

Beiträge zur Kenntnis des Apomorphins.

I. Mitteilung.

Über die angebliche Bildung von Apomorphin beim Erhitzen oder Aufbewahren von Morphinlösungen.

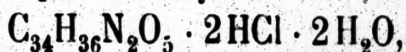
Von

M. Feinberg.

(Aus dem agrikultur-chemischen Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich.)

(Der Redaktion zugegangen am 27. März 1913.)

Das zuerst von Matthiessen und Wright¹⁾ durch Erhitzen von Morphin mit konzentrierter Salzsäure hergestellte Apomorphin ist bekanntlich eine Verbindung, die in geringen Dosen (5 mg) subcutan einverleibt, schon nach kurzer Zeit beim Warmblütler eine starke emetische Wirkung ausübt. Trotzdem diese wichtige, pharmakologische Verbindung schon 40 Jahre bekannt ist, finden sich doch nur wenige Angaben über die physikalischen und chemischen Eigenschaften der freien Base und deren Salze. Eigentlich ist nur ein Salz, das Chlorid, genauer beschrieben. Über das optische Verhalten dieses Salzes konnten wir nur eine einzige Angabe in einer Fußnote der Arbeit von Pschorr, Jaeckel und Fecht²⁾ finden. Die Autoren fanden für das spezifische Drehungsvermögen einer ca. 2%igen wässerigen Lösung bei 16° eine Drehung von 30,5° nach links. Über das Chlorhydrat stimmen nicht alle Angaben überein. Die genannten Autoren geben dem Chlorhydrat die Formel $C_{17}H_{17}O_2NHCl$, wonach also das Salz kein Krystallwasser enthält. E. Schmidt³⁾ findet 3,61—3,95% Wasser. Wir fanden 1,99—2,82% Wasser. Nach D. B. Dott⁴⁾ kommt dem krystallisierten Apomorphinchlorhydrat die Formel



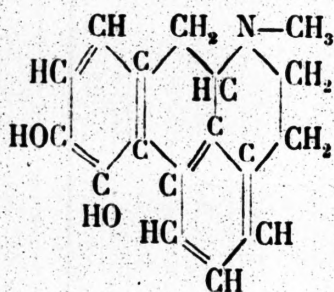
¹⁾ Ann. d. Chem. und Pharm., Suppl., Bd. 7, S. 172 (1870).

²⁾ Ber. d. D. Chem. Ges., Bd. 35, S. 4377 (1903).

³⁾ Apothek.-Ztg., Bd. 23, S. 657 (1908).

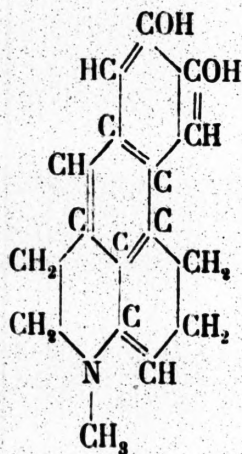
⁴⁾ Pharm. Journ., Bd. 27, S. 801 (1909).

zu, demnach sollen also 2 Moleküle Morphin unter Verlust von 1 Molekül Wasser 1 Molekül Apomorphin liefern. Molekulargewichtsbestimmungen über Apomorphin liegen unseres Wissens nicht vor. Trotzdem auch wir keine Molekulargewichtsbestimmungen ausgeführt haben, akzeptieren wir doch die einfache Formel $C_{17}H_{17}NO_2$. Die Konstitution dieser Verbindung kommt am einfachsten durch die Formel von Pschorr¹⁾ zum Ausdruck.



Diese von Pschorr²⁾ und seinen Mitarbeitern begründete Formel erklärt die Umwandlungen des Apomorphins und die Beziehung zum Morphin am einfachsten.

Auf Grund von Betrachtungen über den Phenanthrenkern und unter Bezugnahme auf Untersuchungen von Vahlen³⁾ stellt E. Harnack⁴⁾ für das Apomorphin folgende Formel auf:



¹⁾ Ber. d. D. Chem. Ges., Bd. 40, S. 1984 (1907).

²⁾ *ibid.*, Bd. 35, S. 4377 (1903).

³⁾ Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 47, S. 368 und Bd. 50, S. 123.

⁴⁾ E. Harnack und H. Hildebrandt, Über verschiedene Wirksamkeit von Apomorphinpräparaten und über das pharmakologische Verhalten von Apomorphinderivaten (Euporphin), Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 67, S. 343 (1909).

Durch diese Formel soll die Existenzmöglichkeit verschiedener Apomorphine zum Ausdruck gebracht werden. Nach dem genannten Forscher sollen Apomorphine existieren, die sich durch Stellung der OH-Gruppen unterscheiden, also Ortho-, Meta- und Para-Apomorphine. Wir können dieser Auffassung nicht beipflichten, weil diese Formel der optischen Aktivität des Apomorphinmoleküls nicht Rechnung trägt, da es kein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält.

Daß es mehrere Apomorphine geben kann, muß zugegeben werden und es wäre denkbar, daß die von verschiedenen Forschern beobachteten Abweichungen in dem physiologischen Verhalten des Apomorphins auf das Vorhandensein von isomeren Verbindungen beruht. Die Entstehung des Apomorphins kann nicht als eine einfache Anhydrisierung aufgefaßt werden, bekanntlich entstehen dabei chlorhaltige Zwischenkörper (Chloromorphide).

Das pharmakologische Verhalten des Apomorphins ist von verschiedenen Forschern untersucht worden, wobei sich öfters ganz abweichende und zunächst nicht recht zu deutende Unterschiede in der Wirkung ergaben.

V. Siebert¹⁾ hat unter der Leitung Schmiedebergs zuerst eingehende Studien über das pharmakologische Verhalten dieser Verbindung angestellt und deren emetische Wirkung zuerst erkannt. Diese Beobachtungen wurden von Riegel und Böhm,²⁾ sowie von Quehl³⁾ bestätigt. Am eingehendsten aber wurde das pharmakologische Verhalten von E. Harnack⁴⁾ studiert. Harnack weist in seiner Arbeit zunächst darauf hin, daß Lösungen, welche schon ein Jahr lang in leicht verschlossenem Glase gestanden sind und eine intensiv schwarzgrüne

¹⁾ Untersuchungen über die physiologische Wirkung des Apomorphins, Inaug.-Dissert. Dorpat 1871.

²⁾ Untersuchungen über die brechenerregende Wirkung des Apomorphins in physiologischer und therapeutischer Beziehung, Deutsches Archiv f. klinische Medizin, Bd. 9, S. 211.

³⁾ Über die physiol. Wirkungen des Apomorphins, Inaug.-Dissertation Halle 1872.

⁴⁾ Über die Wirkungen des Apomorphins am Säugetier und am Frosch, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 2, S. 254 (1874).

Farbe angenommen hatten, ihre Wirksamkeit doch nicht verloren hatten. Auch Quehl¹⁾ und ebenso Madsen²⁾ machen ähnliche Angaben. Frühere Forscher hingegen, die für ihre Untersuchungen englische Präparate benützt hatten, machen die Angabe, daß gefärbte Lösungen ihre Wirksamkeit zum Teil einbüßen. Auf Grund seiner eingehenden Studien gelangt Harnack³⁾ zu folgenden Ergebnissen über die Wirkung des Apomorphins:

Beim Menschen und Säugetier wird das Brechzentrum schon durch kleine Gaben erregt. Eine Erregung des Brechzentrums war beim Frosch nicht nachzuweisen.

Dies stimmt mit den Angaben von Siebert und Quehl überein. Beim Hunde bewirken Gaben von 50 mg eine heftige Erregung des Respirationszentrums, nachdem der Eintritt von Brechbewegungen durch Einleiten einer tiefen Narkose unmöglich gemacht ist. Am Kaninchen erfahren die Zentren der willkürlichen Bewegung schon durch kleine Dosen eine hochgradige Erregung, die sich nach größeren Gaben bis zu heftigen Konvulsionen steigern. Am Kaninchen werden die Zentren der Empfindung schon durch Dosen von $\frac{1}{2}$ mg erregt, ähnliches gilt für die Empfindungszentren der Katze. Beim Frosche wird die Erregbarkeit der quergestreiften Muskeln durch Gaben von $\frac{1}{2}$ —5 mg bedeutend herabgesetzt, durch größere Gaben völlig gelähmt, ohne dabei totenstarr zu werden. Beim Frosch wird der Herzmuskel gelähmt. Die Wirkung des Apomorphins bezieht sich demnach zum größten Teil auf zentral gelegene nervöse Apparate.

Bei neuen Untersuchungen fanden E. Harnack und H. Hildebrandt,⁴⁾ daß die heutigen Apomorphinpräparate im lebenden Muskel des Frosches augenscheinlich sehr rasch entgiftet werden, sodaß außer einer örtlich ganz beschränkten Affektion des betreffenden Muskels im übrigen jede Wirkung

¹⁾ Über die Wirkungen des Apomorphins am Säugetier und am Frosch, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 2, S. 254 (1874).

²⁾ Pharm. Ztg., Bd. 52, S. 668.

³⁾ Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 2, S. 254 (1874).

⁴⁾ Über verschiedene Wirksamkeit von Apomorphinpräparaten und über das pharmakologische Verhalten von Apomorphinderivaten, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 61, S. 343 (1909).

ausbleibt. Das war nach den früheren Beobachtungen von Harnack bei dem damals benutzten Präparat keineswegs der Fall; er konnte beim Frosch nach Injektion an verschiedenen Stellen eine Wirkung beobachten, während Harnack und Hildebrandt eine Wirkung nur erzielen konnten, wenn sie entweder die Lösung in den Kehllymphsack brachten oder den ganzen Frosch in eine Lösung von Apomorphinsalz setzten. Die Autoren äußern sich am Ende ihrer Arbeit wie folgt: Es gibt zweifellos mehrere Apomorphine, die einander chemisch zwar sehr nahe verwandt, sich aber doch auf einen vorläufig nicht näher festzustellenden Punkt unterscheiden müssen, da beträchtliche Differenzen quantitativer Art in der Wirkung bei Fröschen vorhanden sind. Qualitativ sind die lähmenden Wirkungen auf das zentrale Nervensystem wie auf den quergestreiften Muskel selbst die gleichen.

Bei den «amorphen Apomorphinpräparaten» scheinen auch bedeutende qualitative Unterschiede in der Wirkung auf Warmblütler vorhanden zu sein.

Guinard¹⁾ hat bei Versuchen an Warmblütlern mit amorphem Apomorphin geradezu die entgegengesetzten Wirkungen, als sie dem krystallisierten eigen sind, beobachtet. J. Boyer und L. Quinard²⁾ äußern sich in folgender Weise: Die früher mehrfach beobachteten unangenehmen Nebeneffekte des Apomorphins sind auf Verunreinigungen desselben zurückzuführen. Im Handel kommt krystallisiertes Apomorphin, das bei Tieren als Excitans wirkt, und amorphes Apomorphin vor, das Stupor und Lähmung bewirkt. Zu medizinischem Gebrauch ist nur krystallisiertes salzsaures Apomorphin zu benutzen, das frisch gelöst zu 3—5 mg prompt emetisch wirkt.

Es herrschen also, wie wir sehen, allerlei Unstimmigkeiten über die Wirkungen des Apomorphins. Es ist möglich, daß die abweichenden Wirkungen auf das Vorhandensein von verschiedenen Apomorphinen, oder auf das Vorhandensein von

¹⁾ Zitiert nach E. Harnack und H. Hildebrandt, S. 344.

²⁾ Quelques considérations sur l'emploi chimique, les avantages et les inconvénients de l'apomorphine. Bull. gén. de Thérapie. 30. Aug., 15. Sept., Bd. 30, S. 145, 204, 258 (1894).

gewissen Beimengungen zurückzuführen sind. Man vergleiche z. B. die Arbeit von E. Harnack und H. Hildebrandt¹⁾ über das β -Chloromorphid als Begleiter und Antagonisten des Apomorphins, ferner über unzuverlässige moderne Handelspräparate des Apomorphins.²⁾ Verfasser fanden in einem Apomorphinpräparat, welches sich beim Stehen fast gar nicht grün färbte, bis 75% eines Stoffes, den sie für Trimorphinchlorhydrat halten. Dieses ruft bereits in sehr kleinen Dosen bei Tieren recht kräftige narkotische Wirkungen hervor. G. Frerichs³⁾ hat ein amorphes Apomorphinpräparat untersucht, welches in Wasser sehr leicht löslich war und welches hauptsächlich aus Trimorphinchlorhydrat bestand. Mit Rücksicht auf diese verschiedenen Angaben über das käufliche Apomorphin haben wir es unternommen, die Eigenschaften des Apomorphins und seiner Derivate näher zu untersuchen. Zunächst sollte aber festgestellt werden, ob die von verschiedenen Klinikern behaupteten Angaben über die Entstehung von Apomorphin beim Erwärmen oder Aufbewahren von Morphidlösungen zutreffend sind. Es erschien von vorneherein eine solche Bildung als recht unwahrscheinlich, sie ist aber immer wieder nicht nur in früheren Zeiten, sondern auch neuerdings wieder z. B. von Overlach⁴⁾ behauptet worden.

E. Harnack⁵⁾ spricht sich in seiner ersten Arbeit über diesen Punkt wie folgt aus: «Das in dem ersten Stadium so häufig zu beobachtende Erbrechen darf nicht, wie es hie und da geschehen (vgl. Med. Zentralbl. 1870. Bd. 31, S. 496) auf zufällige Verunreinigungen des angewandten Präparates mit Apomorphin geschoben werden; denn einmal tritt es sowohl bei innerlicher wie bei subcutaner Anwendung des Morphins ein, und im ersten Falle sind vom Apomorphin zum Eintritt des Erbrechens viel bedeutendere Mengen notwendig, als die ganze dargereichte Morphingabe beträgt, und auch bei subcutaner Anwendung des Morphins in den gewöhnlichen Dosen

¹⁾ Münch. Med. Wochenschr., Bd. 33, S. 1745 (1910).

²⁾ Pharmac. Ztg., Bd. 54, S. 938 (1909).

³⁾ Apoth.-Ztg., Bd. 24, S. 928 (1909).

⁴⁾ Siehe weiter unten.

⁵⁾ Loc. cit.

(0,01 g) müßte die Verunreinigung mit Apomorphin schon etwa 3—5% betragen, damit eine emetische Wirkung eintrete, in welchem Falle sich die Anwesenheit des Apomorphins durch Grünfärben der Lösung schnell zu erkennen geben würde.»

Diese Äußerungen Harnacks haben leider nicht die gebührende Beachtung gefunden, und immer wieder hört man die Behauptung, daß die beim Verabreichen von Morphin beobachteten Nebenwirkungen (Erbrechen usw.) auf einen Gehalt an Apomorphin zurückzuführen sind. Diese Behauptungen sind sogar in Lehrbücher übergegangen. Noch vor kurzem schreibt Overlach folgendes:¹⁾ Neben der angeborenen Idiosynkrasie gegen jeden, auch den geringsten Morphingebrauch bildet eine häufige Ursache für das hartnäckig auftretende Erbrechen nach Morphingebrauch die Bildung von Apomorphin, die, wie noch andere giftige Abkömmlinge, zustande kommen bei der Einwirkung von Hitze auf die Muttersubstanz bei gleichzeitiger Gegenwart von Salzsäure. Unter den beiden anderen schwersten Neben- bzw. Folgewirkungen des Morphins, meist vom Betroffenen weniger als Last empfunden und ihm eventuell überhaupt nicht bewußt, dafür aber das Leben direkt gefährdend, ist die spontane Bedrohung des Atemzentrums mit augenblicklicher Lähmung *primo loco* zu nennen. Die Ätiologie dieser Atemzentrums lähmung, wie sie ganz rasch und plötzlich einsetzt nach einer Morphininjection, ist wohl nicht immer, aber vielleicht doch in einem der Fälle geknüpft an das von Georg Grund²⁾ festgestellte Moment, nämlich an die Bildung von Chloromorphid als Zwischenprodukt zwischen Apomorphin und Morphin, beim Erwärmen des letzteren mit Salzsäure in geschlossenem Gefäß.

Dieser Behauptung ist unseres Wissens in der neueren Zeit nur einmal energisch widersprochen worden. Erst kürzlich wendet sich H. Stenzl³⁾ gegen die letzten Ausführungen Overlachs. Er weist darauf hin, daß in seiner Praxis, wo

¹⁾ Trivalin, Zentralbl. f. die gesamte Medizin, 1912, Nr. 18, S. 422.

²⁾ Münch. Med. Wochenschr., 1911, Nr. 19.

³⁾ Bemerkungen zu Overlachs Artikel «Trivalin». Centralbl. f. die gesamte Medizin 1903, Nr. 3, S. 67.

Tausende von Kilos Morphin verarbeitet werden, niemals das Vorhandensein des leicht nachzuweisenden Apomorphins bzw. Chloromorphids beobachtet werden konnte. Er weist auch ferner darauf hin, daß die Bildung von Apomorphin oder Chloromorphid im Organismus ohne jeden Anhaltspunkt und gegen alle Wahrscheinlichkeit sei.

Experimentelles Material liegt über diese Frage nicht vor, wir haben es daher unternommen, diese Frage zu prüfen. Es wurde eine größere Anzahl von Versuchen ausgeführt, von welchen wir nur einige beschreiben wollen. Für unsere Versuche verwendeten wir Morphinchlorhydrat und Pantopon in Substanz oder Pantoponampullen. Letzteres Präparat wurde uns von der Firma F. Hoffmann-La Roche & Cie. Basel u. Grenzach zur Verfügung gestellt.

Versuch I. 2,5 g Morphinchlorhydrat wurden mit 25 ccm Wasser 2 Stunden gekocht. Nach dem Einengen der Lösung wurde das reine Morphinchlorhydrat quantitativ wiedergewonnen. Dasselbe schmolz unter Zersetzung bei 280° und besaß einen Chlorgehalt von 9,49; berechnet 9,44%. Eine Prüfung dieser Lösung ergab die Abwesenheit von Apomorphin.

Bei diesem Versuch schied sich ein feines krystallinisches Pulver aus. Auf Grund seines Schmelzpunktes und Verhaltens gegen Froehdesches Reagens erwies es sich als Morphinbase. Das Auftreten einer kleinen Menge von Morphin wurde auch bei dem Kontrollversuch beobachtet, bei welchem im Sandbade sehr vorsichtig erwärmt wurde, um eine lokale Überhitzung zu vermeiden. Wahrscheinlich hatte sich eine kleine Menge Morphin infolge Alkalinität des Glases ausgeschieden.

Versuch II. 3 g Morphin wurden mit 30 ccm Wasser im Einschmelzrohr 2 Stunden auf 105° erhitzt, auch hier wurde auf Apomorphin mit negativem Resultat geprüft. Es wurde hier wieder reines Morphin zurückgewonnen.

Versuch III. 1 g Pantopon wurde mit 10 ccm Wasser $2\frac{1}{2}$ Stunden gekocht. Die Lösung wurde eingedampft und auf Apomorphin geprüft. Das Resultat war negativ.

Versuch IV. 1 g Pantopon wurde mit 10 ccm Wasser im Einschmelzrohr 2 Stunden lang auf 105° erhitzt. Die kon-

zentrierte Lösung wurde auf Apomorphin geprüft, das Resultat war negativ.

Versuch V. Es wurde nun geprüft, ob durch längeres Aufbewahren oder bei der Einwirkung von Bakterien Apomorphin gebildet wird. Hierzu verwendeten wir eine Nährlösung bestehend aus

- 2 g Natriumnitrat
- 1,25 » Kaliumphosphat
- 0,05 » Calciumchlorid
- 0,05 » Magnesiumchlorid
- 0,1 » Natriumcarbonat
- 0,05 » Eisenchlorid.

Hierzu wurde eine Messerspitze Mannit hinzugegeben und das Gesamte in einem Liter Wasser aufgelöst.

1 g Morphinchlorhydrat wurde mit 63 ccm Nährlösung bei gewöhnlicher Temperatur 2 Monate stehen gelassen, ebenso wurden 2 g Pantopon mit 126 ccm Nährlösung bei 35° im Brutschrank 2 Monate aufbewahrt. Darauf wurde die Flüssigkeit auf Apomorphin geprüft, auch hier gelang es nicht, Apomorphin nachzuweisen.

Es wurden ferner 7 g Morphinchlorhydrat mit 430 ccm Wasser behufs Sterilisierung wiederholt aufgeköcht. 7 g Morphinchlorhydrat wurden mit 430 ccm der genannten Nährlösung versetzt und 2 Monate bei 35° stehen gelassen.

Es wurden ferner 7 g Morphinchlorhydrat in 430 ccm Nährlösung gelöst und mit etwas basenfreiem Pepton versetzt und 2 Monate bei 35° digeriert. In keiner der Lösungen konnte Apomorphin nachgewiesen werden. Über den Nachweis siehe weiter unten.

Aus der peptonhaltigen Lösung hatten sich bis zu 1½ cm lange spießige Krystalle abgeschieden. Die Menge dieser Krystalle betrug 1,23 g. Nach ihrem Verhalten gegen Lösungsmittel, Farbenreaktionen und Schmelzpunkt erwiesen sie sich als Morphinbase. Beim Eindunsten der von den Krystallen getrennten Lösung schied sich ein braunes Pulver ab, welches sich ebenfalls als Morphinbase erwies. Ausbeute 1,278 g. Beim weiteren Eindunsten wurden sodann 2,04 g Morphinchlorhydrat

gewonnen. Es hinterbleibt eine dunkelgefärbte, braunrote Schmiere, die im Exsikkator fest wurde. Auch dieser Rückstand wurde mit Hilfe verschiedener Reaktionen auf Apomorphin geprüft, ohne Erfolg. Die Bildung der Morphinbase bei diesem Versuch ist so zu deuten, daß unter Mitwirkung von Bakterien aus dem Pepton Ammoniak abgespalten wurde, welches die Morphinbase allmählich frei machte. Aber auch ohne Peptonzusatz fanden wir eine kleine Menge von Morphinbase. Während bei Peptonzusatz ein intensives Bakterienwachstum eingesetzt hatte, war dies in letzterem Falle nur spärlich. Es scheint also, daß Bakterien eine Zersetzung des Morphins, ohne jedoch Apomorphin zu bilden, herbeiführen können. Mit der Frage, welche Abbauprodukte dabei entstehen, sind wir beschäftigt. Auch die bei gewöhnlicher Temperatur aufbewahrten nährsalzhaltigen Lösungen von Morphin zeigten eine Wucherung von Bakterien. Auch in diesen Lösungen konnte kein Apomorphin nachgewiesen werden. Die mit Nährlösung versetzte pantoponhaltige Flüssigkeit wies eine spärliche Vegetation von Bakterien auf. Es hatte sich eine nicht unbedeutende Menge einer braungefärbten Substanz, höchst wahrscheinlich ein Gemisch von Alkaloiden ausgeschieden. In dem Filtrat konnte weder direkt noch nach dem Eindunsten Apomorphin nachgewiesen werden. Aber auch in Pantoponampullen, welche vor 3 Jahren sterilisiert worden waren und sich als völlig bakterienfrei erwiesen, konnte kein Apomorphin nachgewiesen werden.

Im folgenden möchten wir nun noch einige Angaben über die Reaktionen machen, welche wir zum Nachweis des Apomorphins benützten. Eine Zusammenstellung verschiedener Reaktionen für Morphin, Oxydimorphin, Apomorphin, Codein findet sich bei W. Lenz.¹⁾

Die alte schon von Lenz beschriebene Blaufärbung mit Eisenchlorid konnten wir zum Nachweis von Apomorphin nicht benützen, da Morphin eine ähnliche Farbenreaktion gibt. Auch die Froehdesche Reaktion (reine Schwefelsäure mit einer Spur Ammonmolybdat) konnten wir nicht benützen, da Morphin

¹⁾ Zeitschrift f. analytische Chemie, Bd. 24, S. 642 (1885).

eine violette und Apomorphin eine blaue Färbung damit gibt. In der neueren Zeit sind noch eine Reihe von Reaktionen für Apomorphin angegeben worden: Vangerin,¹⁾ gibt an, daß eine Lösung von je 0,3 g Uranacetat und Natriumacetat in 100 ccm Wasser in einer Apomorphinlösung einen braunen Niederschlag hervorrufen soll. Wir fanden, daß eine Fällung nur eintritt, wenn man zu diesem Reagens sehr viel Natriumacetat hinzufügt. Nach dem gleichen Autor soll Morphin damit eine hyazintrote Farbe geben. Das konnten wir nicht beobachten. Derselbe Autor²⁾ fand eine sehr empfindliche Reaktion auf Apomorphin mit Kaliumbichromat, die gleiche Reaktion wurde auch von Helch³⁾ angegeben. Nach Helch lassen sich mit Bichromat noch 0,006 bis 0,012% Apomorphin im Morphin nachweisen, wenn man 5 ccm der zu untersuchenden Lösung mit 1 Tropfen einer 5%igen Bichromatlösung versetzt und mit Chloroform ausschüttelt. Zum Nachweis des Apomorphins bei unseren Versuchen verfahren wir nach den Angaben von Vangerin und benutzten auch die von uns aufgefundene Reaktion mit K_3FeCy_6 . Es wurde die zu untersuchende Flüssigkeit mit einigen Tropfen einer 5%igen Bichromatlösung kurze Zeit geschüttelt, wobei bei Anwesenheit von Apomorphin eine tiefgrüne Färbung entsteht; schüttelt man diese Lösung mit Chloroform aus, so entsteht eine violette Chloroformschicht. Eine empfindliche Reaktion ist noch folgende: Beim Schütteln von Apomorphin mit Natronlauge tritt rasch eine amarantrote Färbung ein. Mit Bromwasser gibt Apomorphin in großer Verdünnung eine orange Flüssigkeit.⁴⁾ Fügt man nun einen Tropfen Natronlauge hinzu, so verschwindet die Farbe, auf Zusatz von Salzsäure wird die Lösung gelb. Eine konzentriertere Lösung von Apomorphin gibt mit Bromwasser eine intensiv orangerote bis blutrote Färbung. Auf Zusatz von 1—2 Tropfen Natronlauge wird die Lösung intensiv grün, beim weiteren Zusatz braun. Auf Zusatz von Salzsäure

¹⁾ Pharm. Ztg., Bd. 47, S. 588 (1902).

²⁾ Pharm. Ztg., Bd. 47, S. 739 (1902).

³⁾ Ibid., S. 757 (1903).

⁴⁾ Siemssen, Pharm. Ztg., Nr. 49, S. 92.

wird die Nuance heller. Fügt man jetzt etwas Benzol hinzu und schüttelt kräftig durch, so färbt sich das Benzol amethystviolett. Wir fanden für Apomorphin noch folgende Reaktion: Fügt man zu einer verdünnten Apomorphinlösung ein wenig Persulfat und etwas Bleisuperoxyd hinzu, so entsteht eine rehbraune Färbung, welche beim Schütteln mit Benzol unverändert bleibt, die Benzolschicht bleibt farblos. Diese Reaktion ist wenig empfindlich und nicht charakteristisch. Eine sehr empfindliche Reaktion fanden wir in folgendem Verhalten: Löst man Apomorphinchlorhydrat in viel Wasser auf und fügt 3 Tropfen einer 1%igen Ferricyankaliumlösung hinzu und schüttelt mit 1 ccm Benzol durch, so färbt sich die Benzolschicht amethystviolett. Da diese Reaktion, wie aus den beigefügten Zahlen hervorgeht, sehr empfindlich ist, so benützten wir sie auch zum Nachweis von Apomorphin bei unseren Versuchen. Auf Zusatz von einigen Tropfen verdünnter Sodaauslösung und erneutes Schütteln schlägt die Farbe der Benzolschicht in violettrot um, welche beim längeren Stehen in eine prachtvolle violette Färbung übergeht. Freie Säure verhindert die Färbung beinahe vollständig. Die amethystviolette Färbung ist noch in einer Verdünnung von 0,000003 g Apomorphin in 1 ccm wahrnehmbar. Sodazusatz macht die Reaktion noch schärfer. Morphin gibt mit dem Reagens keine Reaktion und verhindert die Empfindlichkeit der Reaktion auf Apomorphin nicht. Auch die Nebenalkaloide des Pantopons verhindern die Empfindlichkeit dieser Reaktion nicht, ebenso hat die schwache Färbung einer Pantoponlösung keinen Einfluß auf die Empfindlichkeit.

Nach Lorenz Ach und H. Steinbock¹⁾ ist die Apomorphinbildung kein so einfacher Vorgang, der schematisch eigentlich nur in einer Wasserabspaltung besteht. Es entsteht dabei wohl als Zwischenprodukt das Chloromorphid $C_{17}H_{18}O_2NCl$, welches von Knorr²⁾ und seinen Schülern untersucht worden ist. Dieses Produkt entsteht beim Erwärmen von Morphin mit rauchender Salzsäure in geschlossenem Gefäß auf 65° in

¹⁾ Ber. d. D. chem. Ges., Bd. 40, S. 4281 (1907).

²⁾ Ibid., Bd. 40, S. 3860 (1907).

einer Ausbeute von 60%. Diese Verbindung unterscheidet sich vom Morphin- und Apomorphinchlorhydrat durch ihre Löslichkeit in Äther. Beim längeren Kochen mit Wasser entsteht das Chlorhydrat einer Base. Dieses Verhalten kann man also benützen, um dieses Chloromorphid im Morphin nachzuweisen, wie wir es unten getan haben.

Die Behauptung Overlachs, daß Morphinchlorhydrat in Chloromorphid übergeht, läßt sich leicht widerlegen. Wir kochten 5 g Morphinchlorhydrat mit 1%iger Salzsäure 10 Stunden. Ein Teil der Flüssigkeit wurde mit Äther ausgeschüttelt, der Äther verdunstet und der Rückstand mit konzentrierter Salpetersäure und 0,5% Silbernitrat 1 Stunde lang gekocht.¹⁾ Es trat keine Ausscheidung von Chlorsilber auf. Über die Frage der Entstehung von Apomorphin aus Morphin unter Mitwirkung der Verdauungsfermente wollen wir in der zweiten Mitteilung berichten. Es sei aber jetzt schon angeführt, daß wir mit Stenzl einiggehen, wonach eine solche Bildung als höchst unwahrscheinlich zu bezeichnen ist. Um die Frage zu entscheiden, ob die im Handel befindlichen Präparate Beimengungen enthalten, haben wir eine Reihe von quantitativen Untersuchungen ausgeführt.

Apomorphinpräparat von der Firma Hoffmann-La Roche & Cie in Grenzach.

0,1206 g Substanz gaben 0,0560 g AgCl. Daraus berechnet sich ein Chlorgehalt von 11,48%.

Apomorphinchlorhydrat von der Firma E. Merck in Darmstadt.

Chlorbestimmung: 0,1201 g gaben 0,0571 g AgCl; für $C_{17}H_{17}NO_2 \cdot HCl$ gefunden: 11,63%; berechnet: 11,68%.

Wasserbestimmung: 0,1201 g verloren im Vakuum über Phosphorpentoxyd nur 0,0004 g; bei 100° getrocknet 0,0028 = 2,33%.

Apomorphinchlorhydrat von der Firma C. F. Boehringer & Söhne, Mannheim-Waldhof.

Chlorbestimmung: 0,1202 g gaben 0,0552 g AgCl; be-

¹⁾ C. H. Boehringer Sohn, Pharm. Centralhalle, Bd. 51, S. 730.

rechnet für $C_{17}H_{17}NO_2 \cdot HCl + \frac{1}{2}H_2O$ gefunden: 11,35, berechnet: 11,34.

Wasserbestimmung: 0,1202 g im Vakuum über Phosphor-
pentoxyd verloren 0,0024; bei 100° getrocknet erfolgte kein
weiterer Gewichtsverlust. Für ein halbes Molekül Wasser würde
sich ein Gehalt von 2,88% berechnen; wir fanden nur 1,99.

Apomorphinchlorhydrat von der Firma C. F. Boehringer
& Söhne, Mannheim-Waldhof (ein anderes Präparat).

Chlorbestimmung: 0,1201 g gaben 0,0549 g AgCl, für
 $C_{17}H_{17}NO_2 \cdot HCl + \frac{1}{2}H_2O$ berechnet sich 11,34% Chlor. Ge-
funden wurde 11,31.

Wasserbestimmung: 0,1204 g erlitten im Vakuum über
Phosphor-
pentoxyd einen Gewichtsverlust von 0,0022 g. Beim
Trocknen bei 100° 0,0034 g. Daraus berechnet sich ein Wasser-
gehalt von 2,82%.

Die beiden letzten Präparate stimmen also miteinander
überein. Das Mercksche Präparat besaß den theoretischen
Chlorgehalt, wie es auch Pschorr für das wasserfreie Salz
gefunden hat. Trotzdem fanden wir hier eine Gewichtsabnahme
von 2,33% beim Trocknen bei 100°.¹⁾

Apomorphin-HCl unbekannter Provenienz.

0,1536 g Substanz gaben 0,0702 g AgCl = 11,30% Cl.

0,1625 » » » bei 100° getrocknet 0,0044 g
 $H_2O = 2,71\% H_2O$.

Wie schon gesagt, konnten wir nur eine einzige Angabe
über das optische Verhalten des Apomorphins auffinden. Wir
haben daher die genannten vier Präparate auf ihr optisches
Verhalten untersucht und konnten bedeutende Unterschiede bei
den verschiedenen Präparaten nicht auffinden. Für unsere
Untersuchungen verwendeten wir einen Landoltschen Halb-
schattenapparat und kontrollierten noch mit einem Soleil-
Ventzkeschen Apparat.

Präparat der Firma Hoffmann-La Roche & Cie in
Grenzach und Basel.

0,1206 g in 25 ccm Wasser unter Zusatz von 2 Tropfen

¹⁾ Alle Präparate färbten sich beim Trocknen in der Wärme
schmutzig grün.

10%iger Salzsäure drehte im 200 mm-Rohr $1,008^\circ$ nach links. Daraus berechnet sich eine spezifische Drehung von $-46,3$.

Präparat von Merck.

0,2635 g in 25 ccm Wasser + 2 Tropfen 10%iger Salzsäure zeigten im 200 mm-Rohr eine Drehung von $0,968^\circ$ nach links. Daraus berechnet sich eine spezifische Drehung von $-45,9^\circ$.

I. Präparat von C. F. Boehringer & Söhne.

0,4477 g in 50 ccm Wasser + 2 Tropfen 10%iger Salzsäure drehten im 200 mm-Rohr $0,824^\circ$ nach links. Daraus berechnet sich eine spezifische Drehung von $-46,0^\circ$.

II. Präparat von C. F. Boehringer & Söhne.

0,2653 g in 25 ccm Wasser + 2 Tropfen 10%iger Salzsäure drehten im 200 mm-Rohr $1,004^\circ$ nach links. Daraus berechnet sich eine spezifische Drehung von $-47,1^\circ$.

Apomorphinchlorhydrat unbekannter Provenienz.

0,5102 g in 31 ccm Wasser: in 200 mm-Rohr, beobachtet: $-4,2^\circ$ (Soleil-Ventzkescher Apparat). $\alpha_D = -44,1^\circ$.

Präparat von Merck. Wir hatten bei den vier ersten Versuchen ein wenig Salzsäure zugesetzt, um das Auftreten der Grünfärbung zu verhindern. Bei der Untersuchung eines anderen Präparates von Merck ohne Salzsäurezusatz fanden wir folgendes:

0,2026 g in 10 ccm Wasser drehten in 200 mm-Rohr $1,760^\circ$ nach links. Daraus berechnet sich eine spezifische Drehung von $-43,6^\circ$.¹⁾

Der Unterschied kann bei diesem Präparat wohl darauf zurückgeführt werden, daß die Konzentration in letzterem Falle eine wesentlich höhere war und die Ablesung wegen der rasch auftretenden Grünfärbung erschwert wurde. Unsere Bestimmungen weichen stark von denjenigen ab, die Pschorr bei Untersuchung eines Merckschen Präparates gefunden hat. Pschorr fand nur $-30,5^\circ$.

Wir haben zur Kontrolle unserer Polarisationsapparate

¹⁾ Diese beträchtlichen Drehungen kann man nicht auf kleine Verunreinigungen zurückführen.

noch das spezifische Drehungsvermögen für Weinsäure und Asparagin bestimmt. Wir fanden für Weinsäure $14,3^{\circ}$, berechnet nach der Landoltschen Formel $14,26^{\circ}$. Für Asparagin fanden wir eine spezifische Drehung von $-6,4^{\circ}$. Nach Champion und Pellet¹⁾ ist die spezifische Drehung für Asparagin $-6,2^{\circ}$.

Die dunkeln Luftoxydationsprodukte des Apomorphins bieten ein gewisses Interesse. Es ist uns nun gelungen, ein schönes krystallisierendes Oxydationsprodukt zu erhalten, über welches wir demnächst berichten wollen.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. E. Winterstein, auf dessen Anregung die vorliegende Arbeit in Angriff genommen wurde, für seine kostbaren Ratschläge und weitgehende Unterstützung meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Auf Grund der beschriebenen Versuche darf behauptet werden, daß beim längeren Kochen von Morphin bezw. Morphinchlorhydrat oder morphinhaltigen Flüssigkeiten, wie z. B. Pantopon und auch beim Aufbewahren solcher Lösungen mit oder ohne Zusatz von Nährflüssigkeiten, eine Apomorphinbildung nicht nachzuweisen ist. Die zuweilen beobachteten Ausscheidungen dürfen vielleicht auf kleine Mengen der schwerlöslichen Morphinbase zurückgeführt werden. Die Angaben über die Verunreinigungen von Morphin oder morphinhaltigen Lösungen durch Apomorphin sind also aus den Lehrbüchern zu streichen.

Die von den bekannten Firmen E. Merck, C. F. Boehringer & Söhne, F. Hoffmann-La Roche & Cie. bezogenen Apomorphinpräparate besitzen den theoretischen Chlorgehalt und zeigen beinahe Übereinstimmung im optischen Verhalten. Diese Präparate sind also als chemisch einheitliche Verbindungen anzusehen.

¹⁾ Ber. d. D. chem. Ges., Bd. 9, S. 724.