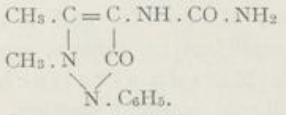
Verhalten im Organismus. Nach Einnahme von Pyramidon ist beim Menschen der Harn, bei neutraler oder schwach saurer Reaktion, meist hell purpurrot gefärbt und scheidet bei längerem Stehen ein aus roten Nädelchen bestehendes Sediment ab, das in Aether sowie in Chloroform, vor allem aber in Essigäther löslich ist. Jaffé[1]) erkannte diese Substanz als Rubazonsäure, ein Pyrazolonderivat. — Die Abscheidung der Rubazonsäure aus dem Harn erfolgt in der Weise, dass man den frisch entleerten und mit Salzsäure angesäuerten Harn in offenen Schalen stehen lässt, wobei sich die Säure in roten Flecken abscheidet. Die von der Rubazonsäure abfiltrierte saure Flüssigkeit färbt sich mit Eisenchlorid blauviolett und enthält die Hauptmenge des Umwandlungsproduktes des Pyramidons im tierischen Stoffwechsel, nämlich den krystallisierenden, bei etwa 245° schmelzenden Antipyrylharnstoff,



## Reaktionen des Pyramidons.

1. Mit Eisenchloridlösung gibt Pyramidon eine blauviolette, bald ins Rotviolett übergehende und darauf verschwindende Färbung.

2. Eine Pyramidonlösung färbt sich mit einigen Tropfen rauchender Salpetersäure blau bis blauviolett.

3. Bromwasser bewirkt eine graue, in konzentrierten Pyramidonlösungen eine tintenartige Verfärbung.

4. Jodtinktur färbt eine wässerige Pyramidonlösung blau.

## C. Die Untersuchung des Aetherauszuges und des Chloroformauszuges der mit Ammoniak alkalisch gemachten wässerigen Flüssigkeit.

α) Aetherauszug: Apomorphin und Spuren von Morphin[2]).

β) Chloroformauszug: Morphin und Narceïn.

Auch Antipyrin und Koffeïn[3]) können sich in diesem Auszuge noch vorfinden.

Die vom Aether getrennte, wässerige, alkalisch reagierende Flüssigkeit (s. S. 74) muss noch auf die unter α und β angeführten Stoffe geprüft werden. Apomorphin gibt sich schon dadurch

Phenol, Thymol, Menthol, Borneol) erfolgt im tierischen Organismus — manchmal nach vorangegangener Oxydation oder Reduktion — eine Paarung dieser Substanzen mit Glukuronsäure.

[1]) Berichte d. Deutsch. chem. Ges. 34, 2737 (1901) und 35, 2891 (1902).

[2]) Das frisch gefällte, noch amorphe Morphin geht in Spuren in Aether über.

[3]) Antipyrin und Koffeïn sind in Aether schwer, in Chloroform aber leicht löslich; sind diese beiden Stoffe aus der wässerig-alkalischen Flüssigkeit mit Aether nicht vollständig ausgeschüttelt worden, wie dies häufig vorkommt, so werden sie auch noch im Chloroformauszuge gefunden.

zu erkennen, dass die ursprüngliche wässerige, weinsaure Lösung schön grün gefärbt ist, und dass sie sich beim Uebersättigen mit Natronlauge, besonders beim Stehen an der Luft, infolge eintretender Oxydation allmählich purpurrot färbt; ferner sind die Aetherauszüge der wässerig-sauren und der wässerig-alkalischen Flüssigkeit bei Vorhandensein von Apomorphin rot oder violettrot gefärbt. Zeigen die nach dem Stas-Ottoschen Verfahren erhaltenen, wässerigen und ätherischen Lösungen die angegebenen Eigenschaften nicht, so braucht man auch nicht auf Apomorphin zu untersuchen; man geht dann direkt zur Untersuchung auf Morphin und Narceïn über.

Um Apomorphin, Morphin und Narceïn mit einem geeigneten Lösungsmittel ausziehen zu können, muss die vom Aether getrennte, wässerige, durch Natron alkalische Flüssigkeit (s. S. 74) erst mit **Ammoniak** alkalisch gemacht werden. Dies geschieht in der Weise, dass die betreffende Flüssigkeit erst mit verdünnter Salzsäure angesäuert — Probe mit blauem Lackmuspapier —, dann mit Ammoniakflüssigkeit bis zur alkalischen Reaktion versetzt wird.

α) Kann nach dem oben angegebenen Verhalten Apomorphin vorhanden sein, so schüttelt man die in der angegebenen Weise mit Ammoniak alkalisch gemachte, wässerige Flüssigkeit erst wiederholt mit Aether und dann, nämlich zur Prüfung auf Morphin und Narceïn, wiederholt mit heissem Chloroform aus.

β) Kann aber Apomorphin nicht vorhanden sein, oder hat man auf dasselbe bei einer Untersuchung keine Rücksicht zu nehmen, so schüttelt man die »ammoniakalische« Flüssigkeit direkt, und zwar wiederholt mit heissem Chloroform aus (s. weiter unten).

**Apomorphin.** Apomorphin, $C_{17}H_{17}NO_2$, ist eine in Alkohol, Aether, Benzol und Chloroform leicht lösliche, amorphe Base, die sich an der Luft schön grün färbt; auch die wässerigen und alkoholischen Lösungen des Apomorphins, die ursprünglich farblos sind, färben sich an der Luft infolge von Oxydation bald grünlich. Die Lösungen des durch Oxydation veränderten Apomorphins in Wasser und Weingeist besitzen eine smaragdgrüne, die in Aether und Benzol eine purpurviolette, die in Chloroform eine blauviolette Farbe. Apomorphin löst sich wie Morphin in Kali- und Natronlauge, besitzt also Phenolcharakter. Die alkalischen Lösungen des Alkaloids bräunen sich, oder färben sich an der Luft unter Sauerstoffaufnahme sogar schwarz. Vom Morphin unterscheidet sich Apomorphin durch seine grössere Löslichkeit in Wasser und in Weingeist, besonders aber durch die Löslichkeit in Aether, Benzol und kaltem Chloroform, worin Morphin fast unlöslich ist.

Bildung und Darstellung. Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Oxalsäure, die Alkalien und Zinkchlorid wirken auf Morphin hauptsächlich wasserentziehend ein und führen es in Apomorphin über:

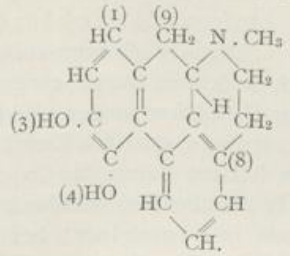
$$\underset{\text{Morphin}}{C_{17}H_{19}NO_3} = H_2O + \underset{\text{Apomorphin.}}{C_{17}H_{17}NO_2}.$$

Ebenso liefert das Kodeïn, der Methyläther des Morphins, beim Erhitzen mit Salzsäure auf 140° Apomorphin:

$$\underset{\text{Kodeïn}}{C_{17}H_{18}NO_2(OCH_3)} + HCl = H_2O + CH_3Cl + \underset{\text{Apomorphin.}}{C_{17}H_{17}NO_2}$$

Dargestellt wird Apomorphin durch Erhitzen von Morphin (1 Teil) mit konzentrierter Salzsäure (20 Teile) im Autoclaven während 3 Stunden auf 130—150°.

Konstitution. Apomorphin ist eine einsäurige, tertiäre Base [1]) mit zwei Phenolhydroxylgruppen, der nach R. Pschorr [2]) die folgende Konstitutionsformel zukommt:




### α. Aetherauszug: Nachweis des Apomorphins.

Aus weinsaurer Lösung lässt sich Apomorphin mit Aether nicht ausschütteln; es gehen aber seine farbigen Oxydationsprodukte in diesen über. Die Lösung des Alkaloids in Kalilauge oder Natronlauge verhält sich gerade so; nur einer mit Ammoniak alkalisch gemachten Flüssigkeit lässt sich Apomorphin mit Aether oder Chloroform entziehen. Seine ätherische Lösung hinterlässt beim Eindunsten das Apomorphin als einen meist grünlich gefärbten Rückstand. Es wirkt stark reduzierend; beispielsweise wird Jodsäure reduziert unter Freiwerden von Jod, Goldchlorid unter Purpurfärbung. Apomorphin gibt die folgenden Reaktionen:

1. Konzentrierte Schwefelsäure löst Apomorphin ohne Färbung auf; fügt man zu dieser Lösung ein Tröpfchen konzentrierte Salpetersäure, so nimmt sie vorübergehend eine violette Färbung an, die alsbald in Blutrot und schliesslich in Gelbrot übergeht. — Konzentrierte Salpetersäure allein gibt mit Apomorphin violettrot gefärbte, alsbald rotbraun und schliesslich braunrot werdende Lösungen.

2. Pellagrische Reaktion. Versetzt man eine Lösung von Apomorphin in verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure erst mit überschüssigem Natriumbikarbonat, dann tropfenweise mit 1—3 Tropfen alkoholischer Jodlösung und schüttelt tüchtig durch, so färbt sie sich blaugrün oder mehr smaragdgrün; schüttelt man hierauf mit wenig Aether aus, so färbt sich dieser schön violettrot, während die wässerige Flüssigkeit noch grün gefärbt bleibt.

---

[1]) Das arzneilich angewandte salzsaure Apomorphin — Apomorphinum hydrochloricium — hat die Formel $C_{17}H_{17}NO_2 . HCl$.

[2]) Berichte d. Deutsch. chem. Ges. 39, 3124 (1906) und ebenda 40, 1984 (1907).

3. Fröhdes Reagens löst reines Apomorphin mit grüner, die durch die Luft veränderte Base mit violetter Farbe.

4. A. Wangerinsche Reaktion[1]). Versetzt man 1 ccm einer frisch bereiteten, etwa 1%igen Lösung von salzsaurem Apomorphin mit 4 Tropfen einer 0,3%igen Kaliumdichromatlösung und schüttelt etwa 1 Minute lang, so färbt sich die Lösung tief dunkelgrün. Schüttelt man alsdann mit einigen ccm Essigäther kräftig durch, so färbt sich dieser bleibend schön violett. Gibt man jetzt etwa 5 Tropfen einer 1%igen Zinnchlorürlösung[2]) hinzu und schüttelt einmal um, so tritt ein Farbenumschlag der Essigätherschicht in Grün ein und durch erneuten Zusatz einiger Tropfen der Kaliumdichromatlösung wird der Essigäther wieder violett gefärbt. — Nimmt man beim Anstellen dieser Probe statt des Essigäthers 10 ccm Chloroform, so färbt sich das letztere durch das Oxydationsprodukt des Apomorphins ebenfalls violett, aber bei nachherigem vorsichtigem Zusatz der Zinnchlorürlösung rein indigoblau; bei weiterem Schütteln mit Kaliumdichromatlösung bleibt aber diese Blaufärbung bestehen.

5. E. Schmidtsche Reaktionen[3]). a) Ein Tropfen einer stark verdünnten Eisenchloridlösung (1 : 100) färbt 10 ccm einer wässerigen Lösung von salzsaurem Apomorphin, selbst bei einer Verdünnung von 1 : 10 000, noch blau. b) Werden 10 ccm derselben Lösung von salzsaurem Apomorphin mit 1 ccm Chloroform und alsdann, nach dem Alkalischmachen mit Natronlauge, sofort mit Luft geschüttelt, so nimmt die wässerige Flüssigkeit vorübergehend eine violette, das Chloroform eine blaue Färbung an.

### β) Die Untersuchung des Chloroformauszuges.

Vorprobe auf Morphin. Zur vorläufigen Prüfung auf Morphin säuert man eine Probe der gebliebenen, vom Aether getrennten, wässerig-alkalischen Flüssigkeit (s. S. 74) mit verdünnter Schwefelsäure an, versetzt mit Jodsäurelösung und schüttelt mit wenig Chloroform aus; färbt sich das letztere durch gelöstes freies Jod violett, so kann Morphin zugegen sein. Der positive Ausfall dieser Probe gestattet keinen bestimmten Schluss auf das Vorhandensein von Morphin, da es ausser diesem Alkaloid sehr viele organische Stoffe gibt, die ebenfalls Jodsäure reduzieren[4]). Die Jodsäurereaktion hat demnach nur den Wert einer empfindlichen Vorprobe auf Morphin; tritt die Reaktion nicht ein, so ist höchst wahrscheinlich Morphin nicht vorhanden.

---

[1]) Pharmazeutische Zeitung **47**, 599 und 739/40 (1902).

[2]) Diese Zinnchlorürlösung wird hergestellt aus 1 g $SnCl_2 . 2H_2O$, 50 ccm Salzsäure von 25% HCl und 50 ccm Wasser.

[3]) Apotheker-Zeitung **23**, 657 (1908).

[4]) Bei der Untersuchung von Leichenteilen, die absolut morphinfrei befunden wurden, hat der Verfasser wiederholt Auszüge erhalten, die Jodsäure stark reduzierten.

Zum sicheren Nachweis des Morphins und Narceïns schüttelt man die nach den obigen Angaben (s. S. 108) mit Ammoniak alkalisch gemachte wässerige Flüssigkeit in einer geräumigen Kochflasche sofort mit ziemlich viel heissem Chloroform[1]) aus und trennt die beiden Flüssigkeitsschichten in der üblichen Weise in einem Scheidetrichter. Ein wiederholtes Ausschütteln der wässerigen Flüssigkeit mit neuen Mengen von heissem Chloroform ist unbedingt notwendig, weil die freie Morphinbase auch in siedendem Chloroform nur wenig löslich ist. Sollte das Chloroform mit der wässerigen Flüssigkeit eine sich nur schwer trennende Emulsion geben, so fügt man einige Tropfen Alkohol hinzu, stellt die Kochflasche mit diesem Gemisch auf das warme, nicht kochende Wasserbad und schwenkt sie von Zeit zu Zeit vorsichtig um. Hierbei trennt sich die Chloroformschicht meist alsbald von der wässerigen Flüssigkeit. Die sämtlichen Chloroformauszüge bringt man in eine trockene Kochflasche, fügt zur Beseitigung von etwa anhaftendem Wasser einige Kryställchen trockenes Kochsalz oder entwässertes Natriumsulfat hinzu, giesst die völlig klar gewordene Chloroformlösung nochmals durch ein trockenes Filter und lässt sie auf einer nicht zu grossen Uhrschale, die man auf das erwärmte Wasserbad stellt, eindunsten; man filtriert die Chloroformlösung direkt auf die Uhrschale in dem Masse, wie das Chloroform verdampft. Bleibt hierbei ein bitter schmeckender Verdunstungsrückstand, der mit Hilfe eines Platinspatels oder eines Taschenmessers zusammenzukratzen ist, so ist er auf Morphin und Narceïn[2]) zu untersuchen. Man untersucht diesen Verdunstungsrückstand mit Hilfe der Fröhdeschen, Husemannschen und Pellagrischen Probe, wie auch mit Formalinschwefelsäure und mit Jodsäure auf Morphin. Nur wenn alle diese Morphinproben zu einem positiven Ergebnisse führen, ist Morphin nachgewiesen! Falls es die Menge des erhaltenen Chloroformrückstandes gestattet, sucht man das Morphin auch mit der Eisenchloridlösung nachzuweisen, denn gerade diese Probe ist für Morphin äusserst charakteristisch, erfordert aber freilich mehr als Spuren von Morphin.

### Die Reinigung des erhaltenen Roh-Morphins.

Ist der erhaltene Verdunstungsrückstand der Chloroformauszüge zu sehr verunreinigt und besonders durch Farbstoff rötlich oder bräunlich gefärbt, so ist eine Reinigung des Rückstandes notwendig. Man löst dann den Rückstand in heissem Amylalkohol auf und schüttelt diese Lösung mit heissem Wasser, das einige Tropfen verdünnte Schwefel-

---

[1]) C. Kippenberger, Zeitschr. f. analyt. Chem. 39, 201, 290, nimmt zum Ausschütteln des Morphins ein Chloroform, das 10 Vol.-Proz. Alkohol enthält.

[2]) Auch Antipyrin und Koffeïn können sich in diesem Rückstande vorfinden (s. oben).

säure enthält, wiederholt tüchtig aus. Die Säure entzieht hierbei dem Amylalkohol das Morphin, während die färbenden Stoffe im Amylalkohol grösstenteils gelöst bleiben. Man versetzt dann die wässerige, schwefelsaure Lösung mit Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion und schüttelt sie wiederholt tüchtig mit heissem Chloroform aus. Dieser Chloroformauszug lässt beim Eindunsten etwa vorhandenes Morphin im nahezu reinen Zustande zurück.

**Morphin.** Morphin krystallisiert aus verdünntem Alkohol in farblosen, durchscheinenden, glänzenden Prismen, die in Wasser nur wenig löslich sind, 1 : 5000 bei 15° und 1 : 500 bei 100° und die stark bitter schmeckende, alkalisch reagierende Lösungen geben. In Aether und Benzol ist das krystallisierte Morphin unlöslich. Von Amylalkohol, heissem Chloroform und Essigäther wird das amorphe Alkaloid gelöst. Aus den Morphinsalzlösungen wird durch Ammoniak, Kali-, Natronlauge und Alkalikarbonat freies Morphin gefällt.

Konstitution. Morphin ist eine einsäurige und zwar tertiäre Base, deren Stickstoff also dreifach an Kohlenstoff gebunden ist. — Die drei Sauerstoffatome besitzen verschiedene Funktionen; eines gehört einem Phenolhydroxyl an. Morphin verhält sich wie ein einwertiges Phenol. Versetzt man daher eine Morphinsalzlösung tropfenweise mit Natronlauge, so wird zunächst krystallinisches Morphin gefällt (α), das sich im Ueberschusse der Lauge leicht löst (β) und auf Zusatz von Ammoniumchlorid wieder ausgefällt wird (γ):

$$\alpha.\quad [C_{17}H_{18}NO_2(OH)\begin{matrix}H & Cl\\ HO & Na\end{matrix}] = C_{17}H_{18}NO_2(OH) + H_2O + NaCl.$$

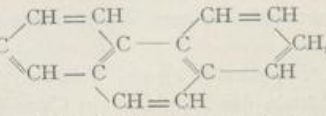
$$\beta.\quad C_{17}H_8NO_2\begin{matrix}(O & H)\\ Na & OH\end{matrix} = C_{17}H_{18}NO_2(ONa) + H_2O.$$

$$\gamma.\quad C_{17}H_{18}NO_2\begin{matrix}(O & Na)\\ (NH_3 & H\ Cl)\end{matrix} = C_{17}H_{18}NO_2(OH) + NH_3 + NaCl.$$

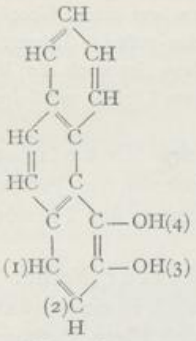
Der Wasserstoff dieses Phenolhydroxyls ist auch durch Alkylgruppen und Säureradikale ersetzbar. Im Kodeïn ist dieser Wasserstoff durch Methyl ersetzt. — Ein zweites Sauerstoffatom des Morphins gehört einer Alkoholgruppe an und das dritte Sauerstoffatom verhält sich indifferent, ist ätherartig, also mit zwei Kohlenstoffatomen verbunden; es ist ein sog. Brückensauerstoffatom.

Von den 17 Kohlenstoffatomen des Morphins gehören 14 einem Phenanthrenkern[1]) an, da die sämtlichen stickstoffreien Spaltungsstücke des Morphins bezw. Kodeïns, nämlich das Morphol und das Morphenol, als Phenanthrenderivate erkannt

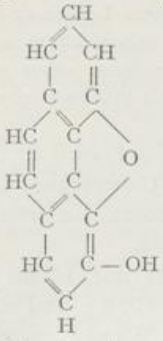
---

[1]) Phenanthren, $C_{14}H_{10}$  , findet sich neben Anthracen im Steinkohlentheer und bildet farblose, bei 99° schmelzende, bei 340° siedende Krystalle, die sich leicht in Aether und Benzol, schwerer in Alkohol lösen; die Phenanthrenlösungen fluoreszieren bläulich.

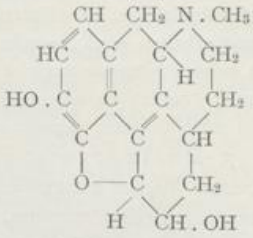
wurden. Morphol, welches von R. Pschorr künstlich erhalten wurde, ist 3,4-Dioxyphenanthren; Morphenol hat zwei At. Wasserstoff weniger als jenes und geht bei der Reduktion mit naszierendem Wasserstoff in Morphol über. Diesen beiden Phenanthrenderivaten kommen die unten stehenden Konstitutionsformeln zu; gleichzeitig sei an dieser Stelle die von R. Pschorr aufgestellte Morphinformel angegeben:




Morphol




Morphenol




Morphin nach R. Pschorr (1907) [1].

Morphenol kann durch Destillation über Zinkstaub zu Phenanthren reduziert werden.

Morphin wird leicht oxydiert, in alkalischer Lösung schon durch den Luftsauerstoff, wie auch durch Kaliumpermanganat, Ferricyankalium, ammoniakalische Kupferlösung, indem hierbei das ungiftige, in Alkalilauge lösliche Oxydimorphin entsteht, das auch Pseudomorphin genannt wird:

$$\underset{\text{Morphin}}{2C_{17}H_{19}NO_3} + O = \underset{\text{Oxydimorphin.}}{(C_{17}H_{18}NO_3)_2} + H_2O.$$

Infolge dieses Verhaltens wirkt Morphin stark reduzierend.

## Nachweis des Morphins.

1. Konzentrierte Salpetersäure löst Morphin mit blutroter allmählich in Gelb übergehender Farbe. Zinnchlorür oder Schwefelammonium rufen in dieser gelb gewordenen Lösung keine Violettfärbung hervor (Unterschied von Brucin).

2. Husemannsche Reaktion. Konzentrierte Schwefelsäure löst Morphin ohne Färbung auf. Erhitzt man eine derartige Lösung in einem Uhrschälchen 1/2 Stunde lang auf dem Wasserbade, oder ganz kurze Zeit über einer kleinen Flamme, und zwar so lange, bis reichlich weisse Dämpfe auftreten, so färbt sich die Lösung rötlich oder bräunlich. Fügt man dann zu der vollständig erkalteten Lösung einen Tropfen konzentrierte Salpetersäure hinzu, so tritt ganz vorübergehend eine rotviolette Färbung auf, die alsbald in Blutrot oder Gelbrot übergeht, um schliesslich ganz zu verblassen. — Diese Reaktion gelingt auch in der Weise recht gut, dass man die

[1]) Berichte d. Deutsch. chem. Ges. 40, 1984 (1907)

Lösung des Morphins in der konzentrierten Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur 24 Stunden lang im Exsikkator stehen lässt und dann eine Spur konzentrierte Salpetersäure zusetzt.

Statt der Salpetersäure können auch einige Körnchen Salpeter oder chlorsaures Kalium verwendet werden.

Ist das Morphin nicht vollkommen rein, also in einem Zustande, wie es gewöhnlich bei der Untersuchung von Leichenteilen aus der Chloroformlösung erhalten wird, so gibt es mit Schwefelsäure meist eine gefärbte Lösung, die sich beim Erwärmen noch dunkler färbt. Aber auch dann ist noch die Rotfärbung deutlich zu erkennen, wenn die erkaltete schwefelsaure Lösung mit Salpetersäure oder Salpeter versetzt wird.

3. Pellagrische Reaktion wird in der unter Kodeïn angegebenen Weise ausgeführt; ein Ueberschuss an alkoholischer Jodlösung muss vermieden werden, weil sonst die grüne Färbung der Flüssigkeit durch die des Jods verdeckt wird.

4. »Fröhde« löst Morphin mit schön violetter Farbe, die durch Blau in ein schmutziges Grün und schliesslich in ein schwaches Rot übergeht. Auf Zusatz von Wasser verschwinden diese Färbungen.

5. Marquis' Reagens, Formalin-Schwefelsäure)[1], löst Morphin mit purpurroter Farbe auf, die violett und schliesslich rein blau wird. — Bringt man die blau gewordene Lösung in ein engeres Reagensgläschen, so dass die Luft nur ungenügend Zutritt hat, so hält sich der blaue Farbenton längere Zeit. Ausser Morphin geben auch Kodeïn und Apomorphin mit Formalin-Schwefelsäure die violette Farbenreaktion. Auch Narkotin gibt violett gefärbte Lösungen; doch geht die Farbe in Olivgrün und schliesslich in Gelb über. — Oxydimorphin färbt sich mit dem Marquisschen Reagens grün.

6. Jodsäureprobe. Schüttelt man eine Lösung von Morphin in verdünnter Schwefelsäure mit einigen Tropfen einer wässerigen Lösung von reiner Jodsäure ($JO_3H$) und mit wenig Chloroform, so färbt sich letzteres violett.

Diese empfindliche Probe ist selbstverständlich nur dann für Morphin beweisend, wenn andere reduzierend wirkende Substanzen nicht zugegen sind.

7. Eisenchloridprobe. Eine neutrale Morphinsalzlösung färbt sich mit neutraler Eisenchloridlösung blau. — Den Verdunstungsrückstand aus der Chloroformlösung löse man in wenig stark verdünnter Salzsäure auf, dunste die Lösung auf dem Wasserbade zur Trockene ein und versetze die wässerige Lösung des Rückstandes mit 1 bis 2 Tröpfchen Eisenchloridlösung.

Durch diese Probe gibt sich das Morphin als Phenol zu erkennen.

8. Lloydsche Reaktion. Die Violettfärbung, die eine schwefelsaure Strychninlösung mit Kaliumdichromat gibt, wird nach Lloyd

---

[1]) Man mische 2 bis 3 Tropfen 40%ige Formaldehydlösung = Formaldehydum solutum des »Arzneibuches« mit 5 ccm konzentrierter Schwefelsäure und verwende für die Morphinprobe einige Tropfen dieser Mischung.

auch durch ein Gemisch von Morphin, Hydrastin und konz. Schwefelsäure allein, also ohne Dichromat, hervorgerufen. Zum Nachweis des Morphins bezw. Hydrastins lässt sich die Lloydsche Reaktion nur dann verwerten, wenn mehr als Spuren der beiden Alkaloide vorhanden sind. Als charakteristisch können nach A. Wangerin[1]) nur diejenigen Reaktionen gelten, bei denen 0,005 bis 0,01 g Morphin und 0,002 bis 0,01 g Hydrastin zur Einwirkung kommen. — Ungefähr diese Mengen der beiden Alkaloide zerreibt man zunächst für sich im Uhrschälchen möglichst innig, fügt 5 Tropfen reine konzentrierte Schwefelsäure hinzu und durchrührt das Gemisch bei weisser Unterlage 10 Minuten lang. Der Farbenton des Gemisches ist dann im Innern klar rotviolett und in den dünneren äusseren Schichten mehr oder minder blauviolett. — Auch salzsaures Apomorphin gibt beim Verreiben mit Hydrastin und konzentrierter Schwefelsäure fast die gleiche Reaktion wie Morphin.

9. Ferricyankaliumprobe. Die wässerige Lösung eines Morphinsalzes färbt sich, mit einigen Tropfen einer stark verdünnten Mischung von Ferricyankalium- und Eisenchloridlösung versetzt, tief blau, oder es scheidet sich, falls grössere Mengen von Morphin vorliegen, ein blauer Niederschlag ab.

Morphin wird durch das Ferricyankalium zu Oxydimorphin oxydiert:

$$2C_{17}H_{19}NO_3 + 2KOH + 2Fe(CN)_6K_3 = 2H_2O + (C_{17}H_{18}NO_3)_2 + 2Fe(CN)_6K_4$$

Morphin Ferricyankalium Oxydimorphin Ferrocyankalium.

Das Ferrocyankalium gibt dann mit dem zugesetzten Eisenchlorid Berlinerblau.

10. Erwärmt man eine wässerige Morphinsalzlösung mit einer ammoniakalischen Silbernitratlösung, so fällt graues metallisches Silber aus.

11. Wismutprobe. Streut man auf die Lösung des Morphins in konzentr. Schwefelsäure wenig basisches Wismutnitrat, so tritt eine dunkelbraune Färbung ein.

12. G. Fleurysche Probe[2]). Gibt man zur Lösung des Morphins in wenig stark verdünnter Schwefelsäure (etwa $^1/_{20}$ normal) etwas Bleisuperoxyd und schüttelt 6—8 Minuten lang, so entsteht eine sehr schwache Rosafärbung. Uebersättigt man das Filtrat mit Ammoniak, so färbt es sich braun. Die Färbung hält sich mehrere Stunden unverändert. Liegt sehr wenig Substanz vor, so verrührt man sie auf einem Porzellandeckel mit einem Tropfen der Schwefelsäure und einer Spur Bleisuperoxyd 6—8 Minuten, lässt nach dem Absitzen einen klaren Tropfen auf die Seite fliessen und erhält nun mit einem Tropfen Ammoniak eine braune Färbung.

13. Reaktion von Dan Radulescu[3]). Gibt man zu einer, selbst stark verdünnten Morphinsalzlösung ein Körnchen Natriumnitrit, fügt eine verdünnte Säure hinzu und macht dann vor Beendigung der Gasentwicklung mit konzentrierter wässeriger Kalilauge alkalisch, so färbt sich die Lösung je nach der Konzentration blassrosa

[1]) Pharmazeutische Zeitung 46, 57 (1903).

[2]) Ann. Chim. analyt. appl. 6, 417 (1907).

[3]) Chemisches Zentralblatt 1906. I, 1378.

bis tief rubinrot. Diese Färbung verschwindet beim Ansäuern, wird aber durch Alkalien wieder hervorgerufen. Diese Reaktion soll für Morphinbasen charakteristisch sein und sich besonders für den Nachweis des Morphins in Gemischen eignen.

Allgemeine Alkaloidreagentien. Von diesen zeichnen sich durch grössere Empfindlichkeit gegen Morphinsalzlösungen aus: Jodjodkalium, Phosphorwolframsäure, Quecksilberjodidjodkalium, Wismutjodidjodkalium, Phosphormolybdänsäure und Goldchlorid. — Platinchlorid erzeugt erst nach einiger Zeit einen orangegelben, körnigen Niederschlag. — Gerbsäurelösung bewirkt keine Fällung oder höchstens eine sehr schwache, nach einiger Zeit etwas stärker werdende Trübung.

Verhalten des Morphins im tierischen Organismus. Morphin wird ebenso von der Schleimhaut des Magens als von der des Mastdarms oder der Luftwege als auch von offenen Wunden aus resorbiert. Unter die Haut gespritzt wirkt Morphin schneller und stärker als vom Magen aus. Aus dem Blute verschwindet Morphin nach Marquis[1]) sehr rasch, indem es an gewisse Organe, wie an das Gehirn, gebunden oder, wie man auch sagt, verankert wird. Ein Teil des resorbierten Morphins wird mit Glukuronsäure gepaart, ein Teil wird oxydiert, während der Rest des Alkaloids unverändert ausgeschieden wird. Nach Faust wird Morphin nur bei den Menschen und Tieren, die an das Gift gewöhnt sind, umgewandelt bezw. zerstört, während bei nicht immunisierten das Morphin unverändert durch den Kot, und zwar nahezu quantitativ ausgeschieden werden soll. Im Harn erscheint Morphin bei medizinalen Dosen nur in sehr geringer Menge. Ein nicht geringer Teil des aufgenommenen Morphins wird bei Menschen und Hunden durch die Drüsen des Magendarmkanals wieder ausgeschieden, selbst wenn das Alkaloid subkutan eingespritzt wurde.

Bei intravenös eingespritztem Morphin werden nach Marquis[2]) schon im Verlaufe von 15 Minuten über 30 % in der Leber abgelagert und sind darin zunächst noch frei vorhanden, werden aber alsbald gebunden oder umgewandelt. Im Gehirn beginnt die Bindung des Morphins ebenfalls sehr bald. Auch im Blute, in der Milz, den Nieren und in der Darmschleimhaut wird das freie Morphin rasch verändert. In allen Fällen wird nach Marquis bei akuter und noch mehr bei chronischer Morphinvergiftung ein erheblicher Teil des Gifts aus dem Blute entfernt und in Speicheldrüsen, Magenschleimhaut, Dickdarmschleimhaut, Niere, Milz, Leber aufgestapelt und dadurch dem Gehirn und Rückenmark entzogen.

Gegen Leichenfäulnis ist Morphin ziemlich beständig. So konnte der Verfasser[2]) in morphinhaltigen Leichenteilen, nämlich im Magen und Darm samt Inhalt, die in einem Glasgefässe bei ungenügendem Luftzutritt vollständig in Verwesung übergegangen waren, das Morphin noch nach 15 Monaten bestimmt nachweisen.

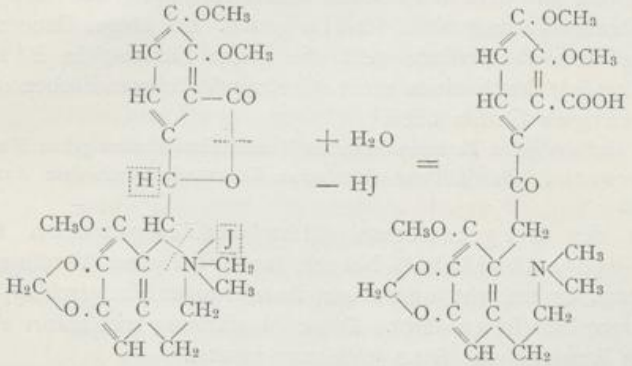
**Narceïn.** Narceïn, $C_{23}H_{27}NO_3 . 3H_2O$, krystallisiert aus Wasser oder Alkohol in Prismen, die lufttrocken bei 165° schmelzen, schwach bitter schmecken, in kaltem Wasser nur wenig, in siedendem Wasser aber reichlich löslich sind. Die heiss gesättigte, wässerige Narceïnlösung erstarrt beim Erkalten zu einem Krystallbrei. In Aether, Benzol und Petroläther ist Narceïn unlöslich und wird auch von kaltem

[1]) Arbeiten des Dorpater Instituts, ed. Kobert 14 (1896).

[2]) Berichte d. Deutsch. pharmaz. Ges. 11, 494 (1901).

Alkohol, Amylalkohol und Chloroform nur schwer gelöst. — Für die Auffindung des Narceïns ist es wichtig, zu wissen, dass es aus einer mit Kalilauge oder Natronlauge alkalisch gemachten Lösung durch Aether, Benzol oder Petroläther nicht aufgenommen wird, wohl aber kann es einer mit Ammoniak alkalisch gemachten, wässerigen Flüssigkeit durch heisses Chloroform sowie heissen Amylalkohol entzogen werden.

Konstitution. Narceïn ist eine schwache tertiäre Base mit zwei an Stickstoff gebundenen Methylgruppen; es enthält ferner drei Methoxyle im Molekül, wie eine Bestimmung derselben nach Zeisel ergeben hat. Da Narceïn in Alkalilaugen löslich ist und mit Alkoholen Ester bildet, muss es eine Karboxylgruppe, und da es ferner mit Phenylhydrazin ein Phenylhydrazon bildet, muss es auch eine Karbonylgruppe, CO, enthalten. Die obige Narceïnformel lässt sich demnach auflösen in: $C_{23}H_{27}NO_8 = C_{16}H_{11}ON(CH_3)_2(OCH_3)_3(CO)(COOH)$. Da Narceïn mit Essigsäureanhydrid ein Acetylderivat nicht liefert, kann in seinem Molekül weder ein alkoholisches Hydroxyl noch eine Phenolhydroxylgruppe vorhanden sein. Narceïn steht in naher Beziehung zum Narkotin. Roser hat das Narkotinjodmethylat durch Erhitzen mit Natronlauge in eine, von ihm Pseudonarceïn genannte Base überführen können. Freund hat kurz darauf nachgewiesen, dass Rosers Pseudonarceïn mit dem Opiumalkaloid Narkotin identisch ist, und hat die Ueberführung des Narkotins in Narceïn in der Weise erklärt, dass aus dem Jodmethylat 1 Mol. HJ abgespalten und 1 Mol. $H_2O$ aufgenommen wird:




Narkotinjodmethylat — Narceïn.

Alle Reaktionen und Umwandlungen des Narceïns lassen sich unter Zugrundelegung dieser Konstitutionsformel ungezwungen erklären.

## Reaktionen des Narceïns.

1. Konzentrierte Schwefelsäure löst Narceïn mit graubrauner Farbe auf, die bei längerem Stehen ganz allmählich, beim Erwärmen sofort, in Blutrot übergeht.

2. Erwärmt man Narceïn in einem Porzellanschälchen mit ver-

dünnter Schwefelsäure auf dem Wasserbade, so nimmt die Säure bei einer bestimmten Konzentration eine schön violette Färbung an, die bei längerem Erhitzen in Kirschrot übergeht.

3. »Fröhde« löst Narceïn mit braungrüner Farbe, die allmählich in Grün und schliesslich in Rot übergeht; gelindes Erwärmen beschleunigt diesen Farbenwechsel.

4. Jodwasser sowie Joddampf färben festes Narceïn blau. Morphin verhindert diese Reaktion gänzlich oder beeinträchtigt sie stark.

5. Erdmanns Reagens sowie konzentrierte Salpetersäure lösen Narceïn mit gelber, beim Erwärmen in Dunkelorange übergehender Farbe auf.

6. Uebergiesst man Narceïn mit etwas Chlorwasser und fügt dann unter Umrühren einige Tropfen Ammoniakflüssigkeit hinzu, so nimmt die Mischung eine tiefrote Färbung an.

7. Resorcin-Schwefelsäure[1]). Verreibt man 0,01 bis 0,02 g Resorcin, $C_6H_4(OH)_2(1,3)$, mit 10 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure, fügt eine Spur Narceïn, 0,002 bis 0,005 g, hinzu und erwärmt diese intensiv gelb gefärbte Lösung unter Umrühren auf dem kochenden Wasserbade, so färbt sie sich prächtig karmoisinrot bis kirschrot. Diese Färbung geht nach dem Erkalten allmählich vom Rande aus durch Blutrot nach mehreren Stunden in Orangegelb über.

8. Tannin-Schwefelsäure. Erhitzt man 0,002 bis 0,01 g Narceïn mit 0,01 bis 0,02 g Tannin und 10 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure auf dem Wasserbade unter Umrühren, so färbt sich die erst gelbbraune Lösung alsbald rein grün. Bei länger dauerndem Erhitzen auf dem Wasserbade geht die grüne Färbung in Blaugrün und schliesslich durch einen mehr oder minder blauen Farbenton in ein schmutziges Grün über.

Eine ähnliche grüne Farbenreaktion mit Tanninschwefelsäure geben Narkotin und Hydrastin, die ja ihrer chemischen Konstitution nach dem Narceïn verwandt sind.

Von den allgemeinen Alkaloidreagentien fällt das Zinkjodidjodkalium[2]) Narceïn noch bei einer Verdünnung von 1 : 1000 aus; es entsteht ein weisser, haarförmiger Niederschlag, der sich nach einiger Zeit blau färbt. Diese Blaufärbung tritt sofort ein, wenn man dem Reagens eine Spur Jodlösung zusetzt.

Von den übrigen allgemeinen Reagenzien zeichnen sich Jodjodkalium, Quecksilberjodidjodkalium, Wismutjodidjodkalium und Phosphormolybdänsäure durch eine grössere Empfindlichkeit für Narceïn aus.

---

[1]) A. Wangerin, Pharmazeutische Zeitung 47, 916 (1902).

[2]) Vergl. »Die Bereitung der Reagentien«.