Berlin nach der „internationalen“ Methode gefunden worden sind. Das anormale Opium (6) gab bei Anwendung der internationalen Methode äußerst schwankende Werte, während die neue Methode zu übereinstimmenden Ergebnissen führte.

Da für Zwecke des Apothekenlaboratoriums höchste Genauigkeit nicht erforderlich ist, da ferner hier die titrimetrische Bestimmung der Gewichtsanalyse in der Regel vorgezogen wird, so sei noch eine vereinfachte Vorschrift mitgeteilt. Auf den Feuchtigkeitsgehalt des Opiums ist hier bei der Berechnung keine Rücksicht genommen. Bei morphinreichem Opium wären nicht 10 ccm n_{10} Salzsäure, sondern 15 ccm zu verwenden. Das Auswaschen des Niederschlags erfolgt hier nicht so gründlich wie bei der oben mitgeteilten Vorschrift. Es ist aber ein so gründliches Auswaschen auch nicht nötig, da hier nur der kleine Überschuß an Lauge und gegebenenfalls etwas Farbstoff ausgewaschen werden muß. Die Arbeitsvorschrift lautet:

Man reibt 4.50 g mittelfein gepulvertes Opium mit 1.5 g Kalziumhydroxyd und 10 ccm Wasser in einer innen rauhen Reibschale sorgfältig an, fügt hierauf 35 ccm Wasser hinzu, rührt während einer halben Stunde häufig um und filtriert dann durch ein trocknes Faltenfilter von 10 cm Durchmesser. 26 g des Filtrats (= 2.50 g Opium) werden in einem 100-ccm-*Erlenmeyer*-Kolben mit 38 g Methanol, sodann mit 7 g alkalischer Kaliumoxalatlösung, die in 100 g 18.4 g neutrales Kaliumoxalat, $C_2O_4K_2 + H_2O$, und 10 ccm n -Kalilauge enthält, vermischt. Man erwärmt eine Viertelstunde im Wasserbade auf 50° und läßt dann erkalten. 56 g der durch Filtrieren durch ein bedecktes Faltenfilter von 8 cm Durchmesser erhaltenen Flüssigkeit (= 2.00 g Opium) werden mit einer Lösung von 0.6 g Dinitrochlorbenzol in 10 g Methanol, sodann mit 10 g Wasser vermischt. Die anfangs klare Flüssigkeit wird über Nacht zur Kristallisation beiseite gestellt. Hierauf sammelt man den Niederschlag auf einem Trichter von etwa 5 cm oberem Durchmesser, dessen Rohr mit einem kleinen Wattebausch verschlossen ist. Nachdem die Flüssigkeit abgelaufen ist, bringt man den Niederschlag in die Mitte des Trichters (z. B. mit einem Glasstab, über den ein Stückchen Schlauch gezogen ist), entfernt die Mutterlauge durch sehr schwaches Saugen und wäscht unter schwachem Saugen durch allmähliches Zugeben von 5 ccm Methanol, darauf 5 bis 10 ccm Wasser aus, bis das Filtrat gegen Lackmus neutral reagiert. (Das Saugen kann mit dem Munde erfolgen, indem man den Trichter auf eine Saugflasche setzt, an deren Ansatz ein Schlauch befestigt ist.) Den fast farblosen Niederschlag bringt man mit dem Wattebausch in einen 100-ccm-*Erlenmeyer*-Kolben mit weiter Öffnung, spült den Trichter mit Wasser nach, gibt 10 ccm n_{10} -Salzsäure hinzu und erwärmt kurze Zeit im Wasserbade bis zur Lösung des Niederschlags. Nach dem Erkalten fügt man 5 g Kochsalz, 3 Tropfen Methylrotlösung und so viel Wasser hinzu, daß die gesamte Flüssigkeitsmenge etwa 50 ccm beträgt und der Kristallbrei sich leicht umschütteln läßt. Nun wird mit n_{10}

Kalilauge die überschüssige Salzsäure zurücktitriert. Die zur Sättigung des Morphinäthers verbrauchte Menge $n_{10\%}$ Salzsäure ist um 0.11 ccm zu erhöhen (Korrektur für den in Lösung bleibenden Teil). Durch Multiplikation der so erhaltenen Zahl mit 0.02852 erhält man die in 2 g Opium enthaltene Morphinmenge, durch Multiplikation mit 1.426 den Morphingehalt des Opiums in Prozenten (1 ccm $n_{10\%}$ Salzsäure = 0.02852 g Morphin, Methylrot als Indikator).

Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß beim Arbeiten mit Dinitrochlorbenzol eine gewisse Vorsicht geboten ist, da bei Personen mit empfindlicher Haut gegebenenfalls an den Händen kleine, nichtjuckende Pusteln auftreten können, die nach einigen Tagen unter Schälung der Haut wieder abheilen.

Neuere Forschungsergebnisse.

47. Benno Reichert:

Neuere Forschungsergebnisse auf dem Gebiete der anorganischen Chemie.

Eingegangen am 15. Januar 1935.

Im folgenden soll über die Ergebnisse neuerer Arbeiten auf dem Gebiete der anorganischen Chemie berichtet werden. Es ist besonderer Wert darauf gelegt worden, das Referat den Interessen des Leserkreises anzupassen, so daß vornehmlich Arbeiten aus der anorganisch-präparativen und analytischen Chemie Aufnahme fanden, ohne jedoch auf den Bericht der modernen Probleme der allgemeinen anorganischen Forschung zu verzichten. Der Forschungsbericht umfaßt die anorganische Literatur der beiden letzten Jahre. Er erhebt bei der Fülle der auf diesem Gebiet erschienenen Arbeiten keinen Anspruch auf Vollständigkeit, es soll lediglich dem Leser ein Einblick in die gegenwärtige anorganische Forschung gegeben werden¹⁾. Was die Einteilung des Stoffes anbelangt, so hat der Berichterstatter es als zweckdienlich erachtet, zunächst über erst seit kurzem erschlossenes Neuland der anorganischen Chemie zu referieren, sodann werden die neueren Arbeiten bereits bekannter Körperklassen und die Fortschritte auf dem Gebiete der analytischen Chemie besprochen werden.

Wir beginnen mit dem „schweren Wasser“. Man weiß seit einigen Jahren, daß das Wasser kein einheitlicher Stoff ist, sondern aus mehreren Komponenten besteht. Nach Untersuchungen von W.

¹⁾ Die allgemeine Chemie bleibt in diesem Referat unberücksichtigt, da in Kürze an dieser Stelle ein zusammenfassender Bericht hierüber erscheinen soll.