



Bijdrage tot de quantitative bepaling van morphine in het opium

<https://hdl.handle.net/1874/254397>

540102
They

✱ Bijdrage tot de ✱
quantitatieve bepaling
van Morphine in het
✱ ✱ Opium. ✱ ✱

u

✱ A. OOSTERBAAN. ✱

A. qu.
192



BIJDRAGE

TOT DE

QUANTITATIEVE BEPALING VAN MORPHINE

IN HET

OPIUM.

RIJKSUNIVERSITEIT UTRECHT



0401 6782

Bijdrage tot de quantitative bepaling
van Morphine in het Opium.



PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD

VAN

Doctor in de Artsenijbereidkunde

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT,

NA MACHTIGING VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS

DR. W. KAPTEIJN,

HOOGLEERBAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE,

VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER UNIVERSITEIT

TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE

FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE

TE VERDEDIGEN

op Maandag 25 Februari 1901, des voormiddags te 10 uren,

DOOR

ALLARD OOSTERBAAN,

Militair Apotheker 2e klasse O. I. L., geboren te GIETHOORN



UTRECHT,
J. VAN BOEKHOVEN,
1901.



Aan mijne Moeder

EN

Aan de nagedachtenis van mijnen Vader.

VOORWOORD.

Bij de verschijning van dit proefschrift, breng ik mijnen dank aan U hoogleeraren en leeraren van de faculteit der Wis- en Natuurkunde aan de Rijks Universiteit te Utrecht, voor het onderricht, dat ik van U heb mogen genieten.

In 't bijzonder dank ik U mijnen hooggeachten promotor hooggeleerde WEFERS BETTINK, voor de belangstelling en de raadgevingen die ik bij mijnen arbeid van U mocht ondervinden, en aan wien het niet gelegen heeft dat zij niet uitvoeriger geworden is.

INLEIDING.

De Organische Chemie geeft in 't algemeen niet die quantitative resultaten die we kennen bij de Anorganische Chemie. Een praecipiteeren en weer oplossen (scheiding vast van vloeibaar) resp. een overvoeren in gasvormige verbinding en daaruit weer terugwinnen der stoffen (scheiding gasvormig van vloeibaar en van vast) ¹⁾ laat zich daar niet zoo gemakkelijk uitvoeren als hier. We zijn daarom bij plantenanalyses en in 't algemeen analyses van mengsels van organische stoffen, gedwongen een anderen weg in te slaan dan bij de anorganische analyse, namelijk dien van achtereenvolgens slechts een klein aantal der aanwezige stoffen in oplossing te brengen in plaats van in eens zooveel mogelijk. Dit principe is vooral door DRAGENDORFF uitgewerkt ²⁾ en hij vindt dan dat de organische analyse dit voor heeft bij de anorganische, dat we een grooter aantal indifferente oplosmiddelen hebben. Als zoodanig kunnen we namelijk noemen petroleumaether, benzol, toluol, chloroform, tetrachloorkoolstof, zwavelkoolstof, aether, aethylalkohol en

¹⁾ Over deze onderscheiding zie: OSTWALD, Die wissenschaftlichen Grundlagen der Analytischen Chemie. Engelmann, Leipzig, 1897.

²⁾ G. DRAGENDORFF, Die qualitative und quantitative Analyse von Pflanzen und Pflanzentheilen, van den Hoeck und Ruprecht, Göttingen, 1872.

andere alkoholen, azijnzuur, water, aethylacetaat, aceton, aniline enz. Ten slotte verschillen de meeste van deze echter onderling niet veel, en houden we slechts enkele over met werkelijk verschillend oplossend vermogen. DRAGENDORFF bepaalt zich dan ook tot vier of vijf namelijk petroleumaether, aether, alcohol, chloroform, water; met deze zijn we echter tegenover het groot aantal voorhanden stoffen zeer spoedig uitgeput.

We zijn dus gehouden (voor zoover we niet met vluchtige stoffen te maken hebben) tot kristalliseeren, dialyseeren, fractionneeren, uitschudden, methoden die alle wel goed zijn als bereidingswijze, maar meestal niet geschikt ter quantitative bepaling. Willen we hiertoe naderen dan zullen we toch moeten omzien naar eenvoudige chemische omzettingen.

Eene schrede op dezen weg is o. a. reeds gedaan door FRESSENIUS ¹⁾ waar hij aan het einde van zijne analyse der elementen ook de alkaloiden behandelt. In het reeds genoemde werk van DRAGENDORFF is zij niet veel vervolgd; elders zijn wel enkele goede quantitative bepalingen bekend geworden bv. suiker als aldehyde, onverzadigde vetzuren door I additie, ureumbepalingen enz. We zullen zoo in 't algemeen scherpe groepen moeten opstellen, daarbij gebruik makende van de in de lichamen aanwezige radicalen. Om een voorbeeld te noemen heeft de *OH*-groep steeds neiging om zijne waterstof tegen metalen (of organische alkylen) te verwisselen. De zuren doen dit reeds door Na_2CO_3 , de phenolen in 't algemeen eerst door

¹⁾ FRESSENIUS Anleitung zur qualitativen Chemischen Analyse.

NaOH, de alcoholen eerst door metallisch Na. De basische N verraadt zich steeds door hare eigenaardige verbindingen met Hg-zouten (en enkele andere metaaloxiden), waarvan het kwikzilveramidochloride, het omzettingsprodukt van ammoniak met kwikchloride het algemeene type is. Daarbij zijn de pyridine-basen zwakke basen, de amine-, zoowel als de gereduceerde pyridinebasen sterke basen. Terecht zegt VORTMANN in zijne Organische Analyse ¹⁾ „Das Verhalten der organischen Stoffe zu Reagentiën, insbesondere chemisch verwandter Körper zu demselben Reagens, ist leider noch sehr unvollständig bekannt” en hij merkt tevens op, dat aan de aantooning en quantitatieve bepaling der atoomgroepen, eerst in de laatste jaren de noodige aandacht geschonken is.

Van een aantal organische stoffen heeft de quantitatieve bepaling een praktisch belang, namelijk van die welke voorkomen als gebruiksartikel of geneesmiddel, zoodat in 't bijzonder met deze zich een groot aantal onderzoekers hebben beziggehouden. Dit geldt vooral van de alkaloiden, stoffen die zich onderscheiden door hare sterke physiologische werking. Ondanks de vele onderzoekingen op dat gebied, is men er echter tot nu toe slechts zelden in geslaagd geschikte verbindingen te vinden, waarin men de alkaloiden kan afscheiden en wegen zooals de I verbinding (HERAPATHIET) bij chinine (DE VRIJ). Nu is dat ook niet noodig als men ze in vrijen staat kan afscheiden zooals cocaïne, hydrastine, caffeïne of kan titreeren als conïne, nico-

¹⁾ G. VORTMANN, „Anleitung zur Chemische Analyse organischer Stoffe Franz. Deuticke. Leipzig und Wien. 1891.

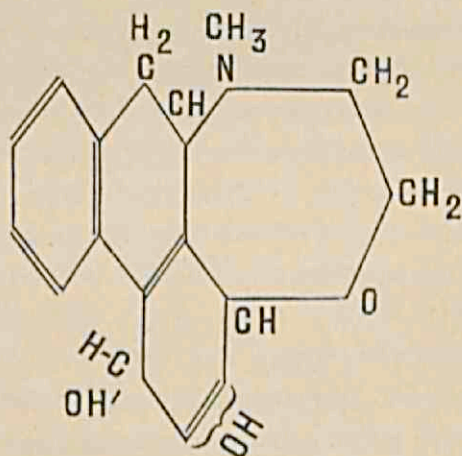
tine, aconitine, atropine, strychnine. Laat de scherpste der bepaling in den regel bij deze meer of min te wenschen over, bijzondere moeilijkheden biedt de quantitatieve bepaling van Morphine in het opium; vooral hier gevoelt men de behoefte aan een goed praecipiteermiddel of ander reactief. Tot in de laatste jaren verschijnen telkens nieuwe methoden. Met het volgend onderzoek nu was het mijn doel de waarde der bekendste methoden ter bepaling van dit alkaloïde na te gaan en er zoo mogelijk eene betere aan toe te voegen.

HISTORISCH OVERZICHT.

Het alkaloïde Morphine is in het opium ontdekt door SERTÜNER apotheker te Einbeck in 1806, ¹⁾ waarmee men tevens het eerste alkaloïde leerde kennen.

Het komt in het opium voor, gebonden aan zwavelzuur en meconzuur ²⁾ tot een bedrag van 3–23 % al naar de plaats van herkomst en de soort van het opium, te zamen met andere bestanddeelen van het melksap van *Papaver Somniferum*, namelijk andere alkaloiden en alkaloidezouten, waaronder Narcotine 0.75–9 %, Ca en Mg zouten, hars, vet, caoutschouk, kleurstoffen en andere stoffen door het planteneiwit afgesplitst.

Het alkaloïde is, wat zijne formule betreft, waarschijnlijk af te leiden van de zoogenaamde Morpholine-ring; met deze is namelijk in het molecule eene phenanthreenrest verbonden ³⁾.



¹⁾ TROMMSDORFS Journ. d. Pharmacie, 13, 1, 234; 14, 1, 47; 20, 99.

²⁾ The Chemist a. Drugg. 1883 p. 503.

³⁾ KNORR, Ber. d. D. Chem. Ges. 32, p. 747.

Het is dioxypheanthranmethylnorpholine.

Dit althans volgens KNORR; VIS ¹⁾ leidt het af van eene gereduceerde isochinoline rest. Voor de opvatting van KNORR is echter wel het meeste te zeggen. Morpholine is te beschouwen als eene gereduceerde pyridine-ring, waarin een der CH_2 's vervangen is door O, en is een sterke base. Morphine is eveneens eene sterke base.

Het molecule bevat verder twee OH's waarvan het eene een phenolhydroxyl is, terwijl het andere alcoholkarakter toont. Verder moeten we opmerken dat meerdere asymmetrische C atomen aanwezig zijn. Het molecule neemt eindelijk zeer licht O op, zonder dat men nog precies weet welke stoffen daarbij gevormd worden (oxydimorphine).

Morphine lost op, volgens verspreide opgaven, in water moeilijk, alcohol 1:166, aether 1:1250, aethylacetaat 1:1666, benzol 1:5000, officin. chloroform (een weinig alcohol bevattend) 1:400, volkomen zuivere chloroform 1:15000.

Op de opgenoemde chemische en physische eigenschappen van het alkaloïde nu berusten de volgende gronddenkbeelden, die men onder het groot aantal bestaande methodes ter quantitative bepaling in het opium kan onderscheiden.

- I. Uittrekking van het in 't Opium voorkomende sulfaat en meconaat van Morphine met water, al of niet onder toevoeging van een zuur of van spiritus.
 - a. Gravimetrische bepaling: Praecipitatie met NH_3 ;
 - b. Colorimetrische bepaling:
 1. door Ioodzuur toe te voegen en de kleuring van chloroform of zwavelkoolstof door het afgescheiden I waar te nemen;
 2. door Ferrichloride + Ferricyaankalium toe te voegen en de kleuring door het afgescheiden Berlijnsch blauw na te gaan; beide methodes berustend op het reduceerend vermogen van Morphine.
 - c. Polarimetrische bepaling.
- II. Maceratie met kalk- (baryt-) water, waarbij Morphine door zijn phenolhydroxyl als calcium- (baryum-) verbinding in oplossing gaat.
- III. Invrijheidstelling van het alkaloïde door carbonas natricus of ammonia, uittrekking van het vrije alkaloïde met een geschikt oplosmiddel.

¹⁾ VIS; Journ. f. Prakt. Chem. 47 p. 584.

De moeilijkheid van de analyse is de Morphine af te zonderen van 1 de overige alkaloiden, 2 de Ca en Mg zouten, 3 de kleurstoffen en harsachtige stoffen.

Ia is de oudste en oorspronkelijke methode, volgens welke ook door SERTÜRNER en vóór hem in onzuiveren staat, het alkaloïde werd verkregen. De ouden gebruikten bij de extractie liefst spiritus. Op deze manier eene quantitative bepaling te maken, is onder de eersten beproefd door HAGER in 1863 en -64 ¹⁾. De vóór hem, o. a. door SCHACHT, gedane pogingen kunnen we voorbijgaan, daar de zoo verkregen Morphine nog te onzuiver was. De bedoelde methode van HAGER was als volgt:

100 G. goed gedroogd opiumpoeder wordt met eene verzadigde oplossing van ammoniumoxalaat tot een dunne brij samengewreven, en deze vervolgens met eene geringe overmaat ammonia vermengd. Na een uur staan roert men er alcohol van 90 %, onder tot gezamenlijk gewicht van 1500 G., waarna men filtreert en de massa op het filter met alcohol nawascht. Het filtraat wordt met oxaalzuur geneutraliseerd, ter verdrijving van den alcohol uitgedampt tot stroop, en deze weer opgenomen met 1000 G. water, waarbij hars, vet en caoutschouk terugblijven. Bij het filtraat, met waschwater ca 1300 G., voegt men 120 G. natriumcarbonaat in water opgelost, roert vlug door en filtreert van het ontstane volumineuse praecipitaat af. Dit praecipitaat is namelijk de Narcotine + de kleine hoeveelheden aanwezige Thebaïne, Codeïne enz., terwijl de Morphine aanvankelijk opgelost blijft. Men wast na tot een filtraat van 2000 G., mengt dit met 40 Gr. aether en roert krachtig door. Na verloop van 15–20 uur heeft zich nu de Morphine in kristallen afgezet.

HAGER merkt hierbij op, dat de Morphine aanvankelijk in oplossing blijft tengevolge van de aanwezigheid van een eigenaardige stof. Welke stof hij daarmee op 't oog heeft blijkt niet, maar hij zal er wel in 't algemeen de overige extractiefstof mee bedoelen.

Na de kristallisatie blijft nog Morphine opgelost, want door uitdampen van de moederloog en laten staan, kon HAGER nog eene nieuwe afscheiding van $\frac{1}{2}$ G. Morphine verkrijgen. HAGER laat evenwel deze bewerking niet verrichten, maar voegt eenvoudig $\frac{1}{2}$ G. als correctie toe.

Door C. SCHACHT wordt in 1866 deze methode de beste genoemd die

¹⁾ Pharm. Centralhalle. V. p. 186.

bestaat ¹⁾. Ze was echter zeer omslachtig, we zullen zien, dat men langzamerhand al dien omslag zooveel mogelijk heeft laten varen.

Na HAGER is de ontwikkeling van de methode I a vooral verbonden aan de namen FLÜCKIGER en DIETERICH. FLÜCKIGER vraagt in 1868: „Wat is opium?” en als antwoord daarop geeft hij de volgende analyse ²⁾:

Benzol lost op 10,85 % waarvan 4,5 % Narcotine, verder vet en caoutschouk.
Abs.-Alkohol vervolgens 57,65 % waaronder alle alkaloiden.

Water 9,67 % plantenslijm.

Azijnzuur 1,73 % zouten, pectinezuur en kleurstof.

Ammonia 7,32 % pectinezuur.

De rest 10,38 % bevatte nog 2,39 % (van het opium) aan aschbestanddeelen, terwijl het opium zelf 5,37 % bevatte.

Terwijl nu PROCTER reeds in 1871 de nuttigheid betoogt van eerst vet, caoutschouk en narcotine met benzol te verwijderen en eerst daarna de Morphine uit te trekken, doet FLÜCKIGER zelf dit in eene methode, die hij in 1879 geeft, niet, echter wel eenige jaren later ter gelegenheid van de verschijning der Deutsche Pharmacopee Ed. 111, waar hij in plaats van benzol evenwel aether gebruikt. Inmiddels was de overtuiging doorgedrongen dat eenvoudig water, zonder spiritus, het beste middel is ter uittrekking van de Morphine, om ze later zuiver te kunnen praecipiteeren, aangezien dit wel de Morphinezouten oplost maar niet de harsachtige en kleurende bestanddeelen. De bedoelde methode van FLÜCKIGER in 1879 was als volgt ³⁾:

8 G. opium in poedervorm wordt met 80 G. water flink geschud, en na 12 uur wordt het mengsel op een filter gegoten. Van het filtraat wordt 42,5 G. in eene flesch met 12 G. alkohol van 93 %, 10 G. aether en 1,5 G. ammonia van 10 % gemengd en goed geschud. De aether scheidt zich weer als eene laag bovenop af, en na 1 à 2 dagen heeft zich de Morphine in witte kristallen op den bodem afgezet. Deze worden op een filter verzameld, met een mengsel van 6 G. alkohol en 5 G. aether en vervolgens nog met 10 G. aether afgespoeld, en bij 100° gedroogd en gewogen.

Het eigenaardige van deze methode tegenover die van HAGER is dus,

1) Archiv der Pharm. CLXXV p. 50—72.

2) Pharm Journ. and Transact. 2 Ser X p. 208.

3) Pharm. Zeitung 24 Jg. N°. 57 u. 59.

dat om de Morphine zuiver te verkrijgen bij de praecipitatie 1^o een weinig alcohol wordt toegevoegd om de harsachtige en kleurende stoffen in oplossing te houden, 2^o een aanzienlijke hoeveelheid aether om de overige alkaloiden op te lossen. In 1885 voegt FLÜCKIGER er dan nog aan toe een voorloopige afwassing van het opium met aether om vet, caoutschouk en Narcotine te verwijderen. Op de Ca en Mg. zouten wordt niet gelet; daar echter slechts met een kleine hoeveelheid water wordt uitgetrokken, komt hiervan minder in oplossing.

MYLIUS maakte nu spoedig bij deze methode de opmerking, dat in de spiritueuse moederloog ten minste 88 mG. Morphine opgelost blijft ¹⁾, die hij verkreeg door uitschudden met amyalkohol; VAN DER BURG toonde desgelijks aan dat bij de afspoeling met aetheralkohol, ter verwijdering van nog aanhangende Narcotine en kleurstof, tot 10 mG. Morphine meegaat ²⁾. Beide opmerkingen liet FLÜCKIGER door MÜLLER onderzoeken die ze juist bevond, waarom FLÜCKIGER nu voorschrijft bij de ten slotte gewogen Morphine eenvoudige nog 100 mG. op te tellen.

Eene nauwkeurige methode is dit dus ook al weer geenszins. Bij de verschijning der Duitsche Ph. Ed III, waarin zijne methode opgenomen wordt merkt FLÜCKIGER echter op: ³⁾ „Een volkomen quantitative methode ter bepaling der Morphine kan er nog niet bestaan, omdat we geen in water of eenige andere vloeistof volkomen onoplosbare verbinding van Morphine kennen”. Hij acht 't dan echter een groot voordeel dat de volgens zijne methode ten slotte verkregen Morphine zuiver is.

Terwijl nu de methode van FLÜCKIGER in Amerika door SQUIBB, STILLWELL ⁴⁾ en anderen zóó werd gewijzigd, dat met een groote hoeveelheid water geheel wordt uitgeloozd en deze vervolgens uitgedampt, werd zij in Deutschland door SCHLICKUM ⁵⁾ en DIETERICH ⁶⁾ aan kritiek onderworpen, in de eerste plaats hierop neerkomende dat zij het gebruik van spiritus bij de praecipitatie afkeuren, aangezien dit te veel Morphine in oplossing houdt. De methode geeft verder zeer wisselende resultaten

1) Archiv. f. Pharm. 3 Reihe Bd. XII. Hft. 4. p. 310.

2) Pharm. Weekbl. 1879. N^o. 26.

3) Archiv. f. Pharm. 3 Reihe Bd. XIII. pp. 254—269, 289—299.

4) Amer. Chem. Journ. 1886. p. 295.

5) Pharm. Zeitung. 1886. N^o. 78 p. 594.

6) Pharm. Zeitung. 1886. N^o. 87 p. 676.

ook bij hetzelfde opium, zoodat men voor de te weinig gevonden Morphine niet eens eene vaste correctie kan aannemen. Verder verwerpt DIETERICH de voorloopige extractie met aether, voor zoover deze moet dienen ter verwijdering van de Narcotine, aangezien deze voor 't grootste deel als daarin onoplosbaar zout voorkomt. DIETERICH verricht vervolgens vele proefnemingen waardoor een aantal nieuwe gegevens aan 't licht komen. 1)

1^o. Merkt hij op dat sterk schudden een gunstigen invloed heeft op de afscheiding der Morphine, zóó dat 10 min. krachtig schudden evenveel geeft als uren lang stil staan.

2^o. Waarschuwt hij voor het gebruik van te veel NH_3 bij de praecipitatie, aangezien de eerst afgescheiden M. door overmaat NH_3 als phenol weer oplost.

3^o. Acht hij 't beter Narcotine en Morphine niet te zamen te praecipiteeren, maar de berekende hoeveelheid NH_3 in twee keeren toe te voegen (eerst 2 G., later nog 4 G. ammonia van 1,7 %) om door het eerste het grootste deel der Narcotine benevens de kleine hoeveelheden andere basen te praecipiteeren, en nu na filtratie eerst de Morphine.

4^o. Gebruikt hij, om de rest der andere basen op te lossen, aethylacetaat in plaats van aether, aangezien Narcotine daarin beter, Morphine echter minder oplost dan in aether.

De tegenwoordige Deutsche Pharmacopee, die overigens DIETERICH navolgt, laat de fractionnaire praecipitatie weer na en gebruikt in plaats van aethylacetaat weer aether, waarschijnlijk alleen omdat de laatste beter zuiver en vrij van zuur te verkrijgen is dan 't eerste.

LOOFF²⁾ merkt in 1890 bij de methode DIETERICH nog op, dat niet gedacht wordt aan de kalkzouten, en hij voegt, om deze te verwijderen, onder het macereeren met water weer oxalas ammon. toe. DIETERICH³⁾ antwoordt echter dat zonder deze toevoeging zijne Morphine toch vrij van kalk is. Deze handelwijze is dan ook door géén Pharmacopee overgenomen.

In 1896 slaat LOOFF⁴⁾ voor om zonder spiritustoevoeging als bij FLÜCKIGER,

1) Pharm. Centralhalle, 1886. N^o. 41 p. 508. 1887. N^o. 14, p. 171. N^o. 15, p. 183. N^o. 18, p. 219. N^o. 21, p. 261.

2) Apoth. Zeit. 1890. V. p. 271.

3) Pharm. Centralh. 1890. p. 591.

4) Apoth. Zeit. 1896. p. 192.

toch zuivere en kleurlooze Morphine te verkrijgen onder het macereeren met water salicylas natricus toe te voegen, dat harsachtige en kleurende stoffen terughoudt. Dit voorstel is gewijzigd overgenomen door de laatste Deutsche Pharmacopee. Natrium Salicylaat zal wel Thebaïne praecipiteeren (PLUGGE); verder is niet te verklaren welken invloed het zou hebben.

De methode I b, (blz. 6) is in 1869 door STEIN beproefd met chloroform ¹⁾ en in 1881 door MYLIUS met zwavelkoolstof ²⁾. SCHLICKUM verwerpt in 1885 echter het principe, ³⁾ omdat het opium stoffen bevat, die het afgescheiden I binden. Naderhand heeft de methode ook geene navolging gevonden.

I b is in 1873 als benaderingsmethode voorgesteld door KALBRUNER ⁴⁾ nadat de reactie reeds door KIEFFER bekend geworden was. In 1888 is zij beproefd door HINSDALE en LISTER ERMITAGE ⁵⁾. De laatste zegt dat niet het Ferricyaankalium, maar het Ferrichloride gereduceerd wordt en dus Turnbull's blauw gevormd wordt. MOHR en SCHACHT hadden echter reeds vroeger opgemerkt dat de methode geen zuiver quantitative waarde kan bezitten, daar de bedoelde reductieverschijnselen niet alleen door de Morphine, maar ook door andere aanwezige stoffen tot stand komen.

I c is door YVON in 1879 ⁶⁾ en door LAMBERT in 1891 ⁷⁾ beproefd.

1) Polytechn. Centralblatt 1869. p. 1251.

2) Pharm. Centralhalle 1881. p. 105.

3) Pharm. Zeitung. 1885. N°. 49. p. 464.

4) Zeitschr. des allgem. Oesterr. Apoth.-Vereins. XI. p. 470.

5) Journ. de pharm. et de chim. Ser. IV. T. 29. p. 332-336, 445-450.

6) Pharm. Centralhalle 1879. p. 405.

7) Journ. de pharm. et de chim. Ser. XXIII. p. 593.

Methode II (zie blz. 6). De door THIBOUMÉRY in 1860 ontdekte verbinding van Morphine met Calciumhydroxyde, is 't eerst door HAGER in 1868 ¹⁾, tot grondslag gelegd van eene methode ter quantitative bepaling nadat hij zijn oudere methode onvoldoende had bevonden. Eerstbedoelde methode is naderhand door verscheidene onderzoekers beproefd en er zijn slechts weinige wijzigingen in gebracht. Het schijnt dus wel vreemd dat toch niet alle Pharmacopeeën haar als de beste erkend hebben.

De methode van HAGER was als volgt:

Wrijf 5 G. poedervormig opium met 2,6 G. versch bereid Calciumhydroxyde innig te zamen, overgiet het mengsel in een kolfje met 50 G. water, en verwarm het kolfje gedurende 1 uur in een waterbad onder herhaald omschudden. Breng nu den inhoud op een vochtig filter en spoel kolfje en filter met heet water na tot het filtraat 80 G. bedraagt. Damp dit filtraat uit tot 50 G. Vermeng het in een cilindervormig glas met 1,5 G. aether en 6 druppels benzol, en voeg verder 3,5 G. salmiak toe. Wacht tot de salmiak langzaam opgelost is, schud nu krachtig en laat alles 3 uur op een koele plaats staan, waarna de Morphine zich als een grijsachtig poeder heeft afgezet. Men verzamelt ze op een filter, wast met koud water de moederloog af, droogt bij 50° en weegt.

HAGER sfermt hierbij toe dat de zoo verkregen Morphine nog niet volkomen zuiver is, en trekt eenvoudig 10 % af voor onzuiverheden, namelijk kalkzouten, andere opiumbasen en een zwartbruine massa in water moeilijk, in alcohol gemakkelijk oplosbaar. JACOBSON die de methode in hetzelfde jaar 1868 beproefde ²⁾, voegde er aan toe eene afwassing der Morphinekristallen met 6 G. chloroform en trok dan niets meer af. Hij houdt dus alleen rekening met de aanwezigheid van harsstoffen, die door chloroform verwijderd worden. Intusschen zal deze afwassing tevens eenig verlies van Morphine tengevolge hebben, althans wanneer men

¹⁾ Pharm. Centralhalle IX, 1.

²⁾ Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland 1868, p. 361.

officineele chloroform gebruikt. In 1879 toonde v. D. BURG aan dat Morphine in officineele, steeds een weinig spiritus bevattende, chloroform oplost als 1:400; in volkomen zuivere chloroform echter als 1:15000 ¹⁾. Na het verschijnen van FLÜCKIGER's methode, in 1879, wijzigde men ook de HAGER'sche zóó, dat de praecipitatie verricht werd onder toevoeging van veel aether, waarvoor nu weer de afwassing met chloroform nage-laten werd. Zoo doet de Parijsche Société de Pharmacie in 1882 ²⁾. De Nederl. Pharmacopee Ed. III echter die ook praecipitatie onder toevoeging van veel aether voorschrijft, acht toch nog eene afwassing der morphine noodig. Zij neemt echter in plaats van 6 G. chloroform, 5 cc. spiritus van 40 %.

Na de proeven van DIETERICH over den invloed van het schudden, stelde VAN ITALLIE in 1891 ook bij de methode HAGER voor, speciaal bij de Nederl. Pharmacopee, om 10 min. sterk te schudden in plaats van 24 uur te laten staan. ³⁾

¹⁾ Pharm. Weekblad 1879 N^o. 26.

²⁾ L'union pharmaceutique Paris 1881-1882 (3) XX p. 139.

³⁾ Nederl. Tijdschrift voor Pharm. en Tox. 1891. p. 297.

Methode III. Van eene methode volgens principe III (blz. 6) is door SCHACHTRUPP in 1867 eene proeve gegeven volgens welke echter wel geen nauwkeurige resultaten verkregen zullen zijn 1):

Het klein gesneden opium wordt met eene oplossing van carbonas natriicus vermengd en op het waterbad geroerd totdat eene brij ontstaan is. Vervolgens wordt deze tot droog uitgedampt. De droge en gepulveriseerde massa wordt nu in een kolf uitgekookt, eerst eenige malen met benzol die de Narcotine oplost, vervolgens 3 maal met amylalkohol, waarin men de Morphine opgelost krijgt.

De oplossing in amylalkohol wordt tot $\frac{1}{3}$ uitgedampt en uitgeschud met door zoutzuur zuur gemaakt water, en uit de waterige oplossing wordt de Morphine na concentratie gepraecipiteerd met ammonia en na 24 uur staan verzameld en gewogen.

Na langen tijd vergeten te zijn duikt deze methode in 1899 weer op. GORDIN en PRESCOTT verklaren thans namelijk dat alle bestaande methoden onnauwkeurig zijn om vier redenen: 2)

1. er wordt niet bewezen dat de Morphine volkomen uit het opium uitgetrokken is;
2. er wordt geen bewijs gegeven dat onder de Morphine, die ter weging komt, nog geen andere alkaloiden gemengd zijn;
3. de temperatuur van het waterbad kan voor de licht oxydeerbare Morphine nadeelig zijn;
4. het is niet bekend hoeveel Morphine bij het praecipiteeren met ammonia in de moederloog opgelost blijft.

Dit achten zij fouten van alle methoden. Zij geven vervolgens zelf eene methode berustend op het laatst behandelde principe, en die ik hierachter vermeld. Zij bepalen echter ten slotte de Morphine door titratie.

1) Archiv der Pharmacie. CLXXXI. p. 10.

2) Archiv der Pharmacie. CCXXXVI. p. 380.

Dit titreeren is ook bij de andere methoden reeds voor en na toegepast. Morphine laat zich (evengoed als bijv. strychnine) als base titreeren wanneer men slechts een tamelijk sterk zuren (sterk gedissocieerden) indicator gebruikt.¹⁾ Wanneer dus de andere, gewichtsanalytische methoden niet afdoende blijken, is inderdaad eene poging om op deze wijze de morphine in het opium te bepalen met vreugde te begroeten, al wordt ook de morphine niet als zoodanig afgescheiden.

In plaats van acidimetriscbe titratie heeft FRICKER in 1874 titratie beproefd met eene oplossing van kwikjodide (MAYERS reactief)²⁾, KIPPENBERGER in 1896 met jodiumoplossing (WAGNERS reactief).³⁾ Deze beide methoden ook voor alkaloiden in 't algemeen.

KIPPENBERGER neemt daarbij aan dat Morphine met I I K in zure oplossing het Ioodwaterstofzure zout van een di-I. additieprodukt vormt, PRESCOTT in 1898 zegt dat 3 I. geaddeerd worden.⁴⁾ Dit laatste schijnt vreemd, aangezien additie aan een benzolkern steeds paarsgewijze plaats vindt.

¹⁾ Over het gedrag der indicatoren bij alkaloidtitratie; zie:

OSTWALD, Die wissenschaftlichen Grundlagen der analytischen Chemie 1^e dr. 1894. 2^e dr. 1897.

BOORSMA, Over eenige indicatoren in verband met hydrolytische dissociatie. Diss. Utrecht, 1894.

SALOMONSON, Nederl. Tijdschrift voor Pharm. en Tox. 1895, p. 195, p. 225, 1896, p. 3, 9.

²⁾ Diss. Dorpat. 1874.

³⁾ Zeitschr. f. analyt. chemie v. FRESENIUS. N^o. 4—5.

⁴⁾ Archiv. der Pharmacie CCXXXVI p.

ONDERZOEK.

Ik gebruikte bij mijn onderzoek opium (Guévé) dat in den handel voorkwam als 10 % Morphine bevattend. Dit werd gedroogd boven kalk, fijn gemaakt en verzameld door zeef B 30 (Ned. Ph.).

Door drogen in een luchtbad bij 100° verloor het poeder nog 4.5 % aan gewicht. (Voorschrift Britsche Ph.).

Het opium leverde 10,07 % asch, voor een groot deel bestaande uit calcium (sulfaat en oxyde). Dus zeer veel asch.

De reactie van het opium was tegenover lakmoes zuur tegenover methylo ranje neutraal. Het kan zijn dat de eerste, zure reactie alleen veroorzaakt wordt door de aanwezige alkaloiden-zouten; plantendeelen reageeren overigens meest zuur.

Benzol onttrok (driemaal uitkoken met een 3 à 4-voudige hoeveelheid) 13,1 % van eene caoutschoukachtige massa, waarin zich bij staan een groote menigte kristallen vormden zijnde tot rosetten vereenigde naalden (Narkotine).

Daar het mij toescheen dat water een ten deele uit caoutschouk bestaand mengsel, als opium blijkt te zijn, zeer moeilijk zal doordringen, kwam het uitloogen met eene groote hoeveelheid daarvan, ten einde de Morphine-zouten in oplossing te brengen, mij niet overbodig voor. Dit wordt gedaan volgens de methode FLÜCKIGER-STILLWELL (zie blz. 9) welke methode is opgenomen in de tegenwoordige Amerikaansche Pharmacopee.

Methode Flückiger-Stillwell.

Opium in geschikte vorm 10 G.

Ammonia liq. 10 proc.^{is} 3,5 G.

Alkohol 94 proc.^{is}.

Aether } van ieder voldoende hoeveelheid.
Water }

Doe het opium (als het versch is in kleine stukjes gesneden, als het droog is in den vorm van fijn poeder) in eene flesch van ongeveer 300 cc. voeg 100 cc. water toe, sluit goed met eene kurk en schud herhaaldelijk gedurende 12 uur

Breng den geheelen fleschinhoud (zoo goed mogelijk) op een vochtig filter van 12 c.M. diam., wasch, nadat de vloeistof is doorgelopen, met water na, dat men op de hoeken van het filter laat loopen, tot een filtraat van 150 cc.

Breng de vochtige opium terug in de flesch door middel van een spatel voeg 50 cc. water toe, schud herhaaldelijk krachtig gedurende 15 min. en breng alles weer op het filter.

Nadat de vloeistof is doorgelopen wordt ook nu weer afgewasschen tot een filtraat van 150 cc., en ten slotte wordt nog een derde filtraat van 20 cc. verzameld.

Verdamp in een gewogen schaalte eerst het tweede filtraat tot een klein volume, voeg het eerste filtraat toe, terwijl men de flesch naspoelt met het derde en verdamp tot 14 G.

Zwenk het schaalte met de geconcentreerde oplossing om totdat de ringen extract weer opgelost zijn, breng de vloeistof in een gewogen Erlenmeyersche kolf van ongeveer 100 cc. en reinig het schaalte met enkele druppels water tegelijk tot de geheele vloeistof weegt 20 G.

Voeg nu 10 G. (of 12.2 cc.) alcohol toe, schud goed, voeg 25 cc. aether toe en schud nogmaals. Voeg dan Ammonia toe uit een verdeelde buret of pipet, sluit de kolf met een goede kurk, schud ze krachtig gedurende 10 min. en zet ze terzijde op een tamelijk koele plaats gedurende ten minste 6 uur of gedurende den nacht.

Neem de stop met zorg af en als daar eenige kristallen aankleven, strijk ze dan af in de kolf. Neem twee

goed filtreerende filters van 7 cM. diam. en van 't zelfde gewicht, plaats ze in een trechter zóó dat de driedubbele plooi van het eene op den enkelen wand van het andere komt en bevochtig ze met aether. Breng nu eerst de aetherlaag in de kolf zoo volledig mogelijk op het filter door middel van een pipet, schud den kolfinhoud nogmaals met 10 cc. aether, breng ook dezen aether op het filter, en herhaal dit nogmaals met 10 cc. aether. Breng daarna den geheelen kolfinhoud op het filter, bij gedeelten, zorgende dat het grootste deel der kristallen meegaat, eindelijk ook de overige kristallen en door eenige porties water, waarvan men te zamen niet meer dan 10 cc. gebruikt.

Laat het dubbelfilter afdruppelen, giet druppelsgewijze water op de kristallen, tot dat deze behoorlijk vrij zijn van moederloog, en wasch ze daarna ook druppelsgewijze uit een pipet na met alcohol, welke alcohol verzadigd is met Morphine. Deplaceer daarna den alcohol door aether, 10 cc. of meer, zoo noodig. Laat het filter drogen op een tamelijk warme plaats, bij niet hooger dan 60° C., tot constant gewicht, breng daarna de kristallen zorgvuldig op een gewogen horlogeglas en weeg.

Het gevonden gewicht met 10 vermenigvuldigd, geeft het gehalte aan gekristalliseerde Morphine uit het opium te verkrijgen.

Ik ging dus 't eerst volgens deze methode te werk.

De 10 G. opium stonden (bij een 1^{ste} bepaling) aan water af 61,3 %, van de 10,07 % asch waren 2,6 % (op het opium berekend) in oplossing gegaan.

Toen ik nu de verkregen oplossing uitdampte, bleek dat zich spoedig iets afscheidde, namelijk witte vlokken, die ik dadelijk voor calciummeconaat hield, wat het ook bleek te zijn. (De stof loste in verdund zoutzuur op en leverde nu met Ferrichloride een bloedroode verkleuring, met oxaalzuur + NH₃ een wit praecipitaat onoplosbaar in azijnzuur). De Americ. Pharmacopee laat nu direct doorwerken, zoodat al dit calciummeconaat in

de Morphine zou komen, in plaats daarvan filtreerde ik na de toevoeging van spiritus van de nu 30 G. wegende vloeistof $\frac{4}{5} = 24$ G. af, en voegde naar evenredigheid aether en ammonia toe, namelijk 20 cc. aether en 2,8 cc. ammonia van 10 %. De ten slotte gewogen Morphine moet dan weer met $\frac{5}{4}$ vermenigvuldigd worden.

Ik woog verder de Morphine niet na ze van het filter op een horlogeglas overgebracht te hebben, daar het mij toescheen dat dit verlies tengevolge moest hebben, maar, zooals de Britsche Pharm. voorschrijft, door de beide filters tegen elkaar te wegen.

Bij alle proeven wiesch ik verder af met 25 cc. water, dat ik op den rand van het filter liet loopen. Het filtraat was daarna kleurloos. Volgens SCHMIDT ¹⁾ is de oplosbaarheid van Morphine in water als 1 : 5000, volgens DIETERICH ²⁾ als 1 : 1250, volgens mijn eigen bepaling, waarvoor ik volkomen zuivere, eenige malen uit alcohol omgekristalliseerde Morphine nam, als 1 : 2183, dus rond 1 : 2200. Door de 25 cc. waschwater zal dus ten minste 11 m.G. Morphine opgelost zijn. Eigenlijk ware het dan ook beter om, zooals de Britsche Ph. doet, steeds voor te schrijven afwassching met door Morphine verzadigd water.

Drie bepalingen op deze manier gedaan, gaven als uitkomst:

¹⁾ E. SCHMIDT, Lehrbuch der Pharm. Chemie. Braunschweig. Vieweg & Z. 1895.

²⁾ HELFENBERGER Annalen 1888. p. 36—45.

I.	0,963 G. Morphine	=	9,63	pct.
II.	0,943	„	=	9,43 „
III.	1,007	„	=	10,07 „

Deze getallen verschillen aanzienlijk, tot 0.5 pct. Hetzelfde hebben ook SCHLICKUM ¹⁾ en DIETERICH ²⁾ bij de methode van FLÜCKIGER opgemerkt, waarom zij de methode eenvoudig verwierpen. De verklaring van dit verschijnsel echter ligt, naar mijne ervaring, eenvoudig in de temperatuur van kristallisatie. Ik heb namelijk verdere proeven verricht met inachtneming van de temperatuur van kristallisatie, waarbij de kolfjes namelijk na 10 min. schudden gedurende den nacht werden weggezet resp. bij 0° (smeltend ijs) en bij 15°. Dit leverde het volgende:

I	bij 0°	9,47	pct.
II	„ 15°	10,09	„
III	„ 0°	9,42	„
IV	„ 15°	10,00	„

De uitkomst wordt dus nu constant, verlaging van temperatuur heeft dezen invloed, dat zij de afscheiding der Morphine vertraagt, en de temperatuur is dus bij de 2^{de} der eerste drie proeven gedurende den nacht sterk gedaald. Men zou een tegengestelden invloed verwachten, intusschen is door DIETERICH bij zijne methode, waar zonder toevoeging van spiritus geprecipiteerd wordt, een invloed in denzelfden zin waargenomen. GIESSLER ³⁾ beweerde in 1883 het tegendeel.

¹⁾ Archiv. f. Pharmacie. XXV p. p. 13—32.

²⁾ Pharm. Centralhalle. 1895, 21.

³⁾ Archiv. f. Pharmacie, XXV p. 23—32.

De zoo afgescheiden stof wordt nu dus beschouwd als Morphine. Is het echter werkelijk zuivere Morphine? Dit moet blijken uit de verhouding tot oplosmiddelen, alsmede uit de aan of afwezigheid van aschbestanddeelen. In kalkwater (Ca 100-voudig gewicht = 1 aeq. $\text{Ca}(\text{OH})_2$ op 1 aeq. Morphine) moet Morphine geheel oplossen als calciummorphinaat. Dit bleek nu hier echter niet het geval te zijn. 1 G. van de afgescheiden Morphine met 100 G. kalkwater behandeld liet eene rest na, deze rest woog 0,016 G.

Van verschillende kanten is opgemerkt dat de volgens FLÜCKIGER afgescheiden Morphine Narcotine bevat, ¹⁾ ofschoon 't anders wel vreemd schijnt, dat juist in de bij aanwezigheid van spiritus afgescheiden Morphine zich Narcotine zou bevinden. Dit bleek dan ook hier niet het geval te zijn; de bij kalkwater achterblijvende stof stond aan kokenden alcohol van 95 % niets af, en mag dus wel uitsluitend beschouwd worden als nog wat calciummeconaat. Bij verbranding leverde de stof 2 mG. asch. Bij verbranding van 500 mG. Morphine zelf vond ik 1 mG. asch. Deze als CaO berekend, geeft 5,1 mG. calciummeconaat $\text{C}_7\text{H}_2\text{CaO}_7 + \text{H}_2\text{O}$ in 500 mG. der afgescheiden Morphine. Heel erg is de verontreiniging dus toch niet, Ca 1,6 %. Bij de bovengenoemde 16 mG. komt dan namelijk naast calciummeconaat nog een geringe hoeveelheid andere verontreiniging voor.

Nog moet ik opmerken, dat als men de uitgedampte vloeistof (zie beschrijving der methode op blz. 18) zonder spiritus en alleen met aether en NH_3 praecipiteert, men een bruine

¹⁾ O.a. SCHLICKUM Pharm. Centralh. 1895 p. 23.

afscheiding verkrijgt die niets heeft van zuivere Morphine. Dit is jammer omdat de spiritus tevens Morphine in oplossing houdt.

Naar aanleiding van het voorschrift der Britsche Pharmacopee om de Morphine te verzamelen op twee in elkaar gestoken filters die men later tegen elkaar weegt, heb ik eens nagegaan of een filter, waardoor men eene oplossing van opiumbestanddeelen giet en dat daarna uitgewasschen wordt, werkelijk een blijvende gewichtsvermeerdering kan ondergaan. Ik droogde daartoe een filter van 8 cM. diam. bij 100°, woog, liet er de eerst nog eens gefiltreerde moederloog der boven beschreven bepalingen doorgaan, wiesch uit met water, droogde weer bij 100° en woog.

Het bleek nu dat zoo'n filter de volgende gewichtsvermeerdering onderging, namelijk bij uitwassching met:

25 cc water, gewichtstoename 0.028 G.

50 " " " " 0.013 G.

Tenzij men dus met eene groote hoeveelheid water (in plaats waarvan dan met Morphine verzadigd water te nemen is zooals de Britsche Pharm. voorschrijft) uitwascht, is men wel verplicht hier op de beschreven manier twee filters te gebruiken. ¹⁾

¹⁾ Zie over deze zoogenaamde adsorptie-verschijnselen ook SCHÖNBEIN, Ann. d. Phys. u. Chem. 114 p. 375, Kunz Krause, Ph. Centralhalle, 1897, p. 697.

II. De kalkmethode (Hager), (zie blz. 12).

Van deze vindt men een voorschrift in de Ned. Pharmacopee Ed. III, dat ik hier laat volgen.

Meng 1 G. calciumhydroxyde met 10 G. water en 3 G. opiumpoeder (verkregen door de opium bij niet hooger dan 50° te drogen en door zeef B 30 te zeven); voeg aan dit mengsel zoo veel water toe dat het gewicht 32,5 G. bedrage; macereer het onder herhaald schudden ten minste 12 uur en filtreer. Schud 20 G. van het filtraat met 10 cc. aether en 5 droppels benzol en los er zacht schuddend 250 mG. ammoniumchloride in op, schud het mengsel nogmaals herhaaldelijk, neem na 24 uur de aetherlaag weg; herhaal de uitschudding met 5 cc. aether, neem ook dezen weg en verzamel de afgescheiden kristallen. Wasch deze eerst met water zoolang af tot dat dit kleurloos afloopt, daarna met 5 cc. spiritus van 40 pct. en droog ze bij 100°.

De afgescheiden M. wege 200 mG., hetgeen overeenkomt met een gehalte van 10% in het opium.

Dit is een nog weer gewijzigde methode HAGER-JACOBSON. In plaats van afwasschen met chloroform zooals JACOBSON doet, geschiedt hier namelijk de afwassing der Morphine-kristallen door 5 cc. spiritus van 40°, ter verwijdering van meegepraecipiteerde harsachtige stoffen en misschien nog een weinig Narcotine. Daar nu Morphine zelf hierin geenszins onoplosbaar is, (volgens mijne bepaling als 1 : 112) is het altijd weer een eenigszins ruwe bepaling. Ik verrichtte volgens deze methode ten eerste twee bepalingen met het volgende resultaat:

I	krist. temp.	0°.	Gewogen Morphine	0.192 G.	
II	„	„	15°.	„	0.194 G.

Ik wiesch hierbij eerst weer af met 25 cc water als bij de vorige methode, daarna nog met de 5 cc. spiritus van 40°.

Aan de berekening om van deze hoeveelheid gewogen Morphine te komen tot het procentisch gehalte in het opium, wordt nu bij deze methode ten grondslag gelegd de aanname dat de kalk + het opium samen aan het water 1,5 G. afstaan, zoodat de geheele waterige oplossing bedraagt 30 G. Dit zal nu niet altijd precies zoo zijn, het hangt af van de soort van het opium, maceratieduur enz. en dat geeft aan de methode een gevoel van onzekerheid, dat men bij de vorige van FLÜCKIGER—STILLWELL, waar geheel met water wordt uitgeleegd, niet heeft. Intusschen zal de hierdoor ontstane fout toch ook nauwelijks waarneembaar zijn, en er worden toch meer fouten gemaakt. Bij de hierna volgende methode van DIETERICH wordt evenzoo als vast aangenomen, dat het opium aan water 60° afstaat.

Bij vermenigvuldiging nu van de gevonden getallen met

$$50 \left(= \frac{100}{\frac{20}{30} \times 3} \right) \text{ vindt men voor het procentisch gehalte}$$

$$\text{I bij } 0^\circ \quad 9,6 \%$$

$$\text{II bij } 15^\circ \quad 9,7 \%$$

Hierbij is dus de kristallisatie geschied door 24 uur staan. In plaats daarvan, zegt v. ITALLIE, in navolging van DIETERICH, (zie blz. 10) is het voldoende om 20 min. lang sterk te schudden.

Twee nieuwe bepalingen op deze manier gedaan gaven:

$$\text{I } 0,188 \text{ G. Morphine} = 9,4 \%$$

$$\text{II } 0,187 \text{ G. } \quad \text{,,} \quad = 9,4 \%$$

Verder stelt VAN ITALLIE voor om ook de maceratie slechts

gedurende een kwartier te doen, onder voortdurend schudden.

Dit gaf:

I	0,179 G. Morphine	= 8,9 %,
II	0,180 „ „	= 9,0 %,
III	0,174 „ „	= 8,8 %.

De eerste wijziging kan men dus overnemen, de tweede echter heeft een onwenschelijke verlaging in de uitkomst tengevolge. Na een kwartier is nog geen evenwichts-toestand ingetreden tusschen opgelost en onopgelost.

Dat sterk schudden een gunstigen invloed heeft op de afscheiding der Morphine, kan men verklaren door het wrijven der deeltjes tegen elkaar en tegen het glas, evenals soms ook eerst het wrijven met een glasstaaf langs een glaswand het verschijnen van een praecipitaat tengevolge heeft.

De uitkomsten die men hier verkrijgt zijn dus zeer constant, hetgeen als een hoofddeugd van eene methode moet gelden. Ook de temperatuur van kristallisatie heeft maar weinig invloed. Als men echter tot het uitkristalliseeren slechts 20 min. sterk schudt, valt deze temperatuur er praktisch geheel buiten, daar men dit schudden toch altijd bij kamertemperatuur doet.

Dat de temperatuur wel van invloed is bij de eerst behandelde methode (FLÜCKIGER), is waarschijnlijk alleen toe te schrijven aan de aanwezigheid van den alcohol, die een vertragenden invloed heeft op de afscheiding der Morphine.

De verkregen Morphine loste in 100 deelen kalkwater nagenoeg helder, maar met veel bruiner kleur op, dan die bij de eerst behandelde methode (FLÜCKIGER-STILLWELL). Op den duur bezonken alleen eenige bruine vlokken. Bij verbranding leverde

ze slechts een onbeteekenende hoeveelheid asch. Dat hier weinig of geen calciummeconaat meegepraecipiteerd wordt, is hieraan toe te schrijven dat slechts de omzetting, $[(C_{17}H_{13}NO_3)_2Ca + 2NH_4Cl = 2CaCl_2 + 2C_{17}H_{17}NO_3 + 2NH_3]$ plaats vindt, waarbij slechts een geringe hoeveelheid NH_3 geboren wordt. HAGER kreeg oorspronkelijk wel asch in zijne Morphine, omdat hij onnoodig veel kalk en onnoodig veel ammoniumchloride gebruikte.

Er worden echter wel wat harsachtige stoffen meegepraecipiteerd, waarvoor eene afwassching, hetzij met chloroform, hetzij met verdunden spiritus, noodig is. Dit is jammer, want het maakt de methode wat onzeker.

III. De methode Dieterich.

Ook van deze methode moet gezegd worden dat de uitkomsten vrij constant zijn. De afgescheiden Morphine is echter nog onzuiverder dan bij de eerste methode van FLÜCKIGER, en dat wel omdat de vermenging met spiritus wegvalt, waardoor bij de laatste althans een deel van het calciummeconaat zal verwijderd worden. DIETERICH trekt uit met een kleine hoeveelheid water, en wil verder de afscheiding van calciummeconaat voorkomen door een zeer juist berekende hoeveelheid NH_3 toe te voegen, maar dit heeft niet het gewenschte resultaat.

In het voorschrift van de Duitse Pharmacopee, Ed. III, is de methode in haar laatste vorm weergegeven.

6 G. middelmatig fijn opiumpoeder (gemaakt door het opium van de rumexvruchten te bevrijden, tot dunne schijven te snijden en bij niet hooger dan 60° te drogen) met 6 G. water aangeroerd, met water in een ge-

wogen kolfje gespoeld en de inhoud door verdere watertoevoeging op 54 G. gebracht.

Nadat het mengsel, onder herhaald omschudden 1 uur gestaan heeft, perst men de massa door een droog stuk linnen, filtreert van de afgeperste vloeistof 42 G. door een droog ploofilter van 10 cM. diam. in een droog kolfje voegt hierbij 2 G. Natrium-salicylaat oplossing (1 = 2) en schudt krachtig om.

Daarna filtreert men 36 G. van de helder geworden vloeistof door een droog ploofilter van 10 cM. diam. in een kolfje, mengt dit filtraat door omzwenken met 10 G. aether en voegt nog 5 G. van een mengsel van 17 G. Amm. liq. en 83 G. water toe. Dan sluit men de kolf, schudt den inhoud 10 min. lang krachtig en laat 24 uur lang rustig staan.

Daarna brengt men eerst de aetherlaag zoo volkomen mogelijk op een glad filter van 8 cM. diam., doet bij de in het kolfje gebleven vloeistof nogmaals 10 G. aether, beweegt het mengsel eenige oogenblikken zacht heen en weer, en brengt nu ook deze aetherlaag op het filter.

Na 't doorloopen van den aether giet men de waterige oplossing, zonder op de aan den wand van het kolfje zittende kristallen te letten, op het filter, en spoelt dit en het kolfje driemaal telkens met 5 G. door aether verzadigd water na.

Nadat het kolfje goed uitgelekt en het filter geheel afgedroppeld is, lost men de Morphinekristallen, na droging op in 25 cc. $\frac{1}{10}$ Norm. H.Cl., giet de oplossing in een kolfje van 100, wast filter en kolfje zorgvuldig met water na en verdunt de oplossing ten slotte tot op 100 cc.

Van deze oplossing meet men daarna 50 cc. in een flesch van wit glas van ongeveer 200 cc. en voegt ongeveer 50 cc. water en zooveel aether toe, dat de laag van de laatste ongeveer 1 cM. hoog is.

Na toevoeging van 5 dr. jodeosineoplossing, laat men zooveel $\frac{1}{10}$ Norm. kaliloog, terwijl men na iedere toevoeging het mengsel krachtig schudt, bijvloeien tot de onderste waterige laag een bleekroode kleur aangenomen heeft.

Tot het bereiken van deze kleuring moeten niet meer dan 5,4 cc. en niet minder dan 4,1 cc. loog noodig zijn, hetgeen overeenkomt met 10-12 % Morphine in het poeder.

Van vier bepalingen op deze wijze gedaan, waarbij ik voorloopig het titreeren naliet, waren de uitkomsten:

I.	Bij 15°	gekristalliseerde Morphine	0,380 G.
II.	„ 0°	„ „	0,376 „
III.	„ 0°	„ „	0,375 „
IV.	„ 15°	„ „	0,382 „

Om nu uit deze gewichten het procentisch gehalte te berekenen, wordt door DIETERICH aangenomen, dat het opium 60 % aan oplosbare bestanddeelen aan het water afstaat. Ik heb echter 50 % gerekend evenals bij de methode HAGER, wat althans als men slechts een uur macereert, zooals hier, meer overeenkomstig de waarheid is. (20,7 G. der verkregen oplossing leverde bij verdamping 1,05 rest, d.i. 19,65 water hebben 1,05 of de geheele hoeveelheid water van 48 G. 2,9 G. opgenomen.)

De gewogen hoeveelheden Morphine worden dus vermenigvuldigd met den factor $\frac{100}{\frac{111}{51} \times \frac{36}{44} \times 6} = 25$, waardoor we

voor de procenten vinden

I.	Bij 15°	9.5 %.
II.	„ 0°	9.4 %.
III.	„ 0°	9.37 %.
IV.	„ 15°	9.55 %.

De temperatuur heeft dus weinig invloed.

1 G. der afgescheiden Morphine echter met 100 cc. kalkwater behandeld, liet eene rest na van 52 mG. en deze leverde 8 mG. asch. Als DIETERICH dus beweert, dat hij geen asch in zijne Morphine krijgt, kan dit alleen daarvan komen, dat hij tamelijk aschvrij opium gebruikt heeft.

Trouwens het voorschrift der Deutsche Pharmacopee erkent dat de Morphine onzuiver is, door ten slotte niet te wegen maar te titreeren. (Exacte methode van DIETERICH).

Dit geschiedt volgens de Partheilsche methode met eene aetherische oplossing van Iodeosine als indicator. Nu heeft SALOMONSON reeds opgemerkt, dat deze methode van titreeren wel omslachtig is, echter volstrekt niet nauwkeuriger dan met methyloranje als indicator. ¹⁾ Ik kan dit slechts toestemmen, Morphine laat zich met methyloranje volkomen nauwkeurig titreeren. Nog scherper omslag geeft echter eene oplossing van eenigszins geoxydeerde haematoxyline, bereid door Campèche hout, dat eenigen tijd aan de lucht gelegen heeft, met verdunden spiritus uit te trekken (RUSTING).

Ik vond bij titratie met dezen indicator en daarbij de methode van terugtitreeren volgend, als ook in het voorschrift der Deutsche Pharm. aangegeven:

I.	11.9 cc $\frac{1}{20}$ N. H_2SO_4	= 0.181 m. 2 = 0.362 G.
II.	11.5 cc „	= 0.175 m. 2 = 0.350 G.
III.	11.4 cc „	= 0.174 m. 2 = 0.348 G.
IV.	11.8 cc „	= 0.180 m. 2 = 0.360 G.

Het procentisch gehalte wordt dus nu:

I.	9,05 %
II.	8,75 %
III.	8,50 %
IV.	9,00 %.

¹⁾ Ned. Tijdschrift v. Ph. en Tox. 1896 p. 9.

Opmerkingen.

Ik was wel verplicht deze drie bekendste methoden nog eens na te gaan om te zien wat zij geven. En dan blijkt wel dat de HAGER-JACOBSON'sche, in de hier gegeven modificatie (Ned. Pharm.) in zooverre de beste moet genoemd worden, als zij tenminste zuivere Morphine levert. Dat zij echter niet alle Morphine levert, blijkt wel als men hare uitkomst vergelijkt met die van de eerst behandelde van FLÜCKIGER-STILLWELL. Het is zeker dat bij deze Morphine opgelost blijft, aangezien men uit eene spiritueuse oplossing (spir. van 40°) praecipiteert, waarvan 30 cc. ongeveer 200 mG. in oplossing houden, welk feit ook door FLÜCKIGER zelf wordt toegegeven. Dat nu bij de methode HAGER eveneens Morphine opgelost blijft, is eenvoudig te verklaren door de aanwezigheid van de hoeveelheden colloïde stof in de oplossing. Immers we zien overal, dat deze de vorming van praecipitaten tegengaan bijv. dikwijls bij toxicologisch onderzoek de praecipitatie van metaalsulfiden.

De bij de HAGER'sche methode in oplossing blijvende Morphine, laat zich dan ook inderdaad aantoonen door uitschudding met amyalkohol. Schudde ik de moederloog van eenige bepalingen uit met amyalkohol, schudde ik deze weer uit met zwavelzuurhoudend water, verdampte dit na neutralisatie

tot een kleine rest, dan liet zich hierin een nieuwe kristallisatie te voorschijn roepen, namelijk uit 5 bepalingen ongeveer 50 mG. ¹⁾

De DIETERICH'sche methode in de Duitsche Pharmacopee geeft nog minder Morphine dan de HAGER'sche kalkmethode en dus in ieder geval te weinig.

Als men deze omstandigheden in aanmerking neemt, is het in ieder geval onlogisch ten slotte zoo'n nauwkeurige bepaling uit te voeren als de Duitsche Pharmacopee laat doen, door namelijk ten slotte de afgescheiden Morphine te titreeren.

Morphine laat zich overigens zoo mooi door titratie bepalen, dat eene poging om dit meer direkt te doen, inderdaad voorloopig de eenige ware weg schijnt. Dit is nu gedaan in eene methode van GORDIN en PRESCOTT, de allerlaatste die verschenen is, en die ik vroeger reeds noemde (zie blz. 14). Zij volgt hier in haar geheel.

¹⁾ De Morphinezouten laten zich door koud water wel goed uit het opium oplossen, te oordeelen naar de coustantheid der getallen. Toch zou eene voorafgaande uittrekking met benzol volgens FLÜCKIGER (zie blz. 9) ter verwijdering van de caoutschoukstoffen, aanbeveling verdienen, als ze niet zoo omslachtig was. Door kouden benzol toch worden deze moeilijk geheel verwijderd, en bij uitkoking met benzol ondergaan de aanwezige koolhydraten (plantenslijm) misschien ook het pectinezuur (zie blz. 8) eene verandering, althans wanneer men daarna met water macereert, wordt eene slijmerige oplossing verkregen. Aether en chloroform zijn nog minder geschikt daar ze het caoutschouk nog minder oplossen.

Methode Gordin en Prescott.

Reeds is in 1883 door GEISSLER ¹⁾ opgemerkt, dat bij de bepaling van Morphine, van ammonia misschien een nuttiger gebruik dan tot dusver te maken zou zijn, waarbij partij getrokken werd van zijne groote vluchtigheid. Dit is nu inderdaad gedaan door GORDIN en PRESCOTT.

3 G. gepulveriseerd opium wordt in een wijd glas van ongeveer 150 cc. inhoud, met behulp van een kleinen stamper vermengd met eenige cc van een mengsel bestaande uit 5 volumina geconc. Ammonia, 5 vol. alcohol, 10 vol. chloroform en 20 vol. aether. Na de verdere toevoeging van eenige cc van dezelfde vloeistof om het opium geheel te bedekken, wordt het glas, met den stamper er in, met een stop gesloten en ter zijde gesteld. Na 5 of 6 urige maceratie, mengt men met de dik brijachtige massa 10—12 G. gepulveriseerd keukenzout, en plaatst het glas onder herhaald omroeren, om de vorming van klompen te voorkomen, in een flinken luchtstroom tot de vloeistof verdwenen is. Na verloop van een uur is gewoonlijk het poeder bijna geheel droog. Het glas wordt daarop in eenen exsiccator geplaatst, die behalve zwavelzuur nog een glas met paraffine bevat, en gedurende den nacht daarin in vacuo gelaten. Men drukt daarna de mogelijke gevormde klompen met den stamper voorzichtig fijn, schudt het poeder eerst op een stuk glanspapier en vandaar in een kleinen nauwen percolator, die met een glazen kraan voorzien is, en op welks bodem zich een propje watten bevindt. Het glas wordt dan eenige keeren met een kleine hoeveelheid keukenzout uitgewreven, dit wordt eveneens in den percolator gebracht, en nadat het poeder met een prop watten en een glasscherf bedekt is, percoleert men

¹⁾ Archiv. d. Pharmacie. 1883 p. 601.

zeer langzaam met benzol, tot 2 à 3 druppels van het WAGNER's reactief in de zwak zuur gemaakte rest van 10 druppels percolaat geen troebeling meer te voorschijn roepen.

Nadat op deze manier al de andere opiumbasen behalve Morphine verwijderd zijn, neemt men het vat met het benzolpercolaat weg en plaatst onder den percolator een vlakke uitdampschaal. De percolatie wordt nu langzaam met een mengsel van 5 volumina chloroform en 1 vol. abs. alkohol voortgezet zoolang tot geen alkaloïde meer in het percolaat aan te toonen is, wat weer met behulp van WAGNER's reactief op boven beschreven manier geschiedt.

Daarna wordt de uitdampschaal zoolang in een flinken luchtstroom geplaatst tot het oplosmiddel geheel verdwenen is. De gebleven rest wrijft men nu samen met 50 cc. $\frac{1}{20}$ Norm. zwavelzuur, totdat zich alles van den bodem van de schaal heeft losgemaakt en giet het mengsel in een hoog smal maatglas. Men wast de schaal eenige keeren met een kleine hoeveelheid water na, giet dit in het maatglas en vult het laatste aan tot op 90 cc. Na omschudden en een poosje laten staan opdat de vaste deeltjes bezinken, filtreert men 75 cc. (= $2\frac{1}{2}$ G. opium) in een bekerglas voegt 30 of 35 cc. $\frac{1}{20}$ Norm. kaliloog toe en titreert de overmaat van de laatste met $\frac{1}{20}$ Norm. zuur terug, daarbij neutraal methyl-oranjepapier, dat men van tijd tot tijd c. 10 sec. in de vloeistof houdt, als indicator gebruikend. Ofschoon de vloeistof geel gekleurd is, zoodat men ook geen indicator er direkt aan toevoegen kan, is het verschijnen van de roode kleur op het lichtgele papier scherp en duidelijk. Zuur en kaliloog moeten natuurlijk onder dezelfde omstandigheden ingesteld worden als waaronder de titratie plaats vindt. Het aantal cc $\frac{1}{20}$ Norm. zuur dat door de $2\frac{1}{2}$ G. opium verbruikt wordt, geeft met $0,568 \left(= 0,0142 \times \frac{100}{2,5} \right)$ vermenigvuldigd het Morphine-gehalte van het opium aan.

GORDIN en PRESCOTT vinden nu volgens deze Methode nog 3 % meer dan volgens de methode FLÜCKIGER—STILLWELL, namelijk volgens beide methoden resp. 17 % en 14 %.

PRESCOTT zelf twijfelt nu nog aan de waarde van zijne hooge

uitkomst. Eene eerste vraag bij de methode is wel of de ammonia weer volkomen verwijderd wordt. Het bleek mij, dat dikwijls wanneer de massa een nacht in den exsiccator gestaan had en daarna fijngewreven werd, door een er boven gehangen vochtig rood lakmoespapier nog ammonia aan te toonen was. Bleef ze daarna nog een dag in den exsiccator, dan niet meer.

De ammonia door verwarming uitdrijven kan niet, daar dan de ontstane ammoniakzouten der zuren gedeeltelijk weer ontleed, en weer alkaloïde-zouten gevormd zouden worden. Overigens, blijft er een weinig vrije NH_3 achter, dan zal deze toch bij de extractie met benzol ter verwijdering van de overige alkaloïden mede verwijderd worden en dus de Morphinebepaling niet hinderen. Bij mijne proeven liet ik echter de massa steeds twee dagen in den exsiccator, den tweeden dag na fijnwrijving.

Bij een voorloopige proef bleek mij, dat men met methyloranje papier nagenoeg even nauwkeurig kan titreeren als met een paar druppels methyloranjeoplossing of Campèchetinctuur toegevoegd aan de vloeistof, namelijk gemiddeld met 2 à 3 druppels $\text{N}/_{20}$ oplossing verschil.

Twee bepalingen vervolgens naar deze methode gedaan gaven mij:

$$\text{I } 21 \cdot \text{ ccM } \text{N}/_{20} \text{ H}_2\text{SO}_4 \times 0,568 = 11,928 \%,$$

$$\text{II } 20,7 \quad \text{,,} \quad \text{,,} \quad \times 0,558 = 11,882 \%.$$

Om dit cijfer nu als het ware gehalte aan Morphine te kunnen beschouwen, moet men echter in ieder geval in de moederloog resp. de opiumresten bij de andere methode, de bij deze over 't hoofd geziene Morphine kunnen aantoonen. Vóór ik dit deed, heb ik getracht de met veel omslag gepaard gaande en langdurige methode wat te bekorten.

Nieuwe Methode.

1. Om te zien of de extractie der Morphine niet in een circulatieapparaat zou kunnen geschieden, heb ik eene oplossing van 100 mG. Morphine in alcohol-chloroform gedurende 6 uur aan een terugvloeiende afkoeler, met wattenprop gesloten, gekookt. Na afdestillatie der alcohol-chloroform eischte de rest nu, getitreerd volgens PRESCOTT, nog 6,5 cc. N_{20} zwavelzuur ter neutralisatie = 98 mG. Morphine. Op deze manier buiten toetreding van de lucht gekookt, verandert dus de Morphine niet.

We kunnen dus deze extractie in een circulatieapparaat beproeven. Daarbij is echter een mengsel van aethylalkohol en chloroform niet zeer geschikt, aangezien de kookpunten der beide stoffen te ver uit elkaar liggen, zoodat voornamelijk chloroform overgaat ook al verhit men wat sterker. Beter dan aethyl- is methylalkohol, waarvan het kookpunt slechts 4 graden hooger is dan dat van chloroform. Doet men in het kookkolfje van een Tollens' extractie apparaat een mengsel van 1 dl. methylalkohol en 5 dln. chloroform, en verwarmt het waterbad op 60° tot 70°, dan gaat dit mengsel bijna onveranderd over en Morphine lost daarin op ongeveer als 1 : 100 ¹⁾.

¹⁾ Ik nam verder de buis van het extractieapparaat tamelijk wijd (PRESCOTT schrijft een onnoodig nauwe buis voor) zoodat de massa van keukenzout met opium niet hooger komt te staan dan 2 à 3 cc. en

Op deze manier kan de extractie in 1 à 2 uur zoover gebracht worden, dat na verdamping van 10 droppels op een horlogeglas, hierop geene reactie meer met WAGNER's reactief werd verkregen, terwijl het volgens de manier van PRESCOTT soms twee dagen duurde, waarbij dan gemiddeld 1 Liter chloroform-alkohol doorgelopen was. De extractie met benzol ter verwijdering van de andere alkaloïden, kan natuurlijk in hetzelfde apparaat geschieden. Deze duurde 9 à 10 uur.

2. Bij het opweeken der met alcohol-chloroform uitgetrokken massa met verdund ($N/_{20}$) zwavelzuur, is men niet zeker dat dit tot alle Morphine doordringt, daar tevens in water onoplosbare bestanddeelen (harsachtige stoffen) voorkomen. In ieder geval moet deze opwekking weer gedurende geruimen tijd geschieden. Spoediger gaat het wanneer men de massa opneemt in wat alcohol en hierbij het zwavelzuur voegt. Dan heeft men echter het bezwaar dat men niet duidelijk titreeren kan, aangezien alcohol de dissociatie der stoffen en dus ook van de indicatoren in sterke mate vermindert. Ze laat zich ook niet geheel verdrijven. Ook hier biedt methylalkohol een welkome uitkomst, daar zij veel sterker dissocieerend werkt dan aethylalkohol. Neemt men op in eene voldoende hoeveelheid methylalkohol en voegt hierbij het $N/_{20}$ zwavelzuur, dan is men dadelijk klaar en kan zeer goed titreeren.

spreidde over de wattenprop eerst een laag zand en daarop eerst de met benzol bevochtigde massa.

Keukenzout is in dit geval zeer geschikt en beter dan zand, daar dit bij het inpakken der massa in het extractietoestel uitzakt. Of PRESCOTT er nog eene bijzondere bedoeling mee heeft blijkt niet. NaCl. maakt Narkotine en andere zwakke basen vrij uit hunne zouten (PETERMANN Archiv d. Pharm. XLXXVII p. 209; dat is echter hier niet meer noodig.

Een bepaling op deze manier gedaan leverde

$$20,5 \text{ cc } N_{/20} \text{ H}_2\text{SO}_4 \times 0,568 = 11,6 \text{ \%}.$$

Ik heb nog gedacht aan de mogelijkheid dat Morphine door zijn hydroxyl NH_3 kan vasthouden, die vervolgens mee getitreerd wordt. Hiervoor behoeft echter toch ook niet veel vrees te bestaan, vooral niet na verwarming.

Ik kon echter wegens mijn vertrek naar Indië deze onderzoekingen tot mijn spijt niet verder voortzetten. Ik had gehoopt, dat er bij de bekendste gravimetrische methoden eene zou zijn die werkelijk alle Morphine levert. Dit blijkt niet het geval te zijn, zij moeten dus alle verworpen worden, hoogstens zijn het goede bereidingswijzen. Het beste is nog de HAGERsche (kalk) methode in haar laatsten vorm (Ned. Pharm. Ed. III) daar zij de Morphine zonder aschbestanddeelen levert; zij levert echter ook niet alle Morphine.

FRANCESCO ZANARDI ¹⁾ heeft in 1896 de stearaten van verschillende alkaloïden gemaakt, waarvan een eigenschap is dat zij onoplosbaar in water zijn. Ik had nog gedacht dat deze misschien van nut konden zijn voor de bepaling der Morphine, namelijk op deze manier dat men uit een meer verdund waterig opiumextract eerst alle alkaloïden praecipiteert als stearaten, uit welk praecipitaat ze gemakkelijk terug te verkrijgen zijn, waarna men de Morphine nog slechts van de andere alkaloïden behoeft af te zonderen. Ik verkreeg echter door stearas natricus bij de oplossing van opiumbestanddeelen te voegen ook niet meer dan een zeer onvolledig praecipitaat, en soms bleef het

¹⁾ BOLLETTINO chim. farm. 1896, 4.

geheel uit. Ook hier vormen waarschijnlijk de colloïde stoffen het beletsel.

Conclusie.

Al heb ik nu geen tijd gehad om de waarde der uitkomsten volkomen te bevestigen, zoo verdient toch de door mij het laatst aangegeven methode daarom des te meer vertrouwen, omdat we weten, dat volgens de gravimetrische methoden niet alle Morphine verkregen wordt. ¹⁾

Wil men de HAGER'sche kalkmethode gebruiken, dan zal men in ieder geval eene correctie moeten aanbrengen van ca 2 %, maar op die manier is ze toch nauwelijks eene quantitative methode te noemen. De andere methoden zijn nog minder dan de HAGER'sche, die van FLÜCKIGER-STILLWELL is daarbij van de temperatuur van kristallisatie afhankelijk.

¹⁾ Ik heb ook nog nagegaan of de Morphine zich uit de alcohol-chloroformoplossing niet als hydrochloraat laat afscheiden (dat daarin onoplosbaar is) door inleiding van HCl. in gasvorm. Eerst verkreeg ik hierbij geen praecipitaat, na toevoeging van eenige droppels water (het benodigde kristalwater) kristalliseerde echter een deel uit. Ik slaagde er evenwel niet in alle Morphine als hydrochloraat terug te verkrijgen (uitgaande van 50 mG. Morphine niet meer dan 34 mG. hydrochloraat).

STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

Adhaesie en cohaesie zijn de werking der affiniteiten van de samenstellende atomen, buiten het molecule.

II.

De zogenaamde „moleculair-aggregaten” zoowel als de binding van kristalwater of kristalalkohol, zijn onder de gewone cohaesie- of adhaesieverschijnselen te rekenen.

III.

Het opstellen van eene rij acetylenen, waarin stoffen met twee dubbele bindingen voorkomen, naast zulke met één driedubbele binding, zooals in de meeste leerboeken geschiedt, is onlogisch.

IV.

De bepaling van glucose in de urine door middel van den polarimeter verdient te worden afgekeurd.

V.

De iodometrische methoden van KIPPENBERGER ter quantitative bepaling van alkaloiden, verdienen voorloopig nog geen vertrouwen. (Zeitschr. f. Anal. Chem. 1899 p. 230).

VI.

Men zal waarschijnlijk nooit eene scherpe onderscheiding kunnen maken tusschen alkaloiden en ptomainen.

VII.

Kaukasische petroleum heeft, in tegenstelling met Pennsylvanische, haar ontstaan te danken aan plantaardige stoffen.

VIII.

De ontkleurende werking van dierlijke kool te verklaren door oxydatiewerking, zooals CASEVEUVE doet (Zeitschr. f. Anal. Chem. 1892 p. 671) is onlogisch.

IX.

De uittreding der CO_2 groep uit organische verbindingen, onder invloed van den electricen stroom, is analoog met de uittreding dezer groep onder invloed der warmte.

X.

Voor het koolmonoxyde moet eene andere formule geschreven worden dan CO .

XI.

In de fermentatie zien we een overgang van de gewone (doode) organische reacties, tot de levensverschijnselen (assimilatie).

XII.

De moleculen van zekere colloïde koolstofverbindingen met hoog C gehalte, als kaoutschouk, albumine, glutine, zijn, althans in oplossing, geene scherp begrensde.

XIII.

De omzetting van alcohol in azijnzuur door den *Micrococcus aceti*, is geen gewoon oxydatieverschijnsel zooals LIEBIG wil.

XIV.

Bij de vorming der (moeilijk oplosbare) verbindingen van albuminen met de halogenen, reageert de aromatische kern in de albuminen.

XV.

De osmotische druk hangt wel, evenals de gasdruk, af van de dichtheid der stof, maar verder zijn beide niet te vergelijken.

XVI.

Bij het opstellen der soorten behoort men den invloed van menschelijke cultuur buiten rekening te laten.

XVII.

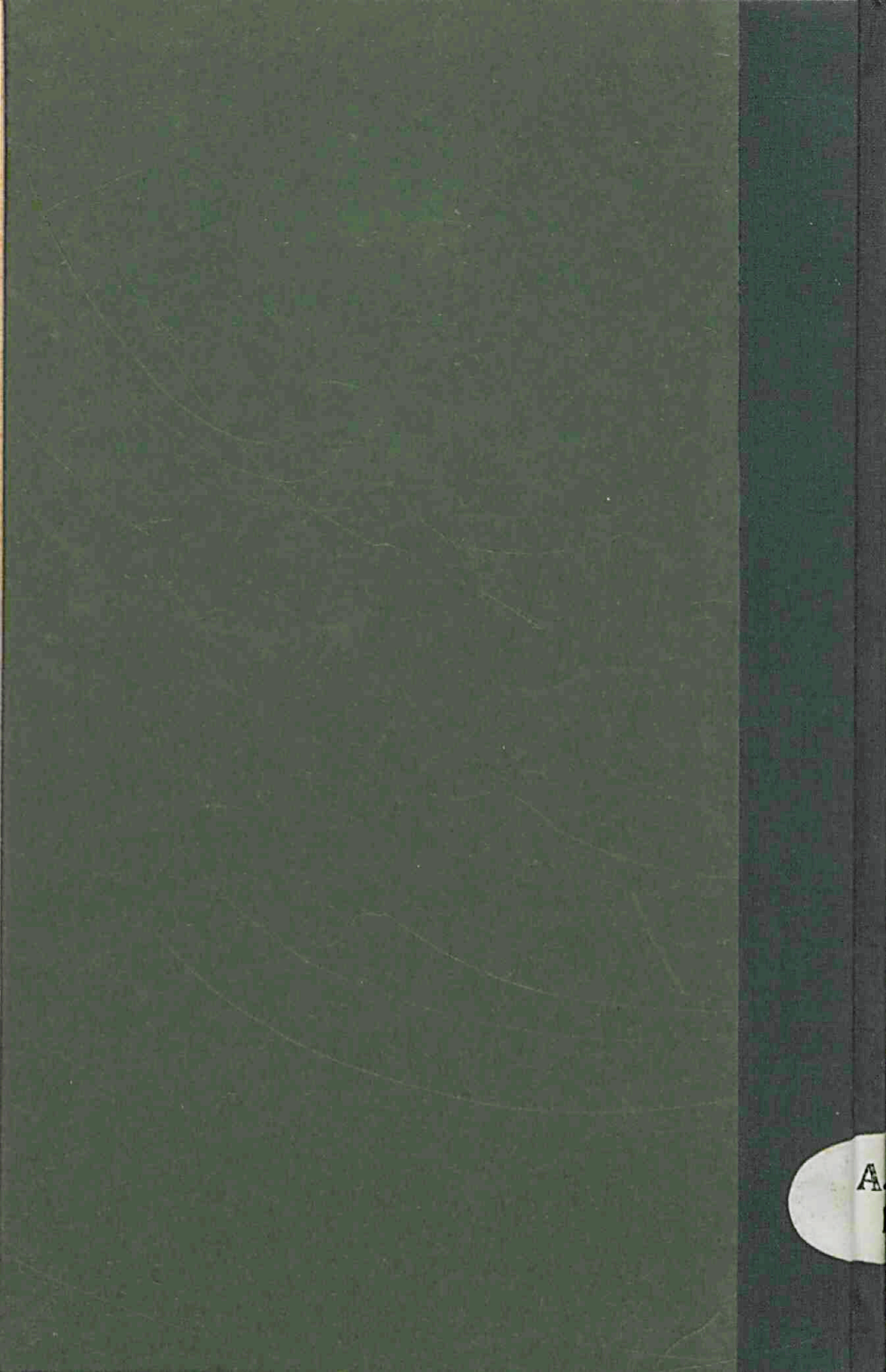
De zoogenaamde chemotaktische werking van PFEFFER, eene rol spelende bij het bevruchtigingsproces van FILICES en MUSCI, is een nog niet voldoende onderzocht verschijnsel.

XVIII.

Er bestaat geen verband tusschen vluchtigheid en oplosbaarheid van stoffen.

XIX.

Het ontbreken van eene lichaamsholte bij de Plathelminthen is nog geen bewijs, dat zij verwant zijn met de Coelenteraten.



A