Ueber das Metamorphin, ein neues Alkaloid des Opiums;

von

G. C. Wittstein.

In dem Opium sind bis jetzt nicht weniger als acht Alkaloide nachgewiesen worden, nämlich:

	Formel	Aequivalent O = 100 H = 1	
Morphin	$C^{34}H^{19}NO^6$	3562	285
Narcotin	$C^{46}H^{25}NO^{14}$	5337	427
Codein	$C^{36}H^{21}NO^6$	3737	299
Thebain (Paramorphin)	$C^{38}H^{21}NO^6$	3887	311
Narcein	$C^{46}H^{29}NO^{18}$	5787	463
Pseudomorphin	$C^{27}H^9NO^7$	3012	241
Opianin	$C^{66}H^{36}N^2O^{21}$	7850	628
Papaverin	$C^{40}H^{21}NO^3$	4237	339.

Diese Liste scheint aber noch keineswegs geschlossen zu sein; wenigstens habe ich aus dem Opium einen organischen Körper von basischen Eigenschaften erhalten, welcher mit keinem jener acht Alkaloide ganz übereinstimmt und daher als neuntens Opium-Alkaloid betrachtet werden muss. Da es sich in seinem Verhalten am meisten dem Morphin nähert, so schlage ich dafür den Namen *Metamorphin* vor. Noch mehr würde dieser Name gerechtfertigt erscheinen, wenn es sich, wie ich zu vermuthen Ursache habe, bestätigen sollte, dass das neue Alkaloid ein Product der Umsetzung des Morphins ist; aber wenn diese Voraussetzung auch irrig wäre, so dürfte der für dasselbe proponirte Name darum doch wohl beizubehalten sein.

Anlass zur Entdeckung dieser neuen Opiumbase gab folgender Umstand. Herr Apotheker Scharf in München (Vorstadt Haidhausen) hatte eine Portion Rückstände von der Bereitung der Opiumtinctur nach der Mohr'schen Methode mit Kalk behandelt und dabei eine Krystalli-

sation von muthmaasslichem Morphin erhalten, welche aber, in Säuren gelöst, mit Ammoniak keinen Niederschlag gab. Herr Scharf trug daher Bedenken, das Product als Morphin anzusehen und arzneilich zu dispensiren, und stellte es Behufs einer näheren Prüfung zu meiner Verfügung. Dies geschah schon vor zwei Jahren, aber erst in diesem Sommer fand ich Zeit, mich damit zu beschäftigen.

Die mir übergebene Substanz, nicht ganz 1 Drachme, bildete ein schmutziggelbes lockeres Haufwerk von feinen Nadeln, schmeckte intensiv, aber nicht widrig bitter, löste sich in der Wärme sehr leicht in Wasser und diese Lösung reagirte neutral. Auf Platinblech schmolz dieselbe etwas schwer unter Schwärzung und Ausstossung von fast bittermandelartig riechenden, alkalisch reagirenden Dämpfen; die entstandene Kohle verbrannte sehr langsam und zuletzt blieben einige weissliche Flöckchen Asche, welche feuchtes Curcumapapier stark bräunten und aus Kalk bestanden.

Die wässerige Lösung reagirte mit salpetersaurem Silberoxyd sehr stark auf Chlor, und da Prüfungen auf andere Säuren negativ ausfielen, so war die Substanz im Wesentlichen das chlorwasserstoffsäure Salz einer organischen Base.

Um zunächst das Salz rein — frei von Kalk und Farbestoff — zu erhalten, löste ich es in so wenig als möglich kochendem Wasser auf, filtrirte die Lösung heiss und stellte sie in die Kälte. Es schieden sich weiche Massen von weissen, feinen, seidenglänzenden Nadeln in Wawellitform aus, welche abgepresst und noch einmal umkrystallisirt wurden. Da die Krystalle jetzt vollständig weiss erschienen und sich ganz frei von Kalk erwiesen, so unterliess ich ein drittes Umkrystallisiren und legte sie zum Trocknen an die Luft. Ihr Gewicht betrug 35 Gran.

Um das in die gelben Mutterlaugen übergegangene Alkaloid wo möglich noch zu gewinnen, versetzte ich

sie mit Kalkhydrat im Ueberschuss, kochte ein Paar Mal auf, filtrirte und verdunstete das Filtrat. Dasselbe färbte sich indessen während dem so auffallend braun, dass von einer weiteren Behandlung Umgang genommen werden musste.

Eigenschaften des reinen chlorwasserstoffsäuren Salzes. Es löst sich bei gewöhnlicher Temperatur in 25 Th. Wasser auf; die Lösung schmeckt stark und rein bitter und reagirt neutral. Von kochendem Wasser bedarf es kaum 2 Th. zur Lösung.

Alkohol von 90 Proc. Tralles löst bei gewöhnlicher Temperatur etwa nur halb so viel Salz auf als das Wasser, 1 Th. erfordert nämlich 48 Th.; während kochender Alkohol eben so lösend wirkt wie kochendes Wasser.

In Aether ist es unlöslich.

Ammoniakliquor löst das Salz rasch und vollständig auf. Ebenso verhalten sich Auflösungen von Aetzkali, kohlensaurem Ammoniak und kohlensaurem Kali.

Selbstverständlich wird daher die wässerige Lösung des Salzes von reinen und kohlensauren Alkalien, auch wenn man sie verdünnt und allmählig hinzufügt, nicht im Mindesten getrübt.

Eisenchlorid färbt die wässerige Lösung blau, etwas ins Graue spielend.

Goldchlorid erzeugt in der concentrirten wässerigen Lösung einen röthlichgelben flockigen Niederschlag, der aber auf Zusatz von mehr Wasser leicht wieder verschwindet.

Platinchlorid giebt einen hellgelben flockigen Niederschlag, der ebenfalls in einer grösseren Menge Wasser löslich ist.

Quecksilberchlorid verursacht einen weissen flockigen Niederschlag, der auf Zusatz einer grösseren Menge Wasser nicht merklich geringer wird.

Gerbsäure trübt die Lösung gelblichweiss, jedoch nicht bedeutend.

Concentrirte Schwefelsäure entbindet aus dem Salze

viel chlorwasserstoffsäuren Dampf, ohne es aber zu färben; erst beim Erwärmen entsteht eine schmutzigrothe Färbung.

Salpetersäure von 1,33 löst das Salz sofort mit rothgelber Farbe, die aber bald gelb wird.

Zusammensetzung des reinen chlorwasserstoffsäuren Salzes. 5 Gran des lufttrocknen Salzes wurden so lange einer Temperatur von 100° C. ausgesetzt, bis kein Gewichtsverlust mehr erfolgte. Sie wogen jetzt 4,422 Gran. Diese löste man in Wasser, fällte die Lösung mit salpetersaurem Silberoxyd und erhielt 2,125 Gran Chlorsilber *), welche 0,525 Gran Chlor enthalten und 0,540 Gran Chlorwasserstoff entsprechen.

Das neutrale chlorwasserstoffsäure Morphin hat bekanntlich die Formel $C^{34}H^{19}NO^6 + HCl + 6HO$, enthält also folgende Gewichtsmengen:

	In Aequivalentgewichten	In 100
Morphin	3562,5	75,911
Chlorwasserstoff	455,5	9,706
Wasser	675,0	14,383
	<hr/> 4693,0	<hr/> 100,000.

Wenn nun das fragliche Salz dieses neutrale chlorwasserstoffsäure Morphin oder vielmehr damit isomer wäre, so müssten 100 Gewichtstheile desselben 9,706 Gewichtstheile Chlorwasserstoff, oder 4,422 müssten 0,4292 Chlorwasserstoff geliefert haben. Statt dessen erhielt ich aber 0,540 oder 12,211 Proc. Chlorwasserstoff; das Salz hat mithin keinenfalls die Zusammensetzung des chlorwasserstoffsäuren Morphins.

Von den chlorwasserstoffsäuren Salzen der übrigen Opium-Alkaloide wäre hier zur Vergleichung höchstens noch das Codeïnsalz herbeizuziehen, da manche der Eigenschaften des Codeïns auch das neue Alkaloid besitzt. Das chlorwasserstoffsäure Codeïn = $C^{36}H^{21}NO^6 + HCl +$

*) Zwei weiter unten folgende, gelegentliche Chlorbestimmungen gaben genau dasselbe Resultat.

4 HO enthält aber auch nur 9,810 Proc. Chlorwasserstoff; das Salz hat also auch nicht die Zusammensetzung des chlorwasserstoffsäuren Codeïns.

Unter der Voraussetzung, dass das Salz kein Wasser gebunden enthielte, würde sich das Aequivalent des darin befindlichen neuen Alkaloids nach der Gleichung

$$\begin{array}{ccc} \text{H Cl} & \text{Alkaloid} & \text{H Cl} \\ 12,211 : 87,789 = 455,5 : x \end{array}$$

auf die Zahl 3274 berechnen. Mit Ausnahme des Pseudomorphins (welches ebenfalls mehrere Eigenschaften mit dem neuen Alkaloid theilt, z. B. die Löslichkeit in fixen Alkalien, die Bläuung durch Eisenoxydsalze, das aber von Ammoniak gefällt wird und dessen Zusammensetzung wohl noch nicht hinreichend festgestellt ist) hat kein Opium-Alkaloid ein so niedriges Aequivalent. Wenn aber das Salz Wasser enthält, so muss das Aequivalent seiner Base natürlich noch kleiner werden, und es dürfte wenigstens als feststehend zu betrachten sein, dass unter den Opium-Alkaloiden das Metamorphin das kleinste Aequivalent besitzt.

Die Frage, ob das Salz Wasser enthält, könnte nur durch die Elementar-Analyse genau entschieden werden, von deren Ausführung ich aber bei der geringen Menge des Materials vorläufig abstehe musste, und es schien mir dieses Umstandes wegen interessanter, zunächst das Alkaloid in freiem Zustande kennen zu lernen.

Darstellung des reinen Alkaloids. Da dasselbe durch directe Fällung mit einer stärkeren Base nicht erhalten werden konnte, so versuchte ich zuerst folgenden Weg.

1) 5 Gran salpetersaures Silberoxyd wurden im Wasser gelöst, die Lösung mit reinem kohlen-säurem Kali ausgefällt, der Niederschlag von kohlen-säurem Silberoxyd vollständig ausgewaschen und noch feucht zu einer Lösung von 5 Gran des chlorwasserstoffsäuren Alkaloids in 1 Unze Wasser gesetzt. Das gelbliche Silbercarbonat nahm sofort eine aschgraue Farbe an, und bei ruhigem Stehen setzte sich ein graues und ein weisses Pulver ab. Nachdem das Ganze

unter fleissigem Umrühren zwei Tage bei gewöhnlicher Temperatur gestanden hatte, wurde filtrirt.

a) Den grauen Filterinhalt digerirte man, nach gehörigem Auswaschen mit Wasser und Trocknen, mit Alkohol, und schied ihn dann wieder durchs Filtrum. Der alkoholische Auszug war fast farblos, geschmacklos und hinterliess beim Verdunsten einen ganz unbedeutenden gelben Rückstand, der äusserst schwach bitter schmeckte.

b) Das Filtrat war citronengelb, schwach opalisirend, reagirte neutral, schmeckte schwach metallisch, nicht bitter. Eine Probe davon mit einigen Tropfen Salpetersäure versetzt, wurde ganz klar, und salpetersaures Silberoxyd verursachte darin keine weitere Trübung.

Der grössere Rest des Filtrats wurde zum Verdunsten in gelinde Wärme gestellt; die Flüssigkeit trübte sich bald braun, schied erdfarbige Flocken ab, veräunkelte sich immer mehr, und schmeckte nun auch nicht mehr metallisch, kaum ein wenig bitterlich.

Durch das Schütteln der Alkaloidsalzlösung mit kohlensaurem Silberoxyd war also allerdings das Chlor vollständig auf das Silber übertragen, aber durch den Ueberschuss des Silbercarbonats zugleich eine fast totale Zersetzung, resp. Oxydation des Alkaloids herbeigeführt worden. Dieser Zersetzung würde sich vielleicht vorbeugen lassen, wenn man nur eine dem Chlorwasserstoffgehalte des Salzes entsprechende Menge Silbercarbonat anwendete, aber möglicher Weise könnte ja die Neigung des letzteren, zersetzend auf das Alkaloid einzuwirken, eben so gross sein, als seine Neigung, das Chlor zu binden, und so in jedem Falle gleich von vornherein beiderlei Affinitätswirkung Platz greifen. Einem solchen möglichen Misslingen durfte ich eine neue Quantität des schon auf die Neige gehenden Salzes nicht aussetzen, musste daher ein anderes Mittel zur Erreichung meines Zweckes ausfindig zu machen suchen.

2) Von einer Umwandlung des chlorwasserstoffsäuren Salzes in schwefelsaures Salz und Zersetzung des letzteren

mit kohlensaurem Baryt versprach ich mir einen günstigeren Erfolg, und im entgegengesetzten Falle konnte doch wenigstens das Alkaloid selbst nicht verloren gehen.

Dem gemäss löste ich wieder 5 Gran (lufttrocken) Salz in Wasser, setzte dazu eine den früher gefundenen 0,525 Gran Chlor entsprechende Menge schwefelsaures Silberoxyd (2,311 Gran) in wässriger Lösung und filtrirte das ausgeschiedene Chlorsilber ab. Dasselbe wog 2,125 Gran (wie oben).

Die abfiltrirte Flüssigkeit war farblos. Eine Probe davon mit Chlorwasserstoffsäure versetzt, blieb vollkommen klar. Eine andere Probe mit schwefelsaurer Silberlösung versetzt, veränderte sich anfangs auch nicht; bald aber entstand eine graue Trübung, die immer mehr zunahm, indessen durch Zusatz von Salpetersäure und Erwärmen wieder ganz verschwand, mithin kein Chlorsilber, sondern reducirtes Silber war. 2,311 Gran schwefelsaures Silberoxyd hatten demnach genau ausgereicht, 5 Gran (lufttrocken) chlorwasserstoffsäures Alkaloidsalz in schwefelsaures umzuwandeln.

Die übrige vom Chlorsilber abfiltrirte Flüssigkeit ward mit 5 Gran reinem kohlensaurem Baryt abgerieben und einen Tag lang damit kalt digerirt. Eine nun abfiltrirte Probe erlitt durch Baryumchlorid keine, durch verdünnte Schwefelsäure allmählig eine ganz schwache Trübung. Man filtrirte jetzt das Ganze und wusch mit Wasser aus.

a) Der Filterinhalt wurde nach dem Trocknen mit Alkohol behandelt und der Auszug verdunstet. Es schossen allmählig kleine Gruppen von farblosen Krystallen an, die sich in der Hitze unter Entwicklung alkalisch reagirender Dämpfe zersetzten und endlich vollständig verbrannten. Dies musste also das reine Alkaloid sein.

b) Das Filtrat hinterliess beim Verdunsten einen alkalisch reagirenden und schwach bitterlich schmeckenden krystallinischen Rückstand, anscheinend eine Ver-

bindung des Alkaloids mit Baryt, der aber so wenig betrug, dass man ihn nicht weiter berücksichtigte.

Nachdem sich somit das zweite Verfahren zur Isolirung des Alkaloids als brauchbar erwiesen hatte, unterwarf ich nochmals 10 Gran (lufttrocken) Salz derselben Behandlung und erhielt dabei wieder, den früheren Gewichtsmengen entsprechend, 4,240 Chlorsilber. Die ganze, aus 15 Gran (lufttrocken) salzsaurem Salz gewonnene Menge reinen Alkaloids betrug nicht ganz 8 Gran.

Eigenschaften des reinen Alkaloids. Es krystallisirt aus der alkoholischen Lösung in meist sternförmig vereinigten plattgedrückten, etwa $\frac{1}{15}$ Linie dicken, ziemlich harten Prismen. Geschmack entwickelt es anfangs keinen, bei längerem Verweilen im Munde glaube ich ein sehr schwaches Beissen bemerkt zu haben, aber ohne alle Bitterkeit.

In einer unten geschlossenen Glasröhre über der Weingeistlampe erhitzt, schmilzt es zu einem farblosen Liquidum, das sich rasch bräunt, schwärzt und stark alkalisch reagirende Dämpfe ausstösst. — Etwas anders verhält sich aber das Alkaloid, wenn man es, um seinen Schmelzpunkt zu bestimmen, sehr allmählig erhitzt. Noch vor 100° C. nehmen die Krystalle ein mattes Ansehen an; ist die Temperatur bei etwa 130° angelangt, so werden sie missfarbig, graubraun, was mit der Steigerung der Hitze immer mehr zunimmt. Bei 225° C. sehen sie schwärzlich-braun aus, zeigen indessen noch keine Spur von Schmelzung, sondern noch vollständig die ursprünglichen scharfkantigen Conturen. Hält man nun die sie einschliessende Glasröhre direct über die Weingeistflamme, so kommen sie allerdings zum Schmelzen, aber natürlich sogleich mit dunkelbrauner Farbe.

Wasser nimmt von dem Alkaloid nur äusserst geringe Mengen auf; um 1 Gewichtstheil desselben zu lösen, sind gegen 6000 Theile Wasser von gewöhnlicher Temperatur erforderlich. Diese Lösung entwickelt keinen merklichen Geschmack und verändert Curcuma- und

geröthetes Lackmuspapier nicht. Von kochendem Wasser sind aber schon 70 Theile hinreichend, um 1 Theil Alkaloid aufzulösen.

Alkohol von 90 Procent Tralles löst bei gewöhnlicher Temperatur $\frac{1}{330}$ des Alkaloids auf; diese Lösung schmeckt sehr scharf bitter und reagirt sehr schwach alkalisch. Von kochendem Alkohol bedarf es nur das 9fache zur vollständigen Lösung

In Aether ist das Alkaloid so gut wie unlöslich; 1 Gewichtstheil mit 6000 Gewichtstheilen Aether mehrere Tage in Berührung gelassen, zeigte nämlich keine merkliche Abnahme seines Volums.

In Kalilauge löst sich das Alkaloid rasch auf. In Ammoniakliquor erfolgt die Lösung etwas langsamer. Auch Auflösungen von kohlensaurem Kali und von kohlensaurem Ammoniak wirken lösend, in der Kälte zwar weniger, mit Unterstützung von Wärme aber besser.

Concentrirte Schwefelsäure löst das Alkaloid leicht unter sehr schwacher und vorübergehender Färbung auf; die Lösung sieht schliesslich sehr schwach graubräunlich aus.

Salpetersäure von 1,33 färbt das Alkaloid sofort orangeroth und löst es dann rasch mit gelber Farbe auf.

Eine concentrirte Lösung von Jodsäure zur wässrigen Lösung des Alkaloids gesetzt, ruft allmählig eine gelbliche Färbung hervor, und ein über diese Mischung aufgehängtes Kleisterpapier färbt sich nach und nach violett.

Eisenchlorid bringt in der wässrigen Lösung keine Veränderung hervor.

Goldchlorid erzeugt in der wässrigen Lösung allmählig eine gelbliche Trübung (keine blaue Färbung, wie in der wässrigen Lösung des Morphins), die später stärker wird, und es setzt sich dann ein bräunlicher flockiger Niederschlag ab.

Salpetersaures Silberoxyd trübt die wässrige Lösung bald grauschwarz.

Von dem reinen Alkaloide sowohl, wie von dem chlorwasserstoffsauren Salze waren jetzt noch etwa 4 Gran übrig geblieben. Ich hätte damit zur Noth Eine Kohlen- und Wasserstoff- und Eine Stickstoff-Bestimmung anstellen können; aber in Erwägung, dass solchen Analysen erst dann ein Werth beizulegen ist, wenn sie wiederholt dasselbe Resultat gegeben haben, unterliess ich es, um nicht die kleinen Proben des interessanten Stoffes unnütz zu opfern.

Damit also auch die Zusammensetzung und Constitution des Metamorphins ermittelt werden könne, ist eine grössere Menge davon erforderlich, als mir jetzt noch zu Gebote steht. Im empfehle daher das neue Alkaloid der Aufmerksamkeit der Herren Morphinfabrikanten, und bitte sie, falls es ihnen in ihrer Praxis aufstossen sollte, mich davon in Kenntniss setzen zu wollen.

Mittheilung über eine behauptete Vergiftung durch Coniin.

Aufklärung des Falles.

Referenten Mitscherlich und Casper.

Die unterzeichnete wissenschaftliche Deputation glaubt sich in Betreff des vom Königlichen Kreisgericht zu L. gewünschten *Super arbitrii* in oben bezeichneter Untersuchungssache mit nachstehender kurzen gutachtlichen Aeusserung begnügen zu können, da durch die diesseitige Untersuchung der zum Zwecke derselben eingesandten Substanzen die ganze Sache in eine völlig veränderte Lage gekommen ist und die Differenzen der Gutachten der Obducenten und des Königlichen N.N.'schen Medicinal-Collegii, welche zu lösen wir aufgefordert worden sind, sich bei der jetzigen Sachlage von selbst ausgleichen.

Der Fuhrknecht Heinrich N. zu L. war in der Nacht vom 6. zum 7. August 1856, nachdem er noch wenige Stun-