

$C_{16}H_{14}N_2O_2$ (266,3) Ber.: N 10,52; Gef.: N 10,43; Mol.-Masse: 266 (ms). UV ($CHCl_3$): 309 (3,92), 335 (3,73), 378^s (3,27).

IR ($CHCl_3$): 1690, 1630 (C=O), 1610, 1585 (C=C), 3415 (NH).

NMR ($CDCl_3$): s 3,25, s 3,47 (NCH₃; 9 : 1), m 6,25–7,65 (9 arom. H/NH/CH).

(Eingegangen am 1. März 1975).

Anschrift: Dr. K. Görlitzer, 1 Berlin 33, Pharmazeutisches Institut der F. U., Königin-Luise-Straße 2/4. [KPh 40]

G. Ahlers und H. Auterhoff

Reaktionen des Morphins mit Reagenzien, die konzentrierte Schwefelsäure enthalten

Zur Identifizierung von Morphin wird eine Reihe von Reagenzien verwendet, die aus konzentrierter Schwefelsäure bestehen, der man verschiedene Substanzen als weitere Reaktionspartner zusetzt, so Formaldehyd nach *Marquis*¹), Ammoniummolybdat nach *Fröhde*²), Ammoniumvanadat nach *Mandelin*³) oder konzentrierte Salpetersäure nach *Erdmann*⁴). Nachdem gezeigt worden ist, daß die *Marquis*-Reaktion zu einem dimeren Produkt führt und nicht über Apomorphin als Zwischenstufe verläuft⁵), erhebt sich die Frage, ob unter den gegebenen relativ milden Bedingungen (Raumtemperatur) die Apomorphinbildung stets unterbleibt, oder ob nur auf Grund der hohen Reaktivität des Formaldehyds bei der *Marquis*-Reaktion Apomorphin als Zwischenprodukt nicht auftritt. Die Versuche ergaben nun, daß sowohl in der Reaktion nach *Fröhde* als auch in den Reaktionen nach *Mandelin* und *Erdmann* sich das o-Chinon des Apomorphins⁶) bildet.

In der Reaktion nach *Fröhde* wurde Morphinhydrochlorid in konzentrierter Schwefelsäure mit Ammoniummolybdat oder Molybdänsäure umgesetzt. Die Lösungen färbten sich je nach der Menge des Reagenzes zunächst violett, dann blau und schließlich grün. Bei Zugabe des Reagenzes im Überschuß trat die Grünfärbung direkt auf.

1 E. Marquis, Z. analyt. Chem. 38, 466 (1899).

2 A. Fröhde, Z. analyt. Chem. 5, 214 (1866).

3 K.F. Mandelin, Z. analyt. Chem. 42, 95 (1903).

4 A. Erdmann, Z. analyt. Chem. 20, 189 (1861).

5 H. Auterhoff und D. Braun, Arch. Pharmaz. 306, 866 (1973).

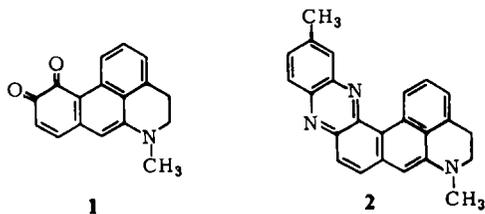
6 K. Rehse, Arch. Pharmaz. 302, 487 (1969).

Die Ansätze wurden verschieden aufgearbeitet. Einmal wurde direkt mit Chloroform ausgeschüttelt, zum anderen wurde zunächst neutralisiert und anschließend mit Chloroform extrahiert. In allen Fällen wurde aus den Ansätzen ein blauer Farbstoff isoliert, der nach Reinigen an einer Kieselgelsäule auf dem DC einen Fleck mit dem Rf-Wert 0,75 ergab (Bedingungen s. Exp. Teil). Die Verbindung war an der Luft jedoch wenig stabil, und schon nach kurzer Zeit wurde auf dem DC Schwanzbildung beobachtet. Nicht umgesetztes Morphin und Apomorphinbase zeigten sich auf dem DC nicht mehr. Der erhaltene blaue Farbstoff stimmte im chemischen und physikalischen Verhalten mit dem von *Rehse*⁶⁾ beschriebenen o-Chinon des Apomorphins überein. Im IR-Spektrum zeigte das Chinon Banden bei 1673 und 1623 cm^{-1} , die charakteristisch die asymmetrische und symmetrische Schwingung der CO-Gruppe wiedergeben.

In der Reaktion nach *Mandelin* wurde mit einer Lösung von Ammoniumvanadat in konzentrierter Schwefelsäure gearbeitet. Auch hier wurde nach Aufarbeiten des Ansatzes das o-Chinon des Apomorphins gefunden. Das gleiche Produkt wurde in der Reaktion nach *Erdmann* erhalten.

Bei der Aufarbeitung und Reinigung des o-Chinons zeigte sich eine hohe Empfindlichkeit gegen Luftsauerstoff; kurz nach Isolierung und Reinigung der Verbindung erschien im IR-Spektrum eine Bande bei 1730 cm^{-1} , deren Intensität bei Alterung der Verbindung deutlich zunahm, ein Effekt, wie ihn *Otting* und *Staiger*⁷⁾ bereits an verschiedenen o-Chinonen beschrieben haben. Die Lage der Bande spricht für das Auftreten einer Carbonylschwingung, wie sie sich auch bei Estern und Säuren findet.

Um eine Veränderung des o-Chinons weitgehend zu umgehen, wurde dieses sofort nach der Isolierung aus den Reaktionsansätzen nach *Fröhde*, *Mandelin* und *Erdmann* mit 3,4-Toluoldiamin⁶⁾ zum Phenazinderivat 2 umgesetzt. Nach Reinigung der Verbindung hatte diese die gleichen Eigenschaften, wie sie von *Rehse* gefunden wurden.



Die Versuche zeigen, daß sich aus Morphin in konzentrierter Schwefelsäure zunächst Apomorphin bildet, das sich dann ins o-Chinon 1 umwandelt. Die Reaktionsgeschwindigkeit hängt vom Oxidationsmittel und der Umsetzungstemperatur ab. Läßt man Morphinhydrochlorid in konz. Schwefelsäure bei 0° einige Tage an der Luft stehen, so färben sich die anfänglichen roten Lösungen allmählich grün, und aus dem Ansatz kann das o-Chinon isoliert werden. Bei Verwendung von Kaliumdichromat verläuft die Chinonbildung dagegen sehr rasch.

7 W. Otting und G. Staiger, Chem. Ber. 88, 828 (1955).

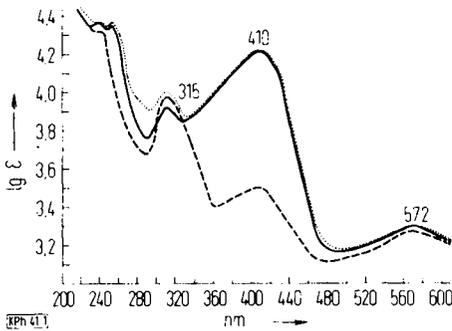


Abb. 1: Elektronenspektren des o-Chinons des Apomorphins aus verschiedenen Ansätzen. o-Chinon in konz. H_2SO_4 -, Morphin. HCl in konz. H_2SO_4 nach 24 Std. . . ., isolierte Substanz aus der Fröhde-Reaktion in konz. H_2SO_4

Die Bildung von Pseudomorphin konnte bei den beschriebenen Farbreaktionen nicht beobachtet werden. Weitere Oxidationsprodukte des Apomorphins, wie das 6-Methyl-5,6-dihydro-4H-benzochinolin-8,9-dion und das 6-Methyl-10-hydroxy-5,6-dihydro-4H-dibenzochinolin-8,11-dion⁶⁾ wurden nicht gefunden.

Beschreibung der Versuche

Darstellung von 1 und 2 vgl.⁶⁾

Pseudomorphin

1 g Morphinhydrochlorid wurde in 600 ml Wasser gelöst und mit Ammoniak im Überschuß versetzt. Die Lösung wurde in einem weiten offenen Gefäß an der Luft stehengelassen. Nach einer Woche begann die Ausscheidung eines gelblichen Niederschlages, und die Lösung färbte sich langsam über Gelb nach Braun. Nach öfterem Ergänzen des Ammoniaks schien die Reaktion nach drei Wochen beendet zu sein. Der Niederschlag wurde abfiltriert, in salzsäurehaltigem Wasser gelöst, die Lösung mit Ammoniak bis zum Verschwinden des entstandenen Niederschlages versetzt und längere Zeit leicht erwärmt. Es schieden sich kleine farblose Kristalle ab. Ausbeute: 55 %, Rf-Wert in Methanol/Chloroform (1 + 1) auf Kieselgel „Merck“ 0,26.

Reaktion nach Fröhde

700 mg Ammoniummolybdat wurden in 50 ml konz. Schwefelsäure gelöst und mit einer Lösung von 200 mg Morphinhydrochlorid in 5 ml konz. Schwefelsäure unter Eiskühlung versetzt. Die Lösung war zunächst violett, dann blau und schließlich dunkelgrün gefärbt. Der Ansatz wurde mit 500 ml Chloroform ausgeschüttelt und an einer Kieselgelsäule (Kieselgel 60 Merck) mit einem Gemisch aus Chloroform, Aceton, Methanol und Ammoniak = 3 + 4 + 3 + 0,8 gereinigt.

Reaktion nach Mandelin

3 ml einer 0,001proz. Lösung von Ammoniumvanadat wurden mit konz. Schwefelsäure versetzt, bis die bei Zusatz der ersten Tropfen auftretende Gelbfärbung bei weiterem Zusatz wieder verschwand. Man erhielt eine grüne Lösung, die mit viel Chloroform ausgeschüttelt wurde. Reinigung wie vorstehend.

Reaktion nach Erdmann

500 mg Morphinhydrochlorid wurden in 10 ml konz. Schwefelsäure gelöst und unter Kühlung mit 1 ml 65proz. Salpetersäure versetzt. Der Ansatz wurde wie oben beschrieben aufgearbeitet.

Umsetzung von Morphinhydrochlorid mit Kaliumdichromat

500 mg Morphinhydrochlorid wurden in 10 ml konz. Schwefelsäure gelöst und unter Kühlung mit 50 mg Kaliumdichromat versetzt. Der Ansatz wurde wie oben beschrieben aufgearbeitet.

Rf-Werte der Substanzen in CHCl_3 , CH_3COCH_3 , CH_3OH , $\text{NH}_4\text{OH} = 3 + 4 + 3 + 0,8$ (Kieselgel „Merck“ HF 254): Apomorphin 0,55, o-Chinon 1 0,75, Substanz 2 0,80.

IR-Spektren (Beckman Spektralphotometer 20 AX, KBr)

1: 1730, 1673, 1623, 1578 cm^{-1} ; 2: 1660, 1520 cm^{-1}

NMR-Spektren in CDCl_3 in ppm bezogen auf TMS, Varian A 60

Apomorphin:	7,85 ppm C-1	2,60 ppm C-7	2,34 ppm	CH_3 (N-6)	3,10 ppm C-5
Substanz 1:	9,38 ppm	6,15 ppm	3,20 ppm		3,60 ppm
Substanz 2:	10,90 ppm	6,74 ppm	3,17 ppm		3,48 ppm

(Eingegangen am 19. März 1975)

Anschrift: Prof. Dr. H. Aueterhoff, 74 Tübingen, Pharmazeutisches Institut der Universität,
Auf der Morgenstelle [K-Ph 41]

R. Hänsel, J. T. Huang und D. Rosenberg

Zwei Withanolide aus *Lycium chinense*

Die Blätter von *Lycium chinense* Mill. werden bis heute in der chinesischen Volksmedizin vergleichbar wie Antipyretica und Antiphlogistica verwendet. Säulenchromatographische Trennung des Toluolextraktes (30 g aus 5 kg Droge, Handelsware aus dem Inneren von Taiwan stammend) an Kieselgel mit Toluol-Äthylacetat als Fließmittel (steigende Polarität von 9 + 1 bis 3 + 7, v/v) und Re-Chromatographie (präparative DC an Kieselgel [Schichtdicke 1 mm], CHCl_3 -Aceton [9 + 1]) führten zur Isolierung zweier mit *Dragendorffs* Reagens positiv reagierender Substanzen in Ausbeuten von 0,001 %, die im folgenden als Lyciumsubstanz A (DC[Standardbedingungen], CHCl_3 -Aceton [9 + 1], $R_f = 0,15$, mit *Dragendorffs* Reagens violett) und als Lyciumsubstanz B ($R_f = 0,38$, mit *Dragendorffs* Reagens gelborange) bezeichnet werden.