

### 3. Auf Pharmazie bezügliche Methoden.

**Über eine neue Methode zur Bestimmung der Gesamt-Nebenalkaloide, sowie des Narkotins und des Papaverins in Opiumpräparaten vom Typus des Pantopons** berichtet E. Anneler<sup>1)</sup>.

1. Trennung der Nebenalkaloide vom Morphin. Als bestes Trennungsmittel der Nebenalkaloide vom Morphin in Form der freien Basen hat sich Benzol erwiesen. Nach früheren Versuchen Annelers<sup>2)</sup> lösen 100 *ccm* Benzol nur ca. 1 *mg* Morphin. Wird eine Lösung der Chlorhydrate der sechs wichtigsten Opiumalkaloide Morphin, Narkotin, Papaverin, Thebain, Kodein und Narcein in der unten beschriebenen Weise mit Soda versetzt und mit Benzol ausgeschüttelt, so gehen sämtliche Nebenalkaloide mit Ausnahme des Narceins (welches eine Säure ist und schon mit schwachen Alkalien wasserlösliche Salze bildet) in das Benzol über. Eine Mischung von diesen sechs Opiumalkaloiden, welche nach Darstellung 42,36 % wasserfreie Nebenalkaloide, nach Abzug des Narceins noch 40,01 % Nebenalkaloide enthielt, ergab bei der gravimetrischen Bestimmung nach der Benzolmethode 40,2 % Nebenalkaloide.

Anneler gibt für die Ausführung der Bestimmung folgende Vorschrift an: 1,5 *g* des Opiumalkaloid-Chlorhydratgemisches (z. B. Pantopon) wird in einem 150 *ccm* fassenden Kölbchen in 8 *ccm* Wasser<sup>3)</sup> durch gelindes Erwärmen gelöst und 90 *ccm* reines Benzol zugesetzt. Unter Umschütteln trägt man allmählich 0,5 *g* festes Natriumcarbonat ein, verschliesst und schüttelt sehr kräftig 5 Minuten lang, dann lässt man noch während  $\frac{1}{2}$  Stunde stehen unter öfterem, kräftigem Durchschütteln.

Zum Aufsaugen des Wassers setzt man jetzt 5 *g* wasserfreies Natriumsulfat hinzu, schüttelt 5 Minuten, gibt dann noch 0,5 *g* Tragantpulver dazu, schüttelt wieder kräftig und lässt darauf  $\frac{1}{2}$  Stunde absetzen. Man giesst das Benzol rasch durch ein Filter und dampft 80 *g* (oder einen anderen aliquoten Teil) des Filtrates in einem gewogenen Kölbchen im siedenden Wasserbade zur Trockne. Die letzten Anteile vertreibt man durch Einblasen von Luft. Den Rückstand löst man in einigen Kubikzentimetern warmem Alkohol auf und dampft nochmals ab, trocknet  $\frac{1}{2}$  Stunde im Dampftrockenschrank und wägt die Nebenalkaloide.

2. Bestimmung von Narkotin und von Papaverin in Opiumalkaloidgemischen.

<sup>1)</sup> Arch. der Pharm. **258**, 130 (1920). Über die Bestimmung des Morphins in Opiaten, speziell im Pantopon „Roche“ siehe diese Ztschrft. **56**, 76 (1917). — <sup>2)</sup> Arch. der Pharm. **250**, 193 (1912). — <sup>3)</sup> Bei Lösungen, welche viel Glycerin enthalten, wie solche in der pharmaz. Praxis häufig vorkommen, setzt man ebenfalls so viel Wasser zu, dass im ganzen 8 *ccm* vorhanden sind ungerechnet des wasserfreien Glycerins). Glycerin stört die Bestimmung nicht.

Annieler hat diese Aufgabe für Gemische reiner Opiumalkaloide gelöst. Zur Trennung des Narkotins von den übrigen Alkaloiden benutzt er die zuerst von F. Wöhler<sup>1)</sup> und später von P. Rabe<sup>2)</sup> beschriebene, für dieses Alkaloid allein charakteristische Umsetzung mit alkoholischer Natronlauge in wasserlösliches narkotinsaures Natrium. Papaverin wurde im Rest der vom Narkotin befreiten Nebenalkaloide durch Natriumazetat ausgefällt. Die Bestimmung von Narkotin und von Papaverin in den Nebenalkaloiden wird in folgender Weise ausgeführt: Die nach 1. erhaltenen Nebenalkaloide werden bei Zimmertemperatur in 6 *ccm* Benzol aufgelöst, 1 *ccm* alkoholische Kalilauge (1 *ccm* = 0,14 — 0,16 *g* KOH titr.) zugesetzt und unter häufigem Umschwenken bei Zimmertemperatur  $\frac{1}{2}$  Stunde stehen gelassen. Man giesst dann in einen 100 *ccm* Scheidetrichter, spült das Kölbchen dreimal mit je 10 *ccm* Benzol nach, hierauf noch dreimal mit je 7 *ccm* verdünnter Natronlauge (2 %) und schüttelt die Benzollösung mit der Natronlauge im Scheidetrichter aus. Man lässt die wässrige Schicht nach dem Absitzen in einen zweiten kleinen Scheidetrichter ab und schüttelt dann die Benzollösung noch zweimal mit je 10 *ccm* Natronlauge (2 %) aus. Die vereinigten Auszüge schüttelt man im zweiten Scheidetrichter dreimal mit je 5 *ccm* Chloroform aus, lässt die wässrige Schicht in ein 200 *ccm* Becherglas abfließen und wäscht mit wenig Wasser nach. Das Chloroform verwendet man bei der Papaverinbestimmung (siehe unten).

Regenerierung des Narkotins. Die wässrigen Auszüge werden im Becherglas mit Salzsäure neutralisiert, das Volumen mit destilliertem Wasser auf 100 *ccm* gebracht, 3 *ccm* konz. Salzsäure (36 % HCl) zugesetzt und 20 Minuten lang auf 80—90° erhitzt, dann sogleich abgekühlt und in einen Scheidetrichter gespült, daselbst mit überschüssiger Sodälösung versetzt und das Narkotin mit Benzol (20 *ccm* + 10 + 10 + 5) oder Chloroform ausgeschüttelt. Die Auszüge werden mit wenig Traganthpulver getrocknet, dann durch ein Filter in ein gewogenes Kölbchen filtriert und im siedenden Wasserbad zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird mit wenig warmem Alkohol aufgenommen, nochmals abgedampft, getrocknet und gewogen.

Bestimmung des Papaverins. Die Benzollösung im Scheidetrichter wird durch ein mit Benzol benetztes kleines Filter in ein Kölbchen (50 *ccm* Inhalt) filtriert und darin zur Trockne verdampft. Ebenso werden die Chloroformauszüge in demselben Kölbchen abgedampft. Der Rückstand wird in 10 *ccm* Wasser und 1 *ccm* Salzsäure (10 % HCl) gelöst, durch ein kleines Filterchen in ein 30 *ccm* fassendes Bechergläschen filtriert und dreimal mit je 5 *ccm* Wasser nachgewaschen. Zum Filtrat gibt man sorgfältig und tropfenweise unter Umrühren mit einem Glasstab 2 % ige Ammoniaklösung, bis eben eine geringe, bleibende Trübung auftritt, setzt alsdann 2 *g* reines Natriumazetat in fester Form

1) Liebigs Annalen 50, 25 (1844). — 2) Liebigs Annalen 377, 242 (1910).

zu, löst und lässt 24 Stunden stehen. Man rührt von Zeit zu Zeit mit dem Glasstab kräftig um, unter Kratzen der Glaswände. Das Papaverin setzt sich als glasige oder pulverige Masse ab. Man giesst die Mutterlauge durch ein Filter von  $5\frac{1}{2}$  cm Durchmesser ab, wäscht dreimal mit je 5 ccm Wasser nach, gibt das Filterchen in das Becherglas zurück, trocknet beide, löst das Papaverin mit warmem Alkohol vom Becherglas, Glasstab und Filter auf und giesst die Lösung durch ein zweites Filterchen in ein gewogenes Bechergläschen, wäscht mit Alkohol mehrmals nach, dampft zur Trockne, trocknet den Rückstand 1 Stunde bei  $98^{\circ}$  und wägt.

Wenn die neue Methode zur Bestimmung der Alkaloide im Opium angewendet werden soll, so stellt man sich zweckmäßig zuerst einen salzsauren Auszug her, um die Hauptmenge der Harz- und Gummistoffe zu entfernen. Man verfährt z. B. in folgender Weise: 6,66 g Opiumpulver werden in einer verkorkten Flasche mit einem Gemisch von 115 ccm Wasser und 5 ccm Salzsäure ( $10\%$  HCl) während 3 Stunden öfters durchgeschüttelt, dann der Brei an der Pumpe abgesaugt. 102 ccm des Filtrats (= 5,55 g Opiumpulver) werden in einem Scheidetrichter mit 23 ccm Sodalösung ( $10\%$   $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) alkalisch gemacht und mit Chloroform (20 ccm + 10 + 10 + 10) ausgeschüttelt. Das Chloroform wird mit wenig Traganthpulver getrocknet, in ein Kölbchen von 150 ccm Inhalt abfiltriert\* und nach Zusatz von 5 ccm Alkohol zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird in 8—10 ccm  $1\%$  iger Salzsäure gelöst, die Lösung mit 100 ccm Benzol und 1 g Natriumkarbonat 15 Minuten lang geschüttelt und die Analyse beendet, wie für Pantopon angegeben wurde.

F. Stadlmayr.

---